

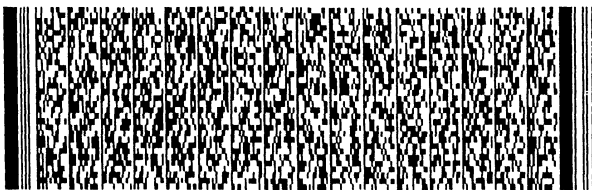
申請日期：87.11.23	案號：
類別：6072405/06 A61K21/24	

(以上各欄由本局填註)

公 告 本

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	凝血酶受體拮抗劑
	英 文	THROMBIN RECEPTOR ANTAGONISTS
二、 發明人	姓 名 (中文)	1. 山繆 查克蘭曼尼爾 2. 修卓修 艾斯伯儒 3. 文霞 4. 達瑞歐 達樂
	姓 名 (英文)	1. SAMUEL CHACKALAMANNIL 2. THEODROS ASBEROM 3. YAN XIA 4. DARIO DOLLER
	國 籍	1. 美國 2. 美國 3. 中國 4. 美國
	住、居所	1. 美國新澤西州東布朗斯威克市史翠特佛路790號 2. 美國新澤西州西柳橙市石頭大道17號 3. 美國新澤西州愛迪森市克利斯堤街137號 4. 美國賓州北威爾斯市菲利大道186號
三、 申請人	姓 名 (名稱) (中文)	1. 美國先靈大藥廠
	姓 名 (名稱) (英文)	1. SCHERING CORPORATION
	國 籍	1. 美國
	住、居所 (事務所)	1. 美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路2000號
	代表人 姓 名 (中文)	1. 詹姆斯·阿·尼爾森
	代表人 姓 名 (英文)	1. JAMES R. NELSON



I236476

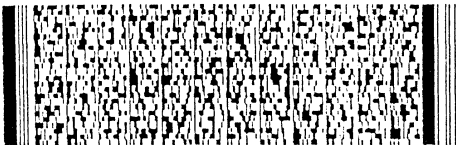
申請日期：

案號：

類別：

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人	姓 名 (中文)	5. 馬汀 C. 克萊斯比 6. 邁克 F. 札尼奇
	姓 名 (英文)	5. MARTIN C. CLASBY 6. MICHAEL F. CZARNIECKI
	國 籍	5. 英國 6. 美國
	住、居所	5. 美國新澤西州史考屈皮蘭斯市史布魯斯米爾巷231號 6. 美國新澤西州哇強市吉爾德史利夫路30號
三、 申請人	姓 名 (名稱) (中文)	
	姓 名 (名稱) (英文)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代表人 姓 名 (中文)	
	代表人 姓 名 (英文)	
		

本案已向

國(地區)申請專利

美國 US

申請日期

案號

主張優先權

1997/11/25 08/977, 979

有

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無



五、發明說明 (1)

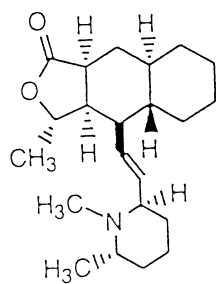
發明背景

本發明係有關經取代三環狀凝血酶受體拮抗劑，含彼等之醫藥組合物及彼等在治療與血栓形成，動脈硬化，再狹窄，高血壓，狹心症，節律不齊，心衰竭，腦絕血和癌症相關聯的疾病之用途。

凝血酶係已知在不同細胞類別中具有多種活性且凝血酶受體係已知存在於彼等細胞類別例如人類血小板，脈管平滑肌細胞，內皮細胞和纖維母細胞之中。所以經預期凝血酶受體拮抗劑可用來治療血栓形成，炎性，動脈硬化性和纖維增生性諸疾病，以及凝血酶和其受體在其中扮有病理學角色之其它疾病。

凝血酶受體拮抗劑業經包括在凝血酶受體上進行胺基酸取代之構造一活性研究而鑑定出。於Bernatowicz et al, J. Med. Chem., 39 (1996), p. 4879-4887中，揭示出四肽和五肽作為有效力的凝血酶受體拮抗劑，例如N-反式-肉桂醯基-對-氯Phe-對-胍基Phe-Leu-Arg-NH₂和N-反式-肉桂醯基-對-氯Phe-對-胍基Phe-Leu-Arg-Arg-NH₂。此外，在1994年2月17日公開的W0 94/03479中也揭示肽類凝血酶受體拮抗劑。

喜巴辛(Himbacine)，一種具有下式之六氫吡啶生物鹼

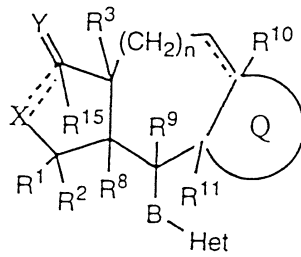


五、發明說明 (2)

業經鑑定為草毒鹼受體拮抗劑。(+) - 喜巴辛的整體合成揭示於Chackalamannil et al, J. Am. Chem Soc., 118 (1996), p. 9812-9813 之中。

發明概述

本發明係有關式I所表凝血酶受體拮抗劑



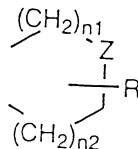
或其醫藥可接受鹽，其中：

單點線表一視情況存在的雙鍵；

雙點線表一視情況存在的單鍵；

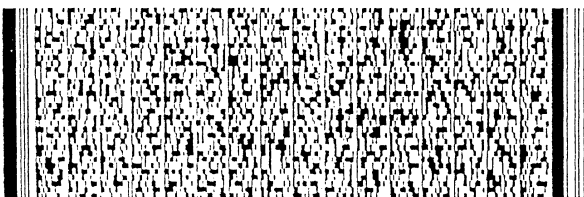
n 為 0-2；

Q 為



其中 n_1 與 n_2 獨立地為 0-2；或當該雙鍵不存在時，Q 也為經稠合的 R-取代芳基或 R-取代雜芳基；

R 為 1 至 3 個獨立地選自下列所成組合之中的取代基：H， C_1-C_6 烷基，鹵素，羥基，胺基， (C_1-C_6) 烷胺基， (C_1-C_6)

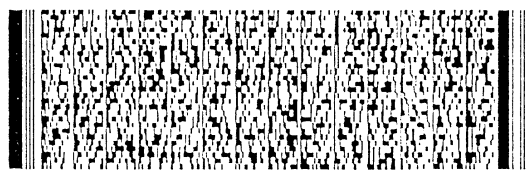
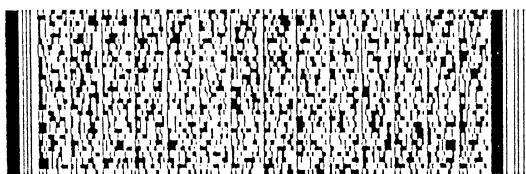


五、發明說明 (4)

三氟-(C_1-C_6) 烷基； C_3-C_6 環烷基；雜環烷基；經 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_6 烯基取代之雜環烷基； C_2-C_6 烯基； R^{21} -芳基(C_1-C_6) 烷基； R^{21} -芳基(C_2-C_6 烯基)；雜芳基(C_1-C_6) 烷基；雜芳基(C_2-C_6) 烯基；羥基(C_1-C_6) 烷基；二羥基(C_1-C_6) 烷基，胺基(C_1-C_6) 烷基)；(C_1-C_6) 烷胺基(C_1-C_6) 烷基；二-((C_1-C_6) 烷基)-胺基(C_1-C_6) 烷基；硫(C_1-C_6) 烷基； C_1-C_6 烷氧基； C_2-C_6 烯氧基，鹵素； $-NR^4R^5$ ； $-CN$ ； $-OH$ ； $-COOR^{17}$ ； $-COR^{16}$ ； $-OSO_2CF_3$ ； $-CH_2OCH_2CF_3$ ；(C_1-C_6) 烷硫基； $-C(O)NR^4R^5$ ； $-OCHR^6$ -苯基；苯氧基-(C_1-C_6) 烷基； $-NHCOR^{16}$ ； $-NHSO_2R^{16}$ ；聯苯基； $-OC(R^6)_2COOR^7$ ； $-OC(R^6)_2-C(O)NR^4R^5$ ；(C_1-C_6) 烷氧基；經下列所取代的 C_1-C_6 烷氧基：(C_1-C_6) 烷基，胺基， $-OH$ ， $COOR^{17}$ ， $-NHCOOR^{17}$ ， $-CONR^4R^5$ ，芳基，經1至3個獨立地選自下列所成組合之中的取代基所取代之芳基：鹵素， $-CF_3$ ， C_1-C_6 -烷基， C_1-C_6 -烷氧基和 $-COOR^{17}$ ；其中相鄰的碳與亞甲二氧基形成一環的芳基； $-C(O)NR^4R^5$ 與雜芳基；

R^{21} -芳基；其中相鄰碳與亞甲二氧基形成一環的芳基；雜芳基；經1至4個選自下列所成組合之中的取代基所取代之雜芳基：鹵素， C_1-C_6 烷氧基， C_1-C_6 烷基，(C_1-C_6) 烷胺基，二-((C_1-C_6) 烷基)胺基， $-OCF_3$ ， $-NO_2$ ，羥基(C_1-C_6) 烷基； $-CHO$ 與苯基；及其中相鄰碳原子與 C_3-C_5 伸烷基或亞甲二氧基形成一環之雜芳基；

R^4 與 R^5 獨立地為選自下列所成組合之中的基： H ， C_1-C_6 烷基，苯基，苄基和 C_3-C_6 環烷基，或 R^4 與 R^5 一起為 $-(CH_2)_4-$



五、發明說明 (5)

， $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_2NR^7-(CH_2)_2-$ 且與彼等所接的氮一起形成一環；

R^6 獨立地為選自 H， C_1-C_6 烷基或苯基之中的基；

R^7 為 H 或 (C_1-C_6) 烷基；

R^8 ， R^{10} 和 R^{11} 為獨立地選自 R^1 與 $-OR^1$ 之中的基，但其限制條件為當該視情況存在的雙鍵係存在時， R^{10} 不存在，且當環 Q 為芳族者時， R^{10} 與 R^{11} 皆不存在；

R^9 為 H，OH， C_1-C_6 烷氧基，鹵素或鹵素 (C_1-C_6) 烷基；

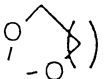
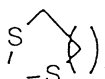
B 為 $-(CH_2)_{n_3}-$ ， $-CH_2-O-$ ， $-CH_2S-$ ， $-CH_2-NR_6-$ ，

$-C(O)NR^6-$ ， $-NR^6C(O)-$ ，，順式或反式 $-(CH_2)_{n_4}-CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n_5}$ 或 $-(CH_2)_{n_4}C\equiv C(CH_2)_{n_5}-$ 其中 n_3 為 0-5， n_4 和 n_5 獨立地為 0-2，且 R^{12} 和 R^{12a} 為獨立地選自 H， C_1-C_6 烷基和鹵素之中的基；

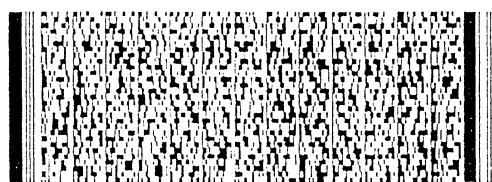
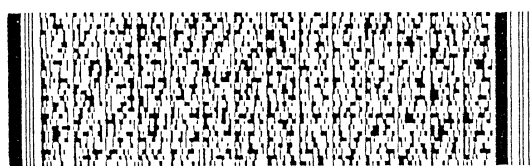
X 在該雙點線表一單鍵時為 $-O-$ 或 $-NR^6-$ ，或在該鍵不存在時 X 為 $-OH$ 或 $-NHR^{20}$ ；

Y 在該雙點線表一單鍵時為 $=O$ ， $=S$ ， (H, H) ， (H, OH) 或 $(H, C_1-C_6 \text{ 烷氧基})$ ，或在該鍵不存在時，Y 為 $=O$ ， (H, H) ， (H, OH) ， (H, SH) 或 $(H, C_1-C_6 \text{ 烷氧基})$ ，

R^{15} 在該雙點線表一單鍵時為不存在且當該鍵不存在時為

H， C_1-C_6 烷基， $-NR^{18}R^{19}$ ，或 $-OR^{17}$ ；或 Y 為 ₁₋₂ 或 ₁₋₂

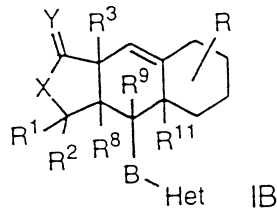
且 R^{15} 為 H 或 C_1-C_6 烷基；



五、發明說明 (7)

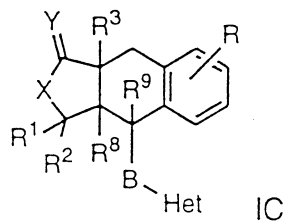
上文所定義者。

第二組較佳的化合物為有式IB者



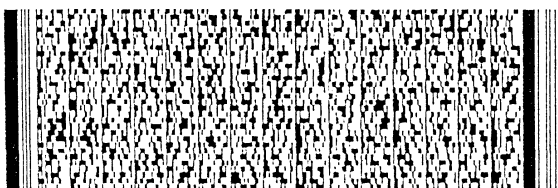
其中X, Y, R, R¹, R², R³, R⁸, R⁹, R¹¹, B和Het皆為上文所定義者。

第三組較佳化合物為有式IC者



其中X, Y, R, R¹, R², R³, R⁸, R⁹, B和Het皆為上文所定義者。

R², R⁸, R¹⁰與R¹¹較佳者各為氫。R³較佳者為氫或低碳數烷基。變數n較佳者為零。R⁹較佳者為H, OH或烷氧基。R¹較佳者為C₁-C₆烷基, 更佳者為甲基。該雙點線較佳者表一單鍵; X較佳者為-O-且Y較佳者為=O或(H, OH)。Z較佳者為-CH₂, -C(O)-或-C(=NOR¹⁷)-。環Q較佳者為經R-取代的環己基或經R-取代的苯基。R較佳者為氫, 鹵, 羥基, 烷氧基或烷基。B較佳者為反式-CH=CH-。Het較佳者為吡啶



五、發明說明 (8)

基，經取代吡啶基，噻啉基或經取代噻啉基。Het上的較佳取代基(W)為芳基，經取代芳基，雜芳基或烷基。更佳者為其中Het為在5-位置經芳基取代的2-吡啶基，經取代芳基，雜芳基或烷基，或在6-位置經烷基取代的2-吡啶基。

本發明凝血酶受體拮抗劑化合物具有抗-血栓形成，抗-血小板聚集，抗動脈硬化，抗再狹窄和抗-凝血諸活性。可用本發明化合物治療的血栓形成一相關性疾病有血栓形成，動脈硬化，再狹窄，高血壓，狹心症，節律不齊，心衰竭，心肌梗塞，血管球性腎炎，栓塞與血栓性插塞性狹發，周圍血管疾病，其它心血管疾病，腦絕血，炎性病與癌症，以及其中凝血酶和其受體扮有病理學角色之其它疾病。

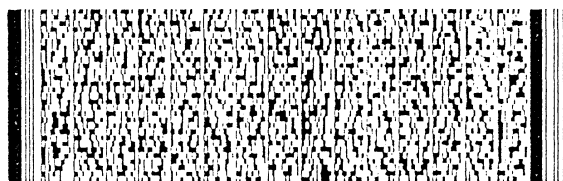
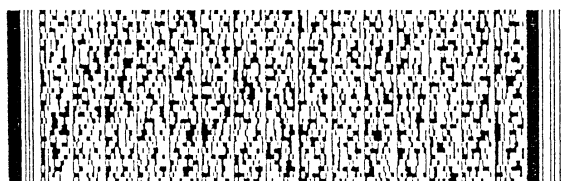
所以，本發明也有關式I化合物作為抗-血栓形成，抗-血小板聚集，抗凝血或抗癌症劑對於有需要彼等治療的哺乳動物之用途。

於另一部份中，本發明係有關一種醫藥組合物其包括在醫藥可接受載劑中的式I化合物。

詳細說明：

除非另外定義，否則"烷基"或"低碳數烷基"一詞意指有1至6個碳原子的直鏈或分枝烷基鏈且"烷氧基"同樣地指有1至6個碳原子的烷氧基。

氟烷基，二氟烷基和三氟烷基意指末端碳上經1，2或3個氟原子取代之烷基鏈，亦即， $-CF_3$ ， $-CH_2CF_3$ ， $-CH_2CHF_2$



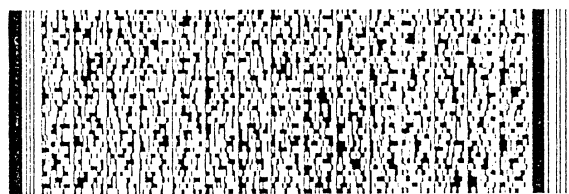
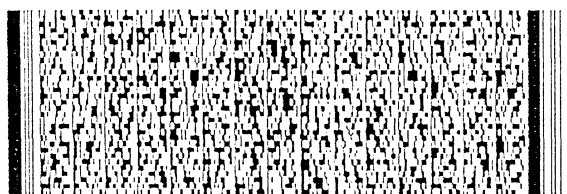
五、發明說明 (10)

4 個獨立地選自 N, O 和 S 之中的雜原子之單環，雙環或苯稠合雜芳族基，但其限制條件為該環不包括相鄰的氧及/或硫原子。也包括環氮的 N-氧化物，以及其中一環氮經 C_1-C_4 烷基取代形成四級胺之化合物。單環雜芳基的例子為吡啶基，嘔唑基，異嘔唑基，嘔二唑基，呋喃基，吡咯基，噻吩基，咪唑基，吡唑基，四唑基，噻唑基，異噻唑基，噻二唑基，吡嗪基，嘧啶基，嗒嗪基和三唑基。雙環雜芳基的例子為噻啉基(如 1, 5 或 1, 7)，咪唑并吡啶基，吡啶并 [2, 3] 咪唑基，吡啶并嘧啶基和 7-氮雜吲哚基。苯稠合雜芳基的例子為吲哚基，喹啉基，異喹啉基，呋嗪基，苯并噻吩基(亦即，噻吩基)，苯并咪唑基，苯并呋喃基，苯并嘔唑基和苯并呋嗪基。所有位置異構物都包括在內，如 1-吡啶基，2-吡啶基，3-吡啶基和 4-吡啶基。經 W 取代的雜芳基指的是彼等基其中可取代環碳原子上具有上文定義的取代基，或其中相鄰碳原子與一伸烷基或亞甲二氧基形成一環。

"Het" 一詞的例子為緊接在前文所定義的單環，雙環和苯稠合雜芳基，以及三環狀基例如苯并喹啉基(如 1, 4 或 7, 8)或啡啉基(如 1, 7 ; 1, 10 ; 或 4, 7)。Het 基係經由碳環員連接到 B 基，如，Het 為 2-吡啶基，3-吡啶基或 2-喹啉基。

其相鄰碳子與一伸烷基形成一環的雜芳基例子為 2, 3-環戊烯并吡啶，2, 3-環己烯并吡啶與 2, 3-環庚烯吡啶。

"視情況存在的雙鍵" 一詞指的是於式 I 所示構造的中央環中以單點線顯示的鍵。"視情況存在的單鍵" 一詞指的是



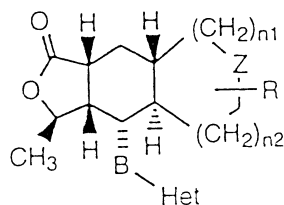
五、發明說明 (11)

式I構造中在X與Y和R¹⁵所接的碳之間以雙點線顯示的鍵。其中該鍵不存在的化合物皆示於，例如，實施例6之中。

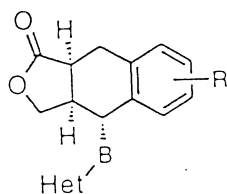
上文的敘述中，例如，R⁴和R⁵據稱為獨立地選自一組取代基之中者，意指R⁴和R⁵係經獨立地選擇，不過也指R⁴或R⁵變數在一分子中可能出現一次以上，且彼等出現係經獨立地選擇者。諳於此技者皆承認取代基的尺寸和本質會影響可能存在的取代基之數目。

本發明化合物具有至少一個不對稱碳原子且因而所有的異構物，包括非對稱異構和旋轉異構物都視為本發明的部份。本發明包括(+)-和(-)異構物，純形式者與混合物者包括外消旋性混合物。異構物可用傳統技術製備，可經由光學純性或富光學性起始物進行反應或經由分離出式I化合物的異構物。

典型的較佳本發明化合物為其中Q為具有下示立體化學的飽和環者：



更佳者為具有絕對立體化學的化合物。典型的本發明較佳化合物中Q為芳族環者具有下列立體化學，其中Q的例子為苯基環者：



五、發明說明 (12)

以具有絕對立體化學的化合物為更佳者。

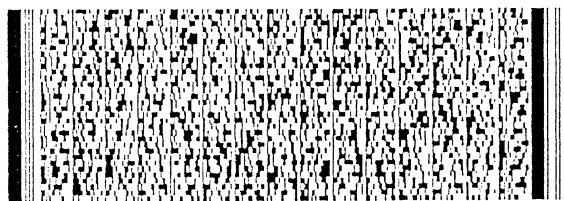
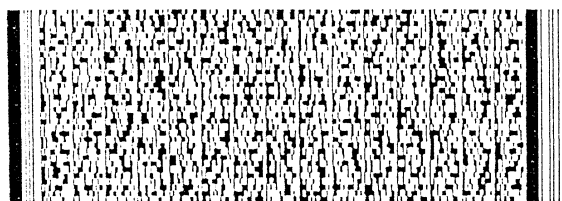
諳於此技者皆了解對於某些式I化合物，其一異構物會顯示出比另外的異構物更大的藥物學活性。

具有一鹼性基的本發明化合物可與有機酸和無機酸形成醫藥可接受鹽。適合鹽形成的酸之例子包括鹽酸，硫酸，磷酸，乙酸，檸檬酸，草酸，丙二酸，柳酸，蘋果酸，反丁烯二酸，丁二酸，抗壞血酸，順丁烯二酸，甲烷磺酸和其它磺酸和羧酸，皆為技藝中熟知者。鹽係經由將自由鹼形式與足量的合意酸接觸產生鹽而製得者。自由鹼形式可經由用適當的稀鹼水溶液例如稀碳酸氫鈉水溶液處理該鹽而再生出來。自由鹼形式與其個別的鹽形式在某些物理性質，例如在極性溶劑中的溶解度上略有差別，不過該鹽在其它方面對於本發明目的而言都與其個別自由鹼形式相當。

某些本發明化合物係酸性者(如，擁有羧基的化合物)。這類化合物可與無機和有機鹼形成醫藥可接受鹽。彼等鹽的例子有鈉，鉀，鈣，鋁，鋰，金和銀諸鹽。此外也包括與醫藥可接受胺類例如氨，烷基胺，羥烷基胺，N-甲基葡萄糖胺等形成的鹽。

本發明化合物通常係用技藝中已知的方法，例如下文所述方法製得。

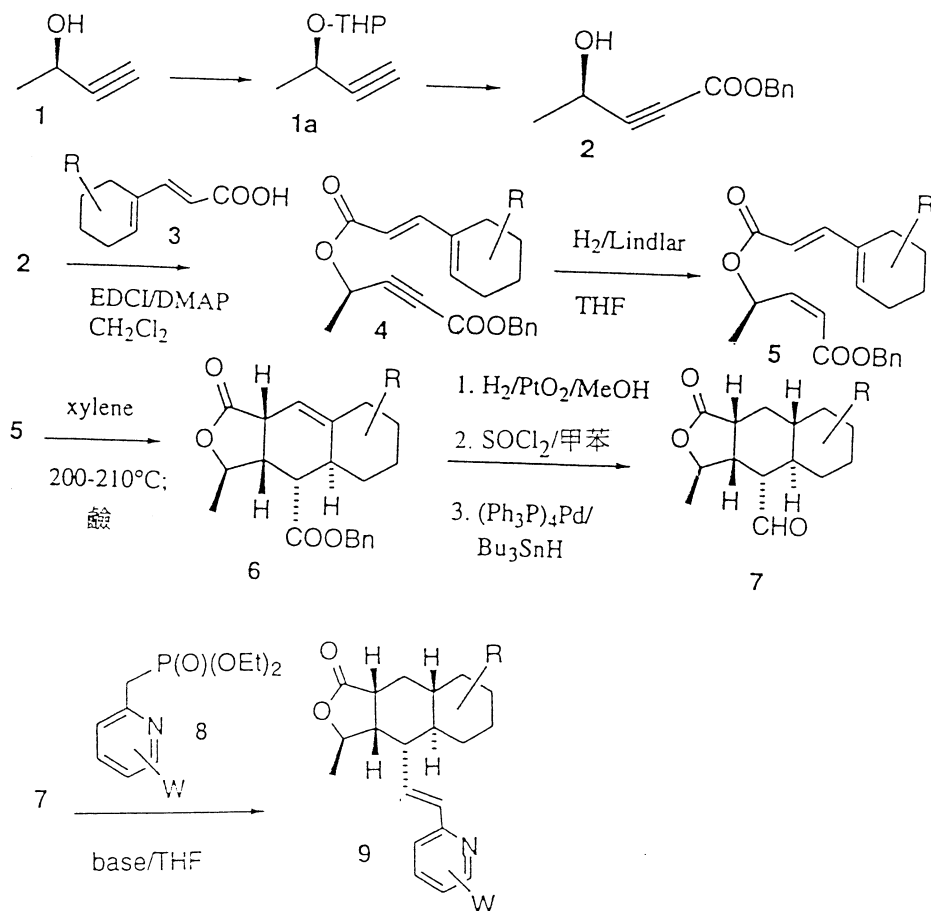
於流程1中，顯示一種製備式I化合物的方法，其中n為0，視情況存在的雙鍵不存在，Q形成環己基環，單鍵係在X與連接Y的碳之間，X為-O-，Y為=O，B為-CH=CH-，Het為



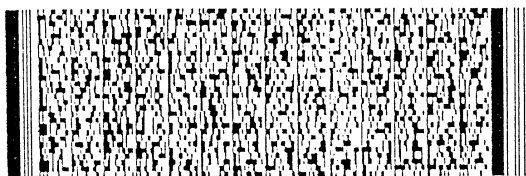
五、發明說明 (13)

經W-取代的吡啶基， R^2 為甲基，且 R^1 ， R^3 ， R^8 ， R^9 ， R^{10} 和 R^{11} 各皆為氫。不過，類似的方法可以用來製備包括其它經視情況取代的Het基之化合物。諳於此技者也可察出該方法同樣可應用於製備光學活性或外消旋性化合物。

流程1



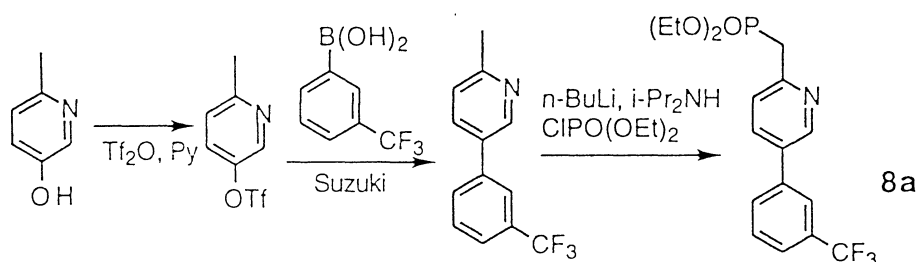
用二氫吡喃在催化量的對-甲苯磺酸存在中處理市售(R)-3-丁炔-2-醇成為經O-保護的四氫吡喃醚而得中間體1a。



五、發明說明 (14)

在THF內用n-BuLi於-78℃下處理1a溶液接著用氯甲酸苄酯驟止及隨後去保護基而得中間體2，其經使用標準條件以二烯酸3予以酯化而得酯4。使用Lindlar觸媒在氫下將4的參鍵選擇地還原而得中間體5，其在200-210℃之間經熱環化接著用鹼處理而得三環狀中間體6。在氧化鈹存在中將酯6氫化產生中間飽和羧酸，用SOCl₂處理產生對應的酸氯化物，其經使用氫化三丁基錫在Pd(0)存在中還原轉化成三環狀醛7。將磷酸酯8產生的陰離子與醛7在THF中縮合而得烯9(最後產物)。

式8中W為芳基或R²¹-芳基的中間體可經由類似緊接於下文所述備經三氯甲基-苯基-取代化合物，8a的方法予以製備。



將市售羥基吡啶衍生物經由使用三氯甲烷磺酸酐轉化成對應的三氯甲烷磺酸酯，之後將其與市售酮酸在Pd(0)存在中於Suzuki條件下偶合。將所得產物用第三丁基鋰處理接著用氯磷酸-二乙酯驟止而轉化成磷酸酯。

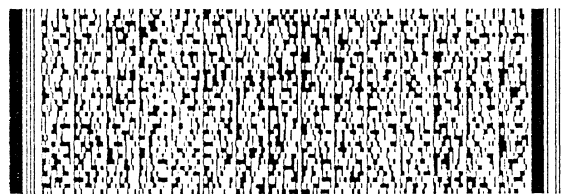
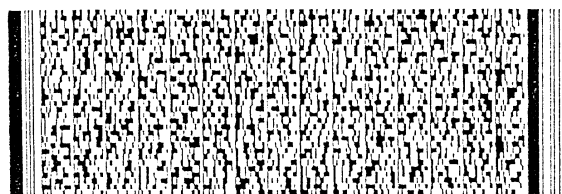
另外，式9中W為視情況經取代芳基的化合物可用式9中W為-OH的化合物經由使用三氯甲烷磺酸酯中間體予以製

五、發明說明 (15)

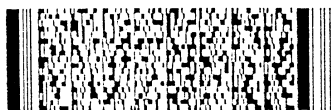
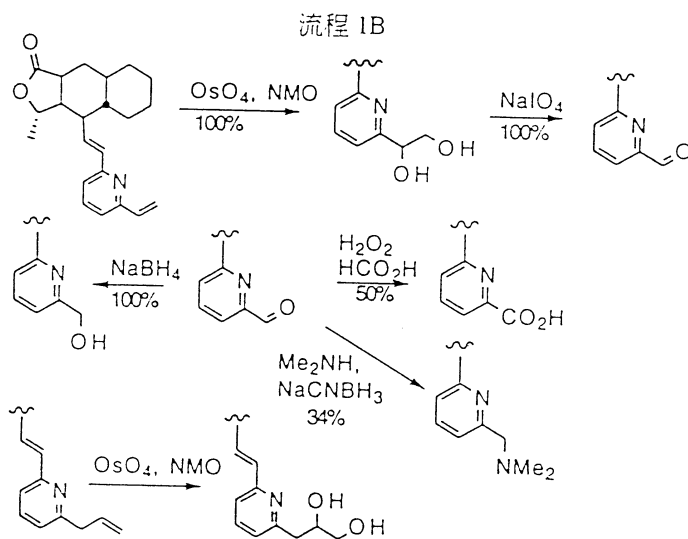
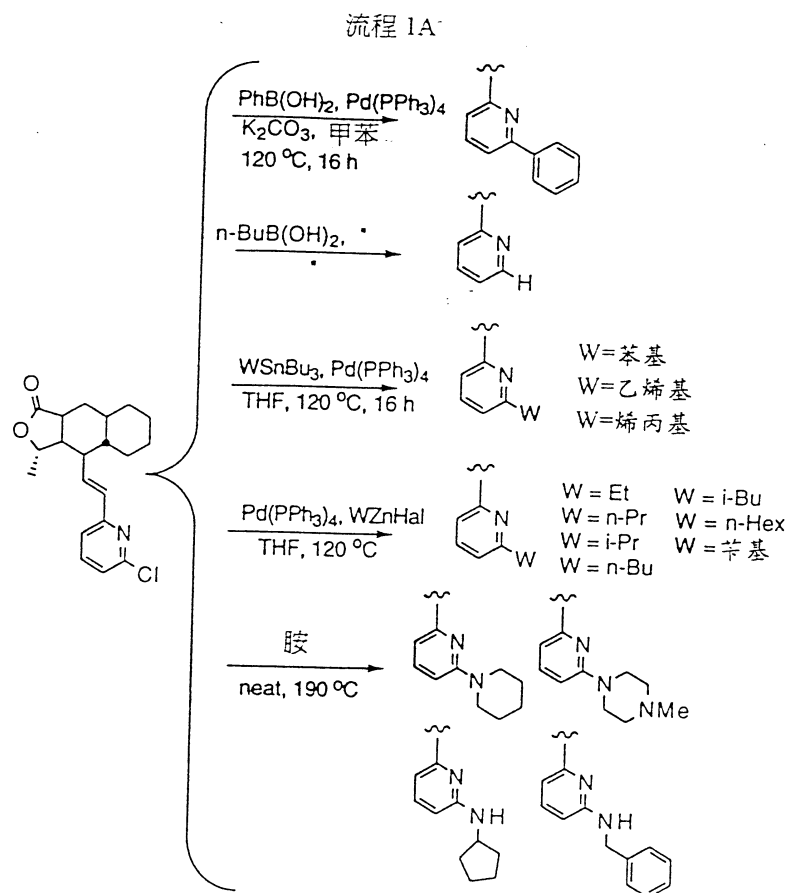
得。例如，用氯化三異丙基矽烷基處理3-羥基-6-甲基吡啶，並將所得經羥基保護化合物依上文對製備中間體所述者轉化成膦酸酯。然後將該經三異丙基矽烷基保護的中間體與三環中間體7反應並在標準條件下脫除保護基。之後將所得式9中W為OH的化合物用三氟甲烷磺酸酐在室溫溶劑如 CH_2Cl_2 內處理；再將三氟甲烷磺酸酯與視情況經取代的芳基酮酸，如經視情況取代的苯酮酸，在溶劑如甲苯內，於 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 與鹼如 K_2CO_3 存在中，於高溫 and 惰性氣圍下進行反應。

式9中W為經取代羥基(如，苄氧基)的化合物可用式9中W為羥基的化合物經由在適當溶劑例如丙酮內與經鹵素取代化合物例如經視情況取代的苄基溴，於鹼例如 K_2CO_3 存在中回流而製得。

