

國 籍：(英) REWINKEL, JOHANNES BERNARDUS MARIA
(中) 荷蘭
(英) NETHERLANDS

5. 姓 名：(中) 布吉特 福摩
(英) FOLMER, BRIGITTE JOHANNA BERNITA
國 籍：(中) 荷蘭
(英) NETHERLANDS

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲 ; 2002/04/04 ; 02076350.4 有主張優先權

國 籍：(英) REWINKEL, JOHANNES BERNARDUS MARIA
(中) 荷蘭
(英) NETHERLANDS

5. 姓 名：(中) 布吉特 福摩
(英) FOLMER, BRIGITTE JOHANNA BERNITA
國 籍：(中) 荷蘭
(英) NETHERLANDS

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲 ; 2002/04/04 ; 02076350.4 有主張優先權

捌、聲明事項

■主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. 歐洲 ; 2002/04/04 ; 02076350.4

(1)

玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關黃體酮受體調節劑化合物以及彼於治療上的用途。

【先前技術】

細胞內受體是與基因蛋白質的調節有關之一類結構相近的蛋白質。類固醇受體係為上述受體的亞群，包含黃體酮受體 (PR)、雄激素受體 (AR)、雌激素受體 (ER)、糖皮質激素受體 (GR) 和鹽皮質激素受體 (MR)。由此類因子調節基因需要細胞內受體和具有以影響基因轉錄的方式選擇性地與受體結合的能力之對應的配體。

黃體酮受體調節劑 (孕激素) 已知對女性的健康扮演重要的角色。PR 受體的天然配體是類固醇荷爾蒙黃體酮，但合成的化合物已經被製造出，其亦用作為配體 (參見，例如，Jones 等人之 US 5688810)。

目前孕激素已廣泛地用於荷爾蒙避孕和 HRT。孕激素之其他重要的臨床應用是用於治療婦科疾病 (例如子宮內膜組織異位形成、月經困難、子宮機能不良性出血、嚴重經前徵候群)、乳癌、和 IVF 期間之黃體補充。PR 激動劑係用於生育控制調合物，然而 PR 拮抗劑可用於避孕、荷爾蒙相關的癌症、荷爾蒙補充療法、子宮內膜組織異位形成等。

目前類固醇性孕激素已經證明相當的安全且耐受性良

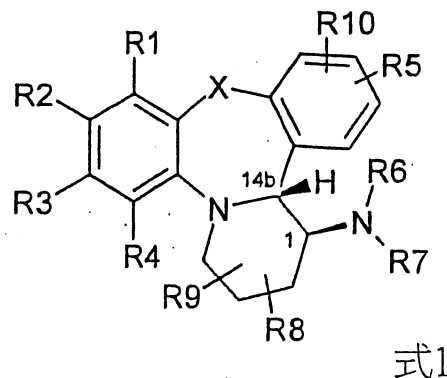
(2)

好。然而，時有關於由類固醇性孕激素單獨使用或與雌激素性化合物併用所產生的副作用(例如乳房柔軟、頭痛、抑鬱和體重增加)的報導。

某一受體的類固醇性配體通常與其他的類固醇受體顯示交互反應性。許多孕激素亦與例如糖皮質激素受體結合。非類固醇性孕激素與類固醇並無分子結構上的相似性，因此一般人可能預期其物理化學性質、藥物動力學(PK)參數、組織分佈(例如 CNS 對末梢系統)上有所差異，及更重要的，非類固醇性孕激素可能對其他的類固醇受體顯示無/較低的交互反應性。因此，非類固醇性孕激素在這些方面將產生不同的效果。

【發明內容】

本發明提供調節黃體酮受體活性之非類固醇性化合物。詳言之，本發明提供高親和力的非類固醇性化合物，其為黃體酮之激動劑、部份激動劑或拮抗劑。較佳的是，上述化合物對黃體酮受體具有高度的專一性。本發明提供式 I 所示之化合物、其前驅藥物、或該化合物或前驅藥物之藥學上可接受之鹽



(3)

其中

R1、R3、R4、R5 和 R10 分別選自 H、鹵素、(1-4C)烷基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、OH、CN、O(1-4C)烷基、S(O)_m(1-4C)烷基(任意地經 1 或多個鹵原子所取代)、C(O)(1-4C)烷基、OC(O)(1-4C)烷基和 NR₁₉R₂₀，

R2 是選自 H、鹵素、NO₂、NR₁₁R₁₂、(1-4C)烷基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、OH、O(1-4C)烷基、S(1-4C)烷基和 OC(O)(1-4C)烷基，

R6 是選自 H、C(Y)R₁₅、C(O)OR₁₆、C(S)NR₁₇、(1-6C)烷基、(1-6)烷氧基-取代的(1-4C)烷基和(CH₂)_nC(O)OR₂₁，

R7 是選自(1-4C)烷基、(2-4C)烯基和(2-4C)炔基，均任意地經 1 或多個鹵原子所取代，或 R7 是 H，

R8 和 R9 分別選自 H 和(1-4C)烷基，

R11 和 R12 分別選自 H、(1-4C)烷基、(2-4C)烯基或(2-4C)炔基、(1-6C)烷氧羰基、(1-4C)烷磺醯基和(6-10C)芳磺醯基，

R15 是 H 或 R15 是選自(1-6C)烷基、(3-6C)環烷基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(6-10C)芳基、1,4-雙芳基、胺基(1-4C)烷基、羥基(1-4C)烷基、和羧基(1-4C)烷基，均任意地經 1 或多個鹵原子所取代，

R16 是(1-6C)烷基，任意地經 1 或多個鹵原子所取代，

R17 是選自(1-4C)烷基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基和

(4)

(3-6C)環烷基，均任意地經 1 或多個鹵原子所取代，

X 是選自 O、S、CH₂ 和 NR₁₈，

Y 是選自 O、S 和 NH，

R₁₈ 是選自 H 和 (1-4C)烷基，

R₁₉ 是選自 H 和 (1-4C)烷基，

R₂₀ 是選自 H、(1-4C)烷基、CH₂(6-10C)芳基、
C(O)(1-6C)烷基和 C(O)NH(1-4C)烷基，

R₂₁ 是選自 H 和 (1-6C)烷基，

m 是 0、1 或 2，及

n 是 1、2 或 3，

其先決條件是 (i)當 X 是 O，R₁-R₅ 是 H，R₈-R₁₀ 是 H，
及 R₆ 是乙基或 C(O)CH₃ 時，R₇ 不是 H；

(ii)當 X 是 O，R₁-R₅ 是 H，R₈-R₁₀ 是 H，及 R₆ 是甲基
時，R₇ 不是甲基；及

(iii)當 X 是 O，R₁-R₅ 是 H，R₈-R₁₀ 是 H，及 R₆ 是 H 時
，R₇ 不是 H 或乙基或 C(O)CH₃。

本發明定義中，(1-4C)烷基乙辭意指具 1 至 4 個碳原子之支鏈或直鏈烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基和第三丁基。

本發明定義中，(1-6C)烷基乙辭意指具 1 至 6 個碳原子之支鏈或直鏈烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、第三丁基和己基。以 (1-5C)烷基為宜，更宜的是 (1-4C)烷基。

鹵素乙辭意指氟、氯、溴或碘。

(5)

本發明定義中，(1-6C)烷氧基乙辭意指具 1 至 6 個碳原子之烷氧基，其中烷基係如上所定義。以(1-2C)烷氧基為宜。

(1-6C)烷氧羰基乙辭意指烷氧羰基，而其烷氧基具有 1 至 6 個碳原子且具有如上所述之定義。以(1-4C)烷氧羰基為宜。

(1-4C)烷磺醯基意指烷磺醯基，而其烷基具有 1 至 4 個碳原子且具有如上所述之定義。以(1-2C)烷磺醯基為宜。

(6-10C)芳基意指具 6 至 10 個碳原子之芳族烴基，例如苯基、萘基、四氫萘基或茚基，而其可任意地為一或多個選自羥基、胺基、鹵素、硝基、三氟甲基、氰基或(1-4C)烷基之取代基所取代，其中烷基係如上所定義。較佳的芳族烴基是苯基。

(6-10C)芳磺醯基意指芳磺醯基，而其芳基具有 6 至 10 個碳原子且具有如上所述之定義。以苯磺醯基為宜。

(2-4C)烯基乙辭意指具 2 至 4 個碳原子之支鏈或直鏈烯基，例如乙烯基和 2-丁烯基。

(2-4C)炔基乙辭意指具 2 至 4 個碳原子之支鏈或直鏈炔基，例如乙炔基和丙炔基。

胺基(1-4C)烷基乙辭意指胺烷基，而其烷基具有 1 至 4 個碳原子且具有如上所述之定義。以胺基(1-2C)烷基為宜。

羥基(1-4C)烷基乙辭意指羥烷基，而其烷基具有 1 至

(6)

4 個碳原子且具有如上所述之定義。以羥基(1-2C)烷基為宜。

1,4-雙芳基乙辭意指二個苯基且其中第二個苯基鍵結至第一個苯基之第 4 位置。

羧基(1-4C)烷基乙辭意指羧烷基，而其烷基具有 1 至 4 個碳原子且具有如上所述之定義。以羧基(1-2C)烷基為宜。

(3-6C)環烷基乙辭意指具 3 至 6 個碳原子之環烷基，為環丙基、環丁基、環戊基和環己基。

藥學上可接受之鹽乙辭意指，在藥物評斷的範圍內，適合於與人類及/或動物的組織接觸而不會產生不當的毒性、刺激、過敏反應等且具有相當合理的利益/危險比率之鹽。藥學上可接受之鹽已習知於先前技術。其可在本發明之化合物的最後單離和純化步驟中獲致，或者另外地令自由鹼官能基與適合的無機酸(例如鹽酸、磷酸或硫酸)或有機酸(例如抗壞血酸、檸檬酸、酒石酸、乳酸、順丁烯二酸、丙二酸、反丁烯二酸、乙醇酸、琥珀酸、丙酸、乙酸、甲磺酸等)反應而製得。酸官能基可與有機或無機鹼(例如氫氧化鈉、氫氧化鉀或氫氧化鋰)反應。

根據本發明之目的，稠合的多環化合物命名中之反式乙辭意指相對的立體化學，其中式 I 中之第 1 位置上的環取代基與鍵結至環系統之第 14b 位置上的環分別位於該環的相反的二側。因此，第 1 位置上的取代基與第 14b 位置上的橋連氫原子位於環系統的同側。此外，反式乙辭於

(7)

各個圖表、圖式和反應圖中的定義均係熟悉此項技術人士所了解明白的。

前驅藥物表示在活體內可立即轉換成上式所示之母體化合物之化合物，例如藉由於血液中水解的方式。

式 I 所示之化合物係以立體化學異構物的混合物存在；宜為絕對立體化學 (1S, 14bR)。

較佳的化合物是其中 R2 係選自 H、鹵素、NO₂、和 NR₁₁R₁₂ (其中 R₁₁ 和 R₁₂ 分別選自 H、(1-6C)烷氧羰基、(1-4C)烷磺醯基和(6-10C)芳磺醯基)者。

式 I 所示之化合物中特別合宜的是其中 R1 和 R5 是 H，R3 和 R4 分別選自 H 或鹵素之化合物。

X 宜為 O、S 或 CH₂，更宜為 O 或 CH₂。其他有趣的化合物是其中 R6 是 H 或 C(Y)R₁₅，而 R₁₅ 是 H 或(1-4C)烷基，宜為(1-2C)烷基，其中烷基任意地經 1 或多個鹵原子所取代。

化合物中 R2 是 H、鹵素或 NO₂ 之化合物亦是合宜的，更宜的是 R2 為 H 和 F。

更宜的化合物是其中 R₁₁ 為 H，及 R₁₂ 為(1-6C)烷氧羰基、(1-4C)烷磺醯基或(6-10C)芳磺醯基之化合物。

化合物中 R2 是 H、R3 是鹵素、R₁₅ 是甲基(任意地經 1 至 3 個鹵原子所取代)、及 Y 是 O 或 S 亦是非常合宜的化合物，特別合宜的是其中 R4 是 H 及 X 是 O 之化合物。具有一些或多個上述式 I 所示之較佳定義之化合物亦是非常合宜的。

(8)

其他較佳化合物是其中 R2 為 H 或鹵素，R3 及 / 或 R4 分別選自 H、CN、鹵素、(2-4C)烯基和 C(O)(1-4C)烷基，及 R5 及 / 或 R10 分別選自 H 或鹵素之化合物。

更合的是其中 X 係選自 O、S 和 NCH₃ 之化合物。

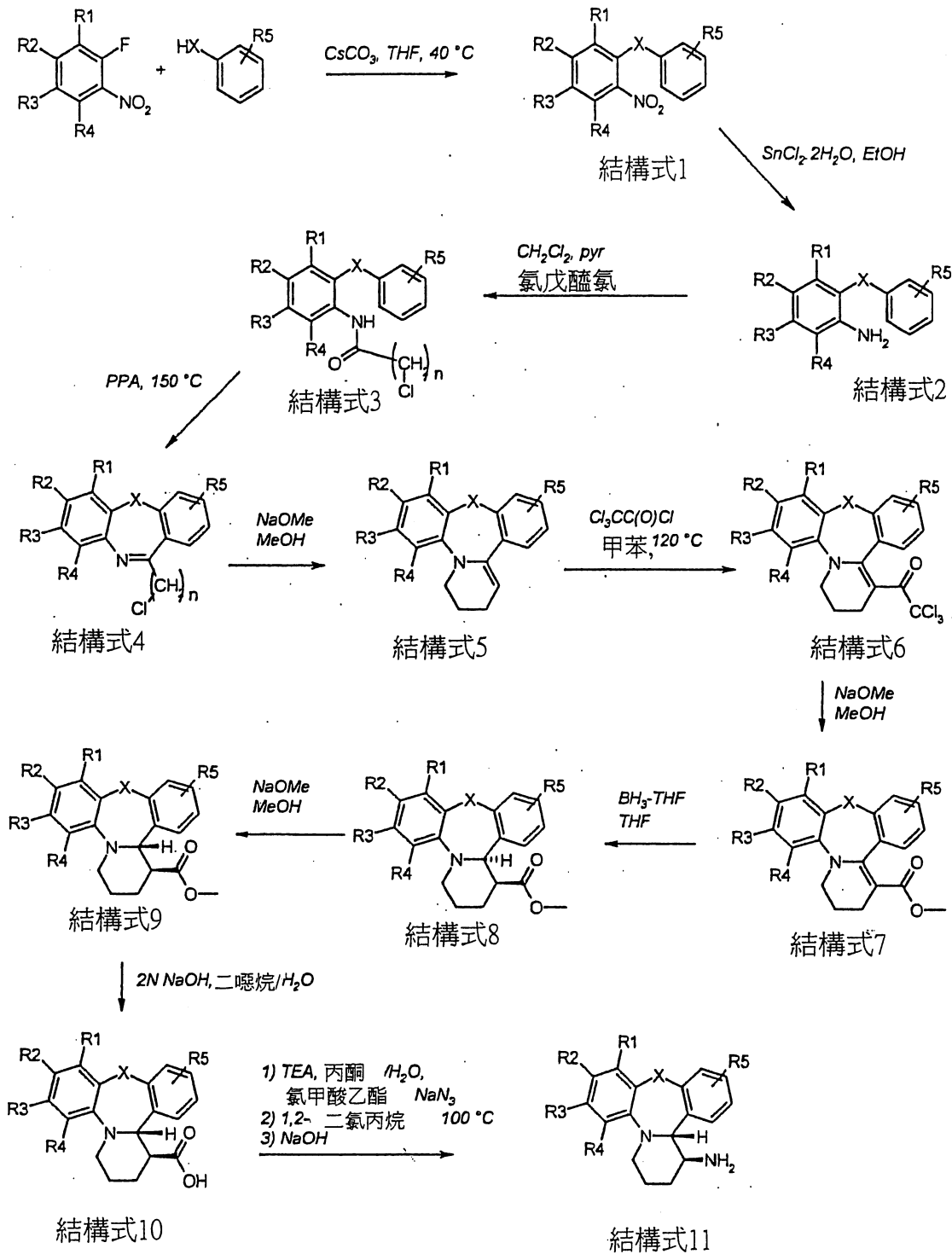
特別合宜的是 R8 和 R9 為 H 之化合物。

其他合宜的化合物是其中 R6 是 H 或 C(Y)R15，而 R15 是 H 或 (1-4C)烷基 (任意地經 1 或多個鹵原子所取代) 之化合物。

化合物中 Y 是 O 或 S 且 R15 是任意地經 1 或多個鹵原子所取代之甲基的化合物亦是合宜的。

(9)

反應圖 I



本發明之化合物的合成步驟示於反應圖 I-XVIII。各反應圖中，各個 R 基團分別對應於實施例中註釋的取代基，且對應於式 I 之取代基。

四環模板(例如結構式 11)係由如反應圖 I 所示之慣行

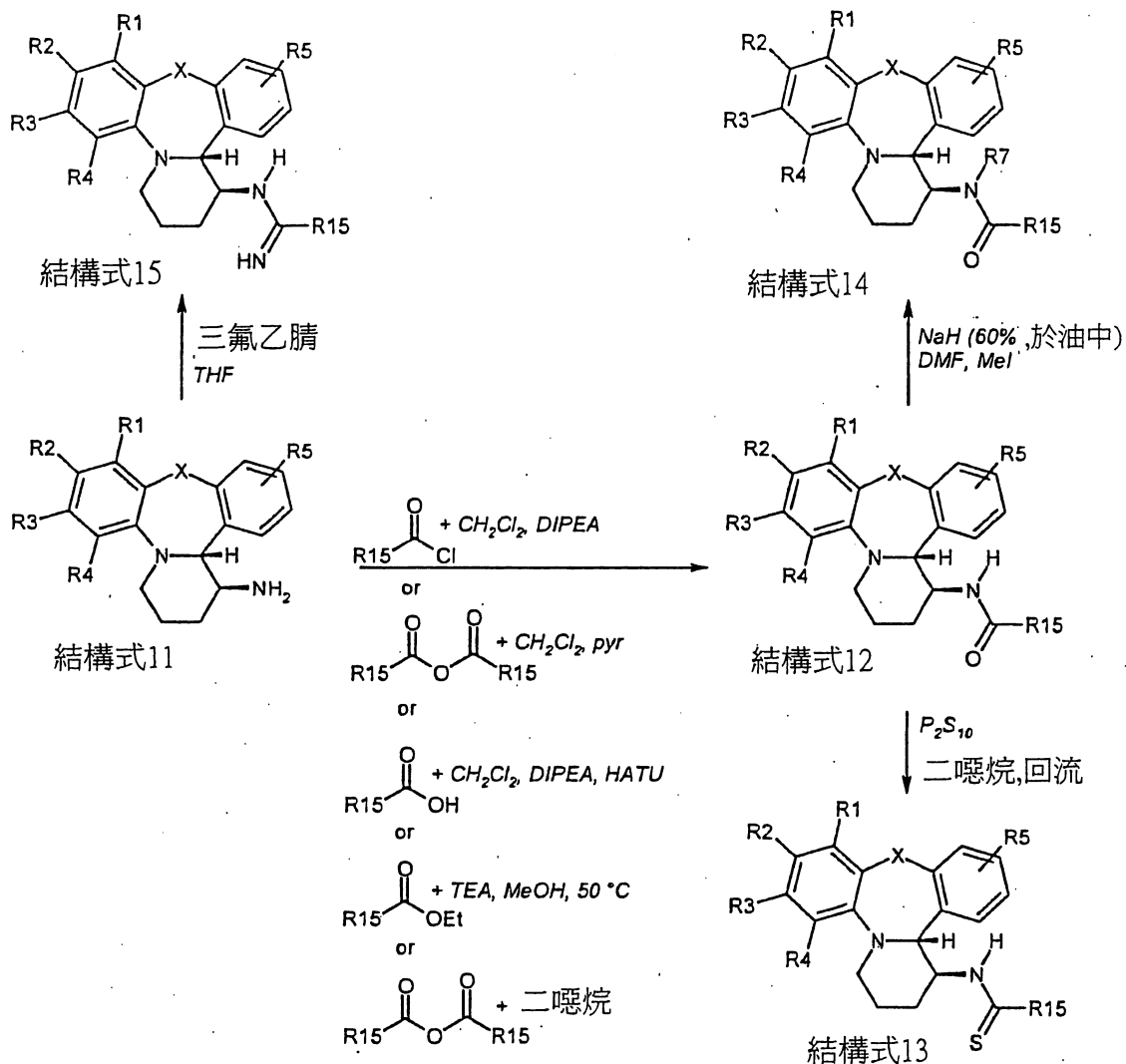
(10)

