

**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

※申請案號：97108919

※申請日期：97.3.13

※IPC 分類：C

C07D	401/14	2006.01
C07D	403/14	2006.01
C07D	403/04	2006.01
C07D	405/14	2006.01
C07D	409/14	2006.01
C07D	413/14	2006.01
A61K	31/501	2006.01
A61K	31/496	2006.01
A61P	31/.10	2006.01

**一、發明名稱：**(中文/英文)

作為聚葡糖合成酶抑制劑之嘧啶酮衍生物

PYRIDAZINONE DERIVATIVES USEFUL AS GLUCAN SYNTHASE  
INHIBITORS**二、申請人：**(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 美商美國先靈大藥廠

SCHERING CORPORATION

2. 美商奧爾伯尼分子研究公司

ALBANY MOLECULAR RESEARCH, INC.

代表人：(中文/英文)

1. 艾德華 H 梅哲

MAZER, EDWARD H.

2. 湯馬士 E 迪亞伯

D'AMBRA, THOMAS E.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路 2000 號

2000 GALLOPING HILL ROAD KENILWORTH, NEW JERSEY

07033-0530, U.S.A.

2. 美國紐約州奧爾伯尼市公司圓環大道 26 號

26 CORPORATE CIRCLE, ALBANY, NEW YORK 12212, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

1-2.均 美國 U.S.A.

三、發明人：(共 11 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 寶林 C 丁  
TING, PAULINE C.
2. 羅伯 G 艾斯蘭安  
ASLANIAN, ROBERT G.
3. 寇佳華  
CAO, JIANHUA
4. 大衛 伍錫 金  
KIM, DAVID WON-SHIK
5. 關若澤  
KUANG, RONGZE
6. 周剛  
ZHOU, GANG
7. 羅伯 傑森 希爾  
HERR, ROBERT JASON
8. 安卓 約翰 茲克  
ZYCH, ANDREW JOHN
9. 楊金海  
YANG, JINHAI
10. 吳希平  
WU, HEPING
11. 尼可拉斯 朱恩  
ZORN, NICOLAS

國 籍：(中文/英文)

- |                |        |
|----------------|--------|
| 1-4.均 美國       | U.S.A. |
| 5-6.均 中華人民共和國  | P.R.C. |
| 7-8.均 美國       | U.S.A. |
| 9-10.均 中華人民共和國 | P.R.C  |
| 11. 法國         | FRANCE |

#### 四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007年03月15日；60/918,171
- 2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

- 1.
- 2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

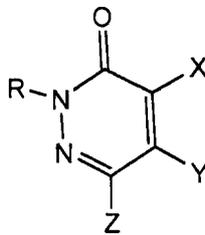
## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

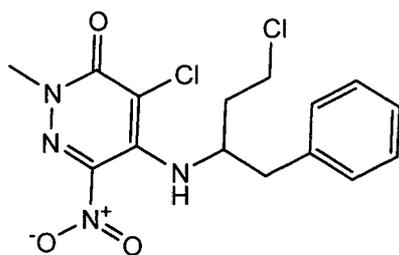
本發明係關於新穎化合物，其可作為聚葡糖合成酶抑制劑使用，含有該化合物之醫藥組合物，及治療或預防真菌感染之方法。於一項具體實施例中，該化合物為六氫吡咩取代之噻嗪酮化合物。

### 【先前技術】

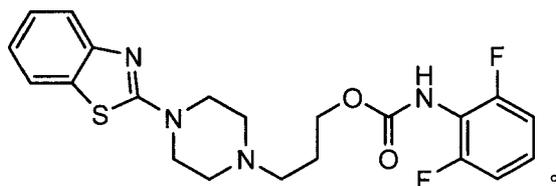
涉及真菌細胞壁生源說之酵素係為關於抗真菌劑介入之吸引人標的。此等酵素對真菌係為獨特，因此提供高度選擇性抗真菌標的。再者，細胞壁合成之瓦解一般會導致殺真菌回應，此係由於藉由缺乏完整壁之細胞之滲透不安定性所誘發之細胞溶解所致。真菌細胞壁之主要結構成份為 $\beta$ (1,3)-連結之D-聚葡糖聚合體。此等聚合體係藉由 $\beta$ (1,3)-D-聚葡糖合成酶，一種真菌細胞存活力所需要之整合膜蛋白質複合物而產生。經描述為聚葡糖合成酶抑制劑之化合物已於先前經描述。參考Karolyhazy, Laszlo等人, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 2003, 第53卷, 第10期, 738-743, 其係揭示下式3-(2H)-噻嗪酮：



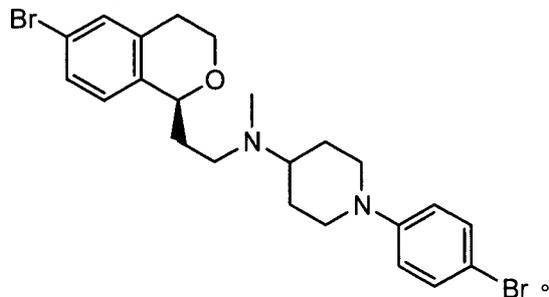
其中各種構件係定義於其中。該系列之一種說明性化合物為：



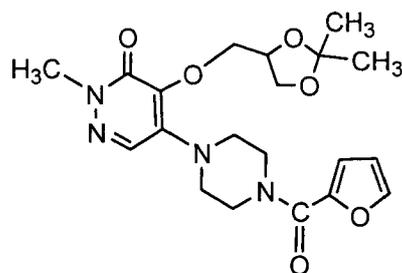
參考 Kondoh, Osamu 等人, **Biol. Pharm. Bull.** 2005, 28, 2138-2141, 其係揭示六氫吡嘓丙醇衍生物。該系列之一種說明性化合物為：



參考 Brayman Timothy 等人, **抗微生物劑與化學療法 2003** 第 47 卷, 第 10 期, 3305-3310, 其係揭示使用經確認為聚葡糖合成酶抑制劑之數種化合物, 以測試一項關於聚葡糖合成酶抑制劑之抗真菌活性之檢測, 其係利用胚管形成在白假絲酵母中作為終點。一種用以測試此檢測之說明性化合物為：



參考 Gomez, Gil 等人, ES 540813 1985, 其係揭示 1,2-二吡-3(2H)-酮作為醫藥利益之化合物, 可作為抗高血壓劑、 $\beta$ -腎上腺素能阻斷劑、抗潰瘍劑或作為其中間物使用。該系列之一種說明性化合物為：

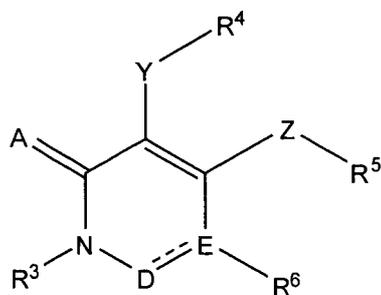


參考 Pauline C. Ting 與 Scott S. Walker, "治療威脅生命之真菌感染之新穎藥劑" 在醫藥化學上之現行論題中, 2008, 其係揭示抗真菌劑, 其係為聚葡糖合成酶之抑制劑。此等抗真菌劑包括環狀六肽, 其係無論是經許可供抗真菌化學療法用 (卡波方金 (casprofungin)、米卡方金 (micafungin)、安杜拉方金 (anidulafungin)), 或在臨床發展下 (胺基坎定 (aminocandin))。

### 【發明內容】

在本發明之許多具體實施例中, 其係提供新穎化合物種類, 製備此種化合物之方法, 包含一或多種此種化合物之醫藥組合物, 包含一或多種此種化合物與其他抗真菌劑、細菌劑及類固醇之組合之醫藥組合物, 製備包含一或多種此種化合物之醫藥配方之方法, 及使用此種化合物或醫藥組合物治療、預防、抑制或改善一或多種與聚葡糖合成酶有關聯疾病之方法。

式 I 化合物：



式 I

或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物，其中：  
 ===== 表示雙鍵或單鍵，當藉由價鍵需要所允許時，其附帶條件是，當E為N時，雙鍵係存在，而R<sup>6</sup>為不存在；

A為O或S；

D與E係獨立為C或N，

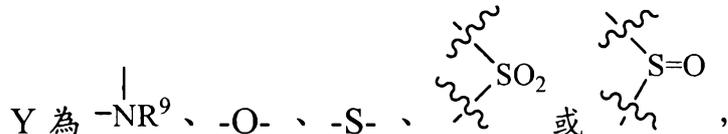
其條件是，當D為碳時，D係被氫、烷基、-O烷基、-N烷基或-S烷基取代；

R<sup>3</sup>為部份基團，選自包括烷基、烯基、芳基、芳烷基、芳烯基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烯基、環烯基烷基、環烯基烯基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環烯基、雜環烯基烷基、雜環烯基烯基、芳基烷氧基烷基、芳基烷氧基烯基、環烷氧基烷基、環烷氧基烯基、環烯氧基烷基及環烯氧基烯基，

其中各該烷基、烯基、芳基、芳烷基、芳烯基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烯基、環烯基烷基、環烯基烯基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環烯基、雜環烯基烷基、雜環烯基烯基、芳基烷氧基烷基、芳基烷氧基烯基、環烷氧基烷基、環烷氧基烯基、環烯氧基烷基、環烯氧基烯基可為未經取代，或被一或多個可為相同或不同之部份基團取代，各部份基團係獨立選自包括烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵素、三鹵烷基、二鹵烷基、單鹵烷基、-NR<sup>9</sup><sub>2</sub>、-OR<sup>9</sup>、-SR<sup>9</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NR<sup>16</sup>COR<sup>9</sup>、

$-\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{COR}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{16}$  及  
 $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ ；

Y 可為存在或不存在；或



其條件是，當 Y 為 O 時，Y-R<sup>4</sup> 一起採用係不為式  
-OCH<sub>2</sub>- $\overset{\text{H}}{\underset{\text{OR}^{10}}{\text{C}}}$ -CH<sub>2</sub>R<sup>11</sup>  
 之烷氧基，其中 -CH<sub>2</sub>R<sup>11</sup> 與 -OR<sup>10</sup> 和彼等  
 所連接之 CH 一起形成雜環基，其係被一或多個部份  
 基團取代，該部份基團可為相同或不同，選自包括烷  
 基與芳基，或

其中 R<sup>10</sup> 為 H，且 R<sup>11</sup> 為羥基或丁胺；

R<sup>4</sup> 為烷基、烯基、炔基、烷氧烷基、烷氧基烷氧烷基、烯  
 基-O-烷基、烷氧基烯基、烯基-O-烯基、炔基-O-烷基、  
 羥烷基、羥基烯基、烷基-S-烷基、烯基-S-烷基、烷基  
 -S-烯基、烯基-S-烯基、烷基-SO-烷基、烯基-SO-烷基、  
 烷基-SO-烯基、烯基-SO-烯基、烷基-SO<sub>2</sub>-烷基、烯基-SO<sub>2</sub>-  
 烷基、烷基-SO<sub>2</sub>-烯基、烯基-SO<sub>2</sub>-烯基、烷基-NR<sup>9</sup>-烷基、  
 烯基-NR<sup>9</sup>-烷基、烷基-NR<sup>9</sup>-烯基、烯基-NR<sup>9</sup>-烯基、烷基  
 -CO<sub>2</sub>-烷基、烯基-CO<sub>2</sub>-烷基、烷基-CO<sub>2</sub>-烯基、烯基-CO<sub>2</sub>-  
 烯基、烷基-O<sub>2</sub>C-烷基、烯基-O<sub>2</sub>C-烷基、烷基-O<sub>2</sub>C-烯基、  
 烯基-O<sub>2</sub>C-烯基、烷基-NCO-烷基、烯基-NCO-烷基、烷基  
 -NCO-烯基、烯基-NCO-烯基、烷基-CON-烷基、烯基-CON-  
 烷基、烷基-CON-烯基、烯基-CON-烯基、烷基-NCON-

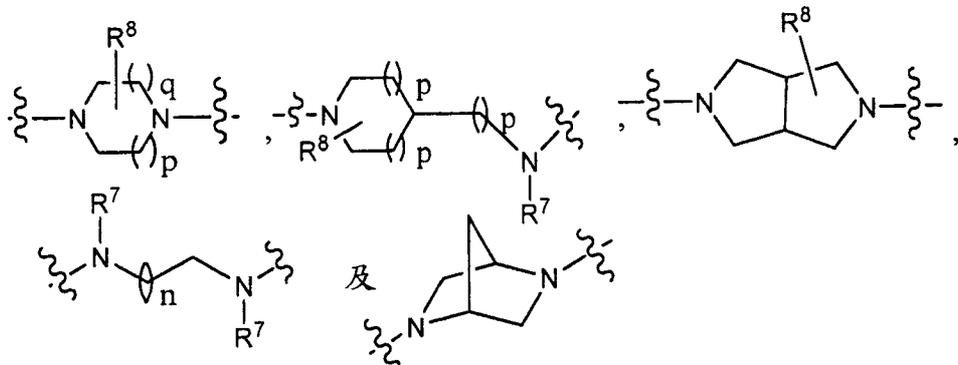
烷基、烯基-NCON-烷基、烷基-NCON-烯基、烯基-NCON-烯基、烷基-CO-烷基、烯基-CO-烷基、烷基-CO-烯基、烯基-CO-烯基、環烷基、環烷基烷基、螺雜芳基、螺雜環烯基、螺雜環基、螺雜芳基烷基、螺雜芳基烯基、螺雜環烯基烷基、螺雜環烯基烯基、螺雜環基烷基、螺雜環基烯基、螺環烷基、螺環烷基烷基、螺環烷基烯基、螺環烯基、螺環烯基烷基、螺環烯基烯基、螺芳基、螺芳基烷基、螺芳基烯基、烷基環烷基、烷基環烷基烷基、烷基環烷基烯基、環烯基、環烯基烷基、環烯基烯基、芳基、芳烷基、芳烯基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜環基、雜環烯基、雜環烯基烷基、雜環烯基烯基、雜環基烷基、雜環基烯基、苯并稠合-環烷基、苯并稠合-雜環烷基、苯并稠合-環烷基烷基或苯并稠合-雜環烷基烷基；

其中該烷基、烯基、炔基、烷氧烷基、烷氧基烷氧烷基、烯基-O-烷基、烷氧基烯基、烯基-O-烯基、炔基-O-烷基、羥烷基、羥基烯基、烷基-S-烷基、烯基-S-烷基、烷基-S-烯基、烯基-S-烯基、烷基-SO-烷基、烯基-SO-烷基、烷基-SO-烯基、烯基-SO-烯基、烷基-SO<sub>2</sub>-烷基、烯基-SO<sub>2</sub>-烷基、烷基-SO<sub>2</sub>-烯基、烯基-SO<sub>2</sub>-烯基、烷基-NR<sup>9</sup>-烷基、烯基-NR<sup>9</sup>-烷基、烷基-NR<sup>9</sup>-烯基、烯基-NR<sup>9</sup>-烯基、烷基-CO<sub>2</sub>-烷基、烯基-CO<sub>2</sub>-烷基、烷基-CO<sub>2</sub>-烯基、烯基-CO<sub>2</sub>-烯基、烷基-O<sub>2</sub>C-烷基、烯基-O<sub>2</sub>C-烷基、烷基-O<sub>2</sub>C-烯基、烯基-O<sub>2</sub>C-烯基、烷基-NCO-烷基、烯基-NCO-烷基、烷基

-NCO-烯基、烯基-NCO-烯基、烷基-CON-烷基、烯基-CON-烷基、烷基-CON-烯基、烯基-CON-烯基、烷基-NCON-烷基、烯基-NCON-烷基、烷基-NCON-烯基、烯基-NCON-烯基、烷基-CO-烷基、烯基-CO-烷基、烷基-CO-烯基、烯基-CO-烯基、環烷基、環烷基烷基、螺雜芳基、螺雜環烯基、螺雜環基、螺雜芳基烷基、螺雜芳基烯基、螺雜環烯基烷基、螺雜環烯基烯基、螺雜環基烷基、螺雜環基烯基、螺環烷基、螺環烷基烷基、螺環烷基烯基、螺環烯基、螺環烯基烷基、螺環烯基烯基、螺芳基、螺芳基烷基、螺芳基烯基、烷基環烷基、烷基環烷基烷基、環烯基、環烯基烷基、環烯基烯基、芳基、芳烷基、芳烯基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜環基、雜環烯基、雜環烯基烷基、雜環烯基烯基、雜環基烷基、雜環基烯基、苯并稠合-環烷基、苯并稠合-雜環烷基、苯并稠合-環烷基烷基或苯并稠合-雜環烷基烷基可為未經取代，或被至少一個部份基團取代，該部份基團獨立選自包括烷基、烯基、芳基、OR<sup>9</sup>、芳烷基、芳烯基、環烯基烷基、環烯基烯基、環烷基烷基、環烷基烯基、烷基CO<sub>2</sub>烷基-、鹵素、三鹵烷基、二鹵烷基、單鹵烷基、環烷基、環烯基、羥烷基、羥基烯基、硫基羥烷基、硫基羥基烯基、羥基烯基、雜芳基、雜芳烷基、雜環烯基、雜環烯基烷基、雜環基、雜環基烷基、烷氧烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OSiR<sup>9</sup><sub>3</sub>、-NR<sup>16</sup>COR<sup>9</sup>、-OCONR<sup>9</sup><sub>2</sub>、-NR<sup>16</sup>CONR<sup>9</sup><sub>2</sub>、-NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、

$-\text{NR}^9_2$ 、 $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 、 $\begin{matrix} \text{S} \\ | \\ \text{N}-\text{OR}^9 \end{matrix}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{COR}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、  
 $-\text{OCOR}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{SOR}^9$ 、 $-\text{SR}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$  或  $-\text{CONR}^9\text{R}^{16}$ ，  
 其中各該烷基、烯基、芳基、芳烷基、芳烯基、環烯  
 基烷基、環烯基烯基、環烷基烷基、環烷基烯基、鹵  
 素、三鹵烷基、二鹵烷基、單鹵烷基、環烷基、環烯  
 基、羥烷基、羥基烯基、硫基羥烷基、硫基羥基烯基、  
 羥基烯基、雜芳基、雜芳烷基、雜環烯基、雜環烯基  
 烷基、雜環基、雜環基烷基、烷氧烷基可為未經取代，  
 或被一或多個可為相同或不同之部份基團取代，各部  
 份基團係獨立選自為  $\text{R}^9$ ；

$Z$  為連結基，在該連結基之任一端連接至式 I 之母環，其中  
 該連結基係選自包括：



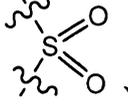
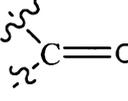
其中

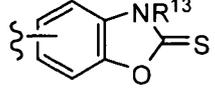
$n$  為 1 至 4，

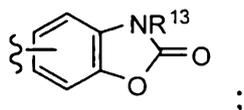
$p$  為 0 至 2，

$q$  為 1 至 3；

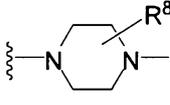
$\text{R}^5$  為  $\begin{matrix} \text{S} \\ || \\ \text{O} \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ \text{P}-\text{R}^{15} \\ | \\ \text{R}^{14} \end{matrix}$ 、 $-\text{CR}^9_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}$ -烷基- $\text{C}(\text{O})-$

芳基或雜芳基，其中各該 、或  $-\text{CR}^9_2$ - 係於一端連接至 Z，而在第二端被一或多個可為相同或不同之部份基團取代，各部份基團係獨立選自包括 H、烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳基、雜環基、雜環烯基、雜芳基、環烷基烷基、環烯基烷基、芳烷基、雜環基烷基、雜環烯基烷基、雜芳烷基、環烷基烯基、環烯基烯基、芳烯基、雜環基烯基、雜環烯基烯基、雜芳基烯基、 $-\text{OR}^9$  及  $-\text{NR}^9_2$ ，

再者，其中各該烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳基、雜環基、雜環烯基、雜芳基、環烷基烷基、環烯基烷基、芳烷基、雜環基烷基、雜環烯基烷基、雜芳烷基、環烷基烯基、環烯基烯基、芳烯基、雜環基烯基、雜環烯基烯基或雜芳基烯基可為未經取代，或被一或多個可為相同或不同之部份基團取代，各部份基團係獨立選自包括鹵素、烷基、烯基、環烷基、 $-\text{OR}^9$ 、烷基  $\text{OR}^9$ 、烷基  $\text{CO}_2\text{R}^9$ 、烷基  $\text{NR}^{16}\text{COR}^9$ 、烷基  $\text{NR}^{16}\text{CONR}^9$ 、烷基  $\text{SO}_2\text{R}^9$ 、烷基  $\text{COR}^9$ 、烷基  $\text{SO}_2\text{NR}^9_2$ 、烷基  $\text{NR}^9_2$ 、烷基芳基、烷基雜芳基、烷基  $\text{SR}^9$ 、烷基  $\text{SOR}^9$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、三鹵烷基、二鹵烷基、單鹵烷基、 $-\text{NR}^{16}\text{COR}^9$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{CONR}^9_2$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{SO}_2-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{COR}^9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^9_2$ 、芳基、雜芳基、 $-\text{NR}^9_2$ 、 $-\text{SR}^9$ 、 $-\text{SOR}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{NOH})-\text{NR}^{13}$ 、、、、 及



或 Y-R<sup>4</sup> 一起採用為 H，其條件是，R<sup>6</sup> 不為 H；或 Y-R<sup>4</sup> 一起採

用為 H，且 R<sup>6</sup> 為 H，其條件是，當 Z 為  時，R<sup>8</sup> 不為 H；

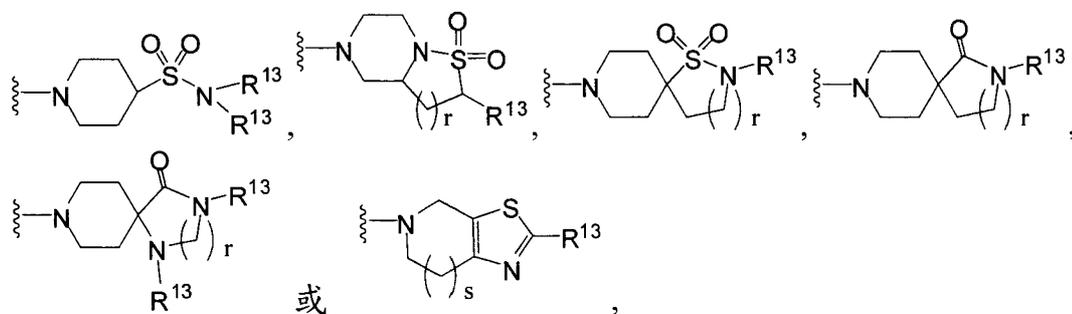
或當 Y 為 -O-，且 R<sup>5</sup> 為 -SO<sub>2</sub>- 時，R<sup>4</sup> 與在 R<sup>5</sup> 上之第二段取代基一起為 -烷基-、-烯基-、-烷基-NH- 或 -烯基-NH-，和彼等所連接之 -O- 與 -SO<sub>2</sub>- 基團形成環；

或當 R<sup>3</sup> 為具有 -OR<sup>9</sup> 取代基之基團，且 Y 為 -O- 時，R<sup>4</sup> 與 R<sup>3</sup> 基團之 R<sup>9</sup> 部份一起為二價烷基，和彼等所連接之 -O- 原子形成環；

或當 Y 為 -O-，且 R<sup>5</sup> 為 -SO<sub>2</sub>- 時，R<sup>4</sup> 與 R<sup>5</sup> 之第二段取代基一起為 -烷基-次苯基-烷基-NR<sup>13</sup>- 基團或 -烷基-次苯基-烷基-，和彼等所連接之 -O- 與 -SO<sub>2</sub>- 基團形成環；

或當 Y 為 -O-，且 R<sup>5</sup> 為 -SO<sub>2</sub>- 時，R<sup>4</sup> 與 R<sup>5</sup> 之第二段取代基一起為 -烷基-次雜芳基-烷基- 或 -烷基-次雜芳基-烷基-NR<sup>13</sup>- 基團，和彼等所連接之 -O- 與 -SO<sub>2</sub>- 基團形成環；

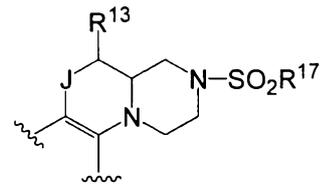
或 Z 與 R<sup>5</sup> 一起採用為



其中

r 為 1 或 2；

s 為 0 或 1；



或  $-Y-R^4$ 、 $-ZR^5$  和彼等所連接之碳形成基團

其中 J 為  $-O-$ 、 $-S-$  或  $-NR^{13}$ ；

$R^6$  為 H、烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、芳基烷氧基烷基、芳基烷氧基烯基、芳基烷氧基、環烷氧基、環烷氧基烷基、環烷氧基烯基、環烷基烷氧基、環烯氧基、環烯氧基烷基、環烯氧基烯基、 $-NR^9_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{16}COR^9$ 、 $-NR^{16}CON(R^{17})_2$ 、 $-NR^{16}SO_2R^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$  或  $-CONR^9R^{16}$ ；

其中各該烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、芳基烷氧基烷基、芳基烷氧基烯基、芳基烷氧基、環烷氧基、環烷氧基烷基、環烷氧基烯基、環烷基烷氧基、環烯氧基、環烯氧基烷基、環烯氧基烯基可為未經取代，或被一或多個可為相同或不同之部份基團取代，各部份基團係獨立選自包括鹵素、烷基、三鹵烷基、二鹵烷基、單鹵烷基、 $-NR^9_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{16}COR^9$ 、 $-NR^{16}SO_2R^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-CONR^9R^{16}$  及  $-NR^{16}CON(R^{17})_2$ ；

各  $R^7$  係獨立選自包括 H 與烷基；

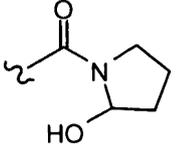
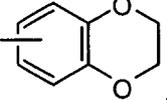
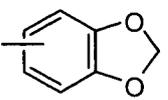
$R^8$  為一或多個部份基團，其可為相同或不同，各獨立選自

包括 H、芳基、芳烷基、烷基、 $\begin{matrix} \text{S} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix} = \text{O}$ 、 $\begin{matrix} \text{S} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix} = \text{S}$ 、 $\begin{matrix} \text{S} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix} = \text{NR}^3$ 、芳烯基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烯基、環烯基烷基、環烯基烯基、烯基、炔基、三鹵烷基、二鹵烷基、單鹵烷基、 $-\text{NR}^9_2$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^9$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{COR}^9$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{CON}(\text{R}^{17})_2$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{COR}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^9$  及  $-\text{CONR}^9\text{R}^{16}$ ，

其中各該芳基、芳烷基、烷基、芳烯基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烯基、環烯基烷基、環烯基烯基、烯基及炔基可為未經取代，或被一或多個可為相同或不同之部份基團取代，各部份基團係獨立選自包括鹵素、烷基、三鹵烷基、二鹵烷基、單鹵烷基、 $-\text{NR}^9_2$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{COR}^9$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{COR}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{16}$  及  $-\text{NR}^{16}\text{CON}(\text{R}^{17})_2$ ；

$\text{R}^9$  為一或多個可為相同或不同之部份基團，各部份基團係獨立選自包括 H、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜烷基、雜環烷基、雜環烯基、雜芳基、羥烷基、羥基烯基、烷基硫基烷基、烷基硫基烯基、烯基硫基烷基、烯基硫基烯基、烷氧基烷基、芳烷基、環烷基烷基、環烯基烷基、雜環基烷基、雜環烯基烷基、雜芳烷基、芳烯基、環烷烯基、環烯基烯基、雜環基烯基、雜環烯基烯基、雜芳基烯基、烷氧基芳基、三鹵烷基、三鹵烯基、二鹵烷基、二鹵烯基、單鹵烷基及單鹵烯基，

其中各該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜環烷基、雜環烯基、雜芳基、羥烷基、羥基烯基、烷氧基烷基、芳烷基、環烷基烷基、環烯基烷基、雜環基烷基、雜環烯基烷基、雜芳烷基、芳烯基、環烷烯基、環烯基烯基、雜環基烯基、雜環烯基烯基、雜芳基烯基及烷氧基芳基可為未經取代，或被一或多個可為相同或不同之部份基團取代，各部份基團係獨立選自包括鹵素、三鹵烷基、二鹵烷基、單鹵烷基、三鹵烯基、二鹵烯基、單鹵烯基、羥基、烷氧基、羥烷基、 $-N(R^{12})_2$ 、烷基、炔基、環烷基、烯基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環烷基、雜環烯基、環烷基烷基、環烯基烷基、芳烷基、雜芳烷基、雜環烷基烷基、雜環烯基烷基、環烷基烯基、環烯基烯基、芳烯基、雜芳基烯基、雜環烷基烯基、雜環烯基烯基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{17}$ 、

$-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-CO_2R^{19}$ 、、 $-NR^{16}-C(O)R^{19}$ 、 $-NR^{16}CON(R^{17})_2$ 、 $-NR^{16}SO_2R^{17}$ 、三鹵烷氧基、二鹵烷氧基、單鹵烷氧基、及；

再者，其中當兩個 $R^9$ 部份基團係連接至N時，此兩個 $R^9$ 部份基團和彼等所連接之N一起可形成4至7員之雜環基或雜環烯基環，其中該環員之1或2個可為 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{18}-$ ，其條件是，沒有雜原子彼此鄰近；且其中雜環基或雜環烯基環係視

情況在 1 或 2 個環碳原子上被獨立選自包括烷基、烷氧基、-OH 及 -NR<sup>16</sup> 之取代基取代，或在相同碳上之兩個氫原子係被 =O 置換；

各 R<sup>12</sup> 係獨立選自包括 H、烷基、芳基及芳烷基；

各 R<sup>13</sup> 係獨立選自包括 H、烷基、芳基、芳烷基、環烷基及環烷基烷基；

R<sup>14</sup> 為烷基或烷氧基；

R<sup>15</sup> 為芳基、芳烷基、-N(R<sup>13</sup>)-芳基、-N(R<sup>13</sup>)-烷基芳基、-O-芳基或 -O-烷基芳基；

R<sup>16</sup> 係獨立選自包括 H 與烷基；

R<sup>17</sup> 為烷基、芳基或芳烷基；

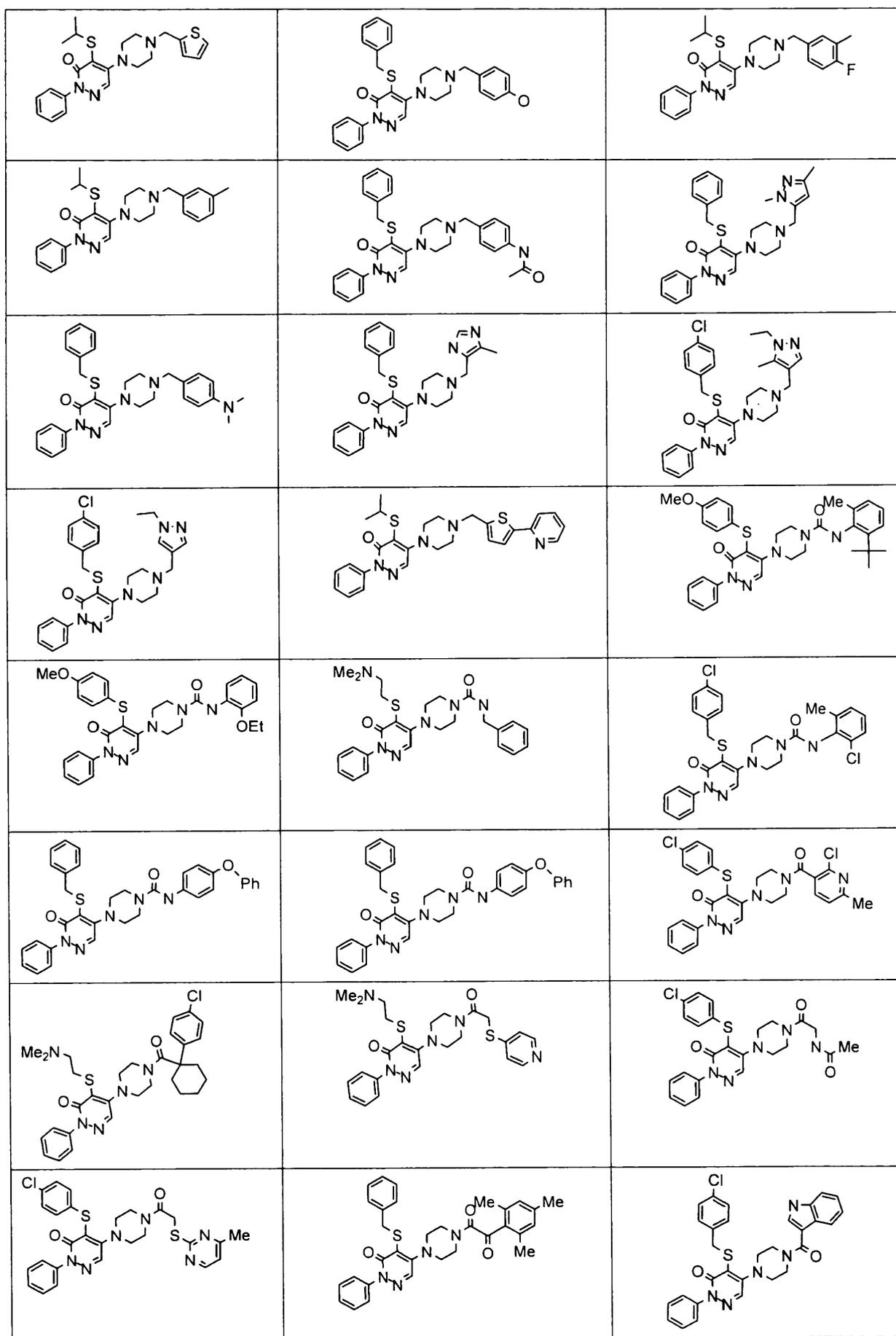
R<sup>18</sup> 為 H、烷基、-COOR<sup>19</sup>、-COR<sup>17</sup> 或 -CON(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>；

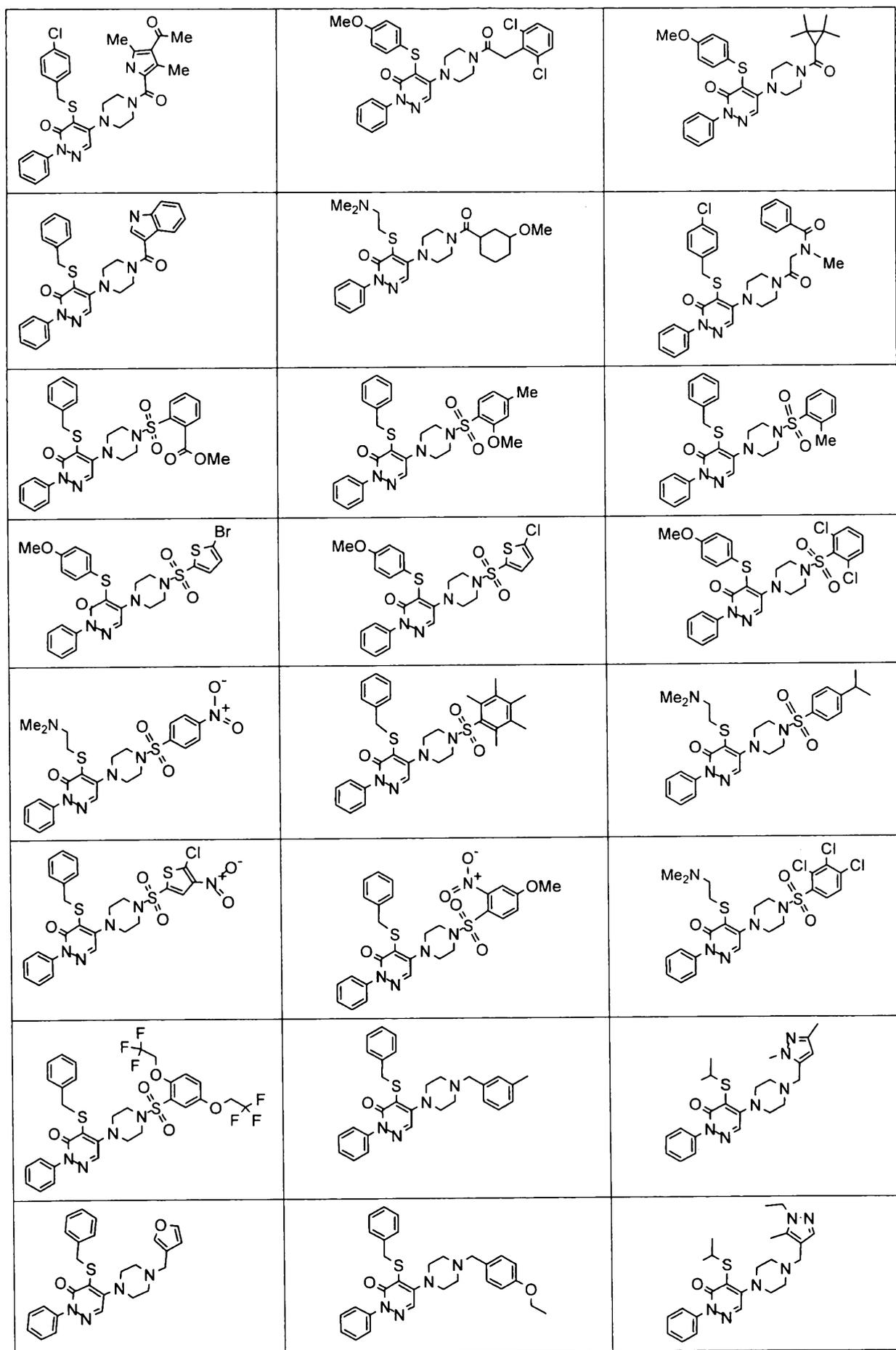
各 R<sup>19</sup> 係獨立選自包括 H、烷基及芳烷基；

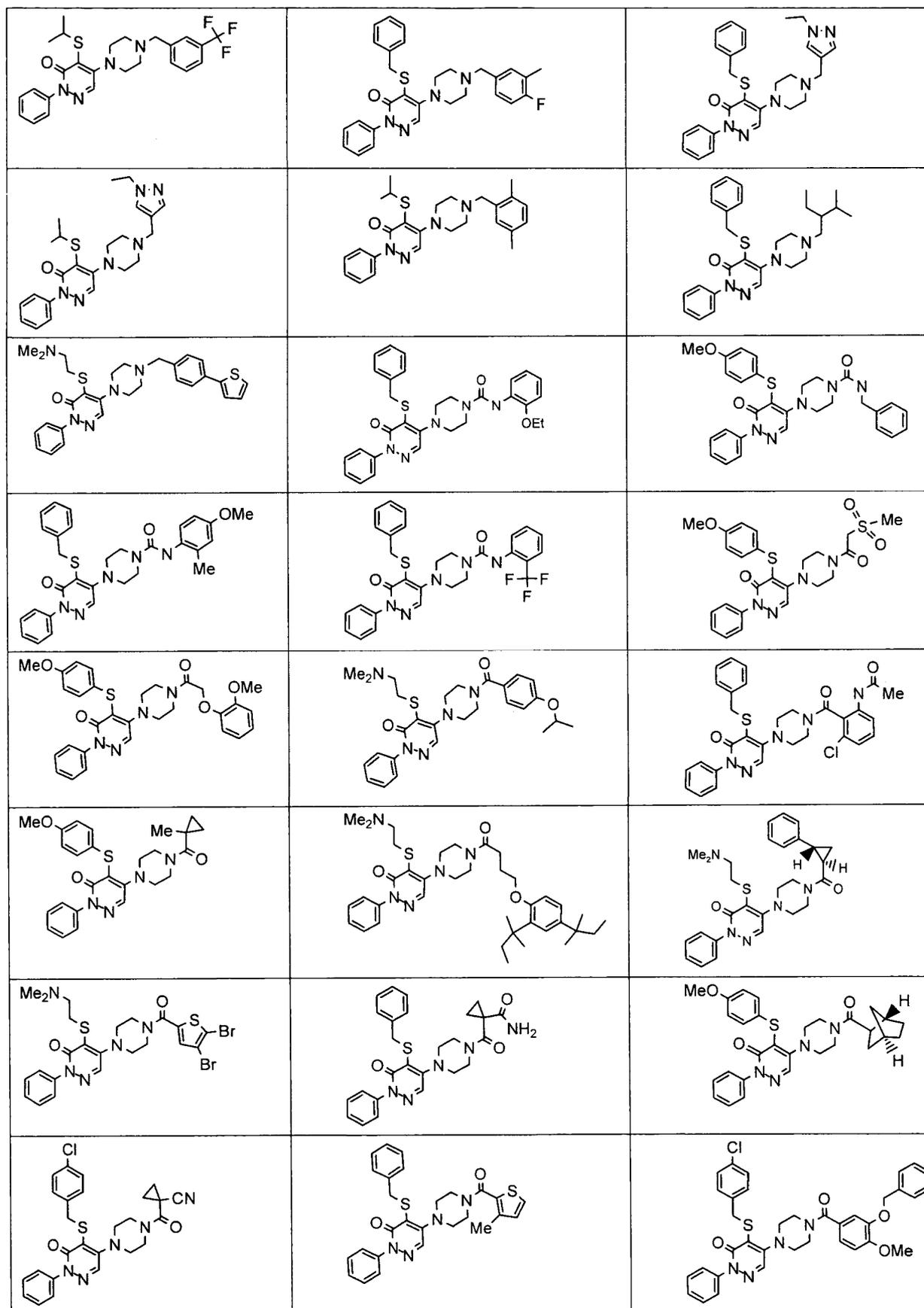
各 R<sup>20</sup> 係獨立選自包括 H、烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基及烷氧烷基；

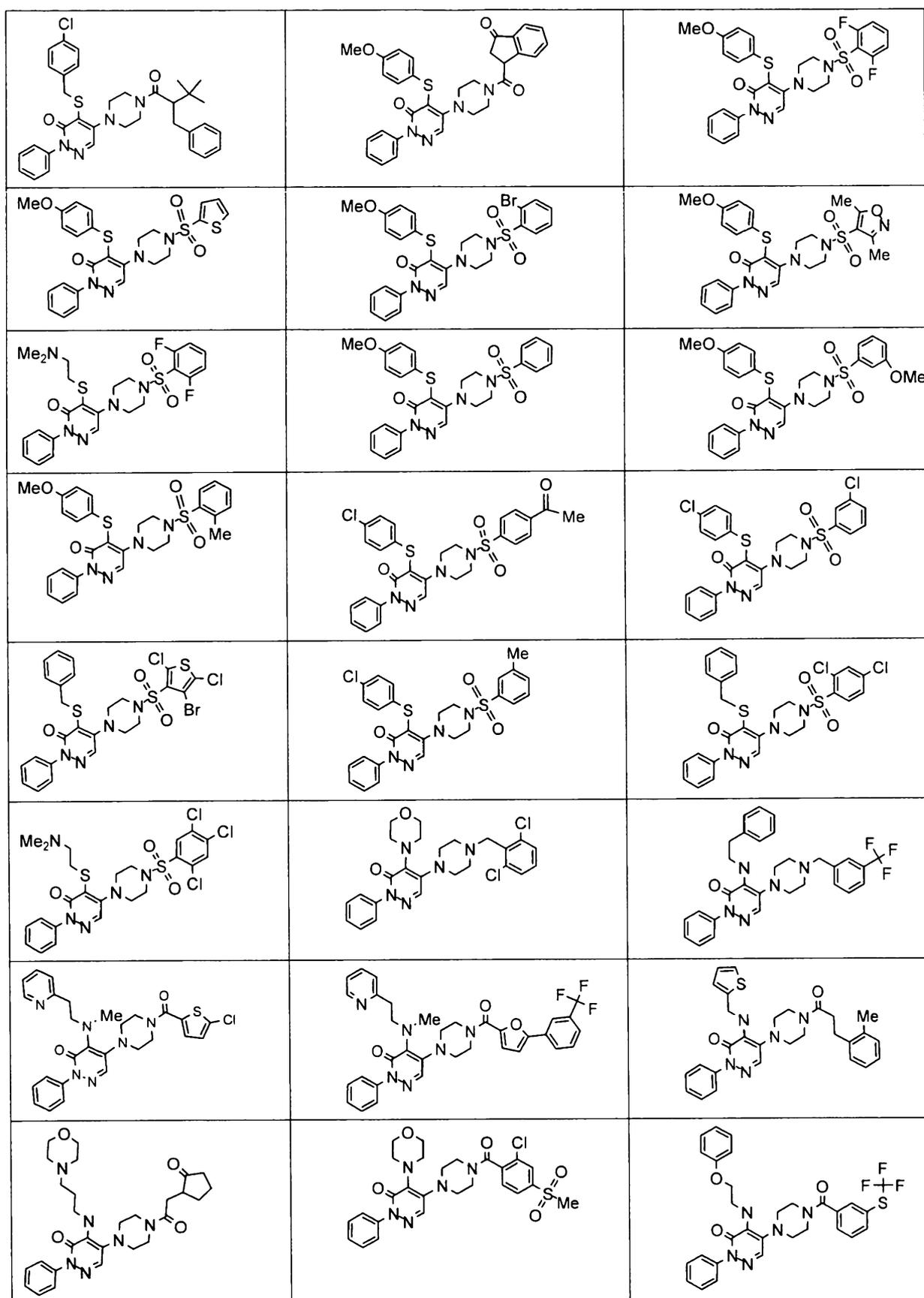
其條件是，式 I 不包括表 A 之化合物：

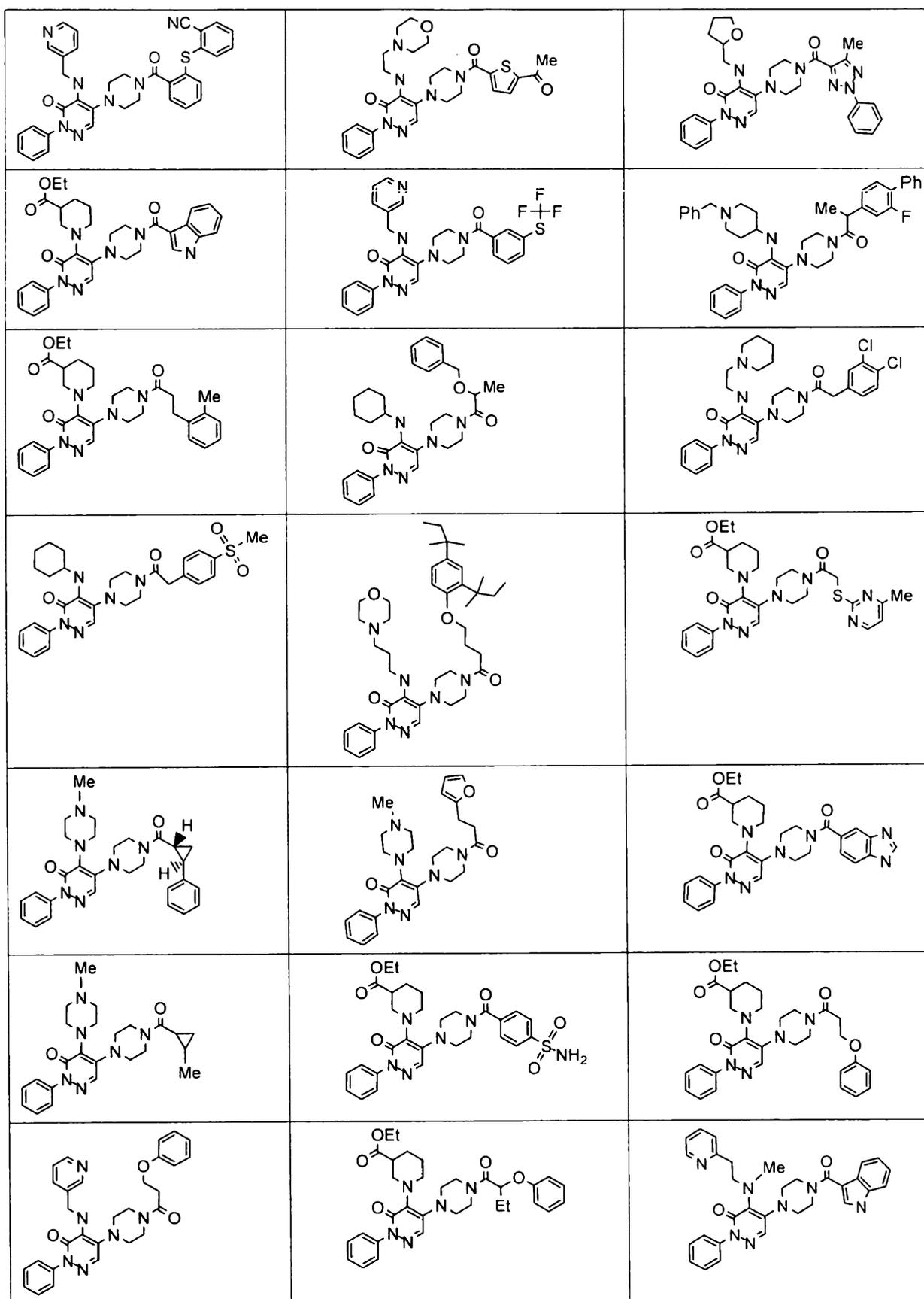
表 A：

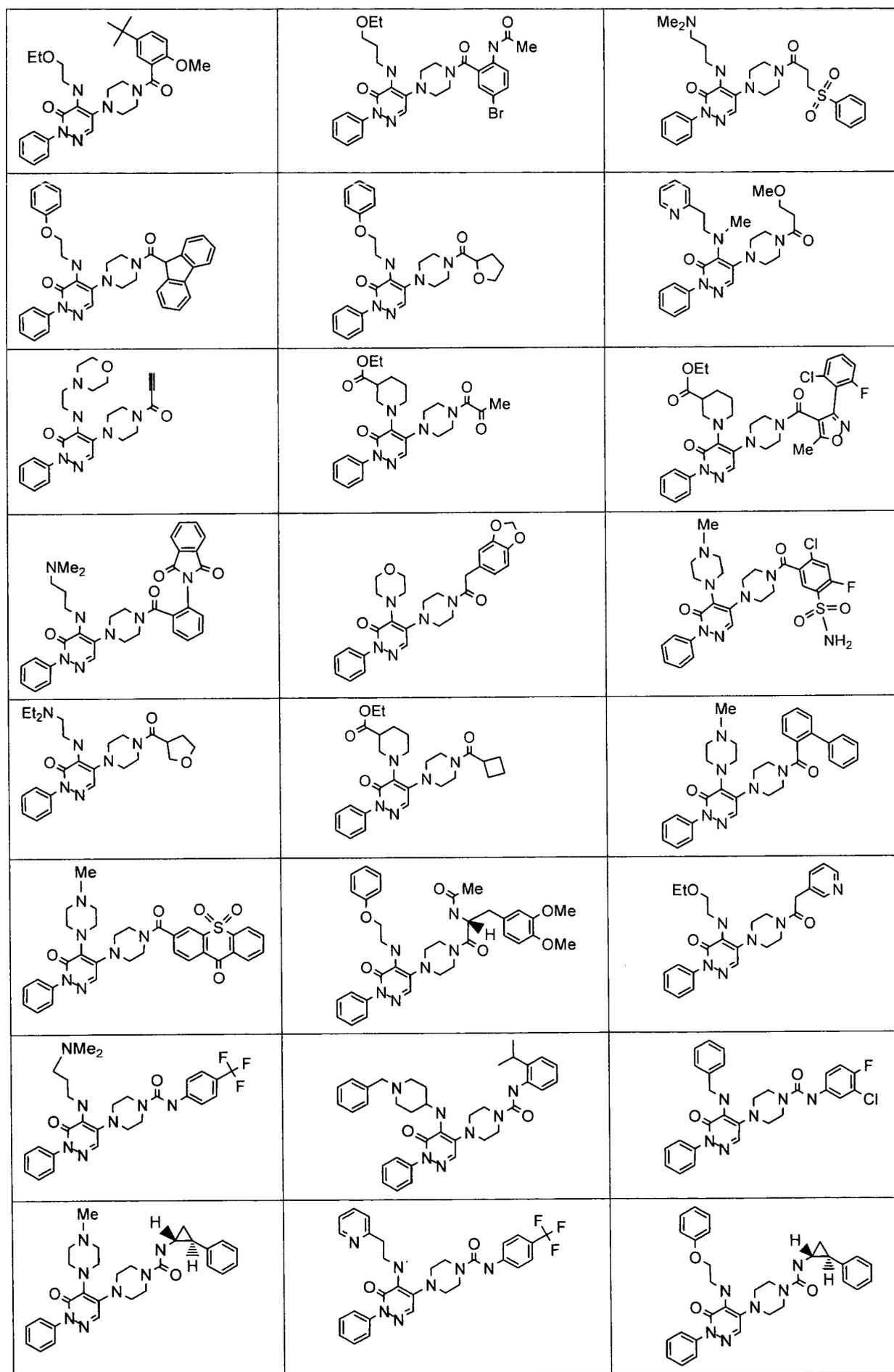



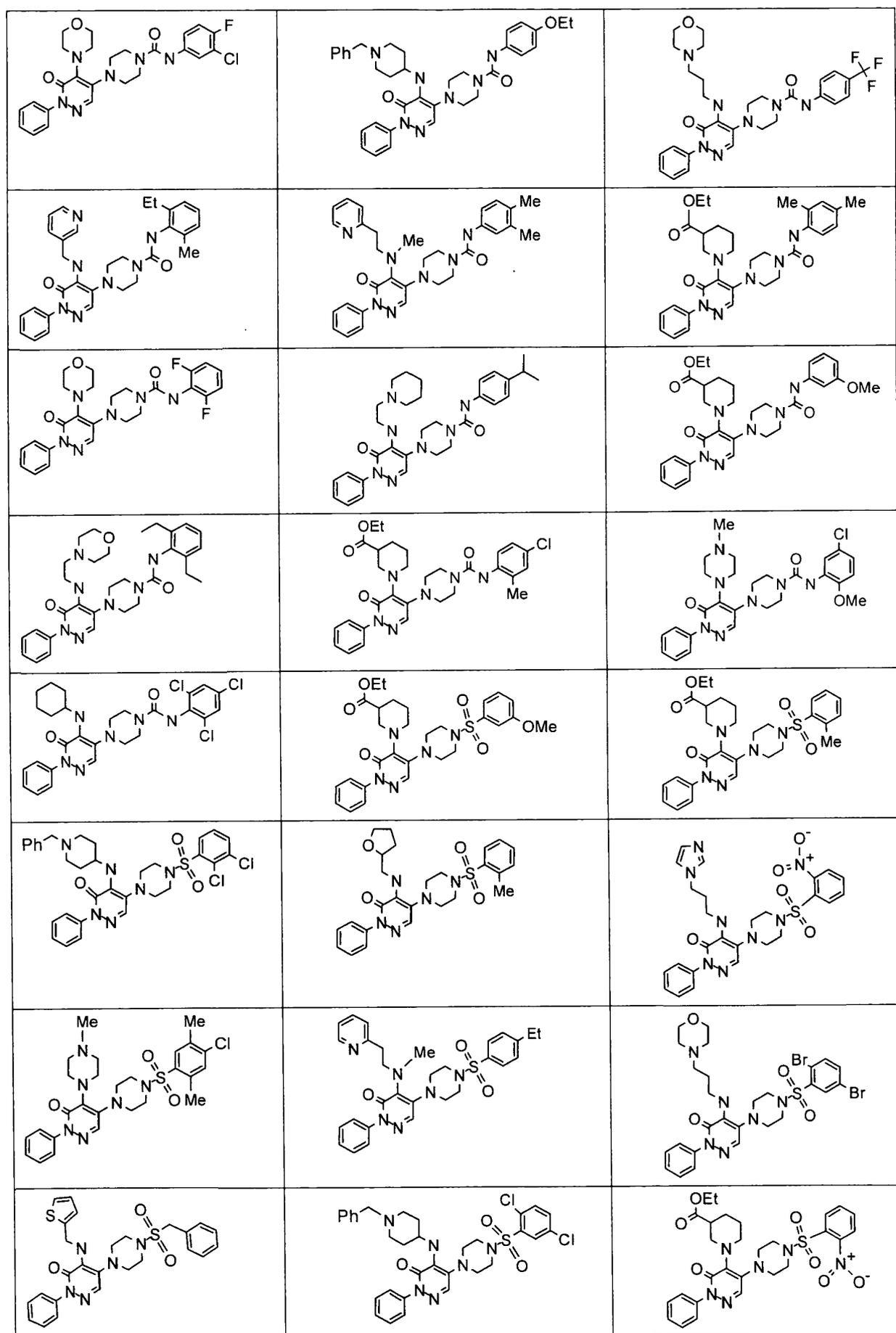


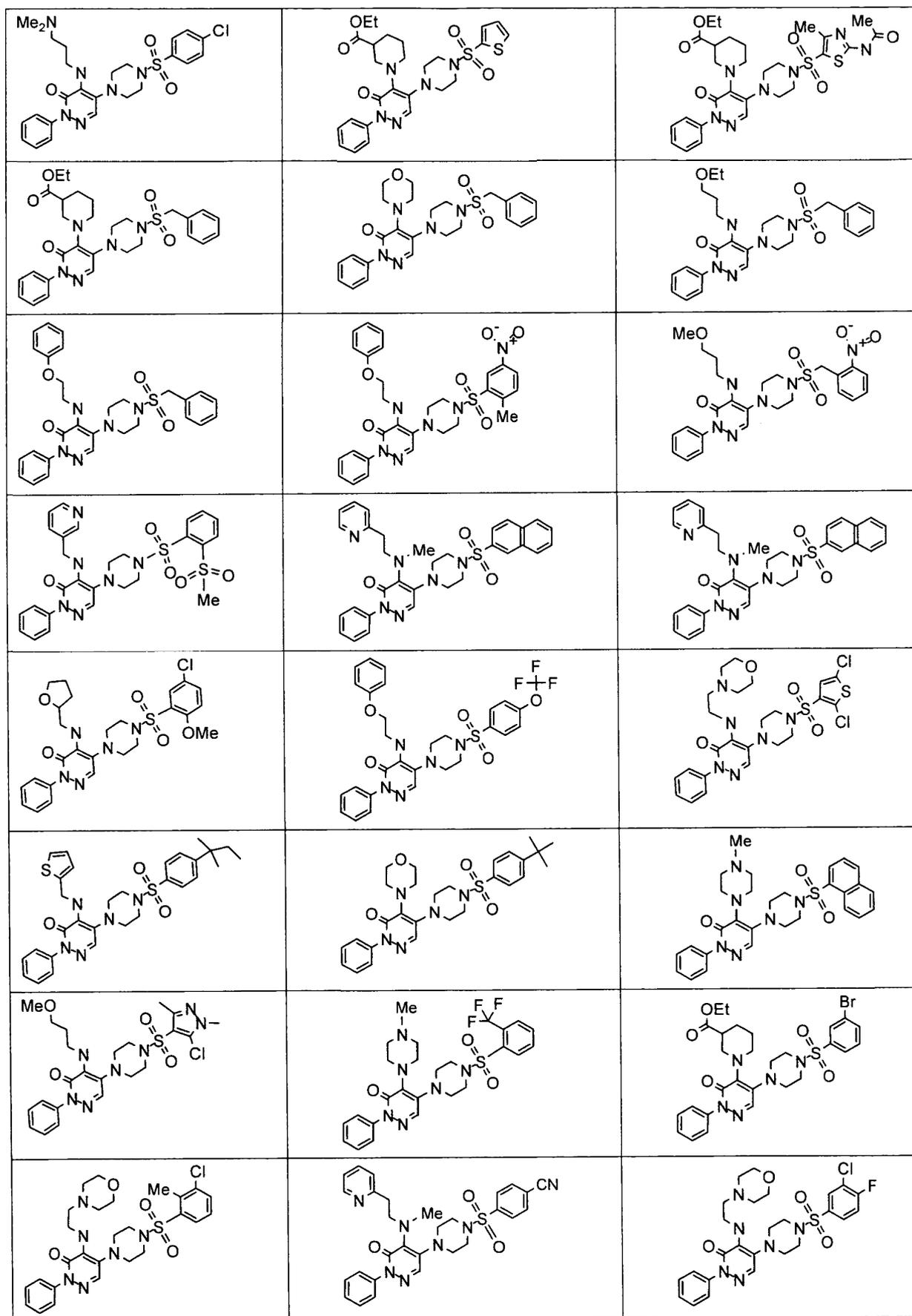


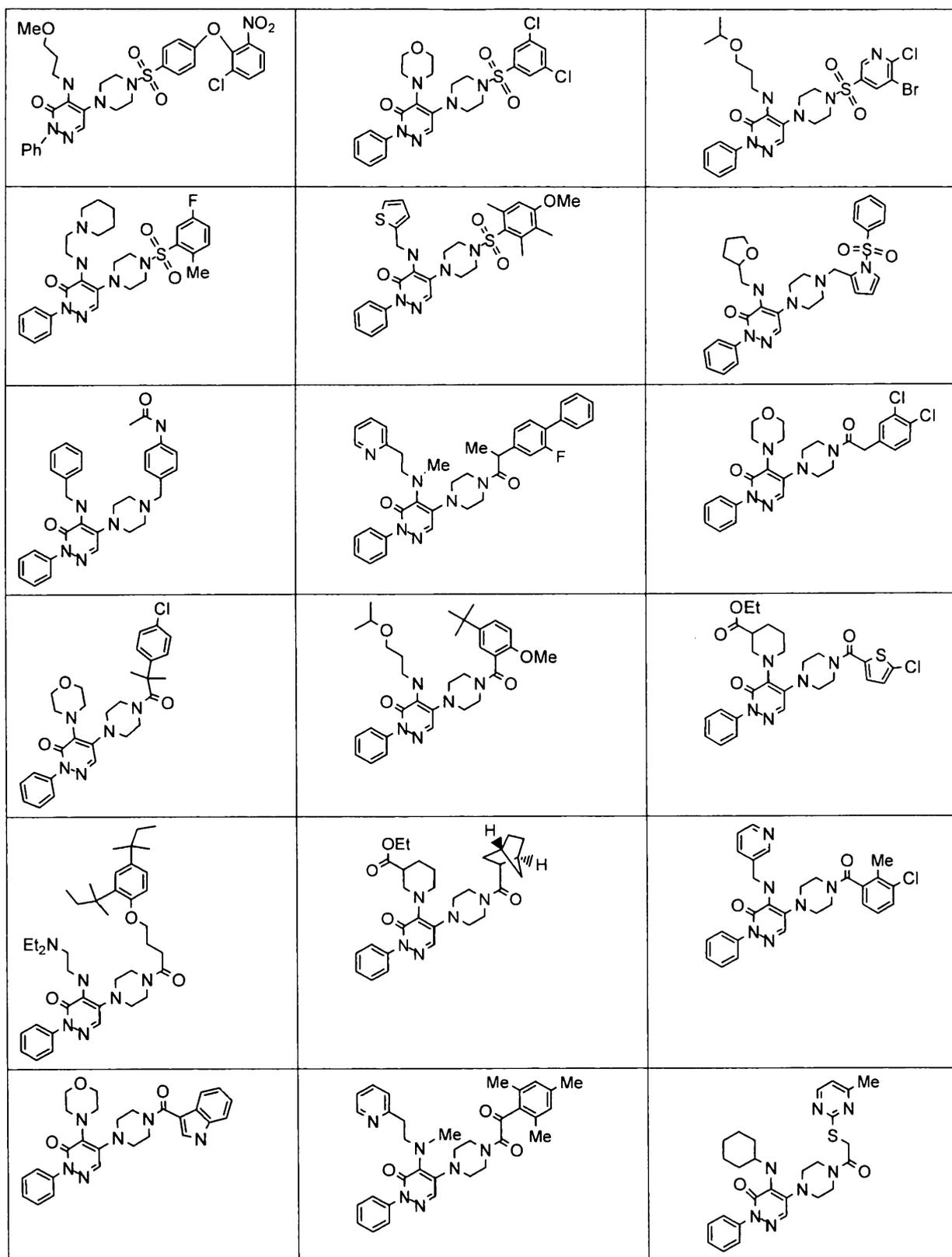


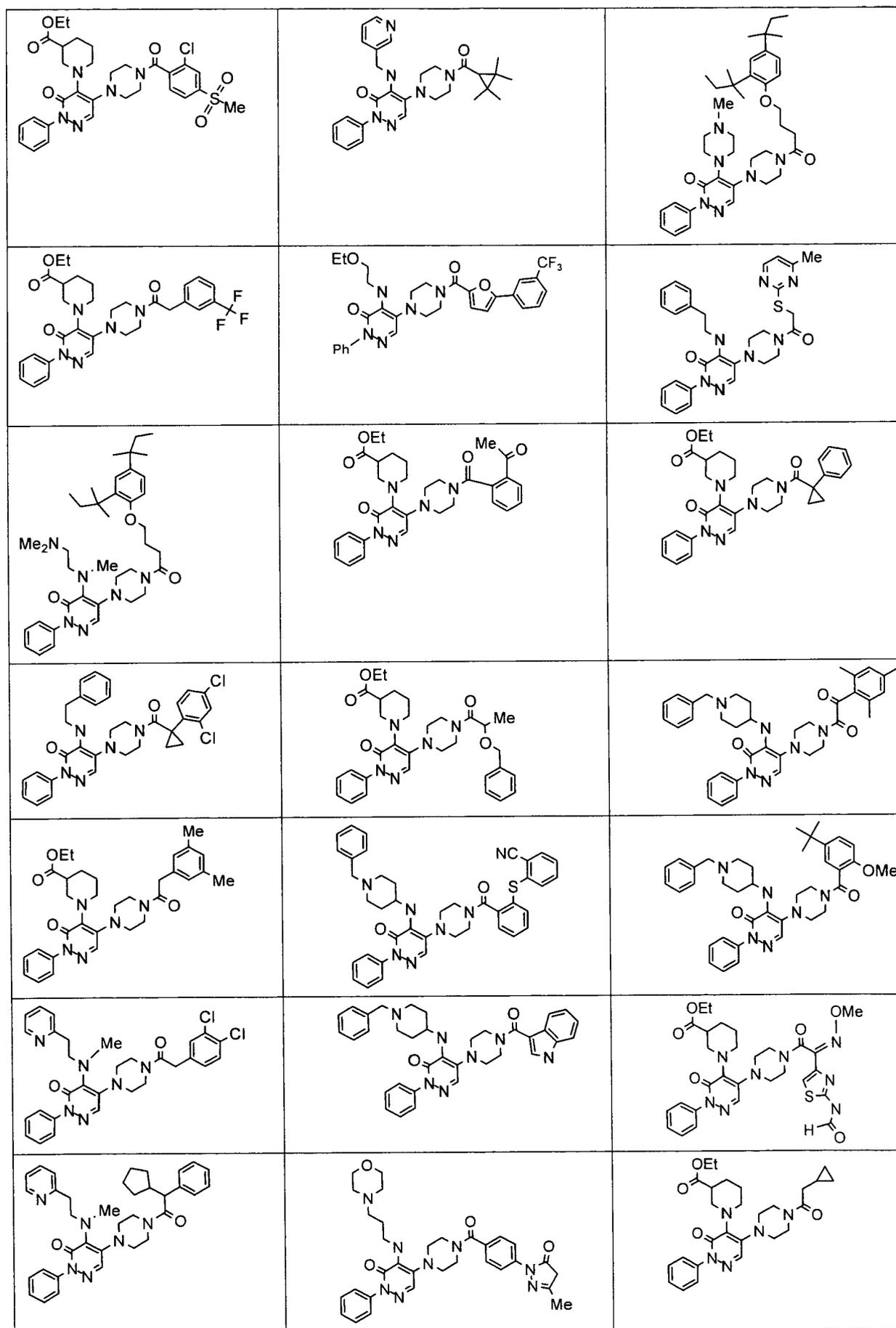


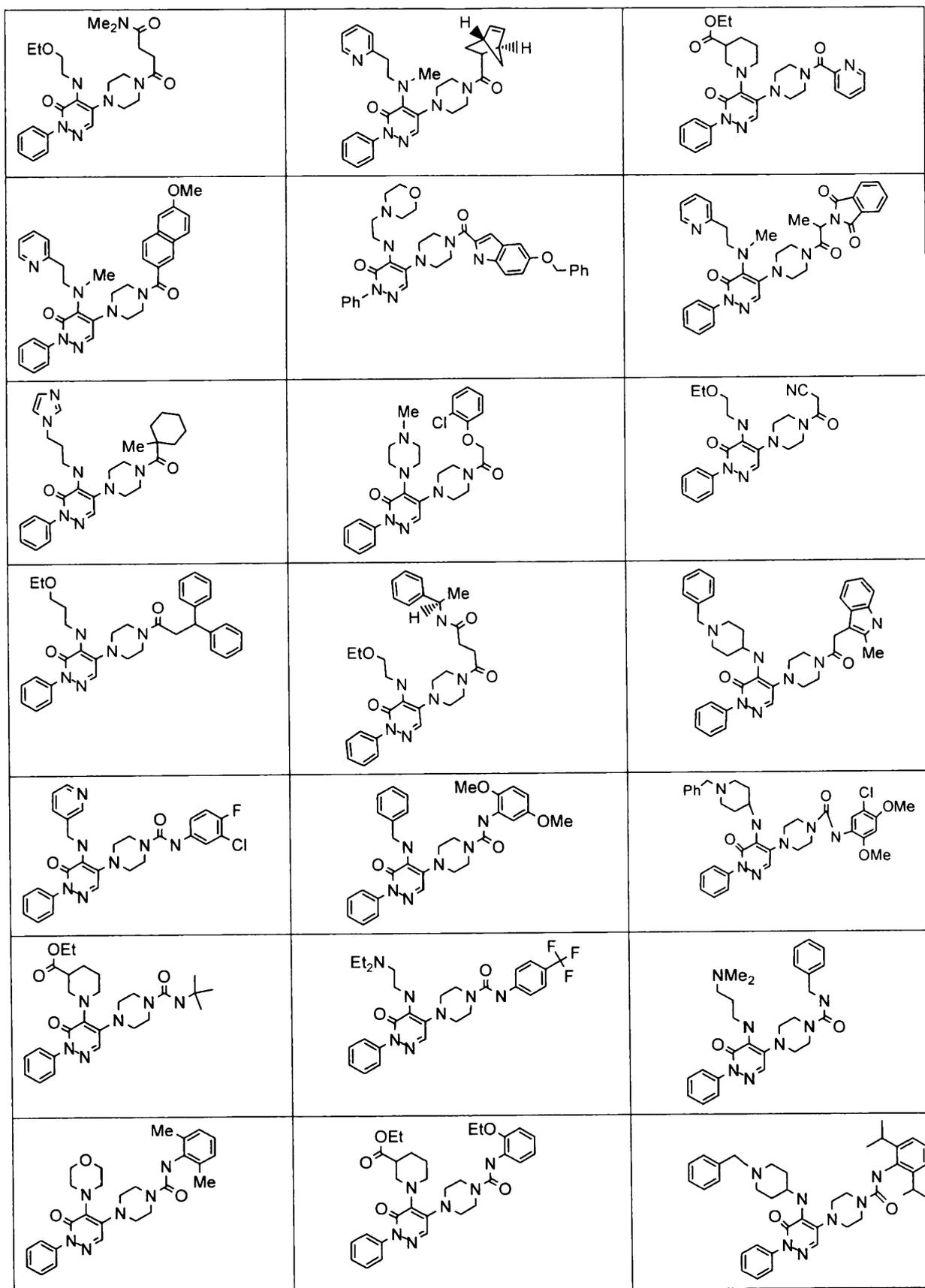


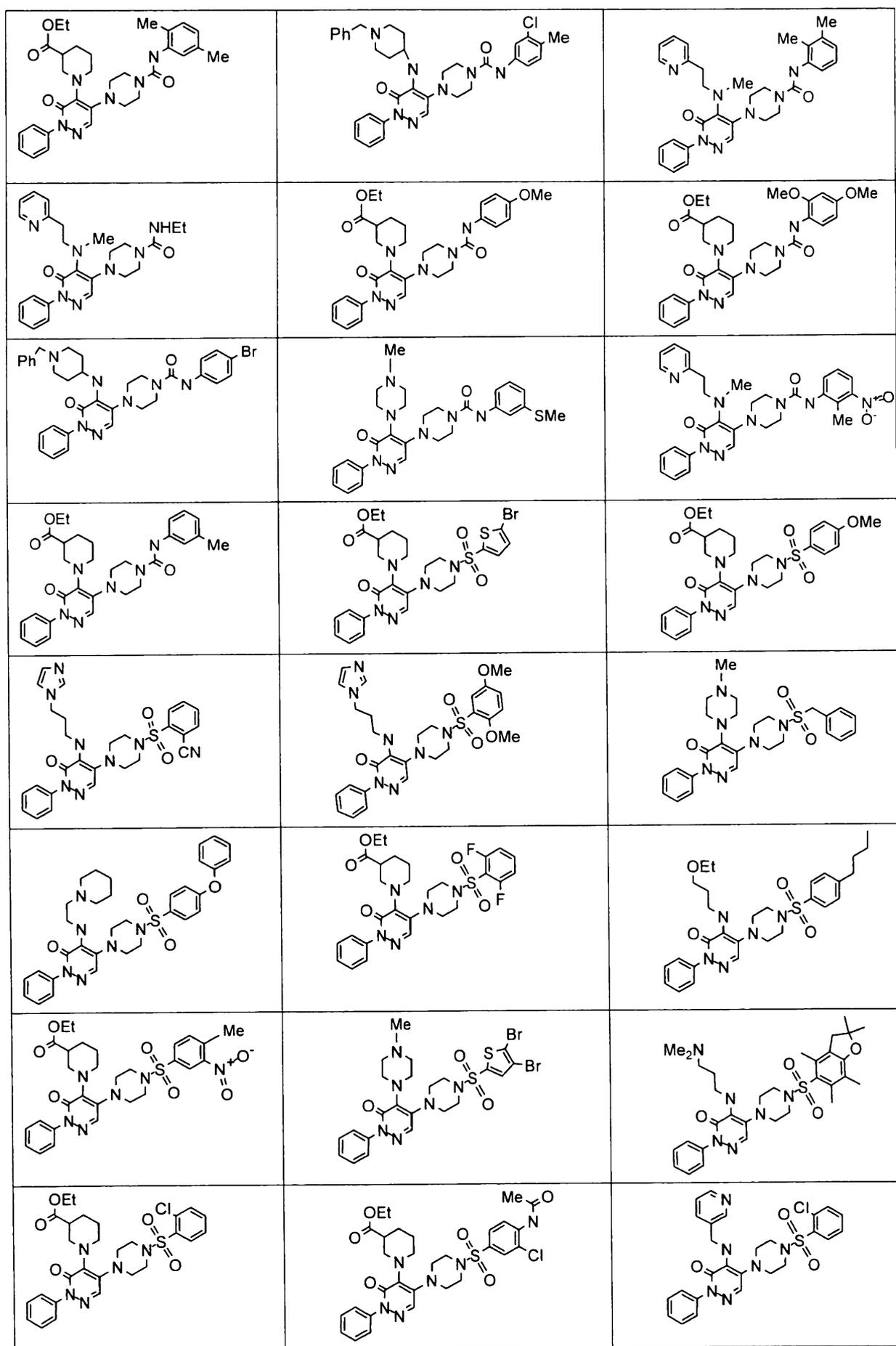


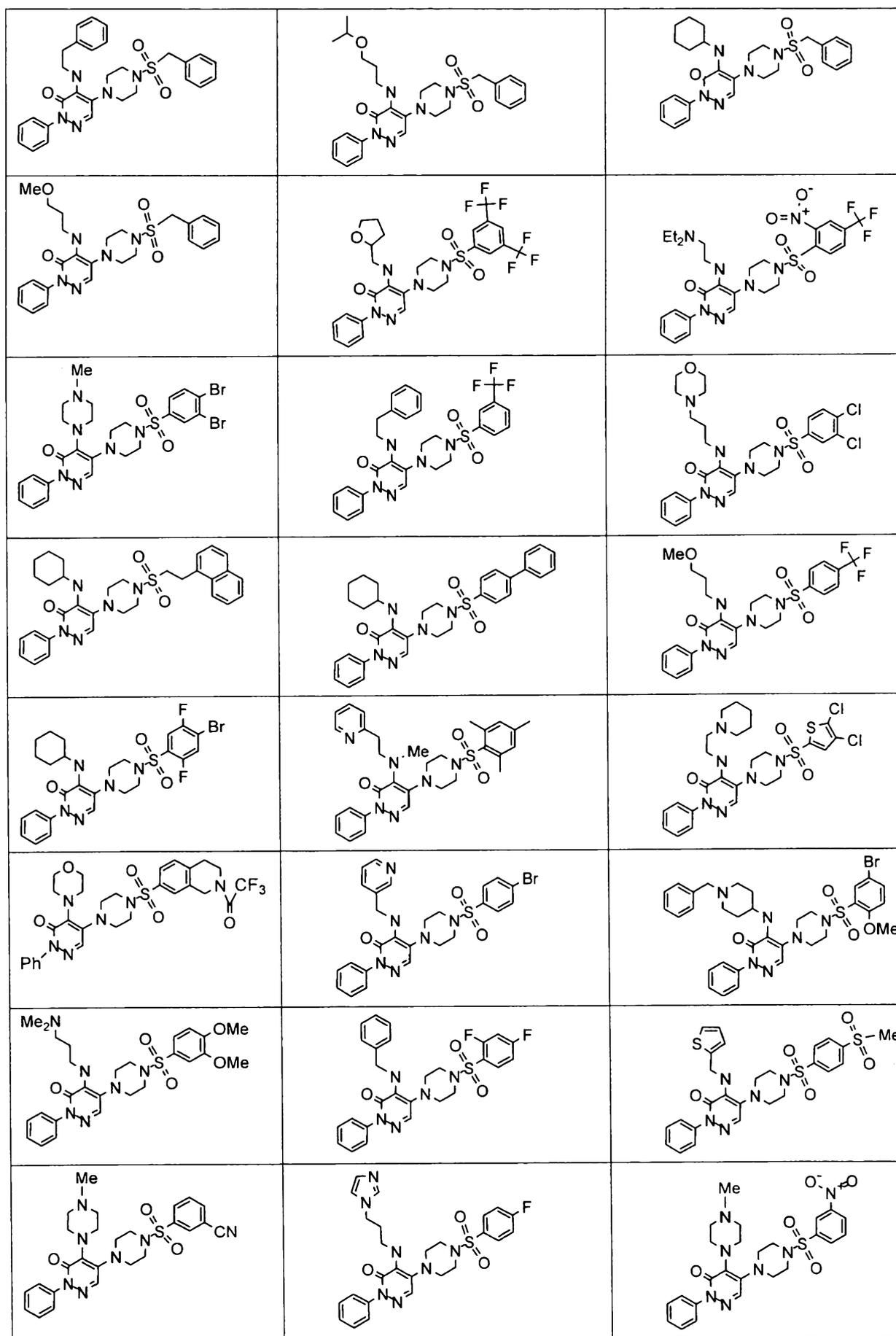


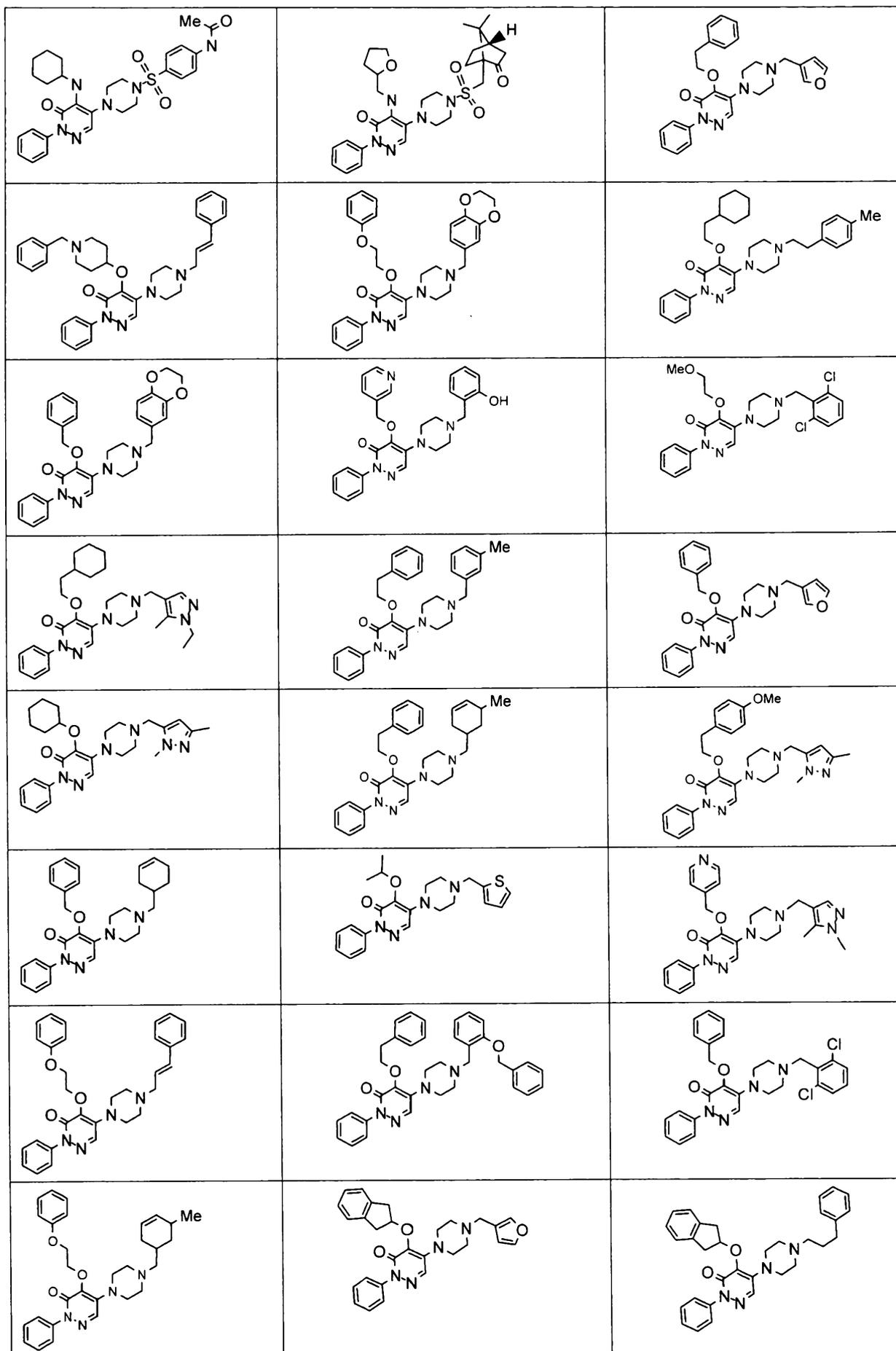


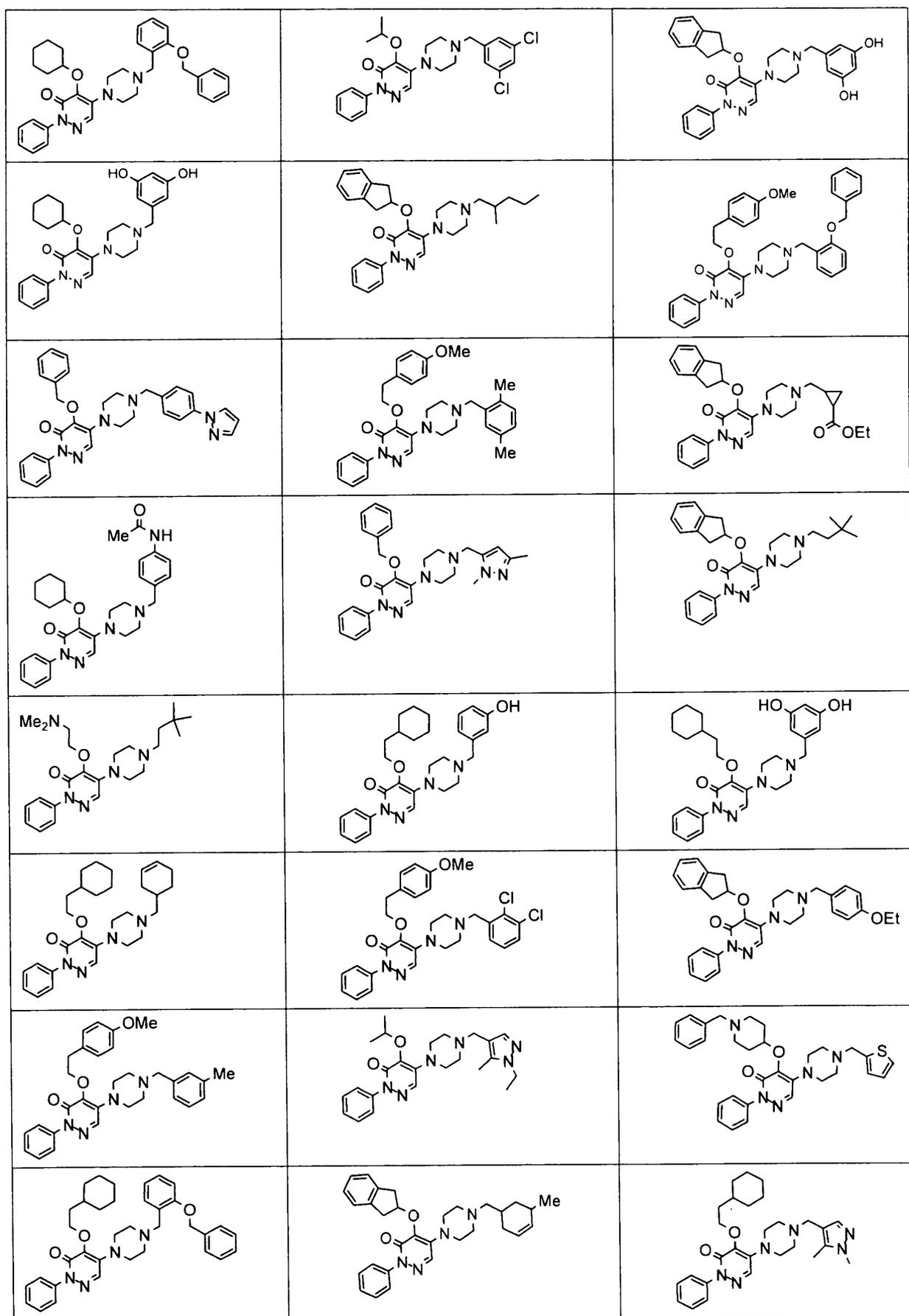


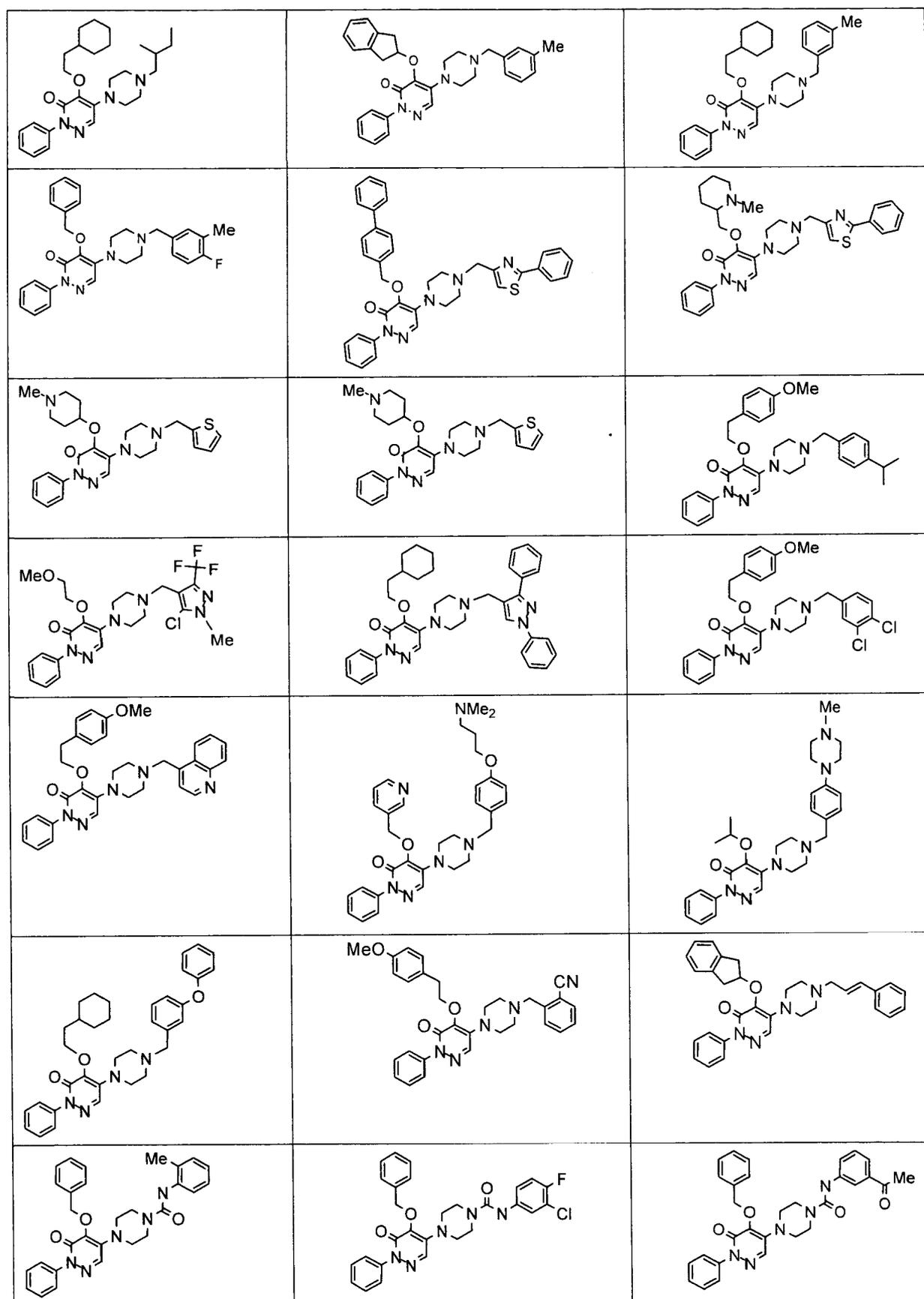


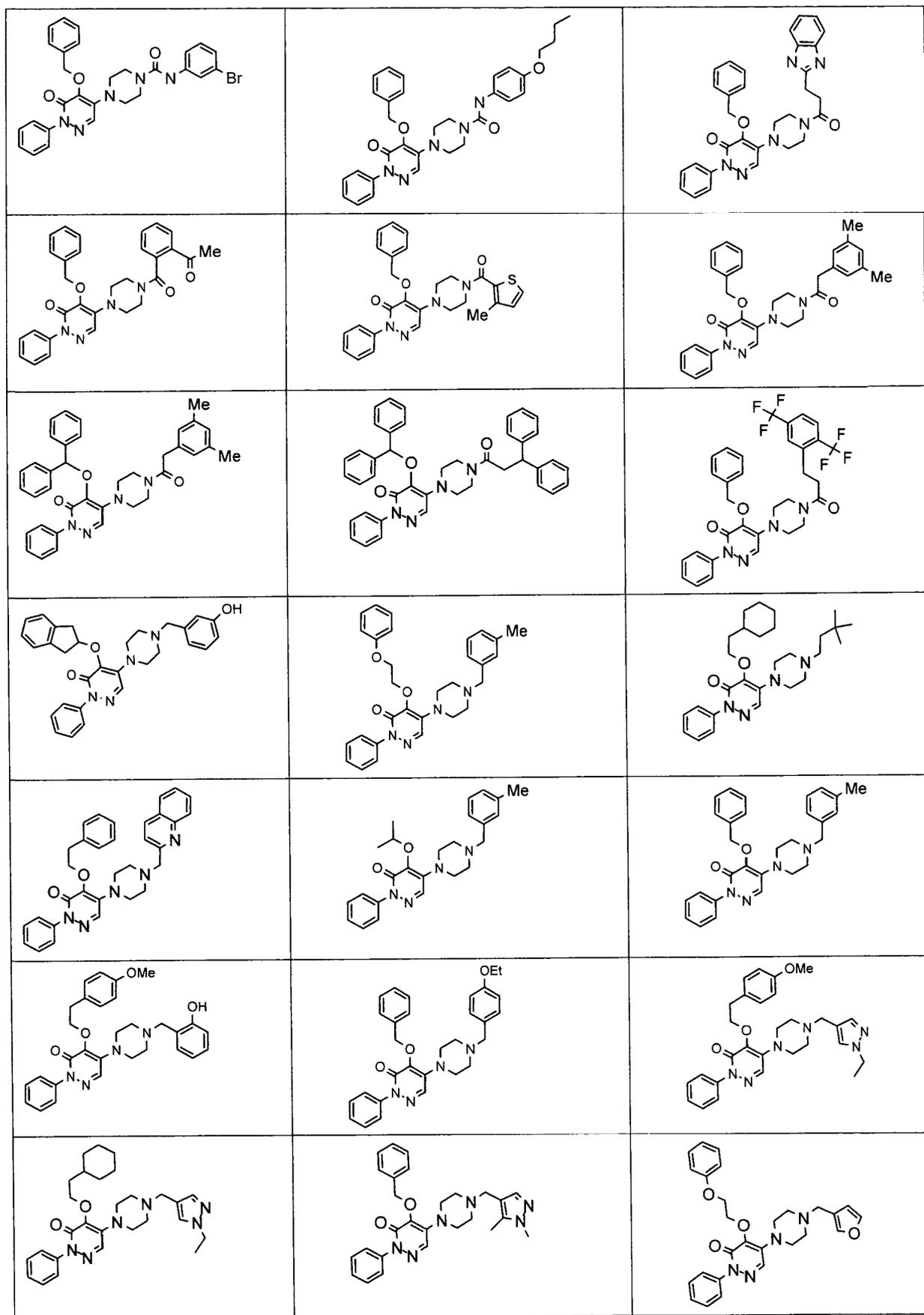


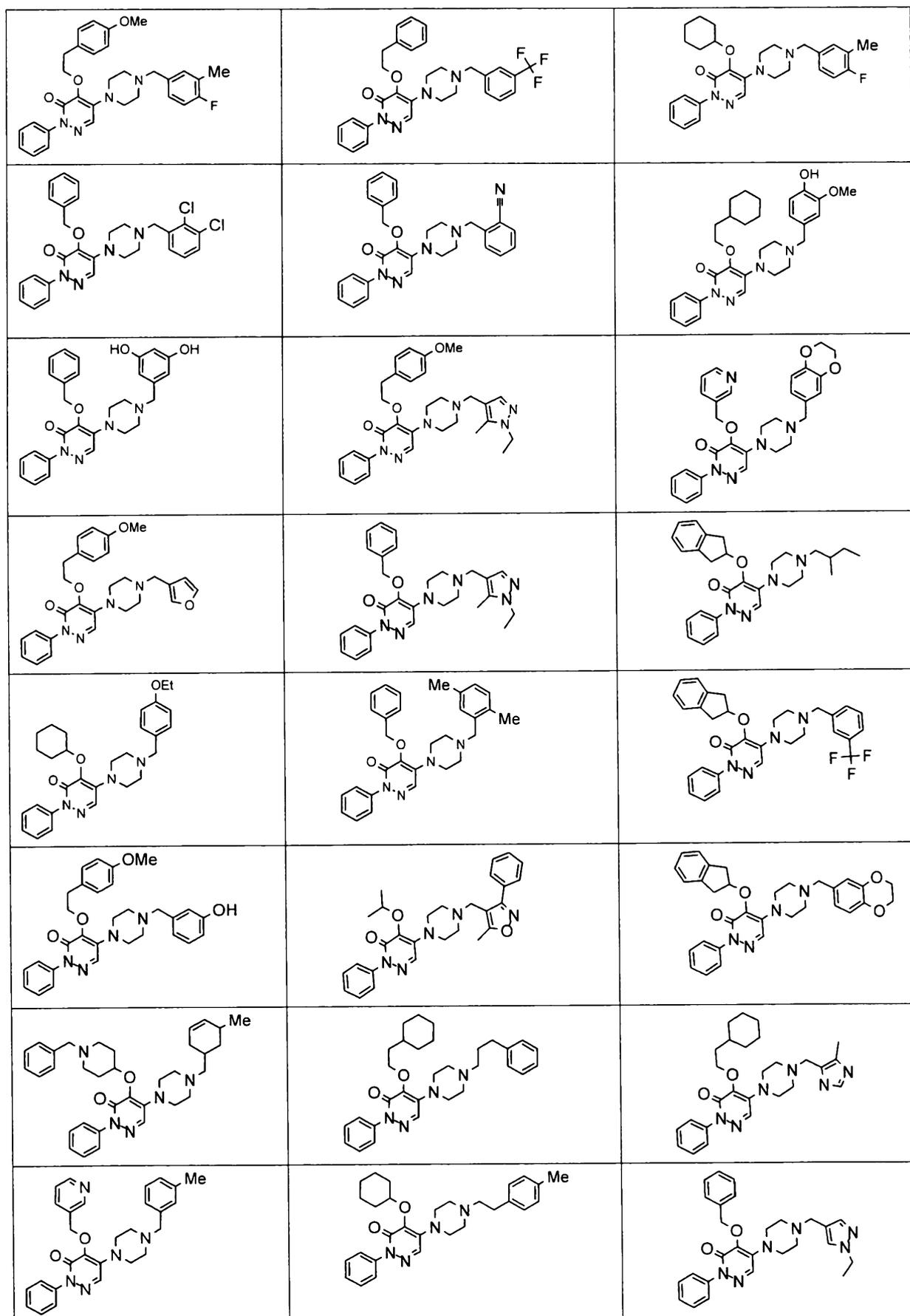


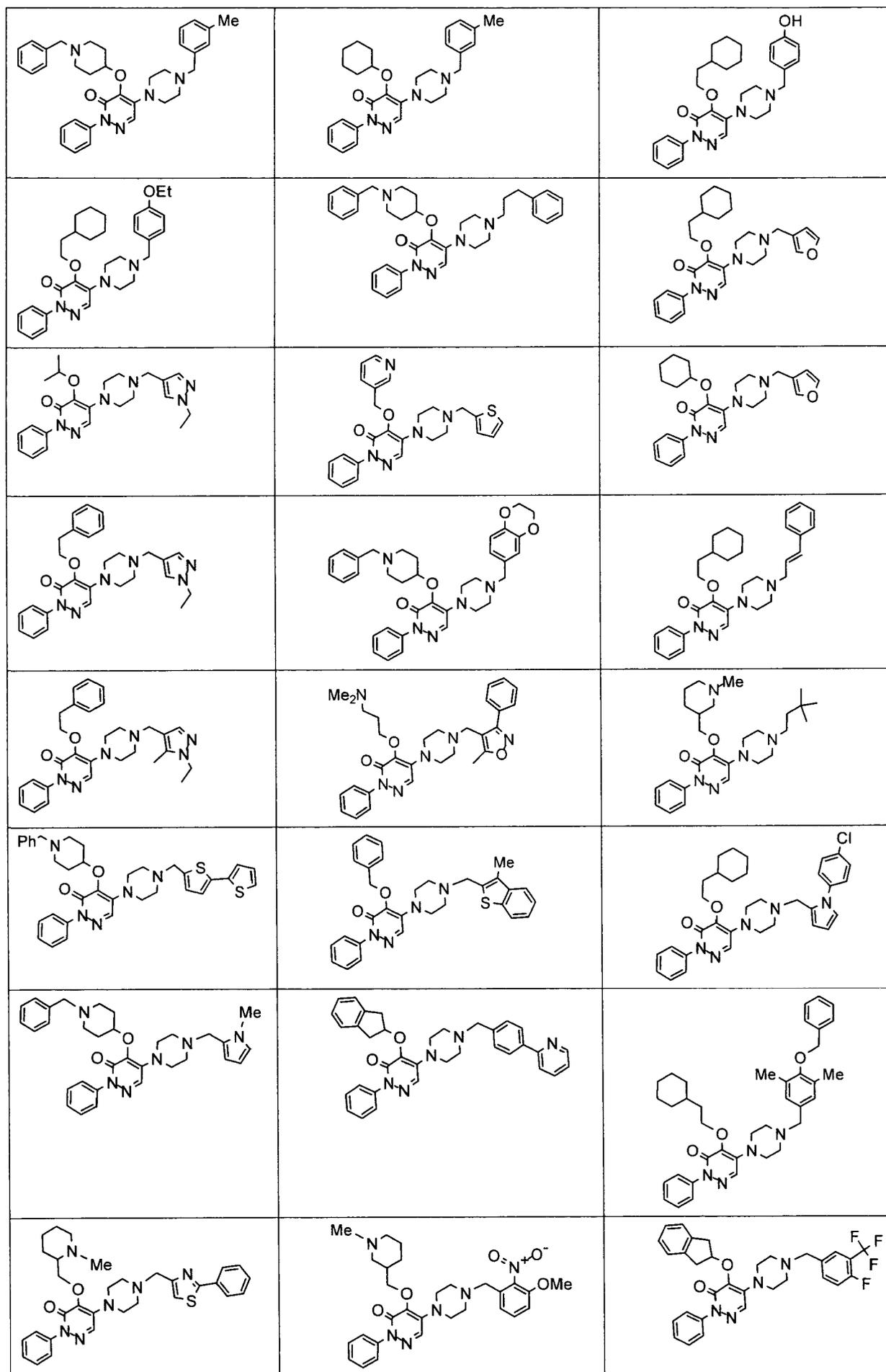


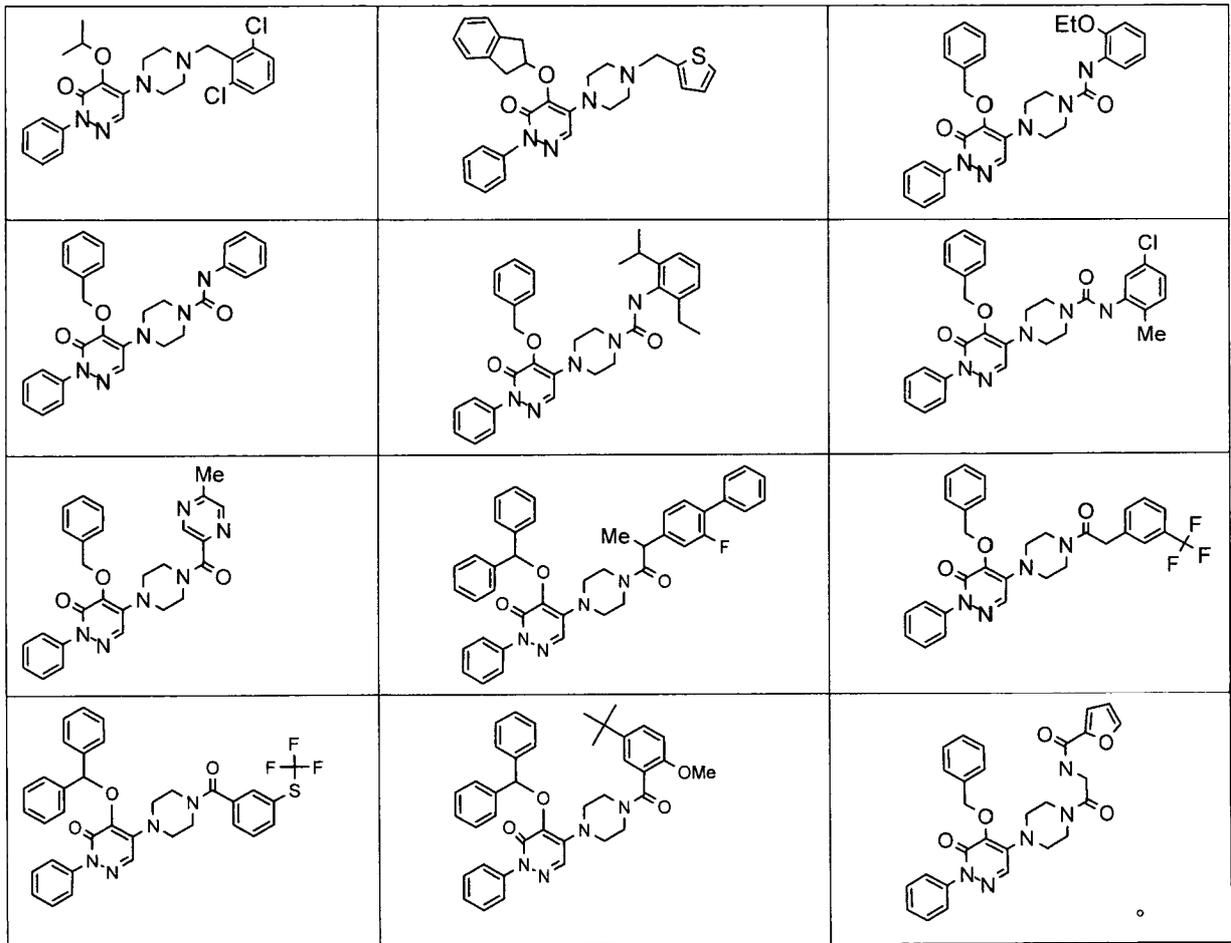












本發明亦關於供人類或獸醫用途之醫藥組合物，其包含一或多種式I化合物及藥學上可接受之載劑。

本發明亦關於供人類或獸醫用途之醫藥組合物，其包含一或多種式I化合物與一或多種其他抗真菌劑之組合，具有或未具有藥學上可接受之載劑。

本發明亦關於一種治療或預防真菌病原在植物中生長之方法，及一種在無生命表面上降低或消除真菌生長之方法，其包括對該植物或表面施加式I化合物。

本發明亦關於一種治療或預防真菌病原在無生命表面上生長之方法，其方式是對該表面施加一或多種式I化合物。

再者，本發明係關於一種治療或預防真菌病原在無生命表面上生長之方法，其方式是施加其他抗真菌劑，伴隨著

式I化合物。

本發明亦關於一種處理真菌病原之方法，其方式是投予供人類或獸醫用途之醫藥組合物，其包含一或多種式I化合物及藥學上可接受之載劑。

本發明亦關於式I聚葡糖合成酶抑制劑於藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療或預防真菌感染。

本發明亦關於一種治療或預防真菌感染之方法，其方式是投予一或多種式I化合物與一或多種其他抗真菌劑之組合。

再者，本發明係關於一種治療或預防真菌感染之方法，其方式是投予人類或獸醫之醫藥組合物，其包含一或多種式I化合物與一或多種其他抗真菌劑，在藥學上可接受之載劑中。亦意欲涵蓋製備一種套件之方法，該套件係在單一包裝中包含一個容器，其包含一或多種式I化合物，在藥學上可接受之載劑中，與另一個容器，其包含一或多種其他抗真菌劑，在藥學上可接受之載劑中，其中式I化合物與其他抗真菌劑係以致使該組合為治療上有效之量存在。

本發明亦關於一種抑制一或多種聚葡糖合成酶之方法，其包括對需要此種抑制之病患投予至少一種如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物。

#### 發明詳述

在一項具體實施例中，本發明係提供以結構式I表示之新穎化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯類或前

體藥物，其中各種部份基團均如上述，其條件是，式I化合物不包括上文所列示表A之化合物。

於另一項具體實施例中，在式I中，A為O。

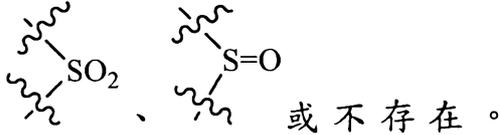
於另一項具體實施例中，在式I中，D為N或C。

於另一項具體實施例中，在式I中，D為N。

於另一項具體實施例中，在式I中，D為C。

於另一項具體實施例中，在式I中，E為C。

於另一項具體實施例中，在式I中，Y為  $\overset{|}{-NR^9}$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、



於另一項具體實施例中，在式I中，Y為S。

於另一項具體實施例中，在式I中，Y為O。

於另一項具體實施例中，在式I中，Y為  $\overset{|}{-NR^9}$ 。

於另一項具體實施例中，在式I中，Y為 。

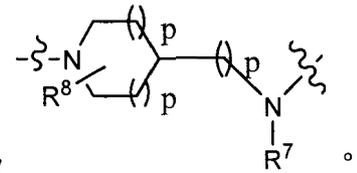
於另一項具體實施例中，在式I中，Y為 。

於另一項具體實施例中，在式I中，Y為不存在。

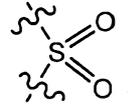
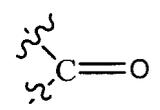
於另一項具體實施例中，在式I中，Z為 。

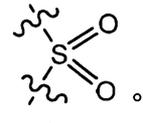
於另一項具體實施例中，在式I中，Z為 。

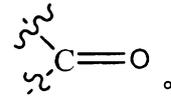
於另一項具體實施例中，在式I中，Z為 。



於另一項具體實施例中，在式 I 中，Z 為

於另一項具體實施例中，在式 I 中，R<sup>5</sup> 為 、、  
-CR<sup>9</sup><sub>2</sub>- 或雜芳基。

於另一項具體實施例中，在式 I 中，R<sup>5</sup> 為 .

於另一項具體實施例中，在式 I 中，R<sup>5</sup> 為 .

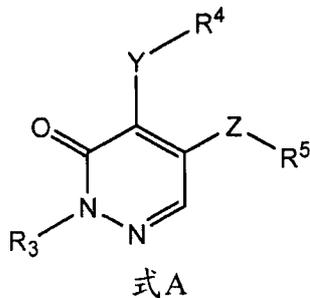
於另一項具體實施例中，在式 I 中，R<sup>5</sup> 為 -CR<sup>9</sup><sub>2</sub>-。

於另一項具體實施例中，在式 I 中，R<sup>5</sup> 為雜芳基。

於另一項具體實施例中，在式 I 中，E 為 C，且 R<sup>6</sup> 為 H。

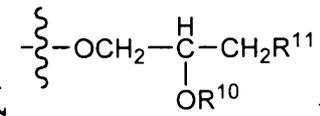
於另一項具體實施例中，在式 I 中，D 為 N，E 為 C，雙鍵係存在於 D 與 E 之間，且 R<sup>6</sup> 為 H。

於另一項具體實施例中，本發明係揭示式 A 化合物：



或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物，其中

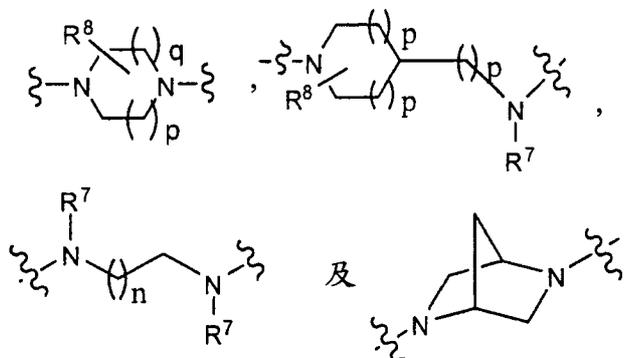
Y 為 -O-，

其條件是，Y-R<sup>4</sup> 一起採用係不為式  之烷氧基，

其中 -CH<sub>2</sub>R<sup>11</sup> 與 -OR<sup>10</sup> 和彼等所連接之 CH 一起形成雜環基，其係被一或多個部份基團取代，該部份基團可為相同或不同，選自包括烷基與芳基，或其中 R<sup>10</sup> 為 H，且 R<sup>11</sup> 為羥基或

丁胺；

Z為連結基，在該連結基之任一端連接至式A之母環，其中該連結基係選自包括：



其中

$n$  為 1 至 4，

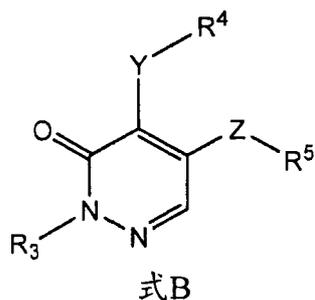
$p$  為 0 至 2，

$q$  為 1 至 3；

$R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9$  及  $R^{12}$  均如上文式 I 中所述；

其條件是，式 A 不包括如上文定義表 A 之化合物。

於另一項具體實施例中，本發明係揭示式 B 化合物：

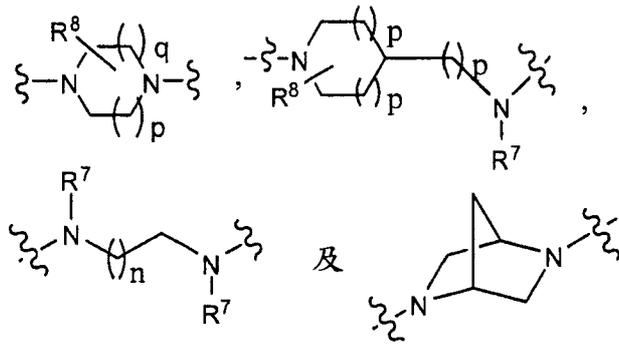


或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物，其中

Y 為不存在；

$R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9$  及  $R^{12}$  均如上文式 I 中所述；

Z 為連結基，在該連結基之任一端連接至式 B 之母環，其中該連結基係選自包括：



其中

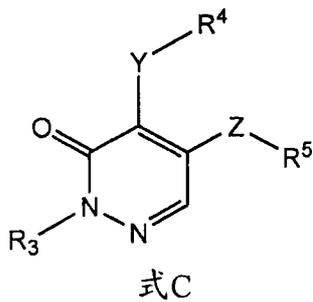
n 為 1 至 4，

p 為 0 至 2，

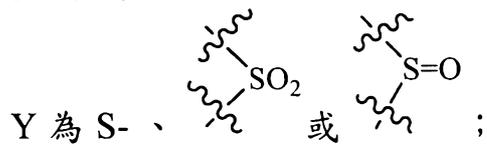
q 為 1 至 3；

其條件是，式 B 不包括如上文定義表 A 之化合物。

於另一項具體實施例中，本發明係揭示式 C 化合物：

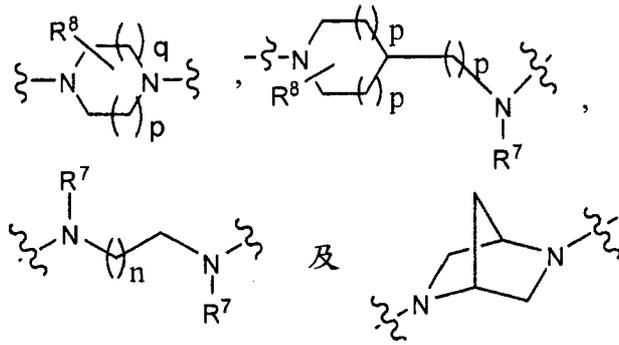


或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物，其中



$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  及  $R^{12}$  均如上文式 I 中所述；

Z 為連結基，在該連結基之任一端連接至式 C 之母環，其中該連結基係選自包括：



其中

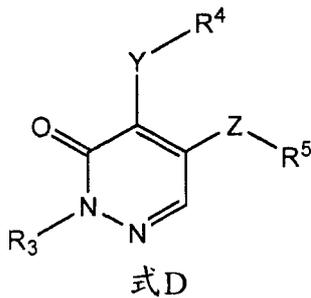
n 為 1 至 4，

p 為 0 至 2，

q 為 1 至 3；

其條件是，式 C 不包括如上文定義表 A 之化合物。

於另一項具體實施例中，本發明係揭示式 D 化合物：

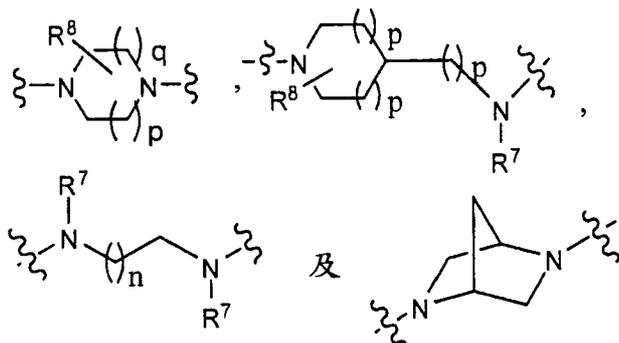


或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物，其中

Y 為  $\text{NR}^9_2$ ；

$\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9$  及  $\text{R}^{12}$  均如上文式 I 中所述；

Z 為連結基，在該連結基之任一端連接至式 D 之母環，其中該連結基係選自包括：



其中

n 為 1 至 4，

p 為 0 至 2，

q 為 1 至 3；

其條件是，式 D 不包括如上文定義表 A 之化合物。

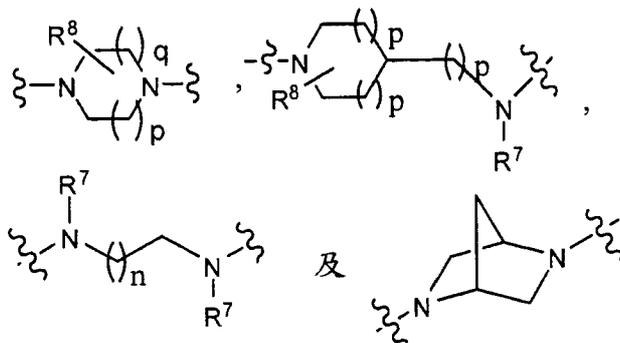
於另一項具體實施例中，本發明係揭示式 E 化合物：



或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物，其中

Y, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> 及 R<sup>12</sup> 均如上文式 I 中所述；

Z 為連結基，在該連結基之任一端連接至式 E 之母環，其中該連結基係選自包括：

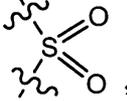
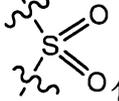


其中

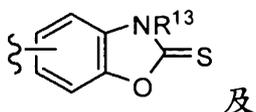
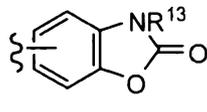
n 為 1 至 4，

p 為 0 至 2，

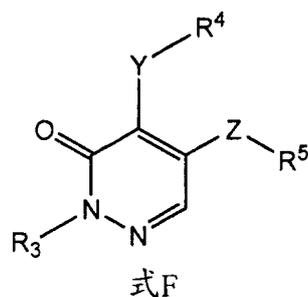
q 為 1 至 3；

R<sup>5</sup> 為 ，其中各該  係於一端連接至 Z，而在第二

端被一或多個可為相同或不同之部份基團取代，各部份基團係獨立選自包括H、烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳基、雜環基、雜環烯基、雜芳基、環烷基烷基、環烯基烷基、芳烷基、雜環基烷基、雜環烯基烷基、雜芳烷基、環烷基烯基、環烯基烯基、芳烯基、雜環基烯基、雜環烯基烯基、雜芳基烯基、 $-OR^9$ 及 $-NR^9_2$ ，

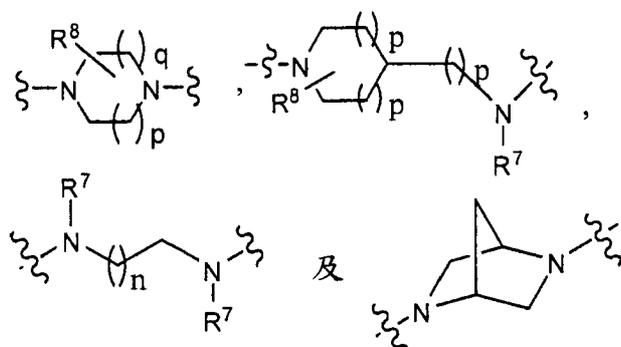
再者，其中各該烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳基、雜環基、雜環烯基、雜芳基、環烷基烷基、環烯基烷基、芳烷基、雜環基烷基、雜環烯基烷基、雜芳烷基、環烷基烯基、環烯基烯基、芳烯基、雜環基烯基、雜環烯基烯基或雜芳基烯基可為未經取代，或被一或多個可為相同或不同之部份基團取代，各部份基團係獨立選自包括鹵素、烷基、烯基、環烷基、 $-OR^9$ 、烷基 $OR^9$ 、烷基 $CO_2R^9$ 、烷基 $NR^{16}COR^9$ 、烷基 $NR^{16}CONR^9$ 、烷基 $SO_2R^9$ 、烷基 $COR^9$ 、烷基 $SO_2NR^9_2$ 、烷基 $NR^9_2$ 、烷基芳基、烷基雜芳基、烷基 $SR^9$ 、烷基 $SOR^9$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^9$ 、三鹵烷基、二鹵烷基、單鹵烷基、 $-NR^{16}COR^9$ 、 $-NR^{16}CONR^9_2$ 、 $-NR^{16}SO_2-R^{13}$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2NR^9_2$ 、芳基、雜芳基、 $-NR^9_2$ 、 $-SR^9$ 、 $-SOR^9$ 、 $-C(=NOH)-NR^{13}$ 、 $\text{>C}=\text{O}$ 、 $\text{>C}=\text{S}$ 、 $\text{>C}=\text{NR}^9$ 、 及 ；其條件是，式E不包括如上文定義表A之化合物。

於另一項具體實施例中，本發明係揭示式F化合物：



或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物，其中  
Y, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>及R<sup>12</sup>均如上文式I中所述；

Z為連結基，在該連結基之任一端連接至式F之母環，其中該連結基係選自包括：



其中

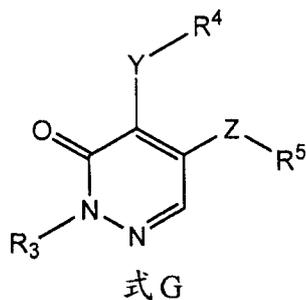
n為1至4，

p為0至2，

q為1至3；

R<sup>5</sup>為雜芳基，視情況被1至3個環系統取代基取代，其條件是，式F不包括如上文定義表A之化合物。

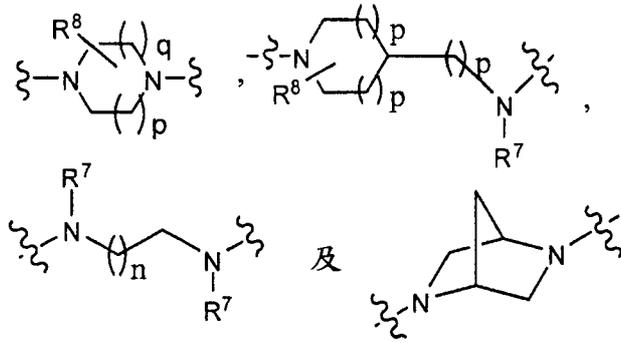
於另一項具體實施例中，本發明係揭示式G化合物：



或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物，其中：

Y, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>及R<sup>12</sup>均如上文式I中所述；

Z為連結基，在該連結基之任一端連接至式G之母環，其中該連結基係選自包括：

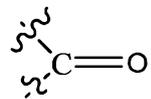
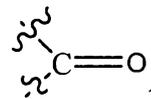


其中

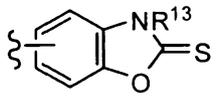
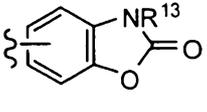
n為1至4，

p為0至2，

q為1至3；

R<sup>5</sup>為 ，其中該  係於一端連接至Z，而在另一端被一或多個可為相同或不同之部份基團取代，各部份基團係獨立選自包括H、烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳基、雜環基、雜環烯基、雜芳基、環烷基烷基、環烯基烷基、芳烷基、雜環基烷基、雜環烯基烷基、雜芳烷基、環烷基烯基、環烯基烯基、芳烯基、雜環基烯基、雜環烯基烯基、雜芳基烯基、-OR<sup>9</sup>及-NR<sup>9</sup><sub>2</sub>，

再者，其中各該烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳基、雜環基、雜環烯基、雜芳基、環烷基烷基、環烯基烷基、芳烷基、雜環基烷基、雜環烯基烷基、雜芳烷基、環烷基烯基、環烯基烯基、芳烯基、雜環基烯基、雜環烯基烯基或

雜芳基烯基可為未經取代，或被一或多個可為相同或不同之部份基團取代，各部份基團係獨立選自包括鹵素、烷基、烯基、環烷基、 $-OR^9$ 、烷基  $OR^9$ 、烷基  $CO_2R^9$ 、烷基  $NR^{16}COR^9$ 、烷基  $NR^{16}CONR^9$ 、烷基  $SO_2R^9$ 、烷基  $COR^9$ 、烷基  $SO_2NR^9_2$ 、烷基  $NR^9_2$ 、烷基芳基、烷基雜芳基、烷基  $SR^9$ 、烷基  $SOR^9$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^9$ 、三鹵烷基、二鹵烷基、單鹵烷基、 $-NR^{16}COR^9$ 、 $-NR^{16}CONR^9_2$ 、 $-NR^{16}SO_2-R^{13}$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2NR^9_2$ 、芳基、雜芳基、 $-NR^9_2$ 、 $-SR^9$ 、 $-SOR^9$ 、 $-C(=NOH)-NR^{13}$ 、 $\zeta=O$ 、 $\zeta=S$ 、 $\zeta=NR^9$ 、 及 ；其條件是，該式G

不包括如上文定義表A之化合物。

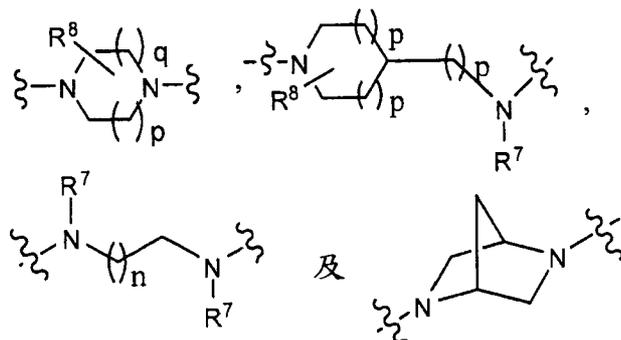
於另一項具體實施例中，本發明係揭示式H化合物：



或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物，其中：

$Y, R^3, R^4, R^7, R^8, R^9$  及  $R^{12}$  均如上文式I中所述；

$Z$  為連結基，在該連結基之任一端連接至式H之母環，其中該連結基係選自包括：



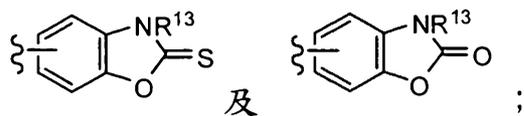
其中

n 為 1 至 4，

p 為 0 至 2，

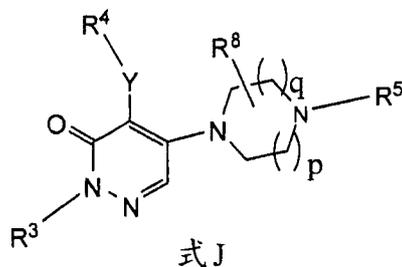
q 為 1 至 3；

$R^5$  為  $-CR^9_2-$ ，其中該  $-CR^9_2-$  係於一端連接至 Z，而在第二段被一或多個可為相同或不同之部份基團取代，各部份基團係獨立選自包括 H、烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳基、雜環基、雜環烯基、雜芳基、環烷基烷基、環烯基烷基、芳烷基、雜環基烷基、雜環烯基烷基、雜芳烷基、環烷基烯基、環烯基烯基、芳烯基、雜環基烯基、雜環烯基烯基、雜芳基烯基、 $-OR^9$  及  $-NR^9_2$ ，再者，其中各該烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳基、雜環基、雜環烯基、雜芳基、環烷基烷基、環烯基烷基、芳烷基、雜環基烷基、雜環烯基烷基、雜芳烷基、環烷基烯基、環烯基烯基、芳烯基、雜環基烯基、雜環烯基烯基或雜芳基烯基可為未經取代，或被一或多個可為相同或不同之部份基團取代，各部份基團係獨立選自包括鹵素、烷基、烯基、環烷基、 $-OR^9$ 、烷基  $OR^9$ 、烷基  $CO_2R^9$ 、烷基  $NR^{16}COR^9$ 、烷基  $NR^{16}CONR^9$ 、烷基  $SO_2R^9$ 、烷基  $COR^9$ 、烷基  $SO_2NR^9_2$ 、烷基  $NR^9_2$ 、烷基芳基、烷基雜芳基、烷基  $SR^9$ 、烷基  $SOR^9$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^9$ 、三鹵烷基、二鹵烷基、單鹵烷基、 $-NR^{16}COR^9$ 、 $-NR^{16}CONR^9_2$ 、 $-NR^{16}SO_2-R^{13}$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2NR^9_2$ 、芳基、雜芳基、 $-NR^9_2$ 、 $-SR^9$ 、 $-SOR^9$ 、 $-C(=NOH)-NR^{13}$ 、 $\overset{\cdot}{S}=O$ 、 $\overset{\cdot}{S}=S$ 、 $\overset{\cdot}{S}=NR^9$ 、



其條件是，式H不包括如上文定義表A之化合物。

於另一項具體實施例中，本發明係揭示式J化合物



或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物，其中：

Y, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>及R<sup>12</sup>均如上文式I中所述；

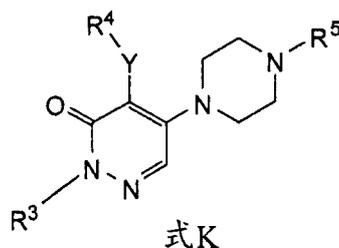
其中

q 為 1，

p 為 0-1，

其條件是，式J不包括如上文定義表A之化合物。

於另一項具體實施例中，本發明係揭示式K化合物



或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物，其中：

Y 為 -O-，且 R<sup>5</sup> 為 -SO<sub>2</sub>-，及 R<sup>4</sup> 與在 R<sup>5</sup> 上之第二段取代基一起為 -烷基-、-烯基-、-烷基-NH- 或 -烯基-NH-，和彼等所連接之 -O- 與 -SO<sub>2</sub>- 基團形成環；

或 Y 為 -O-，且 R<sup>5</sup> 為 -SO<sub>2</sub>-，及 R<sup>4</sup> 與 R<sup>5</sup> 之第二段取代基一起為 -烷基-次苯基-烷基-NR<sup>13</sup>- 基團或 -烷基-次苯基-烷基-，

和彼等所連接之-O-與-SO<sub>2</sub>-基團形成環；

或Y為-O-，且R<sup>5</sup>為-SO<sub>2</sub>-，及R<sup>4</sup>與R<sup>5</sup>之第二端取代基一起為

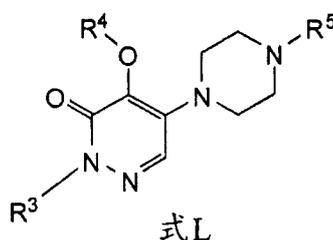
-烷基-次雜芳基-烷基-或-烷基-次雜芳基-烷基-NR<sup>13</sup>-基

團，和彼等所連接之-O-與-SO<sub>2</sub>-基團形成環；且

R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>及R<sup>13</sup>均如上文式I中所述；

其條件是，式K不包括如上文定義表A之化合物。

於另一項具體實施例中，本發明係揭示式L化合物



其中R<sup>3</sup>為單-或二鹵基-苯基；

R<sup>4</sup>為烷基、鹵烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之苄基或視情況經取代之苯并稠合環烷基；

R<sup>5</sup>為-SO<sub>2</sub>-，其中第二端取代基為烷基、鹵烷基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或-N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>，其中一個R<sup>9</sup>為H，而另一個為視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；

或R<sup>4</sup>與在R<sup>5</sup>上之第二端取代基一起為-烯基-；

其條件是，式L不包括如上文定義表A之化合物。

於各式I、A、B、C、D、E、F、G、H、J、K及L中，R<sup>3</sup>較佳為視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳烷基。R<sup>3</sup>更佳為視情況經取代之苯基，其中較佳選用取代基為1或2個