式I中Het為W透過碳原子取代(如，其中W為烷基，烯基或芳烷基)或透過氮原子取代(如， $-\text{NR}^4\text{R}^5$)者的化合物可經由使用式I中W為氯烷基的化合物作為中間體而製得。式I中W為極性基例如羥烷基，二羥基烷基， $-\text{COOH}$ ，二甲胺基和 $-\text{COH}$ 的化合物可依流程1B中所示者予以製備，其中的起始物為式I中W為烯基的化合物。下面的流程1A和1B所示者為用以製備各種經W-取代且其中Q為環己基，X為 $-\text{O}-$ ，Y為 $=\text{O}$ ， R^{15} 為不存在， R^1 為甲基， R^2 ， R^3 ， R^9 ， R^{10} 和 R^{11} 皆為H，B為 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ，且Het為2-吡啶基的化合物之熟知的反應條件。



五、發明說明 (16)



五、發明說明 (17)

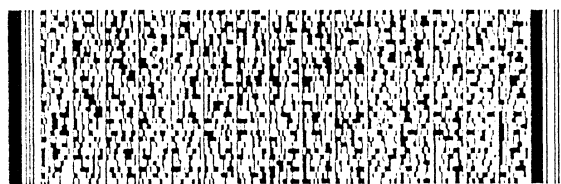
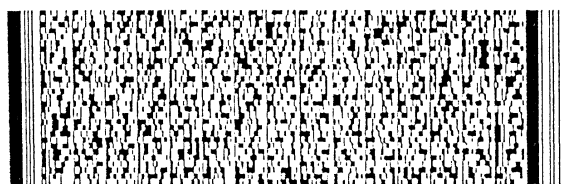
諳於此技者皆了解類似於上面諸表中所述的反應皆可對其它式I化合物進行只要所含取代基不會對所述反應條件呈不安定即可。

式I中Q為非芳族基，該視情況存在的單鍵(雙點線所表者)不存在，X為OH，Y為OH， R^{15} 為H且其餘變數皆為上文所定義者之化合物可經由用還原劑例如LAH處理其中該視情況存在的單鍵有存在之對應化合物而製得。

式I中該視情況存在的單鍵有存在，X為-O-，Y為(H, OH)， R^{15} 不存在且其餘變數皆為上文所定義者之化合物可經由對其中該視情況存在的單鍵有存在，X為-O-，Y為=O且 R^{15} 不存在的對應化合物用藥劑例如DIBAL處理而製得。所得Y為(H, OH)的化合物可經由用該羥基化合物與恰當的烷醇在藥劑例如 $BF_3 \cdot OEt_2$ 存在中反應而轉化成其中Y為(H, 烷氧基)的對應化合物。其中Y(H, OH)的化合物也可以經由用 $BF_3 \cdot OEt_2$ 與 Et_3SiH 在惰性溶劑例如 CH_2Cl_2 內於低溫下處理該羥基化合物而轉化成對應的其中Y為(H, H)之化合物。

式I中 R^9 為氫的化合物可經由用氧化劑例如 SeO_2 加熱處理而轉化成其中 R^9 為羥基之對應化合物。

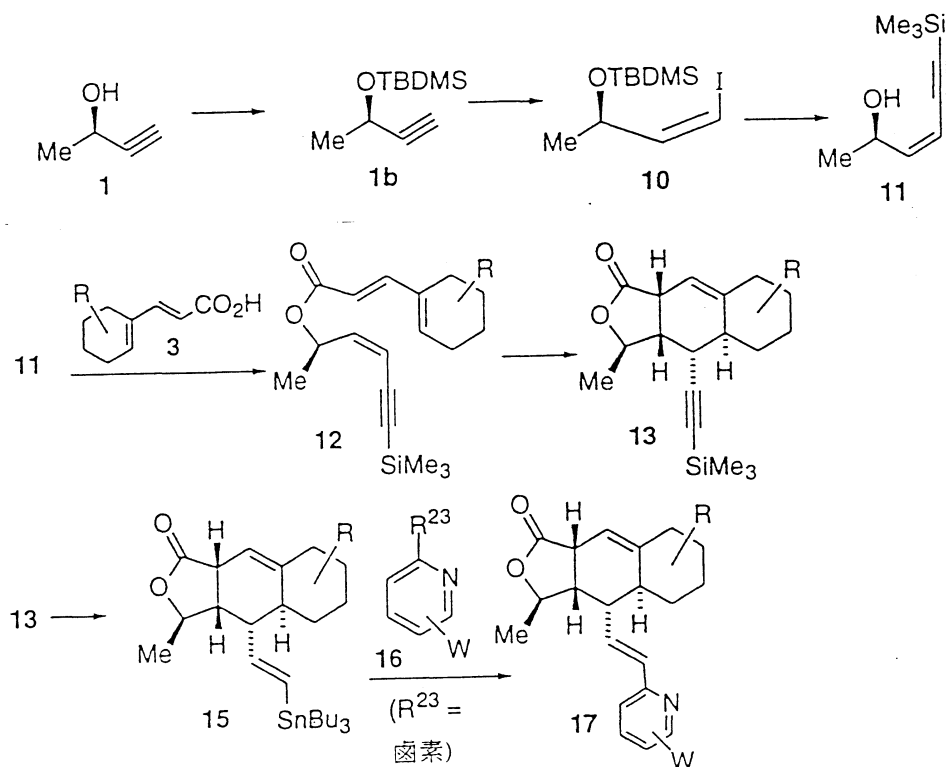
於流程2中，顯示出一種方法以製備式I中n為0，該視情況存在的雙鍵有存在，Q形成一環己基環，X為-O-，Y為=O， R^2 ， R^3 ， R^8 ， R^9 和 R^{11} 各為氫， R^1 為甲基， R^{10} 不存在，B為-CH=CH-，且Het為經W-取代的吡啶基之化合物。不過，類似的方法可用來製備包括其它視情況經取代Het基的化



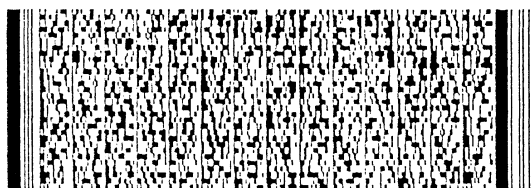
五、發明說明 (18)

合物。

流程2



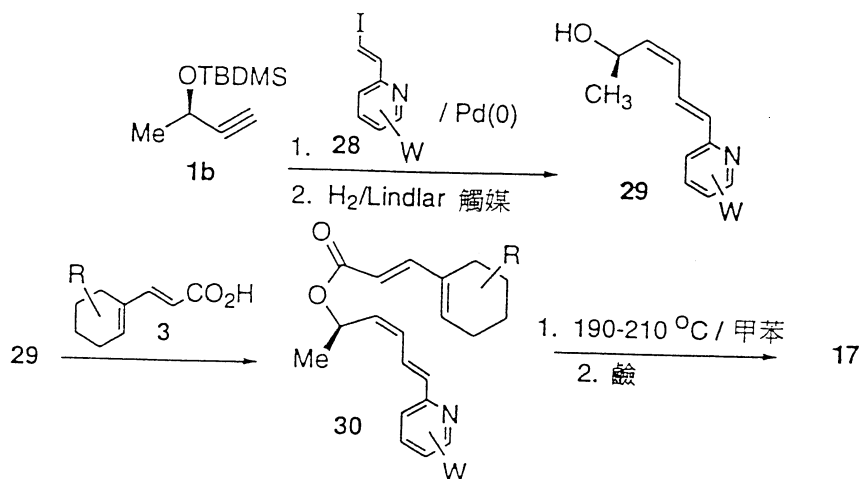
醇1經用TBDMS氯化物處理予以O-保護成為TMDMS醚。1b所產生的陰離子經用碘溶液驟止而得對應的乙炔碘化物，其經使用二(環己基)硼烷還原而得順式-乙烯基碘化物10。該乙烯基碘化物10與三甲基矽烷基乙炔在Cu(I)和Pd(0)存在中偶合且在使用三氟乙酸於CH₃OH內脫除保護基而得中間體11。用酸3將11酯化而得中間體12，其在185-195℃下熱環化且在用DBU短暫處理後產生三環狀先質



五、發明說明 (19)

13。將乙炔衍生物13脫除掉矽烷基接著用氫化三丁錫在AIBN存在中予以加氫錫烷化得到乙烯基錫烷衍生物15，其與鹵素吡啶衍生物16偶合而得最後產物17。

流程2A提供另一程序：



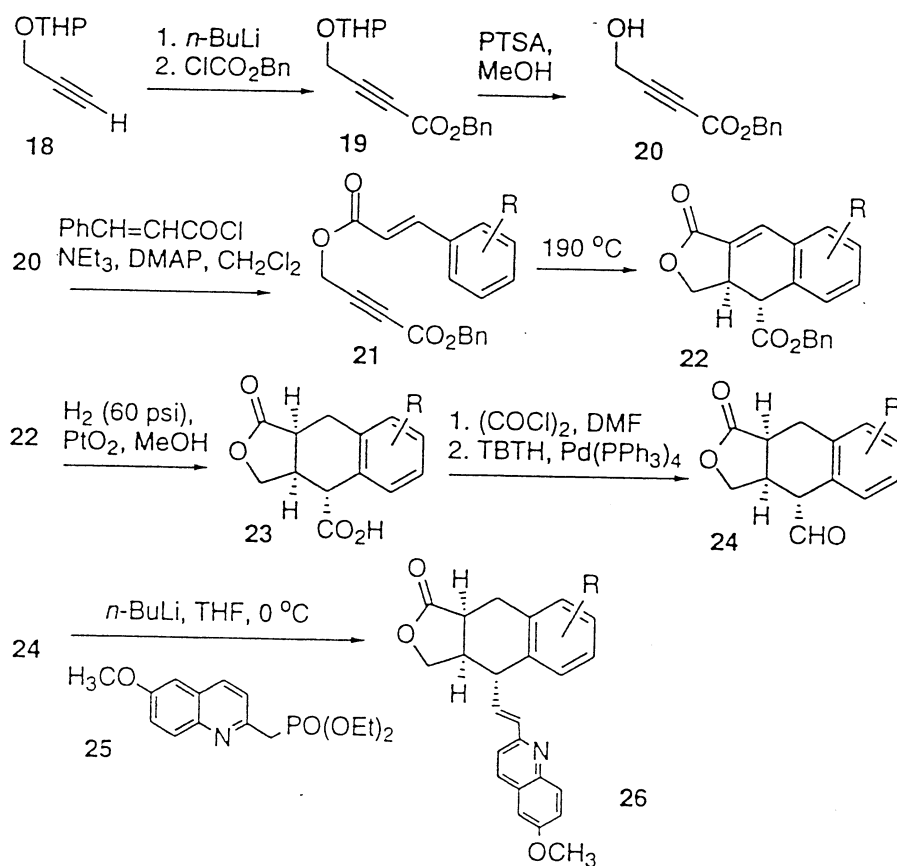
乙炔1b與反式碘乙烯基吡啶28經鈀媒介偶合接著將參鍵還原而得中間二烯醇29，其經二烯酸3酯化而得30。30在190-210 °C下熱環化接著用鹼處理而得17。中間體28係用(三甲基矽烷基)乙炔在鈀存在中與(2-氯-6-甲基)吡啶偶合，接著用氫陰離子脫除矽烷基保護且用氫化三丁錫接著用碘處理分離出的產物而製得。

於流程3中，顯示出一種方法用以製備式I中n為0，該視情況存在的雙鍵不存在，Q形成一苯基環，X為-O-，Y為=O，R¹，R²，R³，R⁸和R⁹皆各為氫，R¹⁰和R¹¹不存在，B為-CH=CH-，且Het為經甲氧基取代的噻啉基之化合物。不

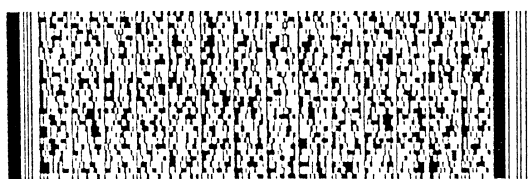
五、發明說明 (20)

過，類似的方法可用來製備包括其它視情況經取代的Het基之化合物。

流程3



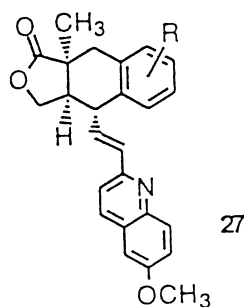
市售乙炔衍生物18經由用 $n\text{-BuLi}$ 在THF中處理接著用氯甲酸苄酯驟止而轉化成對應的酯19。脫除THP基接著用反式-肉桂醯氯在標準條件下酯化處理得到酯21，其在 190°C 下熱環化而得三環酯22。將22在氧化鉑上氫化得到羧酸23，其經在標準條件下轉化成對應的酸氯化物。將23產生



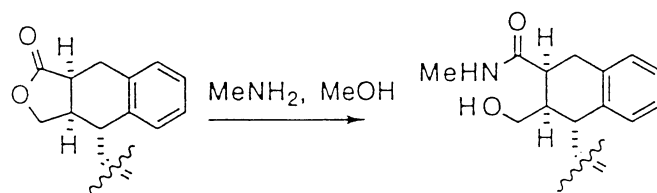
五、發明說明 (21)

的酸氯化物用Pd(0)和氫化三丁基錫還原得到醛24，其經與從膦酸酯25產生的陰離子縮合而得最後產物，26。

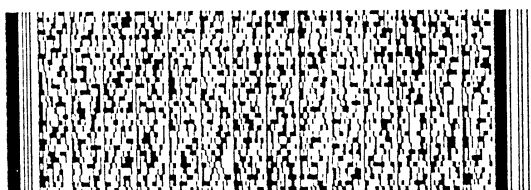
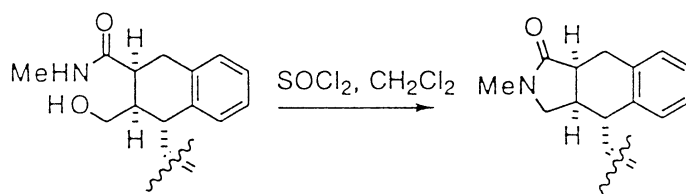
R^3 為烷基的化合物可用 R^3 為氫的對應化合物製得。例如，用LDA接著用 CH_3I 處理化合物26可導致製得 R^3 為甲基的對應化合物27：



式I中Q為芳族環的鹽胺，內鹽胺和鹽亞胺衍生物可用式中X為-O-且Y為=O的化合物以下面顯示出部份構造式的程序製得。

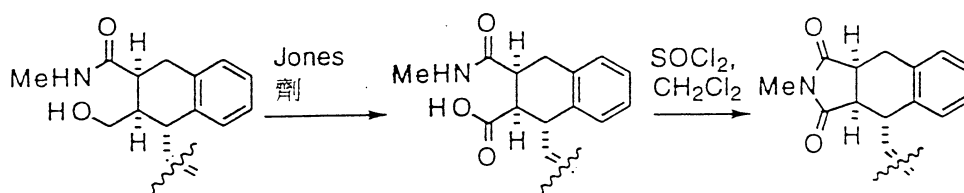


用胺處理內酯而形成開環鹽胺。



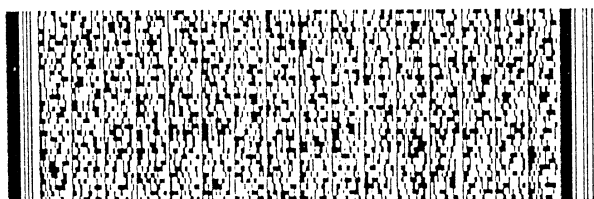
五、發明說明 (22)

用藥劑例如 SOCl_2 處理該醯胺將該醯胺環化而得內醯胺。



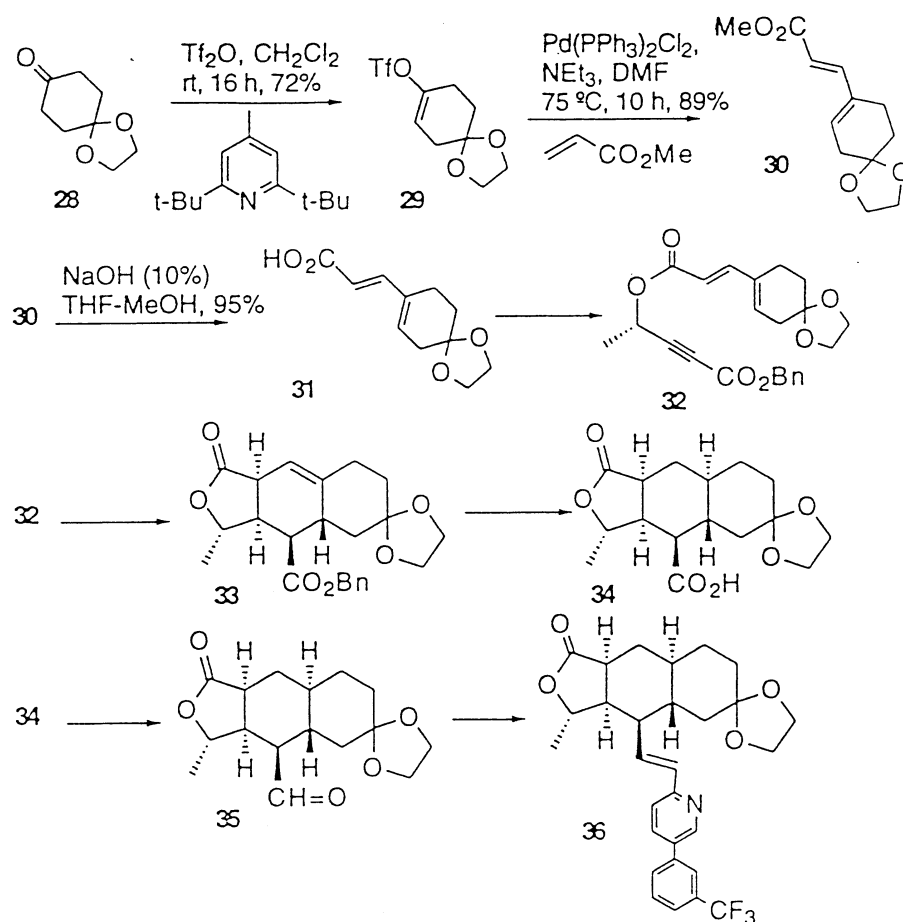
醯胺所含經羥基取代的部份可經由用藥劑例如 Jones 劑處理轉化成羧酸，並將所得產物以對內醯胺的相同方式環化而形成醯亞胺。

於流程4中，顯示出一種方法以製備式I中n為0，該視情況存在的雙鍵不存在，Q為經在6-位置以伸乙二氧基取代的環己基環（亦即，Z為 $-\text{C}(\text{R}^{13}\text{R}^{14})$ ），X為 $-\text{O}-$ ，Y=O， R^1 ， R^3 ， R^8 ， R^9 ， R^{10} 和 R^{11} 各皆為氫， R^2 為甲基， R^{15} 不存在，B為 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ，Het為吡啶基且W為 CF_3 -苯基之化合物。不過，類似的方法可用來製備包括其它經視情況取代的Het基之化合物。

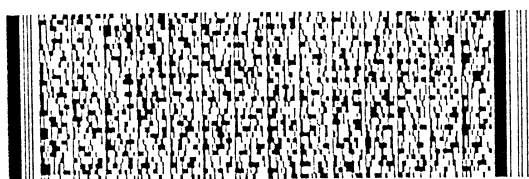


五、發明說明 (23)

流程 4



對1,4-環己烯二酮-伸乙基縮酮, 28, 與2,6-二-第三丁基-4-甲基吡啶的溶液用三氟甲烷磺酸酐處理而得烯醇三氟甲烷磺酸酯, 29。化合物29經由用丙烯酸甲酯在溶劑如DMF內, 於鹼例如 Et_3N 和觸媒如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 存在中處理而轉化成化合物30, 且經由標準方法, 例如用鹼如 NaOH , 將30轉化成對應的酸, 31。然後用外消旋2處理31且依流



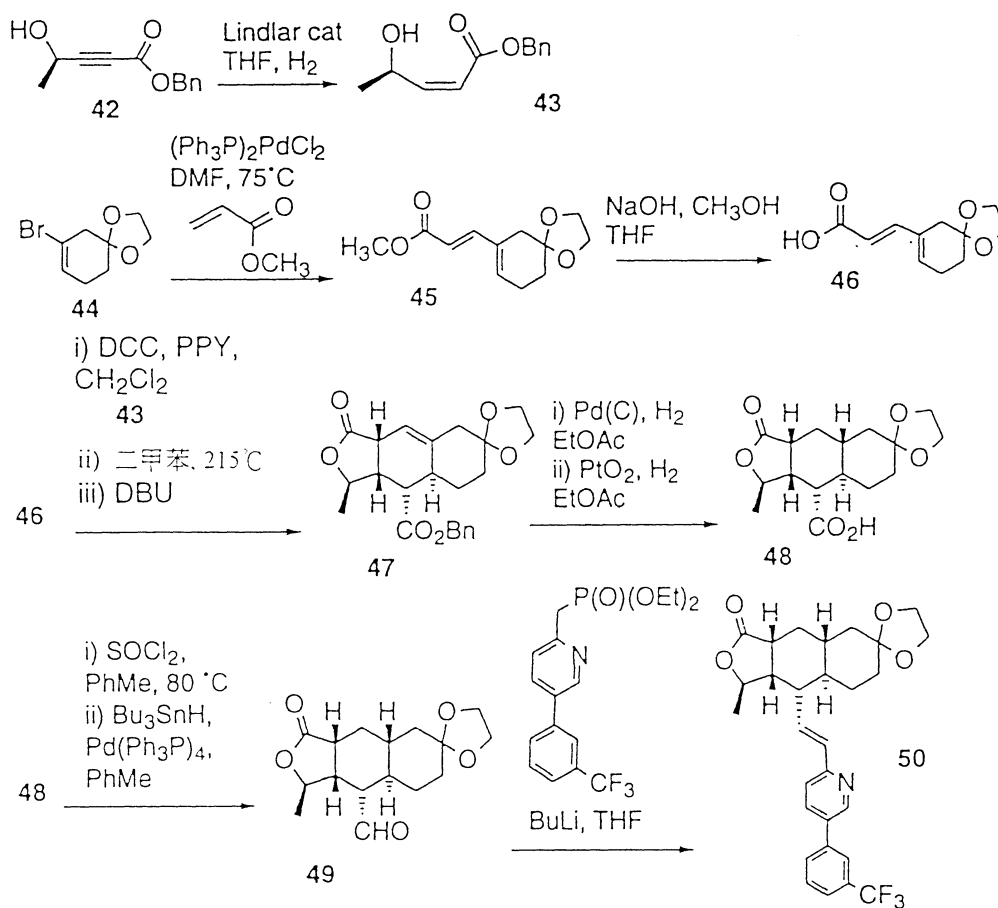
五、發明說明 (24)

程1所述將其環化而得產物36，為外消旋性混合物。

縮酮例如化合物36可經由用酸例如HCl處理而轉化成對應的酮。該酮轉而可經由用藥劑例如NaBH₄或K-Selectride[®]處理而還原成對應的羥基化合物。

於流程4A中，顯示出一種方法以製備類似於流程4中之化合物，但其中Z為伸乙二氧基且係在環己基環的7-位置上。

流程4A

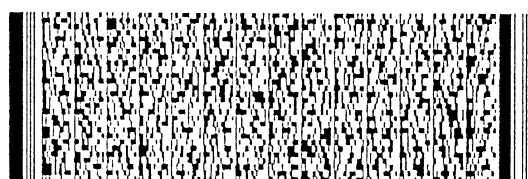
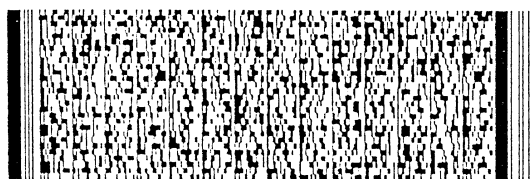


五、發明說明 (25)

用丙烯酸甲酯在溶劑如DMF內於鹼例如 Et_3N 與觸媒 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 存在中處理縮酮44的溶液並用標準方法，如用鹼如 NaOH 處理，將所得酯，45，轉化為對應的酸，46。然後將該酸46與化合物43反應且環化而得47，其再經標準方法轉化成對應的酸。將中間體49以流程1中所述程序偶合到-B-Het基而得化合物50。

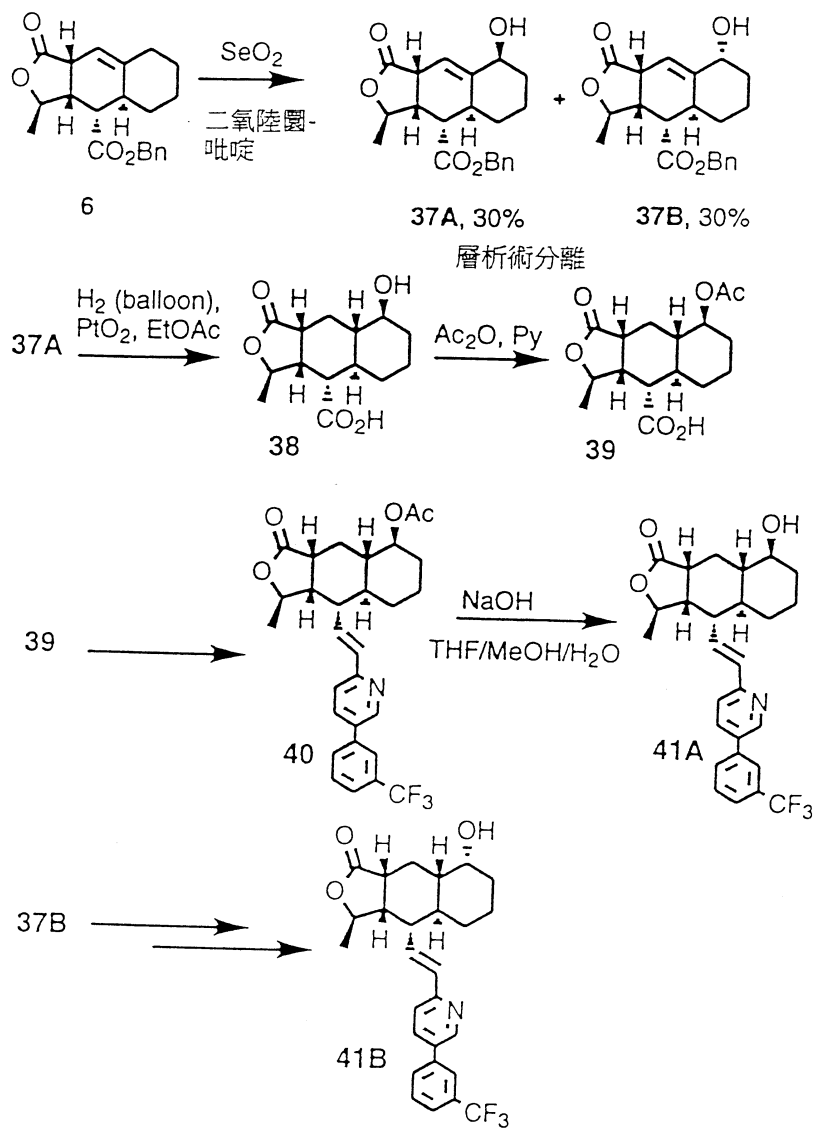
縮酮例如化合物50可經由用酸例如 HCl 處理而轉化成對應的酮。該酮轉而可經由用藥劑例如 NaBH_4 或K-Selectride[®]處理而還原成對應的羥基化合物。該酮可經由用藥劑例如 CH_3MgBr 處理而轉化成對應的7-羥基-7-甲基化合物。

於流程5中，顯示出一種方法以製備式I中n為0，該視情況存在的雙鍵為不存在，Q形成一環己基環，X為-O-，Y為=O， R^1 ， R^3 ， R^8 ， R^9 ， R^{10} 和 R^{11} 皆各為H， R^2 為 $-\text{CH}_3$ ， R^{15} 為不存在，B為 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ，Het為吡啶基，W為 CF_3 -苯基，且R為羥基之化合物。不過，類似的方法可用來製備包括其它經視情況取代的Het基之化合物。

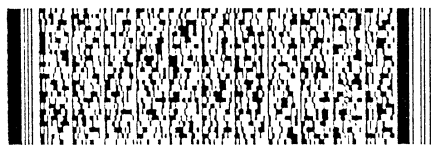


五、發明說明 (26)

流程5



得自流程1的中間體6經氧化而得中間體醇37A和37B。醇37A經氫化而得38，其隨後經轉化為乙酸酯39。該乙酸酯39經流程1中的相同方式轉化成中間體40。中間體40經水



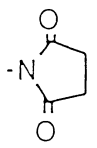
五、發明說明 (27)

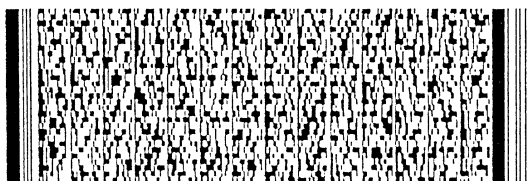
解而得41A。使用類似的程序，但在第二步驟中以37B取代，而得式41B化合物。

式I中B為 $-C(O)NH-$ 的化合物可用上述酸氯化物(參看流程3)經由與恰當的胺縮合而製得。

上述程序所用諸起始物皆為市面上可得者，技藝中已知者，或可用技藝中熟知的程序製得。

不參與上述諸方法中的反應性基可在反應中用習用的可在反應後以標準程序脫除之保護基予以保護。下面的表A列出一些典型的保護基：

表A	
要保護的基	要保護的基與保護基
$-COOH$	$-COO$ 烷基, $-COO$ 苄基, $-COO$ 苯基
$>NH$	$>NCO$ 烷基, $>NCO$ 苄基, $>NCO$ 苯基 $>NCH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $>NC(O)OC(CH_3)_3$, $>N$ -benzyl, $>NSi(CH_3)_3$, $>NSi(CH_3)_2C(CH_3)_2CH_3$
$-NH_2$	
$-OH$	$-OCH_3$, $-OCH_2OCH_3$, $OSi(CH_3)_3$, $OSi(CH_3)_2C(CH_3)_2CH_3$ or $-OCH_2$ 苄基



五、發明說明 (28)

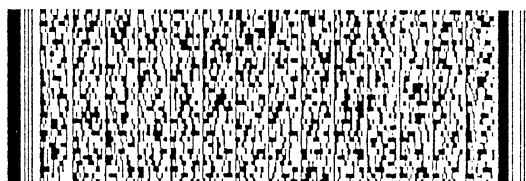
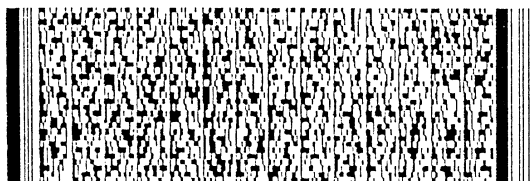
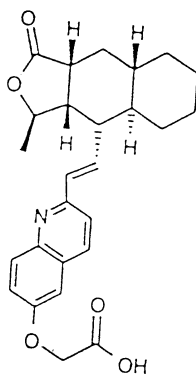
本發明也有關一種醫藥組合物其包括本發明式I化合物與醫藥可接受載劑。式I化合物可用任何習用的口服劑形給用例如膠囊，錠劑，粉末，藥包，懸浮液或溶液。該等調配物與醫藥組合物可用習用醫藥可接受的賦形劑和添加劑及習用技術予以製備。彼等醫藥可接受的賦形劑和添加劑包括無毒可相容的填料，黏合劑，崩解劑，緩衝劑，防腐劑，抗氧化劑，潤滑劑，香料，增稠劑，著色劑，乳化劑，等。

治療上述疾病和徵狀所用的式I化合物每日劑量為約0.001至約100毫克/公斤體重/天，較佳者約0.001至約10毫克/公斤。對於平均體重70公斤而言，其劑量水平因而為約0.1至約700毫克藥物每天，可用單劑或2-4分劑給用。不過，真空的劑量係由主治醫師決定且決定於所給化合物的效力，患者的年齡，體體，狀況與反應。

下面為製備式I化合物的實施例。

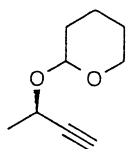
實施例1

[[2-[(E)-2-(3R,3aS,4S,8aS,9aR-十二氫-3-甲基-1-氧基萘并[2,3-c]呋喃-4-基)乙烯基]-6-喹啉基]氧基]乙酸



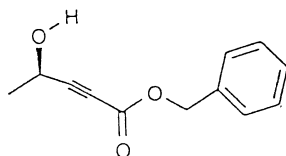
五、發明說明 (29)

步驟1：

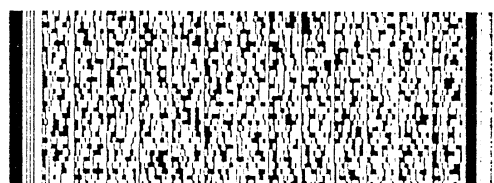
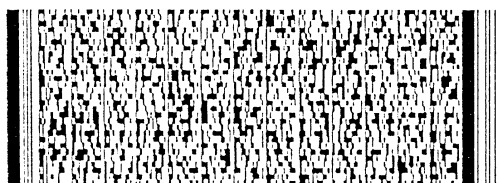


將(R)-3-丁炔-2-醇(15毫升, 0.204莫耳)與3,4-二氫-2H-呋喃(26.1毫升, 1當量)置於0℃下攪拌。加入對-甲苯磺酸(水合物)(0.38克, 5莫耳%)並將混合物再攪拌2小時。加入乙酸乙酯(EtOAc)(319毫升)和NaHCO₃(1.6克)且於1小時後, 將混合物過濾並濃縮。層析術(SiO₂, 19:1己烷/EtOAc)得到31.49克(100%)所欲產物為非鏡像異構物混合物。¹H NMR主要非鏡像異構物(CDCI₃) δ 1.54 (d, J=7.5 Hz, 3H), 1.55-2.0 (m, 6H), 2.42 (s, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.60 (br q, J=7.5 Hz, 1H), 5.00 (t, J=5.0 Hz, 1H)。

