201710253

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201710253 A

(43)公開日： 中華民國 106 (2017) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：105112622 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 04 月 22 日

(51)Int. Cl.： *C07D405/10 (2006.01)* *C07D405/12 (2006.01)*
A61K31/397 (2006.01) *A61P5/32 (2006.01)*

(30)優先權：2015/04/27 美國 62/153,097

(71)申請人：輝瑞股份有限公司 (美國) PFIZER INC. (US)
美國

(72)發明人：哈曼 希羅斯 HARMON, CYRUS L. (US)；霍奇斯加拉格 萊斯利 HODGES GALLAGHER, LESLIE CAROL (US)；庫許納 彼得 KUSHNER, PETER J. (US)；麥爾斯 大衛 MYLES, DAVID C. (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 157 頁

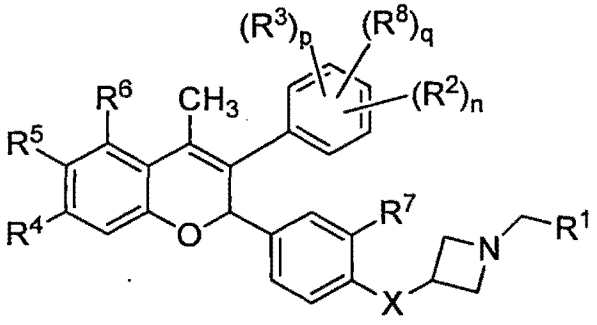
(54)名稱

抗雌激素化合物

ANTI-ESTROGENIC COMPOUNDS

(57)摘要

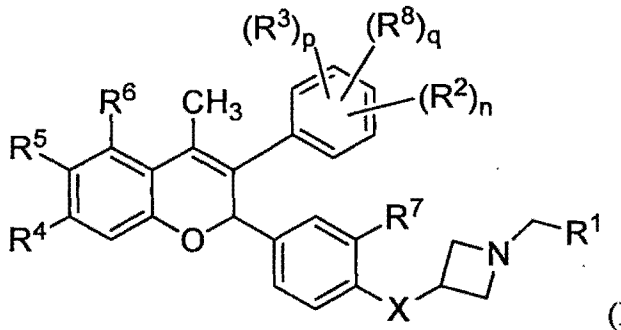
本發明提供式 I 化合物：



(I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中 X、R^1-R^8、Y^1-Y^5、m、n、p、及 q 為如同本文中所定義者。如同本文所述，新穎之 2H-哌烯化合物可用於調節由雌激素媒介之失調症、及其他失調症。本發明亦關於含有該化合物之醫藥組成物及使用該化合物及組成物之方法。

The present disclosure provides a compound of Formula I:

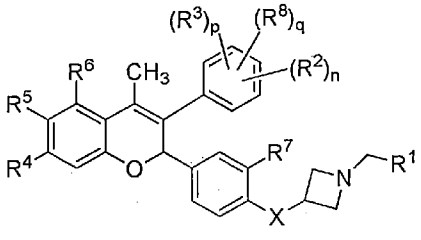


(I)

or a pharmaceutically acceptable salt wherein X, R^1-R^8, Y^1-Y^5, m, n, p, and q are defined herein. The novel 2H-chromene compounds are useful for the modulation of disorders mediated by estrogen, and other disorders, as described herein. The present invention also relates to pharmaceutical compositions containing the compounds and to methods of using the compounds and compositions.

特徵化學式：

式 I



(I)

201710253

發明摘要

※申請案號：105112622

※申請日：105 年 04 月 22 日　　※IPC 分類：C07D 405/10、405/12 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61P 5/32 (2006.01)

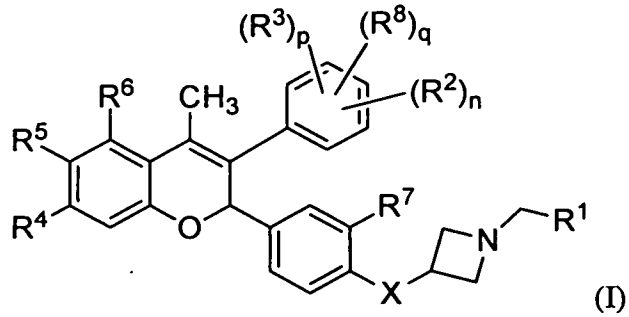
【發明名稱】(中文/英文)

抗雌激素化合物

Anti-estrogenic compounds

【中文】

本發明提供式 I 化合物：

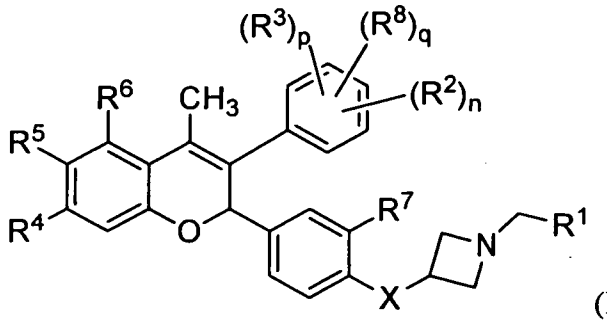


(I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中 X、R^1-R^8、Y^1-Y^5、m、n、p、及 q 為如同本文中所定義者。如同本文所述，新穎之 2*H*-吡烯化合物可用於調節由雌激素媒介之失調症、及其他失調症。本發明亦關於含有該化合物之醫藥組成物及使用該化合物及組成物之方法。

【英文】

The present disclosure provides a compound of Formula I:



(I)

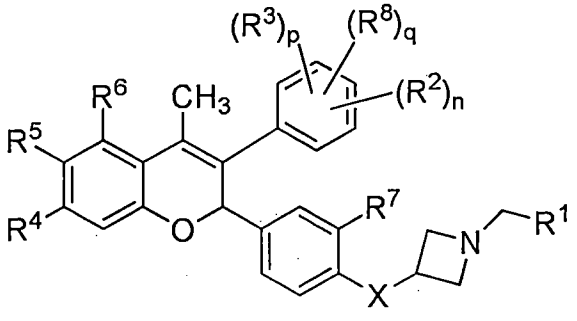
or a pharmaceutically acceptable salt wherein X, R^1-R^8, Y^1-Y^5, m, n, p, and q are defined herein. The novel 2*H*-chromene compounds are useful for the modulation of disorders mediated by estrogen, and other disorders, as described herein. The present invention also relates to pharmaceutical compositions containing the compounds and to methods of using the compounds and compositions.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：式 I



(I)

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】(中文/英文)

抗雌激素化合物

Anti-estrogenic compounds

【技術領域】

[0001] 本發明係關於醫藥領域，且尤其關於新穎之2*H*-吲烯化合物、其鹽及前藥。本發明亦關於化合物包括作為雌激素受體調節劑，及用於治療醫學病症之醫學用途，該醫學病症的治療將因抗雌激素藥物、及其醫藥上可接受之鹽及組成物而受益。

【先前技術】

[0002] 雌激素受體調節劑為一類作用於雌激素受體上的化合物。這些化合物可為純激動劑(模擬雌激素)、純拮抗劑、或混合型激動劑-拮抗劑(有時稱之為選擇性雌激素受體調節劑(SERM))。例如，雌二醇為純激動劑，氟維司群(fulvestrant)為完全的拮抗劑，而它莫西芬(tamoxifen)及雷洛昔芬(raloxifene)為選擇性雌激素受體調節劑(SERM)。

[0003] 大多數的乳癌表現雌激素受體 (ER)，且其生長由雌激素作用於其受體(主要作用在ER α)所驅動。將此型式之癌症以雌激素拮抗劑治療，雌激素拮抗劑與雌激素

競爭結合至受體，但並未將其活化，故可避免雌激素被驅動生長。部分抗雌激素劑如雷洛昔芬(raloxifene)及它莫西芬(tamoxifen)保留一些雌激素樣效應，包括子宮生長之雌激素樣刺激作用，及一些情況下，乳癌進展期間的雌激素樣作用，其實際地刺激腫瘤生長。相反地，氟維司群(fulvestrant)為完全之抗雌激素劑，對子宮沒有雌激素樣作用且有效於它莫西芬(tamoxifen)抗性腫瘤。最近的研究亦提出，在治療轉移性乳癌中，氟維司群(fulvestrant)實質地優於芳香酶抑制劑阿那曲唑(anastrozole) (Robertson et al. J Clin Oncol (2009) 27(27):4530-5)。

[0004] 抗雌激素力的程度通當藉將雌性、未成熟(較佳地切除卵巢)之齧齒動物於雌激素之缺乏(激動劑模式)及存在(拮抗劑模式)下暴露至測試劑量之化合物來分析。它莫西芬(tamoxifen)及其他部分抗雌激素劑於激動劑模式中刺激子宮重量之增加，而於拮抗劑模式中僅部分地阻斷雌激素驅動性子宮重量之增加。氟維司群(fulvestrant)及其他完全抗雌激素劑於激動劑模式中並未刺激子宮重量之增加，而於拮抗劑模式中完全地阻斷雌激素驅動性子宮重量之增加。培養物中之人類子宮癌細胞生長中之雌激素調節性鹼性磷酸酶表現的誘導可用以區分部分及完全抗雌激素力且充分地與齧齒動物重量增加分析法相關。

[0005] 它莫西芬(tamoxifen)及氟維司群(fulvestrant)均可抑制經培養之人類乳癌細胞由雌激素引起之增生。然而，氟維司群(fulvestrant)更完全地抑制當以生長因子尤

其胰島素/胰島素樣生長因子家族所引起之增生。故生長因子驅動性乳癌細胞增生之抑制及對子宮重量之效應提供兩種可區分完全及部分抗雌激素劑的分析法。

[0006] 藉由將雌激素受體降解而作用的化合物有時稱之為"SERD" (選擇性雌激素受體降解劑)。雖然它莫西芬(tamoxifen)之結合使雌激素受體安定化，但氟維司群(fulvestrant)及化學相關之抗雌激素劑諸如 ICI-164384 及 RU-58668 導致雌激素受體之降解。該誘導受體降解之能力為區分它莫西芬(tamoxifen)及氟維司群(fulvestrant)性能的因子且可能希望存在於治療乳癌之藥物中。

[0007] 氟維司群(fulvestrant)含有 17-β 雌二醇核心。雌二醇核心阻斷口服吸收且撓性長脂族側鏈使藥物極為不可溶而使問題惡化。氟維司群(fulvestrant)因為其不良的口服生物利用率，故必需用注射。必需每個月地由保健專業人士投予兩次 5 毫升的肌內蓄積注射(每個臀部各一)。此外，這兩次注射是否能提供足夠的藥物暴露以達最適化作用並不清楚。藥物對停經前婦女似乎沒有作用。

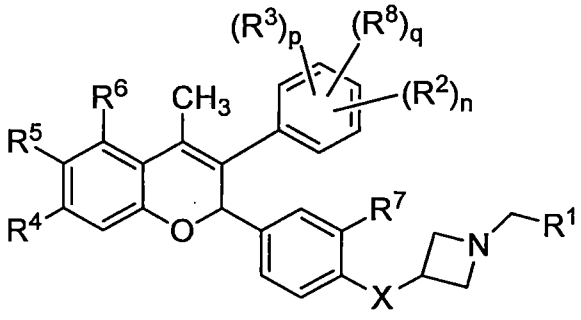
[0008] 因此，需要新穎之用於治療由雌激素受體媒介或影響之醫學失調症的改良式抗雌激素化合物，及其醫藥組成物。

【發明內容】

[0009] 下述之實施態樣各自可與不會與該實施態樣不一致的本文所述任何其他實施態樣組合。應該理解的

是，X、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、m、n、p、及 q 定義之所有組合及排列均預期在本發明之範圍內。詞組"或其醫藥上可接受之鹽"係毫無疑問地涵蓋在本文所述所有化合物之說明中；然而，本文任何實施態樣之一方面，化合物為游離鹼形式。

[0010] 本文所述之實施態樣係關於式 I 化合物



(I)

或其醫藥上可接受之鹽，

其中

X 為 CH_2、O、S、NH、或 N-(C_1-C_4 烷基)；

R^1 為 -($C(Y^1)(Y^2)$)$_m$-$C((Y^3)(Y^4)(Y^5))$，其中 Y^1、Y^2、Y^3、Y^4 及 Y^5 獨立地為氫或氟；

m 為 0 或 1；

R^2 為氫、鹵素、氰基、或羥基；

R^3 為氫、鹵素、C_1-C_4 烷基、-CH_2F、-CHF_2、或-CF_3；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫、鹵素、或羥基，先決條件是 R^4 及 R^5 不均為羥基；

R^6 及 R^7 各自獨立地為氫或鹵素；

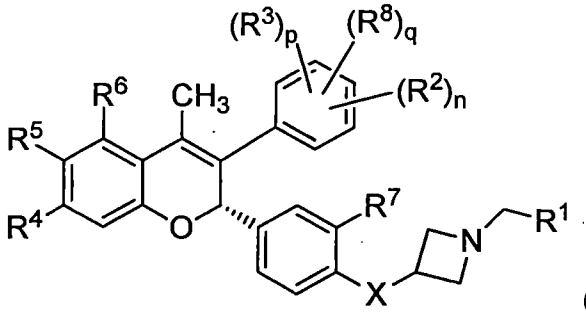
R^8 為氫、鹵素、氰基、羥基、或 C_{1-4} 烷基；

n 為 1 或 2；

p 為 1 或 2；且

q 為 1。

[0011] 本文所述之實施態樣係關於式 IA 化合物

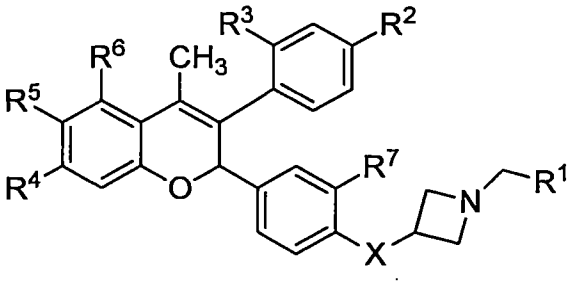


(IA)

或其醫藥上可接受之鹽，

其中 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、X、m、n、p 及 q 為如同上文所定義者。

[0012] 本文所述之實施態樣係關於式 II 化合物



(II)

或其醫藥上可接受之鹽，

其中

X 為 CH_2、O、S、NH、或 N-(C_1-C_4 烷基)；

R^1 為 -($C(Y^1)(Y^2)$)$_m$-$C((Y^3)(Y^4)(Y^5))$，其中 Y^1、Y^2、Y^3、Y^4、及 Y^5 獨立地為氫或氟；

m 為 0 或 1；

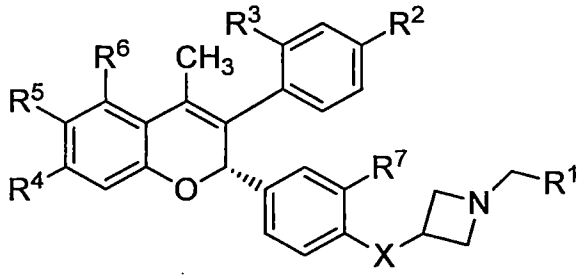
R^2 為氫、鹵素、氰基、或羥基；

R^3 為氫、鹵素、C_1-C_4 烷基、-CH_2F、-CHF_2、或-CF_3；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫、鹵素、或羥基，先決條件是 R^4 及 R^5 不均為羥基；且

R^6 及 R^7 各自獨立地為氫或鹵素。

[0013] 本文所述之實施態樣係關於式 IIA 化合物



(IIA)

或其醫藥上可接受之鹽，

其中 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、X 及 m 為如同上文所定義者。

[0014] 一實施態樣中，X 為 CH_2 或 O。另一實施態樣中，X 為 NH 或 N-(C_1-C_4 烷基)。另一實施態樣中，X 為 CH_2 或 S。另一實施態樣中，X 為 O，且又進一步實施態樣中，X 為 CH_2，且另一實施態樣中，X 為 S。

[0015] 一實施態樣中，m 為 0。另一實施態樣中，m 為 1。

[0016] 一實施態樣中，R^1 為 $-C((Y^1)(Y^2))_m-CH_3$，其中 m 及 Y^1 及 Y^2 為如同本文中所定義者。進一步實施態樣中，R^1 為 $-CH_2-CH_3$。另一實施態樣中，R^1 為 $(CH_2)_m-C((Y^3)(Y^4)(Y^5))$，其中 m、$Y^3$、$Y^4$ 及 Y^5 為如同本文中所定義者。另一實施態樣中，連接至碳原子的一或多個氫原子被氟所替代。例如，一實施態樣中，R^1 為 $-(CH_2)_m-CH_2F$，且另一實施態樣中，R^1 為 $-(CH_2)_m-CHF_2$，

而另一實施態樣中，R^1 為 $-(CH_2)_m-CF_3$。其他實施態樣中，R^1 為 CHF- CH_3、CF_2CH_3、CH_2CH_3、CH_2CH_2F、CH_2CHF_2、CH_2CF_3、$CHFCH_2F$、$CHFCHF_2$、$CHFCF_3$、CF_2CH_3、CF_2CH_2F、CF_2CHF_2、CF_2CF_3、CH_2F、CHF_2、CH_3、或 CF_3。一實施態樣中，$-C((Y^3)(Y^4)(Y^5))$，其中 Y^3、Y^4 及 Y^5 獨立地為氫或氟。一實施態樣中，R^1 為 CH_2F、CHF_2、CH_3、或 CF_3。另一實施態樣中，$-C((Y^3)(Y^4)(Y^5))$為 CH_3 或 CF_3。

[0017] 一實施態樣中，R^2 為氫、鹵素諸如 F、Cl 或 Br、氰基或羥基，而另一實施態樣中，R^2 為氫、鹵素或羥基。進一步實施態樣中，R^2 為氫或羥基。一實施態樣中，R^2 為氫。另一實施態樣中，R^2 為羥基。

[0018] 一實施態樣中，R^3 為氫、F、Br、Cl、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、$-CH_2F$、$-CHF_2$、或 $-CF_3$。另一實施態樣中，R^3 為氫或 C_1-C_4 烷基。另一實施態樣中，R^3 為甲基、異丙基或氫。另一實施態樣中，R^3 為氫或異丙基。進一步實施態樣中，R^3 為甲基。另一實施態樣中，R^3 為氫。

[0019] 一實施態樣中，R^4 為羥基，且 R^5 為氫或鹵素，例如，溴、氟或碘。另一實施態樣中，R^5 為羥基，且 R^4 為氫或鹵素，例如，溴、氟或碘。另一實施態樣中，R^4 為羥基，且 R^5 為氫，而另一實施態樣中，R^5 為羥基，且 R^4 為氫。另一實施態樣中，R^4 為羥基。另一實施態樣中，R^5 為氫或鹵素。另一實施態樣中，R^5 為氫。

[0020] 一實施態樣中，R^6 為氫或溴、氟或碘，且另一實施態樣中，為氫或氟或氯，且另一實施態樣中，為氫或氟，且又進一步實施態樣中，為氫，且又另一實施態樣中，為氟。

[0021] 一實施態樣中，R^7 為氫或溴、氟或碘，且另一實施態樣中，為氫或氟或氯，且另一實施態樣中，為氫或氟，且又進一步實施態樣中，為氫，且又另一實施態樣中，為氟。

[0022] 一實施態樣中，R^6 為氫，R^7 為氫或氟，且 R^8 為氫。另一實施態樣中，R^6 為氫或氟，R^7 為氟，且 R^8 為氫。一實施態樣中，R^6 為氫，且 R^7 為氫或氟。另一實施態樣中，R^6 為氫或氟，且 R^7 為氟。一實施態樣中，R^6 為氫，R^7 為氫，且 R^8 為氫。

[0023] 一實施態樣中，X 為 CH_2，R^1 為 CH_2-CH_3 或 CH_2-CF_3，R^2 為羥基，R^3 為氫、R^4 及 R^5 中之一者為羥基且另一者為氫，R^6 為氫或氟，R^7 為氫或氟 且 R^8 為氫。另一實施態樣中，X 為 CH_2，R^1 為 CH_2-CH_3 或 CH_2-CF_3，R^2 為羥基，R^3 為氫，R^4 及 R^5 中之一者為羥基且另一者為氫，R^6 為氫或氟，且 R^7 為氫或氟。

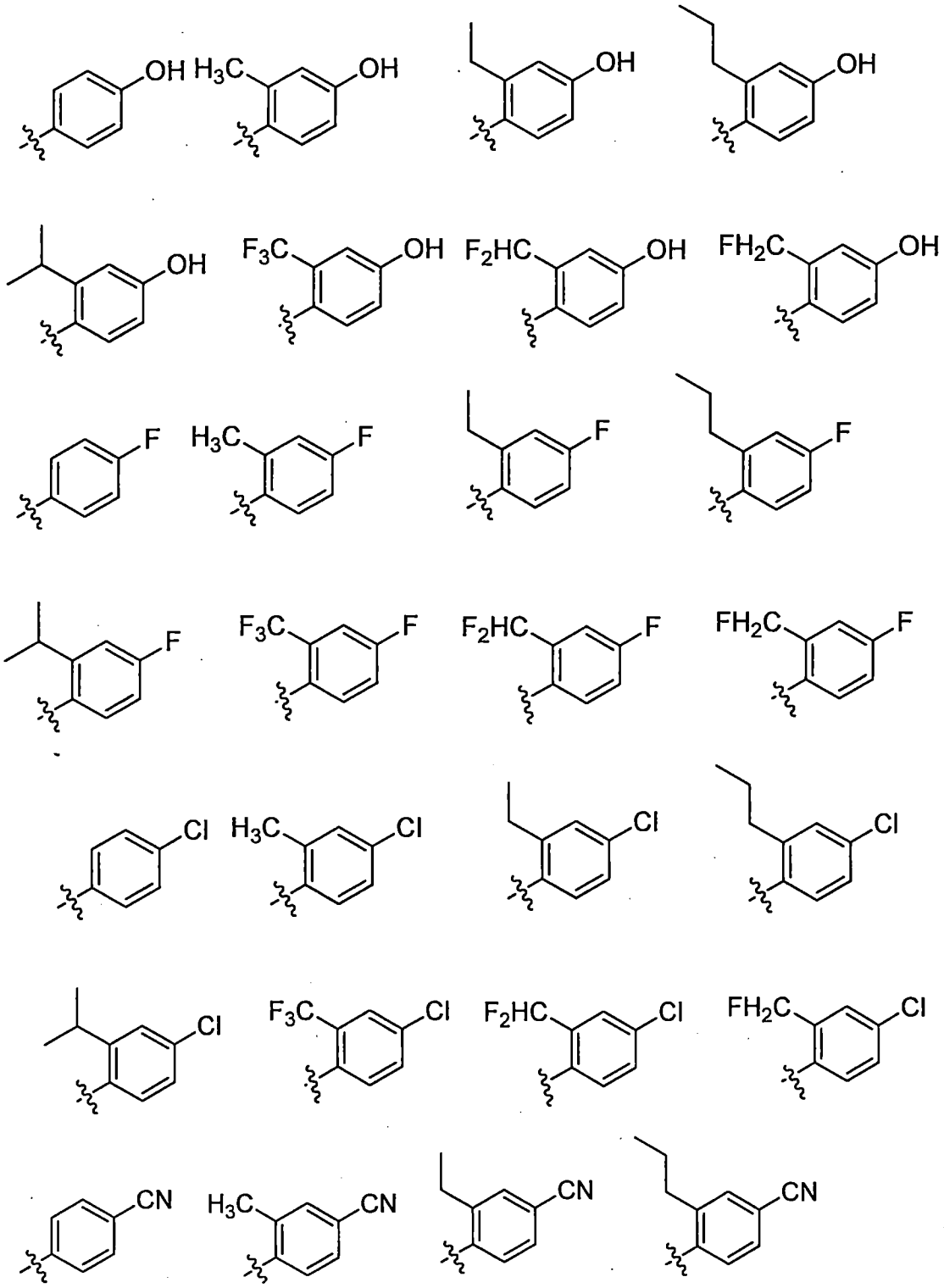
[0024] 一實施態樣中，X 為 O，R^1 為 CH_2-CH_3 或 CH_2-CF_3，R^2 為羥基，R^3 為氫，R^4 及 R^5 中之一者為羥基且另一者為氫，R^6 為氫，R^7 為氫或氟，且 R^8 為氫。另一實施態樣中，X 為 O，R^1 為 CH_2-CH_3 或 CH_2-CF_3，R^2 為羥基，R^3 為氫，R^4 及 R^5 中之一者為羥基且另一者為氫，

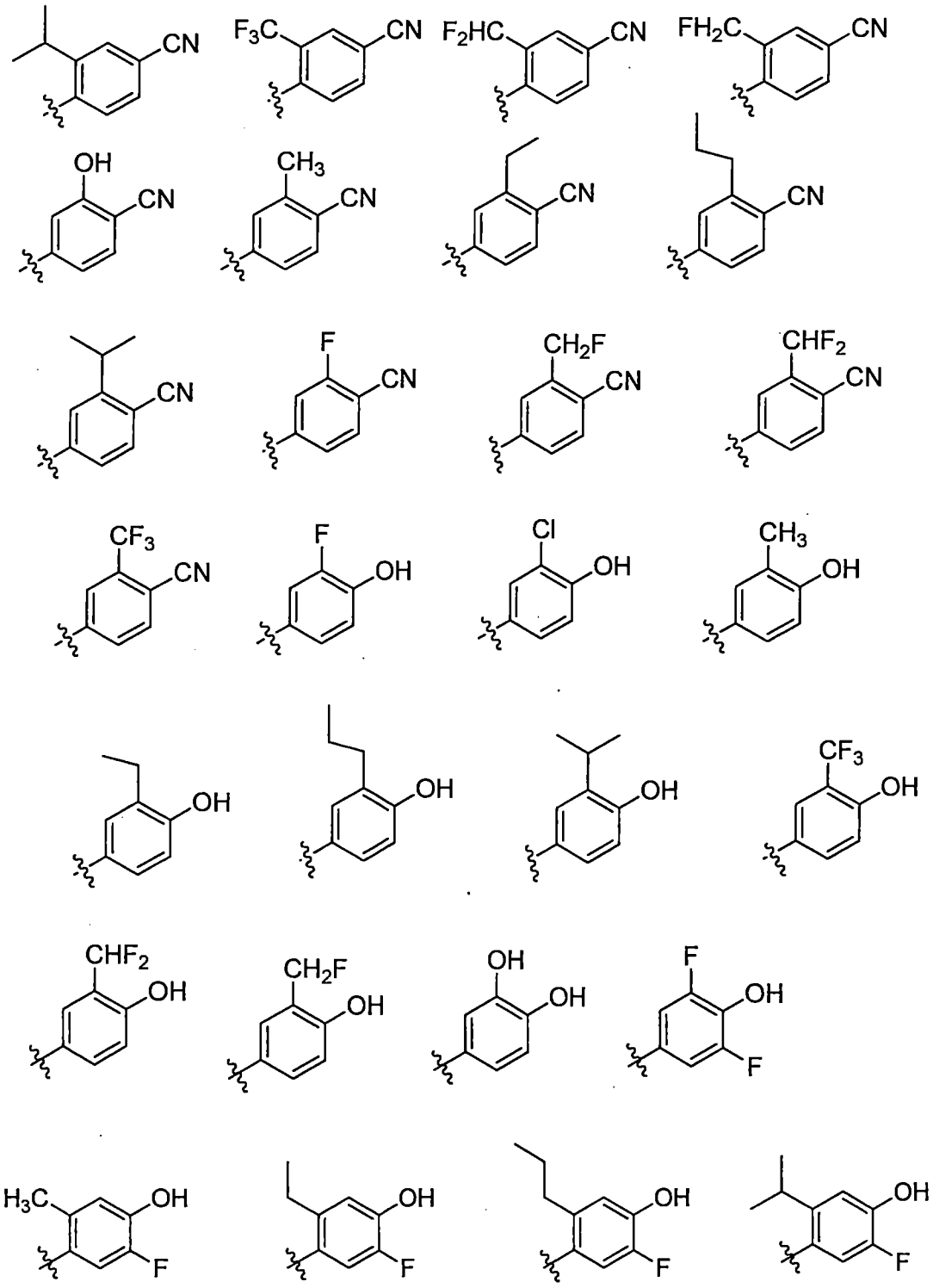
R^6 為氫，且 R^7 為氫或氟。

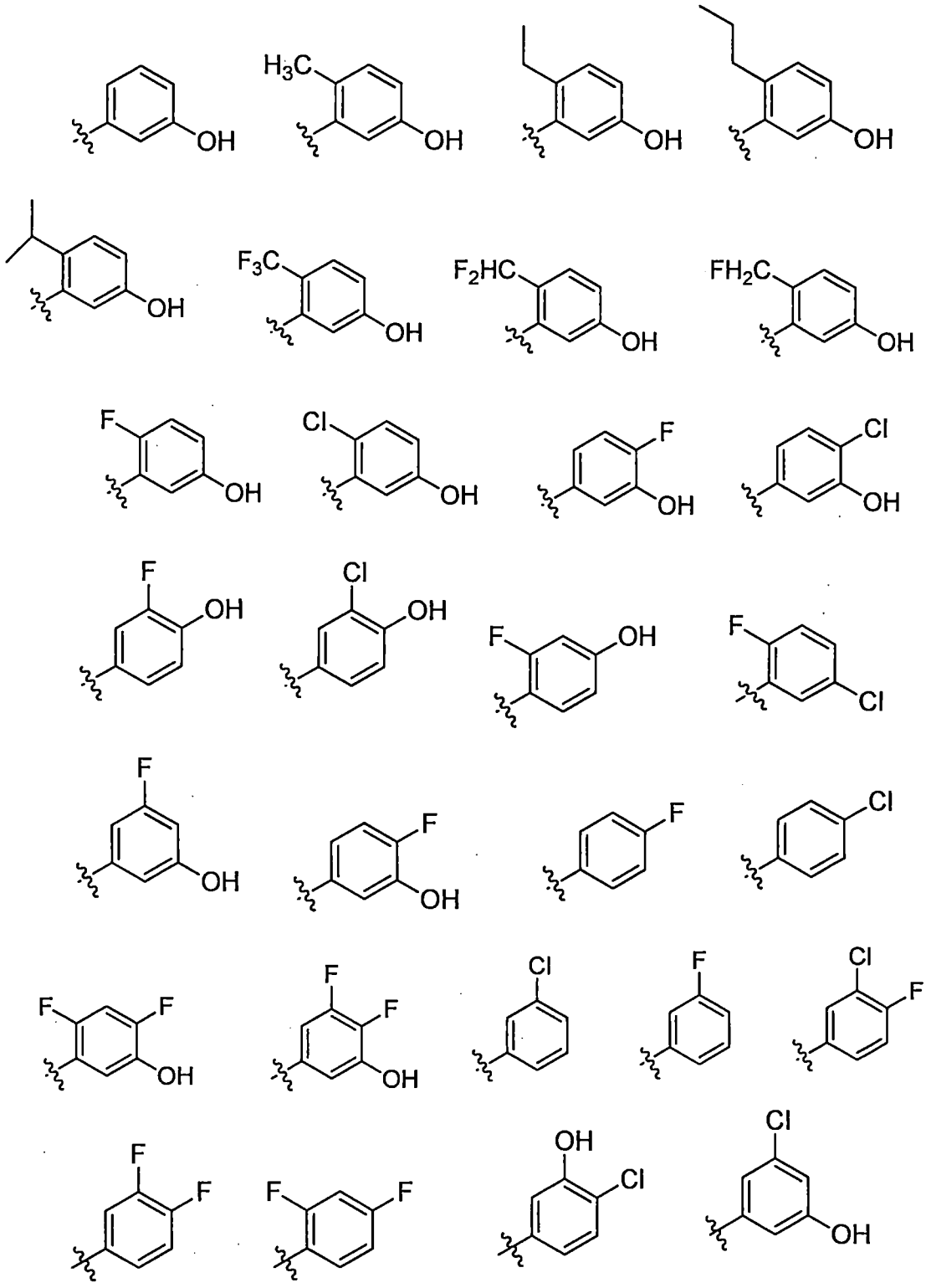
[0025] 一實施態樣中，X 為 CH_2，R^1 為 CH_3 或 CF_3，R^2 為羥基，R^3 為氫，R^4 及 R^5 中之一者為羥基且另一者為氫，R^6 為氫或氟，R^7 為氫或氟，且 R^8 為氫。另一實施態樣中，X 為 CH_2，R^1 為 CH_3 或 CF_3，R^2 為羥基，R^3 為氫，R^4 及 R^5 中之一者為羥基且另一者為氫，R^6 為氫或氟，且 R^7 為氫或氟。

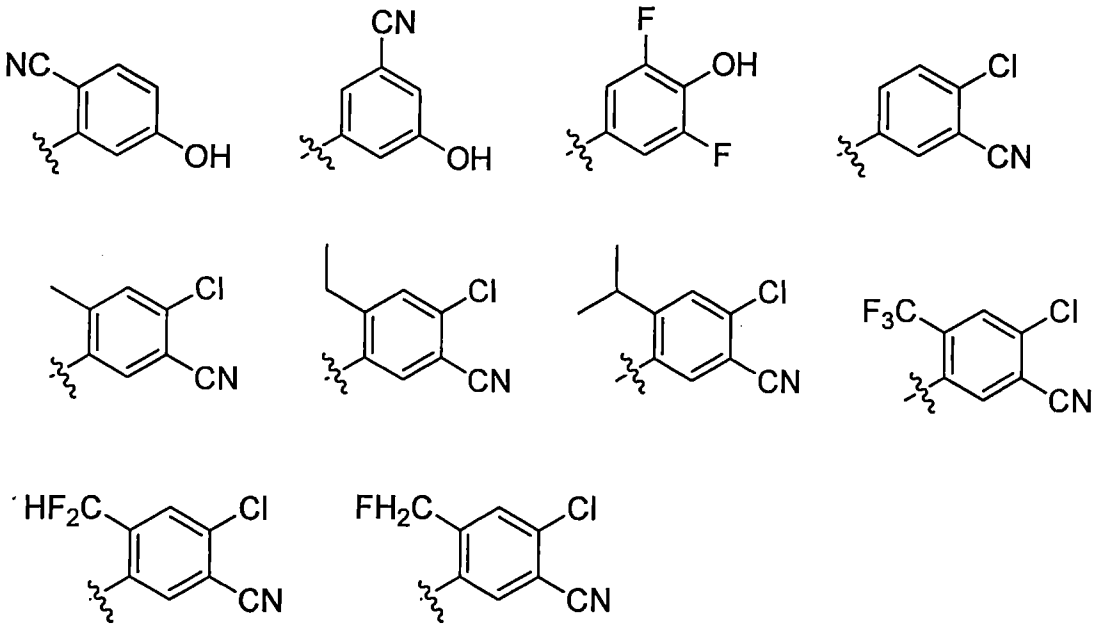
[0026] 一實施態樣中，X 為 O，R^1 為 CH_3 或 CF_3，R^2 為羥基，R^3 為氫，R^4 及 R^5 中之一者為羥基且另一者為氫，R^6 為氫，R^7 為氫或氟，且 R^8 為氫。另一實施態樣中，X 為 O，R^1 為 CH_3 或 CF_3，R^2 為羥基，R^3 為氫，R^4 及 R^5 中之一者為羥基且另一者為氫，R^6 為氫，且 R^7 為氫或氟。

[0027] 本文所述之實施態樣係關於式 I 化合物，其中經 R^2、R^3 及 R^8 取代之該芳基部分選自：


OH
H3C
OH
OH
OH
F3C
OH
F2HC
OH
FH2C
OH
F
H3C
F
F
F
F3C
F
F2HC
F
FH2C
F
Cl
H3C
Cl
Cl
Cl
Cl
F3C
Cl
F2HC
Cl
FH2C
Cl
CN
H3C
CN
CN
CN


CN
F3C
CN
F2HC
CN
FH2C
CN
OH
CN
CH3
CN
CN
CN
CN
F
CN
CH2F
CN
CHF2
CN
CF3
CN
F
OH
Cl
OH
CH3
OH
OH
OH
OH
CF3
OH
CHF2
OH
CH2F
OH
OH
OH
F
OH
F
H3C
OH
F
OH
F
OH
F
OH
F


OH
H3C
OH
OH
OH
F3C
OH
F2HC
OH
FH2C
OH
F
OH
Cl
OH
F
OH
Cl
OH
F
OH
Cl
OH
F
OH
F
Cl
F
OH
F
OH
F
Cl
F
F
OH
F
F
OH
Cl
F
Cl
F
F
OH
F
F
OH
Cl
Cl
OH



[0028] 一實施態樣中，化合物選自由以下所組成之群組：

3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉(azetidin)-3-基)甲基)苯基)-2*H*-唅烯-7-醇；

3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-2*H*-唅烯-7-醇；

2-(3-氟-4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2*H*-唅烯-7-醇；

3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-((1-(3,3,3-三氟丙基)四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-2*H*-唅烯-7-醇；

2-(3-氟-4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯基)-3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2*H*-唅烯-7-醇；

4-甲基-3-苯基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-2*H*-唅烯-7-醇；

3-(4-氟苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧

基)苯基)-2*H*-啶烯-7-醇；

3-(2-氯-4-氟苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-2*H*-啶烯-7-醇；

3-(2-異丙基苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-2*H*-啶烯-7-醇；及

3-(2-氯苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-2*H*-啶烯-7-醇，

或其醫藥上可接受之鹽。

[0029] 一實施態樣中，化合物選自由以下所組成之群組：

3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯基)-2*H*-啶烯-7-醇；

3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-2*H*-啶烯-7-醇；

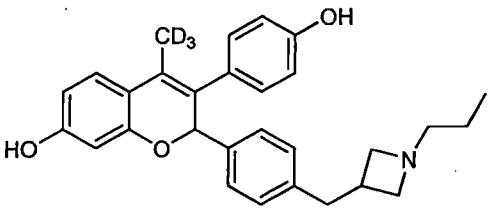
2-(3-氟-4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2*H*-啶烯-7-醇；

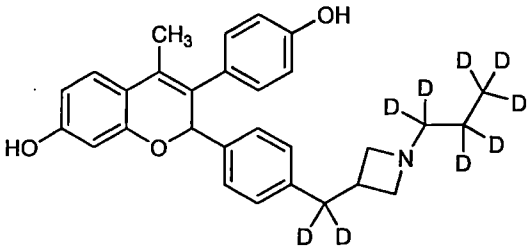
3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-((1-(3,3,3-三氟丙基)四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-2*H*-啶烯-7-醇；及

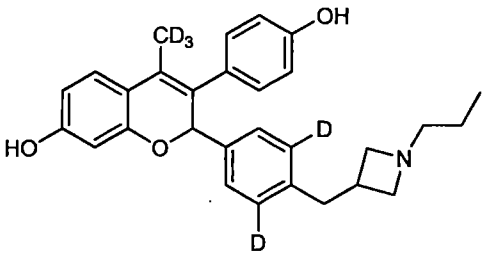
2-(3-氟-4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯基)-3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2*H*-啶烯-7-醇，