合成方法所製得。2-氟硝基苯基化合物(具有適當之經取代的苯酚、噻吩或苯胺基團)之親核性芳族取代反應分別得到二芳基醚、硫醚或胺 1。當 $X = CH_2$ 時，結構式 1 是可購買得到的。以 $SnCl_2$ 進行硝基之還原反應得到苯胺衍生物 2。以 5-氯戊醯氯進行苯胺官能基之醯化反應得到醯胺 3。接著在 $150\text{ }^\circ\text{C}$ 下以 PPA 處理醯胺而完成閉環反應。以甲醇鈉處理亞胺(結構式 4)而進行分子內環化反應而得到四環系統 5。烯胺官能基與三氯乙醯氯之反應得到三氯乙醯衍生物 6。以甲醇鈉處理使三氯乙醯官能基轉換成甲酯衍生物 7。接著以硼烷還原未飽和羧酸酯 7 之烯官能基而獨佔性地得到順式異構物(結構式 8)。以甲醇鈉處理 8 而使之進行差向異構化反應而得反式異構物 9。酯的皂化反應得羧酸 10，接著經由典型的 Curtius 反應而轉換成胺官能基而得反式-1-胺基-四氫吡啶並二苯並(氧/硫/二)氮雜草衍生物 11。利用對掌性 HPLC (OJ 管柱(25 x 0.46 cm))而將外消旋混合物分離成純鏡像異構物。

四環化合物(11)於反應圖 II 和 III 中用作為起始物。反應圖 II 揭示結構式 11 之胺官能基的醯化反應，其係藉由各種不同的慣用合成方法(即醯氯、酸酐、羧酸與偶合劑反應，或醯胺化反應)而達成。所得之結構式 12 之醯胺為後續的變化反應的標的物。例如結構式 12 之醯胺經五硫化磷處理而得硫代醯胺 13。12 中之醯胺經烷基化試劑在氫化鈉的存在下處理而得結構式 14。結構式 15 係經由以腈衍生物(例如三氟乙腈)處理 11 的胺官能基而形成腈

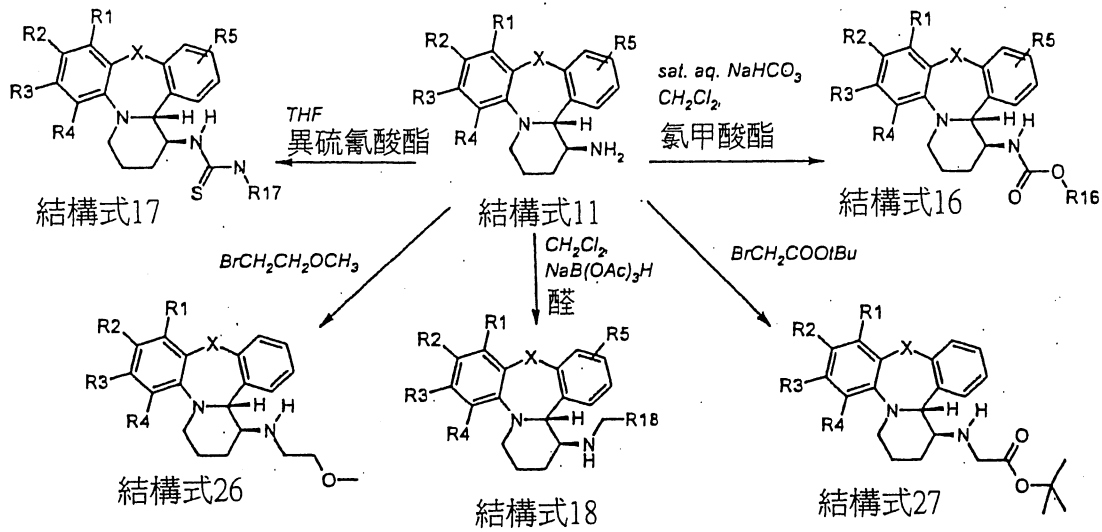
而製得。

反應圖 II



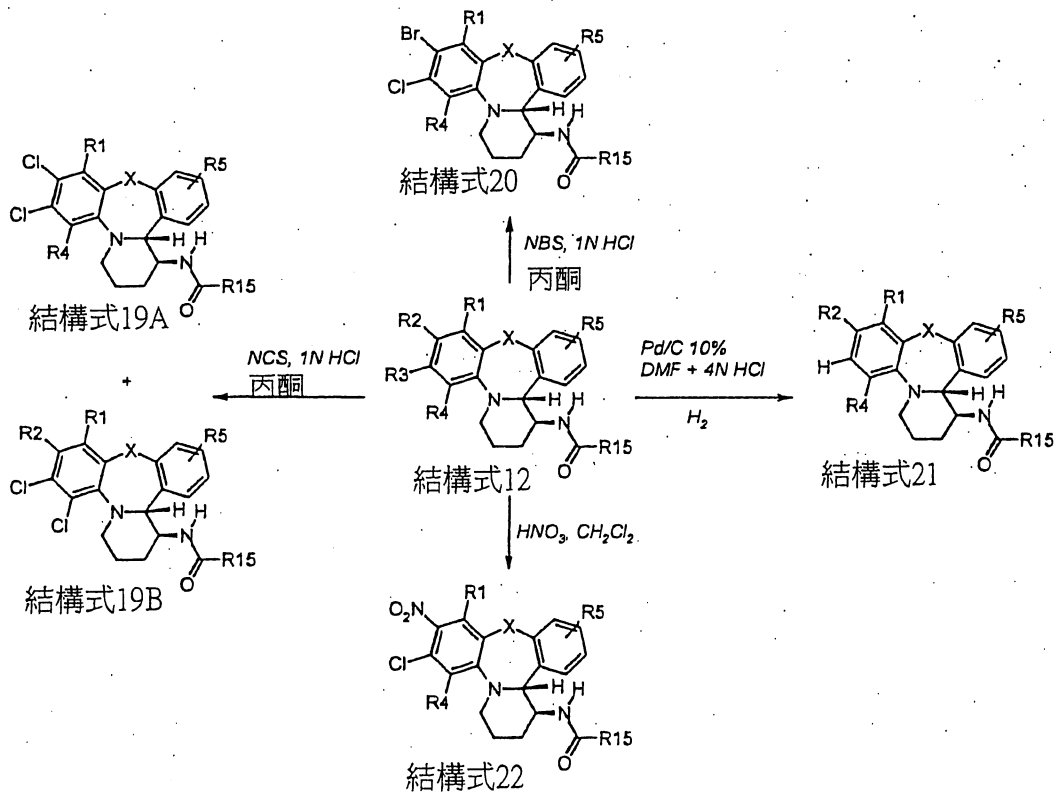
反應圖 III 揭示由 11 經由與氯甲酸酯在碳酸氫鈉的存在下反應而製得胺基甲酸酯 16 之方法。結構式 11 與異硫氰酸酯反應而得硫脲衍生物 17。結構式 11 中之胺官能基經由與醛在三乙醯基氫硼化鈉的存在下進行還原性烷基化反應而得結構式 18。胺官能基與 2-甲氧乙基溴進行烷基化反應而得結構式 26。結構式 27 係經由溴乙酸第三丁酯的處理而製得。

反應圖 III



於核心結構上進行直接的親電子性芳族取代反應而分別得到各種的芳族取代的衍生物(反應圖 IV-V)。

反應圖 IV

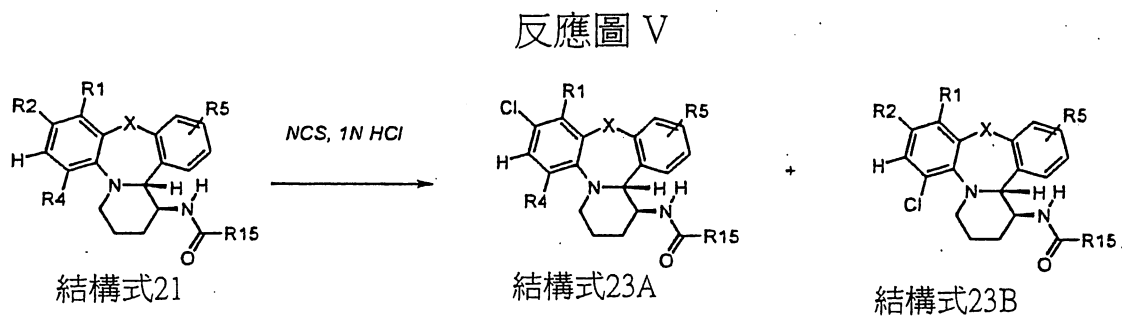


反應圖 IV 揭示 12 (其中 R3 是 Cl) 與 N-氯琥珀醯亞胺在催化劑量的 HCl 的存在下進行氯化反應；此反應形成二

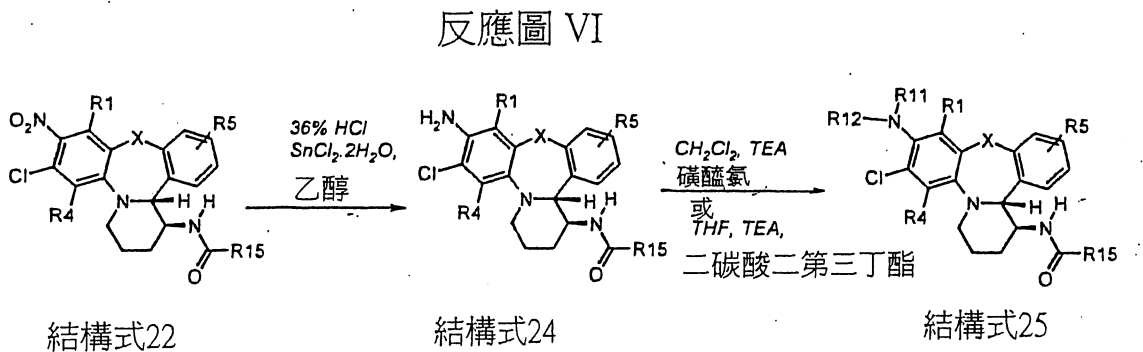
(13)

種不同之經取代的結構式 19A 和 19B，而其是容易分離的。反之，12 與 N-溴琥珀醯亞胺在相同條件下之溴化反應只得到結構式 20 之化合物。氯化合物 (12) 之還原脫氯反應係經由以氫在 Pd/C 和 HCl 的存在下處理而進行以得到氫衍生物 21。結構式 12 經以硝酸進行硝化反應而完全選擇性地得到單取代衍生物 22。

結構式 21 (反應圖 V) 經以 N-氯琥珀醯亞胺進行直接氯化反應而得二種位相異構物 (regioisomers) 23A 和 23B，此二化合物可藉由層析法而輕易地分離。



如反應圖 VI 所示，結構式 (例如 22) 之硝基官能基經以 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 於乙醇中進行還原反應得苯胺衍生物 24。此苯胺官能基之磺化反應或醯化反應得到經取代的化合物，例如結構式 25。

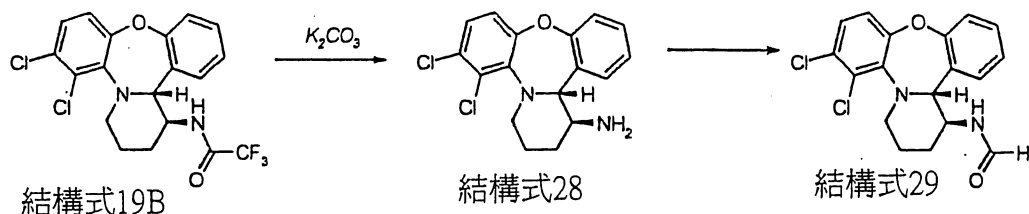


如反應圖 VII 所示，二氯化合物 19B 經 K_2CO_3 處理

(14)

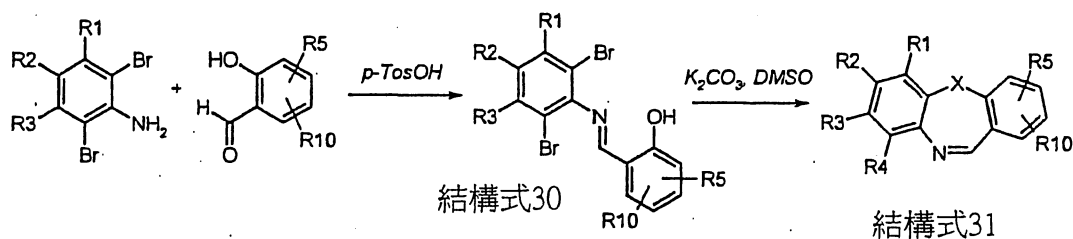
而得對應的胺 28，接著以甲酸乙酯進行甲醯化反應而得結構式 29。

反應圖 VII



反應圖 VIII 和 IX 揭示溴衍生物 36 (其中 $R_4 = Br$) 之合成反應。以對甲苯磺酸處理胺和水楊醛之混合物而形成亞胺及接著藉由醚化反應而閉環而得三環中間物 31。

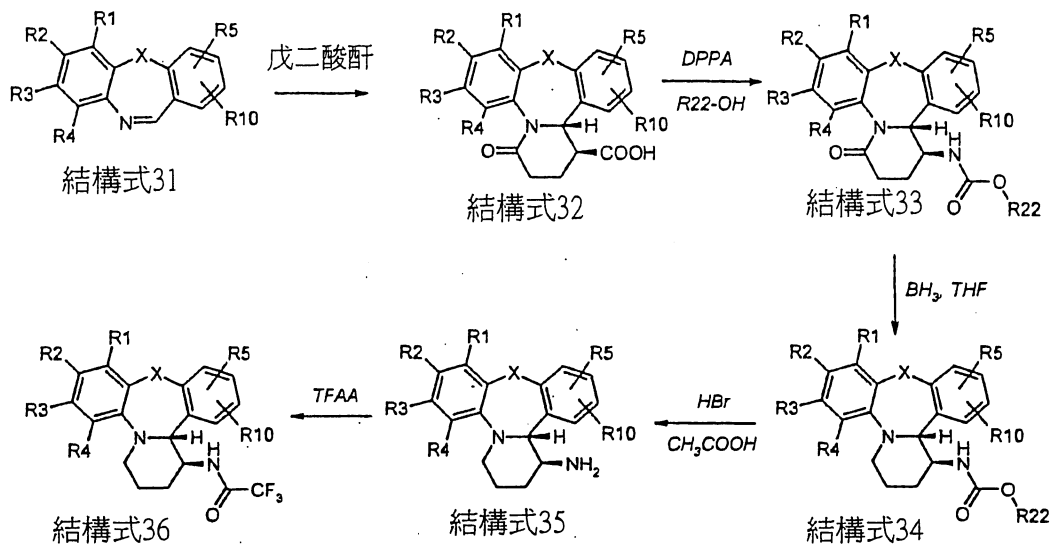
反應圖 VIII



反應圖 IX 揭示由三環中間物 (例如化合物 31) 開始製備化合物 36 之連續步驟。三環亞胺 31 經以戊二酸酐處理得四環化合物 32。DPPA 和醇之 Curtius 重排反應形成結構式 33 之胺基甲酸酯。醯胺官能基之還原反應係藉由以硼烷於 THF 中進行而達成。結構式 34 之胺基甲酸酯經以 HBr 於醋酸中處理而得胺 35。胺官能基經以三氟醋酸酐進行醯化反應而得對應的醯胺 36。

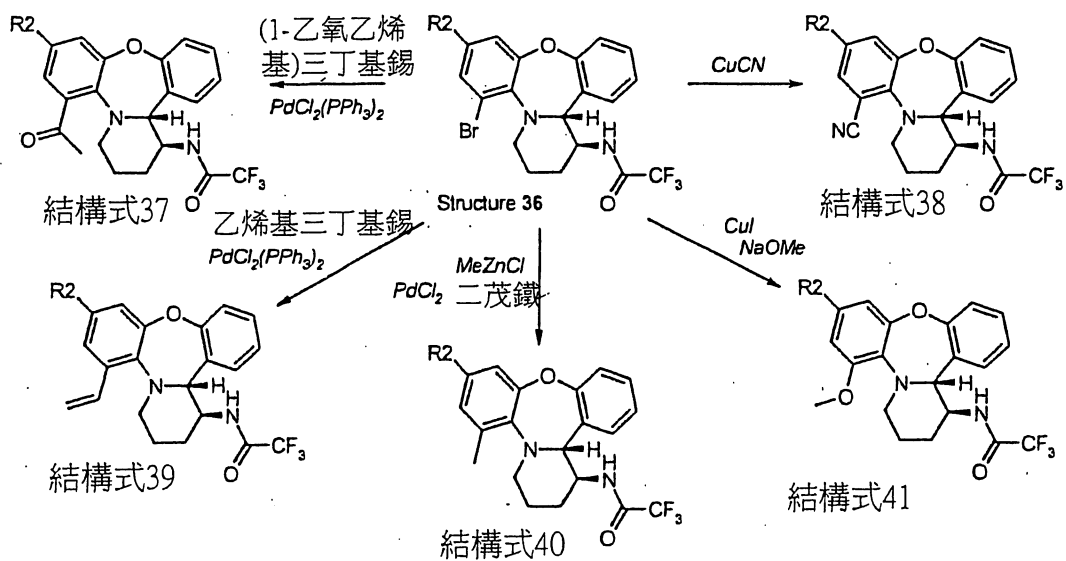
(15)

反應圖 IX



溴衍生物 36 於反應圖 X 中用作為起始物。Stille 反應得具有乙醯基之化合物(結構式 37)或具乙烯官能基之化合物(結構式 39)。溴衍生物 36 經以 CuCN 處理而得對應的氰化合物 38。化合物 40 係藉由與鈹觸媒和氯化甲基鋅進行 Negishi 反應而製備。溴衍生物 36 經以 CuI 和 NaOMe 處理得甲氧基衍生物 41。

反應圖 X

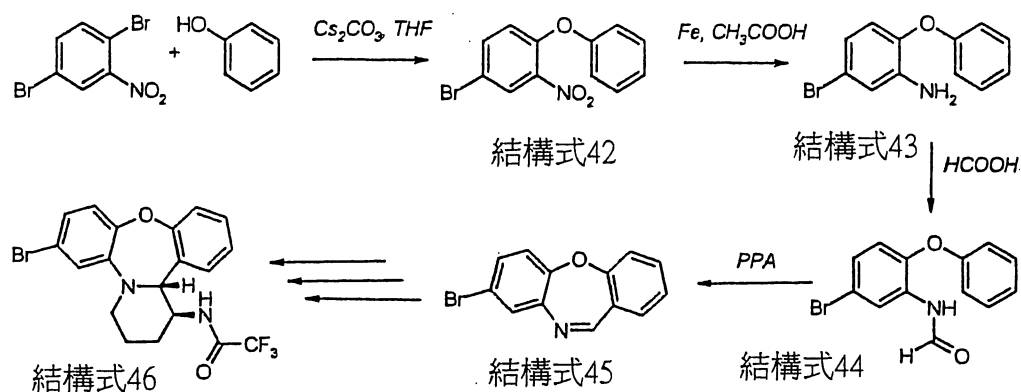


化合物 46 的合成途徑類似於溴衍生物 36 的合成途徑。三環中間物 45 的合成方法不同於反應圖 XI 所述之方法

(16)