步驟2：



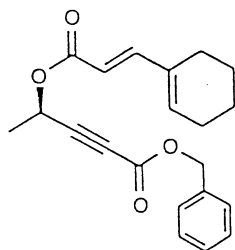
將步驟1產物(31.49克, 0.204莫耳)溶於THF(1升)內並攪拌冷卻到-78℃。滴加正丁鋰(97.8毫升, 2.5 M溶液, 1.2當量)。攪拌20分鐘後, 加入氯甲酸苄酯(35.1毫升, 1.2當量)並在-78℃下攪拌反應2小時。讓混合物熱到室溫



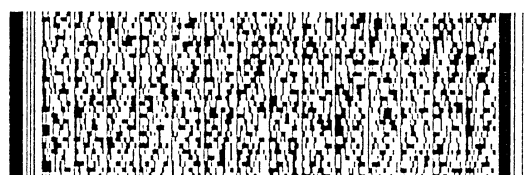
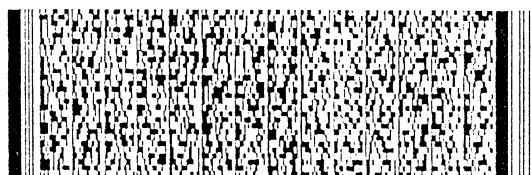
五、發明說明 (30)

(RT) 後，加入 NH_4Cl 溶液(飽和)並用 EtOAc 萃取混合物。有機萃取液經脫水(MgSO_4)，濃縮後，溶於 CH_3OH (2 升)內，加入 DOWEX 50WX8-100 離子交換樹脂(60 克，用 CH_3OH 預洗過)並在室溫下攪拌混合物整個晚上。過濾混合物，濃縮和層析分離(SiO_2 ，9:1-4:1 己烷/ EtOAc)而得 29.9 克(71%) 所欲產物。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.55 (d, $J=7.5$ Hz, 3H), 4.70 (q, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 7.44 (br s, 5H)。

步驟 3：



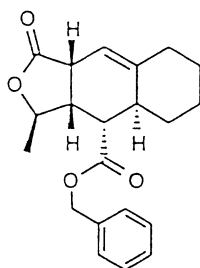
將反式-3-(1-環己烯基)丙烯酸(4.13 克，0.0273 莫耳)和 4-吡咯啉并吡啶(0.4 克，10 莫耳%)在 CH_2Cl_2 (100 毫升)內於 0°C 下攪拌。加入 1,3-二環己基碳化二醯亞胺(5.63 克，1 當量)並攪拌混合物 10 分鐘。滴加步驟 2 產物(5.58 克，0.273 莫耳)/ CH_2Cl_2 (40 毫升)溶液。將所得混合物攪拌 2 小時，過濾，濃縮和層析分離(SiO_2 ，97:3 己烷/ EtOAc)而得 5.82 克(63%) 所欲產物。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.61 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 5.25 (s, 2H),



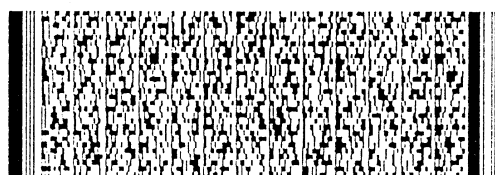
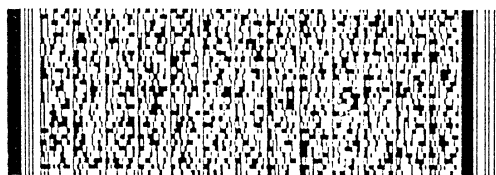
五、發明說明 (31)

5.67 (m, 1H), 5.80 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 6.26 (br s, 1H), 7.37 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 7.42 (s, 5H)。

步驟4：

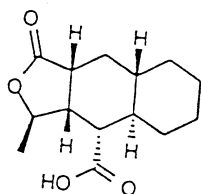


將步驟3產物(5.82克, 0.017莫耳)和三乙胺(Et_3N) (0.112毫升)溶於THF (32毫升)內。加入Lindlar觸媒(0.58克)並在1 atm. 氫氣下攪拌混合物16小時。將混合物過濾, 濃縮, 溶於鄰-二甲苯內, 並在 N_2 流下除氣。將經除氣的混合物密封在壓力管內並在 210°C 下加熱6小時。於冷卻到RT後, 減壓脫除二甲苯並將所得混合物層析分離(SiO_2 , 19:1-9:1 己烷/ EtOAc)而得3.81克(66%)所欲產物。
 ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.94 (m, 1H), 1.20 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.39 (br d, $J=15.0$ Hz, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 5.22 (AB四重線, $J=12.5$ Hz, 2H), 5.34 (br s, 1H), 7.42 (br s, 5H)。



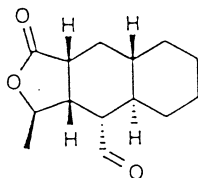
五、發明說明 (32)

步驟5：



將步驟4產物(3.81克, 0.011莫耳)溶於 CH_3OH (100毫升)內。加入氧化鉑(IV) (0.38克)並在氫氣圍(60 psi)下搖動混合物16小時。過濾混合物, 濃縮並再結晶(CH_2Cl_2 /己烷)而得2.12克(75%)所欲產物。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.90-1.0 (m, 1H), 1.05-1.20 (m, 2H), 2.21-1.55 (m, 7H), 1.75-1.92 (m, 4H), 1.92-2.00 (m, 1H), 2.52-2.64 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 4.76 (m, 1H)。

步驟6：

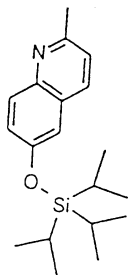


將步驟5產物(2.3克, 9.66毫莫耳)懸浮於甲苯(20毫升)內, 加入 SOCl_2 (4毫升)並在 80°C 下加熱混合物16小時。於冷卻至室溫後, 減壓脫除揮發物並將所得膠溶於新鮮甲苯(23毫升)內。加入四(三苯膦)鉀(0) (800毫克, 8莫耳%)並將混合物冷卻到 0°C 。滴加氫化三丁錫(Bu_3SnH) (3.24

五、發明說明 (33)

克，1.2 當量)並攪拌混合物30分鐘，之後TLC顯示約66%轉化率。加入 Bu_3SnH (1.35毫升，0.5當量)並將混合物再攪拌1小時。然後將混合物層析分離(SiO_2 ，4:1己烷/ EtOAc)而得1.9克(88%)所欲產物。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88-1.05 (m, 1H), 1.10-1.20 (m, 2H), 1.22-1.50 (m, 5H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 4H), 1.98 (dd, $J=12.5$, 7.0 Hz, 1H) 2.53 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 9.80 (d, $J=5.0$ Hz, 1H)。

步驟7：

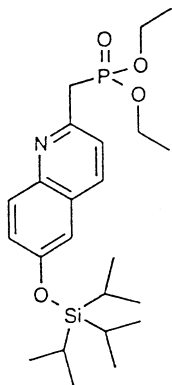


將6-羥基喹啉(1.97克，0.0123莫耳)和咪唑(0.85克，0.0124莫耳)溶於DMF (20毫升)內並攪拌冷卻到 0°C 。加入三異丙基矽烷基氯(2.7毫升，1.05當量)並攪拌混合物30分鐘。加入 NH_4Cl 溶液(飽和)並用 EtOAc 萃取混合物。有機萃取液經脫水(MgSO_4)，濃縮和層析分離(SiO_2 ，4:1-1:1己烷/ EtOAc)而得3.39克(88%)所欲產物。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.12 (d, $J=8.5$ Hz, 18H), 1.30 (七重線, $J=8.5$ Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 7.13 (br s, 1H), 7.22

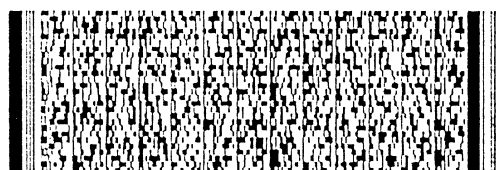
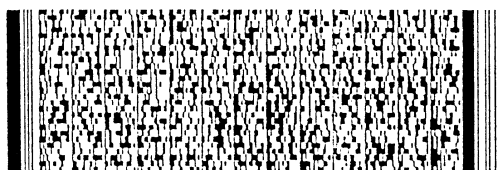
五、發明說明 (34)

(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=11.0$ Hz), 7.89 (m, 2H)。

步驟8：

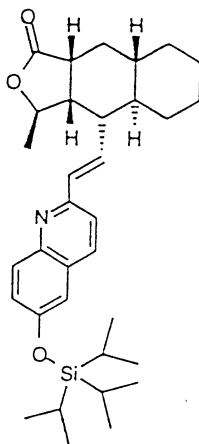


將步驟6產物(3.39克, 0.0108莫耳)和二異丙胺(1.66毫升, 1當量)溶於THF (54毫升)內並攪拌冷卻到 -78°C 。滴加正丁鋰(9毫升, 2.5 M 己烷溶液, 2.1當量)且於20分後, 加入氯磷酸-二乙酯(1.7毫升, 1.1當量)。再經20分鐘後, 使混合熱至室溫。加入 NH_4Cl 溶液(飽和)並用EtOAc萃取該混合物。有機萃取液經脫水(MgSO_4), 濃縮並層析分離(SiO_2 , 1:1 己烷/EtOAc-100% EtOAc)而得4克(82%)所欲化合物。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.12 (d, $J=8.0$ Hz, 18H), 1.25 (t, $J=7.5$ Hz, 6H), 1.3 (七重線, $J=8.0$ Hz, 3H), 3.55 (d, $J=22$ Hz, 2H), 4.08 (q, $J=7.5$ Hz, 4H), 7.14 (s, 1H), 7.32 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=9.5$ Hz, 1H)。



五、發明說明 (35)

步驟9：

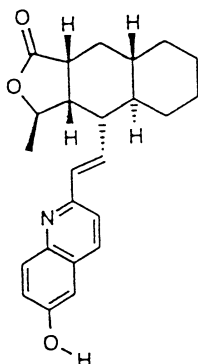


將步驟8產物(4克, 8.86毫莫耳)/THF (20毫升)溶液攪拌冷卻到0℃。滴加正丁鋰(3.5毫升, 2.5 M己烷溶液, 1當量)。將所得溶液再攪拌10分鐘後在0℃下加到步驟6產物(1.9克, 8.05毫莫耳)/THF (20毫升)溶液。1小時後, 加入NH₄Cl溶液(飽和)並用EtOAc萃取該混合物。將有機萃取液脫水(MgSO₄), 濃縮並層析分離(SiO₂, 1:5-1:3己烷/EtOAc)而得2.8克(65%)標題化合物。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.12 (d, J=8.0 Hz, 18H), 1.0-1.5 (m, 11H), 1.43 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.73 (br d, J=9.5 Hz, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.92 (dd, J=9.2, 7.0 Hz, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.71 (q, J=6.0 Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 6.46 (dd, J=15.8, 9.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J=15.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.31 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.94 (d,

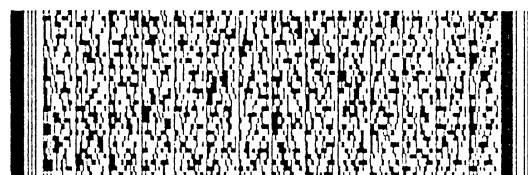
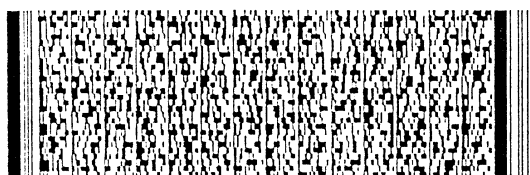
五、發明說明 (36)

$J=8.5 \text{ Hz}$, 1H)。

步驟10：



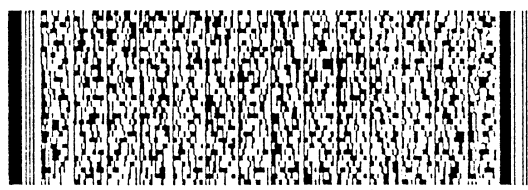
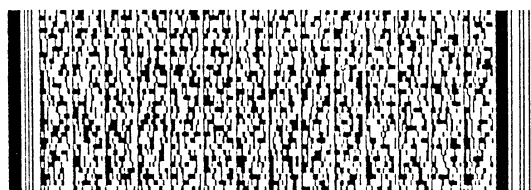
將步驟9產物(2.8克, 5.25毫莫耳)置於THF (72毫升)內
在 0°C 下攪拌。滴加氯化四丁銨(5.3毫升1M THF溶液, 1當
量), TLC (5分鐘)顯示完全轉化。加入 NH_4Cl 溶液(飽和)
並用EtOAc萃取混合物。有機萃取液經脫水(MgSO_4), 濃縮
和層析分離(SiO_2 , 1:2-1:1己烷/EtOAc)而得1.96克(99%)
標題化合物。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.0-1.4 (m, 8H), 1.45
(d, $J=6 \text{ Hz}$, 3H), 1.7-1.9 (m, 3H), 1.97 (m, 1H),
2.43 (m, 2H), 2.72 (q, $J=6.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.78 (m,
1H), 6.50 (dd, $J=15.9, 9.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J=15.$
9 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.34 (d, $J=9.0 \text{ Hz}$, 1H),
7.53 (d, $J=8.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.01 (m, 2H); MS m/z 378
(M^+), 332, 264, 236: HRMS $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ (MH^+) 計算值
378.2069, 實測值378.2060。元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.$
 $5\text{H}_2\text{O}$ 計算值: C, 68.16; H, 6.91; N, 3.31。實測值: C,
68.21; H, 7.64; N, 3.36。



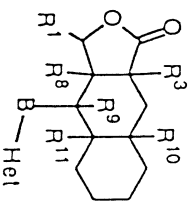
五、發明說明 (38)

將步驟11產物(60毫克, 0.136毫莫耳)溶於4:1 $\text{CH}_3\text{OH}/$ 水(6.5毫升)內。加入 LiOH (0.25毫升1M水中溶液, 2當量)並攪拌混合物2小時。加入水並用 EtOAc 萃取混合物。將水層酸化並用 EtOAc (x3)萃取, 將這些萃取液脫水(MgSO_4)和濃縮而得30毫克標題化合物(50%)。 ^1H NMR (CD_3OD) δ 0.9-1.5 (m, 8H), 1.42 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.80 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.83 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.95 (m, 3H), 6.89 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=15.8, 10.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=9.5, 2.5$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J=9.0$ Hz, 1H); MS m/z 420 (18), 392 (100), 302 (2), 117 (8); 元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ 計算值: C, 61.47; H, 6.75; N, 2.76。實測值: C, 61.02; H, 6.45; N, 2.91。

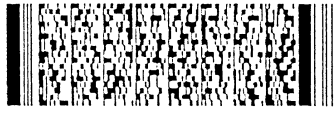
使用實施例1的程序, 採用技藝中已知或可根據類似於下面實施例中所述程序製得之起始物, 製備下面表1中所列化合物, 其中諸變數係表中所定義者:



五、發明說明 (39)

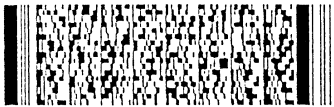


Ex.	R ¹	R ³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹	B	Hel	物理數據
1A				H					HRMS (MH ⁺) 實驗值: 340.2281
1B				H					MS (CI) m/z = 326 (MH ⁺ , 100%)
1C				H					MS (CI) m/z = 326 (MH ⁺ , 100%); [α] _D ²³ = -25.5° (c 0.18, CH ₃ OH)
1D				H					MS (CI) m/z = 326 (MH ⁺ , 100%); [α] _D ²³ = +15.8° (c 0.16, CH ₃ OH)
1E				H					MS (CI) m/z = 326 (MH ⁺ , 100%)



五、發明說明 (40)

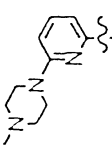
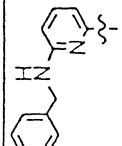
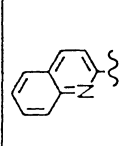
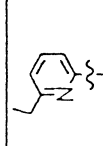
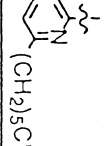
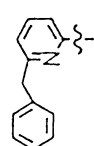
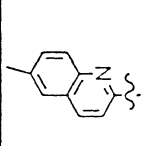
1F				H				MS (CI) m/z = 326 (MH+, 100%); mp = 147-148° C; [α] _D ²⁵ = -32.1° (c 0.52, CH ₃ OH)
1G				H				(+)-異構物 MS (CI) m/z = 326 (MH+, 100%)
1H				H				HRMS (MH+) 實測值: 326.2118
1I				H				HRMS (MH+) 實測值: 326.2115
1J				H				HRMS (MH+) 實測值: 326.2118
1K				H				HRMS (MH+) 實測值: 326.2115
1L				H				MS (CI) m/z = 346 (MH+, 100%)



1M								MS m/z = 328(100), 326(7), 120(7), 107(10)
1N								MS m/z = 328(100), 326(10), 120(6), 107(12)
1O								MS m/z = 328(100), 326(7), 120(7), 107(12)
1P								MS m/z = 328(100), 326(6), 120(9), 107(13)
1Q								MS (CI) m/z = 312 (MH+, 100%)
1R								MS (CI) m/z = 368 (MH+, 100%)
1S								MS (CI) m/z = 326 (MH+, 100%)
1T								MS (CI) m/z = 395 (MH+, 100%)



五、發明說明 (42)

1U	CH ₃	H	H	H	H	H	H		MS (Cl) m/z = 410 (MH+, 100%)
1V	CH ₃	H	H	H	H	H	H		MS (Cl) m/z = 417 (MH+, 100%)
1W	CH ₃	H	H	H	H	H	H		MS (Cl) m/z = 362 (MH+, 100%)
1X	CH ₃	H	H	H	H	H	H		MS (Cl) m/z = 340 (MH+, 100%)
1Y	CH ₃	H	H	H	H	H	H		MS (Cl) m/z = 396 (MH+, 100%)
1Z	CH ₃	H	H	H	H	H	H		MS (Cl) m/z = 402 (MH+, 100%)
1AA	CH ₃	H	H	H	H	H	H		HRMS (MH+) found: 376.2266



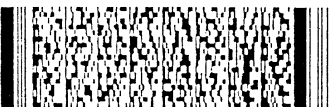
五、發明說明 (43)

1AB		HRMS (MH ⁺) 实测值: 392.2219
1AC		HRMS (MH ⁺) 实测值: 376.2270
1AD		HRMS (MH ⁺) 实测值: 392.2219
1AE		MS (Cl) m/z = 354 (MH ⁺ , 100%)
1AF		MS (Cl) m/z = 354 (MH ⁺ , 100%)
1AG		MS (Cl) m/z = 340 (MH ⁺ , 100%); [α] _D ²³ = -25.2° (c 0.24, CH3OH)



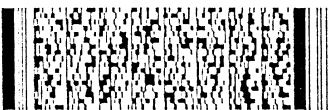
五、發明說明 (44)

1AH				H					MS (FAB) m/z = 356 (MH+, 100%)
1AI				H					HRMS (MH+) 理論值: 340.2285
1AJ				H					MS (FAB) m/z = 362 (MH+, 100%)
1AK				H					MS (FAB) m/z = 342 (MH+, 100%)
1AL				H					HRMS (MH+) 理論值: 376.2274
1AM				H					MS (FAB) m/z = 376 (MH+, 100%)
1AN				H					MS (FAB) m/z = 356 (MH+, 100%)



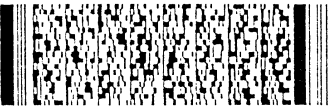
五、發明說明 (45)

1AO				H				MS (FAB) m/z = 372 (MH+, 100%)
1AP				H				MS (FAB) m/z = 369 (MH+, 100%)
1AQ				H				MS (FAB) m/z = 352 (MH+, 100%)
1AR				H				MS (FAB) m/z = 386 (MH+, 100%)
1AS				HH				MS m/z = 464(100)
1AT				H				MS (CI) m/z = 355 (MH+, 100%)
1AU				H				MS (FAB) m/z = 341 (MH+, 100%)

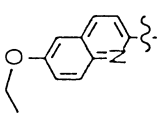
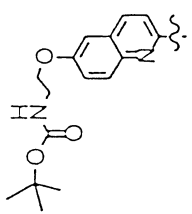
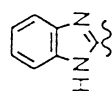
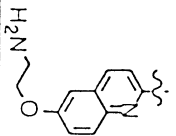
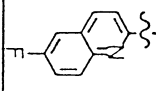


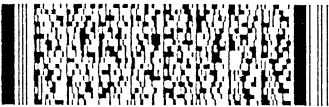
五、發明說明 (46)

1AV								HRMS (MH+) 實測值: 422.2340
1AW								HRMS (MH+) 實測值: 492.2738
1AX								HRMS (MH+) 實測值: 450.2282
1AY								MS (CI) m/z = 342 (MH+, 100%)
1AZ								MS (FAB) m/z = 388 (MH+, 100%)



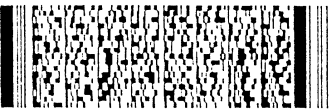
五、發明說明 (47)

1BA				H					HRMS (MH+) 實驗值: 406.2374
1BB				H					HRMS (MH+) 實驗值: 521.3009
1BC				H					HRMS (MH+) 實驗值: 351.2082
1BD				H					MS m/z = 421(100), 232(21), 201(4)
1BE				H					MS (FAB) m/z = 380 (MH+, 100%)



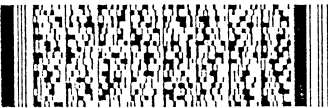
五、發明說明 (48)

1BF								MS (FAB) m/z = 396 (MH+, 100%)
1BG								HRMS (MH+) 實驗值: 378.2060
1BH								MS: 406 (M+H+)
1BI								MS (ESI) m/z = 456 (MH+, 100%)
1BJ								MS (ESI) m/z = 456 (MH+, 100%)



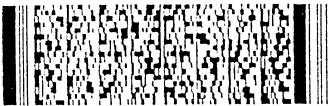
五、發明說明 (49)

1BK							MS (ESI) m/z = 402 (MH ⁺ , 100%)	
1BL							MS (CI) m/z = 394 (MH ⁺ , 43%), 188 (100%)	
1BM								[α] _D ²⁵ = -42.88° (c 1.0, CH ₃ OH)
1BN								HRMS (MH ⁺) 實測値: 378.2060 [α] _D ²⁵ = +39.95° (c 1.5, CH ₃ OH)
1BO							MS (FAB) m/z = 438 (MH ⁺ , 100%)	



五、發明說明 (50)

1BP									MS (CI) m/z = 431 (MH+, 100%)
1BQ									MS (FAB) m/z = 432 (MH+, 100%)
1BR									MS (FAB) m/z = 394 (MH+, 100%)
1BS									MS (FAB) m/z = 472 (MH+, 100%)
1BT									MS (FAB) m/z = 430 (MH+, 100%)



五、發明說明 (51)

1BU									MS m/z = 378(100), 377(15), 154(2), 150(2)
1BV									MS m/z = 433(5), 420(18), 393(28), 392(100), 117(8)
1BW									$[\alpha]_D^{23} = +15.7^\circ$ (c 0.45, CH ₃ OH)
1BX									$[\alpha]_D^{23} = -14.65^\circ$ (c 0.45, CH ₃ OH)
1BY									HRMS (MH ⁺) 實驗值: 468.2539
1BZ									HRMS (MH ⁺) 實驗值: 468.2536



五、發明說明 (52)

1CA						

五、發明說明 (53)

1CG								MS (FAB) m/z = 445 (MH ⁺ , 100%)
1CH								MS (FAB) m/z = 418 (MH ⁺ , 100%)
1CI								MS (FAB) m/z = 416 (MH ⁺ , 100%)
1CJ								MS (FAB) m/z = 544 (MH ⁺ , 100%)
1CK								HRMS (MH ⁺) Calcd: 459.2635

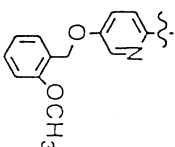
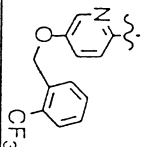
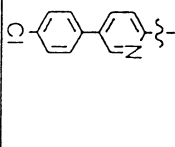
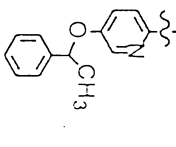
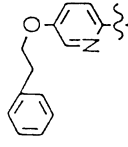


五、發明說明 (54)

¹ CL										MS (FAB) m/z = 448 (MH+, 100%)
¹ CM										MS (FAB) m/z = 448 (MH+, 100%)
¹ CN										MS (FAB) m/z = 486 (MH+, 100%)
¹ CO										MS (FAB) m/z = 462 (MH+, 100%)



五、發明說明 (55)

1CP								MS (CI) m/z = 448 (MH+, 100%)
1CQ								MS (CI) m/z = 486 (MH+, 100%)
1CR								MS (CI) m/z = 422 (MH+, 100%)
1CS								MS (CI) m/z = 432 (MH+, 100%)
1CT								MS (CI) m/z = 432 (MH+, 100%)



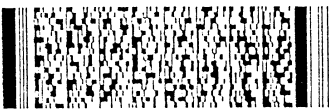
五、發明說明 (56)

1CU							MS (FAB) m/z = 446 (MH+, 100%)
1CV							MS (CI) m/z = 418 (MH+, 100%); [α] _D ²⁴ = +26.2° (c 0.46, CH ₃ OH)
1CW							MS (CI) m/z = 422 (MH+, 100%); [α] _D ²⁴ = +19.8° (c 0.39, CH ₃ OH)
1CX							MS (CI) m/z = 394 (MH+, 100%); [α] _D ²⁴ = +23.8° (c 0.20, CH ₃ OH)
1CY							MS (FAB) m/z = 432 (MH+, 100%)
1CZ							MS: 396 (M+H+)

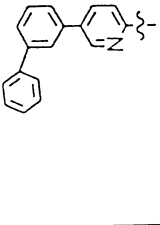
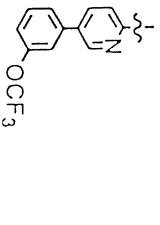
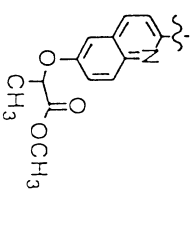
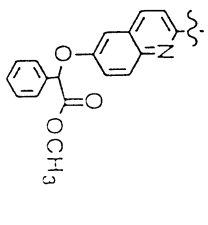


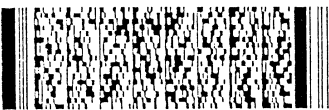
五、發明說明 (57)

1DA								HRMS (MH+) 實測值: 377.2224
1DB								MS m/z = 406(100), 241(25), 225(51), 194(56), 168(53)
1DC								HRMS (MH+) 實測值: 406.2381
1DD								MS (CI) m/z = 445 (MH+, 100%)
1DE								HRMS (MH+) 實測值: 505.2698



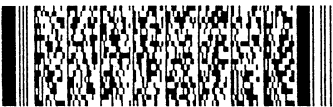
五、發明說明 (58)

1DF								MS (FAB) m/z = 464 (MH+, 100%)
1DG								MS (FAB) m/z = 472 (MH+, 100%)
1DH								HRMS (MH+) 實測值: 464.2431
1DI								HRMS (MH+) 實測值: 526.2592



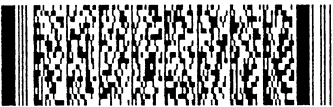
五、發明說明 (59)

1DJ									MS(ESI) m/z = 402 (MH+, 100%); [α] _D ²² = +23.2° (c 0.55, CH ₃ OH)
1DK									MS(ESI) m/z = 402 (MH+, 100%); [α] _D ²² = +18.1° (c 0.42, CH ₃ OH)
1DL									MS(FAB) m/z = 418 (MH+, 100%); [α] _D ²³ = +19.5° (c 0.86, CH ₃ OH)
1DM									HRMS (MH+) 實驗值: 525.2746

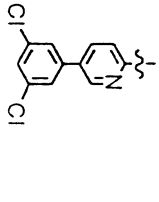
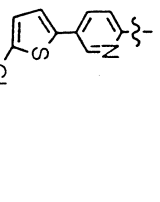
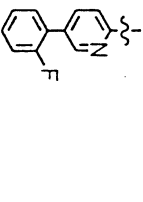
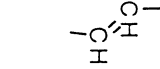
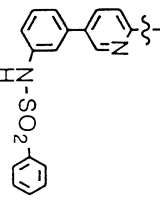
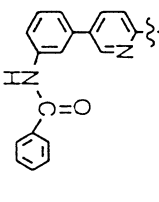


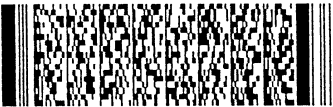
五、發明說明 (60)

1DN									HRMS (MH+) 實測值: 478.2584
1DO									MS (ESI) m/z = 418 (MH+, 100%) [α] _D ²³ = +23.9° (c 0.38, CH ₃ OH)
1DP									MS (ESI) m/z = 433 (MH+, 100%) [α] _D ²² = +22.3° (c 0.44, CH ₃ OH)
1DQ									MS (ESI) m/z = 418 (MH+, 100%)
1DR									MS (CI) m/z = 432 (MH+, 100%)



五、發明說明 (61)

1DS			MS (ESI) m/z = 456 (MH+, 100%) [α] _D ²² = +20.3° (c 0.30, CH ₃ OH)
1DT			MS (ESI) m/z = 428 (MH+, 100%) [α] _D ²⁴ = +25.4° (c 0.26, CH ₃ OH)
1DU			MS (CI) m/z = 406 (MH+, 100%) [α] _D ²⁴ = +17.2° (c 0.50, CH ₃ OH)
1DV			MS (FAB) m/z = 543 (MH+, 100%)
1DW			MS (FAB) m/z = 507 (MH+, 100%)

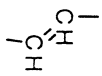
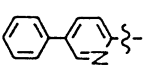
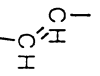
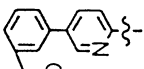
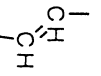
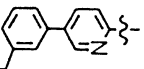
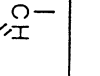
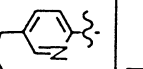
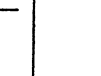
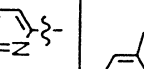


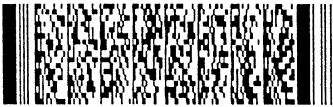
五、發明說明 (62)

1DX								MS (CI) m/z = 426 (MH+, 100%)
1DY								MS (CI) m/z = 456 (MH+, 100%)
1DZ								MS (CI) m/z = 422 (MH+, 95%) [α] _D ²³ = +15.1° (c 0.35, CH ₃ OH)
1EA								MS (CI) m/z = 389 (MH+, 100%)
1EB								MS (FAB) m/z = 389 (MH+, 100%)

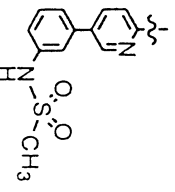
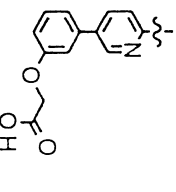
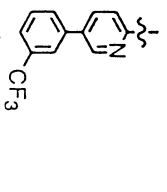
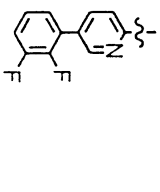
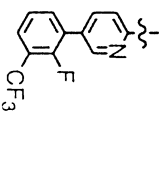


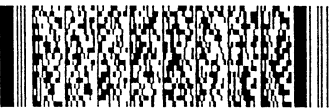
五、發明說明 (63)

1EC	▲CH ₃	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H			MS (FAB) m/z = 388 (MH ⁺ , 100%)
1ED	▲CH ₃	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H			MS (CI) m/z = 430 (MH ⁺ , 100%)
1FE	▲CH ₃	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H			MS (CI) m/z = 430 (MH ⁺ , 100%)
1EF	▲CH ₃	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H			MS (CI) m/z = 402 (MH ⁺ , 100%) [α] _D ²⁴ = +15.7° (c 0.33, CHCl ₃)
1EG	▲CH ₃	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H			MS (CI) m/z = 476 (MH ⁺ , 100%)



五、發明說明 (64)

1EH								MS (FAB) m/z = 481 (MH+, 100%)
1EI								MS (ESI) m/z = 462 (MH+, 100%)
1EJ								MS (ESI) m/z = 456 (MH+, 100%) [α] _D ²⁰ = +40.0° (c 0.39, CHCl ₃)
1EK								MS (ESI) m/z = 424 (MH+, 100%) [α] _D ²² = +25.5° (c 0.26, CH ₃ OH)
1EL								MS (ESI) m/z = 474 (MH+, 100%) [α] _D ²² = +22.4° (c 0.50, CH ₃ OH)



五、發明說明 (65)

1EM	▲CH ₃	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H			MS (FAB) m/z = 509 (MH+, 100%)
1EN	▲CH ₃	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H			MS (FAB) m/z = 509 (MH+, 100%)
1EO	▲CH ₃	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H			MS (ESI) m/z = 378 (MH+, 100%)
1EP	▲CH ₃	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H			MS (ESI) m/z = 523 (MH+, 100%)
1EQ	▲CH ₃	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H			MS (ESI) m/z = 495 (MH+, 100%)



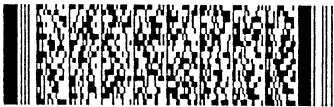
五、發明說明 (66)

1E _R	▲CH ₃	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H	H		MS (ESI) m/z = 549 (MH ⁺ , 100%)
1E _S	▲CH ₃	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H	H		MS (FAB) m/z = 524 (MH ⁺ , 100%)
1E _T	▲CH ₃	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H	H		MS (CI) m/z = 404 (MH ⁺ , 100%) [α] _D ²³ = +32.6° (c 0.27, CH ₃ OH)
1E _U	▲CH ₃	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H	H		MS (ESI) m/z = 378 (MH ⁺ , 100%)
1E _V	▲CH ₃	▲H	▲H	H	▲H	▲H	H		HRMS (MH ⁺) 408.2174

