



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I820039 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：107131624

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 09 月 07 日

(51)Int. Cl. :

*C07C49/517 (2006.01)**C07C49/755 (2006.01)**C07C65/21 (2006.01)**C07C65/40 (2006.01)**C07C69/94 (2006.01)**C07C217/76 (2006.01)**C07C233/66 (2006.01)**C07C233/67 (2006.01)**C07C235/42 (2006.01)**C07C259/10 (2006.01)**C07C271/28 (2006.01)**C07C271/30 (2006.01)**C07C275/30 (2006.01)**C07C275/38 (2006.01)**C07C311/16 (2006.01)**C07C311/29 (2006.01)**C07C311/51 (2006.01)**C07C317/18 (2006.01)**C07C317/22 (2006.01)**C07D209/48 (2006.01)**C07D211/32 (2006.01)**C07D217/24 (2006.01)**C07D295/205(2006.01)**C07D295/26 (2006.01)**C07D307/83 (2006.01)**A61K31/10 (2006.01)**A61K31/122 (2006.01)**A61K31/166 (2006.01)**A61K31/167 (2006.01)**A61K31/17 (2006.01)**A61K31/18 (2006.01)**A61K31/192 (2006.01)**A61K31/216 (2006.01)**A61K31/223 (2006.01)**A61K31/343 (2006.01)**A61K31/4035(2006.01)**A61K31/438 (2006.01)**A61K31/4465(2006.01)**A61K31/495 (2006.01)**A61P1/16 (2006.01)**A61P11/00 (2006.01)**A61P11/06 (2006.01)**A61P19/02 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2017/09/07 美國

62/555,233

(71)申請人：大陸商恒翼生物醫藥（上海）股份有限公司（中國大陸）NEWSOARA BIOPHARMA CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：楊 笑嵐 YANG, SYAULAN S. (US)；李廣元 LEE, KUANG-YUAN (TW)；劉孟憲 LIU, MENG-HSIEN (TW)；江彥鋒 JIANG, YAN-FENG (TW)；范宇琇 FAN, YU-SHIU (TW)；陳錡翰 CHEN, CHI-HAN (TW)；劉勝紘 LIU, SHENG-HUNG (TW)

(74)代理人：郭雨嵐；林發立；侯春岑

(56)參考文獻：

期刊 Romain Haudeceur et al.； "Discovery of Naturally Occurring Aurones That Are Potent Allosteric Inhibitors of Hepatitis C Virus RNA-Dependent RNA Polymerase"； Journal of Medicinal Chemistry； 54； 2011； 5395-5402。

期刊 Xing Zheng et al.; "Synthesis and Anticancer Effect of B-Ring Trifluoromethylated Flavonoids"; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters; 13; 2003; 3423-3427。

期刊 Oksana V. Muzychka et al.; "Carboxylated aurone derivatives as potent inhibitors of xanthine oxidase"; Bioorganic & Medicinal Chemistry; 25; 2017; 3606-3613。

期刊 Magdalena S. Nel et al.; "2-Benzylidene-1-indanone derivatives as inhibitors of monoamine oxidase"; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters; 26; 2016; 4599-4605。

期刊 Luke R. Odell et al.; "The Pthaladyns: GTP Competitive Inhibitors of Dynamin I and II GTPase Derived from Virtual Screening"; Journal of Medicinal Chemistry; 53; 2010; 5267-5280。

期刊 Abby L. Parrill et al.; "Virtual screening approaches for the identification of non-lipid autotaxin inhibitors"; Bioorganic & Medicinal Chemistry; 16; 2008; 1784-1795。

審查人員：蔡明秀

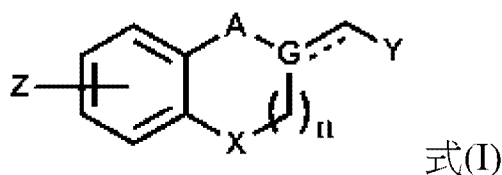
申請專利範圍項數：7 項 圖式數：0 共 92 頁

#### (54)名稱

苯並雜環衍生物及包含其的醫藥組合物

#### (57)摘要

本發明提供一式(I)苯並雜環衍生物：



；

為一單鍵或雙鍵；n 為 0 或 1 的整數；A 為 -CH<sub>2</sub>-、-CH(OH)-、或 -C(O)-；G 為碳或氮；X 為 -CH<sub>2</sub>-、氧、或 -C(O)-；Y 為選擇性地以至少一取代基取代之烷基、芳基、或雜環烷基，該取代基獨立地選自於由下列基團組成之群組：氫、鹵素、烷基、至少一鹵素取代之烷基、芳基、至少一鹵素取代之芳基、-NR<sub>y1</sub>R<sub>y2</sub>、-OR<sub>y1</sub>、-R<sub>y1</sub>C(O)R<sub>y3</sub>、-C(O)R<sub>y1</sub>、-C(O)OR<sub>y2</sub>、-C(O)OR<sub>y2</sub>R<sub>y3</sub>、-NR<sub>y1</sub>C(O)R<sub>y2</sub>、-NR<sub>y1</sub>C(O)NR<sub>y2</sub>R<sub>y3</sub>、-NR<sub>y1</sub>C(O)OR<sub>y2</sub>R<sub>y3</sub>、-NR<sub>y1</sub>C(O)R<sub>y2</sub>OR<sub>y3</sub>、-C(O)NR<sub>y1</sub>(R<sub>y2</sub>R<sub>y3</sub>)、-C(O)NR<sub>y1</sub>(R<sub>y2</sub>OR<sub>y1</sub>)、-OR<sub>y2</sub>R<sub>y3</sub>、及 -OR<sub>y2</sub>OR<sub>y3</sub>，其中 R<sub>y1</sub> 與 R<sub>y2</sub> 之每一者係獨立地選自於由氫、氧、烷基、及芳基組成之群組，且 R<sub>y3</sub> 為選擇性地以至少一鹵素取代之芳基；Z 為 -NR<sub>z1</sub>R<sub>z2</sub>、-NR<sub>z1</sub>R<sub>z3</sub>、-OR<sub>z1</sub>、-OR<sub>z1</sub>R<sub>z3</sub>、-C(O)R<sub>z1</sub>R<sub>z3</sub>、-C(O)OR<sub>z1</sub>R<sub>z3</sub>、-NR<sub>z1</sub>C(O)R<sub>z2</sub>R<sub>z3</sub>、-NR<sub>z1</sub>C(O)OR<sub>z2</sub>R<sub>z3</sub>、-C(O)NR<sub>z1</sub>R<sub>z3</sub>、或 OR<sub>z2</sub>OR<sub>z3</sub>，其中 R<sub>z1</sub> 與 R<sub>z2</sub> 之每一者係獨立地選自於由氫、氧、烷基、及芳基組成之群組，且 R<sub>z3</sub> 為選擇性地以至少一取代基取代之芳基，該取代基獨立地選自於由鹵素、羥基、-R<sub>za</sub>COOR<sub>zb</sub>、-OR<sub>za</sub>COOR<sub>zb</sub>、-R<sub>za</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>zb</sub>、-R<sub>za</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>zb</sub>R<sub>zc</sub>R<sub>zd</sub>、-R<sub>za</sub>C(O)

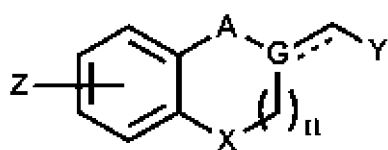




$R_{zb}$  為氫或烷基， $R_{zb}$  與  $R_{zc}$  之每一者係獨立地選自於由氫、羥基、烷基、芳基、烷氧基組成之群組，或者  $NR_{zb}R_{zc}$  為一含氮雜環烷基環， $R_{zd}$  為無基團或一磺醯基烷基。

【英文】

The present disclosure provides a benzene fused heterocyclic derivative of Formula (I):



Formula (I);

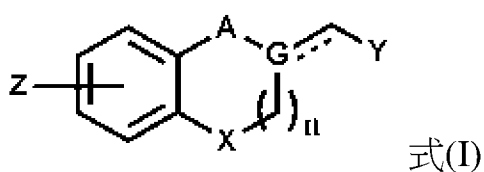
----- is a single or double bond;  $n$  is an integer of 0 or 1;  $A$  is  $-CH_2-$ ,  $-CH(OH)-$ , or  $-C(O)-$ ;  $G$  is C or N;  $X$  is  $-CH_2-$ , O, or  $-C(O)-$ ;  $Y$  is alkyl, aryl, or heterocyclic alkyl optionally substituted with at least one substituent independently selected from a group consisting of: H, halogen, alkyl, alkyl substituted with at least one halogen, aryl, aryl substituted with at least one halogen,  $-NR_{y1}R_{y2}$ ,  $-OR_{y1}$ ,  $-R_{y1}C(O)R_{y3}$ ,  $-C(O)R_{y1}$ ,  $-C(O)OR_{y2}$ ,  $-C(O)OR_{y2}R_{y3}$ ,  $-NR_{y1}C(O)R_{y2}$ ,  $-NR_{y1}C(O)NR_{y2}R_{y3}$ ,  $-NR_{y1}C(O)OR_{y2}R_{y3}$ ,  $-NR_{y1}C(O)R_{y2}OR_{y3}$ ,  $-C(O)NR_{y1}(R_{y2}R_{y3})$ ,  $-C(O)NR_{y1}(R_{y2}OR_{y1})$ ,  $-OR_{y2}R_{y3}$ , and  $-OR_{y2}OR_{y3}$ , wherein each of  $R_{y1}$  and  $R_{y2}$  is independently selected from a group consisting of H, oxygen, alkyl, and aryl, and  $R_{y3}$  is aryl optionally substituted with at least one halogen;  $Z$  is  $-NR_{z1}R_{z2}$ ,  $-NR_{z1}R_{z3}$ ,  $-OR_{z1}$ ,  $-OR_{z1}R_{z3}$ ,  $-C(O)R_{z1}R_{z3}$ ,  $-C(O)OR_{z1}R_{z3}$ ,  $-NR_{z1}C(O)R_{z2}R_{z3}$ ,  $-NR_{z1}C(O)OR_{z2}R_{z3}$ ,  $-C(O)NR_{z1}R_{z3}$ , or  $OR_{z2}OR_{z3}$ , wherein each of  $R_{z1}$  and  $R_{z2}$  is independently selected from a group consisting of H, oxygen, alkyl and aryl, and  $R_{z3}$  is aryl optionally substituted with at least one substituent independently selected from a group consisting of halogen, OH, -

$R_{za}COOR_{zb}$ ,  $-OR_{za}COOR_{zb}$ ,  $-R_{za}SO_2R_{zb}$ ,  $-R_{za}SO_2NR_{zb}R_{zc}R_{zd}$ ,  $-R_{za}C(O)R_{zb}R_{zc}$ ,  $-R_{za}C(O)NR_{zb}R_{zc}R_{zd}$ ,  $-R_{za}C(O)NR_{zb}SO_2R_{zc}$ , wherein  $R_{za}$  is nil or alkyl,  $R_{zb}$  is H or alkyl, each of  $R_{zb}$  and  $R_{zc}$  is independently selected from a group consisting of H, OH, alkyl, aryl, alkoxy, or  $NR_{zb}R_{zc}$  is a nitrogen-containing heterocyclic alkyl ring,  $R_{zd}$  is nil or a sulfonyl alkyl group.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 苯並雜環衍生物及包含其的醫藥組合物

【英文發明名稱】 BENZENE FUSED HETEROCYCLIC DERIVATIVES

AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THE SAME

### 【技術領域】

【0001】 本技術領域係有關苯並雜環衍生物，且具體而言係有關苯並雜環衍生物作為自分泌運動因子(autotaxin)抑制劑及包含其的醫藥組合物。

### 【先前技術】

【0002】 自分泌運動因子(ATX)為一人體內由ENPP2基因編碼的酵素，且習知為外核苷酸焦磷酸酶 / 磷酸二酯酶 2 (ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family member 2 ; NPP2或ENPP2)或溶血磷脂酶D (lysophospholipase D)。自分泌運動因子具有溶血磷脂酶D活性，其將溶血磷脂醯膽鹼(lysophosphatidylcholine)轉化為溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid ; LPA)。自分泌運動因子為一約120 kDa的分泌型酵素，其在產生脂質信號分子LPA中至關重要。

【0003】 自分泌運動因子與LPA經證實參與許多癌症。此外，自分泌運動因子與LPA亦參與許多發炎性驅動疾病，如氣喘與關節炎。

【0004】 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease ; NAFLD)為肝細胞中額外脂肪的積累，非由酒精引起。非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis ; NASH)為NAFLD最極端的形式。此外，NASH被視為不明原因肝

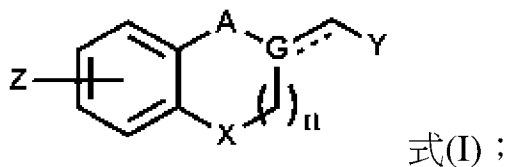
硬化的主要成因，且ATX-LPA信號傳導與肝纖維化(hepatic fibrogenesis)的發生有關。

【0005】特發性肺纖維化(idiopathic pulmonary fibrosis；IPF)為一慢性、持續性進行的肺纖維化疾病，主要發生在老年人身上。據報導，在鼠科與人類纖維化肺中，可檢測到ATX濃度增加。

【0006】因此，需要開發用於治療疾病如癌症、NAFLD、IPF等的自分泌運動因子抑制劑。

### 【發明內容】

【0007】本發明提供一式(I)苯並雜環衍生物：



====為一單鍵或雙鍵；n為0或1之整數；A為-CH<sub>2</sub>-、-CH(OH)-、或-C(O)-；G為碳或氮；X為-CH<sub>2</sub>-、氧、或-C(O)-；Y為選擇性地以至少一取代基取代之烷基、芳基、或雜環烷基，該取代基獨立地選自於由下列基團組成之群組：氫、鹵素、烷基、至少一鹵素取代之烷基、芳基、至少一鹵素取代之芳基、-NR<sub>y1</sub>R<sub>y2</sub>、-OR<sub>y1</sub>、-R<sub>y1</sub>C(O)R<sub>y3</sub>、-C(O)R<sub>y1</sub>、-C(O)OR<sub>y2</sub>、-C(O)OR<sub>y2</sub>R<sub>y3</sub>、-NR<sub>y1</sub>C(O)R<sub>y2</sub>、-NR<sub>y1</sub>C(O)NR<sub>y2</sub>R<sub>y3</sub>、-NR<sub>y1</sub>C(O)OR<sub>y2</sub>R<sub>y3</sub>、-NR<sub>y1</sub>C(O)R<sub>y2</sub>OR<sub>y3</sub>、-C(O)NR<sub>y1</sub>(R<sub>y2</sub>R<sub>y3</sub>)、-C(O)NR<sub>y1</sub>(R<sub>y2</sub>OR<sub>y1</sub>)、-OR<sub>y2</sub>R<sub>y3</sub>、及-OR<sub>y2</sub>OR<sub>y3</sub>，其中R<sub>y1</sub>與R<sub>y2</sub>之每一者係獨立地選自於由氫、氧、烷基、及芳基組成之群組，且R<sub>y3</sub>為選擇性地以至少一鹵素取代之芳基；Z為-NR<sub>z1</sub>R<sub>z2</sub>、-NR<sub>z1</sub>R<sub>z3</sub>、-OR<sub>z1</sub>、-OR<sub>z1</sub>R<sub>z3</sub>、-C(O)R<sub>z1</sub>R<sub>z3</sub>、-C(O)OR<sub>z1</sub>R<sub>z3</sub>、



$-\text{NR}_{z1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{z2}\text{R}_{z3}$ 、 $-\text{NR}_{z1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{z2}\text{R}_{z3}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{z1}\text{R}_{z3}$ 、或 $\text{OR}_{z2}\text{OR}_{z3}$ ，其中 $\text{R}_{z1}$ 與 $\text{R}_{z2}$ 之每一者係獨立地選自於由氫、氧、烷基、及芳基組成之群組，且 $\text{R}_{z3}$ 為選擇性地以至少一取代基取代之芳基，該取代基獨立地選自於由鹵素、羥基、 $-\text{R}_{za}\text{COOR}_{zb}$ 、 $-\text{OR}_{za}\text{COOR}_{zb}$ 、 $-\text{R}_{za}\text{SO}_2\text{R}_{zb}$ 、 $-\text{R}_{za}\text{SO}_2\text{NR}_{zb}\text{R}_{zc}\text{R}_{zd}$ 、 $-\text{R}_{za}\text{C}(\text{O})\text{R}_{zb}\text{R}_{zc}$ 、 $-\text{R}_{za}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{zb}\text{R}_{zc}\text{R}_{zd}$ 、 $-\text{R}_{za}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{zb}\text{SO}_2\text{R}_{zc}$ 組成之群組，其中 $\text{R}_{za}$ 為無基團或烷基、 $\text{R}_{zb}$ 為氫或烷基， $\text{R}_{zb}$ 與 $\text{R}_{zc}$ 之每一者係獨立地選自於由氫、羥基、烷基、芳基、烷氧基組成之群組，或者 $\text{NR}_{zb}\text{R}_{zc}$ 為一含氮雜環烷基環， $\text{R}_{zd}$ 為無基團或一磺醯基烷基。

**【0008】** 本發明亦提供一醫藥組合物，包含：一治療上有效量之本發明苯並雜環衍生物；以及一醫藥上可接受之載體。

**【0009】** 本發明進一步提供一用於抑制環境中自分泌運動因子活性之方法，包含：以一有效量之本發明苯並雜環衍生物或本發明醫藥組合物接觸該環境。

**【0010】** 下列具體實施例提供詳盡說明。

#### **【圖式簡單說明】**

無

#### **【實施方式】**

**【0011】** 在以下詳細描述中，由於解釋之目的，闡述了許多具體細節，以便提供對所公開具體實施例的透徹理解。然而，顯見的是，可在無彼等具體細節

情況下實踐一或多個具體實施例。在其他情況下，示意性顯示習知的結構與裝置，以簡化附圖。

**【0012】** 術語定義

**【0013】** 當列出一範圍之數值時，其旨在涵蓋該範圍內之各值與子範圍。舉例而言，「 $C_{1-4}$ 」旨在涵蓋 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_{1-4}$ 、 $C_{1-3}$ 、 $C_{1-2}$ 、 $C_{2-4}$ 、 $C_{2-3}$ 、及 $C_{3-4}$ 。

**【0014】** 除非另有指明，「烷基」一詞意指具有1至20(如，1至10、1至9、1至8、1至7、1至6、1至5、1至4、1至3、1至2、或1)個碳原子之直鏈、支鏈、及/或環狀烴。具有1至4個碳原子之烷基部分( $C_{1-4}$ 烷基)稱作「低級烷基」。烷基的實例包括，甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、三級丁基、異丁基、2-異丙基-3-甲基丁基、戊基、戊-2-基、己基、異己基、庚基、庚-2-基、4,4-二甲基戊基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基、及十二烷基。除非另有規定，烷基之各實例係獨立且選擇性地經取代，亦即，未經取代(「未經取代之烷基」)或以一或多個取代基取代(「經取代之烷基」)。在特定具體實施例中，烷基係經 $C_{2-10}$ 烷基取代。

**【0015】** 「雜環烷基」意指一具有環碳原子與1至4個環雜原子之3至10元非芳環系統基團，其中各雜原子係獨立地選自於氮、氧、硫、磷、及砷(「3至10元雜環烷基」)。在含有一或多個氮原子之雜環基中，連接點可為碳原子或氮原子，只要原子價(valency)容許。除非另有規定，雜環烷基之各實例係獨立且選擇性地經取代，亦即，未經取代(「未經取代之雜環烷基」)或以一或多個取代基取代(「經取代之雜環烷基」)。在一些具體實施例中，雜環基為一具有環碳原子與1至4個環雜原子之5至8元非芳環系統，其中各雜原子係獨立地選自於氮、氧、及

硫。在一些具體實施例中，雜環烷基為一具有環碳原子與1至4個環雜原子之5至6元非芳環系統，其中各雜原子係獨立地選自於氮、氧、及硫。在一些具體實施例中，5至6元雜環基具有1至3個選自於氮、氧、及硫之環雜原子。在一些具體實施例中，5至6元雜環基具有1至2個選自於氮、氧、及硫之環雜原子。在一些具體實施例中，5-6元雜環烷基具有1個選自於氮、氧、及硫之環雜原子。示例性含有1個雜原子之5元雜環基包括但不侷限於，四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫噻吩基、吡咯烷基、二氫吡咯基、及吡咯基-2,5-二酮。示例性含有2個雜原子之5元雜環基包括但不侷限於，二氧戊環基、氧代磺醯基、二磺醯基、及噁唑烷-2-酮。示例性含有3個雜原子之5元雜環基包括但不侷限於，三唑啉基、惡二唑啉基、及噻二唑啉基。示例性含有1個雜原子之6元雜環基包括但不侷限於，哌啶基、四氫吡喃基、二氫吡啶基、及硫雜環丁烷基。示例性含有2個雜原子之6元雜環基包括但不侷限於，哌嗪基、嗎啉基、二噻烷基、及二噁烷基。示例性含有2個雜原子之6元雜環基包括但不侷限於，三嗪烷基。示例性含有1個雜原子之7元雜環基包括但不侷限於，氮雜環庚烷基(azepanyl)、氧雜環庚烷基(oxepanyl)、及硫雜環庚烷基(thiepanyl)。示例性含有1個雜原子之8元雜環基包括但不侷限於，氮雜環辛烷基(azocanyl)、氧雜環辛烷基(oxecanyl)及硫雜環辛烷基(thiocanyl)。

**【0016】** 除非另有指明，「芳基」一詞意指由碳與氫原子組成的芳環或部分芳環系統。芳基部分可包含多個環結合或稠合在一起。芳基部分之實例包括萘基與苯基。除非另有規定，芳基之各實例係獨立地且選擇性地經取代，亦即，未經取代(「未經取代之芳基」)或以一或多個取代基取代(「經取代之芳基」)。在特定具體實施例中，芳基為經取代之苯基。

【0017】除非另有指明，「雜芳基」一詞意指一芳基部分，其中其碳原子之至少一者以雜原子替代(如，氮、氧、或硫)。在一些具體實施例中，雜芳基為一5至10元芳環系統，其具有該芳環系統提供之環碳原子與1至4個環雜原子，其中各雜原子係獨立地選自於氮、氧、及硫(「5至10元雜芳基」)。在一些具體實施例中，雜芳基為一5至8元芳環系統，其具有該芳環系統提供之環碳原子與1至4個環雜原子，其中各雜原子係獨立地選自於氮、氧、及硫(「5至8元雜芳基」)。在一些具體實施例中，雜芳基為一5至6元芳環系統，其具有該芳環系統提供之環碳原子與1至4個環雜原子，其中各雜原子係獨立地選自於氮、氧、及硫(「5至6元雜芳基」)。在一些具體實施例中，5至6元雜芳基具有1至3個環雜原子，選自於氮、氧、及硫。在一些具體實施例中，5至6元雜芳基具有1至2個環雜原子，選自於氮、氧、及硫。在一些具體實施例中，5至6元雜芳基具有1個環雜原子，選自於氮、氧、及硫。除非另有規定，雜芳基之各實例係獨立地且選擇性地經取代，亦即，未經取代(「未經取代之雜芳基」)或以一或多個取代基取代(「經取代之雜芳基」)。在特定具體實施例中，雜芳基為未經取代之5-14元雜芳基。在特定具體實施例中，雜芳基為經取代之5-14元雜芳基。示例性含有1個雜原子之5元雜芳基包括但不侷限於，吡咯基、呋喃基、及噻吩基。示例性含有2個雜原子之5元雜芳基包括但不侷限於，咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、及異噻唑基。示例性含有3個雜原子之5元雜芳基包括但不侷限於，三唑基、噁二唑基、及噻二唑基。示例性含有4個雜原子之5元雜芳基包括但不侷限於，四唑基(tetrazolyl)。示例性含有1個雜原子之6元雜芳基包括但不侷限於，吡啶基。示例性含有2個雜原子之6元雜芳基包括但不侷限於，嘧啶基、嘓啶基、及吡嗪基。示例性含有3或4個雜原子之6元雜芳基分別包括但不侷限於，三嗪基與四嗪基。示例性含有1

個雜原子之7元雜芳基包括但不侷限於，氮雜環庚烯基(azepinyl)、氧雜環庚烯基(oxepinyl)、及噻吩基(thiepinyl)。

【0018】除非另有指明，「烷氧」或「烷氧基」等詞意指-O-烷基。烷氧基之實例包括但不侷限於，-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、及-O(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>。「低級烷氧基」一詞意指-O-(低級烷基)，如-OCH<sub>3</sub>與-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

【0019】除非另有指明，「鹵素」與「鹵」等詞涵蓋氟、氯、溴、及碘。

【0020】「胺基」一詞意指下式之一部分： $-N(R)_2$ ，其中R之各實例係獨立地為一本文所述之取代基，或者R之二實例係相接以形成經取代或未經取代之雜環基。在特定具體實施例中，胺基係未經取代之胺基(亦即，-NH<sub>2</sub>)。在特定具體實施例中，胺基係經取代之胺基，其中R之至少一實例不為氫。

【0021】除非另有指明，「經取代」一詞，當用於說明一化學結構或部分時，意指該結構或部分之衍生物，其中其氫原子之一或多者係以一原子、化學部分、或官能基取代，例如但不侷限於，羥基、-CHO、烷氧基、烷醯氧基(如，-OAc)、烯基、烷基(如，甲基、乙基、丙基、三級丁基)、芳基、芳氧基、鹵、或鹵烷基(如，-CCl<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)。

【0022】在一特定具體實施例中，「經取代」一詞，當用於說明一化學結構或部分時，意指該結構或部分之衍生物，其中其氫原子之一或多者係以：烷氧基、烷醯氧基、烷基、芳基、鹵、鹵烷基、或羥基之一或多者取代。

【0023】除非另有指明，緊接在一系列名詞之前的一或多個形容詞，應理解為應用於各名詞。舉例而言，「選擇性地以烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、或雜芳基取代」一詞具有與「選擇性地以烷基取代、選擇性地以烷氧基取代、選

擇性地以雜環烷基取代、選擇性地以芳基取代、或選擇性地以雜芳基取代」等詞相同之意義。

【0024】本發明未旨在以任何方式利用上述示例性取代基進行限制。

【0025】「溶劑合物」一詞意指形成與溶劑相關聯之化合物，通常利用溶劑分解反應(solvolysis reaction)。此物理性關聯可包括氫鍵。常規之溶劑包括水、甲醇、乙醇、乙酸、二甲基亞砜(DMSO)、四氫呋喃(THF)、乙醚、及其類似物。本文所述化合物可以例如結晶形式製備，且可溶劑化。適用之溶劑合物包括醫藥上可接受之溶劑合物且進一步包括化學計量之溶劑合物與非化學計量之溶劑合物兩者。在特定實例中，當一或多個溶劑分子併入結晶固體的晶格中時，將能分離溶劑合物。「溶劑合物」涵蓋溶液相與可分離之溶劑合物兩者。代表性溶劑合物包括水合物、乙醇化物、及甲醇化物。

【0026】「水合物」一詞意指與水相關聯之化合物。典型而言，含於化合物之水合物中的水分子數量與水合物中化合物分子的數量成一定比例。因此，化合物之水合物可以例如一般式 $R \cdot x H_2O$ 表示，其中R為化合物，且x為大於0之數字。一給定之化合物可形成一種以上的水合物，包括例如，單水合物(x為1)、低級水合物(x為大於0且小於1之數字，例如，半水合物( $R \cdot 0.5 H_2O$ ))，及多水合物(x為大於1之數字，例如，二水合物( $R \cdot 2 H_2O$ )與六水合物( $R \cdot 6 H_2O$ ))。

【0027】亦應理解到，具有相同分子式，但其原子鍵合之性質或順序或其原子在空間中的排列不同之化合物，即稱作「異構物」。在空間中原子排列不同的異構物，即稱作「立體異構物」。