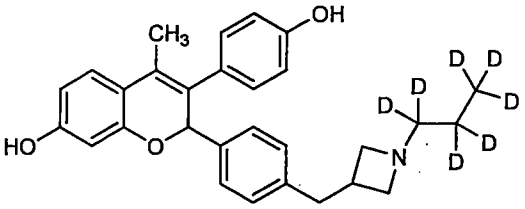
或其醫藥上可接受之鹽。

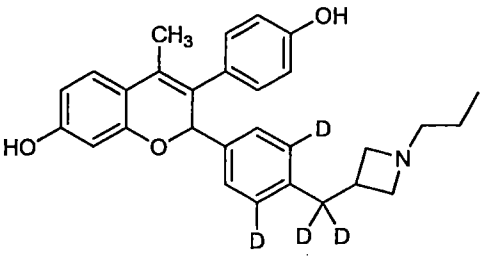
[0030] 一實施態樣中，化合物選自由以下所組成之群組：

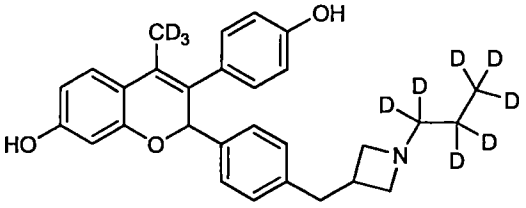


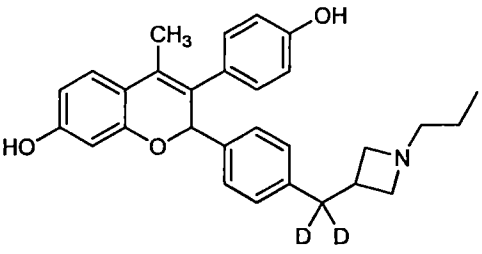


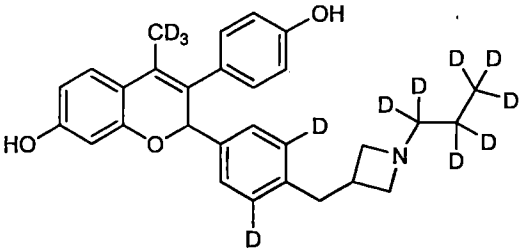


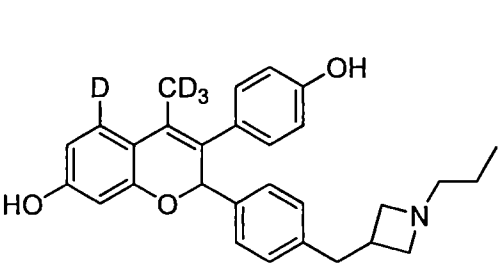


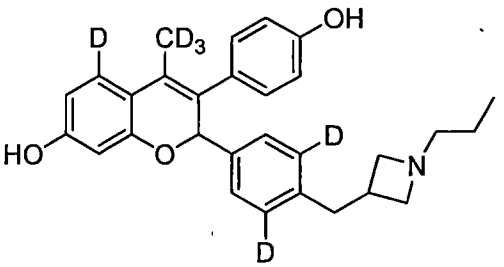


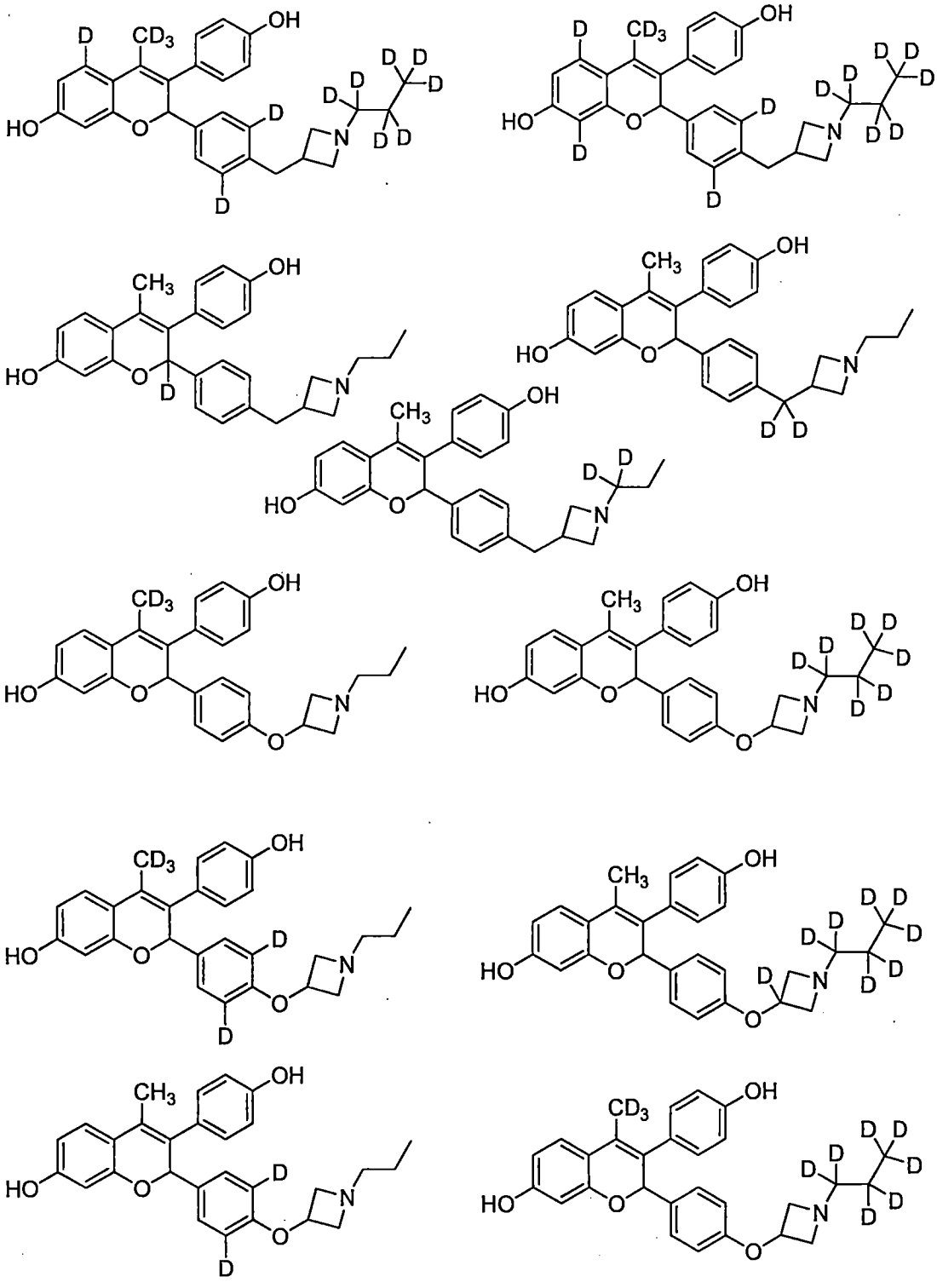


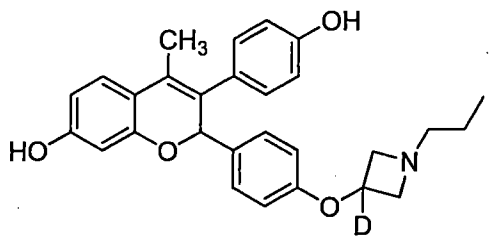


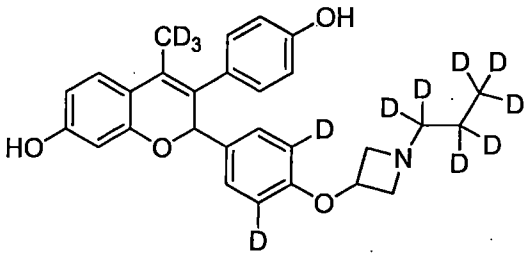


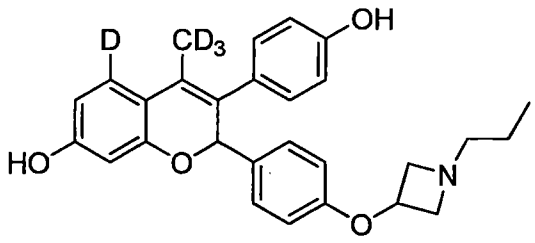


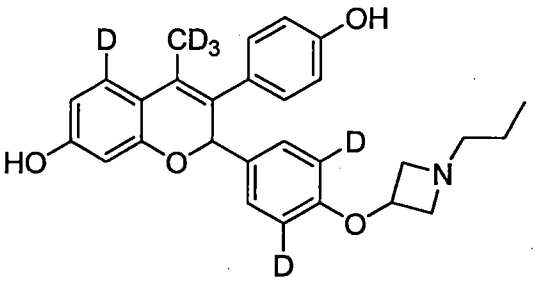


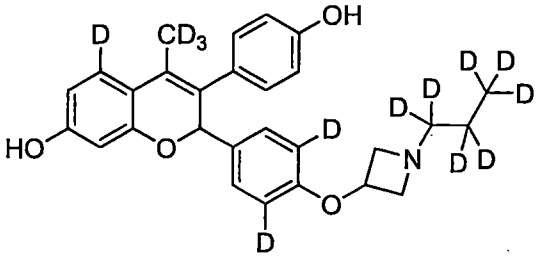


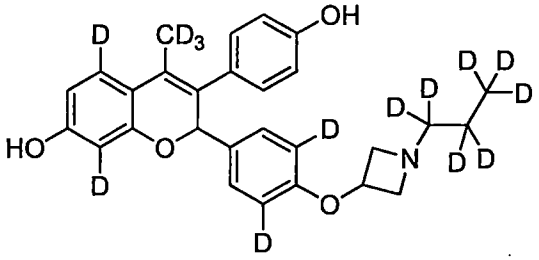


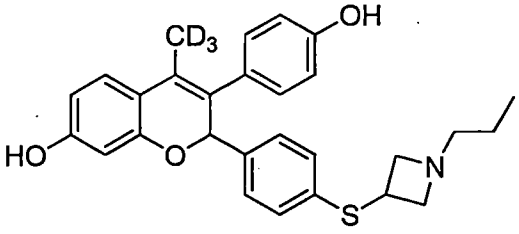


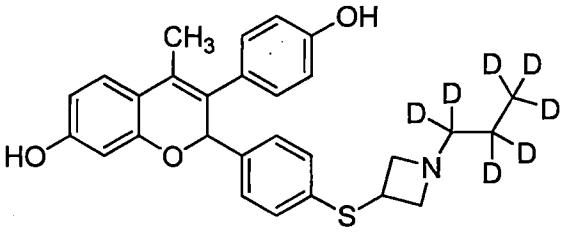


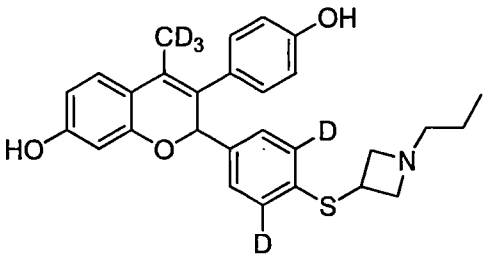


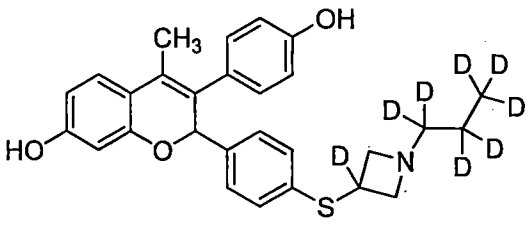


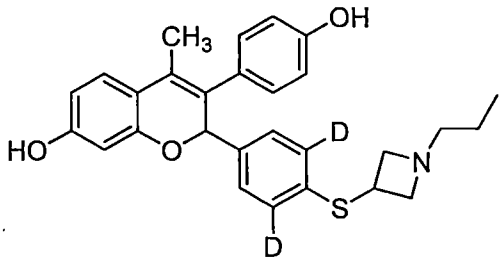


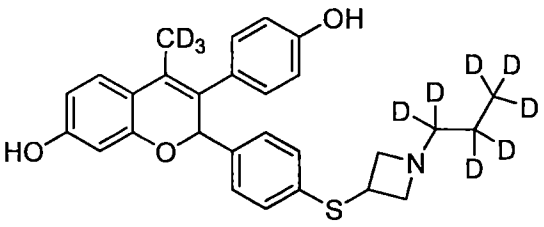


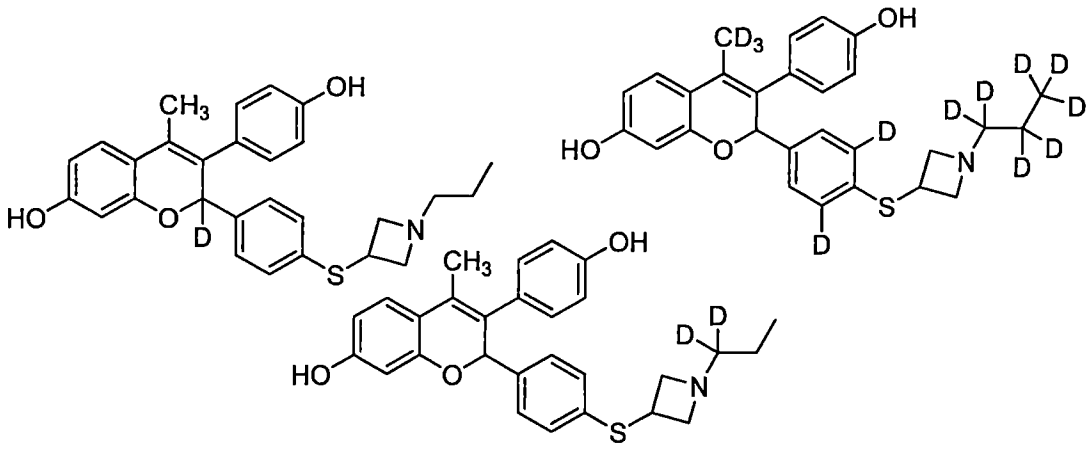


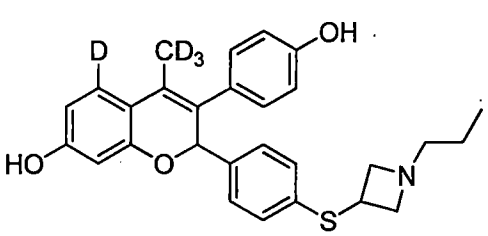


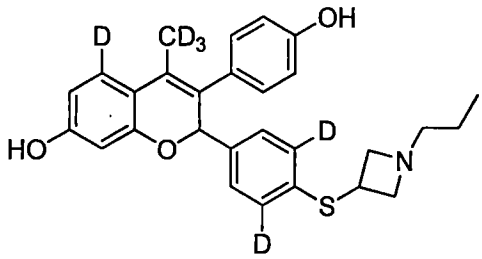


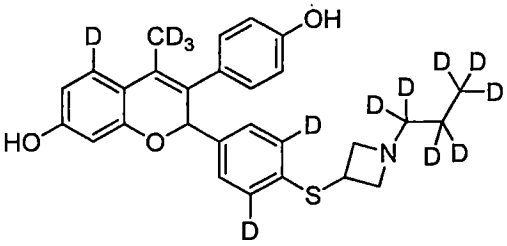


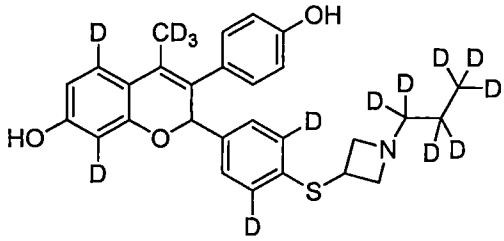


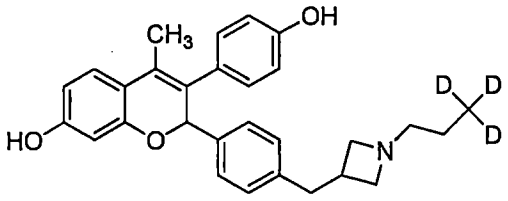


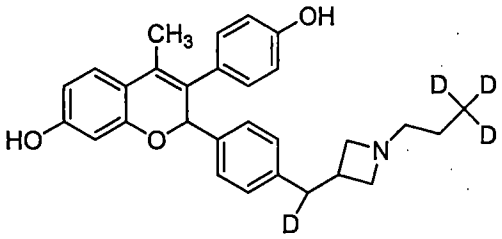


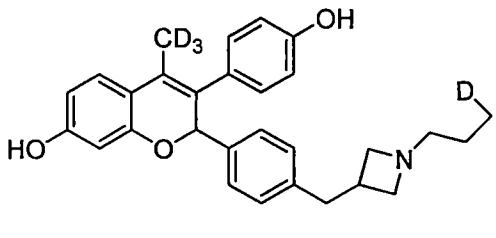


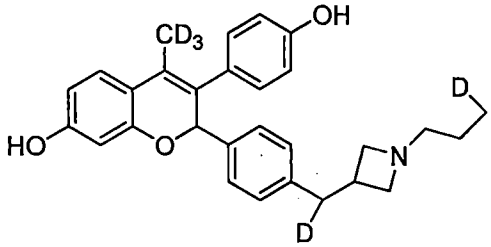


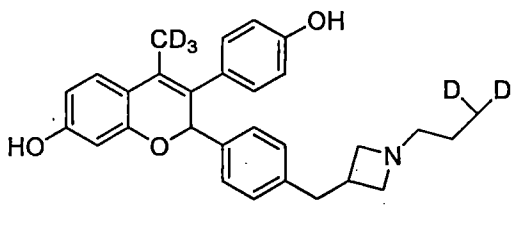


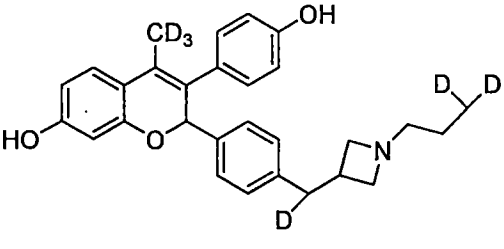


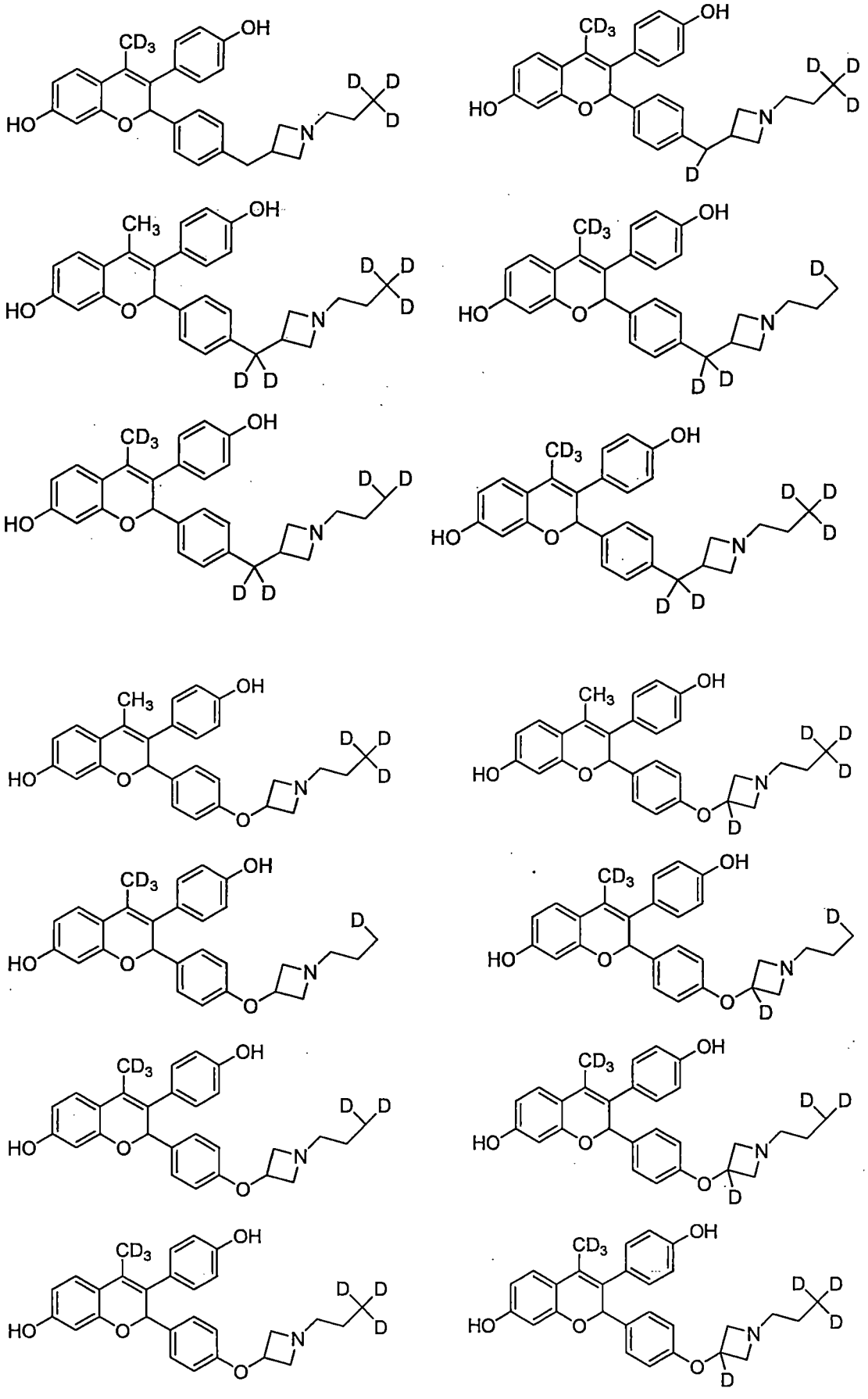


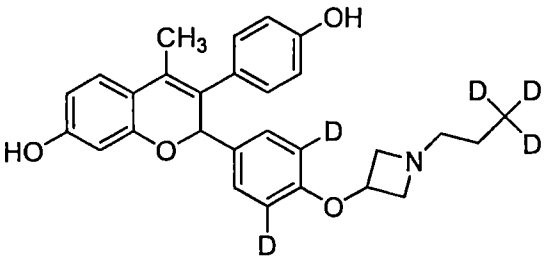


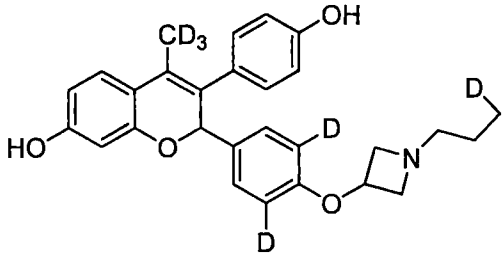


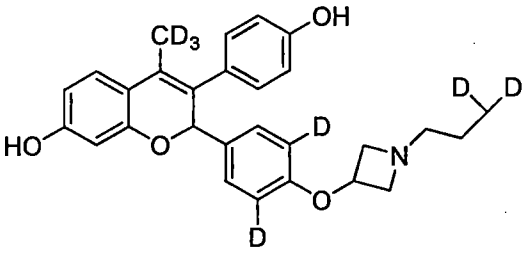


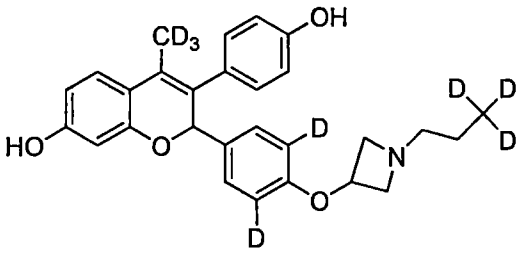


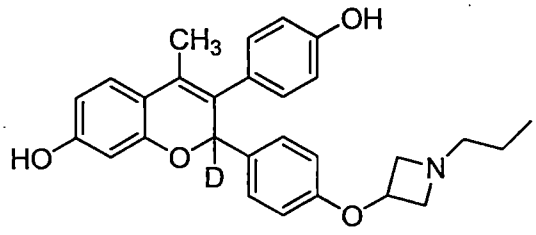


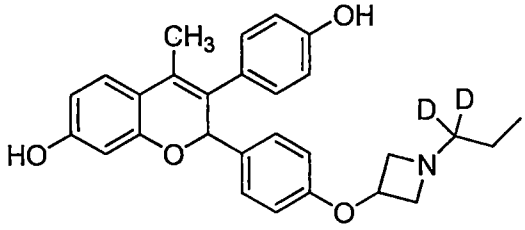


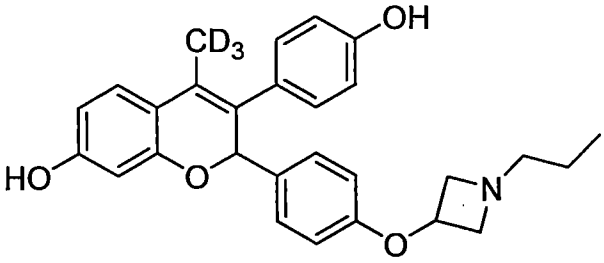


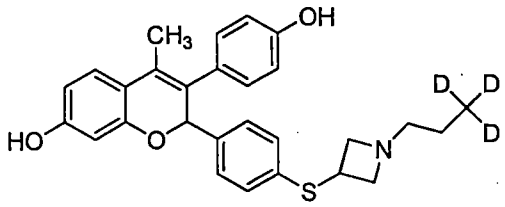


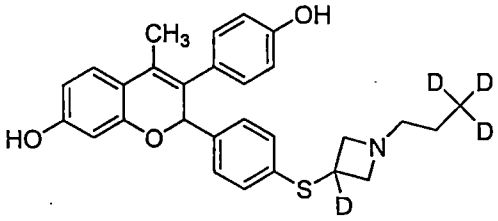


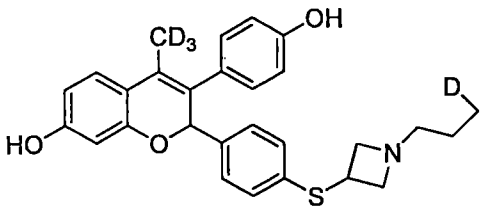


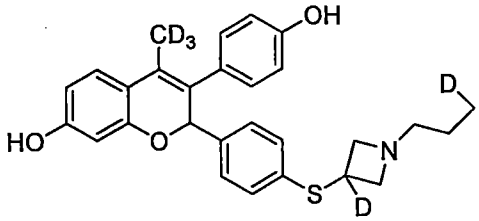


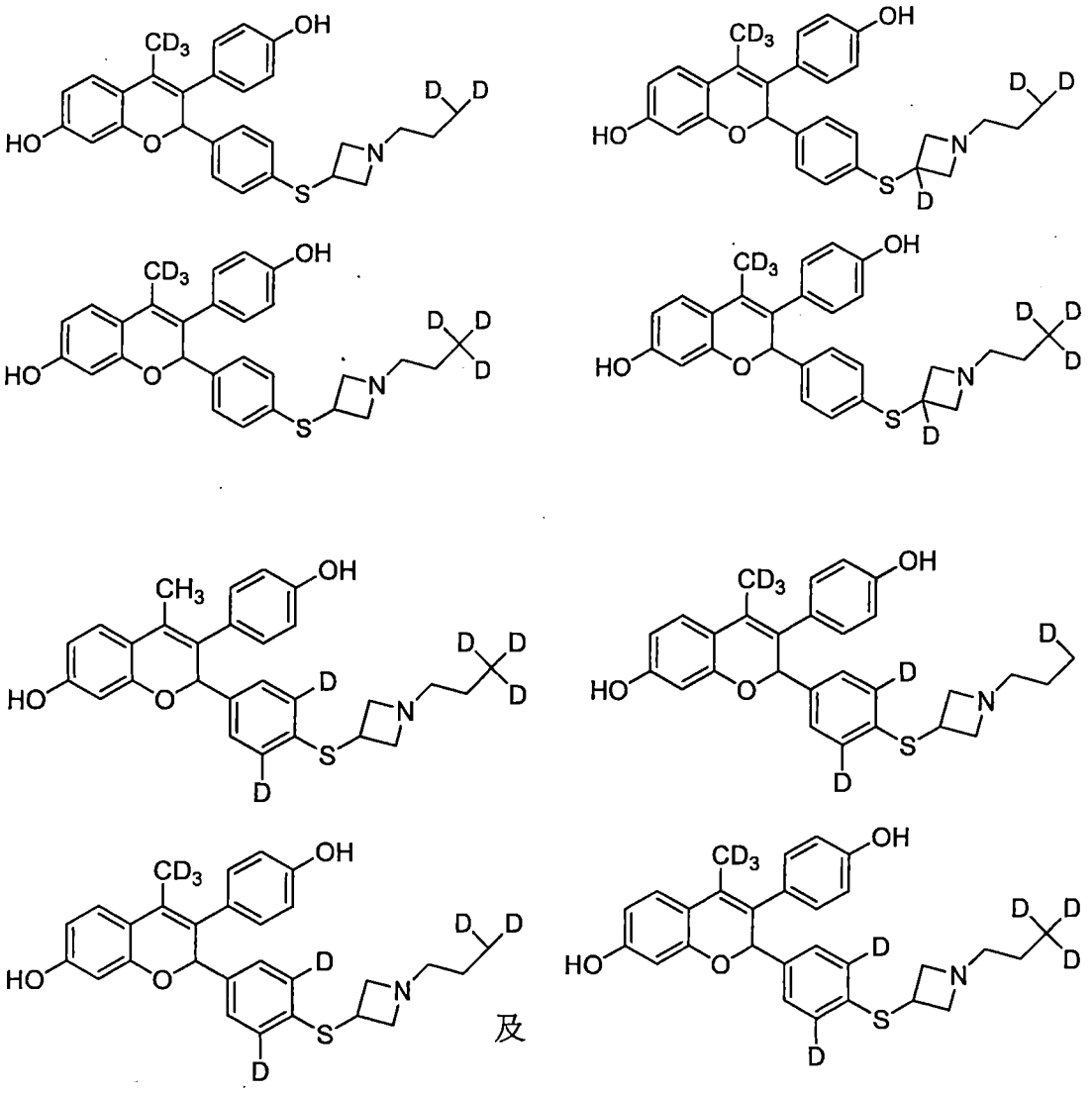












及

[0031] 一實施態樣中，如下所述地，本發明化合物於不對稱碳為 *S* 組態。

[0032] 實施態樣係關於醫藥組成物，其包含式 I、式 IA、式 II、或式 IIA 之任何實施態樣的化合物或其醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之載體或稀釋劑。

[0033] 實施態樣係關於醫藥組成物，其包含式 I、式 IA、式 II、或式 IIA 之任何實施態樣的化合物或其醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之載體。

[0034] 實施態樣係關於治療患者之由雌激素受體媒

介之失調症的方法，其包含將一些量之式 I、式 IA、式 II、或式 IIA 之任何實施態樣的化合物或其醫藥上可接受之鹽投予該患者。

[0035] 實施態樣係關於治療失調症之方法，其中該失調症為乳癌。

[0036] 實施態樣係關於治療失調症之方法，其中該失調症選自由以下所組成之群組：卵巢癌、子宮內膜癌、陰道癌、子宮內膜異位或肺癌。

[0037] 實施態樣係關於治療由雌激素受體媒介之失調症的方法，其進一步包含將該化合物與其他抗癌劑組合地或交替地投予以用於治療癌症。

[0038] 實施態樣係關於治療由雌激素受體媒介之失調症的方法，其進一步包含將該化合物與雌激素或部分雌激素受體拮抗劑組合地或交替地投予以用於治療停經後失調症。

[0039] 一實施態樣中，如有需要，本專利說明書之式 I、IA、II 或 IIA 化合物可以醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、前藥、立體異構物、互變異構物、或 *N*-氧化物形式提供，且隨意地於醫藥上可接受之組成物中，以治療由雌激素受體調整或影響之失調症，包括可以抗雌激素化合物治療者。一實施態樣中，式 I、式 IA、式 II、或式 IIA 化合物係以前藥形式，例如酯、醚、醯胺、碳酸鹽或磷酸鹽形式提供。

[0040] 另一實施態樣中，式 I、式 IA、式 II、或式

IIA 化合物具有至少一個同位素取代，尤其是例如以至少一個氘取代氫。某些實施態樣中，於各個化式中之一或多個位置提供以氘替代氫。

[0041] 可以本文所述化合物治療之失調症的實例包括(但不限定於)局部進展期或轉移性乳癌，其對雌激素受體、黃體激素受體或此二者的表現均為陽性，及早期(可手術治療的)雌激素或黃體激素受體陽性乳癌，在治療時，化合物可在手術前或手術後投予以降低復發風險。因此所述化合物或其醫藥上可接受之鹽或組成物可用於作為化學療法、放射療法或手術後的輔助療法或取代這些療法。彼等亦可用於預防高風險婦女之乳癌或用於治療其他癌症及其他雌激素受體組織諸如女性生殖道之過度生長疾病，包括卵巢、子宮內膜、陰道癌及子宮內膜異位。

【實施方式】

[0042] 前述一般說明及下列詳細說明係僅供例示及解釋，而非限制本發明。任一或多種實施態樣之其他特色及優勢將由下列詳細說明及由申請專利範圍而顯見。

[0043] 本文所用之術語"包含"、"包括"、"具有"或其任何其他變化意指非排他性的情況。例如，包含表列元件之處理過程、方法、物件、或裝置未必僅限制於在彼些元件而可包括其他未明顯列出或為此處理過程所固有之其他元件。又，除非另有明顯的相反陳述，否則"或"意指涵括性且不為排他性的情況。例如，狀況 A 或 B 滿足於下列

任一者：A 為真(或存在)且 B 為假(或不存在)、A 為假(或不存在)且 B 為真(或存在)、及 A 與 B 二者均為真(或存在)。

[0044] 又，"一"的使用係用於說明本文所述之元件及組份。其僅供便利起見且提供本發明範圍的一般含義。除非明顯地另有所指，否則此說明應被解讀為包括一個或至少一個以及單數且亦包括複數 。

[0045] 除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語具有與本發明所屬之熟知技藝者一般所理解者相同的意義。在衝突的情況下，本專利說明書包括定義將會調整。適當之方法及材料乃說明於下文。又，然而類似或相等於本文說明者的方法及材料仍可用於本發明實施態樣之操作或試驗中。此外，材料、方法、及實例僅供闡述而不意在限制。

[0046] 當量、濃度、或其他值或參數以範圍、較佳範圍、較佳上限值及/或較佳下限值之列表提供時，應該理解為尤其揭示由任何上限範圍或較佳值以及任何下限範圍或較佳值之任何配對所形成的所有範圍，無視於範圍是否為個別地揭示。當數字值範圍於本文中敘述時，除非另有說明，否則該範圍意在包括其端值、及在該範圍內的所有整數及分數。

[0047] 術語"C_1-C_4 烷基"意指含有 1-4 個碳原子之烷基。烷基 可為直鏈、支鏈或環狀。實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級

丁基、環丙基、及環丁基。

[0048] 術語"鹵素" 意指氟、氯、溴或碘，且尤其為氟。

[0049] "醫藥上可接受之鹽"意指本發明化合物之鹽，其為醫藥上可接受的且具有母體化合物之期望的藥理學活性。尤其，所述之鹽為非毒性，且可為無機或有機酸加成鹽及鹼加成鹽。尤其，此鹽包括：(1) 酸加成鹽，以無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等等形成；或以有機酸諸如乙酸、丙酸、已酸、環戊烷丙酸、羥乙酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦橫酸、4-甲基雙環[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡萄庚酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、三級丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸等等形成；或(2) 當母體化合物中存在的酸性質子被金屬離子例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子、或銨離子所替代；或者與有機鹼諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、*N*-甲基還原葡糖胺等等配位時所形成之鹽。鹽類進一步包括(僅供實例)鈉、鉀、鈣、鎂、銨、四烷基銨等等；且當化合物含有鹼性官能度時，無毒性有機或無機酸之鹽諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、乙酸鹽、馬來酸鹽、草酸鹽等等。術語"醫藥上可接受之陽離子" 意指酸性官能基之可接受性陽離子抗衡離

子。此陽離子之實例為鈉、鉀、鈣、鎂、銨、四烷基銨陽離子等等(例如參見 Berge, et al., J. Pharm. Sci. 66(1): 1-79 (Jan.'77)。

[0050] "醫藥上可接受之載體"意指與本發明化合物一起投予之稀釋劑、佐劑、賦形劑或載體。

[0051] "溶劑合物"意指與溶劑或水(亦稱為水合物),通常藉溶劑分解反應結合之化合物形式。此物理性結合包括氫鍵結。慣用之溶劑包括水、乙醇、乙酸等等。本發明化合物可製備(例如)於晶狀或液體形式中且可溶劑化或水合化。適當溶劑合物包括醫藥上可接受之溶劑合物諸如水合物,且進一步包括化學計量之溶劑合物及非化學計量之溶劑合物。某些情況下,溶劑合物可被分離出來,例如當一或多種溶劑分子被併入晶狀固體之晶格中時。"溶劑合物"涵蓋溶液相及可分離出來之溶劑合物。代表性溶劑合物包括水合物、乙醇合物及甲醇合物。

[0052] 所投予之"個體"或"患者"意欲包括(但不限定於)人類(亦即任何年齡群例如兒科個體(亦即嬰兒、孩童、青年期)或成年個體(例如年輕成人、中年成人或年長成人)之男性或女性)。其他實施態樣中,個體可為非人類之動物例如哺乳動物諸如靈長類(例如食蟹猴、恆河猴)、牛、豬、馬、綿羊、山羊、齧齒動物、貓、及/或狗。除非另有指定,否則申請專利範圍中之術語"個體"意指人類。

[0053] 本文中所用之術語"鏡像異構物純"或"純鏡像異構物"意指特異鏡像異構物中之化合物,無論其是否為

R 異構物或 *S* 異構物，含量大於 95 重量%。另一實施態樣中，該術語可意指大於 96 重量%、大於 97 重量%、大於 98 重量%、大於 98.5 重量%、大於 99 重量%、大於 99.2 重量%、大於 99.5 重量%、大於 99.6 重量%、大於 99.7 重量%、大於 99.8 重量%或大於 99.9 重量%之鏡像異構物。重量係以化合物之所有鏡像異構物或立體異構物的總重為基準。

[0054] 本文中所用之術語"非鏡像異構物純"或"純非鏡像異構物"意指在特定的非鏡像異構物中之化合物的含量約 95 重量%或更多。另一實施態樣中，術語可意指大於 96 重量%、大於 97 重量%、大於 98 重量%、大於 98.5 重量%、大於 99 重量%、大於 99.2 重量%、大於 99.5 重量%、大於 99.6 重量%、大於 99.7 重量%、大於 99.8 重量%或大於 99.9 重量%之非鏡像異構物。重量係以化合物之所有立體異構物的總重為基準。

[0055] 如同本文所用且除非另有指定，否則術語"鏡像異構物純 *R*-化合物" 意指至少約 95 重量% *R*-化合物及至多約 5 重量% *S*-化合物。另一實施態樣中，該術語可意指至少約 99 重量% *R*-化合物及至多約 1 重量% *S*-化合物，或者至少約 99.9 重量% *R*-化合物或至多約 0.1 重量% *S*-化合物。某些實施態樣中，重量係以化合物之總重為基準。

[0056] 如同本文所用且除非另有指定，否則術語"鏡像異構物純 *S*-化合物"或"*S*-化合物"意指至少約 95 重量%

S-化合物及至多約 5 重量% *R*-化合物。另一實施態樣中，該術語可意指至少約 99 重量% *S*-化合物及至多約 1 重量% *R*-化合物，或至少約 99.9 重量% *S*-化合物及至多約 0.1 重量% *R*-化合物。某些實施態樣中，重量係以化合物之總重為基準。

[0057] 術語"治療有效量"意指足以治療特定病症之組成物的活性組份之量。

同位素取代

[0058] 本發明包括式 I、IA、II 或 IIA 化合物及具有原子之期望同位素取代的化合物之用途，該同位素係以超過同位素天然豐度的量亦即富集量取代。同位素為具有相同原子數但不同質量數的原子，亦即相同質子數但不同中子數。一般且非限制之實例為氫的同位素，例如，氘(^{2}H)及氚(^{3}H)可用於所述結構的任何地方。替代地或者此外，可使用碳之同位素例如 ^{13}C 及 ^{14}C。較佳之同位素取代為於分子上之一或多個位置以氘取代氫以改善藥物效能。氘可在代謝期間被結合於鍵斷裂位置中(α-氘動力學同位素效應)或緊鄰或接近同位素斷裂位 (β-氘動力學同位素效應)。

[0059] 以同位素諸如氘取代因為較大之代謝安定性，故例如可增加於體內之半生期或減低劑量需求而得到某些治療優勢。於代謝分解(metabolic break down)部位以氘取代氫可降低於彼鍵之代謝速率或排除於彼鍵之代謝。

於化合物中可存在氫的任何位置，氫原子可為氫的任何同位素，包括氕(^{1}H)、氘 (^{2}H)及氚(^{3}H)。故除非上下文明顯地另有規定，否則本文提及之化合物涵蓋所有潛在可能之同位素。

[0060] 術語"同位素標記"類似物意指為"氕化類似物"、"^{13}C-標記類似物"、或"氕化/^{13}C-標記類似物"之類似物。術語"氕化類似物"意指本文所述之化合物，其中 H-同位素亦即氫/氕(^{1}H)藉以被 H-同位素亦即氘 (^{2}H)取代。氘取代可為部分或完全。部分氘取代意指至少一個氫被至少一個氘取代。某些實施態樣中，同位素於受關注的位置為 90、95 或 99% 或更富集於一個同位素。一些實施態樣中，氘係 90、95 或 99%富集於期望位置。

[0061] 應該理解的是，本文所述之本發明的各方面及變化包括"由各方面及變化所組成"及/或"實質上由各方面及變化所組成"。

[0062] 一實施態樣中，本文所述化學式化合物實質上為純質。藉由術語"實質上純質"之使用，其意指例如式 I、IA、II 及式 IIA 化合物為至少約 80 重量%純。另一實施態樣中，式 I、IA、II 及式 IIA 化合物為至少約 85 重量%純，而另一實施態樣中，其至少約 90 重量%純。又另一實施態樣中，術語"實質上純質"意指式 II 及式 IIA 化合物為至少約 95 重量% 純。另一實施態樣中，其為至少約 97 重量% 純，且另一實施態樣中，其至少約 98%且又另一實施態樣中，其至少約 99 重量% 純。除非另有規定，否

