

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92134662

※申請日期：92.12.9

※IPC 分類：

A61K31/4982
C07D471/04

壹、發明名稱：(中文/英文)

3-苯基-噌啉類衍生物及使用該衍生物之抗腫瘤劑

3-PHENYL-CINNOLINE DERIVATIVES AND ANTI-TUMOR AGENT CONTAINING
THE SAME

貳、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

日本化藥股份有限公司/NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA

代表人：(中文/英文) 島田紘一郎/SHIMADA, KOICHIRO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國東京都千代田區富士見一丁目11番2號

11-2, Fujimi 1-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

國籍：(中文/英文) 日本國/JAPAN

參、發明人：(共7人)

姓名：(中文/英文)

1. 黑岩俊介/KUROIWA, SHUNSUKE

2. 小田中淳子/ODANAKA, JUNKO

3. 丸山佐起子/MARUYAMA, SAKIKO

4. 佐藤美孝/SATO, YOSHITAKA

5. 戶村有宏/TOMURA, ARIHIRO

6. 佐藤弘/SATO, HIROSHI

7. 鈴木良一/SUZUKI, YOSHIKAZU

住居所地址：(中文/英文)

1. 日本國埼玉縣熊谷市石原 2138-9

2138-9, Ishihara, Kumagaya-shi, Saitama, Japan

2. 日本國東京都北區赤羽南 1-11-7-704

1-11-7-704, Akabane-minami, Kita-ku, Tokyo, Japan

3. 日本國東京都北區志茂 5-39-14
5-39-14, Shimo, Kita-ku, Tokyo, Japan
4. 日本國埼玉縣吉川市保 1-31-2-105
1-31-2-105, Ho, Yoshikawa-shi, Saitama, Japan
5. 日本國東京都北區志茂 3-17-1
3-17-1, Shimo, Kita-ku, Tokyo, Japan
6. 日本國埼玉縣埼玉市大宮區北袋町 2-336
2-336, Kitabukuro-cho, Omiya-ku, Saitama-shi, Saitama, Japan
7. 日本國東京都北區田端 3-13-8
3-13-8, Tabata, Kita-ku, Tokyo, Japan

國籍：(中文/英文) 1. 至 7. 日本國/JAPAN

肆、聲明事項：

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

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本國 2002 年 12 月 10 日 特願 2002-357556 （主張優先權）
2. 日本國 2003 年 6 月 11 日 特願 2003-166082 （主張優先權）
3. 日本國 2003 年 6 月 27 日 特願 2003-183766 （主張優先權）
- 4.
- 5.

主張國內優先權（專利法第二十五條之一）：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明系關於抗腫瘤劑等，係以 3-苯基-噁啉類衍生物或以生理學所容許之鹽為有效成分。

【先前技術】

惡性腫瘤係從正常之生物體組織中脫離後在生物體內繼續增殖，如果不進行治療會導致宿主死亡之細胞群。惡性腫瘤之治療一般有外科上之切除、放射線照射、激素療法或化學療法，其中，特別是外科上手術對惡性固形腫瘤之治療為第一選擇。放射線療法、激素療法及化學療法，一般用為手術前或手術後之輔助療法或判斷為不可以手術治療之惡性固形腫瘤之治療。激素療法、化學療法等，可以縮小手術時切除之範圍，又，用於將不能切除之腫瘤，縮小、消失、及預防復發。但是，手術對癌患者在肉體上、精神上均帶來痛苦，而且，如果腫瘤轉移則涉及廣範圍之切除，目前在技術上來說亦極為困難。化學療法對於治療惡性固形腫瘤而言不是主治療之原因在於它無嚴重的副作用，事實上在臨床上也無有效之抗腫瘤劑。所以，期望有個對惡性固形腫瘤，具有優越之抗腫瘤效果之抗腫瘤劑。

另外，下述之非專利文獻 1 中記載具有對中樞神經有作用之噁啉衍生物，非專利文獻 2 中記載具有單胺氧化酶抑制作用之噁啉衍生物。但是，該文獻對於本發明在下述通式(1)中所表示之噁啉衍生物並無記載，也無記載噁啉衍生物具有抗腫瘤作用。

而且，在下述之專利文獻 3 中雖有記載噌啉衍生物之合成及反應，但並無記載噌啉衍生物具有抗腫瘤作用。

[非專利文獻 1]

Rashmi k.Shah et al.、Central Nervous System Active 5-Oxo-1,4,5,6,7,8-Hexahydrocinnolines,Journal of medicinal Chemistry、1976、vol.19、p.508-511

[非專利文獻 2]

Angelo Carotti et al.、Inhibition of Monoamine Oxidase-B by Condensed Pyridazines and Pyrimidines :Effects of Lipophilicity and Structure-Activity Relationships、Journal of Medicinal Chemistry、1998、vol.41、p.3812-3820

[非專利文獻 3]

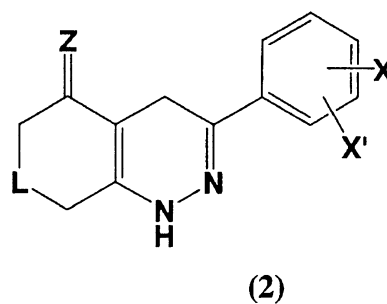
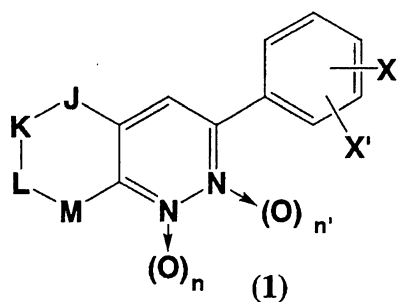
K.Nagarajan et al.Synthesis & Reactions of 4,6,7,8-Tetrahydro-5(1H)-cinnolinones、Indian Journal of Chemistry、1986、vol.25B、p.697-708

【發明內容】

本發明人等發現 3-苯基-噌啉類衍生物或其藥學上容許之鹽具有抑制細胞繁殖活性及抗腫瘤活性，遂完成本發明。

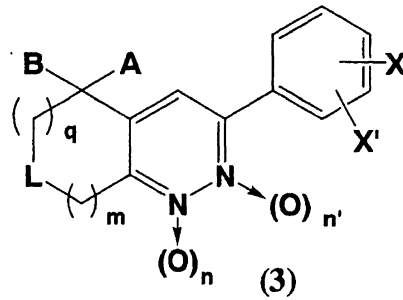
亦即，本發明係有關以下 1)至 14)。

1) 一種抗腫瘤劑，係由下述通式(1)或(2)所示之 3-苯基-噌啉類衍生物或其生理學所容許之鹽為有效成分。



[式中、J 表示 A-C-B(C 為碳原子)、A 為 O-Y 基(Y 為可以以氫原子、苯基取代之低級烷基、低級醯基或可以保護之胺基酸殘基)、B 表示氫原子、低級烷基或同 A 一起表示羰基、K 表示 $(CH_2)_q$ 、L 表示 N-W(N 為氮原子)或 W-C-W'(C 為碳原子)、W、W' 各自表示為具有選自羥基、低級烷氧基及苯基所成組群中之取代基之低級烷基、苯基、羧基、低級烷氧羰基或氫原子、M 表示 $(CH_2)_m$ 、或 J-K-L-M 表示 $C(O-Y)=CH-C(W)=CH(Y$ 及 W 為同上述一樣之含義)、Z 表示氧原子或 N-Q(Q 為胺基、低級烷胺基、羥基或低級烷氧基)、X、X' 各自表示低級烷基、低級烷氧羰基、低級醯胺基、低級烷氧基、鹵代低級烷基、硝基、氰基、鹵原子或氫原子、m、q 各自表示為 0 至 3 之整數、n、n' 各自表示 0 或 1]

2) 如上述 1) 之抗腫瘤劑，其中，3-苯基-嘧啶類衍生物係由下述通式(3)所示之化合物。



[式中，A 表示 O-Y 基 (Y 為可以以氫原子、苯基取代之低級烷基、低級醯基或可以保護之胺基酸殘基)，B 表示氫原子、低級烷基或同 A 共同表示羰基，L 表示 N-W 或 W-C-W'，W、W' 各自表示含有選自羥基、低級烷氧基及苯基所成組群中之取代基之低級烷基、苯基、羧基、低級烷氧羰基或氫原子，X 表示低級烷基、低級烷氧羰基、低級醯胺基、低級烷氧基、三氟甲基、硝基、氰基或鹵原子，X' 表示低級烷基、低級烷氧羰基、低級醯胺基、低級烷氧基、三氟甲基、硝基、氰基或鹵原子或氫原子，m、q 各自表示 0 至 3 之整數，n、n' 各自表示 0 或 1]

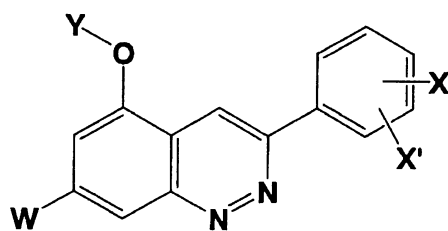
3) 如上述 2) 之抗腫瘤劑，其中，B 為氫原子，L 為 W-C-W'，W、W' 各自為，可含選自羥基、低級烷氧基或苯基所成組群中之取代基之低級烷基或氫原子，X 為 3-三氟甲基、3-硝基、3-氰基或 3-溴基，X' 為氫原子，m、q 同為 1，n 為 0 或 1，n' 為 0。

4) 上述 3) 之抗腫瘤劑，其中，W、W' 各自為氫原子或低級烷基，X 為 3-三氟甲基。

5) 如上述 2) 之抗腫瘤劑，其中，Y 為甘胺醯基、丙胺醯基、纈胺醯基或 α -穀胺醯基，B 為氫原子，L 為 H-C-CH₃，

X 為 3-三氟甲基，X' 為氫原子，m、q 同為 1，n 為 0 或 1，n' 為 0。

6) 如上述 1) 之抗腫瘤劑，其中，3-苯基-噁嗪類衍生物係由下述通式(4)所示之化合物。



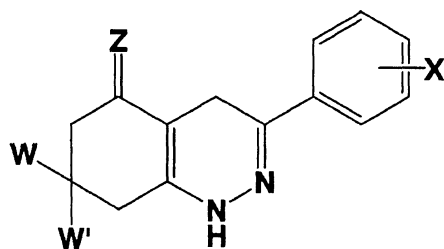
(4)

[式中，X、X' 各自表示低級烷基、低級烷氧羰基、低級醯胺基、低級烷氧基、三氟甲基、硝基、氰基、鹵原子或氫原子，Y 表示可以以苯基取代之低級烷基、低級醯基或氫原子，W 表示可含有選自羥基、低級烷氧基及苯基所成組群中之取代基之低級烷基、苯基、羧基、低級烷氧羰基或氫原子]

7) 如上述 6) 之抗腫瘤劑，其中，X 為三氟甲基、硝基、氰基或鹵原子，X' 為氫原子，W 為可含有選自羥基、低級烷氧基及苯基所成組群中之相同或相異之取代基之低級烷基。

8) 如上述 7) 之抗腫瘤劑，其中，X 為 3-三氟甲基、3-硝基、3-氰基或 3-鹵原子，W 為無取代之低級烷基。

9) 如上述 1) 之抗腫瘤劑，其中，3-苯基-噁嗪類衍生物係由下述通式(5)所示之化合物。



(5)

[式中、W、W'各自表示氫原子或低級烷基，X表示鹵代低級烷基，Z表示氧原子或N-Q，Q表示胺基、低級烷胺基、羥基或低級烷氧基]

10) 如上述 9) 之抗腫瘤劑，其中，W 為氫原子或甲基，W' 為氫原子或甲基，X 為 3-三氟甲基，Z 為氧原子。

11) 如上述 9) 之抗腫瘤劑，其中，W 為氫原子或甲基，W' 為氫原子或甲基，X 為 3-三氟甲基，Z 為 N-NH₂。

12) 如上述 1) 之抗腫瘤劑，其中，3-苯基-噁啉類衍生物為 7-甲基-3-(3-三氟甲基)-7, 8-二氫-6H-噁啉-5-酮，7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5, 6, 7, 8-四氫噁啉-5-醇，7-甲基-1-氧基-3-(3-三氟甲基)-5, 6, 7, 8-四氫噁啉-5-醇，5-甘胺醯氧基-7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5, 6, 7, 8-四氫噁啉，5-(L-丙胺醯氧基)-7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5, 6, 7, 8-四氫噁啉，5-(L-纈胺醯氧基)-7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5, 6, 7, 8-四氫噁啉，5-(L-α-穀胺醯氧基)-7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5, 6, 7, 8-四氫噁啉。

13) 一種細胞增殖抑制劑，其係以上述 1) 至 12) 中任一項之 3-苯基-噁啉類衍生物或其生理學上所容許之鹽為有效成分。

14) 如上述 1) 至 12) 中任一項之 3-苯基-噁啉類衍生物或其生理學上所容許之鹽，但排除 Z 為氧原子之化合物。

【實施方式】

本發明之抗腫瘤劑，係以上述通式(1)所示之 3-苯基-噁啉類衍生物，或其生理學上所容許之鹽為有效成分。

在通式(1)之取代基中「低級烷基」係無取代之碳數 1 至 6 之直鏈或支鏈之烷基，可列舉如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基等。其中理想之基可列舉如甲基、乙基、異丙基，特別理想之基可列舉如甲基。

在通式(1)之取代基中「低級醯基」係無取代之碳數 1 至 6 之直鏈或支鏈之醯基，可列舉如甲醯基、乙醯基、丙醯基、正丁醯基、異丁醯基、戊醯基、異戊醯基、三甲基乙醯基、己醯基等，其中理想之基可列舉如乙醯基。

