申請日期	91-9-5
案　　號	091120285
類　　別	C07D401/06, A61K31/496, A61P35/00

公告本

A4
C4

（以上各欄由本局填註）

發明 ~~新型~~ 專利說明書

一、發明 ~~新型~~ 名稱	中　文	用於治療雄性激素相關疾病之 17β-羥基類固醇脫氫酶 3 型抑制劑
	英　文	"17β-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE TYPE 3 INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF ANDROGEN DEPENDENT DISEASES"
二、發明 ~~創作~~ 人	姓　名	1. 提摩西 J. 庫茲 TIMOTHY J. GUZI 2. 卡米爾 帕魯奇 KAMIL PARUCH 3. 亞倫 K. 馬倫斯 ALAN K. MALLAMS
	國　籍	1 & 3. 均美國　U.S.A. 2. 捷克共和國　CZECH REPUBLIC
	住、居所	1. 美國新澤西州查森市利得路 48 號 48 RED ROAD, CHATHAM, NEW JERSEY 07928, U.S.A. 2. 美國新澤西州克魯弗德市 G7 區斯普林路 21 號 21 SPRINGFIELD AVENUE, APT. G7, CRANFORD, NEW JERSEY 07016, U.S.A. 3. 美國新澤西州哈克斯頓市 RR3 區金斯路 147 號 147 KINGS HIGHWAY, RR3, HACKETTSTOWN, NEW JERSEY 07840, U.S.A.
三、申請人	姓　名 （名　稱）	美國先靈大藥廠 SCHERING CORPORATION
	國　籍	美國 U.S.A.
	住、居所 （事務所）	美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路 2000 號 2000 GALLOPING HILL ROAD, KENILWORTH, NEW JERSEY 07033-0530, U.S.A.
	代 表 人 姓　名	詹姆斯・阿・尼爾森 JAMES R. NELSON

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝　訂　線

申請日期	
案　　號	
類　　別	

A4
C4

（以上各欄由本局填註）

發明 新型 專利說明書

一、發明 新型 名稱	中　文	
	英　文	
二、發明 ~~創作~~ 人	姓　名	4. 喬斯林 D. 利唯拉 JOCELYN D. RIVERA 5. 羅那德 J. 多爾 RONALD J. DOLL 6. 唯亞爾 M. 吉麗傑瓦蘭哈 VIYYOOR M. GIRIJAVALLABHAN
	國　籍	4-6.　均美國　U.S.A.
	住、居所	4. 美國新澤西州蒙斯喬克頓市利葛爾路 72 號 72 REGAL DRIVE, MONMOUTH JUNCTION, NEW JERSEY 08852, U.S.A. 5. 美國新澤西州康夫特市康克路 8 號 8 CONCORD LANE, CONVENT STATION, NEW JERSEY 07960, U.S.A. 6. 美國新澤西州帕斯普尼市馬普伍德路 10 號 10 MAPLEWOOD DRIVE, PARSIPPANY, NEW JERSEY 07054, U.S.A.
三、申請人	姓　名 （名　稱）	
	國　籍	
	住、居所 （事務所）	
	代 表 人 姓　名	

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

申請日期	
案　　號	
類　　別	

A4
C4

（以上各欄由本局填註）

發明 新型 專利說明書

一、發明 新型 名稱	中　文	
	英　文	
二、發明 ~~創作~~ 人	姓　名	7. 喬那森 A. 帕其特 JONATHAN A. PACHTER 8. 劉義君 YI-TSUNG LIU 9. 亞尼爾 K. 莎森那 ANIL K. SAKSENA
	國　籍	7-9.　均美國　U.S.A.
	住、居所	7. 美國新澤西州馬普利伍德市亞克魯斯路 13 號 13 ARCULARIUS TERRACE, MAPLEWOOD, NEW JERSEY 07040, U.S.A. 8. 美國新澤西州馬利斯市亞利山大路 34 號 34 ALEXANDRIA ROAD, MORRIS TOWNSHIP, NEW JERSEY 07960, U.S.A. 9. 美國新澤西州亞普蒙克拉市貝夫利路 53 號 53 BEVERLY ROAD, UPPER MONTCLAIR, NEW JERSEY 07043, U.S.A.
三、申請人	姓　名 （名　稱）	
	國　籍	
	住、居所 （事務所）	
	代 表 人 姓　名	

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

（由本局填寫）

承辦人代碼：	
大　　類：	
ＩＰＣ分類：	

A6
B6

本案已向：

國（地區）	申請專利，申請日期：	案號：	
美國	2001年9月6日	60/317,715	☑有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於：　　，寄存日期：　　，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（1　　）

相關申請案之交互參照

本申請案陳請2001年9月6日申請之美國暫時申請案第60/317,715號之優先權。

背景

1. 發明領域

本發明係關於新穎之3型17β-羥基類固醇脫氫酶抑制劑，含有該等化合物之醫藥組合物，以及該等化合物用於治療或預防雄性激素相關疾病之用途。

2. 相關技藝之敘述

雄性激素相關疾病，亦即，其起始或發展係由雄性激素活性協助之疾病，係已為熟知者。此等疾病包括，但不限於，前列腺癌、良性前列腺增殖、痤瘡、皮脂溢、多毛症、雄性激素性禿髮、早發性青春期、腎上腺增殖、及多囊性卵巢症候群。雌性激素相關疾病，亦即，其起始或發展係由雌性激素活性協助之疾病，亦係已為熟知者。此等疾病包括，但不限於，乳癌、子宮內膜組織異位、平滑肌瘤、及早發性青春期。

雄性激素及雌性激素之活性可分別藉由投藥雄性激素受體拮抗劑或雌性激素受體拮抗劑而抑制。參見，如，WO 94/26767及WO 96/26201。雄性激素及雌性激素之活性亦可藉由抑制雄性激素或雌性激素之生物合成(使用對於可催化此等生物合成一或多個步驟之酶之抑制劑)而降低。3型17β-羥基類固醇脫氫酶(17β-HSD3)係可在睾丸中將雄烯二酮轉化成為睾酮之主要酶。雄性激素及雌性激素之活性亦

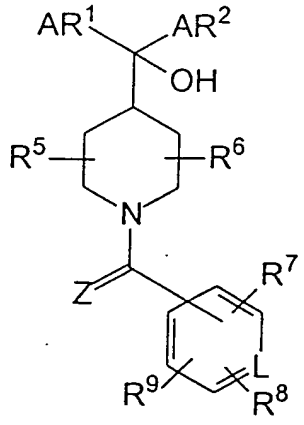
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝　訂　線

五、發明說明（2　　）

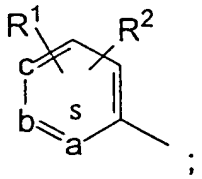
可藉著以已知方法抑制卵巢或睾丸之分泌而降低。參見，如，WO 90/10462、WO 91/00731、WO 91/0733、及WO 86/01105。5型17β-羥基類固醇脫氫酶述於WO 97/11162。3型及5型17β-羥基類固醇脫氫酶兩者之新穎抑制劑則述於WO 99/46279。

美國專利第5,665,735號揭示可用於治療氣喘、過敏、及發炎之化合物，其具有式：



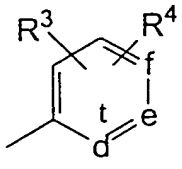
或其醫藥可接受之鹽或溶劑化物，其中：

AR1（或Ar1）代表



；

AR2（或Ar2）代表



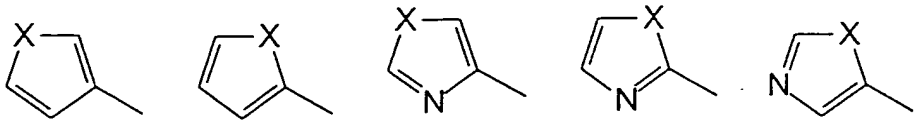
，

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

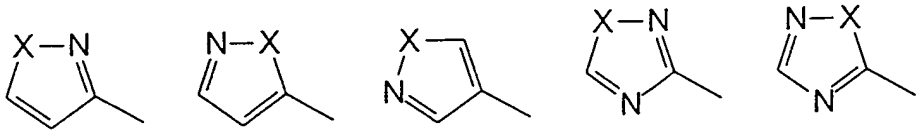
裝 訂 線

五、發明說明（3　　）

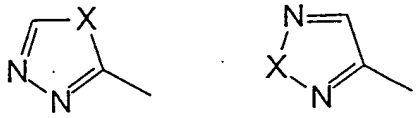
或係一五員雜環芳基，其選自式I至XII：



(I)　，　(II)　，　(III)　，　(IV)　，　(V)　，



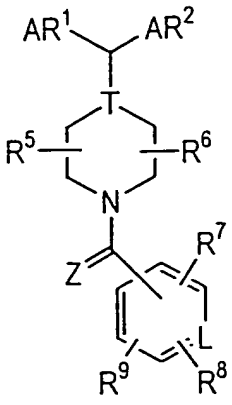
(VI)　，　(VII)　，　(VIII)　，　(IX)　，　(X)　，



(XI)　，及　(XII)

其中X代表O、S。

美國專利第5,432,175號揭示化合物，其具有抗過敏及抗發炎活性，且具有式：



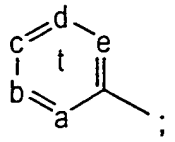
其中：

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝　訂　線

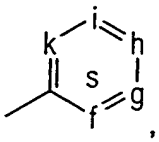
五、發明說明（4　　）

AR^1代表



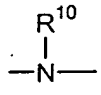
;

AR^2代表



,

或係一五員雜環芳基，其在該環結構中含有至少一個

-O-, -S-, =N- 或 

T代表CH、C、或N。

目前用於治療雄性激素及雌性激素相關疾病之療法包括使用糖皮質激素以阻斷腎上腺分泌，以及使用促黃體素釋放激素(LHRH)激動劑，其可造成醫藥性之去勢。此兩種療法都連帶具有非目標性之副作用。改良性之療法包括可專一性抑制3型17β-羥基類固醇脫氫酶，並同時可避免抑制其他17β-羥基類固醇脫氫酶之化合物。此種改良可由本發明提供。

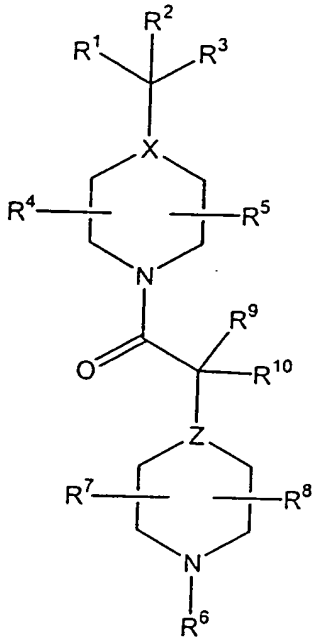
發明摘述

本發明提供新穎之化合物，其可由式(I)表示：

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（5）



(I)

其前藥，或是該化合物或該前藥之醫藥可接受之鹽或溶劑化物，其中，

R^1及R^2係相同或不同，且其係獨立選自芳基、雜芳基、芳烷基、及雜芳烷基；選擇性經一至六個選自下列之基團取代：

a）鹵原子；

b）$-OCF_3$或$-OCHF_2$；

c）$-CF_3$；

d）-CN；

e）烷基或R^{18}-烷基；

f）雜烷基或R^{18}-雜烷基；

g）芳基或R^{18}-芳基；

h）雜芳基或R^{18}-雜芳基；

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（6　）

i）芳烷基或R^{18}-芳烷基；

j）雜芳烷基或R^{18}-雜芳烷基；

k）羥基；

l）烷氧基；

m）芳氧基；

n）-SO_2-烷基；

o）-$NR^{11}R^{12}$；

p）-$N(R^{11})C(O)R^{13}$；

q）亞甲二氧基；

r）二氟亞甲二氧基；

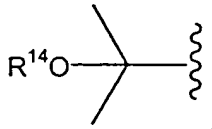
s）三氟烷氧基；

t）-SCH_3或-SCF_3；及

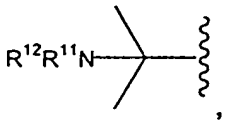
u）-SO_2CF_3或-$NHSO_2CF_3$；

R^3係H、-OH、烷氧基、或烷基，惟當X係N時，則R^3不為-OH或烷氧基。

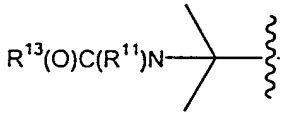
R^4、R^5、R^7、及R^8係相同或不同，且其係獨立選自：H、-OH、-OR^{14}、-$NR^{11}R^{12}$、-$N(R^{11})C(O)R^{13}$、烷基、芳基、環烷基、芳烷基、雜烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環烷基、



，



，及



，

惟當Z及／或X係N時，則R^4、R^5、R^7、及R^8各不為-OH、-OR^{14}、-$NR^{11}R^{12}$、或-$N(R^{11})C(O)R^{13}$；

R^6係選自$C(O)R^{15}$及SO_2R^{15}；

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝　訂　線

五、發明說明（7）

R^9及R^{10}係相同或不同，且其係獨立選自：H、F、$-CF_3$、烷基、環烷基、芳烷基、雜烷基、雜芳烷基、雜環烷基、羥基、烷氧基、芳氧基、$-NR^{11}R^{12}$、及$-N(R^{11})C(O)R^{13}$，惟當Z係N時，則R^9及R^{10}各不為F、羥基、烷氧基、芳氧基、$-NR^{11}R^{12}$、或$-N(R^{11})C(O)R^{13}$；

R^{11}係選自H、烷基、芳基、及雜芳基；

R^{12}係選自H、烷基、芳基、及雜芳基；

R^{13}係選自烷基、烷氧基、及芳氧基；

R^{14}係選自H、烷基、芳基、及雜芳基；

R^{15}係選自：$-NR^{16}R^{17}$、$-OR^{16}$、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳烷基、及雜芳烷基，各選擇性經R^{18}取代；

R^{16}及R^{17}係相同或不同，且其係獨立選自下列者：H、烷基、芳基、芳烷基、雜烷基、及雜芳基，各選擇性經R^{18}取代，惟當R^{15}係$-OR^{16}$時，則R^{16}不為H；

R^{18}係一至四個取代基，各獨立選自：低碳烷基、鹵原子、氰基、硝基、鹵烷基、羥基、烷氧基、烷氧羰基、羧基、羧烷基、甲醯胺、巰基、胺基、烷胺基、二烷胺基、磺醯基、亞磺醯胺基、環烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、芳基、及雜芳基；且

X及Z係獨立選自C及N。

本發明之一範疇係關於一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物，結合或連結醫藥可接受之載體或稀釋劑。

本發明之另一範疇係關於使用式(I)化合物，或是其醫藥可接受之鹽或溶劑化物，以製造藥物之用途，該藥物可用

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（8　）

於，包含，在哺乳動物(如，人類)體內抑制17β-羥基類固醇脫氫酶。

在另一範疇中，本發明提供使用式(I)化合物，或是其醫藥可接受之鹽或溶劑化物，以製造藥物之用途，該藥物可用於，包含，治療或預防雄性激素或雌性激素相關疾病。

在又另一範疇中，本發明提供使用式(I)化合物以製造藥物之用途，該藥物可用於，包含，在哺乳動物(如，人類)體內治療或預防前列腺癌、以及其他雄性激素相關性腫瘤、良性前列腺增殖、前列腺上皮內性增殖、雄性激素性禿髮(亦即，雄性及雌性病患體內之模式性禿髮)、多毛症、多囊性卵巢症候群、及痤瘡。

同時，本發明提供使用式(I)化合物以製造藥物之用途，該藥物在結合至少一種抗雄性激素劑(亦即，可減少雄性激素之合成或活性之藥劑)時，可用於，包含，治療或預防雄性激素相關疾病。

本發明亦提供使用式(I)化合物以製造藥物之用途，該藥物在結合至少一種可用於治療或預防良性前列腺增殖之藥劑時，可用於，包含，治療或預防良性前列腺增殖。

本發明尚提供使用式(I)化合物以製造藥物之用途，該藥物在結合至少一種可用於治療或預防禿髮之藥劑時(如，鉀通道激動劑或5α-還原酶抑制劑)，可用於，包含，治療或預防掉髮。

本發明亦提供使用式(I)化合物以製造藥物之用途，該藥物在結合有效量之一或多種化療劑、生物劑、手術(如，

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（9　）

前列腺切除術)、或是放射治療時，可用於，包含，治療或預防增殖性疾病，特別係癌症(腫瘤)。

就各項上述之本發明化合物之用途而言，其可對需要接受一或多種上述疾病／異常之治療或預防之哺乳動物，投藥治療有效量之藥物，其包含式(I)化合物，或其醫藥可接受之鹽或溶劑化物，該投藥係單獨進行，或是結合治療有效量之上述其他藥劑或治療而進行。

較佳具體實例之詳述

除非另外指明，下列之定義可用於本說明書及申請專利範圍之全文。不論一詞彙係單獨使用或是結合其他詞彙而使用，此等定義皆可為應用。因此，「烷基」之定義可應用於「烷基」，亦可應用於「烷氧基」等之「烷基」部分。

除非另外已知、聲明、或顯示為相反者，多重詞彙取代基(經結合以用於辨識單一殘基部分之多重詞彙)與主體結構之連結點皆係經由該多重詞彙中最後指明之詞彙。舉例而言，環烷基烷基取代基係經由該取代基中後述之「烷基」部分而與目標連結(如，結構-烷基-環烷基)。

當任何變數(如，芳基、R^2)在任何之構成部份中出現超過一次以上時，其在各出現位置之定義係獨立於其在各個其他出現位置之定義之外。同時，取代基及／或變數之結合僅在此等結合可產生穩定化合物之情形下始為可容許者。

除非另外聲明、顯示、或已知為相反者，示於共價化合

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（11　）

構，且其意謂該環結構係可由熟習技藝者預期為穩定者。

在本文中，詞彙「環烷基」或「環烷烴」意謂未經取代或經取代之飽和、穩定、非芳族、化學可行之碳環，其具有較佳自3至15個碳原子，更佳自3至8個碳原子。環烷基碳環基團係飽和者，且其可與1至2個碳烷基、芳族、雜環、或雜芳環之環融合，例如，苯并融合。環烷基可於任何可形成穩定結構之環內碳原子之位置連結。較佳之碳環具有自5至6個碳原子。環烷基隻實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環辛基、及其類似者。

詞彙「雜環烷基」係指具有至少一個雜原子之碳環基團。

詞彙「鹵原子」或「鹵」(鹵原子)係欲包括氟、氯、溴、或碘。

在本文中，詞彙「烷氧基」意謂連結烴鏈之氧原子，諸如，連結烷基者(-O-烷基)。代表性之烷氧基包括甲氧基、乙氧基、及異丙氧基。

在本文中，詞彙「芳氧基」意謂連結芳基之氧原子(-O-芳基)。

詞彙「氟烷基」代表具有指定數目碳原子之直鏈或支鏈飽和烴鏈，其經一或多個氟原子取代。在未指明碳原子之數目時，其係意指1至20個碳原子。

「芳基」係指具有1或2個芳環之單或雙環系統，其包括，但不限於，苯基、萘基、茚基、四氫萘基、2,3-二氫化茚基、蒽基、芴基、及其類似者。芳基可為未經取代者或

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝　訂　線

五、發明說明（12　）

是經一、二、或三個取代基取代者，該等取代基獨立選自低碳烷基、鹵原子、氰基、硝基、鹵烷基、羥基、烷氧基、羧基、羧烷基、甲醯胺、巯基、硫氫基、胺基、烷胺基、二烷胺基、磺醯基、亞磺醯胺基、芳基、及雜芳基。

詞彙「芳烷基」係指經由烷基直接連結主體結構之芳基。

在本文中，詞彙「雜原子」意謂氮、硫、或氧原子。相同基團中之多個雜原子可為相同或不同。

詞彙「雜烷基」係指具有至少一個雜原子之烷基。

詞彙「雜環」或「雜環性環」之定義係含有1-3個選自N、O、及S之雜原子之具有3-7個原子之所有非芳族雜環，諸如，噼丙環、噼丁環、四氫呋喃、四氫哌喃、吡咯啶、六氫吡啶、六氫吡咔、四氫吡啶、四氫嘧啶、四氫噻嗯、四氫噻喃、嗎啉、乙內醯脲、戊內醯胺、吡咯啶酮、及其類似者。

詞彙「雜環性酸性官能基」係欲包括諸如吡咯、咪唑、三唑、四唑、及其類似之基團。

「雜芳基」係指含有1-3個獨立選自-O-、-S、及-N=之雜原子之5-或10-員單芳環或苯并融合芳環，惟該等環不具有毗鄰之氧及／或硫原子。雜芳基可為未經取代者或是經一、二、或三個取代基取代者，該等取代基獨立選自低碳烷基、鹵原子、氰基、硝基、鹵烷基、羥基、烷氧基、羧基、羧烷基、甲醯胺、硫氫基、胺基、烷胺基、及二烷胺基。代表性之雜芳基包括噻唑基、噻嗯基、吡啶基、苯并噻嗯基、及

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝　訂　線

五、發明說明（13）

喹啉基。

詞彙「雜芳烷基」係指經由烷基直接連結主體結構之雜芳基。

N-氧化物可於存在於R取代基中之三級氮原子上形成，或是可於雜芳環取代基中之=N-上形成，且其係包括於式I化合物中。

在本文中，詞彙「前藥」代表為藥物前體之化合物，其在投藥至病患體內後，可經由化學或生理過程而於活體內釋出該藥物(如，在被帶至生理pH值時，或在經由酶作用時，前藥即可轉化成為目標藥物形式)。有關前藥之討論可由T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of A.C.S. Symposium Series (1987)及Bioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche, ed., American Pharmaceutical Ass'n and Pergamon Press (1987)提供，其各全文併入本文作為參考。

在本文中，詞彙「組合物」係欲涵括含有指定量之指定組成分之產物，以及任何可直接或間接經由結合指定量之指定組成分而產生之產物。

在本文中，詞彙「有效量」意謂足以顯著或正面修正欲治療症狀及／或病況(如，提供正面臨床反應)之化合物或組合物量。用於醫藥組合物中之活性成分有效量可隨欲治療之特定病況、該病況之嚴重性、治療之持續時間、同時並行治療之性質、所用之特定活性成分、所用之特定醫藥可接受性賦形劑／載體、以及屬於主治醫師知識及專業範圍內之類似因子而變化。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（14）

在本文中，詞彙「疾病」係欲包括任何異常之生理或心理狀況，包括失調，以及任何為疾病或失調之主體證據之症狀。

在本文中，詞彙「具有式I之化合物」以及類似者係代表具有由式I所涵括之化學結構之化合物，且其包括該化合物之任何及所有異構物(如，鏡像異構物、立體異構物、非鏡像異構物、旋轉異構物、互變異構物)及前藥。此等化合物可為中性、酸性、或鹼性，且其尚可包括其對應之醫藥可接受性鹽、溶劑化物、酯、及其類似者。

可預期本發明之化合物之所有異構物，無論其係混合物之形式，或係純性或實質上純性之形式。本發明化合物之定義涵括所有可能之異構物及其混合物。其特別涵括具有指定活性之外消旋形式及經分離旋光異構物。外消旋形式可以物理方法解析，諸如，舉例而言，分級結晶、非鏡像異構物之分離或結晶、或是以掌性管柱層析進行之分離。除非另外注明，於化學式上方指名為1或2之本發明化合物，分別對應於在自非鏡像異構物混合物分離之過程中，由掌性層析管柱中溶析出之第一及第二異構物。

在本文中，下列者係以指明之縮寫表示：四氫呋喃(THF)；乙醇(EtOH)；甲醇(MeOH)；乙酸(HOAc或AcOH)；乙酸乙酯(EtOAc)；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)；三氟乙酸(TFA)；三氟乙酸酐(TFAA)；1-羥苯并三唑(HOBT)；間-氯過苯甲酸(MCPBA)；三乙胺(Et_3N)；乙醚(Et_2O)；氯甲酸乙酯($ClCO_2Et$)；1-(3-二甲胺丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸化物

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（15）

(DEC)；第三丁氧羰基(BOC)；苯基(Ph)；三甲矽烷基異氰酸酯(TMSNCO)；乙醯氯(AcCl)；乙腈(CH_3CN)；正丁基鋰(n-BuLi)；三乙胺(TEA)；甲基碘(MeI)；二甲亞碸(DMSO)；二乙胺(DEA)；異丙醇(IPA)；N-甲基嗎啉(NMM)；乙酸(AcOH)；氫化鋁鋰(LAH)；二-第三丁基二碳酸酯($(BOC)_2O$)；氫化二異丁基鋁(DIBAL-H)；溴化甲基鎂(MeMgBr)；及乙酸酐(Ac_2O)。

在本文中，下列之詞彙具有下列意義，除非另外指明：

「至少一種」意謂「一或多種」，較佳係1至12，更佳係1至6，最佳係1、2、或3。

抗腫瘤劑—意謂可有效對抗癌症之化療劑。

同時—意謂(1)在時間上同時；且

順序—意謂(1)投藥該方法之一種組成分((a)本發明化合物，或(b)抗腫瘤劑及／或放射治療)，再投藥該另一組成分；在投藥一種組成分後，該第二組成分可在該第一組成分之後順序立即投藥，或者，該第二組成分可在投藥該地一組成分後之有效時間期之後進行投藥；該有效時間期係為實現由該第一組成分之投藥所產生之最大效益而指定之時間量。

化療劑

可作為化療劑(抗腫瘤劑)之化合物類型包括：烷化劑、抗代謝物、天然產物及其衍生物、激素及類固醇(包括合成性類似物)、及合成物。於下列舉此等類型中化合物之實例。

烷化劑(包括氮芥、氮丙啶衍生物、烷基磺酸鹽、亞硝

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（16）

基脲、及三氮烯）：烏拉莫司汀（Uracil mustard）、氮芥（Chlormethine）、環磷醯胺（Cytoxan®）、異環磷醯胺（Ifosfamide）、美法侖（Melphalan）、苯丁酸氮芥（Chlorambucil）、哌泊溴烷（Pipobroman）、曲他胺（Triethylenemelamine）、三亞乙基硫代磷醯胺、白消安（Busulfan）、卡莫司汀（Carmustine）、洛莫司汀（Lomustine）、鏈脲黴素（Streptozocin）、達卡巴嗪（Dacarbazine）、及替莫唑胺（Temozolomide）。

抗代謝物（包括葉酸拮抗劑、嘧啶類似物、嘌呤類似物、及腺苷脫胺酶抑制劑）：甲胺蝶呤、5-氟尿嘧啶、氟尿嘧啶去氧核苷、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、磷酸氟達拉濱（Fludarabine phosphate）、Pentostatine、吉西他濱（Gemcitabine）、長春花鹼、長春新鹼、長春地辛（Vindesine）、博來黴素（Bleomycin）、放線菌素（Dactinomycin）、道諾黴素（Daunorubicin）、阿黴素（Doxorubicin）、表阿黴素（Epirubicin）、艾達黴素（Idarubicin）、紫杉醇（paclitaxel）（Taxol）、光神黴素（Mithramycin）、去氧助間型黴素（Deoxycoformycin）、絲裂黴素-C、L-天冬醯胺酶、干擾素、依托泊苷（Etoposide）、替尼泊苷（Teniposide）、17α-乙炔基雌二醇、己烯雌酚、睾甾酮、潑尼松（prednisone）、氟羥甲睾酮（Fluoxymesterone）、Dromostanolone propionate、睾內酯（testolactone）、乙酸孕甾酮、他莫昔芬（Tamoxifen）、甲潑尼龍（methylprednisolone）、甲基睾甾酮、氫化潑尼松（prednisolone）、去炎松（triamcinolone）、氯烯雌醚（chlorotrianisene）、羥基孕甾酮、胺魯米特（Aminoglutethimide）、雌莫司汀（Estramustine）、甲羥孕酮

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（17）

(Medroxyprogesterone)、亮丙瑞林(Luprolide)、氟他胺(Flutamide)、托瑞米芬(toremifene)、戈舍瑞林(goserelin)、及諾雷德(zoladex)。

合成物(包括無機複合物，諸如，鉑配位複合物)：順氯胺鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、羥基脲、胺吖啶(Amsacrine)、丙卡巴肼(Procarbazine)、米托坦(Mitotane)、米托蒽醌(Mitoxantrone)、左旋咪唑(levamisole)、navelbene、CPT-11、anastrazole、letrazole、卡培他濱(capecitabine)、raloxifine、droloxifine、及六甲密胺(hexamethylmelamine)

大部分此等化療劑之安全及有效之投藥方法係熟習技藝者已知者。此外，其投藥亦述於標準文獻中。舉例而言，諸多化療劑之投藥即述於"Physicians' Dest Reference" (PDR), e.g. 1996 edition (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA)；其揭示內容於此併入本文作為參考。

可用於本發明方法中之生物劑實例包括，但不限於，干擾素-α、干擾素-β、及基因療法。

微管作用劑(microtubule affecting agent)

在本文中，微管作用劑係可藉由產生微管形成及／或作用，以干擾細胞有絲分裂(亦即，具有抗有絲分裂作用)之化合物。此等藥劑可為，例如，微管安定劑、或是可破壞微管形成之藥劑。

可用於本發明之微管作用劑係熟習技藝者所熟知者，且其包括，但不限於，異秋水仙素(allocolchicine)(NSC 406042)、Halichondrin B (NSC 609395)、秋水仙素(colchicine)(NSC 757)、秋

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（18　）

水仙素衍生物（如，NSC 33410）、海兔毒肽10（dolastatin 10）（NSC 376128）、美登素（maytansine）（NSC 153858）、利索新（rhizoxin）（NSC 332598）、紫杉醇（paclitaxel）（Taxol®，NSC 125973）、Taxol®衍生物（如，衍生物（如，NSC 608832）、硫代秋水仙素（thiocolchicine）（NSC 361792）、三苯甲基半胱胺酸（NSC 83265）、硫酸長春花鹼（NSC 49842）、硫酸長春新鹼（NSC 67574）、埃坡黴素 A（epothilone A）、埃坡黴素（epothilone）、及discodermolide（參見 Service, (1996) Science, 274:2009）、雌氮芥（estramustine）、諾考達唑（nocodazole）、MAP4等。此等藥劑之實例亦述於科學及專利文獻中，參見，如，Bulindki (1997) J. Cell Sci. 110:3055-3064； Panda (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:10560-10564； Muhlradt (1997) Cancer Res. 57:3344-3346； Nicolaou (1997) Nature 387:268-272； Vasquez (1997) Mol. Biol. Cell. 8:973-985； Panda (1996) J. Biol. Chem. 271:29807-29812。

特別較佳之微管作用劑係具有似紫杉醇活性之化合物。此等化合物包括，但不限於，紫杉醇以及紫杉醇衍生物（似紫杉醇化合物）及類似物。紫杉醇及其衍生物係可由市售取得者。此外，製備紫杉醇以及其衍生物及類似物之方法係熟習技藝者所熟知者（參見，如，美國專利第5,569,729； 5,565,478； 5,530,020； 5,527,924； 5,508,447； 5,489,589； 5,488,116； 5,484,809； 5,478,854； 5,478,736； 5,475,120； 5,468,769； 5,461169； 5,440057； 5,422,364； 5,411,984； 5,405,972； 及5,296,506號）。

更特定言之，在本文中，詞彙「紫杉醇」係指可以Taxol®

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝　訂　線

五、發明說明（19　）

(NCS編號：125973)之形式市售取得之藥物。Taxol®可藉由增進微管蛋白組成成分成為安定化微管束(其無法重組成為適當之結構以進行有絲分裂)之聚合作用而抑制真核細胞之細胞複製。在諸多可得之化療藥物中，紫杉醇已因其在臨床試驗中對抗藥物抗性腫瘤之功效而獲得注意，包括卵巢及乳腺瘤(Hawkins (1992) Oncology, 6: 17-23、Horwitz (1992) Trends Pharmacol. Sci. 13: 134-146、Rowinsky (1990) J. Natl. Canc. Inst. 82: 1247-1259)。

其他微管作用劑則可使用技藝中已知之諸多分析進行評估，如，以可測量紫杉醇類似物之微管蛋白聚合活性之半自動分析，結合可測量此等化合物在有絲分裂中阻斷細胞之潛力之細胞分析(參見，Lopes (1997) Cancer Chemother. Pharmacol. 41: 37-47)。

一般而言，試驗化合物之活性係藉著使細胞接觸該化合物，並測量細胞循環是否受到破壞(特別是經由有絲分裂作用之抑制)而判定。此種抑制作用可由有絲分裂裝置之破壞而中介，如，正常微管束形成作用之破壞。有絲分裂作用受到干擾之細胞可以其變化之型態作為特徵(如，微管束壓縮、染色體數目增加等)。

在一較佳具體實例中，其係在體外篩選可能具有微管蛋白聚合活性之化合物。此等化合物係以經培養WR21細胞(衍生自69-2 wap-ras種系小鼠)增殖作用之抑制及／或變化之細胞型態(特別係微管束壓縮)而進行篩選。接著，可使用帶有WR21腫瘤細胞之裸鼠，進行對於陽性試驗化合物之體

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝　訂　線

五、發明說明（20）

內篩選。此種篩選方法之詳細流程述於Porter (1995) Lab. Anim. Sci., 45(2): 145-150。

用於篩選具有所欲活性之化合物之其他方法係熟習技藝者所熟知者。一般而言，此等方法皆涉及對於微管組合及／或分解之抑制作用所進行之分析。對於微管組合作用之分析述於，例如，Gaskin et al. (1974) J. Molec. Biol., 89: 737-758。美國專利第5,569,720號亦提供對於具有似紫杉醇活性之化合物之體外及體內分析。

用於安全及有效投藥上述微管作用劑之方法係熟習技藝者所已知者。此外，其投藥亦述於標準文獻中。舉例而言，諸多化療劑之投藥即述於"Physicians' Dest Reference" (PDR)，如，1996版（Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA)。

本發明提供使用本發明之化合物以製造藥物之方法，該藥物在結合至少一種抗雄性激素劑（亦即，可減少雄性激素之合成或活性之藥劑）時，可用於，包含，治療或預防雄性激素相關疾病。

此等抗雄性激素劑之實例包括，但不限於：5α-還原酶1型及／或2型之抑制劑（如，非那雄胺（finasteride）、SKF105,657、LY191,704、LY320,236、度他雄胺（dutasteride））、氟他胺（Flutamide）、nicalutamide、比卡魯胺（bicalutamide）、LHRH激動劑（如，亮丙瑞林（leuprolide）及諾雷德（zoladex））、LHRH拮抗劑（如，abarelix及西曲瑞克（cetrorelix））、17α-羥化酶／C17-20裂合酶之抑制劑（如，YM116、CB7630、及利阿唑

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（21　　）

(liarozole))、17β-羥基類固醇脫氫酶5型及／或其他17β-羥基類固醇脫氫酶／17β-氧化還原酶同工酶之抑制劑(如，EM-1404)。

雄性激素或雌性激素相關疾病之類型包括，但不限於，前列腺癌、良性前列腺增殖、前列腺上皮內性增殖、痤瘡、皮脂溢、多毛症、雄性激素性禿髮、早發性青春期、腎上腺增殖、及多囊性卵巢症候群、乳癌、子宮內膜組織異位、及平滑肌瘤。

本發明亦提供使用本發明之化合物以製造藥物之用途，該藥物在結合至少一種可用於治療或預防良性前列腺增殖之藥劑時，可用於，包含，治療或預防良性前列腺增殖。此等藥劑之實例包括，但不限於，α-1腎上腺素能拮抗劑，如，坦索羅辛(tamsulosin)及特拉唑嗪(terazosin)。

本發明亦提供使用本發明之化合物以製造藥物之用途，該藥物在結合至少一種鉀通道激動劑(如，米諾地爾(minoxidil)及KC-516)或5α-還原酶抑制劑(如，非那雄胺(finasteride)及度他雄胺(dutasteride))時，可用於，包含，治療或預防掉髮。

本發明亦提供使用本發明之化合物以製造藥物之用途，該藥物在結合一或多種化療劑、生物劑、手術(如，前列腺切除術)、或是放射治療而對哺乳動物投藥時，可用於，包含，治療或預防增殖性疾病，特別係癌症(腫瘤)。

該抗癌劑、及／或手術、及／或放射治療可與本發明之化合物同時或順序投藥。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝　訂　線

五、發明說明（22　　）

可為抑制或治療之癌症（亦即，腫瘤）實例包括，但不限於，肺癌（如，肺腺癌）、胰癌（如，胰癌，諸如，舉例而言，外分泌性胰癌）、結腸癌（如，結腸直腸癌，諸如，舉例而言，結腸腺癌及結腸腺瘤）、腎癌、骨髓性白血病（例如，急性骨髓性白血病（AML））、甲狀腺濾泡癌、脊髓發育不良症候群（MDS）、膀胱癌、表皮癌、黑素瘤、乳癌、及前列腺癌。

較佳之式（I）化合物係

R^1及R^2係相同或不同，且其係獨立選自芳基及雜芳基，各選擇性經一至六個選自下列之基團取代：

a）鹵原子；

b）$-OCF_3$；

c）$-CF_3$；

d）-CN；

e）（C1-C20）烷基或R^{18}-（C1-C20）烷基；

f）雜烷基或R^{18}-雜烷基；

g）芳基或R^{18}-芳基；

h）雜芳基或R^{18}-雜芳基；

i）芳烷基或R^{18}-芳烷基；

j）雜芳烷基或R^{18}-雜芳烷基；

k）羥基；

l）烷氧基；

m）芳氧基；

n）$-SO_2$-烷基；

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（23）

o）$-NR^{11}R^{12}$；

p）$-N(R^{11})C(O)R^{13}$；

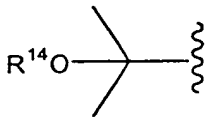
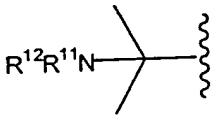
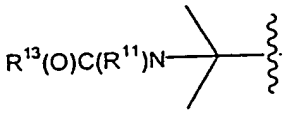
q）亞甲二氧基；

r）二氟亞甲二氧基；

s）三氟烷氧基；

t）$-SCH_3$；及

u）$-SO_2CF_3$；

R^4、R^5、R^7、及R^8係相同或不同，且其係獨立選自H、烷基、雜烷基、芳基、環烷基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環烷基、$-OR^{14}$、$-NR^{11}R^{12}$、  ，  及  ，

惟當Z及／或X係N時，則R^4、R^5、R^7、及R^8各不為$-OR^{14}$或$-NR^{11}R^{12}$；

R^{11}係選自H及烷基。

更佳之式(I)化合物係

R^1及R^2係相同或不同，且其係獨立選自芳基及雜芳基，各選擇性經一至六個選自下列之基團取代：

a）鹵原子；

b）$-OCF_3$；

c）$-CF_3$；

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（24　　）

d）三氟烷氧基；

e）(C1-C6)烷基或R18-(C1-C6)烷基；

f）雜烷基或R18-雜烷基；

g）芳基或R18-芳基；

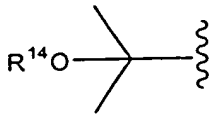
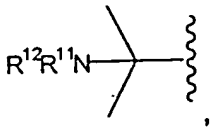
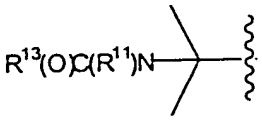
h）芳烷基或R18-芳烷基；

i）雜芳烷基或R18-雜芳烷基；

j）烷氧基；

k）$-SO_2$-烷基；及

l）$-SO_2CF_3$；

R^4、R^5、R^7、及R^8係相同或不同，且其係獨立選自H、烷基、雜烷基、芳基、環烷基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環烷基、$-OR^{14}$、$-NR^{11}R^{12}$、  ，  ，及  ，惟當Z及／或X係N時，則R^4、R^5、R^7、及R^8各不為$-OR^{14}$或$-NR^{11}R^{12}$；

R^{11}係選自H及烷基；且

Z係C。

又更佳之式(I)化合物係

R^1及R^2係相同或不同，且其係獨立選自芳基及雜芳基，各選擇性經一至六個選自下列之基團取代：

a）鹵原子；

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝　訂　線

五、發明說明（25）

b）$-OCF_3$；

c）$-CF_3$；

d）烷氧基；

e）三氟烷氧基；

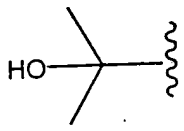
f）(C1-C6)烷基；

g）$-SO_2$-烷基；及

h）$-SO_2CF_3$；

R^3係H或-OH，惟當X係N時，則R^3不為-OH；

R^4及R^5係相同或不同，且其各獨立選自H、(C1-C6)烷基、



雜烷基、及 ；

R^7係選自H、烷基、$-OR^{14}$、及$-NR^{11}R^{12}$，惟當X係N時，則R^7不為$-OR^{14}$或$-NR^{11}R^{12}$；

R^8係選自H、烷基、芳基、及雜芳基；

R^{11}係選自H及烷基；且

Z係C。

又甚至更佳之式(I)化合物係

R^1及R^2係相同或不同，且其係獨立選自芳基及雜芳基，各選擇性經一至六個選自下列之基團取代：

a）鹵原子；

b）$-OCF_3$；

c）烷氧基；

d）三氟烷氧基；

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（26）

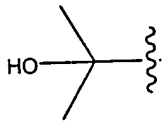
e）$-CF_3$；

f）$-SO_2$-烷基；及

g）$-SO_2CF_3$；

R^3係H；

R^4及R^5係相同或不同，且其係獨立選自H、(C1-C6)烷基、



雜烷基、及 ，

R^6係選自$-C(O)R^{15}$及$-SO_2R^{15}$；

R^7係選自H、烷基、$-OR^{14}$、及$-NR^{11}R^{12}$，惟當X係N時，則R^7不為$-OR^{14}$或$-NR^{11}R^{12}$；

R^8係選自H、烷基、芳基、及雜芳基；

R^{11}係H或烷基；且

Z係C。

又亦甚至更佳之式(I)化合物係

R^1及R^2係相同或不同，且其係獨立選自苯基及吡啶基，各選擇性經一至六個選自下列之基團取代：

a）Br、F、或Cl；

b）$-OCF_3$；

c）$-CF_3$；

d）甲氧基；

e）乙氧基；

f）環丙甲氧基；

g）$-OCH_2CF_3$；

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（27　）

h）$-SO_2-$烷基；及

i）$-SO_2CF_3$；

R^3係H；

R^4及R^5係相同或不同，且其係獨立選自H、甲基、乙基、異丙基、第三丁基、及雜烷基；

R^7係選自H、$-OR^{11}$、及烷基；

R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、及R^{14}係各獨立選自H及烷基；

R^{13}係烷基；

R^{15}係選自：$-NR^{16}R^{17}$、$-OR^{16}$、及烷基；

R^{16}及R^{17}係相同或不同，且其係獨立選自H及烷基，惟當R^{15}係$-OR^{16}$時，則R^{16}不為H；且

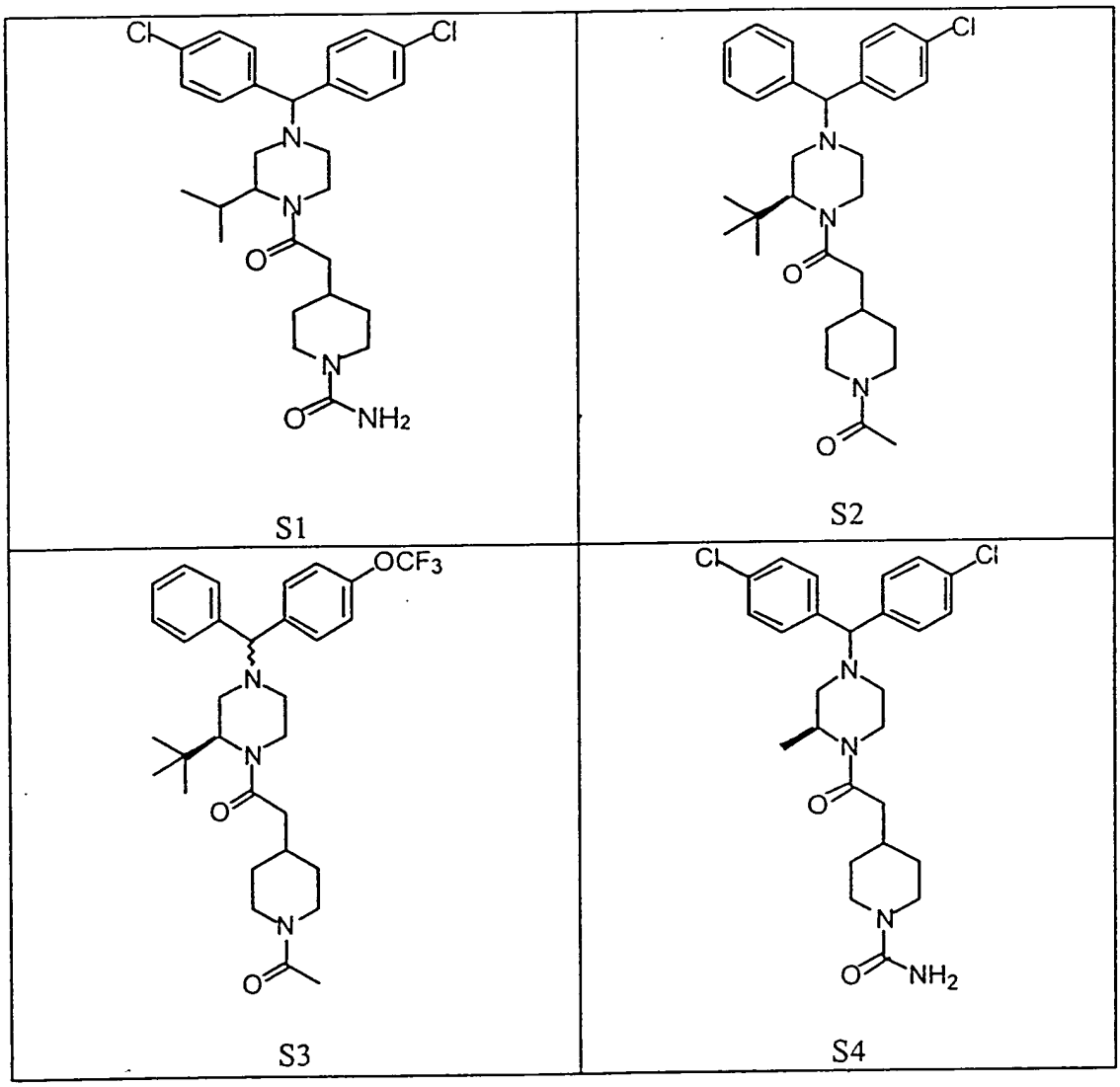
Z係C。

例示性之式(1)化合物示於下表A中，其中之化合物編號S1、S2等係獨立於實例章節中所用之編號。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（28　）

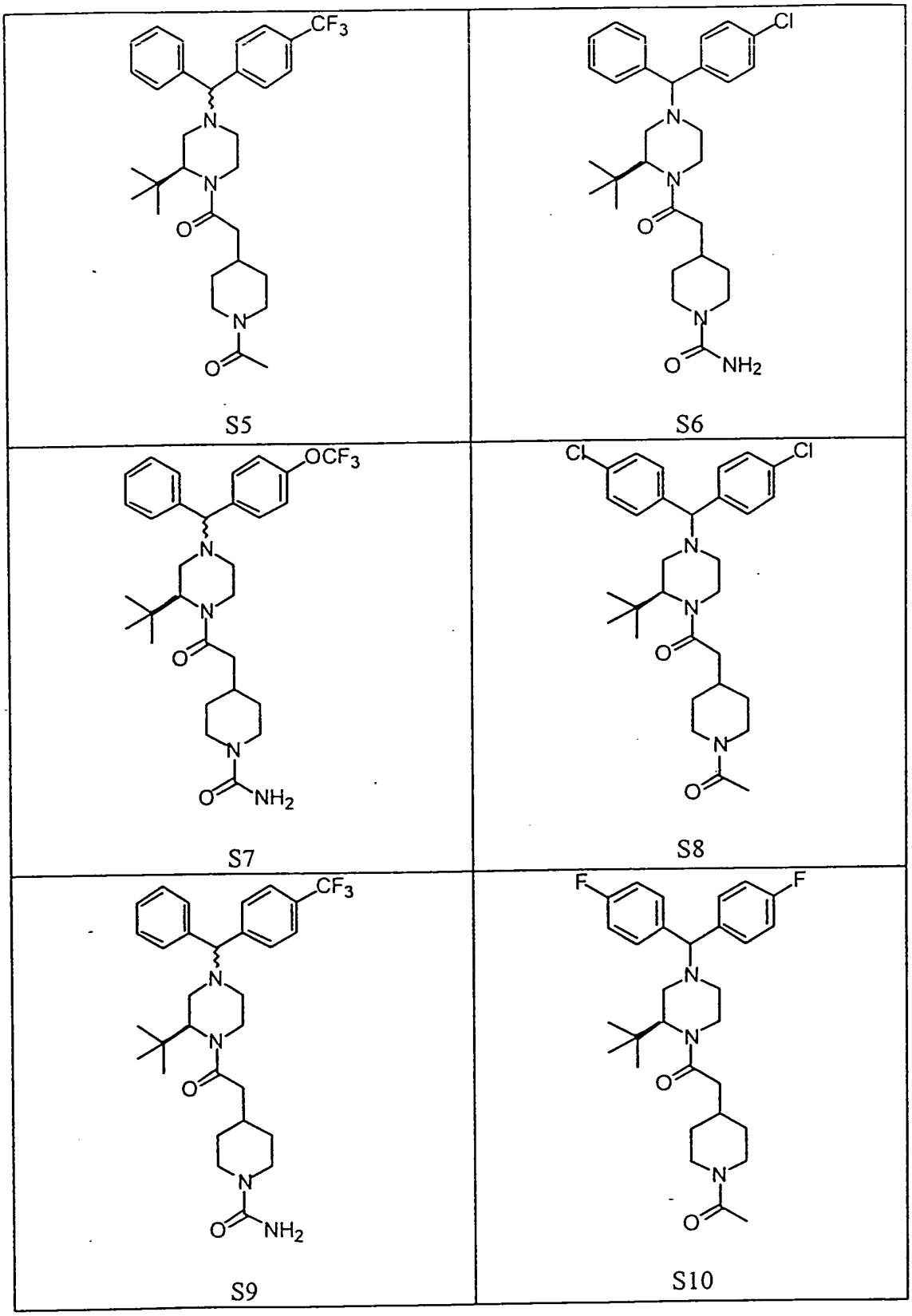


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明(29　　)



S5　S6

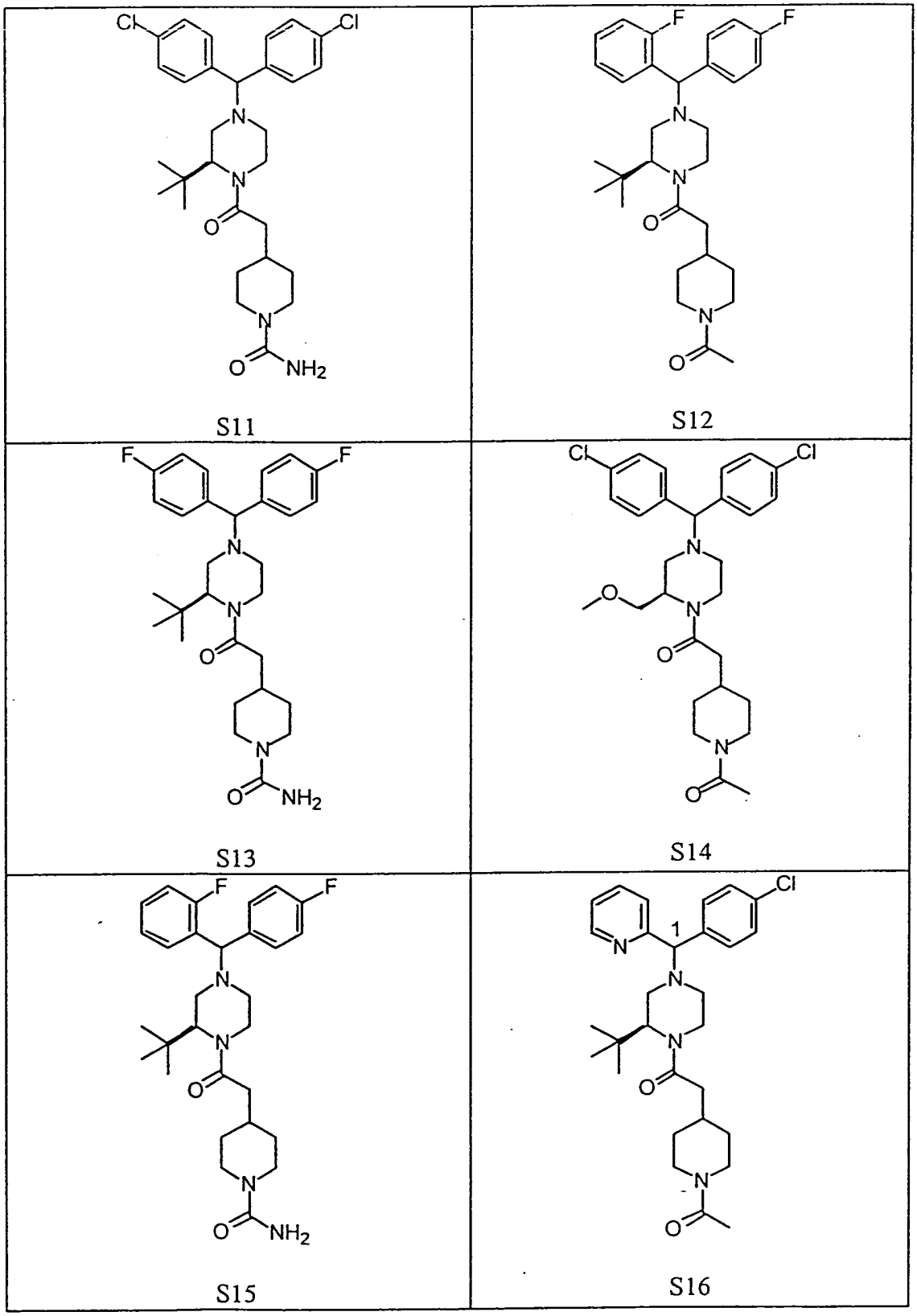
S7　S8

S9　S10

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝　訂　線

五、發明說明（30　）

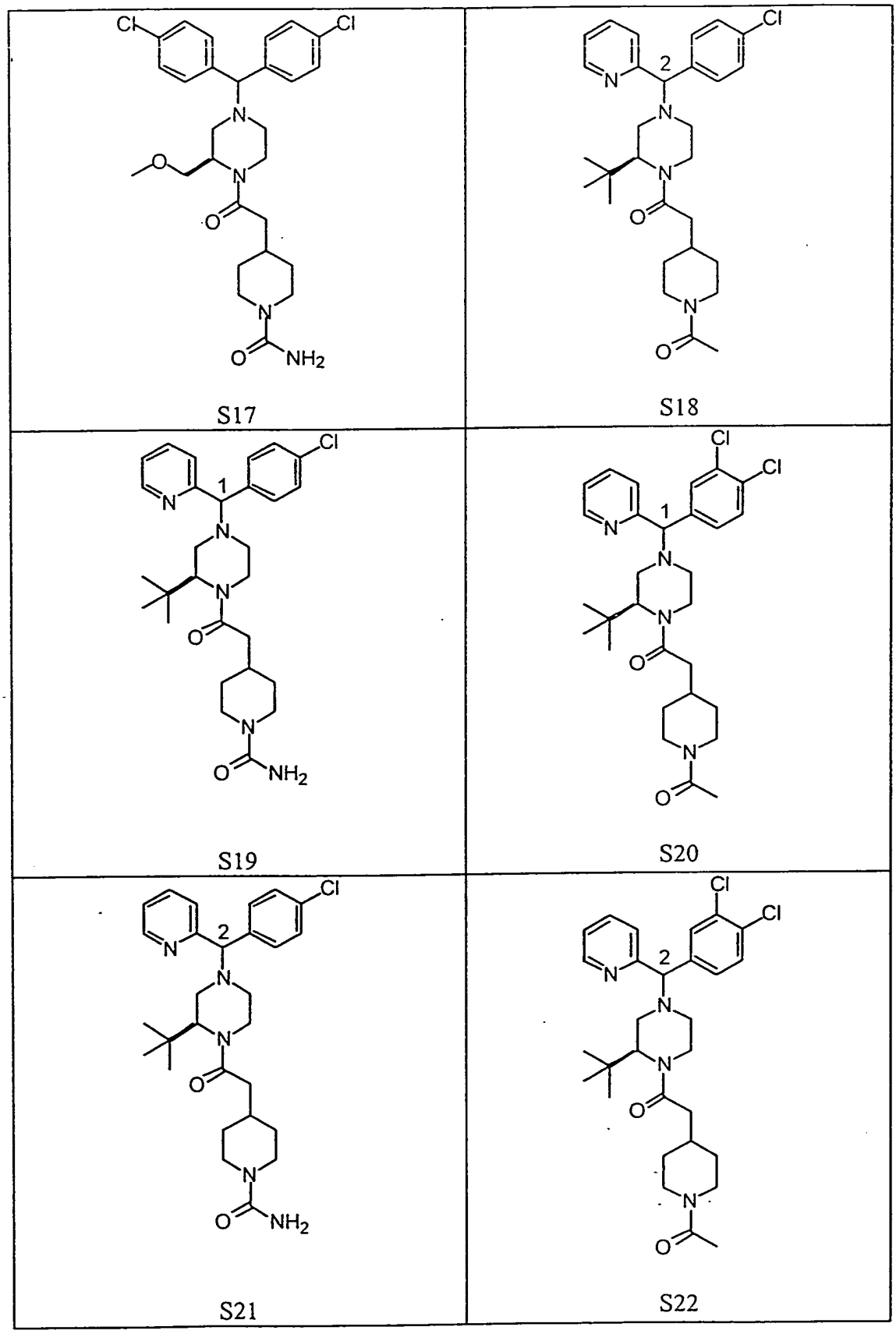


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（31　　）

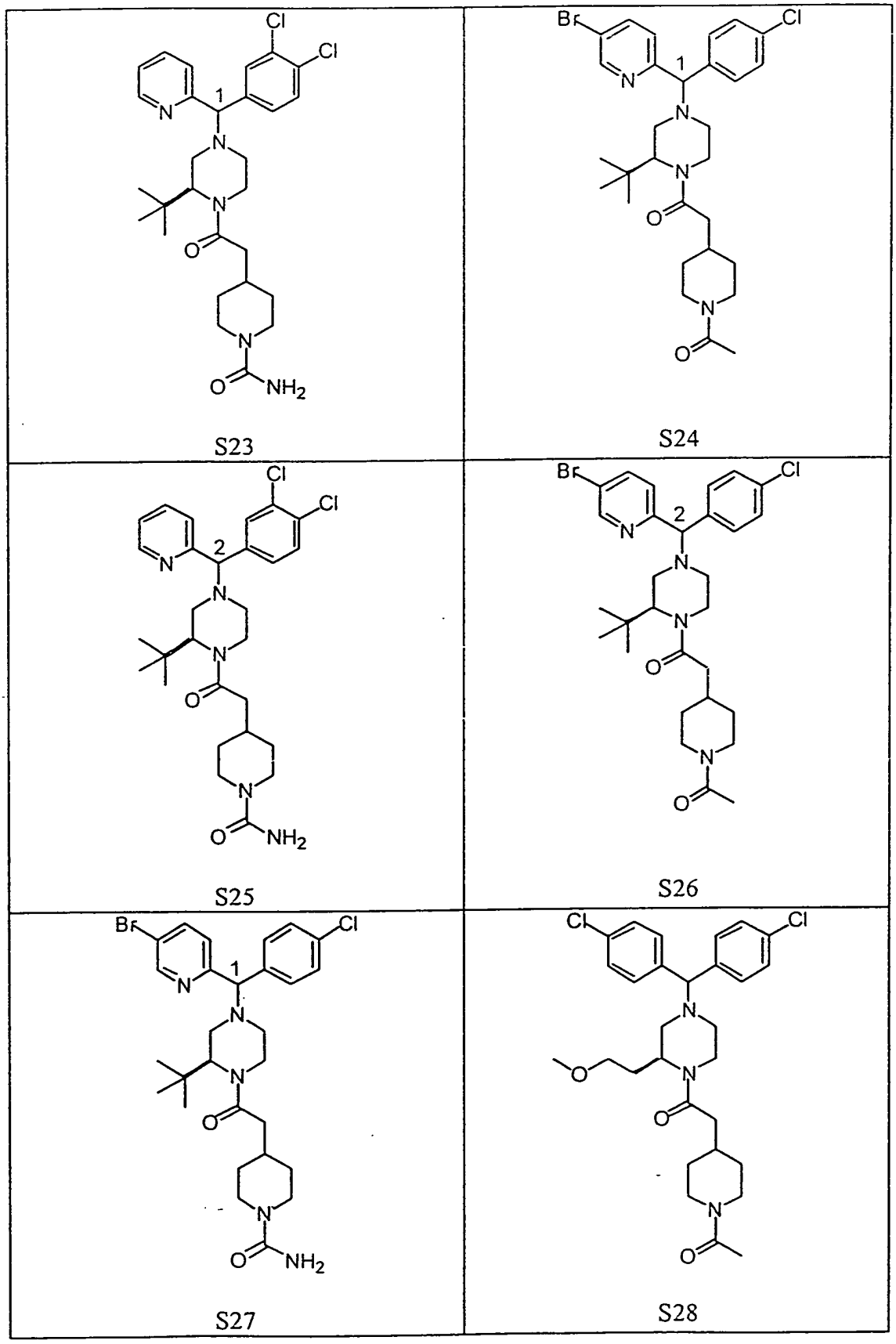


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

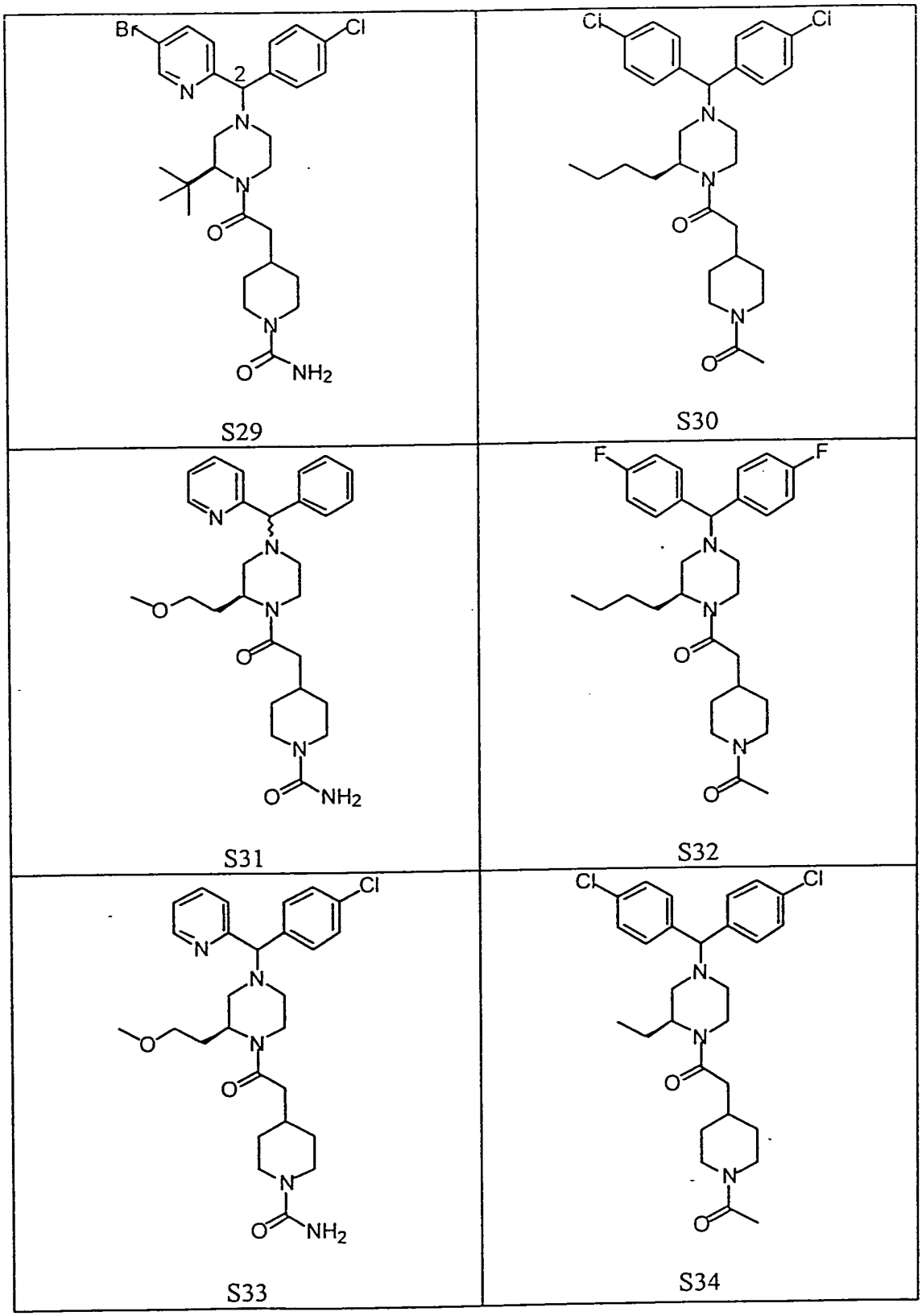
五、發明說明（32　　）



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（33　）

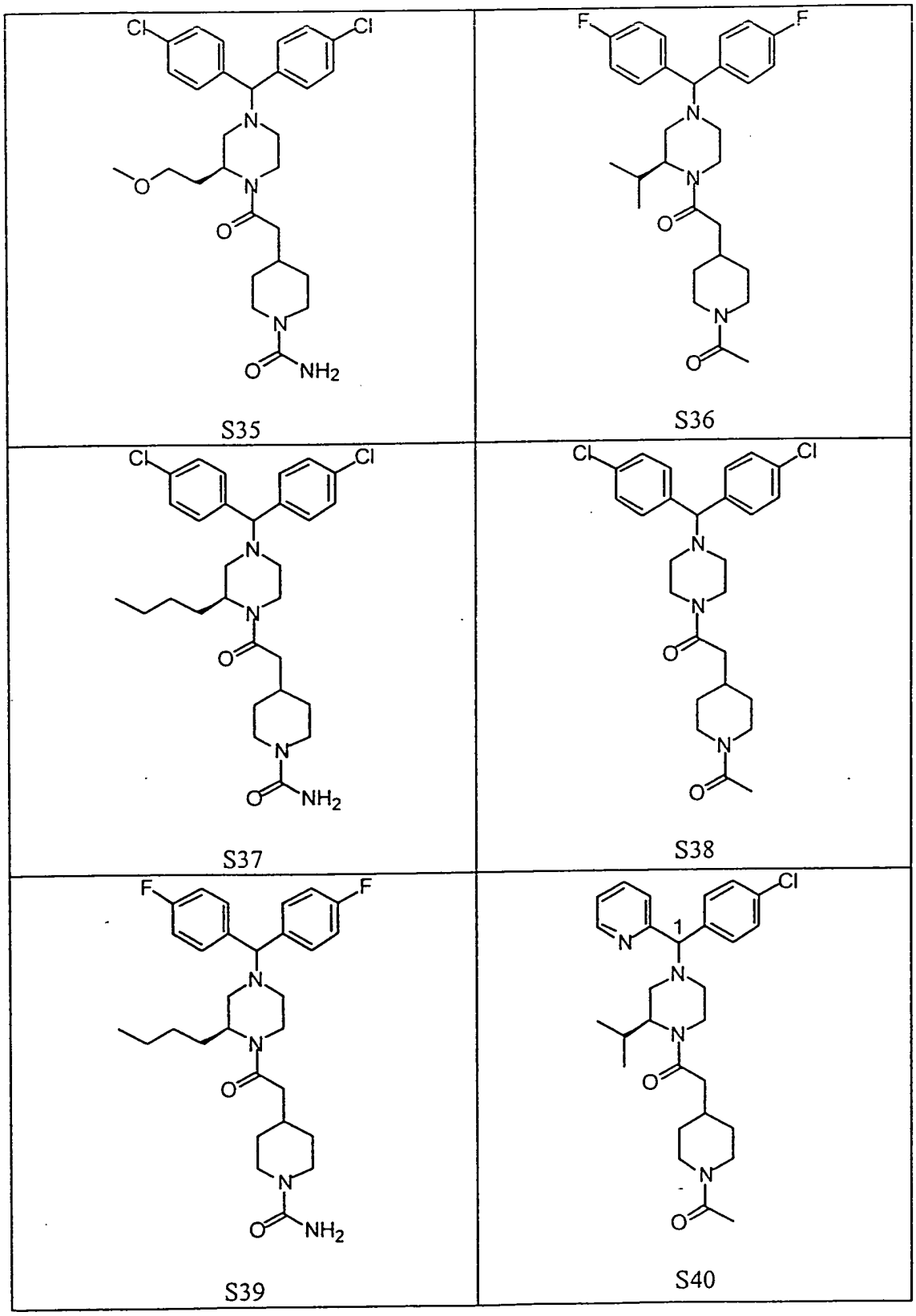


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

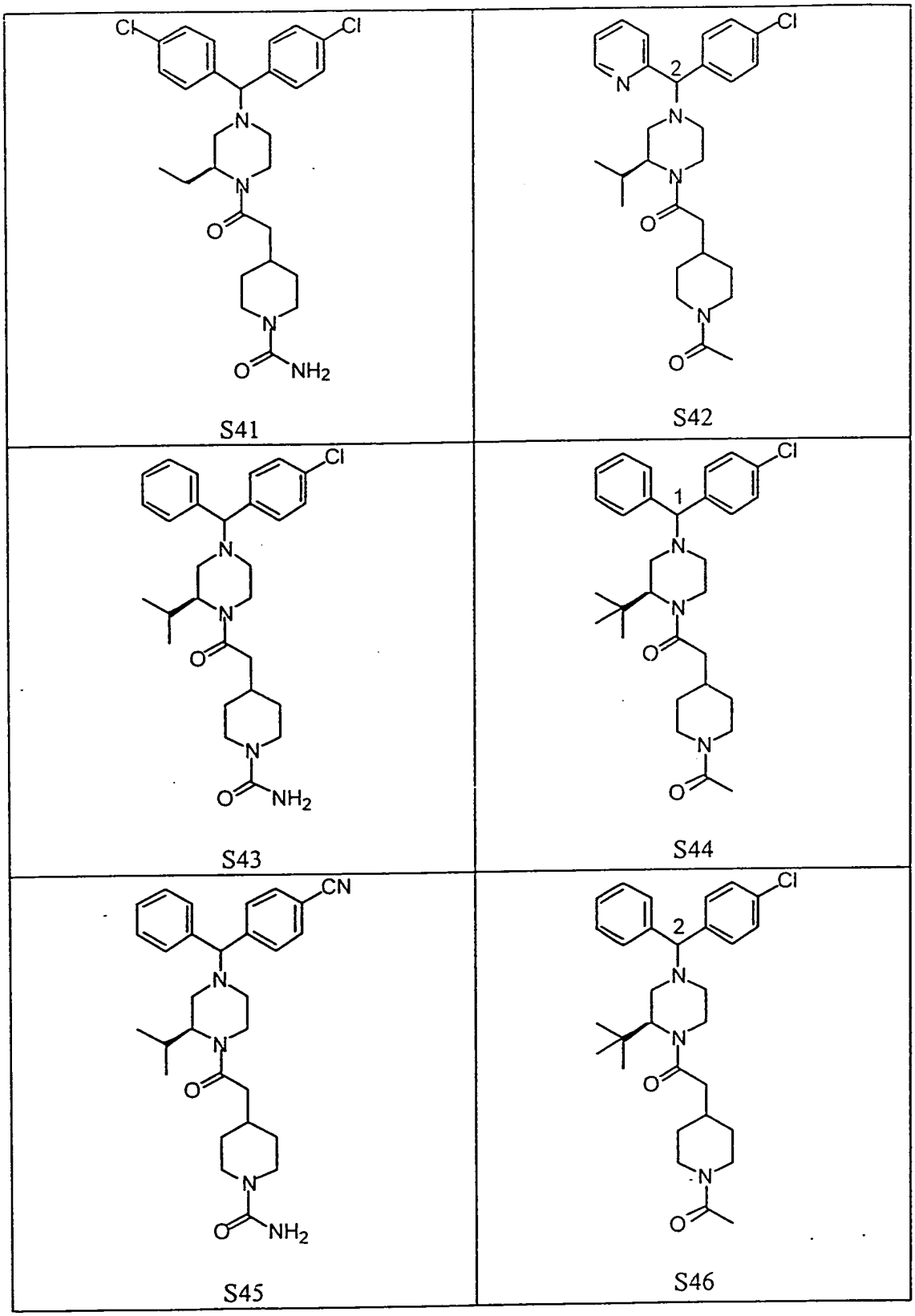
五、發明說明（34　）



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（35　）

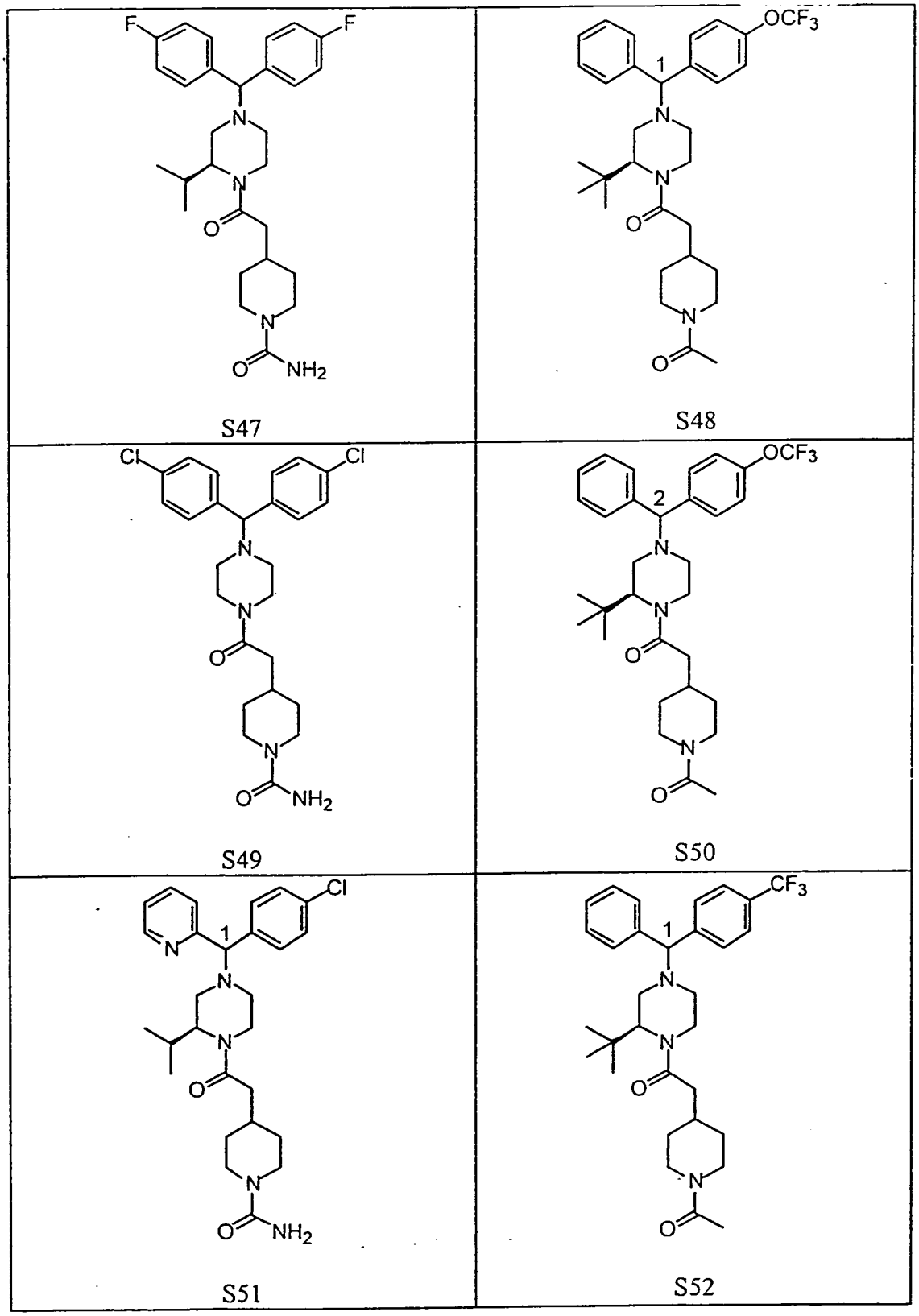


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（36　）

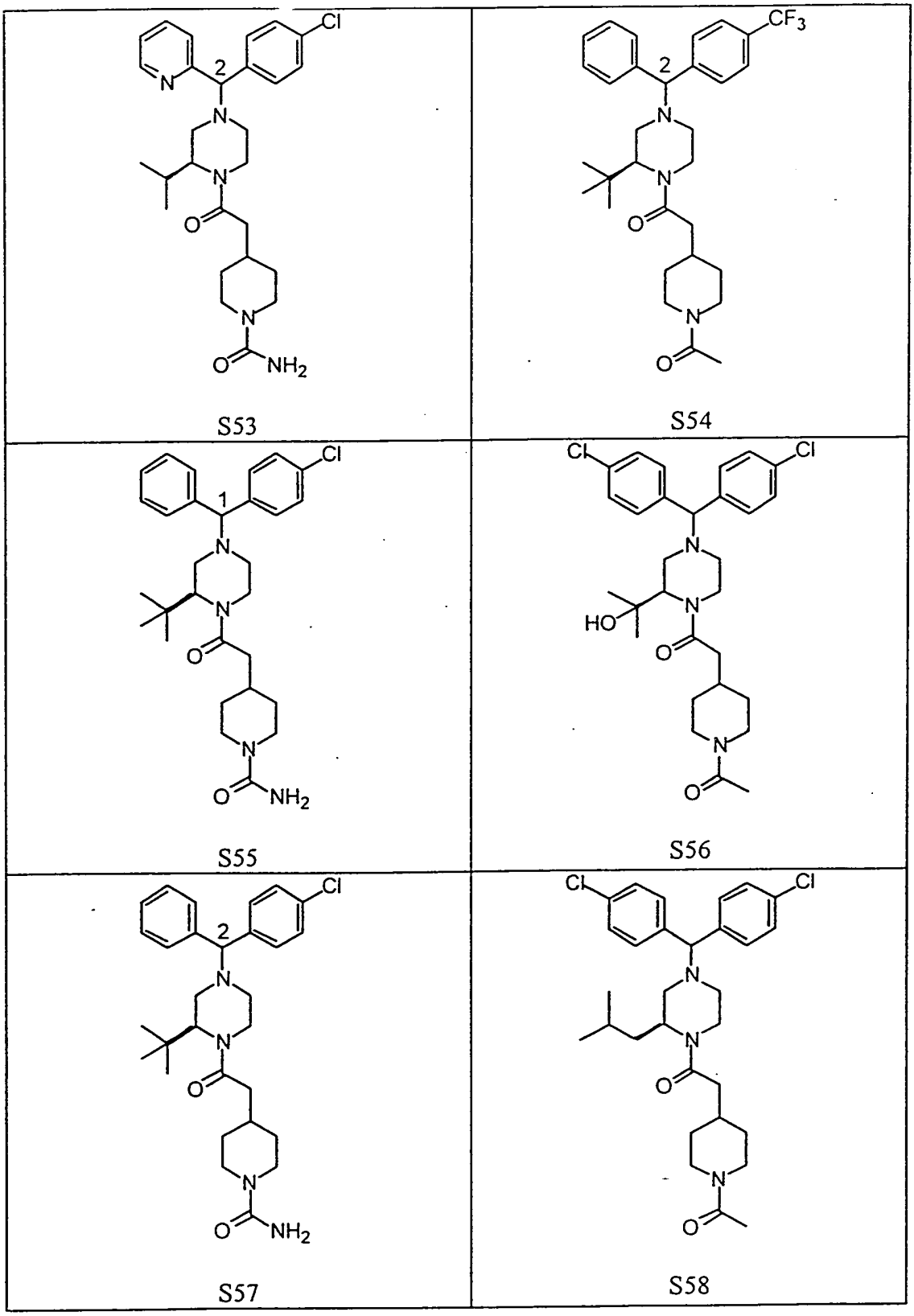


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

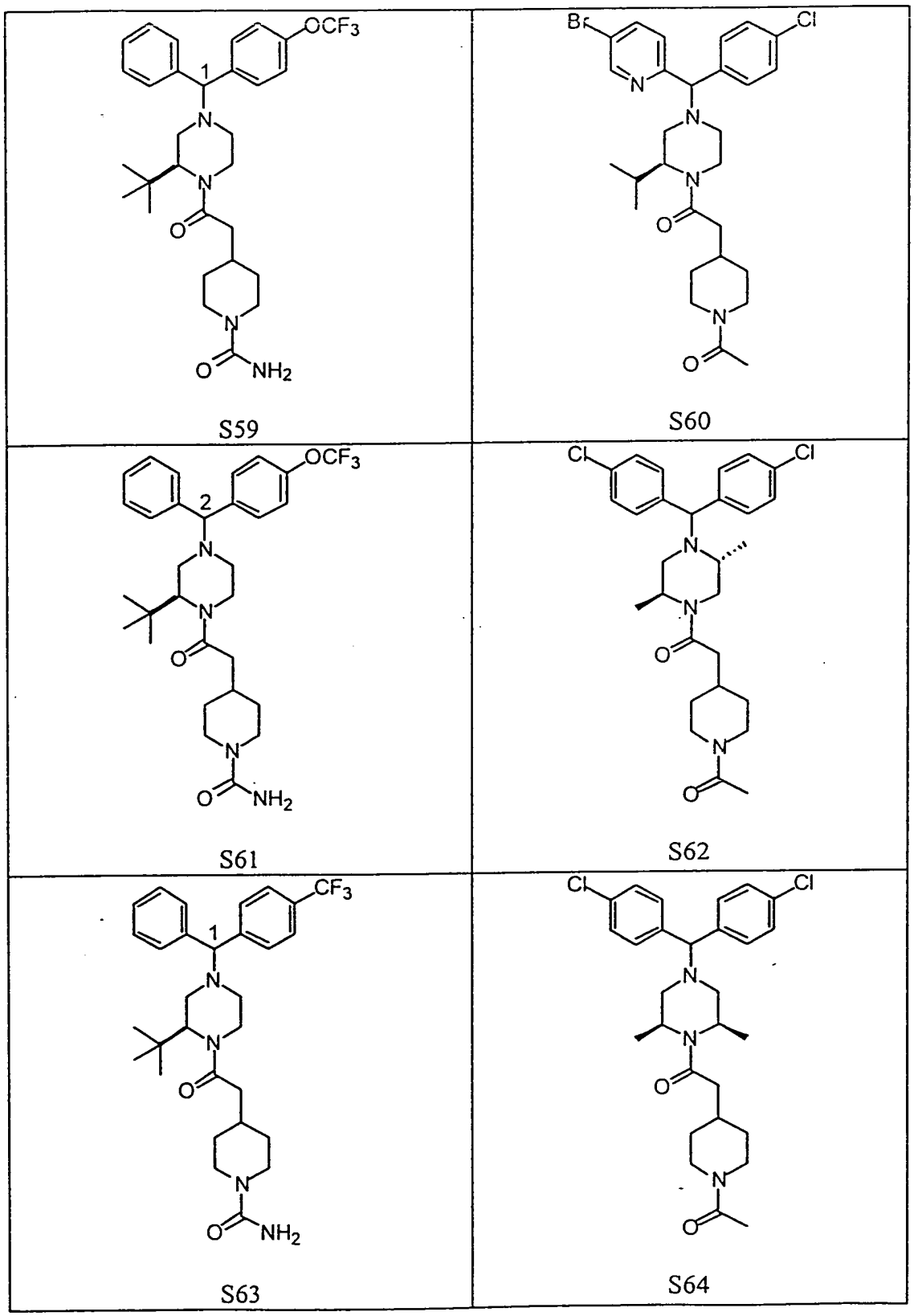
五、發明說明（37　）



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（38　）

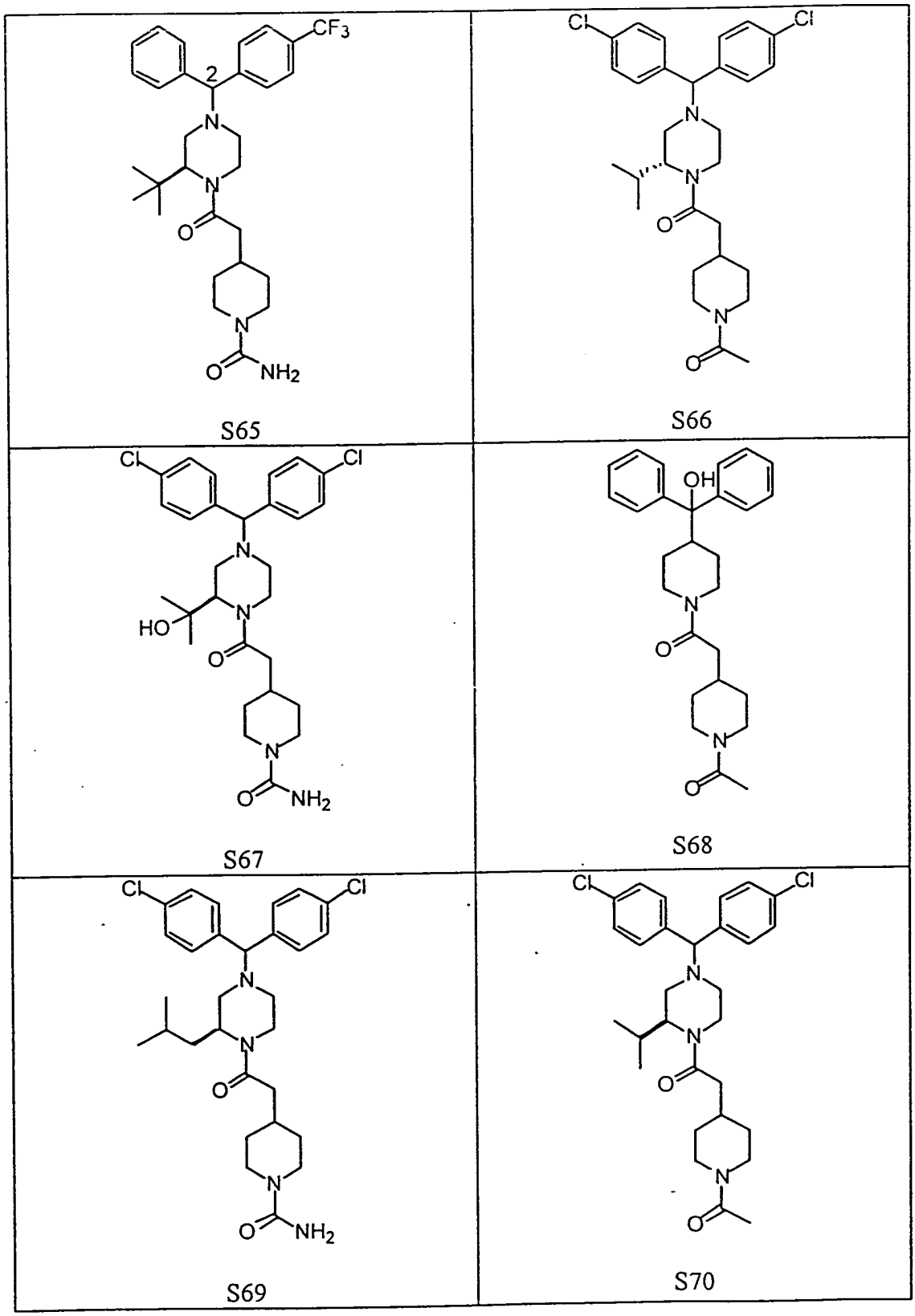


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（39　）

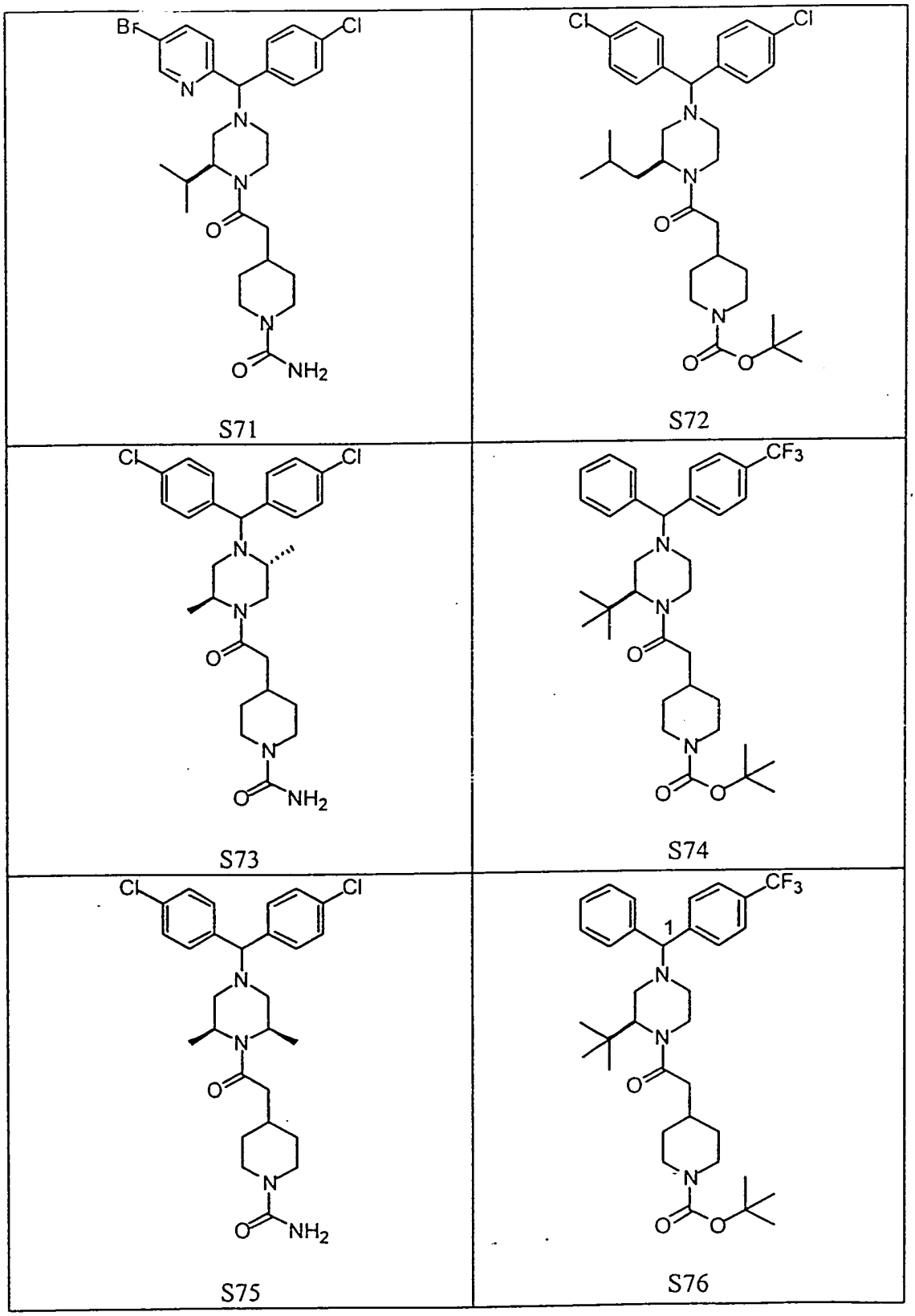


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（40　）

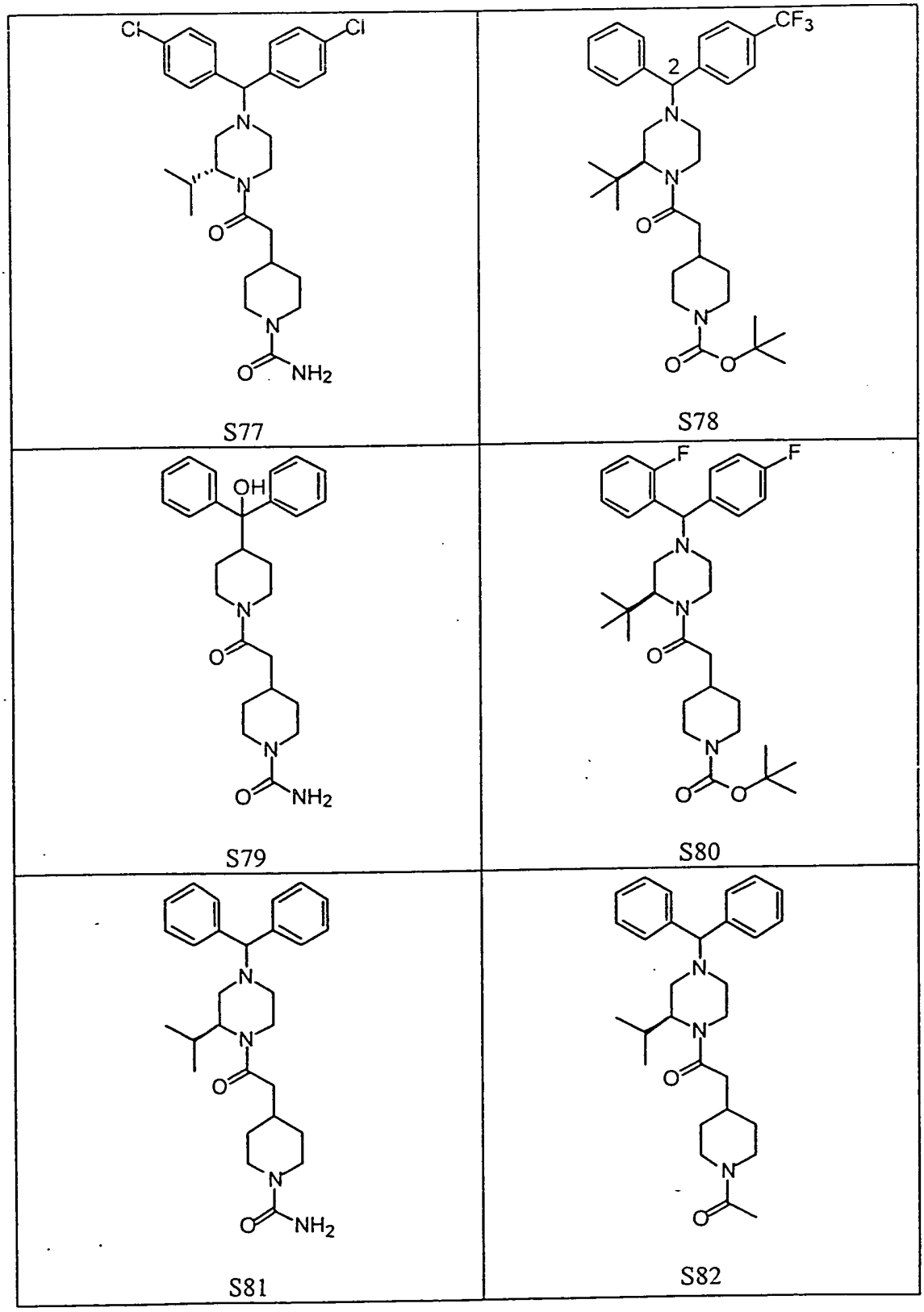


裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

A7
B7

五、發明說明（41　　）

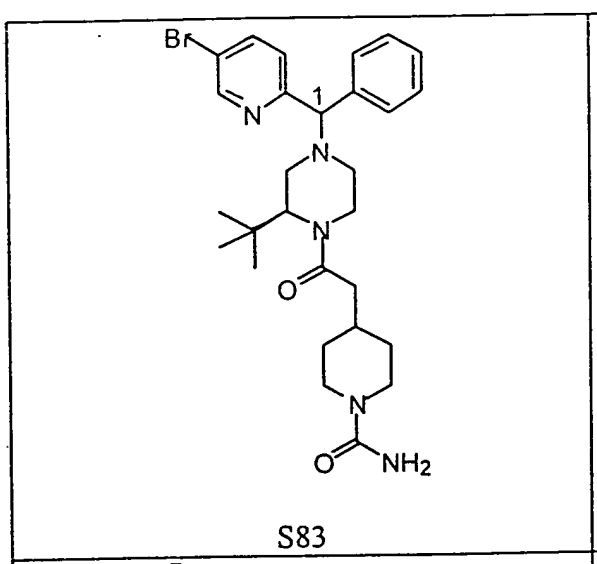


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

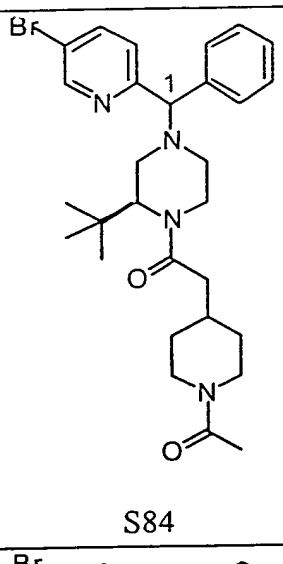
裝 訂 線

A7
B7

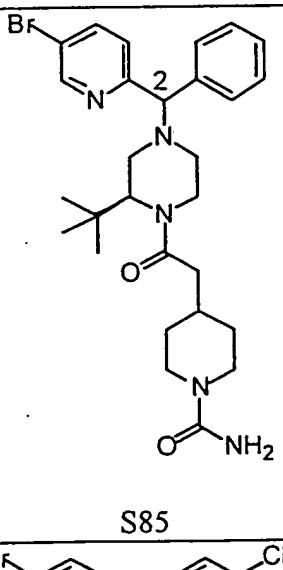
五、發明說明（42　　）



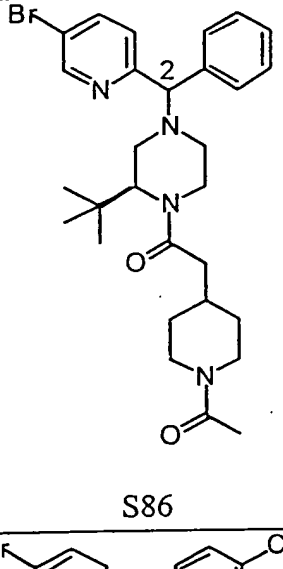
S83



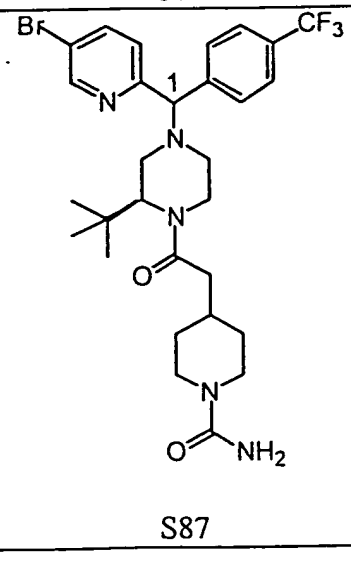
S84



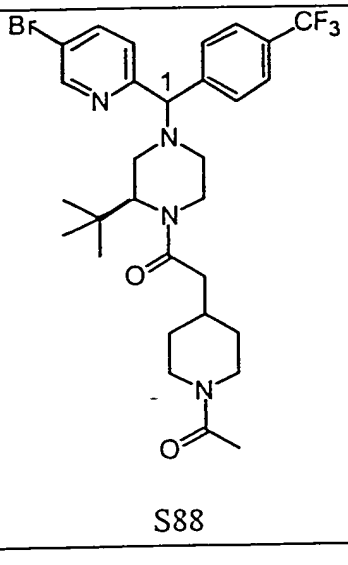
S85



S86



S87

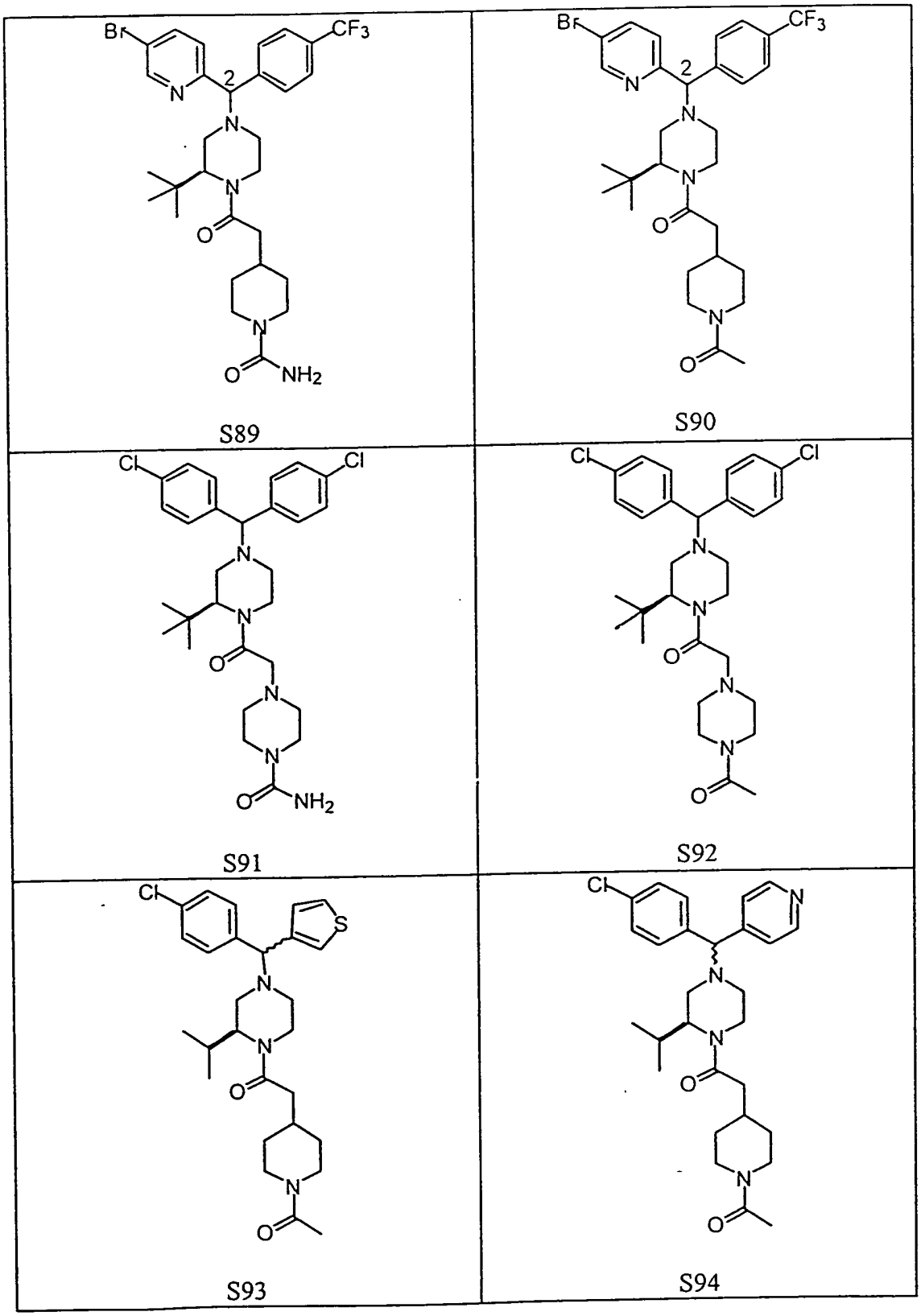


S88

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

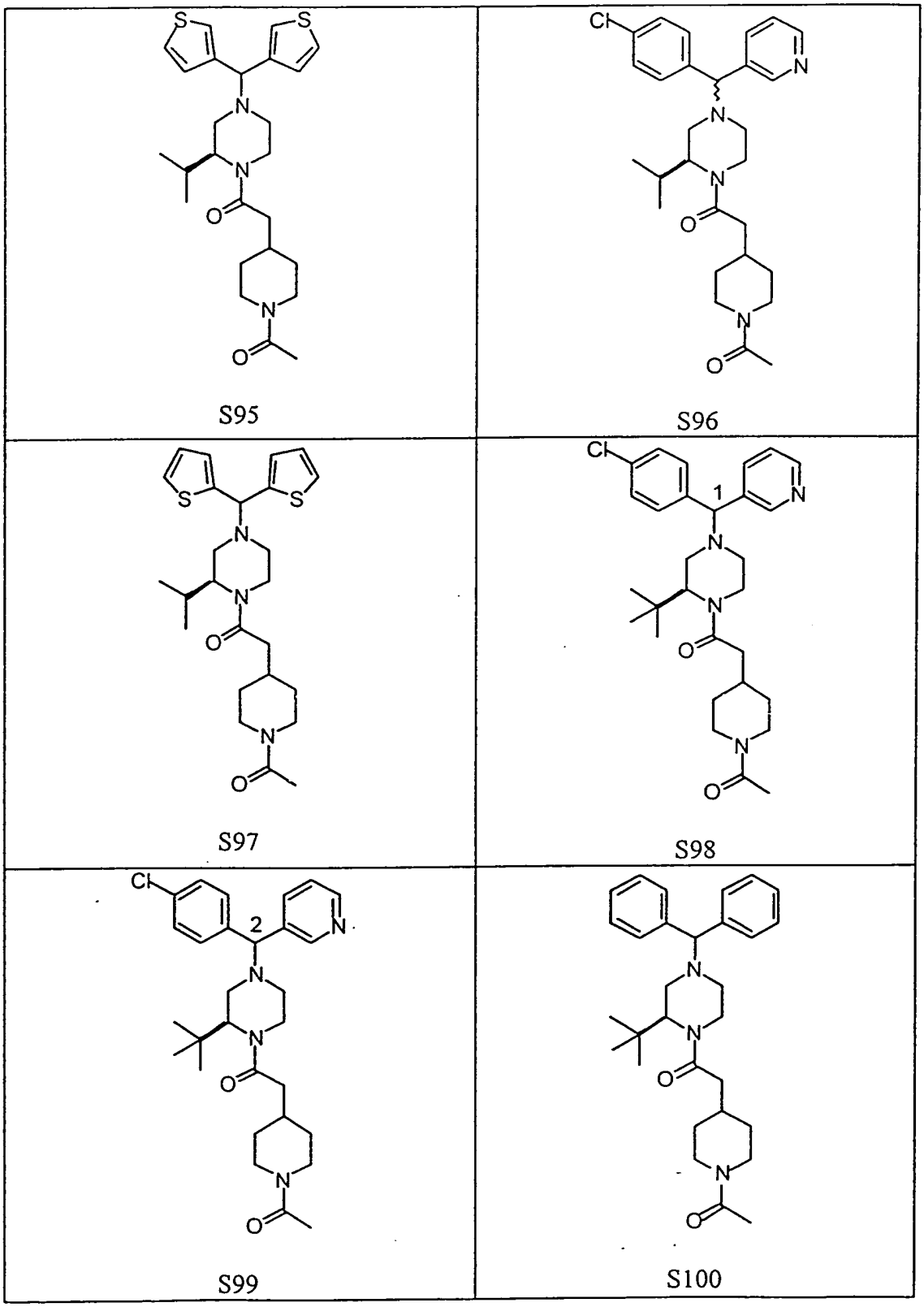
五、發明說明（43　　）



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（44　　）

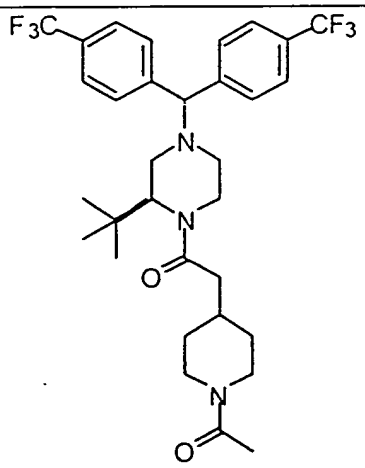


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

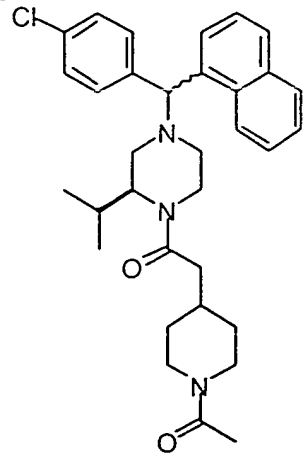
裝 訂 線

A7
B7

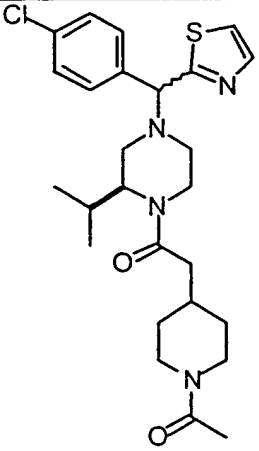
五、發明說明（ 45 ）



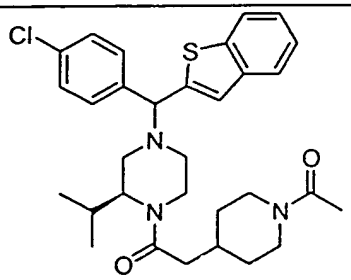
S101



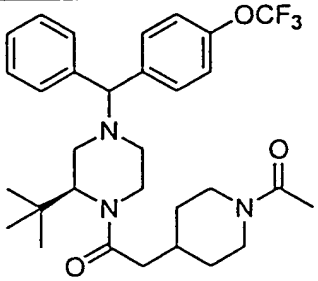
S102



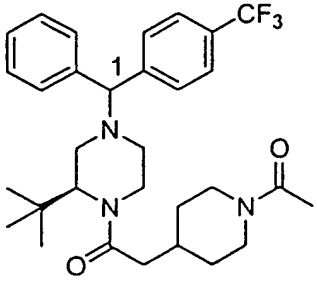
S103



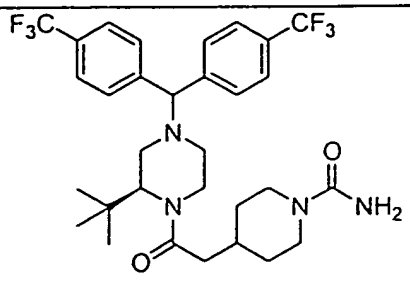
S104



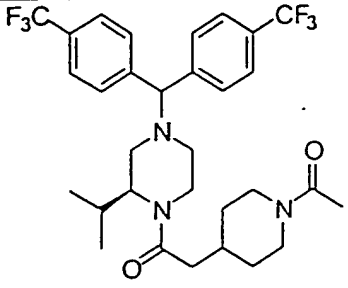
S105



S106



S107

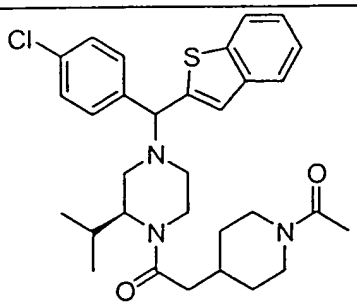
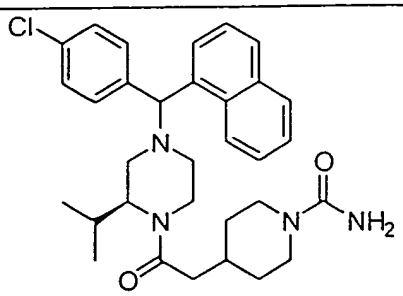
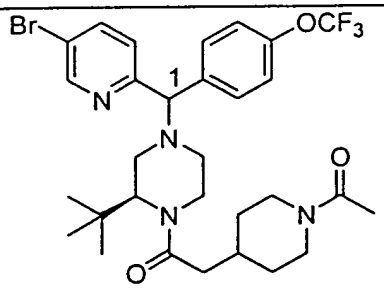
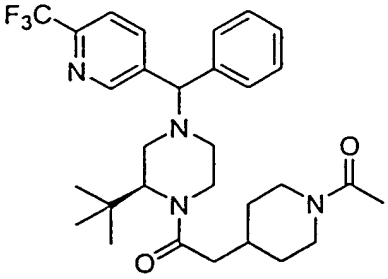
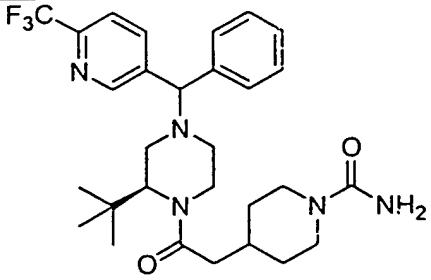
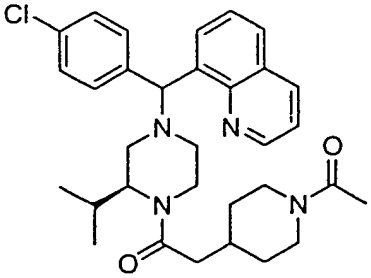
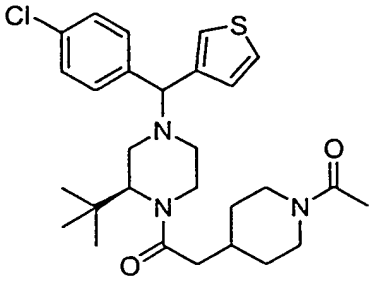
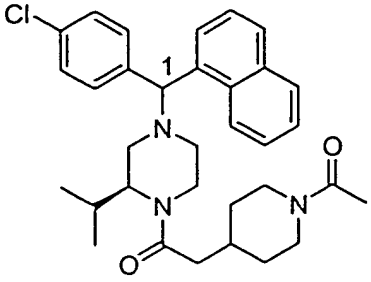