【0028】彼此不為鏡像的立體異構物即稱作「非鏡像異構物」，且彼等彼此不可疊加之鏡像即稱作「鏡像異構物」。當一化合物具有不對稱中心時，例如，

其與四個不同基團鍵合，則其可能是一對鏡像異構物。鏡像異構物的特徵在於其不對稱中心的絕對構型，其描述於Cahn與Prelog的R-和S-順序規則，或者在於分子旋轉偏振光平面的方式，並定為右旋或左旋(亦即，分別為(+)-或(-)-異構物)。手性化合物可以單獨之鏡像異構物或其混合物存在。含有相等比例鏡像異構物之混合物稱作「外消旋混合物」。

**【0029】** 亦應注意到，若結構或結構之一部分的立體化學未以，例如，粗體或虛線表示，則該結構或結構之部分應解釋為包含其之所有立體異構物。同樣地，具有一或多個手性中心但未指定彼等中心之立體化學的化合物，其名稱涵蓋純立體異構物及其混合物。此外，圖中所示原子價不足之任何原子，皆假定其與足夠之氫原子連接，以滿足其原子價。

**【0030】** 除非另有指明，「一有效量」之化合物係一量足以提供治療或正面益處，以治療或管理疾病、環境、或病症，或延緩或最小化一或多個與疾病、環境、或病症相關聯之症狀。一有效量之化合物係一定量之治療藥劑，其係單獨或與其他療法結合，在疾病、環境、或病症的治療或管理上提供治療益處。「有效量」一詞可涵蓋一定量，其改進整體治療、減少、或避免疾病、環境、或病症之症狀或原因，或增進另一治療藥劑之治療功效。

**【0031】** 除非另有指明，「治療 (treat, treating, treatment)」等詞係指因應個體(如病患)患有特定疾病或病症時的行為，其降低疾病或病症的嚴重性，或其之一或多個症狀，或者延遲或減緩疾病或不良的進展。

**【0032】** 「醫藥上可接受之鹽類」一詞意指彼等鹽類在合理的醫學判斷範圍內，適合用於與人類與低等動物之組織接觸而沒有過度的毒性、刺激、過敏反應、及其類似物，且與合理的益處/風險比相稱。醫藥上可接受鹽類為本領域中

習知。本發明化合物之醫藥上可接受鹽類包括彼等衍生自合適之無機與有機酸和鹼者。醫藥上可接受之無毒酸加成鹽之實例為，以無機酸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸、過氯酸、或者以有機酸如乙酸、草酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸、或丙二酸所形成胺基之鹽，或通過使用本領域習知之其他方法，如離子交換。其他醫藥上可接受鹽類包括己二酸(adipate)、海藻酸鹽(alginate)、抗壞血酸鹽(ascorbate)、天冬胺酸鹽(aspartate)、苯磺酸鹽(benzenesulfonate)、苯甲酸鹽(benzoate)、硫酸氫鹽(bisulfate)、硼酸鹽(borate)、丁酸鹽(butyrate)、樟腦磺酸鹽(camphorate)、樟腦磺酸鹽(camphorsulfonate)、檸檬酸鹽(citrate)、環戊烷丙酸鹽(cyclopentanepropionate)、二葡萄糖酸鹽(digluconate)、十二烷基硫酸鹽(dodecylsulfate)、乙磺酸鹽(ethanesulfonate)、甲酸鹽(formate)、富馬酸鹽(fumarate)、葡庚糖酸鹽(glucoheptonate)、甘油磷酸鹽(glycerophosphate)、葡萄糖酸鹽(gluconate)、半硫酸鹽(hemisulfate)、庚酸鹽(heptanoate)、己酸鹽(hexanoate)、氫碘酸鹽(hydroiodide)、2-羥基乙磺酸鹽(2-hydroxy-ethanesulfonate)、乳糖酸鹽(lactobionate)、乳酸鹽(lactate)、月桂酸鹽(laurate)、月桂基硫酸鹽(lauryl sulfate)、蘋果酸鹽(malate)、馬來酸鹽(maleate)、丙二酸鹽(malonate)、甲磺酸鹽(methanesulfonate)、2-萘磺酸鹽(2-naphthalenesulfonate)、菸酸鹽(nicotinate)、硝酸鹽(nitrate)、油酸鹽(oleate)、草酸鹽(oxalate)、棕櫚酸鹽(palmitate)、雙羥萘酸鹽(pamoate)、果膠酸鹽(pectinate)、過硫酸鹽(persulfate)、3-苯基丙酸鹽(3-phenylpropionate)、磷酸鹽(phosphate)、苦味酸鹽(picrate)、新戊酸鹽(pivalate)、丙酸鹽(propionate)、硬脂酸鹽(stearate)、琥珀酸鹽(succinate)、硫酸鹽(sulfate)、酒石酸鹽(tartrate)、硫氰酸鹽(thiocyanate)、對甲苯磺酸鹽(p-toluenesulfonate)、十一酸鹽(undecanoate)、戊酸鹽(valerate)、及其類似物。衍生自適當鹼基之鹽類包括



鹼金屬、鹼土金屬、銨、及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 鹽類。代表性之鹼金屬或鹼土金屬鹽類包括鈉、鋰、鉀、鈣、鎂、及其類似物。進一步之醫藥上可接受鹽類包括視需求，無毒銨、四元銨、及胺陽離子之反離子(counterions)，如鹵化物、氫氧化物、羧酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、低級烷基磺酸鹽、及芳基磺酸鹽。

【0033】 「醫藥上可接受之載體」一詞意指一載體，不論是稀釋劑或賦形劑，其與製劑之其他成分相容，且對其接受者無害。適用之醫藥上可接受載體揭示於多個參考資料，包括*Handbook of Pharmaceuticals Excipients*，其由Raymond C Rowe、Paul J Sheskey、及Marian E Quinn編輯。在一未侷限之具體實施例中，該醫藥上可接受之載體可選自於由惰性稀釋劑、分散劑及/或製粒劑、表面活性劑及/或乳化劑、崩解劑、黏合劑、防腐劑、緩衝劑、潤滑劑、及油劑組成之群組。該組合物選擇性地進一步包含至少一額外生物活性化合物或試劑。

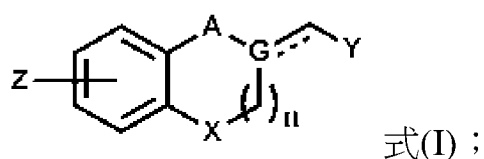
【0034】 組合物之「投予」或「給藥」等詞定義為包括將本發明化合物或醫藥組合物提供予有治療或控制需求之個體。在另一具體實施例中，該投予係通過口服、靜脈、肌肉、皮膚、皮下、鞘內、經皮、植入、舌下、口腔、直腸、陰道、眼、耳、鼻、吸入、或霧化途徑進行。

【0035】 儘管用於闡述本發明範圍之數值與參數為近似值，但具體實施例中所列數值則儘可能精確地描述。然而，任何數值原就包含必然由相應測定中發現的標準差而引起的特定誤差。據此，除非有相反的指示，否則本發明與所附申請專利範圍中闡述的數值參數為可依需要而改變的近似值。至少，各數值參數至少應依據描述的有效數字且藉由應用一般的四捨五入技巧建構。

【0036】 除非另有明確指明，本文中使用的「一」、「與」、及「該」等單數形式包括複數形式。

【0037】 新穎化合物

【0038】 本發明提供一式(I)苯並雜環衍生物：



====為一單鍵或雙鍵；n為0或1之整數；A為-CH<sub>2</sub>-、-CH(OH)-、或-C(O)-；G為碳或氮；X為-CH<sub>2</sub>-、氧、或-C(O)-；Y為選擇性地以至少一取代基取代之烷基、芳基、或雜環烷基，該取代基獨立地選自於由下列基團組成之群組：氫、鹵素、烷基、至少一鹵素取代之烷基、芳基、至少一鹵素取代之芳基、-NR<sub>y1</sub>R<sub>y2</sub>、-OR<sub>y1</sub>、-R<sub>y1</sub>C(O)R<sub>y3</sub>、-C(O)R<sub>y1</sub>、-C(O)OR<sub>y2</sub>、-C(O)OR<sub>y2</sub>R<sub>y3</sub>、-NR<sub>y1</sub>C(O)R<sub>y2</sub>、-NR<sub>y1</sub>C(O)NR<sub>y2</sub>R<sub>y3</sub>、-NR<sub>y1</sub>C(O)OR<sub>y2</sub>R<sub>y3</sub>、-NR<sub>y1</sub>C(O)R<sub>y2</sub>OR<sub>y3</sub>、-C(O)NR<sub>y1</sub>(R<sub>y2</sub>R<sub>y3</sub>)、-C(O)NR<sub>y1</sub>(R<sub>y2</sub>OR<sub>y1</sub>)、-OR<sub>y2</sub>R<sub>y3</sub>、及-OR<sub>y2</sub>OR<sub>y3</sub>，其中R<sub>y1</sub>與R<sub>y2</sub>之每一者係獨立地選自於由氫、氧、烷基、及芳基組成之群組，且R<sub>y3</sub>為選擇性地以至少一鹵素取代之芳基；Z為-NR<sub>z1</sub>R<sub>z2</sub>、-NR<sub>z1</sub>R<sub>z3</sub>、-OR<sub>z1</sub>、-OR<sub>z1</sub>R<sub>z3</sub>、-C(O)R<sub>z1</sub>R<sub>z3</sub>、-C(O)OR<sub>z1</sub>R<sub>z3</sub>、-NR<sub>z1</sub>C(O)R<sub>z2</sub>R<sub>z3</sub>、-NR<sub>z1</sub>C(O)OR<sub>z2</sub>R<sub>z3</sub>、-C(O)NR<sub>z1</sub>R<sub>z3</sub>、或OR<sub>z2</sub>OR<sub>z3</sub>，其中R<sub>z1</sub>與R<sub>z2</sub>之每一者係獨立地選自於由氫、氧、烷基、及芳基組成之群組，且R<sub>z3</sub>為選擇性地以至少一取代基取代之芳基，該取代基獨立地選自於由鹵素、羥基、-R<sub>za</sub>COOR<sub>zb</sub>、-OR<sub>za</sub>COOR<sub>zb</sub>、-R<sub>za</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>zb</sub>、-R<sub>za</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>zb</sub>R<sub>zc</sub>R<sub>zd</sub>、-R<sub>za</sub>C(O)R<sub>zb</sub>R<sub>zc</sub>、-R<sub>za</sub>C(O)NR<sub>zb</sub>R<sub>zc</sub>R<sub>zd</sub>、-R<sub>za</sub>C(O)NR<sub>zb</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>zc</sub>組成之群組，其中R<sub>za</sub>為無基團或烷基、R<sub>zb</sub>為氫或烷基，R<sub>zb</sub>與R<sub>zc</sub>之每一者係獨立地選自於由氫、羥基、烷基、芳基、烷氧基組成之群組，或者NR<sub>zb</sub>R<sub>zc</sub>為一含氮雜環烷基環，R<sub>zd</sub>為無基團或一磺醯基烷基。

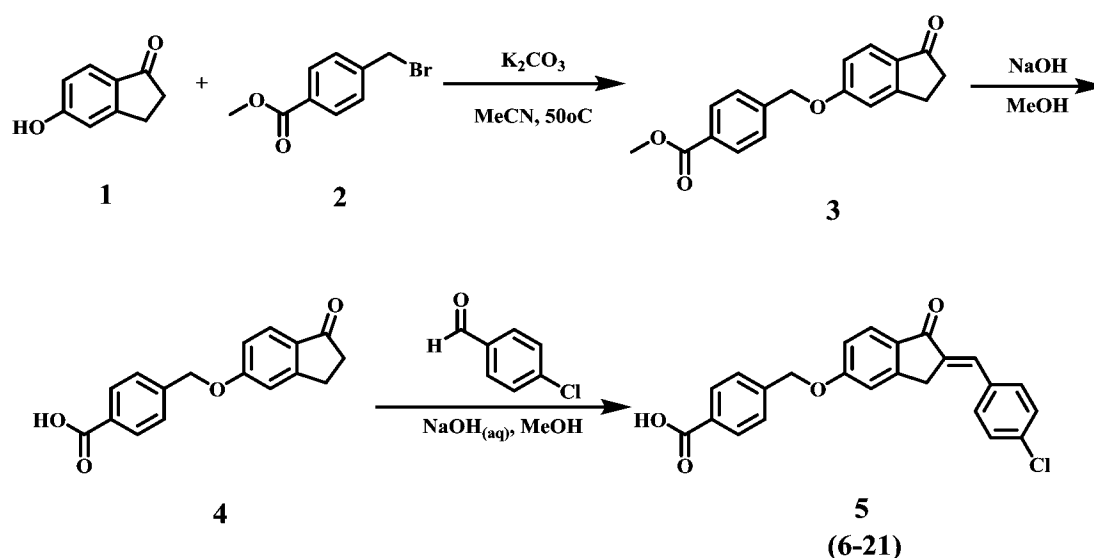
【0039】本發明苯並雜環衍生物具有抑制自分泌運動因子活性的效用，且可作為自分泌運動因子抑制劑。

【0040】本發明苯並雜環衍生物可利用任何本領域習知方法製備。舉例而言，下列流程圖說明用於製備本發明苯並雜環衍生物的典型合成途徑。

【0041】A. 化合物製備

【0042】1. 化合物3-21

【0043】流程圖1



【0044】欲製備化合物3-5，請參照流程圖1。

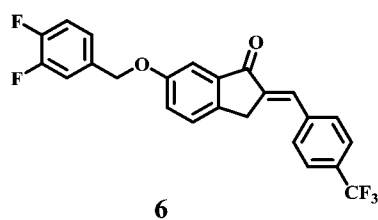
【0045】將含有5-羥基茛萘酮(1) (2.5 g, 16.9 mmol)、溴化烷基(2) (3.86 g, 16.9 mmol)、及 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4.7 g, 33.8 mmol)的ACN (50 mL)混合溶液在 $50^\circ\text{C}$ 下攪拌16小時。在冷卻至室溫後，將DCM (50 mL)加入混合物中，且混合物通過矽藻土過濾。濃縮濾液，以乙醚清洗所得材料，得到產物為固體產物3。固體產物3為化合物3，其產量為3.2 g (10.8 mmol)。

【0046】 在室溫下，將1N NaOH溶液(5 mL)加入含有化合物3 (2.5 g, 8.4 mmol)之共溶劑THF : MeOH=1.1 (50 mL)溶液中5小時。濃縮反應混合物以移除有機溶劑。以水稀釋殘餘物且以2N HCl<sub>(aq)</sub>酸化至pH 4。過濾所得白色沉澱物、以H<sub>2</sub>O與乙醚清洗、真空乾燥，得到產物為固體產物4。固體產物4為化合物4，其產量為1.4 g (5.0 mmol)。

【0047】 在室溫下，將1N NaOH溶液(2 mL)加入含有化合物4 (100 mg, 0.4 mmol)與4-氯苯甲醛(55.0 mg, 0.4 mmol)的MeOH (2 mL)混合物中16小時。濃縮反應混合物以移除有機溶劑。以水稀釋殘餘物且以2N HCl<sub>(aq)</sub>酸化至pH 4。過濾所得白色沉澱物、以H<sub>2</sub>O與乙醚清洗、真空乾燥，得到產物為固體產物5。固體產物5為化合物5，其產量為52.3 g (0.13 mmol)。化合物5，<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7.96 (d, 2H), 7.80-7.76 (m, 3H), 7.55 (d, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.07 (s, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>4</sub> 404.08，觀察值405.1 [M+H]<sup>+</sup>。

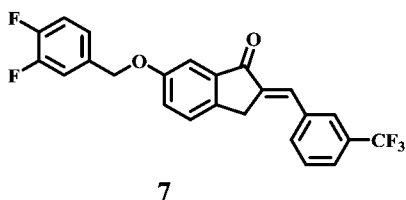
【0048】 化合物6-21亦依據上述流程圖1產生。

【0049】



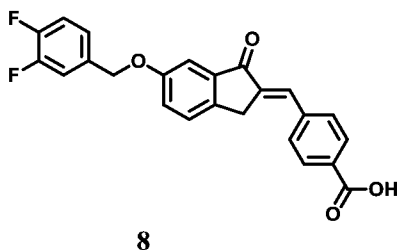
【0050】 化合物6，<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.78-7.72 (m, 4H), 7.67 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.00 (s, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>F<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 430.10，觀察值453.1 [M+Na]<sup>+</sup>。

【0051】



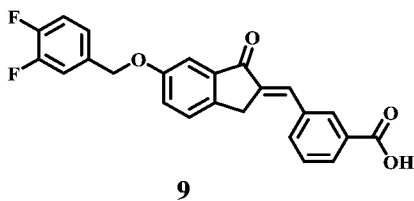
【0052】 化合物7，<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.90 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.66-7.65 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.00 (s, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>F<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 430.10，觀察值453.1 [M+Na]<sup>+</sup>。

【0053】



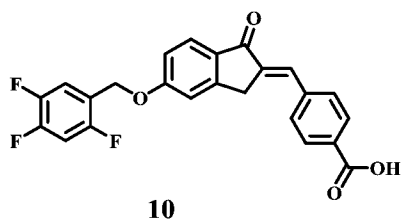
【0054】 化合物8，<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.04-8.02 (d, 2H), 7.91-7.88 (d, 2H), 7.63-7.35 (m, 7H), 5.20 (s, 2H), 4.09 (s, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 406.10，觀察值407.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0055】



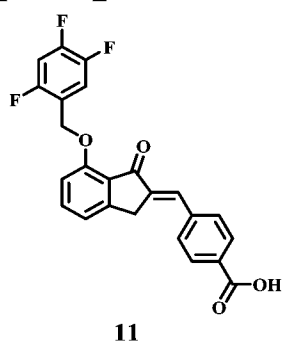
【0056】 化合物9，<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.30 (s, 1H), 8.00-7.98 (d, 2H), 7.66-7.35 (m, 8H), 5.21 (s, 2H), 4.08 (s, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 406.10，觀察值407.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0057】



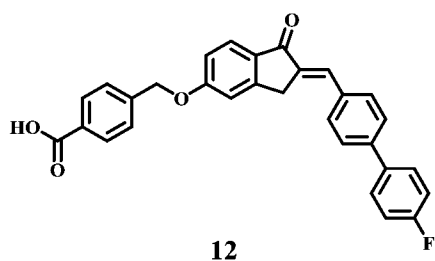
**【0058】** 化合物10，<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.02 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.14 (s, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 424.09，觀察值425.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0059】**



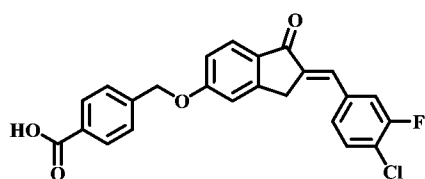
**【0060】** 化合物11，<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 8.03-7.84 (m, 5H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.13 (s, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 424.09，觀察值425.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0061】**



**【0062】** 化合物12，<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 8.00-7.97 (d, 2H), 7.87-7.74 (m, 8H), 7.62-7.59 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.16-7.12 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.12 (s, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>30</sub>H<sub>21</sub>FO<sub>4</sub> 464.14，觀察值465.3 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0063】

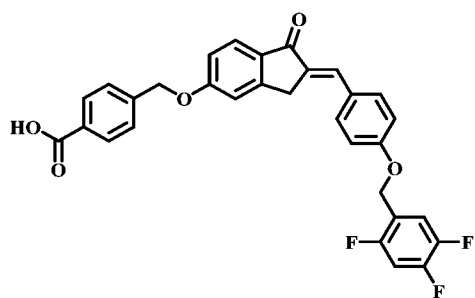


13

【0064】 化合物13， $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO):  $\delta$  7.98 (d, 2H), 7.83-7.69

(m, 3H), 7.64-7.58 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.09 (s, 2H)。ESI-MS  $m/z$ 計算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{ClFO}_4$  422.07，觀察值423.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 【0065】

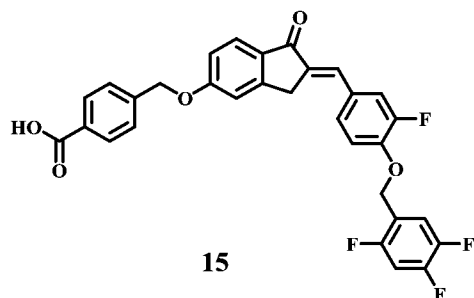


14

【0066】 化合物14， $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  7.86 (d, 2H), 7.80-7.70

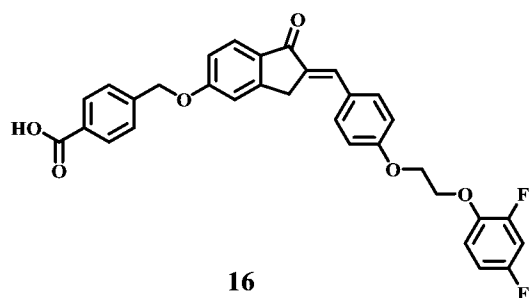
(m, 4H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.04 (s, 2H)。ESI-MS  $m/z$ 計算值 $\text{C}_{31}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_5$  530.13，觀察值531.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0067】

【0068】 化合物15，<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7.98 (d, 2H), 7.79-7.69

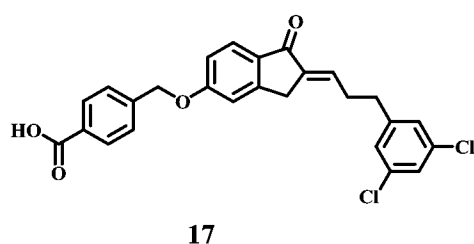
(m, 4H), 7.64-7.57 (m, 3H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.05 (s, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>31</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 548.12，觀察值549.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0069】

【0070】 化合物16，<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7.97 (d, 2H), 7.30 (d, 3H),

7.58 (d, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.35-7.24 (m, 3H), 7.12 (d, 3H), 7.06-7.01 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.41 (s, 4H), 4.03 (s, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>32</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>O<sub>6</sub> 542.15，觀察值543.2 [M+H]<sup>+</sup>。

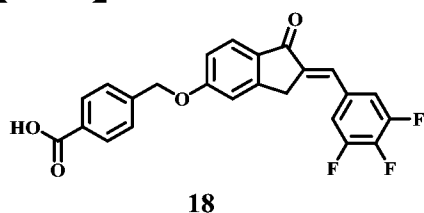
【0071】





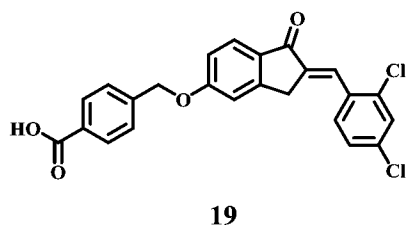
【0072】 化合物17，<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.05 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.57 (d, 3H), 7.25 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 6.76-6.73 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.64 (t, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>466.07，觀察值489.1 [M+Na]<sup>+</sup>。

【0073】



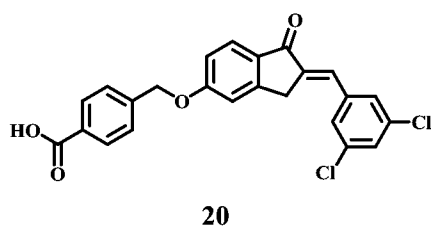
【0074】 化合物18，<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7.94 (d, 2H), 7.76-7.72 (m, 3H), 7.55 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.11 (s, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>424.09，觀察值425.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0075】



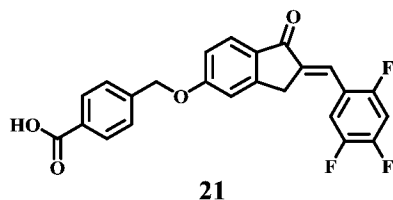
【0076】 化合物19，<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7.99-7.93 (m, 3H), 7.76 (d, 2H), 7.64-7.54 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.03 (s, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>438.04，觀察值439.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0077】



【0078】 化合物20，<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 8.11 (d, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.12 (s, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>438.04，觀察值439.2 [M+H]<sup>+</sup>。

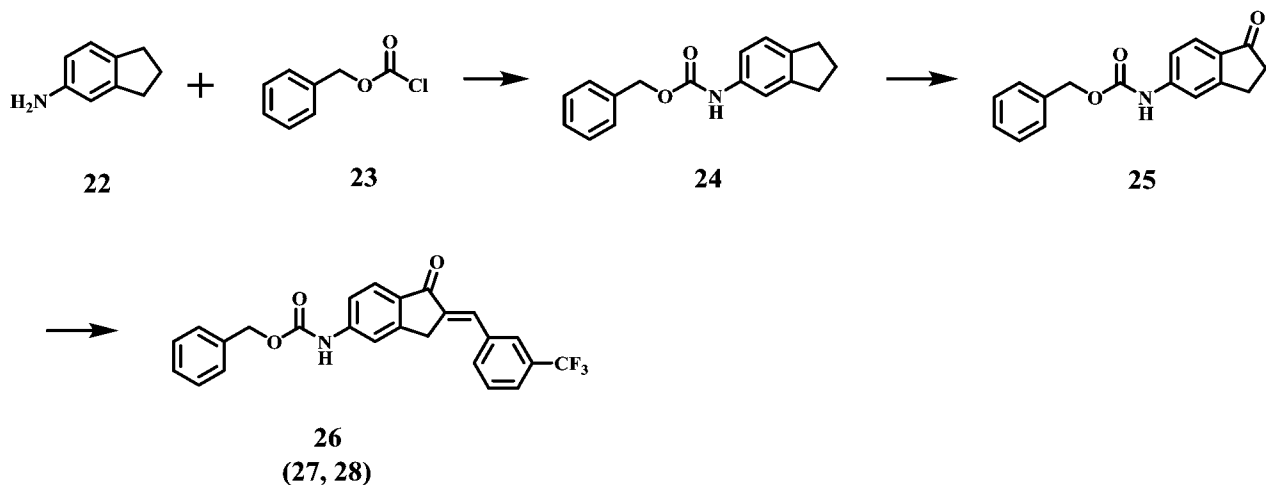
【0079】



【0080】 化合物21，<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7.91-7.86 (m, 3H), 7.88-7.69 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.09 (s, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>424.09，觀察值425.2 [M+Na]<sup>+</sup>。

【0081】 2. 化合物24-28

【0082】 流程圖2



【0083】 欲製備化合物24-26，請參照流程圖2。

【0084】 在0°C下，將NaHCO<sub>3</sub> (2.02 g, 24.0 mmol)加入含有苯胺衍生物(22) (2.04 g, 21.9 mmol)的50 mL THF溶液中，接著將氯甲酸苄基酯(23) (3.4 mL, 24.0 mmol)加入其中。在30分鐘後，將反應混合物加溫至室溫，攪拌整夜。

【0085】 反應混合物以H<sub>2</sub>O淬滅且以3×20 mL的EtOAc萃取。合併的有機層經MgSO<sub>4</sub>乾燥且真空濃縮，得到苄基苯基胺基甲酸酯衍生物(化合物24)，為白色固體，其未進一步純化即使用。化合物24之產量為4.97 g (21.9 mmol)。

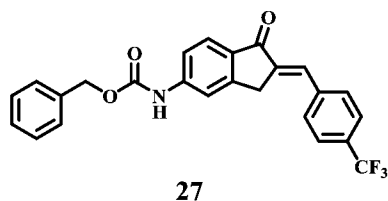
【0086】 在0°C下，將溶於AcOH水溶液(10 mL，50%)的CrO<sub>3</sub> (2.57 g，25.7 mmol)緩慢加入含有化合物24 (2.00 g，8.5 mmol)的AcOH (10 mL)溶液中。將反應混合物加溫至室溫，且攪拌1小時。

【0087】 將反應混合物真空濃縮，接著以1N NaOH鹼化，且以3×30 mL的EtOAc萃取。合併的有機層經MgSO<sub>4</sub>乾燥且真空濃縮，得到1-茛酮衍生物(化合物25)，為白色固體，其未進一步純化即使用。化合物25之產量為1.81 g (6.4 mmol)。