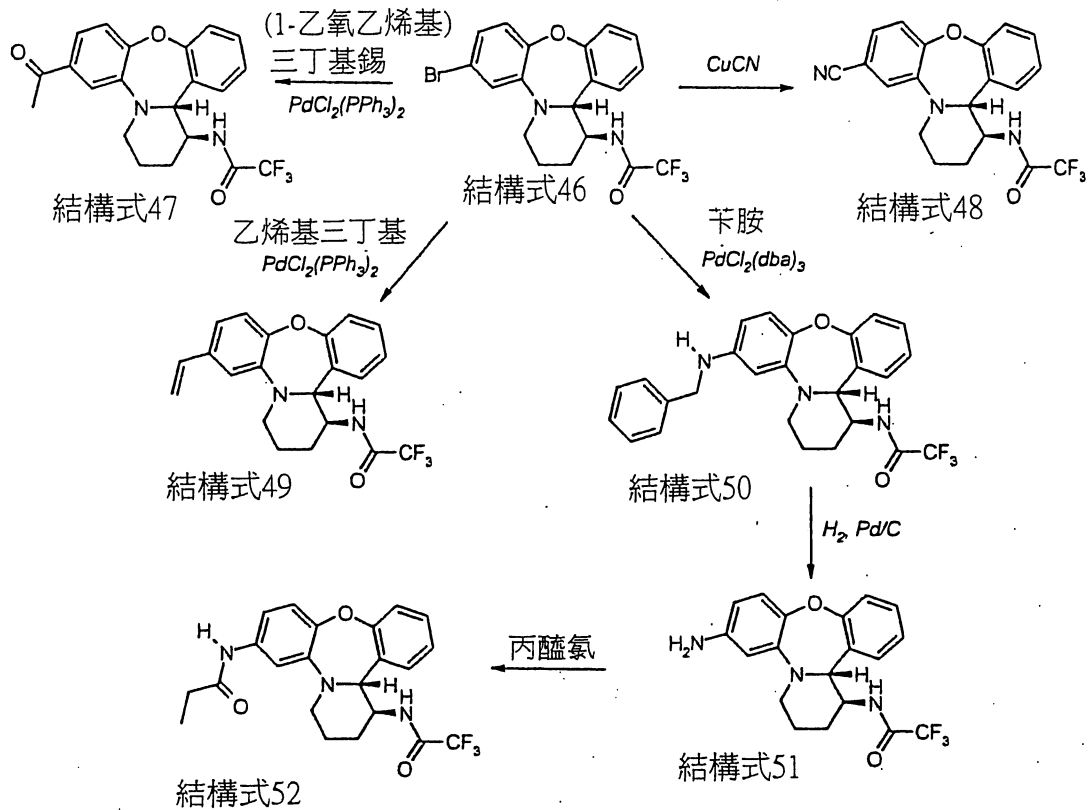
。由醚化反應開始合成，接著還原硝基官能基及形成胺
43。先以 PPA 處理接著進行閉環反應而得三環化合物 45

反應圖 XI



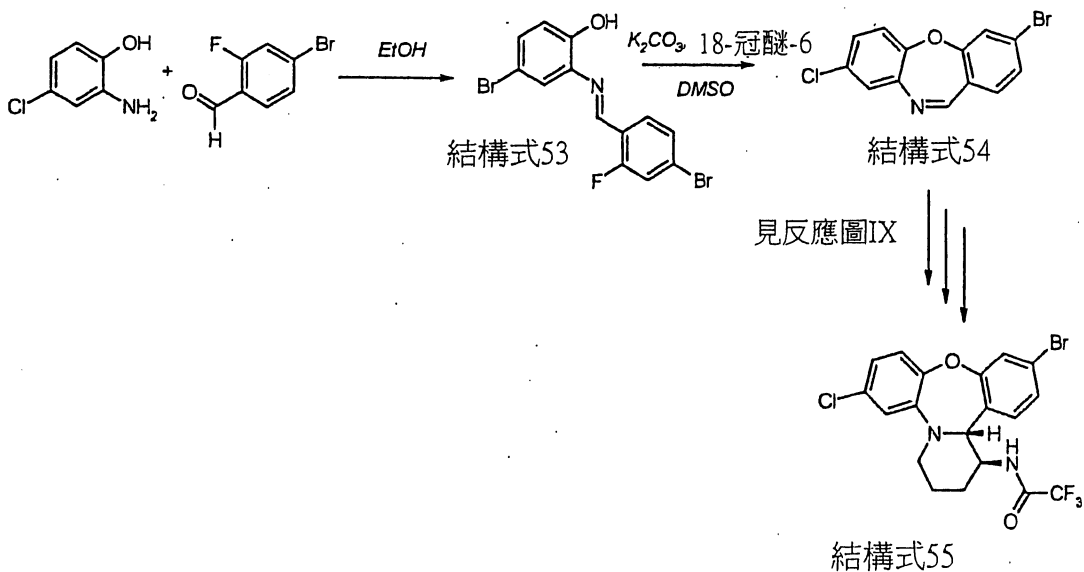
溴衍生物 46 於反應圖 XII 中用作為起始物，其中乙
烯基衍生物(結構式 49)和乙醯基衍生物(結構式 47)係由
Stille 反應製得。利用 CuCN 處理而導入腈官能基。苄胺
係藉由 Buchwald 反應而導入；接著此產物進行氫化反應
而得胺 51，接著與丙醯氯反應而得對應的醯胺(結構式
52)。

反應圖 XII



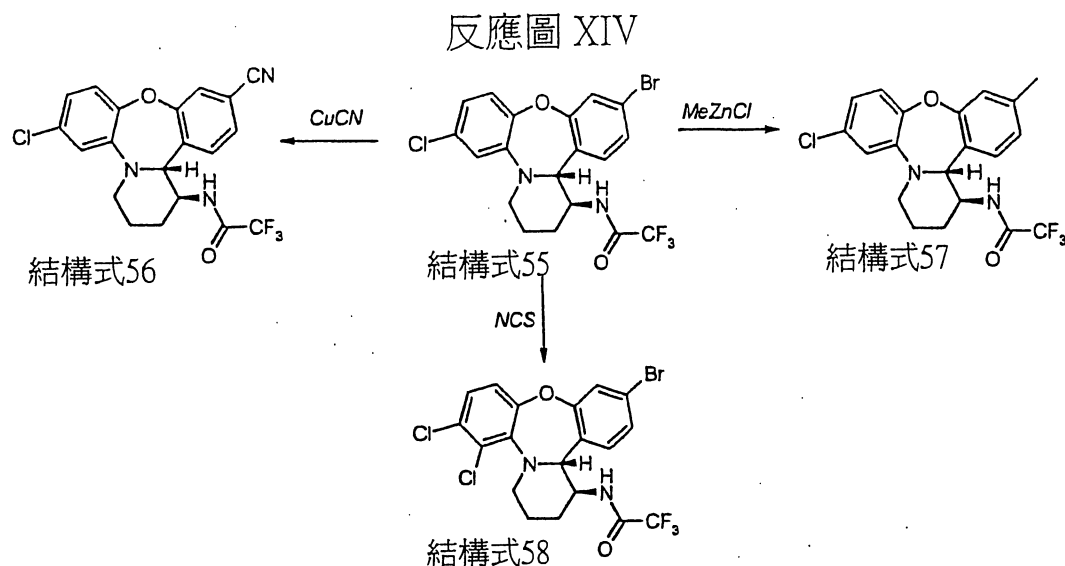
具有 $R_5 \neq H$ 之衍生物的合成方法揭示於反應圖 XIII 和 XIV。三環化合物係藉由亞胺的生成和後續之經由醚化反應的閉環反應而製備。

反應圖 XIII

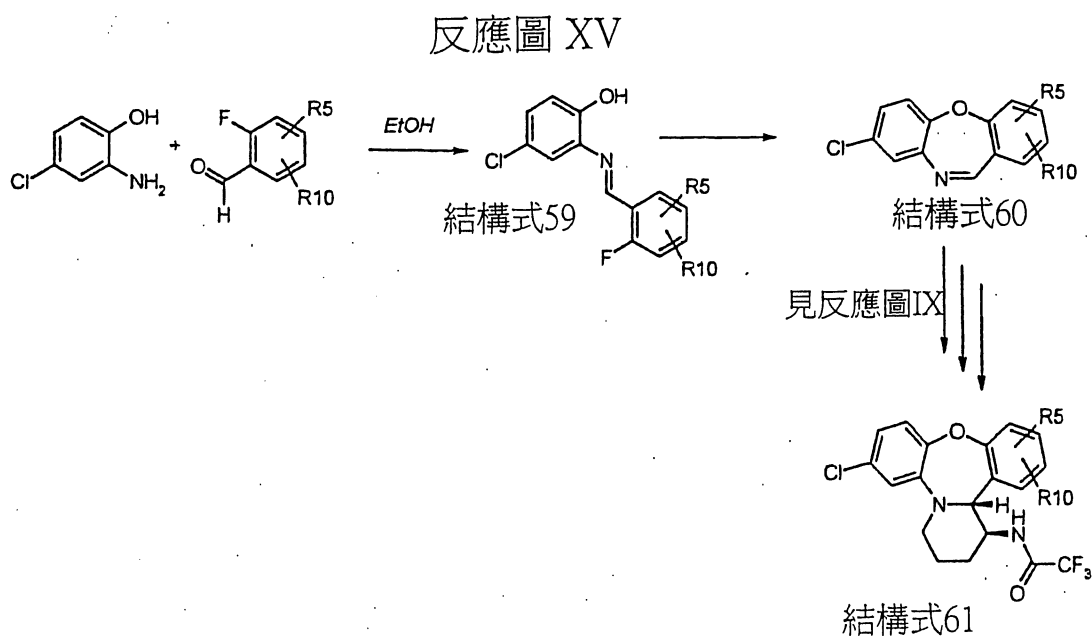


(18)

如反應圖 X 所述，氰基化合物 56、甲基衍生物 57 和二氯化物 58 係藉由分別以 CuCN 、氯化甲基鋅或 NCS 處理而製得。



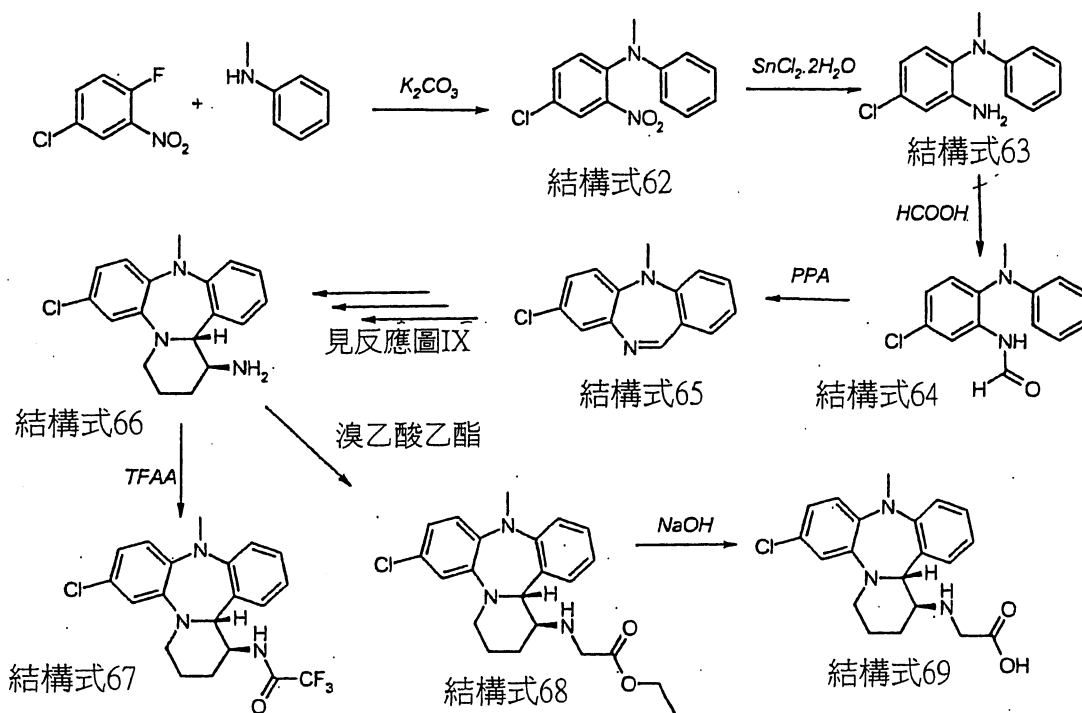
氟衍生物 61 (R5 及 / 或 $\text{R10} = \text{F}$) 之合成途徑示於反應圖 XV，類似於具有 $\text{R5} \neq \text{H}$ 之衍生物的合成方法 (反應圖 XIII)。此時，經由醚化反應的閉環反應係利用微波進行。



具 $\text{X} = \text{N-Me}$ 的衍生物 (結構式 67、68 和 69) 係根據

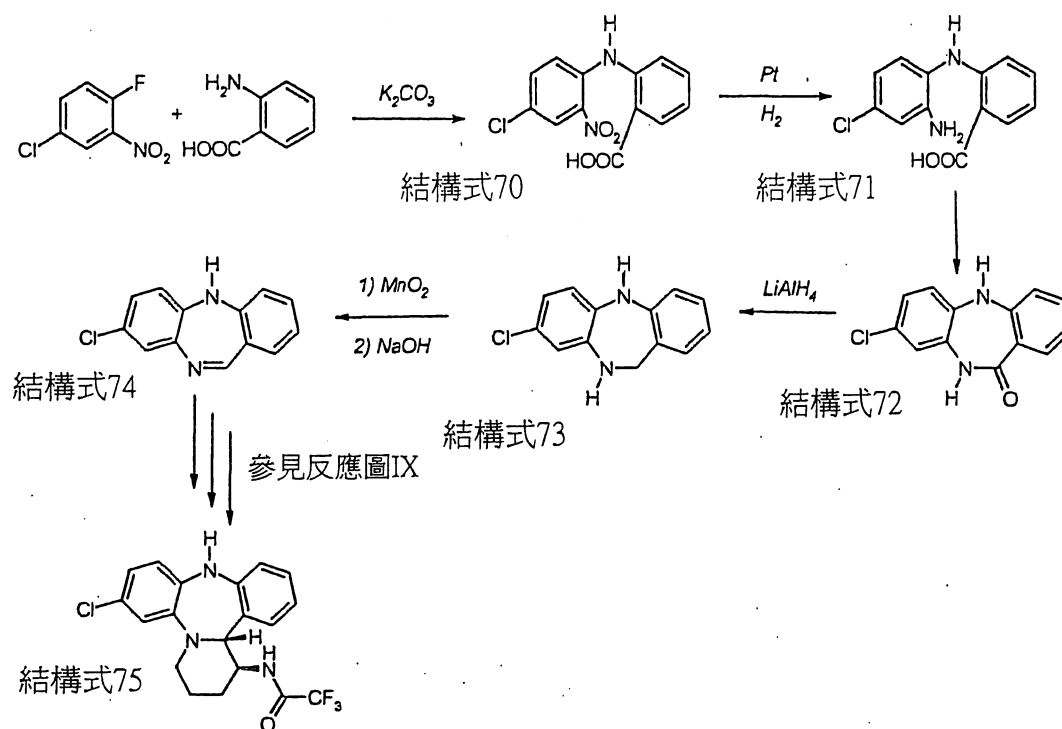
反應圖 XVI 而合成。三環中間物 65 係藉由 4-氯-1-氟-2-硝基苯和 N-甲基苯胺之偶合反應及繼之還原硝基官能基和生成胺而製得。藉由以 PPA 處理而閉環而得中間物 65。由化合物 65 合成化合物 66 的步驟揭示於反應圖 IX。化合物 66 之胺官能基經醯化而得醯胺 67 或經烷基化而得化合物 68。後續的皂化反應得到化合物 69。

反應圖 XVI



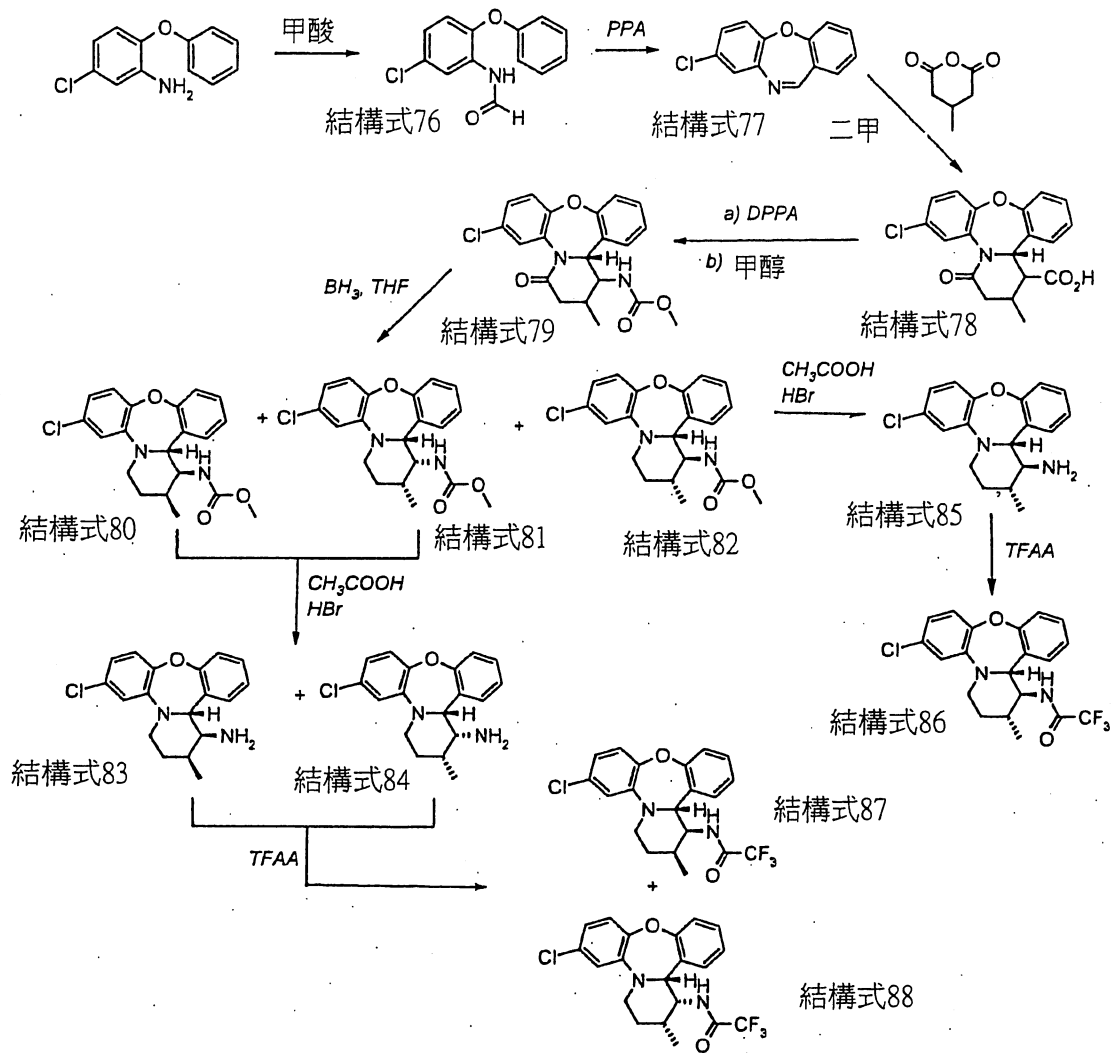
具有 $X = N-H$ 之衍生物的合成途徑係經由三環醯胺 72 而進行，而其係由分子內縮合反應而製得。 $LiAlH_4$ 的還原反應和後續之 MnO_2 的氧化反應得三環中間物 74，對應的醯胺 75 係利用反應圖 IX 所述之方法製備。

反應圖 XVII



如反應圖 XVIII 所示，將 3-甲基戊二酸酐應用於四環中間物 78 的生成反應及接著生成胺基甲酸酯而得異構物 80、81 和 82 之混合物。經由以 HBr 於醋酸中處理及繼之進行醯化反應和分離異構物而分別得醯胺 86、87 和 88。

反應圖 XVIII



測量受體結合的方法以及測定化合物的生物活性之活體外和活體內分析均是先前技術中已知的。通常，表現的受體經以本發明之化合物處理，及接著測量結合或刺激或抑制官能性反應。

為了測量官能性反應，令編碼有黃體酮受體基因（宜為人類受體）之單離的 DNA 於適合的宿主細胞內表現。此細胞可為中國倉鼠卵巢（CHO）細胞，但其他的細胞亦是適合的。較宜是哺乳動物器官的細胞。

構築重組合的黃體酮受體表現細胞系之方法已知於先前技術（Sambrook et al., Molecular Cloning: a Laboratory

Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, latest edition)。受體的表現係利用編碼有所欲的蛋白質之 DNA 的表現而達成。位點導引的誘變、新增序列的連結、PCR、和適當的表現系統的構築在目前均是先前技術中已知的技術。編碼有所欲的蛋白質的 DNA 的部份或全部可利用標準的固相技術而合成構築，宜包含限制位點以利於連結。可於 DNA 編碼序列中提供適合於所導入的編碼序列之轉錄和轉譯的控制元素。同樣亦已知的是，表現系統目前是可獲致的，其可適用於許多種宿主，包含原核類宿主(例如細菌)和真核類宿主(例如酵母菌、植物細胞、昆蟲細胞、哺乳類細胞、鳥類細胞等)。