S108'

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（46）

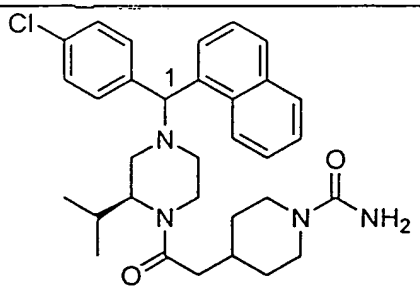
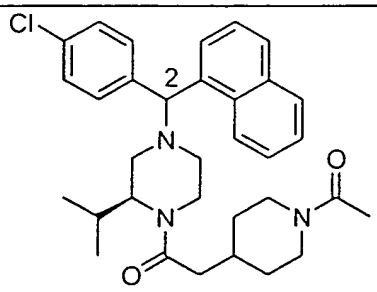
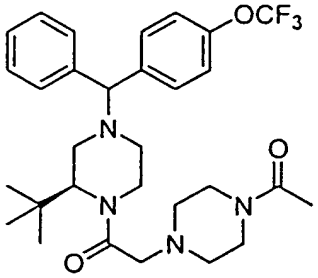
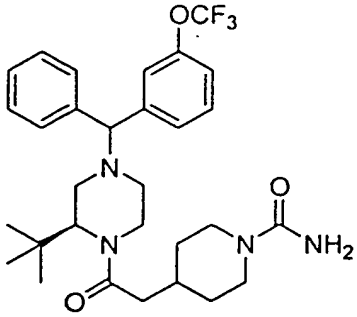
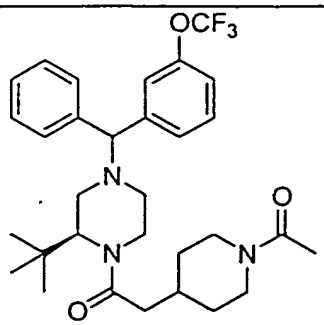
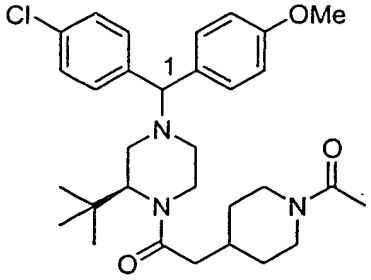
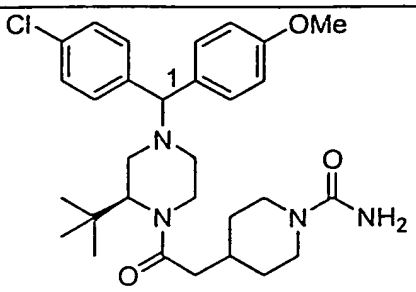
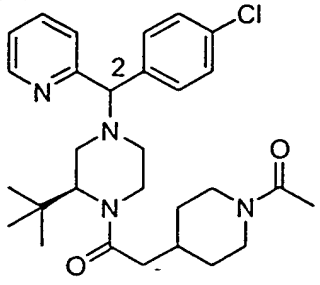
 S109	 S110
 S111	 S112
 S113	 S114
 S115	 S116

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（ 47 ）

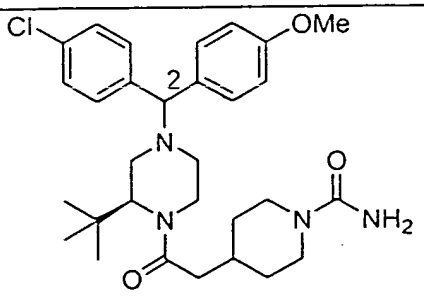
 S117	 S118
 S119	 S120
 S121	 S122
 S123	 S124

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

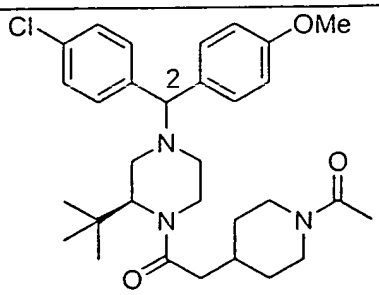
裝 訂 線

A7
B7

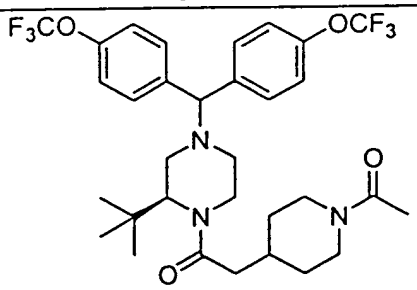
五、發明說明（ 48 ）



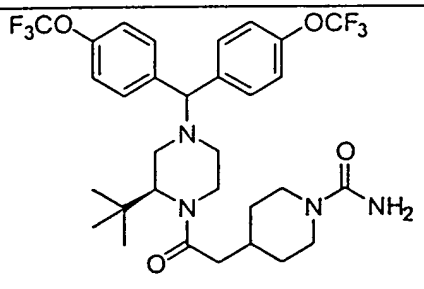
S125



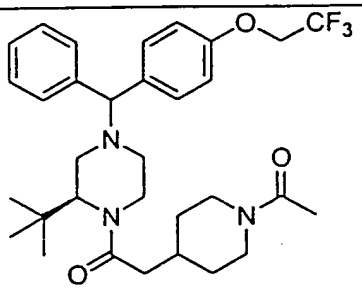
S126



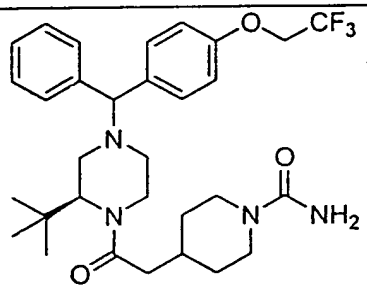
S127



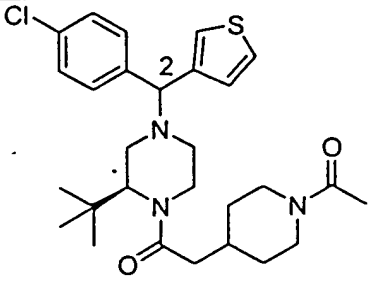
S128



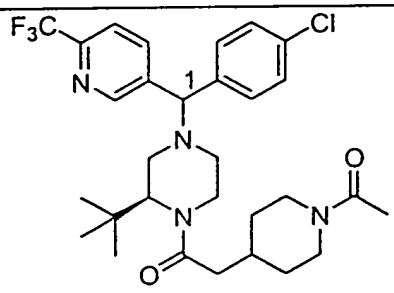
S129



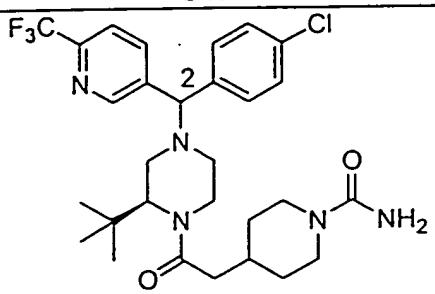
S130



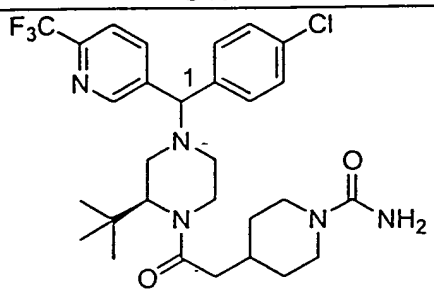
S131



S132



S133



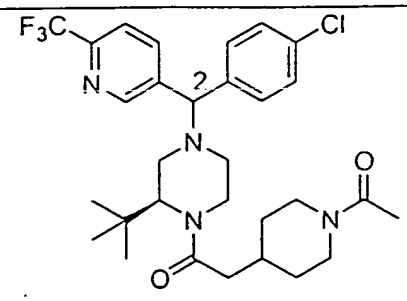
S134

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

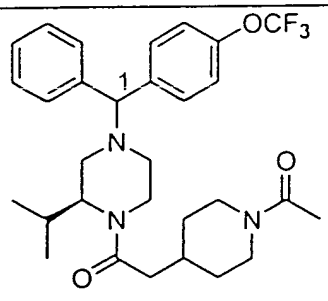
裝 訂 線

A7
B7

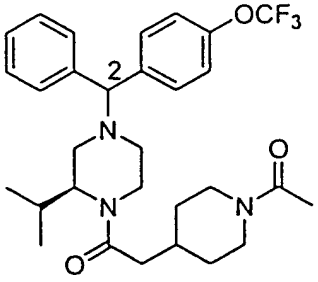
五、發明說明（ 49 ）



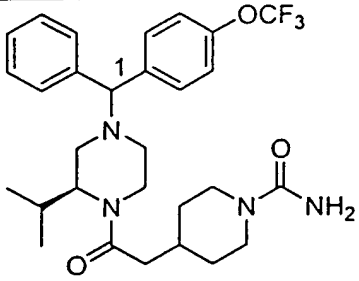
S135



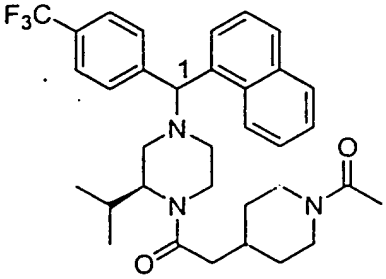
S136



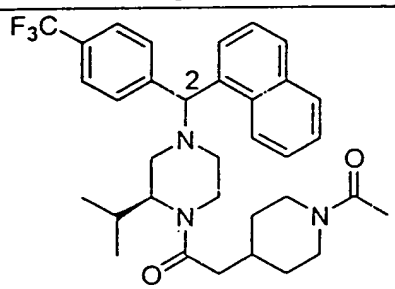
S137



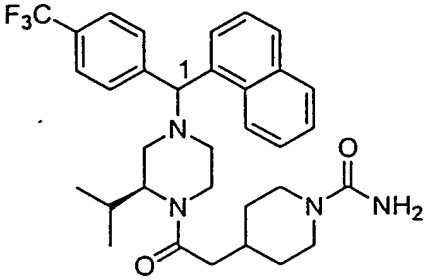
S138



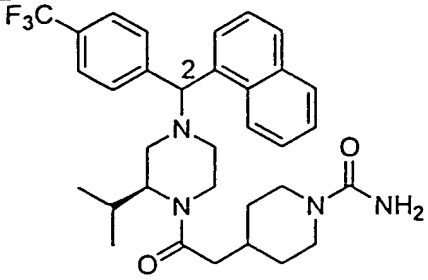
S139



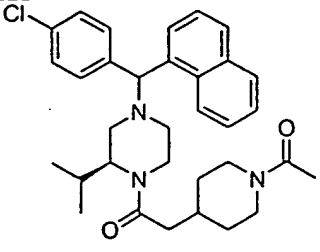
S140



S141



S142

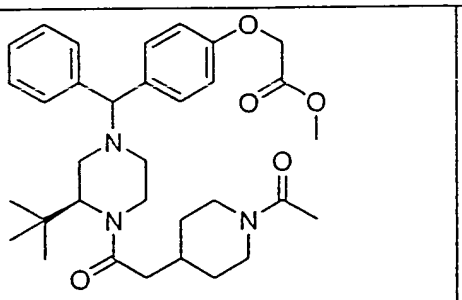


S143

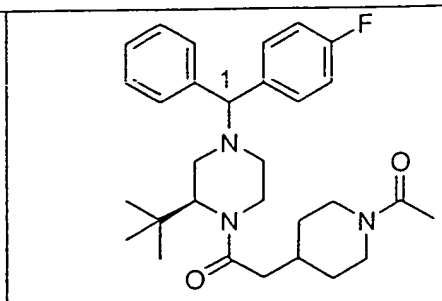
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

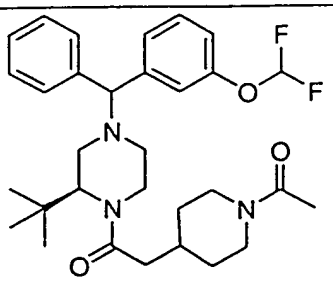
五、發明說明（ 50 ）



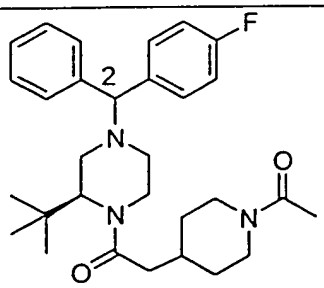
S144



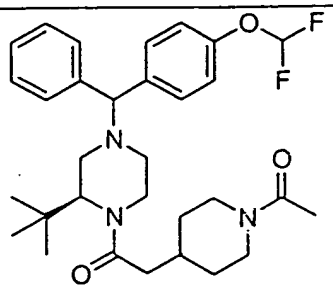
S145



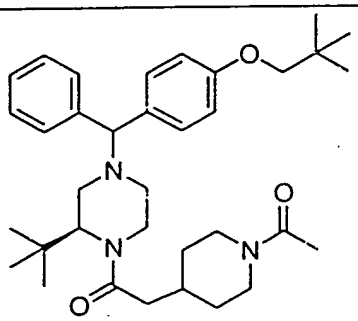
S146



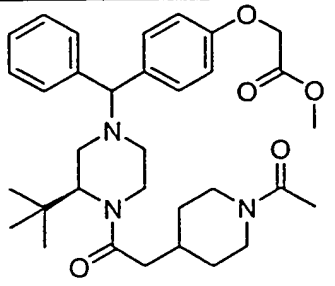
S147



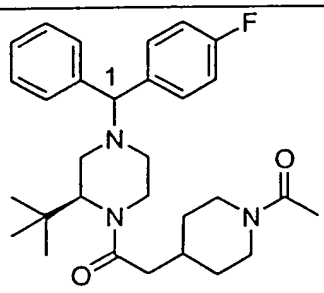
S148



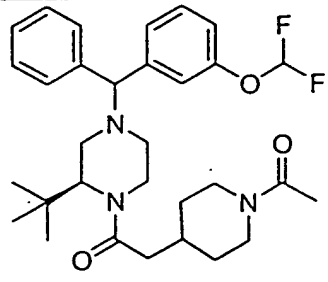
S149

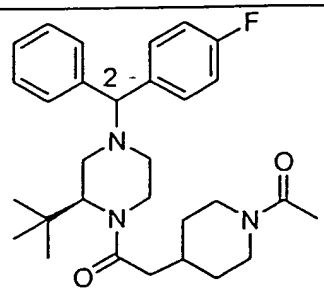


S150



S151



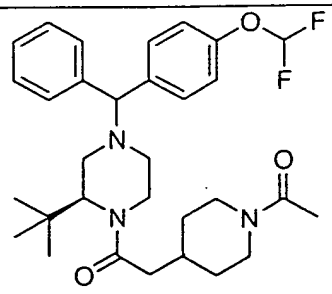
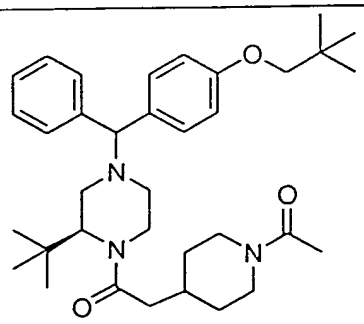
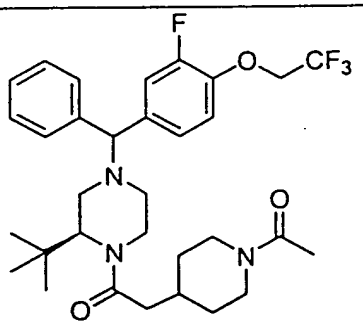
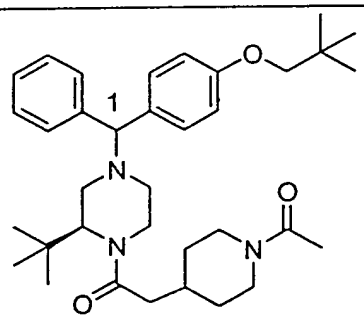
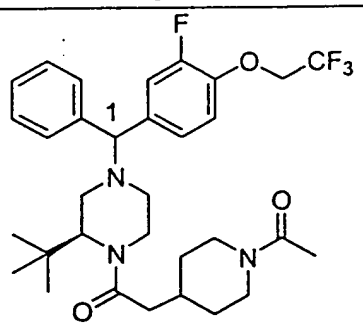
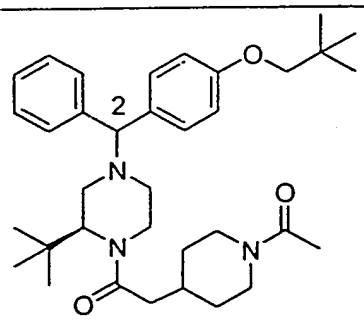
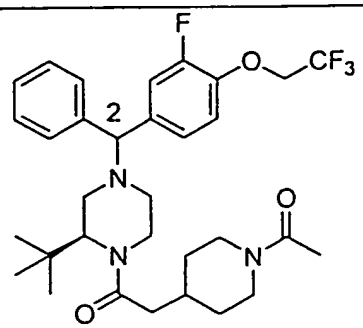
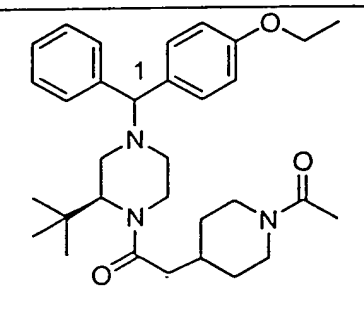
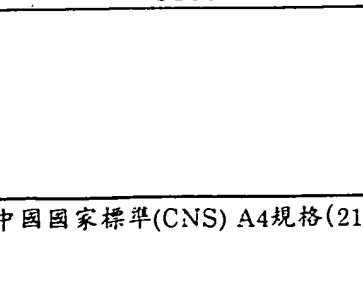


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（ 51 ）

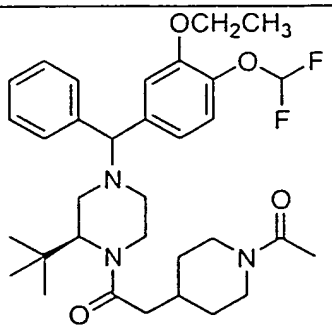
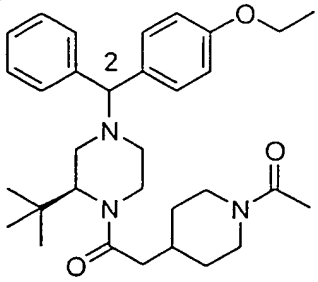
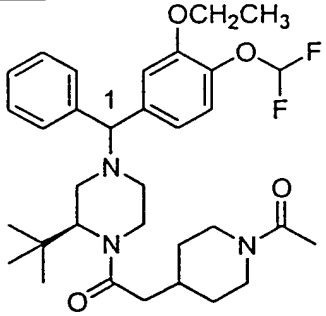
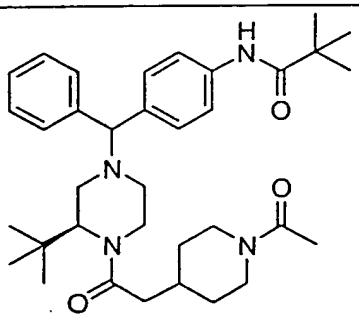
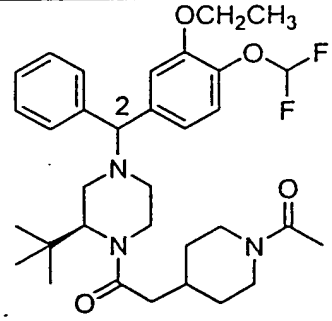
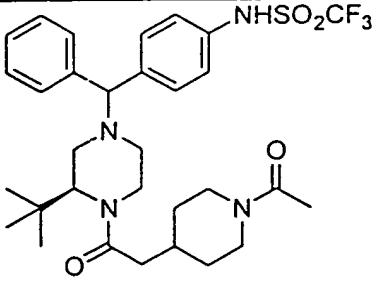
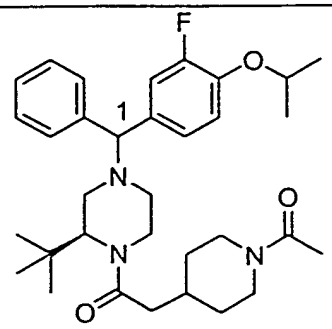
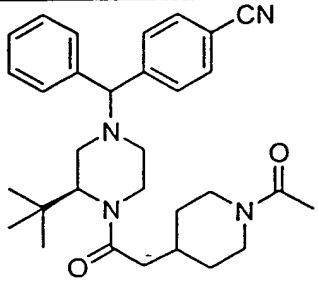
S152	S153
	
S154	S155
	
S156	S157
	
S158	S159
	
S160	S161
	

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（ 52 ）

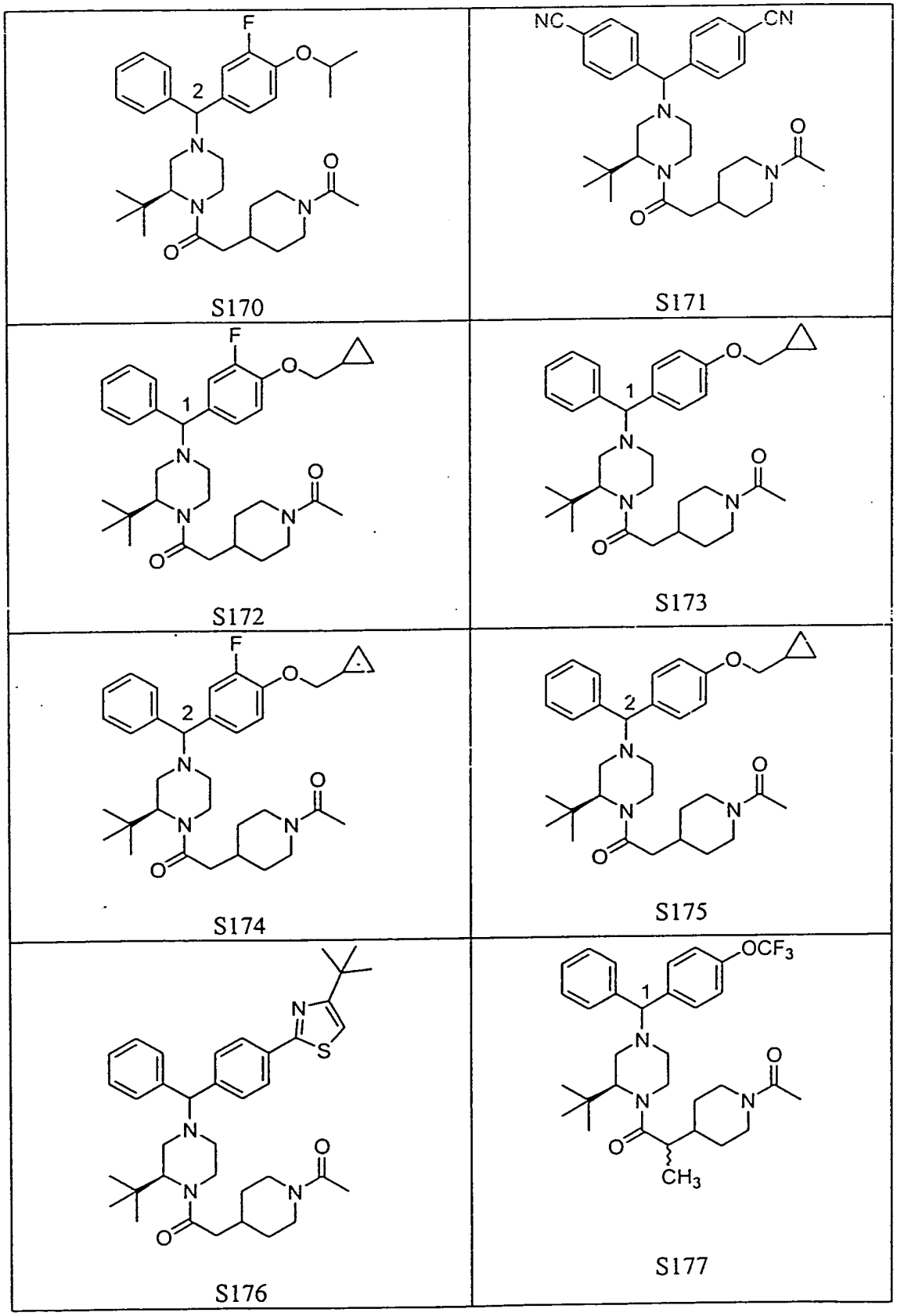
 S162	 S163
 S164	 S165
 S166	 S167
 S168	 S169

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

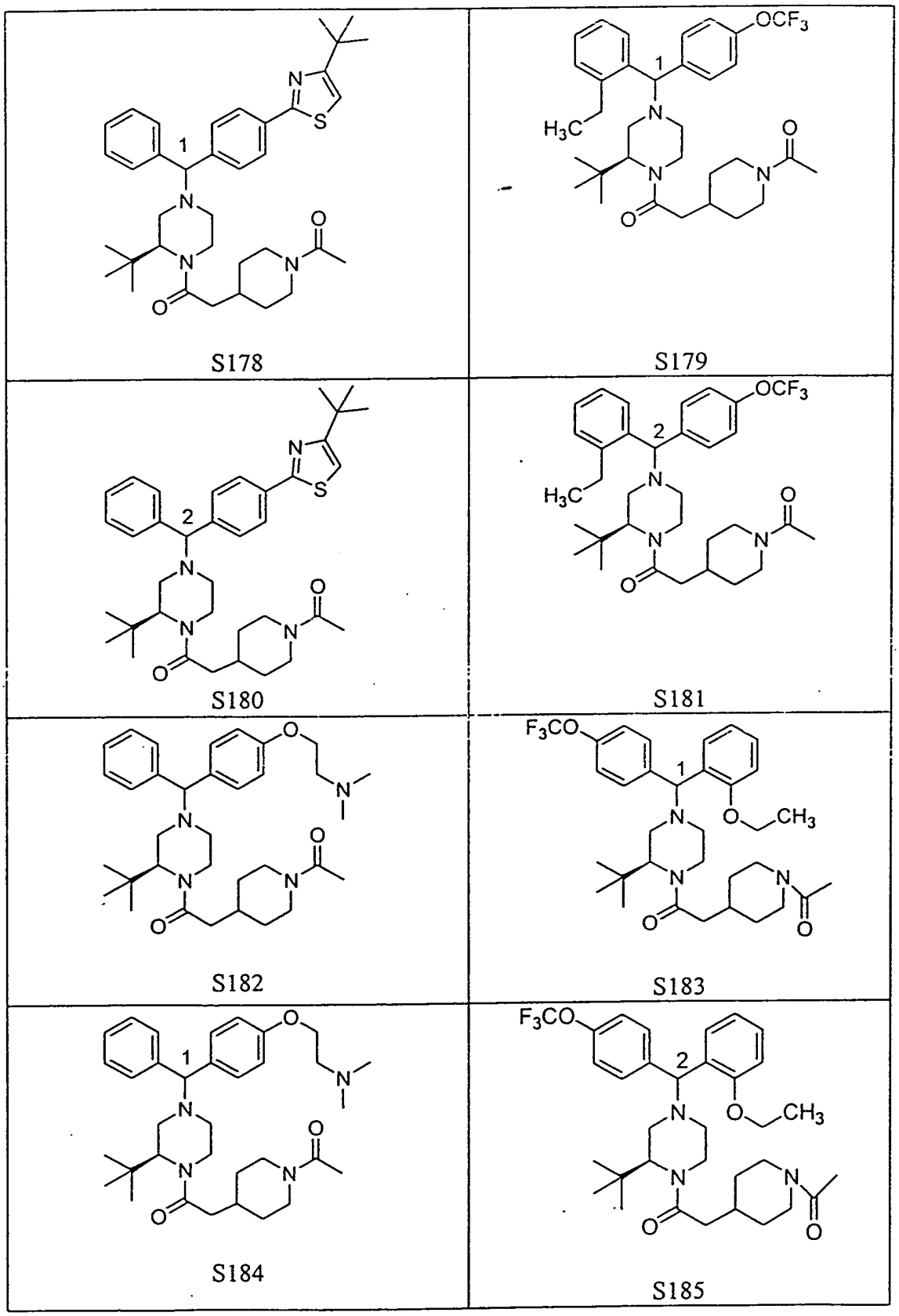
五、發明說明（ 53 ）



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 54 ）



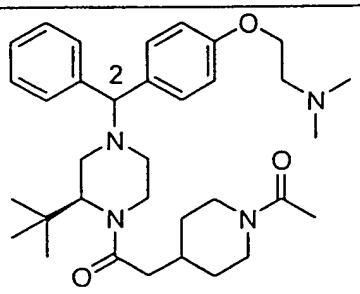
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

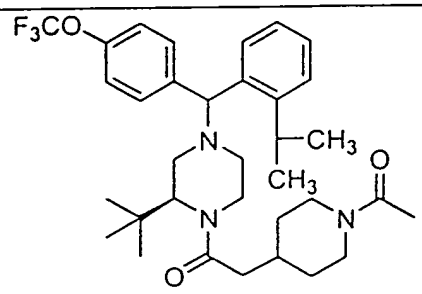
A7
B7

五、發明說明（ 55 ）

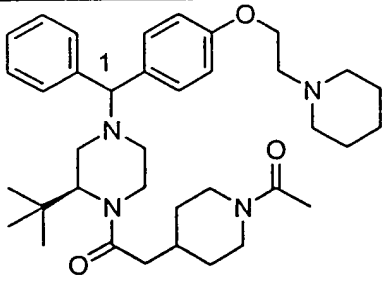
S186



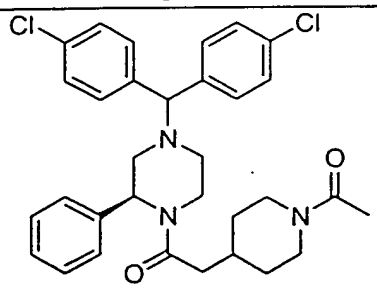
S187



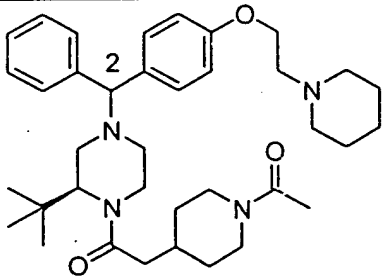
S188



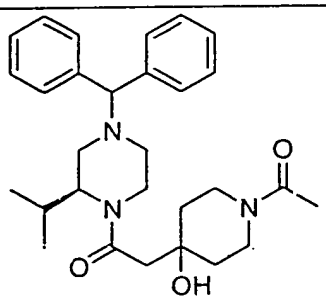
S189



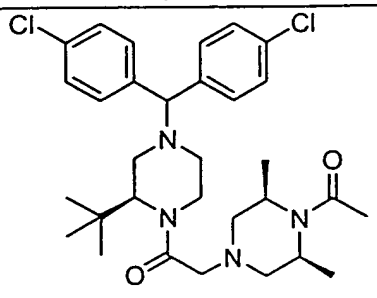
S190



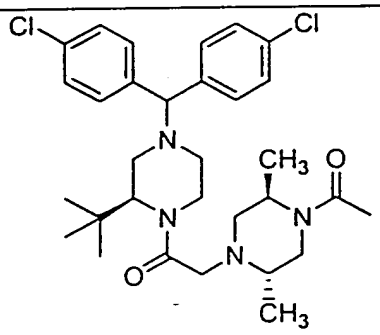
S191



S192



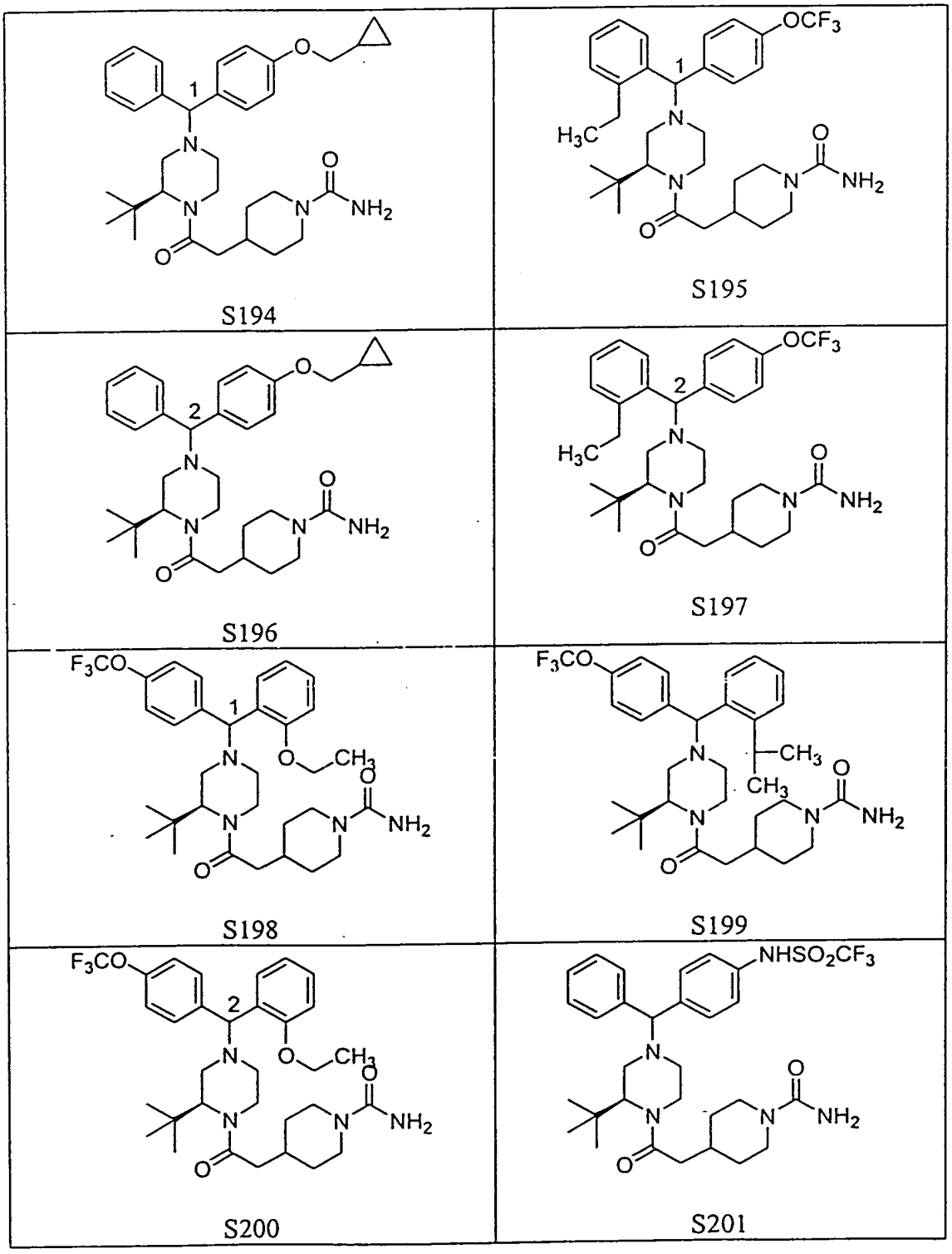
S193



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

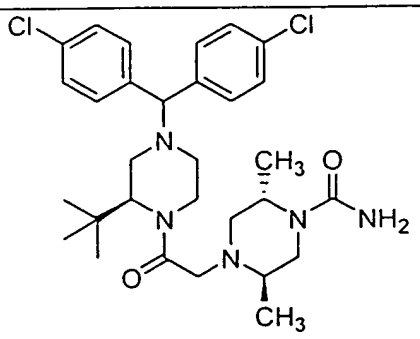
五、發明說明（ 56 ）



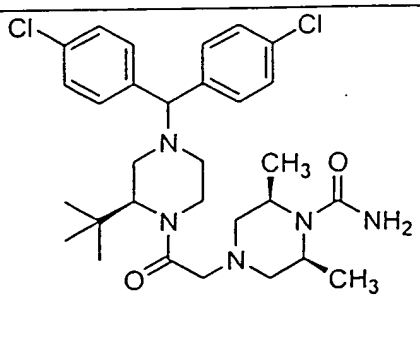
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

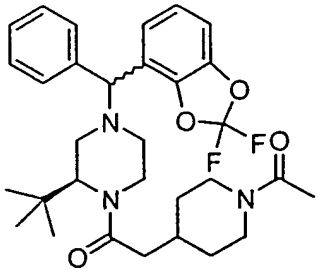
五、發明說明（ 57 ）



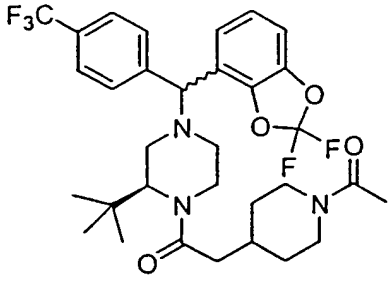
S202



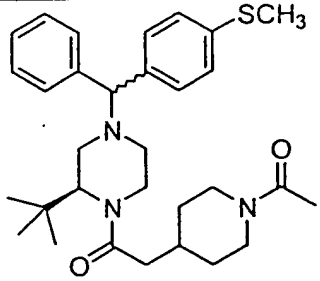
S203



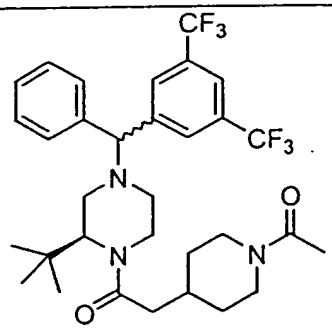
S204



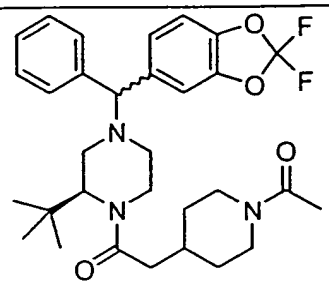
S205



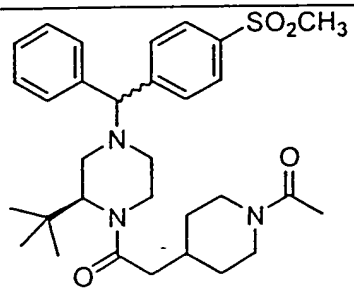
S206



S207



S208



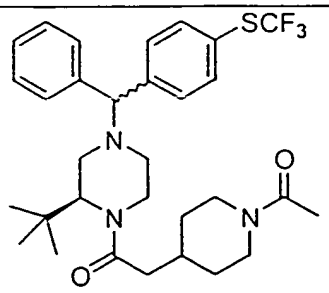
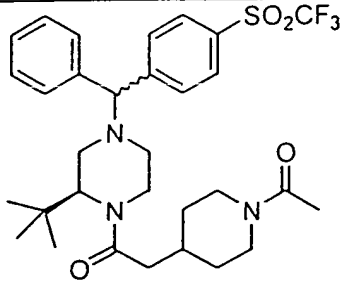
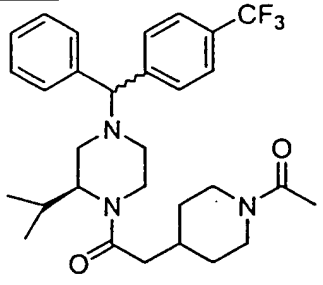
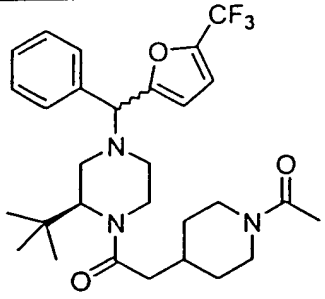
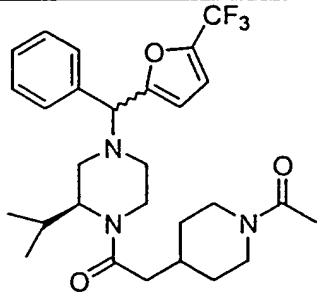
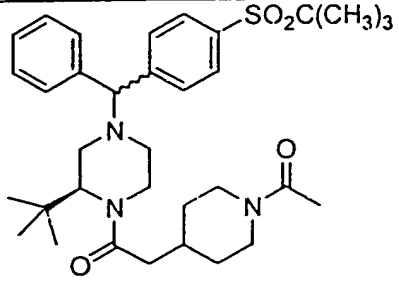
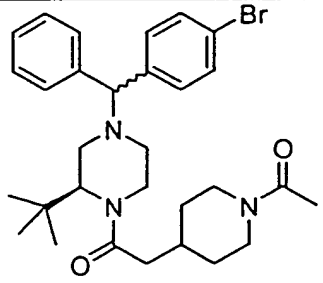
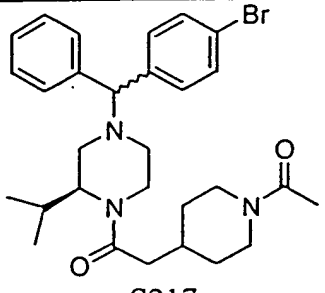
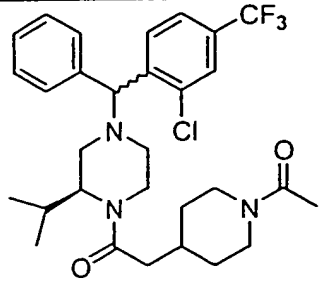
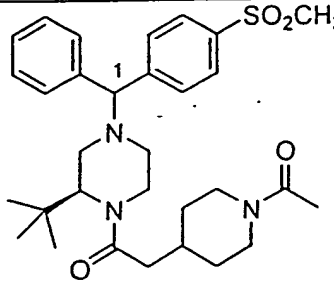
S209

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

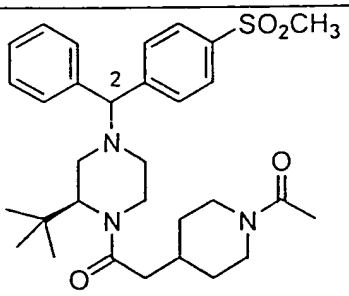
五、發明說明（ 58 ）

 S210	 S211
 S212	 S213
 S214	 S215
 S216	 S217
 S218	 S219

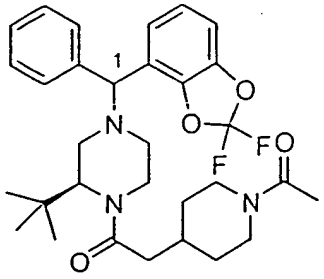
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

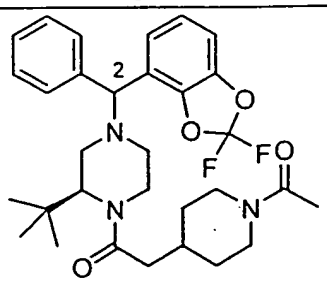
五、發明說明（ 59 ）



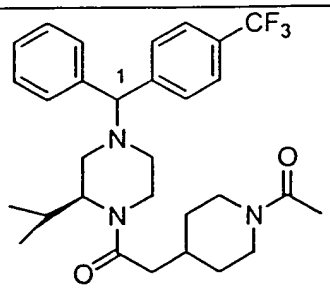
S220



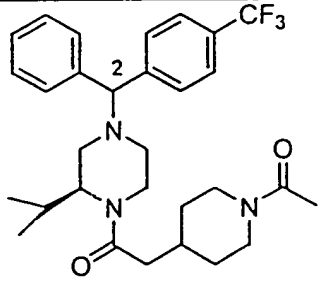
S221



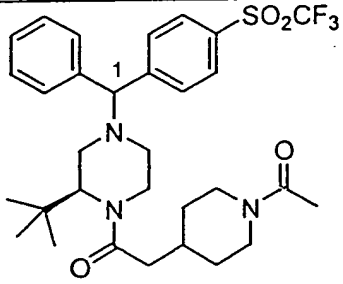
S222



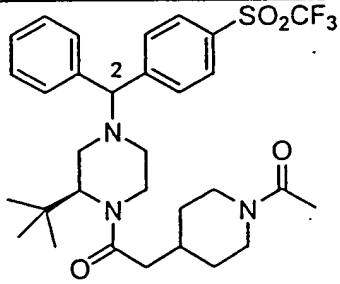
S223



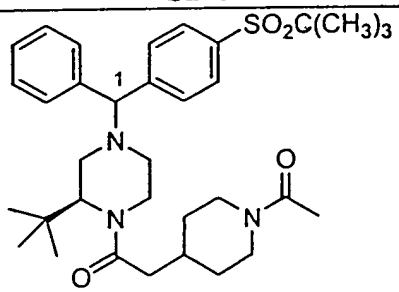
S224



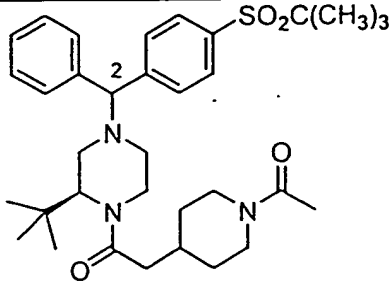
S225



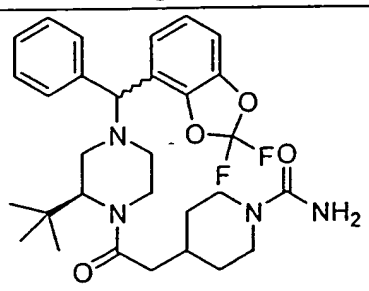
S226



S227



S228

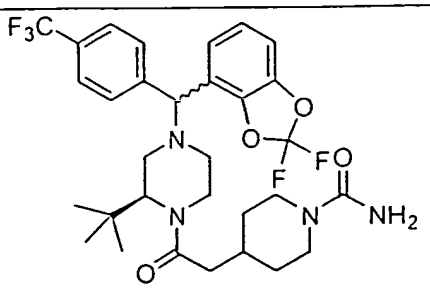


S229

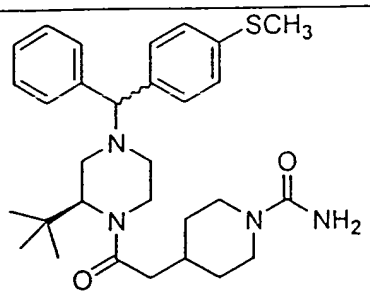
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

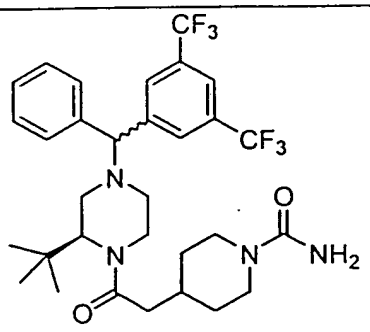
五、發明說明（ 60 ）



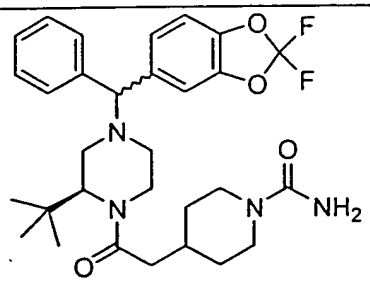
S230



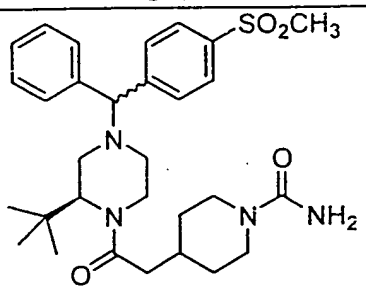
S231



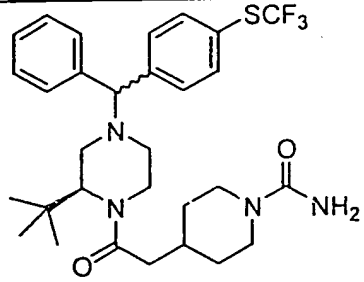
S232



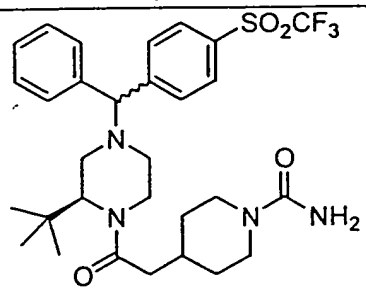
S233



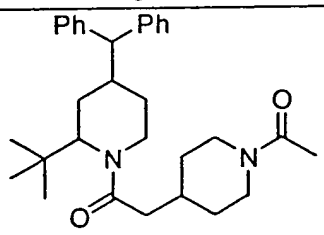
S234



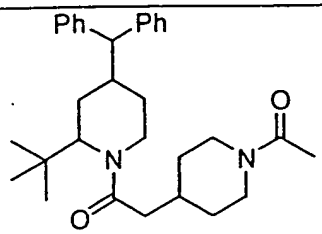
S235



S236

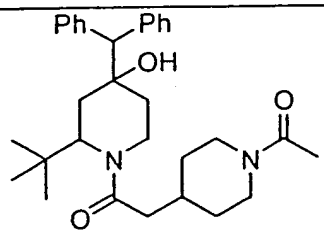


異構物1
S237



異構物2

S238



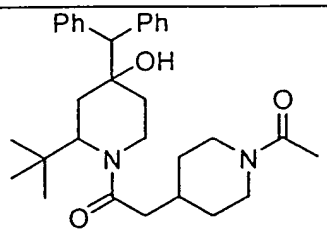
異構物1

S239

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 61 ）



異構物2

S240

較佳者係由取自上文表A之下列編號代表之化合物：S1-3、S5、S7-9、S11、S16、S18、S22、S26、S28、S30、S35、S37、S46、S48、S50、S52、S54-55、S57、S59、S61、S63、S65、S70、S85、S90、S92、S100-101、S105、S107-143、S145、S147-149、S156-164、S166、S168、S170、S172-175、S184、S186、及S202-240。

更佳者係由取自上文表A之下列編號代表之化合物：S1、S8、S11、S26、S30、S37、S44、S46、S48、S50、S52、S54-55、S57、S59、S61、S63、S65、S70、S85、S90、S92、S101、S107-108、S116-118、S122、S126-131、S139、S141、S145、S147、S157-160、S168、S170、S172-175、及S219-229。

甚至更佳者係由取自上文表A之下列編號代表之化合物：S1、S8、S11、S26、S30、S37、S48、S50、S54、S61、S65、S70、S85、S101、S107-108、S117、S126-128、S131、S157-160、S174-175、S219-220、及S225-228。

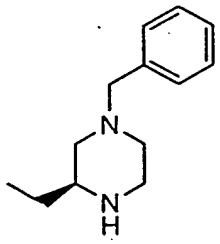
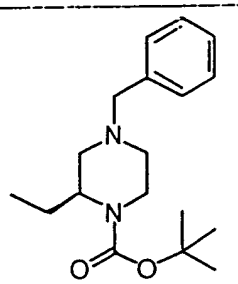
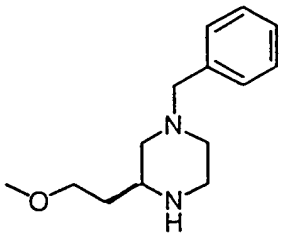
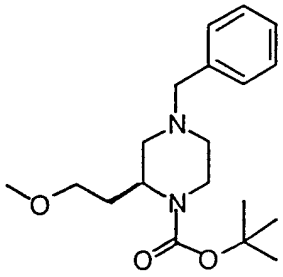
又甚至更佳者係由取自上文表A之下列編號代表之化合

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

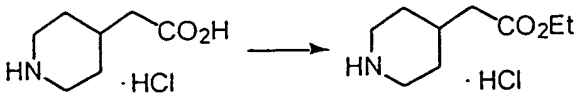
五、發明說明（ 72 ）

表 3

製備實例	欄 2	欄 3	CMPD
15			LCMS: $MH^+ = 305$
16			LCMS: $MH^+ = 335$

製備實例 17

步驟 A：



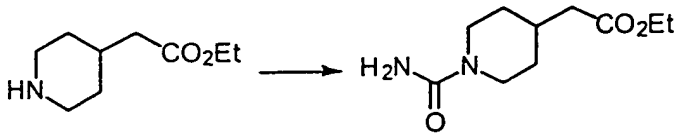
在六氫吡啶-4-醋酸（10.0克，70.0毫莫耳）溶於 EtOH（100毫升）中之溶液中，加入濃 HCl（2.68毫升，2.2當量）。將所得之溶液加熱至回流 12小時。在減壓條件下濃縮該反應混合物，並在不進行進一步純化之情形下即予使用（10克，84% 產率）。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

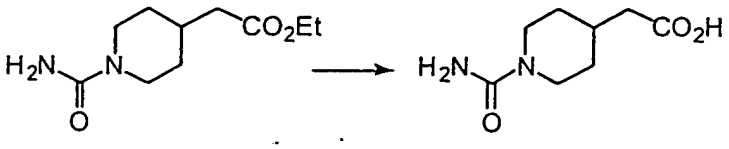
五、發明說明（ 73 ）

步驟B：



在取自製備實例17、步驟A之產物(2.0克，9.6毫莫耳)溶於CH_2Cl_2(30毫升)中之0℃溶液中，加入TMSNCO(6.3毫升，5.0當量)，再加入TEA(2.0毫升，1.5當量)。在0℃下攪拌所得之溶液3小時，再加入水以中止反應，並以飽和之$NaHCO_3$稀釋。以CH_2Cl_2萃取該混合物，再以Na_2SO_4對結合之有機物進行去水，過濾，並進行濃縮。使用8:92之溶於MeOH中之(10%)NH_4OH：CH_2Cl_2溶液作為溶析液，以閃蒸層析純化該粗製產物(1.2克，60%產率)。FABMS: MH^+=215。

步驟C：



將取自製備實例17、步驟B之產物(1.23克，5.7毫莫耳)及LiOH(0.33克，2.4當量)溶於CH_2Cl_2(29毫升)、EtOH(29毫升)、及水(14毫升)中之溶液加熱至回流3小時。使所得之溶液冷卻至室溫，加入1N HCl(16.1毫升，2.98當量)以進行中和，再在減壓條件下進行濃縮。以甲苯共沸除去水以進一步乾燥該反應產物，產生一膠體(1.1克，量性產率)。FABMS: MH^+=187。

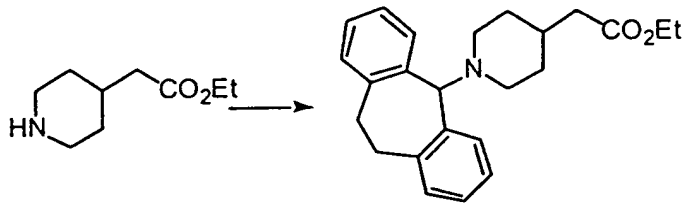
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 74 ）

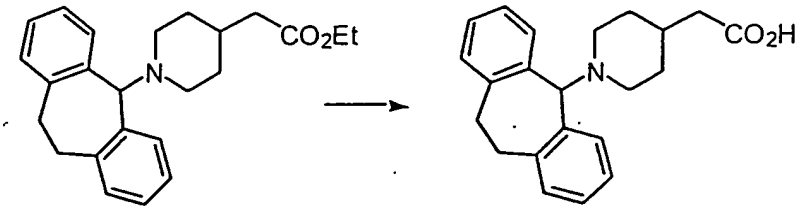
製備實例18

步驟A：



在取自製備實例17、步驟A之產物(2.5克，12.0毫莫耳)及5-氯二苯并環庚烷(3.4克，1.2當量)溶於CH_2Cl_2(50毫升)中之溶液中，加入TEA(8.4毫升，5.0當量)，並隔夜攪拌所得之溶液。在反應混合物中加入1N NaOH以中止反應，並以CH_2Cl_2進行萃取。以Na_2SO_4對結合之有機物進行去水，過濾，並進行濃縮。使用50:50之EtOAc：己烷混合物作為溶析液，以閃蒸層析純化該粗製產物(3.45克，79%產率)。

步驟B：



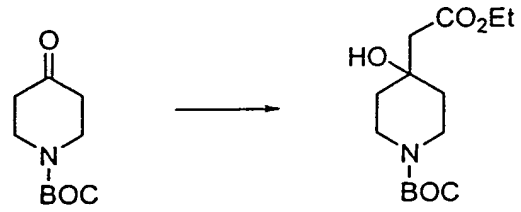
將取自製備實例18、步驟A之產物(3.45克，9.5毫升)於MeOH(100毫升)及1N NaOH(30毫升，3當量)中之溶液加熱至回流4小時。使該反應混合物冷卻至室溫，在減壓條件下進行濃縮，並以Et_2O進行萃取。使該水層冷卻至~4℃以進行結晶。過濾所得之漿液，並在真空下進行乾燥，以產生無色晶體(1.9克，59%產率)。FABMS: MH^+=336。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

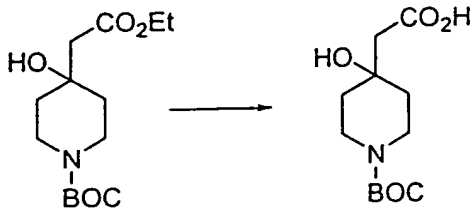
五、發明說明（75）

製備實例18.10



在-78℃下，將EtOAc（5.69毫莫耳，1.0當量）加入LDA（3.97毫升，1.4當量，2.0 M溶於THF／庚烷中）中。攪拌所得之溶液20分鐘，再加入溶於THF（10毫升）中之N-BOC-4-六氫吡啶酮（1.13克，1.0當量）。使該反應混合物緩慢回溫至室溫，攪拌2小時，再加入飽和之NH_4Cl以中止反應。以H_2O稀釋所得之溶液，再以EtOAc進行萃取。以H_2O及飽和之NaCl清洗結合之有機物，以Na_2SO_4去水，過濾，再在減壓條件下進行濃縮。使用50:50之EtOAc混合物作為溶析液，以閃蒸層析純化該粗製產物（1.0克，61%產率）。LCMS: MH^+＝288。

製備實例18.11



使製備實例18.10中所製備之化合物（0.24克，0.84毫莫耳），在室溫下，於MeOH（3毫升）及NaOH（3毫升）中隔夜攪拌。在減壓條件下濃縮該反應混合物，以H_2O稀釋，再以EtOAc進行萃取。以5%之檸檬酸中和該水層，再以EtOAc進行萃取。以H_2O、飽和之NaCl清洗結合之有機物，以Na_2SO_4

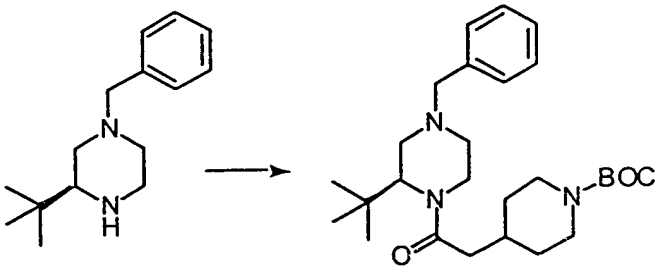
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（76）

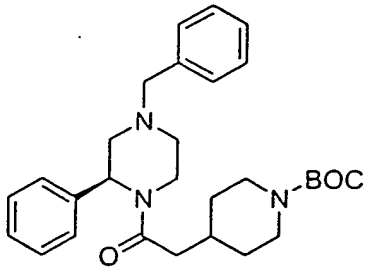
去水，過濾，再進行濃縮。該粗製產物不經進一步之純化即予使用（0.17克，77%產率）。

製備實例19



在醋酸N-BOC-4-六氫吡啶（述於美國專利第5,874,442號）（10.0克，41.1毫莫耳）及TEA（5.7毫升，1.0當量）溶於甲苯（50毫升）中之0℃溶液中，加入三甲基乙醯氯（5.1毫升，1.0當量）。在0℃下攪拌所得之漿液1.5小時，再加入溶於甲苯（20毫升）中之取自製備實例10之產物（10.0克，43毫莫耳，1.05當量），並使所得之溶液回溫至室溫，再隔夜進行攪拌。加入1N NaOH以中和該反應混合物，再以EtOAc進行萃取。以Na_2SO_4對結合之有機物進行去水，過濾，再進行濃縮。使用50:50之EtOAc：己烷溶液作為溶析液，以閃蒸層析純化該粗製產物（11.1克，59%產率）。LCMS: MH^+ = 458。

製備實例19.1



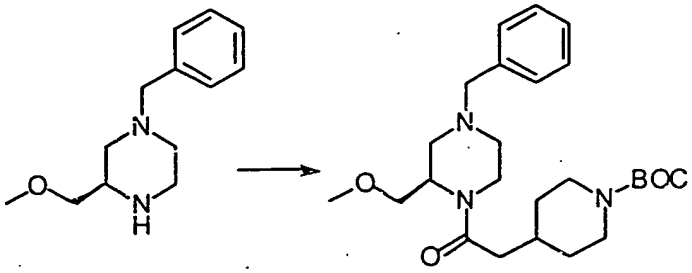
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（77　）

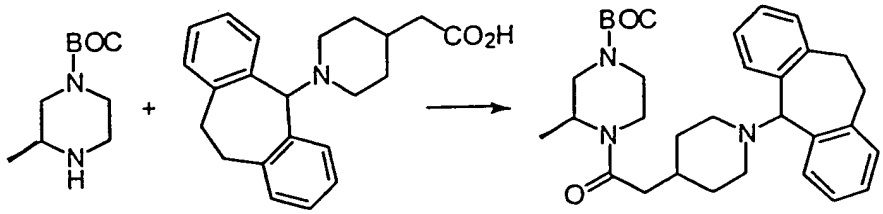
藉由基本上與製備實例19所述者相同之流程，製備上述化合物。

製備實例20



藉由基本上與製備實例19所述者相同之流程，使用取自製備實例11之產物（0.49克，2.0毫莫耳），製備上述化合物（0.85克，46%產率）。LCMS: $MH^+ = 446$。

製備實例21



在2(S)-甲基-4-第三丁氧羰基六氫吡咔（0.22克，1.1毫莫耳）及取自製備實例18、步驟B之產物（0.44克，1.2當量）溶於CH_2Cl_2（10毫升）中之溶液中，加入HOBt（0.19克，1.3當量）、NMM（0.30毫升，2.5當量）、及DEC（0.27克，1.3當量），並在室溫下隔夜攪拌所得之溶液。在反應混合物中加入飽和之$NaHCO_3$以中止反應，再以CH_2Cl_2進行萃取，以Na_2SO_4去水，過濾，並在減壓條件下進行濃縮。使用溶於CH_2Cl_2中

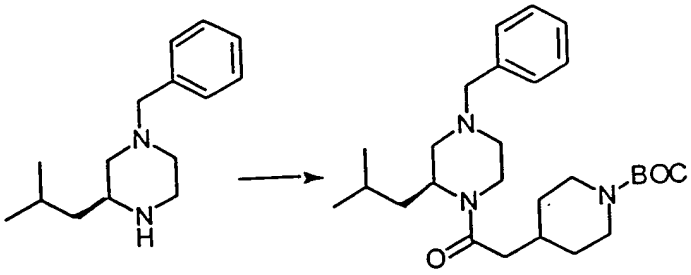
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（78）

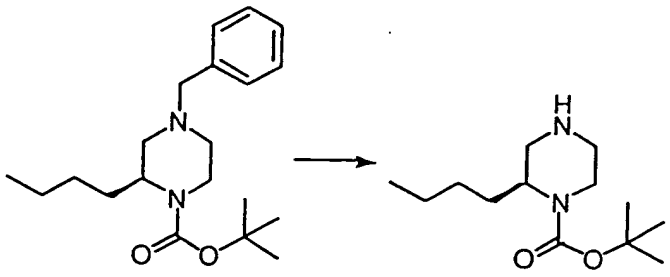
之2% MeOH作為溶析液，以閃蒸層析純化該粗製產物（0.54克，95%產率）。FABMS: $MH^+ = 518$。

製備實例22



藉由基本上與製備實例21所述者相同之流程，使用取自製備實例7之產物及醋酸N-BOC-六氫吡啶，製備上述化合物。LCMS: $MH^+ = 458$。

製備實例23



使取自製備實例14之產物（10.4克，31.3毫莫耳）及10%之Pd/C（1.95克）溶於EtOH（130毫升）中之溶液，在Parr裝置上，於50 psi下隔夜進行氫化。使該反應混合物通過矽藻土過濾，並在真空下濃縮該濾液，以產生呈油體之產物（6.93克，91%產率），其不經進一步純化即予使用。LCMS: $MH^+ = 243$。

製備實例24-28.10

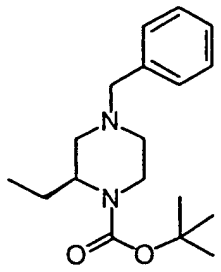
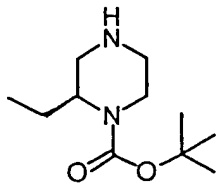
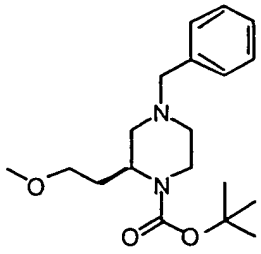
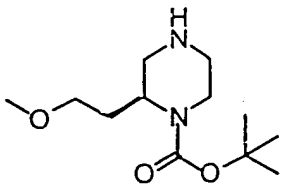
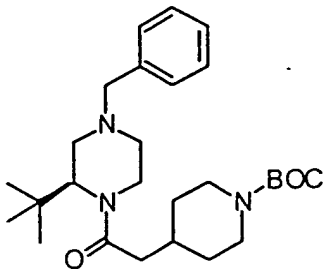
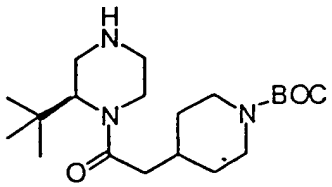
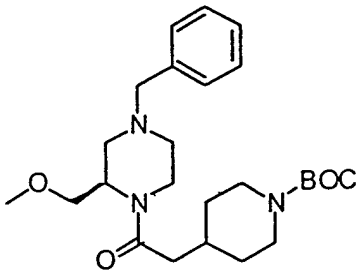
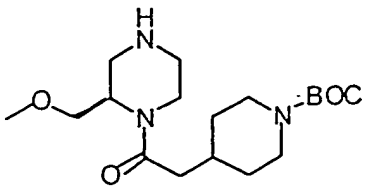
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（79 ）

藉由基本上與製備實例23所述者相同之流程，使用列於下文表4欄2中之取自製備實例15、16、19、19.1、20、及22之適當化合物，製備列於表4欄3(CMPD)中之化合物。

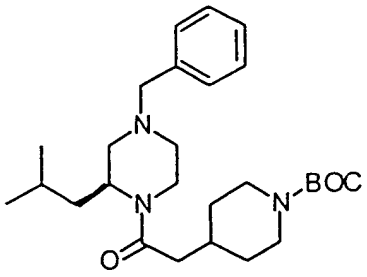
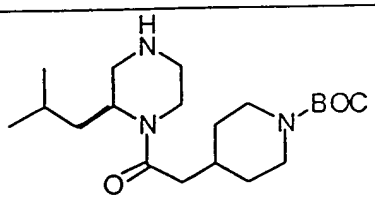
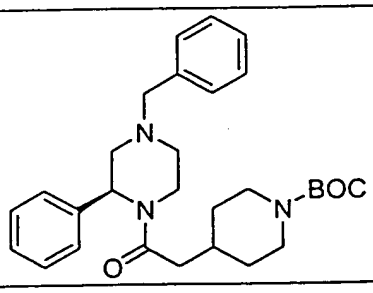
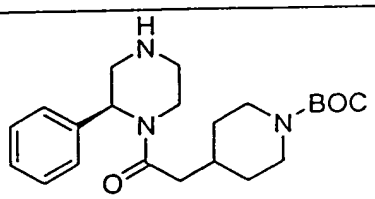
表4

製備實例	欄 2	欄 3	CMPD
24			LCMS: $MH^+ = 305$
25			LCMS: $MH^+ = 245$
26			LCMS: $MH^+ = 368$
27			LCMS: $MH^+ = 356$

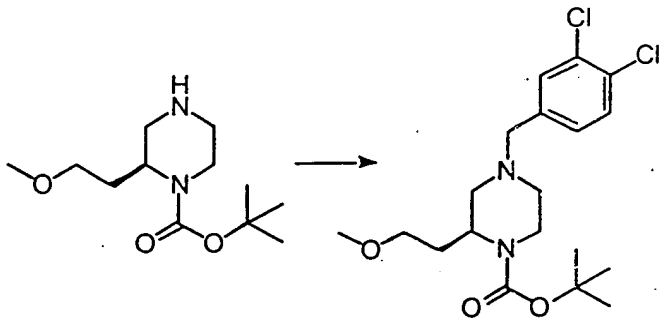
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（80　）

28			LCMS: $MH^+ = 368$
28.10			LCMS: MH+=

製備實例29



在取自製備實例25之產物（0.25克，1.0毫莫耳）及3,4-二氯苯甲醛（0.23克，1.3當量）溶於CH_2Cl_2（5毫升）中之溶液中，加入$NaHB(OAc)_3$（0.32克，1.5當量）及AcOH（0.14毫升，2.4當量），並在室溫下攪拌所得之溶液96小時。在反應混合物中加入飽和之$NaHCO_3$以中止反應，再以CH_2Cl_2進行萃取。以Na_2SO_4對結合之有機物進行去水，過濾，並在減壓條件下進行濃縮。使用溶於CH_2Cl_2中之10% EtOAc溶液作為溶析液，

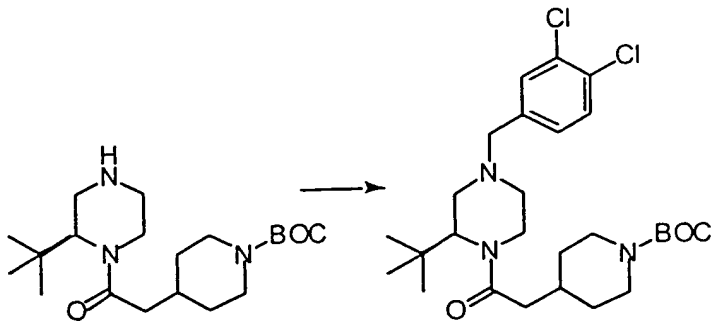
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（81　）

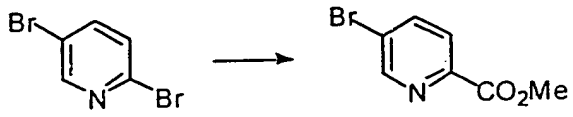
以閃蒸層析純化該粗製產物（0.27克，66%產率）。FABMS: $MH^+ = 403$。

製備實例30



藉由基本上與製備實例29所述者相同之流程，使用取自製備實例26之產物，製備上述化合物（0.33克，92%產率）。LCMS: $MH^+ = 526$。

製備實例31



在CO（40 psi）、50℃下，攪拌2,5-二溴吡啶（10.4克，31.3毫莫耳）、TEA（11.6毫升，2.0當量）、1,1-雙（二苯膦基）二茂鐵（1.4克，6莫耳%）、及$Pd(OAc)_2$（0.28克，3莫耳%）溶於MeOH（40毫升）及DMF（40毫升）中之溶液6小時。使該反應混合物冷卻至室溫，以水稀釋，再以EtOAc進行萃取。以Na_2SO_4對結合之有機物進行去水，過濾，再在減壓條件下進行濃縮。使用50:50之EtOAc：己烷混合物作為溶析液，以

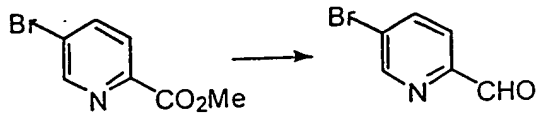
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（82　）

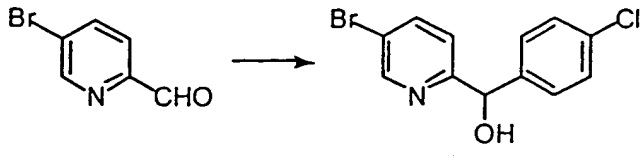
閃蒸層析純化該粗製產物，以產生目標產物（5.6克，61%產率）及雙羰基化產物（1.0克）。LCMS: MH^+＝216。

製備實例32



在-5℃下，於取自製備實例31之產物（1.0克，4.6毫莫耳）溶於CH_2Cl_2（15毫升）中之溶液中，加入DIBAL-H（10.2毫升，1M溶於甲苯中，2.2當量）。攪拌所得之溶液15分鐘，再以飽和之Na_2SO_4中止反應。以CH_2Cl_2萃取該殘餘物，再以Na_2SO_4對結合之有機物進行去水，過濾，並在減壓條件下進行濃縮。使用50:50之EtOAc：己烷溶液作為溶析液，以閃蒸層析純化該粗製產物（0.55克，64%產率）。LCMS: MH^+＝186。

製備實例33



在1-氯-4-碘苯（1.07克，1.4當量）溶於THF（10毫升）中之-40℃溶液中，逐滴加入氯化異丙基鎂（2.3毫升，2.0 M溶於THF中，1.4當量）。在-40℃下攪拌所得之溶液2小時，再加入溶於THF（10毫升）中之取自製備實例32之產物（0.56克，3.2

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

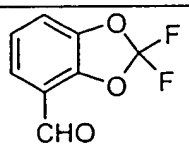
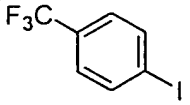
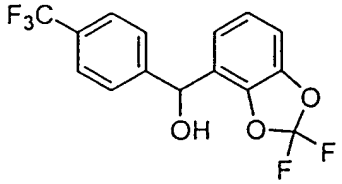
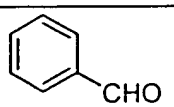
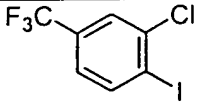
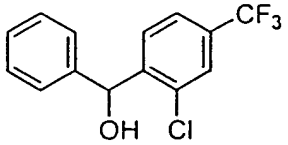
五、發明說明（83　　）

毫莫耳）。使該反應混合物回溫至室溫，並攪拌3小時。在所得之溶液中加入飽和之NH_4Cl中止反應，再以EtOAc進行萃取。以水、鹽水清洗結合之有機物，以Na_2SO_4去水，過濾，並在減壓條件下進行濃縮。使用溶於己烷中之20% EtOAc溶液作為溶析液，以閃蒸層析純化該粗製產物，以產生一油體（0.3克，34%產率）。LCMS: $MH^+ = 299$。

製備實例33.1及33.2

藉由基本上與製備實例33所述者相同之流程，使用欄3中之芳基鹵及欄2中之芳基醛，製備列於表4.1欄4中之化合物：

表4.1

製備實例	欄2	欄3	欄4
33.1			
33.2			

製備實例34-40

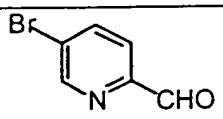
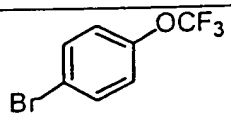
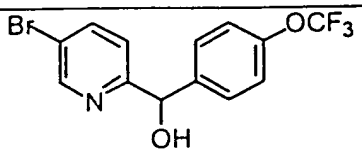
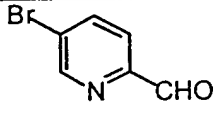
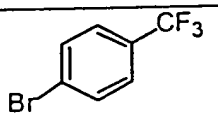
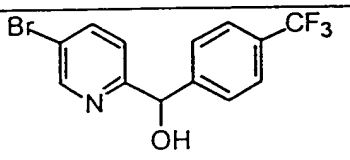
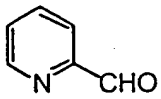
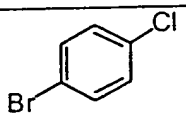
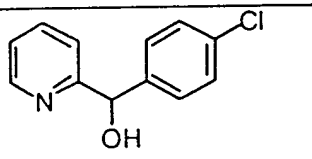
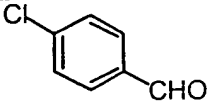
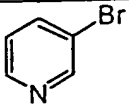
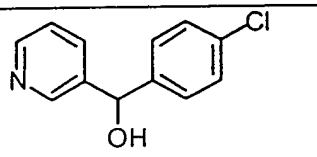
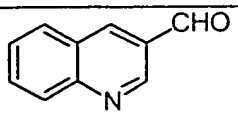
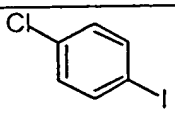
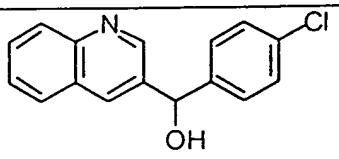
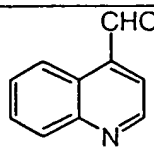
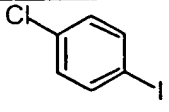
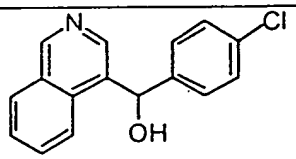
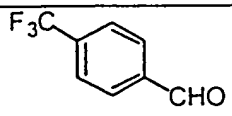
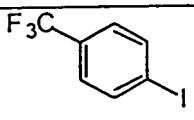
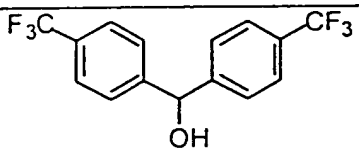
藉由基本上與製備實例33所述者相同之流程，使用表4.1欄2中之芳基鹵及表4.2欄3中之芳基醛，製備列於表4.1欄4中之化合物：

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝　訂　線

五、發明說明（84　　）

表 4.2

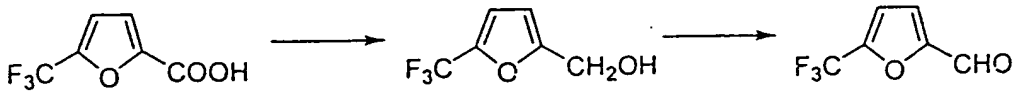
製備實例	欄 2	欄 3	欄 4
34			
35			
36			
37			
38			
39			
40			

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（85　　）

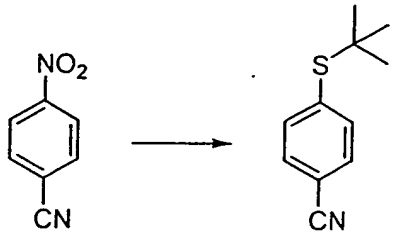
製備實例40.1



將5-氟甲基-2-呋喃羧酸（500毫克，2.78毫莫耳）溶於無水Et_2O（3毫升）中，並緩慢加入$LiAlH_4$（1.0 M溶於Et_2O中，2.2毫升，2.2毫莫耳）。使該混合物回流2小時，再在室溫下攪拌20小時。加入5%之KOH水溶液（0.15毫升），過濾該混合物，再蒸發溶劑。取得340毫克（74%）之無色油體。

將該油體（330毫克，1.99毫莫耳）溶於無水1,2-二氯乙烷（10毫升）中，加入$BaMnO_4$（2.05克，8.0毫莫耳），再在N_2下使該混合物攪拌並回流3小時。加入CH_2Cl_2（20毫升），使該混合物通過矽藻土過濾，再蒸發溶劑。將粗製產物（110毫克）直接用於下文製備實例41.6之製備。

製備實例40.2



使4-硝基苄腈（2.96克，20毫莫耳）與$(CH_3)_3CSNa$（3.36克，30毫莫耳）混合，加入無水DMSO（40毫升）中，再在室溫下攪拌該混合物20小時。將該混合物倒入H_2O（1升）中，再以Et_2O（2 x 200毫升）進行萃取。以H_2O（3 x 300毫升）清洗結合之萃取物，以Na_2SO_4去水，再進行過濾。蒸發溶劑，再在矽膠上，使

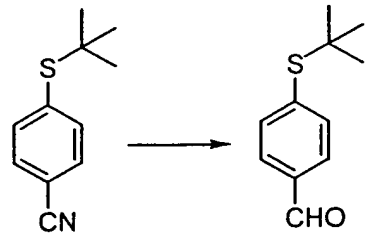
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（86　　）

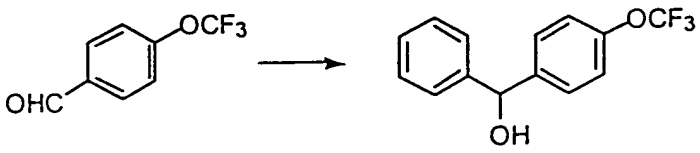
用 CH_2Cl_2：己烷（1:1），以管柱層析純化該殘餘物。取得白色固體（2.37克，62%）。

製備實例40.3



將4-第三丁基硫代苄腈（960毫克，5.0毫莫耳）溶於無水甲苯（10毫升）中，使該溶液冷卻至0℃，再在N_2下加入DIBAL-H（20%溶於甲苯中，7.1毫升，10毫莫耳）。在0℃下攪拌該混合物2小時，以1 M HCl（2 x 100毫升）、鹽水（100毫升）清洗，並以以Na_2SO_4進行去水。在蒸發溶劑後，取得850毫克之粗製醛（其直接用於製備實例41.7之製備）。

製備實例41



在4-三氟甲氧基苯甲醛（0.3克，1.6毫莫耳）溶於THF（3.0毫升）中之-78℃溶液中，逐滴加入溴化苯基鎂（3.16毫升，1 M溶於THF中，2.0當量）。在-78℃下攪拌所得之溶液1小時，再隔夜貯存於-4℃下。加入飽和之NH_4Cl以中止反應，再以CH_2Cl_2進行萃取。以Na_2SO_4對結合之有機物進行去水，過濾，再在減壓條件下進行濃縮。使用溶於己烷中之10% EtOAc溶液作為溶析液，以閃蒸層析純化該粗製產物

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

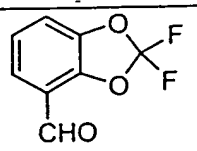
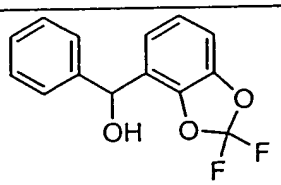
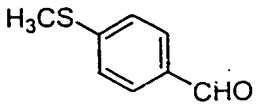
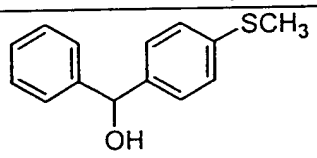
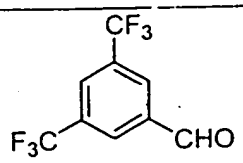
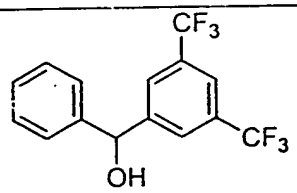
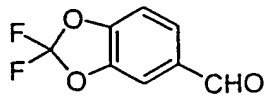
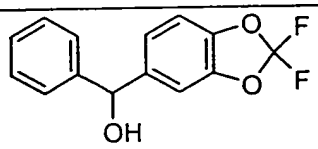
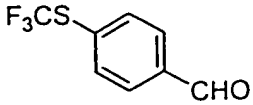
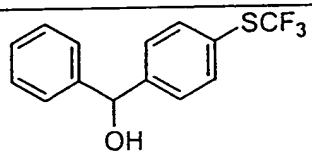
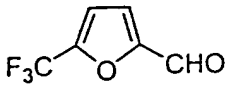
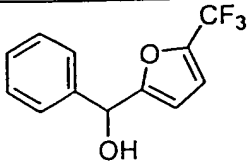
裝　訂　線

五、發明說明（87　　）

（0.39克，93%產率）。

製備實例41.1-41.8

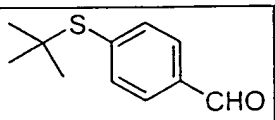
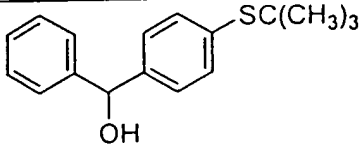
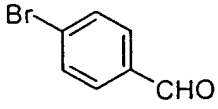
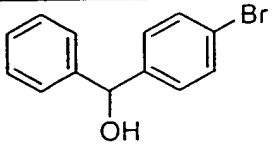
藉由基本上與製備實例41所述者相同之流程，使用表4.3欄2中之芳基醛及溴化苯基鎂，製備列於表4.3欄3中之化合物：

製備實例	欄 2	欄 3
41.1		
41.2		
41.3		
41.4		
41.5		
41.6		

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝　訂　線

五、發明說明（88　　）

41.7		
41.8		

製備實例41.10-41.16

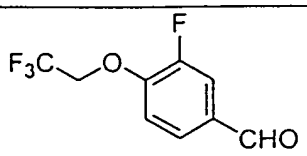
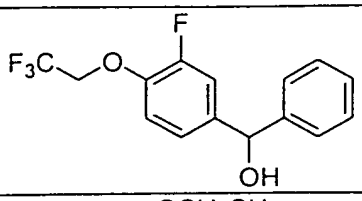
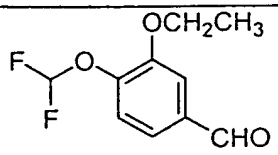
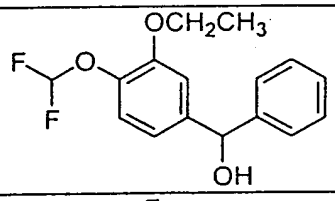
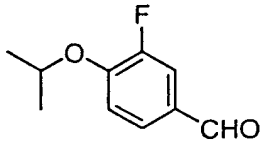
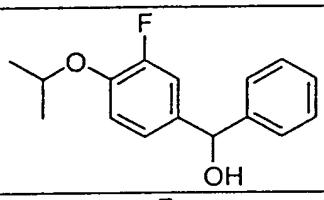
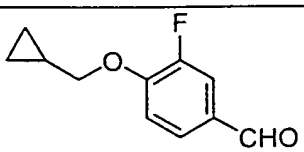
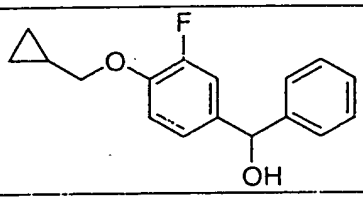
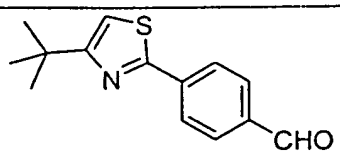
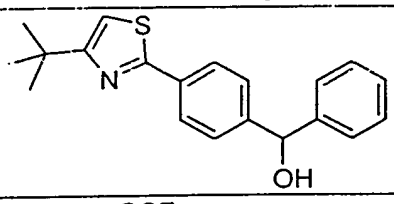
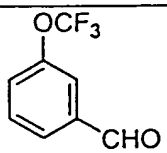
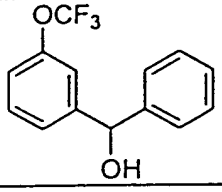
藉由基本上與製備實例41所述者相同之流程，惟以表4.4欄2中之適當化合物取代，製備列於表4.4欄3中之化合物：

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（89　　）

表 4.4

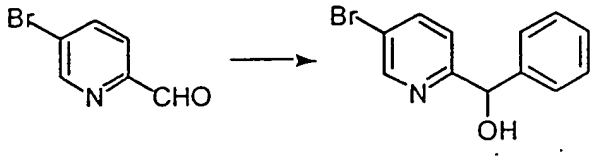
製備實例	欄 2	欄 3
41.10		
41.12		
41.13		
41.14		
41.15		
41.16		

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

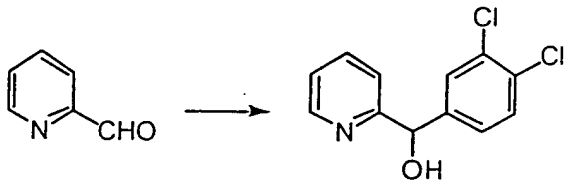
五、發明說明（90　　）

製備實例42



藉由基本上與製備實例41所述者相同之流程，使用製備實例32所製備之3-溴吡啶-2-甲醛，製備上述之化合物。LCMS: $MH^+ = 264$。

製備實例43



在-78℃下，將n-BuLi（4.25毫升，2.5 M溶於己烷中，1.2當量）逐滴加入溶於THF（20毫升）中之1-溴-3,4-二氯苯（2.0克，8.9毫莫耳）中。攪拌所得之橘色溶液40分鐘，再逐滴加入吡啶-2-甲醛（1.1毫升，1.3當量）。在-78℃下攪拌該反應混合物2小時，再加入水以中止反應。以CH_2Cl_2萃取所得之溶液，以Na_2SO_4去水，過濾，再進行濃縮。使用溶於己烷中之40% EtOAc溶液作為溶析液，以閃蒸層析純化該粗製產物。使用溶於CH_2Cl_2中之3% MeOH溶液作為溶析液，對此部份純化之殘餘物進行再純化，以產生一油體（0.37克，16%產率）。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

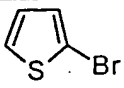
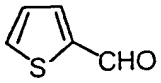
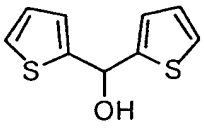
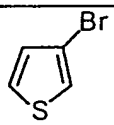
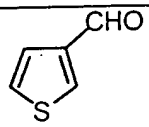
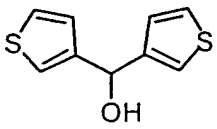
裝 訂 線