【0088】 將1N NaOH (0.5 mL)加入化合物25 (50 mg，0.178 mmol)與3-(三氟甲基)-苯甲醛(33 mg，0.190 mmol)溶於MeOH(5 mL)的混合物中。將反應混合物在室溫攪拌整夜，將反應混合物以冷水稀釋。過濾收集沉澱固體並用MeOH洗淨。所得產物為化合物26，且其產量為56 mg(0.128 mmol)。化合物26，<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.89-7.80 (m, 4H), 7.66-7.56 (m, 3H), 7.44-7.36 (m, 4H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.03 (s, 2H). ESI-MS *m/z* 計算值C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> 437.12，觀察值 438.2 [M+H]<sup>+</sup>。

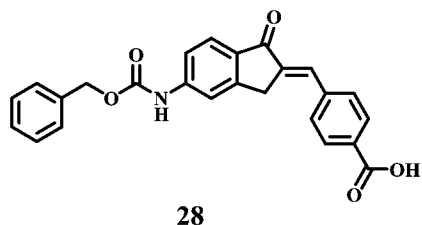
【0089】 化合物27與28亦依據上述流程圖2產生。

【0090】



【0091】 化合物27， $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.87-7.85 (m, 1H), 7.72-7.70 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 7.40-7.37 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.03 (s, 2H)。ESI-MS  $m/z$ 計算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_3$  437.12，觀察值438.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

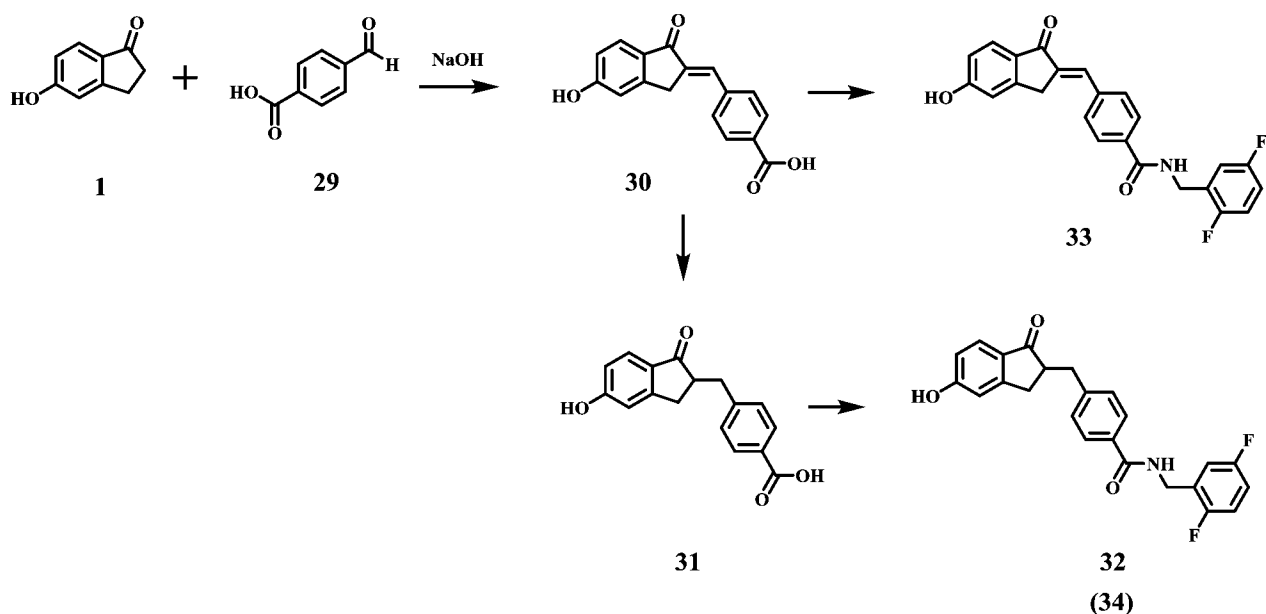
【0092】



【0093】 化合物28， $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  10.39 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, 2H), 7.90-7.88 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.75-7.73 (d, 1H), 7.55-7.36 (m, 7H), 5.21 (s, 2H), 4.13 (s, 2H)。ESI-MS  $m/z$ 計算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{NO}_5$  413.13，觀察值414.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0094】 3. 化合物30-37

【0095】 流程圖3



【0096】 欲製備化合物30-33，請參照流程圖3。

【0097】 將1N NaOH加入含有5-羥基茛酮(1)與醛(29)的MeOH溶液中。溶液在室溫下攪拌整夜。反應混合物以1N HCl中和，且收集沉澱物，並以MeOH清洗。固體(30)未進一步純化即使用。

【0098】 在室溫下，將含有苯甲酸(500 mg, 1.78 mmol)與Pd-C (100 mg)的MeOH (100 mL)溶液在氫氣環境中攪拌3小時。隨後過濾混合物，蒸發濾液，得到固體(化合物31)，其未進一步純化即使用。化合物31之產量為465 mg (1.65 mmol)。

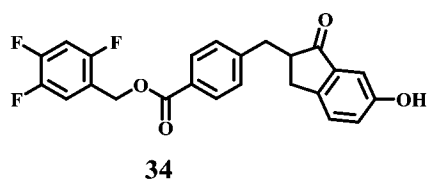
【0099】 在0°C下，將TEA (0.1 mL, 0.71 mmol)與EDCI (102 mg, 0.53 mmol)加入含有化合物31 (100 mg, 0.35 mmol)、(2,5-二氟苯基)甲胺(76 mg, 0.53 mmol)、及HOBt (24 mg, 0.18 mmol)的DCM/DMF (6 mL, 5:1)混合物中。在加入後，將反應混合物緩慢升溫至室溫且攪拌整夜。

【0100】 在減壓下蒸發溶劑。將粗殘餘物溶於EtOAc，接著以飽和NH<sub>4</sub>Cl、飽和NaHCO<sub>3</sub>、及鹵水清洗。合併的有機層經MgSO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。粗產物以矽膠管柱純化，其以1:2己烷-EtOAc作為沖提液。所得產物為化合物32，其產量為51 mg (0.125 mmol)。化合物32，<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 9.00 (s, 1H), 7.83-7.80 (d, 2H), 7.52-7.49 (d, 1H), 7.39-7.36 (d, 2H), 7.29-7.08 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.49-4.47 (d, 2H), 3.22-3.16 (dd, 1H), 3.05-2.89 (m, 2H), 2.73-2.65 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> 407.13，觀察值430.2 [M+Na]<sup>+</sup>。

【0101】 在0°C下，將TEA (0.1 mL, 0.71 mmol)與EDCI (102 mg, 0.53 mmol)加入含有化合物30 (100 mg, 0.35 mmol)、(2,5-二氟苯基)甲胺(76 mg, 0.53 mmol)、及HOBt (24 mg, 0.18 mmol)之DMF (3 mL)混合物中。在加入後，反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌整夜。反應混合物以飽和NH<sub>4</sub>Cl稀釋。收集由此形成的沉澱

物，並以乙醚與甲醇清洗。所得產物為化合物33，其產量為40 mg (0.099 mmol)。  
 化合物33， $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  9.20-9.17 (m, 2H), 8.00-7.98 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.86-7.84 (d, 2H), 7.66-7.64 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.29-7.08 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.69-6.65 (d, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.06 (s, 1H)。ESI-MS  $m/z$ 計算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_3$  405.12，觀察值406.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0102】 化合物34亦依據上述流程圖3產生。

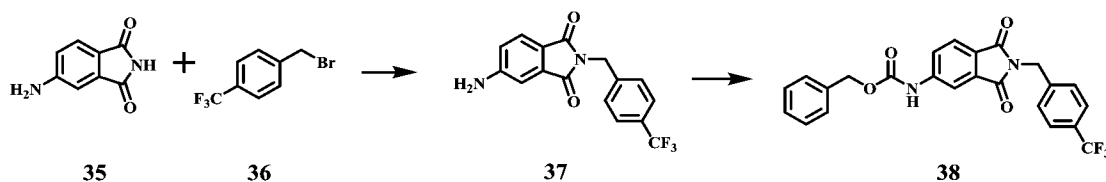


【0103】 化合物34， $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.92 (d, 2H), 7.33-7.25 (m, 3H), 6.98-6.92 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.64 (s, 1H), 3.13-2.84 (m, 4H)。ESI-MS  $m/z$ 計算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_4$  426.11，觀察值427.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0104】 4. 化合物37-38

【0105】 流程圖4

【0106】



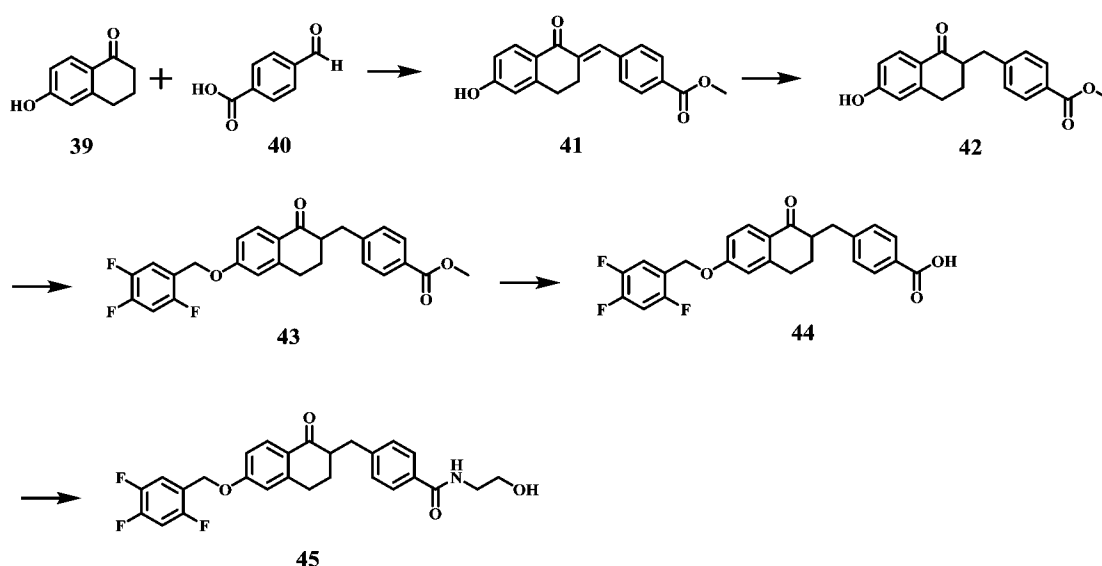
【0107】 欲製備化合物37-38，請參照流程圖4。

【0108】 將氫氧化鉀(0.415 g，7.4 mmol)加入含有4-胺基鄰苯二甲醯亞胺(35) (1.00 g，6.17 mmol)的二甲基甲醯胺(50 ml)溶液中，且混合物在環境溫度下攪拌。在2小時後，將4-三氟甲基苄基溴化物(36) (1.9 mL，12.34 mmol)進一步加

入混合物中，且混合物另外攪拌18小時。將水(100 ml)與乙酸乙酯(100 ml)加入，分離所得各相。有機相以鹵水清洗、硫酸鈉乾燥、及真空濃縮。利用矽膠層析法(梯度：0-50%溶於環己烷的乙酸乙酯)純化，得到化合物37之黃色固體(0.750 g，38%產率)：Rf = 0.2 (己烷/乙酸乙酯2:1 v/v)。將化合物37 (0.20 g，0.62 mmol)溶於二氯甲烷(5 ml)，並以氫氣沖洗。將氯甲酸苄酯(0.1 mL，0.74 mmol)與三乙基胺(0.60 mmol)加入胺溶液中，且所得混合物在環境溫度下攪拌2小時。在真空下移除二氯甲烷後，將乙酸乙酯(20 ml)與10%檸檬酸(20 ml)加入其中，將所產生的相分離。將有機相以10%碳酸氫鈉(20 ml)與鹵水(20 ml)清洗、以硫酸鈉乾燥、及真空濃縮。將殘餘物利用矽膠層析法純化，所得產物為化合物38。化合物38，<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.93 (s, 1H), 7.75 (dd, 2H), 7.55 (dd, 4H), 7.41-7.38 (m, 5H), 7.03 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.87 (s, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>454.11，觀察值477.1 [M+ Na]<sup>+</sup>。

【0109】 5. 化合物41-45

【0110】 流程圖5



【0111】 欲製備化合物41-45，請參照流程圖5。

【0112】 將含有6-羥基-1-四氫萘酮(39) (1.0 g, 6.16 mmol)、4-羧基苯甲醛(1.0 g, 6.66 mmol)、及濃HCl(50.0 mL)的甲醇(75.0 mL)混合物迴流加熱18小時。將混合物冷卻至室溫，然後過濾。殘餘物以少量甲醇清洗且真空乾燥，得到化合物41 (1.40 g, 74%)，為淡褐色固體。

【0113】 在室溫下，將含有化合物41 (1.40 g, 4.54 mmol)與10%鈹炭(0.15g)的甲醇(200 mL)混合物在氫氣環境中攪拌18小時。通過矽藻土床過濾除去鈹，並將濾液真空濃縮。利用管柱層析法純化(己烷/EA=2:1)，得到灰白色蓬鬆固體化合物42 (1.35 g, 96%)。

【0114】 將碳酸鉀(0.30 g, 2.2 mmol)加入含有化合物42 (1.0 mmol)與2,4,5-三氟苄基溴化物(0.27 g, 1.2 mmol)的乙腈(15 mL)溶液，且混合物在20°C下攪拌整夜。反應混合物減壓濃縮並以水稀釋，且有機材料以乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。有機層以水(2×20 mL)與鹵水(20 mL)清洗、以無水MgSO<sub>4</sub>乾燥、及過濾，且在減壓下除去溶劑。產物以管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷，1:4)，得到化合物43，其產率為80%。

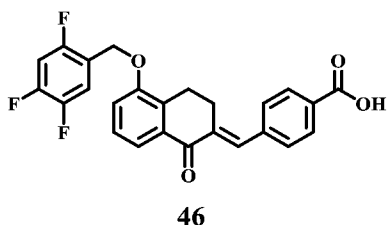
【0115】 將氫氧化鈉水溶液(1 N, 1.0 mL, 1.0 mmol)加入含有化合物43 (200 mg, 0.44 mmol)的THF (5.0 mL)溶液中，以形成一混合物，並在室溫下攪拌。在24小時後，反應混合物在減壓下蒸發。以水稀釋殘餘物(5.0 mL)，以1 N HCl水溶液(2.0 mL)酸化，得到白色固體化合物44，150 mg (77%)。化合物44，<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 7.87 (d, 1H), 7.75 (d, 3H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.01-6.98 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.27 (dd, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.57 (dd, 1H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 1H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 440.12，觀察值441.1 [M+H]<sup>+</sup>。



【0116】 在25°C下，含有羧酸(44)(50.0 mg)、EDCI (39.1 mg)、HOBt (31.1 mg)、及NMM(25.0  $\mu$ l)的二氯甲烷(10 mL)混合物在氮氣環境中以磁力方式攪拌。將混合物在25°C下攪拌10分鐘後，將2-氨基乙-1-醇(7.6  $\mu$ l)加入一部分混合物中。反應混合物另外攪拌16小時。所得混合物以NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq)</sub>與二氯甲烷(3x50 mL)萃取。合併的萃取物經MgSO<sub>4</sub>乾燥、過濾、及濃縮。由此獲得的殘餘物利用乙醚清洗而純化，得到化合物45 (12.3 mg, 22%產率)，為固體。化合物45，<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta$  8.36 (t, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.79-7.60 (m, 4H), 7.32 (d, 2H), 7.02-6.98 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.71 (t, 1H), 3.49 (q, 2H), 3.27-3.20 (m, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.73-2.49 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H)。ESI-MS  $m/z$ 計算值C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> 483.17，觀察值506.2 [M+Na]<sup>+</sup>。

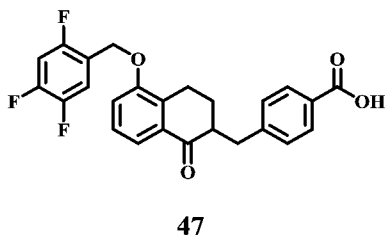
【0117】 化合物46與47亦依據上述流程圖5的類似方法產生。

【0118】



【0119】 化合物46，<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO):  $\delta$  8.01-7.99 (d, 2H), 7.77-7.62 (m, 6H), 7.42 (s, 1H), 7.41-7.40 (d, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.08-3.05 (t, 2H), 2.92-2.89 (t, 2H)。ESI-MS  $m/z$ 計算值C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 438.11，觀察值439.2 [M+H]<sup>+</sup>。

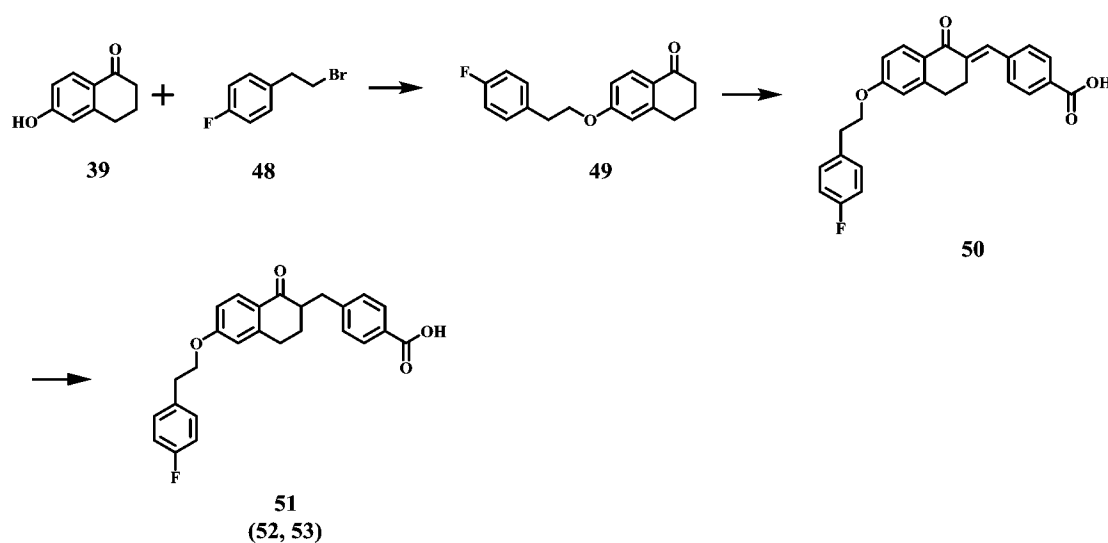
【0120】



【0121】 化合物47，<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.04-8.02 (d, 2H), 7.73-7.72 (d, 1H), 7.40-7.38 (d, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.08-7.06 (d, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.53-4.49 (dd, 1H), 3.16-3.10 (dt, 1H), 2.83-2.69 (m, 3H), 2.18-2.12 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 440.12，觀察值463.2 [M+Na]<sup>+</sup>。

【0122】 6. 化合物49-53

【0123】 流程圖6



【0124】 欲製備化合物49-51，請參照流程圖6。

【0125】 將6-羥基-1-四氫萘酮(39) (1.0 g, 6.16 mmol)懸浮於含有K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0 g, 14.46 mmol)與KI (0.5 g)的DMF (15 mL)。反應溶液以4-氟苯乙基溴化物(48) (1.5 g, 7.38 mmol)處理，並在80°C下加熱16小時。反應過程以矽膠TLC配合乙酸乙酯:己烷(1:3)監測。完成後，將反應物通過矽藻土墊過濾並真空濃縮。由此獲得的粗產物利用管柱層析法(乙酸乙酯/己烷，1:4)純化，得到化合物49 (1.2 g, 68%)。

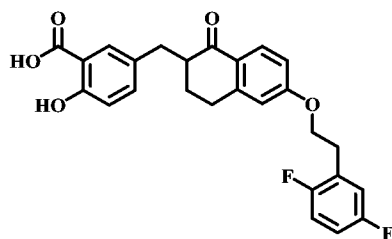
【0126】 將2 mL的2N NaOH加入含有化合物49 (0.5 g, 1.76 mmol)與4-羧基苯甲醛(0.26 g, 1.76 mmol)的10 mL EtOH攪拌溶液中。溶液在室溫下攪拌20小時，

所得產物以10% HCl酸化，收集沉澱物，並以水與冷的EtOH充分清洗。將所得固體真空乾燥，以得到0.51 g (69%)化合物50，為灰白色固體。化合物50，<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta$  8.01-7.98 (d, 2H), 7.94-7.91 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63-7.60 (d, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H), 6.97-6.93 (m, 2H), 4.31-4.26 (t, 2H), 3.08-3.04 (m, 4H), 2.93-2.89 (t, 2H)。ESI-MS  $m/z$ 計算值C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>FO<sub>4</sub>416.14，觀察值417.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0127】 在室溫下，含有化合物50 (0.50 g，1.2 mmol)與10%鈰炭(0.1 g)的甲醇(100 mL)混合物在氫氣環境中攪拌18小時。通過矽藻土床過濾除去鈰，並將濾液真空濃縮。利用管柱層析法純化(己烷/EA=1:6)，得到白色固體化合物51 (0.35 g，70%)。化合物51，<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.05-8.02 (m, 3H), 7.34-7.32 (d, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.84-6.81 (dd, 1H), 6.65-6.64 (d, 1H), 4.20-4.17 (t, 2H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.09-3.06 (t, 2H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 1H)。ESI-MS  $m/z$ 計算值C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>FO<sub>4</sub>418.16，觀察值419.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0128】 化合物52與53亦依據上述流程圖6產生。

【0129】



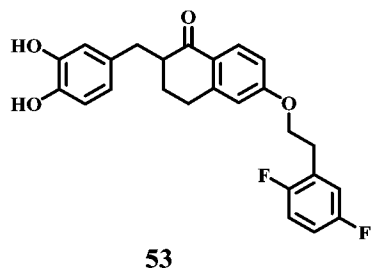
52

【0130】 化合物52，<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.94-7.91 (d, 1H), 7.71-7.70 (d, 1H), 7.17-7.05 (m, 3H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.86-6.83 (dd, 1H), 6.77-6.76 (d, 1H), 6.75-6.73 (d, 1H), 4.29-4.25 (t, 2H), 3.27-3.26 (d, 1H), 3.14-3.11 (t, 2H), 2.98-

第 29 頁，共 77 頁(發明說明書)

2.83 (m, 2H), 2.71-2.51 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.75-1.69 (m, 1H) 。 ESI-MS  $m/z$  計算值 $C_{26}H_{22}F_2O_5$  452.14 ， 觀察值453.2  $[M+H]^+$  。

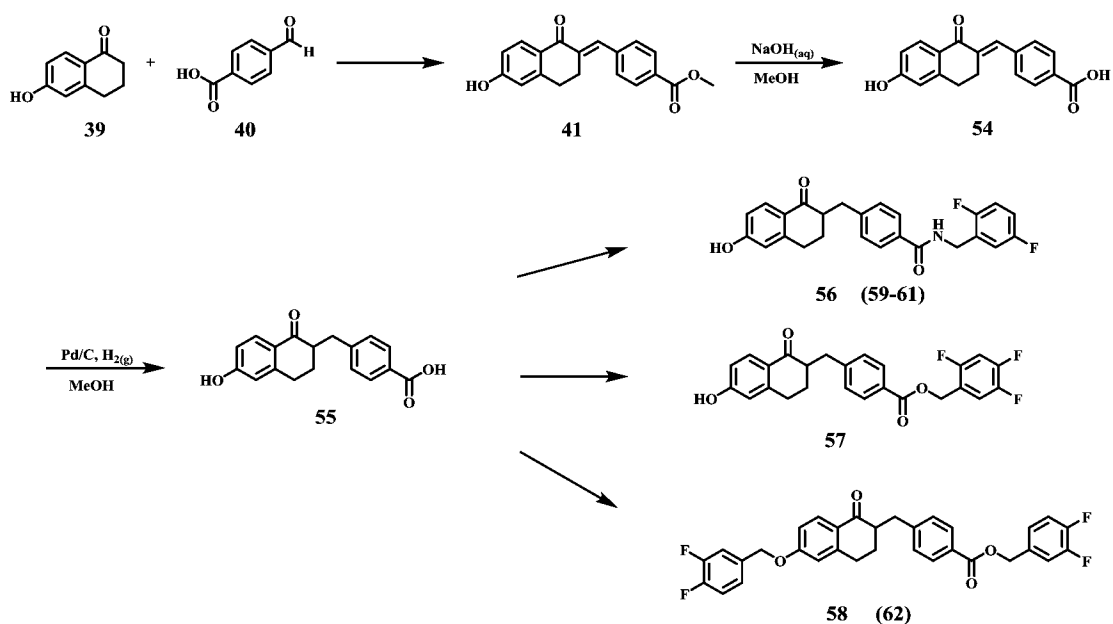
## 【0131】



【0132】 化合物53， $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.03-8.00 (d, 1H), 7.04-6.88 (m, 3H), 6.83-6.63 (m, 5H), 5.20 (br, 2H), 4.31-4.27 (t, 2H), 3.35-3.29 (dd, 1H), 3.14-3.09 (t, 2H), 2.89-2.84 (m, 2H), 2.67-2.51 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 1H) 。 ESI-MS  $m/z$ 計算值 $C_{25}H_{22}F_2O_4$  424.15 ， 觀察值425.2  $[M+H]^+$  。

## 【0133】 7. 化合物54-62

## 【0134】 流程圖7



【0135】 欲製備化合物54-58，請參照流程圖7。

【0136】 將含有6-羥基-1-四氫萘酮(39)(1.0 g, 6.16 mmol)、4-羧基苯甲醛(40)(1.0g, 6.66 mmol)、及濃HCl (50.0 mL)的甲醇(75.0 mL)混合物迴流加熱18小時。將混合物冷卻至室溫，然後過濾。殘餘物以少量甲醇清洗且真空乾燥，得到化合物41 (1.40 g, 74%)，為淡褐色固體。

【0137】 在室溫下，將2N NaOH溶液(5 mL)加入含有化合物41 (2.5 g, 8.4 mmol)的THF:MeOH=1.1 (50 mL)共溶劑之溶液中5小時。濃縮反應混合物以移除有機溶劑。以水稀釋殘餘物且以2N HCl<sub>(aq)</sub>酸化至pH 4。過濾所得白色沉澱物、以H<sub>2</sub>O與乙醚清洗、真空乾燥，得到產物為固體產物化合物54，其產量為1.4 g (5.0 mmol)。

【0138】 在室溫下，含有化合物54 (1.6 g, 5.4 mmol)與10% Pd/C (乾燥, 0.5 g)的MeOH (100 mL)混合物在H<sub>2</sub>環境中(1 atm)攪拌16小時。混合物通過矽藻土過濾，並濃縮濾液。不純化殘餘物，得到一產物化合物55，其產量為1.6 g (5.4 mmol)。

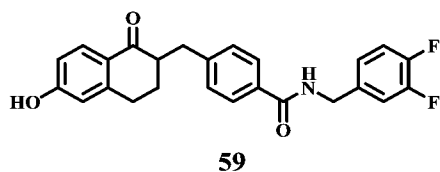
【0139】 將EDC-HCl (123.9 mg, 0.65 mmol)、(2,5-二氟苯基)甲胺(108.3 µl, 0.92 mmol)、及HOBt (99 mg, 0.65 mmol)加入含有化合物55 (137.0 mg, 0.46 mmol)、NMM (76.2 µl, 0.69 mmol)、及DMF (0.2 mL)的DCM (2.0 mL)的混合溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。之後，混合物以EtOAc與H<sub>2</sub>O萃取。將有機層乾燥(MgSO<sub>4</sub>)且真空濃縮，所得產物為固體產物(化合物56)。其產量為60 mg (0.142 mmol)。化合物56，<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.87 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.14-7.08 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.41 (d, 1H), 2.89-2.85 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.77-1.69 (m, 1H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> 421.15，觀察值422.5 [M+H]<sup>+</sup>。