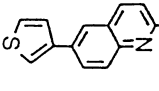
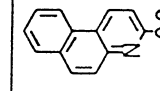
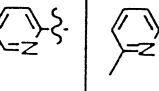
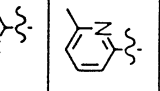
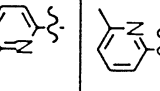
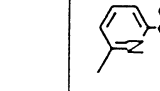


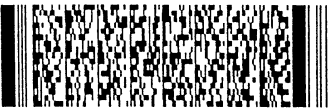
五、發明說明 (67)

1EW								HRMS (MH+) 實測值 419.2331
1EX								HRMS (MH+) 實測值 433.2489
1EY								HRMS (MH+) 實測值 481.2495
1EZ								HRMS (MH+) 實測值 460.2335
1FA								HRMS (MH+) 實測值 478.1611

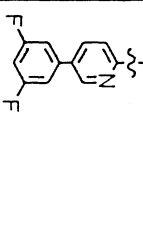
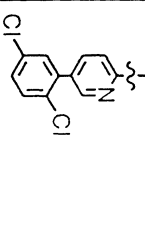
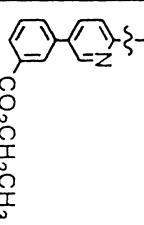
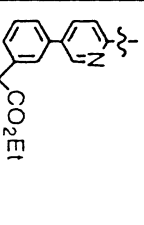
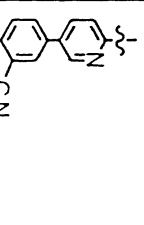


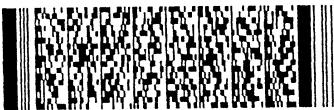
五、發明說明 (68)

1FB				H					HRMS (MH+) 實測值 444.1998
1FC				H					HRMS (MH+) 實測值 412.2277
1FD				H					MS: 323 (M+H)
1FE				H					MS: 309 (M+1)
1FF				H					HRMS (MH+) 實測值 376.2266
1FG				H					MS (FAB) m/z = 343 (MH+, 100%)



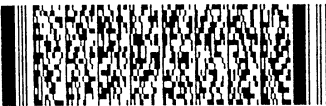
五、發明說明 (69)

1FH	▲CH ₃	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H		MS (CI) m/z = 424 (MH ⁺ , 100%)
1FI	▲CH ₃	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H		MS (ESI) m/z = 456 (MH ⁺ , 100%)
1FJ	▲CH ₃	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H		MS (CI) m/z = 460 (MH ⁺ , 100%)
1FK	▲CH ₃	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H		MS (ESI) m/z = 474 (MH ⁺ , 100%)
1FL	▲CH ₃	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H	▲H		MS (ESI) m/z = 413 (MH ⁺ , 100%)

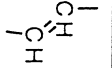
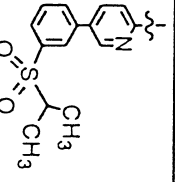
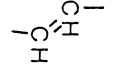
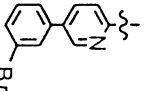
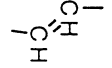
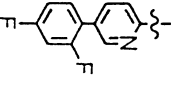
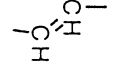
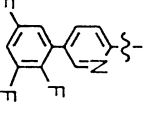
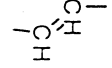
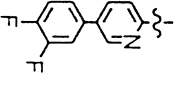


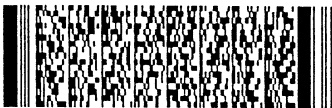
五、發明說明 (70)

1FM									MS (FAB) m/z = 460 (MH+, 100%)
1FN									MS (ESI) m/z = 424 (MH+, 100%)
1FO									MS (ESI) m/z = 472 (MH+, 100%)
1FP									MS (ESI) m/z = 424 (MH+, 100%)
1FQ									MS (ESI) m/z = 467 (MH+, 100%)

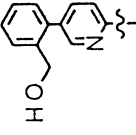
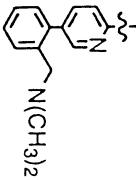
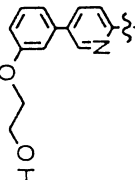
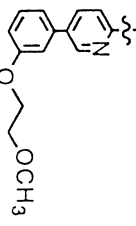
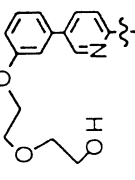


五、發明說明 (71)

1FR									MS (ESI) m/z = 494 (MH+, 100%)
1FS									MS (FAB) m/z = 466 (MH+, 100%)
1FT									MS (FAB) m/z = 424 (MH+, 100%)
1FU									MS (FAB) m/z = 442 (MH+, 100%)
1FV									MS (CI) m/z = 424 (MH+, 100%)



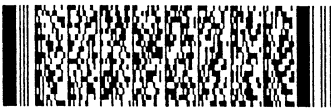
五、發明說明 (72)

1FW									MS (ESI) m/z = 418 (MH+, 100%)
1FX									MS (ESI) m/z = 445 (MH+, 100%)
1FY									MS (ESI) m/z = 448 (MH+, 100%)
1FZ									MS (ESI) m/z = 462 (MH+, 100%)
1GA									MS (ESI) m/z = 492 (MH+, 100%)



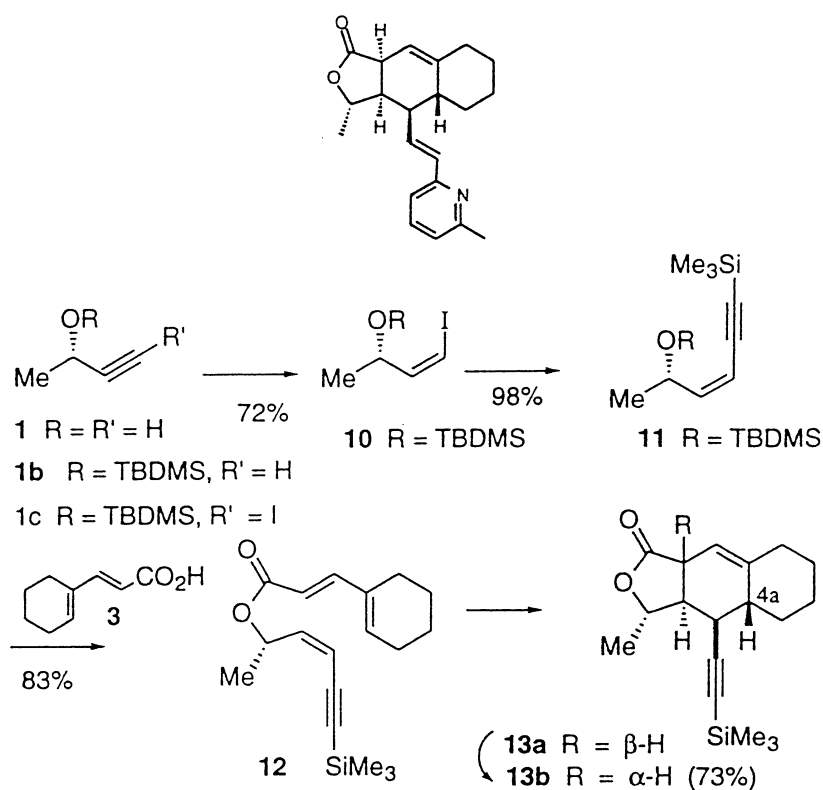
五、發明說明 (73)

1GB									MS (ESI) m/z = 536 (MH+, 100%)
1GC									MS (ESI) m/z = 481 (MH+, 100%)
1GD									MS (ESI) m/z = 474 (MH+, 100%)
1GE									MS (FAB) m/z = 431 (MH+, 100%)
1GF									MS (FAB) m/z = 430 (MH+, 100%)



五、發明說明 (74)

實施例2

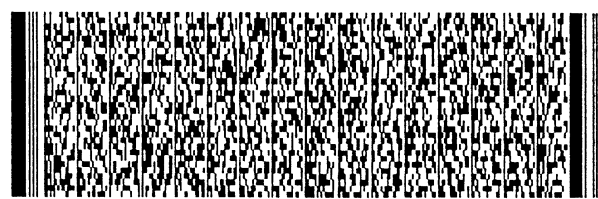
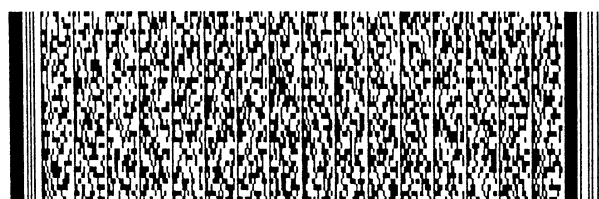


步驟1：於化合物1b (4.532克，24.6毫莫耳)/THF (15毫升)溶液中於氫氣下冷卻到0℃後加入n-BuLi (1.6 M環己烷中，17毫升，27毫莫耳)。在0℃下攪拌40分後，加入I₂ (6.24克，24.6毫莫耳)/THF (10毫升)溶液並將反應混合物再攪拌15分鐘。經由添加水(25毫升)驟止反應且用己烷(50毫升)稀釋。用己烷(3 x 50毫升)萃取水相。合併有機相經5%硫代硫酸鈉溶液(2 x 50毫升)萃洗後，以MgSO₄脫水並真空蒸發而得橘色油狀乙炔碘化物(7.281克，95%)。

五、發明說明 (75)

$[\alpha]_D^{23} - 48.8$ (c 1.23, CHCl_3); IR (CH_2Cl_2) 2200 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.11 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.90 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.40 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 3H, CH_3), 4.63 (q, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}(\text{OTBS})$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -4.65, -0.31, 18.21, 25.35, 25.76, 60.50, 96.98。

步驟2：於環己烯(6.8毫升，67毫莫耳)/無水戊烷(50毫升)溶液中在 0°C 氬氣下攪拌加入硼烷-硫化甲基複合物(2M, THF中，16.7毫升，33.4毫莫耳)。將該溶液熱至室溫並攪拌1小時而得一渾濁懸浮液，於其中加入乙炔碘化物1c (8.446克，27.2毫莫耳)。將所得透明溶液置於室溫下攪拌80分鐘後，加入冰醋酸(5毫升，87.3毫莫耳)。將反應混合物攪拌20分鐘，加入乙醇胺(5.2毫升，86.2毫莫耳)並再攪拌15分鐘。混合物經EtOAc (300毫升)稀釋，用水(2 x 100毫升)和食鹽水(100毫升)萃洗。有機相經無水 MgSO_4 脫水和真空濃縮而得黃色油狀粗產物。經在氧化矽凝膠上以管柱層析術純化(己烷)而得無色油狀順式-乙烯基碘化物10 (7.167克，84%)。 $[\alpha]_D^{23} + 68.1$ (c 0.79, CHCl_3); IR (KBr pellet) 1610 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.13 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.95 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.27 (d, $J=6.4$, 3H, CH_3), 4.56 (dq, $J=6.4, 6.2\text{ Hz}$, 1H, OCH), 6.18 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H, $\text{HC}=\text{CHI}$), 6.28 (dd, $J=7.6, 7.6\text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CHI}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -5.15, -4.95, 17.80, 22.37,

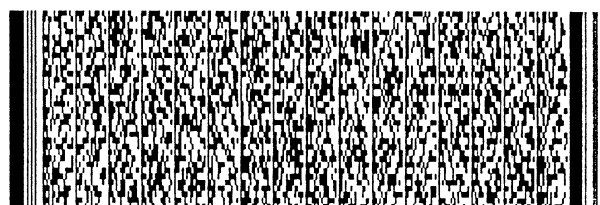
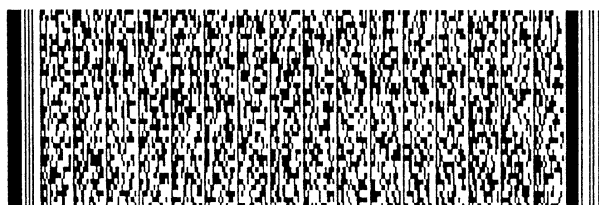


五、發明說明 (76)

25.29, 71.63, 78.25, 145.09。

步驟3：於PdCl₂(PhCN)₂ (58.1 毫克, 0.15 毫莫耳)和CuI (58.8 毫克, 0.31 毫莫耳)在六氫吡啶(3 毫升)中的溶液內加入順式-乙炔基碘化物10 (303 毫克, 0.97 毫莫耳)/無水THF (3 毫升)溶液。接著加入(三甲基矽烷基)乙炔(0.35 毫升, 2.48 毫莫耳), 其由5分鐘內深綠色到淡綠色然後黑色的顏色變化顯示為完全。在室溫氬氣下攪拌該溶液18 小時。真空脫除溶劑並將混合物於氧化矽凝膠上以快速層析術純化(己烷, 接著5% EtOAc/己烷)而得黃色油狀產物11 (267 毫克, 98%)。[α]_D²⁵+128.7 (c 0.745, CHCl₃); IR (CH₂Cl₂) 2151, 1252 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.12 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.25 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.95 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.29 (d, J=6.2 Hz, 3H, CH₃), 4.89 (dq, J=8.5, 6.3 Hz, 1H, OCH), 5.46 (d, J=11.0 Hz, 1H, CH=C), 5.97 (dd, J=8.5, 11.0 Hz, 1H, C=CH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -4.88, -4.58, 1.08, 18.21, 23.61, 25.91, 67.03, 99.53, 101.13, 107.40, 148.86; MS (CI/CH₄) 283 (MH⁺), 267, 225。

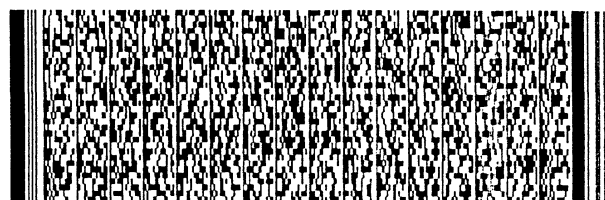
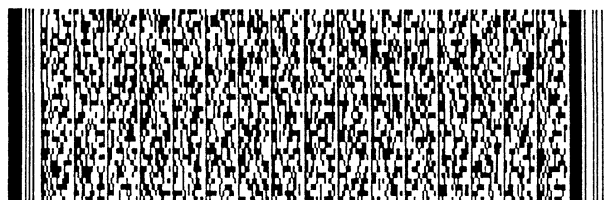
步驟4：於經保護的烯炔11 (1.744 克, 10.38 毫莫耳)/CH₃OH (30 毫升)溶液中加入TFA (0.6 毫升)。在室溫下攪拌反應混合物2 小時。真空脫除溶劑並用Et₂O (40 毫升)與水(40 毫升)稀釋剩餘物。水相經Et₂O (3 x 40 毫升)萃取後, 用食鹽水(50 毫升)萃洗合併有機萃取液, 以MgSO₄脫水, 並濃縮。在高真空下脫除最後的微量溶劑。



五、發明說明 (77)

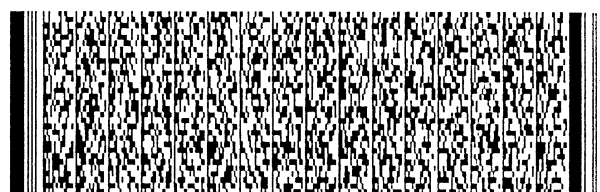
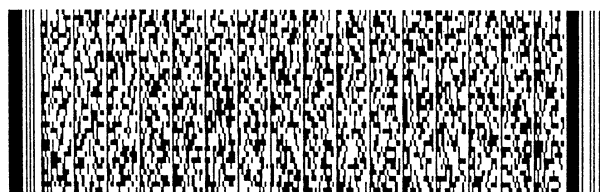
於上面所得經脫保護基的烯炔在無水 CH_2Cl_2 (30 毫升) 的溶液中加入 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽 (4.412 克, 23.01 毫莫耳), 二甲胺基吡啶(DMAP) (2.836 克, 23.2 毫莫耳), TEMPO (1 毫克), 和二烯酸 3 (2.414 克, 15.9 毫莫耳)。在室溫氬氣下攪拌反應混合物 18 小時。脫除溶劑並用 EtOAc (300 毫升) 稀釋該混合物。有機相經水 (150 毫升), 0.5 N HCl 溶液 (2 x 100 毫升) 和食鹽水 (100 毫升) 萃洗後, 以無水 MgSO_4 脫水。減壓蒸發得到棕色油狀酯 12 (2.601 克, 83%)。在氧化矽凝膠上進一步層析分離 (5% EtOAc/己烷) 製備一分析用樣品。

$[\alpha]_D^{25} + 190.7$ (c 1.04, CHCl_3); IR (CH_2Cl_2) 2151, 1715 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.20 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.40 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.58-1.66 (m, 2H, CH_2), 1.66-1.73 (m, 2H, CH_2), 2.10-2.18 (m, 2H, CH_2), 2.23-2.30 (m, 2H, CH_2), 5.57 (dd, $J=11.0$, 1.1 Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 5.76 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 5.86 (dq, $J=6.44$, 7.56 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 5.97 (dd, $J=7.8$, 11.0 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 6.22 (t(broad), $J=4.0$ Hz, $\text{CH}=\text{C}$), 7.31 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -0.203, 19.81, 21.98, 22.01, 24.07, 26.40, 69.02, 100.20, 101.51, 110.35, 114.55, 134.85, 138.77, 143.55, 148.21, 166.65; HRMS (FAB): $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Si}(\text{M}^+)$ m/e 計算值 302.1702, 實測值 m/e 302.1695。



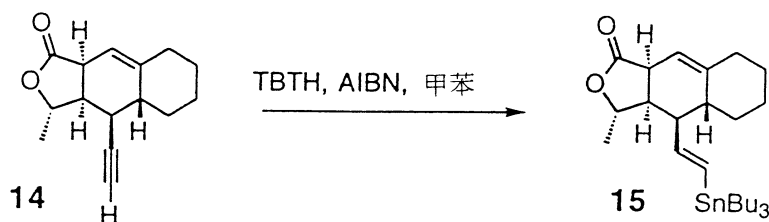
五、發明說明 (78)

步驟5：於中間體12 (2.125 克，7.03 毫莫耳)/無水經除氣甲苯(25 毫升)溶液中加入TEMPO (1 毫克)。將溶液置於密封管子內在185 °C 下加熱2.5 小時。將反應混合物冷卻到室溫，加入DBU (1 毫升)並攪拌30 分鐘。混合物經EtOAc (300 毫升)稀釋並用水(100 毫升)，0.5 N HCl 溶液(2 x 100 毫升)，與食鹽水(100 毫升)萃洗。有機相經無水MgSO₄ 脫水，過濾和蒸發而得黃色油狀粗產物(2.290 克)。在氧化矽凝膠上以層析術純化(8% EtOAc/己烷)而得淡黃色油狀三環狀衍生物13b (1.541 克，73%)。[α]_D²¹+115.6 (c 1.01, CHCl₃); IR (CH₂Cl₂) 2170, 1768 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.21 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.98 (dddd, J=12.0, 10.5, 10.5, 3.5 Hz, 1H, C₅H_{ax}), 0.92-1.04 (m, 1H, CH), 1.23-1.36 (m, 1H), 1.40-1.54 (m, 1H), 1.66 (d, J=6.1 Hz, 3H, CH₃), 1.78-1.94 (m, 2H), 1.96-2.15 (m, 2H), 2.31-2.44 (m, 2H), 2.54-2.68 (m, 2H), 3.23-3.29 (m, 1H, C(O)CH), 4.52-4.62 (m, 1H, OCH(CH₃)), 5.35 (d, J=2.2 Hz, 1H, C=CH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -0.10, 21.29, 25.80, 26.79, 32.94, 33.18, 34.87, 38.16, 43.49, 44.73, 77.67, 88.22, 107.05, 113.12, 142.13, 175.75; HRMS (FAB) C₁₈H₂₇O₂Si(MH⁺) m/e 計算值 303.1780, 實測值m/e 303.1775。



五、發明說明 (79)

步驟6：

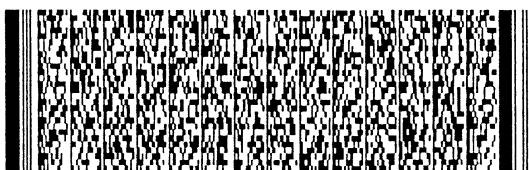


將13b經 K_2CO_3 在 CH_3OH 內去矽烷基化產生的炔14 (1克)溶
在含氫化三丁錫(1.75毫升)和AIBN (100毫克)的甲苯(20
毫升)內，並將混合物置於 120°C 下加熱2小時。將溶液倒
在氧化矽凝膠管柱上，並用EtOAc-己烷(5:95)洗提出所欲
產物。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.8-0.9 (m, 9H); 1.2-1.6 (m);
3.2 (m, 1H); 4.5 (m, 1H); 5.3 (s, 1H); 5.75 (dd,
 $J=8.3, 18\text{ Hz}$, 1H); 6.05 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H)。

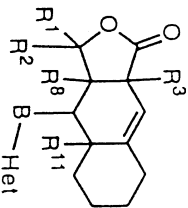
步驟7：

將15 (224毫克)，6-溴甲基吡啶(356毫克)，和
 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (50毫克)在甲苯(4毫升)中的溶液置於加壓管內
在 120°C 下加熱整個晚上。將所得溶液倒在氧化矽凝膠管
柱上並用EtOAc-己烷(5:95至10:90)混合物洗提出標題化
合物。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.35 (d, 6 Hz, 3H); 2.46 (s,
3H); 3.2 (m, 1H); 4.5 (m, 1H); 5.3 (s, 1H); 6.5
(m, 2H); 6.9 (d, 1H); 7.1 (d, 1H); 7.5 (t, 1H)。

使用類似的程序，製備具有下示構造的化合物，其中諸
變數皆為下面表2中所定義者：



五、發明說明 (80)



Ex.	R ¹	R ²	R ³	R ⁸	R ¹¹	B	Hel	物理數據
2A		H						MS: 378 (M+H ⁺)
2B		H						MS: 342 (M+H ⁺)
2C		H						MS: 344 (M+H ⁺)
2D		H				-		MS: 334 (M+H ⁺)
2E		H						MS: 324 (M+H ⁺)

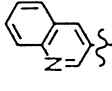
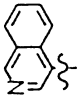
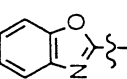
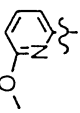
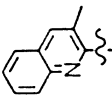
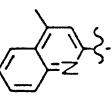


五、發明說明 (81)

2F								MS: 310 (M+H ⁺)
2G								MS: 310 (M+H ⁺)
2H								MS: 311 (M+H ⁺)
2I								MS: 316 (M+H ⁺)
2J								MS: 326 (M+H ⁺)
2K								MS: 311 (M+H ⁺)
2L								MS: 360 (M+H ⁺)
2M								MS: 334 (M+H ⁺)



五、發明說明 (82)

2N		H						MS: 284 (M+H ⁺)
2O		H						MS: 360 (M+H ⁺)
2P		H						MS: 360 (M+H ⁺)
2Q		H						MS: 350 (M+H ⁺)
2R		H						MS: 340 (M+H ⁺)
2S		H						MS: 374 (M+H ⁺)
2T		H						MS: 374 (M+H ⁺)



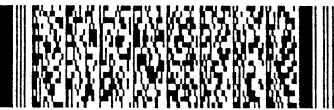
五、發明說明 (83)

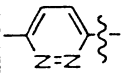
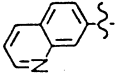
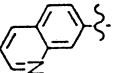
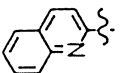
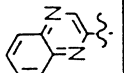
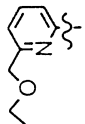
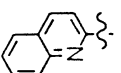
2U	CH ₃	H	H	H	▶ H		MS: 324 (M+H ⁺)
2V	CH ₃	H	H	H	▶ H		MS: 360 (M+H ⁺)
2W	CH ₃	H	H	H	▶ H		MS: 364 (M+H ⁺)
2X	CH ₃	H	H	H	▶ H		MS: 336 (M+H ⁺)
2Y	CH ₃	H	H	H	▶ H		MS: 352 (M+H ⁺)
2Z	CH ₃	H	H	H	▶ H		MS: 364 (M+H ⁺)
2AA	CH ₃	H	H	H	▶ H		MS: 404 (M+H ⁺)



五、發明說明 (84)

2AB		H					MS: 338 (M+H ⁺)
2AC		H					MS: 378 (M+H ⁺)
2AD		H					MS: 335 (M+H ⁺)
2AE		H					MS: 402 (M+H ⁺)
2AF		H					MS: 350 (M+H ⁺)
2AG		H					MS: 378 (M+H ⁺)
2AH		H					MS: 354 (M+H ⁺)



2AI	$\cdots\text{CH}_3$	H	$\cdots\text{H}$	$\cdots\text{H}$	$\blacktriangle\text{H}$	$\blacktriangle\text{CH}=\text{CH}-$		MS: 325 (M+H ⁺)
2AJ	$\cdots\text{CH}_3$	H	$\cdots\text{H}$	$\cdots\text{H}$	$\blacktriangle\text{H}$	$\blacktriangle\text{CH}=\text{CH}-$		MS: 360 (M+H ⁺)
2AK	$\cdots\text{CH}_3$	H	$\cdots\text{H}$	$\cdots\text{H}$	$\blacktriangle\text{H}$	$\blacktriangle\text{C}=\text{C}-$		MS: 360 (M+H ⁺)
2AL	CH_3CH_2	H	$\cdots\text{H}$	$\cdots\text{H}$	$\blacktriangle\text{H}$	$\blacktriangle\text{CH}=\text{CH}-$		MS: 374 (M+H ⁺)
2AM	$\cdots\text{CH}_3$	H	$\cdots\text{H}$	$\cdots\text{H}$	$\blacktriangle\text{H}$	$\blacktriangle\text{CH}=\text{CH}-$		MS: 361 (M+H ⁺)
2AN	$\cdots\text{CH}_3$	H	$\cdots\text{H}$	$\cdots\text{H}$	$\blacktriangle\text{H}$	$\blacktriangle\text{CH}=\text{CH}-$		MS: 368 (M+H ⁺)
2AO	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$\cdots\text{H}$	$\cdots\text{H}$	$\blacktriangle\text{H}$	$\blacktriangle\text{CH}=\text{CH}-$		MS: 374 (M+H ⁺)



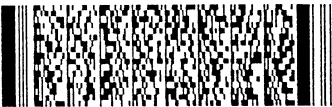
五、發明說明 (86)

2AP		H						MS: 362 (M+H ⁺)
2AQ		H						MS: 422 (M+H ⁺)
2AR		H						HRMS 實測值: 422.1944
2AS		H						MS: 418 (M+H ⁺)
2AT		H						HRMS 實測值: 368.2224
2AU		H						HRMS (M+H ⁺) 實測值: 404.1858
2AV		H						HRMS (M+H ⁺) 實測值: 356.1685
2AW		H						HRMS (M+H ⁺) 實測值: 356.1685

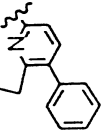
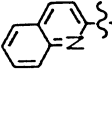
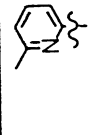
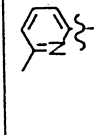
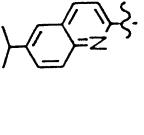
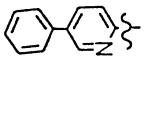
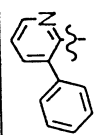


五、發明說明 (87)

2AX							HRMS (M+H+) 實測值: 386.2115
2AY							HRMS (M+H+) 實測值: 352.2274
2AZ							HRMS (M+H+) 實測值: 338.2113
2BA							HRMS (M+H+) 實測值: 338.2110
2BB							HRMS (M+H+) 實測值: 400.2273
2BC							HRMS (M+H+) 實測值: 420.2181
2BD							HRMS (M+H+) 實測值: 414.2432

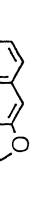
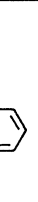


五、發明說明 (88)

2BE		H							HRMS (M+H+) 實測值: 414.2432
2BF	H	H							HRMS (M+H+) 實測值: 346.1811
2BG	H	H							HRMS (M+H+) 實測值: 310.1808
2BH		H							HRMS (M+H+) 實測值: 338.2127
2BI		H							HRMS (M+H+) 實測值: 416.2593
2BJ		H							HRMS (M+H+) 實測值: 386.2115
2BK		H							HRMS (M+H+) 實測值: 386.2115



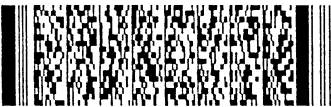
五、發明說明 (89)

2BL		H						HRMS (M+H+) 實測值: 380.2594
2BM		H						HRMS (M+H+) 實測值: 434.2331
2BN		H						HRMS (M+H+) 實測值: 404.1867
2BO		H						HRMS (M+H+) 實測值: 404.1871
2BP		H						HRMS (M+H+) 實測值: 410.2126
2BQ		H						HRMS (M+H+) 實測值: 410.2122



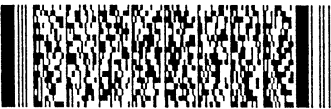
五、發明說明 (90)

2BR		H				HRMS (M+H+) 實測值: 400.2269
2BS		H				HRMS (M+H+) 實測值: 436.2271
2BT		H				MS: 388 (M+H+)
2BU		H				HRMS (M+H+) 實測值: 411.2072
2BV		H				HRMS (M+H+) 實測值: 390.2064
2BW		H				HRMS (M+H+) 實測值: 400.2293



五、發明說明 (91)

2BX		H						HRMS (M+H+) 實測值: 374.2107
2BY		H						HRMS (M+H+) 實測值: 443.2336
2BZ		H						HRMS (M+H+) 實測值: 450.2445
2CA		H						MS: 416 (M+H+)
2CB		H						HRMS (M+H+) 實測值: 466.2373
2CC		H						HRMS (M+H+) 實測值: 418.2022

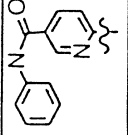
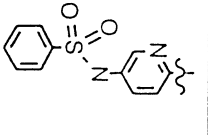
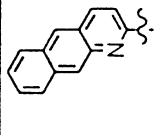
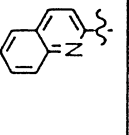
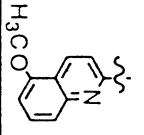


五、發明說明 (92)

2CD	CH ₃	H	H	H	H			HRMS (M+H ⁺) 實測值: 430.2375
2CE	CH ₃	H	H	H	H			MS: 430 (M+H ⁺)
2CF	CH ₃	H	H	H	H			MS: 429 (M+H ⁺)
2CG	CH ₃	H	H	H	H			MS: 432 (M+H ⁺)
2CH	CH ₃	H	H	H	H			MS: 435 (M+H ⁺)
2CI	CH ₃	H	H	H	H			MS: 416 (M+H ⁺)



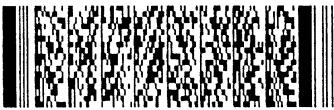
五、發明說明 (93)

2CJ		H						MS: 429 (M+H+)
2CK		H						MS: 465 (M+H+)
2CL		H						HRMS (M+H+) 實測值: 410.2130
2CM		H						HRMS (M+H+) 實測值: 404.2226
2CN		H						HRMS (M+H+) 實測值: 390.2071



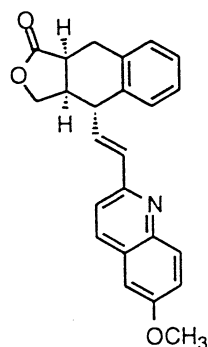
五、發明說明 (94)

2CO		H						HRMS (M+H+) 實測值: 404.2231
2CP		H						HRMS (M+H+) 實測值: 466.2377
2CQ		H						HRMS (M+H+) 實測值: 392.2223
2CR		H						MS: 474 (M+H+)
2CS		H						MS (FAB): 343 (MH+, 100%)



五、發明說明 (95)

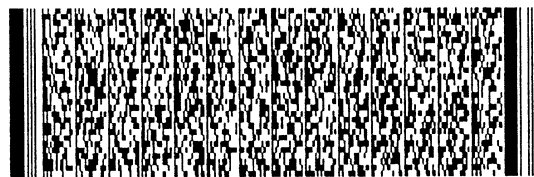
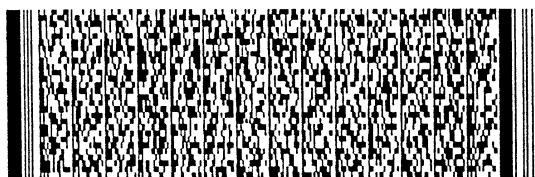
實施例3



下面諸步驟中所用的化合物編號係對應於上文反應流程3中所示者。

步驟1：將THP-醚18 (2.8克, 20毫莫耳)/無水THF (100毫升)溶液冷卻到 -78°C 後，滴加n-BuLi (25毫莫耳, 10毫升, 2.5 N己烷中)。在該溫度15分鐘後，滴加氯甲酸苄酯 (3.75毫升, 25毫莫耳, 95%純度)。將所得溶液置於 -78°C 攪拌2小時並添加 NH_4Cl (飽和溶液)驟止反應。於到達室溫後，用 Et_2O (50毫升)稀釋反應混合物並用食鹽水萃洗。將有機相脫水(MgSO_4)並旋轉蒸發脫除溶劑，得到7.0克粗酯19。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.3-2.0 (m, 6H), 3.6-3.9 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 7.40 (m, 5H)。

步驟2：將粗THP-酯19 (7.0克)溶於 CH_3OH (15毫升)內並於室溫下加入催化量的PTSA (250毫克)。15分後，用 Et_2O 和食鹽水稀釋該溶液，並用 NaHCO_3 (飽和水溶液)和食鹽水萃洗有機相，且予以脫水(MgSO_4)。於旋轉蒸發器內脫除



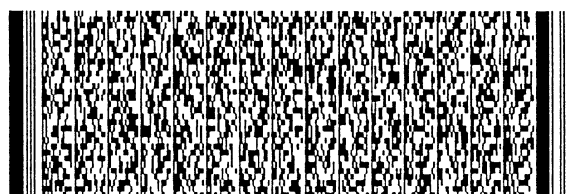
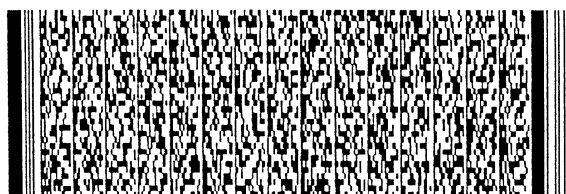
五、發明說明 (96)