五、發明說明（91　　）

製備實例44-54.14

藉由基本上與製備實例43所述者相同之流程，使用表5欄2中之芳基鹵及表5欄3中之芳基醛，製備列於表5欄4中之化合物：

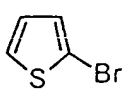
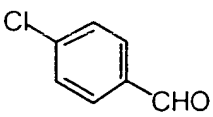
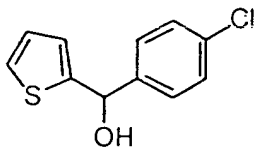
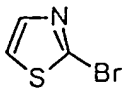
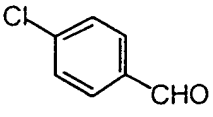
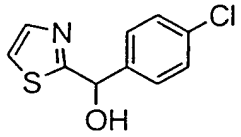
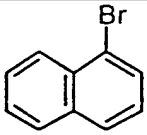
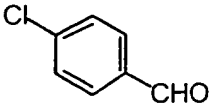
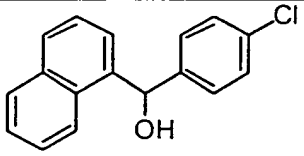
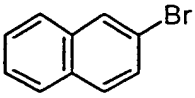
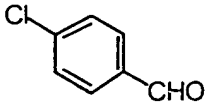
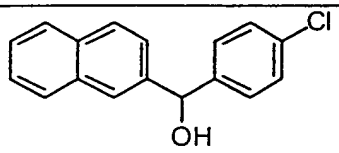
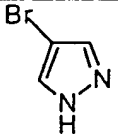
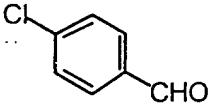
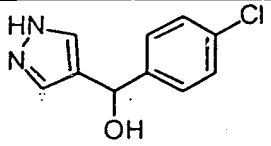
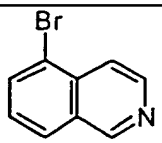
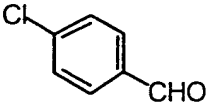
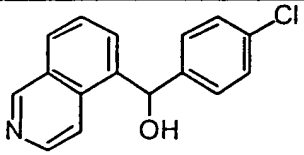
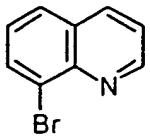
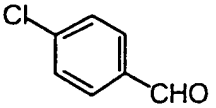
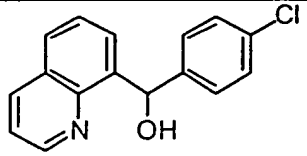
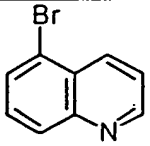
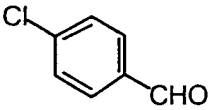
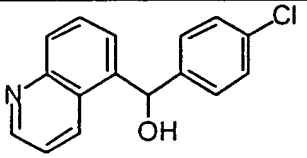
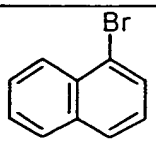
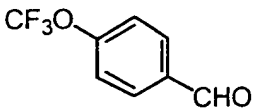
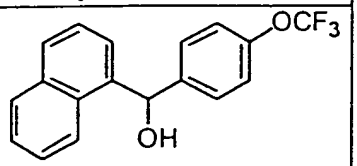
表5

製備實例	欄 2	欄 3	欄 4 RR'CHOH
44			
45			

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

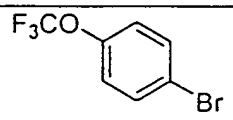
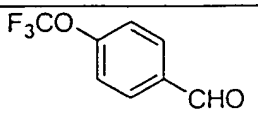
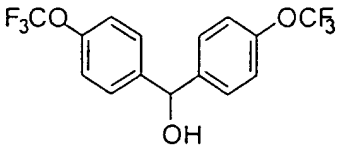
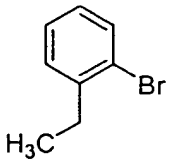
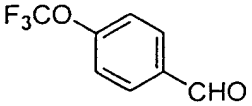
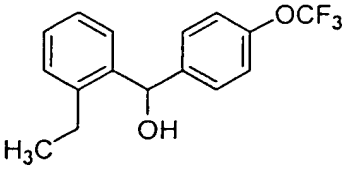
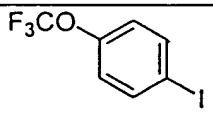
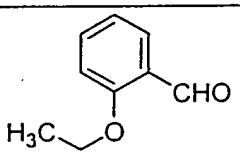
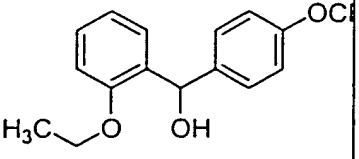
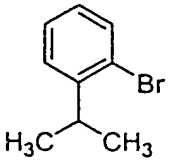
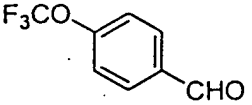
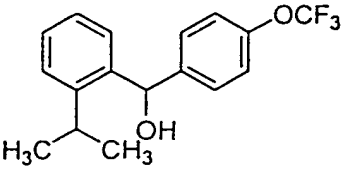
五、發明說明（92　　）

46			
47			
48			
49			
50			
51			
52			
53			
54			

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

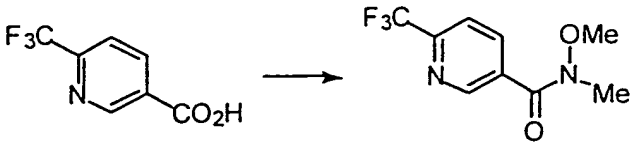
裝 訂 線

五、發明說明（93　　）。

54.1			
54.12			
54.13			
54.14			

製備實例55

步驟A：



將草醯氯(0.27毫升，1.2當量)逐滴加入2-三氟甲基-5-吡啶羧酸(0.50克，2.62毫莫耳)及DMF(2滴)溶於CH_2Cl_2(20毫升)中之溶液中，並將所得之溶液加熱至回流。冷卻該反應混合物，並在減壓條件下進行濃縮。將該殘餘物再次溶於

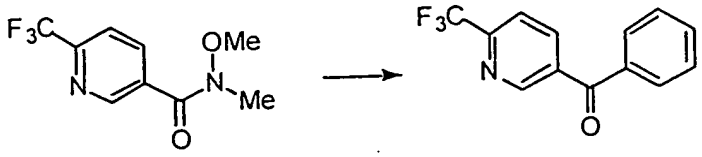
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明 (94)

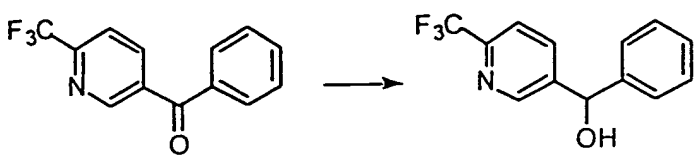
CH_2Cl_2 (10毫升)中，並以二異丙基乙胺(0.7毫升，2.3當量)及N,O-二甲基羥胺(0.19克，1.2當量)進行處理。在室溫下攪拌所得之溶液3天，加入水(25毫升)以中止反應，再以CH_2Cl_2進行萃取。以Na_2SO_4對結合之有機物進行去水，過濾，再在減壓條件下進行濃縮。使用70:30之EtOAc：己烷混合物作為溶析液，以閃蒸層析純化該粗製產物，以產生一油體(0.29克，70%產率)。LCMS: MH^+ = 235。

步驟B：



在0℃下，將氯化苯基鎂(2.91毫升，1.0 M溶於THF中，3.0量)加入溶於THF(10毫升)中之取自製備實例55、步驟A之產物(0.23克，0.97毫莫耳)中。使所得之溶液緩慢回溫至室溫，並攪拌6小時。加入水以中止反應，再以CH_2Cl_2進行萃取。以Na_2SO_4對結合之有機物進行去水，過濾，再在減壓條件下進行濃縮。使用溶於己烷中之50% EtOAc溶液作為溶析液，以閃蒸層析純化該粗製產物(0.24克，量性產率)。LCMS: MH^+ = 252。

步驟C：



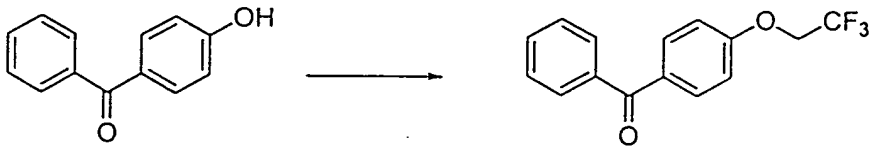
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（95　　）

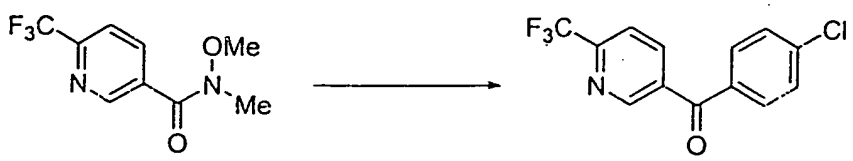
在室溫下，使溶於EtOH（3.0毫升）及甲苯（3.0毫升）中之取自製備實例55、步驟B之產物（0.23克，0.93毫莫耳）與$NaBH_4$（0.053克，1.5當量）共同攪拌5小時。在所得之溶液中加入水以中止反應，再以EtOAc進行萃取。以Na_2SO_4對結合之有機物進行去水，過濾，再在減壓條件下進行濃縮。使用溶於己烷中之30% EtOAc溶液作為溶析液，以閃蒸層析純化該粗製產物（0.15克，66%產率）。LCMS: MH^+＝254。

製備實例55.1



在4-羥基二苯酮（0.50克，2.52毫莫耳）及K_2CO_3（0.52克，1.5當量）溶於DMF（6毫升）中之溶液中，加入三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯，並將所得之溶液加熱至50℃ 2小時。使該反應混合物冷卻至室溫，以EtOAc及水稀釋，並進行萃取。以Na_2SO_4對結合之有機物進行去水，過濾，再在減壓條件下進行濃縮。使用80:20之己烷：EtOAc混合物作為溶析液，以閃蒸層析純化該粗製產物（0.67克，94%產率）。LCMS: MH^+＝281。

製備實例55.10



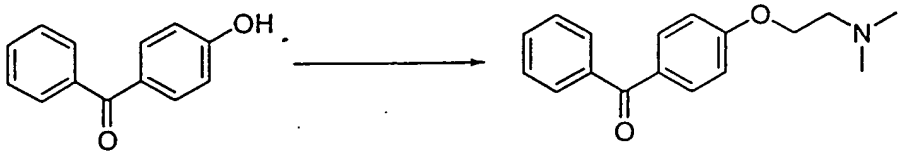
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝　訂　線

五、發明說明（96　　）

藉由基本上與製備實例55、步驟B所述者相同之流程，惟以氯化4-氯苯基鎂取代，製備上述之化合物（%產率）。LCMS: MH^+ =。

製備實例55.11



在丙酮（50毫升）中，將4-羥基二苯酮（1.0克，5.04毫莫耳）、二甲胺基乙基氯鹽酸化物（1.09克，1.5當量）、及K_2CO_3（3.48克，5.0當量）之溶液加熱至回流24小時。使所得之溶液冷卻至室溫，並再繼續攪拌32小時。以水稀釋該反應混合物，並以EtOAc進行萃取。以1N HCl（3 x 25毫升）清洗結合之有機物，再以1N NaOH中和結合之水性洗液，並以CH_2Cl_2進行萃取。以Na_2SO_4對結合之有機物進行去水，過濾，再進行濃縮，並在不進行進一步純化之情形下即予使用（1.36克，100%產率）。LCMS: MH^+ = 270。

製備實例55.12-55.14

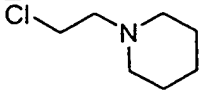
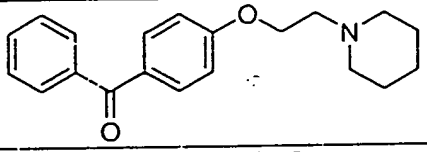
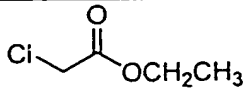
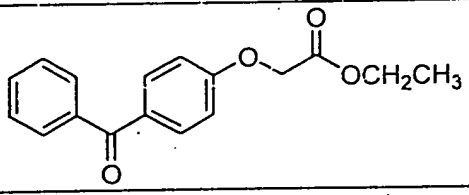
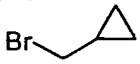
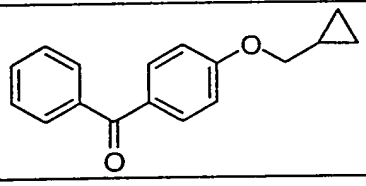
藉由基本上與製備實例55.11所述者相同之流程，惟以表5.11欄1中之適當氯化物取代，製備表5.11欄2中之標題化合物。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明 (97　　)

表 5.11

製備實例	欄 1	欄 2
55.12		
55.13		
55.14		

製備實例 55.15



將 4-羥基二苯酮 (1.0克，5.04毫莫耳)、氯二氟乙酸鈉 (0.77克，1.0當量)、及 NaOH (0.20克，1.0當量) 溶於 DMF (10毫升) 及 H_2O (1.4毫升) 中之溶液加熱至 120-125℃ 2.5小時。使該反應混合物冷卻至室溫，以 1N NaOH稀釋，再以 EtOAc進行萃取。以 H_2O、飽和之 NaCl清洗結合之有機物，再以 Na_2SO_4去水，並在真空下進行濃縮。使用溶於己烷中之 15% EtOAc溶液作為溶析液，以閃蒸層析純化該粗製產物 (0.39克，31% 產率)。LCMS: $MH^+ = 249$。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

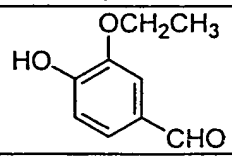
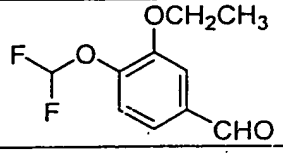
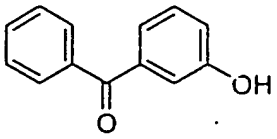
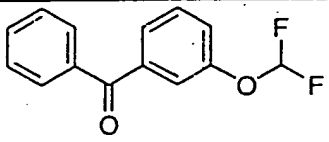
裝　訂　線

五、發明說明（ 98 ）

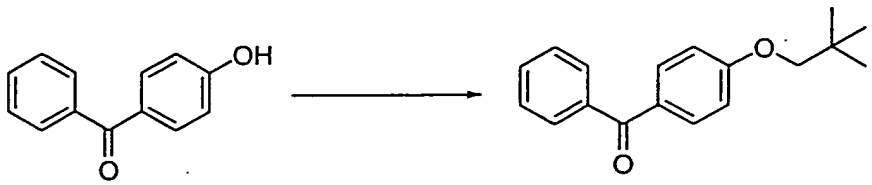
製備實例 55.16-55.17

藉由基本上與製備實例15所述者相同之流程，惟以表5.12欄1中之適當化合物取代，製備表5.12欄2中之化合物。

表 5.12

製備實例	欄 1	欄 2	CMPD
55.16			---
55.17			LCMS: MH^+=249

製備實例 55.18



將4-羥基二苯酮(2.0克，10.9毫莫耳)、新戊基溴(3.05克，2當量)、K_2CO_3 (2.79克，2.0當量)、KI (2.85克，1.7當量)、及CuI (38毫克，2莫耳%)溶於DMF (10毫升)中之溶液加熱至95℃ 48小時。使該反應混合物冷卻至室溫，以飽和之$NaHCO_3$ (50毫升)稀釋，再以EtOAc (3 x 100毫升)進行萃取。以H_2O及鹽水清洗結合之有機物，以Na_2SO_4去水，過濾，並

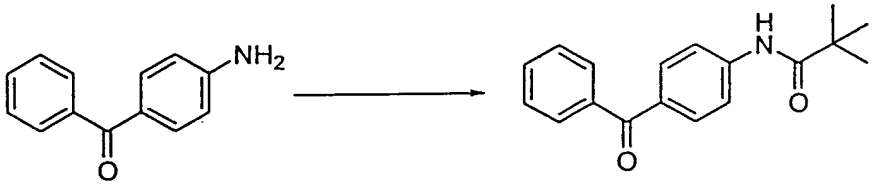
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 99 ）

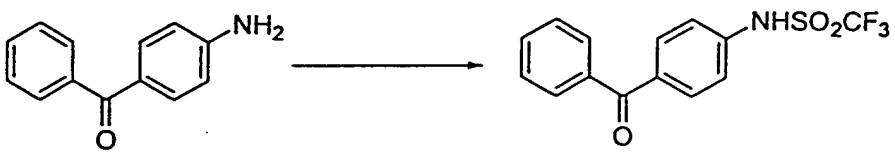
在減壓條件下進行濃縮。使用溶於己烷中之30% EtOAc溶液作為溶析液，以閃蒸層析純化該粗製產物（0.1克，4%產率）。

製備實例55.19



將三甲基乙醯氯（0.75毫升，1.2當量）加入4-羥基二苯酮（1.0克，5.07毫莫耳）及TEA（1.06毫升，1.5當量）溶於CH_2Cl_2（30毫升）中之0℃溶液中。攪拌所得之溶液1.5小時，回溫至室溫，再加入飽和之$NaHCO_3$以中止反應。以CH_2Cl_2萃取所得之溶液，以Na_2SO_4對結合之有機物進行去水，過濾，並進行濃縮。使用溶於己烷中之30% EtOAc溶液作為溶析液，以閃蒸層析純化該粗製產物（1.28克，90%產率）。LCMS: MH^+ = 282。

製備實例55.191



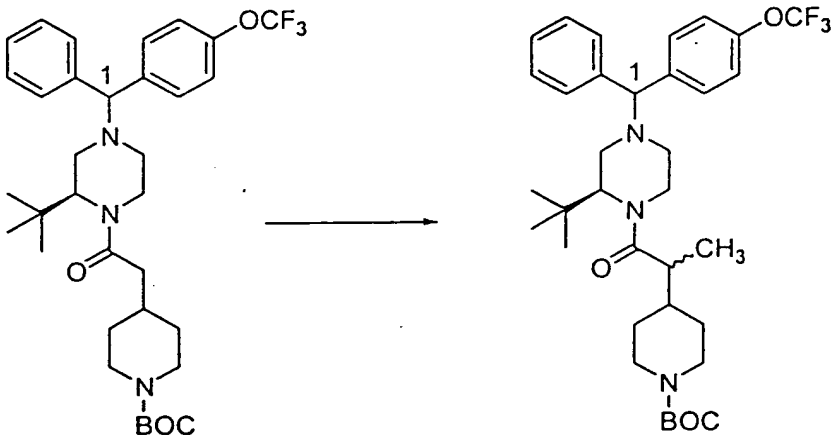
藉由基本上與製備實例55.19所述者相同之流程，惟以三氟磺酸酐取代，製備上述之化合物。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

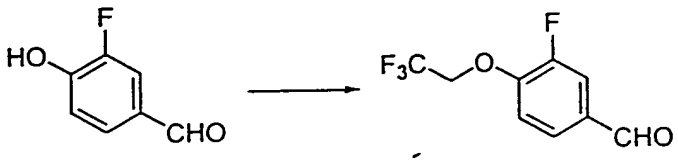
五、發明說明（ 100 ）

製備實例 55.192



在取自製備實例177之化合物(0.25克，0.405毫莫耳)溶於THF(5毫升)中之-78℃溶液中，逐滴加入六甲基二矽氮烷鋰(0.89毫升，2.0M溶於己烷中，2.2當量)。攪拌所得之溶液5分鐘，再加入MeI(0.2毫升，8.0當量)。使所得之溶液回溫至室溫，並隔夜攪拌。以H_2O稀釋該反應混合物，再以CH_2Cl_2進行萃取。以Na_2SO_4對結合之有機物進行去水，過濾，並在減壓條件下進行濃縮。使用75:25之己烷：EtOAc溶液作為溶析液，以閃蒸層析純化該粗製產物(0.030克，12%產率)。LCMS: MH^+ = 632。

製備實例 55.2



藉由基本上與製備實例55.1所述者相同之流程，惟以3-

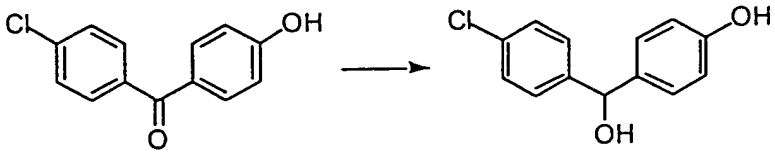
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（101）

氟-4-羥基苯甲醛取代，製備上述之化合物（0.70克，89%產率）。LCMS: $MH^+ = 223$。

製備實例56



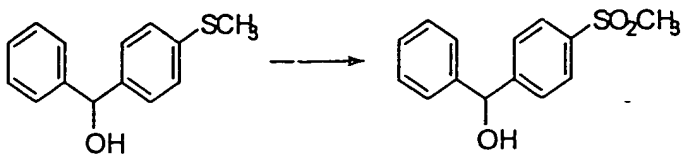
藉由基本上與製備實例55、步驟C所述者相同之流程，使用4-氯-4'-羥基二苯酮（2.0克，8.6毫莫耳），產生上述之化合物（0.77克，34%產率）。

製備實例56.1



藉由基本上與製備實例55、步驟C所述者相同之流程，使用取自製備實例55.1之產物，製備上述之化合物（0.63克，97%產率），並在不經進一步純化之情形下即予使用。

製備實例56.2



使4-甲基硫代二苯基甲醇（1.15克，5.0毫莫耳）溶於醋酸（25

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 102 ）

毫升）中，再加入H_2O_2（35%溶於H_2O中，5.0毫升）。在40℃下攪拌該混合物3天，再倒至$NaHCO_3$（100克）上。加入水（800毫升），再以EtOAc（3 x 100毫升）萃取該混合物。以Na_2SO_4對結合之萃取物進行去水，過濾，再蒸發溶劑。在矽膠上，使用CH_2Cl_2：EtOAc（5:1），以管柱層析純化該殘餘物。取得白色固體（1.21克，92%）。

製備實例56.3及56.4

使用類似製備實例56.2所述之方法，製備4-三氟甲基磺醯基二苯基甲醇及4-第三丁基磺醯基二苯基甲醇。

製備實例56.10-56.25

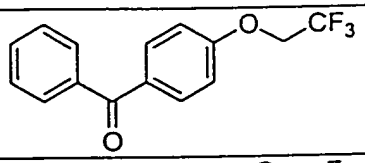
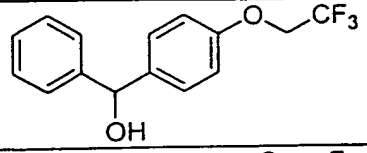
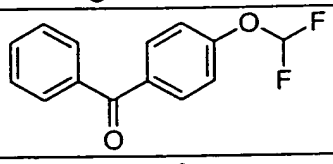
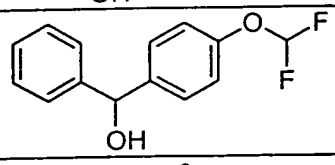
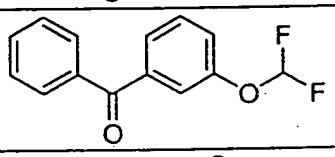
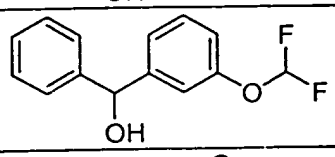
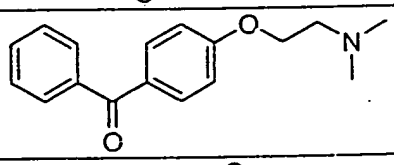
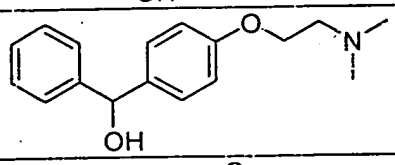
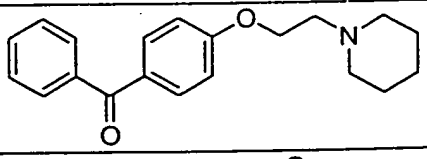
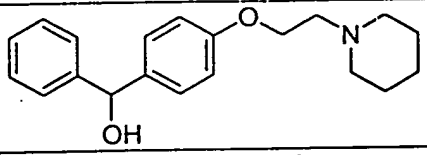
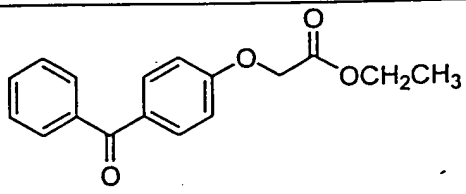
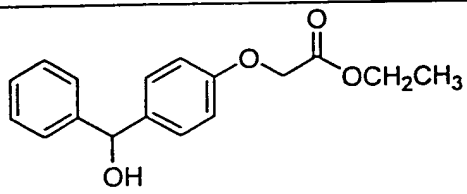
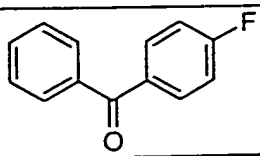
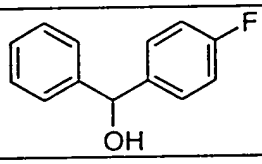
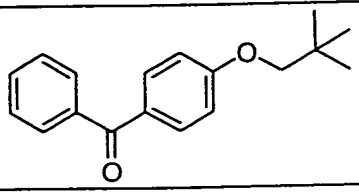
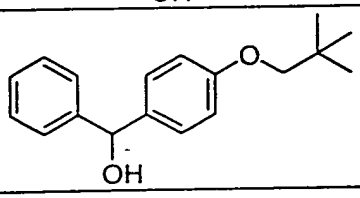
藉由基本上與製備實例56所述者相同之流程，惟以表5.14欄2中之適當化合物取代，製備表5.14欄2中之化合物。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 103 ）

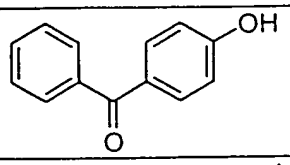
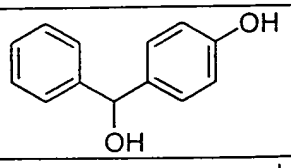
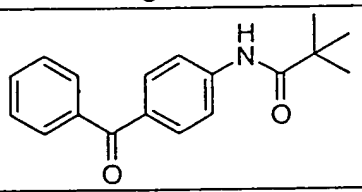
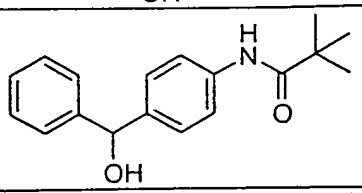
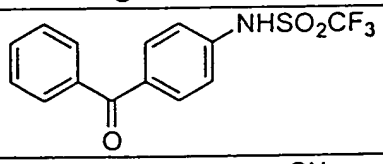
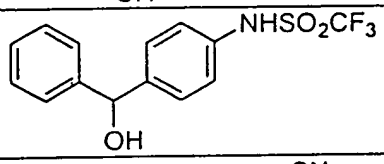
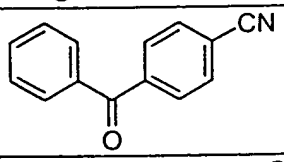
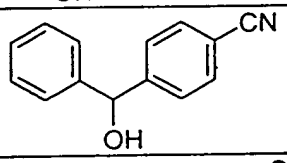
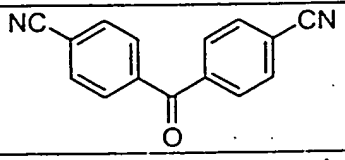
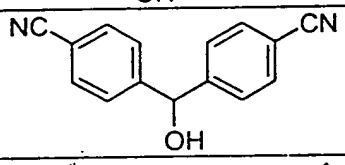
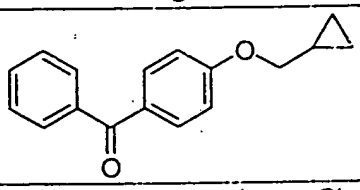
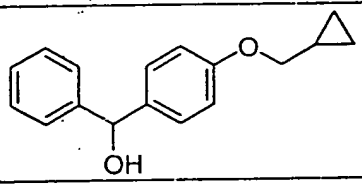
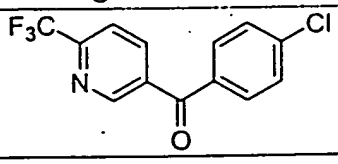
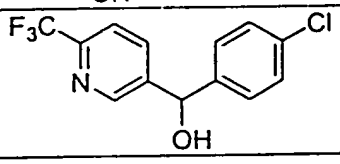
表 5.14

製備實例	欄 1	欄 2
56.10		
56.11		
56.12		
56.13		
56.14		
56.15		
56.16		
56.17		

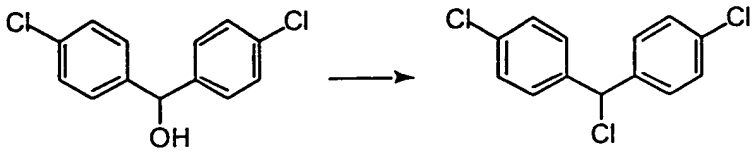
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 104 ）

56.18		
56.19		
56.20		
56.21		
56.22		
56.23		
56.24		

製備實例57



在4,4'-二氯二苯基甲醇(1.0克，3.95毫莫耳)溶於甲苯(10毫升)中之0℃溶液中，逐滴加入$SOCl_2$(0.52毫升，1.7當量)。

裝 訂 線

五、發明說明（105）

在0℃下攪拌所得之溶液1小時，再回溫至室溫，並隔夜攪拌。在減壓條件下濃縮該粗製反應混合物，以產生上述之化合物，其不經進一步之純化即予使用(1.02克，95%產率)。

製備實例58-82.43

藉由基本上與製備實例57所述者相同之流程，自表6欄2中之對應醇，製備表6欄3中之化合物：

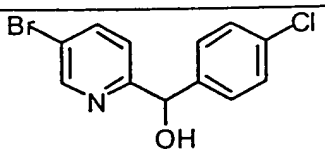
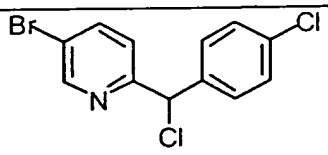
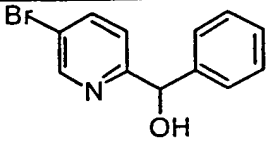
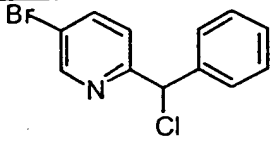
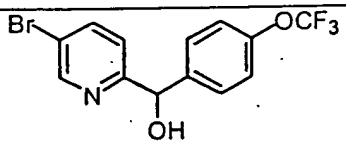
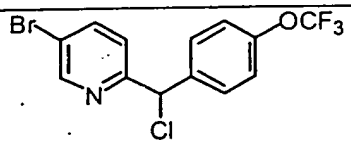
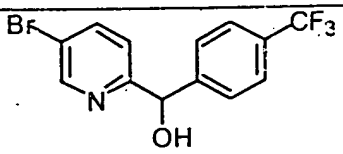
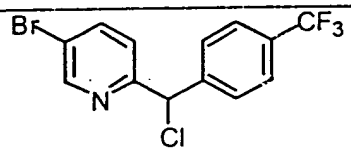
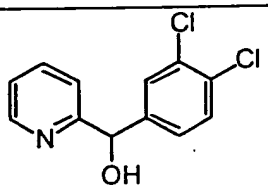
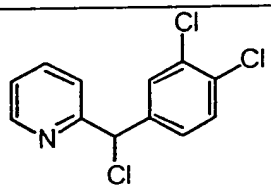
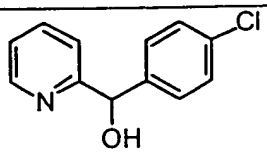
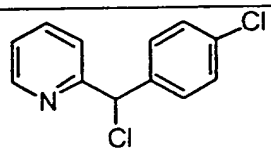
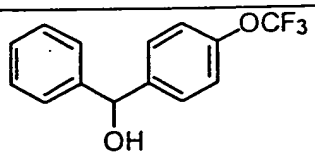
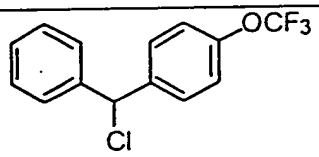
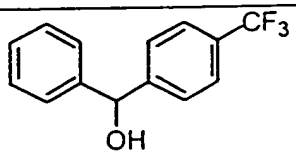
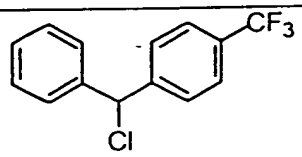
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（ 106 ）：

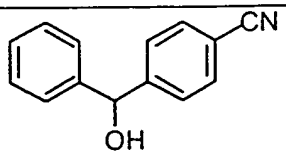
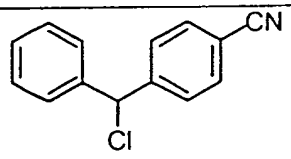
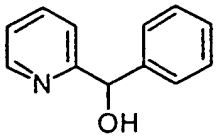
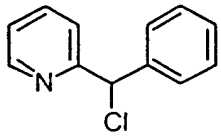
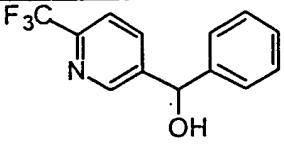
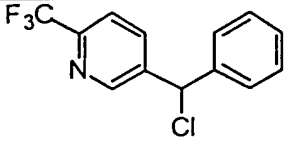
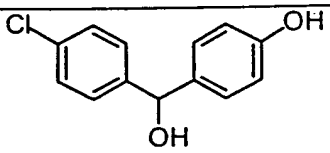
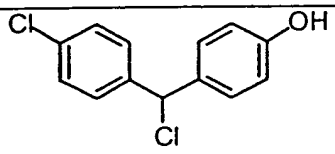
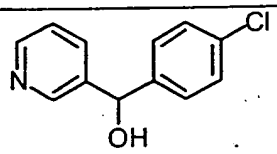
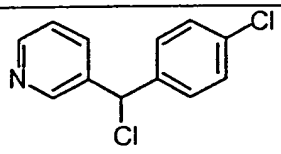
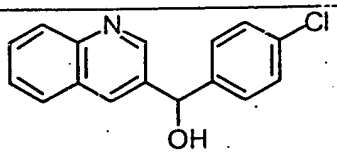
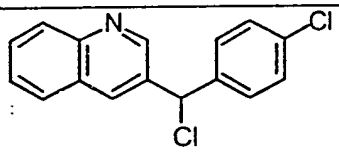
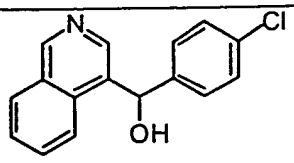
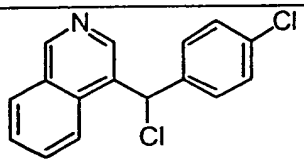
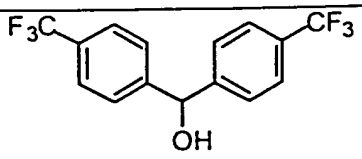
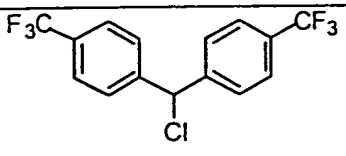
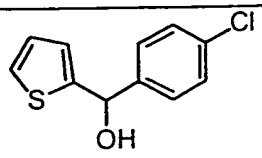
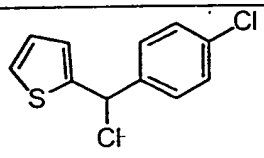
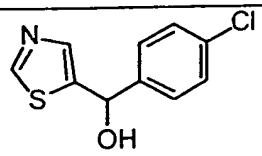
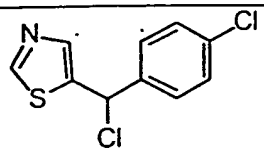
表 6

製備實例	欄 2	欄 3
58		
59		
60		
61		
62		
63		
64		
65		

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

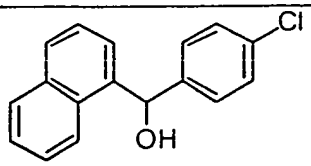
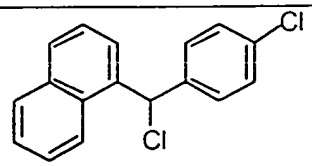
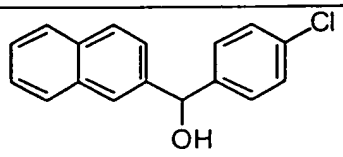
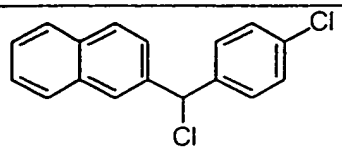
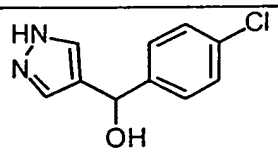
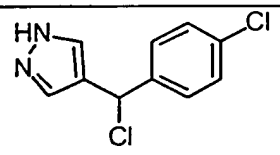
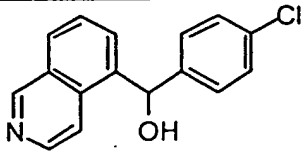
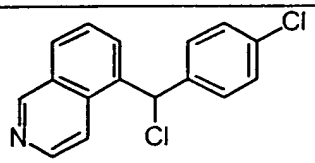
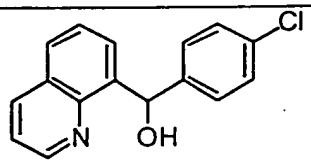
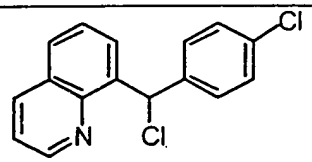
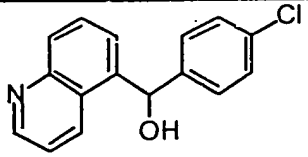
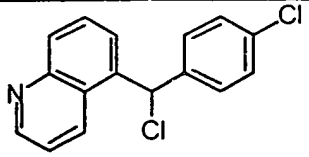
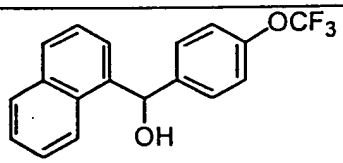
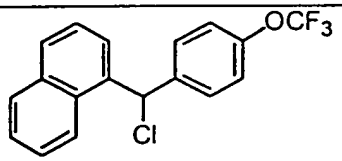
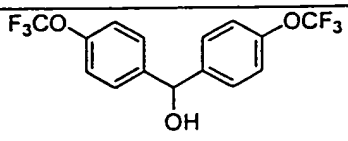
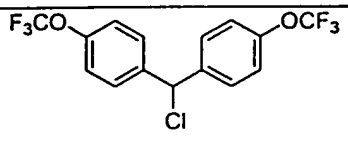
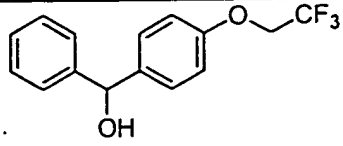
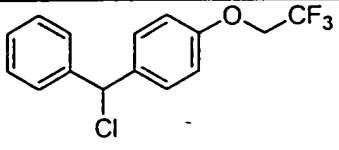
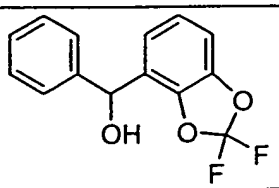
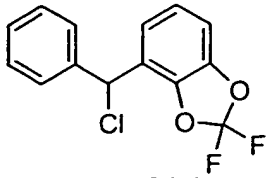
五、發明說明（ 107 ）

66		
67		
68		
69		
70		
71		
72		
73		
74		
75		

557 本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

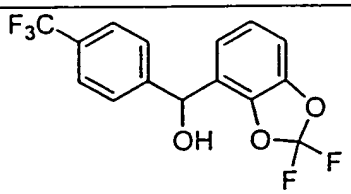
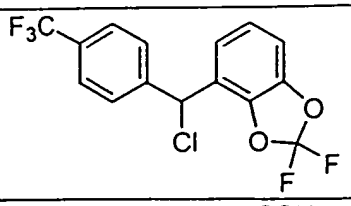
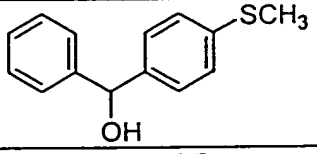
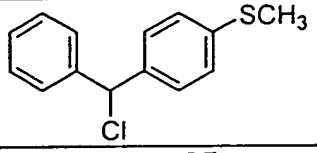
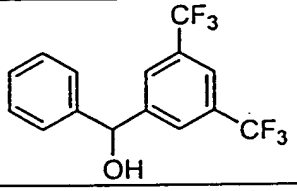
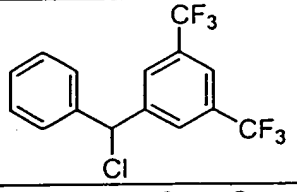
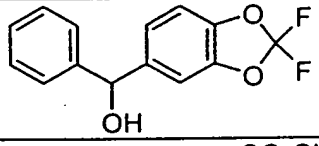
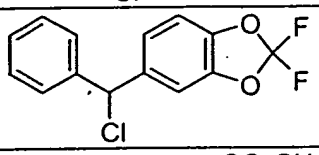
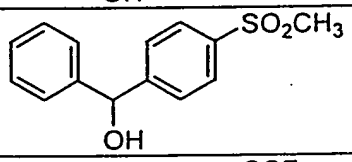
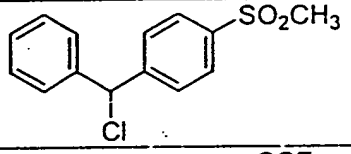
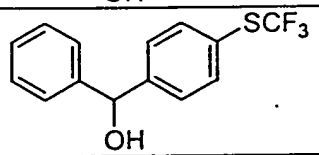
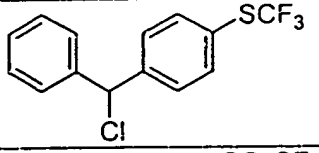
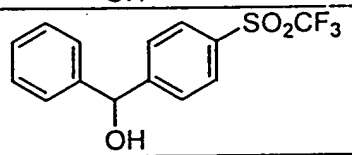
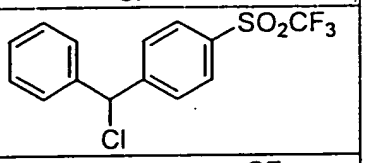
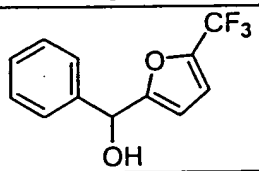
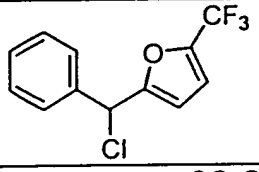
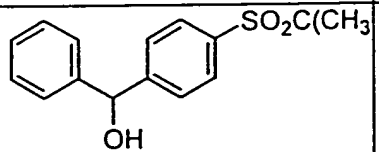
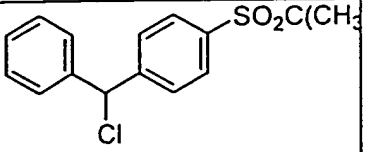
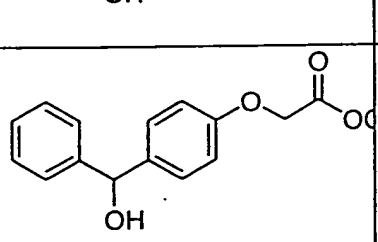
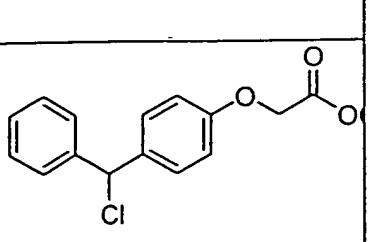
五、發明說明（ 108 ）

76		
77		
78		
79		
80		
81		
82		
82.1		
82.2		
82.3		

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

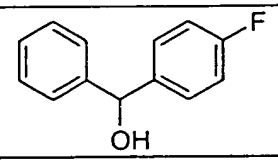
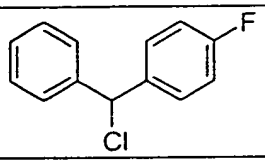
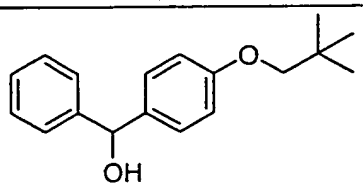
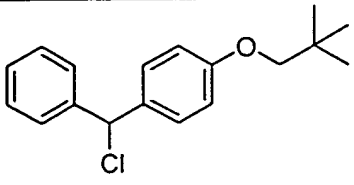
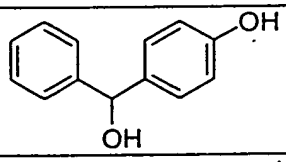
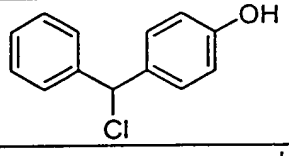
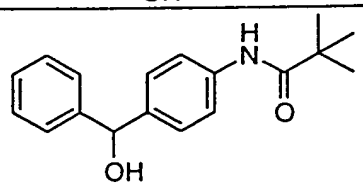
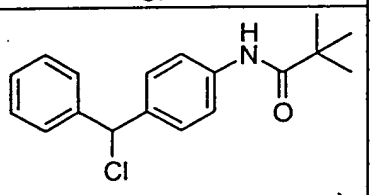
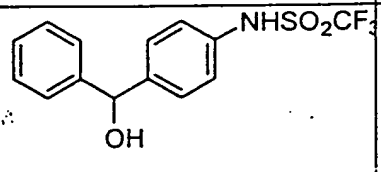
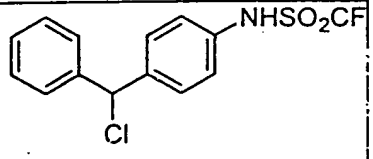
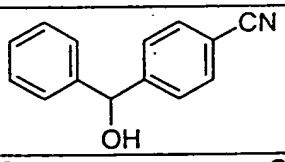
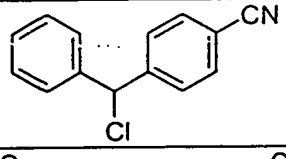
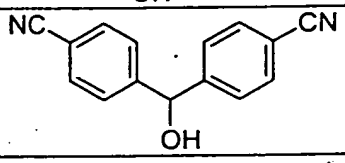
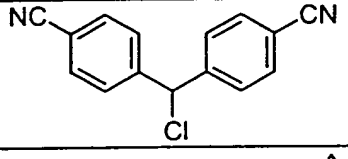
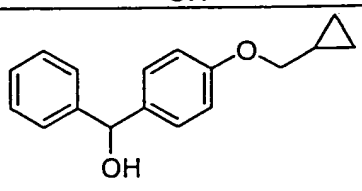
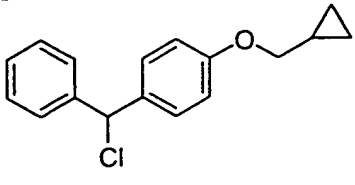
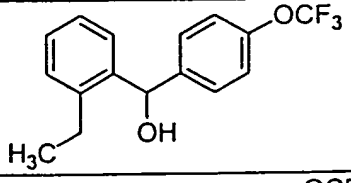
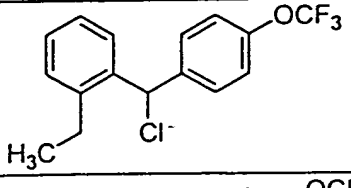
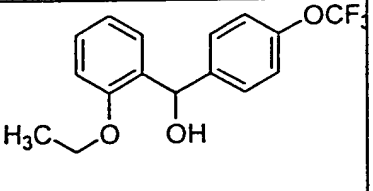
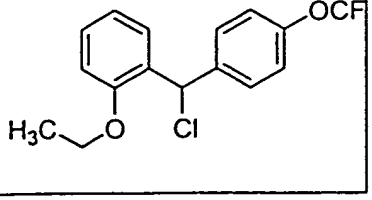
五、發明說明（ 109 ）

82.4		
82.5		
82.6		
82.7		
82.8		
82.9		
82.10		
82.11		
82.12		
82.30		

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

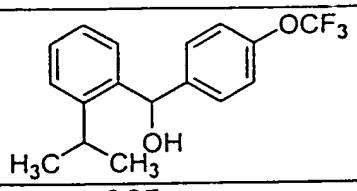
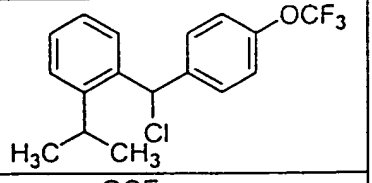
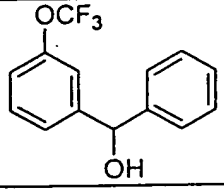
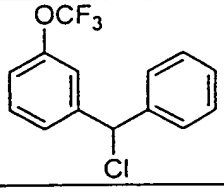
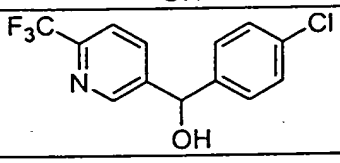
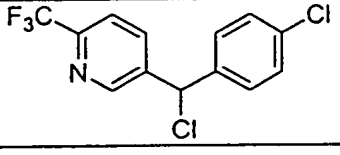
五、發明說明（ 110 ）

82.31		
82.32		
82.33		
82.34		
82.35		
82.36		
82.37		
82.38		
82.39		
82.40		

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 111 ）

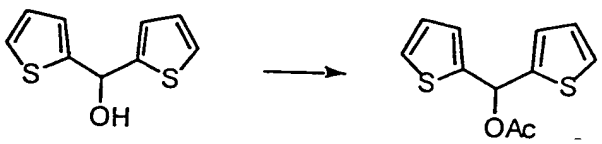
82.41		
82.42		
82.43		

製備實例83



在N_2下，將Ac_2O（102毫克，1.0毫莫耳）及TEA（303毫克，3.0毫莫耳）加入雙（3-噻嗯基）甲醇溶於無水CH_2Cl_2（5毫升）中之攪拌溶液中。攪拌該混合物16小時，倒入飽和之$NaHCO_3$水溶液中，再以CH_2Cl_2（3 x 10毫升）進行萃取。以Na_2SO_4對萃取物進行去水，過濾，再蒸發溶劑。使用CH_2Cl_2，以閃蒸層析純化該殘餘物，產生70毫克（58%）之固體。

製備實例84



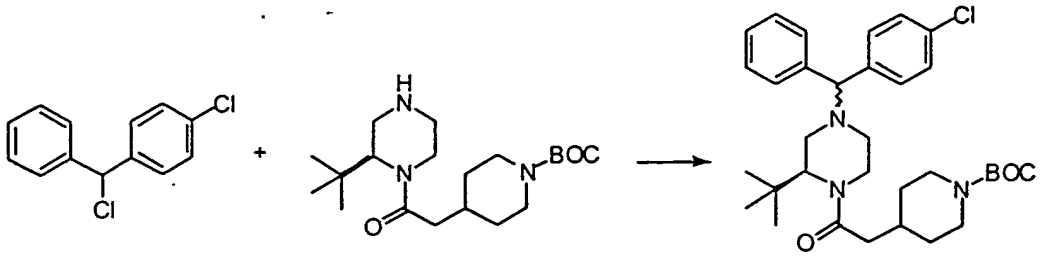
藉由基本上與製備實例83所述者相同之流程，使用雙（2-噻嗯基）甲醇，製備上述之化合物。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 112 ）

製備實例85

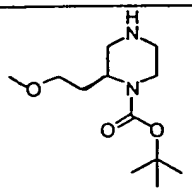
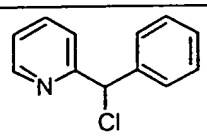
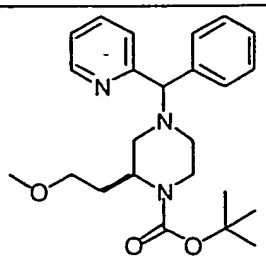


將取自製備實例26之產物（0.35克，0.95毫莫耳）、4-氯二苯甲基氯（0.27毫升，1.2當量）、K_2CO_3（0.33克，2.5當量）、及KI（0.063克，40莫耳%）溶於CH_3CN（25毫升）中之溶液加熱至回流22小時。冷卻該反應混合物，以水稀釋，再以CH_2Cl_2進行萃取。以Na_2SO_4對結合之有機物進行去水，過濾，並進行濃縮。使用60:40之己烷：EtOAc混合物作為溶析液，以閃蒸層析純化該粗製產物（0.32克，59%產率）。LCMS: MH^+ = 568。

製備實例86-106.28L

藉由基本上與製備實例85所述者相同之流程，使用列於下文表7欄2中之胺及列於欄3中之氯化物，製備表7欄4（CMPD）中之化合物。

表7

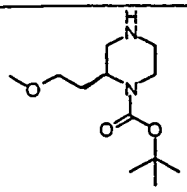
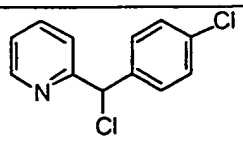
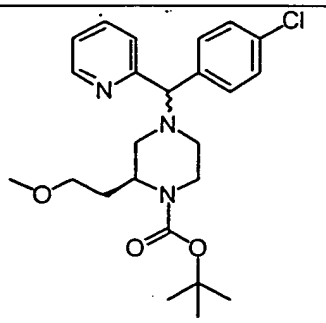
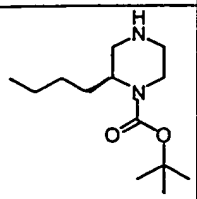
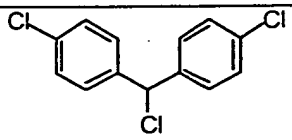
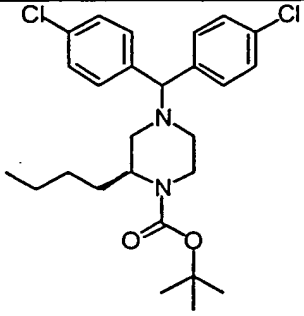
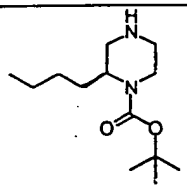
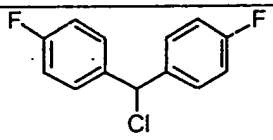
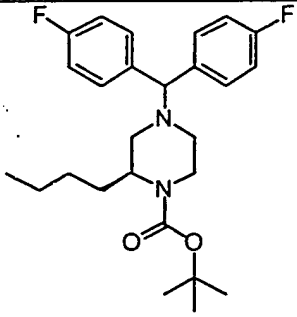
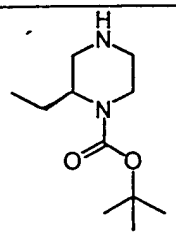
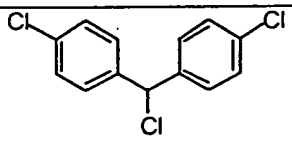
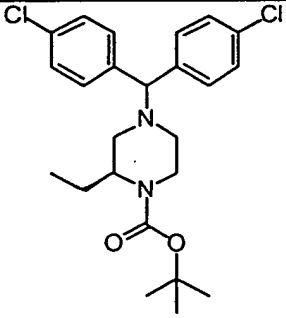
製備實例	欄2	欄3	欄4	CMPD
86				LCMS: MH^+ = 312

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（ 113 ）

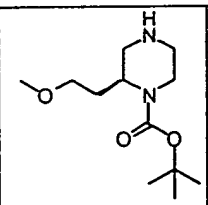
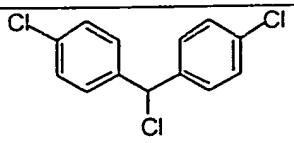
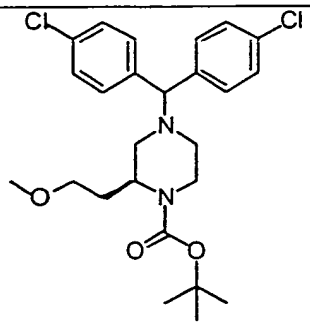
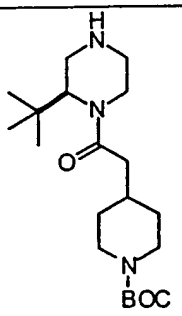
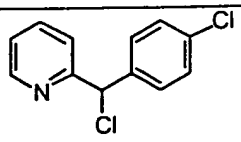
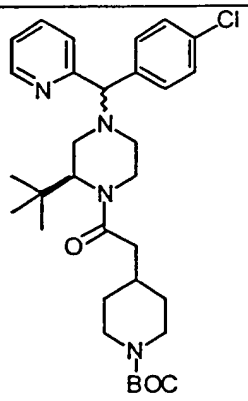
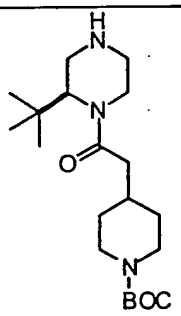
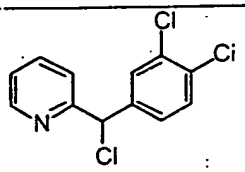
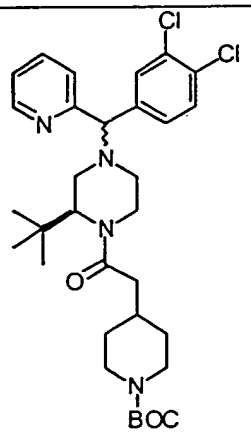
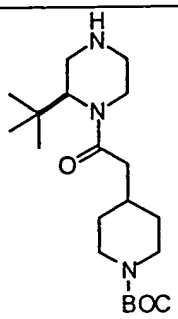
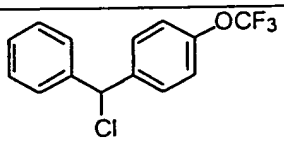
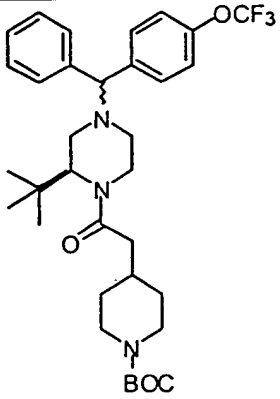
87				—
88				—
89				FAB MS: MH^+ = 445
90				LCMS: MH^+ = 449

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

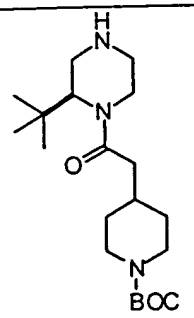
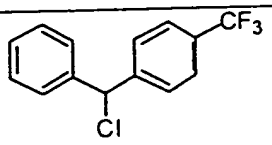
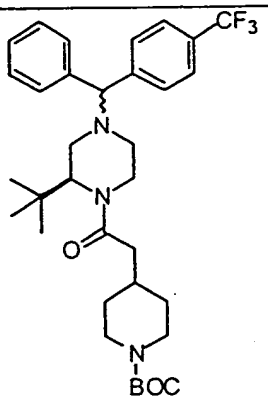
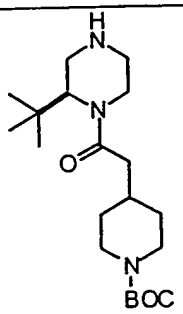
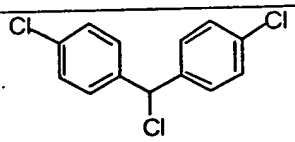
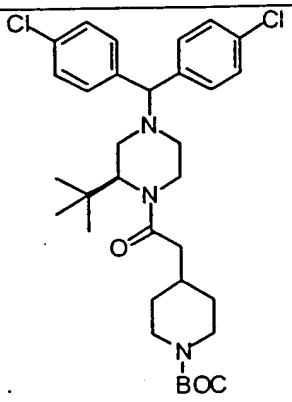
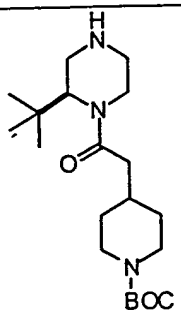
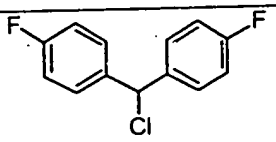
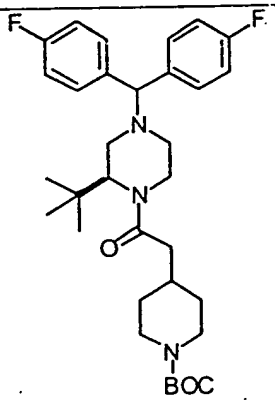
五、發明說明（ 114 ）

91				FAB MS: MH^+ = 479
92				LCMS: MH^+ = 569
93				—
94				LCMS: MH^+ = 618

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

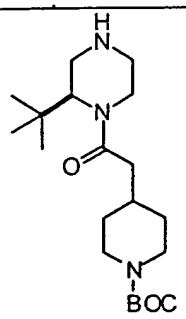
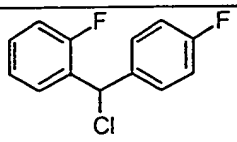
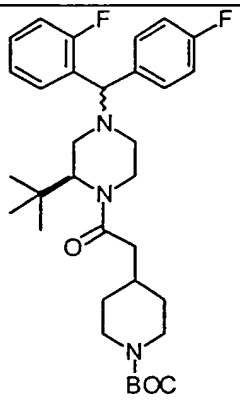
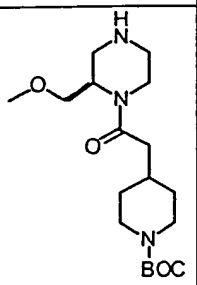
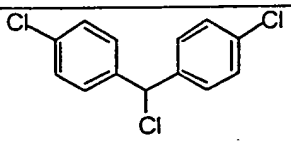
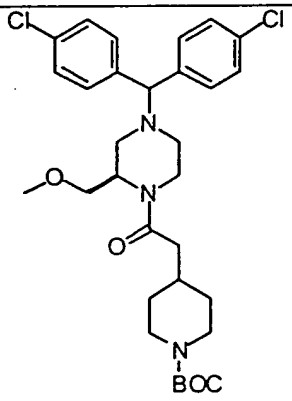
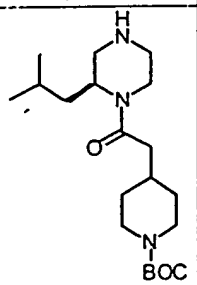
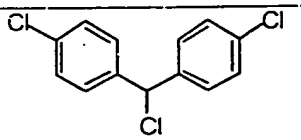
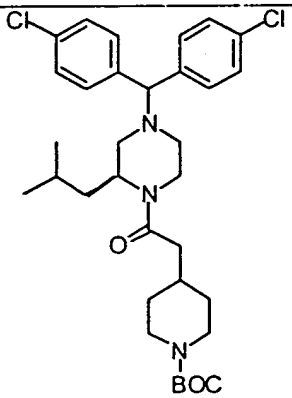
五、發明說明（ 115 ）

95				LCMS: MH^+ = 602
96				LCMS: MH^+ = 602
97				LCMS: MH^+= 570

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 116 ）

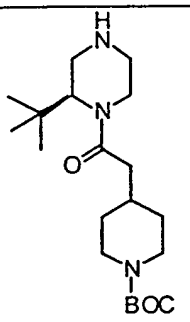
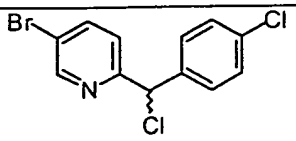
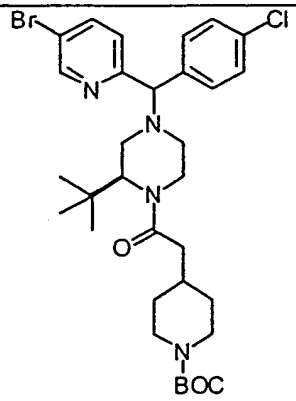
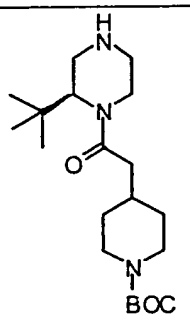
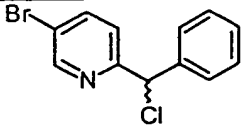
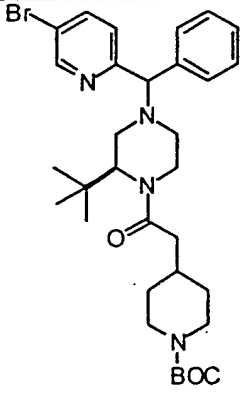
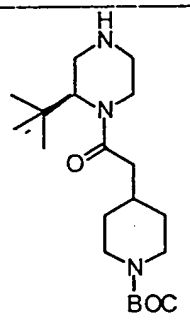
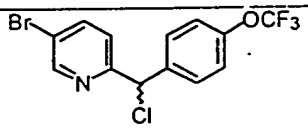
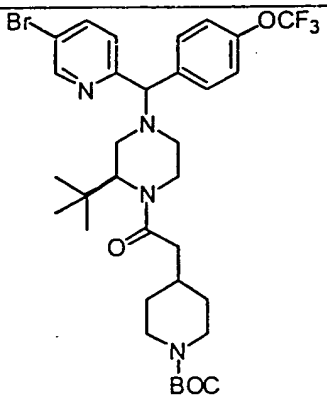
98				LCMS: MH^+ = 570
99				LCMS: MH^+ = 590
100				LCMS: MH^+ = 602

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（ 117 ）

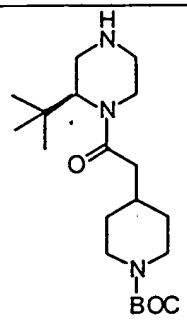
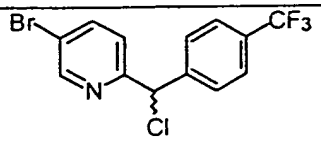
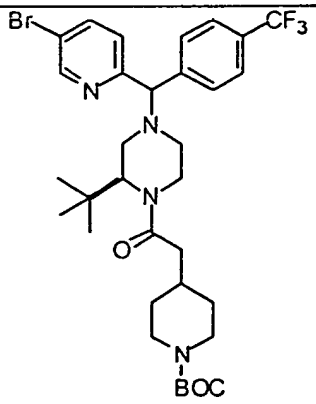
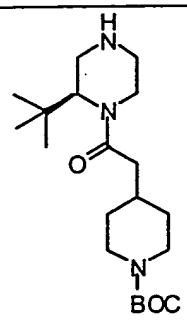
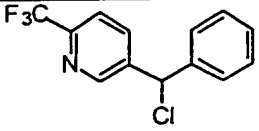
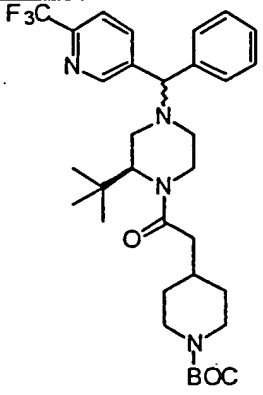
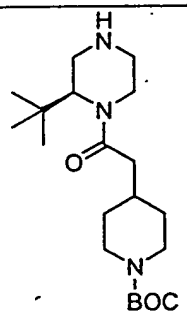
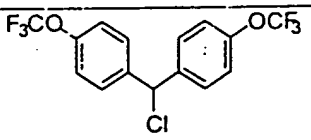
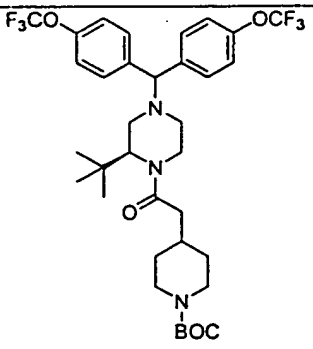
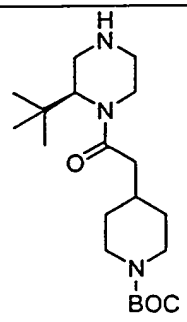
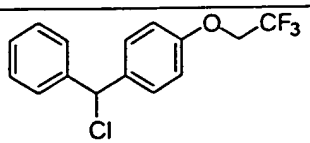
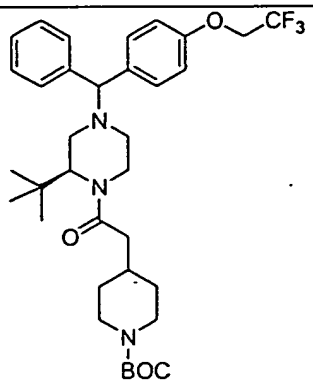
101				LCMS: MH^+ = 647
102				LCMS: MH^+ = 613
103				LCMS: MH^+ = 697

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

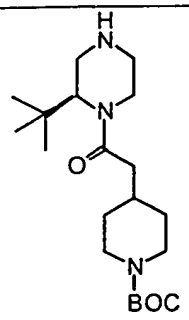
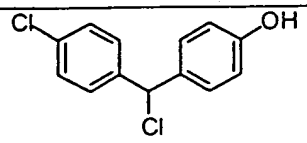
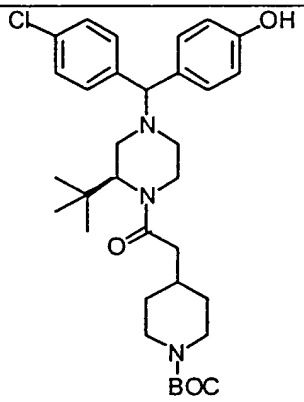
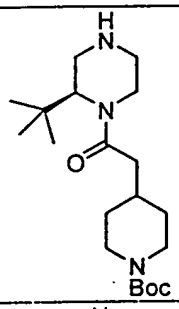
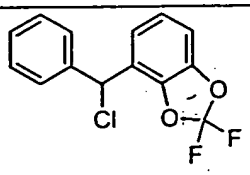
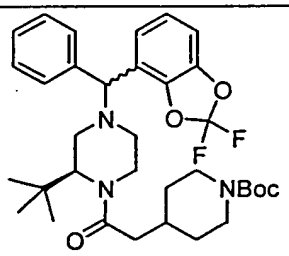
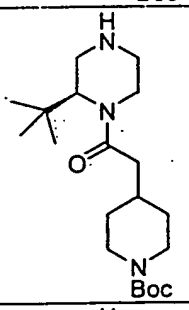
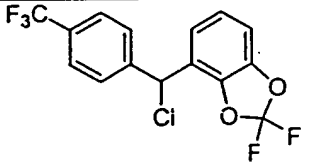
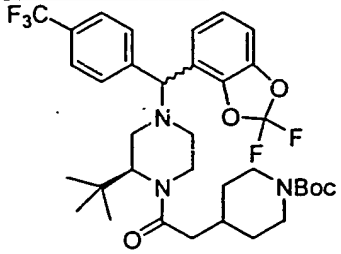
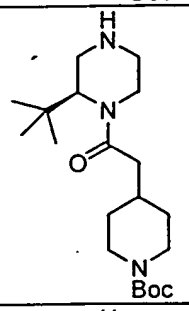
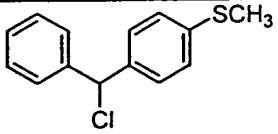
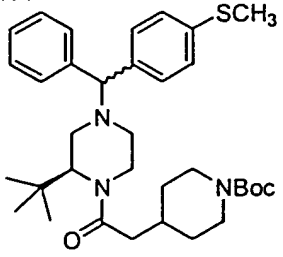
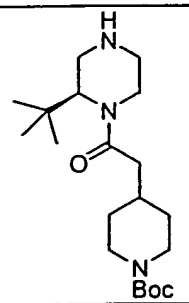
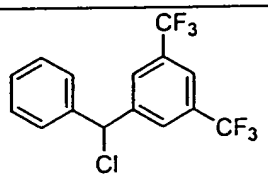
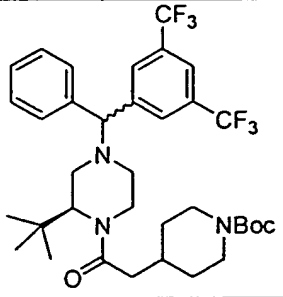
五、發明說明（ 118 ）

104				LCMS: MH^+ = 681
105				—
105.1				LCMS: MH^+ = 702
105.2				LCMS: MH^+ = 632

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 119 ）

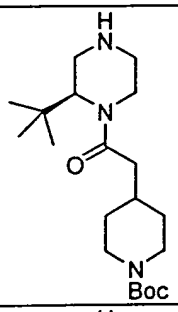
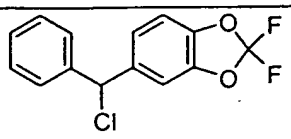
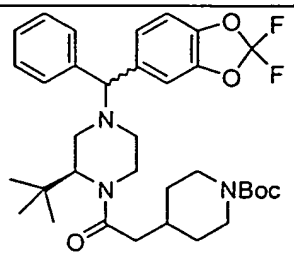
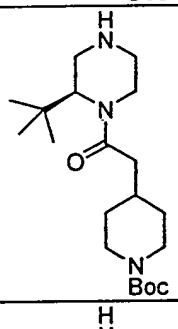
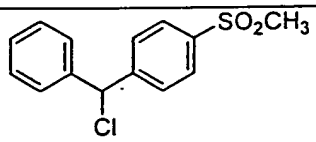
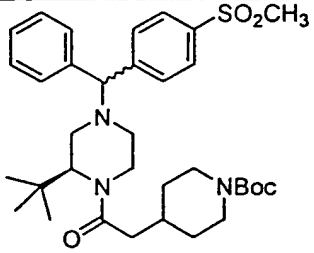
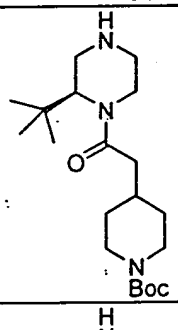
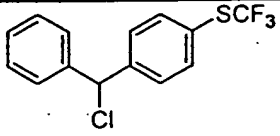
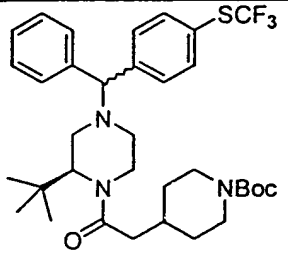
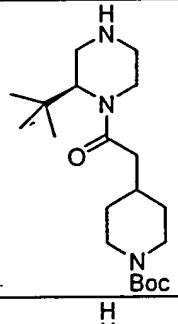
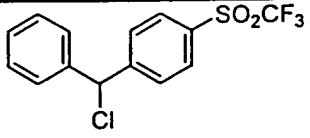
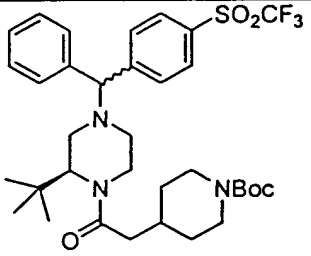
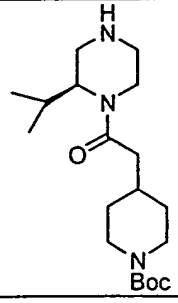
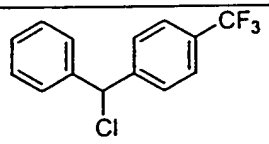
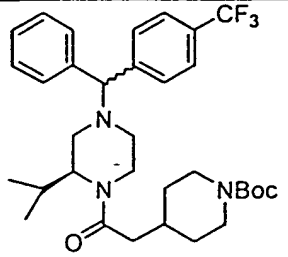
106				LCMS: MH^+ = 584
106.1				
106.2				
106.3				
106.4				

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（ 120 ）。

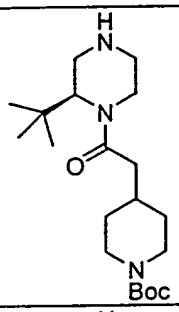
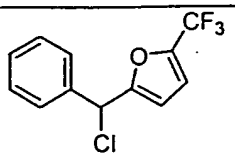
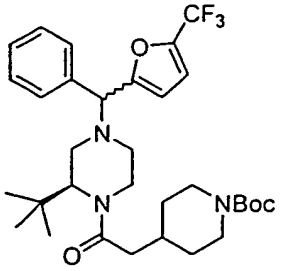
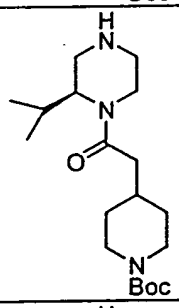
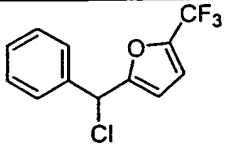
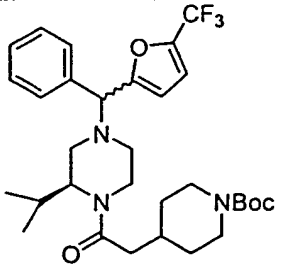
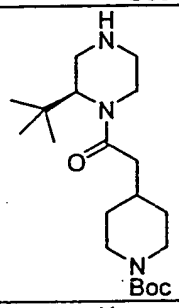
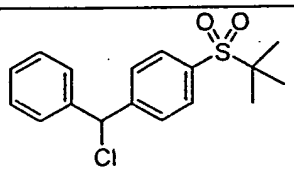
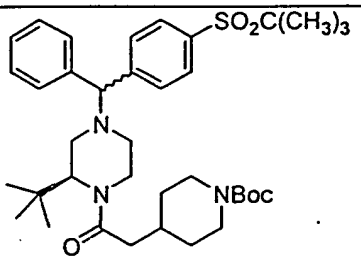
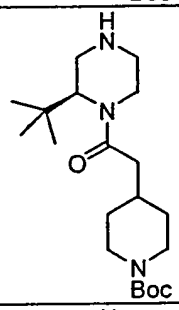
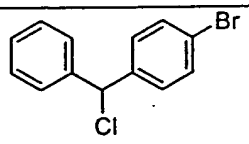
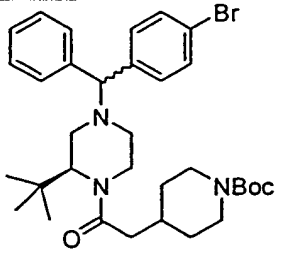
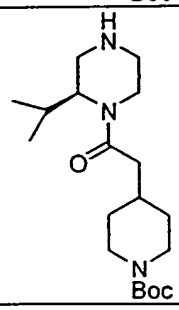
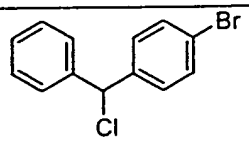
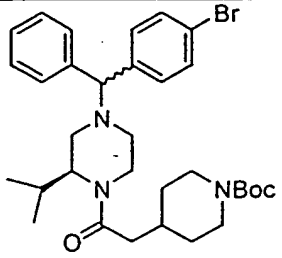
106.5				
106.6				
106.7				
106.8				
106.9				

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（ 121 ）

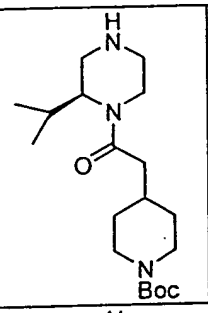
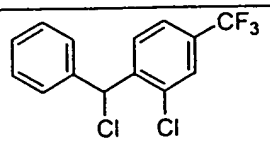
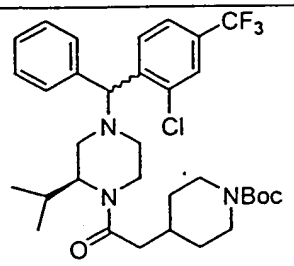
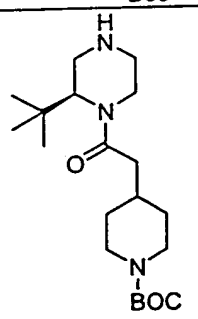
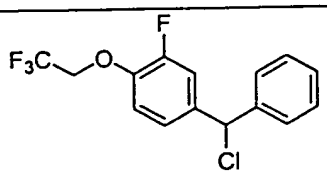
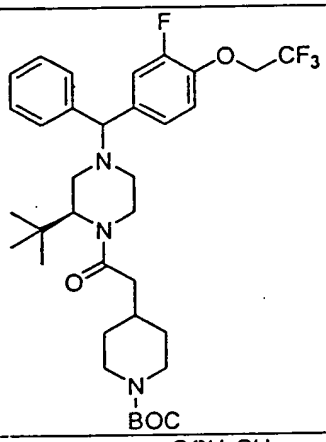
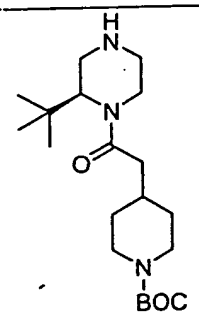
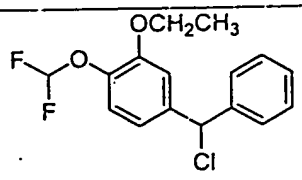
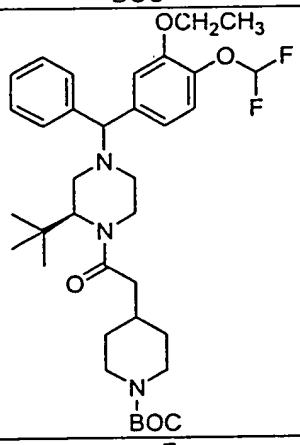
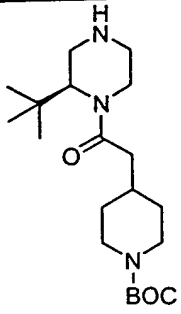
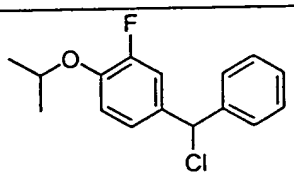
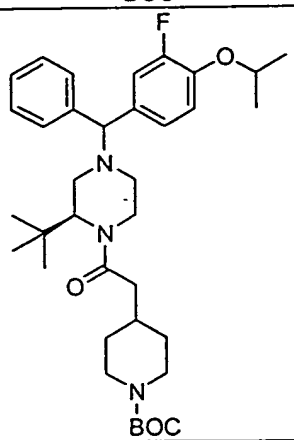
106.10				
106.11				
106.12				
106.13				
106.14				

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（ 122 ）

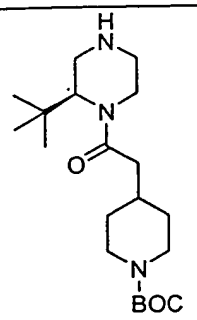
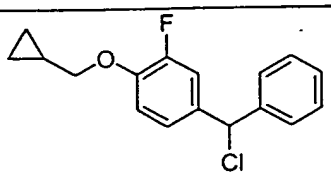
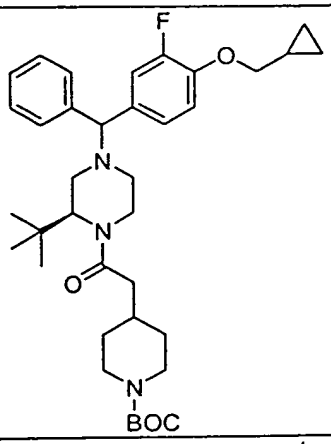
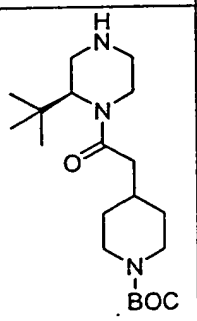
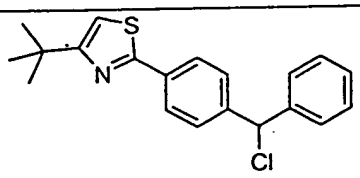
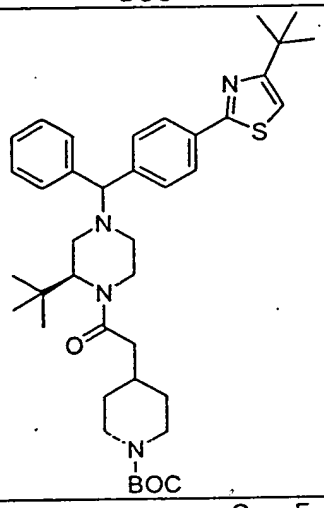
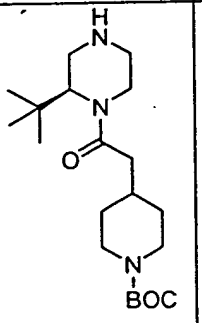
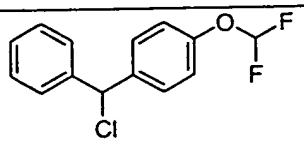
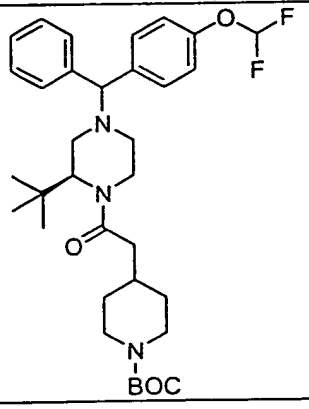
106.15				
106.16				LCMS: MH^+= 650
106.17				LCMS: MH^+= 644
106.18				LCMS: MH^+= 610

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

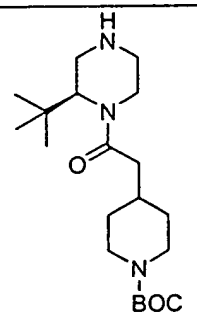
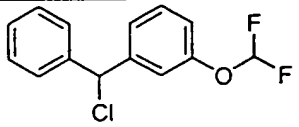
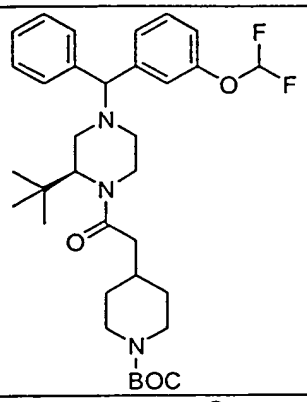
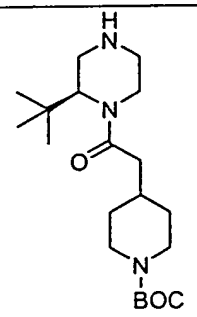
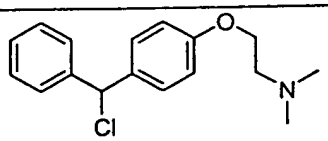
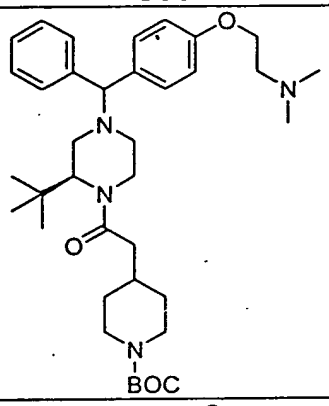
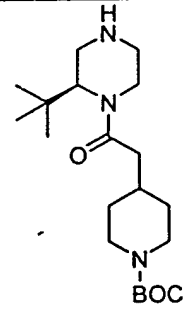
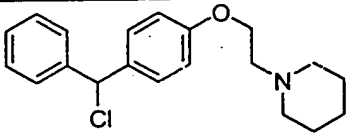
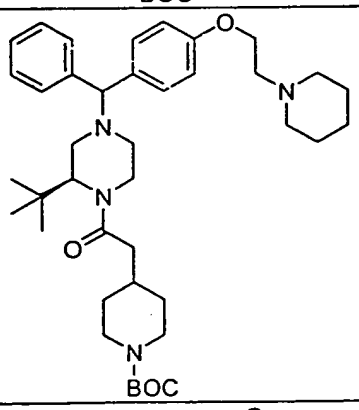
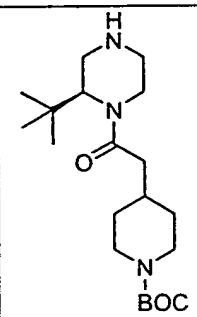
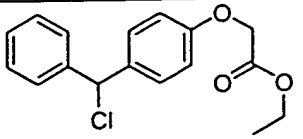
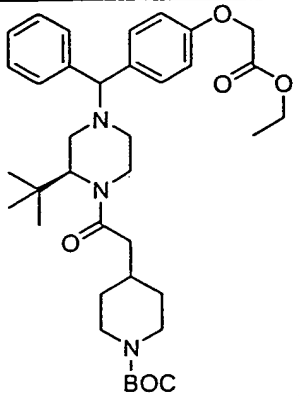
五、發明說明（ 123 ）

106.19				LCMS: MH^+= 622
106.20				LCMS: MH^+= 673
106.21				LCMS: MH^+= 600

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

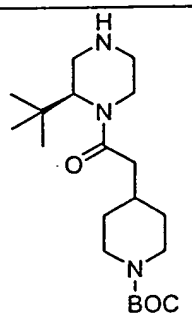
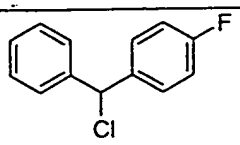
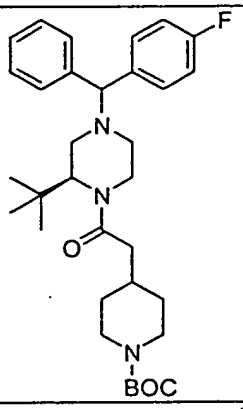
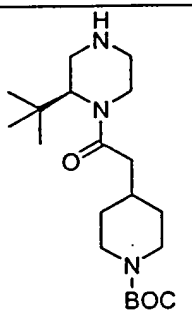
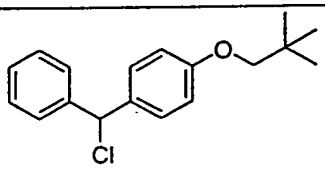
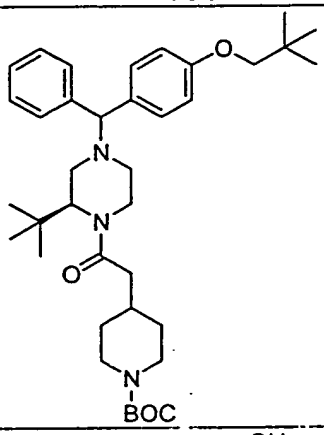
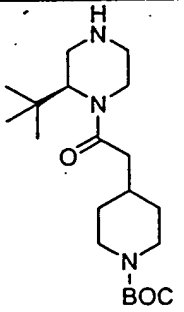
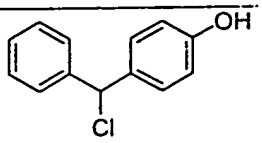
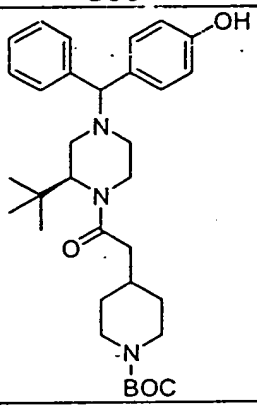
五、發明說明（ 124 ）

106.22				LCMS: MH^+= 600
106.23				LCMS: MH^+= 621
106.24				LCMS: MH^+= 661
106.25				LCMS: MH^+= 636

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 125 ）

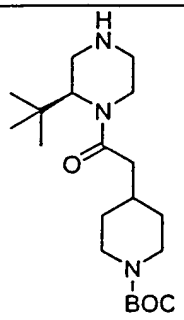
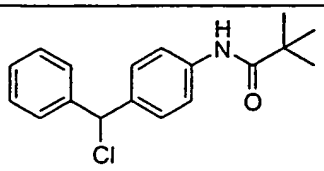
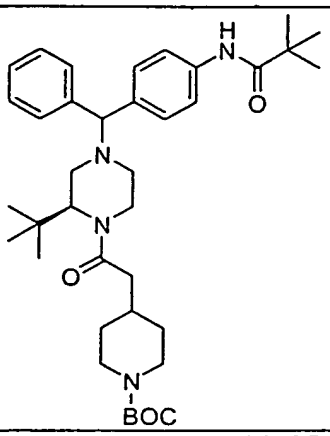
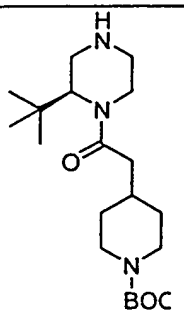
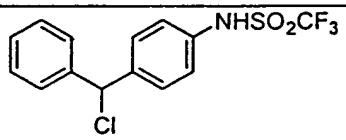
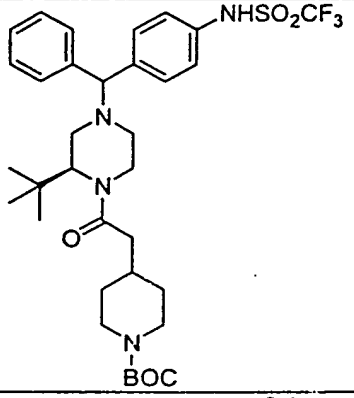
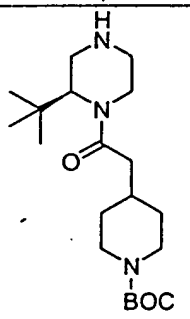
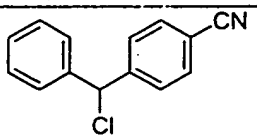
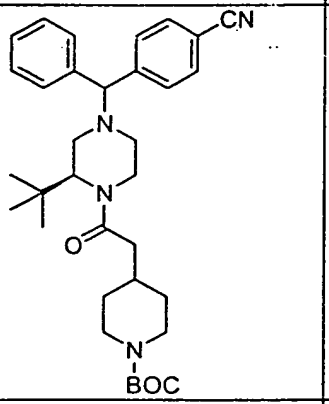
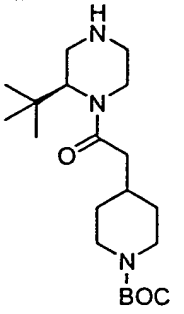
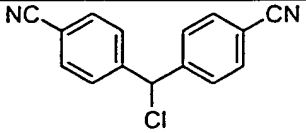
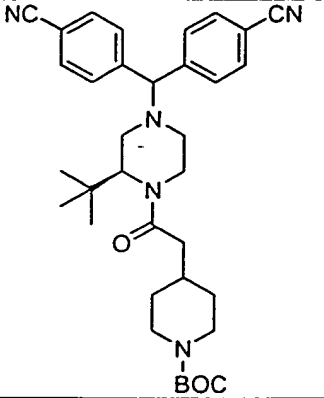
106.26				LCMS: MH^+= 552
106.27				LCMS: MH^+= 620
106.28				LCMS: MH^+= 550

555 本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

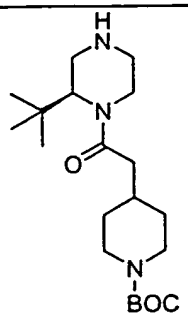
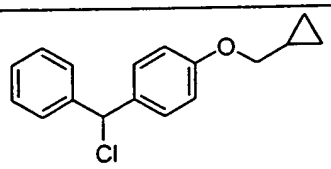
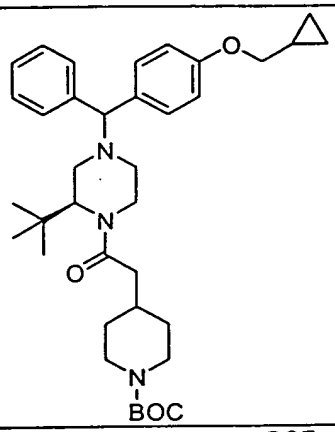
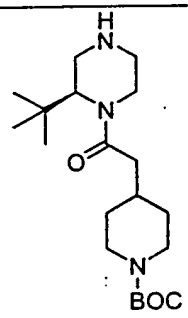
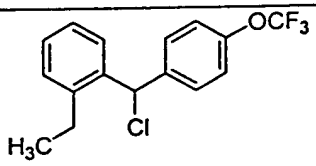
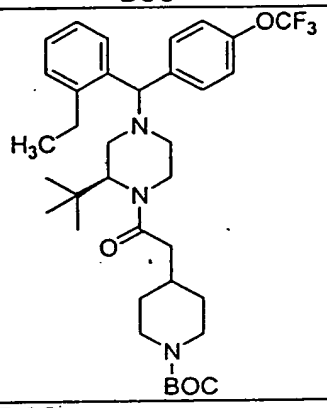
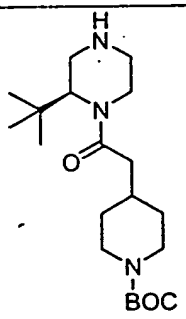
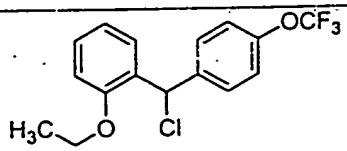
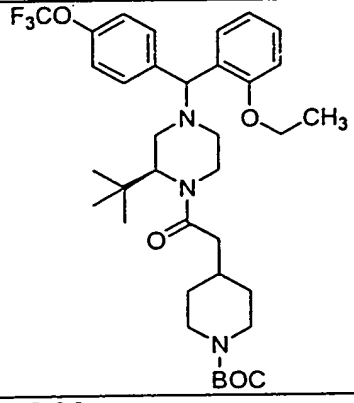
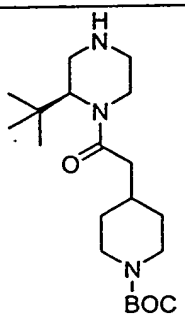
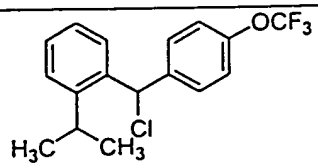
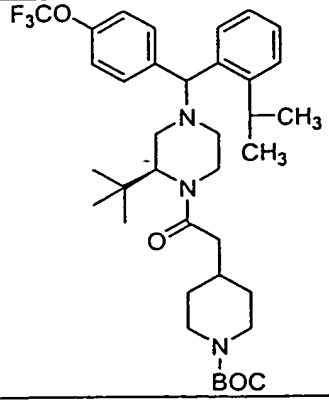
五、發明說明（ 126 ）

106.28 A				LCMS: MH^+= 633
106.28 B				LCMS: MH^+= 681
106.28 C				LCMS: MH^+= 559
106.28 D				LCMS: MH^+= 584

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

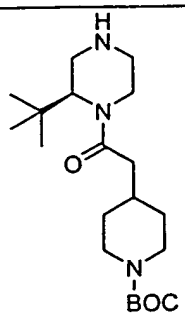
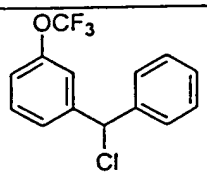
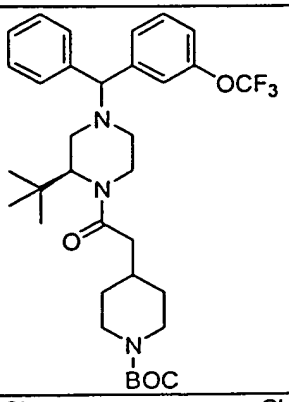
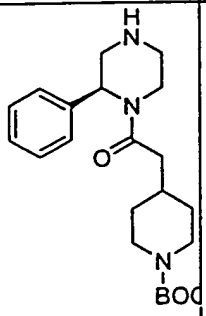
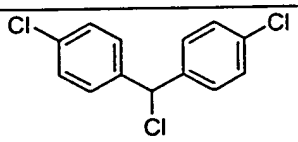
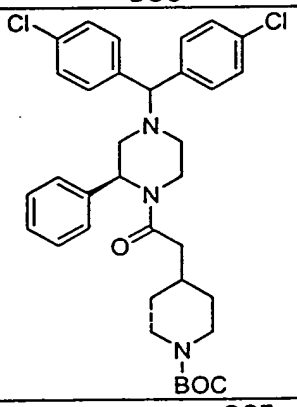
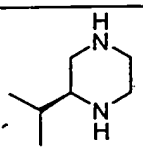
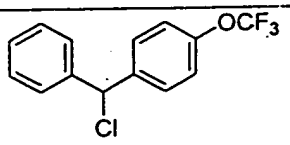
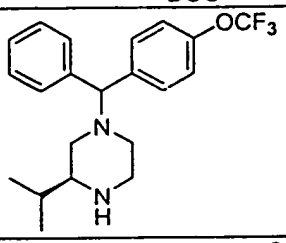
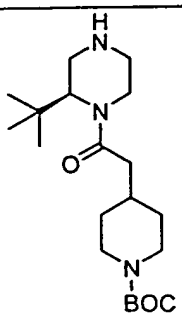
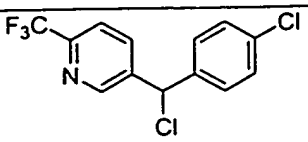
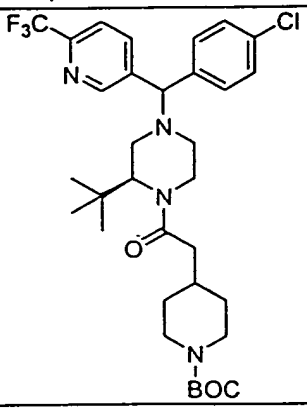
五、發明說明（ 127 ）

106.28 E				LCMS: MH^+= 604
106.28 F				LCMS: MH^+= 646
106.28 G				LCMS: MH^+= 662
106.28 H				LCMS: MH^+= 660

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 128 ）

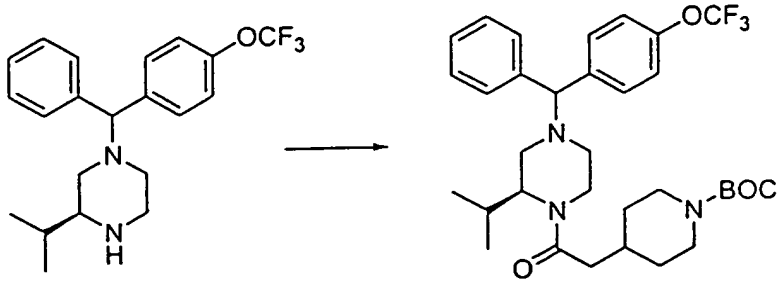
106.28 I				LCMS: MH^+= 618
106.28 J				LCMS: MH^+= 622
106.28 K				LCMS: MH^+= 379
106.28 L				LCMS: MH^+= 637