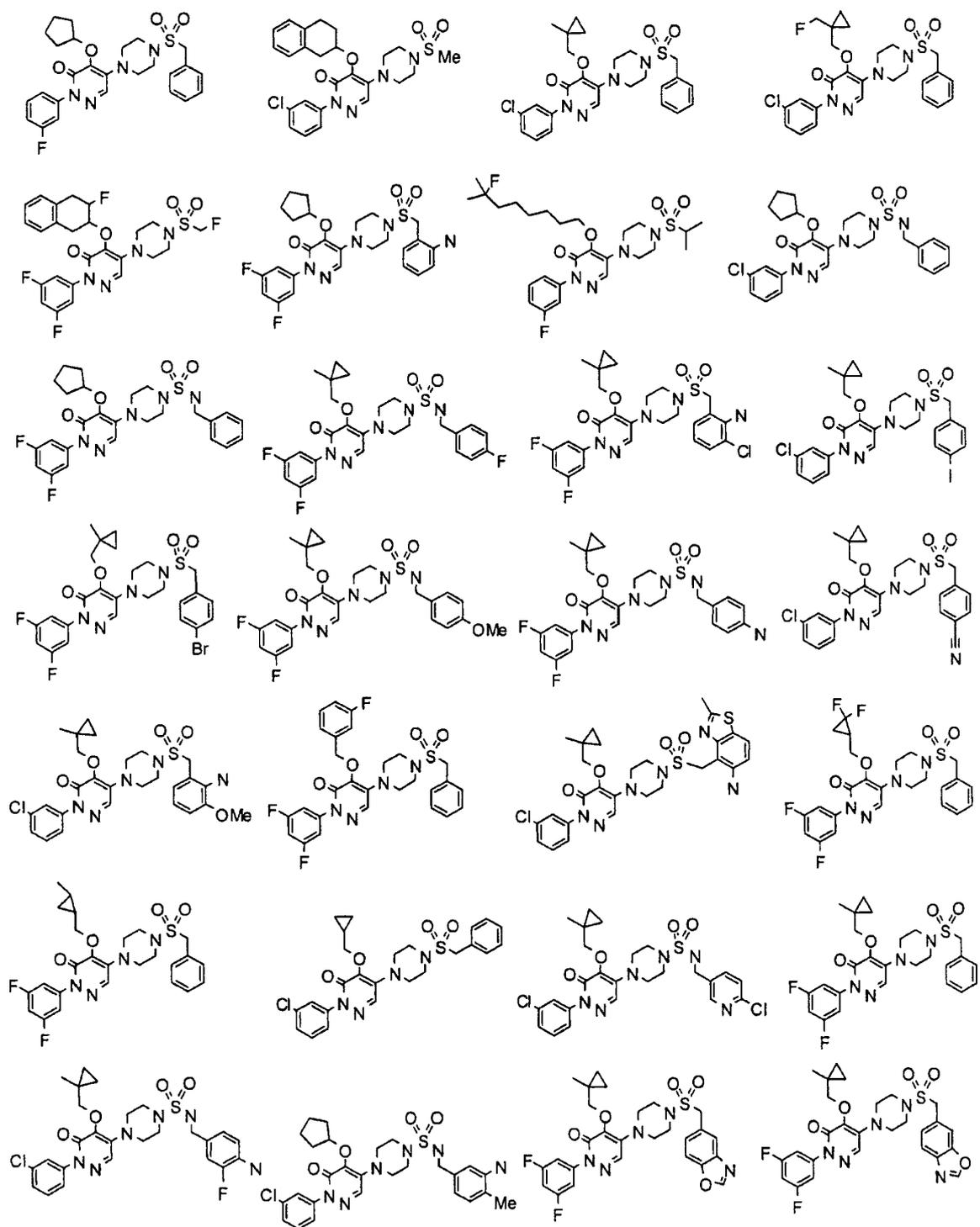
鹵素。

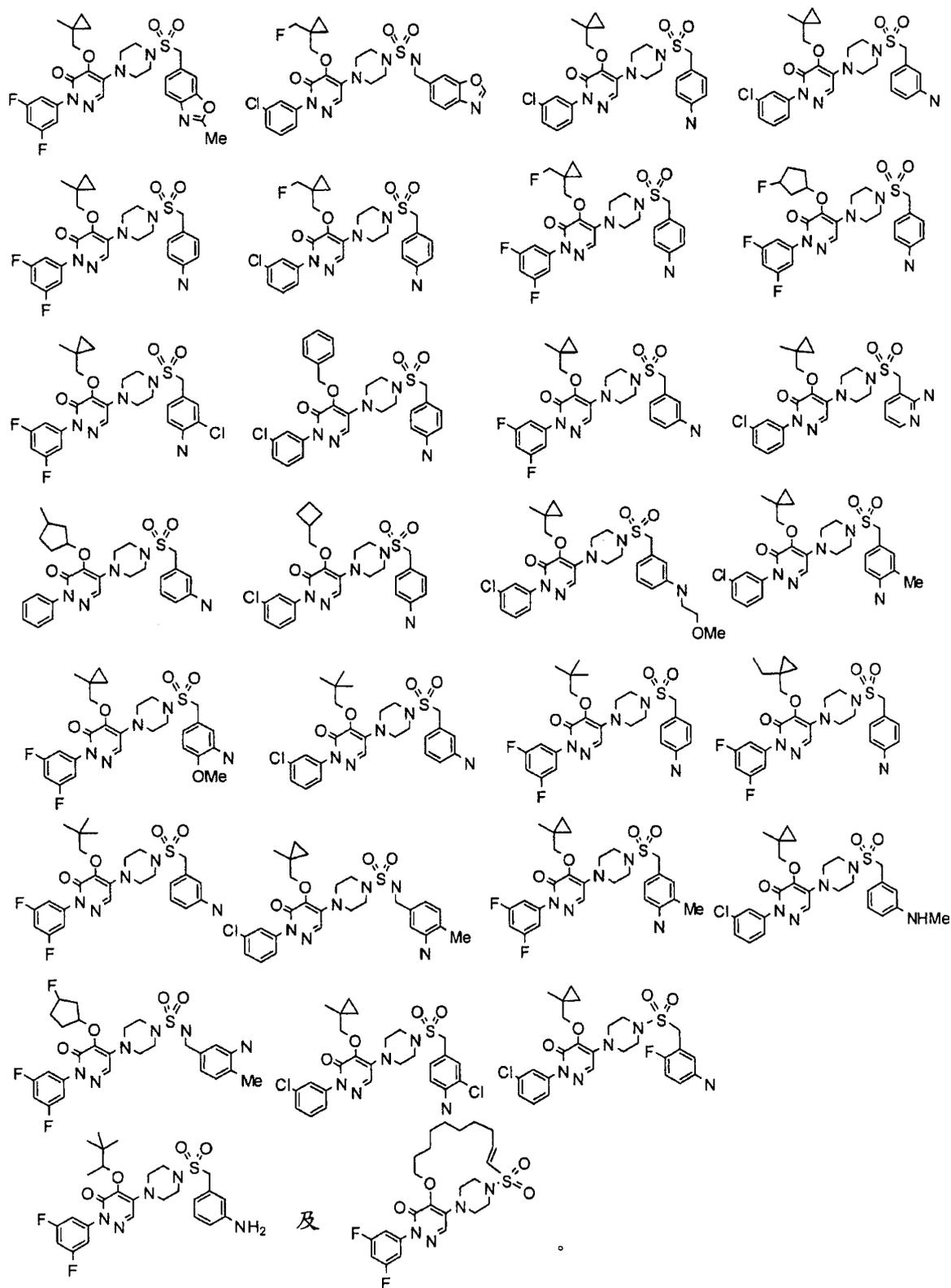
於各式 I、A、B、C、D、E、F、G、H、J、K 及 L 中，當  $R^4$  基團具有包括  $R^9$  基團之取代基時， $R^9$  較佳為 H、烷基、芳基或芳烷基，更佳為 H、烷基、苯基或苄基。

於各式 I、A、B、C、D、E、F、G、H、J、K 及 L 中， $R^6$  較佳為 H、烷基或視情況經取代之烷基（例如 -烷基- $OR^9$ ）。當  $R^6$  基團具有包括  $R^9$  基團之取代基時， $R^9$  較佳為 H、烷基、芳基或芳烷基，更佳為 H、烷基、苯基或苄基。

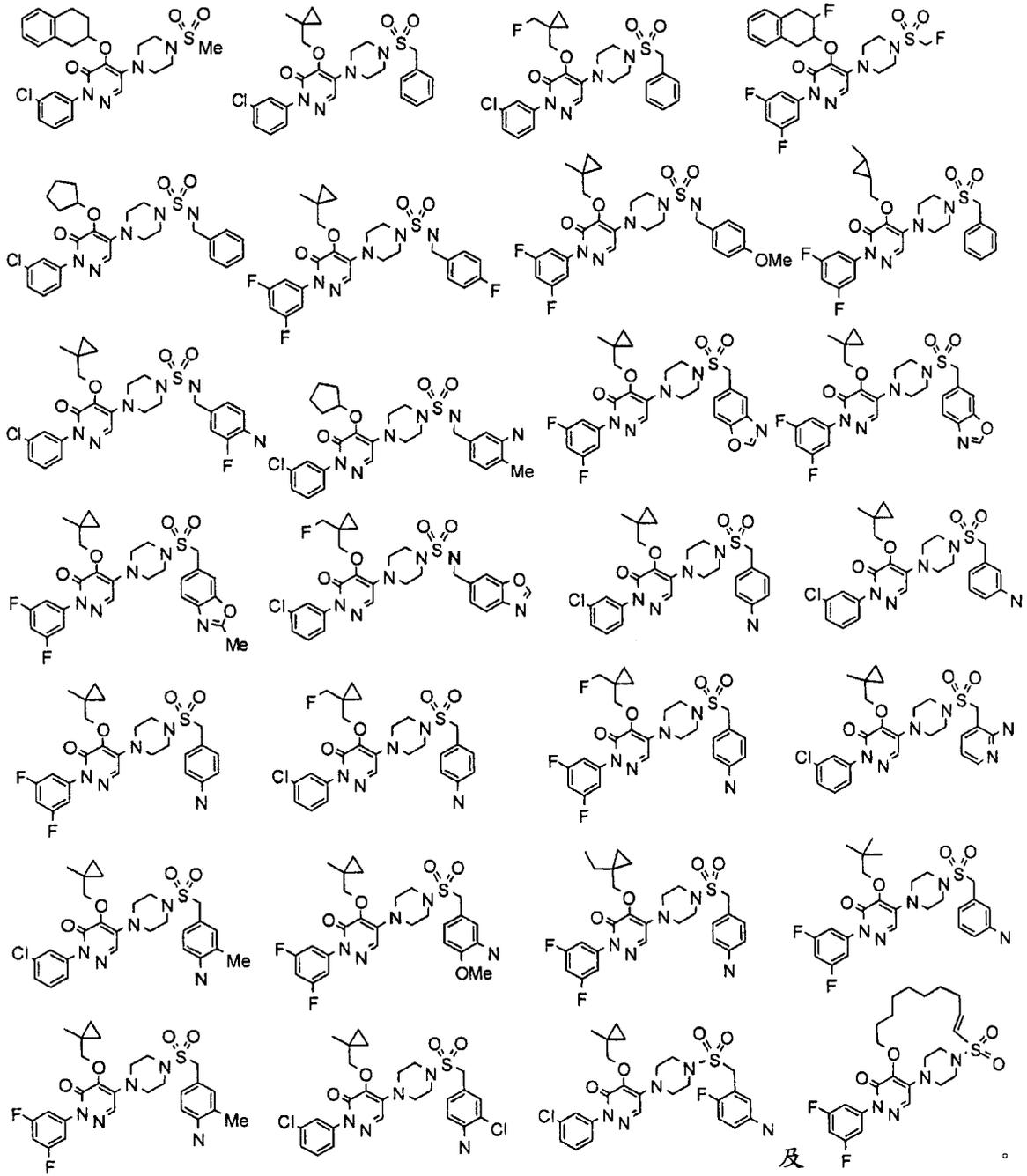
於各式 I、A、B、C、D、E、F、G、H 及 J 中， $R^8$  較佳為 H 或烷基。當  $R^8$  基團具有包括  $R^9$  基團之取代基時， $R^9$  較佳為 H、烷基、芳基或芳烷基，更佳為 H、烷基、苯基或苄基。

較佳式I化合物包括：





更佳式I化合物包括：



再者，以結構式I、A、B、C、D、E、F、G、H、J、K及L表示之本發明化合物為聚葡糖合成酶之抑制劑，因此可用於治療或預防因病原所造成之真菌感染，該病原譬如假絲酵母屬、隱球菌屬、畢赤酵母屬、紅酵母屬、酵母屬、絲孢酵母屬、棘子鬚黴菌屬、鱗質黴屬、曲黴屬、煙管菌屬、芽酵母屬、球黴菌屬、小克銀漢黴屬、外瓶黴屬、鏟

孢菌屬、莢膜組織漿菌屬、小孢黴屬、毛黴屬、擬青黴屬、青黴屬、足腫菌屬、枝氣黴屬、根毛黴屬、根黴屬、瓶黴屬、足放線病菌屬、孢子絲菌屬、髮癬菌屬、萬吉拉菌屬、鏈格孢屬、絲囊黴屬、子囊植物屬、兩極菌屬、葡萄孢屬、尾孢黴屬、麥角菌屬、旋孢腔菌屬、刺盤孢屬、白粉菌屬、赤黴屬、小叢殼屬、*Gomyces*、球座菌屬、長蠕孢屬、小球腔菌屬、*Magnaporthe*、微結節菌屬、*Monolinia*、球腔菌屬、叢赤殼屬、青黴屬、單軸黴屬、叉絲單囊殼屬、柄銹菌屬、核腔菌屬、梨孢黴屬、腐黴屬、疫黴屬、絲核菌屬、殼硬蛋白、小核菌屬、殼針孢屬、單絲殼屬、根串珠黴屬、腥黑粉菌屬、鈎絲殼屬、條黑粉菌屬、黑粉菌屬、黑星菌屬、輪枝孢屬、小孢黴屬、鱗斑黴屬、副球孢子菌屬、絲孢酵母屬、短梗黴屬、*Etserophilum* 及地黴屬。

當於上文及在整個本揭示內容中使用時，下列術語，除非另有指出，否則應明瞭係具有下述意義：

"病患"包括人類與動物兩者。

"哺乳動物"係意謂人類及其他哺乳動物。

"烷基"係意謂脂族烴基，其可為直鏈或分枝狀，且在此鏈中包含約1至約20個碳原子。較佳烷基係在此鏈中含有約1至約12個碳原子。更佳烷基係在此鏈中含有約1至約6個碳原子。分枝狀係意謂一或多個低碳烷基，譬如甲基、乙基或丙基，被連接至線性烷基鏈。"低碳烷基"係意謂在此鏈中具有約1至約6個碳原子之基團，其可為直鏈或分枝狀。"烷基"可為未經取代或視情況被一或多個可為相同或

不同之取代基取代，各取代基獨立選自包括鹵基、烷基、芳基、環烷基、氰基、羥基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷硫基、胺基、-NH(烷基)、-NH(環烷基)、-N(烷基)<sub>2</sub>、羧基及-C(O)O-烷基。適當烷基之非限制性實例包括甲基、乙基、正-丙基、異丙基及第三-丁基。

"烯基"係意謂含有至少一個碳-碳雙鍵之脂族烴基，且其可為直鏈或分枝狀，並在此鏈中包含約2至約15個碳原子。較佳烯基係在此鏈中具有約2至約12個碳原子；且更佳為約2至約6個碳原子在此鏈中。分枝狀係意謂一或多個低碳烷基，譬如甲基、乙基或丙基，被連接至線性烯基鏈。"低碳烯基"係意謂約2至約6個碳原子在此鏈中，其可為直鏈或分枝狀。"烯基"可為未經取代或視情況被一或多個可為相同或不同之取代基取代，各取代基獨立選自包括鹵基、烷基、芳基、環烷基、氰基、烷氧基及-S(烷基)。適當烯基之非限制性實例，包括乙烯基、丙烯基、正-丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正-戊烯基、辛烯基及癸烯基。

"次烷基"係意謂藉由從上文所定義之烷基移除一個氫原子所獲得之雙官能性基團。次烷基之非限制性實例，包括亞甲基、次乙基及次丙基。

"炔基"係意謂含有至少一個碳-碳參鍵之脂族烴基，且其可為直鏈或分枝狀，並在此鏈中包含約2至約15個碳原子。較佳炔基係在此鏈中具有約2至約12個碳原子；且更佳為約2至約4個碳原子在此鏈中。分枝狀係意謂一或多個低碳烷基，譬如甲基、乙基或丙基，被連接至線性炔基鏈。"低碳

炔基"係意謂約2至約6個碳原子在此鏈中，其可為直鏈或分枝狀。適當炔基之非限制性實例，包括乙炔基、丙炔基、2-丁炔基及3-甲基丁炔基。"炔基"可為未經取代或視情況可被一或多個可為相同或不同之取代基取代，各取代基係獨立選自包括烷基、芳基及環烷基。

"胺"為一種類型之官能基，其含有氮作為主要原子。於結構上其係類似氨，其中一或多個氫原子係被譬如烷基、環烷基、芳基之有機取代基或本文中定義之任何其他有機取代基置換。"胺基"為如上文定義之胺，作為官能基或取代基。

"芳基"係意謂芳族單環狀或多環狀環系統，其包含約6至約14個碳原子，較佳為約6至約10個碳原子。芳基可視情況被一或多個"環系統取代基"取代，其可為相同或不同，且均如本文定義。適當芳基之非限制性實例，包括苯基與萘基。

"雜芳基"係意謂芳族單環狀或多環狀環系統，其包含約5至約14個環原子，較佳為約5至約10個環原子，其中一或多個環原子為碳以外之元素，例如氮、氧或硫，單獨或併用。較佳雜芳基含有約5至約6個環原子。"雜芳基"可視情況被一或多個"環系統取代基"取代，其可為相同或不同，且均如本文定義。雜芳基字根名稱前之字首氮、氧或硫，係意謂至少一個氮、氧或硫原子個別存在作為環原子。雜芳基之一個氮原子可視情況被氧化成其相應之N-氧化物。"雜芳基"亦可包括經稠合至如上文定義芳基之如上文定義

雜芳基。適當雜芳基之非限制性實例，包括吡啶基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、噻啶基、吡啶酮(包括N-取代之吡啶酮)、異噁唑基、異噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋咕基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡啶基、噻嗪基、喹啉基、吡啶基、噁吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋咕基、吡啶基、氮吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、噻唑基、噻吩并噻啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、異噻啉基、苯并氮吡啶基、1,2,4-三吡啶基、苯并噻唑基、呋咕基等。"雜芳基"一詞亦指部份飽和雜芳基部份基團，例如四氫異噻啉基、四氫噻啉基等。

"芳烷基"或"芳基烷基"係意謂芳基-烷基-，其中芳基與烷基係如前文所述。較佳芳烷基係包含低碳烷基。適當芳烷基之非限制性實例，包括苄基、2-苯乙基及萘基甲基。芳烯基係意謂芳基-烯基，其中芳基與烯基係如前文所述。對母體部份基團之鍵結係個別經過烷基或烯基。

"烷基芳基"係意謂烷基-芳基-，其中烷基與芳基係如前文所述。較佳烷基芳基可包含低碳烷基。適當烷基芳基之非限制性實例為甲苯基。對母體部份基團之鍵結係經過芳基。

"環烷基"係意謂非芳族單-或多環狀環系統，其包含約3至約10個碳原子，較佳為約5至約10個碳原子。較佳環烷基環含有約5至約7個環原子。環烷基可視情況被一或多個"環系統取代基"取代，其可為相同或不同，且均如上文定

義。適當單環狀環烷基之非限制性實例，包括環丙基、環戊基、環己基、環庚基等。適當多環狀環烷基之非限制性實例，包括1-十氫萘基、正萜基、金剛烷基等。

"環烷基烷基"係意謂如上文定義之環烷基部份基團，經由烷基部份基團(上文所定義)連結至母體核心。適當環烷基烷基之非限制性實例包括環己基甲基、金剛烷基甲基等。

"環烷基烯基"係意謂如上文定義之環烷基部份基團，經由烯基部份基團(上文所定義)連結至母體核心。

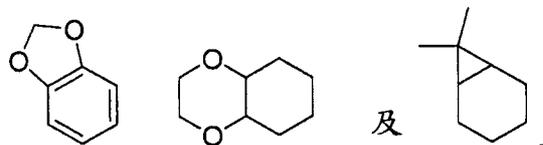
"環狀烯基"或"環烯基"係意謂非芳族單或多環狀環系統，其包含約3至約10個碳原子，較佳為約5至約10個碳原子，其含有至少一個碳-碳雙鍵。較佳環烯基環含有約5至約7個環原子。環烯基可視情況被一或多個"環系統取代基"取代，其可為相同或不同，且均如上文定義。適當單環狀環烯基之非限制性實例，包括環戊烯基、環己烯基、環庚-1,3-二烯基等。適當多環狀環烯基之非限制性實例為正萜烯基。

"環狀烯基烷基"或"環烯基烷基"係意謂如上文定義之環狀烯基或環烯基部份基團，經由烷基部份基團(上文所定義)連結至母體核心。適當環烯基烷基之非限制性實例，包括環戊烯基甲基、環己烯基甲基等。

"環狀烯基烯基"或"環烯基烯基"係意謂如上文定義之環狀烯基或環烯基部份基團，經由烯基部份基團(上文所定義)連結至母體核心。

"鹵素"係意謂氟、氯、溴或碘。較佳為氟、氯及溴。

"環系統取代基"係意謂連接至芳族或非芳族環系統之取代基，其例如係置換環系統上之可取用氫。環系統取代基可為相同或不同，各獨立選自包括烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷基芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、烷基雜芳基、羥基、羥烷基、烷氧基、三鹵烷氧基、芳氧基、芳烷基氧基、烷氧基烷氧基、醯基、芳醯基、鹵基、單鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、硝基、氰基、羧基、烷氧羰基、芳氧基羰基、芳烷基羰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、烷硫基、芳基硫基、雜芳基硫基、芳烷基硫基、雜芳烷基硫基、環烷基、雜環基、 $-C(=N-CN)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH(\text{烷基})$ 、 $-NY_1Y_2$ 、 $-alkyl-NY_1Y_2$ 、 $-C(O)NY_1Y_2$ 及 $-SO_2NY_1Y_2$ ，其中 $Y_1$ 與 $Y_2$ 可為相同或不同，且獨立選自包括氫、烷基、芳基、環烷基及芳烷基。"環系統取代基"亦可意謂單一部份基團，其係同時置換一個環系統之兩個相鄰碳原子上之兩個可取用氫(一個H在各碳上)。此種部份基團之實例為亞甲二氧基、次乙二氧基、 $-C(CH_3)_2-$ 等，其係形成部份基團，例如：



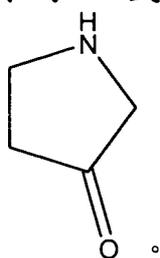
"雜芳烷基"係意謂如上文定義之雜芳基部份基團，經由烷基部份基團(上文所定義)連結至母體核心。適當雜芳基之非限制性實例包括2-吡啶基甲基、喹啉基甲基等。

"雜烷基"為飽和或不飽和鏈，含有碳與至少一個雜原子，其中一或多個鏈原子為碳以外之元素，例如氮、氧或硫，

單獨或併用，其中沒有兩個雜原子為相鄰。雜烷基鏈含有2至15個成員原子(碳與雜原子)在此鏈中，較佳為2至10個，更佳為2至5個。例如，烷氧基(意即--O-烷基或--O-雜烷基)係被包含在雜烷基中。雜烷基鏈可為直鏈或分枝狀。較佳分枝狀雜烷基具有一或兩個分枝，較佳為一個分枝。較佳雜烷基為飽和。不飽和雜烷基具有一或多個碳-碳雙鍵及/或一或多個碳-碳參鍵。較佳不飽和雜烷基具有一或兩個雙鍵或一個參鍵，更佳為一個雙鍵。雜烷基鏈可為未經取代或被1至4個取代基取代。較佳經取代之雜烷基係經單-、二-或三-取代。雜烷基可被低碳烷基、鹵烷基、鹵基、羥基、芳氧基、雜芳基氧基、醯氧基、羧基、單環狀芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、螺環、胺、醯基胺基、醯胺基、酮基、硫酮基、氰基或其任何組合取代。

"雜環基"或"雜環烷基"係意謂非芳族飽和單環狀或多環狀環系統，其包含約3至約10個環原子，較佳為約5至約10個環原子，其中在此環系統中之一或多個原子為碳以外之元素，例如氮、氧或硫，單獨或併用。於此環系統中沒有相鄰氧及/或硫原子存在。較佳雜環基含有約5至約6個環原子。在雜環基字根名稱前之字首氮、氧或硫，係意謂至少一個氮、氧或硫原子個別存在作為環原子。雜環基環中之任何-NH可以被保護成例如-N(Boc)、-N(CBz)、-N(Tos)基團等而存在；此種保護亦被視為本發明之一部份。雜環基可視情況被一或多個"環系統取代基"取代，其可為相同或不同，且均如本文定義。雜環基之氮或硫原子可視情況被氧

化成其相應之N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。適當單環狀雜環基環之非限制性實例，包括六氫吡啶基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、噻唑啶基、1,4-二氧陸園基、四氫呋喃基、四氫硫苯基、內醯胺、內酯等。"雜環基"亦可意謂雜環基環，其中單一部份基團(例如羰基)係同時置換環系統之相同碳原子上之兩個可取用氫。此種部份基團之實例為四氫吡咯酮：

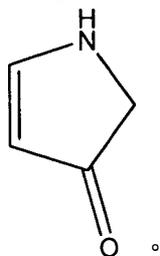


"雜環基烷基"或"雜環烷基烷基"係意謂如上文定義之雜環基部份基團，經由烷基部份基團(上文所定義)連結至母體核心。適當雜環基烷基之非限制性實例，包括六氫吡啶基甲基、六氫吡啶基甲基等。

"雜環基烯基"或"雜環烷基烯基"係意謂如上文定義之雜環基部份基團，經由烯基部份基團(上文所定義)連結至母體核心。

"雜環烯基"或"雜環狀烯基"係意謂非芳族單環狀或多環狀環系統，其包含約3至約15個環原子，較佳為約5至約14個環原子，其中在此環系統中之一或多個原子為碳以外之元素，例如氮、氧或硫原子，單獨或併用，且其含有至少一個碳-碳雙鍵或碳-氮雙鍵。於此環系統中沒有相鄰氧及/或硫原子存在。較佳雜環烯基環含有約5至約13個環原

子。在雜環烯基字根名稱前之字首氮、氧或硫，係意謂至少一個氮、氧或硫原子個別存在作為環原子。雜環烯基可視情況被一或多個環系統取代基取代，其中"環系統取代基"係如上文定義。雜環烯基之氮或硫原子可視情況被氧化成其相應之N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。適當雜環烯基之非限制性實例，包括1,2,3,4-四氫吡啶基、1,2-二氫吡啶基、1,4-二氫吡啶基、1,2,3,6-四氫吡啶基、1,4,5,6-四氫嘧啶基、2-二氫吡咯基、3-二氫吡咯基、2-二氫咪唑基、2-二氫吡唑基、二氫咪唑基、二氫呋唑基、二氫呋二唑基、二氫噻唑基、3,4-二氫-2H-哌喃基、二氫呋喃基、氟基二氫呋喃基、7-氧雙環并[2.2.1]庚烯基、二氫硫苯基、二氫硫代哌喃基等。"雜環烯基"亦可意謂雜環烯基環，其中單一部份基團(例如羰基)係同時置換環系統之相同碳原子上之兩個可取用氫。此種部份基團之實例為四氫吡咯酮：

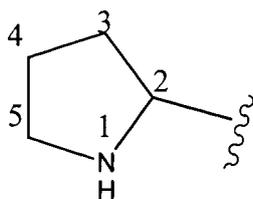


"雜環烯基烷基"係意謂如上文定義之雜環烯基部份基團，經由烷基部份基團(上文所定義)連結至母體核心。

"雜環烯基烯基"係意謂如上文定義之雜環烯基部份基團，經由烯基部份基團(上文所定義)連結至母體核心。

應注意的是，於本發明含有雜原子之環系統中，沒有羰基在鄰近N、O或S之碳原子上，以及沒有N或S基團在鄰

近另一個雜原子之碳上。因此，例如，在以下環中：



沒有 -OH 直接連接至經標示為 2 與 5 之碳。

亦應注意的是，互變異構形式，例如以下部份基團：



在本發明之某些具體實施例中，被認為是相等的。

"雜環烯基烯基"係意謂如上文定義之雜環烯基部份基團，經由烯基部份基團(上文所定義)連結至母體核心。

"雜烷基"為飽和或不飽和鏈，含有碳與至少一個雜原子，其中沒有兩個雜原子為相鄰。雜烷基鏈含有 2 至 15 個成員原子(碳與雜原子)在此鏈中，較佳為 2 至 10 個，更佳為 2 至 5 個。例如，烷氧基(意即 --O-烷基或 --O-雜烷基)係被包含在雜烷基中。雜烷基鏈可為直鏈或分枝狀。較佳分枝狀雜烷基具有一或兩個分枝，較佳為一個分枝。較佳雜烷基為飽和。不飽和雜烷基具有一或多個碳-碳雙鍵及/或一或多個碳-碳參鍵。較佳不飽和雜烷基具有一或兩個雙鍵或一個參鍵，更佳為一個雙鍵。雜烷基鏈可為未經取代或被 1 至 4 個取代基取代。較佳經取代之雜烷基係經單-、二-或三-取代。雜烷基可被低碳烷基、鹵烷基、鹵基、羥基、芳氧基、雜芳基氧基、醯氧基、羧基、單環狀芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、螺環、胺、醯基胺、醯胺基、酮基、硫酮基、

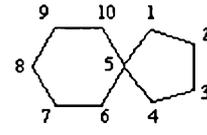
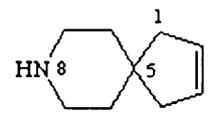
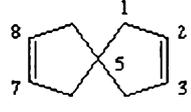
氟基或其任何組合取代。

"炔基烷基"係意謂炔基-烷基-，其中炔基與烷基係如前文所述。較佳炔基烷基係含有低碳炔基與低碳烷基。對母體部份基團之鍵結係經過烷基。適當炔基烷基之非限制性實例包括炔丙基甲基。

"雜芳烷基"係意謂雜芳基-烷基-，其中雜芳基與烷基均如前文所述。較佳雜芳烷基係含有低碳烷基。適當芳烷基之非限制性實例包括吡啶基甲基與喹啉-3-基甲基。對母體部份基團之鍵結係經過烷基。

"羥烷基"係意謂HO-烷基-，其中烷基係如前文定義。較佳羥烷基係含有低碳烷基。適當羥烷基之非限制性實例，包括羥甲基與2-羥乙基。

"螺環系統"具有藉由一個共同原子所連結之兩個或多個環。較佳螺環系統包括螺雜芳基、螺雜環烯基、螺雜環基、螺環烷基、螺環烯基及螺芳基。適當螺環系統之非限制性

實例包括  螺[4.5]癸烷、  8-氮螺[4.5]癸-2-烯及  螺[4.4]壬-2,7-二烯。

"醯基"係意謂H-C(O)-、烷基-C(O)-或環烷基-C(O)-基團，其中各種基團係如前文所述。對母體部份基團之鍵結係經過羰基。較佳醯基係含有低碳烷基。適當醯基之非限制性實例，包括甲醯基、乙醯基及丙醯基。

"芳醯基"係意謂芳基-C(O)-基團，其中芳基係如前文所述。對母體部份基團之鍵結係經過羰基。適當基團之非限

制性實例，包括苯甲醯基與1-萘甲醯基。

"烷氧基"係意謂烷基-O-基團，其中烷基係如前文所述。適當烷氧基之非限制性實例，包括甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、異丙氧基及正-丁氧基。對母體部份基團之鍵結係經過醚氧。直接連結至另一個烷氧基之烷氧基為"烷氧基烷氧基"。

"芳氧基"係意謂芳基-O-基團，其中芳基係如前文所述。適當芳氧基之非限制性實例，包括苯氧基與萘氧基。對母體部份基團之鍵結係經過醚氧。

"芳烷氧基"係意謂芳烷基-O-基團，其中芳烷基係如前文所述。適當芳烷氧基之非限制性實例，包括苄氧基與1-或2-萘甲氧基。對母體部份基團之鍵結係經過醚氧。

"烷硫基"或"硫代烷氧基"係意謂烷基-S-基團，其中烷基係如前文所述。適當烷硫基之非限制性實例包括甲硫基與乙硫基。對母體部份基團之鍵結係經過硫。

"芳基硫基"係意謂芳基-S-基團，其中芳基係如前文所述。適當芳基硫基之非限制性實例，包括苯硫基與萘基硫基。對母體部份基團之鍵結係經過硫。

"芳烷硫基"係意謂芳烷基-S-基團，其中芳烷基係如前文所述。適當芳烷硫基之非限制性實例為苄硫基。對母體部份基團之鍵結係經過硫。

"烷氧羰基"係意謂烷基-O-CO-基團。適當烷氧羰基之非限制性實例，包括甲氧羰基與乙氧羰基。對母體部份基團之鍵結係經過羰基。

"芳氧基羰基"係意謂芳基-O-C(O)-基團。適當芳氧基羰基之非限制性實例，包括苯氧基羰基與萘氧基羰基。對母體部份基團之鍵結係經過羰基。

"芳烷氧基羰基"係意謂芳烷基-O-C(O)-基團。適當芳烷氧基羰基之非限制性實例為苄氧基羰基。對母體部份基團之鍵結係經過羰基。

"烷基磺醯基"係意謂烷基-S(O<sub>2</sub>)-基團。較佳基團為其中烷基為低碳烷基者。對母體部份基團之鍵結係經過磺醯基。

"芳基磺醯基"係意謂芳基-S(O<sub>2</sub>)-基團。對母體部份基團之鍵結係經過磺醯基。

"次芳基"與"次雜芳基"術語係意謂二價芳基與雜芳基，例如



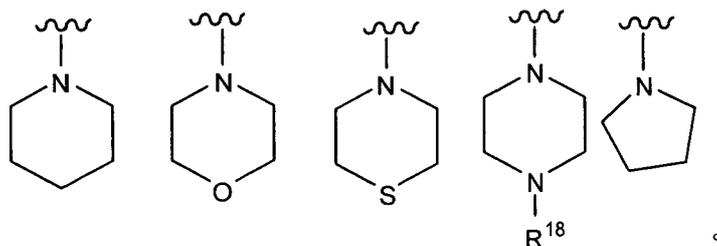
"苯并稠合-環烷基"與"苯并稠合-雜環烷基"係意謂苯環係經稠合至環烷基或雜環烷基環之兩個相鄰碳原子。此基團係經過環烷基或雜環烷基環中之碳原子，接合至分子之其餘部份。芳族與飽和環部份基團兩者係視情況被如上文定義之適當環系統取代基取代。苯并稠合-環烷基與苯并稠合-雜環烷基之實例為



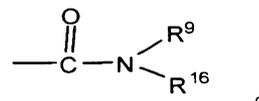
在上文術語中，"氧基團 (oxyl)"係意謂與"氧基 (oxy)"相同，意即烷氧基團與烷氧基均指烷基-O-基團。

在上文術語中，在氮原子出現在原子之鏈中，且在對該氮之第三個鍵結上之取代基並未被確認之情況下，應明瞭此第三個鍵結為氫，例如-烷基-N-烷基-為-烷基-NH-烷基。

在上文術語中，當在N上之兩個R<sup>9</sup>基團形成環時，此種環之非限制性實例為



在上文術語中，當含氮基團係被書寫為例如-CONR<sup>9</sup>R<sup>16</sup>時，兩個"R"基團係各連接至該氮，意即



在上文定義中，值得注意的是在"R"基團中，在未存在連字號以表示連接點，且此術語並未另外定義之情況下，此基團係經過此術語之右側上之基團，連接至分子之其餘部份，例如"烷基烯基"為"烷基烯基-"。

"經取代"一詞係意謂在所指定原子上之一或多個氫係被選自所指示之基團取代，其條件是，不會超過所指定原子於存在情況下之正常價鍵，且此取代會造成安定化合物。取代基及/或變數之組合，只有在此種組合會造成安定化合物下才可允許。所謂"安定化合物"或"安定結構"，係意指化合物足夠強健而自反應混合物中留存著，單離至有用純度，及調配成有效治療劑。

"視情況經取代"一詞係意謂以特定基團、原子團或部份基團之選用取代。

"一或多個"與"至少一個"術語，當指稱取代基在基團(例如烷基、芳基或雜芳基)上之數目時，係意謂1至6個取代基，較佳為1至3個取代基，除非另有指明。

關於化合物之"經純化"、"呈純化形式"或"呈單離與純化形式"術語，係指該化合物在自合成方法(例如自反應混合物)或天然來源或其組合單離後之物理狀態。因此，關於化合物之"經純化"、"呈純化形式"或"呈單離與純化形式"術語，係指該化合物在得自純化方法或本文中所述或熟練技師所習知之方法(例如層析、再結晶作用等)後之物理狀態，其係呈充分純度，可藉由本文中所述或熟練技師所習知之標準分析技術特徵鑒定。

亦應注意的是，在本文之內文、圖式、實例及表格中，任何具有未滿足價鍵之碳以及雜原子，係被假定為具有足夠數目之氫原子，以滿足該價鍵。

當化合物中之官能基被稱為"經保護"時，這意謂該基團係呈經改質形式，以在化合物接受反應時，排除該經保護位置處之不想要副反應。適當保護基將由具有此項技藝一般技術者以及參考標準教科書而明瞭，例如 T. W. Greene 等人，*有機合成之保護基*(1991), Wiley, New York。

當任何變數(例如芳基、雜環、 $R^2$ 等)在任何組成或式 I、A、B、C、D、E、F、G、H、J、K 及 L 中出現超過一次時，其在各存在處之定義係與其在每一個其他存在處之定義無關。

於本文中使用的"組合物"一詞，係意欲涵蓋一種以特定

量包含特定成份之產物，以及直接或間接由特定成份以特定量組合所形成之任何產物。

本發明化合物之前體藥物與溶劑合物，亦意欲被涵蓋於此處。前體藥物之討論係提供於 T. Higuchi 與 V. Stella, 前體藥物作為新穎傳輸系統(1987) A.C.S. 論集系列之 14, 及在藥物設計中之生物可逆載劑, (1987) Edward B. Roche 編著, 美國醫藥協會與 Pergamon 出版社。"前體藥物"一詞係意謂會在活體內轉變而產生式 I、A、B、C、D、E、F、G、H、J、K 及 L 化合物或此化合物之藥學上可接受鹽、水合物或溶劑合物之化合物(例如藥物先質)。此轉變可藉由各種機制(例如藉由代謝或化學過程)發生, 例如在血液中經過水解作用。前體藥物用途之討論, 係由 T. Higuchi 與 W. Stella, "前體藥物作為新穎傳輸系統", A.C.S. 論集系列之第 14 卷, 及在藥物設計中之生物可逆載劑, Edward B. Roche 編著, 美國醫藥協會與 Pergamon 出版社, 1987 中提供。

例如, 若式 I、式 A、式 B、式 C、式 D、式 E、式 F、式 G、式 H、式 J、式 K 或式 L 化合物或此化合物之藥學上可接受鹽、水合物或溶劑合物含有羧酸官能基, 則前體藥物可包括經由以一種基團置換該酸基之氫原子所形成之酯, 該基團例如 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) 烷醯氧基甲基、具有 4 至 9 個碳原子之 1-(烷醯氧基)乙基、具有 5 至 10 個碳原子之 1-甲基-1-(烷醯氧基)-乙基、具有 3 至 6 個碳原子之烷氧羰基氧基甲基、具有 4 至 7 個碳原子之 1-(烷氧羰基氧基)乙基、具有 5 至 8 個碳原子之 1-甲基-1-(烷氧羰基氧基)乙基、具有 3 至 9 個碳原

子之N-(烷氧羰基)-胺基甲基、具有4至10個碳原子之1-(N-(烷氧羰基)胺基)乙基、3-酞基、4-巴豆內酯基、 $\gamma$ -丁內酯-4-基、二-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)烷胺基(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)烷基(譬如 $\beta$ -二甲胺基乙基)、胺甲醯基-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)烷基、N,N-二(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)烷基胺甲醯基-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)烷基、及六氫吡啶并-、四氫吡咯并-或嗎福啉并(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)烷基等。

同樣地，若式I、式A、式B、式C、式D、式E、式F、式G、式H、式J、式K或式L化合物含有醇官能基，則前體藥物可經由以一種基團置換該醇基之氫原子而形成，該基團例如(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷醯氧基甲基、1-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷醯氧基)乙基、1-甲基-1-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷醯氧基)乙基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧羰基氧基甲基、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧羰基胺基甲基、琥珀醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷醯基、 $\alpha$ -胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、芳基醯基及 $\alpha$ -胺醯基或 $\alpha$ -胺醯基- $\alpha$ -胺醯基，其中各 $\alpha$ -胺醯基係獨立選自天然生成之L-胺基酸類、P(O)(OH)<sub>2</sub>、-P(O)(O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>或糖基(由於移除碳水化合物半縮醛形式之羥基所形成之基團)等。

若式I、式A、式B、式C、式D、式E、式F、式G、式H、式J、式K或式L化合物併入胺官能基，則前體藥物可經由以一種基團置換該胺基中之氫原子而形成，該基團例如R-羰基、RO-羰基、NRR'-羰基，其中R與R'各獨立為(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)環烷基、苄基，或R-羰基為天然 $\alpha$ -胺醯基或天然 $\alpha$ -胺醯基、-C(OH)C(O)OY<sup>1</sup>，其中Y<sup>1</sup>為H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或苄基，-C(OY<sup>2</sup>)Y<sup>3</sup>，其中Y<sup>2</sup>為(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基，且Y<sup>3</sup>為(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、羰基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基或單-N-或二-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷胺基

烷基， $-C(Y^4)Y^5$ ，其中 $Y^4$ 為H或甲基，且 $Y^5$ 為單-N-或二-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷胺基嗎福啉基、六氫吡啶-1-基或四氫吡咯-1-基等。

一或多種本發明化合物可以未溶劑化合以及溶劑化合形式存在，具有藥學上可接受之溶劑，譬如水、乙醇等，且本發明係意欲包含溶劑化合與未溶劑化合形式兩者。"溶劑合物"係意謂本發明化合物與一或多種溶劑分子之物理締合作用。此物理締合作用係涉及不同程度之離子性與共價鍵結，包括氫鍵。在某些情況中，溶劑合物能夠隔離，例如，當一或多個溶劑分子被併入結晶性固體之晶格中時。"溶劑合物"係涵蓋溶液相與可隔離之溶劑合物。適當溶劑合物之非限制性實例包括乙醇化物、甲醇化物等。"水合物"為溶劑合物，其中溶劑分子為H<sub>2</sub>O。

一或多種本發明化合物可視情況被轉化成溶劑合物。溶劑合物之製備係為一般已知。因此，例如M. Caira等人，*J. Pharmaceutical Sci.*, **93(3)**, 601-611 (2004)係描述抗真菌劑氟康唑(fluconazole)在醋酸乙酯中以及來自水之溶劑合物之製備。溶劑合物、半溶劑合物、水合物等之類似製備，係由E.C. van Tonder等人，*AAPS PharmSciTech.*, **5(1)**，論文12 (2004)；與A. L. Bingham等人，*Chem. Commun.*, 603-604 (2001)描述。一種典型非限制方法係涉及使本發明化合物在高於環境溫度下溶於所要量之所要溶劑(有機或水或其混合物)中，並使溶液在足以形成結晶之速率下冷卻，然後藉標準方法單離。分析技術，例如I.R.光譜學，顯示溶劑(或水)存在於結晶中，作為

溶劑合物(或水合物)。

"有效量"或"治療上有效量"係意欲描述本發明化合物或組合物有效抑制上文所指疾病之量，且因此產生所要之治療、改善、抑制或預防作用。

式I、A、B、C、D、E、F、G、H、J、K及L化合物可形成鹽，其亦在本發明之範圍內。於本文中指稱式I、A、B、C、D、E、F、G、H、J、K及L化合物，應明瞭係包括指稱其鹽，除非另有指出。當於本文中採用時，"鹽"一詞係表示以無機及/或有機酸類形成之酸性鹽，以及以無機及/或有機鹼類形成之鹼性鹽。此外，當式I、A、B、C、D、E、F、G、H、J、K及L化合物包含鹼性部份基團，譬如但不限於吡啶或咪唑，與酸性部份基團，譬如但不限於羧酸兩者時，可形成兩性離子("內鹽")，且係被包含在如本文中使用之"鹽"一詞內。藥學上可接受(意即無毒性、生理學上可接受)之鹽為較佳，惟其他鹽亦可使用。式I、A、B、C、D、E、F、G、H、J、K及L化合物之鹽可以下述方式形成，例如使式I、A、B、C、D、E、F、G、H、J、K及L化合物與一數量之酸或鹼反應，譬如等量，在媒質中，譬如鹽會沉澱於其中者，或在水性媒質中，接著為冷凍乾燥。

舉例之酸加成鹽，包括醋酸鹽、抗壞血酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、酸性硫酸鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、萘磺酸

鹽、硝酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、丙酸鹽、柳酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽 (toluenesulfonate) (亦稱為甲苯磺酸鹽 (tosylate)) 等。此外，一般認為適用於自鹼性醫藥化合物形成藥學上可使用鹽之酸類，係例如由 P. Stahl 等人, Camille G. (編著) 醫藥鹽手冊. 性質、選擇及用途. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge 等人, 醫藥科學期刊(1977) 66(1) 1-19; P. Gould, 國際製藥學期刊(1986) 33 201-217; Anderson 等人, 醫藥化學實務(1996), 大學出版社, New York; 及在橘皮書(食品藥物管理局, Washington, D.C. 在其網站上) 所討論者。此等揭示內容係併於本文供參考。

舉例之鹼性鹽，包括銨鹽，鹼金屬鹽，譬如鈉、鋰及鉀鹽，鹼土金屬鹽，譬如鈣與鎂鹽，具有有機鹼之鹽(例如有機胺類)，譬如二環己基胺類、第三-丁基胺類及與胺基酸之鹽，該胺基酸譬如精胺酸、離胺酸等。鹼性含氮基團可以作用劑四級化，譬如低碳烷基鹵化物(例如甲基、乙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、二烷基硫酸鹽(例如二甲基、二乙基及二丁基硫酸鹽)、長鏈鹵化物(例如癸基、月桂基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(例如苄基與苯乙基溴化物)及其他。

所有此種酸鹽與鹼鹽係意欲成為本發明範圍內之藥學上可接受鹽，且對本發明之目的而言，所有酸與鹼鹽係被認為相當於相應化合物之自由態形式。

本發明化合物之藥學上可接受酯類包括下列組群：(1) 藉由羥基之酯化作用所獲得之羧酸酯類，其中酯基團群之羧

酸部份之非羰基部份基團係選自直鏈或分枝鏈烷基(例如乙醯基、正-丙基、第三-丁基或正-丁基)、烷氧烷基(例如甲氧基甲基)、芳烷基(例如苄基)、芳氧基烷基(例如苯氧基甲基)、芳基(例如，苯基，視情況被例如鹵素、 $C_{1-4}$ 烷基或 $C_{1-4}$ 烷氧基或胺基取代)；(2)磺酸酯類，譬如烷基-或芳烷基磺醯基(例如甲烷磺醯基)；(3)胺基酸酯類(例如L-異纈草胺醯基或L-異白胺醯基)；(4)磷酸酯類，及(5)單-、二-或三磷酸酯類。磷酸酯類可進一步被例如 $C_{1-20}$ 醇或其反應性衍生物，或被2,3-二( $C_{6-24}$ )醯基甘油酯化。

式I、A、B、C、D、E、F、G、H、J、K及L化合物，以及其鹽、溶劑合物、酯及前體藥物，可以其互變異構形式存在(例如作為醯胺或亞胺基醚)。所有此種互變異構形式係意欲被涵蓋在本文中，作為本發明之一部份。

式I、A、B、C、D、E、F、G、H、J、K及L化合物可含有不對稱或對掌中心，因此以不同立體異構形式存在。所意欲的是，式I、A、B、C、D、E、F、G、H、J、K及L化合物之所有立體異構形式以及其混合物，包括外消旋混合物，係構成本發明之一部份。此外，本發明係包含所有幾何與位置異構物。例如，若式I、A、B、C、D、E、F、G、H、J、K及L化合物併入雙鍵或稠合環，則順式-與反式-形式兩者，以及混合物，係被包含在本發明之範圍內。

非對映異構混合物可以其物理化學差異為基礎，藉由熟諳此藝者所習知之方法，例如藉層析及/或分級結晶，被分

離成其個別非對映異構物。對掌異構物可經由使對掌異構混合物轉化成非對映異構混合物而被分離，其方式是與適當光學活性化合物(例如對掌性輔助劑，譬如對掌性醇或 Mosher 氏氯化醯)反應，分離非對映異構物，及使個別非對映異構物轉化(例如水解)成其相應之純對掌異構物。一些式 I、A、B、C、D、E、F、G、H、J、K 及 L 化合物亦可為非向性異構物(例如經取代之聯芳基類)，且被認為是本發明之一部份。對掌異構物亦可利用對掌性 HPLC 管柱分離。

式 I、A、B、C、D、E、F、G、H、J、K 及 L 化合物亦可以不同互變異構形式存在，且所有此種形式係被包含在本發明之範圍內。例如，此等化合物之所有酮基-烯醇與亞胺-烯胺形式亦被包含在本發明中。

本發明之化合物(包括此等化合物之鹽、溶劑合物、酯及前體藥物以及前體藥物之鹽、溶劑合物及酯)之所有立體異構物(例如幾何異構物、光學異構物等)，譬如可由於不同取代基上之不對稱碳所致而存在者，包括對掌異構形式(其甚至可於不對稱碳不存在下存在)、旋轉異構形式、非向性異構物及非對映異構形式，係意欲涵蓋在本發明之範圍內，位置異構物(例如 4-吡啶基與 3-吡啶基)亦然(例如，若式 I、A、B、C、D、E、F、G、H、J、K 及 L 化合物併入雙鍵或稠合環，則順式-與反式-形式兩者，以及混合物，係被包含在本發明之範圍內。例如，化合物之所有酮基-烯醇與亞胺-烯胺形式亦被包含在本發明內)。本發明化合物之個

別立體異構物可例如實質上不含其他異構物，或可例如經混合成為外消旋物，或與所有其他或其他經選擇之立體異構物混合。本發明之對掌中心可具有如由 IUPAC 1974 建議所定義之 S 或 R 組態。"鹽"、"溶劑合物"、"酯"、"前體藥物"等術語之使用，係意欲同樣地適用於本發明化合物之對掌異構物、立體異構物、旋轉異構物、互變異構物、位置異構物、外消旋物或前體藥物之鹽、溶劑合物、酯及前體藥物。

本發明亦包含以同位素方式標識之本發明化合物，其係與本文所述者相同，惟以下事實除外，一或多個原子係被一個具有原子質量或質量數不同於通常在天然上所發現之原子質量或質量數之原子所置換。可被併入本發明化合物中之同位素，其實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，譬如個別為  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  及  $^{36}\text{Cl}$ 。

某些以同位素方式標識之式 I、A、B、C、D、E、F、G、H、J、K 及 L 化合物(例如以  $^3\text{H}$  與  $^{14}\text{C}$  所標識者)可使用於化合物及/或受質組織分佈檢測中。經氘化(意即  $^3\text{H}$ )與碳-14(意即  $^{14}\text{C}$ )同位素係為特佳，因其易於製備與可偵測性。再者，以較重質同位素譬如氘(意即  $^2\text{H}$ )取代，可提供由於較大代謝安定性所造成之某些治療利益(例如，增加活體內半生期或降低劑量需要量)，且因此在一些情況中可能較佳。以同位素方式標識之式 I、A、B、C、D、E、F、G、H、J、K 及 L 化合物一般可按照類似下文圖式及/或實例中

所揭示之程序製成，其方式是以適當同位素方式標識之試劑取代未以同位素方式標識之試劑。

式I、A、B、C、D、E、F、G、H、J、K及L化合物之多晶形式，與式I、A、B、C、D、E、F、G、H、J、K及L化合物之鹽、溶劑合物、酯及前體藥物之多晶形式，係欲被包含於本發明中。

膠囊-係指特殊容器或封閉物，製自甲基纖維素、聚乙烯醇或變性明膠或澱粉，用以容納或含有包含活性成份之組合物。硬殼膠囊典型上係製自相對較高凝膠強度骨質與豬皮明膠之摻合物。膠囊本身可含有少量染料、不透明化劑、增塑劑及防腐劑。

片劑-係指含有活性成份與適當稀釋劑之經壓縮或模製固體劑型。片劑可藉由壓縮混合物或藉由濕式造粒、乾式造粒所獲得之粒化物或藉由壓實製成。

口服凝膠-係指經分散或增溶於親水性半固體基質中之活性成份。

賦形用粉末係指含有活性成份與適當稀釋劑之粉末摻合物，其可被懸浮於水或汁液中。

稀釋劑-係指經常構成組合物或劑型之主要部份之物質。適當稀釋劑包括糖類，譬如乳糖、蔗糖、甘露醇及花楸醇；澱粉，衍生自小麥、玉米、稻米及馬鈴薯；及纖維素，譬如微晶性纖維素。稀釋劑在組合物中之量可涵蓋從約10至約90%之範圍，以全部組合物之重量計，較佳為約25至約75%，更佳為約30至約60重量%，又更佳為約12至約60%。

崩解劑-係指被添加至組合物中，以幫助其破裂開來(崩解)並釋出藥劑之物質。適當崩解劑包括澱粉；"冷水溶性"變性澱粉，譬如羧甲基澱粉鈉；天然與合成膠質，譬如刺槐豆、刺梧桐、瓜爾膠、西黃耆樹膠及瓊脂；纖維素衍生物，譬如甲基纖維素與羧甲基纖維素鈉；微晶性纖維素與交聯微晶性纖維素，譬如交聯羧甲基纖維素鈉；海藻酸鹽，譬如海藻酸與海藻酸鈉；黏土，譬如膨土；及起泡混合物。崩解劑在組合物中之量可涵蓋從約2至約15%之範圍，以組合物之重量計，更佳為約4至約10重量%。

黏合劑-係指使粉末結合或"膠黏"在一起，並藉由形成顆粒使彼等內聚之物質，因此在配方中充作"黏著劑"。黏合劑會增加已可取用於稀釋劑或膨鬆劑中之內聚強度。適當黏合劑包括糖類，譬如蔗糖；澱粉，衍生自小麥、玉米、稻米及馬鈴薯；天然膠質，譬如阿拉伯膠、明膠及西黃耆樹膠；海藻衍生物，譬如海藻酸、海藻酸鈉及藻酸鈣；纖維素物質，譬如甲基纖維素與羧甲基纖維素鈉及羥丙甲基纖維素；聚乙烯基四氫吡咯酮；及無機物質，譬如矽酸鎂鋁。黏合劑在組合物中之量可涵蓋從約2至約20%之範圍，以組合物之重量計，更佳為約3至約10重量%，又更佳為約3至約6重量%。

潤滑劑-係指被加入劑型中以使得片劑、顆粒等在被壓縮後能夠藉由減少摩擦或磨損，而自模具或模口釋出之物質。適當潤滑劑包括金屬硬脂酸鹽，譬如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或硬脂酸鉀；硬脂酸；高熔點蠟類；及水溶性潤滑劑，

譬如氯化鈉、苯甲酸鈉、醋酸鈉、油酸鈉、聚乙二醇及d,l-白胺酸。潤滑劑經常在壓縮前之那個最後步驟添加，因其必須存在於顆粒之表面上，及位在彼等與壓片機配件之間。潤滑劑在組合物中之量可涵蓋從約0.2至約5%之範圍，以組合物之重量計，較佳為約0.5至約2%，更佳為約0.3至約1.5重量%。

滑劑-預防成塊並改良粒化物之流動特性之物質，以致使流動平滑且均勻。適當滑劑包括二氧化矽與滑石。滑劑在組合物中之量，可涵蓋從全部組合物之約0.1%至約5重量%之範圍，較佳為約0.5至約2重量%。

著色劑-對組合物或劑型提供著色之賦形劑。此種賦形劑可包括食品級染料，及被吸附至適當吸附劑譬如黏土或氧化鋁上之食品級染料。著色劑之量可從約0.1改變至約5%，以組合物之重量計，較佳為約0.1至約1%。

生物利用率-係指當與標準物或對照組比較時，活性藥物成份或治療部份基團從所投予之劑型被吸收至系統循環中之速率與程度。

製備片劑之習用方法係為已知。此種方法包括乾式方法，譬如直接壓縮及藉由壓實所製成粒化物之壓縮，或濕式方法或其他特殊程序。製造其他投藥形式例如膠囊、栓劑等之習用方法，亦為習知。

上文列示之化合物為聚葡糖合成酶之抑制劑，因此可用於治療或預防因病原所造成之真菌感染，該病原譬如傘枝犁頭黴；棘子鬚黴菌屬；不完全真菌屬；*Ajellomyces capsulatus*；

皮膚完全真菌；鏈格孢屬；*Aphanoascus fulvescens*；鱗質黴屬；  
*Arthroderma benhamiae*；*Arthroderma fulvum*；*Arthroderma gypseum*；  
*Arthroderma incurvatum*；*Arthroderma otae*；*Arthroderma vanbreuseghemii*；  
 黃曲黴；煙曲黴；灰綠曲黴；構巢曲黴；黑曲黴；米曲黴；  
 曲黴屬；真菌薩氏曲黴；土曲黴；焦曲黴；雜色曲黴；出  
 芽短梗黴；擔子菌綱；白僵菌屬；夏威夷平臍蠕孢；穗狀  
 平臍蠕孢；平臍蠕孢屬；煙管菌；皮炎芽生菌；頭狀芽生  
 裂殖酵母；白假絲酵母；白吉利絲孢酵母；小丘假絲酵母；  
 都柏林假絲酵母；菌株假絲酵母；光滑假絲酵母；季也蒙  
 假絲酵母；希木龍假絲酵母；霍爾姆假絲酵母；平常假絲  
 酵母；間型假絲酵母；乳酒假絲酵母；克魯斯假絲酵母；  
 郎比可假絲酵母；解脂假絲酵母；葡萄牙假絲酵母；*maris*  
 假絲酵母；口津假絲酵母；挪威假絲酵母；近平滑假絲酵  
 母；菌膜假絲酵母；擬熱帶假絲酵母；鐵紅假絲酵母；皺  
 落假絲酵母；清酒假絲酵母；圓球形假絲酵母；假絲酵母  
 屬；星形假絲酵母；熱帶假絲酵母；維斯假絲酵母；涎沫  
 假絲酵母；金孢子菌屬；斑替枝孢黴；*Cladophialophora*  
*carrionii*；枝孢屬；粗球黴菌；*recurvatus* 科克黴；鬼傘屬；微  
 白隱球菌；*gattii* 隱球菌；*laurentii* 隱球菌；新型隱球菌；灰  
 色小克銀漢黴；小克銀漢黴屬；彎孢；彎孢黴屬；布魯塞  
 爾德克酵母；絮狀表皮癬菌；皮膚外瓶黴；甄氏外瓶黴；  
 叢梗孢外瓶黴；喙狀凸臍孢；新型線黑粉菌；裴氏著色黴；  
 二聚鐮孢菌；小串珠鐮孢；尖鐮孢；土壤鐮胞病菌孢子；  
 腐皮鐮孢；鐮孢菌屬；白地黴；地黴屬；莢膜組織孢漿菌；

*Hortaea werneckii*；東方伊薩酵母；*lactis* 克魯維酵母；馬克斯克魯維酵母；*Madurella grisea*；糠狀鱗斑黴；球形馬拉色菌；鈍圓鱗斑黴；皮膚鱗斑黴；*restricta* 鱗斑黴；斯洛菲鱗斑黴；合軸鱗斑黴；綠僵菌；小孢黴屬頭癬；狗小孢黴；黃褐色小孢黴；石膏狀小孢黴；桃色小孢黴；卷枝毛黴；凍土毛黴；總狀毛黴；*rouxii* 毛黴；毛黴屬；芒果那特斯拉菌；百香果叢赤殼；*Onychocola canadensis*；淡紫擬青黴；擬青黴屬；擬青黴；巴西副球孢子菌；馬爾尼菲青黴；青黴屬；瓶黴屬；疣狀瓶黴；莖點黴屬；異常畢赤酵母；埃切畢赤酵母；季也蒙畢赤酵母；奧默畢赤酵母；皮司黴屬；*Pneumocystis carinii*；波氏足腫菌；*obovoideum* 枝氣黴；米黑根毛黴；微小根毛黴；根毛黴屬；少根根黴；小孢根黴；米根黴；*schipperae* 根黴；根黴屬；膠紅酵母；深紅酵母；紅酵母屬；釀酒酵母；酵母屬；*Sagrahamala* 屬；*vasiformis* 瓶黴；尖端放線病菌；多育放線病菌；裂褶菌；粟酒裂殖酵母；短柄帚黴；雙間柱頂孢單格孢屬；擲孢酵母屬；申克孢子絲菌；木黴屬；*krajdinii* 髮癬菌；鬚髮癬菌；*raubitschekii* 髮癬菌；紅色髮癬菌；*soudanense* 髮癬菌；髮癬菌屬；*terrestre* 髮癬菌；斷髮癬菌；疣狀髮癬菌；堇色髮癬菌；阿薩希絲孢酵母；白吉利絲孢酵母；頭狀絲孢酵母；絲孢酵母；皮瘤絲孢酵母；黏液絲孢酵母；絲孢酵母屬；*Tritirachium* 屬；皮膚萬吉拉菌及解脂耶洛酵母。

對於醫藥用途而言，酵母(例如假絲酵母屬、隱球菌屬、畢赤酵母屬、紅酵母屬、酵母屬及絲孢酵母屬)或黴菌(例

如棘子鬚黴菌屬、鏈格孢屬、鱗質黴屬、曲黴屬、煙管菌屬、芽酵母屬、球黴菌屬、小克銀漢黴屬、外瓶黴屬、鏟孢菌屬、莢膜組織漿菌屬、小孢黴屬、毛黴屬、擬青黴屬、青黴屬、足腫菌屬、枝氣黴屬、根毛黴屬、根黴屬、瓶黴屬、足放線病菌屬、孢子絲菌屬、髮癬菌屬及萬吉拉菌屬)之治療係為較佳。

於本文中使用之"治療"或"進行治療"術語係意謂消除真菌感染，降低真菌負擔，或停止真菌生長之進展。

於本文中使用之"預防"或"進行預防"術語，係意謂在曝露至潛在真菌病原之前，投予至少一種上文列示之化合物。例如，可在器官移植手術(一種已知經常會造成真菌感染之程序)之前，對動物投予至少一種上文列示之化合物，或已知容易受到真菌感染之動物可在可能曝露之前經處理。在真菌植物病原之情況中，可於潛在病原可能對植物造成任何傷害之前，將至少一種上文列示之化合物規則地在整個生長季節中施用至植物。

當用以處理植物病原時，可將至少一種上文列示之化合物施用至植物之葉子與幹，使用此項技藝中所習知之方法，例如作成局部噴霧劑(例如水溶液)或粉末，或作成添加至土壤中之溶液或粉末，以允許系統吸收。局部施加至植物係為較佳。同樣地，當被施用至無生命物體之表面以降低或消除真菌生長時，至少一種上文列示之化合物可以溶液、噴霧劑或粉末施用。

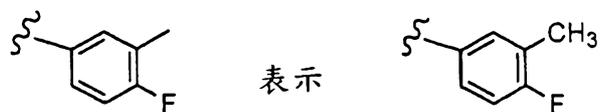
如上文所指出者，意欲涵蓋的是，可投予超過一種如上

文列示之化合物，以治療真菌感染。當於本文中使用时，"至少一種"或"一或多種"術語較佳係意謂投予上文列示之一至三種化合物，但更佳為一種化合物。當與另一種抗真菌劑合併投藥時，較佳係投予上文列示之一種化合物與一種其他抗真菌劑。

供使用於組合中之其他抗真菌劑為：例如氮唑類(例如氟康唑(fluconazole)、米康唑(miconazole)、依康唑(itraconazole)、伯利康唑(voriconazole)、波沙康唑(posaconazole))、棘念珠菌素(例如卡波方金(caspofungin)、米卡方金(micafungin)、安杜拉方金(anidulafungin))、多烯類(例如兩性黴素B，包括兩性黴素B之微脂粒配方，與制黴菌素)、烯丙基胺類(例如特賓那芳(terbinafine))、硫代胺基甲酸酯類(例如托那塔特(tolnaftate))、尼可黴素、普拉地米辛(pradimicin)、5-氟基胞嘧啶、氧硼園類、西羅皮洛斯油胺、灰黃黴素及嗎福啉類(例如吩丙嗎福(fenpropimorph))。

於本文中使用时之"動物"係意謂哺乳動物或非哺乳動物(例如鳥類、魚、甲殼類動物、爬蟲類)物種，較佳為哺乳動物，而更佳為人類。於本文中使用时之"病患"係指動物，更佳為人類。

正如此項技藝中所習知，自特定原子畫出之鍵結，其中沒有部份基團被描繪在鍵結之末端，係表示經過該鍵結結合至此原子之甲基，除非另有述及。例如：



亦應注意的是，在本文之內文、圖式、實例、結構式及任何表中，任何具有未滿足價鍵之碳或雜原子，係被假定為具有一或多個氫原子，以滿足該價鍵。

於本文中使用之"組合物"一詞，係意欲涵蓋一種以特定量包含特定成份之產物，以及直接或間接由特定成份以特定量組合所形成之任何產物。

"醫藥組合物"一詞亦意欲涵蓋整體組合物與個別劑量單位兩者，其包含一種以上(例如兩種)醫藥活性劑，例如一種本發明化合物與另一種藥劑，選自本文中所述其他藥劑之清單，伴隨著任何藥學上不活性賦形劑。整體組合物與各個別劑量單位可含有固定量之前述"一種以上醫藥活性劑"。整體組合物係為尚未被製成個別劑量單位之物質。說明性劑量單位為口服劑量單位，譬如片劑、丸劑等。同樣地，本文所述藉由投予本發明之醫藥組合物以治療病患之方法，亦意欲涵蓋前述整體組合物與個別劑量單位之投藥。

## 【實施方式】

### 實驗程序

可用於本發明方法之化合物係在下述檢測中顯示作為抗真菌劑之利用性。

#### $\beta(1,3)$ 聚葡糖合成酶檢測：

##### 1. 經滲透之釀酒酵母細胞之製備

酵母細胞之滲透作用係根據 Crotti 等人 (Analytical Biochemistry, 292, 8-16, 2001) 進行，伴隨著一些修改。使用具有  $OD_{600} = 3-4$  之釀酒酵母菌種在 YPD 培養基 (1% 酵母萃取物，2% 細菌蛋

白朮, 2% 右旋糖) 中之 10 毫升起始培養物, 以接種 1 升 YPD。使培養物於 30°C 下生長, 直到  $OD_{600} = 0.8$  為止。細胞係藉離心 (5,300 克, 歷經 15 分鐘, 於 4°C 下) 收集, 並在 1 克細胞丸粒 / 3.5 毫升緩衝劑下再懸浮於緩衝劑 (40 mM EDTA, 100 mM  $\beta$ -巰基乙醇) 中。將細胞懸浮液於 30°C 下振盪 30 分鐘, 接著於 4°C 下, 在 12,000 克下離心 10 分鐘。將細胞丸粒以 5 毫升 0.8M 花楸醇洗滌, 並再懸浮於 6.8 毫升之 2.9 mM 檸檬酸, 11.3 mM 二鹽基性磷酸鈉, 1 mM EDTA, 0.8M 花楸醇中, 且在 30°C 下恒定振盪 30 分鐘。於 4°C 下, 在 12,000 克下離心 10 分鐘後, 使丸粒再懸浮於 31.3 毫升 50 mM Tris-HCl, pH 7.0 中, 並在冰上培養 5 分鐘。然後, 使混合物於 4°C 下, 在 12,000 克下離心 10 分鐘, 並使丸粒再懸浮於 1 毫升之 50 mM Tris-HCl 與 33% 甘油, pH 7.5 中。將經滲透之細胞製劑以數液份於 -80°C 下儲存。

## 2. 酵母細胞之細胞膜離份之製備

此擬案係修改自 Douglas 等人 (細菌學期刊, 176, 5686-5696, 1994)。關於釀酒酵母與白假絲酵母細胞膜離份之製備, 係將經補充 0.02 毫克 / 毫升腺嘌呤與 0.08 毫克 / 毫升尿嘧啶之 1 升 YPD 以 PM503 ( $OD_{600} = 4$ ) 或白假絲酵母菌種 BWP17 ( $OD_{600} = 12$ ) 在相同培養基中之 10 毫升起始培養物接種, 並於 30°C 下生長, 直到  $OD_{600}$  達到約 1 為止。製備煙曲霉 (菌種 ND158) 細胞膜, 其方式是首先自瓊脂斜面製備孢子懸浮液, 經由將 6 毫升無菌鹽水, 0.1% Tween-20 溶液添加至各斜面, 並經由以吸量管吸取與刮削而再懸浮。使用此孢子懸浮液, 以接種兩個含有 Sabouraud 右旋糖培養基之 200 毫升燒瓶。使培養物

在 37°C，250 rpm 下培養~8 小時。經由於 4°C 下，在 5,300 克下離心 40 分鐘，採集所有細胞，釀酒酵母、白假絲酵母或煙曲霉。以 100 毫升斷裂緩衝劑 (0.1M KPi, pH 7.0, 1 mM EDTA, 1 mM DTT) 洗滌後，使細胞丸粒再懸浮於 50 毫升冰冷斷裂緩衝劑中。將混合物轉移至被裝填在冰中之珠粒打漿機室 (BioSpec 產物, Bartlesville, OK)。於各 50 毫升試樣中，添加 50 克酸洗玻璃珠 (0.45  $\mu$ M, Sigma)。使用 12 x 20 秒脈衝，伴隨著 2 分鐘冷卻間隔，使細胞分裂。將細胞碎屑經由於 4°C 下，在 3,000 克下離心 20 分鐘而移除，並收集上層清液，且於 4°C 下，在 100,000 克下離心 1 小時，以將細胞膜離份製成丸粒。使丸粒再懸浮於 5 毫升含有 25% 甘油之冰冷斷裂緩衝劑中，以 Dounce 組織勻漿器均化，並以小液份於 -80°C 下儲存。

### 3. 聚葡糖合成酶檢測與化合物篩選

此檢測係根據 Mo 等人 (生物化學期刊, 269, 31267-31274, 1994) 與 Taft 等人 (抗生素期刊, 47, 1001-1009, 1994)，在 96-井光板 (PerkinElmer) 中進行。於各井中添加 3 微升 10x 化合物儲備液 (在 100% DMSO 中)，或 3 微升在 100% DMSO 中之 30 微克/毫升卡波方金 (caspofungin) (作為正對照組)，或 3 微升 100% DMSO (作為負對照組)，接著添加適當量之聚葡糖合成酶來源 (2 微升經滲透之 PM503 細胞，或 3 微升得自無論是 PM503、BWP17 或 ND158 之細胞膜製劑)。藉由添加 25 微升反應緩衝劑 (0.6 mM UDP-葡萄糖, 0.6 nCi [U-<sup>14</sup>C] DUP-葡萄糖 (327 mCi/毫莫耳, Amersham 生物科技), 20  $\mu$ M GTP- $\gamma$ -S, 25 mM NaF, 7.5 毫克/毫升 BSA, 8% 甘油在 75 mM Tris-HCl, pH 7.5 中) 引發反應。在

以 250 微升 1% TCA (三氯醋酸) 使反應淬滅之前，使板在室溫下，於振盪器上培養 1.5 小時。將已淬滅之反應物藉由吸量管吸取進行混合，且立即轉移至已以洗滌緩衝劑 (5% TCA, 60 mM NaPPi) 預潤濕之 96-井濾板 (玻璃纖維 B，在 0.65 微米親水性 durapore 薄膜上，Millipore)。使用 MutiScreen 抗真空歧管 (Millipore)，藉由施加真空至板，使聚葡糖產物保留在膜濾器上。將濾板以 200 微升洗滌緩衝劑進一步洗滌 4 次。使板於 50°C 下乾燥 30 分鐘。將 100 微升 Microscint-0 (PerkinElmer) 添加至各井中，且板係在 TopCount NXT 板讀取器 (PerkinElmer) 中計數。

#### IC<sub>50</sub> 測定：

劑量-回應曲線係自所產生之抑制數據作圖。IC<sub>50</sub> 係藉由將 CPM 對待測化合物濃度圖，以下列方程式 (4-參數計算術模式，ID Business Solutions XL<sub>fit</sub> 4.2) 吻合而測得。

#### 微培養基感受性測試方法

酵母感受性測試程序係按照 NCCLS 文件 M27-A2 (關於酵母之培養基稀釋抗真菌劑感受性測試之參考方法；公認標準-第二版 (ISBN 1-56238-469-4). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400 Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2002)，具有下列修改：

1. 最後試驗體積為 100 微升，而非如規定之 200 微升。
2. 關於測試釀酒酵母菌種 PM503，係使用 YPD 代替 RPMI 1640 培養基。

絲狀真菌感受性測試程序係按照 NCCLS 文件 M38-A (關於絲狀真菌之培養基稀釋抗真菌劑感受性測試之參考方法；

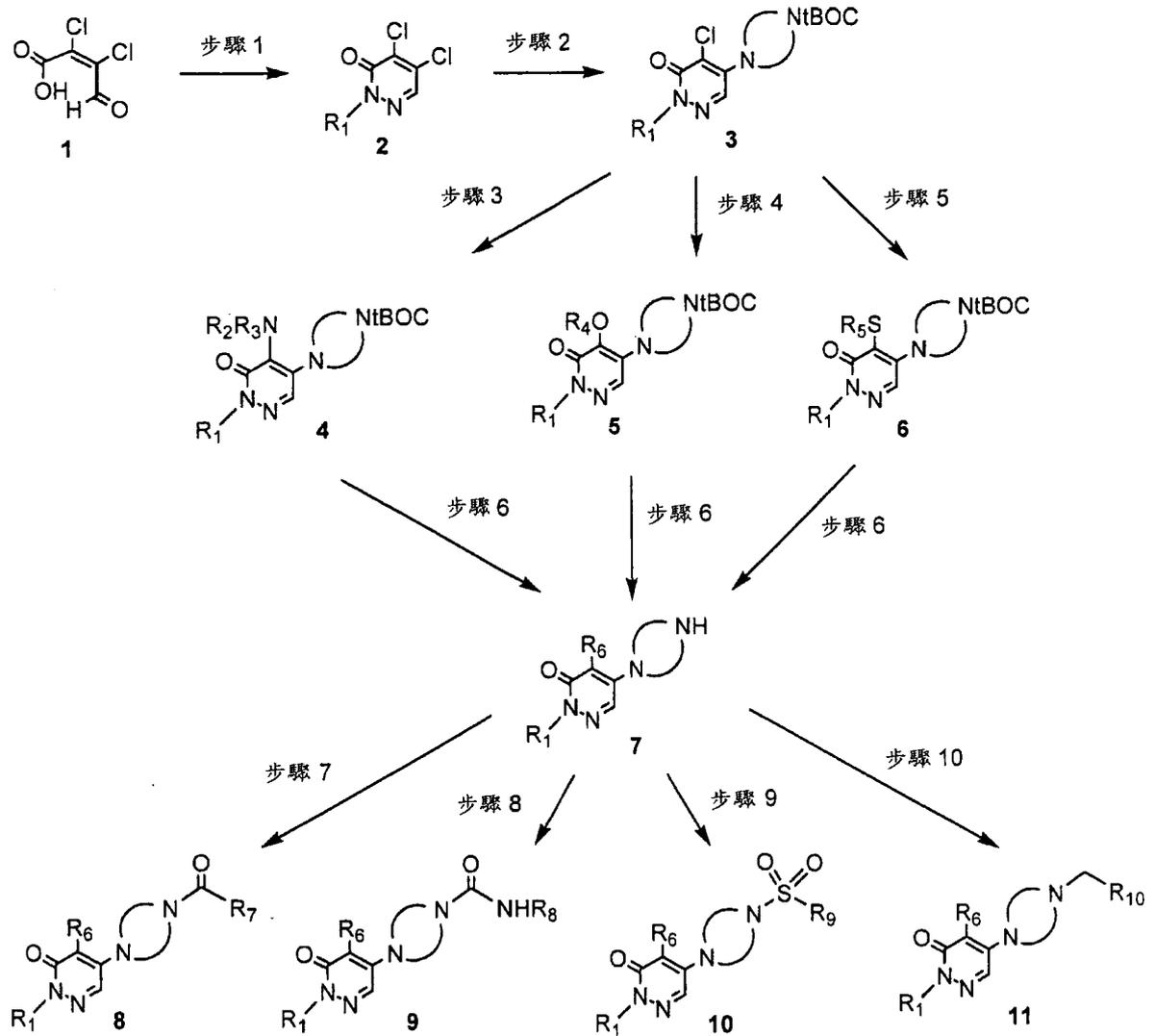
公認標準 (ISBN 1-56238-470-8). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400 Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2002), 具有下列修改:

1. 最後試驗體積為 100 微升, 而非如規定之 200 微升。
2. 用以評估聚葡糖合成酶抑制劑之活體外活性之終點可能需要顯微鏡評估試驗井中之細胞形態學 (Kurtz 等人, 抗微生物劑與化學療法, 38, 1480-1489, 1994; Arikan 等人, 抗微生物劑與化學療法, 45, 327-330, 2001)。此終點, 稱為最低有效濃度 (MEC), 其特徵為會造成截頭與高度分枝菌絲之真菌生長上之變化。

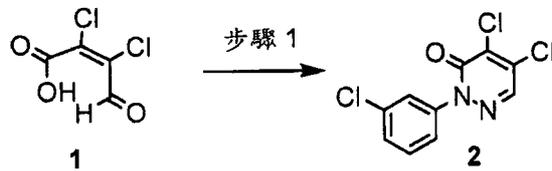
於本文中所揭示之發明係以下述本發明化合物之製備與實例為例, 其不應被解釋為限制揭示內容之範圍。替代之機制途徑與類似結構, 將為熟諳此藝者所顯而易見。

## 合成

圖式 1



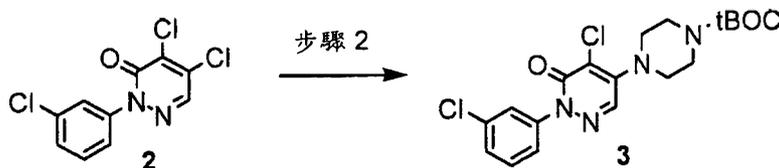
## 步驟 1：



在已溶於水(50 毫升)中之氫氧化鈉(22.3 克, 0.559 莫耳)之溶液內, 添加乙醇(300 毫升)與 3-氯苯基胍鹽酸鹽(100 克, 0.559 莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 15 分鐘, 然後添加黏氨酸 1 (94.4, 0.559 莫耳)。將所形成之漿液於 100°C 下加熱

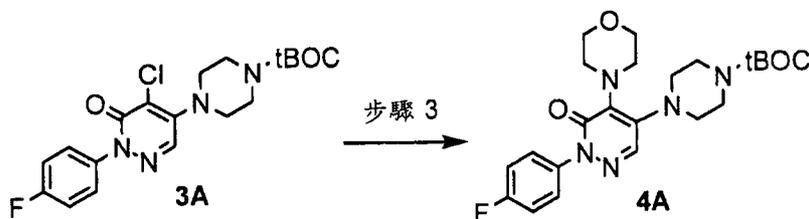
24 小時，接著冷卻至室溫。添加水(1500 毫升)。將此漿液攪拌，然後過濾。使黃色固體風乾過夜，獲得 149.4 克 (97%) 產物 **2**，為黃色固體。MS (M+1): m/e 277.

**步驟 2:**



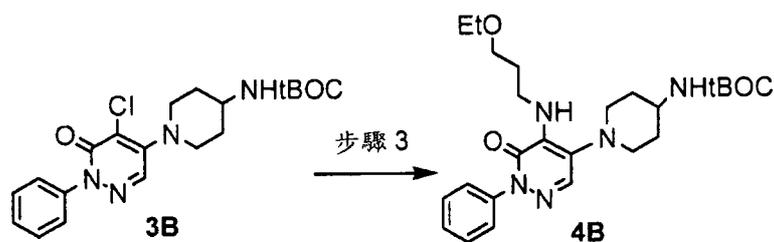
在已溶於乙醇(300 毫升)中之化合物 **2** (50.2 克，0.182 莫耳) 之溶液內，添加 N-BOC-六氫吡啶(36.3 克，0.195 莫耳)與三乙胺(22.1 克，30.5 毫升，0.218 莫耳)。將反應混合物於回流下加熱 19 小時，然後冷卻至室溫。蒸發溶劑，並以 5% EtOH-Et<sub>2</sub>O (800 毫升) 研製固體。過濾產物，及風乾，獲得 79.7 克 (99%) 產物 **3**，為米黃色固體。MS (M+1): m/e 425.

**步驟 3 (方法 1):**



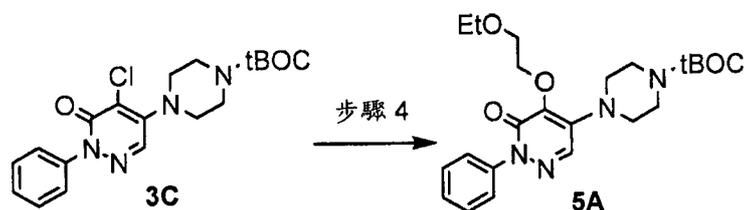
將化合物 **3A** (484 毫克，1.18 毫莫耳) 與嗎福啉(1.04 毫升，11.9 毫莫耳) 在 5 毫升甲苯中之溶液，於密封管中，在 138°C 油浴中加熱 28 小時。使混合物冷卻至室溫，及過濾。蒸發溶劑。藉矽膠層析純化(溶離劑: EtOAc-己烷梯度液)，提供 60.7 毫克 (11% 產率) 產物 **4A**，為固體。MS (M+1): m/e 460.

**步驟 3 (方法 2):**



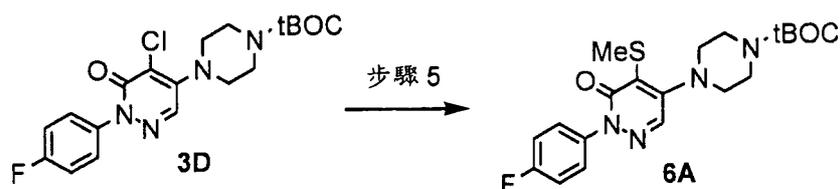
在已溶於甲苯(35 毫升)中之化合物 **3B** (1.5 克, 3.70 毫莫耳) 之溶液內, 於氮大氣下, 添加 3-乙氧基丙胺(0.46 克, 4.45 毫莫耳)、碳酸鉀(2.6 克, 18.5 毫莫耳)、醋酸鈣(33 毫克, 0.15 毫莫耳)及外消旋 BINAP (93 毫克, 0.15 毫莫耳)。將反應混合物於 120°C 下加熱 40 小時, 然後冷卻至室溫。添加 EtOAc, 並將有機溶液以飽和 NaCl 水溶液洗滌, 脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>), 過濾, 及濃縮。藉矽膠層析純化(溶離劑: 1-4% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 獲得 0.92 克 (53%) 產物 **4B**, 為黃色泡沫物。MS (M+1): m/e 472.

#### 步驟 4:



在已溶於無水 THF (10 毫升) 中之 2-乙氧基乙醇(0.24 克, 2.69 毫莫耳) 之溶液內, 於氮大氣下, 經由注射器添加鈉雙(三甲基矽烷基)胺(1M, 在 THF 中, 2.3 毫升, 2.30 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 15 分鐘, 然後添加無水 THF (5 毫升) 中之化合物 **3C** (0.75 克, 1.92 毫莫耳)。將所形成之溶液在室溫下攪拌 16 小時。蒸發溶劑, 添加水(30 毫升), 且以 EtOAc 萃取水溶液。使合併之有機萃液脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>), 過濾, 及濃縮。藉矽膠層析純化(溶離劑: 15-40% EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 獲得 0.66 克 (78%) 產物 **5A**, 為淡黃色固體。MS (M+1): m/e 445.

## 步驟 5:



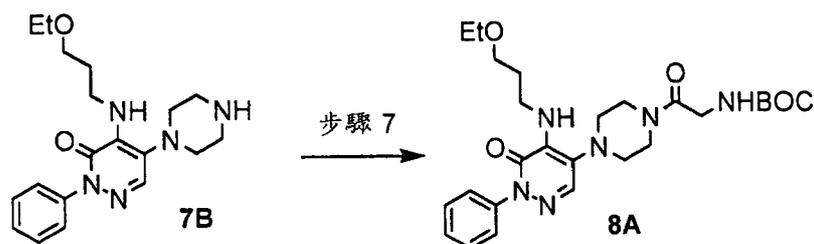
於化合物 **3D** (242 毫克, 0.59 毫莫耳) 在甲醇 (3 毫升) 中之溶液內, 添加硫代甲醇鈉 (124 毫克, 1.77 毫莫耳)。將反應混合物在回流下攪拌 1 小時。蒸發溶劑。使殘留物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。將有機相以鹽水洗滌, 脫水乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 過濾, 及濃縮, 而得 248 毫克 (100%) 產物 **6A**, 為灰白色固體。MS (M+1): m/e 421.

## 步驟 6:



在已溶於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 毫升) 中之化合物 **5A** (0.65 克, 1.46 毫莫耳) 之溶液內, 添加 HCl-二氧陸園 (4N, 3.7 毫升, 14.6 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 3 小時。蒸發溶劑, 並使產物在高真空下乾燥, 獲得 0.56 克 (100%) 產物 **7A** 之 HCl 鹽, 為白色固體。MS (M+1): m/e 345.

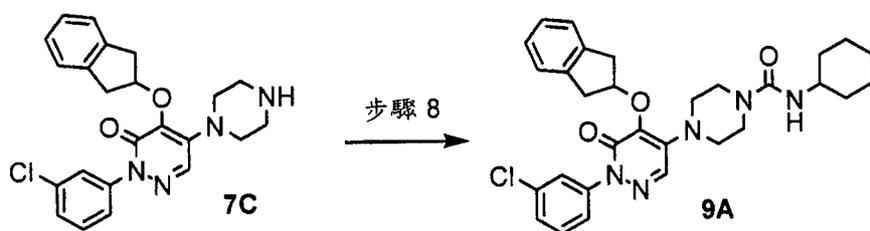
## 步驟 7:



在已溶於 1:1 DMF: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 毫升) 中之化合物 **7B** (107 毫克,

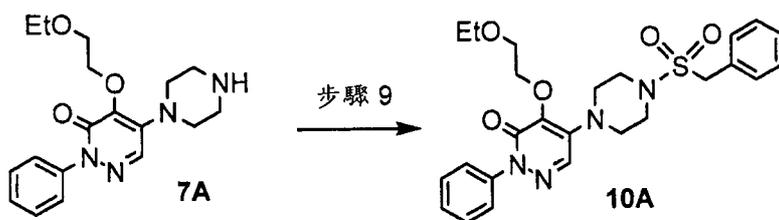
0.30 毫莫耳) 之溶液內，添加 Hunig 氏鹼 (116 毫克，0.16 毫升，0.90 毫莫耳)、HATU (171 毫克，0.45 毫莫耳) 及 BOC-甘胺酸 (58 毫克，0.33 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 1 小時。蒸發溶劑。添加水，並以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取水溶液。使合併之有機萃液脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化 (溶離劑：10-25%  $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$  梯度液)，獲得 125 毫克 (83%) 產物 8A。MS (M+1)：m/e 515。

### 步驟 8：



於化合物 7C (65 毫克，0.147 毫莫耳) 在二氯甲烷 (2.5 毫升) 中之溶液內，添加二異丙基乙胺 (100 微升) 與異氰酸環己酯 (28 微升，0.22 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 1.5 小時。蒸發溶劑。使殘留物溶於 DMF (2 毫升) 中，並在 C-18 逆相管柱上藉層析純化 (溶離劑：乙腈/水梯度液，具有 0.1% 甲酸)。合併適當溶離份，及濃縮，而得 61.7 毫克 (79%) 產物 9A，為淡黃色固體。MS (M+1)：m/e 532。

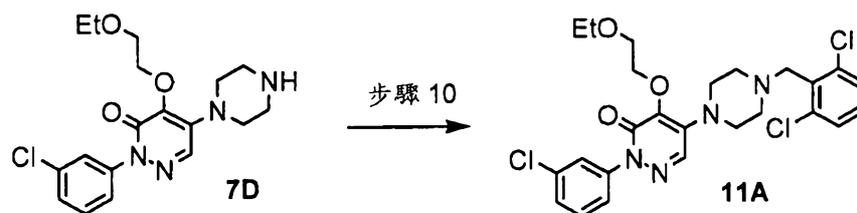
### 步驟 9：



在已溶於 DMF (1.5 毫升) 中之化合物 7A 之 HCl 鹽 (75 毫克，0.197 毫莫耳) 之溶液內，添加 Hunig 氏鹼 (127 毫克，0.16 毫升，

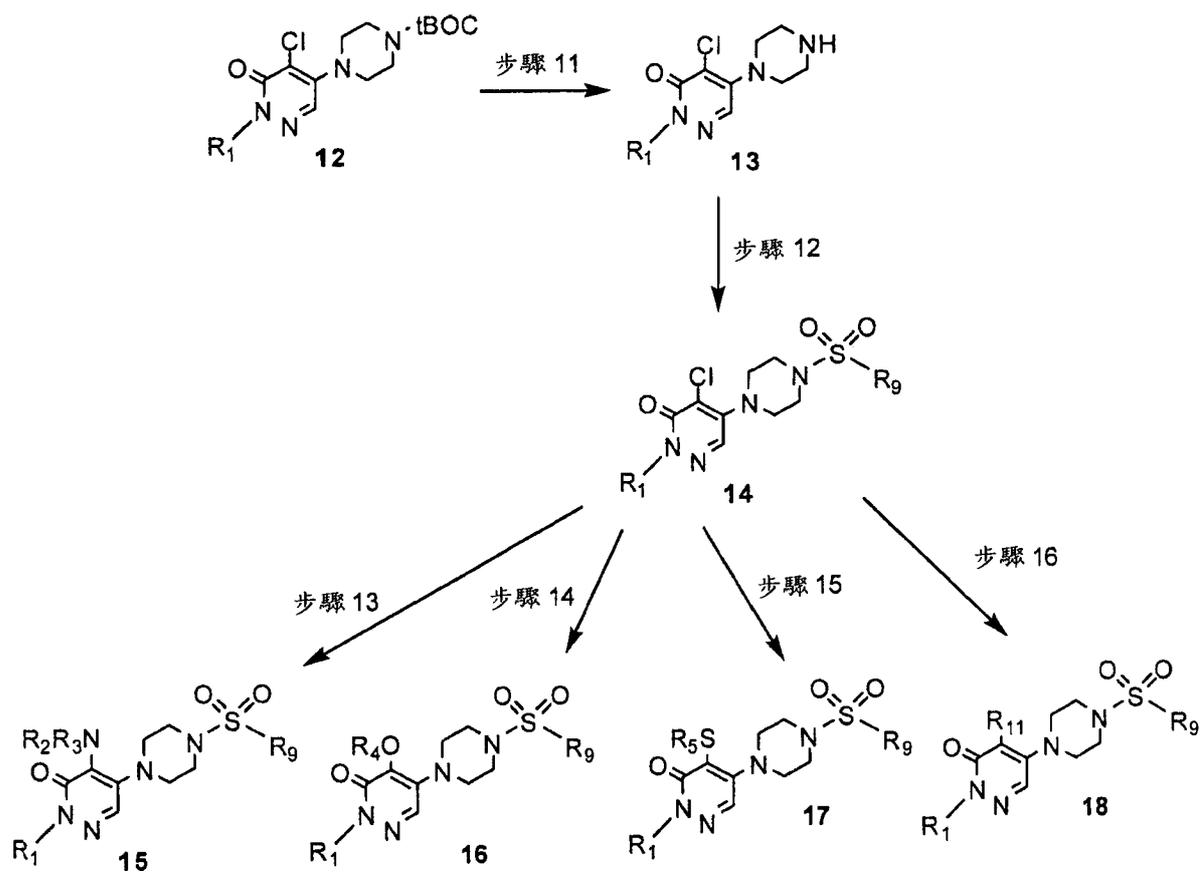
0.985 毫莫耳) 與氯化  $\alpha$ -甲苯磺醯 (56 毫克, 0.295 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 3 小時。使產物在 C-18 逆相管柱上藉層析純化 (溶離劑: 乙腈/水梯度液, 具有 0.1% 甲酸), 而得 55 毫克 (56%) 產物 **10A**, 為乳黃色固體。MS (M+1): m/e 499.

步驟 10:



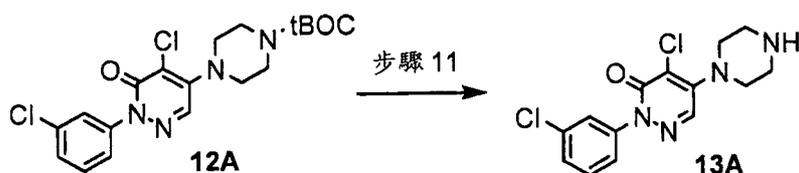
在已溶於甲苯 (4 毫升) 中之化合物 **7D** TFA 鹽 (130 毫克, 0.26 毫莫耳) 之溶液內, 添加氯化 2,6-二氯苄 (65 毫克, 0.33 毫莫耳) 與 Hunig 氏鹼 (104 微升, 0.63 毫莫耳)。將反應混合物於回流下加熱 18 小時。蒸發溶劑。藉矽膠層析純化 (溶離劑: 10% MeOH/NH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 獲得 50 毫克 (36%) 產物 **11A**。MS (M+1): m/e 539.

圖式 2



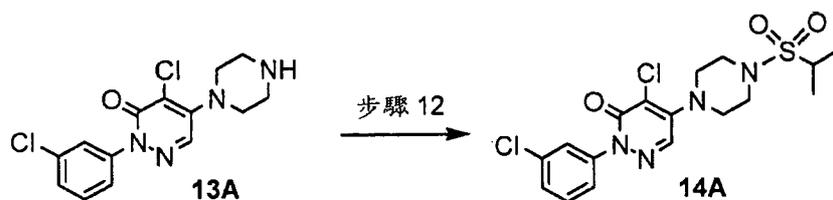
化合物 12 可使用得自圖式 1 之步驟 1 與 2 合成。

**步驟 11：**



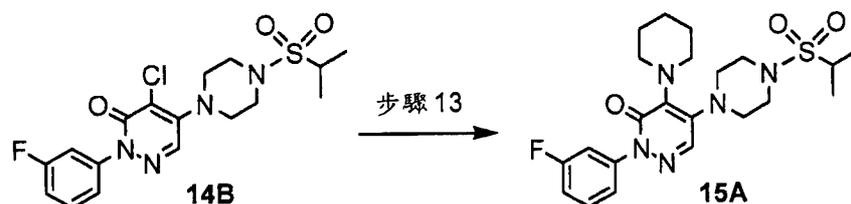
使化合物 12A (4.00 克, 9.41 毫莫耳) 懸浮於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 毫升) 中。添加二氧陸園中之 HCl (4N, 23.5 毫升, 94.1 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 5 小時, 且形成沉澱物。蒸發溶劑, 並使固體於高真空下乾燥, 獲得 3.40 克 (100%) 產物 13A, 為黃色固體。MS (M+1): m/e 327.

**步驟 12：**



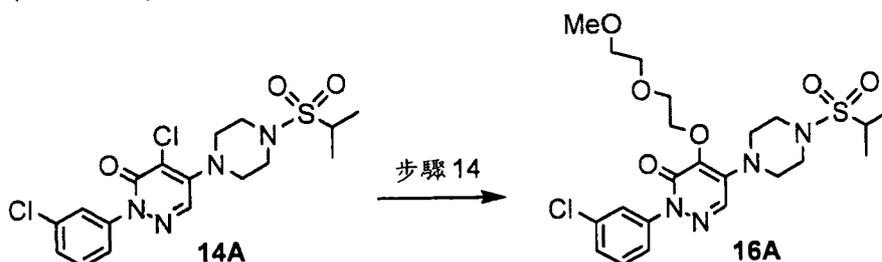
使化合物 **13A** (3.40 克, 9.41 毫莫耳) 懸浮於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 毫升) 中, 並添加三乙胺 (2.86 克, 3.9 毫升, 28.2 毫莫耳)。使反應混合物冷卻至  $0^\circ\text{C}$ , 且添加氯化異丙基磺醯 (1.74 克, 1.4 毫升, 12.2 毫莫耳)。將反應混合物於  $0^\circ\text{C}$  下攪拌 30 分鐘, 然後在室溫下 24 小時。添加水 (100 毫升), 並以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取水溶液。使合併之有機萃液脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 過濾, 及濃縮。藉矽膠層析純化 (溶離劑: 10-20%  $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$ ), 獲得 2.47 克 (61% 產率) 產物 **14A**, 為黃色固體。MS (M+1): m/e 431.

#### 步驟 13:



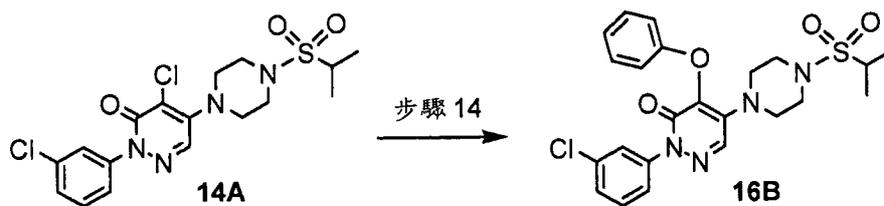
將已溶於二氯苯 (5 毫升) 中之化合物 **14B** (207 毫克, 0.50 毫莫耳) 與六氫吡啶 (170 毫克, 2.0 毫莫耳) 之溶液在  $250^\circ\text{C}$  下加熱 60 分鐘。使反應混合物冷卻至室溫。藉矽膠層析純化 (溶離劑:  $\text{EtOAc-己烷}$  梯度液), 獲得 112 毫克 (48%) 產物 **15A**。MS (M+1): m/e 464.

#### 步驟 14 (方法 1):



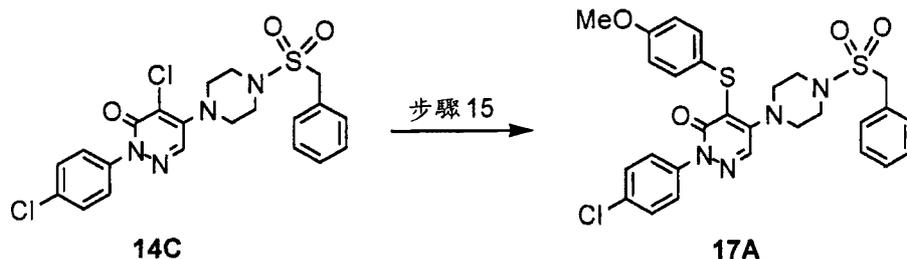
在已溶於無水 THF (5 毫升) 中之 2-(2-甲氧基乙氧基)乙醇 (244 毫克, 0.24 毫升, 2.03 毫莫耳) 之溶液內, 添加  $\text{NaNMS}_2$  (1M, 在 THF 中, 1.74 毫升, 1.74 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 15 分鐘, 然後添加化合物 **14A** (250 毫克, 0.580 毫莫耳)。將反應混合物於回流下加熱 5 小時。蒸發溶劑。添加水 (25 毫升), 並以 EtOAc 萃取水溶液。使合併之有機萃液脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 過濾, 及濃縮。藉矽膠層析純化 (溶離劑: 20-30% EtOAc-己烷), 獲得 233 毫克 (78%) 產物 **16A**, 為橘色固體。MS (M+1): m/e 515.

步驟 14 (方法 2):



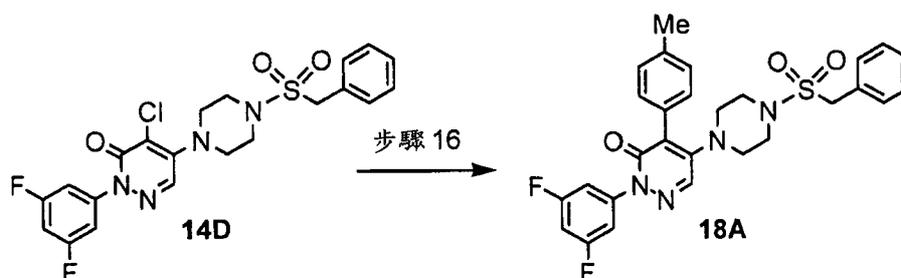
將無水碳酸鈉 (0.114 克, 3.5 毫莫耳) 與酚 (0.066 克, 7.0 毫莫耳) 在無水甲醇 (5 毫升) 中之混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。蒸發溶劑。於殘留物中, 在室溫下, 逐滴添加化合物 **14A** (0.086 克, 2.0 毫莫耳) 在無水 DMF (5 毫升) 中之溶液。將所形成之溶液於  $110^\circ\text{C}$  下攪拌 8 小時, 然後蒸發溶劑。以  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (10 毫升) 使殘留物淬滅, 並以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 毫升) 萃取。將合併之有機萃液以  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 10 毫升)、鹽水 (10 毫升) 洗滌, 以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。藉矽膠層析純化 (1:20 EtOAc-己烷), 獲得 42 毫克 (41%) 產物 **16B**, 為無色油。MS (M+1): m/e 489.

## 步驟 15：



於化合物 **14C** (240 毫克, 0.50 毫莫耳) 與碳酸鉀 (70 毫克, 0.5 毫莫耳) 在乙腈 (2 毫升) 中之溶液內, 添加 4-甲氧基苯硫醇 (100 微升, 0.81 毫莫耳)。將反應混合物於回流下攪拌 6 小時。蒸發溶劑。使殘留物於水與 EtOAc 之間作分液處理。將有機相連續以水、1N 氫氧化鈉及鹽水洗滌, 脫水乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 過濾, 及濃縮。藉矽膠層析純化 (溶離劑: EtOAc-己烷梯度液), 獲得 272 毫克 (93% 產率) 產物 **17A**, 為黃色固體。MS (M+1): m/e 583.

## 步驟 16：



將化合物 **14D** (34 毫克, 0.070 毫莫耳)、4-甲基苯基二羥基硼烷 (14 毫克, 0.11 毫莫耳)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (11 毫克, 0.11 毫莫耳) 及  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  觸媒 (2.5 毫克, 0.004 毫莫耳) 在 5:1 乙腈: 水 (2 毫升) 中合併。將反應混合物於微波中在  $140^\circ\text{C}$  下加熱 20 分鐘, 然後, 使用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  經過 Si-碳酸酯管柱過濾。於 C-18 逆相管柱上藉層析純化 (溶離劑: 乙腈/水梯度液, 具有 0.1% 甲酸),

獲得 22 毫克 (59%) 產物 18A。MS (M+1): m/e 537.

表 1: 具有醯胺之硫連結類似物

下列化合物可使用圖式 1 之步驟 1, 2, 5, 6 及 7 合成。

化合物編號	結構	MS M+1
1Z		564
2Z		517

表 2: 具有磺醯胺之硫連結類似物

下列化合物可使用圖式 1 之步驟 1, 2, 5, 6 及 9 或圖式 2 之步驟 11, 12 及 15 合成。

化合物編號	結構	MS M+1
3Z		537
4Z		571
5Z		533
6Z		487
7Z		541
8Z		451
9Z		537
10Z		515

11Z		487	12Z		500
13Z		529	14Z		583
15Z		479	16Z		473
17Z		437	18Z		465
19Z		507	20Z		541
21Z		521			

表 3：具有醯胺之氮連結類似物

下列化合物可使用圖式 1 之步驟 1, 2, 3, 6 及 7 合成。

化合物 編號	結構	MS M+1	化合物 編號	結構	MS M+1
22Z		403	23Z		415

24Z		429	25Z		529
26Z		444	27Z		472
28Z		429	29Z		429

表 4：具有磺醯胺之氮連結類似物

下列化合物可使用圖式 1 之步驟 1, 2, 3, 6 及 9 或圖式 2 之步驟 11, 12 及 13 合成。

化合物 編號	結構	MS M+1	化合物 編號	結構	MS M+1
30Z		562	31Z		604
32Z		554	33Z		479
34Z		514	35Z		526

36Z		518	37Z		524
38Z		516	39Z		516
40Z		580	41Z		584
42Z		632	43Z		530
44Z		482	45Z		464
46Z		530	47Z		554 556
48Z		584	49Z		548
50Z		465	51Z		538 540

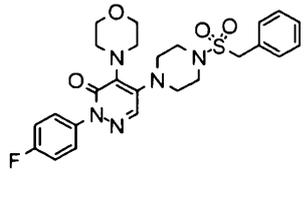
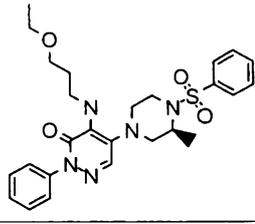
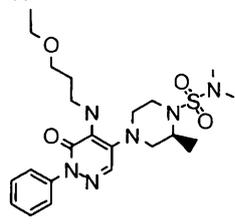
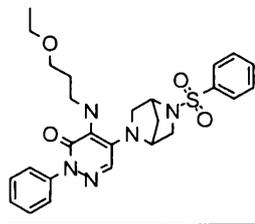
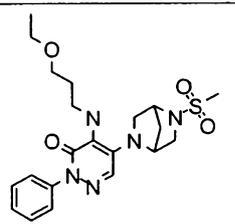
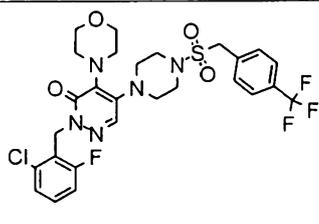
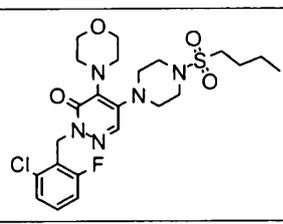
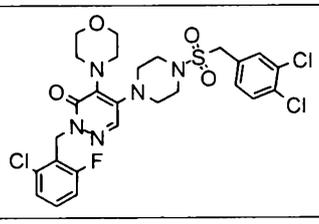
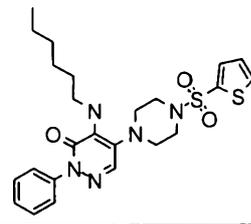
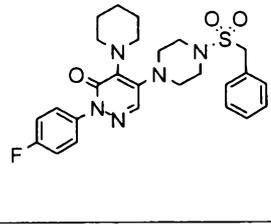
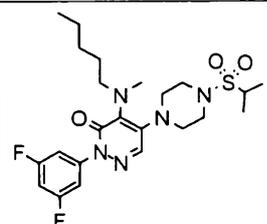
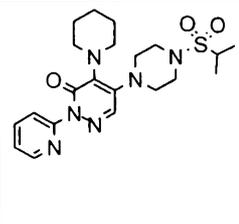
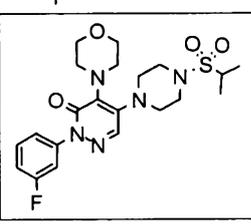
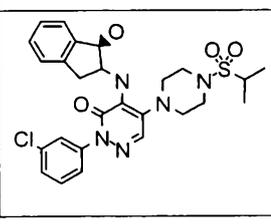
52Z		514	53Z		512
54Z		479	55Z		510
56Z		448	57Z		630
58Z		528	59Z		632
60Z		502	61Z		512
62Z		498	63Z		447
64Z		466	65Z		544

表 5：具有磺醯胺之碳類似物

下列化合物可藉由使用圖式 2 中之步驟 11, 12 及 16 合成。

化合物 編號	結構	MS M+1	化合物 編號	結構	MS M+1
66Z		505	67Z		503
68Z		457	69Z		593
70Z		525	71Z		476
72Z		493	73Z		510
74Z		505	75Z		476
76Z	無化合物		77Z		547
78Z		477	79Z		523
80Z		524	81Z		553

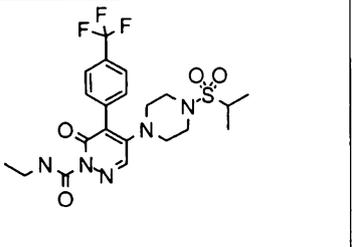
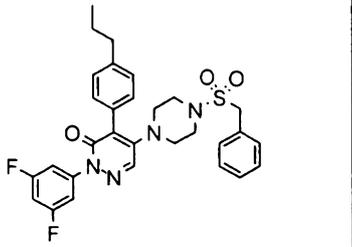
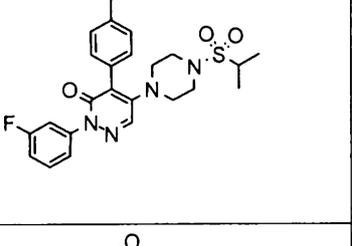
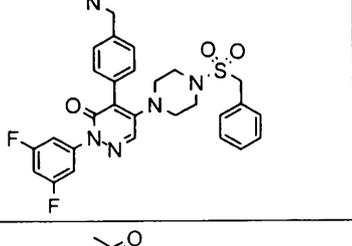
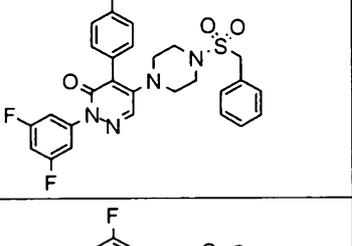
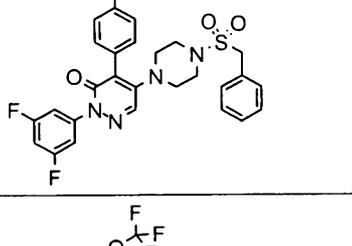
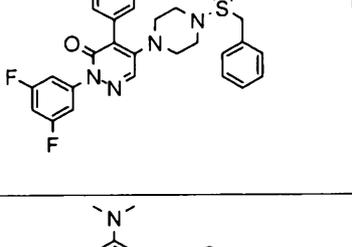
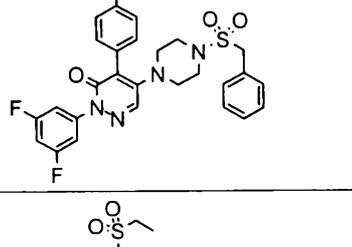
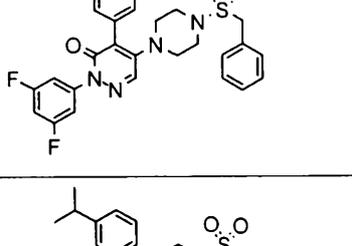
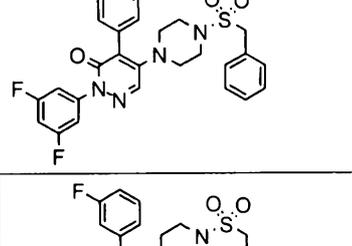
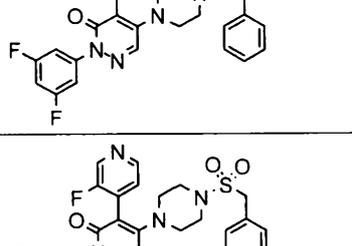
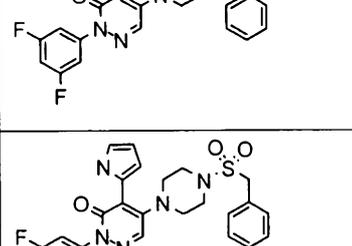
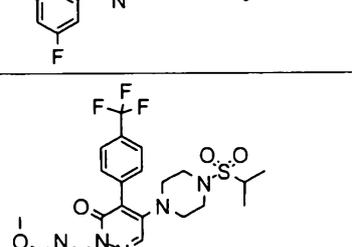
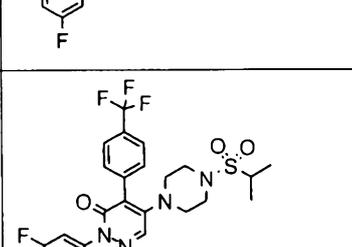
82Z		548	83Z		581
84Z		554	85Z		574
86Z		594	87Z		565
88Z		568	89Z		616
90Z		551	91Z		591
92Z		635	93Z		582
94Z		551	95Z		565

96Z		605
98Z		548
100Z		595
102Z		567
104Z		537
106Z		524
108Z		549
97Z		591
99Z		551
101Z		557
103Z		601
105Z		581
107Z		513
109Z		485

110Z		491	111Z		559
112Z		501	113Z		491
114Z		489	115Z		497
116Z		495	117Z		541
118Z		473	119Z		503
120Z		493	121Z		626
122Z		483	123Z		515
124Z		469	125Z		465

126Z		493	127Z		545
128Z		470	129Z		519
130Z		503	131Z		503
132Z		525	133Z		457
134Z		545	135Z		603
136Z		511	137Z		559
138Z		510	139Z		542
140Z		481	141Z		519
142Z	無化合物		143Z		506

144Z		519	145Z		557
146Z		537	147Z		599
148Z		591	149Z		595
150Z		574	151Z		581
152Z		539	153Z		580
154Z		566	155Z		601
156Z		551	157Z		558
158Z		579	159Z		567

160Z		502	161Z		565
162Z		471	163Z		552
164Z		553	165Z		565
166Z		541	167Z		607
168Z		566	169Z		615
170Z		565	171Z		541
172Z		565	173Z		512
174Z		538	175Z		525

176Z		447	177Z		487
178Z		541	179Z		462
180Z		517	181Z		505
182Z		528	183Z		541
184Z		499	185Z		519
186Z		502	187Z		527
188Z		467	189Z		468
190Z		439	191Z		494
192Z		592	193Z		507

194Z		504	195Z		503
196Z		519	196ZA		580
196ZB		580	196ZC		610
196ZD		610	196ZE		572
196ZF		568	196ZG		538
196ZH		594	196ZI		594
196ZJ		564	196ZK		564
196ZL		552	196ZM		556

表 6：具有脲之氧連結類似物

下列化合物可藉由使用圖式 1 中之步驟 1, 2, 4, 6 及 8 合成。

化合物 編號	結構	MS M+1	化合物 編號	結構	MS M+1
197Z		492	198Z		474
199Z		518	200Z		494
201Z		448	202Z		488
203Z		532	204Z		508
204Za		512	204Zb		511
204Zc		531	204Zd		456
204Ze		481	204Zf		551

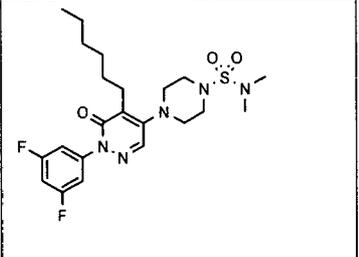
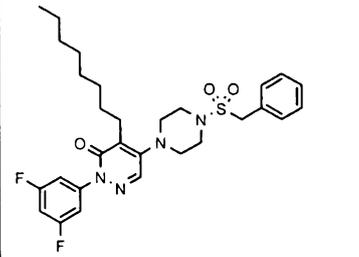
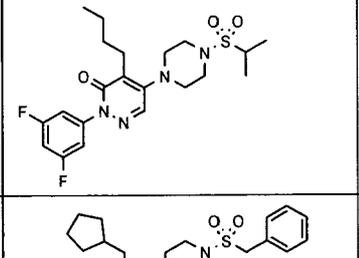
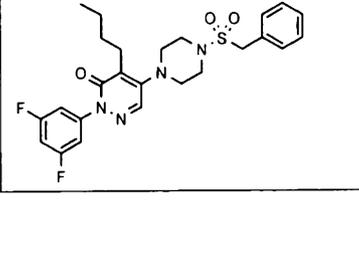
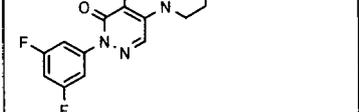
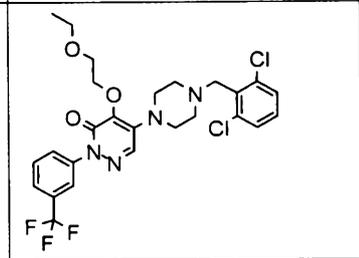
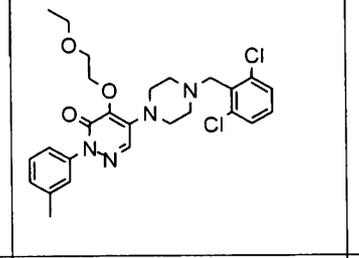
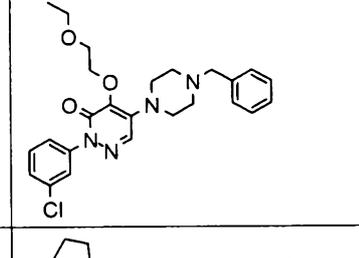
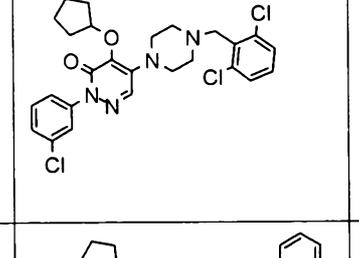
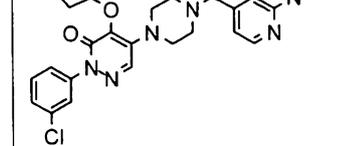
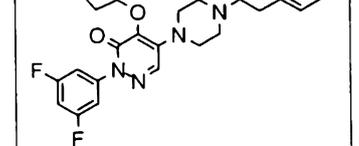
204Zg		484	204Zh		559
204Zi		455	204Zj		503
204Zk		529			

表 7: 具有胺之氧類似物

下列化合物可藉由使用圖式 1 中之步驟 1, 2, 4, 6 及 10 合

成。

化合物 編號	結構	MS M+1	化合物 編號	結構	MS M+1
205Z		571	206Z		517
207Z		469	208Z		533
209Z		481	210Z		481

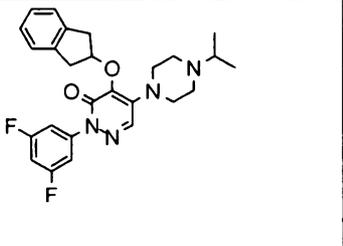
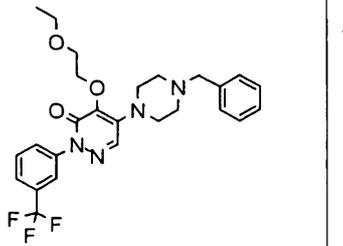
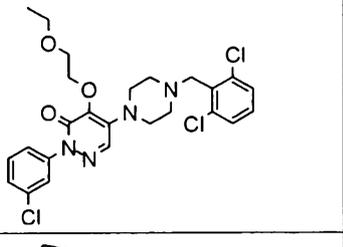
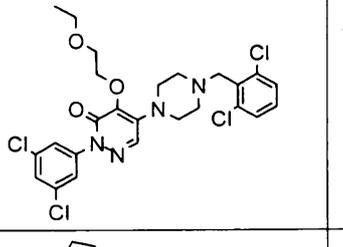
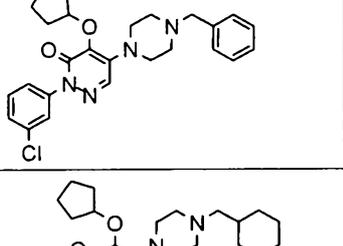
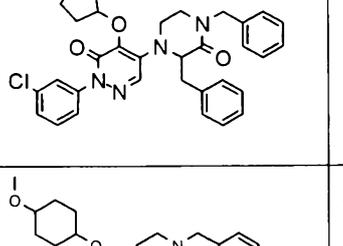
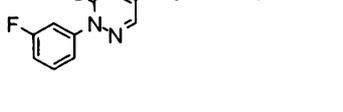
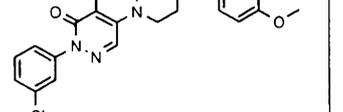
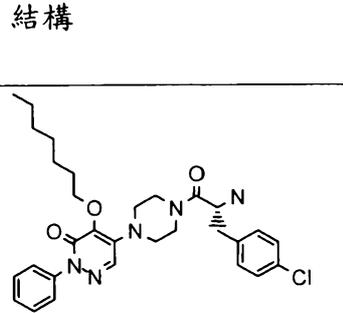
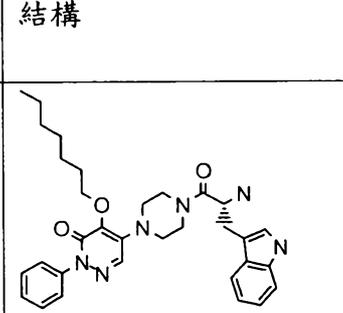
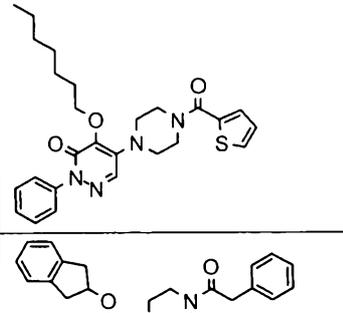
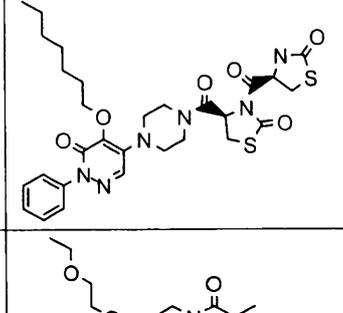
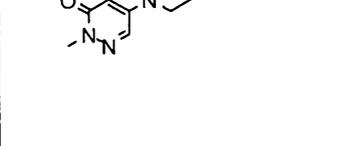
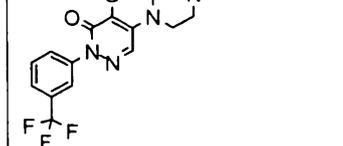
211Z		467	212Z		503
213Z		539	214Z		573
215Z		465	216Z		570
217Z		455	217ZA		539

表 8：具有醯胺之氧連結類似物

下列化合物可藉由使用圖式 1 中之步驟 1, 2, 4, 6 及 7 合成。

化合物 編號	結構	MS M+1	化合物 編號	結構	MS M+1
218Z		552	219Z		557
220Z		481	221Z		629
222Z		445	223Z		469

224Z		485	225Z		531
226Z		479	227Z		415
228Z		479	229Z		499
230Z		505	231Z		500
232Z		525	233Z		413
234Z		517	235Z		513
236Z		463	237Z		524
238Z		493	238A		471

238B		523	238C		511
238D		509	238E		525
238F		477	238G		475

表 9：具有雜環之氧連結類似物

下列化合物可藉由使用圖式 1 中之步驟 1, 2 及 4 合成。

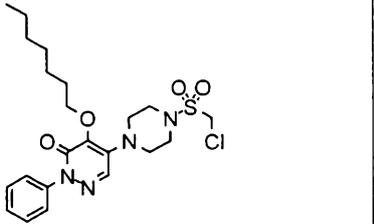
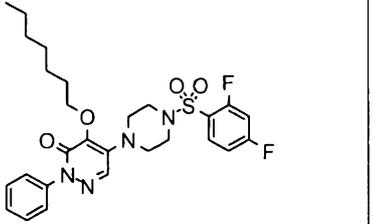
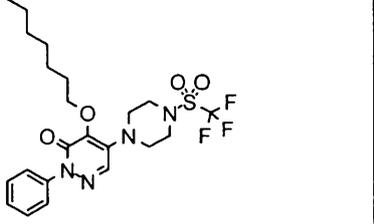
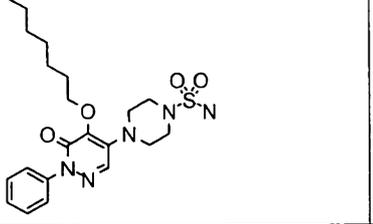
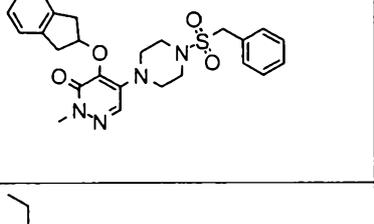
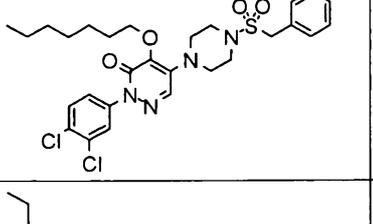
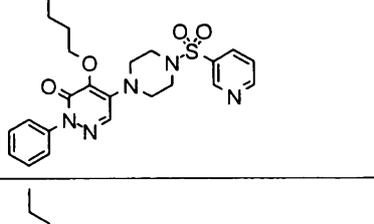
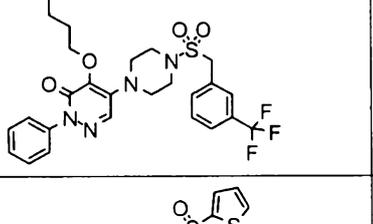
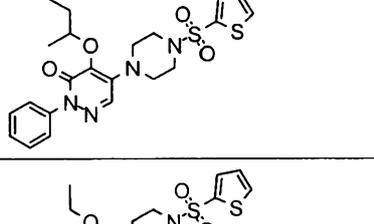
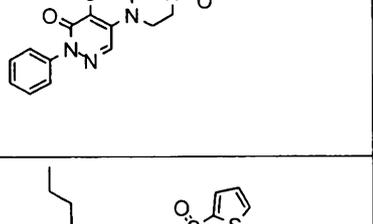
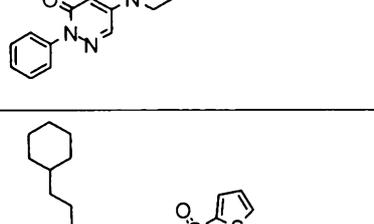
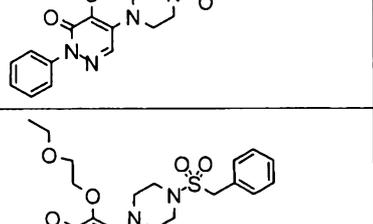
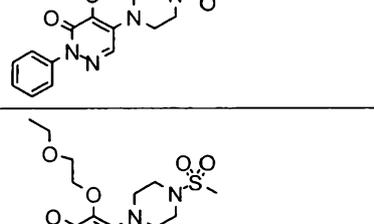
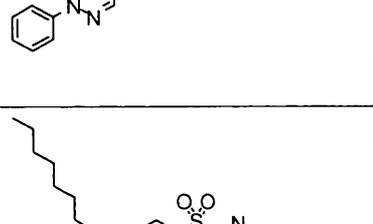
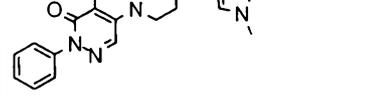
化合物 編號	結構	MS M+1
239Z		449
240Z		487
241Z		488

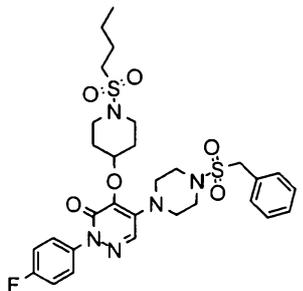
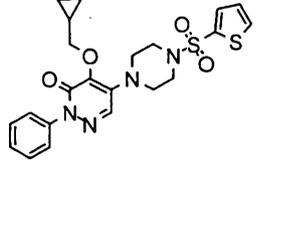
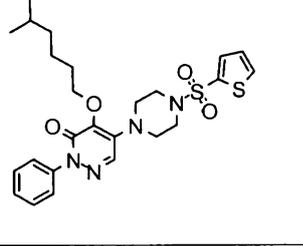
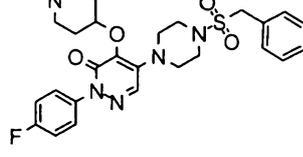
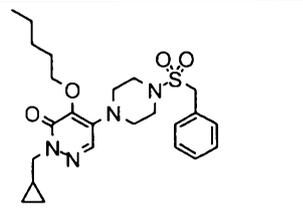
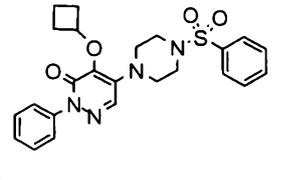
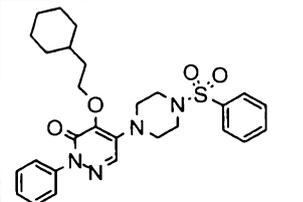
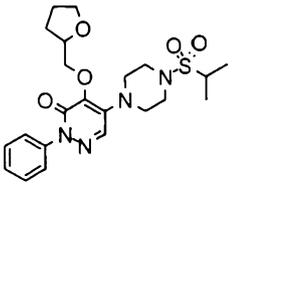
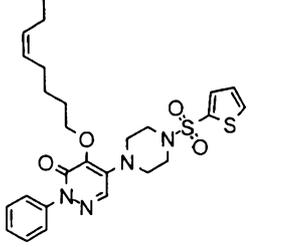
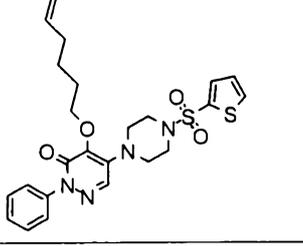
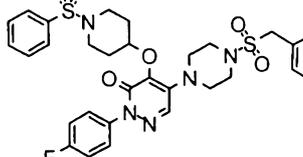
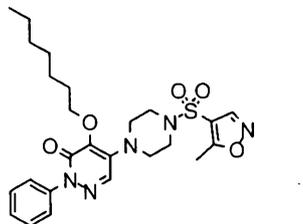
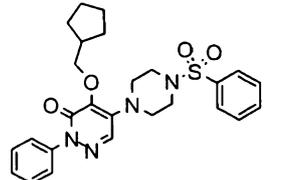
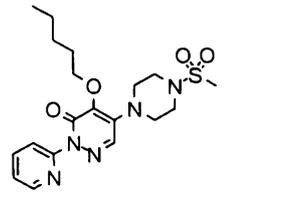
表 10：具有磺醯胺之氧連結類似物

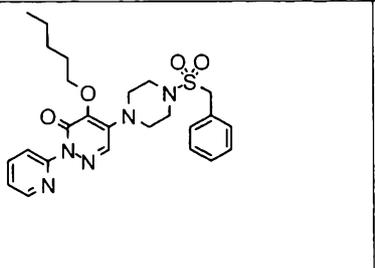
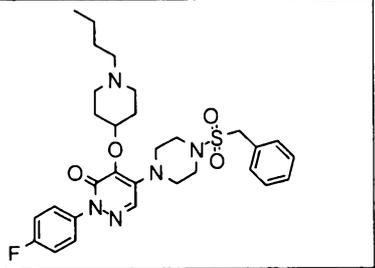
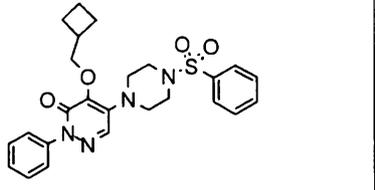
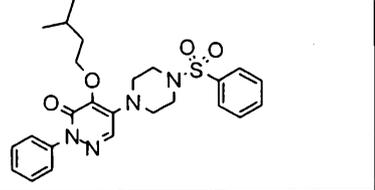
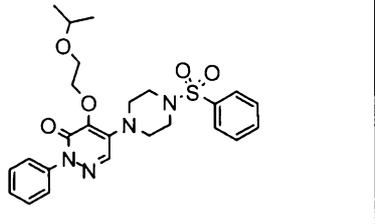
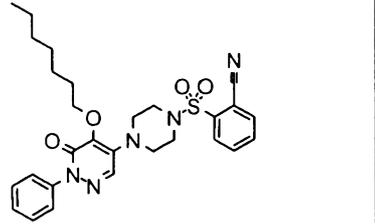
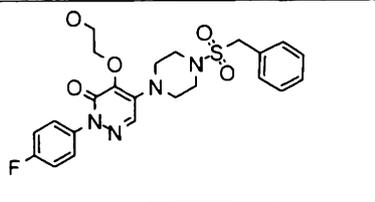
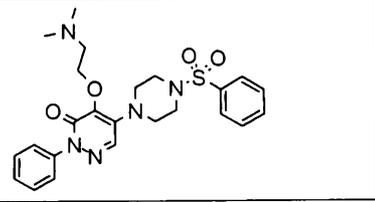
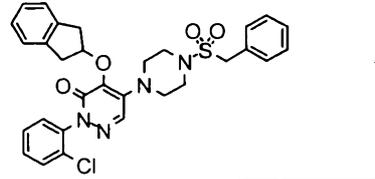
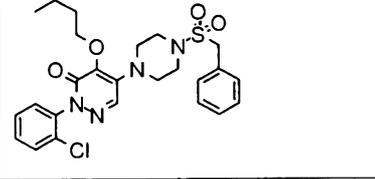
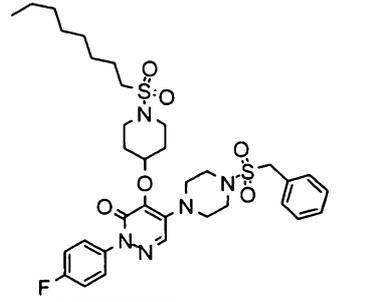
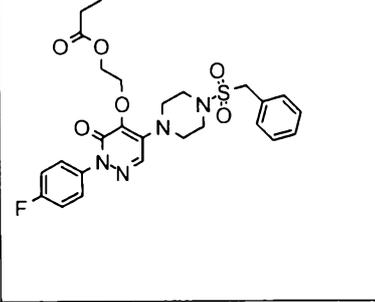
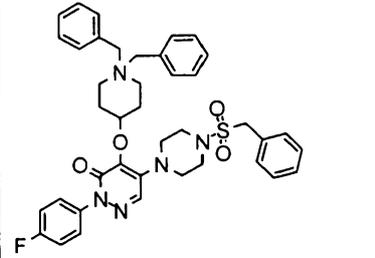
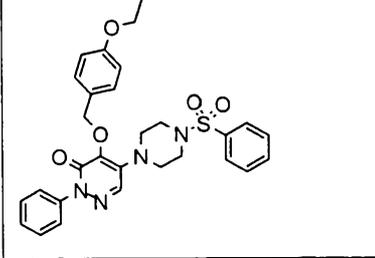
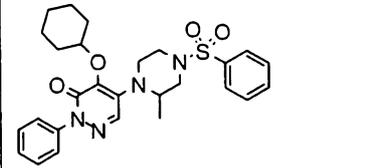
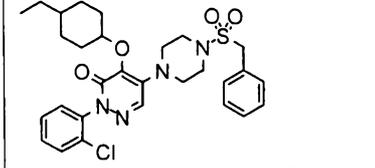
下列化合物可使用圖式 1 之步驟 1, 2, 4, 6 及 9 或圖式 2 之步

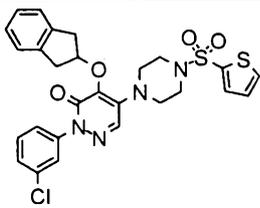
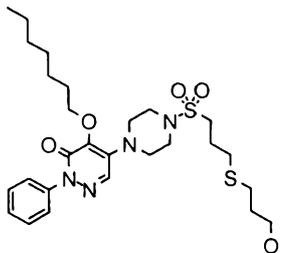
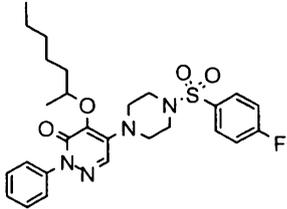
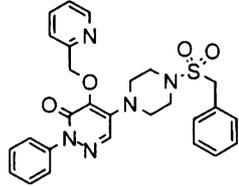
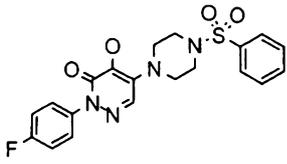
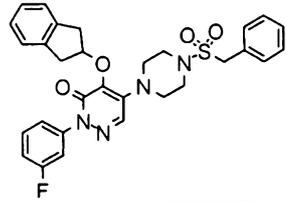
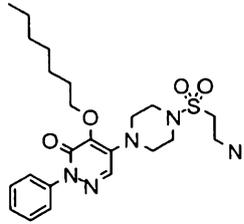
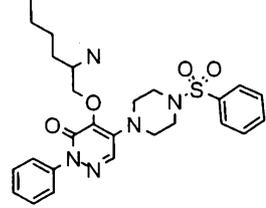
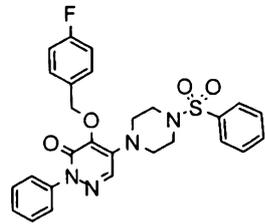
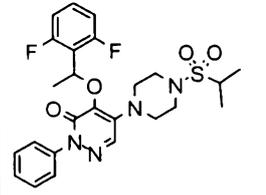
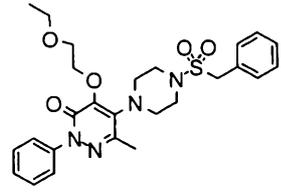
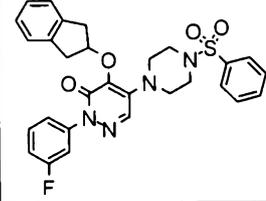
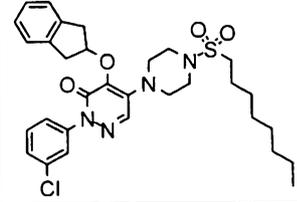
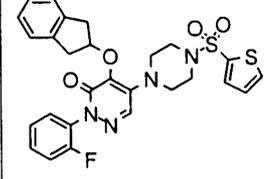
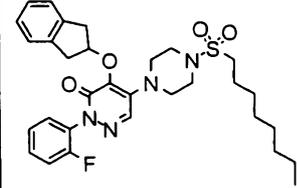
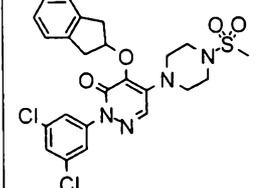
驟 11, 12 及 14 合成。

