



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201219395 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：100137430

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 10 月 14 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

A61K31/4985(2006.01)

A61K31/53 (2006.01)

A61P35/02 (2006.01)

(30)優先權：2010/10/14 南韓

KR 10-2010-0100490

(71)申請人：J W製藥公司(南韓) JW PHARMACEUTICAL CORPORATION (KR)
南韓

(72)發明人：鄭宰旭 CHUNG, JAE-UK (KR)；金味貞 KIM, MI-JUNG (KR)；李庸實 LEE, YONG-SIL (KR)；馬相鎬 MA, SANG-HO (KR)；曹英碩 CHO, YOUNG-SEOK (KR)；李相學 LEE, SANG-HAK (KR)；羅泳俊 NA, YOUNG-JUN (KR)；姜命周 KANG, MYOUNG-JOO (KR)；朴月成 PARK, WOUL-SEONG (KR)

(74)代理人：莊志強

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 117 頁

(54)名稱

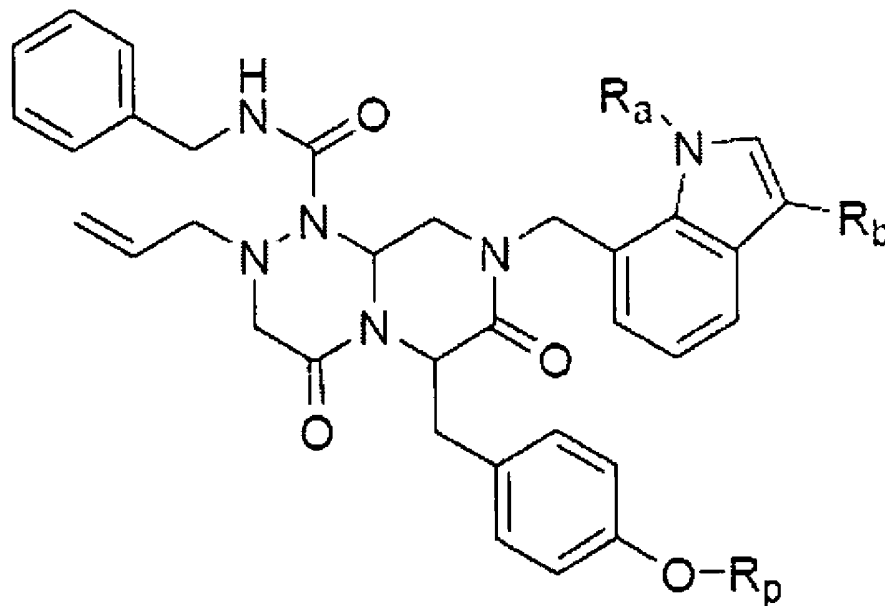
新穎反轉模擬物之化合物、其製造方法及其用途

NOVEL COMPOUNDS OF REVERSE-TURN MIMETICS AND A METHOD FOR
MANUFACTURING THEREOF AND ITS USE BACKGROUND OF THE INVENTION

(57)摘要

本發明關於具有吡嗪-三嗪酮作為基本架構的新穎反轉模擬物之化合物、其製備方法及其治療如癌症、特別是急性骨髓性白血病的疾病之用途。

[化學式 I]





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201219395 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：100137430

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 10 月 14 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

A61K31/4985(2006.01)

A61K31/53 (2006.01)

A61P35/02 (2006.01)

(30)優先權：2010/10/14 南韓

KR 10-2010-0100490

(71)申請人：J W製藥公司(南韓) JW PHARMACEUTICAL CORPORATION (KR)
南韓

(72)發明人：鄭宰旭 CHUNG, JAE-UK (KR)；金味貞 KIM, MI-JUNG (KR)；李庸實 LEE, YONG-SIL (KR)；馬相鎬 MA, SANG-HO (KR)；曹英碩 CHO, YOUNG-SEOK (KR)；李相學 LEE, SANG-HAK (KR)；羅泳俊 NA, YOUNG-JUN (KR)；姜命周 KANG, MYOUNG-JOO (KR)；朴月成 PARK, WOUL-SEONG (KR)

(74)代理人：莊志強

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 117 頁

(54)名稱

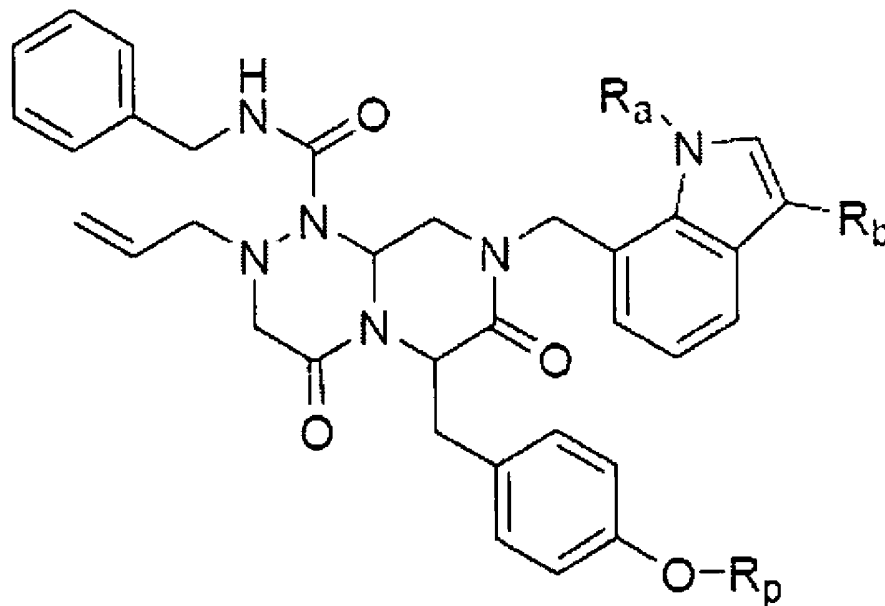
新穎反轉模擬物之化合物、其製造方法及其用途

NOVEL COMPOUNDS OF REVERSE-TURN MIMETICS AND A METHOD FOR
MANUFACTURING THEREOF AND ITS USE BACKGROUND OF THE INVENTION

(57)摘要

本發明關於具有吡嗪-三嗪酮作為基本架構的新穎反轉模擬物之化合物、其製備方法及其治療如癌症、特別是急性骨髓性白血病的疾病之用途。

[化學式 I]



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明關於新穎反轉模擬物之化合物，其製備方法，及其治療如急性骨髓性白血病的疾病之用途。

【先前技術】

隨機篩選分子作為治療試劑之可能活性已實行多年，結果已發現許多重要藥物。近來已發展模擬在生物活性蛋白質或肽中所發現的反轉之次級結構之非肽化合物。例如均為 Kahn 所擁有的美國專利第 5,440,013 號、及公告 PCT 申請案第 WO 94/003494A1、WO 01/000210A1 與 WO 01/016135A2 號，各揭示模擬反轉之次級結構之構形受限非肽化合物。另外，均為 Kahn 所擁有的美國專利第 5,929,237 與 6,013,458 號，其為部分延續案(CIP)，則敘述模擬生物活性肽與蛋白質之反轉區域的次級結構之構形受限化合物。構形受限模擬物之合成及證驗、及其對疾病之應用係由 Obrecht (*Advances in Med. Chem.*, 4, 1-68, 1999)歸納。

如上所述，構形受限模擬物之合成及證驗已有顯著的進步，且為了證驗生物活性館項而已發展及提供合成及篩選模擬肽的次級結構之小分子館項之技術。因而已嚐試尋求模擬生物活性肽與蛋白質之反轉區域的次級結構之構形受限化合物及高生物活性化合物。例如反轉模擬物、其製造方法、及其生物活性係揭示於 PCT 申請案第 WO 04/093828A2、WO 05/116032A2 與 WO 07/139346A1 號。

雖然已製造上述的大量反轉模擬物，現仍持續努力地製造可應用於治療如癌症等疾病之化合物。

特別提及為該努力已集中在發展強效地阻擋 Wnt 信號

通路而有效地抑制急性骨髓性白血病(AML)癌細胞(已知有活化 Wnt 信號通路)生長之化合物。

現亦需要發展大量製造高生物活性化合物(若已發現)之方法。

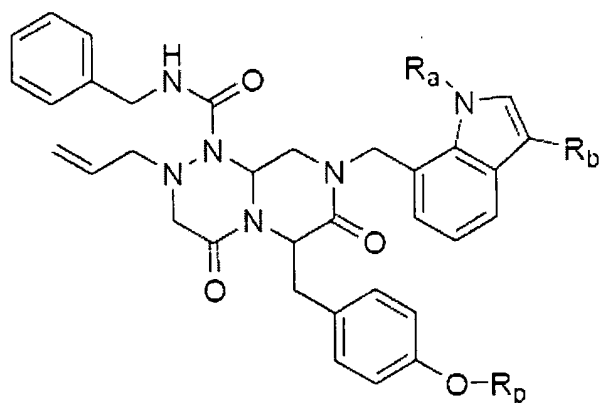
【發明內容】

因而本發明之一個目的為提供高生物活性之新穎化合物，及其製備方法。

本發明之另一個目的為提供此化合物作為具有抗癌效果等之治療試劑，具體而言為治療急性骨髓性白血病之試劑之用途。

為了完成以上目的，本發明提供一種由以下化學式 I 所表示的化合物或其醫藥上可接受鹽。

[化學式 I]



其中，

R_a 為 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、或 C_2-C_6 炔基；

R_b 為 $-(C=O)-N(R_1)-R_2$ 、 $-\text{伸芳基}-N(R_1)(C=O)-R_2$ 、 $-\text{伸芳基}-C(=O)-N(R_1)-R_2$ 、
 $-\text{伸雜芳基}-N(R_1)(C=O)-R_2$ 、 $-\text{伸雜芳基}-C(=O)-N(R_1)-R_2$ 、 $-\text{伸芳基}-R_3$ 、或 $-\text{伸雜芳基}-R_4$ ；及

R_p 為 H 或前藥官能基，

其中，

R_1 為 C_1 - C_{12} 烷基或經取代 C_1 - C_{12} 烷基；

R_2 為 H、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環烷基、經取代雜環烷基、 C_1 - C_{30} 烷氧基、經取代 C_1 - C_{30} 烷氧基、 C_1 - C_{30} 烷基、經取代 C_1 - C_{30} 烷基、經取代或未經取代烷胺基、經取代或未經取代芳胺基、經取代或未經取代雜芳胺基、或經取代或未經取代胺基，

R_1 與 R_2 可結合在一起形成脂族環、脂族雜環、芳族環、或芳族雜環，或者形成螺鍵，其中該環可視情況地具有至少一個取代基；

R_3 為 C_1 - C_{20} 醯基、經取代 C_1 - C_{20} 醯基、氰基、或磺醯基；及

R_4 為 H、經取代或未經取代胺基、 C_1 - C_{20} 醯基、或經取代 C_1 - C_{20} 醯基。

發明之功效

本發明提供新穎反轉模擬物之化合物，及其製備方法，及其用途。依照本發明，該新穎化合物可在體外有效地抑制急性骨髓性白血病菌細胞之增殖，亦在小鼠模型中有效率地抑制急性骨髓性白血病菌腫瘤生長。此外，本發明之化合物係呈現低 CYP3A4 抑制活性、及優異的肝代謝安定性。

本發明之化合物係具有高溶解度，因此即使是在不適用於前藥形式時仍可有利地作為藥物。

又在體內施藥時，本發明之化合物即使是在以小劑量注射或者其注射頻率低時仍會呈現優異的功效。

在使用本發明之製備方法的情形，不僅化學式 I 之化合

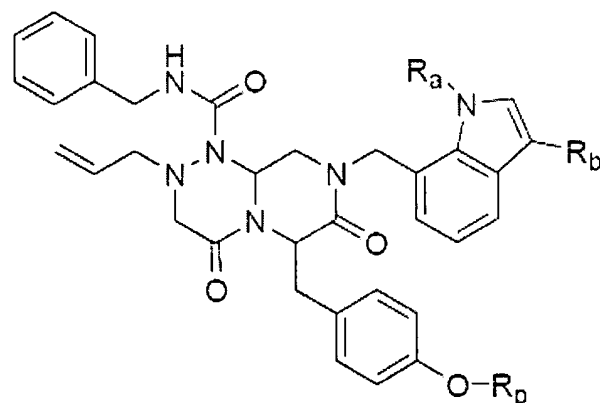
物，反轉模擬結構亦可以產業規模大量地生產。

【實施方式】

以下詳述本發明。

本發明提供一種由以下化學式 I 所表示的新穎反轉模擬物之化合物或其醫藥上可接受鹽，因而提供可作為急性骨髓性白血病的治療試劑之化合物或其醫藥上可接受鹽。

[化學式 I]

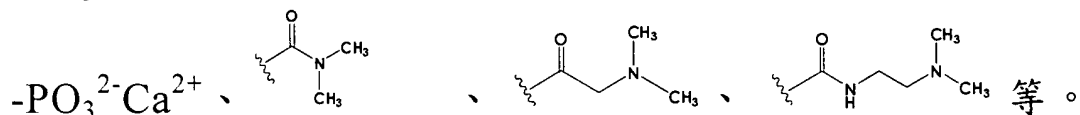


在化學式 I 中， R_a 為 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、或 C_2 - C_6 炔基； R_b 為 $-(C=O)-N(R_1)-R_2$ 、 $-\text{伸芳基}-N(R_1)(C=O)-R_2$ 、 $-\text{伸芳基}-N(R_1)(C=O)-R_2$ 、 $-\text{伸雜芳基}-N(R_1)(C=O)-R_2$ 、 $-\text{伸雜芳基}-N(R_1)(C=O)-R_2$ 、 $-\text{伸芳基}-R_3$ 、或 $-\text{伸雜芳基}-R_4$ ；及 R_p 為 H 或前藥官能基，

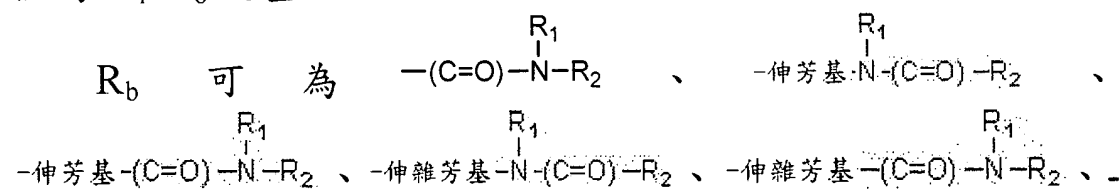
其中， R_1 為 C_1 - C_{12} 烷基或經取代 C_1 - C_{12} 烷基； R_2 為 H、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環烷基、經取代雜環烷基、 C_1 - C_{30} 烷氧基、經取代 C_1 - C_{30} 烷氧基、 C_1 - C_{30} 烷基、經取代 C_1 - C_{30} 烷基、經取代或未經取代烷胺基、經取代或未經取代芳胺基、經取代或未經取代雜芳胺基、或經取代或未經取代胺基， R_1 與 R_2 可結合在一起形成脂族環、脂族雜環、芳族環、或芳族雜環，或者形成螺鍵，其中該環可視情況地具有至少一個取代基； R_3 為 C_1 - C_{20} 鹵

基、經取代 C_1-C_{20} 醯基、氰基、或磺醯基；及 R_4 為 H、經取代或未經取代胺基、 C_1-C_{20} 醯基、或經取代 C_1-C_{20} 醯基。

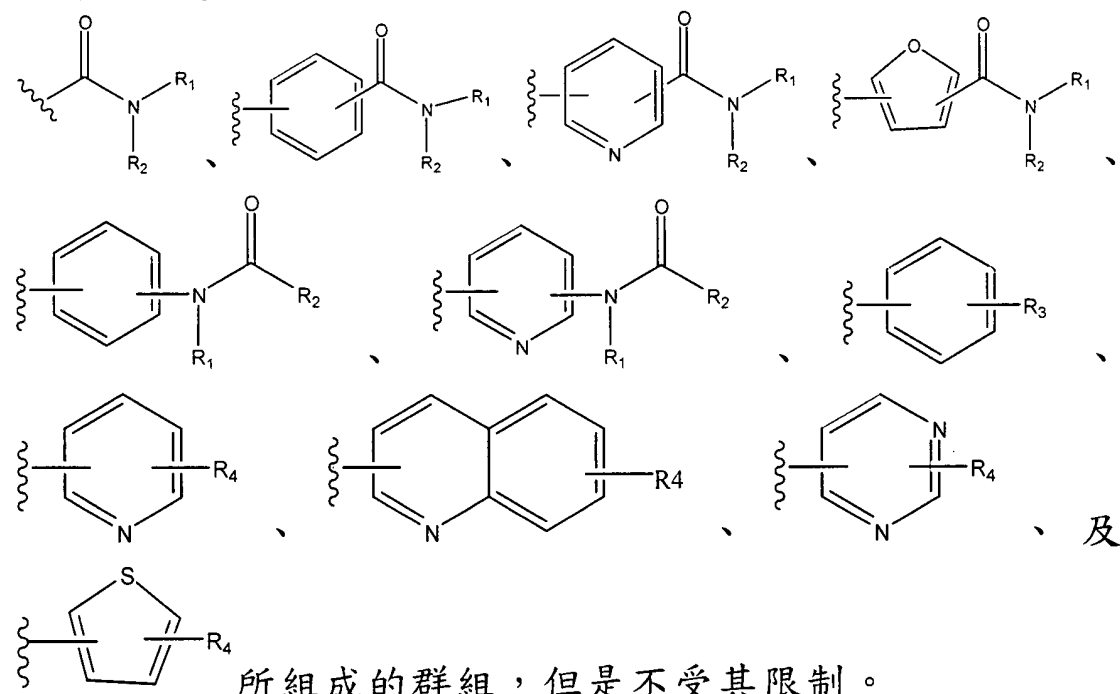
該前藥官能基可包括一般可用於前藥之任何官能基。任何官能基之實例係包括磷酸官能基、羧基官能基、 C_1-C_6 烷胺基官能基、醯胺基官能基等，且其指定實例係包括 $-PO_3H_2$ 、 $-HPO_3^-Na^+$ 、 $-PO_3^{2-}Na_2^+$ 、 $-PO_3^{2-}K_2^+$ 、 $-PO_3^{2-}Mg^{2+}$ 、



R_a 可為 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、或 C_2-C_6 炔基，且較佳為 C_1-C_6 烷基。



伸芳基- R_3 、或伸雜芳基- R_4 ，且較佳可為任何選自由



此外， R_1 可為 H、 C_1-C_{12} 烷基或經取代 C_1-C_{12} 烷基，及 R_2 可為芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環烷基、經取代雜環烷基、 C_1-C_{12} 烷氧基、經取代 C_1-C_{12}

烷氧基、 C_1 - C_{12} 烷基、經取代 C_1 - C_{12} 烷基、經取代或未經取代烷胺基、經取代或未經取代芳胺基、經取代或未經取代雜芳胺基、或經取代或未經取代胺基，且 R_1 與 R_2 可結合在一起形成脂族環、脂族雜環、芳族環、或芳族雜環，或者形成螺鍵，其中該環可具有取代基。又 R_3 可為 H、 C_1 - C_{20} 醯基、經取代 C_1 - C_{20} 醯基、經取代或未經取代胺基、氰基、或 $-SO_2-$ 。

在本發明中，烷基係表示線形、分支或環形烷基。

在本發明中，烷氧基係表示線形、分支或環形烷氧基。

伸芳基或芳基可為具有 5~12 個碳之芳基，且可包括單環或雙環或三環芳基，但是未必受其限制。

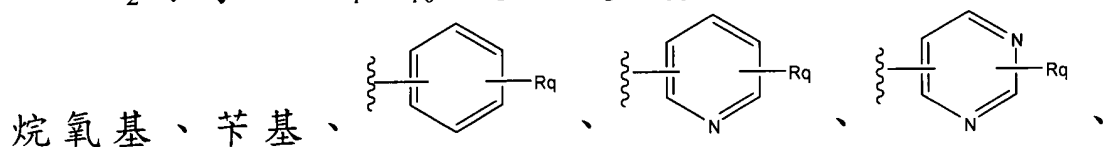
伸雜芳基或雜芳基可為具有 2~11 個碳之雜芳基，且可包括單環或雙環或三環雜芳基，但是未必受其限制。

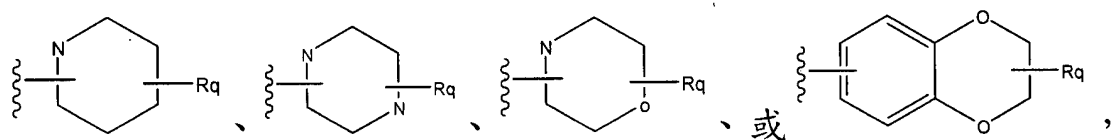
雜環烷基可為具有 2~6 個碳之雜環烷基，但是未必受其限制。

在 R_1 、 R_2 、 R_3 、與 R_4 係經取代基取代之情形，該取代基之實例可包括但不限於經取代或未經取代烷基、經鹵素取代烷基、經羥基取代烷基、經取代或未經取代芳基、經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代雜環烷基、經取代或未經取代胺基、經取代或未經取代烷氧基、經取代或未經取代羰基、乙醯基、羧基、氰基、或 $-SO_2-$ 。

具體而言， R_1 可為 H 或 C_1 - C_5 烷基，其中 C_1 - C_5 烷基可經至少一個 R_q 取代。

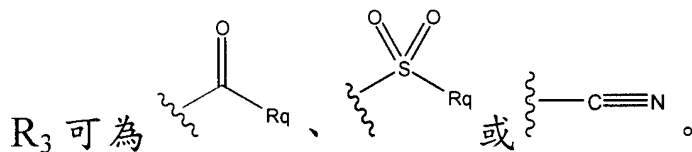
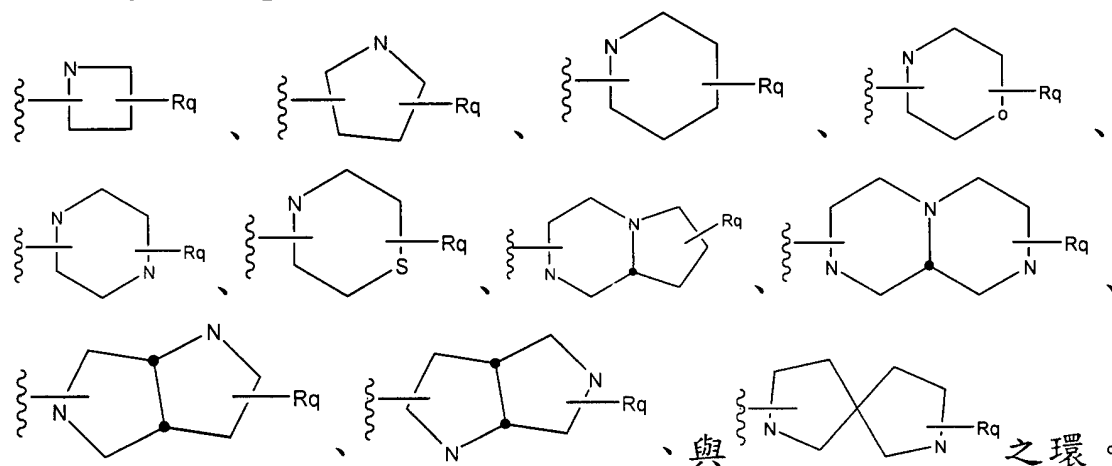
R_2 可為 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、胺基、 C_1 - C_{10}



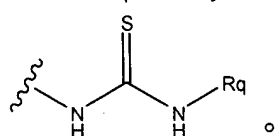


其中 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_{10} 環烷基、胺基、 C_1-C_{10} 烷氧基、與苄基可經至少一個 R_q 取代。

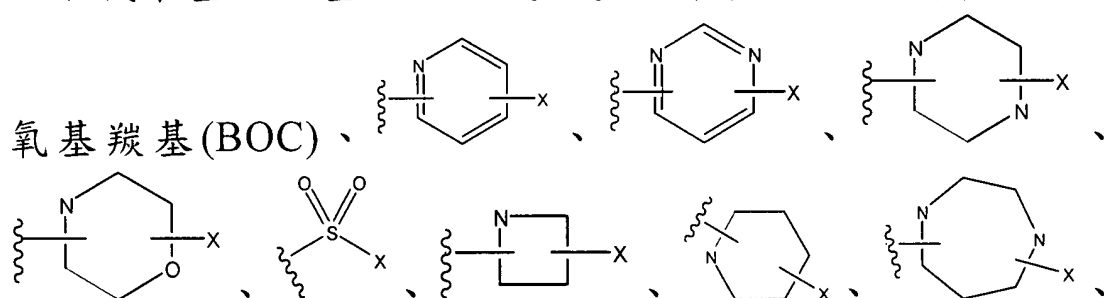
R_1 與 R_2 可與 N 融合，如此形成任何一個選自

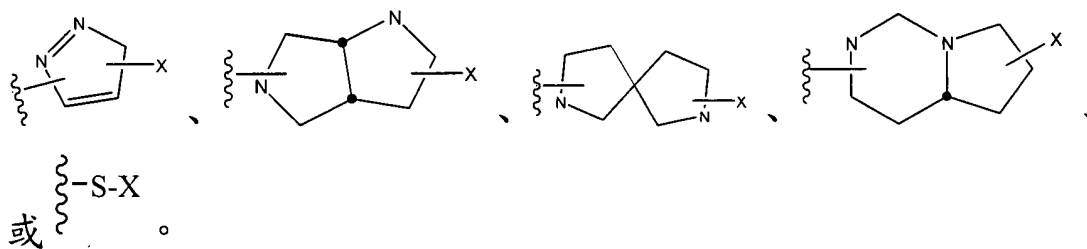


R_4 可為 H 、經至少一個 R_q 取代之胺基、、或



R_q 可為 H 、至少一個 C_1-C_{10} 烷基、經取代 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 環烷基、經取代 C_1-C_{10} 環烷基、胺基、經取代胺基、 C_1-C_{10} 烷氧基、經取代 C_1-C_{10} 烷氧基、鹵素、 $-OH$ 、苄基、經取代苄基、醯基、經取代醯基、苯基、經取代苯基、丁





X 可為 H、至少一個 C_1 - C_{10} 烷基、經取代 C_1 - C_{10} 烷基、醯基、 C_3 - C_{10} 環烷基、 C_1 - C_{10} 烷氧基、苯基、經取代苯基、苄基、經取代苄基、 C_1 - C_{10} 雜芳族環、 C_3 - C_{10} 雜環烷基、經取代 C_3 - C_{10} 雜環烷基、胺基、經取代胺基、或 -OH。

依照本發明之化合物係具有高溶解度，因此即使不發展前藥形式仍可有利地作為藥物。

因此含有本發明化合物之組成物有利地調適成以注射試劑之形式提供，如注射性醫藥組成物。

為了治療疾病，具體而言為癌症，更具體而言為急性骨髓性白血病，本發明係使用以上之化合物提供藥物製劑。

本發明之化合物為有利的，因為(1)藥物功效良好，(2)藥物交互作用改良而呈現較佳之醫藥活性，(3)其係具有高溶解度，因此即使在不適用於前藥形式時仍可作為藥物，及(4)其係具有增加之肝代謝安定性。

具體而言，相較於習知化合物，本發明之化合物係具有低 CYP3A4 抑制活性（高 IC_{50} ），如此改良藥物交互作用。又相較於習知化合物，本發明之化合物可具有對抗急性骨髓性白血病癌細胞之強效抗增殖活性（低 GI_{50} ），因而可用於防止或治療急性骨髓性白血病。

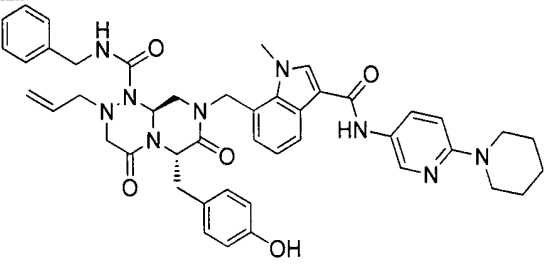
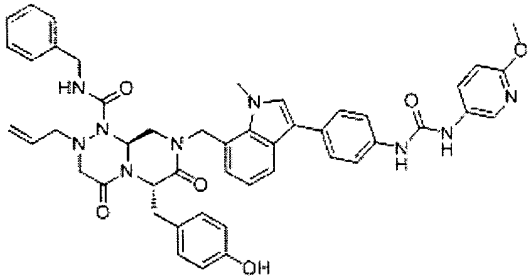
本發明之新穎化合物的溶解度可因結構改良而大幅增加，且該化合物即使不適用於前藥形式仍可作為藥物。

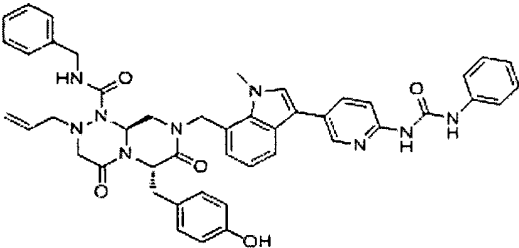
此外，本發明之化合物的肝代謝安定性增加，因此即

使是在將這些化合物以小劑量活體注射，或者將其以較低頻率注射時，其仍可顯現相較於習知化合物為同等或更優異的功效。

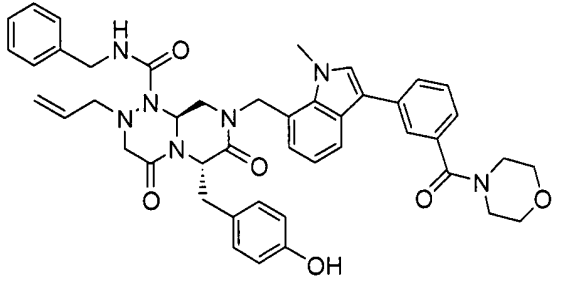
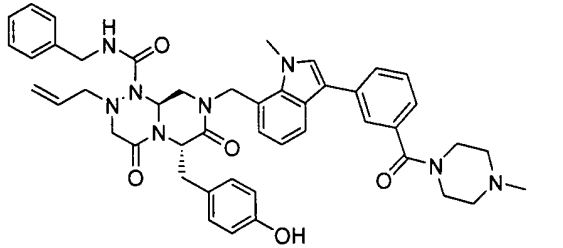
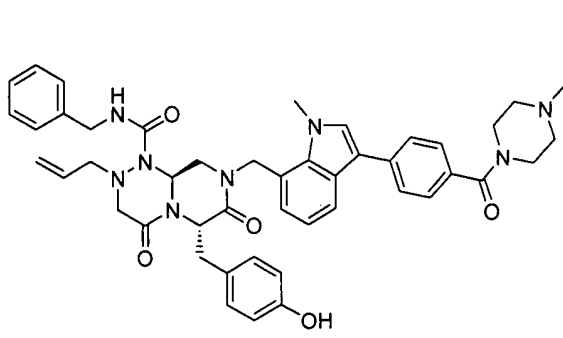
本發明所製備的化合物之實例係列於以下表 1 至 6，但是本發明之化合物不受其限制。