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 129 ）

製備實例 106.28M

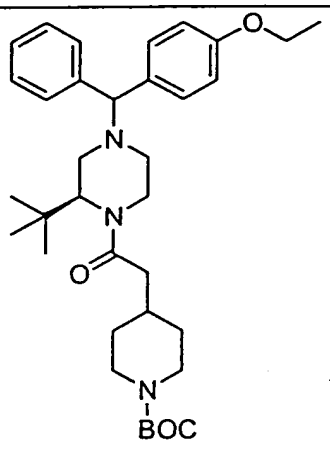


藉由基本上與製備實例21所述者相同之流程，惟以取自製備實例106.28K之產物取代，製備上述之化合物（54%產率）。LCMS: $MH^+ = 604$。

製備實例 106.29及 106.30

藉由基本上與製備實例55.11所述者相同之流程，惟以取自製備實例106.28之產物及表7.1欄2中之碘化物取代，製備表7.11欄3（CMPD）中之化合物。

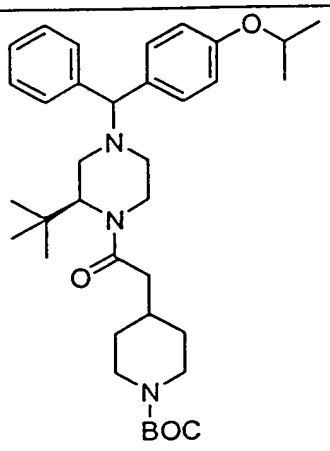
表 7.1

製備實例	欄 2	欄 3	CMPD
106.29	乙基碘		LCMS: MH^+=578

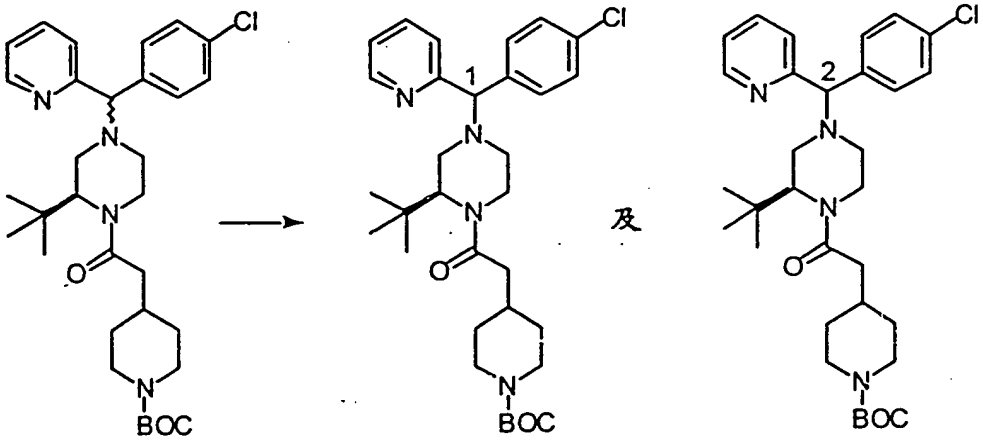
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 130 ）

106.30	異丙基碘		LCMS:MH^+ =592

製備實例107及108



藉著分離取自製備實例92之產物之非鏡像異構物，製備上述之化合物：

製備實例107（第一溶析異構物-1）：LCMS: MH^+ = 569。

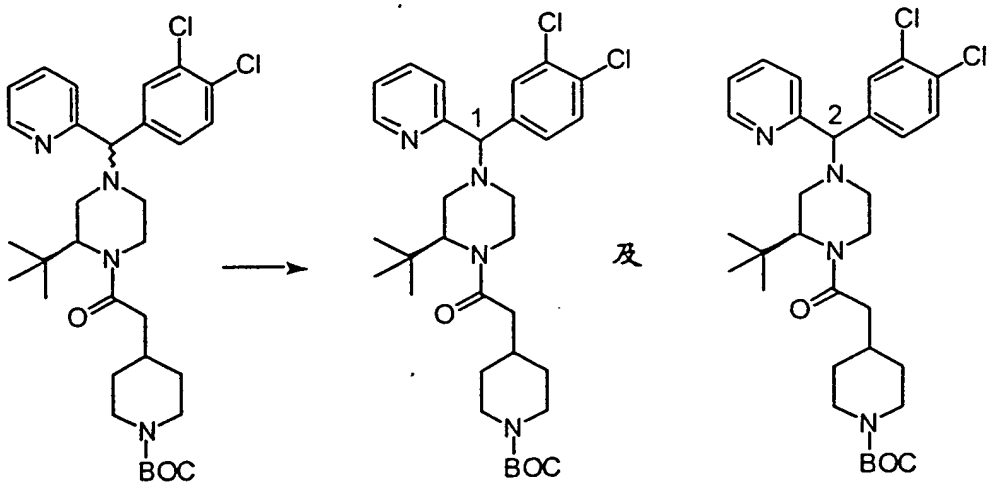
製備實例108（第二溶析異構物-2）：LCMS: MH^+ = 569。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（131）

製備實例109及110

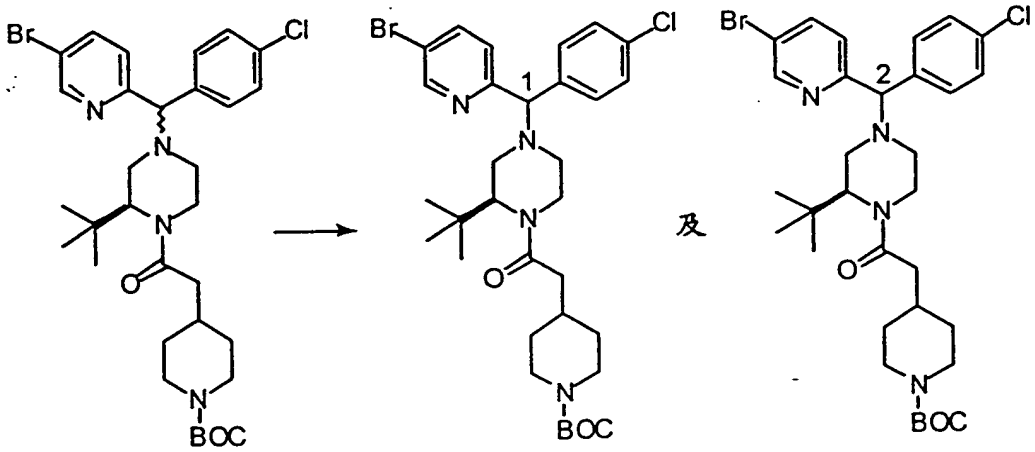


藉著分離取自製備實例93之產物之非鏡像異構物，使用溶於EtOAc中之10%己烷溶液作為溶析液，製備上述之化合物：

製備實例109（第一溶析異構物-1）：LCMS: MH^+ = 603。

製備實例110（第二溶析異構物-2）：LCMS: MH^+ = 603。

製備實例111及112



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

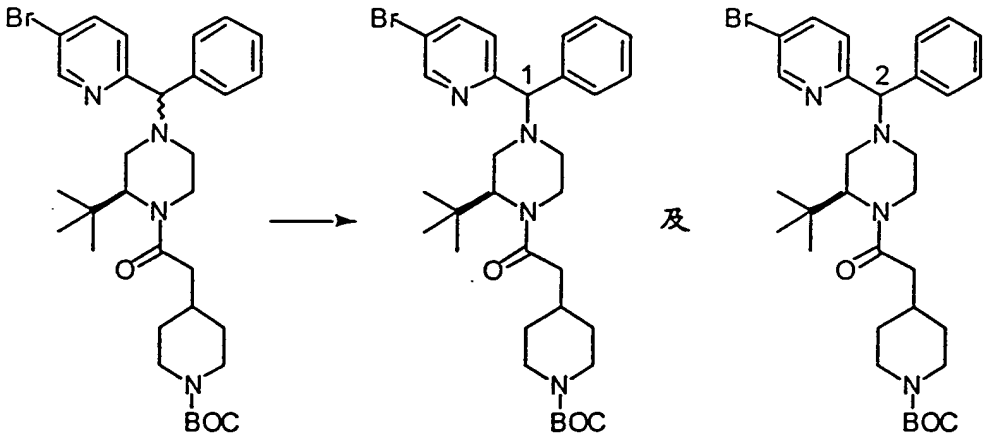
五、發明說明（ 132 ）

經由分離取自製備實例101之產物之非鏡像異構物，進行製備性HPLC（以CHIRALPAK AD管柱，使用95:5之己烷：含0.2% DEA之IPA作為溶析液），製備上述之化合物：

製備實例111（第一溶析異構物-1）：LCMS: MH^+ = 647。

製備實例112（第二溶析異構物-2）：LCMS: MH^+ = 647。

製備實例113及114



經由分離取自製備實例102之產物之非鏡像異構物，進行製備性HPLC（以CHIRALPAK AD管柱，使用95:5之己烷：含0.2% DEA之IPA作為溶析液），製備上述之化合物：

製備實例113（第一溶析異構物-1）：LCMS: MH^+ = 613。

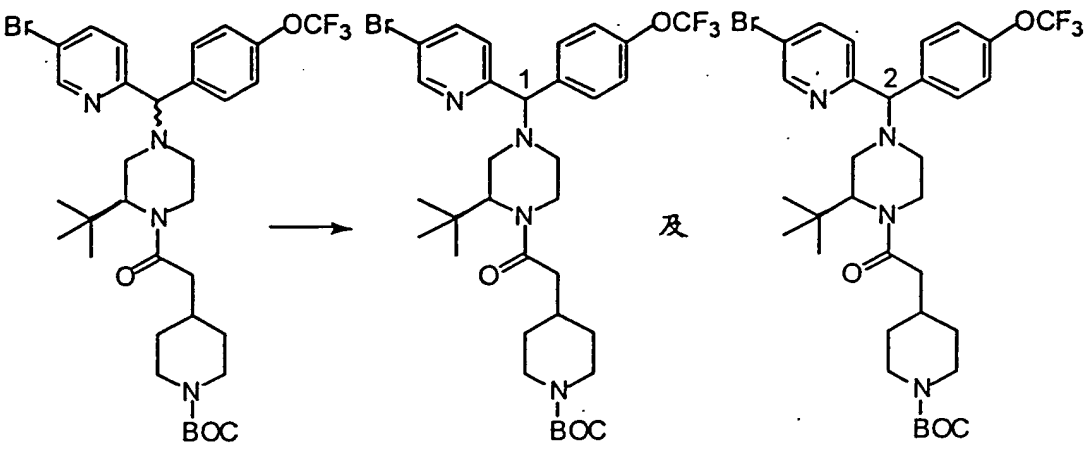
製備實例114（第二溶析異構物-2）：LCMS: MH^+ = 613。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 133 ）

製備實例115及116

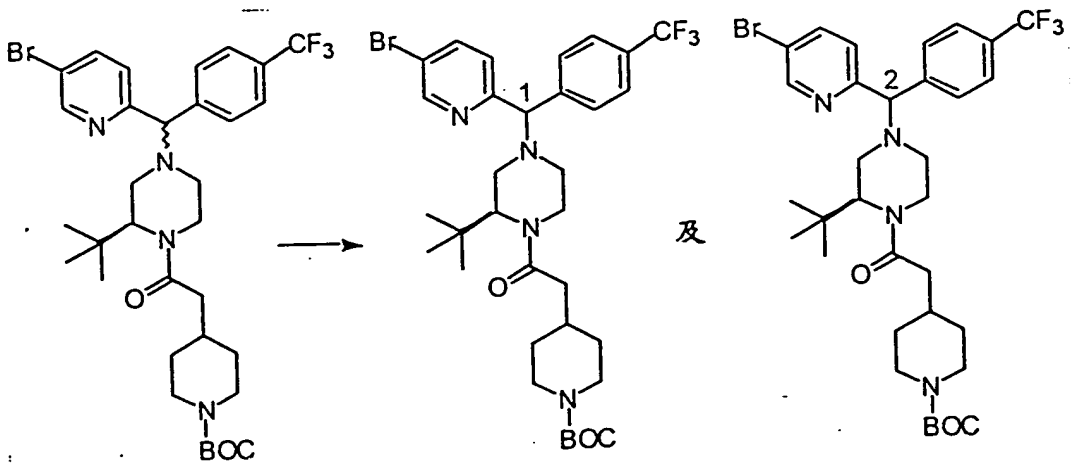


經由分離取自製備實例103之產物之非鏡像異構物，進行製備性HPLC（以CHIRALPAK AD管柱，使用95:5之己烷：含0.2% DEA之IPA作為溶析液），製備上述之化合物：

製備實例115（第一溶析異構物-1）：LCMS: $MH^+ = 697$。

製備實例116（第二溶析異構物-2）：LCMS: $MH^+ = 697$。

製備實例117及118



經由分離取自製備實例104之產物之非鏡像異構物，進行

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

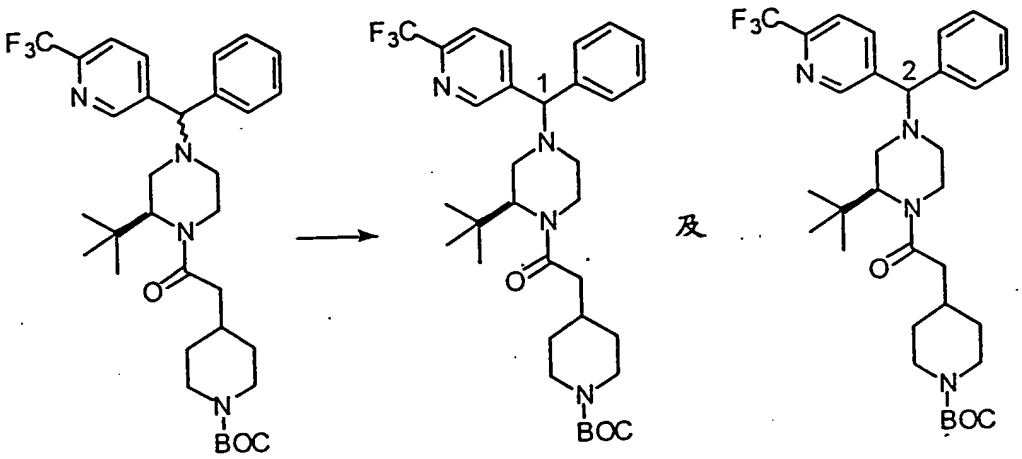
五、發明說明（134）

製備性HPLC（以CHIRALPAK AD管柱，使用95:5之己烷：含0.2% DEA之IPA作為溶析液），製備上述之化合物：

製備實例117（第一溶析異構物-1）：LCMS: MH^+＝681。

製備實例118（第二溶析異構物-2）：LCMS: MH^+＝681。

製備實例119及120

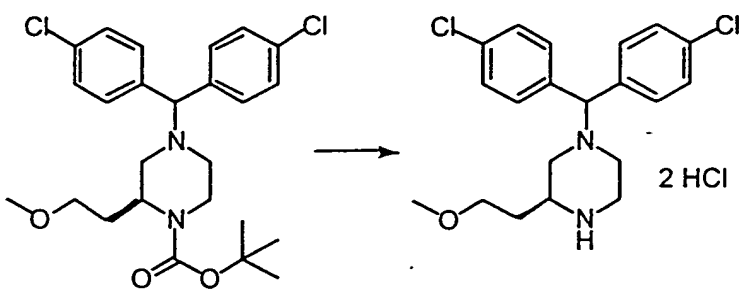


經由分離取自製備實例105之產物之非鏡像異構物，進行製備性HPLC（以CHIRALPAK AD管柱，使用95:5之己烷：含0.2% DEA之IPA作為溶析液），製備上述之化合物：

製備實例119（第一溶析異構物-1）：LCMS: MH^+＝603。

製備實例120（第二溶析異構物-2）：LCMS: MH^+＝603。

製備實例124



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

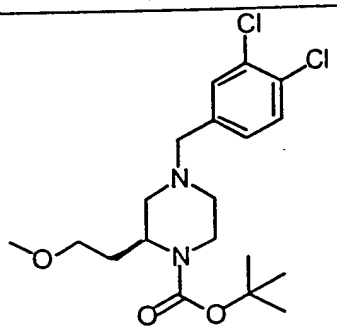
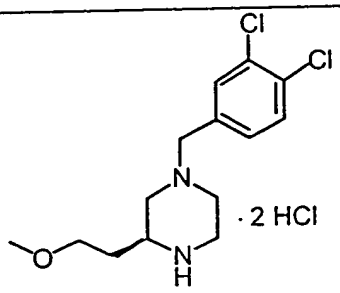
五、發明說明（135）。

在室溫下，使取自製備實例91之產物(0.28克，0.58毫莫耳)在溶於二㗁己環中之4M HCl中攪拌1小時。在減壓條件下濃縮所得之溶液，並在不經進一步純化之情形下即予使用。

製備實例125-130

藉由基本上與製備實例124所述者相同之流程，使用示於表9欄2中之化合物，製備表9欄3中之化合物。

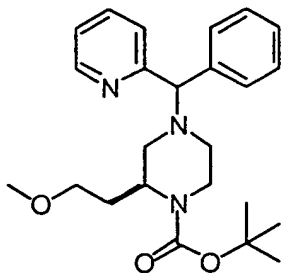
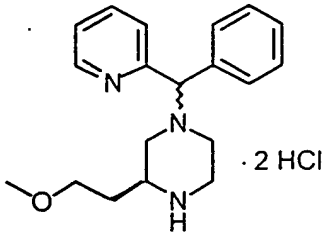
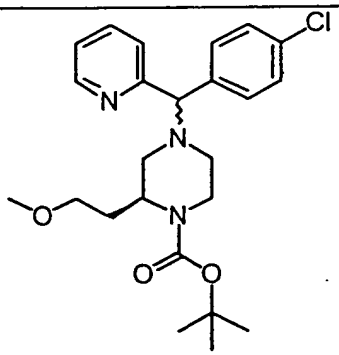
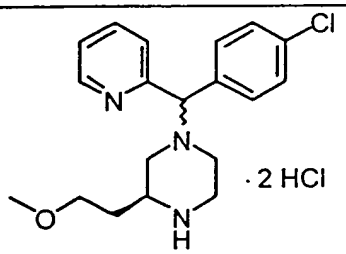
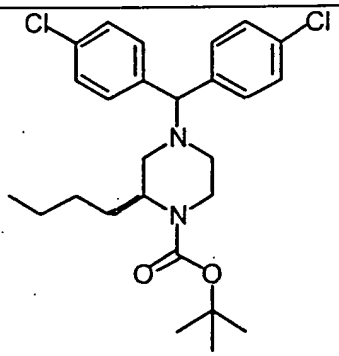
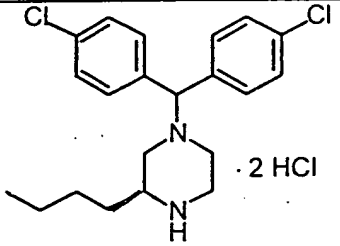
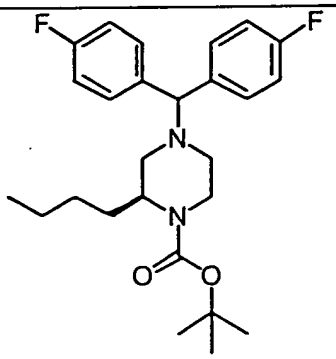
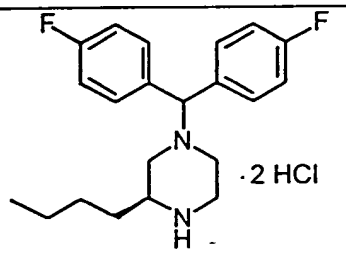
表9

製備實例	欄 2	欄 3
125		

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

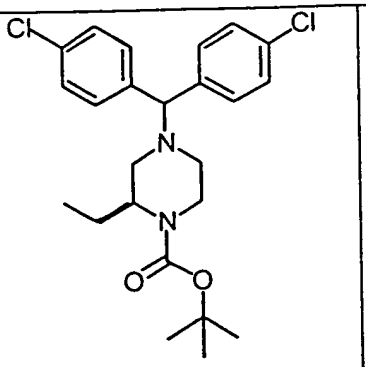
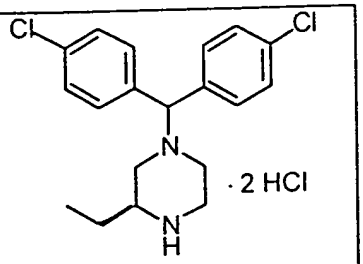
五、發明說明（136）

126		
127		
128		
129		

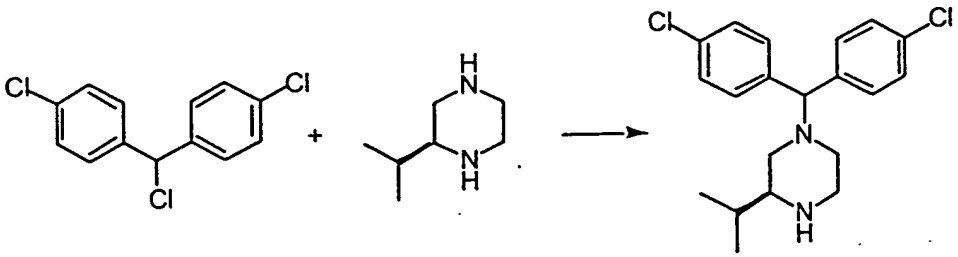
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（137）

130		

製備實例134



將取自製備實例57之產物（2.13克，3.52毫莫耳）、取自製備實例6之產物（1.0克，3.52毫莫耳）、及NaI（0.23克，20莫耳%）溶於CH_3CN（50毫升）中之溶液加熱至回流隔夜。使該反應混合物冷卻至室溫，加入飽和之$NaHCO_3$以中止反應，再以CH_2Cl_2進行萃取。以Na_2SO_4對結合之有機物進行去水，過濾，並進行濃縮。使用溶於CH_2Cl_2中之5%之溶於MeOH中之（10% NH_4OH）溶液作為溶析液，以閃蒸層析純化該粗製產物，以產生一固體（1.8克，64%產率）。LCMS: $MH^+=363$。

製備實例135-144.10

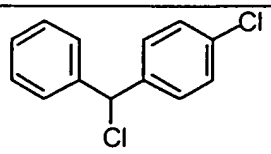
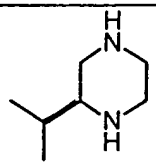
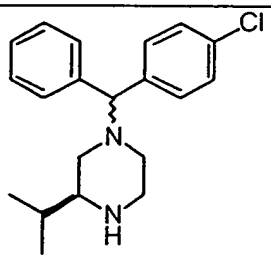
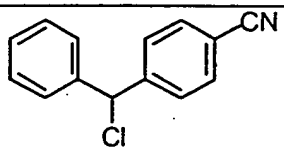
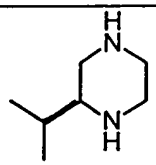
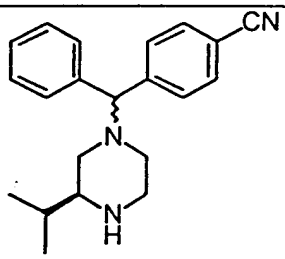
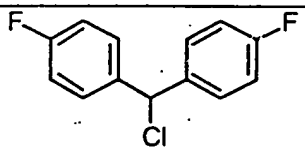
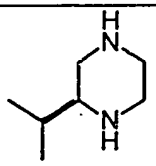
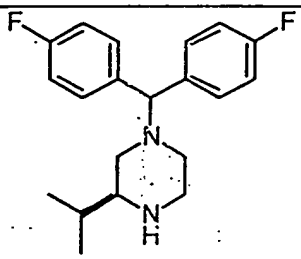
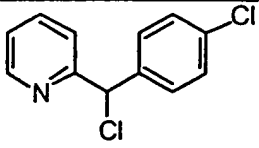
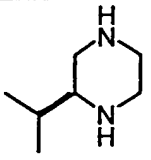
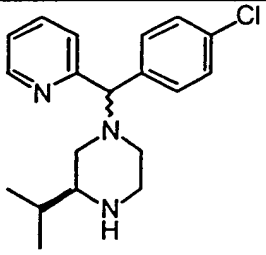
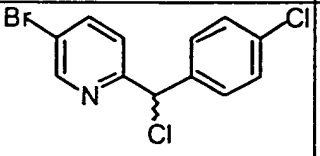
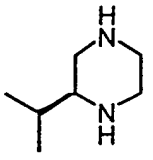
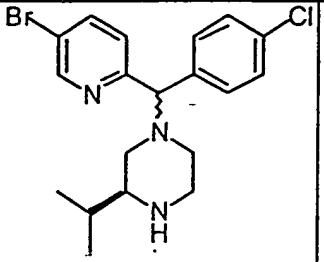
藉由基本上與製備實例134所述者相同之流程，使用示於表10欄2中之氯化物及示於表10欄3中之胺，製備表10欄4（CMPD）中之化合物：

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 138 ）

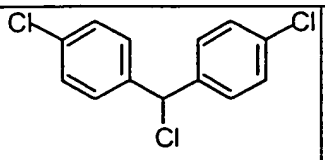
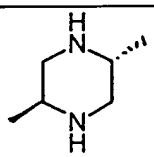
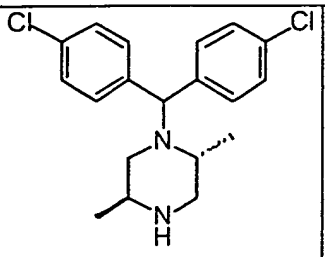
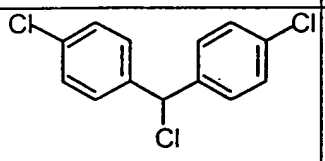
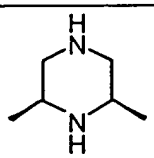
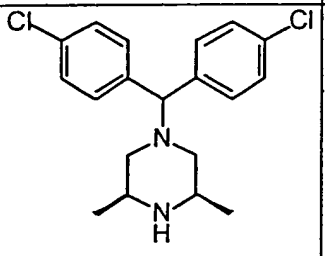
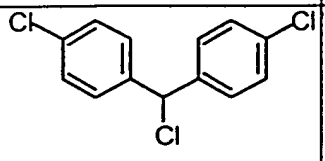
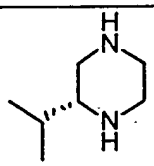
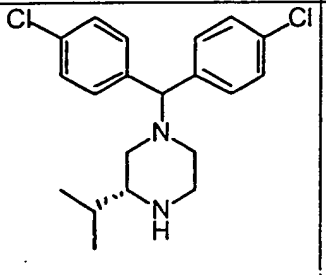
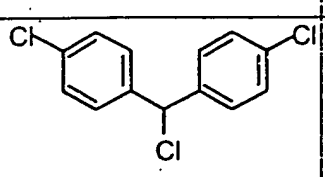
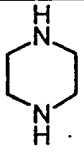
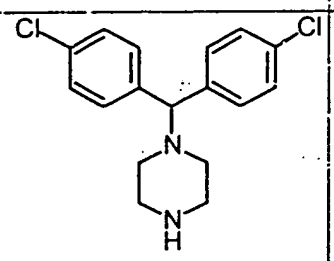
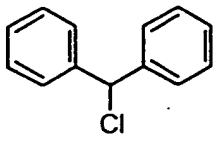
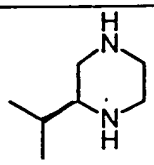
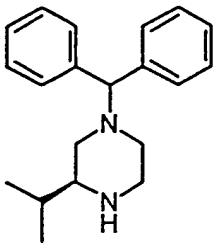
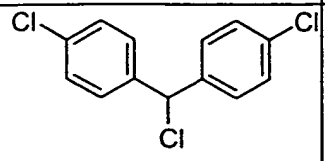
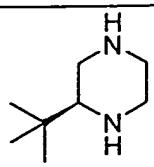
表 10

製備實例	欄 2	欄 3	欄 4	CMPD
135				---
136				LCMS: MH^+ = 320
137				LCMS: MH^+ = 331
138				LCMS: MH^+ = 330
139				LCMS: MH^+ = 408

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 139 ）

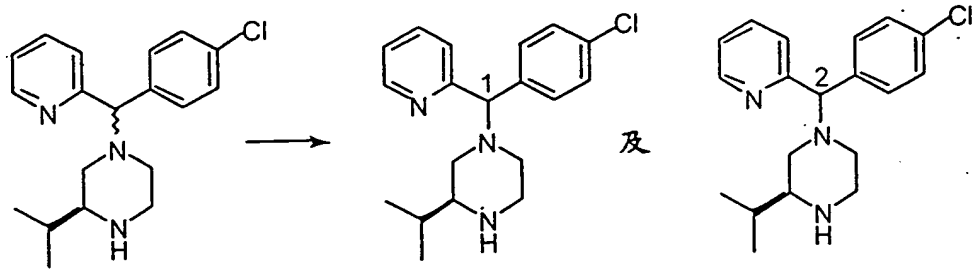
140				LCMS: MH^+ = 349
141				LCMS: MH^+ = 349
142				LCMS: MH^+ = 363
143				FABMS: MH^+ = 321
144				LCMS: MH^+ = 295
144.10			LCMS: MH^+=377	

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（140　）

製備實例145及146



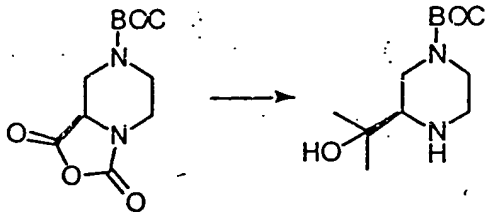
藉由分離取自製備實例138之產物之非鏡像異構物，進行閃蒸層析（使用溶於CH_2Cl_2中之5%之（溶於MeOH中之10% NH_4OH）溶液作為溶析液），製備上述之化合物：

製備實例145（第一溶析異構物-1）：LCMS: MH^+ = 330。

製備實例146（第二溶析異構物-2）：LCMS: MH^+ = 330。

製備實例149

步驟A：



在酐（1.5克，5.85毫莫耳）溶於THF（10毫升）中之-10℃溶液中，加入MeMgBr（5.85毫升，1.0 M溶於THF中，3.0當量）。在-10℃下攪拌所得之溶液1小時，回溫至室溫，再攪拌1小時。在反應混合物中加入飽和之NH_4Cl以中止反應，再以CH_2Cl_2進行萃取。以Na_2SO_4對結合之有機物進行去水，過濾，並在減壓條件下進行濃縮。使用溶於CH_2Cl_2中之10% MeOH溶液作為溶析液，以閃蒸層析純化該粗製產物（0.20

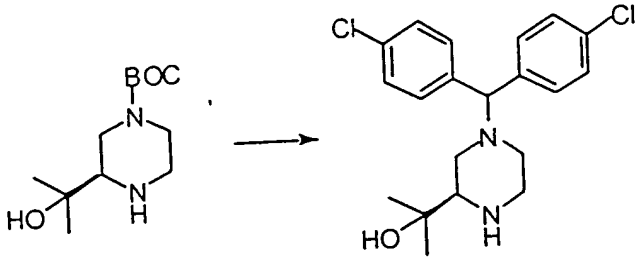
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（141　）

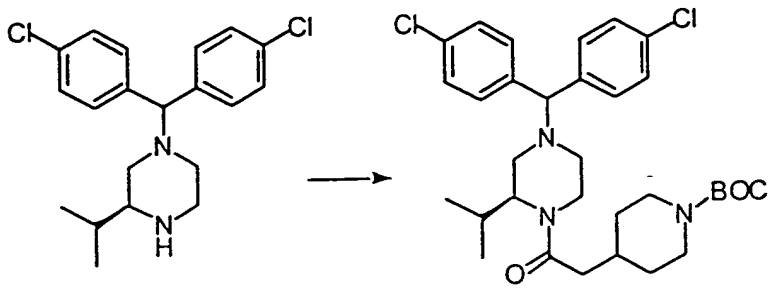
克，14%產率）。LCMS: $MH^+ = 245$。

步驟B：



在室溫下，使取自製備實例149、步驟A之產物在溶於二哼己環（4.0毫升）中之4M HCl中攪拌10分鐘，並在減壓條件下濃縮該反應混合物。將該殘餘物溶於CH_3CN（10毫升）中，再加入取自製備實例30之產物（0.24克，1.2當量）、K_2CO_3（0.91克，8當量）、及KI（0.054克，40莫耳%）。將所得之溶液加熱至回流隔夜。使該反應混合物冷卻至室溫，以水稀釋，再以CH_2Cl_2進行萃取。以Na_2SO_4對結合之有機物進行去水，過濾，並在減壓條件下進行濃縮。使用溶於CH_2Cl_2中之10%（溶於MeOH中之10% NH_4OH）作為溶析液，以閃蒸層析純化該粗製產物（0.20克，65%產率）。LCMS: $MH^+ = 379$。

製備實例150



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（142）

在室溫下，使取自製備實例134之產物(0.5克，1.2當量)、醋酸N-Boc-4-六氫吡啶(0.28克，1.14毫莫耳)、DEC(0.28克，1.3當量)、HOBt(0.20克，1.3當量)、及NMM(90.31毫升，2.5當量)在CH_2Cl_2中攪拌3天。將該反應混合物倒入飽和之$NaHCO_3$中，再以CH_2Cl_2進行萃取。以Na_2SO_4對結合之有機物進行去水，過濾，並進行濃縮。使用溶於CH_2Cl_2中之5%(溶於MeOH中之10% NH_4OH)作為溶析液，以閃蒸層析純化該粗製產物，以產生一固體(0.57克，85%產率)。LCMS: MH^+ = 588。

製備實例151-172

藉由基本上與製備實例150所述者相同之流程，使用示於表11欄2中之化合物，製備列於表11欄3中之產物：

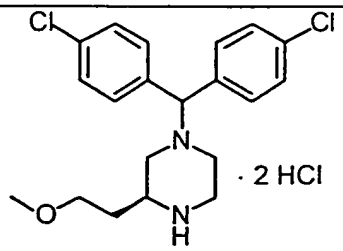
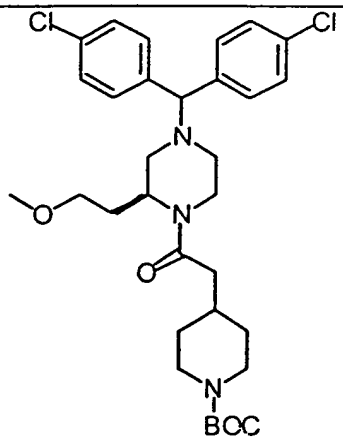
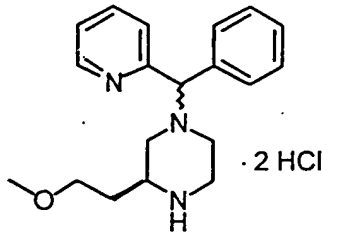
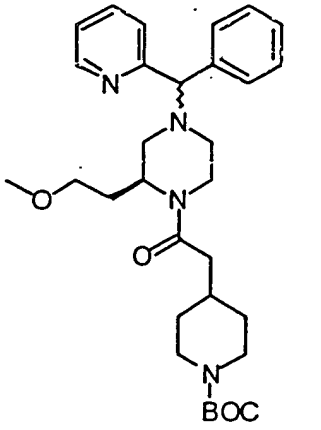
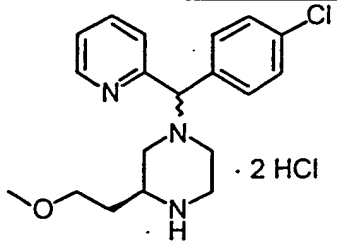
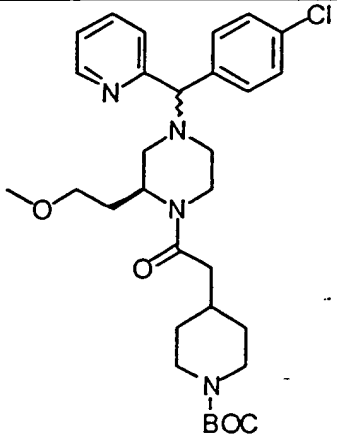
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（143）

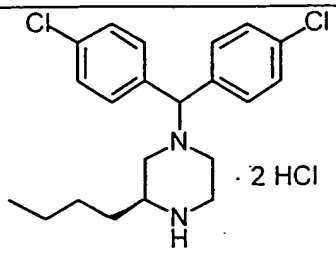
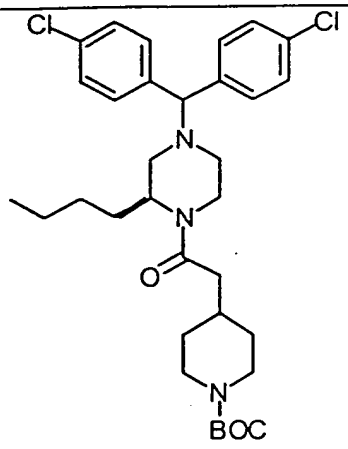
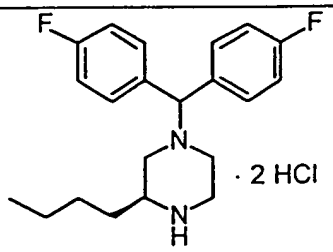
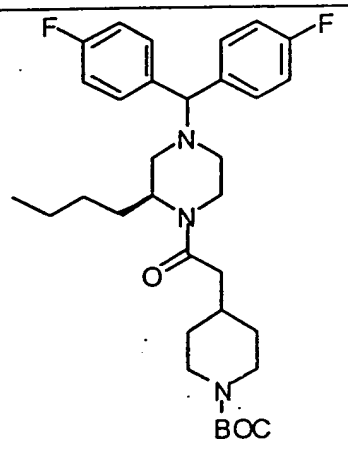
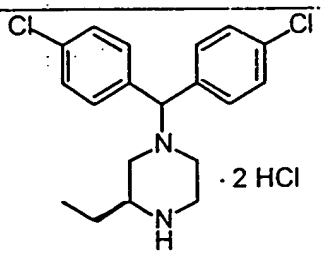
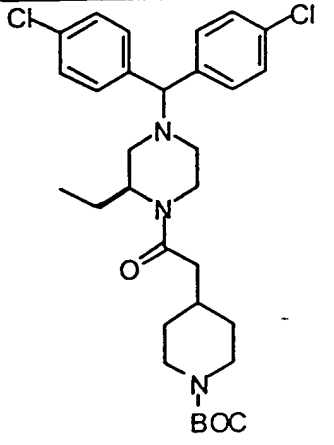
表 11

製備實例	欄 2	欄 3	CMPD
151			---
152			LCMS: $MH^+ = 537$
153			LCMS: $MH^+ = 571$

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（144　）

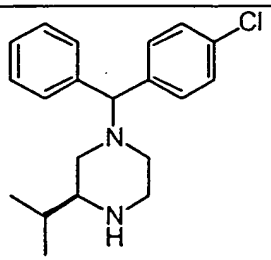
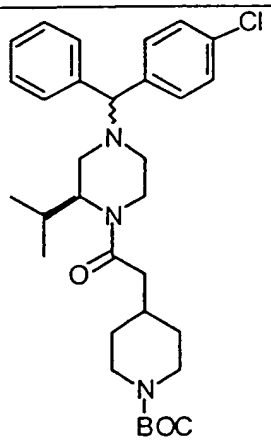
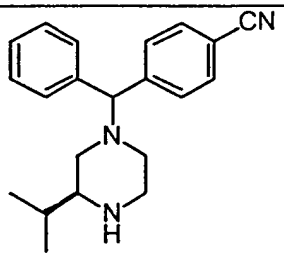
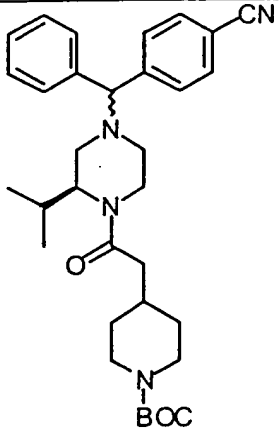
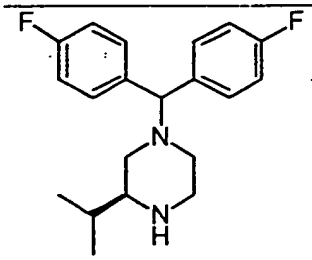
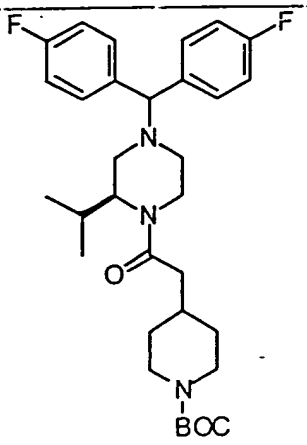
154			FABMS: $MH^+ = 602$
155			FABMS: $MH^+ = 570$
156			LCMS: $MH^+ = 574$

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（145）

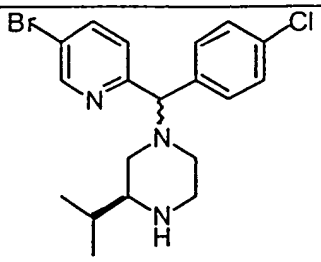
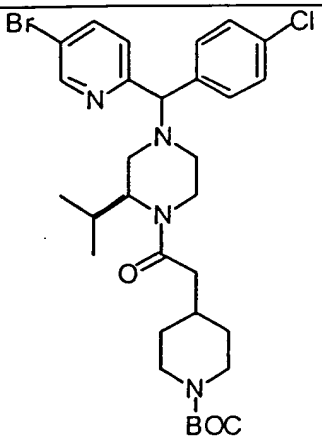
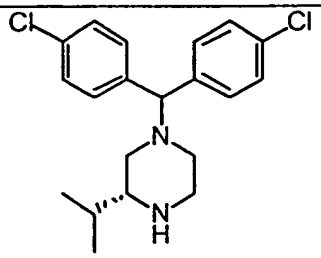
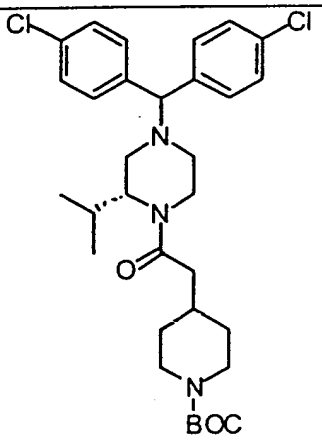
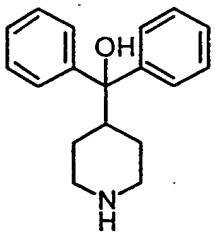
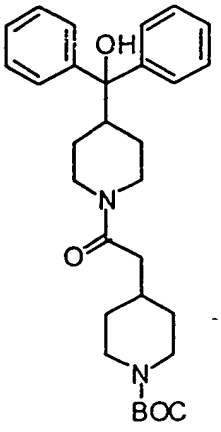
157			LCMS: $MH^+ = 554$
158			LCMS: $MH^+ = 545$
159			LCMS: $MH^+ = 556$

575 本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

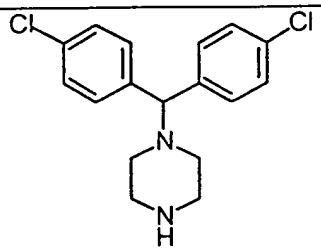
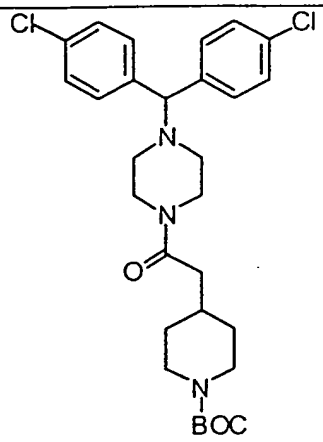
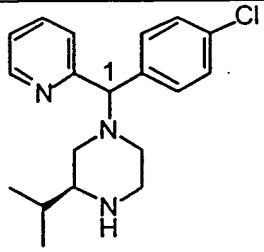
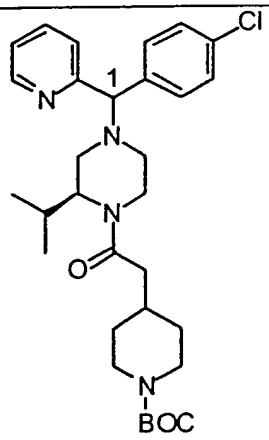
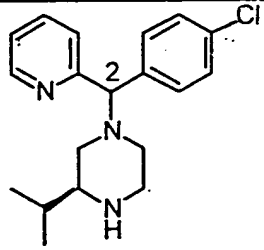
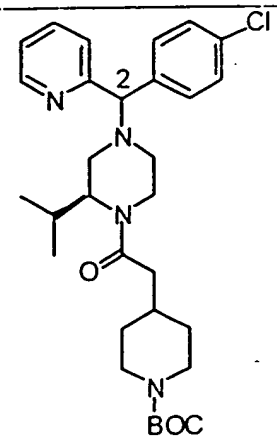
五、發明說明（146）

160			LCMS: $MH^+ = 633$
161			LCMS: $MH^+ = 588$
162			FABMS: $MH^+ = 493$

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（147）

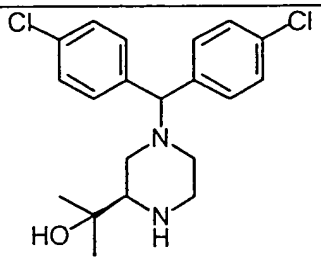
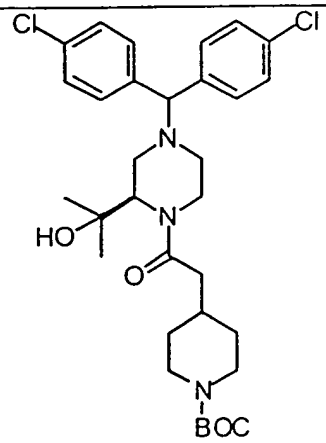
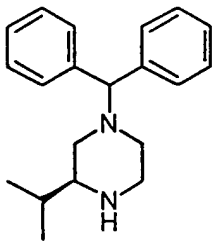
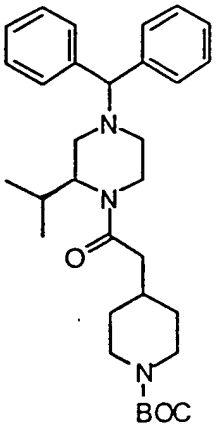
163			FABMS: MH^+ = 546
164			LCMS: MH^+ = 555
165			LCMS: MH^+ = 555

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

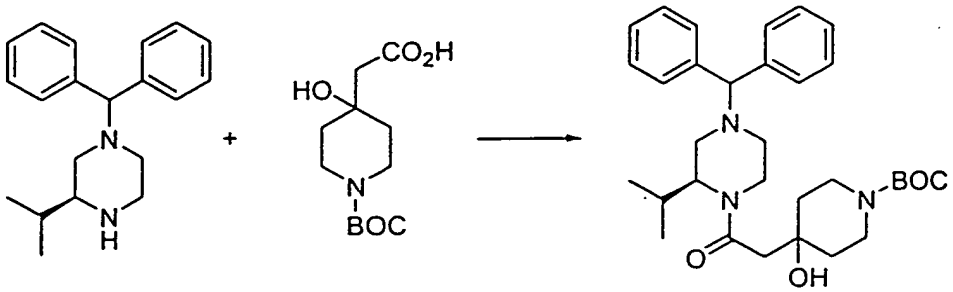
577

裝 訂 線

五、發明說明（148）

171			LCMS: $MH^+ = 604$
172			LCMS: MH+ = 520

製備實例172.10



藉由基本上與製備實例150所述者相同之流程，惟以製備實例144（0.16克，0.55毫莫耳）及製備實例18.11（0.17克，1.2當量）所製備之化合物取代，製備上述之化合物（0.11克，31%

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

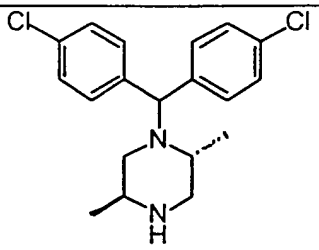
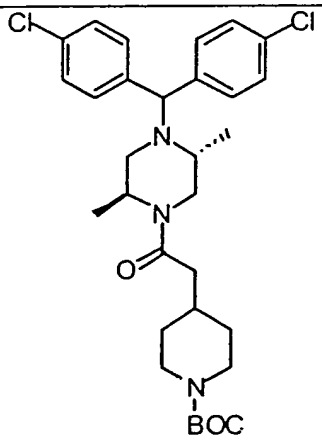
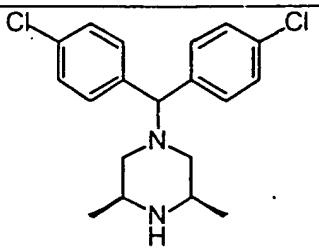
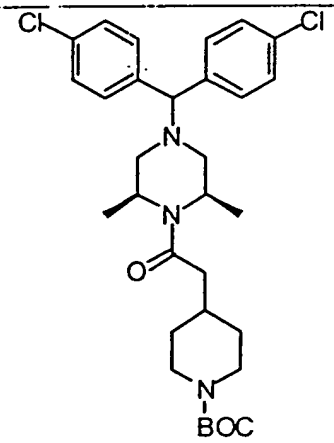
五、發明說明（149）

產率）。LCMS: $MH^+ = 536$。

製備實例173及174

藉由基本上與製備實例19所述者相同之流程，使用示於表12欄2中之化合物，製備示於表12欄3(CMPD)中之產物。

表12

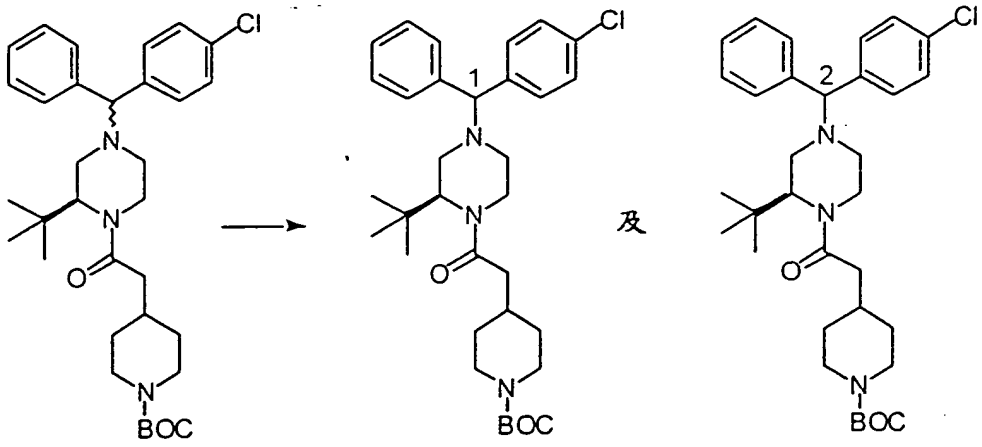
製備實例	欄 2	欄 3	CMPD
173			LCMS: $MH^+ = 574$
174			LCMS: $MH^+ = 574$

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（150）

製備實例175及176

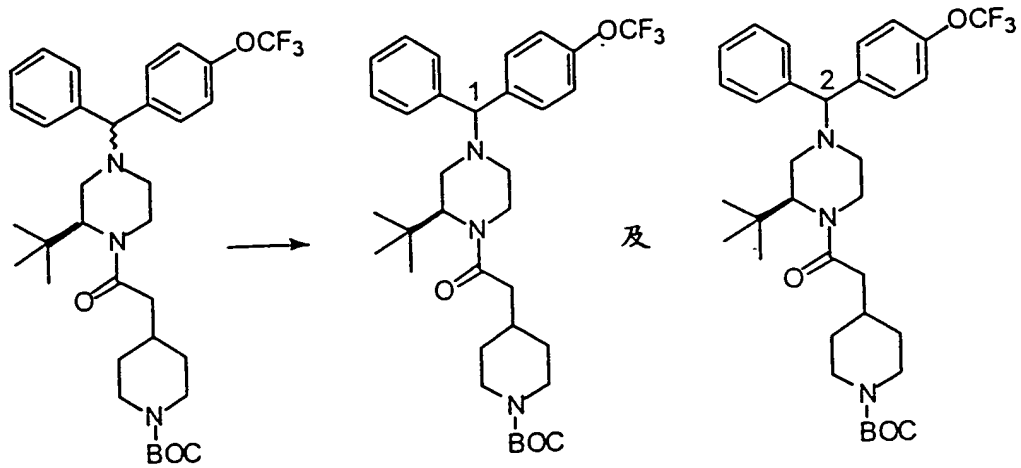


以ChiralPak AD管柱進行製備性HPLC，使用95:5之己烷：混合0.2% DEA之IPA作為溶析液，將取自製備實例85之產物分離成為個別之非鏡像異構物。在異構物1溶析之後，將溶析液調整為90:10之己烷：混合0.2% DEA之IPA，以進行異構物2之溶析。

製備實例175（第一溶析異構物-1）：LCMS: $MH^+ = 568$。

製備實例176（第二溶析異構物-2）：LCMS: $MH^+ = 568$。

製備實例177及178



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

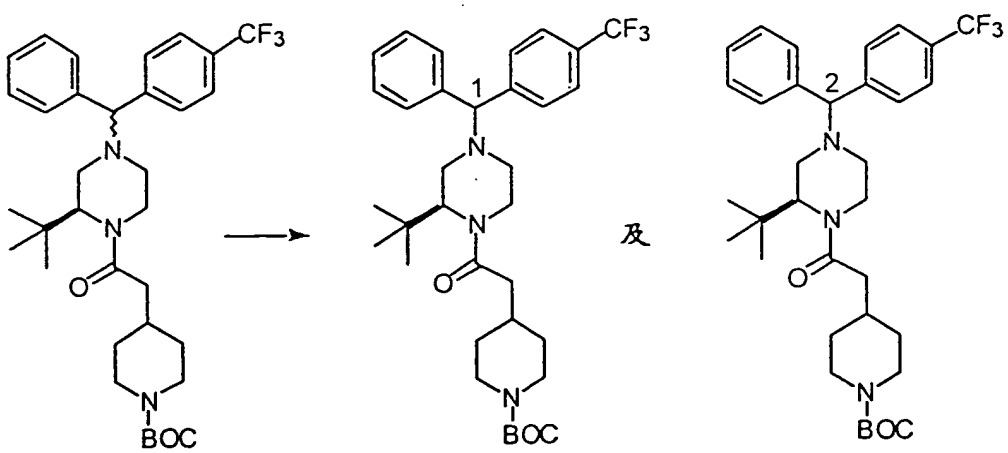
五、發明說明（151）

以ChiralPak AD管柱，使用95:5之己烷：混合0.2% DEA之IPA作為溶析液，將取自製備實例94之產物分離成為個別之非鏡像異構物。在異構物1溶析之後，將溶析液調整為90:10之混合0.2% DEA之IPA，以進行異構物2之溶析。

製備實例177（第一溶析異構物-1）：LCMS: MH^+ = 618。

製備實例178（第二溶析異構物-2）：LCMS: MH^+ = 618。

製備實例179及180



以ChiralPak AD管柱，使用95:5之己烷：混合0.2% DEA之IPA作為溶析液，將取自製備實例95之產物分離成為個別之非鏡像異構物：

製備實例179（第一溶析異構物）：LCMS: MH^+ = 603，mp = 69-74℃。

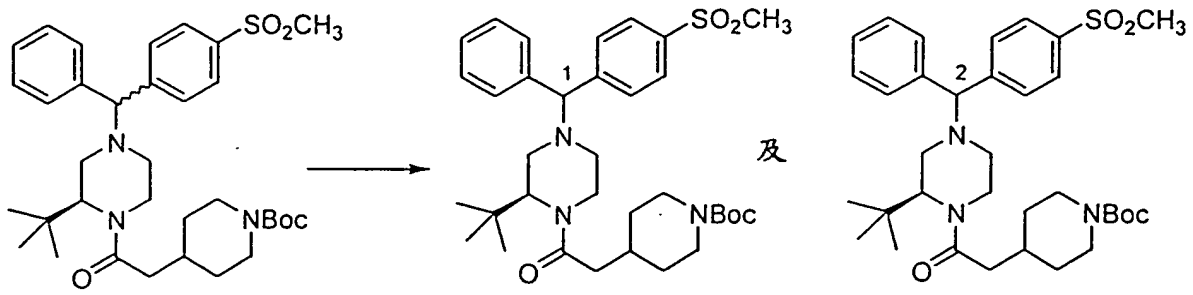
製備實例180（第二溶析異構物）：LCMS: MH^+ = 603，mp = 74-79℃。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（152）。

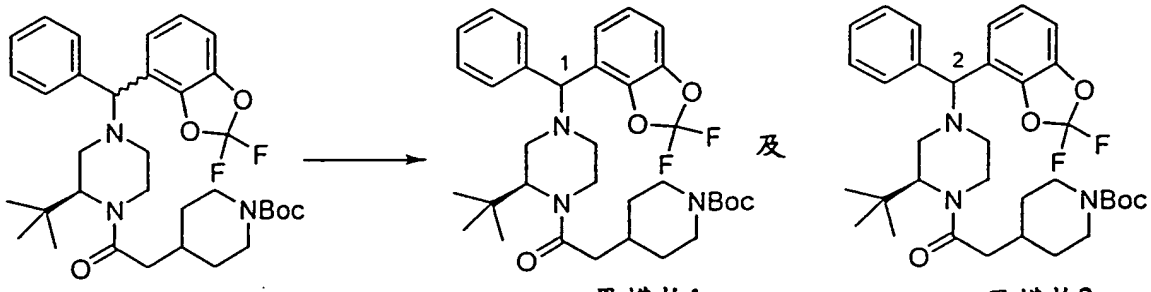
製備實例180.1及180.2



異構物1　　異構物2

將取自製備實例106.6之產物分離成為此處所示之兩種個別之非鏡像異構物。使用95:5之己烷：混合0.2% DEA之IPA作為溶析液，在Chiralpak AD管柱上進行層析，產生呈白色固體之製備實例180.1（第一溶析異構物），以及呈白色固體之製備實例180.2（第二溶析異構物）。

製備實例180.3及180.4



異構物1　　異構物2

將取自製備實例106.1之產物分離成為上示之兩種個別非鏡像異構物。使用98:2之己烷：混合0.2% DEA之IPA作為溶析液，在Chiralpak AD管柱上進行層析，產生製備實例180.3（第一溶析異構物）=異構物1，以及製備實例180.4（第二溶析異

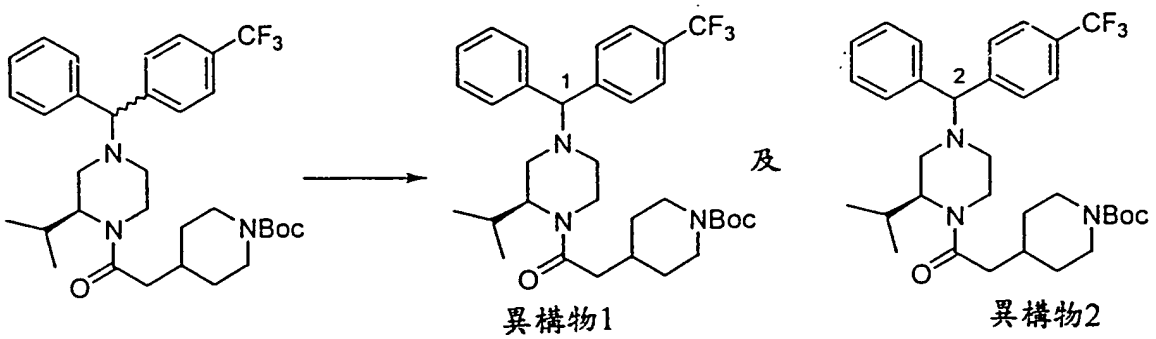
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（153）

構物)＝異構物2。

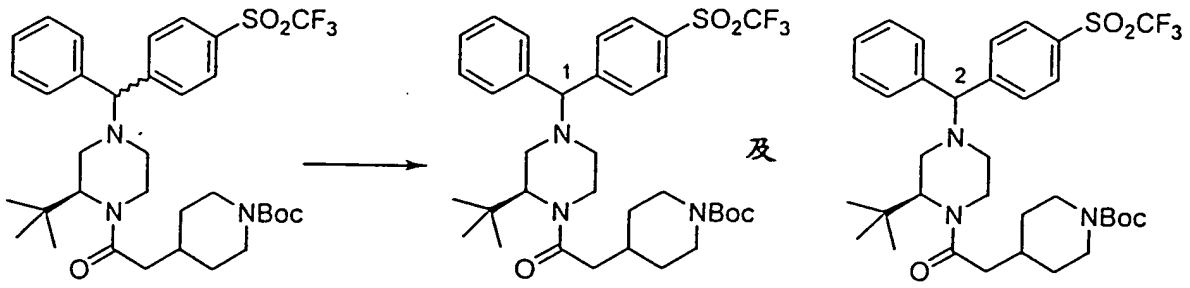
製備實例180.5及180.6



異構物1　　異構物2

將取自製備實例106.9之產物分離成為上示之兩種個別非鏡像異構物。使用95:5之己烷：混合0.2% DEA之IPA作為溶析液，在Chiralpak AD管柱上進行層析，產生製備實例180.5（第一溶析異構物)＝異構物1，以及製備實例180.6（第二溶析異構物)＝異構物2。

製備實例180.7及180.8



異構物1　　異構物2

將取自製備實例106.8之產物分離成為上示之兩種個別非鏡像異構物。使用90:10之己烷：混合0.2% DEA之IPA作為溶析液，在Chiralpak AD管柱上進行層析，產生製備實例180.7（第一溶析異構物)＝異構物1，以及製備實例180.8（第二溶

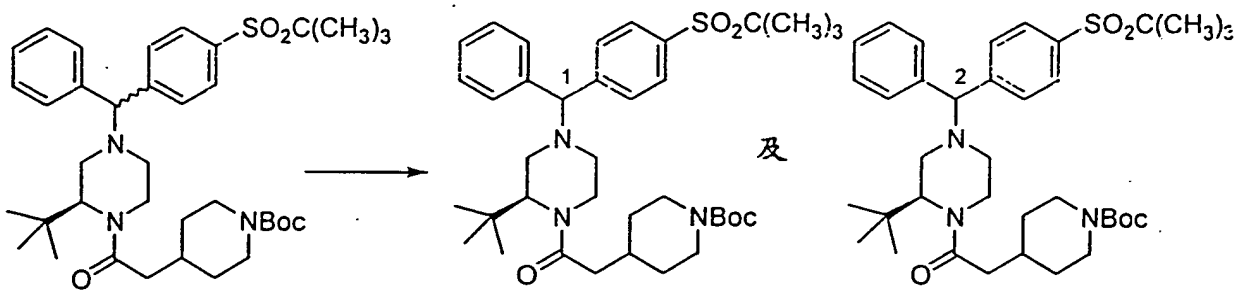
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝　訂　線

五、發明說明（154）

析異構物)=異構物2。

製備實例180.9及180.10



異構物1　　異構物2

將取自製備實例106.12之產物分離成為上示之兩種個別非鏡像異構物。使用85:15之己烷：混合0.2% DEA之IPA作為溶析液，在Chiralpak AD管柱上進行層析，產生製備實例180.9(第一溶析異構物)=異構物1，以及製備實例180.10(第二溶析異構物)=異構物2。

製備實例180.10A-180.39

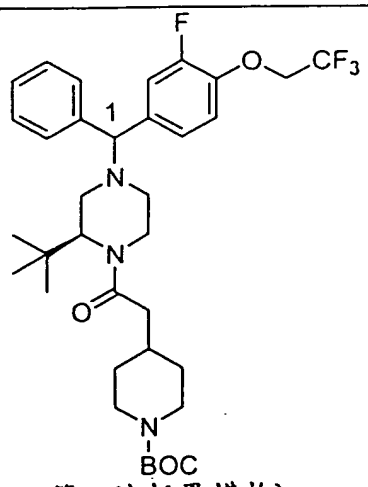
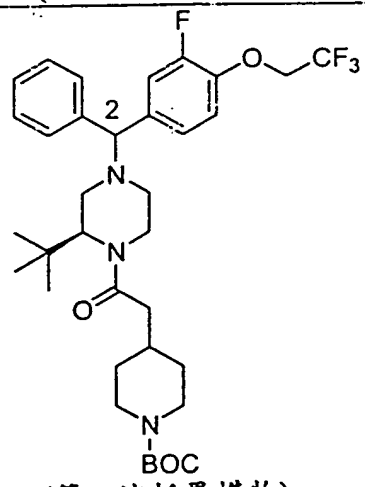
藉由基本上與製備實例180所述者相同之流程，惟以取自表12.1欄2中所指明之製備實例之非鏡像異構物混合物取代，並以表12.1欄3中之溶析溶劑取代，製備列於表12.1欄4(CMPD)中之化合物：

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（155）

表 12.1

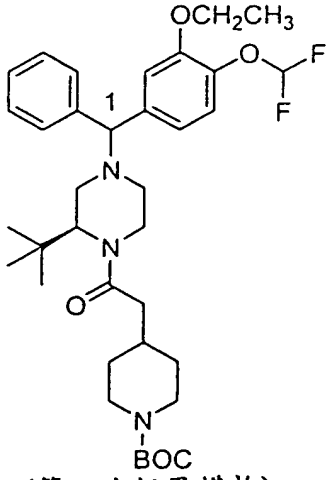
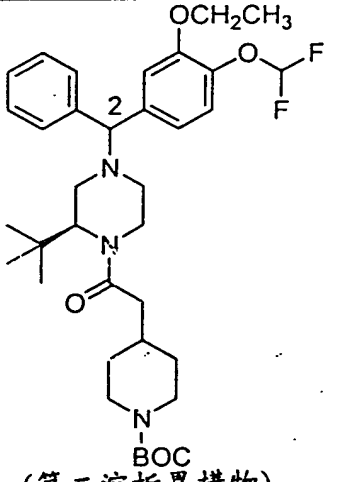
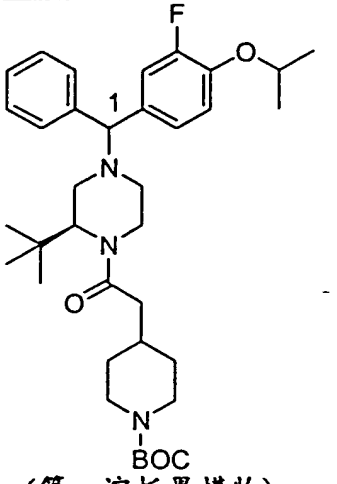
製備實例	欄 2	欄 3	欄 4	CMPD
180.10 A	106.16	95:5 hex : IPA 含 0.2% DEA	 (第一溶析異構物)	LCMS: MH^+=650
180.11	106.16		 (第二溶析異構物)	LCMS: MH^+=650

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

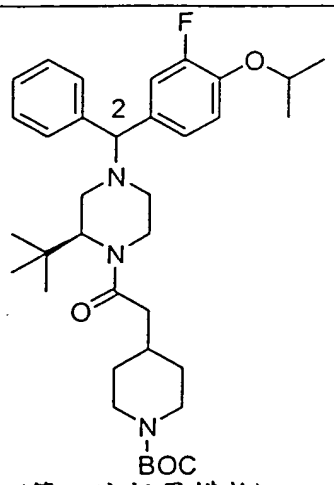
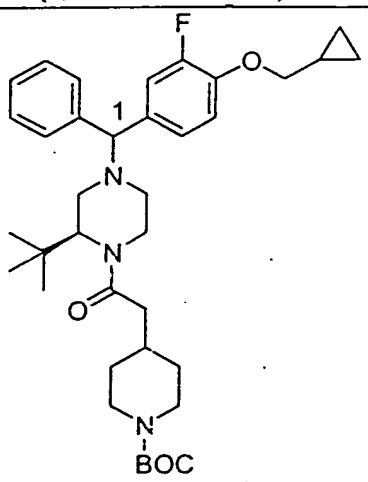
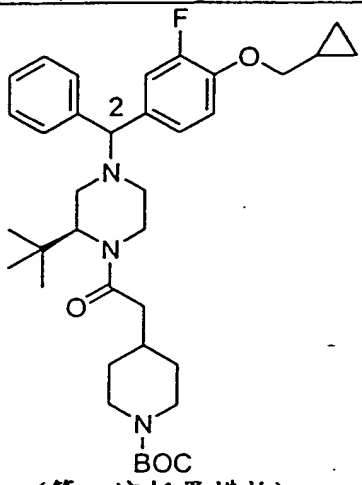
五、發明說明（156）

180.12	106.17	97 : 3 hex : IPA 含 0.1% DEA	 (第一溶析異構物)	LCMS: MH^+=644
180.13	106.17		 (第二溶析異構物)	LCMS: MH^+=644
180.14	106.18	97 : 3 hex : IPA 含 0.1% DEA	 (第一溶析異構物)	LCMS: MH^+=610

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（157）

180.15	106.18		 (第二溶析異構物)	LCMS: MH^+=610
180.16	106.19	97 : 3 hex : IPA 含 0.1% DEA	 (第一溶析異構物)	LCMS: MH^+=622
180.17	106.19		 (第二溶析異構物)	LCMS: MH^+=622

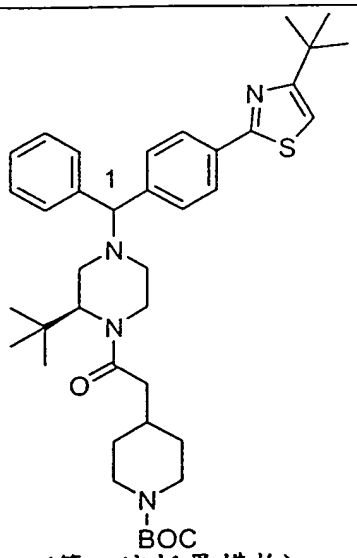
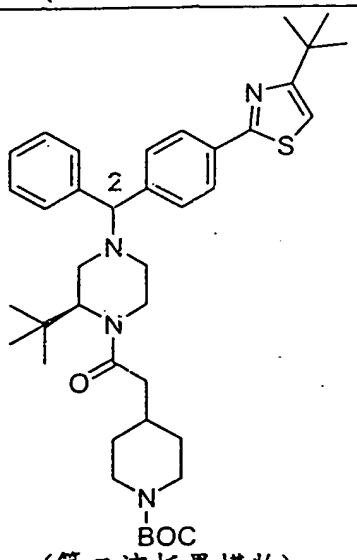
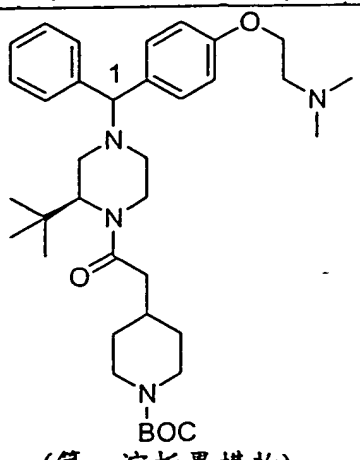
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

567

裝 訂 線

A7
B7

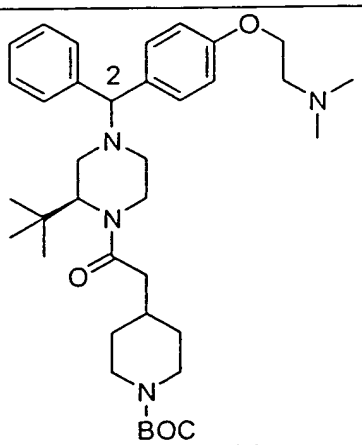
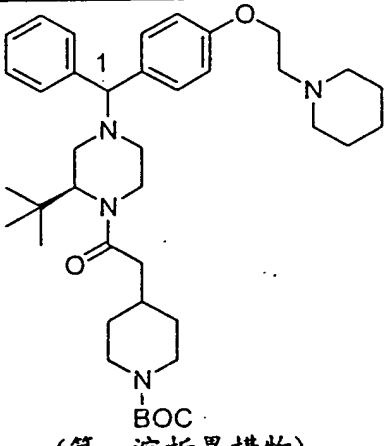
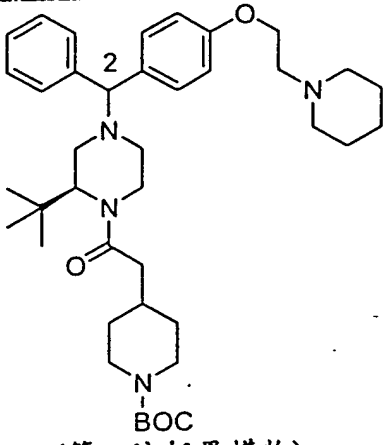
五、發明說明（158）

180.18	106.20	97:3 hex : IPA 含 0.2% DEA	 (第一溶析異構物)	LCMS: MH^+=673
180.19	106.20		 (第二溶析異構物)	LCMS: MH^+=673
180.20	106.23	93.5:6.5 hex : IPA 含 0.2% DEA	 (第一溶析異構物)	LCMS: MH^+=621

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

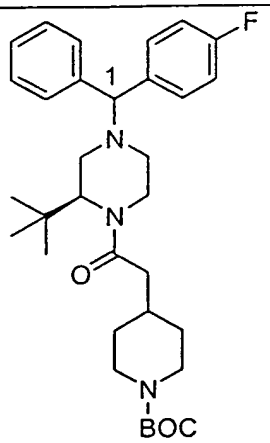
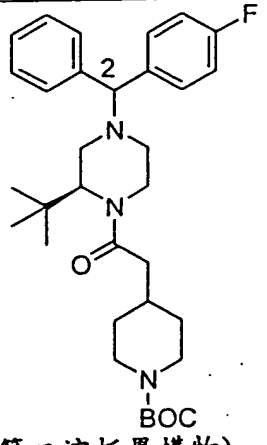
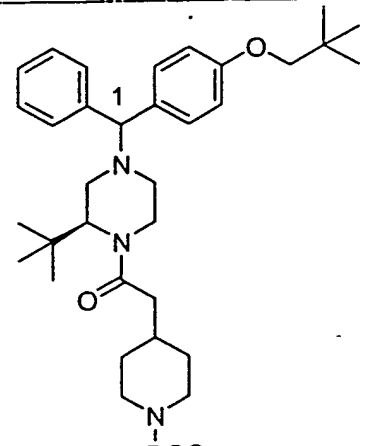
五、發明說明（159）

180.21	106.23		 (第二溶析異構物)	LCMS: MH^+=621
180.22	106.24	95 : 5 hex : IPA 含 0.1% DEA	 (第一溶析異構物)	LCMS: MH^+=661
180.23	106.24		 (第二溶析異構物)	LCMS: MH^+=661

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

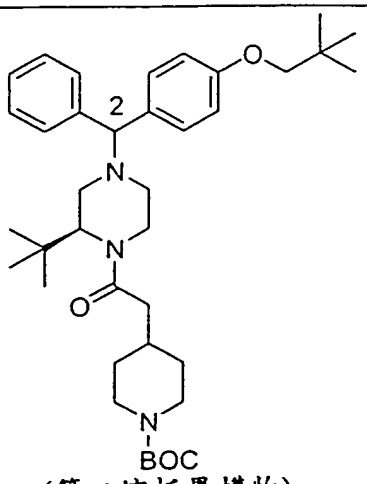
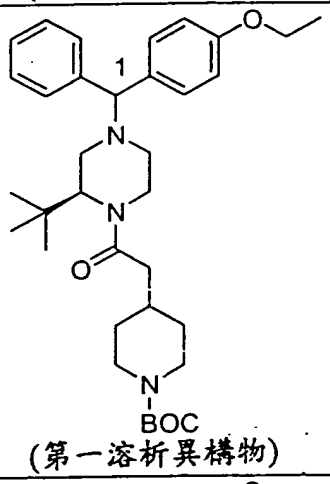
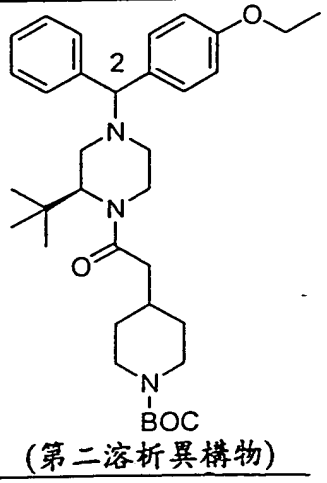
五、發明說明（160　）

180.24	106.26	97 : 3 hex : IPA 含 0.1% DEA	 (第一溶析異構物)	LCMS: MH^+=552
180.25	106.26		 (第二溶析異構物)	LCMS: MH^+=552
180.26	106.27	98 :2 hex : IPA 含 0.1% DEA	 (第一溶析異構物)	LCMS: MH^+=620

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

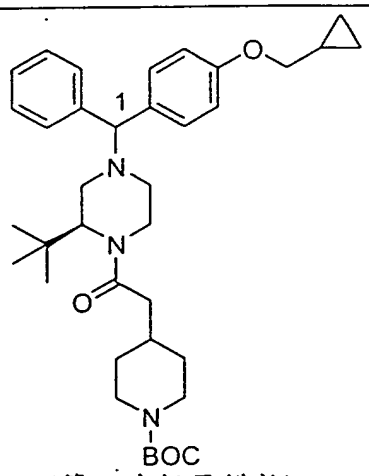
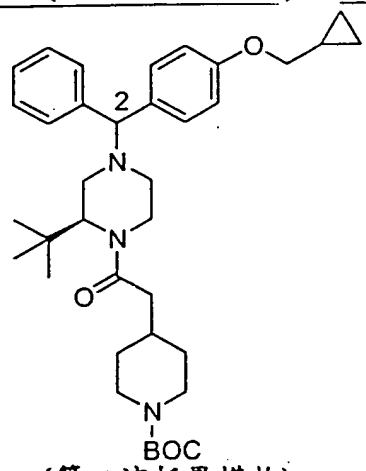
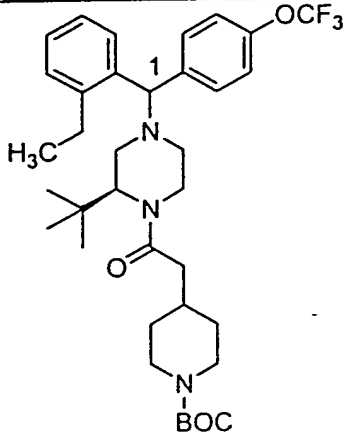
五、發明說明（161）

180.27	106.27		 (第二溶析異構物)	LCMS: MH^+=620
180.28	106.29	95 : 5 hex : IPA 含 0.1% DEA	 (第一溶析異構物)	LCMS: MH^+=578
180.29	106.29		 (第二溶析異構物)	LCMS: MH^+=578

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

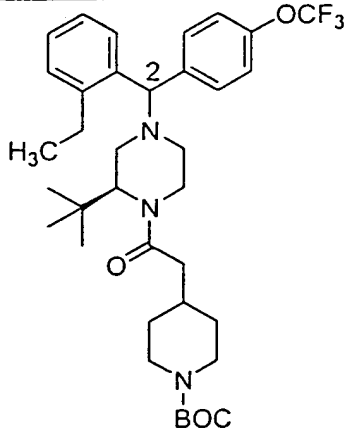
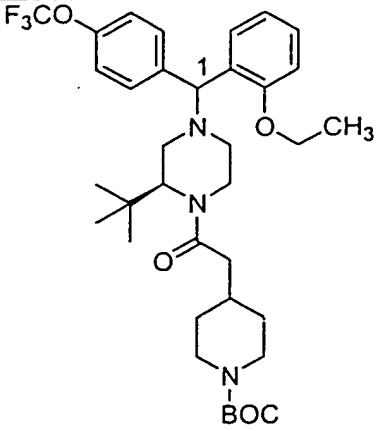
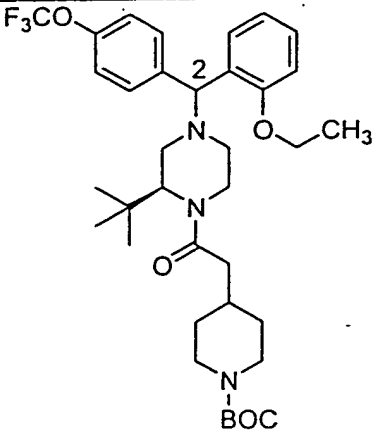
五、發明說明（162　）

180.30	106.28E		 (第一溶析異構物)	
180.31	106.28E	95:5 hex : IPA 含 0.1% DEA	 (第二溶析異構物)	LCMS: MH^+=604
180.32	106.28F	98 : 2 hex : IPA 含 0.1% DEA	 (第一溶析異構物)	LCMS: MH^+=646

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（163）

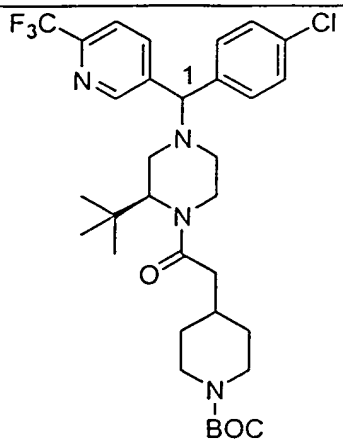
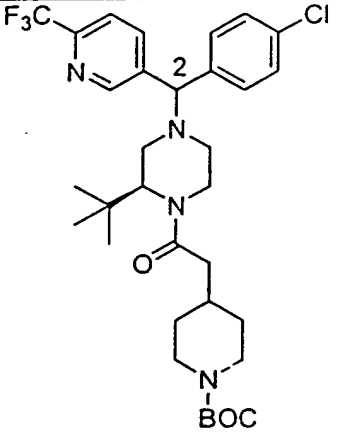
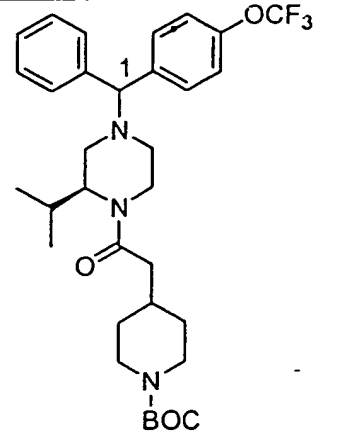
180.33	106.28F		 (第二溶析異構物)	LCMS: MH^+=646
180.34	106.28G	99 : 1 hex : IPA 含 0.1% DEA	 (第一溶析異構物)	LCMS: MH^+=662
180.35	106.28G		 (第二溶析異構物)	LCMS: MH^+=662

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

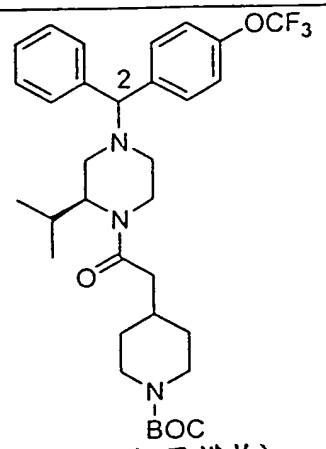
五、發明說明（164）

180.36	106.28L	93:7 hex : IPA 含 0.2% DEA	 (第一溶析異構物)	LCMS: MH^+=637
180.37	106.28L		 (第二溶析異構物)	LCMS: MH^+=637
180.38	106.28M	95 : 5 hex : IPA 含 0.2% DEA	 (第一溶析異構物)	LCMS: MH^+=604

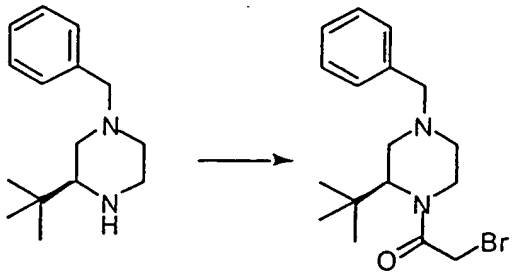
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（165）

180.39	106.28M		 (第二溶析異構物)	LCMS: MH^+=604

製備實例181



步驟A：

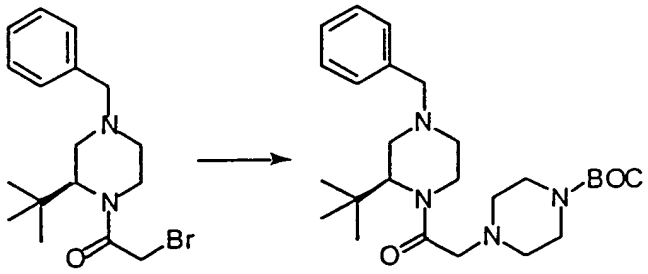
在0℃下，於CH_2Cl_2（30毫升）中之取自製備實例10之產物（1.64克，7.06毫莫耳）及$NaHCO_3$（1.19克，2當量）中，逐滴加入溴乙醯溴（0.68毫升，1.1當量）。使所得之溶液緩慢回溫至室溫，再隔夜攪拌。在反應混合物中加入水以中止反應，再以CH_2Cl_2進行萃取。以Na_2SO_4對結合之有機物進行去水，過濾，並在減壓條件下進行濃縮。該粗製產物（2.2克，92%產率）不經進一步純化即予使用。LCMS: MH^+=353。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

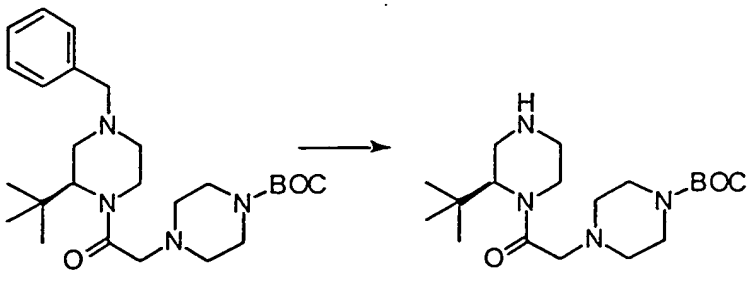
五、發明說明（166）

步驟B：



於CH_3CN（50毫升）中之取自製備實例181、步驟A之產物（2.2克，6.23毫莫耳）及K_2CO_3（1.72克，2.0當量）中，加入N-BOC-六氫吡啡（1.35克，1.2當量）。將所得之溶液加熱至回流2小時，冷卻，再以水進行稀釋。以EtOAc萃取所得之溶液，再以Na_2SO_4對結合之有機物進行去水，過濾，並進行濃縮。使用50:50之EtOAc：己烷溶液作為溶析液，以閃蒸層析純化該粗製產物（0.77克，27%產率）。LCMS: MH^+＝459。

步驟C：



將EtOH（20毫升）中之取自製備實例181、步驟B之產物（0.77克，1.68毫莫耳）、甲酸銨（2.12克，20當量）、及10% Pd/C中（1.48克，50重量%）加熱至回流4小時。冷卻所得之溶

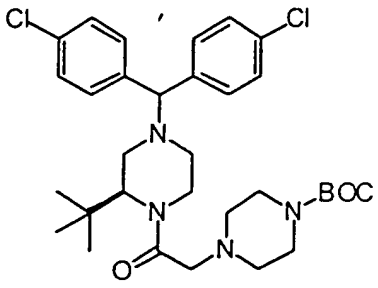
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（167）

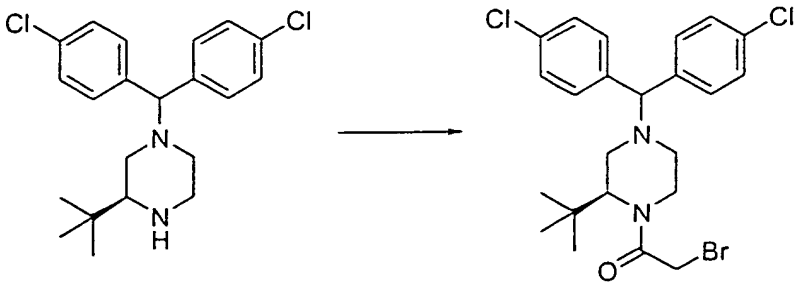
液，使其通過矽藻土塞過濾，再進行濃縮。將該殘餘物溶於CH_2Cl_2中，再以水進行清洗。使用溶於CH_2Cl_2中之7%之(溶於MeOH中之10% NH_4OH)溶液作為溶析液，以閃蒸層析純化該粗製產物(0.57克，92%產率)。LCMS: $MH^+ = 369$。

步驟D：



藉由基本上與製備實例85所述者相同之流程，使用取自製備實例181、步驟C之產物，製備上述化合物(0.14克，16%產率)。LCMS: $MH^+ = 603$。

製備實例181.11



藉由基本上與製備實例181、步驟A所述者相同之流程，惟以製備實例144.10所製備之化合物取代，製備上述化合物。LCMS: $MH^+ = 497$。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

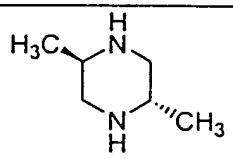
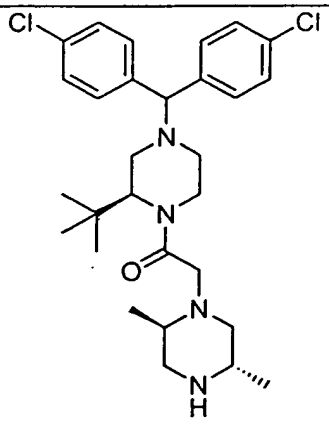
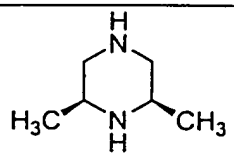
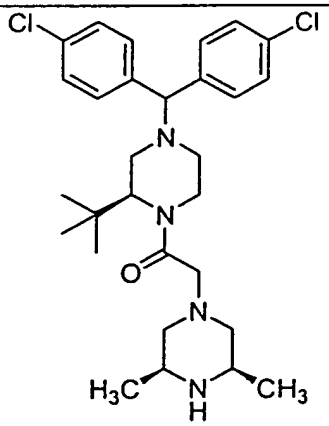
裝 訂 線

五、發明說明（168）

製備實例181.12及181.13

藉由基本上與製備實例181、步驟B所述者相同之流程，惟以取自表12.1欄2中之化合物取代，製備列於表12.1欄3(CMPD)中之化合物：

表12.1

製備實例	欄 2	欄 3	CMPD
181.12			LCMS: MH^+= 531
181.13			LCMS: MH^+= 531

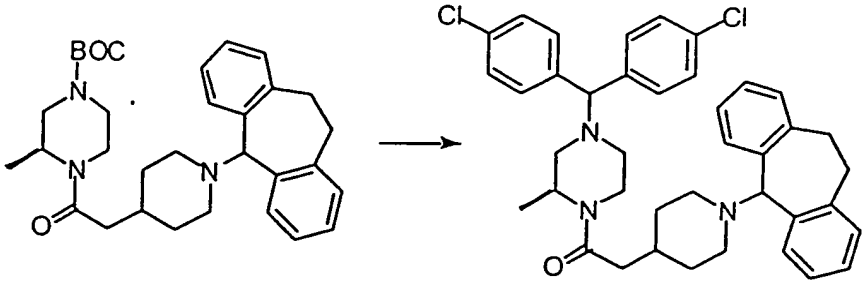
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（169）

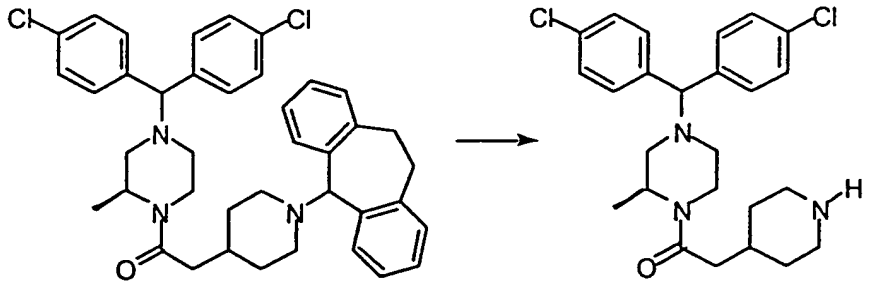
製備實例182

步驟A：



在室溫下，使取自製備實例21之產物（0.53克，1.0毫莫耳）在4M HCl／二㗁己環（8.0毫升）中攪拌30分鐘，並在減壓條件下進行濃縮。以CH_3CN（10毫升）稀釋該粗製產物，再藉由基本上與製備實例134所述者相同之流程，製備該產物（0.05克，25%產率）。FaBMS: $MH^+=652$。

步驟B：



在室溫下，使1:1之CH_2Cl_2：HCO_2H中之取自製備實例182、步驟A之產物（0.03克，0.05毫莫耳）攪拌5小時，再隔夜進行回流。使該反應混合物冷卻至室溫，再在減壓條件下進行濃縮。使用自溶於CH_2Cl_2中之1%（溶於MeOH中之10% NH_4OH）

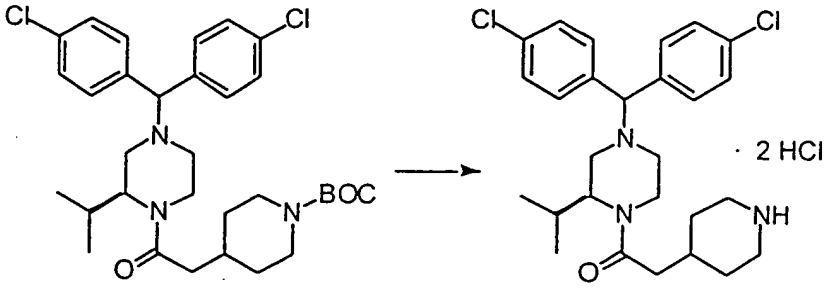
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（170）

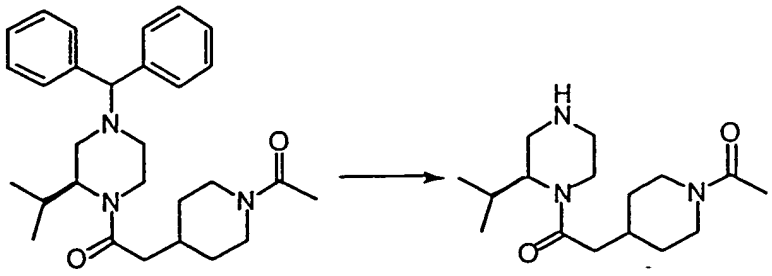
至溶於CH_2Cl_2中之20%（溶於MeOH中之10% NH_4OH）之梯度管柱，以閃蒸層析純化該粗製產物（0.01克，48%產率）。LCMS: MH^+＝460。

製備實例183



在室溫下，使取自製備實例150之產物（0.35克，0.59毫莫耳）在溶於二㗁己環中之4M HCl（4毫升）中攪拌30分。在減壓條件下濃縮所得之溶液。將該殘餘物溶於CH_2Cl_2中，並加入1N NaOH以進行中和，分離，再以Na_2SO_4對有機物進行去水，過濾，並進行濃縮，以產生一固體（0.31克，94%產率），其不經進一步純化即予使用。LCMS: MH^+＝488。

製備實例239



在N_2下，將取自下文實例611之產物（1.00克，2.20毫莫耳）及$HCOONH_4$（2.77克，44.0毫莫耳）溶於無水MeOH（30毫升）中

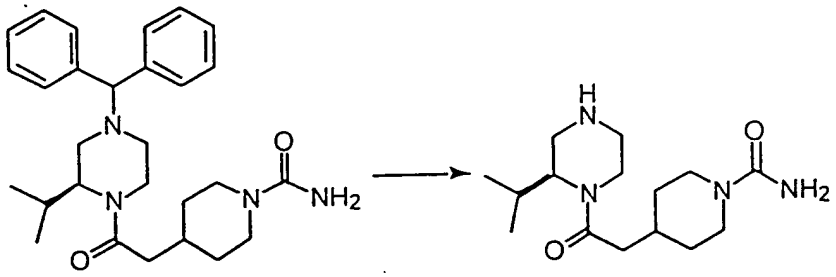
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（171）

之溶液，加入無水MeOH（20毫升）中之10% Pd/C（1.17克）懸浮液中。在N_2下攪拌該混合物16小時，將其倒入250 CH_2Cl_2（250毫升）中，再通過矽藻土進行過濾。蒸發溶劑，再以閃蒸層析純化該殘餘物（使用溶於CH_2Cl_2中之11% MeOH（10% NH_4OH）），以產生555毫克（87%）之固體。

製備實例240



藉由基本上與製備實例239所述者相同之流程，將1.00克（2.20毫莫耳）之取自下文實例612之產物，轉化成為520毫克（81%）之固體。

製備實例241



將（-）-3(R)-異丙基-2,5-六氫吡咔二酮（5克）（32毫莫耳）溶於無水THF（167.5毫升）中，並將該溶液冷卻至0℃。在20分鐘之時間內，逐滴加入溶於無水THF中之1M $LiAlH_4$溶液（115.25毫升）（115.25毫莫耳）。將該混合物加熱至65℃進行回

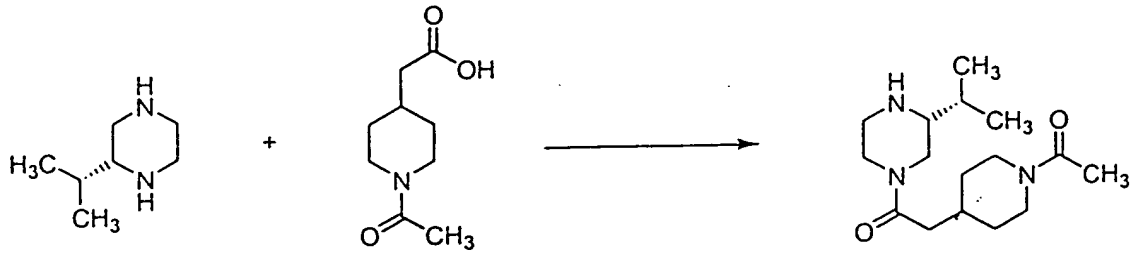
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（172）

流5小時，再在25℃下攪拌16小時。將蒸餾水(37.5毫升)逐滴加入攪拌之反應混合物中，再加入1N NaOH(21.25毫升)、及額外之蒸餾水(37.5毫升)。以乙酸乙酯(1.75升)萃取該混合物，並對其進行去水($MgSO_4$)，過濾，再蒸發至乾。在矽膠管柱上(40X6.5公分)，使用3%、4%、6%、及9%之(溶於甲醇中之10% NH_4OH)-二氯甲烷作為溶析液，對該殘餘物進行層析，以產生該產物(2.4克；58%)：$[\alpha]_D^{25℃}$ +3.7°(c＝5.7毫克／2毫升MeOH)。

製備實例242



將取自上文製備實例241之產物(555.2毫克)(4.33毫莫耳)溶於無水DMF(16.7毫升)中。加入4-甲基嗎啉(0.476毫升)(4.33毫莫耳)、1-(3-二甲胺丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸化物(830毫克)(4.33毫莫耳)、1-羥基苯并三唑(585.2毫克)(4.33毫莫耳)、及N-乙醯基六氫吡啶-4-醋酸(802.3毫克)(4.33毫莫耳)，並於氬氣下，在25℃下攪拌該混合物41小時。將該混合物蒸發至乾，再將該殘餘物溶於二氯甲烷中，並以飽和之$NaHCO_3$水溶液清洗。

對該二氯甲烷層進行去水($MgSO_4$)，過濾，並蒸發至乾，再在矽膠管柱上(20X5公分)，使用3%之(溶於甲醇中之10%

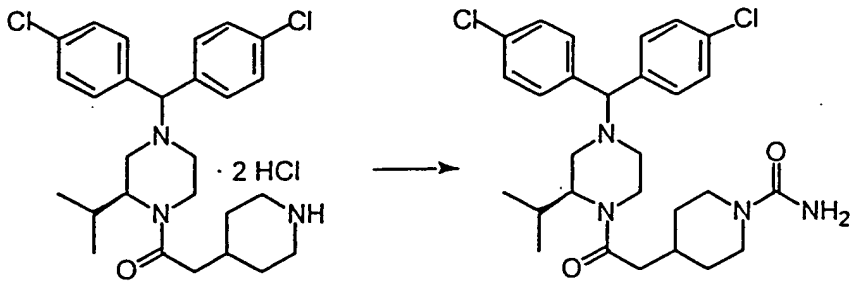
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（173）

NH_4OH)-二氯甲烷作為溶析液，對該殘餘物進行層析，以產生該產物(1.25克；98%)：$[\alpha]_D^{25℃}$ +16.6°（c＝5.6毫克／2毫升 MeOH)。

實例 500



在取自製備實例183之產物(0.15克，0.31毫莫耳)溶於CH_2Cl_2(5毫升)中之0℃溶液中，加入TEA(0.21毫升，5當量)及TMSNCO(0.41毫升，10當量)。攪拌該反應混合物，直到TLC顯示起始物質消耗為止(30分鐘)。加入飽和之$NaHCO_3$以中止反應，再以CH_2Cl_2進行萃取。以Na_2SO_4對結合之有機物進行去水，過濾，再進行濃縮。使用溶於CH_2Cl_2中之5%(溶於MeOH中之10% NH_4OH)作為溶析液，以閃蒸層析純化該粗製產物，以產生一固體(0.10克，61%產率)。LCMS: MH^+ = 531；mp＝115-128℃。

實例 501-558.22

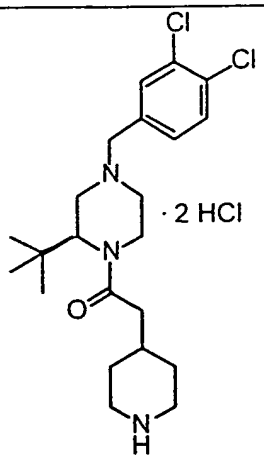
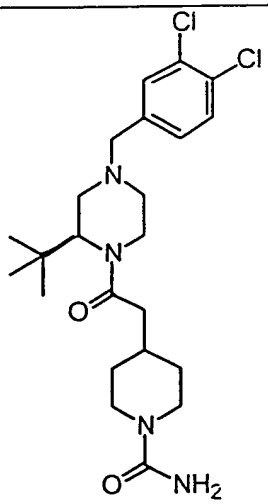
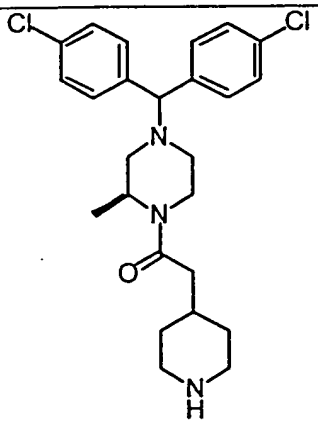
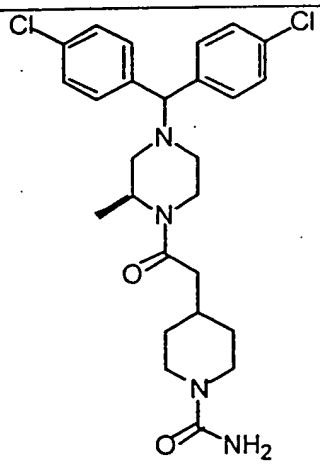
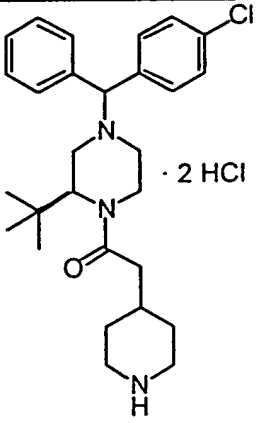
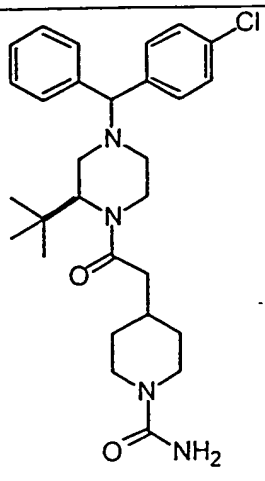
藉由基本上與實例500所述者相同之流程，使用示於表14欄2中化合物(其係以類似製備實例183或實例611之方法，自對應之N-BOC-經保護胺製備)，製備列於表14欄3(CMPD)中之產物：