接著令表現受體的細胞與本發明之化合物接觸以觀察結合或刺激或抑制官能性反應。

或者，單離之含有表現受體的細胞溶質可用於測量本發明之化合物的結合作用。

爲了測量結合作用，可使用放射線或螢光標記的化合物。天然的荷爾蒙或其他結合至受體的化合物可用作爲參考化合物。或者，亦可進行競爭結合分析。

其他的分析包括藉由測量經受體調節之天然目標基因 mRNA (即經由基因啓動區中受體的結合作用而爲受體所調節的基因)的調節作用而篩選本發明之黃體酮受體激動劑化合物。目標基因 mRNA 的量將根據本發明之化合物在結合至受體時之抑制或刺激作用而減少或增加。

除了直接測量曝露的細胞中之 mRNA 的量以外，可使用不僅為編碼受體的 DNA 所轉染且為編碼報告基因 (reporter gene) 之第二個 DNA 所轉染的細胞，而細胞的表現反應出受體與特定的報告基因的啓動子中之反應性元素的結合。此反應元素可為典型的荷爾蒙反應元素，為先前技術中所習知者，例如 Beato, M, Chalepakis, G, Schauer, M, Slater, EP (1989) *J. Steroid Biochem.* 5:737-47 所揭示者，或者可以連結至新穎的反應元素之方式構築。通常報告基因表現可以任何與黃體酮受體結合之反應元素加以控制。適合的報告基因是例如 LacZ、鹼性磷酸酯酶、螢火蟲螢光素酶和綠螢光蛋白質。

爲了選擇黃體酮受體之活性激動劑化合物，當使用 (16 α)-16-乙基-21-羥基-19-原孕甾-4-烯-3,20-二酮 (Org 2058) 爲參考化合物時，在 10^{-5} M 情況下的測試所得到的活性必須爲最大活性之 30% 以上。爲了選擇黃體酮受體之拮抗劑化合物，當使用 (6 β ,11 β ,17 β)-11-[4-(二甲氨基)苯基]-4',5'-二氫-6-甲基螺[雌甾-4,9-二烯-17,2'(3'H)-咪喃]-3-酮 (Org 31710) 爲參考化合物時，在 10^{-5} M 情況下的測試所得到的活性必須爲最大活性之 10% 以上。另一個判斷標準可爲 EC₅₀ 值，其必須是 $< 10^{-5}$ M，宜爲 $< 10^{-7}$ M。

熟悉此項技術人士均知 EC₅₀ 值是決定於所測試之本發明化合物。例如，EC₅₀ 低於 10^{-5} M 之化合物通常被認爲是藥物選擇的候選者，宜低於 10^{-7} M。然而，雖然化合物具有較高的 EC₅₀ 值，但是對特定受體具有選擇性，仍

可列入藥物選擇的候選者。

基本上，任何可獲致可能的受體活化的訊息之哺乳類細胞(細胞系或初級培養物)之轉活化分析均可作為選擇潛力配體之用。使用數種細胞系統(源自不同器官的細胞)的附加價值是可獲致配體的可能組織專一性的資訊。常用於此目的之細胞的例子是 CHO 細胞以及 a.o. T47D 細胞、MCF7 細胞、ECC-1 細胞、HeLa 細胞、子宮內膜細胞的初級培養物、及腦垂體細胞。

本發明亦有關一種含有式 I 所示之化合物或其鹽之藥學組成物。

因此，本發明之化合物可用於治療用途。

本發明之化合物臨床上可應用於涉及黃體酮的使用之攝生法。

因此，本發明係有關於使用式 I 所示之化合物於製造一種用於調節女性之與黃體酮受體相關的健康症狀之藥物，其中該症狀特別是指荷爾蒙依賴性癌症例如乳癌、卵巢癌和子宮癌；子宮內膜組織異位形成和生育控制。本發明亦有關藉由投服本發明之化合物而治療如上所述之症狀。

適合於式 I 所示之化合物或其藥學上可接受之鹽(本文中亦指活性成份)的投服途徑是肌內注射、皮下注射、靜脈內注射或腹膜內注射、口服或鼻內投服。較宜的是，化合物可經口投服。投服活性成份或其藥學上可接受之鹽的正確劑量和攝生法必須決定於欲達到的治療效果(例如不孕症的治療；避孕；子宮內膜組織異位形成)，且可依

特定化合物、投服途徑、待投服藥物之個別患者的年齡和症狀而變化。

通常，非經腸投服需要的劑量比其他更依賴於吸收的投服方法的劑量為低。然而，人類的劑量宜為 0.0001 至 25 mg/公斤體重。所欲的劑量可為單一劑型或為在一天內於適當的時間間隔投服之多重劑型，或者對女性患者而言，為在月經週期內於適當的時間間隔(每日)投服之劑型。劑量和投服的攝生法可因女性或男性患者而有不同。

本發明因此亦有關含有式 I 所示之化合物以及藥學上可接受之助劑，以及任意的其他治療劑之藥學組成物。就可與藥學組成物中之其他的成份相容的觀點而言，助劑必須是“可接受的”，且不會對患者有害。

藥學組成物包含適合於經口、直腸、鼻、局部(包含皮、頰和舌下)、陰道或非經腸(包含皮下、肌內、靜脈內和皮內)途徑投服之藥學組成物，或經植入途徑投服之藥學組成物。組成物可由任何製藥界習知的方法製備，例如使用 Gennaro et al., Remington's Pharmaceutical Science (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, see especially Part 8: Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture) 所揭示的方法。

上述方法包含使活性成份與任何助劑相混合的步驟。助劑(亦稱為附屬成份)包含先前技術(前文引用的 Gennaro 文獻)中習用者，例如填充劑、結合劑、稀釋劑、崩散劑、潤滑劑、著色劑、調味劑和濕潤劑。

(26)

適合口服之藥學組成物可為不連續的劑型例如丸劑、錠劑或膠囊，或為粉劑或粒劑，或為溶液或懸浮液之形式。活性成份亦可為大丸或膏的形式。組成物可進一步加工製成栓劑或灌腸劑以供直腸投服。

本發明亦包含與包裝材料併用之藥學組成物，如下文所述，該包裝材料包含使用組成物於前文所述之用途的使用說明。

非經腸投服時，適合的組成物包含水性和非水性的無菌注射液。組成物可存在於單位劑型或多重劑型的容器內，例如密封的小瓶或安瓿，且可存在於冷凍乾燥(凍乾)條件下，只需要在使用前添加無菌液態載體(例如水)。

適合經鼻吸入投服的組成物或調合物包含微細粉末或氣霧，而其可藉由藥劑計量的加壓氣霧器、噴霧器或吹藥器而產生。

本發明之衍生物亦可以含有活性成份作為核心而外包覆以調節釋藥率的薄膜之裝置的形式投服。此類植入劑係經皮下或局部的方式投服，且將於相當長的時間內(例如數週至數年)以大約固定的速率釋出活性成份。製備植入型藥學裝置之方法本身係已知於先前技術，例如歐洲專利第 0303306 號(AKZO N.V.)。

【實施方式】

本發明將由下列實施例加以詳細說明。

實施例

(27)

實例 1

反式 -7- 氟 -2,3,4,14b- 四氫 -1H- 二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 氧氮雜草 -1- 胺 (反應圖 I 之結構式 11, 其中 R1 = H, R2 = H, R3 = F, R4 = H, R5 = H, R6 = H, R7 = H, X = O)

5- 氟 -2- 苯氧硝基苯

在 N₂ 下, 將 Cs₂CO₃ (12.1 g, 62.9 mmol) 加至由苯酚 (5.9 g, 62.9 mmol) 於 400 mL THF 所形成的溶液中, 攪拌 15 分鐘後, 加入由 2,5- 二氟硝基苯 (6.82 mL, 62.9 mmol) 於 50 mL THF 所形成的溶液中。所得之混合物在 40 °C 下加熱 25 小時。藉由以 HPLC 檢測 2,5- 二氟硝基苯是否消失而監視反應的進行。加入水和乙酸乙酯, 繼之以乙酸乙酯萃取 (2x)。合併的有機層依序以飽和碳酸氫鈉水溶液 (3x)、水和鹽水沖洗, 以硫酸鈉乾燥及蒸發。粗產物於矽膠上層析以除去過量的苯酚, 以 95:5 甲苯/乙酸乙酯洗提得標題化合物 (12.6 g, 86%)。數據: (m/z) = 234 (M+H)⁺。

5- 氟 -2- 苯氧基苯胺

一般製法 1: 將結構式 1 所示之硝基化合物還原成結構式 2 所示之苯胺

在 N₂ 下, 將 SnCl₂·2H₂O (88.0 g, 390 mmol) 加至由 5- 氟 -2- 苯氧硝基苯 (22.3 g, 95.7 mmol) 於 450 mL 乙醇所形成的溶液中, 所得之混合物在 40 °C 下攪拌 30 分鐘, 並在冷卻的情況下攪拌 2 小時。在低壓下蒸發除去乙醇,

(28)

加入 300 mL 乙酸乙酯。有機層經水和冰的 1 N NaOH 沖洗，以 decalite 過濾乳狀液，以水沖洗，以乙酸乙酯萃取，以硫酸鈉乾燥及蒸發，得粗產物，為深棕色油狀物 (19.6 g, 100%)。數據： $(m/z) = 204 (M+H)^+$ 。

5-氯-N-(5-氟-2-苯氧苯基)戊醯胺

一般製法 2：將結構式 2 所示之苯胺醯化成結構式 3 所示之醯胺

在 $< 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下，在 30 分鐘內將 5-氯戊醯氨 (13.0 mL, 100 mmol) 於 13 mL CH_2Cl_2 所形成的溶液加至由 5-氟-2-苯氧基苯胺 (19.6 g, 95.7 mmol) 於 88 mL CH_2Cl_2 和 7 mL 吡啶所形成的溶液中。在室溫下攪拌混合物 1 小時後在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下加入 100 mL 冰水。在室溫下攪拌 18 小時後分層，有機層經冰的 2 N NaOH 和水沖洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發，得粗產物，為棕色油狀物 (31.0 g, 100%)。數據： $(m/z) = 322 (M+H)^+$ 。

8-氟-11-(4-氯丁基)二苯並[b,f][1,4]氧氮雜草

一般製法 3：將結構式 3 所示之醯胺閉環成結構式 4 所示之亞胺

將 PPA (190 g, 84%) 加至由 5-氯-N-(5-氟-2-苯氧苯基)戊醯胺 (31.0 g, 95.7 mmol) 的溶液中，所得之混合物在 $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 2.5 小時，接著冷卻至 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。加入 500 mL 乙酸乙酯和 300 mL 冰水。攪拌混合物 1 小時，有機層經冰的 1 N NaOH 和水沖洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發，得粗產物，為黑色油狀物 (26.3 g, 90%)。數據： $(m/z) = 304$

(29)

 $(M+H)^+$ 。

7-氟-3,4-二氫-2H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草
一般製法 4：將結構式 4 所示之亞胺閉環成結構式 5 所示
之四環

在 N_2 下，將由 8-氟-11-(4-氯丁基)二苯並[b,f][1,4]
氧氮雜草 (26.3 g, 86.6 mmol) 於 45 mL 甲醇所形成的溶液
加至由甲醇鈉 (9.6 g, 177 mmol) 於 115 mL 甲醇所形成的
溶液中。所得之混合物經回流加熱 5 小時，冷卻至室溫及
攪拌一夜。加入水和 CH_2Cl_2 。將混合物倒入 500 mL 水中
並以 CH_2Cl_2 萃取。有機層經水沖洗，以硫酸鈉乾燥及蒸
發，粗產物於矽膠上層析，以甲苯洗提，得標題化合物，
為棕色油狀物 (16.5 g, 77%)。數據： $(m/z) = 268 (M+H)^+$
。

7-氟-1-(三氯乙醯基)-3,4-二氫-2H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-
d][1,4]氧氮雜草

一般製法 5：將結構式 5 所示之烯胺轉換成結構式 6 所示
之三氯乙醯基衍生物

在 N_2 下，將三氯乙醯氯 (8.75 mL, 78.5 mmol) 加至由
7-氟-3,4-二氫-2H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草
(16.5 g, 61.9 mmol) 於 125 mL 甲苯所形成的溶液中。攪拌
15 分鐘後，加入三乙胺 (7.7 mL)，歷時 15 分鐘。所得之
棕色懸浮液在 $120\text{ }^\circ\text{C}$ 下加熱 75 分鐘，冷卻至 $5\text{ }^\circ\text{C}$ 後，
加入 100 mL 冰水。攪拌 1 小時後，將混合物倒入 500 mL
水中並以乙酸乙酯萃取。有機層經冰的飽和碳酸氫鈉水溶

(30)

液和水沖洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發，得粗產物，為黑色泡沫 (19.1 g, 75%)。數據： $(m/z) = 412 (M+H)^+$ 。

7-氟-3,4-二氫-2H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-甲酸甲酯

一般製法 6：將結構式 6 所示之三氯乙醯基衍生物轉換成結構式 7 所示之甲酯

將甲醇鈉 (7.64 g, 141.6 mmol) 於 60 mL 甲醇所形成的溶液加至由 7-氟-1-(三氯乙醯基)-3,4-二氫-2H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草 (19.1 g, 46.4 mmol) 於 60 mL 甲醇所形成的懸浮液中。所得之混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，及回流加熱 1 小時。冷卻至室溫後，將混合物倒入 700 mL 冰水中並以 CH_2Cl_2 萃取。有機層經水沖洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發，得標題化合物，為黑色泡沫 (13.9 g, 92%)。數據： $(m/z) = 326 (M+H)^+$ 。

順式-7-氟-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-甲酸甲酯

一般製法 7：將結構式 7 所示之未飽和羧酸酯還原成結構式 8 所示之飽和羧酸酯

在 N_2 下 ($T < 5\text{ }^\circ\text{C}$)，於 45 分鐘內，將 BH_3 -THF 複合物 (1M, 40 mL, 40.0 mmol) 加至由 7-氟-3,4-二氫-2H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-甲酸甲酯 (14.0 g, 42.8 mmol) 於 84 mL THF 所形成的溶液中。所得之混合物在 $20\text{ }^\circ\text{C}$ 下攪拌 105 分鐘。冷卻至 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 後，於 2 小時內加入 20 mL 乙酸。將反應混合物倒入 500 mL 冰水中，以

(31)

CH₂Cl₂ 萃取，以水沖洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發。粗產物於矽膠上層析，以庚烷/乙酸乙酯 7:3 洗提，得標題化合物，為淡棕色泡沫 (10.0 g, 71%)。數據：(m/z) = 328 (M+H)⁺。

反式 -7- 氟 -2,3,4,14b- 四氫 -1H- 二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 氧氮雜草 -1- 甲酸甲酯

一般製法 8：將結構式 8 所示之順式羧酸酯差向異構化成結構式 9 所示之反式羧酸酯

在 N₂ 下，將甲醇鈉 (1.00 g, 1.85 mmol) 加至由順式 -7- 氟 -2,3,4,14b- 四氫 -1H- 二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 氧氮雜草 -1- 甲酸甲酯 (10.0 g, 30.6 mmol) 於 100 mL 甲醇所形成的懸浮液中。所得之混合物經回流加熱 4.5 小時。冷卻後將澄清的棕色溶液倒入 700 mL 冰水中，並以 CH₂Cl₂ 萃取。有機層經水沖洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發，得標題化合物 (9.1 g, 91%)。數據：(m/z) = 328 (M+H)⁺。

反式 -7- 氟 -2,3,4,14b- 四氫 -1H- 二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 氧氮雜草 -1- 甲酸

一般製法 9：將結構式 9 所示之羧酸酯皂化成結構式 10 所示之羧酸

將 65 mL 2 N NaOH 加至由反式 -7- 氟 -2,3,4,14b- 四氫 -1H- 二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 氧氮雜草 -1- 甲酸甲酯 (9.10 g, 27.8 mmol) 於 280 mL 二噁烷和 110 mL 水所形成的溶液中。所得之混合物在 70 °C 下加熱 2 小時。將冷卻的混合物倒入 1.5 L 冰水和 100 mL 2 N HCl 中，並以

(32)

CH₂Cl₂ 萃取 (3x)。有機層經水沖洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發。以 CH₂Cl₂/醚 1:3 結晶，得標題化合物 (5.3 g, 61%)。數據：(m/z) = 314 (M+H)⁺。

反式 -7- 氟 -2,3,4,14b- 四氫 -1H- 二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 氧氮雜草 -1- 胺 (反應圖 I 之結構式 11，其中 R1 = H，R2 = H，R3 = F，R4 = H，R5 = H，R6 = H，R7 = H，X = O)

一般製法 10：將結構式 10 所示之羧酸胺化成結構式 11 所示之胺

在 N₂ 和 0 °C 下，於 5 分鐘內，將 2.60 mL 三乙胺加至由反式 -7- 氟 -2,3,4,14b- 四氫 -1H- 二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 氧氮雜草 -1- 甲酸 (4.0 g, 12.8 mmol) 於 30 mL 丙酮所形成的懸浮液中。另外加入 1.8 mL 氯甲酸乙酯。混合物在 0 °C 下攪拌 30 分鐘。在所得之乳狀液中加入由疊氮化鈉 (1.65 g, 26.3 mmol) 於 8 mL 水所形成的溶液，並在 0 °C 下繼續攪拌 2.5 小時。將混合物倒入 500 mL 水中並以 CH₂Cl₂ 萃取。有機層經水沖洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發，得粗產物。此粗產物溶於 90 mL 1,2- 二氯丙烷中並在 100 °C 下加熱 4 小時。接著混合物在低壓下蒸發。殘餘物溶於 45 mL 甲氧基乙醇。加入由氫氧化鈉 (2.72 g, 84.7 mmol) 於 6 mL 水所形成的溶液，所得之混合物在 120 °C 下加熱 2.5 小時，接著冷卻及倒入 400 mL 冰水中。水層經 CH₂Cl₂ 萃取。有機層經水沖洗，以硫酸鈉乾燥，蒸發及於氧化鋁上層析，以甲苯 / 乙酸乙酯 3:7 洗提，得標題

(33)

化合物，為棕色油狀物(1.45 g, 34%)。數據： $(m/z) = 285$
($M+H$)⁺。

實例 2

反式-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]硫氮雜草-1-胺(反應圖 I 之結構式 11, 其中 $R_1 = H$, $R_2 = H$, $R_3 = Cl$, $R_4 = H$, $R_5 = H$, $R_6 = H$, $R_7 = H$, $X = S$)

5-氯-2-(苯硫基)苯胺

此化合物係根據一般製法 1 在室溫下製備，得 5-氯-2-(苯硫基)苯胺(6.8 g, 77%)。數據： $(m/z) = 236$ ($M+H$)⁺。

5-氯-N-[5-氯-2-(苯硫基)苯基]戊醯胺

此化合物係根據一般製法 2 製備，得 5-氯-N-[5-氯-2-(苯硫基)苯基]戊醯胺(11.0 g, 100%)。數據： $(m/z) = 354$ ($M+H$)⁺。

8-氯-11-(4-氯丁基)二苯並[b,f][1,4]硫氮雜草

此化合物係根據一般製法 3 製備，得 8-氯-11-(4-氯丁基)二苯並[b,f][1,4]硫氮雜草，為黑色焦油(4.0 g, 45%)。數據： $(m/z) = 338$ ($M+H$)⁺。

7-氯-3,4-二氫-2H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]硫氮雜草

此化合物係根據一般製法 4 製備，接著於矽膠上層析，以甲苯洗提，得 7-氯-3,4-二氫-2H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]硫氮雜草，為紅棕色油狀物(1.2 g, 47%)。數

(34)

據： $(m/z) = 300 (M+H)^+$ 。

7-氯-1-(三氯乙醯基)-3,4-二氫-2H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]硫氮雜草

此化合物係根據一般製法 5 製備，得 7-氯-1-(三氯乙醯基)-3,4-二氫-2H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]硫氮雜草，為黑色焦油(1.6 g, 93%)。數據： $(m/z) = 446 (M+H)^+$ 。

7-氯-3,4-二氫-2H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]硫氮雜草-1-甲酸甲酯

此化合物係根據一般製法 6 製備，得 7-氯-3,4-二氫-2H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]硫氮雜草-1-甲酸甲酯，為黑色泡沫(1.2 g, 94%)。

順式-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]硫氮雜草-1-甲酸甲酯

此化合物係根據一般製法 7 製備，得順式-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]硫氮雜草-1-甲酸甲酯，為棕色泡沫(1.0 g, 100%)。數據： $(m/z) = 360 (M+H)^+$ 。

反式-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]硫氮雜草-1-甲酸甲酯

此化合物係根據一般製法 8 製備，得反式-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]硫氮雜草-1-甲酸甲酯(0.77 g, 73%)。數據： $(m/z) = 360 (M+H)^+$ 。