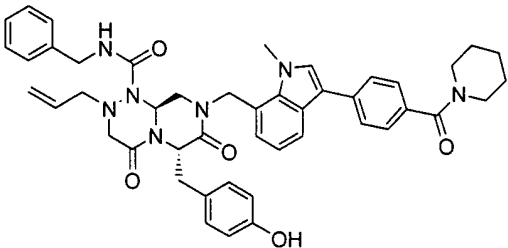
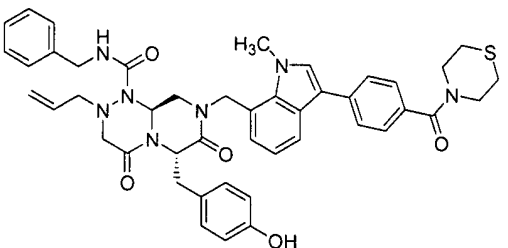
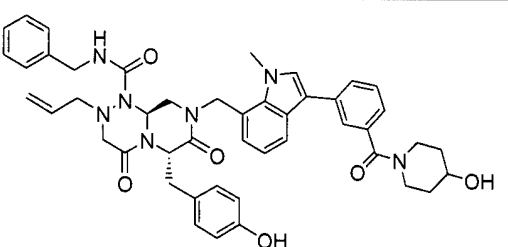
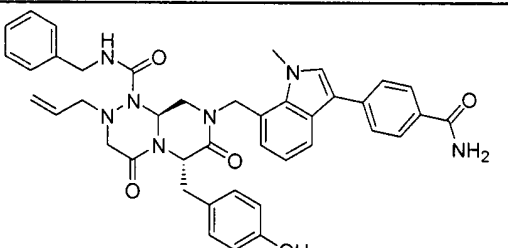
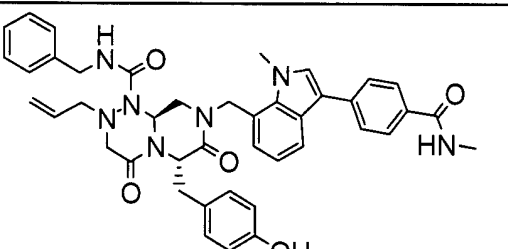
[表 1]

號碼	化學式	M.W.	NMR
A		795.93	¹ H NMR(300MHz, CDCl ₃ -d, ppm, δ): 8.10~8.06(m, 3H), 8.03~7.99(m, 1H), 7.38(d, J=0.6Hz, 1H), 7.31~7.22(m, 2H), 7.15(d, J=6.9Hz, 2H), 7.07(t, J=7.8Hz, 1H), 6.98(d, J=4.8Hz, 2H), 6.86(d, J=7.2Hz, 1H), 6.75~6.68(m, 4H), 5.61~5.52(m, 1H), 5.31~5.27(m, 2H), 5.07(d, J=10.2Hz, 2H), 4.96~4.83(m, 1H), 4.37~4.17(m, 2H), 3.78(s, 3H), 3.49~3.22(m, 12H), 3.17~3.12(m, 1H)
B		833.93	(CDCl ₃ , 300MHz) δ 11.66 (bs, 1H), 8.43(s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.64 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.38 (m, 2H), 7.24 ~7.19 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04 (d, 2H, J=8.4 Hz), 6.90 (d, 2H, J=7.2 Hz), 6.75 (d, 2H, J=8.4 Hz), 6.70 (t, 1H, J=5.7 Hz), 5.57 (m, 1H), 5.42~5.34 (m, 3H), 5.29 (d, 1H, J=15.0 Hz), 5.18 (d, 1H, J=15.0 Hz), 5.08 (d, 1H, J=10.2 Hz), 4.90 (d, 1H, J=17.1 Hz), 4.44 (dd, 1H, J=15.0, 8.3 Hz), 4.32 (dd, 1H, J=15.0, 6.0 Hz), 3.98 (s, 3H),

C		803.91	3.54~3.22 (m, 9H) (CDCl ₃ , 300MHz) δ 8.01~7.87(m, 3H), 7.75 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.39~7.18 (m, 2H), 7.12(s, 1H), 7.08~6.99 (m, 3H), 7.04 (d, 2H, J=8.1 Hz), 6.95 (d, 2H, J=10.5 Hz), 6.83~6.71 (m, 3H) 6.76 (s, 1H), 6.73 (d, 2H, J=8.1 Hz), 5.61~5.47 (m, 3H), 5.44 (t, 1H, J=4.8 Hz), 5.39~5.25 (m, 3H), 5.03~4.97 (m, 3H), 4.83 (d, 1H, J=17.1 Hz), 4.43 (dd, 1H, J=14.7, 6.3 Hz), 4.32 (dd, 1H, J=15.6, 5.7 Hz), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.56~3.18 (m, 9H)
---	---	--------	--

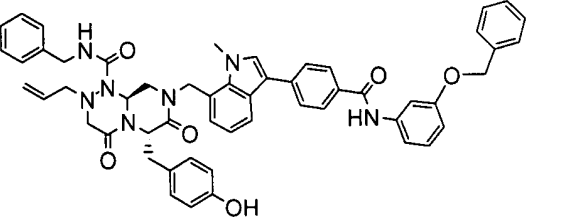
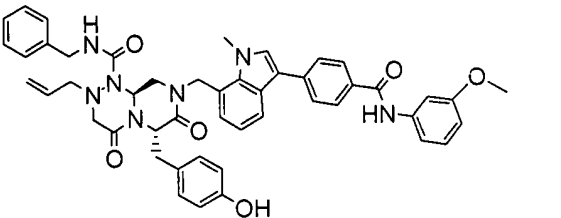
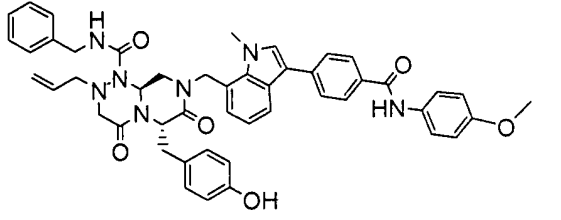
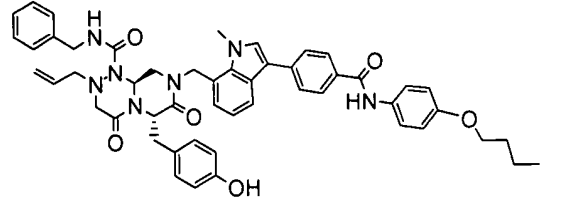
[表 2]

號碼	化學式	M.W.	NMR
D-1		781.90	-
D-2		794.94	-
D-3		794.94	(CDCl ₃ , 300MHz) δ 7.87 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.63 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.49 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.39~7.22 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 7.13 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.05 (d, 2H, J=8.4 Hz), 6.94 (d, 1H, J=7.8 Hz), 6.70 (d, 2H, J=7.5 Hz), 6.65 (m, 1H), 5.59~5.47 (m, 3H), 5.37 (t,

			1H, J=5.7 Hz), 5.02 (d, 1H, J=10.5 Hz), 4.94 (d, 1H, J=15.0 Hz), 4.79 (d, 1H, J=17.1 Hz), 4.47 (dd, 1H, J=15.0, 6.3 Hz), 4.32 (dd, 1H, J=15.0, 6.0 Hz), 4.01 (s, 3H), 3.91~3.47 (bd, 4H), 3.45~3.19 (m, 8H), 2.56~2.38 (bs, 4H), 2.34 (s, 3H)
D-4		779.93	-
D-5		797.96	-
D-6		795.92	-
D-7		711.81	-
D-8		725.83	-

D-9		793.95	-
D-10		914.06	(CD ₃ CD ₃ , 300MHz) δ 7.97 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.88 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.75 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.60 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.48 (s, 1H), 7.33~6.90 (m, 11H), 6.69 (d, 2H, J=8.4 Hz), 5.77~5.64 (m, 1H), 5.51~5.46 (m, 1H), 5.40~5.25 (m, 2H), 5.12~4.97 (m, 2H), 4.34~4.23 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.76~3.68 (m, 4H), 3.63~3.52 (m, 4H), 3.36~3.26 (m, 4H), 3.21~3.12 (m, 4H), 2.15 (s, 3H)
D-11		886.05	-
D-12		874.00	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.98 - 7.79 (m, 1H), 7.81 - 7.68 (m, 1H), 7.59 - 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 9H), 6.98 - 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.72 - 6.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.50 - 5.29 (m, 1H), 5.03 - 4.88 (m, 1H), 4.83 - 4.72 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.41 - 4.32 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.31 - 4.22 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.05 - 3.99 (s, 3H),

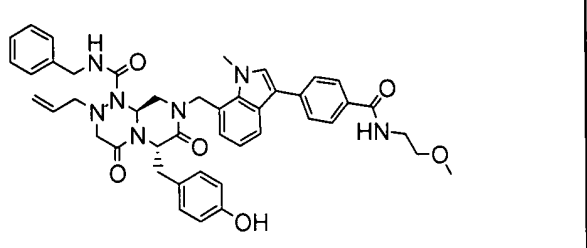
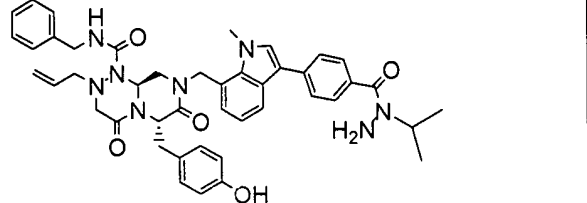
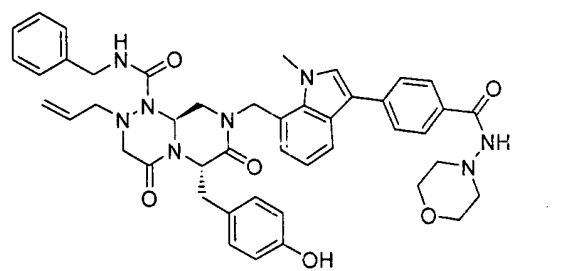
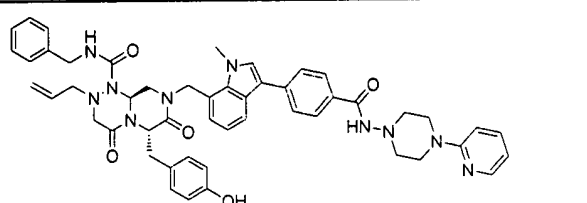
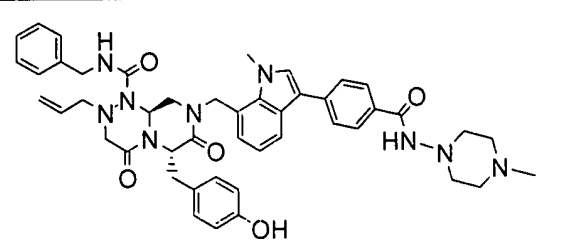
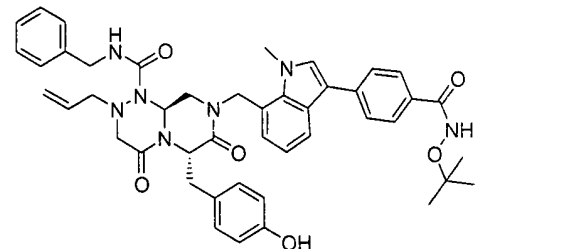
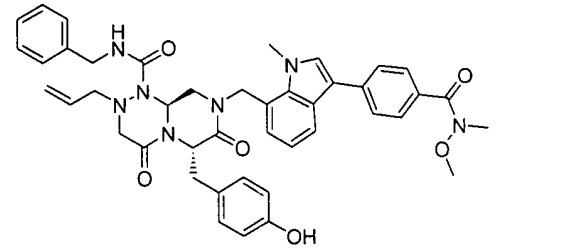
			3.69 - 3.63 (s, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 8H), 3.50 - 3.32 (m, 2H)
D-13		872.02	-
D-14		787.90	-
D-15		830.93	-
D-16		803.90	-
D-17		787.90	-
D-18		802.92	-
D-19		816.95	-

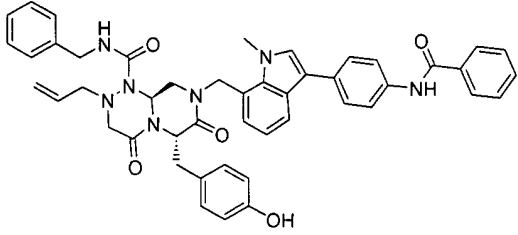
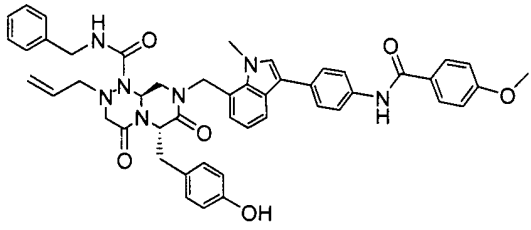
D-20		894.03	-
D-21		817.93	-
D-22		817.93	<p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99 - 7.84 (m, 1H), 7.82 - 7.66 (m, 1H), 7.62 - 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 7.24 - 7.11 (m, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 10H), 6.98 - 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.74 - 6.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.51 - 5.27 (m, 1H), 5.08 - 4.93 (m, 1H), 4.86 - 4.74 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.36 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.35 - 4.26 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.06 - 4.00 (s, 3H), 3.86 - 3.80 (s, 3H), 3.68 - 3.62 (s, 1H), 3.53 - 3.36 (m, 2H), 3.35 - 3.16 (m, 1H)</p>
D-23		860.01	<p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 - 7.81 (m, 4H), 7.76 - 7.65 (m, 2H), 7.62 - 7.51 (dd, J = 6.7, 2.3 Hz, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 7.25 - 7.11 (m, 5H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 6.98 - 6.85 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 3H), 6.74 - 6.63 (m, 3H), 5.63 - 5.27 (m, 4H), 5.15 - 4.94 (m, 2H), 4.87 - 4.74 (m, 1H), 4.49 - 4.22 (m,</p>

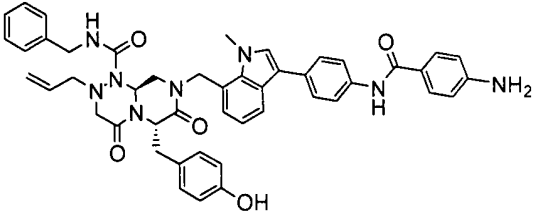
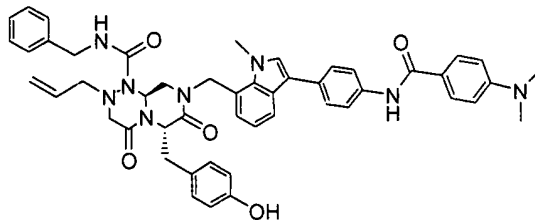
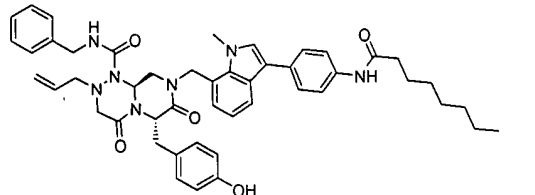
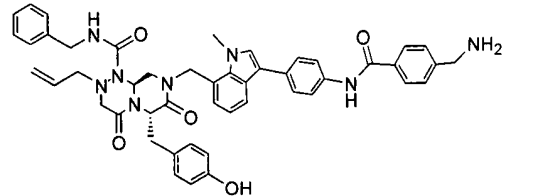
			2H), 4.02 - 4.00 (s, 1H), 3.98 - 3.95 (m, 2H), 3.54 - 3.15 (m, 7H), 1.85 - 1.71 (m, 2H), 1.55 - 1.41 (m, 4H), 1.33 - 1.18 (s, 5H), 1.04 - 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
D-24		817.93	-
D-25		978.15	-
D-26		845.98	-
D-27		801.93	-
D-28		801.93	-
D-29		751.87	-

D-30		808.97	-
D-31		909.08	(CDCl ₃ , 300MHz) δ 7.84~7.78 (m, 3H), 7.61 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.38~7.09 (m, 6H), 7.02 (d, 2H, J=8.7 Hz), 6.90 (d, 2H, J=7.2 Hz), 6.70~6.65 (m, 2H), 6.10 (d, 1H, J=8.4 Hz), 5.55~5.44 (m, 3H), 5.36 (t, 1H, J=5.6 Hz), 5.01~4.70 (m, 3H), 4.49~4.24 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.50~3.17 (m, 8H), 2.17~2.06 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.37~1.24 (m, 4H)
D-32		823.98	-
D-33		740.85	-
D-34		782.93	-

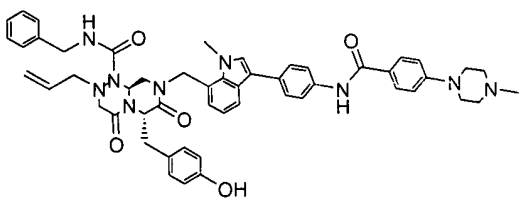
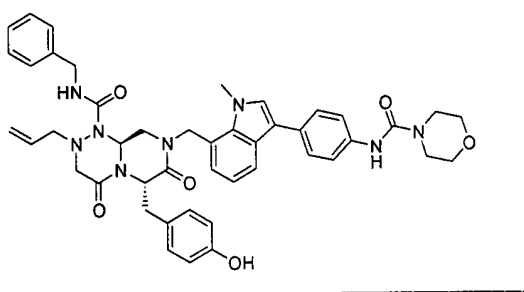
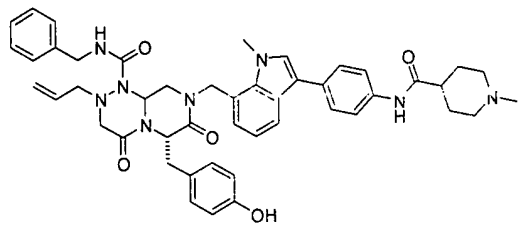
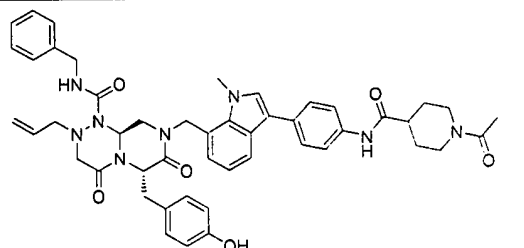
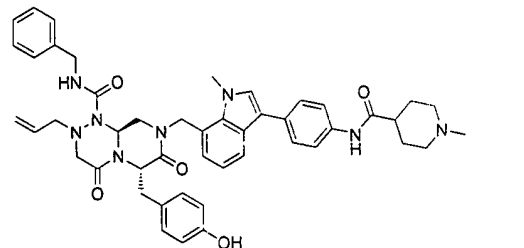
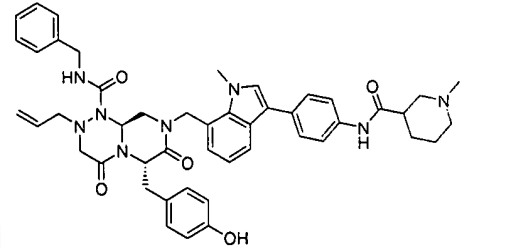
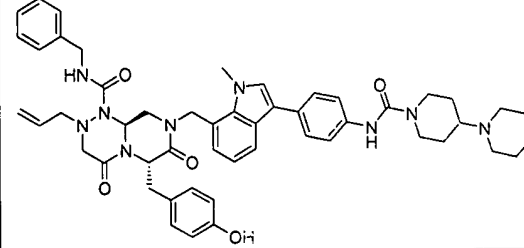
D-35		768.90	-
D-36		754.88	-
D-37		808.85	-
D-38		816.95	-
D-39		782.93	-
D-40		796.96	-

D-41		796.89	-
D-42		768.90	-
D-43		796.91	-
D-44		873.01	-
D-45		809.95	-
D-46		783.91	-
D-47		755.86	-

D-48		787.90 <p>1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 - 7.98 (s, 1H), 7.97 - 7.80 (m, 3H), 7.76 - 7.65 (m, 2H), 7.64 - 7.42 (m, 5H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 7.06 - 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.95 - 6.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.77 - 6.63 (m, 3H), 5.60 - 5.42 (m, 3H), 5.40 - 5.31 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.05 - 4.86 (m, 2H), 4.81 - 4.68 (dd, J = 17.6, 1.4 Hz, 1H), 4.49 - 4.22 (m, 2H), 4.01 - 3.92 (s, 3H), 3.51 - 3.18 (m, 8H).</p>
D-49		817.93 <p>1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 - 7.77 (m, 4H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.64 - 7.49 (m, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 0H), 7.25 - 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 7.05 - 6.95 (dd, J = 12.9, 8.6 Hz, 1H), 6.94 - 6.87 (d, J = 7.2 Hz, 0H), 6.73 - 6.62 (m, 3H), 5.61 - 5.43 (m, 1H), 5.40 - 5.33 (t, J = 5.5 Hz, 0H), 5.06 - 4.95 (dd, J = 10.2, 1.3 Hz, 0H), 4.95 - 4.85 (d, J = 15.0 Hz, 0H), 4.81 - 4.68 (dd, J = 17.3, 1.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.22 (ddd, J = 39.4, 14.9, 6.0 Hz, 2H), 4.02 - 3.92 (s, 3H), 3.90 - 3.84 (s, 1H), 3.51 - 3.17 (m, 8H).</p>

D-50		802.92	<p>(CDCl₃, 300MHz) δ 7.85 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.75~7.66 (m, 4H), 7.61~6.55 (m, 2H), 7.39~7.22 (m, 5H), 7.13~7.08 (m, 2H), 7.03 (d, 2H, J=8.7 Hz), 6.90 (d, 1H, J=7.5 Hz), 6.74~6.67 (m, 4H), 5.65 (s, 1H), 5.55~5.30 (m, 4H), 5.01~4.71 (m, 3H), 4.42 (dd, 1H, J=15, 6.0 Hz), 4.28 (dd, 1H, J=15, 6.0 Hz), 3.99 (s, 3H), 3.46~3.16 (m, 8H)</p>
D-51		830.97	<p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.91 - 7.77 (m, 4H), 7.75 - 7.64 (m, 2H), 7.64 - 7.51 (m, 2H), 7.42 - 7.29 (m, 3H), 7.25 - 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 - 6.97 (m, 4H), 6.97 - 6.88 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.78 - 6.62 (m, 5H), 5.62 - 5.41 (m, 3H), 5.41 - 5.32 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.04 - 4.94 (m, 1H), 4.94 - 4.82 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.79 - 4.67 (m, 1H), 4.50 - 4.36 (m, 1H), 4.36 - 4.22 (m, 1H), 4.02 - 3.95 (s, 3H), 3.50 - 3.17 (m, 7H), 3.09 - 3.02 (s, 6H).</p>
D-52		809.99	-
D-53		816.95	-

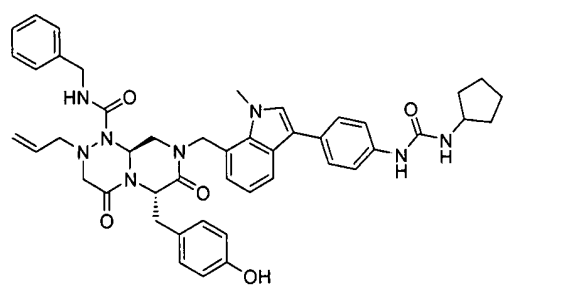
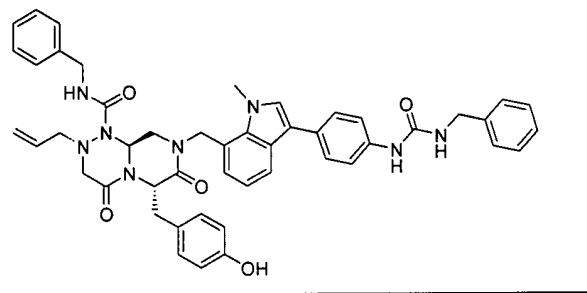
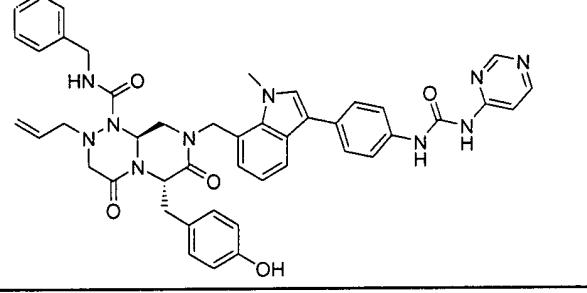
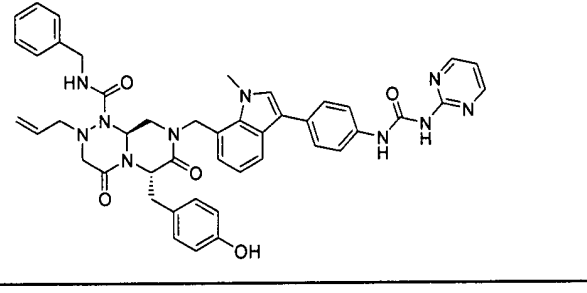
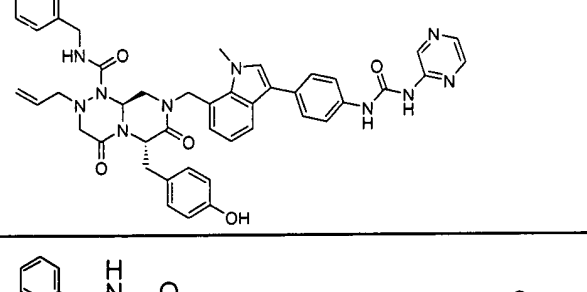
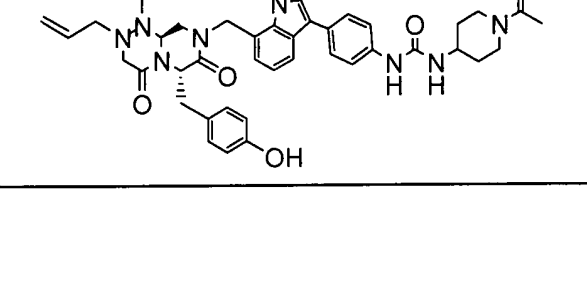
D-54		845.00	-
D-55		873.05	-
D-56		816.95	(CD3OD, 300MHz) δ 7.78~7.73 (m, 3H), 7.65 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.53 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.28~7.16 (m, 6H), 7.04 (t, 1H, J=7.2 Hz), 6.91~6.84 (m, 3H), 6.63~6.57 (m, 4H), 5.68~5.59 (m, 1H), 5.49~5.44 (m, 1H), 5.28~4.75 (m, 5H), 4.28~4.17 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.58~3.01 (m, 8H), 2.78 (s, 3H)
D-57		859.03	(CDCl3, 300MHz) δ 7.86~7.77 (m, 4H), 7.69 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.55 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.35~7.21 (m, 5H), 7.10~7.07 (m, 2H), 7.029 (d, 2H, J=8.1 Hz), 6.91 (d, 1H, J=7.2 Hz), 6.69~6.66 (m, 4H), 5.58~5.34 (m, 4H), 4.98 (d, 1H, J=10.5 Hz), 4.88 (d, 1H, J=15.3 Hz), 4.72 (d, 1H, J=17.4 Hz), 4.42 (dd, 1H, J=15, 6.3 Hz), 4.29 (dd, 1H, J=15, 6.3 Hz), 3.97 (s, 3H), 3.40~3.20 (m, 12H), 1.20 (t, 6H, J=6.9 Hz)

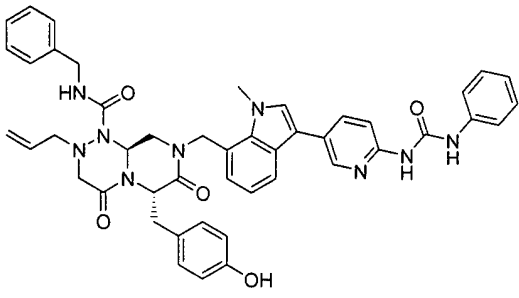
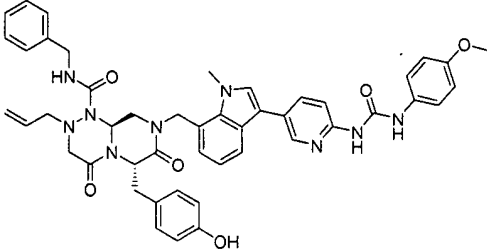
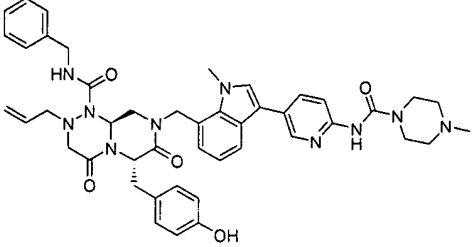
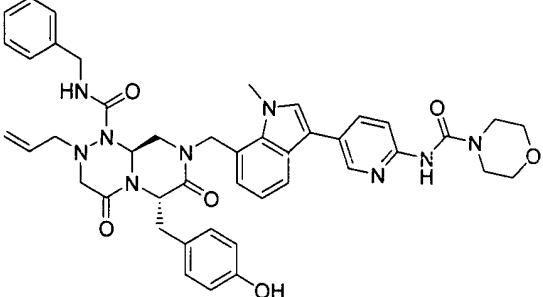
D-58		886.05	-
D-59		796.91	-
D-60		808.97	-
D-61		836.98	-
D-62		808.97	-
D-63		808.97	-
D-64		880.04	-

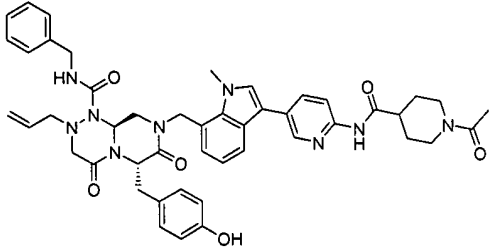
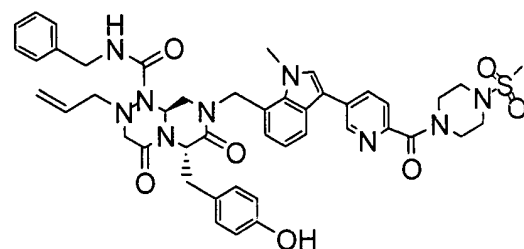
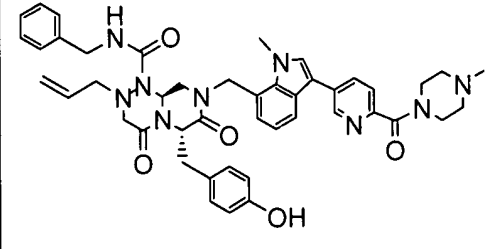
D-65		838.01	-
D-66		851.99	-
D-66-1		880.04	-
D-67		809.95	-
D-68		854.95	-
D-69		803.91	(300 MHz, CDCl ₃): 3.112-3.539 (m, 6H), 4.256-4.449 (dq, J = 14.7 Hz, J = 5.7 Hz, 2H), 4.707-4.839 (dd, J = 21.6 Hz, J = 15.0 Hz, 1H), 4.987-5.650 (m, 7H), 6.678-7.598 (m, 20H)
D-70		768.90	-

D-71		825.95	-
D-72		838.99	-
D-73		802.92	1H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ 7.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.36 (m, 7H), 7.36 - 7.22 (m, 8H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 7.10 - 6.99 (m, 3H), 6.99 - 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.84 - 6.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.76 - 6.66 (m, 3H), 5.57 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.32 - 5.21 (m, 2H), 5.10 - 4.93 (m, 2H), 4.84 (m, 1H), 4.38 - 4.19 (m, 2H), 4.00 - 3.89 (s, 3H), 3.49 - 3.20 (m, 8H), 3.20 (m, 1H).
D-74		808.97	1H NMR (300 MHz,) δ 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.19 (m, 8H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 6.99 - 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.76 - 6.64 (m, 3H), 5.57 - 5.33 (m, 2H), 5.33 - 5.20 (m, 2H), 5.09 - 4.92 (m, 2H), 4.82 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.38 - 4.18 (m, 2H), 3.99 - 3.88 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.48 - 3.19 (m, 9H), 3.18 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 1.99 - 1.83 (m, 2H), 1.75 - 1.50 (m,