【0140】 在室溫下，將含有化合物55 (200 mg, 0.7 mmol)、1-(溴甲基)-2,4,5-三氟苯(99.0  $\mu$ l, 0.5 mmol)、KI (100.0 mg, 0.6 mmol)、及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (206.0 mg, 1.5 mmol)的MeCN (5 mL)混合溶液攪拌16小時。混合物以H<sub>2</sub>O與EtOAc稀釋。將有機層分離、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、及濃縮。所得材料以矽膠管柱層析法純化(EA:Hex=1:1)，得到產物化合物57，其產量為10 mg (0.02 mmol)。化合物57，<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.02-7.98 (m, 3H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.54-3.51 (m, 1H), 2.88-2.85 (m, 2H), 2.76-2.71 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 1H), 2.01-1.76 (m, 1H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 440.12，觀察值441.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0141】 在室溫下，將含有化合物55 (100 mg, 0.3 mmol)、4-(溴甲基)-1,2-二氟苯(54.7 mg, 0.4 mmol)、及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (103.0 mg, 1.1 mmol)的DMF (2 mL)混合溶液攪拌16小時。混合物以H<sub>2</sub>O與EtOAc稀釋。將有機層分離、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、及濃縮。所得材料以矽膠管柱層析法純化(EA:Hex=1:4)，得到產物化合物58，其產量為20 mg (0.04 mmol)。化合物58，<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.06-7.98 (m, 3H), 7.33-7.20 (m, 4H), 7.19-7.16 (m, 4H), 6.88 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.52 (q, 1H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.74 (d, 2H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 1H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>32</sub>H<sub>24</sub>F<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 548.16，觀察值549.3 [M+H]<sup>+</sup>。

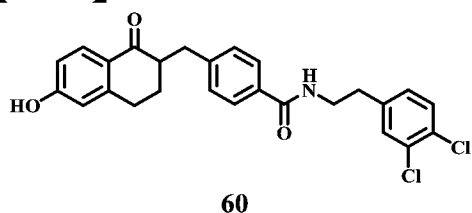
【0142】 化合物59-62亦依據上述流程圖7產生。

【0143】



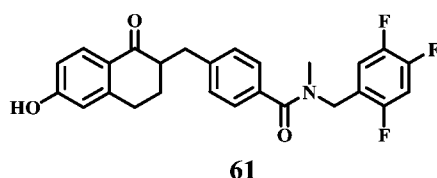
【0144】 化合物59，<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.86 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.24-7.15 (m, 3H), 6.70 (dd, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.40-3.25 (m, 1H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.75-2.71 (m, 2H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.77-1.64 (m, 1H)。  
ESI-MS *m/z*計算值C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> 421.15，觀察值422.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0145】



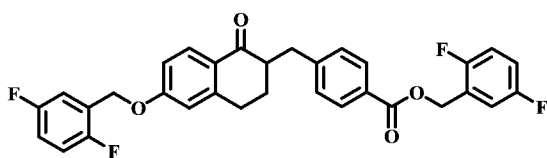
【0146】 化合物60，<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.88-7.86 (d, 1H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.34-7.32 (d, 2H), 7.20-7.17 (dd, 1H), 6.73-6.70 (dd, 1H), 6.62-6.61 (d, 1H), 3.60-3.57 (t, 2H), 3.41-3.38 (d, 1H), 2.92-2.86 (m, 4H), 2.77-2.73 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 1H)。  
ESI-MS *m/z*計算值C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> 467.11，觀察值468.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0147】



【0148】 化合物61，<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.97-7.95 (d, 1H), 7.40-7.38 (d, 2H), 7.29-7.27 (d, 2H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.72-6.70 (dd, 1H), 6.51-6.50 (d, 1H), 4.75 (br, 2H), 3.51-3.46 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.77-2.62 (m, 4H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.74-1.69 (m, 1H)。  
ESI-MS *m/z*計算值C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> 453.16，觀察值476.2 [M+Na]<sup>+</sup>。

【0149】

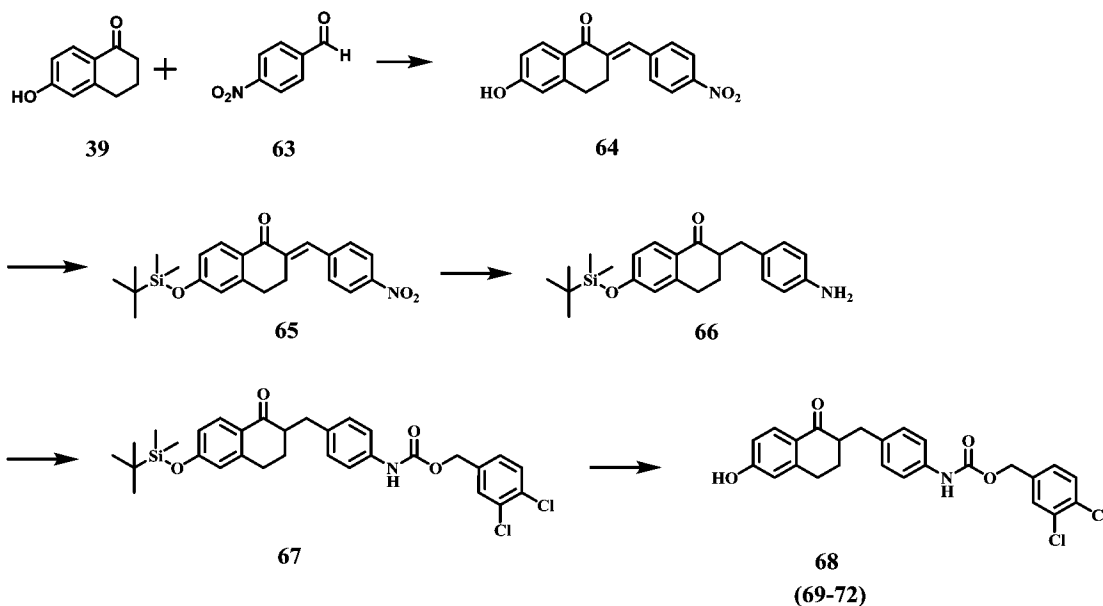


62

【0150】 化合物62， $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.07-8.00 (m, 3H), 7.32 (d, 2H), 7.26-7.16 (m, 2H), 7.10-6.96 (m, 4H), 6.93-6.90 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.53 (q, 1H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.72 (d, 2H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H)。ESI-MS  $m/z$ 計算值 $\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{O}_4$  548.16，觀察值549.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0151】 8. 化合物64-72

【0152】 流程圖8



【0153】 欲製備化合物64-68，請參照流程圖8。

【0154】 將含有6-羥基-1-四氫萘酮(39)(1.0 g, 6.16 mmol)、4-硝基苯甲醛(63)(1.0 g, 6.61 mmol)、及濃HCl(50.0 mL)的甲醇(75.0 mL)混合物迴流加熱18小時。將混合物冷卻至室溫，然後過濾。殘餘物以少量甲醇清洗且真空乾燥，得到化合物64(1.54 g, 85%)，為淡褐色固體。



【0155】 將氯-三級丁基二甲基矽烷(1.15 g, 7.62 mmol)加入含有6-羥基-1-四氫萘酮(1.5 g, 5.08 mmol)與咪唑(0.69 g, 10.16 mmol)的DMF (20 mL) 混合物中。反應混合物在室溫下攪拌4小時。將飽和NH<sub>4</sub>Cl (50 mL)加入反應混合物，接著收集沉澱固體並以冷水清洗。所得粗白色固體未進一步純化即使用，即化合物65，其產量為2.04 g (4.98 mmol)。

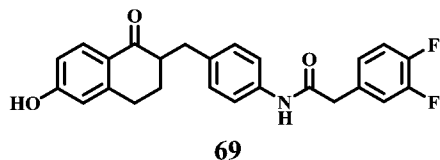
【0156】 在室溫下，含有化合物65 (1.20 g, 2.93 mmol)與Pd-C (240 mg)的MeOH (150 mL)溶液在氫氣環境中攪拌3小時。隨後過濾混合物，蒸發濾液，得到產物粗棕色油。粗棕色油未進一步純化即使用，即化合物66，其產量為1.09 g (2.87 mmol)。

【0157】 在0°C下，將DIPEA (0.36 mL, 2.10 mmol)與三光氣(230 mg, 0.77 mmol)加入含有化合物66 (268 mg, 0.70 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中。將反應混合物在相同溫度下攪拌1小時。之後，將反應混合物加溫至室溫，且進一步攪拌2小時。在減壓下蒸發溶劑。將粗反應混合物溶於二氯甲烷(10 mL)並冷卻至0°C，隨後將3,4-二氯苄基醇(186 mg, 1.05 mmol)與DIPEA (0.36 mL, 2.10 mmol)加入其中。在加入後，將反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌整夜。反應混合物以飽和NH<sub>4</sub>Cl淬滅，並以3×20 mL的EtOAc萃取。合併的有機層經MgSO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。粗產物以矽膠管柱純化，其以4:1己烷-EtOAc作為沖提液。所得產物為化合物67，其產量為249 mg (0.43 mmol)。

【0158】 將含有1 M四丁基氟化銨的THF (0.90 mL)加入含有化合物67 (175 mg, 0.30 mmol)的THF (5 mL)溶液中。將反應混合物攪拌3小時。在減壓下蒸發溶劑。粗殘餘物溶於EtOAc，並以3×10 mL的飽和NH<sub>4</sub>Cl清洗。合併的有機層經

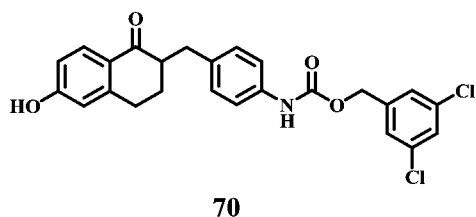
MgSO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。粗產物在矽膠管柱上純化，其以1:1己烷-EtOAc作為沖提液。所得產物為化合物68，其產量為72 mg (0.154 mmol)。

【0159】 化合物69-72亦依據上述流程圖8產生。

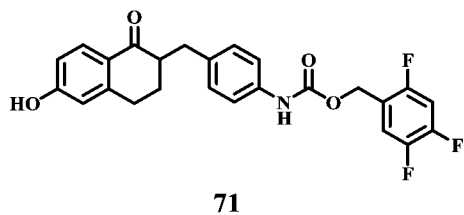


【0160】 化合物69，<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.87-7.85 (d, 1H), 7.48-7.46 (d, 2H), 7.27-7.14 (m, 3H), 7.19-7.17 (d, 2H), 6.72-6.69 (dd, 1H), 6.61-6.60 (d, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.28-3.27 (d, 1H), 2.91-2.78 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 1H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> 421.15，觀察值444.2 [M+Na]<sup>+</sup>。

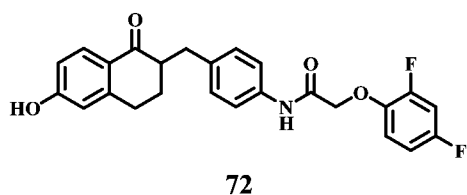
【0161】



【0162】 化合物70，<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.88-7.85 (d, 1H), 7.39-7.35 (m, 5H), 7.17-7.14 (d, 2H), 6.73-6.69 (dd, 1H), 6.61-6.60 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.27-3.26 (d, 1H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.70-2.57 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.73-1.66 (m, 1H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub> 469.08，觀察值492.1 [M+Na]<sup>+</sup>。



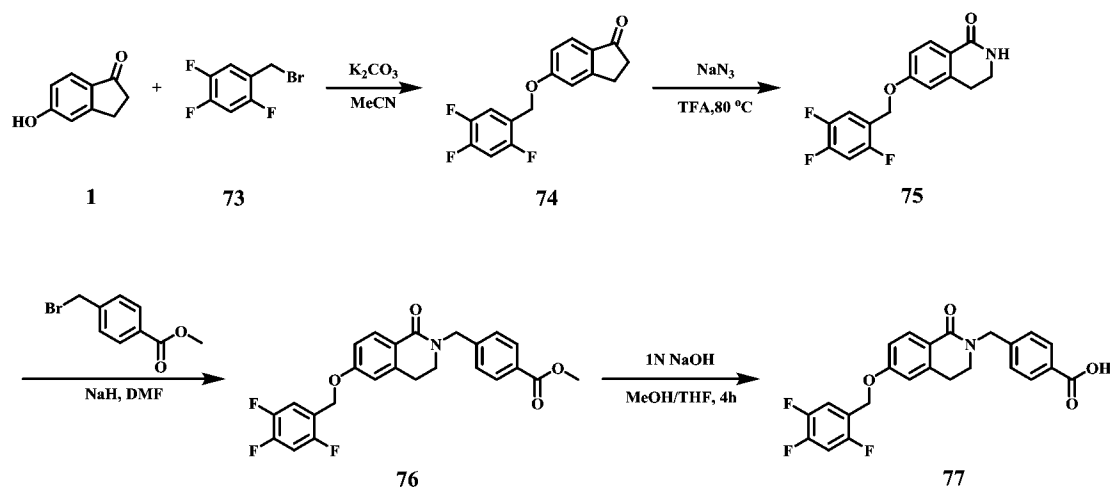
【0163】 化合物71，<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.02-7.99 (d, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.19-7.16 (d, 2H), 7.12-6.91 (m, 1H), 6.77-6.73 (dd, 1H), 6.63-6.62 (d, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.43-3.40 (m, 1H), 2.88-2.83 (m, 2H), 2.65-2.61 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 1H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> 455.13，觀察值478.2 [M+Na]<sup>+</sup>。



【0164】 化合物72，<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.94-7.91 (d, 1H), 7.71-7.70 (d, 1H), 7.17-7.05 (m, 3H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.86-6.83 (dd, 1H), 6.77-6.76 (d, 1H), 6.75-6.73 (d, 1H), 4.29-4.25 (t, 2H), 3.27-3.26 (d, 1H), 3.14-3.11 (t, 2H), 2.98-2.83 (m, 2H), 2.71-2.51 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.75-1.69 (m, 1H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 452.14，觀察值453.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0165】 9. 化合物74-77

【0166】 流程圖9



【0167】 欲製備化合物74-77，請參照流程圖9。

【0168】 在室溫下，將含有5-羥基茛酮(1) (1.0 g, 6.4 mmol)、溴化烷基(73) (941  $\mu$ l, 7.1 mmol)、及 $K_2CO_3$  (2.0 g, 14.1 mmol)的MeCN (50 mL)混合溶液攪拌16小時。濃縮混合物以除去有機溶劑。之後，將DCM (10 mL)加入混合物中，並過濾移除 $K_2CO_3$ 。濃縮濾液，未進一步純化，得到一固體產物，即化合物74，其產量為1.4g (4.8 mmol)。

【0169】 將 $NaN_3$ 加入含有化合物73 (0.5 g, 1.7 mmol)的TFA (15 mL)溶液，形成一混合物，並在80°C下將混合物攪拌3小時。在冷卻至室溫後，將 $H_2O$  (10 mL)加入混合物中，並濃縮混合物。殘餘物以EA與 $NaHCO_3$ 萃取。合併的有機層經 $MgSO_4$ 乾燥、過濾、及濃縮，未進一步純化，得到一固體產物，即化合物75，其產量為200.0 mg (0.7 mmol)。

【0170】 在室溫下，將NaH (60%, 40 mg, 1.3 mmol)緩慢加入含有化合物75 (200 mg, 0.65 mmol)的DMF (10 mL)溶液中，形成一混合物，且將混合物攪拌10分鐘。接著，溴化烷基(180 mg, 0.8 mmol)加入混合物中。之後，將反應混合物攪拌16小時。混合物以EtOAc與 $NaHCO_3$ 萃取。將有機層濃縮至乾燥。所得材料以矽膠管柱層析法(EA:Hex=1:1)純化，得到產物化合物76，其產量為180.0 mg (0.4 mmol)。

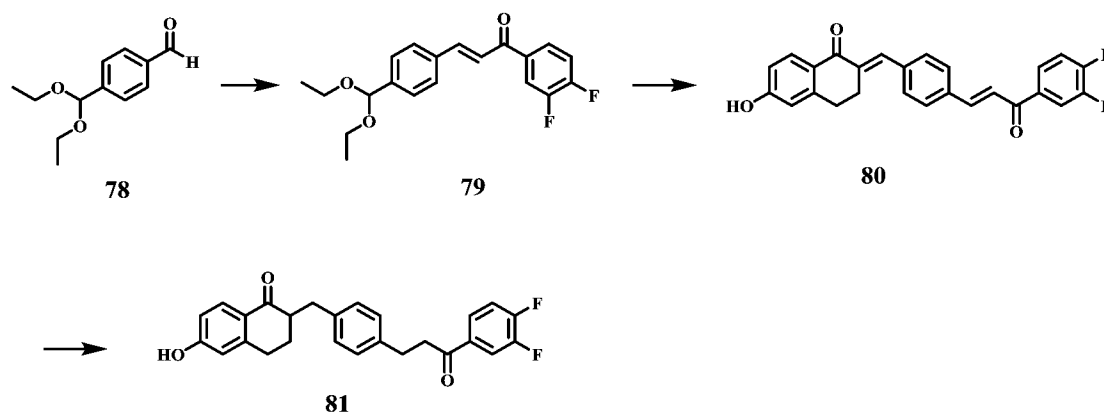
【0171】 在室溫下，將1N NaOH溶液(10 mL)加入含有化合物76 (180.0 mg, 0.4 mmol)的共溶劑THF:MeOH=1:1 (10 mL)溶液中4小時。濃縮反應混合物以移除有機溶劑。以水稀釋殘餘物且以2N  $HCl_{(aq)}$ 酸化至pH 4。過濾得到的白色沉澱物、以 $H_2O$ 與乙醚清洗、真空乾燥，得到產物為固體產物化合物77，其產量為143.0 mg (0.32 mmol)。化合物77， $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.02-7.95 (m, 3H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.84 (s, 2H),

第 38 頁，共 77 頁(發明說明書)

3.55 (t, 2H), 2.99 (t, 2H)。ESI-MS  $m/z$ 計算值 $C_{24}H_{18}F_3NO_4$  441.12，觀察值442.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0172】 10. 化合物79-81

【0173】 流程圖10



【0174】 欲製備化合物79-81，請參照流程圖10。

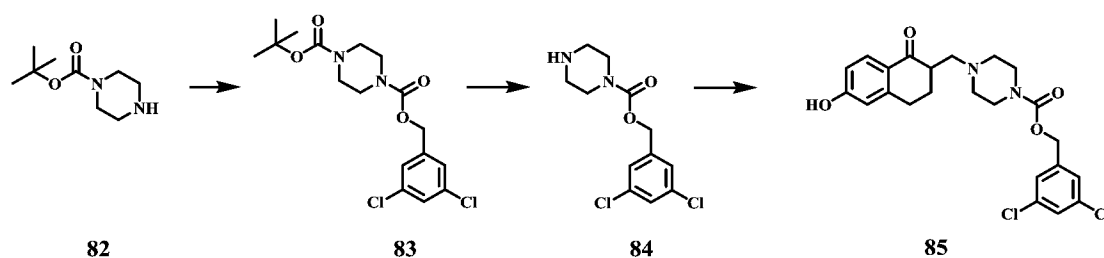
【0175】 將對苯二甲醛單二乙基乙縮醛(78) (0.63 g, 3.0 mmol)與3,4-二氟苯乙酮(0.45 g, 2.9 mmol)混合並溶於15 mL的甲醇，且在5°C下攪拌數分鐘。在數分鐘內，將4 mL的1N NaOH溶液(aq)逐滴加入上述溶液中。所得混合物在室溫下(27°C)攪拌18小時。藉由沉澱的出現及反應混合物的顏色變化，指示產物形成。以TLC監測反應，且在完成時，將酸化冰加入混合物中，以淬滅反應。收集沉澱物，為黃色粉末(化合物79)(0.78 g, 78%)。以粗黃色粉末(化合物79)用於下一步驟而未進一步純化。

【0176】 將含有6-羥基-1,4-二氫萘酮(0.33 g, 2 mmol)、黃色粉末(化合物79) (0.77 g, 2.22 mmol)、及濃HCl (5.0 mL)的甲醇(7.50 mL)混合物迴流加熱18小時。將混合物冷卻至室溫，然後過濾。殘餘物以少量甲醇清洗且真空乾燥，得到化合物80 (0.54 g, 65%)，為淡黃色固體。

【0177】 在室溫下，含有化合物80 (0.3 g, 0.72 mmol)與10%鈹炭(0.1g)的甲醇(20 mL)混合物在氫氣環境中攪拌18小時。通過矽藻土床過濾除去鈹，並將濾液真空濃縮。利用管柱層析法純化(己烷/EA=3:1)，得到棕色固體，即化合物81 (0.14 g, 47%)。化合物81，<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.01-7.98 (d, 1H), 7.81-7.69 (m, 2H), 7.27-7.12 (m, 5H), 6.81-6.77 (dd, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.44-3.39 (dd, 1H), 3.27-3.22 (m, 2H), 3.05-3.00 (m, 2H), 2.88-2.83 (m, 2H), 2.71-2.58 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 1H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 420.15，觀察值421.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0178】 11. 化合物83-85

【0179】 流程圖11



【0180】 欲製備化合物83-85，請參照流程圖11。

【0181】 在0°C下，將DIPEA (1.86 mL, 10.72 mmol)與三光氣(0.80 g, 2.68 mmol)加入含有哌嗪(82) (0.50 g, 2.68 mmol)的二氯甲烷(20 mL)溶液中。將反應混合物在相同溫度下攪拌1小時。接著，將反應混合物加溫至室溫，並另外攪拌2小時。在減壓下蒸發溶劑。之後，將反應混合物溶於二氯甲烷(20 mL)，並將3,5-二氯苄基醇(0.71 g, 4.02 mmol)與DIPEA (1.86 mL, 10.72 mmol)加入其中。在加入後，將反應混合物加熱迴流整夜。將反應混合物以飽和NH<sub>4</sub>Cl淬滅，並以3×20 mL的二氯甲烷萃取。合併的有機層經MgSO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。粗產物以矽

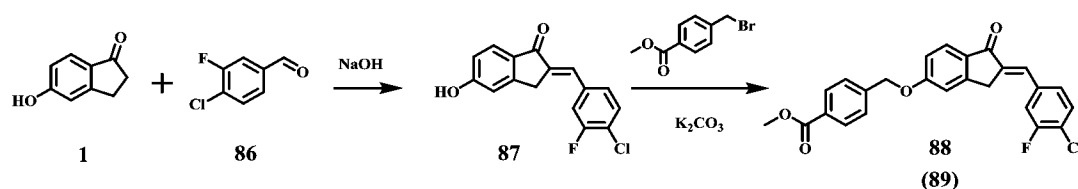
膠管柱純化，其以4:1己烷-EtOAc作為沖提液。所得產物為化合物83，其產量為0.87 g (2.22 mmol)。

【0182】 在0°C下，將含有4M HCl的1,4-二噁烷(5 mL)加至化合物83 (0.87 g, 2.22 mmol)中，且反應混合物在室溫下攪拌3小時。在減壓下蒸發溶劑。粗白色固體用於下一步驟而未進一步純化，即化合物84，其產量為0.75 g (2.09 mmol)。

【0183】 將濃HCl(0.1 mL)加入含有6-羥基-1-四氫萘酮(41 mg, 0.25 mmol)、對聚甲醛(77 mg, 1.25 mmol)、及哌嗪氫氨酸鹽(364 mg, 1.00 mmol)的*i*-PrOH (5 mL)混合物中，接著，混合物在80°C下加熱整夜。在減壓下蒸發溶劑。粗殘餘物溶於EtOAc，並以飽和NaHCO<sub>3</sub>清洗。合併的有機層經MgSO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。粗產物以矽膠管柱純化，其以1:1己烷-EtOAc作為沖提液。所得產物為化合物85，其產量為30 mg (0.065 mmol)。化合物85，<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.96-7.93 (d, 1H), 7.31-7.30 (t, 1H), 7.22-7.21 (d, 2H), 6.76-6.72 (dd, 1H), 6.66-6.65 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.54-3.47 (m, 5H), 2.95-2.90 (m, 4H), 2.67-2.51 (m, 3H), 2.44-2.30 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 1H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 462.11，觀察值463.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0184】 12. 化合物87-89

【0185】 流程圖12



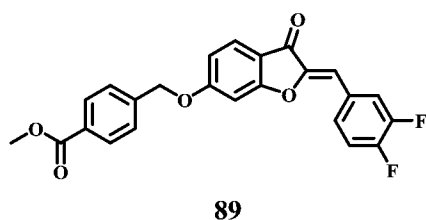
【0186】 欲製備化合物87-88，請參照流程圖12。

【0187】 在室溫下，將1N NaOH溶液(2 mL)加入含有5-羥基茛酮(1) (1.0 g，6.41 mmol)與醛(86) (1.02 g，7.05 mmol)的MeOH (2 mL)混合物中並攪拌16小時。濃縮反應混合物以移除有機溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析法純化(EA:Hex=1:1)，得到一產物，即化合物87，其產量為1.1 g (4.06 mmol)。

【0188】 在室溫下，將含有化合物87 (1.0 mg，1.74 mmol)、4-溴甲基苯甲酸甲酯(0.14 mL，0.61 mmol)、及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (210.8 mg，1.53 mmol)的DMF (10 mL)混合溶液攪拌16小時。濃縮混合物以除去有機溶劑。之後，將EA (10 mL)加入混合物中，並過濾混合物，以去除K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>。濾液以EA與NaHCO<sub>3</sub>萃取。有機層經MgSO<sub>4</sub>乾燥，且濃縮而不進一步純化，得到一固體產物，即化合物88，其產量為84.0 mg (0.20 mmol)。化合物88，<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 8.01 (d, 2H), 7.81 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.69-7.62 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>ClFO<sub>4</sub>436.09，觀察值438.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0189】 化合物89亦依據上述流程圖12產生。

【0190】

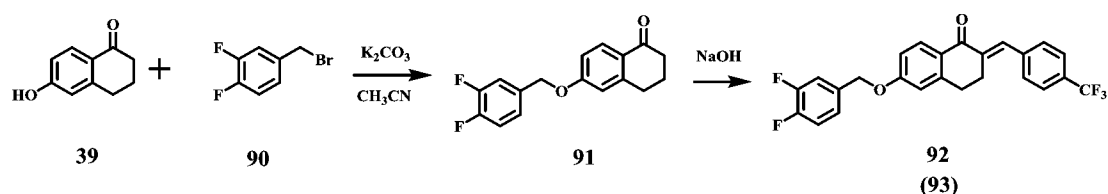


【0191】 化合物89，<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 8.08-7.98 (m, 3H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.63 (d, 3H), 7.31 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.34 (s, 3H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>O<sub>5</sub>422.10，觀察值445.1 [M+Na]<sup>+</sup>。

【0192】 13. 化合物91-93



## 【0193】 流程圖13

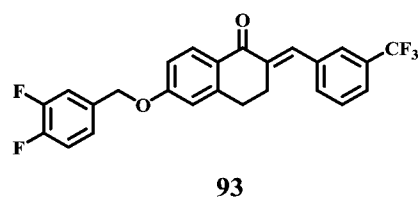


【0194】 欲製備化合物91-92，請參照流程圖14。

【0195】 在室溫下，將含有5-羥基茛菪酮(1) (288.0 mg, 1.74 mmol)、溴化烷基(90) (0.25 mL, 1.91 mmol)、及 $K_2CO_3$  (483.7 mg, 3.5 mmol)的MeCN (50 mL)混合溶液攪拌16小時。濃縮混合物以除去有機溶劑。之後，將DCM (10 mL)加入混合物中，並過濾混合物，以去除 $K_2CO_3$ 。濃縮濾液，未進一步純化，得到一固體產物，即化合物91，其產量為0.4 g (1.21 mmol)。

【0196】 在室溫下，將1N NaOH溶液(2 mL)加入含有化合物91 (100 mg, 0.35 mmol)與4-三氟甲基苯甲醛(0.05 mL, 0.35 mmol)的MeOH (2 mL)混合物中，且將混合物攪拌16小時。濃縮反應混合物以移除有機溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析法純化(EA:Hex=1:3)，得到產物化合物92，其產量為25.3 mg (0.06 mmol)。化合物92， $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.13 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.23-7.16 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.10-3.07 (m, 2H), 2.95-2.92 (m, 2H)。ESI-MS  $m/z$ 計算值 $C_{25}H_{17}F_5O_2$  444.11，觀察值467.1 [ $M+Na$ ] $^+$ 。