溶劑，得到4.6克粗醇20。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.45 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 7.40 (m, 5H)。

步驟3：將粗醇20 (4.6克) 在 0°C 下溶於 CH_2Cl_2 (50毫升，內含催化量的DMAP和3毫升 Et_3N)。加入肉桂醯氯(3.3克，20毫莫耳)並在 0°C 下攪拌混合物30分鐘。用 Et_2O 與水稀釋所得懸浮液，並將有機相用 NaOH (10%，50毫升)， HCl (2N，50毫升)和食鹽水依次萃洗後，脫水(MgSO_4)且在旋轉蒸發器內脫除溶劑，得到粗酯21 (7.2克)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.0 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.50 (d, $J=16$ Hz, 1H), 7.40-7.70 (m, 10H), 7.80 (d, $J=16$ Hz, 1H)。

步驟4：將肉桂酸酯21 (7.2克)/鄰-二甲苯(50毫升)溶液用 Ar 去除空氣且在 190°C 加壓管內加熱18小時。將混合物冷卻，並在迴轉蒸發器內脫除溶劑。於層析分離純化之後，得到內酯22 (3.0克，自醚18計之產率為44%)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.62 (m, 1H), 3.78 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 4.08 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.68 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.34 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J=12$ Hz, 1H), 7.2-7.5 (m, 10H)。

步驟5：將內酯22 (0.9克)溶於 CH_3OH (40毫升)內並在60 psi總壓力下於 PtO_2 (150毫克)存在中氫化14小時。以矽藻土床濾掉觸媒，並在迴轉蒸發器內脫除掉溶劑。用 EtOAc 和己烷結晶出酸23 (270毫克，41%)。 ^1H -NMR (CDCl_3) δ 2.93 (dd, 3.2; 15.3 Hz, 1H), 3.52 (dd,

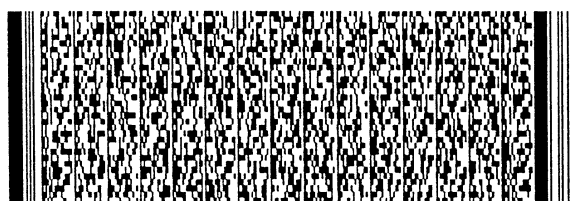


五、發明說明 (97)

$J=7.8$; 15.3 Hz, $1H$), 3.23 (m, $1H$), 3.55 (m, $1H$), 3.61 (d, $J=3.2$ Hz, $1H$), 3.7 (dd, $J=5.5$; 9.5 Hz, $1H$), 4.44 (t, $J=9.2$ Hz, $1H$), $7.1-7.2$ (m, $4H$)。

步驟6：將羧酸23 (0.18克)於室溫 N_2 氣圍下懸浮在 CH_2Cl_2 (5毫升，內含0.15毫升 $(COCl)_2$)之內。加入一滴DMF並在室溫下攪拌所得混合物1小時。在迴轉蒸發器內脫除掉溶劑，並用甲苯洗所得粗固體兩次，在迴轉蒸發器內脫除溶劑。得到白色固體，其經用甲苯(5毫升)和氫化三丁錫(0.3毫升)且含有催化量 $Pd(PPh_3)_4$ 的溶液在 $0^\circ C$ 下處理。2小時後，用 Et_2O 稀釋混合物並用食鹽水萃洗有機相。層析分離純化得到醯24 (95毫克，56%產率)，為固體。 ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ 2.75 (ddd, 1.0 ; 7.1 ; 15.5 Hz, $1H$), 3.52 (dd, $J=2.3$; 15.5 Hz, $1H$), 3.5 (m, $1H$), 3.64 (d, $J=1.8$ Hz, $1H$), 3.78 (m, $1H$), 3.83 (dd, $J=4.7$; 9.2 Hz, $1H$), 4.55 (t, $J=9.1$ Hz, $1H$), $7.2-7.4$ (m, $4H$); 9.56 (s, $1H$)。

步驟7：對膦酸酯25 (125毫克，0.45毫莫耳)/無水THF (10毫升)溶液在 $0^\circ C$ 下用 $n-BuLi$ (0.2毫升，0.5毫莫耳，2.5 N，己烷中)處理。15分鐘後，加入醯24 (95毫克)/無水THF溶液。在該溫度下攪拌所得溶液30分鐘，並用 Et_2O 和食鹽水予以稀釋。有機相經食鹽水萃洗並脫水($MgSO_4$)。在迴轉蒸發器內脫除溶劑，並進行層析分離純化而得標題化合物(50毫克，32%)。 ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.35 (d, $J=8.5$ Hz, $1H$); 8.0 (d, $J=9.4$ Hz, $1H$); 7.54 (d,

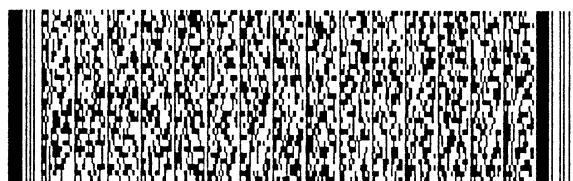


五、發明說明 (98)

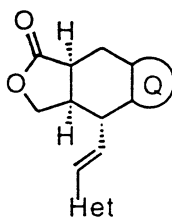
J=8.6 Hz, 1H); 7.42 (dd, J=2.9; 9.2, 1H); 7.28-7.36 (m, 4H); 7.11 (d, J=2.8 Hz, 1H); 6.94 (dd, J=7.6; 15.9 Hz, 1H); 6.78 (d, J=15.9 Hz, 1H); 4.56 (dd, J=8.3; 9.4 Hz, 1H); 4.18 (dd, J=4.4; 9.4 Hz, 1H); 4.0 (s, 3H); 3.6 (t, J=7.3 Hz, 1H)。

^{13}C -NMR (CDCl_3): 179.4; 157.6; 152.5; 143.9; 137.3; 135.2; 135.1; 133.9; 133.6; 130.5; 128.3; 127.5; 127.3; 126.9; 122.3; 119.3; 105.0; 71.5; 55.4; 45.6; 39.0; 38.4; 28.7。

使用類似的程序，製備具有下面所示構造式的化合物，其中諸變數係在表中定義者：



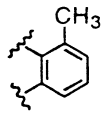
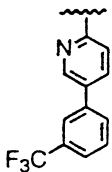
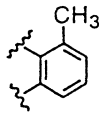
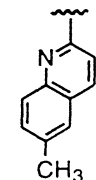
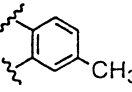
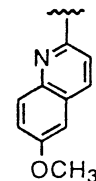
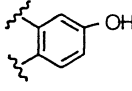
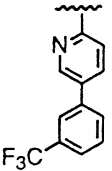
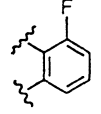
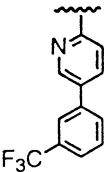
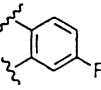
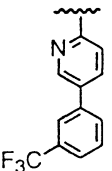
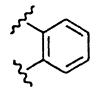
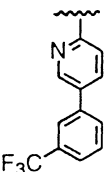
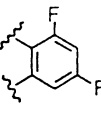
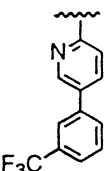
五、發明說明 (99)



Ex.	Q	Het	物理數據
3A			MS <i>m/z</i> 430(18), 403(28), 402(100), 401(14)
3B			HRMS (MH ⁺) 實測值: 386.1756
3C			HRMS (MH ⁺) 實測值: 466.1625
3D			HRMS (MH ⁺) 實測值: 402.1709



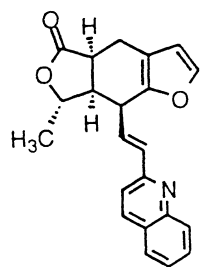
五、發明說明 (100)

3E			HRMS (MH ⁺) 實測值: 450.1684
3F			HRMS (MH ⁺) 實測值: 370.1799
3G			HRMS (MH ⁺) 實測值: 386.1750
3H			m.p. 173-176°C
3I			HRMS (MH ⁺) 實測值: 454.1427
3J			HRMS (MH ⁺) 實測值: 454.1423
3K			HRMS (MH ⁺) 實測值: 436.1533
3L			HRMS (MH ⁺) 實測值: 472.1332



五、發明說明 (101)

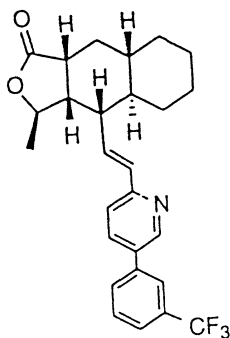
使用類似程序，製備下示化合物，3M：



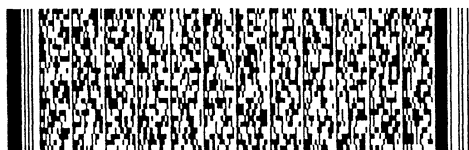
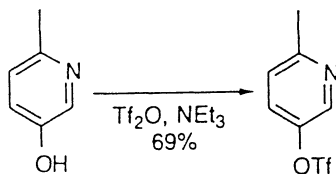
HRMS (MH⁺) 實測值: 346.1445.

實施例4

(+)-(3R, 3aS, 4S, 4aR, 8aS, 9aR)-十氫-4-[(E)-2-[5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-吡啶基]乙烯基]-3-甲基嚟并[2,3-c]-呋喃-1(3H)-酮

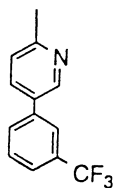


步驟1：

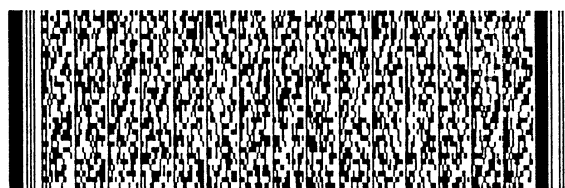
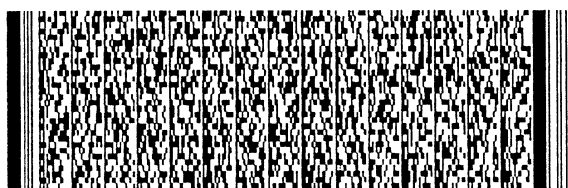


五、發明說明 (102)

於3-羥基-6-甲基吡啶(10克, 0.092莫耳)/吡啶(200毫升)溶液中在0℃下滴加三氟甲烷磺酸酐(46毫升, 0.275莫耳)並在0℃至室溫下攪拌16小時。將混合物倒在冰-水(300毫升)中並用Et₂O萃取。Et₂O層經用水(2 x 150毫升)和食鹽水依次萃洗, 脫水(MgSO₄), 並真空濃縮而得棕色油狀所欲產物(18.7克, 83%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.67 (s, 3H), 7.32 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.57 (dd, 1H, J=8.6, 2.8 Hz), 8.53 (d, 1H, J=2.8 Hz)。MS (ESI) m/z 242 (MH⁺), 100%; 元素分析C₇H₆F₃NO₃S計算值: C, 34.86; H, 2.51; N, 5.81。實測值: C, 35.24; H, 2.48; N, 5.54。

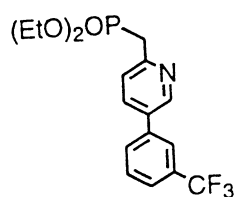
步驟2:

於步驟1產物(8.5克, 34.5毫莫耳)和3-三氟甲基苯基酮酸(10克, 55毫莫耳)在甲苯(100毫升)內的溶液中加入EtOH (25毫升), K₂CO₃ (14.3克, 104毫莫耳)/H₂O (50毫升)與Pd(PPh₃)₄ (400毫克, 0.345毫莫耳)。將混合物置於密閉加壓管內於120℃Ar下加熱16小時。混合物經EtOAc稀釋後, 用5% NaOH和食鹽水萃洗, 脫水(MgSO₄), 並真空濃縮。剩餘物在氧化矽凝膠管柱上用EtOAc: 己烷(10:90,



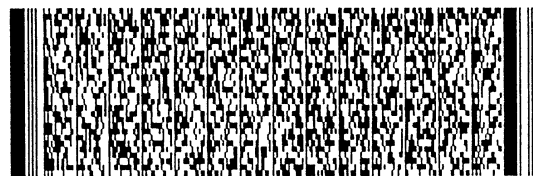
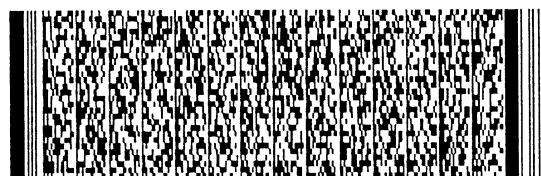
五、發明說明 (103)

接著20:80)作為洗提劑進行快速層析術而得黃色固體所欲產物(6.7克, 82%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.68 (s, 3H), 7.32 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.62-7.90 (m, 5H), 8.79 (d, 1H, $J=2$ Hz)。元素分析 $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N} \cdot 0.10\text{H}_2\text{O}$ 計算值: C, 65.32; H, 4.30; N, 5.86。實測值: C, 65.27; H, 4.44; N, 5.78。

步驟3 :

使用類似實施例1, 步驟8中所述程序, 處理步驟2產物而得褐色油狀所欲產物(8.84克, 85%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (t, 6H, $J=7$ Hz), 3.56 (d, 2H, $J=22$ Hz), 4.19 (dq, 4H, $J=7, 7$ Hz), 7.58-7.96 (m, 6H), 8.84 (d, 1H, $J=2$ Hz); MS (FAB) m/z 374 (MH^+ , 100%); 元素分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_3\text{P} \cdot 0.25 \text{H}_2\text{O}$ 計算值: C, 54.04; H, 5.20; N, 3.71。實測值: C, 54.22; H, 5.54; N, 3.93。

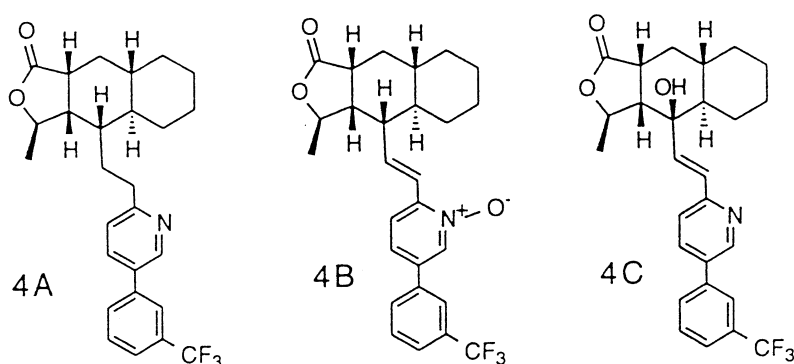
步驟4 : 以類似實施例1, 步驟9中所述方式處理步驟3產物而得標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.83-2.03 (m, 12H), 1.49 (d, 3H, $J=6$ Hz), 2.38-2.51 (m, 2H), 2.72-2.81 (m, 1H), 4.79-4.88 (m, 1H), 6.57-6.73



五、發明說明 (104)

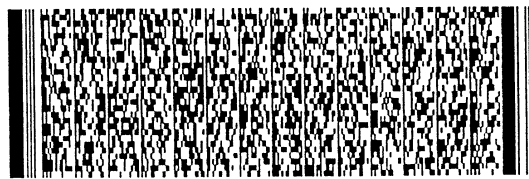
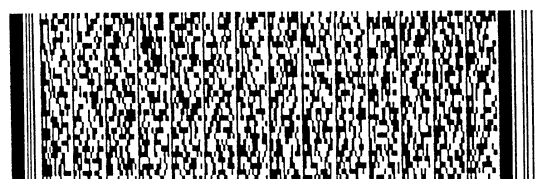
(m, 2H), 7.30-7.95 (m, 6H), 8.85 (d, 1H, $J=2$ Hz); MS (FAB) m/z 456 (MH^+ , 100%)。HCl salt: off-white solids; $[\alpha]^{22}_D = +17.0^\circ$ (c 0.33, MeOH); 元素分析 $C_{27}H_{28}F_3NO_2 \cdot HCl \cdot 0.50 H_2O$ 計算值: C, 64.73; H, 6.04; N, 2.80。實測值: C, 64.57; H, 6.32; N, 2.94。

依下文所述處理實施例4產物而得實施例4A, 4B和4C化合物:



4A: 將實施例4產物(21毫克, 0.050毫莫耳)置於CH₃OH (10毫升)內在室溫H₂ (1大氣壓)下與Pd/C (30毫克)攪拌8小時。將混合物過濾並將濾液真空濃縮而得半固體4A (52毫克, 88%)。 $[\alpha]^{22}_D = -35.1^\circ$ (c 0.69, MeOH); MS (FAB) m/z 458 (MH^+ , 100%)。

4B: 於實施例4產物(20毫克, 0.044毫莫耳)/CH₂Cl₂ (1毫升)溶液中在室溫下加入m-CPBA (11毫克, 0.066毫莫耳)。在室溫下攪拌混合物16小時。混合物經CH₂Cl₂稀釋, 用NaHCO₃ (飽和溶液)萃洗, 脫水(MgSO₄), 並真空濃縮。剩餘

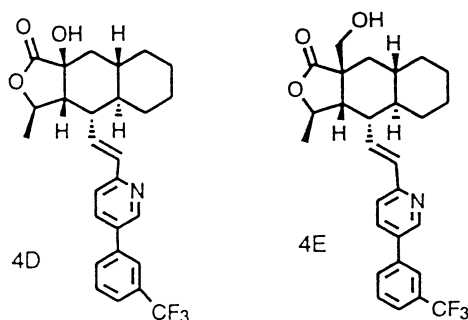


五、發明說明 (105)

物用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$ (95:5) 作為洗提劑進行製備型TLC分離而得蒼白色固體4B (19毫克, 91%)。 $[\alpha]^{24}_{\text{D}} = +23.3^\circ$ (c 0.43, CH_3OH); MS (ESI) m/z 472 (MH^+ , 100%)。

4C: 對實施例4產物(21毫克, 0.050毫莫耳)用 SeO_2 (0.2毫克, 0.23毫莫耳)在1,4-二氧陸園(2毫升)內回流處理40分鐘。將混合物真空濃縮。剩餘物用 $\text{EtOAc}:\text{己烷}$ (40:60)作為洗提劑進行製備型TLC分離而得白色固體4C (17毫克, 80%)。 $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +42.8^\circ$ (c 0.65, CH_3OH); MS (FAB) m/z 472 (MH^+ , 100%)。

依下文所述處理實施例4產物而得實施例4D和4E化合物。



4D: 於實施例4產物(227毫克, 0.50毫莫耳)/無水THF (5毫升)溶液中在 -78°C 下加入 $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (0.60毫升, 0.60毫莫耳)且在 -78°C 下攪拌30分鐘, 接著在室溫下攪拌1小時。於 -78°C 下加入(10-樟腦磺醯基)哌氮丙啶(137毫克, 0.60毫莫耳)/無水THF (2毫升)溶液並在 -78°C 下攪拌30分鐘, 且在室溫下攪拌2小時。混合物經用飽和 NH_4Cl 溶液中

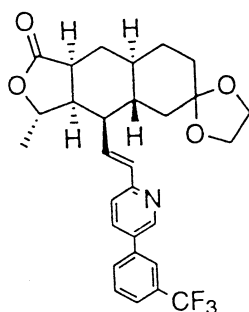


五、發明說明 (106)

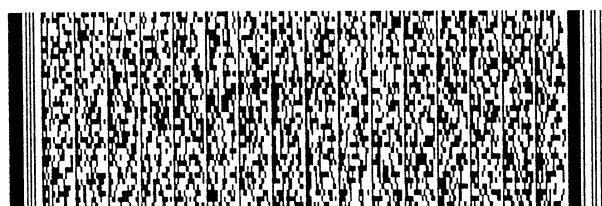
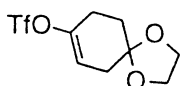
和後，以EtOAc萃取。有機層經食鹽水萃洗，脫水，並真
宜濃縮。剩餘物在氧化矽凝膠管柱上用EtOAc：己烷
(40:60)作為洗提劑快速層析術純化而得4D (100毫克)。
MS: 472 (MH^+)。

4E：於實施例4產物(227毫克，0.50毫莫耳)/無水THF (5
毫升)溶液中在 $-78^{\circ}C$ 下加入 $LiN(TMS)_2$ (0.6毫升，0.60毫
莫耳)並在 $-78^{\circ}C$ 下攪拌30分鐘，且在室溫下攪拌1小時。
於 $-78^{\circ}C$ 下加入多聚甲醛(225毫克，2.5毫莫耳)/無水THF
(2毫升)混合物並在 $-78^{\circ}C$ 下攪拌30分及在室溫下攪拌2天
。用飽和 NH_4Cl 溶液中中和混合物並用EtOAc萃取。有機層經
食鹽水萃洗，脫水，及真空濃縮。剩餘物在氧化矽凝膠管
柱上用EtOAc：己烷(40:60)作為洗提劑進行快速層析術處
理而得4E (30毫克)。MS: 486 (MH^+)。

實施例5



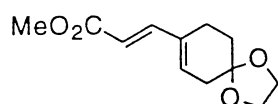
步驟1：



五、發明說明 (107)

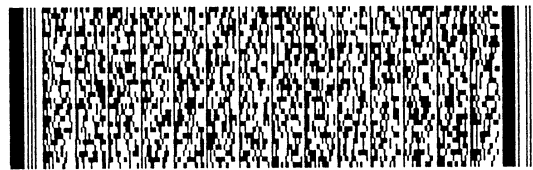
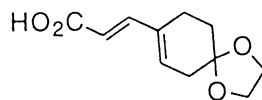
於1,4-環己烷二酮-伸乙基縮酮(10克, 64毫莫耳)和2,6-二-第三丁基-4-甲基吡啶(21克, 102毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (350毫升)中的溶液內在室溫下加入三氯甲烷磺酸酐(16毫升, 96毫莫耳)並攪拌混合物16小時。用 NaHCO_3 (飽和溶液)萃洗混合物。有機層經脫水(MgSO_4)後真空濃縮。剩餘物在氧化矽凝膠管柱上用EtOAc: 己烷(5:95接著10:90)作為洗提劑進行快速層析分離而得透明油狀所欲產物(13.4克, 72%)。

步驟2:



於步驟1產物(13克, 46毫莫耳)/DMF (150毫升)溶液中加入丙烯酸甲酯(8.4毫升, 92毫莫耳), Et_3N (19毫升, 138毫莫耳), 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1.62克, 2.3毫莫耳)。在 75°C 下攪拌混合物10小時。用 NH_4Cl (飽和溶液)稀釋混合物並用乙醚萃取。有機層經食鹽水萃洗, 脫水(MgSO_4), 並真空濃縮。剩餘物在氧化矽凝膠管柱上用EtOAc: 己烷(15:85)作為洗提劑進行快速層析術處理而得透明油狀所欲產物(9.15克, 89%)。

步驟3:



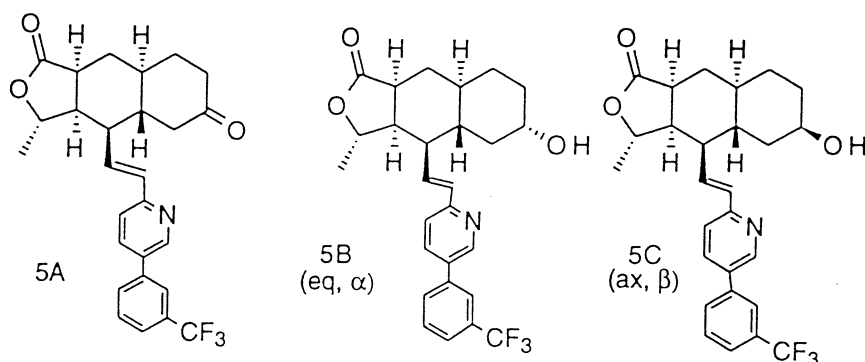
五、發明說明 (108)

於步驟2產物(9.15克, 40毫莫耳)/THF:CH₃OH (450毫升, 1:1)溶液中加入NaOH (225毫升, 10%)。在室溫下攪拌混合物3小時。混合物經水稀釋, 用CH₂Cl₂萃取, 以10% HCl酸化, 再用EtOAc萃取。有機層經食鹽水萃取, 脫水(MgSO₄), 並真空濃縮而得淡黃色固體所欲化合物(8.00克, 95%)。

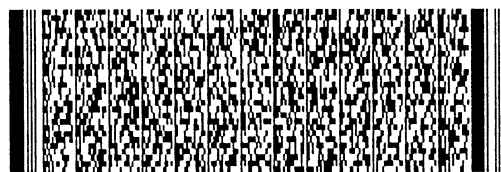
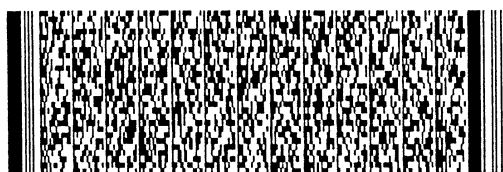
步驟4:

以類似實施例1步驟3至6和9所述的方式處理步驟3產物而得蒼白色固體標題化合物(外消旋物); MS (ESI) m/z 514 (MH⁺, 100%)。

依下文所述處理實施例5產物而得實施例5A, 5B和5C化合物:



5A: 將實施例5化合物(65毫克, 0.13毫莫耳)與HCl (2毫升, 5%)在丙酮(2毫升)內的混合物置於回流溫度下攪拌16小時。混合物經NaHCO₃(飽和溶液)中和後, 用EtOAc萃取。有機層經食鹽水萃取, 脫水(MgSO₄)並真空濃縮。剩餘



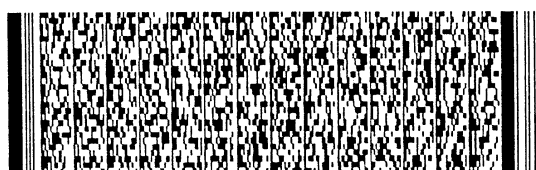
五、發明說明 (109)

物用EtOAc：己烷(40:60)作為洗提劑進行製備型TLC分離而得5A (42毫克, 71%), 白色固體HCl鹽。MS (FAB) m/z 470 (MH^+ , 100%)。

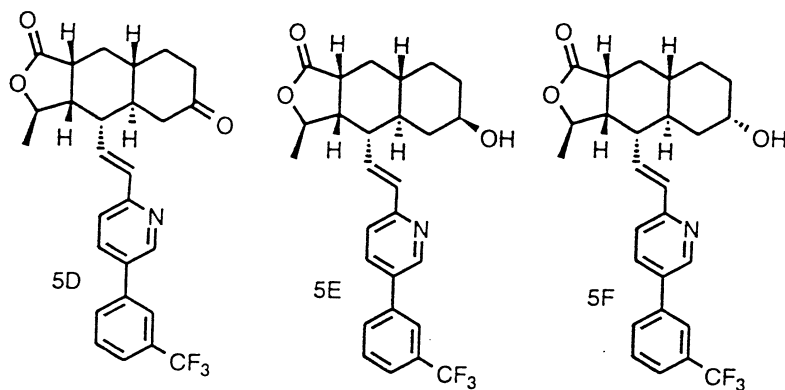
5B：於5A (70毫克, 0.15毫莫耳)在THF:CH₃OH (10毫升, 1:1)中的溶液內加入NaBH₄ (11毫克, 0.30毫莫耳)。在室溫下攪拌混合物10分鐘。混合物經NH₄Cl(飽和溶液)稀釋後用EtOAc萃取。有機層經食鹽水萃洗, 脫水(MgSO₄)並真空濃縮。剩餘物用EtOAc：己烷(60:40)作為洗提劑進行製備型TLC分離而得5B (39毫克, 55%), 為白色固體HCl鹽。MS (FAB) m/z 472 (MH^+ , 100%)。

5B：於5A (70毫克, 0.15毫莫耳)/無水THF (5毫升)溶液中在-78℃下加入K-Selectride® (0.23毫升, 0.23毫莫耳, 1.0 M, THF中)。在-78℃下攪拌混合物1.5小時。將混合物用NH₄Cl(飽和溶液)稀釋並用EtOAc萃取。有機層經食鹽水萃洗, 脫水(MgSO₄)並真空濃縮。剩餘物用EtOAc：己烷(60:40)作為洗提劑進行製備型TLC分離而得5C (45毫克, 63%)為白色固體HCl鹽。MS (FAB) m/z 472 (MH^+ , 100%)。

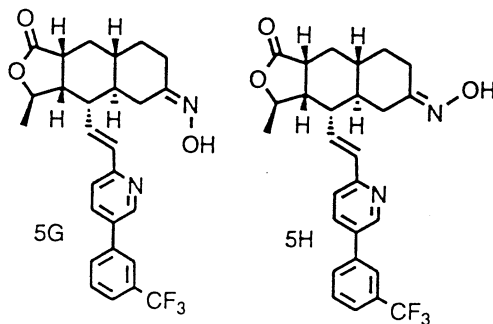
以類似於對實施例5A-5C所述方式使用鏡像異構上純的起始物製得化合物5D, 5E和5F：



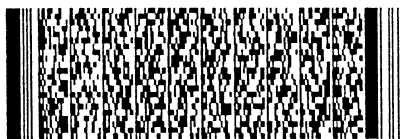
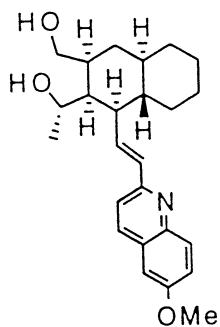
五、發明說明 (110)



用5D，以諳於此技者熟知的習用方法可製得下面的化合物5G和5H：



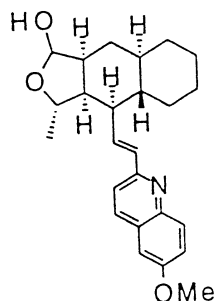
實施例6，6A，6B，6C



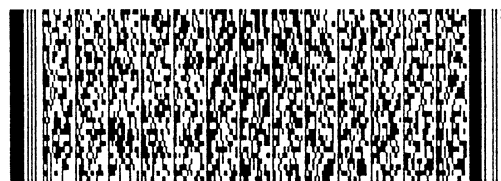
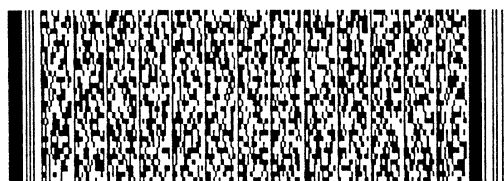
五、發明說明 (111)

6 :

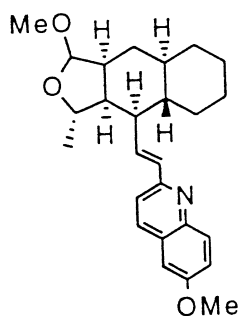
於實施例1AB (0.91 克, 2.3 毫莫耳)/ 無水THF (20 毫升) 溶液中在室溫下攪拌分數份地加入LAH (0.18 克, 4.6 毫莫耳)。在室溫下攪拌混合物30 分鐘。滴加NaOH (10%, 0.50 毫升) 接著加入EtOAc (50 毫升) 和MgSO₄ 粉末。將混合物激烈攪拌10 分鐘後過濾。將濾液真空濃縮而得白色固體標題化合物(0.88 克, 96%)。MS (FAB) m/z 396 (MH⁺, 100%)。



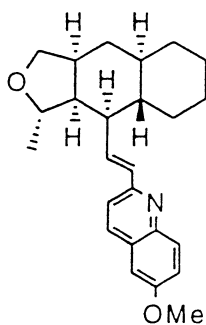
6A : 於實施例1AB (0.200 克, 0.511 毫莫耳) 在無水甲苯 (10 毫升) 中的溶液內在-78 °C 下滴加入DIBAL (0.76 毫升, 0.77 毫莫耳, 1.0 M, 甲苯中) 並在-78 °C 下攪拌混合物1.5 小時。加入EtOAc 並攪拌至室溫。加入水且激烈攪拌1 小時。分出有機層並用EtOAc 萃取水層。合併有機層經脫水 (MgSO₄) 並真空濃縮。剩餘物在氧化矽凝膠管柱上用 EtOAc : 己烷(30:70) 作為洗提劑進行快速層析分離而得白色固體標題化合物(0.100 克, 50%)。MS (FAB) m/z 394 (MH⁺, 100%)。



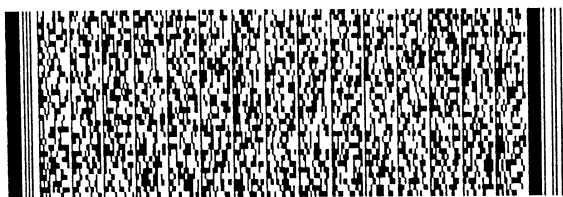
五、發明說明 (112)



6B：於實施例6A (50 毫克，0.13 毫莫耳)/CH₃OH (20 毫升) 溶液中在0 °C 下滴加BF₃ · OEt₂ (31 毫升，0.26 毫莫耳)並在3 小時內將混合物從0 °C 攪拌到室溫。真空濃縮CH₃OH。剩餘物在EtOAc 與NaHCO₃ (飽和溶液) 之間分配。有機層經脫水(MgSO₄) 後真空濃縮。剩餘物經用EtOAc : 己烷(20:80) 作為洗提劑進行製備型TLC 分離而得標題化合物(30 毫克)。HCl 鹽：蒼白色固體。MS (FAB) m/z 408 (MH⁺, 100%)。



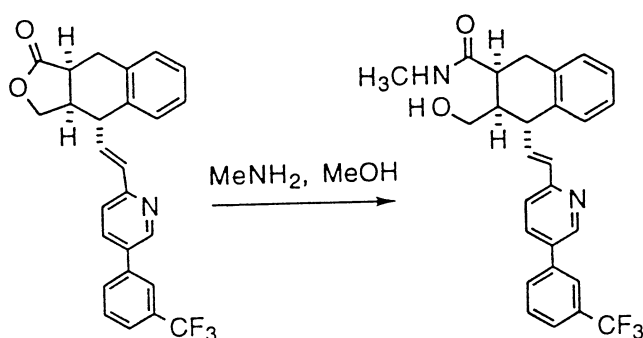
6C：於實施例6A (50 毫克，0.13 毫莫耳)/CH₂Cl₂ (20 毫升) 溶液中在-78 °C 下加入BF₃ · OEt₂ (31 毫升，0.26 毫莫耳)和