又，「可保護之胺基酸殘基」係作為側鏈及/或 N 末端可以保護之必需胺基酸，一般所知者可列舉如 α -胺基酸之殘基。但是，其絕對配置可任為 L 或 D。與氧原子結合時，以與主鏈或側鏈之羧酸基之酯結合為佳。可以保護之官能基可列舉如胺基、羧基、胍基、羥基、硫代基等。保護基無特別限定，通常可列舉如用於縮胺酸合成反應等之保護基。代表性之保護基具體可列舉如：第三丁氧羰基或苄氧羰基之烷氧羰基；甲基、第三丁基或苄基之烷基；乙醯基或苯甲醯基之醯基等。亦即，可以保護之胺基酸殘基可列舉如：N-第三丁氧羰基-L-纈胺醯基、O-苄基-D-酪胺醯基、

N-第三丁氧羰基-L-脯胺醯基、N-第三丁氧羰基-L-苯丙氨醯基、L-丙氨醯基、L-纈胺醯基、L- α -穀胺醯基、甘胺醯基等。其中理想之基可列舉如，L-丙氨醯基、L-纈胺醯基、L- α -穀胺醯基、甘胺醯基等。

在通式(1)之取代基「可以以苯基取代之低級烷基」係可具體列舉如苄基、1-苯乙基、2-苯乙基等。其中苄基為佳。

雖然通式(1)之 J 為 A-C(碳原子)-B，但 A、B 也可以形成羰基(C=O)。

在通式(1)之取代基中「低級烷氧基」係碳數 1 至 6 之直鏈或支鏈之烷氧基，可列舉如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、正己氧基等，其中理想之基可列舉如甲氧基、乙氧基。

在通式(1)之取代基中「可含有選自羥基、低級烷氧基及苯基所成組群中之取代基之低級烷基」其具體可列舉如羥甲基、2-羥基-2-丙基、苄基、甲氧甲基等，其中以羥甲基、苄基等為佳。

本發明之通式(1)中 L 為 N(氮原子)-W 係指 W 為含有取代氮原子之脂肪族雜環。L 具體可列舉如 N-甲基、N-苄基、N-甲氧甲基或 N-(2-羥基)甲基等，其中以 N-苄基或 N-甲基為佳。

通式(1)中 L 為 W-C(碳原子)-W'，係指 W 及 W' 為取代之脂肪族雜環，W、W' 具體可列舉如，W 為氫原子，W'

為甲基、乙基、異丙基、乙氧羰基、羧基、羥甲基、2-羥基-2-丙基、苯基或氫原子等。還有舉如 W、W' 共為甲基。其中以 W 為氫原子，W' 為甲基、異丙基為佳。

而且，通式(1)之「低級烷氧羰基」係上述之低級烷氧基和羰基結合之基，具體可列舉如甲氧羰基、乙氧羰基、正丙氧羰基等，其中以甲氧羰基、乙氧羰基為佳。

通式(1)之「低級烷胺基」係指上述之 1 至 2 個低級烷基和氮原子結合之基，具體可列舉如，甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、正丙胺基、二正丙基胺基等。

通式(1)之「鹵原子」可列舉如，氟原子、氯原子、溴原子或碘原子，其中以溴原子、氟原子為佳。

通式(1)之「低級醯胺基」係指如上述之低級醯基所結合之胺基基，具體可列舉如甲醯胺基、乙醯胺基、丙醯胺基等，其中乙醯胺基為佳。

通式(1)之「鹵代低級烷基」中低級烷基可列舉如，同上述低級烷基相同之基，其理想之基亦相同。「鹵代低級烷基」之鹵原子，可列舉如同上述之氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。本發明包含之鹵原子之取代數為從 1 個至可以取代之最大個數為止，在取代複數個時，取代之鹵原子可相同或相異。具體可列舉如，1-氯丙基、三氯甲基、三氯甲基、1, 1, 1-三氯乙基、戊氟乙基、1, 1-二氟-1-氯乙基等，其中較理想者可列舉如戊氟乙基、三氯甲基等，特別理想者為三氯甲基。

通式(1)之 X 及 X' 在苯環上取代，其位置無特別之限

定，本發明包含全部之異構體，其中以 3 位之單取代體(X' 為氫原子)為佳，理想之取代基可列舉如三氟甲基、硝基、氰基、溴原子等，其中 3-三氟甲基為更佳。

通式(1)之 m、q 各自為 0 至 3 之整數，在噻嗪環上形成 4 至 10 員縮環，其中 5 至 7 員環為佳，m、q 同為 1 之 6 員環為特佳。

本發明之通式(1)之 n、n' 為 1 者係指 N-氧化物，n、n' 同為 0 或 n、n' 中任一者為 1 時較佳。

在本發明之抗腫瘤劑之有效成分為 3-苯基-噻嗪類衍生物中，亦包含上述式(3)所示之化合物，在式(3)化合物中，可以以苯基取代之低級烷基、低級醯基，可被保護之胺基酸殘基、低級烷基、低級烷氧基、苯基、低級烷氧羰基、低級醯胺基，鹵原子係指與式(1)之各取代基相同之意，理想之基亦相同。又，m、q、n、n' 係與式(1)之 m、q、n、n' 相同，其理想之範圍亦同。

式(3)之化合物可列舉如，下表 1 中具體表示之化合物。表中，Ph 為苯基、Et 為乙基、Mc 為甲基、Ac 為乙醯基、Bn 為苄基、Boc 為第三丁羰基、胺基酸則使用通常所用之簡稱。

表 1

化合物 No	A,B	L	相對配置	q	m	n	n'	X	X'	optical
1	=O	C(H)Ph	-	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(±)
2	=O	COOEt	-	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(±)
3	-OH,H	COOEt	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(±)
4	-OH,H	COOH	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(±)
5	=O	COOH	-	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(±)
6	-OH,H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(±)
7	-OH,H	C(H)Me	anti	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(±)
8	-O-Pro(Boc),H	C(H)Me	anti	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(±)
			syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(+),(-)
9	-OH,H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(5R,7R)
10	-OH,H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(5S,7S)
11	-Oac,H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(±)
12	-OH,H	C(H)Me	syn	1	1	1	0	3-CF ₃	H	(±)
13	=O	C(H)Me	-	1	1	1	0	3-CF ₃	H	(±)
14	-OH,H	C(H)CH ₂ OH	mix	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(±)
15	=O	C(H)Me	-	1	1	0	0	3-CN	H	(±)
16	-OH,H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CN	H	(±)
17	-OH,H	C(H)Me ₂	-	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(±)
18	-OH,H	CH ₂	-	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(±)
19	=O	C(H)Me	-	1	1	0	0	3-Br	H	(±)
20	=O	C(H)Me	-	1	1	0	0	3-NO ₂	H	(±)
21	=O	C(H)Me	-	1	1	0	0	3-Me	H	(±)
22	=O	C(H)Me	-	1	1	0	0	3-CO ₂ Me	H	(±)
23	=O	C(H)Me	-	1	1	0	0	3-NHAc	H	(±)
24	=O	C(H)Me	-	1	1	0	0	3-F	H	(±)
25	=O	C(H)Me	-	1	1	0	0	3-OMe	H	(±)
26	=O	NB _n	-	1	1	0	0	3-CF ₃	H	-
27	-OH,Me	CH-C(Me) ₂ OH	mix	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(±)
28	=O	C(H)Me	-	1	1	0	0	3-F	5-CF ₃	(±)
29	-OH,H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-F	5-CF ₃	(±)
30	-OH,Me	C(H)Me	Mix	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(±)
31	-O-Ala(Boc),H	C(H)Me	Syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	single isomer
32	-O-Ala,H	C(H)Me	Syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	single isomer
33	-O- Asp(α)(Boc) (β)(OtBu),H	C(H)Me	Syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	single isomer

34	-O-Asp(α),H	C(H)Me	Syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	single isomer
35	-O-Asp(β)(Boc) (α) (OtBu),H	C(H)Me	Syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	single isomer
36	-O-Asp(β),H	C(H)Me	Syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	single isomer
37	-O-Glu(α)(Boc) (γ) (OtBu),H	C(H)Me	Syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	single isomer
38	-O-Glu(α),H	C(H)Me	Syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	single isomer
39	-O-Glu(γ)(Boc) (α) (OtBu),H	C(H)Me	Syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	single isomer
40	-O-Glu(γ),H	C(H)Me	Syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	single isomer
41	-O-Glu(Boc),H	C(H)Me	Syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	single isomer
42	-O-Gly,H	C(H)Me	Syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	single isomer
43	-O-Leu(Boc),H	C(H)Me	Syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	single isomer
44	-O-Leu,H	C(H)Me	Syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	single isomer
45	-O-Lys(Boc),H	C(H)Me	Syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	single isomer
46	-O-Lys,H	C(H)Me	Syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	single isomer
47	-O-Met(Boc),H	C(H)Me	Syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	single isomer
48	-O-Met,H	C(H)Me	Syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	single isomer
49	-O-Phe(Boc),H	C(H)Me	Syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	single isomer
50	-O-Phe,H	C(H)Me	Syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	single isomer
51	-O-Pro,H	C(H)Me	Syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	single isomer
52	-O-Val(Boc),H	C(H)Me	Syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(5S,7S)
53	-O-Val,H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(5S,7S)
54	-OH,H	CH ₂	-	1	0	0	0	3-CF ₃	H	(\pm)
55	-OH,H	CH ₂	-	0	1	0	0	3-CF ₃	H	(\pm)
56	-OH,H	CH ₂	-	1	2	0	0	3-CF ₃	H	(\pm)
57	-OH,H	CH ₂	-	2	1	0	0	3-CF ₃	H	(\pm)
58	-OH,H	CH ₂	-	2	2	0	0	3-CF ₃	H	(\pm)
59	-OH,H	CH ₂	-	0	3	0	0	3-CF ₃	H	(\pm)
60	-OH,H	C(H)Me	mix	1	1	0	1	3-CF ₃	H	(\pm)
61	-OH,H	CH ₂	-	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(\pm)
62	-OH,H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	5-CF ₃	(\pm)

63	-OBn,H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(±)
64	=O	NPh	-	1	1	0	0	3-CF ₃	H	-
65	=O	NCO ₂ Me	-	1	1	0	0	3-CF ₃	H	-
66	-OH,H	C(H)CH ₂ OMe	mix	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(±)
67	-O-(D)-Phe(Boc),H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(5S,7S)
68	-O-Val(Boc),H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(5R,7R)
69	-O-Val,H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(5R,7R)
70	-O-Val(Boc),H	C(H)Me	anti	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(5S,7R)
71	-OH	C(H)Me	anti	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(5S,7R)
72	-O-Val,H	C(H)Me	anti	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(5S,7R)
73	-O-Val(Boc),H	C(H)Me	anti	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(5R,7S)
74	-OH	C(H)Me	anti	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(5R,7S)
75	-O-Val,H	C(H)Me	anti	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(5R,7S)
76	=O	C(Me) ₂	-	1	1	0	0	3-CF ₃	H	-
77	=O	CH ₂	-	1	1	0	0	3-CF ₃	H	-
78	=O	C(H)Me	-	1	1	0	0	3-CH ₂ Cl	H	(±)
79	=O	C(H)Me	-	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(±)
80	=O	C(H)Et	-	1	1	0	0	2-CH ₂ Br	H	(±)
81	=O	C(H)Me	-	1	1	0	0	4-C ₂ F ₅	H	(±)
82	=O	C(Me) ₂	-	1	1	0	0	3-CF ₃	H	-
83	=N-NH ₂	C(H)Me	-	1	1	0	0	3-CF ₃	H	(±)
84	=N-NHEt	C(H)iPr	-	1	1	0	0	4-CH ₂ Cl	H	(±)
85	=N-OMe	C(H)iPr	-	1	1	0	0	2-CH ₂ Cl	H	(±)
86	=N-OEt	C(Me)Et	-	1	1	0	0	4-CF ₃	H	(±)

在本發明之抗腫瘤劑之有效成分為 3-苯基-噁啉類衍生物中，亦包含上述式(4)所示之化合物。在式(4)之化合物中之低級烷基、低級烷氧羰基、低級醯胺基、低級烷氧基、三氟甲基、硝基、氰基、鹵原子、可以以苯基取代之低級烷基、低級醯基、苯基、羧基作與式(1)中之各取代基相同之含義，其理想基亦同。

式(4)之化合物具體可列舉如，3-(3-三氟甲苯基)噁啉-5-醇、7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)噁啉-5-醇、7-苯-3-(3-三氟甲苯基)噁啉-5-醇、7-(2-甲氧乙基)-3-(3-三氟甲苯基)噁啉-5-醇、7-乙氧羰基-3-(3-三氟甲苯基)噁啉-5-醇、3-(3-

化合物以光學活性體或外消旋體方式存在，本發明全部包括光學活性體或外消旋體、該等之混合物等。本發明還包括該化合物之水合物或溶劑化物。

又，由於亞胺基之鍵結合(C=N)本發明亦包括立體異構體及該等之混合物。

在本發明中生理學上所容許之鹽可列舉如，鹽酸、硫酸等之無機酸鹽，醋酸、琥珀酸、富馬酸、馬來酸、檸檬酸、安息香酸、酒石酸、甲磺酸、對甲苯磺酸等之有機酸鹽等。又，該等之鹽因附有通常之造鹽反應而便易於調製。

本發明之抗腫瘤劑係將噌啉衍生物或其生理學上所容許之鹽單獨或與賦形劑或載體混合後以作為懸浮液、乳劑、注射劑、吸入劑、錠劑、丸劑、顆粒劑、細粒劑、散劑、膠囊劑、口服用液劑、塞劑、皮膚用液劑、皮膚用貼付劑、軟膏劑、經粘膜給藥液劑、經粘膜給添付劑等之製劑，經口服或非口服投藥。該賦形劑或載體等之添加劑，係選自藥劑學上所容許之物質，投藥途徑及投藥方法決定其種類及組成。例如注射劑時，一般係以食鹽、葡萄糖及甘露醇等糖類為佳。口服劑時，則以澱粉、乳糖、結晶纖維素、硬脂酸鎂等為佳。因應所需亦可在上述製劑中含有助劑、安定劑、濕潤劑、或乳化劑、緩衝液及其它通常使用之添加劑。