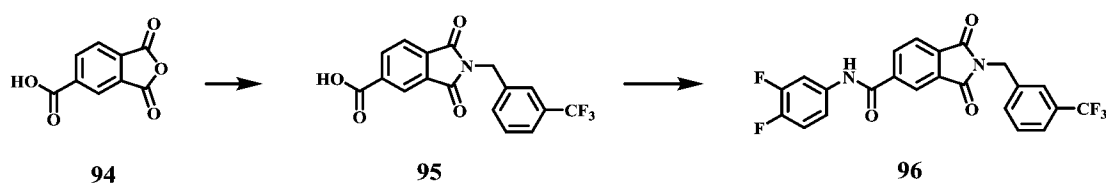
【0197】 化合物93亦依據上述流程圖13產生。



【0198】 化合物93， $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.13 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 3H), 7.30-7.16 (m, 3H), 6.94 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.10-3.07 (m, 2H), 2.95-2.92 (m, 2H)。ESI-MS  $m/z$ 計算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{O}_2$  444.11，觀察值467.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

【0199】 14. 化合物95-96

【0200】 流程圖14



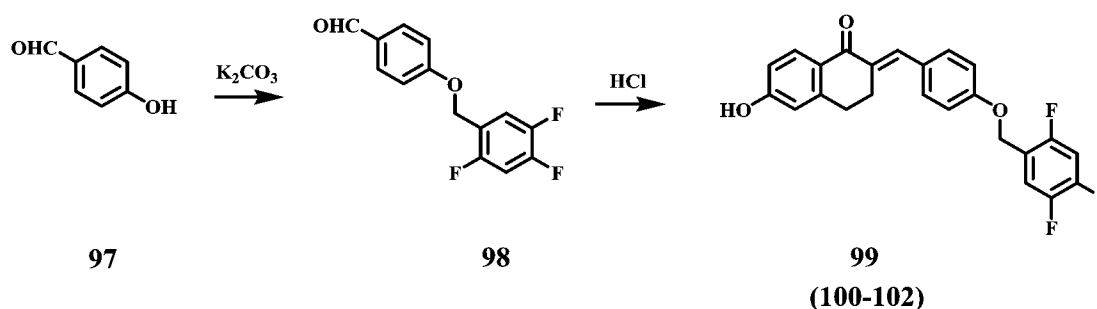
【0201】 欲製備化合物95-96，請參照流程圖15。

【0202】 在迴流條件下，以含有3-三氟甲基苄基胺(1.92 g，10 mmole)的乙酸(10 mL)處理1,2,4-苯三羧酸酐(94) (1.76 g，10 mmole)。在18小時後，真空下移除乙酸。所得固體以 $\text{H}_2\text{O}$ 清洗、過濾、乾燥，得到羧酸，即化合物95。

【0203】 在 $0^\circ\text{C}$ 下，利用草醯氯(0.43 mmol，2eq)與含有一催化量之DMF的無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  10 mL，將羧酸95 (0.1 g，0.286 mmol)轉換成相應的醯基鹵化物，隨後加溫至室溫、攪拌整夜。真空移除過量的草醯氯與 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 。將粗醯基鹵化物溶於新的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 與3,4-二氟苯胺(0.044 g，0.34 mmole)，將 $\text{Et}_3\text{N}$  (0.4 mmole)加入其中且攪拌3小時。濃縮反應混合物以移除有機溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析法純化(EA:Hex=3:1)，得到一產物，即化合物96。化合物96， $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.31-8.28 (m, 2H), 8.02-7.99 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65-7.63 (d, 1H), 7.58-7.55 (d, 1H), 7.49-7.44 (t, 1H), 7.26-7.17 (m, 2H), 4.93 (s, 2H)。ESI-MS  $m/z$ 計算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$  460.08，觀察值483.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

【0204】 15. 化合物98-102

【0205】 流程圖15



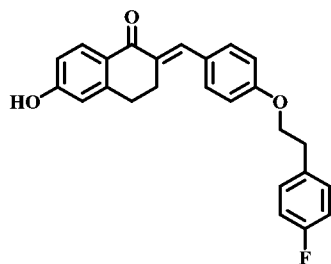
【0206】 欲製備化合物98-99，請參照流程圖15。

【0207】 將 $K_2CO_3$  (3.4 g, 24.6 mmol)與2,4,5-三氟苄基溴化物(2.3 g, 10.0 mmol)加入含有4-羥基苯醛(97) (1.0 g, 8.2 mmol)的無水 $CH_3CN$ 攪拌溶液中。所得溶液在 $80^\circ C$ 下加熱整夜。在以TLC確認原料消耗後，藉由加入飽和氯化銨使反應淬滅。所得懸浮液以 $CH_2Cl_2$  ( $3 \times 100$  mL)萃取。合併的有機萃取物經 $MgSO_4$ 乾燥且真空濃縮。利用在己烷/乙醇(1:1)中再結晶以純化粗材料，得到化合物98，1.6 g。

【0208】 將含有6-羥基-1-四氫萘酮(0.5 g, 3.08 mmol)、化合物98 (0.9 g, 3.39 mmol)、及濃 $HCl$  (15.0 mL)的甲醇(21.0 mL)混合物迴流加熱18小時。將混合物冷卻至室溫，然後過濾。殘餘物以少量甲醇清洗且真空乾燥，得到一固體產物，即化合物99 (0.46 g, 36%)。化合物99， $^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta$  10.39 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.81-7.60 (m, 3H), 7.50 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.83 (t, 2H)。ESI-MS  $m/z$ 計算值 $C_{24}H_{17}F_3O_3$  410.11，觀察值411.2  $[M+H]^+$ 。

【0209】 化合物100-102亦依據上述流程圖15產生。

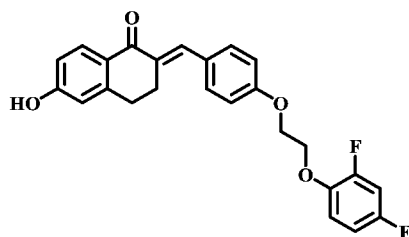
【0210】



100

【0211】 化合物100， $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.95 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.45-7.31 (m, 4H), 7.12-6.92 (m, 4H), 6.79 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.19-3.08 (m, 4H), 2.90 (t, 2H)。ESI-MS  $m/z$ 計算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{FO}_3$  388.15，觀察值411.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

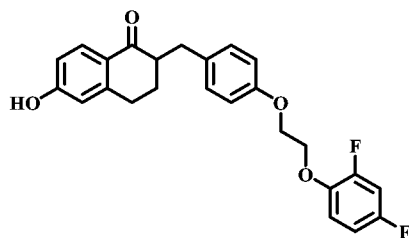
【0212】



101

【0213】 化合物101， $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO):  $\delta$  10.40 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50-7.47 (d, 2H), 7.34-7.23 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 3H), 6.76 (dd, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.39 (s, 4H), 3.03 (t, 2H), 2.83 (t, 2H)。ESI-MS  $m/z$ 計算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{O}_4$  422.13，觀察值423.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0214】

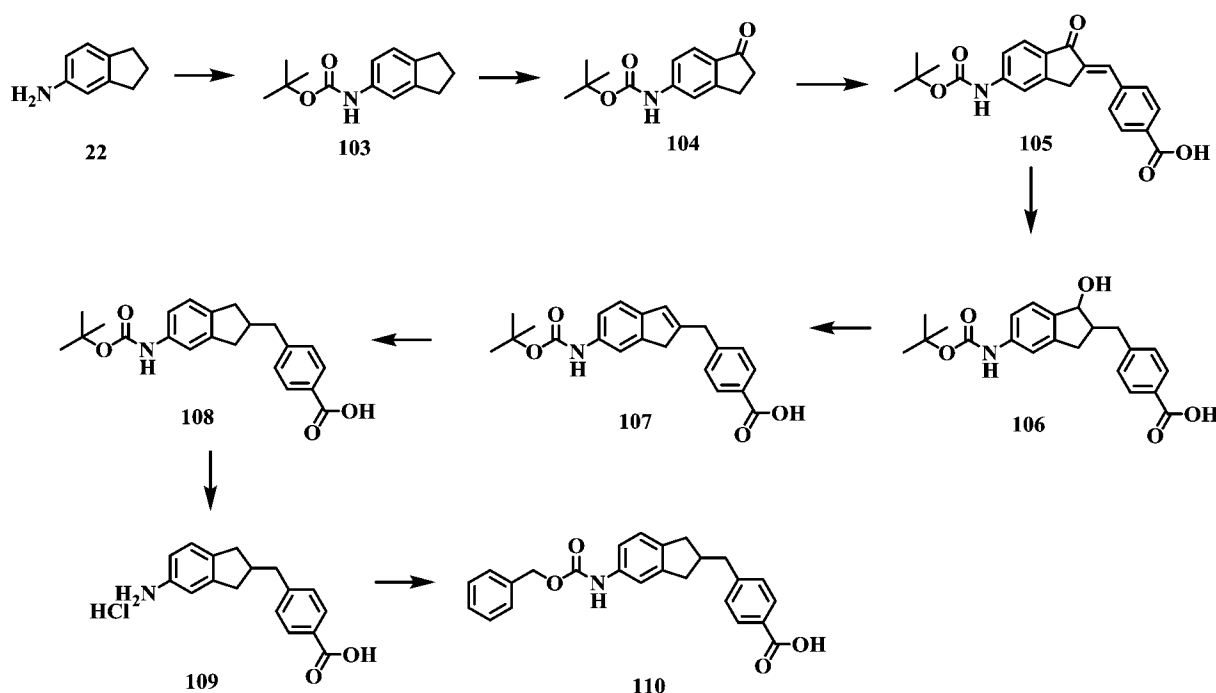


102

【0215】 化合物102，<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.01 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.04-6.96 (m, 1H), 6.88 (d, 3H), 6.84-6.74 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.38-4.28 (m, 4H), 3.38 (d, 1H), 2.88-2.84 (m, 2H), 2.66-2.63 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 424.15，觀察值425.2 [M+H]<sup>+</sup>。

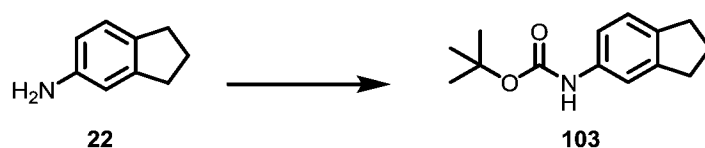
【0216】 16. 化合物110

【0217】 流程圖16



【0218】 欲製備化合物100，請參照流程圖16。

【0219】 流程圖16-1

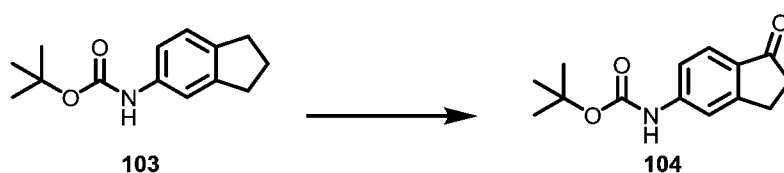


【0220】 欲詳盡製備化合物103，請參照流程圖16-1及下述。

【0221】 將TEA (10.4 mL)與二碳酸二-三級丁酯(9.83 g, 45.1 mmol)加入含有5-胺基茚滿22 (5.00 g, 37.5 mmol)的DCM (100 mL)溶液，接著在室溫下攪拌3小時。

【0222】 在減壓下除去溶劑，接著殘餘物以H<sub>2</sub>O稀釋，並以EA萃取數次。合併的有機層以鹵水清洗，並經MgSO<sub>4</sub>乾燥，接著真空濃縮，得到N-(茛滿-5-基)胺基甲酸三級丁酯，為白色固體，其未進一步純化即使用。N-(茛滿-5-基)胺基甲酸三級丁酯為化合物103，其產量為8.61 g (36.9 mmol)。

【0223】 流程圖16-2

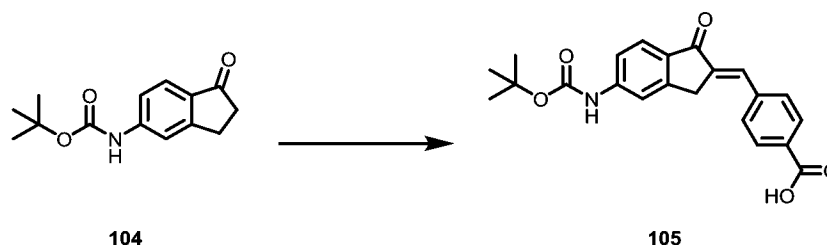


【0224】 欲詳盡製備化合物104，請參照流程圖16-2及下述。

【0225】 將CrO<sub>3</sub> (2.57 g, 25.7 mmol)溶於AcOH水溶液(10 mL, 50%)，並在0 °C下緩慢加入含有化合物103 (2.00 g, 8.6 mmol)的AcOH (10 mL)溶液。將反應混合物加溫至室溫，且攪拌1小時。

【0226】 將反應混合物真空濃縮，接著以1N NaOH鹼化，並以3×30 mL的EtOAc萃取。合併的有機層經MgSO<sub>4</sub>乾燥且真空濃縮，得到1-茛酮，為白色固體，其未進一步純化即使用。1-茛酮為化合物104，其產量為1.60 g (6.5 mmol)。

【0227】 流程圖16-3

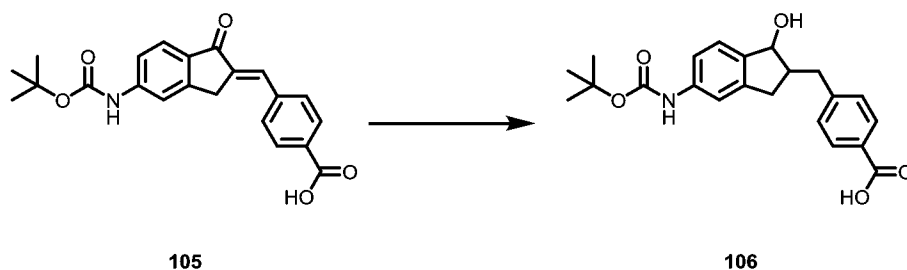


【0228】 欲詳盡製備化合物105，請參照流程圖16-3及下述。

【0229】 將1N NaOH (3.7 mL)加入含有化合物104 (0.31 g, 1.3 mmol)與醛 (0.19 g, 1.3 mmol)的MeOH (20 mL)混合物中。反應混合物在室溫下攪拌整夜。

【0230】 在減壓下除去溶劑。接著，反應混合物以1N HCl酸化。過濾收集沉澱物固體，並以MeOH清洗。所得產物為化合物105，其產量為0.44 g (1.2 mmol)。

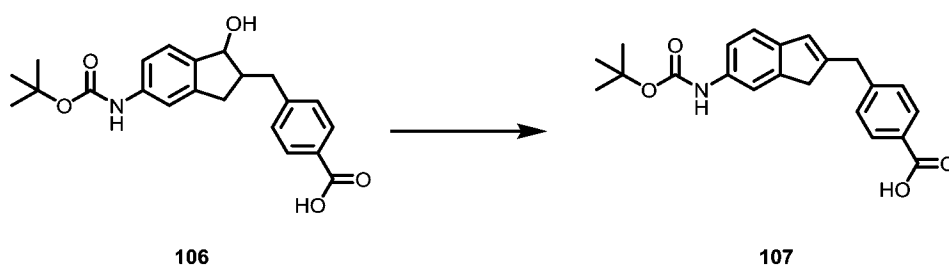
【0231】 流程圖16-4



【0232】 欲詳盡製備化合物106，請參照流程圖16-4及下述。

【0233】 在室溫下，將含有化合物105 (0.40 g, 1.05 mmol)與Pd-C (0.08 g)的MeOH (150 mL)溶液在氫氣環境中攪拌整夜。接著，過濾混合物且蒸發濾液，以得到產物。粗產物未進一步純化即使用，即化合物106，其產量為(0.35 g, 0.91 mmol)。

【0234】 流程圖16-5

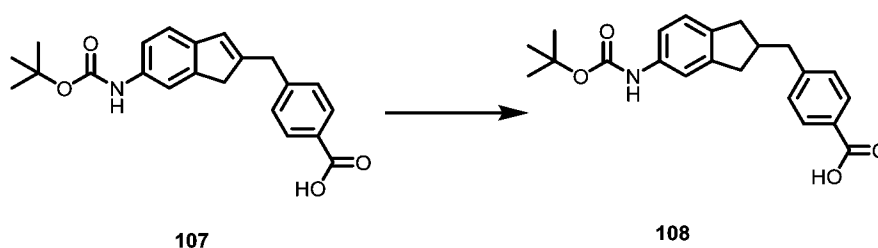


【0235】 欲詳盡製備化合物107，請參照流程圖16-5及下述。

【0236】 將3滴硫酸加入含有化合物106 (0.35 g, 0.91 mmol)的甲苯(10 mL)溶液，接著將溶液迴流4小時。

【0237】 在減壓下除去溶劑，接著殘餘物以飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液稀釋，並以3×20 mL的EtOAc萃取。合併的有機層經MgSO<sub>4</sub>乾燥。粗產物未進一步純化即使用，即化合物107，其產量為0.26 g (0.71 mmol)。

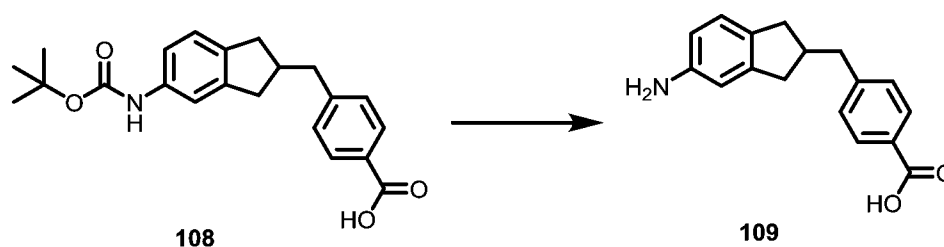
## 【0238】 流程圖16-6



【0239】 欲詳盡製備化合物108，請參照流程圖16-6及下述。

【0240】 在室溫下，含有化合物107 (0.26 g, 0.71 mmol)與Pd-C (0.05 g)的MeOH (50 mL)溶液在氫氣環境中攪拌整夜。接著，過濾混合物且蒸發濾液，以得到粗產物。粗產物未進一步純化即使用，即化合物108，其產量為0.21 g (0.57 mmol)。

## 【0241】 流程圖16-7

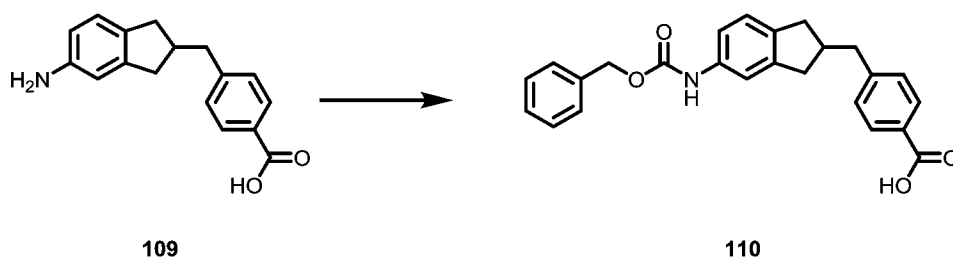


【0242】 欲詳盡製備化合物109，請參照流程圖16-7及下述。

【0243】 在0°C下，將含有4M HCl的1,4-二噁烷(5 mL)加至化合物108 (0.21 g, 0.57 mmol)中，且將反應混合物在室溫下攪拌3小時。在減壓下蒸發溶劑。以粗白色固體用於下一步驟而未進一步純化，即化合物109，其產量為0.14 g (0.46 mmol)。

## 【0244】 流程圖16-8

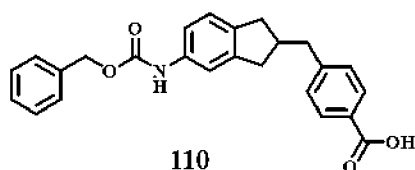




【0245】 欲詳盡製備化合物110，請參照流程圖16-8及下述。

【0246】 將2 N NaOH (1 mL)溶液加入含有化合物109 (0.14 g, 0.46 mmol)之冰冷溶液的二噁烷-水(1:1)中(10 mL)，形成一混合物。以氯甲酸苄基酯(0.09 g, 0.5 mmol)處理此混合物，接著在冰浴中攪拌2小時。反應混合物以1 N HCl水溶液酸化、以乙酸乙酯萃取、經MgSO<sub>4</sub>乾燥、及真空濃縮，得到一固體，即粗產物。粗產物在矽膠管柱上純化，其以1:1己烷-EtOAc作為沖提液。所得產物為化合物110，其產量為32.5 mg (0.08 mmol)。

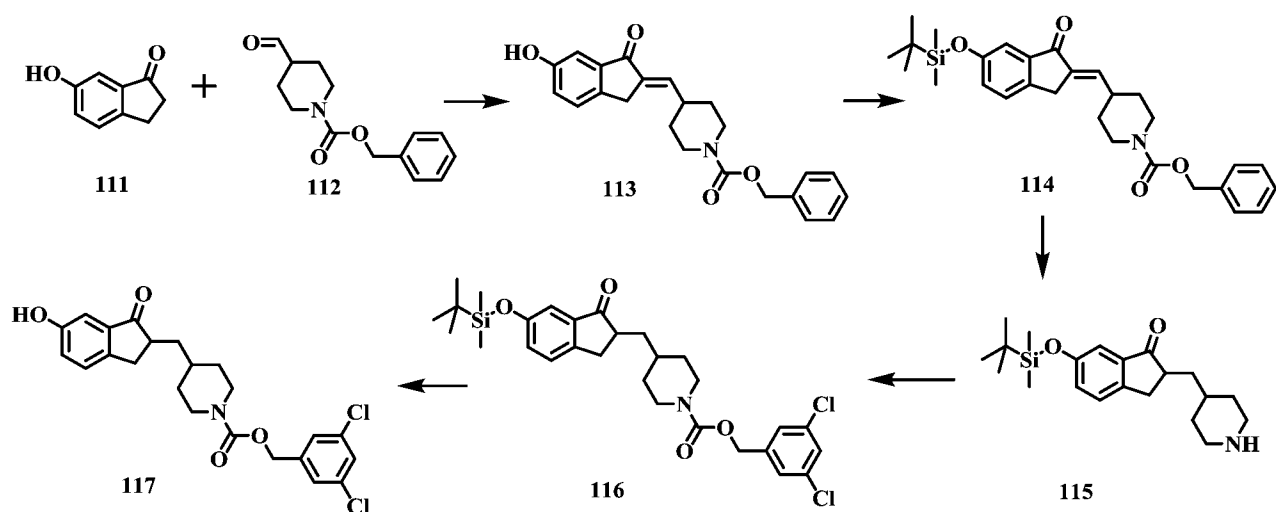
【0247】



【0248】 化合物110，<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.05-8.03 (d, 2H), 7.39-7.30 (m, 7H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.02-2.58 (m, 7H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> 401.16，觀察值424.2 [M+Na]<sup>+</sup>。

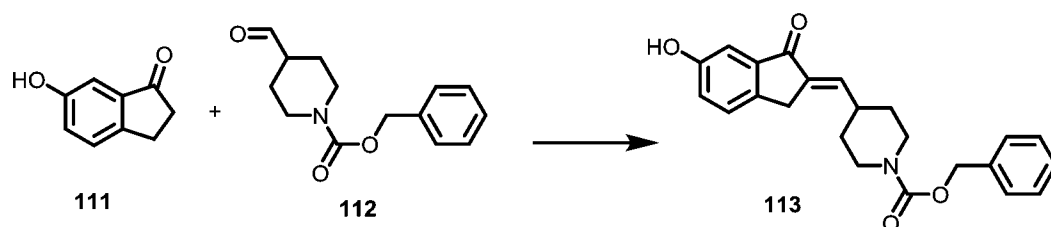
【0249】 17. 化合物117

【0250】 流程圖17



【0251】 欲製備化合物117，請參照流程圖17。

【0252】 流程圖17-1

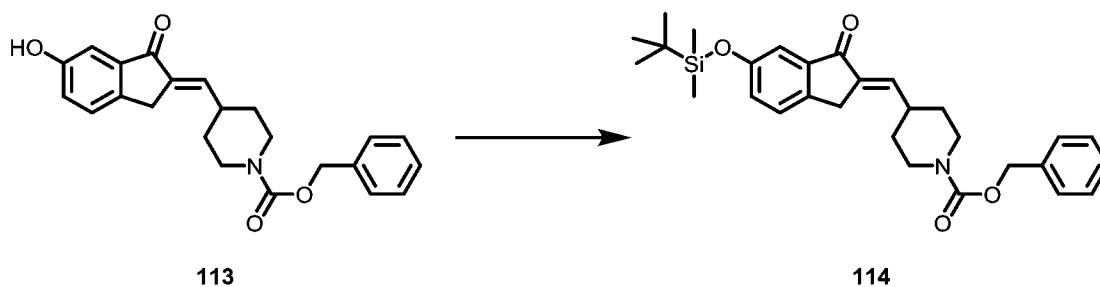


【0253】 欲詳盡製備化合物113，請參照流程圖17-1及下述。

【0254】 將1N NaOH (6.4 mL)加入含有化合物111 (235 mg, 1.55 mmol)與化合物112 (590 mg, 2.38 mmol)的MeOH (10.0 mL)混合物中。將反應混合物在室溫下攪拌整夜。

【0255】 在減壓下除去溶劑。殘餘物以冷水稀釋，並以1N HCl酸化，接著以乙酸乙酯萃取，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，且真空濃縮，得到一固體，即粗產物。粗產物為化合物113，其產量為480 mg (1.27 mmol)。

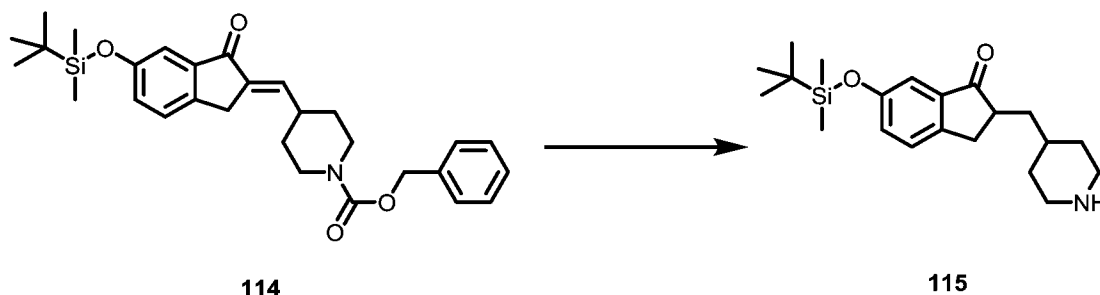
【0256】 流程圖17-2



【0257】 欲詳盡製備化合物114，請參照流程圖17-2及下述。

【0258】 將氫三級丁基二甲基矽烷(287 mg, 1.91 mmol)加入含有化合物113 (480 mg, 1.27 mmol)與咪唑(173 mg, 2.54 mmol)的DMF (10 mL)混合物中。將反應混合物在室溫下攪拌4小時。之後，將飽和NH<sub>4</sub>Cl (50 mL)加入反應混合物，收集沉澱物固體，並以冷水清洗。所得的粗白色固體未進一步純化即使用，即化合物114，其產量為482 mg (0.98 mmol)。