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（174　）

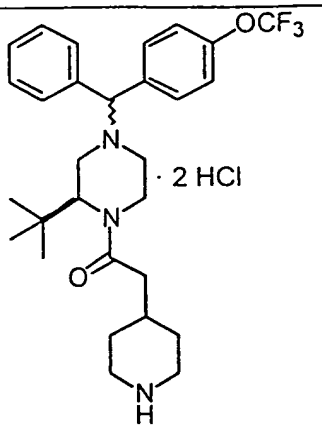
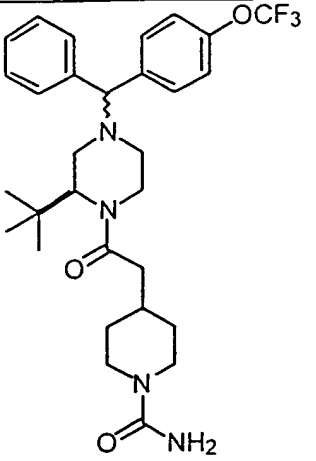
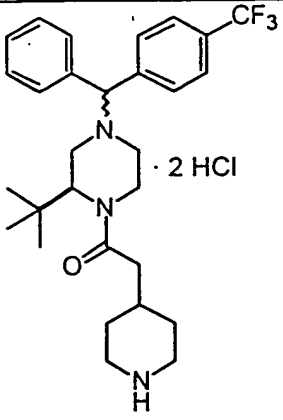
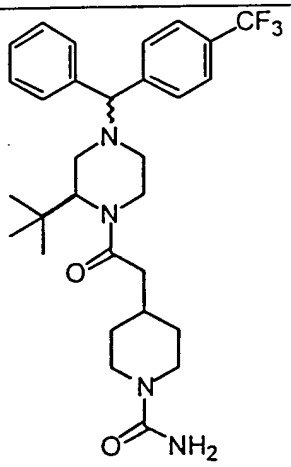
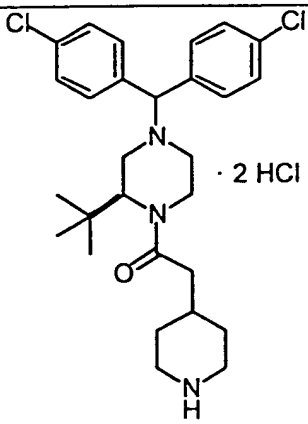
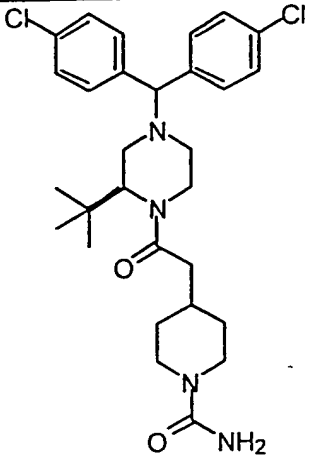
表 14

實例	欄 2	欄 3	CMPD
501			LCMS: MH^+ = 469; Mp = 80-85°C.
502			LCMS: MH^+ = 503; mp =103-109°C.
503			LCMS: MH^+ = 512; mp = 112-117°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

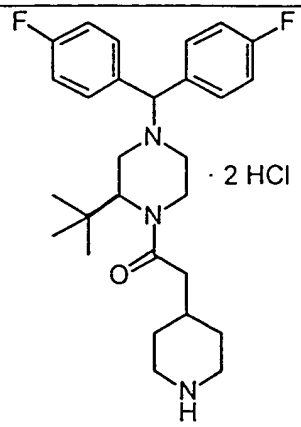
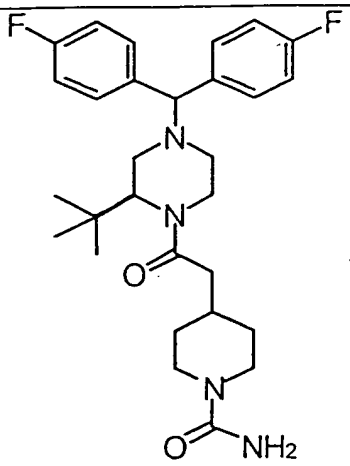
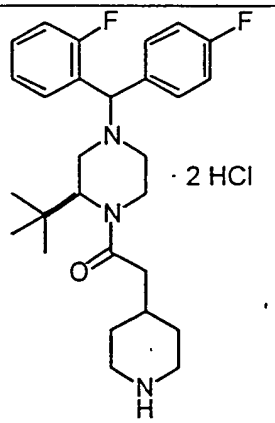
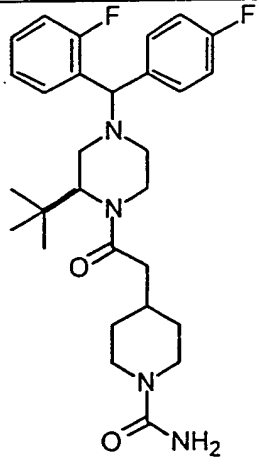
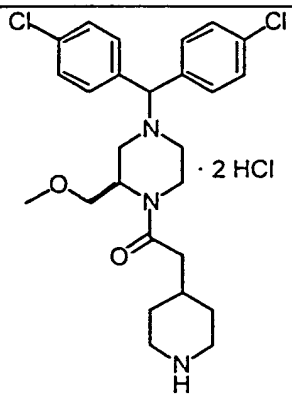
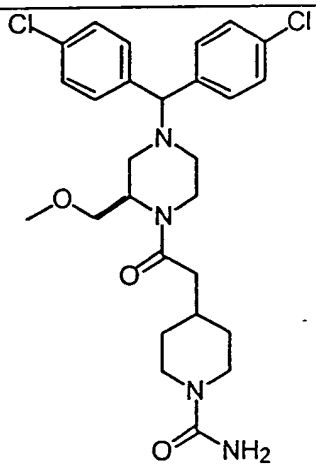
五、發明說明（175）

504			LCMS: MH^+ = 561; mp = 101-105°C
505			LCMS: MH^+ = 545; mp = 106-111°C
506			LCMS: MH^+ = 545; mp = 141-160°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（176）

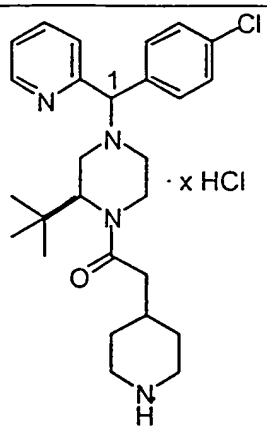
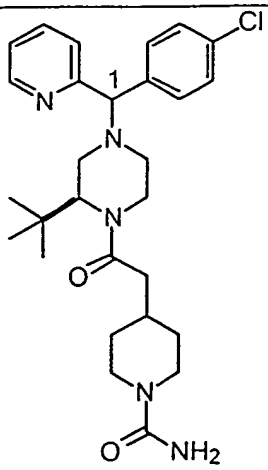
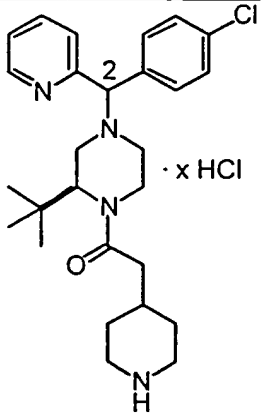
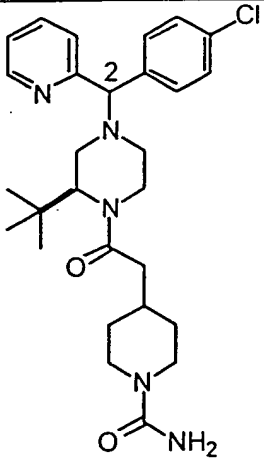
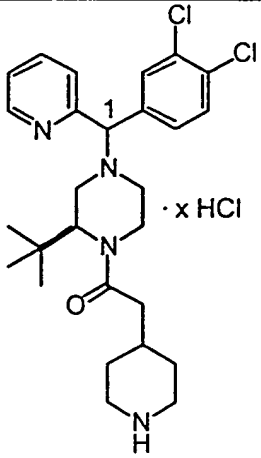
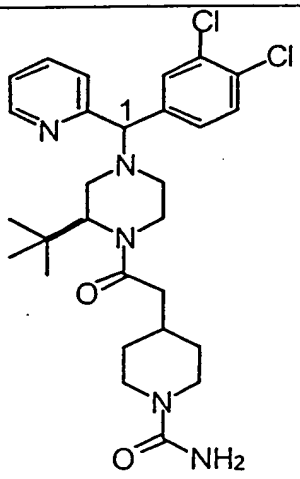
507			LCMS: MH^+ = 513; mp = 95-101°C
508			LCMS: MH^+ = 513; mp = 122-127°C
509			LCMS: MH^+ = 533; mp = 97-101 °C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（177）

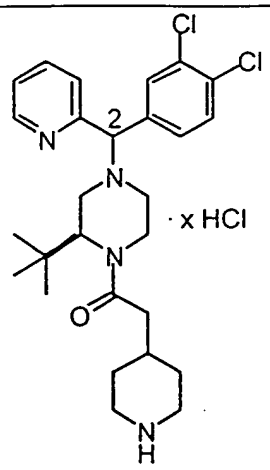
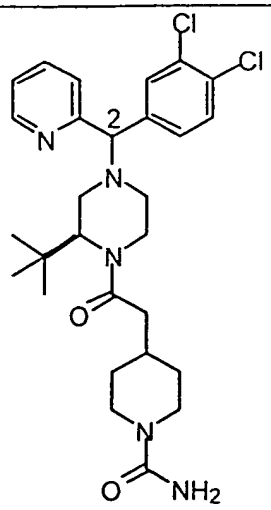
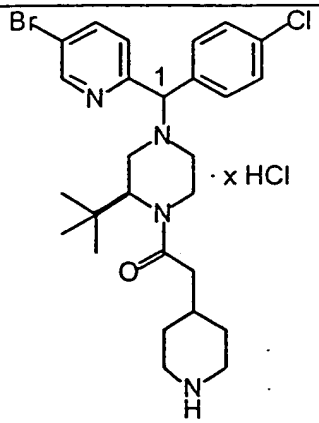
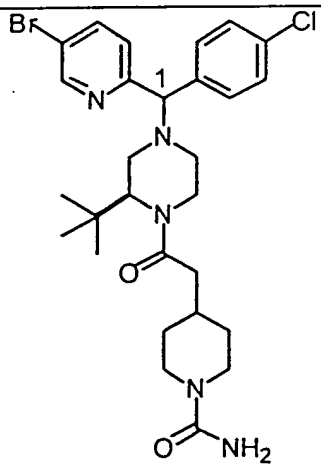
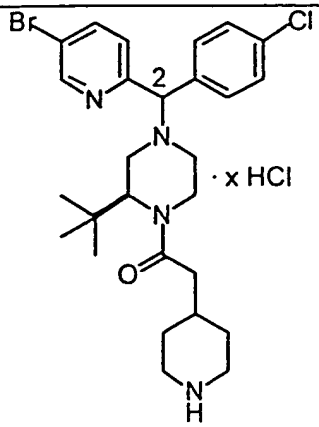
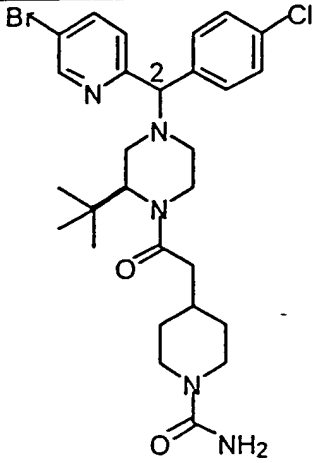
510			LCMS: MH^+ = 512; mp = 90-117°C
511			LCMS: MH^+ = 512; mp = 82-93°C
512			LCMS: MH^+ = 546; mp = 113-117°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

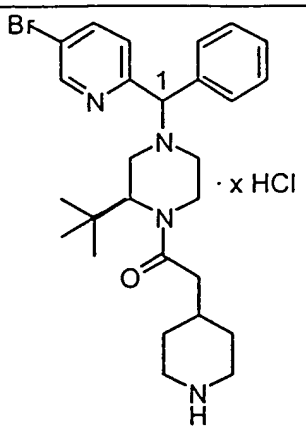
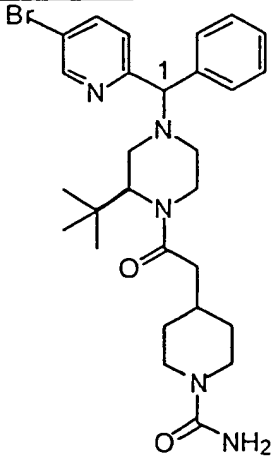
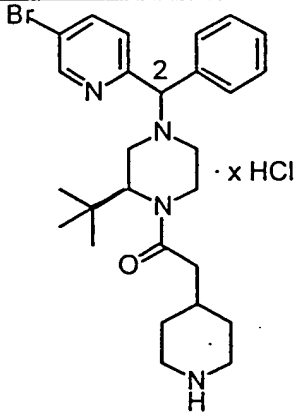
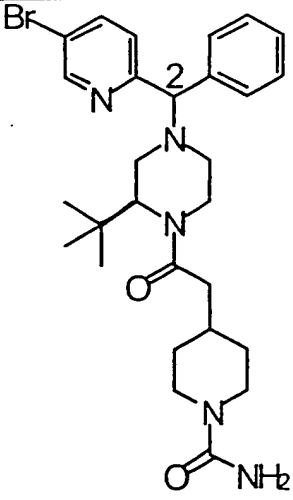
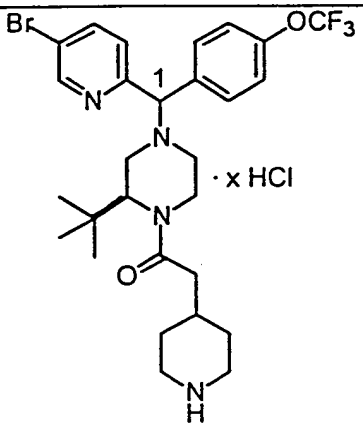
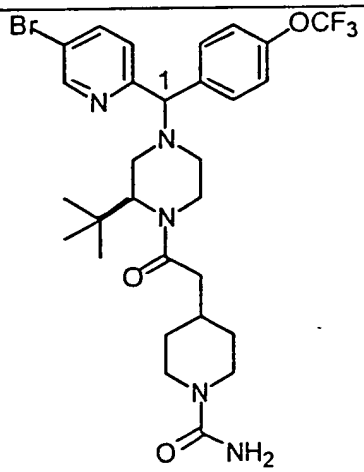
五、發明說明（178　）

513			LCMS: MH^+ = 546; mp = 107-111°C
514			LCMS: MH^+ = 590; mp = 92-97°C
515			LCMS: MH^+ = 590; mp = 81-87°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（179　）

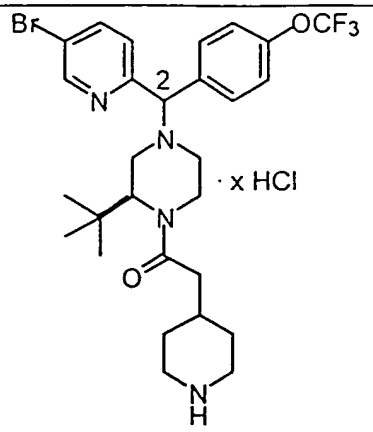
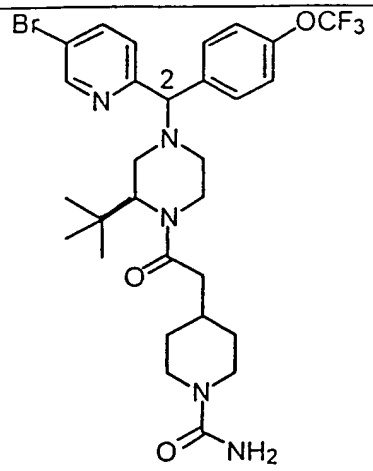
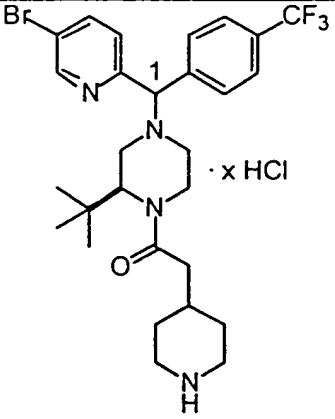
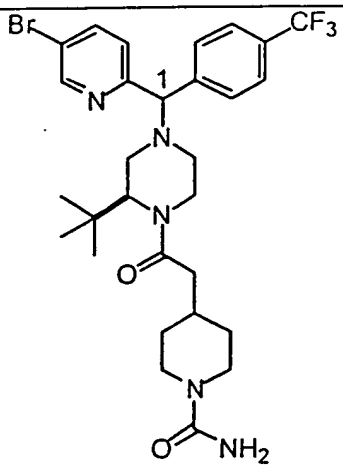
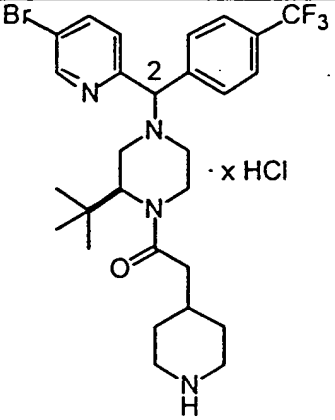
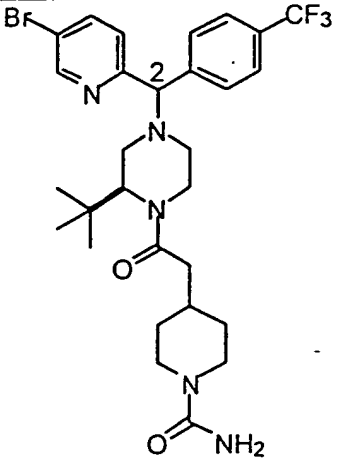
516			LCMS: MH^+ = 556; mp = 115-120°C
518			LCMS: MH^+ = 556; mp = 110-115°C
519			LCMS: MH^+ = 640; mp = 116-121°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（180　）

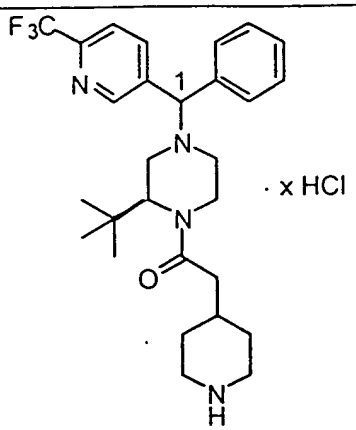
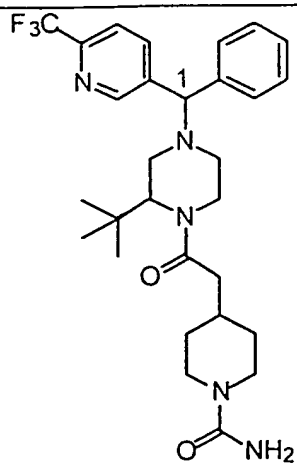
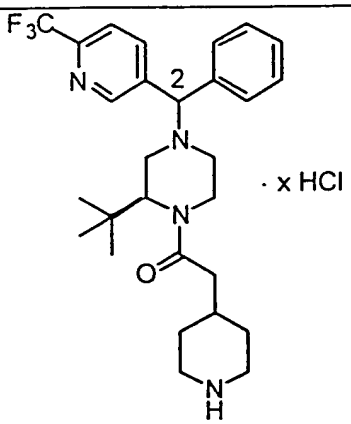
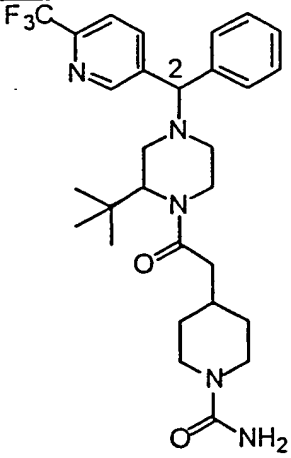
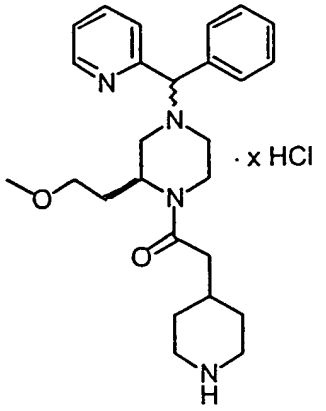
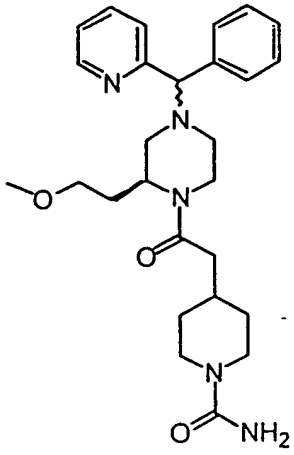
520			LCMS: MH^+ = 640; mp = 119-125°C
521			LCMS: MH^+ = 624; mp = 126-132°C
522			LCMS: MH^+ = 624; mp = 121-130°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

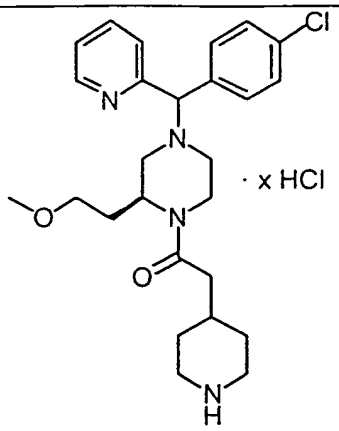
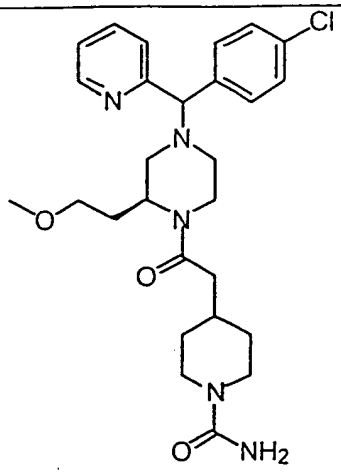
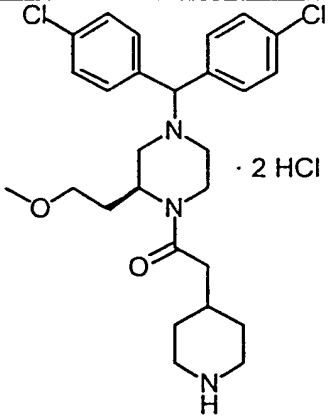
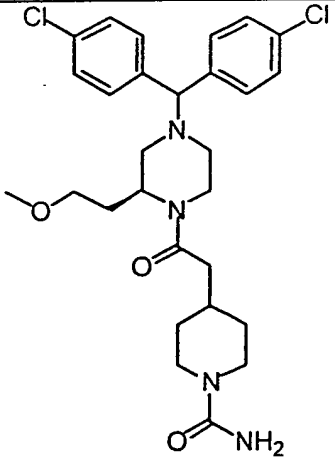
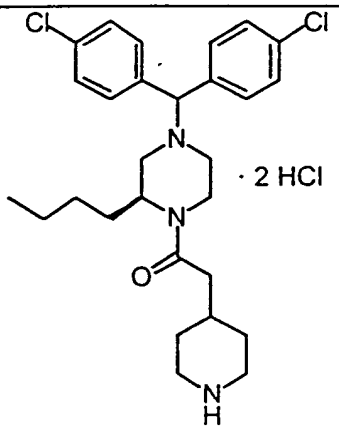
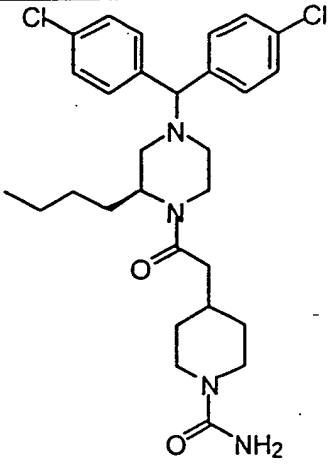
五、發明說明（181）

523			LCMS: MH^+ = 546; mp =102-106°C.
524			LCMS: MH^+ = 546; mp =123-127°C.
525			LCMS: MH^+ = 480; mp = 87-119°C.

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

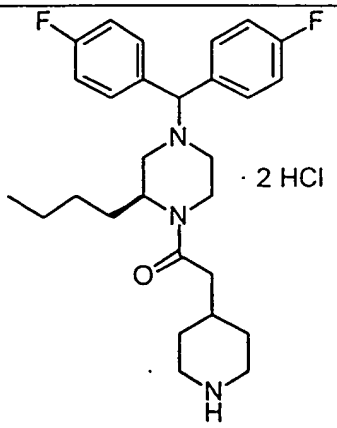
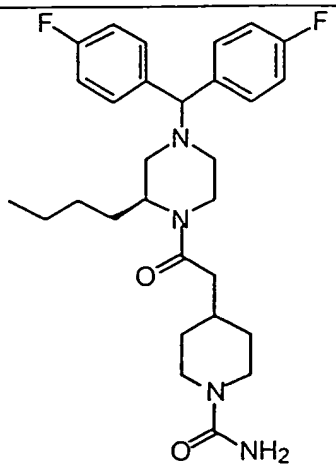
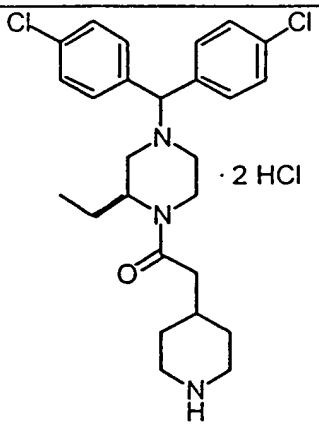
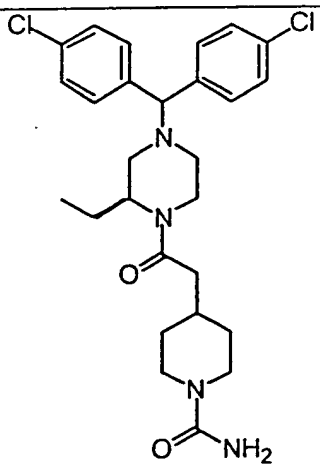
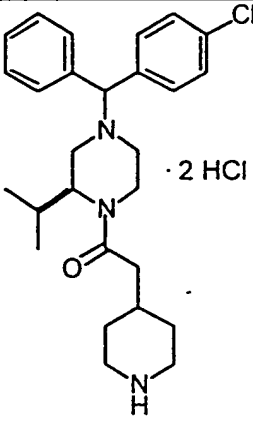
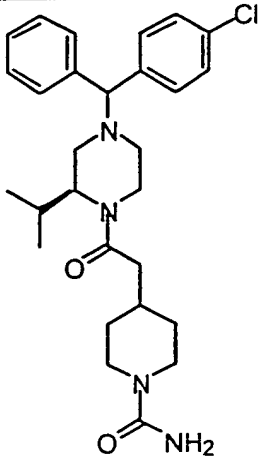
五、發明說明（182　）

526			LCMS: MH^+ = 514; mp = 75-79°C
527			LCMS: MH^+ = 547; mp = 105-109°C
528			LCMS: MH^+ = 545; mp = 103-107°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

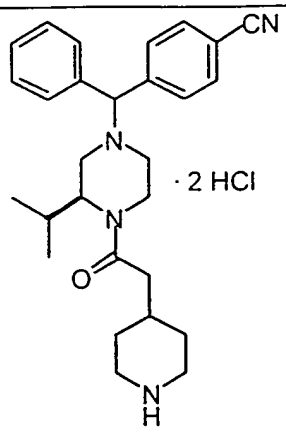
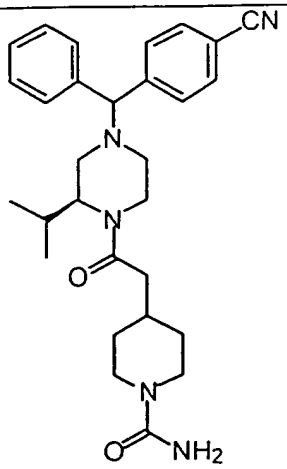
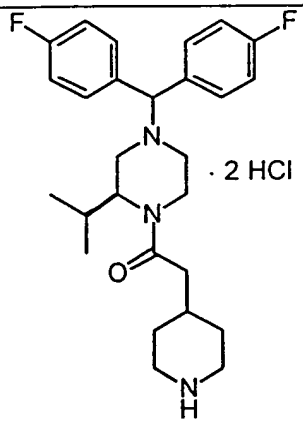
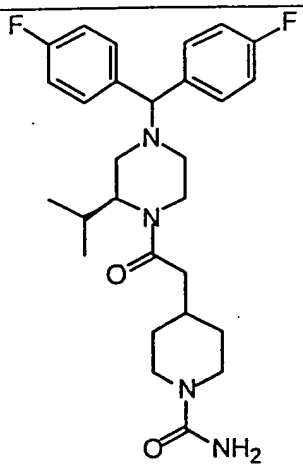
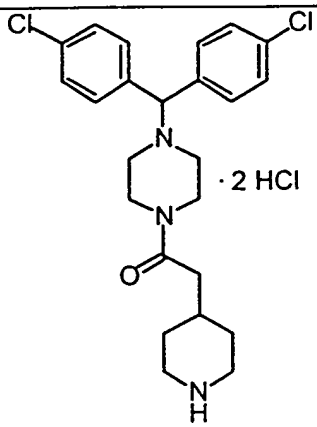
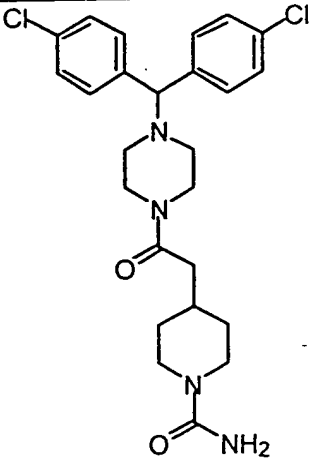
五、發明說明（183　）

529			LCMS: MH^+ = 513; mp = 91-97°C
530			LCMS: MH^+ = 517; mp = 93-93°C
531			LCMS: MH^+ = 497; mp = 99-102°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

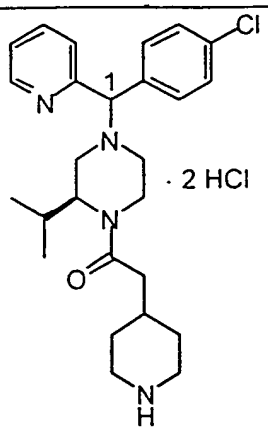
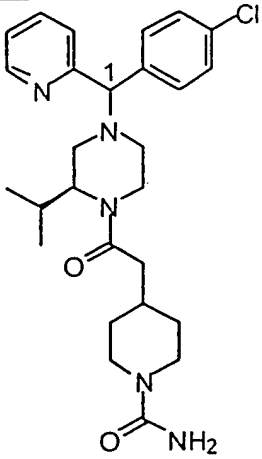
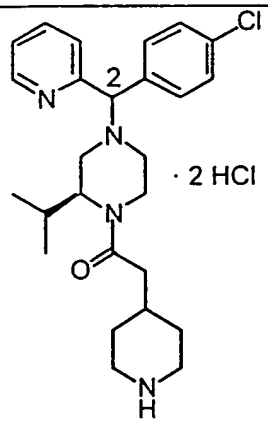
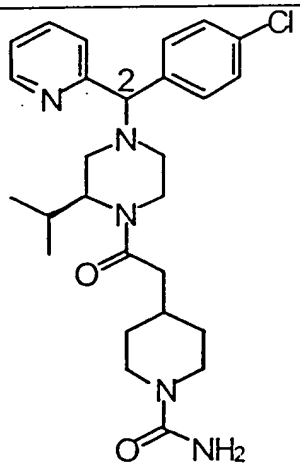
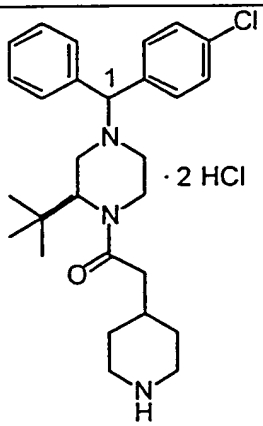
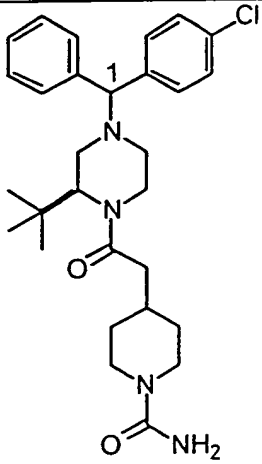
五、發明說明（184　）

532			LCMS: MH^+ = 488; mp = 129-133°C
533			LCMS: MH^+ = 499; mp = 108-111°C
534			FABMS: MH^+ = 489; mp = 126-130°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

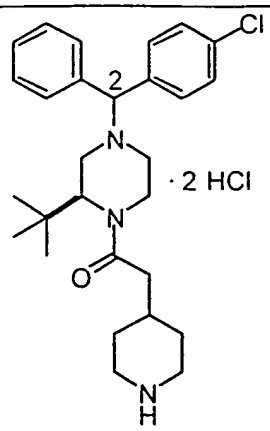
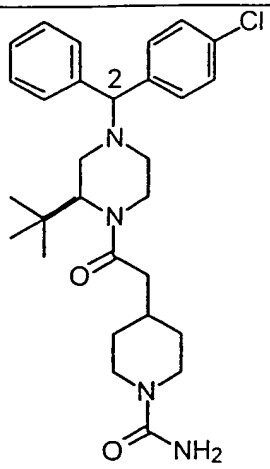
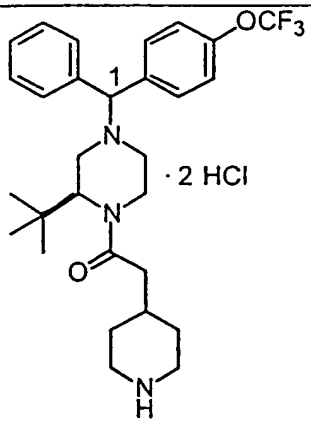
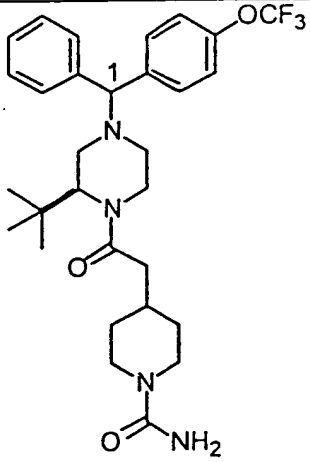
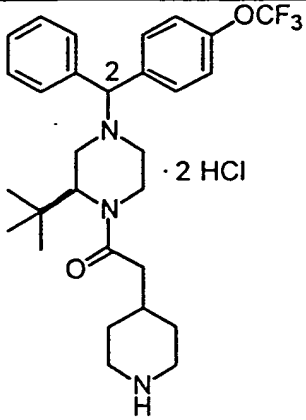
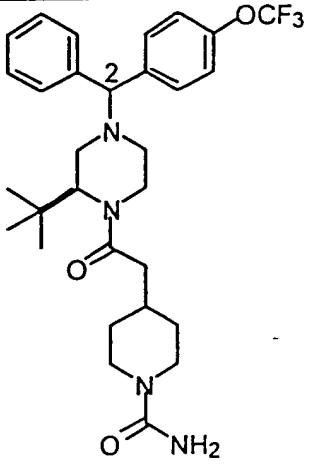
五、發明說明（185 ）

535			LCMS: MH^+ = 497; mp = 75-83°C
536			LCMS: MH^+ = 498; mp = 85-89°C
542			LCMS: MH^+ = 511; mp = °C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（186）

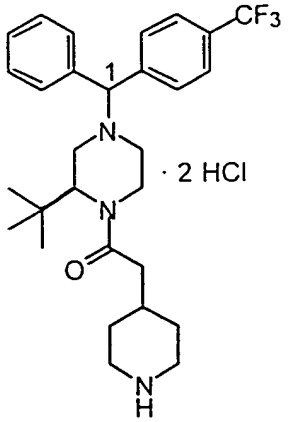
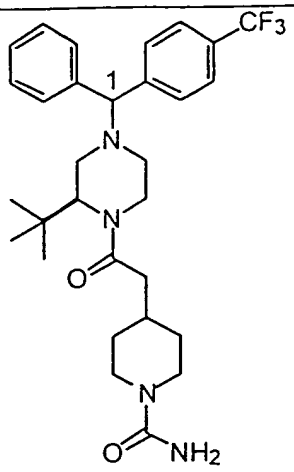
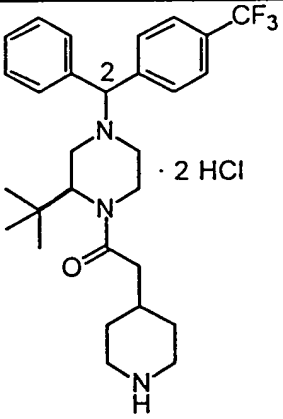
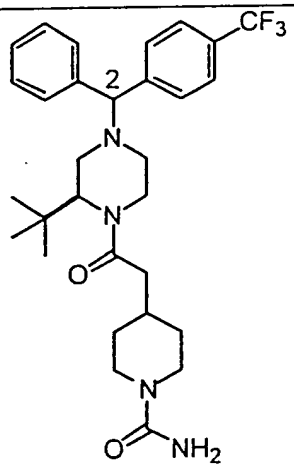
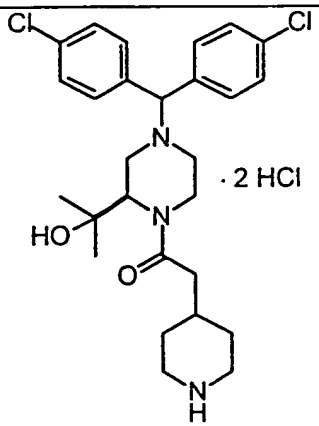
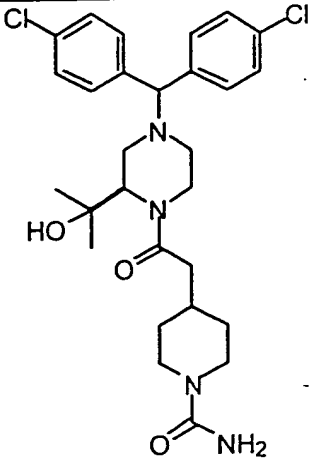
543			LCMS: MH^+ = 511; mp =79-83°C
544			LCMS: MH^+ = 561; mp = °C
545			LCMS: MH^+ = 561; mp = 51-65°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

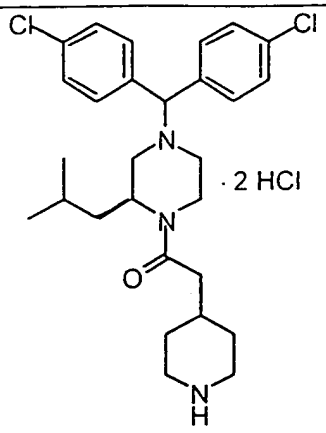
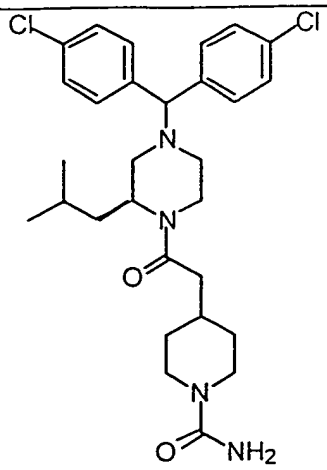
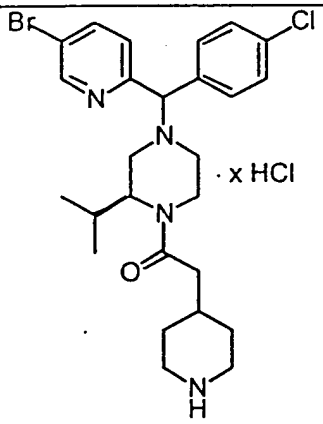
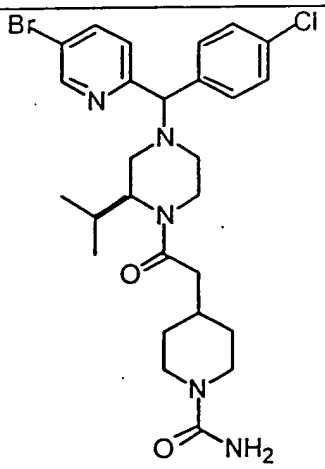
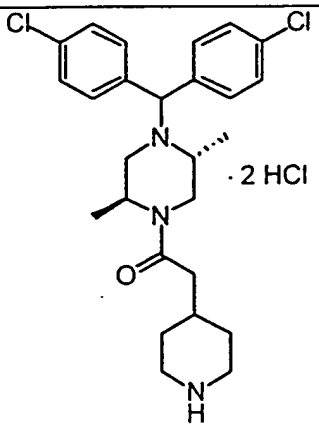
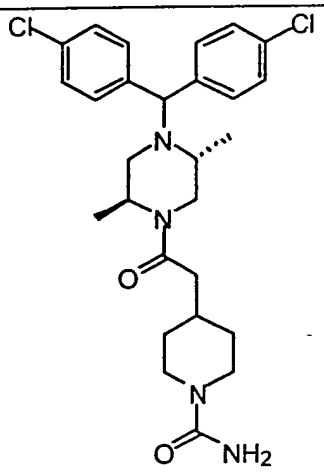
五、發明說明（187）

546			LCMS: MH^+ = 545; mp =107-109°C
547			LCMS: MH^+ = 545; mp = 84-88°C
548			LCMS: MH^+ = 547; mp =110-114°C.

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

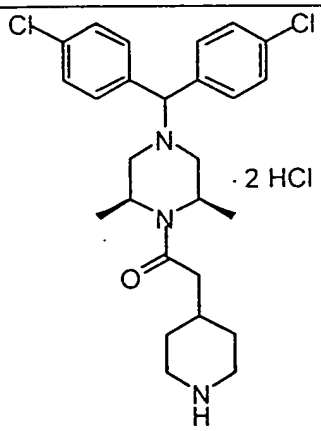
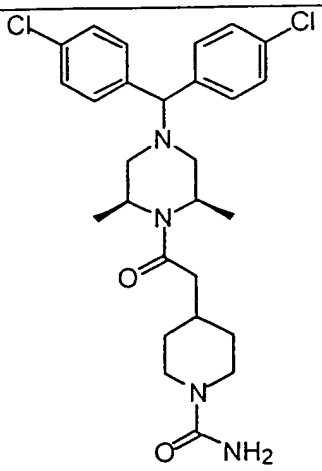
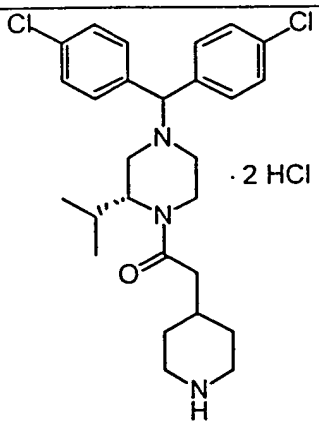
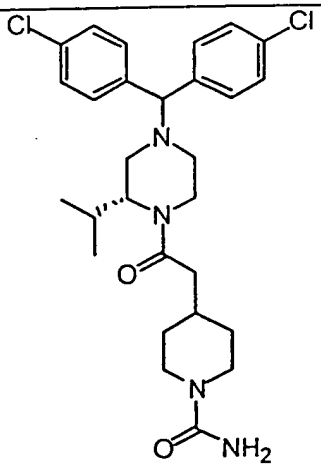
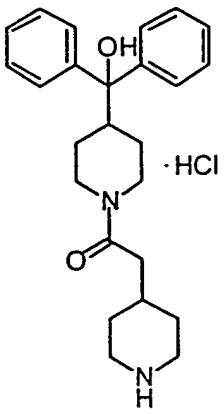
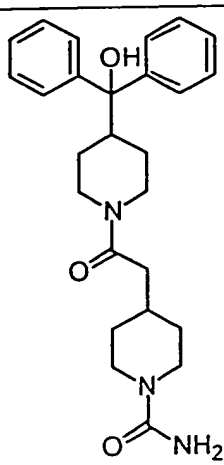
五、發明說明（188）

549			LCMS: MH^+ = 545; mp = 91-93°C
550			LCMS: MH^+ = 576; mp = 89-109°C.
551			LCMS: MH^+ = 517; mp =105-124°C.

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（189　）

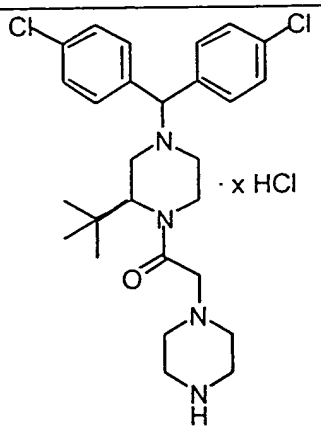
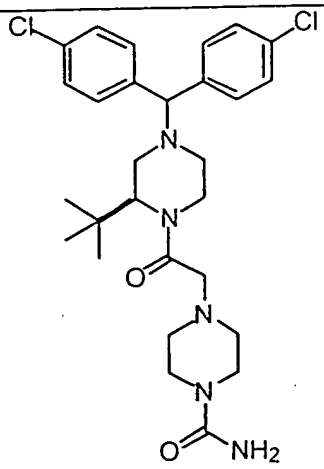
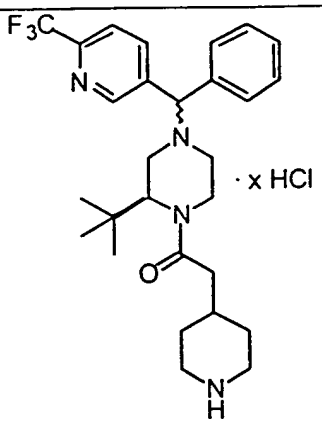
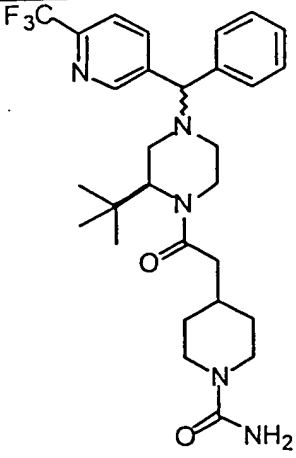
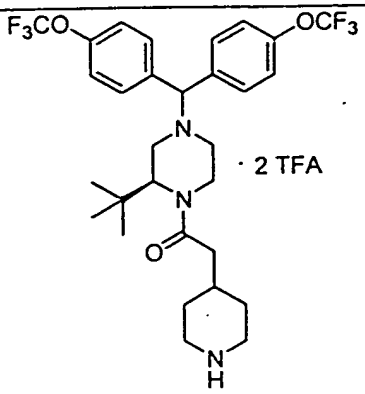
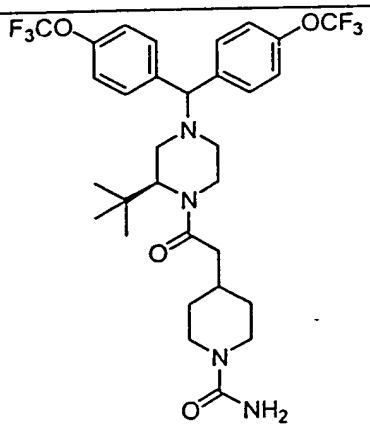
552			LCMS: MH^+ = 517; mp =100-112°C.
553			LCMS: MH^+ = 531; mp = 99-108°C.
554			LCMS: MH^+ =436; mp = 106-112°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（190）

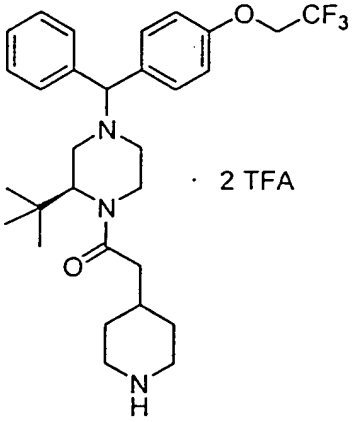
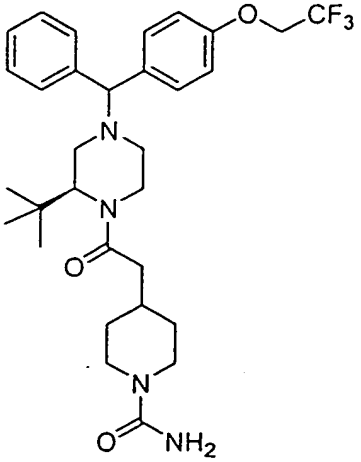
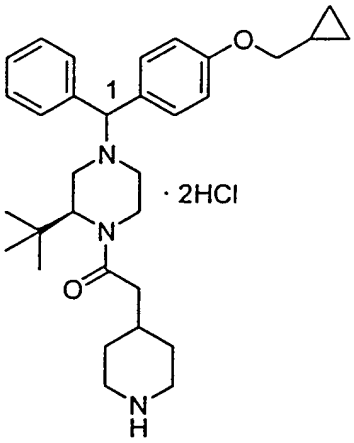
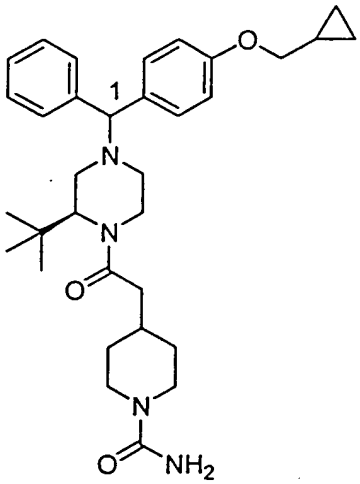
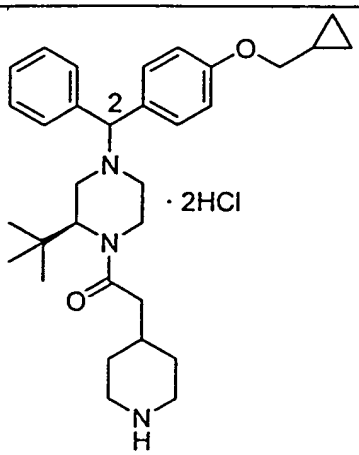
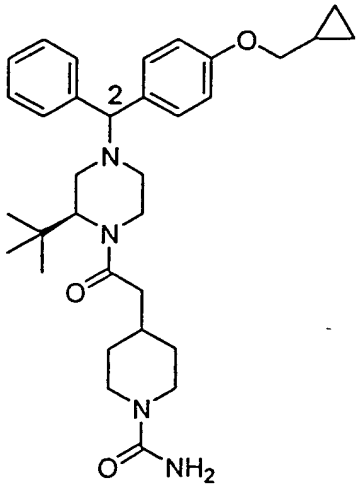
555			LCMS: MH^+ =546; mp = 119-127°C
556			LCMS: MH^+ = 546; mp = 98-101°C
557			LCMS: MH^+ = 645; mp = 85-91°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

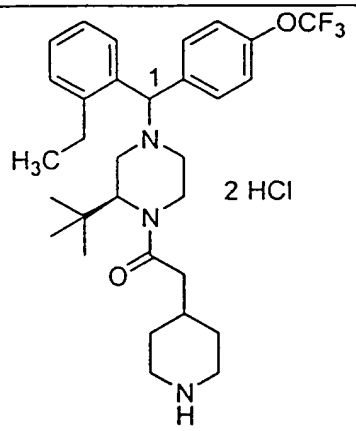
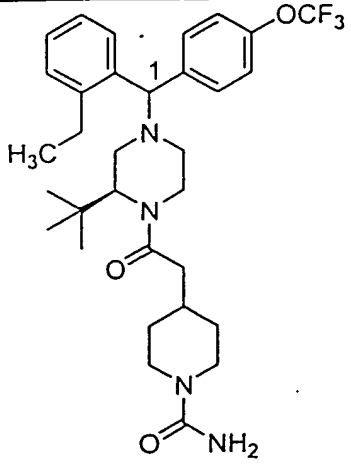
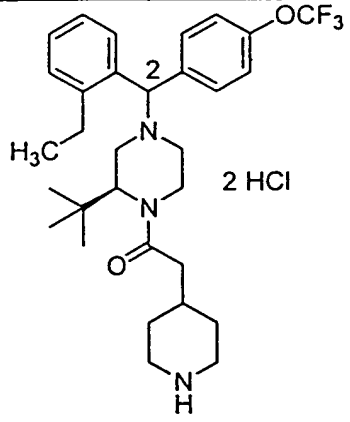
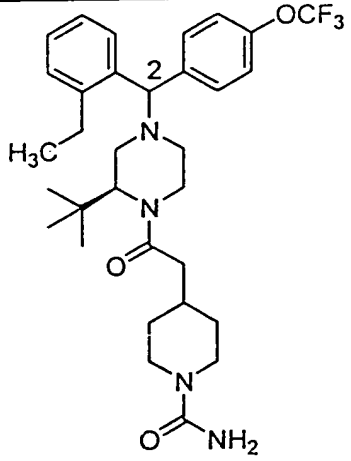
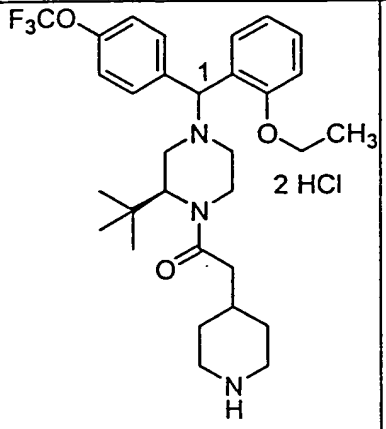
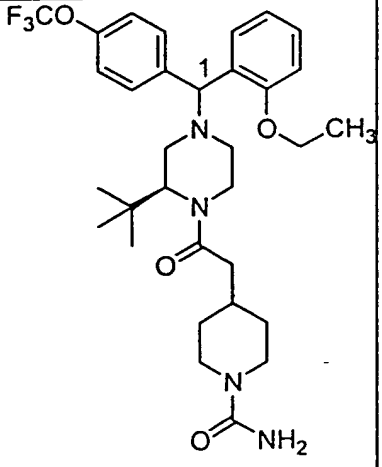
五、發明說明（191）

558			--
558.10			LCMS: MH^+=547; mp=100-104°C
558.11			LCMS: MH^+=547; mp=65-68°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（192　）

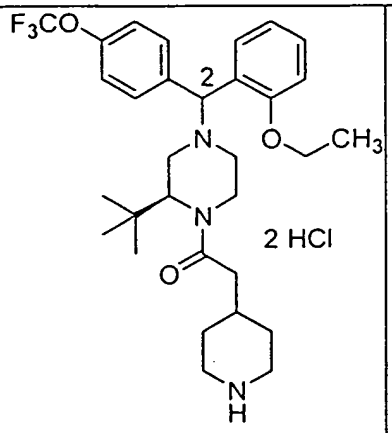
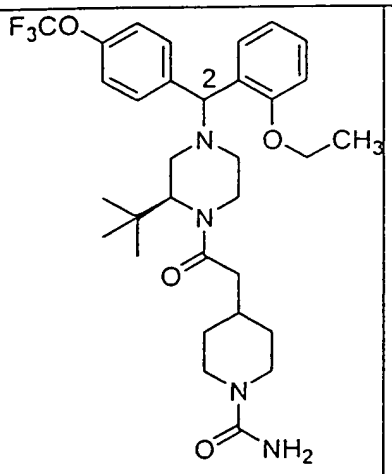
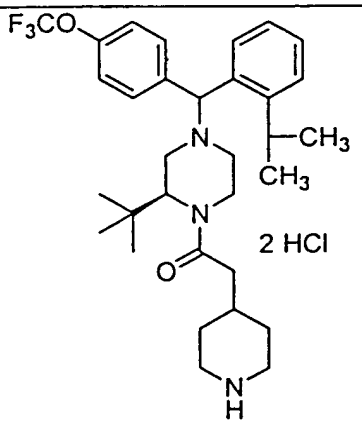
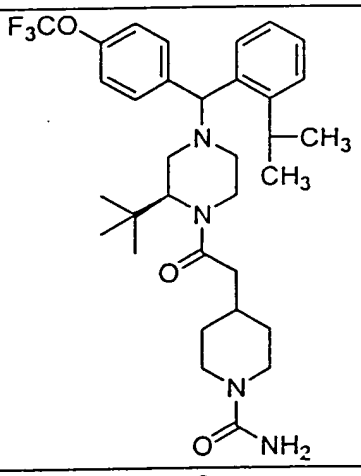
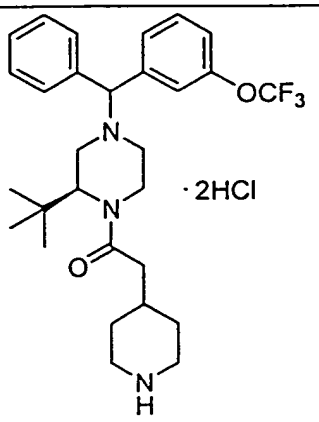
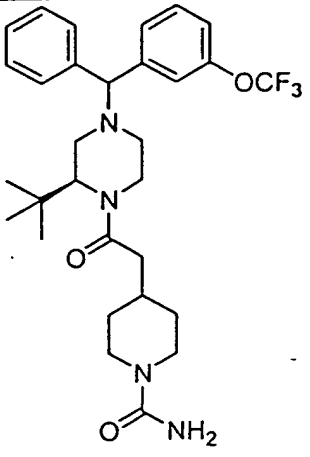
558.12			LCMS: MH^+=589; mp=92-103°C
558.13			LCMS: MH^+=589; mp=95-190°C
558.14			LCMS: MH^+=605; mp=59-83°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（193　）

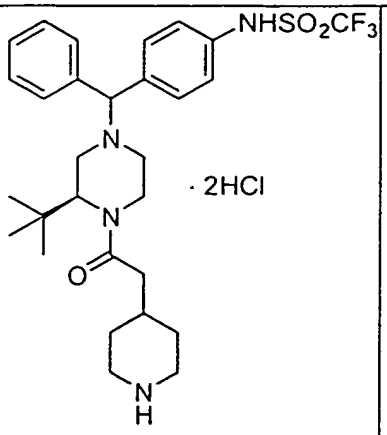
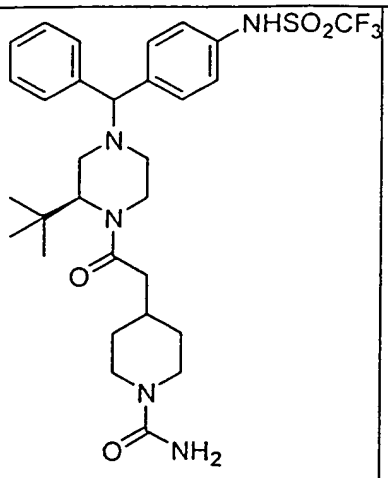
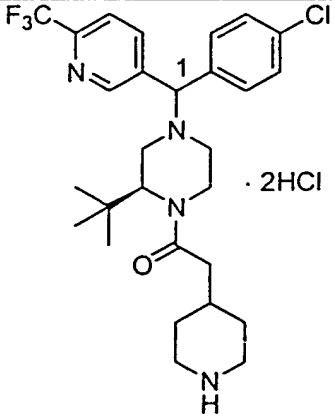
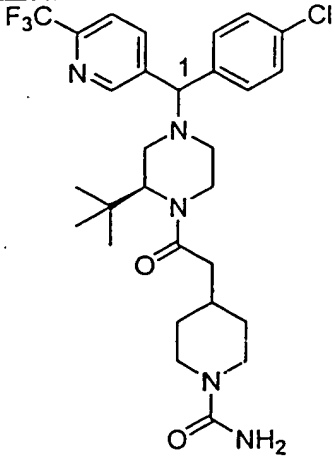
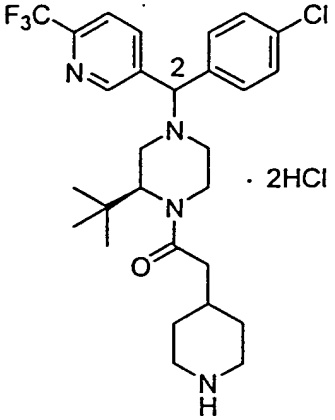
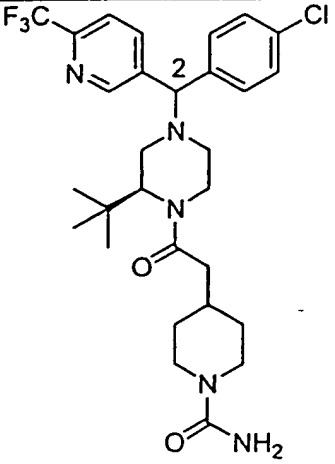
558.15			LCMS: MH^+=605; mp=87-99°C
558.16			LCMS: MH^+=547; mp=65-68°C
558.17			LCMS: MH^+=561; mp=95-101°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

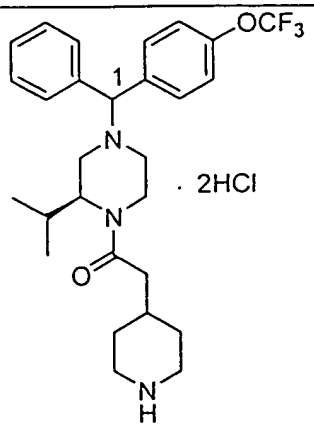
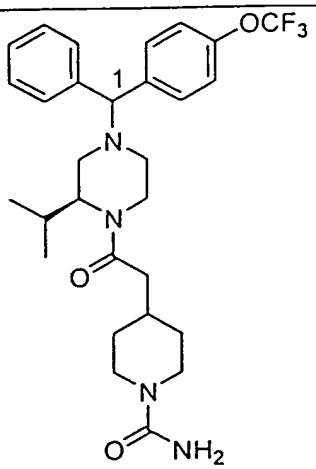
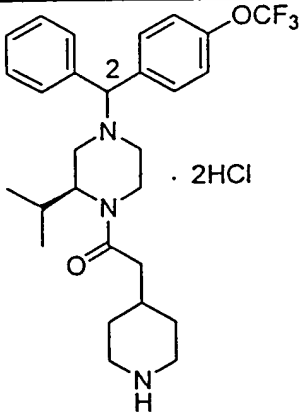
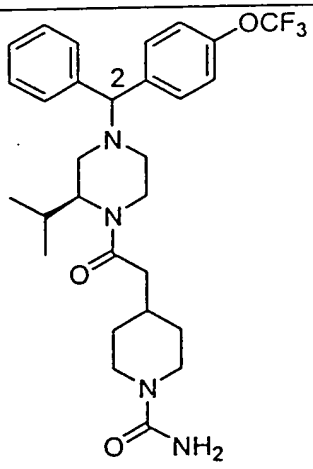
五、發明說明（194　）

558.18			LCMS: MH^+=624; mp=97-101°C
558.19			LCMS: MH^+=580; mp=123-127°C
558.20			LCMS: MH^+=580 mp=121-124°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（195）

558.21			LCMS: MH^+=547; mp=100-103°C
558.22			LCMS: MH^+=547; mp=109-114°C

實例 558.23及 558.24

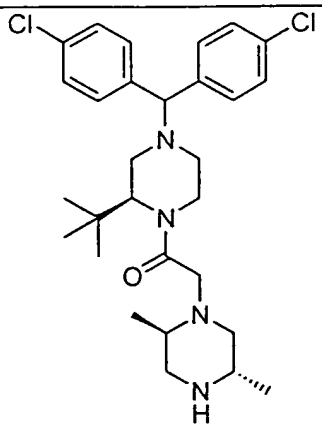
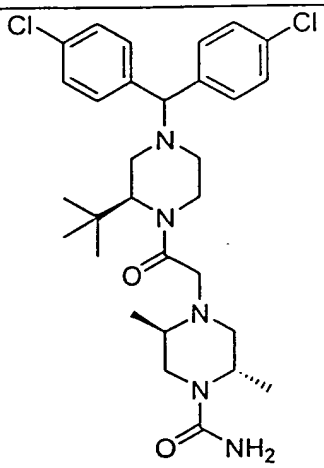
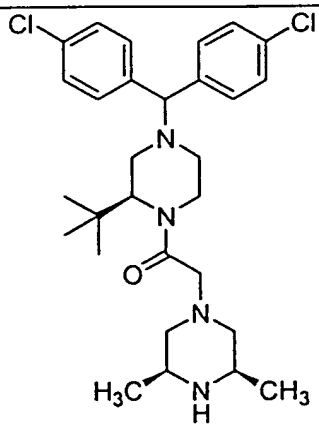
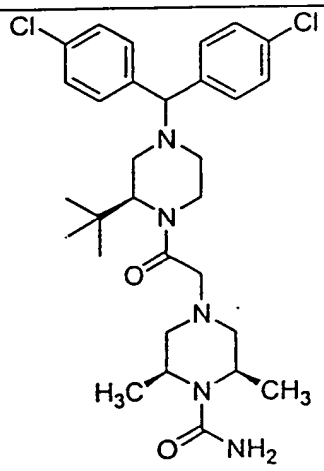
藉由基本上與實例500所述者相同之流程，使用示於表14.1欄2中化合物，製備列於表14.1欄3(CMPD)中之產物：

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（196）

表 14.1

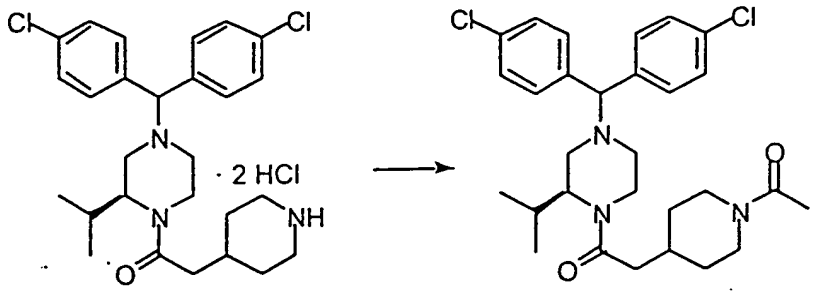
實例	欄 2	欄 3	CMPD
558.23			LCMS: MH^+=574; mp=78-103 °C
558.24			LCMS: MH^+=574; mp=58-73 °C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（197）

實例559



在取自製備實例183之產物（0.15克，0.31毫莫耳）溶於CH_2Cl_2（5毫升）中之0℃溶液中，加入TEA（0.21毫升，5當量）及AcCl（0.03毫升，1.2當量）。使該反應混合物回溫至室溫，並進行攪拌，直到TLC顯示起始物質消耗為止（20分鐘）。加入飽和之$NaHCO_3$以中止反應，再以CH_2Cl_2進行萃取。以Na_2SO_4對結合之有機物進行去水，過濾，再進行濃縮。使用溶於CH_2Cl_2中之5%（溶於MeOH中之10% NH_4OH）作為溶析液，以閃蒸層析純化該粗製產物，以產生一固體（0.12克，75%產率）。LCMS: MH^+ = 530；mp = 75-101℃。

實例560-609.68

藉由基本上與實例558所述者相同之流程，使用示於表15欄2中化合物（其係以類似製備實例183或實例611之方法，自對應之N-BOC-經保護胺製備），製備列於表15欄3（CMPD）中之產物：

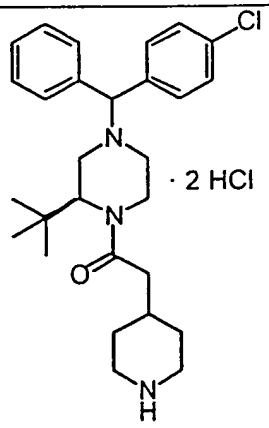
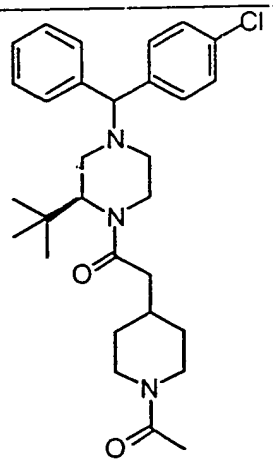
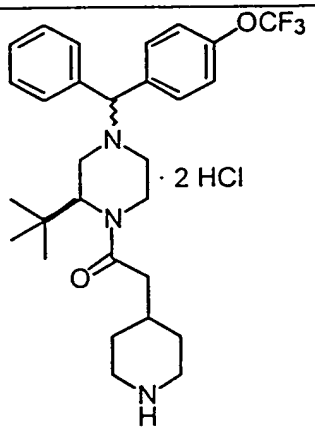
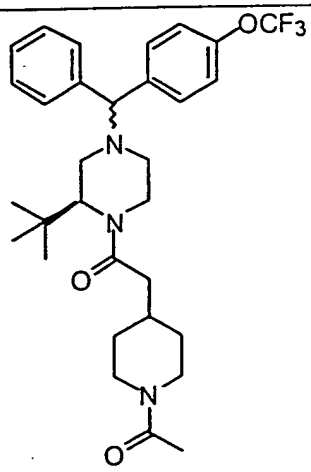
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（198　）

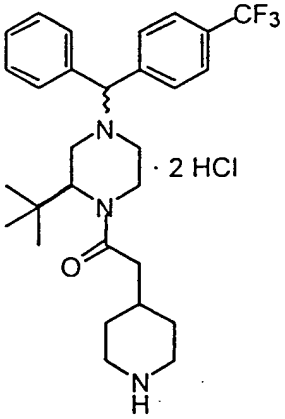
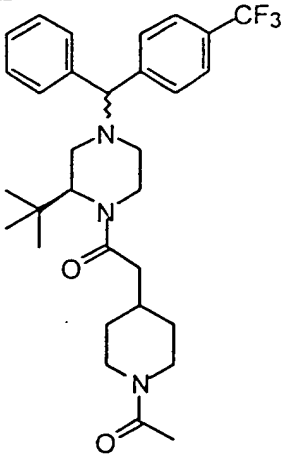
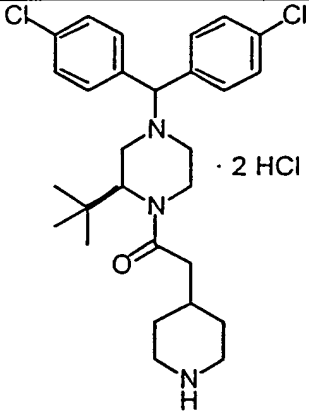
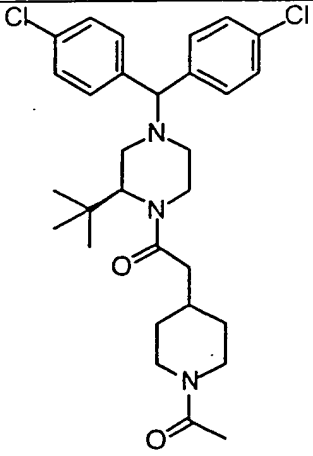
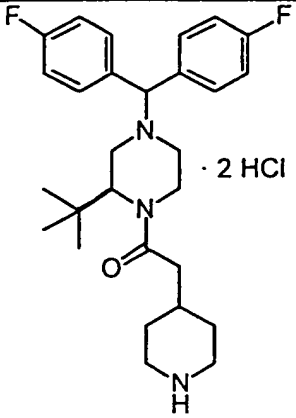
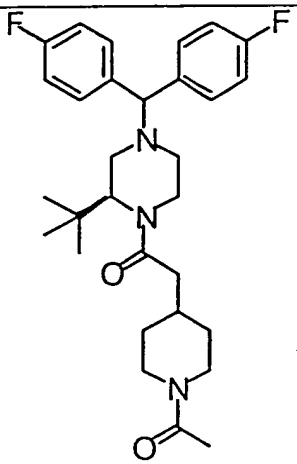
表 15

實例	欄 2	欄 3	CMPD
560			LCMS: MH^+ = 510; mp = 81-85°C
561			LCMS: MH^+ = 560; mp = 68-71°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

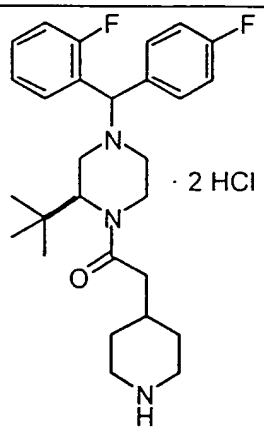
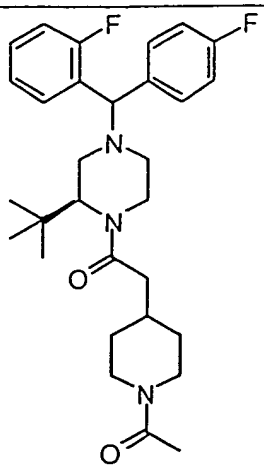
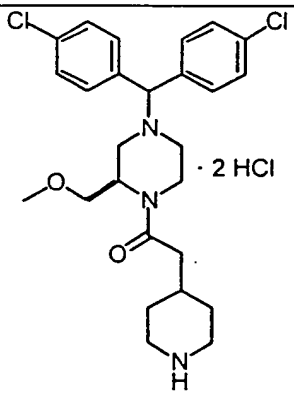
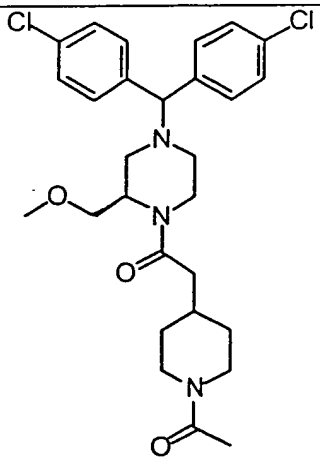
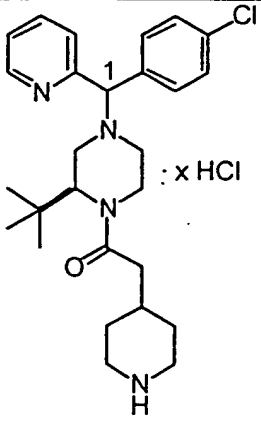
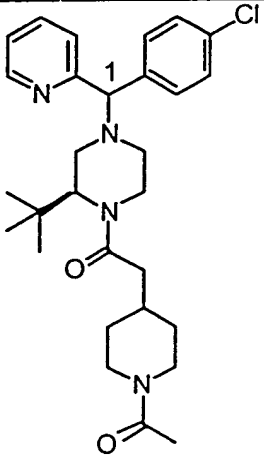
五、發明說明（199）

562			LCMS: MH^+ = 544; mp = 86-88°C
563			LCMS: MH^+ = 544; mp = 125-145°C
564			LCMS: MH^+ = 512; mp = 69-75°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

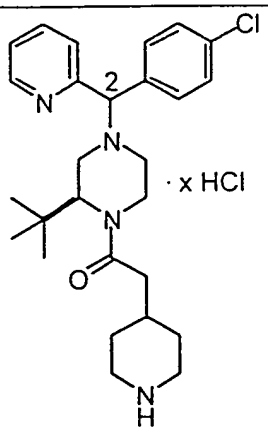
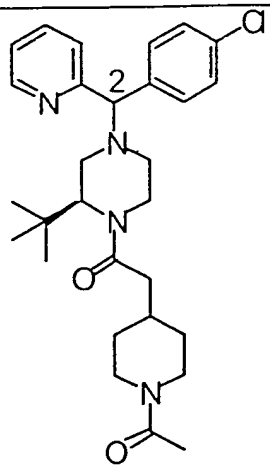
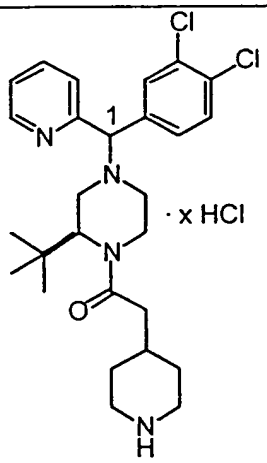
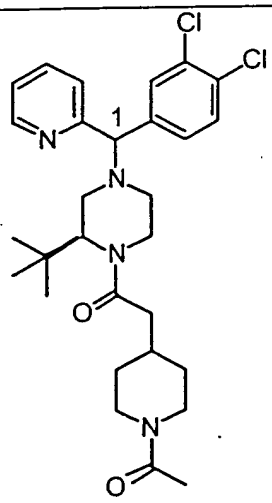
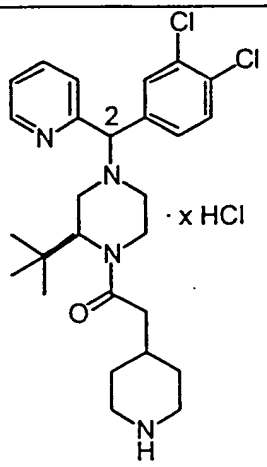
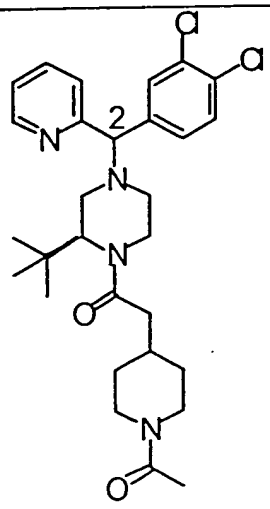
五、發明說明（200）

565			LCMS: MH^+ = 512; mp = 79-92°C
566			LCMS: MH^+ = 532; mp = 70-73°C
567			LCMS: MH^+ = 511; mp = 68-79°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

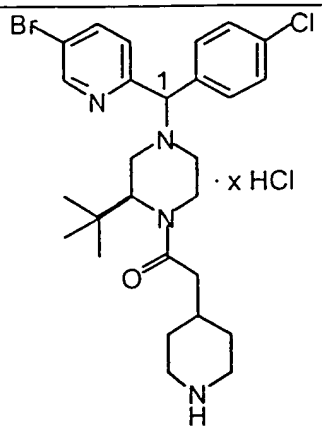
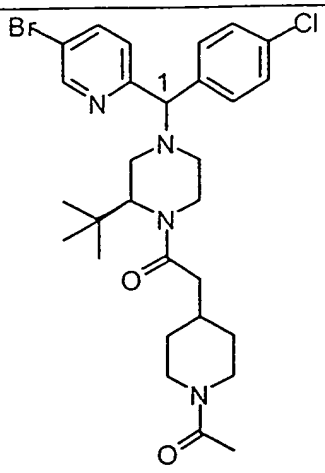
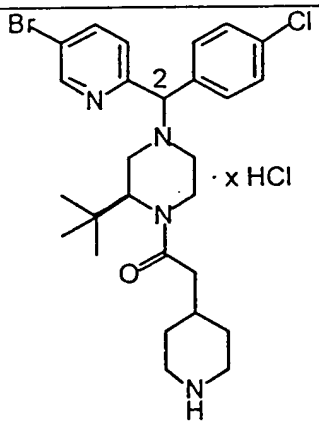
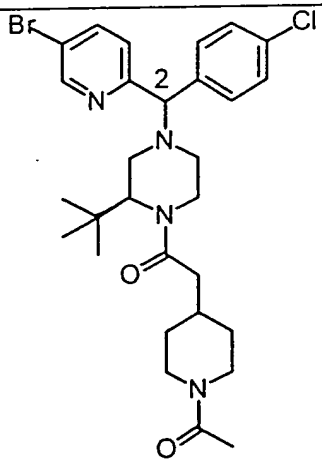
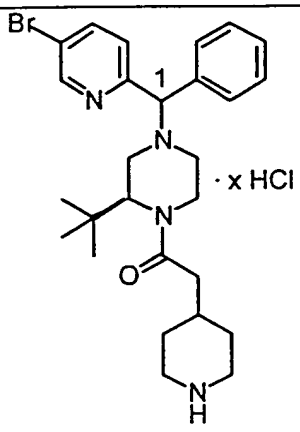
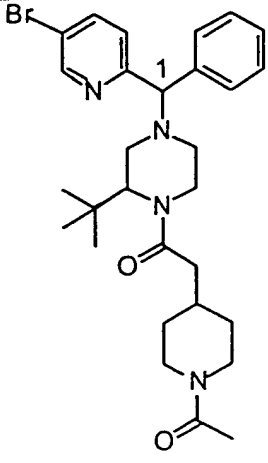
五、發明說明（201）

568			LCMS: MH^+ = 511; mp = 74-87°C
569			LCMS: MH^+ = 545; mp = 93-98°C
570			LCMS: MH^+ = 545; mp = 95-98°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（202）

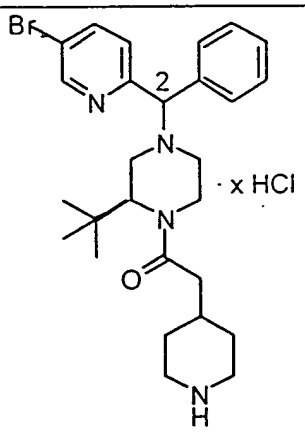
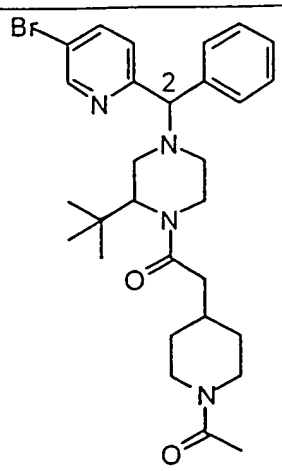
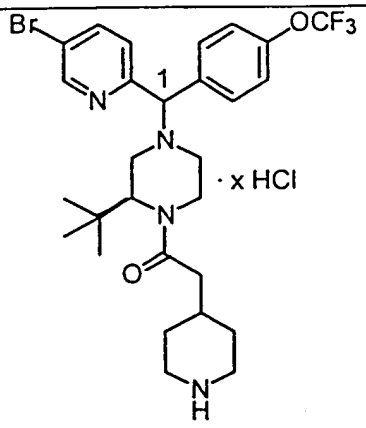
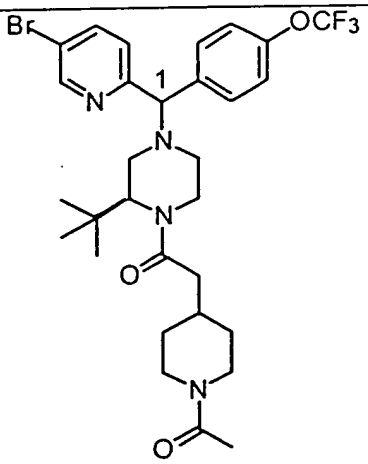
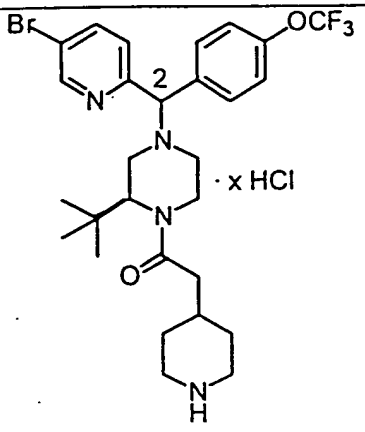
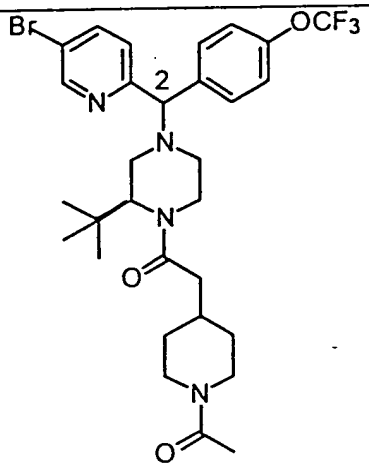
571			LCMS: MH^+ = 589; mp = 81-86°C
572			LCMS: MH^+ = 589; mp = 69-76°C
573			LCMS: MH^+ = 555; mp = 68-97°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（203）

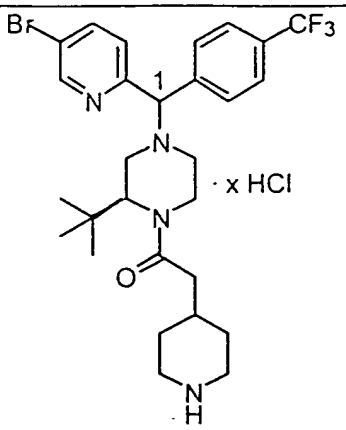
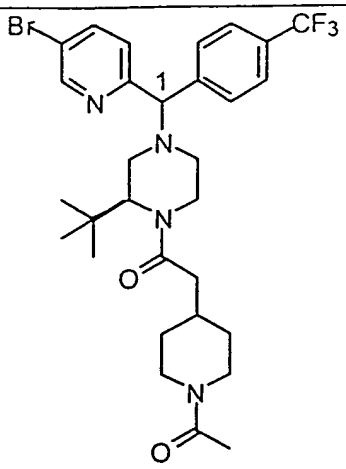
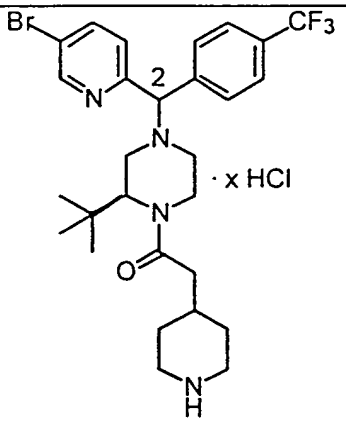
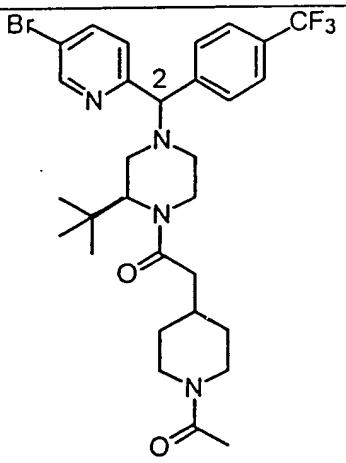
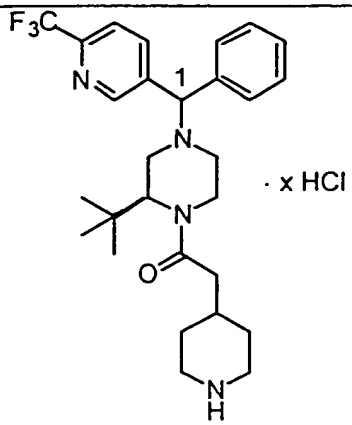
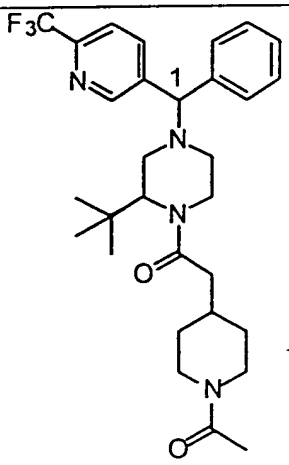
574			LCMS: MH^+ = 555; mp = 63-81°C
575			LCMS: MH^+ = 639; mp = 80-85°C
576			LCMS: MH^+ = 639; mp = 119-125°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

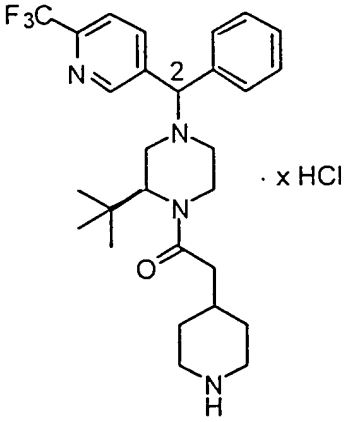
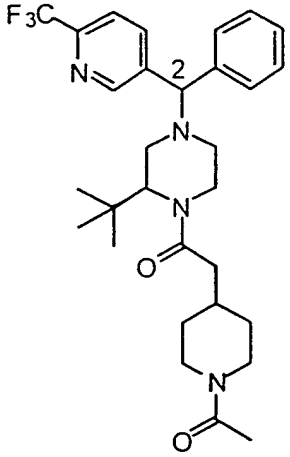
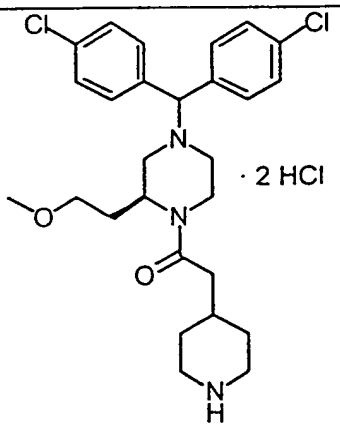
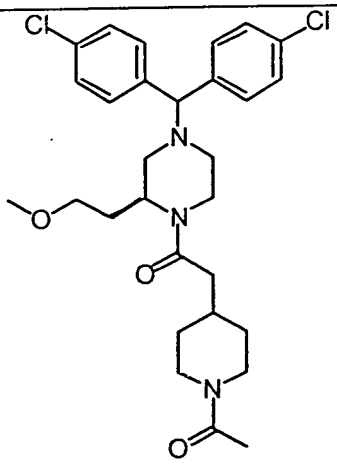
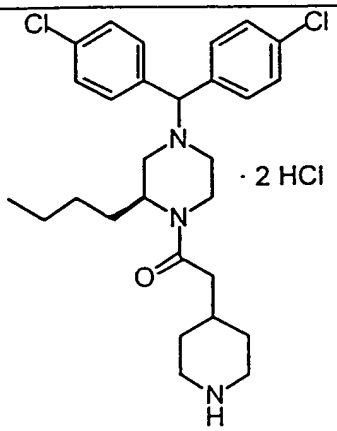
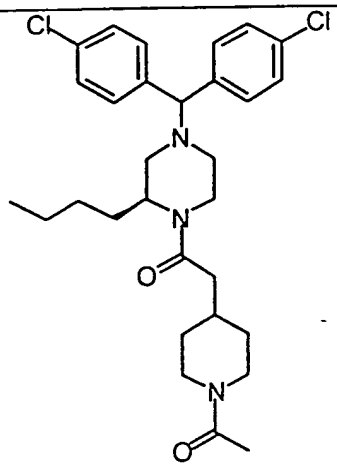
五、發明說明（204）

577			LCMS: MH^+ = 623; mp = 126-132°C
578			LCMS: MH^+ = 623; mp = 102-105°C
579			LCMS: MH^+ = 545; mp = 86-89°C.

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

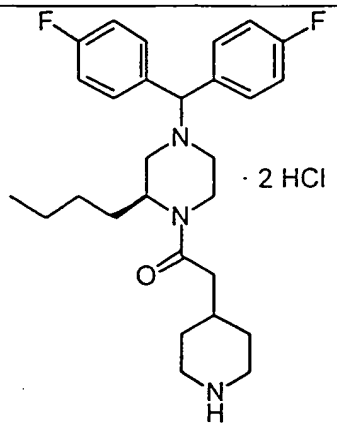
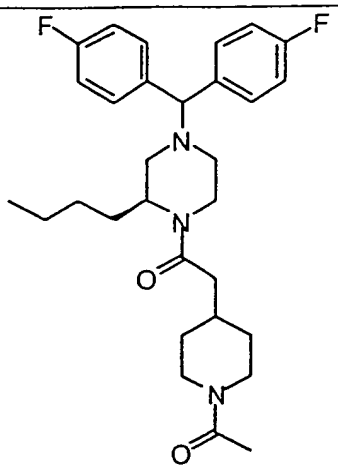
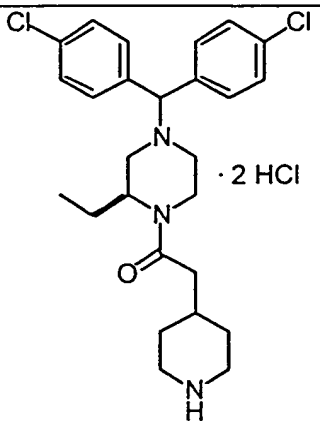
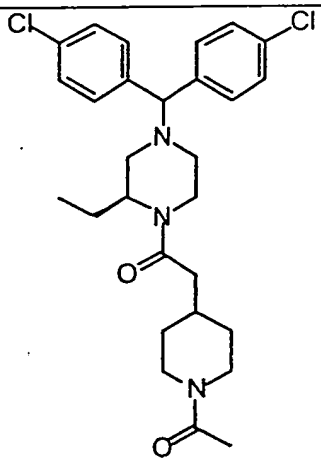
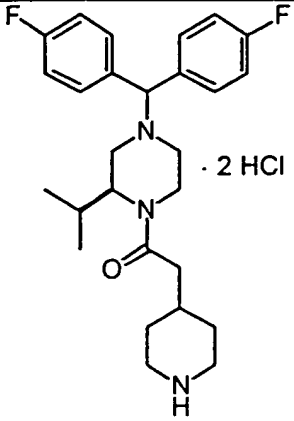
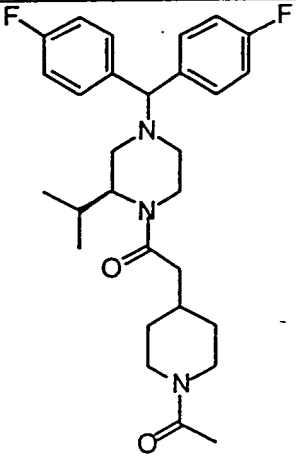
五、發明說明（205　）

580			LCMS: MH^+ = 545; mp = 71-75°C.
581			FABMS: MH^+ = 546; mp = 81-84°C
582			FABMS: MH^+ = 544; mp = 75-79°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（206　）

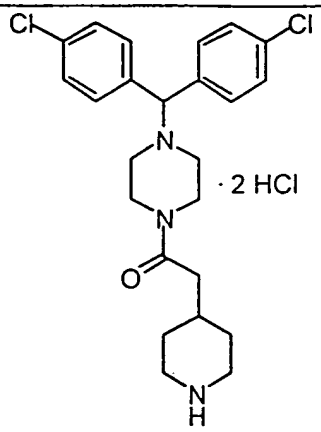
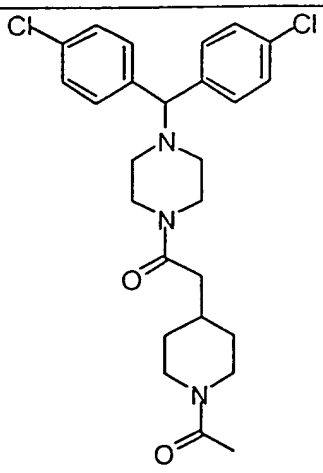
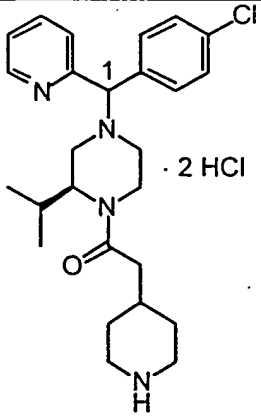
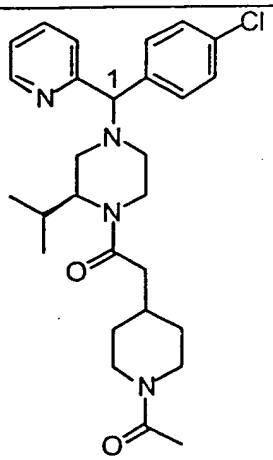
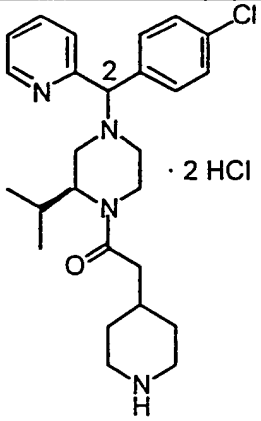
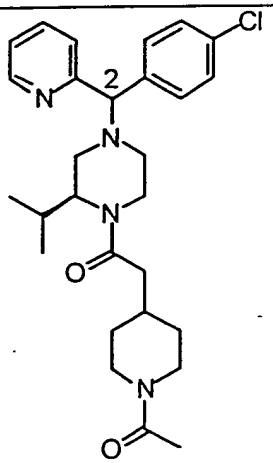
583			FABMS: MH^+ = 512; mp = 59-62°C
584			LCMS: MH^+ = 516; mp = 60-66°C
585			LCMS: MH^+ = 498; mp = 68-71°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

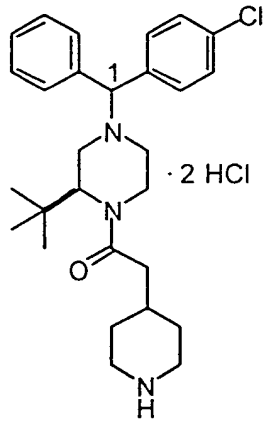
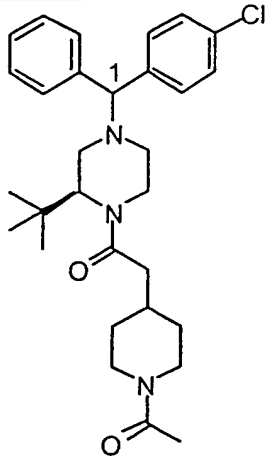
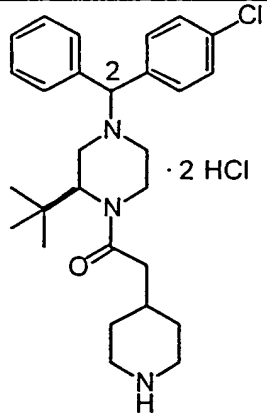
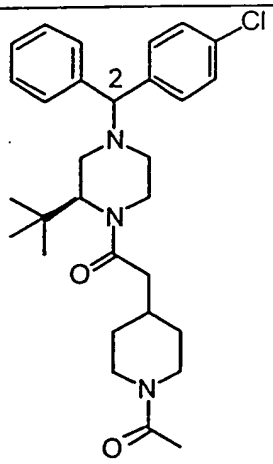
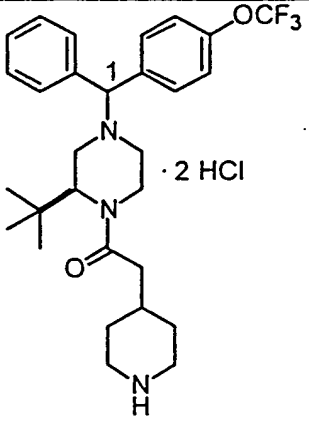
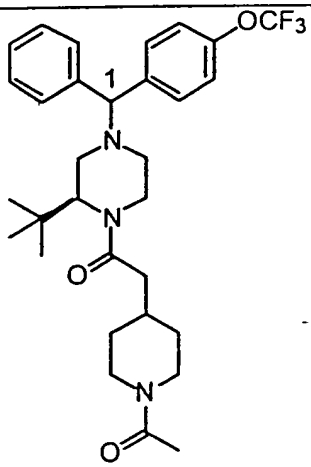
五、發明說明（207　）

586			FABMS: MH^+ = 488; mp = 76-81°C
587			LCMS: MH^+ = 497; mp = 75-83°C
588			LCMS: MH^+ = 497; mp = 74-79°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

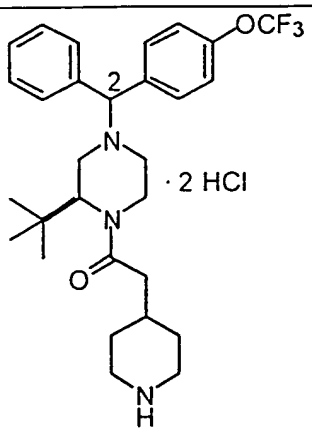
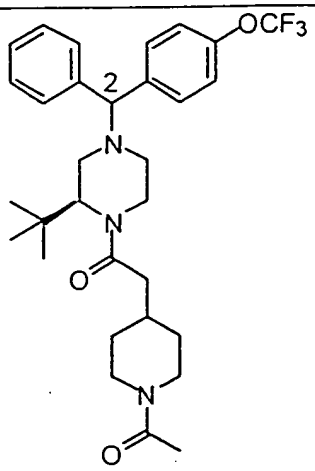
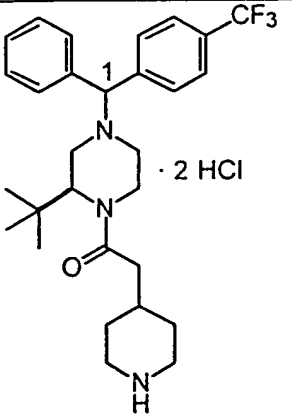
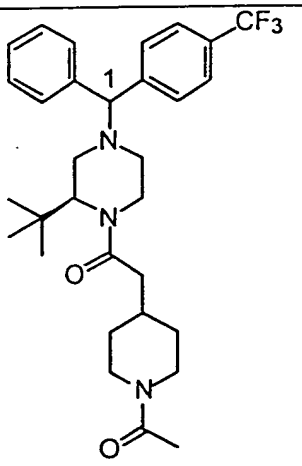
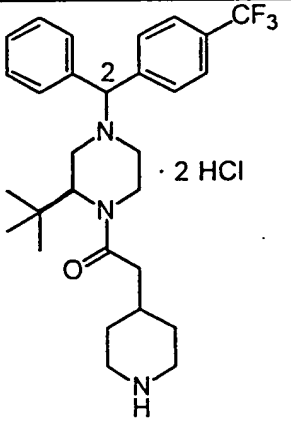
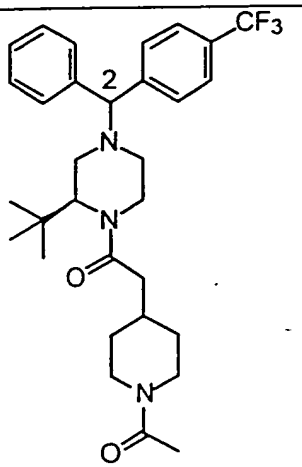
五、發明說明（208　）