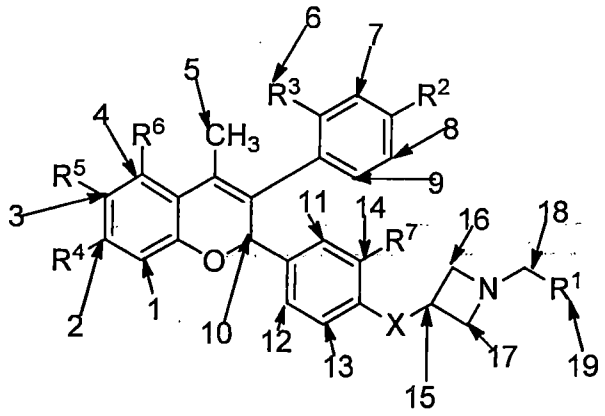
則術語實質上純質意指至少約 90 重量%。

化合物形式

[0063] 除非化學結構敍述某一立體組態，否則式 I、式 IA、式 II、式 IIA 及式 III 化合物包括其立體異構物，包括(未限制)鏡像異構物、非鏡像異構物及其消旋混合物。彼情況下，相應之鏡像異構物、非鏡像異構物或消旋混合物可用於另一實施態樣中。

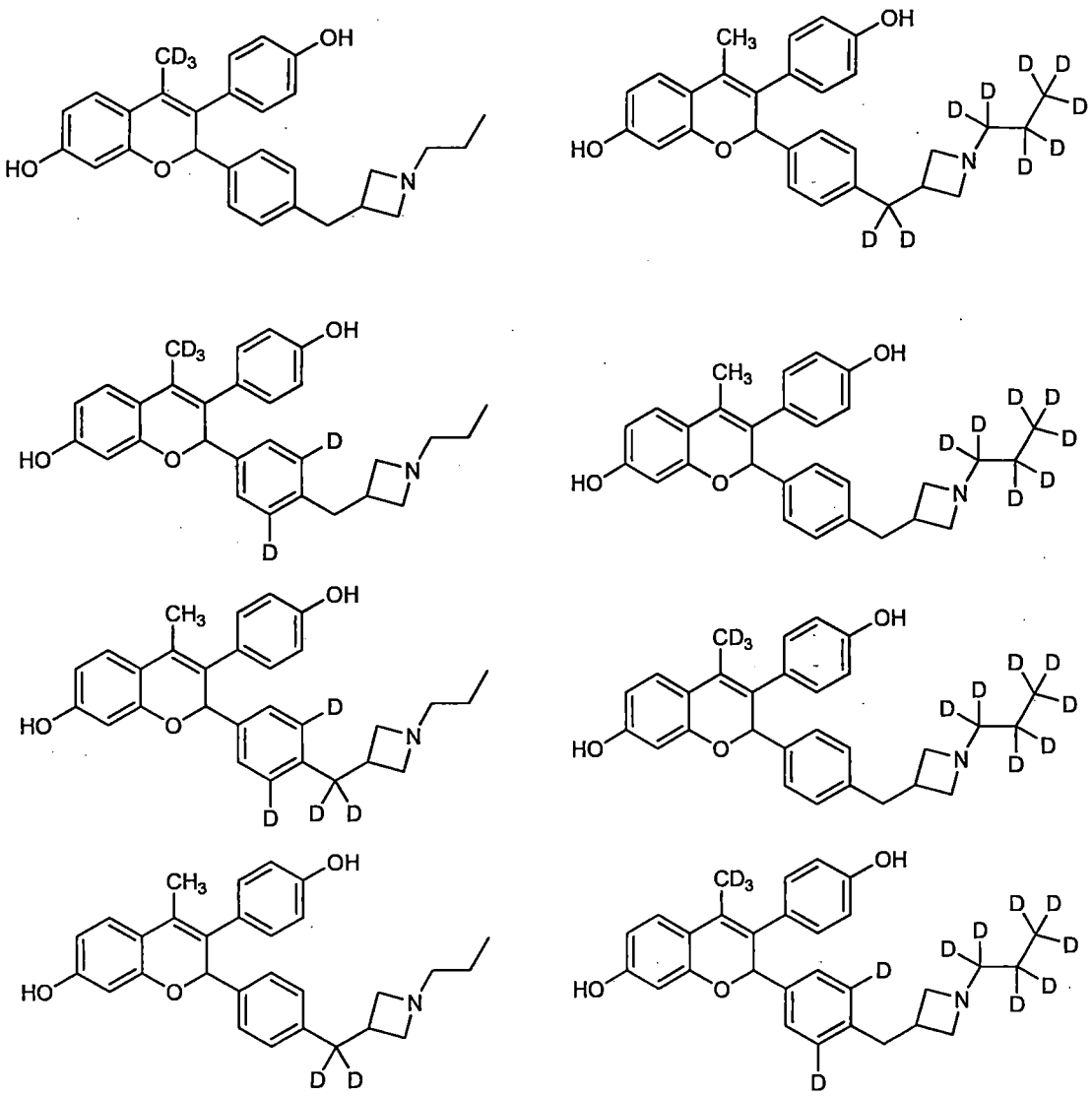
[0064] 尤其，應該注意的是，式 I 或式 IA 化合物之唅烯骨幹的 2-位置之碳原子(其鍵結至苯基)為不對稱碳；故其可以 *R* 或 *S* 組態存在。本發明包括於唅烯之 2-位置的 R-異構物、於唅烯之 2-位置的 S-異構物、或其任何比值之混合物，包括消旋混合物。除非本文有相反規定，否則所提及之化合物的"S 異構物"意指本文所述之化合物，其中唅烯之 2-位置為 S 組態。同樣地，除非本文有相反規定，否則所提及之化合物的"R 異構物" 意指本文所述之化合物，其中唅烯之 2-位置為 R 組態。

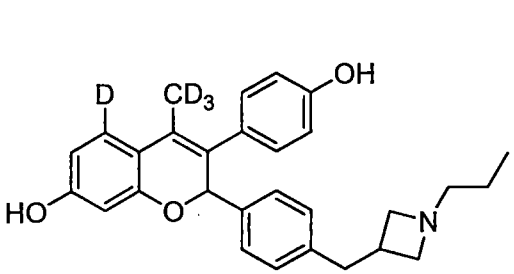
[0065] 某些實施態樣中，提供於式 III 之一或多個位置以氘替代氫。式 III 圖解 19 個可氘化的位置。可在代謝期間被破壞的碳-氫鍵為：1、5、6 (當 R^3 為烷基時)、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18 及 19。次級氘同位素效應可於 16、17、18 及 19 位置達成。

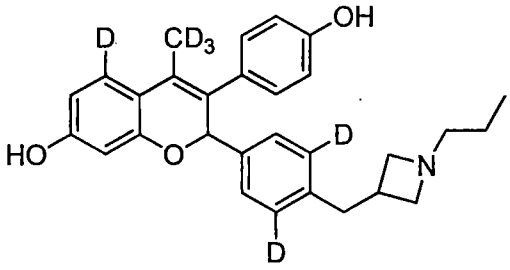


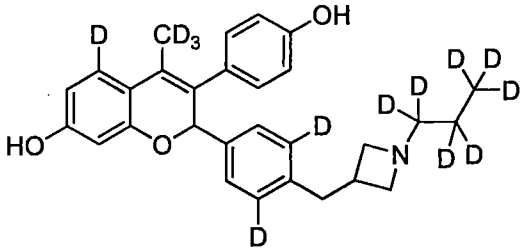
式III

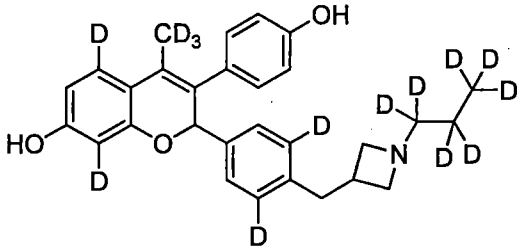
[0066] 式 III 化合物之實例包括：

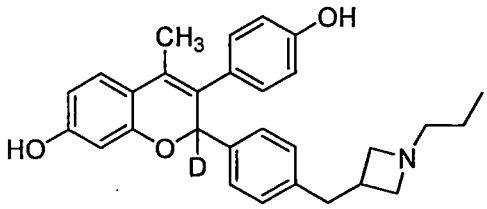


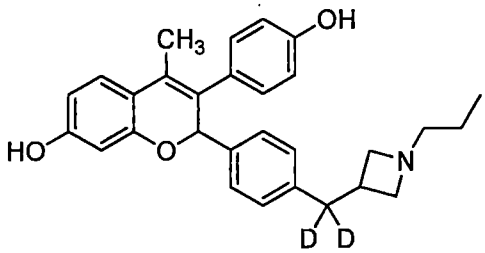


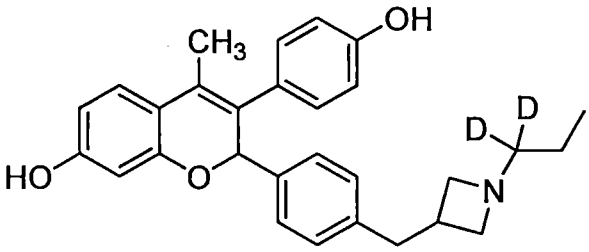


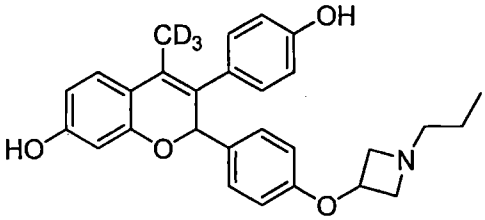


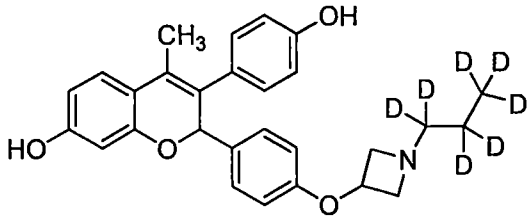


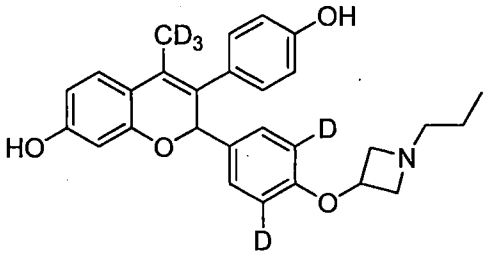


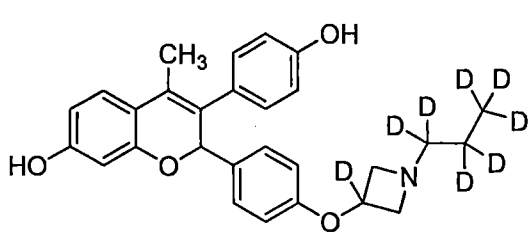


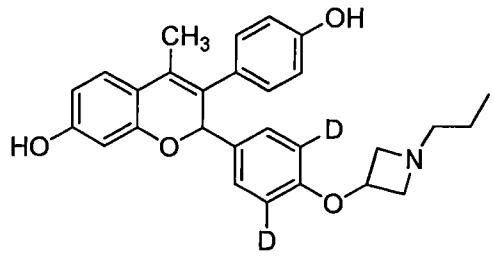


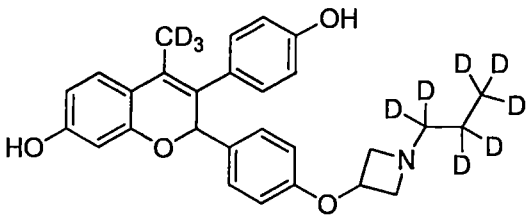


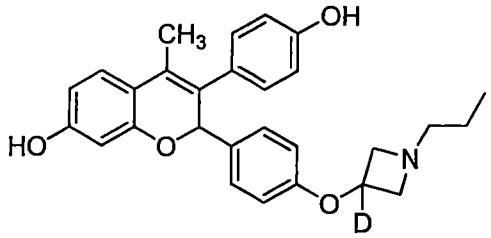


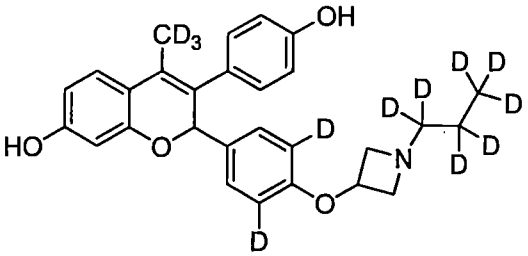


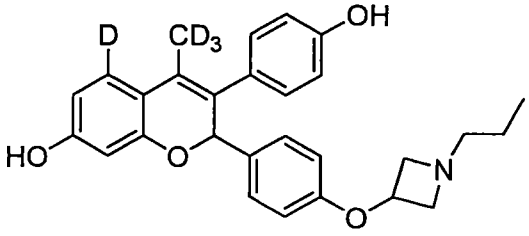


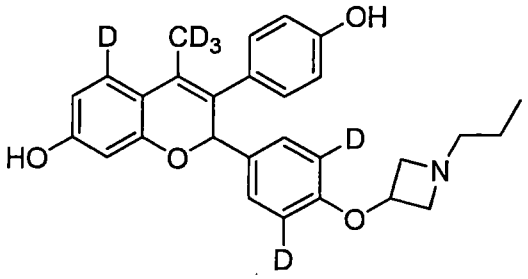


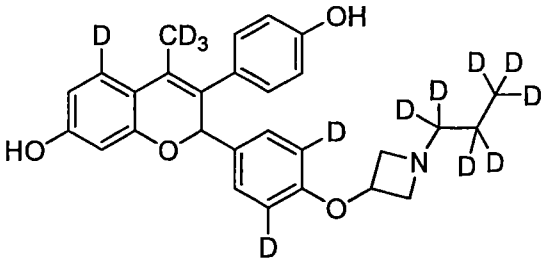


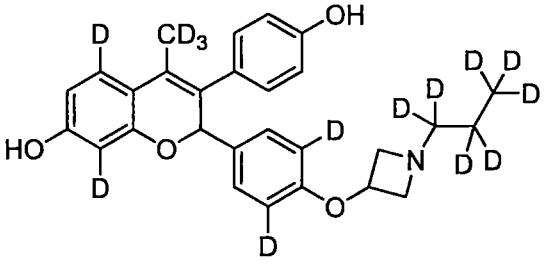


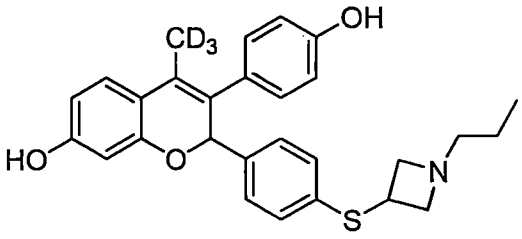


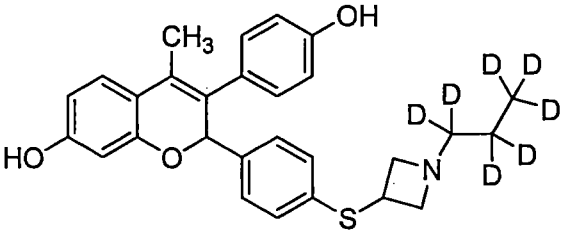


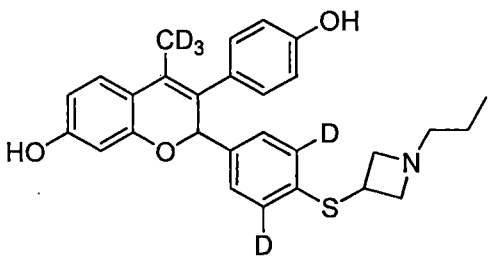


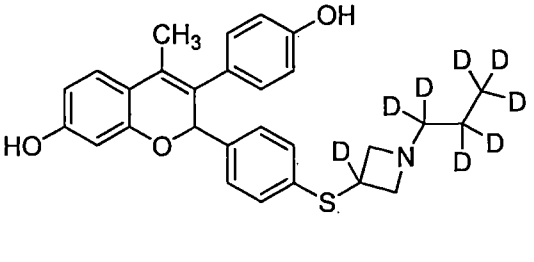


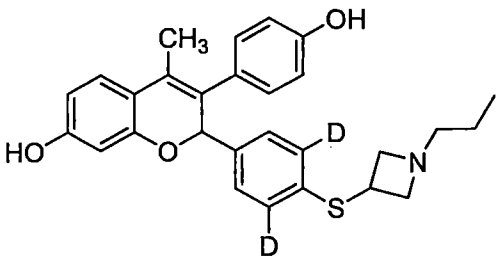


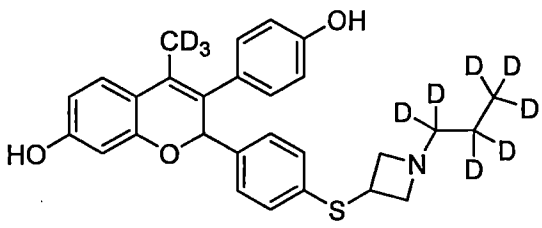


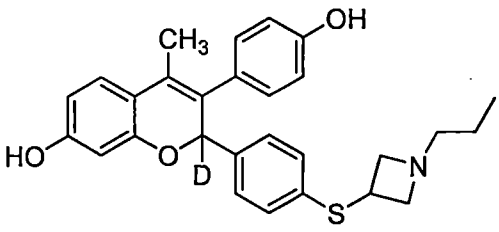


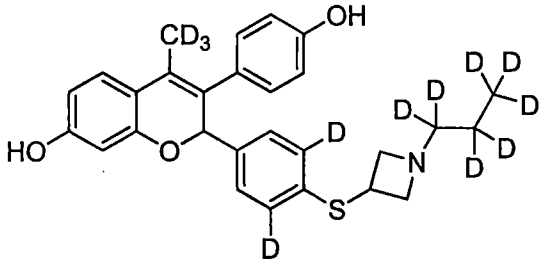


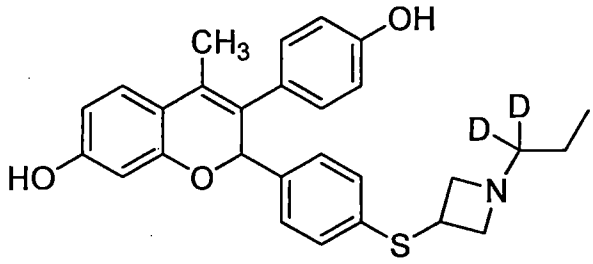


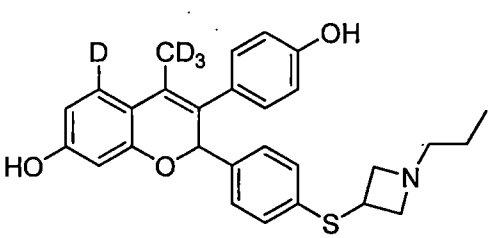


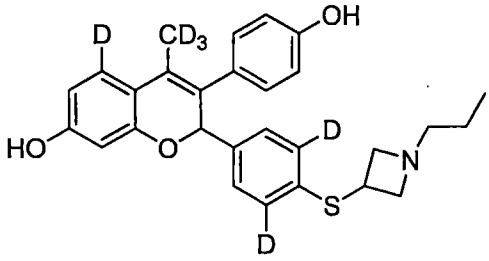


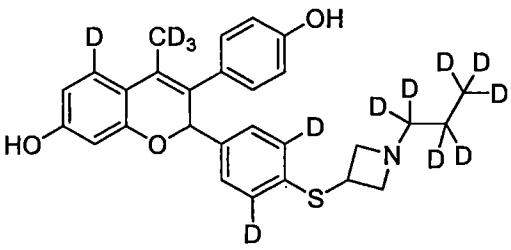


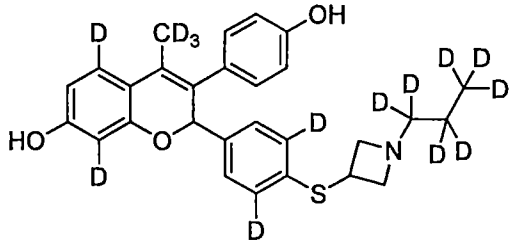


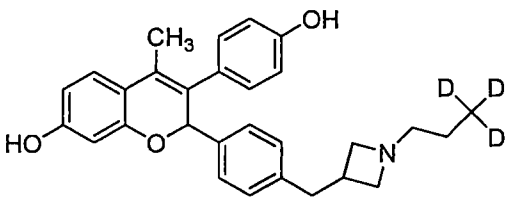


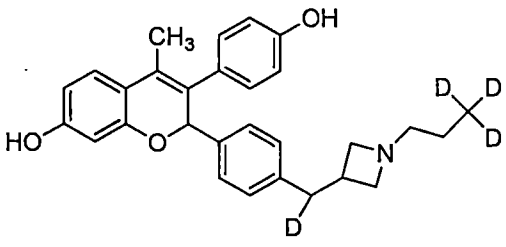


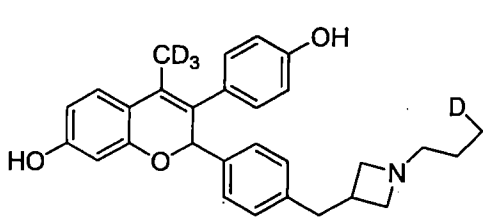


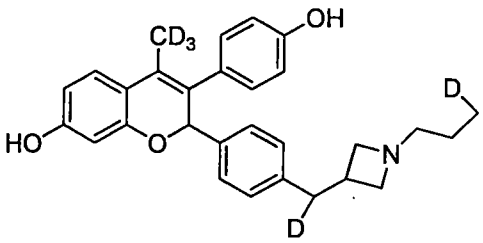


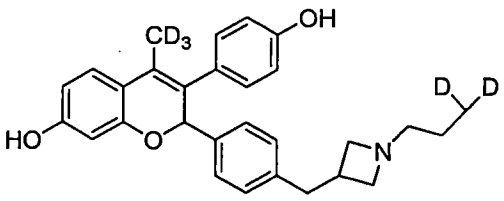


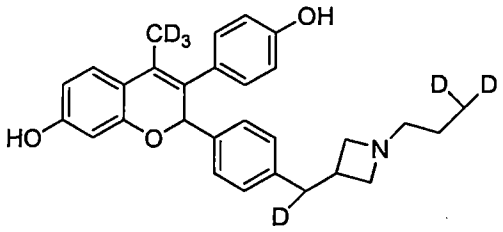


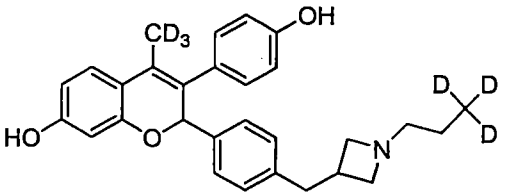


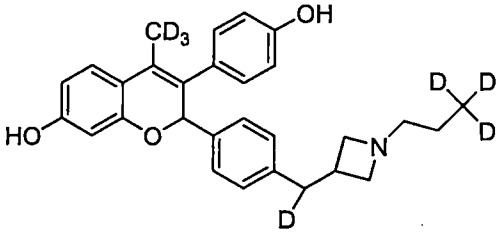


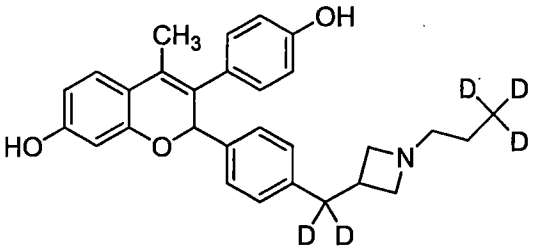


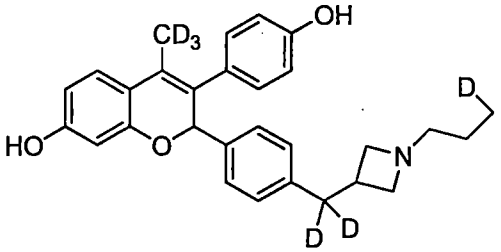


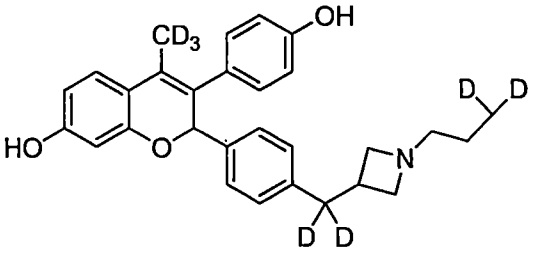


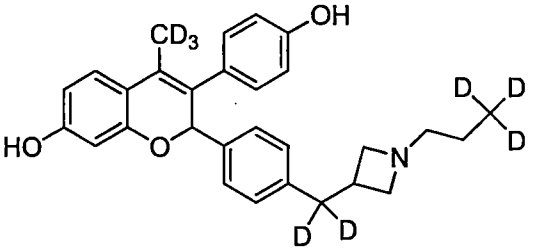


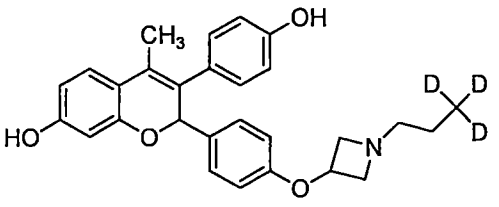


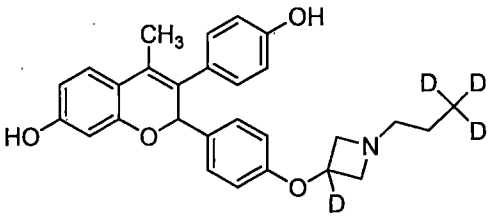


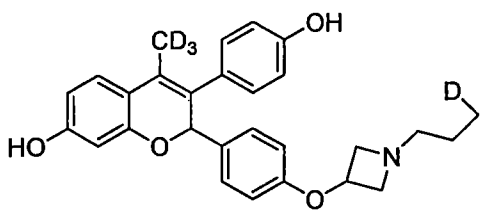


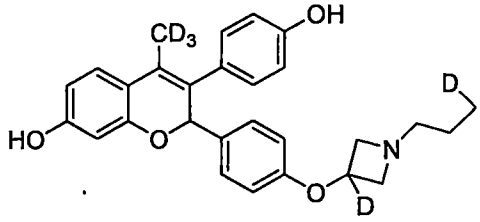


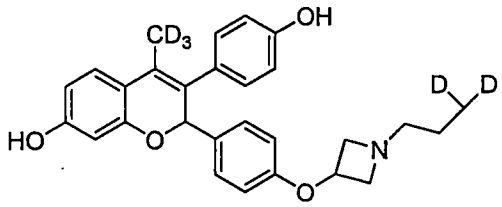


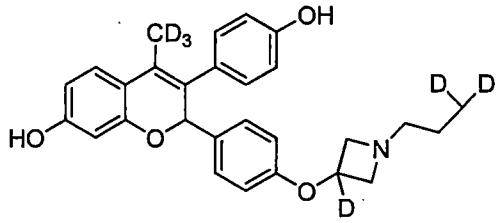


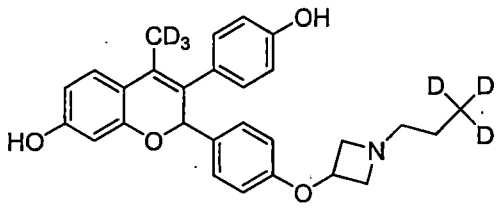


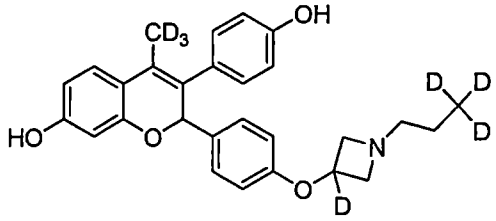


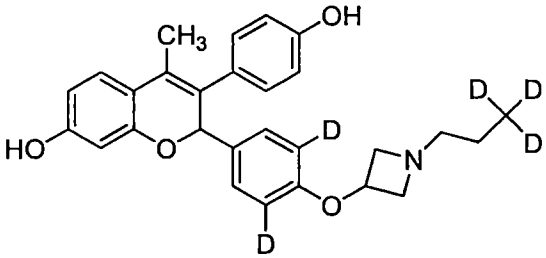


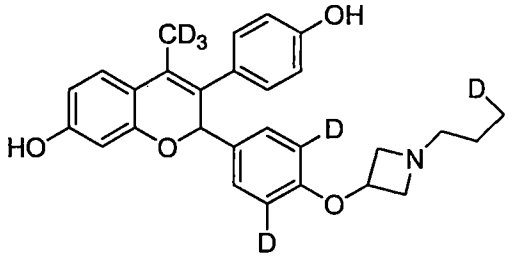


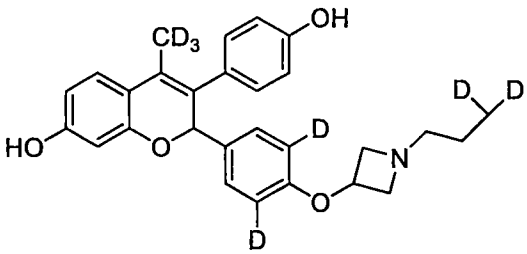


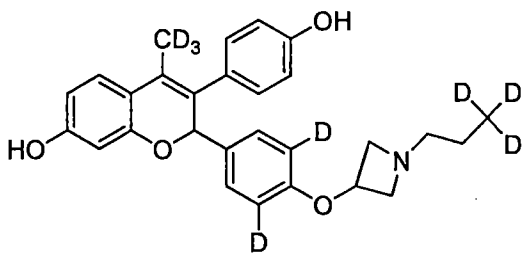


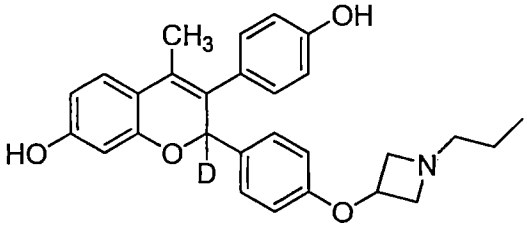


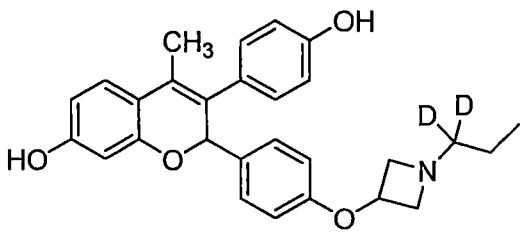


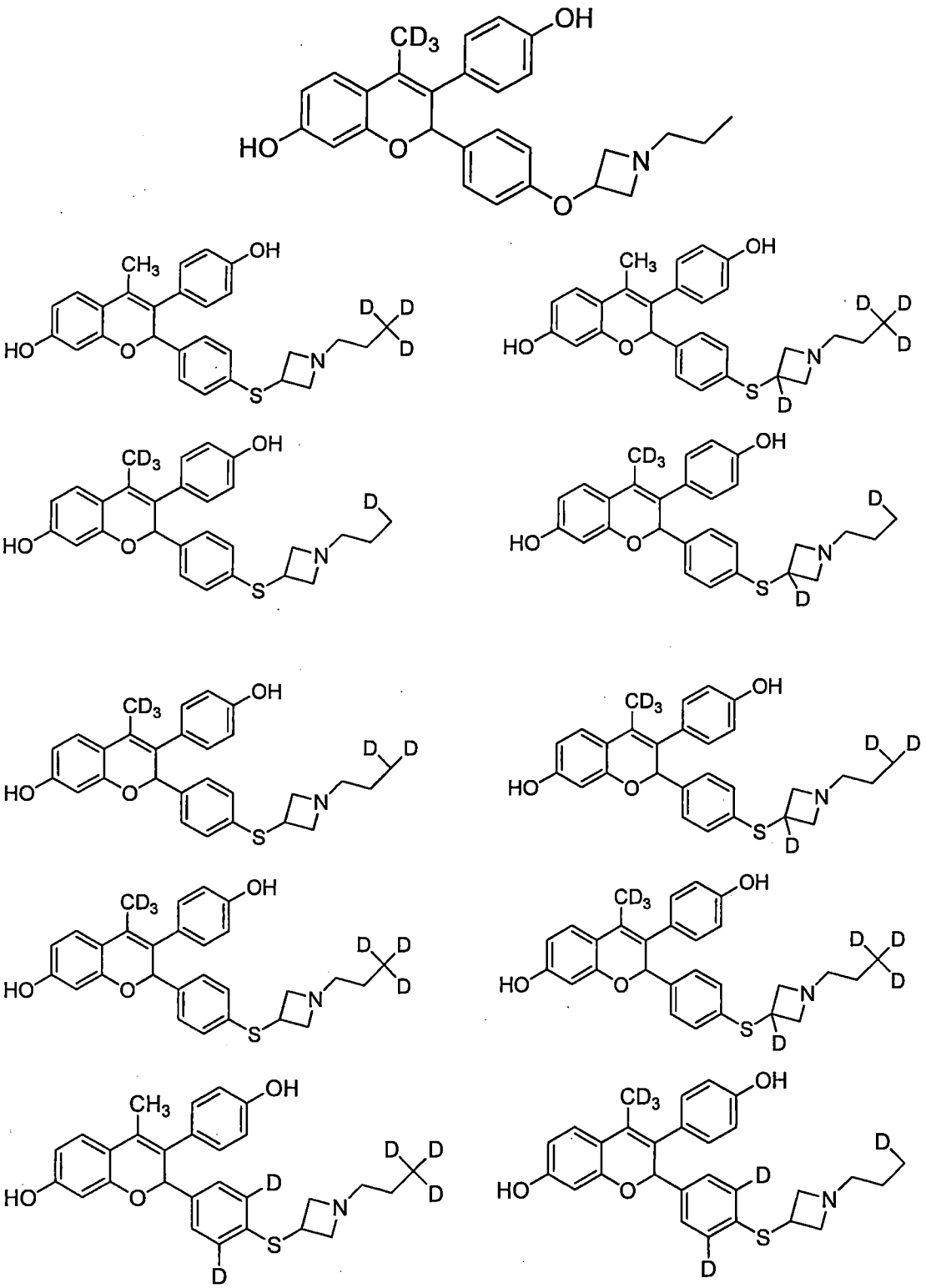


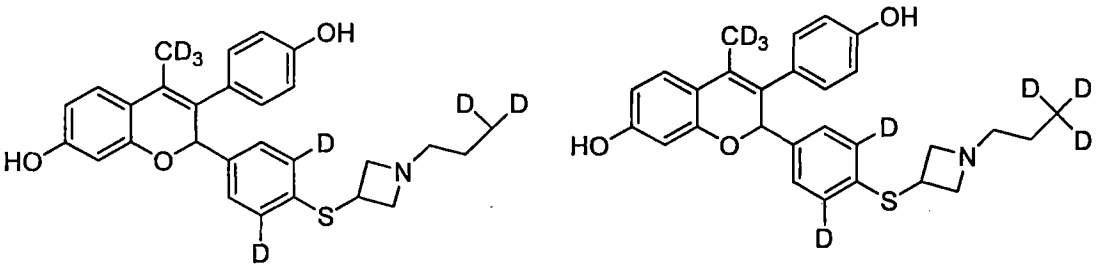












[0067] 依用於 X、R^1 及 R^3 之取代基而定，式 I、式 IA、式 II、式 IIA 及式 III 化合物可具有額外之不對稱碳原子，其可以各種立體異構物形式存在。這些各種立體異構物形式意欲在本發明之範圍內。本發明之化合物包括式 I、式 IA、式 II、式 IIA 及式 III 之非鏡像異構物或鏡像異構物純的化合物。本文提供之這些式 I、式 IA、式 II、式 IIA 及式 III 之非鏡像異構物或鏡像異構物純的化合物可根據熟諳此藝者已知之技術製得。例如，彼等可藉由適當之光學純的先質中藉手性或不對稱合成法製得或者由消旋物或鏡像異構物或非鏡像異構物之混合物中藉任何慣用技術例如藉使用手性管柱進行層析解析、TLC 或藉由非鏡像異構物之製備、其分離及期望鏡像異構物或非鏡像異構物之再生而得。例如參見"Enantiomers, Racemates and Resolutions," by J. Jacques, A. Collet, and S.H. Wilen, (Wiley-Interscience, New York, 1981)；S.H. Wilen, A. Collet, and J. Jacques, *Tetrahedron*, 2725 (1977)；E.L. Eliel *Stereochemistry of Carbon Compounds*(McGraw-Hill, NY, 1962)；及 S.H. Wilen *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 268 (E.L. Eliel ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972, *Stereochemistry of*

Organic Compounds, Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen and Lewis N. Manda (1994 John Wiley & Sons, Inc.)，及 *Stereoselective Synthesis A Practical Approach*, Mihály Nógrádi (1995 VCH Publishers, Inc., NY, NY)。

[0068] 某些實施態樣中，式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物之非鏡像異構物純的化合物可藉將消旋物或非鏡像異構物混合物與適當光學活性酸或鹼反應而得。適當之酸或鹼包括述於 Bighley *et al.*., 1995, *Salt Forms of Drugs and Adsorption*, in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol. 13, Swarbrick & Boylan, eds., Marcel Dekker, New York；W. ten Hoeve & H. Wynberg, 1985, *Journal of Organic Chemistry* 50:4508-4514; Dale & Mosher, 1973, *J. Am. Chem. Soc.* 95:512; 及 *CRC Handbook of Optical Resolution via Diastereomeric Salt Formation* 中者，其內容乃整體併入本文中以供參考。

[0069] 鏡像異構物或非鏡像異構物純的化合物亦可由結晶的非鏡像異構物中或由母液中獲致，決定於所用之特定酸解析劑及所用特定酸鏡像異構物或非鏡像異構物的溶解度性質。所獲致之特定化合物的鑑別及光學純度亦可藉旋光測定法或技藝中已知之其他分析方法測知。非鏡像異構物可接著例如藉層析法或分段結晶法分離，而期望之鏡像異構物或非鏡像異構物藉以適當鹼或酸處理而再生。其他鏡像異構物或非鏡像異構物可由消旋物或非鏡像異構物之混合物中，以類似之方式或由首次分離之母液中

逐步處理而得。

[0070] 某些實施態樣中，鏡像異構物或非鏡像異構物純的化合物可由消旋化合物或非鏡像異構物之混合物藉手性層析法分離。用於分離鏡像異構物或非鏡像異構物之各種手性管柱及洗提液可買到，且用於分離之適當條件可由熟諳此藝者憑經驗決定。本文提供之可買到之用於分離鏡像異構物的例示手性管柱 包括(但不限定於) CHIRALPACK® IC、CHIRALCEL® OB、CHIRALCEL® OB-H、CHIRALCEL® OD、CHIRALCEL® OD-H、CHIRALCEL® OF、CHIRALCEL® OG、CHIRALCEL® OJ 及 CHIRALCEL® OK。

[0071] 本文提供之化合物可由輕易可得之起始材料中、使用下列一般方法及步驟製得。例如參見下列合成反應圖。應了解，除非另有說明，否則當提供典型或較佳處理過程條件(亦即反應溫度、時間、反應物莫耳比、溶劑、壓力等等)時，亦可使用其他的處理過程條件。最適之反應條件可隨著所用之特定反應物或溶劑而變，但此條件可由熟諳此藝者藉由常規最適化步驟決定。

[0072] 此外，如同將由熟諳此藝者所顯見，可能需要慣用之保護基以使某些官能基免於接受不期望的反應。特定官能基之適當保護基的選擇以及用於保護及脫保護反應的適當條件為熟諳此藝者所詳知。例如，許多保護基及其引入及移除乃述於 T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition,

Wiley, New York, 1991 及其內所引用之參考文獻中。

[0073] 本文提供之化合物可藉已知之標準步驟分離出來及純化。此步驟包括(但不限定於)再結晶法、管柱層析法或 HPLC。下列反應圖詳細地呈現有關於已列於本文中之代表性式 I、式 IA、式 II、式 IIA 及式 III 化合物之製備。本文提供之化合物可由已知或市售之起始材料及試劑藉由熟知有機合成技藝者製得 。