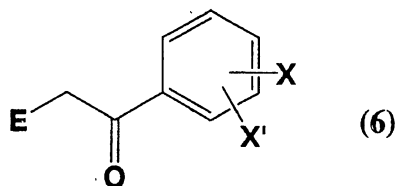
在製劑中本發明之含量係依製劑而異，通常為，0.1至100重量%，其中以1至98重量%為佳。例如注射劑時，通常為，0.1至30重量%，其中以含有1至10重量%之有

效成分為佳。口服劑時，同添加劑一起以錠劑、膠囊劑、散劑、顆粒劑、液劑、幹糖漿劑等之形態使用。膠囊劑、錠劑、顆粒劑、散劑一般為 5 至 100 重量%，以含有 25 至 98 重量%之有效成分為佳。

投藥量，係根據患者之年齡、性別、體重、症狀、治療目的等而決定，一般之治療量在非口服投藥時為 0.001 至 100mg/kg/日，在口服投藥時為 0.01 至 500mg/kg/日，其中以 0.1 至 100mg/kg/日，將該量一次或分 2 至 4 次投藥為佳。

用於本發明之 3-苯基-噁啉衍生物，例如根據上述非專利文獻 3 中之方法而可合成，並無特別之限定。

具體可列舉如，將下述通式(6)所示之 α -鹵絡取代苯乙酮衍生物係從東京化成(株)等購入之化合物，又可以將從市場上出售或將根據公知文獻之製法而易於得到之苯乙酮衍生物以作為鹵化劑，用 N-鹵絡琥珀醯金孝亞胺、或溴、碘等鹵素載體或如過溴化吡啶鎊之鹽等，在甲苯、四氫呋喃等反應溶媒中從室溫加熱回流下反應因容易鹵化而可得到 3-苯基-噁啉衍生物。該 α -鹵絡取代苯乙酮衍生物可

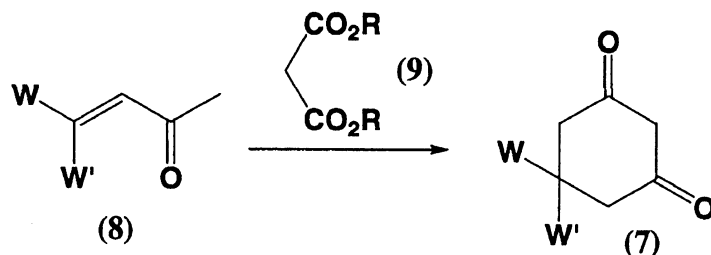


[式中，E 為鹵原子，X、X' 為同上述一樣之含義。]

另外，上述通式(1)之 L 係在製造 W-C-W' 之化合物所用之 1, 3-環烷二酮類，可列舉如，1, 3-戊二酮及 1, 3-

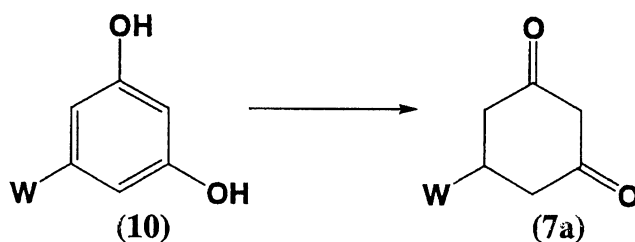
環庚二酮等可以從阿爾德里奇股份有限公司 (Aldrich) 等購入。又，下述通式 (7) 所示之 1, 3-環己二酮衍生物雖然也有可以購入之化合物，但亦因應必要根據以下之流程調製得，該流程係將甲基乙烯基酮衍生物 (8) 和丙二酸酯衍生物 (9)，在甲醇鈉、乙醇鈉等金屬醇鹽或氫氧化鈉、氫氧化鉀等氫氧化物存在之情況下，在水、甲醇、乙醇等溶媒中從室溫加熱回流下進行反應。

該 1, 3-環己二酮衍生物表示為下述通式 (7)。



[式中、R 為低級烷基，W、W' 為同上述一樣之含義。]

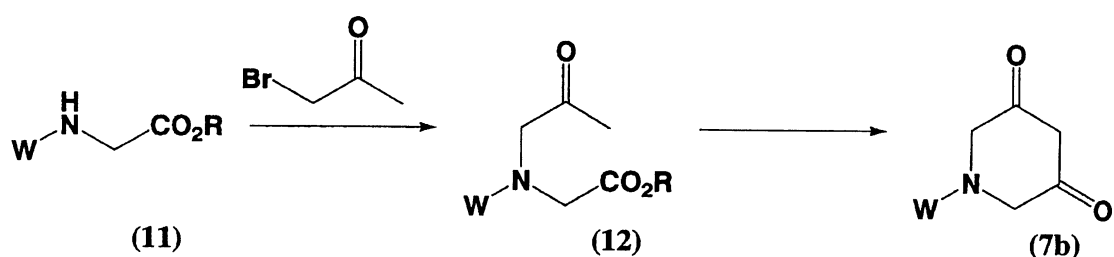
或，如以下方法，將間苯二酚衍生物 (10) 放入甲醇、四氫呋喃等有機溶媒中，在鉑、鈀等催化劑存在下添加氫而製得。



[式中、W 為同上述一樣之含義。]

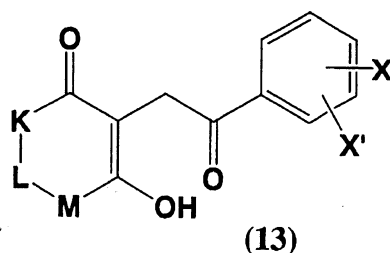
又，通式 (1) 之 L 係在製造 N-W 之化合物時之例如 5-氮雜-1, 3-環己二酮衍生物 (7b)，可根據 Archiv der Pharmazie、1967、No.300、p91-94 之方法調製。即，將通

式(11)所示之甘胺酸衍生物和溴苯乙酮，在碳酸氫鈉、碳酸鉀或碳酸鈉等鹼存在下，於乙醇、二甲基亞砜、四氫呋喃等有機溶媒中從室溫加熱回流下反應，得到酮酯(12)。將該酮酯在甲醇鈉、鉀-第三-丁醇鹽或氫化鈉等鹼存在下，在乙醇、第三-丁醇或二甲基亞砜等有機溶媒中從 0°C 到室溫下反應得到標的物(7b)。



[式中、R 為低級烷基，W、W' 為同上述一樣之含義。]

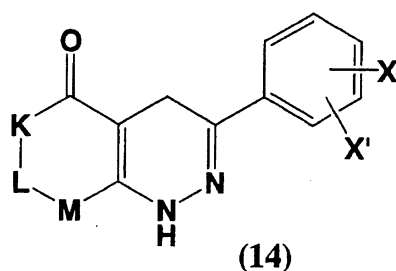
將上述 1, 3-環烷二酮衍生物和上述通式(6)之化合物，在二甲基亞砜、二氯甲烷、氯仿、四氫呋喃、甲醇、乙醇等有機溶媒中，於氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀、碳酸鈉、甲醇鈉、乙醇鈉等鹼存在下，從室溫加熱回流下反應，引導通式(13)所表示之化合物。



[式中，K、L、M、X、X' 為同上述一樣之含義。]

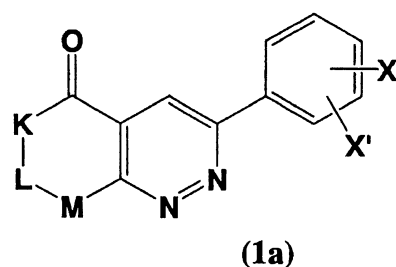
將通式(13)所表示之化合物，在甲醇、乙醇等有機溶媒中，於三乙胺、吡啶等鹼存在下，與鹽酸胍由室溫加熱回流下反應，可得到通式(14)所示之 4, 6, 7, 8, -六氫-

1H-嘓啉-5-酮衍生物。



[式中，K、L、M、X、X'為同上述一樣之含義。]

還有將該化合物，例如，在吡啶、三乙胺等鹼性溶媒中經加熱回流使空氣氧化，在鈮、鉑等金屬催化劑存在下，在甲醇、乙醇或四氫呋喃等有機溶媒中加熱回流使氧化，在丙酮、甲醇、四氫呋喃或該等混合溶媒中，使硝酸銨銻(IV)、2,3-二氯-5,6-二氯-對苯醌等氧化劑作用，可得到下述式(1a)所表示之化合物。



[式中，K、L、M、X、X'為同上述一樣之含義。]

還有，將通式(1a)所表示之化合物，在四氫呋喃、甲醇、乙醇等有機溶媒中，將硼氫化鈉、氫化鋰鋁或鋰-三-第三-丁氧鋁氫化物等之還原劑，或甲基鋰、異丙鎂溴化物等烷基金屬化合物從冰點到室溫下反應，可引導如通式(1)之J(該J為H-C-OH、n及n'為0)所示之化合物。

還有，在二氯甲烷、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、乙酸乙酯等有機溶媒中，於吡啶、三乙胺等鹼存在或不存

在下，將氯化乙醯、溴化丙醯等醯氣進行反應；或將如 N-第三-丁氧羰基-L-纈胺酸、N-苯甲氧羰基-D-脯胺酸之保護胺基酸，用雙環己基碳化二醯亞胺、N-乙基-N'-3-二甲胺基丙碳化二醯亞胺等縮合材料，在二甲胺基吡啶等存在下進行反應，將胺基酸之保護基用三氟甲烷磺酸、鹽酸、氫添加等常規方法以去除；或如 N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷或四氫呋喃之有機溶媒中，在第三-丁氧基鉀、氫化鈉或 N,N-二異丙基乙胺之鹼存在下，將碘甲烷、苄基溴等之鹵化烷基進行反應，可製得通式(1)中 Y 之各種化合物。

又，在通式(1)中 n 及 n' 為 0 之化合物，在二氯甲烷、氯仿等有機溶媒中，與間氯過安息香酸、過醋酸等之氧化劑從冰點到室溫下反應，可引導通式(1)中所表示之 N-氧化物(n 及 / 或 n' 為 1)。

又，將通式(1a)所表示之化合物(W 或 W' 其中一個為氫原子)，在醋酸、N,N-二甲基甲醯胺等有機溶媒存在下或不存在下，與溴化銅(II)、氯化鋰、或碘等鹵化劑從室溫加熱回流下進行反應，如有必要而使三甲基吡啶、三乙胺或 1,8-二氮雜二環[5.4.0]-7-十一碳烯等鹼反應，便可引導通式(4)所表示之化合物。

得到之化合物經由附加一般酚性羥基之取代反應下，可以製造各種衍生物。可列舉如，於二氯甲烷、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、乙酸乙酯等有機溶媒中，在吡啶、三乙胺等鹼存在或不存在下，使氯化乙醯、溴化丙醯等醯氣進行反應，而可引進各種醯基；或在 N,N-二甲基甲醯

胺、二甲基亞砷、四氫呋喃等有機溶媒中，如在第三丁氧鉀、氫化鈉或 N,N-二異丙基乙胺之鹼存在下，與碘甲烷、苄基溴等鹵化烷基進行反應，而可引進各種烷基。

還有，將上述通式(1a)中所示之化合物，在鹽酸胍、鹽酸乙基胍、鹽酸甲基胍等之低級烷基胍類；或鹽酸羥胺、鹽酸甲氧基胺及鹽酸鄰乙基羥胺等之低級烷基羥胺類，在甲醇、乙醇等之有機溶媒中，於吡啶、三乙胺等鹼存在下，從室溫加熱回流下進行反應，可引進含亞胺基結合之衍生物。

由上述各製法所得之反應混合物中，為了將標的化合物單離、精製，依定法可適度使用溶媒萃取、濃縮、蒸餾、再結晶、色層分析法等。

實施例

將以下所列舉之實施例、試驗例、參考例來具體說明本發明，但本發明並不限定於此。

在本實施例中，ESI 為 Electron Spray Ionization, FAB 為 Fast Atom Bombardment 之縮寫，係在分子量測定質量分析中之一種離子化法。

核磁共振光譜($^1\text{H-NMR}$)係以 TMS(四甲基矽烷)等為基準之 δ 值來表示。

(實施例 1)

7-苯基-3-(3-三氟甲基)-7,8-二氫-6H-噌啉-5-酮之合成

將參考例 2 中所得之 7-苯基-3-(3-三氟甲基)-4,6,

7, 8-四氫-1H-噌啉-5-酮之粗產物(603mg)之吡啶(5mL)溶液, 在 70°C 下攪拌 3 日。然後將反應液減壓濃縮後得到之殘渣, 用矽膠色譜柱(己烷/乙酸乙酯=3/1)精製, 得到黃色之粗產物。然後進一步懸浮精製(己烷/乙酸乙酯=3mL/0.5mL)得到標的化合物(124.0mg、48.9% in 2steps)。

¹H-NMR (200MHz FT, TMS, CDCl₃)

2. 93-3. 23 (2H, complex), 3. 51-3. 75 (2H, complex), 3. 76-3. 97 (1H, m), 7. 20-7. 49 (5H, m), 7. 70 (1H, t, J=7. 8Hz), 7. 80 (1H, d, J=7. 8Hz), 8. 31-8. 42 (1H, m), 8. 46 (1H, brs)

MS (ESI)

m/z 369 [M+H]⁺

(實施例 2)

5-氧-3-(3-三氟甲基)-7, 8-二氫-6H-噌啉-7-羧酸乙基酯之合成

將參考例 3 中得到之 3-羥基-5-氧-環六-3-鹽羧酸乙酯取代參考例 1 中之 5-苯基-1, 3-環己二酮, 進行同樣之反應, 繼續將參考例 2, 與實施例 1 同樣之處理方法, 得到標的物。

¹H-NMR (200MHz FT, TMS, CDCl₃)