594			LCMS: MH^+ = 510; mp = 69-72°C
595			LCMS: MH^+ = 510; mp = 56-62°C
596			LCMS: MH^+ = 560; mp = 62-75°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

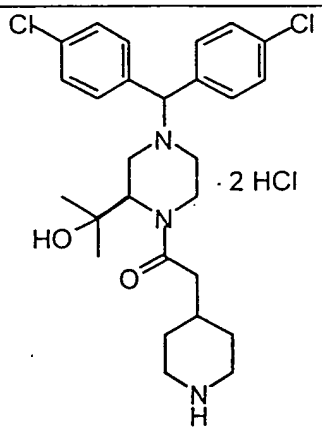
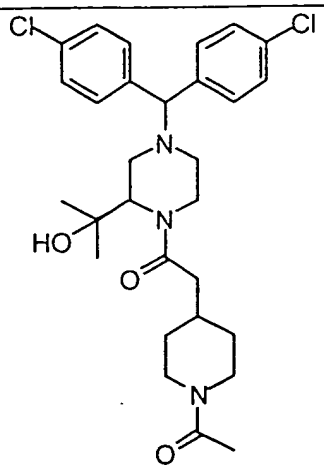
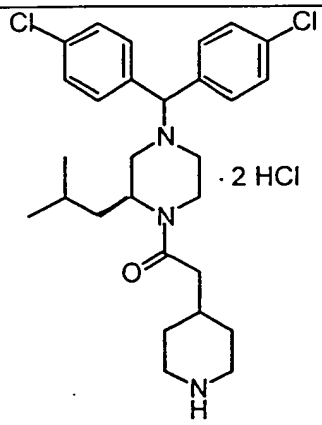
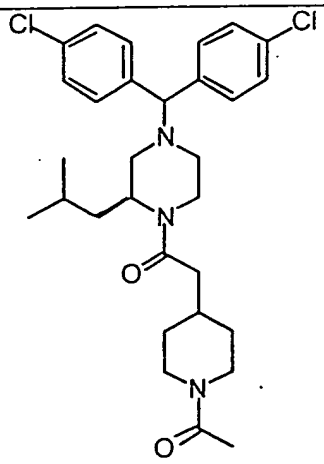
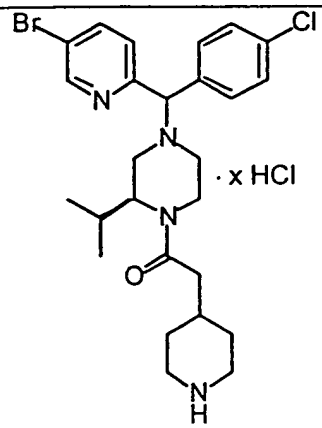
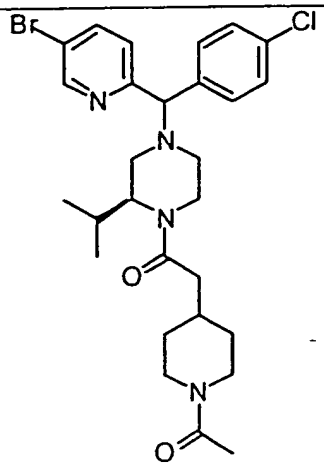
五、發明說明（209）

597			LCMS: MH^+ = 560; mp = 59-71°C
598			LCMS: MH^+ = 544; mp = 83-88°C
599			LCMS: MH^+ = 544; mp = 77-80°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

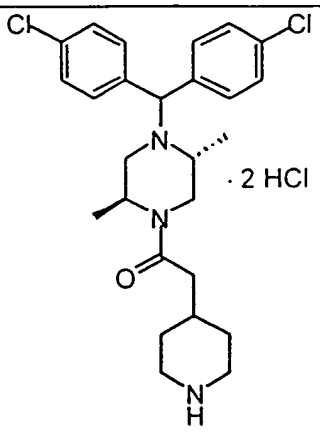
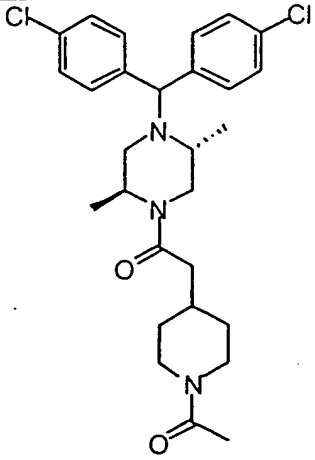
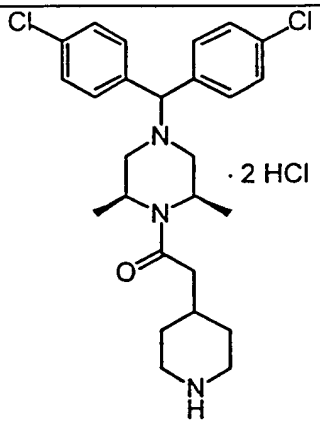
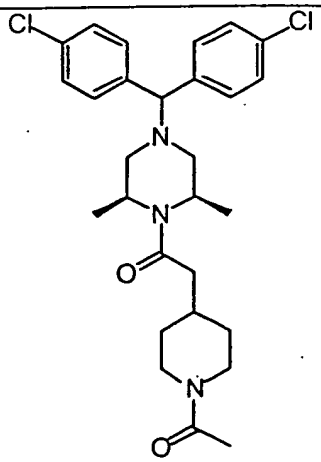
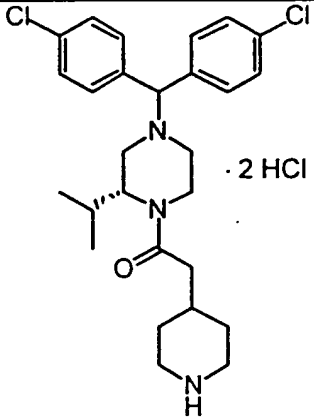
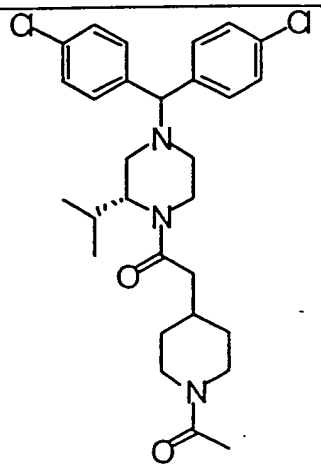
五、發明說明（210　）

600			LCMS: MH^+ = 546; mp = 89-95°C.
601			LCMS: MH^+ = 544; mp = 69-70°C.
602			LCMS: MH^+ = 575; mp = 73-91°C.

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（211　）

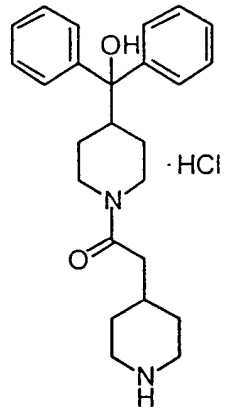
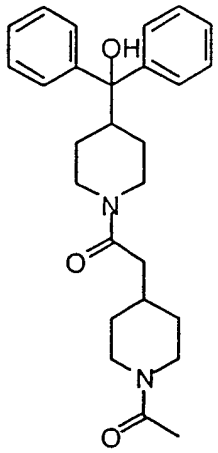
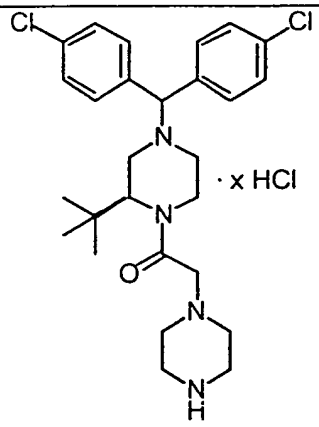
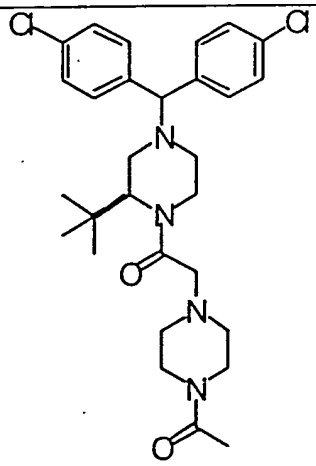
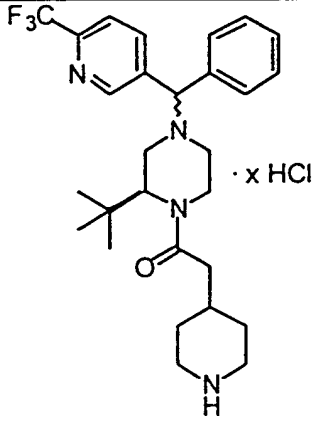
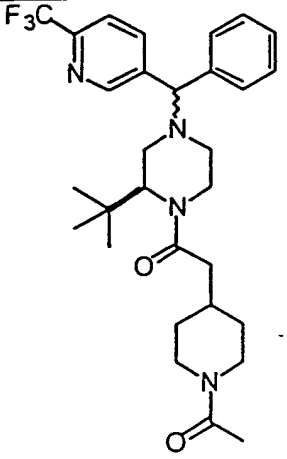
603			LCMS: MH^+ = 516; mp = 69-84°C.
604			LCMS: MH^+ = 516; mp = 62-81°C.
605			LCMS: MH^+ = 530; mp = 75-82°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（212　）

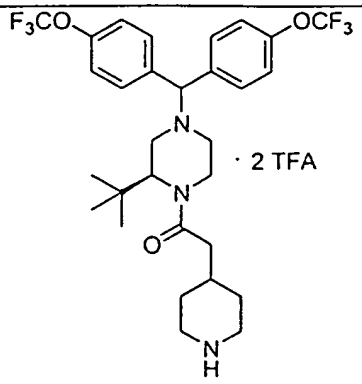
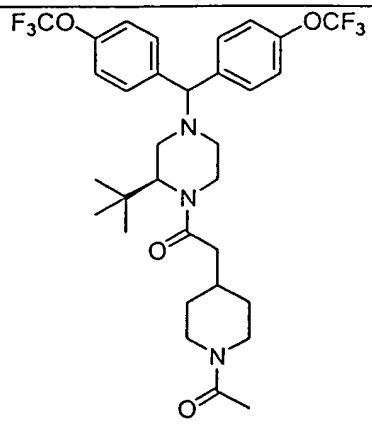
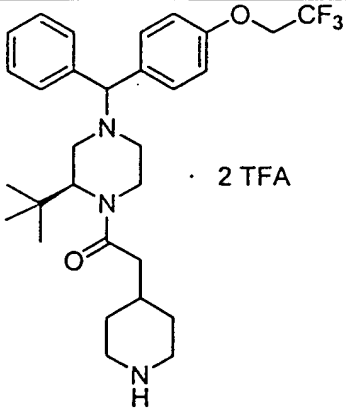
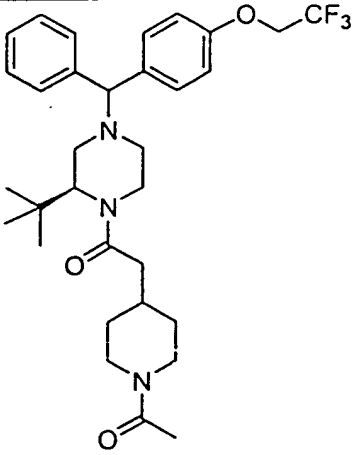
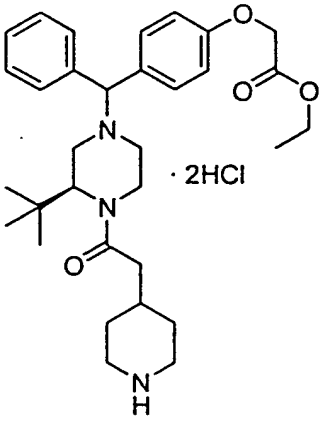
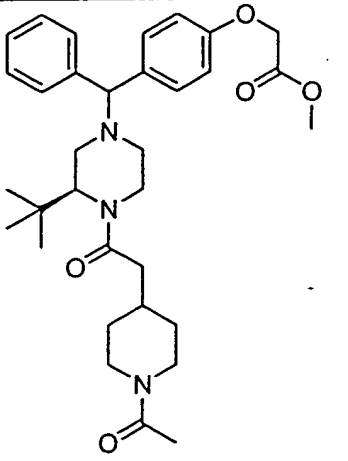
606			LCMS: MH^+ = 435; mp = 76-79°C
607			LCMS: MH^+ = 545; mp = 97-101°C
608			LCMS: MH^+ = 545; mp = 65-68°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

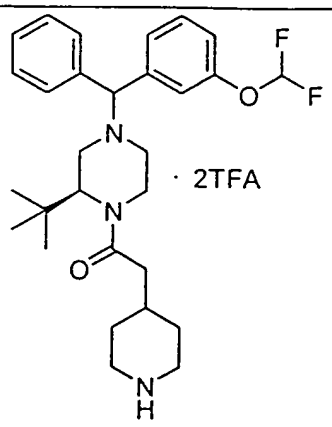
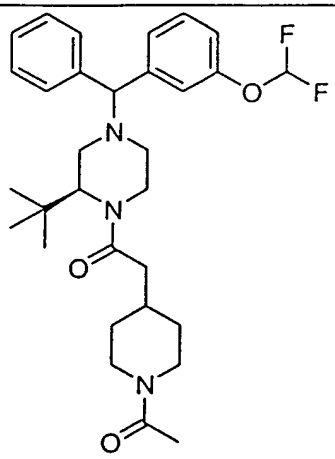
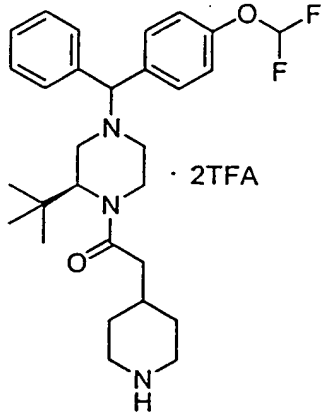
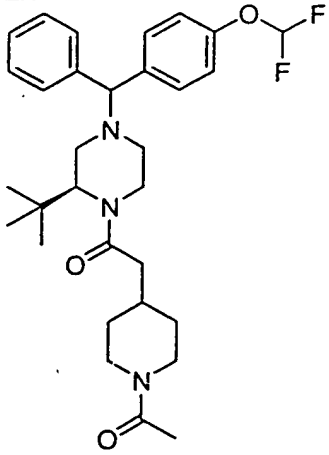
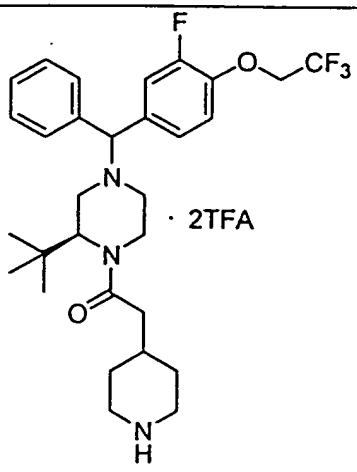
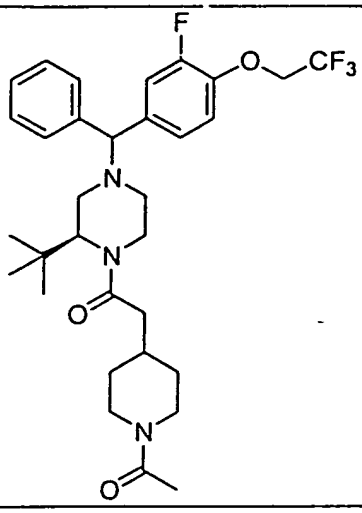
五、發明說明（213）

608.1			LCMS: MH^+ = 645; mp = 66-72°C
608.2			LCMS: MH^+ = 574; mp = 87-92°C
608.21			LCMS: MH^+= 564; mp = 65-69°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

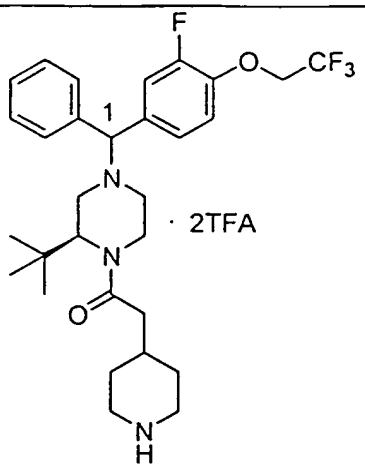
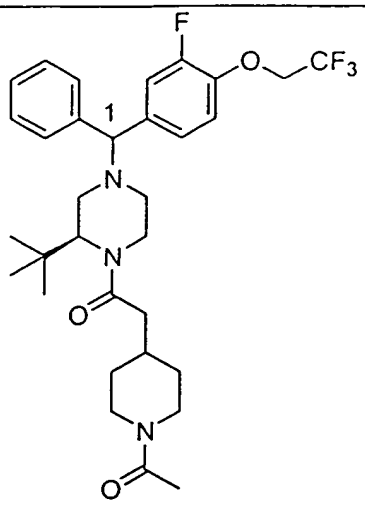
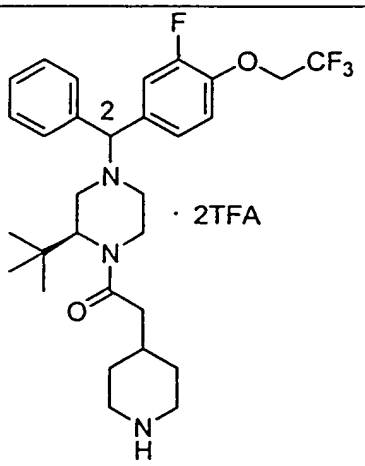
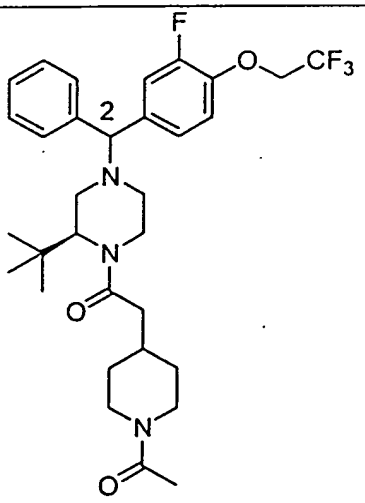
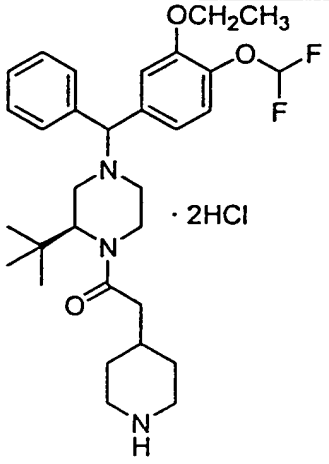
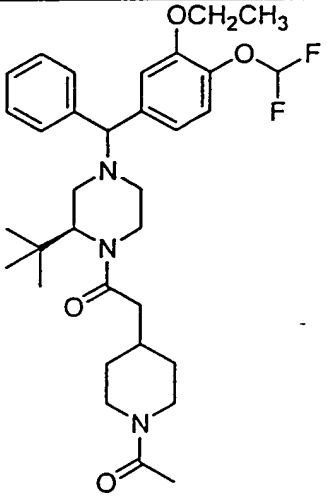
五、發明說明（214　）

608.22			LCMS: MH^+= 586; mp = 73-77°C
608.23			LCMS: MH^+= 542; mp = 81-84°C
608.25			LCMS: MH^+= 592; mp = 85-91°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

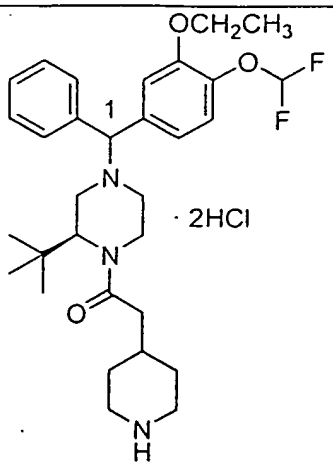
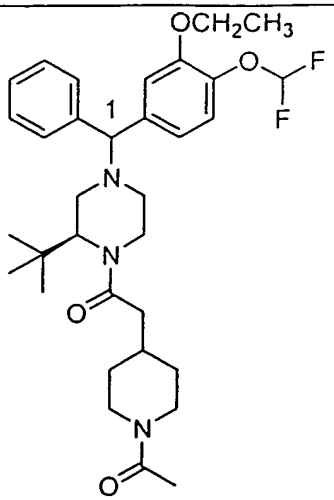
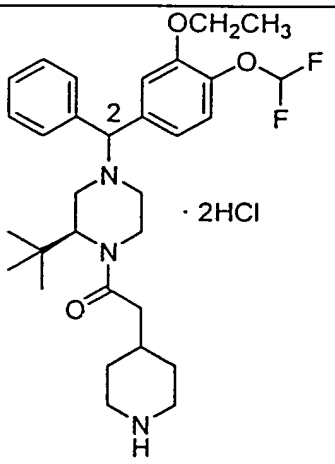
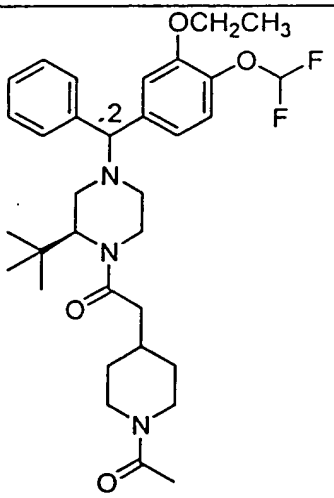
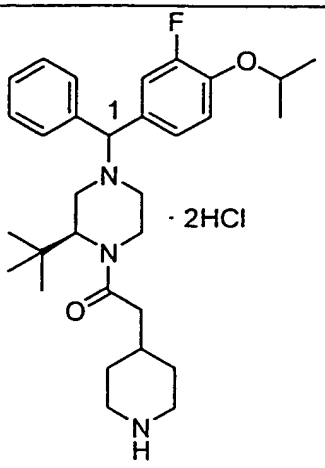
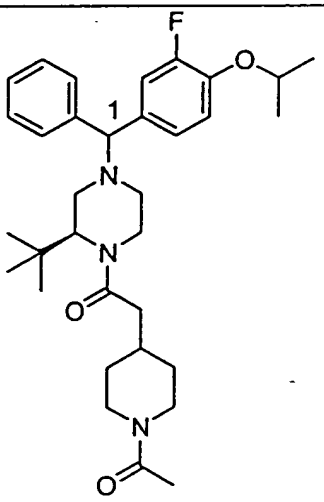
五、發明說明（215　）

608.26			LCMS: MH^+= 592; mp = 74-80°C
608.27			LCMS: MH^+= 586; mp = 82-85°C
608.28			LCMS: MH^+= 586; mp = 76-80°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

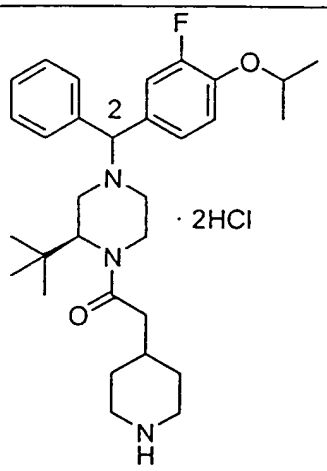
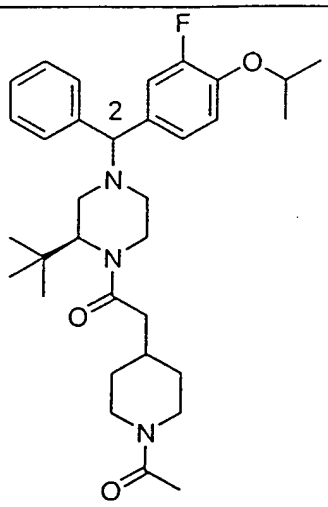
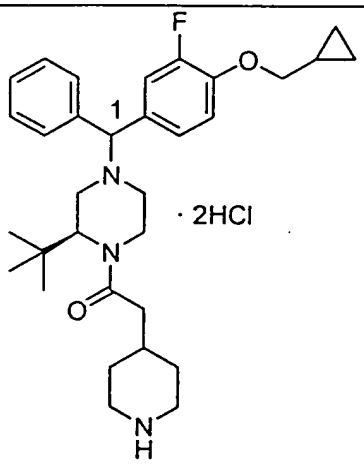
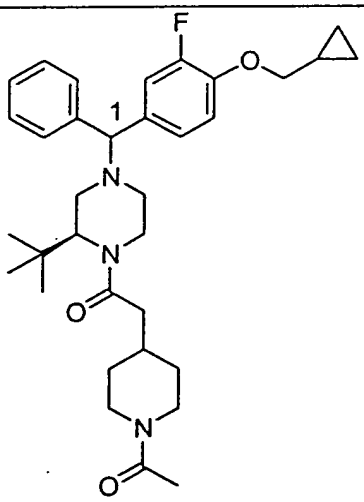
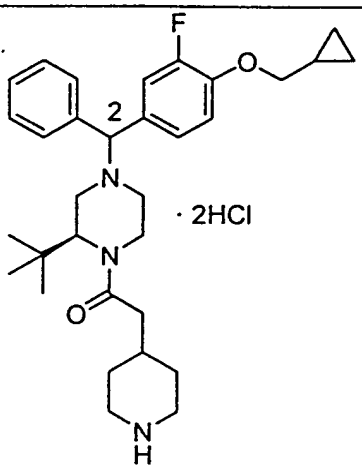
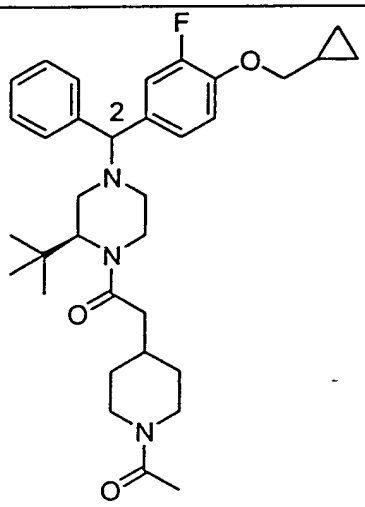
五、發明說明（216 ）

608.29			LCMS: MH^+= 586; mp = 48.7-49.8°C
608.30			LCMS: MH^+= 586; mp = 70-73°C
608.31			LCMS: MH^+= 552; mp = 48-51°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（217　）

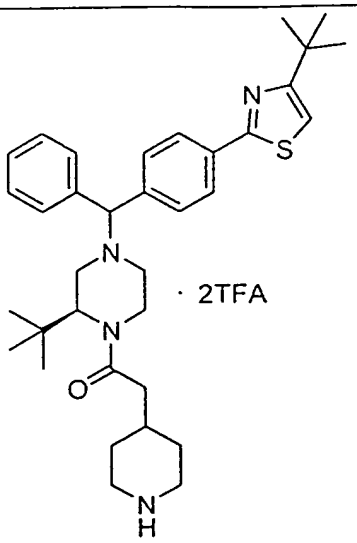
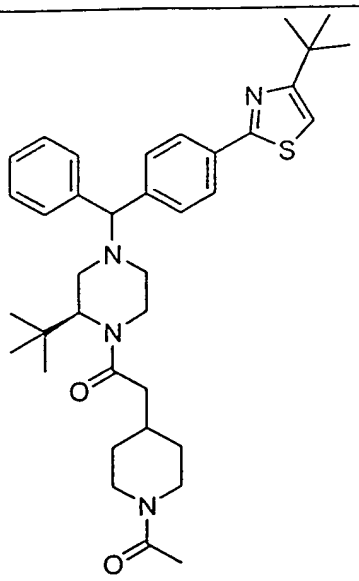
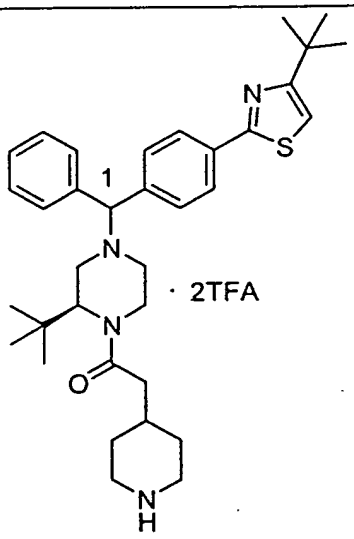
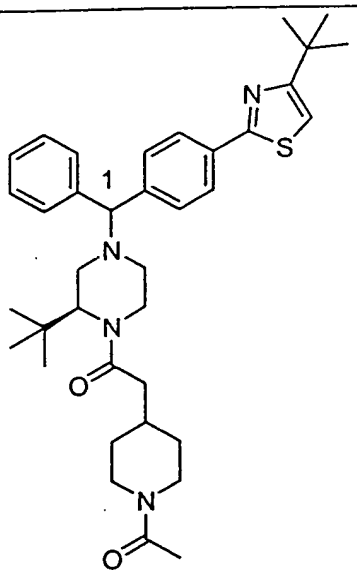
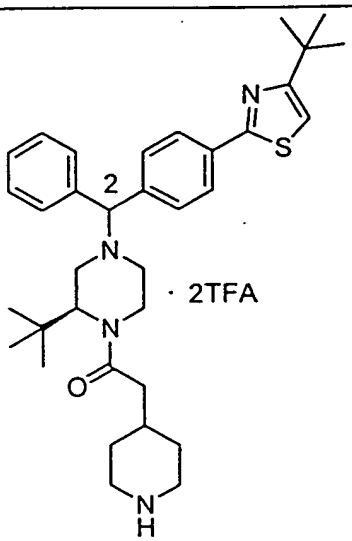
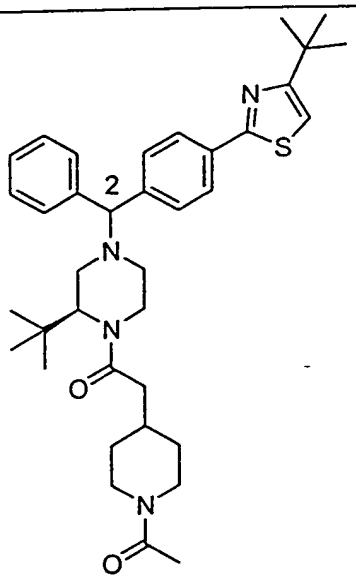
608.32			LCMS: MH^+= 552; mp = 75-79°C
608.33			LCMS: MH^+= 564; mp = 76-81°C
608.34			LCMS: MH^+= 564; mp = 75-78°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝　訂　線

A7
B7

五、發明說明（218）

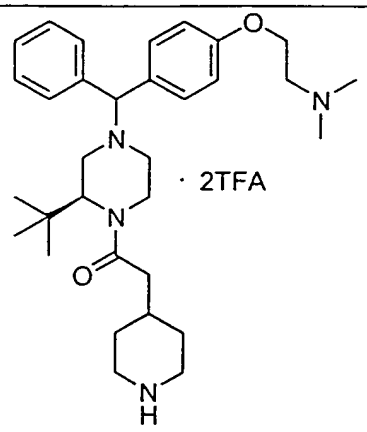
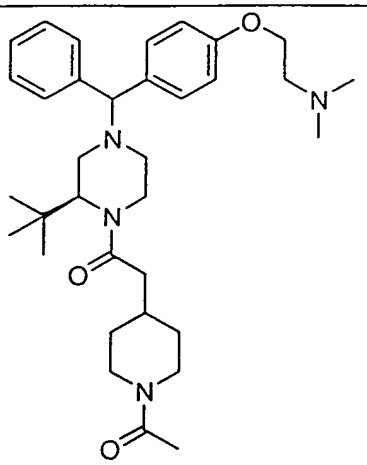
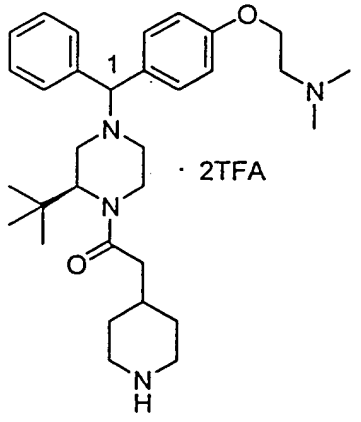
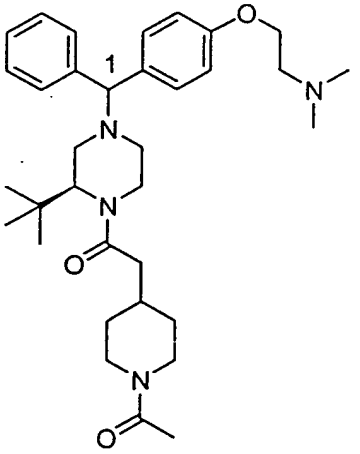
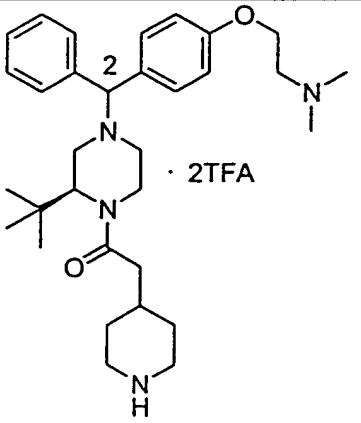
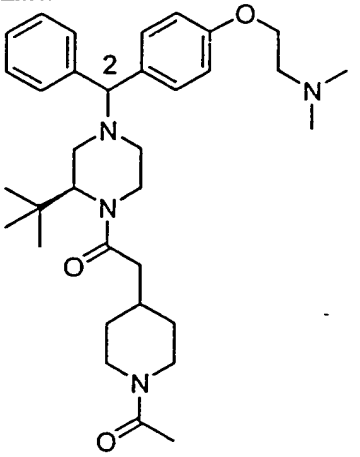
608.35			LCMS: MH^+= 615; mp = 97-104°C
608.36			LCMS: MH^+= 615; mp = 105-110°C
608.37			LCMS: MH^+= 615; mp = 100-106°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

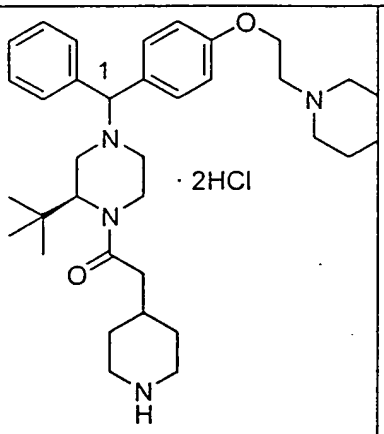
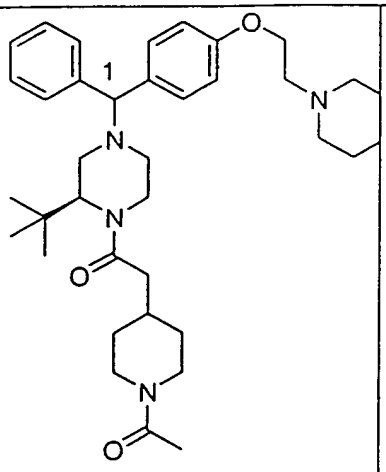
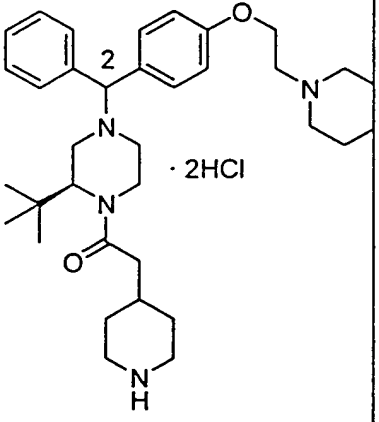
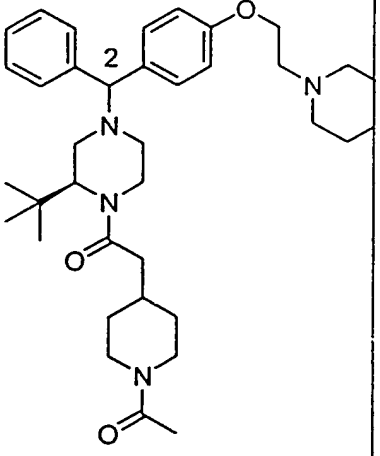
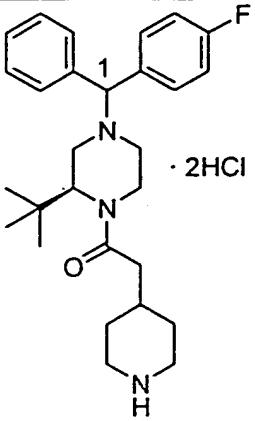
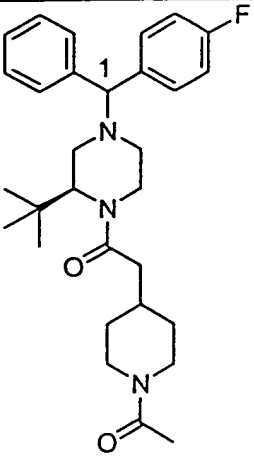
五、發明說明（219）

608.38			LCMS: MH^+= 563; mp = 70-73°C
608.39			LCMS: MH^+= 563; mp = 64-66°C
608.40			LCMS: MH^+= 563; mp = 71-73°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（220）

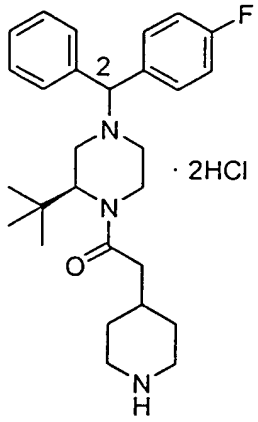
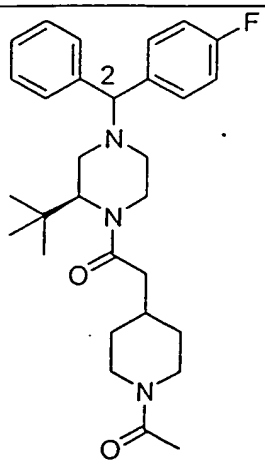
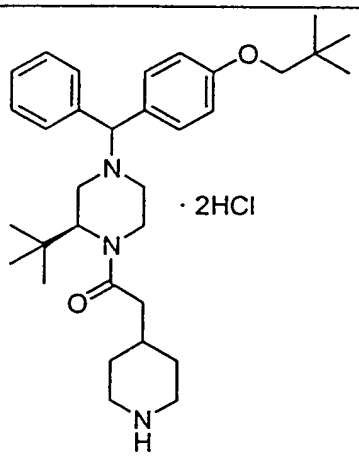
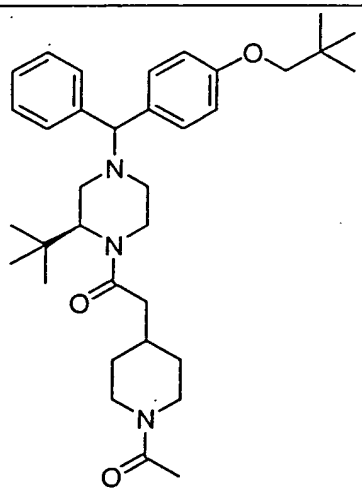
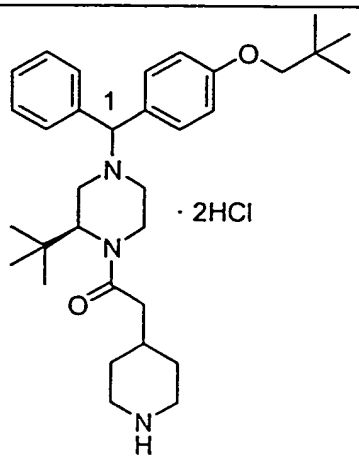
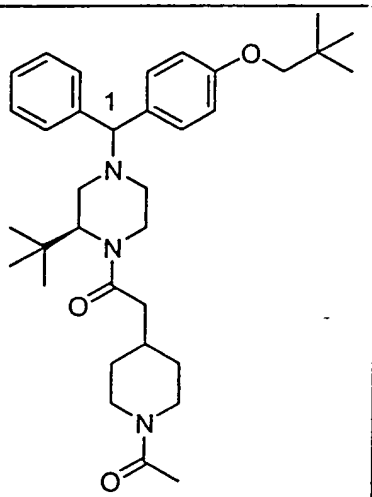
608.41			LCMS: MH^+= 603; mp = 58-63°C
608.42			LCMS: MH^+= 603; mp = 83-86°C
608.43			LCMS: MH^+= 494; mp = 64-67°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（221）

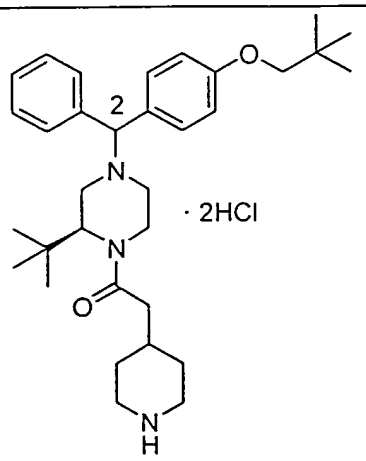
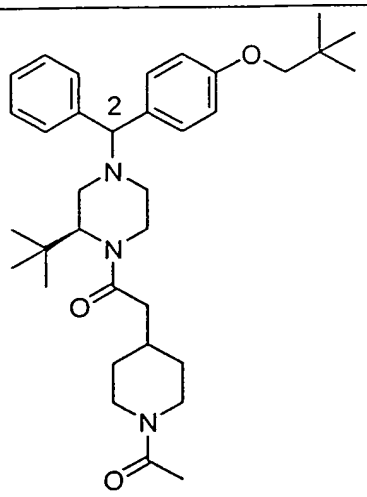
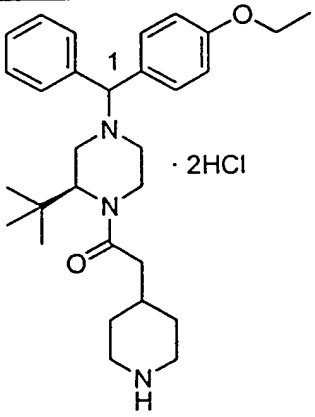
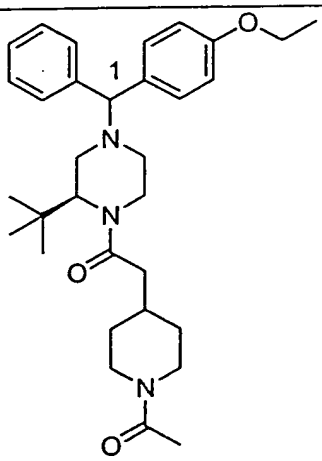
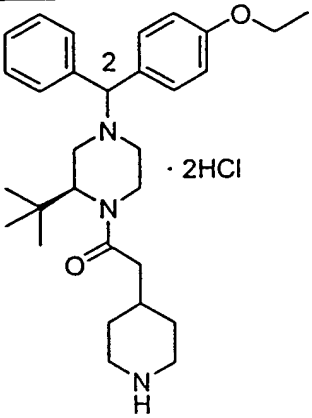
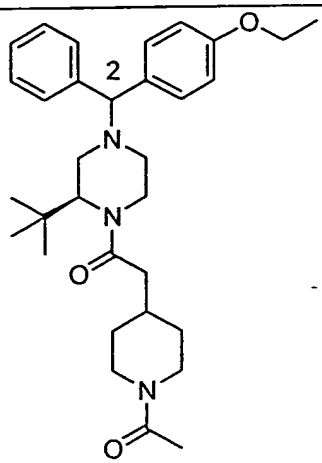
608.44			LCMS: MH^+= 494; mp = 78-81°C
608.45			LCMS: MH^+= 562; mp = 57-60°C
608.46			LCMS: MH^+= 562; mp = 89-91°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（222）

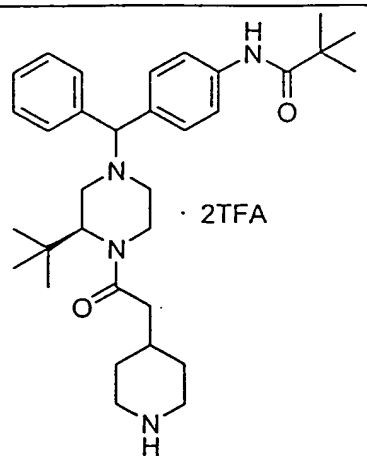
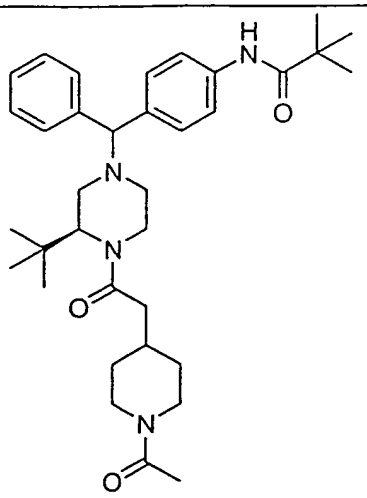
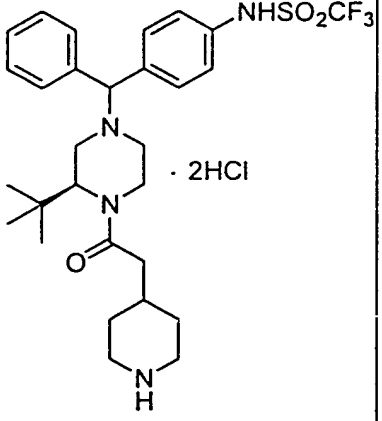
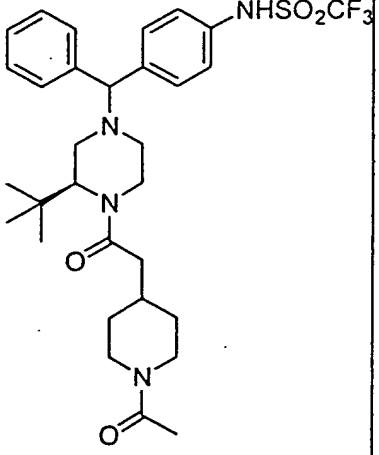
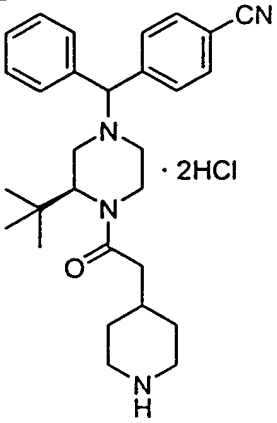
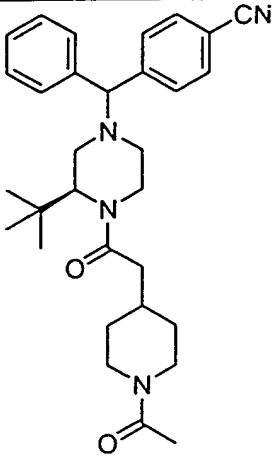
608.47			LCMS: MH^+= 562; mp = 78-82°C
608.48			LCMS: MH^+= 520; mp = 50-52°C
608.49			LCMS: MH^+= 520; mp = 42-44°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

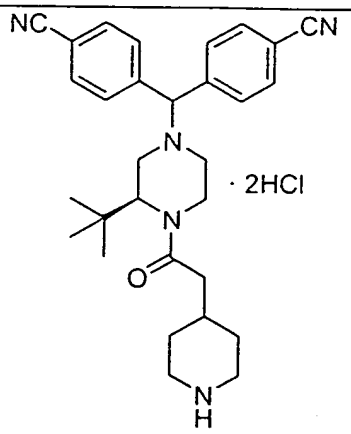
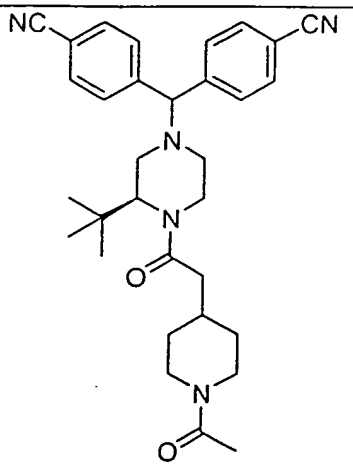
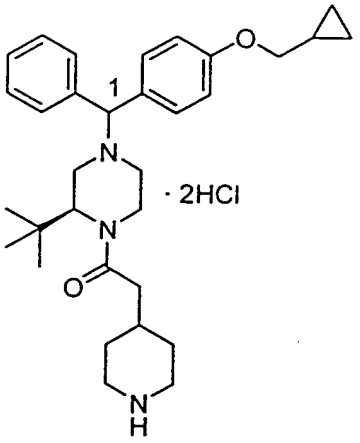
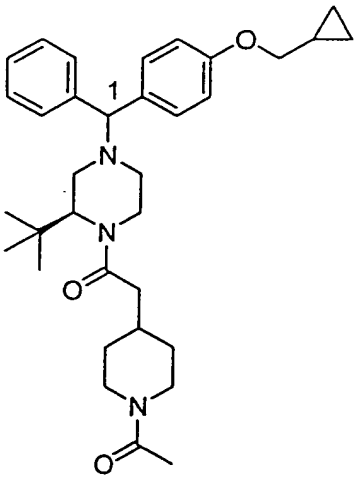
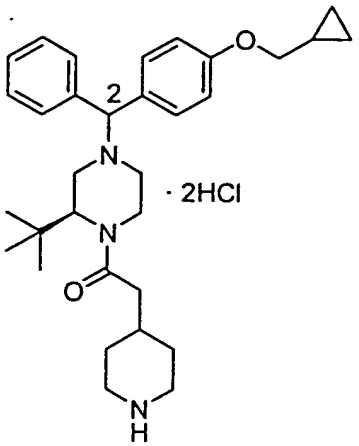
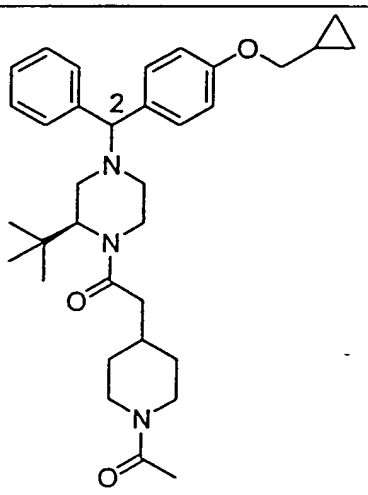
五、發明說明（223　）

609.50			LCMS: MH^+=575; mp=131-135°C
609.51			LCMS: MH^+=623; mp=73-84°C
609.52			LCMS: MH^+=501; mp=88-90°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

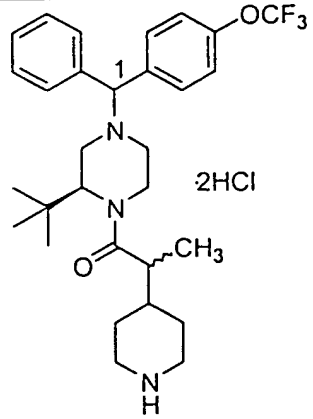
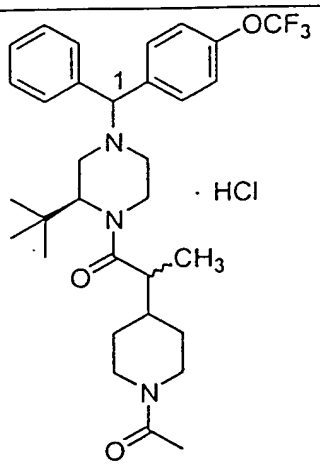
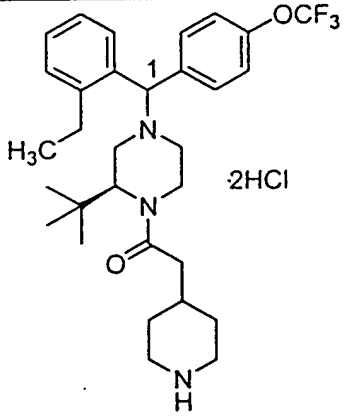
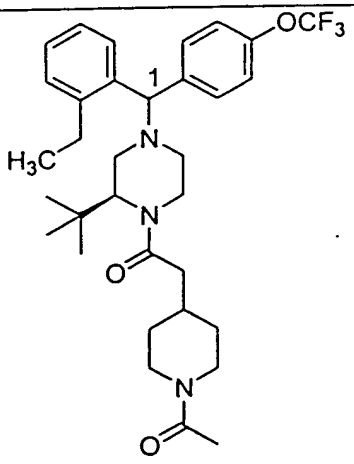
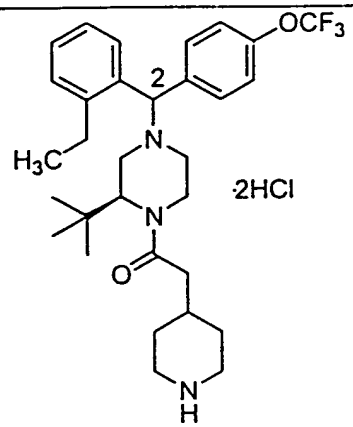
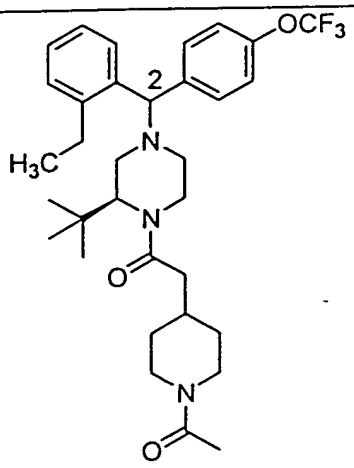
五、發明說明（224　）

609.53			LCMS: MH^+=526; mp=110-112°C
609.54			LCMS: MH^+=546 mp=100-104°C
609.55			LCMS: MH^+=546; mp=85-87°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（225）

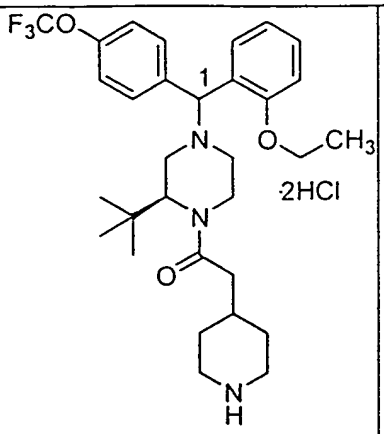
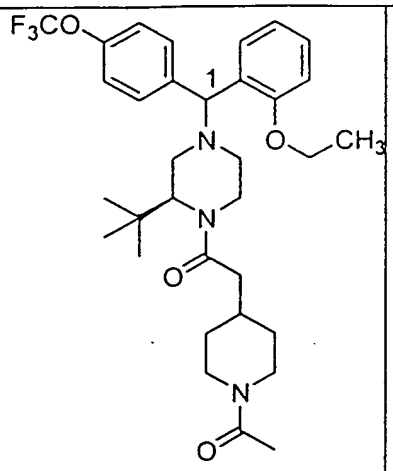
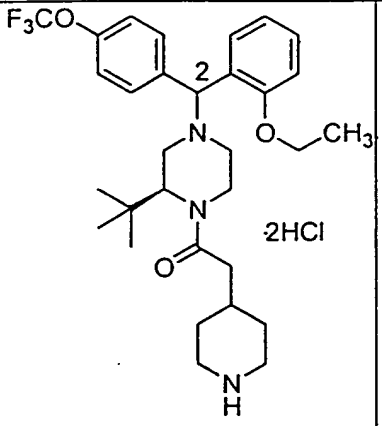
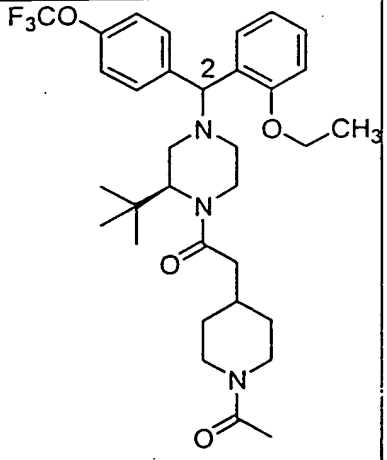
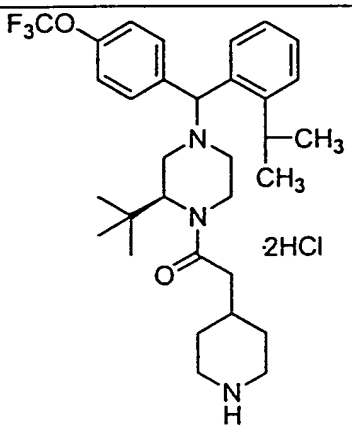
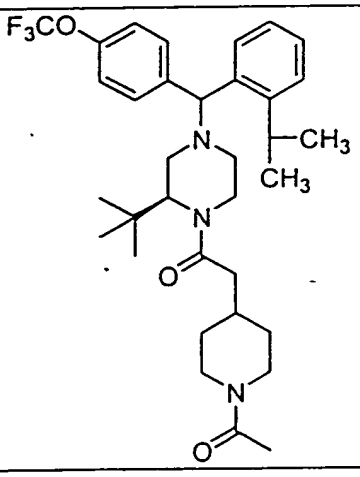
609.56			LCMS: MH^+=574; mp=63-70°C
609.57			LCMS: MH^+=588; mp=67-75°C
609.58			LCMS: MH^+=588; mp=66-88°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（226）

609.59			LCMS: MH^+=604; mp=53-71°C
609.60			LCMS: MH^+=604; mp=55-72°C
609.61			LCMS: MH^+=602

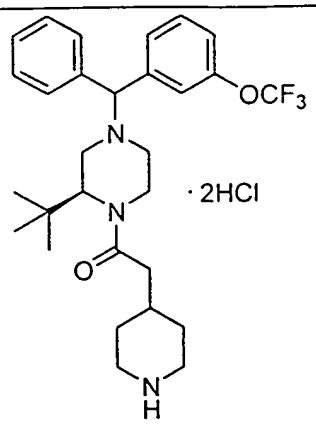
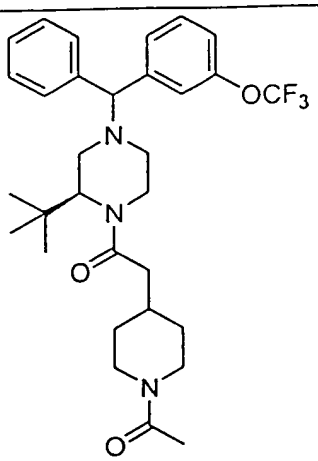
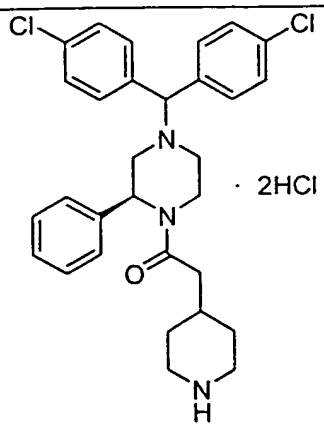
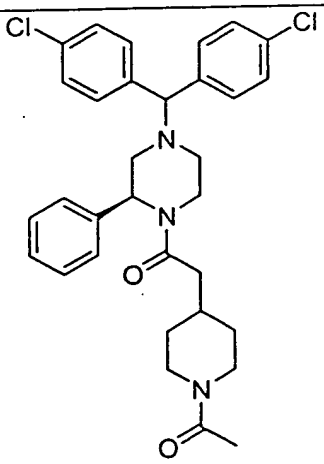
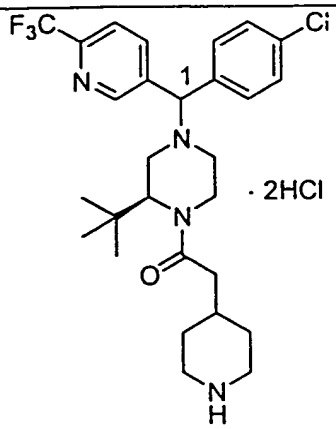
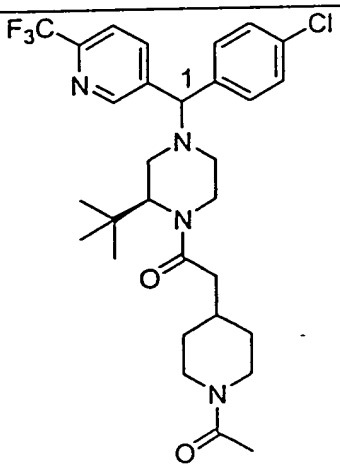
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

656

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（227）

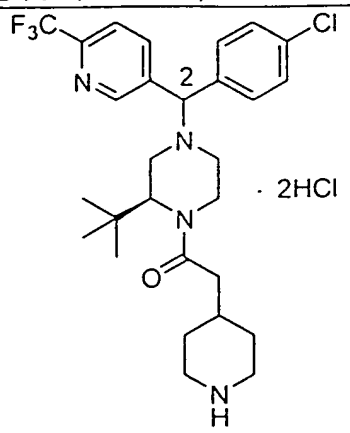
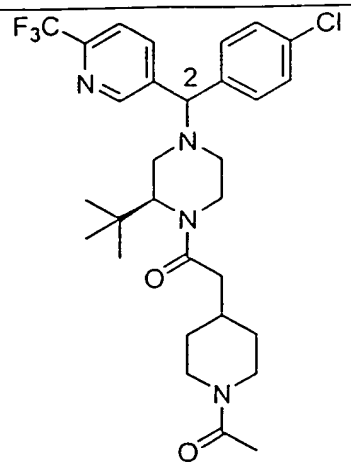
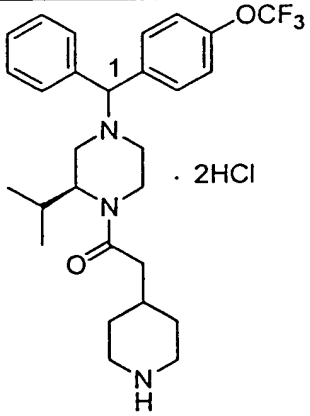
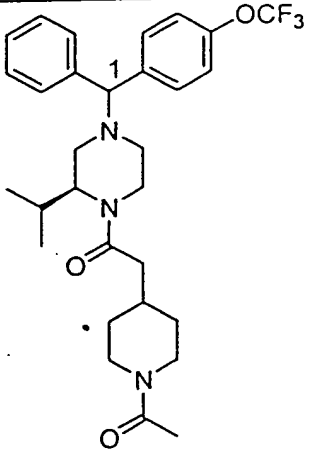
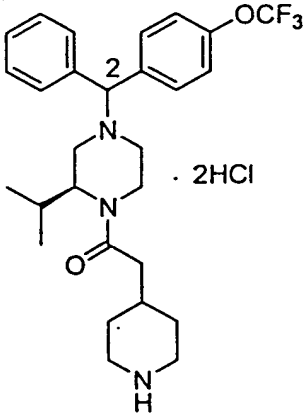
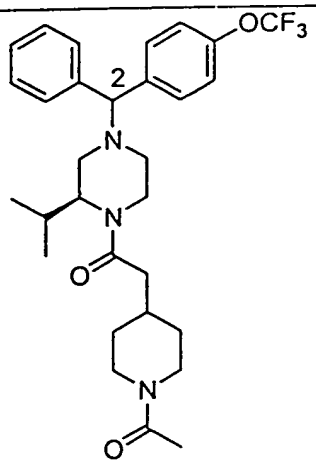
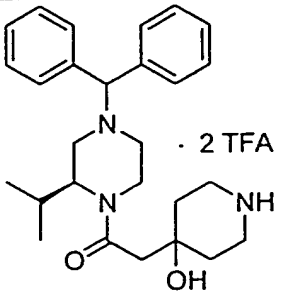
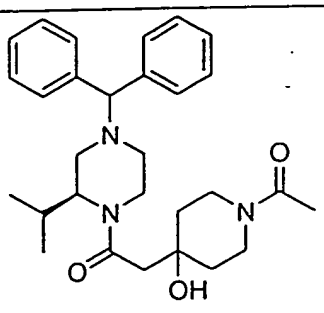
609.62			LCMS: MH^+=560; mp=65-68°C
609.63			LCMS: MH^+=565; mp=45-48°C
609.64			LCMS: MH^+=579; mp=101-104°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（228）

609.65			LCMS: MH^+=579 mp=96-101°C
609.66			LCMS: MH^+=546; mp=69-74°C
609.67			LCMS: MH^+=546; mp=65-69°C
609.68			LCMS: MH^+=478; mp=63-68°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

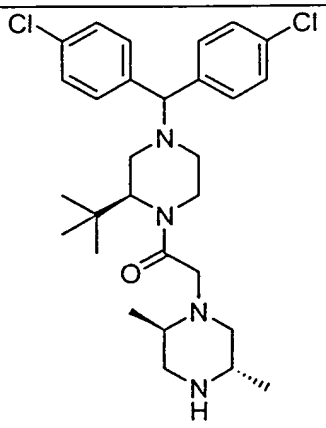
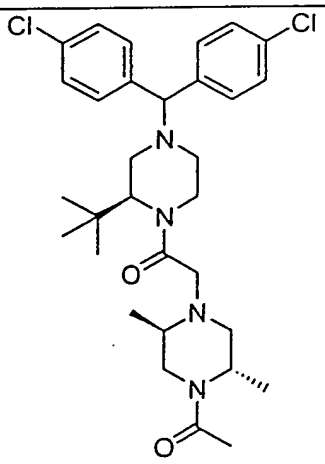
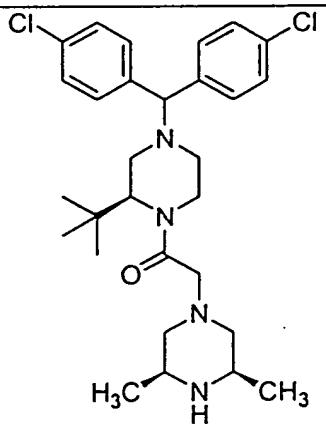
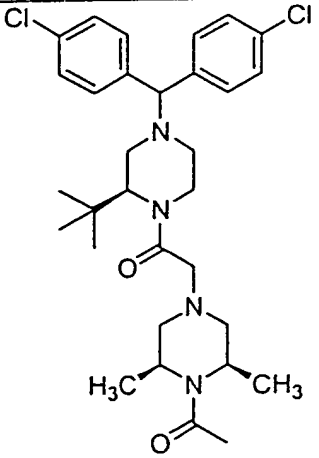
裝 訂 線

五、發明說明（229）

實例 609.69及 609.70

藉由基本上與實例559所述者相同之流程，使用示於表15.1欄2中化合物，製備列於表15.1欄3(CMPD)中之產物。

表 15.1

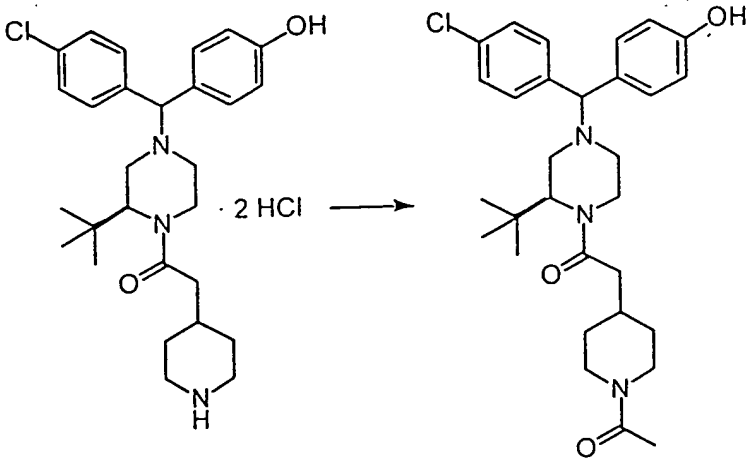
實例	欄 2	欄 3	CMPD
609.69			LCMS: MH^+=573; mp=50-85 °C
609.70			LCMS: MH^+=573; mp=90-97 °C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（230）。

實例609



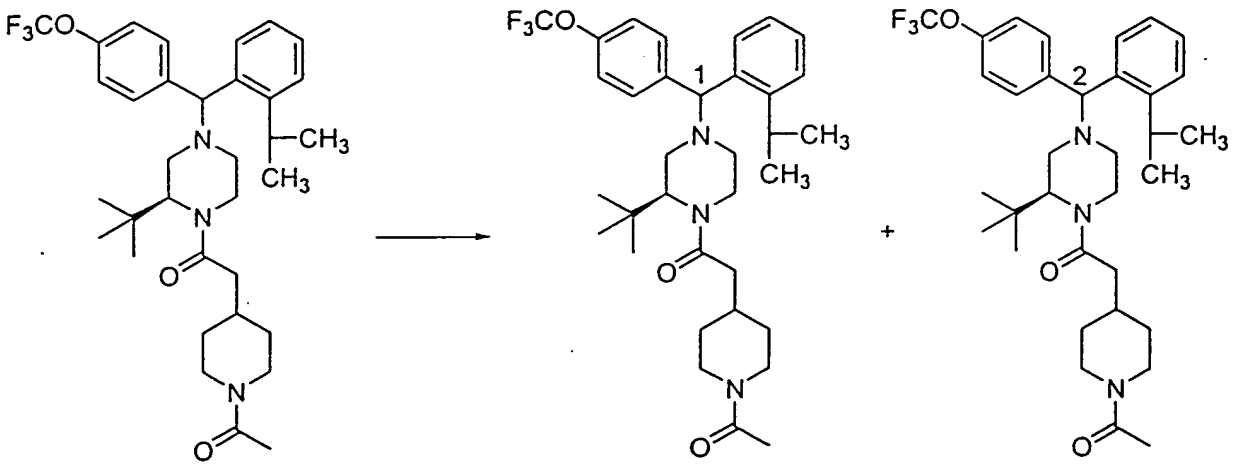
以 Ac_2O（0.038毫升，1.0當量）及TEA（0.057毫升，1.0當量），處理溶於CH_2Cl_2（4.0毫升）中之取自製備實例238之產物（0.20克，0.41毫莫耳），並在室溫下攪拌所得之溶液5小時。加入飽和之$NaHCO_3$以中止反應，再以CH_2Cl_2進行萃取。使用溶於CH_2Cl_2中之2.5%至5%之（溶於MeOH中之10% NH_4OH）溶液作為溶析液，以閃蒸層析純化結合之有機物，以產生二乙酸酯（0.12克，50%產率）。將此產物溶於MeOH（5.0毫升）中，並以1N NaOH處理。在室溫下攪拌所得之溶液5小時。在減壓條件下濃縮該反應混合物，再使用溶於CH_2Cl_2中之5%（10% NH_4OH溶液作為溶析液，以製備性薄層層析（TLC）純化該粗製殘餘物（0.053克，53%產率）。LCMS: $MH^+ = 526$；mp = 132-137℃。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（231）

實例609.71及609.72

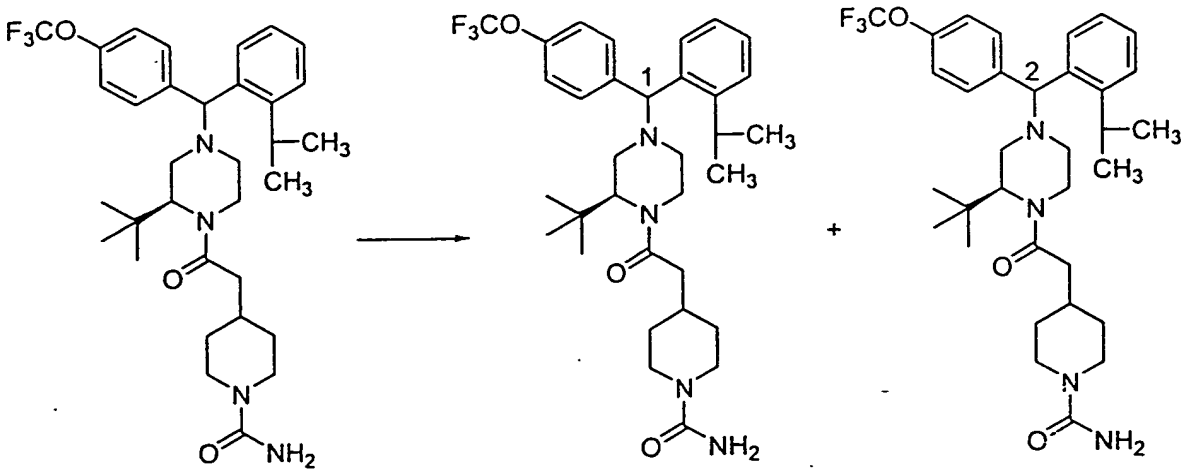


經由分離取自製備實例609.60之化合物之非鏡像異構物，進行製備性HPLC（以CHIRALPAK AD管柱，使用95:5之己烷：混合0.1% DEA之IPA作為溶析液），製備上述之化合物：

製備實例609.61（第一溶析異構物-1）：LCMS: $MH^+ = 602$。

製備實例609.62（第二溶析異構物-2）：LCMS: $MH^+ = 602$。

實例609.73及609.74



經由分離取自製備實例609.60之化合物之非鏡像異構物，

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

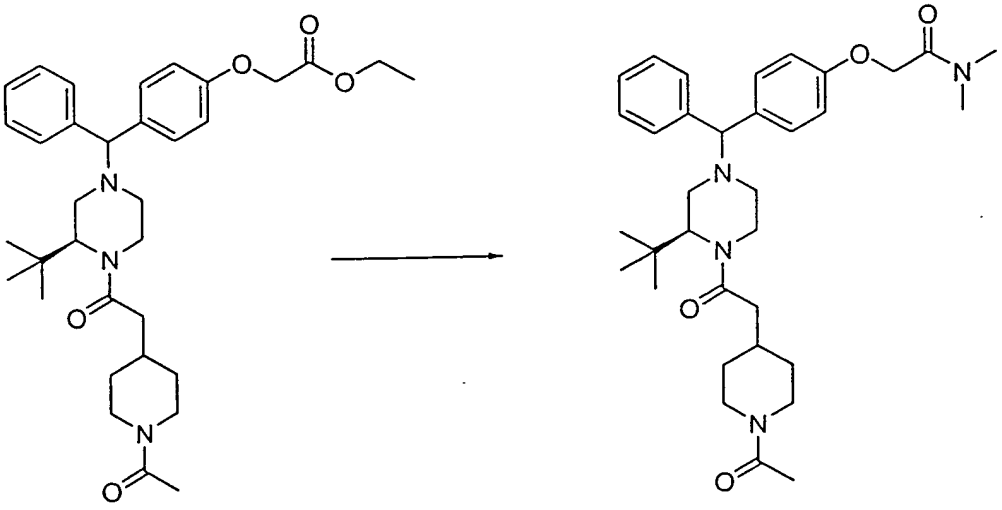
五、發明說明（232）

進行製備性HPLC（以CHIRALPAK AD管柱，使用95:5之己烷：混合0.1% DEA之IPA作為溶析液），製備上述之化合物：

製備實例609.63（第一溶析異構物-1）：LCMS: MH^+ = 603。

製備實例609.64（第二溶析異構物-2）：LCMS: MH^+ = 603。

實例609.75



在室溫下，隔夜攪拌取自實例之化合物（0.053克，0.09毫莫耳）於MeOH（1.0毫升）及1N NaOH（0.1毫升）中之溶液。在減壓條件下濃縮該反應混合物。將該粗製產物溶於CH_2Cl_2（1毫升），再加入HOBt（0.010克）、二甲胺鹽酸化物（0.015克）、DEC（0.015克）、及TEA（0.06毫升），並在室溫下隔夜攪拌所得之混合物。在該反應混合物中加入飽和之$NaHCO_3$以中止反應，再以CH_2Cl_2萃取所得之混合物。以Na_2SO_4對結合之有機物進行去水，過濾，並在減壓條件下進行濃縮。使用溶於CH_2Cl_2中之10%（溶於MeOH中之10% NH_4OH溶液）作為溶析液，以閃蒸層析純化該粗製產物（0.019克，54%產率）：LCMS: MH^+ = 577； mp = 64-68℃。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

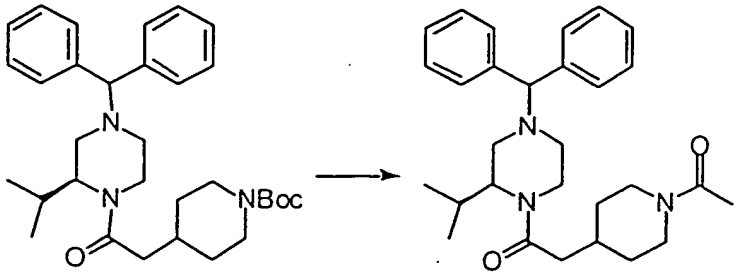
五、發明說明（233）

實例610

以MeI（0.01毫升，1.1當量）及K_2CO_3（0.066克，5當量），處理溶於丙酮（2.0毫升）中之取自實例609之產物（0.05克，0.10毫莫耳），並在室溫下隔夜攪拌所得之溶液。在減壓條件下濃縮該反應混合物，再使用溶於CH_2Cl_2中之5%（溶於MeOH中之10% NH_4OH）溶液作為溶析液，以閃蒸層析純化該粗製產物（0.051克，94%產率）。LCMS: MH^+＝541；

mp＝64-66℃。

實例611



在N_2下，將THF（4.0毫升）加入取自製備實例172之產物（2.00克，3.86毫莫耳）溶於無水CH_2Cl_2（40毫升）中之0℃溶液中。在0℃下攪拌該混合物15分鐘，再加入16毫升之TFA，再在0℃下繼續攪拌30分鐘。將該混合物倒至固體K_2CO_3（50克）上，加入H_2O（200毫升），再以CH_2Cl_2（4 x 30毫升）萃取該混合物。以Na_2SO_4對萃取物進行去水，過濾，再蒸發溶劑。將該黏性固體溶於無水CH_2Cl_2（30毫升）中，再加入Ac_2O（0.79克，7.7毫莫耳）及TEA（1.95克，19.3毫莫耳）。在N_2下攪拌該混合物24小時，倒入飽和之$NaHCO_3$（50毫升）中，再以

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

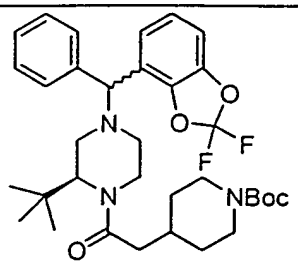
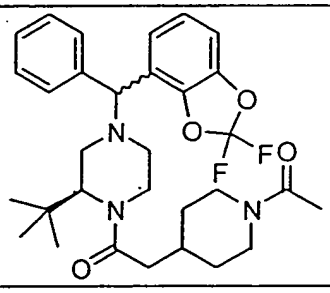
裝 訂 線

五、發明說明（234）

CH_2Cl_2（2 x 30毫升）進行萃取。以Na_2SO_4對結合之萃取物進行去水，再進行過濾。使用溶於CH_2Cl_2中之7% MeOH（10% NH_4OH），以閃蒸層析純化該殘餘物，產生1.63克（92%）之固體。LCMS: MH^+ = 462；mp = 65-71℃。

製備實例611.1-611.24

藉由基本上與製備實例611所述者相同之流程，使用欄2中之起始物質，製備列於欄3中之產物：

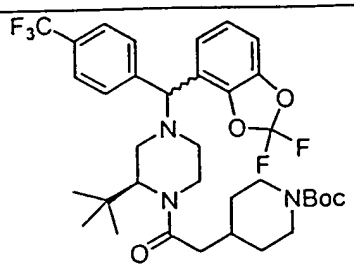
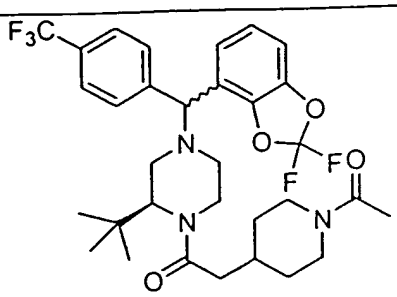
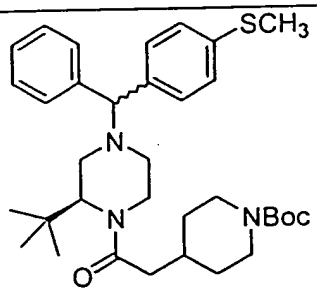
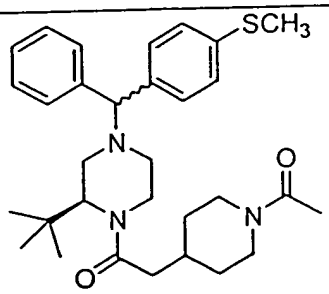
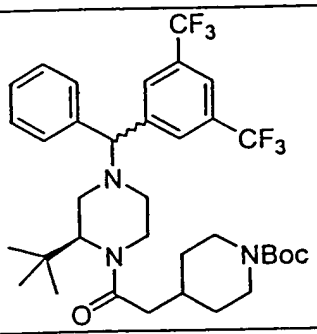
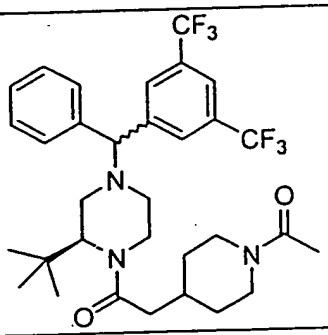
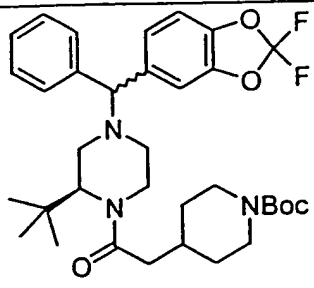
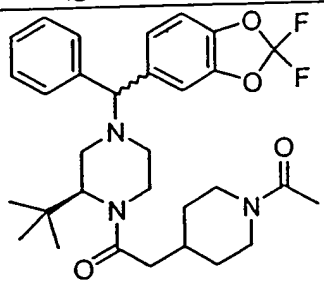
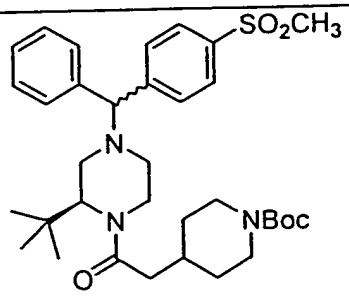
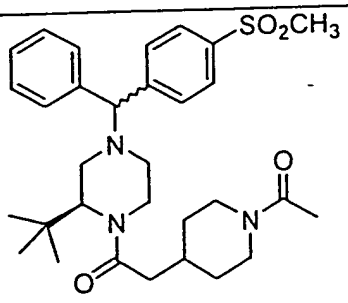
製備實例	欄 2	欄 3	CMPD
611.1			LCMS: MH^+ = 556 Mp = 78-85°C.

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（235）

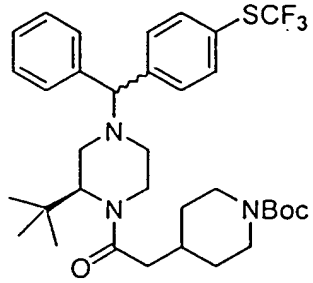
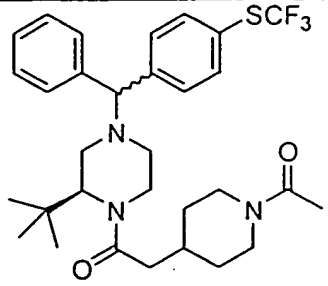
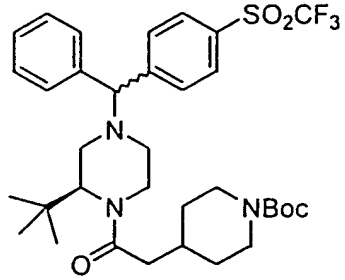
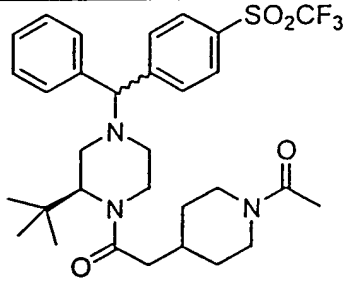
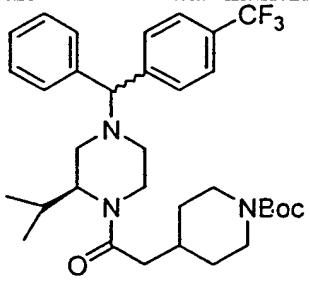
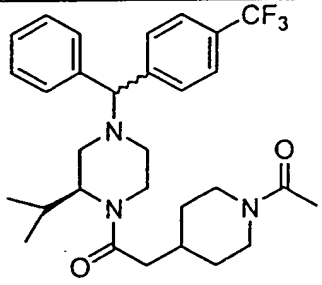
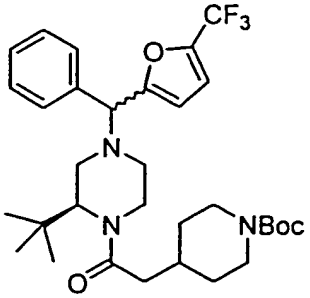
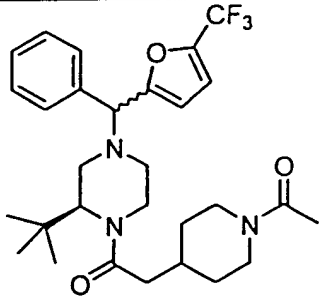
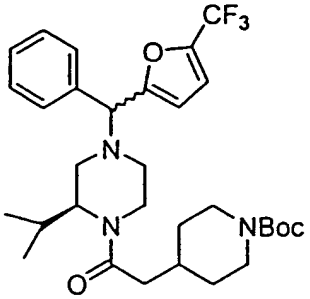
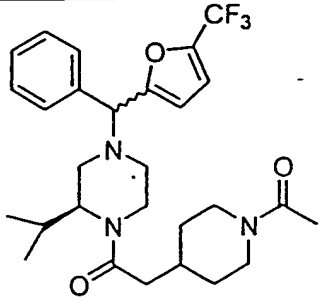
611.2			LCMS: MH^+ = 624 Mp = 80-85°C
611.3			LCMS: MH^+ = 522 Mp = 78-85°C
611.4			LCMS: MH^+ = 612 Mp = 70-76°C
611.5			LCMS: MH^+ = 556 Mp = 76-83°C
611.6			LCMS: MH^+ = 554 Mp = 90-104°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

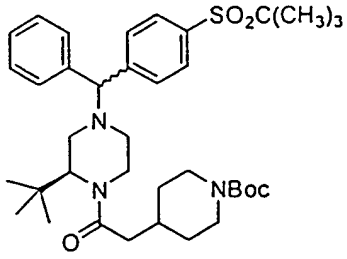
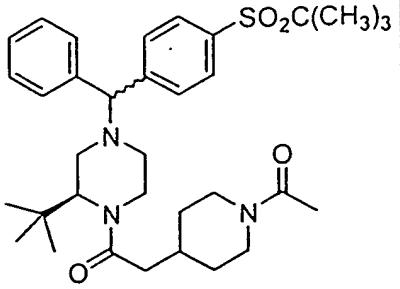
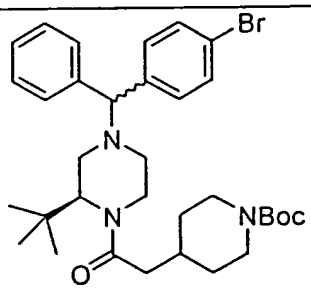
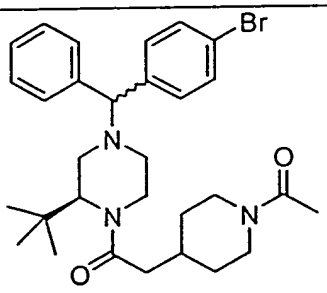
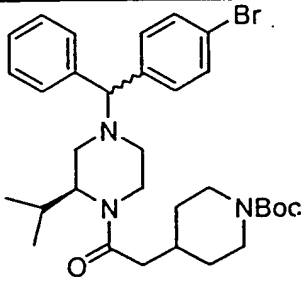
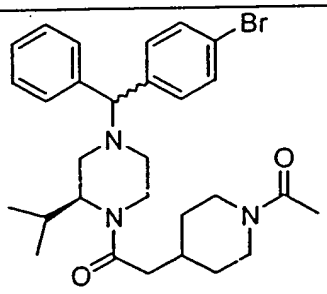
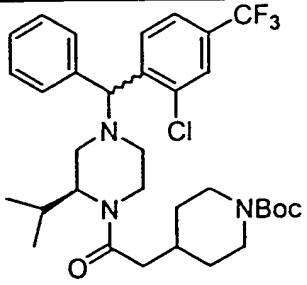
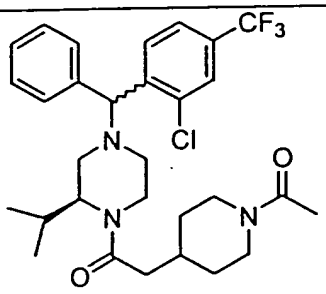
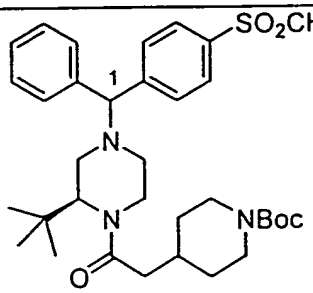
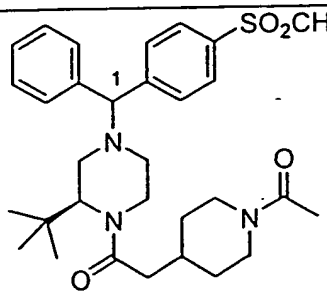
五、發明說明（236）

611.7			LCMS: MH^+ = 576 Mp = 64-70°C
611.8			LCMS: MH^+ = 608 Mp = 84-89°C
611.9			
611.10			LCMS: MH^+ = 534 Mp = 58-61°C
611.11			LCMS: MH^+ = Mp = 69-75°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（237）

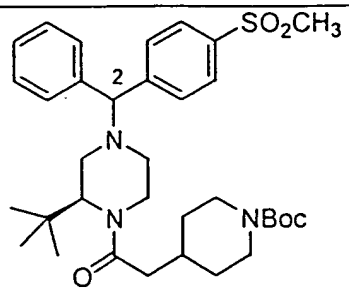
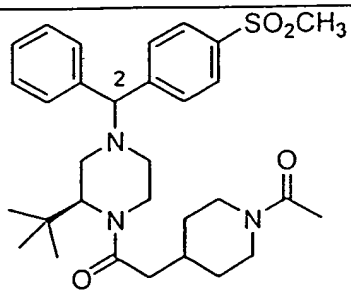
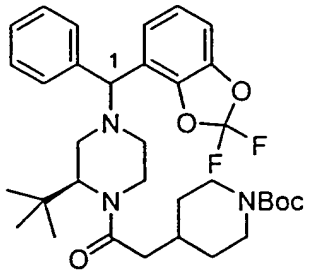
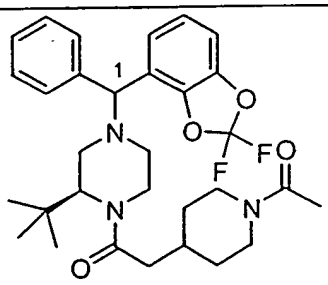
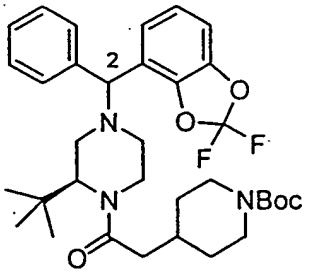
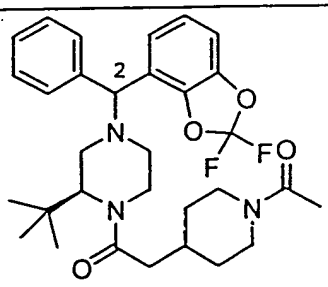
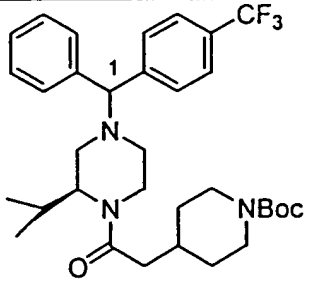
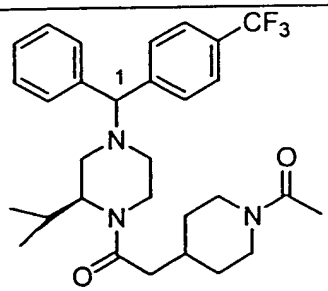
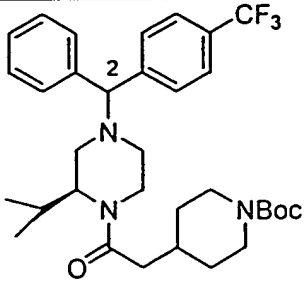
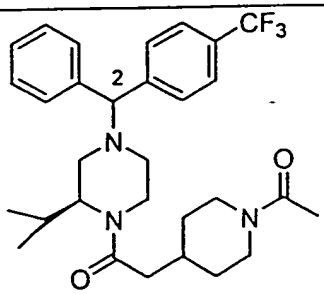
611.12			LCMS: MH^+ = 596 Mp = 108-117°C
611.13			LCMS: MH^+ = 556 Mp = 69-76°C
611.14			LCMS: MH^+ = 542 Mp = 82-88°C
611.15			LCMS: MH^+ = 564 Mp = 71-77°C
611.16			LCMS: MH^+ = 554 Mp = 95-98°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（238）

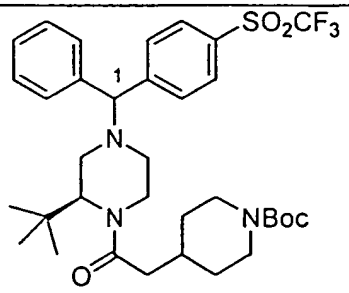
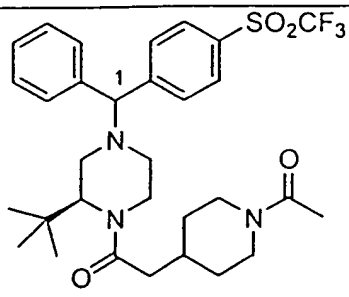
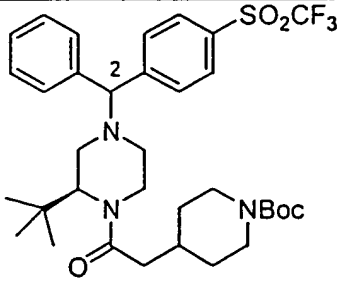
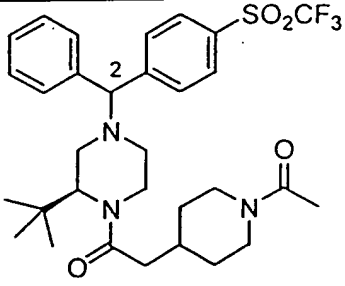
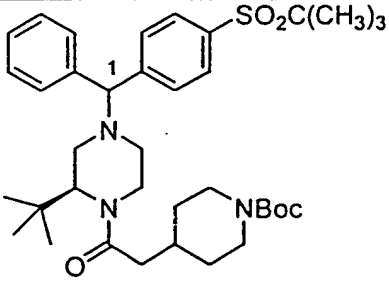
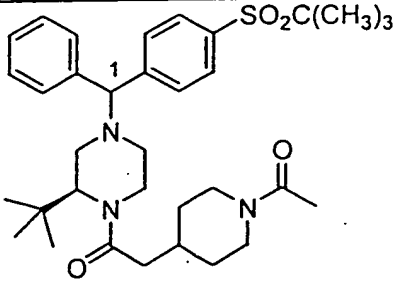
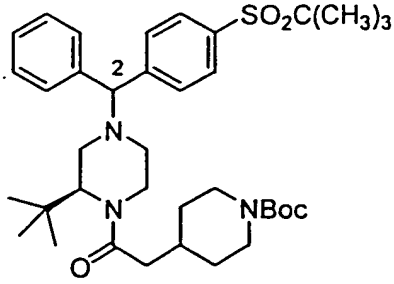
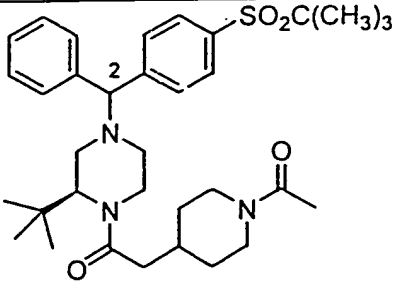
611.17			LCMS: MH^+ = 554 Mp = 93-96°C
611.18			LCMS: MH^+ = 556 Mp = 65-67°C
611.18			LCMS: MH^+ = 556 Mp = 70-72°C
611.19			LCMS: MH^+ = 530 Mp = 73-76°C
611.20			LCMS: MH^+ = 530 Mp = 74-77°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

五、發明說明（239）

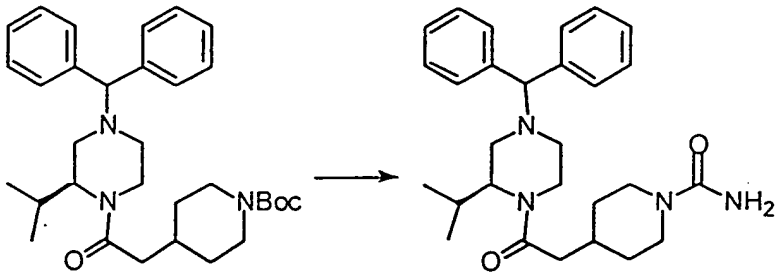
611.21			LCMS: MH^+ = 608 Mp = 84-87°C
611.22			LCMS: MH^+ = 608 Mp = 91-94°C
611.23			LCMS: MH^+ = 596 Mp = 92-96°C
611.24			LCMS: MH^+ = 596 Mp = 107-110°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（240）

實例612



在N_2下，將THF（4.0毫升）加入取自製備實例172之產物（2.00克，3.86毫莫耳）溶於無水CH_2Cl_2（40毫升）中之0℃溶液中。在0℃下攪拌該混合物15分鐘，再加入16毫升之TFA，再在0℃下繼續攪拌30分鐘。將該混合物倒至固體K_2CO_3（50克）上，加入H_2O（200毫升），再以CH_2Cl_2（4 x 30毫升）萃取該混合物。以Na_2SO_4對萃取物進行去水，過濾，再蒸發溶劑。將該黏性固體溶於無水CH_2Cl_2（30毫升）中，再加入TEA（1.95克，19.3毫莫耳）及TMSNCO（4.44克，38.6毫莫耳）。在N_2下攪拌該混合物3小時，倒入飽和之$NaHCO_3$（200毫升）中，再以CH_2Cl_2（2 x 30毫升）進行萃取。以Na_2SO_4對結合之萃取物進行去水，過濾，再蒸發溶劑。使用溶於CH_2Cl_2中之11% MeOH（10% NH_4OH），以閃蒸層析純化該殘餘物，產生1.51克（85%）之固體。LCMS: $MH^+ = 463$；mp = 100-107℃。

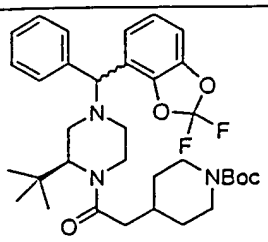
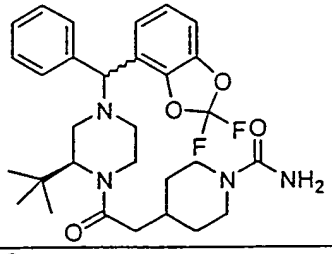
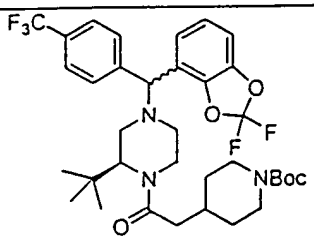
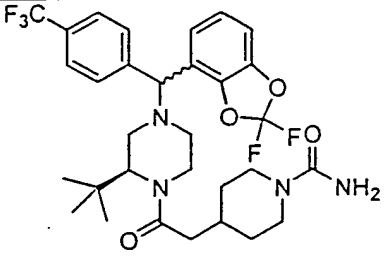
製備實例612.1-612.8

藉由基本上與製備實例612所述者相同之流程，使用欄2中之起始物質，製備列於欄3中之產物：

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（241）

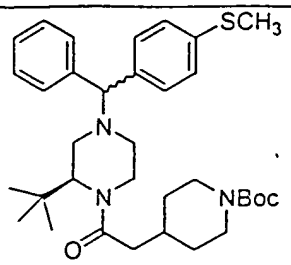
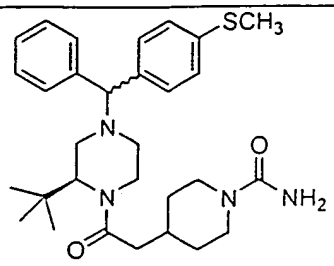
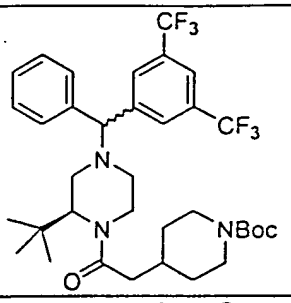
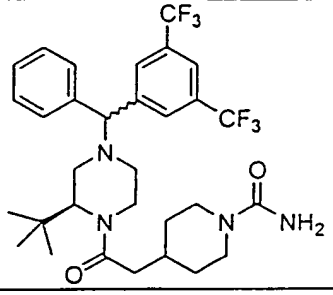
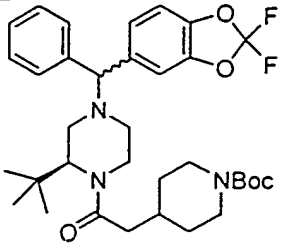
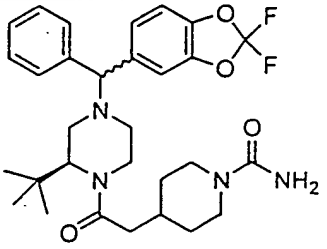
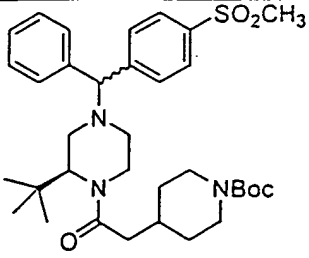
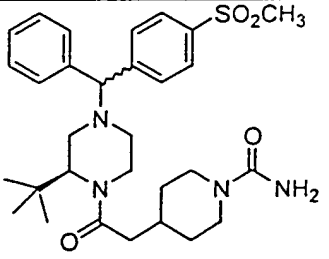
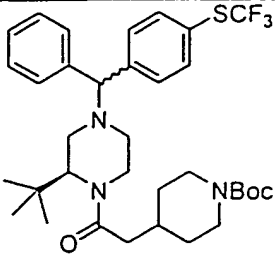
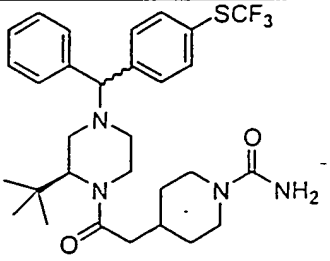
製備實例	欄 2	欄 3	CMPD
612.1			LCMS: MH^+ = 557 Mp = 108-114°C
612.2			LCMS: MH^+ = 625 Mp = 114-120°C

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

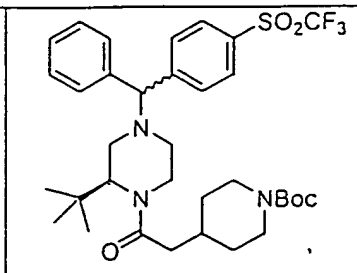
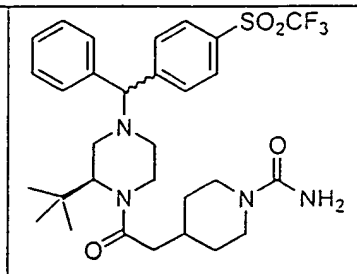
五、發明說明（242）

612.3			LCMS: MH^+ = 523 Mp = 105-112°C
612.4			LCMS: MH^+ = 613 Mp = 104-109°C
612.5			LCMS: MH^+ = 557 Mp = 107-113°C
612.6			LCMS: MH^+ = 555 Mp = 132-141°C
612.7			LCMS: MH^+ = 577 Mp = 98-105°C

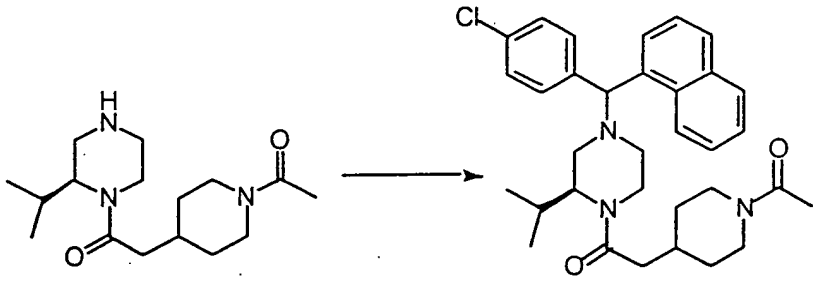
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（243）

612.8			LCMS: MH^+ = 609 Mp = 110-115°C

實例 613



在N_2下，使無水CH_3CN（1毫升）中之取自製備實例239之產物（30毫克，0.10毫莫耳）、取自製備實例76之產物（30毫克，0.11毫莫耳）、NaI（15毫克，0.10毫莫耳）、及K_2CO_3（60毫克，0.45毫莫耳）之混合物攪拌並回流24小時。將該混合物倒至5%之K_2CO_3（30毫升）中，再以CH_2Cl_2（3 x 10毫升）進行萃取。以Na_2SO_4對結合之萃取物進行去水，蒸發溶劑，再使用溶於CH_2Cl_2中之3% MeOH（10% NH_4OH），以閃蒸層析純化該殘餘物，產生36毫克（66%）之固體。LCMS: MH^+ = 546；mp = 113-120℃。

實例 614-628

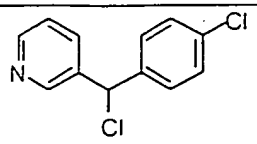
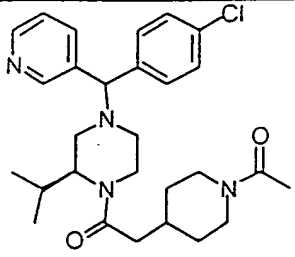
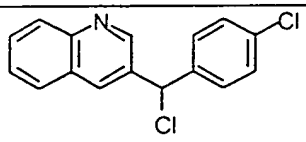
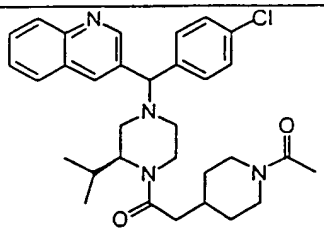
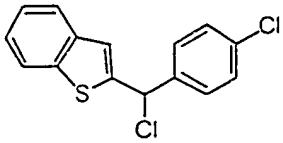
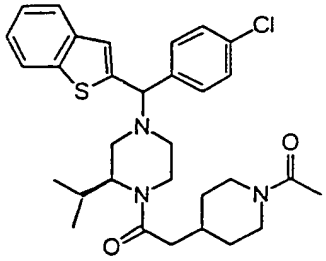
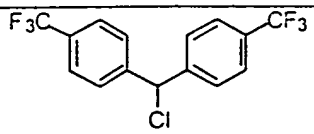
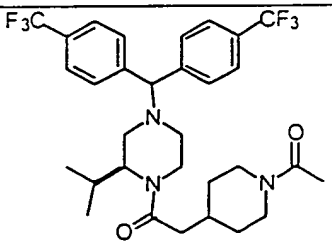
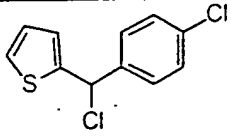
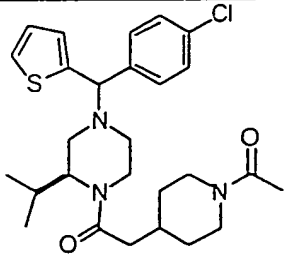
藉由基本上與製備實例613所述者相同之流程，使用列於表16欄2中之氯化物，製備表16欄3（CMPD）中之產物。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（244　）

表 16

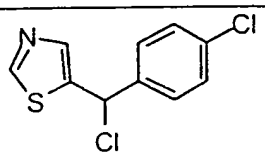
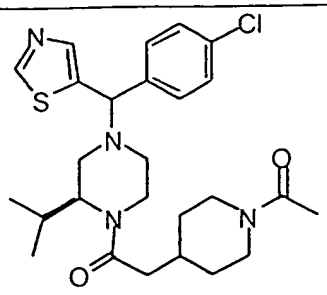
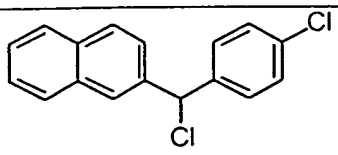
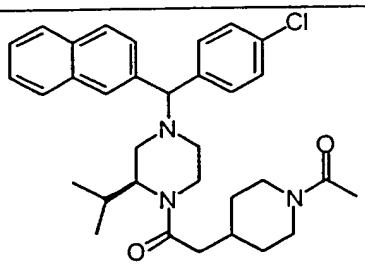
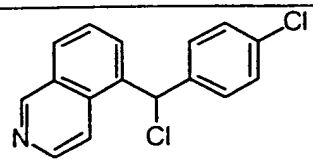
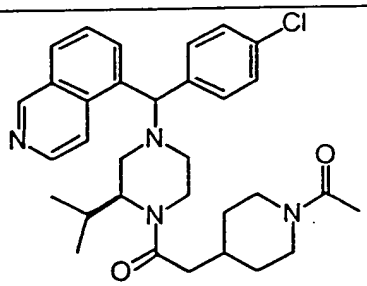
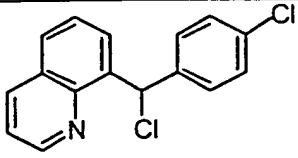
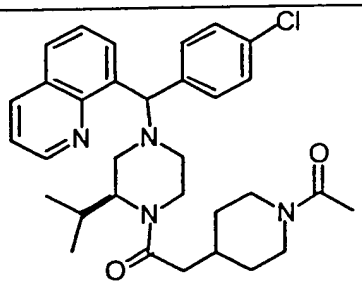
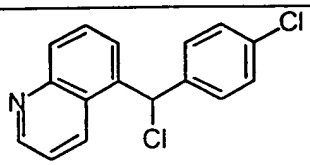
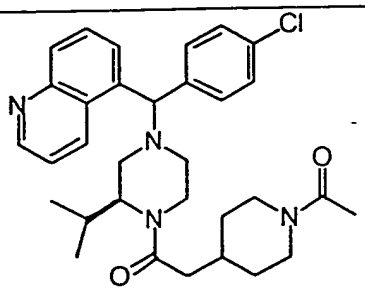
實例	欄 2	欄 3	CMPD
614			LCMS: MH^+ = 497
615			LCMS: MH^+ = 546; mp = 110-115°C.
616			LCMS: MH^+ = 552; mp = 95-100°C.
617			LCMS: MH^+ = 598; mp = 95-100°C.
618			LCMS: MH^+ = 502.