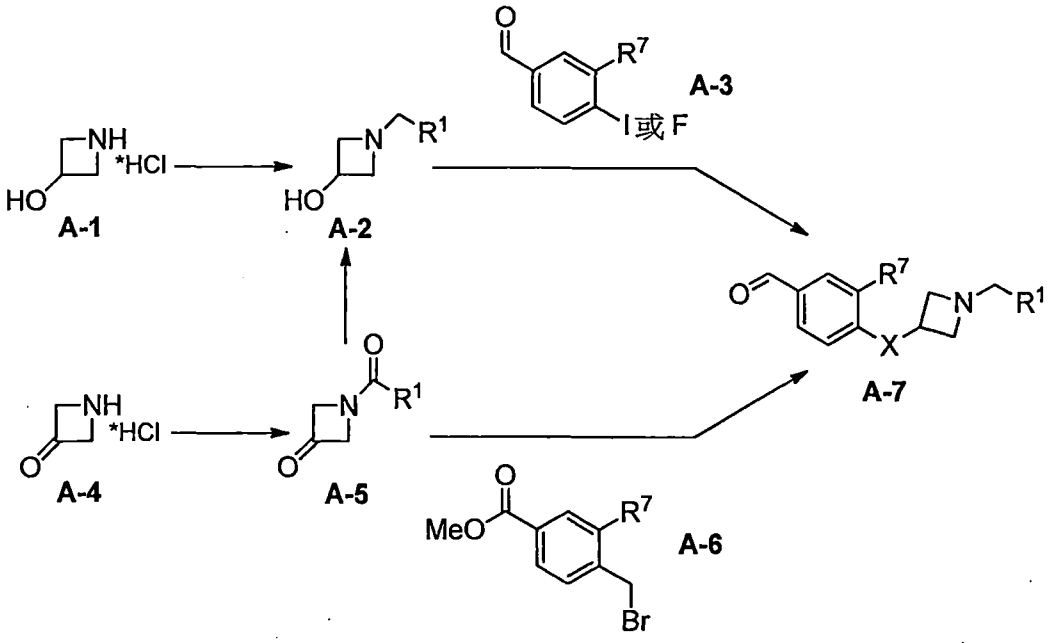
[0074] 下列用於製備之非限制性反應圖為用以製備式 I、式 IA、式 II、式 IIA 及式 III 化合物的例示方法。本發明化合物之一般製備過程以本發明之進一步實施態樣提供且闡述於下列反應圖中。反應圖中，除非另有相反規定，否則 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、n、p、q 及 X 為如同上文所定義者。

[0075] 下列縮寫可用於下列反應圖及實例中：aq.(水性)；CSA (樟腦磺酸)；DBU (1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯)；DCM (二氯甲烷)；DEA (二乙胺)；DHP (二氫吡喃)；DIPEA (*N*,*N*-二異丙基乙胺)；DMAP (4-二甲胺基吡啶)；DMSO (二甲亞碸)；EA (乙酸乙酯)；ee (鏡像異構物過量值)；equiv.(當量)；乙醇(EtOH)；h (小時)；Hex (己烷)；HPLC (高效能液相層析法)；IPA (異丙醇)；KHMDS (雙(三甲基矽基)胺基鉀)；LAH (氫化鋰鋁)；LCMS (液相層析-質譜術)；LDA (二異丙基胺基鋰)；LiHMDS (雙(三甲基矽基)胺基鋰)；Me (甲基)；MeOH (甲醇)；min (分鐘)；NMR (核磁共振)；OBs (溴苯磺酸酯

基)；OMs (甲磺酸酯基)；ONs (硝基苯磺酸酯基)：OTs (甲苯磺酸酯基)；Pd/C (鈀/碳)；PPh_3O 或 Ph_3PO 或 $OPPh_3$ (三苯氧化膦)；Pt/C (鉑/碳)；Rf (滯留因子)；RT (室溫)；TEA (三乙胺)；THF (四氫呋喃)；THP (四氫吡喃)；TLC (薄層層析法)；TsOH (對甲苯磺酸)；及 UV (紫外線)。

[0076]

反應圖 A

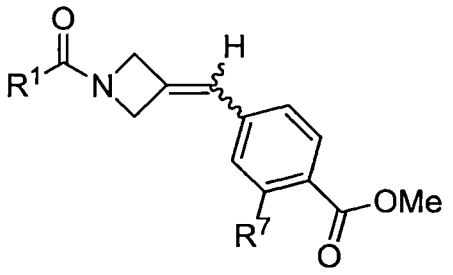


[0077] 如同**反應圖 A** 所例示，用於合成式 I、式 II、及式 III 化合物之中間體 **A-7** 可由輕易可得之官能化的四氫吖唉 **A-1** 及 **A-4** 中合成。

[0078] 化合物 **A-2** 可藉將 **A-1** 或其 *O*-保護之類似物使用含 R^1 之適當官能化的烷基化劑諸如 LCH_2R^1 於胺烷

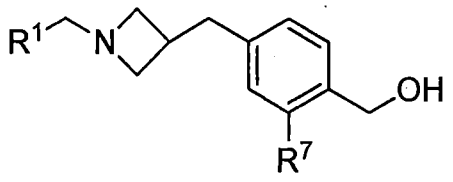
基化條件下直接烷基化而製得，其中 L 為脫離基諸如鹵化物(例如 Br、Cl、I)、或其他脫離基諸如 OTs、OBs、ONs、OMs、三氟甲磺酸酯、九氟丁磺酸酯、三氟乙磺酸酯等等。另外，**A-2** 可藉將 **A-1** 以 $HC(O)R^1$ 於氫及氫化反應催化劑諸如 Pt、Pd 等等之存在下進行還原性胺化反應而製得。另外，**A-2** 係藉將 $XC(O)R^1$(其中 X 為脫離基)與 **A-4** 於醯胺形成條件下反應以形成醯胺基酮 **A-5**，其後將所得醯胺基酮 **A-5** 使用技藝中已知之還原劑諸如 LAH 等等還原而製得。官能化的苯甲醛 **A-3** 上之鹵化物於技藝中已知之條件下藉由芳基親核取代反應(用於氟取代之 **A-3**)或經由烏爾曼偶合條件(Ullman coupling conditions) (用於碘取代之 **A-3**)以 **A-2** 進行親核芳族取代反應可產生中間體 **A-7，其中 X 為 O**。同樣地，相應之中間體 **A-7**(其中 **X 為 S**)之製備可藉由四氫吖唉 **A-1** 於親核取代反應條件下使用(例如)鹽酸或氫溴酸或氫碘酸製備鹵化物以形成相應之氯化物、溴化物或碘化物，或者藉將四氫吖唉 **A-1** 與無機醯基鹵諸如 $SOCl_2$、PCl_5、PCl_3、$POCl_3$ 等等反應以形成相應之氯化物。將其產物與硫化物諸如硫氫化鈉等等起反應以得相應之硫醇。將硫醇與含 R^1 之適當官能化的烷基化劑諸如 LCH_2R^1 於胺烷基化條件下反應，其中 L 為脫離基諸如鹵化物(例如 Br、Cl、I)、或其他脫離基諸如 OTs、OBs、ONs、OMs、三氟甲磺酸酯、九氟丁磺酸酯、三氟乙磺酸酯等等，再將所得產物與 **A-3** 反應以形成 **A-7，其中 X 為 S**。

[0079] 欲形成其中 **X 為 CH_2** 之化合物，醯胺基酮 **A-5** 可經由 **A-5** 之鏻鹽於維蒂希反應(Wittig reaction)中，於維蒂希形成條件下偶合至酯 **A-6**，以形成烯 **A-6.1**。



A-6.1

[0080] 將所得烯還原，其後將醯胺及酯官能於技藝中已知之還原條件下還原，得苄基系醇 **A-6.2**。

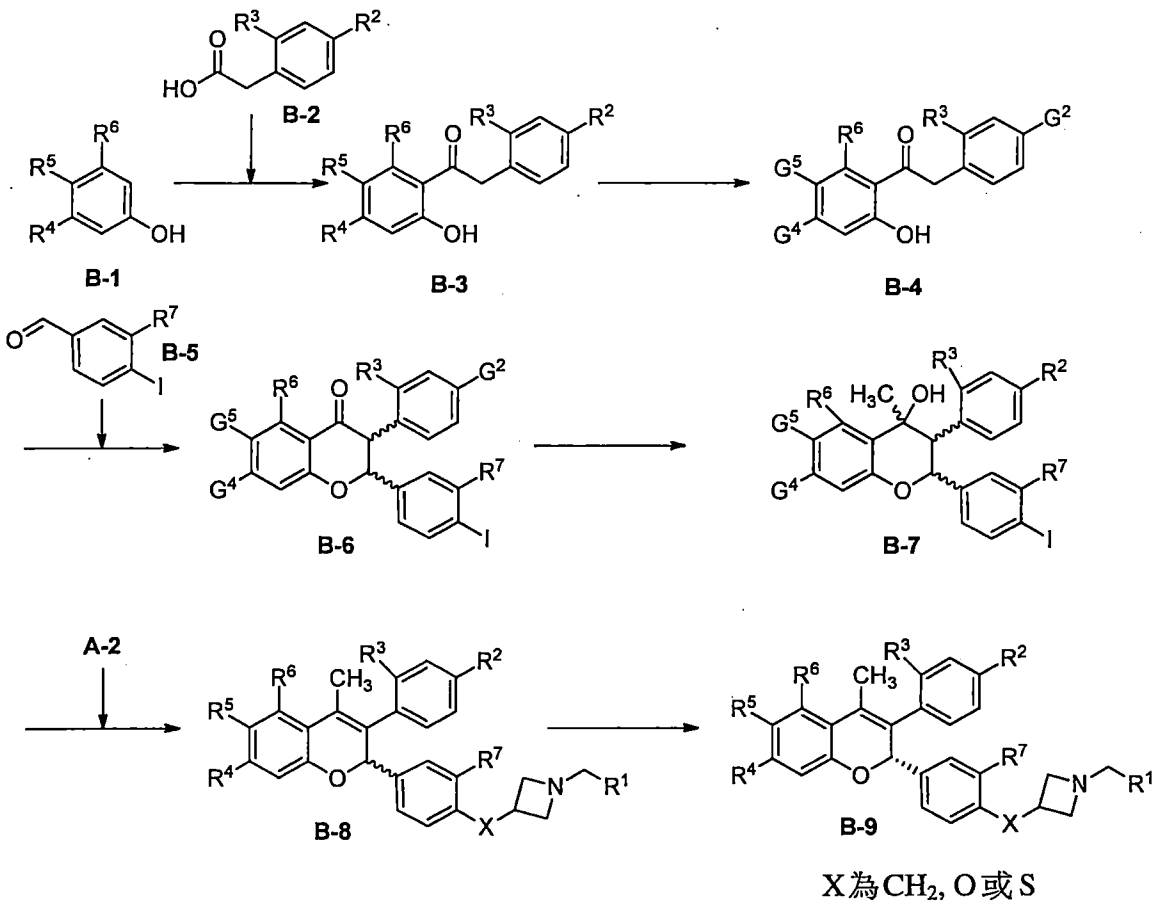


A-6.2

[0081] 將苄醇使用技藝中已知之氧化劑諸如亞鉻酸銅；DMSO；科林試劑(Collins' reagent)；科里試劑(Corey's reagent)；重鉻酸吡錠；重鉻酸鈉之水液等等或DMSO、二環己基碳化二亞胺及無水磷酸於莫菲特氧化(Moffatt oxidation)條件下，或無水磷酸及草醯氯於斯文氧化(Swern oxidation)條件下等等進行氧化，得醛 **A-7**，**其中 X 為 CH_2**。**A-7** 為下文**反應圖 C** 的反應中之中間體。

[0082]

反應圖 B



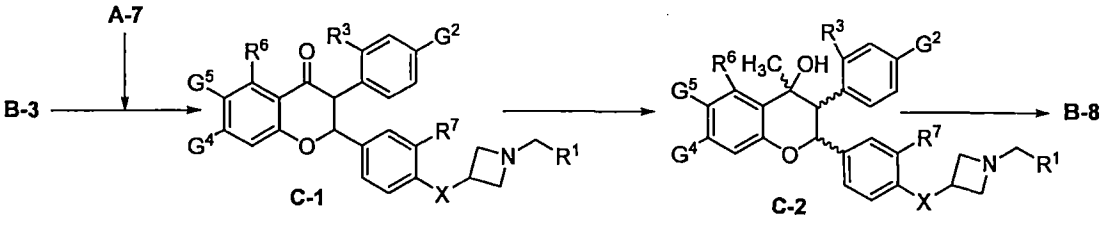
[0083] 反應圖 B 中，G^2 定義為 H、鹵素、氰基或技藝中已知之氧保護基，且 G^4 及 G^5 中之一者為 H 或鹵素且另一者為 H、鹵素、或技藝中已知之氧保護基。

[0084] 如同反應圖 B 中所例示，式 I、式 II、及式 III 化合物可以酚 **B-1** 開始來進行合成。將 **B-1** 以經取代之苯基乙酸或其醯化衍生物諸如 **B-2** 及路易斯酸諸如 $AlBr_3$、$AlCl_3$、$GaCl_3$、$FeCl_3$、BF_3、BCl_3、$SbCl_5$、$SbCl_3$ 等等，於夫里得-夸夫特醯化反應(Friedel-Crafts acylation)條件下處理，得酮 **B-3**。然後將游離酚(當存在時)以保護基 G^2、G^4 及 G^5 保護，得 **B-4**。哌酮 **B-6** 係藉將 **B-3** 以碘苯甲醛 **B-5** 於鹼性條件下使用技藝中已知之用於

此偶合反應之弱鹼諸如哌啶或 DBU 或類似之鹼於丁醇或類似之適當溶劑中處理而製得。將酮部分 **B-6** 藉以甲基化來源處理，諸如以溴化甲基鎂或類似之來源處理，而轉化成三級醇，其後將 G^2 脫保護(如果 G^2 為氧保護基)，得 **B-7**。然後藉將 **B-7** 以 **A-2** 或相應之硫醇於烏爾曼偶合條件(Ullmann coupling conditions)下使用銅作為催化劑處理以引入四氫吖唉側鏈。使用技藝中已知之酸性條件將三級醇移除，然後將其上之保護基脫保護，得鏡像異構物或非鏡像異構物混合物形式之 **B-8**。經由(例如)手性層析法或晶圖解析法將結構異構物解析，得 **B-9**。

[0085]

反應圖 C



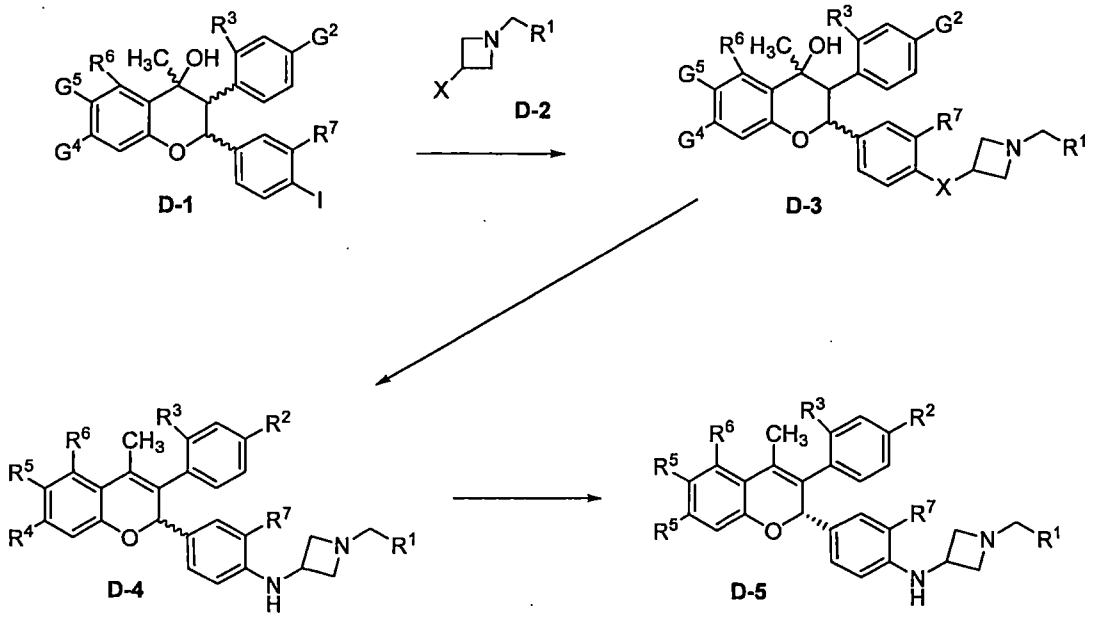
[0086] **反應圖 C** 中，G^2 經定義為 H、鹵素、氰基或技藝中已知之氧保護基，且 G^4 及 G^5 中之一者為 H 或鹵素且另一者為 H、鹵素、或技藝中已知之氧保護基。

[0087] 如同**反應圖 C** 中所例示，式 I、式 II、及式 III 化合物之合成亦可由化合物 **B-3** 藉與醛 **A-7** 於鹼性條件下，諸如哌啶或 DBU 或類似之鹼，於丁醇或類似之適當溶劑中進行縮合，得 **C-1**。然後將 **C-1** 之酮部分藉以甲基化來源處理，諸如以溴化甲基鎂或類似之來源處理，而

轉化成三級醇，得 **C-2**。使用技藝中已知之酸性條件將三級醇移除，然後將其上之保護基脫保護，得先前所述之鏡像異構物混合物形式之化合物 **B-8**。

[0088]

反應圖 D



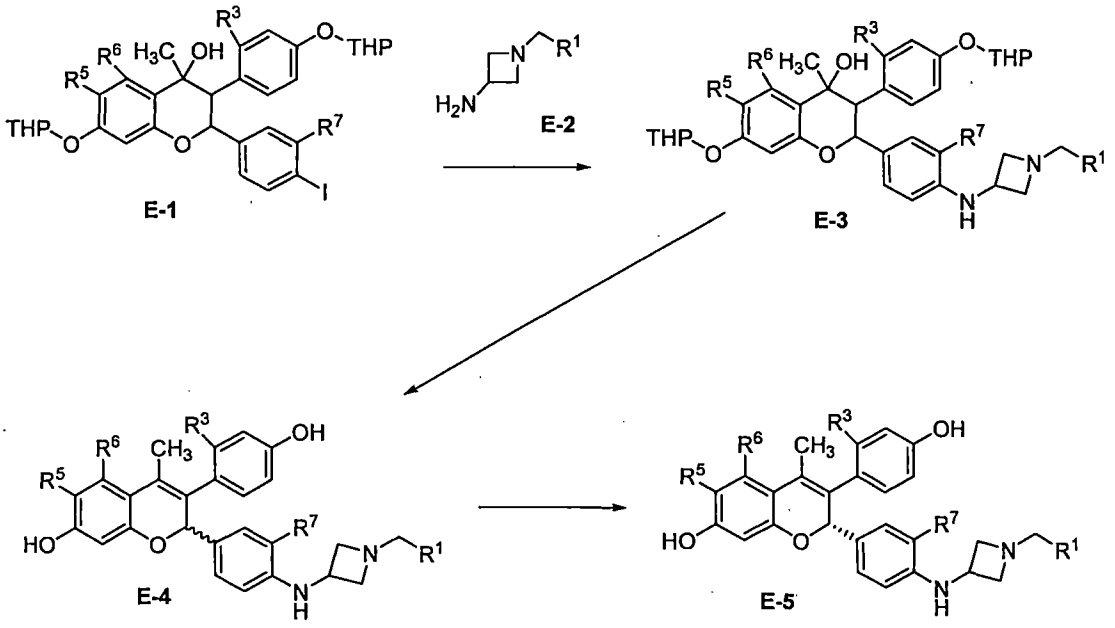
[0089] **反應圖 D** 中，G^2 經定義為 H、鹵素、氰基或技藝中已知之氧保護基，且 G^4 及 G^5 中之一者為 H 或鹵素且另一者為 H、鹵素、或技藝中已知之氧保護基。

[0090] 如同**反應圖 D** 中所例示，式 I、式 II、及式 III 化合物(其中 **X 為 NH 或 N-(C_1-C_4 烷基)**)可以碘化物 **D-1** 開始來進行合成。將 **D-1** 以 3-胺基取代之四氫吖唉衍生物諸如 **D-2** (其中 **X 為 NH 或 N-(C_1-C_4 烷基)**)於烏爾曼偶合條件(Ullmann coupling conditions)下使用基於銅之催化劑及配位體諸如 1,10-啡啉、於溶劑諸如 NMP 或 DMF 中

處理，得 **D-3**。然後使用技藝中已知之酸性條件將 **D-3** 中之三級醇移除，得鏡像異構物或非鏡像異構物混合物形式之 **D-4**。經由(例如)手性層析法或晶圖解析法將結構異構物解析，得 **D-5**。

[0091]

反應圖 E

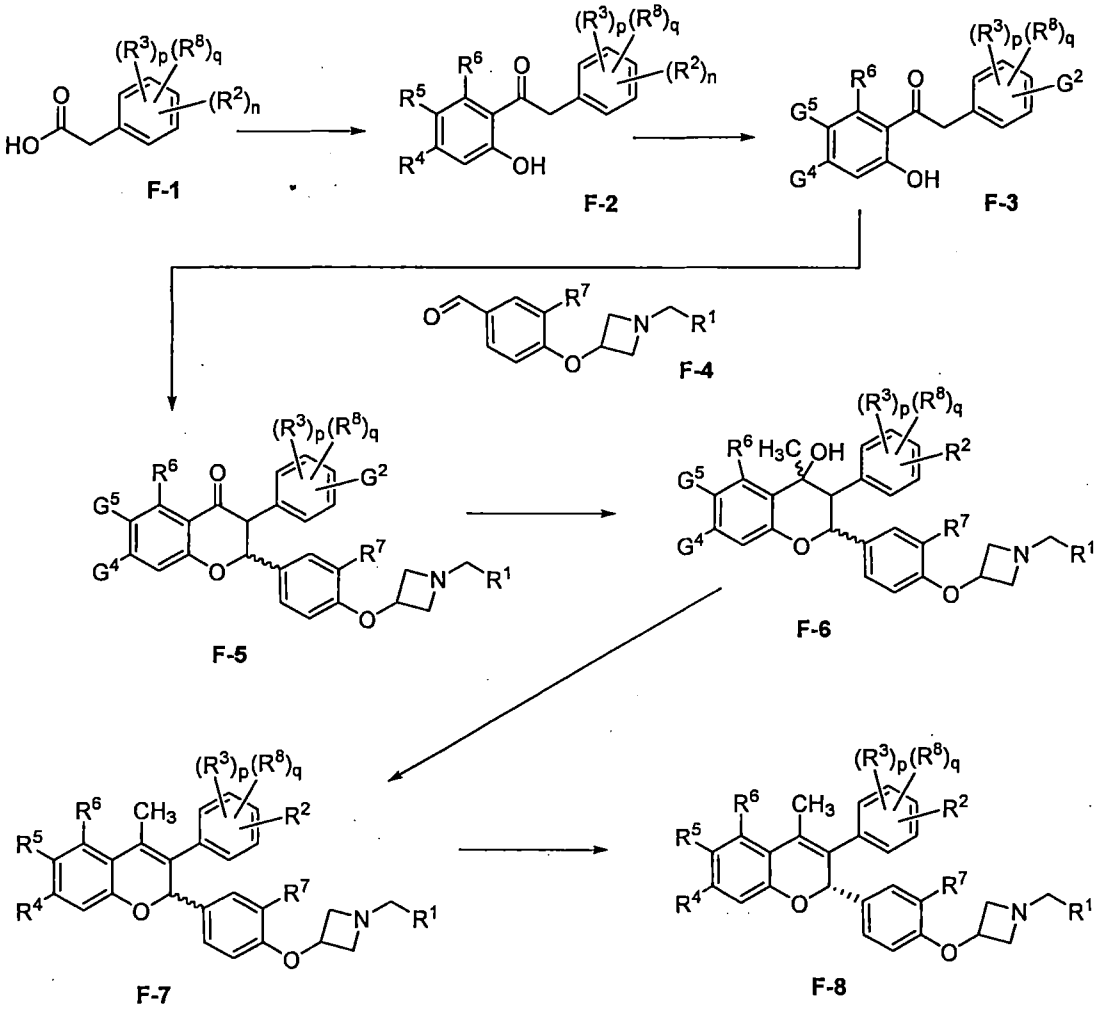


[0092] **反應圖 E** 例示本專利申請案化合物(其中 **X 為 NH**)之製備。將中間體 **E-1** 溶於丁腈(0.2 M)中。將 N-丙基四氫吖唉-3-胺(3 當量)(**E-2**)、碳酸銫(2.0 當量)、及碘化亞銅 (0.5 當量)加至此溶液中。將溶液藉令氮氣流通過予以脫氣。將混合物於 125 °C 於惰性氣氛下加熱 0.5 至 2 小時。令混合物冷卻至室溫。將乙酸乙酯加入，再藉通過矽藻土(Celite®)墊過濾將不可溶的材料移除。將所得溶液於真空中濃縮，再將粗製產物 **E-3** 經由矽膠層析法予以純化。將中間體 **E-3** 溶於乙酸(0.1 M)，再於 90 °C 加熱

2-4 小時。將混合物於真空中濃縮，得粗製產物。將此材料藉矽膠層析法予以純化，在其他材料中得到期望產物 **E-4**。將鏡像異構物經由手性層析法分離，得 **E-5**。

[0093]

反應圖 F



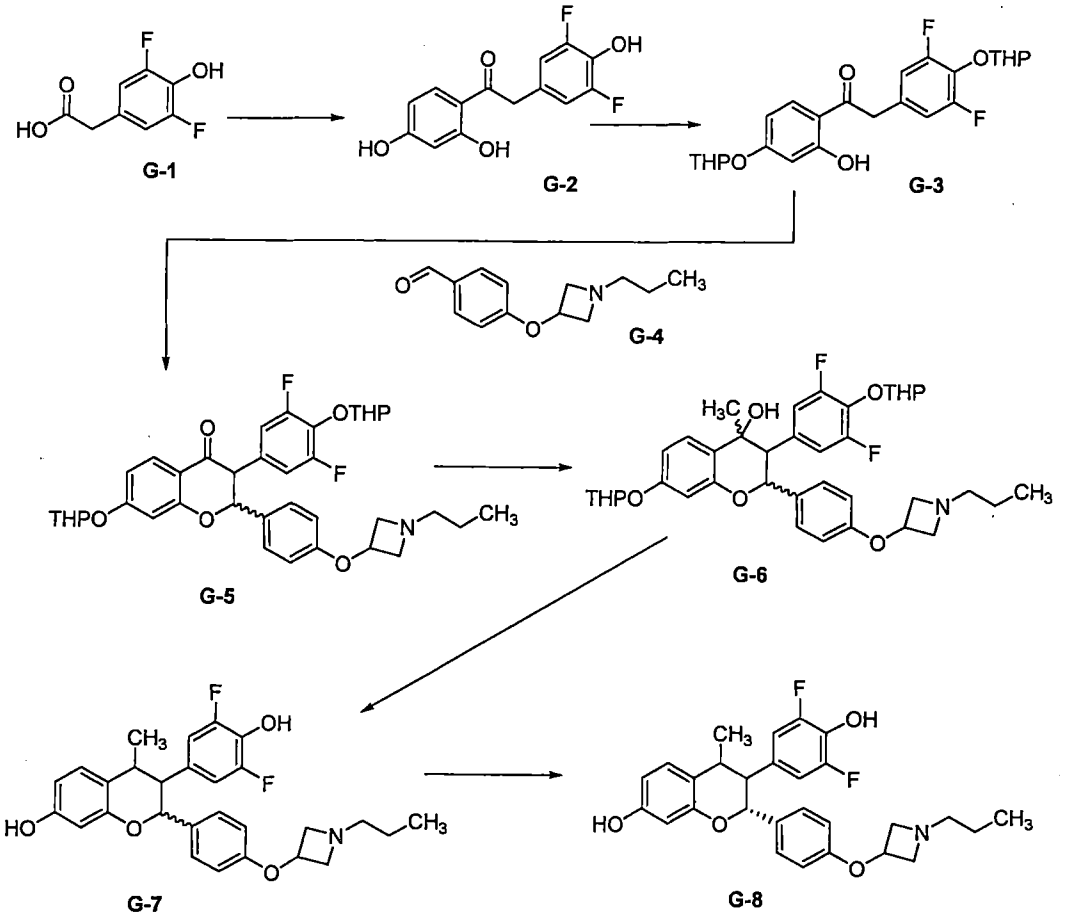
[0094] 於**反應圖 F** 中，G^2 經定義為 H、鹵素、氰基或技藝中已知之氧保護基，且 G^4 及 G^5 中之一者為 H 或鹵素且另一者為 H、鹵素、或技藝中已知之氧保護基。

[0095] 如同**反應圖 F** 中所例示，本發明之式 I 及式 IA 化合物(其中 **X 為 O**)可以經取代之苯基乙酸衍生物 **F-1** 開始來進行合成。將 **F-1** 以經取代之酚衍生物及路易斯酸

諸如 $AlBr_3$、$AlCl_3$、$GaCl_3$、$FeCl_3$、BF_3、BCl_3、$SbCl_5$、$SbCl_3$ 等等於夫里得-夸夫特醯化反應(Friedel-Crafts acylation)條件下處理，得酮 **F-2**。然後將游離酚(當存在時)以保護基 G^2、G^4 及 G^5 保護，得 **F-3**。吭酮 **F-5** 係藉將 **F-3** 以 4-取代之苯甲醛衍生物 **F-4**(如同**反應圖 A** 中 **A-7**(其中 **X** = **O**))所示地藉光延反應(Mitsunobu reaction 製得)於鹼性條件下使用技藝中已知之用於此偶合反應之弱鹼諸如哌啶或 DBU 或類似之鹼於丁醇或類似之適當溶劑中處理而製得。將酮部分 **F-5** 藉以甲基陰離子來源處理，諸如以溴化甲基鎂或類似之來源處理，而轉化成三級醇，其後將 G^2 脫保護(如果 G^2 為氧保護基)，得 **F-6**。使用技藝中已知之酸性條件將三級醇移除，然後將其上之保護基脫保護，得鏡像異構物或非鏡像異構物混合物形式之 **F-7**。經由(例如)手性層析法或晶圖解析法將結構異構物解析，得 **F-8**。

[0096]

反應圖 G



[0097] **反應圖 G** 闡述如何製備本發明之式 I 及式 IA 化合物，其中 **X 為 O**。將 4-羥基-3,5-二氟苯基乙酸(1 當量)及間苯二酚 (1.1 當量)之甲苯(2 M)溶液以氮氣吹洗，再以三氟化硼合乙醚(3 當量)經由添加漏斗加入處理。將所得混合物於 90 °C 加熱直至所有固體溶解為止(1-5 小時)。然後將混合物冷卻至室溫，再藉由徐緩加入飽和乙酸鈉溶液以令反應中止。將產物以固狀或油狀物形式分離出來，且可依原樣地使用或以矽膠層析法純化。將中間體 **G-2** 溶於乙酸乙酯(1.2 M)中，再以對甲苯磺酸(0.001-0.01 當量)處理。將二氫吡喃(4 當量)逐滴加至此溶液中以避免過熱。將所得混合物於室溫攪拌 12-36 小時。可形成懸浮液。產物可經由過濾法或藉水性逐步處理而分離出來。以

飽和碳酸氫鈉溶液令反應混合物之反應中止。將有機層分離出。將水層以乙酸乙酯萃取。將結合之有機相於無水硫酸鈉上乾燥，過濾，再濃縮。然後將產物經由矽膠層析法予以純化，得 **G-3**。**G-3** 與醛 **G-4** 之縮合係藉將這些材料溶於丁醇(0.5 M)中，再將所得溶液以哌啶(0.3 當量)及二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.3 當量)處理而達成。將混合物帶至迴流，再使用迪安-司塔克裝置 (Dean-Stark apparatus)將水移除。移除約一半之起始丁醇後，將混合物於迴流加熱另 1-4 小時。然後令混合物冷卻至室溫，再將 2-丙醇(所用丁醇之半量)加入。可形成固狀物或膠狀物。另外，將溶劑及揮發性材料於減壓下移除以得膠狀物。將此材料經由矽膠層析法予以純化，在其他產物中得到期望產物 **G-5**。將酮 **G-5** 溶於四氫呋喃(0.3 M)中。將溶液於冰浴中冷卻至 0 °C。然後將氯化甲基鎂(1.8 當量)經由注射器徐緩地加入以保持反應溫度低於 5 °C。完全加入後，令混合物加溫至室溫，再藉將飽和氯化銨徐緩加入以令反應中止。產物可以膠狀物或固狀物形式沈澱出。另外，產物可藉以乙酸乙酯或其他溶劑萃取而分離出來。將結合之有機相於無水硫酸鈉上乾燥，濃縮再經由矽膠層析法予以純化，得期望產物。將三級醇 **G-6** 溶於乙酸(1 M) 中，再於 90 °C 加熱 1-5 小時。然後將反應混合物冷卻至室溫，再於真空中濃縮。將所得油狀物經由矽膠層析法予以純化，得唍烯 **G-7**。將 **G-7** 之鏡像異構物經由手性層析法分離，得期望之唍烯 **G-8**。

[0098] 本文提供之範圍內的其他實施態樣乃以非限制性方式陳述於本文之其他處及下文之實例中。應該理解的是，這些實例僅供闡述之目的而非解釋成以任何方式限制之。

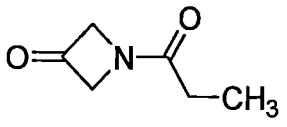
[0099] 下列之非限制性製備例及實例係用於闡述本發明：

[0100]

實例

[0101]

製備例 1：1-丙醯基四氫吖唉-3-酮之製備



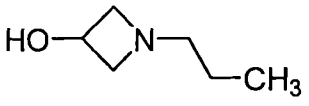
將 3-四氫吖唉酮鹽酸鹽(10.000 g，93.0 mmol，1.0 當量)、無水 1,2-二氯乙烷(200 mL)及二異丙基乙胺(38.9 mL，223 mmol，2.4 當量)加至圓底燒瓶(500 mL)中以得淡黃色懸浮液。將懸浮液以超音波處理 1 小時，然後冷卻至 -10 °C (乾冰/MeOH)10 分鐘。將丙醯氯(9.8 mL，112 mmol，1.2 當量)逐滴加至已冷卻之懸浮液中以得橙色溶液。將反應由浴中移出，再於室溫攪拌 16 小時。將溶劑移除以得半固狀物。將半固狀物懸浮於 EA (300 mL)中，再將懸浮液過濾。將固狀物以 EA (2 x 100 mL)潤洗。TLC 分析(10% MeOH/DCM，$KMnO_4$ 染色/加熱)顯示有三個斑點：R_f：0.2、0.5、0.7。TLC (50% EA/Hex，$KMnO_4$ 染色/加熱)顯示有兩個斑點：R_f：1、0.3。將濾液濃縮，再吸

附至矽膠(25 g)上，再通過矽膠(100 g 匣) 先以 DCM (5 分鐘)然後 0-10 % MeOH 於 15 分鐘期間洗提進行層析。產物先由管柱洗提至 DCM 中，且繼續由管柱中洗提出至最高為 10 % MeOH。兩種溶劑系統之 TLC 均進行以測定任何丙醯氯是否存在於早期餾份中。將含有產物的餾份集結，再濃縮，得黃色液狀之標題化合物(11.610 g，98.2%)。

[0102] ^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 4.80 (d，J = 5.6 Hz，4H)，2.29 (q，J = 7.5 Hz，2H)，2.01 (s，3H)，1.18 (t，J = 7.5 Hz，3H)。

[0103]

製備例 2：1-丙基四氫吖唉-3-醇之製備



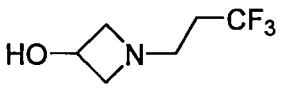
[0104] 將氫化鋰鋁(10.397 g，273.9 mmol，3.0 當量)懸浮至 THF (200 mL) 中，再於冰浴中冷卻。將製備例 1 的產物 1-丙醯基四氫吖唉-3-酮 (11.610 g，91.3 mmol，1.0 當量)之 100 mL THF 溶液經由壓力平衡加料漏斗於 30 分鐘期間逐滴加至反應混合物中。將加料漏斗移除。然後將燒瓶安裝冷凝器，再將反應於油浴中、於 75 °C 迴流加熱 16 小時。將反應於冰浴中冷卻 20 分鐘，再將十水合硫酸鈉(芒硝(Glauber's salt)，25 g)分成小份地於 20 分鐘期間加入。完全加入後，將混合物於室溫攪拌 2 小時。將混合物通過 Celite® (2 cm)床過濾，再將固狀物以 EA (2 x

250 mL)潤洗。將清澈之溶液濃縮成淺黃色液狀物(9.580 g，91.1%)。NMR 顯示有 THF 及 EA 存在。此材料係不必進一步純化地用於下列實例化合物之製備中。

[0105] ^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 4.39 (pent，J = 6 Hz，1H)，3.62-3.56 (m，2H)，2.90-2.85 (m，2H)，2.41 (t，J = 7.5 Hz，2H)，1.34 (hextet，J = 7.2 Hz，2H)，0.87 (t，J = 7.8 Hz，3H)。

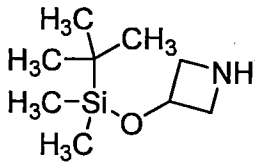
[0106]

製備例 3：1-(3,3,3-三氟丙基)四氫吖唉-3-醇之製備



[0107]

步驟 1：3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)四氫吖唉之製備



[0108] 於室溫將咪唑(6.827 g，100.3 mmol，1.2 當量)加至已攪拌之 1-二苯甲基四氫吖唉-3-醇 (20.000 g，83.6 mmol，1.0 當量)及三級丁基氯二甲基矽烷(15.115 g，100.3 mmol，1.2 當量)之 DCM (300 mL)溶液中。3 小時後，將反應混合物過濾，再將濾塊以 DCM (50 mL)清洗。將濾液於減壓下濃縮至乾。將殘留物吸附至矽膠(35 g)上，再通過矽膠(100 g 匣)以 0-10% EA/Hex 進行層析成兩個 UV 活性部分(均為產物)。過量之三級丁基氯二甲基

矽烷於產物之後自管柱洗提出。將餾份集結，得白色固狀之矽基醚(29.5 g，99.8 %)。TLC：10% EA/Hex，R_f：0.7 (產物) LCMS：354。

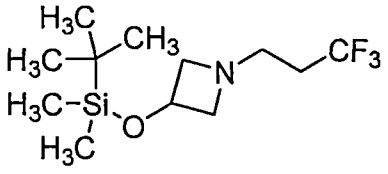
[0109] ^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 7.40-7.17 (m，10H)，4.51 (pent，J = 6.3 Hz，1H)，4.35 (s，1H)，3.54-3.50 (m，2H)，2.84-2.79 (m，2H)，0.85 (s，9H)，0.01 (s，6H)。

[0110] 將產物溶於 MeOH (500 mL)中。將溶液藉真空脫氣，再將燒瓶以氮沖洗。將 10% Pd/C (1.500 g，14.1 mmol，0.2 當量)一次地加入。將懸浮液藉真空脫氣，再以氫 (3 次循環)沖洗，再令其攪拌 72 小時。LCMS 顯示反應完成，再將懸浮液通過 Celite® 過濾，然後將固狀物以 MeOH (50 mL)清洗。將濾液濃縮成液狀物，再通過矽膠(120 g 匣)以 0-10% MeOH/DCM 作為洗提液進行層析，得淺黃色油狀之標題化合物(9.080 g，58 %)。

[0111] ^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 4.6 (pent，J = 6.6 Hz，1H)，3.63-3.50 (m，4H)，2.14 (brs，1H)，0.85 (s，9H)，0.02 (s，6H)。

[0112]

步驟 2：3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)四氫吖唉之製備

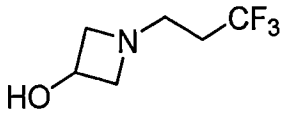


[0113] 將 3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)四氫吖唉(2.655 g，14.2 mmol，1.1 當量)、3-溴-1,1,1-三氟丙烷(2.280 g，12.9 mmol，1.0 當量)及碳酸鉀(5.132 g，37.1 mmol，2.9 當量)之乙腈(50 mL)懸浮液於迴流加熱 12 小時。TLC (20% EA/Hex，$KMnO_4$ 染色及加熱)顯示反應完成。將反應混合物通過 Celite®墊(以 EA 潤洗)過濾。將濾液濃縮，再將所得殘留物負載至矽膠管柱(40 g，0-50% EA/Hex，UV 220 nm)。將含有產物之餾份收集，再濃縮，得油狀之標題化合物(1.82 g，49%)。

[0114] ^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 4.45-4.40 (m，1H)，3.70 (t，*J* = 4.7 Hz，2H)，2.85 (t，*J* = 4.7 Hz，2H) 2.71 (t，*J* = 5.9 Hz，2H)，2.23-2.14 (m，2H)，0.89 (s，9H)，0.05 (s，6H)。

[0115]

步驟 3：1-(3,3,3-三氟丙基)四氫吖唉-3-醇之製備



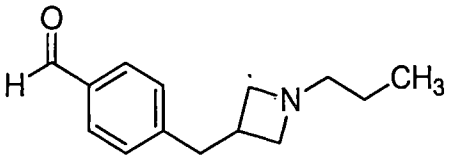
[0116] 將 3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)四氫吖唉(1.82 g，6.4 mmol，1.0 當量)之 MeOH (10.0 mL)溶液冷卻至 0 °C。將乙醯氯(100 μL，1.4 mmol，0.2 當量)一次地加入。將混合物於同一溫度攪拌 10 分鐘，然後將冰浴移除。將混合物於室溫攪拌 1 小時。LCMS 顯示大部分為起始材料。將濃鹽酸(1 mL)加至混合物中，再於室溫攪拌 2 小時。LCMS 顯示產物已形