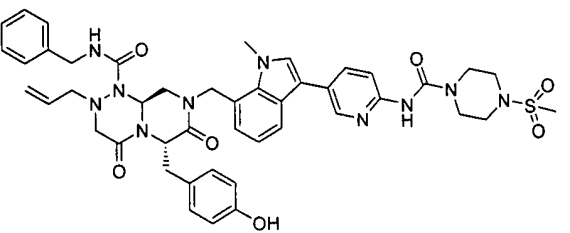
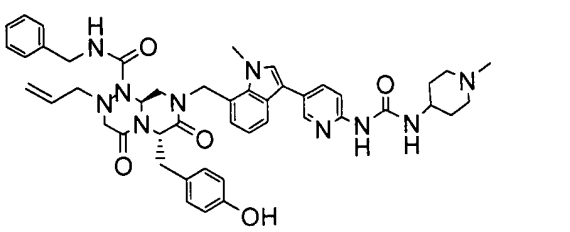
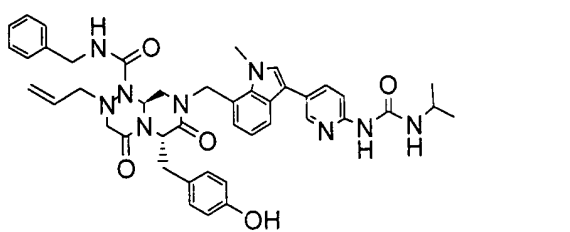
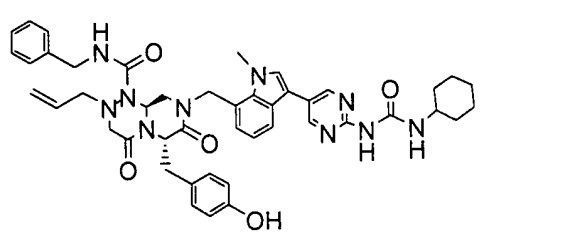
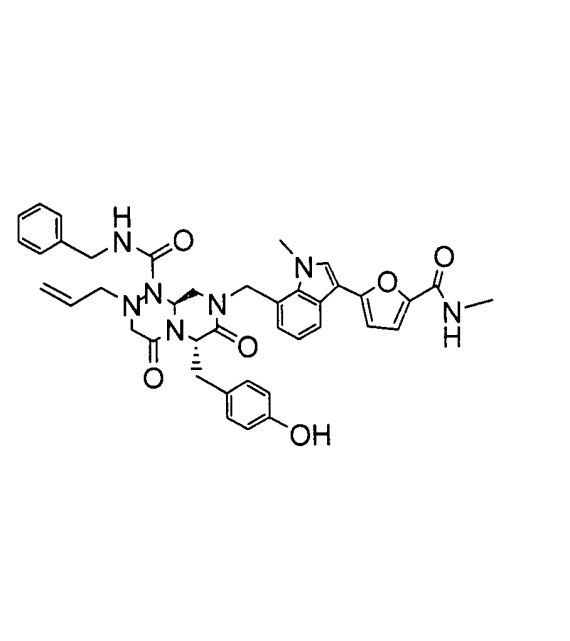
			3H), 1.43 - 1.24 (m, 2H), 1.23 - 1.01 (m, 3H).
D-75		830.97	-
D-76		832.94	-
D-77		833.93	(CDCl3, 300MHz) δ 11.66 (bs, 1H), 8.43(s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.64 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.38 (m, 2H), 7.24 ~7.19 (m, 4H), 7.14 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04 (d, 2H, J=8.4 Hz), 6.90 (d, 2H, J=7.2 Hz), 6.75 (d, 2H, J=8.4 Hz), 6.70 (t, 1H, J=5.7 Hz), 5.57 (m, 1H), 5.42~5.34 (m, 3H), 5.29 (d, 1H, J=15.0 Hz), 5.18 (d, 1H, J=15.0 Hz), 5.08 (d, 1H, J=10.2 Hz), 4.90 (d, 1H, J=17.1 Hz), 4.44 (dd, 1H, J=15.0, 8.3 Hz), 4.32 (dd, 1H, J=15.0, 6.0 Hz), 3.98 (s, 3H), 3.54~3.22 (m, 8H)
D-78		902.05	-

D-79		794.94	-
D-80		816.95	-
D-81		804.89	-
D-82		804.89	-
D-83		804.89	-
D-84		851.99	-

D-85		803.91	<p>(CDCl₃, 300MHz) δ 8.01~7.87(m, 3H), 7.75 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.39~7.18 (m, 4H), 7.12(s, 1H), 7.08~6.99 (m, 3H), 7.04 (d, 2H, J=8.1 Hz), 6.95 (d, 2H, J=10.5 Hz), 6.83~6.71 (m, 3H) 6.76 (s, 1H), 6.73 (d, 2H, J=8.1 Hz), 5.61~5.47 (m, 3H), 5.44 (t, 1H, J=4.8 Hz), 5.39 ~5.25 (m, 3H), 5.03~4.97 (m, 3H), 4.83 (d, 1H, J=17.1 Hz), 4.43 (dd, 1H, J=14.7, 6.3 Hz), 4.32 (dd, 1H, J=15.6, 5.7 Hz), 3.91 (s, 3H), 3.56~3.18 (m, 8H)</p>
D-86		833.93	-
D-87		810.94	-
D-88		797.90	<p>¹H NMR (300 MHz,) δ 8.46 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.41 - 7.18 (m, 4H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 7.07 - 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.75 - 6.62 (m, 3H), 5.60 - 5.39 (m, 3H), 5.39 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.08 - 4.90 (m, 2H), 4.85 - 4.72 (m, 1H), 4.49 (dd, 1H, J=15.0, 6.1 Hz), 4.34 (dd, 1H,</p>

			J=15.6, 5.7 Hz), 4.07 (s, 3H), 3.82 - 3.71 (m, 4H), 3.60 - 3.51 (m, 4H), 3.49 - 3.18 (m, 8H).
D-89		838.95	-
D-90		859.99	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.85 - 8.78 (s, 2H), 8.08 - 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.87 - 7.77 (m, 4H), 7.41 - 7.29 (m, 3H), 7.26 - 7.15 (m, 4H), 7.07 - 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.97 - 6.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 - 6.65 (m, 2H), 5.61 - 5.52 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.49 - 5.42 (s, 1H), 5.40 - 5.28 (d, J = 15.4 Hz, 4H), 5.12 - 5.00 (m, 3H), 4.90 - 4.77 (d, J = 17.3 Hz, 2H), 4.48 - 4.25 (dd, J = 27.5, 6.2 Hz, 1H), 4.12 - 4.02 (s, 3H), 3.98 - 3.92 (m, 8H), 3.69 - 3.62 (s, 2H), 3.53 - 3.47 (m, 4H), 3.45 - 3.33 (m, 4H), 2.24 - 2.13 (s, 3H).
D-91		795.93	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.39 - 8.26 (s, 2H), δ 8.22 - 8.12 (s, 1H), 7.76 - 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.19 (m, 4H), 7.16 - 7.05 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 3H), 6.96 - 6.87 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.74 - 6.61 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 3H), 5.61 - 5.44 (m, 3H), 5.40 - 5.32 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.06 -

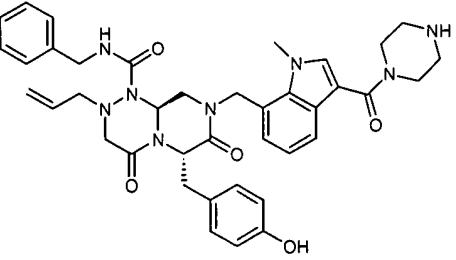
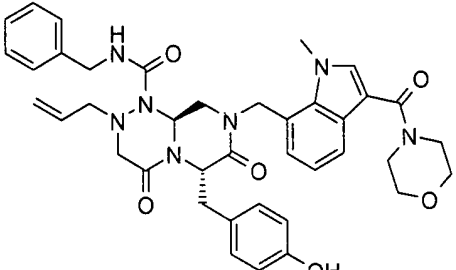
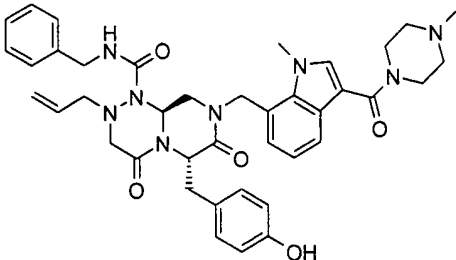
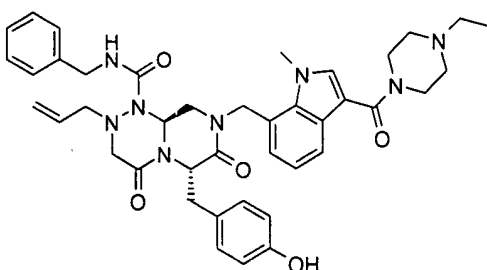
			4.96 (m, 1H), 4.96 - 4.86 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.82 - 4.69 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.50 - 4.23 (ddd, J = 44.6, 15.0, 5.9 Hz, 2H), 4.05 - 3.94 (s, 3H), 3.43 - 3.37 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 3.25 - 3.10 (m, 4H), 2.29 - 2.10 (m, 7H)
D-92		809.95	-
D-93		817.93	-
D-94		755.86	-
D-95		797.94	-
D-96		797.94	-

D-97		875.01	-
D-98		824.97	-
D-99		769.89	-
D-100		810.94	-
D-101		715.8	<p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00 - 7.90 (m, 1H), 7.72 - 7.64 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 3H), 7.25 - 7.14 (m, 3H), 7.06 - 6.90 (m, 3H), 6.75 - 6.63 (m, 3H), 5.62 - 5.40 (m, 3H), 5.40 - 5.28 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.07 - 4.87 (m, 2H), 4.85 - 4.72 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.50 - 4.23 (ddd, J = 40.3, 14.9, 5.9 Hz, 2H), 4.06 - 3.96 (m, 3H), 3.54 - 3.17 (m, 8H), 2.60 - 2.53 (s, 3H).</p>

D-102		729.82	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.71 - 7.62 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 3H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 7.02 - 6.86 (m, 3H), 6.73 - 6.61 (m, 3H), 5.61 - 5.39 (m, 3H), 5.43 - 5.31 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.03 - 4.83 (m, 2H), 4.87 - 4.74 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.51 - 4.24 (ddd, J = 40.3, 14.9, 5.9 Hz, 2H), 4.04 - 3.94 (m, 3H), 3.51 - 3.19 (m, 8H), 2.58 - 2.51 (s, 6H).
D-103		798.93	-
D-104		826.98	-
D-105		784.9	-

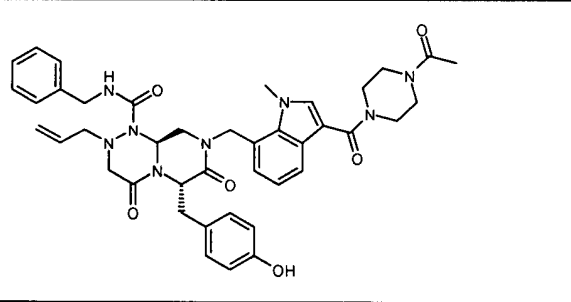
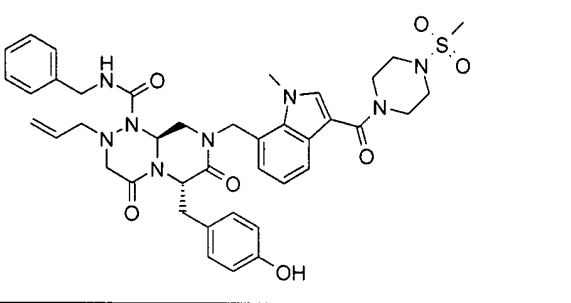
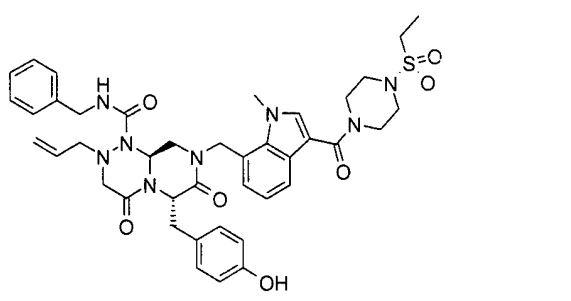
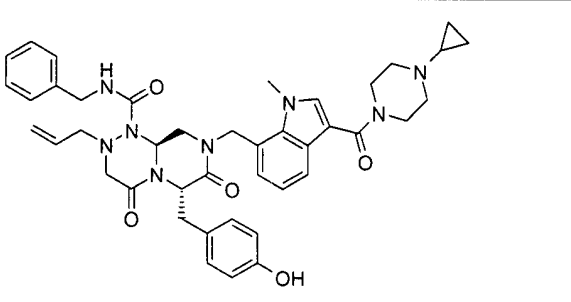
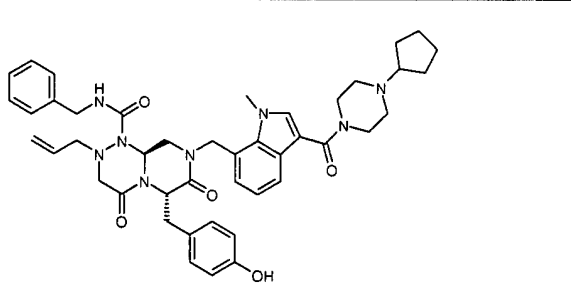
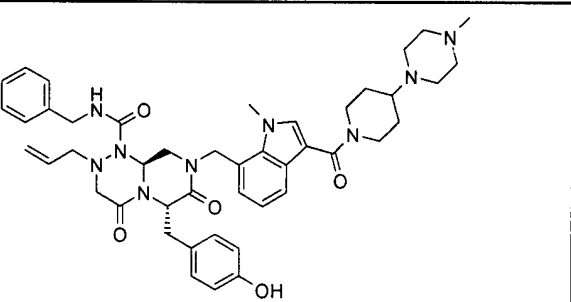
[表 3]

號碼	化學式	M.W.	NMR
E-1		804.93	-

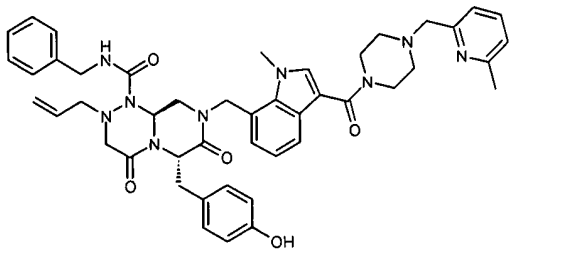
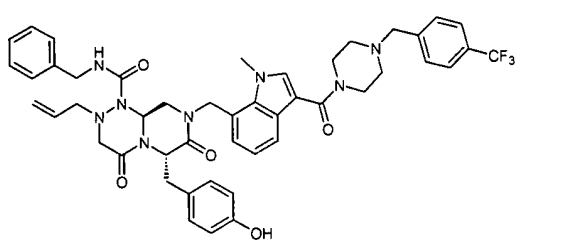
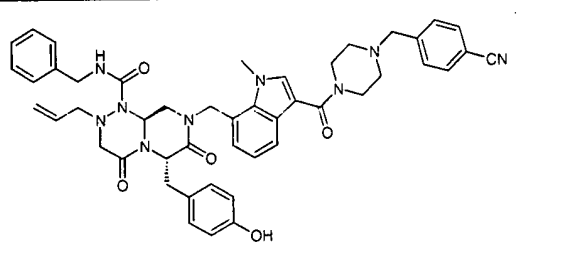
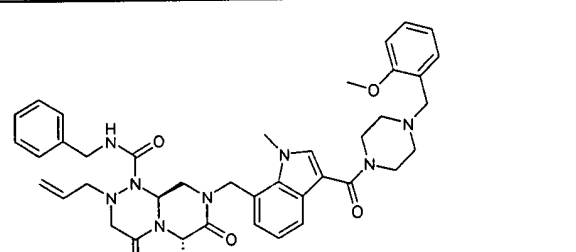
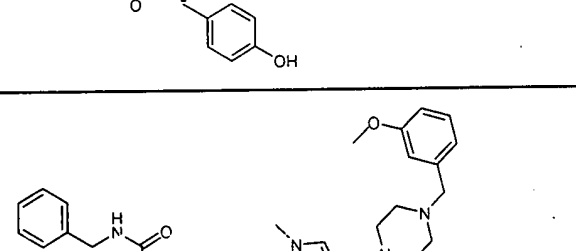
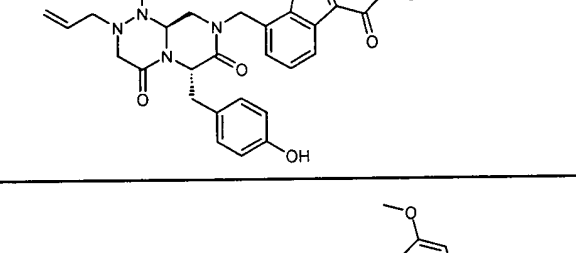
E-2		704.82	-
E-3		705.80	(300 MHz, CDCl ₃): 2.705-3.192 (m, 2H), 3.345-3.484 (m, 4H), 3.684-3.771 (m, 9H), 4.413-5.271 (m, 6H), 5.652-5.845 (m, 1H), 6.036-6.112 (m, 2H), 6.584-8.178 (m, 20H)
E-4		718.84	1H NMR(300MHz, CDCL ₃ , ppm, δ): 7.67(d, J=8.011, 1H), 7.37~7.12(m, 6H), 7.14(dd, J=7.248, J=8.011, 1H), 6.97(d, J=8.392, 2H), 6.92(d, J=6.866, 1H), 6.68~6.62(m, 3H), 5.61~5.43(m, 2H), 5.34~5.26(m, 2H), 5.09~4.84(m, 3H), 4.47~4.26(m, 2H), 3.97(s, 3H), 3.72(m, 4H), 3.49~3.22(m, 8H), 2.44(m, 4H), 2.33(s, 3H)
E-5		732.87	1H NMR(300MHz, CDCL ₃ , ppm, δ): 7.66(d, J=7.248, 1H), 7.37~7.22(m, 6H), 7.14(t, J=7.629, 1H), 6.97(d, J=8.392, 2H), 6.92(d, J=8.011, 1H), 6.69~6.63(m, 3H), 5.61~5.52(m, 1H), 5.45~5.39(m, 1H), 5.33~5.28(m, 2H), 5.09~4.85(m, 3H), 4.46~4.26(m, 2H), 3.97(s, 3H), 3.73(m, 4H), 3.49~3.19(m, 8H), 2.49~2.42(m, 6H), 1.10(t,

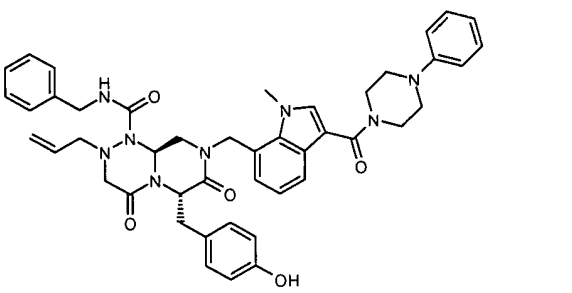
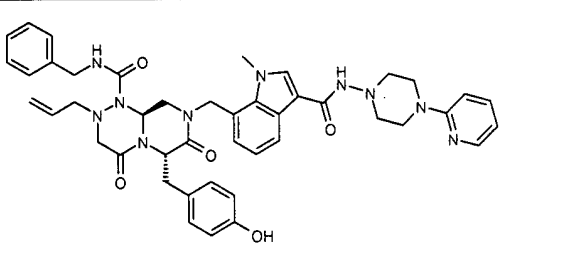
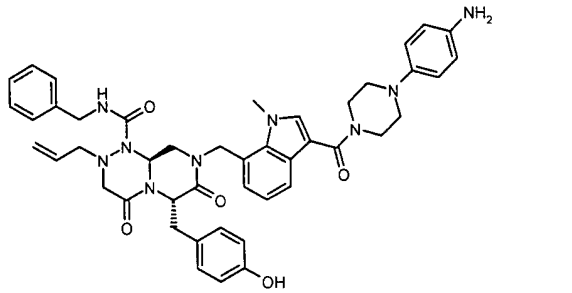
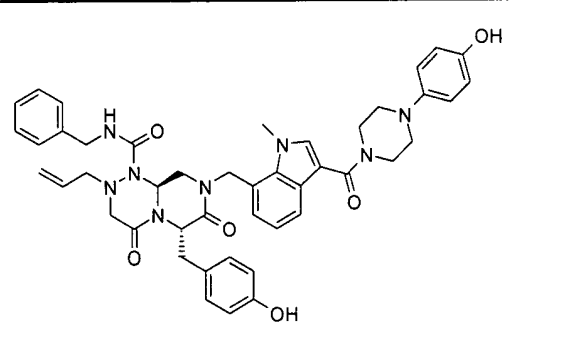
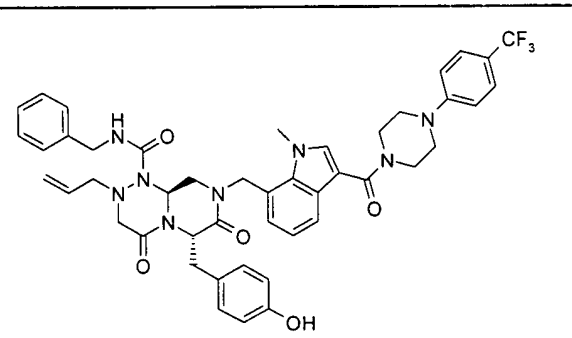
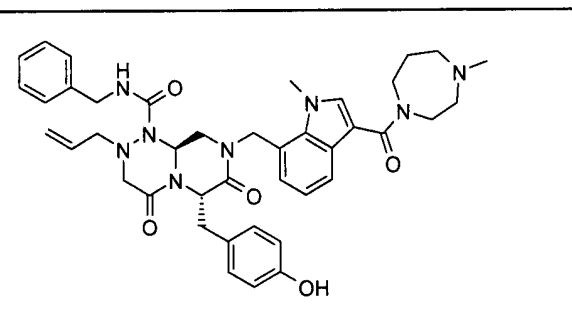
			J=7.248, 3H)
E-6		746.9	-
E-7		746.9	-
E-8		760.92	-
E-9		748.87	-
E-10		762.9	¹ H NMR(300MHz, CDCl ₃ -d ₃ , ppm, δ): 7.67(d, J=7.2, 1H), 7.39~7.20(m, 6H), 7.13(dd, J=7.5, 7.8, 1H), 6.98(d, J=8.7, 2H), 6.92(d, J=7.2, 1H), 6.71~6.63(m, 3H), 5.61~5.33(m, 4H), 5.07~4.82(m, 3H), 4.46~4.26(m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.78~3.70(m, 4H), 3.54~3.20(m, 13H), 2.61(t,

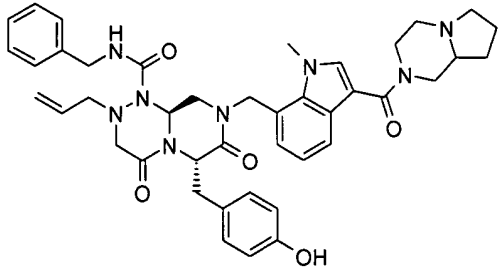
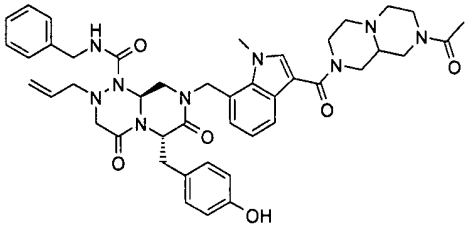
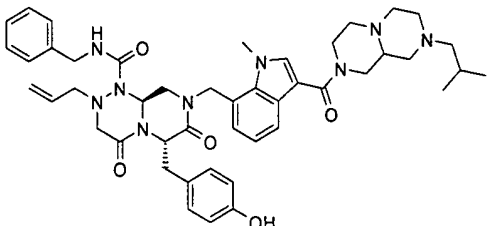
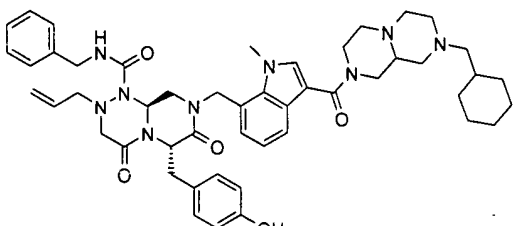
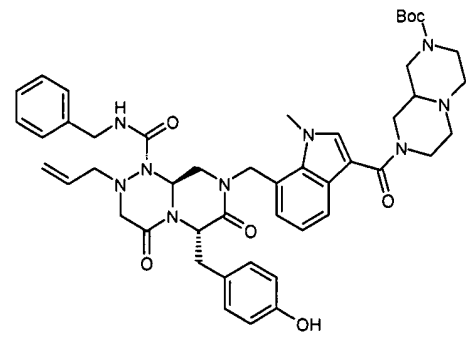
			J=5.4, 2H), 2.54~2.52(m, 4H).
E-11		762.9	-
E-12		776.92	<p>¹H NMR(300MHz, CDCl₃-d₃, ppm, δ): 7.64(d, J=7.8, 1H), 7.40~7.22(m, 6H), 7.14(dd, J=7.1, 8.1, 1H), 6.98(d, J=8.4, 2H), 6.91(d, J=7.2, 1H), 6.70~6.64(m, 3H), 5.63~5.49(m, 1H), 5.46~5.42(m, 1H), 5.34~5.28(m, 2H), 5.09~4.85(m, 3H), 4.46~4.26(m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.76~3.74(m, 4H), 3.60~3.59(m, 2H), 3.49~3.18(m, 8H), 2.55~2.53(m, 4H), 2.45~2.43(m, 2H), 1.61~1.58(m, 2H), 1.26~1.25(m, 2H).</p>
E-13		789.96	-

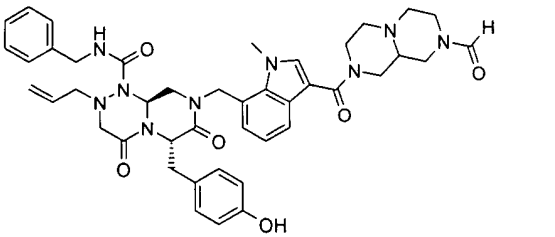
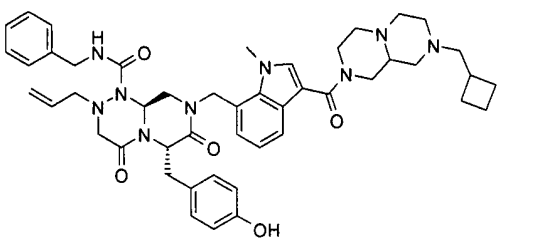
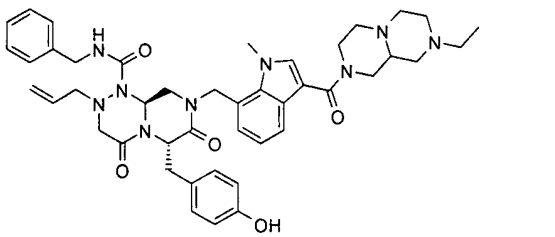
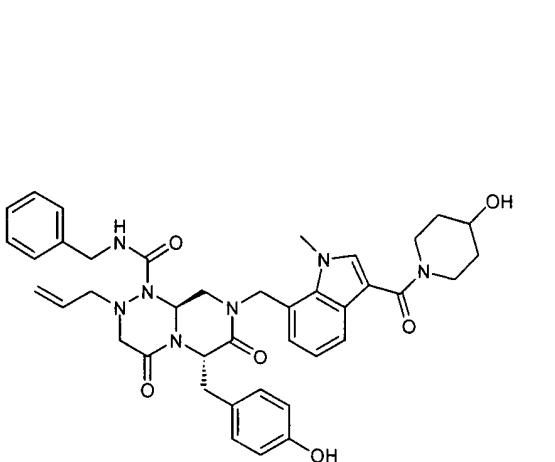
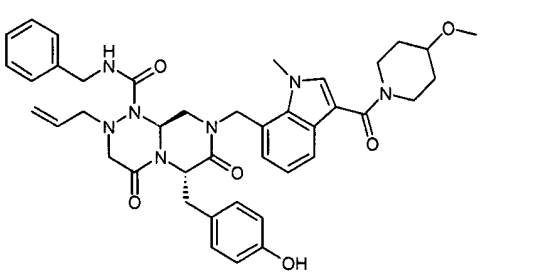
E-14		746.85	-
E-15		782.91	-
E-16		796.94	-
E-17		744.88	-
E-18		772.93	-
E-19		801.98	-

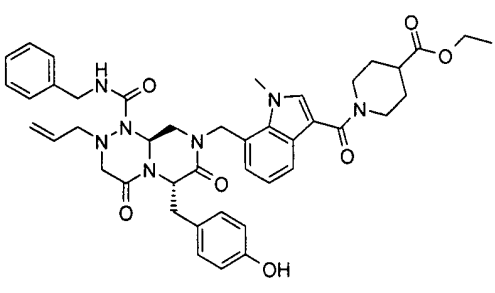
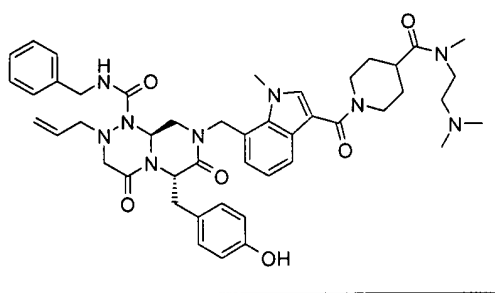
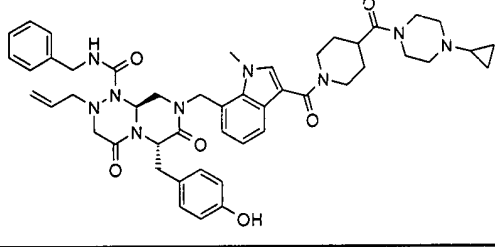
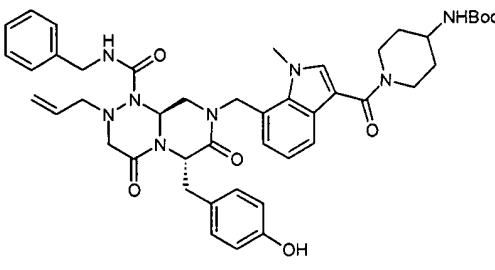
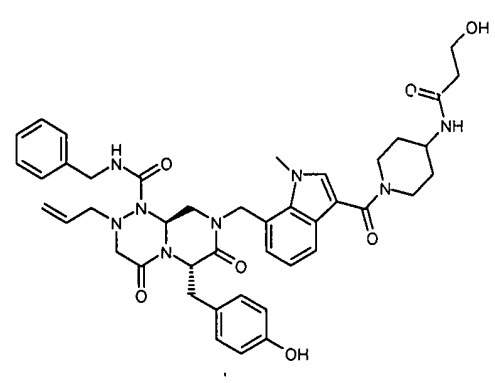
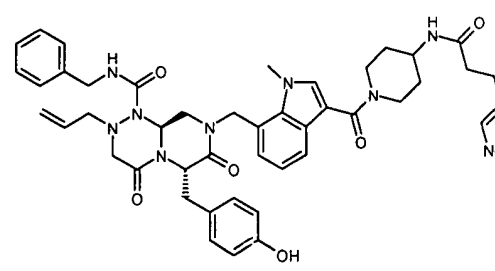
E-20		772.93	-
E-21		786.96	-
E-22		800.98	-
E-23		801.98	-
E-24		816.0	-
E-25		817.97	<p>¹H NMR(300MHz, CDCl₃, ppm, δ):</p> <p>7.73~7.65(m, 1H),</p> <p>7.40~7.22(m, 6H), 7.13(dd, J=7.2, 8.1, 1H),</p> <p>6.99~6.90(m, 3H),</p> <p>6.70~6.63(m, 3H),</p> <p>5.62~5.31(m, 4H),</p> <p>5.08~4.84(m, 3H),</p>