化合物 編號	結構	MS M+1	化合物 編號	結構	MS M+1
242Z		517	243Z		525
244Z		463	245Z		491
246Z		475	247Z		512
248Z		517	249Z		489
250Z		531	251Z		603
252Z		587	253Z		529

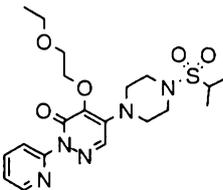
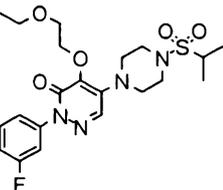
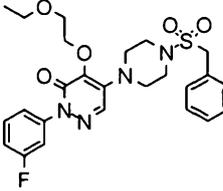
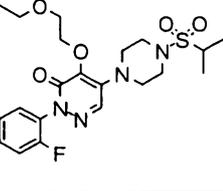
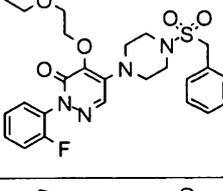
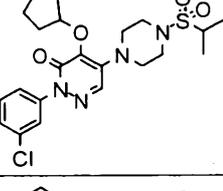
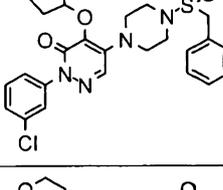
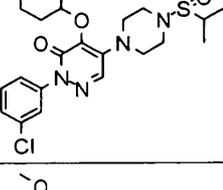
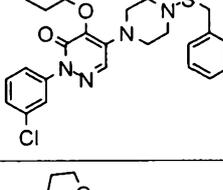
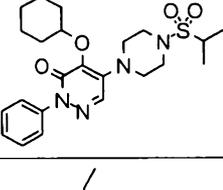
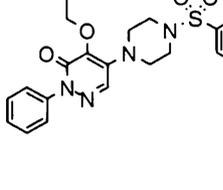
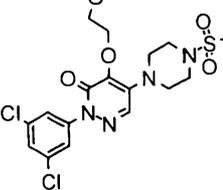
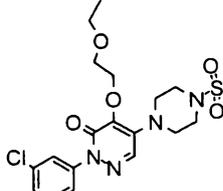
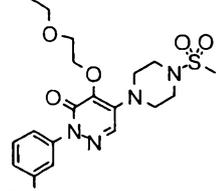
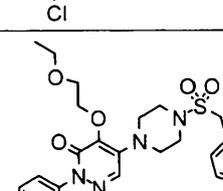
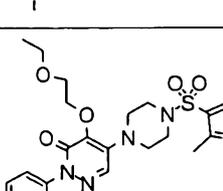
254Z		483	255Z		547
256Z		503	257Z		450
258Z		481	259Z		593
260Z		512	261Z		593
262Z		517	263Z		433
264Z		447	265Z		475
266Z		557	267Z		499
268Z		423	269Z		515

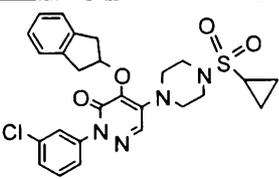
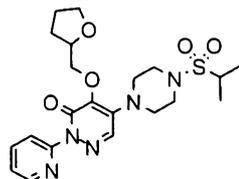
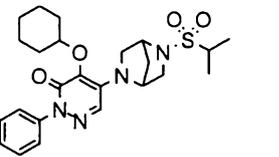
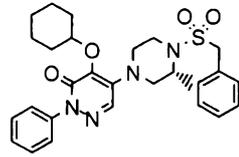
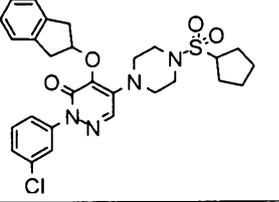
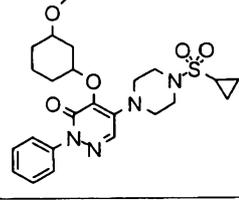
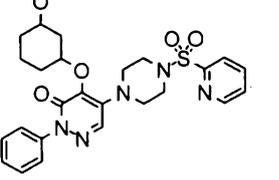
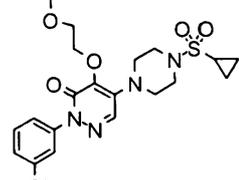
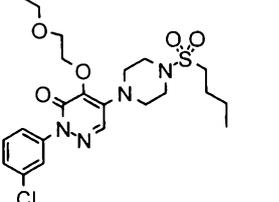
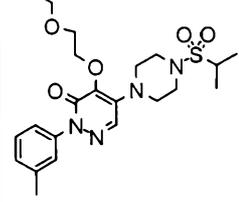
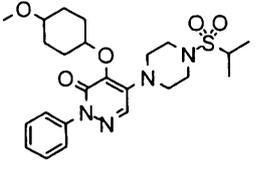
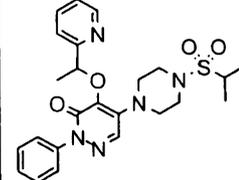
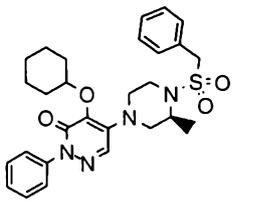
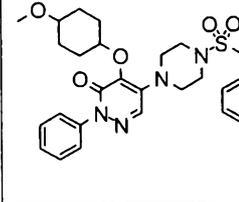
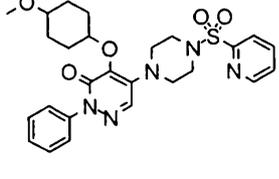
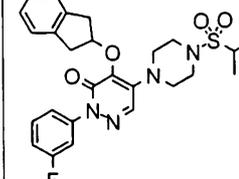
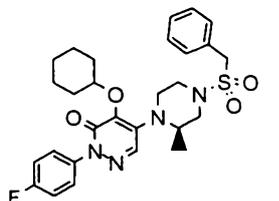
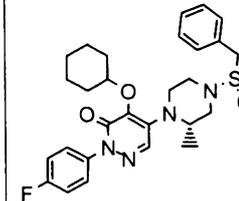
270Z		648
272Z		473
274Z		517
276Z		528
278Z		475
280Z		467
282Z		509
271Z		463
273Z		529
275Z		501
277Z		668
279Z		516
281Z		495
283Z		422

284Z		498	285Z		584
286Z		481	287Z		483
288Z		499	289Z		536
290Z		489	291Z		484
292Z		577	293Z		517
294Z		704	295Z		545
296Z		708	297Z		547
298Z		509	299Z		571

300Z		569	301Z		567
302Z		529	303Z		518
304Z		431	305Z		561
306Z		478	307Z		512
308Z		521	309Z		519
310Z		535	311Z		547
312Z		599 601	313Z		553
314Z		583	315Z		535

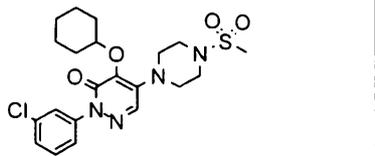
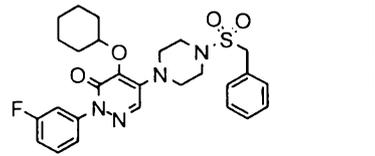
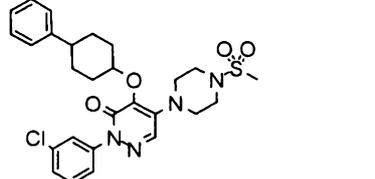
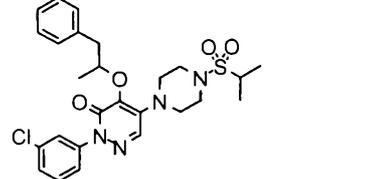
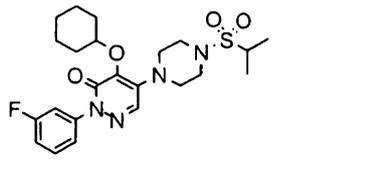
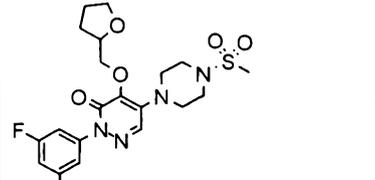
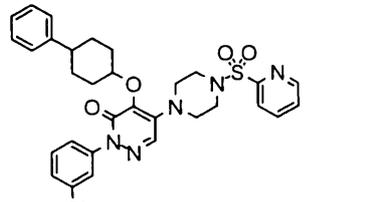
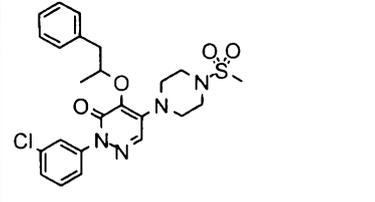
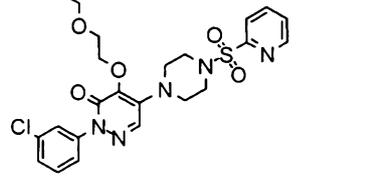
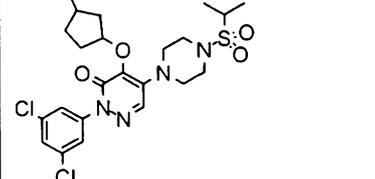
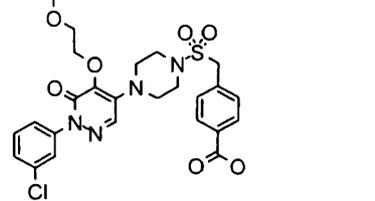
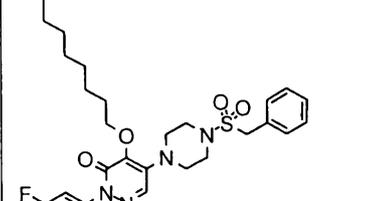
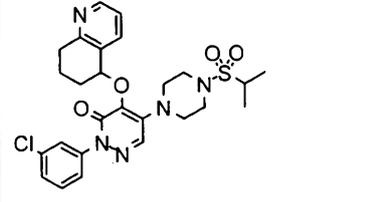
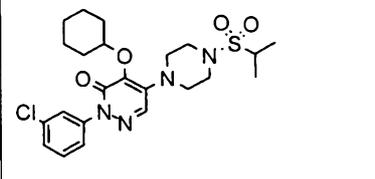
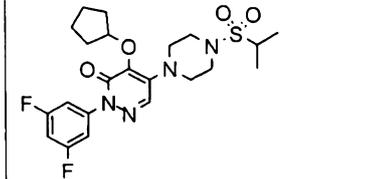
316Z		562	317Z		451
318Z		509	319Z		496
320Z		547	321Z		501
322Z		485	323Z		491
324Z		517	325Z		567
326Z		544	327Z		567
328Z		485	329Z		533
330Z		519	331Z		462

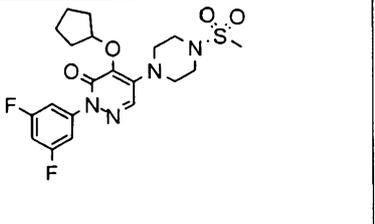
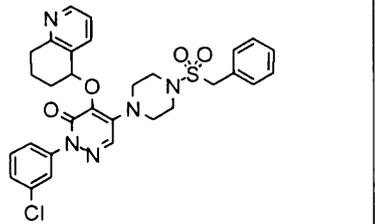
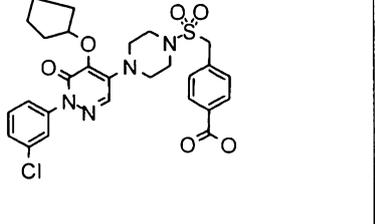
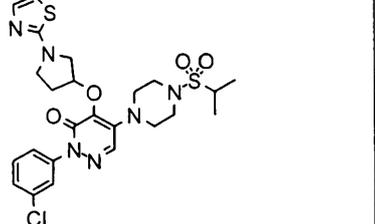
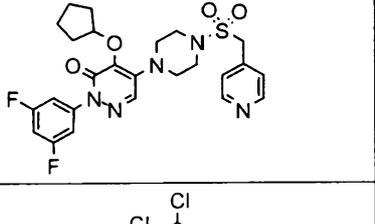
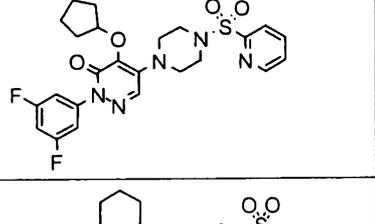
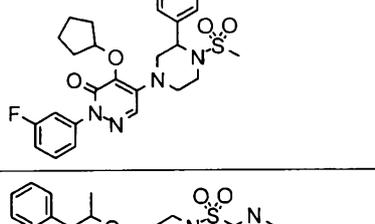
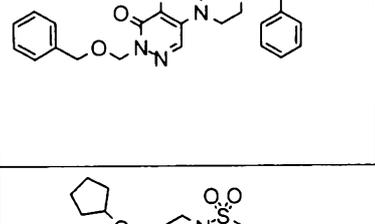
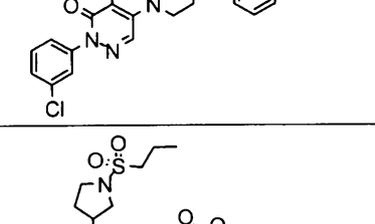
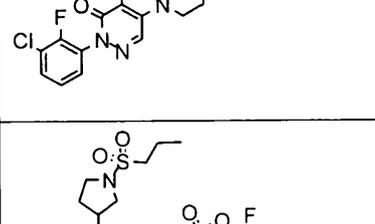
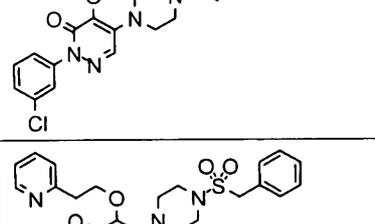
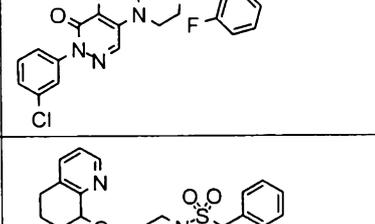
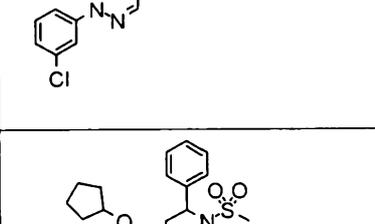
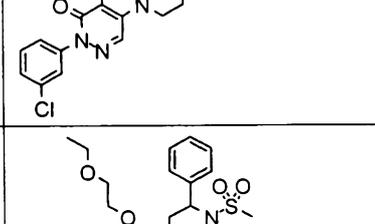
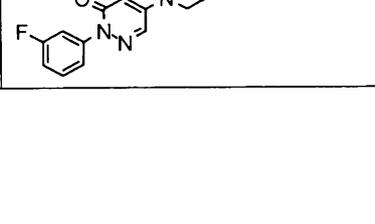
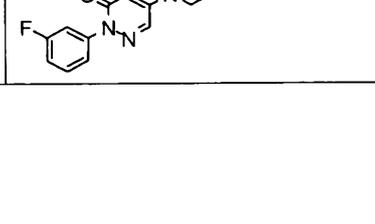
332Z		452	333Z		469
334Z		517	335Z		469
336Z		517	337Z		481
338Z		529	339Z		497
340Z		545	341Z		491
342Z		498	343Z		517
344Z		545	345Z		501
346Z		577	347Z		504

348Z		527	349Z		464
350Z		473	351Z		523
352Z		555	353Z		489
354Z		526	355Z		483
356Z		499	357Z		465
358Z		491	359Z		484
360Z		523	361Z		539
362Z		526	363Z		513
364Z		541	365Z		541

366Z		559	367Z		561
368Z		567	369Z		568
370Z		519	371Z		478
372Z		578	373Z		381
374Z		465	375Z		535
376Z		491	377Z		573
378Z		505	379Z		442 對 M+1 -甲 基
380Z		547	381Z		497

382Z		547	383Z		527
384Z		499	385Z		569
386Z		535	387Z		629
388Z		549	389Z		615
390Z		495	391Z		543 545
392Z		539	393Z		466
394Z		571	395Z		617
396Z		645	397Z		469

398Z		467	399Z		527
400Z		543	401Z		531
402Z		479	403Z		471
404Z		606	405Z		503
406Z		520	407Z		529
408Z		577	409Z		591
410Z		544	411Z		686
412Z		495	413Z		531

414Z		455	415Z		592
416Z		573	417Z		565
418Z		532	419Z		518
420Z		581	421Z		553
422Z		566	423Z		471
424Z		560	425Z		658
426Z		566	427Z		592
428Z		513	429Z		517

430Z		541	431Z		493
432Z		507	433Z		588
434Z		470	435Z		581
436Z		574	437Z		616
438Z		573	439Z		578
440Z		469	441Z		497
442Z		543	443Z		553
444Z		569	445Z		615

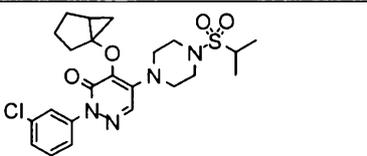
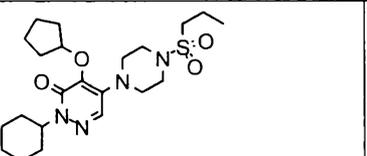
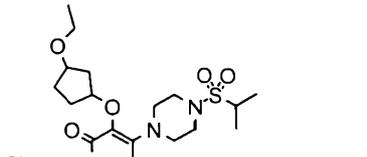
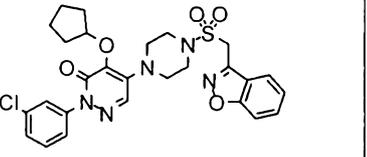
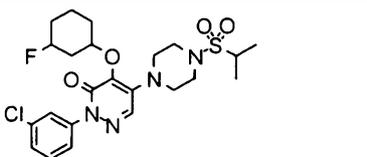
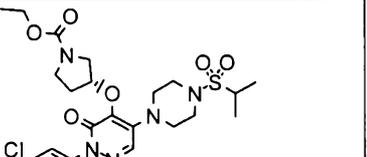
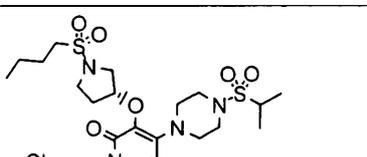
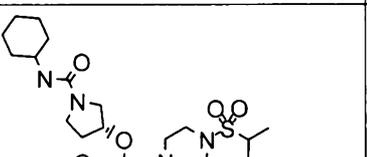
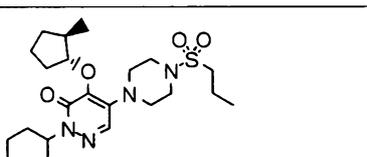
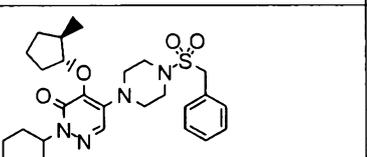
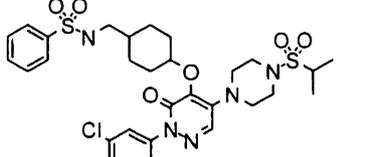
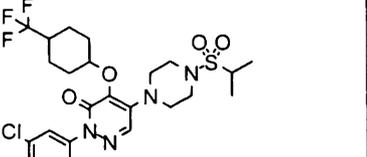
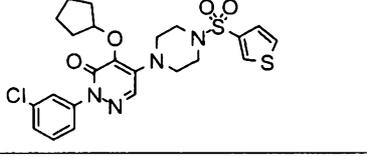
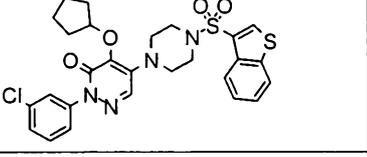
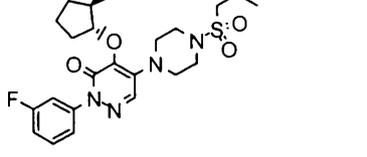
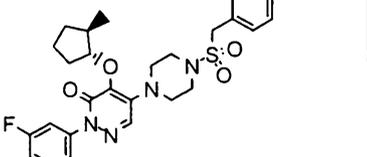
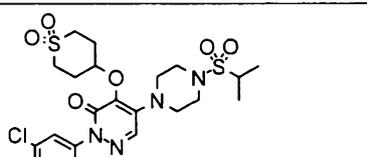
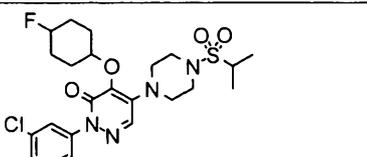
446Z		516	447Z		663
448Z		483	449Z		520
450Z		561	451Z		489
452Z		562	453Z		603
454Z		568	455Z		636
456Z		593	457Z		570
458Z		549	459Z		541
460Z		579	461Z		579

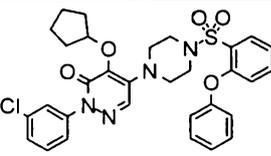
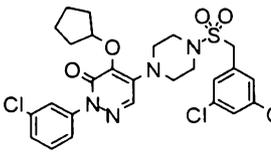
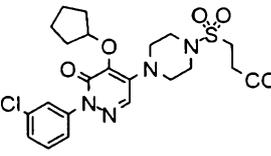
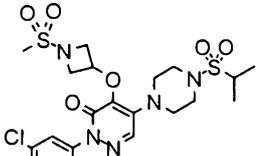
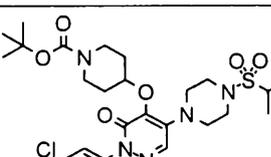
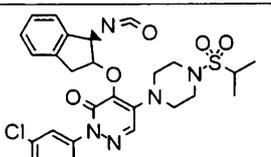
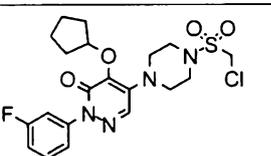
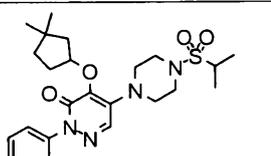
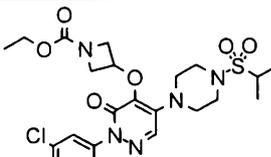
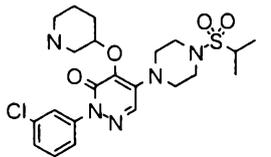
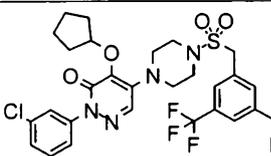
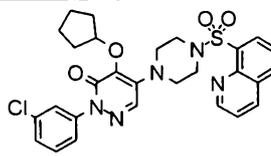
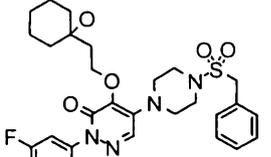
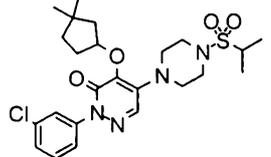
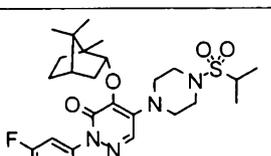
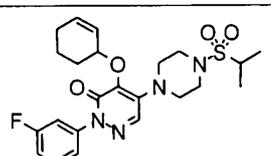
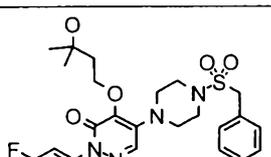
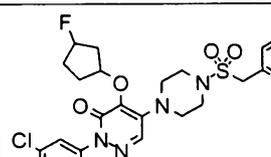
462Z		479	463Z		495
464Z		495	465Z		598
466Z		610	467Z		448
468Z		465	469Z		545
470Z		537	471Z		574
472Z		558	473Z		544
474Z		525	475Z		466 (M-H)
476Z		561	477Z		507
478Z		482	479Z		526

480Z		447	481Z		547
482Z		471	483Z		544
484Z		577	485Z		591
486Z		571	487Z		575
488Z		497	489Z		529
490Z	無化合物		491Z		482 (M-B OC)
492Z		661	493Z		530
494Z		583	495Z		521
496Z		660	497Z		499

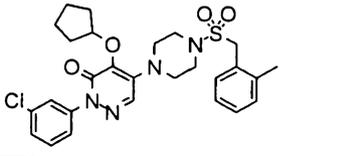
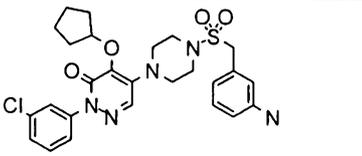
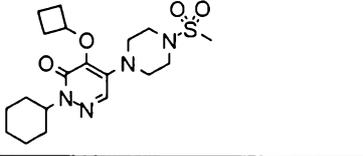
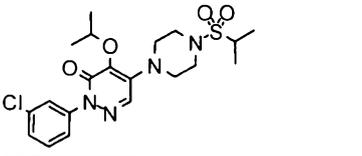
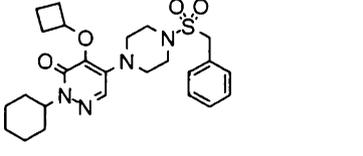
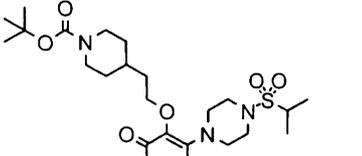
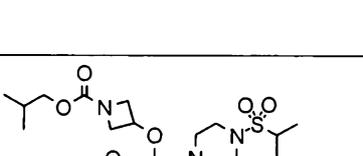
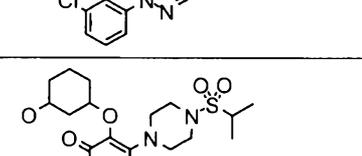
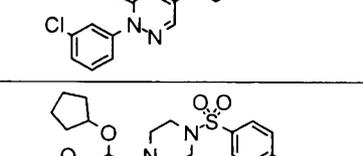
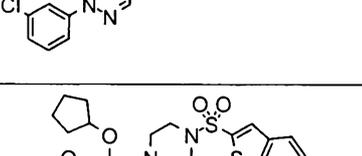
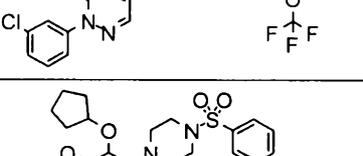
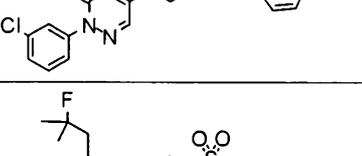
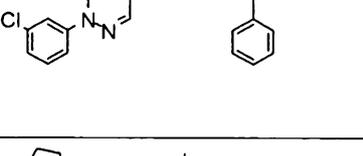
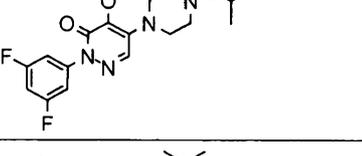
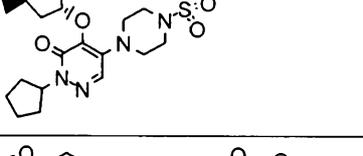
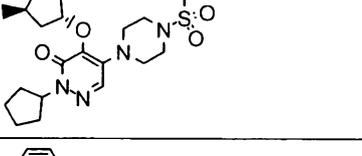
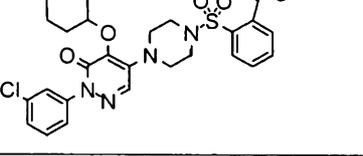
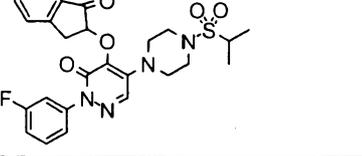
498Z		547	499Z		543
500Z		513	501Z		437
502Z		524	503Z		608
504Z		608	505Z		568 (M+2)
506Z		552	507Z		546
508Z		510	509Z		577
510Z		516	511Z		553
512Z		501	513Z		487
514Z		515	515Z		539

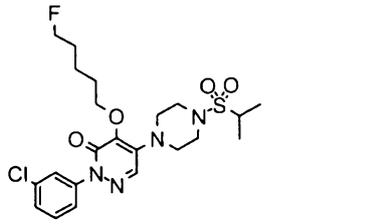
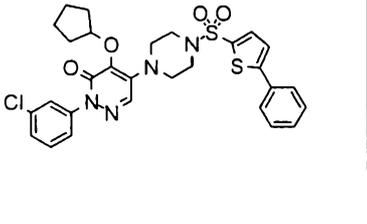
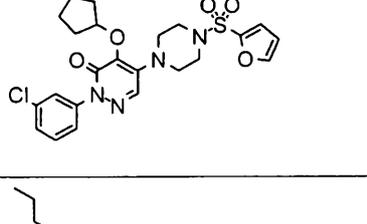
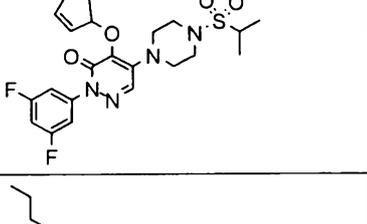
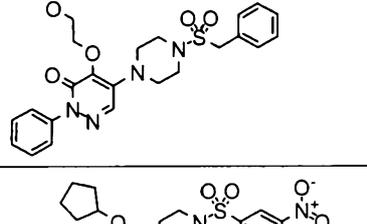
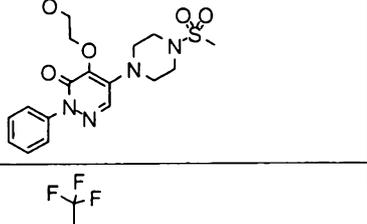
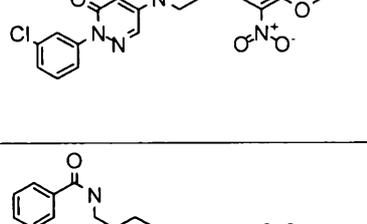
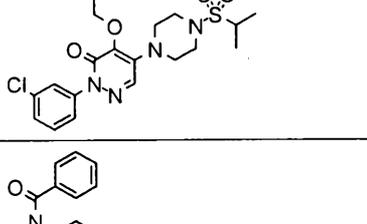
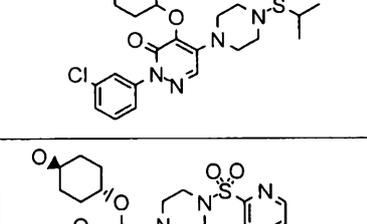
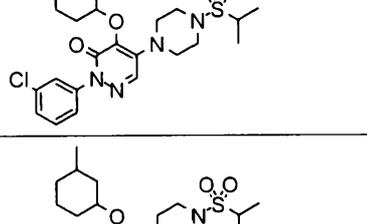
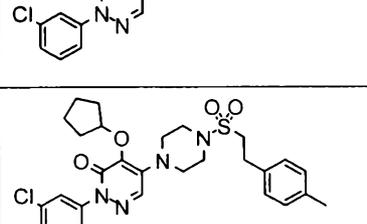
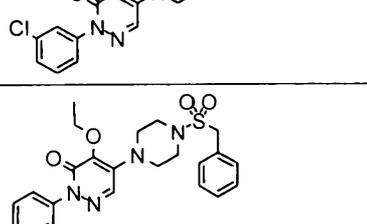
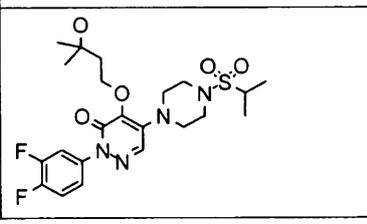
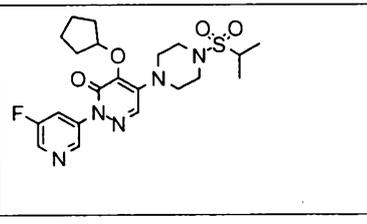
516Z		527	517Z		557
518Z		561	519Z		650
520Z		481	521Z		499
522Z		559	523Z		463
524Z		664	525Z		557
526Z		559	527Z		573
528Z		551	529Z		574
530Z		543	531Z		539
532Z		603	533Z		544

534Z		493	535Z		425 (M+1- 乙 烯)
536Z		525	537Z		570
538Z		513	539Z		554
540Z		602	541Z		607
542Z		467	543Z		515
544Z		664	545Z		563
546Z		521	547Z		571
548Z		479	549Z		527
550Z		545	551Z		513

552Z		607	553Z		597
554Z		509 (M-1)	555Z		547
556Z		596	557Z		570
558Z		489	559Z		475
560Z		540	561Z		496
562Z		665	563Z		566
564Z		589	565Z		509
566Z		533	567Z		495
568Z		567	569Z		584

570Z		548	571Z		434
572Z		597	573Z		565
574Z		711	575Z		557
576Z		517	577Z		411
578Z		439	579Z		510
580Z		538	581Z		568
582Z		574	583Z		541
584Z		545	585Z		499
586Z		485	587Z		565

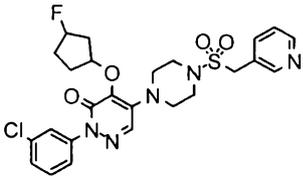
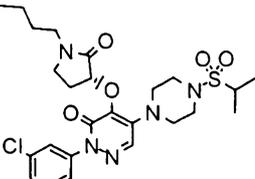
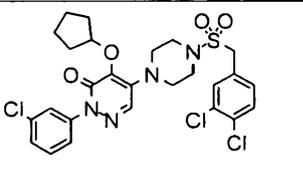
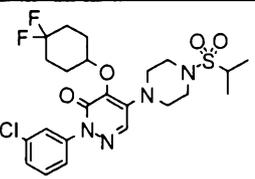
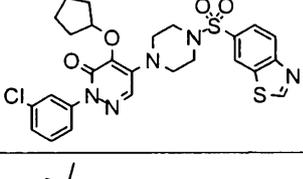
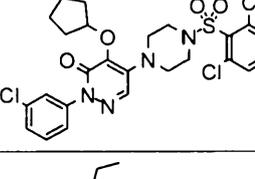
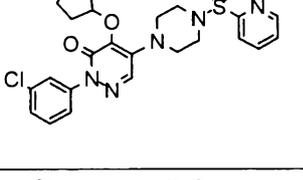
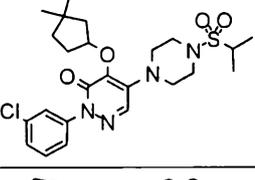
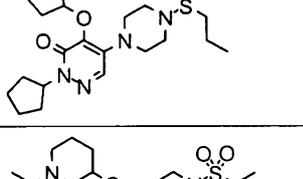
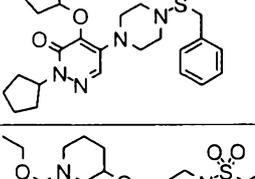
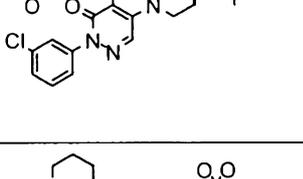
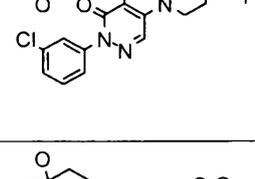
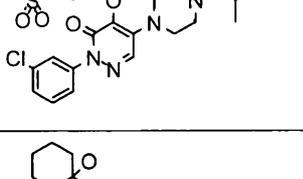
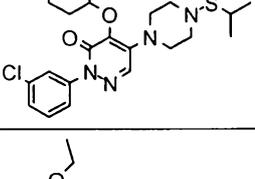
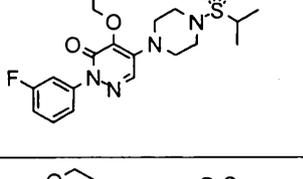
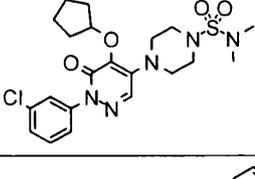
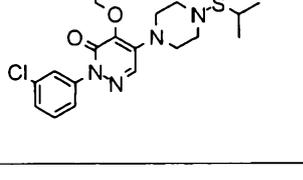
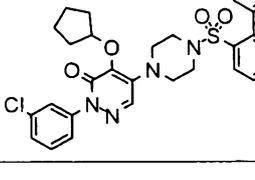
588Z		543	589Z		544
590Z		411	591Z		455
592Z		487	593Z		624
594Z		568	595Z		511
596Z		599	597Z		571
598Z		591	599Z		503
600Z		425	601Z		453
602Z		617	603Z		527
604Z		596	605Z		473

606Z		501	607Z		597
608Z		505	609Z		481
610Z		527	611Z		451
612Z		635	613Z		523
614Z		628	615Z		614
616Z		546	617Z		510
618Z		557	619Z		455
620Z		501	621Z		466

622Z		515	623Z		563
624Z		562	625Z		516
626Z		577	627Z		561
628Z		481	629Z		512 (M+2)
630Z		580	631Z		543
632Z		553	633Z		648
634Z		607	635Z		521
636Z		586	637Z		519
638Z		574	639Z		593
640Z		509	641Z		588

642Z		501	643Z		467 (M+ Na)
644Z		453	645Z		547
646Z		549	647Z		600
648Z		582	649Z		614
650Z		439	651Z		467
652Z		563	653Z		582
654Z		543	655Z		619
656Z		451	657Z		479
658		513	659Z		493

660Z		622	661Z		597
662Z		554	663Z		565
664Z		497 (M+1- BOC)	665Z		560
666Z		510	667Z		462
668Z		462	669Z		496
670Z		497	671Z		531
672Z		606	673Z		496
674Z		556	675Z		557
676Z		550	677Z		550

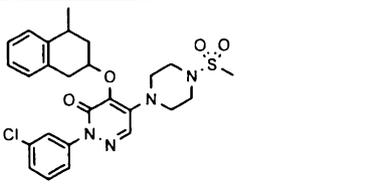
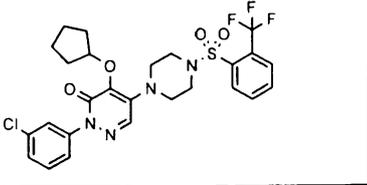
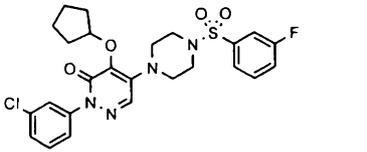
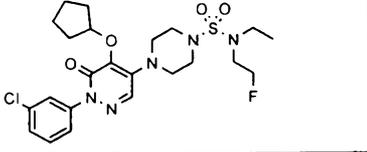
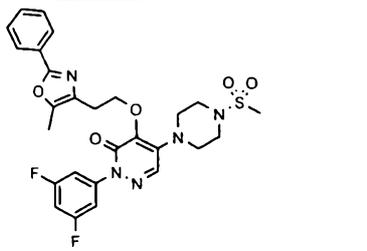
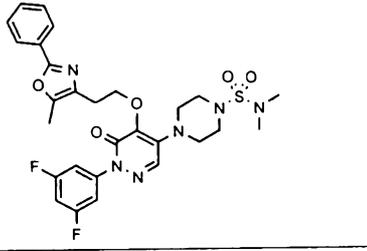
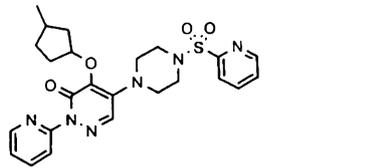
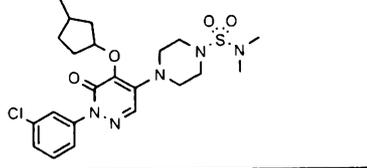
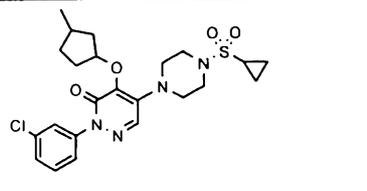
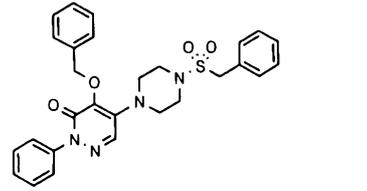
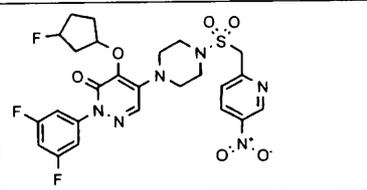
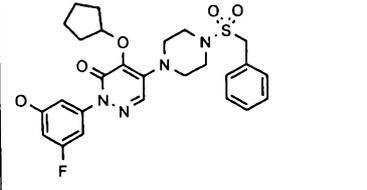
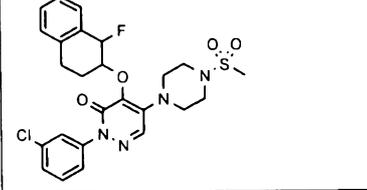
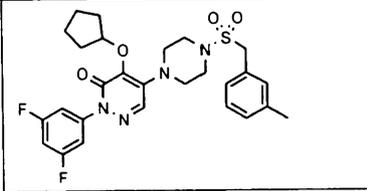
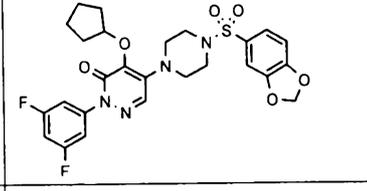
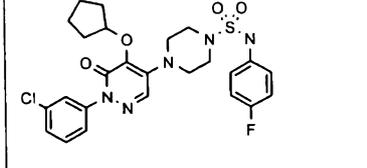
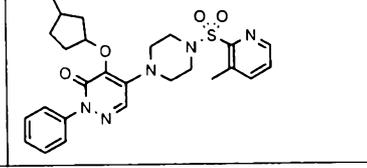
678Z		548	679Z		552
680Z		597	681Z		531
682Z		572	683Z		583
684Z		544	685Z		551
686Z		439	687Z		487
688Z		538	689Z		568
690Z		574	691Z		525
692Z		523	693Z		526
694Z		471	695Z		591

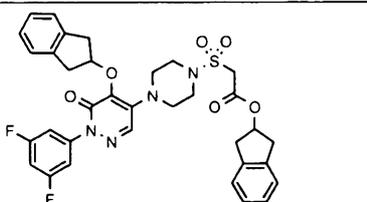
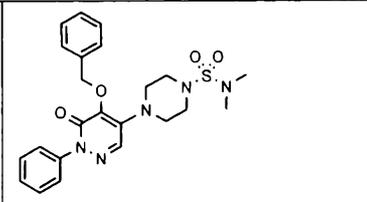
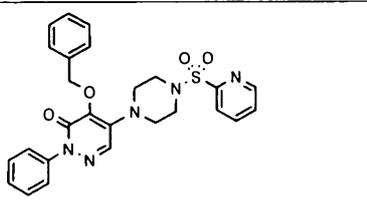
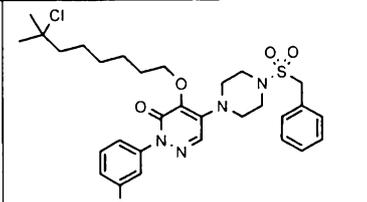
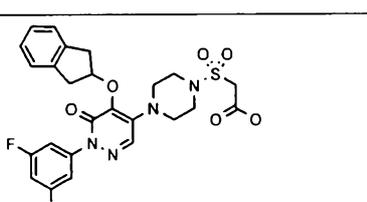
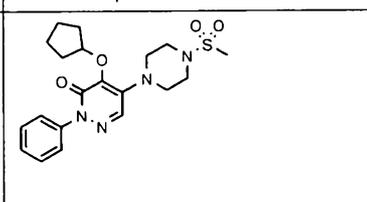
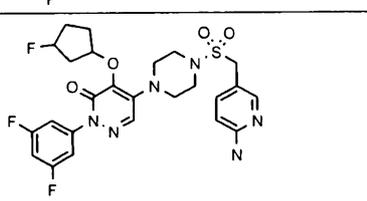
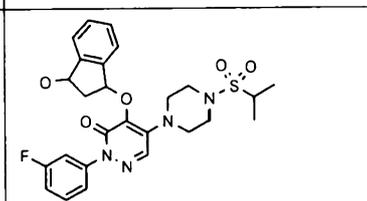
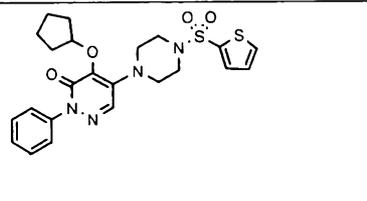
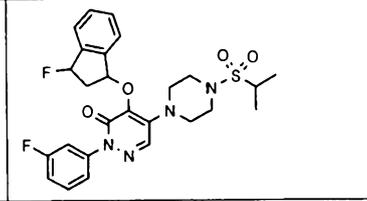
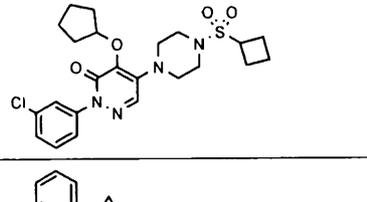
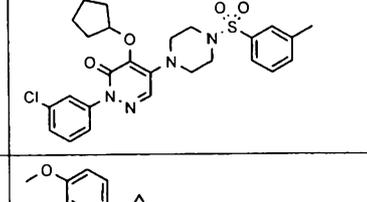
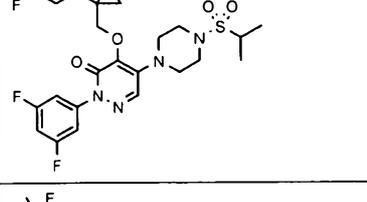
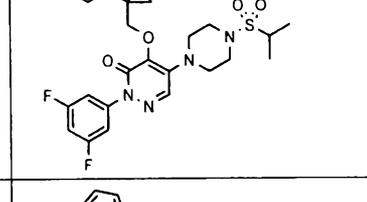
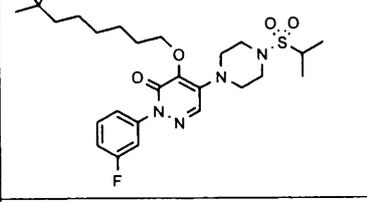
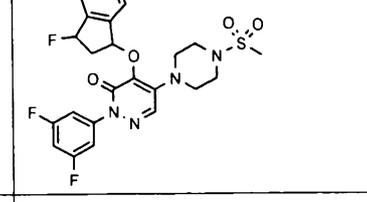
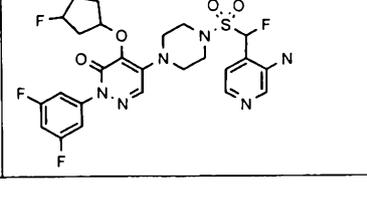
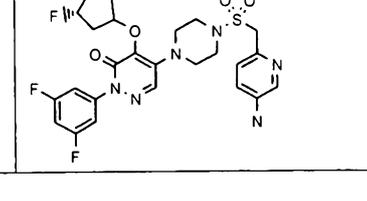
696Z		572	697Z		543
698Z		578	699Z		439
700Z		439	701Z		481
702Z		568	703Z		499
704Z		688 (M-1)	705Z		599
706Z		607	707Z		539
708Z		483	709Z		453
710Z		501	711Z		529
712Z		456 (M+1- BOC)	713Z		596

714Z		487	715Z		605
716Z		585	717Z		513
718Z		519	719Z		479
720Z		485	721Z		493
723Z		559	724Z		547
725Z		502	726Z		637
727Z		581	728Z		563
729Z		568	730Z		567

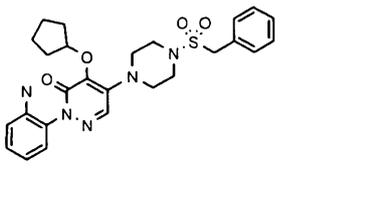
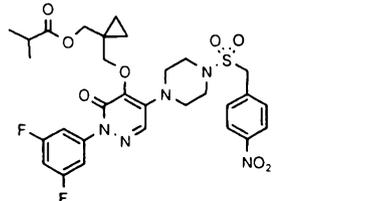
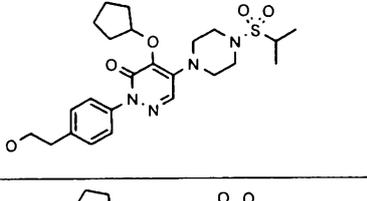
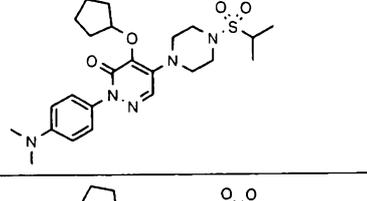
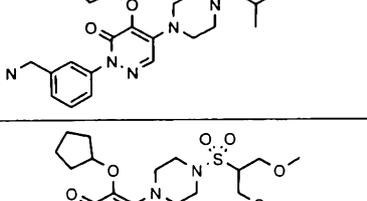
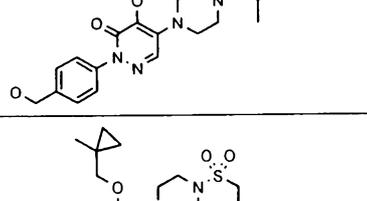
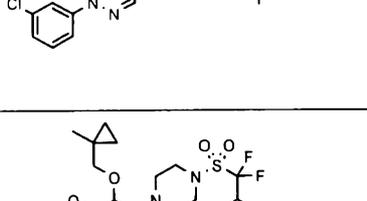
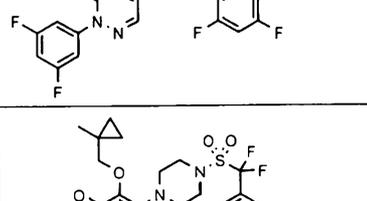
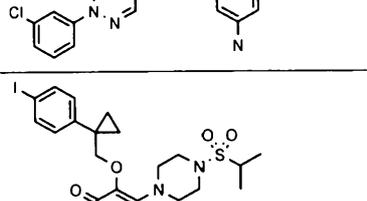
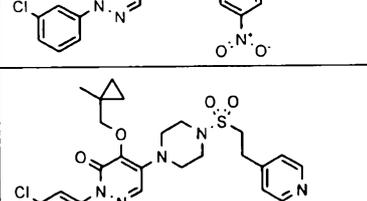
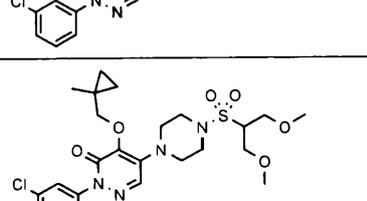
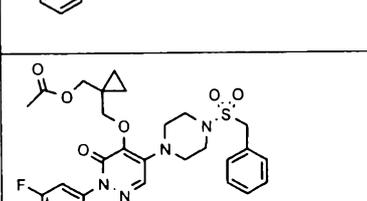
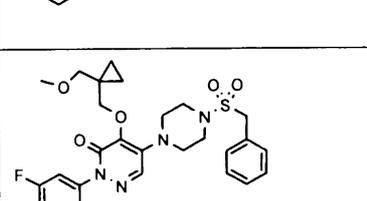
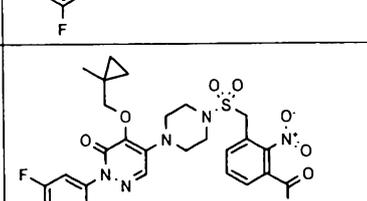
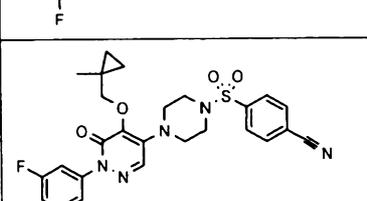
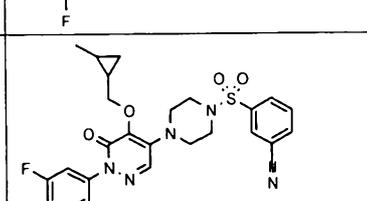
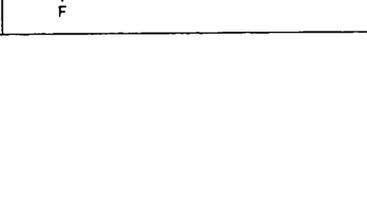
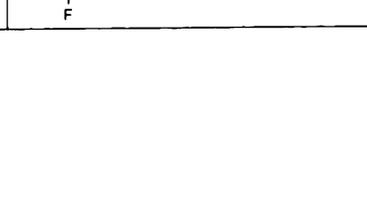
731Z		517	732Z		559
733Z		499	734Z		612
735Z		546	738Z		546
739Z		503	740Z		533
741Z		562	742Z		549
743Z		567	744Z		559
745Z		545	746Z		574
747Z		549	748Z	無化合物	
749Z		553	750Z		579

751Z		469	752Z		553
753Z		574	754Z		481
755Z		545	756Z		512
757Z		541	758Z		525
759Z		538	760Z		549
761Z		496	762Z		462
763Z		475	764Z		551
765Z		507	766Z		595
767Z		546	768Z		559

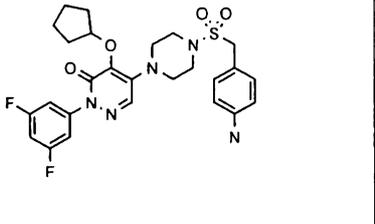
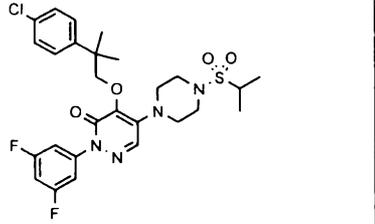
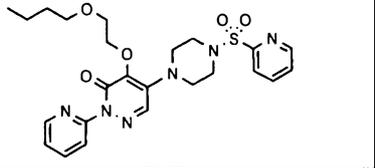
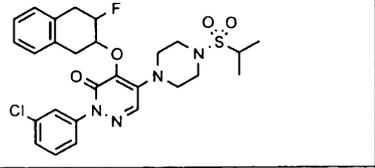
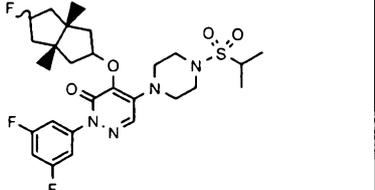
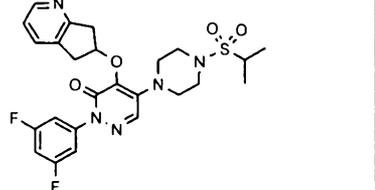
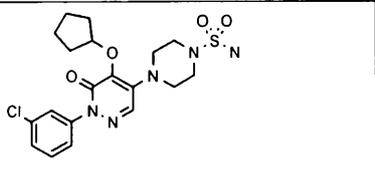
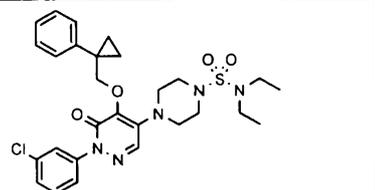
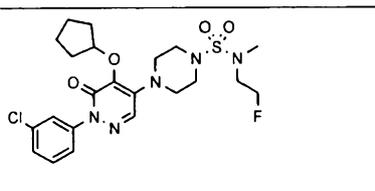
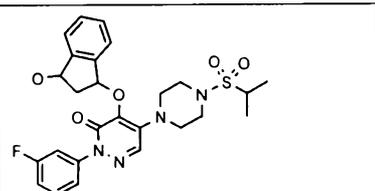
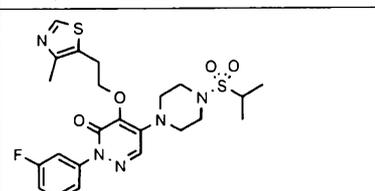
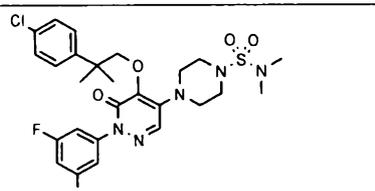
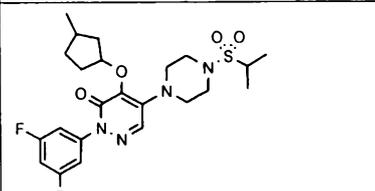
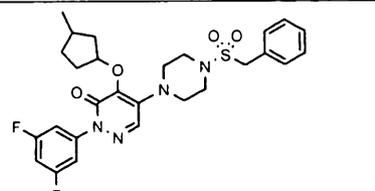
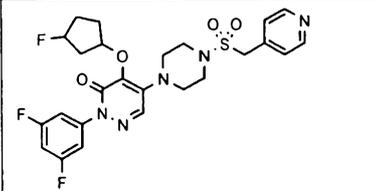
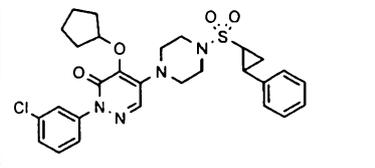
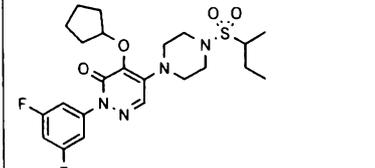
769Z		529	770Z		583
771Z		533	772Z		528
773Z		572	774Z		601
775Z		497	776Z		496
777Z		493	778Z		517
779Z		595	780Z	無化合物	
781Z		529	782Z		533
783Z		545	784Z		561
785Z		548	786Z		510

787Z		663	788Z		470
789Z		504	790Z		605
791Z		547	792Z		419
793Z		565	794Z		529
795Z		487	796Z		531
797Z		493	798Z		529
799Z		563	800Z		575
801Z		541	802Z		521
803Z		583	804Z		565

805Z		568	806Z		551
807Z		523	808Z		544
809Z		562	810Z	無化合物	
811Z		499	812Z		480
813Z		462	814Z	無化合物	
815Z		529	816Z	無化合物	
817Z		472	818Z	無化合物	
819Z		547	820Z		498
821Z		579	822Z		462
823Z	無化合物		824Z		558

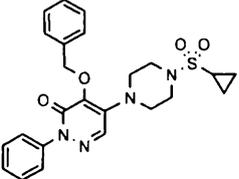
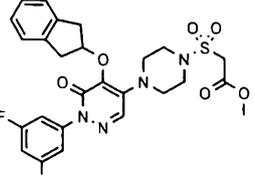
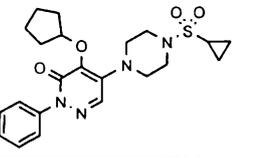
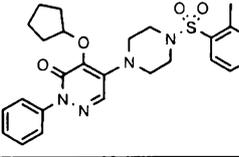
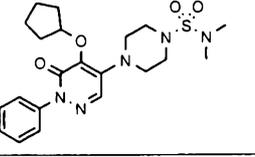
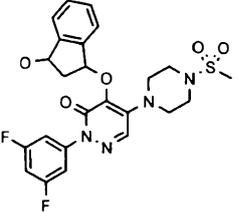
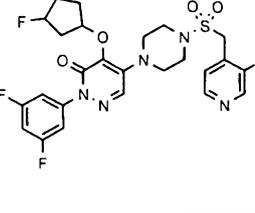
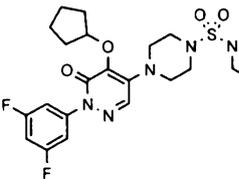
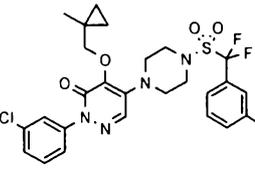
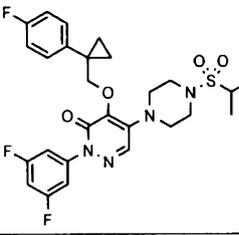
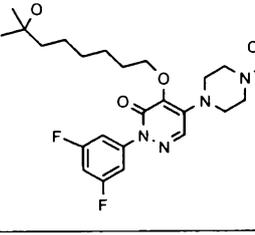
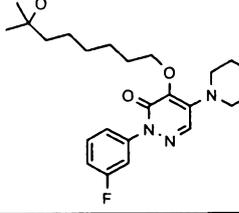
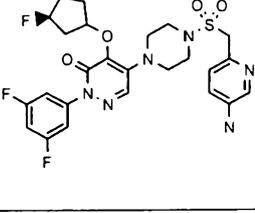
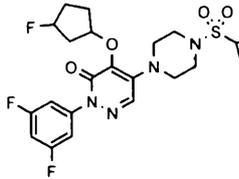
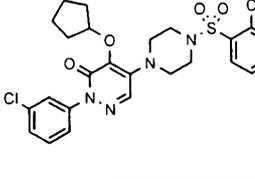
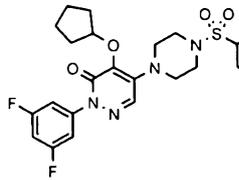
825Z		510	826Z		662
827Z		491	828Z		490
829Z		476	830Z		477
831Z		541	832Z		582
833Z		580	834Z		610
835Z		669	836Z		544
837Z		541	838Z		589
839Z		561	840Z		619
841Z		542	842Z		542

843Z		547	844Z	無化合物	
845Z		519	846Z		491
847Z		594	848Z		491
849Z		576	850Z		499
851Z		515	852		555
853Z		487	854Z		515
855Z		547	856Z		567
857Z		546	858Z		502
859Z		501	860Z		537

861Z		546	862Z		581
863Z		515	864Z		561
865Z		569	866Z		532
867Z		454	868Z		572
869Z		514	870Z		529
	無化合物		871Z		540
872Z		582	873Z		497
874Z		545	875Z		550
876Z		555	877Z		497

878Z		483	879Z		538
880Z		588	881Z		542
882Z		531	883Z		532
884Z		538	885Z		504
886Z		600	887Z		503
888Z		595	889Z		608
890Z		559	891Z		529
892Z		549	893Z		549

894Z		498	895Z		574
896Z		598	897Z		462
898Z		501	899Z		530
900Z		441	901Z		595
902Z		565	903Z	無化合物	
904Z		528	905Z		513
906Z		509	907Z		530
908Z		508	909Z		501
910Z		(M-98) = 489	911Z		469

912Z		467	913Z		561
914Z	無化合物		915Z		445
916Z		495	917Z		448
918Z		519	919Z		565
920Z		516	921Z		610
922Z		563	923Z		529
924Z		539	925Z		565
926Z	無化合物		927Z	無化合物	
928Z		513	929Z		583
930Z		606	931Z		517



950Z		477	951Z		490
952Z		476	953Z		564
954Z		580	955Z		632
956Z		500	957Z		530
958Z		530	959Z		530
960Z		510	961Z		632
962Z		513	963Z		594
964Z		546	965Z		609
966Z		540	967Z		584

968Z		476	969Z		553
970Z		476	971Z		677
971Za		545	971Zb		573
971Zc		546	971Zd		573
971Ze		588	971Zf		562
971Zg		561	971Zh		576
971Zi		561	971Zj		467
971Zk		465	971Zl		559
971Zm		551	971Zn		558

971Zo		563	971Zp		574
971Zq		517	971Zr		579
971Zs		590	971Zt		545
971Zu		590	971Zv		563
971Zw		609	971Zx		577
971Zy		513	971Zz		592
971Zaa		606	971Zbb		562
971Zcc		620	971Zdd		578
971Zee		620	971Zff		578

971Zgg		543	971Zhh		555
971Zii		560	971Zjj		576
971Zkk		606	971Zll		561
971Zmm		590	971Znn		608
971Zoo		576	971Zpp		608
971Zqq		559	971Zrr		608
971Zss		572	971Ztt		578
971Zuu		517	971Zvv		560

971Zw w		517	971Zxx		561
971Zyy		588	971Zzz		559
971ZA		578	971ZB		547
971ZC		578	971ZD		608
971ZE		527	971ZF		608
971ZG		541	971ZH		475
971ZI		575	971ZJ		581
971ZK		581	971ZL		581

971ZM		757	971ZN		595
971ZO		519	971ZP		547
971ZQ		611	971ZR		548
971ZS		548	971ZT		548
971ZU		559	971ZV		560
971ZW		577	971ZX		586
971ZY		628	971ZZ		612
971Za1		557	971Zb1		543

971Zc1		509	971Zd1		561
971Ze1		557	971Zf1		529
971Zg1		529	971Zh1		561
971Zi1		557	971Zj1		509
971Zk1		557	971Zl1		559

表 11：具有磺醯胺之氧連結類似物

下列化合物可使用圖式 1 之步驟 1, 2, 4, 6 及 9 或圖式 2 之步驟 11, 12 及 14 合成。

化合物 編號	結構	MS M+1	化合物 編號	結構	MS M+1
972Z		521	973Z		592
974Z		515	975Z		483
976Z		483	977Z		555

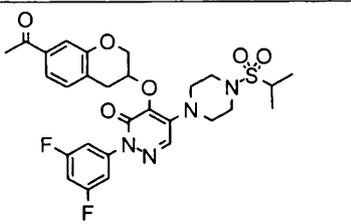
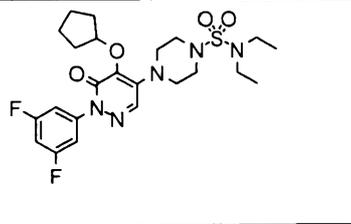
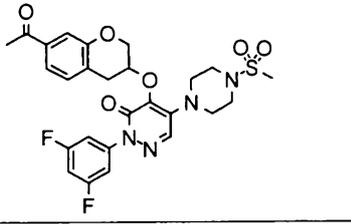
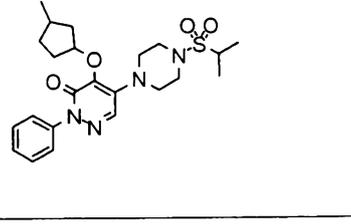
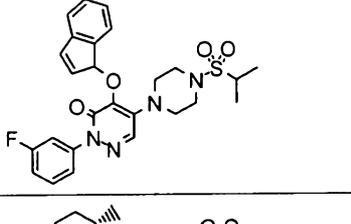
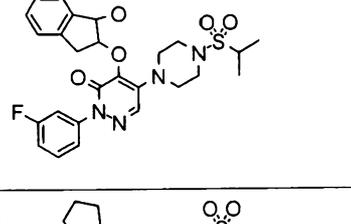
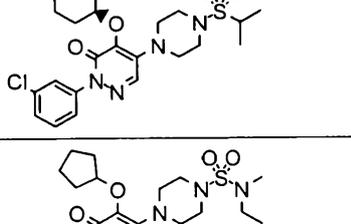
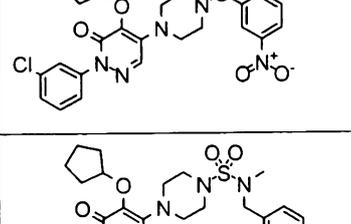
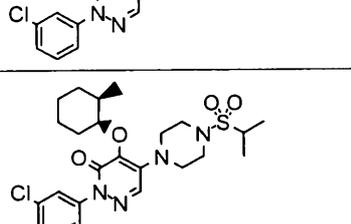
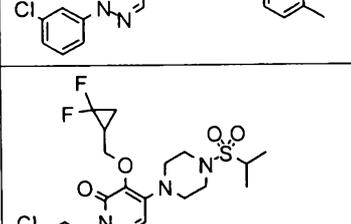
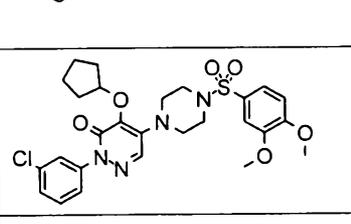
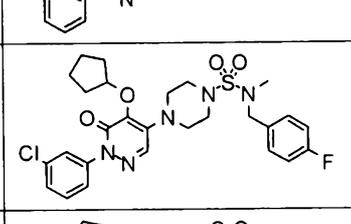
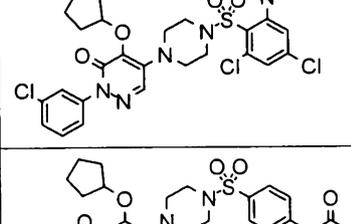
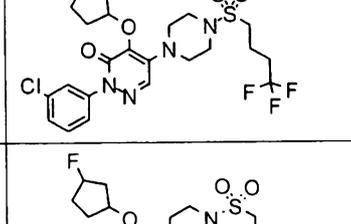
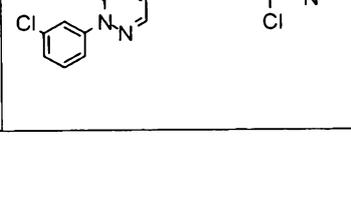
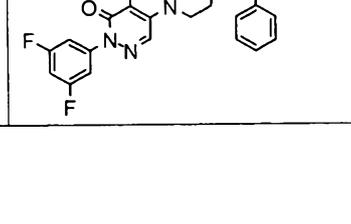
978Z		529	979Z		541
980Z		469	981Z		589
982Z		545	983Z		499
984Z		587	985Z		481
986Z		540	987Z		629
988Z		509	989Z		557
990Z		535	991Z		537
992Z		515	993Z		543
994Z		535	995Z		571

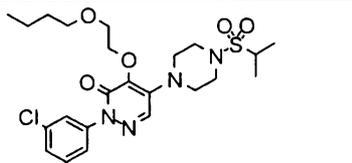
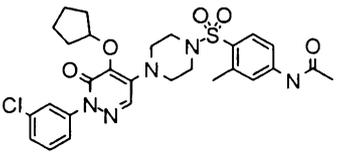
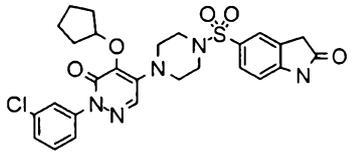
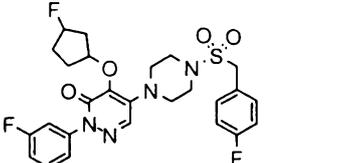
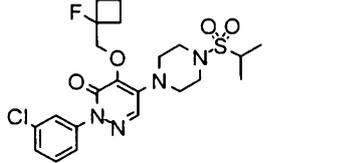
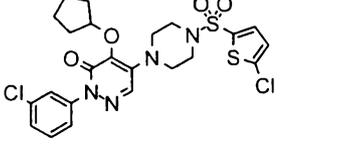
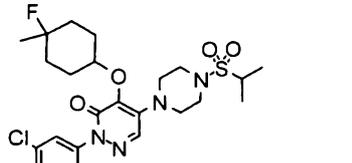
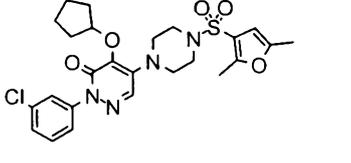
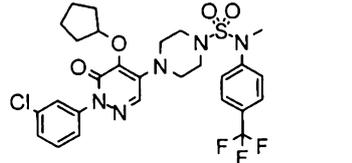
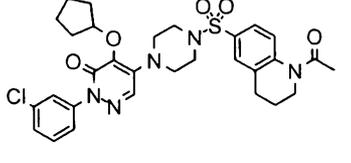
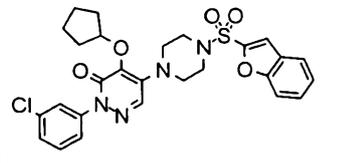
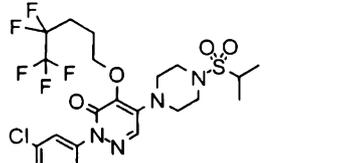
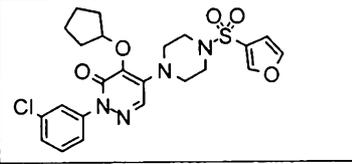
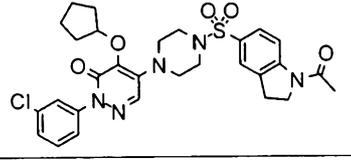
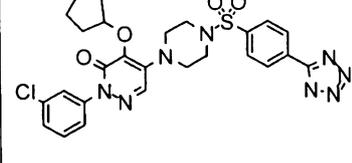
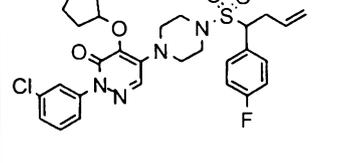
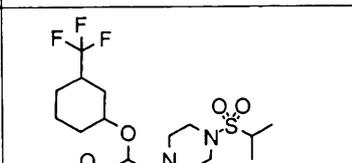
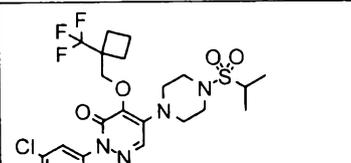
996Z		499	997Z		465
998Z		517	999Z		547
1000Z		580	1001Z		453
1002Z		525	1003Z		533
1004Z		501	1005Z		495
1006Z		537	1007Z		601
1008Z		583	1009Z		586
1010Z		503	1011Z		571
1012Z		583	1013Z		601

1014Z		537	1015Z		532
1016Z		518	1017Z		439
1018Z		570	1019Z		547
1020Z		467	1021Z		469. 5
1022Z		549	1023Z		606
1024Z		519	1025Z		497
1026Z		495	1027Z		475
1028Z		517	1029Z		613
1030Z	無化合物		1031Z		557

1032Z		509	1033Z		551
1034Z		545	1035Z		529
1036Z		540	1037Z		515
1038Z		529	1039Z		573
1040Z		582	1041Z		541
1042Z		533	1043Z		581
1044Z		481 (M-OH)	1045Z		541
1046Z		572	1047Z		533
1048Z		532	1049Z		577

1050Z		543	1051Z		533
1052Z		529	1053Z		467
1054Z		495	1055Z		497
1056Z		537	1057Z		494
1058Z		507	1059Z		517
1060Z		539	1061Z		574
1062Z		558	1063Z		501
1064Z		569	1065Z		571
1066Z		549	1067Z		567

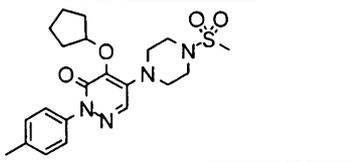
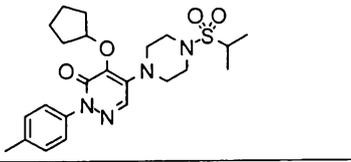
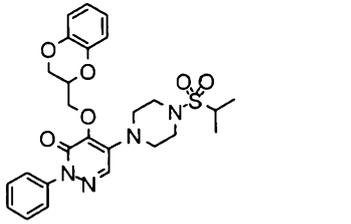
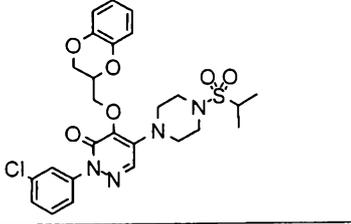
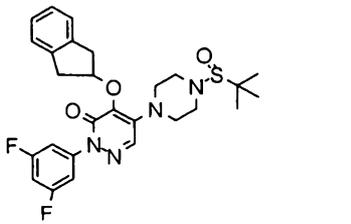
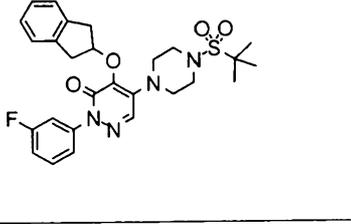
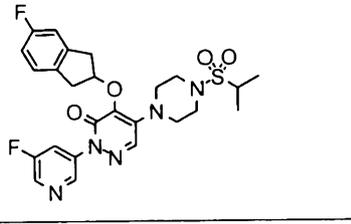
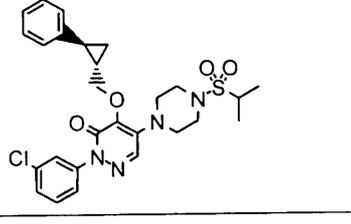
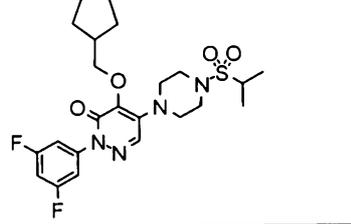
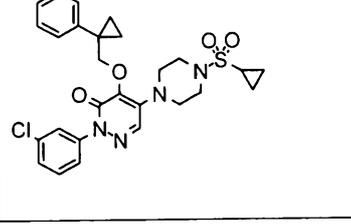
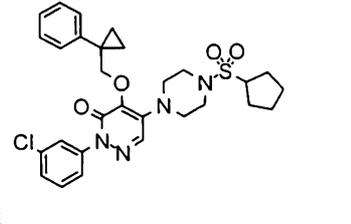
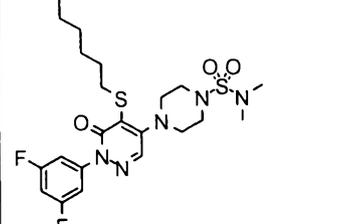
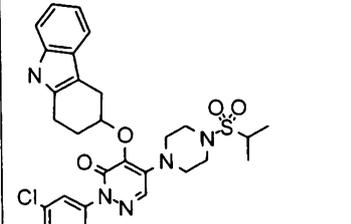
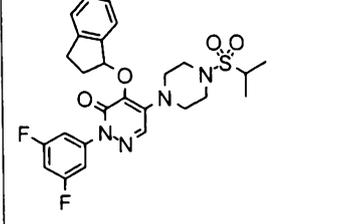
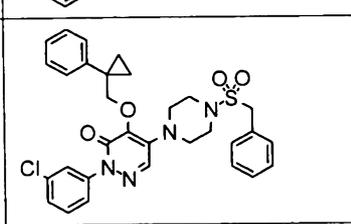
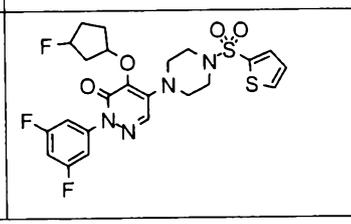
1068Z		589	1069Z		512
1070Z		561	1071Z		461
1072Z		511	1073Z		529
1074Z		509	1075Z		560
1076Z		496	1077Z		572
1078Z		509	1079Z		503
1080Z		575	1081Z		576
1082Z		598	1083Z		549
1084Z		606	1085Z		549

1086Z		513	1087Z		586
1088Z		570	1089Z		567
1090Z		499	1091Z		555
1092Z		527	1093Z		533
1094Z		612	1095Z		612
1096Z		555	1097Z		573
1098Z		505	1099Z		598
1100Z		583	1101Z		587
1102Z		563	1103Z		549

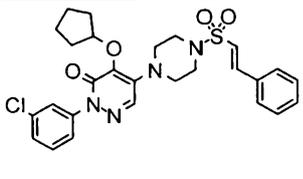
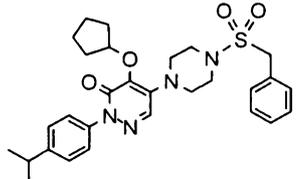
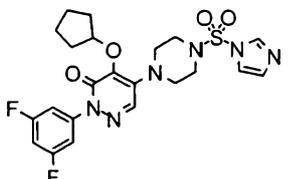
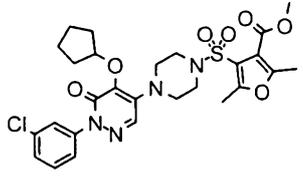
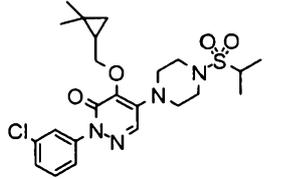
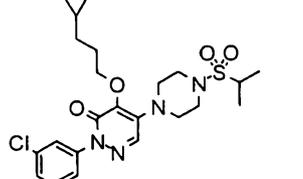
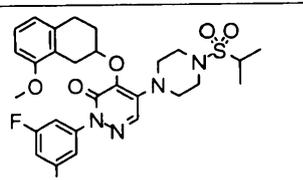
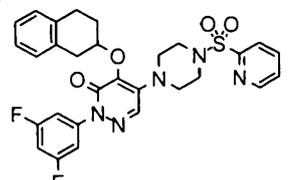
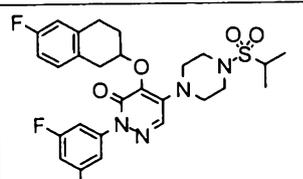
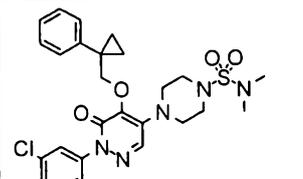
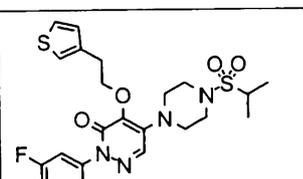
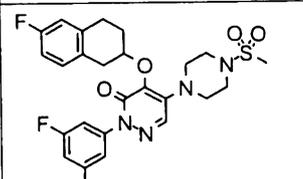
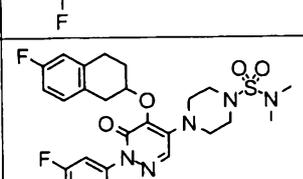
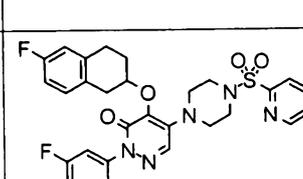
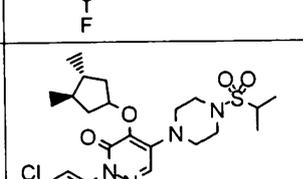
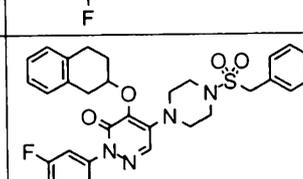
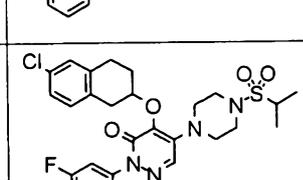
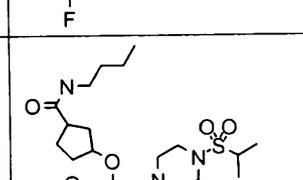
1104Z		584	1105Z		621
1106Z		535	1107Z		564
1108Z		577	1109Z		485
1110Z		449	1111Z		477
1112Z		523	1113Z		561
1114Z		477	1115Z		525
1116Z		524	1117Z		498
1118Z		471	1119Z		525
1120Z		523	1121Z		501

1122Z		547	1123Z		500
1124Z		523	1125Z		608
1126Z		507	1127Z		522
1128Z		623	1129Z		601
1130Z		471	1131Z		547
1132Z		607	1133Z		501
1134Z		501	1135Z		549
1136Z		475	1137Z		523
1138Z		555	1139Z		593

1140Z		447	1141Z		475
1142Z		469	1143Z		531
1144Z		517	1145Z		511
1146Z		547	1147Z		545
1148Z		549	1149Z		546
1150Z		515	1151Z		574
1152Z		626	1153Z		461
1154Z		509	1155Z		545
1156Z		513	1157Z		489

1158Z		433	1159Z		461
1160Z		527	1161Z		561
1162Z		529	1163Z		527
1164Z		532	1165Z		543
1166Z		497	1167Z		541
1168Z		569	1169Z		516
1170Z		582	1171Z		529 (M-H)
1172Z		591	1173Z		541

1174Z		555	1175Z		677
1176Z		510	1177Z		545
1178Z		576	1179Z		535
1180Z		537	1181Z		527
1182Z		530	1183Z		565
1184Z		461	1185Z		532
1186Z		567	1187Z		521
1188Z		489	1189Z		489

1192Z		541	1193Z		537
1194Z		507	1195Z		592
1196Z		495	1197Z		495
1198Z		575	1199Z		580
1200Z		563	1201Z		544
1202Z		525	1203Z		535
1204Z		564	1205Z		598
1206Z		509	1207Z		593
1208Z		579	1209Z		546

1210Z		549	1211Z		579
1212Z		642	1213Z		642
1214Z		575	1215Z		610
1216Z		547	1217Z		576
1218Z		567	1219Z		565
1220Z		451	1221Z		547
1222Z		576	1223Z		543
1224Z		516	1225Z		550

1226Z		479	1227Z		575
1228Z		610	1229Z		515
1230Z		571	1231Z		577
1232Z		605	1233Z		653
1234Z		606	1235Z		605
1236Z		581	1237Z		536
1238Z		580	1239Z		547
1240Z		575	1241Z		623

1242Z		571	1243Z		549
1244Z		567	1245Z		565
1246Z		475	1247Z		567
1248Z		563	1249Z		523
1250Z		539	1251Z		549
1252Z		549	1253Z		566
1254Z		559	1255Z		557
1256Z		568	1257Z		633

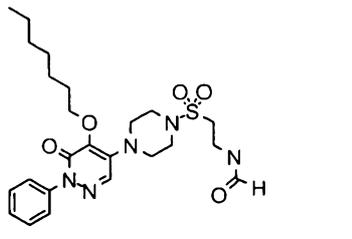
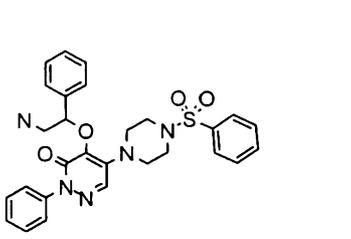
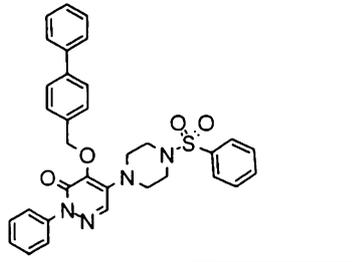
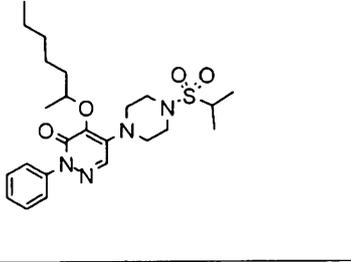
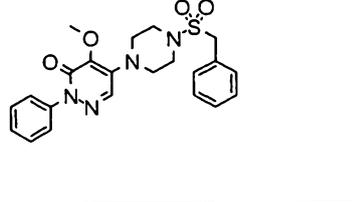
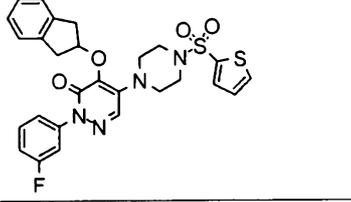
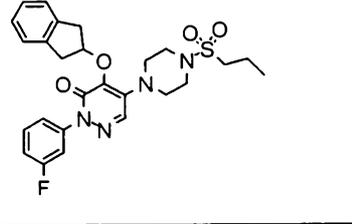
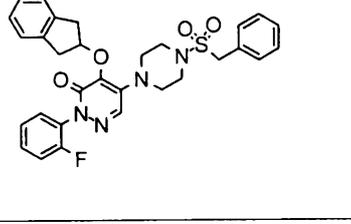
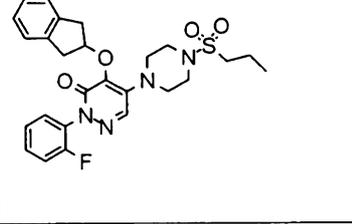
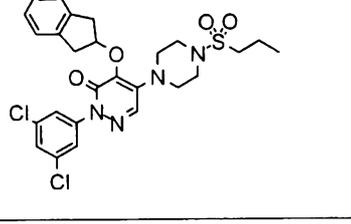
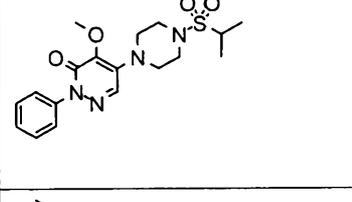
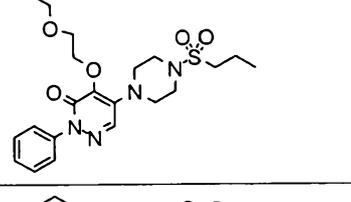
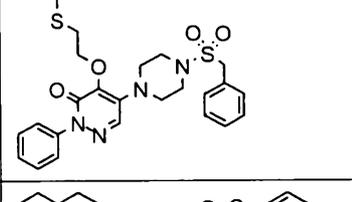
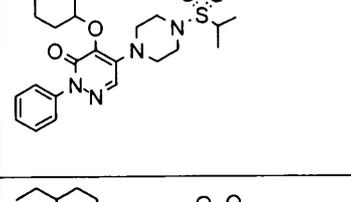
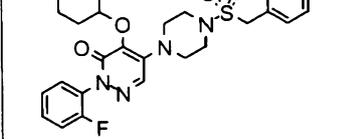
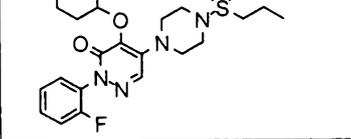
1258Z		561	1259Z		621
1260Z		584	1261Z		536
1262Z		576	1263Z		510
1264Z		576	1265Z		576
1266Z		497	1267Z		553
1268Z		479	1269Z		478
1270Z		449	1271Z		477
1272Z		547	1273Z		551

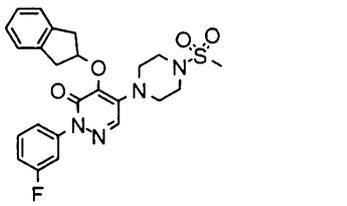
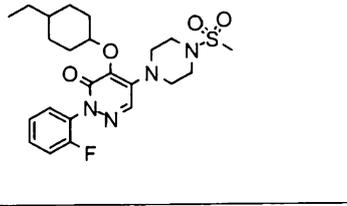
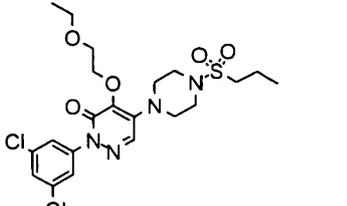
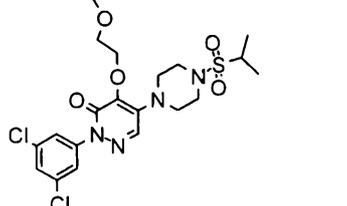
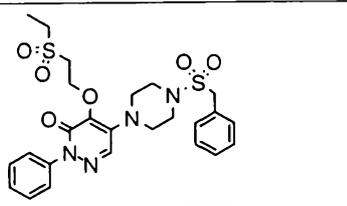
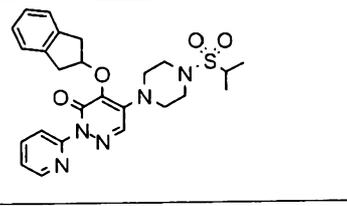
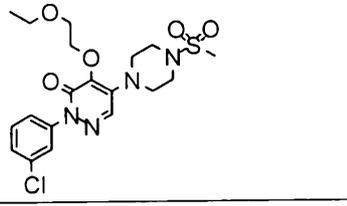
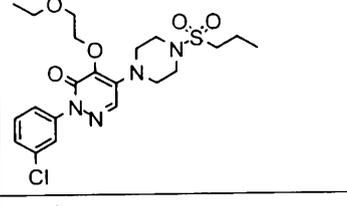
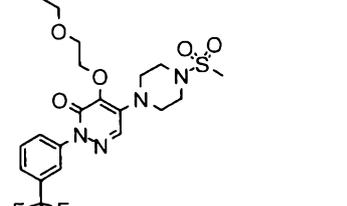
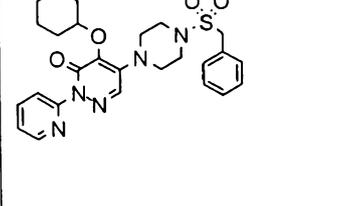
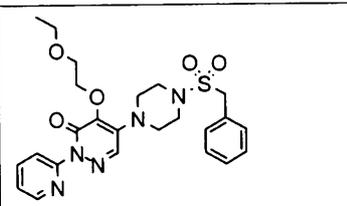
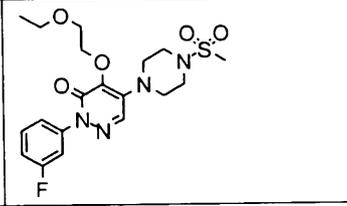
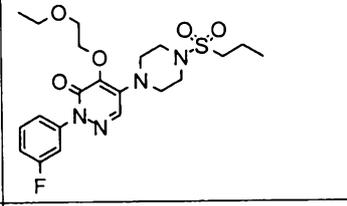
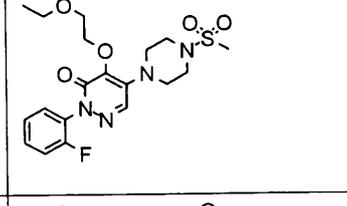
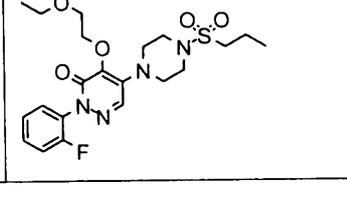
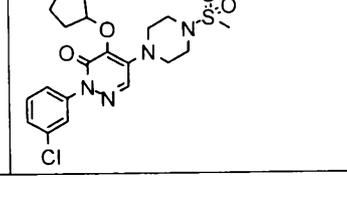
1274Z		559	1275Z		543
1276Z		503	1277Z		559
1278Z		611	1279Z		671
1280Z		559	1281Z		511
1282Z		477	1283Z		537
1284Z		473	1285Z		432
1286Z		527	1287Z		593

1288Z		570	1289Z		531
1290Z		461	1291Z		585
1292Z		461	1293Z		551
1294Z		517	1295Z		561
1296Z		634	1297Z		435
1298Z		529	1299Z		487
1300Z		509	1301Z		527

1302Z		499	1303Z		598
1304Z		427	1305Z		399
1306Z		481	1307Z		495
1308Z		509	1309Z		553
1310Z		484	1311Z		555
1312Z		504	1313Z		495
1314Z		499	1315Z		529
1316Z		511	1317Z		471

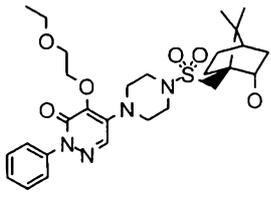
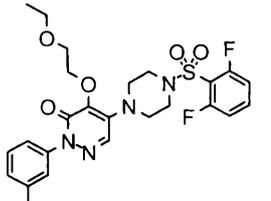
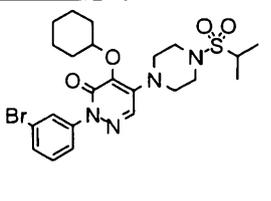
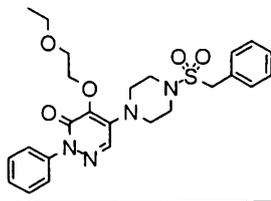
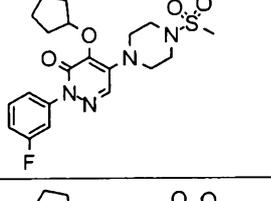
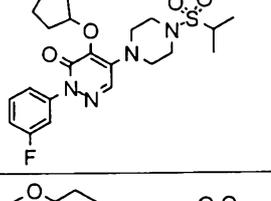
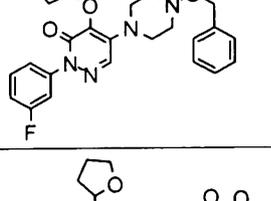
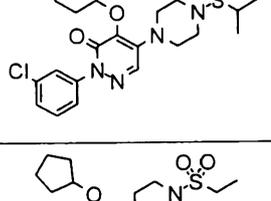
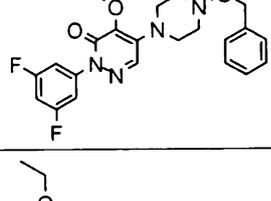
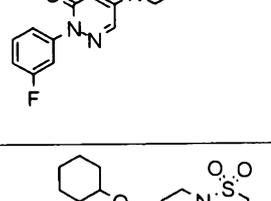
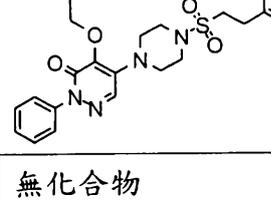
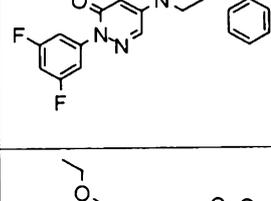
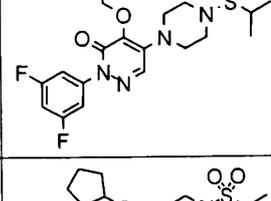
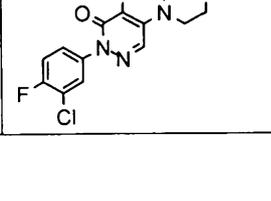
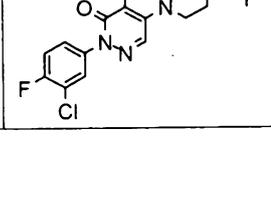
1318Z		553	1319Z		545
1320Z		556	1321Z		682
1322Z		618	1323Z		498
1324Z		523	1325Z		511
1326Z		577 579	1327Z		563
1328Z		545	1329Z		525
1330Z		470	1331Z		529

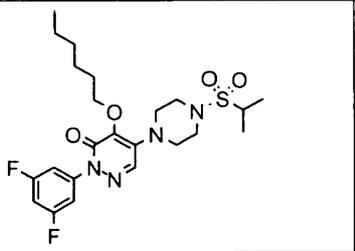
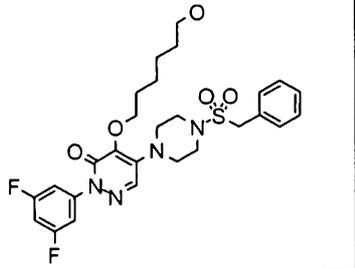
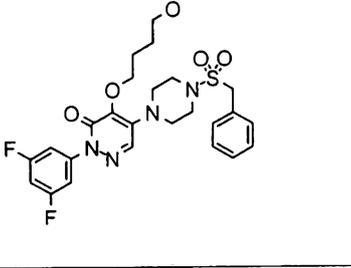
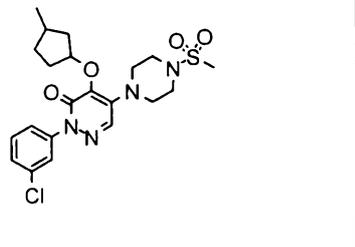
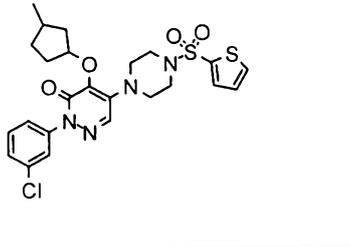
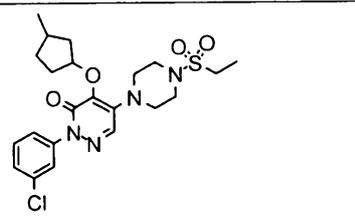
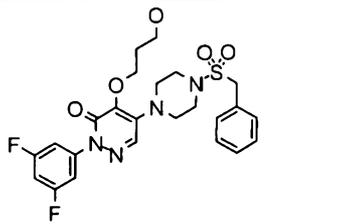
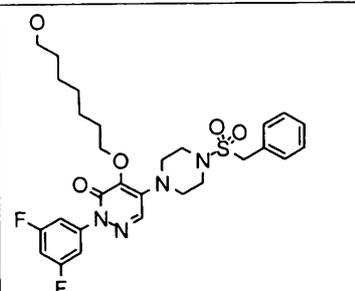
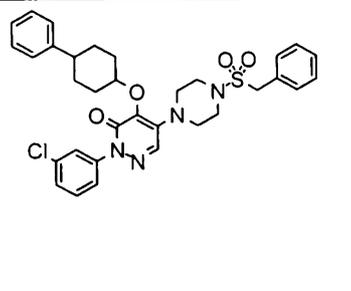
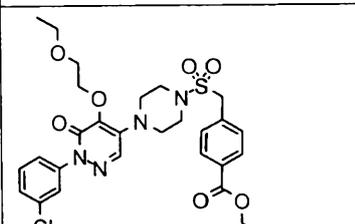
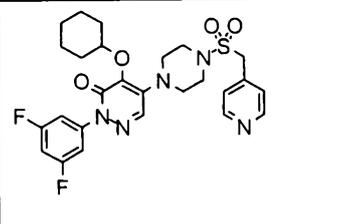
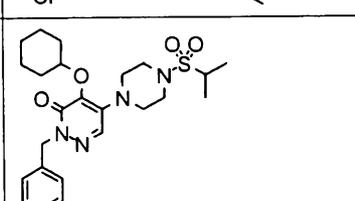
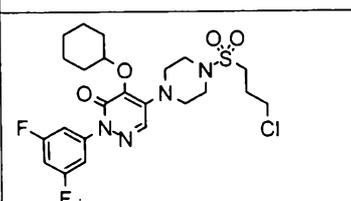
1332Z		506	1333Z		532
1334Z		579	1335Z		477
1336Z		441	1337Z		553
1338Z		513	1339Z		561
1340Z		513	1341Z		563
1342Z		393	1343Z		451
1344Z		515	1345Z		461
1346Z		555	1347Z		507

1348Z		485	1349Z		479
1350Z		519	1351Z		519
1352Z		547	1353Z		496
1354Z		457	1355Z		485
1356Z		491	1357Z		510
1358Z		500	1359Z		441
1360Z		469	1361Z		441
1362Z		469	1363Z		453

1364Z		481	1365Z		469
1366Z		497	1367Z		491
1368Z		511	1369Z		512
1370Z		516	1371Z		481
1372Z		529	1373Z		449
1374Z		511	1375Z		527
1376Z		521	1377Z		556
1378Z		539	1379Z		539

1380Z		517	1381Z		486
1382Z		511	1383Z		555
1384Z		491	1385Z		532
1386Z		519	1387Z		517
1388Z		489	1389Z		513
1390Z		533	1391Z		493
1392Z		493	1393Z		559
1394Z		531	1395Z		581

1396Z		561	1397Z		535
1398Z		541	1399Z		544
1400Z		437	1401Z		465
1402Z		513	1403Z		525
1404Z		547	1405Z		451
1406Z		513	1407Z		545
1408Z	無化合物		1409Z		557
1410Z		471	1411Z		499

1412Z		499	1413Z	無化合物	
1414Z		563	1415Z		535
1416Z		467	1417Z		535
1418Z		481	1419Z		521
1420Z		577	1421Z		619
1422Z		605	1423Z		546
1424Z		475	1425Z		531

1426Z		561	1427Z		601
1428Z		451	1429Z		543
1430Z		579	1431Z		563
1432Z		518	1433Z		517
1434Z		515	1435Z		631
1436Z		605	1437Z		610
1438Z		496	1439Z		459

1440Z		483	1441Z		516
1442Z		544	1443Z		560
1444Z		484	1445Z		603
1446Z		595	1447Z		527
1448Z		563	1449Z		530
1450Z		499	1451Z		588
1452Z		532	1453Z		516
1454Z		585	1455Z		527

1456Z		527	1457Z		531
1458Z		512	1459Z		497
1460Z		684	1461Z		511
1462Z		515	1463Z		544
1464Z		668	1465Z		502
1466Z		469	1467Z		497
1468Z		516	1469Z		555
1470Z		608	1471Z		587

1472Z		555	1473Z		560
1474Z		560	1475Z		515
1476Z		526	1477Z		499
1478Z		413	1479Z		485
1480Z		586	1481Z		551
1482Z		513	1483Z		530
1484Z		479	1485Z		507
1486Z		543	1487Z		579

1488Z		576	1489Z		467
1490Z		535	1491Z		515
1492Z		523	1493Z		624
1494Z		479	1495Z		479
1496Z		591	1497Z		574
1498Z		503	1499Z		598
1500Z		524	1501Z		537
1502Z		557	1503Z		487
1504Z		495	1505Z		521
1506Z		495	1507Z		482

1508Z		499	1509Z		603
1510Z		530	1511Z		509
1512Z		545	1513Z		557
1514Z		463	1515Z		553
1516Z		481	1517Z		527
1518Z		534	1519Z		577
1520Z		530	1521Z		525
1522Z		521	1523Z		471
1524Z		499	1525Z		583

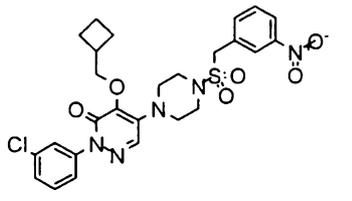
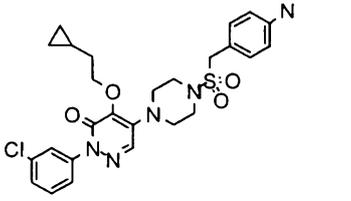
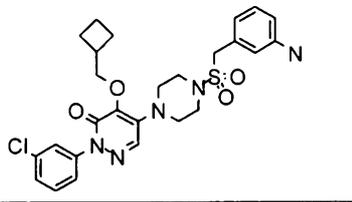
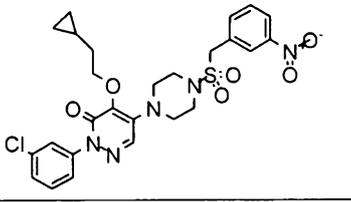
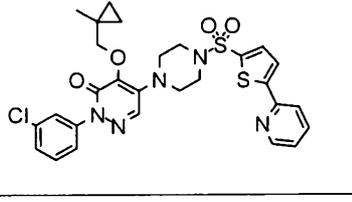
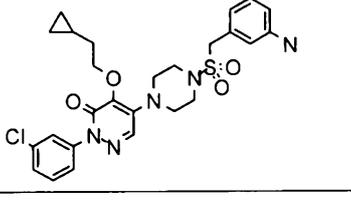
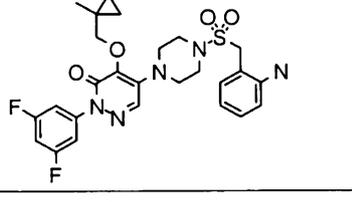
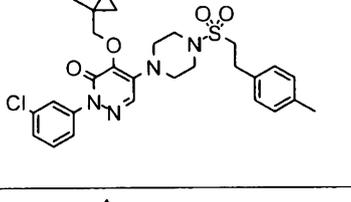
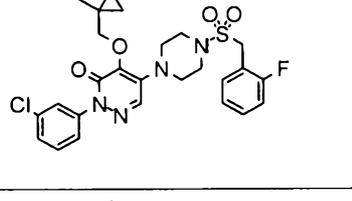
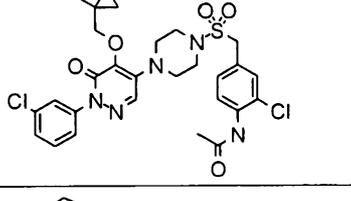
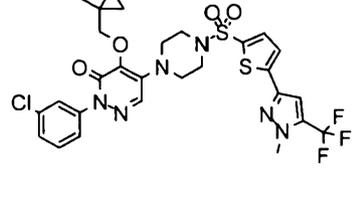
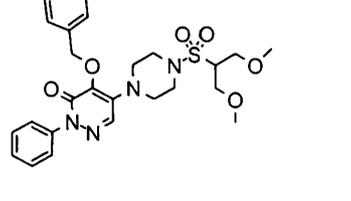
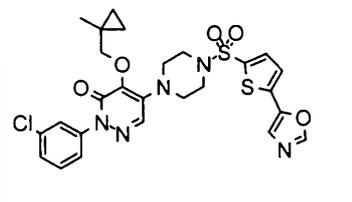
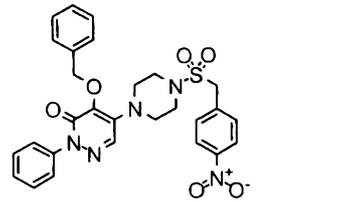
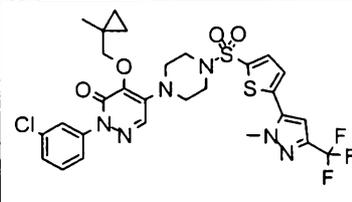
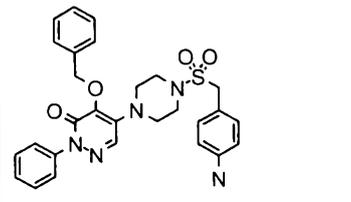
1526Z		531	1527Z		465
1528Z		482	1529Z		509
1529Z-1		603	1529Z-2		589
1529Z-3		541	1529Z-4		519
1529Z-5		647	1529Z-6		564
1529Z-7		634	1529Z-8		586
1529Z-9		651	1529Z-10		628
1529Z-11		604	1529Z-12		454 (M-1)

1529Z-13		606	1529Z-14		527
1529Z-15		576	1529Z-16		550
1529Z-17		596	1529Z-18		530
1529Z-19		566	1529Z-20		701
1529Z-21		587	1529Z-22		671
1529Z-23		632	1529Z-24		677
1529Z-25		602	1529Z-26		647

1529Z-27		568	1529Z-28		572
1529Z-29		609	1529Z-30		578
1529Z-31		558	1529Z-32		548
1529Z-33		611	1529Z-34		548
1529Z-35		487	1529Z-36		596
1529Z-37		630	1529Z-38		566
1529Z-39		543	1529Z-40		546
1529Z-41		605 (M-1)	1529Z-42		609

1529Z-43		586	1529Z-44		588
1529Z-45		701	1529Z-46		603
1529Z-47		671	1529Z-48		648
1529Z-49		677	1529Z-50		618
1529Z-51		647	1529Z-52		648
1529Z-53		647	1529Z-54		618
1529Z-55		617	1529Z-56		554

1529Z-57		546	1529Z-58		547
1529Z-59		544	1529Z-60		654
1529Z-61		496	1529Z-62		592
1529Z-63		496	1529Z-64		521
1529Z-65		524	1529Z-66		589
1529Z-67		646	1529Z-68		554
1529Z-69		646	1529Z-70		524
1529Z-71		574	1529Z-72		510
1529Z-73		544	1529Z-74		574

1529Z-75		574	1529Z-76		544
1529Z-77		544	1529Z-78		574
1529Z-79		598	1529Z-80		544
1529Z-81		546	1529Z-82		557
1529Z-83		547	1529Z-84		618 (M-1)
1529Z-85		669	1529Z-86		529
1529Z-87		588	1529Z-88		562
1529Z-89		669	1529Z-90		532

1529Z-91		517	1529Z-92		518
1529Z-93		562	1529Z-94		532
1529Z-95		532	1529Z-96		570
1529Z-97		532	1529Z-98		547
1529Z-99		543	1529Z-100		532
1529Z-101		543	1529Z-102		532
1529Z-103		594	1529Z-104		518
1529Z-105		543	1529Z-106		569

1529Z-107		605	1529Z-108		616
1529Z-109		714	1529Z-110		586
1529Z-111		560	1529Z-112		582
1529Z-113		530	1529Z-114		616
1529Z-115		516	1529Z-116		586
1529Z-117		530	1529Z-118		616
1529Z-119		571 (M-1)	1529Z-120		586
1529Z-121		562	1529Z-122		456

1529Z-123		562	1529Z-124		574
1529Z-125		563	1529Z-126		628
1529Z-127		565	1529Z-128		598
1529Z-129		602	1529Z-130		547
1529Z-131		535	1529Z-132		507
1529Z-133		530	1529Z-134		505
1529Z-135		568	1529Z-136		607
1529Z-137		636	1529Z-138		628
1529Z-139		606	1529Z-140		598

1529Z-141		717	1529Z-142		523
1529Z-143		558	1529Z-144		571
1529Z-145		653 (M-1)	1529Z-146		523
1529Z-147		645	1529Z-148		523
1529Z-149		599	1529Z-150		571
1529Z-151		546	1529Z-152		571
1529Z-153		709	1529Z-154		587

1529Z-155		546	1529Z-156		504
1529Z-157		572	1529Z-158		539
1529Z-159		657	1529Z-160		567
1529Z-161		659	1529Z-162		585
1529Z-163		567	1529Z-164		600
1529Z-165		589	1529Z-166		541
1529Z-167		676	1529Z-1689		489

1529Z-169		646	1529Z-170		454
1529Z-171		631	1529Z-172		554
1529Z-173		455	1529Z-174		548
1529Z-175		511	1529Z-176		587
1529Z-177		580	1529Z-178		572
1529Z-179		569	1529Z-180		553
1529Z-181		569	1529Z-182		531
1529Z-183		558	1529Z-184		556

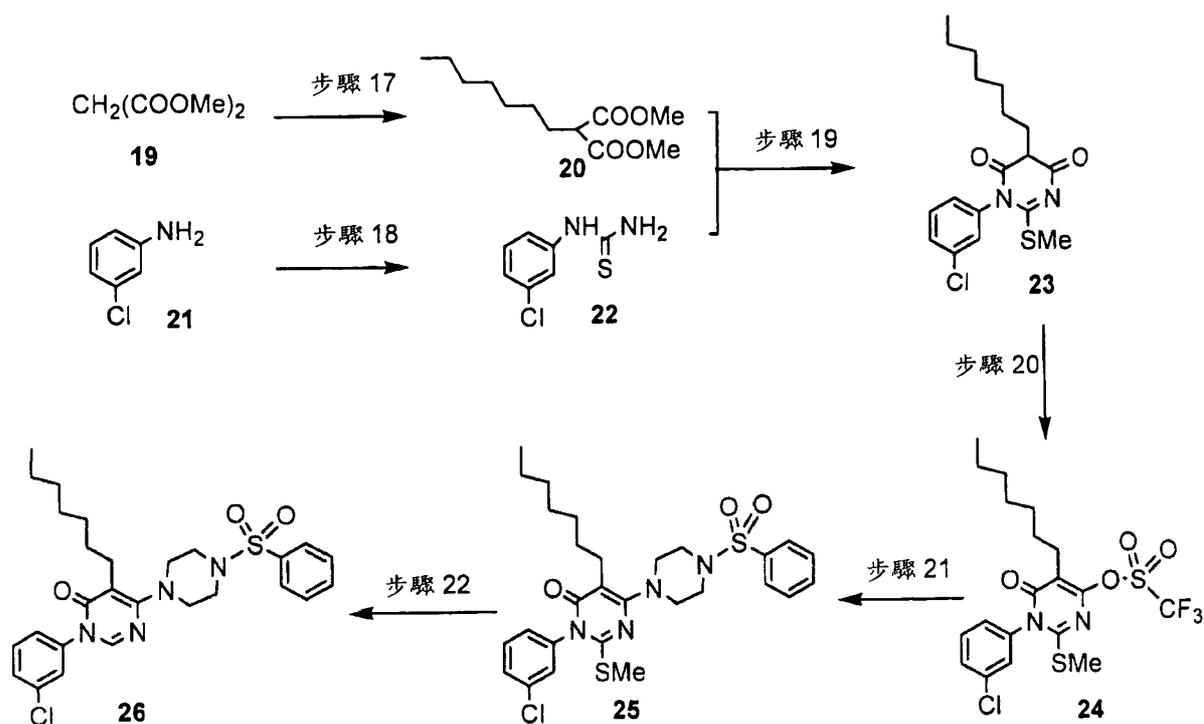
1529Z-185		515	1529Z-186		533
1529Z-187		614	1529Z-188		580
1529Z-189		599	1529Z-190		548
1529Z-191		531	1529Z-192		533
1529Z-193		556	1529Z-194		533
1529Z-195		568	1529Z-196		555
1529Z-197		530	1529Z-198		507
1529Z-199		601	15129Z-200		521

1529Z-201		600	1529Z-202		521
1529Z-203		588	1529Z-104		521
1529Z-105		588	1529Z-106		517
1529Z-107		511	1529Z-108		571
1529Z-109		555	1529Z-110		571
1529Z-111		530	1529Z-112		571
1529Z-113		530	1529Z-114		504
1529Z-115		621	1529Z-116		546

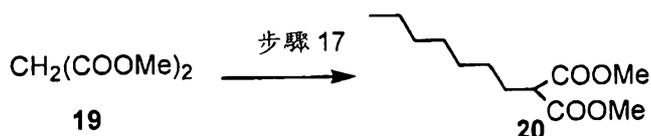
1529Z-117		585	1529Z-118		563
1529Z-119		589	1529Z-120		547
1529Z-121		558	1529Z-122		504
1529Z-123		561	1529Z-124		563
1529Z-125		585 (M-1)	1529Z-126		595
1529Z-127		562	1529Z-128		563
1529Z-129		571	1529Z-130		547
1529Z-131		578	1529Z-132		551

1529Z-133		578
1529Z-134		569

圖式 3

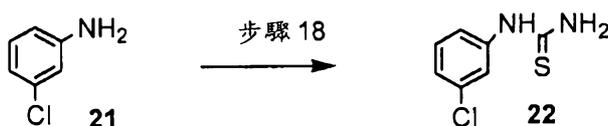


## 步驟 17：



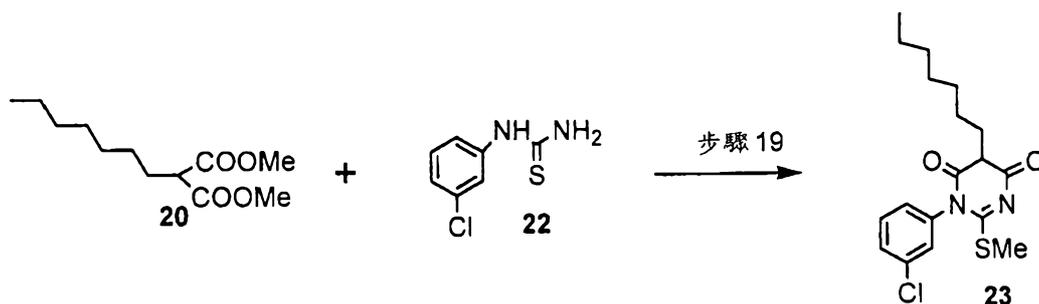
於丙二酸二甲酯 **19** (13.20 克, 0.10 莫耳) 在 MeOH (100 毫升) 中之經攪拌溶液內, 逐滴添加甲醇鈉 (220 毫升, 0.5M, 在 MeOH 中, 0.11 莫耳), 然後為 MeOH (30 毫升) 中之溴化庚烷 (16.90 克, 0.09 莫耳)。將反應混合物加熱, 蒸發, 並將  $\text{CHCl}_3$  (50 毫升) 添加至混合物中, 藉過濾移除所形成之沉澱物。使經濃縮之濾液於真空 ( $140^\circ\text{C}$  / 14 毫米 Hg) 下蒸餾, 獲得產物 **20**, 為無色油 (21.0 克, 90.9%)。MS (M+1): m/e 231.

## 步驟 18：



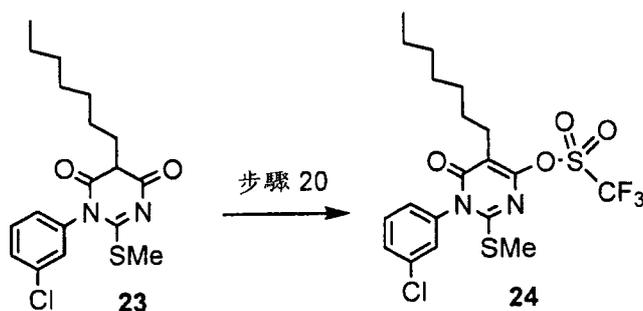
於氯苯胺 **21** (25.0 克，0.20 莫耳) 與 KSCN (30.0 克，0.30 莫耳) 在無水 THF (50 毫升) 中之已冷卻至 0°C 之混合物內，逐滴添加二氧陸園中之 4N HCl (50 毫升，0.20 莫耳)。將反應混合物於 80°C 下加熱 20 小時後，蒸發溶劑，並將水 (20 毫升) 添加至殘留物中。在過濾後，將沉澱物以水 (20 毫升) 洗滌，並乾燥，獲得黃色固體。將此固體再以熱醋酸乙酯洗滌，及乾燥，而得產物 **22** (20.5 克，55%)，為白色固體。

## 步驟 19：



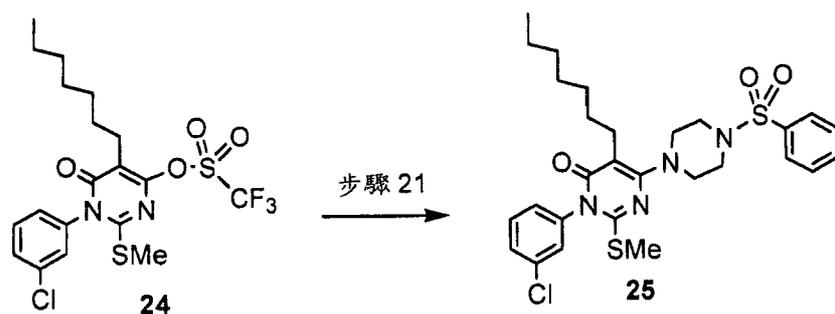
在已溶於無水 MeOH (20 毫升) 中之硫脲 **22** (1.86 克，0.010 莫耳) 之溶液內，同時添加甲醇鈉 (1.08 克，0.020 莫耳) 與化合物 **20** (2.30 克，0.010 莫耳)。將反應混合物於 65°C 下加熱 3 小時後，將碘化甲烷 (1.42 克，0.010 莫耳) 在 50°C 下慢慢添加至反應混合物中，歷經 10 分鐘。將反應混合物於 50°C 下再攪拌 30 分鐘。蒸發溶劑，並添加水 (20 毫升)。在以冷醋酸中和後，過濾白色沉澱物，及在真空下乾燥，而得所要之化合物 **23** (3.12 克，85%)，為白色固體。MS (M+1): m/e 367.

## 步驟 20：



於化合物 **23** (1.46 克，4.0 毫莫耳) 在無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 毫升) 中之溶液內，在  $-78^\circ\text{C}$  下，逐滴添加三氟甲烷磺酸 (0.7 毫升，4.2 毫莫耳) 與 2,6-二甲基吡啶 (0.93 毫升，8.0 毫莫耳)。將所形成之溶液於  $-78^\circ\text{C}$  下攪拌 2 小時，然後，使其溫熱至室溫，歷經 12 小時。以  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (10 毫升) 使反應淬滅，並以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 毫升) 萃取。將合併之有機萃液以 1N  $\text{HCl}$  (10 毫升)、 $\text{H}_2\text{O}$  (10 毫升)、鹽水 (10 毫升) 洗滌，脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化 (溶離劑：1:10  $\text{EtOAc}$ : 己烷)，獲得所要之產物 **24**，為白色固體 (1.5 克，75%)。MS (M+1): m/e 499.

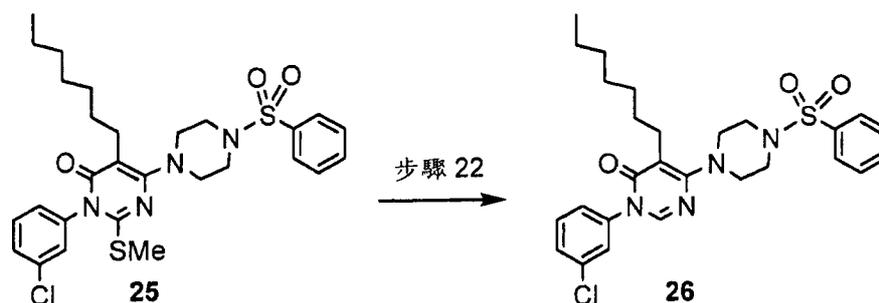
#### 步驟 21:



在微波管件中，於化合物 **24** (0.498 克，0.001 莫耳) 在無水氯苯 (10 毫升) 中之溶液內，添加二異丙基乙胺 (1.29 克，0.010 莫耳) 與苯磺醯基六氫吡啶 (2.26 克，0.010 莫耳)。將反應混合物於  $160^\circ\text{C}$  下，在微波照射下攪拌 2 小時後，於真空下移除氯苯。藉矽膠層析純化 (1:5  $\text{EtOAc}$ : 己烷)，獲得所要之化

合物 **25** (0.345 克, 60%), 為淡黃色油。MS (M+1): m/e 575.

步驟 22:



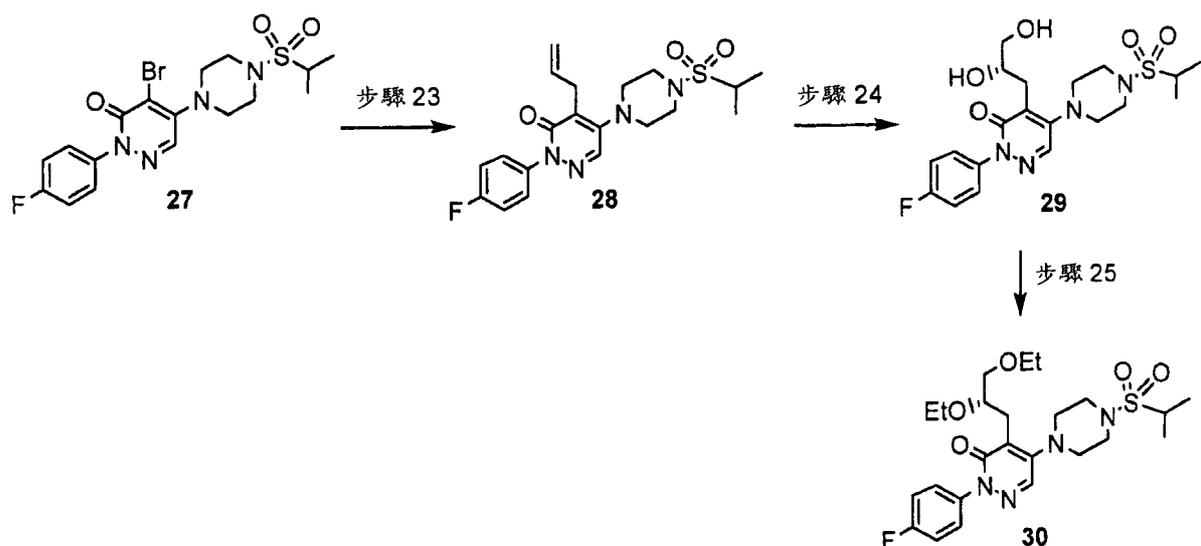
於化合物 **25** (0.058 克, 0.1 毫莫耳) 在無水 3:1 MeOH:THF (10 毫升) 中之溶液內, 慢慢添加  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (0.237 克, 1.0 毫莫耳) 與  $\text{NaBH}_4$  (0.038 克, 1.0 毫莫耳)。將反應混合物在  $0^\circ\text{C}$  下攪拌 1 小時後, 使反應混合物經過矽藻土過濾, 並以 1:1 MeOH:THF (100 毫升) 洗滌。蒸發溶劑, 且使所形成之殘留物藉矽膠層析純化 (1:5 EtOAc: 己烷), 而得所要之化合物 **26** (0.030 克, 52%), 為淡黃色油。MS (M+1): m/e 529.

表 12: 具有磺醯胺之碳連結類似物

下列化合物可使用圖式 3 之步驟合成。

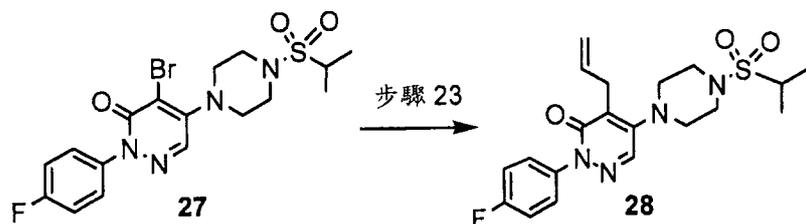
化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
1530Z		543	1531Z		461
1532Z		495	1533Z		495

圖式 4



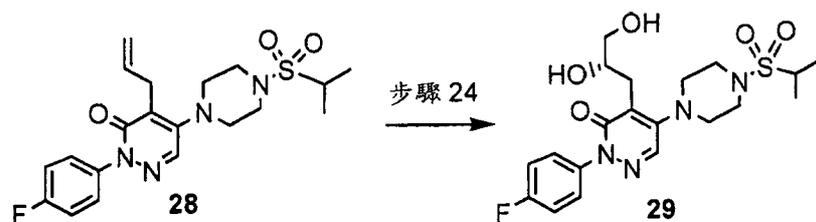
化合物 27 可使用得自圖式 1 之步驟 1 與 2 及得自圖式 2 之步驟 11 與 12 合成。

**步驟 23：**



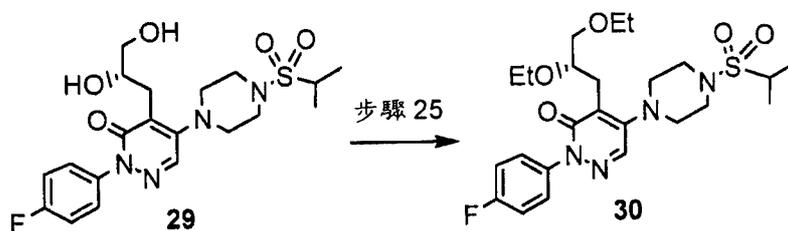
在微波管中，於化合物 27 (0.290 克，0.60 毫莫耳)、二異丙基乙胺 (0.154 克，1.2 毫莫耳) 在 4:1  $\alpha, \alpha, \alpha$ -三氟基甲苯：甲苯 (10 毫升) 中之溶液內，在氬大氣下連續添加烯丙基三丁基錫 (0.397 克，1.2 毫莫耳) 與  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.080 克，0.07 毫莫耳)。將反應混合物在  $165^\circ\text{C}$  下，於微波照射下攪拌 40 分鐘後，使反應混合物經過短路徑之矽膠過濾，並蒸發溶劑。藉矽膠層析純化 (1:5 EtOAc：己烷)，獲得所要之化合物 28 (0.220 克，87%)，為黃色油。MS (M+1)：m/e 421。

**步驟 24：**



於噁嗪酮 **28** (0.210 克, 0.50 毫莫耳) 在 10:1 丙酮 : H<sub>2</sub>O (5 毫升) 中之溶液內, 在 20°C 及氮大氣下, 添加 NMO (0.073 克, 1.5 毫莫耳) 與 OsO<sub>4</sub> (0.025 克, 0.1 毫莫耳)。將反應混合物於 -20°C 至 0°C 下攪拌 2 小時, 然後以飽和 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 水溶液 (10 毫升) 處理, 並以 EtOAc (6 x 50 毫升) 萃取。使合併之有機萃液脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>), 過濾, 及濃縮。藉矽膠層析純化 (溶離劑: EtOAc), 獲得產物 **29** (0.182 克, 毫克, 80%), 為白色固體。  
(M+1): m/e 456.

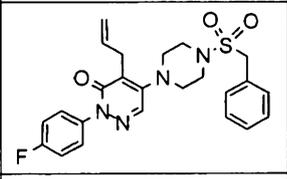
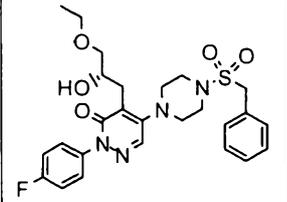
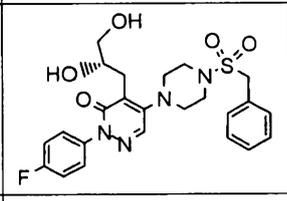
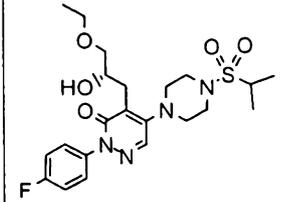
#### 步驟 25:



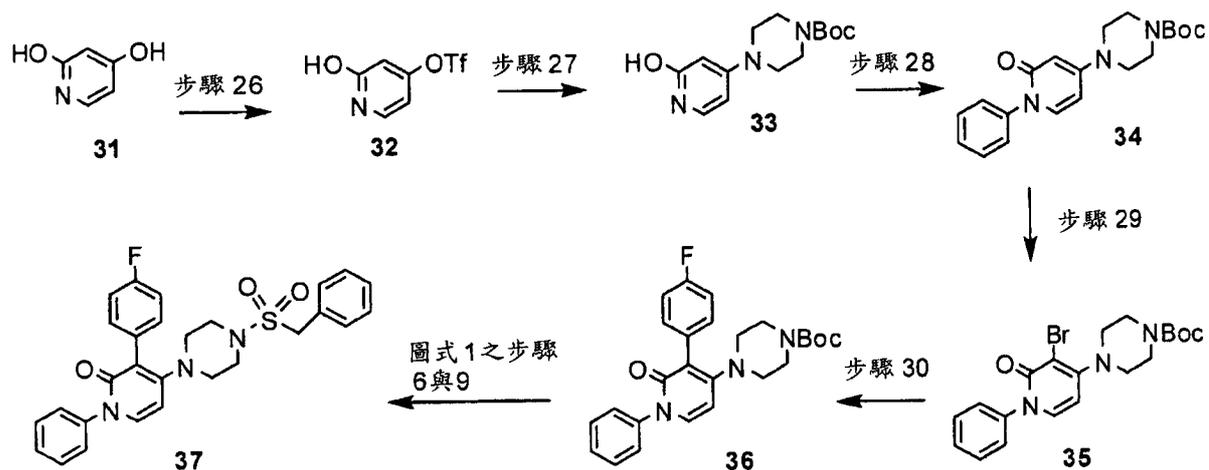
於化合物 **29** (0.090 克, 0.20 毫莫耳)、二異丙基乙胺 (0.077 克, 0.60 毫莫耳) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 毫升) 中之溶液內, 在 0°C 下添加四氟硼酸三乙基鎢 (0.114 克, 0.60 毫莫耳)。將反應混合物於 0°C 下攪拌至室溫, 歷經 24 小時, 接著以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 毫升) 處理, 並以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 毫升) 萃取水相。將合併之有機萃液以 H<sub>2</sub>O (2 x 10 毫升)、鹽水 (10 毫升) 洗滌, 脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>), 過濾, 及濃縮。藉矽膠層析純化 (1:10 EtOAc: 己烷), 獲得所要之化合物 **30** (0.220 克, 87%), 為無色油。MS  
(M+1): m/e 511.