成，但反應未完成。將混合物於 50 °C 加熱 2 小時。LCMS 分析顯示反應未完成。將另外之濃鹽酸(2 mL)加至反應中，再於 50 °C 加熱 5 小時。反應仍顯示有一些起始材料存在。將反應冷卻至室溫，再於真空中、於 60 °C 濃縮。將所得黃色油狀物以乙腈研磨數次，然後於高真空下乾燥，得白色固狀物(1.2 g，91%)，其係直接用於下一步驟。

^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 4.66-4.62 (m，1H)，4.41-4.36 (m，2H)，3.86-3.80 (m，2H)，3.39-3.34 (m，2H)，2.65-2.53 (m，2H)。

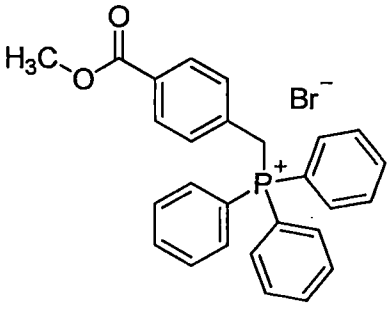
[0117]

製備例 4：4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯甲醛之製備



[0118]

步驟 1：4-(甲氧羰基)苄基)三苯基溴化鏻之製備



[0119] 將 98.0% 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(25.550 g，109.3 mmol，1.0 當量)及 三苯膦(31.537 g，120.2 mmol，1.1 當量)之甲苯(300 mL)溶液迴流 3.5 小時，然後

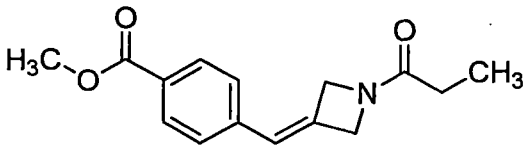
冷卻至室溫。將沈澱物過濾，再將白色固狀物以甲苯潤洗。將所得固狀物於真空下乾燥過夜，得白色粉狀之標題化合物(53.5 g，99.6%)。

[0120] LCMS：$[M-Br]^+$，411。

[0121] ^1H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 7.81-7.68 (m，11H)，7.61-7.59 (m，6H)，7.26-7.21 (m，2H)，5.69 (d，J = 7.7 Hz，2H)，3.85 (s，3H)。

[0122]

步驟 2：4-((1-丙醯基四氫吖唉-3-亞基)甲基)苯甲酸甲酯之製備



[0123] 將三級丁醇鉀(10.437 g，93.0 mmol，1.1 當量)加至(4-(甲氧羰基)苄基)三苯基溴化鏻(45.699 g，93.0 mmol，1.1 當量)之無水 DMSO (200 mL)溶液中。將混合物於室溫攪拌 10 分鐘(橙色溶液變為橙色懸浮液)。將製備例 1 的產物 1-丙醯基四氫吖唉-3-酮 (10.750 g，84.6 mmol，1.0 當量)之無水 DMSO (100 mL)溶液加至橙色懸浮液中以得溶液。將反應混合物於 60 °C 加熱 4 小時。LCMS 顯示存在期望質量之產物。將混合物冷卻至室溫，再倒至冰水(600 mL)上，再以 EA (4 x 250 mL))萃取。將結合之有機萃取物以鹽水清洗，於無水硫酸鈉上乾燥，過濾再濃縮。將所得殘留物與 Hex/乙醚(1:1，300 mL)混

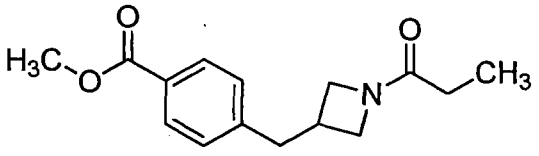
合，再於室溫攪拌 1 小時，得與 Ph_3PO 混合之標題化合物 (~1:1) (32 g)。此混合物係直接用於下一步驟中。

[0124] LCMS：$[M+1]^+$，260.6。

[0125] ^1H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 8.01 (d，*J* = 8.1 Hz，2H)，7.70-7.43 (m，21H $OPPh_3$，比值約 1:1)，7.17 (t，*J* = 7.1 Hz，2H)，6.39 (d，*J* = 10.5 Hz，1H)，5.02-4.72 (m，4H)，3.91 (s，3H)，2.27-2.16 (m，2H)，1.17 (dd，*J* = 8.4，1.8 Hz，3H)。

[0126]

步驟 3：4-((1-丙醯基四氫吖唉-3-基)甲基)苯甲酸甲酯之製備



[0127] 將 10% Pd/C (3.00 g，2.8 mmol)加至 4-((1-丙醯基四氫吖唉-3-亞基)甲基)苯甲酸甲酯(15.000 g，57.8 mmol，1.0 當量) (含三苯基氧化膦，總量為 32 g)之 MeOH (500 mL)溶液中。將混合物抽真空，再以氮氣包覆(2 次)。將反應抽真空，再以氫氣球還原。將反應於室溫攪拌 3 天。TLC (50% EA/Hex)顯示反應完成。LCMS 顯示期望產物已形成。將懸浮液通過 Celite®墊過濾，再將固狀物以 MeOH 潤洗。將濾液濃縮，再將所得殘留物懸浮於 20%乙醚/Hex (200 mL) 中，然後以超音波處理。固狀物及溶液均含有產物及三苯基氧化膦。將混合物濃縮，再以

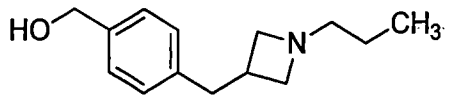
DCM 溶解，然後負載至矽膠管柱(120 g，50% -100% EA/Hex)上，得淡黃色油狀之標題化合物(9.65 g，63.8 %)。NMR 顯示產物含有小量之殘留 Ph_3PO。

[0128] LCMS：$[M+1]^+$，262.9。

[0129] ^1H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 7.97 (d，J = 8.4 Hz，2H)，7.21 (d，J = 8.4 Hz，2H)，4.19-4.05 (m，2H)，3.91 (s，3H)，3.80-3.70 (m，2H)，3.02-2.88 (m，3H)，2.08 (q，J = 7.7 Hz，2H)，1.11 (t，J = 7.7 Hz，3H)。

[0130]

步驟 4：(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯基)甲醇之製備



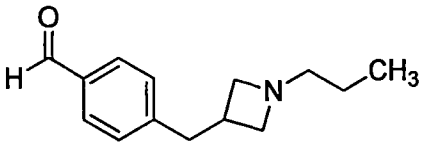
[0131] 將氫化鋰鋁(5.20 g，140.7 mmol，3.8 當量)分成小份地加至已冰冷卻之 4-((1-丙醯基四氫吖唉-3-基)甲基)苯甲酸甲酯(9.650 g，36.9 mmol，1.0 當量) 之 THF 溶液中。將混合物於 0 °C 攪拌 10 分鐘，然後將混合物抽真空，再以氮氣包覆。將微綠色懸浮液於 66 °C 加熱 24 小時。取出一份量，再逐步處理。該份量之 NMR 分析顯示反應完成。將反應混合物冷卻至 0 °C，再以十水合硫酸鈉令反應中止。令混合物加溫至室溫，再攪拌 10 分鐘，其後通過 Celite®墊過濾。將 Celite® 墊以 EA 潤洗三次後，將濾液濃縮，得淡黃色油狀之標題化合物(7.18 g)。將 Celite®墊以 MeOH 潤洗，再將濾液濃縮。將殘留物懸

浮於 EA 中，再通過 Celite®墊過濾，然後以 EA 潤洗。將濾液濃縮，得淡黃色油狀之標題化合物(0.87 g)。總產量為 8.05 g (99.4%)。此材料係直接用於下一步驟中。

[0132] ^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 7.27 (d，*J* = 8.4 Hz，2H)，7.10 (d，*J* = 8.4 Hz，2H)，4.64 (s，2H)，3.33 (t，*J* = 7.4 Hz，2H)，2.82-2.60 (m，5H)，2.34 (t，*J* = 7.6 Hz，2H)，1.33 (q，*J* = 7.4 Hz，2H)，0.87 (t，*J* = 7.2，3H)。

[0133]

步驟 5：4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯甲醛之製備



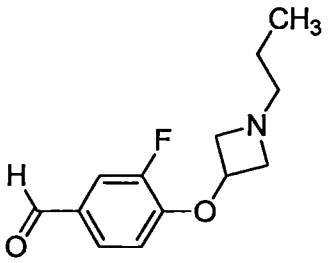
[0134] 將經活化之二氧化錳(31.909 g，367.0 mmol，10.0 當量)加至(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯基)甲醇 (8.050 g，36.7 mmol，1.0 當量)之 DCM 溶液中。將反應於室溫攪拌 3 天。取出一份量，再逐步處理。該份量之 NMR 分析顯示反應完成。將混合物通過 Celite®墊中過濾，將 Celite®墊以 DCM 及 EA 潤洗。將濾液濃縮，再將所得殘留物負載至矽膠管柱(120 g，0-10% MeOH/DCM)，得淡黃色油狀之標題化合物(5.8 g，72.7%)，其於 -20 °C 徐緩固化。

[0135] ^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 9.98 (s，1H)，7.81 (d，*J* = 8.4 Hz，2H)，7.32 (d，*J* = 7.5 Hz，2H)，3.66 (t，*J* = 7.5 Hz，2H)，3.22 (t，*J* = 7.5 Hz，2H)，

3.03-2.94 (m，3H)，2.61 (t，J = 7.5 Hz，2H)，1.50 (q，J = 7.4 Hz，2H)，0.93 (t，J = 7.4 Hz，3H)。

[0136]

製備例 5：3-氟-4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯甲醛 之製備



[0137] 將 3-氟-4-碘苯甲醛 (0.800 g，3.2 mmol，1.0 當量)、95.0% 1-丙基四氫吖唉-3-醇(1.261 g，10.4 mmol，3.3 當量)之丁腈(1 mL)溶液、1,10-啡啉 (0.058 g，0.3 mmol，0.1 當量)、及碳酸銫(2.294 g，7.0 mmol，2.2 當量)加至 48 mL 玻璃壓力瓶中。將混合物脫氣，再以氬包覆(3 次)，然後將碘化亞銅(Cu(I) iodide，0.616 g，3.2 mmol，1.0 當量)加入。將混合物脫氣，再以氬包覆另 3 次。將反應混合物於 120 °C 加熱 40 小時。TLC (20% EA/Hex)顯示仍有起始材料存在。TLC (5% MeOH/DCM)顯示極性小於起始醛之新斑點。將反應冷卻至室溫，再以 EA 稀釋，然後將混合物以超音波處理。將混合物通過 Celite®墊過濾。將所得暗棕色殘留物於矽膠管柱(12 g，0-10% MeOH/DCM)上純化，得含有不純產物之暗色油狀物。將此材料溶於乙腈中，再於製備級 HPLC (10-90% 乙腈/H_2O，20 分鐘)上進一步純化，得淡棕色油狀之標題化

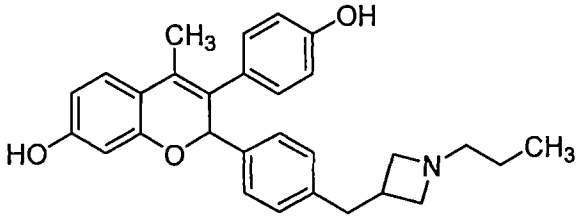
合物 (0.073 g，9.6%)。

[0138] LCMS：$[M+1]^+$，238.5。

[0139] ^1H NMR ($CDCl_3$，300 MHz) δ 9.85 (s，1H)，7.64-7.58 (m，2H)，6.83 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，4.90 (t，*J* = 5.8 Hz，1H)，3.90-3.85 (m，2H)，3.18-3.13 (m，2H)，2.50 (t，*J* = 7.5 Hz，2H)，1.45-1.37 (m，2H)，0.92 (t，*J* = 7.6 Hz，3H)。

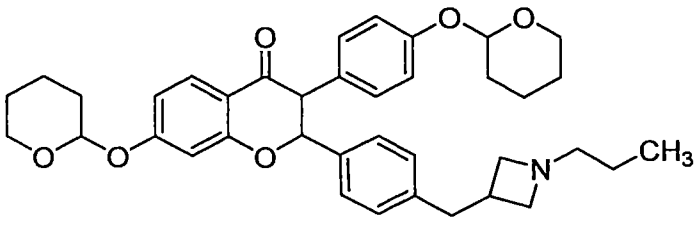
[0140]

實例 1：3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯基)-2H-唬烯-7-醇 (化合物 101) 之製備



[0141]

步驟 1：2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯基)-7-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)唬唌-4-酮之製備



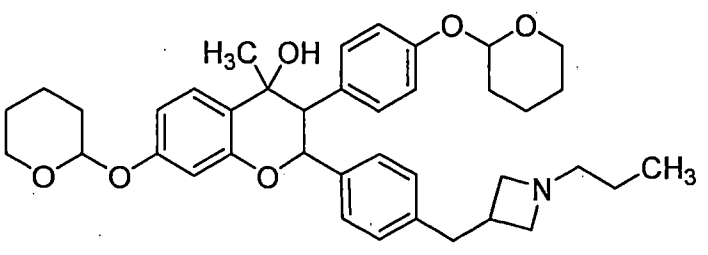
[0142] 1-(2-羥基-4-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2-(4-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)乙酮(1.594 g，3.9

mmol，1.1 當量)加至 100 mL 三頸式燒瓶中。將 2-丁醇(30 mL)及製備例 4 產物 4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯甲醛 (0.80 g，3.7 mmol，1.0 當量)加至燒瓶中以得懸浮液。將哌啶(0.36 mL，3.6 mmol，1.0 當量)及 DBU (0.36 mL，2.4 mmol，0.7 當量)加至混合物中以得白色懸浮液。將燒瓶安裝迪安-司塔克分水器(Dean-Stark trap)及冷凝器，再於油浴中、於 130 °C 加熱。當溫度達 65 °C 時，白色懸浮液變為淡黃色溶液。於 90 分鐘期間收集一半的溶劑(15 mL)。將反應加熱另 12 小時。將反應冷卻至室溫，再以 EA (30 mL)稀釋，然後以水及鹽水清洗。將有機層於無水硫酸鈉上乾燥，過濾，再濃縮。將所得殘留物溶於 DCM 中，再負載至矽膠管柱，然後純化(24 g，0-10% MeOH/DCM)，得灰白色固狀之標題化合物(1.66 g，73.7%)。

[0143] LCMS：$[M+1]^+$，611.9。

[0144]

步驟 2：4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯基)-7-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)唌唍-4-醇之製備

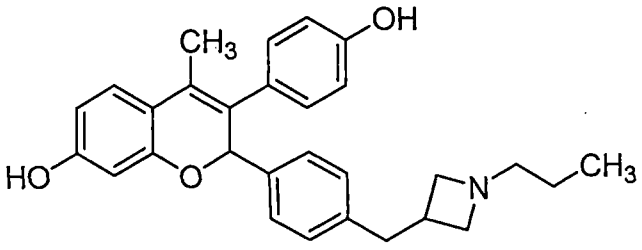


[0145] 於 0 °C 將氯化甲基鎂 3.0 M 之 THF 溶液

(0.80 mL，2.4 mmol，5.4 當量)經由注射器逐滴加至 90.0% 2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯基)-7-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-3-(4-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)唌唍-4-酮 (0.300 g，0.4 mmol，1.0 當量)之 THF (100 mL)溶液中。將格任雅試劑(Grignard reagent)完全加入後，將反應由冰浴中移出，再令其達室溫，然後攪拌 1 小時。LCMS 分析顯示反應未完成。將另外量之氯化甲基鎂(2 mL)於 0 °C 加入，再將反應於室溫攪拌 5 小時。LCMS 顯示反應完成 ($[M+1]^+$，628)。將反應於冰浴中冷卻，再以十水合硫酸鈉令反應中止。將懸浮液通過以 EA 潤洗(3 次)之 Celite®墊過濾。將濾液於無水硫酸鈉上乾燥，過濾再濃縮，得淡黃色泡沫狀之標題化合物，其係直接用於下一步驟中。

[0146]

步驟 3：3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯基)-2H-唌烯-7-醇之製備



[0147] 將 4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯基)-7-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-3-(4-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)唌唍-4-醇與 80% 乙酸/H_2O (5 mL)混合再抽真空，再以氮氣包覆。將混合物於 90 °C 加熱 30 分

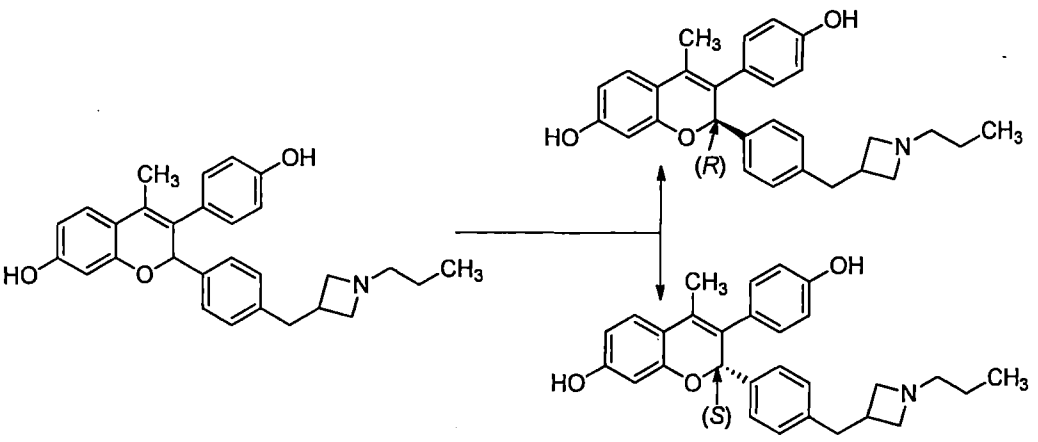
鐘。HPLC 顯示反應完成。將反應濃縮，再於氮氣下由真空中釋出。將飽和碳酸氫鈉水溶液及 EA 加至殘留物中。將所形成之懸浮液於室溫、於氮氣下攪拌 30 分鐘。將有機層分離出，再以碳酸氫鈉溶液(1 次)及鹽水清洗，於無水硫酸鈉上乾燥，過濾再濃縮，得帶粉紅色之淡棕色固狀物。將此固狀物於矽膠管柱(24 g，0-15% MeOH/DCM)上純化，得淡黃色泡沫狀之標題化合物，其於靜置後固化。將此固狀物於真空烘箱中、於 60 °C 乾燥 24 小時，得標題化合物(0.12 g，59.7%)。

[0148] LCMS：$[M+1]^+$，442.6。HPLC：96.93%。

[0149] ^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6) δ 9.44 (s，1H)，7.18-7.00 (m，7H)，6.71 (d，J = 8.7 Hz，2H)，6.32 (dd，J = 5.4，2.4 Hz，1H)，6.08 (d，J = 2.1 Hz，1H)，5.93 (s，1H)，3.18 (t，J = 6.6 Hz，2H)，2.70-2.66 (m，5H)，2.01 (s，3H)，1.22 (q，J = 7.5 Hz，2H)，0.79 (t，J = 7.5 Hz，3H)。

[0150]

實例 2 及 3：3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯基)-2H-唬烯-7-醇、化合物 102 (S-異構物)及化合物 103 (R-異構物)之分離



[0151] 將 3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯基)-2*H*-唬烯-7-醇 (0.060 g，0.1 mmol)溶於 2 mL 無水乙醇中。將溶液藉製備級層析法使用 400 至 600 μL 注入量於 5 次操作期間予以純化。將每個峰的餾份集結，再分別經由旋轉蒸發法濃縮，得淡黃色固狀物。將固狀物於高真空下、於 50 °C 乾燥 2 天。峰 1，**化合物 102**：16.7 mg；峰 2，**化合物 103**：15.4 mg。

[0152] 分析級 HPLC

[0153] 管柱：ChiralPak AD-H，250 x 4.6 mm

[0154] 溫度：25 °C

[0155] 流速：1 mL/min

[0156] 溶劑系統：20%變性 EtOH (90% EtOH，5% IPA，5% MeOH)之 Hex 液，含 0.1% DEA

[0157] 手性滯留時間(分鐘)

[0158] 峰 1，**化合物 102**：5.51

[0159] 峰 2，**化合物 103**：6.57

[0160] 於製備級 HPLC 上之純化

[0161] 管柱：ChiralPak AD-H，250 x 20 mm

[0162] 溫度：未調整

[0163] 流速：15 mL/min

[0164] 溶劑系統：20% 變性 EtOH (90% EtOH，5% IPA，5% MeOH)之 Hex 液，含 0.1% DEA

[0165] **手性滯留時間(分鐘)**

[0166] 峰 1，**化合物 102**：6.8

[0167] 峰 2，**化合物 103**：8.3

[0168] **分析數據**

[0169] **峰 1，化合物 102**

[0170] HPLC：98.84 %

[0171] ee：100 %

[0172] LCMS：442.7

[0173] ^{1}H NMR (400 MHz，CD_3OD) δ 7.22 (d，*J* = 7.2 Hz，2H)，7.15 (d，*J* = 8.4 Hz，1H)，7.02 (dd，*J* = 8.4 Hz，4H)，6.73 (d，*J* = 7.2 Hz，2H)，6.38 (d，*J* = 8.4 Hz，1H)，6.15 (s，1H)，5.84 (s，1H)，3.53-3.51 (m，2H)，3.07-3.05 (m，2H)，2.79 (s，2H)，2.52 (t，*J* = 7.8 Hz，2H)，2.05 (s，3H)，1.38 (pent，*J* = 7.6 Hz，2H)，1.35-1.20 (m，1H)，0.91 (t，*J* = 7.2 Hz，3H)。

[0174] **峰 2，化合物 103**

[0175] HPLC：100%

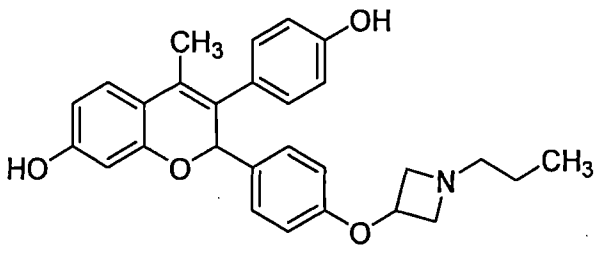
[0176] ee：100%

[0177] LCMS：442.4

[0178] ^{1}H NMR (400 MHz，CD_3OD) δ：同上

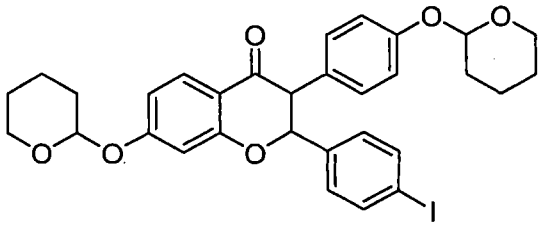
[0179]

實例 4：3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-2H-唌烯-7-醇 (化合物 104)之製備



[0180]

步驟 1：2-(4-碘苯基)-7-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)唌唍-4-酮之製備



[0181] 將 1-(2-羥基-4-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2-(4-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)乙酮(293.0 g，0.71 mol，1.0 當量)加至三頸式 5 L 圓底燒瓶中。將 2-丁醇(1.25 L)及 97.0% 4-碘苯甲醛 (169.9 g，0.71 mol，1.0 當量) 加至燒瓶中以得懸浮液。將哌啶(23.5 mL，0.24 mol，0.3 當量)及 DBU (36.4 mL，0.24 mol，0.3 當量)加至懸浮液中。將燒瓶安裝迪安-司塔克裝置(Dean-Stark apparatus)、冷凝器、具入口應接器的溫度計、及攪拌棒。將反應於氮氣氛下以加熱套於 78 °C 加熱以得橙色溶液。持續加熱至迴流。於 1.5 小時期間收集一半的溶劑

(610 mL)。無收集 2-丁醇地將反應加熱另一小時。溶液逐漸地變暗成紅色。將加熱套移除，再令燒瓶冷卻至 90 °C。然後將 2-丙醇(500 mL) 加入，再將反應混合物攪拌。當溫度降至低於 50 °C 時，於燒瓶底部形成大的塊狀物。將反應攪拌 2 天。燒瓶含有固體塊狀物及清澈的溶液。將上層液傾析，再將固狀物與 2-丙醇(100 mL)及乙醚(80 mL)混合，再邊使用金屬刮勺攪動邊徐緩加溫直至混合物以攪拌棒自由地攪拌為止。固體塊狀物變為黏滯懸浮液。將 25%乙醚/Hex (300 mL)加至混合物中，再將懸浮液攪拌 1 小時。將懸浮液過濾，再將固狀物以 25%乙醚/Hex 清洗，得白色粉狀之標題化合物(240.0 g，54 %)。將濾液濃縮，再如上所述地進行沈澱，得進一步之化合物(40.0 g，9 %)。將濾液及上層液結合，濃縮，吸附至矽膠上，再於矽膠上以 30 % EA/Hex 洗提予以純化，得黃色泡沫狀之標題化合物(137.0 g，31 %，m.p. 136-138 °C)。總產率 94 %。

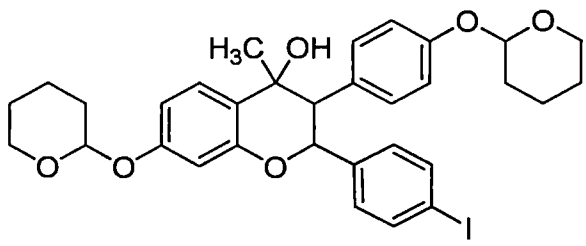
[0182] LCMS：$[M+1]^+$，626.3。

[0183] ^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 7.93-7.89 (m，1H)，7.57 (d，*J* = 8.1 Hz，2H)，6.95-6.70 (m，8H)，5.69-5.33 (m，3H)，3.65-3.55 (m，2H)，4.00-3.77 (m，3H)，2.04-1.96 (m，2H)，1.88-1.80 (m，4H)，1.69-1.64 (m，6H)。

[0184]

步驟 2：2-(4-碘苯基)-4-甲基-7-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧

基)-3-(4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)哌啶-4-醇之製備

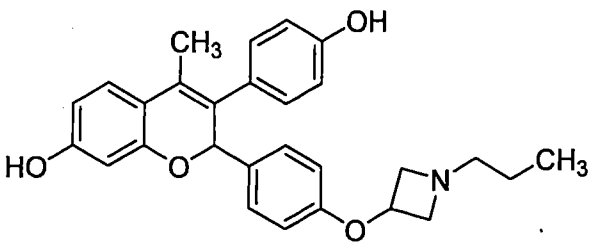


[0185] 於 0 °C 將氯化甲基鎂(3.0 M 溶液)之 THF (220 mL，660.0 mmol，2.0 當量)液經由壓力平衡加料漏斗於 1 小時期間逐滴加至 2-(4-碘苯基)-7-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-3-(4-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)哌啶-4-酮 (226.0 g，325 mmol，1.0 當量) 之 THF (300 mL)溶液中。將格任雅試劑(Grignard reagent)完全加入後，將反應由冰浴中移出，再令其達室溫，然後攪拌過夜。TLC (20 % EA/Hex)分析顯示反應完成。將反應於冰浴中冷卻，再以飽和氯化銨(250 mL)令反應中止，得濃稠黃色懸浮液。將懸浮液通過 Celite®墊過濾，再將濾塊以飽和氯化銨(3 x 100 mL)其後 EA (3 x 100 mL)清洗。將濾液倒至分液漏斗中，再分層。將水層以 EA (3 x 100 mL)萃取。將結合之有機層於無水硫酸鈉上乾燥，過濾再濃縮。將所得殘留物通過矽膠(10-30 % EA/Hex)予以純化，得灰白色泡沫狀之標題化合物(160.0 g，76.7%)。

[0186] LCMS：$[M-18+1]^+$，624.2。

[0187]

步驟 3：3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-2H-哌烯-7-醇之製備



[0188] 將 2-(4-碘苯基)-4-甲基-7-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-3-(4-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)唑啶-4-醇(17.65 g，27.5 mmol，1.0 當量)、95.0% 1-丙基四氫吖唉-3-醇(其為製備例 2 產物，9.99 g，82.4 mmol，3.0 當量)、丁腈(70 mL)、1,10-啡啉 (0.990 g，5.5 mmol，0.2 當量)、及碳酸銫(17.94 g，55.1 mmol，2.0 當量)加 250 mL 燒瓶中。將混合物脫氣，再以氬包覆(3 次)。將碘化亞銅(Copper(I) iodide，5.23 g，27.5 mmol，1.0 當量)加至此已脫氣之混合物中。將混合物進一步脫氣，再以氬包覆另 3 次。將反應混合物於 125 °C 加熱 40 小時。將反應冷卻至周圍溫度，再以 EA 稀釋。將混合物通過 Celite®墊過濾。將濾液以飽和氯化銨水溶液(50 mL)、水(50 mL)、鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾再於真空中濃縮。將暗色殘留物冷卻至周圍溫度再抽真空，然後以氮氣包覆。將 80% 乙酸/水(50 mL)加至殘留物中，再將反應混合物抽真空，再以氮氣包覆 (2 次)。將懸浮液於 90 °C 加熱 1 小時。HPLC 及 LCMS 顯示反應完成且觀察到期望的塊狀物。將反應濃縮，再冷卻至室溫，再與飽和碳酸氫鈉水溶液及 EA 攪拌 30 分鐘。分離後，將水層以 EA (100 mL)萃取。將結合之有機層以水(100 mL)、鹽水 (100 mL)清

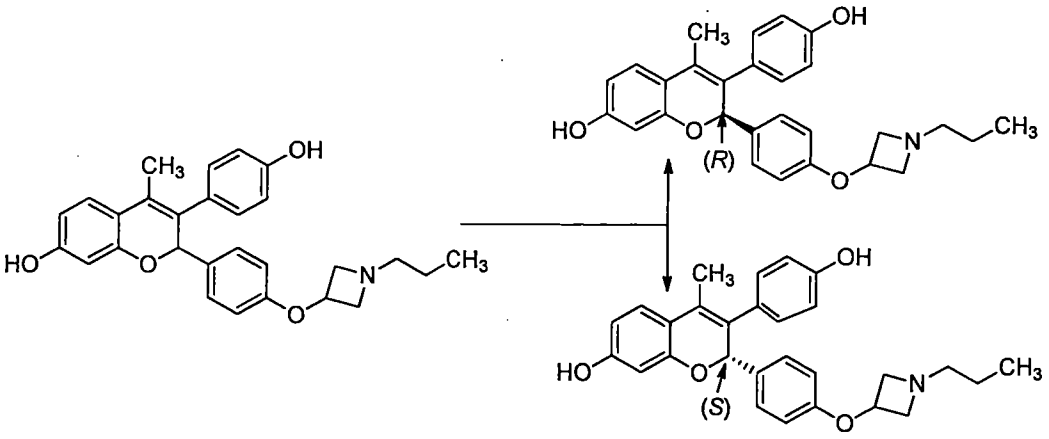
洗，於無水硫酸鈉上乾燥，過濾再濃縮。將所得殘留物於矽膠管柱(200 g，0-15% MeOH/DCM 梯度)上純化，得標題化合物(6 g)。將此材料於矽膠管柱(200 g，0-15% MeOH/DCM，保持於 6% MeOH/DCM)上進一步純化。收集中間餾份，得標題化合物(2 g)。將含雜質之餾份收集再濃縮，得棕色泡沫狀物。將此棕色泡沫狀物懸浮於 MeOH 中，再以超音波處理。將所得固狀物過濾，再以 MeOH 潤洗。將所有批次結合，再藉 HPLC 分析。將固狀物於真空烘箱中、於 60 °C 乾燥過夜，得灰白色粉狀之標題化合物(3.64 g，29%)。

[0189] LCMS：$[M+1]^+$，444.6。HPLC：98.08%.

[0190] ^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6) δ 9.45 (s，1H)，9.44 (s，1H)，7.18 (d，J = 8.1 Hz，2H)，7.12-7.05 (m，3H)，6.72-6.67 (m，4H)，6.32 (dd，J = 5.4，2.4 Hz，1H)，6.07 (d，J = 2.4 Hz，1H)，5.90 (s，1H)，4.67 (t，J = 5.6 Hz，1H)，3.67 (t，J = 6.8 Hz，2H)，2.85 (t，J = 6.0 Hz，2H)，2.34 (t，J = 7.1 Hz，2H)，2.01 (s，3H)，1.26 (q，J = 7.3 Hz，2H)，0.81 (d，J = 7.3 Hz，3H)。

[0191]

實例 5 及 6：3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-2H-唬烯-7-醇 化合物 105 (S-異構物)及化合物 106 (R-異構物)之分離



[0192] 將 3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-2*H*-唌烯-7-醇 (0.200 g，0.5 mmol，1.0 當量)溶於 18 mL 無水乙醇中。將溶液藉製備級層析法使用 1500 μL 注入量於 12 次操作期間且收集各 10 mL 餾份予以純化。將每個峰的餾份集結，再分別經由旋轉蒸發法濃縮，得淡黃色固狀物。將固狀物於高真空下、於 50 °C 乾燥 2 天。峰 1，**化合物 105**：81 mg；峰 2，**化合物 106**：72 mg。

[0193] 分析級 HPLC

[0194] 管柱：ChiralPak AD-H，250 x 4.6 mm

[0195] 溫度：25 °C

[0196] 流速：1 mL/min

[0197] 溶劑系統：20 %變性 EtOH (90% EtOH，5% IPA，5% MeOH)之 Hex 液，含 0.1 % DEA

[0198] 手性滯留時間(分鐘)

[0199] 峰 1，**化合物 105**：14.03

[0200] 峰 2，**化合物 106**：19.26

[0201] 於製備級 HPLC 上之純化

[0202] 管柱：ChiralPak AD-H，250 x 20 mm

[0203] 溫度：未調整

[0204] 流速：15 mL/min

[0205] 溶劑系統：20%變性 EtOH (90% EtOH，5% IPA，5% MeOH)之 Hex 液，含 0.1% DEA

[0206] **手性滯留時間(分鐘)**

[0207] 峰 1，**化合物 105**：15.0

[0208] 峰 2，**化合物 106**：19.8

[0209] **分析數據**

[0210] **峰 1，化合物 105**

[0211] HPLC：96.7

[0212] ee：96.6 %

[0213] LCMS：$(M+1)^+$，444.4

[0214] ^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD) δ 7.22 (d，*J* = 8.1 Hz，2H)，7.13 (d，*J* = 8.7 Hz，1H)，7.02 (d，*J* = 8.7 Hz，2H)，6.72 (d，*J* = 8.7 Hz，2H)，6.65 (d，*J* = 8.7 Hz，1H)，6.36 (dd，*J* = 2.1，8.1 Hz，1H)，6.11 (d，*J* = 2.4 Hz，1H)，5.78 (s，1H)，4.80-4.70 (m，1H)，3.84-3.80 (m，2H)，3.31-3.26 (m，2H)，2.59 (t，*J* = 4.5 Hz，2H)，2.02 (s，3H)，1.44-1.32 (m，2H)，0.90 (t，*J* = 7.2 Hz，3H)。

[0215] **峰 2，化合物 106**

[0216] HPLC：100 %

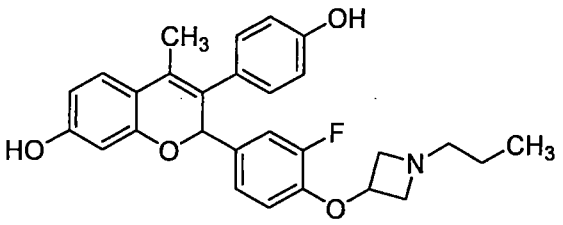
[0217] ee：96.9 %

[0218] LCMS：$(M+1)^+$，444.4

[0219] ^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD) δ：同上

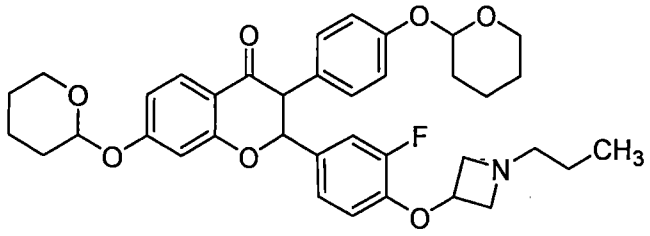
[0220]

實例 7：2-(3-氟-4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2H-唬烯-7-醇 (化合物 107)之製備



[0221]

步驟 1：2-(3-氟-4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-7-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)唬唌-4-酮之製備

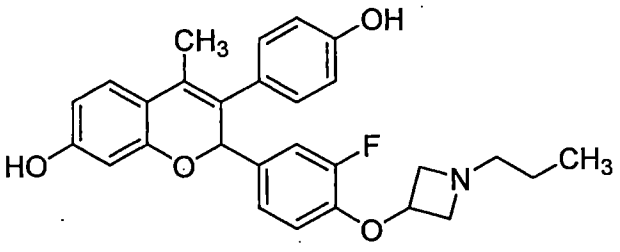


[0222] 將 1-(2-羥基-4-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2-(4-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)乙酮(0.497 g，1.2 mmol，1.1 當量)加至 100 mL 三頸式燒瓶中。將 2-丁醇(11 mL)及製備例 5 產物 3-氟-4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯甲醛(0.260 g，1.1 mmol，1.0 當量)加至燒瓶中以得懸浮液。將哌啶(0.036 mL，0.4 mmol，0.3 當量)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.054 mL，0.4 mmol，0.3 當量)加至混合物中。將燒瓶安裝迪安-司塔克裝置(Dean-

Stark apparatus)及冷凝器，再於油浴中、於 130 °C 加熱。於 20 分鐘期間收集一半的溶劑(5.5 mL)。將反應於 120 °C 加熱另 12 小時。LCMS 顯示期望產物及微量的單脫保護產物。將反應冷卻至室溫，再濃縮。將所得殘留物溶於 DCM 中，再負載至矽膠管柱上，再純化(12 g，50% EA/Hex，然後 5% MeOH/DCM)。然後將具有期望質量($[M+1]^+$，632.1)之餾份濃縮，得含有期望產物且含有小量雜質之淺黃色泡沫狀物(0.538 g，77.7 %)。

[0223]

步驟 2. 2-(3-氟-4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2H-唬烯-7-醇之製備



[0224] 於 0 °C 將氯化甲基鎂 3.0 M 之 THF 溶液(1.3 mL，3.8 mmol，5.0 當量) 逐滴加至 90.0%之 2-(3-氟-4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-7-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-3-(4-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)唬唌-4-酮(0.537 g，0.8 mmol，1.0 當量)之 THF (7 mL)溶液中。將格任雅試劑(Grignard reagent)完全加入後，將反應由冰浴中移出，令其達室溫，再攪拌 12 小時。LCMS 顯示期望產物連同起始材料的質量。TLC (5% MeOH/DCM)並未將產物由起始材料中區分出。將一當量之格任雅試劑

(Grignard reagent)加入，再將反應混合物於室溫攪拌 1 小時。LCMS 顯示產物的質量。將反應於冰浴中冷卻，再以飽和氯化銨水溶液令反應中止。將冰浴移除，再將所得懸浮液於室溫攪拌 15 分鐘。將懸浮液以 EA 稀釋，再分離。將有機層以水、鹽水清洗，於無水硫酸鈉上乾燥，過濾再濃縮，得淡黃色泡沫狀物(473 mg)。將 80% 乙酸/H_2O (12.5 mL)加至殘留物中，再將反應抽真空，再以氮氣包覆。將混合物於 90 °C 加熱 1 小時。將反應濃縮，再將飽和 $NaHCO_3$ 溶液及 EA 加入。將懸浮液於室溫攪拌 40 分鐘。分層，再將有機層以飽和碳酸氫鈉溶液(1 次)、水、鹽水清洗，於無水 Na_2SO_4 上乾燥，過濾再濃縮，得微綠色殘留物。將殘留物於矽膠管柱(40 g，0-15 MeOH/DCM)上純化，得標題化合物連同雜質。TLC (7% MeOH/DCM)顯示所有餾份具有相同的 R_f 值但 LCMS 顯示兩個峰。將含有產物之餾份濃縮成油狀物，再以 MeOH 研磨。將固狀物離心，再收集第一收成物(87 mg，HPLC 95.2%)。將母液濃縮，再將過程重覆。收集第二收成物(59 mg，HPLC 99.4%) 。