1. 26 (3H, dt, J=1. 8, 7. 1Hz), 3. 04 (2H, d, J=6. 4Hz), 3. 62-3. 87 (2H, m), 4. 19 (1H, q, J=7. 1Hz), 7. 69 (1H, t, J=7. 7Hz), 7. 80 (1H, d, J=8. 0Hz), 8. 31 (1H, s), 8. 34 (1H, d, J=7. 7Hz), 8. 44 (1H, s)

MS (ESI)

m/z 365 [M+H]⁺

(實施例 3)

5-羥基-3-(3-三氟甲苯基)-5, 6, 7, 8-四氫噌啉-7-羧酸乙基酯之合成

在實施例 2 中得到之 5-氧-3-(3-三氟甲苯基)-7, 8-二氫-6H-噌啉-7-羧酸乙基酯 (100mg、0.274mmol) 之乙醇 (0.5mL) 溶液中，加入硼氫化鈉 (10.4mg, 0.274mmol)，在室溫下攪拌 1 小時。反應結束後，在 1 當量之硫酸氫鉀水溶液 (1mL) 中冷卻、用乙酸乙酯 (3mL) 萃取。用硫酸鈉乾燥後將乾燥劑分濾，將有機層減壓濃縮後得到之殘渣用矽膠色譜柱 (己烷/乙酸乙酯=1/1 至 1/2) 精製，得到淡黃色固體之標的化合物 (65mg, 64.8%)。

¹H-NMR (200MHz FT, TMS, CDCl₃)

1. 30 (3H, t, J=7.1Hz), 2. 11 (1H, ddd, J=8.2, 9.5, 13.5Hz), 2. 56 (1H, dq, J=3.1, 13.5Hz), 3. 00-3. 18 (2H, complex), 3. 38-3. 63 (2H, m), 4. 21 (2H, q, J=7.1Hz), 4. 92 (1H, br t, J=7.2Hz), 7. 65 (1H, t, J=7.7Hz), 7. 75 (1H, br d, J=7.8Hz), 8. 09 (1H, s), 8. 32 (1H, d, J=7.7Hz), 8. 37 (1H, br s)

MS (ESI)

m/z 367 [M+H]⁺

(實施例 4)

5-羥基-3-(3-三氟甲苯基)-5, 6, 7, 8-四氫噌啉-7-羧酸之合成

在實施例 3 中得到之 5-羥基-3-(3-三氟甲苯基)-5, 6, 7, 8-四氫噌啉-7-羧酸乙基酯 (60mg、0.164mmol)，溶解於二氧雜環己烷 (1mL) 中，加入濃鹽酸 0.1mL 整夜攪拌。將

反應液濃縮，用碳酸氫鈉水溶液中中和後，以 1 當量之硫酸氫鈉水溶液為弱酸性，用乙酸乙酯萃取。然後用無水硫酸鈉乾燥後，將過濾得到之有機層減壓濃縮，將殘渣用矽膠色譜柱(二氯甲烷/甲醇=10/1)精製，得到標的化合物(3mg、5.4%)。

MS (ESI)

m/z 339 [M+H]⁺

(實施例 5)

5-氧-3-(3-三氟甲苯基)-7, 8-二氫-6H-噌啉-7-羧酸之合成(化合物 No.5)

將實施例 2 中得到之 5-氧-3-(3-三氟甲苯基)-7, 8-二氫-6H-噌啉-7-羧酸乙基酯(100mg、0.274mmol)，同實施例 4 一樣進行酸水解，得到標的化合物(67.7mg、73.5%)。

MS (ESI)

m/z 337 [M+H]⁺

(實施例 6)

7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5, 6, 7, 8-四氫噌啉-5-醇之合成

將參考例 4 中得到之 5-氧-3-(3-三氟甲苯基)-7, 8-二氫-6H-噌啉(1g、3.28mmol)，同實施例 3 一樣之處理方法，得到白色固體之標的化合物(917.9mg、90.9%)，用 HPLC 測定之 syn/anti 比約為 9/1。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz FT, TMS, CDCl_3)

1. 22 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$)、1. 51 (1H, q, $J=12.2\text{Hz}$)、1. 88-2. 44 (1H, m)、2. 24-2. 42 (1H, m)、2. 73 (1H, ddd, $J=1.1, 11.7, 18.0\text{Hz}$)、3. 41 (1H, ddd, $J=1.8, 5.2, 17.8\text{Hz}$)、4. 90 (1H, q, $J=5.8, 11.3\text{Hz}$)、7. 62 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$)、7. 73 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$)、8. 14 (1H, d, $J=1.1\text{Hz}$)、8. 29 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)、8. 34 (1H, s)

MS (ESI)

m/z 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(實施例 7)

7-甲基 3-(3-三氟甲基)5, 6, 7, 8-四氫噌啉-5-醇之合成(化合物 No.7)

將實施例 6 中得到之 7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5, 6, 7, 8-四氫噌啉-5-醇(92.5mg、0.3mmol)之苯溶液(16mL)中, 加入 三苯膦(480mg、1.47mmol)、4-硝基安息香酸(221mg、1.32mmol)或偶氮二羧酸二乙酯(0.23mL、1.47mmol), 在室溫下攪拌 1 小時。將反應液直接在矽膠色譜柱(己烷/乙酸乙酯=2/1)中精製, 得到 anti-(±)-7-甲基-5-(4-硝基苯羰基氧)-3-(3-三氟甲基)-5,6,7,8-四氫噌啉。將所得化合物溶解於甲醇(5mL)中, 加入 2 當量之氫氧化鈉(1mL), 在室溫下反應 1 小時。將加入蒸餾水(2mL)及乙酸乙酯(5mL)萃取後得到之有機層用飽和食鹽水洗淨。然後將以無水硫酸鈉乾燥後之有機層減壓濃縮, 得到之殘渣用矽膠色譜柱(己烷/乙酸乙酯=3/1)精製, 得到白色固體之標的化合物(45mg、48.7%), 用 HPLC 測定之 syn/anti 比約為 7/93。

¹H-NMR (200MHz FT, TMS, CDCl₃)

1. 20 (3H, d, J=6.7Hz), 1.78 (1H, ddd, J=4.5, 10.7, 14.0Hz), 2.01-2.15 (1H, m), 2.20-2.45 (1H, m), 2.71 (1H, dd, J=10.1, 17.6Hz), 3.41 (1H, ddd, J=1.3, 4.9, 17.6Hz), 4.97 (1H, t, J=4.3Hz), 7.63 (1H, t, J=7.7Hz), 7.73 (1H, d, J=7.7Hz), 7.92 (1H, s), 8.25-8.36 (2H, complex)

MS (ESI)

m/z 309 [M+H]⁺

(實施例 8)

syn-5-{N-(第三-丁氧羰基)-L-脯胺醯基}氧-7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5,6,7,8-四氫噌啉之合成

N-(第三-丁氧羰基)-L-脯胺酸(21mg、0.098mmol)、7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5,6,7,8-四氫噌啉-5-醇[23.4mg、0.076mmol]及N,N-二甲胺吡啶(催化劑量)之四氫呋喃(0.5mL)溶液中加入二環己基碳二醯亞胺(24mg、0.114mmol),在室溫下攪拌一晚。反應液中加入己烷/乙酸乙酯(1/1、1mL),在徑10mm×15mm之矽膠柱中展開。用醋酸乙酯溶出(洗提)後,將洗提液減壓濃縮。殘渣分取後用薄層TLC(厚度為0.5mm、20cm×20cm、2張、己烷/乙酸乙酯=2/1)精製,得到低極性成分(17.4mg)及高極性成分(17.5mg)之2種非對映異構物之標的化合物。同時還得到5.1mg之反體非對映異構物混合物。

MS (ESI)

m/z 506 [M+H]⁺

(實施例 9)

syn-(-)-7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5,6,7,8-四氫噌
啉-5-醇之合成

在實施例 8 中得到之低極性成份 syn-非對映異構物 (17.4mg) 之甲醇 (1mL) 溶液中加入 1 當量之水氫化鈉溶液 (3 滴)，在室溫下攪拌 3.25 小時。將反應液減壓濃縮後得到之殘渣用乙酸乙酯於徑 10mm×15mm 之矽膠柱中展開。用乙酸乙酯溶出後，將洗提液減壓濃縮。殘渣分取後用薄層 TLC (厚度為 0.5mm、20cm×10cm、己烷/乙酸乙酯=1/1) 精製，得到標的化合物 (10.1mg)。

MS (ESI)

m/z 309 [M+H]⁺

[α]_D²⁵ -131° (c 0.51, 甲醇)

(實施例 10)

syn-(+)-7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5,6,7,8-四氫噌
啉-5-醇之合成

將實施例 8 中得到之高極性成分 syn-非對映異構物 (17.5mg)，同實施例 9 一樣之方法進行處理，得到標的化合物 (9.8mg)。

MS (ESI)

m/z 309 [M+H]⁺

[α]_D²⁵ +135° (c 0.49, 甲醇)

(實施例 11)

5-乙醯氧基-7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5,6,7,8-四
氫噌啉之合成

實施例 6 中得到之 7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5,6,7,

8-四氫噌啉-5-醇(61.6mg、0.2mmol)之吡啶(1mL)溶液中加入冰冷下之醋酸酐(0.027mL、0.24mmol)，在室溫下反應2小時。將反應液直接減壓濃縮，得到之殘渣用矽膠色譜柱(己烷/乙酸乙酯=3/1)精製，得到標的化合物(57.6mg、82.3%)。

¹H NMR (200MHz FT, TMS, CDCl₃)

1. 23 (3H, d, J=6.6Hz), 1. 51 (1H, q, J=12.3Hz), 2. 07-2. 27 (1H, m), 2. 24 (3H, s), 2. 32-2. 46 (1H, m), 2. 80 (1H, ddd, J=1.4, 11.5, 17.8Hz), 3. 44 (1H, ddd, J=1.8, 5.1, 17.9Hz), 6. 03 (1H, dd, J=6.1, 10.8Hz), 7. 65 (1H, t, J=7.7Hz), 7. 68 (1H, s), 7. 75 (1H, d, J=7.6Hz), 8. 23 (1H, d, J=7.7Hz), 8. 33 (1H, brs)

MS (ESI)

m/z 351 [M+H]⁺, 291 [M+H-CH₃COOH]⁺

(實施例 12)

7-甲基-1-氧-3-(3-三氟甲基)-7, 8-二氫-6H-噌啉-5-醇之合成

實施例 6 中得到之 7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5, 6, 7, 8-四氫噌啉-5-醇(90mg、0.294mmol)之二氯甲烷溶液中，冰冷下加入 3-氯過苯甲酸(122.5mg、0.71mmol)反應2小時。將溶媒濃縮後加入 3%碳酸鉀水溶液(1mL)或乙酸乙酯(3mL)以萃取。然後用無水硫酸鈉乾燥後，將溶媒減壓餾出後得到之殘渣用矽膠色譜柱(己烷/乙酸乙酯=1/1 至 0/1)精製，得到標的化合物(49.2mg、51.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz FT, TMS, CDCl_3)

1. 22 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$)、1. 51 (1H, dd, $J=12.3\text{Hz}$)、1. 66-2. 20 (2H, complex)、2. 21-2. 36 (1H, m) 2. 40 (1H, dd, $J=11.3, 19.3\text{Hz}$)、3. 24 (1H, dd, $J=5.3, 19.3\text{Hz}$)、4. 88 (1H, dd, $J=5.5, 11.4\text{Hz}$)、7. 60 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$)、7. 69 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$)、8. 19 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$)、8. 25 (1H, brs)

MS (ESI)

m/z 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(實施例 13)

5-氧-1-氧-3-(3-三氟甲基)-7, 8-二氫-6H-噌啉之合成

將參考例 4 中得到之 5-氧-3-(3-三氟甲基)-7, 8-二氫-6H-噌啉(306mg、1mmol)，同實施例 12 一樣之方法進行處理，得到標的化合物(124mg、38%)。

MS (ESI)

m/z 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(實施例 14)

7-羥甲基-3-(3-三氟甲基)-5, 6, 7, 8-四氫噌啉-5-醇之合成

-40°C 下，在氫化鋰鎂(14.5mg、0.38mmol)之四氫呋喃(1mL)懸浮液中，加入實施例 2 中得到之 5-氧-3-(3-三氟甲基)-7, 8-二氫-6H-噌啉-7-羧酸乙基酯(92.8mg、0.25mmol)，直接攪拌 1 小時後，慢慢升溫至室溫。加入乙酸乙酯(3mL)或 1 當量之鹽酸(0.5mL)使反應停止，然後加

入蒸餾水(2mL)萃取。以飽和食鹽水洗淨後得到之有基層，用無水硫酸鈉乾燥。乾燥劑分濾後，將有基層減壓濃縮得到之殘渣用矽膠色譜柱(二氯甲烷/甲醇=10/1)精製，得到標的化合物(29.9mg、36.3%)。

MS (ESI)

m/z 325 [M+H]⁺

(實施例 15)

3-(3-氟苯基)-7-甲基-7, 8-二氫-6H-噌啉-5-酮之合成

在參考例 1 中，以 2-溴-3'-氟苯乙酮取代 2-溴-3'-三氟甲苯乙酮、以 5-甲基-1, 3-環己二酮取代 5-苯基-1, 3-環己二酮，同該例一樣之方法進行處理，將得到之生成物繼續同參考例 2，實施例 1 一樣之方法處理，得到標的化合物。

MS (ESI)

m/z 264 [M+H]⁺

(實施例 16)

3-(3-氟苯基)-7-甲基-5, 6, 7, 8-四氫噌啉-5-醇之合成

將實施例 15 中得到之 3-(3-氟苯基)-7-甲基-7, 8-二氫-6H-噌啉-5-酮，同實施例 3 一樣之方法進行處理，得到標的化合物。

MS (ESI)

m/z 266 [M+H]⁺

(實施例 17)