五、發明說明 (113)

Et₃SiH (0.24 毫升, 1.3 毫莫耳)。在 -78 °C 下將混合物攪拌到室溫 3 小時。將混合物置於 CH₂Cl₂ 與 NaHCO₃ (飽和溶液) 之間分配。將有機層脫水 (MgSO₄) 和真空濃縮。剩餘物經用 EtOAc : 己烷 (20:80) 作為洗提劑進行製備型 TLC 分離而得標題化合物 (38 毫克)。HCl 鹽：蒼白色固體。MS (FAB) m/z 378 (MH⁺, 100%)。

實施例 7, 7A, 7B



7

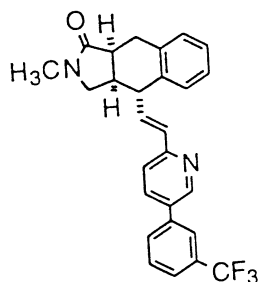
7. 將依類似實施例 3 的方式製得之內酯 (75 毫克, 0.17 毫莫耳) 溶在 2.0 M CH₃NH₂/CH₃OH 溶液 (3.0 毫升) 內並在室溫 N₂ 下攪拌 1 小時。此時, tlc 顯示沒有起始物留下, 且有更極性的點出現。將溶液溶在 Et₂O (30 毫升) 內且用食鹽水 (30 毫升 x 2) 萃洗, 脫水 (Na₂SO₄) 並在迴轉蒸發器內脫除溶劑。得到白色固體標題化合物 (實施例 7) (70 毫克, 86%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.5 (m, 1H); 2.82 (d, J=4.6 Hz, 3H); 3.0 (dd, J=5.4; 16.8 Hz, 1H); 3.07 (m, 1H); 3.25 (dd, J=10.1; 16.8 Hz, 1H); 3.67 (dd, J=5.5;

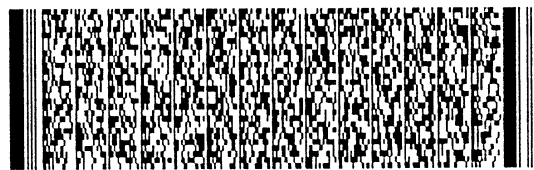
五、發明說明 (114)

11.6 Hz, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.89 (dd, $J=8.0$; 11.4, 1H); 6.33 (D, $J=15.6$ Hz, 1H); 6.49 (m, 1H); 6.95 (dd, $J=7.0$; 15.6 Hz, 1H); 7.2 (m, 4H); 7.25 (d, $J=8.2$ Hz, 1H); 7.64 (t, $J=7.6$ Hz, 1H); 7.70 (d, $J=7.9$, 1H); 7.78 (d, $J=7.6$, 1H); 7.82 (m, 2H); 8.73 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)。

^{13}C -NMR (CDCl_3): 175.93; 154.80; 147.57; 139.59; 138.22; 134.93; 134.79; 134.24; 133.43; 130.81; 130.57; 130.07; 129.58; 129.11; 126.74; 126.30; 124.68; 123.50; 121.74; 62.52; 44.54; 42.89; 39.58; 28.66; 26.40。MS: 467 ($M+1$)。HRMS: 467.1947 (計算值: 467.1946)。



7A: 將實施例7 (40 毫克) 在 N_2 氣圍下溶於無水 CH_2Cl_2 (3 毫升) 中並經由注射筒滴加 SOCl_2 (0.1 毫升)。在室溫下攪拌溶液1 小時。添加 NaHCO_3 (飽和溶液, 15 毫升) 驟止反應。用 Et_2O (3 x 30 毫升) 萃取水懸浮液。合併有機部份並用食鹽水萃洗, 脫水(Na_2SO_4) 後在迴轉蒸發器內乾燥。得到

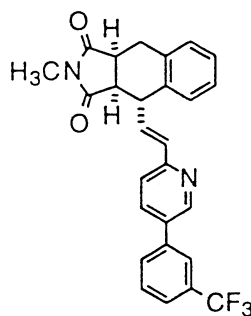


五、發明說明 (115)

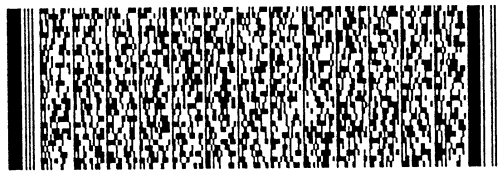
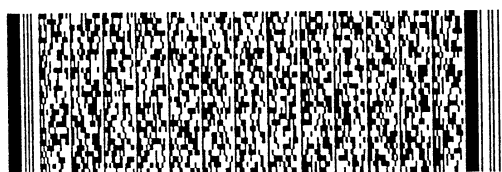
白色固體標題化合物(35毫克, 91%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.82 (m, 1H); 3.0 (dd, $J=6.4$; 14.7 Hz, 1H); 3.04 (s, 3H); 3.23 (m, 1H); 3.30 (dd, $J=8.2$; 14.7 Hz, 1H); 3.48 (t, 7.9 Hz, 1H); 4.20 (dd, $J=4.4$; 9.3 Hz, 1H), 4.48 (dd, $J=7.8$; 9.2 Hz, 1H); 6.70 (d, $J=15.6$ Hz, 1H); 7.0 (dd, $J=8.4$; 15.6 Hz, 1H); 7.25-7.35 (m, 4H); 7.43 (d, $J=7.7$ Hz, 1H); 7.64 (t, $J=7.6$ Hz, 1H); 7.72 (d, $J=7.6$, 1H); 7.83 (d, $J=7.4$, 1H); 7.88 (s, broad, 1H); 8.73 (dd, $J=2.4$; 8.1 Hz, 1H); 8.84 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 167.21; 154.36; 148.03; 138.42; 138.18; 136.28; 135.01; 134.89; 133.77; 132.32; 130.15; 129.63; 128.26; 127.07; 126.88; 126.56; 124.74; 124.70; 123.71; 123.68; 121.84; 73.17; 45.12; 40.88; 39.01; 34.18; 30.79。

MS: 449 ($M+1$)。HRMS: 449.1842(計算值: 449.1841)。



7B: 將實施例7粗產物(45毫克)在0 °C N_2 氣圍下溶於丙酮(2

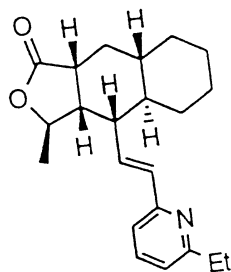


五、發明說明 (116)

毫升)內。滴加Jones藥劑直到紅色持續存在為止。滴加乙醇以驟止反應到紅色完全消褪。用Et₂O和水稀釋所得綠色懸浮液，並用食鹽水萃取有機相，脫水(MgSO₄)後，在迴轉蒸發器內脫除溶劑。將粗酸於N₂氣圍下溶在無水CH₂Cl₂ (5毫升)並經由注射筒滴加SOCl₂ (0.1毫升)。在室溫下攪拌溶液1小時。添加NaHCO₃ (飽和溶液，15毫升)以驟止反應。用Et₂O (3 x 30毫升)萃取水懸浮液。合併有機液份並用食鹽水萃取，予以脫水(MgSO₄)並在迴轉蒸發器內蒸乾。於快速層析術(30% EtOAc/己烷)後得到所欲醯亞胺(35毫克，77%)。¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.86 (s, 3H); 3.20 (m, 2H); 3.5 (m, 1H); 3.58 (dd, J=1.8; 9.2 Hz, 1H); 4.4 (m, 1H); 6.38 (dd, J=1.2; 15.6 Hz, 1H); 7.10 (dd, J=5.2; 15.6 Hz, 1H); 7.2-7.4 (m, 5H); 7.65 (t, J=7.7 Hz, 1H); 7.72 (d, J=7.6, 1H); 7.8 (d, J=7.6, 1H); 7.86 (s, 1H); 7.92 (d, J=8.2 Hz, 1H); 8.86 (s, 1H)。MS: 463 (M+1)。HRMS: 463.1634 (計算值: 463.1633)。

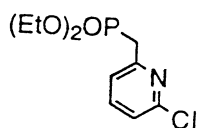
實施例8

(+)-(3R, 3aS, 4S, 4aR, 8aS, 9aR)-十氫-4-[(E)-2-(6-乙基-2-吡啶基)乙烯基]-3-甲基萘并[2,3-c]呋喃-1(3H)-酮



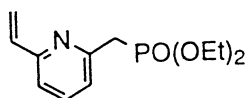
五、發明說明 (117)

步驟1：製備

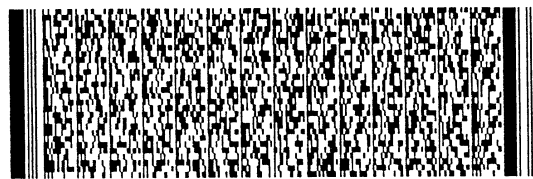
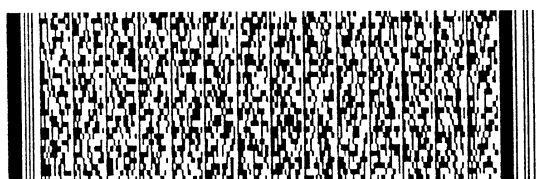


使用類似實施例1步驟8的程序，用氯膦酸二乙酯處理2-氯-6-甲基吡啶而得透明油狀物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (t, 6H, J=7 Hz), 3.43 (d, 2H, J=22 Hz), 4.15 (dq, 4H, J=7, 7 Hz), 7.27 (dd, 1H, J=8, 2 Hz), 7.38 (dd, 1H, J=8, 2 Hz), 7.66 (t, 1H, J=8 Hz); MS (FAB) m/z 264 (MH⁺, 100%)。

步驟2：製備



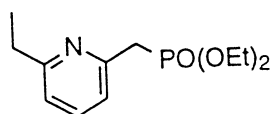
於步驟1產物(5.24克，19.9毫莫耳)/無水THF (100毫升)溶液中加入Pd(PPh₃)₄ (1.2克，1.0毫莫耳)和乙基三丁基錫(8.72毫升，29.9毫莫耳)。在密閉加壓管內於120°C Ar下加熱混合物16小時。水層經10% NaOH和固體NaHCO₃中和後，用CH₂Cl₂萃取。有機層經脫水(MgSO₄)後真空濃縮。剩餘物在氧化矽凝膠管柱上用EtOAc：己烷(40:60接著80:20)作為洗提劑進行快速層析術而得透明油狀所欲產物(3.66克，72%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (t, 6H, J=7 Hz), 3.48 (d, 2H, J=22 Hz), 4.15 (dq, 4H,



五、發明說明 (118)

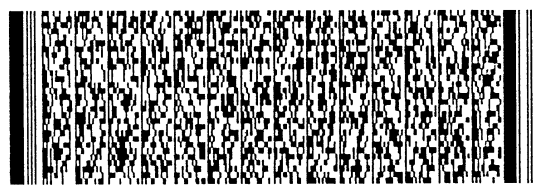
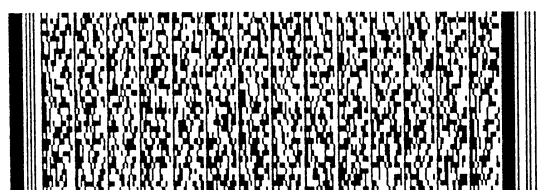
$J=7, 7 \text{ Hz}$), $5.52 \text{ (d, 1H, } J=11 \text{ Hz)}$, $6.26 \text{ (d, 1H, } J=17 \text{ Hz)}$, $6.85 \text{ (dd, 1H, } J=17, 11 \text{ Hz)}$, $7.26-7.34 \text{ (m, 2H)}$, $7.66 \text{ (t, 1H, } J=8 \text{ Hz)}$; MS (CI) m/z 256 (MH^+ , 100%); 元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{P} \cdot 0.50 \text{ H}_2\text{O}$ 計算值: C, 54.54; H, 7.25; N, 5.30; P, 11.72。實測值: C, 54.80; H, 7.21; N, 5.34; P, 11.87。

步驟3：製備



於步驟2產物(3.58克, 14.0毫莫耳)/ CH_3OH (100毫升)溶液中攪拌加入5% Pd/C (0.36克)。在室溫 H_2 (1大氣壓)下攪拌混合物16小時。用EtOAc稀釋混合物後, 用10% HCl萃取。將固體濾出並用 CH_3OH 洗。將濾液和洗液合併並真空濃縮而得透明油狀所欲產物(3.56克, 99%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (t, 6H, $J=7 \text{ Hz}$), 1.34 (t, 3H, $J=7.6 \text{ Hz}$), 2.84 (q, 2H, $J=7.6 \text{ Hz}$), 3.44 (d, 2H, $J=22 \text{ Hz}$), 4.13 (dq, 4H, $J=7, 7 \text{ Hz}$), 7.08 (d, 1H, $J=7.6 \text{ Hz}$), 7.25 (d, 1H, $J=7.6 \text{ Hz}$), 7.59 (t, 1H, $J=7.6 \text{ Hz}$); MS (CI) m/z 258 (MH^+ , 100%); 元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{P} \cdot 0.50 \text{ H}_2\text{O}$ 計算值: C, 54.13; H, 7.95; N, 5.26; P, 11.63。實測值: C, 54.19; H, 7.95; N, 5.25; P, 11.65。

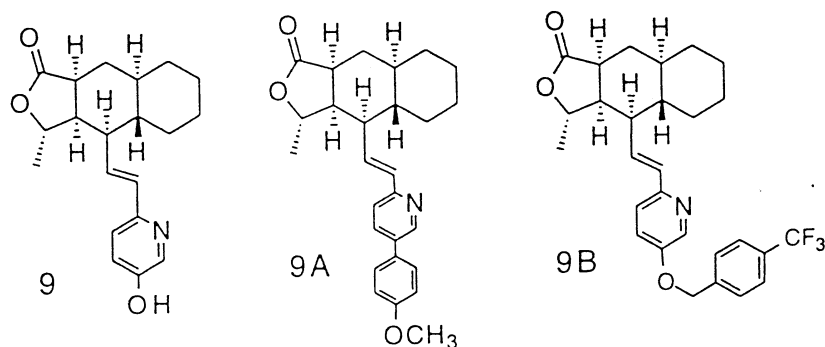
步驟4：使用類似實施例1步驟9所述程序, 將步驟3產物與



五、發明說明 (119)

實施例1步驟6產物組合而得白色膠狀標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.78-2.01 (m, 12H), 1.36 (t, 3H, $J=7.6$ Hz), 1.49 (d, 3H, $J=6$ Hz), 2.36-2.43 (m, 2H), 2.70-2.78 (m, 1H), 2.86 (q, 2H, $J=7.6$ Hz), 4.77-4.85 (m, 1H), 6.47-6.58 (m, 2H), 7.06 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.11 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.59 (t, 1H, $J=7.6$ Hz)。HCl 鹽：蒼白色固體； $[\alpha]_D^{22} = +21.3^\circ$ (c 0.41, CH_3OH)；MS (ESI) m/z 340 (MH^+ , 100%)。元素分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1.50 \text{ H}_2\text{O}$ 計算值：C, 65.58；H, 8.25；N, 3.48。實測值：C, 65.54；H, 8.40；N, 3.68。

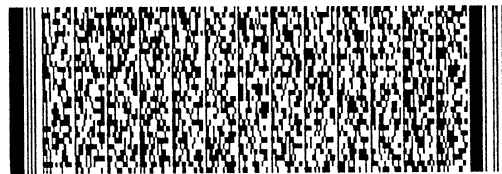
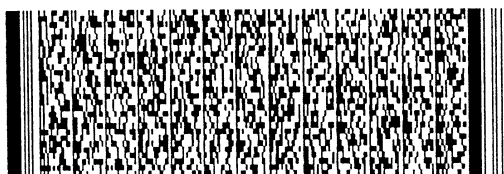
實施例9，9A與9B



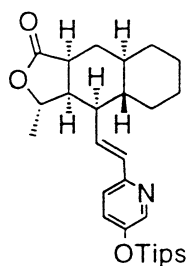
實施例9，步驟1：使用類似於實施例1，步驟7的程序，用三異丙基矽烷基氯處理3-羥基-6-甲基吡啶。

步驟2：使用類似實施例1步驟8的程序，用氯膦酸-二乙酯處理步驟1產物。

步驟3：



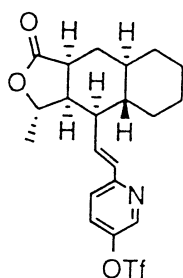
五、發明說明 (120)



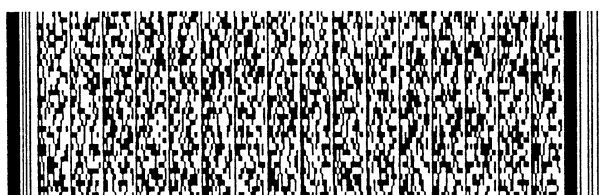
使用類似實施例1，步驟9的程序，將步驟3產物與實施例1，步驟6產物組合而得白色固體所欲產物(Tips為三異丙基矽烷基)；MS (FAB) m/z 484 (MH^+ , 100%)。

步驟4：依實施例1，步驟10所述處理步驟3產物而得實施例9產物。HCl鹽，蒼白色固體；MS (CI) m/z 342 (MH^+ , 100%)。

實施例9A，步驟1：



將實施例9產物(30毫克，0.092毫莫耳)和 Et_3N (64毫升，0.46毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (5毫升)中的溶液內於室溫下加入三氟甲烷磺酸酐(46毫升，0.28毫莫耳)並攪拌混合物10分鐘後，用水萃洗。有機層經脫水($MgSO_4$)並真空濃縮。



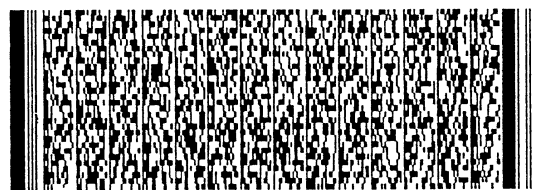
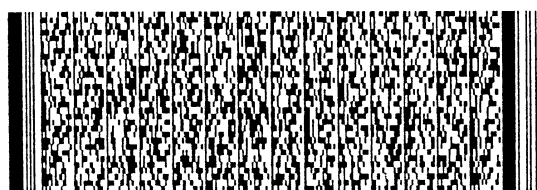
五、發明說明 (121)

剩餘物在氧化矽凝膠管柱上用EtOAc：己烷(40:60)作為洗提劑進行快速層析術而得所欲三氟甲烷磺酸酯(42毫克，100%)。HCl鹽，淡黃色固體，MS (FAB) m/z 460 (MH^+ ，100%)。

步驟2：於步驟1產物(37毫克，0.081毫莫耳)和對-甲氧基苯基酮(24毫克，0.16毫莫耳)在甲苯(2毫升)中的溶液內加入EtOH (0.5毫升)， K_2CO_3 (44毫克，0.32毫莫耳)/ H_2O (1毫升)，與 $Pd(PPh_3)_4$ (9毫克，0.008毫莫耳)。將該混合物置於密閉加壓管內在120°C Ar下加熱16小時。混合物經EtOAc稀釋，以5% NaOH與食鹽水萃洗，脫水($MgSO_4$)並真空乾燥。剩餘物用EtOAc：己烷(40:60)作為洗提劑進行製備型TLC分離而得9A (24毫克，71%)。HCl鹽，白色固體。MS (CI) m/z 418 (MH^+ ，100%)。

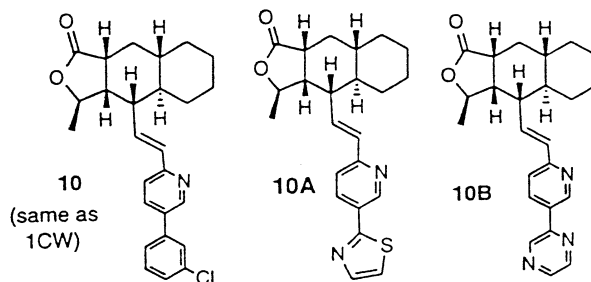
實施例9B：

將實施例9產物(33毫克，0.10毫莫耳)，4-(三氟甲基)苯基溴(36毫克，0.15毫莫耳)，和 K_2CO_3 (42毫克，0.30毫莫耳)在丙酮(2毫升)中的混合物置於回流溫度下攪拌3小時。濾出固體並用EtOAc洗清。將濾液與洗液合併後真空濃縮。剩餘物用EtOAc：己烷(40:60)作為洗提劑進行製備型TLC分離而得實施例9B (41毫克，85%)。HCl鹽，蒼白色固體。MS (CI) m/z 486 (MH^+ ，100%)。



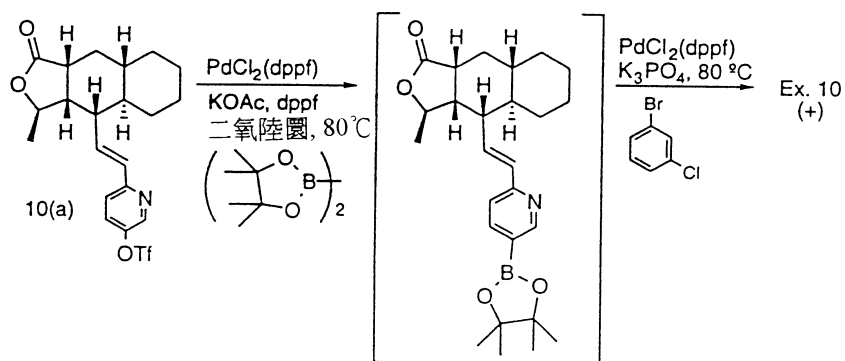
五、發明說明 (122)

實施例10, 10A, 10B

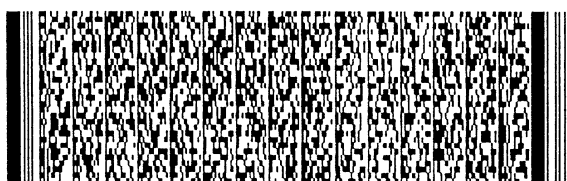


實施例9 偶合程序的另外選擇，

方法A：



將10(a)(類似實施例9A，步驟1，使用恰當起始物製得者，460毫克，1.00毫莫耳)，二硼頻哪醇(diboron pinacol)酯(305毫克，1.20毫莫耳)，乙醚鉀(294毫克，3.00毫莫耳)，1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵(55毫克，0.10毫莫耳)與二氯[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵](鈀(II)二氯甲烷加成物(82毫克，0.10毫莫耳)在1,4-二氧陸園(5毫升)中的混合物置於密閉加壓管內於80°C N₂下加熱2小時



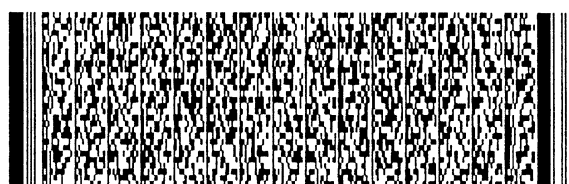
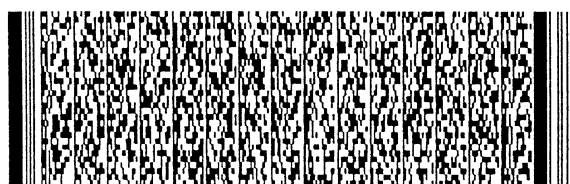
五、發明說明 (123)

。將混合物冷卻到室溫。於此混合物中加入1-溴-3-氯-苯(235微升, 2.00毫莫耳), K_3PO_4 (636毫克, 3.00毫莫耳), 二氯-[1, 1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]-鈾(II)二氯甲烷加成物(41毫克, 0.050毫莫耳), 和1, 4-二氧陸園(5毫升)。將混合物置於密閉加壓管內在80℃氮氣下加熱16小時。將混合物置於 NH_4Cl (飽和溶液)與EtOAc之間分配。有機層經食鹽水萃洗後, 脫水($MgSO_4$), 並真空濃縮。剩餘物在氧化矽凝膠管柱上用EtOAc: 己烷(20:80, 接著25:75)作為洗提劑進行快速層析術而得(+)-實施例10 (360毫克, 85%)為蒼白色固體。HCl鹽: 蒼白色固體: MS (FAB) m/z 422 (MH^+ , 100)。

方法B:

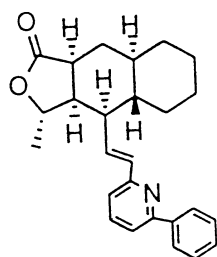
10A: 將10(a) (46毫克, 0.10毫莫耳), 2-三丁錫烷基噻唑(112毫克, 0.30毫莫耳), 和四-(三苯膦)鈾(12毫克, 0.010毫莫耳)在N-甲基吡咯啉酮(1毫升)中的混合物置於密閉加壓管內在12℃氮氣下加熱20小時。將混合物置於 H_2O 與乙醚之間分配。有機層經食鹽水萃洗後, 脫水($MgSO_4$)並真空濃縮。剩餘物在氧化矽凝膠板上用EtOAc: 己烷(30:70)作為洗提劑進行製備型TLC分離而得實施例10A (17毫克)。MS: 395 (MH^+)。

10B: 使用類似程序製備實施例10B: MS: 392 (MH^+)。



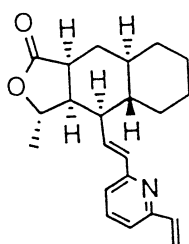
五、發明說明 (124)

實施例11

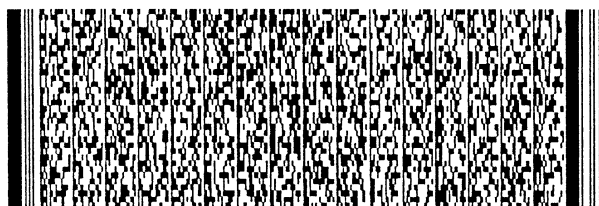


於實施例1L (20 毫克, 0.058 毫莫耳) 和 苯醌酸 (14 毫克, 0.12 毫莫耳) 在 甲苯 (2 毫升) 中的溶液內加入 EtOH (0.5 毫升), K_2CO_3 (32 毫克, 0.23 毫莫耳) / H_2O (1 毫升), 和 $Pd(PPh_3)_4$ (7 毫克, 0.006 毫莫耳)。將混合物置於密閉加壓管內於 $120^\circ C$ Ar 下加熱 16 小時。用 EtOAc 稀釋混合物, 以 5% NaOH 和 食鹽水萃洗, 脫水 ($MgSO_4$), 並真空濃縮。剩餘物用 EtOAc : 己烷 (20:80) 作為洗提劑進行製備型 TLC 分離而得標題化合物 (10 毫克, 71%)。HCl 鹽, 蒼白色固體。MS (CI) m/z 388 (MH^+ , 100%)。

實施例12



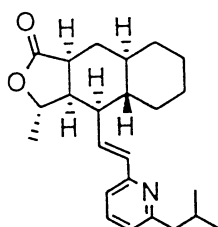
將實施例1L (333 毫克, 0.963 毫莫耳) 與 乙烯基三正丁



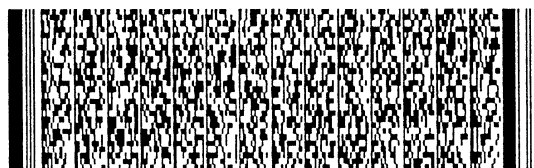
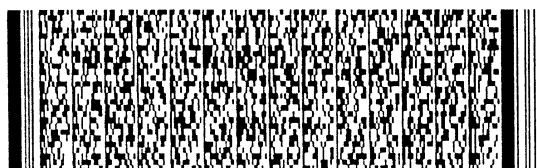
五、發明說明 (125)

基錫(424 微升, 1.44 毫莫耳)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (62 毫克, 0.05 毫莫耳)在THF (10 毫升)中的混合物置於密閉加壓管內在 120°C Ar下加熱16 小時。混合物經EtOAc稀釋, 以 NH_4Cl (飽和溶液)與食鹽水萃洗, 脫水(MgSO_4)並真空濃縮。剩餘物在氧化矽凝膠管柱上用EtOAc: 己烷(20:80)作為洗提劑進行快速層析術而得標題化合物(281 毫克, 86%)為白色固體。MS (CI) m/z 338 (MH^+ , 100%)。

實施例13

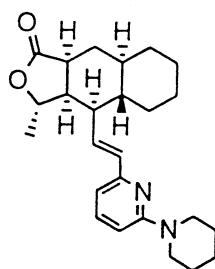


於 ZnCl_2 (0.96 毫升, 0.5 M THF 中)溶液內在 -78°C 下加入氯化異丁鎂(0.22 毫升, 2.0 M, 乙醚中)。將混合物於1 小時內從 -78°C 攪拌到室溫。於所得混合物中加入實施例1L (30 毫克)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 毫克)。將混合物置於密閉加壓管內在 120°C Ar下加熱2.5 小時。混合物經EtOAc稀釋, 用 NH_4Cl (飽和溶液)萃洗, 脫水(MgSO_4)並真空濃縮。剩餘物經用EtOAc: 己烷(20:80)作為洗提劑進行製備型TLC分離而得標題化合物(16 毫克)為HCl 鹽, 白色固體。MS (FAB) m/z 368 (MH^+ , 100%)。



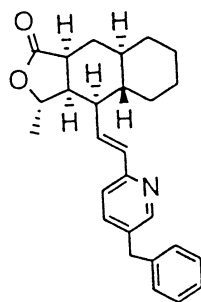
五、發明說明 (126)

實施例14



將實施例1L (20 毫克, 0.058 毫莫耳) 與六氫吡啶(0.5 毫升)置於密閉加壓管內在190 °C Ar下加熱13 小時。混合物經EtOAc 稀釋, 以NaHCO₃ (飽和溶液) 與食鹽水萃洗, 脫水(MgSO₄) 並真空濃縮。剩餘物用EtOAc : 己烷(30:70) 作為洗提劑進行製備型TLC 分離而得標題化合物(15 毫克, 66%)。HCl 鹽, 白色固體。MS (CI) m/z 395 (MH⁺, 100%)。

實施例15



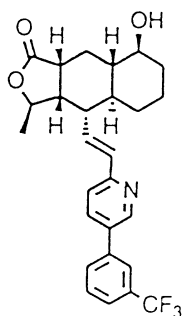
於ZnCl₂ 溶液(0.95 毫升, 0.44 毫莫耳, 0.5 M, THF 中) 在-78 °C 下加入氯化苄基鎂(0.44 毫升, 0.44 毫莫耳, 1.0



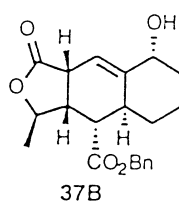
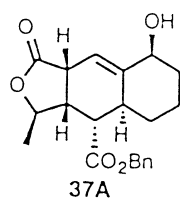
五、發明說明 (127)

M, 乙醚中)。在1小時內將混合物從 -78°C 加熱到室溫。於所得混合物中加入實施例9A, 步驟1產物(40毫克, 0.087毫莫耳)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10毫克, 0.009毫莫耳)。將混合物置於密閉加壓管內於 120°C Ar下加熱16小時。混合物經EtOAc稀釋, 以食鹽水萃洗, 脫水(MgSO_4)和真空濃縮。剩餘物經用EtOAc: 己烷(30:70)作為洗提劑進行製備型TLC分離而得標題化合物(34毫克, 97%)。HCl鹽, 蒼白色固體。MS (FAB) m/z 402 (MH^+ , 100%)。

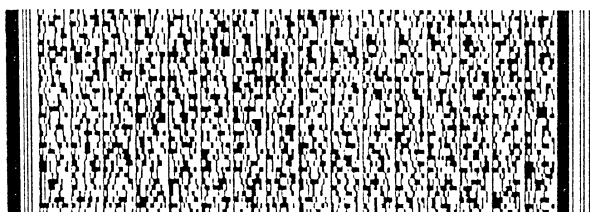
實施例16, 16A, 16B和16C



步驟1:



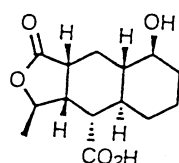
將6 (3.15克)和 SeO_2 (3.10克)在1,4-二氧陸園(50毫升)和吡啶(5毫升)中的混合物置於密閉加壓管內於 100°C



五、發明說明 (128)

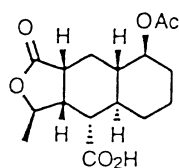
下加熱1小時。將混合物冷卻到室溫，過濾並真空濃縮。剩餘物在氧化矽凝膠管柱上用EtOAc：己烷(30:70)作為洗提劑進行快速層析處理而得37B (950毫克)和37A (1.05克)。

步驟2：

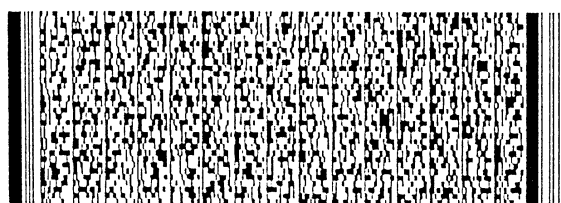


將37A (1.05克)和PtO₂ (250毫克)在EtOAc (70毫升)中的混合物置於室溫氫氣圍下攪拌16小時。將混合物過濾並將濾液真空濃縮而得所欲產物(670毫克，85%)。

步驟3：

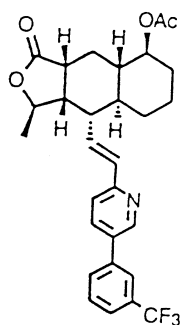


將步驟2產物(670毫克)和Ac₂O (2毫升)在吡啶(5毫升)中的混合物置於室溫下攪拌16小時。將混合物倒在稀HCl溶液和冰的混合物內並攪拌1小時。用乙醚萃取所得混合物。有機層經食鹽水萃洗，脫水並真空濃縮而得所欲產物(700毫克)。



五、發明說明 (129)

步驟4：

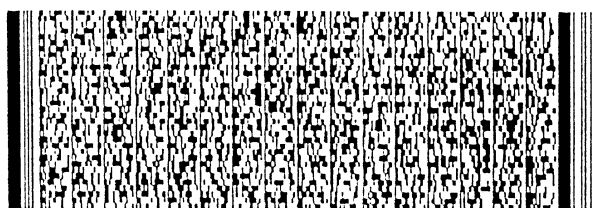


以類似實施例1，步驟6和9中所述方式，使用恰當的磷酸酯處理步驟3產物而得所欲化合物。

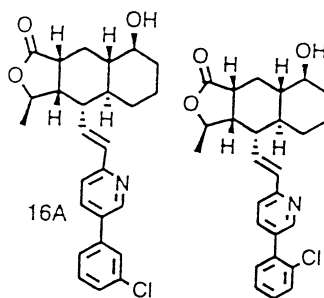
步驟5：

將步驟4產物(100毫克)，NaOH (10%，2毫升)，和CH₃OH (2毫升)在THF (7毫升)中的混合物置於0℃下攪拌3小時。混合物經飽和NH₄Cl溶液中中和後，以乙醚萃取。有機層經食鹽水萃洗，脫水，並真空濃縮。剩餘物在氧化矽凝膠管柱上用EtOAc：己烷(45:55，接著50:50)作為洗提劑進行快速層析處理得到標題產物(25毫克)。MS (FAB) m/z 472 (MH⁺, 100)。

於實施例16，步驟4-5的程序中使用恰當的磷酸酯，製得下列化合物16A和16B：



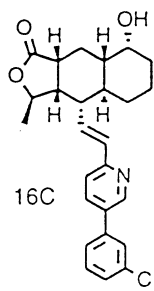
五、發明說明 (130)



16A: (MS (ESI) m/z 438 (MH^+ , 100);

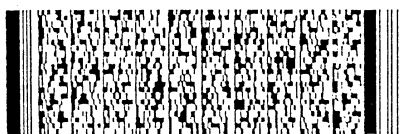
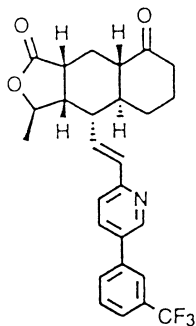
16B: MS (ESI) m/z 438 (MH^+ , 100).