(35)

反式 -7- 氯 -2,3,4,14b- 四氫 -1H- 二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 硫氮雜草 -1- 甲酸

此化合物係根據一般製法 9 製備，得反式 -7- 氯 -2,3,4,14b- 四氫 -1H- 二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 硫氮雜草 -1- 甲酸 (0.24 g, 32%)。數據：(m/z) = 346 (M+H)⁺。

反式 -7- 氯 -2,3,4,14b- 四氫 -1H- 二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 硫氮雜草 -1- 胺 (反應圖 I 之結構式 11，其中 R1 = H，R2 = H，R3 = Cl，R4 = H，R5 = H，R6 = H，R7 = H，X = S)

此化合物係根據一般製法 10 製備，得反式 -7- 氯 -2,3,4,14b- 四氫 -1H- 二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 硫氮雜草 -1- 胺，為棕色固體 (165 mg, 75%)。數據：(m/z) = 317 (M+H)⁺。

實例 3

反式 -7- 氯 -2,3,4,14b- 四氫 -1H- 二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 氧氮雜草 -1- 胺 (反應圖 I 之結構式 11，其中 R1 = H，R2 = H，R3 = Cl，R4 = H，R5 = H，X = O)

5- 氯 -N-(5- 氯 -2- 苯氧基苯基) 戊醯胺

此化合物係根據一般製法 2 製備，得 5- 氯 -N-(5- 氯 -2- 苯氧基苯基) 戊醯胺，為棕色油狀物 (24.1 g, 100%)。數據：¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.83 (m, 4H), 2.40 (t, J=7.0, 2H), 3.54 (t, J=7.0, 2H), 6.76 (d, J=8.0, 1H), 6.97 (dd, J=8.0, 2:0, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.02 (s, 1H),

(36)

7.17(t, J=8.0, 1H, 7.37(d, J=8.0, 1H), 7.39(d, J=8.0, 1H), 7.72(br, 1H), 8.54(d, J=2.0, 1H)。 (m/z) = 338 (M+H)⁺。

8-氯-11-(4-氯丁基)二苯並[b,f][1,4]氧氮雜草

此化合物係根據一般製法 3 製備，得 8-氯-11-(4-氯丁基)二苯並[b,f][1,4]氧氮雜草，為濃稠的深棕帶綠色的油狀物 (21.6 g, 94%)。數據：¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)1.90(m, 4H), 2.96(t, J=8.0, 2H), 3.58(t, J=8.0, 2H), 7.04-7.48(7arHJ)。 (m/z)=320 (M+H)⁺。

7-氯-3,4-二氫-2H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草

此化合物係根據一般製法 4 製備，接著於氧化鋁上層析，以甲苯洗提，得 7-氯-3,4-二氫-2H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草，為深棕色油狀物 (3.92 g, 83%)。數據：¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)2.06(dt, J=16.0, 8.0, 2H), 2.32(m, 2H), 3.69(t, J=8.0, 2H), 4.87(t, J=4.0, 1H), 6.73(dd, J=8.0, 3.0, 1H), 6.90(d, J=3.0, 1H), 7.02(d, J=8.0, 1H), 7.09(m, 2H), 7.22(m, 1H), 7.36(dd, J=8.0, 2.0, 1H)。 (m/z)=284(M+H)⁺。

7-氯-1-(三氯乙醯基)-3,4-二氫-2H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草

此化合物係根據一般製法 5 製備，得 7-氯-1-(三氯乙醯基)-3,4-二氫-2H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草，為黑色焦油 (5.70 g, >100%粗產物)。數據：¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)2.19(dt, J=16.0, 8.0, 2H),

(37)

2.95(m, 2H), 3.90(m, 2H), 6.96(dd, J=8.0, 3.0, 1H),
7.04-7.37(7arH)。 (m/z)=430(M+H)⁺。

7-氯-3,4-二氫-2H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-甲酸甲酯

此化合物係根據一般製法 6 製備，接著於矽膠上層析，以甲苯/乙酸乙酯 9:1 洗提，得 7-氯-3,4-二氫-2H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-甲酸甲酯 (2.75 g, 65%)。數據：¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)2.11(dt, J=16.0, 8.0, 2H), 2.65(m, 2H), 3.38(s, 3H), 3.82(m, 2H), 6.88(dd, J=8.0, 3.0, 1H), 7.06(m, 3H), 7.14(d, J=8.0, 1H), 7.23(dd, J=8.0, 2.0, 1H), 7.30(dt, J=8.0, 2.0, 1H)。 (m/z)=342(M+H)⁺。

順式-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-甲酸甲酯

此化合物係根據一般製法 7 製備，得順式-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-甲酸甲酯，為黃棕色泡沫 (10.2 g, 100%)。數據：¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)2.27(m, 4H), 3.02(dt, J=12.0, 4.0, 1H), 3.16(m, 2H), 3.53(s, 3H), 5.06br, 1H), 6.75(dd, J=8.0, 3.0, 1H), 6.90(d, J=3.0, 1H), 7.00(d, J=8.0, 1H), 7.05(dt, J=8.0, 2.0, 1H), 7.17(dt, J=8.0, 2.0, 2H), 7.20(dt, J=8.0, 2.0, 1H)。 (m/z)=344(M+H)⁺。

反式-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-

(38)

d)[1,4]氧氮雜草-1-甲酸甲酯

此化合物係根據一般製法 8 製備，得反式-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-甲酸甲酯(9.5 g, 93%)。數據： $(m/z)=344(M+H)^+$ 。

反式-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-甲酸

此化合物係根據一般製法 9 製備，以 CH_2Cl_2 /醚 1:3 結晶，得反式-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-甲酸(3.89 g, 51%)。數據： $(m/z)=302(M+H)^+$ 。

反式-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-胺(反應圖 I 之結構式 11，其中 $R_1=H$ ， $R_2=H$ ， $R_3=Cl$ ， $R_4=H$ ， $R_5=H$ ， $X=O$)

此化合物係根據一般製法 10 製備，以醚結晶，得反式-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-胺，為灰白色固體(2.97 g, 68%)。數據： $(m/z)=301(M+H)^+$ 。

實例 4

反式-7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氫-二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-1-胺(反應圖 I 之結構式 11，其中 $R_1=H$ ， $R_2=H$ ， $R_3=Cl$ ， $R_4=H$ ， $R_5=H$ ， $R_6=H$ ， $R_7=H$ ， $X=CH_2$)

5-氯-N-[5-氯-2-(苯甲基)苯基]戊醯胺

此化合物係根據一般製法 2 製備，得 5-氯-N-[5-氯-2-

(39)

(苯甲基)苯基]戊醯胺，為灰白色固體(2.90 g, 100%)。數據： $(m/z)=336(M+H)^+$ 。

3-氯-6-(4-氯丁基)-11H-二苯並[b,e]氮雜草

此化合物係根據一般製法 3 製備，得 3-氯-6-(4-氯丁基)-11H-二苯並[b,e]氮雜草(反應圖 1 之結構式 4，其中 $R_1=R_2=R_4=R_5=H$ ， $R_3=Cl$ ， $X=CH_2$ 及 $n=4$)，為黑色焦油(2.60 g, 97%)。數據： $(m/z)=318(M+H)^+$ 。

7-氯-2,3,4,10-四氫二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草

此化合物係根據一般製法 4 製備，接著於矽膠上層析，以甲苯洗提，得 7-氯-2,3,4,10-四氫二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草，為橙棕色油狀物(0.89 g, 39%)。數據： $(m/z)=282(M+H)^+$ 。

7-氯-1-(三氯乙醯基)-2,3,4,10-四氫二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草

此化合物係根據一般製法 5 製備，得 7-氯-1-(三氯乙醯基)-2,3,4,10-四氫二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草，為深棕色泡沫(1.34 g, 99%)。

7-氯-2,3,4,10-四氫二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-1-甲酸甲酯

此化合物係根據一般製法 6 製備，得 7-氯-2,3,4,10-四氫二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-1-甲酸甲酯，為深棕色泡沫(1.01 g, 95%)。數據： $(m/z)=340(M+H)^+$ 。

順式-7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氫二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-1-甲酸甲酯

(40)

此化合物係根據一般製法 7 製備，得順式 -7-氯 -1,2,3,4,10,14b-六氫二苯並 [c,f] 吡啶並 [1,2-a] 氮雜草 -1-甲酸甲酯，為深棕色泡沫 (1.00 g, 98%)。數據： $(m/z)=342(M+H)^+$ 。

反式 -7-氯 -1,2,3,4,10,14b-六氫二苯並 [c,f] 吡啶並 [1,2-a] 氮雜草 -1-甲酸甲酯

此化合物係根據一般製法 8 製備，得反式 -7-氯 -1,2,3,4,10,14b-六氫二苯並 [c,f] 吡啶並 [1,2-a] 氮雜草 -1-甲酸甲酯 (0.93 g, 93%)。

反式 -7-氯 -1,2,3,4,10,14b-六氫二苯並 [c,f] 吡啶並 [1,2-a] 氮雜草 -1-甲酸

此化合物係根據一般製法 9 製備，以 CH_2Cl_2 /醚 1:3 結晶，得反式 -7-氯 -1,2,3,4,10,14b-六氫二苯並 [c,f] 吡啶並 [1,2-a] 氮雜草 -1-甲酸 (3.89 g, 51%)。數據： $(m/z)=302(M+H)^+$ 。

反式 -7-氯 -1,2,3,4,10,14b-六氫二苯並 [c,f] 吡啶並 [1,2-a] 氮雜草 -1-胺 (反應圖 I 之結構式 11，其中 $R_1=H$ ， $R_2=H$ ， $R_3=Cl$ ， $R_4=H$ ， $R_5=H$ ， $R_6=H$ ， $R_7=H$ ， $X=CH_2$)

此化合物係根據一般製法 10 製備，得反式 -7-氯 -1,2,3,4,10,14b-六氫二苯並 [c,f] 吡啶並 [1,2-a] 氮雜草 -1-胺 (104 mg, 86%)。數據： $(m/z)=299(M+H)^+$ 。

實例 5

反式 -2,2,2-三氟 -N-(7-氟 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]

(41)

吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)乙醯胺(反應圖 II 之結構式 12, 其中 $R_1=H$, $R_2=H$, $R_3=F$, $R_4=H$, $R_5=H$, $R_{15}=CF_3$, $X=O$)

一般製法 11: 將結構式 11 所示之胺 N-醯化成結構式 12 所示之三氟醯胺

將三氟醋酸酐 (1 mL) 加至由反式 -7-氟 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d]氧氮雜草 -1-胺 (0.6 g, 2.1 mmol) 於 5 mL CH_2Cl_2 和 2 mL 吡啶所形成的溶液中。所得之懸浮液在室溫下攪拌 18 小時。將棕色溶液倒入 100 mL 冰水中並以 CH_2Cl_2 萃取。有機層經水沖洗, 以硫酸鈉乾燥及蒸發。於所得之固體中加入乙醚, 並加熱回流 30 分鐘, 將殘餘物溶於 CH_2Cl_2 中並加熱回流 30 分鐘。過濾出沉澱物, 以 CH_2Cl_2 沖洗, 乾燥後得反式 -2,2,2-三氟 -N-(7-氟 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)乙醯胺, 為灰白色固體 (0.2 g, 25.6%)。數據: $(m/z)=381(M+H)^+$ 。

實例 6

反式 -2,2,2-三氟 -N-(7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]硫氮雜草 -1-基)乙醯胺(反應圖 II 之結構式 13, 其中 $R_1=H$, $R_2=H$, $R_3=Cl$, $R_4=H$, $R_5=H$, $R_{15}=CF_3$, $X=S$)

此化合物係根據一般製法 11 而製備, 及繼之於矽膠上層析, 以甲苯 → 甲苯/乙酸乙酯 95:5 洗提, 及繼之以醚

(42)

結晶，得反式-2,2,2-三氟-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]硫氮雜草-1-基)乙醯胺，為灰白色固體(3.0 mg, 12%)。數據： $(m/z)=413(M+H)^+$ 。

實例 7

反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(反應圖 II 之結構式 12，其中 $R_1=H$ ， $R_2=H$ ， $R_3=Cl$ ， $R_4=H$ ， $R_5=H$ ， $R_{15}=CF_3$ ， $X=O$)

依序將三氟乙酸乙酯(1.41 mL, 11.8 mmol)和三乙胺(628 μ L, 4.5 mmol)加至由反式-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d]氧氮雜草-1-胺(291 mg, 0.97 mmol)於 11.8 mL 甲醇所形成的溶液中。所得之混合物在 50 °C 下加熱 18 小時，形成沉澱物，混合物在低壓下蒸發以除去揮發性試劑，加入 5 mL 甲醇。攪拌 30 分鐘後，過濾出沉澱物，並以乙醚沖洗及乾燥，得反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺，為灰白色固體(330 mg, 86%)。數據： 1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$)1.85(m, 2H)，2.26(m, 1H)，3.12(m, 1H)，3.20(m, 1H)，3.62(dt, $J=12.0$ ，4.0，1H)，4.38(d, $J=8.0$ ，1H)，4.68(m, 1H)，6.76(dd, $J=8.0$ ，3.0，1H)，6.93(d, $J=3.0$ ，1H)，7.04(d, $J=8.0$ ，1H)，7.08(dt, $J=8.0$ ，2.0，1H)，7.17(dd, $J=8.0$ ，2.0，2H)，7.29(dt, $J=8.0$ ，2.0，1H)。 $(m/z)=397(M+H)^+$ 。

實例 8

反式 -N-(7-氯 -1,2,3,4,10,14b-六氫二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草 -1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(反應圖 II 之結構式 12, 其中 R1=H, R2=H, R3=Cl, R4=H, R5=H, R15=CF₃, X=CH₂)

此化合物係根據一般製法 11 而製備, 及繼之於矽膠上層析, 以甲苯 → 甲苯/乙酸乙酯 95:5 洗提, 得反式 -N-(7-氯 -1,2,3,4,10,14b-六氫二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草 -1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (34.0 mg, 12%)。數據: (m/z)=395(M+H)⁺。

實例 9

反式 -N-(1,2,3,4,10,14b-六氫二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草 -1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(反應圖 II 之結構式 12, 其中 R1=H, R2=H, R3=H, R4=H, R5=H, R15=CF₃, X=CH₂)

此化合物係根據一般製法 11 以反式 -1,2,3,4,10,14b-六氫二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草 -1-胺順丁烯二酸鹽為起始物而製備, 及繼之於矽膠上層析, 以甲苯 → 甲苯/乙酸乙酯 9:1 洗提, 得反式 -N-(1,2,3,4,10,14b-六氫二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草 -1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (3.6 mg, 76%)。數據: (m/z)=359(M+H)⁺。

(44)

實例 10

反式 -N-(7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)乙醯胺 (反應圖 II 之結構式 12, 其中 $R_1=R_2=H$, $R_3=Cl$, $R_4=R_5=H$, $R_{15}=CH_3$, $X=O$)

反式 -7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-胺順丁烯二酸鹽 (10 mg, 0.02 mmol)、50 μ L 吡啶和 25 μ L 醋酸酐於 1 mL CH_2Cl_2 中在室溫下攪拌 18 小時。混合物經 5%碳酸氫鈉水溶液和 H_2O 沖洗, 以硫酸鈉乾燥及蒸發, 得反式 -N-(7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)乙醯胺 (9.0 mg, 65%)。數據: $(m/z)=343(M+H)^+$ 。

實例 11

反式 -N-(7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)-2-氟乙醯胺 (反應圖 II 之結構式 12, 其中 $R_1=R_2=H$, $R_3=Cl$, $R_4=R_5=H$, $R_{15}=CH_2F$, $X=O$)

反式 -7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-胺 (10 mg, 0.03 mmol)溶於 1 mL 氟乙酸乙酯。所得之混合物經回流加熱 2 小時。蒸發及接著以甲醇結晶, 得反式 -N-(7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)-2-氟乙醯胺 (4.7 mg, 39%)。數據: $(m/z)=361(M+H)^+$ 。

實例 12

(45)

反式 -N-(7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)-4-苯基苯甲醯胺 (反應圖 II 之結構式 12 , 其中 $R_1=R_2=H$, $R_3=Cl$, $R_4=R_5=H$, $R_{15}=C_6H_4C_6H_5$, $X=O$)

一般製法 12 : 將結構式 11 所示之胺 N-醯化成結構式 12 所示之醯胺

DIPEA (18.6 μ L, 0.14 mmol) 和 4-苯基苯甲醯氯 (15.2 mg, 0.07 mmol) 加至由反式 -7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-胺順丁烯二酸鹽 (9.6 mg, 0.02 mmol) 於 1 mL CH_2Cl_2 所形成的溶液中。所得之混合物在室溫下攪拌 18 小時。有機層經 5% 碳酸氫鈉水溶液和 H_2O 沖洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發。於矽膠上層析 (以甲苯 / 乙酸乙酯 9:1 \rightarrow 甲苯 / 乙酸乙酯 1:1 洗提)，得反式 -N-(7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)-4-苯基苯甲醯胺 (4.6 mg, 44%)。數據： $(m/z)=350(M+H)^+$ 。

下表 1 中所列示的醯胺基本上係根據一般製法 12 使用適當的起始物而製得。實例 15 係使用三乙胺以取代 DIPEA 且化合物係以乙醚結晶。

表 1

實例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R15	X	(m/z)	產率 (%)
13	H	H	Cl	H	H	C(O)R15	H	CHF ₂	O	379	35
14	H	H	Cl	H	H	C(O)R15	H	CH ₂ Cl	O	377	52
15	H	H	Cl	H	H	C(O)R15	H	CH ₂ Br	O	422	50

實例 16

反式 -2- 胺基 -N-(7- 氯 -2,3,4,14b- 四氫 -1H- 二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 氧氮雜草 -1- 基) 乙醯胺 (反應圖 II 之結構式 12, 其中 R1=R2=H, R3=Cl, R4=R5=H, R15=CH₂NH₂, X=O)

[[[(反式 -7- 氯 -2,3,4,14b- 四氫 -1H- 二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 氧氮雜草 -1- 基) 胺基] 羰基] 甲基] 胺基 甲酸 1,1- 二甲基 乙酯

一般製法 13: 將結構式 11 所示之胺 N- 醯化成結構式 12 所示之醯胺

DIPEA (pH=9) 和 HATU (12.5 mg, 0.03 mmol) 及 Boc-Gly-OH (10.3 mg, 0.03 mmol) 加至由反式 -7- 氯 -2,3,4,14b- 四氫 -1H- 二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 氧氮雜草 -1- 胺 (10 mg, 0.03 mmol) 於 1 mL CH₂Cl₂ 所形成的溶液中。所得之混合物在室溫下攪拌 3 小時, 以 5% 碳酸氫鈉水溶液和 H₂O 沖洗, 以硫酸鈉乾燥及蒸發, 得 [[[(反式 -7- 氯 -2,3,4,14b- 四氫 -1H- 二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 氧氮雜

(47)

草 -1-基)胺基]羰基]甲基]胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯 (14.3 mg, 100%)。數據： $(m/z)=405(M+H)^+$ 。

反式 -2-胺基 -N-(7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)乙醯胺 (反應圖 II 之結構式 12, 其中 $R_1=R_2=H$, $R_3=Cl$, $R_4=R_5=H$, $R_{15}=CH_2NH_2$, $X=O$)

在 0 °C 下, 於由 [[[(反式 -7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)胺基]羰基]甲基]胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯 (10 mg, 0.02 mmol) 於 2 mL 乙酸乙酯所形成的溶液中通入 HCl 氣體達 2 小時。混合物在低壓下蒸發而得反式 -2-胺基 -N-(7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)乙醯胺 (9.2 mg, 100%)。數據： $(m/z)=358(M+H)^+$ 。

實例 17

反式 -4-[(7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)胺基]-2,2,3,3-四氟 -4-酮丁酸 (反應圖 II 之結構式 12, 其中 $R_1=R_2=H$, $R_3=Cl$, $R_4=R_5=H$, $R_{15}=CF_2CF_2C(O)OH$, $X=O$)

將四氟琥珀酸酐 (5.35 μ L, 0.05 mmol) 加至反式 -7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-胺 (10 mg, 0.03 mmol) 於 1 mL 二噁烷所形成的溶液中。所得之混合物在室溫下攪拌 30 分鐘, 在低壓下蒸發除去二噁烷, 加入乙酸乙酯和 2% 檸檬酸。有機層經鹽水

(48)