7, 7-二甲基-3-(3-三氟甲苄基)-5, 6, 7, 8—四氫噌啉-5-醇之合成

在參考例 1 中，以 5, 5-二甲基-1, 3-環己二酮取代 5-苄基-1, 3-環己二酮，同該例一樣之方法進行處理，將得到之生成物繼續同參考例 2，實施例 1，實施例 3 一樣之方法處理，得到標的化合物。

MS (ESI)

m/z 323 [M+H]⁺

(實施例 18)

3-(3-三氟甲苄基)-5, 6, 7, 8—四氫噌啉-5-醇之合成

在參考例 1 中，以 1, 3-環己二酮取代 5-苄基-1, 3-環己二酮，同該例一樣之方法進行處理，將得到之生成物繼續同參考例 2，實施例 1，實施例 3 一樣之方法處理，得到標的化合物。

MS (ESI)

m/z 295 [M+H]⁺

(實施例 19)

3-(3-溴苄基)-7-甲基-7, 8-二氫-6H-噌啉-5-酮之合成

在參考例 1 中，以 2, 3'-二溴苯乙酮取代 2-溴-3'-三氟甲苄乙酮、以 5-甲基-1, 3-環己二酮取代 5-苄基-1, 3-環己二酮，同該例一樣之方法進行處理，將得到之生成物繼續同參考例 2，實施例 1 一樣之方法處理，得到標的化合物。

MS (ESI)

m/z 317, 319 [M+H]⁺

(實施例 20)

7-甲基-3-(3-硝基苯基)-7,8-二氫-6H-噌啉-5-酮之合成

在參考例 1 中，以 2-溴-3'-硝基苯乙酮取代 2-溴-3'-三氟甲苯乙酮、以 5-甲基-1,3-環己二酮取代 5-苯基-1,3-環己二酮，同該例一樣之方法進行處理，將得到之生成物繼續同參考例 2，實施例 1 一樣之方法處理，得到標的化合物。

MS (ESI)

m/z 284 [M+H]⁺

(實施例 21)

7-甲基-3-(3-甲苯基)-7,8-二氫-6H-噌啉-5-酮之合成

在參考例 1 中，以 2-溴-3'-甲基苯乙酮取代 2-溴-3'-三氟甲苯乙酮、以 5-甲基-1,3-環己二酮取代 5-苯基-1,3-環己二酮，同該例一樣之方法進行處理，將得到之生成物繼續同參考例 2，實施例 1 一樣之方法處理，得到標的化合物。

MS (ESI)

m/z 253 [M+H]⁺

(實施例 22)

3-(3-甲氧羰基苯基)-7-甲基-7,8-二氫-6H-噌啉-5-酮之合成

在參考例 1 中，以 3-(2'-溴乙醯基)苯甲酸甲酯取代 2-溴-3'-三氟甲苯乙酮、以 5-甲基-1,3-環己二酮取代 5-苯基-1,3-環己二酮，同該例一樣之方法進行處理，將得到之生成物繼續同參考例 2，實施例 1 一樣之方法處理，得到標的化合物。

MS (ESI)

m/z 297 [M+H]⁺

(實施例 23)

3-(3-乙醯胺基苯基)-7-甲基-7,8-二氫-6H-噌啉-5-酮之合成

在參考例 1 中，以 3-(2'-溴乙醯基)乙醯替苯胺取代 2-溴-3'-三氟甲苯乙酮、以 5-甲基-1,3-環己二酮取代 5-苯基-1,3-環己二酮，同該例一樣之方法進行處理，將得到之生成物繼續同參考例 2，實施例 1 一樣之方法處理，得到標的化合物。

MS (ESI)

m/z 296 [M+H]⁺

(實施例 24)

3-(3-氟苯基)-7-甲基-7,8-二氫-6H-噌啉-5-酮之合成

在參考例 1 中，以 2-溴-3'-氟苯乙醇取代 2-溴-3'-三氟甲苯乙醇、以 5-甲基-1,3-環己二酮取代 5-苯基-1,3-環己烷二酮，同該例一樣之方法進行處理，將得到之生成物繼續同參考例 2，實施例 1 一樣之方法處理，得到標的化合物。

MS (ESI)

m/z 257 [M+H]⁻

(實施例 25)

3-(3-甲氧苯基)-7-甲基-7,8-二氫-6H-噌啉-5-酮之合成

在參考例 1 中，以 2-溴-3'-甲氧苯乙酮取代 2-溴-3'-三氟甲苯乙醇、以 5-甲基-1,3-環己二酮取代 5-苯基-1,3-環己二酮，同該例一樣之方法進行處理，將得到之生成物繼續同參考例 2，實施例 1 一樣之方法處理，得到標的化合物。

¹H-NMR (200MHz FT, TMS, CDCl₃)

1. 27 (3H, d, J=6.2Hz), 2. 37-2. 59 (2H, complex), 2. 78-3. 14 (2H, complex), 3. 51-3. 67 (1H, m), 3. 92 (3H, s), 7. 07 (1H, ddd, J=1. 0, 2. 6, 8. 2Hz), 7. 45 (1H, t, J=8. 0Hz), 7. 66 (1H, ddd, J=1. 1, 1. 5, 7. 7Hz), 7. 78 (1H, dd, J=1. 6, 2. 6Hz), 8. 25 (1H, s)

MS (ESI)

m/z 269 [M+H]⁺

(實施例 26)

7-苄基-3-(3-三氟甲基)-7,8-二氫-6H-吡啶啉[3,4-c]噻嗪-3-酮之合成

在參考例 1 中，以 1-苄基-5-羥基-1,6-二氫-2H-吡啶-3-酮取代 5-苯基-1,3-環己二酮，同該例一樣之方法進行處理，將得到之生成物繼續同參考例 2，實施例 1 一樣之方法處理，得到標的化合物。

MS (ESI)

m/z 384 [M+H]⁺

(實施例 27)

7-(2-羥基-2-丙基)-3-(3-三氟甲基)-5,6,7,8-四氫噌啉-5-醇之合成

將實施例 3 中得到之 5-羥基-3-(3-三氟甲基)-5,6,7,8-四氫噌啉-7-羧酸乙基酯 (5mg、0.01mmol) 之四氫呋喃 (1mL) 溶液在 -20°C 下冷卻，加入 3 當量之溴化甲基鎂之四氫呋喃溶液 (0.3mL、0.9mmol)，邊升溫邊整夜攪拌。反應液中加入乙酸乙酯 (3mL) 及 1 當量硫酸氫鈉溶液 (1mL) 進行分液。將得到之有機層用無水硫酸鈉乾燥後，分濾乾燥劑得到之有機層經減壓濃縮，得到標的化合物 (4.5mg、93.9%)。

¹H-NMR (200MHz FT, TMS, CDCl₃)

1.21 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.58-1.74 (1H, m), 1.94-2.14 (1H, m), 2.42-2.56 (1H, m), 3.03 (1H, dd, J=11.0, 17.6Hz), 3.41 (1H, dd, J=5.2, 17.6Hz), 4.88 (1H, dd, J=5.3, 10.4Hz), 7.62 (1H, t, J=7.7Hz), 7.73 (1H, d, J=7.7Hz), 8.08 (1H, brs), 8.28 (1H, d, J=7.7Hz), 8.34 (1H, brs)

MS (ESI)

m/z 353 [M+H]⁺

(實施例 28)

3-((2-氟-5-三氟甲基)苯基)-7-甲基-7,8-二氫-6H-噌啉-5-酮之合成

在參考例 1 中，以 2-溴-2'-氟-5'-三氟甲基乙酮取代

2-溴-3'-三氟甲苯乙酮、5-甲基-1,3-環己二酮取代 5-苯基-1,3-環己二酮，同該例一樣之方法進行處理，將得到之生成物繼續同參考例 2，實施例 1 一樣之方法處理，得到標的化合物。

MS (ESI)

m/z 325 [M+H]⁺

(實施例 29)

3-((2-氟-5-三氟甲基)苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫噌啉-5-醇之合成

將實施例 28 中得到之 3-((2-氟-5-三氟甲基)苯基)-7-甲基-7,8-二氫-6H-噌啉-5-酮，同實施例 3 一樣之方法進行處理，得到標的化合物。

MS (ESI)

m/z 327 [M+H]⁺

(實施例 30)

5,7-二甲基-3-(3-三氟甲基)-5,6,7,8-四氫噌啉-5-醇之合成

將參考例 4 中得到之 5-氧-3-(3-三氟甲基)-7,8-二氫-6H-噌啉(200mg、0.65mmol)，溶解於四氫呋喃(1mL)中，冷卻至 -20°C。在反應液中加入 3 當量之氯化甲基鎂之四氫呋喃溶液(0.26mL、0.78mmol)，邊升溫邊反應 3 小時。反應液中加入蒸餾水(1mL)停止反應，用乙酸乙酯(5mL)及 1 當量硫酸氫鈉水溶液(5mL)萃取後，將有機層用飽和食鹽水(3mL)洗淨。將有機層以無水硫酸鈉乾燥後，將濃縮得

到之殘渣用矽膠色譜柱(己烷/乙酸乙酯=2/1至1/1)精製，得到淡黃色結晶之標的化合物(74.1mg、35%)。

MS (ESI)

m/z 323 [M+H]⁺

(實施例 31)

5-(N-(第三-丁氧羰基)-L-丙胺鹽)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5,6,7,8-四氫噌啉之合成

將實施例 6 中得到之 7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5,6,7,8-四氫噌啉-5-醇(10mg、0.03mmol)，溶解於四氫呋喃及二氯甲烷(0.5mL/0.5mL)之混合溶媒中，加入 N-甲基-N'-3-二甲胺基丙碳化二亞胺(9mg、0.045mmol)、N,N-二甲胺基吡啶(催化劑量)或 N-(第三-丁氧羰基)-L-丙胺酸(9mg、0.045mmol)，在室溫下整夜攪拌。反應完成後，將反應液濃縮得到之殘渣用矽膠色譜柱(己烷/乙酸乙酯=1/1)精製，得到標的化合物。

MS (ESI)

m/z 480 [M+H]⁺

(實施例 32)

5-(L-丙胺鹽)氧-7-甲基-(3-三氟甲基)-5,6,7,8-四氫噌啉·2 鹽酸鹽之合成

將實施例 31 中得到之 5-(N-(第三-丁氧羰基)-L-丙胺鹽)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5,6,7,8-四氫噌啉(0.5mL)，溶解於二氧雜環己烷(0.5mL)中，在冰冷下加入 4 當量氯化氫/二氧雜環己烷(0.5mL)整夜反應。將反應液濃

縮乾燥後，得到白色固體之標的化合物。

MS (ESI)

m/z 380 [M+H]⁺

(實施例 33)

5-(N-(第三-丁氧羰基)-β-(第三-丁基)-α-丁胺二醯)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉之合成

在實施例 31 中，以 N-(第三-丁氧羰基)-β-(第三-丁基)-α-胺基丁二醯酸取代 N-(第三-丁氧羰基)-L-丙胺酸，同該例一樣之方法進行操作，得到標的化合物。

MS (ESI)

m/z 580 [M+H]⁻

(實施例 34)

5-(α-丁胺二醯)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉·2 鹽酸鹽之合成

將實施例 33 中得到之 5-(N-(第三-丁氧羰基)-β-(第三-丁基)-α-丁胺二醯)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉，同實施例 32 一樣之方法進行處理，得到白色固體之標的物。

MS (ESI)

m/z 424 [M+H]⁺

(實施例 35)

5-(N-(第三-丁氧羰基)-α(第三-丁基)-β-丁胺二醯)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉之合成

在實施例 31 中，以 N-(第三-丁氧羰基)-α-(第三-丁

基)- β -天冬胺醯酸取代 N-(第三-丁氧羰基)-L-丙胺酸，同該例一樣之方法進行操作，得到標的化合物。

MS (ESI)

m/z 580 [M+H]⁺

(實施例 36)

5-(β -丁胺二醯)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉·2 鹽酸鹽之合成

將實施例 35 中得到之 5-(N-(第三-丁氧羰基)- β (第三-丁基)- β -丁胺二醯)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉，同實施例 32 一樣之方法進行處理，得到白色固體之標的物。

MS (ESI)

m/z 424 [M+H]⁺

(實施例 37)

5-(N-(第三-丁氧羰基)- γ -(第三-丁基)- α -谷胺醯基)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉之合成

在實施例 31 中，以 N-(第三-丁氧羰基)- γ -(第三-丁基)- α -谷胺酸取代 N-(第三-丁氧羰基)-L-丙胺酸，同該例一樣之方法進行操作，得到標的化合物。

MS (ESI)

m/z 594 [M+H]⁺

(實施例 38)

5-(α -谷胺醯基)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉·2 鹽酸鹽之合成

將實施例 37 中得到之 5-(N-(第三-丁氧羰基)- γ -(第三-丁基)- α -谷胺醯基)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉，同實施例 32 一樣之方法進行處理，得到白色固體之標的物。

MS (ESI)

m/z 438 [M+H]⁺

(實施例 39)

5-(N-(第三-丁氧羰基)- α -(第三-丁基)- γ -谷胺醯基)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉之合成

在實施例 31 中，以 N-(第三-丁氧羰基)- α -(第三-丁基)- γ -谷胺酸取代 N-(第三-丁氧羰基)-L-丙胺酸，同該例一樣之方法進行操作，得到標的化合物。

MS (ESI)

m/z 594 [M+H]⁻

(實施例 40)

5-(γ -谷胺醯基)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉·2 鹽酸鹽之合成

將實施例 39 中得到之 5-(N-(第三-丁氧羰基)- α -(第三-丁基)- γ -谷胺醯基)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉，同實施例 32 一樣之方法進行處理，得到白色固體之標的物。

MS (ESI)

m/z 438 [M+H]⁻

(實施例 41)

5-(N-(第三-丁氧羰基)甘胺醯)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5, 6, 7, 8-四氫噌啉之合成