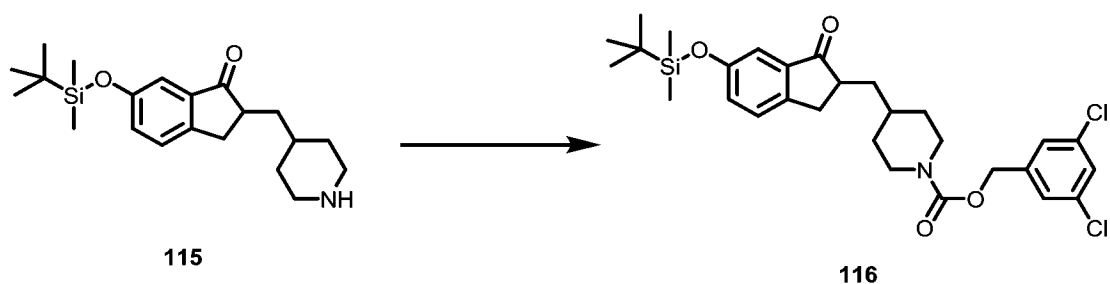
【0259】 流程圖17-3



【0260】 欲詳盡製備化合物115，請參照流程圖17-3及下述。

【0261】 在室溫下，將含有化合物114 (482 mg, 0.98 mmol)與Pd-C (96 mg)的MeOH (100 mL)溶液在氫氣環境中攪拌整夜。接著，過濾混合物且蒸發濾液，以得到粗產物。粗產物未進一步純化即使用，即化合物115，其產量為317 mg (0.88 mmol)。

【0262】 流程圖17-4



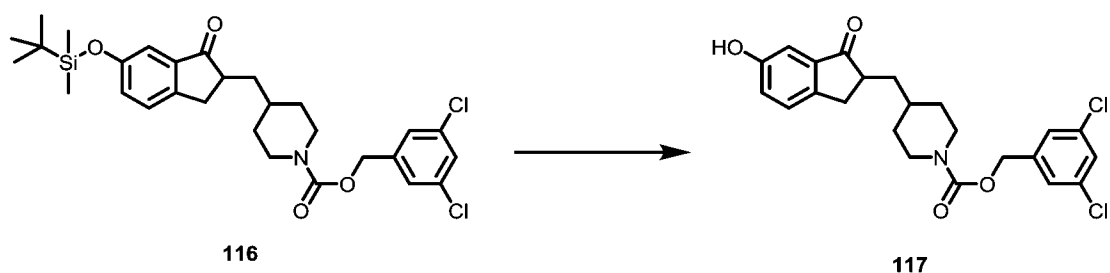
【0263】 欲詳盡製備化合物116，請參照流程圖17-4及下述。

【0264】 在冰浴中，將三光氣(54 mg, 0.18 mmol)加入含有3,5-二氯苄基醇(96 mg, 0.54 mmol)與DIPEA (70 mg, 0.54 mmol)的DCM (5 mL)溶液中。將反應混合物在相同溫度下攪拌1小時。

【0265】 在冰浴中，將含有化合物115 (65 mg, 0.18 mmol)與DIPEA (70 mg, 0.54 mmol)的DCM (5 mL)溶液加入反應混合物中。在加入後，將反應混合物加溫至室溫且攪拌整夜。

【0266】 在減壓下除去溶劑，接著殘餘物以EA與飽和NH<sub>4</sub>Cl萃取。合併的有機層經MgSO<sub>4</sub>乾燥及真空濃縮，得到一固體粗產物。粗產物未進一步純化即使用，即化合物116，其產量為80 mg (0.14 mmol)。

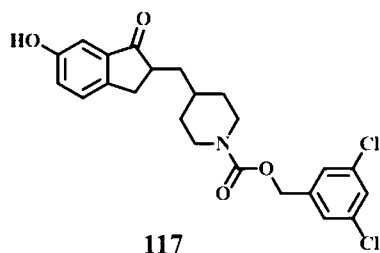
【0267】 流程圖17-5



【0268】 欲詳盡製備化合物117，請參照流程圖17-5及下述。

【0269】 將1M TBAF (1 mL)加入含有化合物116 (80 mg, 0.14 mmol)的THF (5 mL)溶液中，形成一混合物，且混合物在室溫下攪拌30分鐘。

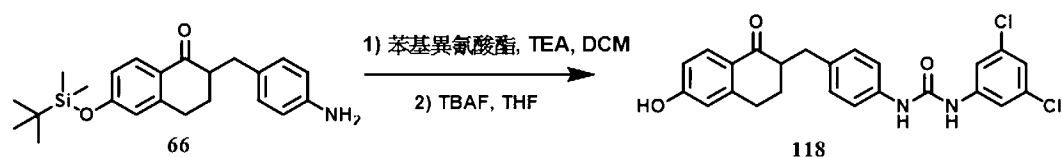
【0270】 在減壓下除去溶劑。殘餘物以EA與飽和NH<sub>4</sub>Cl萃取。合併的有機層經MgSO<sub>4</sub>乾燥且真空濃縮，得到一固體，即粗產物。將粗產物在矽膠管柱上純化，其以己烷-EtOAc (10:1)作為沖提液。所得產物為化合物117，其產量為32 mg (0.07 mmol)。



【0271】 化合物117，<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33-7.29 (m, 2H), 7.23-7.22 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 2H), 5.08-5.06 (d, 2H), 4.16 (br, 2H), 3.32-3.24 (m, 1H), 2.82 (br, 2H), 2.79-2.67 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 4H), 1.38-1.33 (m, 1H), 1.24-1.18 (m, 1H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub> 447.10，觀察值470.20 [M+Na]<sup>+</sup>。

【0272】 18. 化合物118

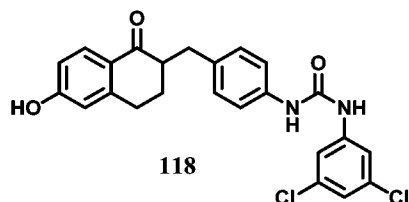
【0273】 流程圖18



將苯基異氰酸酯(0.04 g, 0.23 mmol)加入含有2-(4-胺基苄基)-6-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-3,4-二氫萘-1(2H)-酮(化合物66, 0.08 g, 0.21 mmol)與TEA (0.04 g, 0.43 mmol)的DCM (20 mL)溶液中。在加入後，將反應混合物攪拌30 min。

反應完成後，在減壓下除去溶劑。將殘餘物溶於THF (20 mL)並加入TBAF (0.4 mL)。在加入後，將反應混合物攪拌30 min。

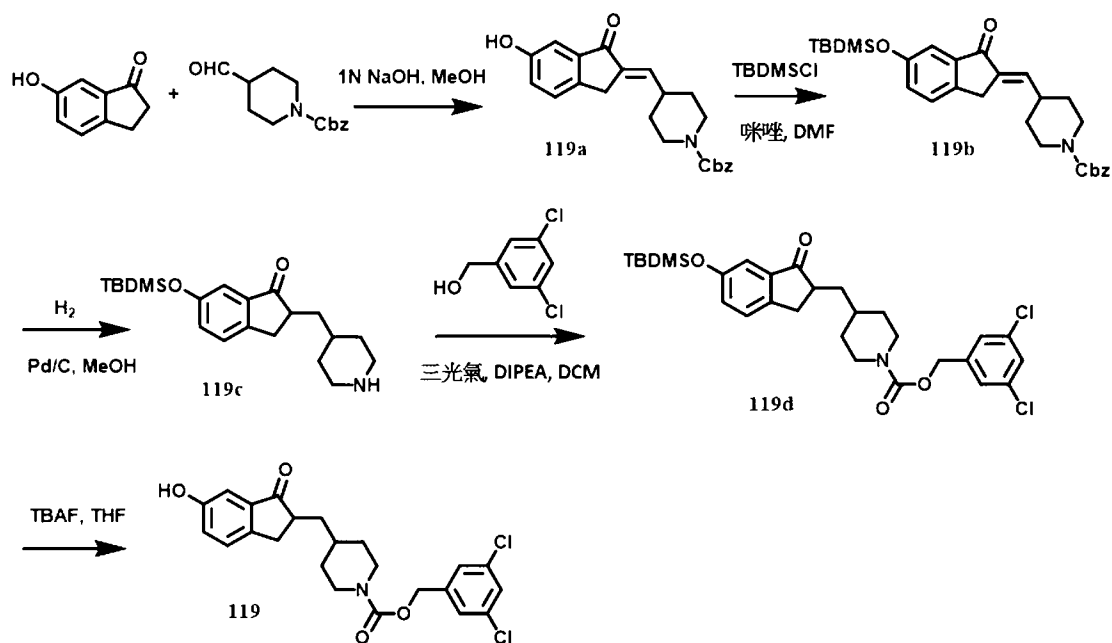
【0274】 反應完成後，在減壓下除去溶劑。殘餘物以EtOAc稀釋，並以飽和NH<sub>4</sub>Cl與鹵水清洗。合併的有機層經MgSO<sub>4</sub>乾燥且真空濃縮。經由矽膠管柱之快速管柱層析法純化粗產物，其以10:3 Hex-EtOAc作為沖提液，得到化合物118。產量0.08 g (0.17 mmol)。



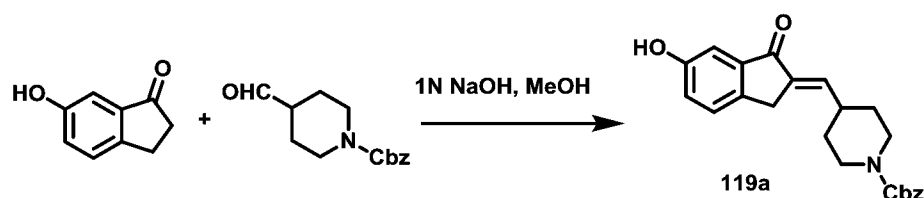
【0275】 化合物118，<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.88-7.86(d, 1H), 7.48-7.47(d, 2H), 7.36-7.34(d, 2H), 7.20-7.18(d, 2H), 7.04-7.03(t, 1H), 6.72-6.69(dd, 1H), 6.61-6.60(d, 1H), 3.29-3.28(m, 1H), 2.94-2.84(m, 2H), 2.82-2.66(m, 1H), 2.08-2.01(m, 1H), 1.77-1.67(m, 1H), 1.57-1.51(m, 1H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 454.03，觀察值477.1 [M+Na]<sup>+</sup>。

【0276】 19. 化合物119

【0277】 流程圖19



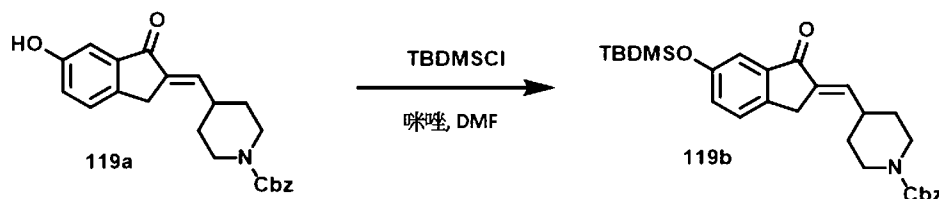
【0278】 流程圖19-1



【0279】 將1N NaOH (1.36 mL, 1.36 mmol)加入含有6-羥基-2,3-二氫-1H-茛-1-酮(0.05 g, 0.34 mmol)與苄基 4-甲醯基哌啶-1-羧酸酯(0.13 g, 0.51 mmol)的 MeOH (30 mL)混合物中。在加入後，將反應混合物在室溫下攪拌整夜。

【0280】 反應完成後，在減壓下除去溶劑。殘餘物以1N HCl酸化並以EtOAc萃取。合併的有機層經MgSO<sub>4</sub>乾燥且真空濃縮。粗產物化合物119a未進一步純化即用於下一步驟。

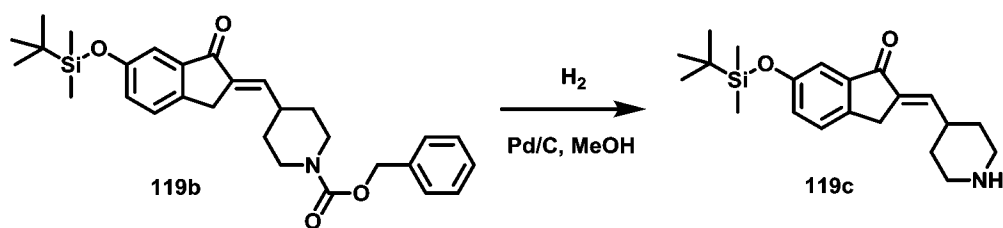
【0281】 流程圖19-2



【0282】 在0°C下，將TBDMSCl (0.10 mL, 0.68 mmol)加入含有 (E)-4-((6-羥基-1-氧代-1,3-二氫-2H-茛-2-亞基)甲基)哌啶-1-羧酸苄酯(化合物119a, 0.17 g, 0.45 mmol)與咪唑(0.06 g, 0.90 mmol)的DMF (5 mL)的混合物中。接著，使反應混合物加溫至室溫並攪拌整夜。

【0283】 反應完成後，除去溶劑。殘餘物以水稀釋並以EtOAc萃取。合併的有機層經MgSO<sub>4</sub>乾燥且真空濃縮。經由矽膠管柱之快速管柱層析法純化粗產物，其以10:1 Hex-EtOAc作為沖提液，得到化合物119b。產量0.11 g (0.22 mmol)。

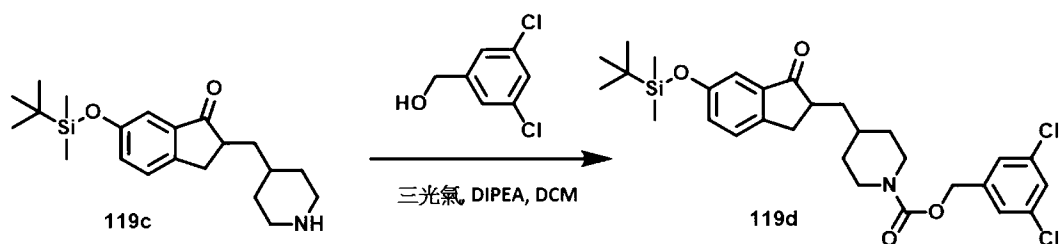
【0284】 流程圖19-3



【0285】將Pd/C (0.02 g)加入含有(E)-4-((6-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-1-氧代-1,3-二氫-2H-茛-2-亞基)甲基)哌啶-1-羧酸苄酯(化合物119b, 0.11 g, 0.22 mmol)的MeOH (20 mL)溶液，接著將反應混合物在氫氣下攪拌整夜。

【0286】反應完成後，在減壓下除去溶劑。殘餘物通過矽藻土過濾，以EtOAc清洗，之後真空濃縮。粗產物化合物119c未進一步純化即用於下一步驟。

【0287】流程圖19-4



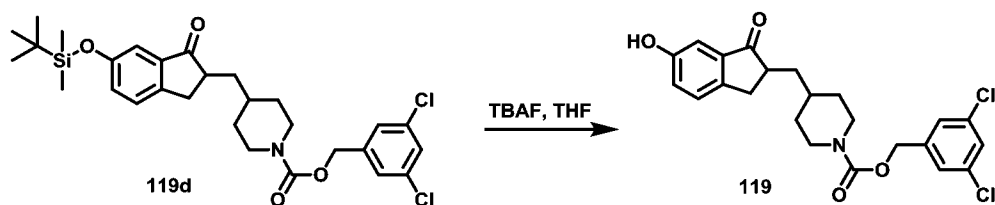
【0288】在0°C下，將三光氣(0.05 g, 0.18 mmol)加入含有(3,5-二氯苯基)甲醇(化合物119c, 0.09 g, 0.54 mmol)與DIPEA (0.07 g, 0.54 mmol)的DCM (50 mL)溶液中。在加入後，將反應混合物在相同溫度下攪拌1 hr。

【0289】將反應混合物加入6-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(哌啶-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-酮(0.06 g, 0.18 mmol)與DIPEA (0.07 g, 0.54 mmol)的DCM (10 mL)溶液中。在加入後，反應混合物緩慢加溫至室溫且攪拌整夜。

【0290】反應完成後，在減壓下除去溶劑。殘餘物以水稀釋並以EtOAc萃取。合併的有機層經MgSO<sub>4</sub>乾燥且真空濃縮。經由矽膠管柱之快速管柱層析法純化粗產物，其以10:1 Hex-EtOAc作為沖提液，得到化合物119d (0.08g)。

【0291】流程圖19-5

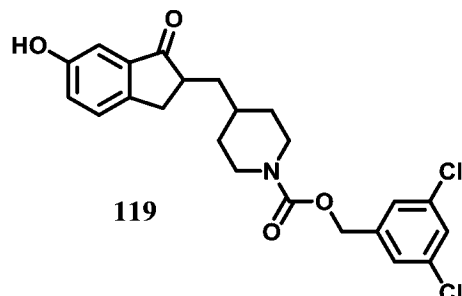




【0292】 將TBAF (0.5 mL)加入含有4-((6-((三級丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-1-氧代-2,3-二氫-1H-茛-2-基)甲基)哌啶-1-羧酸 3,5-二氯苄酯(化合物119d, 0.08 g, 0.14 mmole)的THF (5 mL)溶液中。在加入後，反應混合物在室溫下攪拌 30 min。

【0293】 反應完成後，在減壓下除去溶劑。殘餘物以水稀釋並以EtOAc萃取。合併的有機層經MgSO<sub>4</sub>乾燥且真空濃縮。經由矽膠管柱之快速管柱層析法純化粗產物，其以10:1 Hex-EtOAc作為沖提液，得到化合物119。產量0.03 g (0.07 mmol)。

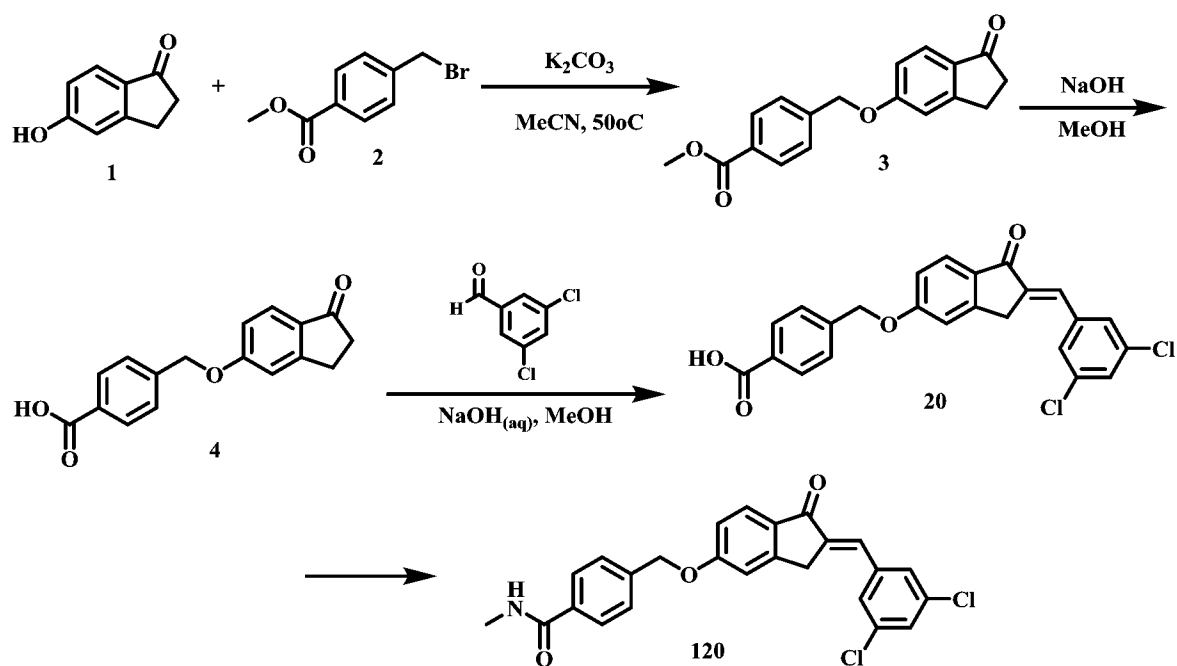
【0294】



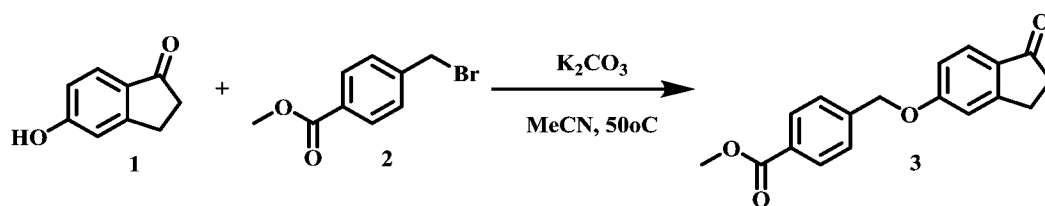
【0295】 化合物119，<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.33-7.12(m, 6H), 5.08-5.06(d, 2H), 4.16-4.09(m, 2H), 3.32-3.24(m, 1H), 2.82-2.67(m, 4H), 1.95-1.86(m, 1H), 1.79-1.64(m, 4H), 1.38-1.18(m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>447.10，觀察值470.2 [M+Na]<sup>+</sup>。

【0296】 20. 化合物120-121、125、及127

【0297】 流程圖20

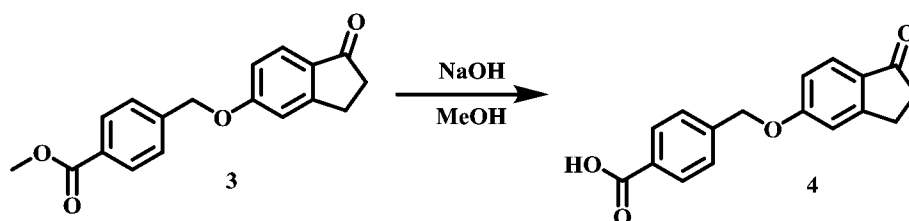


【0298】 流程圖20-1



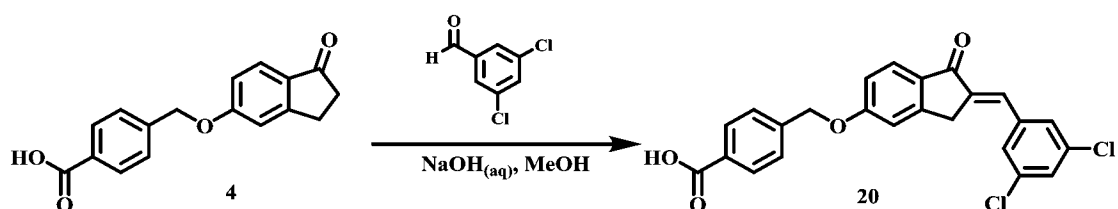
【0299】 在50°C下，將含有5-羥基-2,3-二氫-1H-茛-1-酮(化合物1，4.4 g，29.7 mmol)、甲基 4-(溴甲基)苯甲酯(化合物2，6.8 g，29.7 mmol)、及 $K_2CO_3$  (8.2 g，59.4 mmol)的MeCN (150 mL)混合溶液攪拌16 h。在冷卻至室溫後，濃縮混合溶液。殘餘物以 $H_2O$ 與乙醚清洗。通過在濾紙上加壓，將固體進一步乾燥，得到產物4-(((1-氧代-2,3-二氫-1H-茛-5-基)氧基)甲基)苯甲酸甲酯(化合物3，7.9 g，90%產率)。

【0300】 流程圖20-2



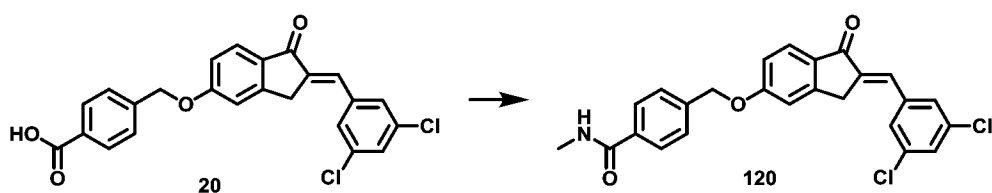
【0301】 在50°C下，將1N NaOH溶液(80 mL)加入含有4-(((1-氧代-2,3-二氫-1H-茛-5-基)氧基)甲基)苯甲酸甲酯(化合物3，7.9 g，26.7 mmol)的MeOH (100 mL)溶液整夜。濃縮反應混合物以除去有機溶劑。以水稀釋殘餘物且以2N HCl<sub>(aq)</sub>酸化至pH 4。過濾得到的白色沉澱物，以H<sub>2</sub>O與乙醚清洗。通過在濾紙上加壓，將固體進一步乾燥，得到白色粉末產物4-(((1-氧代-2,3-二氫-1H-茛-5-基)氧基)甲基)苯甲酸(化合物4，7.0 g，93%產率)。

【0302】 流程圖20-3



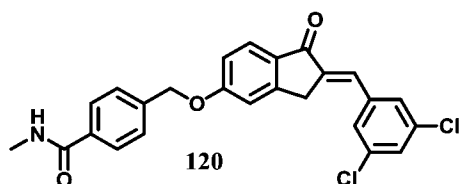
【0303】 在室溫下，將1N NaOH溶液(560 mL)加入含有4-(((1-氧代-2,3-二氫-1H-茛-5-基)氧基)甲基)苯甲酸(化合物4，7.0 g，24.8 mmol)與3,5-二氯苯甲醛(5.2 g，29.7 mmol)的MeOH (100 mL)混合物中16 h。濃縮反應混合物以除去有機溶劑。以水稀釋殘餘物且以2N HCl<sub>(aq)</sub>酸化至pH 4。過濾得到的白色沉澱物，以H<sub>2</sub>O與乙醚清洗、將其壓在濾紙上乾燥，得到粉末狀固體粗產物(12.2 g)。將粗產物加入MeOH:甲苯=1:6共溶劑，並在60°C下攪拌4h。當溫度冷卻至室溫時，過濾混合物，並以H<sub>2</sub>O與乙醚清洗。通過在濾紙上加壓，將固體進一步乾燥，得到產物(E)-4-(((2-(3,5-二氯亞苄基)-1-氧代-2,3-二氫-1H-茛-5-基)氧基)甲基)苯甲酸，為白色粉末(化合物20，7.1 g，65%產率)。

【0304】 流程圖20-4



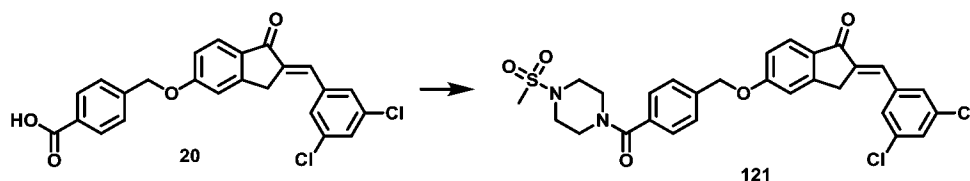
【0305】 將含有2M甲基胺的THF溶液(0.3 mL)加入含有(E)-4-(((2-(3,5-二氯亞苄基)-1-氧代-2,3-二氫-1H-茛-5-基)氧基)甲基)苯甲酸(化合物20, 100.0 mg, 0.23 mmol)、DMAP(56.2 mg, 0.46 mmol)、及EDCI (52.9 mg, 0.35 mmol)的DCM混合溶液, 並攪拌整夜。反應完成後, 加入己烷, 以分離出白色固體, 經過濾, 以H<sub>2</sub>O與乙醚清洗, 得到白色固體產物化合物120。(72.0 mg, 69%產率)。

## 【0306】



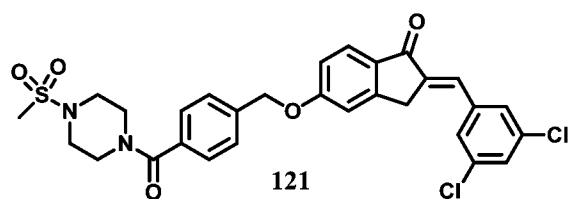
【0307】 化合物120, <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO): 8.51(s, 1H), 7.89-7.69(m, 6H), 7.58-7.55(d, 2H), 7.43(s, 1H), 7.33(s, 1H), 7.14-7.11(d, 1H), 5.32(s, 2H), 4.12(s, 2H), 2.79(s, 3H)。ESI-MS *m/z* 計算值 C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> 451.07, 觀察值 474.3[M+Na]<sup>+</sup>。