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A7
B7

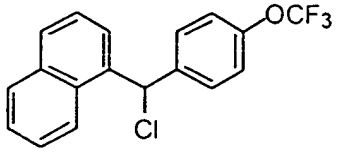
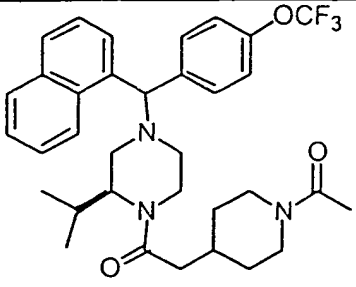
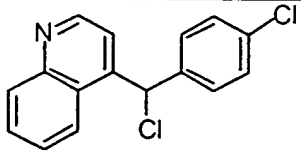
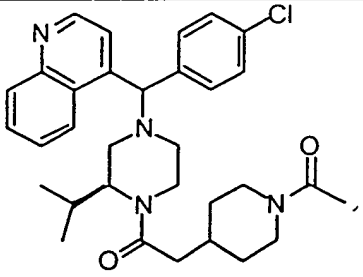
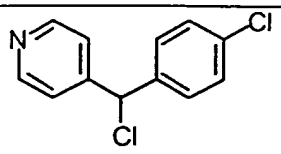
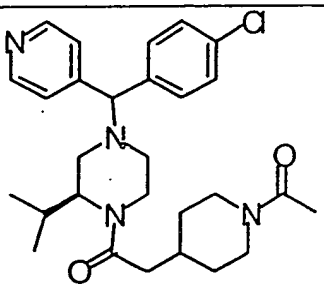
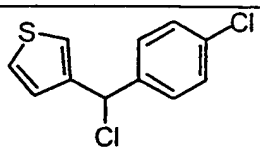
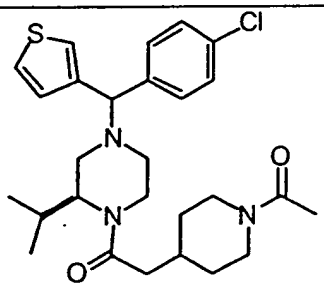
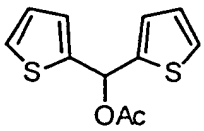
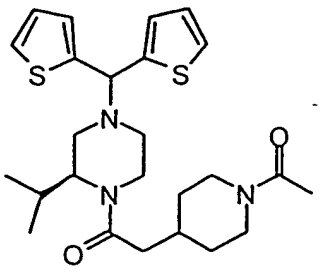
五、發明說明（245）

619			LCMS: MH^+ = 503; mp = 82-87°C.
620			LCMS: MH^+ = 546; mp = 105-109°C.
621			LCMS: MH^+ = 547; mp = 115-121°C.
622			LCMS: MH^+ = 547; mp = 103-109°C.
623			LCMS: MH^+ = 547; mp = 111-117°C.

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（246）

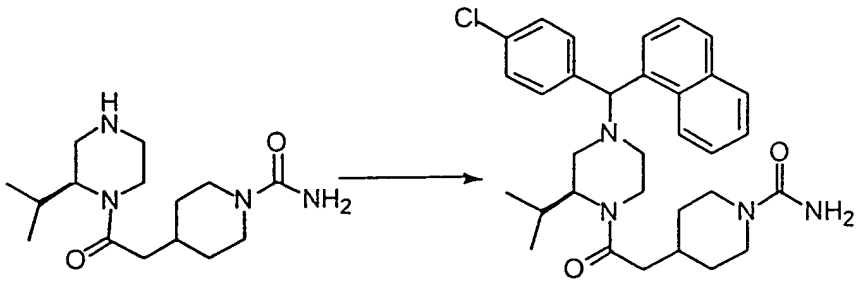
624			LCMS: MH^+ = 596; mp = 95-101°C.
625			LCMS: MH^+ = 547; mp = 116-122°C.
626			LCMS: MH^+ = 497.
627			LCMS: MH^+ = 502; mp = 77-85°C.
628			LCMS: MH^+ = 474; mp = 50-56°C.

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（247）

實例629



在N_2下，使無水CH_3CN（1毫升）中之取自製備實例240之產物（30毫克，0.10毫莫耳）、取自製備實例76之產物（30毫克，0.11毫莫耳）、NaI（15毫克，0.10毫莫耳）、及K_2CO_3（60毫克，0.45毫莫耳）之混合物攪拌並回流24小時。將該混合物倒至5%之K_2CO_3（30毫升）中，再以CH_2Cl_2（3 x 10毫升）進行萃取。以Na_2SO_4對結合之萃取物進行去水，蒸發溶劑，再使用溶於CH_2Cl_2中之11% MeOH（10% NH_4OH），以閃蒸層析純化該殘餘物，產生27毫克（49%）之固體。LCMS: MH^+ = 547；mp = 128-138℃。

實例630-635

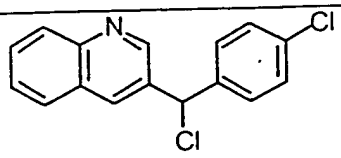
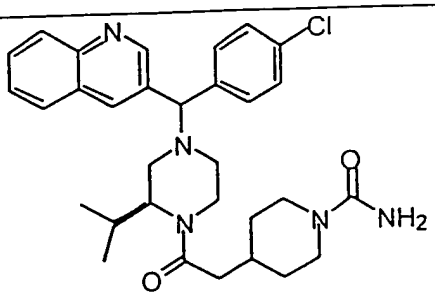
藉由基本上與製備實例629所述者相同之流程，使用列於表17欄2中之氯化物，製備表17欄3（CMPD）中之產物。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（248、）

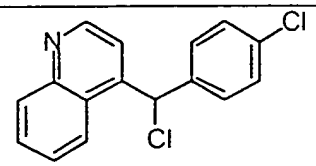
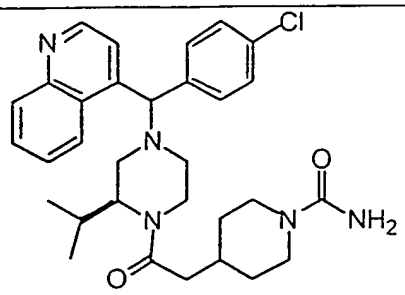
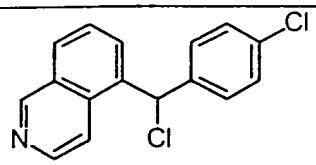
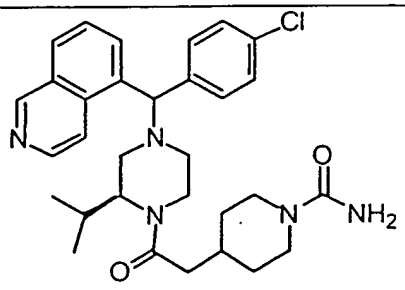
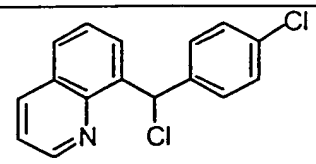
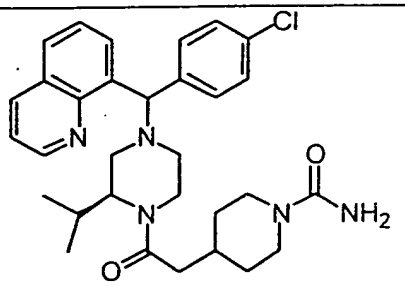
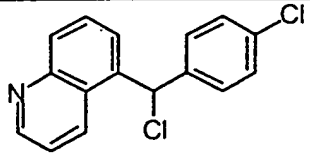
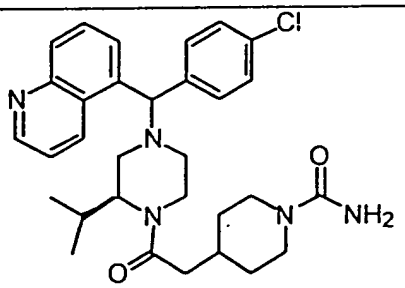
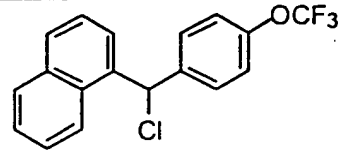
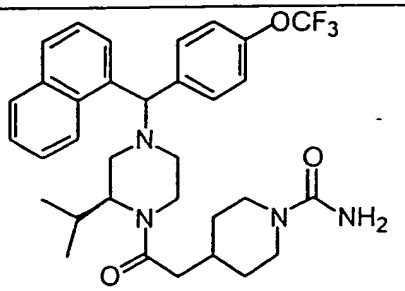
表 17

實例	欄 2	欄 3	CMPD
630			LCMS: MH^+ = 548; mp = 141-145°C.

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（249）

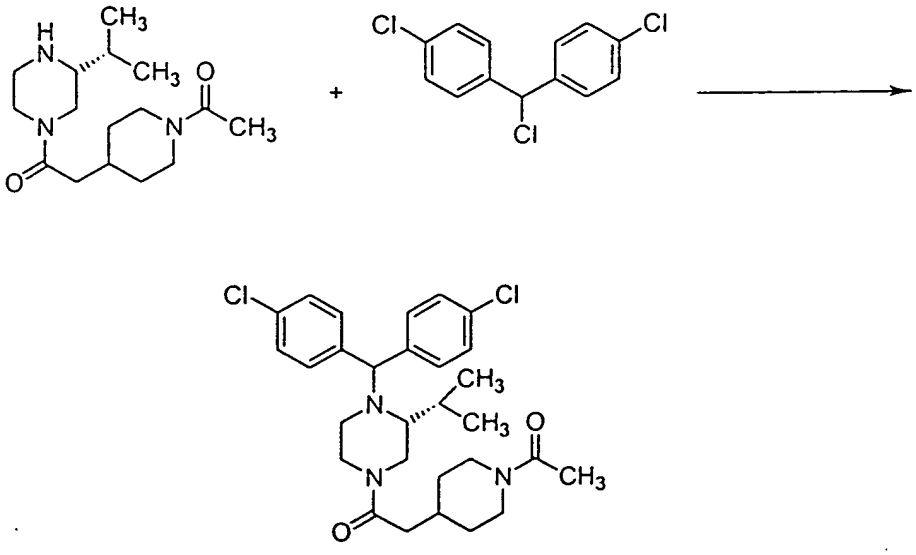
631			LCMS: MH^+ = 548; mp = 127-135°C.
632			LCMS: MH^+ = 548; mp = 143-147°C.
633			LCMS: MH^+ = 548; mp = 136-140°C.
634			LCMS: MH^+ = 548; mp = 135-142°C.
635			LCMS: MH^+ = 597; mp = 122-128°C.

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（250）

實例636



將取自製備實例242之產物（1克）（3.39毫莫耳）溶於無水丙酮（30毫升）中。在該氬氣下之攪拌溶液中，加入雙-（4-氯苯基）甲基氯（1.04克）（3.39毫莫耳）、無水碘化鉀（562毫克）（3.39毫莫耳）、及無水碳酸鉀（468毫克）（3.39毫莫耳），並在25℃下攪拌該混合物235小時。將該混合物倒入二氯甲烷（800毫升）中，再以飽和之$NaHCO_3$水溶液進行萃取。以二氯甲烷（300毫升）對水相進行再萃取，再對結合之二氯甲烷層進行去水（$MgSO_4$），過濾，並蒸發至乾。在矽膠管柱上（25X5公分），使用自1.5%增加至6%之（溶於甲醇中之10% NH_4OH）-二氯甲烷作為溶析液，對該殘餘物進行層析，以產生該產物（271.8毫克；15%）：HRFABMS: m/z 530.2329 (MH^+)，$C_{29}H_{38}Cl_2N_3O_2$之計算值m/z 530.2341；$[\alpha]_D^{25℃}$ +33.0°（c＝2.600毫克／毫升MeOH）；δ_C ($CDCl_3$) 0.89 (3H, d, CH_3), 1.07 (3H, d, CH_3), 2.08 (3H, s, CH_3CON-), 5.22 (1H, s, Ar_2CH-), 及7.23-7.35 ppm (8H, m, ArH)；δ_C

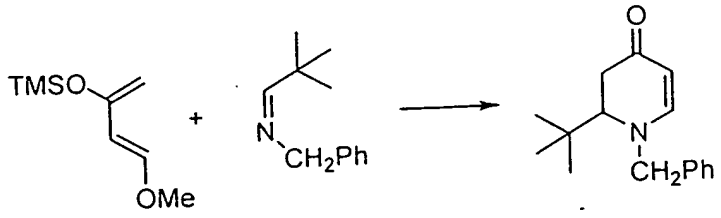
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（251）

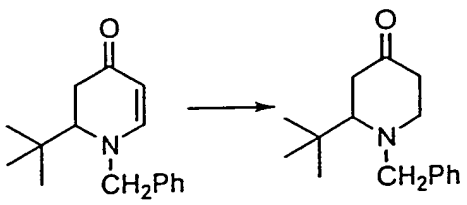
($CDCl_3$) CH_3: 19.2/19.5, 20.1, 21.7; CH_2: 32.2/33.0, 32.2/33.0 39.2/39.4, 39.2/39.4, 37.8, 41.9/42.2, 43.1/43.7; CH: 26.6/27.0, 33.2, 46.8, 60.0, 66.1, 129.1/129.4, 129.1/129.4, 129.1/129.4, 129.1/129.4, 129.4/129.8, 129.4/129.8, 129.4/129.8, 129.4/129.8; C: 133.2/133.4, 133.2/133.4, 139.4/140.6, 139.4/140.6, 169.0, 170.3/170.6。

製備實例637



在N_2下，將新戊醛之苄亞胺（5.08克，29毫莫耳）溶於無水THF（10毫升）中，加入Danishefsky二烯（5.00克，29毫莫耳），再加入$ZnCl_2$（0.5 M溶於THF中，58毫升，29毫莫耳）。在室溫下攪拌該混合物4小時，將其倒入H_2O（500毫升）中，再以EtOAc（4 x 50毫升）進行萃取。以鹽水（100毫升）清洗結合之萃取物，以Na_2SO_4去水，過濾，再蒸發溶劑。在矽膠上，使用己烷：EtOAc（1:3）進行層析，取得淺黃色之油體（2.68克，38%）。

製備實例638



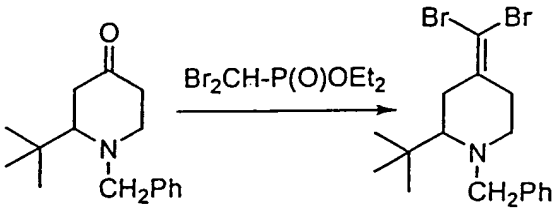
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（252）

在N_2下，於-78℃攪拌取自製備實例637之產物(2.50克，10.3毫莫耳)溶於無水THF(50毫升)中之溶液。緩慢加入L-Selectride(Aldrich)(1.0 M溶於THF中，10.3毫升，10.3毫莫耳)，在-78℃下攪拌該混合物1小時，再在室溫(rt)下攪拌1小時，之後，將其倒入H_2O(500毫升)中，再以CH_2Cl_2(4 x 50毫升)進行萃取。以鹽水(100毫升)清洗結合之萃取物，以Na_2SO_4去水，過濾，再蒸發溶劑。在矽膠上，使用己烷：EtOAc(4:1)進行層析，取得淺黃色之固體(1.31克，52%)。

製備實例639



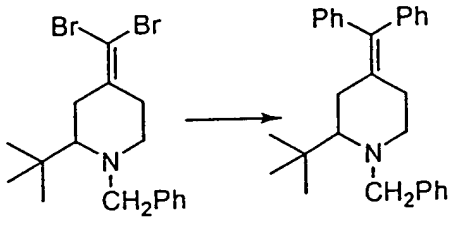
在N_2下，將(二溴甲基)磷酸二乙酯(1.27克，4.10毫莫耳)溶於無水THF(10毫升)中，並將該溶液冷卻至-78℃。加入二異丙基醯胺鋰(2.0 M溶於THF／庚烷中，1.70毫升，3.4毫莫耳)，再在-78℃下攪拌該溶液30分鐘。加入取自製備實例638之產物溶於無水THF(6毫升)中之溶液，並在-78℃下攪拌該混合物1小時，再在室溫下攪拌6天。將該混合物倒入H_2O(250毫升)中，再以CH_2Cl_2(3 x 50毫升)進行萃取。以Na_2SO_4對結合之萃取物進行去水，過濾，再蒸發溶劑。在矽膠上，使用己烷：EtOAc(30:1)進行層析，產生無色之油體(388毫克，47%)。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

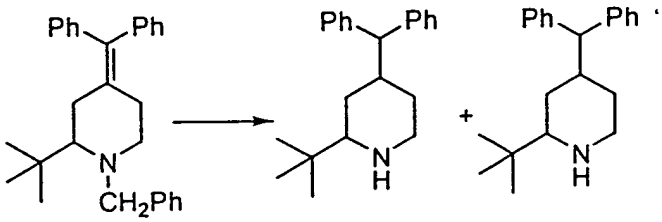
五、發明說明（253　）

製備實例640



將二甲氧基乙烷（15毫升）及H_2O（3毫升）加入取自製備實例639之產物（388毫克，0.97毫莫耳）、苯基硼酸（366毫克，3.00毫莫耳）、$PdCl_2(PPh_3)_2$（140毫克，0.20毫莫耳）、及Na_2CO_3（1.06克，10.0毫莫耳）之混合物中，並在N_2下，使該混合物攪拌並回流24小時。將該混合物倒入H_2O（300毫升）加鹽水（30毫升）中，再以CH_2Cl_2（5 x 40毫升）進行萃取。以Na_2SO_4對結合之萃取物進行去水，過濾，再蒸發溶劑。在矽膠上，使用己烷：EtOAc（30:1）進行層析，產生淺黃色之油體（208毫克，54%）。

製備實例641及642



異構物1　　異構物2

在N_2下，將取自製備實例640之產物（208毫克，0.52毫莫耳）溶於無水EtOH（8毫升）中之溶液以及甲酸銨（756毫克，12.0毫莫耳）溶於無水MeOH（8毫升）中之溶液加入10% Pd/C（250毫克）中。在室溫下攪拌該混合物24小時，再加入CH_2Cl_2（100

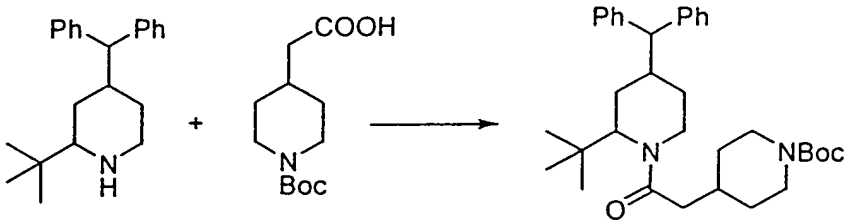
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（254　）

毫升），使該混合物通過矽藻土過濾，再蒸發溶劑。在矽膠上，使用20:1之 CH_2Cl_2：MeOH/NH_4OH (10/1)進行層析，產生73毫克之白色固體（異構物1＝製備實例641，較快溶析者）以及20毫克之無色蠟（異構物2＝製備實例642，較慢溶析者）。兩種非鏡像異構物皆為外消旋性者。

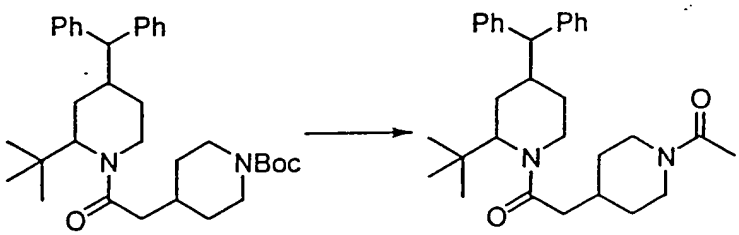
製備實例643



異構物1　　異構物1

上述反應中所示之產物係使用製備實例641之異構物1產物，藉由基本上與製備實例19所述者相同之流程而製備，並產生一無色之蠟。

製備實例644



異構物1　　異構物1

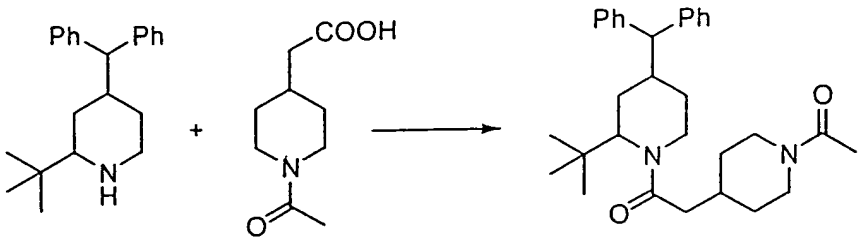
上述反應中所示之產物係使用取自製備實例643之異構物1產物，藉由基本上與製備實例611所述者相同之流程而製備，並產生一無色固體。LCMS: MH^+＝475；mp＝61-65℃。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝　訂　線

五、發明說明（255 ）

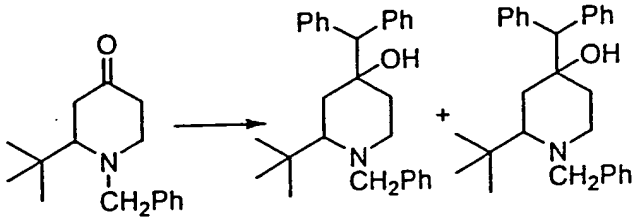
製備實例645



異構物2　　異構物2

將乙醯基六氫吡啶醋酸（85毫克，0.50毫莫耳）溶於無水$PhCH_3$（1毫升）及TEA（0.06毫升）中。於N_2、0℃下，在該溶液中，加入新戊醯基氯（0.05毫升），並在0℃下攪拌該混合物1小時。加入取自製備實例642之異構物2產物（18毫克，0.058毫莫耳）溶於無水$PhCH_3$（0.5毫升）中之溶液，再加入TEA（0.10毫升），並在室溫下攪拌該混合物4天。將該混合物倒入飽和之$NaHCO_3$水溶液（40毫升）中，再以CH_2Cl_2（4 x 15毫升）進行萃取。以Na_2SO_4對結合之萃取物進行去水，過濾，再蒸發溶劑。在矽膠上，使用50:1之CH_2Cl_2：MeOH/NH_4OH (10/1)進行層析，產生22毫克（79%）之無色固體。LCMS: MH^+ = 475；mp = 49-54℃。

製備實例646及647



異構物1　　異構物2

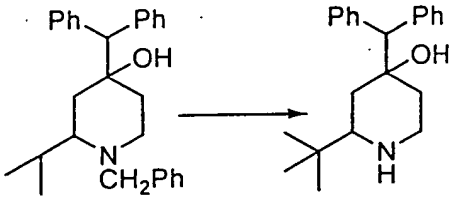
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝　訂　線

五、發明說明（256）

在N_2下，將BuLi（2.5 M溶於己烷中，3.5毫升，8.75毫莫耳）加入二苯基甲烷（1.68克，10.0毫莫耳）溶於無水Et_2O（25毫升）中之溶液中。使該溶液回流16小時，冷卻至室溫，再加入取自製備實例638之產物（490毫克，2.0毫莫耳）溶於Et_2O（5毫升）中之溶液，並在室溫下攪拌該混合物6小時。將該混合物倒入H_2O加鹽水中，再以CH_2Cl_2進行萃取。以Na_2SO_4對結合之萃取物進行去水，過濾，再蒸發溶劑。在矽膠上進行層析，產生兩種無色固體：第一種（異構物1＝製備實例646，177毫克，21%）係由15:1之CH_2Cl_2：EtOAc溶析，第二種（異構物2＝製備實例647，250毫克，30%）係由3:1之CH_2Cl_2：EtOAc溶析。

製備實例648



異構物1　　異構物1

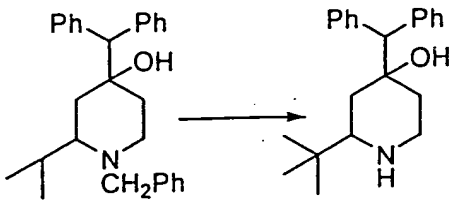
在N_2下，將無水EtOH（3毫升）加入取自製備實例646之異構物1產物（90毫克，0.22毫莫耳）、10% Pd/C（40毫克）、及甲酸銨（200毫克，3.2毫莫耳）之混合物中。使該混合物攪拌並回流6小時，再加入CH_2Cl_2（30毫升），並使該混合物通過矽藻土過濾。蒸發溶劑。再在矽膠上，使用20:1之CH_2Cl_2：MeOH/NH_4OH (10/1)，以層析純化該殘餘物。取得48毫克（69%）之白色固體。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝　訂　線

五、發明說明（257　）

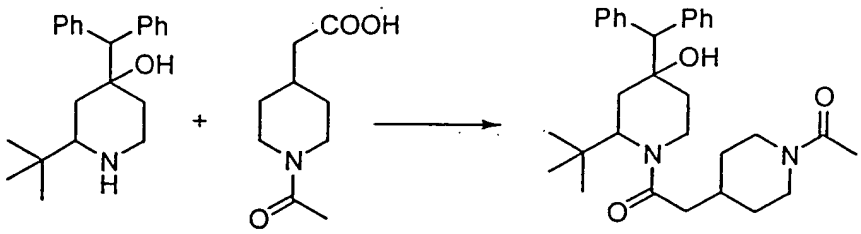
製備實例649



異構物2　　異構物2

上述反應中所示之產物係使用製備實例647之異構物2產物，藉由基本上與製備實例648所述者相同之流程而製備，並產生一無色之蠟。

製備實例650



異構物1　　異構物1

將乙醯基六氫吡啶醋酸（85毫克，0.50毫莫耳）溶於無水$PhCH_3$（1毫升）及TEA（0.06毫升）中。於N_2、0℃下，在該溶液中，加入新戊醯基氯（0.05毫升），並在0℃下攪拌該混合物1小時。加入取自製備實例648之產物（40毫克，0.124毫莫耳）溶於無水$PhCH_3$（1.0毫升）中之溶液，再加入TEA（0.30毫升），並在室溫下攪拌該混合物3天。將該混合物倒入飽和之$NaHCO_3$水溶液（40毫升）中，再以CH_2Cl_2（4 x 15毫升）進行萃取。以Na_2SO_4對結合之萃取物進行去水，過濾，再蒸發溶劑。將該殘餘物溶於MeOH（5毫升）中，加入H_2O（0.5毫升），

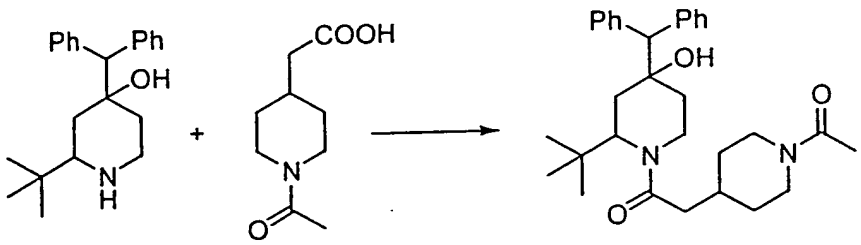
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝　訂　線

五、發明說明（258）

再加入KOH（250毫克），並在室溫下攪拌該混合物4小時。將該混合物倒入飽和之$NaHCO_3$水溶液（40毫升）中，再以CH_2Cl_2（4 x 15毫升）進行萃取。以Na_2SO_4對結合之萃取物進行去水，過濾，再蒸發溶劑。在矽膠上，使用30:1之CH_2Cl_2：MeOH/NH_4OH (10/1)進行層析，產生31毫克（51%）之白色固體。LCMS: MH^+ = 491；mp = 100-106℃。

製備實例651



異構物2　　異構物2

上述反應中所示之產物係使用取自製備實例649之異構物2產物，藉由基本上與上述製備實例650所述者相同之流程而製備，並產生一白色固體。LCMS: MH^+ = 491；mp = 108-115℃。

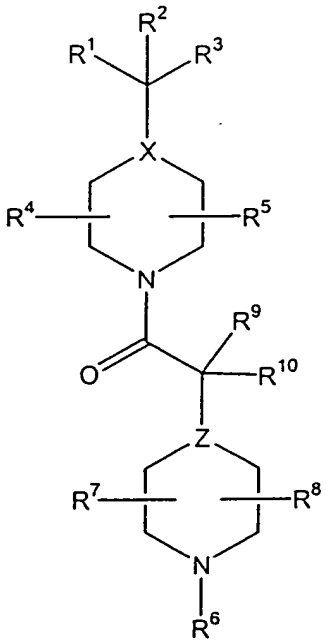
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝　訂　線

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：用於治療雄性激素相關疾病之17β-羥基類固醇脫氫酶3型抑制劑）

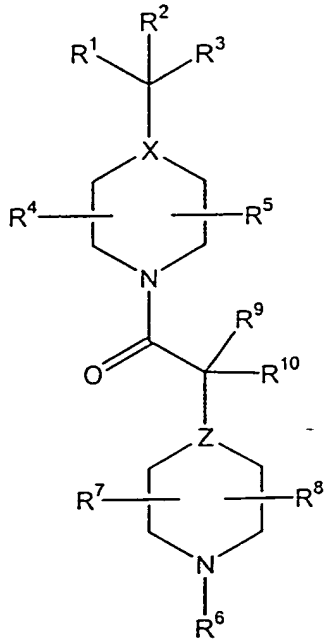
揭示式(I)化合物：



(I)

英文發明摘要（發明之名稱：17β-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE TYPE 3 INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF ANDROGEN DEPENDENT DISEASES）

There are disclosed compounds of the formula (I):



(I)

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：　　）

其前藥，或是該等化合物或該等前藥之醫藥可接受性鹽，其可作為3型17β-羥基類固醇脫氫酶之抑制劑。亦揭示含有該等化合物之醫藥組合物，以及其用於治療或預防雄性激素相關疾病之用途。

英文發明摘要（發明之名稱：　　）

prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts of the compounds or of said prodrugs which are useful as inhibitors of Type 3 17β-Hydroxysteroid Dehydrogenase. Also disclosed are pharmaceutical compositions containing said compounds and their use for the treatment or prevention of androgen dependent diseases.

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

修正補充 93.8.27

五、發明說明（ ）

物化學式中之所有原子皆具有正常之效價。因此，氫原子、雙鍵、三鍵、及環結構並不需明白繪於通述性之化學式中。

在適當時，雙鍵可在化學式中以原子周圍之括弧表示。舉例而言，羰基官能基-CO-亦可在化學式中以-C(O)-或-C(=O)-表示。同樣，硫原子及氧原子間之雙鍵可在化學式中以-SO-、-S(O)-、或-S(=O)-表示。熟習技藝者可判定共價連結分子中雙鍵(及三鍵)之存在與否。舉例而言，其可輕易辨知羧基官能基可以-COOH、-C(O)OH、-C(=O)OH、或$-CO_2H$表示。

在本文中，詞彙「經取代」意謂在指定之結構中，以選自經指明群集中之原子或基團，取代一或多個原子或基團(通常係氫原子)。在其中超過一個以上之原子或基團可以選自相同經指明群集中之取代基取代之情形而言，該等取代基可在各個位置為相同或不同，除非另外指明。經指明群集中之基團，諸如，烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、及雜芳基，其在獨立或互相結合時，可為任何該經指明群集上之取代基，除非另外指明。

「烷基」代表具有指定數目碳原子之直鏈或支鏈飽和烴鏈。較佳者，碳原子之數目係1至20，更佳者1至10，最較佳者，碳原子之數目係1至6。在未指明碳原子之數目時，其係意指1至20個碳原子。「低碳烷基」代表具有1至6個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴鏈。

詞彙「化學可行性」通常係用於存在於化合物中之環結

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（62）

物：S8、S48、S50、S54、S108、S160、S174、及S220。

對於具有至少一個非對稱碳原子之本發明化合物而言，所有之異構物，包括非鏡像異構物、鏡像異構物、及旋轉異構物皆可預期為本發明之部分。本發明包括d及l異構物，包括純性形式及混合物形式兩者，包括外消旋混合物。異構物可使用習知技術製備，或者可藉由分離式I化合物之異構物而製備。

式I化合物可以非溶劑合物或溶劑合物形式存在，包括水合物形式。一般而言，就本發明之目的而言，與醫藥可接受性溶劑(諸如，水、乙醇、及類似者)所形成之該等溶劑合物形式，係相當於該等非溶劑合物形式。

式I化合物可與有機或無機之酸或鹼形成醫藥可接受性鹽。用於鹽形成之適當鹼實例包括，但不限於，氫氧化鈉、氫氧化鋰、氫氧化鉀、及氫氧化鈣。亦為涵括者包括與醫藥可接受性胺所形成之鹽，諸如，氨、烷胺、羥烷胺、N-甲基糖胺、及類似者。部分化合物之性質可為酸性，如，具有羧基或酚性羥基之該等化合物。酚鹽可藉著以熟習技藝者所熟知之流程，加熱酸性化合物與任何上述之鹼而製備。就本發明之目的而言，其亦涵括該等化合物之鋁、金、及銀鹽。用於鹽形成之適當酸實例包括，但不限於，鹽酸、硫酸、磷酸、醋酸、檸檬酸、丙二酸、水楊酸、蘋果酸、富馬酸、琥珀酸、抗壞血酸、馬來酸、甲磺酸、及其他熟習技藝者所熟知之無機及羧酸。該等鹽係藉著使該等自由鹼形式接觸足量之目標酸，以習知之方法產生鹽而進行製備。該等自由鹼形式可藉著以適當之稀鹼水溶液(諸如，氫氧化鈉、氫氧化鋰、氫氧化鉀、氫氧化鈣、碳酸鉀、氨、或碳酸氫鈉之稀水溶液)處理該鹽而產生。

如上所述，本發明提供使用式(I)之化合物以製備藥物之用途，該等藥物係用於在需要此等治療之病患體內(如，哺乳動物，諸如，人類)，治療增殖性疾病(癌症)，包括，治療(抑制)細胞之異常生長，包括，轉形之細胞，該治療係藉由同時或順序投藥有效量之本發明化合物，以及有效量之化療性藥劑、生物性藥劑、手術(如，攝護腺切除術)、及／或放射(較佳者係γ-放射)而進行。細胞之異常生長意謂獨立於正常調控機制(如，接觸抑制或細胞內噬作用)外之細胞生長，包括下列者之異常生長：(1)表現經活化ras癌基因之腫瘤細胞(腫瘤)；(2)其中ras蛋白因其他基因之癌基因性突變之結果而活化之腫瘤細胞；及(3)其他增殖

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明(63)

性疾病之良性及惡性細胞。

在較佳之具體實例中，本發明之用途包括用於在需要此等治療之病患體內(如，哺乳動物，諸如，人類)治療或抑制腫瘤生長之用途，該治療係藉由同時或順序投藥(1)有效量之本發明化合物，及(2)有效量之抗腫瘤／微管藥劑；生物性藥劑；及／或手術(如，攝護腺切除術)及／或放射治療而進行。可為治療之腫瘤實例包括，但不限於，上皮癌，如，前列腺癌，肺癌(如，肺腺癌)、胰臟癌(如，胰腺癌，諸如，舉例而言，外分泌胰腺癌)、乳癌、腎臟癌、直腸癌(如，結直腸腫瘤癌，諸如，舉例而言，直腸腺癌及直腸腺瘤)、卵巢癌、以及膀胱癌。其他可為治療之癌症包括黑素瘤、骨髓性白血病(例如，急性骨髓性白血病)、肉瘤、甲狀腺濾泡癌、以及骨髓異生症候群。

生物數據

17β-羥基類固醇脫氫酶抑制數據

方法：

為製備人類重組類型3 17β-羥基類固醇脫氫酶(17β-HSD3)，將經人類17β-HSD類型3穩定轉染之HEK-293細胞培養至鋪滿，並收集酶。使該等細胞懸浮於分離緩衝溶液(20 mM KH2PO4，1 mM EDTA，0.25 M 蔗糖，1 mM PMSF，5 μg/ml 胃酶抑素A，5 μg/ml 抗蛋白酶，及5 μg/ml 亮抑酶肽)中，至介於5.0 x 106 及1.0 x 107細胞／毫升間之濃度。在冰上，使用微超音波細胞破壞儀，以40號之輸出設定，進行四次10秒之爆炸，對該等細胞進行超音波處理。接著在4℃下，以100,000 x g ，對該等破裂之細胞進行離心60分鐘，再使所得之沈澱物重新懸浮，分裝製微離心管中，並貯存於-80℃下。

為測量14C-雄烯二酮至14C-睾酮之轉化，其主要係經由17β-HSD3之作用而產生，將反應緩衝溶液(12.5 mM KH2PO4，1 mM EDTA)、NADPH共因子(1 mM終濃度)、試驗化合物、17β-HSD3酶(30μg蛋白)、及14C-雄烯二酮受質(100 nM；2.7 nCi／管)加入13 x 100高硼矽酸鹽玻璃管中至0.5毫升／管之總體積。將該等管置於預熱之37℃水浴中30分鐘。接著加入1毫升之乙醚以中止反應。在4℃下，以3000 rpm ，對該等管進行離心20分鐘，接著再在乾冰-甲醇浴中急速冷凍。將該乙醚層傾析至另一玻璃管中，接著使用加壓之氮氣蒸發至乾。使該等樣本重新懸浮於氯仿(20毫升)中，再點漬至矽膠G60薄層層析盤上。將該等盤置於氯仿：乙酸乙酯(3:1)中以分離14C-雄烯二酮受質及

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（64 ）

14C-睾酮產物。乾燥該等盤，隔夜曝光，掃描，再在FUJI FLA2000磷光影像掃描分析儀上進行定量。

17β-HSD3活性之抑制百分比係最大專一性結合百分比("MSB")與100%間之差異。MSB百分比係由下列方程式定義，其中"dpm"代表"每分鐘之解體"：

%MSB = (未知之dpm) - (非專一性結合之dpm)
(總結合之dpm) - (非專一性結合之dpm)

接著，使用Chang-Prusoff方程式，以式I化合物可產生50%結合抑制之濃度，測定抑制常數("Ki")。

咸可明瞭，式I化合物可以不同之程度抑制17β-HSD3。可用於實施本發明之化合物具有可結合17β-HSD3之強親和力，如以Ki值(nM單位)所測量者。此等化合物之活性(力價)係藉由測量其Ki值而測定。Ki值越小，一化合物即具有抑制特定NK酶之較高活性。

本發明之化合物具有自約0.005 nM至約> 100 nM不等之17β-羥基類固醇脫氫酶類型3結合活性。較佳者，本發明之化合物具有約0.005 nM至100 nM不等之17β-羥基類固醇脫氫酶類型3結合活性，更佳者係約0.005 nM至50 nM，又更佳者係約0.005 nM至10 nM。又益更佳之化合物具有約0.005 nM至0.050 nM不等之結合活性。

為自本發明所述之化合物製備醫藥組合物，其鈍性、醫藥可接受之載體可為固體或液體。固體形式之製備物包括粉末、錠劑、可分散性顆粒、膠囊、藥包、及栓劑。粉末及錠既可包含自約5至約95%之活性成分。適當之固體載體係技藝中已知者，如，碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖或乳糖。錠劑、粉末、藥包、及膠囊可作為適用於口服投藥之固體劑形。醫藥可接受性載體及製造各種組合物之方法之實例可見於A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania。

液體形式之製備物包括溶液、懸浮液、及乳液。可為提及之實例包括腸外注射用之水或水-丙二醇溶液，或是添加甜味劑及乳濁劑以作為口服溶液、懸浮液、及乳液。液體形式之製備物亦包括鼻內投藥用之溶液。

適用於吸入之氣溶膠製備物可包括溶液及粉末形式之固體，其可結合醫藥可接受之載體，諸如，鈍性加壓氣體，如，氮氣。

亦包括者為固體形式之製備物，其係用以在使用前不久時轉化成為

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（65　）

液體形式之製備物而進行口服或腸外投藥。此等液體形式包括溶液、懸浮液、及乳液。

本發明之化合物亦可為可穿皮投藥者。穿皮組合物可為乳霜、乳液、氣溶膠、及／或乳液之形式，且其可被包含在基質或貯存槽類型之穿皮貼布中，如此目的之技藝中所習知者。

較佳者，該化合物係以口服投藥。

較佳者，該醫藥製備物係以單元劑形形式存在。在此種形式中，該製備物係被劃分成為適當大小之單元劑，其含有適當量之該活性組成份，如，可達成所欲目標之有效量。

製備物單元劑量中之活性化合物量可自約0.01至約1000毫克變化或調整，較佳者係自約0.01至約750毫克，更佳者係自約0.01至約500毫克，且最佳者係自約0.01至約250毫克，根據特定之應用而定。

所用之實際劑量可根據病患之需求以及欲治療狀況之嚴重性而不同。用於特定情況之適當投劑計畫之判定係屬於技藝能力。為求便利，可劃分總劑量，並在一天之中依所需逐份投藥。

式(I)化合物之投藥量及投藥頻率可根據主治臨床醫師(醫師)之判斷而調控，考慮諸等因子，如，年齡、狀況、及病患大小，以及欲治療疾病之嚴重性。式(I)化合物之口服投藥計畫之一可為自10毫克至2000毫克／天，較佳者係10至1000毫克／天，更佳者係50至600毫克／天，以二至四(較佳者係二)劑之分離投劑進行。亦可使用間歇療法(如，每三週治療一週，或是每四週治療三週)。

根據列於經核准藥劑之產品資訊單、Physicians Desk Reference(PDR)、以及技藝中所熟知之治療流程中之劑量及投藥流程，化療劑及／或放射治療可結合本發明之化合物而進行投藥。下表1.0提供部分可用於本發明方法中之例示性化療劑之劑量範圍及投劑流程。熟習技藝者明顯可知，化療劑及／或放射治療之投藥可根據欲治療之疾病以及該化療劑及／或放射治療對於該疾病之已知作用而變化。同時，根據熟習技藝臨床醫師之知識，治療流程(如，劑量以及投藥時間)可根據所觀察到之該經投藥化療劑(亦即，抗腫瘤劑或放射)對於該病患之作用，並根據所觀察到之該疾病對於該經投藥療劑之反應而變化。

表1.0

例示性化療劑之劑量及投劑流程

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝　訂　線

93.8.27 正補充

五、發明說明（66　　）

順鉑：	每4週50-100毫克／平方公尺(IV)*
卡鉑：	每4週300-360毫克／平方公尺(IV)
泰索帝	每3週60-100毫克／平方公尺(IV)
健擇:	每3週750-1350毫克／平方公尺(IV)
紫杉醇:	每3週65-175毫克／平方公尺(IV)

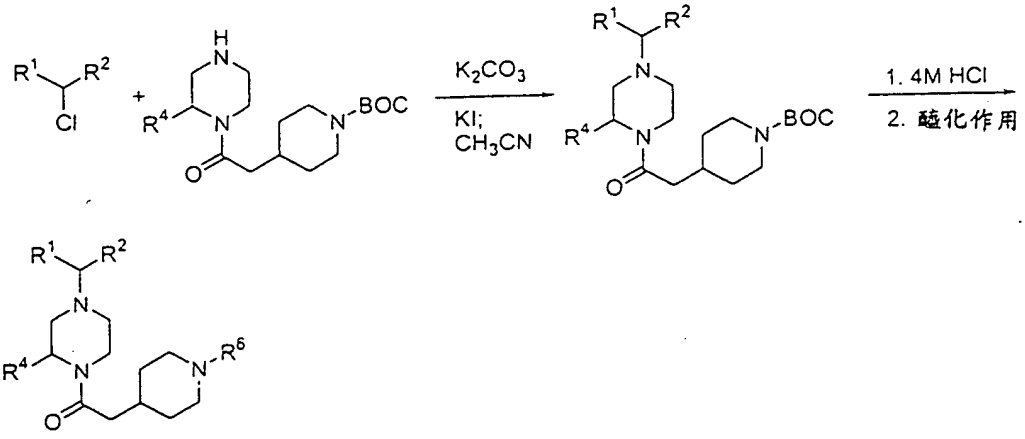
*(IV)-靜脈內

根據列於經核准藥劑之產品資訊單、Physicians Desk Reference(PDR)、以及技藝中所熟知之治療流程中之劑量及投藥流程，抗雄性劑、抗良性攝護腺增生劑、鉀通道激動劑、以及生物劑可結合本發明之化合物而進行投藥。熟習技藝者明顯可知，該等藥劑之投藥可根據欲治療之疾病以及該等藥劑對於該疾病之已知作用而變化。同時，根據熟習技藝臨床醫師之知識，治療流程(如，劑量以及投藥時間)可根據所觀察到之該等經投藥藥劑對於該病患之作用，並根據所觀察到之該疾病對於該經投藥療劑之反應而變化。

式(I)化合物可以下列反應流程以及下文之製備及實例中之熟習技藝者所知之方法製備。

本發明之化合物可以如下文之代表性實例所說明者進行製備。

流程1



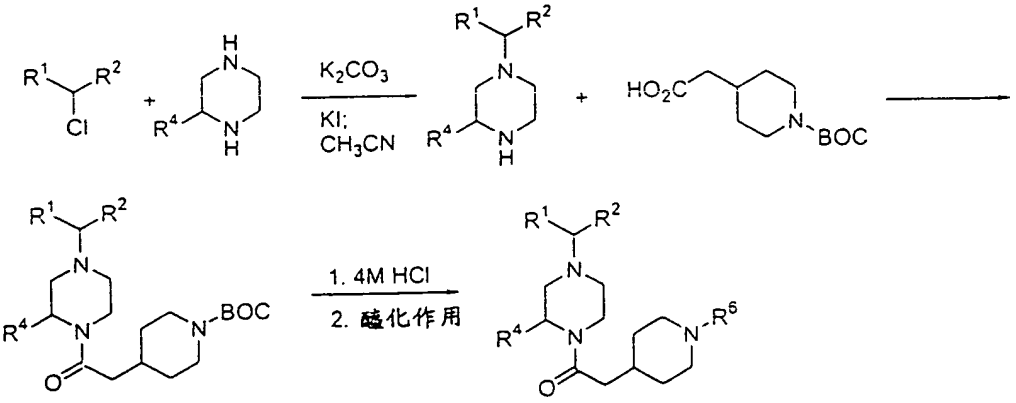
如流程1所示，可將該六氫吡啡-六氫吡啶核加至適當之氯化物上。進行去保護及醯化作用後即產生目標產物。

流程2

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

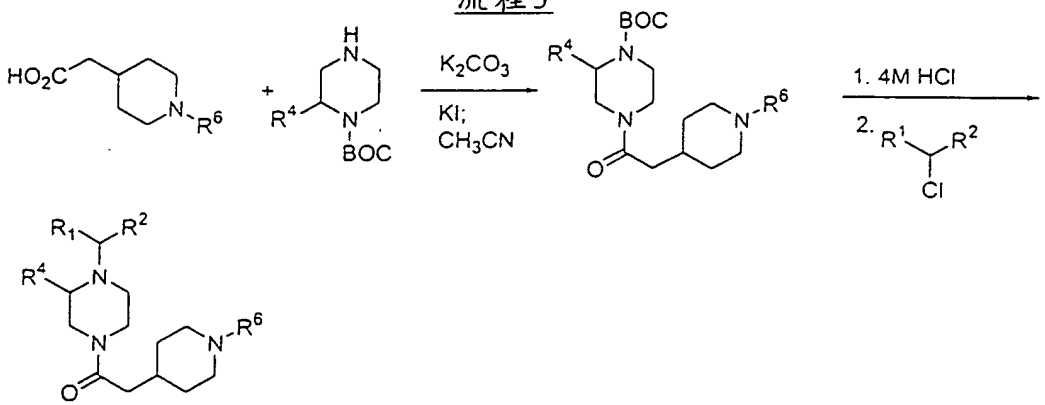
裝　訂　線

五、發明說明（67　　）



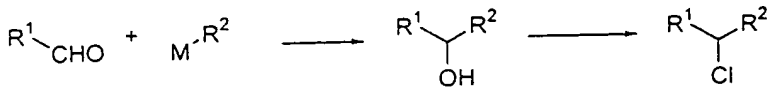
或者，就受到較高立體阻礙之六氫吡咯而言，直接之偶合可產生區域化學性之目標產物，如上流程2所示。

流程3



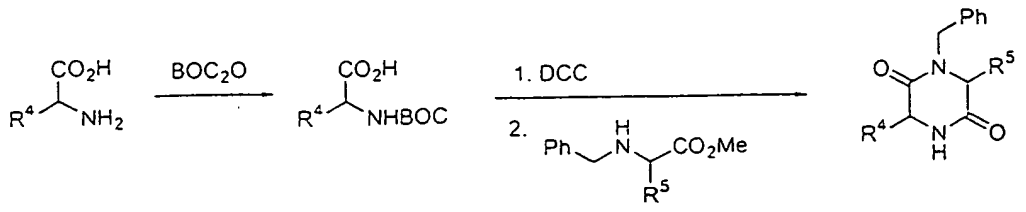
區域化學類似物可如上文流程3所示，經由保護基之順序修飾而製備。

流程4



所需氯化物之合成可藉著將適當之有機金屬化合物加入適當之醛中而達成(參見上文流程4)。所得之醇可再於標準條件下轉化成為所需之氯化物。

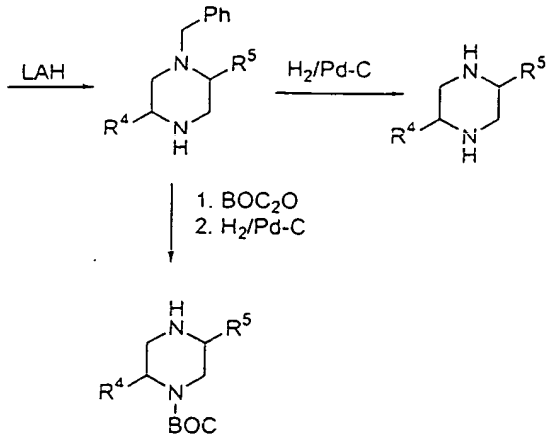
流程5



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

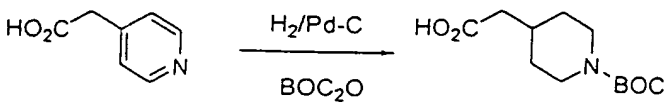
裝　訂　線

五、發明說明（68　　）



經取代之六氫吡咔可經由還原市售可得之二酮六氫吡咔而製備，或者是由所需之胺基酸而進行製備，如上文流程5所示。

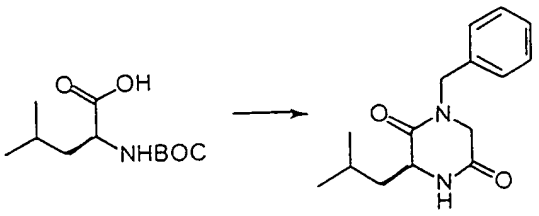
流程6



醋酸N-BOC或N-醯基六氫吡啶可如先前所述，經由還原醋酸4-吡啶而製備(參見上文流程6)。

本發明於本文中係由下列之製備及實例進行例示，其不應視為限制該揭示內容之範圍。其他機械性之途徑及類似之結構係熟習技藝者所明顯可知者。

製備實例1



在DCC (43.2毫升，1.0 M溶於CH_2Cl_2中，1.0當量)溶於CH_2Cl_2 (200毫升)中之0℃溶液中，加入N-t-BOC-L-白胺酸(10克，43.2毫莫耳)。在15分鐘之時間內，於所得之漿液中，加入N-苄基甘胺酸乙酯(8.1毫升，1.0當量)。在0℃下攪拌所得之溶液2小時，並在室溫下攪拌1小時，過濾，再進行濃縮，以產生一油體(20.7克，LCMS: MH^+ = 407)。將該中間化合物溶於CH_2Cl_2 (150毫升)中，並以HCl (g)對其進行吹泡4小時。以N_2對該溶液進行氣洗，並在減壓條件下進行濃縮。以飽和之$NaHCO_3$中和該殘餘物，並以EtOAc (3 x 200毫升)進行萃取。以水清洗結合之有機物，以Na_2SO_4去水，過濾，再進行濃縮，以產生

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝　訂　線

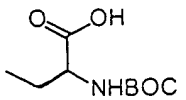
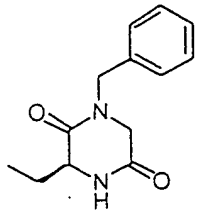
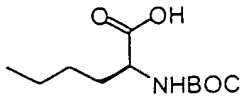
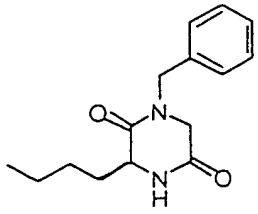
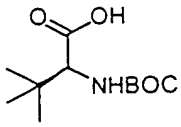
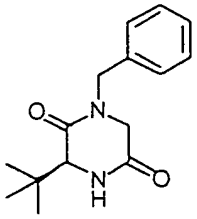
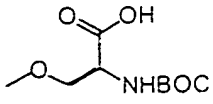
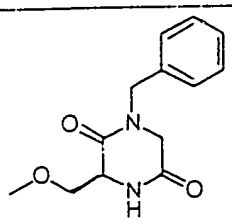
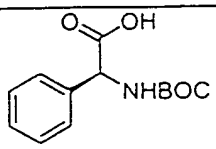
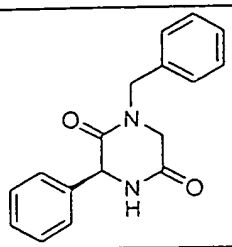
五、發明說明（69　　）

一固體，其不經進一步之純化即予使用(11.3克，100%產率)。LCMS: $MH^+ = 261$。

製備實例2-5.10

藉由基本上與製備實例1所述者相同之流程，使用列於下文表1欄2中之適當胺基酸，製備列於表1欄3(CMPD)中之化合物。

表1

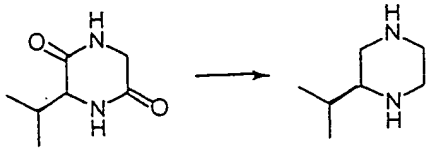
製備實例	欄 2	欄 3	CMPD
2			LCMS: $MH^+ = 233$
3			LCMS: $MH^+ = 261$
4			LCMS: $MH^+ = 261$
5			LCMS: $MH^+ = 249$
5.10			LCMS: $MH^+ = 281$

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝　訂　線

五、發明說明（ 70 ）

製備實例6

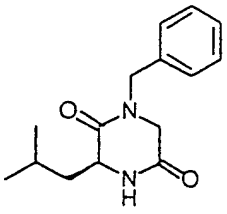
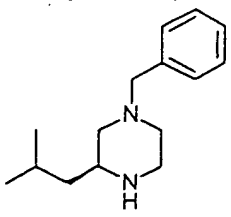
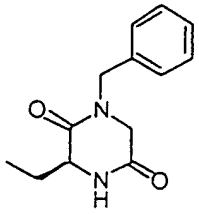
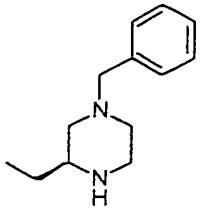
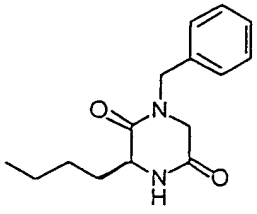
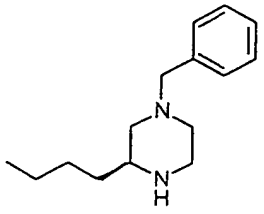


在(S)-3-異丙基-2,5-六氫吡咔二酮(5.0克，32毫莫耳)溶於THF (100毫升)中之0℃溶液中，逐滴加入LAH (137毫升，1.0 M溶於THF中，4.3當量)。在添加完成後，將所得之溶液隔夜加熱至回流。將該反應混合物冷卻至室溫，並藉著緩慢順序添加水(5.23毫升)、1N NaOH (5.23毫升)、及水(5.23毫升)而中止反應。以EtOAc稀釋所得之漿液，並通過矽藻土塞過濾。以EtOAc (4 x 100毫升)清洗該殘餘物，並在減壓條件下濃縮結合之有機物。使用溶於CH_2Cl_2中之5% MeOH、10% MeOH、5%之溶於MeOH中之(10%NH_4OH)、10%之溶於MeOH中之(10%NH_4OH)、及20%之溶於MeOH中之(10%NH_4OH)之梯度，以閃蒸層析純化該粗製產物，以產生一固體(3.03克，74%產率)。LCMS: MH^+ = 129。

製備實例7-13.1

藉由基本上與製備實例6所述者相同之流程，使用列於下文表2欄2中之適當六氫吡咔二酮，製備列於表2欄3(CMPD)中之化合物。

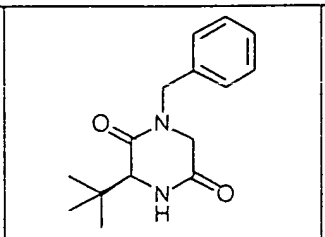
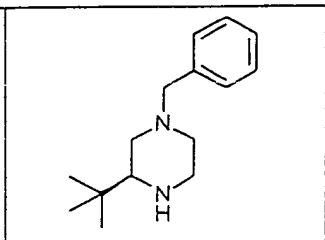
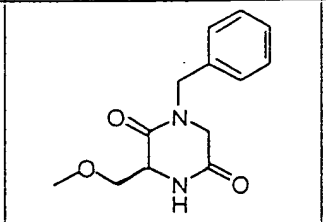
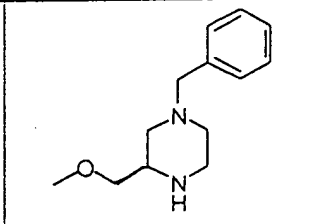
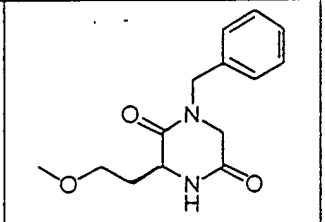
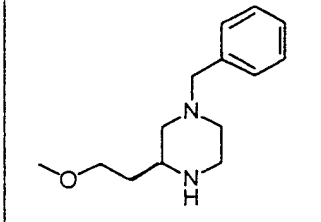
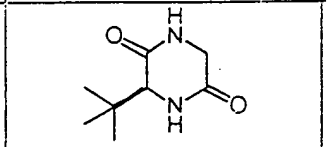
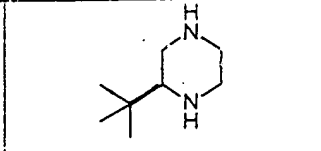
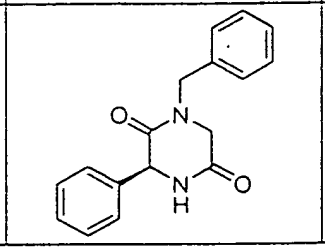
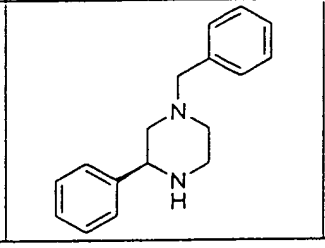
表2

製備實例	欄 2	欄 3	CMPD
7			LCMS: MH^+ = 233
8			LCMS: MH^+ = 205
9			LCMS: MH^+ = 233

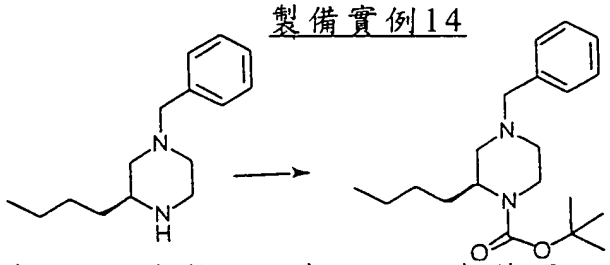
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 71 ）

10			LCMS: MH^+ = 233
11			LCMS: MH^+ = 221
12			FABMS: MH^+ = 235
13			LCMS: MH^+ = 143
13.1			LCMS: MH^+=253

製備實例14



在取自製備實例9之產物(8.2克，31.5毫莫耳)溶於CH_2Cl_2 (300毫升)中之溶液中，加入$(BOC)_2O$ (7.5克，1.02當量)。在室溫下隔夜攪拌所得之溶液。加入飽和之$NaHCO_3$以中止反應，再進行分層。以鹽水清洗有機層，以Na_2SO_4去水，過濾，再在減壓條件下進行濃縮。使用溶於己烷中之10% EtOAc作為溶析液，以閃蒸層析純化該粗製產物(10.6克，99%產率)。LCMS: MH^+ = 333。

製備實例15及16

藉由基本上與製備實例14所述者相同之流程，使用列於下文表3欄2中之取自製備實例8及製備實例12之適當化合物，製備列於表3欄3中之化合物：

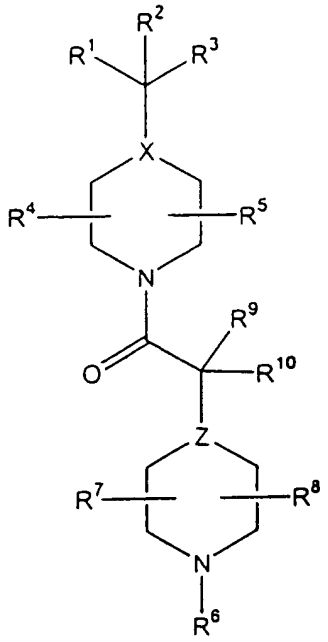
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝　訂　線

六、申請專利範圍

公告本

1. 一種式(I)化合物，



(I)

或是該化合物之醫藥可接受之鹽，其中，

R^1及R^2係相同或不同，且其係獨立選自芳基及雜芳基，各選擇性經一至六個選自下列之基團取代：

a) 鹵原子；

b) $-OCF_3$或$-OCHF_2$；

c) $-CF_3$；

d) -CN；

e) 烷基或R^{18}-烷基；

h) 雜芳基或R^{18}-雜芳基；

k) 羥基；

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

六、申請專利範圍

l) 烷氧基；

n) $-SO_2-$烷基；

p) $-N(R^{11})C(O)R^{13}$；

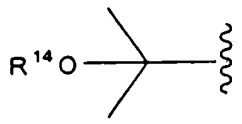
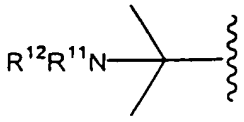
r) 二氟亞甲二氧基；

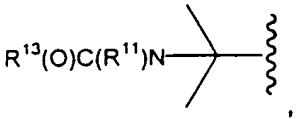
s) 三氟烷氧基；

t) $-SCH_3$或$-SCF_3$；及

u) $-SO_2CF_3$或$-NHSO_2CF_3$；

R^3係H或烷基，

R^4、R^5、R^7、及R^8係相同或不同，且其係獨立選自H、烷基、雜烷基、芳基、環烷基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環烷基、  、  及



R^6係選自$C(O)R^{15}$及SO_2R^{15}；

R^9及R^{10}係相同或不同，且其係獨立選自H、F、$-CF_3$、烷基、環烷基、芳烷基、雜烷基、雜芳烷基、雜環烷基、羥基、烷氧基、芳氧基、$-NR^{11}R^{12}$、及$-N(R^{11})C(O)R^{13}$；

R^{11}係選自H、烷基、芳基、及雜芳基；

R^{12}係選自H、烷基、芳基、及雜芳基；

R^{13}係選自烷基、烷氧基、及芳氧基；

R^{14}係選自H、烷基、芳基、及雜芳基；

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂

六、申請專利範圍

R^{15}係選自-$NR^{16}R^{17}$、-OR^{16}、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳烷基、及雜芳烷基，各選擇性經R^{18}取代；

R^{16}及R^{17}係相同或不同，且其係獨立選自H、烷基、芳基、芳烷基、雜烷基、及雜芳基，各選擇性經R^{18}取代惟當R^{15}係-OR^{16}時，R^{16}不為H；

R^{18}係一至四個取代基，其獨立選自低碳烷基、鹵原子、氰基、硝基、鹵烷基、羥基、烷氧基、烷氧羰基、羧基、羧烷基、甲醯胺、巰基、胺基、烷胺基、二烷胺基、磺醯基、亞磺醯胺基、環烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、芳基、及雜芳基；且

X為N，且Z為C，

其中低碳烷基含有1至6個碳原子，烷基含有1至20個碳原子，環烷基含有3至15個碳原子，及烷氧基含有1至20個碳原子，

其中芳基係選自由苯基、萘基、茚基、四氫萘基、2,3-二氫化茚基、蒽基、及芴基所組成之組群，芳基可為未經取代者或是經一、二、或三個取代基取代者，該等取代基獨立選自低碳烷基、鹵原子、氰基、硝基、鹵烷基、羥基、烷氧基、羧基、羧烷基、甲醯胺、巰基、胺基、烷胺基、二烷胺基、磺醯基、亞磺醯胺基、芳基、及雜芳基，

其中芳烷基係指經由烷基直接連結主體結構之芳基，

其中雜烷基係指具有至少一個雜原子之烷基，該雜原子係選自由氮、硫、及氧組成之組群，

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍

其中雜芳基係指含有1-3個獨立選自-O-、-S、及-N=之雜原子之5-或10-員單芳環或苯并融合芳環，惟該等環不具有毗鄰之氧及／或硫原子，雜芳基可為未經取代者或是經一、二、或三個取代基取代者，該等取代基獨立選自低碳烷基、鹵原子、氰基、硝基、鹵烷基、羥基、烷氧基、羧基、羧烷基、甲醯胺、巰基、胺基、烷胺基、及二烷胺基，

其中雜芳烷基係指經由烷基直接連結主體結構之雜芳基，

其中雜環烷基係指一種非芳香環且包含3到7個原子的雜環，該雜原子係選自由1至3個氮、硫、及氧組成之組群。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中：

R^1及R^2係相同或不同，且其係獨立選自芳基及雜芳基，各選擇性經一至六個選自下列之基團取代：

a) 鹵原子；

b) $-OCF_3$；

c) $-CF_3$；

d) -CN；

e) (C1-C20)烷基或R^{18}-(C1-C20)烷基；

h) 雜芳基或R^{18}-雜芳基；

k) 羥基；

l) 烷氧基；

n) $-SO_2$-烷基；

p) $-N(R^{11})C(O)R^{13}$；

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

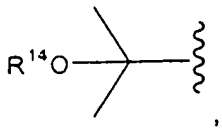
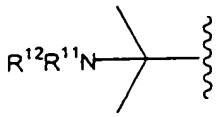
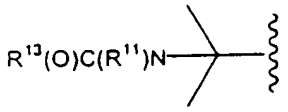
六、申請專利範圍

r）二氟亞甲二氧基；

s）三氟烷氧基；

t）$-SCH_3$；及

u）$-SO_2CF_3$；

R^4、R^5、R^7、及R^8係相同或不同，且其係獨立選自H、烷基、雜烷基、芳基、環烷基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環烷基、  ，  ，及  ；且

R^{11}係選自H及烷基。

3. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中：

R^1及R^2係相同或不同，且其係獨立選自芳基及雜芳基，各選擇性經一至六個選自下列之基團取代：

a）鹵原子；

b）$-OCF_3$；

c）$-CF_3$；

d）三氟烷氧基；

e）(C1-C6)烷基或R^{18}-(C1-C6)烷基；

j）烷氧基；

k）$-SO_2$-烷基；及

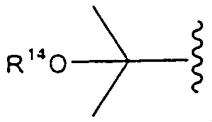
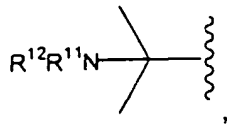
l）$-SO_2CF_3$；