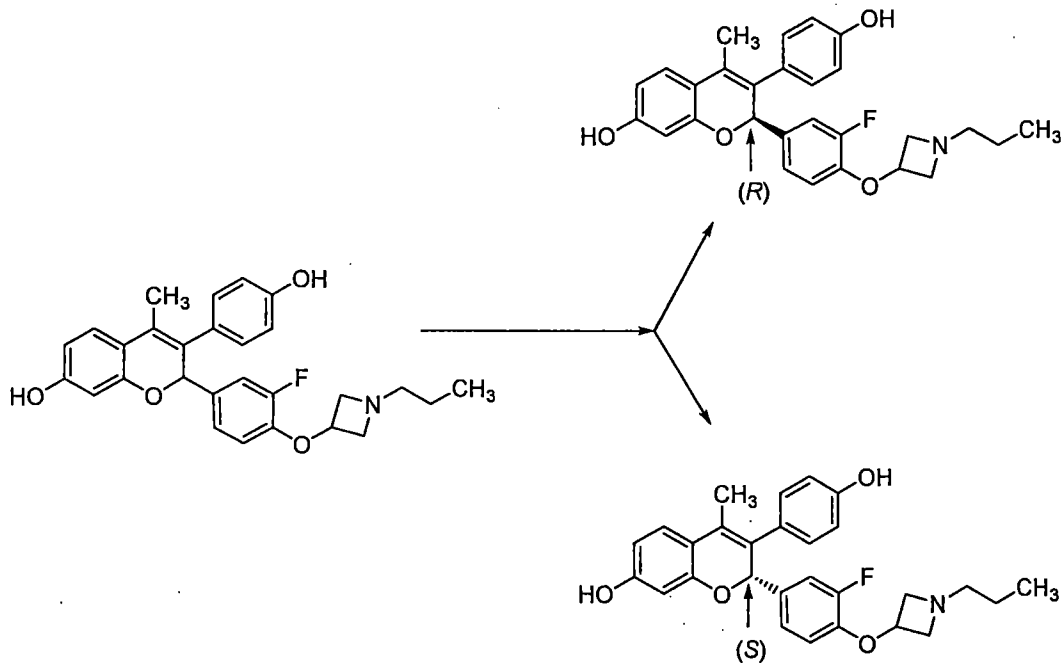
[0225] LCMS：$[M+1]^+$，462.2。

[0226] ^1H NMR (300 MHz，DMSO-d_6) δ 9.47 (s，1H)，9.46 (s，1H)，7.13-6.99 (m，5H)，6.84-6.71 (m，3H)，6.34 (dd，J = 8.7，2.4 Hz，1H)，6.11 (d，J = 2.4 Hz，1H)，5.93 (s，1H)，4.75-4.71 (m，1H)，3.68-3.64 (m，2H)，2.91-2.86 (m，2H)，2.35 (t，J = 6.9 Hz，

2H)，2.02 (s，3H)，1.30-1.23 (m，2H)，0.82 (t，J = 7.2 Hz，3H)。

[0227]

實例 8 及 9：2-(3-氟-4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2H-唌烯-7-醇、化合物 108 (S-異構物)及化合物 109 (R-異構物)之分離



[0228] 將 2-(3-氟-4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2*H*-唌烯-7-醇 (0.023 g)懸浮至 4 mL MeOH 中，再和緩加熱使其溶解。將溶液藉製備級層析法使用四次 1000 µL 注入量及收集 5 mL 餾份或 10 mL 餾份予以純化。將每一峰之餾份集結，再分別使用旋轉蒸發器濃縮，得淡黃色固狀物。將固狀物於高真空下、於 50 °C 乾燥 1 天。峰 1，**化合物 108**：8.1 mg；峰 2，**化合物 109**：7.2 mg。

[0229] 分析級 HPLC

[0230] 管柱：ChiralPak AD-H，250 x 4.6 mm

[0231] 溫度：25 °C

[0232] 流速：1 mL/min

[0233] 溶劑系統：20 % [25% MeOH 之變性 EtOH (5% MeOH，5% IPA，90% EtOH)液]之 Hex 液

[0234] **手性滯留時間(分鐘)**

[0235] 峰 1，**化合物 108**：10.5

[0236] 峰 2，**化合物 109**：13.2

[0237] **於製備級 HPLC 上之純化**

[0238] 管柱：ChiralPak AD-H，250 x 20 mm

[0239] 溫度：未調整

[0240] 流速：15 mL/min

[0241] 溶劑系統：15 % [25% MeOH 之變性 EtOH (5% MeOH，5% IPA，90% EtOH)液]之 Hex 液

[0242] **手性滯留時間(分鐘)**

[0243] 峰 1，**化合物 108**：18.6

[0244] 峰 2，**化合物 109**：23.7

[0245] **分析數據**

[0246] **峰 1，化合物 108**

[0247] HPLC：100 %

[0248] ee：100 %

[0249] LCMS：$(M+1)^+$，462

[0250] ^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD) δ 7.14 (d，J = 9 Hz，1H)，7.03-6.97 (m，3H)，6.74-6.64 (m，3H)，6.38

(dd，J = 8.1，2.4 Hz，1H)，6.15 (d，J = 2.1 Hz，1H)，5.79 (s，1H)，4.77-4.71 (m，1H)，3.74-3.65 (m，2H)，3.18-3.11 (m，2H)，2.46 (t，J = 7.8 Hz，2H)，2.03 (s，3H)，1.41-1.32 (m，2H)，0.89 (t，J = 7.5 Hz，3H)。

[0251] **峰 2，化合物 109**

[0252] HPLC：89.8 %

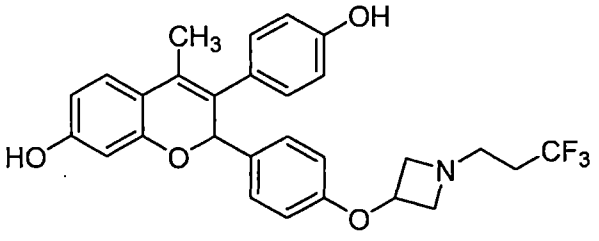
[0253] ee：94.9 %

[0254] LCMS：$(M+1)^+$ 462

[0255] ^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD) δ：同上。

[0256]

實例 10：3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-((1-(3,3,3-三氟丙基)四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-2H-啶烯-7-醇之製備



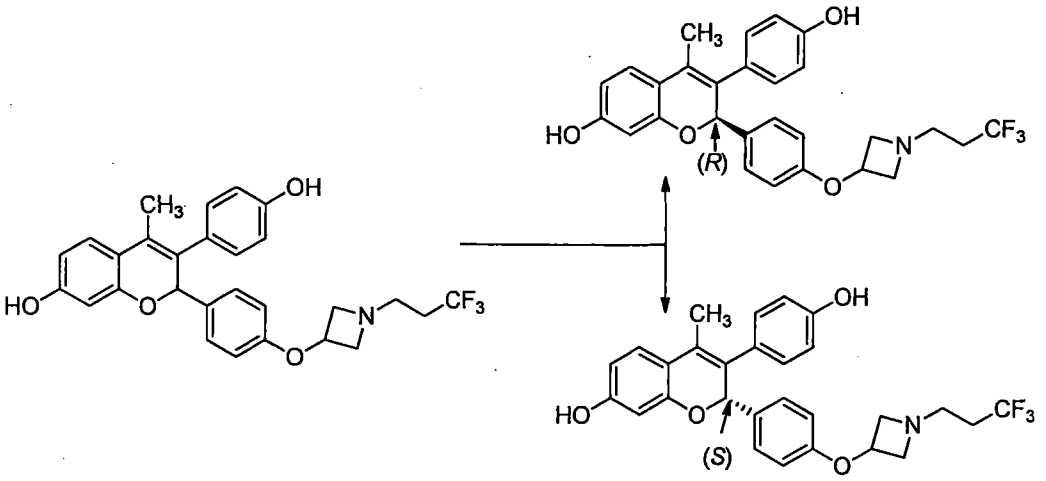
[0257] 以實質地類似於實例 4 步驟 3 中所述之步驟方式，使用製備 3 之產物進行烏爾曼偶合(Ullmann coupling)，得上述化合物。

[0258] ^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD) δ 7.20 (d，J = 8.7 Hz，2H)，7.12 (d，J = 8.1 Hz，1H)，6.99 (d，J = 8.7 Hz，2H)，6.71 (d，J = 8.4 Hz，2H)，6.63 (d，J = 8.7 Hz，2H)，6.35 (dd，J = 5.6，2.4 Hz，1H)，6.12 (d，J = 2.4 Hz，1H)，5.78 (s，1H)，4.75-4.72 (m，1H)，3.78-

3.73 (m，2H)，3.19-3.14 (m，2H)，2.74 (t，J = 8.0 Hz，2H)，2.28-2.20 (m，2H)，2.03 (s，3H)。

[0259]

實例 11 及 12：3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-((1-(3,3,3-三氟丙基)四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-2H-唌烯-7-醇 (化合物 110 (S-異構物及化合物 111 (R-異構物)之分離



[0260] 此分離係以實質地類似於實例 2 及 3 中所述之步驟方式進行。

[0261] 分析級 HPLC

[0262] 管柱：ChiralPak AD-H，250 x 4.6 mm

[0263] 溫度：25 °C

[0264] 流速：1 mL/min

[0265] 溶劑系統：15% IPA 之 Hex 液，含 0.1% DEA

[0266] 手性滯留時間(分鐘)

[0267] 峰 1，**化合物 111**：17.1

[0268] 峰 2，**化合物 110**：18.4

[0269] 於製備級 HPLC 上之純化

[0270] 管柱：ChiralPak AD-H，250 x 20 mm

[0271] 溫度：未調整

[0272] 流速：15 mL/min

[0273] 溶劑系統：15% IPA 之 Hex 液，含 0.1% DEA

[0274] **手性滯留時間(分鐘)**

[0275] 峰 1，**化合物 111**：34.8

[0276] 峰 2，**化合物 110**：39.8

[0277] **分析數據**

[0278] **峰 1，化合物 111**

[0279] HPLC：100%

[0280] ee：97.9%

[0281] LCMS：$(M+1)^+$，498

[0282] ^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD) δ 7.21 (d，*J* = 8.7 Hz，2H)，7.12 (d，*J* = 8.1 Hz，1H)，7.00 (d，*J* = 8.1 Hz，2H)，6.72 (d，*J* = 8.7 Hz，2H)，6.65 (d，*J* = 8.7 Hz，2H)，6.38 (dd，*J* = 2.1，8.7 Hz，1H)，6.11 (d，*J* = 2.4 Hz，1H)，5.79 (s，1H)，4.76-4.72 (m，1H)，4.58 (s，1H)，3.80-3.74 (m，2H)，3.20-3.14 (m，2H)，2.76 (t，*J* = 7.5 Hz，2H)，2.28-2.20 (m，2H)，2.03 (s，3H)。

[0283] **峰 2，化合物 110**

[0284] HPLC：98.8%

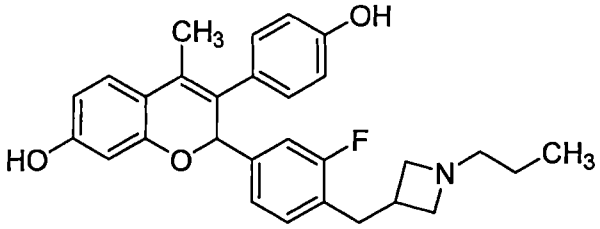
[0285] ee：87.8%

[0286] LCMS：$(M+1)^+$，498

[0287] ^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD) δ：同上。

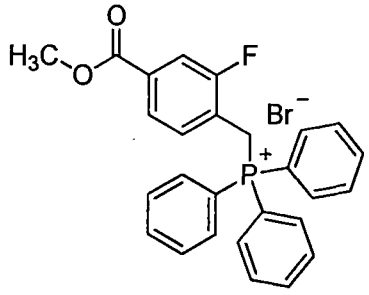
[0288]

實例 13：2-(3-氟-4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯基)-3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2H-唬烯-7-醇之製備：



[0289]

步驟 1：(2-氟-4-(甲氧羰基)苄基)-三苯基溴化鏻之製備



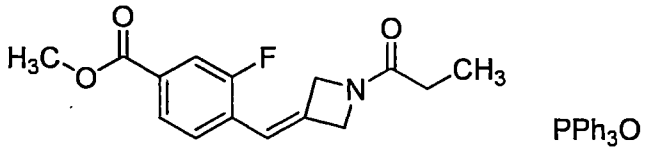
[0290] 將 95.0% 4-(溴甲基)-3-氟苯甲酸甲酯 (2.40 g，9.2 mmol，1.0 當量)及三苯膦(2.66 g，10.2 mmol，1.1 當量)之甲苯(300 mL)溶液迴流 3 小時，然後冷卻至室溫。將沈澱物過濾，再於真空中、於 50 °C 乾燥，得白色粉狀之標題化合物(4.5 g，95.7%)。

[0291] ^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 7.83-7.65 (m，17 H)，7.47 (d，J = 10.8 Hz，1H)，5.68 (d，J = 12.5 Hz，2H)，3.88 (s，3H)。

[0292]

步驟 2：3-氟-4-((1-丙醯基四氫吖唉-3-亞基)甲基)苯甲酸

甲酯之製備



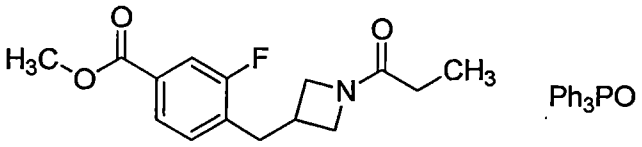
[0293] 將三級丁醇鉀(1.079 g，9.6 mmol，1.1 當量)加至(2-氟-4-(甲氧羰基)苄基)三苯基溴化鏻 (4.480 g，8.8 mmol，1.0 當量)之無水 DMSO (80 mL)溶液中。將混合物於室溫攪拌 10 分鐘以得橙色懸浮液，其後將 1-丙醯基四氫吖唉-3-酮 (1.20 g，9.4 mmol，1.1 當量)之無水 DMSO (15 mL)液加入以得橙色溶液。將反應混合物於 60 °C 加熱過夜。將混合物冷卻至室溫，再倒至冰水 (125 mL)上，然後以 EA (4 x 80 mL)萃取。將結合之有機萃取物以鹽水清洗，於無水硫酸鈉上乾燥，過濾再濃縮。所得之含有期望材料及副產物 Ph_3PO 之殘留物係直接用於下一步驟中而不必純化。

[0294] LCMS：$[M+1]^+$，278.3.

[0295] ^1H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 7.81-7.43 (m，21H)，7.16-7.13 (m，1H)，6.57 (s，1H)，4.97-4.73 (m，4H)，3.92 (s，3H)，2.23-2.19 (m，2H)，1.17 (t，J = 7.5 Hz，3H)。

[0296]

步驟 3：3-氟-4-((1-丙醯基四氫吖唉-3-基)甲基)苯甲酸甲酯之製備

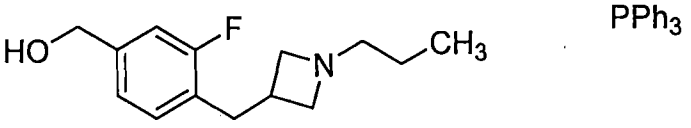


[0297] 將 10% Pd/C (0.800 g，0.3 mmol，0.05 當量)加至 3-氟-4-((1-丙醯基四氫吖唉-3-亞基)甲基)苯甲酸甲酯(4.000 g，14.4 mmol，1.0 當量)(含有 1 當量得自先前反應之 Ph_3PO) 之 MeOH (100 mL)溶液中。將混合物抽真空，再以氮氣包覆 (2 次)。將反應抽真空，再以氫氣球沖洗。將反應於室溫攪拌過夜。TLC (50% EA/Hex)顯示反應完成。LCMS 顯示期望產物形成。將混合物抽真空，再以氮氣包覆。然後將其通過 Celite® 墊過濾，再以 MeOH 潤洗。將濾液濃縮，所得之含有期望材料及副產物 Ph_3PO 之殘留物係直接使用而不必額外純化。

[0298] LCMS：$[M+1]^+$，280.3。

[0299]

步驟 4：(3-氟-4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯基)-甲醇之製備



[0300] 於 0 °C 將氫化鋰鋁(2.132 g，57.7 mmol，4.0 當量)分次加至 3-氟-4-((1-丙醯基四氫吖唉-3-基)甲基)苯甲酸甲酯(4.030 g，14.4 mmol，1.0 當量)之 THF 溶液中。將混合物於 0 °C 攪拌 10 分鐘，然後將混合物抽真空，再

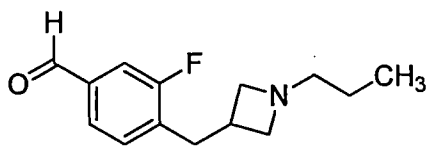
以氮氣包覆。將微綠色懸浮液於 66 °C 加熱 24 小時。取出一份量，再逐步處理。該份量之 NMR 分析顯示反應完成。將反應混合物冷卻至 0 °C，再以十水合硫酸鈉令反應中止。令混合物加溫至室溫，再攪拌 10 分鐘，其後通過 Celite® 墊過濾。將固狀物以 EA 及 MeOH 清洗。將濾液濃縮成淡黃色固狀物(3 g)。將殘留物於真空下乾燥過夜(不含氧及溶劑以避免三苯膦再氧化成三苯基氧化膦)。將殘留物溶於 DCM 中，再負載至矽膠~ 6 g 上，再通過矽膠(40 g，0-10% MeOH/DCM，三苯膦立即洗提出，其後小量起始材料；產物藉由監測 UV 220 nm 分離)予以純化，得淺黃色油狀之標題化合物(1.06 g，由起始溴化物中得42%產率)。

[0301] LCMS：$[M+1]^+$，238.5。

[0302] ^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 7.12-7.03 (m，3H)，2.96-2.79 (m，5H)，2.46-2.41 (m，4H)，1.44-1.36 (m，2H)，0.89 (t，J = 7.5 Hz，3H)。

[0303]

步驟 5：3-氟-4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯甲醛之製備



[0304] 將二氧化錳(4.202 g，48.3 mmol，10.8 當量)加至(3-氟-4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯基)甲醇(1.060

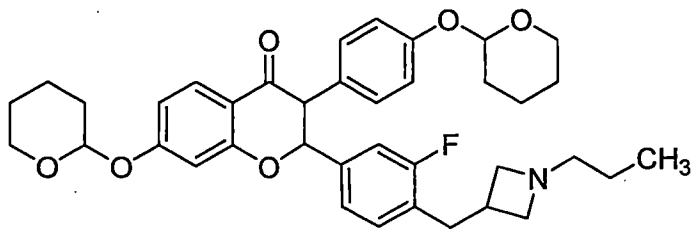
g，4.5 mmol，1.0 當量)之 DCM 溶液中。將反應於室溫攪拌 3 天。取出一份量，再逐步處理。該份量之 NMR 分析顯示反應完成。將混合物通過 Celite®墊過濾，將 Celite®墊以 DCM 及 EA 清洗。將濾液濃縮，得黃色油狀之標題化合物(0.95 g，90.4 %)，其係直接用於下一步驟中而不必純化。

[0305] LCMS：$[M+1]^+$，236.6。

[0306] ^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 9.94 (s，1H)，7.60-7.31 (m，3H)，3.48-3.41 (m，2H)，2.98-2.75 (m，5H)，2.55-2.30 (m，2H)，1.42-1.30 (m，2H)，0.89 (t，*J* = 7.5 Hz，3H)。

[0307]

步驟 6：2-(3-氟-4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯基)-7-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)唌唍-4-酮之製備



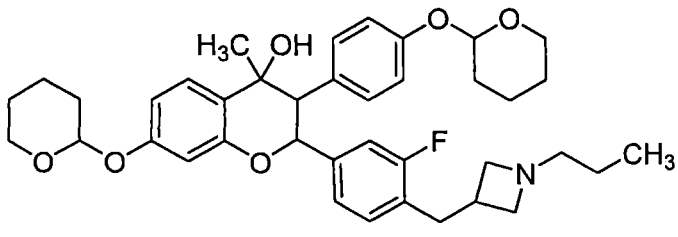
[0308] 將 1-(2-羥基-4-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2-(4-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)乙酮(0.916 g，2.2 mmol，1.1 當量) 加至 100 mL 二頸式燒瓶中。將 2-丁醇(20 mL)及步驟 5 產物 3-氟-4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯甲醛 (0.475 g，2.0 mmol，1.0 當量)加至燒瓶中以

得懸浮液。將哌啶(0.071 mL，0.7 mmol，0.4 當量)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.106 mL，0.7 mmol，0.4 當量)加至混合物中以得白色懸浮液。將燒瓶安裝迪安-司塔克分水器(Dean-Stark trap)及冷凝器，再於油浴中、於 130 °C 加熱。白色懸浮液變為淡黃色溶液。於 20 分鐘期間收集一半的溶劑(10 mL)。將反應加熱 12 小時。TLC (5% MeOH/DCM)分析顯示醛被消耗且有兩個主要斑點。(產物為主要組份，其極性小於醛，而另一斑點的極性大於醛)。將反應冷卻至室溫，再於真空中、於 30 °C 濃縮。將所得殘留物溶於 DCM 中，再負載至矽膠管柱上，然後純化(40 g，0-10% MeOH/DCM)，得淺黃色泡沫狀之標題化合物(0.468 g，36.8 %)。

[0309] LCMS 顯示具有相同質量的兩個斑點 $[M+1]^+$，630.1。

[0310]

步驟 7：2-(3-氟-4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯基)-4-甲基-7-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-唌唍-4-醇之製備

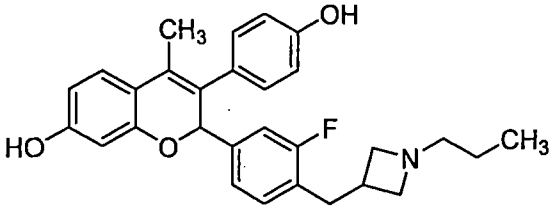


[0311] 於 0 °C 將氯化甲基鎂 3.0 M 之 THF 溶液(1 mL，3.0 mmol，4.6 當量) 逐滴加至 90.0% 2-(3-氟-4-((1-

丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯基)-7-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-3-(4-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)唌唍-4-酮(0.457 g，0.7 mmol，1.0當量)之 THF (50 mL)溶液中。將格任雅試劑(Grignard reagent)完全加入後，將反應由冰浴中移出，再令其達室溫，然後攪拌 1 小時。LCMS 顯示反應未完成。將另外之格任雅試劑(Grignard reagent) (4 mL)加至反應中。LCMS 顯示反應幾乎完成。將反應於冰浴中冷卻，再以飽和氯化銨水溶液令反應中止。將懸浮液以 EA 稀釋，再分層。將有機層以水、鹽水清洗，於無水硫酸鈉上乾燥，過濾再濃縮，得灰白色泡沫狀物(421 mg)。

[0312]

步驟 8：2-(3-氟-4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯基)-3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2H-唌烯-7-醇之製備



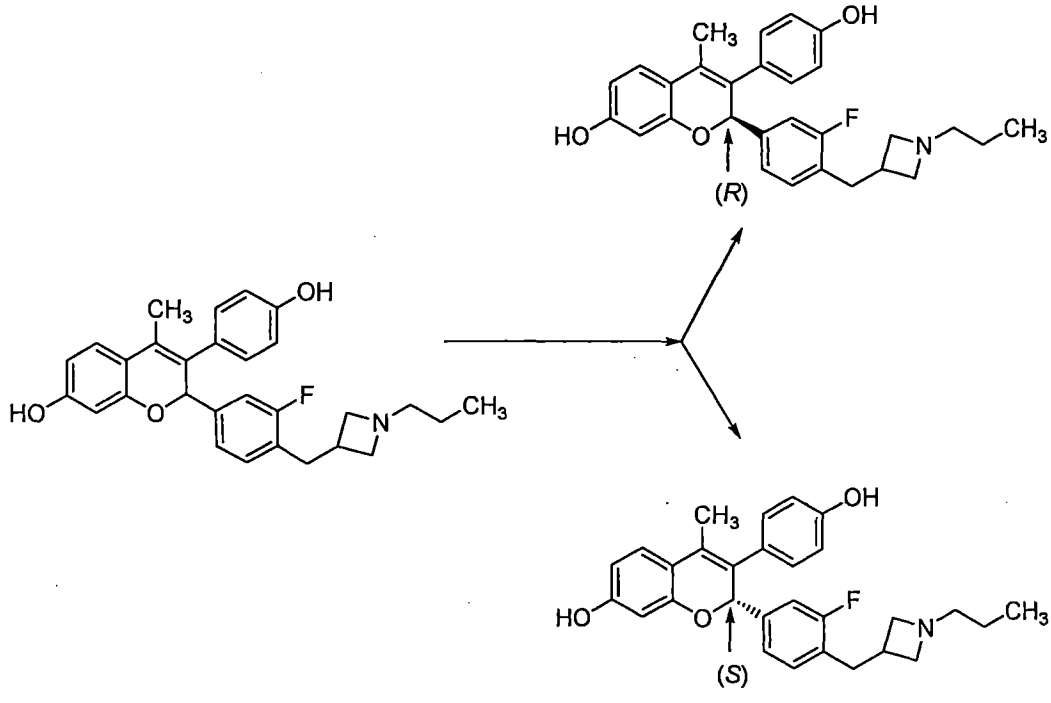
[0313] 將 2-(3-氟-4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯基)-4-甲基-7-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)-3-(4-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)唌唍-4-醇與 80% 乙酸/H_2O (10 mL)混合，再抽真空，再以氮氣包覆。將混合物於 90 °C 加熱過夜。HPLC 分析顯示 反應完成。將反應濃縮，再將飽和水性 $NaHCO_3$ 及 EA 加至殘留物中。將懸浮液於室溫攪拌 40 分鐘。將有機層分離出，再以 $NaHCO_3$ 溶液(1次)、水、鹽水清洗，於無水 Na_2SO_4 上乾燥，過濾再濃

縮，得棕色固狀物。將固狀物於矽膠管柱(12 g，0-15% MeOH/DCM)上純化，得淡棕色泡沫狀之標題化合物(0.16 g，53.3%)。

[0314] ^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 7.15-6.91 (m，6H)，6.73 (dd，*J* = 8.1，2.4 Hz，2H)，6.38 (dd，*J* = 5.4，2.4 Hz，1H)，6.17 (d，*J* = 2.4 Hz，1H)，5.84 (s，1H)，3.40 (t，*J* = 8.1 Hz，2H)，2.90 (t，*J* = 7.8 Hz，2H)，2.79-2.71 (m，4H)，2.43-2.39 (m，2H)，2.03 (s，3H)，1.38-1.32 (m，2H)，0.89 (t，*J* = 7.5 Hz，3H)。

[0315]

實例 14 及 15：2-(3-氟-4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯基)-3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2H-啶烯-7-醇 化合物 112 (S-異構物)及化合物 113 (R-異構物)之分離



[0316] 將 2-(3-氟-4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯

基)-3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2*H*-吡烯-7-醇溶至 2 mL 無水乙醇中。將溶液藉製備級層析法使用 500 μL 注入量於 4 次操作期間予以純化。將每一峰之餾份集結再分別濃縮。將固狀物於真空烘箱中、於 50 °C 乾燥過夜。峰 1，**化合物 112**：45.4 mg；峰 2，**化合物 113**：40.7 mg。

[0317] 分析級 HPLC

[0318] 管柱：ChiralPak AD-H，250 x 4.6 mm

[0319] 溫度：25 °C

[0320] 流速：1 mL/min

[0321] 溶劑系統：10%變性 EtOH (90% EtOH，5% IPA，5% MeOH)之 Hex 液，含 0.1% DEA

[0322] 於製備級 HPLC 上之純化

[0323] 管柱：ChiralPak AD-H，250 x 20 mm

[0324] 溫度：未調整

[0325] 流速：15 mL/min

[0326] 溶劑系統：10%變性 EtOH (90% EtOH，5% IPA，5% MeOH)之 Hex 液，含 0.1% DEA

[0327] 手性滯留時間(分鐘)

[0328] 峰 1，**化合物 112**：12.54

[0329] 峰 2，**化合物 113**：17.11

[0330] 分析數據

[0331] 峰 1，化合物 112

[0332] HPLC：95.6%

[0333] ee：100 %

[0334] LCMS：$[M+1]^+$，460.3

[0335] ^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6) δ 7.13-7.07 (m，4H)，7.03-6.95 (m，2H)，6.73 (d，J = 8.7 Hz，2H)，6.34 (dd，J = 8.1，2.4 Hz，1H)，6.12 (d，J = 2.1 Hz，1H)，5.97 (s，1H)，3.19-3.14 (m，2H)，2.72-2.64 (m，4H)，2.22 (t，J = 7.8 Hz，2H)，2.02 (s，3H)，1.26-1.14 (m，2H)，1.05-0.97 (m，1H)，0.78 (t，J = 7.5 Hz，3H)。

[0336] 峰 2，化合物 113

[0337] HPLC：99.33%

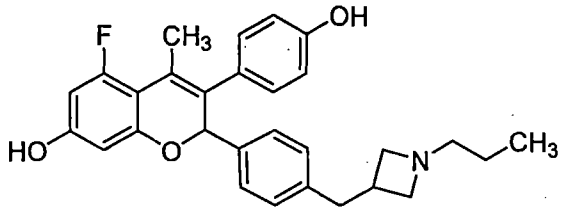
[0338] ee：100%

[0339] LCMS：$[M+1]^+$，460.3

[0340] ^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6) δ：同上。

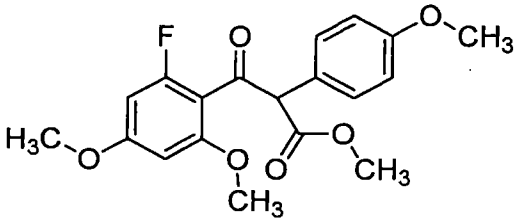
[0341]

實例 16：5-氟-3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯基)-2H-啶烯-7-醇之製備



[0342]

步驟 1：3-(2-氟-4,6-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苯基)-3-側氧基丙酸乙酯之製備



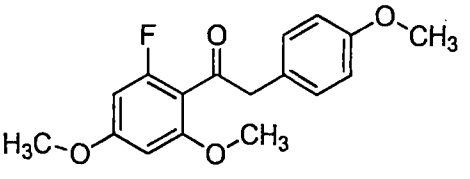
[0343] 於 0 °C 將亞硫醯氯(9.1 mL，125.0 mmol，5.0 當量)徐緩地加至 2-氟-4,6-二甲氧基苯甲酸(5.000 g，25.0 mmol，1.0 當量)之無水 DCM (78 mL)混合液中，其後將 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.104 mL)加入。將所得混合物於室溫攪拌 2 小時，再於真空中濃縮，得醯基氯。

[0344] 於-78 °C 將六甲基二矽基胺基鋰(37.5 mL，37.5 mmol，1.5 當量)使用壓力平衡加料漏斗逐滴加至 2-(4-甲氧基苯基)乙酸甲酯(4.546 g，25.2 mmol，1.0 當量)之無水 THF (41.7 mL)溶液中。將所得溶液於-78 °C 攪拌 30 分鐘，再將醯基氯之無水 THF (62.5 mL)溶液經由同一加料漏斗(在加入醯基氯溶液之前先以 THF 潤洗)逐滴加入。將反應混合物於-78 °C 攪拌另 2 小時。LCMS 分析顯示少量起始材料及產物質量。以飽和 NH_4Cl 令反應中止。將混合物以 EA 萃取兩次。將結合之有機層於 $MgSO_4$ 上乾燥，過濾再於減壓下濃縮。材料係直接用於下一步驟中而不必純化。

[0345] LCMS：$[M+1]^+$，363.5。

[0346]

步驟 2：1-(2-氟-4,6-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苯基)乙酮之製備

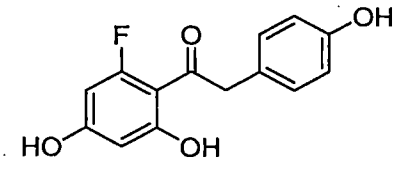


[0347] 將粗製 3-(2-氟-4,6-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苯基)-3-側氧基丙酸乙酯(11.770 g，31.3 mmol，1.0 當量)之 DMSO (113 mL)及鹽水(11 mL)混合液於 150 °C 迴流 5 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物以水稀釋(DMSO 之 3 倍量)，再以 EA 萃取三次。將結合之有機層以鹽水清洗，於 $MgSO_4$ 上乾燥，過濾，再濃縮。藉矽膠管柱層析法(0-20% EA/Hex)予以純化，得液狀之標題化合物，其於靜置後固化，得淺黃色固狀物(5.57 g，58.5 %)。NMR 分析顯示具~91%純度之產物。

[0348] ^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 7.11 (dd，*J* = 4.1，1.8 Hz，2H)，6.81 (dd，*J* = 4.1，1.8 Hz，2H)，6.17 (d，*J* = 2.4 Hz，1H)，6.21 (d，J = 2.4 Hz，1H)，4.03 (s，2H)，3.78 (s，3H)，3.76 (s，3H)，3.76 (s，3H)。

[0349]

步驟 3：1-(2-氟-4,6-二羥基苯基)-2-(4-羥基苯基)乙酮之製備



[0350] 將 1-(2-氟-4,6-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苯基)乙酮(2.770 g，10.0 mmol，1.0 當量)及鹽酸吡啶

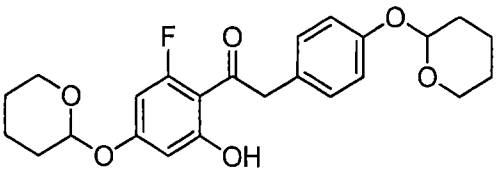
(13.904 g，120.3 mmol，12.0 當量) 於 180 °C、於氮氣流下加熱 1 小時。冷卻至室溫後，TLC 顯示起始材料仍存在。將另外之鹽酸吡啶(14 g)加至反應中，再加熱另一小時。TLC 顯示額外產物已形成，但起始材料仍存在。將另外之鹽酸吡啶(14 g)加入，再令其反應 1 小時。TLC 顯示起始材料比產物少得多。白色固狀物(鹽酸吡啶)聚集在油浴上方之燒瓶側面。將反應冷卻，然後將水(100 mL)及 EA 加至混合物中以得黑色雙相混合物。分層，再將水層以 EA (2 x 150 mL)萃取。將結合之有機層以水(2 x 100 mL)清洗，於無水硫酸鎂上乾燥，過濾再濃縮成固狀物。使用快速層析(吸附至矽膠上，20-40% EA/Hex)予以純化，得固狀之期望產物(1.92 g，73%)。

[0351] LCMS：$[M+1]^+$，263.2。

[0352] ^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6) δ 12.73 (s，1H)，10.96 (s，1H)，9.24 (s，1H)，6.98 (d，J = 8.2 Hz，2H)，6.67 (d，J = 8.4 Hz，2H)，6.19-6.11 (m，2H)，4.08 (s，2H)。

[0353]

步驟 4：1-(2-氟-6-羥基-4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2-(4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)乙酮之製備



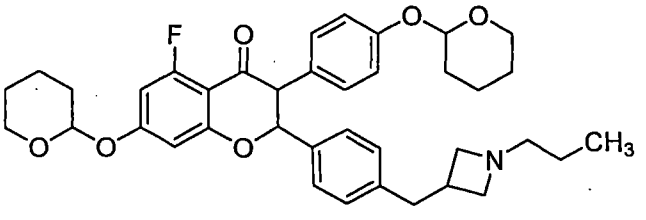
[0354] 將 1-(2-氟-4,6-二羥基苯基)-2-(4-羥基苯基)乙

酮(2.750 g，10.5 mmol，1.0 當量)、3,4-二氫-2*H*-吡喃(4.3 mL，47.2 mmol，4.5 當量)及對甲苯磺酸吡錠(0.079 g，0.3 mmol，0.006 當量)懸浮至 EA (12.7 mL)中，再於室溫攪拌 16 小時。TLC (20% EA/Hex)顯示兩個較低極性之斑點及起始材料。將另外之對甲苯磺酸吡錠加入，再將反應攪拌過夜。TLC 顯示起始材料少於之前。將反應與另外之對甲苯磺酸吡錠攪拌另一天。TLC 顯示起始材料仍存在。以 DIPEA (0.5 mL/0.27g 對甲苯磺酸吡錠)令反應中止，再濃縮成黃色油狀物。將殘留物使用快速矽膠層析法以 0-20 % EA/Hex 洗提予以純化。第一個峰為期望產物，再將餾份濃縮。得油狀物(0.76 g，16.8 %)。

[0355] ^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 13.06 (s，1H)，7.17 (d，*J* = 8.7 Hz，2H)，7.04-6.99 (m，2H)，6.43-6.42 (m，1H)，6.34 (dd，*J* = 2.4，14.1 Hz，1H)，5.46 (t，*J* = 3.6 Hz，1H)，5.41 (t，*J* = 3.6 Hz，1H)，4.21 (d，*J* = 3.6 Hz，2H)，3.95-3.75 (m，2H)，3.65-3.52 (m，2H)，2.03-1.55 (m，12H)。

[0356]

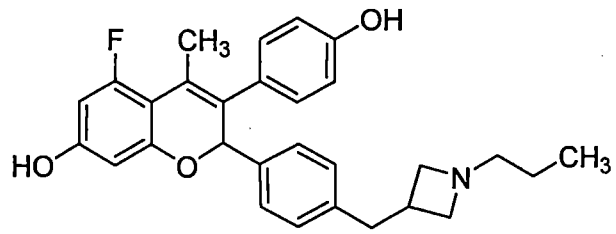
步驟 5：5-氟-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯基)-7-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)唌唌-4-酮之製備



[0357] 將 1-(2-氟-6-羥基-4-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2-(4-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)乙酮(0.230 g，0.5 mmol，1.0 當量)加至 100 mL 二頸式燒瓶中。將 2-丁醇(5.4 mL)及 4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯甲醛(0.124 g，0.6 mmol，1.1 當量)加至燒瓶中以得懸浮液。將哌啶(0.017 mL，0.2 mmol，0.3 當量)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.081 mL，0.5 mmol，1.0 當量)加至混合物中以得懸浮液。將燒瓶安裝迪安-司塔克裝置(Dean-Stark apparatus)及冷凝器，再於油浴中、於 130 °C 加熱。白色懸浮液變為淡黃色溶液。於 20 分鐘期間收集一半的溶劑(2.7 mL)。將反應加熱另 12 小時。LCMS 顯示 $[M-18]^+$及 $[M-1THP]^+$。TLC (5% MeOH/DCM)顯示所有醛被消耗且有兩個主要斑點。期望產物的極性小於醛，而另一斑點的極性大於醛。將反應冷卻至室溫，再於真空中、於 30 °C 濃縮。將所得殘留物溶於 DCM 中，再負載至矽膠管柱上，然後純化(40 g，0-15% MeOH/DCM)。快速層析於任何監測的波長(220、254、及 280 nm)並未顯現任何紫外線吸光度。收集帶有黃色之餾份(120 mg，35.7%)且 LCMS 顯現 $[M-18]^+$及 $[M-1THP]^+$。此材料係用於下一反應中。

[0358]

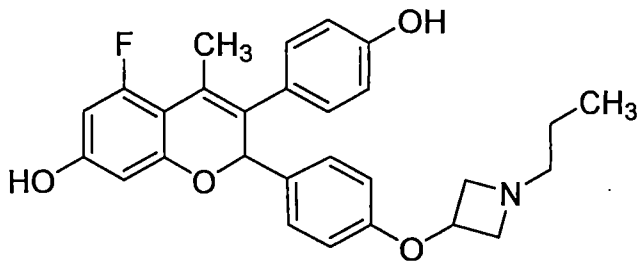
步驟 6：5-氟-3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯基)-2H-吲烯-7-醇之製備



[0359] 此反應係以實質地類似於實例 1 步驟 2 及 3 所述之方式進行。

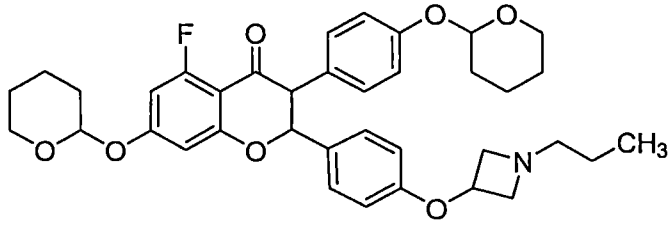
[0360]

實例 17：5-氟-3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-2H-唌烯-7-醇之製備



[0361]

步驟 1：5-氟-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯基)-7-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)唌唍-4-酮之製備

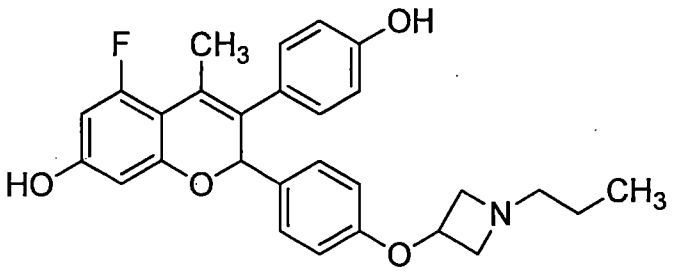


[0362] 將 1-(2-氟-6-羥基-4-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2-(4-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)乙酮(0.363 g，0.8 mmol，1.1 當量)加至 20 mL 燒瓶中。將 2-丁醇