沖洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發，得反式-4-[(7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)胺基]-2,2,3,3-四氟-4-酮丁酸(10.6 mg, 51%)。數據： $(m/z)=472(M+H)^+$ 。

實例 18

反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)甲硫醯胺(反應圖 II 之結構式 13，其中 $R_1=R_2=H$ ， $R_3=Cl$ ， $R_4=R_5=H$ ， $R_{15}=H$ ， $X=O$)

反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)甲醯胺

反式-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-胺(10 mg, 0.03 mmol)溶於 1 mL 甲酸乙酯中。所得之混合物經回流加熱 18 小時，冷卻後的混合物經蒸發而得反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)甲醯胺(12.0 mg, 100%)。數據： $(m/z)=329(M+H)^+$ 。

反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)甲硫醯胺(反應圖 II 之結構式 13，其中 $R_1=R_2=H$ ， $R_3=Cl$ ， $R_4=R_5=H$ ， $R_{15}=H$ ， $X=O$)

一般製法 14：將結構式 12 所示之醯胺磺醯化成結構式 13 所示之硫醯胺

五硫化磷(5 mg, 0.01 mmol)加至由反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜

(49)

草 -1-基)甲醯胺 (5 mg, 0.015 mmol) 於二噁烷所形成的溶液中。所得之混合物經回流加熱 3 小時，在低壓下蒸發後，粗產物於矽膠上層析，以甲苯 / 乙酸乙酯 85:15 洗提，得反式 -N-(7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 氧氮雜草 -1-基)甲硫醯胺 (2.8 mg, 51%)。數據： $(m/z) = 345 (M+H)^+$ 。

下表 2 中所列示的硫醯胺基本上係根據一般製法 14 使用適當的起始物而製得，分別為實例 19 至 27。

表 2

實例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R15	X	(m/z)	產率 (%)
19	H	H	Cl	H	H	C(S)R15	H	CF ₃	O	413	98
20	H	H	Cl	H	H	C(S)R15	H	CF ₃	CH ₂	411	62
21	H	H	Cl	H	H	C(S)R15	H	CH ₃	O	359	11
22	H	H	Cl	H	H	C(S)R15	H	CH ₂ F	O	378	63
23	H	H	Cl	H	H	C(S)R15	H	CHF ₂	O	395	80
24	H	H	Cl	H	H	C(S)R15	CH ₃	CF ₃	O	428	49
25	H	H	H	H	H	C(S)R15	H	CF ₃	O	379	24
26	H	H	Cl	Cl	H	C(S)R15	H	CF ₃	O	448	47
27	H	H	Cl	H	H	C(S)R15	H	CH ₂ NH ₂	O	374	75

實例 28

反式 -N-(7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-

(50)

d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟-N-甲基乙醯胺(反應圖 II 之結構式 14, 其中 $R_1=R_2=H$, $R_3=Cl$, $R_4=R_5=H$, $R_7=CH_3$, $R_{15}=CF_3$, $X=O$)

將氫化鈉(1.6 mg, 60%, 於油中)加至由反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(15 mg, 0.04 mmol)於 1 mL DMF 所形成的溶液中。攪拌 10 分鐘後加入甲基碘(2.47 μ L, 0.04 mmol)。所得之混合物在室溫下攪拌 18 小時。蒸發後, 粗產物於矽膠上層析, 以甲苯/乙酸乙酯 7:3 洗提, 得反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟-N-甲基乙醯胺(14 mg, 90%)。數據: $(m/z)=411(M+H)^+$ 。

實例 29

反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯亞胺醯胺(反應圖 II 之結構式 15, 其中 $R_1=H$, $R_2=H$, $R_3=Cl$, $R_4=H$, $R_5=H$, $R_{15}=CF_3$, $X=O$)

將三氟乙腈加至由反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(10 mg, 0.03 mmol)於 2 mL THF 所形成的溶液中, 歷時 2 小時。混合物在室溫下攪拌 16 小時。蒸發後, 粗產物於矽膠上層析, 以甲苯洗提, 得反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜

(51)

草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯亞胺(7.14 mg, 55%)。數據：
(m/z)=396(M+H)⁺。

實例 30

反式-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)胺基甲酸氯甲酯(反應圖 III 之結構式 16, 其中 R₁=R₂=H, R₃=Cl, R₄=R₅=H, R₁₆=CH₂Cl, X=O)

一般製法 15: 將結構式 11 所示之胺 N-醯化成結構式 16 所示之胺基甲酸酯

將 100 μL 飽和碳酸氫鈉水溶液加至由反式-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-胺(9.5 mg, 0.03 mmol)和氯甲酸氯甲酯(64.2 μL, 0.42 mmol)於 250 μL CH₂Cl₂ 所形成的溶液中。所得之混合物在室溫下攪拌 18 小時。接著加入乙酸乙酯, 有機層經水沖洗, 以硫酸鈉乾燥及蒸發, 得反式-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)胺基甲酸氯甲酯(9.9 mg, 88%)。數據: (m/z)=393(M+H)⁺。

實例 31

反式-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)胺基甲酸 2-溴乙酯(反應圖 III 之結構式 16, 其中 R₁=R₂=H, R₃=Cl, R₄=R₅=H, R₁₆=CH₂CH₂Br, X=O)

(52)

此化合物係根據一般製法 15 而製備，得反式-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)胺基甲酸 2-溴乙酯(產率 80%)。數據： $(m/z)=452(M+H)^+$ 。

實例 32

反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-N'-(2-甲丙基)硫脲(反應圖 III 之結構式 17，其中 $R1=R2=H$ ， $R3=Cl$ ， $R4=R5=H$ ， $R17=CH_2CH(Me)_2$ ， $X=O$)

一般製法 16：將異硫氰酸異丁酯(3.35 mg, 0.03 mmol)加至反式-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-胺(5 mg, 0.02 mmol)於 1 mL THF 所形成的溶液中，所得之混合物在室溫下攪拌 18 小時。混合物在低壓下蒸發，以甲醇結晶，得反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-N'-(2-甲丙基)硫脲(1 mg, 12%)。數據： $(m/z)=416(M+H)^+$ 。

下表 3 中所列示的硫醯胺基本上係根據一般製法 16 使用適當的起始物而製得，分別為實例 33 至 35。

表 3

實例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	X	R17	(m/z)	產率 (%)
33	H	H	Cl	H	H	C(S)R17	H	O	cC ₆ H ₁₁	442	20
34	H	H	Cl	H	H	C(S)R17	H	O	CH ₂ CH=CH ₂	400	26
35	H	H	Cl	H	H	C(S)R17	H	O	C(Me) ₃	416	12

實例 36

反式-N-(2-甲丙基)-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-胺(反應圖 III 之結構式 18, 其中 R1=R2=H, R3=Cl, R4=R5=H, R18=CH(CH₃)₂, X=O)

一般製法 17: 將結構式 11 所示之胺 N-烷基化成結構式 18 所示之 N-烷基

由反式-N-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-胺(10 mg, 0.03 mmol)和異丁醛(3.45 mg, 0.03 mmol)於 1 mL CH₂Cl₂所形成的溶液(pH 4)經攪拌 10 分鐘後, 於其中加入三乙醯氧基氫硼化鈉(11 mg, 0.05 mmol), 所得之混合物在室溫下攪拌 18 小時。混合物經蒸發及於矽膠上層析, 以 CH₂Cl₂/甲醇 8:2 洗提, 得反式-N-(2-甲丙基)-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-胺(13 mg, 100%)。數據: (m/z)=357(M+H)⁺。

實例 37

反式 -N-丙基 -7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-胺 (反應圖 III 之結構式 18, 其中 $R_1=R_2=H$, $R_3=Cl$, $R_4=R_5=H$, $R_{18}=CH_2CH_3$, $X=O$)

此化合物係根據一般製法 17 而製備, 得反式 -N-丙基 -7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-胺 (10 mg, 97%)。數據: $(m/z)=343(M+H)^+$ 。

實例 38A 和 B

反式 -N-(7,8-二氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (實例 38A) (反應圖 IV 之結構式 19A, 其中 $R_1=H$, $R_4=R_5=H$, $R_{15}=CF_3$, $X=O$)

反式 -N-(6,7-二氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (實例 38B) (反應圖 IV 之結構式 19B, 其中 $R_1=R_2=H$, $R_5=H$, $R_{15}=CF_3$, $X=O$)

將 N-氯琥珀醯亞胺 (6.87 mg, 0.05 mmol) 和 0.5 μ L 1 N HCl 加至由反式 -N-(7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (20 mg, 0.05 mmol) 於 102 μ L 丙酮所形成的溶液中。所得之混合物在室溫下攪拌 18 小時, 未觀察到有反應發生。在相同條件下重覆進行反應, 所得之混合物在室溫下攪拌

(55)

1.5 小時。有機層經飽和碳酸氫鈉水溶液和水沖洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發，粗產物經製備型 HPLC 純化，得反式-N-(6,7-二氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(3.6 mg, 17%)及反式-N-(7,8-二氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(1.6 mg, 7%)。數據： $(m/z)=431(M+H)^+$ 。

實例 39

反式-N-(8-溴-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(實例 38A)(反應圖 IV 之結構式 20，其中 R1=H，R4=H，R5=H，R15=CF₃，X=O)

將 N-溴琥珀醯亞胺(9.2 mg, 0.05 mmol)和 0.5 μL 1 N HCl 加至由反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(20 mg, 0.05 mmol)於 512 μL 丙酮所形成的溶液中。所得之混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，混合物經乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液和水沖洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發，得反式-N-(8-溴-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺，為白色固體(31 mg, 100%)。數據：¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) 1.85(m, 4H), 2.27(m, 2H), 3.20(m, 1H), 3.64(m, 1H), 4.44(d, J=8.0, 1H), 4.65(m, 1H), 6.26(b, 1H)

(56)

, 7.02(s, 1H), 7.10(dt, J=8.0, 2.0, 1H), 7.16(m, 2H),
 7.30(dt, J=8.0, 3.0, 1H), 7.35(s, 1H)。 (m/z)=477
 (M+H)⁺。

實例 40

反式 -N-(2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (反應圖 IV 之結構式 21, 其中 R1=R2=R4=R5=H, R15=CF₃, X=O)

將 10 mg Pd/C 10% 加至由反式 -N-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (100 mg, 0.25 mmol) 於 5 mL DMF 所形成的溶液中。懸浮液在 H₂ 氣氛下振盪 2 天, 混合物經過濾、倒入水中及以乙醚萃取。有機層經水沖洗, 以硫酸鈉乾燥及蒸發, 得反式 -N-(2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (89 mg, 98%)。數據: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.85(m, 3H), 2.99(m, 1H), 3.18(m, 1H), 3.75(m, 1H), 4.50(d, J=8, 1H), 4.72(m, 1H), 6.62(br, 1H), 6.84-7.30(8 arH)。(m/z)=362(M+H)⁺。

實例 41

反式 -N-(7-氯-8-硝基-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (反應圖 IV 之結構式 22, 其中 R1=H, R4=H, R5=H, R15=CF₃,

(57)

X=O)

在 0 °C 下，將硝酸 (50 μ L, 1.10 mmol) 加至由反式 -N-(7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 氧氮雜草 -1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (210 mg, 0.53 mmol) 於 4 mL CH_2Cl_2 所形成的懸浮液中。攪拌後，混合物經乙酸乙酯萃取，有機層經 5% 碳酸氫鈉水溶液沖洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發，得反式 -N-(7-氯 -8-硝基 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 氧氮雜草 -1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (219 mg, 90%)。數據： $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) 1.64-1.94 (m, 3H), 2.05 (br, 1H), 3.26 (t, $J=8.0$, 1H), 4.20 (d, $J=8.0$, 1H), 4.35 (d, $J=8.0$, 1H), 4.60 (dq, $J=8.0$, 3.0, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.11-9.21 (6 ArH)。 $(m/z)=443 (M+H)^+$ 。

實例 42A 和 B

反式 -N-(6-氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 氧氮雜草 -1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (實例 42A) (反應圖 V 之結構式 23A, 其中 $R_1=H$, $R_4=R_5=H$, $R_{15}=\text{CF}_3$, X=O)

反式 -N-(8-氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 氧氮雜草 -1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (實例 42B) (反應圖 V 之結構式 23B, 其中 $R_1=R_2=R_5=H$, $R_{15}=\text{CF}_3$, X=O)

將 N-氯琥珀醯亞胺 (8.52 mg, 0.06 mmol) 和 0.67 μ L 1 N HCl 加至由反式 -N-(2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f] 吡啶

(58)

並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (21 mg, 0.06 mmol) 於 1 mL 丙酮所形成的溶液中。所得之混合物在室溫下攪拌 2 小時。將混合物倒入水中並以乙酸乙酯萃取，有機層經飽和碳酸氫鈉水溶液沖洗及蒸發，粗產物於矽膠上層析，以庚烷/乙酸乙酯 8:2 洗提，得二種化合物，其中之一為反式-N-(6-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (9.8 mg, 41%)。數據：¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) 1.84(m, 3H), 2.22(m, 1H), 3.17(m, 1H), 3.52(m, 1H), 4.44(d, J=8.0, 1H), 4.69(m, 1H), 6.48(br, 1H), 6.90(d, J=8.0, 1H), 6.97(dd, J=8.0, 3:0, 1H), 7.10(dt, J=8.0, 2.0, 1H), 7.13(d, J=3.0, 1H), 7.19(d, J=8.0, 2H), 7.29(dt, J=8.0, 2.0, 1H)。 (m/z)=397(M+H)⁺。

含有 6,8-二氯取代的化合物之 8-氯取代的化合物經製備型 HPLC 純化，得反式-N-(8-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (1.2 mg, 5%)。數據：¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) 1.84(m, 3H), 2.00(m, 1H); 2.93(dd, J=8.0, 3.0, 1H), 3.28(dt, J=8.0, 3.0, 1H), 4.39(s, 1H), 4.89(m, 1H), 7.07-7.33(7arH), 8.07(br, 1H)。 (m/z)=397(M+H)⁺。

實例 43

反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-8-[雙(苯磺醯基)胺基]-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟

(59)

乙醯胺 (反應圖 VI 之結構式 25, 其中 $R_1=H$, $R_4=H$, $R_5=H$, $R_{11}=R_{12}=S(O)_2Ph$, $R_{15}=CF_3$, $X=O$)

反式-N-(8-胺基-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺

將 80 μ L 36% HCl 和 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (600 mg, 2.66 mmol) 加至由反式-N-(7-氯-8-硝基-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (215 mg, 0.49 mmol) 於 10 mL 乙醇所形成的溶液中。所得之混合物在 60 °C 下攪拌 18 小時。冷卻後, 蒸發混合物及將之溶於乙酸乙酯中。於溶液中加入碳酸氫鈉水溶液 (形成 Sn 鹽), 繼之加入 decalite 及過濾混合物。濾液經乙酸乙酯萃取, 有機層經鹽水沖洗, 以硫酸鈉乾燥及蒸發, 得標題化合物 (194 mg, 82%)。數據: $(m/z)=413(M+H)^+$ 。

反式-2,2,2-三氟-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-8-[雙(苯磺醯基)胺基]-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)乙醯胺 (反應圖 VI 之結構式 25, 其中 $R_1=H$, $R_4=H$, $R_5=H$, $R_{11}=R_{12}=S(O)_2Ph$, $R_{15}=CF_3$, $X=O$)

一般製法 18: 將結構式 25 所示之胺 N-醯化成結構式 26 所示之醯胺

在 N_2 下, 將苯磺醯氯 (5 μ L, 0.04 mmol) 加至由反式-N-(8-胺基-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (5.0 mg, 0.01 mmol) 於 1 mL CH_2Cl_2 和 25 μ L 三乙胺之混合物所形成的溶液中。所得之混合物在 40 °C 下攪拌 4 小時。冷卻

(60)

後，蒸發混合物。粗產物於矽膠上層析純化，以甲苯/乙酸乙酯 1:0→0:1(梯度)洗提，得反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-8-[雙(苯磺醯基)胺基]-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(7.3 mg, 83%)。數據： $(m/z)=692(M+H)^+$ 。

實例 44

反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-8-[雙(甲磺醯基)胺基]-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(反應圖 VI 之結構式 25，其中 $R_1=H$ ， $R_4=H$ ， $R_5=H$ ， $R_{11}=R_{12}=S(O)_2CH_3$ ， $R_{15}=CF_3$ ， $X=O$)

此化合物係根據一般製法 18 使用適當的反應起始物而製備，得反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-8-[雙(甲磺醯基)胺基]-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(6.8 mg, 92%)。數據： $(m/z)=568(M+H)^+$ 。

實例 45

反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-8-[(苯磺醯基)胺基]-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(反應圖 VI 之結構式 25，其中 $R_1=H$ ， $R_4=H$ ， $R_5=H$ ， $R_{11}=H$ ， $R_{12}=S(O)_2Ph$ ， $R_{15}=CF_3$ ， $X=O$)

在 N_2 下，將苯磺醯氯(10 μL ，0.08 mmol)加至由反式-N-(8-胺基-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並

(61)

[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (5.0 mg, 0.01 mmol) 於 1 mL CH₂Cl₂ 和 2 μL (1.1 eq) 三乙胺所形成的溶液中。所得之混合物在 35 °C 下攪拌 4 小時。冷卻後，蒸發混合物。粗產物於矽膠上層析純化，以甲苯/乙酸乙酯 1:0→0:1 (梯度) 洗提，得反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-8-[(苯磺醯基)胺基]-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (2.4 mg, 32%)。數據： $(m/z)=552(M+H)^+$ 。

實例 46

反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-1-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-8-基)胺基甲酸 1,1-二甲乙酯 (反應圖 VI 之結構式 25，其中 R₁=H，R₄=H，R₅=H，R₁₁=H，R₁₂=C(O)OC(CH₃)₃，R₁₅=CF₃，X=O)

在 5 °C 和 N₂ 下，將二碳酸二第三丁酯 (20.55 mg, 0.09 mmol) 加至由反式-N-(8-胺基-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (10.8 mg, 0.03 mmol) 於 1 mL THF 和 6 μL (1.1 eq) 三乙胺所形成的溶液中。所得之混合物在 50 °C 下攪拌 72 小時。冷卻後，蒸發混合物並使之於矽膠上層析，以庚烷/乙酸乙酯 1:0→0:1 (梯度) 洗提，得標題化合物 (2.7 mg, 15%)。數據： $(m/z)=512(M+H)^+$ 。

實例 47

(62)

反式 -N-(6,7-二氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)乙醯胺(反應圖 IV 之結構式 19B, 其中 X=O, R1=H, R2=H, R5=H, R15=CH₃)

在由反式 -N-(7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)乙醯胺(反應圖 II 之結構式 12, 其中 R1=H, R2=H, R3=Cl, R4=R5=H, R15=CH₃, X=O)(0.63 g, 1.84 mmol)於丙酮(15 mL)所形成的溶液中加入 N-氯琥珀醯亞胺(246 mg, 1.84 mmol)和 6 N HCl 水溶液(3.1 mL)。所得之懸浮液在室溫下攪拌 20 小時, 再加入 N-氯琥珀醯亞胺(246 mg, 1.84 mmol), 接著反應混合物在室溫下攪拌 4 小時。反應混合物經乙酸乙酯萃取(3x), 以飽和碳酸氫鈉水溶液沖洗(3x), 以 10% NaCl 水溶液沖洗(2x), 及以硫酸鈉乾燥。在低壓下除去溶劑, 固體經管柱層析純化(矽膠, 甲苯/乙醇=9/1)。接著以 HPLC 純化得標題化合物(137 mg, 36.4%)。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃)1.55(m, 1H), 1.82(m, 2H), 1.94-2.20(m, 1H), 2.10(s, 3H), 2.92(m, 1H), 3.11(td, J=12.6, 4.2, 1H), 4.39(d, J=1.9, 1H), 4.86(m, 1H), 7.02-7.36(m, 6ArH)。

實例 48

反式 -7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -N-(2-甲氧乙基)-1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-胺(反應圖 III 之結構式 26, 其中 R1=H, R2=H, R3=Cl, R4=H, R5=H)

(63)

在由反式-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-胺(84 mg, 0.28 mmol)於DMF(400 μ L)所形成的溶液中加入2-甲氧乙基溴(37 μ L, 0.39 mmol)和三乙胺(47 μ L, 0.36 mmol)。所得之反應混合物在60 $^{\circ}$ C下攪拌18小時，冷卻後於混合物中加入乙酸乙酯，混合物經飽和碳酸氫鈉水溶液和水沖洗，乾燥及蒸發有機層，粗產物經HPLC純化及冷凍乾燥，得標題化合物(32 mg, 32%)。數據： $(m/z)=359(M+H)^+$ 。