在實施例 31 中，以 N-(第三-丁氧羰基)甘胺酸取代 N-(第三-丁氧羰基)-L-丙胺酸，同該例一樣之方法進行操作，得到標的化合物。

MS (ESI)

m/z 466 [M+H]⁺

(實施例 42)

5-甘胺醯氧-7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5, 6, 7, 8-四氫噌啉·2 鹽酸鹽之合成

將實施例 41 中得到之 5-(N-(第三-丁氧羰基)甘胺醯)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5, 6, 7, 8-四氫噌啉，同實施例 32 一樣之方法進行處理，得到白色固體之標的物。

MS (ESI)

m/z 366 [M+H]⁺

(實施例 43)

5-(N-(第三-丁氧羰基)-L-亮胺醯)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5, 6, 7, 8-四氫噌啉之合成

在實施例 31 中，以 N-(第三-丁氧羰基)-L-亮胺酸取代 N-(第三-丁氧羰基)-L-丙胺酸，同該例一樣之方法進行操作，得到標的化合物。

MS (ESI)

m/z 480 [M+H]⁺

(實施例 44)

5-(L-亮胺醯氧)-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5, 6, 7, 8-四氫噌啉·2 鹽酸鹽之合成

將實施例 43 中得到之 5-(N-(第三-丁氧羰基)-L-亮胺醯)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5, 6, 7, 8-四氫噌啉, 同實施例 32 一樣之方法進行處理, 得到白色固體之標的物。

MS (ESI)

m/z 380 [M+H]⁺

(實施例 45)

5-(N(α), N(ϵ)-(二-第三-丁氧羰基)-L-離胺醯)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5, 6, 7, 8-四氫噌啉之合成

在實施例 31 中, 以 N(α), N(ϵ)-(二-第三-丁氧羰基)-L-離胺酸取代 N-(第三-丁氧羰基)-L-丙胺酸, 同該例一樣之方法進行操作, 得到標的化合物。

MS (ESI)

m/z 637 [M+H]⁺

(實施例 46)

5-(L-離胺醯氧)-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5, 6, 7, 8-四氫噌啉·3 酸鹽之合成

將實施例 45 中得到之 5-(N(α), N(ϵ)-(二-第三-丁氧羰基)-L-離胺醯)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5, 6, 7, 8-四氫噌啉, 同實施例 32 一樣之方法進行處理, 得到白色固體之標的物。

MS (ESI)

m/z 437 [M+H]⁺

(實施例 47)

5-(N-(第三-丁氧羰基)-L-蛋胺醯)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5, 6, 7, 8-四氫噌啉之合成

在實施例 31 中，以 N-(第三-丁氧羰基)-L-蛋胺酸取代 N-(第三-丁氧羰基)-L-丙胺酸，同該例一樣之方法進行操作，得到標的化合物。

MS (ESI)

m/z 539 [M+H]⁺

(實施例 48)

5-(L-蛋胺醯氧)-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5, 6, 7, 8-四氫噌啉·2 鹽酸鹽之合成

將實施例 47 中得到之 5-(N-(第三-丁氧羰基)-L-蛋胺醯)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5, 6, 7, 8-四氫噌啉，同實施例 32 一樣之方法進行處理，得到白色固體之標的物。

MS (ESI)

m/z 439 [M+H]⁺

(實施例 49)

5-(N-(第三-丁氧羰基)-L-苯基丙胺醯)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5, 6, 7, 8-四氫噌啉之合成

在實施例 31 中，以 N-(第三-丁氧羰基)-L-苯基丙胺酸取代 N-(第三-丁氧羰基)-L-丙胺酸，同該例一樣之方法進行操作，得到標的化合物。

MS (ESI)

m/z 556 [M+H]⁺

(實施例 50)

5-(L-苯基丙胺醯氧)-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5, 6, 7, 8-四氫噌啉·2 鹽酸鹽之合成

將實施例 49 中得到之 5-(N-(第三-丁氧羰基)-L-苯基丙胺醯)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5, 6, 7, 8-四氫噌啉, 同實施例 32 一樣之方法進行處理, 得到白色固體之標的物。

MS (ESI)

m/z 456 [M+H]⁺

(實施例 51)

5-(L-脯胺醯氧)-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5, 6, 7, 8-四氫噌啉·2 鹽酸鹽之合成

將實施例 8 中得到之高極性成分之 syn-5-{N-(第三-丁氧羰基)-L-脯胺醯}氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5, 6, 7, 8-四氫噌啉, 同實施例 32 一樣之方法進行處理, 得到白色固體之標的物。

MS (ESI)

m/z 406 [M+H]⁺

(實施例 52)

5-(N-(第三-丁氧羰基)-L-纈胺醯基)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5, 6, 7, 8-四氫噌啉之合成

在實施例 31 中, 以 N-(第三-丁氧羰基)-L-纈胺酸取代 N-(第三-丁氧羰基)-L-丙胺酸, 同該例一樣之方法進行操作, 得到標的化合物。

MS (ESI)

m/z 508 [M+H]⁺

(實施例 53)

5-(L-纈胺醯氧基)-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉·2 鹽酸鹽之合成

將實施例 52 中得到之 5-(N-(第三-丁氧羰基)-L-纈胺醯基)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉，同實施例 32 一樣之方法進行處理，得到白色固體之標的物。

¹H-NMR (200MHz FT, TMS, DMSO-d₆)

1.02 (3H, d, J=6.9Hz), 1.07 (3H, d, J=6.9Hz), 1.17 (3H, d, J=6.4Hz), 1.54 (1H, q, J=11.6Hz), 2.10-2.45 (3H, complex), 2.81 (1H, dd, J=11.1, 17.5Hz), 2.37-2.59 (2H, complex), 2.78-3.14 (2H, complex), 3.51-3.67 (1H, m), 3.92 (3H, s), 6.11 (1H, dd, J=6.1, 10.1Hz), 7.82 (1H, t, J=7.7Hz), 7.92 (1H, d, J=7.9Hz), 8.55 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=7.7Hz), 8.68 (1H, s), 8.85-9.03 (2H, br)

[α]_D²⁵ -105.2° (C1.016, MeOH)

m. p. 201-3°C

MS (ESI)

m/z 408 [M+H]⁺

(實施例 54)

(5S,7S)-5-(N-(第三-丁氧羰基)-D-苯基丙胺醯)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉之合成

在實施例 6 中得到之 7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉-5-醇 (27.8g、90.4mmol) 之 N,N-二甲基甲醯

胺(181mL)溶液中，加入 1-[3-(二甲胺基)丙基]-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(26g、135.7mmol)及 N-(第三-丁氧羰基)-D-苯基丙胺酸(31.2g、117.6mmol)，用 N-甲基吡咯烷酮(36mL)洗進。在冰點下，混合液中加入 N,N-二甲胺基吡啶(1.2g、9.0mmol)，整晚攪拌。在反應液中加入乙酸乙酯(0.6L)、蒸餾水(0.3L)進行萃取，將萃取之有基層依次用 5%硫酸氫鉀水溶液(400mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(300mL)、10%食鹽水(300mL)洗淨。將有基層濃縮後得到之殘渣中加入乙醇(187mL)，於室溫下整夜攪拌。將生成之結晶濾取，用乙醇(35mL)洗淨，得到目的之標記化合物(14.8g)。

¹H-NMR (200MHz FT, TMS, CDCl₃)

1. 18 (3H, d, J=6.5Hz), 1. 22-1. 38 (1H, m), 7. 1 (9H, s), 1. 90-2. 23 (2H, complex), 2. 72 (1H, dd, J=11. 5, 17. 9Hz), 3. 10 (2H, d, J=7. 1Hz), 3. 40 (1H, ddd, J=1. 4, 5. 0, 17. 7Hz), 4. 52 (1H, q, J=7. 1Hz), 5. 02 (1H, d, J=6. 5Hz), 6. 07 (1H, dd, J=5. 9, 11. 1Hz), 7. 01-7. 40 (5H, complex), 7. 60 (1H, t, J=7. 8Hz), 7. 92 (1H, s), 8. 32 (1H, d, J=7. 7Hz), 8. 55 (1H, s)

MS (ESI)

m/z 556 [M+H]⁺

(實施例 55)

(5S,7S)-7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5,6,7,8-四氫噌啉-5-醇之合成

將實施例 54 中得到之(5S,7S)-5-(N-(第三-丁氧羰基)-D-苯基丙胺鹽)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5,6,7,8-四氫噌啉(280g、0.5mmol)之甲醇(1.2L)溶液中，在室溫下

加入 1 當量氫氧化鈉水溶液(0.6L)，在 40°C 下整夜反應。將反應液冷卻至 10°C，加入蒸餾水(1.8L)懸浮攪拌 4 小時後，將結晶濾取，得到標記化合物。該標記化合物同實施例 10 中得到之化合物一致。

(實施例 56)

(5R,7R)-5-(N-(第三-丁氧羰基)-L-纈胺鹽基)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉之合成

在實施例 54 中，以 N-(第三-丁氧羰基)-L-纈胺酸取代 N-(第三-丁氧羰基)-D-苯基丙胺酸、以 2-丙醇取代乙醇，同該例一樣之方法進行處理，得到標的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz FT, TMS, CDCl_3)

1.03 (6H, dd, $J=5.7, 6.8\text{Hz}$), 1.24 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.48 (9H, s), 1.51-1.69 (1H, m), 2.04-2.37 (3H, complex), 2.79 (1H, dd, $J=11.4, 17.9\text{Hz}$), 3.44 (1H, ddd, $J=1.7, 4.9, 17.9\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=6.0, 7.9\text{Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.18 (1H, dd, $J=4.7\text{Hz}$), 7.61 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.73 (1H, d), 8.00 (1H, s), 8.35 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 8.56 (1H, s)

MS (ESI)

m/z 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(實施例 57)

(5R,7R)-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉-5-醇之合成

將實施例 56 中得到之 (5R,7R)-5-(N-(第三-丁氧羰基)-L-纈胺鹽基)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉，同實施例 55 一樣之方法進行操作，得到標記化

物，該標記化合物同實施例 9 中得到之化合物一致。

(實施例 58)

(-)-(5R,7R)-5-L-纈胺醯基氧-7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5,6,7,8-四氫噌啉·2 鹽酸鹽之合成

將實施例 56 中得到之(5R,7R)-5-(N-(第三-丁氧羰基)-L-纈胺醯基)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5,6,7,8-四氫噌啉，同實施例 32 一樣之方法進行操作，得到白色固體之標記化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz FT, TMS, DMSO- d_6)

0.87-1.22 (10H, complex), 1.60 (1H, q, $J=12.0\text{Hz}$), 2.12-2.40 (3H, complex), 2.81 (1H, dd, $J=11.4, 17.6\text{Hz}$), 3.30 (1H, dd, $J=4.3, 17.6\text{Hz}$), 4.04 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 6.22 (1H, dd, $J=5.9, 10.6\text{Hz}$), 7.81 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.46-8.70 (2H, complex), 8.82-9.04 (2H, br)

$[\alpha]_D^{25} -68.8^\circ$ (C0.999, MeOH)

m. p. 162-5°C

MS (FAB)

m/z 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(實施例 59)

(5S,7R)-5-(N-(第三-丁氧羰基)-L-纈胺醯基)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5,6,7,8-四氫噌啉之合成

在實施例 7 中，以 N-(第三-丁氧羰基)-L-纈胺酸取代 4-硝基安息香酸、以(5R,7R)-7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5,6,7,8-四氫噌啉-5-醇取代 7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5,6,7,8-四氫噌啉-5-醇，進行光延反應，得到標記化合物。

MS (ESI)

m/z 508 $[M+H]^+$

(實施例 60)

(5S,7R)-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉-5-醇之合成

將實施例 59 中得到之(5S,7R)-5-(N-(第三-丁氧羰基)-L-纈胺醯基)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉，同實施例 55 一樣之方法進行處理，得到目的之標記化合物。

(實施例 61)

(+)-(5S,7R)-5-L-纈胺醯基氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉·2 鹽酸鹽之合成

將實施例 59 中得到之(5S,7R)-5-(N-(第三-丁氧羰基)-L-纈胺醯基)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉，同實施例 32 一樣之方法進行操作，得到目的之標記化合物。

1H -NMR (200MHz FT, TMS, DMSO- d_6)

0.92 (3H, d, $J=3.7$ Hz)、0.96 (3H, d, $J=3.7$ Hz)、1.13 (3H, d, $J=6.6$ Hz)、1.72-1.92 (1H, m)、2.02-2.36 (3H, complex)、2.72 (1H, dd, $J=11.4, 17.6$ Hz)、3.36 (1H, dd, $J=4.3, 17.6$ Hz)、3.79 (1H, br t, $J=4.5$ Hz)、6.12 (1H, br s)、

7.82 (1H, t, J=7.6Hz), 7.92 (1H, d, J=8.0Hz)
), 7.98-8.50 (1H, br), 8.52 (1H, d, J=8.5Hz)
)、8.60 (1H, s)、8.70-8.88 (2H, br)

$[\alpha]_D^{25} +36.9^\circ$ (C0.975, MeOH)

m. p. 186-9°C

MS (FAB)

m/z 408 $[M+H]^+$

(實施例 62)

(5R,7S)-5-(N-(第三-丁氧羰基)-L-纈胺鹽基)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉之合成

在實施例 7 中，以 N-(第三-丁氧羰基)-L-纈胺酸取代 4-硝基安息香酸、以 (5S,7S)-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉-5-醇取代 7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉-5-醇，進行光延反應，得到標記化合物。

MS (ESI)

m/z 508 $[M+H]^+$

(實施例 63)

(5R,7S)-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉-5-醇之合成

將實施例 62 中得到之 (5R,7S)-5-(N-(第三-丁氧羰基)-L-纈胺鹽基)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉，同實施例 55 一樣之方法進行處理，得到目的之標記化合物。

(實施例 64)

(-)-(5R,7S)-5-L-纈胺鹽基氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉·2 鹽酸鹽之合成