(8.4 mL)及 4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯甲醛(0.176 g，0.8 mmol，1.0 當量)加至燒瓶中以得懸浮液。將哌啶(0.026 mL，0.3 mmol，0.3 當量)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.121 mL，0.8 mmol，1.0 當量)加至混合物中以得黃色懸浮液。將燒瓶安裝迪安-司塔克裝置(Dean-Stark apparatus)及冷凝器，再於油浴中、於 130 °C 加熱。懸浮液變為淡黃色溶液。於 20 分鐘期間收集一半的溶劑(4.2 mL)。將反應加熱另 12 小時。LCMS 顯示$[M+1]^+$及$[M-THP]^+$的存在。將反應冷卻至室溫，再於真空中濃縮。將所得殘留物溶於 DCM 中，再負載至矽膠管柱，然後純化(12 g，0-15% MeOH/DCM)。TLC (5% MeOH/DCM)顯示具有與起始之醛相同 R_f 之斑點，但 LCMS 顯示其為產物(330 mg)。第二個斑點的極性大於帶有未知雜質的產物，根據 LCMS 顯示為單保護之產物。第三個斑點為最具極性者(128 mg)，根據 LCMS 亦為單保護之產物。

[0363]

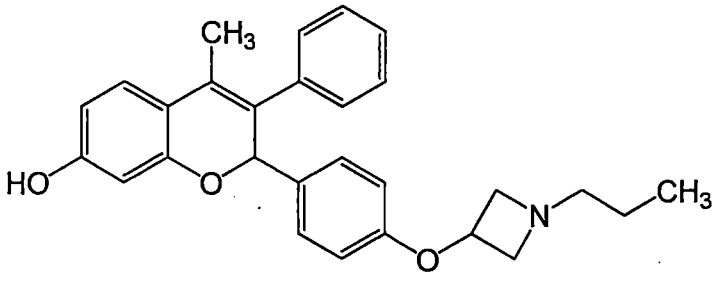
步驟 2：5-氟-3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-2-唌烯-7-醇之製備



[0364] 格任雅(Grignard)之添加及脫水反應係以實質地類似於製備例 2 所用之方式進行。

[0365]

實例 18：4-甲基-3-苯基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-2*H*-唌烯-7-醇 (化合物 114)之製備



[0366]

步驟 1：1-(2,4-二羥基苯基)-2-苯基乙酮 之製備

[0367] 將間苯二酚(1,3-二羥基苯) (8.190 g，74.4 mmol，1.0 當量)及苯基乙酸(10.430 g，76.6 mmol，1.0 當量)加至安裝攪拌棒及冷凝器之 250 mL 圓底燒瓶中。將甲苯(36.514 mL)加至燒瓶中以得懸浮液。將三氟化硼合乙醚(26.182 mL，208.5 mmol，2.8 當量)經由注射器加入。將反應攪拌，再徐緩地加熱至 100 °C。懸浮液於 100 °C 變為淡橙色溶液。將反應於同一溫度攪拌 2 小時。TLC (30% EA/Hex)顯示反應完成。將反應冷卻至周圍溫度。將 12%乙酸鈉水溶液(0.645 g，55 mL)逐滴加至反應混合物中，再將反應於室溫攪拌 2 小時。將混合物以 EA 稀釋，再將有機層以 12%乙酸鈉水溶液(60 mL)、鹽水清洗，於無水硫酸鈉上乾燥，過濾再濃縮。將紅色油狀物加至去離子水中，再於 70 °C、於氮氣下加熱 30 分鐘。油狀物徐緩地固化以得棕褐色固狀物。將混合物冷卻至周圍溫度，然後至 0 °C。收集固狀物，再以水潤洗。將固狀物溶於 EA

中，再於無水硫酸鈉上乾燥，過濾再濃縮。所得固狀物係直接用於下一步驟中而不必純化。

[0368] ^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6) δ 12.51 (s，1H)，10.67 (s，1H)，7.94 (d，J = 8.7 Hz，1H)，7.34-7.21 (m，5H)，6.41-6.37 (m，1H)，6.26 (d，J = 2.1 Hz，1H)，4.29 (s，2H)。

[0369] 步驟 2：1-(2-羥基-4-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2-苯基乙酮之製備

[0370] 將 1-(2,4-二羥基苯基)-2-苯基乙酮(17.000 g，74.5 mmol，1.0 當量)及乙酸乙酯(600 mL)加至備有攪拌棒、溫度計及氮氣球之三頸式圓底燒瓶(500 mL)中。將燒瓶抽真空，再以氮氣吹洗。將 3,4-二氫-2*H*-吡喃(9.0 mL，98.6 mmol，1.3 當量)及對甲苯磺酸(1 mg)加至反應中。溶液略微地變溫暖 。將溶液於室溫攪拌過夜。TLC (20% EA/Hex)顯示有兩種等量之極性小於起始材料的產物以及起始材料存在。於室溫將 DHP (8 mL)及催化量之對甲苯磺酸吡錠加入，再將反應攪拌另 12 小時。TLC (20% EA/Hex)顯示反應完成。 將 TEA 加入，再將反應混合物濃縮成棕色殘留物。將殘留物以 MeOH 及 IPA 處理，但無固狀物產生。將殘留物溶於 DCM 中，再負載至矽膠管柱上(300 g，0-20% EA/Hex)。將含有產物及小量雜質之餾份結合，再濃縮。濃縮後，將所得殘留物以 MeOH 稀釋，將固狀物過濾，再以 MeOH 清洗，得白色固狀之標題化合物(9 g)。將濾液濃縮，得另外之淺黃色固狀產物(5 g)。

[0371] ^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 12.57 (s，1H)，7.76 (d，J = 9.0 Hz，1H)，7.37-7.24 (m，5H)，6.62 (d，J = 2.4 Hz，1H)，6.56 (dd，J = 8.7，2.4 Hz，1H)，5.48 (t，J = 2.8 Hz，1H)，4.22 (s，2H)，3.87-3.79 (m，1H)，3.65-3.60 (m，1H)，2.01-1.88 (m，1H)，1.87-1.83 (m，2H)，1.74-1.57 (m，3H)。

[0372]

步驟 3：3-苯基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-7-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)唌唍-4-酮之製備

[0373] 將 1-(2-羥基-4-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2-苯基乙酮 (0.780 g，2.5 mmol，1.1 當量)、2-丁醇 (22.0 ml)、4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯甲醛 (0.50 g，2.3 mmol，1.0 當量)、哌啶(0.224 mL，2.3 mmol，1.0 當量)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.224 mL，1.5 mmol，0.7 當量)接續加至 100 mL 圓底燒瓶中。將燒瓶安裝迪安-司塔克裝置(Dean-Stark apparatus)及冷凝器，再於油浴中、於 130 °C 加熱。於 30 分鐘期間收集一半的溶劑(11 mL)。將反應加熱另 12 小時。LCMS 顯示期望產物存在。將反應濃縮，再溶於 DCM 中，再負載至矽膠管柱上(25 g，0-10% MeOH/DCM)，得淡棕色泡沫狀之標題化合物。此材料係使用而不必進一步純化。

[0374] LCMS，[M+1]+，514.2。

[0375]

步驟 4：4-甲基-3-苯基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)

苯基)-2H-唍烯-7-醇之製備

[0376] 於 0 °C 將氯化甲基鎂(3.0 M 之 THF 溶液，0.544 mL，1.6 mmol，5.0 當量)逐滴加至 90.0% 3-苯基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-7-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)唍唌-4-酮 (0.229 g，0.4 mmol，1.0 當量)的 THF (0.003 L，1.2 mmol，3.7 當量)溶液中。將格任雅試劑(Grignard reagent)完全加入後，將反應由冰浴中移出，再令其達室溫，然後攪拌 12 小時。LCMS 顯示反應完成且觀察到期望質量$[M+1]^+$，530.2 。將反應混合物冷卻至 0 °C，再以飽和氯化銨水溶液(2 mL)令反應中止。將冰浴移除，再將所得懸浮液於室溫攪拌 15 分鐘，其後通過 Celite®墊過濾。將濾液於無水硫酸鈉上乾燥，過濾再濃縮。將所得殘留物(淺黃色泡沫狀物)加至 80% 乙酸/H_2O (10 mL)中，再抽真空，然後以氮氣吹洗。將溶液於 90 °C 加熱 40 分鐘。HPLC 顯示反應完成 且 LCMS 顯示產物存在。將反應混合物濃縮，再冷卻至室溫。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液、EA 稀釋，再於室溫攪拌 30 分鐘。將混合物分離。將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液、水、鹽水清洗，於無水硫酸鈉上乾燥，過濾再濃縮。將所得殘留物溶於 EA 中，再負載至矽膠管柱上(25 g，50% EA/Hex，0-10% MeOH/DCM)，然後層析，得灰白色泡沫狀之標題化合物。HPLC 94.4%。

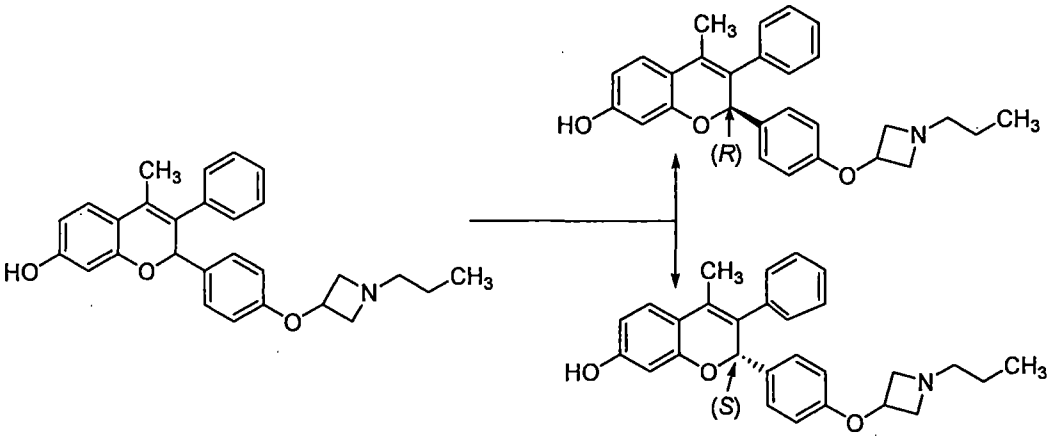
[0377] LCMS，$[M+1]^+$，428.1。

[0378] ^1H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 7.32-7.14 (m，

8H)，6.65 (d，*J* = 8.1 Hz，2H)，6.36 (dd，*J* = 9.0，2.4 Hz，1H)，6.13 (d，*J* = 2.4 Hz，1H)，5.83 (s，1H)，4.77-4.72 (m，1H)，3.74 (t，*J* = 7.4 Hz，2H)，3.18-3.10 (m，2H)，2.48 (t，*J* = 7.5 Hz，2H)，1.43-1.35 (m，2H)，0.90 (t，J = 7.5 Hz，3H)。

[0379]

實例 19 及 20：4-甲基-3-苯基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-2*H*-啶烯-7-醇，*S*-異構物(化合物 117)及 *R*-異構物(化合物 118)之分離



[0380] 化合物 **114** 之鏡像異構物係經由層析法使用 Daicel OJ 管柱及 99.9% EtOH w/0.1% DEA 作為流動相予以分離，得峰 1，31.5 mg 及峰 2，31.1 mg。

[0381] 分析級 HPLC

[0382] 管柱：ChiralPak OJ-H，5 微米，4.6 x 260 mm

[0383] 溫度：周圍溫度

[0384] 流速：0.5 mL/min.

[0385] 溶劑系統：99.9% EtOH，0.1% DEA.

[0386] 手性滯留時間(分鐘)

[0387] 峰 1，化合物 **117** (*S*-異構物)：9.3

[0388] 峰 2，化合物 **118** (*R*-異構物)：12.0

[0389] 分析數據：

[0390] **峰 1，化合物 117**

[0391] LCMS：[M+1]，428.1

[0392] ^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)，δ 7.32-7.14 (m，8H)，6.65 (d，*J* = 8.1 Hz，2H)，6.36 (dd，*J* = 9.0，2.4 Hz，1H)，6.13 (d，*J* = 2.4 Hz，1H)，5.83 (s，1H)，4.77-4.72 (m，1H)，3.74 (t，*J* = 7.4 Hz，2H)，3.18-3.10 (m，2H)，2.48 (t，*J* = 7.5 Hz，2H)，1.43-1.35 (m，2H)，0.90 (t，*J* = 7.5 Hz，3H)。

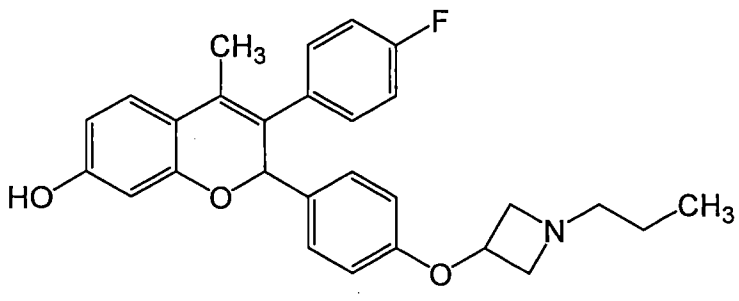
[0393] **峰 2，化合物 118**

[0394] LCMS [M+1]，428.1

[0395] ^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)，δ：同上

[0396]

實例 21：3-(4-氟苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-2*H*-唌烯-7-醇(化合物 115)之製備



[0397]

步驟 1. 1-(2,4-二羥基苯基)-2-(4-氟苯基)乙酮之製備

[0398] 將三氟化硼合乙醚(15.97 mL，127.1 mmol，2.8 當量)加至間苯二酚(1,3-二羥基苯) (5.000 g，45.4 mmol，1.0 當量)、4-氟苯基乙酸(7.209 g，46.8 mmol，1.0 當量)及甲苯(20.000 mL，188.8 mmol，4.2 當量)之懸浮液中，再將懸浮液於 100 °C 加熱以得清澈之橙色溶液。將反應於 100 °C 攪拌 1 小時後，LCMS 及 TLC (EA：Hex = 1：2)分析顯示反應完成。將反應冷卻至室溫，再以 12%乙酸鈉水溶液(100 mL)徐緩地令反應中止，再令其攪拌 2 小時。注意：因反應為放熱性，故應小心監測反應的中止。將橙色溶液以 EA 稀釋，分層，再將有機層以 12%乙酸鈉水溶液(1x50 mL)、鹽水(1x100 mL)清洗，於無水 Na_2SO_4 上乾燥，再濃縮至乾。粗製產物之 NMR 分析(^1H 及 ^{19}F)顯示兩種酚系質子均存在 ，其可藉由用於氫-氘交換的 D_2O 搖動法(D_2O)證實。將粗製殘留物由 EA/Hex 研磨，得淺橙色固狀之 1-(2,4-二羥基苯基)-2-(4-氟苯基)乙酮(8.34 g，75%)。

[0399] ^1H NMR (300 MHz，DMSO-d_6) δ 12.4 (s，1H)，10.7 (s，1H)，7.91 (d，J = 9.0 Hz，1H)，7.32-7.28 (m，2H)，7.15-7.09 (m，2H)，6.37 (dd，J = 9.0，2.4 Hz，1H)，6.24 (d，J = 2.4 Hz，1H)，4.30 (s，2H)。^{19}F NMR (282 MHz，DMSO-d_6) δ 116.6-116.5 (m，1F)。m/z = 245 (M-H)+。

[0400]

步驟 2. 2-(4-氟苯基)-1-(2-羥基-4-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)乙酮之製備

[0401] 於氬氣下將 1-(2,4-二羥基苯基)-2-(4-氟苯基)乙酮(8.340 g，33.9 mmol，1.0 當量)及對甲苯磺酸吡錠(1.607 g，6.8 mmol，0.2 當量)之二氯甲烷液(250.0 mL，2360.6 mmol，69.7 當量)裝至 1 L 圓底燒瓶中。將 3,4-二氫-2*H*-吡喃(6.18 mL，67.7 mmol，2.0 當量)徐緩加入，再令反應於室溫攪拌 3 天。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉(2x200 mL)、鹽水(1x100 mL)清洗，於無水 Na_2SO_4 上乾燥，再濃縮至乾。將粗製殘留物吸附至矽膠上，再藉快速層析法予以純化。將管柱以 MeOH (0 至 3%) 之 DCM 液洗提，得灰白色固狀之標題化合物(8.97 g，80%)。

[0402] ^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6) δ 12.3 (s，1H)，7.99 (d，J = 9.3 Hz，1H)，7.33-7.28 (m，2H)，7.17-7.10 (m，2H)，6.59 (dd，J = 8.7，2.4 Hz，1H)，6.54 (d，J = 2.4 Hz，1H)，5.59 (t，J = 3.3 Hz，1H)，4.35 (s，2H)，3.75-3.50 (m，2H)，1.90-1.50 (m，6H)。^{19}F NMR (282 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 116.5-116.4 (m，1F)。m/z = 329 (M-H)+。

[0403]

步驟 3. 3-(4-氟苯基)-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-7-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)哄唍-4-酮之製備

[0404] 將 4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯甲醛(1.220 g，5.6 mmol，1.0 當量)、2-(4-氟苯基)-1-(2-羥基-

4-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)乙酮(2.022 g，6.1 mmol，1.1 當量)、哌啶(0.550 mL，5.6 mmol，1.0 當量)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.549 mL，3.7 mmol，0.7 當量)之 2-丁醇(50.000 mL)混合液於備有迪安-司塔克裝置(Dean-Stark apparatus)及冷凝器之圓底燒瓶中、於 130 °C 加熱。於 2 小時期間收集一半的體積(25 mL)，再將反應於 130 °C 進一步加熱過夜。TLC (DCM：MeOH = 9:1)顯現兩個重疊之斑點，而 LCMS 顯示類似質量之主要之(環化)及次要(非環化)產物二者。令反應冷卻至室溫，再濃縮至乾。將粗製殘留物吸附至矽膠上，再藉 combiflash 管柱層析法予以純化。將管柱以 MeOH (0 至 20%)之 DCM 液洗提，得淡棕色泡沫狀之次要未環化(HPLC 16%)及期望之主要環化(HPLC 84%)產物 3-(4-氟苯基)-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-7-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)唍唍-4-酮 (2.06 g，70%)之混合物。

[0405] ^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6) δ 7.71 (d，J = 8.7 Hz，1H)，7.27 (d，J = 8.4 Hz，1H)，7.12-6.61 (m，9H)，5.78 (d，J = 7.2 Hz，1H)，5.60-5.55 (m，1H)，5.47 (d，J = 6.9 Hz，1H)，4.65 (pent，J = 5.6 Hz，1H)，3.72-3.63 (m，4H)，2.90-2.84 (m，2H)，2.38-2.33 (m，2H)，1.85-1.50 (m，6H)，1.30-1.21 (m，2H)，0.780 (t，J = 7.2 Hz，3H)。^{19}F NMR (282 MHz，DMSO-d_6) δ 115.9 (s，1F)。m/z = 532 (M+H)+。

[0406]

步驟 4. 3-(4-氟苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-2H-唅烯-7-醇之製備

[0407] 於 0 °C 將溴化甲基鎂之 THF 3M 溶液(3.23 mL，9.7 mmol，5.0 當量)逐滴加至 3-(4-氟苯基)-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-7-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)唅唌-4-酮(1.030 g，1.9 mmol，1.0 當量)之四氫呋喃(15.0 mL，151.9 mmol，78.4 當量)溶液中。將冰浴移除，再令反應混合物加溫至室溫過夜。LCMS 顯示反應完成且得到期望質量之三級醇(m/z = 548)。將反應混合物冷卻至 0 °C，再以飽和氯化銨水溶液(10 mL)令反應中止。將冰浴移除，再將所得懸浮液於室溫攪拌 30 分鐘以得溶液。將溶液以 EA 稀釋，再分層。將水層以 EA (1 x 50 mL)萃取。將結合之有機層於無水 Na_2SO_4 上乾燥，再濃縮至乾。將 10 mL 80% 乙酸/H_2O 溶液加至所得粗製淺黃色泡沫狀物(1.06 g)中，再將黃色溶液以氮氣吹洗，然後於 90 °C 加熱 45 分鐘。LCMS 顯示反應完成。將反應混合物於旋轉蒸發器上、於高真空下以 40 °C 水浴濃縮至乾 。將燒瓶由旋轉蒸發器中釋出之前，將氮氣裝入旋轉蒸發器中。將反應混合物裝入飽和碳酸氫鈉(100 mL)及 EA (50 mL)，再於室溫攪拌 30 分鐘。分層，再將有機層以飽和碳酸氫鈉(2 x 50 mL)、鹽水(1 x 100 mL)清洗，於無水 Na_2SO_4 上乾燥，再濃縮至乾。將粗製殘留物吸附至矽膠上，再藉快速層析法予以純化。將矽膠管柱以 MeOH (0 至 20%)之 DCM 液洗提，得淡棕色泡沫狀之標題化合物

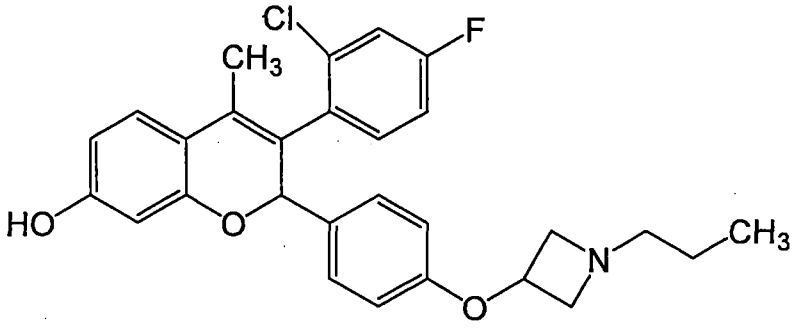
(205 mg，24%) (HPLC 純度 97%)及 220 mg 藉 HPLC 測得為 88%純度之混合餾份。

[0408] ^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6) δ 9.49 (s，1H)，7.29-7.11 (m，6H)，6.66 (d，J = 9.0 Hz，2H)，6.31 (dd，J = 8.7，3.0 Hz，1H)，6.07 (d，J = 2.4 Hz，1H)，5.93 (s，1H)，4.60 (pent，J = 5.6 Hz，1H)，3.68-3.63 (m，2H)，2.82 (t，J = 5.1 Hz，2H)，2.31 (t，J = 6.9 Hz，2H)，1.99 (s，3H)，1.31-1.19 (m，2H)，0.776 (t，J = 6.9 Hz，3H)。^{19}F NMR (282 MHz，DMSO-d_6) δ 115.0-114.9 (m，1F)。m/z = 447 (M+H)+。

[0409] 將鏡像異構物以類似於上述之方式分離。

[0410]

實例 22：3-(2-氯-4-氟苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-2*H*-唌烯-7-醇 (化合物 116)之製備



[0411]

步驟 1：2-(2-氯-4-氟苯基)-1-(2,4-二羥基苯基)乙酮之製備

[0412] 將三氟化硼合乙醚(15.969 mL，127.1 mmol，2.8 當量)加至間苯二酚 (1,3-二羥基苯) (5.000 g，45.4 mmol，1.0 當量)、2-氯-4-氟苯基乙酸(8.820 g，46.8

mmol，1.0 當量)之甲苯(20.000 mL，188.8 mmol，4.2 當量)懸浮液中，再將懸浮液於 100 °C 加熱以得勃根地紅色(burgundy red)溶液。將反應於 100 °C 攪拌 1 小時後，LCMS 及 TLC (EA：Hex = 1:2)分析顯示反應完成。將反應冷卻至室溫，再以 12%乙酸鈉水溶液(100 mL)徐緩地令反應中止，再令其攪拌 2 小時。注意：因反應為放熱性，故應小心監測反應的中止。將紅色溶液以 EA 稀釋，再分層。將有機層以 12%乙酸鈉水溶液(1x50 mL)、鹽水(1x100 mL)清洗，於無水 Na_2SO_4 上乾燥，再濃縮至乾。粗製油狀產物之 NMR 分析(^1H 及 ^{19}F)顯示兩種酚系質子均存在 。其可藉由以 D_2O 進行氫/氘交換而證實。將粗製產物吸附至矽膠上，再藉 combiflash 管柱層析法予以純化。將管柱以 MeOH (0 至 5%) 之 DCM 液洗提，得黃色固狀物。將層析產物以 EA/ Hex 研磨，得灰白色固狀之標題化合物(4.10 g，32%)。

[0413] ^1H NMR (300 MHz，DMSO-d_6) δ 12.1 (s，1H)，10.6 (s，1H)，7.91 (d，J = 9.3 Hz，1H)，7.45-7.39 (m，2H)，7.21-7.15 (m，1H)，6.42-6.37 (m，1H)，6.25 (d，J = 2.4 Hz，1H)，4.45 (s，2H)。^{19}F NMR (282 MHz，DMSO-d_6) δ -113.8-113.6 (m，1F)。m/z = 279 (M-H)+。

[0414]

步驟 2：2-(2-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基-4-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)乙酮之製備

[0415] 於氬氣下將 2-(2-氯-4-氟苯基)-1-(2,4-二羥基苯基)乙酮(4.100 g，14.6 mmol，1.0 當量)及對甲苯磺酸吡錠(0.693 g，2.9 mmol，0.2 當量) 之 DCM (120.0 mL，1133.1 mmol，77.6 當量)混合液加至 500 mL 圓底燒瓶中。將化合物 3,4-二氫-2*H*-吡喃(2.665 mL，29.2 mmol，2.0 當量)徐緩地加入，再令反應於室溫攪拌 2 天。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉(2x100 mL)、鹽水 (1x100 mL)清洗，於無水 Na_2SO_4 上乾燥，再濃縮至乾。將粗製殘留物吸附於矽膠上，再藉快速層析法予以純化。將管柱以 MeOH (0 至 2%)之 DCM 液洗提，得灰白色固狀之 2-(2-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基-4-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)乙酮(4.34 g，81%)。

[0416] ^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6) δ 12.0 (s，1H)，7.99 (d，*J* = 8.7 Hz，1H)，7.46-7.39 (m，2H)，7.19-7.15 (m，1H)，6.61 (dd，*J* = 8.7，2.4 Hz，1H)，6.55 (d，*J* = 2.4 Hz，1H)，5.62-5.58 (m，1H)，4.52 (s，2H)，3.73-3.55 (m，2H)，1.87-1.47 (m，6H)。^{19}F NMR (282 MHz，DMSO-d_6) δ 113.7-113.6 (m，1F)。m/z = 365 (M+H)+。

[0417]

步驟 3：3-(2-氯-4-氟苯基)-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-7-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)哄唍-4-酮之製備

[0418] 將於備有迪安-司塔克裝置(Dean-Stark apparatus)及冷凝器之圓底燒瓶內之 4-((1-丙基四氫吖唉-

3-基)氧基)苯甲醛(1.220 g，5.6 mmol，1.0 當量)、2-(2-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基-4-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)乙酮(2.022 g，5.5 mmol，1.1 當量)、哌啶(0.550 mL，5.6 mmol，1.0 當量)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.549 mL，3.7 mmol，0.7 當量)之 2-丁醇(50.0 mL)混合液於 130 °C 加熱。於 2 小時期間收集一半的體積(25 mL)，再將反應於 130 °C 進一步加熱過夜。TLC (DCM：MeOH = 9:1)顯現兩個重疊之斑點，而 LCMS 顯示類似質量之主要及次要產物二者。令反應混合物冷卻至室溫，再濃縮至乾。將粗製殘留物吸附於矽膠上，再藉快速層析法純化。將管柱以 MeOH (0 至 20%)之 DCM 液洗提，得淡棕色泡沫狀之次要(HPLC 14%)及期望主要(HPLC 86%)產物 3-(2-氯-4-氟苯基)-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-7-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)哌啶-4-酮 (2.06 g，66%)的混合物。

[0419] ^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6) δ 7.76 (d，J = 8.7 Hz，1H)，7.35-7.27 (m，4H)，7.12-7.00 (m，2H)，6.73-6.68 (m，3H)，6.01-5.95 (m，1H)，5.62-5.57 (m，1H)，4.94-4.89 (m，1H)，4.65 (pent，J = 5.4 Hz，1H)，3.73-3.64 (m，4H)，2.87-2.83 (m，2H)，2.38-2.33 (m，2H)，1.85-1.50 (m，6H)，1.33-1.21 (m，2H)，0.776 (t，J = 7.2 Hz，3H)。^{19}F NMR (282 MHz，DMSO-d_6) δ 113.05-113.0 (m，1F)。m/z = 566 (M+H)+。

[0420]

步驟 4：3-(2-氯-4-氟苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖啶-3-基)氧基)苯基)-2*H*-啶烯-7-醇之製備

[0421] 於 0 °C 將溴化甲基鎂之 THF 3M 溶液(3.229 mL，9.7 mmol，5.0 當量)逐滴加至 3-(2-氯-4-氟苯基)-2-(4-((1-丙基四氫吖啶-3-基)氧基)苯基)-7-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)啶啶-4-酮 (1.030 g，1.8 mmol，1.0 當量)之四氫呋喃(15.000 mL，151.9 mmol，78.4 當量)溶液中。將冰浴移除，再令反應混合物加溫至室溫過夜。LCMS 顯示反應完成，且得期望質量之三級醇(m/z = 583)。將反應混合物冷卻回 0 °C，再以飽和氯化銨水溶液(10 mL)令反應中止。將冰浴移除，再將所得懸浮液於室溫攪拌 30 分鐘以得溶液。將溶液以 EA 稀釋，分層，再將水層以 EA (1 x 50 mL)萃取。將結合之有機層於無水 Na_2SO_4 上乾燥，再濃縮至乾。將 10 mL 80% 乙酸/H_2O 溶液加至所得淺黃色泡沫狀物(1.07 g)中，再將此黃色溶液以氮氣吹洗，然後於 90 °C、於氮氣下加熱 45 分鐘。LCMS 顯示反應完成。將反應混合物於旋轉蒸發器上、於高真空下及使用 40 °C 水浴濃縮至乾。將燒瓶由旋轉蒸發器中釋出之前，將旋轉蒸發器填入氮氣。將反應混合物裝入飽和碳酸氫鈉(100 mL)及 EA (50 mL)，再於室溫攪拌 30 分鐘。分層，再將有機層以飽和碳酸氫鈉(2 x 50 mL)、鹽水(1 x 100 mL)清洗，於無水 Na_2SO_4 上乾燥，再濃縮至乾。將粗製殘留物吸附至矽膠上，再藉 combiflash 管柱層析法(40 g 管柱，0-10% MeOH/DCM)予以純化，得淡棕色泡沫狀之標題化

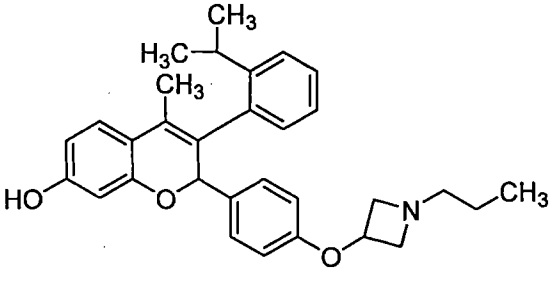
合物(75 mg，9%) (HPLC 純度 95%)及兩組混合餾份(混合餾份-1，315 mg，92%純度，及混合餾份-2，186 mg，藉 HPLC 測得 85% 純度)。

[0422] ^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6) δ 9.58 (bs，1H)，7.49 (dd，J =8.1，2.1 Hz，1H)，7.23-7.09 (m，4H)，6.90-6.85 (m，1H)，6.68 (d，J = 8.7 Hz，2H)，6.33 (dd，J = 8.4，2.4 Hz，1H)，6.08 (d，J = 1.8 Hz，1H)，5.69 (s，1H)，4.60 (pent，J = 5.7 Hz，1H)，3.73-3.60 (m，2H)，2.87-2.80 (m，2H)，2.31 (t，J = 6.9 Hz，2H)，1.79 (s，3H)，1.31-1.21 (m，2H)，0.780 (t，J = 7.2 Hz，3H)。^{19}F NMR (282 MHz，DMSO-d_6) δ 112.4-112.3 (m，1F).m/z = 480 (M+H)+。

[0423] 鏡像異構物係以類似於上述之方式分離。

[0424]

實例 23：3-(2-異丙基苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-2*H*-唌烯-7-醇 (化合物 119)之製備



[0425]

步驟 1：1-(2,4-二羥基苯基)-2-(2-異丙基苯基)乙酮之製備

[0426] 將三氟化硼合乙醚(1.309 mL，10.4 mmol，2.8 當量)加至間苯二酚(1,3-二羥基苯) (410 mg，3.7

mmol，1.0 當量)、2-(2-異丙基苯基)乙酸(684 mg，3.8 mmol，1.0 當量)之甲苯(6.000 mL，56.7 mmol，15.2 當量)懸浮液中。將懸浮液於 100 °C 加熱以得黃棕色溶液。將反應於 100 °C 攪拌 1 小時後，LCMS 及 TLC (DCM：MeOH = 9:1)分析顯示反應完成。將反應冷卻至室溫，再以 12%乙酸鈉水溶液(5 mL)令反應徐緩地中止(小放熱)，再令其攪拌 2 小時。將帶黃色之混合物以 EA 稀釋，且相分離出。將有機相以 12 %乙酸鈉水溶液(25 mL)、鹽水(50 mL)清洗，於無水 Na_2SO_4 上乾燥，過濾，再濃縮至乾。將粗製產物吸附於矽膠上，再藉 Combiflash 管柱層析法(40 g 管柱，0-5% MeOH/DCM)純化，得黃色固狀之 1-(2,4-二羥基苯基)-2-(2-異丙基苯基)乙酮(470 mg，47%)。^{1}H-NMR (300 MHz，DMSO-d_6)δppm 12.4 (s，1H)，10.6 (s，1H)，7.95 (d，J = 8.7 Hz，1H)，7.30-7.08 (m，4H)，6.38 (dd，J = 8.7，2.4 Hz，1H)，6.25 (d，J = 2.4 Hz，1H)，4.90 (s，2H)，3.04 (sept，J = 7.2 Hz，1H)，1.10 (d，J = 6.3 Hz，6H)。m/z = 271 $(M+H)^+$。

[0427]

步驟 2. 1-(2-羥基-4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2-(2-異丙基苯基)乙酮之製備

[0428] 於氬氣下、於圓底燒瓶內，將 3,4-二氫-2*H*-吡喃(0.317 mL，3.5 mmol，2.0 當量)徐緩加至 1-(2,4-二羥基苯基)-2-(2-異丙基苯基)乙酮(470 mg，1.7 mmol，1.0 當量)及對甲苯磺酸吡錠(83 mg，0.3 mmol，0.2 當量)之

DCM (15.000 mL，141.6 mmol，81.5 當量)混合液中。將混合物於室溫攪拌 3 天。將反應停止，再濃縮至乾。將粗製殘留物吸附於矽膠上，再藉 Combiflash 管柱層析法(40 g 管柱，0-3% MeOH/DCM)予以純化，得灰白色固狀之 1-(2-羥基-4-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2-(2-異丙基苯基)乙酮(316 mg，51%)。^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6) δ ppm 12.3 (s，1H)，8.03 (d，J = 8.7 Hz，1H)，7.31-7.09 (m，4H)，6.61 (dd，J = 8.7，2.4 Hz，1H)，6.55 (d，J = 2.4 Hz，1H)，5.61 (bs，1H)，4.45 (s，2H)，3.71-3.55 (m，2H)，2.80 (sept，J = 7.2 Hz，1H)，1.83-1.53 (m，6H)，1.10 (d，J = 6.3 Hz，6H)。m/z = 355 $(M+H)^+$。

[0429]

步驟 3：3-(2-異丙基苯基)-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-7-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)唅唌-4-酮之製備

[0430] 於備有迪安-司塔克裝置(Dean-Stark apparatus)及冷凝器之圓底燒瓶內，將 4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯甲醛 (265 mg，1.2 mmol，1.2 當量)、1-(2-羥基-4-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2-(2-異丙基苯基)乙酮(351 mg，1.0 mmol，1.0 當量)、哌啶(0.119 mL，1.2 mmol，1.2 當量)及 DBU (0.098 mL，0.7 mmol，0.7 當量)之 2-丁醇(8.000 mL)混合液於 130 °C 加熱。於 2 小時期間收集一半量的 2-丁醇(4 mL)，再將反應於 130 °C 進一步加熱 12 小時。反應之進展藉 HPLC 監測。令反應混合物冷卻至室溫，再濃縮至乾。將粗製殘留物吸附於矽膠上，

再藉 Combiflash 管柱層析法(25 g 管柱，0-5% MeOH/DCM)予以純化，得 3-(2-異丙基苯基)-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-7-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)唬唌-4-酮 (290 mg，53%)。*m/z* = 556 $(M+H)^+$。

[0431]

步驟 4. 3-(2-異丙基苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-7-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)唬唌-4-醇之製備

[0432] 於 0 °C 將氯化甲基鎂 3.0 M 之 THF 溶液(0.870 mL，4.2 mmol，5.0 當量) 逐滴加至 3-(2-異丙基苯基)-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-7-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)唬唌-4-酮 (290 mg，0.5 mmol，1.0 當量)之 THF (5.000 mL，50.6 mmol，97.0 當量)溶液中。將冰浴移除，再將反應混合物攪拌 12 小時，然後令其加溫至室溫。接著將混合物於冰浴中冷卻，再將另外之氯化甲基鎂(3.0 M，0.870 mL，5.0 當量)加入。將冰浴移除，再令反應混合物加溫至室溫過夜。將反應混合物冷卻至 0 °C，再以 MeOH (15 mL)徐緩地令反應中止，再攪拌 15 分鐘。將混合物濃縮至乾。將粗製殘留物吸附於矽膠上，再藉 combiflash 管柱層析法(25 g 管柱，0-5% MeOH/DCM)予以純化，得 66 mg 底部斑點灰白色固狀物，其係使用而不必進一步純化。*m/z* = 572 $(M+H)^+$。

[0433]

步驟 5. 3-(2-異丙基苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-

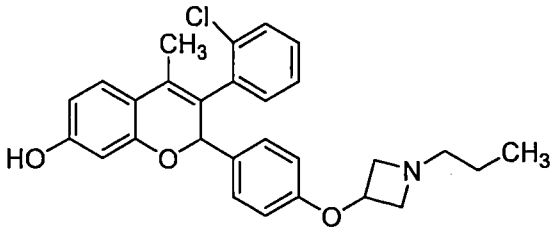
3-基)氧基)苯基)-2*H*-哌烯-7-醇 (**化合物 119**)之製備

[0434] 於含有 3-(2-異丙基苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-7-((四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)哌啶-4-醇 (66 mg，0.1 mmol，1.0 當量)之圓底燒瓶內裝入 80 %乙酸水溶液(0.200 mL，3.5 mmol，30.3 當量)及水(0.800 mL，44.4 mmol，384.7 當量)，再將所得帶黃色溶液以氮氣吹洗，再於 90 °C、於氮氣下加熱 45 分鐘。TLC (DCM：MeOH = 9:1)及 HPLC 分析顯示起始材料消失。將反應冷卻至周圍溫度。將反應混合物於高真空下使用設定 35 °C 的水浴濃縮至乾。將粗製殘留物吸附於矽膠上，再藉管柱層析法(25 g 管柱，0-10% MeOH/DCM)予以純化，得期望產物(30 mg，59%)。

[0435] *S* 及 *R* 異構物係以類似於上述之方式分離。

[0436]

實例 24：3-(2-氯苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-2*H*-哌烯-7-醇 (化合物 120)之製備



[0437]

步驟 1：3-(2-氯苯基)-7-羥基-4-甲基-2*H*-哌烯-2-酮之製備

[0438] 於經烘箱乾燥之可密封式燒瓶內裝入無水碳酸鉀(9.509 g，68.8 mmol，3.0 當量)、2-氯苯基硼酸

(5.380 g，34.4 mmol，1.5 當量)及肆-三苯膦鈀(0) (1.325 g，1.1 mmol，0.1 當量，10 mol%)及 100 mL 甲苯：EtOH (2:1)，再於室溫攪拌 5 分鐘。將市售之 3-溴-7-羥基-4-甲基-2*H*-唍烯-2-酮 (5.850 g，22.9 mmol，1.0 當量)加入，再將混合物於 90 °C、於氮氣下加熱過夜。將反應冷卻至周圍溫度，再以 EA 及水稀釋。將有機層以鹽水清洗，於無水 Na_2SO_4 上乾燥，過濾再濃縮。將所得殘留物溶於 DCM 中，再負載於矽膠管柱上(120 g，30% EA/Hex，然後 1% MeOH/DCM)，得淡棕色材料，將其以 MeOH 研磨，得灰白色固狀之標題化合物(3.30 g，50.2%)。