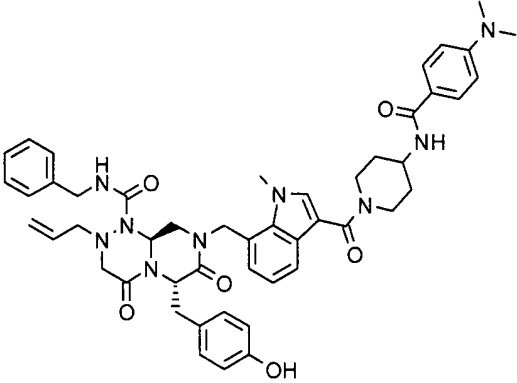
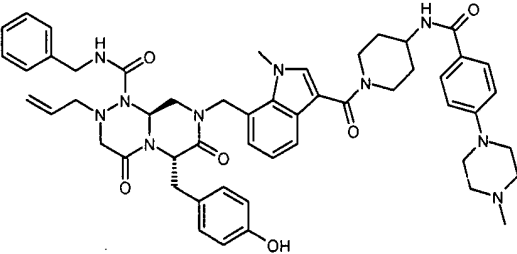
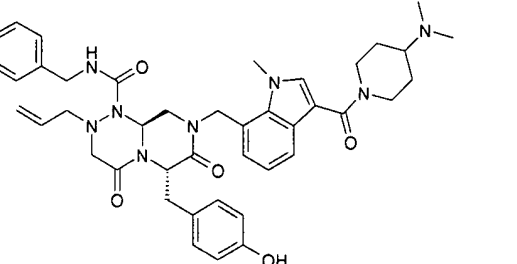
E-31		809.95	-
E-32		862.94	-
E-33		819.95	-
E-34		824.97	-
E-35		824.97	-
E-36		824.97	-

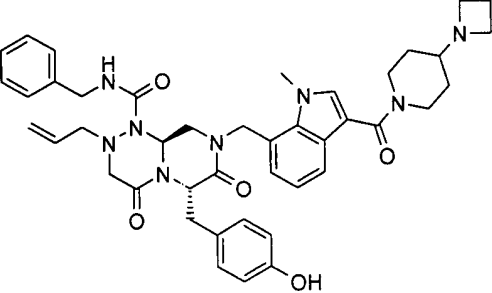
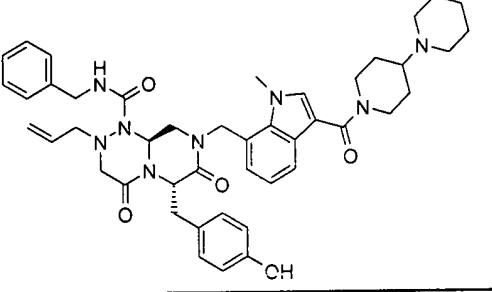
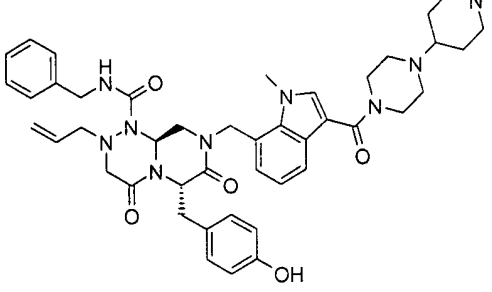
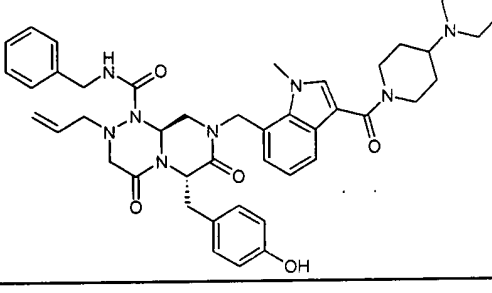
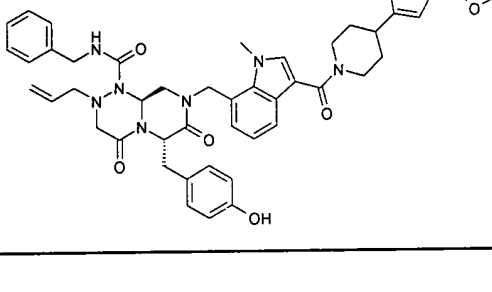
E-37		780.91	-
E-38		796.92	-
E-39		795.93	-
E-40		796.91	-
E-41		848.91	-
E-42		732.87	-

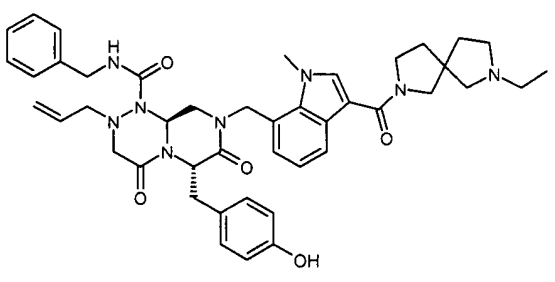
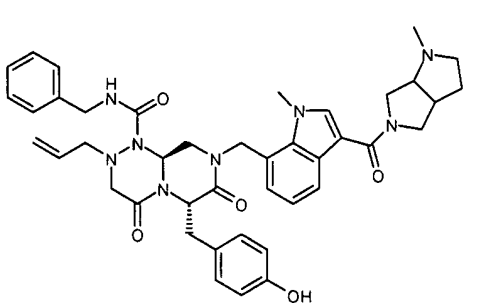
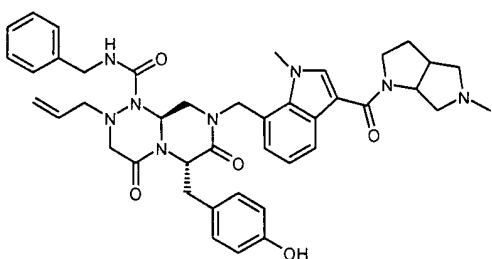
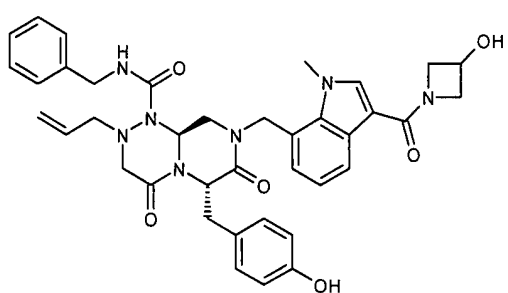
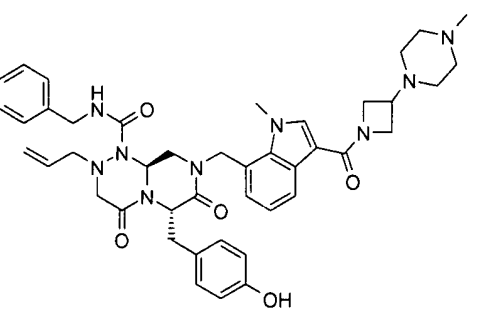
E-43		759.9	¹ H NMR(300MHz, CDCL ₃ , ppm, δ): 7.66(d, J=8.392, 1H), 7.39~7.23(m, 6H), 7.17(m, J=7.248, J=8.801, 1H), 6.98(d, J=8.392, 2H), 6.91(d, J=7.248, 1H), 6.71~6.63(m, 3H), 5.60~5.31(m, 4H), 5.08~4.83(m, 3H), 4.46~4.21(m, 4H), 3.97(s, 3H), 3.49~2.77(m, 13H), 2.22~1.44(m, 6H)
E-44		801.93	-
E-45		816	-
E-46		856.07	-
E-47		860.01	-

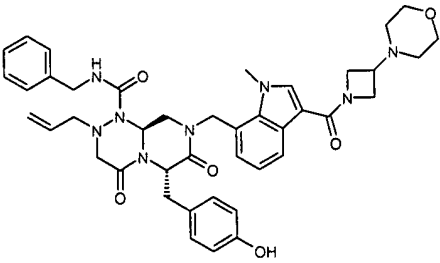
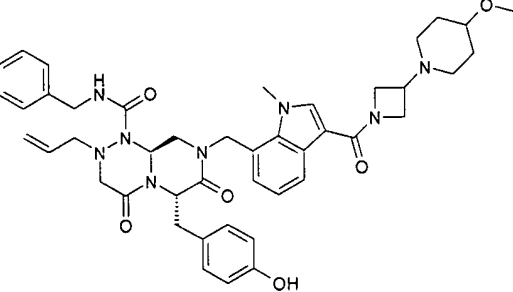
E-48		787.91	-
E-49		828.01	-
E-50		787.95	-
E-51		719.83	<p>¹H NMR(300MHz, CDCl₃-d₃, ppm, δ): 7.66(d, J=7.8, 1H), 7.38~7.23(m, 6H), 7.14(dd, J=7.5, 8.1, 1H), 6.99(d, J=8.4, 2H), 6.84(d, J=6.9, 1H), 6.72~6.67(m, 3H), 5.60~5.28(m, 4H), 5.10~4.87(m, 3H), 4.46~4.26(m, 2H), 4.14~4.05(m, 2H), 3.96~3.91(m, 4H), 3.53~3.25(m, 10H), 1.95~1.89(m, 2H), 1.60~1.57(m, 2H).</p>
E-52		733.86	-

E-53		775.89	-
E-54		832	-
E-55		858.02	-
E-56		818.96	-
E-57		790.91	-
E-58		851.99	-

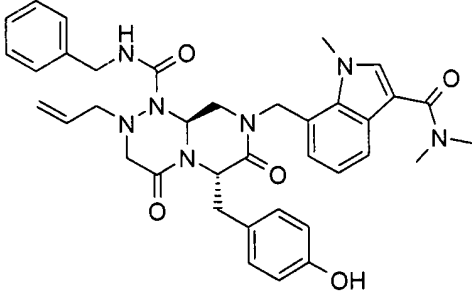
E-59		866.02	<p>¹H NMR(300MHz, CDCl₃, ppm, δ):</p> <p>7.69~7.64(m, 3H), 7.33~7.20(m, 6H), 7.13(dd, J=7.5, 7.8, 1H), 6.97(d, J=8.4, 2H), 6.80(d, J= 7.2, 1H), 6.74~6.64(m, 5H), 6.32(d, J=8.4, 1H), 5.59~5.47(m, 1H), 5.44~5.40(m, 1H), 5.35~5.24(m, 2H), 5.13~5.04(m, 2H), 4.88(d, J=17, 1H), 4.43~4.25(m, 5H), 3.92(s, 3H), 3.53~3.20(m, 8H), 3.14~3.06(m, 2H), 3.00(s, 6H), 2.07~2.04(m, 2H), 1.59~1.51(m, 2H).</p>
E-60		921.1	<p>¹H NMR(300MHz, CDCl₃, ppm, δ):</p> <p>7.70~7.64(m, 3H), 7.37~7.22(m, 6), 7.13(dd, J=7.8, 7.5, 1H), 6.89(d, J=9.30, 2H), 6.80(d, J=7.2, 1H), 6.72~6.67(m, 3H), 6.28(d, J=8.4, 1H), 5.62~5.49(m, 1H), 5.45~5.40(m, 1H), 5.34~5.05(m, 4H), 4.89(d, J=17.4, 1H), 4.44~4.25(m, 5H), 3.94(s, 3H), 3.54~3.21(m, 12H), 3.15~3.07(m, 2H), 2.58~2.55(m, 4H), 2.35(s, 3H), 2.09~2.05(m, 2H), 1.59~1.51(m, 2H).</p>
E-61		746.9	-

E-62		758.91	-
E-63		811.93	-
E-64		786.98	-
E-65		788.93	-
E-66		835.38	-

E-67		772.93	-
E-68		744.88	-
E-69		744.88	-
E-70		691.78	-
E-71		773.92	-

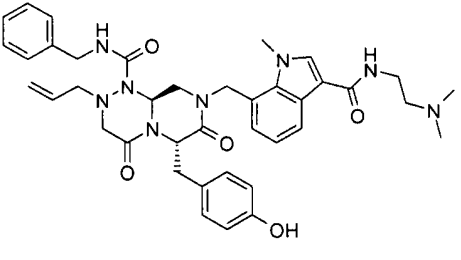
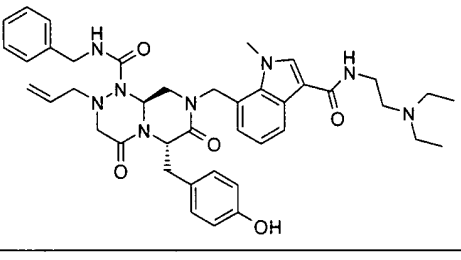
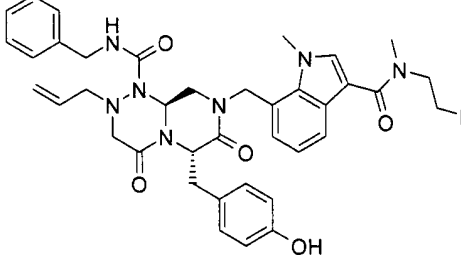
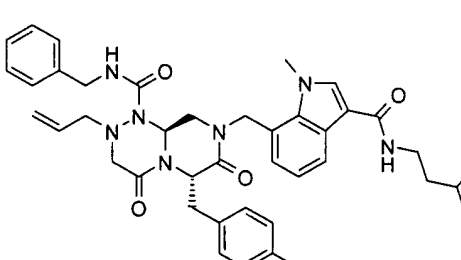
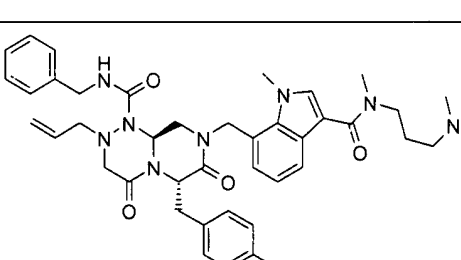
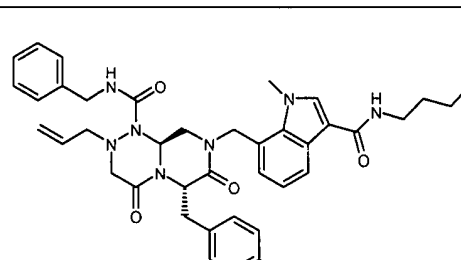
E-72		760.88	-
E-73		788.93	<p>¹H NMR(300MHz, CDCl₃-d₃, ppm, δ): 8.25(d, J=8.1, 1H), 7.36~7.13(m, 7H), 7.00~6.93(m, 3H), 6.68~6.65(m, 3H), 5.56~5.41(m, 3H), 5.34~5.30(m, 1H), 5.05~4.76(m, 3H), 4.45~4.24(m, 4H), 4.13~4.11(m, 2H), 3.95(s, 3H), 3.48~3.15(m, 13H), 2.65~2.58(m, 2H), 2.14~2.08(m, 2H), 1.394~1.89(m, 2H), 1.67~1.61(m, 2H).</p>

[表 4]

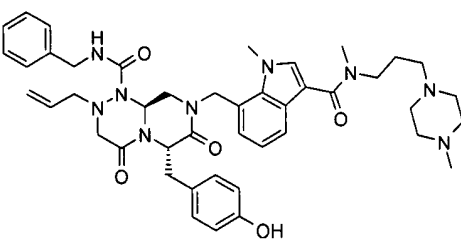
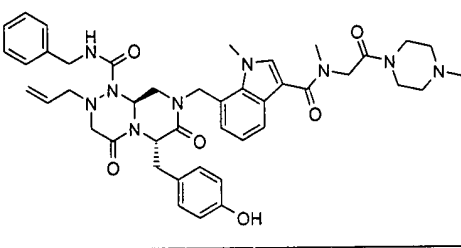
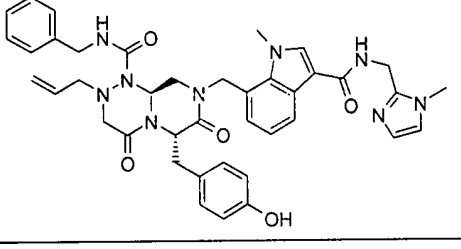
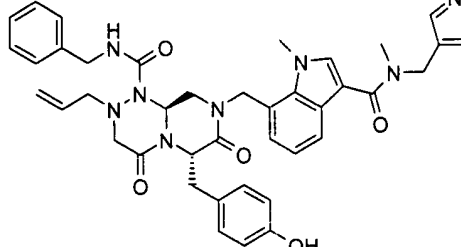
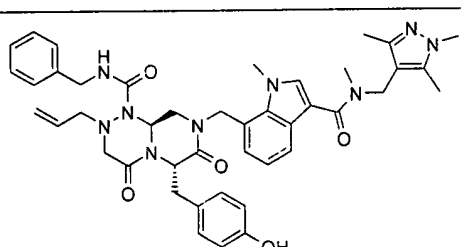
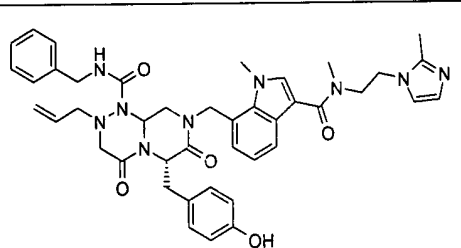
號碼	化學式	M.W.	NMR
F-1		663.77	<p>(300 MHz, CDCl₃): 1.254 (s, 9H), 2.734-2.942 (m, 2H), 3.133-3.157 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 3.175 (s, 3H), 3.361-3.514 (m, 4H), 4.620-5.299 (m, 5H), 5.642-5.898 (s, 1H), 6.008-6.036 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.123(s, 1H), 6.225-7.329 (m, 16H), 7.566-7.593 (d, J = 8.1 Hz, 1H)</p>

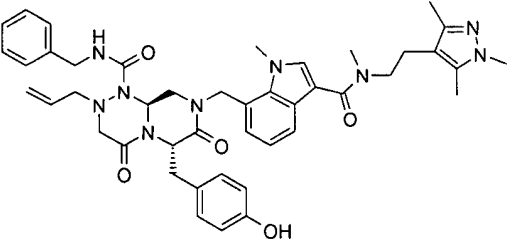
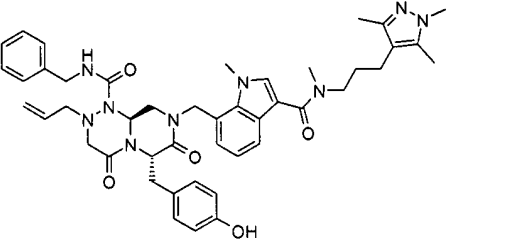
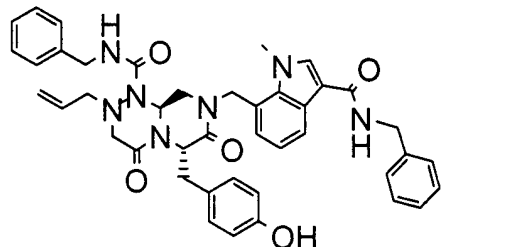
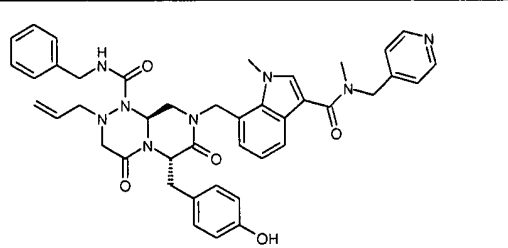
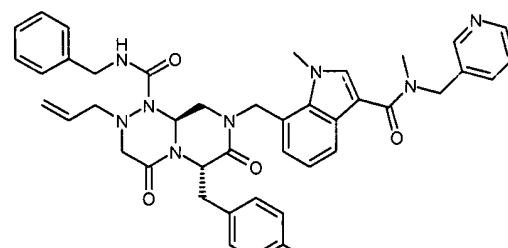
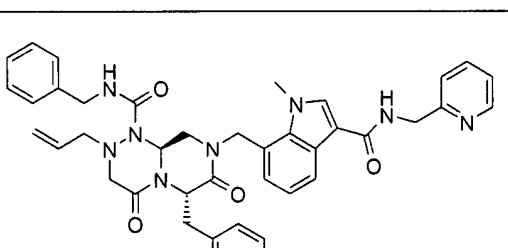
F-2		691.82	-
F-3		693.79	¹ H NMR(300MHz, CDCL ₃ , ppm, δ): 7.79(d, J=7.248, 1H), 7.38~7.12(m, 7H), 6.97(d, J=8.392, 2H), 6.89(d, J=7.248, 1H), 6.69~6.65(m, 3H), 5.59~5.51(m, 1H), 5.39~5.21(m, 3H), 5.11~5.06(m, 2H), 4.89(d, J=17.923, 1H), 4.43~4.24(m, 2H), 3.94(s, 3H), 3.84(m, 2H), 3.72(m, 2H), 3.51~3.25(m, 9H), 3.19(s, 3H)
F-4		693.79	-
F-5		708.57	-
F-6		707.82	¹ H NMR(300MHz, CDCL ₃ , ppm, δ): 8.022(d, J=7.629, 1H), 7.52(s, 1H), 7.34~7.14(m, 6H), 6.90(d, J=8.392, 2H), 6.90(d, J=7.248, 1H), 6.80(t, J=4.959, 1H), 6.70~6.68(m, 3H), 5.54~5.32(m, 4H), 5.05~4.78(m, 3H),

			4.43~4.25(m, 2H), 3.92(s, 3H), 3.16~3.17(m, 15H), 1.90(m, 2H)
F-7		723.82	-
F-8		735.87	-
F-9		733.86	-
F-10		721.84	-
F-11		732.87	-
F-12		748.91	-

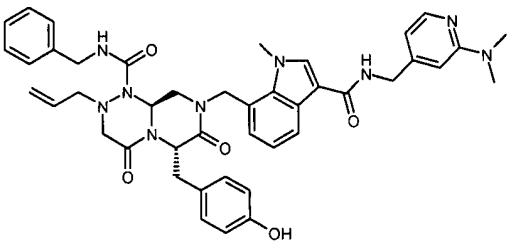
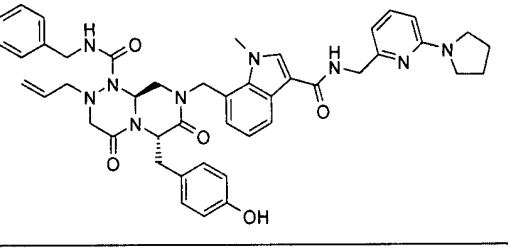
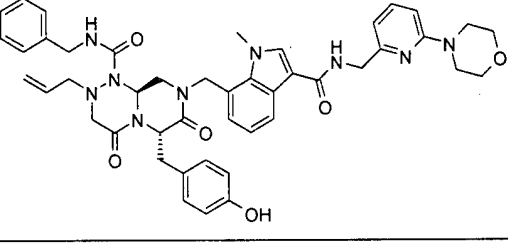
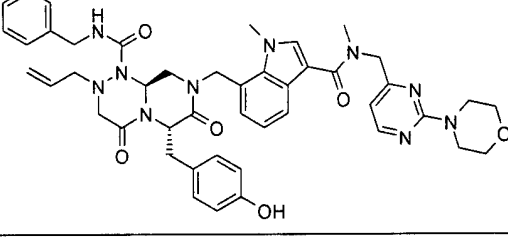
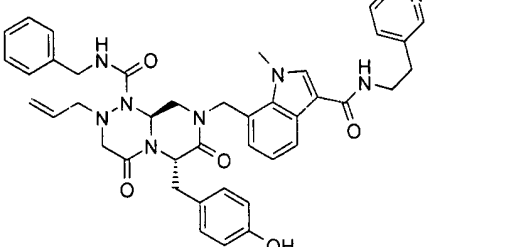
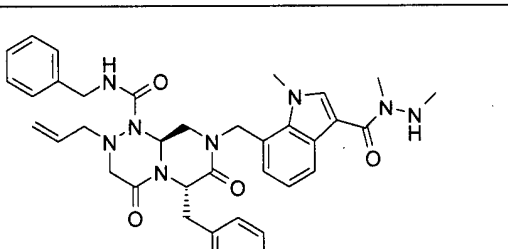
F-13		706.83	-
F-14		734.89	-
F-15		720.86	-
F-16		705.85	-
F-17		734.89	-
F-18		720.86	-

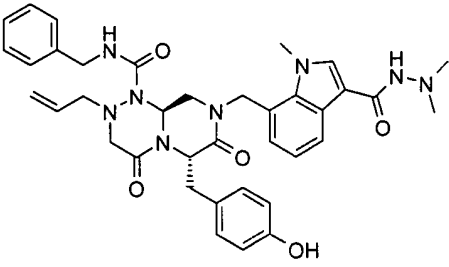
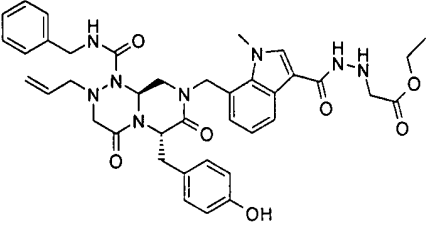
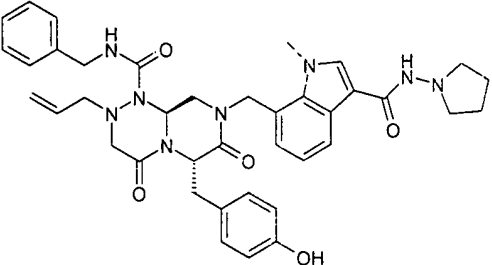
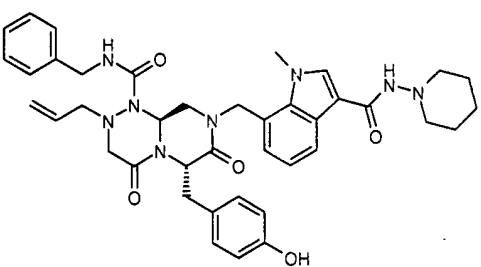
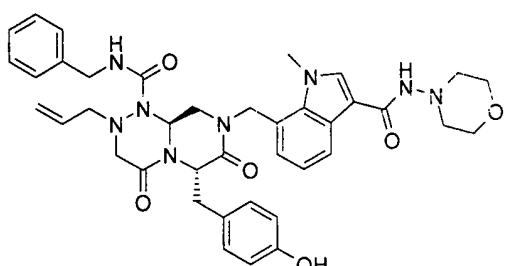
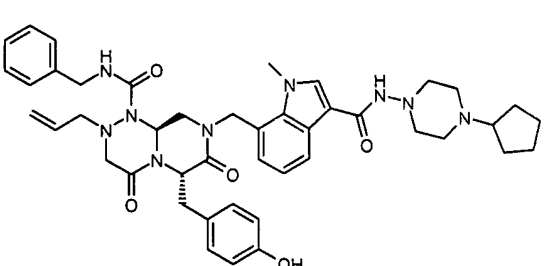
F-25		748.87	-
F-26		762.9	¹ H NMR(300MHz, CDCL ₃ , ppm, δ): 7.79(d, J=7.248, 1H), 7.40~7.11(m, 7H), 6.97~6.91(m, 2H), 6.73~6.60(m, 3H), 5.61~4.87(m, 8H), 4.44~4.25(m, 3H), 3.96(s, 3H), 3.77~3.64(m, 5H), 3.43~3.15(m, 10H), 3.02(m, 1H) 2.65(m, 2H), 2.49(m, 3H)
F-27		761.91	-
F-28		775.94	-
F-29		762.90	-
F-30		775.94	-

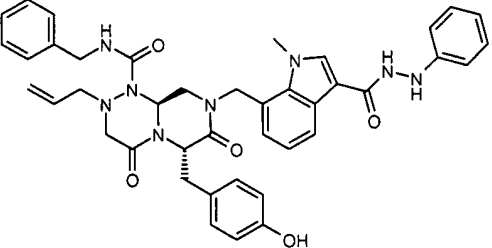
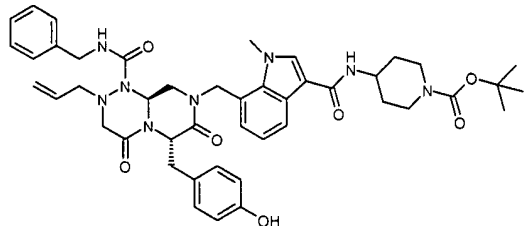
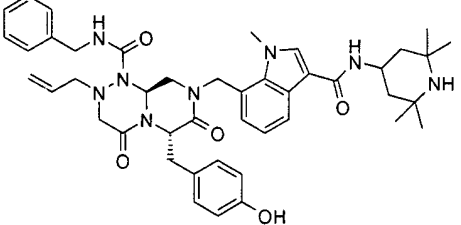
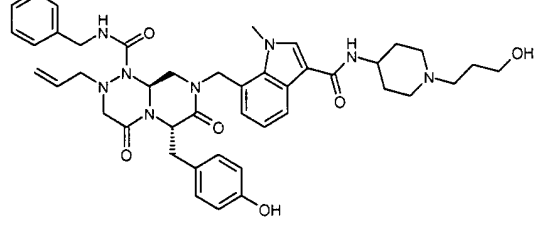
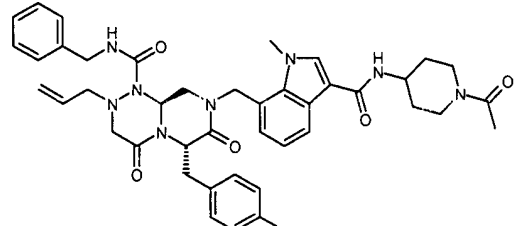
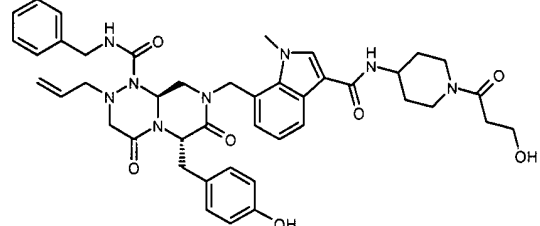
F-31		789.96	-
F-32		798.92	-
F-33		729.83	-
F-34		743.85	-
F-35		771.91	-
F-36		757.88	-

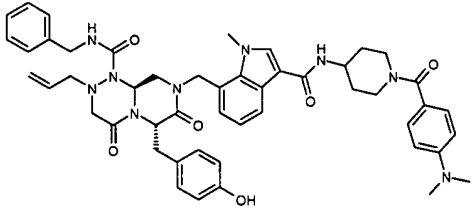
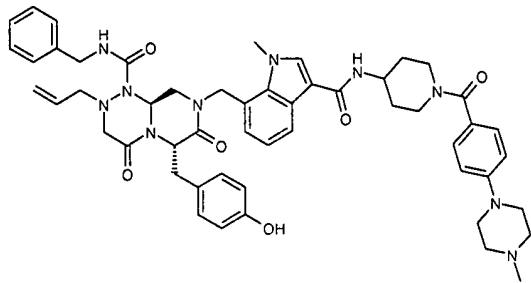
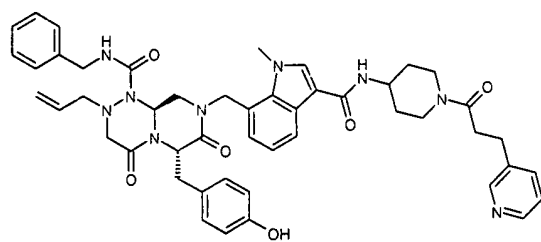
F-37		785.93	-
F-38		799.96	-
F-39		725.83	-
F-40		740.85	-
F-41		740.85	-
F-42		726.82	-