表 13：具有磺醯胺之碳連結類似物

下列化合物可使用圖式 4 之步驟合成。

化合物編號	結構	MS M+1
1534Z		429
1535Z		531
1536Z		503
1537Z		483

圖式 5

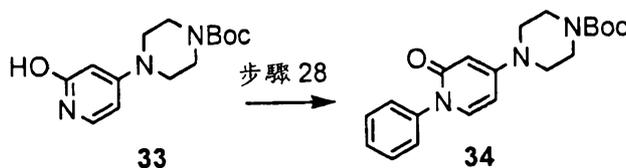


步驟 26 與 27：



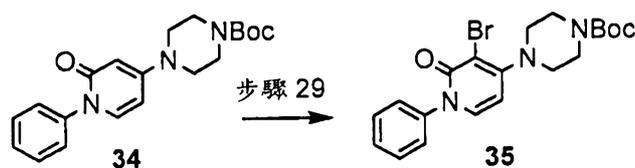
於 2,4-二羥基吡啶 **31** (10 克, 0.090 莫耳) 與 DMF (120 毫升) 之溶液中, 在室溫下以 4 份添加 NaH (60%, 4.32 克, 0.108 莫耳)。使反應混合物冷卻至 0°C。然後, 以個別四部份添加 N-苯基三氟甲烷磺醯亞胺 (35.4 克, 0.099 莫耳)。使反應物溫熱至室溫, 並攪拌 5 小時, 接著, 以飽和 NH<sub>4</sub>Cl (50 毫升) 使反應淬滅。添加 EtOAc (200 毫升), 並將有機層以鹽水 (3 x 100 毫升) 洗滌, 脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>), 過濾, 及濃縮。於粗製物中添加 DMF (120 毫升) 與 BOC-六氫吡啶 (21.1 克, 0.113 莫耳)。將反應混合物加熱至 80°C, 歷經 6 小時, 然後冷卻至室溫。添加 EtOAc (200 毫升), 且將有機層以鹽水 (3 x 100 毫升) 洗滌, 脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>), 過濾, 及濃縮。藉矽膠層析純化 (溶離劑: 10-30% MeOH-EtOAc), 獲得化合物 **32** (21.3 克), 為橘白色固體。MS (M+1): m/e 280.

**步驟 28:**



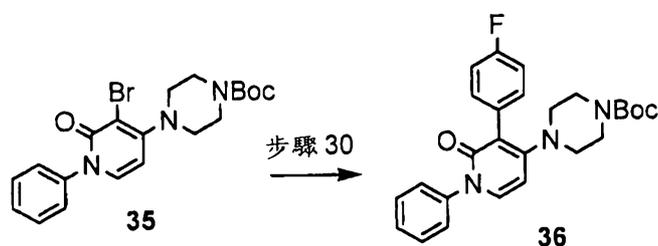
於化合物 **33** (2.74 克, 9.81 毫莫耳) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 毫升) 中之溶液內, 添加苯基二羥基硼烷 (2.40 克, 19.68 毫莫耳)、Cu(OAc)<sub>2</sub> (3.56 克, 19.560 毫莫耳)、4ÅMS (11 克)、吡啶 (1.6 毫升, 19.78 毫莫耳) 及三乙胺 (2.7 毫升, 19.37 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 72 小時, 然後經過矽藻土過濾, 濃縮, 並藉矽膠層析純化 (1:1 己烷: EtOAc 至 EtOAc 中之 5% MeOH), 獲得化合物 **34** (1.65 克), 為褐色油。MS (M+1): m/e 356.

**步驟 29:**



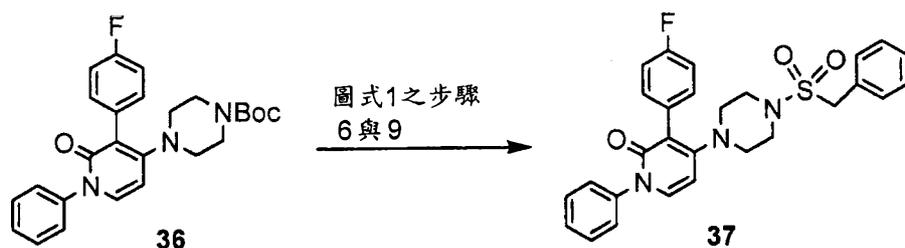
於化合物 **34** (186.5 毫克, 0.525 毫莫耳) 在 AcOH (8 毫升) 中之溶液內, 添加 NBS (121.4 毫克, 0.682 毫莫耳), 並於室溫下攪拌 3 小時。使反應混合物蒸發, 並藉矽膠層析純化 (3:1 至 1:1 己烷: EtOAc), 獲得化合物 **35** (149.9 毫克), 為淡黃色固體。MS (M+1): m/e 434.

### 步驟 30:



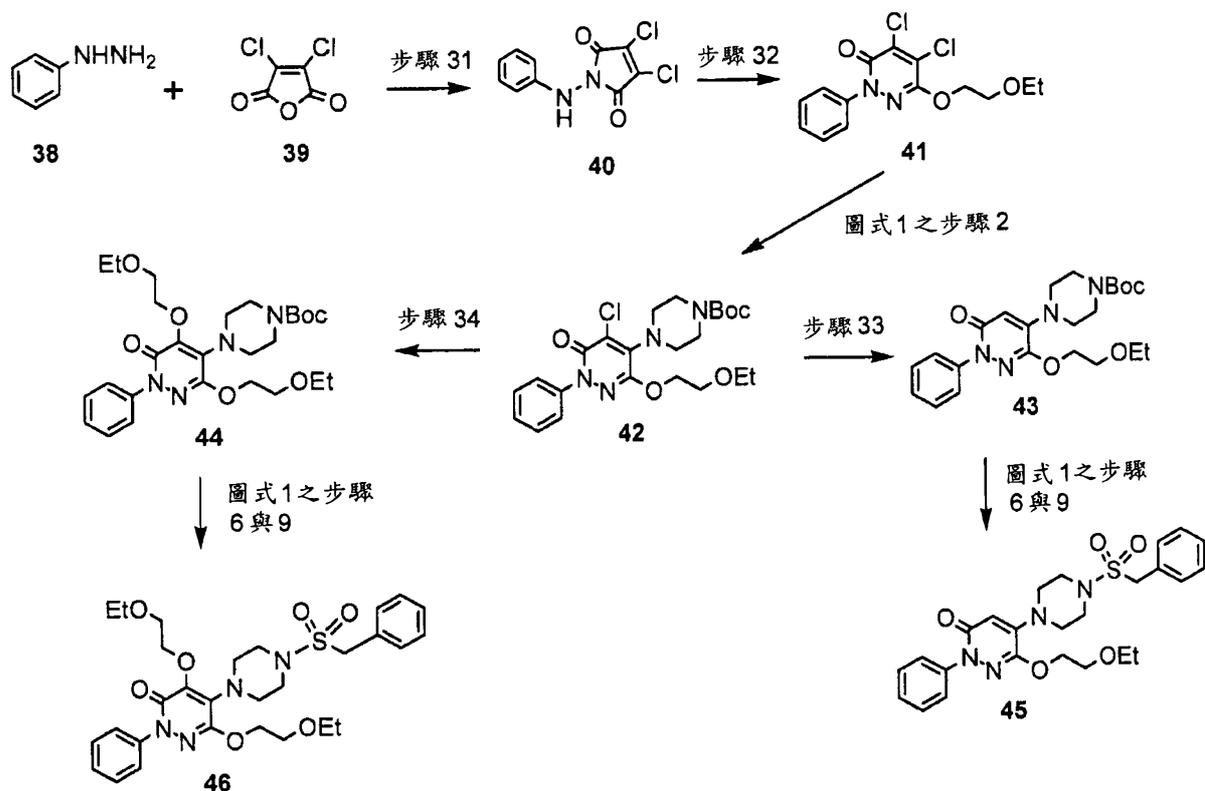
於化合物 **35** (144.6 毫克) 在經脫氣之 THF (10 毫升) 中之溶液內, 添加 LiCl (28 毫克, 0.661 毫莫耳)、三丁基(4-氟苯基)錫烷 (640 毫克, 1.66 毫莫耳) 及肆(三苯膦)鈀(0) (42 毫克, 0.036 毫莫耳)。使反應混合物於回流下加熱 42 小時。然後, 使反應物冷卻至室溫, 以 1N HCl (3 毫升) 使反應淬滅, 並以 EtOAc (3 x 20 毫升) 萃取。將合併之有機萃液以鹽水 (20 毫升) 洗滌, 脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>), 過濾, 及濃縮。藉預備之 TLC 純化 (以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中之 5% 丙酮溶離兩次), 獲得化合物 **36** (24.3 毫克), 為白色固體。MS (M+1): m/e 450.

圖式 1 之步驟 6 與 9：

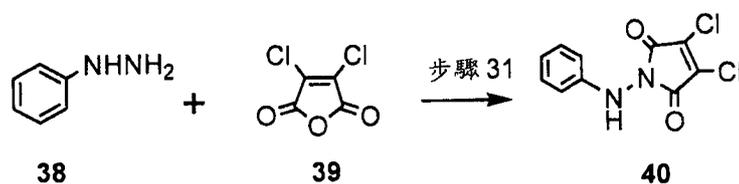


使用上述程序，合成化合物 37。MS (M+1): m/e 504.

圖式 6



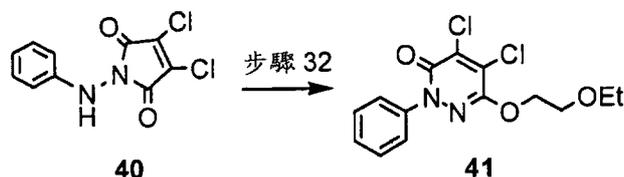
步驟 31：



將化合物 39 (5.0 克, 0.030 莫耳) 在 AcOH (20 毫升) 中之溶液，在 60°C 下加熱 30 分鐘，接著冷卻至室溫。然後添加化合物 38 (4.33 克, 0.030 莫耳)，並將反應混合物於 120°C 下加熱 1 小時。使反應混合物冷卻至室溫，且過濾所形成之固體，及

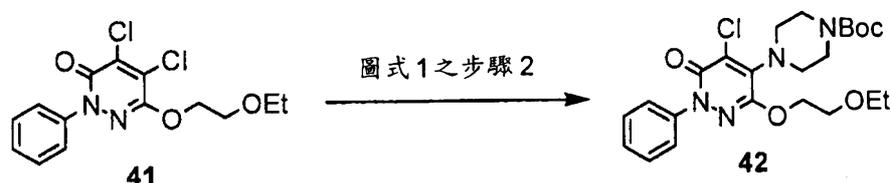
以 AcOH 洗滌，獲得化合物 **40** (6.47 克)，為白色固體。MS (M+1): m/e 257.

步驟 32:



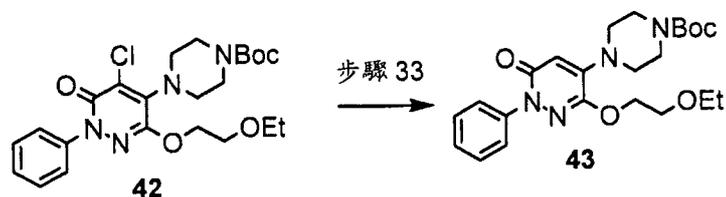
於化合物 **40** (1.0 克，3.89 毫莫耳) 在 DMF (30 毫升) 中之溶液內，添加 NaH (60%，233 毫克，5.83 毫莫耳)，並於室溫下攪拌 15 小時。以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 毫升) 使反應淬滅。添加 EtOAc (250 毫升)，並將有機層以鹽水 (3 x 50 毫升) 洗滌，脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化 (8:1 己烷:EtOAc)，獲得化合物 **41** (177.4 毫克)，為淡黃色固體。MS (M+1): m/e 533.

圖式 1 之步驟 2:



使用上述程序，合成化合物 **42**。MS (M+1): m/e 480.

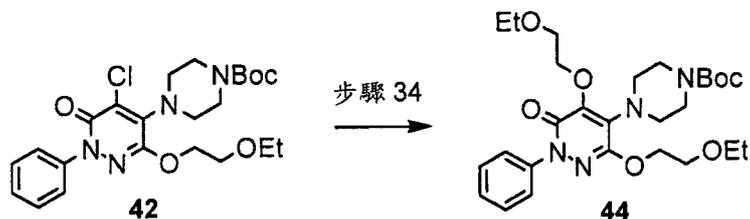
步驟 33:



於化合物 **42** (94.3 毫克，0.197 毫莫耳) 在 EtOH (10 毫升) 中之溶液內，添加  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (20%，70 毫克)，並於  $\text{H}_2$  (50 psi) 及室溫下攪拌 6 小時，然後經過矽藻土過濾。蒸發溶劑，並藉矽膠層析純化 (2:1 至 1:1 己烷:EtOAc)，獲得化合物 **43** (65.5 毫

克)，為無色油。MS (M+1): m/e 445.

步驟 34:



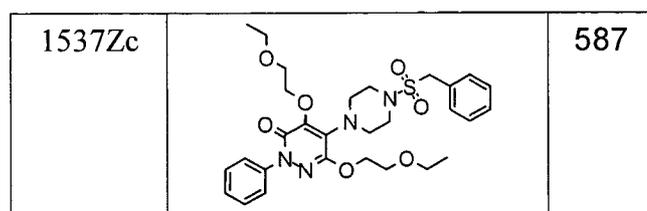
於化合物 42 (102.3 毫克, 0.214 毫莫耳) 與 2-乙氧基乙醇 (111.5 微升, 0.779 毫莫耳) 在 THF (20 毫升) 中之溶液內, 添加 NaH (60%, 37 毫克, 0.925 毫莫耳), 並於室溫下攪拌 17 小時。以飽和 NH<sub>4</sub>Cl (10 毫升) 使反應淬滅, 且以 EtOAc (3 x 20 毫升) 萃取。將合併之有機萃液以鹽水 (20 毫升) 洗滌, 脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>), 過濾, 及濃縮。藉矽膠層析純化 (3:1 至 2:1 己烷: EtOAc), 獲得化合物 44 (98.2 毫克), 為無色油。MS (M+1): m/e 533.

圖式 1 之步驟 6 與 9:

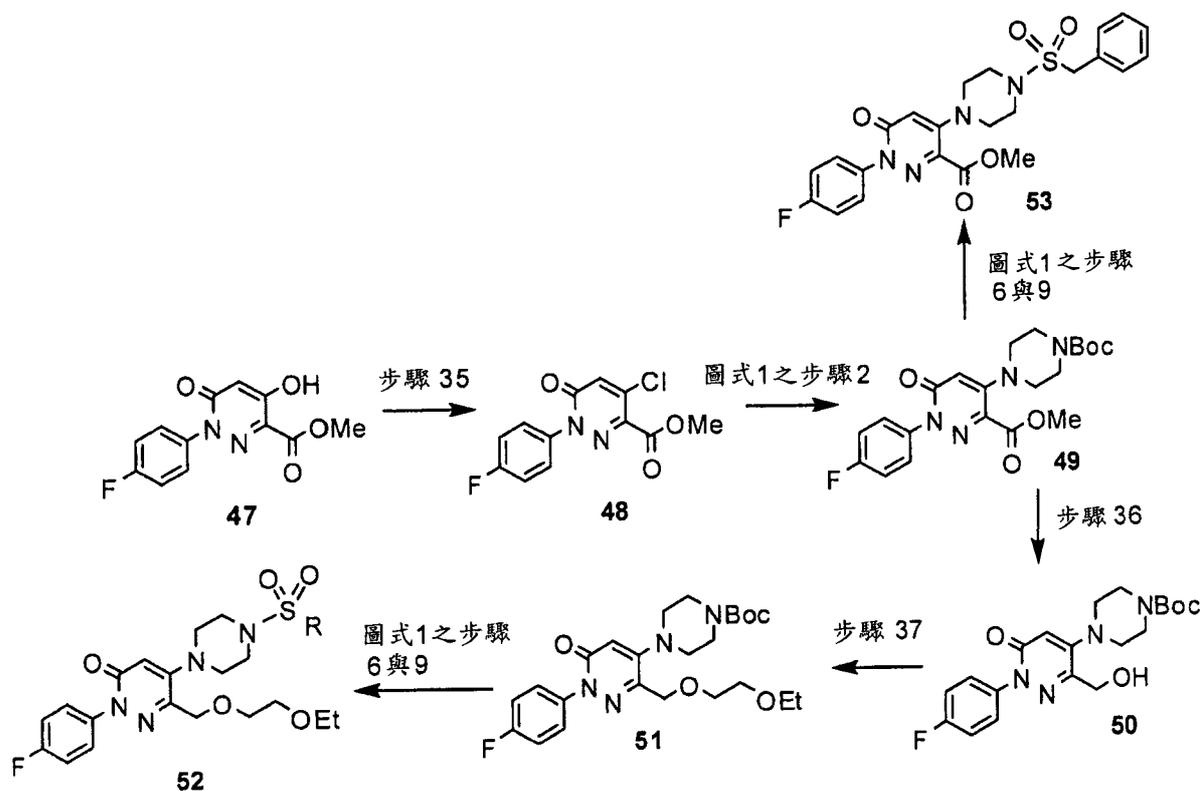
表 13A: 磺醯胺類似物

下列化合物可使用圖式 6 之步驟合成。

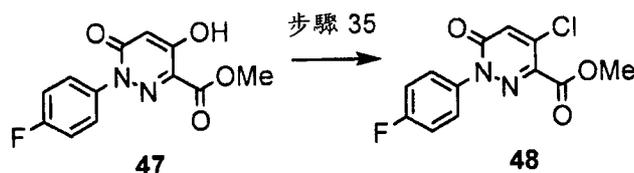
化合物 編號	結構	MS M+1
1537Za		499
1537Zb		511



圖式 7



## 步驟 35：



將化合物 47 (3.46 克, 0.013 莫耳) 在  $\text{POCl}_3$  (25 毫升) 中之溶液於  $100^\circ\text{C}$  下加熱 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫，然後濃縮。添加飽和  $\text{NaHCO}_3$  (150 毫升)，並以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 毫升) 萃取水溶液。將合併之有機萃取液以鹽水 (100 毫升) 洗滌，脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化 (8:1 至 1:1 己烷：EtOAc 之梯度液)，獲得化合物 48 (2.82 克)，為橘色固

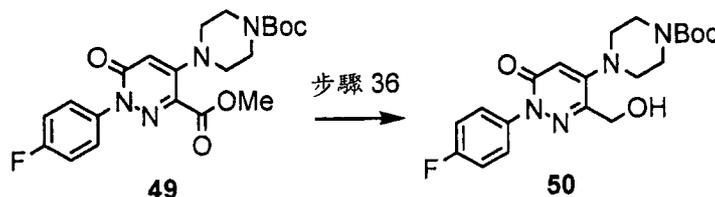
體。MS (M+1) : m/e 283.

圖式 1 之步驟 2 :



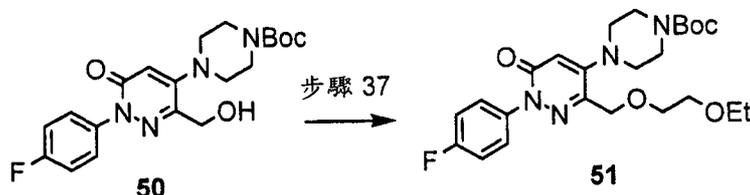
使用上述程序，合成化合物 49。MS (M+1) : m/e 433.

步驟 36 :



於化合物 49 (100 毫克，0.231 毫莫耳) 在 EtOH (10 毫升) 中之溶液內，在 0°C 下添加 NaBH<sub>4</sub> (88 毫克，2.33 毫莫耳)。使反應混合物慢慢溫熱至室溫，然後攪拌 17 小時。於 0°C 下，以飽和 Rochelle 氏鹽使反應淬滅，並以 EtOAc (3 x 20 毫升) 萃取。將合併之有機萃液以鹽水 (20 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化 (2:1 至 1:2 己烷 : EtOAc)，獲得化合物 50，為白色泡沫物。MS (M+1) : m/e 405.

步驟 37 :



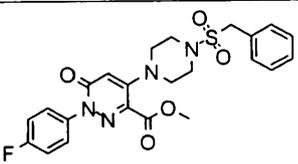
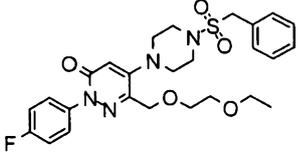
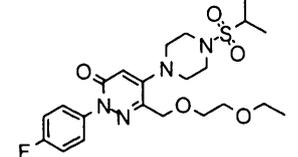
於化合物 50 (80.3 毫克，0.199 毫莫耳) 在 DMF (7 毫升) 中之溶液內，在 0°C 下添加 NaH (60%，24 毫克，0.600 毫莫耳)。然後添加溴基乙醚 (134 微升，1.19 毫莫耳)，並將反應混合物於室溫下攪拌 17 小時。以飽和 NH<sub>4</sub> Cl 使反應淬滅 (5 毫升)，

並以 EtOAc (3 x 15 毫升) 萃取。將合併之有機萃液以鹽水 (20 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化 (3:1 至 1:1 己烷 : EtOAc)，獲得化合物 **51** (93.9 毫克)，為淡黃色油。MS (M+1) : m/e 477.

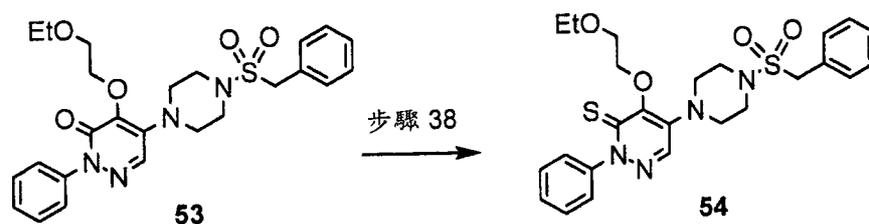
圖式 1 之步驟 6 與 9 :

表 14 : 磺醯胺類似物

下列化合物可使用圖式 7 之步驟合成。

化合物編號	結構	MS M+1
1538Z		487
1539Z		531
1540Z		483

圖式 8



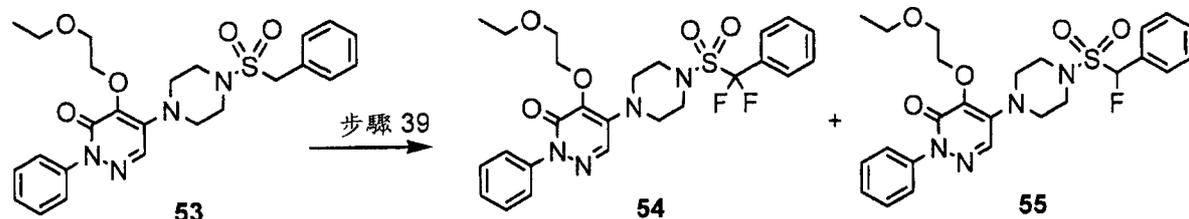
化合物 **53** 可使用圖式 1 之步驟 1, 2, 4, 6 及 9 合成。

步驟 38 :

於化合物 **53** (31.5 毫克, 0.063 毫莫耳) 在甲苯 (5 毫升) 中之溶液內，添加 Lawesson 氏試劑 (26.0 毫克, 0.064 毫莫耳)。將反應混合物加熱至回流 (120°C)，歷經 48 小時，然後冷卻至

室溫，及濃縮。藉 Gilson 逆相 HPLC 純化，獲得化合物 **54** (10.0 毫克)，為淡黃色油。MS (M+1): m/e 515.

圖式 9



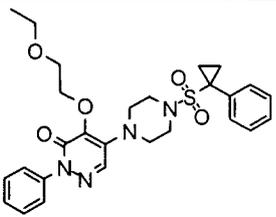
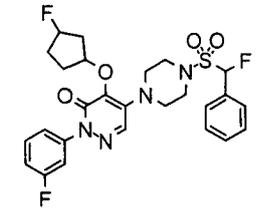
## 步驟 39:

於化合物 **53** (100 毫克, 0.201 毫莫耳) 在 THF (20 毫升) 中之溶液內，添加 N-氟基苯磺醯亞胺 (189.7 毫克, 0.602 毫莫耳)，並使反應混合物冷卻至  $-78^{\circ}\text{C}$ 。於 30 分鐘內，將 NaHMDS (1M, 421.2 微升, 0.421 毫莫耳) 慢慢添加至反應混合物中，然後逐漸溫熱至室溫，並攪拌過夜，歷經 15 小時。以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  使反應淬滅 (10 毫升)，並以醋酸乙酯 (3 x 25 毫升) 萃取。將合併之有機萃液以鹽水 (25 毫升) 洗滌，脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉預備之 TLC 純化 (1:2 己烷: 醋酸乙酯)，獲得化合物 **54** (20.2 毫克)，為黃色固體，與化合物 **55** (8.2 毫克)，為黃色油。MS (M+1): m/e 535, m/e 517.

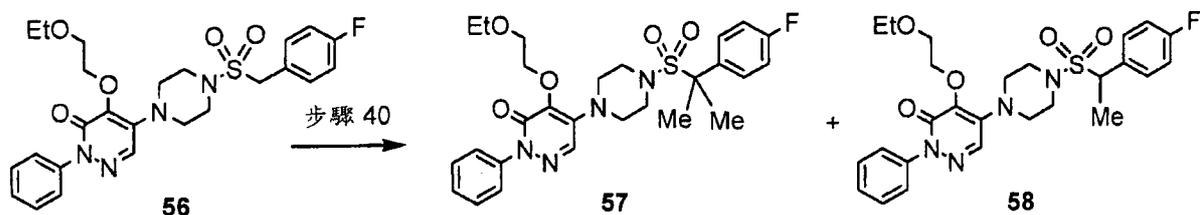
表 15: 具有磺醯胺之氧連結類似物

使用上述之類似程序，合成下列化合物。

化合物編號	結構	MS M+1
1541Z		547

1542Z		525
1543Z		549

圖式 10



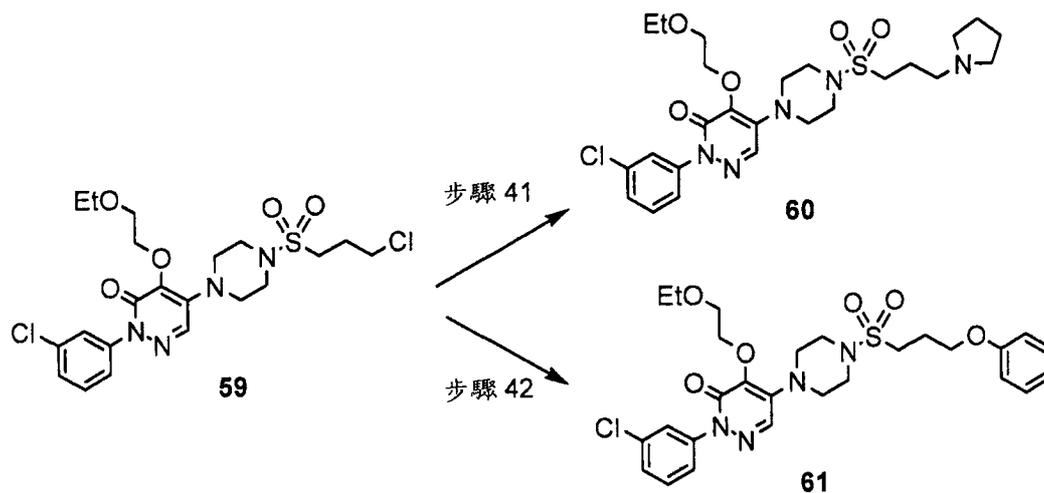
## 步驟 40：

在已溶於無水 DMF (4 毫升) 中之化合物 **56** (150 毫克, 0.290 毫莫耳) 之溶液內, 於氮大氣下, 添加碘化甲烷 (124 毫克, 0.054 毫升, 0.871 毫莫耳) 與第三-丁醇鉀 (1M, 在 THF 中, 0.87 毫升, 0.87 毫莫耳)。將反應物於室溫下攪拌 24 小時。蒸發溶劑, 添加水 (25 毫升), 並以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取水溶液。使合併之有機萃液脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 過濾, 及濃縮。藉逆相層析純化 (溶離劑: 乙腈: 水梯度液, 具有 0.1% 甲酸), 獲得 90 毫克 (57%) 化合物 **57** 與 37 毫克 (24%) 化合物 **58**, 為無色油。MS (M+1): m/e 545 對化合物 **57** 及 531 對化合物 **58**。

使用上述之類似程序, 合成下列化合物。

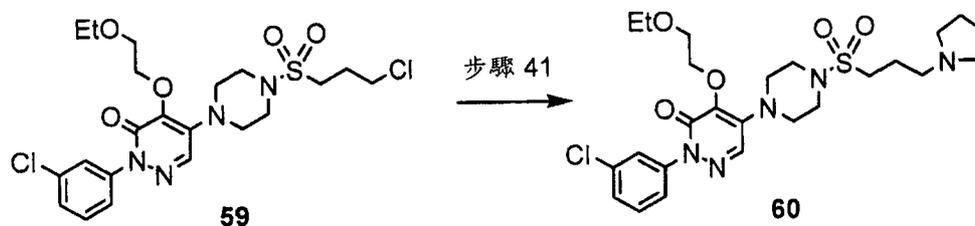
化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
1543Za		579	1543Zb		565

圖式 11



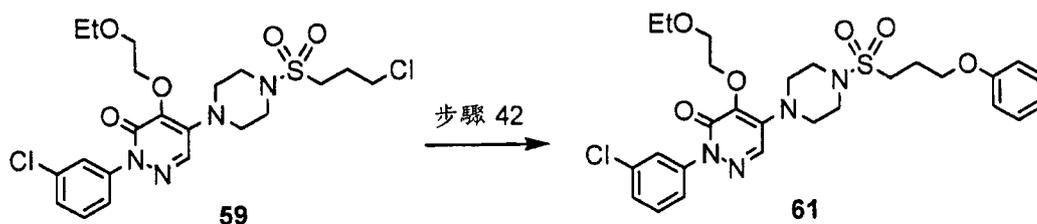
化合物 **59** 可使用圖式 1 之步驟 1, 2, 4, 6 及 9 合成。

#### 步驟 41：



在已溶於無水 THF (4 毫升) 中之化合物 **59** (150 毫克, 0.289 毫莫耳) 之溶液內，添加四氫吡咯 (103 毫克, 0.12 毫升, 1.44 毫莫耳)。將反應混合物於回流下加熱 18 小時。蒸發溶劑，並藉矽膠層析純化 (溶離劑：5-10% MeOH/NH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)，獲得 133 毫克 (83%) 產物 **60**，為無色油。MS (M+1)：m/e 554。

#### 步驟 42：



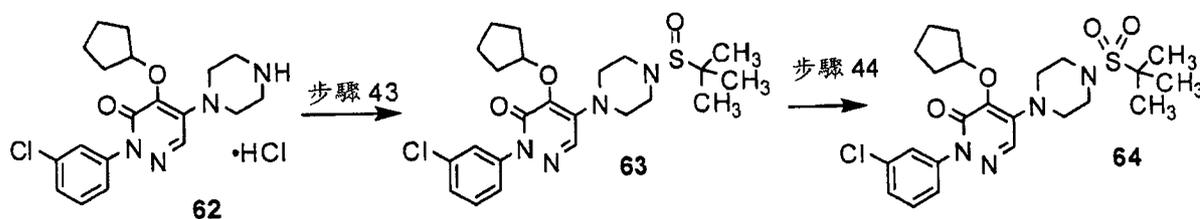
在已溶於無水 DMF (5 毫升) 中之化合物 **59** (250 毫克, 0.481 毫莫耳) 之溶液內, 添加碳酸鉀 (200 毫克, 1.44 毫莫耳)、碘化鉀 (20 毫克, 0.120 毫莫耳) 及酚 (136 毫克, 1.44 毫莫耳)。將反應混合物於 100°C 下加熱 16 小時。蒸發溶劑, 添加水 (25 毫升), 並以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取水溶液。使合併之有機萃液脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>), 過濾, 及濃縮。藉矽膠層析純化 (溶離劑: 20-30% EtOAc-己烷), 獲得 212 毫克 (76%) 產物 **61**, 為黃色固體。MS (M+1): m/e 599.

表 16: 具有磺醯胺之氧連結類似物

使用上述之類似程序, 合成下列化合物。

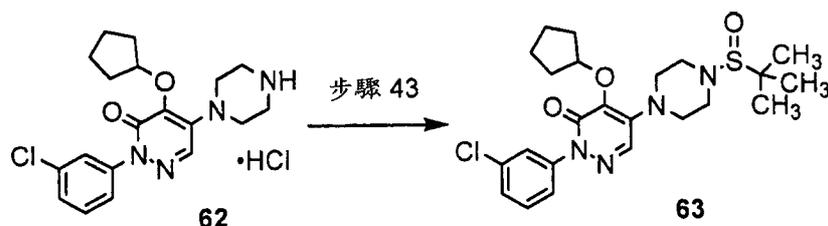
化合物編號	結構	MS M+1
1544Z		578

圖式 12



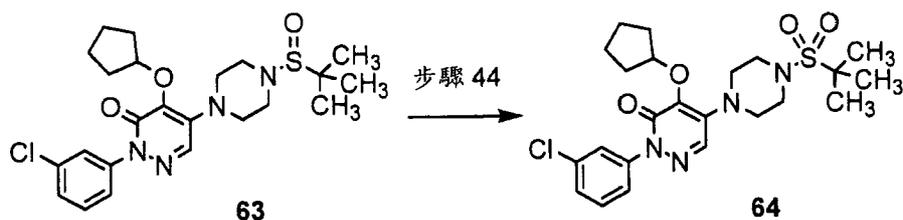
化合物 **62** 可使用圖式 1 之步驟 1, 2, 4 及 6 合成。

步驟 43:



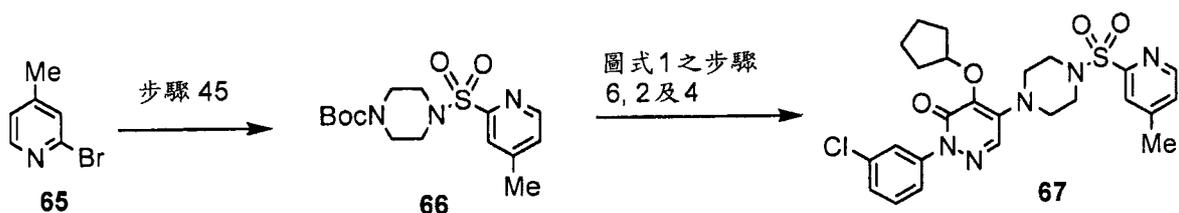
於室溫及氮氣下，將二異丙基乙胺(0.17 毫升，1.0 毫莫耳)添加至氯化第三-丁基亞磺醯(0.04 毫升，0.30 毫莫耳)與化合物 **62** (150 毫克，0.36 毫莫耳)在無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 毫升)中之懸浮液內。將混合物攪拌 22 小時，然後，使其藉 CombiFlash 相關物件直接純化(40 克矽膠藥筒，溶離劑：2:8 至 7:3 梯度液醋酸乙酯/己烷)，提供亞磺醯基醯胺 **63** (120 毫克，82%)，為白色固體：APCI MS  $m/z$  479  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟 44：



於室溫及氮氣下，將間-氯基過氧苯甲酸(190 毫克，0.78 毫莫耳)添加至化合物 **63** (310 毫克，0.65 毫莫耳)在無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 毫升)中之溶液內。將混合物攪拌 2.5 小時，然後，將其以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 毫升)稀釋，以飽和亞硫酸氫鈉水溶液(50 毫升)洗滌，並蒸發溶劑。使殘留物藉 CombiFlash 相關物件純化(80 克矽膠藥筒，溶離劑 1:9 至 7:3 梯度液醋酸乙酯/己烷)，提供產物 **64** (290 毫克，91%)，為白色固體：APCI MS  $m/z$  495  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

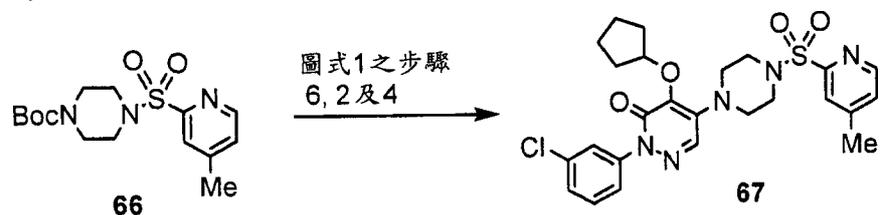
圖式 13



## 步驟 45：

於 2-溴基-4-甲基吡啶 **65** (1.0 克，5.81 毫莫耳) 在 THF (20 毫升) 中之溶液內，在室溫下添加異丙基氯化鎂 (2M，3.2 毫升，6.40 毫莫耳)。將反應混合物加熱至回流，歷經 3 小時，然後冷卻至  $-40^{\circ}\text{C}$ 。使  $\text{SO}_2$  (氣體) 起泡經過反應混合物，歷經 5 分鐘，接著於  $-40^{\circ}\text{C}$  下攪拌 1 小時。添加  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  (607 微升，7.49 毫莫耳)，並將反應混合物攪拌 30 分鐘。然後添加 BOC-六氫吡啶 (3.2 克，17.2 毫莫耳)，並使反應混合物慢慢溫熱至室溫，且攪拌 17 小時。添加水，並以 EtOAc (3 x 30 毫升) 萃取水溶液。將合併之有機萃液以鹽水 (30 毫升) 洗滌，脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化 (3:1 至 1:1 己烷：EtOAc)，獲得化合物 **67** (1.41 克)，為無色油。MS (M+1): m/e 342.

## 圖式 1 之步驟 6, 2 及 4：

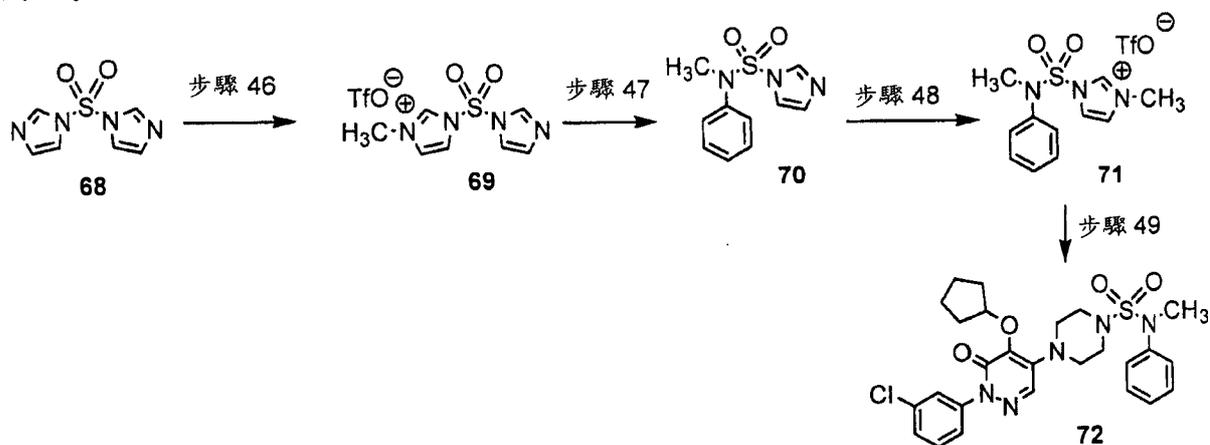


## 表 17：具有磺醯胺之氧連結類似物

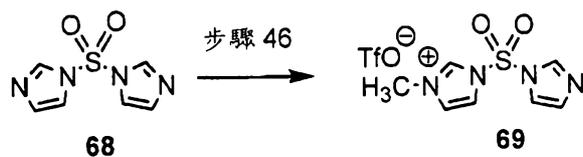
使用上述程序，合成下列化合物。

化合物編號	結構	MS M+1
1545Z		530
1546Z		530
1547Z		558
1548Z		496
1549Z		496

圖式 14



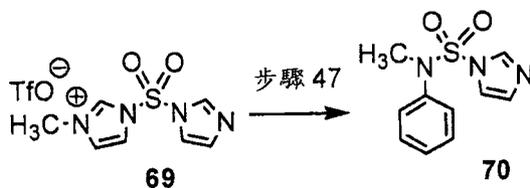
步驟 46：



於 N,N'-硫醯基二咪唑 **68** (2.00 克，10.1 毫莫耳) 在無水二氯甲烷 (40 毫升) 中之溶液內，在 0°C 及氮氣下，逐滴添加三氟

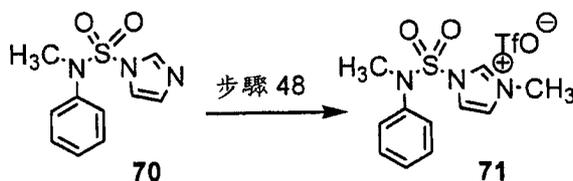
甲烷磺酸甲酯(1.4 毫升，12.4 毫莫耳)。將混合物於 0°C 下攪拌 3 小時，然後藉真空過濾收集固體，提供產物 **69** (3.33 克，91%)，為白色固體。

**步驟 47：**



於化合物 **69** (2.09 克，5.77 毫莫耳) 在無水乙腈(15 毫升)中之溶液內，在室溫及氮氣下，添加 N-甲基苯胺(414 毫克，3.86 毫莫耳)。將混合物攪拌 2.5 小時，接著蒸發溶劑。使殘留物藉 CombiFlash 相關物件純化(40 克矽膠藥筒，溶離劑 9:1 至 1:1 梯度液己烷/醋酸乙酯)，提供產物 **70** (372 毫克，47%)，為黏稠橘色油。

**步驟 48：**



於化合物 **70** (372 毫克，1.57 毫莫耳) 在無水二氯甲烷(7 毫升)中之溶液內，在 0°C 及氮氣下，添加三氟甲烷磺酸甲酯(0.25 毫升，2.21 毫莫耳)。將混合物於 0°C 下攪拌 2 小時，然後在減壓下移除溶劑，提供產物 **71** (373 毫克，59%)，為淡褐色固體。

**步驟 49：**



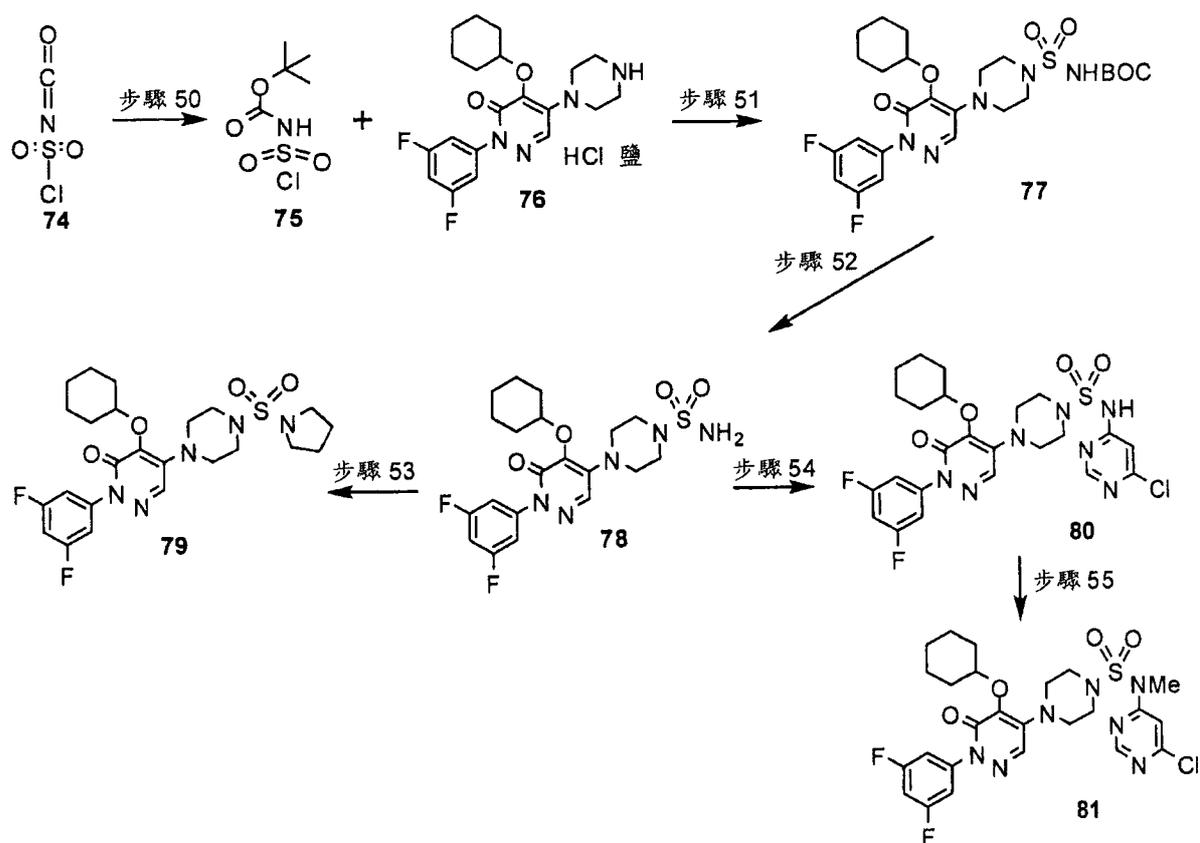
於化合物 **71** (373 毫克, 0.93 毫莫耳) 在無水二氯甲烷 (3 毫升) 中之溶液內, 在室溫及氮氣下, 添加化合物 **73** (255 毫克, 0.62 毫莫耳) 與 N,N-二異丙基乙胺 (0.11 毫升, 0.631 毫莫耳) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 毫升) 中之溶液。將混合物攪拌 6 小時, 然後於減壓下移除溶劑。使殘留物藉 CombiFlash 相關物件純化 (40 克矽膠藥筒, 溶離劑 9:1 至 3:1 梯度液 己烷 / 醋酸乙酯), 提供產物 **72** (249 毫克, 74%), 為白色固體: APCI MS m/z 544 [M+H]<sup>+</sup>。

表 18: 具有磺醯胺之氧連結類似物

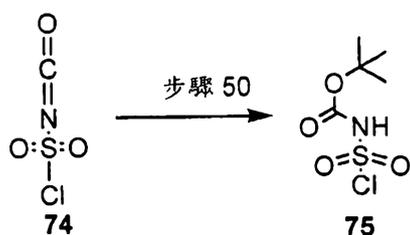
使用上述程序, 合成下列化合物。

化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
1550Z		526	1551Z		514

圖式 15

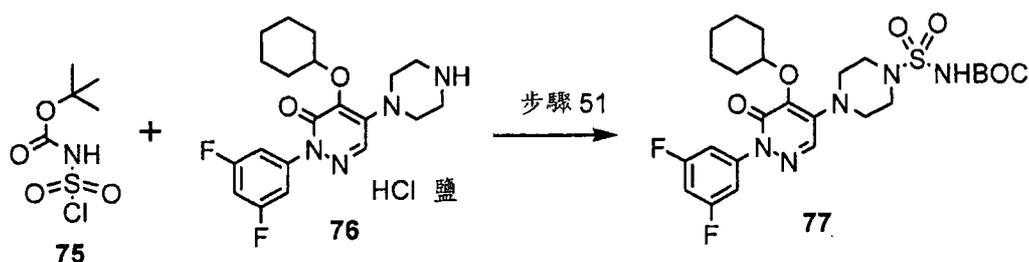


## 步驟 50：



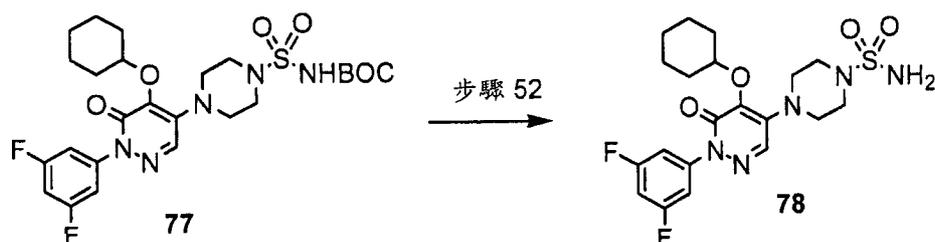
使 20 毫升無水二氯甲烷中之無水第三-丁醇 (0.96 毫升，10 毫莫耳) 冷卻至 0°C。然後逐滴添加異氰酸氯基磺醯酯 74 (0.9 毫升，10 毫莫耳)。將所形成之溶液於 0°C 下攪拌 30 分鐘，然後在室溫下 1 小時。將此化合物 75 之 0.5M 溶液直接使用於下一步驟中。

## 步驟 51：



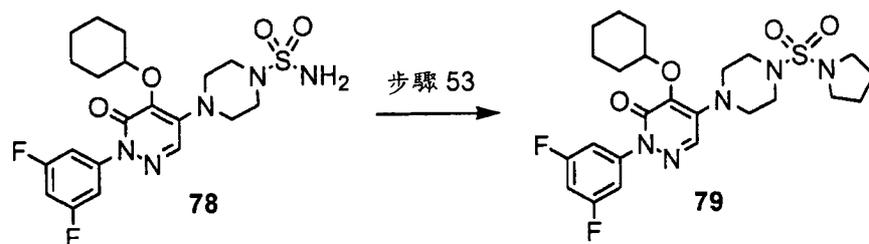
將 10 毫升無水二氯甲烷中之化合物 **76** (0.43 克, 1.0 毫莫耳) 與二異丙基乙胺 (0.52 毫升, 3.0 毫莫耳) 混合。逐滴添加化合物 **75** 在二氯甲烷 (2.4 毫升, 1.2 毫莫耳) 中之 0.5M 溶液。接著, 將所形成之混合物於室溫下攪拌 16 小時。添加 EtOAc, 並將有機溶液以 1N HCl 洗滌, 然後脫水乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 過濾, 及濃縮, 而得定量產率之產物 **77**, 為白色固體。

步驟 52:



在已溶於二氯甲烷中之化合物 **77** (1.0 毫莫耳) 內, 於室溫下添加二氧陸圓中之 4N HCl, 並攪拌過夜。蒸發溶劑, 並藉矽膠層析純化, 獲得 0.45 克 (96%, 得自 **76**) 產物 **78**, 為白色固體。MS (M+1): m/e 470.

步驟 53:

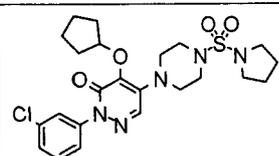


在已溶於 DMF (1 毫升) 中之化合物 **78** (52 毫克, 0.11 毫莫耳) 內, 添加 1,4-二碘基丁烷 (0.015 毫升, 0.11 毫莫耳) 與 NaH

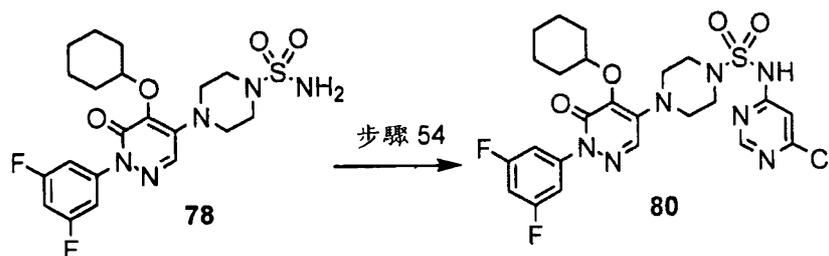
(60%，10毫克，0.22毫莫耳)。將所形成之混合物於室溫下攪拌16小時。添加EtOA，並將有機溶液以鹽水洗滌，脫水乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化，獲得48毫克(83%)產物**79**，為白色固體。MS (M+1): m/e 524.

表 19：具有磺醯胺之氧連結類似物

使用上述程序，合成下列化合物。

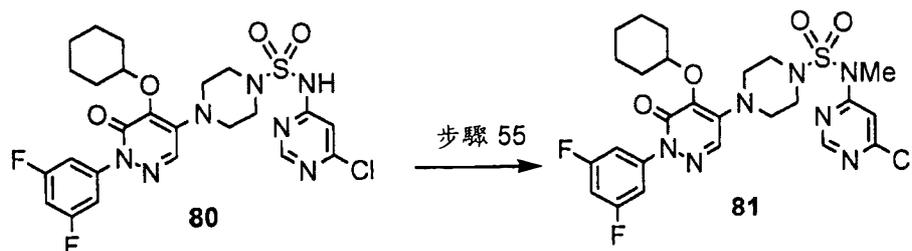
化合物 編號	結構	MS M+1
1552Z		508

步驟 54：



將化合物**78**(50毫克，0.1毫莫耳)與4,6-二氯嘧啶(20毫克，0.13毫莫耳)在1毫升無水DMF中混合。添加磷腈鹼P1-t-Bu(0.038毫升，0.15毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌16小時。使粗製混合物藉預備之HPLC純化，獲得0.033克產物**80**，為白色固體。MS (M+1): m/e 582.

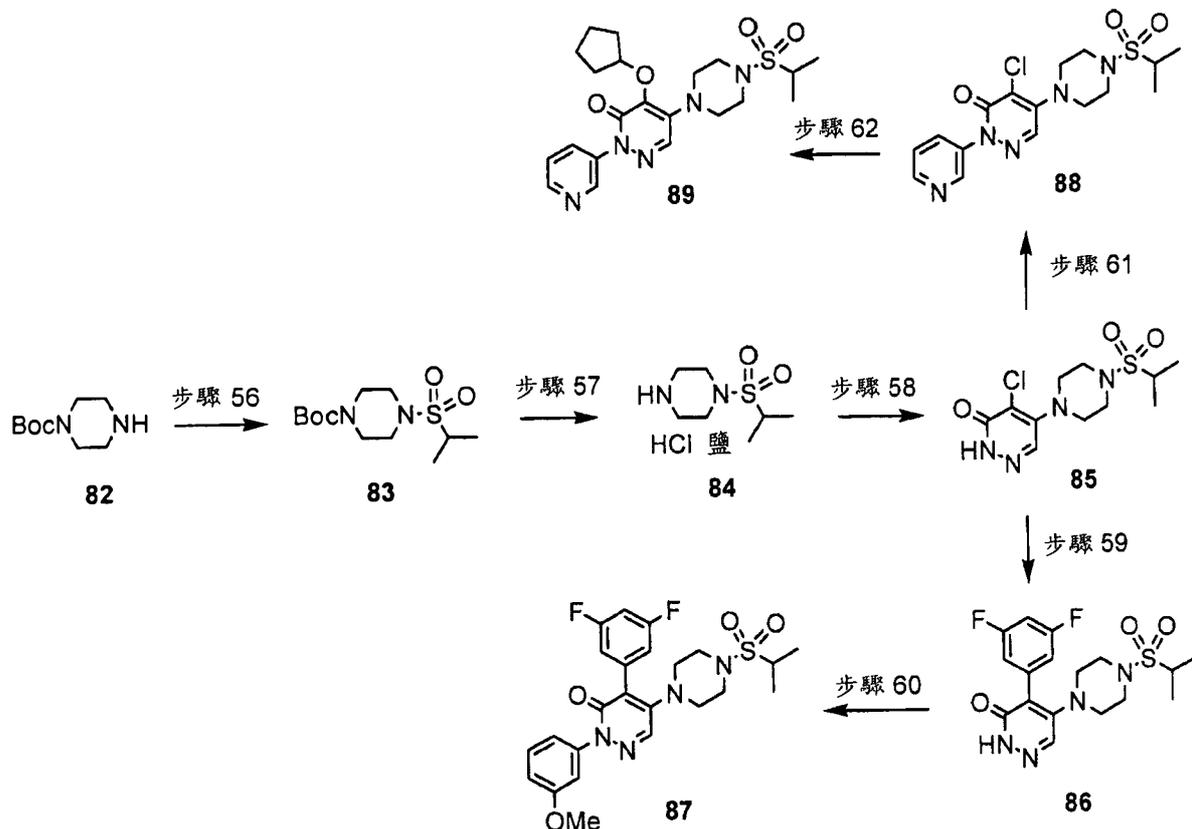
步驟 55：



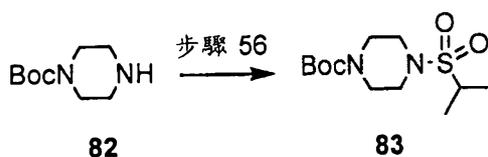
於無水DMF中之化合物**80**內，添加碘化甲烷(0.1毫升)，

並將所形成之混合物在室溫下攪拌3天。使粗製混合物藉預備之 HPLC 純化，獲得 0.035 克產物 **81**，為白色固體。MS (M+1): m/e 596.

圖式 16



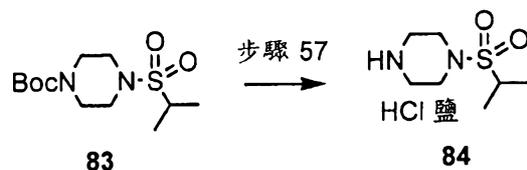
## 步驟 56：



將 1-Boc-六氫吡啶 **82** (25.0 克, 0.13 莫耳) 與二異丙基乙胺 (28 毫升, 0.16 莫耳) 在無水二氯甲烷 (40 毫升) 中混合，並使混合物冷卻至  $-25^{\circ}\text{C}$ 。逐滴添加氯化 2-異丙烷磺醯 (16.5 毫升, 0.15 莫耳)。使所形成之混合物慢慢溫熱至室溫，並攪拌 16 小時。蒸發溶劑，並添加 EtOAc。將有機溶液以 1N HCl 鹽水洗滌，脫水乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，及濃縮，而得 39 克產物 **83**，

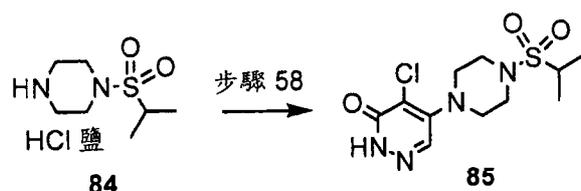
為白色固體。MS (M+1): m/e 293.

步驟 57:



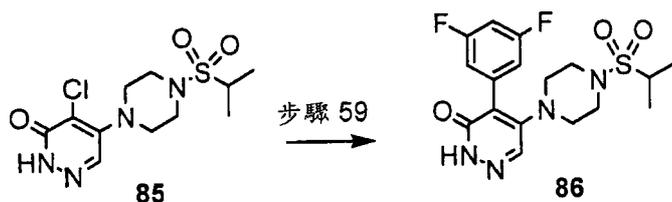
在已溶於二氯甲烷(30毫升)中之化合物 **83** 內，添加二氧陸園中之 4N HCl (100 毫升)。將所形成之混合物於室溫下攪拌 16 小時。蒸發溶劑，並添加乙醚。藉過濾收集沉澱物，並於 50°C 下，在真空烘箱中乾燥兩天，獲得 28.6 克產物 **84**，為 HCl 鹽。MS (M+1): m/e 193.

步驟 58:



將化合物 **84** (9.6 克，42 毫莫耳) 與 4,5-二氯-3-羥基喹啉 (6.6 克，40 毫莫耳) 及 TEA (11.4 毫升，82 毫莫耳) 在乙醇 (80 毫升) 中混合。將所形成之混合物於 70°C 下攪拌 2 天，然後冷卻至室溫，並以水 (160 毫升) 稀釋。藉過濾收集沉澱物，以水/乙醇 (1:1) 洗滌，且在真空烘箱中，於 50°C 下乾燥 2 天，獲得 7.8 克產物 **85**，為白色固體。MS (M+1): m/e 321.

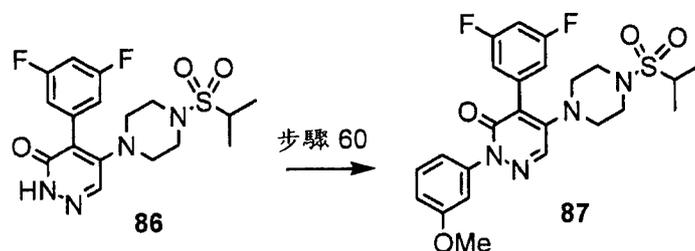
步驟 59:



於 20 毫升微波反應小玻璃瓶中，裝填 1:1 CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (16 毫

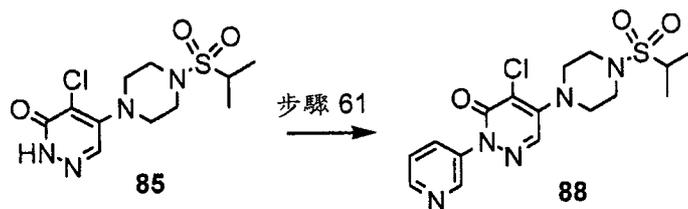
升)中之化合物 **85** (1.92 克, 6.0 毫莫耳)、3,5-二氟苯基二羥基硼烷 (1.04 克, 6.6 毫莫耳)、碳酸鈉 (1.33 克, 12.6 毫莫耳) 及  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0.21 克, 0.3 毫莫耳)。將反應混合物在微波中加熱, 並於  $150^\circ\text{C}$  下攪拌 12 分鐘。在冷卻至室溫後, 添加 EtOAc。將有機溶液以 1N HCl, 接著以鹽水洗滌, 脫水乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 過濾, 及濃縮。藉矽膠層析純化, 獲得 1.35 克產物 **86**, 為白色固體。MS (M+1): m/e 399.

#### 步驟 60:



於 5 毫升微波反應小玻璃瓶中, 裝填化合物 **86** (50 毫克, 0.125 毫莫耳)、3-甲氧基溴苯 (0.12 毫升)、Cu 粉末 (10 毫克)、無水碳酸鉀 (40 毫克) 及無水吡啶 (3 毫升)。將反應混合物於微波中加熱, 並在  $190^\circ\text{C}$  下攪拌 15 分鐘。於冷卻至室溫後, 過濾混合物, 且濃縮溶液。使殘留物溶於 DMF 中, 並在 Gilson 預備 HPLC 上藉逆相層析純化, 獲得 50.5 毫克產物 **87**, 為淡黃色固體。MS (M+1): m/e 505.

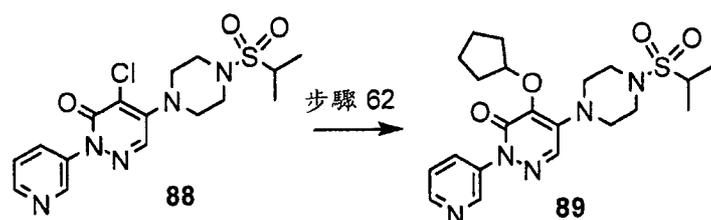
#### 步驟 61:



於 5 毫升微波反應小玻璃瓶中, 裝填化合物 **85** (100 毫克, 0.3

毫莫耳)、3-溴基吡啶(0.3毫升)、Cu粉末(20毫克)、無水碳酸鉀(100毫克)及無水吡啶(4毫升)。將反應混合物在微波中加熱，並於200°C下攪拌30分鐘。於冷卻至室溫後，過濾混合物，且濃縮溶液。藉矽膠層析純化，獲得103毫克產物**88**，為淡黃色固體。MS (M+1): m/e 398.

**步驟 62:**



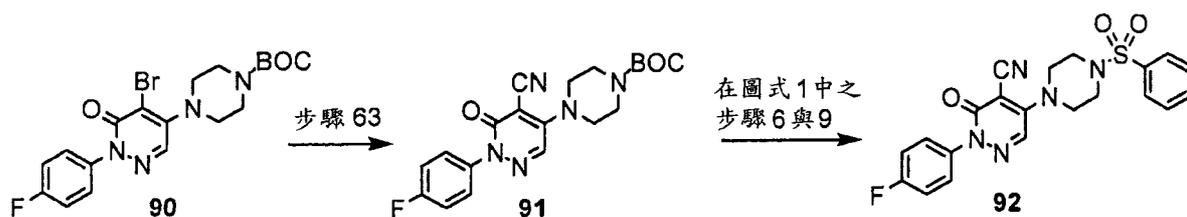
將化合物**88**(85毫克，0.21毫莫耳)與環戊醇(55毫克，0.63毫莫耳)在無水THF(2毫升)中混合。添加氫化鈉(60重量%，在油中，20毫克)。將反應混合物於室溫下攪拌16小時。添加EtOAc，並將有機溶液以水與鹽水洗滌，脫水乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化，獲得83毫克產物**89**，為淡黃色固體。MS (M+1): m/e 448.

**表 20: 具有磺醯胺之氧連結類似物**

使用上述程序，合成下列化合物。

化合物 編號	結構	MS M+1
1553Z		478

圖式 17

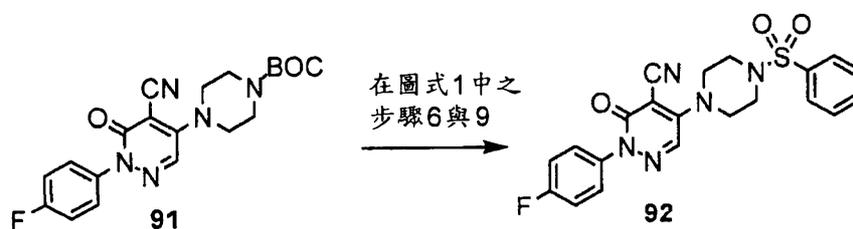


化合物 **90** 可使用圖式 1 之步驟 1 與 2 合成。

### 步驟 63：

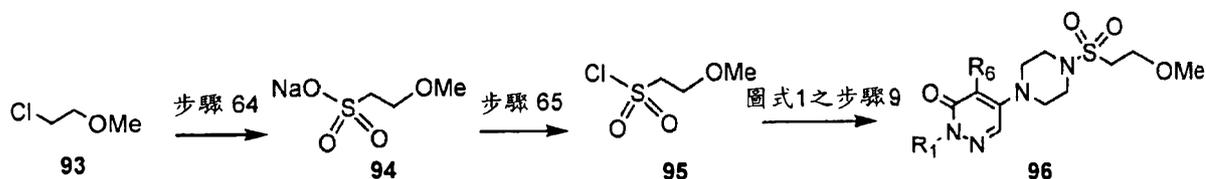
將無水 KCN (0.065 克，1.0 毫莫耳) 與化合物 **90** (0.451 克，1.0 毫莫耳) 在 DMSO (5 毫升) 中之混合物於室溫下攪拌 24 小時。將所形成之溶液倒入冰 H<sub>2</sub>O (10 毫升) 中，且形成白色沉澱物。過濾固體，及在真空下乾燥。藉矽膠層析純化 (1:10 EtOAc：己烷)，獲得產物 **91**，為白色固體 (0.320 克，80%)。MS (M+1)：m/e 400。

### 圖式 1 之步驟 6 與 9：

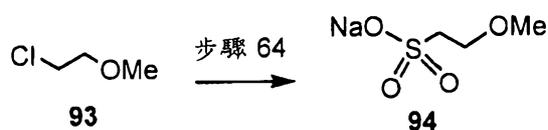


使用上述程序，合成化合物 **92**。MS (M+1)：m/e 440。

圖式 18

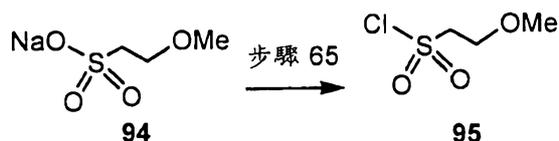


### 步驟 64：



將已溶於 H<sub>2</sub>O (100 毫升) 中之 2-氯乙氧基甲烷 **93** (25 克) 與 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (33 克) 之混合物在回流下加熱 24 小時。於冷卻至室溫後，過濾固體，以醚/甲苯 (5:1) 洗滌，及在真空下乾燥，獲得產物 **94**。

步驟 65：

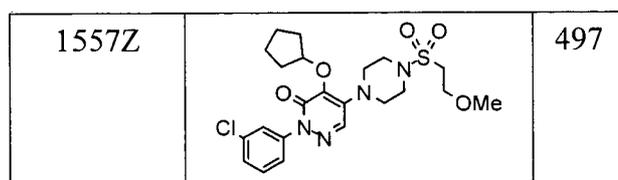


將化合物 **94** 以少量分次添加至 POCl<sub>3</sub> (60 毫升) 中。將所形成之不均勻混合物於室溫下攪拌 16 小時，然後在回流下加熱 12 小時。將 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 毫升) 添加至反應混合物中。在過濾後，將醋酸乙酯添加至殘留物中，然後倒入碎冰中。分離有機相，並以鹽水 (2 x 50 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮，而得產物 **95**。

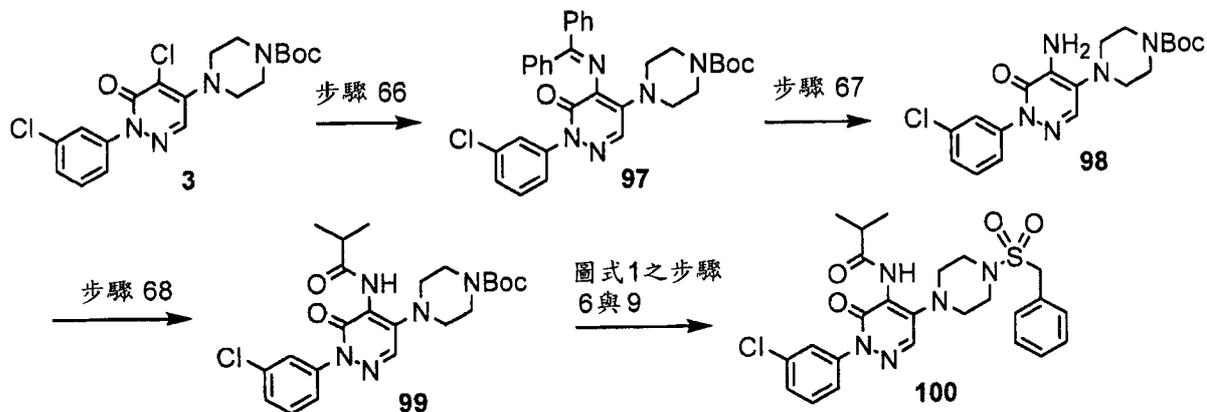
表 21：具有磺醯胺之氧連結類似物

下列化合物可藉由使用圖式 1 之步驟 9 中之化合物 **95** 合成。

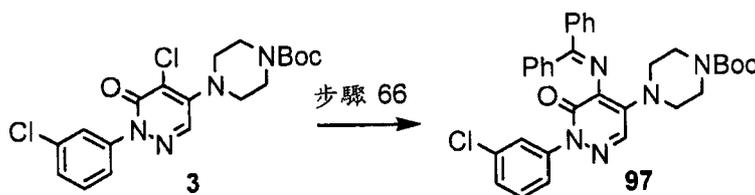
化合物編號	結構	MS M+1
1554Z		467
1555Z		541
1556Z		501



圖式 19

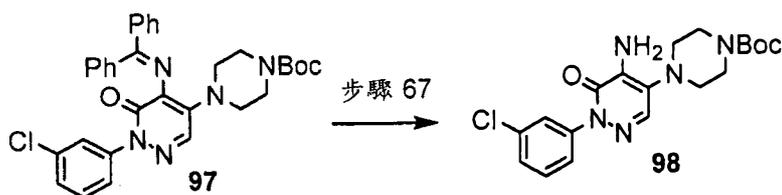


## 步驟 66：



將化合物 **3** (0.43 克，1 毫莫耳) 與  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (4.5 毫克)、(±) BINAP (12.5 毫克)、 $\text{Ph}_2\text{C}=\text{NH}$  (0.2 毫升，1.2 毫莫耳) 及碳酸鉀 (0.7 克，5 毫莫耳) 在無水甲苯 (9 毫升) 中混合。將反應混合物於氮氣及  $110^\circ\text{C}$  下加熱 2 天。在冷卻至室溫後，過濾混合物，並以二氯甲烷洗滌固體。使合併之濾液濃縮，並藉矽膠層析純化，獲得 0.21 克產物 **97** 與 0.15 克產物 **98**。關於化合物 **97**：MS (M+1)：m/e 570，且關於化合物 **98**：MS (M+1)：m/e 406。

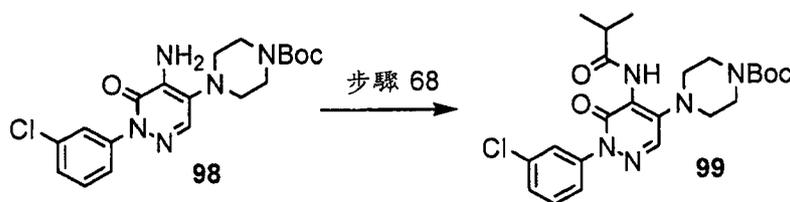
## 步驟 67：



將已溶於甲醇 (2 毫升) 中之化合物 **97** (0.15 毫克) 以 2N HCl

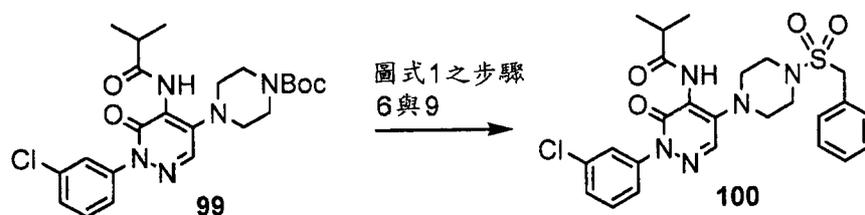
(4 毫升)處理，並將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。將反應混合物以醋酸乙酯萃取，且以鹽水洗滌。蒸發有機萃液，並藉矽膠層析純化，獲得產物 **3** (100%)。

**步驟 68：**



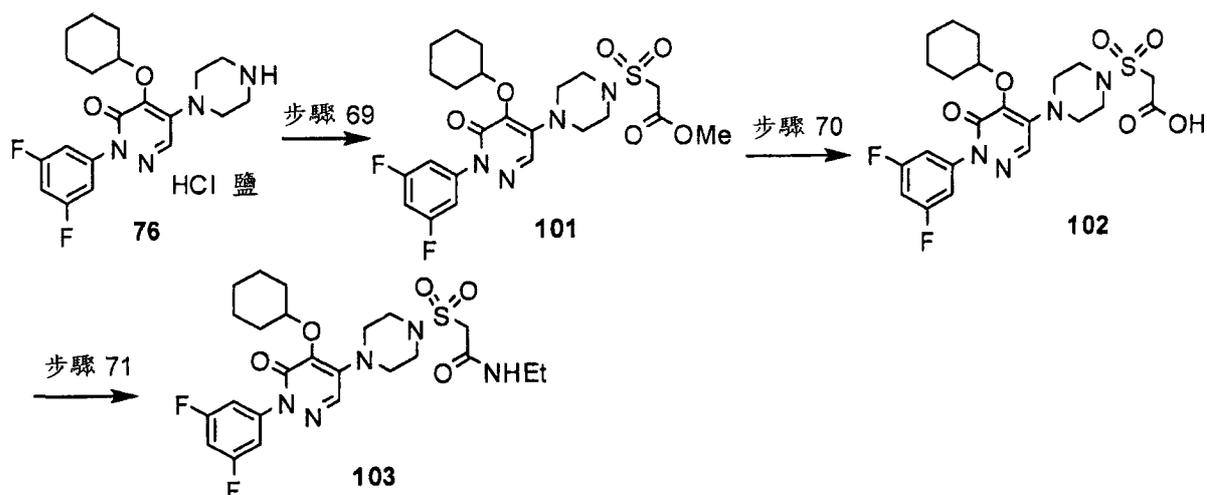
於化合物 **98** (0.13 克，0.3 毫莫耳) 在無水 DMF (2 毫升) 中之溶液內，添加二異丙基乙胺 (0.2 毫升) 與氯化異丁醯 (0.035 毫升，0.33 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 3 天。將混合物以醋酸乙酯稀釋，並以飽和碳酸氫鈉溶液、水、1N HCl 及鹽水洗滌。蒸發有機溶液，獲得產物 **99**，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。

**圖式 1 之步驟 6 與 9：**

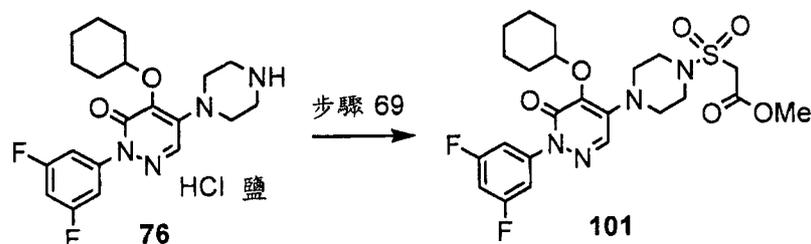


使用上述程序，合成化合物 **100**。MS (M+1)：m/e 530.

圖式 20

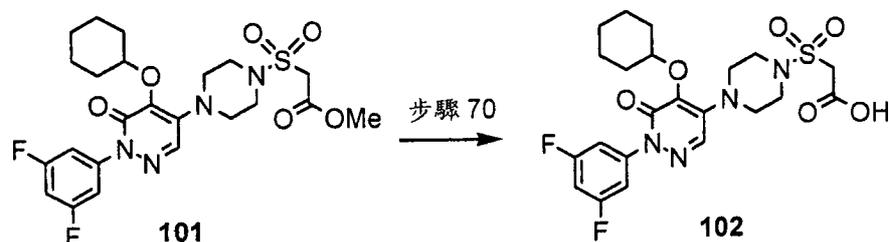


## 步驟 69：



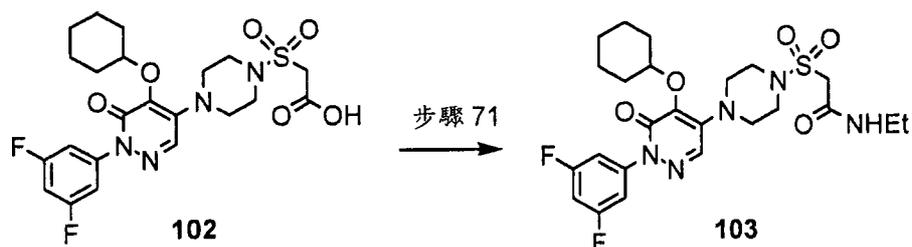
使無水乙醚(2毫升)中之氯化氯基磺醯基乙醯(0.16毫升，1.5毫莫耳)冷卻至 $-78^{\circ}\text{C}$ ，並添加無水醚(1毫升)中之甲醇(1.5毫莫耳)。於溫熱至室溫後，將混合物在室溫下攪拌1小時，然後添加至化合物 76 與二異丙基乙胺(0.88毫升，5毫莫耳)在 DMF (3 毫升) 中之溶液內。將所形成之混合物於室溫下攪拌 16 小時。添加 EtOAc，並將有機溶液以 1N HCl 與鹽水洗滌，脫水乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化，獲得 0.2 克產物 101，為白色固體。MS (M+1)：m/e 527。

## 步驟 70：



在已溶於 THF (3.8 毫升) 與水 (1.5 毫升) 中之化合物 **101** (0.17 克) 內，添加氫氧化鋰 (0.019 克)。將所形成之混合物在室溫下攪拌 3 小時。添加 1N HCl (5 毫升)，並以 EtOAc 萃取水溶液。使合併之有機萃液脫水乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，及濃縮，而得產物 **102**。MS (M+1): m/e 513.

步驟 71:



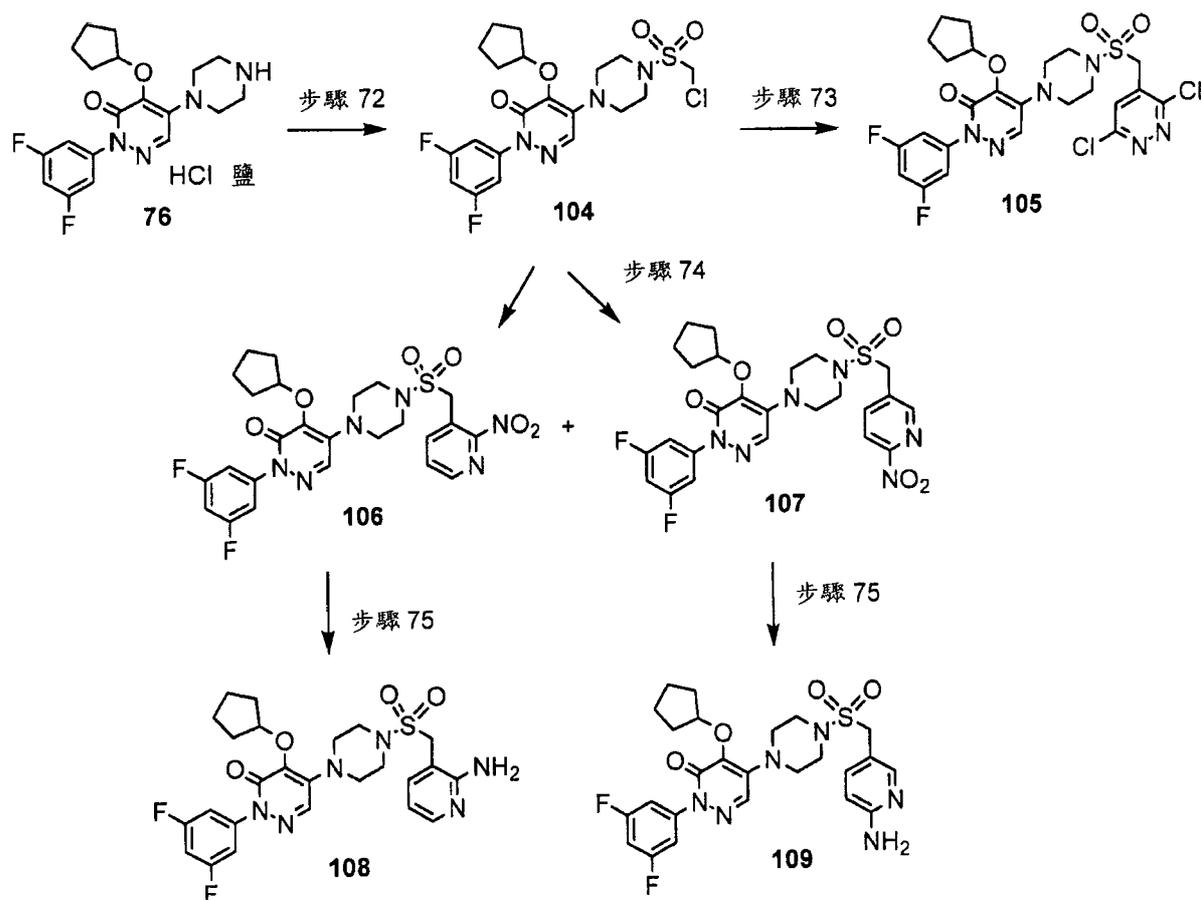
將化合物 **102** (40 毫克) 與乙胺 (0.5 毫莫耳)、二異丙基乙胺 (0.1 毫升) 及 HATU (0.3 克) 在 DMF (1 毫升) 中混合。將混合物於室溫下攪拌 16 小時，然後使用 Gilson 逆相預備 HPLC 直接純化 (乙腈-水梯度液，具有 0.1% 甲酸)，獲得 21 毫克產物 **103**，為淡黃色固體。MS (M+1): m/e 640.

表 22: 具有磺醯胺之氧連結類似物

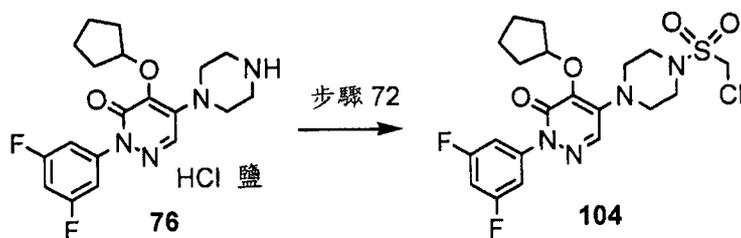
使用上述程序，合成下列化合物。

化合物 編號	結構	MS M+1
1558Z		600

圖式 21

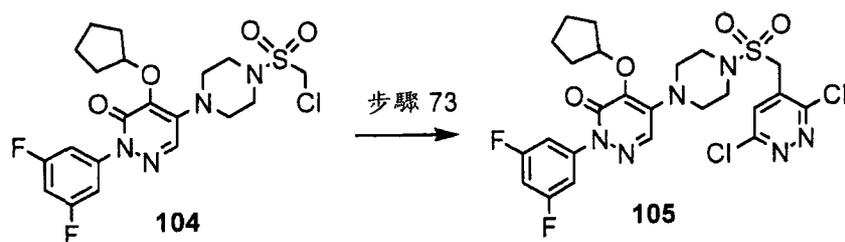


## 步驟 72：



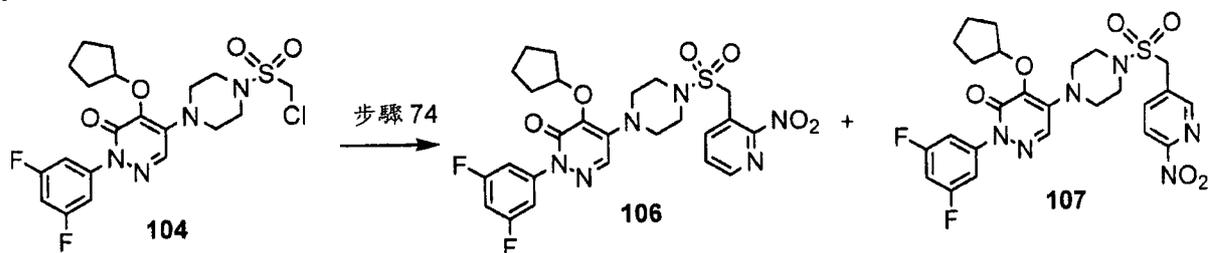
將化合物 **76** (2.1 克, 5.1 毫莫耳) 與二異丙基乙胺 (2.1 毫升, 12.7 毫莫耳) 在 1:1 DMF:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 毫升) 中混合, 並冷卻至 -30 °C。添加氯化氯甲烷磺醯 (0.91 克, 6.11 毫莫耳), 並使所形成之混合物慢慢溫熱至室溫, 並攪拌 16 小時。添加 EtOAc, 並將有機溶液以 1N HCl、水及鹽水洗滌, 脫水乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 及濃縮。藉矽膠層析純化, 獲得 2.3 克產物 **104**, 為白色固體, MS (M+1): m/e 489.

## 步驟 73：



使第三-丁醇鉀(0.22克，2毫莫耳)溶於無水THF(4毫升)中，並冷卻至 $-78^{\circ}\text{C}$ 。添加已溶於無水THF(2毫升)中之化合物**104**(0.24克，0.5毫莫耳)與3,6-二氯嘧啶(0.10克，0.65毫莫耳)之溶液。將反應混合物於 $-78^{\circ}\text{C}$ 下攪拌1小時，然後添加1N HCl水溶液(4毫升)。添加EtOAc，並將有機溶液以水與鹽水洗滌，脫水乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化，獲得0.25克產物**105**，為白色固體。MS (M+1): m/e 601.

## 步驟 74：

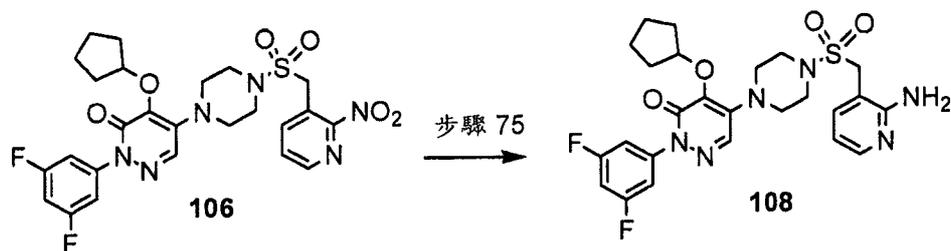


在已溶於DMSO(3毫升)中之化合物**104**(0.24克，0.5毫莫耳)與2-硝基吡啶(0.12克，1.0毫莫耳)內，在室溫下分次添加第三-丁醇鉀(0.22克，2毫莫耳)。於攪拌5分鐘後，添加1N HCl水溶液(5毫升)。添加EtOAc，並將有機溶液以水與鹽水洗滌，脫水乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化(10% 己烷/ $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 至10% EtOAc/ $\text{CH}_2\text{CH}_2$ )，獲得0.12克產物**106**，為白色固體，與0.065克產物**107**，為白色固體。

各異構物之結構係藉由其 $^1\text{H}$  NMR光譜指定。

MS (M+1): m/e 577 (化合物 106) 與 577 (化合物 107).

步驟 75:



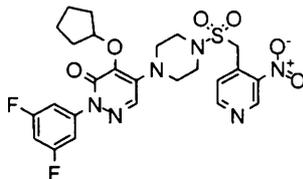
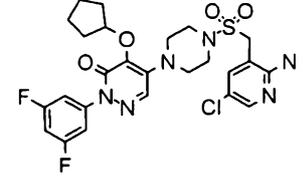
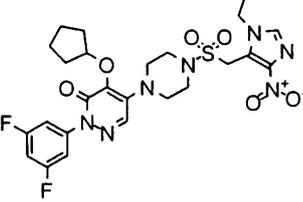
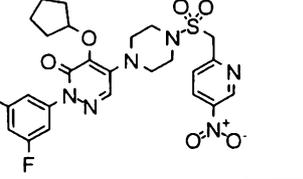
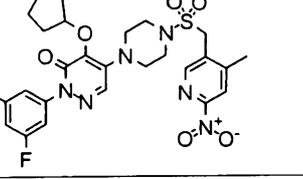
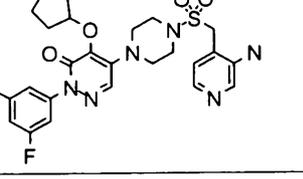
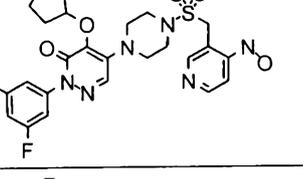
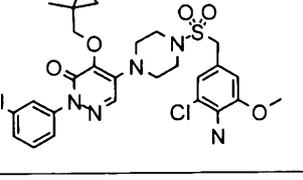
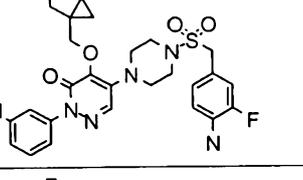
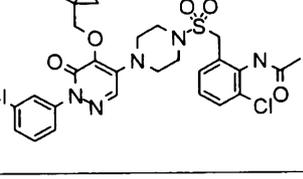
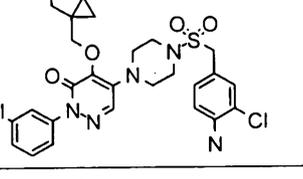
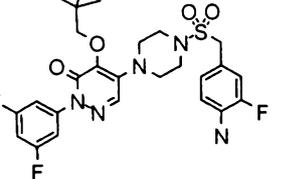
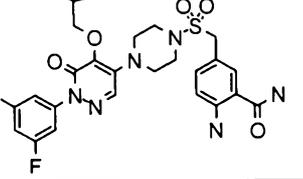
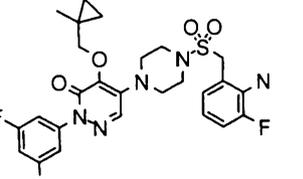
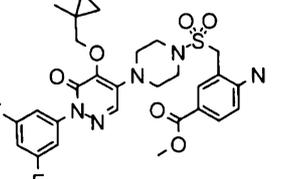
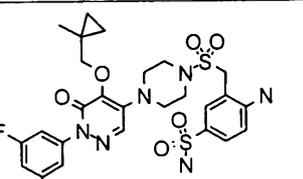
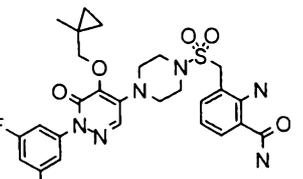
在已溶於 THF (10 毫升) 中之化合物 106 (100 毫克) 內，添加 10% Pd/C (200 毫克)。將反應混合物於氫氣瓶下，在室溫下攪拌 2 小時。藉過濾移除觸媒，並以 EtOAc 洗滌。使濾液濃縮，並藉矽膠層析純化，獲得 0.085 克產物 108，為白色固體。

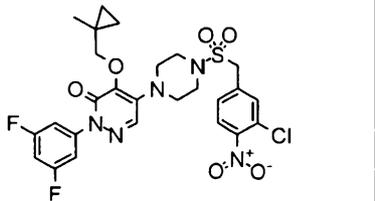
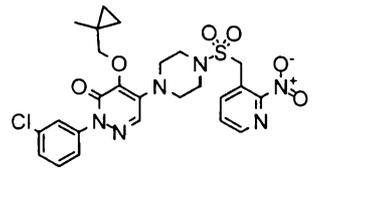
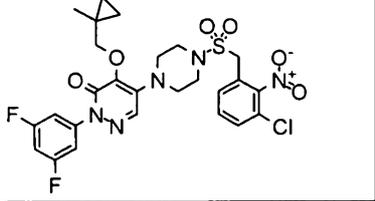
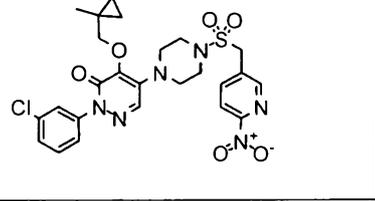
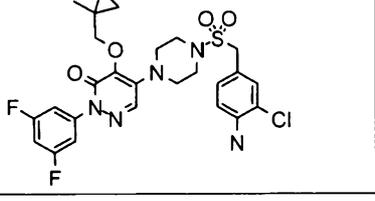
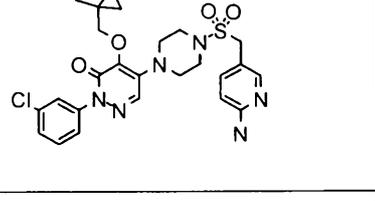
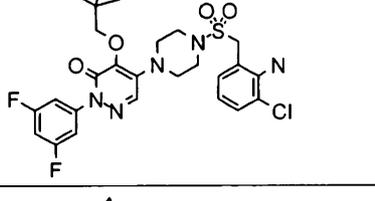
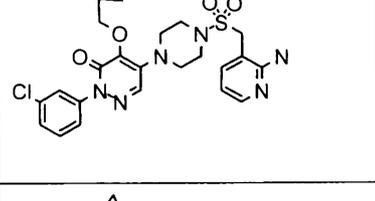
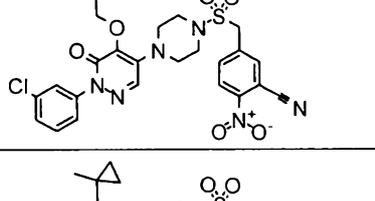
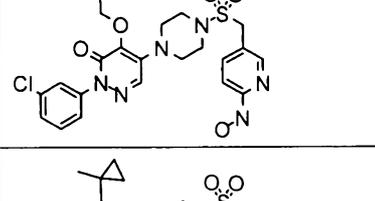
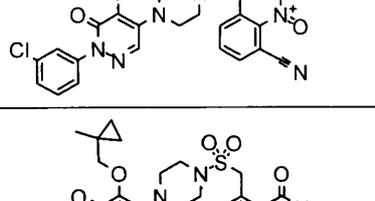
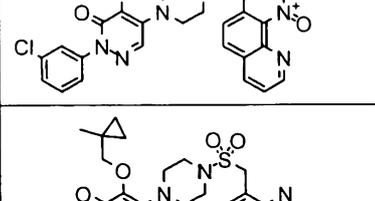
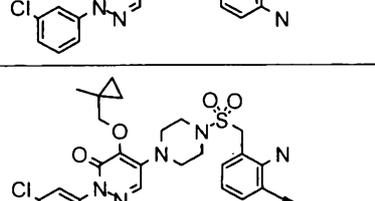
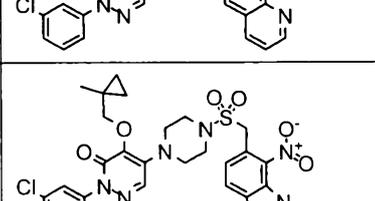
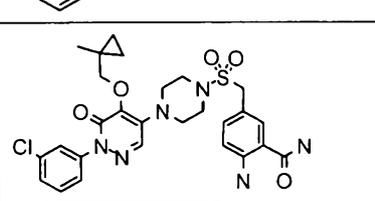
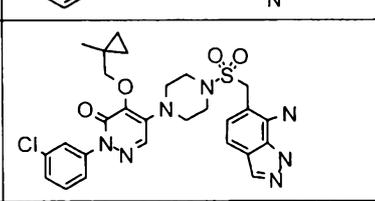
MS (M+1): m/e 547.

表 23: 具有磺醯胺之氧連結類似物

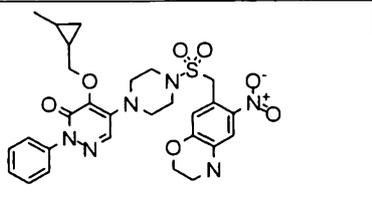
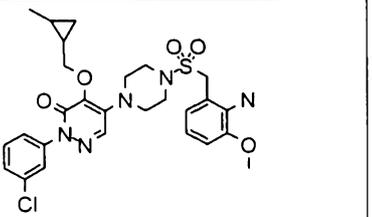
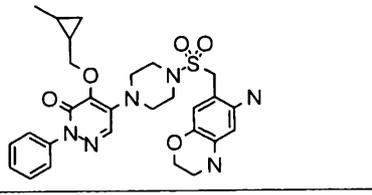
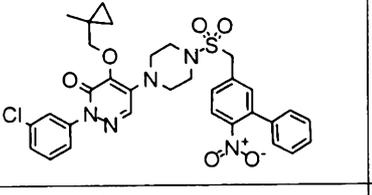
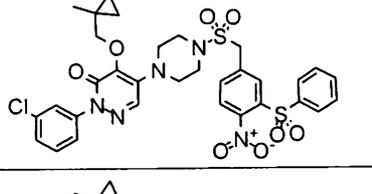
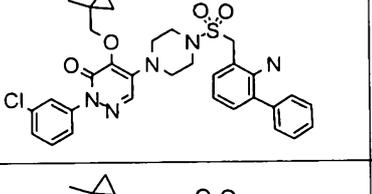
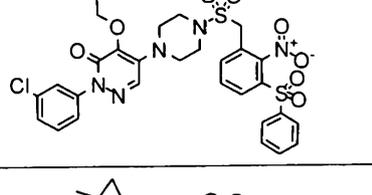
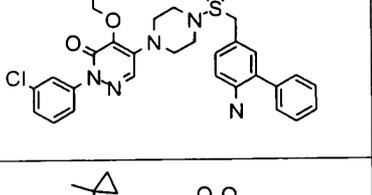
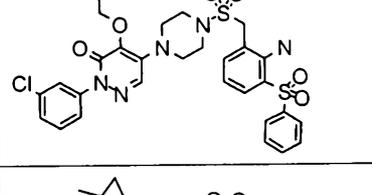
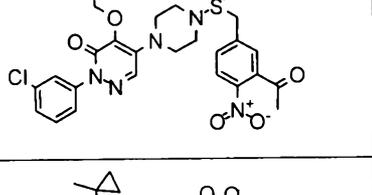
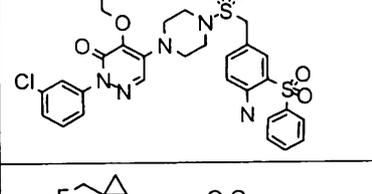
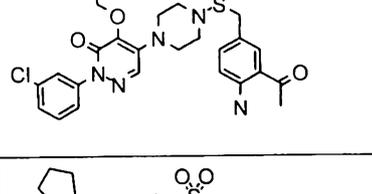
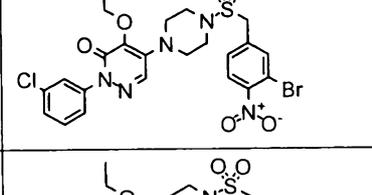
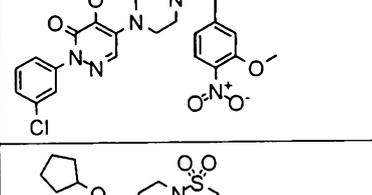
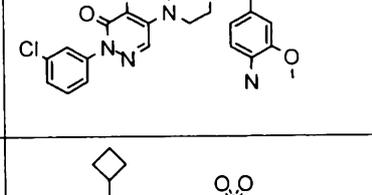
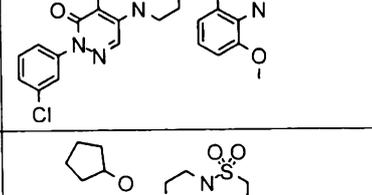
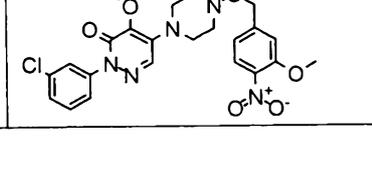
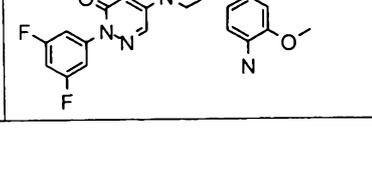
使用上述程序，合成下列化合物。

化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
1559Z		547	1560Z		655
1561Z		612	1562Z		580
1563Z		597	1564Z		591
1565Z		564	1566Z		547

1567Z		577	1568Z		625
1569Z		582	1570Z		594
1571Z		577	1572Z		591
1573Z		547	1574Z		563
1574Za		608	1574Zb		580
1574Zc		618 (M-1)	1574Zd		596
1574Ze		564	1574Zf		589
1574Zg		564	1574Zh		604
1574Zi		625	1574Zj		589

1574Zk		610	1574Zl		575
1574Zm		610	1574Zn		575
1574Zo		580	1574Zp		545
1574Zq		580	1574Zr		545
1574Zs		599	1574Zt		561
1574Zu		599	1574Zv		625
15784Z w		569	1574Zx		595
1574Zy		587	1574Zz		614
1574ZA		587	1574ZB		584

1574ZC		569	1574ZD		584
1574ZE		604	1574ZF		616
1574ZG		574	1574ZH		586
1574ZI		574	1574ZJ		586
1574ZK		642	1574ZL		562
1574ZM		586	1574ZN		574
1574ZO		628	1574ZP		576
1574ZQ		586	1574ZR		604
1574ZS		629	1574ZT		574

1574ZU		597	1574ZV		574
1574ZW		567	1574ZX		650
1574ZY		714	1574ZZ		620
1574Z-1		714	1574Z-2		620
1574Z-3		684	1574Z-4		616
1574Z-5		684	1574Z-6		568
1574Z-7		672	1574Z-8		604
1574Z-9		534	1574Z-10		574
1574Z-11		604	1574Z-12		576

1574Z-13		574	1574Z-14		576
1574Z-15		596	1574Z-16		590
1574Z-17		596	1574Z-18		545
1574Z-19		594	1574Z-20		618
1574Z-21		592	1574Z-22		588
1574Z-23		607	1574Z-24		574
1574Z-25		590	1574Z-26		574
1574Z-27		618	1574Z-28		580
1574Z-29		601	1574Z-30		602

1574Z-31		640	1574Z-32		602
1574Z-33		610	1574Z-34		588
1574Z-35		640	1574Z-36		604
1574Z-37		610	1574Z-38		601
1574Z-39		658	1574Z-40		603
1574Z-41		628	1574Z-42		573
1574Z-43		658	1574Z-44		573
1574Z-45		628	1574Z-46		571
1574Z-47		640	1574Z-48		562

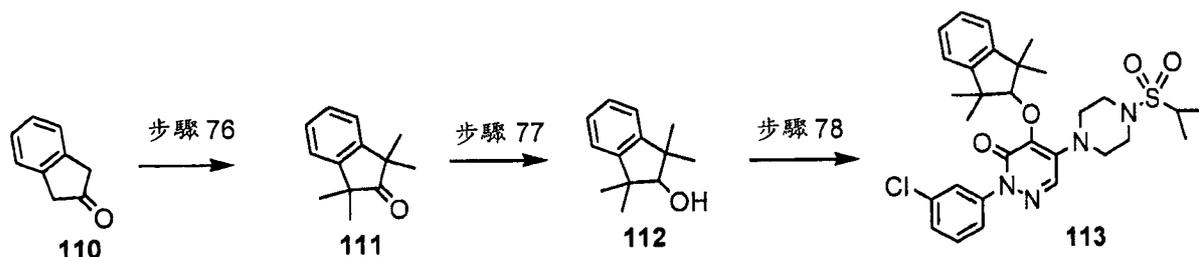
1574Z-49		610
1574Z-51		640
1574Z-53		610
1574Z-55		610
1574Z-57		598
1574Z-59		625
1574Z-61		599
1574Z-63		569
1574Z-50		629
1574Z-52		601
1574Z-54		629
1574Z-56		601
1574Z-58		628
1574Z-60		628
1574Z-62		655
1574Z-64		655

1574Z-65		535	1574Z-66		625
1574Z-67		599	1574Z-68		722
1574Z-69		569	1574Z-70		722
1574Z-71		569	1574Z-72		576
1574Z-73		626	1574Z-74		576
1574Z-75		600	1574Z-76		602
1574Z-77		598	1574Z-78		614
1574Z-79		598	1574Z-80		584

1574Z-81		632	1574Z-82		615
1574Z-83		602	1574Z-84		606
1574Z-85		643	1574Z-86		641
1574Z-87		634	1574Z-88		615
1574Z-89		604	1574Z-90		611
1574Z-91		595	1574Z-92		577
1574Z-93		599	1574Z-94		639
1574-95		672	1574Z-96		609

1574Z-97		658	1574Z-98		613
1574Z-99		628	1574Z-100		617
1574Z-101		610			

圖式 22



## 步驟 76：



於含有回流冷凝管、滴液漏斗、內部溫度計之三頸燒瓶中，將酮 **110** (2.64 克，0.020 莫耳) 與 MeI (10 毫升，0.160 莫耳) 之混合物，於 50-60°C 下，添加至 KOH (22.40 克，0.400 莫耳) 在 DMSO (30 毫升) 中之懸浮液內。將反應混合物在此溫度下攪拌 1.5 小時，然後，將此漿液倒入冰水中。以戊烷 (3 x 50 毫升) 萃取混合物。將合併之有機萃液以 H<sub>2</sub>O (2 x 10 毫升)、鹽水 (10 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮。藉

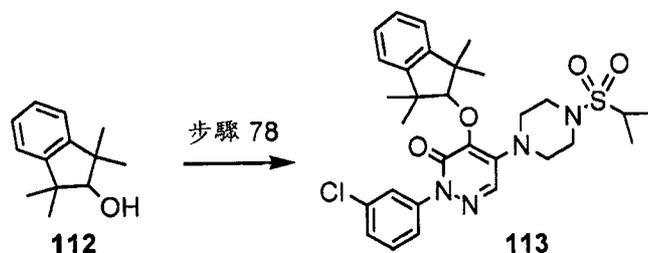
矽膠層析純化(50:1 己烷 : EtOAc)，獲得產物 **111**，為無色油(2.10 克，56%)。MS (M+1) : m/e 187.

步驟 77:



將氫化鋰鋁之溶液(5.0 毫升，1.0M，在 THF 中，5.0 毫莫耳)添加至已溶於無水醚(20 毫升)中之化合物 **111** (1.88 克，10 毫莫耳)內，並冷卻至 0°C。將反應混合物攪拌 4 小時，然後相繼添加水(0.2 毫升)、1N NaOH (0.2 毫升)及水(0.6 毫升)。使混合物經過矽藻土過濾，且以醚洗滌。使濾液濃縮，並藉矽膠層析純化(20:1 己烷 : EtOAc)，獲得 1.0 克(53%)產物 **112**，為無色油。

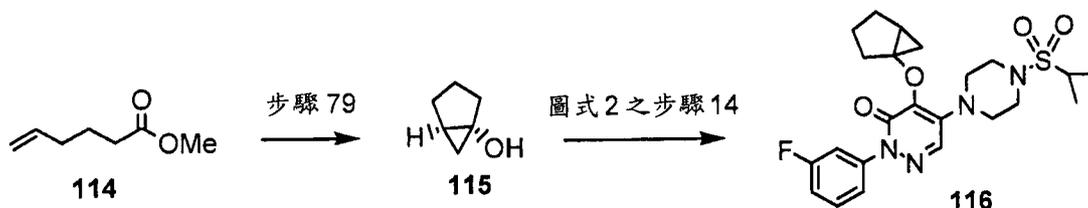
步驟 78:



將無水 NaH (0.011 克，0.30 毫莫耳，60%)與甲氧基氫苧醇 **112** (0.062 克，0.33 毫莫耳)在無水 THF (5 毫升)中之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘。於此混合物中，在室溫下逐滴添加化合物 **14A** (0.070 克，0.16 毫莫耳)在無水 THF (5 毫升)中之溶液。使所形成之溶液回流 8 小時，然後蒸發溶劑。添加 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液(10 毫升)，並以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 毫升)萃取水溶液。將合併之有機萃液以 H<sub>2</sub>O (2 x 10 毫升)與鹽水(10 毫升)洗滌，脫水乾

燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化 (10:1 己烷：  
EtOAc)，獲得產物 **113**，為無色油 (0.042 克，46%)。MS (M+1):  
m/e 569.

圖式 23

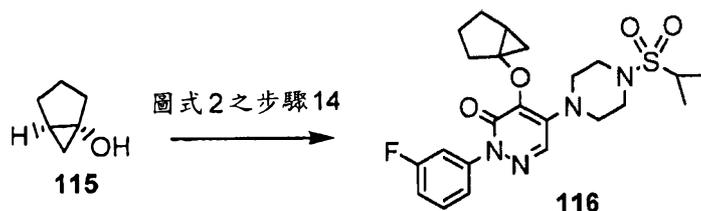


步驟 79：有機合成，第 80 卷，第 111 頁 (2003)。



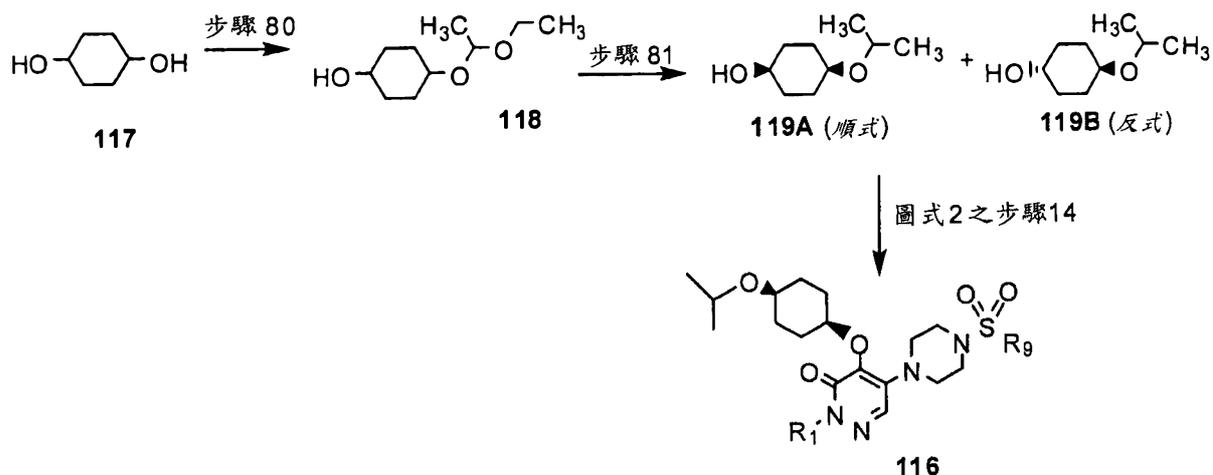
於氮大氣下，在已溶於無水醚 (54 毫升) 中之化合物 **114**  
(2.0 克，15.6 毫莫耳) 與三異丙基氧化氯基鈦 (11.2 毫升，11.2 毫  
莫耳，1M，在己烷中) 內，在室溫下經由注射泵添加醚中  
之正-丁基氯化鎂 (1M，52 毫升，52 毫莫耳)，歷經 6.5 小時。  
於添加完成後，將所形成之黑色反應混合物再攪拌 20 分鐘，  
然後冷卻至  $0^\circ\text{C}$ 。添加醚 (50 毫升)，接著緩慢添加水 (14 毫  
升)。將所形成之混合物在室溫下攪拌 3 小時。分離有機相，  
並以醚 (3 x 100 毫升) 萃取水相。將合併之有機萃液以鹽水 (2  
x 50 毫升) 洗滌，脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉矽膠  
層析純化 (溶離劑：5-10% 醚 / 戊烷)，獲得 1.09 克 (71%) 產物  
**115**，為無色油。

## 圖式 2 之步驟 14:

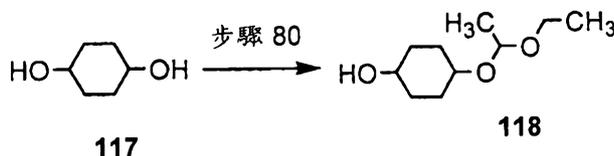


使用上述程序，合成化合物 **116**。MS (M+1): m/e 477.

## 圖式 24

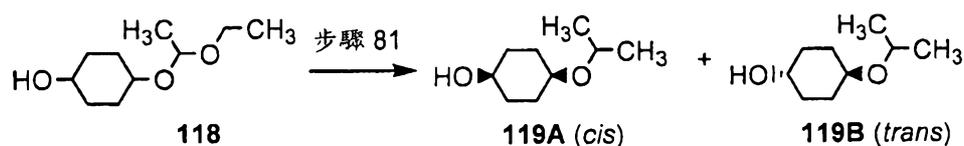


## 步驟 80:



於 0°C 及氮氣下，將乙基乙烯基醚 (43 毫升，0.45 莫耳) 添加至環己烷-1,4-二醇 (**117**，52 克，0.45 莫耳，順式與反式異構物之混合物) 在無水四氫呋喃 (300 毫升) 中之懸浮液內，然後添加 4-甲苯磺酸 (15 毫克，催化量)。使混合物溫熱至室溫，並攪拌 1 小時，接著，將碳酸鈉 (30 克) 添加至透明溶液中。藉過濾移除固體，並蒸發溶劑。於矽膠上藉急驟式管柱層析純化 (溶離劑: 1:1 醋酸乙酯: 己烷)，獲得縮醛 **118** (19 克，22%，順式與反式異構物之混合物)，為無色油。

## 步驟 81 : ??



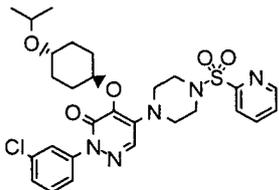
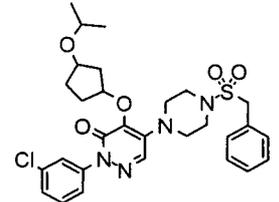
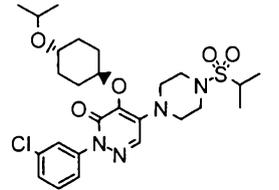
於室溫及氮氣下，將溴化甲基鎂(55 毫升，165 毫莫耳，3.0M，在四氫呋喃中)添加至縮醛 **118** (7.8 克，41.3 毫莫耳，順式與反式異構物之混合物)在無水甲苯(500 毫升)中之溶液內，並將混合物於 105°C 下加熱 36 小時。使混合物冷卻至 0°C，以水(100 毫升)稀釋，且以 2N HCl 調整 pH 值至 4-5。以乙醚(100 毫升)萃取混合物，並將有機萃液以鹽水(3 x 200 毫升)洗滌，脫水乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮。於矽膠上藉急驟式管柱層析純化(溶離劑：1:1 醋酸乙酯：己烷)，首先產生順式化合物 **119a** (1.8 克，28%)，為無色油。另外之溶離產生反式化合物 **119b** (0.9 克，14%)，為無色油。

## 表 24：具有磺醯胺之氧連結類似物

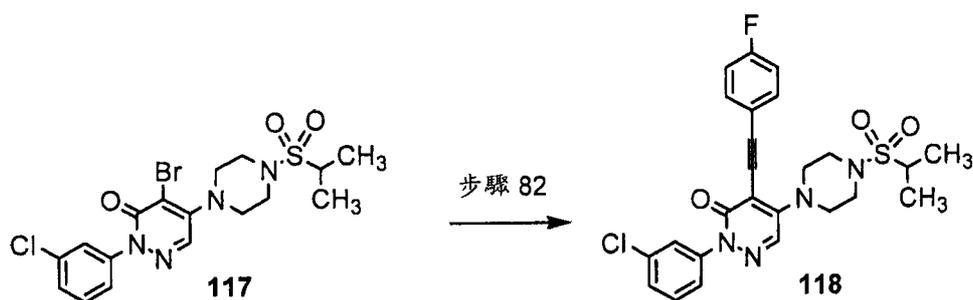
圖式 2 之步驟 14：

使用上述程序，合成下列化合物。

化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
1575Z		588	1576Z		554
1577Z		541	1578Z		539

1579Z		588
1581Z		587
1580Z		554

圖式 25

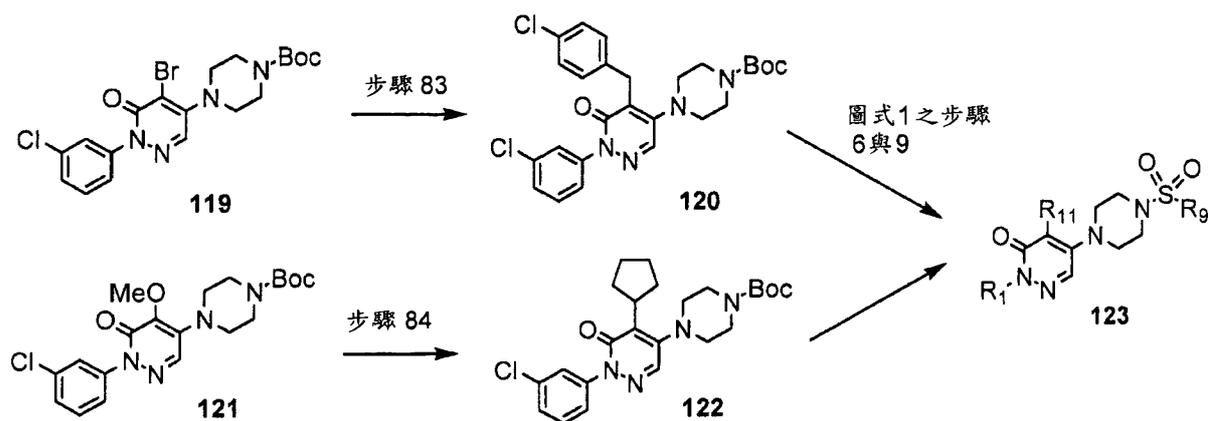


化合物 **117** 可使用圖式 1 之步驟 1 與 2 及圖式 2 之步驟 11 與 12 合成。

#### 步驟 82：

將 **117** (238 毫克, 0.500 毫莫耳)、對-氟苯基乙炔 (0.10 毫升, 0.10 克, 0.87 毫莫耳)、三乙胺 (0.70 毫升, 0.51 克, 5.0 毫莫耳)、雙(三苯膦)二氯化鈣(II) (20 毫克, 0.028 毫莫耳) 及碘化銅(I) (50 毫克, 0.26 毫莫耳) 在無水乙腈 (3 毫升) 中之混合物, 於氮氣下, 在微波管件中密封。將混合物加熱至 130°C, 歷經 5 分鐘, 並於 150°C 下照射 30 分鐘。將已冷卻之混合物倒入水 (100 毫升) 中, 且以醋酸乙酯 (2 x 100 毫升) 萃取。使合併之有機萃液脫水乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 過濾, 及濃縮。於矽膠上藉急驟式管柱層析純化 (溶離劑: 1:1 醋酸乙酯: 己烷), 獲得產物 **118** (50 毫克, 19%), 為黃色固體: MS (M+1): m/e 515.

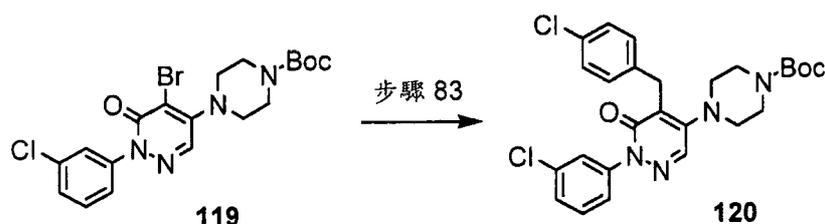
圖式 26



化合物 **119** 可使用圖式 1 之步驟 1 與 2 合成。

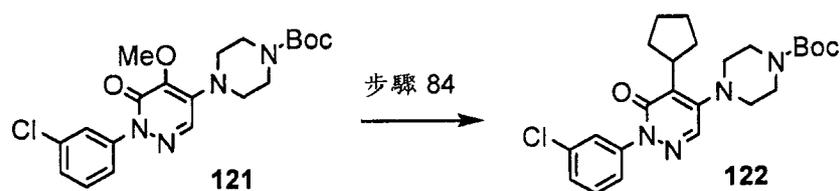
化合物 **121** 可使用圖式 1 之步驟 1, 2 及 4 合成。

#### 步驟 83：



於室溫及氬氣下，使氫起泡經過化合物 **119** (1.00 克，2.13 毫莫耳) 與反式-苄基(氯基)雙(三苯膦)鈀(II) (81 毫克，0.11 毫莫耳) 在無水四氫呋喃(25 毫升)中之混合物。將黃色溶液加熱至回流，並逐滴添加對-氯苄基氯化鋅(5.0 毫升，2.5 毫莫耳，0.5M，在四氫呋喃中)，然後，將混合物於回流下加熱 12 小時。將已冷卻之混合物以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液(10 毫升)，接著以水(200 毫升)處理，且以醋酸乙酯(3 x 100 毫升)萃取混合物。使合併之有機萃液脫水乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，及濃縮。於矽膠上藉急驟式管柱層析純化(溶離劑：0:100 至 3:7 醋酸乙酯：己烷之梯度液)，獲得產物 **120** (807 毫克，74%)，為白色固體：MS (M+1)：m/e 515.

## 步驟 84 :



於 **121** (350 毫克, 0.832 毫莫耳) 在無水四氫呋喃 (20 毫升) 中之溶液內, 在  $-78^{\circ}\text{C}$  及氮氣下, 添加環戊基氯化鎂 (0.85 毫升, 1.7 毫莫耳, 2.0M, 在乙醚中), 其速率係保持內部反應溫度低於  $-70^{\circ}\text{C}$ 。使混合物慢慢溫熱至室溫, 攪拌總計 18 小時。將混合物以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (10 毫升) 與水 (100 毫升) 稀釋, 並以醋酸乙酯 (2 x 100 毫升) 萃取。使合併之有機萃液脫水乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 過濾, 及濃縮。於矽膠上藉急驟式管柱層析純化 (溶離劑: 3:7 醋酸乙酯: 己烷), 獲得產物 **122** (351 毫克, 92%), 為白色固體: MS (M+1): m/e 459。

## 表 25: 具有磺醯胺之碳連結類似物

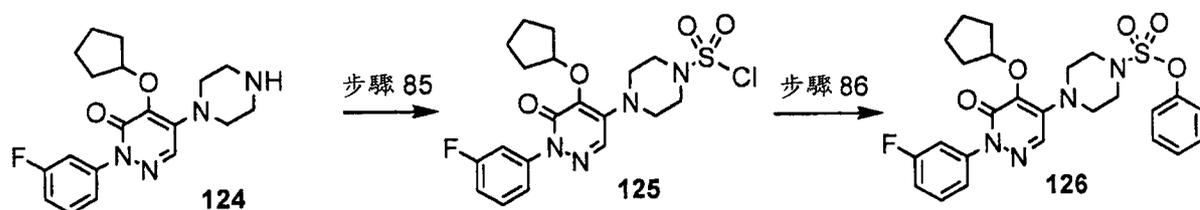
圖式 1 之步驟 6 與 9:

使用上述程序, 合成下列化合物。

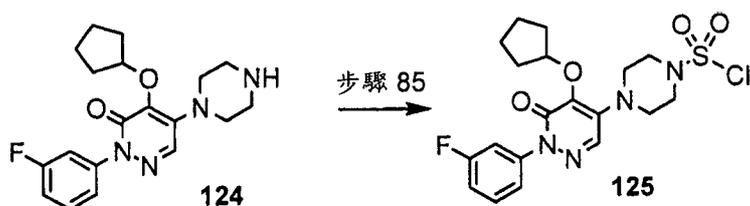
化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
1582Z		417	1583Z		493
1584Z		437	1585Z		521
1586Z		487	1587Z		513

1588Z		517	1589Z		501
1590Z		555	1591Z		505
1592Z		509	1593Z		527
1594Z		479	1595Z		569
1596Z		537	1597Z		465
1598Z		565	1599Z		549
1600Z		527	1601Z		512

圖式 27

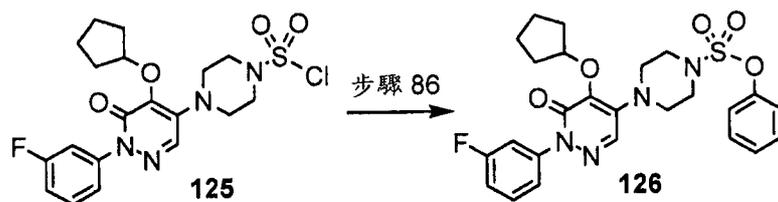


步驟 85：



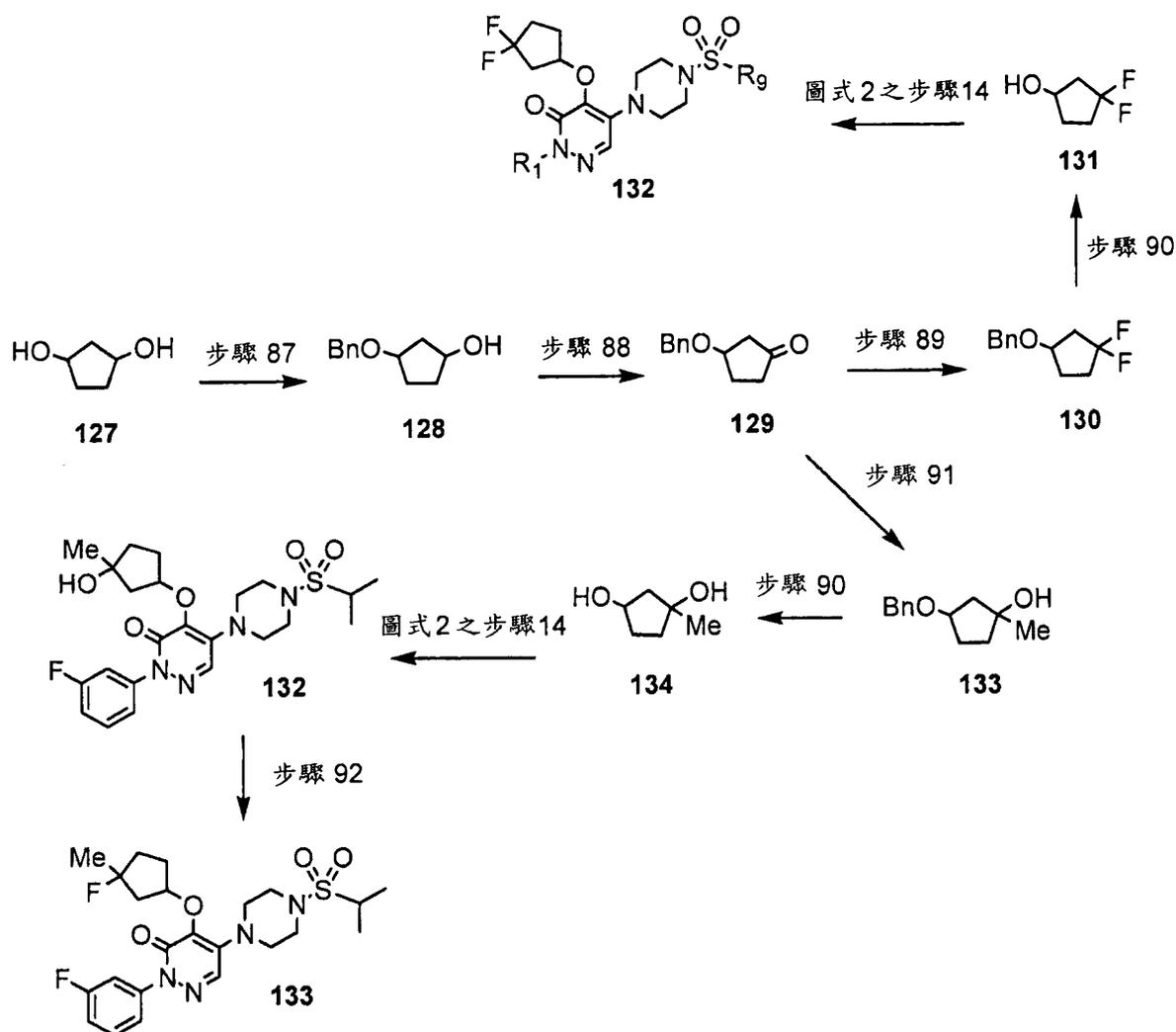
於  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  (0.08 毫升, 1.0 毫莫耳) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 毫升) 中之溶液內, 在  $-78^\circ\text{C}$  下, 添加化合物 **124** (0.36 克, 1.0 毫莫耳) 與  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.16 毫升, 1.1 毫莫耳) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 毫升) 中之溶液。使反應物從  $-78^\circ\text{C}$  慢慢溫熱至  $-20^\circ\text{C}$ , 歷經 1 小時期間。蒸發溶劑, 並藉矽膠層析純化 (溶離劑 20:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : $\text{EtOAc}$ ), 獲得 82 毫克 (18%) 產物 **125**, 為白色固體。MS (M+1): m/e 457.

步驟 86:



於酚 (47 毫克, 0.50 毫莫耳) 在無水 THF (3 毫升) 中之溶液內, 添加 NaH (20 毫克, 60 重量%, 於油中, 0.50 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。添加化合物 **125** (0.11 克, 0.25 毫莫耳) 在 THF (2 毫升) 中之溶液, 並將反應混合物攪拌 1 小時。將混合物以  $\text{EtOAc}$  (20 毫升) 稀釋, 且以 1N HCl 與鹽水洗滌, 脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 過濾, 及濃縮。藉矽膠層析純化 (溶離劑: 0-25%  $\text{EtOAc}$  在己烷中), 獲得 40 毫克 (31%) 產物 **126**, 為淡黃色固體。MS (M+1): m/e 515.

圖式 28



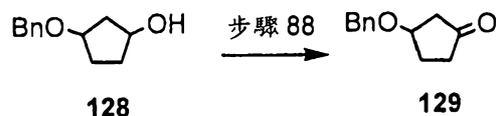
## 步驟 87：



將氫化鈉 (60%，2.40 克，60 毫莫耳) 添加至 1,3-環戊二醇 127 (8.16 克，80 毫莫耳) 在 THF (200 毫升) 中之溶液內，並將混合物於室溫下攪拌 15 分鐘。接著添加溴化苄 (6.80 克，40 毫莫耳)，並將所形成之混合物在室溫下攪拌 20 小時。添加固態碳酸氫鈉 (10 克)，且持續攪拌 30 分鐘。過濾反應混合物，及濃縮濾液。藉矽膠層析純化 (溶離劑：在己烷中之 0-30%)

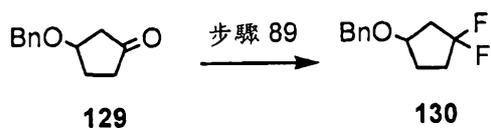
EtOAc)，獲得 3.5 克 (46%) 產物 **128**，為無色油。

**步驟 88：**



於化合物 **128** (2.77 克，14.4 毫莫耳) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 毫升) 中之溶液內，添加 Dess-Martin 過碘烷 (12.22 克，28.8 毫莫耳)，接著在室溫下攪拌 2 小時。將反應混合物以 2.0M NaOH (50 毫升) 處理。分離有機相，並將水溶液以 100 毫升 EtOAc 萃取。以鹽水洗滌合併之有機萃液，脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮，而得 2.5 克 (93%) 產物 **129**，為無色油。

**步驟 89：**



於室溫下，將 DAST (3.18 克，19.7 毫莫耳) 逐滴添加至化合物 **129** (1.50 克，7.9 毫莫耳) 在 1,2-二氯乙烷中之溶液內。將反應物於  $90^\circ\text{C}$  下加熱 24 小時。在冷卻至室溫後，經過短矽膠填充柱過濾反應混合物，並以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗滌。濃縮濾液，及藉矽膠層析純化 (溶離劑：己烷)，獲得 0.99 克 (59%) 產物 **130**，為無色油。

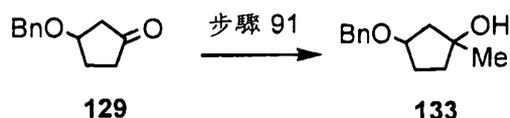
**步驟 90：**



於燒瓶中，裝填 Pd/C (10 重量%，1.00 克)。在氫氣下，添加已溶於 5:1 MeOH : AcOH (30 毫升) 中之化合物 **130** (0.90 克，4.3 毫莫耳)。使反應混合物在氫 (50 psi) 及室溫下振盪 48 小

時。過濾 Pd/C 觸媒，並以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗滌。在  $90^\circ\text{C}$  下，藉蒸餾自濾液移除溶劑。將殘留物以  $\text{Et}_2\text{O}$  稀釋，並於室溫下，以  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (4.5 克) 處理 30 分鐘。濾出固體，並濃縮濾液，獲得 0.37 克 (71%) 產物 **131**，為無色油。

步驟 91：



使化合物 **129** (0.49 克, 2.6 毫莫耳) 在 THF (10 毫升) 中之溶液冷卻至  $-78^\circ\text{C}$ ，並逐滴添加  $\text{MeMgBr}$  (1.4M, 2.8 毫升, 3.9 毫莫耳)。使反應混合物從  $-78$  慢慢溫熱至  $-10^\circ\text{C}$ ，歷經 1 小時。添加飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 (5 毫升)，接著為  $\text{EtOAc}$ 。以鹽水洗滌有機溶液，脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化 (溶離劑：在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中之 0-10%  $\text{EtOAc}$ )，獲得 0.20 克 (37%) 產物 **133**，為無色油。

表 26：具有磺醯胺之氧連結類似物

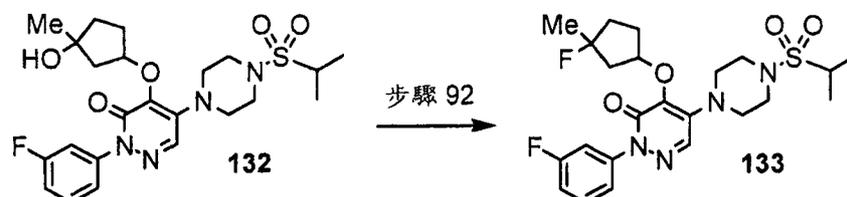
圖式 2 之步驟 14：

使用上述程序，合成下列化合物。

化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
1601Z		519	1602Z		567
1603Z		515	1604Z		501

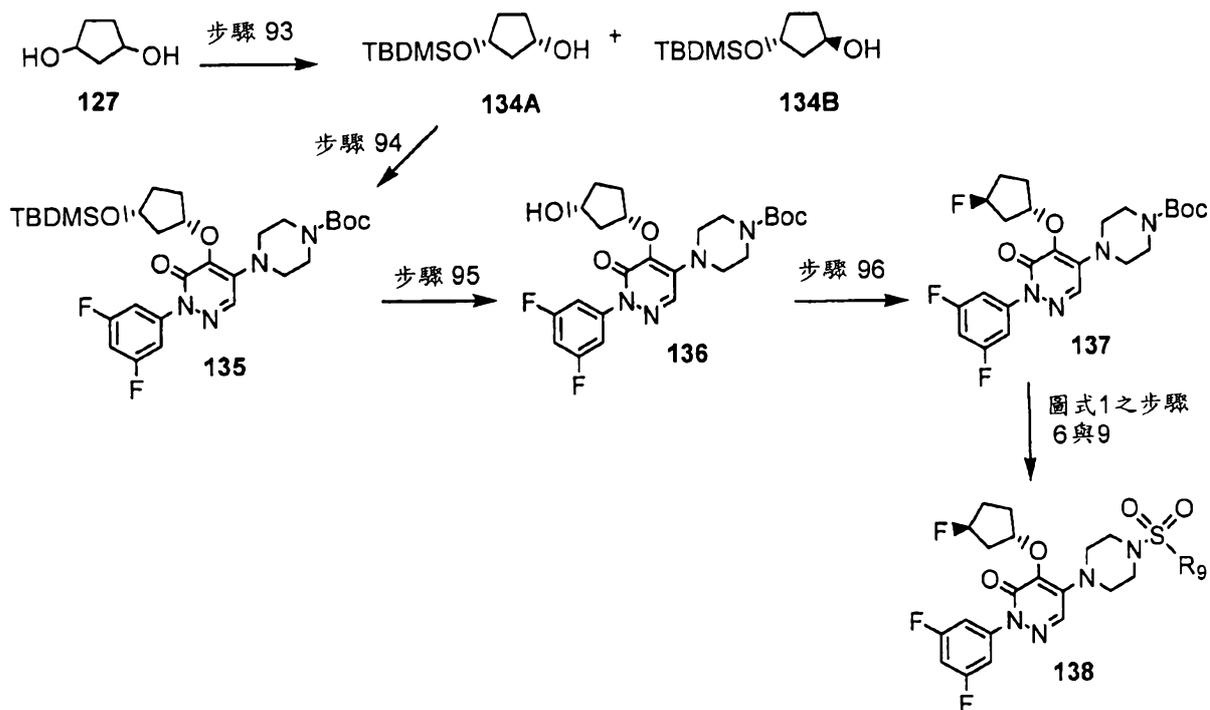
1605Z		517
1606Z		495

## 步驟 92 :

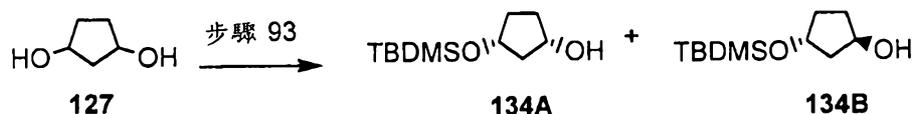


在已溶於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 毫升) 中且經冷卻至  $-78^\circ\text{C}$  之 DAST 溶液 (52 毫克, 0.325 毫莫耳) 中, 逐滴添加醇 **132** (80 毫克, 0.16 毫莫耳) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 毫升) 中之溶液。使反應混合物慢慢溫熱至室溫, 並攪拌 3 小時。添加飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (0.1 毫升)。混合物藉矽膠層析之純化 (溶離劑: 在己烷中之 0-35%  $\text{EtOAc}$ ), 獲得 68 毫克 (86%) 產物 **133**, 為淡黃色固體 (86%)。MS ( $\text{M}+1$ ):  $m/e$  497.