使用實施例16，步驟2-5的程序，採用起始物37B，製得下示化合物16C：



MS (FAB) m/z 472 (MH^+ , 100).

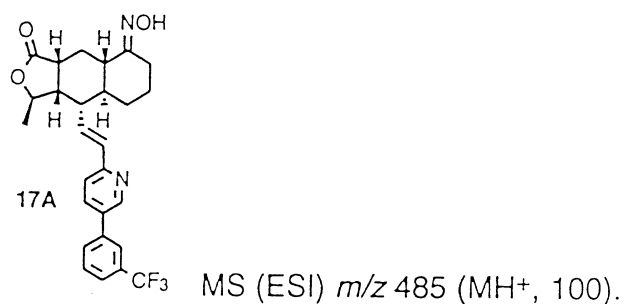
實施例17和17A



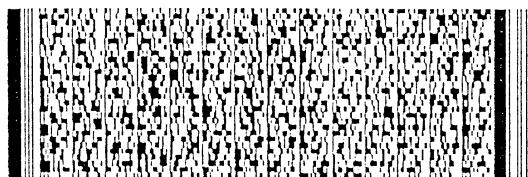
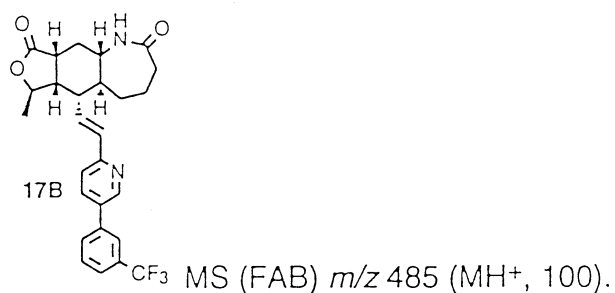
五、發明說明 (131)

於實施例16 鹽酸鹽產物(20 毫克)/ 丙酮(5 毫升)溶液中在室溫下加入Jones 藥劑直到紅包持續存在為止。用EtOH 驟止反應並用乙醚萃取。有機層以鹽鹽水萃洗，脫水並真空濃縮而得標題化合物(20 毫克)。MS (FAB) m/z 470 (MH^+ , 100)。

用實施例17 化合物，可用諸於此技者所知習用方法製得下示化合物：

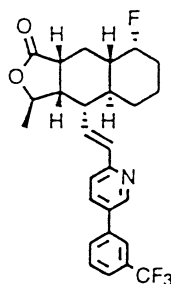


用17A，以諸於此技者所知習用方法可製得下示化合物：



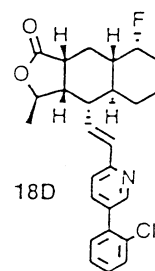
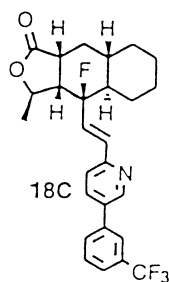
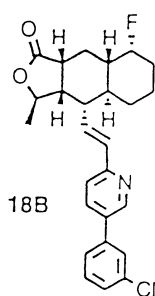
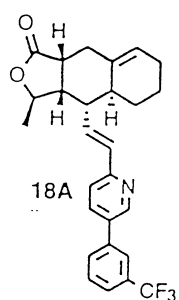
五、發明說明 (132)

實施例18，18A，18B，18C和18D



於實施例16產物(12毫克)/CH₂Cl₂ (2毫升)溶液中在0℃下加入DAST(三氟化二乙胺基硫)(2-3滴)並使混合物熱至室溫。混合物經NaHCO₃溶液(飽和)及食鹽水萃洗後，脫水並真空濃縮。剩餘物在氧化矽凝膠管柱上用EtOAc：己烷(35:65)作為洗提劑進行快速層析術處理而得標題產物(8毫克)。MS (ESI) *m/z* 474 (MH⁺, 100)。

使用實施例18的產物，以實施例16C產物作為起始物，製得化合物18A；類似地，使用恰當起始物，也製得化合物18B，18C和18D：



18A: MS (FAB) *m/z* 454 (MH⁺, 100).

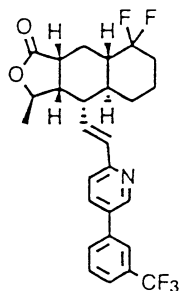
18B: MS (ESI) *m/z* 440 (MH⁺, 100).

18C: MS (ESI) *m/z* 474 (MH⁺, 100).

18D: MS (ESI) *m/z* 440 (MH⁺, 100).

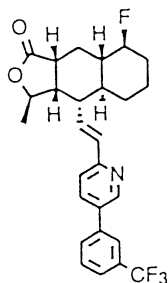
五、發明說明 (133)

實施例19

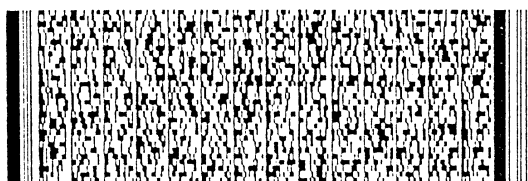
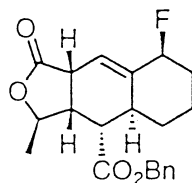


於實施例17產物(60毫克)/CH₂Cl₂ (5毫升)溶液中加入DAST (250毫升)並在室溫下攪拌3天。混合物經用飽和NaHCO₃溶液與食鹽水萃洗後，脫水並真空濃縮。剩餘物在氧化矽凝膠管柱上用EtOAc：己烷(35:65)作為洗提劑進行快速層析術處理而得標題產物。MS (FAB) m/z 492 (MH⁺, 100)。

實施例20，20A和20B



步驟1：



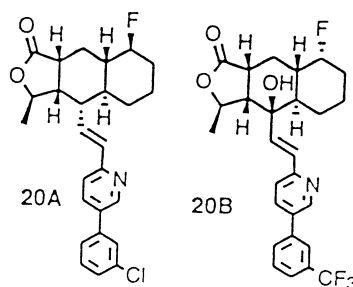
五、發明說明 (134)

於化合物37B (180 毫克)/CH₂Cl₂ 溶液中在-78 °C 下加入 DAST 並攪拌15 分鐘。混合物經飽和NaHCO₃ 溶液與食鹽水萃取，脫水並真空濃縮。剩餘物在氧化矽凝膠管柱上用 EtOAc : 己烷(10:90) 作為洗提劑進行快速層析術而得所欲產物(100 毫克)。

步驟2：

以類似實施例16，步驟2和4所述方式處理步驟1產物而得標題化合物。MS (ESI) *m/z* 474 (MH⁺, 100)。

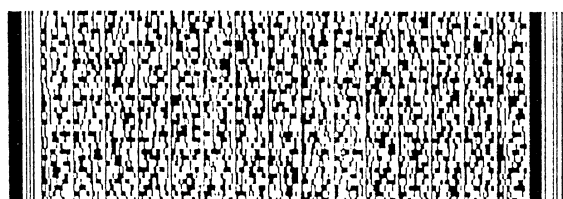
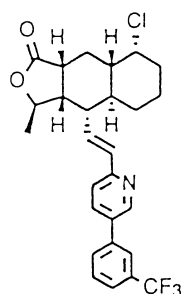
於上述程序中使用恰當的磷酸酯而製得20A；使用4C 的程序，用實施例18產物製得化合物20B：



20A: MS (CI) *m/z* 440 (MH⁺, 100).

20B: MS (ESI) *m/z* 490 (MH⁺, 100).

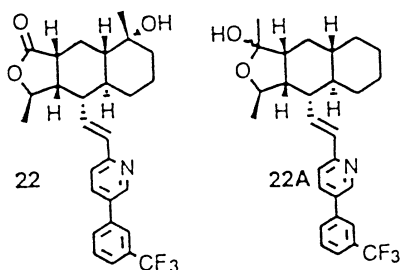
實施例21



五、發明說明 (135)

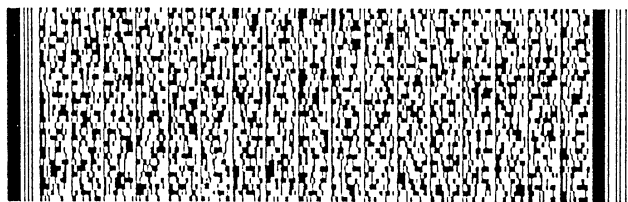
將實施例16產物(30毫克, 0.063毫莫耳)置於 SOCl_2 (1毫升)內回流3小時。將混合物真空濃縮。剩餘物在氧化矽凝膠板上用EtOAc : 己烷(30:70)作為洗提劑進行製備型TLC分離而得標題產物(13毫克)。MS (FAB) m/z 490 (MH^+ , 100)。

實施例22, 22A



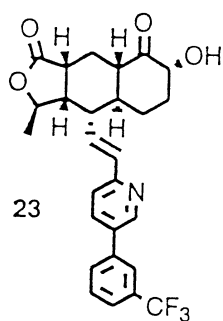
22 : 於實施例17產物(50毫克)/無水THF (3毫升)溶液中加入 MeMgBr (0.1毫升, 1.4 M)並在室溫下攪拌數分鐘。混合物經飽和 NH_4Cl 溶液中和後以乙醚萃取。有機層經食鹽水萃洗, 脫水並真空濃縮。剩餘物在氧化矽凝膠管柱上用EtOAc : 己烷(40:60)作為洗提劑進行快速層析處理而得標題產物(10毫克)。MS (FAB) m/z 486 (MH^+ , 100)。

22A : 於類似程序中使用實施例4產物製得22A。MS (FAB) m/z 454 (MH^+ , 100)。



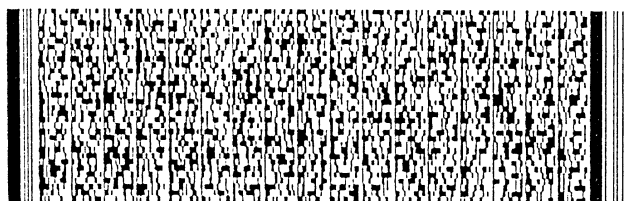
五、發明說明 (136)

實施例23，23A，23B

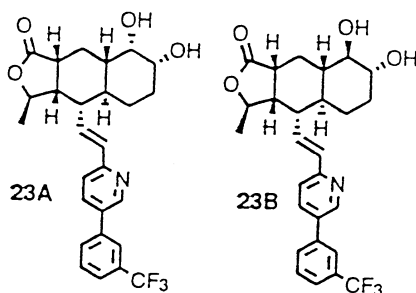


於二異丙胺(0.060 毫升，0.22 毫莫耳)/無水THF 溶液中在 -78°C 下加入n-BuLi (0.15 毫升，0.22 毫莫耳)並攪拌數分鐘。在 -78°C 下加入實施例17產物(40 毫克，0.10 毫莫耳)/無水THF (2 毫升)溶液並攪拌15 分鐘。在 -78°C 下加入(10-樟腦磺醯基)噁氮丙啶(46 毫克，0.20 毫莫耳)/無水THF (2 毫升)溶液並攪拌到室溫(2 小時)。混合物經飽和 NH_4Cl 溶液中和後用乙醚萃取。有機層經食鹽水萃洗，脫水，並真空濃縮。剩餘物在氧化矽凝膠管柱上用EtOAc：己烷(60:40，接著70:30)作為洗提劑進行快速層析處理而得標題產物(10 毫克)。MS (ESI) m/z 486 (MH^+ , 100)。

以類似於對實施例5B所述方式處理實施例23產物而得下示化合物：



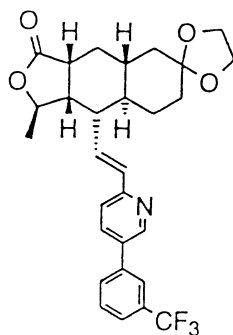
五、發明說明 (137)



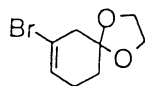
23A: MS (FAB) m/z 488 (MH^+ , 100).

23B: MS (FAB) m/z 488 (MH^+ , 100).

實施例 24



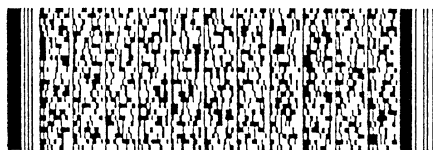
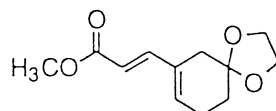
步驟 1 :



參看 J. Organometallic Chem., 521 (1996)

pp203-210; J. Org. Chem., 47 (1982), pp2825-2832。

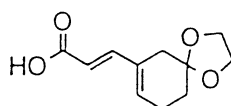
步驟 2 :



五、發明說明 (138)

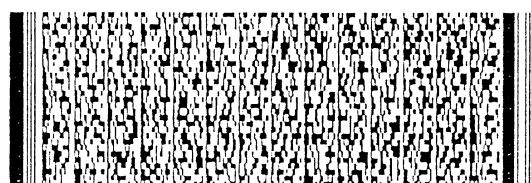
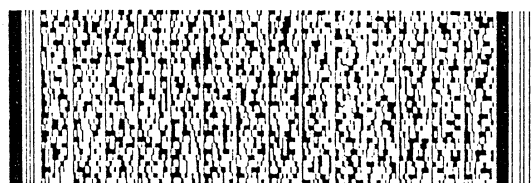
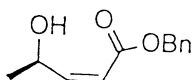
將步驟1產物(27.5克, 0.1255莫耳)溶於DMF (400毫升)中並依次加入丙烯酸甲酯(23毫升, 0.251莫耳), Et_3N (52.25毫升, 0.3765莫耳)和 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (4.37克, 5莫耳%)。將混合物置於75℃下加熱16小時。反應混合物經與 NH_4Cl (飽和溶液)組合, 用乙醚萃取並脫水(MgSO_4)。將萃取液真空濃縮並將剩餘物層析分離(9:1-4:1己烷/ EtOAc)而得20克(71%)所欲化合物。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.78 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.38 (s, 2H), 2.44 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.0 (s, 4H), 5.73 (d, $J=15$ Hz, 1H), 6.17 (br s, 1H), 7.36 (d, $J=15$ Hz, 1H)。

步驟3：



將步驟2產物(20克, 0.089莫耳)溶於1:1 THF/ CH_3OH 混合物(共520毫升)之中。慢慢地加入1 M NaOH 溶液(260毫升)。將混合物攪拌4小時並加入水。混合物經乙醚萃洗, 將水層酸化到pH 1且用 EtOAc (x3)萃取, 將合併萃取液脫水(MgSO_4)並將溶液真空濃縮而得19克(99%)所欲化合物。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.79 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.46 (m, 2H), 4.01 (m, 4H), 5.73 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.41 (d, $J=15.7$ Hz, 1H)。

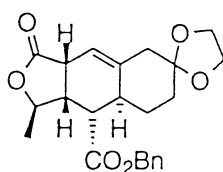
步驟4：



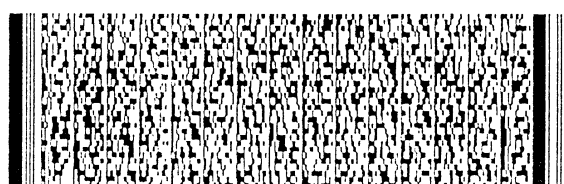
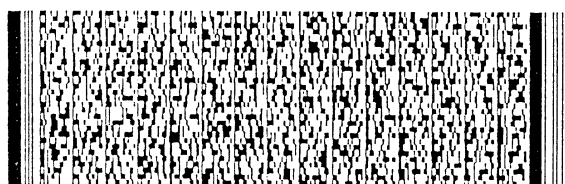
五、發明說明 (139)

將實施例1，步驟2產物(23.28克，0.114莫耳)溶於THF (232毫升)中並加入Lindlar氏氫化觸媒(3.48克)。將混合物置於1大氣壓 H_2 (g)下並攪拌2.5小時。將混合物過濾並真空濃縮而得所欲化合物(22克，93%)。 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.32 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 5.09 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.86 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 6.30 (dd, $J=11.7$, 7.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 5H)。

步驟5：



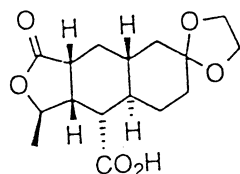
將步驟3產物(18克，0.0856莫耳)溶於 CH_2Cl_2 (350毫升)內並冷卻到 $0^\circ C$ 。加入1,3-二環己基碳化二醯亞胺(23.23克，0.112莫耳)，接著加入4-吡咯啉并吡啶(1.39克，9.4毫莫耳)。攪拌5分鐘後，於10分鐘內加入步驟4產物(22克，0.1067莫耳)/ CH_2Cl_2 (127毫升)溶液。將混合物置於 $0^\circ C$ 下攪拌2小時，接著在室溫攪拌1小時。之後，將混合物過濾，真空濃縮，並將剩餘物管柱層析分離(9:1-4:1，己烷/EtOAc為洗提劑)而得27克油狀物。將此產物溶在二甲苯(300毫升)內並在 $215^\circ C$ 下加入7小時。管柱層析術(9:1-4:1-2:1己烷/EtOAc)得到13.2克油狀物。將該油溶於THF (264毫升)中並加入DBU (4.9毫升，0.033莫耳)。將混合物攪拌1小時，用EtOAc (500毫升)稀釋，以 NH_4Cl (飽和溶



五、發明說明 (140)

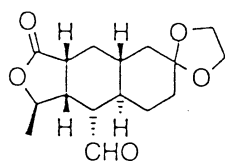
液) 萃洗，脫水(MgSO_4)，真空濃縮，濾經 SiO_2 床(1吋)(用 EtOAc 洗提)並真空濃縮而得所欲化合物(13 g, 38%)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.10 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.2 (m, 1H), 1.65-1.85 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.59 (dd, $J=10.75, 4.0$ Hz, 1H), 2.70 (m, 1H), (q, $J=2.5$ Hz, 1H), 3.85-4.0 (m, 5H), 4.45 (m, 1H), 5.15 (AB 四重線, $J=12.0, 10.5$ Hz, 2H), 5.36 (br s, 1H), 7.35 (s, 5H)。

步驟6：



將步驟5產物(4.92克, 0.0123莫耳)溶於 EtOAc (250毫升)中，加入10% Pd/C (492毫克)並在1大氣壓 H_2 (g)下攪拌混合物1小時。將混合物濾經矽藻土床後，在濾液中加入 PtO_2 (492毫克)並將該混合物置於1大氣壓 H_2 (g)下攪拌16小時。然後將混合物過濾並真空濃縮而得3.81克(99%)所欲化合物。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (m, 2H), 1.35 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.3-1.5 (m, 3H), 1.6 (m, 1H), 1.7-1.95 (m, 3H), 2.5 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 3.95 (m, 5H), 4.69 (m, 1H)。

步驟7：

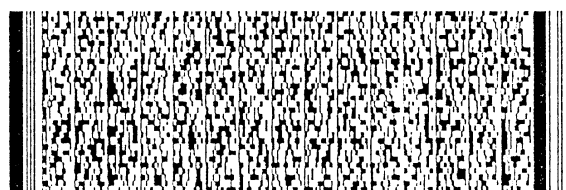
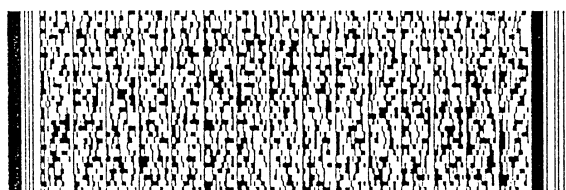


五、發明說明 (141)

將步驟6產物(1克, 3.2毫莫耳)溶於甲苯(20毫升)中, 加入 SOCl_2 (1.25毫升)並將混合物置於 80°C 下加熱16小時。將混合物真空濃縮, 溶於新鮮甲苯(16毫升)內並冷卻到 0°C 。加入 $\text{Pd}(\text{Pd}_3\text{P})_4$ (186毫克), 接著加入氫化三丁錫(1.3毫升, 4.8毫莫耳)。將混合物攪拌3小時後, 層析分離(4:1-2.5:1 己烷:EtOAc)而得450毫克(48%)所欲化合物。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.24 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.0-1.9 (m, 10H), 2.48 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 2H), 3.87 (m, 4H), 4.54 (m, 1H), 9.70 (br s, 1H)。

步驟8:

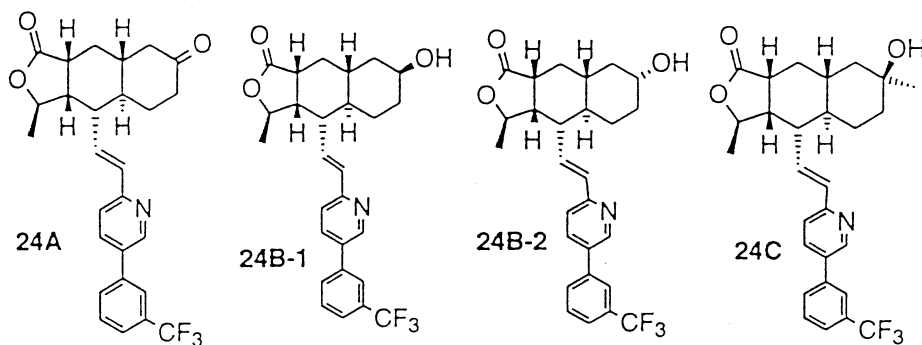
將實施例4, 步驟3產物(1.14克, 3.0毫莫耳)溶在THF (10毫升)內並冷卻到 0°C 。加入 $n\text{-BuLi}$ (1.9毫升, 2.5 M, 己烷中溶液, 2.9毫莫耳)並攪拌混合物10分鐘。然後將該溶液在 0°C 下加到步驟7產物(450毫克, 1.53毫莫耳)/THF (10毫升)溶液。將混合物攪拌2小時後, 加入 NH_4Cl (飽和溶液)。混合物經萃取(EtOAc), 脫水(MgSO_4), 真空濃縮後, 層析分離(60:40 己烷:EtOAc)得到650毫克(83%)標題化合物。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.12-1.55 (m, 6H), 1.43 (d, $J=6$ Hz, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.96 (dd, $J=6.5, 3.0$ Hz, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.70 (五重線, $J=6.5$ Hz, 1H), 3.95 (m, 4H), 4.76 (m, 1H), 6.55 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 6.65 (m, 1H), 7.29 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.80 (s,



五、發明說明 (142)

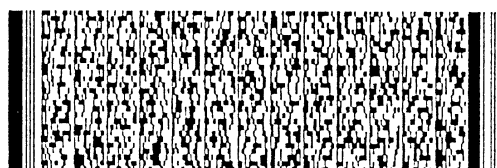
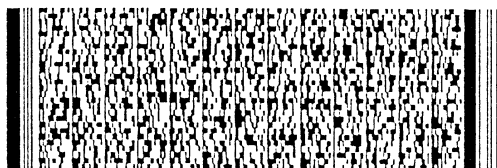
1H), 7.86 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.79 (s, 1H)。

依下述處理實施例24產物而得實施例24A, 24B-1, 24B-2 和 24C：



24A：將實施例24產物(650毫克, 1.26毫莫耳)溶在丙酮(7.5毫升)內並加入HCl (7.5毫升, 1 M溶液)。將混合物置於50℃下加熱16小時。加入NaHCO₃(飽和溶液)並用EtOAc萃取混合物。將合併萃取液脫水(MgSO₄)，真空濃縮和層析分離(1:1 己烷:EtOAc)而得590毫克(99%)化合物24A。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.2-1.5 (m, 2H), 1.47 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.65 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.3-2.5 (m, 4H), 2.74 (五重線, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 6.59 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 6.72 (m, 1H), 7.28 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.80 (s, 1H)。

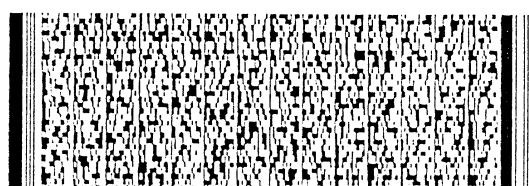
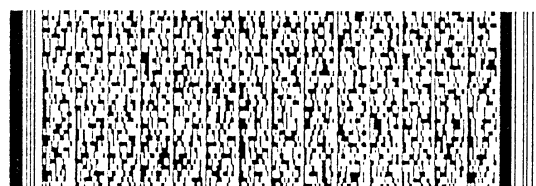
24B-1 與 24B-2：將實施例24A產物(100毫克, 0.213毫莫



五、發明說明 (143)

耳)溶在EtOH (8毫升)中且加入NaBH₄ (30毫克)。5分鐘後,加入NaHCO₃(飽和溶液)並用EtOAc萃取混合物。將萃取液脫水(MgSO₄)且真空濃縮。製備型TLC純化(47.5:47.5:5 己烷:EtOAc:CH₃OH)得到最不極性異構物,24B-1 (15毫克,15%):¹H NMR (CDCl₃) δ 1.15-1.4 (m, 4H), 1.43 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.5-1.7 (m, 3H), 1.75-1.95 (m, 3H), 2.35-2.5 (m, 2H), 2.72(五重線, J=6.6 Hz, 1H), 4.16 (br s, 1H), 4.75 (m, 1H), 5.46, J=15.5 Hz, 1H), 6.65 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.60 (t, J=8 Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H); 與最極性的異構物,24B-2 (70毫克,70%):¹H NMR (CDCl₃) δ 0.93 (m, 1H), 1.06-1.4 (m, 5H), 1.43 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.85-2.05 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 2.70(五重線, J=6.5 Hz, 1H), 3.64 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 6.55 (d, J=15.5 Hz, 1H), 6.64 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.60 (t, J=7.75 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H)。

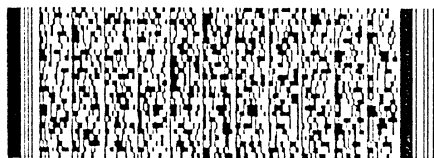
24C: 將實施例24A產物(30毫克,0.0638毫莫耳)溶在THF (1毫升)內。加入CH₃MgBr (150微升1 M溶液)。TLC顯示出一更極性化合物。加入NH₄Cl(飽和溶液)並用EtOAc萃取混合物。將萃取液脫水(MgSO₄)並真空濃縮。剩餘物經製備



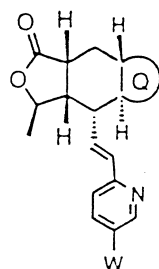
五、發明說明 (144)

型TLC純化(30:70 己烷:EtOAc)而得6毫克所欲化合物。MS (FAB) m/z 486 (100)。

使用類似的程序，製備具有下示構造式的化合物，其中諸變數係表中所定義者：



五、發明說明 (145)



Ex.	Q	W	物理數據
24D			MS (FAB) m/z = 418
24E			MS (FAB) m/z = 418
24F			MS (FAB) m/z = 418
24G			MS (FAB) m/z = 418
24H			MS (FAB) m/z = 422
24I			MS (FAB) m/z = 422
24J			MS (FAB) m/z = 422
24K			MS (FAB) m/z = 422
24L			^1H NMR (CDCl_3) 0.93 (m, 1H), 1.05-1.38 (m, 5H), 1.43 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.88-2.1 (m, 4H), 2.36 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 6.5-6.65 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.5 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H).