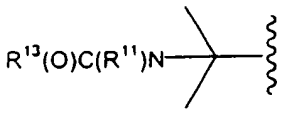
R^4、R^5、R^7、及R^8係相同或不同，且其係獨立選自H、烷

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍

基、雜烷基、芳基、環烷基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環烷基、  ，  ，及

 ；且

R^{11}係選自H及烷基。

4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中：

R^1及R^2係相同或不同，且其係獨立選自芳基及雜芳基；選擇性經一至六個選自下列之基團取代：

a) 鹵原子；

b) $-OCF_3$；

c) $-CF_3$；

d) 烷氧基；

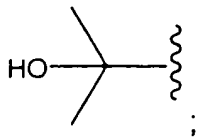
e) 三氟烷氧基；

f) (C1-C6)烷基；

g) $-SO_2$-烷基；及

h) $-SO_2CF_3$；

R^3係H；

R^4及R^5係相同或不同，且其各獨立選自H、(C1-C6)烷基、雜烷基、及  ；

R^7係選自H及烷基；

R^8係選自H、烷基、芳基、及雜芳基；且

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍

R^{11}係選自H及烷基。

5. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中：

R^1及R^2係相同或不同，且其係獨立選自芳基及雜芳基；選擇性經一至六個選自下列之基團取代：

a) 鹵原子；

b) $-OCF_3$；

c) 烷氧基；

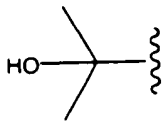
d) 三氟烷氧基；

e) $-CF_3$；

f) $-SO_2$-烷基；及

g) $-SO_2CF_3$；

R^3係H；

R^4及R^5係相同或不同，且其係獨立選自H、(C1-C6)烷基、雜烷基、及 

，

R^6係選自$-C(O)R^{15}$及$-SO_2R^{15}$；

R^7係選自H及烷基；

R^8係選自H、烷基、芳基、及雜芳基；且

R^{11}係H或烷基。

6. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中：

R^1及R^2係相同或不同，且其係獨立選自苯基及吡啶基；選擇性經一至六個選自下列之基團取代：

a) Br、F、或Cl；

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍

b) $-OCF_3$；

c) $-CF_3$；

d) 甲氧基；

e) 乙氧基；

f) 環丙甲氧基；

g) $-OCH_2CF_3$；

h) $-SO_2$-烷基；及

i) $-SO_2CF_3$；

R^3係H；

R^4及R^5係相同或不同，且其係獨立選自H、甲基、乙基、異丙基、第三丁基、及雜烷基；

R^7係選自H、$-OR^{11}$、及烷基；

R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、及R^{14}係各獨立選自H及烷基；

R^{13}係烷基；

R^{15}係選自：$-NR^{16}R^{17}$、$-OR^{16}$、及烷基；且

R^{16}及R^{17}係相同或不同，且其係獨立選自H及烷基，惟當R^{15}係$-OR^{16}$時，則R^{16}不為H。

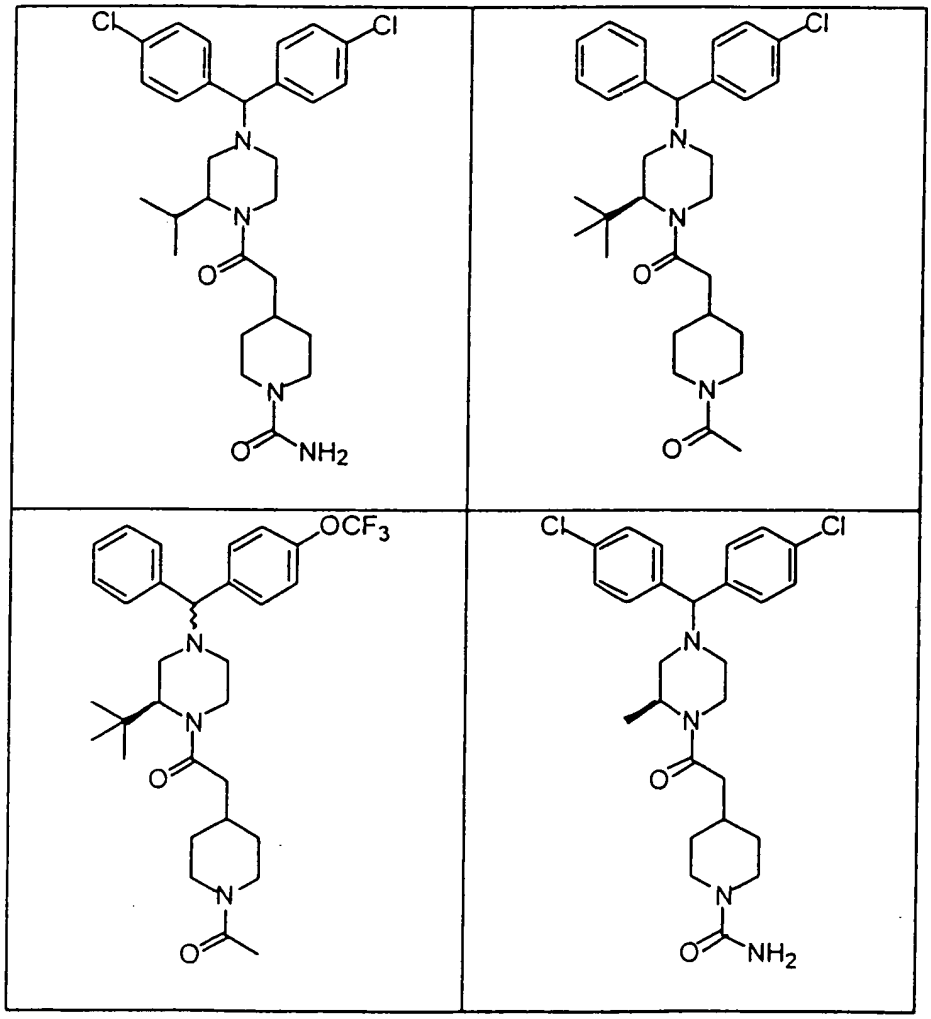
7. 根據申請專利範圍第1項之化合物，或是該化合物之醫藥可接受之鹽，其係選自：

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

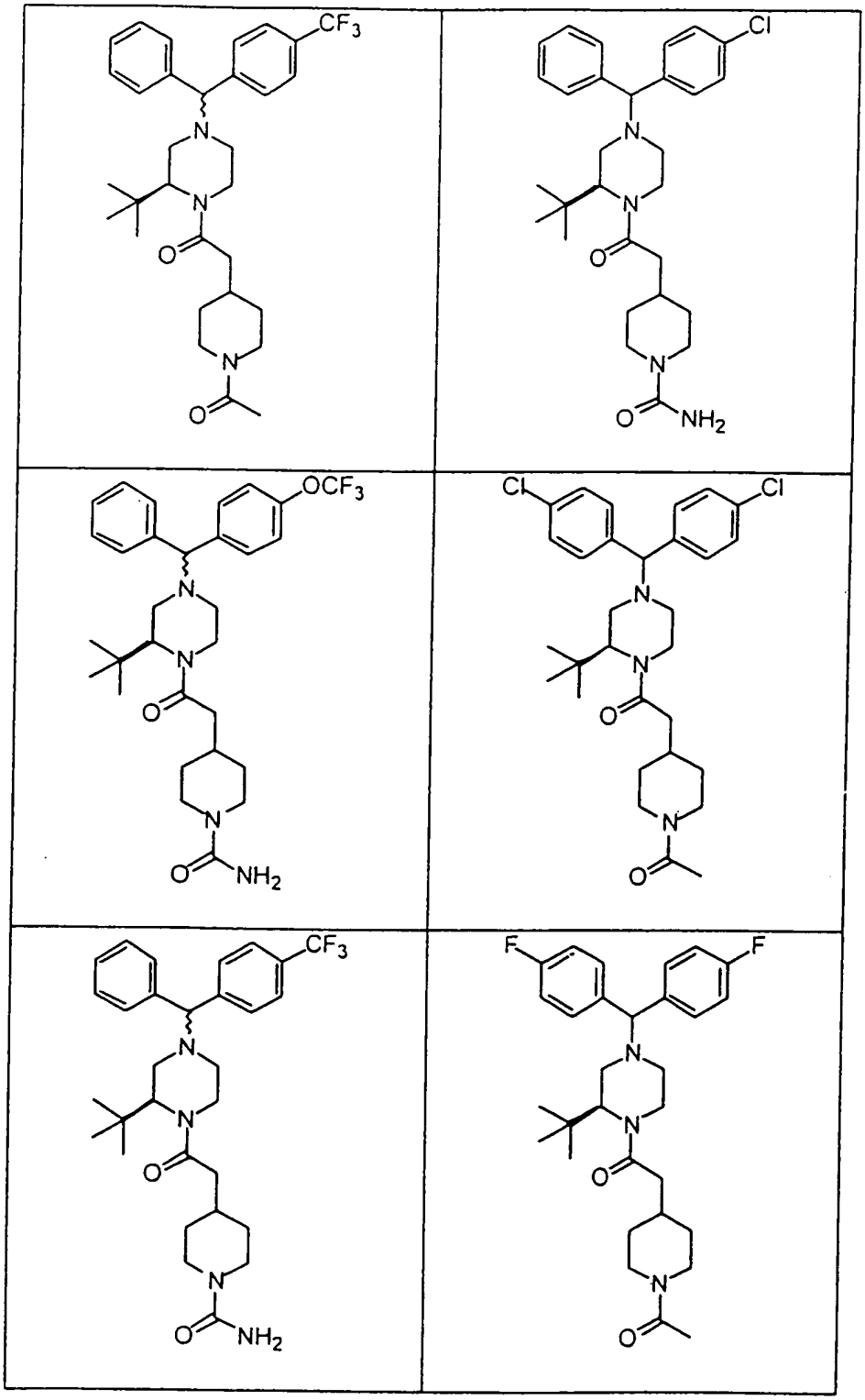


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

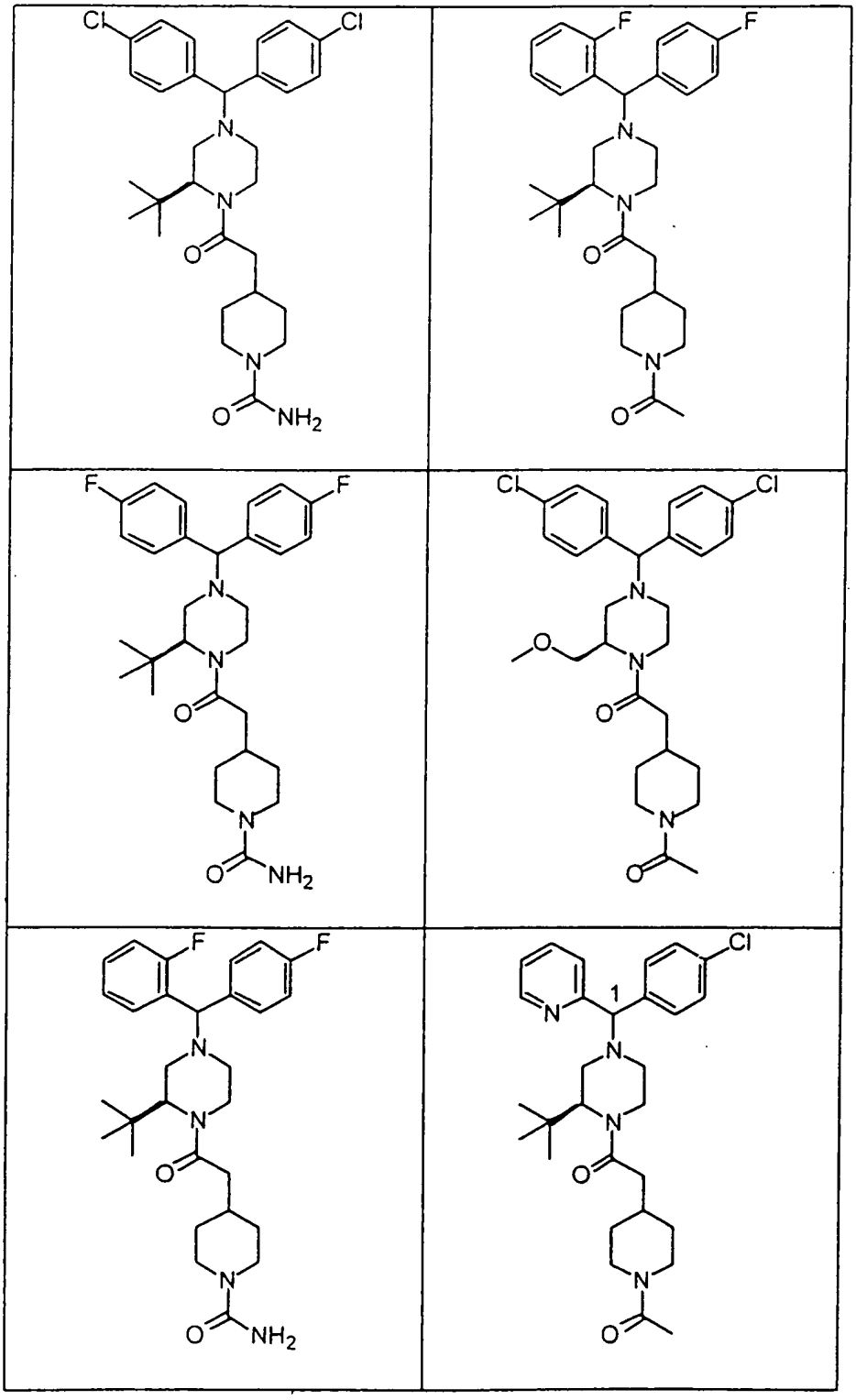


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

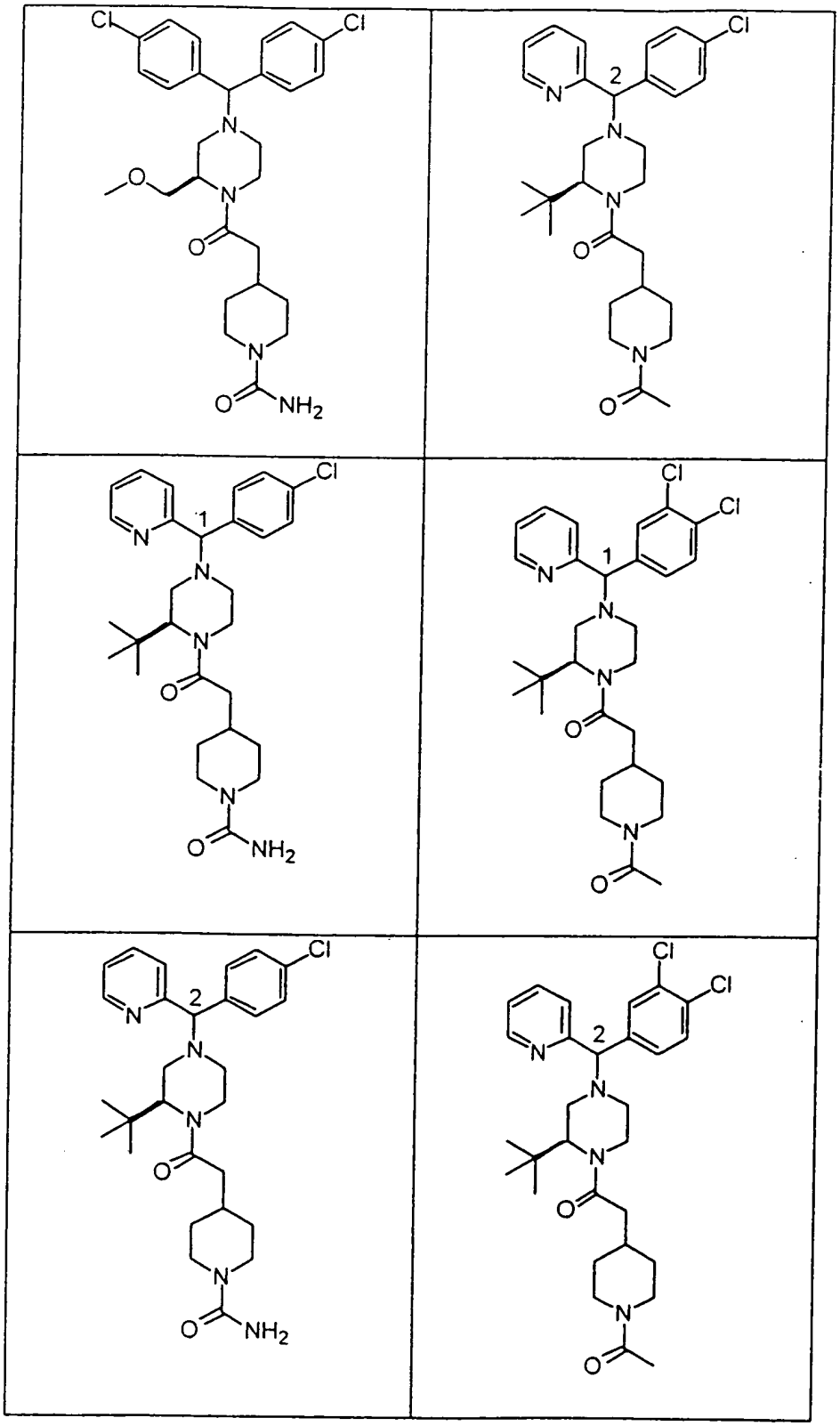


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

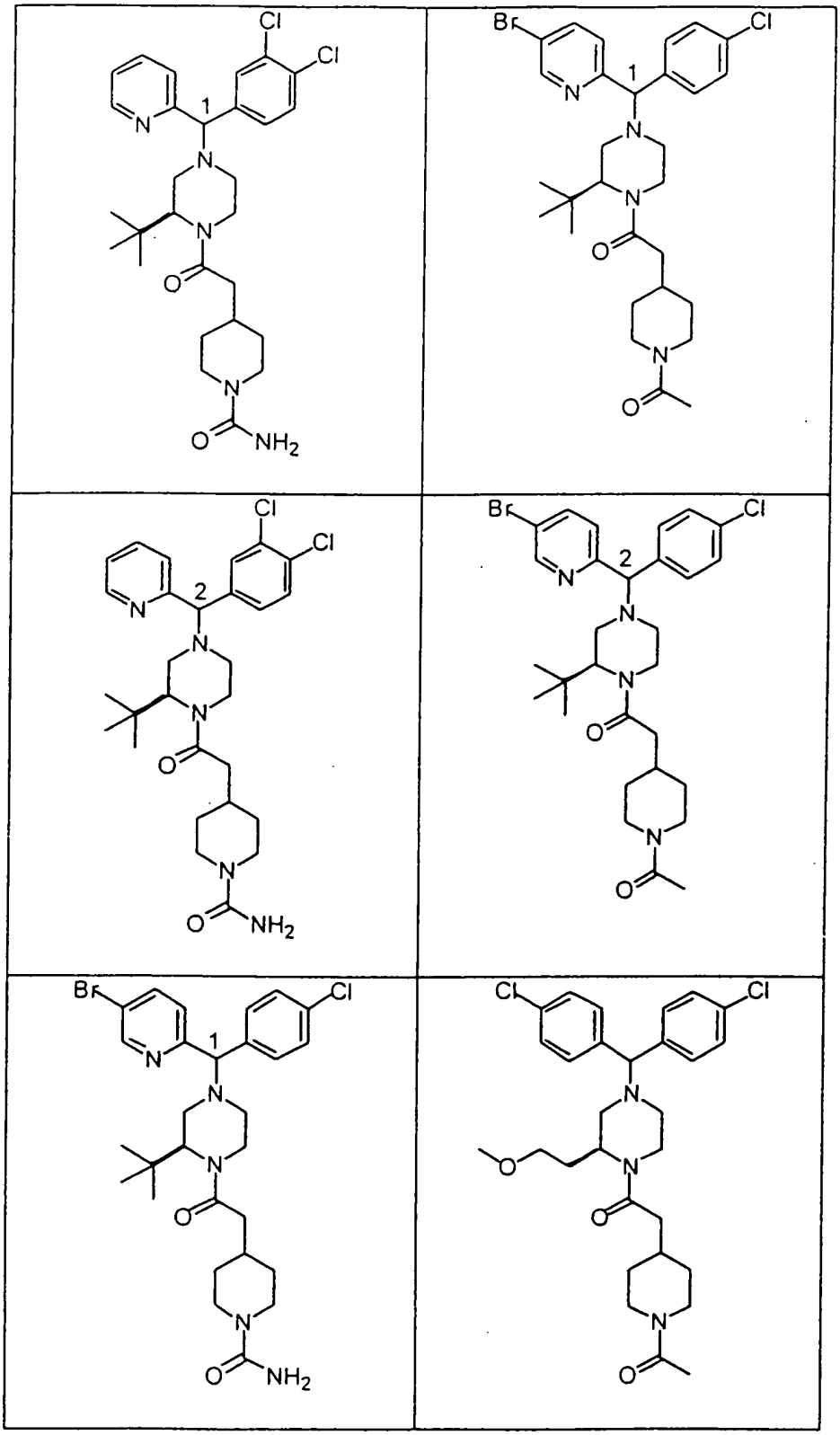


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

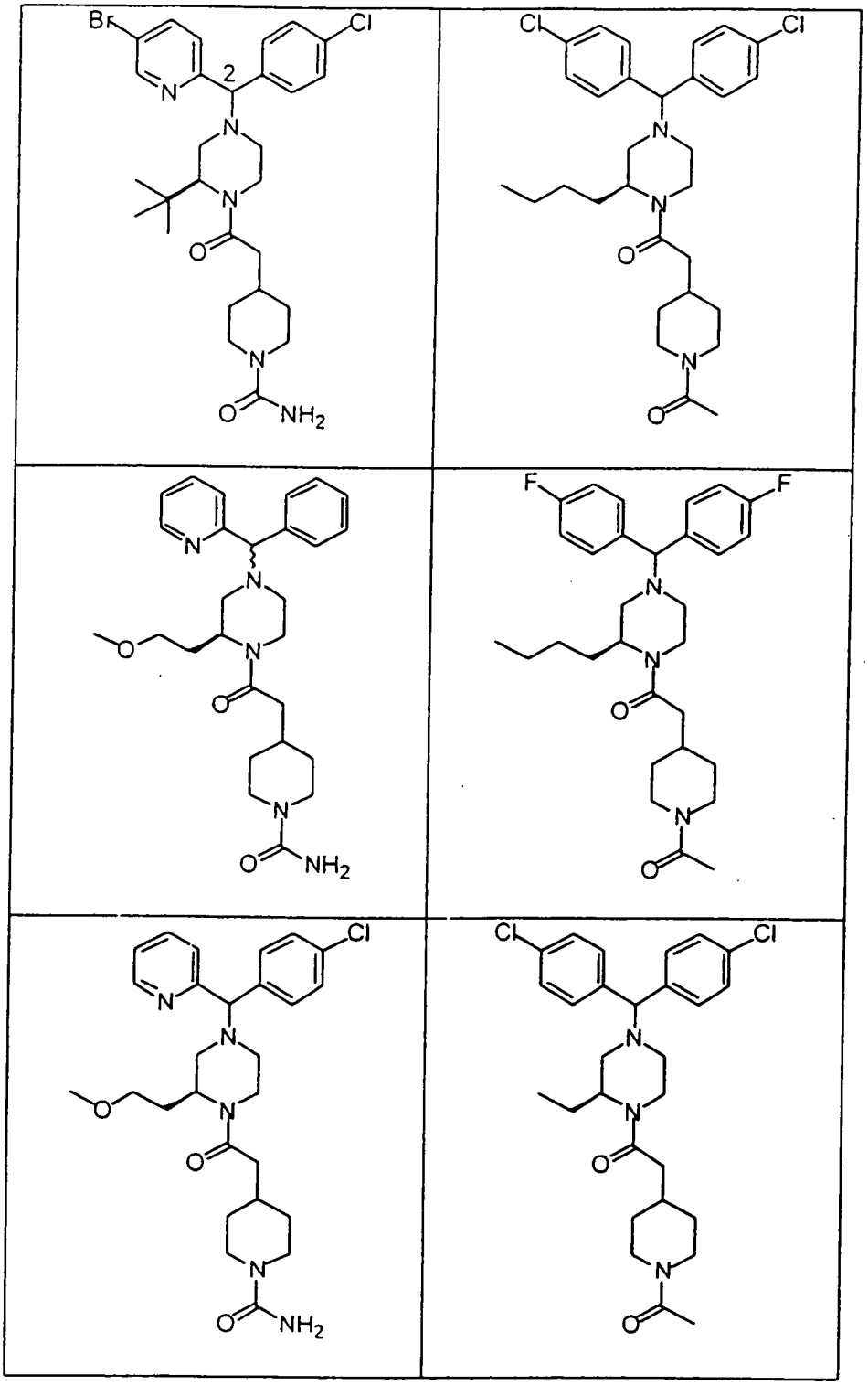


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

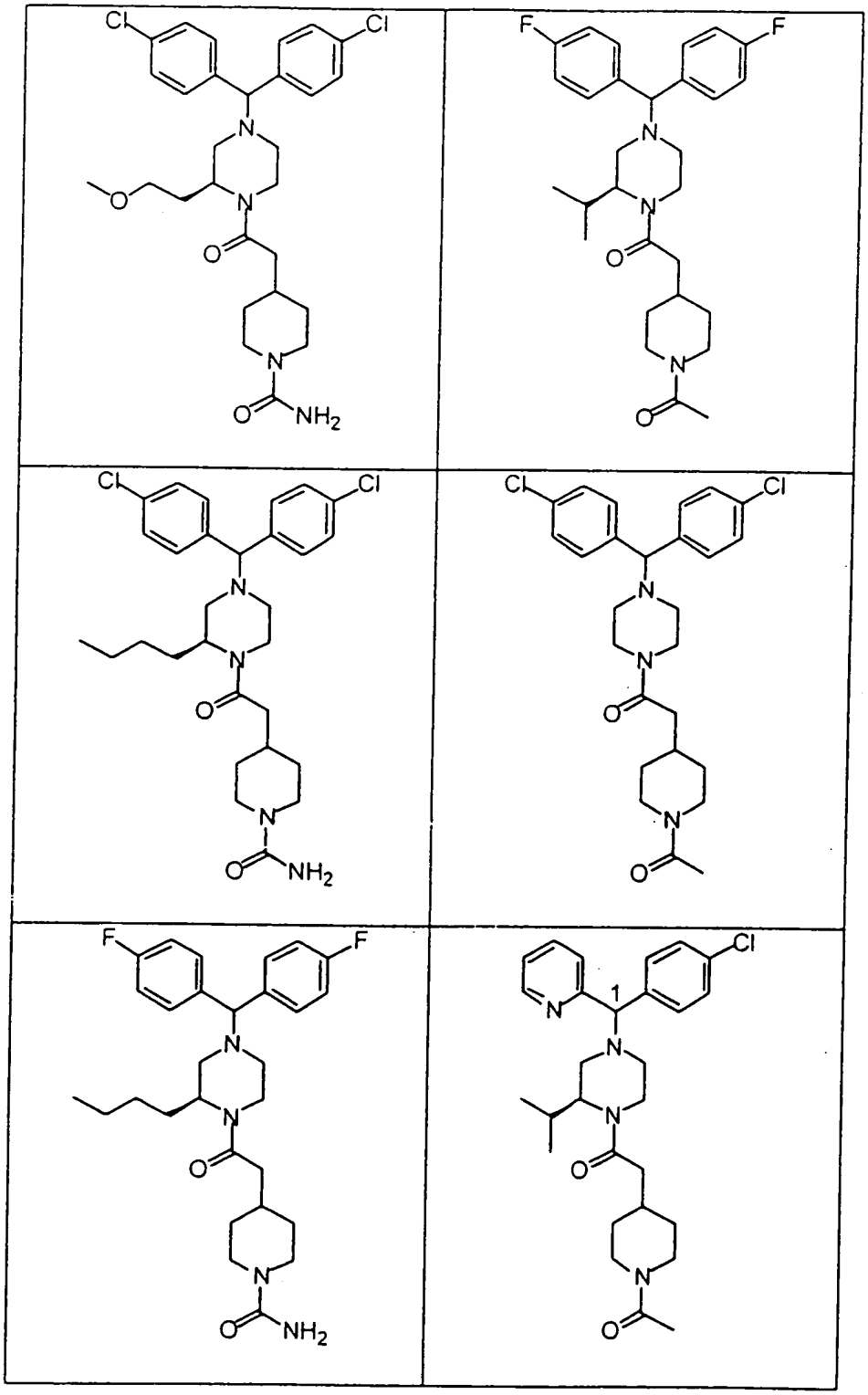


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

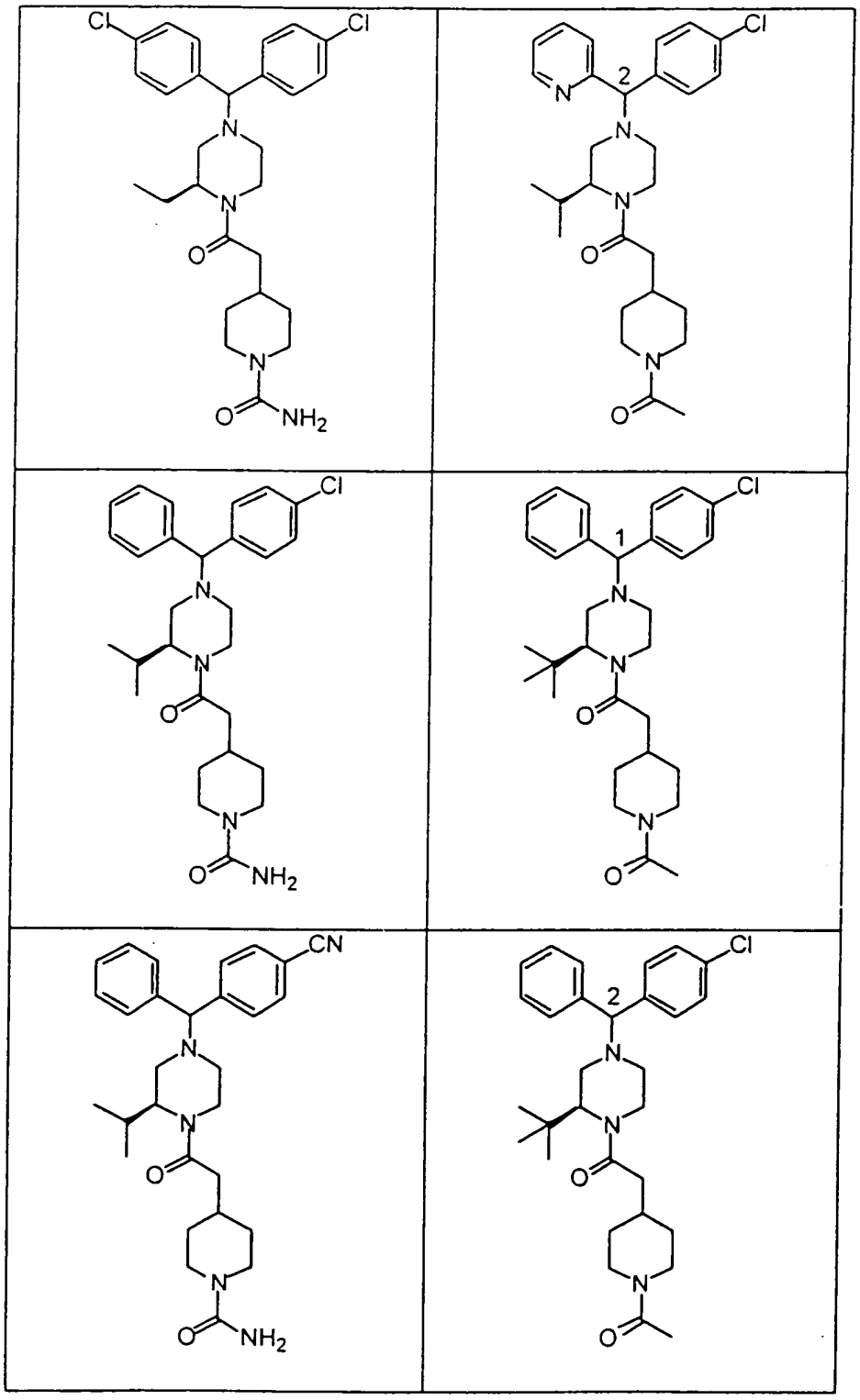


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

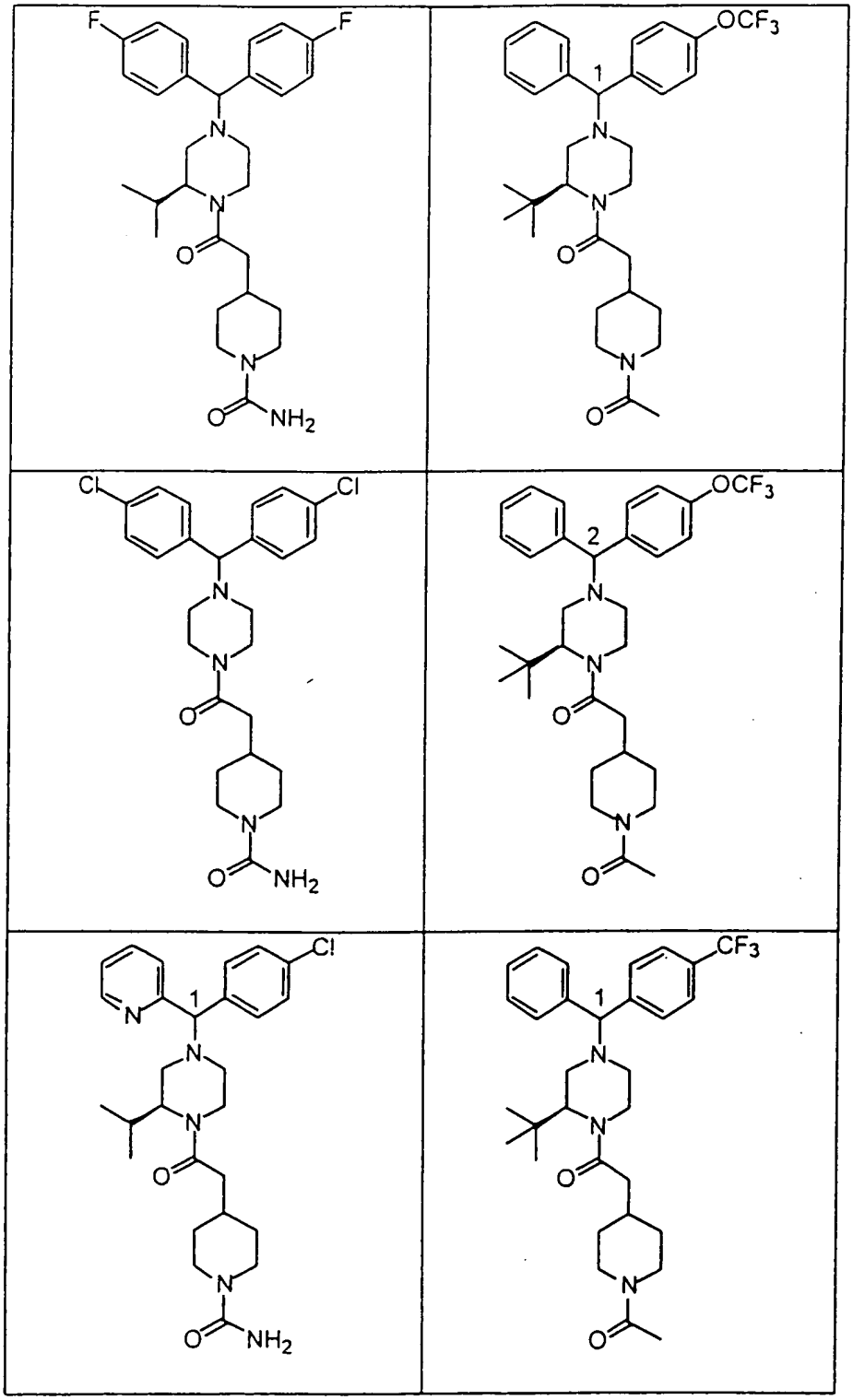


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

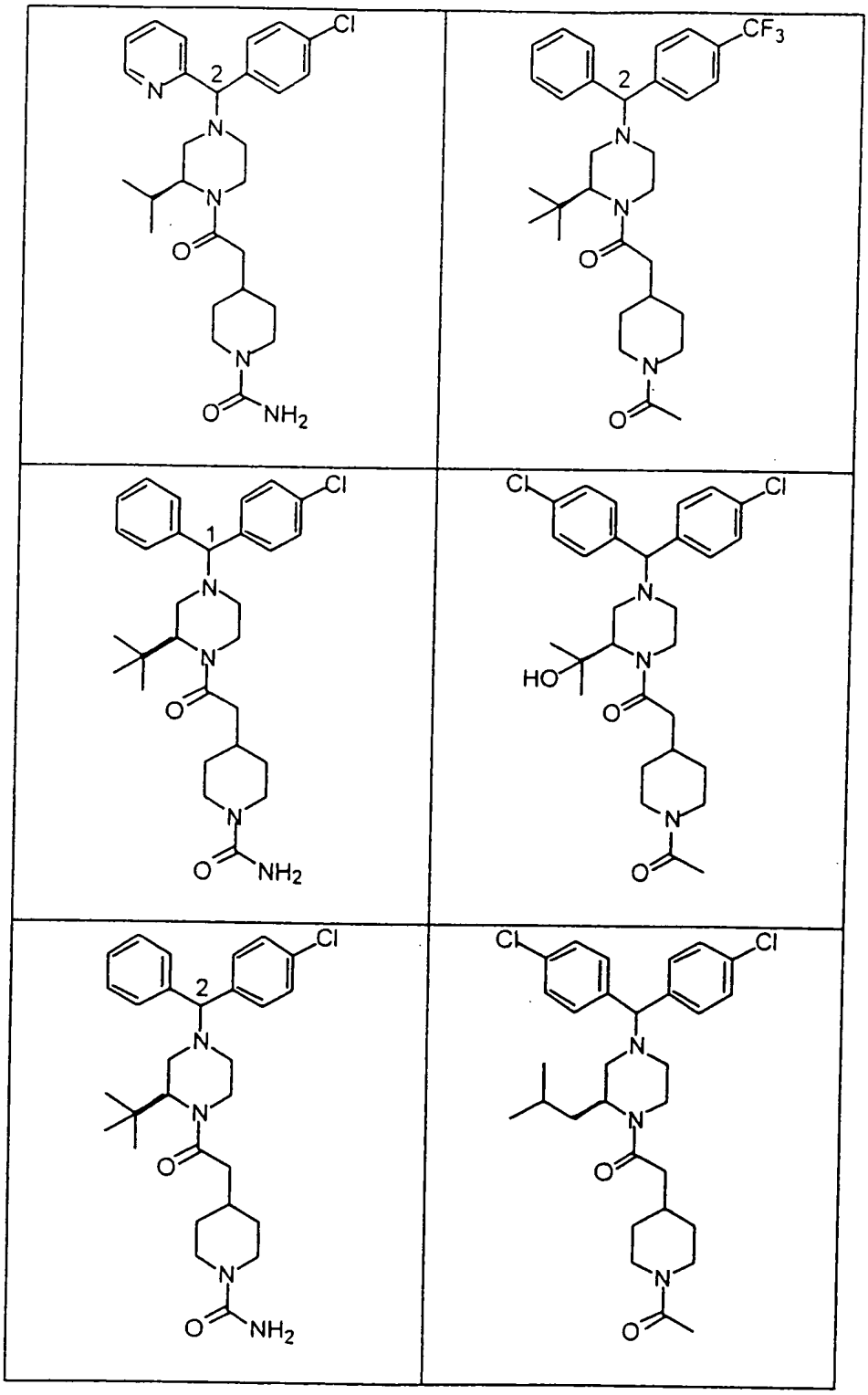


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

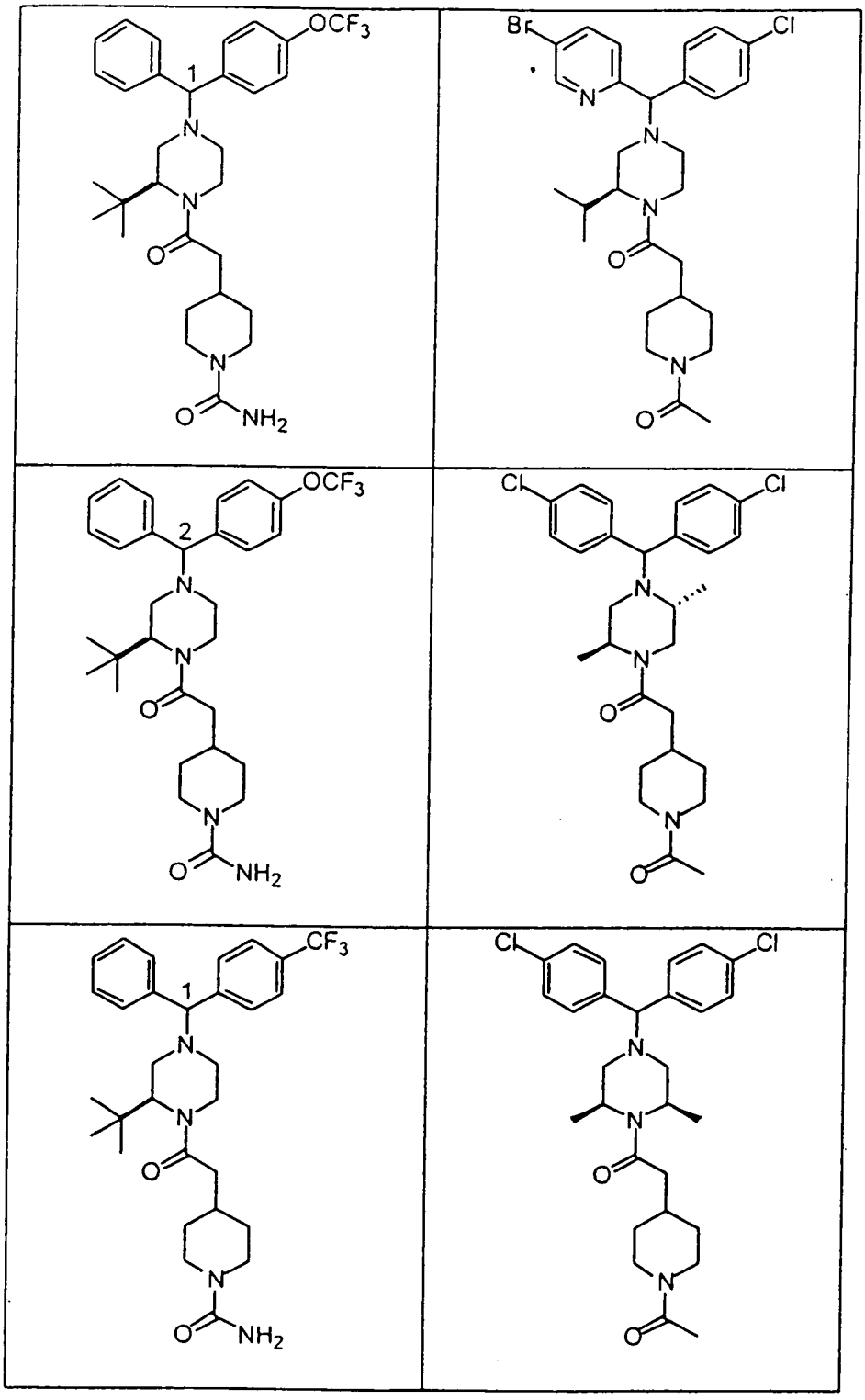


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

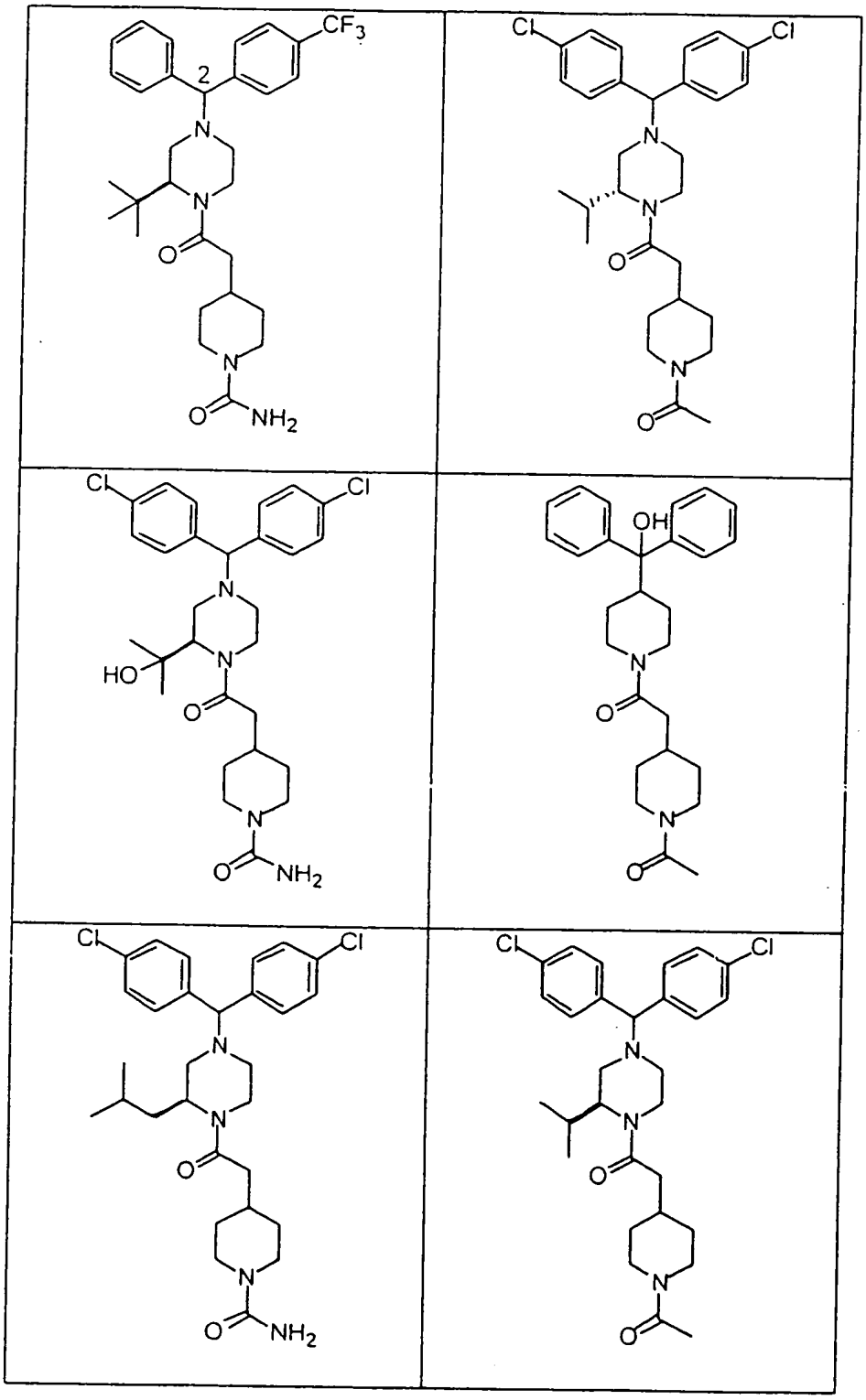


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

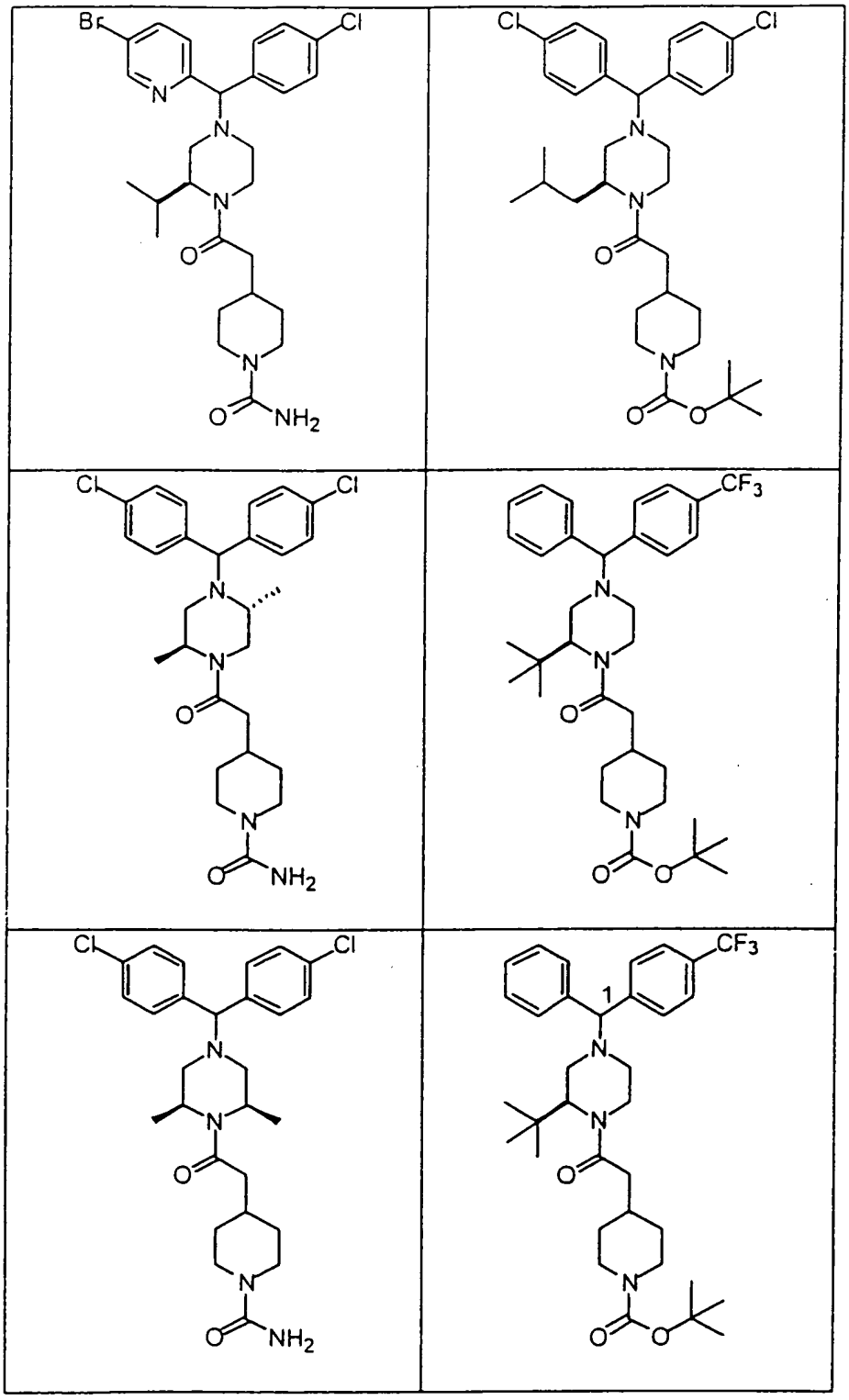


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

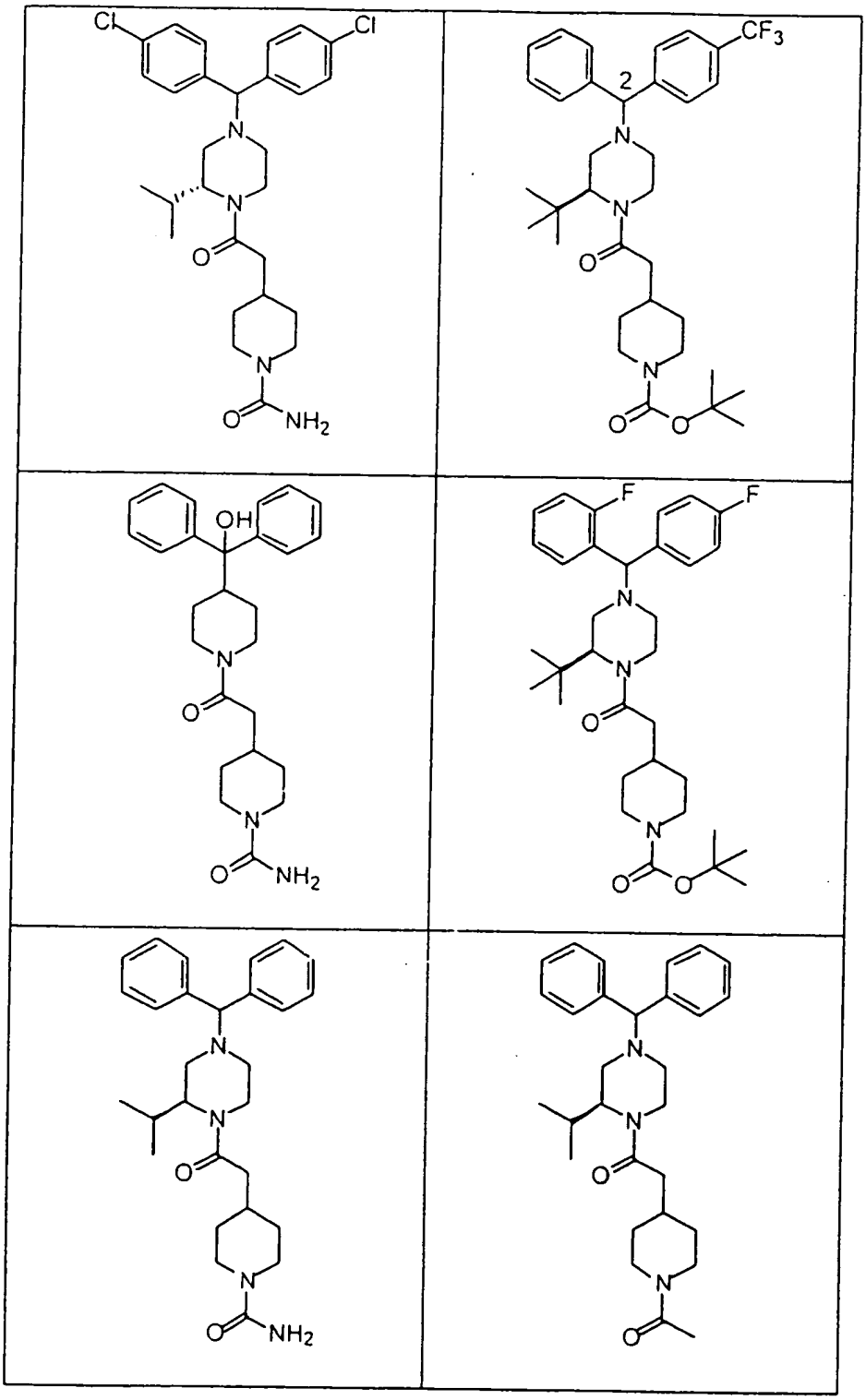


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

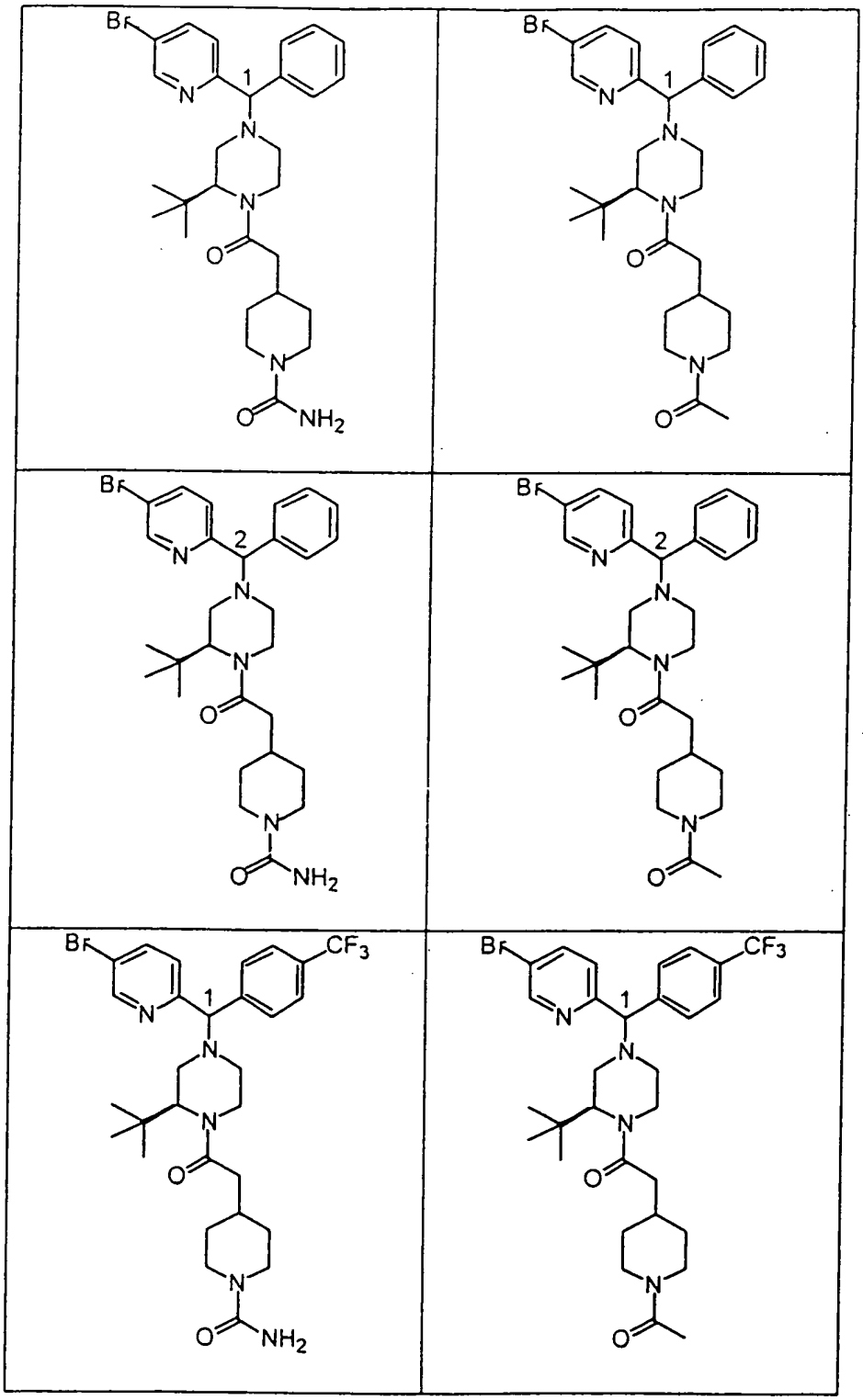


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

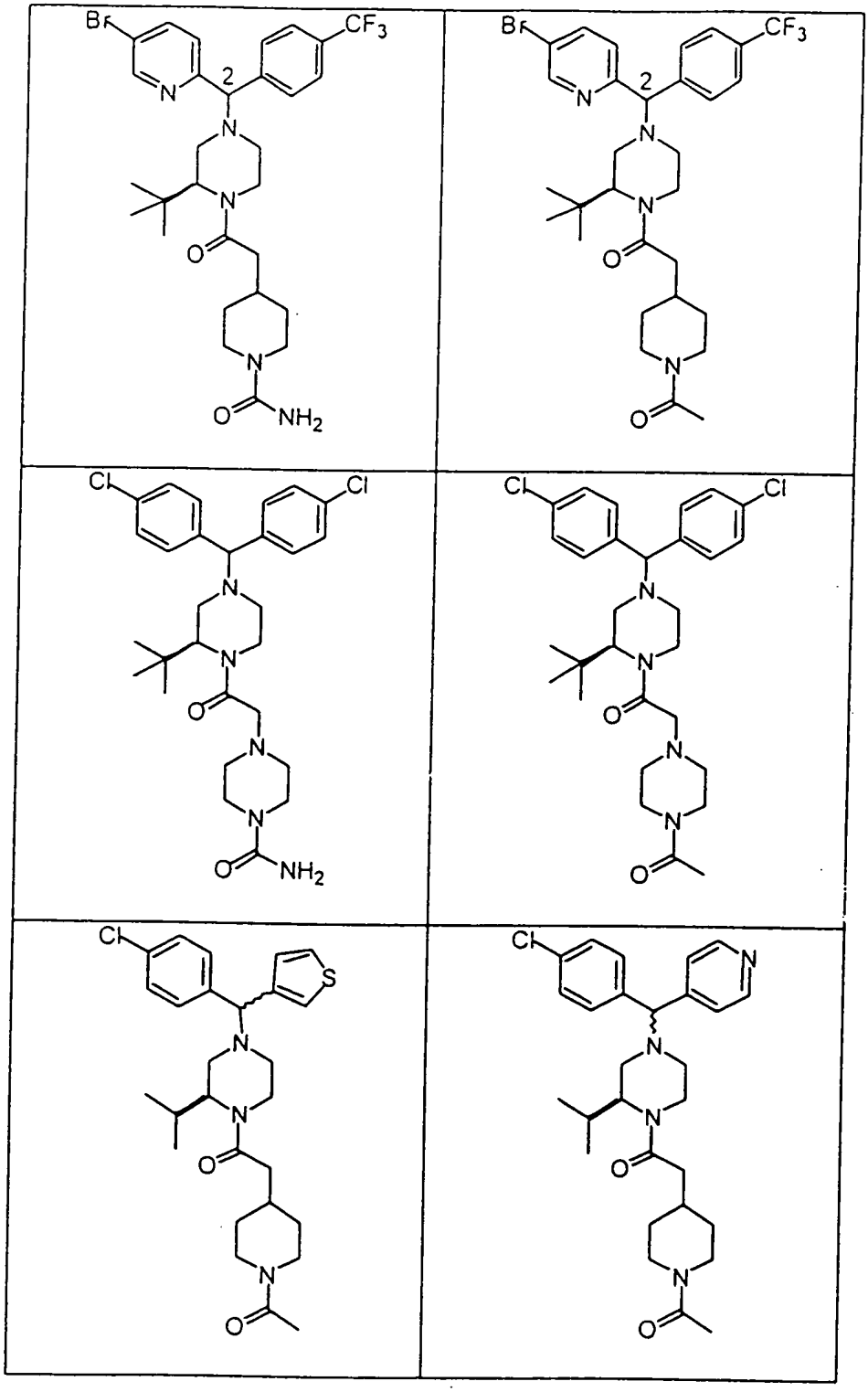


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

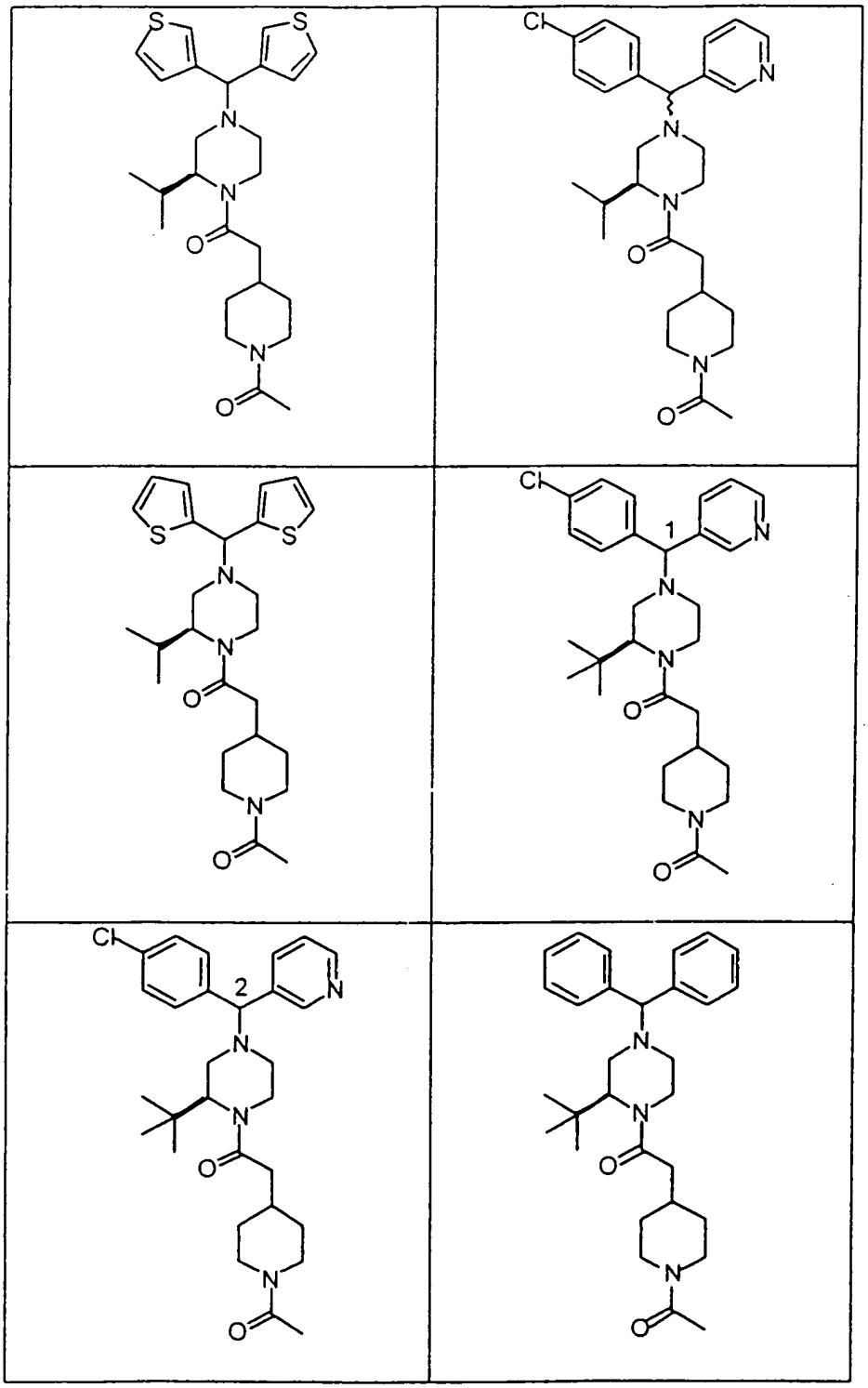


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

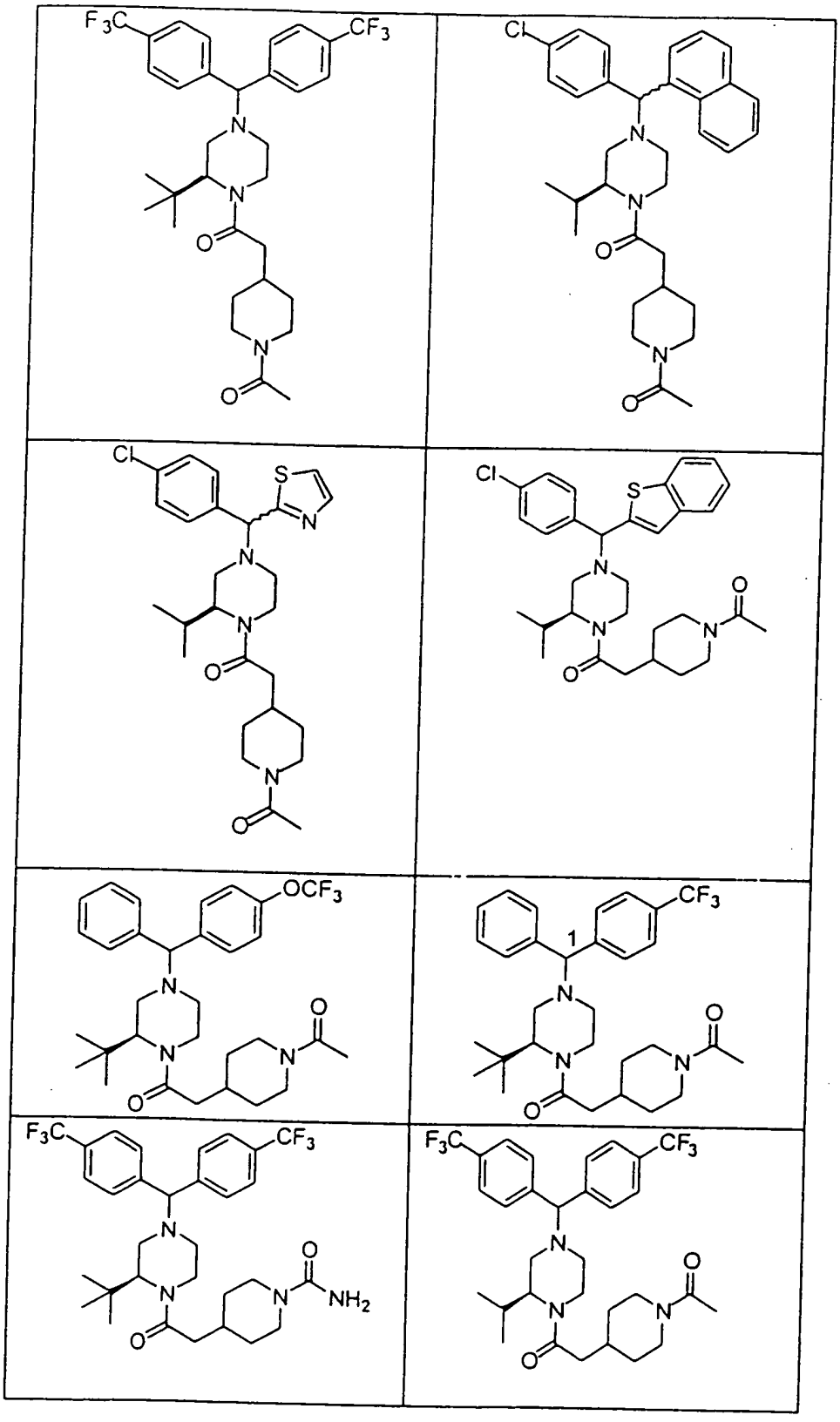


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

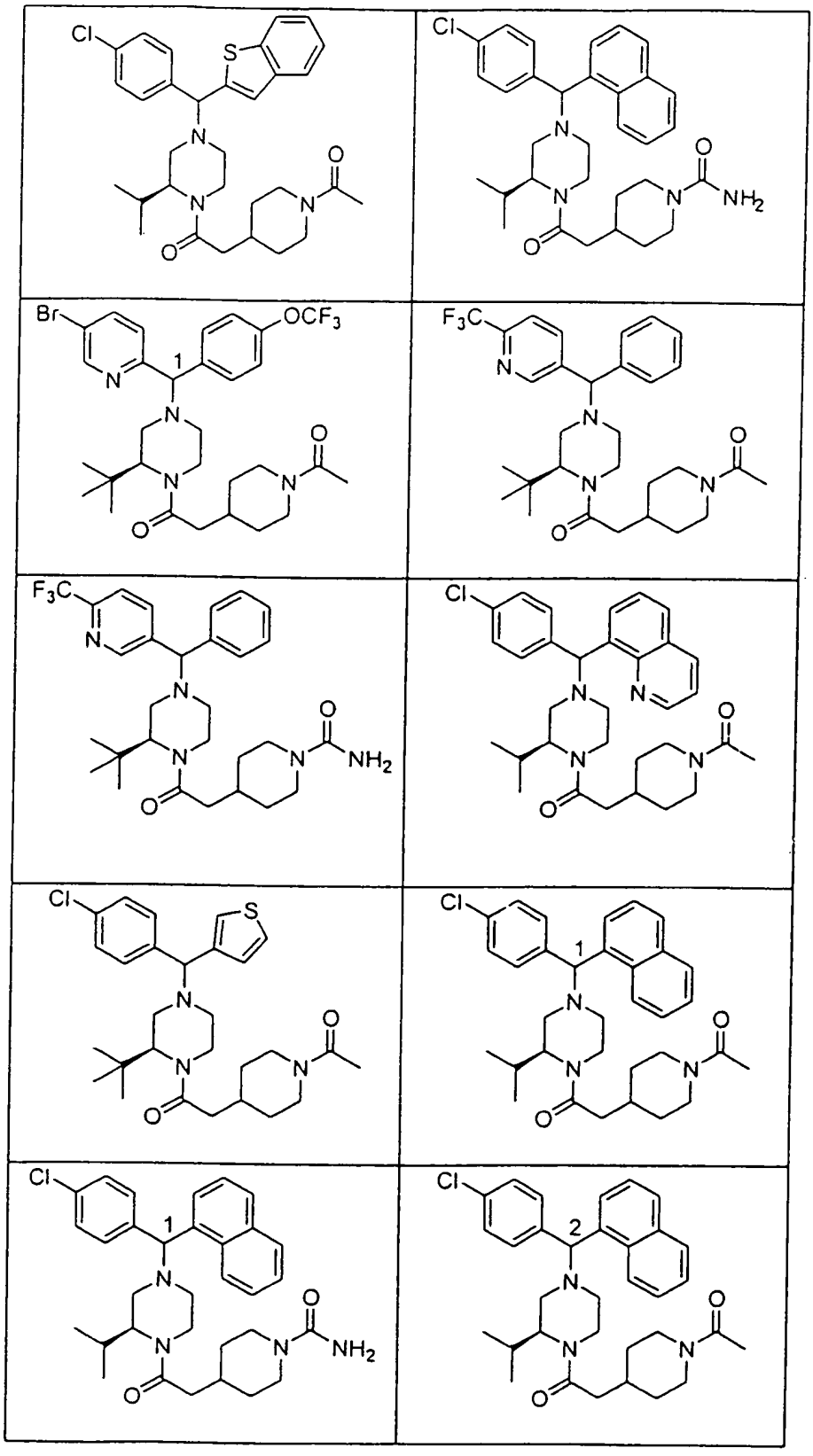


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

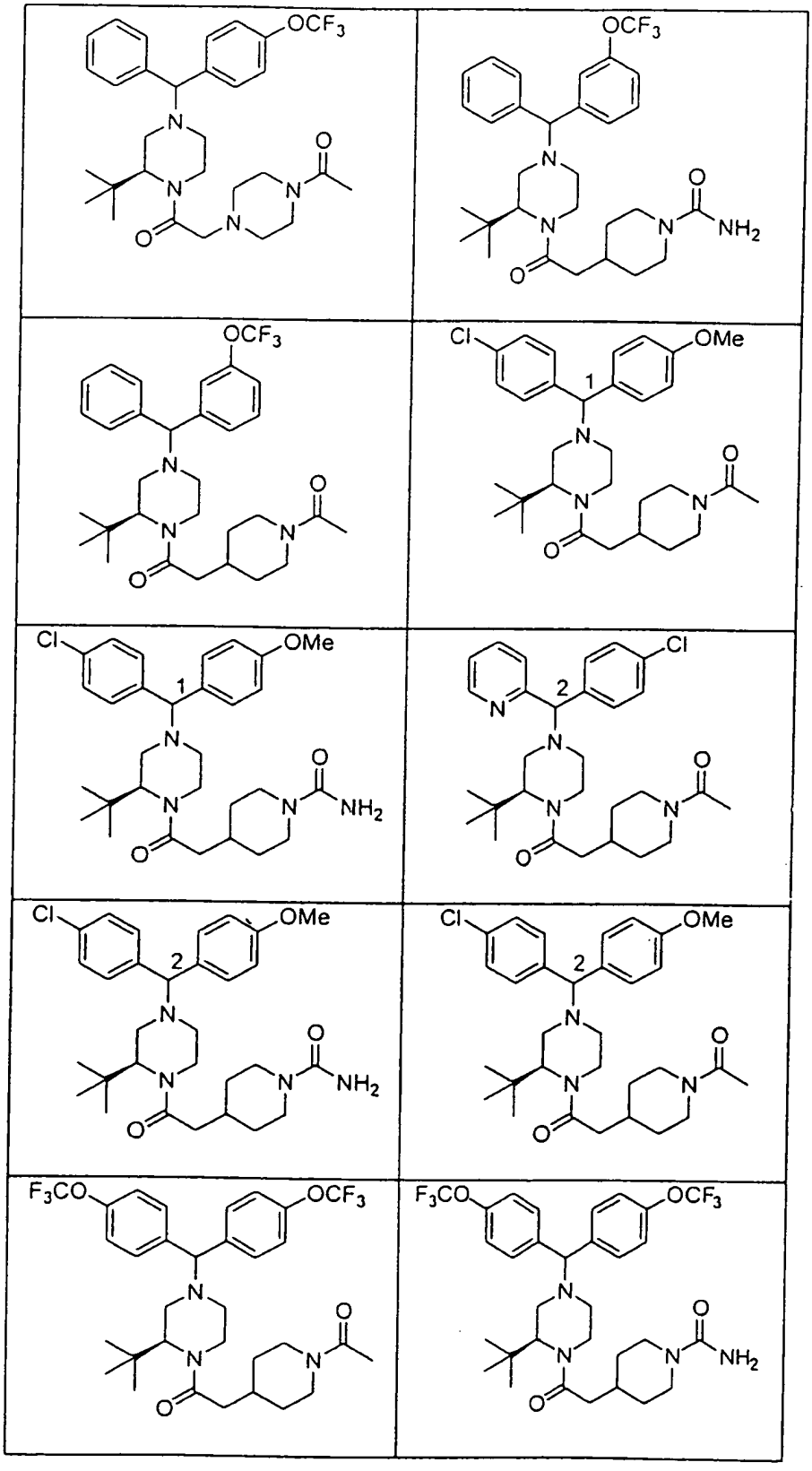


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A8
B8
C8
D8

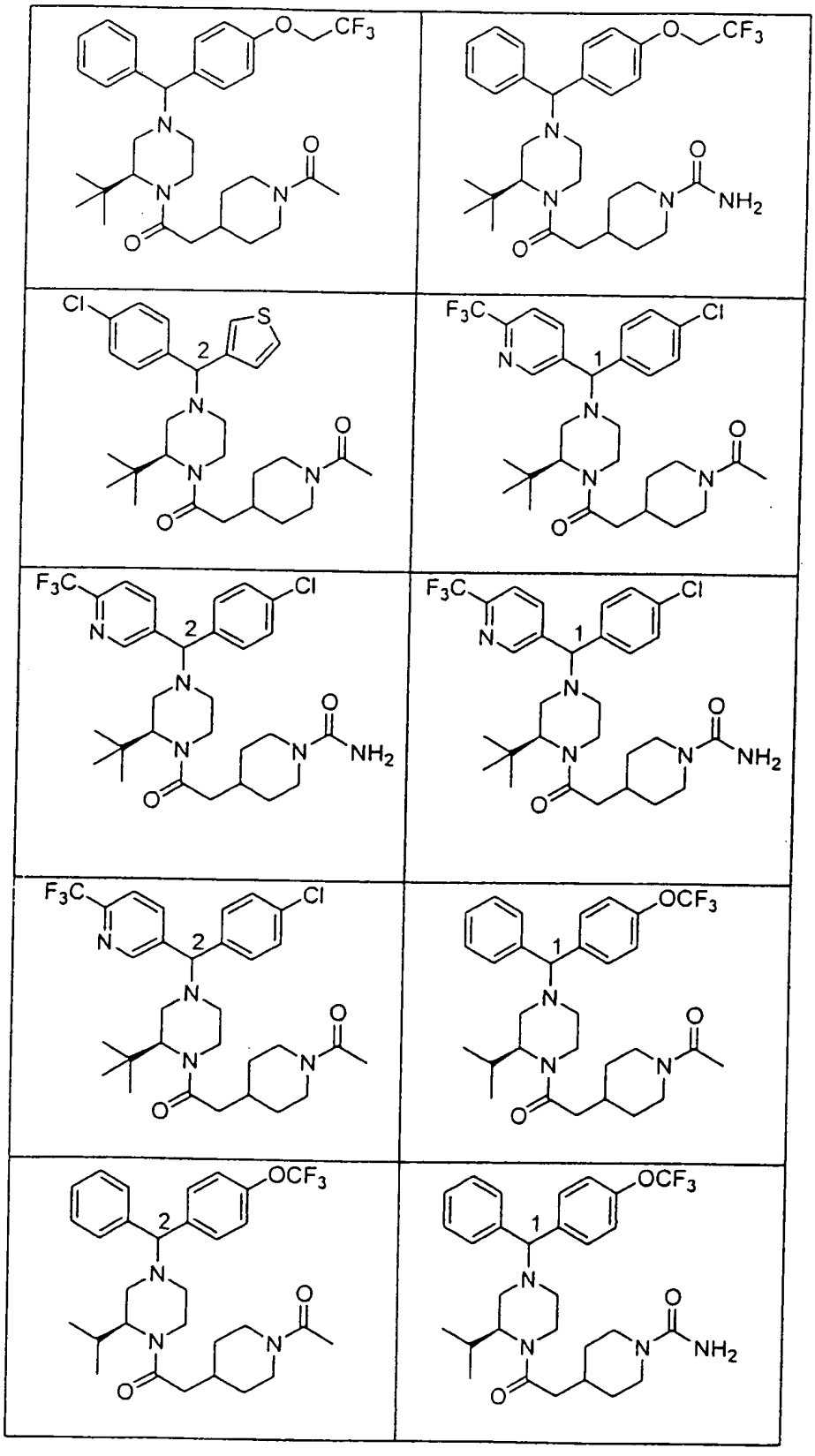
六、申請專利範圍



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍



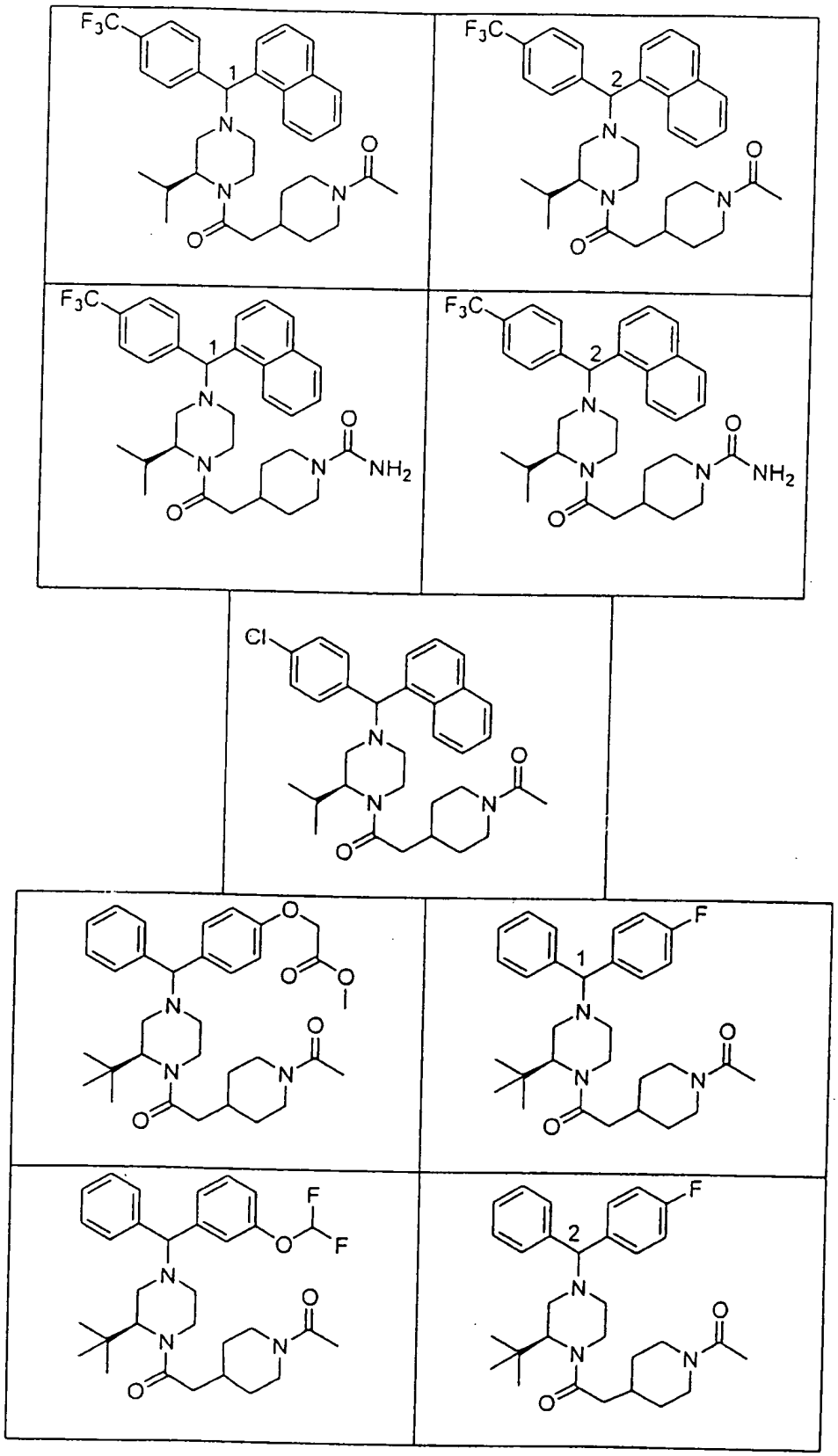
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝

訂

線

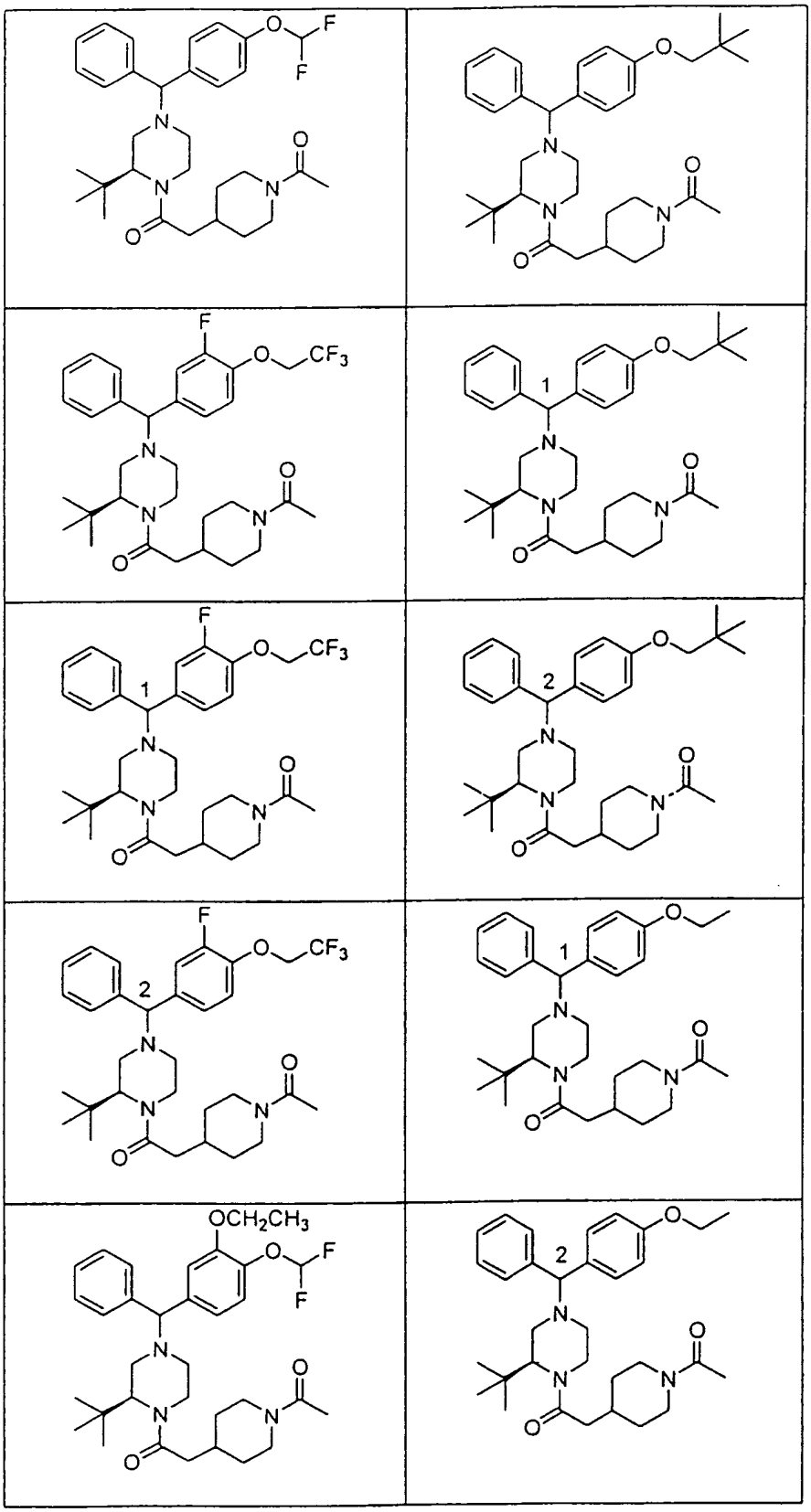
六、申請專利範圍



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

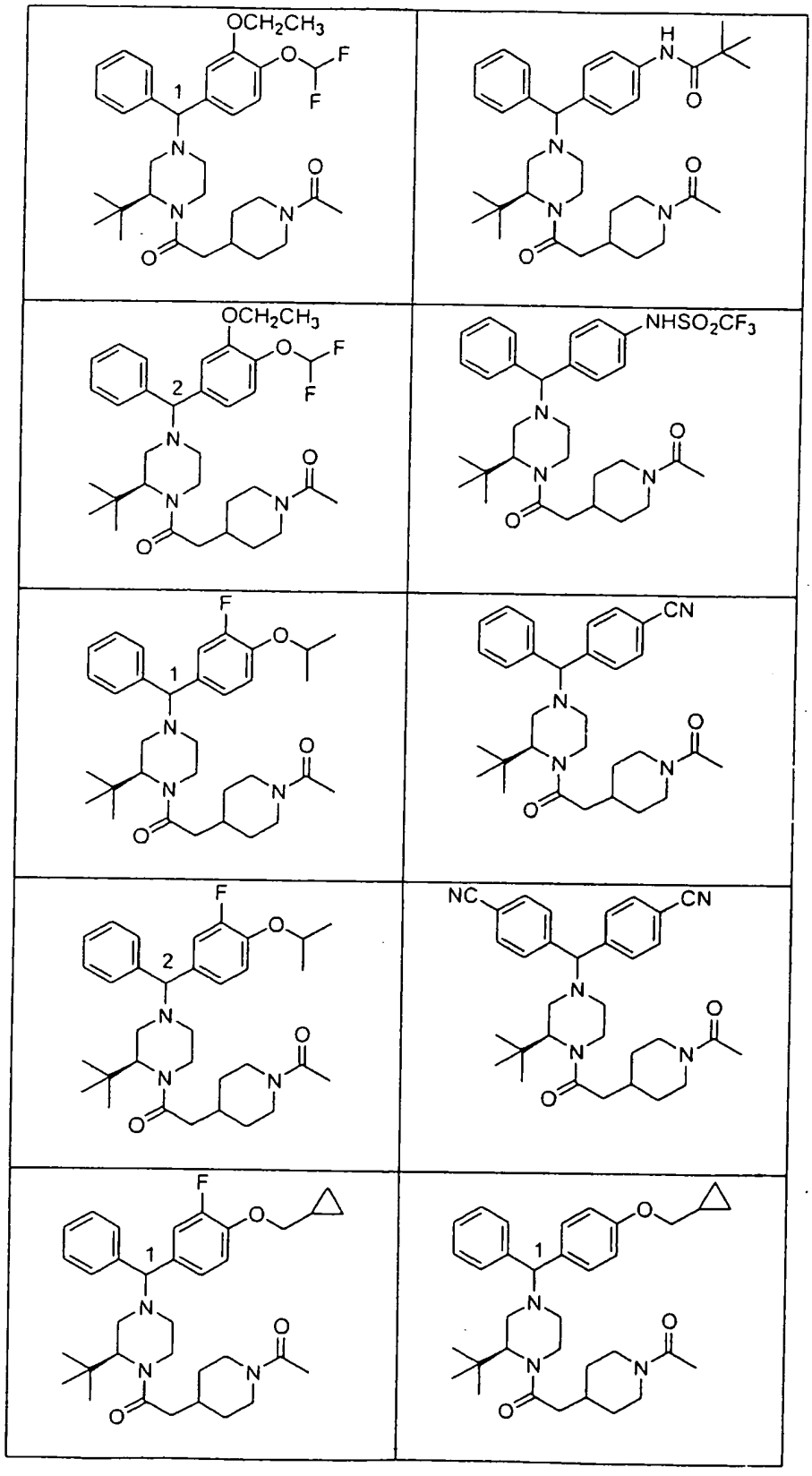
裝

訂

線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

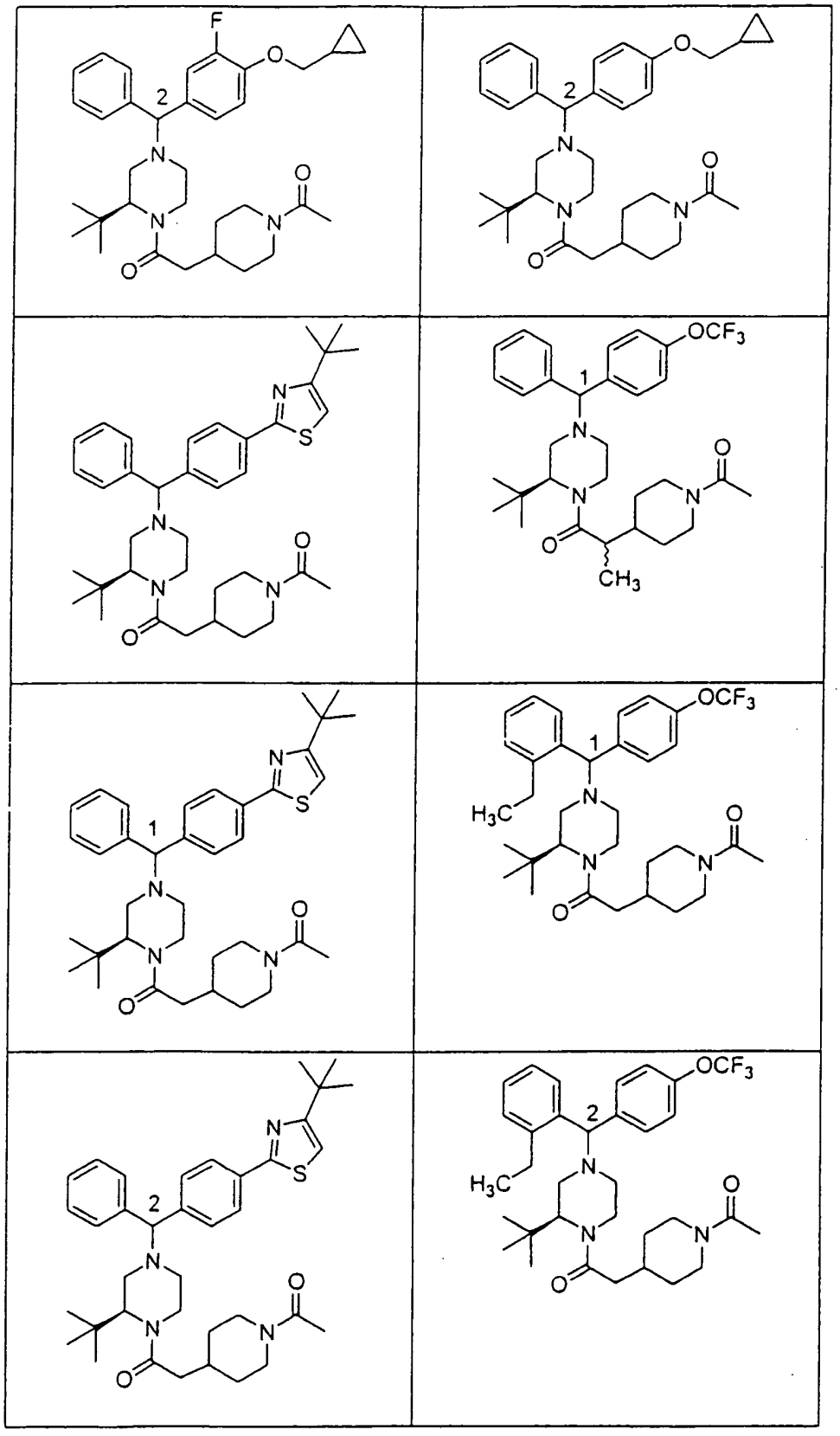


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

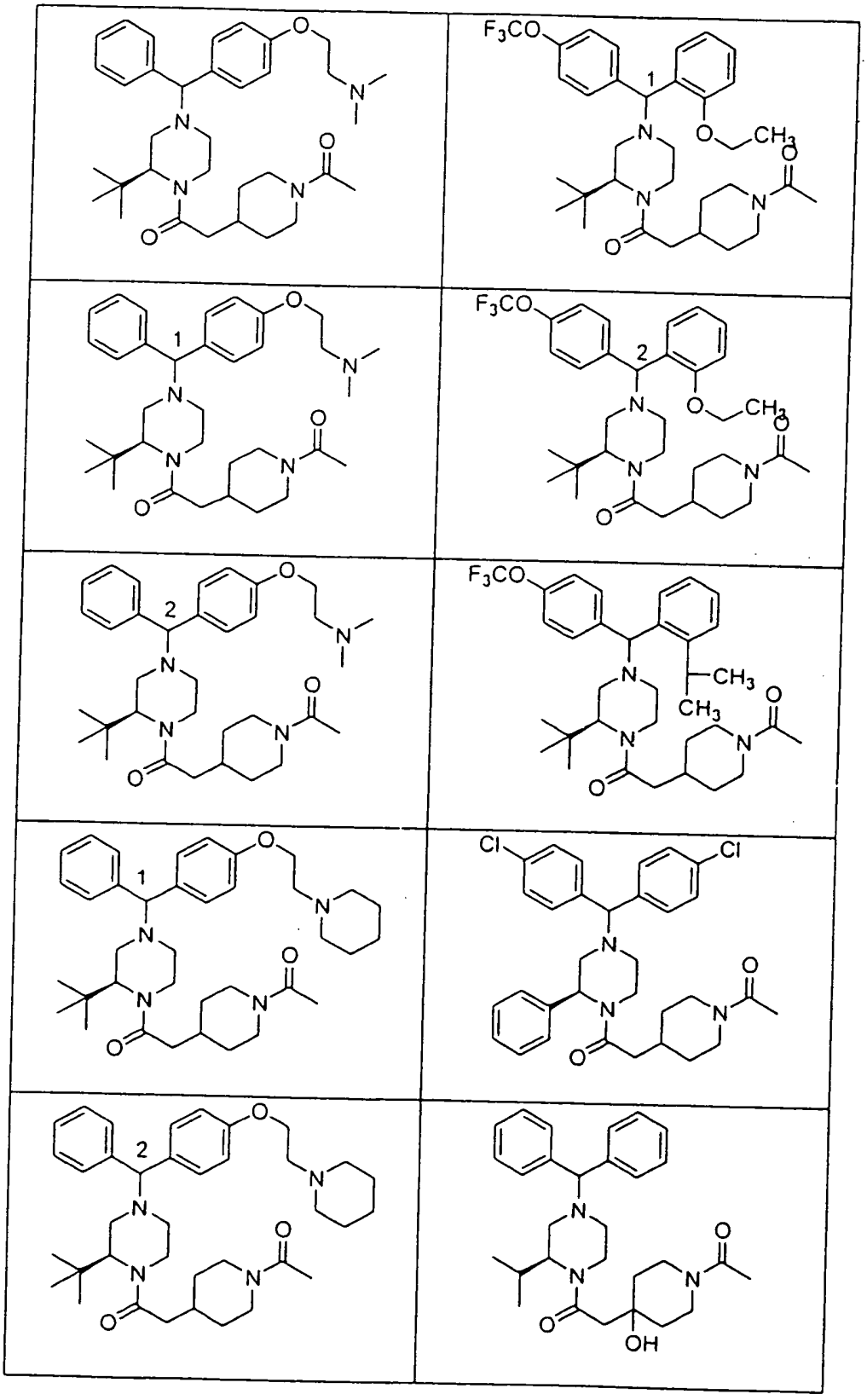


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

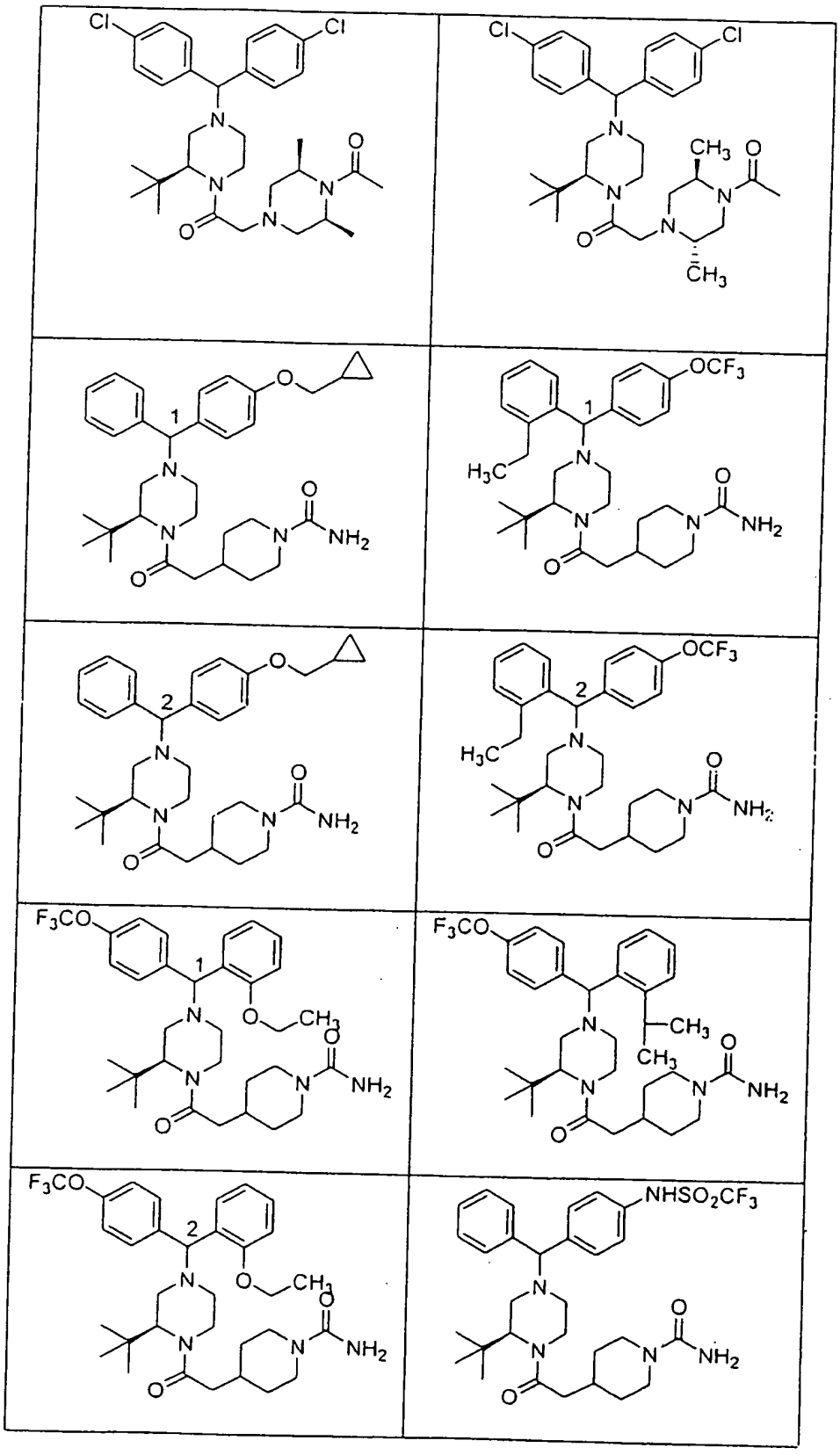


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

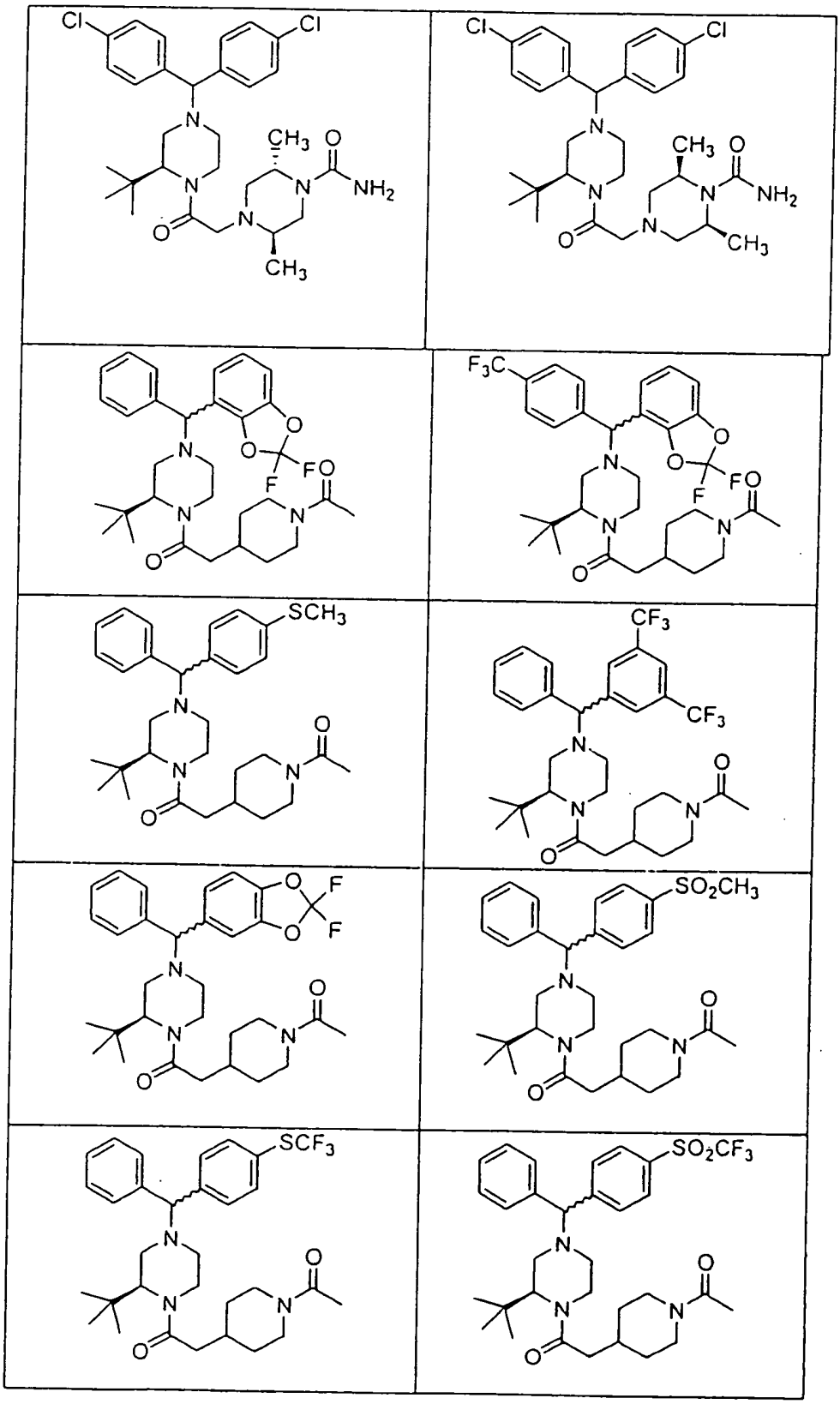


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

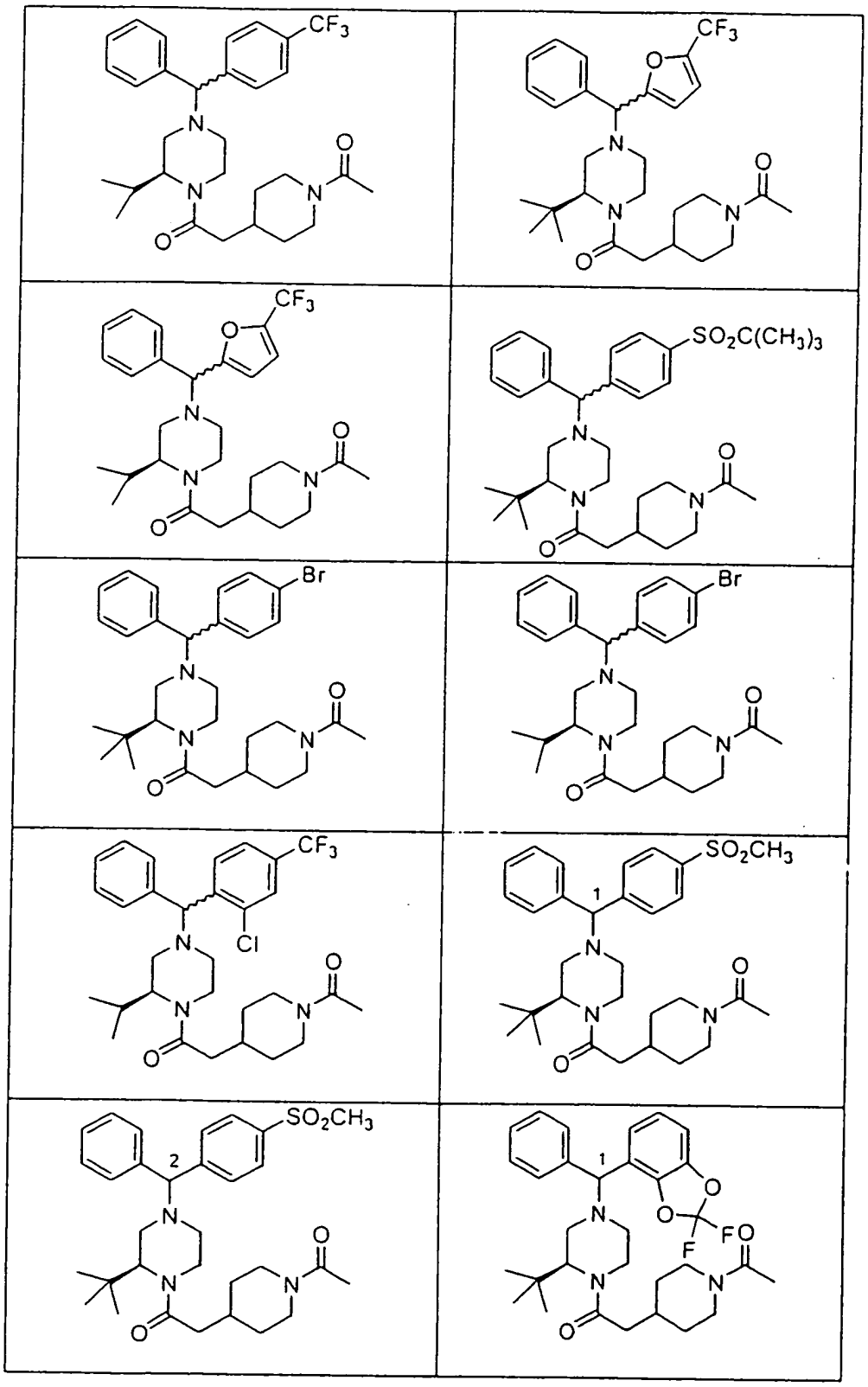


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

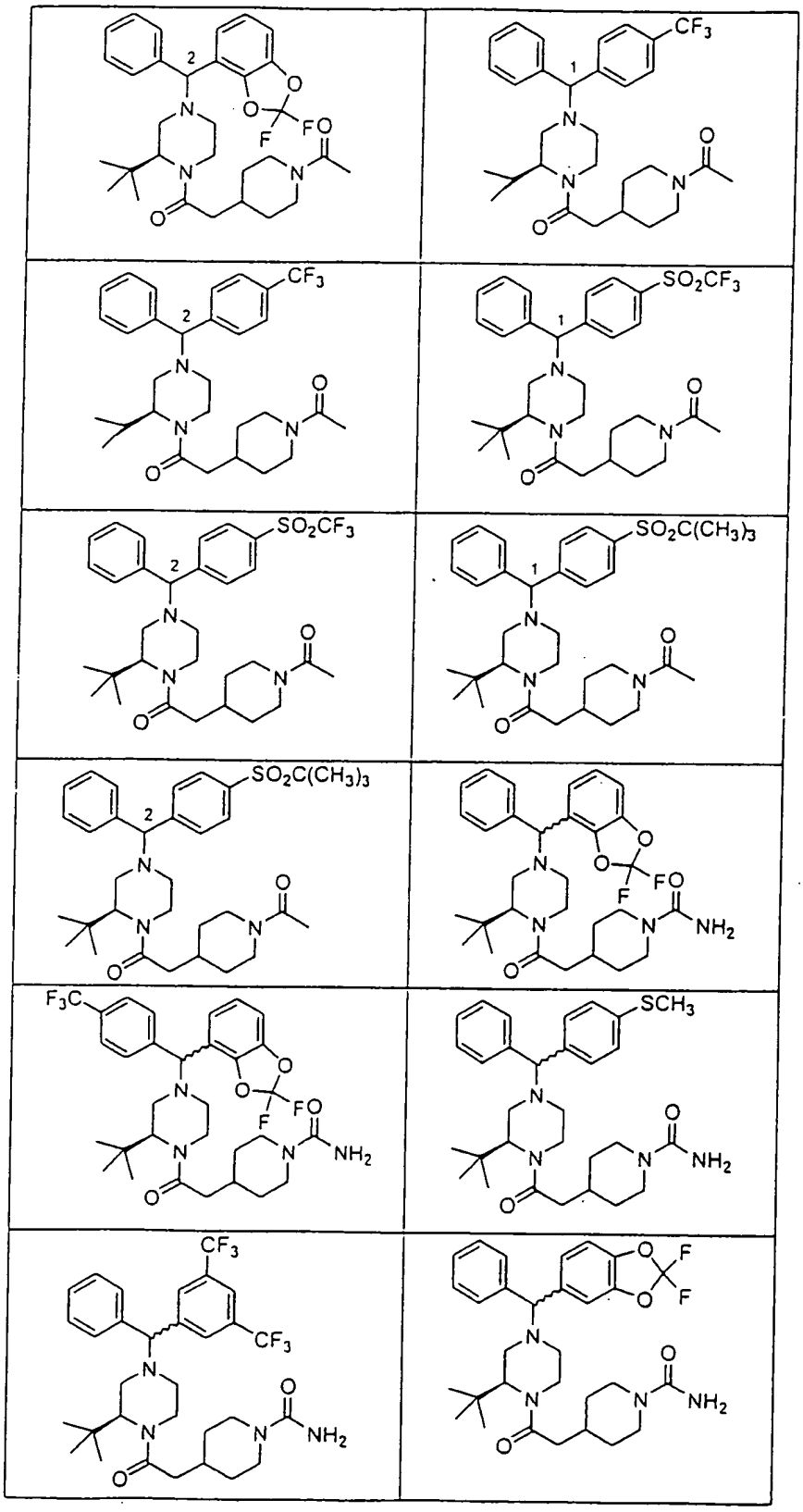


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A8
B8
C8
D8

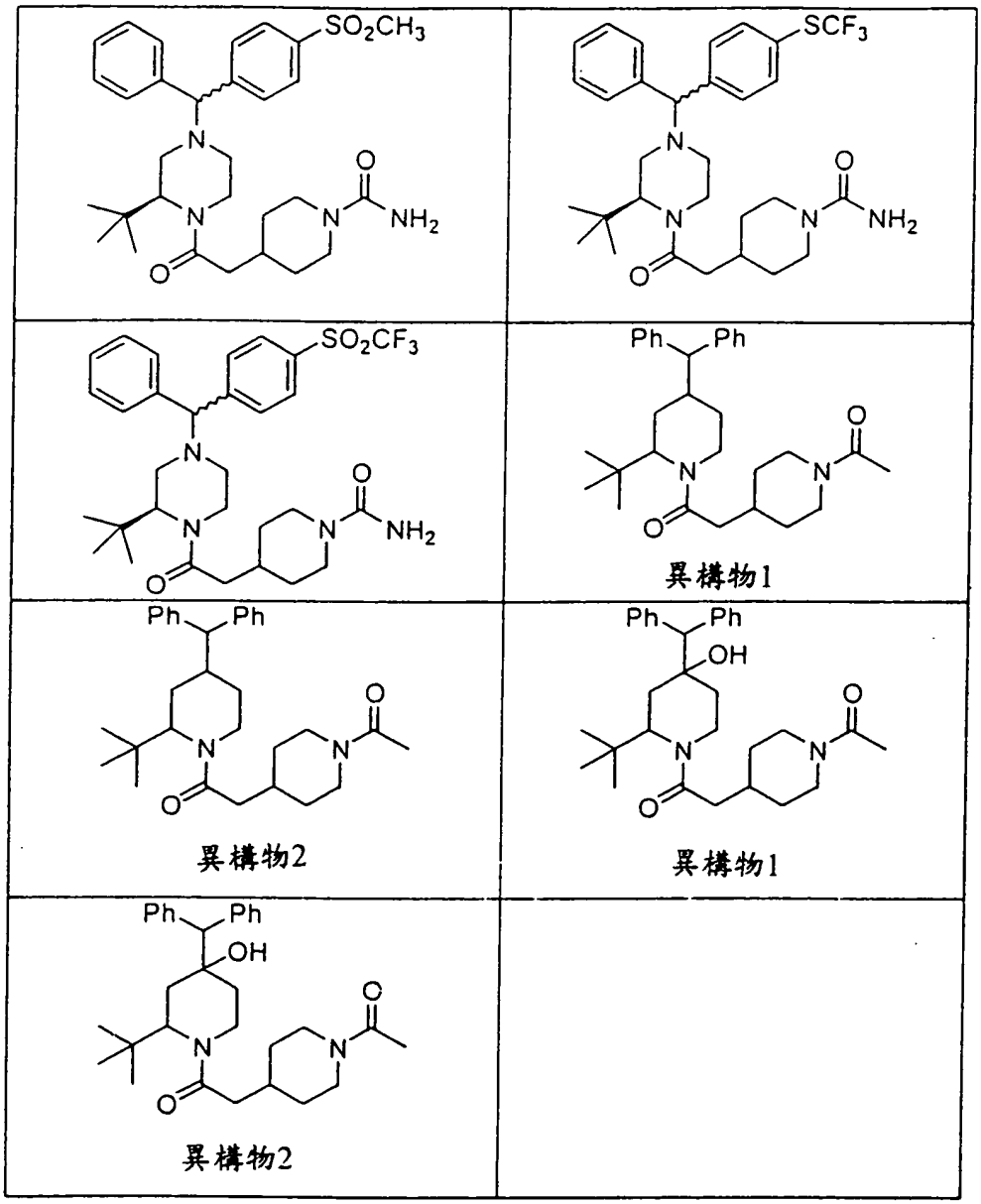
六、申請專利範圍



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍



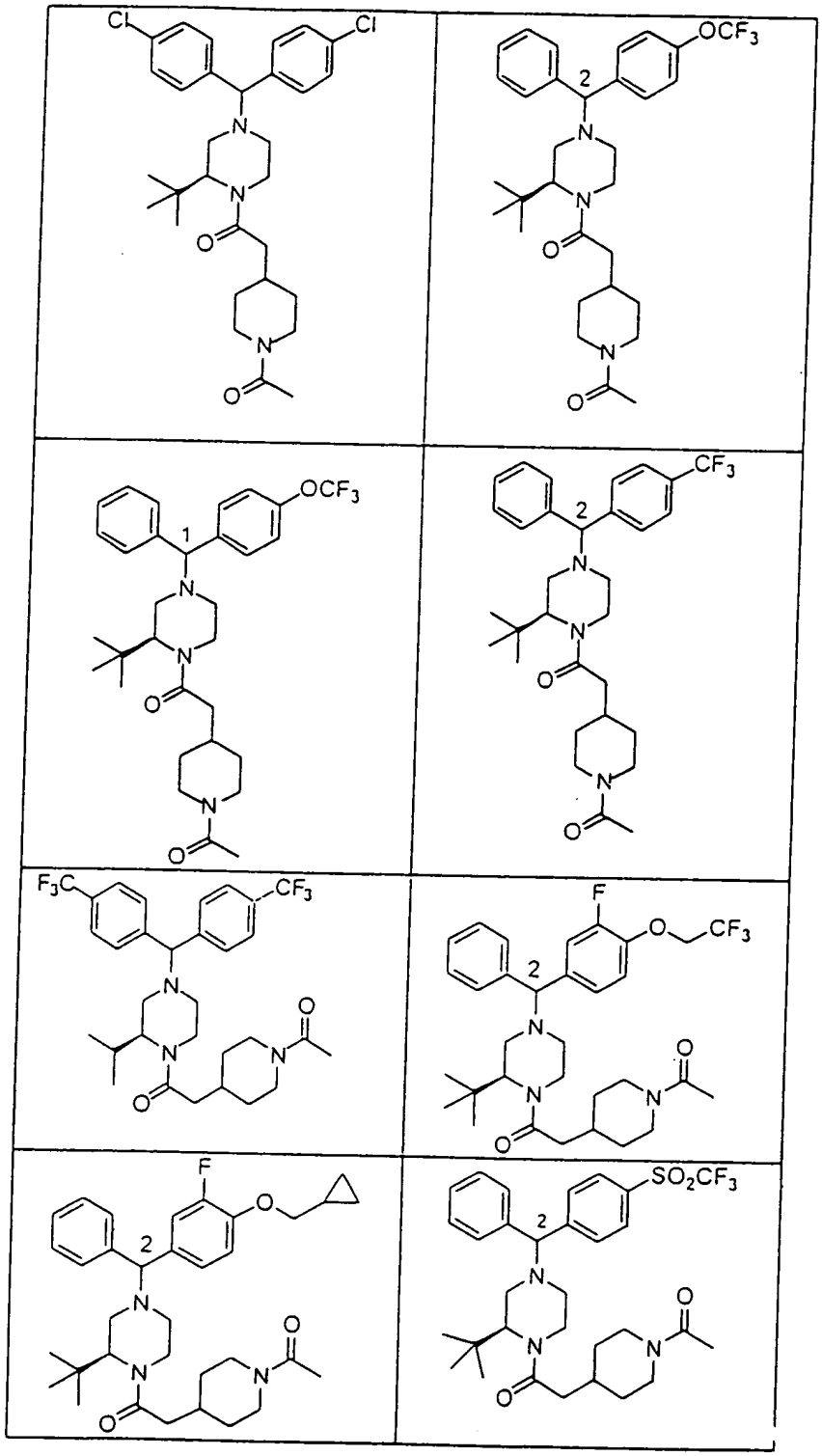
8. 根據申請專利範圍第1項之化合物，或是該化合物之醫藥可接受之鹽，該化合物係選自：

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍



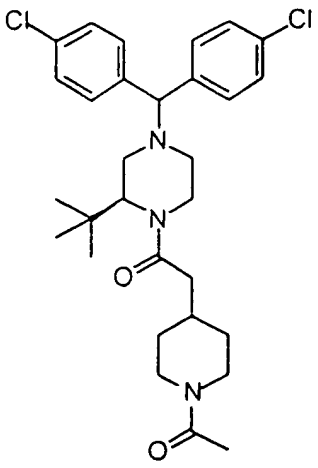
9. 根據申請專利範圍第8項之化合物，其係：

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

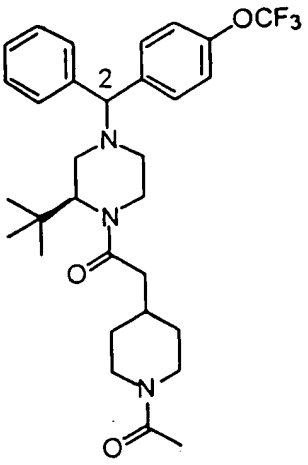
裝 訂 線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍



10. 根據申請專利範圍第8項之化合物，其係：



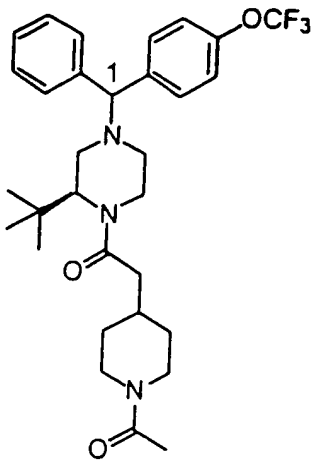
11. 根據申請專利範圍第8項之化合物，其係：

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

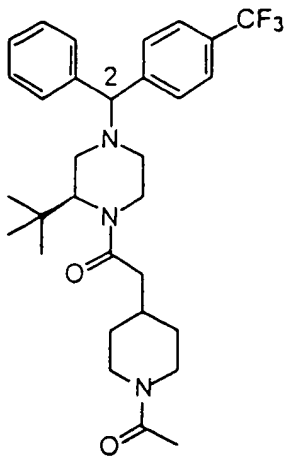
裝 訂 線

A8
B8
C8
D8

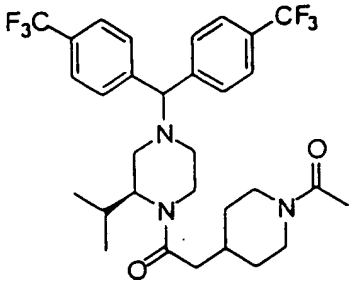
六、申請專利範圍



12. 根據申請專利範圍第8項之化合物，其係：



13. 根據申請專利範圍第8項之化合物，其係：

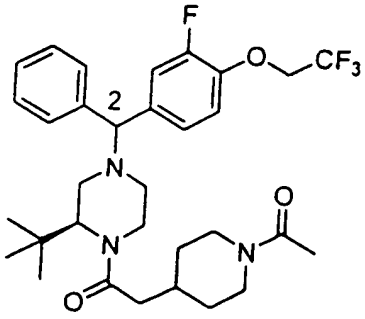


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

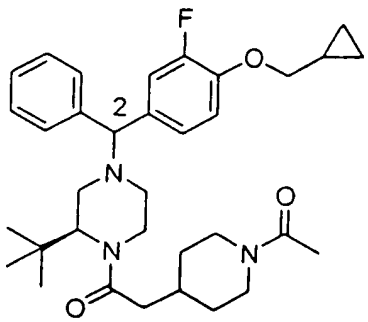
裝 訂 線

六、申請專利範圍

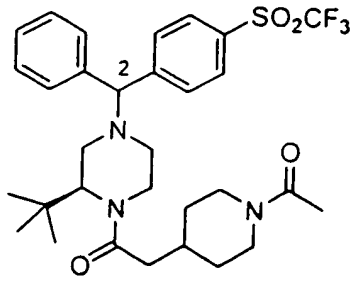
14. 根據申請專利範圍第8項之化合物，其係：



15. 根據申請專利範圍第8項之化合物，其係：



16. 根據申請專利範圍第8項之化合物，其係：



17. 一種用於17β-羥基類固醇脫氫酶3型作為抑制劑之醫藥組合物，其係包含根據申請專利範圍第1項之化合物，以及其醫藥可接受之載體。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍

18. 一種使用根據申請專利範圍第1項之化合物或是其醫藥可接受之鹽以製造藥物之用途，該藥物係用於治療或預防雄性激素相關疾病。

19. 根據申請專利範圍第18項之用途，其中該雄性激素相關疾病係選自前列腺癌、良性前列腺增殖、前列腺上皮內性增殖、多毛症、痤瘡、雄性激素性禿髮、多囊性卵巢症候群、及其結合。

20. 根據申請專利範圍第19項之用途，其中該雄性激素相關疾病係選自前列腺癌、良性前列腺增殖、及前列腺上皮內性增殖。

21. 一種使用根據申請專利範圍第1項之化合物或是其醫藥可接受之鹽以製造藥物之用途，該藥物係用於抑制17β-羥基類固醇脫氫酶。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線