## 圖式 29

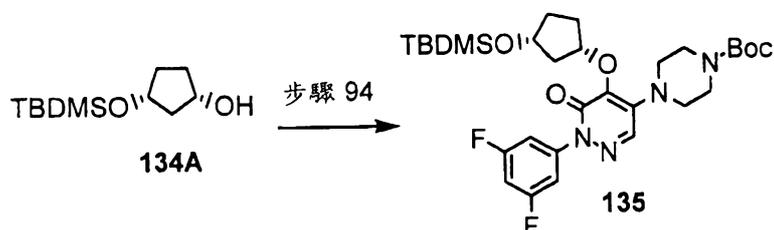


步驟 93：Tetrahedron 第 53 卷，第 1983 頁 (1997) 與 Org. Process Res. Dev. 第 2 卷，第 357 頁 (1998)



於 0°C 及氮氣下，將氫化鈉 (11.6 克，289 毫莫耳，在礦油中之 60% 分散液) 添加至 1,3-環戊烷二醇 **127** (28.1 克，275 毫莫耳，順式與反式異構物之混合物) 在無水四氫呋喃 (500 毫升) 中之溶液內。將混合物攪拌 1 小時，然後，添加第三-丁基二甲基氯基矽烷 (49.8 克，330 毫莫耳) 在無水四氫呋喃 (200 毫升) 中之溶液。使混合物慢慢溫熱至室溫，並攪拌總計 18 小時，接著，將混合物以鹽水 (500 毫升) 稀釋，並以醋酸乙酯 (2 x 200 毫升) 萃取。使合併之有機萃液脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮。使殘留物藉由 CombiFlash 相關物件以兩批次純化 (330 克矽膠藥筒)，以醋酸乙酯 / 己烷 (1:9 至 3:7) 溶離，以提供順式異構物 **134A** (2.45 克，4%)，為無色油。稍後溶離之反式異構物 **134B** (15.18 克，25%) 亦以無色油單離。

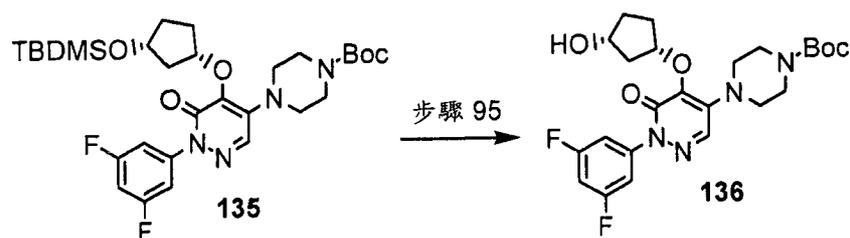
步驟 94：



於化合物 **134A** (2.4 克，11.1 毫莫耳) 在無水 THF (100 毫升) 中之溶液內，在室溫及氮氣下，添加鈉雙(三甲基矽烷基)胺 (12 毫升，12.1 毫莫耳，1.0M，在 THF 中)。將混合物攪拌 10 分鐘，然後分次添加氯基噻嗪酮 (4.3 克，10.1 毫莫耳)。將

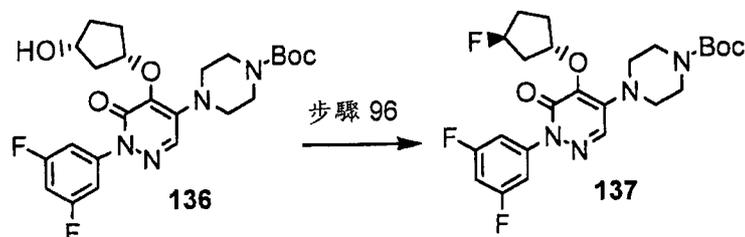
混合物攪拌 28 小時，接著，以鹽水(100 毫升)稀釋混合物，並以醋酸乙酯(300 毫升)萃取。使有機萃液脫水乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮。使殘留物藉由 CombiFlash 相關物件純化(120 克矽膠藥筒)，以醋酸乙酯/己烷(9:1 至 8:2)溶離，獲得產物 **135** (4.3 克，71%)，為灰白色固體。MS (M-H-SiMe<sub>2</sub> tBu): m/e 491.

步驟 95:



於化合物 **135** (4.3 克，7.1 毫莫耳)在無水 THF (50 毫升)中之溶液內，在 0°C 及氮氣下，添加氟化四-正-丁基銨(8.5 毫升，8.5 毫莫耳，1M，在 THF 中)，並使混合物慢慢溫熱至室溫，且攪拌總計 18 小時。將混合物以醋酸乙酯(200 毫升)稀釋，以鹽水(100 毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮。藉由 CombiFlash 相關物件純化(80 克矽膠藥筒)，以醋酸乙酯/己烷(2:8 至 8:2)溶離，獲得產物 **136** (2.88 克，82%)，為灰白色固體。MS (M-H): m/e 491.

步驟 96:



於 -20°C 及氮氣下，將三氟化二乙胺基硫(DAST, 1.2 毫升，8.8 毫莫耳)逐滴添加至化合物 **136** (2.88 克，5.8 毫莫耳)在無

水二氯甲烷(100毫升)中之溶液內。將混合物攪拌3.5小時，然後，使其溫熱至0°C，並以飽和碳酸氫鈉水溶液(50毫升)稀釋，且以二氯甲烷(2 x 100毫升)萃取。將合併之有機萃液以鹽水(100毫升)洗滌，接著濃縮。藉由 CombiFlash 相關物件純化(80克矽膠藥筒)，以醋酸乙酯/己烷(1:9至4:6)溶離，獲得產物 137 (2.16克，75%)，為白色固體。MS (M+1): m/e 495.

圖式 1 之步驟 6 與 9:

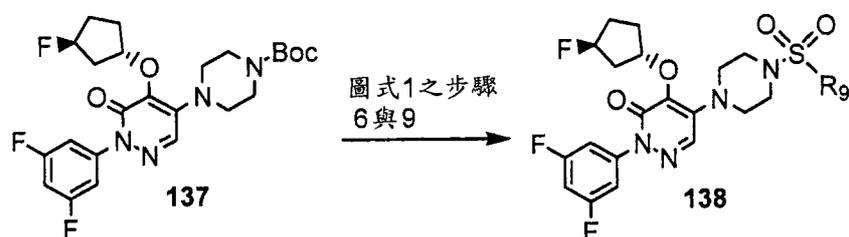


表 27: 具有磺醯胺之氧連結類似物

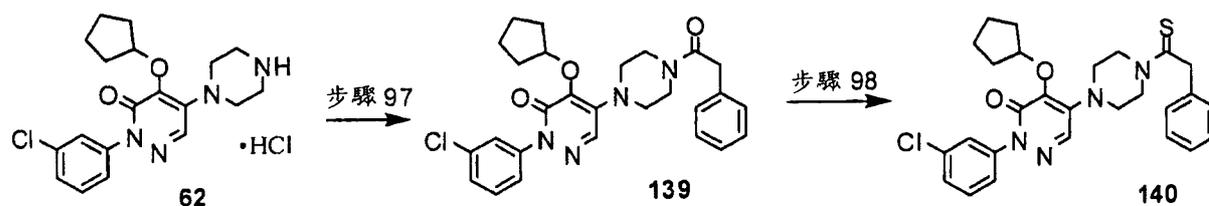
使用上述程序，合成下列化合物。

化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
1607Z		547	1608Z		500
1609Z		497	1610Z		602
1611Z		483	1612Z		473

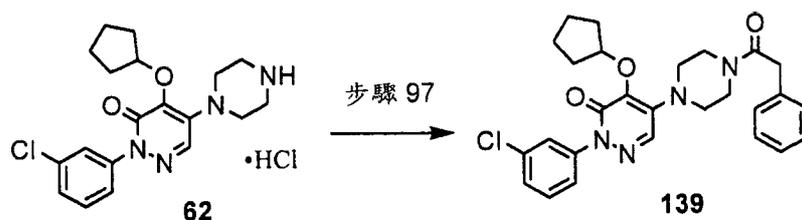
1613Z		473	1614Z		527
1615Z		549	1616Z		499
1617Z		534	1618Z		533
1619Z		501	1620Z		501
1621Z		501	1622Z		527

使用圖式 29 之程序，製成上文於表 10 與 11 中所列示之下列化合物：448Z、569Z、570Z、678Z、733Z、765Z、766Z、779Z、793Z、803Z、804Z、821Z、847Z、850Z、851Z、859Z、875Z、888Z、902Z、919Z、925Z、928Z、1055Z、1085Z、1089Z、1128Z、1132Z、1152Z、1173Z、1224Z 及 1477Z。

圖式 30

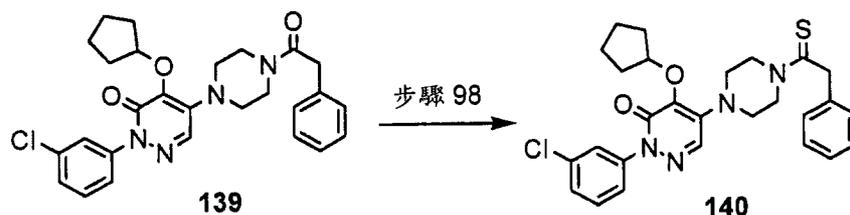


步驟 97：



於室溫及氮氣下，將二異丙基乙胺(0.50 毫升，3.0 毫莫耳)添加至氯化苯乙醯(0.16 毫升，1.2 毫莫耳)與胺鹽酸鹽 **62** (500 毫克，1.2 毫莫耳)在無水二氯甲烷(10 毫升)中之懸浮液內。將混合物攪拌4小時，然後，使其藉由 CombiFlash 相關物件直接地純化(80 克矽膠藥筒)，以醋酸乙酯/己烷(2:8 至 100% 醋酸乙酯)溶離，以提供產物 **139** (460 毫克，77%)，為灰白色固體：MS (M+1)：m/e 493.

步驟 98：



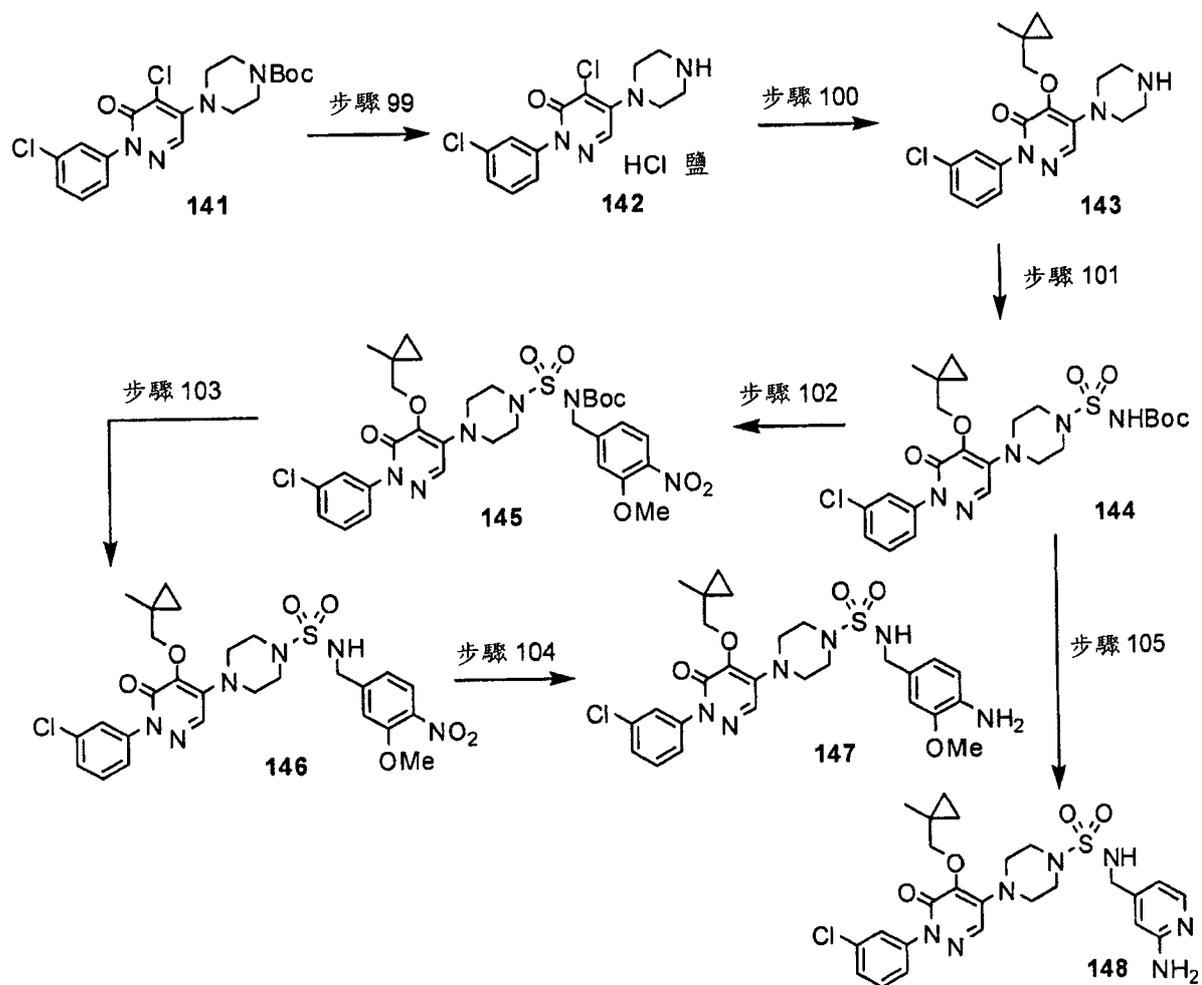
將苯甲醯胺 **139** (400 毫克，0.81 毫莫耳)與對-甲氧苯基-硫代羰基硫代磷二聚體(Lawesson 氏試劑，164 毫克，0.41 毫莫耳)在無水甲苯(10 毫升)中之混合物於回流及氮氣下加熱3小時。在減壓下自己冷卻之混合物移除溶劑，並使殘留物藉由 CombiFlash 相關物件純化(80 克矽膠藥筒)，以醋酸乙酯/己烷(2:8 至 4:6)溶離，以提供產物 **140** (420 毫克，99%)，為淡黃色固體：MS (M+1)：m/e 509.

表 28：具有磺醯胺之氧連結類似物

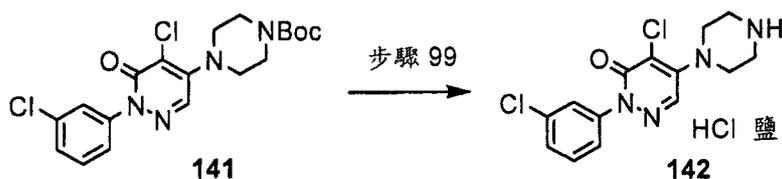
使用上述程序，合成下列化合物。

化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
1623Z		476	1624Z		524
1625Z		462	1626Z		510
1627Z		495	1628Z		524

圖式 31



## 步驟 99 :



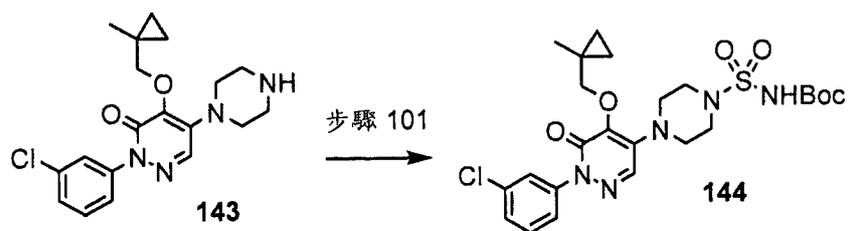
將 50 毫升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中之化合物 **141** (20 克) 以 150 毫升 4N HCl/二氧陸圓溶液在室溫下處理 2 天。添加醚(300 毫升)，並藉過濾收集沉澱物，且以醚進一步洗滌。使白色固體在真空烘箱中，於  $50^\circ\text{C}$  下乾燥過夜，獲得 16.2 克產物 **142**，為 HCl 鹽。MS (M+1): m/e 325.

## 步驟 100 :



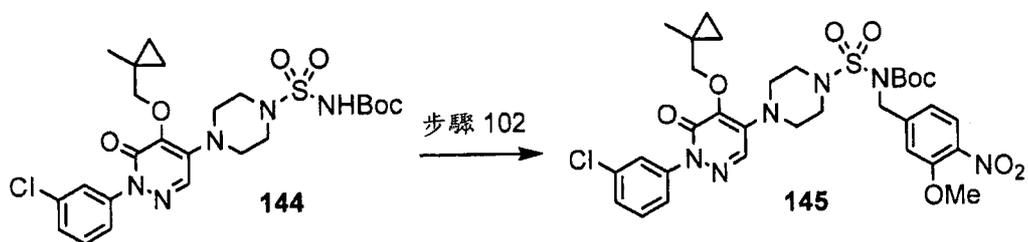
將化合物 **142** (7.2 克，20 毫莫耳) 與甲基環丙烷甲醇(2.6 克，30 毫莫耳) 在 100 毫升無水 THF 中混合。添加 NaH (60%，2.0 克，50 毫莫耳)。將所形成之混合物於室溫下攪拌一小時，然後加熱至  $70^\circ\text{C}$ ，歷經 30 分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，並添加水(100 毫升)。以乙醚(3 x 100 毫升)萃取水溶液。將合併之有機溶液以鹽水洗滌，濃縮，及經由與甲苯共蒸發進一步乾燥，獲得產物 **143**，為自由態胺，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。

## 步驟 101 :



使 80 毫升無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中之無水第三-丁醇 (4.0 毫升，42 毫莫耳) 冷卻至  $0^\circ\text{C}$ 。然後逐滴添加異氰酸氯基磺醯酯 (3.5 毫升，40 毫莫耳)。將所形成之溶液在  $0^\circ\text{C}$  下攪拌 3 小時。將此  $\text{BocNHSO}_2\text{Cl}$  之 0.5M 溶液直接使用於下一步驟。將 100 毫升無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中之化合物 **143** (20 毫莫耳) 與異丙基二乙胺 (7 毫升，40 毫莫耳) 混合，並在冰水浴中冷卻至  $0^\circ\text{C}$ 。逐滴添加  $\text{BocNHSO}_2\text{Cl}$  之 0.5M 溶液 (50 毫升，25 毫莫耳)。接著，將所形成之混合物在室溫下攪拌過夜。以 500 毫升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀釋混合物，並以 0.5N HCl 溶液與水洗滌。分離有機層，且以無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥。使溶液濃縮至約 70 毫升，並藉過濾收集沉澱物，獲得第一批產物 **144** (於乾燥後，9.1 克)。進一步濃縮溶液，獲得另外 1.5 克之產物 **144**。使產物在真空中，於  $50^\circ\text{C}$  下乾燥 2 天，然後使用於下一步驟。

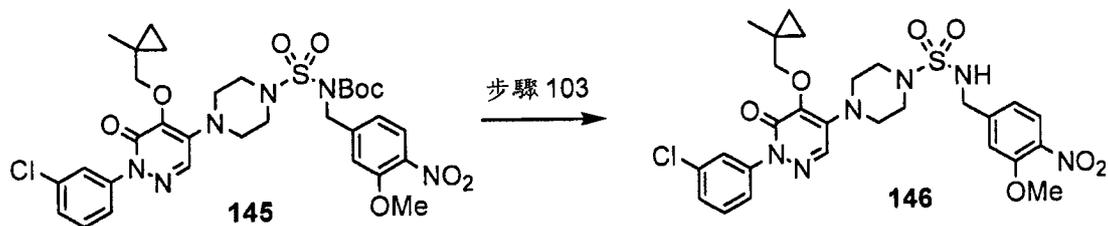
#### 步驟 102：



將化合物 **144** (0.11 克，0.2 毫莫耳) 與 (4-溴基甲基)-2-甲氧基-1-硝基苯 (0.054 克，0.22 毫莫耳) 及磷脞鹼 P1-t-Bu (60 微升，0.24 毫莫耳) 在 2 毫升無水 THF 中混合。將所形成之混合物於室

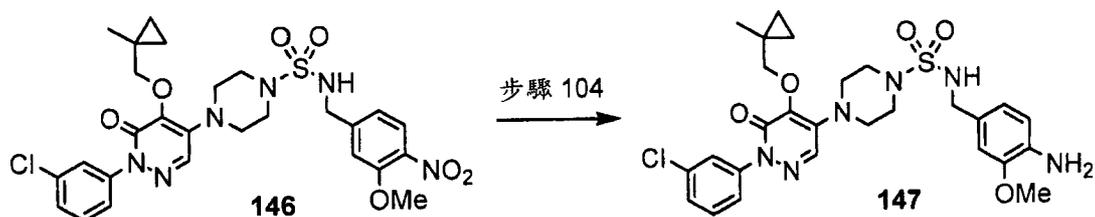
溫下攪拌過夜，並將整個混合物直接使用於下一步驟。

**步驟 103：**



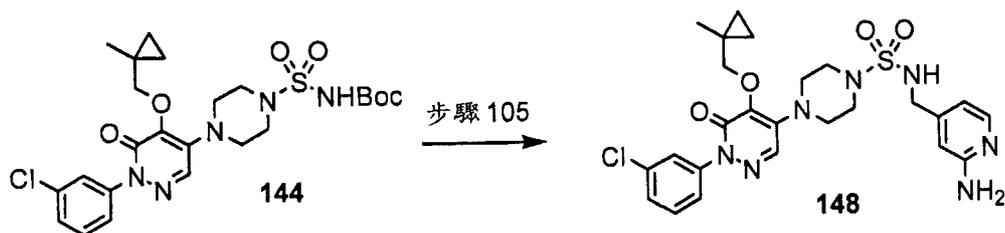
將水(0.5 毫升)添加至得自步驟 104 之反應混合物中。將所形成之混合物在微波反應器中加熱至 155°C，歷經 5 分鐘。於冷卻至室溫後，使混合物濃縮，並藉急驟式層析純化(溶離劑：0%-10% EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 梯度液)，獲得 98 毫克化合物 146，為黃色固體。MS (M+1)：m/e 619.

**步驟 104：**



使化合物 146 (93 毫克)溶於 8 毫升 EtOAc/MeOH (3:1) 經混合之溶劑系統中。添加 PtO<sub>2</sub>(20 毫克)。將混合物於大氣 H<sub>2</sub> 下攪拌一小時。濃縮反應混合物，並使粗產物藉急驟式層析純化(溶離劑：0%-20% EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 梯度液)，獲得 75 毫克化合物 147，為黃色固體。MS (M+1)：m/e 589.

**步驟 105：**



將化合物 **144** (0.11 克, 0.2 毫莫耳) 與 (4-羥甲基)-2-胺基-吡啶 (37 毫克, 0.3 毫莫耳)、三苯膦 (0.12 克, 0.44 毫莫耳) 及 DEAD (88 毫克, 0.48 毫莫耳) 在 2 毫升無水 THF 中混合。將混合物於室溫下攪拌 3 天。添加水 (0.5 毫升), 並將混合物在微波反應器中加熱至 155°C, 歷經 5 分鐘。於冷卻至室溫後, 使混合物濃縮, 並藉由 Gilson 預備 HPLC 純化, 獲得 65 毫克 (56%) 化合物 **148**, 為白色固體。MS (M+1): m/e 560.

使用上述程序, 合成下列化合物。

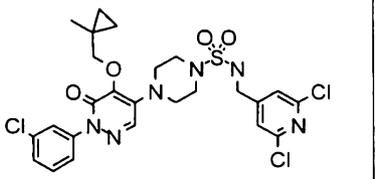
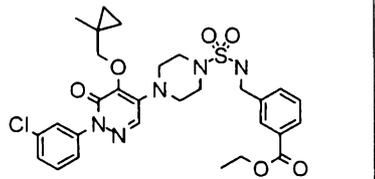
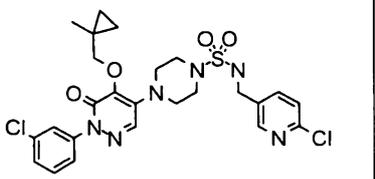
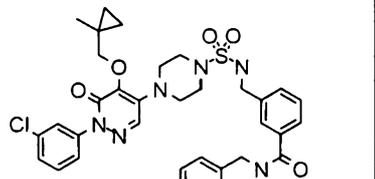
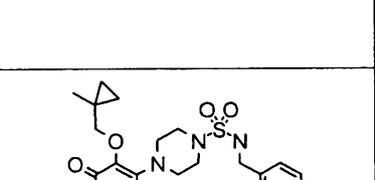
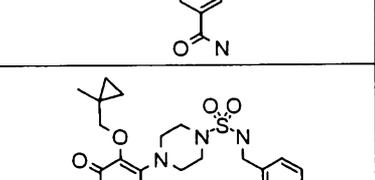
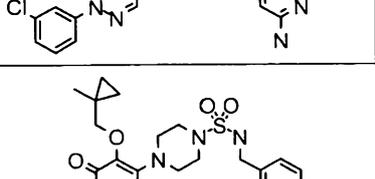
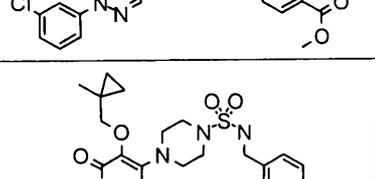
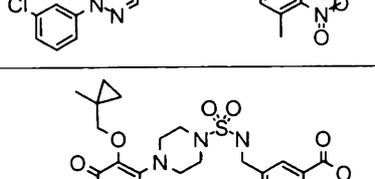
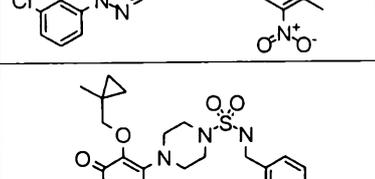
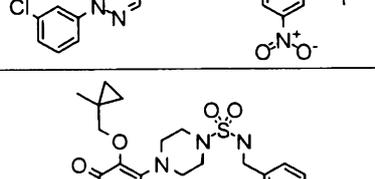
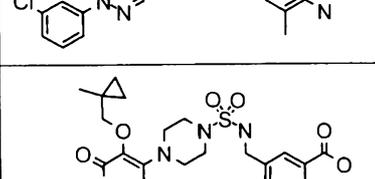
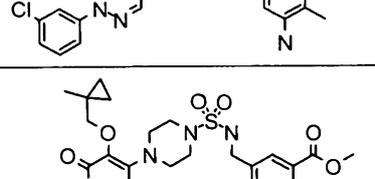
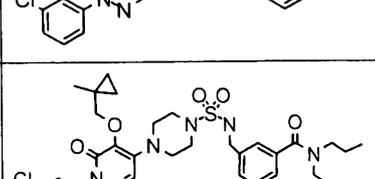
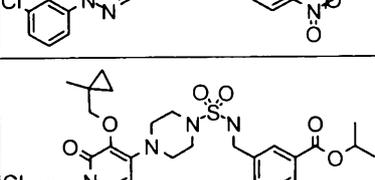
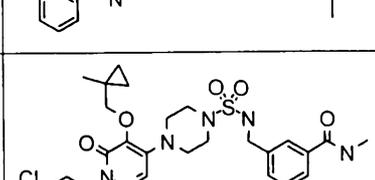
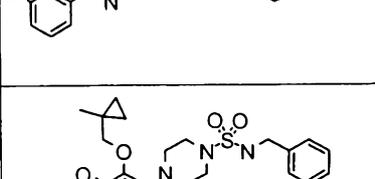
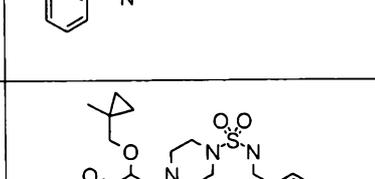
表 29: 具有磺醯胺尾之氧類似物

使用上述程序, 合成下列化合物。

化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
1629Z		544 (M-1)	1630Z		582
1631Z		571	1632Z		591
1633Z		576	1634Z		561
1635Z		632	1636Z		613

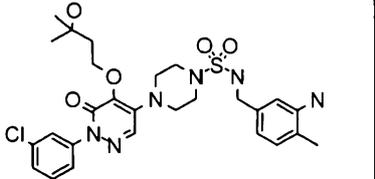
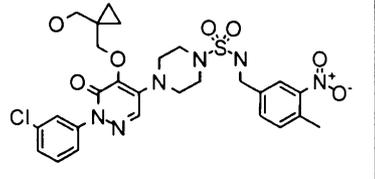
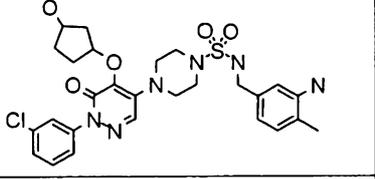
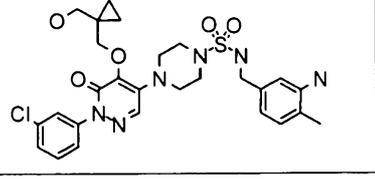
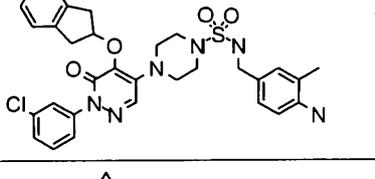
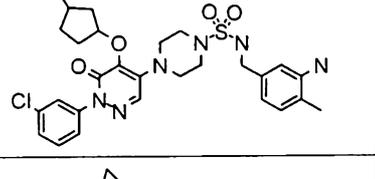
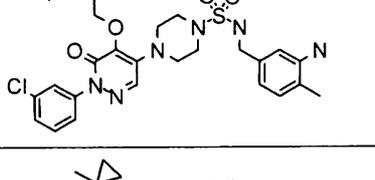
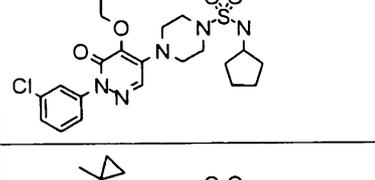
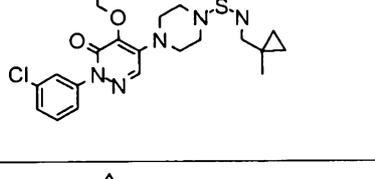
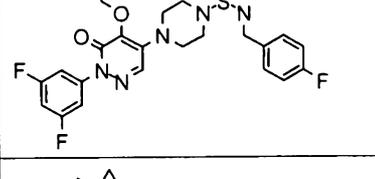
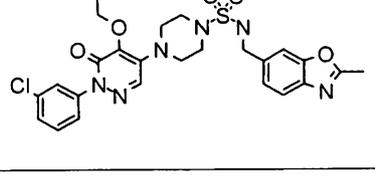
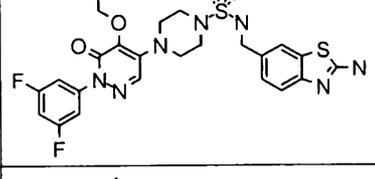
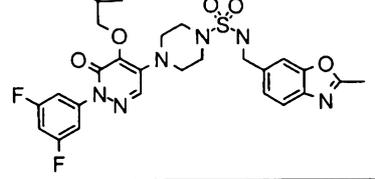
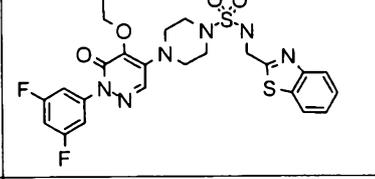
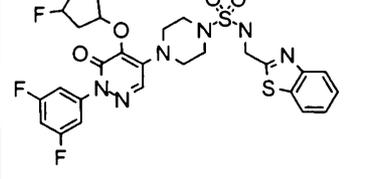
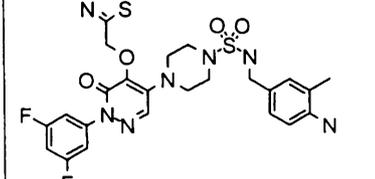
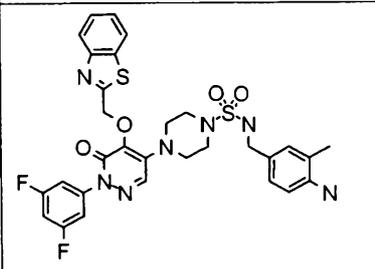
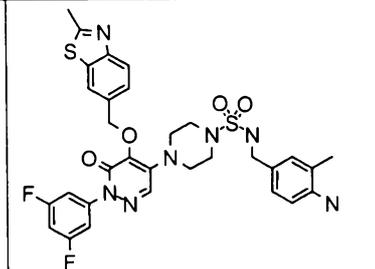
1637Z		591	1638Z		621
1639Z		612	1640Z		561
1641Z		547	1642Z		582
1643Z		547	1644Z		547
1645Z		591	1646Z		561
1647Z		588	1648Z		560
1649Z		619	1650Z		619
1651Z		555	1652Z		589
1653Z		555	1654Z		589

1655Z		561
1657Z		595
1659Z		563
1661Z		602
1663Z		569
1665Z		575
1667Z		563
1669Z		604
1671Z		558
1656Z		563
1658Z		561
1660Z		595
1662Z		597
1664Z		569
1666Z		602
1668Z		661
1670Z		562
1672Z		587

1673Z		615	1674Z		616
1675Z		579	1676Z		720
1677Z		560	1678Z		602
1679Z		603	1680Z		603
1681Z		647	1682Z		573
1683Z		573	1684Z		588
1685Z		647	1686Z		671
1687Z		630	1688Z		601
1689Z		687	1690Z		630

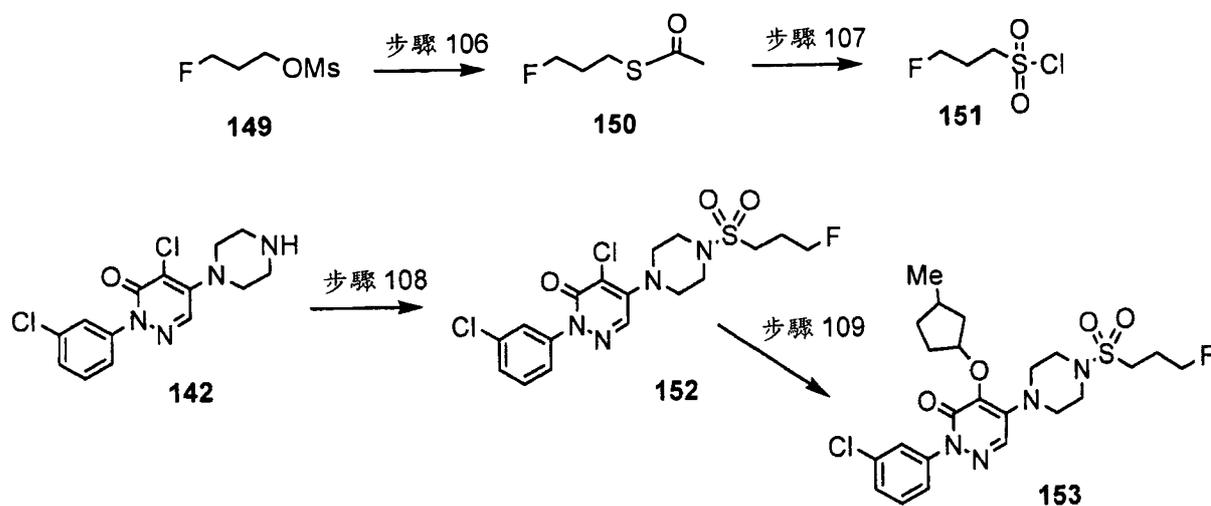
1691Z		617	1692Z		641
1693Z		671	1694Z		627
1695Z		643	1696Z		603
1697Z		623	1698Z		617
1699Z		631	1700Z		603
1701Z		693	1702Z		601
1703Z		607	1704Z		584
1705Z		577	1706Z		573
1707Z		605	1708Z		605

1709Z		621	1710Z		575
1711Z		575	1712Z		577
1713Z		623	1714Z		603
1715Z		593	1716Z		573
1717Z		577	1718Z		603
1719Z		607	1720Z		565
1721Z		593	1722Z		643
1723Z		619	1724Z		621

1725Z		591	1726Z		619
1727Z		589	1728Z		589
1729Z		621	1730Z		591
1731Z		591	1732Z		522
1733Z		522	1734Z		564
1735Z		599	1736Z		618
1737Z		601	1738Z		603
1739Z		621	1740Z		604
1741Z		654	1742Z		668

1743Z		603	1744Z		657
1745Z		675	1745Za		615
1745Zb		633	1745c		637
1745d		668			

圖式 32



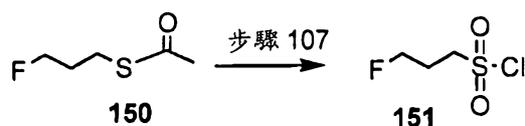
## 步驟 106：



在室溫下，於甲基磺酸氟基丙酯 **149** (4.7 克，30 毫莫耳) 在 DMF (40 毫升) 中之溶液內，添加硫代醋酸鉀 (7 克，60 毫

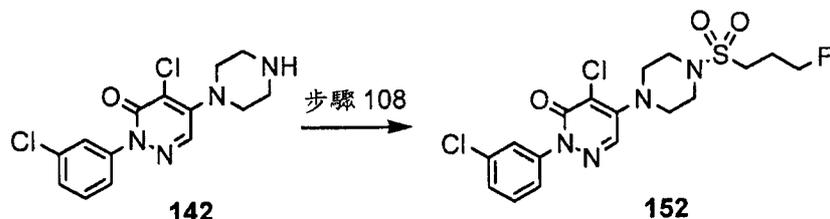
莫耳)。將反應混合物溫熱至 70°C，歷經 12 小時。於冷卻至室溫後，添加飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液，並以 EtOAc 萃取水溶液。以鹽水洗滌合併之有機萃液，脫水乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化 (溶離劑：25% EtOAc-己烷)，獲得 5.2 克 (100% 產率) 產物 **150**，為無色液體。

**步驟 107：**



於 6°C 至 9°C 下，使氯氣起泡經過硫代醋酸氟基丙酯 **150** (2 克，14.7 毫莫耳) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 毫升) 與 H<sub>2</sub>O (6 毫升) 中之經攪拌溶液。於完全消耗化合物 **150** 後，添加水與 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，並分離 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 層，以鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮，而得 2.3 克 (100% 產率) 產物 **151**，為無色液體。

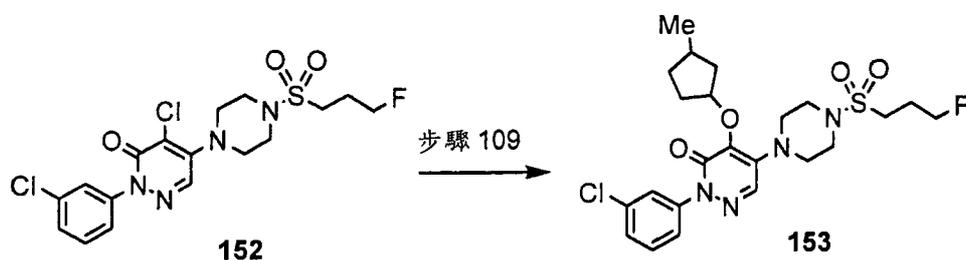
**步驟 108：**



於氯基噁嗪酮 **142** (468 毫克，1.29 毫莫耳，HCl 鹽) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 毫升) 中之懸浮液內，在 0°C 下，添加 iPr<sub>2</sub>NEt (673 微升，3.87 毫莫耳)，接著添加 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 毫升) 中之氯化氟基丙基磺醯 **151** (250 毫克，1.55 毫莫耳)，歷經 2 分鐘。在 0°C 下 2 小時，且在室溫下 1.5 小時後，將水添加至反應混合物中，並以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取水溶液。以鹽水洗滌合併之有機萃液，脫水乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮，提供 560 毫克 (96% 產率) 產物

152，為白色固體。MS (M+1)：449.

步驟 109：

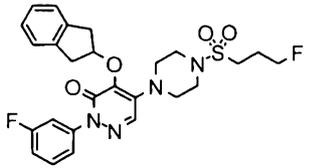
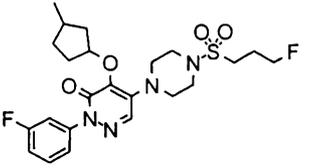
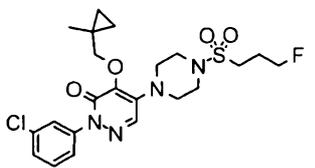
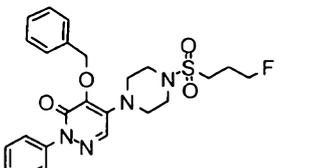
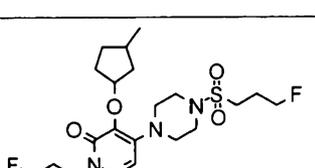
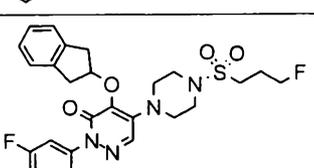
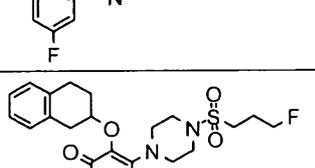
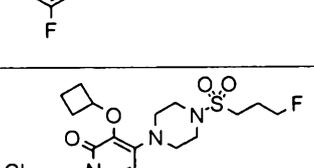
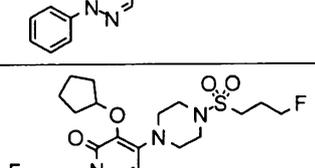
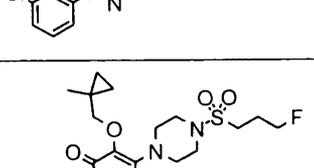
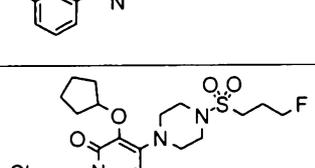
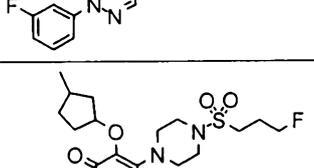
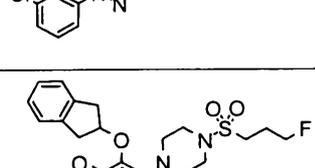
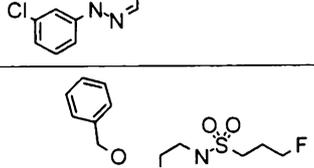
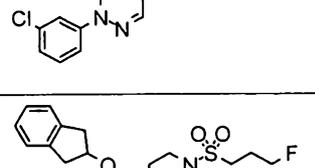
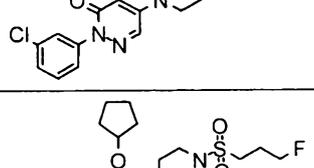
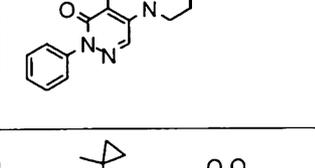
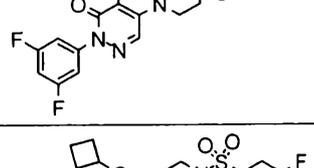


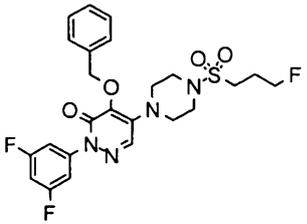
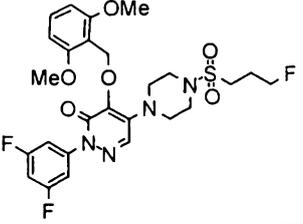
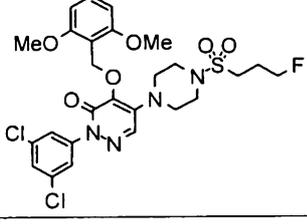
於 3-甲基環戊醇 (95 毫克，0.21 毫莫耳) 在 THF (3 毫升) 中之溶液內，在室溫下，添加  $\text{NaN}(\text{TMS})_2$  (0.63 毫升，0.63 毫莫耳)，歷經 2 分鐘。15 分鐘後，以一份固體添加二氯噁嗪酮 **152**。將反應混合物攪拌 1 小時，並以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液使反應淬滅，且以 EtOAc 萃取水溶液。以鹽水洗滌合併之有機萃液，脫水乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉由 Gilson 逆相層析純化 (溶離劑： $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ )，獲得 82 毫克 (80% 產率) 產物 **153**，為白色固體。MS (M+1)：513.

使用上述程序，合成下列化合物。

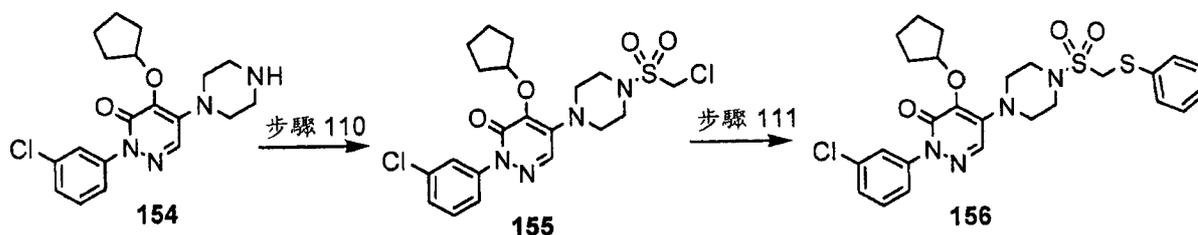
表 30：具有氟基丙基磺醯胺之氧類似物

化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
1746Z		533	1747Z		555
1748Z		533	1749Z		519

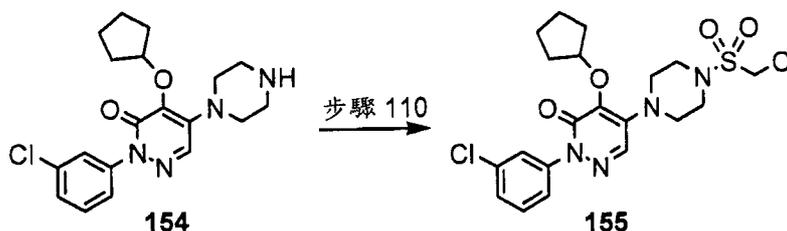
1750Z		531	1751Z		497
1752Z		499	1753Z		487
1754Z		515	1755Z		549
1756Z		527	1757Z		485
1758Z		483	1759Z		483
1760Z		499	1761Z		513
1762Z		547	1763Z		521
1764Z		513	1765Z		501
1766Z		501	1767Z		487

1768Z		523	1769Z		583
1770Z		614			

圖式 33

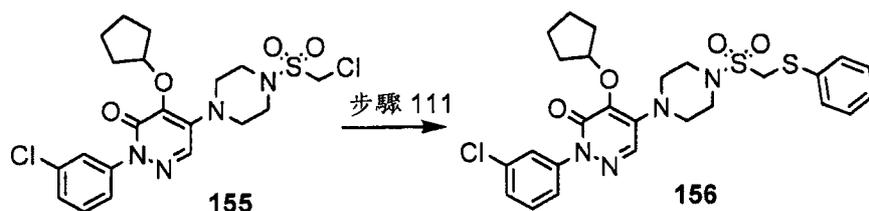


步驟 110：



於氯基噻嗪酮 **154** (1.95 克, 4.74 毫莫耳, HCl 鹽) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 毫升) 中之懸浮液內, 在  $-35^\circ\text{C}$  下, 添加  $\text{iPr}_2\text{NEt}$  (2.06 毫升, 11.85 毫莫耳), 接著添加  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 毫升) 中之氯基氯化甲基磺醯 (918 毫克, 6.16 毫莫耳), 歷經 20 分鐘。在  $-35^\circ\text{C}$  至  $-10^\circ\text{C}$  下 2 小時後, 將水添加至反應混合物中, 並以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取水溶液。將合併之有機萃液以 1N HCl、鹽水洗滌, 脫水乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 過濾, 及濃縮。藉由 ISCO 矽膠層析純化 (溶離劑: EtOAc-己烷), 獲得 1.5 克 (65% 產率) 產物 **155**, 為白色泡沫物。MS (M+1): 487.

## 步驟 111：



將氯基噁嗪酮 **155** (292 毫克, 0.6 毫莫耳)、硫酞 (79 毫克, 0.72 毫莫耳) 及  $K_2CO_3$  (124 毫克, 0.9 毫莫耳) 在 DMF (3 毫升) 中之反應混合物經由微波照射加熱至  $80^\circ C$ , 歷經 30 分鐘。以飽和  $NH_4Cl$  水溶液使反應混合物淬滅, 並以 EtOAc 萃取水溶液。以鹽水洗滌合併之有機萃液, 脫水乾燥 ( $Na_2SO_4$ ), 過濾, 及濃縮。藉由 Gilson 逆相層析純化 (溶離劑:  $CH_3CN-H_2O$ ), 獲得 242 毫克 (72% 產率) 產物 **156**, 為白色固體。MS (M+1): 561.

使用上述程序, 合成下列化合物。

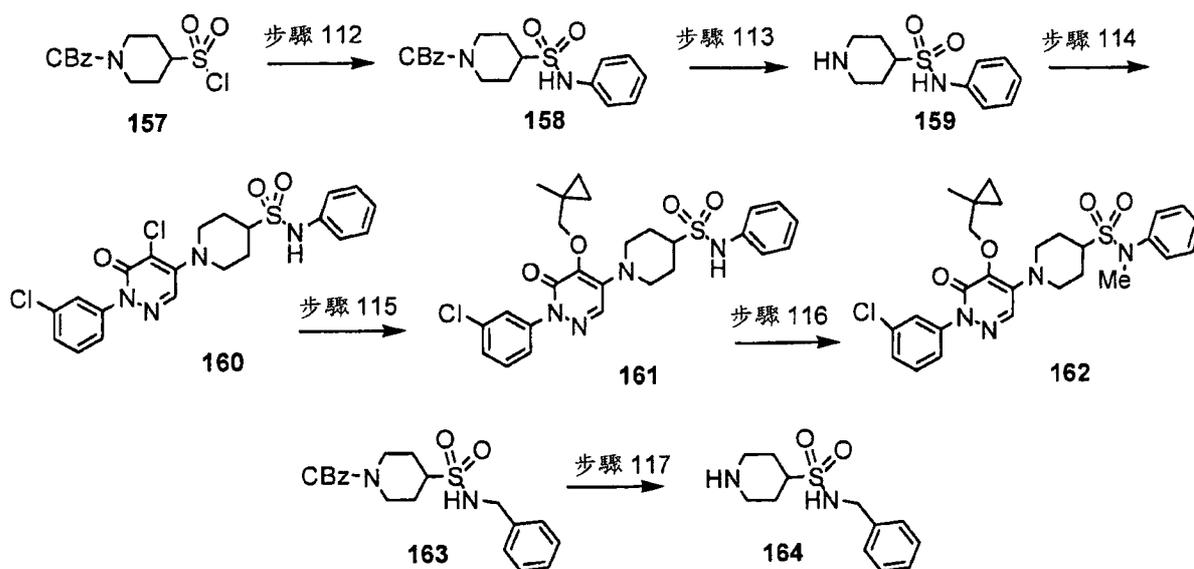
表 31: 具有硫醚/醚磺醯胺之氧類似物

化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
1771Z		563	1772Z		671
1773Z		595	1774Z		579
1775Z		561	1776Z		591

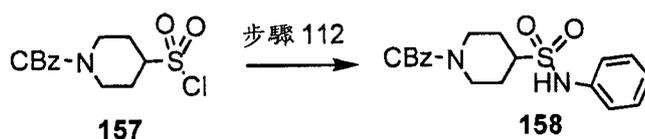
1777Z		577	1778Z		563
1779Z		611	1780Z		591
1781Z		545	1782Z		611
1783Z		576	1784Z		589
1785Z		633	1786Z		597
1787Z		577	1788Z		591
1789Z		605	1790Z		645
1791Z		579	1792Z		579
1793Z		619	1794Z		645
1795Z		577	1796Z		563

1797Z		563	1798Z		599
1799Z		621	1800Z		547
1801Z		605	1802Z		619
1803Z		563	1804Z		618
1805Z		591	1806Z		617
1807Z		591	1808Z		578
1809Z		620			

圖式 34

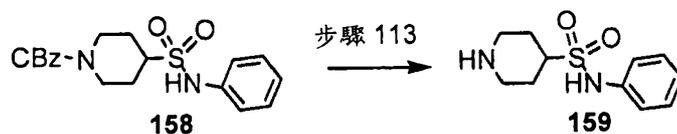


## 步驟 112：



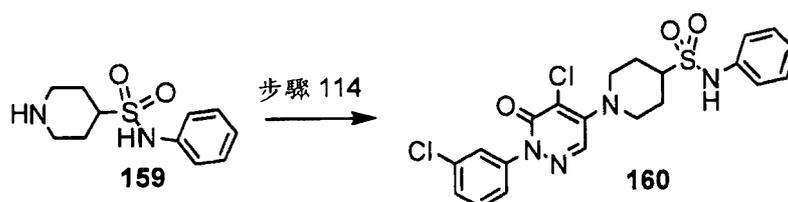
於苯胺(2.3 克，25.12 毫莫耳)與  $iPr_2NEt$  (3.3 毫升，18.84 毫莫耳) 在  $CH_2Cl_2$  (50 毫升) 中之溶液內，在  $0^\circ C$  下，添加氯化 Cbz-六氫吡啶基磺醯 **157** (4.0 克，12.56 毫莫耳) 在  $CH_2Cl_2$  (20 毫升) 中之溶液，歷經 10 分鐘。在  $0^\circ C$  下 1 小時，且在室溫下 2.5 小時後，將水添加至反應混合物中，並以  $CH_2Cl_2$  萃取水溶液。將合併之有機萃液以 1N HCl、鹽水洗滌，脫水乾燥 ( $Na_2SO_4$ )，過濾，及濃縮。藉由 ISCO 矽膠層析純化 (溶離劑：EtOAc-己烷)，獲得 3.7 克 (79% 產率) 產物 **158**，為白色固體。MS (M+1): 375.

## 步驟 113：



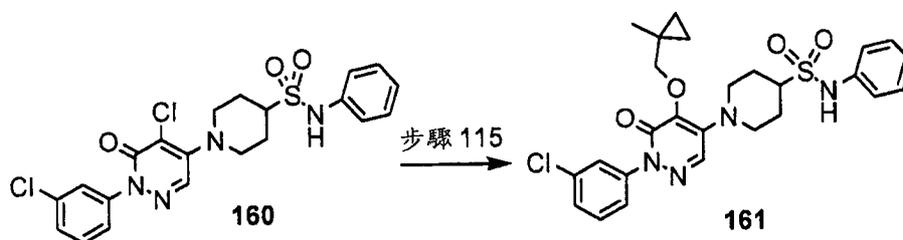
於磺醯胺 **158** (810 毫克, 2.16 毫莫耳) 在 MeOH (50 毫升) 與 EtOAc (15 毫升) 中之溶液內, 添加 Pd/C (500 毫克), 並將反應混合物以 H<sub>2</sub> (44 psi) 處理 18 小時。過濾反應混合物, 及濃縮濾液, 獲得 440 毫克 (85% 產率) 產物 **159**, 為白色固體。MS (M+1): 241.

步驟 114:



將磺醯胺 **159** (400 毫克, 1.67 毫莫耳)、二氯喹啉酮 (460 毫克, 1.67 毫莫耳) 及 iPr<sub>2</sub>NEt (580 微升, 3.34 毫莫耳) 在 EtOH (8 毫升) 中之反應混合物加熱至 92°C, 歷經 15 小時, 然後濃縮, 以提供固體殘留物。於上述殘留物中, 添加飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液, 並以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取水溶液。以鹽水洗滌合併之有機萃液, 脫水乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 過濾, 及濃縮。ISCO 矽膠層析 (分離劑: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH), 獲得 551 毫克 (69% 產率) 產物 **160**, 為白色固體。MS (M+1): 480.

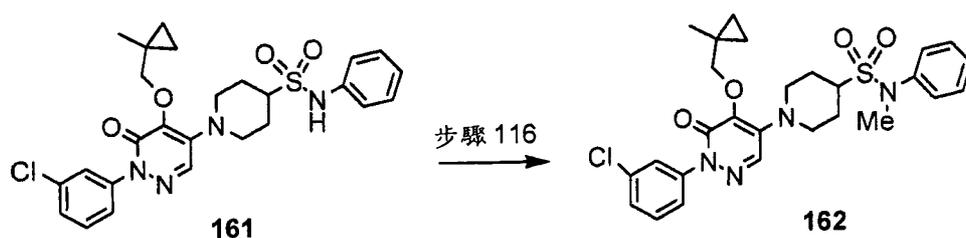
步驟 115:



於甲基環丙基甲醇 (158 毫克, 1.84 毫莫耳) 在 THF (3 毫升) 與 DMF (1 毫升) 中之溶液內, 在室溫下, 添加 NaN(TMS)<sub>2</sub> (1.84 毫升, 1.84 毫莫耳), 歷經 2 分鐘。20 分鐘後, 以一份固體

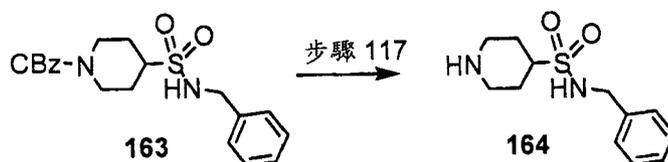
添加二氯噻嗪酮 **160**。將反應混合物攪拌 1 小時，並以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液使反應淬滅，且以 EtOAc 萃取水溶液。以鹽水洗滌合併之有機萃液，脫水乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉由 Gilson 逆相層析純化 (溶離劑： $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ )，獲得 148 毫克 (61% 產率) 產物 **161**，為白色固體。MS (M+1)：529。

步驟 116：



於磺醯胺 **161** (110 毫克，0.21 毫莫耳) 在 DMF (2 毫升) 中之溶液內，在室溫下，以一份添加 NaH (17 毫克，0.42 毫莫耳，60%，在油中)。25 分鐘後，以一份添加碘化甲烷 (60 毫克，0.42 毫莫耳)。1 小時後，將反應混合物慢慢添加至飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液中，並以 EtOAc 萃取水溶液。以鹽水洗滌合併之有機萃液，脫水乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉由 Gilson 逆相層析純化 (溶離劑： $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ )，獲得 85 毫克 (79% 產率) 產物 **162**，為白色固體。MS (M+1)：543。

步驟 117：

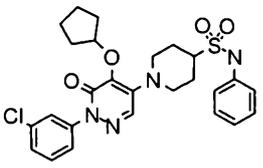
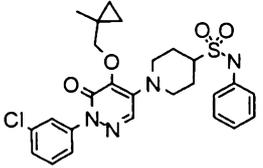
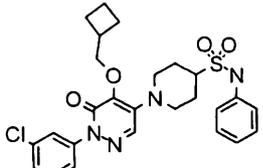
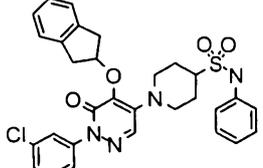
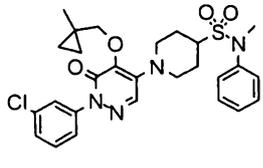
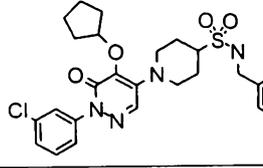
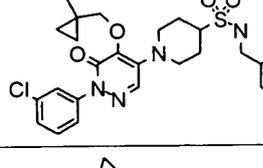
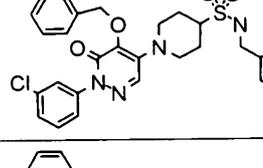
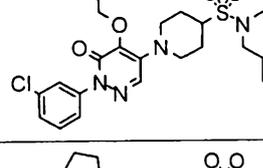
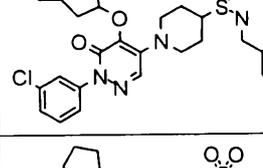
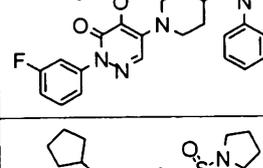
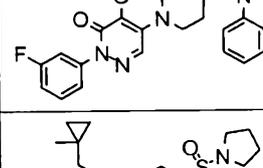
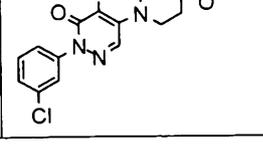
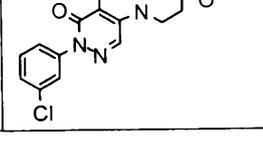


將磺醯胺 **163** (1.1 克，2.83 毫莫耳) 在 33% HBr/HOAc (26 毫升) 中之反應混合物於室溫下攪拌 2 小時，然後倒入冰水中。於含水反應混合物中，添加 NaOH 溶液，直到 pH 值 = 12-13 為止，

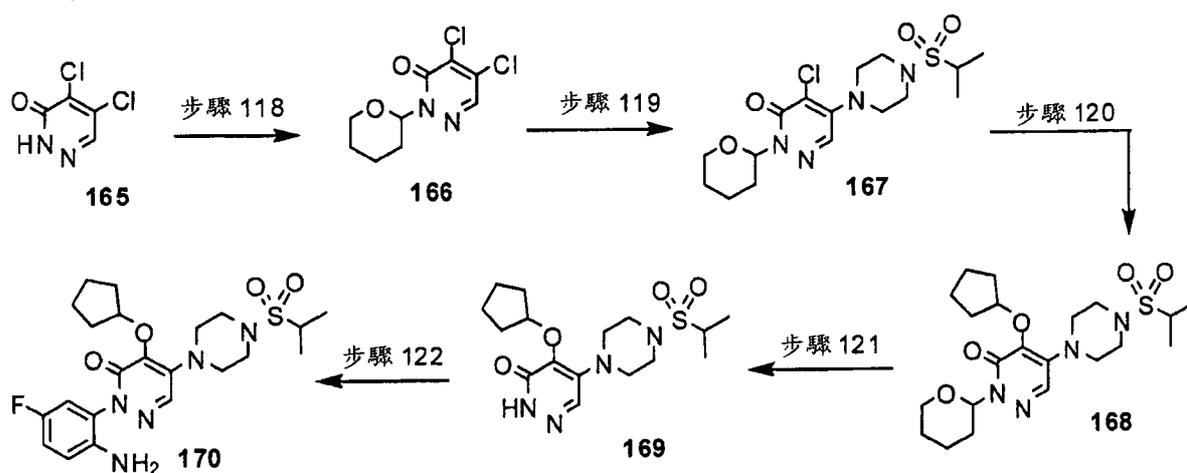
接著以 EtOAc 萃取水溶液。以鹽水洗滌合併之有機萃液，脫水乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，及濃縮，而得固體。將固體以  $\text{Et}_2\text{O}$  與己烷之混合物洗滌，以移除溴化苄不純物，及乾燥，獲得 530 毫克 (68% 產率) 產物 **164**，為白色固體。MS (M+1): 276.

使用上述程序，合成下列化合物。

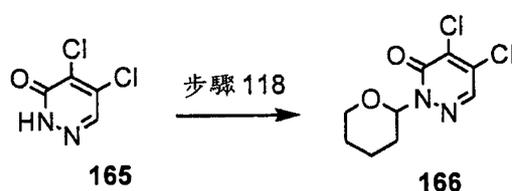
表 32：具有逆磺醯胺之氧類似物

化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
1810Z		529	1811Z		529
1812Z		529	1813Z		577
1814Z		543	1815Z		543
1816Z		543	1817Z		565
1818Z		557	1819Z		591
1820Z		513	1821Z		603
1822Z		507	1823Z		507

圖式 35

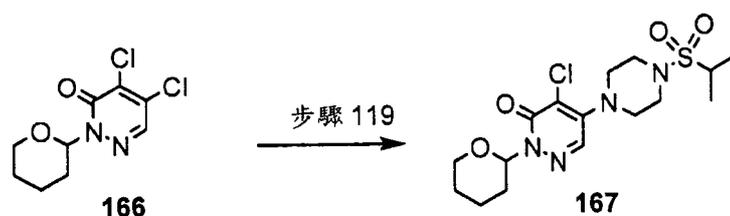


## 步驟 118：



將 4,5-二氯噁嗪酮 (25 克，150 毫莫耳) 與二氫吡喃 (41 毫升，450 毫莫耳) 及對-甲苯磺酸單水合物 (1.0 克) 在甲苯 (120 毫升) 與 THF (20 毫升) 之經混合溶劑中混合。將混合物於回流下加熱 4 小時。於冷卻後，接著，將混合物以 300 毫升 EtOAc 與 150 毫升水稀釋。藉過濾移除固體。將有機層以稀  $\text{NaHCO}_3$ ，然後以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。藉急驟式層析純化，獲得 24.4 克產物 166，為油狀物。

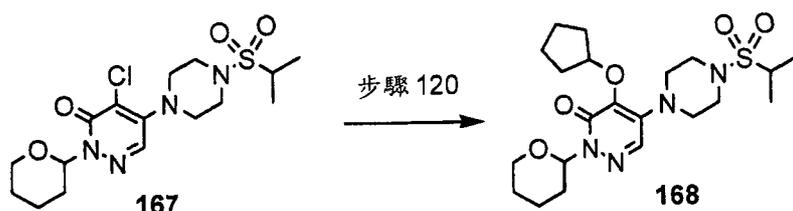
## 步驟 119：



將化合物 166 (12.5 克，50 毫莫耳) 與 1-(異丙基磺醯基)-六氫吡啶 HCl 鹽 (16.8 克，52.5 毫莫耳) 及三乙胺 (14.6 毫升，105 毫

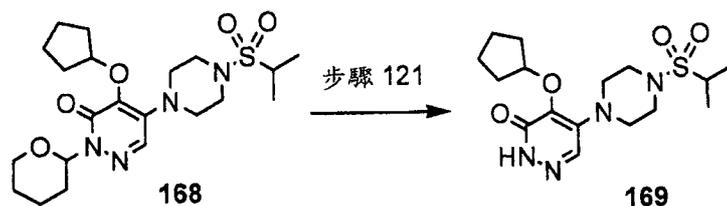
莫耳)在180毫升乙醇中混合。將混合物加熱至70°C過夜。於冷卻後，蒸發溶劑。將粗產物在200毫升MeOH/水(1:1)中攪拌。藉過濾收集產物，以水與MeOH/水(1:1)洗滌，及在真空烘箱中，於70°C下乾燥3天，獲得13.6克產物**167**。MS (M+1): m/e 405.

步驟 120:



將化合物**167** (6.1克，15毫莫耳)與環戊醇(2.1毫升，23毫莫耳)在80毫升無水THF中混合。添加NaH(60%，0.72克，18毫莫耳)。將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜。以EtOAc稀釋混合物，並以水與鹽水洗滌。使有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得產物**168**，為油狀物，使其在高真空下乾燥過夜，然後使用於下一步驟中。

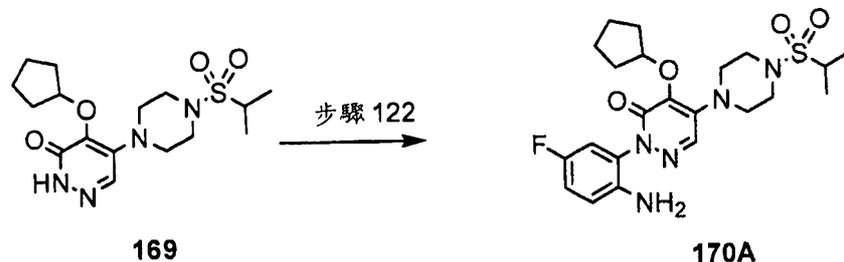
步驟 121:



使150毫升無水二氯甲烷中之化合物**168** (~15毫莫耳)冷卻至0°C。慢慢添加BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O (5.6毫升，45毫莫耳)。然後，將混合物在0°C下攪拌1小時。添加冰水以使反應淬滅。將混合物以二氯甲烷稀釋，接著以水、稀碳酸氫鈉及鹽水洗滌。使有機溶液以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使產

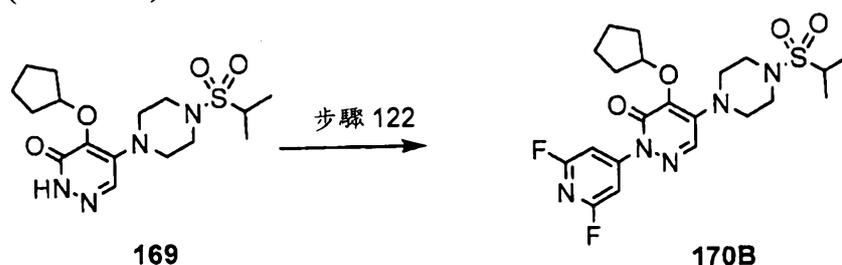
物在真空烘箱中進一步乾燥，獲得 5.2 克產物 **169**，為淡黃色固體。MS (M+1): m/e 371.

步驟 122 (方法 A):



將化合物 **169** (100 毫克) 與 2-碘基-4-氟苯胺 (100 毫克)、CuI (10 毫克)、8-羥基喹啉 (10 毫莫耳) 及碳酸鉀 (100 毫克) 在 3.5 毫升無水吡啶中混合。將混合物在微波反應器中加熱至 175 °C，歷經 30 分鐘。於冷卻後，使混合物經過矽藻土過濾，將其以 EtOAc 洗滌。濃縮濾液，並使粗產物藉由 Gilson 預備 HPLC 純化 (溶離劑: CH<sub>3</sub>CN-水梯度液，具有 0.1% HCOOH)，獲得 60 毫克純產物 **170A**，為淡色固體。MS (M+1): m/e 480.

步驟 122 (方法 B):



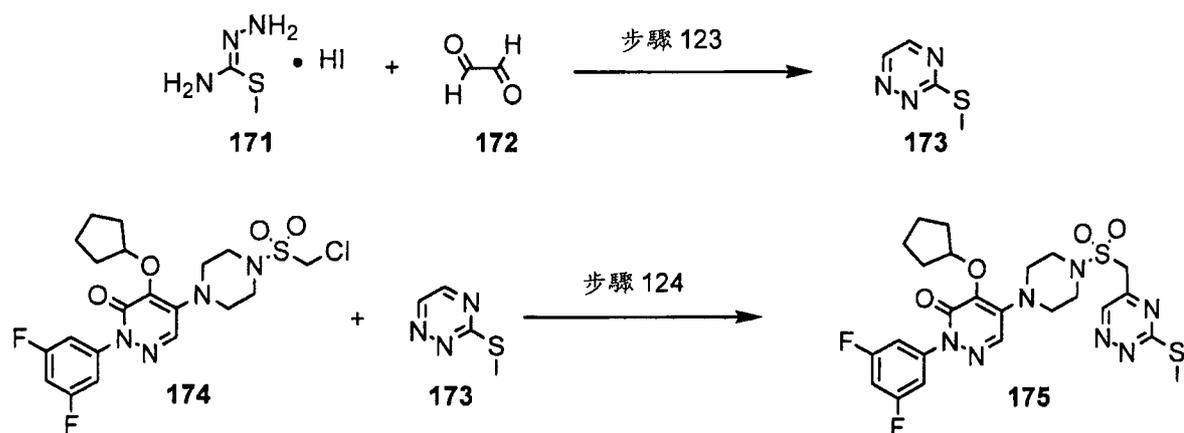
將化合物 **169** (100 毫克，0.27 毫莫耳) 與 2,4,6-三氟吡啶 (53 毫克，0.4 毫莫耳) 及磷腈鹼 P<sub>1</sub>-t-Bu (0.13 毫升，0.5 毫莫耳) 在 0.7 毫升無水 DMF 中混合。將混合物於室溫下攪拌過夜，然後以 DMF 稀釋至 4 毫升，並藉由 Gilson 預備 HPLC 純化 (溶離劑: CH<sub>3</sub>CN-水梯度液，具有 0.1% HCOOH)，獲得 51 毫克化合物 **170B**，為淡黃色固體。MS (M+1): m/e 484.

使用上述程序，合成下列化合物。

表 33：R<sup>3</sup>取代基類似物

化合物 編號	結構	MS M+1	化合物 編號	結構	MS M+1
1824Z		489	1825Z		449
1826Z		505	1827Z		463
1828Z		506	1829Z		454
1830Z		515	1831Z		504
1832Z		437	1833Z		497
1834Z		453			

圖式 36



## 步驟 123：

化合物 173 係經由 William W. Paudler 與 The-Kuei Chen, *J. Hetero. Chem.* 第 7 卷 (1970) 767-771 之方法製成。

將碳酸氫鈉 (3.7 克, 44 毫莫耳) 與 40% 乙二醛 172 (7 克, 48 毫莫耳) 在冰水 (100 毫升) 中之溶液, 添加至置於冰浴中之已溶於冰水 (60 毫升) 內之 S-甲基胺基硫脲氫碘酸鹽 171 (9.32 克, 40 毫莫耳) 溶液中。將所形成之混合物在冷藏室 (約  $-10^{\circ}\text{C}$ ) 中放置 5 小時。以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取數次反應混合物。使合併之有機萃液脫水乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 過濾, 及濃縮, 而得油 (4.37 克, 86% 產率)。 $^1\text{H-NMR}$ : 9.0 ppm s (1H), 8.4 ppm s (1H), 2.7 ppm s (3H).

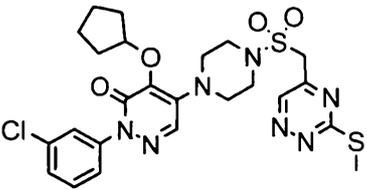
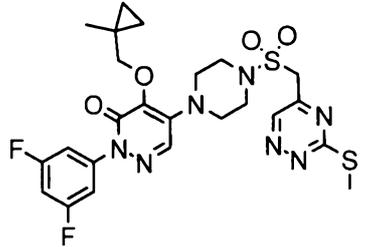
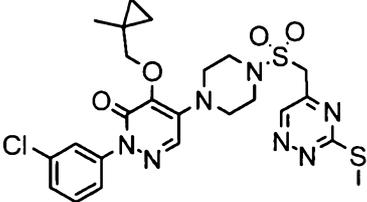
## 步驟 124：

於室溫下, 將化合物 174 (430 毫克, 0.88 毫莫耳) 與化合物 173 (102 毫克, 0.8 毫莫耳) 在 DMSO (1 毫升) 中之溶液逐滴添加至氫氧化鉀粉末 (320 毫克, 5.7 毫莫耳) 在 DMSO (1.5 毫升) 中之混合物內。將變暗色之混合物攪拌 1 小時, 然後倒入飽和氯化銨溶液中。藉過濾收集沉澱物。藉矽膠層析純化 (溶

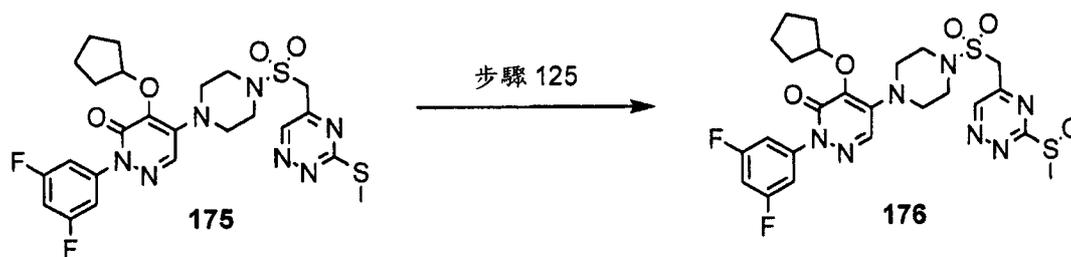
離劑：0%-40% EtOAc-己烷梯度液)，獲得 300 毫克 (65% 產率)

產物 **175**，為淡黃色泡沫物。MS (M+1)：m/e 580.

使用上述程序，合成下列化合物。

化合物 編號	結構	MS M+1
1835Z		578
1836Z		580
1837Z		578

圖式 37

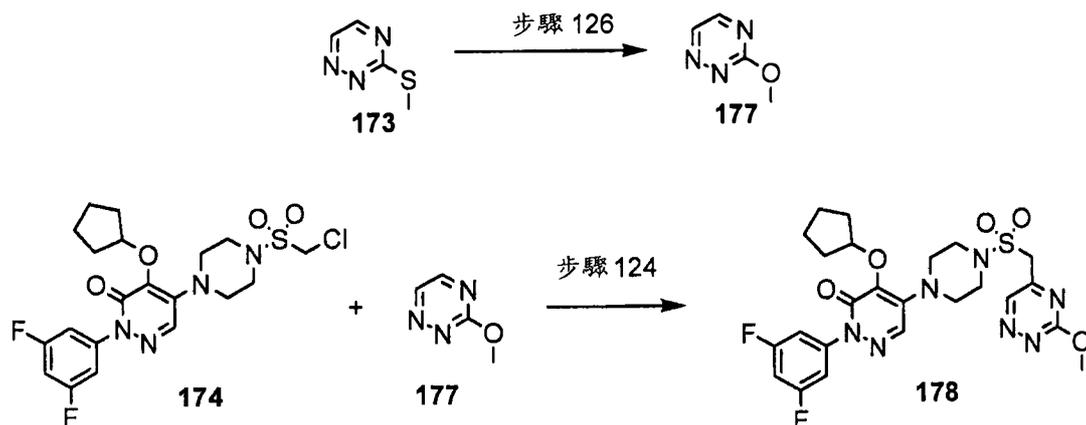


### 步驟 125：

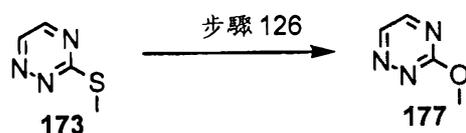
於 0°C 下，將間-氯過苯甲酸 (77%，23 毫克，0.1 毫莫耳) 添加至 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 毫升) 中之化合物 **175** (58 毫克，0.1 毫莫耳) 內。使混合物溫熱至 25°C，並攪拌 15 小時。添加第二劑之間-氯過苯甲酸 (77%，23 毫克，0.1 毫莫耳)。5 小時後，添加另外之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，並將溶液以 10% 硫代硫酸鈉，飽和碳酸氫鈉，接

著以鹽水洗滌。使已脫水乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 之有機層濃縮成殘留物。藉矽膠層析純化 (溶離劑：0%-100% EtOAc-己烷梯度液)，獲得 44 毫克 (74% 產率) 產物 **176**，為米黃色固體。MS (M+1)：m/e 596.

圖式 38



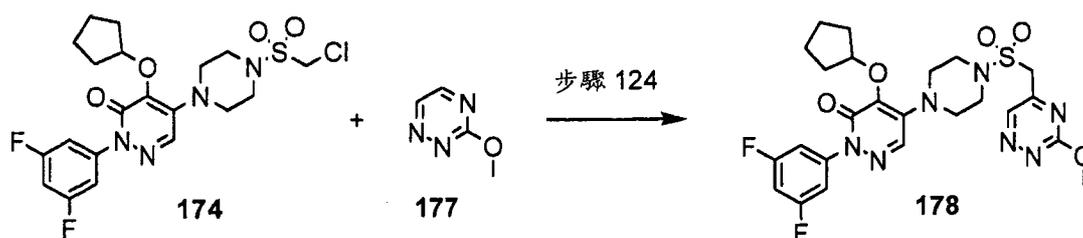
步驟 126：



化合物 **177** 係經由 William W. Paudler 與 The-Kuei Chen, *J. Hetero. Chem.* 第 7 卷 (1970) 767-771 之方法製成。

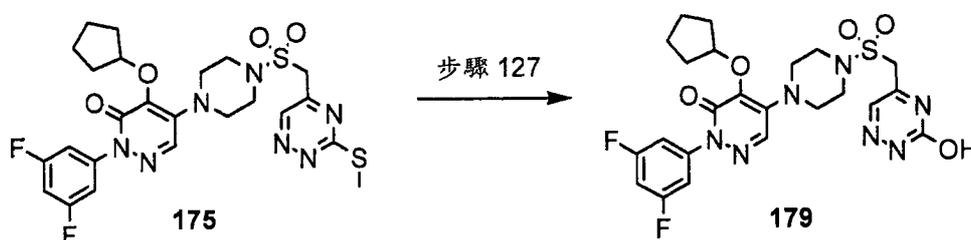
將甲醇鈉 (1.18 克，21.8 毫莫耳) 添加至無水甲醇 (35 毫升) 中之化合物 **173** (2.54 克，20 毫莫耳) 內。將混合物攪拌 15 小時。慢慢添加經磨碎之乾冰，並過濾混合物，以甲醇沖洗。使濾液濃縮成殘留物。藉矽膠層析純化 (溶離劑：0%-40% EtOAc-己烷梯度液)，獲得 804 毫克 (36% 產率) 產物 **177**，為固體。MS (M+1)：m/e 112.

## 步驟 127 :



使用步驟 124 中所述之程序，以化合物 174 與 177，製成化合物 178 (53% 產率)，為黃色固體。MS (M+1): m/e 564.

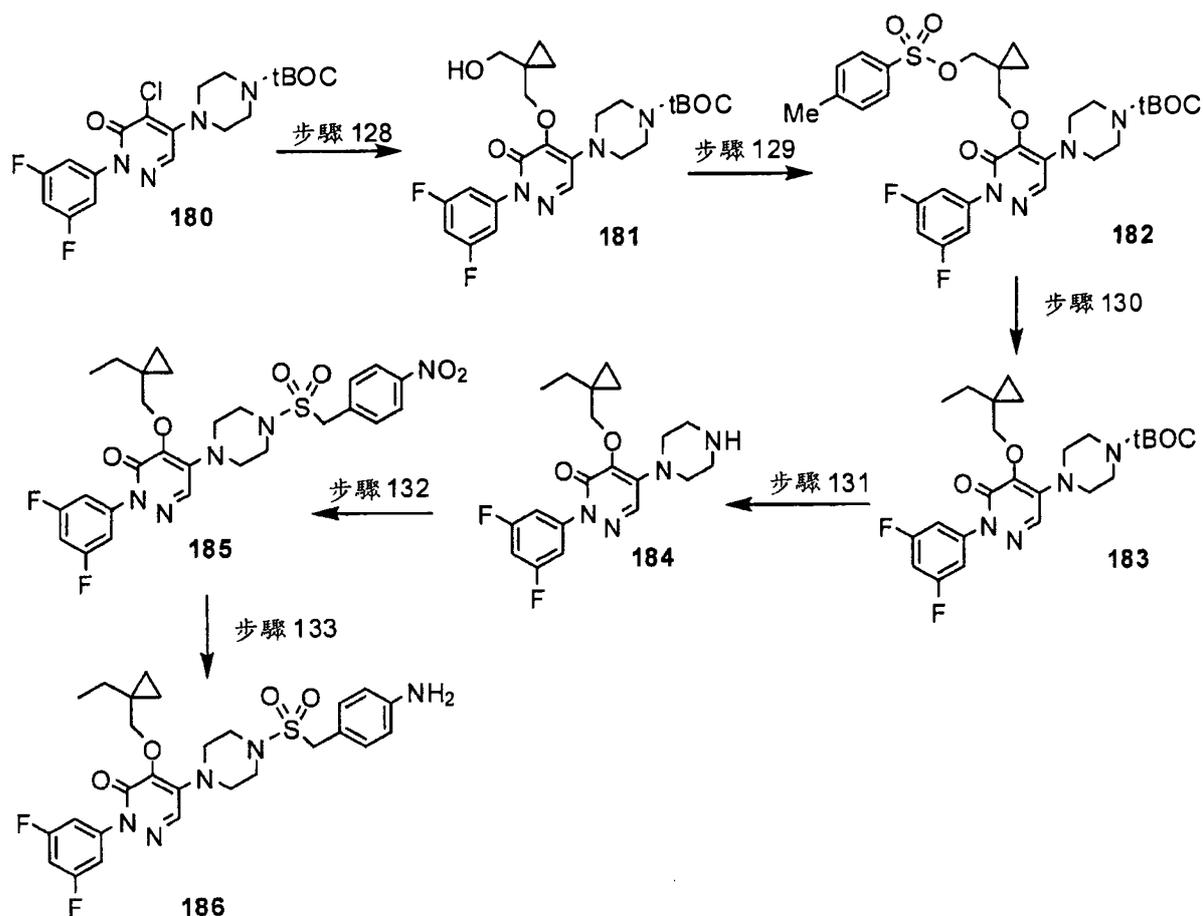
## 圖式 39



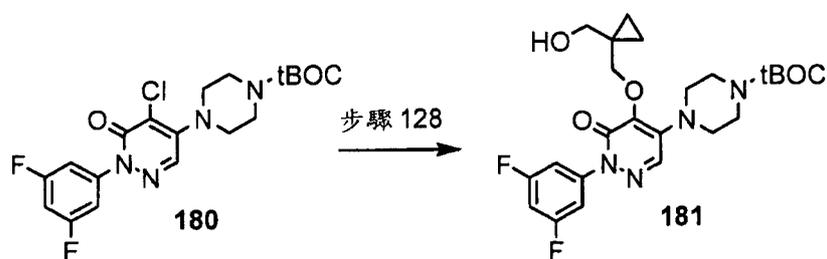
## 步驟 127 :

於 25°C 下，將間-氯過苯甲酸 (77%，48.6 毫克，0.22 毫莫耳) 添加至 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 毫升) 中之化合物 175 (53 毫克，0.09 毫莫耳) 內。將混合物攪拌 12 天。以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀釋溶液，以 10% 硫代硫酸鈉、飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌。使已脫水乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 之有機層濃縮成殘留物。曝露至矽膠薄層層析法 (60% EtOAc-己烷)，歷經 15 小時，獲得 32 毫克 (65% 產率) 產物 179，為固體。MS (M+1): m/e 550.

## 圖式 40



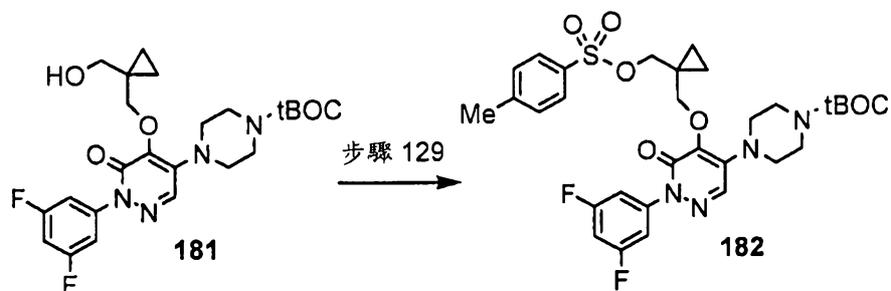
### 步驟 128：



在已溶於無水 THF (200 毫升) 中之環丙烷二甲醇 (11.2 克，98.7 毫莫耳) 內，於氮大氣下，添加六甲基二矽氮烷鈉 (1.0M，在 THF 中，49 毫升，49 毫莫耳)。將混濁反應混合物於室溫下攪拌 20 分鐘，然後添加氯基噁嗪酮 **180** (10.4 克，24.4 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 20 分鐘，接著在 80°C 下加熱 10 小時。自己冷卻之混合物蒸發溶劑。添加水 (300 毫升)，並以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取水溶液。使合併之有機萃液脫水乾燥

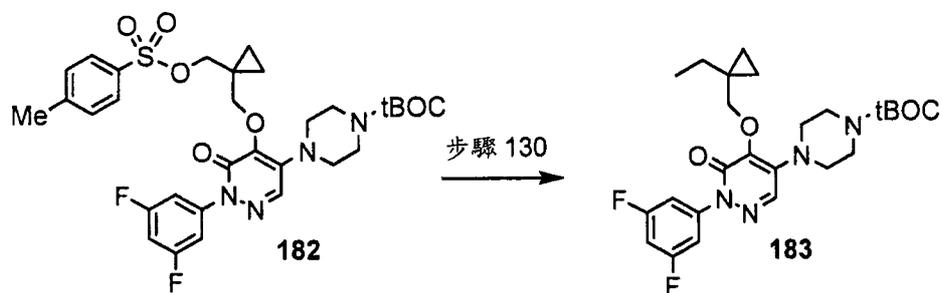
(MgSO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化(溶離劑：20% EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)，獲得 8.8 克 (73% 產率) 產物 **181**，為黃色固體。MS (M+1)：m/e 493。

步驟 129：



在已溶於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 毫升) 中之化合物 **181** (2.00 克，4.06 毫莫耳) 內，添加二甲胺基吡啶 (0.25 克，2.03 毫莫耳)、三乙胺 (1.23 克，1.7 毫升，12.2 毫莫耳)，接著為氯化對-甲苯磺醯 (1.93 克，10.2 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 24 小時。添加水 (50 毫升)，並以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取水溶液。使合併之有機萃液脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化(溶離劑：5%-10% EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 梯度液)，獲得 1.69 克 (64% 產率) 產物 **182**，為黃色泡沫物。MS (M+1)：m/e 647。

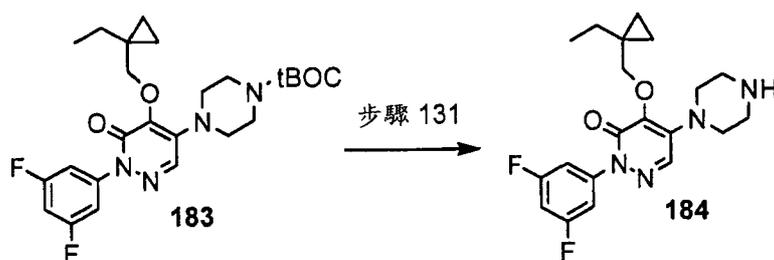
步驟 130：



在已懸浮於無水乙醚 (20 毫升) 中及在 -10°C 異丙醇浴 (Neslab 乙二醇循環器) 中經冷卻之碘化銅 (1.48 克，7.79 毫莫耳) 內，於氮大氣下，經由注射器添加甲基鋰 (1.6M，在乙

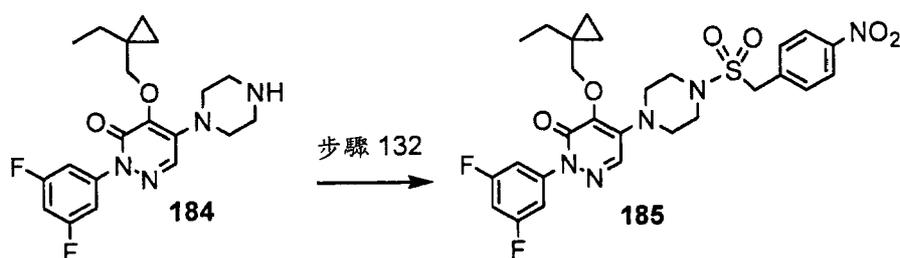
醚中，9.7 毫升，15.6 毫莫耳)。反應混合物變成混濁黃色，接著為無色，並在  $-10^{\circ}\text{C}$  浴中攪拌 30 分鐘。使甲苯磺酸酯化合物 **182** (1.68 克，2.60 毫莫耳) 溶於乙醚 (50 毫升) 中，並經由添液漏斗添加。將反應混合物在  $-10^{\circ}\text{C}$  浴中攪拌 45 分鐘，然後慢慢溫熱至室溫，並於室溫下攪拌 16 小時。添加飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 毫升)，並以 EtOAc 萃取水溶液。使合併之有機萃液脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化 (溶離劑：5% EtOAc- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )，獲得 0.51 克 (40% 產率) 產物 **183**，為黃色油。MS (M+1)：m/e 491.

步驟 131：



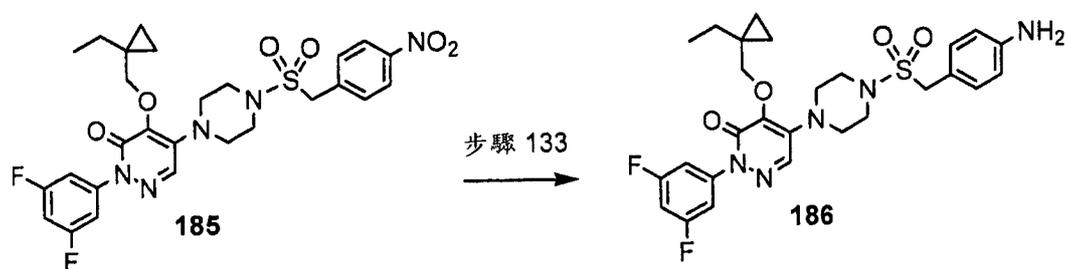
在已溶於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 毫升) 中且經冷卻至  $0^{\circ}\text{C}$  之化合物 **183** (0.50 克，1.02 毫莫耳) 內，添加三氟醋酸 (2 毫升)。將反應混合物在  $0^{\circ}\text{C}$  下攪拌 2 小時，然後蒸發溶劑。添加 0.5N NaOH 水溶液 (15 毫升)，並以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取水溶液。使合併之有機萃液脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮，而得 0.25 克 (63% 產率) 產物 **184**，為黃色油。MS (M+1)：m/e 391.

步驟 132：



在已溶於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 毫升) 中之化合物 **184** (185 毫克, 0.474 毫莫耳) 內, 添加吡啶 (0.11 毫升, 1.4 毫莫耳), 接著為氯化 (4-硝基苯基) 甲烷磺醯 (160 毫克, 0.62 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 4 小時。添加水, 並以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取水溶液。使合併之有機萃液脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 過濾, 及濃縮。藉矽膠層析純化 (溶離劑: 10% EtOAc- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 獲得 110 毫克 (39% 產率) 產物 **185**, 為黃色油。MS (M+1): m/e 590.

步驟 133:



在已懸浮於 EtOAc (20 毫升) 與 iPrOH (10 毫升) 中之化合物 **185** (116 毫克, 0.197 毫莫耳) 內, 添加氧化鉑 (26.7 毫克, 0.098 毫莫耳)。將反應混合物於氫氣瓶下攪拌 4 小時。藉過濾移除氧化鉑觸媒, 以 iPrOH 洗滌, 及蒸發濾液。藉矽膠層析純化 (溶離劑: 40% EtOAc-己烷), 獲得 65 毫克 (56% 產率) 產物 **186**, 為黃色泡沫物。MS (M+1): m/e 560.

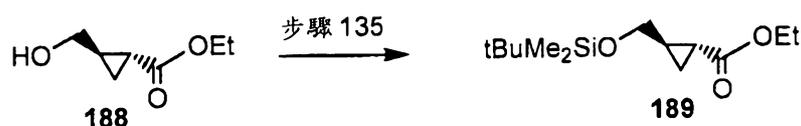
使用上述程序, 合成下列化合物。

化合物編號	結構	MS M+1
1838Z		545



莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌5小時。蒸發溶劑，並添加水(200毫升)。以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃取水溶液。使合併之有機萃液脫水乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化(溶離劑：5-8%  $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ )，獲得9.19克(91%產率)產物**188**，為無色油。MS (M-17)：m/e 127.

步驟 135：



在已溶於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50毫升)中之化合物**188**(2.00克，13.9毫莫耳)內，添加二甲胺基吡啶(0.42克，3.47毫莫耳)、三乙胺(2.11克，2.9毫升，20.8毫莫耳)及氯化第三-丁基二甲基矽烷(2.72克，18.0毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌18小時。添加水(50毫升)，並以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃取水溶液。使合併之有機萃液脫水乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化(溶離劑：3%  $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$ )，獲得3.59克(100%產率)產物**189**，為無色油。MS (M+1)：m/e 259.

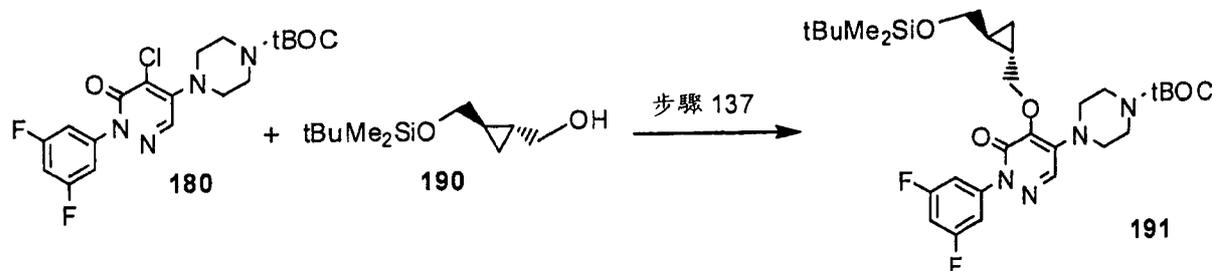
步驟 136：



在已溶於無水THF(50毫升)中之化合物**189**(3.59克，13.9毫莫耳)內，分次添加固體氫化鋰鋁(0.53克，13.9毫莫耳)。將反應混合物在室溫及氮氣下攪拌16小時。小心地添加水(0.5毫升)、1N NaOH(0.5毫升)，接著為水(1.5毫升)，以使鋁鹽沉澱。添加另外之 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50毫升)與 $\text{MgSO}_4$ ，並攪拌。過

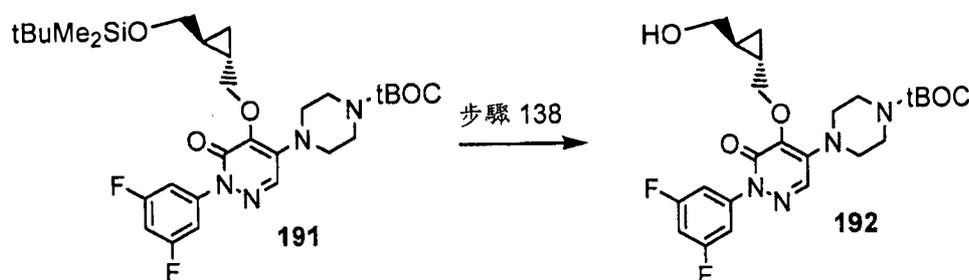
濾混合物，並以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗滌鋁鹽。蒸發濾液。藉矽膠層析純化(溶離劑：20%  $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$ )，獲得 2.15 克 (71% 產率) 產物 **190**，為無色油。MS (M+1): m/e 217.

### 步驟 137:



在已溶於無水 THF (50 毫升) 中之化合物 **190** (2.14 克，9.89 毫莫耳) 內，經由注射器添加鈉雙(三甲基矽烷基)胺 (1.0M，在 THF 中，9.5 毫升，9.50 毫莫耳)。將反應混合物在室溫及氮氣下攪拌 15 分鐘。添加氯基嘧啶酮 **180** (3.52 克，8.24 毫莫耳)，並將反應混合物在  $80^\circ\text{C}$  下加熱 1 小時，然後於室溫下攪拌 16 小時。蒸發溶劑。添加水 (75 毫升)，並以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取水溶液。使合併之有機萃液脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化(溶離劑：5-10%  $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$ )，獲得 4.94 克 (99% 產率) 產物 **191**，為黃色油。MS (M+1): m/e 607.8.

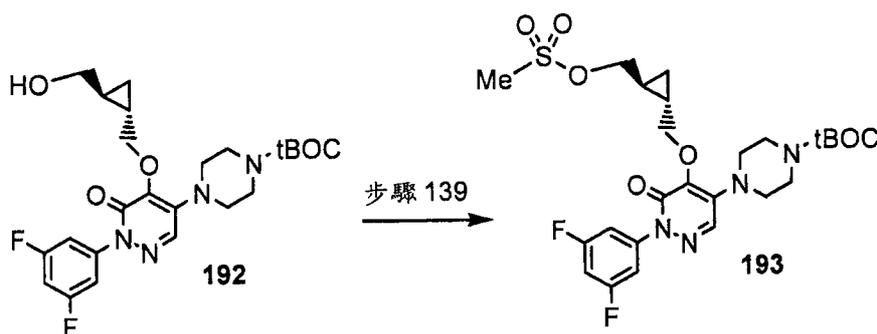
### 步驟 138:



在已溶於無水 THF (60 毫升) 中之化合物 **191** (4.93 克，8.12 毫莫耳) 內，添加氟化四丁基銨 (1.0M，在 THF 中，12.2 毫升，

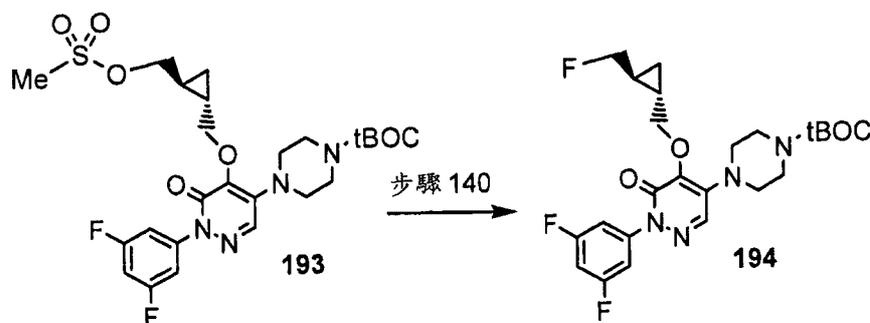
12.2 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。蒸發溶劑。添加水 (75 毫升)，並以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取水溶液。使合併之有機萃液脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化 (溶離劑：5%  $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ )，獲得 4.00 克 (100% 產率) 產物 **192**，為黃色油。MS (M+1)：m/e 493。

### 步驟 139：



在已溶於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 毫升) 中之化合物 **192** (1.07 克，2.17 毫莫耳) 內，添加二甲胺基吡啶 (0.053 克，0.434 毫莫耳)、三乙胺 (0.33 克，0.45 毫升，3.26 毫莫耳) 及甲烷磺酸酐 (0.45 克，2.61 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 5 小時。添加飽和  $\text{NaHCO}_3$  (30 毫升)，並以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取水溶液。使合併之有機萃液脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮，而得 1.24 克 (100% 產率) 產物 **193**，為黃色油。MS (M+1)：m/e 571。

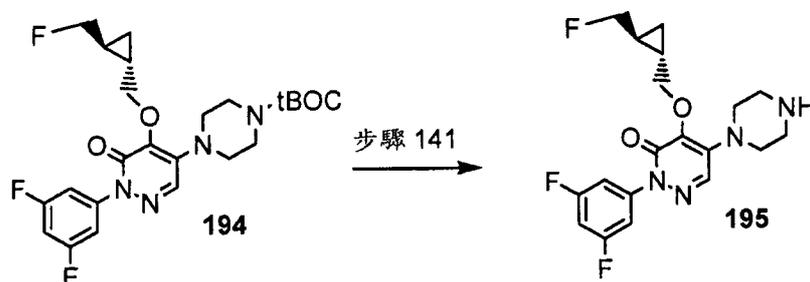
### 步驟 140：



在已溶於無水 THF (25 毫升) 中之化合物 **193** (1.24 克，2.17

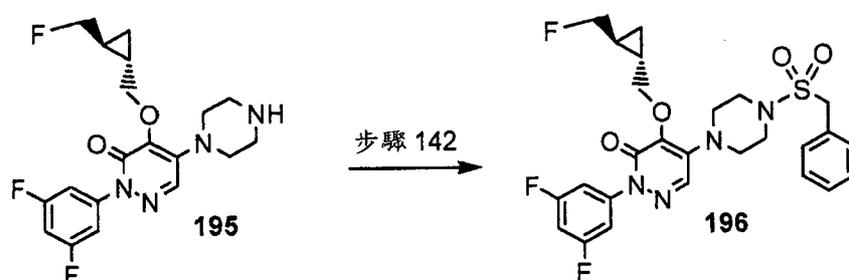
毫莫耳)內，添加氟化四丁基銨(1.0M，在THF中，3.3毫升，3.3毫莫耳)。將反應混合物在45°C下加熱4.5小時。蒸發溶劑。添加水(30毫升)，並以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取水溶液。使合併之有機萃液脫水乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化(溶離劑：5-10% EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)，獲得0.67克(63%產率)產物**194**，為黃色油。MS (M+1)：m/e 495.

步驟 141：



在已溶於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15毫升)中之化合物**194**(0.66克，1.33毫莫耳)內，添加三氟醋酸(2毫升)。將反應混合物在室溫下攪拌3.5小時，然後蒸發溶劑。添加0.5N NaOH水溶液(20毫升)，並以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取水溶液。使合併之有機萃液脫水乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮，而得0.52克(100%產率)產物**195**，為黃色油。MS (M+1)：m/e 395.7.

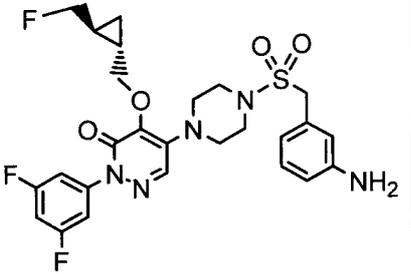
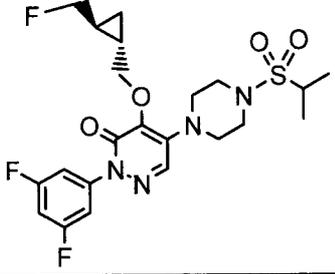
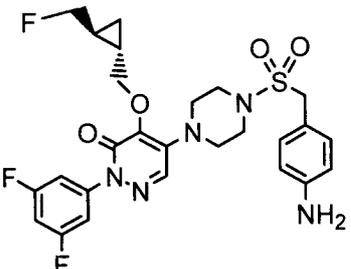
步驟 142：



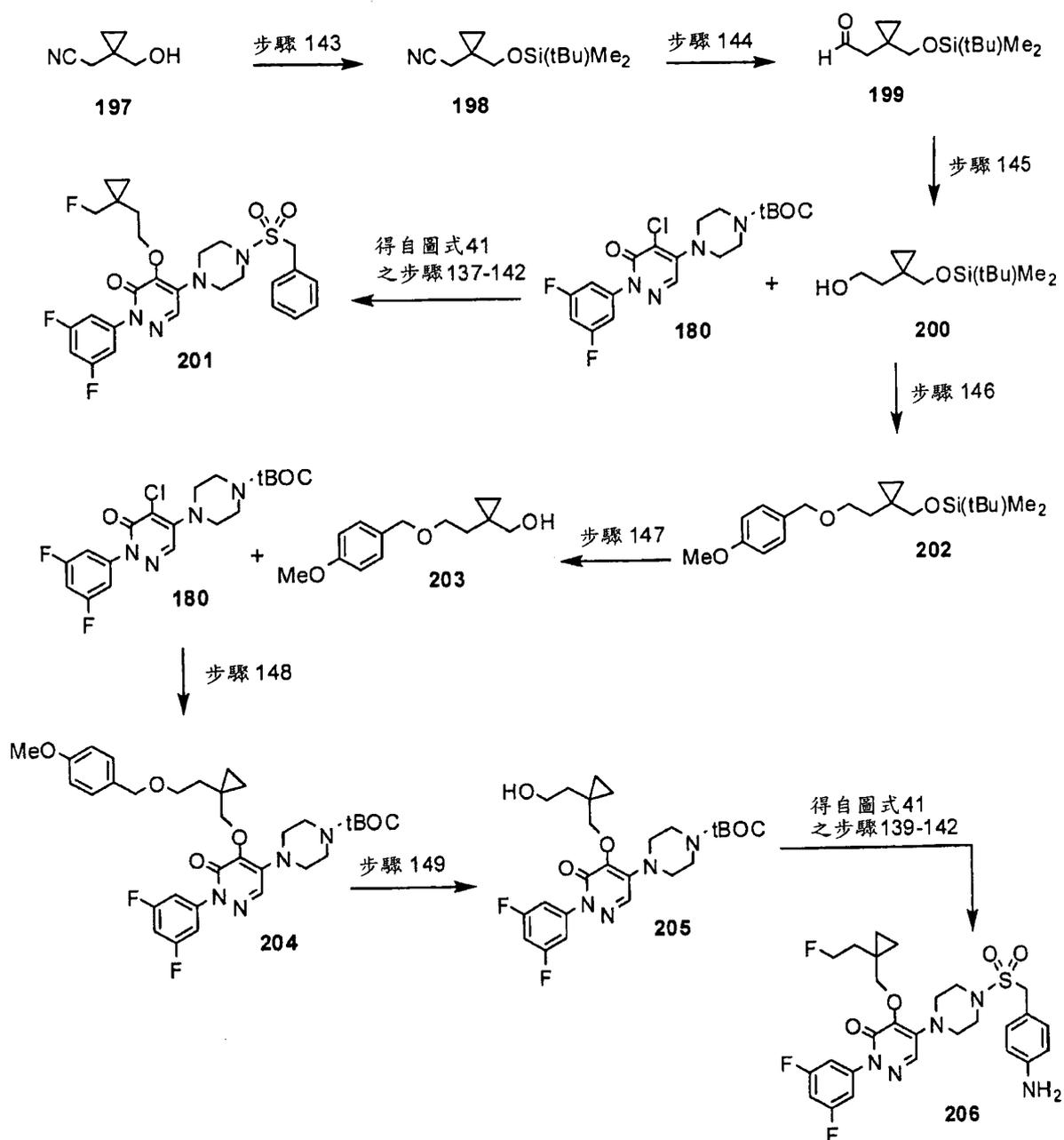
在已溶於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5毫升)中之化合物**195**(100毫克，0.254毫莫耳)內，添加吡啶(0.062毫升，0.762毫莫耳)，接著為氯化

$\alpha$ -甲苯磺醯 (63 毫克, 0.33 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 7 小時。添加水, 並以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取水溶液。使合併之有機萃液脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 過濾, 及濃縮。藉矽膠層析純化 (溶離劑: 5%  $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$ ), 獲得 74 毫克 (53% 產率) 產物 **196**, 為黃色油。MS (M+1): m/e 549.

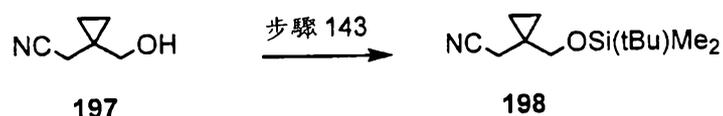
使用上述程序, 合成下列化合物。

化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
1840Z		564	1841Z		501
1842Z		564			

圖式 42



## 步驟 143：



在已溶於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 毫升) 中之化合物 197 (5.00 克，45.0 毫莫耳) 內，添加二甲胺基吡啶 (1.37 克，11.2 毫莫耳)、三乙胺 (6.83 克，9.4 毫升，67.5 毫莫耳) 及氯化第三-丁基二甲基矽烷

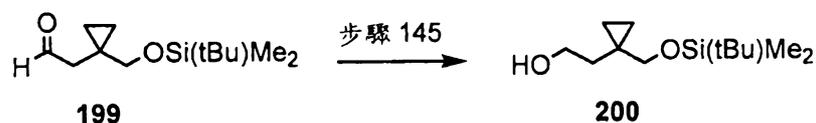
(8.82 克，58.5 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 5 小時。添加水 (150 毫升)，並以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取水溶液。使合併之有機萃液脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化 (溶離劑：3%  $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$ )，獲得 9.57 克 (94% 產率) 產物 **198**，為無色油。MS (M+1)：m/e 226.

步驟 144：



在已溶於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 毫升) 中且經冷卻至  $-78^\circ\text{C}$  之化合物 **198** (9.56 克，42.4 毫莫耳) 內，於氮氣下，經由添液漏斗添加氫化二異丁基鋁 (1M，在己烷中，46.7 毫升，46.7 毫莫耳)，歷經 10 分鐘。使反應混合物慢慢溫熱至  $0^\circ\text{C}$ ，歷經 45 分鐘，並於  $0^\circ\text{C}$  下攪拌 30 分鐘。小心地添加 1N HCl (200 毫升)，然後以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。使合併之有機萃液脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮，而得 9.69 克 (100% 產率) 產物 **199**，為黃色油。MS (M+1)：m/e 228.

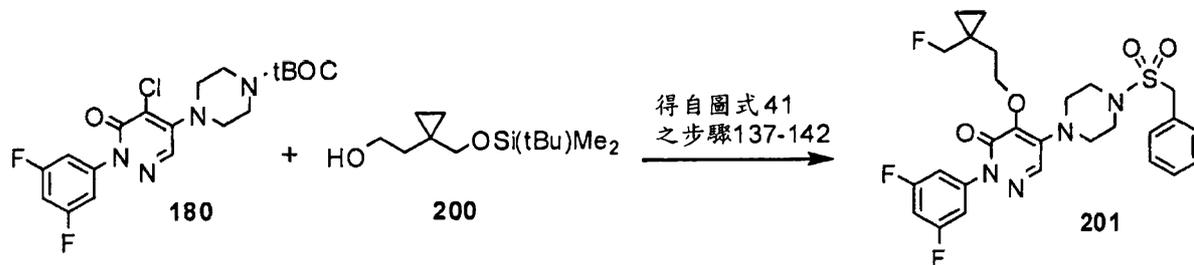
步驟 145：



在已溶於乙醇 (200 毫升) 中之化合物 **199** (9.69 克，42.4 毫莫耳) 內，添加硼氫化鈉 (2.41 克，63.6 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 3 小時。蒸發溶劑。添加水 (200 毫升)，並以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取水溶液。使合併之有機萃液脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化 (溶離劑：10%  $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$ )

，獲得 6.86 克 (70% 產率) 產物 **200**，為黃色油。MS (M+1): m/e 231.

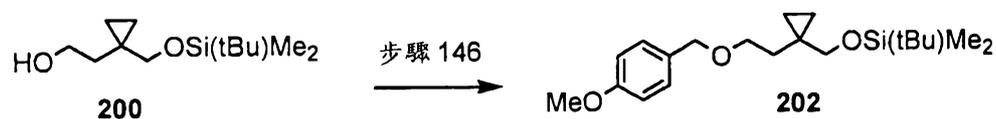
得自圖式 41 之步驟 137-142:



使用得自圖式 41 步驟 137-142 之程序，合成下列化合物。

化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
1843Z		563	1844Z		578
1845Z		578			

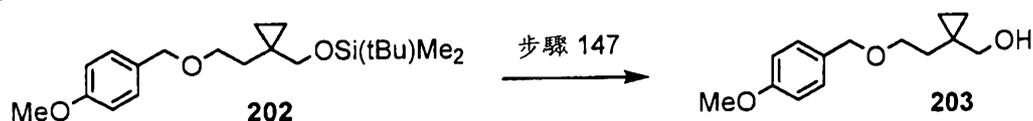
步驟 146:



在已溶於無水 THF (100 毫升) 中之化合物 **200** (5.45 克，23.7 毫莫耳) 內，於氮氣下，經由注射器添加鈉雙(三甲基矽烷基)胺。將反應混合物在室溫下攪拌 15 分鐘，然後添加對-甲氧基溴化苄 (6.18 克，30.8 毫莫耳)。將所形成之混合物於

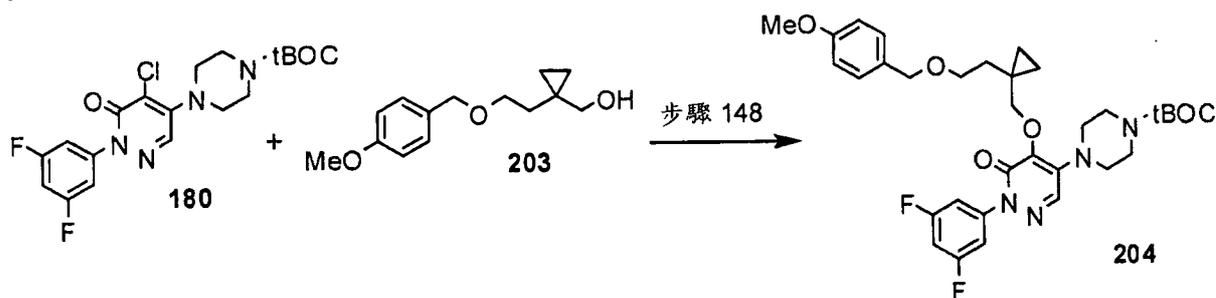
室溫下攪拌 18 小時。蒸發溶劑。添加水 (100 毫升)，並以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取水溶液。使合併之有機萃液脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化 (溶離劑：2%  $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$ )，獲得 7.59 克 (92% 產率) 產物 **202**，為無色油。MS (M+1): m/e 351.

步驟 147：



在已溶於無水 THF (100 毫升) 中之化合物 **202** (7.58 克，21.6 毫莫耳) 內，添加氟化四丁基銨 (1.0M，在 THF 中，27.0 毫升，27.0 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。蒸發溶劑。添加水 (100 毫升)，並以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取水溶液。使合併之有機萃液脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化 (溶離劑：15%  $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$ )，獲得 5.03 克 (98% 產率) 產物 **203**，為無色油。MS (M+1): m/e 237.

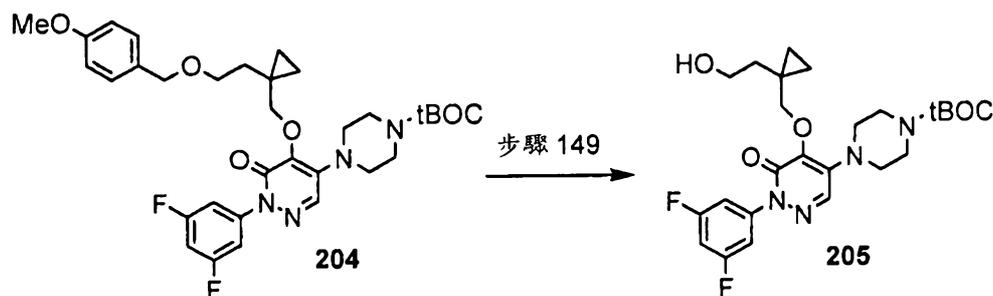
步驟 148：



在已溶於無水 THF (40 毫升) 中之化合物 **203** (2.16 克，9.14 毫莫耳) 內，經由注射器添加鈉雙(三甲基矽烷基)胺 (1.0M，在 THF 中，8.4 毫升，8.40 毫莫耳)。將反應混合物在室溫及氮氣下攪拌 15 分鐘。添加氯基噁嗪酮 **180** (3.00 克，7.03 毫莫耳)，並將反應混合物在  $80^\circ\text{C}$  下加熱 1 小時，然後於室溫下

攪拌 16 小時。蒸發溶劑。添加水 (50 毫升)，並以 EtOAc 萃取水溶液。使合併之有機萃液脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化 (溶離劑：5-15% EtOAc- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )，獲得 4.40 克 (100% 產率) 產物 **204**，為黃色油。MS (M+1)：m/e 628。

**步驟 149：**



在已溶於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 毫升) 與水 (3 毫升) 中之化合物 **204** (4.40 克，7.03 毫莫耳) 內，添加 2,3-二氯-5,6-二氟基-苯醌 (1.92 克，8.44 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 60 分鐘。添加飽和  $\text{NaHCO}_3$  (100 毫升)，並以 EtOAc 萃取水溶液。使合併之有機萃液脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化 (溶離劑：15% EtOAc- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ，接著為 5% MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )，獲得 2.90 克 (81% 產率) 產物 **205**，為白色泡沫物。MS (M+1)：m/e 508。

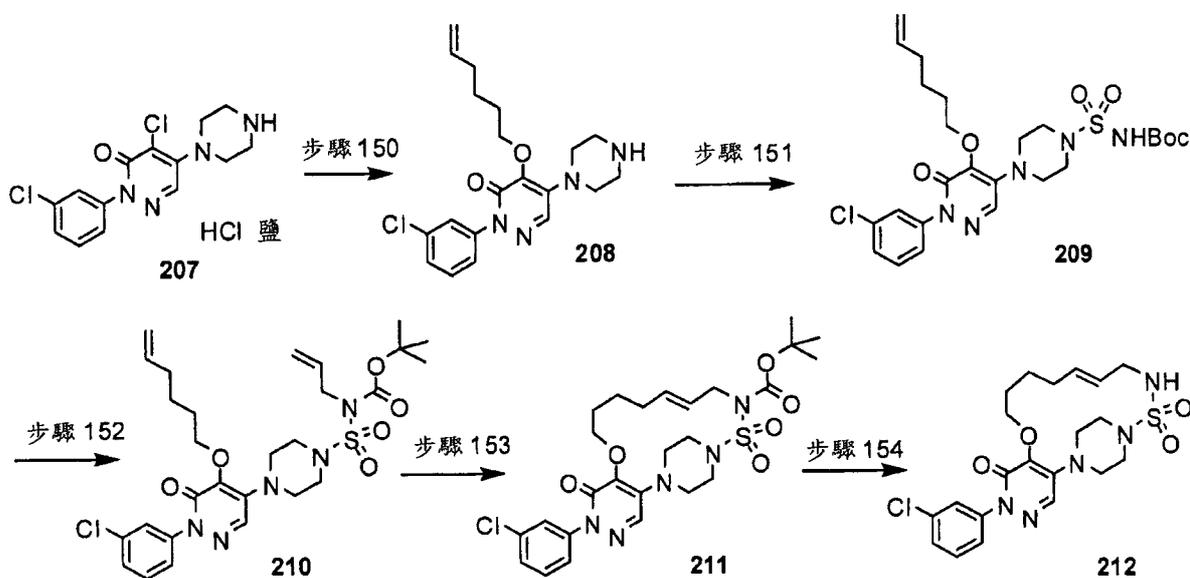
**得自圖式 41 之步驟 139-142：**



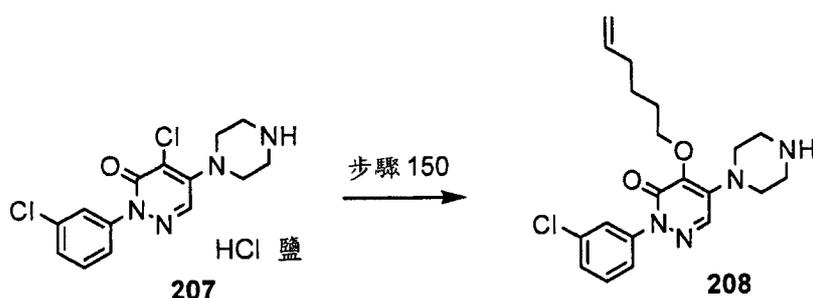
使用得自圖式 41 步驟 139-142 之程序，合成下列化合物。

化合物編號	結構	MS M+ 1	化合物編號	結構	MS M+ 1
1846Z		578	1847Z		578

圖式 43



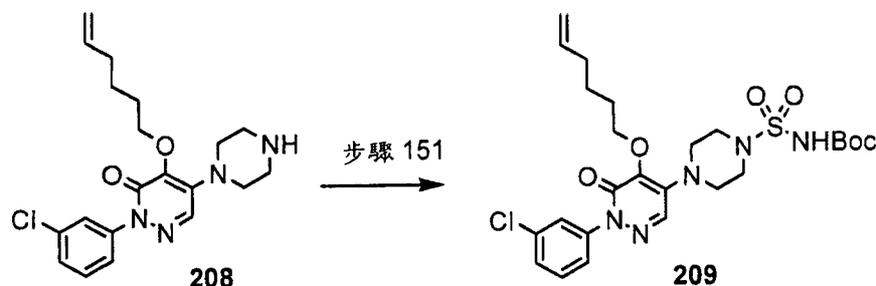
## 步驟 150：



將化合物 **207** (1.0 克，2.8 毫莫耳) 與 5-己烯醇-1 (0.83 克，8.3 毫莫耳) 在 15 毫升無水 THF 中混合。添加 NaH (60%，0.28 克，7 毫莫耳)。將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜。以 10 毫升水使反應淬滅，以醋酸乙酯萃取，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。使粗產物藉急驟式層析純化 (溶離劑：0-0.5% 7M

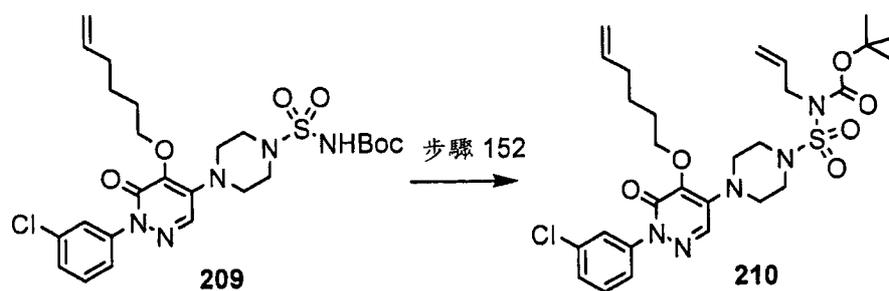
$\text{NH}_3/\text{MeOH}$  在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中之梯度液)，獲得 1.1 克 (100%) 化合物 **208**，為無色油。MS (M+1): m/e 389.

步驟 151:



將已溶於 10 毫升無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中之化合物 **208** (2.7 毫莫耳) 與異丙基二乙胺 (1.5 毫升, 8.8 毫莫耳) 混合，並以冰水浴冷卻至  $0^\circ\text{C}$ 。逐滴添加剛製成之  $\text{BocNH-SO}_2\text{Cl}$  在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中之 0.5M 溶液 (8 毫升, 4 毫莫耳)。然後，將所形成之混合物在室溫下攪拌過夜。以 500 毫升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀釋混合物，並以 1N HCl 溶液，接著以水洗滌。分離有機層，以無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥，及濃縮。藉急驟式層析純化，獲得 1.4 克化合物 **209**，為白色固體。MS (M+1): m/e 568.

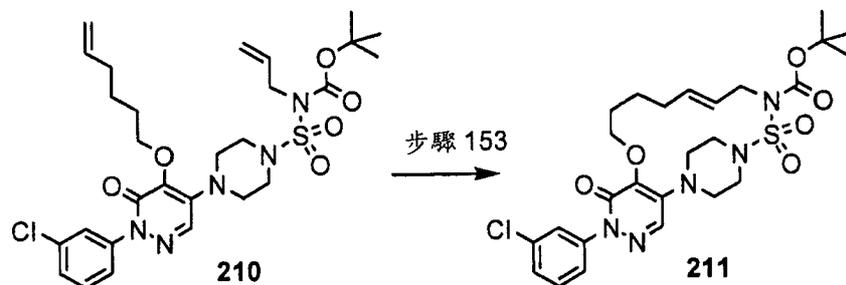
步驟 152:



將化合物 **209** (0.38 克, 0.7 毫莫耳) 與 3-溴丙烯 (0.3 毫升) 及磷鎓鹼 P1-t-Bu (0.25 毫升, 1 毫莫耳) 在 5 毫升無水 THF 中混合。將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜。以 EtOAc 稀釋混合物，並以水，接著以鹽水洗滌。使有機層以無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$

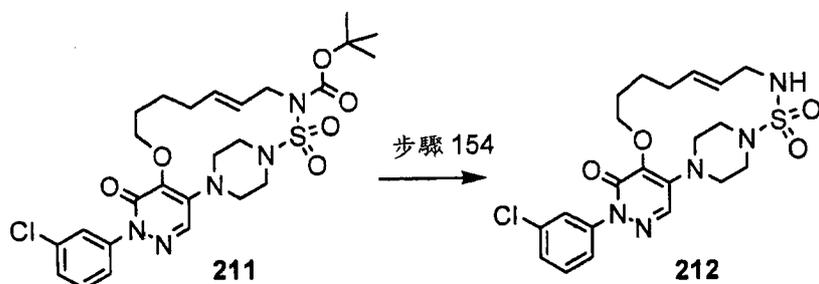
脫水乾燥，然後濃縮。藉急驟式層析純化，獲得 0.35 克化合物 **210**，為白色固體。MS (M+1): m/e 608.

**步驟 153:**



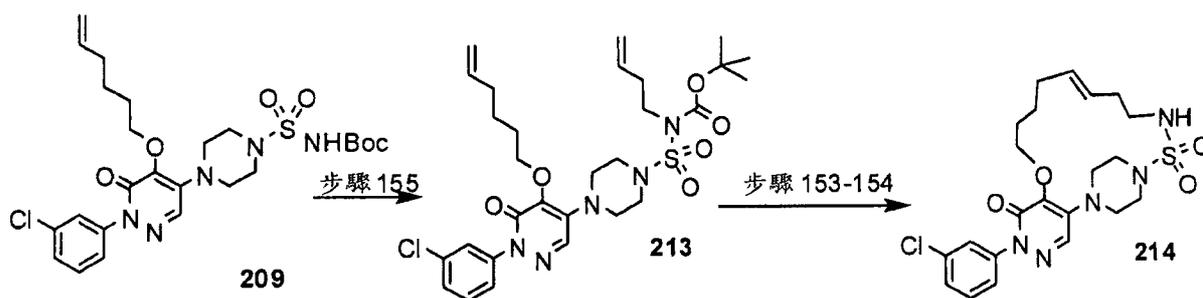
於氮氣下，將 60 毫升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中之化合物 **210** (92 毫克，0.15 毫莫耳) 與 25 毫克第 2 代 Grubbs 氏觸媒混合。然後，將混合物於氮氣下加熱至  $50^\circ\text{C}$  過夜。於冷卻後，使混合物濃縮。藉急驟式層析純化 (溶離劑: 10%-30% EtOAc-己烷梯度液)，獲得 81 毫克化合物 **211**，為白色固體。MS (M+1): m/e 580.

**步驟 154:**

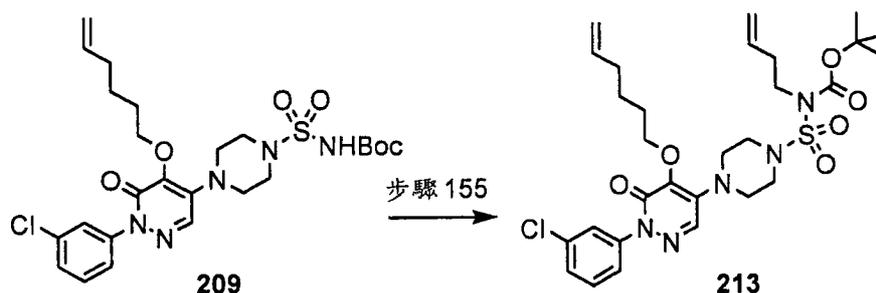


將化合物 **211** (70 毫克) 以 10 毫升在二氧陸園中之 4N HCl 於室溫下處理過夜。濃縮混合物，並使粗產物藉急驟式層析純化 (溶離劑: 10%-40% EtOAc-己烷梯度液)，獲得 51 毫克化合物 **212**，為白色固體。MS (M+1): m/e 480.