將實施例 62 中得到之(5R,7S)-5-(N-(第三-丁氧羰基)-L-纈胺醯基)氧-7-甲基-3-(3-三氟甲苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉，同實施例 32 一樣之方法進行操作，得到目的之標記化合物。

¹H-NMR (200MHz FT, TMS, DMSO-d₆)

0.95-1.06 (6H, complex), 1.15 (3H, d, J=6.6Hz), 1.77-2.34 (4H, complex), 2.74 (1H, d, J=10.9, 17.4Hz), 3.37 (1H, dd, J=4.2, 17.5Hz), 3.75-3.90 (1H, m), 6.20 (1H, br t, J=3.3Hz), 7.82 (1H, t, J=7.7Hz), 7.93 (1H, t, J=7.7Hz), 8.50-8.59 (2H, complex), 8.70-8.88 (3H, complex)

$[\alpha]_D^{25} -15.8^\circ$ (Cl. 010, MeOH)

m. p. 181-5°C

MS (FAB)

m/z 408 [M+H]⁺

(參考例 1)

3-羥基-2-[2-氧-2-(3-三氟甲苯基)-乙基]-5-苯基環己-2-烯酮之合成

在 2-溴-3'-三氟甲苯乙酮(534.1mg、2mmol)及 5-苯基-1,3-環己烷二酮(376.5mg、2mmol)之氯仿(2mL)溶液中，加入碳酸鉀(276.4mg、2mmol)在室溫下整夜懸浮攪拌。在反應液中加入乙酸乙酯(5mL)，將分濾不溶物後得到之有基層減壓濃縮。將濃縮殘渣用矽膠色譜柱(己烷/乙酸乙酯=1/1)精製，又將得到之粗產物懸浮精製(己烷/乙酸乙酯 0.2mL)，得到標的化合物。

MS (ESI)

m/z 375 [M+H]⁺

(參考例 2)

7-甲基-3-(3-三氟甲基)-4,6,7,8-四氫-1H-嘓啉-5-酮之合成

將參考例 1 中得到之 3-羥基-2-[2-氧-2-(3-三氟甲基)-乙基]-5-苯基環己-2-烯酮(257.8mg、0.69mmol)之乙醇(1mL)溶液中，加入鹽酸胍(72.3mg、0.69mmol)及三乙胺(0.19mL、1.38mmol)在室溫下攪拌 1 小時。在反應液中加入蒸餾水(3mL)，將生成之黃色結晶濾取，得到標的之粗產物(603mg)。

MS (ESI)

m/z 371 [M+H]⁺

(參考例 3)

3-羥基-5-氧-環己-3-鹽羧酸乙酯之合成

在 3,5-二羥基安息香酸(25g、162.2mmol)之乙醇(200mL)懸浮液中加入硫酸(3mL)，在室溫下放一晚，在 65°C 下加熱攪拌 4 日。將反應液減壓濃縮後，在冰水(約 300mL)中邊攪拌邊注入進去。將生成之白色結晶濾取，得到 3,5-二羥基安息香酸乙酯(22.8g、77.2%)。

將 3,5-二羥基安息香酸乙酯(10g、54.89mmol)溶解於乙醇(15mL)中，加入甲酸鈉(4.48g、65.87mmol)後，在反應容器內中 30°C 下進行 15 分鐘之氮取代。加入鈀碳(364mg)，在 30°C 下 3 小時、40°C 下整夜進行反應。將催化劑分濾，用 1 當量之鹽酸中和後減壓濃縮，將得到之殘渣用矽膠色譜柱(己烷/乙酸乙酯=1/1 至 0/1)精製，得到標

的化合物 (1.53g、15.1%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz FT, TMS, CDCl_3)

1. 26 (3H, dt, $J=1.8, 7.1\text{Hz}$), 2. 66 (2H, d, $J=2.7\text{Hz}$) 2. 83 (1H, dd, $J=1.8, 6.6\text{Hz}$), 3. 01-3. 19 (1H, m), 3. 32-3. 55 (1H, m), 4. 18 (2H, q,

$J=7.2\text{Hz}$), 5. 51 (1H, s), 5. 80-6. 10 (1H, br)

MS (ESI)

m/z 185 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(參考例 4)

5-羥基-1-甲基-1, 6-二氫-2H-吡啶-3-酮之合成

在 N-甲基甘胺酸乙酯鹽酸鹽 (3.06g、20mmol) 之乙醇 (30mL) 溶液中，加入碳酸氫鈉 (3.36g、40mmol) 及溴丙酮 (1.68mL、20mmol)，在 60°C 下整夜攪拌。將反應液過濾後減壓濃縮得到之殘渣中加入 10% 鹽酸 (250mL) 及乙酸乙酯 (250mL) 進行分液。將得到之水層中加入碳酸氫鈉至 $\text{PH}>7$ 為止，用乙酸乙酯 (250mL) 萃取。用無水硫酸鎂乾燥後減壓濃縮，得到標的之 N-甲基-N-(2-氧丙基)-甘胺酸乙酯 (2.58g、74%)。將得到之化合物溶解於第三-丁醇 (40mL) 中，加入第三-丁氧基鉀 (1.67g、14.9mmol)，在室溫攪拌 30 分鐘。將反應液減壓濃縮後得到之殘渣用矽膠色譜柱 (氯仿/甲醇/30% 氨水 = 6/2.5/0.5) 精製，得到標的化合物 (1.83g、96%)。

MS (ESI)

m/z 128 $[\text{M}+\text{H}]^-$

(參考例 5)

1-苄基-5-羥基-1, 6-二氫-2H-吡啶-3-酮之合成

在參考例 4 中，以 N-苳基甘胺酸乙酯鹽酸鹽取代 N-甲基甘胺酸乙酯鹽酸鹽，同該例一樣之方法進行處理，得到標的化合物。

MS (ESI)

m/z 204 [M+H]⁺

(實施例 65)

7-甲基-3-(3-三氟甲基)-4, 6, 7, 8-四氫-1H-噌啉-5-酮之合成

將參考例 7 中得到之 3-羥基-5-甲基-2-[2-氧-2-(3-三氟甲基)-乙基]-環己-2-烯酮(438.7mg、1.4mmol)之乙醇(14mL)溶液中，加入鹽酸胍(177mg、1.7mmol)及三乙胺(0.49mL、3.5mmol)，在室溫下攪拌 3 小時。將反應液濃縮後得到之殘渣用矽膠色譜柱(二氯甲烷/甲醇=30/1)精製，得到標的化合物(100.9g、23.3%)。

¹H-NMR (200MHz FT, TMS, CDCl₃)

1. 13 (3H, d, J=5.9Hz), 2. 00-2. 60 (5H, complex), 3. 27 (1H, d, J=9.3Hz), 3. 57 (1H, d, J=9.3Hz), 7. 49 (1H, brs), 7. 54 (1H, brd, J=7.9Hz), 7. 65 (1H, brd, J=7.7Hz), 7. 94 (1H, brd, J=7.8Hz), 8. 08 (1H, brs)

MS (ESI)

m/z 309 [M+H]⁺

(實施例 66)

7-甲基-3-(3-三氟甲基)-7, 8-二氫-6H-噌啉-5-酮之合成

將實施例 65 中得到之 7-甲基-3-(3-三氟甲基)-4, 6, 7, 8-四氫-1H-噌啉-5-酮(136.2mg、0.44mmol)之吡啶(1mL)

溶液中，加入對甲苯磺酸 1 水合物 (84g、0.44mmol)，在室溫攪拌 3 日。將反應液濃縮後得到之殘渣用矽膠色譜柱 (二氯甲烷/甲醇=30/1) 精製，得到標的化合物 (89.0g、66.1%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz FT, TMS, CDCl_3)

1. 28 (3H, d, $J=1.3\text{Hz}$)、2. 40-2. 62 (2H, complex)

1ex)、2. 80-2. 89 (1H, m)、2. 90-3. 19 (1H, m)

、3. 55-3. 70 (1H, m)、7. 68 (1H, brt, $J=7.7\text{Hz}$)

)、7. 74 (1H, brd, $J=7.7\text{Hz}$)、8. 29 (1H, s)、8.

34 (1H, brd, $J=7.3\text{Hz}$)、8. 44 (1H, brs)

MS (ESI)

m/z 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(實施例 67)

[7-甲基-3-(3-三氟甲基)-7,8-二氫-6H-嘧啶-5-亞基] 胍之合成

將實施例 65 中得到之 7-甲基-3-(3-三氟甲基)-4,6,7,8-四氫-1H-嘧啶-5-酮 (230mg、0.74mmol) 之乙醇 (3mL) 溶液中，加入鹽酸胍 (77.3mg、0.74mmol) 及三乙胺 (0.206mL、1.48mmol)，在室溫整夜攪拌。將反應液濃縮後得到之殘渣用矽膠色譜柱 (己烷/乙酸乙酯=1/1) 精製，得到標的化合物 (29.5g、12.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz FT, TMS, CDCl_3)

1. 26 (3H, d, $J=1.3\text{Hz}$)、2. 03 (1H, dd, $J=10.6$
、16.4Hz)、2. 06-2. 36 (1H, m)、2. 75 (1H, ddd
、 $J=1.6, 4.4, 16.4\text{Hz}$)、2. 83 (1H, dd, $J=10.8$
、16.5Hz)、3. 49 (1H, ddd, $J=1.5, 3.6, 16.5\text{H}$
z)、4. 5-6. 5 (2H, m)、7. 65 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$)、
7. 75 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$)、8. 26-8. 47 (3H, comp
lex)

MS (ESI)

m/z 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(實施例 68)

3-(3-三氟甲基)-7, 8-二氫-6H-噌啉-5-酮之合成

在參考例 7 中，以市售之 1, 3-環己二酮取代 5-甲基
-1, 3-環己二酮，進行反應，繼續實施例 65，同實施例 66
一樣之方法進行處理，得到標的化合物。

MS (ESI)

m/z 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(實施例 69)

7, 7-二甲基-3-(3-三氟甲基)-7, 8-二氫-6H-噌啉-5-
酮之合成

在參考例 7 中，以市售之 5, 5-二甲基-1, 3-環己二酮
取代 5-甲基-1, 3-環己二酮，進行反應，繼續實施例 65，
同實施例 66 一樣之方法進行處理，得到標的化合物。

MS (ESI)

m/z 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(參考例 6)

2-溴-3'-三氟甲基乙酮之合成

在市售之 3'-三氟甲苯乙酮(79.6g、0.423mol)之甲苯(423mL)溶液中，冰點下加入過溴化吡啶鎘(135.4g、0.423mol)，邊升溫邊攪拌 5 小時至室溫為止。將反應液再用冰冷卻，滴下 400mL 蒸餾水停止反應後進行分液。將甲苯層用 400mL 飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮甲苯後，進行減壓蒸餾，得到標的化合物(92.35g、81.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz FT, TMS, CDCl_3)

4.46 (2H, s), 7.66 (1H, br t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.88 (1H, br d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.19 (1H, br d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.25 (1H, br s)

b. p. 92°C/3mmHg

(參考例 7)

3-羥基-5-甲基-2-[2-氧-2-(3-三氟甲苯基)-乙基]-環己-2-烯酮之合成

將參考例 7 中得到之 2-溴-3'-三氟甲苯乙酮(63.5g、0.238mol)及 5-甲基-1,3-環己二酮(30g、0.238mol)之氯仿(240mL)溶液中，加入碳酸鉀(32.9g、0.238mol)，在室溫下整夜攪拌。將反應液過濾，得到之白色固體用蒸餾水(300mL)懸浮後，在冰點下滴下濃鹽酸(30mL)。再用乙酸乙酯(700mL)及乙醇(50mL)萃取，以無水硫酸鈉乾燥。將過濾得到之有基層減壓濃縮後得到之殘渣中加入乙酸乙酯(200mL)，在室溫下懸浮攪拌 4 小時。濾取結晶後得到標的化合物(25.7g、34.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz FT, TMS, CDCl_3)

1. 06 (3H, d, $J=5.9\text{Hz}$)、1. 98-2. 63 (5H, complex)、3. 77 (1H, d, $J=13.6\text{Hz}$)、4. 29 (1H, d, $J=13.6\text{Hz}$)、7. 63 (1H, brt, $J=7.6\text{Hz}$)、7. 87 (1H, brd, $J=7.8\text{Hz}$)、8. 43-8. 52 (2H, complex)、9. 64 (1H, s)

MS (ESI)

m/z 313 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(實施例 70)

7-甲基-3-(3-三氟甲基)-7,8-二氫-5H-嘧啶-5-醇之合成

將實施例 66 中得到之 7-甲基-3-(3-三氟甲基)-7,8-二氫-5H-嘧啶-5-酮(306mg、1.0mmol)之乙酸乙酯(1mL)溶液中，加入溴化銅(II)(446mg、2.0mmol)，在 8 小時之加熱回流下進行反應。反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液(2mL)後用乙酸乙酯萃取。將有機層減壓濃縮後得到之殘渣中加入乙酸乙酯(1mL)，濾取得到之固體，得到黃色固體之標的化合物(17mg、5.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz FT, TMS, DMSO-d_6)

2. 54 (3H, s)、7. 02 (1H, s)、7. 79 (1H, s)、7. 80-7. 95 (2H, complex)、8. 52-8. 69 (2H, complex)、11. 1 (1H, s)

MS (ESI)

m/z 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2

(實施例 71)

5-甲氧基-7-甲基-3-(3-三氟甲基)-7,8-二氫-5H-嘧啶-5-醇之合成

將實施例 70 中得到之 7-甲基-3-(3-三氟甲基)-7,8-二氫-5H-嘧啶-5-醇(30.4mg、0.1mmol)之丙酮(5mL)溶液中，加入碘化甲

烷(0.006mL、0.11mmol)及碳酸鉀(13.8mg、0.11mmol),在室溫下整夜進行反應。在反應液減壓濃縮後得到之殘渣中加入蒸餾水(1mL)用乙酸乙酯萃取。將有機層減壓濃縮後得到之殘渣用 HPLC 色譜柱(己烷/乙酸乙酯=1/1)精製,得到白色固體之標的化合物(5mg、15%)。