F-43		740.85	-
F-44		740.85	-
F-45		754.90	-
F-46		782.93	-
F-47		769.89	<p>¹H NMR(300MHz, CDCl₃-d₃, ppm, δ): 8.12(d, J=2.1, 1H), 8.01(d, J=7.5, 1H), 7.52(dd, J=9.0 2.4, 1H), 7.44(s, 1H), 7.36~7.19(m, 5H), 7.07(t, J=7.8, 1H), 6.96(d, J= 8.7, 2H), 6.83(d, J=6.9, 1H), 6.69~6.65(m, 3H), 6.48(d, J=8.7, 1H), 6.43~6.36(m, 1H), 5.62~5.38(m, 2H), 5.32~5.28(m, 1H), 5.21~5.01(m, 3H), 4.87(d, J=17, 1H), 4.54~4.22(m, 4H), 3.84(s, 3H), 3.51~3.14(m, 8H), 3.06(s, 6H).</p>

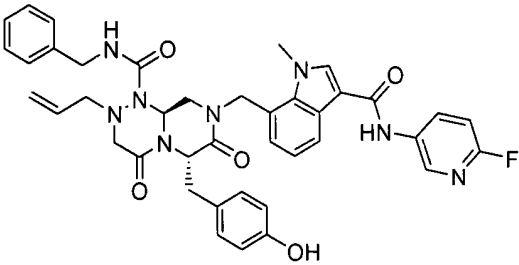
F-48		769.89	-
F-49		795.53	-
F-50		811.93	-
F-51		826.94	-
F-52		740.85	-
F-53		678.78	-

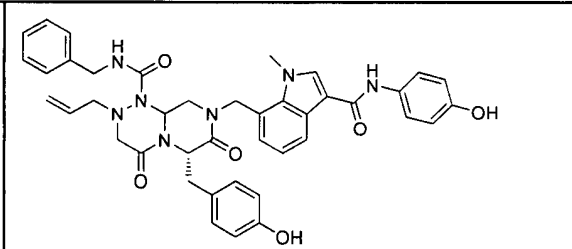
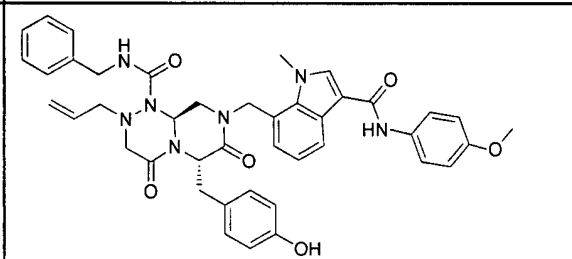
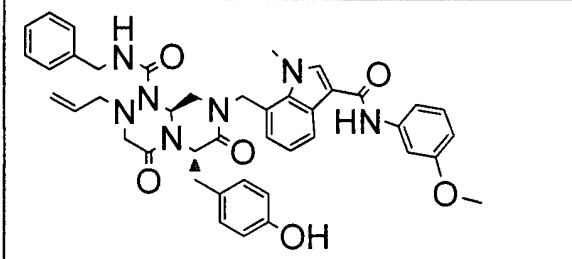
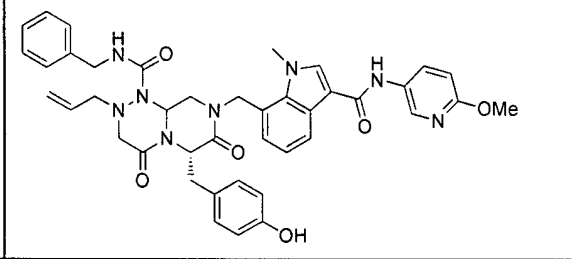
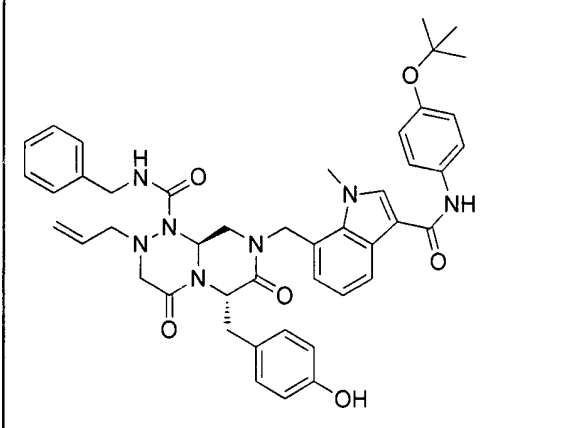
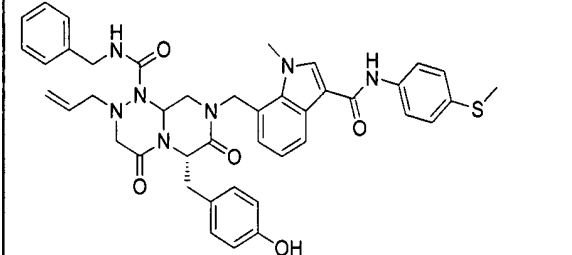
F-54		678.78	-
F-55		736.82	-
F-56		704.82	-
F-57		718.84	-
F-58		720.82	-
F-59		786.96	-

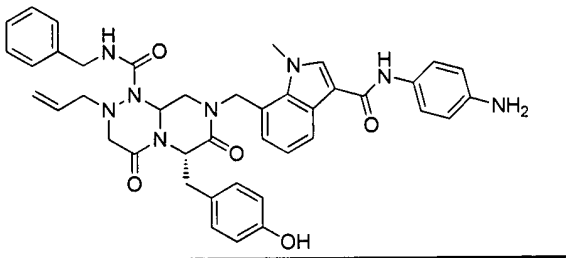
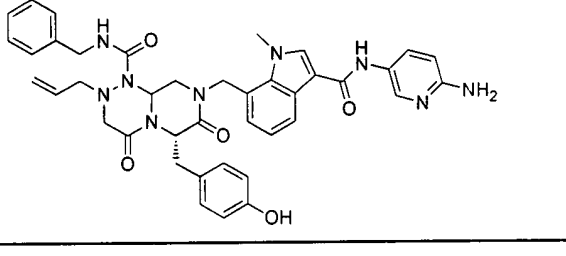
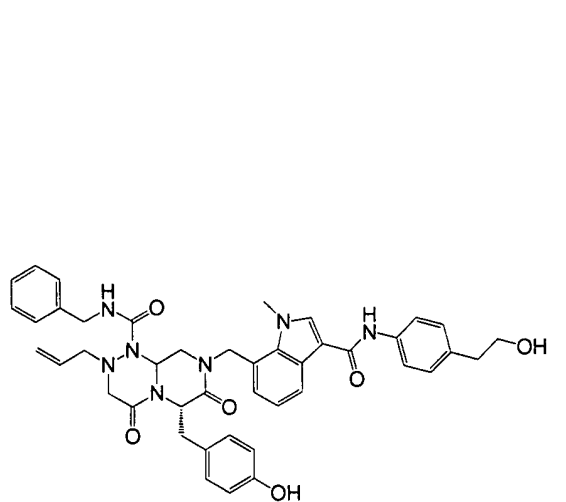
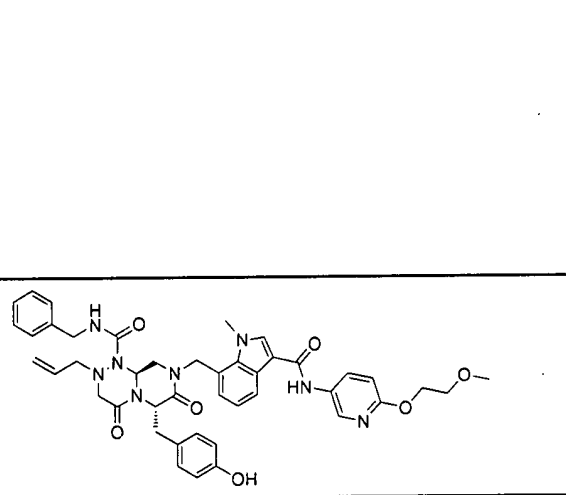
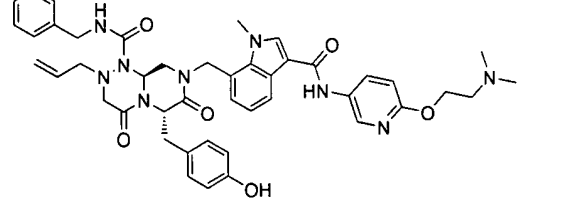
F-60		726.82	-
F-61		818.96	-
F-62		774.95	-
F-63		776.92	-
F-64		760.88	-
F-65		790.91	-

F-66		866.02	-
F-67		921.1	¹ H NMR(300MHz, CDCl ₃ , ppm, δ): 8.06(d, J=7.5, 1H), 7.53(s, 1H), 7.36~7.14(m, 8H), 6.98(d, J=8.7, 2H), 6.89~6.85(m, 3H), 6.70~6.67(m, 3H), 6.24(d, J=7.5, 1H), 5.58~5.42(m, 2H), 5.34~5.30(m, 1H), 5.26~5.20(m, 1H), 5.08~5.04(m, 2H), 4.90~4.85(m, 1H), 4.43~4.24(m, 4H), 3.87(s, 3H), 3.52~3.06(m, 15H), 2.58~2.55(m, 4H), 2.35(s, 3H), 2.08~2.04(m, 2H), 1.56~1.45(m, 2H).
F-68		851.99	-

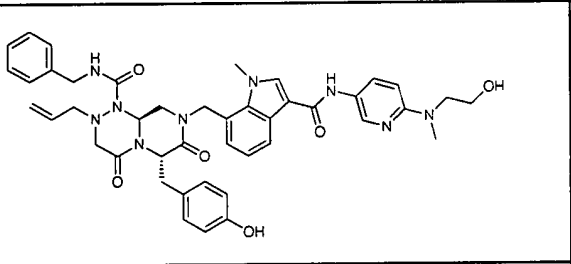
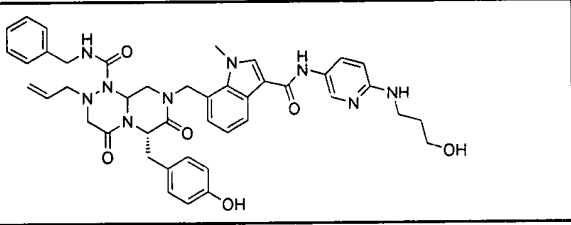
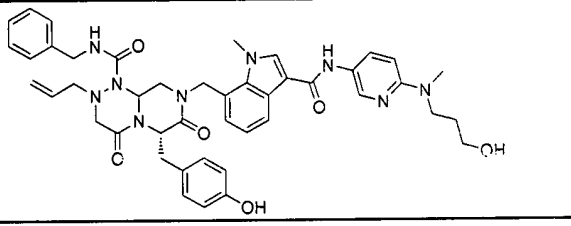
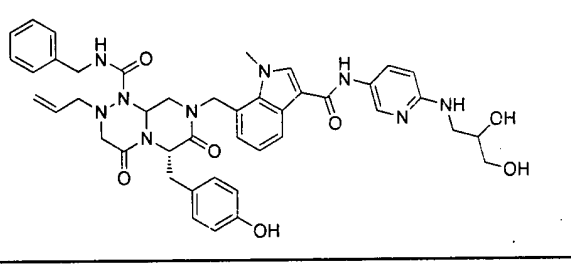
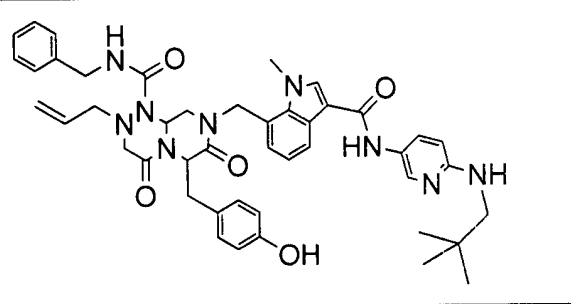
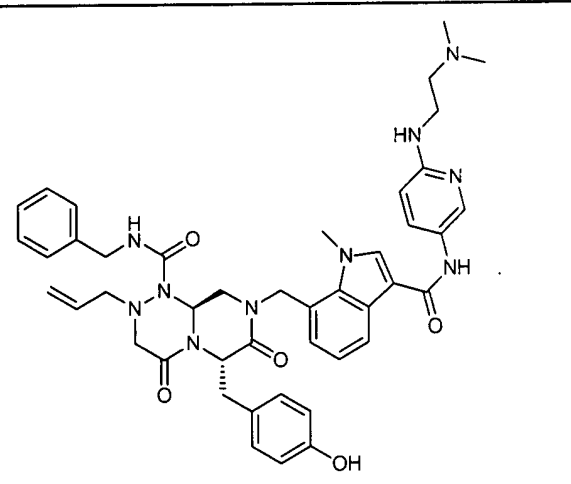
[表 5]

號碼	化學式	M.W.	NMR
G-1		730.79	-

G-2		727.81	-
G-3		741.83	-
G-4		741.83	-
G-5		742.82	-
G-6		783.91	-
G-7		757.30	-

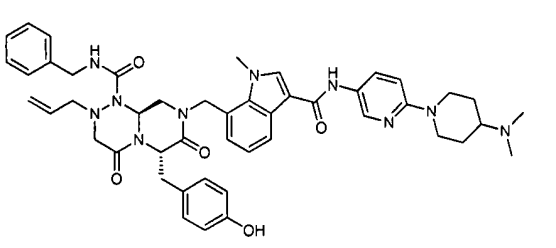
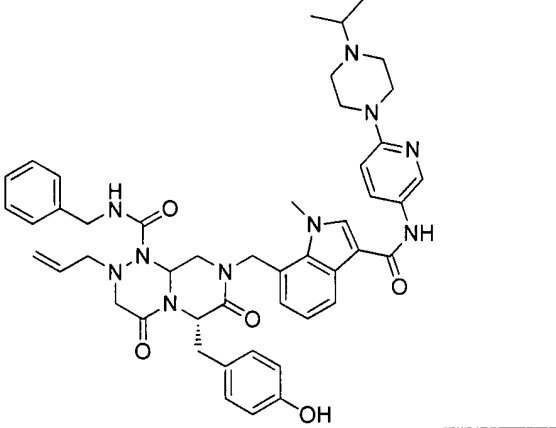
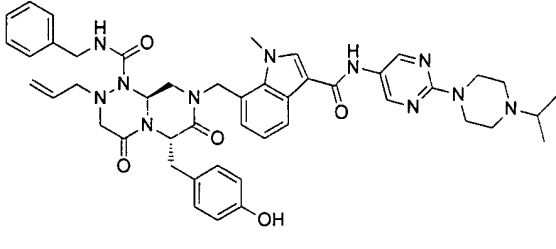
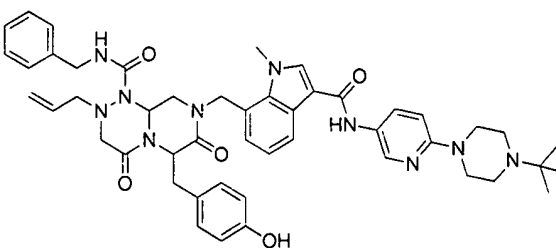
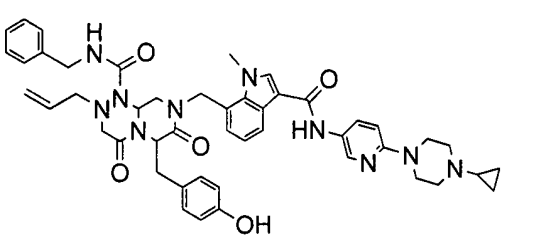
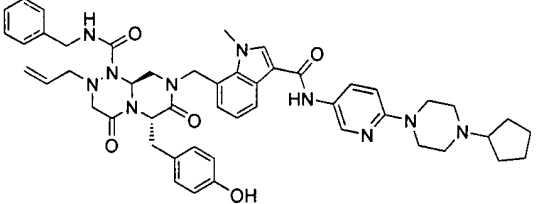
G-8		726.82	-
G-9		727.81	-
G-10		755.86	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm, δ): 9.67(S, 1H), 6.29(S, 1H), 8.14~8.16(m, 2H), 7.82(t, J=6.3Hz, 1H), 7.64(d, J=8.4Hz, 2H), 7.28~7.33(m, 2H), 7.14~7.22(m, 5H), 7.07(t, J=7.8Hz, 1H), 6.90(d, J=8.4Hz, 2H), 6.71(d, J=7.2Hz, 1H), 6.62(d, J=8.4Hz, 2H), 5.75~5.84(m, 1H), 5.41~5.46(m, 2H), 5.03~5.11(m, 3H), 4.88(d, J=15.9Hz, 1H), 4.64(t, J=5.1Hz, 1H), 4.20(t, J=6Hz, 2H), 4.06(S, 3H), 3.54~3.74(m, 6H), 2.99~3.32(m, 4H), 2.68(t, J=6.9Hz, 2H)</p>
G-11		786.35	-
G-12		799.92	-

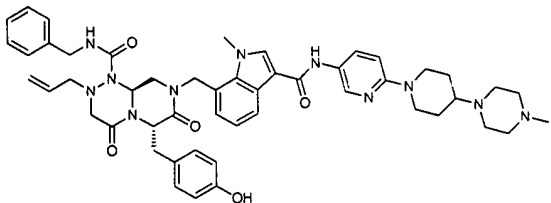
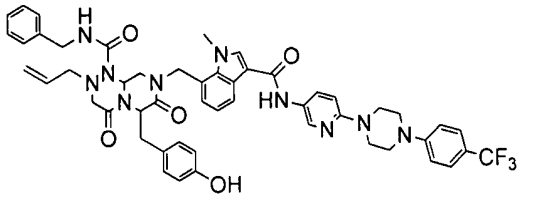
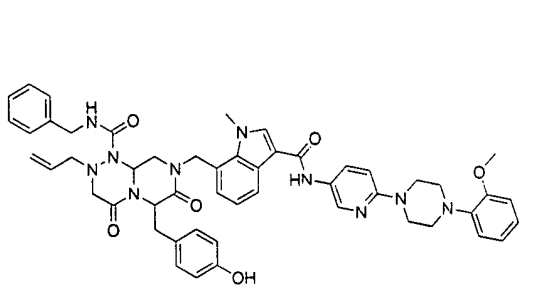
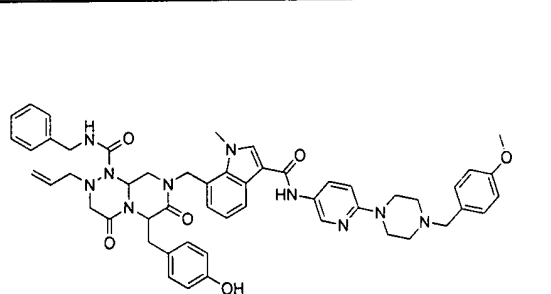
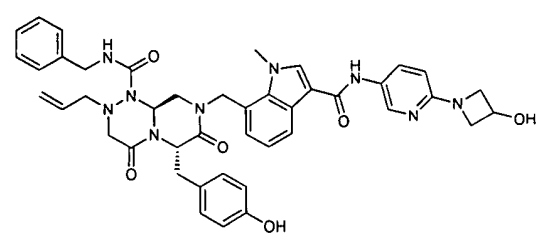
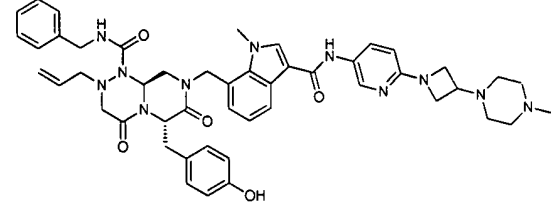
G-13		813.94	-
G-14		754.88	-
G-15		755.86	1H NMR(300MHz, CDCl3, ppm, δ) 8.14(d, J=2.4Hz, 2H), 8.04(d, J=7.8Hz, 1H), 7.99(m, 1H), 7.28~7.19(m, 4H), 7.13(d, J=6.9Hz, 2H), 7.02(d, J=7.5Hz, 1H), 6.96(d, J=8.7Hz, 2H), 6.85(d, J=6.9Hz, 1H), 6.79(m, 1H), 6.72(d, J=8.1Hz, 2H), 6.56(d, J=9.6Hz, 1H), 5.49~5.64(m, 1H), 5.27(t, J=5.1Hz, 2H), 5.05(d, J=11.1Hz, 2H), 4.85(m, 1H), 4.15~4.34(m, 2H), 3.71(s, 3H), 3.14~3.50(m, 8H), 3.09(s, 6H)
G-16		755.86	-
G-17		797.94	-

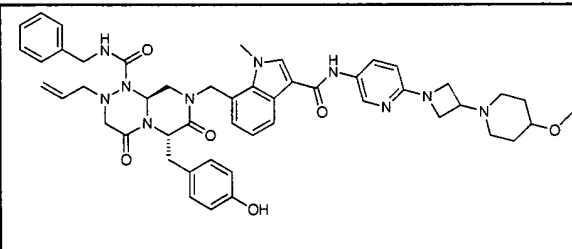
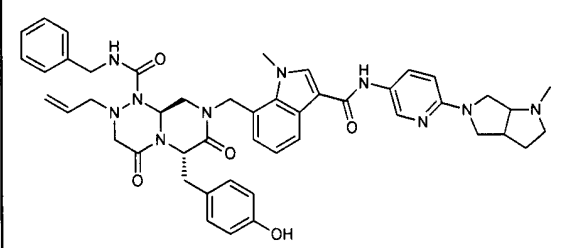
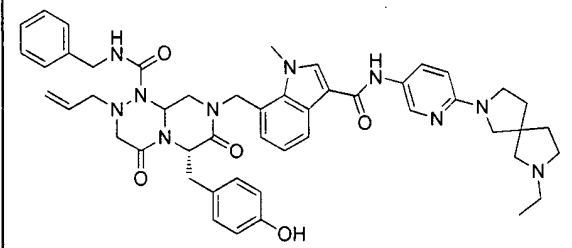
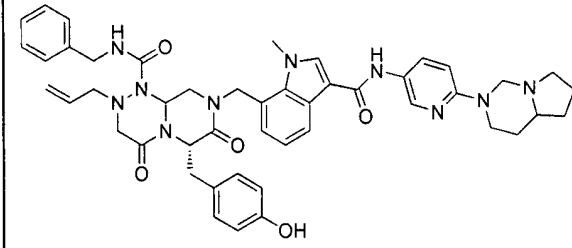
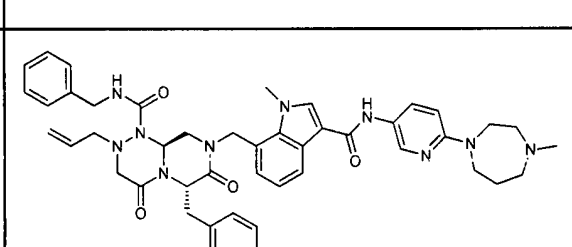
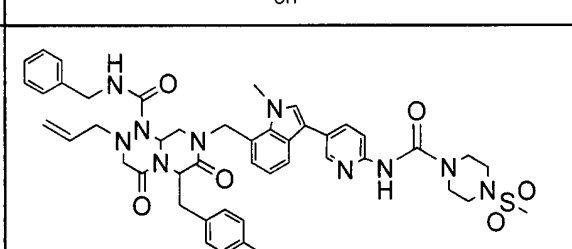
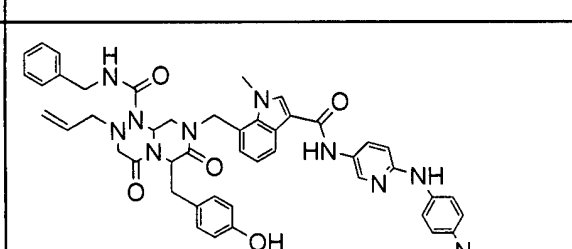
G-18		785.89	-
G-19		785.89	-
G-20		799.92	-
G-21		801.89	-
G-22		797.94	-
G-23		798.93	-

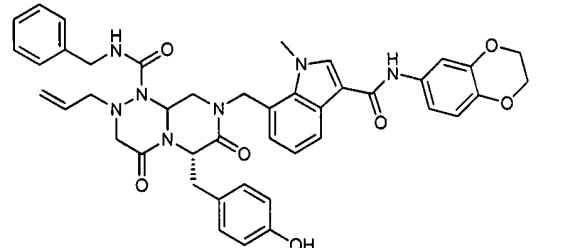
G-24		826.98	-
G-25		855.04	-
G-26		926.16	-
G-27		839.00	-
G-28		840.97	-
G-29		855.00	-
G-30		854.01	-

G-37		811.93	-
G-38		825.95	-
G-39		796.92	-
G-40		809.95	-
G-41		810.94	-
G-42		824.97	-
G-43		839	-
G-44		840.47	-

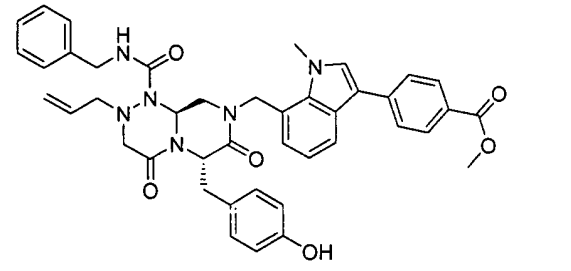
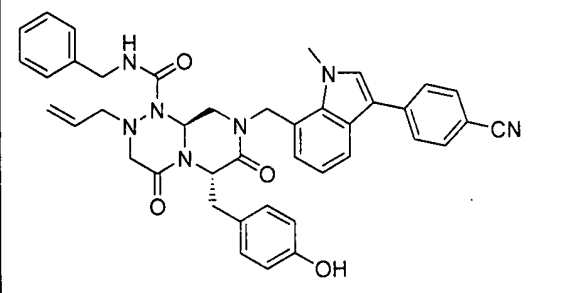
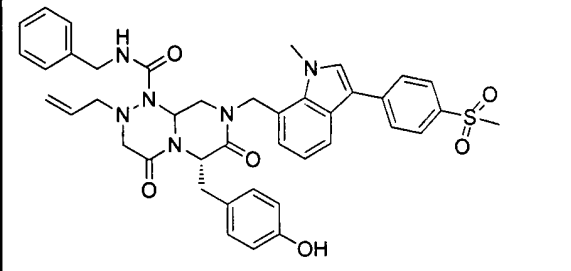
G-45		839.00	-
G-46		839	-
G-47		839.98	-
G-48		853.02	-
G-49		836.98	-
G-50		865.03	-

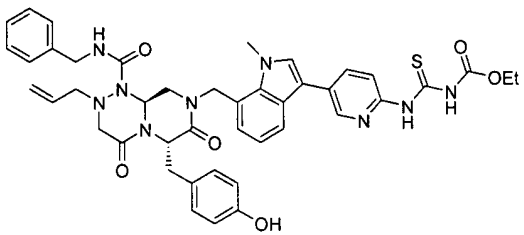
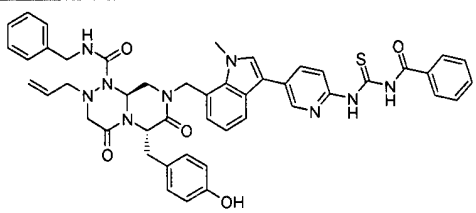
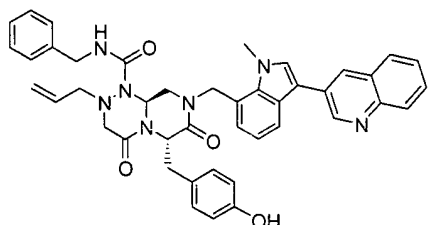
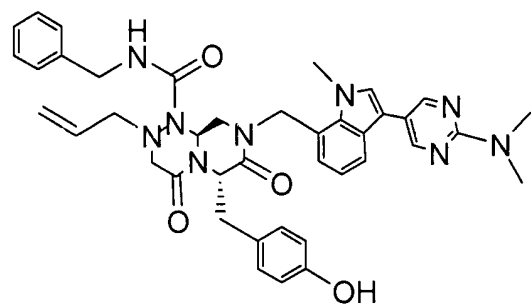
G-57		894.07	-
G-58		941.01	-
G-59		903.04	(300 MHz, CDCl ₃): 3.138-3.529 (m, 8H), 3.692-3.752 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.850 (s, 3H), 3.905 (s, 3H), 4.195-4.410 (qdd, J = 43.2 Hz, J = 14.7 Hz, J = 5.7 Hz, 2H), 4.909-5.332 (m, 6H), 5.498-5.661 (m, 1H), 6.708-8.183 (m, 20H)
G-60		917.06	(300 MHz, CDCl ₃): d 2.558-2.590 (m, 4H), 3.260-3.514 (m, 8H), 3.816 (s, 3H), 3.826 (s, 3H), 4.176-4.402 (m, 2H), 4.919-5.347 (m, 4H), 5.505-5.667 (m, 1H), 6.671-7.357 (m, 16H), 7.764 (s, 1H), 8.032-8.135 (m, 3H)
G-61		783.87	-
G-62		866.02	-

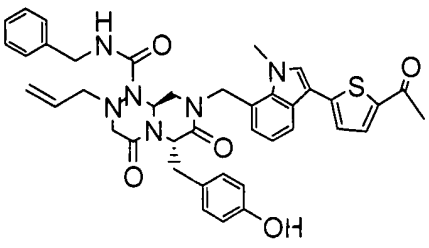
G-63		881.03	-
G-64		836.97	-
G-65		864.44	-
G-66		836.98	-
G-67		824.96	-
G-68		875.01	-
G-69		846.97	-

G-70		769.84	-
------	---	--------	---

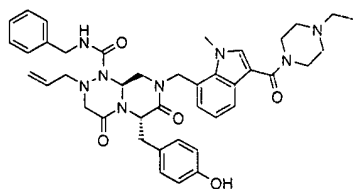
[表 6]

號碼	化學式	M.W.	NMR
H-1		726.82	-
H-2		693.79	(CDCl ₃ , 300MHz) δ 7.85 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.69 (s, 4H), 7.37 (d, 2H, J=7.2 Hz), 7.39~7.22 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 7.17 (t, 1H, J=8.1 Hz), 7.04 (d, 2H, J=8.1 Hz), 6.95 (d, 1H, J=7.2 Hz), 6.70~6.67 (m, 3H), 5.60~5.41 (m, 3H), 5.36 (t, 1H, J=5.7 Hz), 5.05 (d, 1H, J=11.1 Hz), 5.01 (d, 1H, J=15.3 Hz), 4.83 (d, 1H, J=16.8 Hz), 4.47 (dd, 1H, J=15.0, 6.3 Hz), 4.32 (dd, 1H, J=15.0, 6.0 Hz), 4.03 (s, 3H), 3.48~3.19 (m, 8H)
H-3		746.87	(CDCl ₃ , 300MHz) δ 7.99 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.88 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.79 (dd, 2H, J=8.7, 2.1 Hz), 7.39~7.22 (m, 5H), 7.04 (d, 2H, J=8.4 Hz), 6.96 (d, 1H, J=6.9 Hz), 6.71~6.68 (m, 1H), 6.69 (d, 2H, J=8.4 Hz), 5.59~5.44 (m, 3H), 5.37 (t, 1H, J=5.7 Hz), 5.05 (d, 1H, J=9.6 Hz), 5.02 (d, 1H, J=14.7 Hz), 4.84 (d, 1H, J=17.1 Hz), 4.47 (dd,