## 【0308】



【0309】 將含有(E)-4-(((2-(3,5-二氯亞苄基)-1-氧代-2,3-二氫-1H-茛-5-基)氧基)甲基)苯甲酸(化合物20, 100.0 mg, 0.23 mmol)、DMAP(56.2 mg, 0.46 mmol)、EDCI (52.9 mg, 0.35 mmol)、及1-(甲基磺醯基)哌嗪(45.3 mg, 0.28 mmol)的DCM混合溶液攪拌整夜。反應完成後, 以NH<sub>4</sub>OH與DCM萃取粗產物。合併的有機物經MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。殘餘物以矽膠純化(僅EA (20 mL), 接著DCM: MeOH=1:8), 得到化合物121 (80.0 mg, 59%產率)。

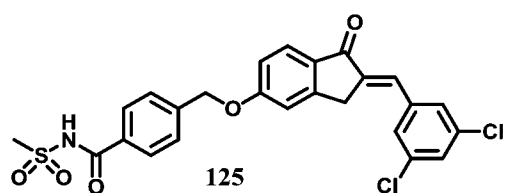
## 【0310】



【0311】 化合物121,  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO): 7.82(s, 2H), 7.77-7.75(d, 1H), 7.69(s, 1H), 7.59-7.57(d, 2H), 7.49-7.46(d, 2H), 7.43(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.15-7.12(d, 1H), 5.31(d, 2H), 4.13(d, 2H), 3.70-3.45(br, 4H), 3.17-3.15(br, 4H), 2.90(s, 3H)。ESI-MS  $m/z$ 計算值 $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  584.09, 觀察值607.4  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

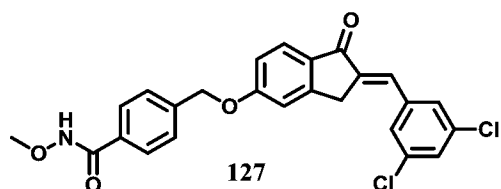
【0312】 化合物125與127以與流程圖20-4相同的方法合成。

## 【0313】



【0314】 化合物125,  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO): 7.99-7.96(d, 2H), 7.81(s, 2H), 7.77-7.74(d, 1H), 7.69(s, 1H), 7.60-7.57(m, 2H), 7.42(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.15-7.12(dd, 1H), 5.35(s, 2H), 4.12(s, 2H), 3.33(s, 3H)。ESI-MS  $m/z$ 計算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{S}$  515.04, 觀察值516.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

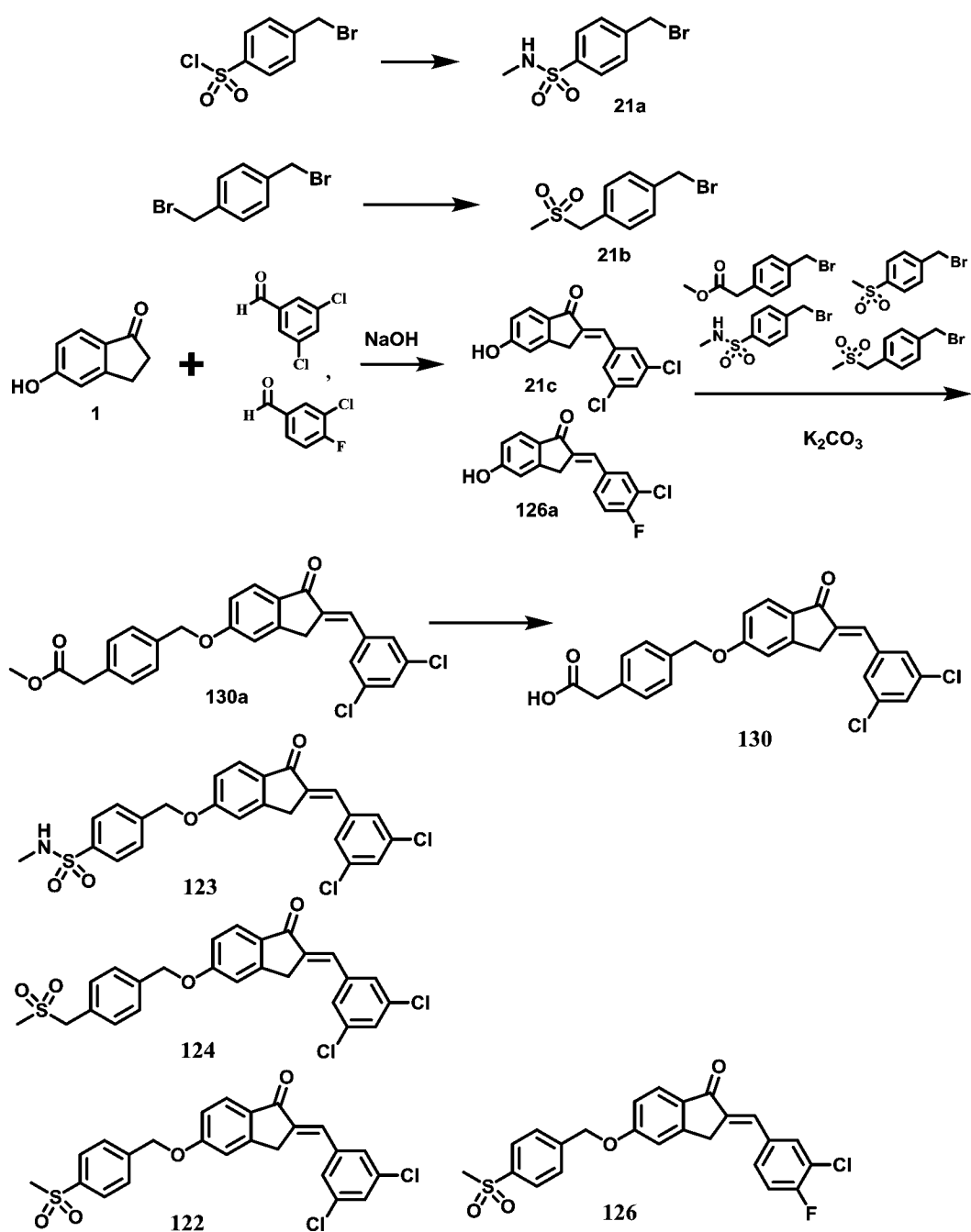
## 【0315】



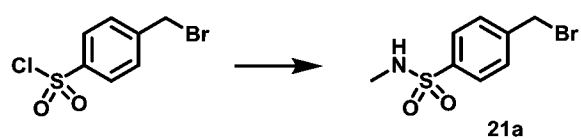
【0316】 化合物127,  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO): 7.81-7.69(m, 7H), 7.59-7.56(d, 2H), 7.42(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.14-7.10(d, 1H), 5.76(s, 2H), 4.12(s, 2H), 3.71(s, 3H)。ESI-MS  $m/z$ 計算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_4$  467.03, 觀察值468.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0317】 21. 化合物122-124、126、及130

【0318】 流程圖21

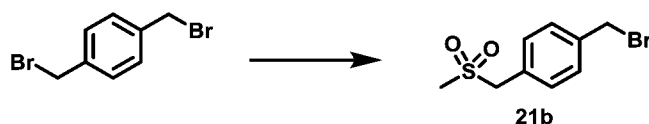


【0319】 流程圖21-1



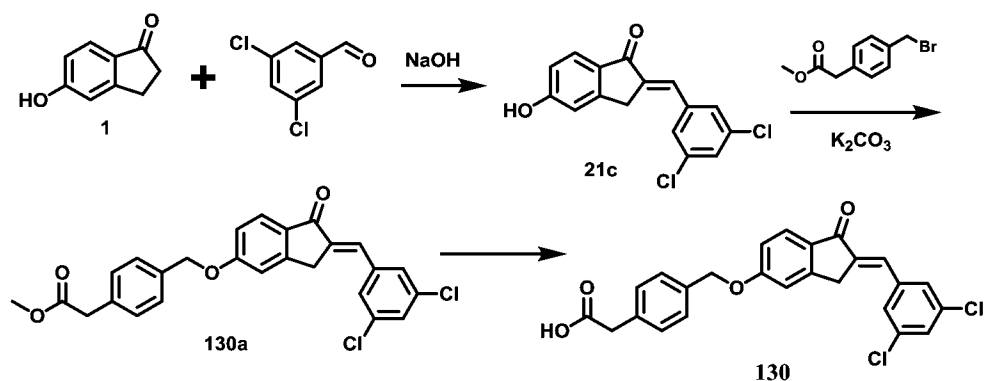
【0320】 在氮氣下，混合4-(溴甲基)苯磺醯氯化物(2.7 g, 10 mmol)、無水碳酸鉀(1.4 g, 10 mmol)、及無水THF (60 mL)。以冰浴冷卻混合物，逐滴加入含有2M甲基胺溶液的THF，並在此溫度下攪拌30 min。移除冰浴，並在環境溫度下攪拌16 h。以EtOAc稀釋，接著以1N HCl水溶液清洗。分離有機層、經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥、及真空濃縮。經由矽膠管柱之快速管柱層析法純化粗產物，其以1:0、4:1、7:3、及13:7 Hex-EtOAc作為沖提液，得到化合物21a, 4-溴甲基-N-甲基苯磺醯胺。產率(1.5 g, 71%)。

【0321】 流程圖21-2

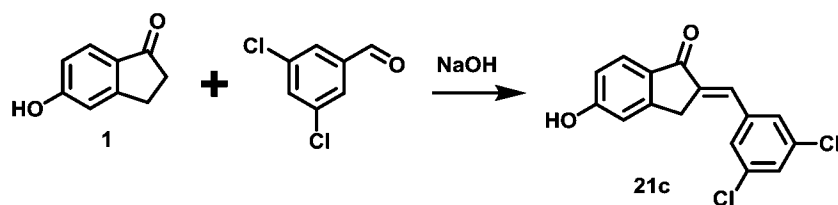


【0322】 將1,4-雙(溴甲基)苯(3.10 g, 11.75 mmol)與甲基亞磺酸鈉(0.40 g, 3.92 mmol)溶於DMF (5mL)，且反應在冷卻至室溫後，溫熱6小時至80°C，接著將水(20 mL)加入其中，且以乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。在減壓下，合併的有機相經無水硫酸鈉乾燥、過濾、及濃縮。經由矽膠管柱之快速管柱層析法純化粗產物，其以2:1 石油醚-EtOAc作為沖提液，得到化合物21b，即白色固體1-(溴甲基)-4-((甲基磺)甲基)苯(1.4 g, 60.0%)。

【0323】 流程圖21-3

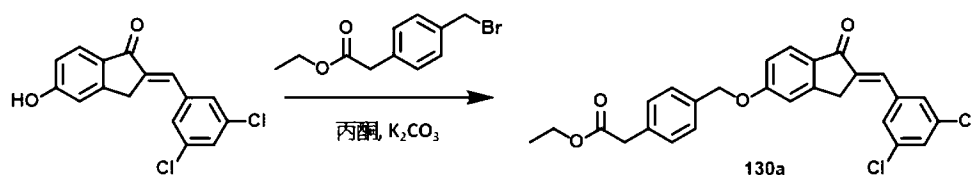


【0324】 流程圖21-3a



【0325】 將1N NaOH (10 mL)加入含有5-羥基茛酮(化合物1, 500.0 mg, 3.4 mmol)與3,5-二氯苯甲醛(650.0 mg, 3.7 mol)的MeOH (20 mL)溶液中。溶液於室溫下攪拌整夜。濃縮反應混合物。殘餘物以H<sub>2</sub>O與乙醚清洗。通過在濾紙上加壓, 將固體進一步乾燥, 得到粉末產物。產物化合物21c, (E)-2-(3,5-二氯亞苄基)-5-羥基-2,3-二氫-1H-茛-1-酮, 未進一步純化即使用 (1.02 g, 98%產率)。

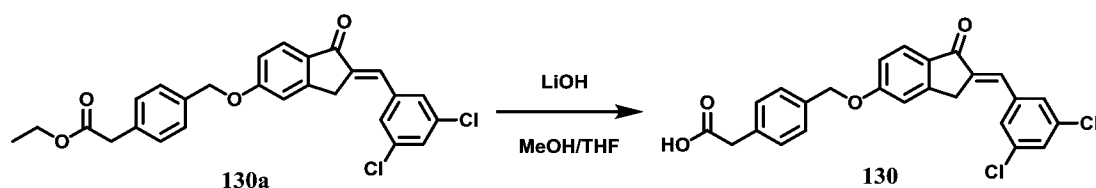
【0326】 流程圖21-3b



將2-(4-(溴甲基)苯基)乙酸乙酯(0.43 g, 1.67 mmol)加入含有(E)-2-(3,5-二氯亞苄基)-5-羥基-2,3-二氫-1H-茛-1-酮(0.45 g, 1.47 mmol)與K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>的丙酮(30 mL)混合物中。在加入後, 將反應混合物迴流整夜。

【0327】 反應完成後, 在減壓下除去溶劑。殘餘物以水稀釋, 接著過濾收集經沉澱的固體。粗沉澱固體以甲苯再結晶, 得到產物化合物130a, 接著未進一步純化即用於下一步驟。產量0.45 g (0.96 mmol)。

【0328】 流程圖21-3c

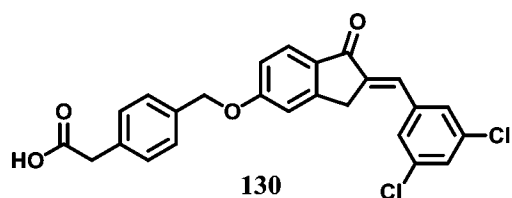




將(E)-2-(4-(((2-(3,5-二氯亞苄基)-1-氧代-2,3-二氫-1H-茛-5-基)氧基)甲基)苯基)乙酸乙酯(化合物130a, 0.12 g, 0.25 mmol)溶於MeOH/THF (10 mL, 1:1), 並將1N LiOH 1.5 mL加入反應混合物, 且在室溫下攪拌整夜。

【0329】反應完成後, 在減壓下除去溶劑。殘餘物以1N HCl酸化, 且過濾收集經沉澱的固體。經由矽膠管柱之快速管柱層析法純化粗產物, 其以10:1 EtOAc-MeOH作為沖提液, 得到產物化合物130。產量2.6 mg (0.005 mmol)。

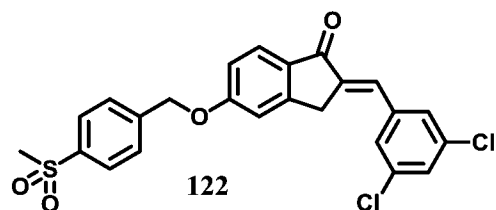
【0330】



化合物130,  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.87-7.84(d, 1H), 7.49-7.48(d, 2H), 7.44-7.31(m, 6H), 7.06-7.03(m, 2H), 5.17(s, 2H), 3.97(s, 2H), 3.68(s, 2H)。ESI-MS  $m/z$ 計算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{O}_4$  452.06, 觀察值475.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

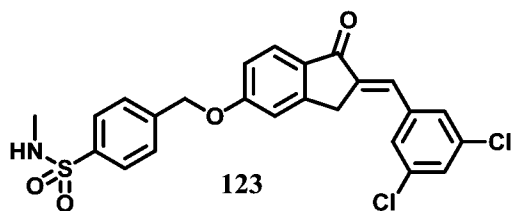
【0331】化合物122-124與126以與流程圖21相同的方法合成。

【0332】



【0333】化合物122,  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO): 7.98-7.97(d, 2H), 7.81(s, 2H), 7.77-7.71(m, 3H), 7.69(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.18-7.13(d, 1H), 5.37(s, 2H), 4.13(s, 2H), 3.23(s, 3H)。ESI-MS  $m/z$ 計算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{O}_4\text{S}$  472.03, 觀察值495.3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

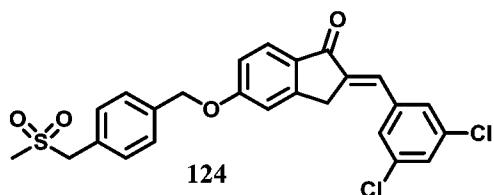
## 【0334】



【0335】 化合物123， $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO): 7.83-7.81(m, 4H),

7.76(d, 1H), 7.72-7.69(m, 3H), 7.50(s, 1H), 7.43(m, 1H), 7.34(m, 1H), 7.14(dd, 1H), 5.38(s, 2H), 4.13(s, 2H), 2.42(s, 3H)。ESI-MS  $m/z$ 計算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{S}$  487.04，觀察值488.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

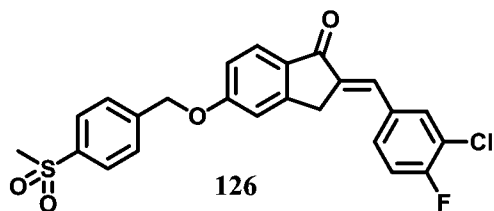
## 【0336】



【0337】 化合物124， $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO): 7.82(s, 2H), 7.76-

7.73(d, 1H), 7.69(s, 1H), 7.54-7.42(m, 5H), 7.39(s, 1H), 7.18-7.14(d, 1H), 5.27(s, 2H), 4.51(s, 2H), 4.13(s, 2H), 2.92(s, 3H)。ESI-MS  $m/z$ 計算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{O}_4\text{S}$  486.05，觀察值487.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 【0338】

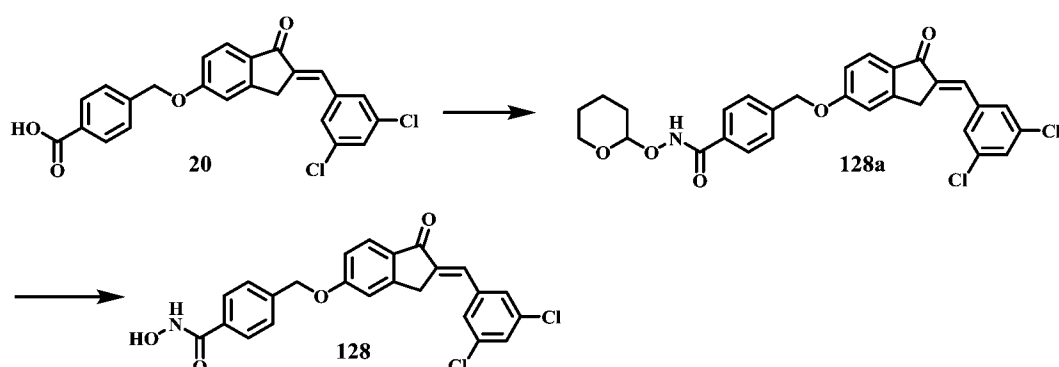


【0339】 化合物126， $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO): 8.01-7.96(m, 3H),

7.81-7.74(m, 4H), 7.58-7.52(m, 1H), 7.44(s, 1H), 7.30(s, 1H), 7.16-7.12(d, 1H), 5.41(s, 2H), 4.09(s, 2H), 3.23(s, 3H)。ESI-MS  $m/z$ 計算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ClFO}_4\text{S}$  456.06，觀察值479.3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

【0340】 22. 化合物128-129與132

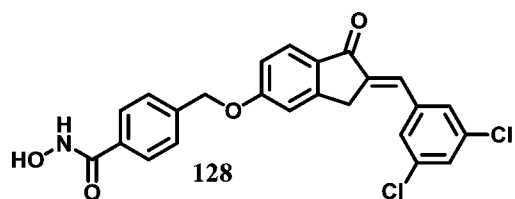
【0341】 流程圖22



【0342】 將含有(E)-4-(((2-(3,5-二氯亞苳基)-1-氧代-2,3-二氫-1H-茛-5-基)氧基)甲基)苯甲酸(化合物20, 100.0 mg, 0.23 mmol)、DMAP (56.2 mg, 0.46 mmol)、EDCI (52.9 mg, 0.35 mmol)、及O-(四氫-2H-吡喃-2-基)脛胺(29.3 mg, 0.25 mmol)的DCM混合溶液攪拌整夜。反應完成後，以NH<sub>4</sub>OH與DCM萃取粗產物。合併的有機物經MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。經由矽膠管柱之快速管柱層析法純化粗產物，其以1:1 Hex-EtOAc作為沖提液，得到化合物128a。(100.0 mg, 81%產率)。

【0343】 將含有2N HCl的乙醚(3 mL)加入含有(E)-4-(((2-(3,5-二氯亞苳基)-1-氧代-2,3-二氫-1H-茛-5-基)氧基)甲基)-N-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲醯胺(化合物128a, 28.0 mg, 0.05 mmol)的混合溶液，並在室溫下攪拌整夜。反應完成後，濃縮混合物並以乙醚清洗。通過在濾紙上加壓，將固體進一步乾燥，得到產物化合物128，為白色粉末。產率(6.0 mg, 26%)。

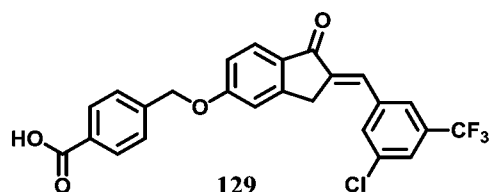
【0344】



【0345】 化合物128，<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO): 9.15(br, 1H), 7.81-7.74(m, 6H), 7.69(s, 1H), 7.57-7.55(d, 2H), 7.42(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.14-7.11(d, 1H), 5.32(s, 2H), 4.12(s, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub> 453.05，觀察值454.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0346】 化合物129以與流程圖20-3相同的方法合成。

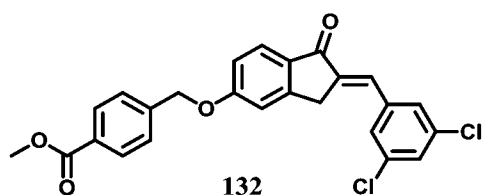
【0347】



【0348】 化合物129，<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO): δ8.10-7.90(m, 5H), 7.75-7.72(d, 1H), 7.60-7.58(d, 2H), 7.51(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.12-7.10(d, 1H), 5.34(s, 2H), 4.12(s, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 472.07，觀察值473.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0349】 化合物132以與流程圖12相同的方法合成。

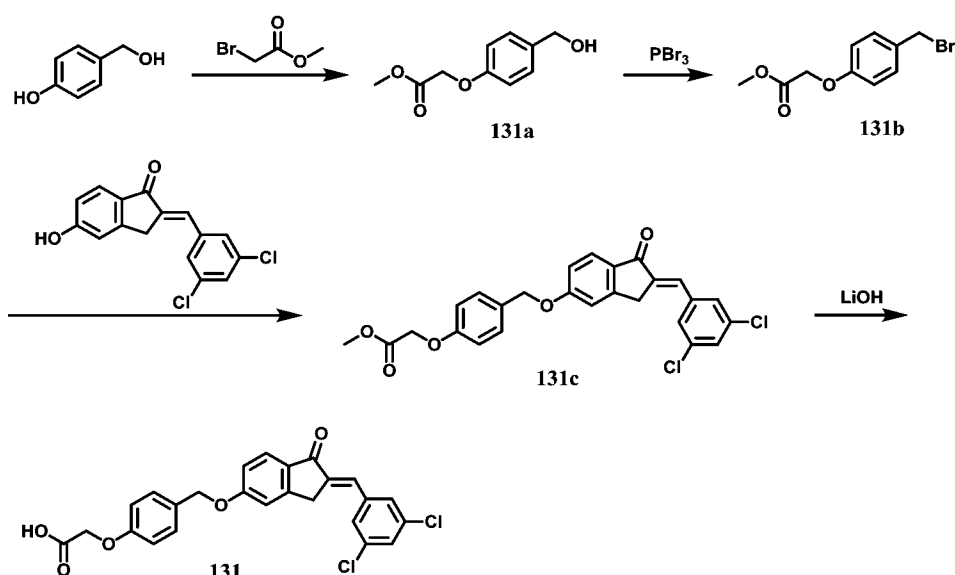
【0350】



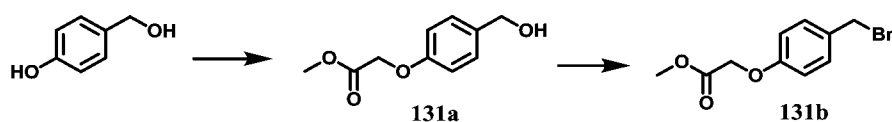
【0351】 化合物132，<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO): δ8.02-7.99(d, 2H), 7.80(s, 2H), 7.76-7.74(d, 1H), 7.68(s, 1H), 7.67-7.61(d, 2H), 7.42(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.15-7.11(d, 1H), 5.37(s, 2H), 4.11(s, 2H), 3.86(s, 3H)。ESI-MS *m/z*計算值C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 452.06，觀察值453.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0352】 23. 化合物131

【0353】 流程圖23



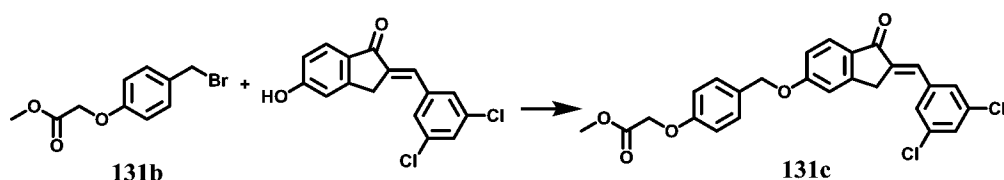
## 【0354】 流程圖23-1



【0355】 在 $50^\circ\text{C}$ 下，將含有4-羥基苯甲醇(1.0 g, 8.06 mmol)、溴乙酸甲酯(1.36 g, 8.86 mmol)、及 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.22 g, 16.1 mmol)的丙酮(30 mL)混合溶液攪拌16 h。在冷卻至室溫後，濃縮混合溶液。殘餘物以EA與 $\text{H}_2\text{O}$ 萃取。合併的有機物經 $\text{MgSO}_4$ 乾燥且濃縮，得到產物2-(4-(羥甲基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物131a)，其未進一步純化(1.04 g, 66%產率)。

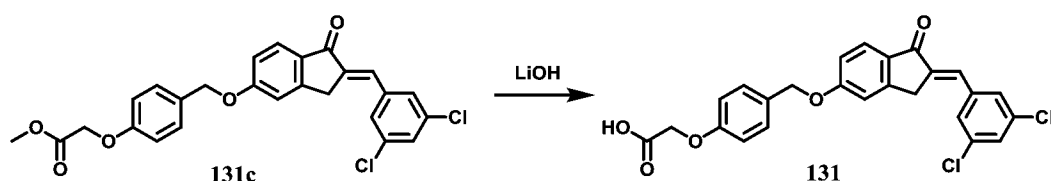
【0356】 在 $0^\circ\text{C}$ 下，將含有 $\text{PBr}_3$ 的乙醚溶液加入含有2-(4-(羥甲基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物131a, 1.04 g, 5.3 mmol)的DCM溶液，並在室溫下攪拌40 min，反應完成後，反應混合物以 $\text{H}_2\text{O}$ 淬滅，並以EA與鹵水萃取。合併的有機物經 $\text{MgSO}_4$ 乾燥且濃縮，得到產物2-(4-(溴甲基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物131b)，其未進一步純化(1.25 g, 91%產率)。

## 【0357】 流程圖23-2



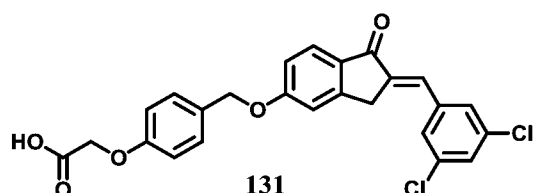
【0358】 在50°C下，將含有(E)-2-(3,5-二氯亞苳基)-5-羥基-2,3-二氫-1H-茛-1-酮(100.0 mg, 1.0 mmol)、2-(4-(溴甲基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物131b, 157.0 mg, 1.0 mmol)、及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (141.0 mg, 2.0 mmol)的ACN (10 mL)混合溶液攪拌16 h。在冷卻至室溫後，濃縮混合溶液。殘餘物以矽膠管柱純化(EA:Hex. =1:4)，得到產物化合物131c (171.0 mg, 70%產率)。

【0359】 流程圖23-3



【0360】 將1N LiOH (1 mL)加入含有(E)-2-(4-(((E)-2-(3,5-二氯亞苳基)-1-氧代-2,3-二氫-1H-茛-5-基)氧基)甲基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物131c, 100.0 mg, 0.21 mmol)的THF (3 mL)溶液，並在室溫下攪拌30 min。反應完成後，濃縮混合溶液。殘餘物調整至pH = 4並過濾。以乙醚與H<sub>2</sub>O清洗所收集的固體，得到產物化合物131 (4.0 mg, 4%產率)。