MS (ESI)

m/z 319 [M+H]⁺

(實施例 72)

5-乙醯氧基-7-甲基-3-(3-三氟甲基)噁啉之合成

將實施例 70 中得到之 7-甲基-3-(3-三氟甲基)噁啉-5-醇(60mg、0.2mmol)之吡啶(2mL)溶液中,加入醋酸酐(1mL),在室溫下整夜進行反應。反應液減壓濃縮,加入蒸餾水(1mL)用乙酸乙酯萃取。將有機層減壓濃縮後得到之殘渣用 HPLC 色譜柱(己烷/乙酸乙酯=3/1)精製,得到淡黃色固體之標的化合物(25mg、36%)。

MS (ESI)

m/z 347 [M+H]⁺

(實施例 73)

5-苄氧基-7-甲基-3-(3-三氟甲基)噁啉之合成

在實施例 70 中得到之 7-甲基-3-(3-三氟甲基)噁啉-5-醇(60mg、0.2mmol)之丙酮(5mL)溶液中,加入苄基溴(0.024mL)及碳酸鉀(28mg、0.2mmol),在室溫下整夜攪拌。然後加熱回流 3 小時。在反應液中再加入苄基溴(0.024mL)及碳酸鉀(28mg、0.2mmol),在室溫下整夜攪拌。反應液

減壓濃縮，加入蒸餾水(1mL)用乙酸乙酯萃取。將有基層減壓濃縮後得到之殘渣用 HPLC 色譜柱(己烷/乙酸乙酯=3/1)精製，得到標的化合物(8mg、10%)。

MS (ESI)

m/z 395 [M+H]⁺

(試驗例 1)

乳癌細胞 MCF-7 及 MDA-MB-453 在體外試驗中之抗腫瘤效果

在添加 10%血清之 RPMI 1640 培養基(旭玻璃公司)之 96 孔板上，培養 2000 個 MCF-7、4000 個 MDA-MB-453。在 37°C、5%CO₂/95%Air 之條件下，將各細胞培養 24 小時。然後添加實施例 1、2、6、9 至 13、20、24、26、27、65、66、70、71、72 及 73 之化合物，再培養 3 日。用 0.05% 之甲基藍溶液將細胞染色，在用 660Nm 吸光度之微孔板酵素標儀(Benchmark Plus·BIO RAD 製造)進行測定。繁殖抑制率以下式計算，表 2 表示實施例 1、2、6、9 至 13、20、24、26、27、65、66、70、71、72 及 73 之化合物之 50%細胞增殖抑制濃度。

增殖抑制率=(1-藥劑添加之吸光度÷對照組之吸光度)×100

表 2

	IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	
	MCF-7	MDA-MB-453
實施例 1 之化合物	0.0388	0.0395
實施例 2 之化合物	1.9600	1.5700
實施例 6 之化合物	0.0499	1.4700
實施例 9 之化合物	0.0772	0.3390
實施例 10 之化合物	0.0982	1.5400
實施例 11 之化合物	0.0455	0.8480
實施例 13 之化合物	0.0671	0.9510
實施例 20 之化合物	1.4060	9.3500
實施例 24 之化合物	3.5700	4.9500
實施例 26 之化合物	0.3610	8.9300
實施例 27 之化合物	0.2710	4.7200
實施例 65 之化合物	0.10	1.64
實施例 66 之化合物	0.05	1.26
實施例 70 之化合物	0.181	0.551
實施例 71 之化合物	0.158	3.360
實施例 72 之化合物	0.138	0.420
實施例 73 之化合物	0.399	2.600

就表 1 中顯然，實施例 1、2、6、9 至 13、20、24、26、27、65、66、70、71、72 及 73 之化合物具抑制乳癌細胞增殖之抗腫瘤效果。

並且，在同上述一樣之條件下，培養 4000 個乳癌細胞 T-47D，添加實施例 65 或 66 之化合物進行試驗，結果 IC₅₀ 值為 0.67 $\mu\text{g/ml}$ 、0.28 $\mu\text{g/ml}$ ，顯示乳癌細胞 T-47D 也有抗腫瘤效果。

(試驗例 2)

以乳癌腫瘤 ZR-75-1 在體外試驗中之抗腫瘤效果

在雌、裸鼠之背側部皮下移植乳癌腫瘤 ZR-75-1，當腫瘤開始對數繁殖時，將實施例 66 及實施例 53 之化合物，以一日 1 次，每次 500mg/kg 之用量，連續口服投藥 14 日。過一段時間測定腫瘤之短徑及長徑，由下式計算腫瘤之體積。以開始投藥時之腫瘤體積為 1 而計算相對腫瘤體積，經由治療組之腫瘤體積與對照組之腫瘤體積之比值 (T/C) 以判定效果。

$$\text{腫瘤體積} = \text{短徑} \times \text{短徑} \times \text{長徑} / 2$$

將實施例 66 及實施例 53 之化合物投藥開始至第 15 日之 T/C 各自為 30.3% 及 34.0%，顯示實施例 66 及實施例 53 之化合物對在體外試驗也有抑制乳癌腫瘤增殖之抗腫瘤效果。

(產業上之利用可能性)

本發明係提供抗腫瘤劑·細胞增殖抑制劑，該抗腫瘤劑·細胞增殖抑制劑之有效成分係有效使用於預防或治療腫瘤之噁啉類衍生物或其生理學上所容許之鹽。

伍、中文發明摘要：

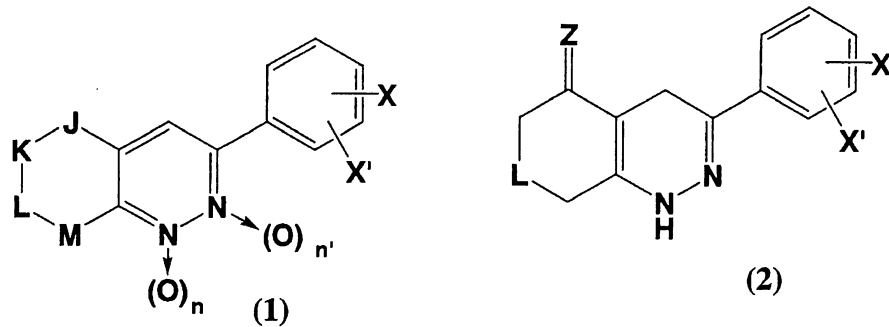
本發明系有關細胞繁殖抑制劑·抗腫瘤劑，該細胞增殖抑制劑·抗腫瘤劑係以 3-苯基-噌啉類衍生物或生理學所容許之鹽為有效成分。

陸、英文發明摘要：

This invention provides a cell proliferation inhibitor · anti-tumor agent comprising 3-phenyl-cinnoline derivatives or physiological acceptable salt thereof as effective ingredient.

拾、申請專利範圍：

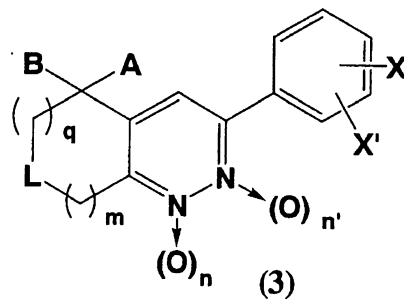
1. 一種抗腫瘤劑，其有效成分係由下述通式(1)或(2)



[式中、J表示 A-C-B(C表示碳原子)、A表示 O-Y基(Y表示可以以氫原子、苯基取代之低級烷基、低級醯基或可以保護之胺基酸殘基)，B表示氫原子、低級烷基或與 A 共同表示羰基，K表示 $(CH_2)_q$ ，L表示 N-W(N表示氮原子)或 W-C-W'(C表示碳原子)，W、W'各自單獨表示可含選自羥基、低級烷氧基及苯基所成組群中之取代基之低級烷基、苯基、羧基、低級烷氧羰基或氫原子，M表示為 $(CH_2)_m$ ，或 J-K-L-M表示 $C(O-Y)=CH-$

$C(W)=CH(Y$ 及 W為同上述一樣之含義)，Z表示氧原子或 N-Q(Q為胺基、低級烷胺基、羥基或低級烷氧基)，X、X'各自單獨表示低級烷基、低級烷氧羰基、低級醯胺基、低級烷氧基、鹵化低級烷基、硝基、氰基、鹵素原子或氫原子，m、q各自表示 0 至 3 之整數，n、n'各自表示 0 或 1]所示之 3-苯基-嘓啉類衍生物或其生理學上所容許之鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之抗腫瘤劑，其中，3-苯基-嘓啉類衍生物係下述式(3)

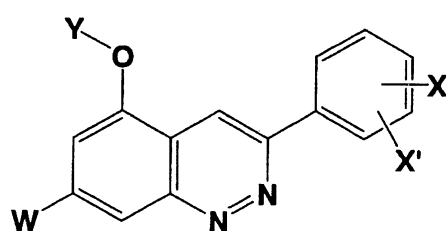


[式中，A 表示 O-Y 基(Y 表示可以以氫原子、苯基取代之低級烷基、低級醯基或可以保護之胺基酸殘基)，B 表示氫原子、低級烷基或與 A 共同表示羰基，L 表示 N-W 或 W-C-W'，W、W' 各自單獨表示可含選自羥基、低級烷氧基及苯基所成組群中之取代基之低級烷基、苯基、羧基、低級烷氧羰基或氫原子，X 表示低級烷基、低級烷氧羰基、低級醯胺基、低級烷氧基、三氟甲基、硝基、氟基或鹵素原子，X' 表示低級烷基、低級烷氧羰基、低級醯胺基、低級烷氧基、三氟甲基、硝基、氟基、鹵素原子或氫原子，m、q 各自單獨表示 0 至 3 之整數，n、n' 各自單獨表示 0 或 1] 所示之化合物。

3. 如申請專利範圍第 2 項之抗腫瘤劑，其中，B 為氫原子，L 為 W-C-W'，W、W' 為各自獨立之可含選自羥基、低級烷氧基或苯基所成組群中之取代基之低級烷基或氫原子，X 為 3-三氟甲基、3-硝基、3-氟基或 3-溴基，X' 為氫原子，m、q 同為 1，n 為 0 或 1，n' 為 0。
4. 如申請專利範圍第 3 項之抗腫瘤劑，其中，W、W' 各自單獨為氫原子或低級烷基，X 為 3-三氟甲基。
5. 如申請專利範圍第 2 項之抗腫瘤劑，其中，Y 為甘胺醯

基、丙胺醯基、纈胺醯基或 α -谷胺醯基，B 為氫原子，L 為 H-C-CH₃，X 為 3-三氟甲基，X' 為氫原子，m、q 同為 1，n 為 0 或 1，n' 為 0。

6. 如申請專利範圍第 1 項之抗腫瘤劑，其中，3-苯基-噁啉類衍生物係下述式 (4)

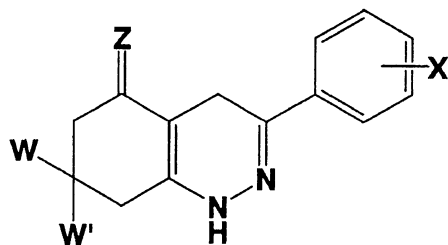


(4)

[式中，X、X' 各自獨立表示低級烷基、低級烷氧羰基、低級醯胺基、低級烷氧基、三氟甲基、硝基、氰基、鹵素原子或氫原子，Y 表示可以以苯基取代之低級烷基、低級醯基或氫原子，W 表示可含選自羥基、低級烷氧基及苯基所成組群中之取代基之低級烷基、苯基、羧基、低級烷氧羰基或氫原子] 所示之化合物。

7. 如申請專利範圍第 6 項之抗腫瘤劑，其中，X 為三氟甲基、硝基、氰基或鹵素原子，X' 為氫原子，W 為可含選自羥基、低級烷氧基及苯基所成組群中之相同或相異取代基之低級烷基。
8. 如申請專利範圍第 7 項之抗腫瘤劑，其中，X 為 3-三氟甲基、3-硝基、3-氰基或 3-鹵素原子，W 為無取代之低級烷基。
9. 如申請專利範圍第 1 項之抗腫瘤劑，其中，3-苯基-噁

啉類衍生物係下述式(5)



(5)

[式中、W、W'各自單獨表示氫原子或低級烷基，X表示鹵化低級烷基，Z表示氧原子或N-Q，Q表示胺基、低級烷胺基、羥基或低級烷氧基]所示之化合物。

10. 如申請專利範圍第9項之抗腫瘤劑，其中，W為氫原子或甲基，W'為氫原子或甲基，X為3-三氟甲基，Z為氧原子。
11. 如申請專利範圍第9項之抗腫瘤劑，其中，W為氫原子或甲基，W'為氫原子或甲基，X為3-三氟甲基，Z為N-NH₂。
12. 如申請專利範圍第1項之抗腫瘤劑，其中，3-苯基-噌啉類衍生物係：7-甲基-3-(3-三氟甲基)-7,8-二氫-6H-噌啉-5-酮，7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5,6,7,8-四氫噌啉-5-醇，7-甲基-1-氧基-3-(3-三氟甲基)-5,6,7,8-四氫噌啉-5-醇，5-甘胺醯氧基-7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5,6,7,8-四氫噌啉，5-(L-丙胺醯氧基)-7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5,6,7,8-四氫噌啉，5-(L-纈胺醯氧基)-7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5,6,7,8-四氫噌啉，5-(L-α-谷胺醯氧基)-7-甲基-3-(3-三氟甲基)-5,6,7,8-四氫

噌啉。

13. 一種細胞增殖抑制劑，其有效成分係如申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任一項之 3-苯基-噌啉類衍生物或其生理學上所容許之鹽。

14. 如申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任一項之化合物，其中，該化合物為 3-苯基-噌啉類衍生物或其生理學上所容許之鹽，但排除 Z 為氧原子之化合物。

柒、指定代表圖：本案無代表圖

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