			1H, J=15.0, 6.0 Hz), 4.33 (dd, 1H, J=15.0, 6.0 Hz), 4.04 (s, 3H), 3.50~3.22 (m, 8H), 3.10 (s, 3H)
H-4		815.94	300 MHz, CDCl ₃): 1.339-1.387 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.186-3.487 (m, 6H), 4.027 (s, 3H), 4.252-4.464 (m, 4H), 4.747-4.804 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.932-4.981 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.997-5.033 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.342-5.379 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.439-5.574 (m, 2H), 6.675-6.703 (m, 3H), 6.920-6.943 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.012-7.040 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.116-7.395 (m, 10H)
H-5		847.98	-
H-6		719.83	-
H-7		713.83	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.39 - 8.26 (s, 2H), 7.76 - 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.19 (m, 4H), 7.16 - 7.05 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 3H), 6.96 - 6.87 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.74 - 6.61 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 3H), 5.61 - 5.44 (m, 3H), 5.40 - 5.32 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.06 - 4.96 (m, 1H), 4.96 - 4.86 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.82 - 4.69 (d,

			J = 17.1 Hz, 1H), 4.50 - 4.23 (ddd, J = 44.6, 15.0, 5.9 Hz, 2H), 4.05 - 3.94 (s, 3H), 3.43 - 3.37 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 3.31 - 3.19 (s, 6H)
H-8		716.85	-

本發明中特別有用的反轉模擬物為由



所表示的化合物（化合物 E-5）。

在本發明中，醫藥可接受鹽係表示一般用於醫學領域之鹽，且其實例係包括氫氯酸、硫酸、氫溴酸、與磷酸之金屬鹽（例如正磷酸氫鈉與硫酸氫鉀），及如此引用之鹽不限於可用於本發明之鹽的種類。特別有用之醫藥可接受鹽可為氫氯酸鹽或硫酸鹽。

另外，本發明提供經濟地製備大量該反轉模擬物之方法。依照本發明之製備該化合物之方法可使用以下步驟實行，但是不受其限制。

具體而言，該方法係包括將氰基(-CN)引入至吡啶-7-甲醛之 3 位置；將甲基與胺基縮醛基引入至（吡啶-7-甲醛，其中已引入氰基(-CN)）；以 Cbz-酪胺酸-OtBu 與 2-(1-烯丙基-4-苄基半卡肼基) 乙酸（對已引入氰基(-CN)、甲基與胺基縮醛基之吡啶-7-甲醛）實行立體選擇性醯胺化；使用甲酸（對經醯胺化的化合物）實行環化；及將所生成化

合物之氰基(-CN)轉化成羧基，然後實行醯胺化。

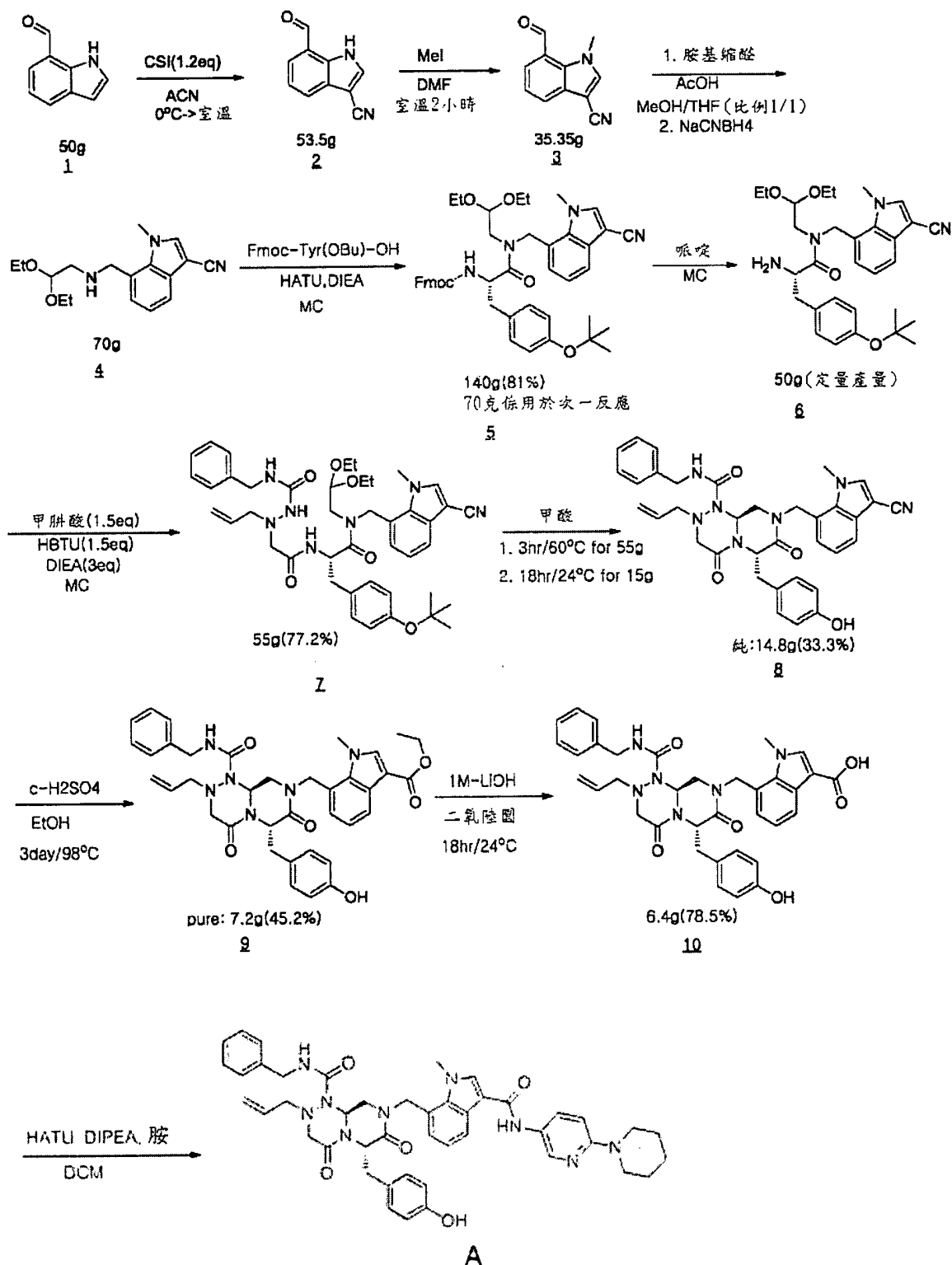
依照本發明之製備該化合物之方法亦可使用以下步驟實行，但是不受其限制。

具體而言，該方法係包括將吡啶-7-甲醛碘化而將碘引入至吡啶-7-甲醛之 3 位置；將甲基與胺基縮醛基引入（已引入碘之吡啶-7-甲醛）；以 Cbz-酪胺酸-OtBu 與 2-（1-烯丙基-4-苄基半卡肼基）乙酸（對已引入碘、甲基與胺基縮醛基之吡啶-7-甲醛）實行立體選擇性醯胺化；使用甲酸（對經醯胺化的化合物）實行環化；及使用芳基硼酸衍生物與鈹觸媒以使得所生成的化合物進行鈴木反應。

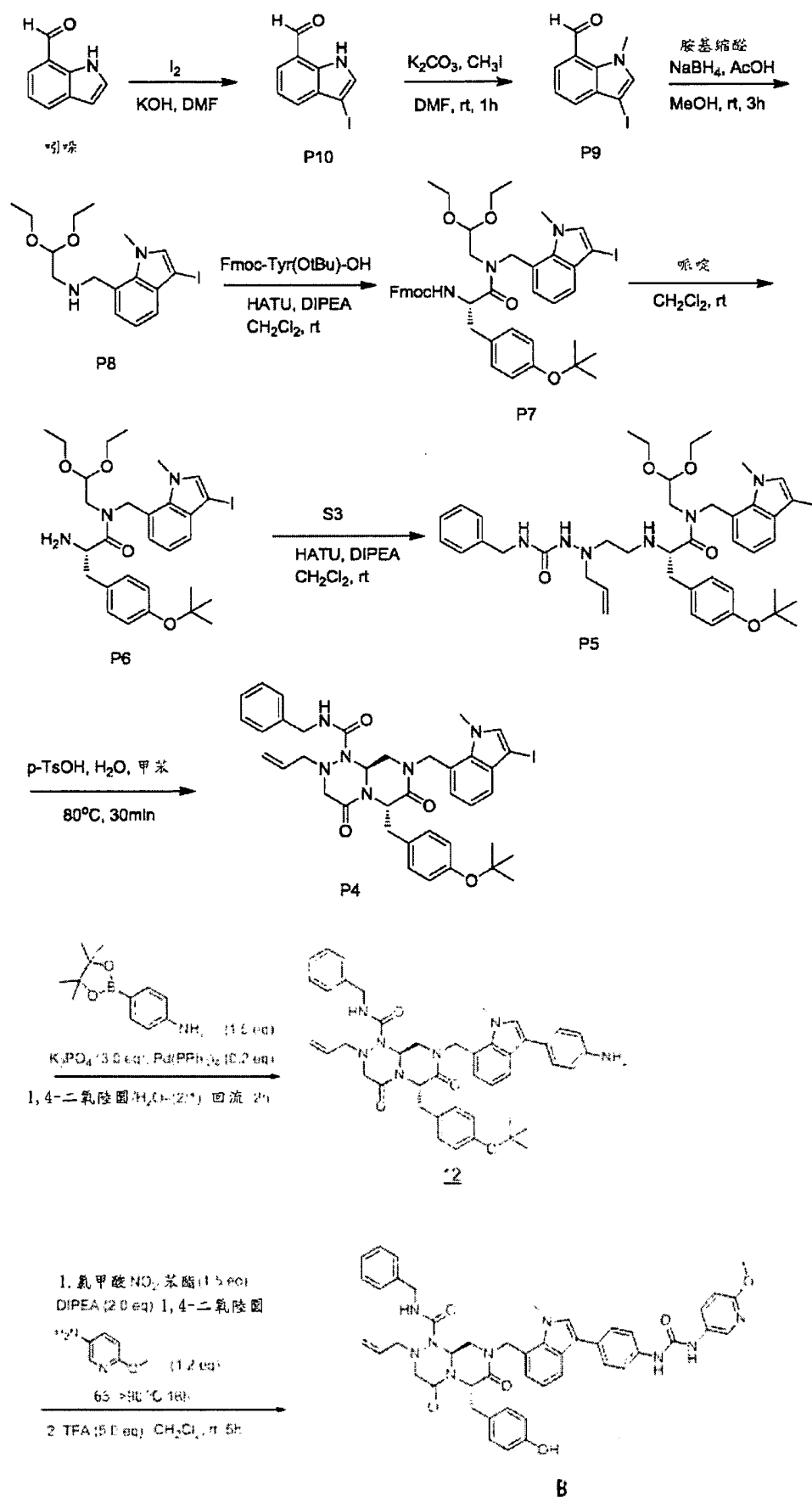
在以上製備方法中，2-（1-烯丙基-4-苄基半卡肼基）乙酸可如下製備：將三乙胺(TEA)添加至乙肼基乙酸鹽溶液；將溴化烯丙基逐滴加入溶液（其中已添加 TEA）；及將異氰酸苄酯逐滴加入溶液（其中已添加 TEA 與溴化烯丙基）。

本發明化合物中之代表性化合物的略示製備法係描述於下，但是不受其限制。

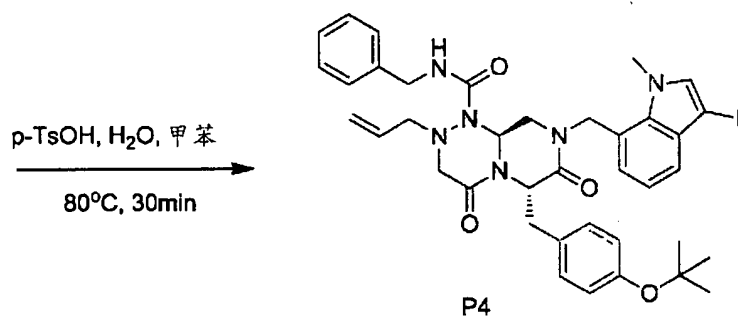
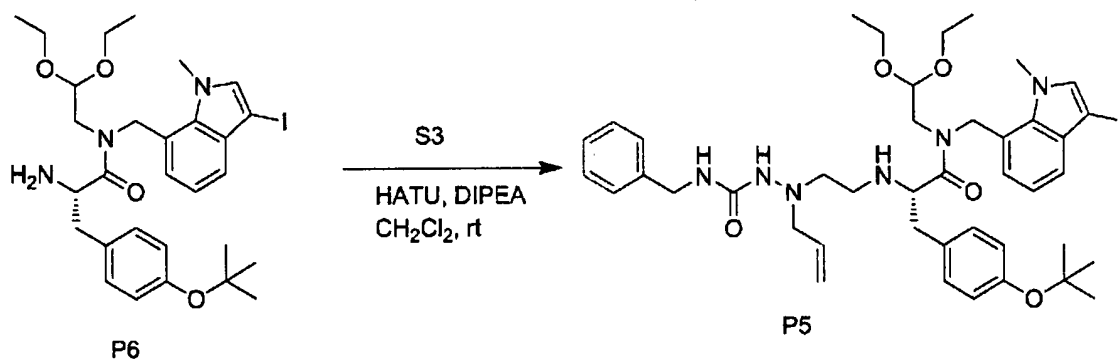
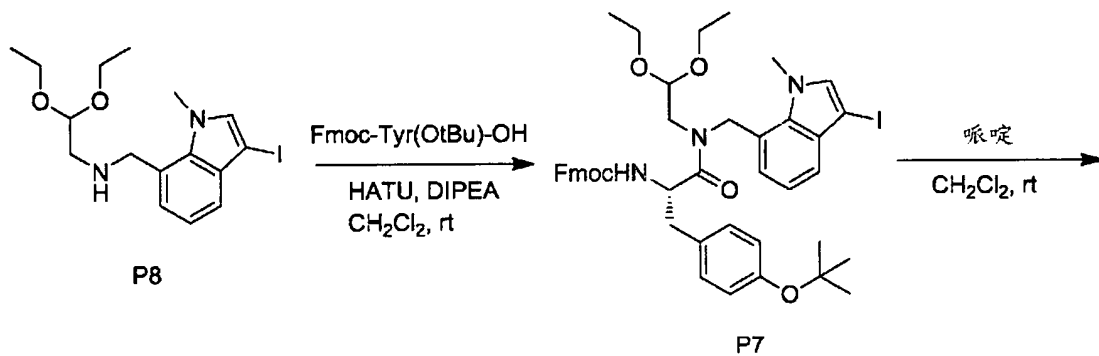
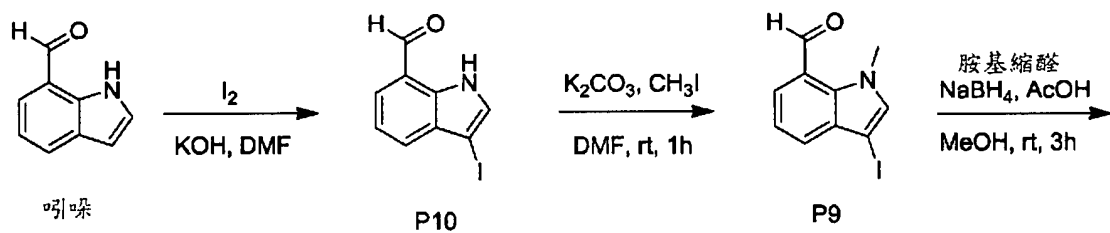
[製備法 1]

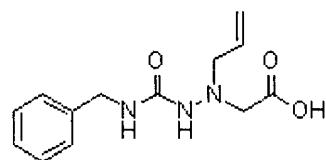
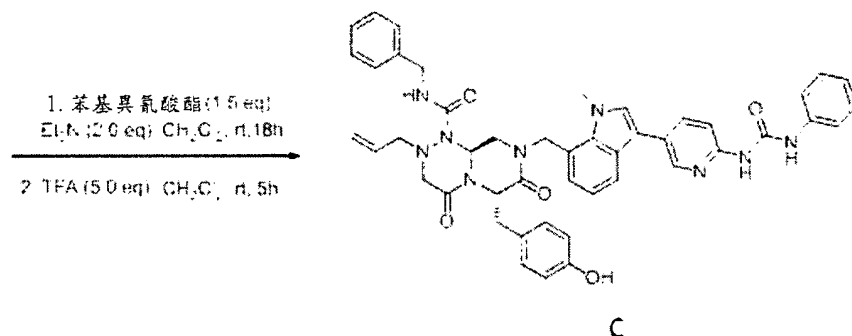
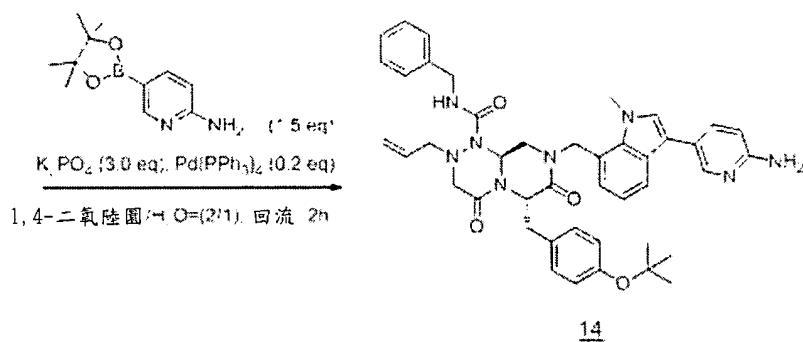


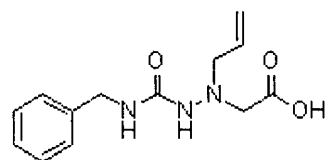
[製備法 2]



[製備法 3]





在製備法 2 或 3 中，S3 為具有  的結構之化合物。

本發明之化合物的結構係在作為基本架構之吡嗪-三嗪酮的 4 部分具有不同官能基，亦具有 2 種對掌性，因此應立體選擇性地合成。

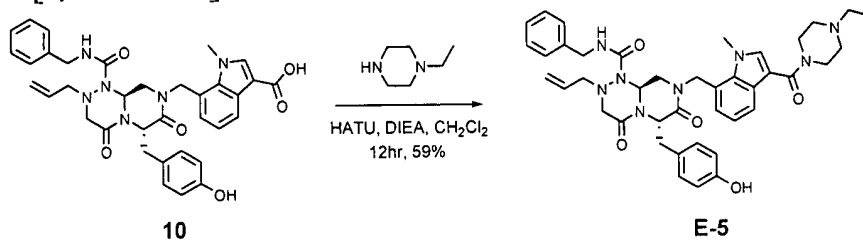
在製備法 1 中，本發明之化合物可藉由將羧酸引入作為原料的吡啶-7-醛之 3 位置，如此獲得中間化合物，然後將其以各種胺耦合而製備。

在製備法 2 或 3 中，本發明之化合物可藉由將碘引入作為原料的吡啶-7-醛之 3 位置，如此獲得中間化合物，然後使用鈴木反應將芳基羧基與芳基胺基引入，繼而實行偶合反應而製備。

本發明之化合物亦可按以下製備法 4 至 8 製備，但是

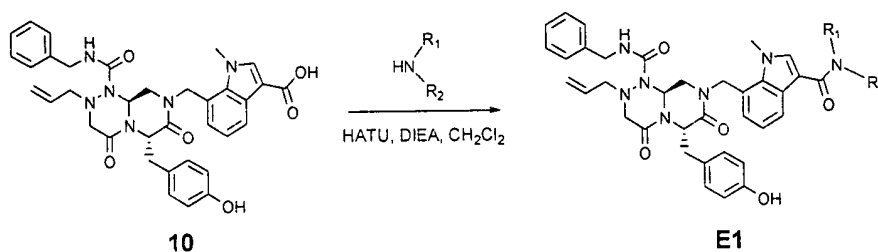
本發明不受其限制。

[製備法 4]



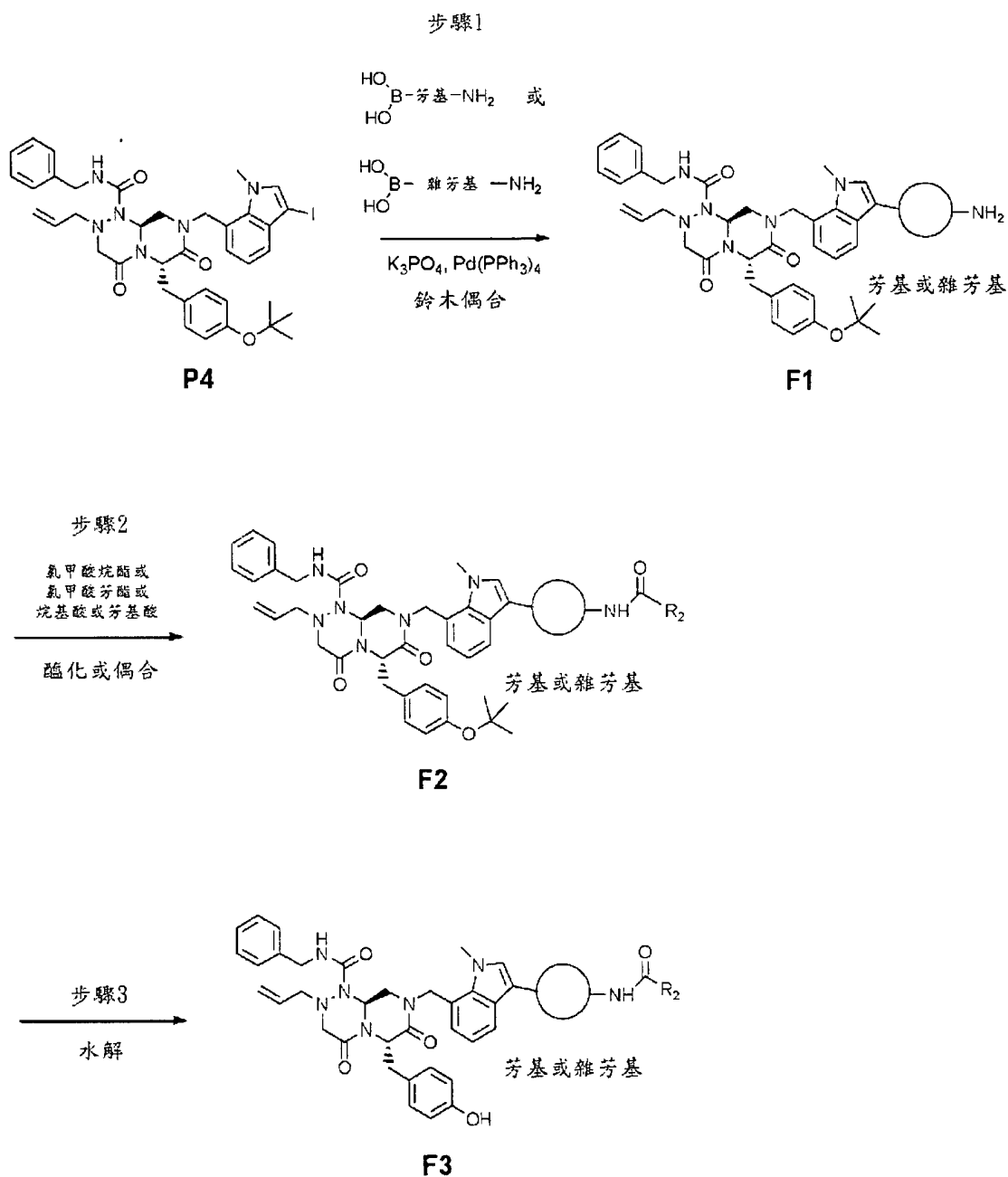
將製備法 1 之化合物 10 (吡啶酸) 以經取代哌嗪偶合，如此合成化合物 E-5。

[製備法 5]



將在製備法 1 之方法中所製備的吡啶酸中間物，化合物 10，以胺(NHR₁R₂)偶合，如此製備吡啶-三嗪酮衍生物 E1。

[製備法 6]



製備法 6 之各步驟係如下：

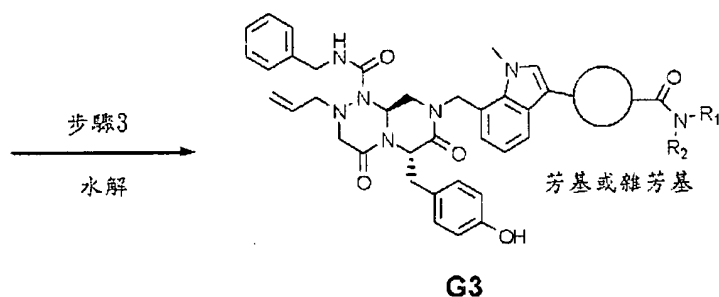
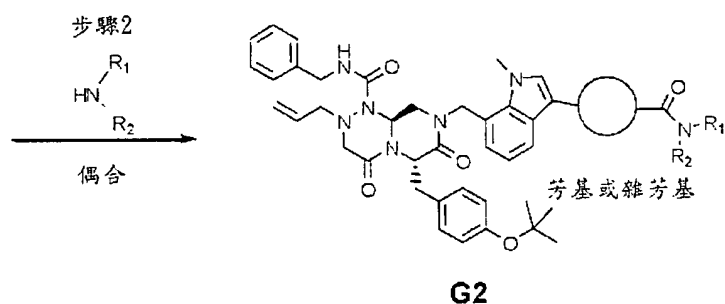
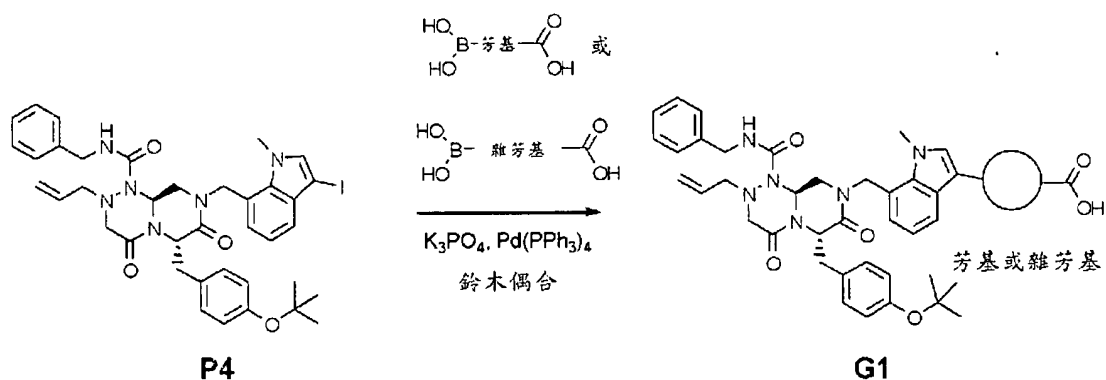
步驟 1：將在製備法 2 之方法中所獲得的吡啶中間物 P4 鈴木偶合；

步驟 2：將由鈴木偶合所生成的化合物 F1 醃化，如此製造醃基化合物；及

步驟 3：將醃基化合物 F2 去保護。

[製備法 7]

步驟1



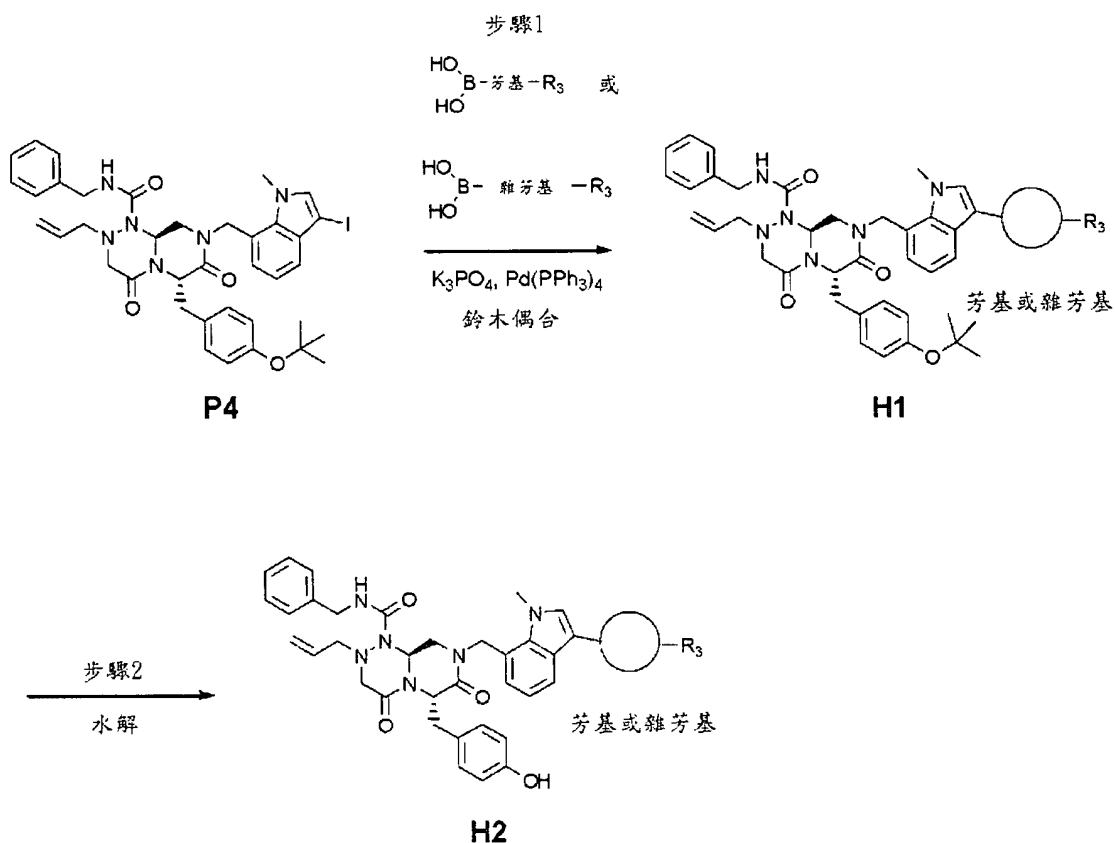
製備法 7 之各步驟係如下：

步驟 1：將在製備法 2 之方法中所獲得的吡啶中間物 P4 鈴木偶合；

步驟 2：將由鈴木偶合所生成的化合物 G1 以經取代胺偶合；及

步驟 3：將醯胺基化合物 G2 去保護。

[製備法 8]



製備法 8 之各步驟係如下：

步驟 1：將在製備法 2 之方法中所獲得的吡啶中間物 P4 鈴木偶合；及

步驟 2：將由鈴木偶合所生成的化合物 H1 去保護。

含有由依照本發明之化學式 I 所表示的化合物之醫藥組成物可用於治療癌症，具體而言為急性骨髓性白血病。

含有由依照本發明之化學式 I 所表示的化合物之注射組成物亦可用於治療癌症，具體而言為急性骨髓性白血病。

陳述以例證但不視為限制本發明之以下實例可增進對本發明之了解。

以下敘述製備依照本發明之化合物之方法的指定例證。

實施例

實施例 1 <化合物 A 之製備>

依照本發明之化合物 A 係藉製備法 1 製備。

(1) 化合物 2 (7-甲醯基-1H-吡啶-3-甲腈) 之合成

將 50 克之化合物 1 溶於 1 公升之乙腈且將此溶液冷卻至 5°C，及逐滴加入 36 毫升 (1.2 當量) 之氯磺醯基異氰酸酯。將溫度提高至室溫 (25°C) 且將混合物攪拌 2 小時。添加過量 DMF，且將所生成的混合物攪拌 1 小時，然後以過量水將反應終止，繼而以乙酸乙酯 (EA) 實行層分離，以 $MgSO_4$ 脫水，過濾，及在低壓下濃縮而產生 53.5 克 (91.3%) 之標題化合物 (化合物 2)。