[0439] ^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)，δ 10.62 (s，1H)，7.71 (d，*J* = 9.0 Hz，1H)，7.60-7.57 (m，1H)，7.46-7.35 (m，3H)，6.86 (dd，*J* = 9.0，2.4 Hz，1H)，6.78 (d，*J* = 1.8 Hz，1H)，2.12 (s，3H)。

[0440]

步驟 2. 3-(2-氯苯基)-4-甲基-7-((三-異丙基矽基)氧基)-2*H*-唍烯-2-酮之製備

[0441] 於 22 °C 將氯三-異丙基矽烷(2.400 mL，11.2 mmol，1.2 當量)徐緩地加至 3-(2-氯苯基)-7-羥基-4-甲基-2*H*-唍烯-2-酮(2.645 g，9.2 mmol，1.0 當量)之 DMF (10 mL)溶液、DIPEA (2.400 mL，13.8 mmol，1.5 當量)中。將反應混合物於周圍溫度攪拌 2 小時。TLC (10% EA/Hex)顯示反應完成。將混合物以 EA (200 mL)稀釋，再以水(3 x 100 mL)、然後鹽水 (100 mL)清洗，於無水 Na_2SO_4 上

乾燥，過濾再濃縮。將所得油狀物溶於 DCM 中，再負載至矽膠管柱(25 g，0-20% EA/Hex)，得白色固狀之標題化合物(4 g，97%)。

[0442] ^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$) δ 7.56-7.49 (m，2H)，7.35 (dd，*J* = 6.0，3.3 Hz，2H)，7.28-7.26 (m，2H)，6.89-6.85 (m，2H)，2.20 (s，3H)，1.34-1.27 (m，3H)，1.13 (d，*J* = 7.2 Hz，18H)。

[0443]

步驟 3. 3-(2-氯苯基)-4-甲基-7-((三-異丙基矽基)氧基)-2*H*-唍烯-2-醇之製備

[0444] 將 250 mL 3 頸式圓底燒瓶內之已攪拌之 3-(2-氯苯基)-4-甲基-7-((三異丙基矽基)氧基)-2*H*-唍烯-2-酮(0.480 g，1.1 mmol，1.0 當量)之甲苯(9.000 mL，85.0 mmol，78.4 當量)溶液於乾冰/丙酮浴中冷卻至-78 °C。邊保持內溫低於-74.3 °C 邊將二異丁基氫化鋁之環己烷溶液(1.200 mL，1.2 mmol，1.1 當量)於 16 分鐘期間徐緩地加至反應混合物中。將反應攪拌 1 小時。取出一份量的樣品，再以 MeOH 及羅謝氏鹽(Rochelle's salt)溶液令反應中止，然後以 EA 萃取。TLC (10% EA/Hex)顯示反應完成。以 MeOH (0.5 mL)令反應中止，再以 DCM (30 mL)稀釋，接著於-78 °C 攪拌 10 分鐘。然後將羅謝氏鹽(Rochelle's salt)溶液加入。令混合物解凍，再分層。將有機層再度以羅謝氏鹽(Rochelle's salt)溶液、然後鹽水清洗，於無水 Na_2SO_4 上乾燥 20 分鐘。令無色溶液通過經

DCM 平衡的矽膠塞中。將濾液於真空中、於 6 °C 濃縮。將油狀物溶於 DCM 中，再轉移至小圓底燒瓶(100 mL)，然後於真空中濃縮。將所得油狀物溶於乙腈中。將溶液於 -78 °C 冷凍，再置於凍乾器上過夜，得黏滯油狀之期望產物(0.32 g，66%)。

[0445] ^{1}H NMR (300 MHz，DMSO-d_6)δ 7.57-7.53 (m，1H)，7.44-7.35 (m，2H)，7.33 (d，J = 8.1 Hz，1H)，7.06 (d，J = 6.3 Hz，1H)，6.56 (dd，J = 8.4，2.4 Hz，1H)，6.45 (d，J = 2.4 Hz，1H)，5.70 (d，J = 6.3 Hz，1H)，1.81 (s，3H)，1.30-1.20 (m，3H)，1.08 (d，J = 6.9 Hz，18H)。

[0446]

步驟 4. 3-(4-碘苯氧基)-1-丙基四氫吖唉之製備

[0447] 將 4-碘酚(3.200 g，14.5 mmol，1.0 當量)、三苯膦(5.722 g，21.8 mmol，1.5 當量)、DIPEA (3.800 mL，21.8 mmol，1.5 當量)、及 96.0%之 1-丙基四氫吖唉-3-醇(2.617 g，21.8 mmol，1.5 當量)之 THF (60 mL)溶液冷卻至 0 °C。將偶氮二甲酸二異丙酯(4.522 mL，21.8 mmol，1.5 當量)逐滴加入，再令混合物加溫至室溫，再攪拌過夜。TLC (20%，50% EA/Hex)顯示 4-碘酚幾乎耗盡(於 TLC 上於 UV 下為微弱)。將混合物濃縮，再負載至矽膠管柱上(100 g，0-100% EA/Hex)。將產物餾份濃縮，再以 4M HCl 之二噁烷液於 0 °C 處理，得標題化合物之鹽酸鹽形式。然後將飽和碳酸氫鈉水溶液加至白色固狀物中，

再於室溫攪拌 30 分鐘。然後將其以 EA 萃取。將有機層以鹽水清洗，於無水硫酸鈉上乾燥，過濾再濃縮，得期望產物。

[0448] ^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)，7.53 (d，J = 8.7 Hz，2H)，6.55 (d，J = 9.0 Hz，2H)，4.73 (pent，J = 5.7 Hz，1H)，3.81-3.77 (m，2H)，3.05 (t，J = 7.1 Hz，2H)，2.46 (t，J = 7.5 Hz，2H)，1.45-1.33 (m，2H)，0.90 (t，J = 7.5 Hz，3H)。

[0449]

步驟 5. 3-(2-氯苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-2*H*-唬烯-7-醇 (**化合物 120**)之製備

[0450] 將 3-(4-碘苯氧基)-1-丙基四氫吖唉(0.479 g，1.5 mmol，2.1 當量)之 THF (1.5 mL)溶液於乾冰-丙酮浴中冷卻。於氮氣氛下、於-78 °C 將正丁基鋰的已烷溶液(0.900 mL，1.4 mmol，1.9 當量)逐滴加至已冷卻之溶液中。完全加入後，令混合物於同一溫度攪拌 30 分鐘。取出一份量之樣品，再以 MeOH 令反應中止，然後於真空中濃縮。^{1}H NM 顯示金屬-鹵素交換反應完成。將 3-(2-氯苯基)-4-甲基-7-((三-異丙基矽基)氧基)-2*H*-唬烯-2-醇 (0.320 g，0.7 mmol，1.0 當量)溶於 THF (2 mL)中，再於-78 °C 將所得溶液於 5 分鐘期間逐滴加至上述有機鋰混合物中。反應混合物變為亮黃色懸浮液。將乾冰浴移除，再令反應混合物加溫至室溫。當反應加溫至~-40 °C 時，固狀物溶解而得黃色溶液。將反應混合物於室溫攪拌 1 小時。以

MeOH 令反應中止，再將所得混合物濃縮。將所得紅色殘留物溶於 DCM 中，再將矽膠(~1 g)加入及於真空中共蒸發。將材料於矽膠管柱(12 g，0-10 % MeOH/DCM)上純化。將所得紅色油狀物(280 mg)置於 THF (20 mL)中，再冷卻至 0 °C。將濃鹽酸(0.500 mL，6.0 mmol，8.3 當量)加至上述溶液中，再將所得混合物於室溫攪拌 1.5 小時。將反應濃縮，再將飽和 $NaHCO_3$ 溶液(25 mL)及 EA (25 mL)加入。將混合物於室溫強烈攪拌 15 分鐘。然後將混合物轉移至分液漏斗，再分層。將水層以 EA (2 x 25mL)萃取，再將結合之有機相以鹽水(50 mL)清洗，於無水 Na_2SO_4 上乾燥，過濾再濃縮。將紅紫色殘留物溶於含小量甲醇之 DCM 中，再與矽膠(~1 g)共蒸發，然後於矽膠管柱(12 g，0-10 % MeOH/DCM)上純化，得暗棕色油狀物，其顯示環化材料之期望質量(*m/z* = 618 $[M+H]^+$，220 mg)，且係直接用於脫保護步驟中而不必進一步純化。

[0451] 將材料溶於 THF (1 mL)中，再冷卻至 0 °C，然後將氟化四正丁基銨(1.000 mL，1.0 mmol，1.4 當量，1 M 之 THF 液)加入。將反應於 0 °C 攪拌 20 分鐘，LCMS 顯示反應完成。以甲醇令反應中止，再濃縮。將所得紅色殘留物溶於 DCM 中，再負載至矽膠管柱(12 g，0-10%，保持於 7.5% MeOH/DCM)，得粉紅色固狀之標題化合物。將固狀物溶於 DCM 中，再負載至製備級 TLC 盤且以 5% MeOH/DCM 洗提。收集期望之帶，再於 MeOH/DCM 中 10 分鐘，再將矽膠濾出，然後將固狀物以 5% MeOH/DCM 潤

洗。將濾液濃縮，再與 MeOH 共蒸發三次，其後於真空烘箱中、於 60 °C 乾燥過夜，得**化合物 120** (90 mg，三步驟得 27%)。HPLC (0-90% CH_3CN/H_2O/0.1%TFA)於 20 分鐘操作期間於 10.31 分鐘處得到一個銳峰。^{1}H NMR (300 MHz，$CDCl_3$)，δ 7.43-7.37 (m，1H)，7.20-7.15 (m，4H)，7.06 (t，*J* = 7.4 Hz，1H)，6.77 (dd，*J* = 7.5，1.2 Hz，1H)，6.61-6.53 (m，2H)，6.40 (dd，*J* = 8.4，2.1 Hz，1H)，6.29-6.27 (m，1H)，5.83 (s，1H)，4.75-4.68 (m，1H)，3.83 (明顯 t，2H)，3.11 (明顯 q，2H)，2.52 (t，*J* = 7.5 Hz，2H)，1.88 (有峰肩 s，3H)，1.45-1.38 (m，2H)，0.89 (t，*J* = 7.4 Hz，3H)。*m/z* = 462.1 $[M+H]^+$

[0452] S 及 R 異構物係以類似於上述之方式分離。

醫藥組成物

[0453] 如有需要，式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物可以其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、前藥、立體異構物、互變異構物、或醫藥上可接受之組成物形式提供以治療由雌激素受體媒介、調節或影響之失調症，包括可以實質上無雌激素效應的抗雌激素化合物治療者。

[0454] 一實施態樣中，式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽可以適於經口遞送予患者（通常為人類）之醫藥組成物形式投予。另外，式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫藥上可接受

之鹽可於適於局部、經皮(包括藉由貼片)、靜脈內、胃腸外、主動脈內、皮下或其他期望之遞送路徑的載體中遞送，包括任何控制遞送的方法，例如使用可降解聚合物、或以奈米或微米微粒、微脂粒、多層片劑或其他可徐緩遞送之結構框架。

[0455] 又另一方面，式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽可用於預防經由雌激素受體調節之失調症，其包含將預防有效量之化合物或醫藥組成物投予有此預防需求之患者。

[0456] 式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物可為鹽之形式。其可以醫藥上可接受之鹽形式投予，例如醫藥上可接受之酸加成鹽，包括鹽酸鹽、氫碘酸鹽、氫溴酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、苯甲酸鹽、對甲苯磺酸鹽等等形式。

[0457] 式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽係用於治療或預防動物，通常是哺乳動物，且更通常是人類，之由雌激素受體調節之失調症。

[0458] 又另一方面，本發明提供式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽與其他藥理學活性劑之組合。

[0459] 所選出之式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽亦可與其他活性劑(具有治療或預防性質之藥物或其他化合物)一起用於輔助療法或

組合療法。例如，治療有效量之式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽可與其他抗癌劑組合使用，尤其用於雌激素受體陽性乳癌，且一些實施態樣中，用於雌激素受體陰性乳癌。

[0460] 一方面，本發明提供醫藥組成物，其包含醫藥有效量之式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載體。

[0461] 本文提供之式 I、式 IA、式 II、式 IIA 及式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽係以治療有效量投予以供醫學治療。式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽之投予量通常由醫師依照相關的情況包括待治療的病症、所選擇之投予路徑、所投予之化合物或鹽、個別患者之年齡、體重、及反應、患者症狀之嚴重度等等而決定。

[0462] 本文提供之醫藥組成物可藉各種路徑包括經口、局部、全身、胃腸外、直腸、經皮、皮下、靜脈內、肌內、及鼻內以適於此投予之醫藥載體投予。一實施態樣中，一種式化合物或其醫藥上可接受之鹽係以控釋型配方形式投予。

[0463] 下述者為各種由式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽所組成之配方。配方包括活性成分，其為重量比值或為重量之量。應該理解的是，除非有相反規定，否則重量之量及重量比值係以式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物之分子量為基準，

儘管配方含有其鹽。

[0464] 經口投予之組成物可採用散裝液體溶液或懸浮液或散裝粉末形式。通常是，組成物係單位劑型呈現以幫助準確投藥。術語"單位劑型"意指適於成為單位劑量以供人類個體及其他哺乳動物用之物理離散單位，每一單位含有預定量之經計算可產生期望療效之式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物活性材料或其醫藥上可接受之鹽，以及適當之醫藥賦形劑。典型之單位劑型包括液體組成物之預填充、預量測安瓶或注射器，或者如為固體組成物，則為丸劑、片劑、膠囊等等。此組成物中，式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽可以次要組份之形式存在(非限制性實例方面，約 0.1 至約 50 重量%或者較佳地約 1 至約 40 重量%)，剩餘的為各種載劑或載體及有助於形成期望投藥形式之加工助劑。

[0465] 適於經口投予之液體形式可包括含有緩衝劑、懸浮劑及分配劑、著色劑、調味劑等等之適當水性或非水性載劑。固體形式可包括例如任何之下列成分或類似性質之化合物：黏結劑諸如微晶纖維素、黃蓍膠或明膠；賦形劑諸如澱粉或乳糖，崩解劑諸如藻酸、Primogel 或玉米澱粉；潤滑劑諸如硬脂酸鎂；助流劑諸如膠態二氧化矽；甜味劑諸如蔗糖或糖精；或調味劑諸如薄荷、水楊酸甲酯、或橙香料。

[0466] 由式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽所組成之注射組成物意欲在本發明

之範圍內。這些注射溶液使用技藝中已知之注射用載劑諸如注射用無菌鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水載劑等等。

[0467] 經皮組成物通常是調配成含有式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽的局部軟膏或乳油形式，式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽的量例如在約 0.01 至約 20 重量%之範圍，另一實施態樣中，由約 0.1 至約 20 重量%，又另一實施態樣中，由約 0.1 至約 10 重量%，且又不同實施態樣中，由約 0.5 至約 15 重量%。當調配成軟膏時，式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽通常是與適當遞送聚合物組成物、或石蠟性或水可混溶性軟膏藥基結合。另外，式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽可以水包油乳油藥基調配於乳油中。此經皮配方為技藝中已知且通常包括可增強活性成分或配方之皮膚穿透安定性的額外成分。所有之此些已知之經皮配方及成分均包括在本文提供之範圍內。

[0468] 式 I、式 IA、式 II、式 IIA 及式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽可藉經皮裝置投予。經皮投予可使用具有貯存槽或多孔膜型式或者具有固體基質變化的貼布完成。

[0469] 上述用於經口投予、注射或局部投予之組成物僅為代表性。其他材料及處理技術等等乃陳述於 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th edition, 1985,

Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania 之 Part 8 中，其乃併入本文中以供參考。

[0470] 式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽亦可以緩釋形式投予或由緩釋藥物遞送系統中投予。代表性緩釋材料之說明可見於 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 中。

[0471] 某些實施態樣中，配方包含水。另一實施態樣中，配方包含環糊精衍生物。某些實施態樣中，配方包含六丙基-β-環糊精。更特別之實施態樣中，配方包含六丙基-β-環糊精 (10-50%水溶液)。更特別之實施態樣中，配方包含 Captisol®。

[0472] 本發明亦包括式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物之醫藥上可接受酸加成鹽。用於製備醫藥上可接受之鹽的酸為可形成無毒性酸加成鹽亦即含有藥理學上可接受之陰離子的鹽之酸，所述之鹽是諸如鹽酸鹽、氫碘酸鹽、氫溴酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、苯甲酸鹽、對甲苯磺酸鹽等等。

[0473] 下列配方實例闡述可根據本發明製備之非限制性代表性醫藥組成物，其僅供闡述之目的。本發明尤其不限制在下列之醫藥組成物。雖然下文配方中之實例意指式 I、式 IA、式 II、式 IIA 及式 III 化合物，但應該理解的是，可使用其醫藥上可接受之鹽取代之。因此，例如，如果式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物以其鹽形

式存在於配方中，則重量比係以配方中存在之式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物的重量為基準而不必考慮由其鹽產生的重量。

配方 1-片劑

[0474] 式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物可與乾明膠黏結劑以約 1:2 之重量比混合成乾粉形式。加入少量之硬脂酸鎂作為潤滑劑。將混合物於壓片機中形成 240-270 mg 片劑(每粒片劑含 80-90 mg 之式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物)。

配方 2-膠囊

[0475] 式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物可與澱粉稀釋劑以約 1:1 之重量比混合成乾粉形式。將混合物填至 250 mg 膠囊中(每粒膠囊含 125 mg 之式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物)。

配方 3-液體

[0476] 可將式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物 (125 mg)與蔗糖(1.75 g)及黃原膠(4 mg)混合，再可將所得混合物摻合，通過美國 10 號篩網，然後與先前製得之微晶纖維素與羧甲基纖維素鈉(11:89，50 mg)之水溶液混合。將苯甲酸鈉(10 mg)、增香劑、及著色劑以水稀釋，再邊攪拌邊加入。然後可將足夠的水加入以產生 5

mL 之總量。

配方 4-片劑

[0477] 式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物可與乾明膠黏結劑以約 1:2 之重量比混合成乾粉形式。加入少量之硬脂酸鎂作為潤滑劑。將混合物於壓片機中形成 450-900 mg 片劑(150-300 mg 之式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物)。其他實施態樣中，口服片劑中含 10 至 500 mg 之式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物。

配方 5-注射劑

[0478] 式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物可溶於或懸浮於緩衝無菌鹽水注射水性介質中至約 5、或 10、或 15、或 20、或 30 或 50 mg/mL 之濃度。

配方 6-片劑

[0479] 式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物可與乾明膠黏結劑以約 1:2 之重量比混合成乾粉形式。加入少量之硬脂酸鎂作為潤滑劑。將混合物於壓片機中形成 90-150 mg 片劑(每粒片劑含 30-50 mg 之式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物)。

配方 7-片劑

[0480] 式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物可與乾明膠黏結劑以約 1:2 之重量比混合成乾粉形式。加入少量之硬脂酸鎂作為潤滑劑。將混合物於壓片機中形成 30-90 mg 片劑(每粒片劑含 10-30 mg 之式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物)。

配方 8-片劑

[0481] 式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物可與乾明膠黏結劑以約 1:2 之重量比混合成乾粉形式。加入少量之硬脂酸鎂作為潤滑劑。將混合物於壓片機中形成 0.3-30 mg 片劑(每粒片劑含 0.1-10 mg 之式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物)。

配方 9-片劑

[0482] 式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物可與乾明膠黏結劑以約 1:2 之重量比混合成乾粉形式。加入少量之硬脂酸鎂作為潤滑劑。將混合物於壓片機中形成 150-240 mg 片劑(每粒片劑含 50-80 mg 之式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物)。

配方 10-片劑

[0483] 式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物可與乾明膠黏結劑以約 1:2 之重量比混合成乾粉形式。加入少量之硬脂酸鎂作為潤滑劑。將混合物於壓片機中形成片

劑(每粒片劑含 5-1000 mg 之式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物)。

化合物於醫學療法之用途

[0484] 本文所述之式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其鹽或本文所述之醫藥上可接受之組成物為完全抗雌激素劑，其可用於治療由雌激素受體調節、媒介或影響之任何失調症。

[0485] 一實施態樣中，如同以下更充分說明地，式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽係與其他用於治療癌症之抗癌劑組合或交替使用。另一實施態樣中，亦如下所述地，式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽係與用於治療停經後失調症之雌激素或部分雌激素受體拮抗劑組合或交替使用。

[0486] 一實施態樣中，式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽係用於治療局部、進行性或轉移性癌症，該癌症對雌激素受體、黃體激素受體或此二者的表現均為陽性(受體陽性進行性乳癌)。另一實施態樣中，式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽係用於治療雌激素或黃體激素受體陰性乳癌。式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽可用於作為先前從未接受荷爾蒙療法之患者的初始療法，其可單獨地，或與下述或者另外之熟

諳此藝者已知之一或多種其他抗癌劑組合使用。亦可用於作為先前荷爾蒙療法已失敗後之用於治療的二線療法，其可單獨地，或與其他抗癌劑例如標靶療法諸如 mTOR 抑制劑諸如伊維莫司(everolimus)組合使用。

[0487] 式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽亦可作為化學療法、放射療法或手術之後或取而代之的輔助療法。此輔助使用通常在已結束化學療法或其他療法之後使用數年，可能 5 年，但最適地可持續更多年。

[0488] 式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽亦可用於預防處於高風險之婦女的乳癌，且可投予任何期望的期間，包括無限期地。例如，具有乳癌家族史，或已測得帶有 BRACA1 或 BRACA2 基因突變或易使患者罹患乳癌的其他基因突變的患者(通常為婦女)可選擇使用此預防性治療來取代乳房切除或其他介入性治療。本文所述之式 I、式 IA、式 II、式 IIA 及式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽亦可用於在手術移除前作為新輔助療法以使大腫瘤縮小，使能夠進行乳房保留手術以及降低復發風險。除了乳癌外，這些式 I、式 IA、式 II、式 IIA 及式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽亦可用於治療女性生殖道之其他癌症及其他過度生長疾病，包括卵巢、子宮內膜、陰道癌及子宮內膜異位。除了這些生殖組織外，式 I、式 IA、式 II、式 IIA 及式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽亦可用於治療雌激素或黃體激素受體為陽

性之肺癌。

[0489] 式 I、式 IA、式 II、式 IIA 及式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽可與本文所提及之選擇性雌激素受體調節劑(SERM)聯合使用，且彼等可一起地用於停經後婦女的荷爾蒙療法，尤其是治療或預防骨質疏鬆症。一實施態樣中，式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽係與雌激素、SERM 或部分抗雌激素劑組合使用，因而此完全的抗雌激素劑可預防全部或部分雌激素對子宮及其他組織的不利作用。

[0490] 本式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物及其醫藥上可接受之鹽係用於作為治療或預防劑以用於治療哺乳動物尤其人類之由雌激素受體調節之病症。

[0491] 由式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽所組成之口服醫藥組成物可用於治療局部進行性或轉移性乳癌、預防手術後復發或早期乳癌、及預防高風險婦女之乳癌。彼等亦可用於治療生殖道之所有雌激素依賴性癌症包括子宮內膜及卵巢癌。彼等可用於治療表現雌激素受體。

[0492] 選擇性雌激素受體調節劑(SERM)諸如它莫西芬 (tamoxifen)、雷洛昔芬 (raloxifene)、拉索昔芬 (lasofoxifene)、及巴多昔芬(bazedoxifene)額外地具有 作為荷爾蒙替代療法以預防停經後婦女之骨質疏鬆症及其他失調症諸如熱潮紅等等的應用，其用途係依其對(例如)骨頭之部分雌激素樣作用而定。本文說明之式 I、式 IA、式

II、式 IIA 及式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽可與雌激素或選擇性雌激素受體調節劑組合使用以阻斷療法中之不想要的雌激素活性。完全的抗雌激素劑係以防止雌激素或雌激素受體調節劑對子宮及乳腺產生不利作用而令雌激素對骨頭及血管舒縮症狀產生有利作用的劑量投藥。

[0493] 式 I、式 IA、式 II、式 IIA 及式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽可與 Herceptin、Tykerb、CDK4/6 抑制劑諸如 PD-0332991、mTOR 抑制劑諸如諾華伊維莫司(Novartis' everolimus)及其他雷帕黴素類似物(rapamycin analog)諸如雷帕黴素(rapamycin)及西羅莫司(temsirolimus)、Millennium 之 MLN0128 TORC1/2 抑制劑、EFGR 家族抑制劑諸如曲妥珠單抗(trastuzumab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、阿朵曲妥珠單抗(ado-trastuzumab emtansine)、埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、來那替尼(neratinib)及類似化合物、PI3 激酶抑制劑諸如哌立福辛(perifosine)、CAL101、BEZ235、XL147、XL765、GDC-0941、及 IPI-145、組織蛋白去乙醯酶抑制劑諸如伏林司他(vorinostat)、羅米地辛(romidepsin)、帕比司他(panobinostat)、丙戊酸(valproic acid)、恩替司他(etinostat)、及貝利司他(belinostat)組合地或聯合地投予以用於治療癌症，尤其是乳癌。

[0494] 另一治療方法方面，本文提供治療易罹患或已罹患受雌激素受體所影響之病症的哺乳動物之方法，其係藉將式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫

藥上可接受之鹽投予有此治療需求之個體。

[0495] 另一實施態樣中，式 I、式 IA、式 II、式 IIA 及式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽係提供以用於醫學療法中，包括用於本文所述之任何病症。式 I、式 IA、式 II、式 IIA 及式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽於製造供治療或預防上述一種病症及疾病的藥劑之用途亦欲在本發明之權限範圍內。

[0496] 由式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽所組成之注射溶液的注射劑量濃度係以任何期望之劑量（例如約 0.1 毫克/公斤/小時至至少 10 毫克/公斤/小時）供應約 1 至約 120 小時，尤其 24 至 96 小時。一實施態樣中，亦可投予約 0.1 毫克/公斤至約 10 毫克/公斤或更高之由式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽所組成之預負載大丸藥以達到足夠的穩態濃度。對 40 至 80 公斤的人類患者而言，最大之總劑量預計不會超過約 2 克/天。

[0497] 口服投藥方面，可達成期望目的之任何劑量均適當。一實例中，適當之每日劑量為約 0.1-4000 毫克，更通常是 5 毫克至 1 克之間，更通常是 10 毫克至 500 毫克之間，且經口投予每日一次、每日二次或每日三次、連續地(每天)或間歇地(例如一星期 3-5 天)。例如，當用以治療本文所述之任何失調症時，式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽的劑量通常每天在約 0.1 毫克，更常地 10、50、100、200、250、1000 或最高至約 2000 毫克之範圍。

[0498] 長期病症諸如神經退化性及自體免疫病症之預防及/或治療方面，治療投藥方案通常延伸許多個月或許多年。經口投藥可能因患者便利性及耐受性而為較佳。經口投藥方面，每日一至五次，尤其二至四次，通常三次口服劑量為代表性治療投藥方案。使用這些投藥型式，非限制性劑量可在約 0.01 至 20 mg/kg 範圍之本文提供的式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽，較佳劑量為各自提供約 0.1 至約 10 mg/kg，尤其約 1 至約 5 mg/kg。

[0499] 經皮劑量通常經選定以提供比使用注射劑量所達成者類似或更低的血液濃度。

[0500] 當用於預防癌症發作、神經退化性、自體免疫或炎性病症時，式 I、式 IA、式 II、式 IIA 及式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽係通常依照醫師的建議及在醫師的監督之下，以上述之劑量濃度投予有發展該病症風險的患者。處於發展特定病症風險之患者包括具有該病症家族史者、或已藉由基因測試或篩檢鑑定出特別易發展該病症者。

[0501] 本文提供之式 I、式 IA、式 II、式 IIA 或式 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽可以單獨活性劑形式投予或者其可與其他藥劑組合投予。組合投予可藉熟諳此藝者顯見之任何技術進行包括(例如)個別、接續、同時及交替投予。

使用敏感性活體外雌激素力分析法進行之本發明化合物活性的示範

[0502]

實例 25.

[0503] 將代表性化合物根據述於 Hodges-Gallagher, L., Valentine, C.V., El Bader, S. and Kushner, P.J. (2007) "Histone Deacetylase Inhibitors Enhance the Efficacy of Hormonal Therapy Agents on Breast Cancer Cells and Blocks Anti-estrogen-Driven Uterine Cell Proliferation" Breast Cancer Res Treat, Nov；105(3)：297-309 之分析方法測試其雌激素之抑制活性。尤其，將雌激素-反應性報告子基因(ERE-tk109-Luc)暫時轉染至 MCF-7 細胞中，再以抗雌激素劑重複三份地於 100 pM 17β-雌二醇(E2)之存在下處理 18-22 小時。將螢光素酶活性正規化成單獨 E2 活性，再使用最小平方擬合法計算 IC_{50} 值。

[0504] 乳房細胞中之 E2 誘導性轉錄的抑制作用之分析結果(nM)列於表 1 中。

表1

化合物	IC_{50}
101	3
102	2
103	27
104	2
105	4
106	54
107	5
108	1
109	109
110	14
111	165
112	2
113	13
114	5
115	10
116	5
117	4
118	254
119	15
120	8

[0505]

實例 26.

[0506] MCF-7 乳癌細胞之增生係重複三份地以代表性化合物、於 100 pM E2 之存在下、於荷爾蒙耗盡之培養基中處理後 6-8 天使用螢光 DNA 結合染料測量。IC_{50} 值係如同實例 25 地由個別實驗中計算出。

[0507] 乳房細胞中之 E2 刺激性增生的抑制作用之分析結果(nM)列於表 2 中。

表2

化合物	IC_{50}
101	7
102	6
103	59
104	6
105	10
106	114
107	13
108	9
109	40
110	216
111	>300
112	7
113	24
114	14
115	15
116	5
117	33
118	132
119	33
120	10

實例 27.

[0508] ERα 之表現係於已以 100 nM 抗雌激素劑、於不含血清的培養基中處理 24 小時，再以 ERα 專一性抗體進行免疫墨點之 MCF-7 細胞裂解產物中偵測。於每一個別實驗將譜帶強度相對於載劑正規化，且列於表 3 中(相

對變化 ERα 值(載劑%))。

表3

化合物	% veh
101	51
102	50
103	55
104	44
105	39
106	53
110	104
111	82
112	35
113	38
117	45
118	55
119	36
120	61

[0509]

實例 28.

進行鹼性磷酸酶(AP)分析之方法。將 ECC-1 細胞(American Type Culture Collection, Manassus, VA)於 37 °C 保持於含 10%胎牛血清的 RPMI 培養基中。分析開始時，將胰蛋白酶化的細胞再懸浮於 RPMI 培養基加上 5%活性炭葡聚糖吸附血清(charcoal dextran stripped serum)(CDSS，(Hyclone, Logan, UT))中，再以每孔 25000-50000 個細胞之密度塗佈至 96 孔式盤中至少 6 小時。將代表性化合物於不含血清之培養基中稀釋，再以

1:1 比值重複兩份地加至孔內之塗佈細胞中(2.5% CDSS 最終濃度)。將盤於 37 °C 培育 3 天，接著於移除培養基後於 -80 °C 冷凍以將細胞裂解。將已解凍之盤與 AP 產色基質，磷酸對硝苯酯(Invitrogen，Grand Island，NY)於 40 °C 培育 40 分鐘。使用微量盤分光光譜儀於 405 nm 讀出吸光度。將 AP 活性對 500 pM 17β-雌二醇(E2)正規化，無視於劑量地以每一個別實驗所觀察到之最大活性報告。此分析法顯示與比較卵巢切除大鼠於以一些抗雌激素劑處理後之子宮濕重的體內研究呈現相關。誘導子宮細胞中之 AP 活性的分析結果(% E2)列於表 4 中。

表4

化合物	% E2
101	9
102	9
103	23
104	5
105	4
106	17
107	3
108	3
109	18
110	35
111	32
112	5*
113	17
114	15
115	20
116	9
117	16
118	104
119	44
120	12

實例 29.

[0510] AP 活性係如同實例 28 地分析，但細胞與 500 pM E2 共處理。分析結果列於表 5 中。

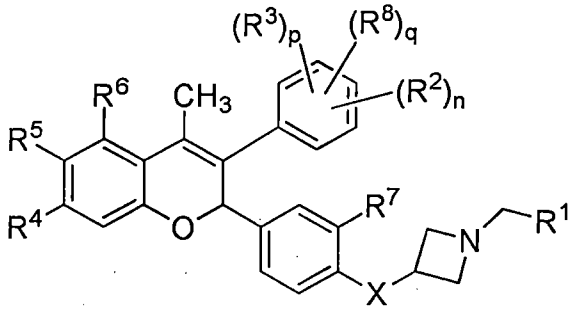
表5

化合物	% E2
101	8
102	8
103	36
104	4
105	4
106	44
107	4
108	4
109	42
110	36
111	61
112	4
113	15
114	23
115	42
116	24
117	8
118	16
119	18
120	14

[0511] 上述較佳實施態樣及實例係提供以闡述本發明之範圍及精髓。這些實施態樣及實例將使熟諳此藝者對其他實施態樣及實例清楚明白。其他實施態樣及實例在本發明之期待範圍內。因此，本發明應僅被修正之申請專利範圍所限制。

申請專利範圍

1. 一種式 I 化合物，



(I)

或其醫藥上可接受之鹽，

其中

X 為 CH_2、O、S、NH、或 N-(C_1-C_4 烷基)；

R^1 為 -($C(Y^1)(Y^2)$)$_m$-$C((Y^3)(Y^4)(Y^5))$，其中 Y^1、Y^2、Y^3、Y^4 及 Y^5 獨立地為氫或氟；

m 為 0 或 1；

R^2 為氫、鹵素、氰基、或羥基；

R^3 為氫、鹵素、C_1-C_4 烷基、-CH_2F、-CHF_2、或-CF_3；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫、鹵素、或羥基，先決條件是 R^4 及 R^5 不均為羥基；

R^6 及 R^7 各自獨立地為氫或鹵素；

R^8 為氫、鹵素、氰基、羥基、或 C_{1-4} 烷基；

n 為 1 或 2；

p 為 1 或 2；且

q 為 1。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或鹽，其中 X 為 CH_2 或 O。

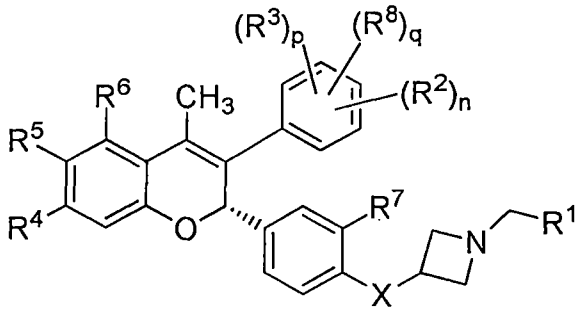
3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽，其中 m 為 1。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或鹽，其中 R^1 為 $(CH_2)_m$-C((Y^3)(Y^4)(Y^5))。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或鹽，其中 R^2 為氫、鹵素、或羥基；R^3 為氫或 C_1-C_4 烷基；且 R^8 為氫。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或鹽，其中 R^4 為羥基，R^5 為氫，且 R^6 為氫。

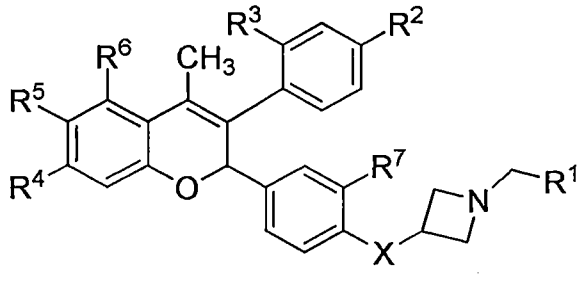
7. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式 IA



(IA)

或其醫藥上可接受之鹽。

8. 一種式 II 化合物，



(II)

或其醫藥上可接受之鹽，

其中

X 為 CH_2、O、S、NH、或 N-(C_1-C_4 烷基)；

R^1 為 $-(C(Y^1)(Y^2))_m-C((Y^3)(Y^4)(Y^5))$，其中 Y^1、Y^2、Y^3、Y^4、及 Y^5 獨立地為氫或氟；

m 為 0 或 1；

R^2 為氫、鹵素、氰基、或羥基；

R^3 為氫、鹵素、C_1-C_4 烷基、$-CH_2F$、$-CHF_2$、或 $-CF_3$；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫、鹵素、或羥基，先決條件是 R^4 及 R^5 不均為羥基；且

R^6 及 R^7 各自獨立地為氫或鹵素。

9. 根據申請專利範圍第 8 項之化合物或鹽，其中 X 為 CH_2 或 O。

10. 根據申請專利範圍第 8 項之化合物或鹽，其中 X 為 O。

11. 根據申請專利範圍第 8 項之化合物或鹽，其中 m 為 1。

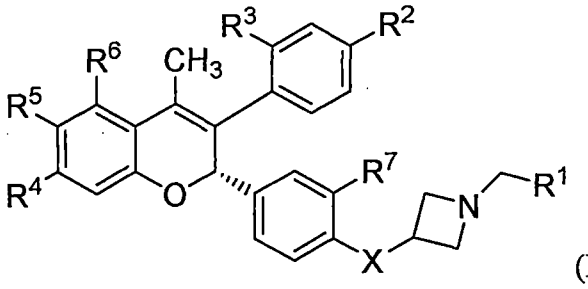
12. 根據申請專利範圍第 8 至 11 項中任一項之化合物或鹽，其中 R^1 為 $(CH_2)_m-C((Y^3)(Y^4)(Y^5))$。

13. 根據申請專利範圍第 12 項之化合物或鹽，其中 R^1 為 $-CH_2CH_3$。

14. 根據申請專利範圍第 8 項之化合物或鹽，其中 R^2 為羥基，且 R^3 為氫。

15. 根據申請專利範圍第 8 項之化合物或鹽，其中 R^4 為羥基，R^5 為氫，且 R^6 為氫。

16. 根據申請專利範圍第 8 項之化合物，其具有式 IIA



(IIA)

或其醫藥上可接受之鹽。

17. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物選自由以下所組成之群組：

3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉(azetidin)-3-基)甲基)苯基)-2*H*-唌烯-7-醇；

3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-2*H*-唌烯-7-醇；

2-(3-氟-4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2*H*-唌烯-7-醇；

3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-((1-(3,3,3-三氟丙基)四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-2*H*-唌烯-7-醇；

2-(3-氟-4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)甲基)苯基)-3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2*H*-唌烯-7-醇；

4-甲基-3-苯基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-2*H*-唌烯-7-醇；

3-(4-氟苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-2*H*-唌烯-7-醇；

3-(2-氯-4-氟苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-2*H*-唌烯-7-醇；

3-(2-異丙基苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-

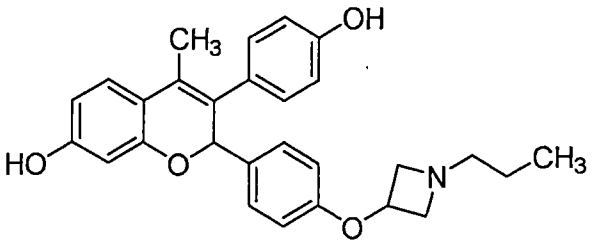
基)氧基)苯基)-2*H*-哌烯-7-醇；及

3-(2-氯苯基)-4-甲基-2-(4-((1-丙基四氫吖唉-3-基)氧基)苯基)-2*H*-哌烯-7-醇，

或其醫藥上可接受之鹽。

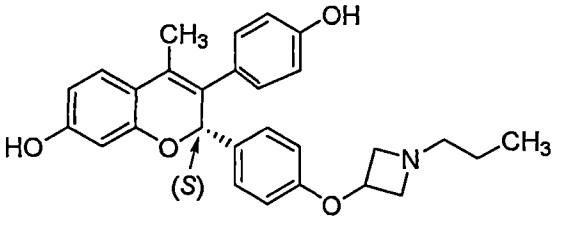
18. 根據申請專利範圍第17項之化合物或鹽，其為*S*組態。

19. 一種化合物，其為



或其醫藥上可接受之鹽。

20. 一種化合物，其為



或其醫藥上可接受之鹽。

21. 一種醫藥組成物，其包含申請專利範圍第1至20項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及其醫藥上可接受之載體。

22. 一種如申請專利範圍第1至20項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽於製造藥劑之用途，而該藥劑係用於治療患者之由雌激素受體媒介之失調症。

23. 根據申請專利範圍第 22 項之用途，其中該失調症為乳癌。

24. 根據申請專利範圍第 22 項之用途，其中該失調症選自由以下所組成之群組：卵巢癌、子宮內膜癌、陰道癌、子宮內膜異位及肺癌。

25. 一種根據申請專利範圍第 1 至 19 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽與抗癌劑的組合，其係用於治療癌症。

26. 一種根據申請專利範圍第 1 至 19 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽與雌激素或部分雌激素受體拮抗劑的組合，其係用於治療停經後失調症。