【0361】

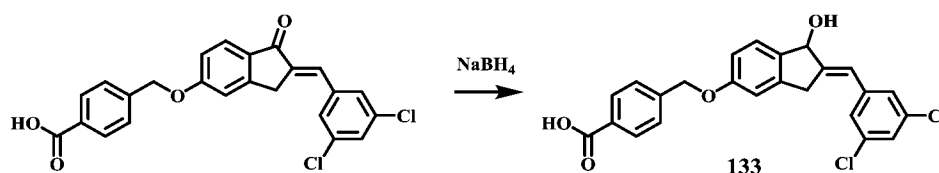


【0362】 化合物131, <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO): δ7.81(s, 2H), 7.75-7.72(d, 1H), 7.69(s, 1H), 7.43-7.41(m, 3H), 7.32(s, 1H), 7.11-7.09(d, 1H), 6.95-6.93(d, 2H),

5.17(s, 2H), 4.69(s, 2H), 4.12(s, 2H)。ESI-MS  $m/z$ 計算值 $C_{25}H_{18}Cl_2O_5$  468.05，觀察值491.0  $[M+Na]^+$ 。

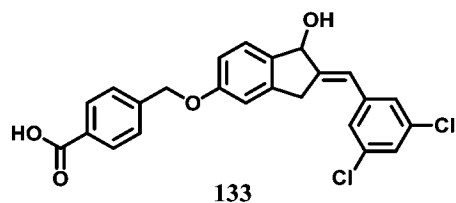
【0363】 24. 化合物133

【0364】 流程圖24



【0365】 將 $NaBH_4$  (50.0 mg)加入含有(E)-4-(((2-(3,5-二氯亞苄基)-1-氧代-2,3-二氫-1H-茛-5-基)氧基)甲基)苯甲酸(100.0 mg，0.23 mmol)的THF/MeOH (2 mL，1:1)共溶劑溶液，並在 $50^\circ C$ 下攪拌2h。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，並在 $0^\circ C$ 下以 $H_2O$ 淬滅(2 mL)。過濾得到的白色沉澱物，且以 $H_2O$ 與乙醚清洗。通過在濾紙上加壓，將固體進一步乾燥，得到產物化合物133，為白色粉末。(20.0 mg，20%產率)。

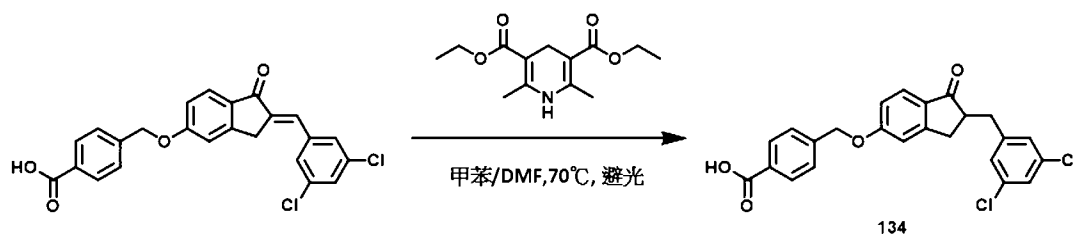
【0366】



【0367】 化合物133， $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO):  $\delta$ 7.87-7.85(d, 2H), 7.49(s, 1H), 7.45(s, 2H), 7.34-7.29(m, 3H), 6.98(s, 1H), 6.91-6.89(d, 1H), 6.71(s, 1H), 5.76-5.74(d, 1H), 5.41(s, 1H), 5.09(s, 2H), 3.84(s, 2H)。ESI-MS  $m/z$ 計算值 $C_{24}H_{18}Cl_2O_4$  440.06，觀察值463.0  $[M+Na]^+$ 。

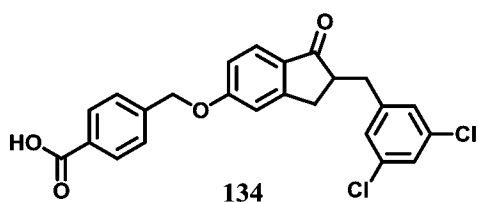
【0368】 25. 化合物134

【0369】 流程圖25



【0370】 將DMF (1 mL)加入含有(E)-4-(((2-(3,5-二氯亞苳基)-1-氧代-2,3-二氫-1H-茛-5-基)氧基)甲基)苯甲酸(100.0 mg, 0.23 mmol)、乙叉基(ethidine)(86.5 mg, 0.34 mmol)、及SiO<sub>2</sub> (250.0 mg)的甲苯混合溶液，並在70°C下攪拌整夜。將反應混合物冷卻至室溫，並過濾以除去SiO<sub>2</sub>。濃縮濾液，並以厚的TLC板純化，得到產物化合物134。(6.0 mg, 6%產率)。

【0371】



【0372】 化合物134，<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ8.04-8.01(d, 2H), 7.67-7.64(d, 1H), 7.56-7.53(d, 2H), 7.34(s, 1H), 7.25(s, 2H), 7.13-7.04(m, 2H), 5.26(s, 2H), 3.31-3.19(m, 2H), 3.15-3.13(m, 1H), 2.83-2.77(m, 2H)。ESI-MS *m/z* 計算值 C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 440.06，觀察值441.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0373】 B. 自分泌運動因子抑制劑篩選試驗

【0374】 如上述，本發明化合物具有抑制自分泌運動因子活性的效用，且可作為自分泌運動因子抑制劑。抑制環境中自分泌運動因子活性之一方法為投予該環境一有效量之式(I)化合物。請參照下列實驗，利用對硝基苯酚(*p*-nitrophenol)測定自分泌運動因子的磷酸二酯酶活性，其為利用自分泌運動因子切割雙(對硝基苯基)磷酸鹽(*bis*-(*p*-nitrophenyl) phosphate)的黃色產物。將化合物



樣本(10  $\mu$ l)與自分泌運動因子(10  $\mu$ l)培養於最終體積200  $\mu$ l試驗緩衝液(5 mM  $\text{CaCl}_2$ , 50 mM Tris-HCl, pH 9.0), 其含有雙-(對硝基苯基)磷酸鹽(BNPP)且在37°C下的最終濃度為3 mM。在30分鐘後, 測定反應溶液在410 nm下的析光度。利用下列方程式測定各測試物件(TA)(化合物)的抑制百分比。

【0375】 抑制% =  $(\text{O.D.}_{\text{載體}} - \text{O.D.}_{\text{TA}}) / \text{O.D.}_{\text{載體}} \times 100$

【0376】 化合物對自分泌運動因子酵素活性的抑制率如表1所示。

【0377】 表1

化合物編號	抑制	化合物編號	抑制	化合物編號	抑制
化合物 5	A	化合物 45	B	化合物 93	B
化合物 6	C	化合物 46	B	化合物 96	B
化合物 7	B	化合物 47	B	化合物 100	C
化合物 8	C	化合物 50	B	化合物 99	C
化合物 9	C	化合物 52	B	化合物 101	C
化合物 10	C	化合物 51	A	化合物 102	B
化合物 11	B	化合物 53	A	化合物 110	B
化合物 12	A	化合物 56	C	化合物 117	C
化合物 13	A	化合物 57	A	化合物 118	C
化合物 14	A	化合物 58	A	化合物 119	B
化合物 15	B	化合物 59	B	化合物 120	A
化合物 16	B	化合物 60	B	化合物 121	C
化合物 17	A	化合物 61	B	化合物 122	C
化合物 18	B	化合物 62	A	化合物 123	C
化合物 19	A	化合物 68	A	化合物 124	C
化合物 20	A	化合物 69	C	化合物 125	A
化合物 21	A	化合物 70	A	化合物 126	C
化合物 26	C	化合物 71	B	化合物 127	B
化合物 27	C	化合物 72	B	化合物 128	B
化合物 28	C	化合物 77	B	化合物 129	B
化合物 32	C	化合物 81	B	化合物 130	A
化合物 33	B	化合物 85	A	化合物 131	A
化合物 34	B	化合物 88	A	化合物 132	C
化合物 38	C	化合物 89	B	化合物 133	B
化合物 44	C	化合物 92	B	化合物 134	A

A：在30  $\mu\text{M}$ 時抑制大於80%。

B：在30  $\mu\text{M}$ 時抑制50%~80%。

C：在30  $\mu\text{M}$ 時抑制小於50%。

**【0378】 C. 醫藥製劑**

**【0379】** 式(I)化合物係以約0.1至99重量%之量存在，其以醫藥組合物之總重量為基準。在一些具體實施例中，式(I)化合物係以至少1重量%之量存在，其以醫藥組合物之總重量為基準。在特定具體實施例中，式(I)化合物係以至少5重量%之量存在，其以醫藥組合物之總重量為基準。在又其他具體實施例中，式(I)化合物係以至少10重量%之量存在，其以醫藥組合物之總重量為基準。在又另外其他具體實施例中，式(I)化合物係以至少25重量%之量存在，其以醫藥組合物之總重量為基準。

**【0380】** 特定醫藥組合物為適合口服、黏膜(如鼻腔、舌下、陰道、口腔、或直腸)、非經口(如皮下、靜脈、推注、肌內、或動脈)、或透皮注射投予病患之單劑量劑型。劑型之實例包括但不侷限於：片劑；囊片；膠囊，如軟彈性明膠膠囊；扁囊劑；喉錠劑；錠劑；分散劑；栓劑；軟膏；泥敷劑(膏藥)；糊劑；粉末；敷料；乳膏；膏藥；溶液；貼劑；氣溶膠(如，鼻腔噴霧劑或吸入劑)；凝膠；適用於病患口服或黏膜投予的液體劑型，包括懸浮液(如水性或非水性液體懸浮液、水包油乳液、或油包水乳液)、溶液、及酞劑；適用於非經口投予病患的液體劑型；以及無菌固體(如，結晶或不定形固體)可經重構以提供適於病患進行非經口投予的液體劑型。

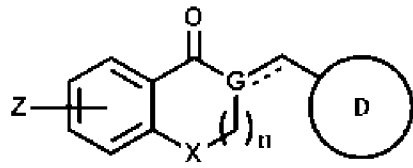
**【0381】** 製劑應適合各給藥方式。舉例而言，口服給藥需要腸溶包衣(enteric coatings)以保護本發明化合物免於在胃腸道內降解。同樣地，製劑可含有

促進活性成分遞送至作用位點的成分。舉例而言，化合物可以微脂體製劑給藥，以保護其免受降解酶影響、促進循環系統中的轉運、及實現跨細胞膜向細胞內位點的遞送。

**【0382】** 本領域通常知識者顯見的是，可對所公開的具體實施例進行各種修改與變化。說明書與實施例旨在僅視為示例性，本公開之真實範圍因以後附之申請專利範圍及其均等物為準。

## 【發明申請專利範圍】

【第1項】一種式(II)之苯並雜環衍生物及其醫藥上可接受鹽類：



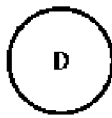
式(II)；

其中-----為一單鍵或雙鍵；

n為0或1之整數；

G為C或CH；

X為-CH<sub>2</sub>-；



為至少一取代基取代之C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或雜環基，該雜環基為哌啶基或哌嗪基，該取代基獨立地選自於由下列基團組成之群組：

鹵素、以至少一鹵素取代之C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烷基、以至少一鹵素取代之C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、-OR<sub>d1</sub>、-C(O)OR<sub>d2</sub>、-NR<sub>d1</sub>C(O)NR<sub>d2</sub>R<sub>d3</sub>，

其中R<sub>d1</sub>與R<sub>d2</sub>之每一者係獨立地選自於由氫、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烷基、及C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基組成之群組，且R<sub>d3</sub>為選擇性地以至少一鹵素取代之C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基；

Z為-OR<sub>z1</sub>R<sub>z3</sub>或-NR<sub>z1</sub>C(O)OR<sub>z2</sub>R<sub>z3</sub>，其中R<sub>z1</sub>與R<sub>z2</sub>之每一者係獨立地選自於由C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>亞烷基、及C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>亞芳基組成之群組，且R<sub>z3</sub>為選擇性地以至少一取代基取代之C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基，該取代基獨立地選自於由鹵素、-R<sub>za</sub>COOR<sub>zb</sub>、-OR<sub>za</sub>COOR<sub>zb</sub>、-R<sub>za</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>zb</sub>、-R<sub>za</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>zb</sub>R<sub>zc</sub>R<sub>zd</sub>、-R<sub>za</sub>C(O)NR<sub>zb</sub>R<sub>zc</sub>R<sub>zd</sub>、-R<sub>za</sub>C(O)NR<sub>zb</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>zc</sub>組成之群組，其中R<sub>za</sub>為無基團或C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>亞烷基、R<sub>zb</sub>為氫或

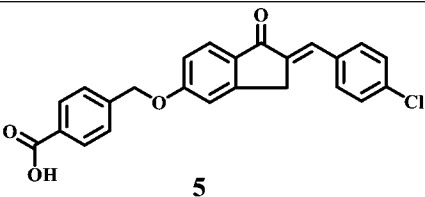
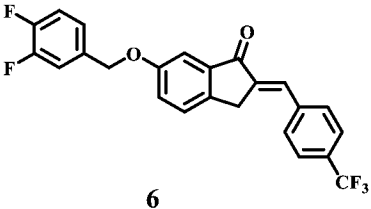
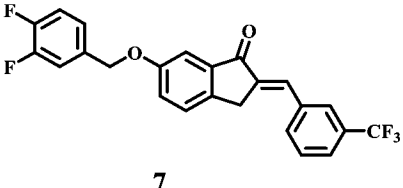
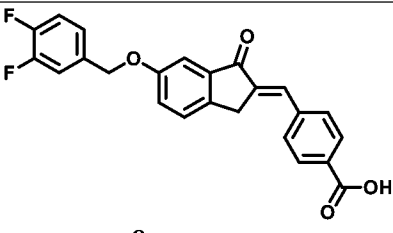
C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烷基，R<sub>zc</sub>選自於由氫、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、烷氧基組成之群組，或者NR<sub>zb</sub>R<sub>zc</sub>為一含氮雜環烷基環，R<sub>zd</sub>為無基團或一C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烷基磺醯基，

該烷氧基為 -OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、及-O(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>，

該含氮雜環烷基環為一具有環碳原子與1至4個環雜原子之5至6元非芳環系統，其中雜原子為氮。

【第2項】一種苯並雜環衍生物，其中該苯並雜環衍生物係選自於列於表A之化合物或其醫藥上可接受鹽類：

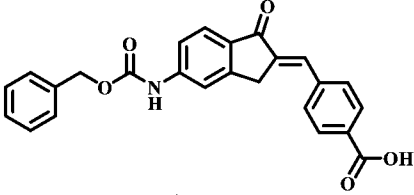
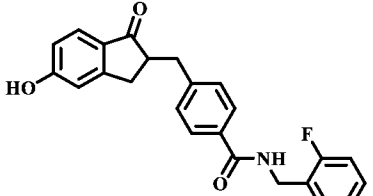
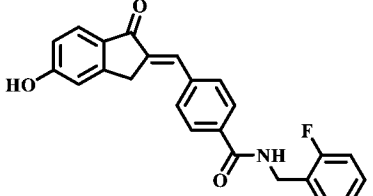
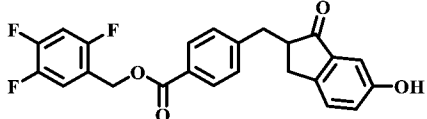
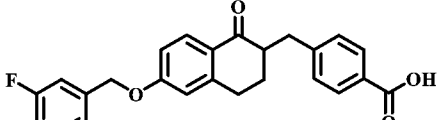
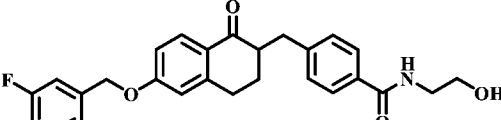
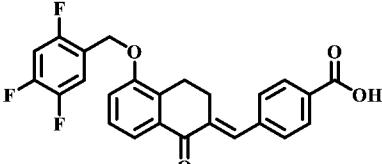
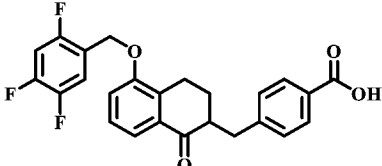
表A

化合物編號	結構
5	
6	
7	
8	

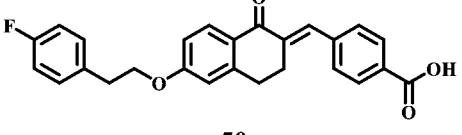
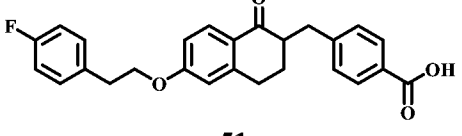
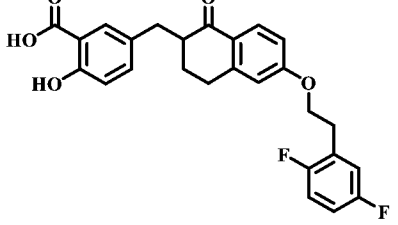
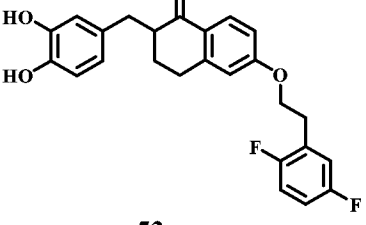
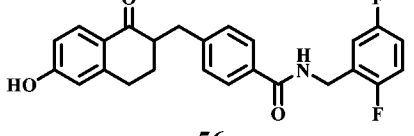
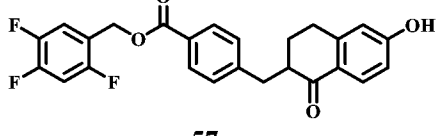
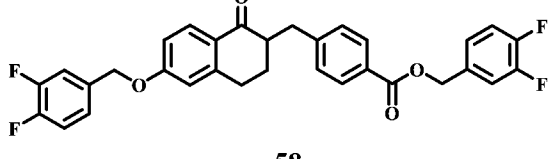
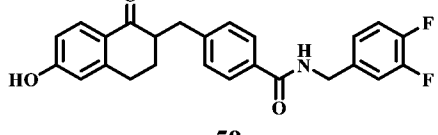
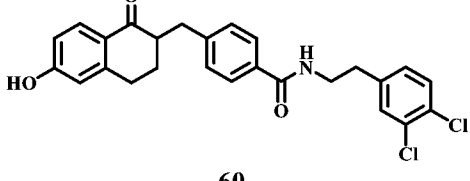
9	 9
10	 10
11	 11
12	 12
13	 13
14	 14
15	 15

第 3 頁，共 12 頁(發明申請專利範圍)

16	 16
17	 17
18	 18
19	 19
20	 20
21	 21
26	 26
27	 27

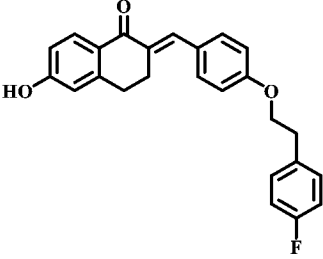
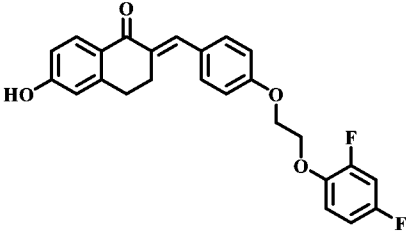
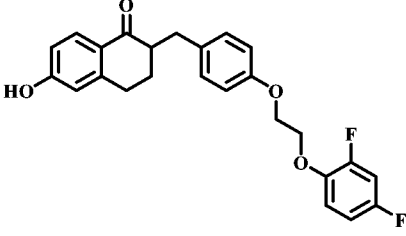
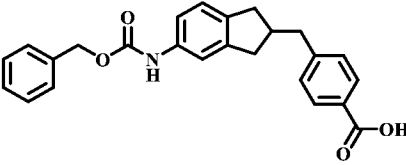
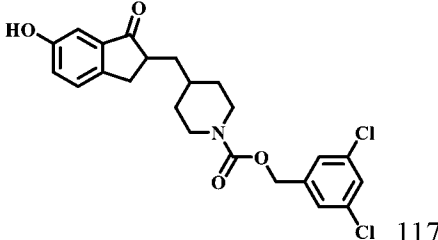
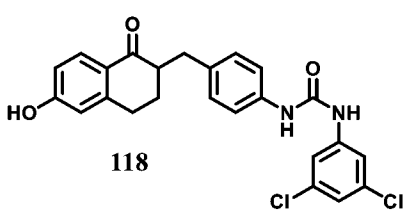
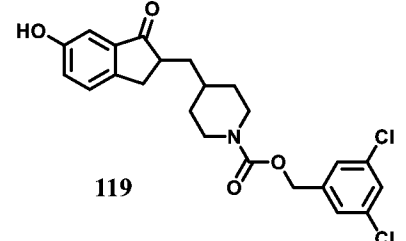
28	 <p style="text-align: center;">28</p>
32	 <p style="text-align: center;">32</p>
33	 <p style="text-align: center;">33</p>
34	 <p style="text-align: center;">34</p>
44	 <p style="text-align: center;">44</p>
45	 <p style="text-align: center;">45</p>
46	 <p style="text-align: center;">46</p>
47	 <p style="text-align: center;">47</p>

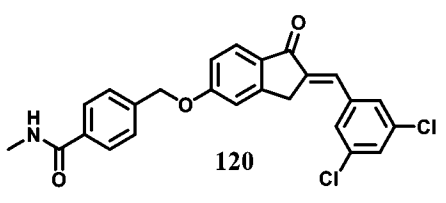
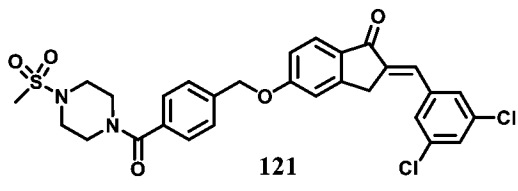
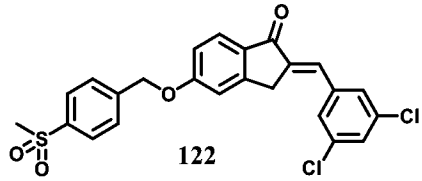
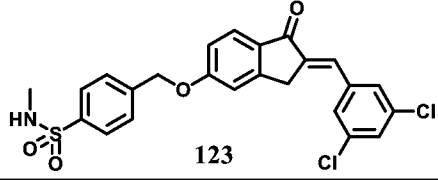
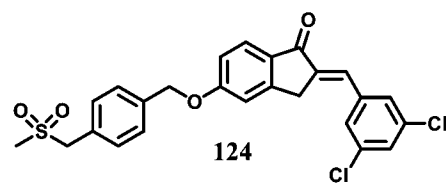
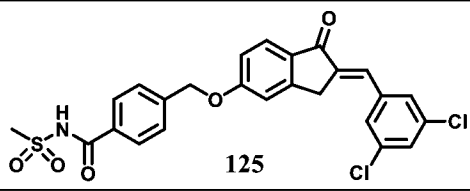
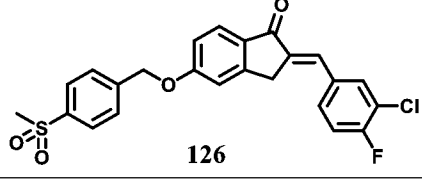
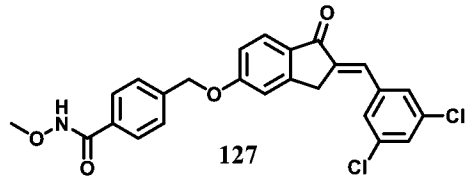
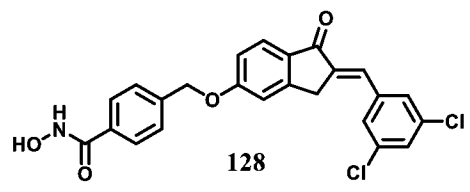


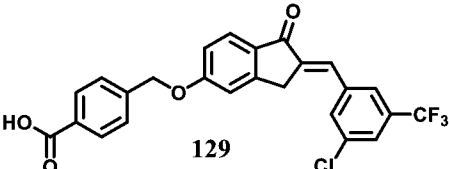
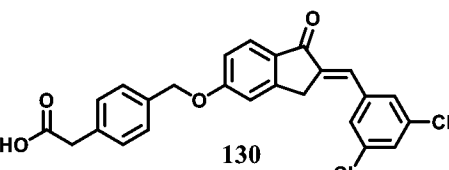
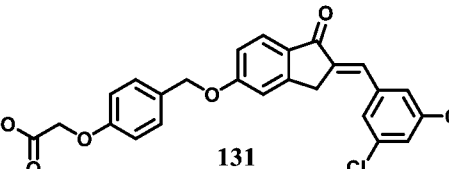
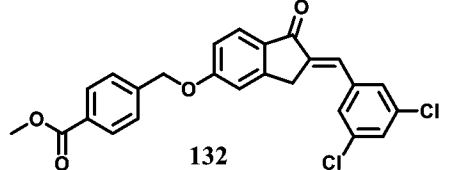
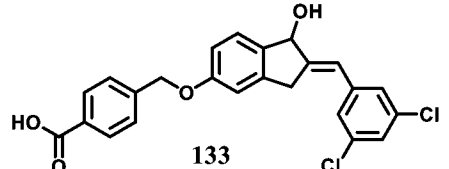
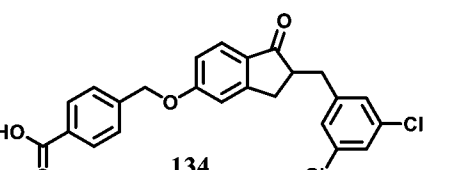
50	 <p style="text-align: center;"><b>50</b></p>
51	 <p style="text-align: center;"><b>51</b></p>
52	 <p style="text-align: center;"><b>52</b></p>
53	 <p style="text-align: center;"><b>53</b></p>
56	 <p style="text-align: center;"><b>56</b></p>
57	 <p style="text-align: center;"><b>57</b></p>
58	 <p style="text-align: center;"><b>58</b></p>
59	 <p style="text-align: center;"><b>59</b></p>
60	 <p style="text-align: center;"><b>60</b></p>

61	<p>61</p>
62	<p>62</p>
68	<p>68</p>
69	<p>69</p>
70	<p>70</p>
71	<p>71</p>
72	<p>72</p>
77	<p>77</p>

81	<p>81</p>
85	<p>85</p>
88	<p>88</p>
89	<p>89</p>
92	<p>92</p>
93	<p>93</p>
99	<p>99</p>

100	 <p style="text-align: center;"><b>100</b></p>
101	 <p style="text-align: center;"><b>101</b></p>
102	 <p style="text-align: center;"><b>102</b></p>
110	 <p style="text-align: right;"><b>110</b></p>
117	 <p style="text-align: right;"><b>117</b></p>
118	 <p style="text-align: center;"><b>118</b></p>
119	 <p style="text-align: center;"><b>119</b></p>

120	
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	

129	
130	
131	
132	
133	
134	

【第3項】一種醫藥組合物，其包含：

- 一治療上有效量之如申請專利範圍第1或2項之苯並雜環衍生物；以及
- 一醫藥上可接受之載體。

【第4項】如申請專利範圍第3項之醫藥組合物，其中該醫藥上可接受之載體係選自於由惰性稀釋劑、分散劑及/或製粒劑、表面活性劑及/或乳化劑、崩解劑、黏合劑、防腐劑、緩衝劑、潤滑劑、及油劑組成之群組。

【第5項】 一種苯並雜環衍生物在製備抑制環境中自分泌運動因子活性之藥物的用途，包含：

以一有效量之如申請專利範圍第1或2項之苯並雜環衍生物接觸該環境。

【第6項】 如申請專利範圍第5項之用途，其中該環境為細胞。

【第7項】 一種醫藥組合物在製備抑制環境中自分泌運動因子活性之藥物的用途，包含：以如申請專利範圍第3或4項之醫藥組合物接觸該環境。