1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm, δ) 12.58 (bs, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.31 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=7.94$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J=7.72$, $J=1.13$ Hz, 1H), 7.49 (t, 7.94Hz, 1H)

(2) 化合物 3 (7-甲醯基-1-甲基-1H-吡啶-3-甲腈) 之合成

將 53.4 克之化合物 2 溶於 600 毫升之 DMF，且添加 215 克 (5 當量) 之 K_2CO_3 與 58 毫升 (3 當量) 之 CH_3I ，及將所生成的混合物在室溫攪拌 15 小時。證實反應終止，繼而使用 H_2O 與 EA 實行層分離，使用 $MgSO_4$ 脫水，且過濾及在低壓下乾燥。將所製造的固體以己烷處理 30 分鐘，如此製備漿液，然後將其過濾及乾燥而產生 35.4 克 (61.2%) 之標題化合物 (化合物 3)。

1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm, δ): 10.42 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.98 (d, $J=8.07$, 1H), 7.95 (dd, $J=7.55$, 1.12, 1H), 7.46 (d, $J=7.62$, 1H), 4.15 (s, 3H)

(3) 化合物 4 (7-(((2,2-二乙氧基乙基)胺基)甲基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲腈) 之合成

將 49 克之化合物 3 懸浮於 CH_3OH (1 公升) 與 THF

(1 公升) 之溶劑混合物中，且在室溫添加 42.4 毫升 (1.1 當量) 之二乙基胺基縮醛與 22.8 毫升 (1.5 當量) 之乙酸，及將混合物加溫至 50°C 而將未溶解化合物 3 完全地溶解，然後將混合物在室溫攪拌 1 小時。在室溫添加 18.4 克 (1.1 當量) 之 NaCNBH_4 ，且將混合物攪拌 1 小時，繼而使用 H_2O 與 EA 實行層分離，以 MgSO_4 脫水，過濾及在低壓下乾燥，如此獲得粗標題化合物。使用管柱層析術將此粗標題化合物純化而產生 70 克 (87.3%) 之標題化合物 (化合物 4)。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 , ppm, δ): 9.37(bs, 1H), 8.28(s, 1H), 7.69(d, $J=7.58$, 1H), 7.49(bs, 1H), 7.31(t, $J=8.05$, 1H), 4.90(bs, 1H), 4.63(bs, 2H), 4.15(s, 3H), 3.60(m, 4H), 3.15(bs, 2H), 1.15(t, $J=6.98$, 6H)

(4) 化合物 5 ((3-(4-(第三丁氧基)苯基)-1-(((3-氟基-1-甲基-1H-吡啶-7-基)甲基)(2,2-二乙氧基乙基)胺基)-1-側氧丙-2-基)胺甲酸(S)-(9H-芴-9-基)甲酯) 之合成

將 70 克之化合物 4 與 106.8 克 (1.0 當量) 之 Fmoc-Tyr(OtBu)OH 溶於 2 公升之 DCM (二氯甲烷)，且在室溫添加 106 克 (1.2 當量) 之 HATU (六氟磷酸 O-(7-氟苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲) 與 97 毫升 (2.4 當量) 之 DIPEA (二異丙基乙胺)。將混合物在室溫攪拌 3 小時，繼而使用 H_2O 與 DCM 實行層分離，以 MgSO_4 脫水，過濾及在低壓下乾燥，如此獲得粗標題化合物。使用管柱層析術將此粗標題化合物純化而產生 140 克 (81%) 之標題化合物 (化合物 5)。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , ppm, δ): 7.75(d, $J=7.31$, 2H),

7.70~7.48(m, 3H), 7.47~7.36(m, 3H), 7.30(t, J=7.75, 2H), 7.21~7.05(m, 2H), 6.98~6.66(m, 4H), 5.58~5.32(m, 1H), 5.14~4.87(m, 1H), 4.73~4.61(m, 1H), 4.44~4.05(m, 5H), 3.95(d, J=18.76, 2H), 3.79~3.64(m, 1H), 3.61~3.40(m, 3H), 3.38~3.16(m, 2H), 3.15~2.85(m, 3H), 1.28(m, 9H), 1.10(m, 6H)

(5) 化合物 6 ((S)-2-胺基-3-(4-(第三丁氧基)苯基)-N-((3-氰基-1-甲基-1H-吡啶-7-基)甲基)-N-(2,2-二乙氧基乙基)丙醯胺) 之合成

將 70 克之化合物 5 溶於 700 毫升之 DCM，且在室溫添加 70 毫升之吡啶。將混合物在室溫攪拌 2 小時，且添加 H₂O 以分離層，然後在低壓下移除 DCM 與吡啶。使用管柱層析術將所生成的粗化合物純化而產生 50 克（定量產率）之標題化合物（化合物 6）。

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm, δ): 8.17(s, 1H), 7.50(d, J=7.89, 1H), 7.14(m, 2H), 6.99(d, J=8.35, 1H), 6.83(m, 3H), 5.13(m, 2H), 4.53(t, J=4.91, 0.5H), 4.33(t, J=5.34, 0.5H), 4.04(m, 4H), 3.5~3.15(m, 10H), 1.26(s, 9H), 1.02(m, 6H)

(6) 化合物 7 ((S)-2-烯丙基-N-苄基-2-(2-((3-(4-(第三丁氧基)苯基)-1-((3-氰基-1-甲基-1H-吡啶-7-基)甲基)(2,2-二乙氧基乙基)胺基)-1-側氧丙-2-基)胺基)-2-側氧乙基)脒羧醯胺) 之合成

將 49 克之化合物 6、33.9 克（1.2 當量）之脒、與 53.5 克（1.5 當量）之 HBTU（六氟磷酸 O-苄并三唑-N,N,N',N'-四甲基脒）溶於 1 公升之 DCM，且在室溫添加 49.2 毫升（3 當量）之 DIPEA（二異丙基乙胺）。將混合物在室溫攪拌

15 小時，然後證實反應終止，繼而以 H₂O 進行層分離，以 MgSO₄ 脫水，過濾及在低壓下乾燥。使用管柱層析術將所生成的粗化合物純化而產生 55 克(77.2%)之標題化合物(化合物 7)。

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm, δ): 8.64(m, 1H), 8.16(m, 2H), 7.50(d, J=7.22, 1H), 7.35~7.05(m, 9H), 6.86~6.60(m, 3H), 5.84(m, 1H), 5.28~5.03(m, 4H), 4.80~4.10(m, 2H), 4.03(s, 3H), 3.61(m, 4H), 3.5~2.8(m, 10H), 1.25(m, 9H), 1.05(m, 6H)

(7)化合物 8 ((6S,9aS)-2-烯丙基-N-苄基-8-((3-氰基-1-甲基-1H-吡啶-7-基)甲基)-6-(4-羥基苄基)-4,7-二側氧八氫-1H-吡嗪[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-羧醯胺)之合成

將 55 克之化合物 7 溶於 1 公升之甲酸，且將此溶液在 60°C 攪拌 2 小時。在低壓下移除甲酸，繼而以 H₂O 與 EA 進行層分離，以 MgSO₄ 脫水，過濾及在低壓下乾燥。使用管柱層析術將所生成的粗化合物純化而產生 14.8 克(33.3%)之標題化合物(化合物 8)。

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm, δ): 9.30(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.81(t, J=6.56, 1H), 7.53(d, J=7.67, 1H), 7.33~7.12(m, 6H), 6.89(d, J=8.34, 2H), 6.75(d, J=6.82, 1H), 6.62(d, J=7.80, 2H), 5.81(m, 1H), 5.40(d, J=10.74, 2H), 5.11~5.05(m, 3H), 4.90(d, J=16.09, 1H), 4.20(m, 2H), 4.07(s, 3H), 3.70(t, J=11.37, 1H), 3.61~3.55(m, 3H), 3.41~3.09(m, 3H), 3.02(dd, J=11.85, 3.48, 1H)

(8)化合物 9 (7-(((6S,9aS)-2-烯丙基-1-(苄基胺甲醯基)-6-(4-羥基苄基)-4,7-二側氧八氫-1H-吡嗪[2,1-c][1,2,4]三嗪

-8(2H)-基)甲基)-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸乙酯)之合成

將 14.8 克之化合物 8 溶於 900 毫升之乙醇(EtOH)，且將此溶液冷卻至 5°C，及逐滴加入 27.23 克 (14.8 毫升)之 H₂SO₄，且將混合物在 98°C 攪拌 3 日，然後冷卻至室溫，繼而以 H₂O 與 EA 進行層分離，以 MgSO₄ 脫水，過濾及在低壓下乾燥。使用管柱層析術將所生成的粗化合物純化而產生 7.2 克(45.2%)之標題化合物 (化合物 9)。

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm, δ): 9.27(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.96(d, J=7.69, 1H), 7.80(t, J=6.22, 1H), 7.30~7.12(m, 5H), 7.10(t, J=7.66, 1H), 6.88(d, J=8.40, 2H), 6.70(d, J=7.24, 1H), 6.62(d, J=8.38, 2H), 5.79(m, 1H), 5.43~5.37(m, 2H), 5.10~5.02(m, 3H), 4.90(d, J=15.93, 1H), 4.27~4.20(m, 4H), 4.07(s, 3H), 3.70(t, J=11.31, 1H), 3.63~3.53(m, 3H), 3.19~3.01(m, 4H), 1.32(t, J=6.88, 3H)

(9)化合物 10(7-(((6S,9aS)-2-烯丙基-1-(苄基胺甲醯基)-6-(4-羥基苄基)-4,7-二側氧八氫-1H-吡嗪[2,1-c][1,2,4]三嗪-8(2H)-基)甲基)-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸)之合成

將 7.18 克之化合物 9 溶於 540 毫升之二氧陸園，且將此溶液冷卻至 5°C，及逐滴加入 540 毫升 (50 當量)之 1 M LiOH。將此混合物在室溫攪拌 15 小時，及在低壓下移除二氧陸園。添加醚以分離層，且將水層冷卻至 5°C，及使用 c-HCl 將 pH 調整成 2，繼而以 EA 進行層分離，以 MgSO₄ 脫水，且過濾及在低壓下乾燥而產生 6.4 克(78.5%)之標題化合物 (化合物 10)。

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm, δ): 11.96(bs, 1H), 9.28(bs, 1H), 7.98~7.96(m, 2H), 7.80(t, J=6.56, 1H),

7.31~7.17(m, 5H), 7.07(t, J=7.64, 1H), 7.89(d, J=8.23, 2H), 6.70(d, J=7.77, 1H), 6.62(d, J=7.85, 2H), 5.79(m, 1H), 5.45~5.37(m, 2H), 5.09~5.02(m, 3H), 4.95(d, J=16.03, 1H), 4.20~4.01(m, 5H), 3.59(t, J=11.13, 1H), 3.62~3.51(m, 4H), 3.27~2.96(m, 3H)

(10) 化合物 A ((6S,9aS)-2-烯丙基-N-苄基-6-(4-羥基苄基)-8-((1-甲基-3-((6-(吡咯啉-1-基)吡啶-3-基)胺甲醯基)-1H-吡啶-7-基)甲基)-4,7-二側氧八氫-1H-吡嗪[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-羧醯胺) 之合成

將 30 克之化合物 10 溶於 10 毫升之二氯甲烷，且添加 0.02 毫升 (2.4 當量) 之 DIPEA (二異丙基乙胺) 與 21 毫克 (1.2 當量) 之 HATU (六氟磷酸 O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲)，及將此混合物攪拌 30 分鐘。添加 9.1 毫克 (1.2 當量) 之 6-(吡咯啉-1-基)吡啶-3-胺，且將混合物在室溫攪拌 12 小時。證實反應終止，繼而以 H₂O 進行層分離，以 Na₂SO₄ 脫水，且過濾及在低壓下乾燥。使用管柱層析術將所生成的粗化合物純化而產生 10 毫克(27%) 之標題化合物 (化合物 A)。

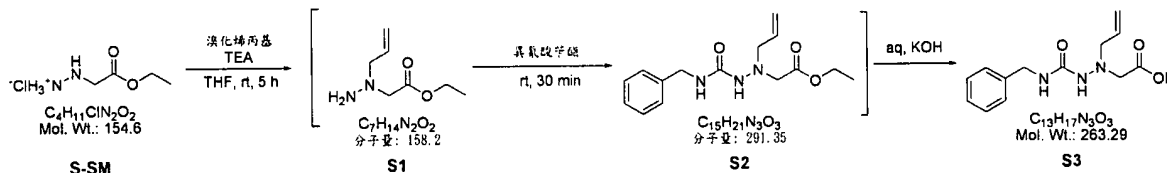
¹H NMR(300MHz, CDCl₃-d, ppm, δ): 8.10~8.06(m, 3H), 8.03~7.99(m, 1H), 7.38(d, J=0.6Hz, 1H), 7.31~7.22(m, 2H), 7.15(d, J=6.9Hz, 2H), 7.07(t, J=7.8Hz, 1H), 6.98(d, J=4.8Hz, 2H), 6.86(d, J=7.2Hz, 1H), 6.75~6.68(m, 4H), 5.61~5.52(m, 1H), 5.31~5.27(m, 2H), 5.07(d, J=10.2Hz, 2H), 4.96~4.83(m, 1H), 4.37~4.17(m, 2H), 3.78(s, 3H), 3.49~3.22(m, 12H), 3.17~3.12(m, 1H)

實施例 2 <化合物 B 之製備>

依照本發明之化合物 A 係藉製備法 1 製備。

(1) S3 (2-(1-烯丙基-4-苄基半卡肼基)乙酸) 之合成

在製備法 2 中，S3 之製備方法係如下。



將 67 克之肼基乙酸乙酯溶於 673 毫升之 THF (四氫呋喃)，且添加 121 毫升之 TEA (三乙胺)，及逐滴加入 41 毫升之溴化烯丙基歷時 20 分鐘。將所生成的混合物攪拌 5 小時及過濾，然後將 53 毫升之異氰酸苄酯逐滴加入濾液歷時 15 分鐘，且將混合物在室溫攪拌 30 分鐘。在攪拌結束後，逐滴加入 48 克之 KOH (氫氧化鉀) 於 673 毫升之純水的溶液，且將混合物攪拌 30 分鐘。在攪拌結束後，添加 403 毫升之 MC (二氯甲烷) 與 269 毫升之己烷，且將混合物攪拌，及進行層分離。將水層以 201 毫升之 MC 清洗一次。使用 100 毫升之 c-HCl 將水層之 pH 調整成 3，且將此溶液攪拌 30 分鐘，及以 1009 毫升之 MC 萃取。將所萃取的 MC 層以 269 克之 Na₂SO₄ 脫水，過濾，及在低壓下濃縮。使用 134 毫升之 EA (乙酸乙酯) 與 269 毫升之己烷如此濃縮的殘渣結晶，及過濾。使用 134 毫升之 EA 將過濾固體製成漿液，然後將漿液在 0°C 過濾，及使用真空烤箱真空乾燥而產生 40 克 (產率 35%) 之白色固體 S3。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 鈔 δ 10.84 (bs, 1H), 鈔 δ 7.90 (s, 1H), 鈔 δ 7.4-7.3 (m, 5H), δ 6.42 (t, J=5.0 Hz, 1H), 鈔 δ 5.85-5.72 (m, 1H), 鈔 δ 5.28 (dd, J=28.5, 2.0 Hz, 1H), 鈔 δ 5.19 (d, J=17 Hz, 1H), 鈔 δ 4.47-4.42 (m, 2H), 鈔 δ 3.70 (dd,

J=40.0, 2.5Hz, 1H)

(2) P10 (3-碘-1H-吡啶-7-甲醛) 之合成

將 24 克之 I_2 於 125 毫升之 DMF (二甲基甲醯胺) 的溶液攪拌加入原料 (吡啶-7-甲醛), 且添加 5.3 克之 KOH, 然後將混合物反應。以薄層層析術(TLC)證實反應終止, 然後以 354 毫升之 EA 與 354 毫升之純水進行層分離。將有機層以 10% $Na_2S_2O_3$ 水溶液清洗, 以 Na_2SO_4 (硫酸鈉) 乾燥, 過濾及在 $40^\circ C$ 濃縮, 如此獲得 P10 為濃縮殘渣。

1H -NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 10.3 (bs, 1H), 10.2 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.75 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.44 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.37 (t, 1H, J=7.2 Hz); m/z 272.14 $[M+1]^+$

(3) P9 (3-碘-1-甲基-1H-吡啶-7-甲醛) 之合成

將 17 克之 P10 於 125 毫升之 DMF 中攪拌。將攪拌溶液冷卻至 $10^\circ C$, 且添加 18 克之 K_2CO_3 (碳酸鉀) 及逐滴加入 6 毫升之 CH_3I (碘甲基)。將所生成的混合物加溫至室溫且攪拌 5 分鐘, 然後證實原料消失, 及將 K_2CO_3 過濾, 繼而以己烷實行結晶, 如此獲得 P9。

1H -NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 10.2 (s, 1H), 7.76 (td, 1H, J=7.8, 1.2 Hz), 7.31(t, 1H, J=7.8 Hz), 7.12 (s, 1H), 4.14 (s, 3H)

(4) P8 之合成

將 18 克之 P9 溶於 600 毫升之 CH_3OH (甲醇) 且添加 0.4 毫升之乙酸。在室溫添加 14 毫升之胺基乙醛二乙縮醛, 且將混合物攪拌 4 小時, 然後冷卻至 $10^\circ C$ 。緩慢地添加 (小心地, 因為產生氫氣及熱) 3.3 克之還原劑 $NaCNBH_3$ (氰基硼氫化鈉)。將所生成的混合物在室溫攪拌 1 小時, 然後

證實反應終止，及使用 354 毫升之 EA 與 354 毫升之純水進行層分離。使用 141 克之 Na_2SO_4 (硫酸鈉) 將有機層脫水及以己烷結晶，如此獲得 P8。

(5) P7 之合成

將 27 克之 Fmoc-Tyr(OtBu) 溶於 200 毫升之 MC (二氯甲烷) 且攪拌。在室溫逐滴加入 23 克之 HATU (六氟磷酸 O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲) 與 20 毫升之 DIPEA (二異丙基乙胺)。將混合物攪拌 2 小時，且添加 15.8 克之 P9，及將所生成的混合物攪拌 3 小時。在反應終止後，使用純水進行層分離。將有機層以 898 毫升之 5% 檸檬酸水溶液與 898 毫升之 5% NaHCO_3 清洗，以 Na_2SO_4 (硫酸鈉) 脫水及濃縮，如此獲得 P7 為濃縮殘渣。

(6) P6 之合成

將 34 克之 P7 溶於 400 毫升之 MC (二氯甲烷)，且添加 20 毫升之吡啶。將混合物反應然後濃縮。以 400 毫升之 MC 與 800 毫升之純水進行層分離，且將有機層以 850 毫升之 5% 檸檬酸水溶液與 850 毫升之 5% NaHCO_3 清洗及濃縮，如此獲得 P6。

(7) P5 之合成

將 13 克之在(1)所獲得的 S1 溶於 400 毫升之 MC (二氯甲烷)，且在室溫逐滴加入 19 克之 HATU (六氟磷酸 O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲) 與 16 毫升之 DIPEA (二異丙基乙胺)。將混合物攪拌 3 小時，且逐滴加入 18 克之 P6 於 200 毫升之 MC 的溶液，及混合物在室溫攪拌 2 小時。在證實反應終止後，以 300 毫升之 MC 與 200 毫升之純水進行層分離。將有機層以 200 毫升之 5% 檸檬酸水溶

液與 200 毫升之 5% NaHCO₃ 清洗，以 340 克之 Na₂SO₄ (硫酸鈉) 脫水及濃縮，如此獲得 P5 為濃縮殘渣。

(8) P4 之合成

將 P5 溶於 100 毫升之甲苯，且添加 289 毫克之 p-TsOH.H₂O，及將混合物加熱至 80°C。將混合物在該溫度攪拌 30 分鐘，冷卻至室溫及濃縮。以 200 毫升之 EA 與 200 毫升之純水進行層分離。將有機層以 200 毫升之 5% 檸檬酸水溶液與 200 毫升之 5% NaHCO₃ 清洗，以 340 克之 Na₂SO₄ (硫酸鈉) 脫水及濃縮，如此獲得 P4 為濃縮殘渣。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.43~7.27 (m, 3H), 7.23~7.21 (m, 2H), 7.12 (t, 1H, J=7.2Hz), 7.08 (s, 1H), 7.05 (d, 2H, J=7.8 Hz), 6.97 (d, 1H, J=7.2 Hz), 6.90 (d, 2H, J=8.4 Hz), 6.59 (t, 1H, J=6.0 Hz), 5.62 (dd, 1H, J=10.2, 4.8 Hz), 5.53~5.39 (m, 3H), 5.37 (t, 1H, J=6.0 Hz), 5.02 (d, 1H, J=10.2 Hz), 4.93 (d, 1H, J=16.5 Hz), 4.77 (d, 1H, J=17.1 Hz), 4.44 (dd, 1H, J=15.0, 6.3 Hz), 4.32 (dd, 1H, J=15.0, 6.0 Hz), 3.97 (s, 3H), 3.49~3.19 (m, 8H), 1.33 (s, 9H)

(9) 化合物 12 ((6S,9aS)-2-烯丙基-8-((3-(4-氨基苄基)-1-甲基-1H-吡啶-7-基)甲基)-N-苄基-6-(4-(第三丁氧基)苄基)-4,7-二側氧八氫-1H-吡嗪[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-羧醯胺) 之合成

將 1.0 克之 P4 溶於 20 毫升之 1,4-二氧陸園/H₂O，且添加 465 毫克 (1.5 當量) 之 4-氨基苄基硼酸 2,3-二甲-2,3-丁二醇酯與 872 毫克 (3.0 當量) 之 K₃PO₄。在將溫度逐漸提高然後到達 80°C 時，立刻添加 312 毫克 (0.2 當量) 之 Pd(PPh₃)₄，且將混合物回流 2 小時。證實反應終止，繼而使用 H₂O 與 EA 實行層分離，以 Na₂SO₄ 脫水，且過濾及在

低壓下乾燥。繼而使用 NH 矽膠層析術(CH₂Cl₂/CH₃OH=40/1) 進行純化而產生 400 毫克(39%)之標題化合物。

(10) 化合物 B ((6S,9aS)-2-烯丙基-N-苄基-6-(4-羥基苄基)-8-((3-(4-(3-(6-甲氧基吡啶-3-基)脲基)苄基)-1-甲基-1H-吡啶-7-基)甲基)-4,7-二側氧八氫-1H-吡嗪[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-羧醯胺) 之合成

將 30 毫克之化合物 12 溶於 5 毫升之 1,4-二氧陸園，且添加 13 毫克 (1.5 當量) 之氯甲酸 4-硝基苯酯，及將混合物在 65°C 攪拌 2 小時。添加 6.1 毫克 (1.2 當量) 之 3-胺基-6-甲氧基吡啶與 10 毫克 (2.0 當量) 之 DIPEA，且將溫度提高至 90°C，及將混合物攪拌 18 小時。證實反應終止，繼而在低壓下濃縮及使用矽膠層析術(CH₂Cl₂/CH₃OH=9/1) 實行純化，如此獲得標題化合物。將此標題化合物溶於 5 毫升之 CH₂Cl₂，且添加 4 毫克 (5.0 當量) 之 TFA，及將混合物攪拌 5 小時。證實反應終止，繼而在低壓下濃縮及使用矽膠層析術(CH₂Cl₂/CH₃OH=9/1) 實行純化而產生 6.8 毫克 (20%) 之標題化合物。

(CDCl₃, 300MHz) δ 11.66 (bs, 1H), 8.43(s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.64 (d, 2H, J=7.8 HZ), 7.38 (m, 2H), 7.24 ~7.19 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04 (d, 2H, J=8.4 Hz), 6.90 (d, 2H, J=7.2 Hz), 6.75 (d, 2H, J=8.4 Hz), 6.70 (t, 1H, J=5.7 Hz), 5.57 (m, 1H), 5.42~5.34 (m, 3H), 5.29 (d, 1H, J=15.0 Hz), 5.18 (d, 1H, J=15.0 Hz), 5.08 (d, 1H, J=10.2 Hz), 4.90 (d, 1H, J=17.1 Hz), 4.44 (dd, 1H, J=15.0, 8.3 Hz), 4.32 (dd, 1H, J=15.0, 6.0 Hz), 3.98 (s, 3H), 3.54~3.22 (m, 9H)

實施例 3

依照本發明之化合物 A 係藉製備法 3 製備。

(1) S3 (2-(1-烯丙基-4-苄基半卡肼基)乙酸) 之合成

此化合物係如實施例 2 而製備。

(2) P10 至 P4 之合成

這些化合物係如實施例 2 而製備。

(3) 化合物 14 ((6S,9aS)-2-烯丙基-8-((3-(6-胺基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-7-基)甲基)-N-苄基-6-(4-(第三丁氧基)苄基)-4,7-二側氧八氫-1H-吡嗪[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-羧醯胺) 之合成

將 1.1 克之 P4 溶於 28 毫升之 1,4-二氧陸園/H₂O，且添加 516 毫克 (1.5 當量) 之 2-胺基吡啶-5-硼酸 2,3-二甲-2,3-丁二醇酯與 964 毫克 (3.0 當量) 之 K₃PO₄。在將溫度逐漸提高然後到達 80°C 時，立刻添加 349 毫克 (0.2 當量) 之 Pd(PPh₃)₄，且將混合物回流 2 小時。證實反應終止，繼而使用 H₂O 與 EA 實行層分離，以 Na₂SO₄ 脫水，過濾及在低壓下乾燥。繼而使用 NH 矽膠層析術(CH₂Cl₂/CH₃OH=20/1) 進行純化而產生 250 毫克(23%)之標題化合物。

(4) 化合物 C ((6S,9aS)-2-烯丙基-N-苄基-6-(4-羥基苄基)-8-((1-甲基-3-(6-(3-苄基脲基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-基)甲基)-4,7-二側氧八氫-1H-吡嗪[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-羧醯胺) 之合成

將 25 毫克之化合物 14 溶於 5 毫升之 CH₂Cl₂，且添加 6.1 毫克 (1.5 當量) 之異氰酸苯酯與 6.9 毫克 (2.0 當量) 之 Et₃N，及將混合物在室溫攪拌 18 小時。證實反應終止，繼而在低壓下濃縮及使用矽膠層析術(CH₂Cl₂/CH₃OH=15/1) 實行純化，如此獲得標題化合物。將此標題化合物溶於 5

毫升之 CH_2Cl_2 ，且添加 5 毫克 (5.0 當量) 之 TFA。將所生成的混合物攪拌 5 小時，然後證實反應終止，繼而在低壓下濃縮及使用矽膠層析術 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}=15/1$) 實行純化而產生 7.5 毫克 (27%) 之標題化合物。

(CDCl_3 , 300MHz) δ 8.01~7.87(m, 3H), 7.75 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.39~7.18 (m, 2H), 7.12(s, 1H), 7.08~6.99 (m, 3H), 7.04 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 6.95 (d, 2H, $J=10.5$ Hz), 6.83~6.71 (m, 3H) 6.76 (s, 1H), 6.73 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 5.61~5.47 (m, 3H), 5.44 (t, 1H, $J=4.8$ Hz), 5.39 ~5.25 (m, 3H), 5.03~4.97 (m, 3H), 4.83 (d, 1H, $J=17.1$ Hz), 4.43 (dd, 1H, $J=14.7, 6.3$ Hz), 4.32 (dd, 1H, $J=15.6, 5.7$ Hz), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.56~3.18 (m, 9H)

實施例 4

化合物 E-5((6S,9aS)-2-烯丙基-N-苄基-8-((3-(4-乙基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1H-吡啶-7-基)甲基)-6-(4-羥基苄基)-4,7-二側氧八氫-1H-吡嗪[2,1-c][1,2,4]三嗪-1-羧醯胺)之合成

將在實施例 1 所合成的化合物 10 (15.6 克) 溶於 160 毫升之二氯甲烷，且添加 10.2 毫升 (2.4 當量) 之 DIPEA (二異丙基乙胺) 與 11.1 克 (1.2 當量) 之 HATU (六氟磷酸 O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲)，及將所生成的混合物攪拌 30 分鐘。添加 2.9 毫升 (0.95 當量) 之 N-乙基哌嗪，且將混合物在室溫攪拌 12 小時。證實反應終止，繼而以 H_2O 實行層分離，以 Na_2SO_4 脫水，過濾及在低壓下乾燥。使用管柱層析術將所生成的粗化合物純化而產生 10.7 克 (59%) 之標題化合物 (化合物 E-5)。

實施例 5

表 2 至 6 中所示的化合物係藉製備法 4 至 8 合成。

測試例

測量在實施例 1 至 3 所製備的化合物 A 至 C、及在實施例 4 與 5 所製備的化合物（表 2 至 6 中所示）之 GI50、IC50、TDI、代謝安定性、及 PKa。結果係示於以下表 7 至 10。

(1) MV-4-11 之 GI50 的測量

測量依照本發明之化合物對抗 AML（急性骨髓性白血病）癌細胞的抗增殖活性（細胞生長抑制化驗）。MV-4-11 之 GI50 係顯示對抗 AML 癌細胞的抗增殖活性。GI50 越低則抗增殖活性越高。

實行細胞生長抑制化驗以調查本發明化合物抑制細胞增殖之速率。在 Iscove 之改質 Dulbecco 培養基(IMDM)中，其包括 10%胎牛血清(FBS)、1×青黴素/鏈黴素（0.85% NaCl 中 10,000 單位/毫升之青黴素、10,000 克/毫升之鏈黴素），培養 MV-4-11（人類急性骨髓性白血病細胞株）細胞。將 MV-4-11 細胞以 IMDM 收獲，且將 5×10^4 個細胞/井轉移至 96 井培養板(Nunc, #167008)之各井。

將實施例 1 至 5 之化合物暴露於連續稀釋且複製成各種濃度。連續稀釋係將本發明之化合物在 96 井化驗區(costar, #3956)上以相同體積的培氧基反復地稀釋。在稀釋後將各化合物加入各井。

在陰性對照板中將測試化合物以 IMDM 取代，而在以測試化合物處理期間亦測量背景吸收度。將該板在含有 5% CO₂ 之增濕保溫箱中於 37°C 培養 3 日（72 小時）。在最後一日，將 20 公升之 CellTiter 96 Aqueous One Solution (Promega

#G3581)加入各井中的培養液，且將該板在含有 5% CO₂ 之增濕保溫箱中於 37°C 培養數小時。在培養後使用 EnVision (Perkinelmer, USA) 在 490 奈米測量各細胞之吸收度。

GI50 值係使用 Prism 3.0 程式計算。結果係示於以下表 9 及 10。結果顯示本發明之化合物影響細胞增殖且抑制 AML 癌細胞生長。

(2) CYP (P450 CYP3A4 之 IC50) 之測量

本發明之化合物係具有較低的 P450 CYP3A4 抑制活性 (較高的 IC50)。較低的 CYP3A4 抑制活性係表示由藥理學觀點，本發明之化合物所造成的副作用較少。