實例 49

反式-2-[(7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]硫氮雜草-1-基)胺基]乙酸1,1-二甲乙酯(反應圖III之結構式27，其中R1=H，R2=H，R3=Cl，R4=H，R5=H)

在由反式-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]硫氮雜草-1-胺的HBr鹽(200 mg, 0.5 mmol)於DMF(10 mL)所形成的溶液中加入DIPEA(219 μ L, 1.3 mmol)和溴乙酸第三丁酯(89 μ L, 0.6 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌5.5小時，將反應混合物倒入水中，並以乙酸乙酯萃取(3x)。合併的有機層經鹽水沖洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發。粗產物於矽膠上層析純化，以庚烷/乙酸乙酯8:2洗提，得純產物(90 mg, 41%)。數據： $(m/z)=431(M+H)^+$ 。

實例 50

(64)

反式 -N-(6,7-二氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)甲醯胺 (反應圖 VII 之結構式 29)

反式 -6,7-二氯 -2,3,4,14b-四氫 -N-(2-甲氧乙基)-1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-胺 (反應圖 VII 之結構式 28)

將 K_2CO_3 (537 mg, 3.9 mmol) 加至由反式 -N-(6,7-二氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (322 mg, 0.75 mmol) 於甲醇 (28 mL) 和水 (1.7 mL) 所形成的溶液中。反應混合物在回流溫度下攪拌 2 小時，接著在低壓下除去甲醇。於殘留物中加入水，水層經 CH_2Cl_2 萃取 (3x)，合併的有機層經鹽水沖洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發，得粗質標題化合物 (266 mg, 100%)。

反式 -N-(6,7-二氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)甲醯胺 (反應圖 VII 之結構式 29)

反式 -6,7-二氯 -2,3,4,14b-四氫 -N-(2-甲氧乙基)-1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-胺 (122 mg, 0.36 mmol) 於甲酸乙酯所形成的溶液在回流的溫度下攪拌一夜。在低壓下除去溶劑後，殘留物經製備型 LC-MS 純化，得標題化合物 (40 mg, 30%)。數據： $(m/z)=397(M+H)^+$ 。

實例 51

(65)

反式 -N-(6-溴 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(反應圖 IX 之結構式 36, 其中 X=O, R1=H, R2=H, R3=H, R4=Br, R5=H, R10=H)

2-[(2,6-二溴苯基)亞胺甲基]苯酚(反應圖 VIII 之結構式 30, 其中 R2=H)

一般製法 19: 由胺和醛製備結構式 30 所示之亞胺

2,6-二溴苯胺 (9 g, 35.9 mmol)、水楊醛 (2.79 mL, 35.9 mmol)和對甲苯磺酸 (20 mg, 0.1 mmol)於甲苯 (180 mL)所形成的溶液於 Dean-Stark 裝置中回流加熱 2 小時。於反應混合物中加入一些三乙胺後, 蒸發反應混合物得粗產物 2-[(2,6-二溴苯基)亞胺甲基]苯酚 (14 g, 100%)。

9-溴二苯並 [b,f][1,4]氧氮雜草(反應圖 VIII 之結構式 31, 其中 X=O, R1=H, R2=H, R3=H, R4=Br, R5=H, R10=H)

一般製法 20: 由醚化反應而閉環形成結構式 31

在由 2-[(2,6-二溴苯基)亞胺甲基]苯酚 (14.1 g, 35.9 mmol)於 350 mL DMSO 所形成的溶液中加入 K₂CO₃ (9.9 g, 71.8 mmol)和 18-冠醚 -6 (95 mg, 0.36 mmol)。所得之混合物在 140 °C 下攪拌 1.5 小時, 接著使之冷卻至環溫, 歷時一夜。將混合物倒入冰水中並以乙酸乙酯萃取 (3x), 有機溶液經水和鹽水沖洗, 接著以硫酸鎂乾燥, 在真空下除去溶劑, 得 9-溴二苯並 [b,f][1,4]氧氮雜草 (9.79 g, 99%)。數據: (m/z)=274+276(M+H)⁺。

反式 -6- 溴 -2,3,4,14b- 四氫 -4- 酮 -1H- 二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 氧氮雜草 -1- 甲酸 (反應圖 IX 之結構式 32, 其中 $X=O$, $R_1=H$, $R_2=H$, $R_3=H$, $R_4=Br$, $R_5=H$, $R_{10}=H$)

一般製法 21: 戊二酸酐加成至環狀胺而形成結構式 32 所示之四環

將戊二酸酐 (5.22 g, 45.8 mmol) 加至由 9- 溴二苯並 [b,f][1,4] 氧氮雜草 (9.29 g, 33.9 mmol) 於二甲苯 (9 mL) 所形成的溶液中。混合物在 140 °C 下攪拌 72 小時, 於混合物中加入等量的醚和乙酸乙酯, 接著過濾收集產物。晶體在 50 °C 和低壓下乾燥, 得標題化合物, 為一種異構物 (5.5 g, 39%, 反式)。洗提液經 2 N NaOH 水溶液萃取, 於水層中加入 3 N HCl 水溶液以調整至 pH 2。水層經乙酸乙酯萃取, 以鹽水沖洗及乾燥, 在低壓下除去乙酸乙酯, 得異構物之混合物 (6.1 g, 47%)。數據: $(m/z)=388+390(M+H)^+$ 。

(反式 -6- 溴 -2,3,4,14b- 四氫 -4- 酮 -1H- 二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 氧氮雜草 -1- 基) 胺基甲酸 1- 乙丙酯 (反應圖 IX 之結構式 33, 其中 $X=O$, $R_1=H$, $R_2=H$, $R_3=H$, $R_4=Br$, $R_5=H$, $R_{10}=H$, $R_{22}=CH(C_2H_5)_2$)

一般製法 22: Curtius 重排反應及接著形成結構式 33 之胺基甲酸酯

在由反式 -6- 溴 -2,3,4,14b- 四氫 -4- 酮 -1H- 二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 氧氮雜草 -1- 甲酸 (5.1 g, 13.1 mmol) 於甲苯 (185 mL) 所形成的溶液中加入三乙胺 (3.3 mL, 23.6

(67)

mmol)和 DPPA(3.67 mL, 17.0 mmol)。反應混合物經回流加熱 1 小時，接著加入 3-戊醇(2.8 mL, 26.2 mmol)，並在 110 °C 下繼續攪拌 1.5 小時。冷卻後，將反應混合物倒入冰水中，以乙酸乙酯萃取，以水和鹽水沖洗，以硫酸鎂乾燥及蒸發，得粗質標題化合物(7.4 g, 100%)。數據：

$(m/z)=473+475(M+H)^+$ 。

(反式-6-溴-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)胺基甲酸 1-乙丙酯(反應圖 IX 之結構式 34，其中 $X=O$ ， $R_1=H$ ， $R_2=H$ ， $R_3=H$ ， $R_4=Br$ ， $R_5=H$ ， $R_{10}=H$ ， $R_{22}=CH(C_2H_5)_2$)

一般製法 23：由醯胺官能基之硼烷還原反應而形成結構式 34

將硼烷(1.0 M THF 溶液，60 mL，60 mmol)逐滴加至攪拌中之由(反式-6-溴-2,3,4,14b-四氫-4-酮-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)胺基甲酸 1-乙丙酯(7.4 g, 13.1 mmol)於 THF(90 mL)所形成的溶液中，反應混合物在環溫下攪拌 1 小時，接著逐滴加入鹽酸(1 N 水溶液)直到氫氣不再釋出。於混合物中加入氫氧化鈉水溶液(2N)以調整至 pH 8。所得之反應混合物經乙酸乙酯萃取，接著萃取液經水和鹽水沖洗，在以硫酸鎂乾燥後，在低壓下蒸發除去溶劑後得粗質標題化合物(7 g, 100%)。數據： $(m/z)=459+461(M+H)^+$ 。

反式-6-溴-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-胺(反應圖 IX 之結構式 35，其中 $X=O$

(68)

, R1=H, R2=H, R3=H, R4=Br, R5=H, R10=H)

一般製法 24：水解醯胺官能基而形成結構式 35 所示之胺

將醋酸 (100 mL) 和溴化氫 (48%, 50 mL) 之混合物加至由 (反式 -6-溴 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 氧氮雜草 -1-基) 胺基甲酸 1-乙丙酯中並在 100 °C 下攪拌 1 小時。冷卻後，將反應混合物倒入冰冷的 1 N NaOH 水溶液中。以乙酸乙酯萃取，有機層經 1 N NaOH 水溶液 (4x) 和飽和碳酸氫鈉水溶液沖洗，以硫酸鎂乾燥，及蒸發溶劑。粗產物於矽膠上純化，以甲苯 / 丙酮 9:1 洗提，得標題化合物 (2.4 g, 53%)。數據：
(m/z)=345+347(M+H)⁺。

反式 -N-(6-溴 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 氧氮雜草 -1-基) -2,2,2-三氟乙醯胺 (反應圖 IX 之結構式 36，其中 X=O, R1=H, R2=H, R3=H, R4=Br, R5=H, R10=H)

一般製法 25：三氟醋酸酐加成至胺而形成結構式 36 所示之三氟乙醯胺

在由反式 -6-溴 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 氧氮雜草 -1-胺 (2.4 g, 6.95 mmol) 於 CH₂Cl₂ (10 mL) 和吡啶 (10 mL) 的混合物所形成的溶液中加入三氟醋酸酐 (5 mL, 35.4 mmol)。所得之反應混合物在環溫下攪拌 0.5 小時，接著於冰浴上冷卻並於其中加入水。混合物經 CH₂Cl₂ 萃取 (2x)。合併的有機層經鹽水沖洗，以硫酸鎂乾燥，蒸發及以甲苯汽提 (2x)，得標題化合物 (1.54 g, 50%)

(69)

。數據： $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) 1.59-2.05(m, 4H), 3.09-3.17(m, 1H), 3.87(d, $J=14.0$, 1H), 4.14(d, $J=10$, 1H), 4.40-4.49(m, 1H), 6.70-7.28 (m, 7ArH), 9.13(d, $J=10$, 1NH)。 $(m/z)=441+443(M+H)^+$ 。

實例 52

反式-N-(6-乙醯基-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(反應圖 X 之結構式 37, 其中 $R_2=H$)

一般製法 26: 溴化物轉換成結構式 37 所示之乙醯基衍生物

在 N_2 下, 將(1-乙氧基乙烯基)-三丁基錫(182 μL , 0.54 mmol)加至由反式-N-(6-溴-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(200 mg, 0.45 mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (6 mg, 9 μmol)於甲苯(12 mL)所形成的溶液中。反應混合物在回流的情況下加熱攪拌 3 小時。在室溫下緩緩地加入 3 N HCl 水溶液, 再攪拌反應混合物 10 分鐘。接著將反應混合物倒入水中, 並以乙酸乙酯萃取, 有機層經飽和碳酸氫鈉水溶液和鹽水沖洗, 以硫酸鎂乾燥, 及蒸發溶劑。粗產物經純化並溶於 THF(10 mL)中, 接著於其中加入 3 N HCl 水溶液(4 mL)。混合物在室溫下攪拌 1 小時, 將之倒入水中, 以乙酸乙酯萃取。有機層經飽和碳酸氫鈉水溶液和鹽水沖洗, 乾燥及蒸發。經 HPLC 純化後得標題化合物(49 mg, 27%)

(70)

。數據： $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.50(m, 1H), 1.65-1.75(m, 1H), 1.79-1.93(m, 2H), 2.50(d, $J=3$, 3H), 2.82(m, 1H), 3.38(dt, $J=12, 4$, 1H), 4.5(d, $J=3$, 1H), 4.83(m, 1H), 7.09-7.34(7ArH)。

實例 53

反式-2,3,4,14b-四氫-1-[(三氟乙醯基)胺基]-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-6-甲脞(反應圖 X 之結構式 38, 其中 $R_2=H$)

一般製法 27: 溴化物轉換成結構式 38 所示之氰基衍生物

將氰化銅(I)(142 mg, 1.6 mmol)加至由反式-N-(6-溴-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(700 mg, 1.6 mmol)於1-甲基-2-吡咯烷酮(28 mL)所形成的溶液中, 並加熱至 $200\text{ }^\circ\text{C}$, 及在 $190\text{ }^\circ\text{C}$ 下攪拌 24 小時。在室溫下加入水, 混合物經乙酸乙酯萃取, 有機層經鹽水沖洗, 以硫酸鎂乾燥, 在低壓下濃縮。於矽膠上純化, 以庚烷/乙酸乙酯 1:1 洗提, 得標題化合物(450 mg, 75%)。數據: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.69-1.75(m, 1H), 1.87-1.93(m, 1H), 2.01-2.16(m, 2H), 3.14-3.29(m, 2H), 4.61(d, $J=3.2$, 1H), 4.91(m, 1H), 7.11-7.37(7ArH)。

實例 54

反式-N-(6-乙烯基-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並

(71)

[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(反應圖 X 之結構式 39, 其中 R₂=H)

一般製法 28: 溴化物轉換成結構式 39 所示之乙烯基衍生物

將 PdCl₂(PPh₃)₂ 和乙烯基三丁基錫 (38 μL, 0.13 mmol) 加至由反式-N-(6-溴-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (50 mg, 0.11 mmol) 於甲苯 (3 mL) 所形成的溶液中。所得之反應混合物經加熱至 110 °C, 並在 110 °C 下攪拌 2 小時。冷卻至室溫後, 加入水, 混合物經乙酸乙酯萃取。有機層經水和鹽水沖洗, 以硫酸鎂乾燥, 及蒸發溶劑。經 HPLC 純化後得標題化合物 (23 mg, 52%)。數據: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.60 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 2H), 2.937 (m, 1H), 3.43 (dt, J=12, 4, 1H), 4.35 (d, J=2.5, 1H), 4.84 (m, 1H), 5.40 (d, J=11, 1H), 5.67 (dd, J=18, 1.8, 1H), 7.07-7.31 (7ArH), 7.55 (NH, 1H)。

實例 55

反式-N-(2,3,4,14b-四氫-6-甲氧基-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(反應圖 X 之結構式 41, 其中 R₂=H)

令由反式-N-(6-溴-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (100

(72)

mg, 0.22 mmol)於 DMF(1.5 mL)所形成的溶液在 Dean-Stark 裝置中攪拌，於其中加入碘化銅(I)(21 mg, 0.11 mmol)。接著加入 NaOMe 之甲醇溶液(1.2 mL, 1.2 mmol)，接著在 135 °C 下攪拌 4 小時。冷卻後，將反應混合物倒入飽和氯化銨水溶液，並以乙酸乙酯萃取。有機層經鹽水沖洗，以硫酸鎂乾燥及蒸發。於 SPE-管柱上經 HPLC 純化，得標題化合物(11 mg, 13%)。數據：¹NMR(400MHz, CDCl₃)1.50(m, 1H), 1.76(m, 1H), 1.87(m, 1H), 1.94(m, 1H), 2.87(m;1H), 3.29(dt, J=12, 3.2, 1H), 3.86(s, 3H), 4.28(d, J=3.2, 1H), 4.81(m, 1H), (Ar)6.66(d, J=12, 1H), 6.78(d, J=12, 1H), 7, 10(m, 1H), 7.20-7.31(m, 4H), 8.18(m, 1H, NH)。

實例 56

反式-N-(6-溴-8-氟-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(反應圖 IX 之結構式 36, 其中 X=O, R1=H, R2=F, R3=H, R4=Br, R5=H, R10=H)

2-[(2,6-二溴-4-氟苯基)亞胺甲基]苯酚(反應圖 VIII 之結構式 30, 其中 R2=F)

此化合物係根據一般製法 19 製備，得粗質標題化合物(15.2 g, 100%)。數據： $(m/z)=372+374+376(M+H)^+$ 。

9-溴-7-氟二苯並[b,f][1,4]氧氮雜草(反應圖 VIII 之結構式 31, 其中 X=O, R1=H, R2=F, R3=H, R4=Br, R5=H,

(73)

R10=H)

此化合物係根據一般製法 20 製備，將反應混合物倒入冰水中後，利用過濾法收集 9-溴-7-氟二苯並[b,f][1,4]氧氮雜草(6.7 g, 64%)。數據： $(m/z)=292+294(M+H)^+$ 。

反式-6-溴-8-氟-2,3,4,14b-四氫-4-酮-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-甲酸(反應圖 IX 之結構式 32，其中 $X=O$ ， $R_1=H$ ， $R_2=F$ ， $R_3=H$ ， $R_4=Br$ ， $R_5=H$ ， $R_{10}=H$)

此化合物係根據一般製法 21 製備，得標題化合物，只有一種異構物的晶體(4.2 g, 45%)。數據： $(m/z)=406+408(M+H)^+$ 。

(反式-6-溴-8-氟-2,3,4,14b-四氫-4-酮-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)胺基甲酸 1-乙丙酯(反應圖 IX 之結構式 33，其中 $X=O$ ， $R_1=H$ ， $R_2=F$ ， $R_3=H$ ， $R_4=Br$ ， $R_5=H$ ， $R_{10}=H$)

此化合物係根據一般製法 22 製備，得標題化合物(4.6 g, 100%)。數據： $(m/z)=435+437(M+H)^+$ 。

(反式-6-溴-8-氟-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)胺基甲酸 1-乙丙酯(反應圖 IX 之結構式 34，其中 $X=O$ ， $R_1=H$ ， $R_2=F$ ， $R_3=H$ ， $R_4=Br$ ， $R_5=H$ ， $R_{10}=H$)

此化合物係根據一般製法 23 製備，以乙醚結晶而得產物(1.2 g, 30%)。數據： $(m/z)=421+423(M+H)^+$ 。

反式-6-溴-8-氟-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-胺(反應圖 IX 之結構式 35，其中

(74)

X=O, R1=H, R2=F, R3=H, R4=Br, R5=H, R10=H)

此化合物係根據一般製法 24 製備，於 SPE 管柱上層析後得純質標題化合物 (2.1 g, 72%)。數據：
(m/z)=363+365(M+H)⁺。

反式-N-(6-溴-8-氟-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(反應圖 IX 之結構式 36, 其中 X=O, R1=H, R2=F, R3=H, R4=Br, R5=H, R10=H)

此化合物係根據一般製法 25 製備，得標題化合物，經 HPLC 純化後得 79 mg 化合物 (91%)。數據：¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)1.54-1.61(m, 1H), 1.67-1.77(m, 1H), 1.82-1.90(m, 1H), 1.93-2.06(m, 1H), 2.85-2.92(dd, J=12.2, J=5.0, 1H), 3.27-3.35(td, J=12.0, J=3.0, 1H), 4.33-4.35(d, J=2.2, 1H), 4.87-4.92(m, 1H), 6.88-7.34(6ArH), (br, 1H)。 (m/z)=459+461(M+H)⁺。

實例 57

反式-N-(6-乙醯基-8-氟-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(反應圖 X 之結構式 37, 其中 R2=F)

此化合物係根據一般製法 26 製備，經 HPLC 純化後，得標題化合物 (103 mg, 42.9%)。數據：¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)1.46-1.69(m, 2H), 1.76-1.93(m,

(75)

2H), 2.58(s, 3H), 2.76-2.82(m, 1H), 3.34-3.43(td, J=12.0, 3.2, 1H), 4.44-4.47(d, J=2.2, 1H), 4.80-4.86(m, 1H), 6.99-7.32(6ArH), 8.5-8.58(br, 1Hd)。
(m/z)=423(M+H)⁺。

實例 58

反式-8-氟-2,3,4,14b-四氫-1-[(三氟乙醯基)胺基]-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-6-甲腈(反應圖 X 之結構式 38, 其中 R₂=F)

此化合物係根據一般製法 27 製備, 經 HPLC 純化後, 得標題化合物(78 mg, 55.7%, 反式)。數據: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)1.65-1.72(m, 1H), 1.85-1.92(m, 1H), 1.95-2.02(m, 1H), 2.05-2.14(m, 1H), 3.06-3.11(m, 1H), 3.17-3.23(td, J=8.0, J=2.0, 1H), 4.55-4.57(d, J=1.7, 1H), 4.90-4.94(m, 1H), 7.06-7.36(6ArH), 7.47-7.56(br, 1H)。(m/z)=406(M+H)⁺。

實例 59

反式-N-(6-乙烯基-8-氟-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(反應圖 X 之結構式 39, 其中 R₂=F)