五、發明說明 (146)

下面的調配物係示範說明本發明某些劑形。於各情況中，"活性化合物"表式I化合物。

實施例A-1 錠劑

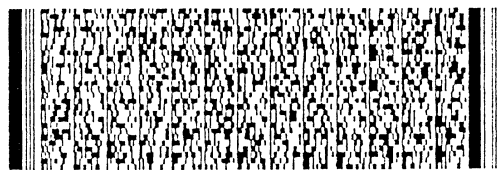
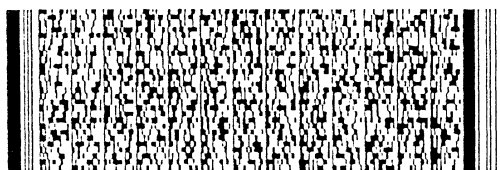
<u>編號</u>	<u>成分</u>	<u>毫克/錠</u>	<u>毫克/錠</u>
1	活性成分	100	500
2	乳糖USP	122	113
3	玉米澱粉，食品級， 10%純水中糊形式	30	40
4	玉米澱粉，食品級	45	40
5	硬脂酸鎂	<u>3</u>	<u>7</u>
合計		300	700

製造方法

將No. 1和2項置於適當混合器內混合10-15分鐘。將混合物與No. 3項造粒。需要時將濕粒軋經粗篩(如，1/4" 0.63厘米)。將濕粒乾燥。需要時將乾粒篩析並與No. 4項混合10-15分鐘。加入No. 5項並混合1-3分鐘。將混合物置於適當製錠劑上壓製成恰當尺寸和重量。

實施例B-1 膠囊劑

<u>編號</u>	<u>成分</u>	<u>毫克/錠</u>	<u>毫克/錠</u>
1	活性成分	100	500
2	乳糖USP	106	123
3	玉米澱粉，食品級	40	70
4	硬脂酸鎂NF	<u>4</u>	<u>7</u>
合計		250	700



五、發明說明 (147)

製造方法

將No. 1和2項置於適當摻合器內混合10-15分鐘。加入No. 4項並混合1-3分鐘。將混合物在適當包封機上填充到適當的兩件式硬質明膠膠囊內。

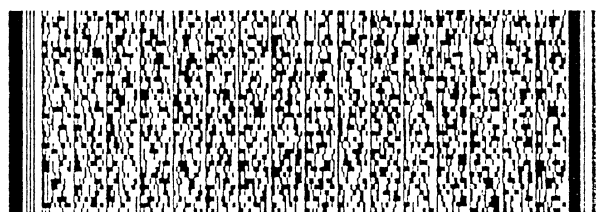
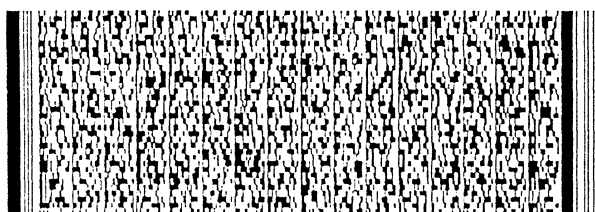
式I化合物所具活性可用下列程序予以測定。

凝血酶受體拮抗劑活體外(in vitro)檢驗程序：[³H]haTRAP之製備

將A(pF-F)R(ChA)(hR)(I₂-Y)-NH₂ (1.03毫克)和10% Pd/C (5.07毫克)懸浮在DMF (250微升)和二異丙基乙胺(10微升)之內。將容器接到氬管線，置於液氮內冷凍及抽氣。然後將氬氣體(342 mCi)加到燒瓶內，再置於室溫下攪拌2小時。於反應完全時，去除超剩的氬且將經反應的肽溶液用DMF (0.5毫升)稀釋和過濾去除觸媒。將收集到的粗肽/DMF溶液用水稀釋並冷凍乾燥去除不安定的氬。將固體肽再溶於水中且重複冷凍乾燥程序。將經氬化的肽([³H]haTRAP)溶於0.5毫升0.1% TFA水溶液內且用下列條件進行HPLC純化：管柱，Vydac C18，25厘米 x 9.4毫米 I.D.；移動相，(A) 0.1% TFA/水，(B) 0.1% TFA/CH₃CN；梯度，(A/B)自100/0於30分鐘期間至40/60；流速，5毫升/分；偵檢，UV 215 nm。^{[3}H]haTRAP的放射化學純度依HPLC分析測得為99%。得到一批比活性為18.4 Ci/毫莫耳之14.9 mCi料。

血小板膜之製備

經由使用Natarajan et al的方法(Natarajan et al,

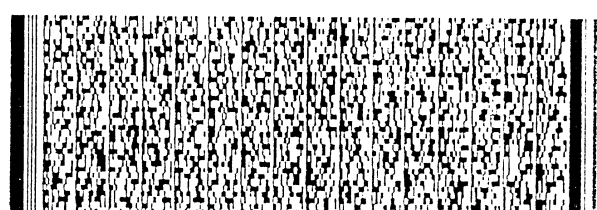
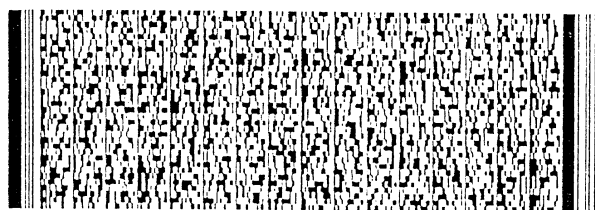


五、發明說明 (148)

Int. J. Peptide Protein Res. 45: 145-151 (1995)) 的修改法從the North Jersey Blood Center (East Orange, NJ) 於收集到的48小時所得20單位血小板濃縮物製備膜。所有步驟都在4℃經許可的生物危害安全條件下進行。將血小板於4℃下以100 x g離心20分鐘以去除紅血球。傾出上澄液並以3000 x g離心15分鐘使血小板沉著。將血小板再懸浮於10 mM Tris-HCl, pH 7.5, 150 mM NaCl, 5 mM EDTA至200毫升總體積並以4400 x g離心10分鐘。將此步驟再重複二次。將血小板再懸浮於5 mM Tris-HCl, pH 7.5, 5 mM EDTA至約30毫升最後體積且在Dounce勻化器內用20衝程予以勻化。以41,000 x g將膜沉著, 再懸浮於40-50毫升20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 1 mM EDTA, 0.1 mM 二硫蘇糖醇內, 並以10毫升液份分別在液體N₂內冷凍且貯存在-80℃。為完成膜製備, 將諸液份解凍, 合併, 並用Dounce勻化器以5衝程勻化。將膜沉著並在10 mM 三乙醇胺-HCl, pH 7.4, 5 mM EDTA中洗三次後, 再懸浮於20-25毫升的50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 與1% DMSO內。將膜液份置於液體N₂內冷凍並在-80℃下貯存。膜可安定至少3個月。20單位的血小板濃縮的典型地製備得250毫克膜蛋白。蛋白質濃度係以Lowry檢定法予以測定(Lowry et al, J. Biol. Chem., 193: 265-275 (1951))。

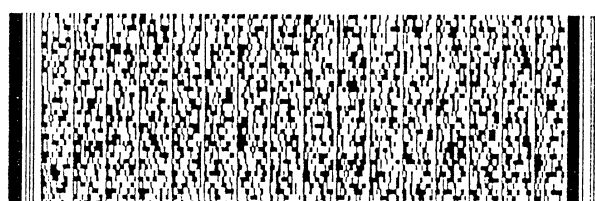
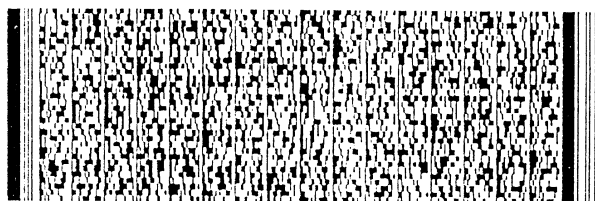
高通量凝血酶受體放射配體結合檢定

使用Ahn et al. (Ahn et al, Mol. Pharmacol.,



五、發明說明 (149)

51:350-356 (1997)) 凝血酶受體放射配體結合檢定之修改法篩選凝血酶受體拮抗劑。該檢定係在96洞Nunc板(Cat. No. 269620)中以200微升的最後檢定體積進行的。將血小板膜與 $[^3\text{H}]$ haTRAP在結合緩衝液(50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM MgCl_2 , 1 mM EGTA, 0.1% BSA)中分別稀釋到0.4毫克/毫升和22.2 nM。試驗化合物的儲液(10 mM, 100% DMSO中)係在100% DMSO中進一步稀釋。除非另外指明, 否則都是在每一洞中加入10微升經稀釋的化合物溶液與90微升放射配體(最後濃度為10 mM於5% DMSO中), 且係經由添加100微升膜(40微克蛋白質/洞)起始反應。其結合不會被5% DMSO所明顯地抑制。化合物係以三種濃度進行檢驗(0.1, 1和10 μM)。將諸板覆蓋並在Lab-Line Titer Plate Shaker上於室溫下溫和地迴轉混合。將Packard UniFilter GF/C濾板浸在0.1%聚伸乙基亞胺內至少1小時。使用Packard FilterMate Universal Harvester收取經溫浸的膜並用300微升冰冷的50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM MgCl_2 , 1 mM EGTA迅速地洗四次。於每一洞中加入MicroScint 20閃爍調液(25微升), 並將諸板置於Packard TopCount Microplate Scintillation Counter中計數。特定性結合後經定義為總結合減去在超量(50 μM)未標示haTRAP存在中觀察到的非特定性結合。化合物對於 $[^3\text{H}]$ haTRAP對凝血酶受體結合之%抑制率係用下面的關係式計算的:



五、發明說明 (150)

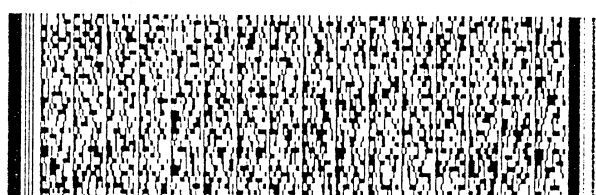
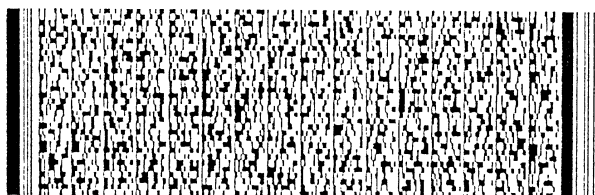
$$\%抑制率 = \frac{\text{總結合}-\text{在試驗化合物存在中的結合}}{\text{總結合}-\text{非特定性結合}} \times 100$$

物質

A(pF-F)R(ChA)(hR)Y-NH₂ 與 A(pF-F)R(ChA)(hR)(I₂-Y)-NH₂ 皆為用 AnaSpec Inc. (San Jose, CA) 定製地合成者。這些肽的純度皆>95%。氬氣體(97%)係構自 EG&G Mound, Miamisburg Ohio。該氣體隨後係在 IN/US Systems Inc. Trisorber 上裝載與貯存。MicroScint 20 閃爍調液係得自 Packard Instrument Co.。

在 Cynomolgus 全血液中的活體外血小板聚合檢驗藥物給用和血液收集：

使用知覺固定在椅上的 Cynomolgus 猴子平衡30分鐘。在其肱靜脈插置一針頭導管以供注輸試驗藥物。其另一肱靜脈或隱靜脈插置另一針頭導管用以血液採樣。於化合物係經口給用的實驗中，則使用一支導管。基線血樣(1-2毫升)係收集在裝著凝血酶抑制劑 CVS 2139 (100微克/0.1毫升生理食鹽水)作為抗凝劑的真空容器管內。然後將藥物靜脈內注輸一般30分鐘之期間。在藥物注輸中的5，10，20，30分點及在藥物注輸後的30，60，90分鐘處採取血樣(1毫升)。於PO實驗中，係用灌食導管給動物服用藥物。血樣係在給藥後0，30，60，90，120，180，240，300，360分處採取。使用0.5毫升血樣於全血液聚集而另一0.5毫升用來測定藥物或其代謝物的血漿濃度。聚集檢驗係依



五、發明說明 (151)

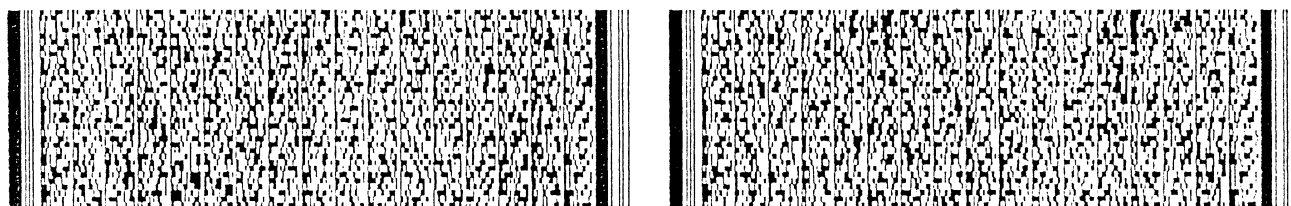
下文所述緊接在血液樣品採集後實施的。

全血液聚集：

將0.5毫升血樣加到0.5毫升食鹽水中並在Chronolog全血液聚集計中加熱到37℃。同時，將阻抗電極置於食鹽水中熱到37℃。將帶有攪拌棒的血液置於加熱組洞中，將阻抗電極置於血樣內並起動收集軟體。使軟體運轉到基線穩定為止後，進行20 Ω校準對照。20 Ω等於電腦軟體所產生的圖形上之4個方塊。用可調整體積的吸量管(5-25微升)添加激動劑(haTRAP)並於10分鐘內記錄聚集曲線。激動劑後6分鐘內的最大聚集值即為記錄值。

活體外(in vitro)血小板聚集檢驗程序：

血小板聚集研究係根據Bednar et al的方法(Bednar B., Condra, C., Gould, R.J., and Connolly, T.M., Throm. Res., 77:453-463 (1995))實施的。從沒有服用阿司匹靈(aspirin)至少7天的健康人對像經由使用ACD作為抗凝血劑以靜脈穿透法取得血液。在15℃以100 x g離心15分鐘製備富血小板血漿。以3000 x g將血小板沉著並在含有1 mM EGTA與20微克/毫升腺苷三磷酸雙磷酸酶(apyrase)的經緩衝食鹽水中洗兩次以抑制聚集。聚集檢驗係在室溫下於補充0.2毫克/毫升人類纖維蛋白原的經緩衝食鹽水內實施的。將試驗化合物與血小板預溫浸於96-洞平底板內60分鐘。經由添加0.3 μM haTRAP或0.1 U/毫升凝血酶並用Lab Line Titer Plate Shaker (速度7)迅速迴動該混合物以起始聚集作用。在Spectromax Plate



五、發明說明 (152)

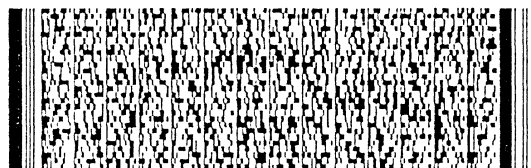
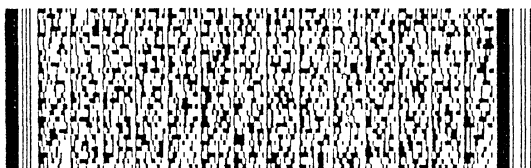
Reader 上視 450 nm 下遞增透光度而監測聚集百分率。

活體內抗腫瘤程序：

於裸鼠體內的人類乳癌模型中之試驗係根據 S. Even-Ram et. al., Nature Medicine, 4, 8 (1988) p. 909-914 中所報導的程序實施的。

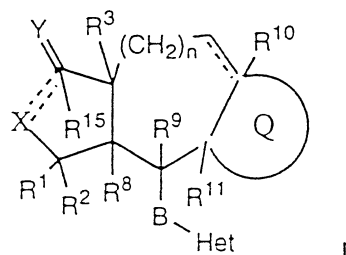
使用上述諸試驗程序，於活體外凝血酶受體拮抗檢定中，本發明化合物經發現具有在約 4 至 2000 nM 範圍內的 IC_{50} 值（亦即，觀察到凝血酶受體有 50% 被抑制時的濃度），較佳化合物則具有在約 4 至 100 nM 範圍內的 IC_{50} 值。

於活體外血小板聚集抑制 (PAI) 檢定中，受試化合物經測得具有在 67 至 1000 nM 範圍內的 IC_{50} 值。於體外 C. 猴子全血液 PAI 中，有一受試化合物經顯示於 3 mpk（在 β -羥丙基環糊精作為共溶劑中，口服給藥）有 100% 聚集而另一者在 10 mpk（在 5% 葡萄糖內，靜脈內注射 30 分鐘）顯示 100% 聚集。



四、中文發明摘要 (發明之名稱：凝血酶受體拮抗劑)

揭示式I經雜環基取代之三環物



I

或其醫藥可接受鹽，其中：

單一點線表一視情況存在之雙鍵；

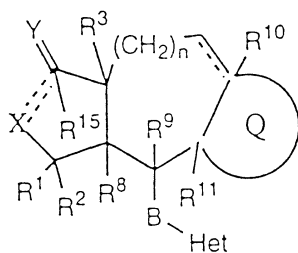
雙點線表一視情況存在之單鍵；

n 為0-2；

Q 為視情況經取代的環烷基，雜環烷基，芳基或雜芳

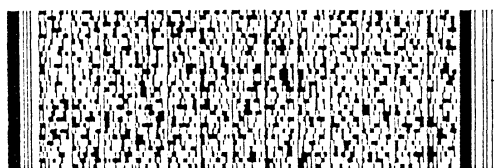
英文發明摘要 (發明之名稱：THROMBIN RECEPTOR ANTAGONISTS)

Heterocyclic-substituted tricyclics of the formula



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
wherein:



四、中文發明摘要 (發明之名稱：凝血酶受體拮抗劑)

基；

Het 為視情況經取代的一-，二-或三-環雜芳族基；

B 為 $-(CH_2)_{n_3}-$ ，其中 n_3 為 0-5， $-CH_2-O-$ ， $-CH_2S-$ ，

$-CH_2-NR^6-$ ， $-C(O)NR^6-$ ， $-NR^6C(O)-$ ，，視情況經取代的烯基或視情況經取代的炔基；

X 在該雙點線表一單鍵時為 $-O-$ 或 $-NR^6-$ ，或在該鍵不存在時 X 為 $-OH$ 或 $-NHR^{20}$ ；

Y 在該雙點線表一單鍵時為 $=O$ ， $=S$ ， (H, H) ， (H, OH) 或 $(H, C_1-C_6 \text{ 烷氧基})$ ，或在該鍵不存在時，Y 為 $=O$ ， (H, H) ， (H, OH) ， (H, SH) 或 $(H, C_1-C_6 \text{ 烷氧基})$ ；

R^{15} 在該雙點線表一單鍵時不存在且在該鍵不存在時為

英文發明摘要 (發明之名稱：THROMBIN RECEPTOR ANTAGONISTS)

the single dotted line represents an optional double bond;

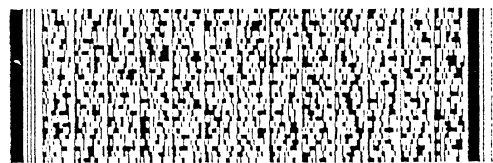
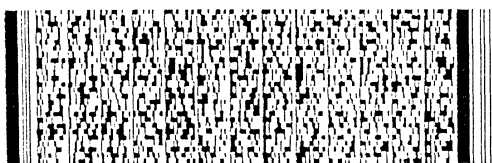
the double dotted line represents an optional single bond;

n is 0-2;

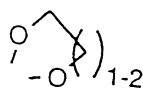
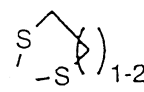
Q is optionally substituted cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl;

Het is an optionally substituted mono-, bi- or tricyclic heteroaromatic group;

B is $-(CH_2)_{n_3}-$, wherein n_3 is 0-5, $-CH_2-O-$,



四、中文發明摘要 (發明之名稱：凝血酶受體拮抗劑)

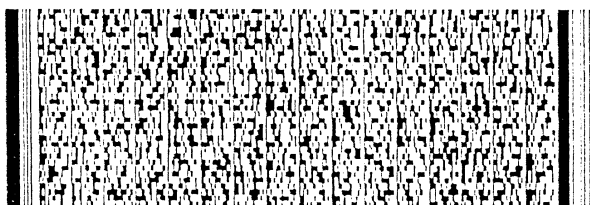
H, $-NR^{18}R^{19}$, 或 $-OR^{17}$; 或 Y 為  或  且 R^{15} 為 H 或 C_1-C_6 烷基; 以及含彼等之醫藥組合物和一種經由給用該等化合物治療與血栓形成, 動脈硬化, 再狹窄, 高血壓, 狹心症, 節律不齊, 心衰竭, 和癌症相關聯的疾病之方法。

英文發明摘要 (發明之名稱：THROMBIN RECEPTOR ANTAGONISTS)

$-CH_2S-$, $-CH_2-NR^6-$, $C(O)NR^6-$, $-NR^6C(O)-$, , optionally substituted alkenyl or optionally substituted alkynyl;

X is $-O-$ or $-NR^6-$ when the double dotted line represents a single bond, or X is $-OH$ or $-NHR^{20}$ when the bond is absent;

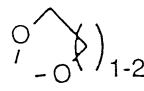
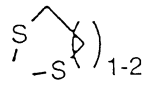
Y is $=O$, $=S$, (H, H), (H, OH) or (H, C_1-C_6 alkoxy) when the double dotted line represents a single bond, or when the bond is absent, Y is $=O$, (H, H),



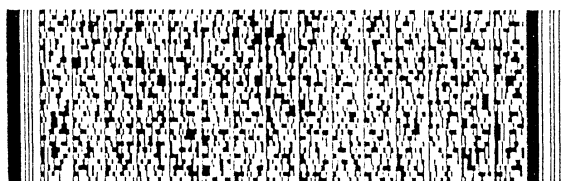
四、中文發明摘要 (發明之名稱：凝血酶受體拮抗劑)

英文發明摘要 (發明之名稱：THROMBIN RECEPTOR ANTAGONISTS)

(H, OH), (H, SH) or (H, C₁-C₆ alkoxy);

R¹⁵ is absent when the double dotted line represents a single bond and is H, -NR¹⁸R¹⁹, or -OR¹⁷ when the bond is absent; or Y is ₁₋₂ or ₁₋₂ and R¹⁵ is H or C₁-C₆ alkyl;

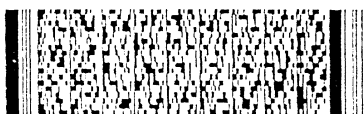
are disclosed, as well as pharmaceutical compositions containing them and a method of treating diseases associated with thrombosis, atherosclerosis, restenosis, hypertension, angina pectoris, arrhythmia, heart failure, and cancer by



四、中文發明摘要 (發明之名稱：凝血酶受體拮抗劑)

英文發明摘要 (發明之名稱：THROMBIN RECEPTOR ANTAGONISTS)

administering said compounds.



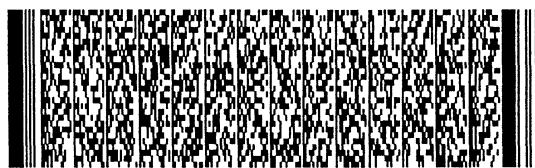
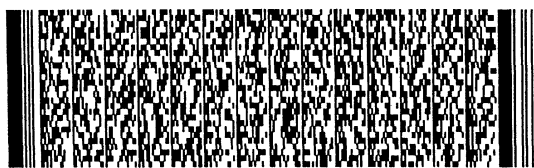
五、發明說明 (3)

二烷基胺基， (C_1-C_6) 烷氧基， $-COR^{16}$ ， $-COOR^{17}$ ， $-SOR^{16}$ ， $-SO_2R^{16}$ ， $-NR^{16}COR^{16a}$ ， $-NR^{16}COOR^{16a}$ ， $-NR^{16}CONR^4R^5$ ，氟- (C_1-C_6) 烷基，二氟 (C_1-C_6) 烷基，三氟 (C_1-C_6) 烷基， C_3-C_6 環烷基， C_2-C_6 烯基，芳基 (C_1-C_6) 烷基，芳基 (C_2-C_6) 烯基，雜芳基 (C_1-C_6) -烷基，雜芳基 (C_2-C_6) 烯基，羥基 (C_1-C_6) 烷基，胺基 (C_1-C_6) 烷基，芳基與硫 (C_1-C_6) 烷基；

R^1 與 R^2 係獨立地選自下列所成組合之中者： H ， C_1-C_6 烷基，氟 (C_1-C_6) 烷基，二氟 (C_1-C_6) 烷基，三氟 (C_1-C_6) 烷基， C_3-C_6 環烷基， C_2-C_6 烯基，芳基 (C_1-C_6) 烷基，芳基 (C_2-C_6) 烯基，雜芳基 (C_1-C_6) 烷基，雜芳基 (C_2-C_6) 烯基，羥基 (C_1-C_6) 烷基，胺基 (C_1-C_6) 烷基，芳基與硫 (C_1-C_6) 烷基；或 R^1 與 R^2 一起形成 $=O$ 基；

R^3 為 H ，羥基， C_1-C_6 烷氧基， $-SOR^{16}$ ， $-SO_2R^{17}$ ， $-C(O)OR^{17}$ ， $-C(O)NR^{18}R^{19}$ ， C_1-C_6 烷基，鹵素，氟 (C_1-C_6) 烷基，二氟 (C_1-C_6) 烷基，三氟 (C_1-C_6) 烷基， C_3-C_6 環烷基， C_2-C_6 烯基，芳基 (C_1-C_6) 烷基，芳基 (C_2-C_6) 烯基，雜芳基 (C_1-C_6) 烷基，雜芳基 (C_2-C_6) 烯基，羥基 (C_1-C_6) 烷基，胺基 (C_1-C_6) 烷基，芳基或硫 (C_1-C_6) 烷基；

Het 為 $-$ ，二-或三-環狀雜芳族基，其有 5 至 14 個原子包括 1 至 13 個碳原子和 1 至 4 個獨立地選自 N ， O 和 S 之中的雜原子，其中一環氮原子可形成 N -氧化物或與 C_1-C_4 烷基形成四級基，其中 Het 係由一碳子環員接到 B ，且其中 Het 基係經 1 至 4 個獨立地選自下列所成組合之中的取代基， W ，所取代： H ； C_1-C_6 烷基；氟 (C_1-C_6) 烷基；二氟 (C_1-C_6) 烷基；



五、發明說明 (6)

R^{16} 與 R^{16a} 為獨立地選自 C_1-C_6 低碳數烷基，苯基或苄基之中者；

R^{17} ， R^{18} 和 R^{19} 為獨立地選自 H， C_1-C_6 烷基，苯基和苄基之中者；

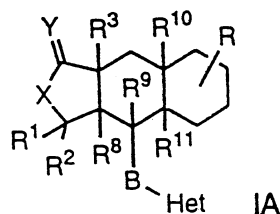
R^{20} 為 H， C_1-C_6 烷基，苯基，苄基， $-C(O)R^6$ 或 $-SO_2R^6$ ；

R^{21} 為 1 至 3 個獨立地選自下列所成組合之中的取代基：
 $-CF_3$ ， $-DCF_3$ ，鹵素， $-NO_2$ ， C_1-C_6 烷基， C_1-C_6 烷氧基，
 (C_1-C_6) 烷胺基，二- $((C_1-C_6)$ 烷基)胺基，胺基 (C_1-C_6) 烷基，
 (C_1-C_6) -烷胺基 (C_1-C_6) 烷基，二- $((C_1-C_6)$ 烷基)-胺基 (C_1-C_6) 烷基，
 羥基 (C_1-C_6) 烷基， $-COOR^{17}$ ， $-COR^{17}$ ，
 $-NHCOR^{16}$ ， $-NHSO_2R^{16}$ 和 $-NHSO_2CH_2CF_3$ ；

Z 為 $-CH_2-$ ， $-O-$ ， $-S(O)_{0-2}$ ， $-NR^{22}-$ ， $-C(O)-$ ，
 $-C(=NOR^{17})-$ 或 $-C(R^{13}R^{14})-$ ，其中 R^{13} 和 R^{14} ，與彼等所接的碳一起形成有 3 至 6 個碳的螺環烷基，或 3 至 6 員螺雜環烷基其包括 2 至 5 個碳原子和 1 或 2 個選自 O，S，和 N 之中的雜原子；且

R^{22} 為 H， C_1-C_6 烷基，苯基，苄基， $-COR^{16}$ 或 $-COR^{18}R^{19}$ 。

一組較佳的化合物為有式 IA 者



其中 X，Y，R， R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^8 ， R^9 ， R^{10} ， R^{11} ，B 和 Het 皆為



五、發明說明 (9)

或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 。鹵烷基意指經1至3個鹵素原子取代之烷基鏈。

"烯基"意指有1至6個碳原子且鏈中有1或更多個共軛或非共軛雙鍵之直鏈或分枝碳鏈。類似者,"炔基"意指有1至6個碳原子且鏈中有一或多個參鍵之直鏈或分枝碳鏈。而在連接兩個其它變數因而為二價的烷基,烯基或炔基鏈係使用伸烷基,伸烯基和伸炔基諸詞。

"環烷基"意指有3至6個碳原子的飽和碳環,而"伸環烷基"指的是對應的二價環,其中對其它基的接著點包括所有位置與立體異構物。

"雜環烷基"作為在Het上的取代基意指有4至7個原子內含3至4個碳原子與1至3個選自經由碳原子連接到分子的其餘部份的 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ 和 $-\text{NR}^7-$ 之中的雜原子之飽和環。雜環烷基的例子有2-雜氮環丁烷基,2-吡咯啶基,四氫噻吩-2-基,四氫-2-呋喃基,4-六氫吡啶基,2-六氫吡啶基,四氫-4-吡喃基,2-嗎啉基和2-硫代嗎啉基。

"鹵素"指的是氟,氯,溴或碘基。

當 R^4 與 R^5 與彼等所接的氮聯合形成一環時,所形成的環為1-吡咯啶基,1-六氫吡啶基和1-六氫吡啶基,其中該六氫吡啶基環也可在4-位置氮上經 R^7 基所取代。

"二羥基(C_1-C_6)烷基"指的是在兩個不同碳原子上經兩個羥基取代之烷基鏈。

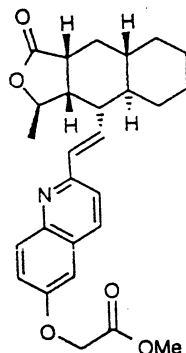
"芳基"意指苯基,萘基,茚基,四氫萘基或氫茚基。

"雜芳基"意指有5至10個原子內包括2至9個碳原子和1至



五、發明說明 (37)

步驟11：



將NaH (33 毫克60%礦油中分散液, 0.825毫莫耳)加到步驟10產物(75 毫克, 0.2毫莫耳)/DMF (1 毫升)溶液中。攪半10分鐘後加入溴乙酸甲酯, 再經10分鐘後, 由TLC顯示完全反應。加入NH₄Cl溶液(飽和)並用EtOAc萃取混合物。有機萃取液經脫水(MgSO₄), 濃縮和層析分離(SiO₂, 1:4-1:2 己烷/EtOAc)而得60 毫克(68%)標題化合物。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.8-1.4 (m, 8H), 1.48 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.79 (br d, J=9.0 Hz, 2H), 1.89 (d, J=10.5 Hz, 1H), 1.98 (dd, J=13.5, 6.0 Hz, 1H), 2.46 (m, 2H), 2.75 (q, J=6.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.82 (br s, 3H), 6.55 (dd, J=15.7, 9.5 Hz, 1H), 6.58 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.48 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.03 (t, J=9.0 Hz, 2H)。HRMS C₂₇H₃₂NO₅(MH⁺)計算值450.2280, 實測值450.2282。

步驟12：



I236476

案號 87119396

92年8月 日

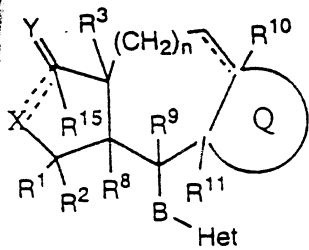
修正

圖式簡單說明



六、申請專利範圍

1. 一種化合物，其係由下面的構造式所表者

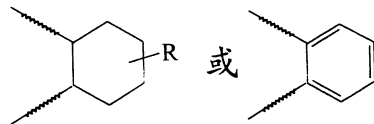


或其醫藥可接受鹽，其中：

——— 或 ——— 表一單鍵；

n 為 0；

Q 為



R 為 1 至 2 個獨立地選自 H， C_1-C_6 烷基及羥基之取代基；

R^1 與 R^2 為 H 或 C_1-C_6 烷基；或 R^1 與 R^2 一起形成 $=O$ 基；

R^3 為 H 或 C_1-C_6 烷基；

Het 為吡啶基、W-取代之吡啶基、喹啉基或 W-取代之喹啉基；

W 為 $-O-(CH_2)_{n1}-CO_2H$ ， C_{1-6} 烷基，苄氧基，噻吩基，苯基（其係可經由 1 至 2 個 H， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，硝基，羥基或鹵 C_{1-6} 烷基所取代）；

R^8 ， R^9 ， R^{10} 和 R^{11} 為 H；但當環 Q 為苯環時， R^{10} 與 R^{11} 皆不存



六、申請專利範圍

在；

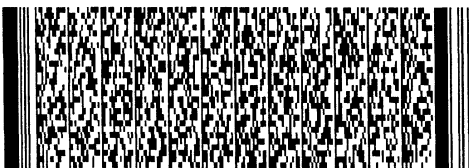
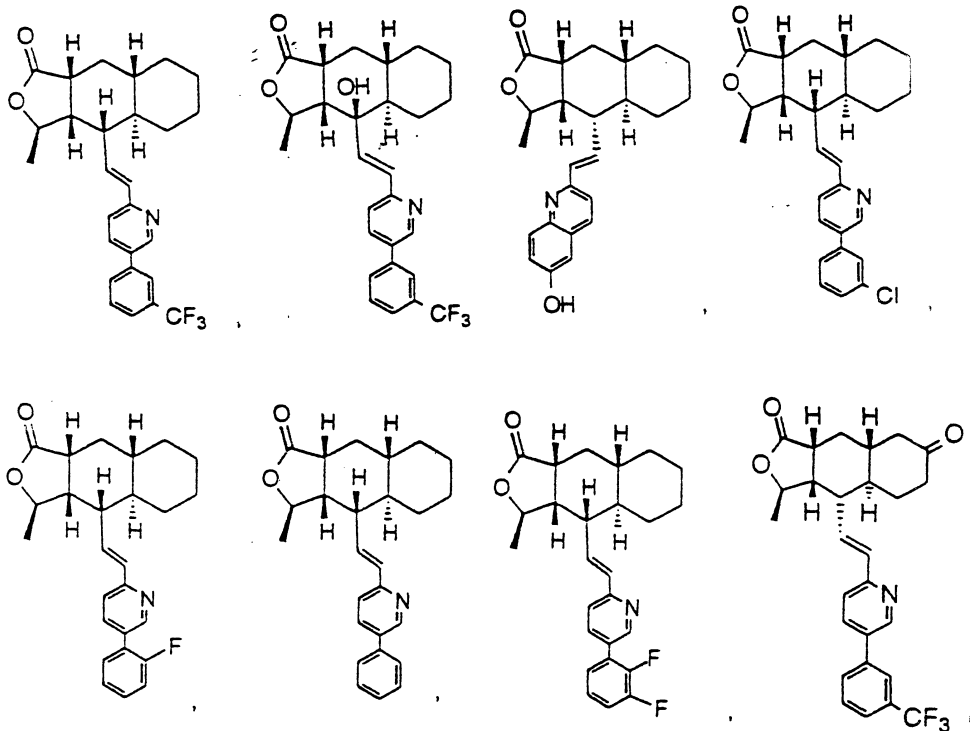
B 為 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ；X 為 $-\text{O}-$ ；Y 為 $=\text{O}$ ， R^{15} 不存在。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^2 與 R^8 各為氫； R^3 為氫或 C_1-C_6 烷基；且 R^9 為H。

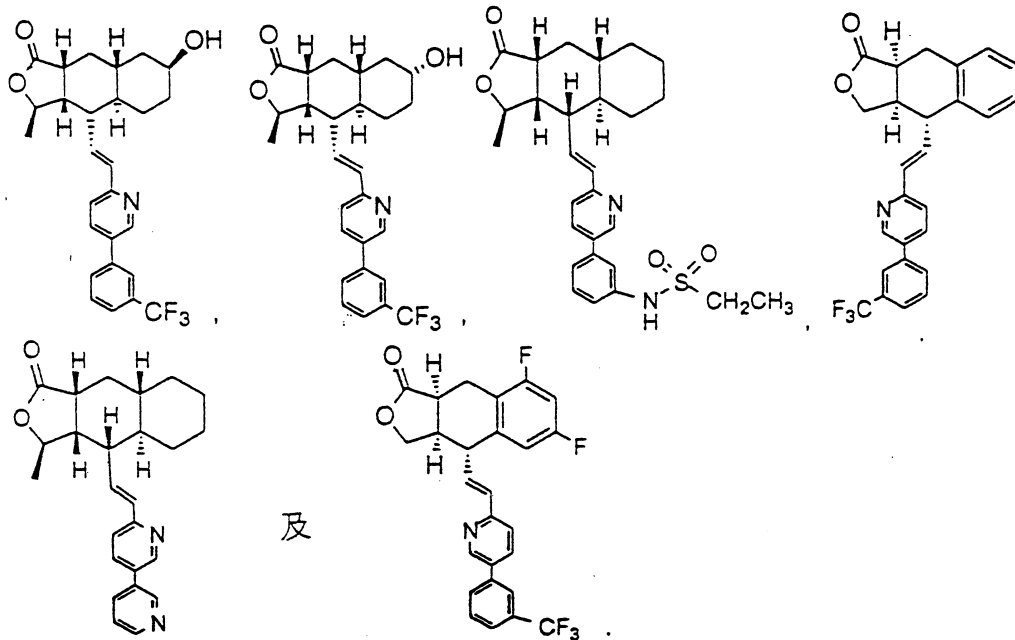
3. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^1 為 C_1-C_6 烷基。

4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中W為 C_1-C_6 烷基。

5. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自下列所成組合之中者：



六、申請專利範圍



6. 一種用於抑制凝血酶受體的醫藥組合物，其包括有效量的根據申請專利範圍第1項所述化合物。

7. 根據申請專利範圍第6項之醫藥組合物，係用於治療血栓形成，動脈硬化，再狹窄，高血壓，狹心症，節律不齊，心衰竭，心肌梗塞，血管球性腎炎，血栓形成性狹發，血栓插塞性狹發，周圍血管疾病，炎症症，腦絕血及癌症。