圖式 44

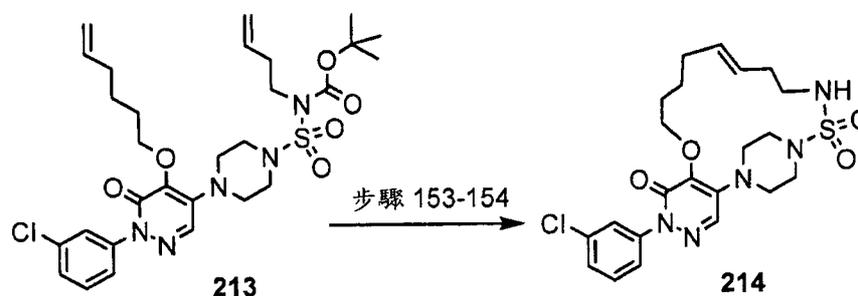


## 步驟 155：



將化合物 **209** (0.20 克, 0.35 毫莫耳) 與 3-丁烯-1-醇 (0.06 毫升, 0.7 毫莫耳)、三苯膦 (0.18 克, 0.7 毫莫耳) 及 DIAD (0.14 毫升, 0.7 毫莫耳) 在 3 毫升無水 THF 中混合。將混合物於室溫下攪拌過夜, 然後濃縮。藉急驟式層析純化 (溶離劑: 10%-30% EtOAc-己烷梯度液), 獲得 0.21 克化合物 **213**, 為白色固體。  
MS (M+1): m/e 622.

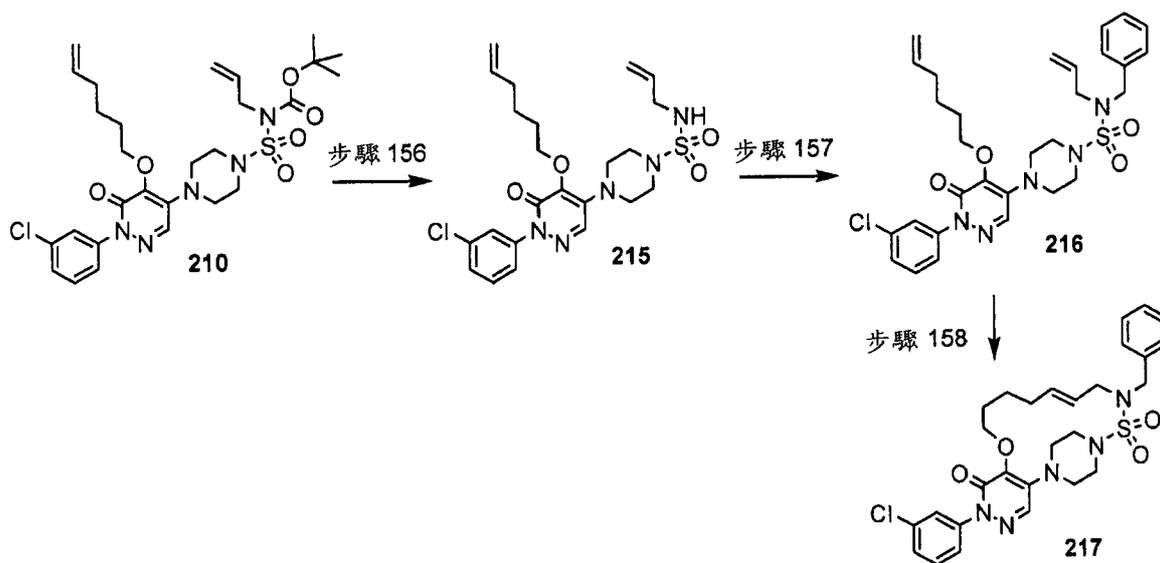
## 步驟 153-154：



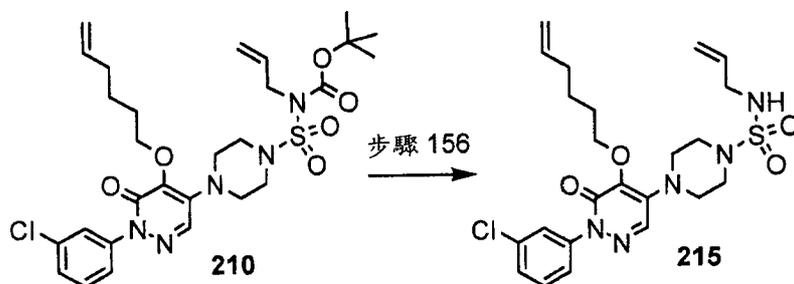
使用得自圖式 43 步驟 153-154 之程序, 合成下列化合物。

化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
1848Z		493	1849Z		479
1850Z		521	1851Z		507

圖式 45



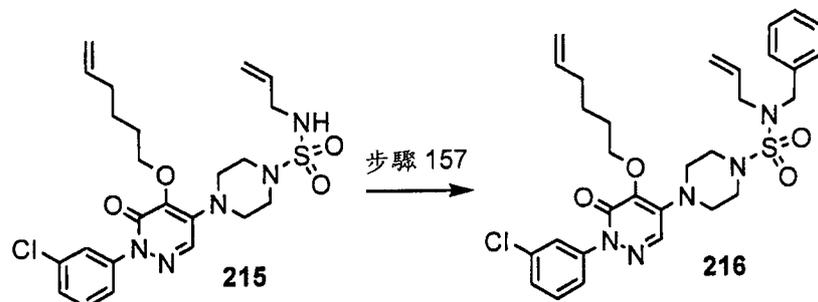
步驟 156：



將化合物 210 (220 毫克) 以 10 毫升在二氧陸園中之 4N HCl 於室溫下處理過夜。濃縮混合物，並使粗製物藉急驟式層

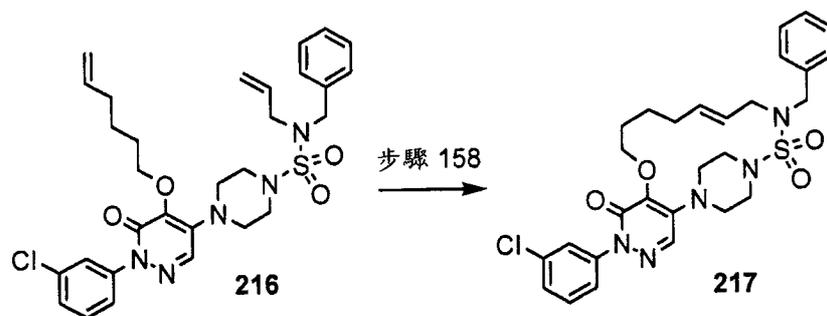
析純化(溶離劑：10%-40% EtOAc-己烷梯度液)，獲得180毫克化合物 **215**，為白色固體。MS (M+1)：m/e 508.

步驟 157：



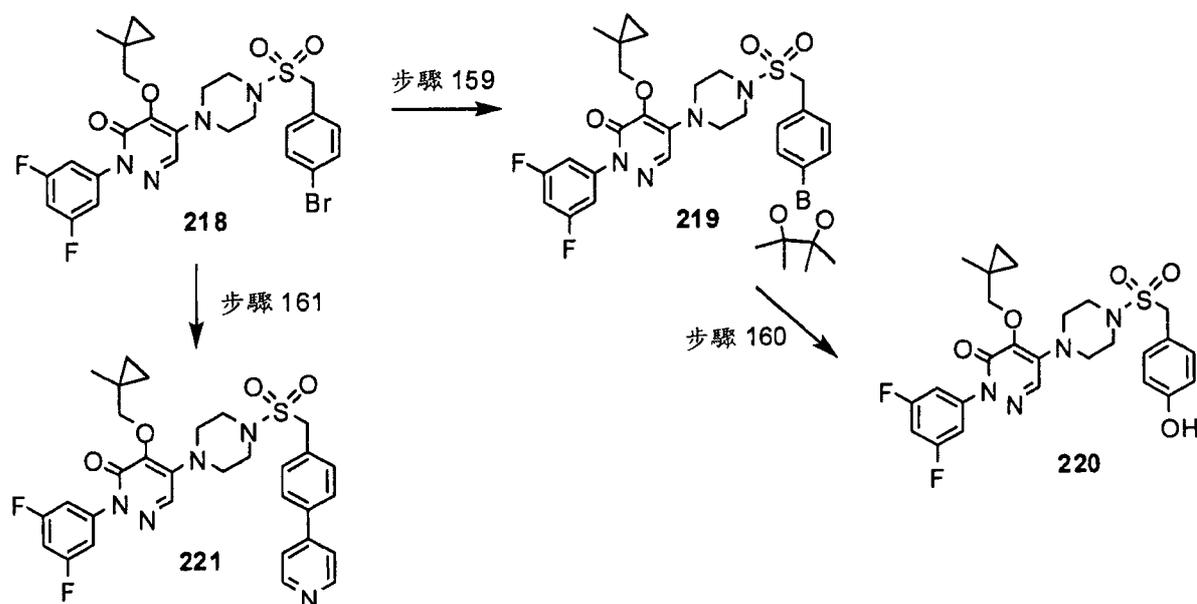
於0°C下，將化合物 **215** (0.11克，0.22毫莫耳)與溴化苄(40毫克，0.23毫莫耳)及60% NaH (10毫克，0.24毫莫耳)在2毫升無水DMF中混合。將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜。以EtOAc稀釋混合物，並以水，接著以鹽水洗滌。使有機層以無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥，及濃縮。藉急驟式層析純化，獲得0.10克化合物 **216**，為白色固體。MS (M+1)：m/e 598.

步驟 158：

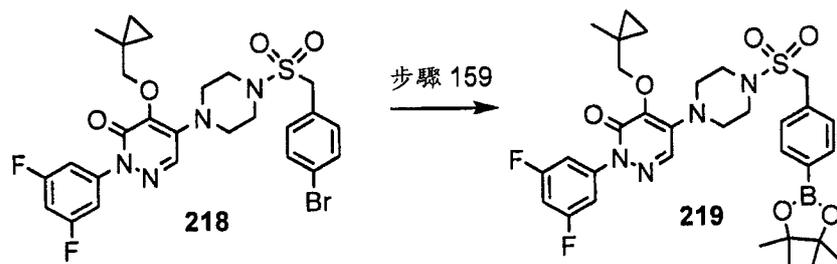


於氮氣下，將50毫升CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中之化合物 **216** (90毫克，0.15毫莫耳)與25毫克第2代Grubbs氏觸媒混合。然後，將混合物於氮氣下加熱至50°C過夜。於冷卻後，濃縮混合物，並使粗產物藉由Gilson預備HPLC純化(溶離劑：CH<sub>3</sub>CN-水梯度液)，獲得69毫克化合物 **217**，為白色固體。MS (M+1)：m/e 570.

圖式 46

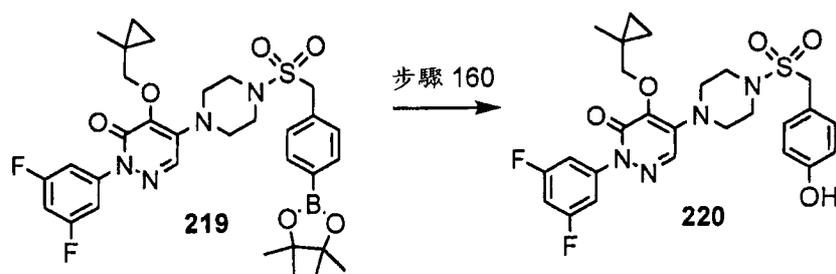


## 步驟 159：



於圓底燒瓶中，裝填 1,4-二氧陸園 (20 毫升) 中之 [1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]-二氯鈣(II) 與二氯甲烷 (1:1) 複合物 (6.70 毫克, 0.00820 毫莫耳); 化合物 **218** (100 毫克, 0.164 毫莫耳); 雙(品吶可基)二硼 (50.0 毫克, 0.197 毫莫耳) 及醋酸鉀 (80.5 毫克, 0.820 毫莫耳)。將反應混合物置於氮大氣下，並在真空下脫氣三次。將反應物在 100°C 下攪拌過夜。於冷卻後，使混合物經過短路徑矽膠管柱(溶離劑：醋酸乙酯)過濾。使溶劑濃縮，然後藉急驟式層析純化(溶離劑：1:1 己烷：EtOAc)，獲得 75 毫克 (70% 產率) 產物 **219**。MS (M+1)：m/e 657.

## 步驟 160：

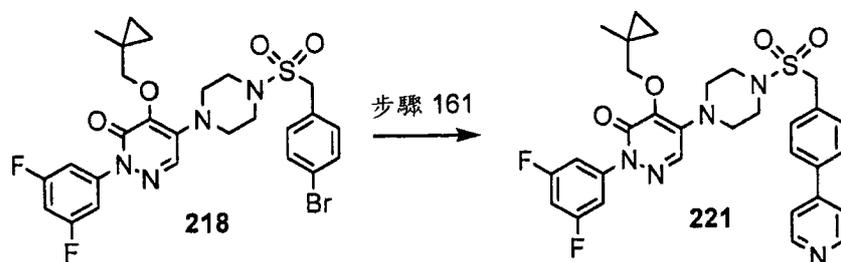


使化合物 **219** (80 毫克, 0.1 毫莫耳) 溶於乙醇中, 並在 0°C 下添加 1M 碳酸氫鈉 (200 微升) 與過氧化氫 (50 微升, 0.5 毫莫耳)。將反應物在 0°C 下攪拌過夜, 然後濃縮。添加水中之 1M 氯化氫 (5 毫升), 將混合物以醋酸乙酯 (150 毫升) 萃取, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及濃縮。藉矽膠層析純化 (溶離劑: 1:1 己烷: EtOAc), 獲得 42 毫克 (63% 產率) 產物 **220**。MS (M+1): m/e 547.

使用上述程序, 合成下列化合物。

化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
1852Z		547	1853Z		562

步驟 161:



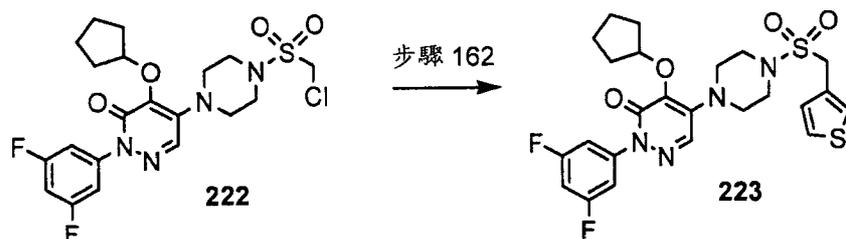
於圓底燒瓶中, 裝填 1,4-二氧陸園 (20 毫升) 與水 (2 毫升) 中之化合物 **218** (70.0 毫克, 0.115 毫莫耳)、肆 (三苯膦) 鈰 (0) (5.69 毫克, 0.00492 毫莫耳)、4-吡啶基二羥基硼烷 (20.0 毫克,

0.163 毫莫耳) 及碳酸鈉 (38.5 毫克, 0.118 毫莫耳)。將反應物置於氮大氣下, 並在真空下脫氣三次。將反應混合物在 100 °C 下攪拌過夜。於冷卻後, 使混合物經過短路徑矽膠管柱 (溶離劑: 醋酸乙酯) 過濾。濃縮溶劑, 並藉矽膠層析純化 (溶離劑: 1:2 己烷: EtOAc), 獲得 70 毫克 (100% 產率) 產物 **221**。MS (M+1): m/e 608.

使用上述程序, 合成下列化合物。

化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
1854 Z		624	1855Z		598
1856 Z		651	1857Z		614
1858 Z		610			

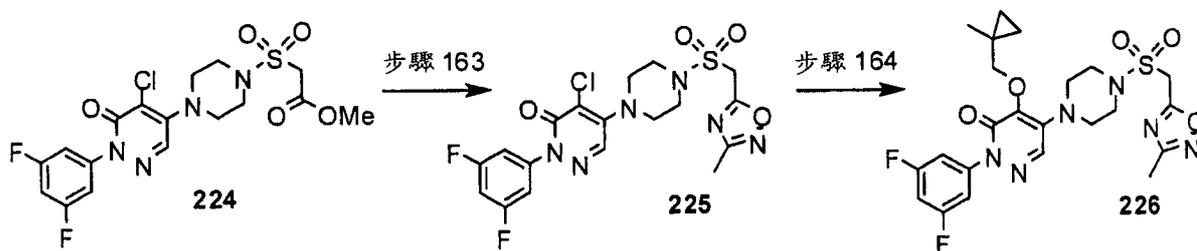
圖式 47



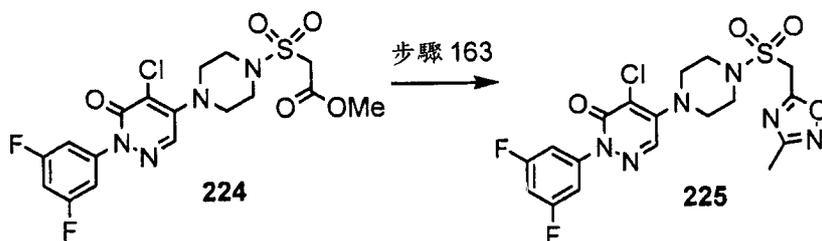
## 步驟 162：

於圓底燒瓶中，裝填化合物 **222** (50 毫克，0.102 毫莫耳)、3-噻吩基二羥基硼烷 (26.2 毫克，0.204 毫莫耳)、L-脯胺酸 (2.82 毫克，0.0245 毫莫耳)、鉀雙(三甲基矽烷基)胺 (40.8 毫克，0.204 毫莫耳)、異丙醇 (0.5 毫升，6 毫莫耳) 及二氯化鎳二甲氧基乙烷 (2.70 毫克，0.0123 毫莫耳)。將反應物置於氮大氣下，並在真空下脫氣三次。使反應物經過短路徑矽膠管柱 (溶離劑：醋酸乙酯) 過濾，並使溶劑濃縮。藉矽膠層析純化 (溶離劑：1:2 己烷：EtOAc)，獲得產物，使其在 Gilson 逆相 HPLC 上進一步純化 (溶離劑：水：CH<sub>3</sub>CN 梯度液)，獲得 5 毫克 (9% 產率) 產物 **223**。MS (M+1)：m/e 537。

## 圖式 48



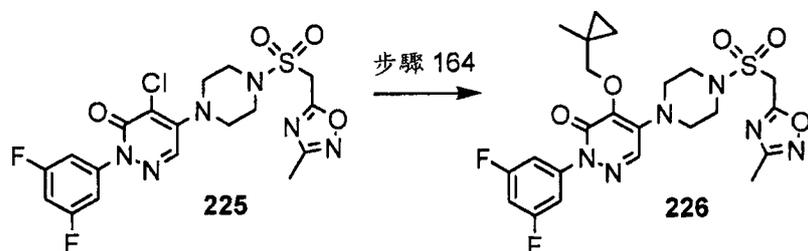
## 步驟 163：



將甲苯 (10 毫升) 中之化合物 **224** (100 毫克，0.216 毫莫耳)、碳酸鉀 (60 毫克，0.432 毫莫耳) 及 N-羥基乙醯亞胺醯胺 (18 毫克，0.24 毫莫耳) 於回流下加熱 48 小時。於冷卻後，使反應混合物經過短路徑矽膠管柱 (溶離劑：醋酸乙酯) 過濾。濃

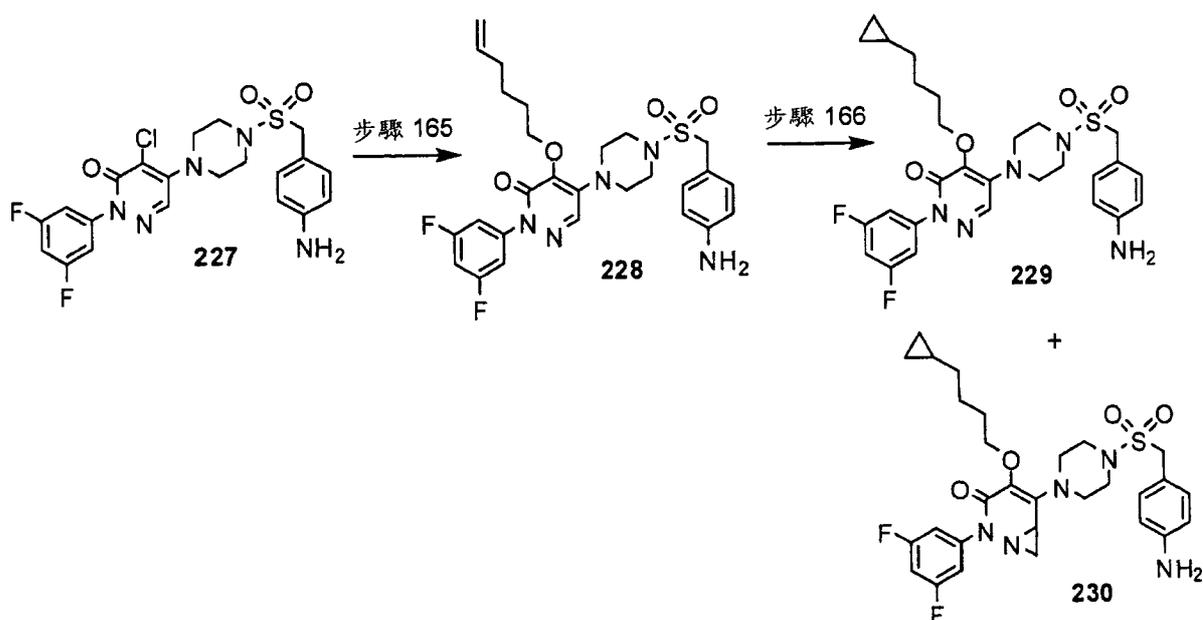
縮溶劑，並藉矽膠層析純化(溶離劑：1:2 己烷：醋酸乙酯)，獲得 81 毫克 (77% 產率) 產物 **225**。MS (M+1)：m/e 487。

步驟 164：

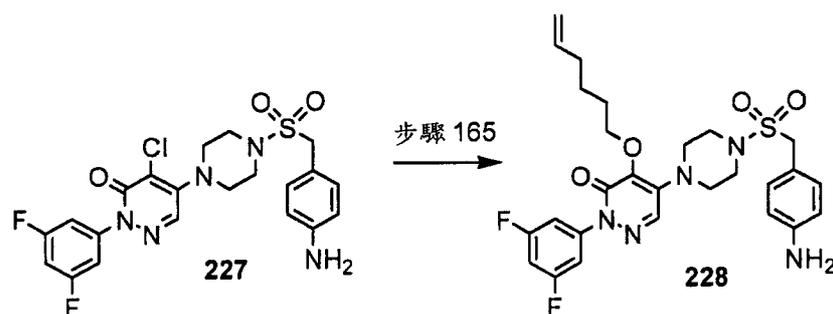


於無水 THF (6 毫升) 中之甲基環丙烷甲醇 (168 毫克，1.94 毫莫耳) 內，添加氫化鈉 (60.2 毫克，60 重量%，在油中，1.50 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 10 分鐘，然後添加化合物 **225** (50 毫克，0.103 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜，接著濃縮溶劑。添加水，並以醋酸乙酯萃取水溶液。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化(溶離劑：1:1 己烷：EtOAc)，獲得 30 毫克 (54% 產率) 產物 **226**。MS (M+1)：m/e 537。

圖式 49

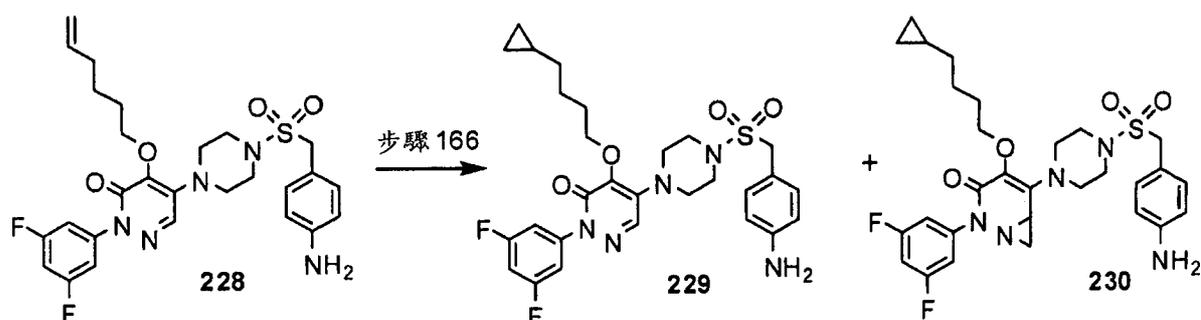


## 步驟 165：



在已溶於無水 THF (5 毫升) 中之 5-己烯-1-醇 (48 毫克, 0.483 毫莫耳) 內, 添加 THF 中之 1M 六甲基二矽氮烷鈉 (0.323 毫升, 0.323 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 10 分鐘, 然後添加化合物 **227** (80.0 毫克, 0.161 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌過夜, 並蒸發溶劑。添加水, 並以醋酸乙酯萃取混合物。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。藉矽膠層析純化 (溶離劑: 1:1 己烷: EtOAc), 獲得 80 毫克 (89% 產率) 產物 **228**。MS (M+1): m/e 560。

## 步驟 166：



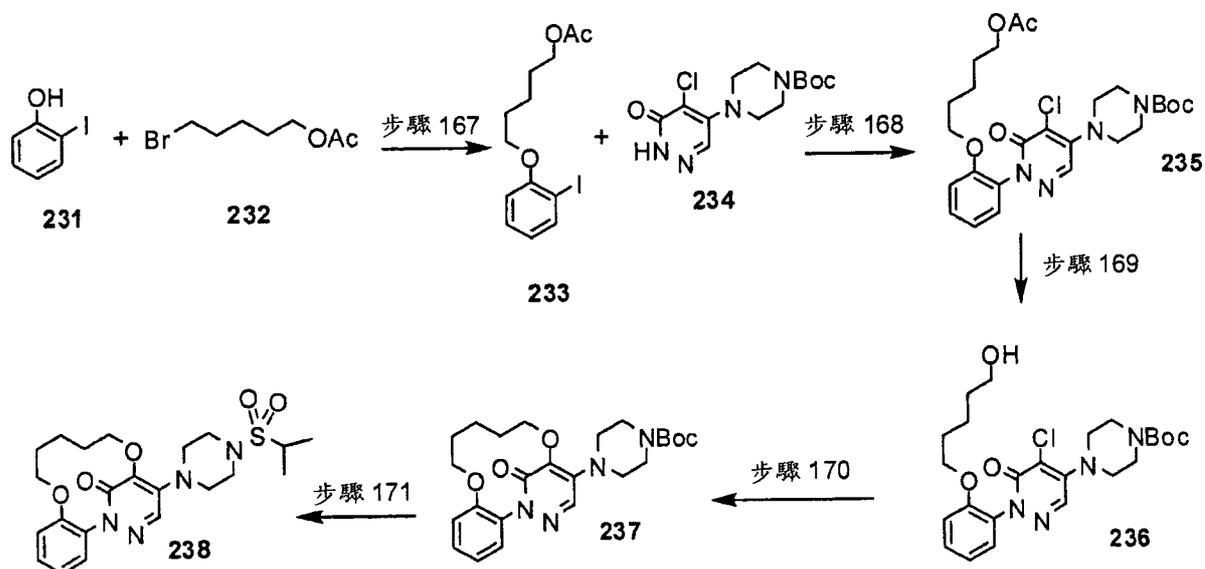
於裝有二氯甲烷 (10 毫升) 中之二碘甲烷 (0.034 毫升, 0.43 毫莫耳) 之 Schlenk 燒瓶內, 慢慢添加三氟醋酸 (49 毫克, 0.032 毫升, 0.43 毫莫耳), 接著為戊烷中之 1.0M 二乙鋅 (0.43 毫升, 0.43 毫莫耳)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘。添加二氯甲烷中之化合物 **228** (80 毫克, 0.143 毫莫耳)。使反應混合物

慢慢溫熱至室溫，並攪拌過夜。添加飽和氯化銨，並以二氯甲烷萃取水溶液，以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化(溶離劑：1:1 己烷：EtOAc)，獲得 10 毫克(12% 產率)產物 **229** MS (M+1)：m/e 574 與 30 毫克(36% 產率)產物 **230** MS (M+1)：m/e 588.

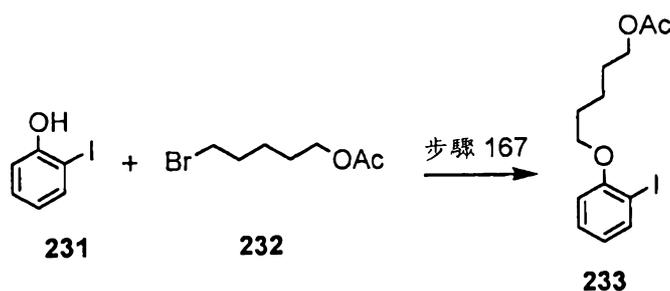
使用上述程序，合成下列化合物。

化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
1859Z		546	1860Z		546
1861Z		560	1862Z		560

圖式 50

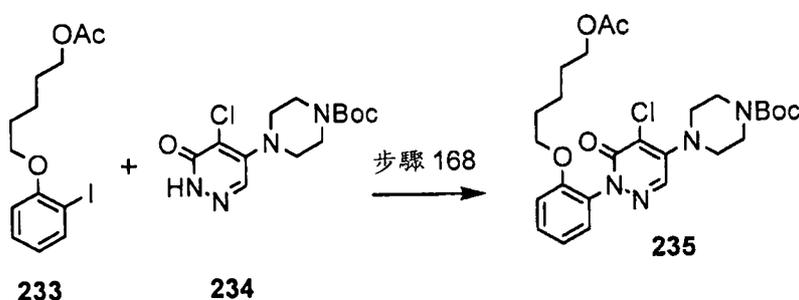


## 步驟 167：



於氮大氣下，於2-碘酚 **231** (2.0 克，9.09 毫莫耳) 在無水 DMF (40 毫升) 中之溶液內，添加  $K_2CO_3$  (4.93 克，35.7 毫莫耳) 與醋酸 5-溴基戊酯 (4.16 毫升，25.0 毫莫耳)。將反應混合物加熱至  $50^\circ C$ ，並攪拌 17 小時。以醋酸乙酯稀釋反應混合物，然後以鹽水洗滌。使有機萃液以  $MgSO_4$  脫水乾燥，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化 (溶離劑：在己烷中之 5% 醋酸乙酯)，產生 1.81 克 (57% 產率) 產物 **233**，為黃色液體。

## 步驟 168：

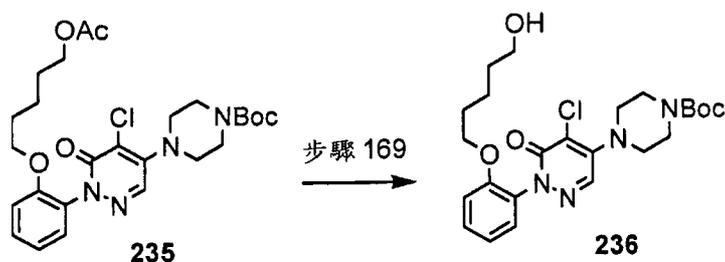


參考資料：Pu, Y.M. 等人, *Tet. Lett.* **2006**, 47, 149-153.

在密封燒瓶中，於碘化物 **233** (829.6 毫克，2.38 毫莫耳) 與噻嗪酮 **234** (500 毫克，1.59 毫莫耳) 在無水 DMF (10 毫升) 中之溶液內，添加  $K_2CO_3$  (329.3 毫克，2.38 毫莫耳) 與 Cu 觸媒 (69.2 毫克，0.159 毫莫耳)，並以氮沖洗。將反應混合物加熱至  $120^\circ C$ ，歷經 17 小時。以醋酸乙酯稀釋反應混合物，並以 1N HCl，接著以鹽水洗滌。使有機萃液以  $MgSO_4$  脫水乾燥，過

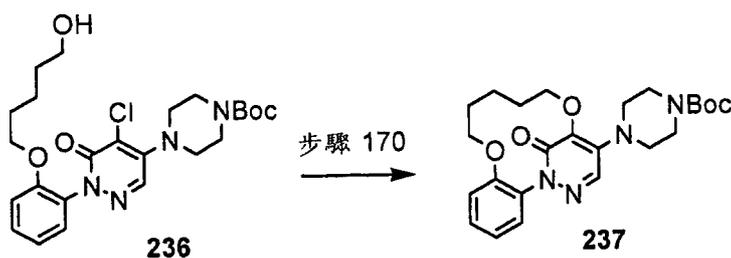
濾，及濃縮。藉矽膠層析純化(溶離劑：在己烷中之50%醋酸乙酯)，產生81毫克(10%)產物**235**，為黃色油。MS (M+1): m/e 535.

**步驟 169：**



在氮大氣下，於醋酸酯**235**(81毫克，0.151毫莫耳)在MeOH(5毫升)中之溶液內，添加水(3滴)與 $K_2CO_3$ (105毫克，0.760毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌18小時。以飽和 $NH_4Cl$ 使反應混合物淬滅，然後以醋酸乙酯萃取。將有機萃液以鹽水洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化(溶離劑：在己烷中之65%醋酸乙酯)，產生52.6毫克(71%)產物**236**，為白色泡沫物。MS (M+1): m/e 493.

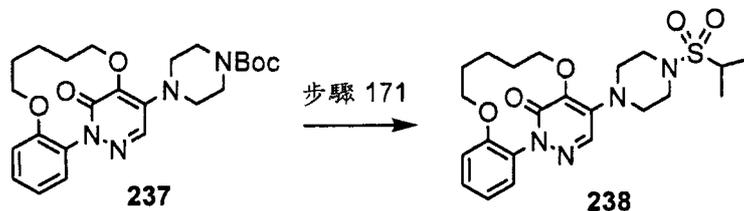
**步驟 170：**



在氮大氣下，於醇**236**(42.3毫克，0.086毫莫耳)在THF(15毫升)中之溶液內，添加NaH(60%，6.9毫克，0.479毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌18小時。以飽和 $NH_4Cl$ 使反應混合物淬滅，然後以醋酸乙酯萃取。將有機萃液以鹽水洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化(溶離

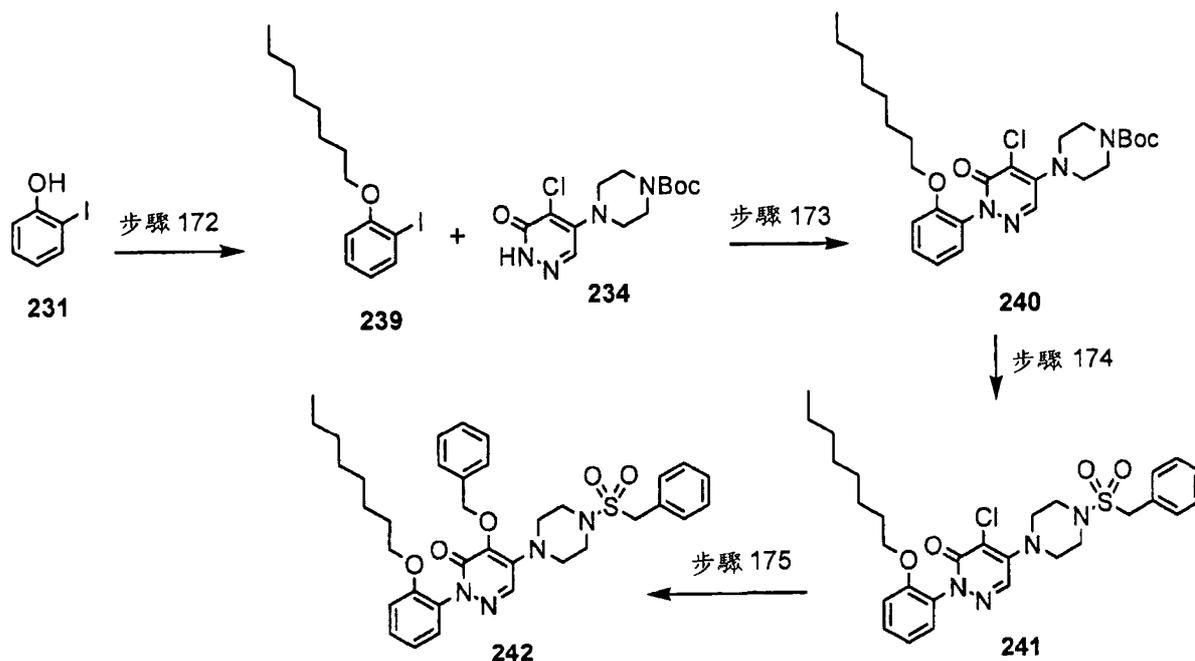
劑：在己烷中之35%醋酸乙酯)，產生12毫克(31%)產物**237**，為白色固體。MS (M+1)：m/e 457.

步驟 171：

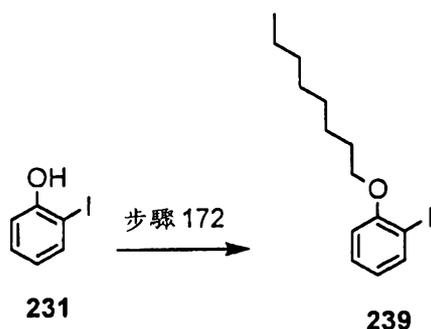


於氮大氣下，將二氧陸園中之4N HCl (5 毫升) 添加至巨環**237** (52 毫克，0.114 毫莫耳) 中。將反應混合物在室溫下攪拌1.5 小時。然後，使反應物濃縮，並在高真空下乾燥。於此粗產物在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中之溶液(10 毫升)內，添加氯化異丙基磺醯(51.2 微升，0.456 毫莫耳)與 Hunig 氏鹼(119 微升，0.683 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌17 小時，接著濃縮。藉矽膠層析純化，產生16.3 毫克(31%)產物**238**，為褐色固體。MS (M+1)：m/e 463.

圖式 51

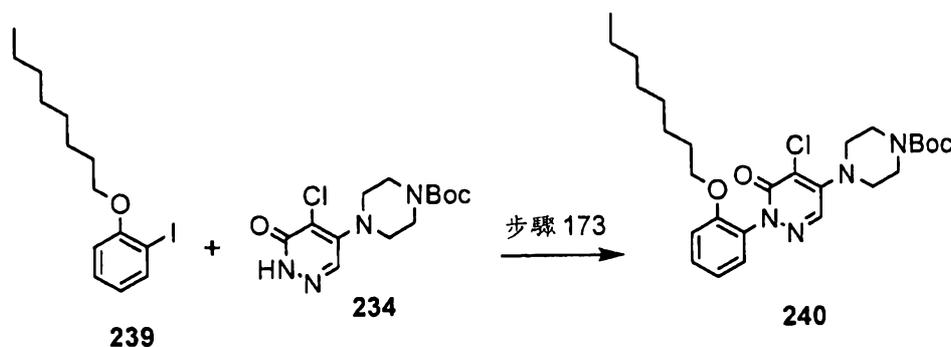


## 步驟 172：



在氮大氣下，於2-碘酚 **231** (2.0 克，9.09 毫莫耳) 在無水 DMF (40 毫升) 中之溶液內，添加  $K_2CO_3$  (3.77 克，27.3 毫莫耳) 與 1-碘基辛烷 (1.98 毫升，10.9 毫莫耳)。將反應混合物加熱至  $40^\circ C$ ，並攪拌 17 小時。以醋酸乙酯稀釋反應混合物，然後以鹽水洗滌。使有機萃液以  $MgSO_4$  脫水乾燥，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化 (溶離劑：在己烷中之 3% 醋酸乙酯)，產生 3.02 克 (99% 產率) 產物 **239**，為黃色液體。

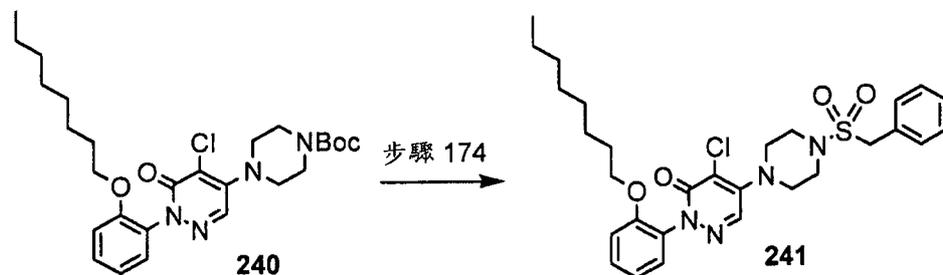
## 步驟 173：



在密封燒瓶中，於碘化物 **239** (1.27 克，3.82 毫莫耳) 與噁嗪酮 **234** (1 克，3.18 毫莫耳) 在無水 DMF (14 毫升) 中之溶液內，添加  $K_2CO_3$  (483 毫克，3.50 毫莫耳) 與 Cu 觸媒 (139 毫克，0.319 毫莫耳)，並以氮沖洗。將反應混合物加熱至  $120^\circ C$ ，歷經 17 小時。以醋酸乙酯稀釋反應混合物，並以 1N HCl，接著以鹽水洗滌。使有機萃液以  $MgSO_4$  脫水乾燥，過濾，及濃縮。

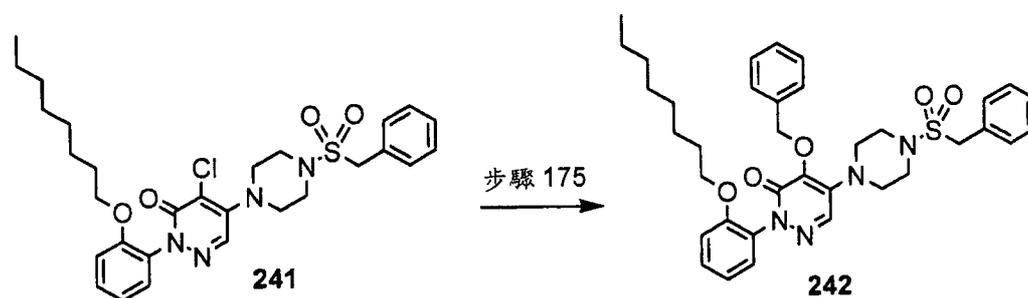
藉矽膠層析純化(溶離劑：在己烷中之50%醋酸乙酯)，產生300毫克(15%)產物**240**，為黃色油。MS (M+1)：m/e 519.

步驟 174：



於氮大氣下，將二氧陸圓中之4N HCl (5毫升)添加至化合物**240** (50毫克，0.096毫莫耳)中。將反應混合物在室溫下攪拌1.5小時。接著，使反應物濃縮，並在高真空下乾燥。於此粗產物在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中之溶液(5毫升)內，添加氯化α-甲苯磺醯(55.1毫克，0.289毫莫耳)與Hunig氏鹼(100微升，0.574毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌17小時，然後濃縮。藉矽膠層析純化，產生44.9毫克(81%)產物**241**，為無色油。MS (M+1)：m/e 573.

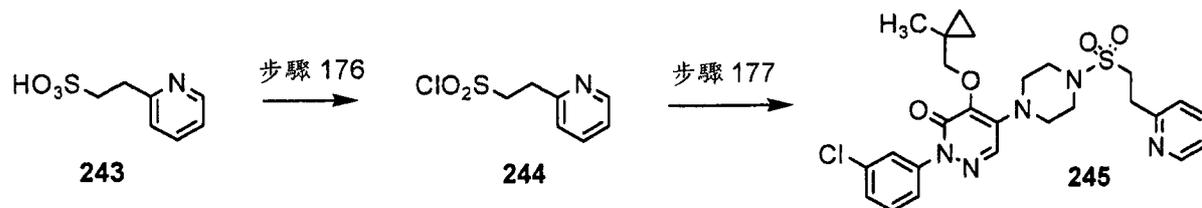
步驟 175：



在氮大氣下，於苄醇(39.1毫克，0.362毫莫耳)在THF (10毫升)中之溶液內，添加NaH (60%，在油中，11.6毫克，0.290毫莫耳)。於反應溶液中，添加氯化物**241** (41.4毫克，0.072毫莫耳)，並將反應混合物在室溫下攪拌17小時。以飽和

$\text{NH}_4\text{Cl}$  使反應淬滅，並以醋酸乙酯萃取。然後，將有機萃液以鹽水洗滌，以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化(溶離劑：在己烷中之 65% 醋酸乙酯)，產生 34.6 毫克 (74%) 產物 **242**，為褐色油。MS (M+1): m/e 645.

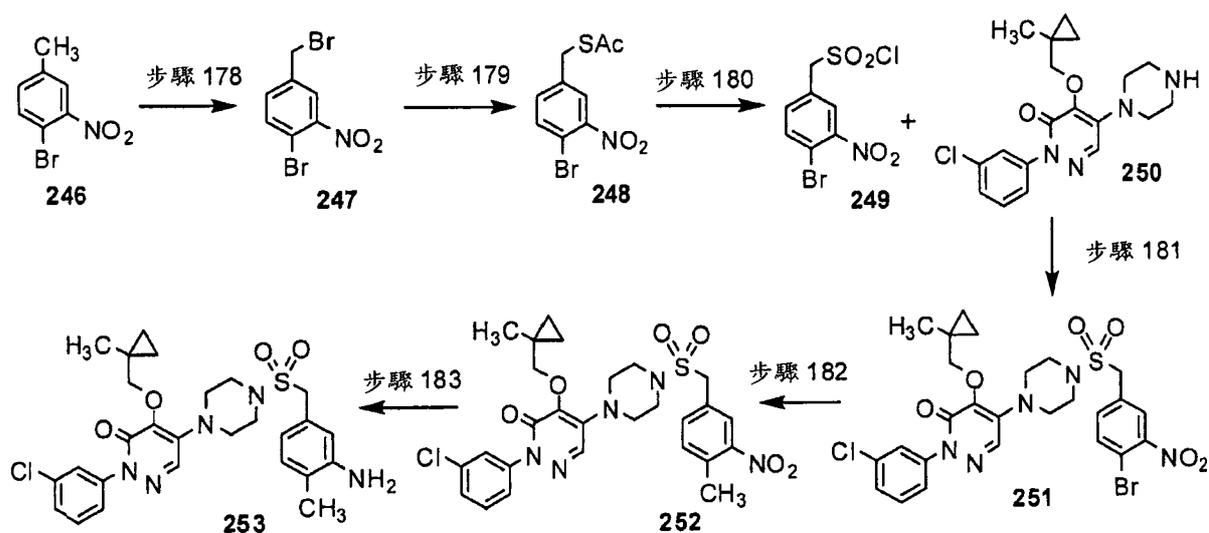
圖式 52



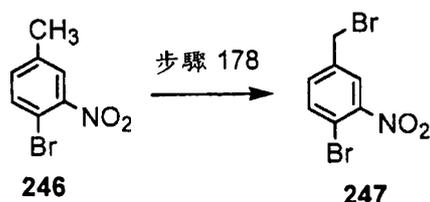
## 步驟 176 與 177：

將 2-(吡啶-2-基)乙烷磺酸 (**243**) (60 毫克, 0.32 毫莫耳) 與二氯化亞硫醯 (2.3 毫升, 31.6 毫莫耳) 之混合物於氮氣及  $55^\circ\text{C}$  下攪拌 5 小時。使混合物冷卻至室溫，及在減壓下濃縮至乾涸。以甲苯 (5 毫升) 進一步稀釋所形成之殘留物，將其於減壓下移除，獲得粗製氯化 2-(吡啶-2-基)乙烷磺醯 (**244**)，為微細粉末。將化合物 **244** 以二氯甲烷 (2 毫升) 稀釋，並使溶液冷卻至  $0^\circ\text{C}$ ，且逐滴添加 2-(3-氯苯基)-4-((1-甲基環丙基)甲氧基)-5-(六氫吡啶-1-基)噻嗪-3(2H)-酮 (120 毫克, 0.32 毫莫耳) 與三乙胺 (0.54 毫升, 3.87 毫莫耳) 在二氯甲烷 (3 毫升) 中之冷溶液。使反應混合物慢慢溫熱至室溫，攪拌總計 18 小時，然後在減壓下移除溶劑。使殘留物藉由 CombiFlash 相關物件純化 (80 克矽膠藥筒)，以醋酸乙酯/己烷 (1:9 至 7:3) 溶離，以提供產物 **245** (66 毫克, 38%)，為白色固體。MS (M+1): m/e 544.

圖式 53

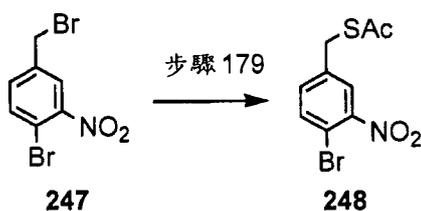


## 步驟 178：



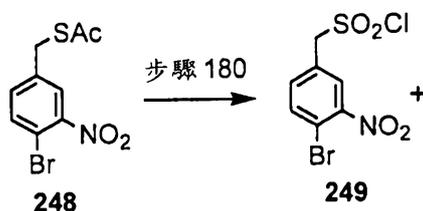
將 1-溴基 -4- 甲基 -2- 硝基 苯 **246** (10.0 克，46.29 毫莫耳)、N-溴基琥珀醯亞胺 (9.06 克，50.92 毫莫耳) 及 AIBN (0.76 克，4.63 毫莫耳) 在四氯化碳 (50 毫升) 中之混合物，於室溫下以氮滌氣 (液面下起泡)，歷經 10 分鐘，然後，將混合物加熱至回流，並攪拌 17 小時。將已冷卻之混合物真空過濾，並濃縮濾液。使所形成之殘留物藉由 CombiFlash 相關物件純化 (330 克矽膠藥筒)，以醋酸乙酯 / 己烷 (3:97 至 1:9) 溶離，提供 6.88 克 (50% 產率) 產物 **247**，為黃色固體。

## 步驟 179：



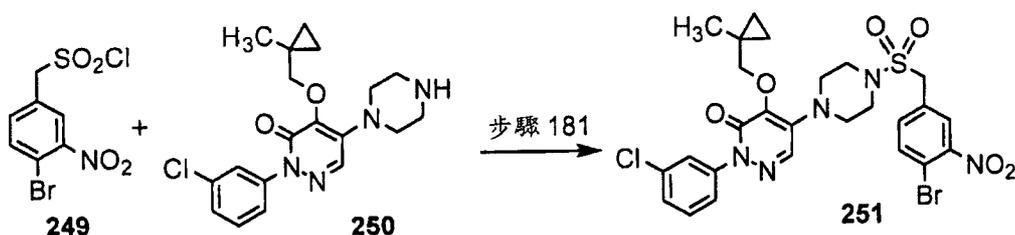
將 1-溴基-4-(溴基甲基)-2-硝基苯 **247** (6.88 克, 23.33 毫莫耳) 與 硫代醋酸鉀 (3.46 克, 30.33 毫莫耳) 在 無水 DMF (100 毫升) 中之 溶液於 氮氣及 55°C 下 加熱 17 小時。將 已冷卻之 混合物 以 水 (300 毫升) 稀釋, 並以 醋酸乙酯 (3 x 200 毫升) 萃取。將 合併之 有機萃液 以 水 (3 x 50 毫升)、鹽水 (100 毫升) 洗滌, 然後 濃縮, 而得 產物 **248** (6.73 克, 99% 產率), 為 深紅色油, 將 其使用於 下一步驟, 無需 進一步 純化。

### 步驟 180:



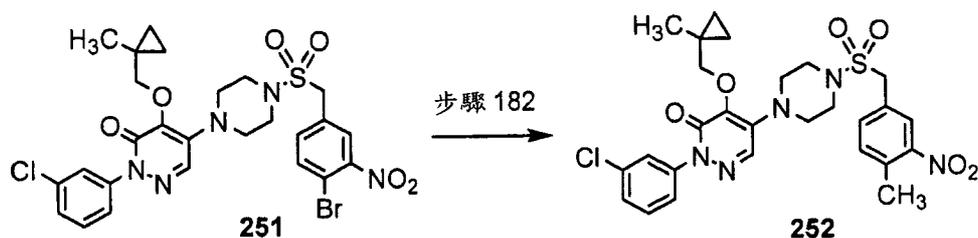
於 0°C 下, 使 氮氣 慢慢地 起泡 通過 乙烷 硫代酸 S-4-溴基-3-硝基 苄酯 **8** (6.73 克, 23.2 毫莫耳) 在 二氯 甲烷 (100 毫升) 與 水 (20 毫升) 中之 兩相 混合物, 歷經 45 分鐘, 於 此段 時間內, 溶液 變成 持久 黃色。使 氮氣 慢慢地 起泡 通過 溶液, 以 置換 氮氣, 並以 二氯 甲烷 (100 毫升) 萃取 反應 混合物。將 水層 以 二氯 甲烷 (2 x 30 毫升) 進一步 萃取, 並以 鹽水 (100 毫升) 洗滌 合併之 有機萃液, 脫水 乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 過濾, 及 濃縮, 而得 氯化 (4-溴基-3-硝基 苄基) 甲烷 磺醯 **9** (7.00 克, 96% 產率), 為 黃色 固體, 將 其使用於 下一步驟, 無需 進一步 純化。

### 步驟 181:



於 0°C 及氮氣下，將三乙胺 (1.64 毫升，11.8 毫莫耳) 添加至 2-(3-氯苯基)-4-((1-甲基環丙基)甲氧基)-5-(六氫吡啶-1-基)噁嗪-3(2H)-酮 **250** (2.21 克，5.89 毫莫耳) 與 (4-溴基-3-硝基苯基) 氯化甲烷磺醯 **249** (1.86 克，5.91 毫莫耳) 在無水二氯甲烷 (25 毫升) 中之混合物內。將混合物在 0°C 下攪拌 1 小時，然後，使其慢慢溫熱至室溫，攪拌總計 16 小時。將混合物以二氯甲烷 (150 毫升) 稀釋，以水 (50 毫升)，接著以鹽水 (50 毫升) 洗滌，及在減壓下移除溶劑。使殘留物藉由 CombiFlash 相關物件純化 (120 克 SiO<sub>2</sub> 藥筒)，以醋酸乙酯/己烷 (1:9 至 4:6) 溶離，提供 980 毫克 (25% 產率) 產物 **251**，為黃色固體：MS (M+1): m/e 652.

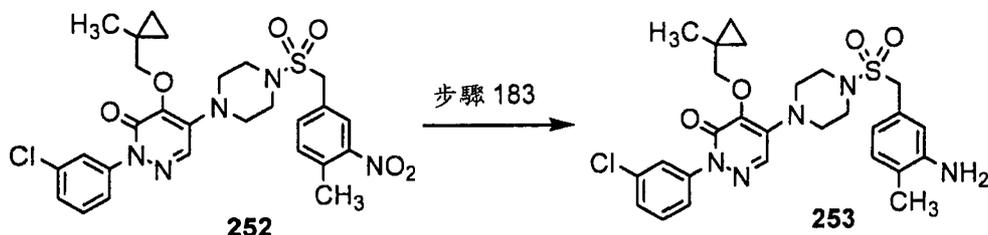
#### 步驟 182：



於室溫及氮氣下，將碳酸鈉 (46 毫克，0.14 毫莫耳) 與碳酸鉀 (39 毫克，0.28 毫莫耳) 添加至 5-(4-(4-溴基-3-硝基苄基磺醯基)六氫吡啶-1-基)-2-(3-氯苯基)-4-((1-甲基環丙基)甲氧基)噁嗪-3(2H)-酮 **10** (93 毫克，0.142 毫莫耳) 在 1,4-二氧陸園 (5 毫升) 中之經脫氣溶液內，然後添加 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 毫克，0.014 毫莫耳) 與三甲基環硼氧烷 (44 微升，0.315 毫莫耳)。將反應混合物於回流下攪拌 16 小時，接著濃縮已冷卻之混合物。將所形成之殘留物以水 (30 毫升) 稀釋，且以二氯甲烷 (2 x 30 毫升) 萃取。將合併之有機萃液以鹽水 (50 毫升) 洗滌，然後濃縮。使殘留物藉由 CombiFlash 相關物件純化 (40 克 SiO<sub>2</sub> 藥筒)，

以醋酸乙酯/己烷(1:9至4:6)溶離，提供75毫克(90%產率)產物**252**，為黃色固體。MS (M+1): m/e 588.

步驟 183:

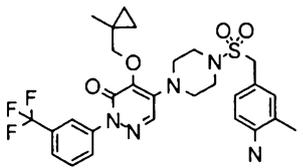
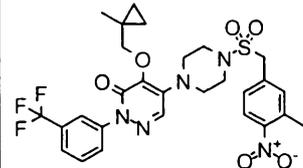
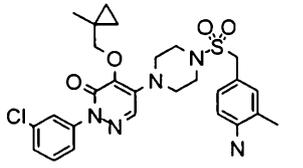
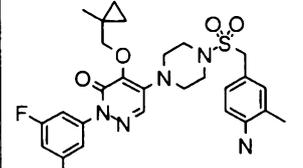
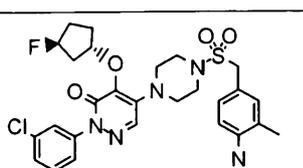
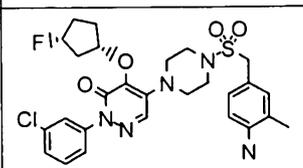
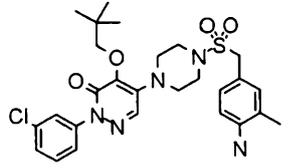
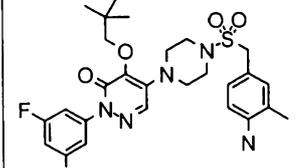
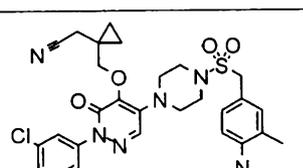
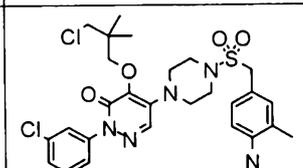
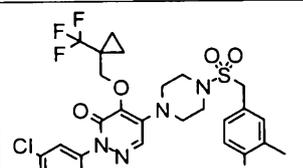
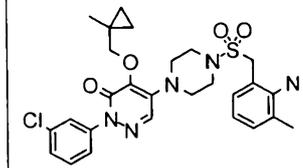


將2-(3-氯苯基)-5-(4-(4-甲基-3-硝基苄基磺醯基)六氫吡啶-1-基)-4-((1-甲基環丙基)甲氧基)噁嗪-3(2H)-酮**252** (75毫克，0.13毫莫耳)與氧化鉑(II)(11毫克，0.048毫莫耳)在乙醇(5毫升)與THF(5毫升)中之混合物，於室溫及氫大氣(氣瓶)下攪拌18小時。使混合物在減壓下經過矽藻土填充柱過濾，並濃縮濾液。使殘留物藉由CombiFlash相關物件純化(40克SiO<sub>2</sub>藥筒)，以醋酸乙酯/己烷(15:85至8:2)溶離，提供36毫克(51%產率)產物**253**，為白色固體。MS (M+1): m/e 558.

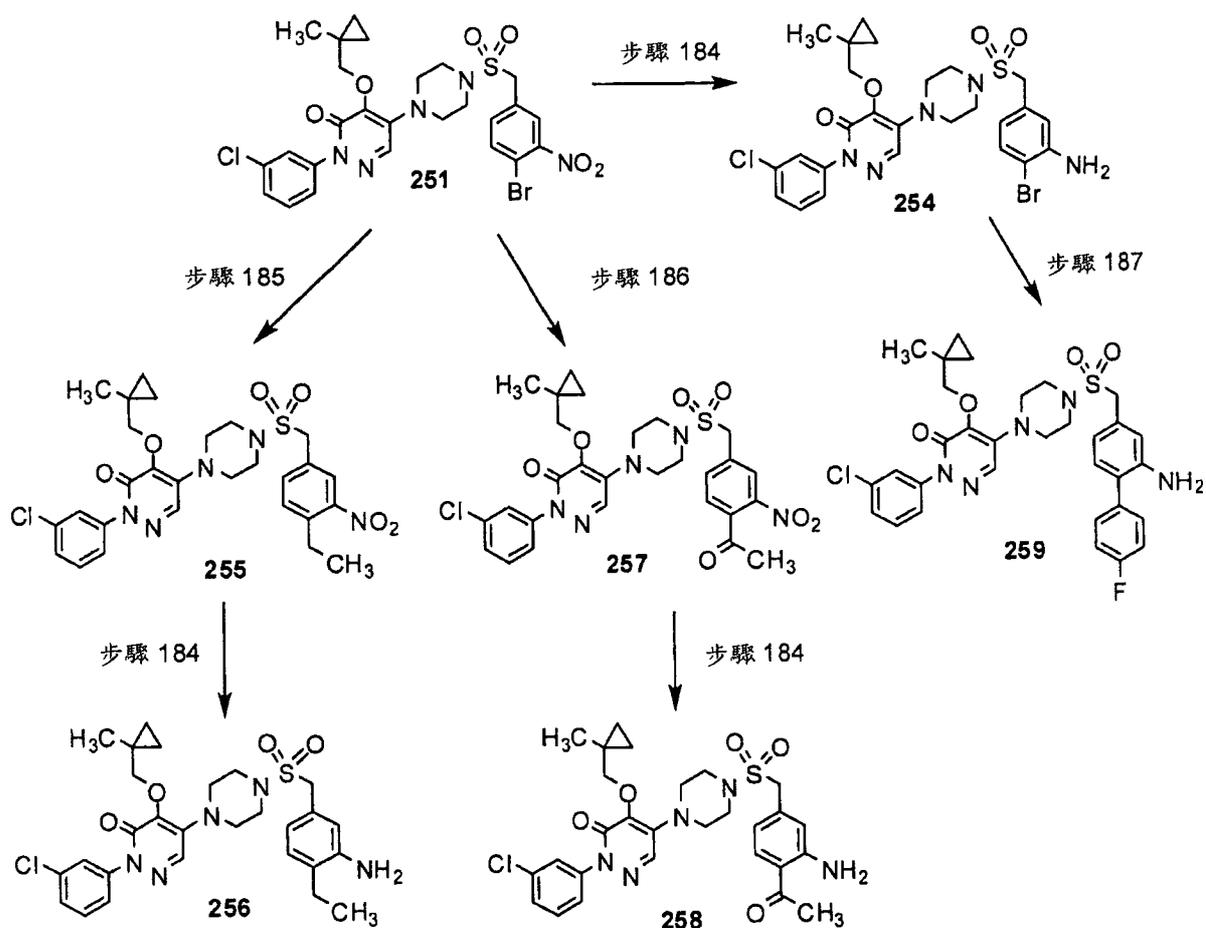
使用上述程序，合成下列化合物。

表 34: 具有甲基-或甲氧基-取代之磺醯胺之氧類似物

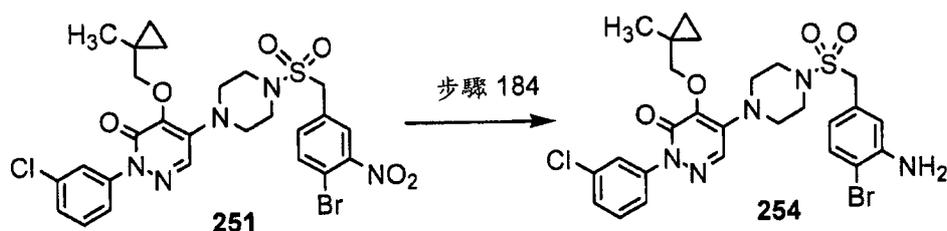
化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
1863Z		574	1864Z		576
1865Z		604	1866Z		634

1867Z		592	1868Z		622
1869Z		558	1870Z		560
1871Z		576	1872Z		576
1873Z		560	1874Z		562
1875Z		583	1876Z		594
1877Z		612	1878Z		558

圖式 54



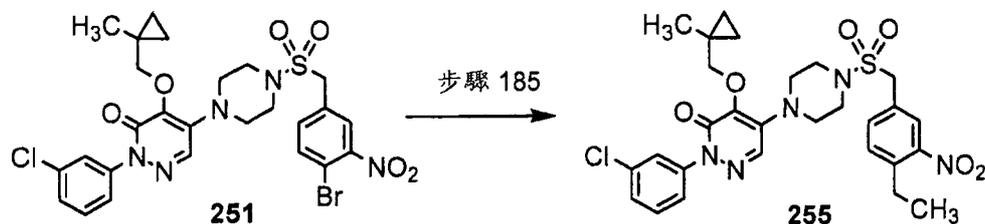
## 步驟 184：



將 5-(4-(4-溴基-3-硝基苄基磺醯基)六氫吡啶-1-基)-2-(3-氯苯基)-4-((1-甲基環丙基)甲氧基)噁嗪-3(2H)-酮 **251** (49 毫克, 0.075 毫莫耳) 與氧化鉑(II)(10 毫克, 0.044 毫莫耳) 在乙醇(5 毫升) 與 THF (2 毫升) 中之混合物, 於室溫及氫大氣(氣瓶)下攪拌 16 小時。使混合物在減壓下經過矽藻土填充柱過濾, 並濃縮濾液。使殘留物藉由 CombiFlash 相關物件純化(40 克 SiO<sub>2</sub> 藥

筒)，以醋酸乙酯/己烷(1:9至8:2)溶離，提供21毫克(45%產率)產物**254**，為白色固體。MS (M+1)：m/e 622。

#### 步驟 185：



將磷酸鉀(66毫克，0.31毫莫耳)在水(2毫升)中之溶液添加至5-(4-(4-溴基-3-硝基苄基磺醯基)六氫吡啶-1-基)-2-(3-氯苯基)-4-((1-甲基環丙基)甲氧基)噁嗪-3(2H)-酮**251**(92毫克，0.141毫莫耳)在THF(5毫升)中之經脫氣溶液內，接著添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(8毫克，0.01毫莫耳)與三乙基甲硼烷(1.0M，在THF中，0.17毫升，0.17毫莫耳)，並將混合物加熱至回流，攪拌總計18小時。以水(30毫升)稀釋已冷卻之混合物，並以二氯甲烷(3 x 30毫升)萃取。將合併之有機萃液以鹽水(50毫升)洗滌，然後濃縮。使殘留物藉由CombiFlash相關物件純化(40克SiO<sub>2</sub>藥筒)，以醋酸乙酯/己烷(1:9至4:6)溶離，提供34毫克(40%產率)產物**255**，為黃色固體。MS (M+1)：m/e 602。

#### 步驟 184：



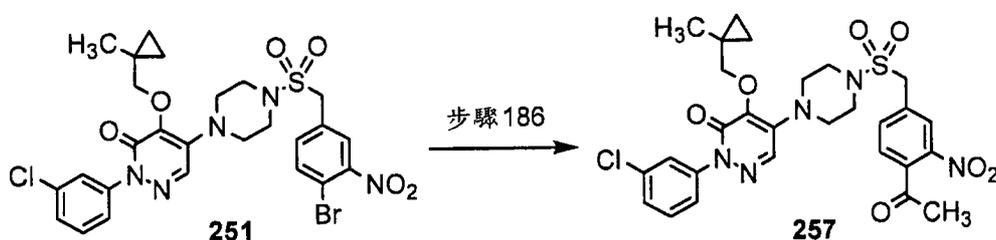
2-(3-氯苯基)-5-(4-(4-乙基-3-硝基苄基磺醯基)六氫吡啶-1-基)-4-((1-甲基環丙基)甲氧基)噁嗪-3(2H)-酮**255**(34毫克，0.057

毫莫耳)之氫化作用係按上述進行，提供 26 毫克 (80% 產率) 產物 **256**，為白色固體。MS (M+1): m/e 572.

使用上述程序，合成下列化合物。

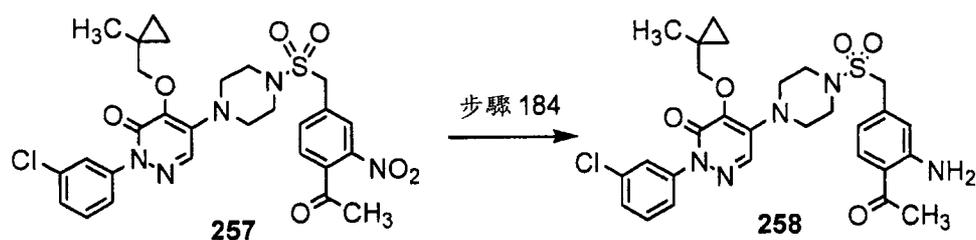
化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
1879Z			1880Z		574

### 步驟 186:



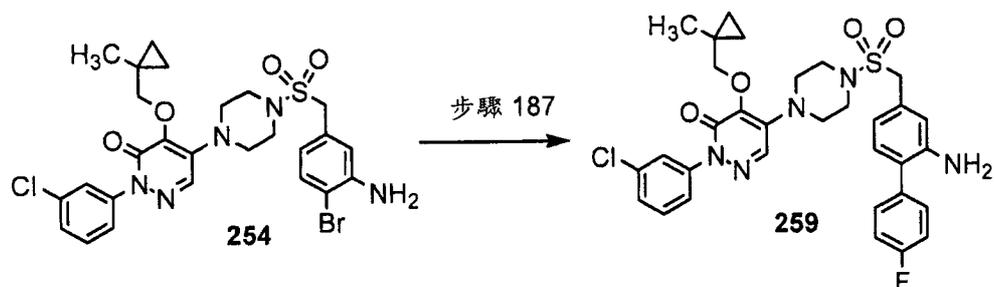
於室溫及氫氣下，將三丁基乙氧基乙烯基錫 (126 微升，0.373 毫莫耳) 與  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (20 毫克，0.028 毫莫耳) 添加至 5-(4-(4-溴基-3-硝基苄基磺醯基)六氫吡啶-1-基)-2-(3-氯苯基)-4-((1-甲基環丙基)甲氧基)噁嗪-3(2H)-酮 **251** (187 毫克，0.286 毫莫耳) 在 1,4-二氧陸園 (6 毫升) 中之經脫氣溶液內，然後，將混合物加熱至回流，攪拌總計 18 小時。將已冷卻之混合物以 1M HCl (4 毫升) 稀釋，並於室溫下再攪拌 90 分鐘。添加氫氧化鈉水溶液 (1M，4.5 毫升)，並以二氯甲烷 (60 毫升 x 2) 萃取混合物。濃縮溶劑，並使殘留物藉由 CombiFlash 相關物件純化 (40 克  $\text{SiO}_2$  藥筒)，以醋酸乙酯/己烷 (1:9 至 6:4) 溶離，提供 139 毫克 (79% 產率) 產物 **257**，為白色固體。MS (M+1): m/e 616.

## 步驟 184：



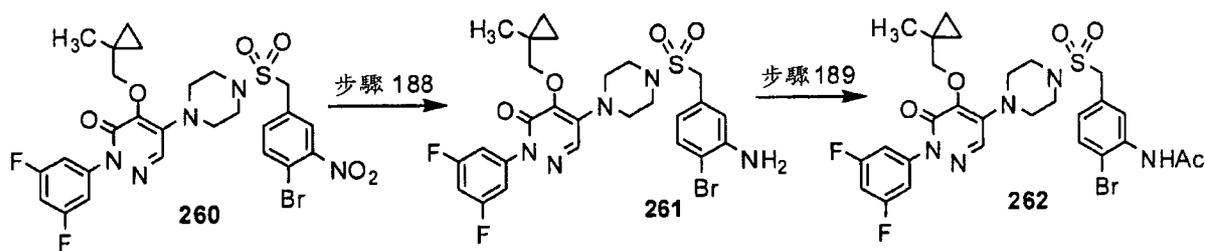
5-(4-(4-乙醯基-3-硝基苄基磺醯基)六氫吡啶-1-基)-2-(3-氯苯基)-4-((1-甲基環丙基)甲氧基)噁嗪-3(2H)-酮 **257** (139 毫克, 0.226 毫莫耳) 之氫化作用係按上述進行, 提供 99 毫克 (74% 產率) 產物 **258**, 為黃色固體。MS (M+1): m/e 586.

## 步驟 187：

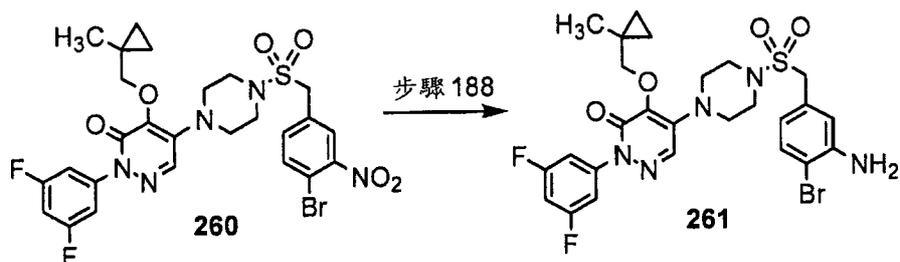


於室溫及氫氣下, 將碳酸鈉 (2M, 0.4 毫升, 0.8 毫莫耳) 與 4-氟苯基二羥基硼烷 (34 毫克, 0.24 毫莫耳) 之溶液添加至 5-(4-(3-胺基-4-溴基苄基磺醯基)六氫吡啶-1-基)-2-(3-氯苯基)-4-((1-甲基環丙基)甲氧基)噁嗪-3(2H)-酮 **254** (60 毫克, 0.096 毫莫耳) 在 1,4-二氧陸園 (4 毫升) 中之經脫氣溶液內, 接著添加 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20 毫克, 0.017 毫莫耳), 並將混合物在 95°C 下攪拌 16 小時。以二氯甲烷 (150 毫升) 稀釋已冷卻之混合物, 以鹽水 (40 毫升) 洗滌, 然後濃縮。使殘留物藉由 CombiFlash 相關物件純化 (40 克 SiO<sub>2</sub> 藥筒), 以醋酸乙酯/己烷 (1:9 至 4:6) 分離, 提供 14 毫克 (23% 產率) 產物 **259**, 為白色固體。MS (M+1): m/e 638.

圖式 55

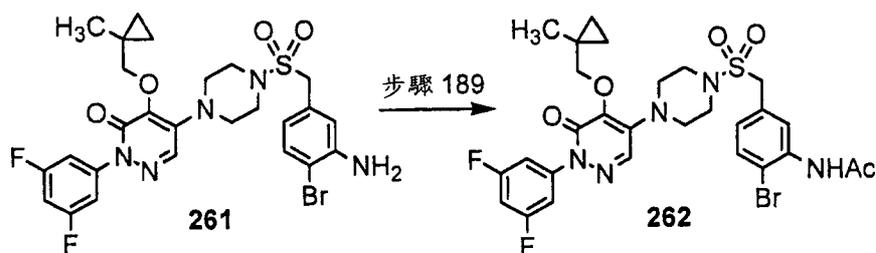


## 步驟 188：



於室溫及氮氣下，將鐵粉(448 毫克，8.02 毫莫耳)分次添加至 5-(4-(4-溴基-3-硝基苄基磺醯基)六氫吡啶-1-基)-2-(3,5-二氟苯基)-4-((1-甲基環丙基)甲氧基)噁嗪-3(2H)-酮 **260** (105 毫克，0.160 毫莫耳) 在 THF (3 毫升) 中之溶液內，接著慢慢添加醋酸(3.7 毫升，64 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 4 小時，然後藉由真空過濾移除固體。濃縮濾液，並使殘留物藉由 CombiFlash 相關物件純化(40 克 SiO<sub>2</sub> 藥筒)，以醋酸乙酯/己烷(1:9 至 1:1) 溶離，提供 82 毫克(82% 產率) 產物 **261**，為白色固體。MS (M+1)：m/z 624。

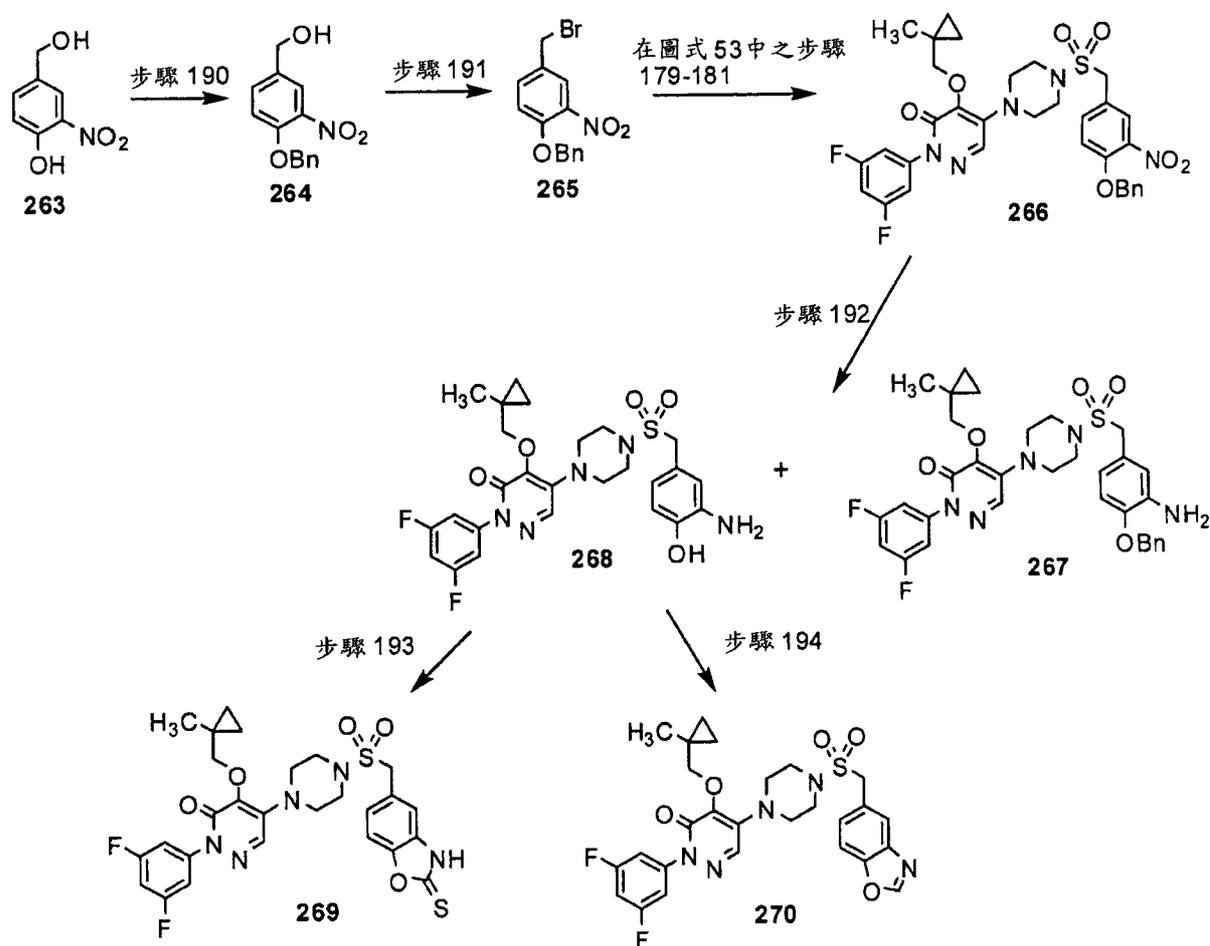
## 步驟 189：



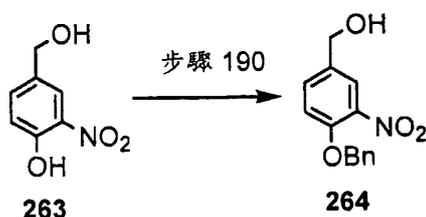
於室溫及氮氣下，將氯化乙醯(28 微升，0.394 毫莫耳) 添

加至 5-(4-(3-胺基-4-溴基苄基磺醯基)六氫吡啶-1-基)-2-(3,5-二氟苄基)-4-((1-甲基環丙基)甲氧基)噁嗪-3(2H)-酮 **261** (82 毫克, 0.131 毫莫耳) 與三乙胺 (110 微升, 0.79 毫莫耳) 在 THF (3 毫升) 中之溶液內, 並將混合物攪拌 18 小時, 然後濃縮。使粗產物藉由 CombiFlash 相關物件純化 (40 克 SiO<sub>2</sub> 藥筒), 以醋酸乙酯 / 己烷 (1:9 至 6:4) 溶離, 提供 57 毫克 (65% 產率) 產物 **262**, 為黃色固體。MS (M+1): m/e 666.

圖式 56

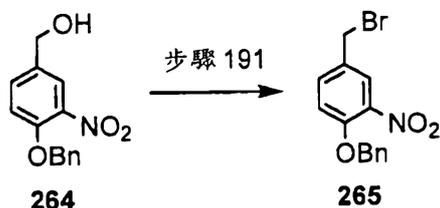


## 步驟 190 :



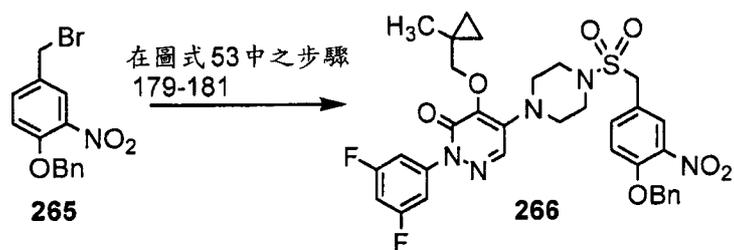
將4-(羥甲基)-2-硝基酚 **263** (3.27克，19.33毫莫耳)、碳酸鉀 (5.34克，38.64毫莫耳) 及溴化苄 (2.53毫升，21.30毫莫耳) 在丙酮 (200毫升) 中之混合物，於回流下攪拌18小時。在冷卻後，濃縮溶劑，並將殘留物以二氯甲烷 (300毫升) 研製，及真空過濾。濃縮濾液，並使殘留物藉 CombiFlash 相關物件純化 (80克矽膠藥筒)，以醋酸乙酯 / 己烷 (1:1) 溶離，提供 5.49克 (95% 產率) 產物 **264**，為黃色固體。

步驟 191：



於 0°C 及氮氣下，將三苯膦 (11.12克，42.39毫莫耳) 添加至 N-溴基糖精 (11.11克，42.39毫莫耳) 在二氯甲烷 (180毫升) 中之溶液內，並將混合物攪拌5分鐘。使混合物溫熱至室溫，並逐滴添加 (4-(苄氧基)-3-硝基苯基) 甲醇 **264** (5.49克，21.17毫莫耳) 在二氯甲烷 (60毫升) 中之溶液。將混合物於室溫下攪拌1小時，然後在減壓下藉過濾移除白色沉澱物。濃縮濾液，並使殘留物藉 CombiFlash 相關物件純化 (80克矽膠藥筒)，以二氯甲烷 / 己烷 (1:1) 溶離，提供 5.57克 (82% 產率) 產物 **265**，為黃色固體。

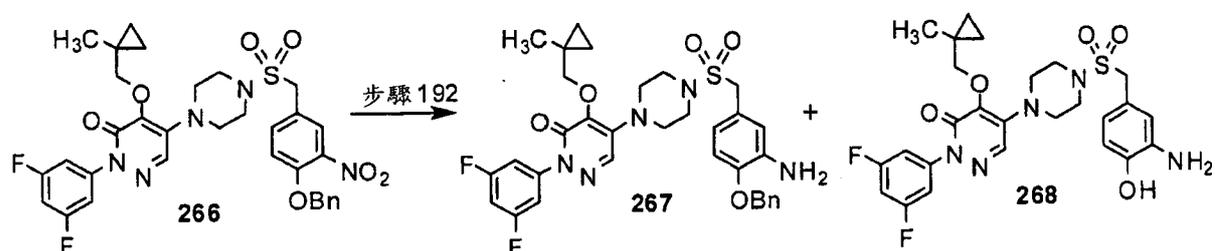
圖式 53 中之步驟 179-181：



使用關於圖式 53 中之步驟 179-181 所述之程序，合成化合物 **266**。

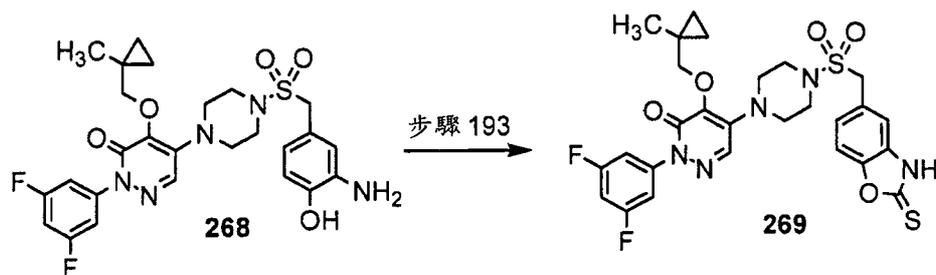
MS (M+1): m/e 682.

### 步驟 192:



將 5-(4-(4-(苄氧基)-3-硝基苄基磺醯基)六氟吡啶-1-基)-2-(3,5-二氟苯基)-4-((1-甲基環丙基)甲氧基)噁嗪-3(2H)-酮 **266** (166 毫克，0.244 毫莫耳) 與氧化鉑(II)(24 毫克，0.098 毫莫耳) 在醋酸乙酯(6 毫升) 與乙醇(6 毫升) 中之混合物，於室溫及氬大氣(氣瓶) 下攪拌 18 小時。經過矽藻土填充柱過濾混合物，並濃縮濾液。使所形成之殘留物藉 CombiFlash 相關物件純化(40 克 SiO<sub>2</sub> 藥筒)，以醋酸乙酯/己烷(1:9 至 8:2) 溶離，提供 85 毫克(54% 產率) 產物 **267**，為白色固體：MS (M+1): m/e 652 及 10 毫克(7% 產率) 產物 **268**：MS (M+1): m/e 562。

### 步驟 193:



將 5-(4-(3-胺基-4-羥苄基磺醯基)六氫吡啶-1-基)-2-(3,5-二氟苄基)-4-((1-甲基環丙基)甲氧基)喹啉-3(2H)-酮 **268** (66 毫克, 0.12 毫莫耳) 與 1,1'-硫代羰基二咪唑 (42 毫克, 0.24 毫莫耳) 在 DMF (3 毫升) 中之混合物於室溫及氮氣下攪拌 24 小時, 然後, 將混合物以水 (30 毫升) 稀釋, 並以醋酸乙酯 (50 毫升 x 3) 萃取。將合併之有機萃液以水 (30 毫升 x 3), 接著以鹽水 (70 毫升) 洗滌, 並濃縮溶劑。使所形成之殘留物藉 CombiFlash 相關物件純化 (40 克矽膠藥筒), 以醋酸乙酯/己烷 (1:9 至 6:4) 溶離, 提供 56 毫克 (79% 產率) 產物 **269**, 為白色固體。MS (M+1): m/e 604.

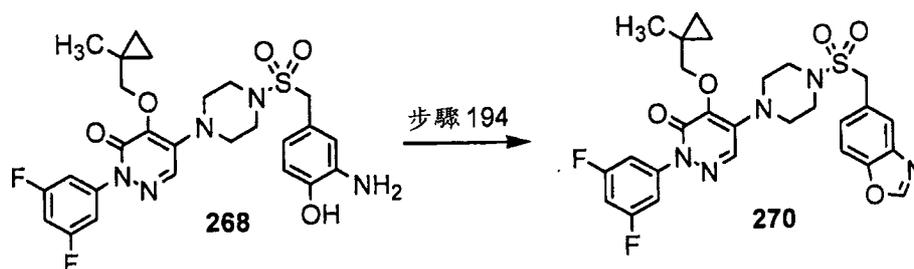
使用上述程序, 合成下列化合物。

表 35: 具有環狀磺醯胺之氧類似物

化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
1881Z		588	1882Z		587
1883Z		602	1884Z		588

1885Z		646	1886Z		610
1887Z		613			

## 步驟 194 :



將 5-(4-(3-胺基 -4-羥苄基磺醯基)六氫吡啶 -1-基)-2-(3,5-二氟苄基)-4-((1-甲基環丙基)甲氧基)噁嗪 -3(2H)-酮 **268** (110 毫克, 0.196 毫莫耳) 與原甲酸三甲酯 (4 毫升, 36.6 毫莫耳) 之混合物, 於 100°C 及氮氣下加熱 24 小時。濃縮經冷卻之混合物, 並使所形成之殘留物藉 CombiFlash 相關物件純化 (40 克矽膠藥筒), 以醋酸乙酯 / 二氯甲烷 (3:7) 溶離, 提供 91 毫克 (81% 產率) 產物 **270**, 為白色固體。MS (M+1): m/e 572.

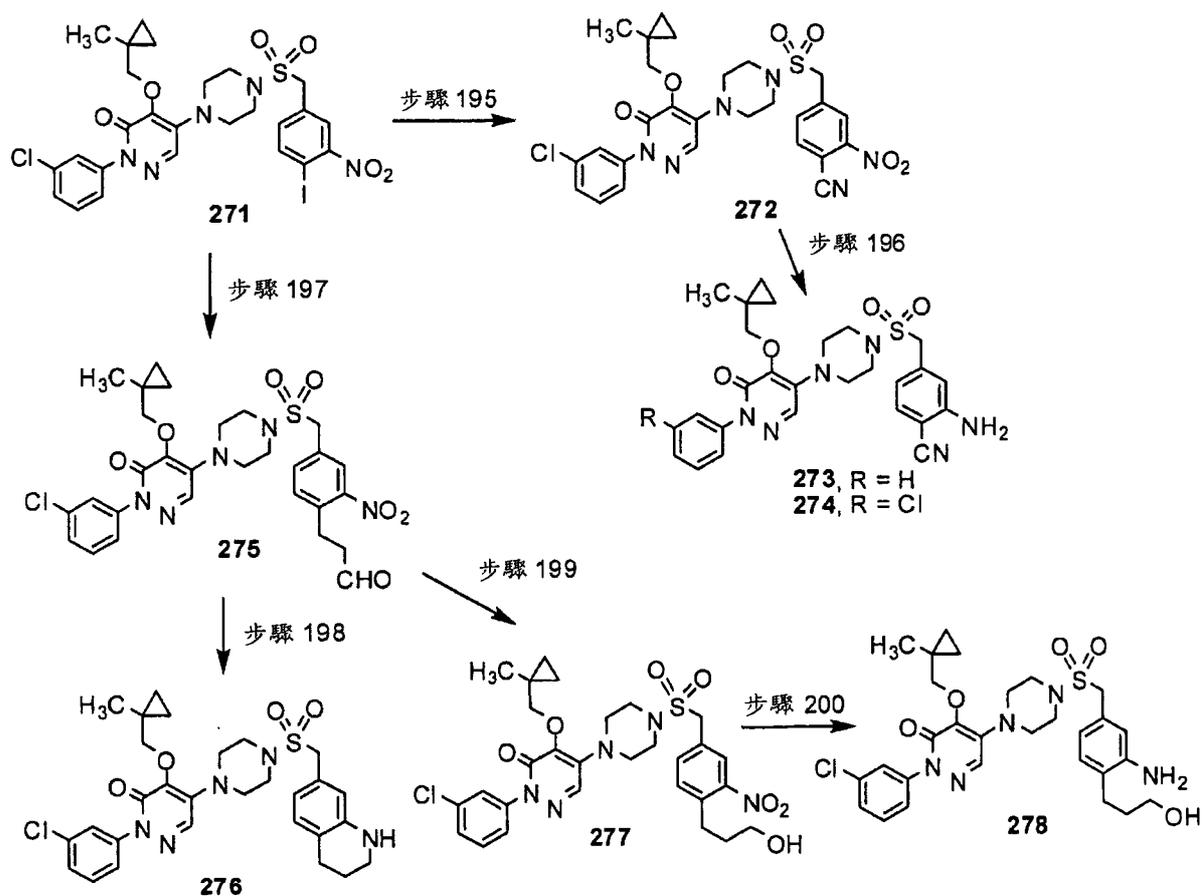
使用上述程序, 合成下列化合物。

表 36: 具有環狀磺醯胺之氧類似物

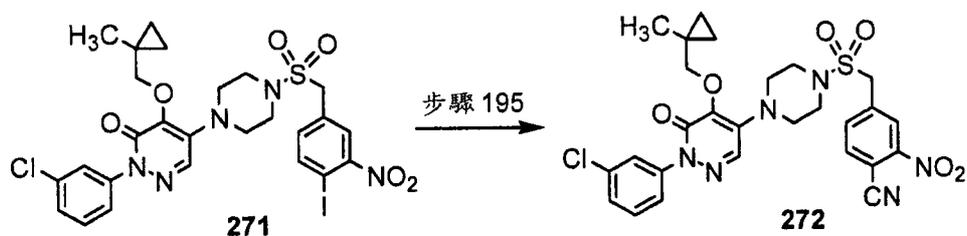
化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
1888Z		586	1889Z		600

1890Z		536	1891Z		572
1892Z		664	1893Z		644
1894Z		658	1895Z		614
1896Z		666	1897Z		616
1898Z		586	1899Z		630
1900Z		616	1901Z		569
1902Z		602	1902ZA		590
1902ZB		590			

圖式 57



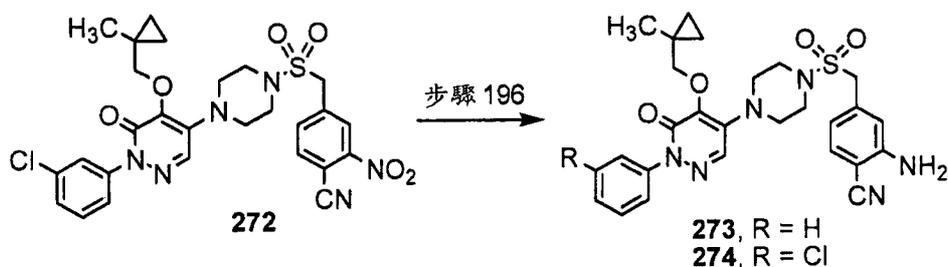
## 步驟 195：



於室溫及氮氣下，將固體  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (48 毫克，0.41 毫莫耳) 添加至 2-(3-氯苯基)-5-(4-(4-碘基-3-硝基苄基磺醯基)六氫吡啶-1-基)-4-((1-甲基環丙基)甲氧基)-噁嗪-3(2H)-酮 271 (260 毫克，0.371 毫莫耳) 在 DMF (5 毫升) 中之經脫氣溶液內，然後添加  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (64 毫克，0.056 毫莫耳)，並將混合物，於  $85^\circ\text{C}$  及氮氣下攪拌 18 小時。以醋酸乙酯 (150 毫升) 稀釋經冷卻之混合物，以水 (15 毫升 x 3) 與鹽水 (75 毫升) 洗滌，並濃縮溶劑。使

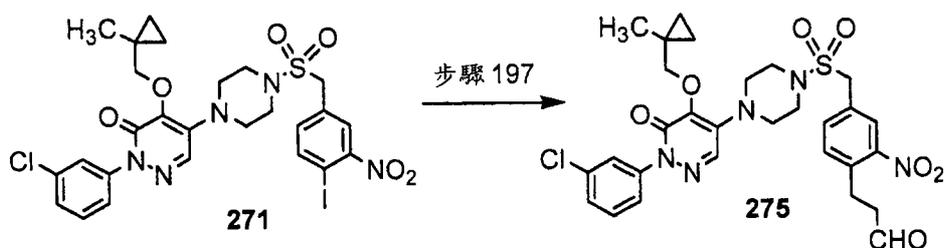
所形成之殘留物藉 CombiFlash 相關物件純化 (40 克 SiO<sub>2</sub> 藥筒)，以醋酸乙酯 / 己烷 (1:9 至 1:1) 溶離，提供 196 毫克 (88% 產率) 產物 **272**，為黃色固體。MS (M+1) : m/e 599.

**步驟 196 :**



將 4-((4-(1-(3-氯苯基)-5-((1-甲基環丙基)甲氧基)-6-酮基-1,6-二氫嘧啶-4-基)六氫吡啶-1-基磺醯基)甲基)-2-硝基苯甲腈 **272** (172 毫克，0.287 毫莫耳) 與 鈀 / 碳 (100 毫克) 在 二氯甲烷 (6 毫升) 與 甲醇 (12 毫升) 中之混合物於室溫及 氫大氣 (45 psi) 下攪拌 3 小時。在減壓下經過矽藻土填充柱過濾混合物，然後濃縮濾液。使所形成之殘留物藉 CombiFlash 相關物件純化 (40 克 SiO<sub>2</sub> 藥筒)，以醋酸乙酯 / 己烷 (1:9 至 1:1) 溶離，提供第一個 95 毫克 (58% 產率) 產物 **274**，為灰白色固體：MS (M+1) : m/e 569 及第二個 27 毫克 (18% 產率) 產物 **273**，為白色固體：MS (M+1) : m/e 535.

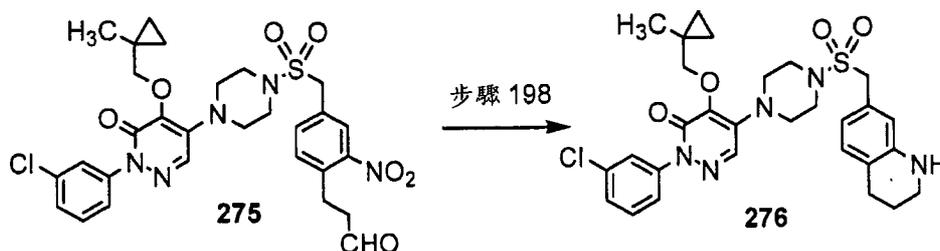
**步驟 197 :**



於室溫及 氫氣下，將 碳酸氫鈉 (89 毫克，1.06 毫莫耳)、Bu<sub>4</sub>NBr (151 毫克，0.468 毫莫耳)、烯丙醇 (102 微升，1.50 毫莫耳)

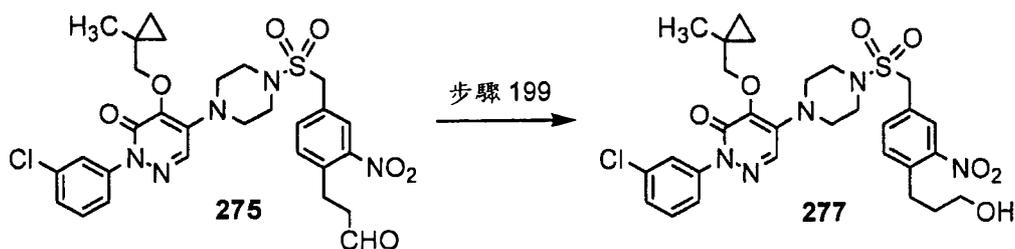
耳)及Pd(OAc)<sub>2</sub>(8毫克, 0.03毫莫耳)相繼添加至2-(3-氯苯基)-5-(4-(4-碘基-3-硝基苄基磺醯基)六氫吡啶-1-基)-4-((1-甲基環丙基)甲氧基)噻嗪-3(2H)-酮 **271** (298毫克, 0.426毫莫耳)在DMF (8毫升)中之經脫氣溶液內, 然後, 將混合物於50°C下攪拌24小時。以水(80毫升)稀釋經冷卻之混合物, 並以醋酸乙酯(80毫升x 3)萃取。以水(30毫升x 3)與鹽水(80毫升)洗滌合併之有機萃液, 並濃縮溶劑。使所形成之殘留物藉CombiFlash相關物件純化(40克SiO<sub>2</sub>藥筒), 以醋酸乙酯/二氯甲烷(5:95至3:7)溶離, 提供177毫克(66%產率)產物 **275**, 為黃色固體。MS (M+1): m/e 630.

#### 步驟 198:



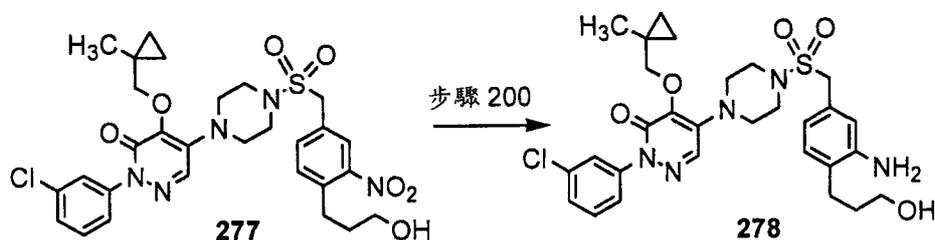
將3-(4-((4-(1-(3-氯苯基)-5-((1-甲基環丙基)甲氧基)-6-酮基-1,6-二氫噻嗪-4-基)六氫吡啶-1-基磺醯基)甲基)-2-硝基苯基)丙醛 **275** (100毫克, 0.159毫莫耳)與氧化鉑(IV)(14毫克, 0.062毫莫耳)在醋酸乙酯(8毫升)與甲醇(8毫升)中之混合物, 於室溫及氫大氣(氣瓶)下攪拌18小時。在減壓下經過矽藻土填充柱過濾混合物, 並濃縮濾液。使所形成之殘留物藉CombiFlash相關物件純化(40克SiO<sub>2</sub>藥筒), 以醋酸乙酯/二氯甲烷(1:99至15:85)溶離, 提供47毫克(51%產率)產物 **276**。MS (M+1): m/e 584.

## 步驟 199 :



於 0°C 及氮氣下，將硼氫化鈉 (14 毫克，0.37 毫莫耳) 添加至 3-(4-((4-(1-(3-氯苯基)-5-((1-甲基環丙基)甲氧基)-6-酮基-1,6-二氫嘧啶-4-基)六氫吡啶-1-基磺醯基)甲基)-2-硝基苯基)丙醛 **275** (77 毫克，0.122 毫莫耳) 在甲醇 (8 毫升) 中之溶液內，並將混合物攪拌 90 分鐘。添加水 (0.5 毫升)，並濃縮混合物。將殘留物以水 (15 毫升) 稀釋，並以 1M HCl 調整至 pH~7，接著以醋酸乙酯 (30 毫升 x 2) 萃取。以鹽水 (30 毫升) 洗滌合併之有機萃液，並濃縮溶劑。使所形成之殘留物藉 CombiFlash 相關物件純化 (40 克矽膠藥筒)，以醋酸乙酯 / 二氯甲烷 (5:95 至 3:7) 溶離，提供 56 毫克 (72% 產率) 產物 **277**，為白色固體。MS (M+1) : m/e 632.

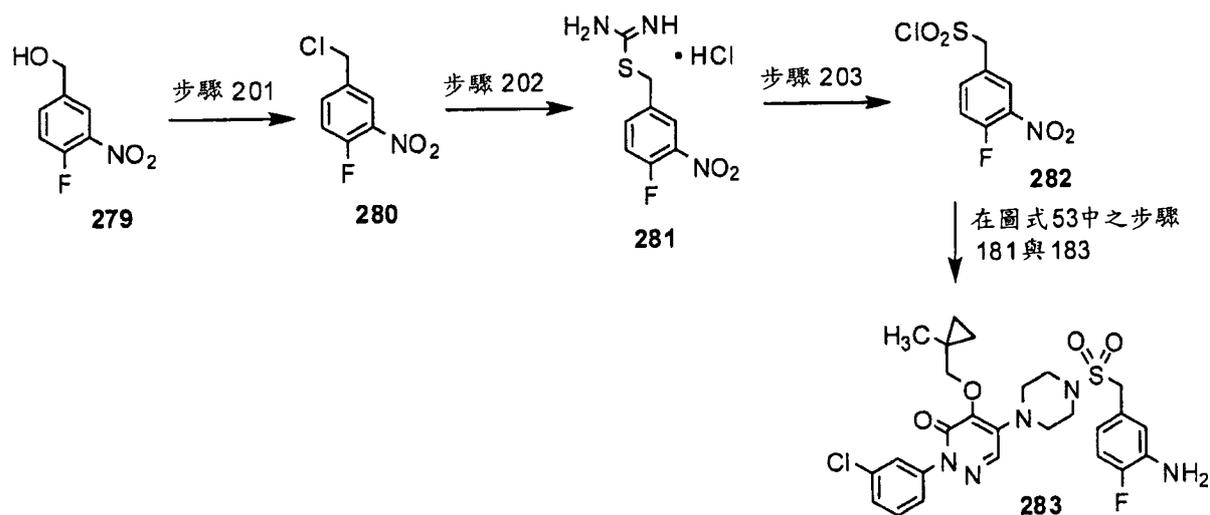
## 步驟 200 :



將 2-(3-氯苯基)-5-(4-(4-(3-羥丙基)-3-硝基苄基磺醯基)六氫吡啶-1-基)-4-((1-甲基環丙基)甲氧基)嘧啶-3(2H)-酮 **277** (42 毫克，0.066 毫莫耳) 與氧化鈷 (IV) (8 毫克，0.033 毫莫耳) 在醋酸乙酯 (6 毫升) 與甲醇 (6 毫升) 中之混合物，於室溫及氮大氣 (氣瓶)

下攪拌 18 小時。在減壓下經過矽藻土填充柱過濾混合物，並濃縮濾液。使所形成之殘留物藉 CombiFlash 相關物件純化 (40 克矽膠藥筒)，以醋酸乙酯 / 二氯甲烷 (5:95 至 8:2) 溶離，提供 31 毫克 (77% 產率) 產物 **278**，為白色固體。MS (M+1): m/e 602.

圖式 58



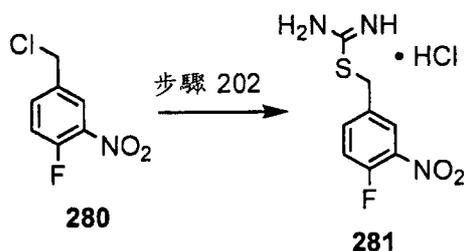
## 步驟 201：



於室溫及氮氣下，將二氯甲烷 (30 毫升) 添加至三聚氯化氮 (1.84 克，10.0 毫莫耳) 在二甲基甲醯胺 (1.90 克，25.8 毫莫耳) 中之溶液內，然後添加 (4-氟基-3-硝基苯基) 甲醇 **279** (2.22 克，9.5 毫莫耳)。將混合物攪拌 3 小時，以二氯甲烷稀釋，並相繼以水 (125 毫升)、飽和碳酸鈉溶液 (125 毫升)、1N 鹽酸 (125 毫升) 及鹽水 (150 毫升) 洗滌。使有機溶液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉 CombiFlash 相關物件純化 (40 克矽膠藥筒)，以二氯甲烷溶離，提供 1.62 克 (90% 產率) 產物

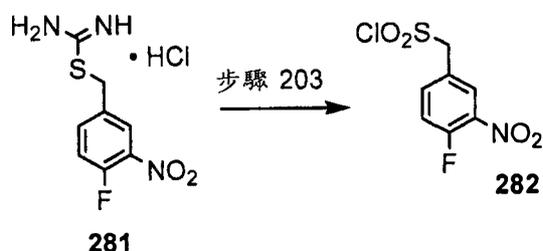
280，為透明油，其係在冷凍時固化，且使用之而無需純化。

步驟 202：



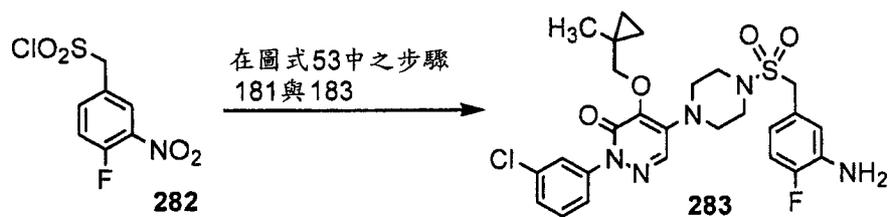
於回流及氮氣下，將4-(氯基甲基)-1-氟基-2-硝基苯 **280** (1.62 克，8.54 毫莫耳) 與硫脲 (0.65 克，8.54 毫莫耳) 在乙醇 (10 毫升) 中之混合物加熱 15 小時。於減壓下自己冷卻之混合物移除溶劑，並將殘留物在室溫下以醋酸乙酯 (75 毫升) 研製 30 分鐘。藉過濾收集固體，以醋酸乙酯洗滌，並於減壓下乾燥，提供 1.32 克 (58% 產率) 產物 **281**，為白色固體，使用之而無需純化。

步驟 203：



於 0°C 下，使氯氣流以液面下引進至胺甲醯胺基硫代酸 4-氟基-3-硝基苯酯鹽酸鹽 **281** (1.30 克，4.96 毫莫耳) 在 1N 鹽酸 (40 毫升) 中之經快速攪拌懸浮液內，歷經 30 分鐘，然後移除冰浴，並添加氯，再持續 30 分鐘。於減壓下藉過濾收集固體，以水洗滌，並在減壓下乾燥，提供 1.02 克 (81% 產率) 產物 **282**，為白色固體，使用之而無需純化。

圖式 53 中之步驟 181 與 183：

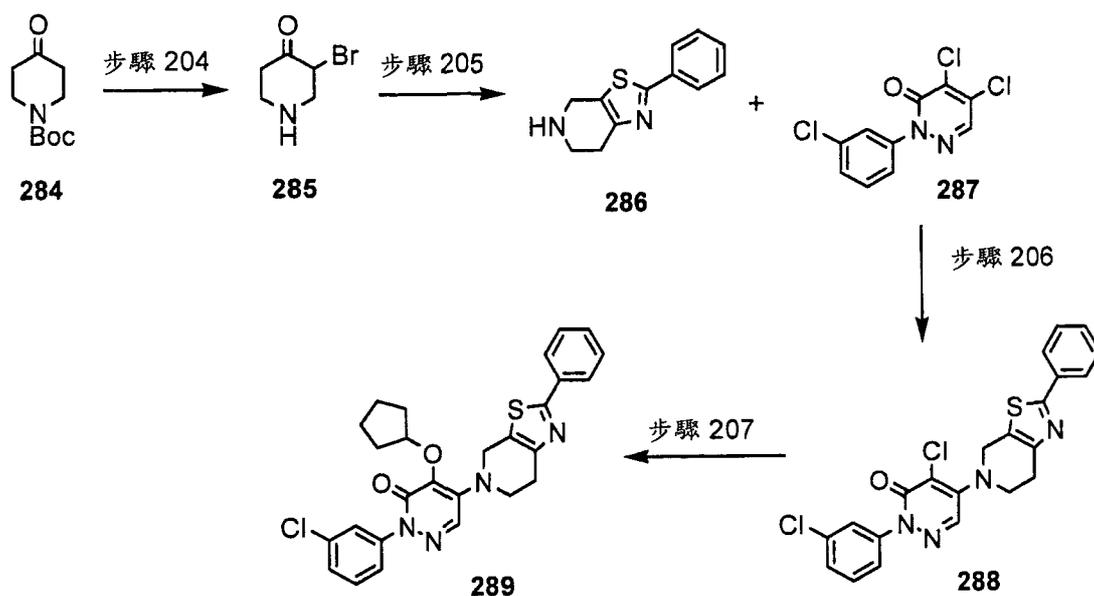


使用關於圖式 53 中之步驟 181 與 183 所述之程序，合成化合物 **283**。MS (M+1): m/e 562.

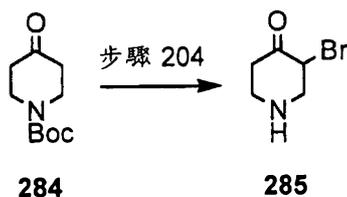
使用上述程序，合成下列化合物。

化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
1903Z		592	1904Z		562
1905Z		604	1906Z		574
1907Z		648	1908Z		618
1909Z		640	1910Z		610
1910ZA		604			

圖式 59

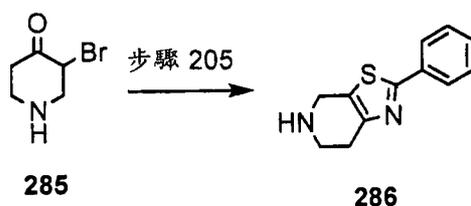


## 步驟 204：



在氮大氣下，於 1-Boc-4-六氫吡啶酮 **284** (1 克，5.01 毫莫耳) 在氯仿 (20 毫升) 中之溶液內，慢慢添加溴 (0.26 毫升，5.02 毫莫耳)，歷經 30 分鐘。將反應混合物，於室溫下攪拌 2 小時。過濾所形成之固體，並乾燥，獲得 684 毫克 (53% 產率) 產物 **285**，為褐色固體。MS (M+1)：m/e 179。

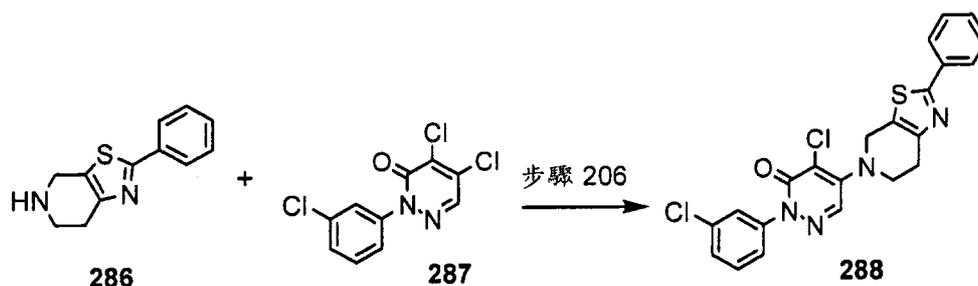
## 步驟 205：



在氮大氣下，於溴 **285** (494 毫克，1.91 毫莫耳) 在 DMF (10 毫升) 中之溶液內，添加苯甲硫羰醯胺 (314 毫克，2.29 毫莫耳)

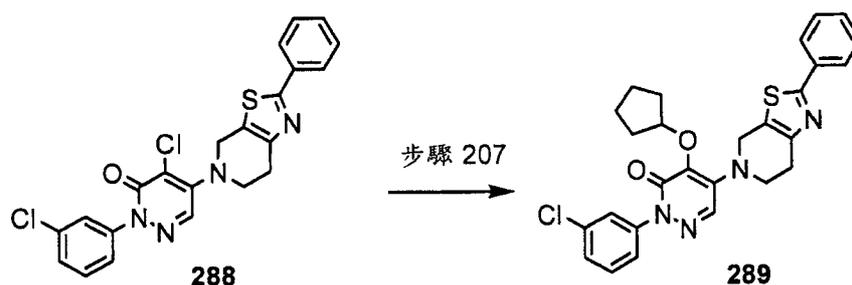
耳)。將反應混合物加熱至 100°C，歷經 7 小時，然後冷卻至室溫，並攪拌 11 小時。以醋酸乙酯稀釋反應混合物，並以水洗滌。濃縮含水萃液，獲得 312 毫克 (59% 產率) 噻唑 **286**，為褐色油。MS (M+1): m/e 217.

#### 步驟 206:



在氮大氣下，於噻唑 **286** (1.12 克，5.18 毫莫耳) 在 EtOH (20 毫升) 中之溶液內，添加噻嗪酮 **287** (1.26 克，4.57 毫莫耳) 與三乙胺 (960 微升，6.89 毫莫耳)。將反應混合物加熱至 80°C，歷經 17 小時。濃縮反應物，並以矽膠層析純化 (溶離劑：在己烷中之 25% 醋酸乙酯)，獲得 816 毫克 (39% 產率) 產物 **288**，為褐色油。MS (M+1): m/e 455.

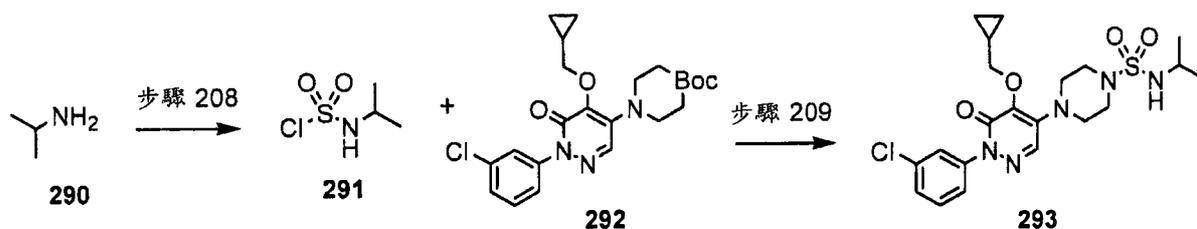
#### 步驟 207:



在氮大氣下，於環戊醇 (47.3 毫克，0.549 毫莫耳) 在 THF (10 毫升) 中之溶液內，添加 NaH (60%，17.6 毫克，0.440 毫莫耳)。於此溶液中添加化合物 **288** (50 毫克，0.110 毫莫耳)，並將反應混合物在室溫下攪拌 17 小時。以飽和 NH<sub>4</sub>Cl 使反應淬滅，

並以醋酸乙酯萃取。接著以鹽水洗滌有機萃液，以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，過濾，及濃縮。以矽膠層析純化(溶離劑：在己烷中之25%醋酸乙酯)，獲得23.5毫克(42%產率)產物 **289**，為褐色油。MS (M+1)：m/e 505.

圖式 60



步驟 208：



在氮大氣下，於二氯化硫醯(4.57毫升，56.38毫莫耳)在乙腈(9毫升)中之溶液內，極慢地添加異丙胺(1.44毫升，16.91毫莫耳)。接著，將反應物加熱至  $55^\circ\text{C}$ ，歷經17小時。濃縮反應混合物，然後以水稀釋，並以醚萃取。以鹽水洗滌有機萃液，以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，過濾，及濃縮，獲得683毫克(26%產率)產物 **291**，為白色固體。

步驟 209：



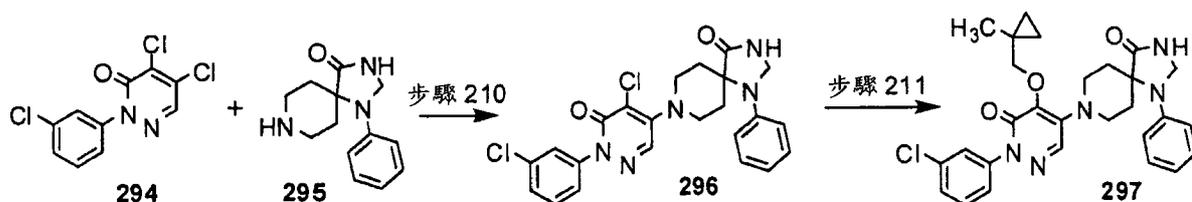
於氮大氣下，將二氧陸園中之4N HCl(5毫升)添加至醚 **292** (50毫克，0.145毫莫耳)中。將反應混合物於室溫下攪拌1.5

小時。然後濃縮反應物，並在高真空下乾燥。於粗產物在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 毫升) 中之溶液內，添加氯化胺磺醯 **291** (51.3 毫克，0.325 毫莫耳) 與 Hunig 氏鹼 (113.3 微升，0.650 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 17 小時，然後濃縮。以矽膠層析純化 (溶離劑：在己烷中之 20% 醋酸乙酯)，獲得 19.6 毫克 (38% 產率) 產物 **293**，為黃色油。MS (M+1): m/e 482.

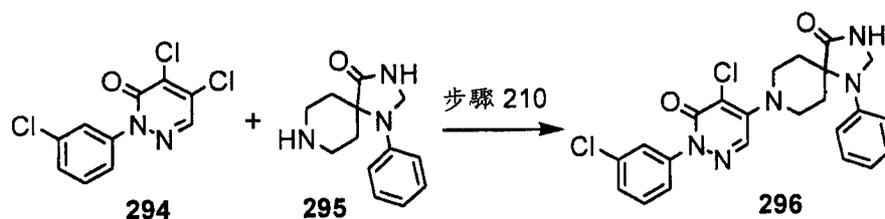
使用上述程序，合成下列化合物。

化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
1911Z		496	1912Z		490
1913Z		454			

圖式 61



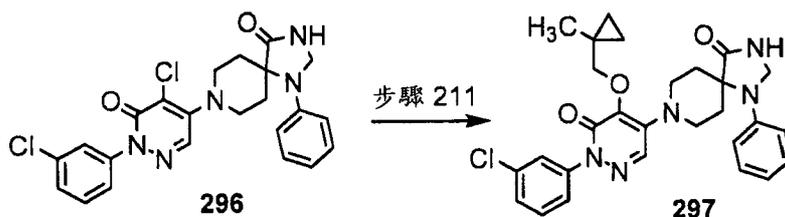
步驟 210：



將 4,5-二氯-2-(3-氯苯基)噁嗪-3(2H)-酮 **294** (1.0 克，3.6 毫莫耳)、二異丙基乙胺 (1.0 毫升，5.43 毫莫耳) 及 1-苯基-1,3,8-三氮螺 [4.5] 癸-4-酮 **295** (1.0 克，4.4 毫莫耳) 在無水乙醇 (15 毫升)

中之混合物，於回流及氮氣下加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，並藉 CombiFlash 相關物件純化 (80 克矽膠藥筒)，以醋酸乙酯溶離，提供 1.1 克 (64% 產率) 產物 **296**，為灰白色固體。MS (M+1) : m/e 470.

步驟 211 :

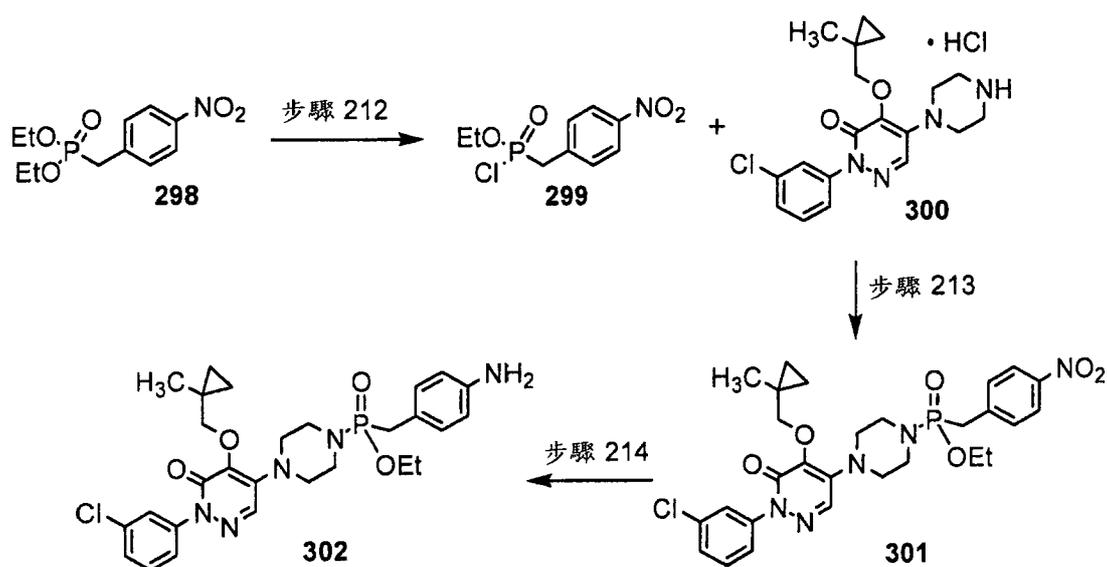


於室溫及氮氣下，將氫化鈉 (45 毫克，1.1 毫莫耳，在礦油中之 60% 懸浮液) 添加至 1-甲基環丙基甲醇 (55 毫克，0.64 毫莫耳) 與 8-(5-氯基-1-(3-氯苯基)-6-酮基-1,6-二氫噁嗪-4-基)-1-苯基-1,3,8-三氮螺 [4.5] 癸-4-酮 **296** (200 毫克，0.43 毫莫耳) 在無水四氫呋喃 (5 毫升) 中之溶液內，並將混合物於回流下加熱 4 小時。以醋酸乙酯 (200 毫升) 稀釋經冷卻之混合物，以水 (100 毫升) 與鹽水 (100 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)，及過濾。濃縮溶劑，並使殘留物藉 CombiFlash 相關物件純化 (40 克矽膠藥筒)，以醋酸乙酯 / 己烷 (1:1 至 100% 醋酸乙酯) 溶離，提供 60 毫克 (27% 產率) 產物 **297**，為黃色固體。MS (M+1) : m/e 520.

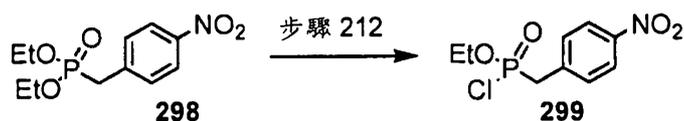
使用上述程序，合成下列化合物。

化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
1914Z		533	1915Z		519

圖式 62

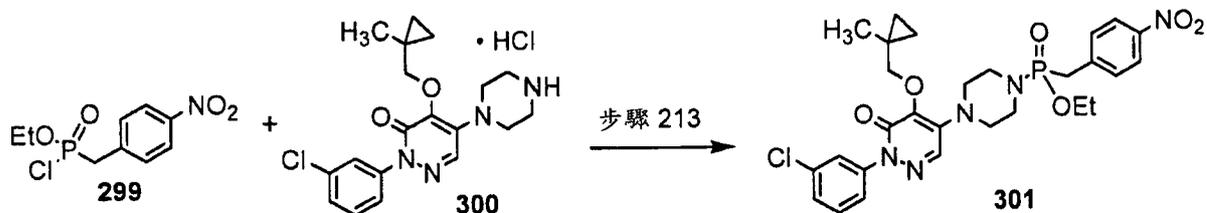


## 步驟 212：



於室溫及氮氣下，將氯化草醯(4.8 毫升，9.6 毫莫耳，在二氯甲烷中之 2M 溶液)添加至 4-硝基苄基膦酸二乙酯 298 (546 毫克，2.0 毫莫耳)在二氯甲烷(10 毫升)中之溶液內，並將混合物攪拌 48 小時。以氯仿(10 毫升)稀釋混合物，並濃縮溶劑，提供 520 毫克(99% 產率) 4-硝基苄基膦酸基氯酸乙酯 299，為濃稠黃色油，將其使用於下一步驟中，無需純化。

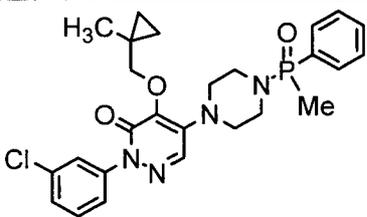
## 步驟 213：



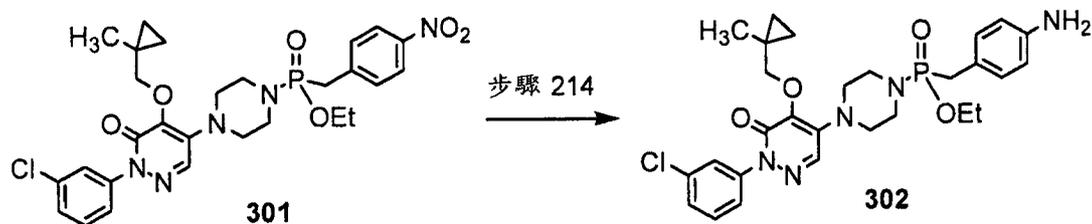
於 0°C 及氮氣下，將 4-硝基苄基膦酸基氯酸乙酯 299 (197 毫克，0.75 毫莫耳)在二氯甲烷(1 毫升)中之溶液逐滴添加至

4,5-二氯-2-(3-氯苯基)-噁嗪-3(2H)-酮鹽酸鹽 **300** (205 毫克, 0.50 毫莫耳) 與二異丙基乙胺 (0.22 毫升, 1.25 毫莫耳) 在二氯甲烷 (5 毫升) 中之混合物內, 並使混合物慢慢溫熱至室溫, 攪拌總計 16 小時。濃縮溶劑, 並使殘留物藉 CombiFlash 相關物件純化 (12 克矽膠藥筒), 以醋酸乙酯 / 己烷 (1:9 至 100% 醋酸乙酯) 溶離, 提供 96 毫克 (32% 產率) 產物 **301**, 為淡黃色固體。MS (M+1): m/e 600.

使用上述程序, 合成下列化合物。

化合物編號	結構	MS M+1
1916Z		513

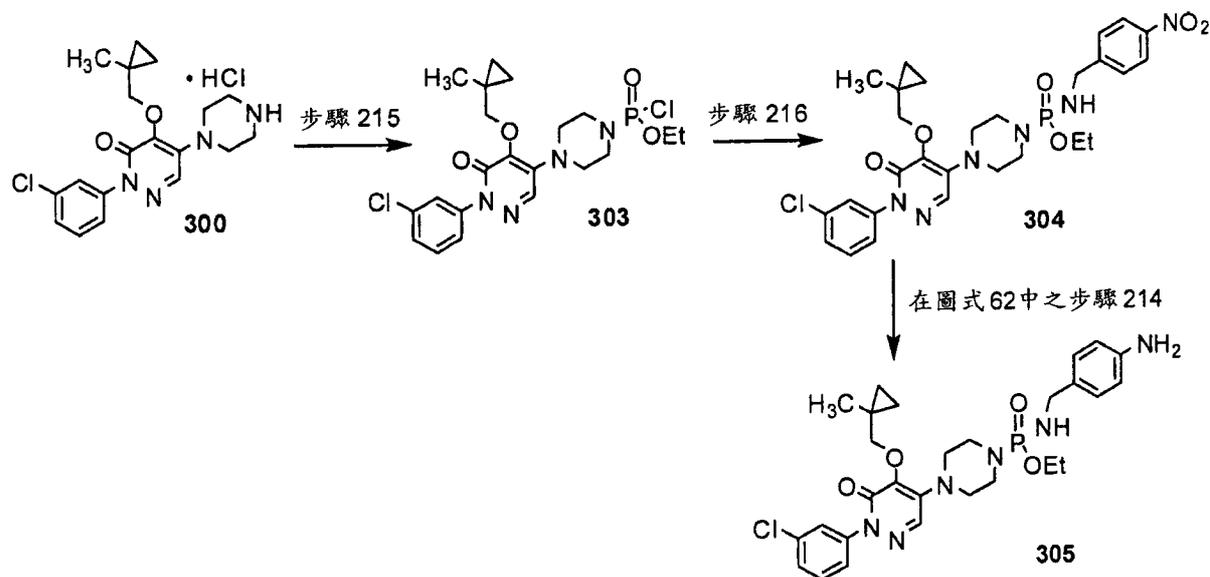
#### 步驟 214:



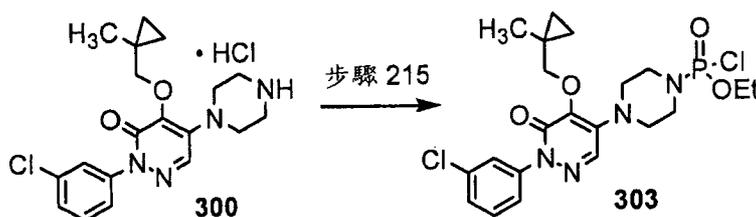
將 4-(1-(3-氯苯基)-5-((1-甲基環丙基)甲氧基)-6-酮基-1,6-二氫噁嗪-4-基)六氫吡啶-1-基(4-硝基苄基)次磷酸乙酯 **301** (130 毫克, 0.22 毫莫耳) 與氧化鉑(II)(24 毫克, 0.11 毫莫耳) 在乙醇 (4 毫升) 與醋酸乙酯 (4 毫升) 中之混合物, 於室溫及氫大氣 (氣瓶) 下攪拌 90 分鐘。在減壓下經過矽藻土填充柱過濾混合物, 並濃縮濾液。使殘留物藉 CombiFlash 相關物件純化 (40 克 SiO<sub>2</sub> 藥筒), 以甲醇 / 二氯甲烷 (1:99 至 1:9) 溶離, 提供 88 毫克

(71% 產率) 產物 **302**，為灰白色固體。MS (M+1): m/e 572.

圖式 63

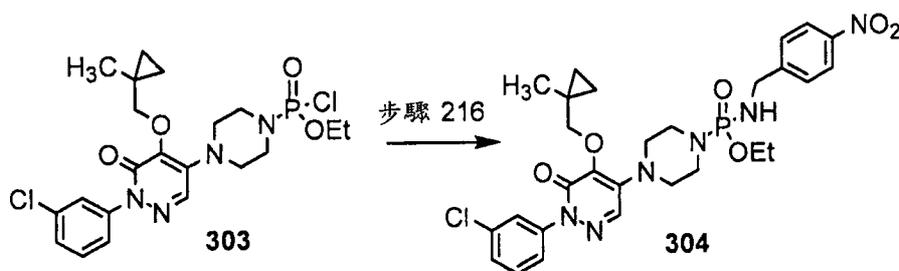


## 步驟 215：



於室溫及氮氣下，將磷二氯酸乙酯 (90 毫克，0.55 毫莫耳) 在二氯甲烷 (1 毫升) 中之溶液逐滴添加至 4,5-二氯-2-(3-氯苯基)噁嗪-3(2H)-酮鹽酸鹽 **300** (205 毫克，0.50 毫莫耳) 與二異丙基乙胺 (0.26 毫升，1.50 毫莫耳) 在二氯甲烷 (5 毫升) 中之溶液內，然後，使混合物慢慢溫熱至室溫，攪拌總計 16 小時。濃縮溶劑，並使殘留物藉 CombiFlash 相關物件純化 (12 克 SiO<sub>2</sub> 藥筒)，以醋酸乙酯/己烷 (1:9 至 2:3) 溶離，提供 121 毫克 (48% 產率) 產物 **303**，為黏稠黃色油，使用之而無需純化。

## 步驟 216：

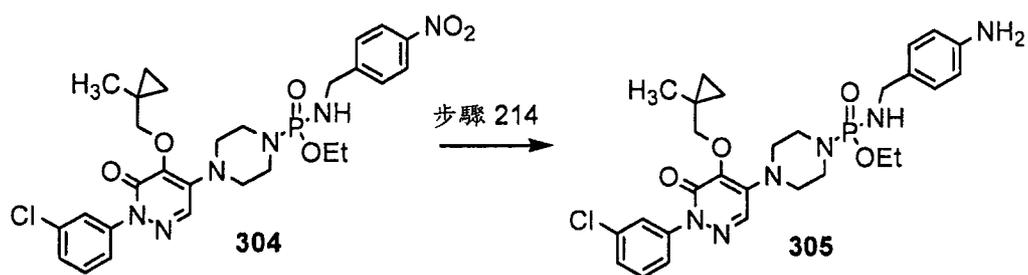


於 0°C 及氮氣下，將二異丙基乙胺 (84 微升，0.48 毫莫耳) 添加至 4-(1-(3-氯苯基)-5-((1-甲基環丙基)甲氧基)-6-酮基-1,6-二氫嘧啶-4-基)六氫吡啶-1-基磷酸基氯酸乙酯 **303** (110 毫克，0.22 毫莫耳) 與 (4-硝基苯基)甲胺鹽酸鹽 (38 毫克，0.20 毫莫耳) 在二氯甲烷 (1 毫升) 中之溶液內，歷經 10 分鐘期間，並使混合物慢慢溫熱至室溫，攪拌總計 16 小時。濃縮溶劑，並使殘留物藉 CombiFlash 相關物件純化 (12 克 SiO<sub>2</sub> 藥筒)，以醋酸乙酯 / 己烷 (2:3 至 100% 醋酸乙酯) 溶離，提供 96 毫克 (78% 產率) 產物 **304**，為淡黃色泡沫物。MS (M-1) : m/e 615.