此化驗係在 200 公升體積之 96 井微量滴定板中使用 cDNA 表現人類肝 CYP3A4 (supersome, BD Gentest™ #456202) 實行。CYP3A4 之基材係使用 7-苄氧基-4-三氟甲基香豆素(BFC)。將實施例 1 至 5 之化合物及基材 BFC 溶於 100%乙腈。培養混合物之最終乙腈體積係少於 1% (體積/體積)。將磷酸鉀緩衝液 (pH 7.4, 最終濃度為 0.1 M)、MgCl₂ (最終濃度為 8.3 mM)、EDTA (最終濃度為 1.67 mM)、本發明化合物原液、CYP3A4 supersome、NADPH (最終濃度為 0.25 mM) 加入各井。反應係藉由在 37°C 添加基材 (BFC, 最終濃度為 30 M) 而啟動。培養係實行 20 分鐘，然後添加 75 微升之乙腈：0.5 M 參(羥甲)胺甲烷鹼=4:1 (體積/體積) 而將反應終止。

然後使用螢光計測量螢光信號。使用激發波長 409 奈米及發射波長 530 奈米測量 BFC 代謝物，7-羥基-4-三氟甲基香豆素。結果係示於以下表 9 及 10。

(3) TDI (時間依附抑制性)

以如(2)中測量 IC50 之相同測試方法，使用化合物 A、B 及 C，在 37°C 預先培養 10 分鐘後添加基材 (BFC，最終濃度為 30 M) 而將反應啟動。培養係在 37°C 進行 20 分鐘，且以 75 微升之乙腈：0.5 M 參(羥甲)胺甲烷鹼=4:1 (體積/體積) 將反應終止。然後使用螢光計測量螢光信號。使用激發波長 409 奈米及發射波長 530 奈米測量 BFC 代謝物，7-羥基-4-三氟甲基香豆素。結果係示於以下表 9 及 10。

(4) (肝代謝安定性之) MLM 之測量

基於保持新穎藥物之功效及防止副作用，肝代謝安定性被認為非常重要。肝代謝安定性一般使用微粒體或 S9 測定。本測試係使用具有 CYP450 作為主成分之微粒體 (其在新陳代謝中扮演重要角色) 評估代謝安定性。

此化驗係以 200 公升體積，使用已測量活性之小鼠肝微粒體在 13 毫升玻璃管中實行。

將實施例 1 至 5 之化合物溶於 DMSO (二甲基亞砷) 而製備 25 mM 原液，然後將其以 50% 乙腈稀釋且用於測試。將磷酸鉀緩衝液 (pH 7.4，最終濃度為 0.1 M)、MgCl₂ (最終濃度為 0.1 M)、經稀釋之本發明化合物原液 (最終濃度為 1 mM)、及小鼠微粒體 (最終濃度為 5 毫克/毫升) 加入玻璃管。反應係藉由在 37°C 預先培養 3 分鐘後添加輔因子 NADPH (最終濃度為 12.5 mM) 而啟動。反應係在 37°C 進行 10 分鐘及 30 分鐘，然後以 1000 微升之乙腈終止，且萃取殘餘之本發明化合物。離心係以 3000 rpm 進行 10 分鐘，然後將上清液乾燥且再度溶於 150 微升之 50% 乙腈，及藉 HPLC 定量地分析。在反應後 0 分鐘及 30 分鐘比較本發明化合物之量而評估代謝安定性的程度。結果係示於以

下表 9 及 10。

(5)溶解度

1)化合物 A、B、C 之溶解度之評估

本發明化合物之溶解度係在生理食鹽水中測量。在溶解度較高時，關於施藥及吸收係獲得藥物動力學優點。

具體而言，將本發明化合物稱重成 0.5 毫克內，且將食鹽水以 1 毫克/毫升之濃度加入 1.5 毫升之 eppendorf 管。在 37°C 進行音波處理歷時 10 分鐘，然後以 15000 rpm 進行離心歷時 5 分鐘。將 200 毫升之溶液置入 ultrafree-MC 離心過濾單元的過濾管中，且以 5000 rpm 離心 5 分鐘及過濾。將 100 微升之濾液混合 100 微升之 100%乙腈，及將混合物藉 HPLC 定量地分析而評估溶解度。

2)化合物 E-5 之溶解度之評估

將化合物 E-5、化合物 E-5·HCl、與化合物 E-5·H₂SO₄ 各稱重成 10 毫克，且添加 0.25 毫升之生理食鹽水，及將其振動混合。將上清液以 0.22 微米過濾器過濾且藉 HPLC 定量地分析。結果係示於以下表 7。

[表 7]

	化合物 E-5	化合物 E-5·HCl	化合物 E-5·H ₂ SO ₄
溶解度	0.068 毫克/毫升	>40 毫克/毫升	0.566 毫克/毫升

6)將化合物 E-5 施藥時之血液藥物濃度

將化合物 E-5 以 12.5 毫克/公斤對 SD 鼠靜脈注射。在注射後 5、15、30、30、120、240、1140 分鐘取得血液，且使用 HPLC/MS/MS 分析儀定量地分析血液中之藥度濃度。

結果係示於以下表 8。

[表 8]

	化合物 E-5
劑量 (毫克/公斤)	12.5
AUC (微克小時/毫升)	4.53
半生期 (t _{1/2} , 小時)	1.59

[表 9]

	MV4-11 GI50 (nM)	CYP (μM)	TDI	MLM (%)
化合物 A	1.4	14.7	(-)	65%
化合物 B	6.5	>25	(-)	65%
化合物 C	9.5	>25	(-)	64%

[表 10]

化合物號碼	MV4-11 GI50(nM)	CYP (μM)	MLM (%)
D-1	1.8		
D-2	1.3		
D-3	0.1		
D-4	1.4		
D-5	2.2	1.76	
D-6	1.7		
D-7	1.2		
D-8	1.2		
D-9	3.3		
D-10	1.3	>25	88
D-11	1.8	7.04	
D-12	2.1	>25	
D-13	1.2		
D-14		2.13	
D-15	2.8	15.97	
D-16	15.6	8.07	
D-17	6.9	7.63	
D-18	1.2	2.42	
D-19	2		
D-20		17.2	

D-21	6.9	6.53	
D-22	4.2	19.5	
D-23		>25	
D-25		>25	
D-26	19	13.7	
D-27	4.3		
D-28	5.5		
D-29	1.3		
D-30	1.5		
D-31	1.5	>25	107
D-32	1.3		
D-33	1.4		
D-34	1.2	3.41	
D-35	15		
D-36	1.2		
D-37	1.3		
D-38	3.2		
D-39	1.2		
D-40	1.2		
D-41	1.2		
D-42	1.8		
D-43	1.2		
D-44	19.5	>25	
D-45	1.9	2.51	49.4
D-46	3.4		
D-47	1.3		
D-48	1.9	>25	
D-49	10	>25	
D-50	2	>25	
D-51	5.4	>25	
D-52		21.7	
D-53	1.2		
D-54	1.2		
D-55	5.8	2.26	
D-56	12.5	>25	
D-57		>25	
D-59	1.2	2.19	

D-60	1.1		
D-61	1.3		
D-62	1.3		
D-63	1.3		
D-64	1.2		
D-65	1.3		
D-66	1.3		
D-66-1	1.4		
D-67	1.3		
D-68	1.4		
D-69	1.1	>25	65
D-70	4.4		
D-71	1.9		
D-72		2.78	
D-73	14.4	>25	73.4
D-74	11.2	>25	56.9
D-75	17	10.5	
D-76	15.8	9.48	
D-77	6.5	>25	65.4
D-78	1.5		
D-79	10.8	7.8	
D-81	9.9		
D-82	16.8	8.52	
D-83	13.8	4.61	
D-84	1.7		
D-85	9.5	>25	64.3
D-86	4.9		
D-87	1.3		
D-88	1.2	10.2	
D-89	1.3		
D-90	4.6	6.96	
D-91	1.3	6.51	
D-92	19		
D-93	16.1	20.39	68.5
D-94	1.5		
D-96		2.19	
D-97	2.2	6.4	

D-98	23	2.92	
D-99	2.7		
D-101	5.8		
D-102	1.6	3.42	
D-103	10.8		
D-104	6.3		
D-105	3.7		
E-1	5.8		
E-10	10.8	9.12	
E-11		11.3	
E-12		9.3	
E-13		>25	89.1
E-14		10.9	
E-15		11.2	
E-16		2.82	
E-17	4.5		
E-18	20.9		
E-19		>25	73.4
E-21		>25	
E-23		8.17	73.8
E-24		5.53	
E-25	20.4	6.09	
E-26	2.3		
E-27	13.5		
E-28	5.6		
E-29	18.4		
E-30	14.4		
E-31	6		
E-33	9		
E-35	5.1		
E-36	8.4		
E-37	16.4		
E-38		2.48	
E-40	15.4		
E-42		3.63	
E-43	15.1	6.6	
E-44		15	

E-45	1.8	3.98	
E-46	2		
E-47	13.5	2.2	
E-48		12.1	
E-49	6.9		
E-50		5.04	
E-51		10.7	
E-52	9.2	3.3	
E-53	1.9	3.86	
E-54		4.97	
E-56	3.1		
E-57		7.65	
E-59		>25	58.5
E-60		6.02	
E-61		2.23	
E-64		8.55	
E-65	13	2.11	
E-68		2.45	
E-69		4.49	
E-70		18.3	
E-71		>25	67.2
E-72		5.99	
E-73	19.3	11.8	
E-3	18.4	3.9	
E-4	11.2	12.2	
E-5	11.6	8.04	*
E-7	11.3	2.24	
E-8	8.9		
E-9		6.82	
F-1		3.16	
F-3	7.6	2.51	
F-4		16.18	
F-5	16	3.68	
F-6	11.9	3.84	
F-7		16.36	
F-8	2		
F-9	15.4	2.53	

F-10	15.1	2.01	
F-11	10.4		
F-13		7.87	
F-14		3.64	
F-18		17.89	
F-19	1.5		
F-20		2.89	
F-21		10.89	
F-22		3.58	
F-23		3.46	
F-24		>25	84.2
F-25		8.5	
F-26	19.8	2.86	
F-27		11.51	
F-28		7.8	
F-29		1.1	
F-30		2.54	
F-31	1.9		
F-32		5.04	
F-36		2.48	
F-38	6.1		
F-40	17.2		
F-41	11.6		
F-42	9.1		
F-43	17.8		
F-44	4.5		
F-45	1.7		
F-46	1.3		
F-47	6.9	2.05	
F-48	10.7	2.18	
F-49	11.4		
F-50	1.6		
F-52	4.6		
F-53		2.33	
F-55		6.15	
F-56		17.44	
F-57		4.78	

F-58		22.29	
F-59		2.39	
F-60		6.8	
F-61	1.6	5.65	
F-63		9.71	
F-64		5.12	
F-65		6.87	
F-66	17.5	6.15	
F-67	2.5	9.65	
G-1		2.97	
G-2	8		
G-3	5.7	2.61	
G-5	8.8	2.16	
G-6	14	19.1	
G-7	10.5		
G-8	7.4		
G-9	19.9		
G-10	1.7	7.4	
G-11	1.8	7.62	
G-12	9.9	10.1	
G-13	9	13.03	
G-14	1.2		
G-15	1.2	6.75	
G-16	1.7		
G-17	2		
G-18	1.5	3.45	
G-19	9.3		
G-20	1.7		
G-21		2.55	
G-22	1.4	2.38	
G-23	1.3	6.75	
G-24		4.53	
G-25		4.05	
G-26		5.35	
G-27	2	2.53	
G-28	5.6	2.32	
G-29		5.8	

G-30	5		
G-31	2.7	7.67	
G-32	11.9	2.57	
G-34	1.37.		
G-35	1.4	12.24	34.9
G-36	1.3	21.06	36
G-37	1.3	6.95	
G-38	0.6	2.21	
G-39	11.3	2.73	
G-40	1.3		
G-41	1.3	7.6	
G-42	1.3	5.73	
G-43	1.3	6.94	
G-44	1.3	6.04	
G-45	1.2		
G-46	1.3	6.12	
G-47	2.3	3.67	
G-48	1.3	4.19	
G-49	1.3	6.94	
G-50	2.4	17.24	
G-51	1.3	3.97	
G-52	13	7.1	
G-53	1.3	>25	
G-54	1.4	3.29	
G-55	1.3	2.37	
G-56	1.3		
G-57	1.3	6.32	
G-58		23.67	85.1
G-59	4.9	>25	61.9
G-60	6.5	21.52	52.8
G-61	8.5	4.87	
G-62	1.4	4.1	
G-63	1.5	2.56	
G-64	1.3	7.64	
G-65	1.3	3.91	
G-66	1.3	4.6	
G-67	1.3	11.24	

G-68	2.2	6.4	
G-70	1.7	2.63	
H-1	15	3.85	
H-2	17.8	9.33	
H-3	2.2	10	
H-4	15	>25	66.8
H-5		>25	74
H-6	9.7	2.09	
H-7	1.5	6.41	
H-8	5.7		

由表 9 及 10 明顯可知，本發明之化合物呈現 nM 程度之 GI50，其係表示本發明之化合物對 AML 癌細胞具有高抑制活性。

由表 9 及 10 亦明顯可知，本發明之化合物顯示低 CYP3A4 抑制活性（較高的 IC50）。較低的 CYP3A4 抑制活性係表示由藥理學觀點，本發明之化合物所造成的副作用較少。

此外，本發明之化合物係具有優於反轉模擬物之習知化合物的增加肝代謝安定性。在活體注射時，即使是在將其以小劑量活體注射，或者將其以較低頻率注射時，本發明之化合物仍可呈現同等或更優異的功效。

雖然為了例證目的而已揭示本發明之較佳具體實施例，但熟悉此技藝者應了解，各種修改、附加及取代為可行的，而不背離如所附申請專利範圍所揭示的本發明之範圍及精神。

產業應用性

本發明之新穎化合物可在體外有效地抑制急性骨髓性白血病癌細胞之增殖，亦在急性骨髓性白血病小鼠模型中

有效率地抑制腫瘤生長。此外，本發明之化合物係呈現低 CYP3A4 抑制活性、及優異的肝代謝安定性。

【圖式簡單說明】

無。

【主要元件符號說明】

無。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 100137430

※申請日： 100.10.14 ※IPC 分類：

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/2985 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎反轉模擬物之化合物、其製造方法及其用途

NOVEL COMPOUNDS OF REVERSE-TURN

MIMETICS AND A METHOD FOR

MANUFACTURING THEREOF AND ITS USE

BACKGROUND OF THE INVENTION

二、中文發明摘要：

本發明關於具有吡嗪-三嗪酮作為基本架構的新穎反轉模擬物之化合物、其製備方法及其治療如癌症、特別是急性骨髓性白血病的疾病之用途。

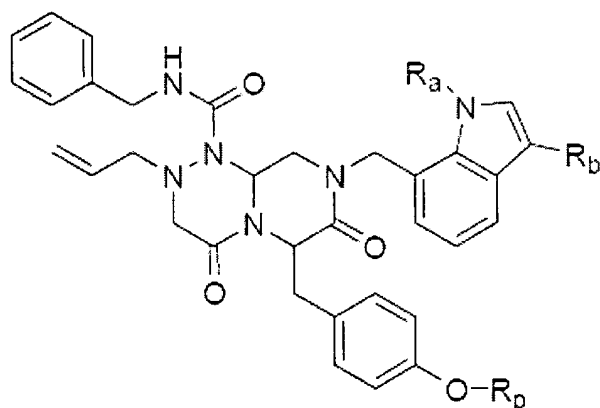
三、英文發明摘要：

This invention relates to novel compounds of reverse-turn mimetics, having pyrazino-triazinone as a basic framework, and a method of preparing the same, and the use thereof to treat diseases such as cancer, in particular, acute myeloid leukemia.

七、申請專利範圍：

1. 一種由以下化學式 I 所表示的化合物或其醫藥上可接受鹽：

[化學式 I]



其中，

R_a 為 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、或 C_2 - C_6 炔基；

R_b 為 $-(C=O)-\overset{R_1}{N}-R_2$ 、 $-\text{伸芳基}-\overset{R_1}{N}-(C=O)-R_2$ 、 $-\text{伸芳基}-\overset{R_1}{N}-(C=O)-R_2$ 、
 $-\text{伸雜芳基}-\overset{R_1}{N}-(C=O)-R_2$ 、 $-\text{伸雜芳基}-\overset{R_1}{N}-(C=O)-R_2$ 、 $-\text{伸芳基}-R_3$ 、或 $-\text{伸雜芳基}-R_4$ ；及

R_p 為 H 或前藥官能基，

其中，

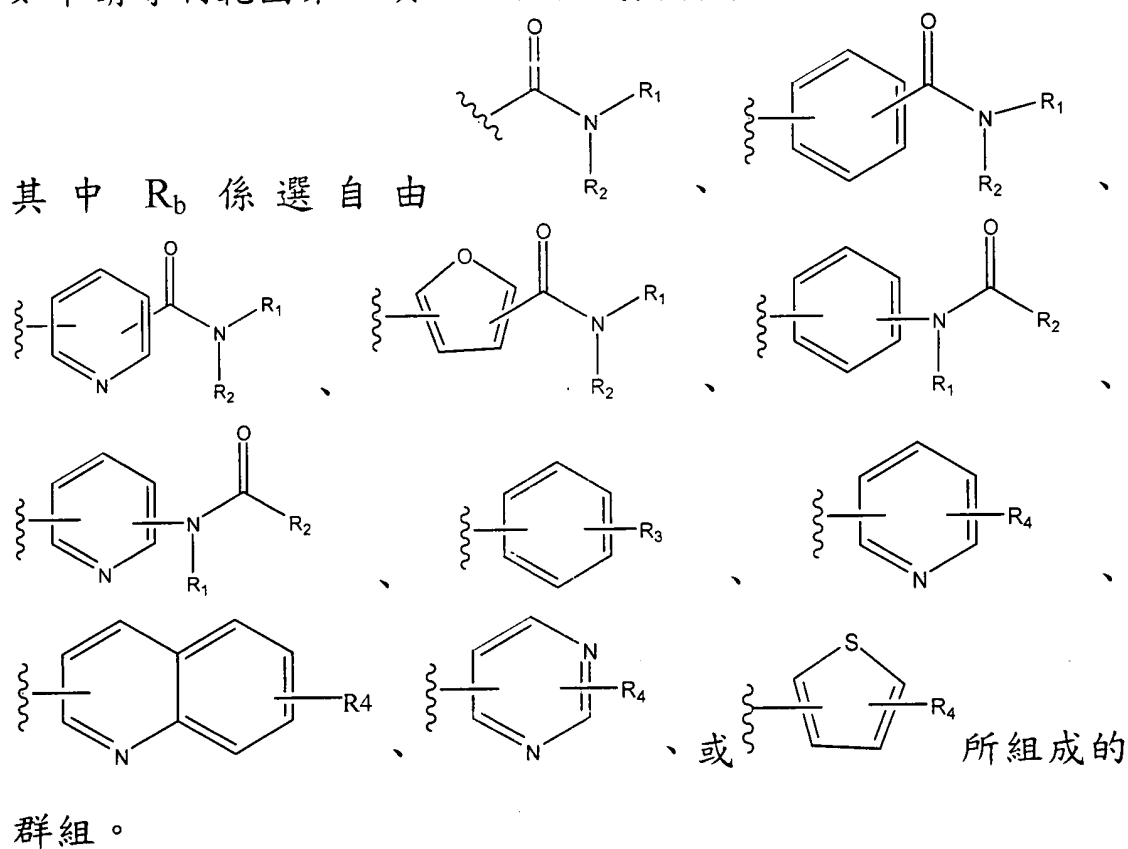
R_1 為 C_1 - C_{12} 烷基或經取代 C_1 - C_{12} 烷基；

R_2 為 H、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環烷基、經取代雜環烷基、 C_1 - C_{30} 烷氧基、經取代 C_1 - C_{30} 烷氧基、 C_1 - C_{30} 烷基、經取代 C_1 - C_{30} 烷基、經取代或未經取代烷胺基、經取代或未經取代芳胺基、經取代或未經取代雜芳胺基、或經取代或未經取代胺基，

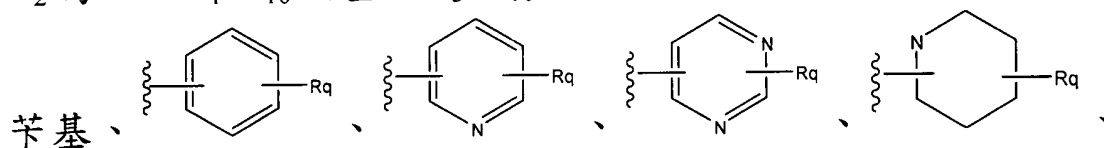
R_1 與 R_2 可結合在一起形成脂族環、脂族雜環、芳族環、或芳族雜環，或者形成螺鍵，其中該環可視情況地具有至少一個取代基；

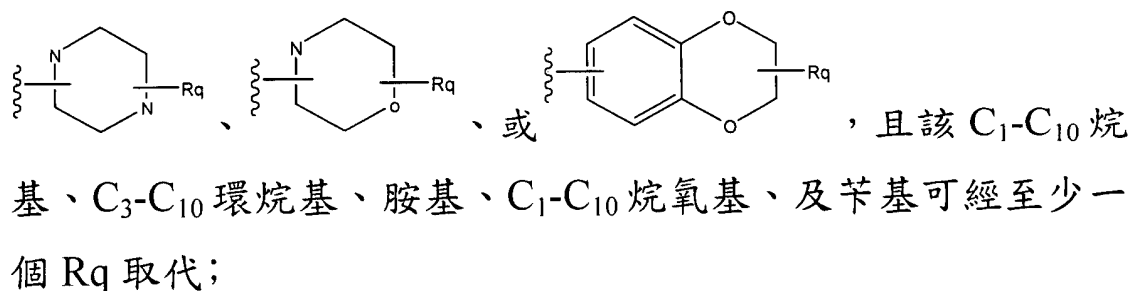
R_3 為 C_1 - C_{20} 醯基、經取代 C_1 - C_{20} 醯基、氰基、或磺醯基；及
 R_4 為 H、經取代或未經取代胺基、 C_1 - C_{20} 醯基、或經取代 C_1 - C_{20} 醯基。

- 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受鹽，其中
 R_a 為 C_1 - C_6 烷基或 C_2 - C_6 烯基；及 R_p 為 H。
- 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受鹽，其中
 R_a 為甲基。
- 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受鹽，

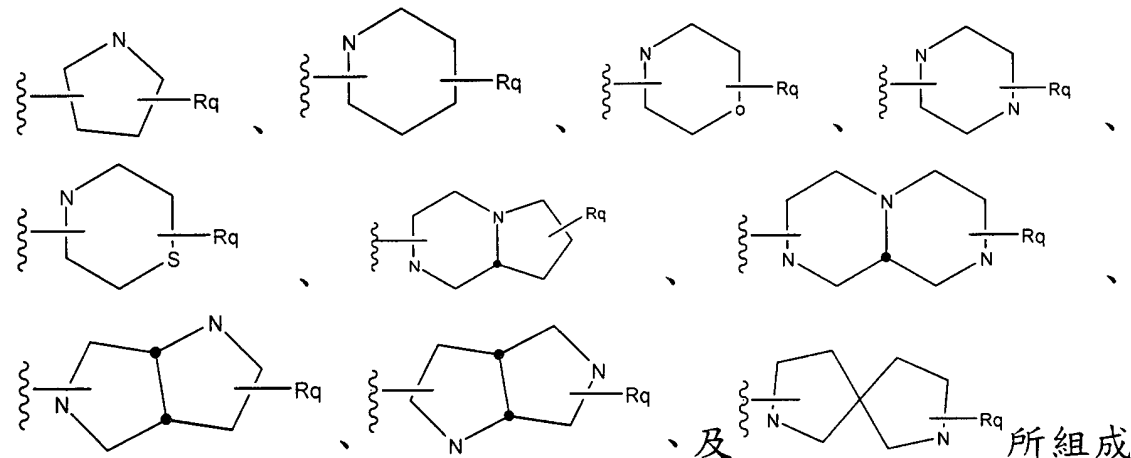


- 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受鹽，其中
 R_1 為 H 或 C_1 - C_5 烷基，且該 C_1 - C_5 烷基可經至少一個 R_q 取代；
 R_2 為 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、胺基、 C_1 - C_{10} 烷氧基、

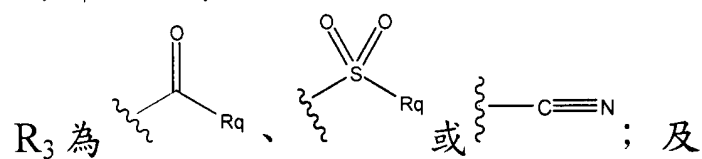




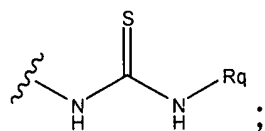
R₁ 與 R₂ 可與 N 融合，如此形成任何一個選自由



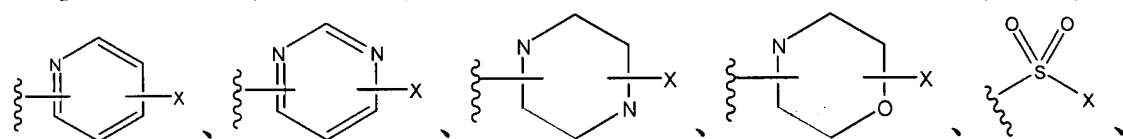
的群組之環；

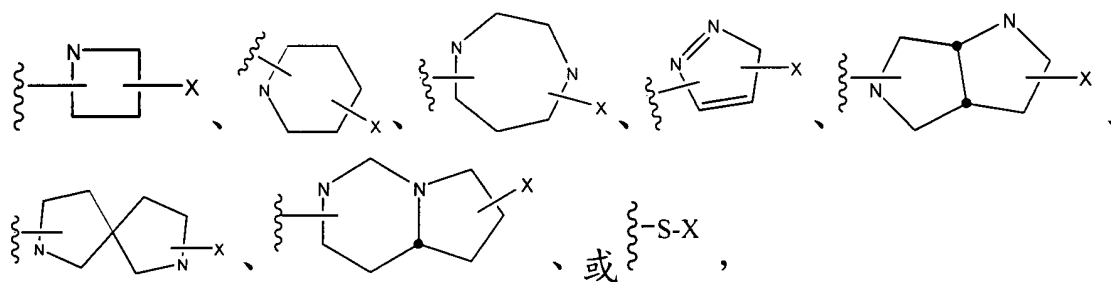


R₄ 為 H、經至少一個 R_q 取代之胺基、
 、或



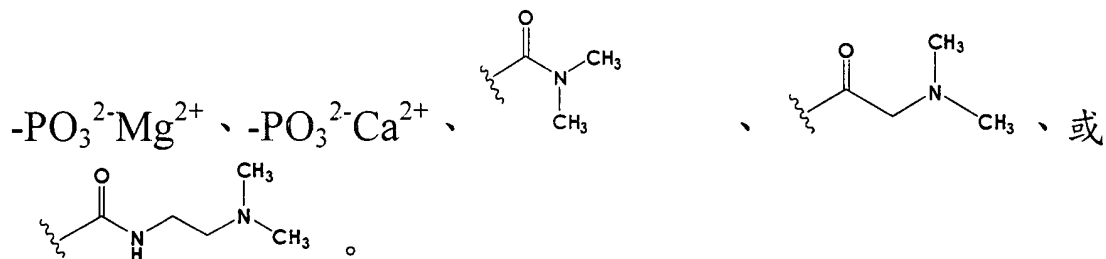
其中 R_q 為 H、至少一個 C₁-C₁₀ 烷基、經取代 C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 環烷基、經取代 C₁-C₁₀ 環烷基、胺基、經取代胺基、C₁-C₁₀ 烷氧基、經取代 C₁-C₁₀ 烷氧基、鹵素、-OH、苄基、經取代苄基、醯基、經取代醯基、苯基、經取代苯基、丁氧基羰基(BOC)、



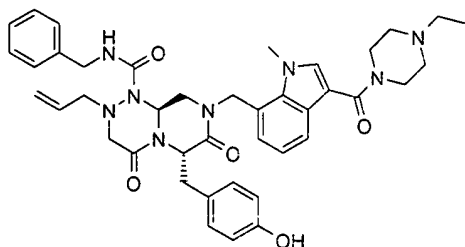


其中 X 為 H、至少一個 C₁-C₁₀ 烷基、經取代 C₁-C₁₀ 烷基、醯基、C₃-C₁₀ 環烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基、苯基、經取代苯基、苄基、經取代苄基、C₁-C₁₀ 雜芳族環、C₃-C₁₀ 雜環烷基、經取代 C₃-C₁₀ 雜環烷基、胺基、經取代胺基、或 -OH。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受鹽，其中該前藥官能基為 -PO₃H₂、-HPO₃⁻Na⁺、-PO₃²⁻Na₂⁺、-PO₃²⁻K₂⁺、



7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受鹽，其係由



所表示的化合物 (化合物 E-5)。

8. 一種用於治療癌症之醫藥組成物，其係包含如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受鹽。
9. 如申請專利範圍第 8 項之醫藥組成物，其係用於治療急性骨髓性白血病。
10. 一種用於治療癌症之注射性醫藥組成物，其係包含如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受鹽。
11. 如申請專利範圍第 10 項之注射性醫藥組成物，其係用於治療

急性骨髓性白血病。

12. 一種製備如申請專利範圍第 1 項之化合物之方法，其係包含：
 - 將氰基(-CN)引入至吡啶-7-甲醛之 3 位置；
 - 將甲基與胺基縮醛基引入至其中已引入氰基(-CN)之吡啶-7-甲醛中；
 - 以 Cbz-酪胺酸-OtBu 與 2-(1-烯丙基-4-苄基半卡肼基)乙酸對其中已引入氰基(-CN)、甲基與胺基縮醛基之吡啶-7-甲醛實行立體選擇性醯胺化；
 - 使用甲酸對經醯胺化之化合物實行環化；及
 - 將所生成化合物之氰基(-CN)轉化成羧基，然後實行醯胺化。
13. 一種製備如申請專利範圍第 1 項之化合物之方法，其係包含：
 - 將吡啶-7-甲醛碘化而將碘引入吡啶-7-甲醛之 3 位置；
 - 將甲基與胺基縮醛基引入至其中已引入碘的吡啶-7-甲醛中；
 - 以 Cbz-酪胺酸-OtBu 與 2-(1-烯丙基-4-苄基半卡肼基)乙酸對其中已引入碘、甲基與胺基縮醛基之吡啶-7-甲醛實行立體選擇性醯胺化；
 - 使用甲酸對經醯胺化的化合物實行環化；及
 - 使用芳基硼酸衍生物與鈀觸媒以使得所生成的化合物進行鈴木反應。
14. 如申請專利範圍第 12 或 13 項之方法，其中 2-(1-烯丙基-4-苄基半卡肼基)乙酸係如下製備：
 - 將三乙胺(TEA)添加至乙肼基乙酸鹽溶液；
 - 將溴化烯丙基逐滴加入其中已添加 TEA 之溶液；及
 - 將異氰酸苄酯逐滴加入其中已添加 TEA 與溴化烯丙基之溶液。

四、指定代表圖：

- (一)本案指定代表圖為：無。
- (二)本代表圖之元件符號簡單說明：
無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

[化學式 I]