使用上述程序，合成下列化合物。

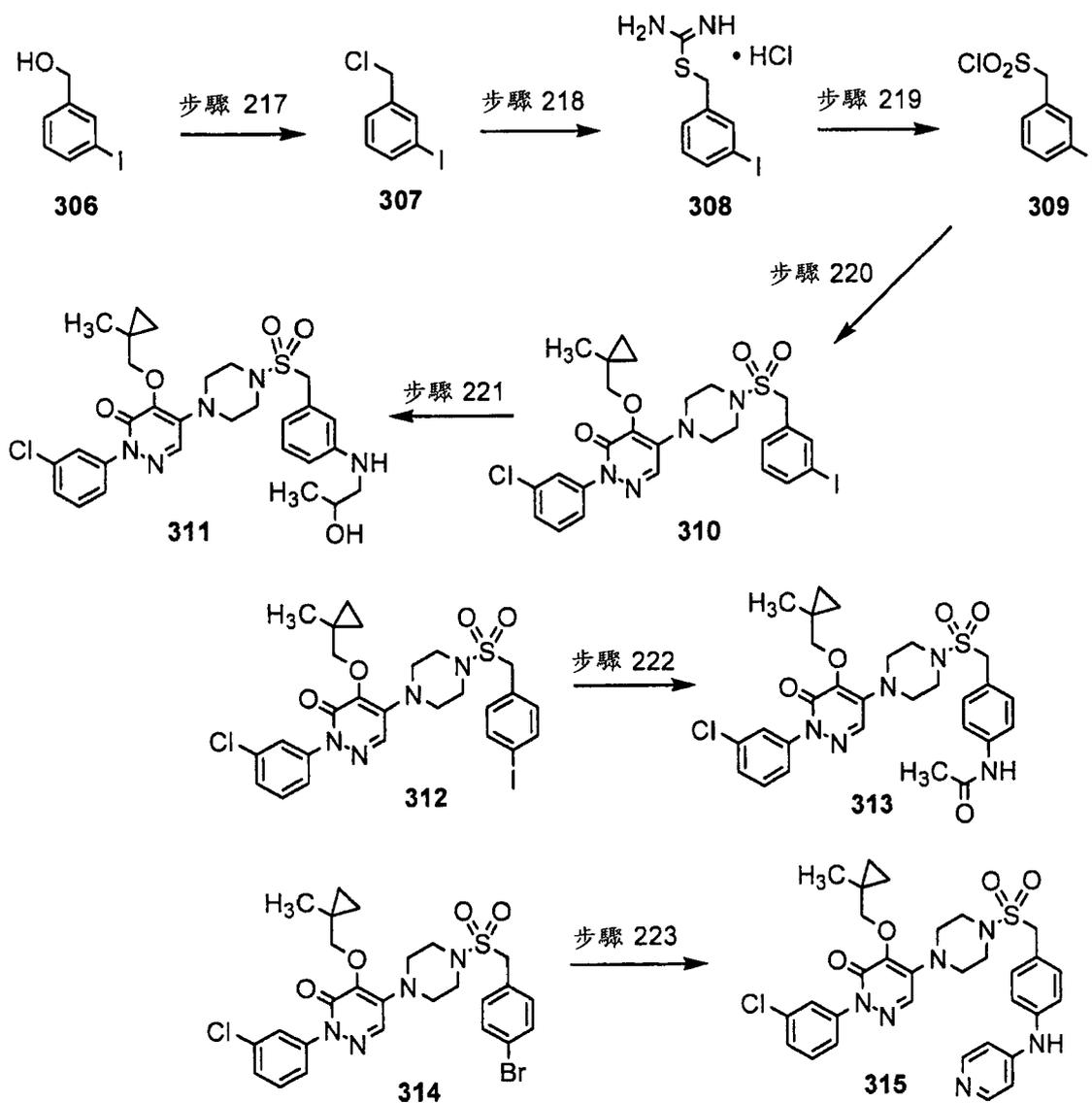
化合物編號	結構	MS M+1
1917Z		618
1918Z		559
1918ZA		558

## 步驟 214 :



使用上文圖式 62 中之步驟 214 所述之程序，合成化合物 305。MS (M+1) : m/e 587.

## 圖式 64

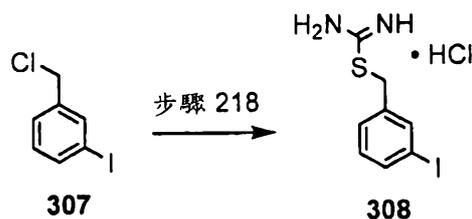


## 步驟 217 :



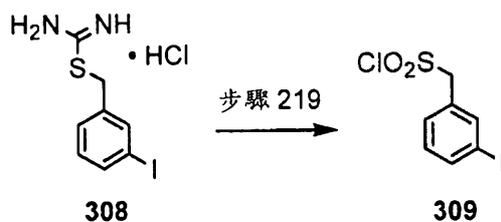
於室溫及氮氣下，將二氯甲烷(30 毫升)添加至三聚氯化氮(1.83 克，10.0 毫莫耳)在二甲基甲醯胺(1.89 克，25.8 毫莫耳)中之混合物內，然後添加(3-碘苯基)甲醇 **306** (2.22 克，9.5 毫莫耳)，並將混合物攪拌 1 小時。將混合物相繼以水(25 毫升)、飽和碳酸鈉溶液(125 毫升)、1N 鹽酸(125 毫升)及鹽水(150 毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉 CombiFlash 相關物件純化(40 克 SiO<sub>2</sub> 藥筒)，以己烷溶離，提供 1.64 克(68% 產率)產物 **307**，為透明無色油。

**步驟 218：**



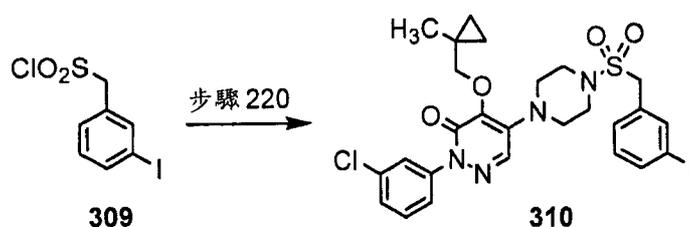
將 1-(氯基甲基)-3-碘苯 **307** (1.64 克，6.50 毫莫耳)與硫脲(0.49 克，6.50 毫莫耳)在乙醇(10 毫升)中之混合物，於回流及氮氣下加熱 20 小時，然後在減壓下自己冷卻之混合物移除溶劑。將殘留物以醋酸乙酯(75 毫升)研製 30 分鐘，接著藉過濾收集固體，以醋酸乙酯(75 毫升)洗滌，並於減壓下乾燥，提供 2.02 克(94% 產率)產物 **308**，為白色固體，將其使用於下一步驟中，無需純化。

**步驟 219：**



於 0°C 下，使氯氣流以液面下引進至胺甲磺胺基硫代酸 3-碘基苄酯鹽酸鹽 **308** (2.00 克，6.09 毫莫耳) 在 1N 鹽酸 (100 毫升) 中之經快速攪拌懸浮液，歷經 30 分鐘，然後移除冰浴，並添加氯，再持續 30 分鐘。於減壓下藉過濾收集固體，以水洗滌，並在減壓下乾燥。接著，使經乾燥之固體懸浮於熱甲苯 (45 毫升) 中，並藉由傾析移除固體。以己烷 (15 毫升) 稀釋濾液，並使混合物在室溫下靜置 3 小時，然後置於冷凍庫中，歷經 12 小時。藉過濾收集所形成之結晶，以己烷 (75 毫升) 洗滌，並在減壓下乾燥，獲得 1.02 克 (53% 產率) 產物氯化物 **309**，為不透明結晶。

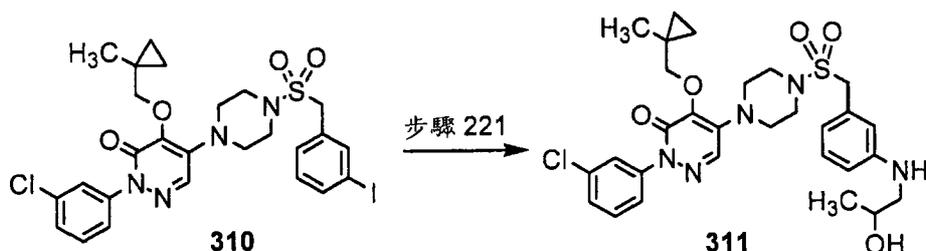
**步驟 220：**



於 0°C 及氮氣下，將二異丙基胺 (2.80 毫升，16.60 毫莫耳) 逐滴添加至 2-(3-氯苯基)-4-((1-甲基環丙基)甲氧基)-5-(六氫吡啶-1-基)噁嗪-3(2H)-酮鹽酸鹽 (3.00 克，7.30 毫莫耳) 與氯化 (3-碘基苄基) 甲烷磺醯 **309** (2.55 克，8.03 毫莫耳) 在無水二甲基甲醯胺 (5 毫升) 中之混合物內。使混合物慢慢溫熱至室溫，並攪拌總計 17 小時。將混合物倒入經快速攪拌之冷水 (200 毫升) 中，並攪拌 30 分鐘。在減壓下藉過濾收集已沉澱之固

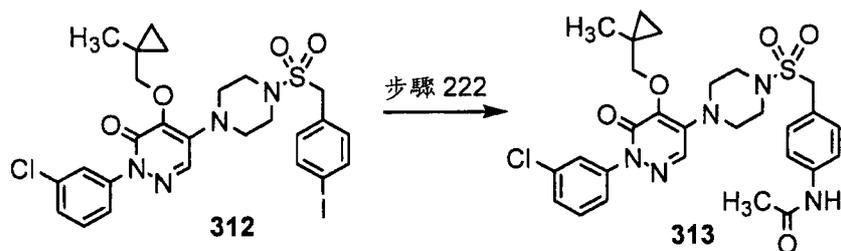
體，以水洗滌，並在減壓下，於45°C下乾燥。使粗產物藉 CombiFlash 相關物件純化(40克 SiO<sub>2</sub> 藥筒)，以醋酸乙酯/二氯甲烷(100%二氯甲烷至 1:9)溶離，提供 2.48 克(52%產率)產物 **310**，為淡黃色泡沫物：MS (M+1)：m/e 655.

**步驟 221：**



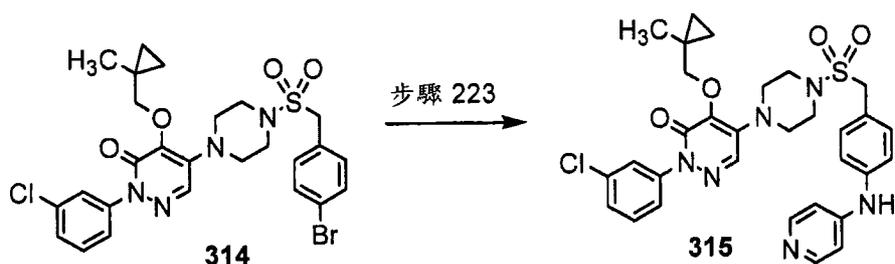
將 2-(3-氯苯基)-5-(4-(3-碘基苄基磺酰基)六氫吡啶-1-基)-4-((1-甲基環丙基)甲氧基)噁嗪-3(2H)-酮 **310** (150 毫克，0.23 毫莫耳)、(+/-)-1-氨基丙-2-醇(35 毫克，0.46 毫莫耳)、碘化銅(I) (11 毫克，0.06 毫莫耳)、L-脯氨酸(13 毫克，0.11 毫莫耳)及碳酸鉀(63 毫克，0.46 毫莫耳)在無水二甲亞砜(1.0 毫升)中之經脫氣混合物，於 95°C 及氮氣下加熱 16 小時。以二甲亞砜(3 毫升)稀釋經冷卻之混合物，在減壓下經過矽藻土墊過濾，並以醋酸乙酯(35 毫升)洗滌。以鹽水(3 x 15 毫升)洗滌濾液，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉 CombiFlash 相關物件純化(12 克 SiO<sub>2</sub> 藥筒)，以己烷/醋酸乙酯(1:4 至 1:1)溶離，提供 88 毫克(64%產率)產物 **311**，為白色固體：MS (M+1)：m/e 602.

**步驟 222：**



將 2-(3-氯苯基)-5-(4-(4-碘基苄基磺醯基)六氫吡啶-1-基)-4-((1-甲基環丙基)甲氧基)噁嗪-3(2H)-酮 **312** (328 毫克, 0.50 毫莫耳)、乙醯胺 (36 毫克, 0.61 毫莫耳)、碘化銅 (I) (18 毫克, 0.09 毫莫耳)、N,N'-二甲基乙烯-二胺 (12 毫克, 0.14 毫莫耳) 及碳酸鉀 (212 毫克, 2.0 毫莫耳) 在二甲基甲醯胺 (3 毫升) 中之經脫氣混合物, 於可再密封之反應容器中, 在 85°C 下加熱 18 小時。以醋酸乙酯 (35 毫升) 稀釋經冷卻之混合物, 以鹽水 (35 毫升) 洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使殘留物藉 CombiFlash 相關物件純化 (40 克 SiO<sub>2</sub> 藥筒), 以醋酸乙酯/己烷 (1:1 至 100% 醋酸乙酯) 溶離, 提供 165 毫克 (57% 產率) 產物 **313**, 為白色固體: MS (M+1): m/e 586.

#### 步驟 223:



將 5-(4-(4-溴基苄基磺醯基)六氫吡啶-1-基)-2-(3-氯苯基)-4-((1-甲基環丙基)甲氧基)噁嗪-3(2H)-酮 **314** (152 毫克, 0.25 毫莫耳)、4-胺基吡啶 (26 毫克, 0.28 毫莫耳)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈹 (4 毫克, 0.008 毫莫耳)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯 (XPhos, 12 毫克, 0.012 毫莫耳) 及磷酸鉀 (74 毫



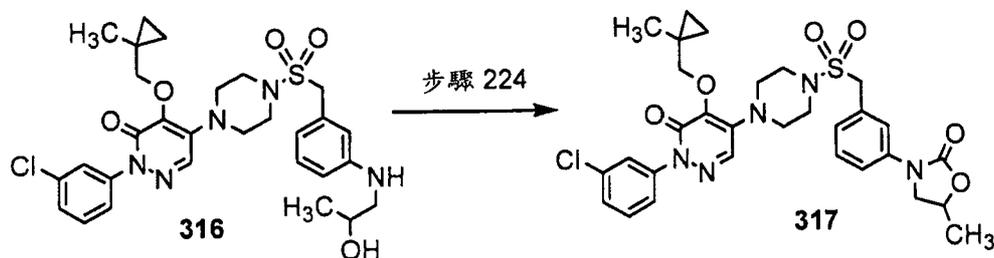
1929Z		621	1930Z		620
1931Z		642 (M-1)	1932Z		645
1933Z		609	1934Z		609
1935Z		600	1936Z		558
1937Z		627	1938Z		595
1939Z		713	1940Z		630
1941Z		641	1942Z		646
1943Z		595	1944Z		597

1945Z		646	1946Z		645
1947Z		623	1948Z		614 (M-1)
1949Z		616	1950Z		747
1951Z		602	1952Z		602
1953Z		645	1954Z		614
1955Z		657	1956Z		599
1957Z		649	1958Z		597
1959Z		621	1960Z		613

1961Z		622	1962Z		621
1963Z		621	1964Z		588
1965Z		615	1966Z		602
1967Z		616	1968Z		616
1969Z		558	1970Z		630
1971Z		600	1972Z		600
1973Z		644	1974Z		628
1975Z		632	1976Z		616

1977Z		616	1978Z		587
1979Z		618	1980Z		601
1981Z		615	1982Z		603
1983Z		651	1984Z		617

圖式 65

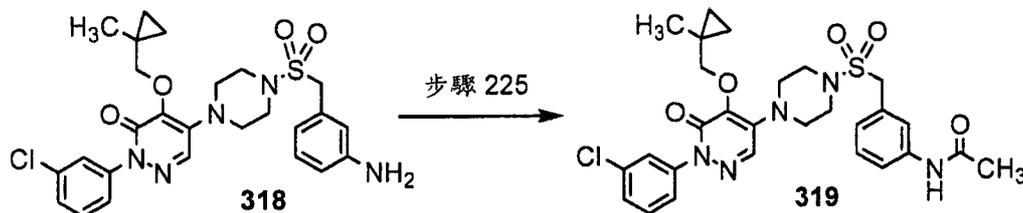


## 步驟 224：

將 (+/-)-2-(3-氯苯基)-5-(4-(3-(2-羥丙基胺基)-苄基磺醯基)-六氫吡啶-1-基)-4-((1-甲基環丙基)甲氧基)噻嗪-3(2H)-酮 **316** (43 毫克, 0.071 毫莫耳)、羧基二咪唑 (46 毫克, 0.29 毫莫耳) 及 4-二甲胺基吡啶 (2 毫克, 0.016 毫莫耳) 在四氫呋喃 (5 毫升) 中之混合物, 於 80°C 及氮氣下加熱 6 小時。在減壓下自己冷卻之混合物移除溶劑, 並使殘留物藉 CombiFlash 相關物件純化

(4 克 SiO<sub>2</sub> 藥筒)，以己烷/醋酸乙酯 (1:19 至 1:1) 溶離，提供 28 毫克 (62% 產率) 產物 **317**，為淡黃色固體：MS (M+1)：m/e 628.

圖式 66

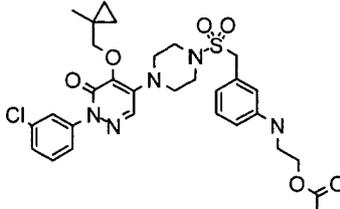


## 步驟 225：

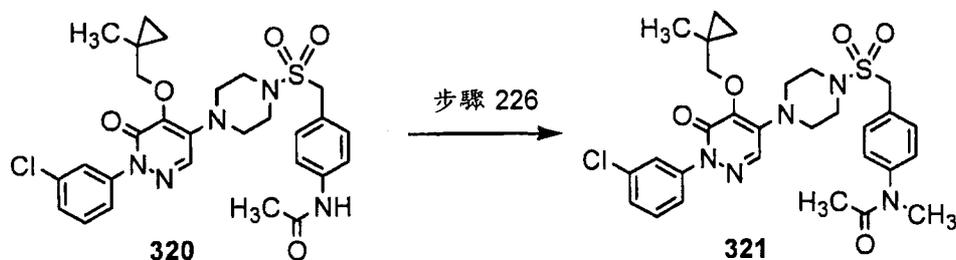
於 0°C 及氮氣下，將氯化乙醯 (22 毫克，0.28 毫莫耳) 逐滴添加至 5-(4-(3-胺基苄基磺醯基)六氫吡啶-1-基)-2-(3-氯苯基)-4-((1-甲基環丙基)-甲氧基)噁嗪-3(2H)-酮 **318** (125 毫克，0.23 毫莫耳) 在吡啶 (0.5 毫升) 中之混合物內。使混合物慢慢溫熱至室溫，攪拌總計 22 小時。以水 (50 毫升) 稀釋混合物，並以醋酸乙酯 (25 毫升) 萃取。以 0.2N HCl (4 x 50 毫升)、水 (50 毫升) 及鹽水 (50 毫升) 洗滌合併之有機萃液，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，提供 112 毫克 (83% 產率) 產物 **319**，為灰白色泡沫物：MS (M+1)：m/e 586.

使用上述程序，合成下列化合物。

化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
1985Z		630	1986Z		673

1987Z		631
-------	---	-----

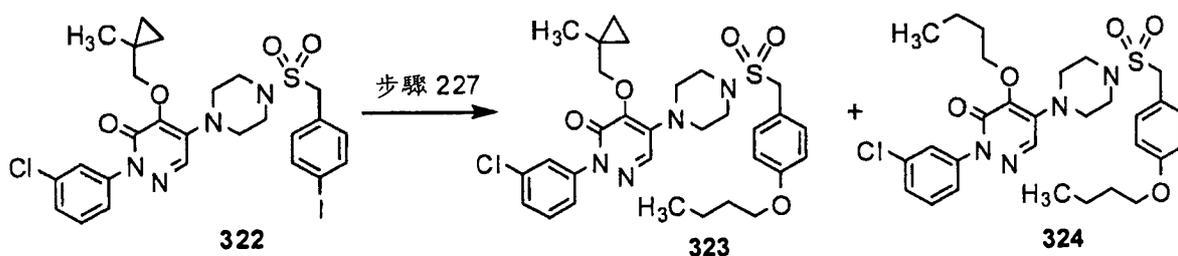
圖式 67



## 步驟 226：

於室溫及氮氣下，將硫酸二甲酯(26毫克，0.22毫莫耳)添加至N-(4-((4-(1-(3-氯苯基)-5-((1-甲基環丙基)甲氧基)-6-酮基-1,6-二氫嘧啶-4-基)六氫吡啶-1-基磺醯基)甲基)苯基)乙醯胺 **320** (100毫克，0.17毫莫耳)與氫氧化鉀(14毫克，0.26毫莫耳)在二甲基甲醯胺(0.5毫升)中之混合物內，並將混合物攪拌15小時。將混合物倒入冷水(30毫升)中，並在減壓下藉過濾移除固體。濃縮濾液，並使殘留物於矽膠上藉預備之TLC純化，以醋酸乙酯溶離，提供10毫克(10%產率)產物 **321**，為灰白色固體：MS (M+1)：m/e 600。

圖式 68



## 步驟 227：

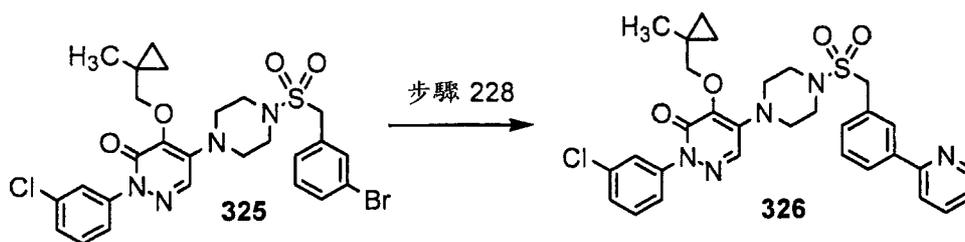
將2-(3-氯苯基)-5-(4-(4-碘基苄基磺醯基)六氫吡啶-1-基)-4-

((1-甲基環丙基)甲氧基)噻嗪-3(2H)-酮 **322** (66 毫克, 0.10 毫莫耳)、正-丁醇(15 毫克, 0.20 毫莫耳)、碘化銅(I) (2 毫克, 0.01 毫莫耳)、碳酸鈉 (65 毫克, 0.20 毫莫耳) 及 1,10-二氮菲 (4 毫克, 0.02 毫莫耳) 在甲苯 (0.5 毫升) 中之混合物, 於 105°C 及氮氣下加熱 16 小時。接著添加另外之 1,10-二氮菲 (8 毫克, 0.04 毫莫耳)、碳酸鈉 (130 毫克, 0.40 毫莫耳)、正-丁醇 (30 毫克, 0.40 毫莫耳) 及碘化銅(I) (4 毫克, 0.02 毫莫耳), 並將反應物再加熱 16 小時。將經冷卻之混合物以二氯甲烷 (5 毫升) 與甲醇 (5 毫升) 研製, 並藉過濾移除固體。濃縮濾液, 並使殘留物藉 CombiFlash 相關物件純化 (12 克 SiO<sub>2</sub> 藥筒), 以醋酸乙酯 / 己烷 (1:19 至 2:3) 溶離, 提供 10 毫克 (17% 產率) 產物 **323**, 為灰白色固體: MS (M+1): m/e 601。副產物 **324** 亦以白色固體單離: MS (M+1): m/e 589。

使用上述程序, 合成下列化合物。

化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
1988Z		603	1989Z		594
1990Z		637	1991Z		590

圖式 69



## 步驟 228：

於 5-(4-(3-溴基苄基磺醯基)六氫吡啶-1-基)-2-(3-氯苯基)-4-((1-甲基環丙基)甲氧基)噁嗪-3(2H)-酮 **325** (200 毫克, 0.329 毫莫耳) 在無水 DMF (6.0 毫升) 中之溶液內, 添加 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (24.1 毫克, 0.0329 毫莫耳)、雙(品啞可基)二硼(94.4 毫克, 0.372 毫莫耳)及醋酸鉀(96.7 毫克, 0.987 毫莫耳), 將反應混合物加熱至 95°C, 總計 18 小時。LCMS 確認此硼酯中間物。於反應混合物中, 添加 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (24.1 毫克, 0.0329 毫莫耳)、2-氯吡啶(56.0 毫克, 0.494 毫莫耳)及碳酸鈉(0.5 毫升, 2N)。將反應混合物加熱至 95°C, 總計 18 小時。以醋酸乙酯(100 毫升)稀釋混合物, 以水/鹽水(100 毫升)洗滌, 以無水硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使殘留物藉預備之 TLC 純化 (Analtech 矽膠 GF, 200 微米), 以己烷/醋酸乙酯(3:2)溶離, 提供 14 毫克(7% 產率)產物 **326**, 為白色固體: MS (M+1): m/e 606.

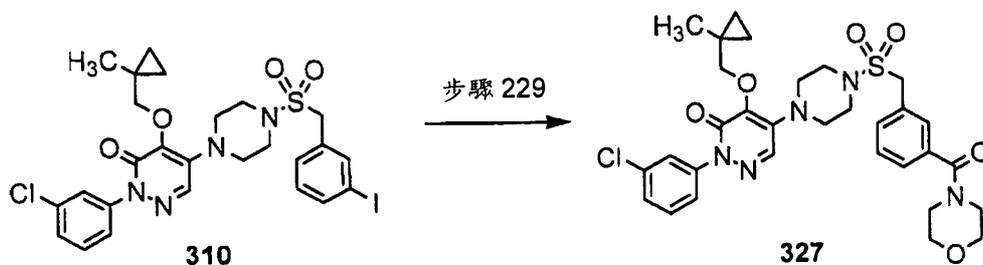
使用上述程序, 合成下列化合物。

表 38: 具有 C-連結之經取代磺醯胺之氧類似物

化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
1992Z		606	1993Z		606

1994Z		608	1995Z		611
1996Z		609	1997Z		624
1998Z		607	1999Z		620
2000Z		622	2001Z		608
2002Z		597	2003Z		609
2004Z		611	2005Z		611
2006Z		611	2007Z		595

圖式 70



## 步驟 229：

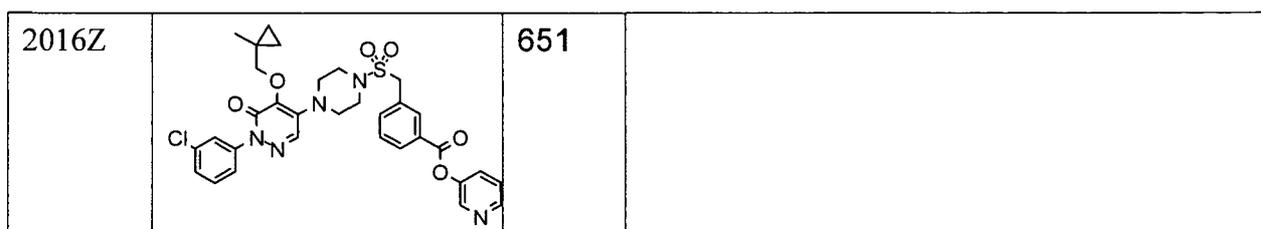
將 2-(3-氯苯基)-5-(4-(3-碘基苄基磺醯基)六氫吡啶-1-

基)-4-((1-甲基環丙基)甲氧基)噁嗪-3(2H)-酮 **310** (200 毫克, 0.305 毫莫耳)、嗎福啉 (39.9 毫克, 0.458 毫莫耳) 及 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (22.3 毫克, 0.03 毫莫耳) 在無水 DMSO (12 毫升) 混合物, 於室溫下裝填一氧化碳氣層, 然後, 將混合物在 80°C 下加熱 16 小時。以醋酸乙酯 (200 毫升) 稀釋經冷卻之混合物, 以鹽水 (300 毫升) 洗滌, 以無水硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使殘留物於矽膠上藉預備之 TLC 純化, 以醋酸乙酯溶離, 提供 79 毫克 (41% 產率) 產物 **327**, 為淡褐色固體: MS (M+1): m/e 642.

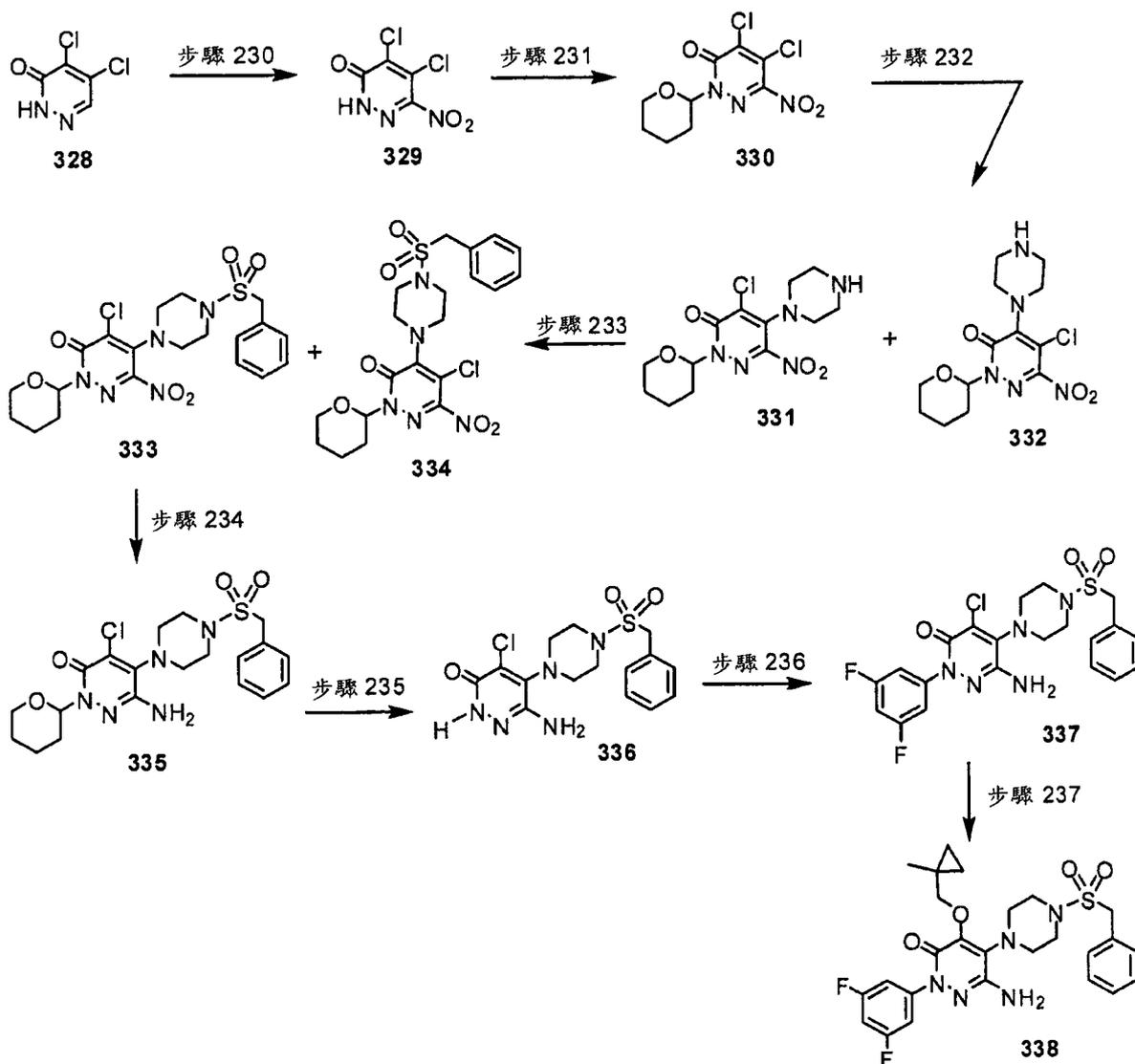
使用上述程序, 合成下列化合物。

表 39: 具有羰基取代磺醯胺之氧類似物

化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
2008Z		586	2009Z		629
2010Z		643	2011Z		629
2012Z		602	2013Z		665
2014Z		665	2015Z		658



圖式 71



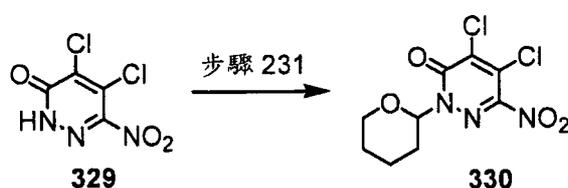
## 步驟 230：



於 0°C 下，將  $\text{KNO}_3$  (20.0 克，毫莫耳) 分次添加至發煙  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (30.0 毫升) 與 98%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (16.0 毫升) 之混合物中，接著攪拌 5

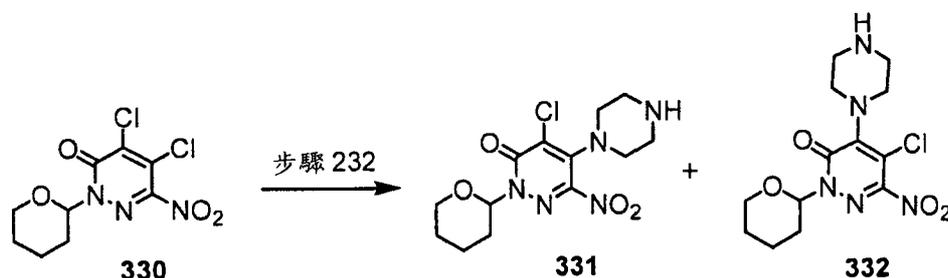
分鐘。然後添加4,5-二氯噻嗪酮**328** (1.0克, 6.1毫莫耳), 並將反應混合物於100°C下加熱6小時。使反應混合物冷卻至室溫, 倒入冰水中, 並攪拌5分鐘, 以獲得沉澱物。藉過濾收集沉澱物, 以H<sub>2</sub>O (3 x 50毫升)洗滌, 並在真空烘箱中, 於50°C下乾燥, 獲得5.2克(32%產率)粗產物**329**, 為白色固體。

### 步驟 231:



將化合物**329** (6.16克, 29.3毫莫耳)添加至3,4-二氫吡喃(24.7克, 293毫莫耳)與對-甲苯硫酸單水合物(0.56克, 2.93毫莫耳)在THF (200毫升)中之溶液內。使溶液於80°C下回流29小時, 然後冷卻至室溫, 並濃縮溶劑。使殘留物藉層析於矽膠管柱上純化(溶離劑: 0-8% EtOAc/己烷梯度液), 獲得6.5克(75%產率)產物**330**, 為淡黃色固體。

### 步驟 232:



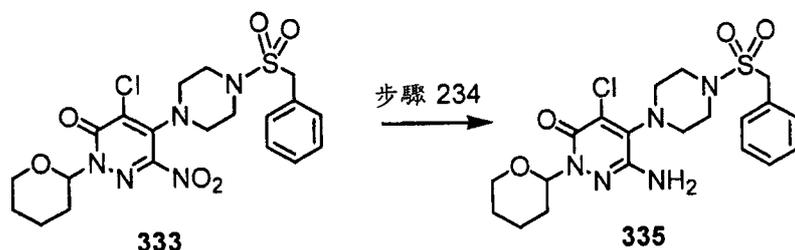
使化合物**330** (6.5克, 22.1毫莫耳)與六氫吡啶(3.8克, 44.2毫莫耳)在EtOH (100毫升)中之溶液於80°C下回流4小時, 然後冷卻至室溫。濃縮溶劑, 並使殘留物藉層析於矽膠管柱上純化(溶離劑: 4:1至1:2 EtOAc/MeOH梯度液), 獲得5.1克

(67% 產率) 產物 **331** 與 **332** 之 1:1 混合物，為黃色固體。MS (M+1): m/e 344.

#### 步驟 233:

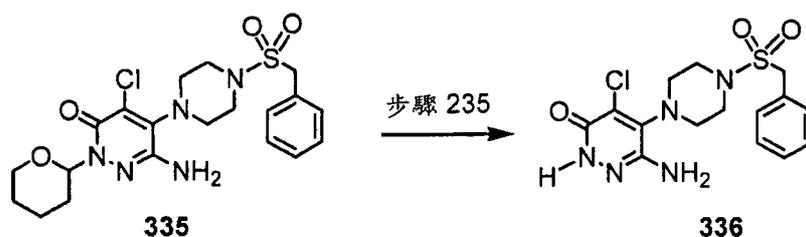
於 0°C 下，將氯化  $\alpha$ -甲苯磺醯 (0.81 克，6.3 毫莫耳) 添加至化合物 **4** 與 **5** (1.8 克，5.2 毫莫耳) 及  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (0.81 克，6.3 毫莫耳) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 毫升) 中之溶液內，接著慢慢溫熱至室溫，歷經 2 小時。濃縮溶劑。使殘留物藉層析於矽膠管柱上純化 (溶離劑: 0-40% EtOAc/己烷梯度液)，獲得 0.65 克 (25% 產率) 第一種異構物 **332**，為淡黃色固體，MS (M+1): m/e 498; 及 0.68 克 (26% 產率) 第二種異構物 **331**，為淡黃色固體，MS (M+1): m/e 498.

#### 步驟 234:



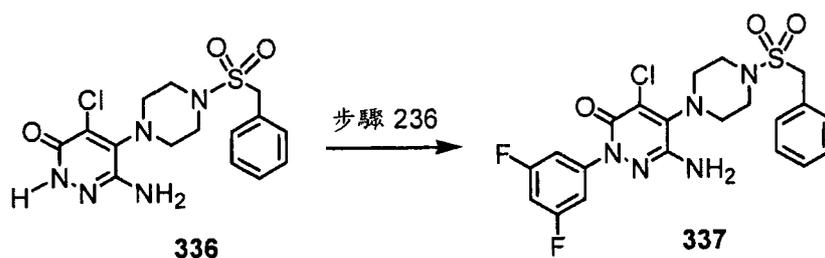
將已溶於 EtOAc/MeOH (15/30 毫升) 之化合物 **333** (0.68 克，1.4 毫莫耳) 與  $\text{PtO}_2$  (68 毫克) 在氫大氣下攪拌。將反應物於室溫下，在氫氣瓶下攪拌過夜。經過矽藻土過濾溶液，以移除  $\text{PtO}_2$ 。濃縮濾液，並使產物藉預備之 Gilson HPLC 純化，獲得 0.48 克 (75% 產率) 產物 **335**，為淡黃色固體。MS (M+1): m/e 468.

#### 步驟 235:



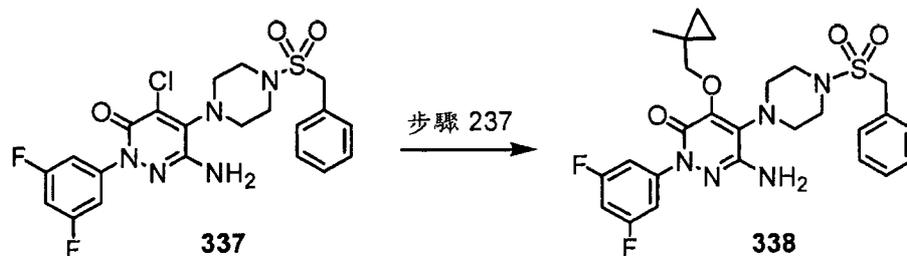
於 MeOH (5 毫升) 中之化合物 **335** (0.24 克, 0.5 毫莫耳) 內, 添加 6M HCl 水溶液 (2.5 毫升), 接著在 75°C 下攪拌 1 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 並濃縮溶劑。使殘留物溶於 EtOAc (25 毫升) 中, 並以飽和 NaHCO<sub>3</sub> (20 毫升) 洗滌。分離有機相, 以 MgSO<sub>4</sub> 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 獲得 75 毫克 (39% 產率) 產物 **336**, 為淡黃色固體。MS (M+1): m/e 384.

步驟 236:



將化合物 **336** (75 毫克, 0.20 毫莫耳)、3,5-二氟碘苯 (72 毫克, 0.30 毫莫耳)、8-羥基喹啉 (11 毫克, 0.08 毫莫耳)、CuI (10 毫克, 0.05 毫莫耳) 及 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (55 毫克, 0.40 毫莫耳) 在吡啶 (5 毫升) 中之懸浮液, 於 170°C 下, 在微波反應器中加熱 1.5 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 並過濾溶液, 以移除固體。濃縮濾液, 並藉預備之 Gilson HPLC 純化, 獲得 51 毫克 (52% 產率) 產物 **337**, 為淡黃色固體。MS (M+1): m/e 496.

步驟 237:

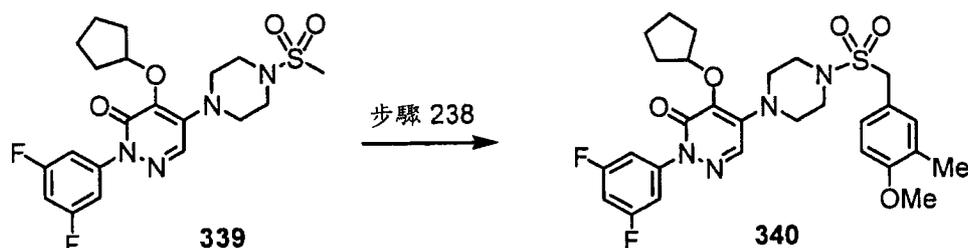


將 NaH (11 毫克, 0.27 毫莫耳) 添加至 1-甲基環丙烷甲醇 (26 微升, 0.27 毫莫耳) 在 THF (3.0 毫升) 中之溶液內, 接著於室溫下攪拌 5 分鐘。然後添加化合物 337 (45 毫克, 0.09 毫莫耳), 並將反應物在 75°C 下加熱 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 濃縮, 並藉層析於矽膠管柱上純化 (溶離劑: 0-35% EtOAc/己烷梯度液), 獲得 24 毫克 (49% 產率) 產物 338, 為淡黃色固體。MS (M+1): m/e 546。

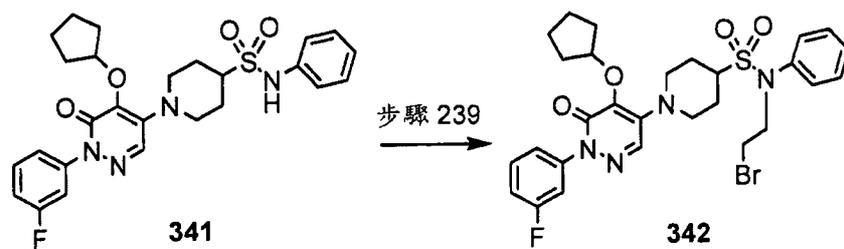
使用上述程序, 合成下列化合物。

化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
2017Z		546	2018Z		544
2019Z		546			

圖式 72



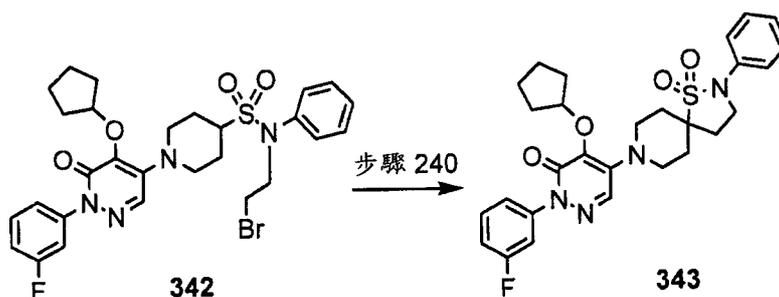




化合物 **341** 可根據圖式 34 製成。

於磺醯胺 **341** (200 毫克, 0.39 毫莫耳) 在 DMF (4 毫升) 中之溶液內, 在室溫下, 以一份添加 NaH (39 毫克, 0.98 毫莫耳, 60%, 在油中)。於攪拌 20 分鐘後, 以一份添加 1,2-二溴乙烷 (840 毫克, 4.2 毫莫耳), 接著添加  $K_2CO_3$  (540 毫克, 3.9 毫莫耳)。將反應混合物在  $120^\circ C$  下加熱 8 小時, 然後冷卻, 並慢慢添加至飽和  $NH_4Cl$  水溶液中。以 EtOAc 萃取水溶液。以鹽水洗滌合併之有機萃液, 脫水乾燥 ( $Na_2SO_4$ ), 過濾, 及濃縮。藉 Gilson 逆相層析純化 (溶離劑:  $CH_3CN-H_2O$ ), 獲得 180 毫克 (74% 產率) 產物 **342**, 為白色固體。MS (M+1): 621.

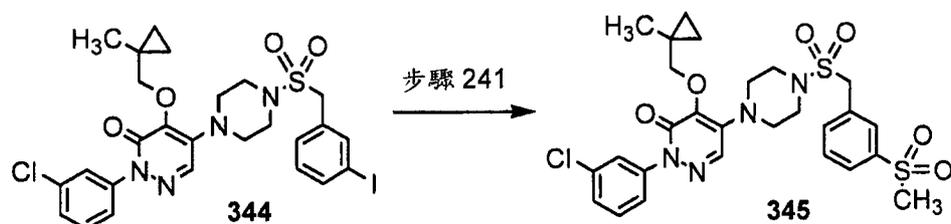
步驟 240:



於溴基磺醯胺 **342** (160 毫克, 0.26 毫莫耳) 在 THF/HMPA (2 毫升 / 0.4 毫升) 中之溶液內, 在  $-78^\circ C$  下添加  $KN(TMS)_2$  (1.55 毫升, 0.77 毫莫耳), 歷經 2 分鐘。於攪拌 30 分鐘後, 使反應混合物升至室溫, 並攪拌過夜。然後添加飽和  $NH_4Cl$  水溶液, 並以 EtOAc 萃取水溶液。以鹽水洗滌合併之有機萃液, 脫水乾

燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉 Gilson 逆相層析純化 (溶離劑： $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ )，獲得 10 毫克 (7.4% 產率) 產物 **343**，為固體。MS (M+1)：539.

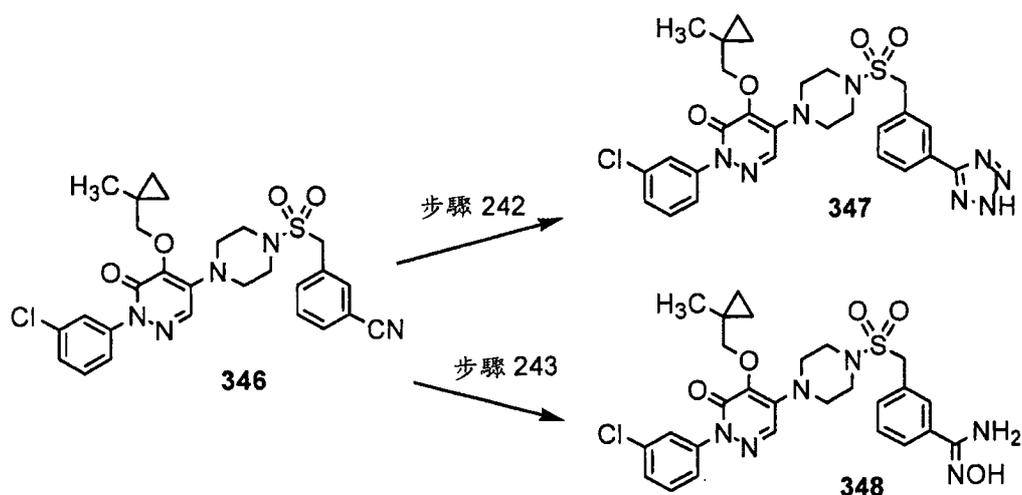
圖式 74



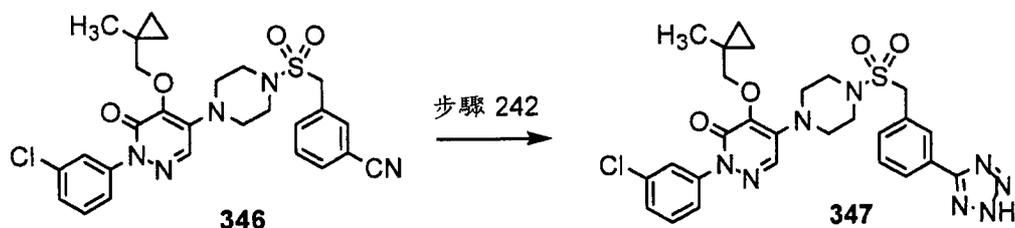
## 步驟 241：

將 2-(3-氯苯基)-5-(4-(3-碘基苄基磺醯基)六氫吡啶-1-基)-4-((1-甲基環丙基)甲氧基)噁嗪-3(2H)-酮 **344** (100 毫克，0.153 毫莫耳)、甲磺醯基鈉 (19 毫克，0.18 毫莫耳)、碘化銅 (6 毫克，0.03 毫莫耳)、L-脯胺酸 (7.0 毫克，0.06 毫莫耳) 及氫氧化鈉 (3 毫克，0.06 毫莫耳) 在無水 DMSO (0.5 毫升) 中之混合物，於 90 °C 及氮氣下加熱 17 小時。以醋酸乙酯 (200 毫升) 稀釋經冷卻之混合物，以鹽水 (300 毫升) 洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉預備之 TLC 純化 (Analtech 矽膠 GF，200 微米)，以二氯甲烷/甲醇 (19:1) 溶離，提供 21.8 毫克 (24% 產率) 產物 **345**，為白色固體：MS (M+1)：m/e 607.

圖式 75



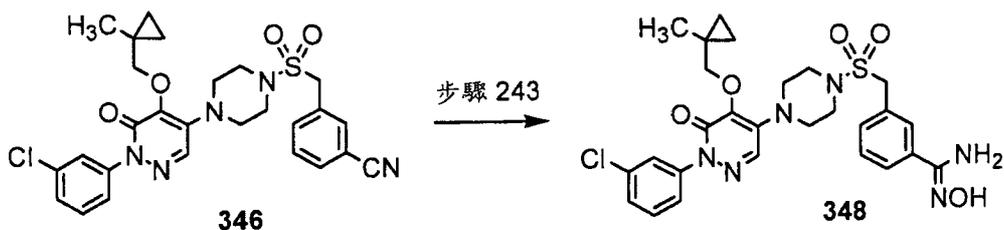
## 步驟 242：



化合物 **346** 可根據圖式 64 合成。

將 3-[(4-(1-(3-氯苯基)-5-[(1-甲基環丙基)甲氧基]-6-酮基-1,6-二氫嘧啶-4-基)六氫吡啶-1-基磺醯基)甲基]苯甲腈 **346** (100 毫克, 0.180 毫莫耳)、疊氮化鈉 (36.6 毫克, 0.564 毫莫耳) 及三乙胺鹽酸鹽 (74.5 毫克, 0.541 毫莫耳) 在無水甲苯 (1 毫升) 中之混合物, 於 90°C 及氮氣下加熱 16 小時。以鹽水 (100 毫升) 稀釋經冷卻之混合物, 以醋酸乙酯 (150 毫升) 萃取, 以無水硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使殘留物藉 CombiFlash 相關物件純化 (40 克矽膠藥筒), 以二氯甲烷/甲醇 (19:1 至 3:1) 溶離, 提供 44 毫克 (41% 產率) 產物 **347**, 為黃色固體: MS (M+1): m/e 597.

## 步驟 243：

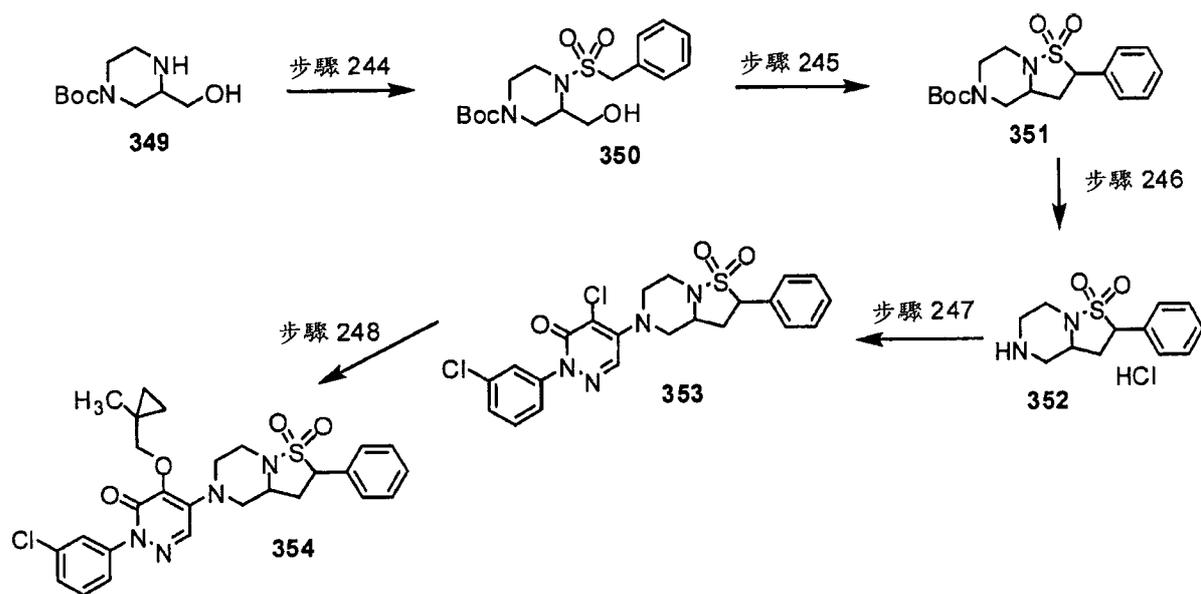


將 3-[(4-(1-(3-氯苯基)-5-[(1-甲基環丙基)甲氧基]-6-酮基-1,6-二氫嘧啶-4-基)六氫吡啶-1-基磺醯基)甲基]苯甲脒 **346** (100 毫克, 0.180 毫莫耳)、羥胺鹽酸鹽 (56.0 毫克, 0.80 毫莫耳) 及碳酸鈉 (84.0 毫克, 1.01 毫莫耳) 在水 (3 毫升)、二氯甲烷 (1 毫升) 及乙醇 (9 毫升) 之兩相混合物中之混合物, 於回流及氮氣下加熱 19 小時。以水 (100 毫升) 稀釋經冷卻懸浮液, 以二氯甲烷 (100 毫升) 萃取, 以無水硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 提供透明油, 將其以乙醚 (20 毫升) 研製。在減壓下收集所形成之固體, 提供 130 毫克 (64% 產率) 產物 **348**, 為黃色固體: MS (M+1): m/e 587.

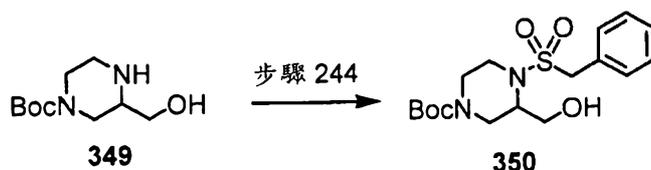
使用上述程序, 合成下列化合物。

化合物編號	結構	MS M+1
2021Z		587

圖式 76



## 步驟 244：



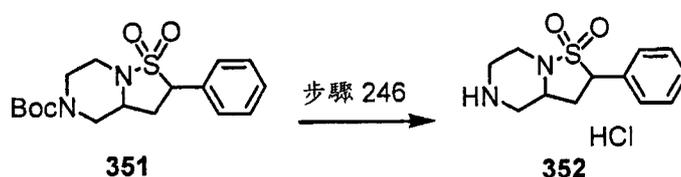
於 0°C 及氮氣下，將氯化苄基磺醯 (210 毫克，1.1 毫莫耳) 在二氯甲烷 (0.5 毫升) 中之溶液逐滴添加至 (+/-)-3-(羥甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 349 (216 毫克，1.0 毫莫耳) 與二異丙基乙胺 (0.35 毫升，2.0 毫莫耳) 在二氯甲烷 (1.0 毫升) 中之混合物內，然後，使混合物慢慢溫熱至室溫，攪拌總計 2 小時。濃縮溶劑，並使殘留物藉 CombiFlash 相關物件純化 (12 克矽膠藥筒)，以醋酸乙酯/己烷 (1:19 至 1:1) 溶離，提供 102 毫克 (28% 產率) 產物 350，為白色固體。

## 步驟 245：



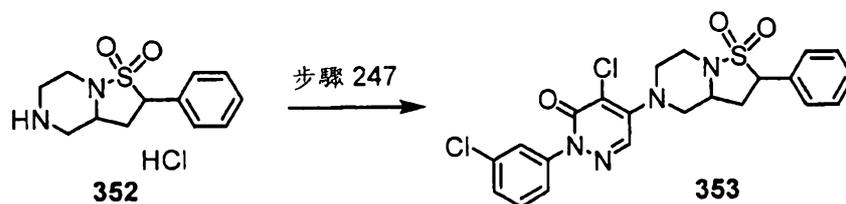
將(+/-)-4-(苄基磺醯基)-3-(羥甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 **350** (222 毫克, 0.60 毫莫耳) 與(氰基亞甲基)三丁基磷烷(0.30 克, 1.24 毫莫耳)在甲苯(5 毫升)中之溶液, 於 105°C 及氮氣下加熱 16 小時。在減壓下自己冷卻之混合物移除溶劑, 並使殘留物藉 CombiFlash 相關物件純化(12 克矽膠藥筒), 以醋酸乙酯/己烷(100% 己烷至 1:1)溶離, 提供 162 毫克(77% 產率)產物 **351**, 為淡褐色油。

步驟 246:



將固體(+/-)-雙環狀磺醯胺 **351** (75 毫克, 0.21 毫莫耳) 以鹽酸(2 毫升, 8 毫莫耳, 4N, 在二氧陸園中)處理, 並將混合物在室溫下攪拌 2 小時。使濃稠懸浮液溶於甲醇(25 毫升)中, 並在減壓下移除溶劑, 提供 63 毫克(100% 產率)產物 **352**, 為灰白色固體。

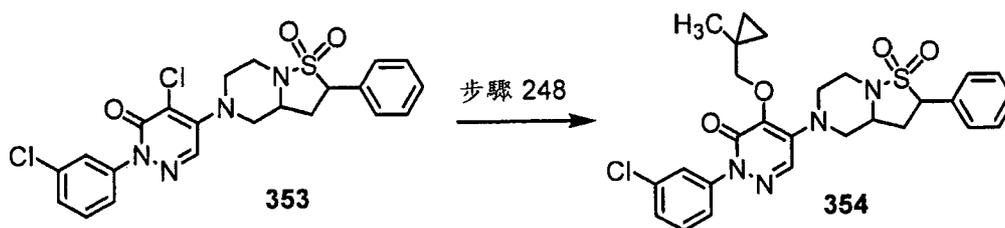
步驟 247:



於室溫及氮氣下, 將二異丙基乙胺(0.11 毫升, 0.63 毫莫耳)添加至 4,5-二氯-2-(3-氯苯基)喹啉-3(2H)-酮(57 毫克, 0.21 毫莫耳)與(+/-)-雙環狀磺醯胺鹽酸鹽 **352** (60 毫克, 0.21 毫莫耳)在 DMF (0.5 毫升)中之混合物內, 並將混合物於 95°C 下加熱 17

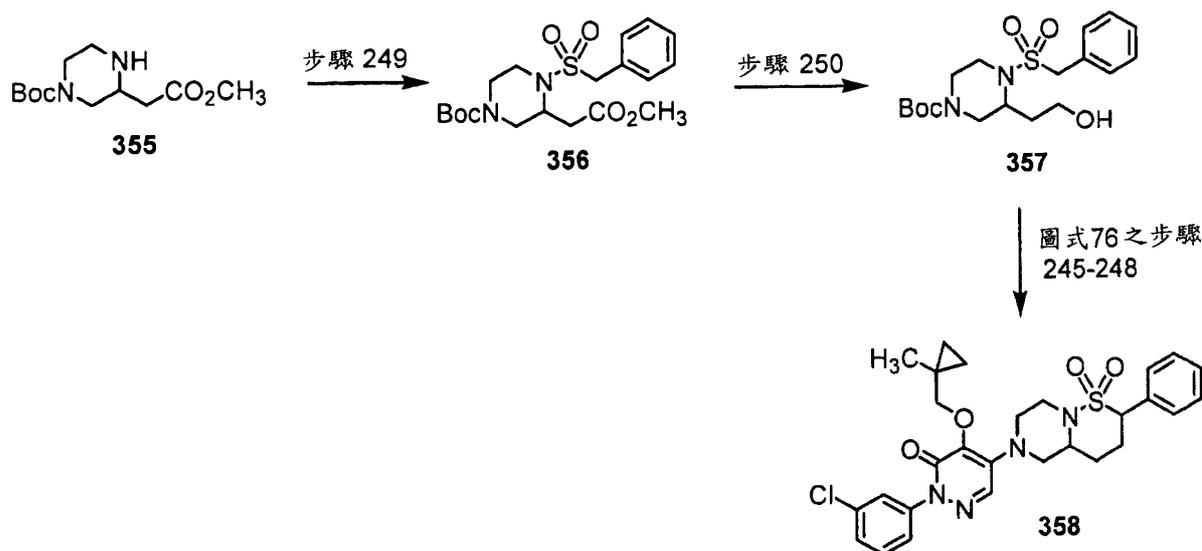
小時。以醋酸乙酯(15毫升)稀釋經冷卻之混合物，以鹽水(3 x 15毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉 CombiFlash 相關物件純化(4克矽膠藥筒)，以醋酸乙酯/己烷(1:19至1:1)溶離，提供61毫克(59%產率)產物 **353**，為黃褐色固體：MS (M+1)：m/e 491.

步驟 248：

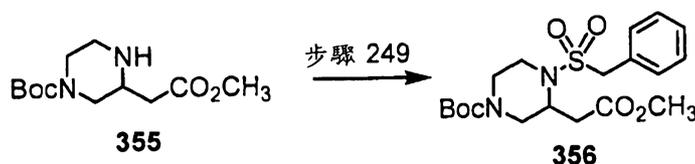


於室溫及氮氣下，將被合併在 THF (1 毫升) 中之 (1-甲基環丙基) 甲醇 (20 毫克，0.23 毫莫耳) 與六甲基二矽氮化鈉 (0.17 毫升，0.17 毫莫耳，1N，在 THF 中) 之溶液逐滴添加至已溶於 THF (1 毫升) 中之 (+/-)-雙環狀磺醯胺嘧啶酮 **353** (55 毫克，0.11 毫莫耳) 之溶液內。將混合物在回流下加熱 6 小時，然後冷卻至室溫，及濃縮。使殘留物藉 CombiFlash 相關物件純化(12克矽膠藥筒)，以醋酸乙酯/己烷(1:19至1:1)溶離，提供17毫克(28%產率)產物 **354**，為灰白色固體：MS (M+1) m/e 541.

圖式 77



## 步驟 249：



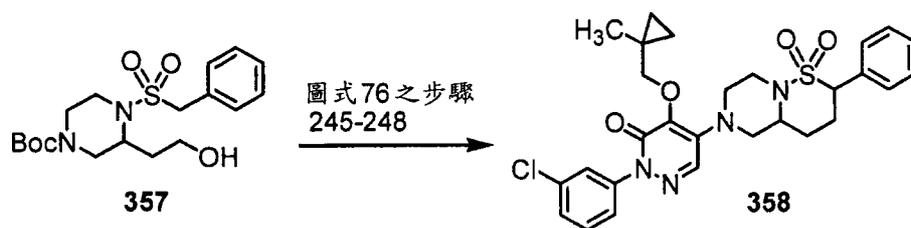
於 0°C 及氮氣下，將氯化苄基磺醯 (458 毫克，2.4 毫莫耳) 在二氯甲烷 (5 毫升) 中之溶液逐滴添加至 (+/-)-3-(2-甲氧基-2-酮基乙基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 **355** (517 毫克，2.0 毫莫耳) 與二異丙基乙胺 (0.52 毫升，3.0 毫莫耳) 在二氯甲烷 (10.0 毫升) 中之混合物內，然後，使混合物慢慢溫熱至室溫，攪拌總計 5 天。於減壓下移除溶劑，並使殘留物藉 CombiFlash 相關物件純化 (40 克矽膠藥筒)，以醋酸乙酯/己烷 (100% 己烷至 2:3) 溶離，提供 450 毫克 (55% 產率) 產物 **356**，為白色泡沫物。

## 步驟 250：



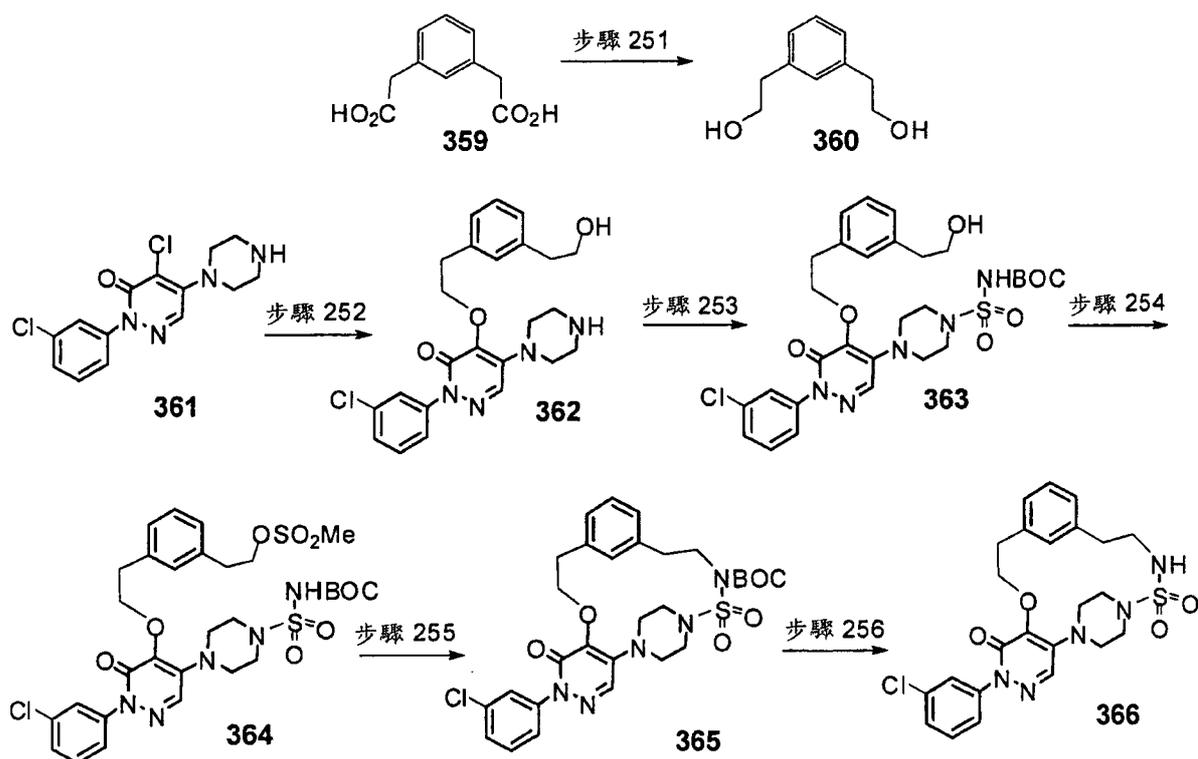
將(+/-)-4-(苄基磺醯基)-3-(2-甲氧基-2-酮基乙基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 **356** (1.29 克, 3.12 毫莫耳) 與硼氫化鈉在 THF (25 毫升) 中之混合物, 在回流及氮氣下加熱, 然後, 以少量分次添加甲醇 (0.75 毫升), 歷經 1 小時。將所形成之混合物於回流下再加熱 4 小時, 接著以鹽水 (15 毫升) 與 HCl 水溶液 (40 毫升, 0.1N) 稀釋經冷卻之混合物。將混合物以醋酸乙酯 (10 毫升) 萃取, 以鹽水 (10 毫升) 洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使殘留物藉 CombiFlash 相關物件純化 (80 克矽膠藥筒), 以醋酸乙酯/己烷 (1:9 己烷至 1:1) 溶離, 提供 0.95 克 (79% 產率) 產物 **357**, 為無色黏稠油。

得自圖式 76 之步驟 245-248:

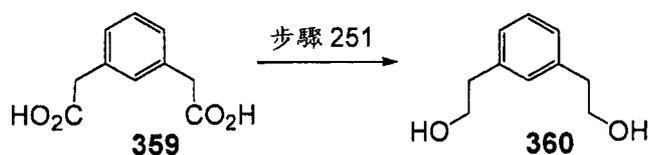


使用上述程序, 合成化合物 **358**。MS (M+1): m/e 555.

圖式 78

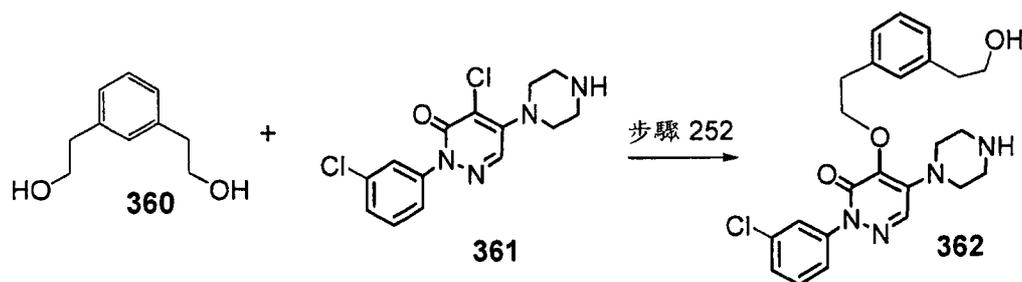


## 步驟 251：



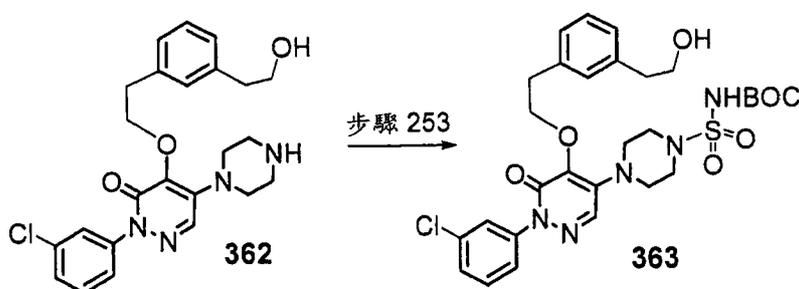
於室溫下，將  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  (1.65 毫升，16.5 毫莫耳) 逐滴添加至 1,3-苯二醋酸 359 (0.80 克，4.12 毫莫耳) 在 THF (20 毫升) 中之溶液內，接著在  $75^\circ\text{C}$  下加熱 3 小時。於冷卻後，以 EtOAc (20 毫升) 稀釋反應混合物，並以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液處理。分離有機相，並以 EtOAc (20 毫升) 萃取水溶液。以飽和  $\text{NaHCO}_3$  洗滌合併之有機相，脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮。使粗產物於矽膠管柱上純化 (溶離劑：5:1 至 1:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  梯度液)，獲得 0.53 克 (78% 產率) 產物 360，為白色固體。

## 步驟 252：



於 0°C 下，將氫化鈉 (0.13 毫克，3.2 毫莫耳) 添加至 1,3-二次苯基二乙醇 **360** (0.53 克，3.2 毫莫耳) 在 THF 中之溶液內，接著攪拌 15 分鐘。於上述混合物中，添加化合物 **361** (0.54 克，1.5 毫莫耳)，並將反應物在 60°C 下加熱 1 小時。使反應混合物冷卻，濃縮，並於矽膠管柱上藉層析純化 (溶離劑：2:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc，與在 5-20% CH<sub>3</sub>OH 中之 2M 氨梯度液混合)，獲得 0.41 克 (60% 產率) 產物 **362**，為淡黃色固體。MS (M+1): m/e 455.

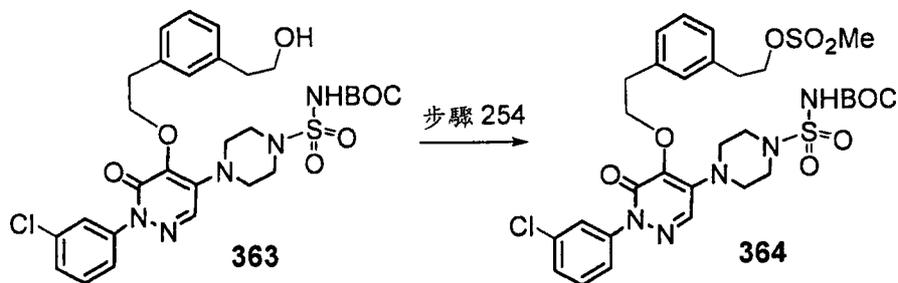
#### 步驟 253：



於 0°C 下，將 tBuOH (61 毫克，0.9 毫莫耳) 逐滴添加至 ClSO<sub>2</sub>NCO (127 毫克，0.9 毫莫耳) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 毫升) 中之溶液內，接著攪拌 30 分鐘。然後，於 0°C 下，將所形成之溶液添加至化合物 **362** (410 毫克，0.9 毫莫耳) 與 i-Pr<sub>2</sub>NEt (174 毫克，1.35 毫莫耳) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 毫升) 中之溶液內，接著攪拌 2 小時，同時，使溫度慢慢上升至室溫。濃縮混合物，並使殘留物藉層析於矽膠管柱上純化 (溶離劑：0-60% EtOAc/己烷梯

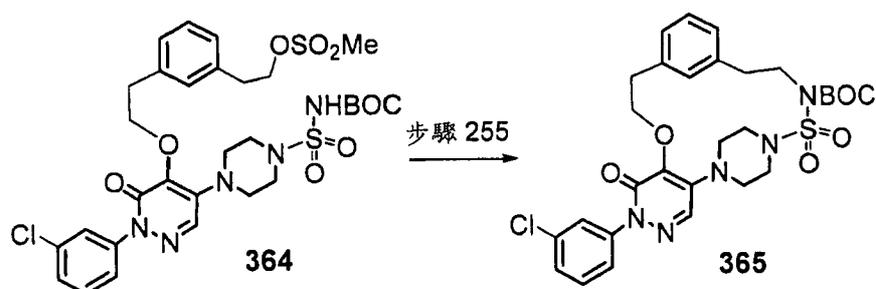
度液)，獲得 0.30 克 (53% 產率) 產物 **363**，為淡黃色固體。MS (M+1)：m/e 634.

**步驟 254：**



於 0°C 下，將甲烷磺酸酐 (42 毫克，0.24 毫莫耳) 添加至化合物 **363** (140 毫克，0.22 毫莫耳)、DMAP (54 毫克，0.44 毫莫耳) 及在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中之 Et<sub>3</sub>N (5 毫升) 之溶液內。使反應混合物溫熱至室溫後，將反應物攪拌 2 小時。濃縮溶劑，並使粗產物藉預備之 Gilson HPLC 純化，獲得 0.12 克 (92% 產率) 產物 **364**，為淡黃色固體。MS (M+1)：m/e 612.

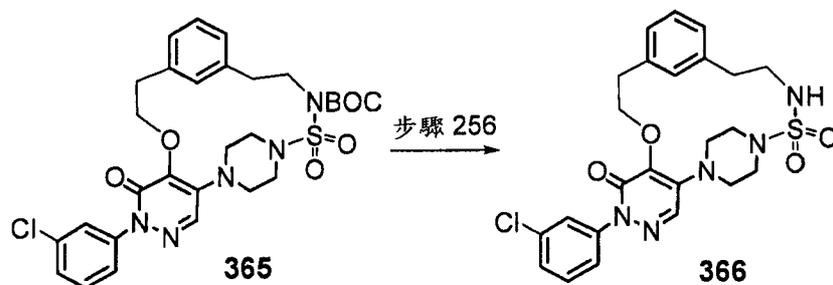
**步驟 255：**



將化合物 **364** (52 毫克，0.07 毫莫耳)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (39 毫克，0.28 毫莫耳) 及 DMF (5 毫升) 於微波反應小玻璃瓶中混合，然後，將其加蓋，並在微波反應器中加熱至 90°C，歷經 1~2 小時。藉質譜數據監測反應之進展。於反應完成後，以 EtOAc (25 毫升) 稀釋混合物，並以 H<sub>2</sub>O (20 毫升) 洗滌。分離有機相，並以 EtOAc (20 毫升) 萃取水溶液。合併有機相，脫水乾燥

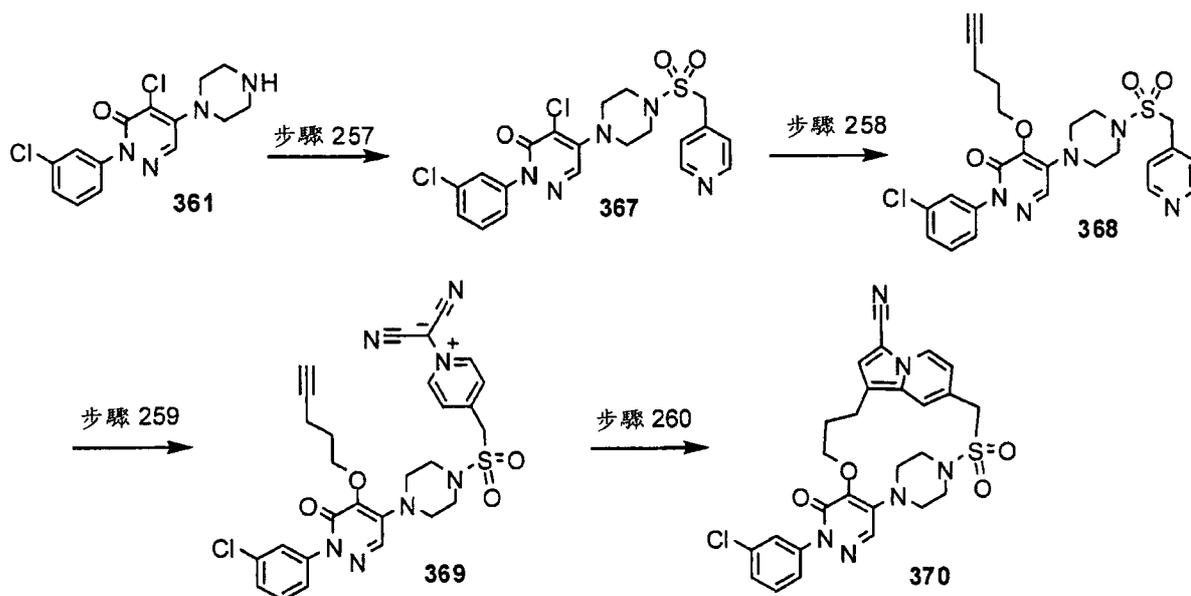
(MgSO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮。使殘留物藉預備之 Gilson HPLC 純化，獲得 18 毫克 (42% 產率) 產物 **365**，為淡黃色固體。MS (M+1)：m/e 616。

**步驟 256：**

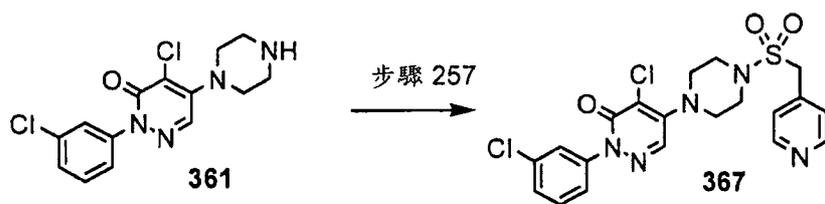


將化合物 **365** (18 毫克，0.03 毫莫耳) 與 THF/H<sub>2</sub>O (4 毫升，3:1) 於微波反應小玻璃瓶中混合，然後，將其加蓋，並在 145°C 下，於微波反應器中加熱 20 分鐘。在冷卻後，濃縮反應混合物，並於矽膠管柱上純化 (溶離劑：0-35% EtOAc/ 己烷梯度液)，獲得 12 毫克 (80% 產率) 產物 **366**，為淡黃色固體。MS (M+1)：m/e 516。

**圖式 79**

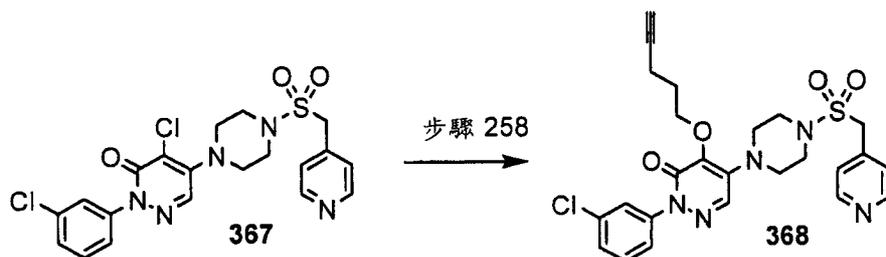


**步驟 257：**



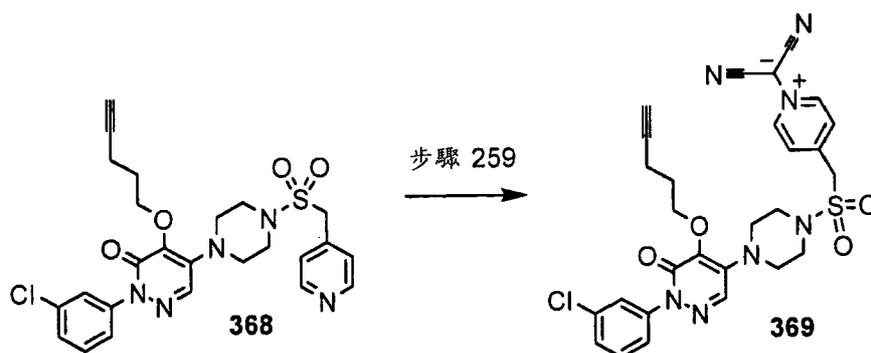
將已溶於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 毫升) 中之化合物 **361** (1.06 克, 2.9 毫莫耳) 在  $0^\circ\text{C}$  下與二異丙基乙胺 (0.6 毫升) 混合。添加氯化 4-吡啶基甲烷磺醯 TfOH (1.0 克, 2.9 毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌過夜, 接著以醋酸乙酯 (100 毫升) 稀釋。將有機溶液以水, 然後以鹽水洗滌, 以無水硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。藉急驟式層析純化, 獲得 0.81 克 (59% 產率) 產物 **367**, 為固體。MS (M+1): m/e 480.

步驟 258:



將無水 THF (3 毫升) 中之化合物 **367** (0.1 克, 0.21 毫莫耳) 及 4-戊炔-1-醇 (0.06 毫升, 0.63 毫莫耳), 與 60% NaH (12 毫克, 0.3 毫莫耳) 混合。將混合物在室溫下攪拌 2 小時, 接著以醋酸乙酯稀釋。將有機溶液以水, 然後以鹽水洗滌, 以無水硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。藉急驟式層析純化, 獲得 0.081 克 (73% 產率) 產物 **368**, 為固體。MS (M+1): m/e 528.

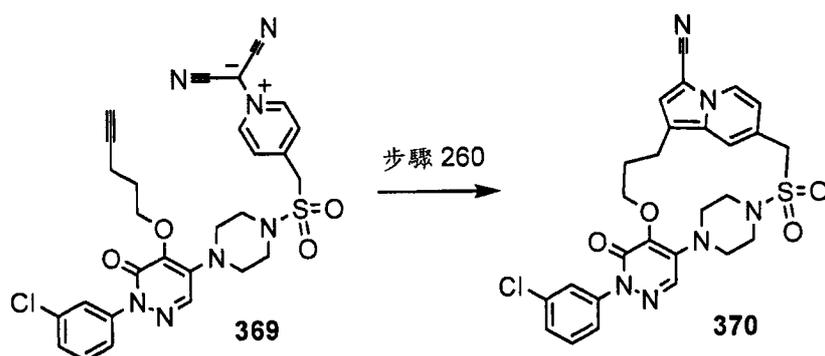
步驟 259:



將無水 THF (5 毫升) 中之化合物 **368** (90 毫克, 0.17 毫莫耳) 與 TCNEO (四氰基環氧乙烷, 0.1 克) 混合。接著, 將所形成之混合物在室溫下攪拌過夜, 然後濃縮。藉預備之 Gilson HPLC 純化, 獲得 62 毫克 (62% 產率) 產物 **369**, 為鮮明黃色固體。

MS (M+1): m/e 592.

步驟 260:

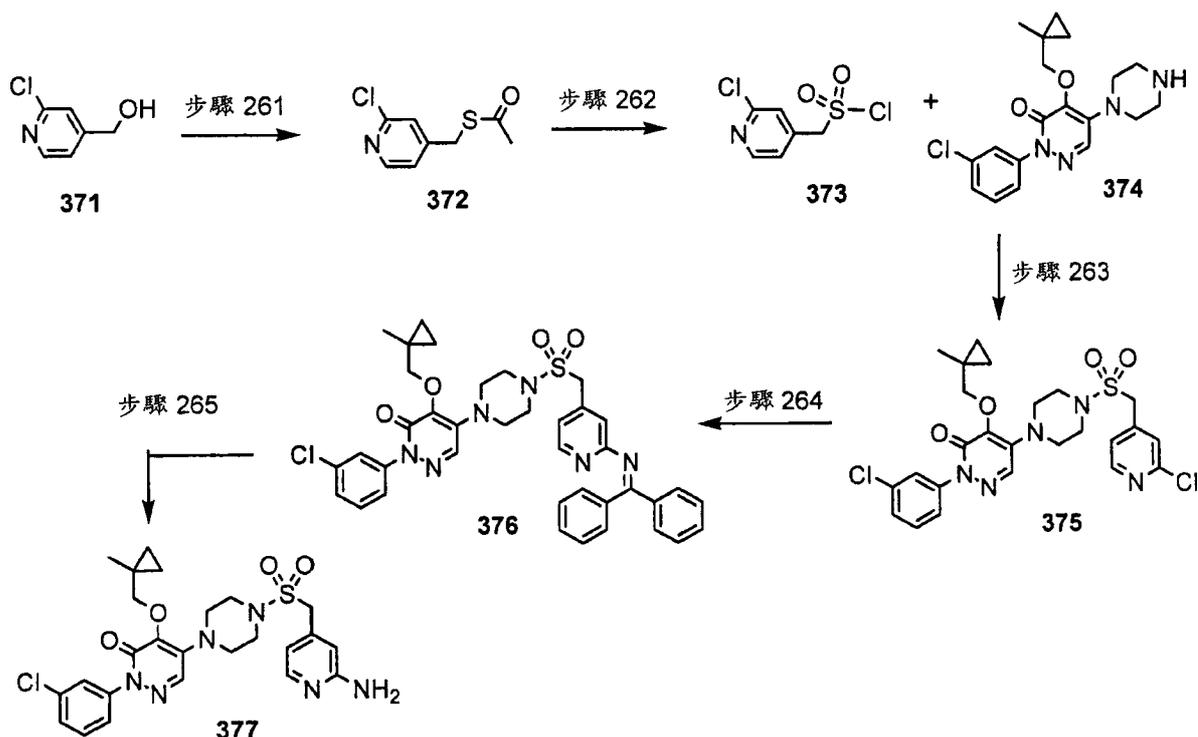


將 3 毫升甲苯與 0.5 毫升乙腈中之化合物 **369** (20 毫克, 0.034 毫莫耳) 於微波反應器中加熱至 180°C, 歷經 15 分鐘。濃縮混合物, 然後藉預備之 Gilson HPLC 純化, 獲得 9.5 毫克 (50% 產率) 產物 **370**。MS (M+1): m/e 565.

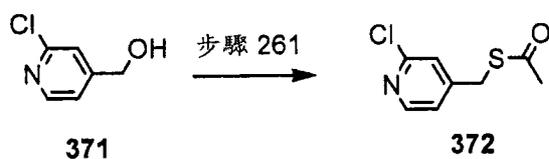
使用上述程序, 合成下列化合物。

化合物編號	結構	MS M+1
2022Z		509

圖式 80



## 步驟 261：



將化合物 **371** (2.15 克，15 毫莫耳) 與三苯膦 (5.24 克，20 毫莫耳) 及硫基醋酸 (1.2 毫升，16 毫莫耳) 在無水 THF (20 毫升) 中混合。於 0°C 下添加 DIAD (偶氮二羧酸二異丙酯，3.9 毫升，20 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 6 小時，然後濃縮。藉急驟式層析純化，獲得 1.9 克 (63% 產率) 產物 **372**，為固體。

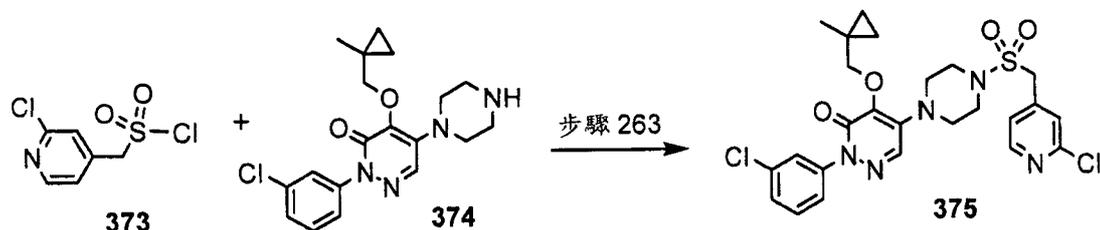
MS (M+1) : m/e 202.

## 步驟 262：



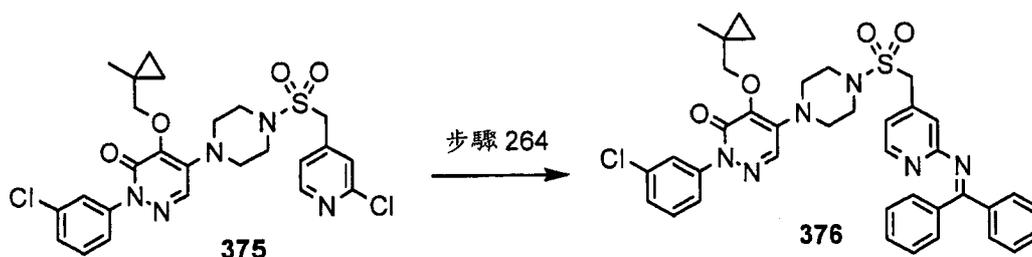
將化合物 **372** (0.35 克, 1.7 毫莫耳) 與水 (0.09 毫升, 5 毫莫耳) 及三氟甲烷磺酸 (0.3 毫升, 3.4 毫莫耳) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 毫升) 中混合, 並冷卻至  $0^\circ\text{C}$ 。使氯氣起泡進入溶液, 歷經 5 分鐘。將黃色溶液於  $0^\circ\text{C}$  下攪拌 1 小時。將無水乙醚與己烷添加至混合物中, 使其立即冷卻至  $-78^\circ\text{C}$ 。於溶液之底部形成固體, 並將溶劑傾析。將固體以冷己烷再一次洗滌, 冷卻至  $-78^\circ\text{C}$ , 並將溶劑傾析, 獲得氯化磺醯產物 **373**, 為三氟甲烷磺酸鹽, 將其立即使用於下一步驟中。

## 步驟 263：



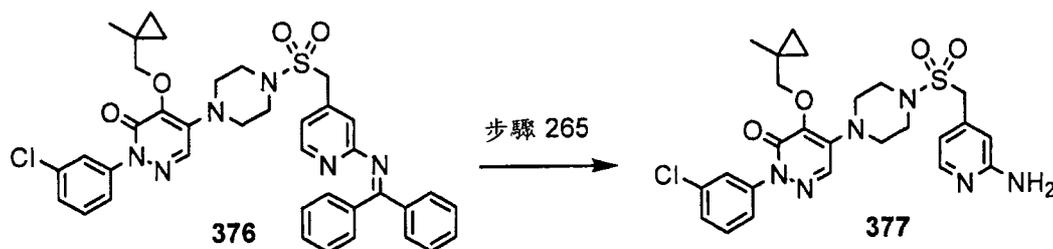
於  $-78^\circ\text{C}$  下, 將化合物 **373** (~1.7 毫莫耳) 與化合物 **374** (750 毫克, 2 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (5 毫莫耳) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 毫升) 中混合。將混合物於室溫下攪拌過夜, 接著以醋酸乙酯 (100 毫升) 稀釋。將有機溶液以水, 然後以鹽水洗滌, 以無水硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。藉急驟式層析純化, 獲得 0.26 克 (27% 產率) 產物 **375**, 為固體。MS (M+1): m/e 564.

## 步驟 264：



將化合物 **375** (35 毫克) 與醋酸鈹 (0.5 毫克)、BINAP (1.5 毫克)、二苯甲酮亞胺 (20 毫克) 及碳酸鈉 (100 毫克) 混合。將混合物於 90°C 及氮氣下加熱過夜，接著以 EtOAc (50 毫升) 稀釋。將有機溶液以水，然後以鹽水洗滌，脫水乾燥，過濾，及濃縮。將粗產物 **376** 使用於下一步驟中，無需進一步純化。

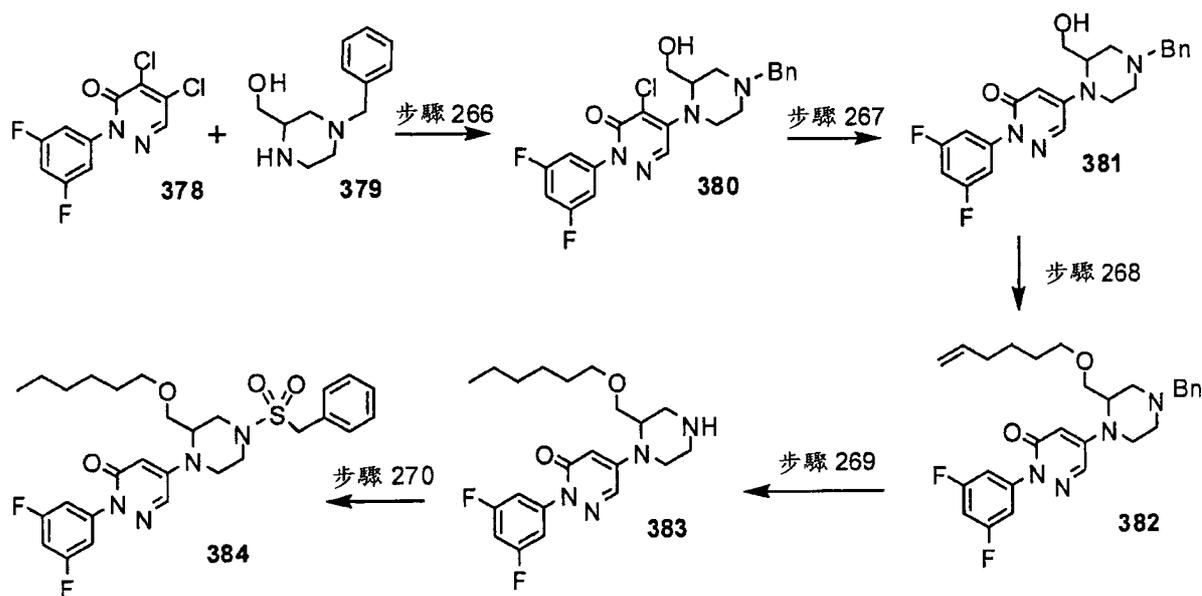
步驟 265：



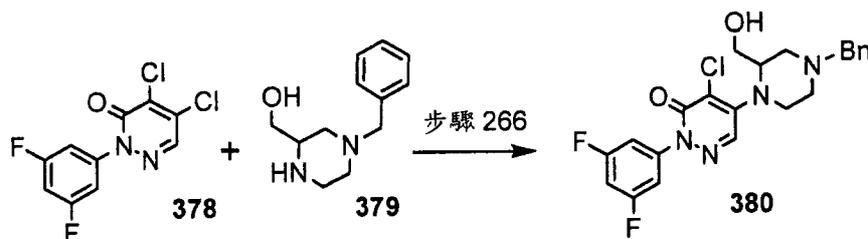
於室溫下，將化合物 **376** 以醋酸鈉 (0.1 克) 與羥胺鹽酸鹽 (0.1 克) 在甲醇 (3 毫升) 中處理 1 小時。濃縮混合物，然後藉預備之 Gilson HPLC 純化，獲得 12 毫克產物 **377**，為甲酸鹽。

MS (M+1) : m/e 545.

圖式 81



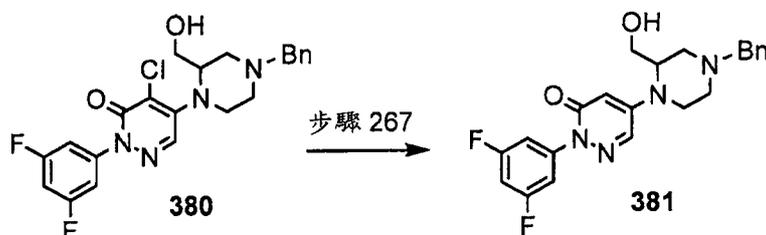
## 步驟 266 :



N-苄基羥甲基六氫吡咻係根據已報告之文獻程序製成：  
 A. Naylor 等人, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 2075-2083。化合物 379 (2.48 克, 12.00 毫莫耳), 其係在即將使用之前, 經由在減壓下與甲苯之共沸蒸餾作用而被乾燥, 在氬大氣下溶於無水 DMF (24 毫升) 中, 於其中連續添加 N,N-二異丙基乙胺 (3.15 毫升, 17.95 毫莫耳)、4 Å 分子篩及二氯嘓嗪酮 378 (1.68 克, 5.98 毫莫耳)。將反應混合物在 100°C 下加熱 23 小時。於冷卻至室溫後, 將混合物倒入 pH 7 磷酸鹽緩衝水溶液 (400 毫升) 中, 並以醋酸乙酯 (300 毫升) 稀釋。在傾析後, 以醋酸乙酯 (3 x 350 毫升) 萃取水溶液。將合併之有機萃液連續以水 (400 毫升), 接著以鹽水 (400 毫升) 洗滌, 脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>), 過濾, 及濃

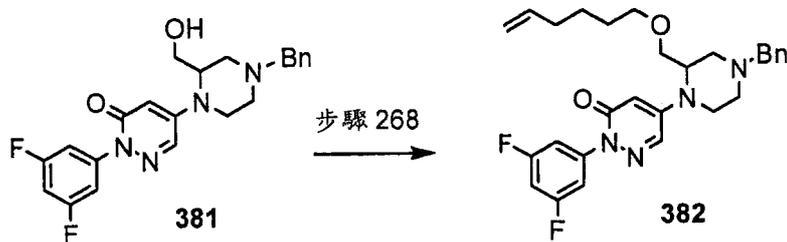
縮。粗製油係自沸騰之醋酸乙酯(250毫升)再結晶，過濾，並以冷二氯甲烷(70毫升)沖洗，獲得1.08克產物**380**(41%產率)，為灰白色固體。MS (M+1): m/e 447.

**步驟 267:**



在已溶於醋酸乙酯(0.84毫升)與甲醇(0.28毫升)中之氯基噁嗪酮**380**(100.0毫克，0.224毫莫耳)內，在室溫下，添加氧化鉑(20.4毫克，0.090毫莫耳)。使用橡膠氣瓶作為氣體來源，引進氬大氣，並將反應混合物於室溫下攪拌6小時。在氬之正壓力下，於1/4英吋矽藻土墊上過濾粗製懸浮液，以甲醇(50毫升)充分沖洗，及濃縮。藉矽膠層析純化(溶離劑:100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>至100% EtOAc梯度液)，獲得19.6毫克(20%產率)產物**381**，為淡黃色油。MS (M+1): m/e 413.

**步驟 268:**

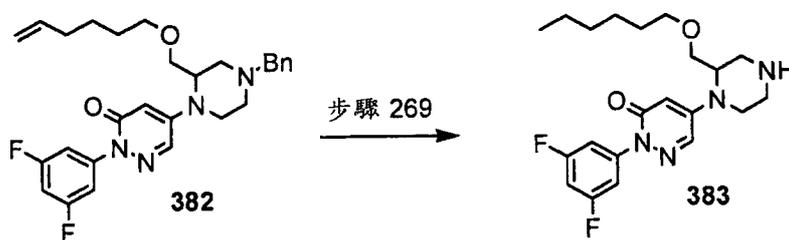


在已溶於無水THF(0.45毫升)中之化合物**381**(19.0毫克，0.045毫莫耳)內，於氬大氣及0°C下，添加碘化四丁基銨(16.6毫克，0.045毫莫耳)，接著為6-溴基-1-己烯(30.1微升，0.225毫莫耳)。然後添加氫化鈉(在油中之60%分散液，3毫克，

約 0.068 毫莫耳)。接著，將乳白色反應混合物於室溫下激烈攪拌。添加另外部份之 6-溴基-1-己烯 (30.1 微升，0.225 毫莫耳) 與 NaH (在油中之 60% 分散液，3 毫克，約 0.068 毫莫耳)，直到藉 TLC 與 MS 顯示起始物質之完全消耗為止。以 Et<sub>2</sub>O (30 毫升) 稀釋反應混合物，並以 pH 7 磷酸鹽緩衝水溶液 (20 毫升) 小心地使反應淬滅。以 Et<sub>2</sub>O (3 x 30 毫升) 萃取水溶液。將合併之有機萃液連續以 pH 7 磷酸鹽緩衝水溶液 (30 毫升)，接著以鹽水 (30 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮，獲得 23.7 毫克 (98% 產率) 產物 **382**，為淡黃色油，將其用於下一步驟中，無需純化。

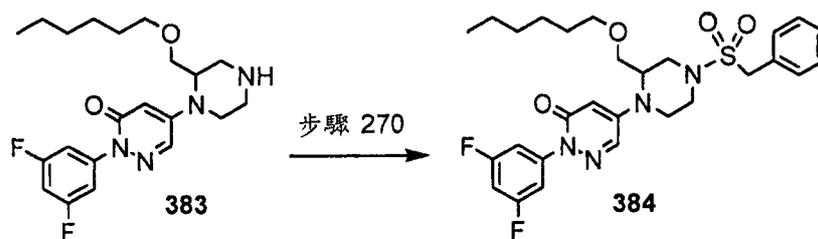
MS (M+1): m/e 495.

步驟 269:



將已溶於甲酸之甲醇性溶液 (v/v, 5%, 0.45 毫升) 中之化合物 **382** (23.7 毫克，0.045 毫莫耳)，在室溫下添加 5% 鈀/碳 (37.0 毫克)。將反應混合物激烈攪拌 4 小時，接著添加另一份 5% Pd-C (20 毫克) 與甲酸之甲醇性溶液 (v/v, 5%, 0.10 毫升)。再攪拌 3 小時後，於氮之正壓力下，在矽藻土墊上過濾粗製懸浮液，以甲醇 (50 毫升) 充分沖洗，及濃縮，獲得 10.8 毫克含有產物 **383** 之粗製油。MS (M+1): m/e 407。將此物質用於下一步驟中，無需純化。

步驟 270:

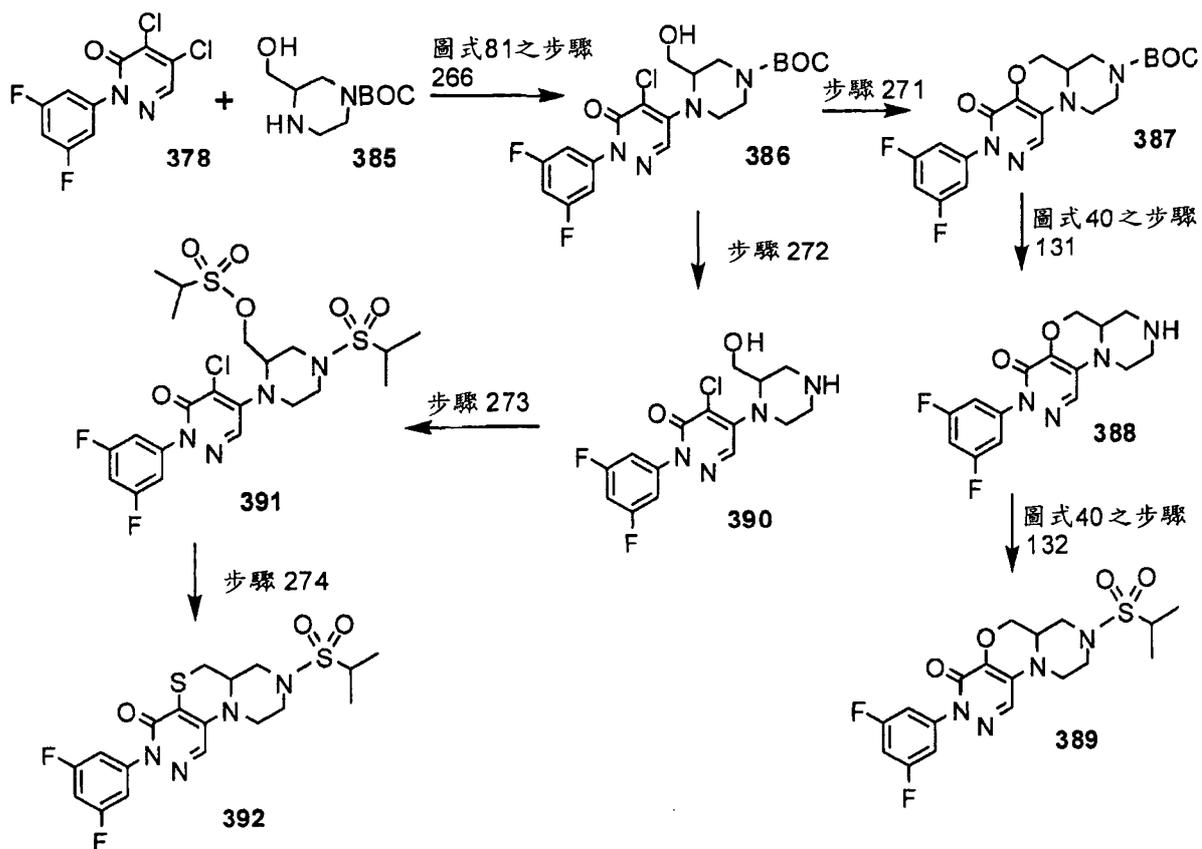


於 0°C 下，在已溶於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.25 毫升) 中之化合物 **383** (10.8 毫克，得自步驟 269 之粗製物質，約 0.045 毫莫耳) 內，連續添加三乙胺 (10 微升，0.062 毫莫耳) 與氯化 α-甲苯磺醯 (7.1 毫克，0.037 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時，然後濃縮至乾涸。藉矽膠層析純化 (溶離劑：100% 己烷至 100% EtOAc 梯度液)，獲得 2.8 毫克 (21% 產率，歷經步驟 267 與 270 所合併) 產物 **384**，為白色固體。MS (M+1)：m/e 561。

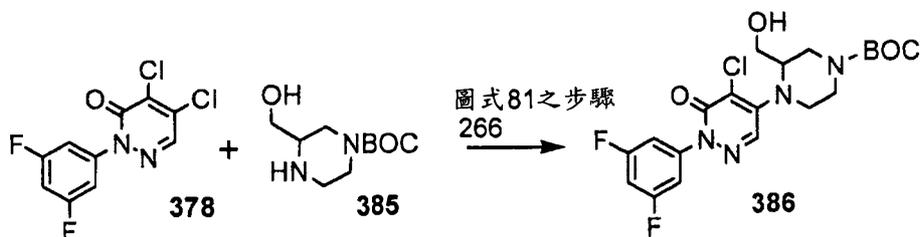
使用類似上述之程序，合成下列化合物。

化合物編號	結構	MS M+1	化合物編號	結構	MS M+1
2023Z		519	2024Z		545
2025Z		567	2026Z		531

圖式 82

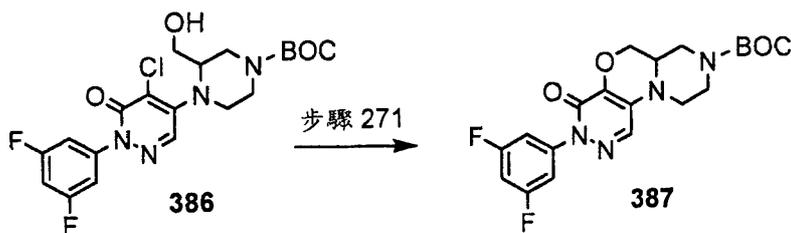


得自圖式 81 之步驟 266：



使用得自圖式 81 步驟 266 之程序，合成化合物 386。MS (M+1)：m/e 457。

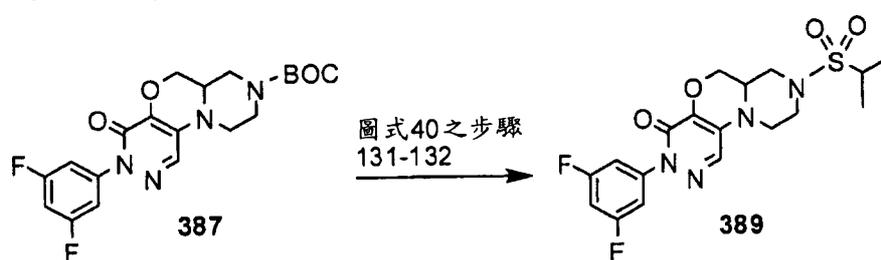
步驟 271：



在已溶於無水 THF (10 毫升) 中之氯基嘓嗪酮 386 (176 毫

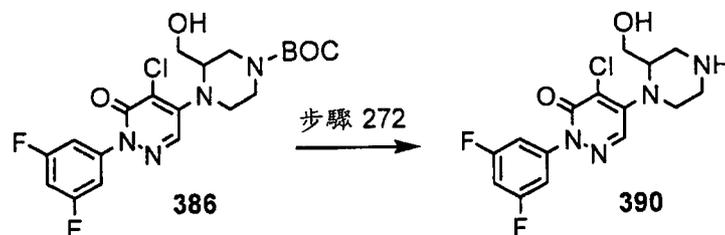
克，0.385毫莫耳)內，添加六甲基二矽氮化鈉(1.0M，在THF中，2.0毫升，2.0毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。添加飽和NH<sub>4</sub>Cl (5毫升)與水，並以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取水溶液。使有機溶液脫水乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化(溶離劑：EtOAc-己烷梯度液)，獲得58毫克(36%產率)產物**387**，為黃色固體。MS (M+1): m/e 421.

得自圖式40之步驟131-132：



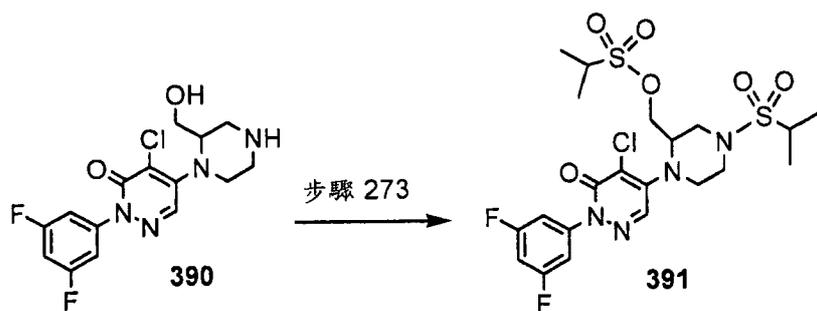
使用得自圖式40步驟131-132之程序，合成化合物**389**。MS (M+1): m/e 427.

步驟272：



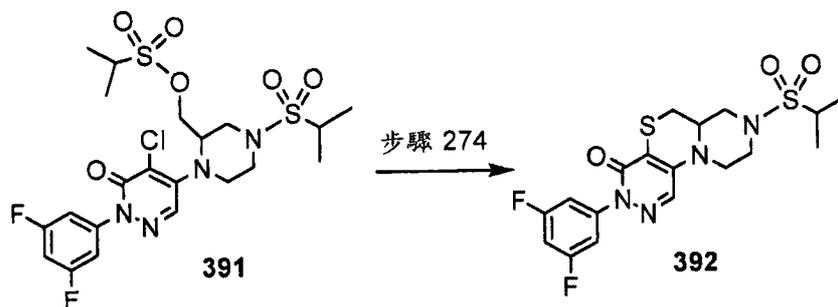
在已溶於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20毫升)中之化合物**386**(250毫克，0.547毫莫耳)內，添加二氧陸園中之4N HCl(2毫升，8毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌4小時，然後濃縮。添加另外之MeOH與CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，並使溶液再一次濃縮，獲得215毫克(100%產率)產物**390**，為其鹽酸鹽，為白色固體。MS (M+1): m/e 357.

步驟273：



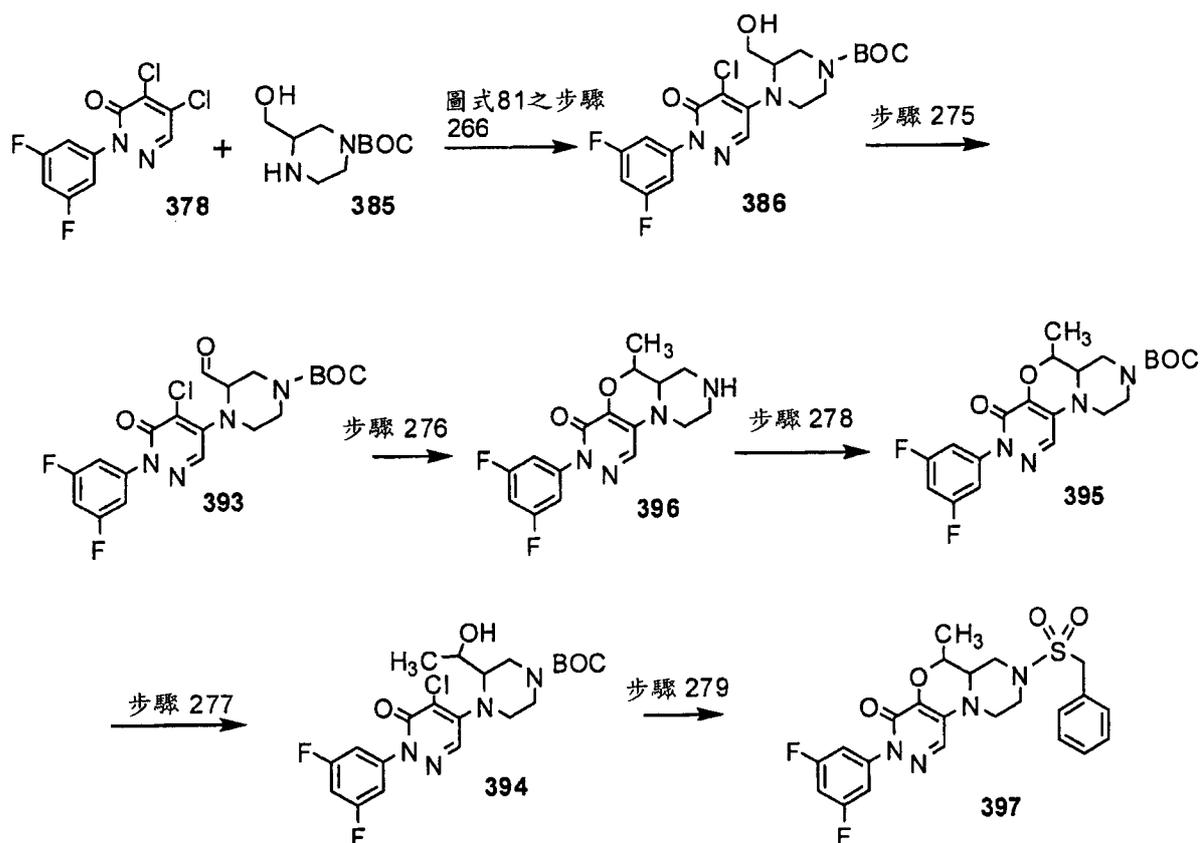
在已溶於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 毫升) 中之化合物 **390** (108 毫克, 0.275 毫莫耳) 內, 添加 Hunig 氏鹼 (0.20 毫升, 0.15 克, 1.1 毫莫耳) 與氯化異丙基磺醯 (0.10 毫升, 0.13 克, 0.89 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 4 小時, 然後添加水。以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取水溶液。使有機溶液脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 過濾, 及濃縮, 獲得 156 毫克 (100% 產率) 產物 **391**, 為橘色固體。MS (M+1): m/e 569.

步驟 274:

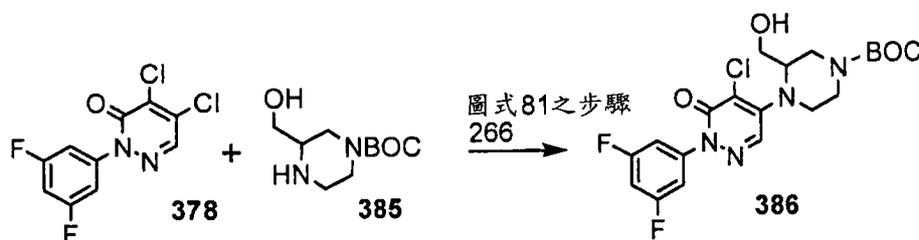


在已溶於無水 DMSO (3 毫升) 中之化合物 **391** (156 毫克, 0.275 毫莫耳) 內, 添加硫化二鈉 (108 毫克, 0.450 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時, 然後添加水。以 EtOAc 萃取水溶液。使有機溶液脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 過濾, 及濃縮。藉矽膠層析純化 (溶離劑: 在己烷中之 50% EtOAc), 獲得 30 毫克 (25% 產率) 產物 **392**, 為油狀物。MS (M+1): m/e 443.

圖式 83

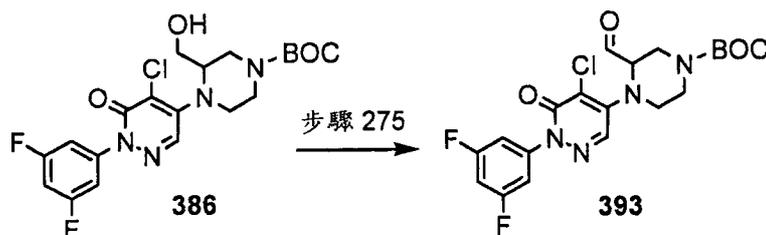


得自圖式 81 之步驟 266：



使用得自圖式 81 步驟 266 之程序，合成化合物 386。MS  
(M+1): m/e 457.

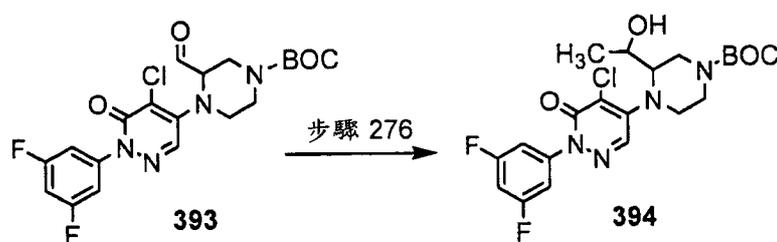
步驟 275：



於無水二氯甲烷(0.20 毫升)中之氯化草醯(33.0 微升，0.394

毫莫耳)內，在  $-78^{\circ}\text{C}$  下，逐滴添加無水 DMSO (58.0 微升，0.788 毫莫耳) 在無水二氯甲烷 (0.20 毫升) 中之溶液。在攪拌 10 分鐘後，使用套管添加已懸浮於無水二氯甲烷 (1.00 毫升) 中之氯基噻嗪酮 **386** (100.0 毫克，0.197 毫莫耳)。於  $-78^{\circ}\text{C}$  下再攪拌 40 分鐘後，添加無水三乙胺 (220.0 微升，1.576 毫莫耳)，並使反應混合物溫熱至  $-10^{\circ}\text{C}$ ，歷經 1 小時。然後，以 pH 7 磷酸鹽緩衝水溶液 (20 毫升) 使反應混合物淬滅，並以醋酸乙酯 (30 毫升) 稀釋。在傾析後，將水溶液以乙醚 (2 x 30 毫升) 萃取，且最後一次以醋酸乙酯 (30 毫升)。將合併之有機萃液連續以 pH 7 磷酸鹽緩衝水溶液 (40 毫升)、水 (40 毫升)，然後以鹽水 (40 毫升) 洗滌，脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化 (溶離劑: EtOAc-二氯甲烷梯度液)，獲得 34.9 毫克 (39% 產率) 產物 **393**，為黃色固體。MS (M+1): m/e 455.

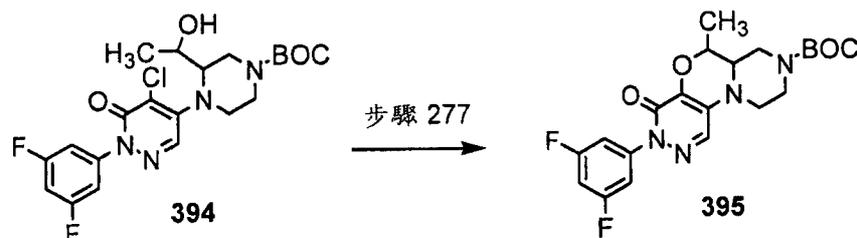
#### 步驟 276:



氯基噻嗪酮 **393** (63.5 毫克，0.138 毫莫耳)，其係在即將使用之前，經由在減壓下與甲苯之共沸蒸餾作用而被乾燥，在  $-40^{\circ}\text{C}$  下溶於無水 THF (1.20 毫升) 中，於其中逐滴添加溴化甲基鎂溶液 (116.0 微升，3.0M，在乙醚中)。40 分鐘後，在  $-40^{\circ}\text{C}$  下，以 pH 7 磷酸鹽緩衝水溶液 (20 毫升) 使反應混合物淬滅，並以醋酸乙酯 (20 毫升) 稀釋。於傾析後，以醋酸乙酯 (2 x 40 毫升) 萃取水溶液。將合併之有機萃液連續以 pH 7 磷酸

鹽緩衝水溶液(40毫升)，然後以鹽水(40毫升)洗滌，脫水乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉MS與NMR，粗製物質(82.1毫克，經獲得而具有微量殘留溶劑)顯示只有產物**394**，且用於下一步驟中，無需另外純化。MS (M+1): m/e 471

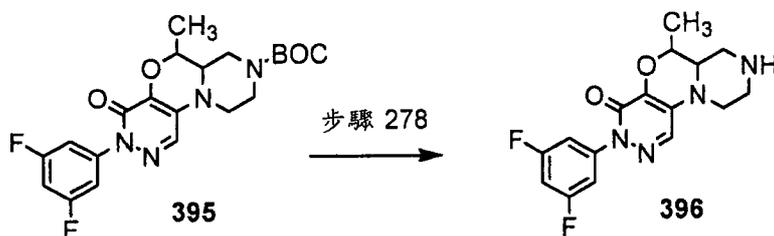
步驟 277:



化合物**394** (80.0毫克，約0.112毫莫耳，粗製物)，其係在即將使用之前，經由在減壓下與甲苯之共沸蒸餾作用而被乾燥，在室溫下溶於無水THF(11.20毫升)中，於其中添加氫化鈉(4.5毫克，在油中之60%分散液，0.112毫莫耳)，接著為醋酸鈣(1.3毫克，0.0056毫莫耳)與外消旋-BINAP(3.5毫克，0.0056毫莫耳)。於室溫下攪拌3小時後，接著添加氫化鈉(2.0毫克，在油中之60%分散液，0.050毫莫耳)，並將混合物再加熱至35°C，歷經3小時期間。以pH 7磷酸鹽緩衝水溶液(20毫升)使反應混合物淬滅，並以乙醚(30毫升)稀釋。於傾析後，將水溶液以乙醚(2 x 30毫升)萃取，且最後一次以醋酸乙酯(40毫升)。將合併之有機萃液連續以pH 7磷酸鹽緩衝水溶液(20毫升)，接著以鹽水(20毫升)洗滌，脫水乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化(溶離劑: EtOAc-二氯甲烷梯度液)，獲得49.2毫克醇**394** (31%產率，以**393**為基礎)與產物**395** (40%產率，歷經兩個步驟)之混合物，為黃色油。對**395** (M+1)之MS: m/e 435。可進一步純化，但將混

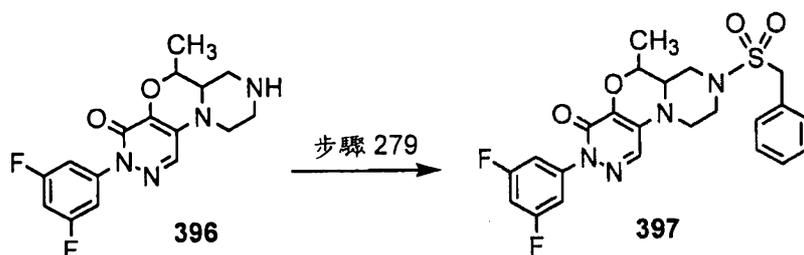
合物以本身使用於下一步驟中。

步驟 278：



在已溶於無水二氯甲烷 (0.80 毫升) 中之化合物 **395** (總計 48.0 毫克, 與 **394** 之混合物, 0.098 毫莫耳) 內, 添加 TFA (0.14 毫升, 1.88 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 70 分鐘, 然後, 以飽和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 (30 毫升) 使反應淬滅, 並以醋酸乙酯 (30 毫升) 稀釋。以醋酸乙酯 (3 x 30 毫升) 萃取水溶液。將合併之有機萃液連續以飽和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 (30 毫升) 與鹽水 (20 毫升) 洗滌, 脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 過濾, 及濃縮, 獲得 37.7 毫克黃色泡沫物, 將其用於下一步驟中, 無需純化。MS 分析只顯示 **396** 及相應於殘留 **394** 之胺。對 **396** ( $M+1$ ) 之 MS:  $m/e$  335.

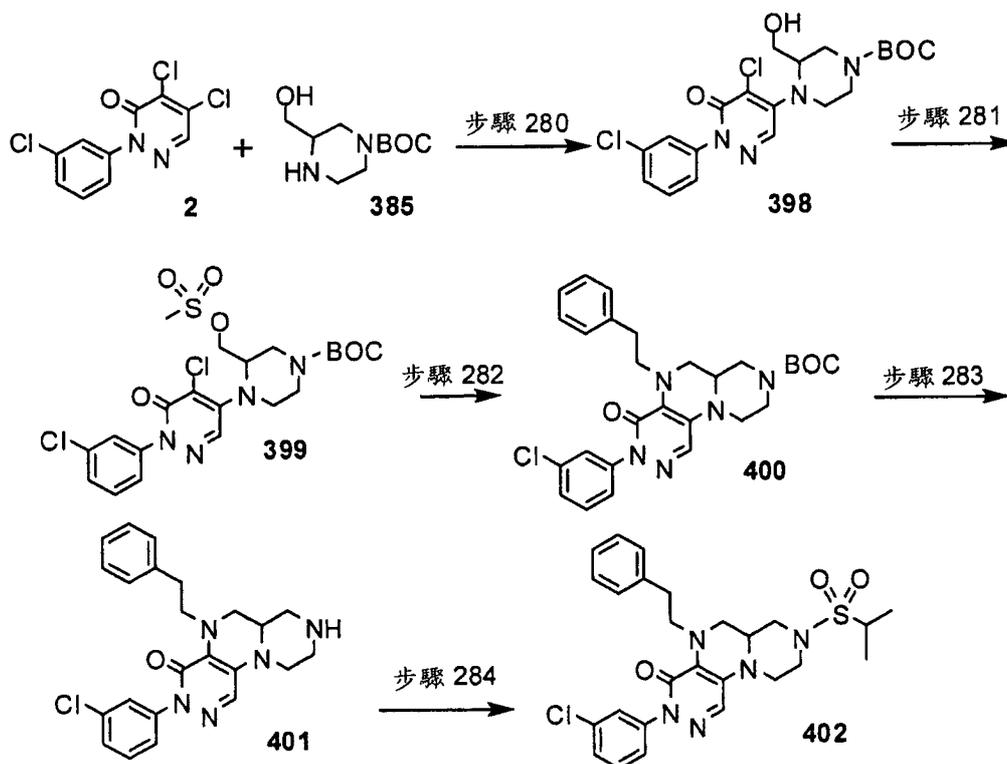
步驟 279：



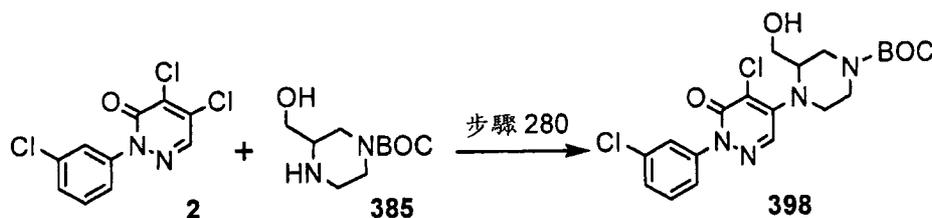
化合物 **396** (總計 37.7 毫克, 混合物, 約 0.090 毫莫耳), 其係在即將使用之前, 經由在減壓下與甲苯之共沸蒸餾作用而被乾燥, 經溶於無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.30 毫升) 中, 於其中添加無水二異丙基乙胺 (0.235 毫升, 1.35 毫莫耳), 接著為  $\alpha$ -氯化甲

苯磺醯(120.0 毫克, 0.63 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 48 小時, 然後, 以 pH 7 磷酸鹽緩衝水溶液(25 毫升)使反應淬滅, 並以乙醚(30 毫升)稀釋。於傾析後, 以醋酸乙酯(2 x 35 毫升)萃取水溶液。將合併之有機萃液連續以 pH 7 磷酸鹽緩衝水溶液(30 毫升), 接著以鹽水(30 毫升)洗滌, 脫水乾燥(MgSO<sub>4</sub>), 過濾, 及濃縮。藉矽膠層析純化(溶離劑: EtOAc-二氯甲烷梯度液), 獲得 7.8 毫克(26% 產率)產物 **397**, 為黃色玻璃。MS (M+1): m/e 489.

圖式 84



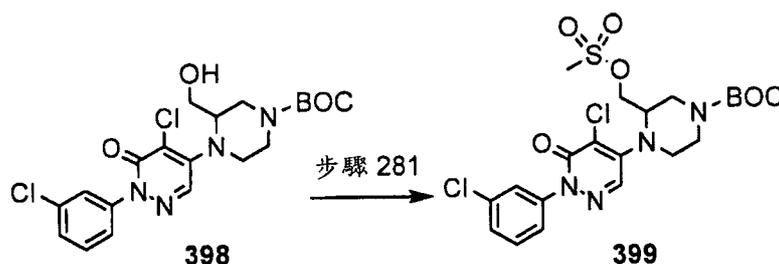
步驟 280 :



在已溶於無水 DMF (13.90 毫升) 中之氯基噁嗪酮 **2** (955.4 毫

克，3.47毫莫耳)與N-BOC羥基六氫吡啶**385**(1.50克，6.936毫莫耳)內，添加4 Å分子篩與無水二異丙基乙胺(1.81毫升，10.40毫莫耳)。將反應混合物在100°C下加熱12小時，接著冷卻至室溫，傾倒在水(60毫升)上，並以醋酸乙酯(100毫升)稀釋。於傾析後，以醋酸乙酯(3 x 120毫升)萃取水溶液。將合併之有機萃液連續以水(100毫升)，接著以鹽水(100毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化(溶離劑：EtOAc-二氯甲烷梯度液)，獲得1.10克(70%產率)產物**398**，為淡黃色固體。MS (M+1): m/e 455.

步驟 281:



在已溶於無水二氯甲烷(1.05毫升)中之氯基噁嗪酮**398**(100.0毫克，0.210毫莫耳)內，在0°C下，添加無水三乙胺(117.0微升，0.840毫莫耳)與甲烷磺醯基酐(54.9毫克，0.315毫莫耳)。將反應混合物在0°C下攪拌30分鐘，然後，以pH 7磷酸鹽緩衝水溶液(20毫升)使反應淬滅，並以醋酸乙酯(20毫升)稀釋。於傾析後，以醋酸乙酯(2 x 30毫升)萃取水溶液。將合併之有機萃液連續以pH 7磷酸鹽緩衝水溶液(30毫升)，接著以鹽水(30毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮。藉MS與NMR，所獲得之粗製淡黃褐色固體(123.0毫克，約99%產率)係只顯示甲烷磺酸酯**399**。MS (M+1): m/e

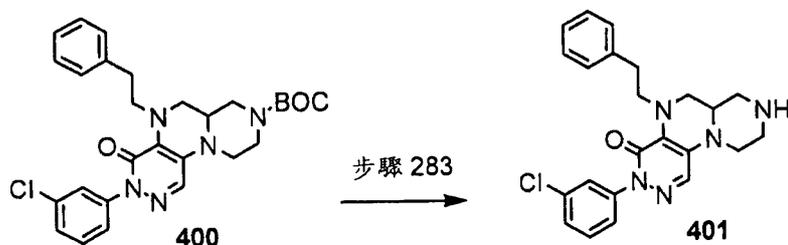
533.

步驟 282：



在已溶於無水甲苯(1.50 毫升)中之氯基噻嗪酮 **399** (115.0 毫克, 0.210 毫莫耳)內, 添加醋酸鈣(2.4 毫克, 0.011 毫莫耳)與外消旋-BINAP(6.6 毫克, 0.011 毫莫耳), 接著為  $K_2CO_3$ (72.6 毫克, 0.525 毫莫耳)與苯乙胺(132 微升, 1.05 毫莫耳)。將反應混合物在  $110^\circ C$  下攪拌 16 小時, 然後冷卻至室溫, 以 pH 7 磷酸鹽緩衝水溶液(20 毫升)使反應淬滅, 並以醋酸乙酯(20 毫升)稀釋。於傾析後, 以醋酸乙酯(3 x 20 毫升)萃取水溶液。將合併之有機萃液連續以 pH 7 磷酸鹽緩衝水溶液(30 毫升), 接著以鹽水(30 毫升)洗滌, 脫水乾燥( $MgSO_4$ ), 過濾, 及濃縮。藉矽膠層析純化(溶離劑: 己烷-醋酸乙酯梯度液), 獲得 30.0 毫克產物 **400** (25% 產率), 為淡黃褐色固體。MS (M+1): m/e 522.

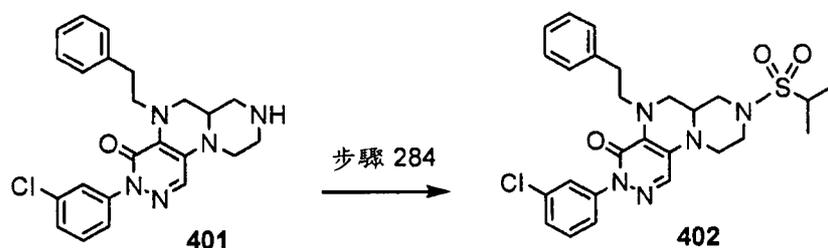
步驟 283：



在已溶於無水二氯甲烷(0.80 毫升)中之化合物 **400** (28.0 毫克, 0.051 毫莫耳)內, 添加 TFA(0.135 毫升, 1.79 毫莫耳)。將

反應混合物在室溫下攪拌3.5小時，然後，以飽和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液(20毫升)使反應淬滅，並以醋酸乙酯(30毫升)稀釋。以醋酸乙酯(2 x 30毫升)萃取水溶液。將合併之有機萃液連續以水(20毫升)與鹽水(20毫升)洗滌，脫水乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮，獲得23.6毫克黃色泡沫物，將其用於下一步驟中，無需純化。MS與NMR分析只顯示產物**401**(約91%產率，得自粗製物)。MS (M+1): m/e 422.

步驟 284:



化合物**401**(23.5毫克，0.045毫莫耳)，其係在即將使用之前，經由在減壓下與甲苯之共沸蒸餾作用而被乾燥，經溶於無水二氯甲烷(0.75毫升)中，於其中添加無水二異丙基乙胺(0.118毫升，0.675毫莫耳)，接著為氯化異丙基磺醯(36.0微升，0.315毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌48小時，然後，以pH 7磷酸鹽緩衝水溶液(40毫升)使反應淬滅，並以乙醚(25毫升)稀釋。於傾析後，水溶液以乙醚(3 x 30毫升)萃取，且最後以醋酸乙酯(2 x 50毫升)。將合併之有機萃液連續以pH 7磷酸鹽緩衝水溶液(30毫升)，接著以鹽水(40毫升)洗滌，脫水乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及濃縮。藉逆相HPLC純化(溶離劑： $\text{H}_2\text{O}$ -乙腈梯度液)，獲得7.0毫克(28%產率)產物**402**，為淡黃色玻璃。MS (M+1): m/e 528.

關於式I代表性化合物之活體外真菌酵素活性檢測之結果係列示於表40中：

表40：生物數據

化合物 編號	IC <sub>50</sub> (微克/毫升) 釀酒酵母	IC <sub>50</sub> (微克/毫升) 白假絲酵母
1Z	NT	10
7Z	0.34	1.1
11Z	1.2	6.2
19Z	0.081	1.7
25Z	NT	48
30Z	0.4	9
47Z	0.025	0.23
61Z	0.32	1.3
82Z	0.048	0.45
96Z	0.22	0.94
119Z	0.063	0.81
197Z	0.078	1.9
204Z	103	35
208Z	0.11	1.4
214Z	0.75	0.28
227Z	152	152
232Z	2	8.2
240Z	98	98
244Z	0.093	0.41
402Z	0.073	0.38
553Z	0.11	0.21
1402Z	0.02	0.06
974Z	0.13	0.33
1035Z	0.04	0.03
1122Z	0.03	0.03

1267Z	0.11	0.35
738Z	0.04	0.07
801Z	0.01	0.03
808Z	0.03	0.05
1629Z	0.02	0.05
1734Z	0.06	0.13
1574Zq	0.04	0.08
312*	0.06	0.07
1529Z-33	0.01	0.02
1633Z	0.08	0.05
1634Z	0.17	0.11
1529Z-56	0.17	0.06
1574ZI	0.05	0.05
1529Z-150	0.04	0.10
1574Z-82	0.16	0.29
1529Z-180	0.001	0.003
1529Z-182	0.001	0.01
1529Z-185	0.006	0.02
1675Z	0.08	0.20
1529Z-191	0.11	0.02
1712Z	0.08	0.06
1761Z	0.07	0.16
270*	0.03	0.02
1891Z	0.05	0.07
1898Z	0.05	0.06
1743Z	0.07	0.06
2022Z	0.04	0.08
745Z	0.04	0.06
755Z	0.05	0.04
767Z	0.05	0.13
809Z	0.04	0.11

932Z	0.04	0.13
1529Z-6	0.02	0.06
1574Zo	0.03	0.04
1529Z-19	0.04	0.13
1529Z-40	0.03	0.03
1574Zr	0.06	0.13
1529Z-70	0.07	0.08
1529Z-73	0.09	0.19
1951Z	0.06	0.05
1869Z	0.03	0.08
1864Z	0.06	0.05
1529Z-151	0.07	0.09
1529Z-174	0.07	0.10
186*	0.05	0.12
1529Z-190	0.05	0.12
1683Z	0.08	0.07
1870Z	0.03	0.07
1969Z	0.12	0.12
1715Z	0.10	0.31
1529Z-131	0.03	0.06
1904Z	0.06	0.08
971Zbb	0.33	1.6

NT = 未測試；\* 數目係指反應圖式中之結構

上文列示之化合物可以經口方式、靜脈內方式、皮下方式、鞘內方式、藉吸入(例如治療肺臟中之真菌感染)或局部方式(例如治療皮膚或黏膜之真菌感染)投予動物。上文列示之本發明化合物較佳係以經口方式或靜脈內方式投予，更佳係以經口方式。

對於從可用於本發明方法中之化合物製備醫藥組合物而

言，惰性藥學上可接受之載劑可為無論是固體或液體。固體形式製劑包括粉末、片劑、可分散顆粒、膠囊、扁囊劑及栓劑。粉末與片劑可包含約0.1至約99百分比之活性成份。適當固體載劑係為此項技藝中已知，例如碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖、乳糖。片劑、粉末、扁囊劑及膠囊可作為適於口服投藥之固體劑型使用。

為製備栓劑，係首先使低熔點蠟譬如脂肪酸甘油酯或可可豆脂之混合物熔解，並使活性成份均勻地分散於其中，譬如經由攪拌。然後，將熔融態均勻混合物倒入合宜大小模具中，使其冷卻及藉以固化。

液體形式製劑包括溶液、懸浮液及乳化液。以下述作為實例，可指出水或水-丙二醇溶液，供非經腸注射用。

液體形式製劑亦可包括供鼻內投藥之溶液。

適用於吸入之氣溶膠製劑可包括溶液及呈粉末形式之固體，其可併用藥學上可接受之載劑，譬如惰性壓縮氣體。

亦包括固體形式製劑，其係意欲在使用之前不久被轉化成液體形式製劑，無論是供口服或非經腸投藥。此種液體形式包括溶液、懸浮液及乳化液。

可用於本發明方法中之化合物亦可以經皮方式傳輸。經皮組合物可採取乳膏、洗劑、氣溶膠及/或乳化液之形式，並可被包含在基質或儲器型之經皮貼藥中，如此項技藝中所習用於此項目的之方式。

此醫藥製劑較佳係呈單位劑型。在此種形式中，製劑係被再分成含有適當量活性成份之單位劑量，例如達成所要

目的之有效量。

上文列示之化合物在單位劑量製劑中之量可以改變或調整，從約0.1毫克至約1000毫克，更佳為約1毫克至300毫克，根據特定應用而定。

所採用之實際劑量可依病患之需要量及被治療症狀之嚴重性而改變。對於特定狀況之適當劑量之決定，係在此項技藝之技術範圍內。一般而言，治療係以較少劑量起始，其係低於此化合物之最適宜劑量。然後，藉由小增量，增加此劑量，直到在此等狀況下達到最適宜效果為止。為方便起見，若需要，可將總日服劑量區分，並在一天期間內分次投予。

可用於本發明方法中之上文所列示化合物之投藥量與頻率，係根據負責臨床師之判斷作調整，考慮到一些因素，譬如病患之年齡、症狀及大小，以及被治療病徵之嚴重性。關於上文列示化合物之典型建議劑量服用法係為口服投予約10毫克至2000毫克/天，較佳為10至1000毫克/天，在二至四份分離劑量中，以提供真菌感染之減輕。

當本發明包括一或多種上文列示之化合物與一或多種其他抗真菌劑之組合時，此等活性成份可同時或相繼地共同投予，或可投予單一醫藥組合物，其包含一或多種上文列示之化合物與一或多種其他抗真菌劑，在藥學上可接受之載劑中。組合之成份可個別或一起以任何習用劑型投予，譬如膠囊、片劑、粉末、扁囊劑、懸浮液、溶液、栓劑、鼻噴霧劑等。其他抗真菌劑之劑量可自己發表之資料決定，

且可涵蓋每劑量從1至1000毫克之範圍。當使用於組合中時，個別成份之劑量程度較佳係低於所建議之個別劑量，此係由於組合之有利作用所致。

當欲被投予上文列示之化合物與其他抗真菌劑之個別醫藥組合物時，其可被提供於一種套件中，該套件係在單一包裝中包含一個容器，其包含一或多種上文列示之本發明化合物，在藥學上可接受之載劑中，與另一個容器，其包含一或多種其他抗真菌劑，在藥學上可接受之載劑中，其中上文列示之化合物與其他抗真菌劑係以致使組合係為治療上有效之量存在。當例如諸成份必須於不同時間間隔下投予時，或當其係於不同劑型中時，套件係有利於投予一種組合。

雖然本發明已搭配上文所提出之特殊具體實施例加以描述，但許多其替代方式、修正及變異將為一般熟諳此項技藝者所明瞭。所有此種替代方式、修正及變異係意欲落在本發明之精神與範圍內。

## 五、中文發明摘要：

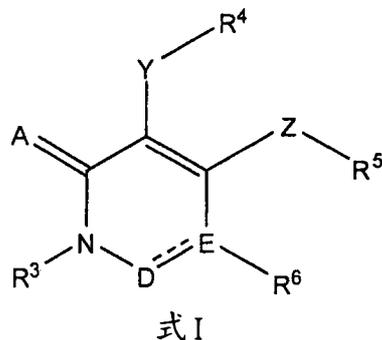
在本發明之許多具體實施例中，其係提供經取代之噻嗪酮化合物作為聚葡糖合成酶抑制劑，製備此種化合物之方法，包含一或多種此種化合物之醫藥，製備包含一或多種此種化合物或一或多種此種化合物伴隨著其他抗真菌劑之醫藥配方之方法，及使用此種化合物或醫藥組合物治療、預防、抑制或改善一或多種與聚葡糖合成酶有關聯之真菌感染之方法。

## 六、英文發明摘要：

In its many embodiments, the present invention provides -substituted pyridazinone compounds as glucan synthase inhibitors, methods of preparing such compounds, pharmaceutical including one or more of such compounds, methods of preparing pharmaceutical formulations including one or more such compounds or one or more such compounds along with other antifungal agents, and methods of treatment, prevention, inhibition, or amelioration of one or more fungal infections associated with glucan synthase using such compounds or pharmaceutical compositions.

## 十、申請專利範圍：

### 1. 一種式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物，其中：  
 ===== 表示雙鍵或單鍵，當藉由價鍵需要所允許時，其附帶條件是，當E為N時，雙鍵係存在，而R<sup>6</sup>為不存在；

A為O或S；

D與E係獨立為C或N，

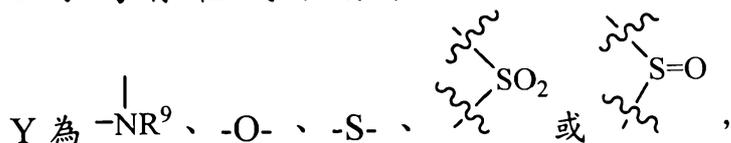
其條件是，當D為碳時，D係被氫、烷基、-O烷基、-N烷基或-S烷基取代；

R<sup>3</sup>為部份基團，選自包括烷基、烯基、芳基、芳烷基、芳烯基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烯基、環烯基烷基、環烯基烯基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環烯基、雜環烯基烷基、雜環烯基烯基、芳基烷氧基烷基、芳基烷氧基烯基、環烷氧基烷基、環烷氧基烯基、環烯氧基烷基及環烯氧基烯基，

其中各該烷基、烯基、芳基、芳烷基、芳烯基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烯基、環烯基烷基、環烯基烯基、雜環基、

雜環基烷基、雜環基烯基、雜環烯基、雜環烯基烷基、雜環烯基烯基、芳基烷氧基烷基、芳基烷氧基烯基、環烷氧基烷基、環烷氧基烯基、環烯氧基烷基、環烯氧基烯基可為未經取代，或被一或多個可為相同或不同之部份基團取代，各部份基團係獨立選自包括烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵素、三鹵烷基、二鹵烷基、單鹵烷基、 $-\text{NR}^9_2$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{COR}^9$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{COR}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{16}$ 及 $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ ；

Y可為存在或不存在；或



其條件是，當Y為O時，Y- $\text{R}^4$ 一起採用係不為式

$$\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---OCH}_2\text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{---C---CH}_2\text{R}^{11} \\ | \\ \text{OR}^{10} \end{array}$$

之烷氧基，其中 $-\text{CH}_2\text{R}^{11}$ 與 $-\text{OR}^{10}$ 和彼等所

連接之CH一起形成雜環基，其係被一或多個部份基團取代，該部份基團可為相同或不同，選自包括烷基與芳基，或

其中 $\text{R}^{10}$ 為H，且 $\text{R}^{11}$ 為羥基或丁胺；

$\text{R}^4$ 為烷基、烯基、炔基、烷氧烷基、烷氧基烷氧烷基、烯基-O-烷基、烷氧基烯基、烯基-O-烯基、炔基-O-烷基、羥烷基、羥基烯基、烷基-S-烷基、烯基-S-烷基、烷基-S-烯基、烯基-S-烯基、烷基-SO-烷基、烯基-SO-烷基、烷基-SO-烯基、烯基-SO-烯基、烷基-SO<sub>2</sub>-烷基、烯基-SO<sub>2</sub>-

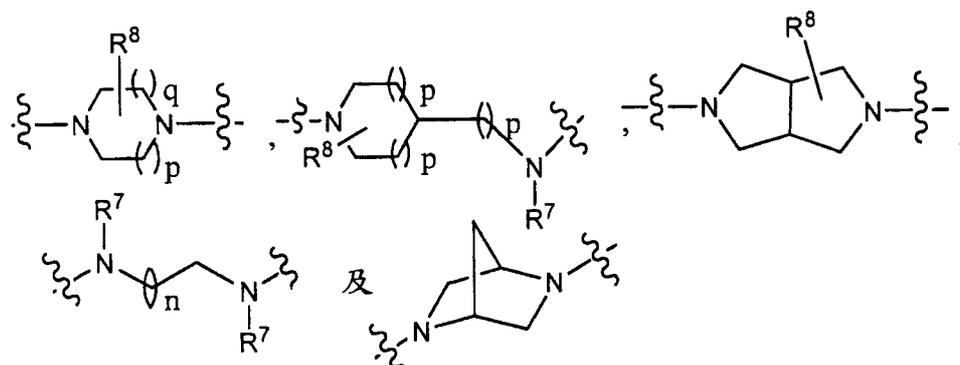
烷基、烷基-SO<sub>2</sub>-烯基、烯基-SO<sub>2</sub>-烯基、烷基-NR<sup>9</sup>-烷基、  
 烯基-NR<sup>9</sup>-烷基、烷基-NR<sup>9</sup>-烯基、烯基-NR<sup>9</sup>-烯基、烷基  
 -CO<sub>2</sub>-烷基、烯基-CO<sub>2</sub>-烷基、烷基-CO<sub>2</sub>-烯基、烯基-CO<sub>2</sub>-  
 烯基、烷基-O<sub>2</sub>C-烷基、烯基-O<sub>2</sub>C-烷基、烷基-O<sub>2</sub>C-烯基、  
 烯基-O<sub>2</sub>C-烯基、烷基-NCO-烷基、烯基-NCO-烷基、烷基  
 -NCO-烯基、烯基-NCO-烯基、烷基-CON-烷基、烯基-CON-  
 烷基、烷基-CON-烯基、烯基-CON-烯基、烷基-NCON-烷  
 基、烯基-NCON-烷基、烷基-NCON-烯基、烯基-NCON-烯  
 基、烷基-CO-烷基、烯基-CO-烷基、烷基-CO-烯基、烯基  
 -CO-烯基、環烷基、環烷基烷基、螺雜芳基、螺雜環烯  
 基、螺雜環基、螺雜芳基烷基、螺雜芳基烯基、螺雜  
 環烯基烷基、螺雜環烯基烯基、螺雜環基烷基、螺雜  
 環基烯基、螺環烷基、螺環烷基烷基、螺環烷基烯基、  
 螺環烯基、螺環烯基烷基、螺環烯基烯基、螺芳基、  
 螺芳基烷基、螺芳基烯基、烷基環烷基、烷基環烷基  
 烷基、烷基環烷基烯基、環烯基、環烯基烷基、環烯  
 基烯基、芳基、芳烷基、芳烯基、雜芳基、雜芳烷基、  
 雜芳基烯基、雜環基、雜環烯基、雜環烯基烷基雜環  
 烯基烯基、雜環基烷基、雜環基烯基、苯并稠合-環烷  
 基、苯并稠合-雜環烷基、苯并稠合-環烷基烷基或苯并  
 稠合-雜環烷基烷基；

其中該烷基、烯基、炔基、烷氧烷基、烷氧基烷氧烷基、  
 烯基-O-烷基、烷氧基烯基、烯基-O-烯基、炔基-O-烷基、  
 羥烷基、羥基烯基、烷基-S-烷基、烯基-S-烷基、烷基-S-

烯基、烯基-S-烯基、烷基-SO-烷基、烯基-SO-烷基、烷基-SO-烯基、烯基-SO-烯基、烷基-SO<sub>2</sub>-烷基、烯基-SO<sub>2</sub>-烷基、烷基-SO<sub>2</sub>-烯基、烯基-SO<sub>2</sub>-烯基、烷基-NR<sup>9</sup>-烷基、烯基-NR<sup>9</sup>-烷基、烷基-NR<sup>9</sup>-烯基、烯基-NR<sup>9</sup>-烯基、烷基-CO<sub>2</sub>-烷基、烯基-CO<sub>2</sub>-烷基、烷基-CO<sub>2</sub>-烯基、烯基-CO<sub>2</sub>-烯基、烷基-O<sub>2</sub>C-烷基、烯基-O<sub>2</sub>C-烷基、烷基-O<sub>2</sub>C-烯基、烯基-O<sub>2</sub>C-烯基、烷基-NCO-烷基、烯基-NCO-烷基、烷基-NCO-烯基、烯基-NCO-烯基、烷基-CON-烷基、烯基-CON-烷基、烷基-CON-烯基、烯基-CON-烯基、烷基-NCON-烷基、烯基-NCON-烷基、烷基-NCON-烯基、烯基-NCON-烯基、烷基-CO-烷基、烯基-CO-烷基、烷基-CO-烯基、烯基-CO-烯基、環烷基、環烷基烷基、螺雜芳基、螺雜環烯基、螺雜環基、螺雜芳基烷基、螺雜芳基烯基、螺雜環烯基烷基、螺雜環烯基烯基、螺雜環基烷基、螺雜環基烯基、螺環烷基、螺環烷基烷基、螺環烷基烯基、螺環烯基、螺環烯基烷基、螺環烯基烯基、螺芳基、螺芳基烷基、螺芳基烯基、烷基環烷基、烷基環烷基烷基、環烯基、環烯基烷基、環烯基烯基、芳基、芳烷基、芳烯基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜環基、雜環烯基、雜環烯基烷基、雜環烯基烯基、雜環基烷基、雜環基烯基、苯并稠合-環烷基、苯并稠合-雜環烷基、苯并稠合-環烷基烷基或苯并稠合-雜環烷基烷基可為未經取代，或被至少一個部份基團取代，該部份基團獨立選自包括烷基、烯基、芳基、OR<sup>9</sup>、芳烷基、

芳烯基、環烯基烷基、環烯基烯基、環烷基烷基、環烷基烯基、烷基CO<sub>2</sub>烷基、鹵素、三鹵烷基、二鹵烷基、單鹵烷基、環烷基、環烯基、羥烷基、羥基烯基、硫基羥烷基、硫基羥基烯基、羥基烯基、雜芳基、雜芳烷基、雜環烯基、雜環烯基烷基、雜環基、雜環基烷基、烷氧烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OSiR<sup>9</sup><sub>3</sub>、-NR<sup>16</sup>COR<sup>9</sup>、-OCONR<sup>9</sup><sub>2</sub>、-NR<sup>16</sup>CONR<sup>9</sup><sub>2</sub>、-NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup><sub>2</sub>、-N=C=O、 $\zeta = \text{N}-\text{OR}^9$ 、-NR<sup>16</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-COR<sup>9</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-OCOR<sup>9</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-SOR<sup>9</sup>、-SR<sup>9</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>或-CONR<sup>9</sup>R<sup>16</sup>，其中各該烷基、烯基、芳基、芳烷基、芳烯基、環烯基烷基、環烯基烯基、環烷基烷基、環烷基烯基、鹵素、三鹵烷基、二鹵烷基、單鹵烷基、環烷基、環烯基、羥烷基、羥基烯基、硫基羥烷基、硫基羥基烯基、羥基烯基、雜芳基、雜芳烷基、雜環烯基、雜環烯基烷基、雜環基、雜環基烷基、烷氧烷基可為未經取代，或被一或多個可為相同或不同之部份基團取代，各部份基團係獨立選自R<sup>9</sup>；

Z為連結基，在該連結基之任一端連接至式I之母環，其中該連結基係選自包括：

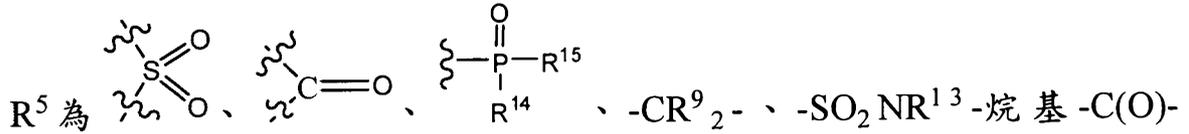


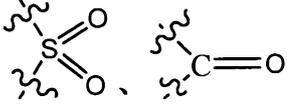
其中

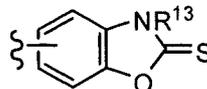
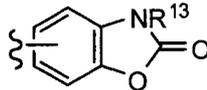
n 為 1 至 4，

p 為 0 至 2，

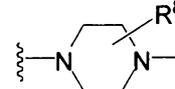
q 為 1 至 3；



芳基或雜芳基，其中各該  或 -CR<sup>9</sup><sub>2</sub>- 係於一端連接至 Z，而在第二端被一或多個可為相同或不同之部份基團取代，各部份基團係獨立選自包括 H、烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳基、雜環基、雜環烯基、雜芳基、環烷基烷基、環烯基烷基、芳烷基、雜環基烷基、雜環烯基烷基、雜芳烷基、環烷基烯基、環烯基烯基、芳烯基、雜環基烯基、雜環烯基烯基、雜芳基烯基、-OR<sup>9</sup> 及 -NR<sup>9</sup><sub>2</sub>，再者，其中各該烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳基、雜環基、雜環烯基、雜芳基、環烷基烷基、環烯基烷基、芳烷基、雜環基烷基、雜環烯基烷基、雜芳烷基、環烷基烯基、環烯基烯基、芳烯基、雜環基烯基、雜環烯基烯基或雜芳基烯基可為未經取代，或被一或多個可為相同或不同之部份基團取代，各部份基團係獨立選自包括鹵素、烷基、烯基、環烷基、-OR<sup>9</sup>、烷基 OR<sup>9</sup>、烷基 CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、烷基 NR<sup>16</sup>COR<sup>9</sup>、烷基 NR<sup>16</sup>CONR<sup>9</sup>、烷基 SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、烷基 COR<sup>9</sup>、烷基 SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup><sub>2</sub>、烷基 NR<sup>9</sup><sub>2</sub>、烷基芳基、烷基雜芳基、烷基 SR<sup>9</sup>、烷基 SOR<sup>9</sup>、

-CN、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、三鹵烷基、二鹵烷基、單鹵烷基、  
 $-\text{NR}^{16}\text{COR}^9$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{CONR}^9_2$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{-R}^{13}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{COR}^9$ 、  
 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^9_2$ 、芳基、雜芳基、 $-\text{NR}^9_2$ 、 $-\text{SR}^9$ 、 $-\text{SOR}^9$ 、  
 $-\text{C}(=\text{NOH})\text{-NR}^{13}$ 、 $\text{:}\xi=\text{O}$ 、 $\text{:}\xi=\text{S}$ 、 $\text{:}\xi=\text{NR}^9$ 、 及  
 ;

或  $\text{Y-R}^4$  一起採用為 H，其條件是， $\text{R}^6$  不為 H；或  $\text{Y-R}^4$  一起採

用為 H，且  $\text{R}^6$  為 H，其條件是，當 Z 為  時， $\text{R}^8$  不為 H；

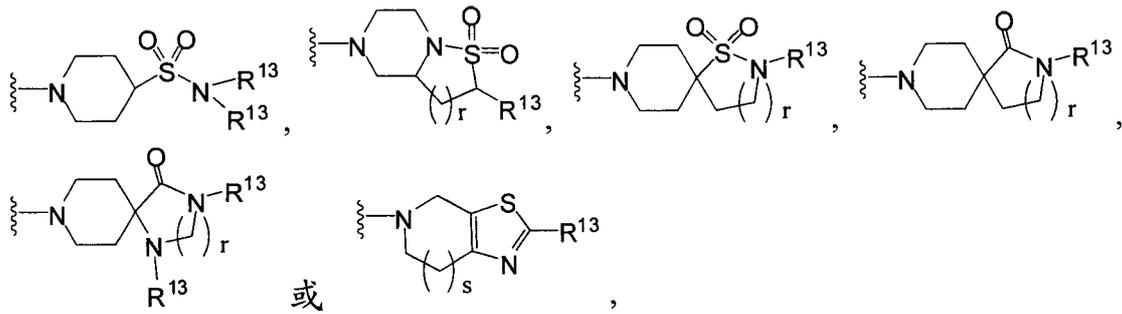
或當 Y 為 -O-，且  $\text{R}^5$  為  $-\text{SO}_2-$  時， $\text{R}^4$  與在  $\text{R}^5$  上之第二端取代基一起為 -烷基-、-烯基-、-烷基-NH- 或 -烯基-NH-，和彼等所連接之 -O- 與  $-\text{SO}_2-$  基團形成環；

或當  $\text{R}^3$  為具有  $-\text{OR}^9$  取代基之基團，且 Y 為 -O- 時， $\text{R}^4$  與  $\text{R}^3$  基團之  $\text{R}^9$  部份一起為二價烷基，和彼等所連接之 -O- 原子形成環；

或當 Y 為 -O-，且  $\text{R}^5$  為  $-\text{SO}_2-$  時， $\text{R}^4$  與  $\text{R}^5$  之第二端取代基一起為 -烷基-次苯基-烷基- $-\text{NR}^{13}$ - 基團或 -烷基-次苯基-烷基-，和彼等所連接之 -O- 與  $-\text{SO}_2-$  基團形成環；

或當 Y 為 -O-，且  $\text{R}^5$  為  $-\text{SO}_2-$  時， $\text{R}^4$  與  $\text{R}^5$  之第二端取代基一起為 -烷基-次雜芳基-烷基- 或 -烷基-次雜芳基-烷基- $-\text{NR}^{13}$ - 基團，和彼等所連接之 -O- 與  $-\text{SO}_2-$  基團形成環；

或 Z 與  $\text{R}^5$  一起採用為

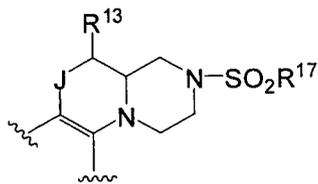


其中

$r$  為 1 或 2；

$s$  為 0 或 1；

或  $-Y-R^4$ 、 $-Z-R^5$  和 彼等所連接之碳形成基團



，其中  $J$  為  $-O-$ 、 $-S-$  或  $-NR^{13}-$ ；

$R^6$  為 H、烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、芳基烷氧基烷基、芳基烷氧基烯基、芳基烷氧基、環烷氧基、環烷氧基烷基、環烷氧基烯基、環烷基烷氧基、環烯氧基、環烯氧基烷基、環烯氧基烯基、 $-NR^9_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{16}COR^9$ 、 $-NR^{16}CON(R^{17})_2$ 、 $-NR^{16}SO_2R^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$  或  $-CONR^9R^{16}$ ；

其中各該烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、芳基烷氧基烷基、芳基烷氧基烯基、芳基烷氧基、環烷氧基、環烷氧基烷基、環烷氧基烯基、環烷基烷氧基、環烯氧基、環烯氧基烷基、環烯氧基烯基可為未經取代，或被一或多個可為相同或不同之部份基團取

代，各部份基團係獨立選自包括鹵素、烷基、三鹵烷基、二鹵烷基、單鹵烷基、 $-\text{NR}^9_2$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{COR}^9$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{COR}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{16}$ 及 $-\text{NR}^{16}\text{CON}(\text{R}^{17})_2$ ；

各 $\text{R}^7$ 係獨立選自包括H與烷基；

$\text{R}^8$ 為一或多個部份基團，其可為相同或不同，各獨立選自

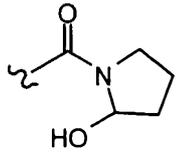
包括H、芳基、芳烷基、烷基、 $\begin{matrix} \text{---} \\ | \\ \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{matrix} \text{=O}$ 、 $\begin{matrix} \text{---} \\ | \\ \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{matrix} \text{=S}$ 、 $\begin{matrix} \text{---} \\ | \\ \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{matrix} \text{=NR}^3$ 、芳烯基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烯基、環烯基烷基、環烯基烯基、烯基、炔基、三鹵烷基、二鹵烷基、單鹵烷基、 $-\text{NR}^9_2$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^9$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{COR}^9$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{CON}(\text{R}^{17})_2$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{COR}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^9$ 及 $-\text{CONR}^9\text{R}^{16}$ ，

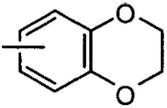
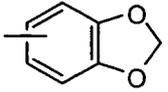
其中各該芳基、芳烷基、烷基、芳烯基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烯基、環烯基烷基、環烯基烯基、烯基及炔基可為未經取代，或被一或多個可為相同或不同之部份基團取代，各部份基團係獨立選自包括鹵素、烷基、三鹵烷基、二鹵烷基、單鹵烷基、 $-\text{NR}^9_2$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{COR}^9$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{COR}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{16}$ 及 $-\text{NR}^{16}\text{CON}(\text{R}^{17})_2$ ；

$\text{R}^9$ 為一或多個可為相同或不同之部份基團，各部份基團係獨立選自包括H、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜烷基、雜環烷基、雜環烯基、雜芳基、羥烷基、羥基烯基、烷基硫基烷基、烷基硫基烯基、烯基

硫基烷基、烯基硫基烯基、烷氧基烷基、芳烷基、環烷基烷基、環烯基烷基、雜環基烷基、雜環烯基烷基、雜芳烷基、芳烯基、環烷烯基、環烯基烯基、雜環基烯基、雜環烯基烯基、雜芳基烯基、烷氧基芳基、三鹵烷基、三鹵烯基、二鹵烷基、二鹵烯基、單鹵烷基及單鹵烯基，

其中各該烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜環烷基、雜環烯基、雜芳基、羥烷基、羥基烯基、烷氧基烷基、芳烷基、環烷基烷基、環烯基烷基、雜環基烷基、雜環烯基烷基、雜芳烷基、芳烯基、環烷烯基、環烯基烯基、雜環基烯基、雜環烯基烯基、雜芳基烯基及烷氧基芳基可為未經取代，或被一或多個可為相同或不同之部份基團取代，各部份基團係獨立選自包括鹵素、三鹵烷基、二鹵烷基、單鹵烷基、三鹵烯基、二鹵烯基、單鹵烯基、羥基、烷氧基、羥烷基、 $-N(R^{12})_2$ 、烷基、炔基、環烷基、烯基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環烷基、雜環烯基、環烷基烷基、環烯基烷基、芳烷基、雜芳烷基、雜環烷基烷基、雜環烯基烷基、環烷基烯基、環烯基烯基、芳烯基、雜芳基烯基、雜環烷基烯基、雜環烯基烯基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{17}$ 、

$-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-CO_2R^{19}$ 、、 $-NR^{16}-C(O)R^{19}$ 、 $-NR^{16}CON(R^{17})_2$ 、 $-NR^{16}SO_2R^{17}$ 、三鹵烷氧基、二鹵烷氧

基、單鹵烷氧基、及；

再者，其中當兩個 $R^9$ 部份基團係連接至N時，此兩個 $R^9$ 部份基團和彼等所連接之N一起可形成4至7員之雜環基或雜環烯基環，其中該環員之1或2個可為-O-、-S-或-NR<sup>18</sup>-，其條件是，沒有雜原子彼此鄰近；且其中雜環基或雜環烯基環係視情況在1或2個環碳原子上被獨立選自包括烷基、烷氧基、-OH及-NR<sup>16</sup>之取代基取代，或在相同碳上之兩個氫原子係被=O置換；

各 $R^{12}$ 係獨立選自包括H、烷基、芳基及芳烷基；

各 $R^{13}$ 係獨立選自包括H、烷基、芳基、芳烷基、環烷基及環烷基烷基；

$R^{14}$ 為烷基或烷氧基；

$R^{15}$ 為芳基、芳烷基、-N( $R^{13}$ )-芳基、-N( $R^{13}$ )-烷基芳基、-O-芳基或-O-烷基芳基；

$R^{16}$ 係獨立選自包括H與烷基；

$R^{17}$ 為烷基、芳基或芳烷基；

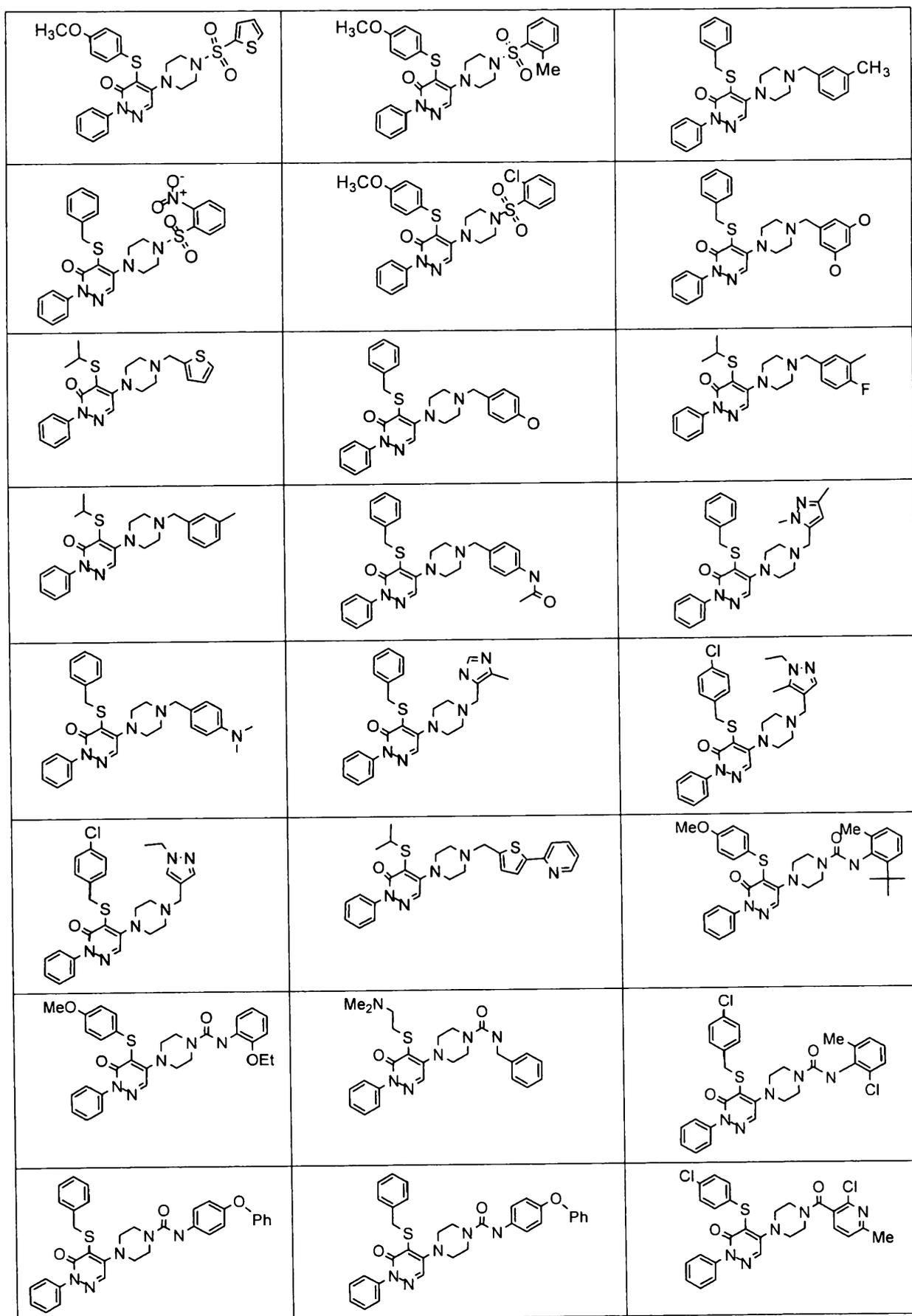
$R^{18}$ 為H、烷基、-COOR<sup>19</sup>、-COR<sup>17</sup>或-CON( $R^{17}$ )<sub>2</sub>；

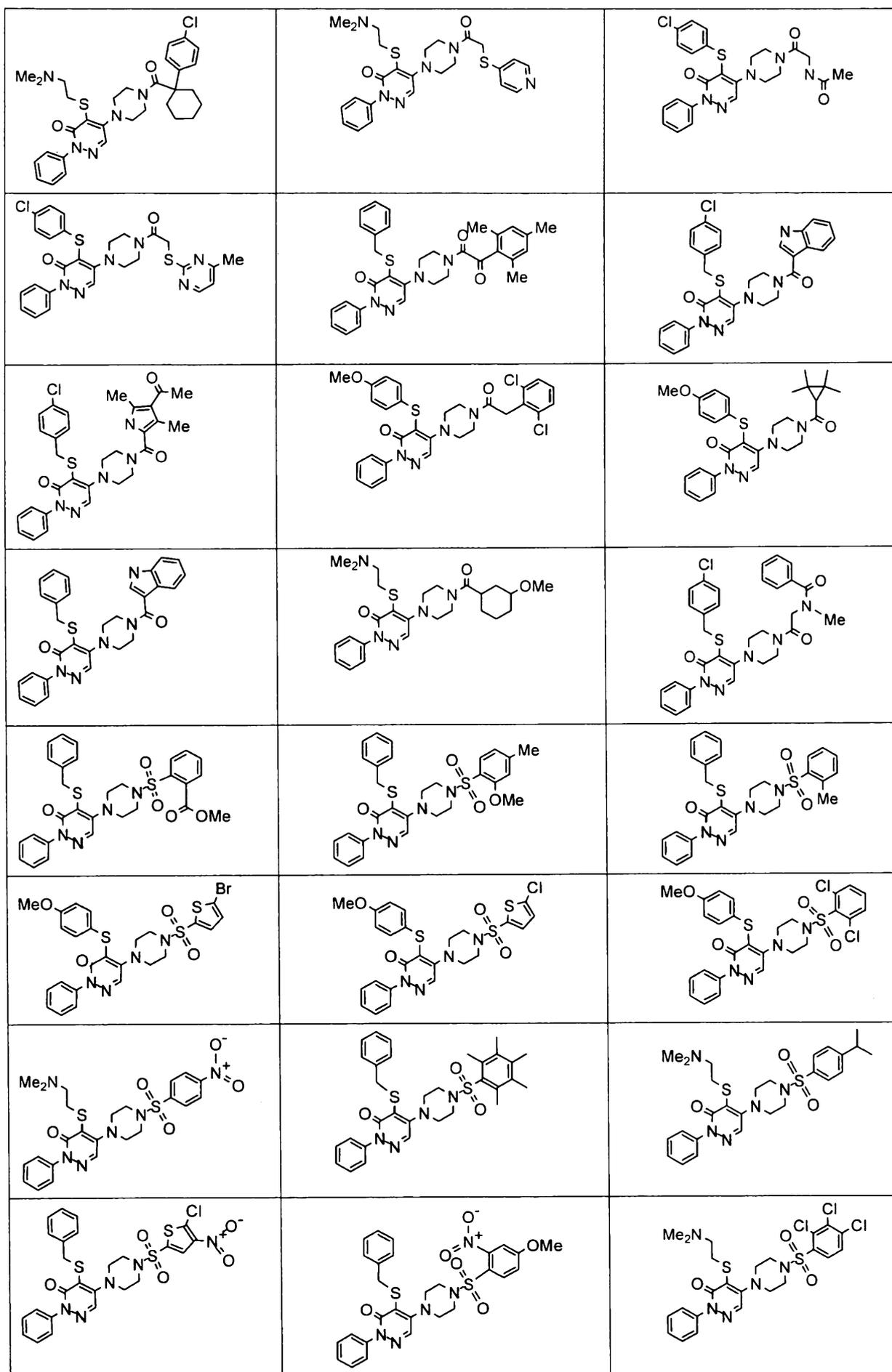
各 $R^{19}$ 係獨立選自包括H、烷基及苄基；

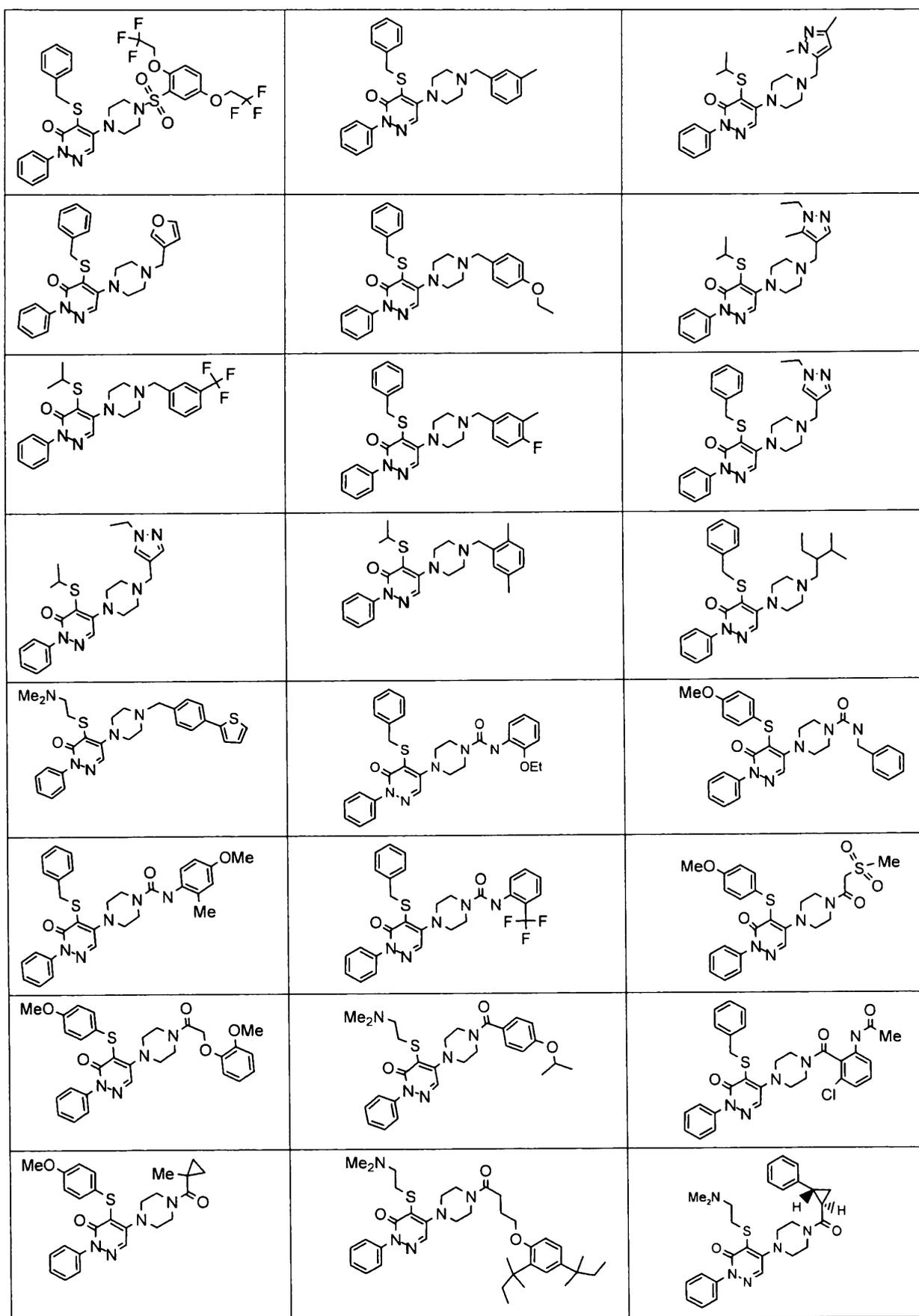
各 $R^{20}$ 係獨立選自包括H、烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基及烷氧烷基；

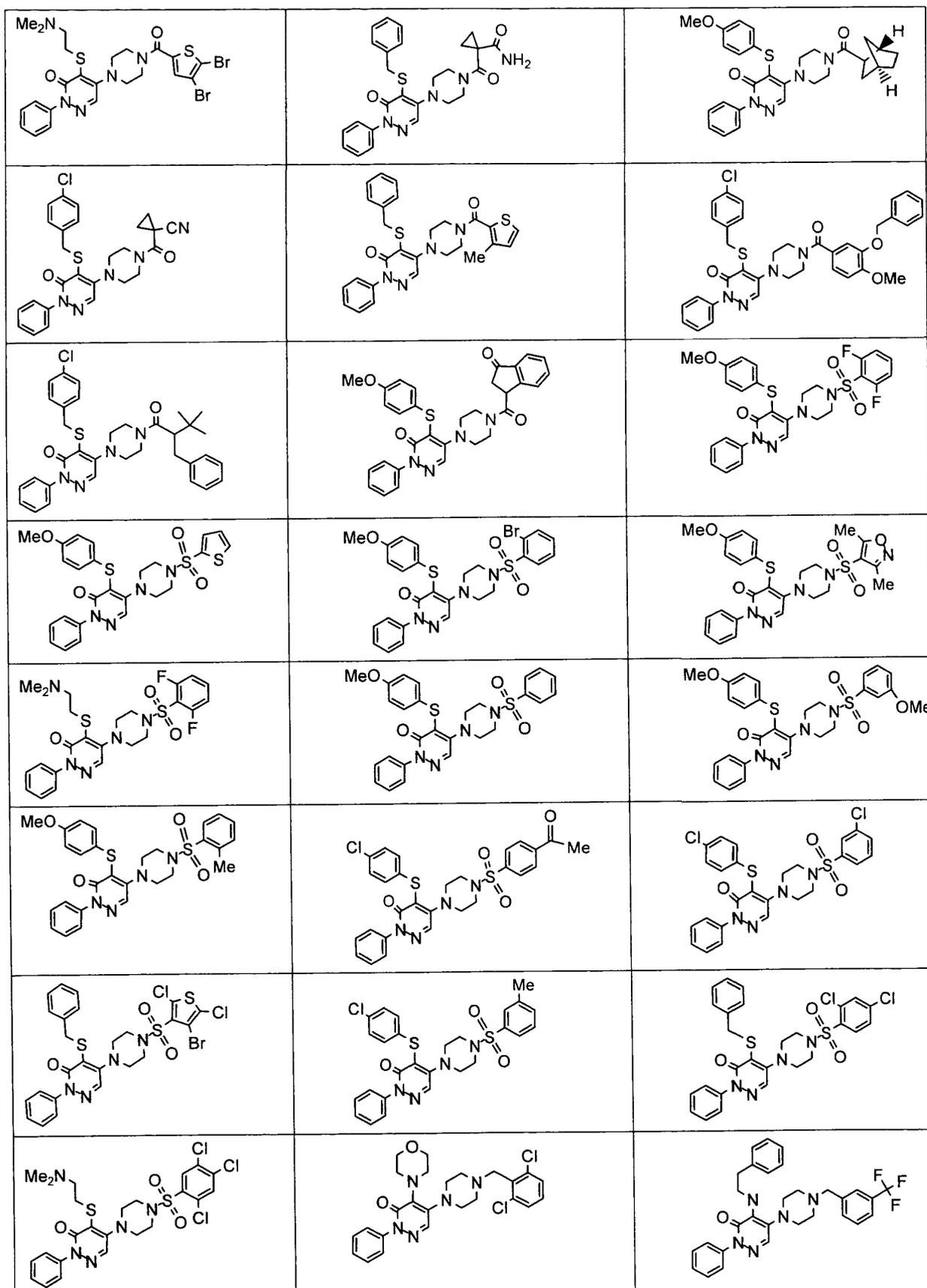
其條件是，式I不包括表A之化合物：

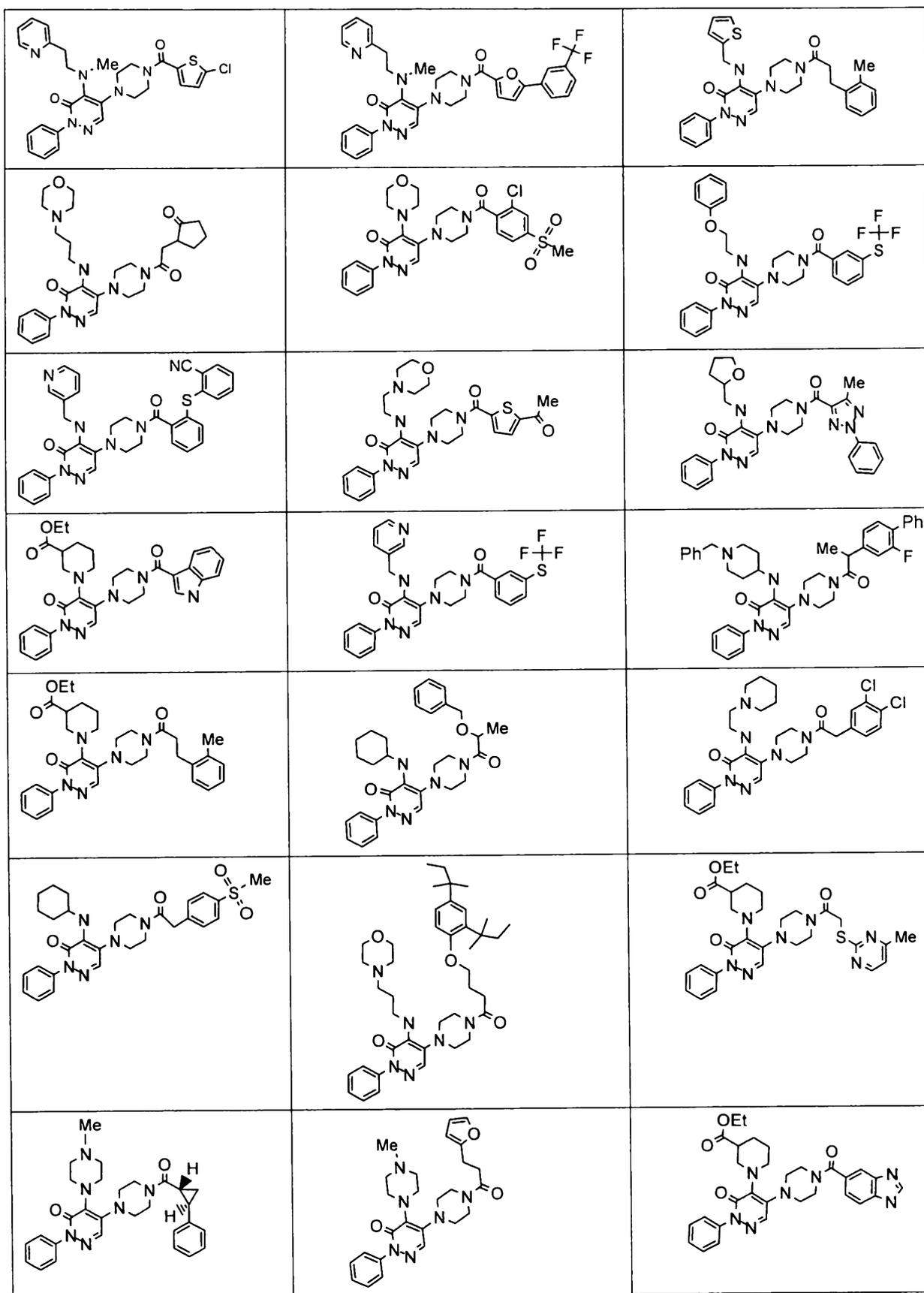
表A：

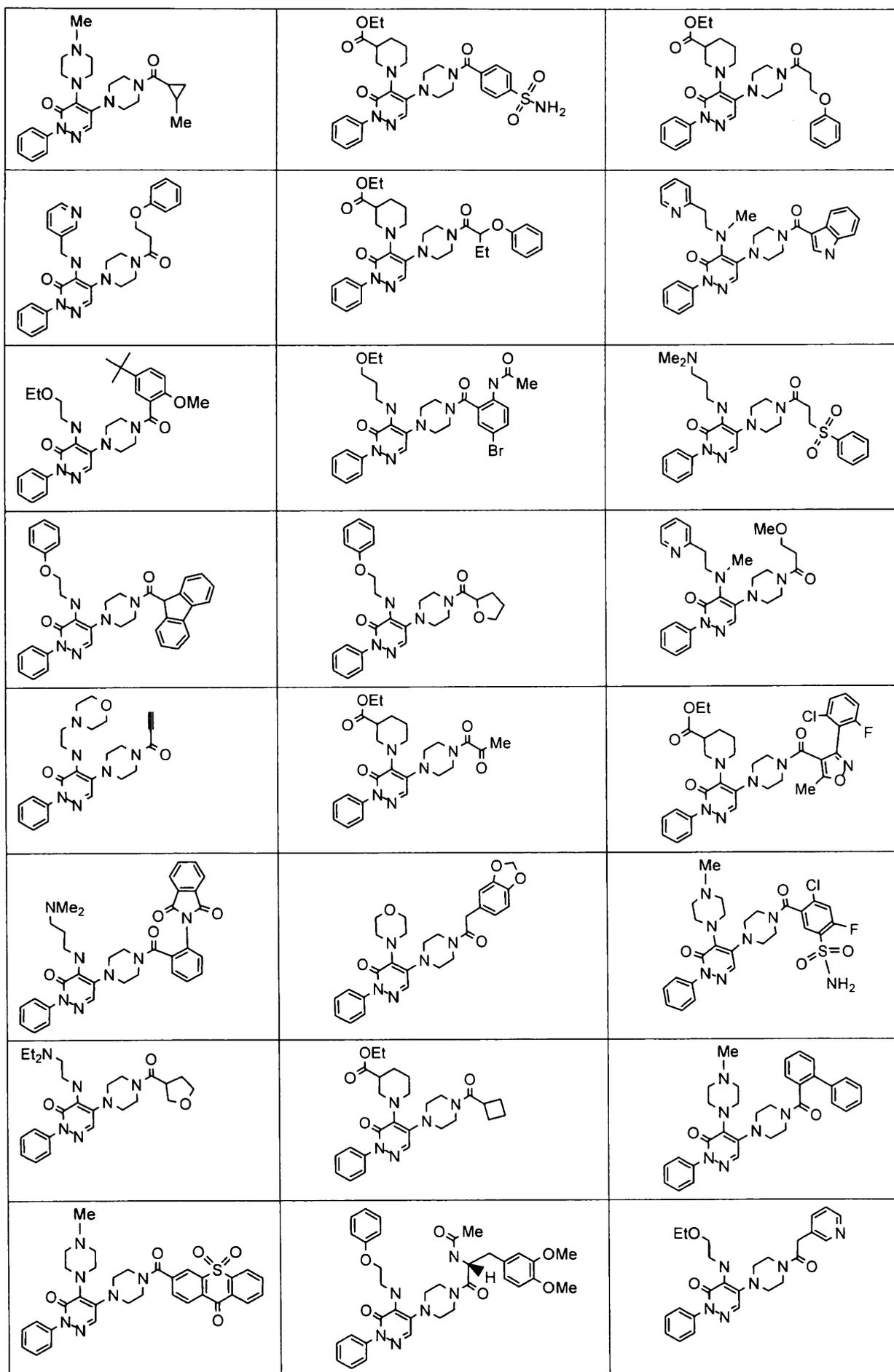


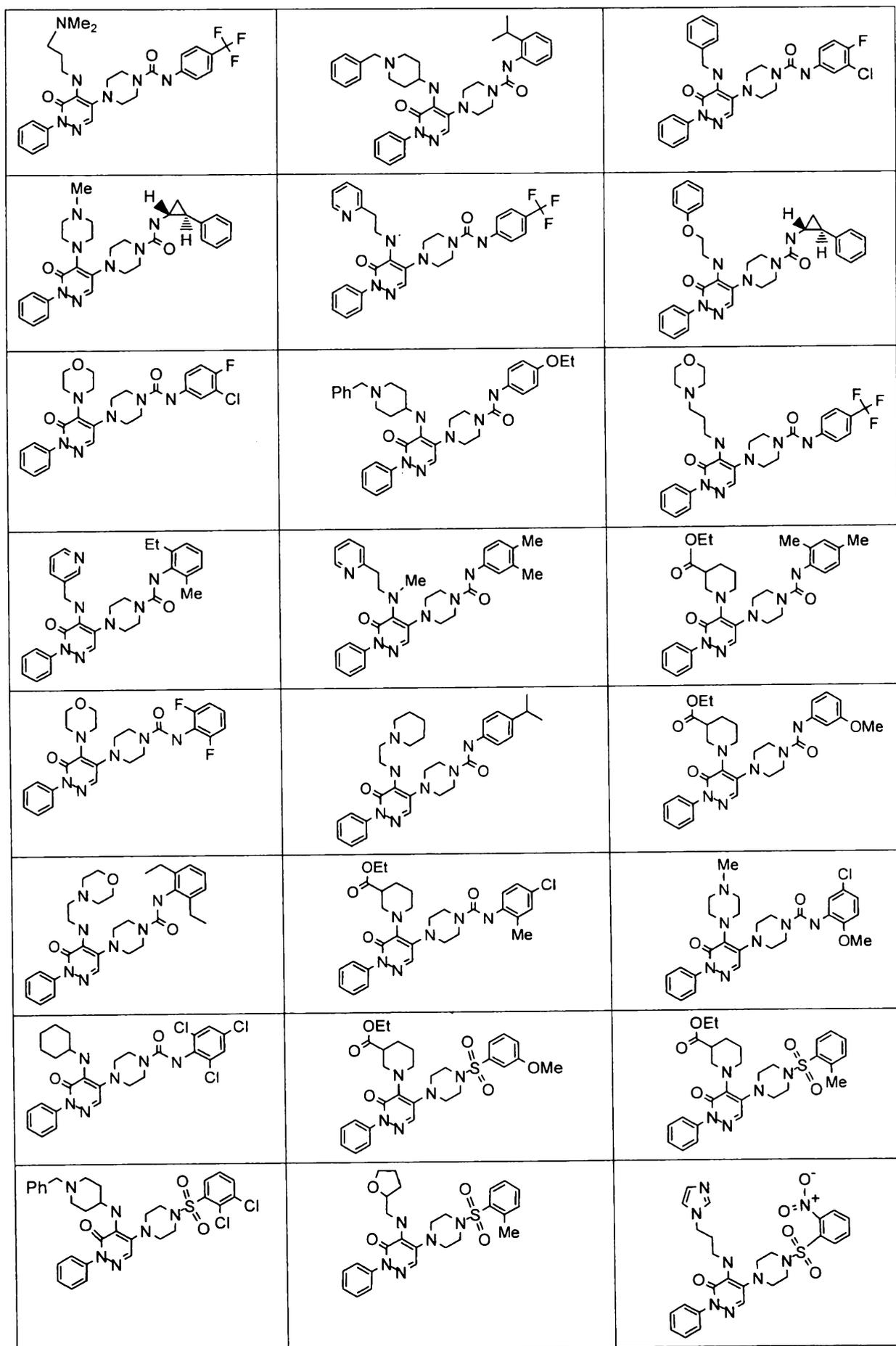


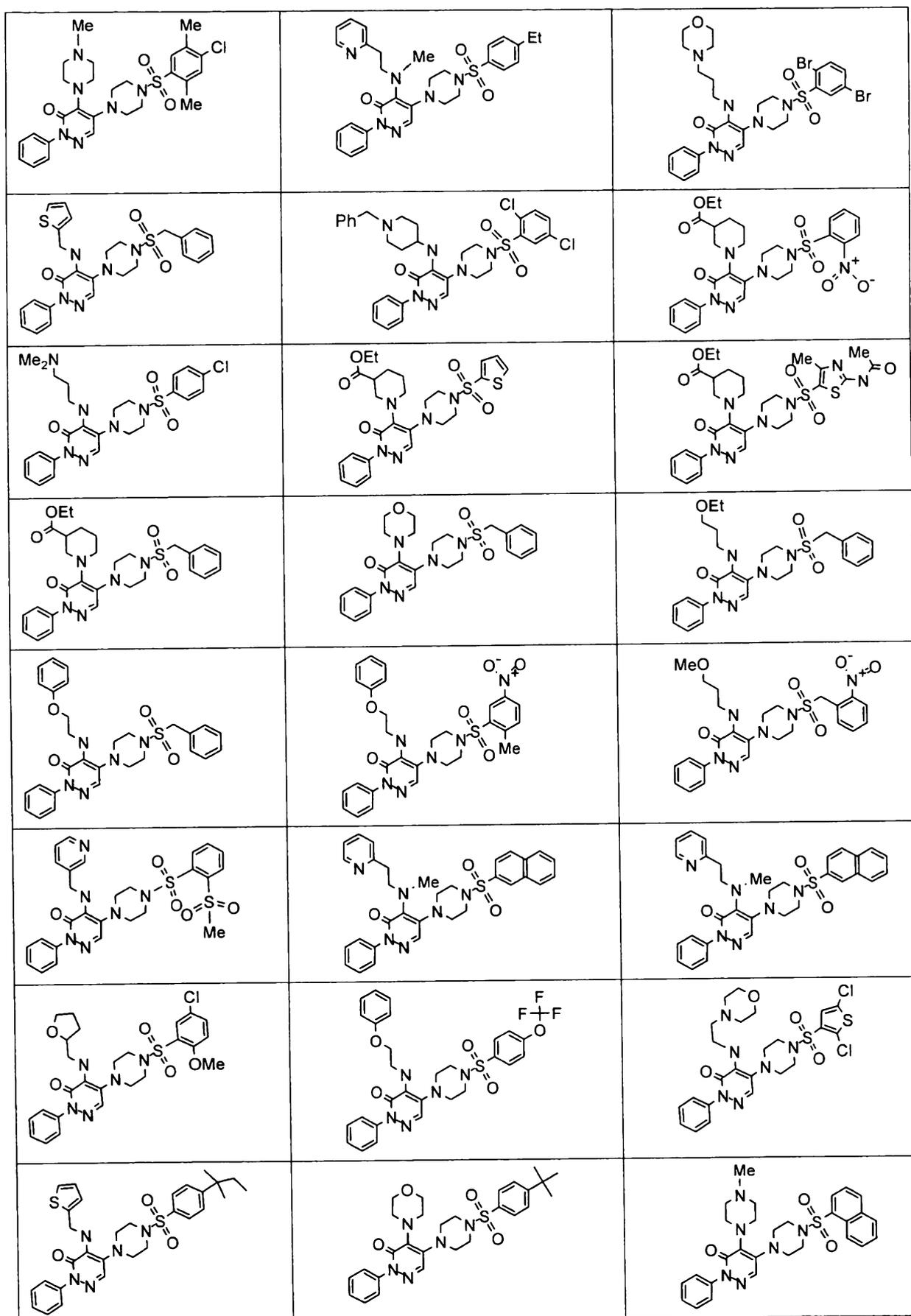


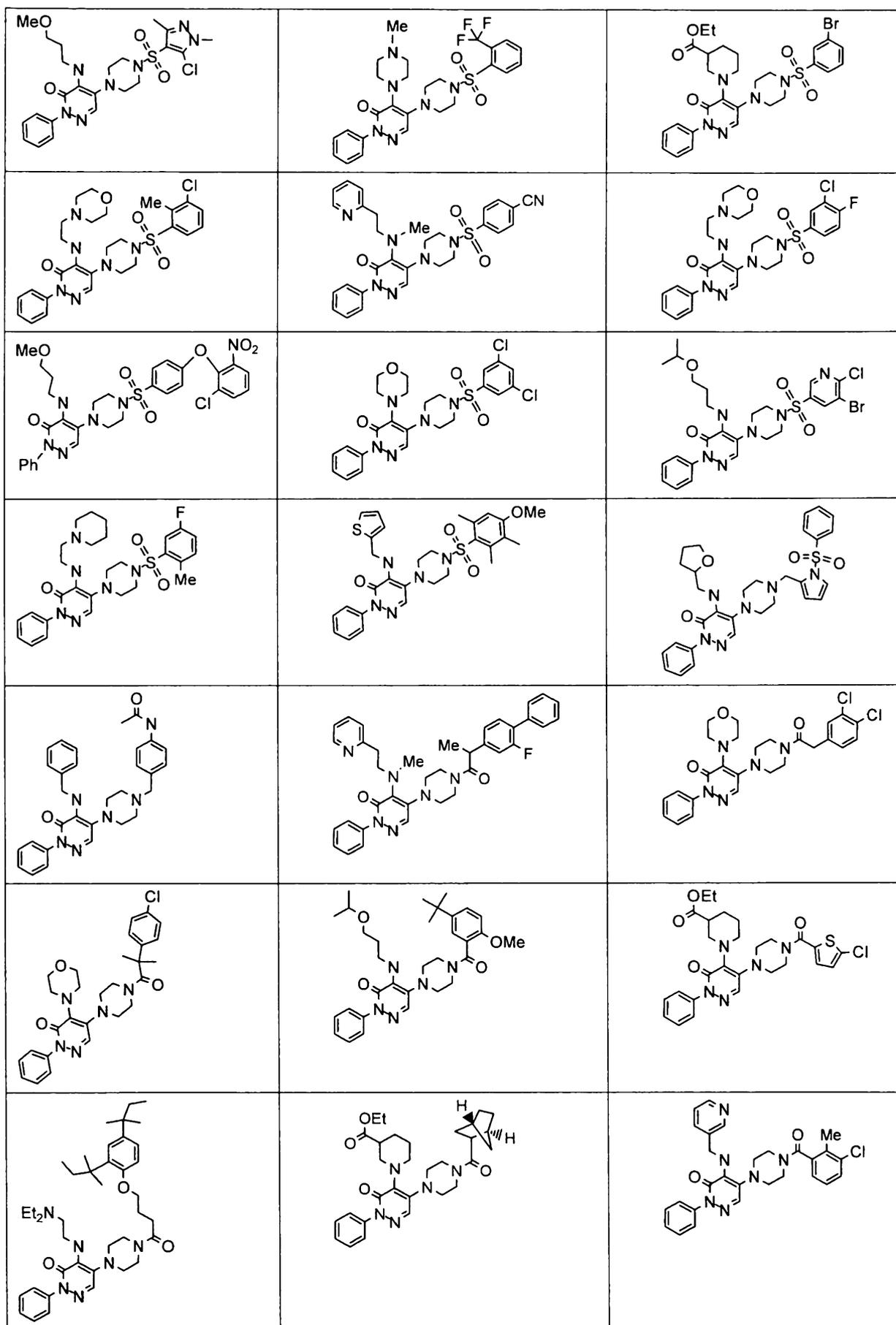


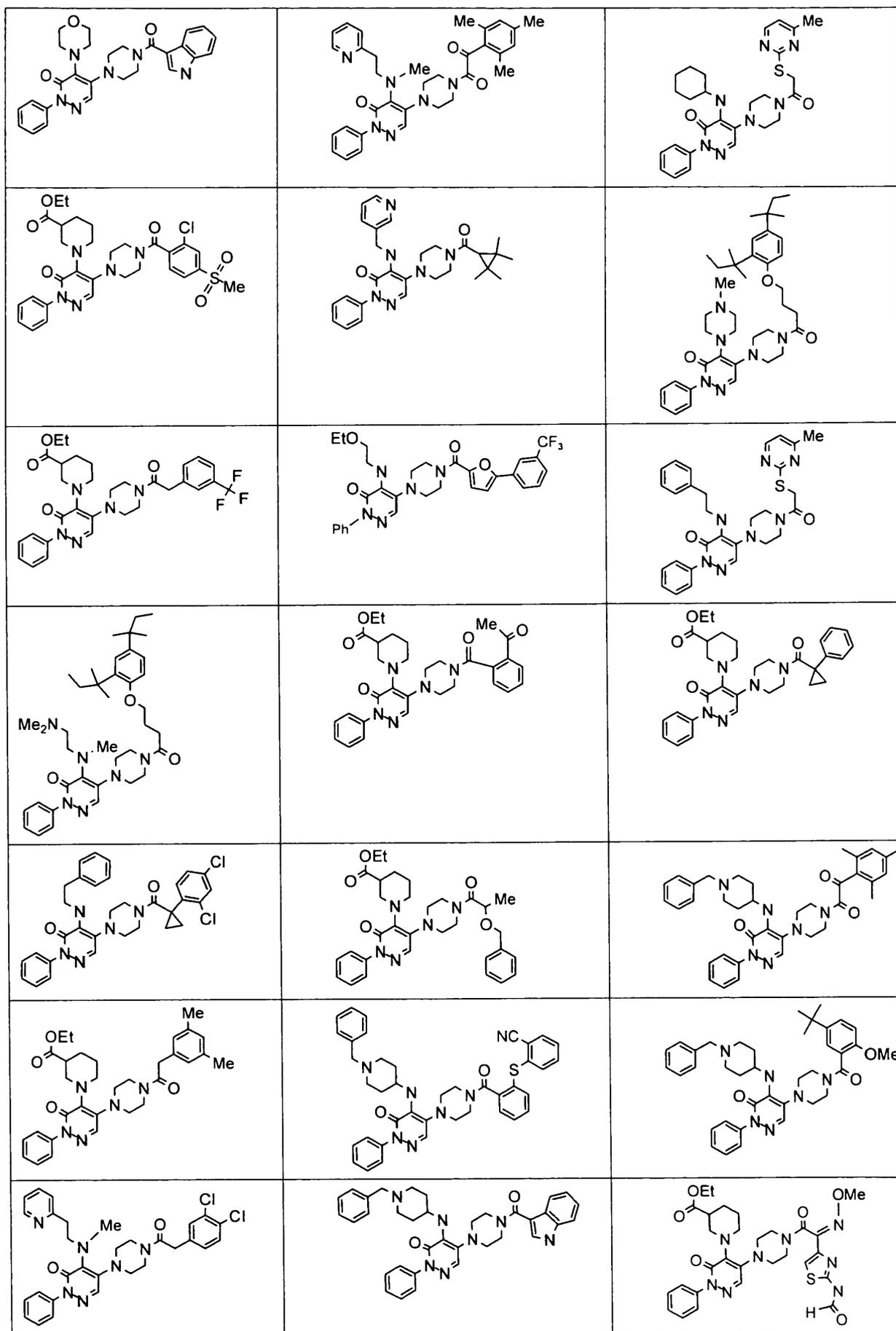


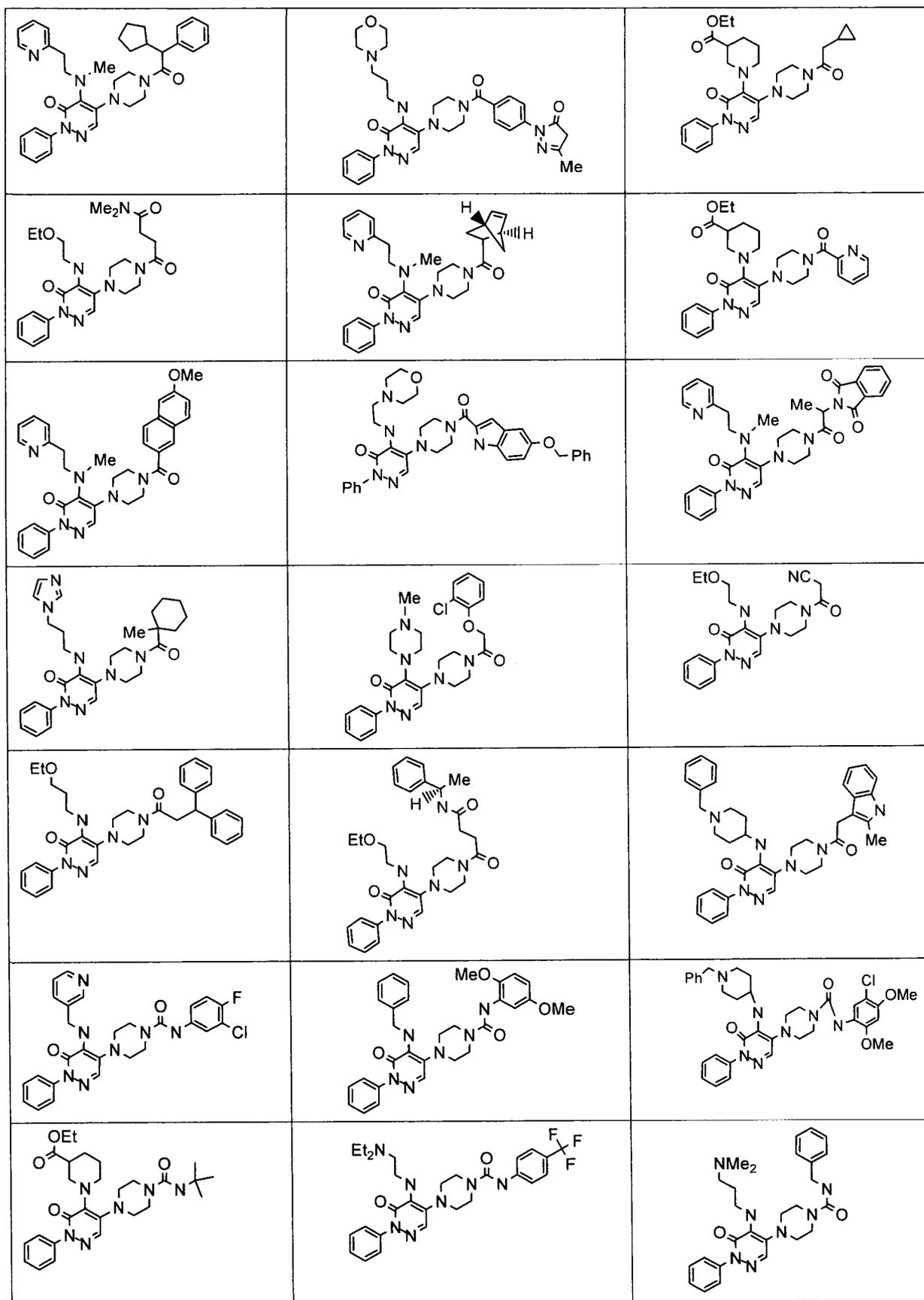


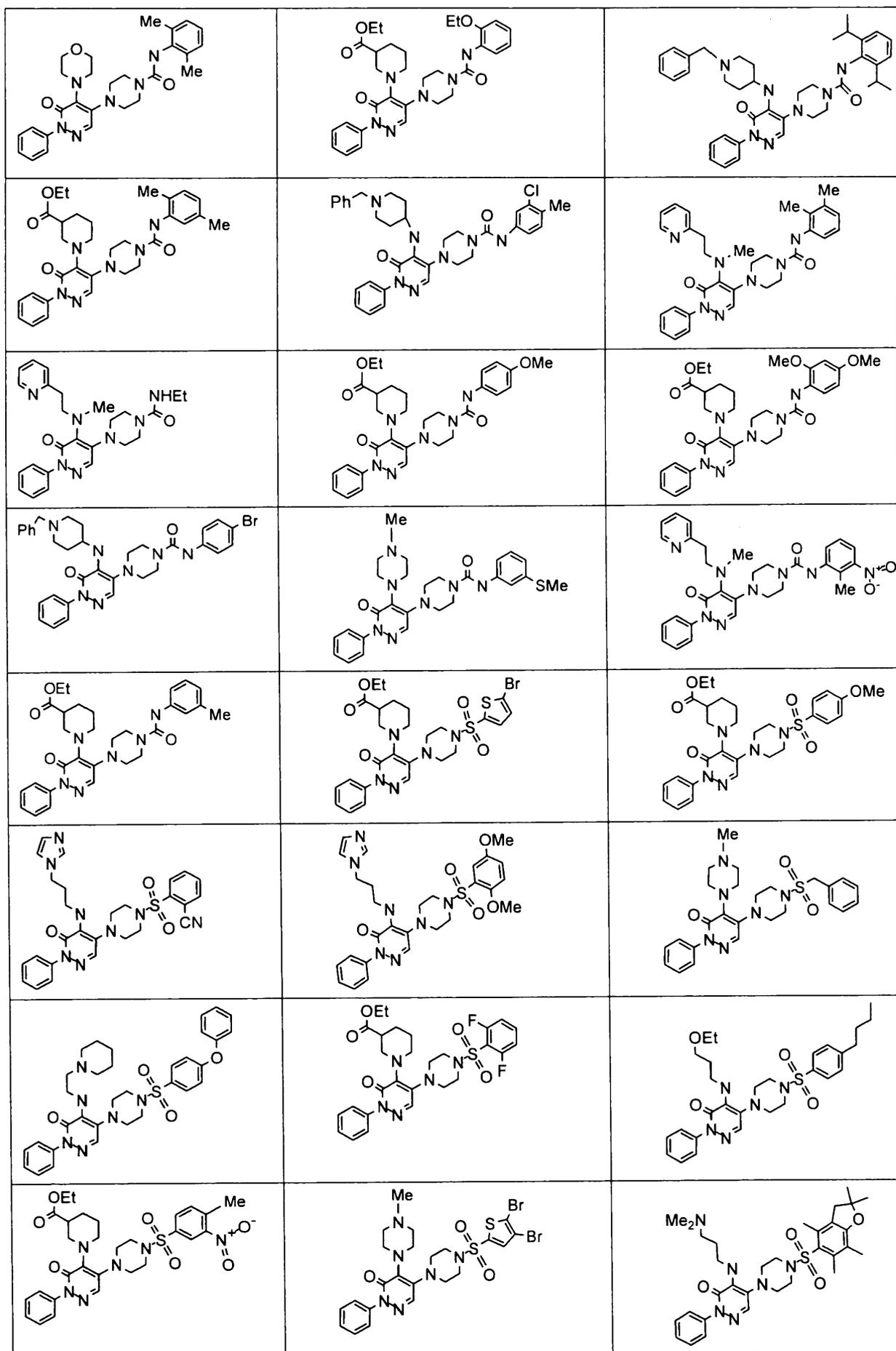


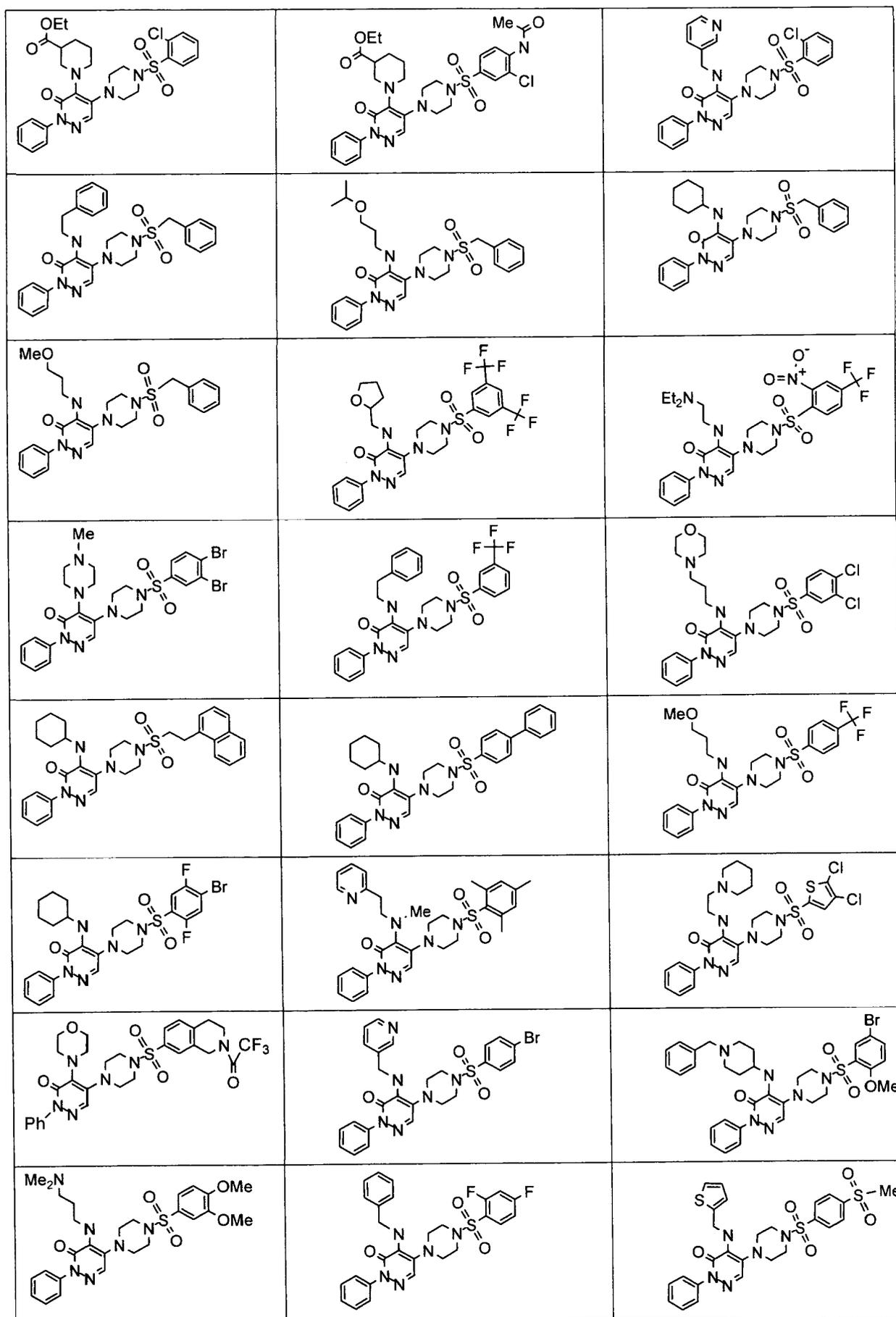


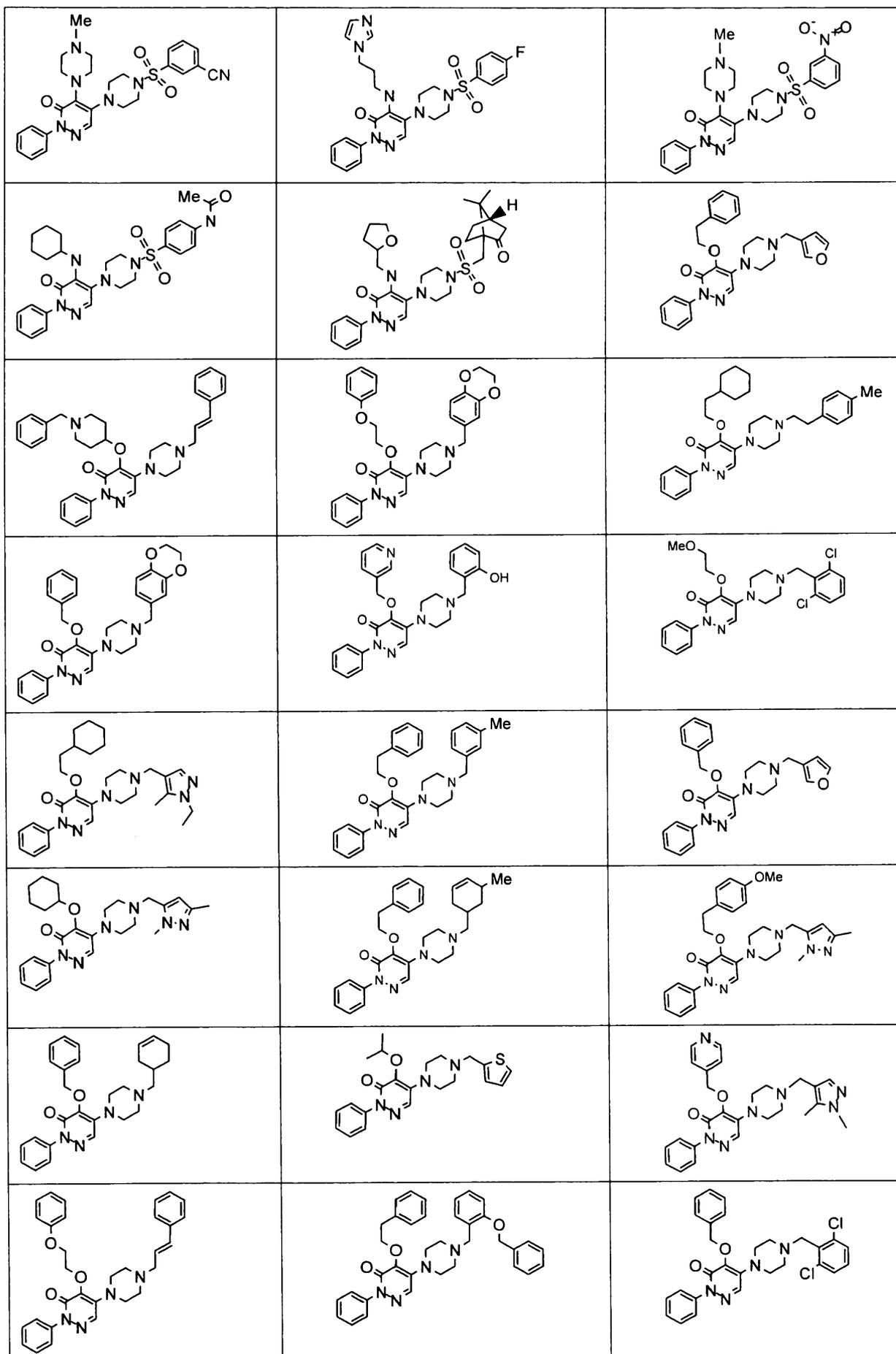


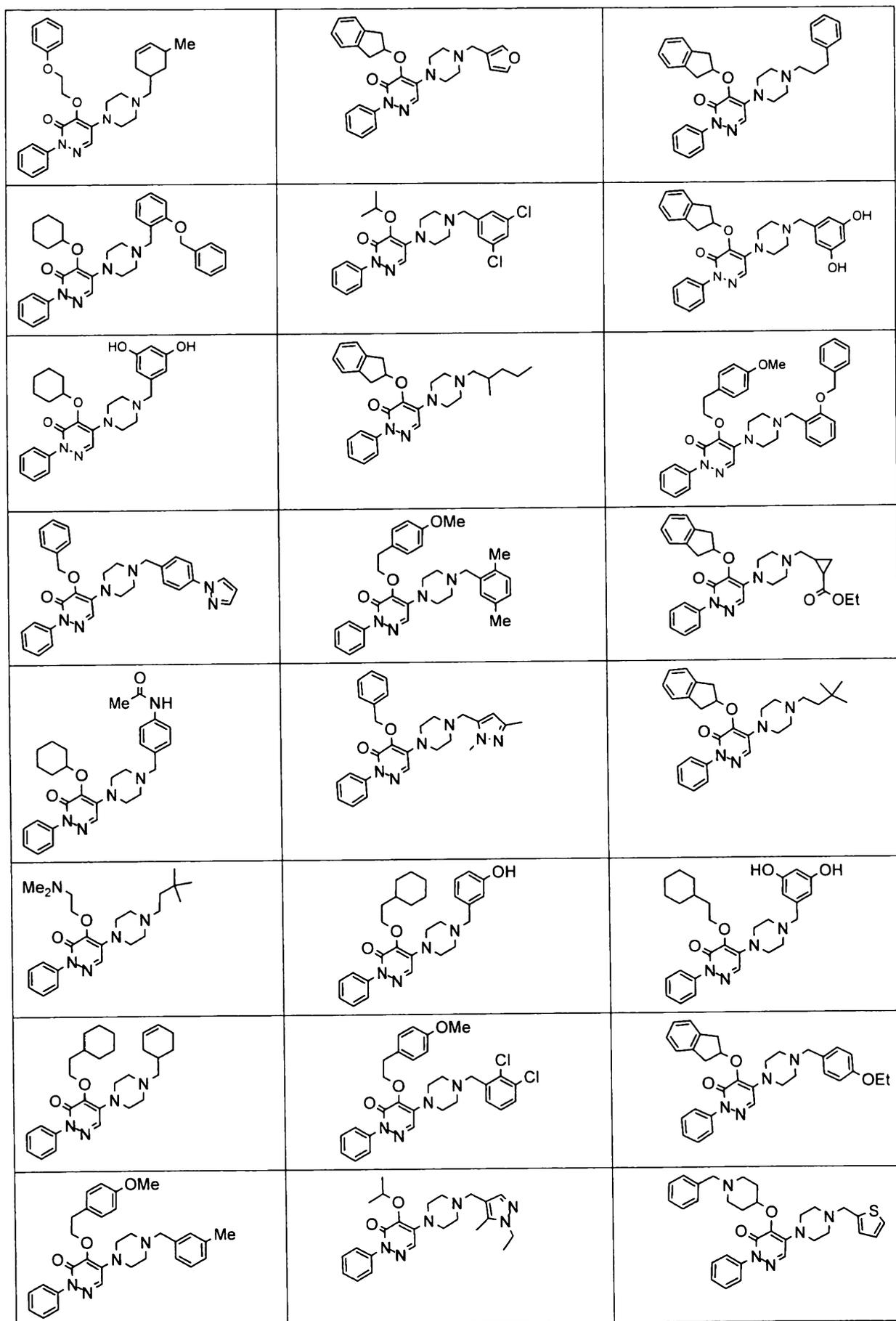


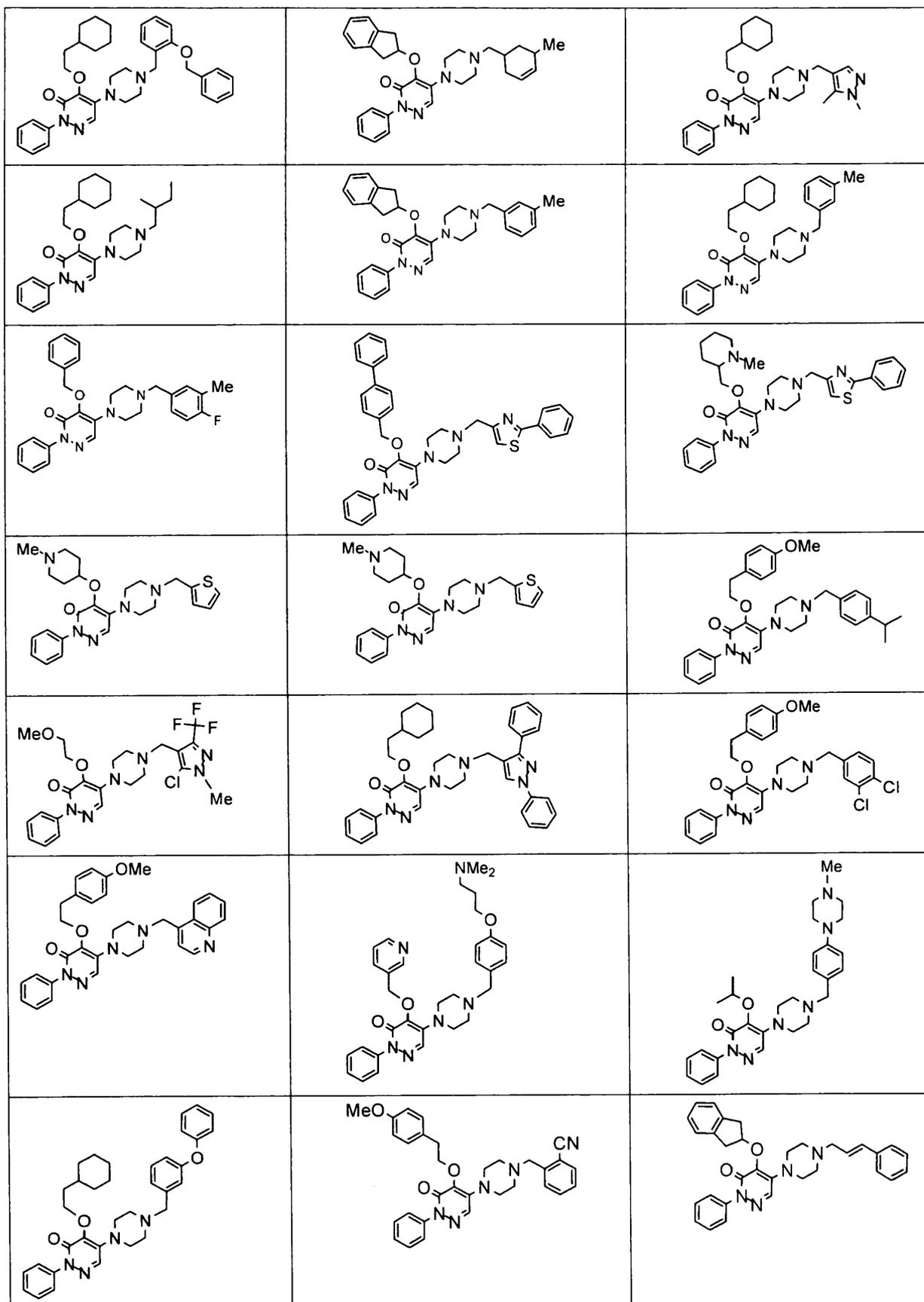


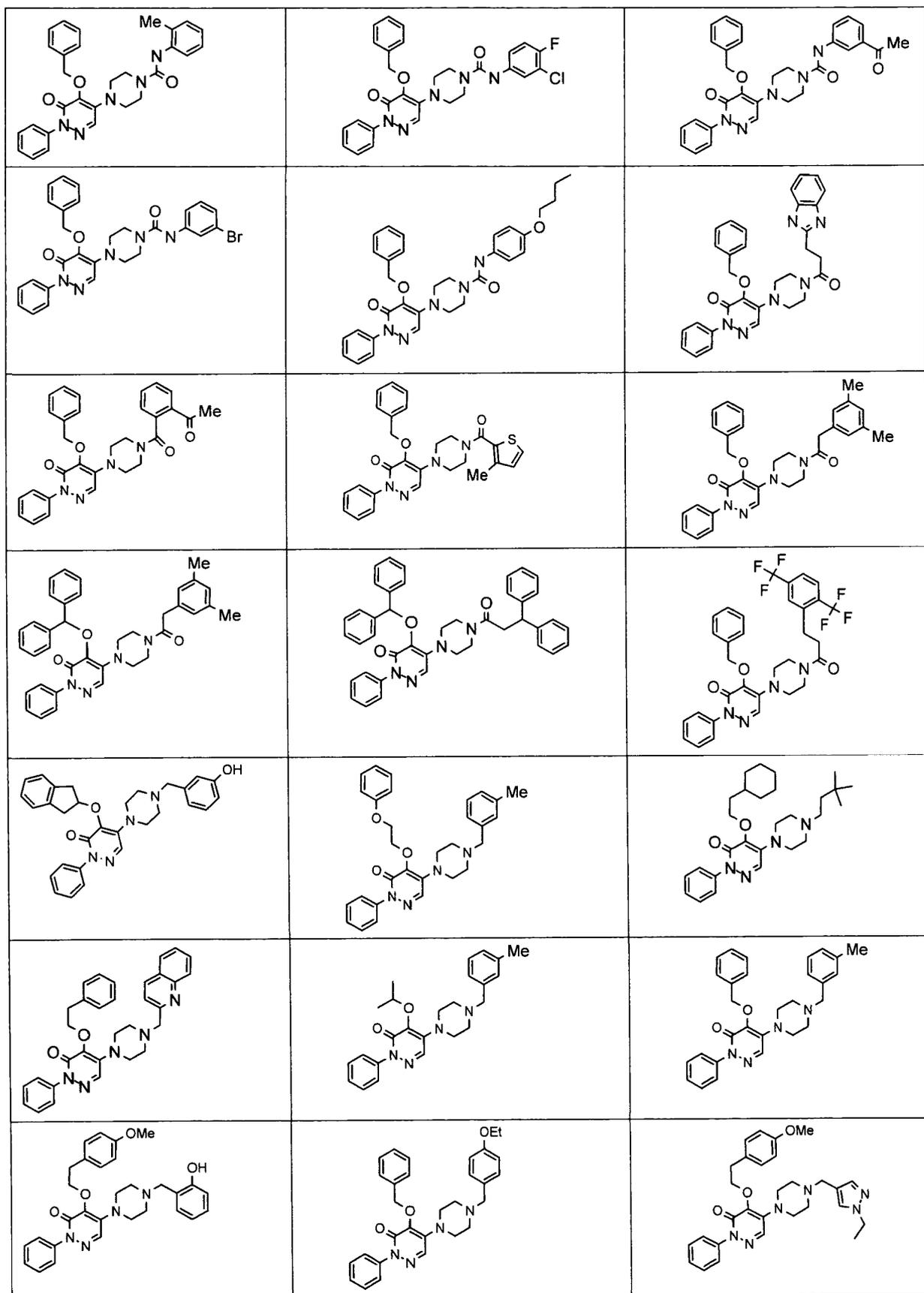


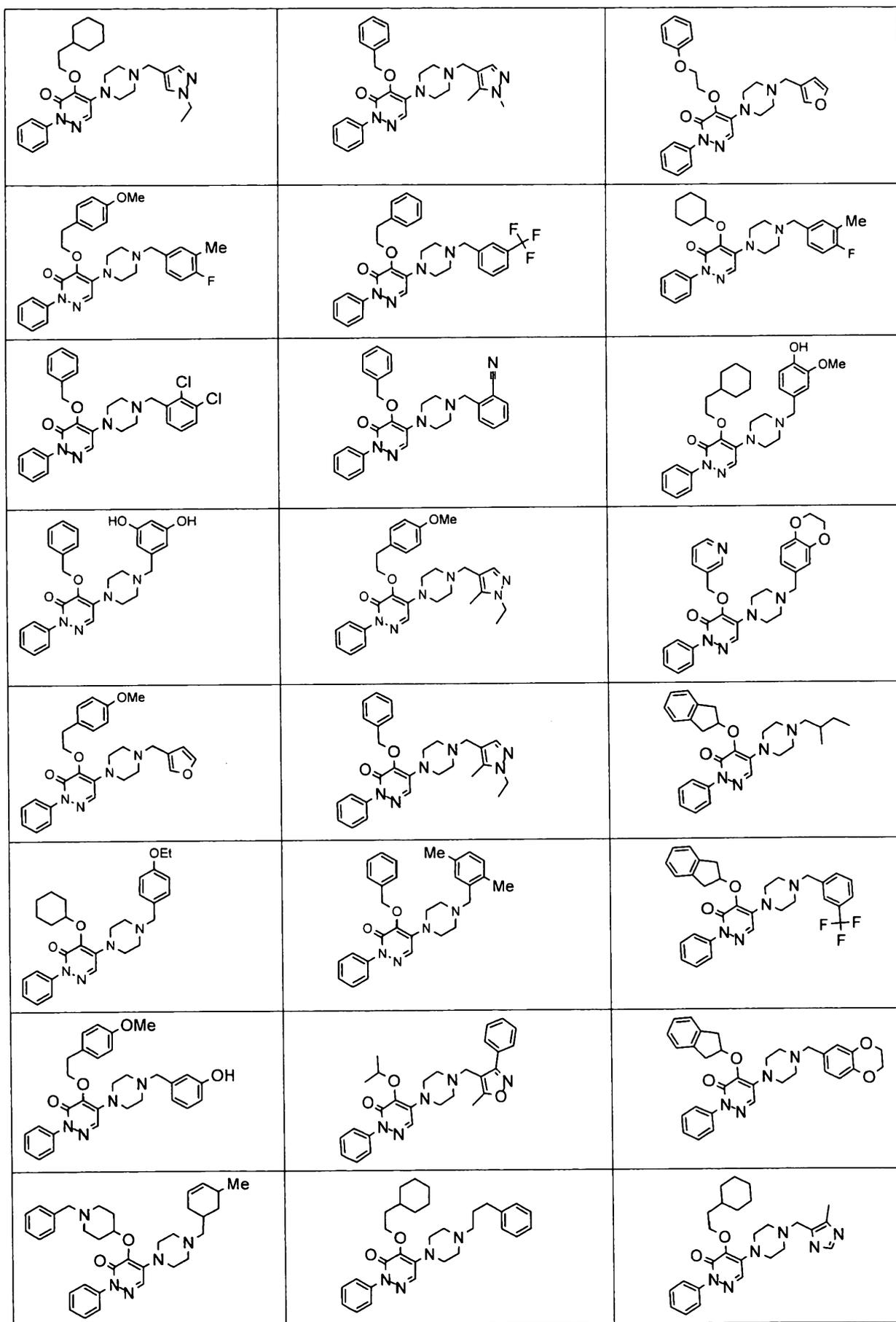


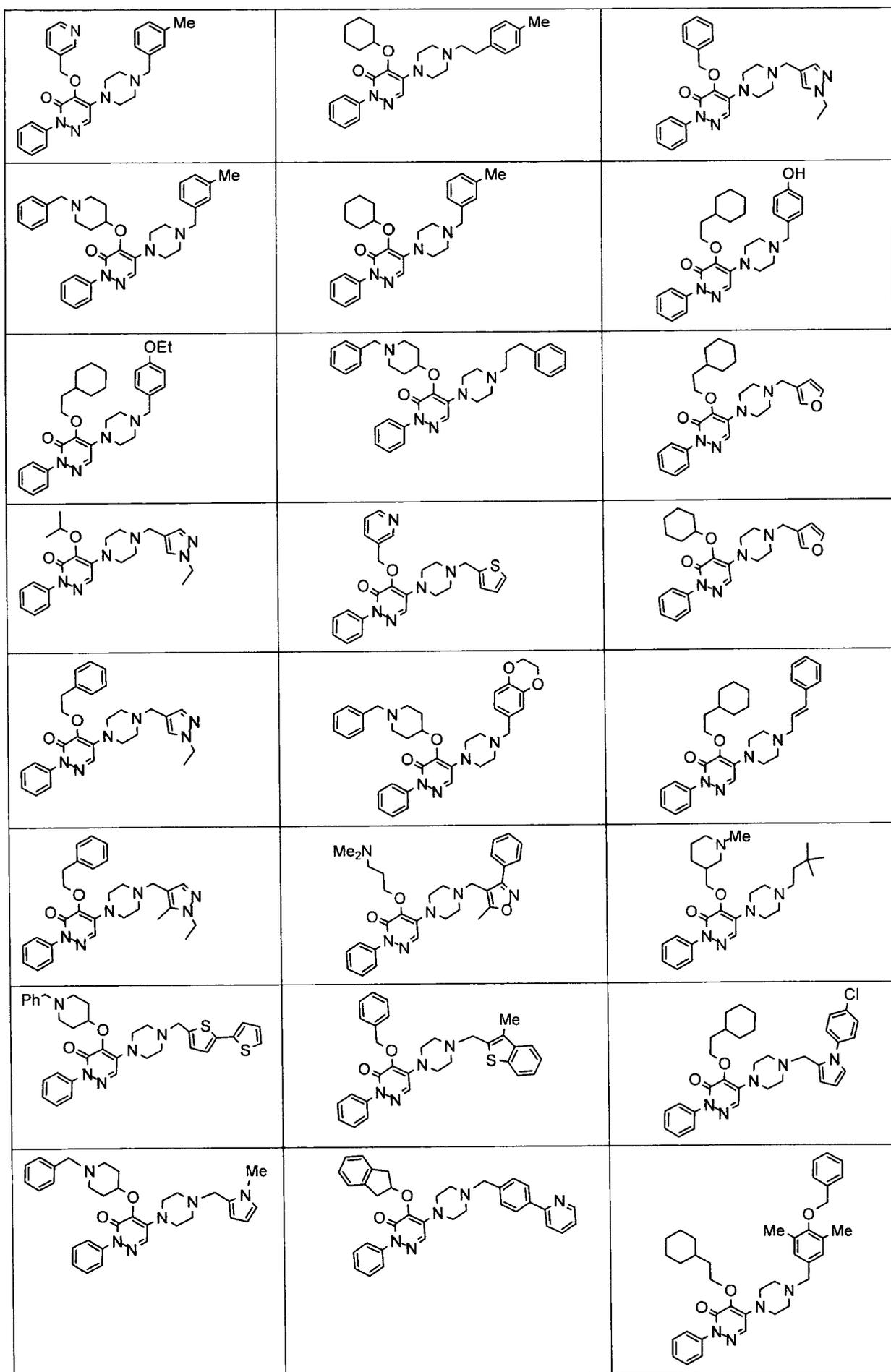


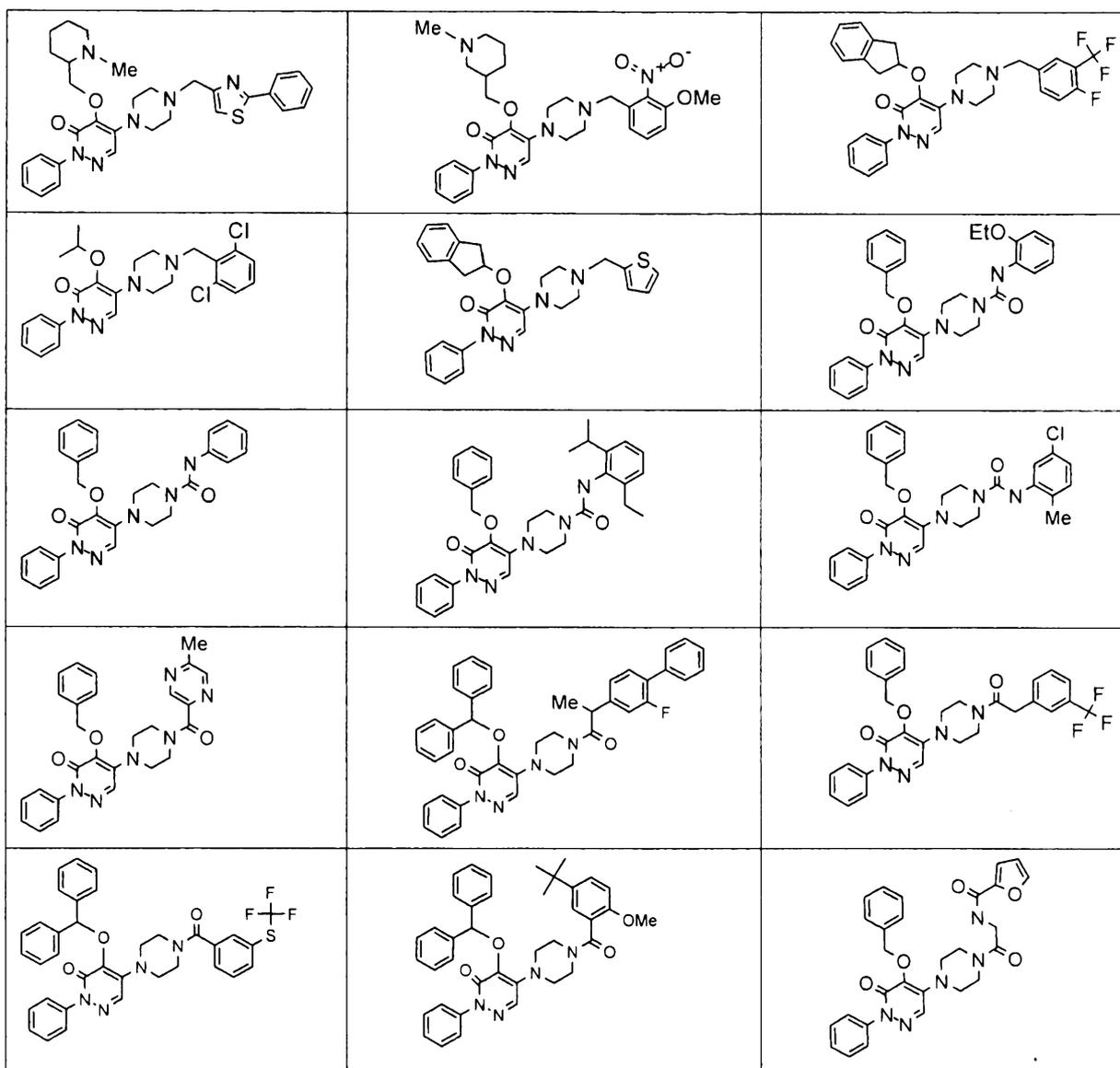




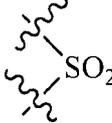
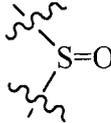






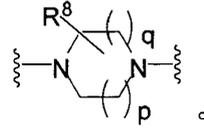


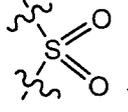
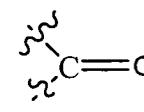
2. 如請求項1之化合物，其中A為O。
3. 如請求項1之化合物，其中D為N。
4. 如請求項1之化合物，其中E為C。
5. 如請求項1之化合物，其中Y為O。
6. 如請求項1之化合物，其中Y為 $-\text{NR}^9$ 。

7. 如請求項1之化合物，其中Y為-S-、、。

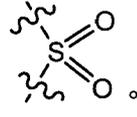
8. 如請求項1之化合物，其中Y為不存在。

9. 如請求項1之化合物，其中Z為

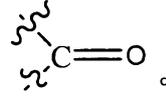


10. 如請求項1之化合物，其中R<sup>5</sup>為 、、-CR<sup>9</sup><sub>2</sub>- 或雜芳基。

11. 如請求項1之化合物，其中R<sup>5</sup>為



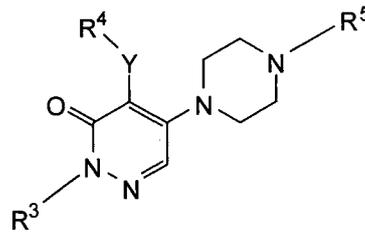
12. 如請求項1之化合物，其中R<sup>5</sup>為



13. 如請求項1之化合物，其中R<sup>5</sup>為 -CR<sup>9</sup><sub>2</sub>-。

14. 如請求項1之化合物，其中E為C，且R<sup>6</sup>為H。

15. 如請求項1之化合物，其具有以下結構



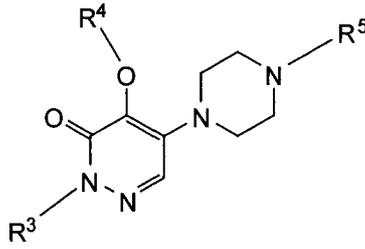
其中

Y為-O-，且R<sup>5</sup>為-SO<sub>2</sub>-，及R<sup>4</sup>與在R<sup>5</sup>上之第二段取代基一起為-烷基-、-烯基-、-烷基-NH-或-烯基-NH-，和彼等所連接之-O-與-SO<sub>2</sub>-基團形成環；

或Y為-O-，且R<sup>5</sup>為-SO<sub>2</sub>-，及R<sup>4</sup>與R<sup>5</sup>之第二段取代基一起為-烷基-次苯基-烷基-NR<sup>13</sup>-基團或-烷基-次苯基-烷基-，和彼等所連接之-O-與-SO<sub>2</sub>-基團形成環；

或Y為-O-，且R<sup>5</sup>為-SO<sub>2</sub>-，及R<sup>4</sup>與R<sup>5</sup>之第二段取代基一起為-烷基-次雜芳基-烷基-或-烷基-次雜芳基-烷基-NR<sup>13</sup>-基團，和彼等所連接之-O-與-SO<sub>2</sub>-基團形成環。

16. 如請求項1之化合物，其具有以下結構



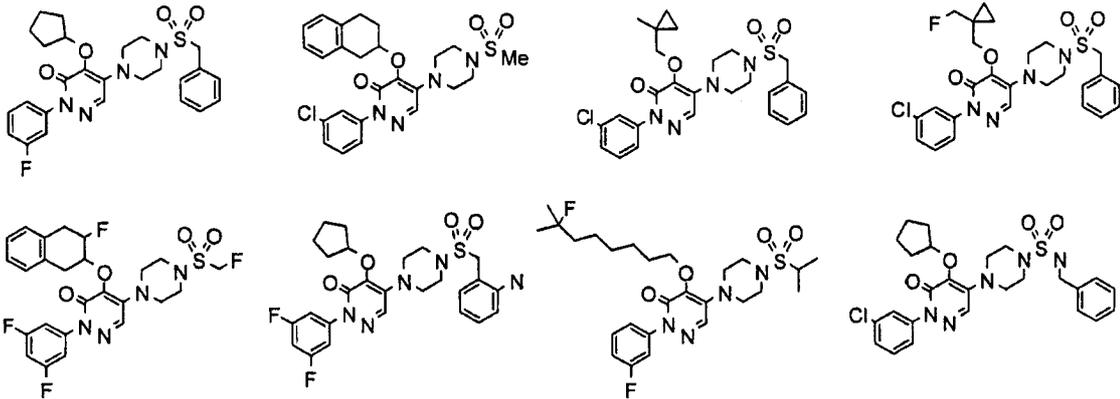
其中  $R^3$  為單-或二鹵基-苯基；

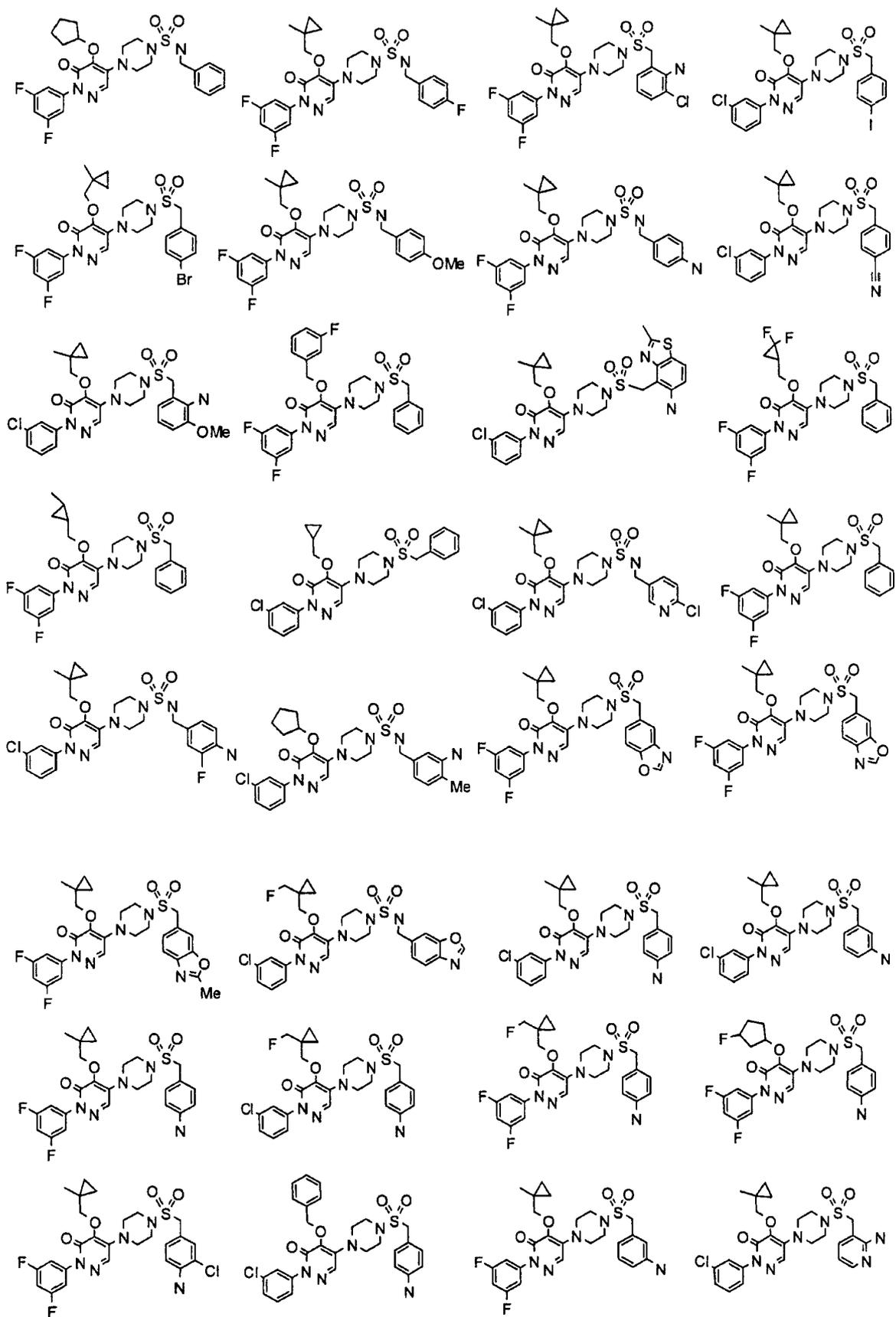
$R^4$  為烷基、鹵烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之苄基或視情況經取代之苯并稠合環烷基；

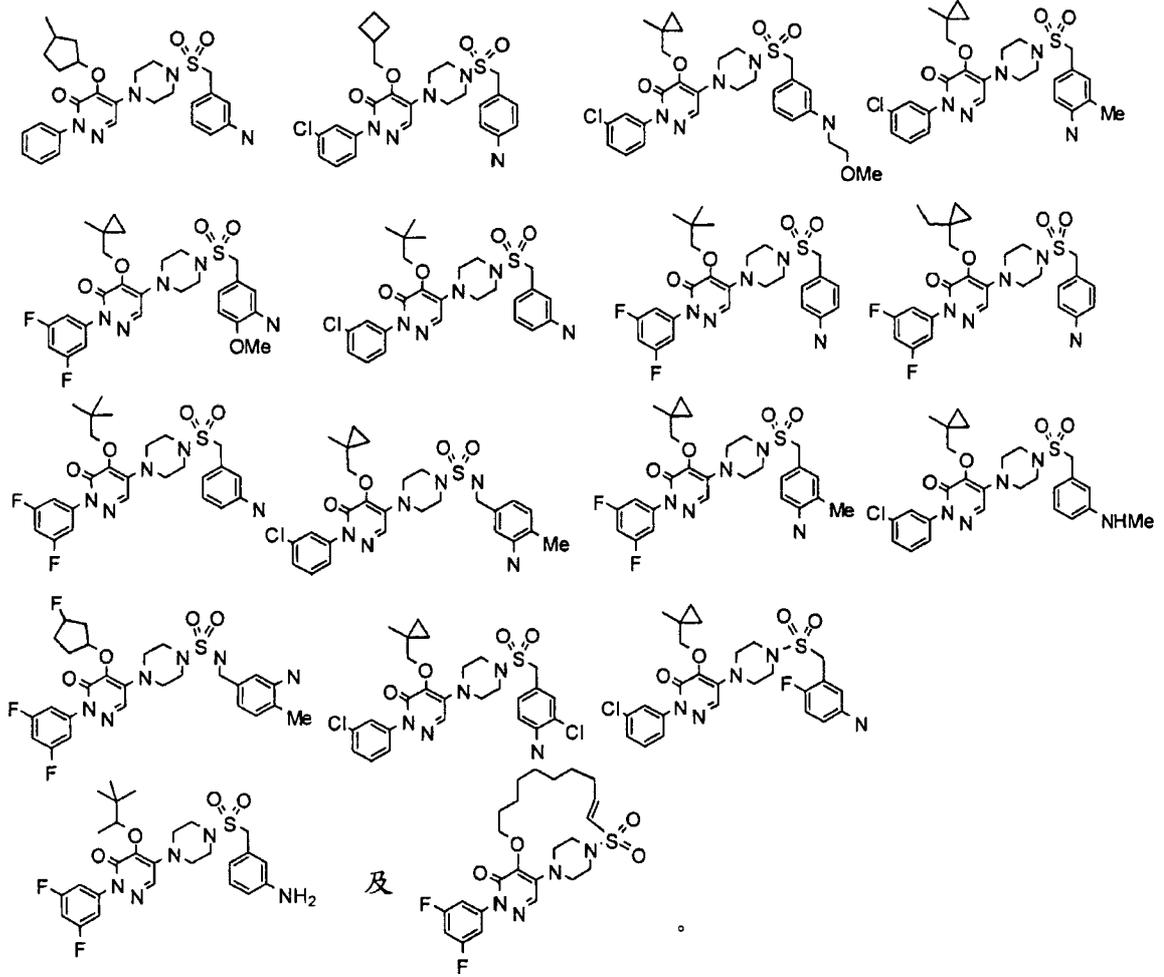
$R^5$  為  $-SO_2-$ ，其中第二端取代基為烷基、鹵烷基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或  $-N(R^9)_2$ ，其中一個  $R^9$  為 H，而另一個為視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；

或  $R^4$  與在  $R^5$  上之第二端取代基一起為-烯基-；

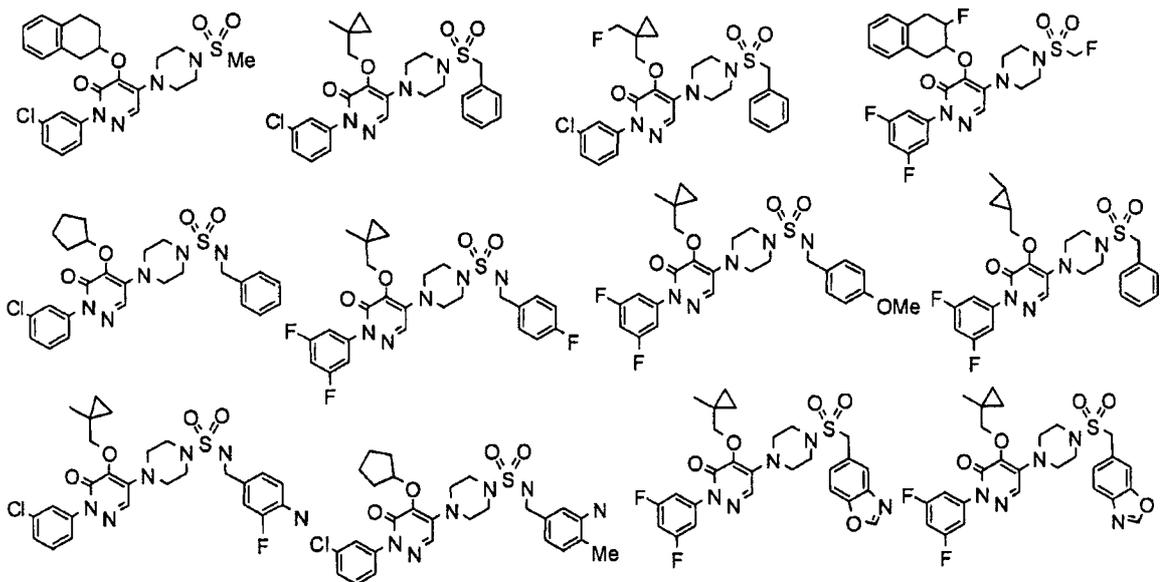
17. 如請求項1之化合物，其係選自包括：

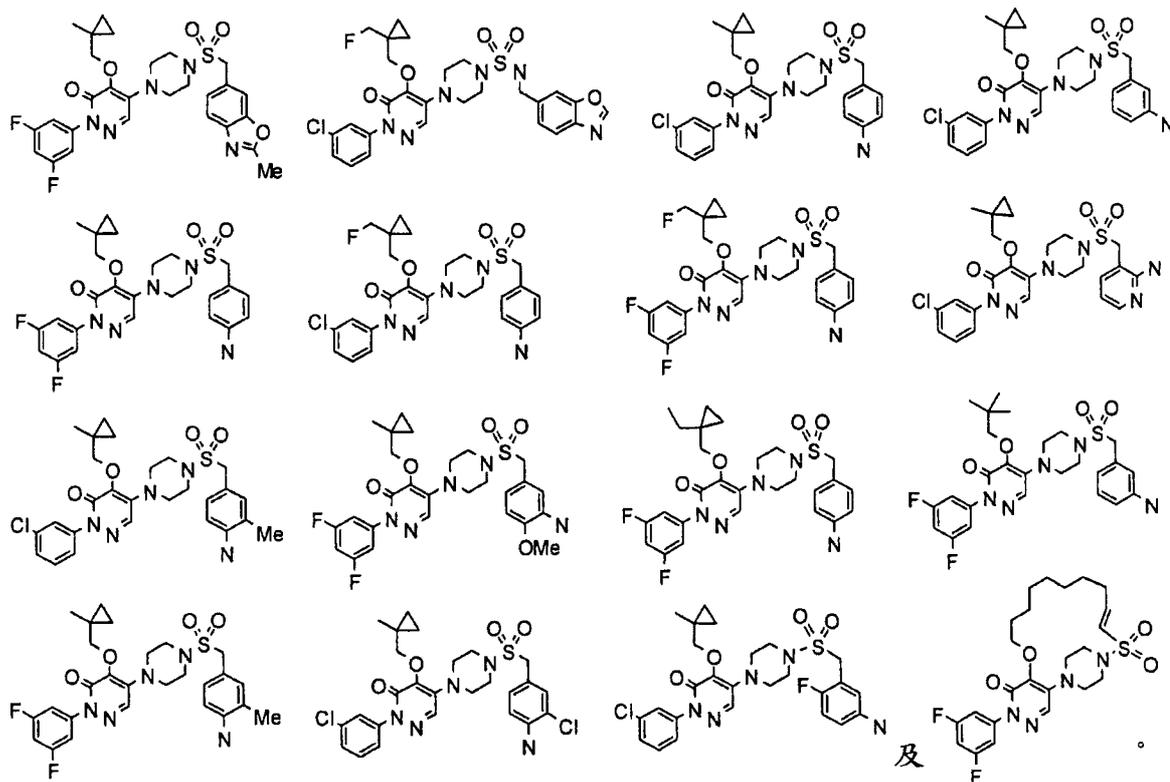






18. 如請求項 1 之化合物，其係選自包括





19. 一種治療或預防真菌感染之方法，其包括對需要此種治療之動物或植物投予有效量之如請求項1之化合物。
20. 一種治療或預防真菌感染之方法，其包括對需要此種治療之動物或植物投予有效量之如請求項17之化合物。
21. 一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之至少一種如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物，且併用至少一種藥學上可接受之載劑。
22. 如請求項21之醫藥組合物，其進一步包含一或多種不同於請求項1之化合物之抗真菌劑。
23. 如請求項22之醫藥組合物，其中一或多種抗真菌劑係選自包括氮唑類、棘念珠菌素類、多烯類、烯丙基胺類、硫代胺基甲酸酯類、尼可黴素、普拉地米辛 (pradimicin)、5-氟基胞嘧啶類、氧硼園類、西羅皮洛斯油胺、灰黃黴素及嗎福

啉類。

24. 如請求項 22 之醫藥組合物，其中一或多種抗真菌劑係選自包括氟康唑 (fluconazole)、米康唑 (miconazole)、依康唑 (itraconazole)、伯利康唑 (voriconazole)、波沙康唑 (posaconazole)、卡波方金 (caspofungin)、米卡方金 (micafungin)、安杜拉方金 (anidulafungin)、兩性黴素 B、兩性黴素 B 之微脂粒配方、制黴菌素、特賓那芳 (terbinafine)、托那塔特 (tolnaftate)、西羅皮洛斯油胺、灰黃黴素及吩丙嗎福 (fenpropimorph)。
25. 如請求項 19 之方法，其中係使用至少一種如請求項 1 之化合物以治療或預防來自酵母或黴菌之感染。
26. 如請求項 25 之方法，其中酵母係選自包括假絲酵母屬、隱球菌屬、鱗斑黴屬、畢赤酵母屬、紅酵母屬、酵母屬及絲孢酵母屬，或黴菌係選自包括棘子鬚黴菌屬、鏈格孢屬、鱗質黴屬、曲黴屬、煙管菌屬、芽酵母屬、球黴菌屬、小克銀漢黴屬、外瓶黴屬、鏹孢菌屬、莢膜組織漿菌屬、小孢黴屬、毛黴屬、擬青黴屬、青黴屬、足腫菌屬、枝氣黴屬、根毛黴屬、根黴屬、瓶黴屬、足放線病菌屬、孢子絲菌屬、髮癬菌屬及萬吉拉菌屬。
27. 如請求項 19 之方法，其中動物為哺乳動物、魚、鳥、甲殼類動物或爬蟲類。
28. 如請求項 19 之方法，其中動物為人類。
29. 一種治療或預防真菌病原在植物中生長之方法，其包括對該植物施加至少一種如請求項 1 之化合物。
30. 如請求項 19 之方法，其中係使用至少一種如請求項 1 之化

合物以治療或預防真菌感染，該真菌感染包括傘枝犁頭  
 黴；棘子鬚黴菌屬；不完全真菌屬；*Ajellomyces capsulatus*；  
 皮膚完全真菌；鏈格孢屬；*Aphanoascus fulvescens*；鱗質黴屬；  
*Arthroderma benhamiae*；*Arthroderma fulvum*；*Arthroderma gypseum*；  
*Arthroderma incurvatum*；*Arthroderma otae*；*Arthroderma*  
*vanbreuseghemii*；黃曲黴；煙曲黴；灰綠曲黴；構巢曲黴；  
 黑曲黴；米曲黴；曲黴屬；真菌薩氏曲黴；土曲黴；焦曲  
 黴；雜色曲黴；出芽短梗黴；擔子菌綱；白僵菌屬；夏威  
 夷平臍蠕孢；穗狀平臍蠕孢；平臍蠕孢屬；煙管菌；皮炎  
 芽生菌；頭狀芽生裂殖酵母；白假絲酵母；白吉利絲孢酵  
 母；小丘假絲酵母；都柏林假絲酵母；菌株假絲酵母；光  
 滑假絲酵母；季也蒙假絲酵母；希木龍假絲酵母；霍爾姆  
 假絲酵母；平常假絲酵母；間型假絲酵母；乳酒假絲酵母；  
 克魯斯假絲酵母；郎比可假絲酵母；解脂假絲酵母；葡萄  
 牙假絲酵母；*maris*假絲酵母；口津假絲酵母；挪威假絲酵  
 母；近平滑假絲酵母；菌膜假絲酵母；擬熱帶假絲酵母；  
 鐵紅假絲酵母；皺落假絲酵母；清酒假絲酵母；圓球形假  
 絲酵母；假絲酵母屬；星形假絲酵母；熱帶假絲酵母；維  
 斯假絲酵母；涎沫假絲酵母；金孢子菌屬；斑替枝孢黴；  
*Cladophialophora carrionii*；枝孢屬；粗球黴菌；*recurvatus*科克  
 黴；鬼傘屬；微白隱球菌；*gattii*隱球菌；*laurentii*隱球菌；  
 新型隱球菌；灰色小克銀漢黴；小克銀漢黴屬；彎孢；  
 彎孢黴屬；布魯塞爾德克酵母；絮狀表皮癬菌；皮膚外瓶  
 黴；甄氏外瓶黴；叢梗孢外瓶黴；喙狀凸臍孢；新型線黑

粉菌；裴氏著色黴；二聚鐮孢菌；小串珠鐮孢；尖鐮孢；  
 土壤鐮孢病菌孢子；腐皮鐮孢；鐮孢菌屬；白地黴；地黴  
 屬；莢膜組織孢漿菌；*Hortaea werneckii*；東方伊薩酵母；*lactis*  
 克魯維酵母；馬克斯克魯維酵母；*Madurella grisea*；糠狀鱗  
 斑黴；球形馬拉色菌；鈍圓鱗斑黴；皮膚鱗斑黴；*restricta*  
 鱗斑黴；斯洛菲鱗斑黴；合軸鱗斑黴；綠僵菌；小孢黴屬  
 頭癬；狗小孢黴；黃褐色小孢黴；石膏狀小孢黴；桃色小  
 孢黴；卷枝毛黴；凍土毛黴；總狀毛黴；*rouxii*毛黴；毛黴  
 屬；芒果那特斯拉菌；百香果叢赤殼；*Onychocola canadensis*；  
 淡紫擬青黴；擬青黴屬；擬青黴；巴西副球孢子菌；馬爾  
 尼菲青黴；青黴屬；瓶黴屬；疣狀瓶黴；莖點黴屬；異常  
 畢赤酵母；埃切畢赤酵母；季也蒙畢赤酵母；奧默畢赤酵  
 母；皮司黴屬；*Pneumocystis carinii*；波氏足腫菌；*obovoideum*  
 枝氣黴；米黑根毛黴；微小根毛黴；根毛黴屬；少根根黴；  
 小孢根黴；米根黴；*schipperae*根黴；根黴屬；膠紅酵母；  
 深紅酵母；紅酵母屬；釀酒酵母；酵母屬；*Sagrahamala*屬；  
*vasiformis*瓶黴；尖端放線病菌；多育放線病菌；裂褶菌；  
 粟酒裂殖酵母；短柄帚黴；雙間柱頂孢單格孢屬；擲孢酵  
 母屬；申克孢子絲菌；木黴屬；*krajdenii*髮癬菌；鬚髮癬菌；  
*raubitschekii*髮癬菌；紅色髮癬菌；*soudanense*髮癬菌；髮癬  
 菌屬；*terrestre*髮癬菌；斷髮癬菌；疣狀髮癬菌；堇色髮癬  
 菌；阿薩希絲孢酵母；白吉利絲孢酵母；頭狀絲孢酵母；  
 絲孢酵母；皮瘤絲孢酵母；黏液絲孢酵母；絲孢酵母屬；  
*Tritirachium*屬；皮膚萬吉拉菌及解脂耶洛酵母。

31. 一種治療或預防真菌感染之套件，其係在單一包裝中包含一個容器，其包含一或多種如請求項1之化合物，在藥學上可接受之載劑中，與一或多個個別容器，各包含一或多種其他抗真菌劑，在藥學上可接受之載劑中。
32. 一種治療或預防真菌感染之方法，其包括對需要此種治療之動物或植物投予有效量之如請求項21之醫藥組合物。
33. 一種治療或預防真菌感染之方法，其包括對需要此種治療之動物或植物投予有效量之如請求項22之醫藥組合物。
34. 一種治療或預防真菌感染之方法，其包括對需要此種治療之動物或植物投予有效量之如請求項23之醫藥組合物。
35. 一種治療或預防真菌病原在無生命表面上生長之方法，其包括對該表面施加一或多種如請求項1之化合物。
36. 如請求項35之方法，其進一步包含其他抗真菌劑。
37. 一種抑制一或多種聚葡糖合成酶之方法，其包括對需要此種抑制之病患投予至少一種如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物。

## 七、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：

## 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