此化合物係根據一般製法 28 製備, 經 HPLC 純化後, 得標題化合物(141 mg, 53%)。數據: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)1.57-1.77(m, 2H), 1.82-1.95(m, 2H), 2.86-

(76)

2.92(m, 1H), 3.40-3.48(td, J=12.0, J=3.0, 1H), 4.27-4.30(d, J=2.5, 1H), 4.82-4.87(m, 1H), 5.43-5.47(d, J=11.4, 1H), 5.64-5.70(dd, J=18.0, 1.1, 1H), 6.81-7.32(6ArH+1H), 7.49-7.57(br, 1H)。 (m/z)=407(M+H)⁺。

實例 60

反式-2,2,2-三氟-N-(8-氟-2,3,4,14b-四氫-6-甲基-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)乙醯胺(反應圖 X 之結構式 40, 其中 R₂=F)

在由反式-N-(6-溴-8-氟-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(300 mg, 0.65 mmol)於 THF(7 mL)所形成的溶液中加入二茂鐵 PdCl₂(10 mg, 14 μmol), 攪拌反應混合物 10 分鐘。於其中逐滴加入氯化甲基鋅(0.81 mL), 接著加熱反應混合物至 60 °C。3 小時後, 加入二茂鐵 PdCl₂(20 mg, 28 μmol)和氯化甲基鋅(0.3 mL), 並再在 80 °C 下加熱 1 小時。在室溫下加入水, 以醚和水萃取反應混合物。醚溶液經鹽水沖洗, 以硫酸鈉乾燥, 及在低壓下除去揮發性物質。經 HPLC 純化後得標題化合物(108 mg, 39%)。數據: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)1.56-1.72(m, 2H), 1.79-1.93(m, 2H), 2.37(s, 3H), 2.79-2.86(m, 1H), 3.44-3.52(td, J=12.0, J=3.0, 1H), 4.27-4.29(d, J=2.5, 1H), 4.85-4.91(m, 1H), 6.70-7.32(6ArH), 7.63-7.70(br, 1H)。(m/z)=395(M+H)⁺。

實例 61

反式 -N-(7-溴 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (反應圖 XI 之結構式 46)

4-溴 -2-硝基 -1-苯氧基苯 (反應圖 XI 之結構式 42)

在 N₂ 下，將 Cs₂CO₃ (4 g, 12.3 mmol) 加至由苯酚 (1 g, 10.6 mmol) 於 50 mL THF 所形成的溶液中。攪拌 15 分鐘後，加入 1,4-二溴 -2-硝基苯 (2.81 g, 10 mmol)。所得之混合物經回流加熱並在回流的情況下攪拌一夜。加入乙酸乙酯和水，接著以乙酸乙酯萃取 (3x)。合併的有機層經水和鹽水沖洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發，得粗產物 (3.2 g, 75%)。

5-溴 -2-苯氧基苯胺 (反應圖 XI 之結構式 43)

在 60 °C 下，將鐵粉 (3 g, 53.4 mmol) 和醋酸 (10 mL) 加至攪拌中之由 4-溴 -2-硝基 -1-苯氧基苯 (3.1 g, 9.5 mmol) 於水 (25 mL) 所形成的懸浮液中。加熱反應混合物至 80 °C，並攪拌 30 分鐘。冷卻至室溫後，過濾反應混合物並以甲苯萃取之。甲苯溶液經水 (3x) 和鹽水沖洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發，得粗產物 (2.3 g, 87%)。數據：
(m/z) = 264 + 266 (M+H)⁺。

N-(5-溴 -2-苯氧基苯基)甲醯胺 (反應圖 XI 之結構式 44)

一般製法 29：甲酸加成至胺而形成結構式 44 所示之甲醯胺

(78)

5-溴-2-苯氧基苯胺 (68.4 g, 260 mmol) 和甲酸 (180 mL) 之混合物經回流加熱並攪拌 2 小時。過濾收集產物，在 50 °C 低壓下乾燥得標題化合物，為灰白色晶體 (60 g, 79%)。數據：(m/z)=292+294(M+H)⁺。

8-溴二苯並[b,f][1,4]氧氮雜草(反應圖 XI 之結構式 45)

一般製法 30：PPA 之閉環反應形成結構式 45 所示之衍生物

將 PPA(207.5 g) 加至 N-(5-溴-2-苯氧基苯基)甲醯胺 (20 g, 68.7 mmol) 中，反應混合物在劇烈攪拌的情況下在 140 °C 下加熱 2 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物倒入冰水中，過濾混合物，固體經水和 25% 氨水沖洗，並在 50 °C 和低壓下乾燥，得標題化合物 (9.9 g, 52%)。數據：(m/z)=274+276(M+H)⁺。

反式-7-溴-2,3,4,14b-四氫-4-酮-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-甲酸(反應圖 IX 之結構式 32，其中 X=O，R1=H，R2=H，R3=Br，R4=H，R5=H，R10=H)

將戊二酸酐 (5.48 g, 48.1 mmol) 加至攪拌中之由 8-溴二苯並[b,f][1,4]氧氮雜草 (8.1 g, 29.6 mmol) 於二甲苯 (20 mL) 所形成的溶液中。於反應混合物中加入 CH₂Cl₂，並以 2 N NaOH 水溶液萃取 (3x)。於全部的水層中加入 2 N HCl 水溶液以中和之，並以 CH₂Cl₂ 萃取，合併的有機層經硫酸鈉乾燥及蒸發，得標題化合物 (9.7 g, 85%)，為反式和順式產物的混合物。數據：(m/z)=388+390(M+H)⁺。

反式-(7-溴-2,3,4,14b-四氫-4-酮-1H-二苯並[b,f]吡啶並

(79)

[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)胺基甲酸 1-乙丙酯(反應圖 IX 之結構式 33, 其中 $X=O$, $R_1=H$, $R_2=H$, $R_3=Br$, $R_4=H$, $R_5=H$, $R_{10}=H$, $R_{22}=CH(C_2H_5)_2$)

利用一般製法 22 及使用 3-戊醇作為醇而製備標題化合物 (6.0 g, 99%)。數據： $(m/z)=470+472(M+H)^+$ 。

反式-(7-溴-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)胺基甲酸 1-乙丙酯(反應圖 IX 之結構式 34, 其中 $X=O$, $R_1=H$, $R_2=H$, $R_3=Br$, $R_4=H$, $R_5=H$, $R_{10}=H$, $R_{22}=CH(C_2H_5)_2$)

將硼烷(1.0 M THF 溶液, 55 mL, 55 mmol)逐滴加至攪拌中之由反式-(7-溴-2,3,4,14b-四氫-4-酮-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)胺基甲酸 1-乙丙酯(6.01 g, 12.7 mmol)於 THF(63 mL)所形成的溶液中, 所得之反應混合物在環溫下攪拌 1 小時, 接著加入水, 所得之反應混合物經乙酸乙酯萃取, 有機層經水和鹽水沖洗, 以硫酸鈉乾燥及蒸發, 粗產物於矽膠上層析, 以庚烷/乙酸乙酯 1:1 洗提, 得標題化合物, 為反式和順式產物的混合物。於混合物中加入乙酸乙酯, 過濾可收集到純質的反式產物(1.41 g, 24.2%)。數據： $(m/z)=459+461(M+H)^+$ 。

反式-7-溴-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-胺(反應圖 IX 之結構式 35, 其中 $X=O$, $R_1=H$, $R_2=H$, $R_3=Br$, $R_4=H$, $R_5=H$, $R_{10}=H$)

此化合物係根據一般製法 24 製備, 得標題化合物(1.05 g, 99%)。數據： $(m/z)=345+347(M+H)^+$ 。

(80)

反式 -N-(7-溴 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (反應圖 XI 之結構式 46)

此化合物係根據一般製法 25 製備，得標題化合物 (76 mg, 92%)。數據：¹H-NMR(400MHz, DMSO)1.58-2.09(m, 4H), 3.08(t, J=12.8, 1H), 3.81(d, J=14.0, 1H), 4.11(d, J=10.4, 1H), 4.38(m, 1H), 6.83-7.28(7ArH), 9.13(d, J=10.0, 1H)。(m/z)=441+443(M+H)⁺。

實例 62

反式 -N-(7-乙醯基 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (反應圖 XII 之結構式 47)

在 N₂ 下，將 (1-乙氧基乙烯基)三丁基錫 (90 μL, 0.23 mmol) 加至由反式 -N-(7-溴 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (100 mg, 0.23 mmol) 和 PdCl₂(PPh₃)₂ (3 mg, 4.3 μmol) 於甲苯 (6 mL) 所形成的溶液中。反應混合物在 140 °C 下加熱並攪拌 3 小時。冷卻至室溫後，加入 2 N HCl 水溶液 (450 μL)，再攪拌反應混合物 1 小時。於反應混合物中加入飽和碳酸氫鈉水溶液使反應驟停，並以乙酸乙酯萃取，有機層經鹽水沖洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發。粗產物經以庚烷 / 乙酸乙酯 1:1 洗提而層析。經 HPLC 純化後得標題化合物 (43 mg, 47%)。數據：¹H-NMR(400MHz, DMSO)1.60-2.09(m, 4H)

(81)

， 3.21(t, J=11.2, 1H), 3.90(d, J=14.0, 1H), 4.16(d, J=10.4, 1H), 4.44(m, 1H), 7.04-7.54(m, 10H), 9.20(d, J=10.0, 1H)。 (m/z)=405(M+H)⁺。

實例 63

反式 -2,3,4,14b-四氫 -1-[(三氟乙醯基)胺基]-1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -7-甲腈 (反應圖 XII 之結構式 48)

此化合物係根據一般製法 27 製備，得標題化合物 (491 mg, 50%)。數據：¹H-NMR(400MHz, DMSO)1.58-2.09(m, 4H), 3.16(t, J=13.2, 1H), 3.96(d, J=13.6, 1H), 4.18(d, J=10.4, 1H), 4.47(m, 1H), 7.06-7.53(m, 7ArH), 9.18(d, J=9.6, 1H)。 (m/z)=388(M+H)⁺。

實例 64

反式 -N-(7-乙烯基 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (反應圖 XII 之結構式 49)

此化合物係根據一般製法 28 製備，得標題化合物 (15 mg, 34%)。數據：¹H-NMR(400MHz, DMSO)1.59-2.07(m, 4H), 3.14(t, J=12, 1H), 3.90(d, J=13.6, 1H), 4.23(d, J=10.0, 1H), 4.44(m, 1H), 5.15(d, J=12.0, 1H)5.50(d, J=18.4, 1H)6.60(q, 1H)6.84-7.26(m, 7ArH), 9.17(d, J=9.6, 1H)。 (m/z)=389(M+H)⁺。

實例 65

反式 -2,2,2-三氟 -N-[2,3,4,14b-四氫 -7-[(苯甲基)胺基]-1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基]乙醯胺 (反應圖 XII 之結構式 50)

在由反式 -N-(7-溴 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (0.5 g, 1.1 mmol) 於 DME (16 mL) 所形成的溶液中加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12.5 mg, 13.5 μmol)、2-(二-第三丁基-膦基)聯苯 (25 mg, 80 μmol)、第三丁醇鈉 (218 mg, 2.3 mmol) 和苄胺 (243 mg, 2.3 mmol)。將所得之反應混合物加熱至 75 °C 並在此溫度下攪拌 48 小時。於反應混合物中加入飽和碳酸氫鈉水溶液以使反應驟停，及以乙酸乙酯萃取。有機層經水和鹽水沖洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發。粗產物經以庚烷/乙酸乙酯 8:2 洗提而層析，及經 HPLC 純化後得標題化合物 (21 mg, 32%)。數據： $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) 1.54-2.02 (m, 4H), 2.95 (t, $J=9.2$, 1H), 3.68 (d, $J=14.0$, 1H), 4.02 (d, $J=10.0$, 1H), 4.17 (d, $J=6.0$, 2H), 4.37 (m, 1H), 5.90-7.33 (12 ArH, 1NH), 9.11 (d, $J=10.0$, 1H)。 $(m/z)=468(\text{M}+\text{H})^+$ 。

實例 66

反式 -N-(7-胺基 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (反應圖 XII

之結構式 51)

在由反式-2,2,2-三氟-N-[2,3,4,14b-四氫-7-[(苯甲基)胺基]-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基]乙醯胺(944 mg, 2.0 mmol)於乙醇(16 mL)所形成的溶液中加入 Pd/C 10%(111 mg)及 4 M 之 HCl 的二噁烷溶液(778 μ L, 3.11 mmol)。所得之反應混合物在 3 bar 下氫化 6 小時，於反應混合物中加入飽和碳酸氫鈉水溶液而使反應驟停，並以乙醇稀釋。以 decalite 過濾，並以乙酸乙酯沖洗，在真空下除去揮發性物質。一部份的粗產物經 HPLC 純化後得標題化合物(29 mg, 53%)。數據： $(m/z)=378(M+H)^+$ 。

實例 67

反式-N-[2,3,4,14b-四氫-7-[(1-酮丙基)胺基]-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基]-2,2,2-三氟乙醯胺(反應圖 XII 之結構式 52)

在由反式-N-(7-胺基-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(50 mg, 0.13 mmol)於 CH_2Cl_2 (2 mL)所形成的溶液中加入丙醯氯(11 μ L, 0.13 mmol)和三乙胺(20 μ L, 0.14 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌 1.5 小時。於反應混合物中加入飽和碳酸氫鈉水溶液而使反應驟停，並以 CH_2Cl_2 萃取。有機層經乾燥及蒸發，粗產物於矽膠上純化，及以 HPLC 純化，得標題化合物(27 mg, 48%)。數據： $(m/z)=434(M+H)^+$ 。

實例 68

反式 -N-(12-溴 -7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (反應圖 XIII 之結構式 55)

4-溴 -2-[(4-溴 -2-氟苯基)亞胺基]苯酚 (反應圖 XIII 之結構式 53)

5-氯 -2-羥基苯胺 (9.8 g, 48 mmol)和 4-溴 -2-氟苯甲醛 (7.0 g, 48 mmol)溶於乙醇 (400 mL)。反應混合物加熱至 60 °C，並攪拌 1 小時。接著蒸發乙醇，得標題化合物 (17.4 g, 100%)。

3-溴 -8-氯二苯並 [b,f][1,4]氧氮雜草 (反應圖 XIII 之結構式 54)

在由 4-溴 -2-[(4-溴 -2-氟苯基)亞胺基]苯酚 (17.4 g, 48.5 mmol)於 DMSO(200 mL)所形成的溶液中加入 K_2CO_3 (13.4 g, 97.1 mmol)。所得之反應混合物在 140 °C 下攪拌 1 小時。在 45 °C 下加入水。過濾收集產物，為灰白色固體。固體經水沖洗，溶於乙酸乙酯及以飽和氯化鈉水溶液沖洗，及以硫酸鈉乾燥。蒸發揮發性物質，得標題化合物 (14.3 g, 95.5%)。

反式 -12-溴 -7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -4-酮 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-甲酸 (反應圖 IX 之結構式 32，其中 $X=O$ ， $R_1=H$ ， $R_2=H$ ， $R_3=Cl$ ， $R_4=H$ ， $R_5=12-Br$ ， $R_{10}=H$)

此化合物係根據一般製法 21 製備，得順式和反式 1/1 之晶體混合物 (16.4 g, 83.6%)，在萃取洗提液後，亦得到順式和反式 1/1 之混合物 (1.91 g, 9.7%)。

反式 -(12-溴 -7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -4-酮 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)胺基甲酸 1-甲乙酯 (反應圖 IX 之結構式 33，其中 $X=O'$ ， $R_1=H$ ， $R_2=H$ ， $R_3=Cl$ ， $R_4=H$ ， $R_5=12-Br$ ， $R_{10}=H$ ， $R_{22}=CH(CH_3)_2$)

在由反式 -12-溴 -7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -4-酮 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-甲酸 (18.3 g, 43.3 mmol) 於甲苯所形成的溶液中加入三乙胺 (10.8 mL, 77.9 mmol) 和 DPPA (12.2 mL, 56.3 mmol)。反應混合物經回流加熱 3 小時， $100\text{ }^\circ\text{C}$ 下，加入 2-丙醇 (6.6 mL, 86.5 mmol)，並在 $110\text{ }^\circ\text{C}$ 下繼續攪拌 3 小時。將反應混合物倒入水中，以乙酸乙酯萃取，有機層經水和鹽水沖洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發，得粗質標題化合物 (25.4 g, 100%)，為順式和反式異構物 20:80 之混合物。數據： $(m/z)=479+481(M+H)^+$ 。

反式 -(12-溴 -7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)胺基甲酸 1-甲乙酯 (反應圖 IX 之結構式 34，其中 $X=O$ ， $R_1=H$ ， $R_2=H$ ， $R_3=Cl$ ， $R_4=H$ ， $R_5=12-Br$ ， $R_{10}=H$ ， $R_{22}=CH(CH_3)_2$)

將硼烷 (1.0 M THF 溶液，216.5 mL, 216.5 mmol) 逐滴加至攪拌中之反式 -(12-溴 -7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -4-酮 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)胺基甲

酸 1-甲乙酯 (25.4 g, 43.3 mmol) 的 THF 溶液中。所得之反應混合物在環溫下攪拌 1 小時，接著於混合物中加入水直到氫氣不再釋出。加入更多的水，並過濾收集產物。固體在 40 °C 的低壓下乾燥 48 小時，得反式 (86%) 和順式 (14%) 異構物之晶體混合物。濾液經 CH₂Cl₂ 萃取，有機層經鹽水沖洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發，得粗產物 (9.5 g, 47.2%)，為順式/反式異構物 = 1/2 之混合物。於上述的晶體中加入 CH₂Cl₂，過濾並在低壓下乾燥以收集純的反式異構物 (5.9 g, 29.3%)。濃縮洗提液得順式和反式異構物之混合物 (7.9 g, 39.2%)。數據：(m/z) = 465 + 467 (M+H)⁺。

反式 -12-溴 -7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -4-酮 -1H-二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 氧氮雜草 -1-胺 (反應圖 VIII 之結構式 35，其中 X=O，R₁=H，R₂=H，R₃=Cl，R₄=H，R₅=12-Br，R₁₀=H)

在 N₂ 下，將醋酸 (30 mL) 和溴化氫 (48%，15 mL) 之混合物加至反式 -(12-溴 -7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 氧氮雜草 -1-基) 胺基甲酸 1-甲乙酯 (5.9 g, 12.7 mmol，純反式異構物) 中，並在 100 °C 下攪拌 1 小時。冷卻後，過濾收集產物，並將之溶於 CH₂Cl₂ 中。有機層經 2 N NaOH 水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液、及鹽水沖洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發，得標題化合物 (4.0 g, 83%)。

反式 -N-(12-溴 -7-氯 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 氧氮雜草 -1-基) -2,2,2-三氟乙醯胺 (反應圖

(87)

XIII 之結構式 55)

此化合物係根據一般製法 25 製備，得標題化合物 (2.45 g, 90%)。數據：¹H-NMR(400MHz, DMSO)1.6-1.86(m, 4H), 2.1(m, 1H), 3.12(td, J=2.8, 13.4, 1H), 3.86(d, J=14, 1H), 4.12(d, J=10.4, 1H), 4.4(m, 1H), 6.73-7.49(6ArH), 9.21(d, J=10, 1NH)。(m/z)=475+477(M+H)⁺。

實例 69

反式-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1-[(三氟乙醯基)胺基]-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-12-甲腈(反應圖 XIV 之結構式 56)

此化合物係根據一般製法 27 製備，得標題化合物 (4.7 mg, 3.5%)。數據：¹H-NMR(400MHz, DMSO)1.60-1.88(m, 4H), 2.03(m, 1H), 3.14-](td, J=3.2, 13.2, 1H), 3.85(d, Jr13.6, 1H), 4.21(d, J=10, 1H), 4.4(m, 1H), 6.77-7.70(7ArH), 9.26(d, J=9.6, 1NH)。

實例 70

反式-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-12-甲基-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(反應圖 XIV 之結構式 57)

在由反式-N-(12-溴-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺

(88)

(80 mg, 0.17 mmol)於 THF(2 mL)所形成的溶液中加入二茂鐵 PdCl₂(5 mg, 7 μmol), 攪拌反應混合物 5 分鐘。於其中逐滴加入氯化甲基鋅, 接著加熱反應混合物至 60 °C, 並在 60 °C 下攪拌一夜。將混合物倒入飽和氯化銨水溶液中, 並以乙酸乙酯萃取(3x)。合併的有機層經鹽水沖洗, 以硫酸鈉乾燥及蒸發。於矽膠上純化及以 HPLC 純化後得標題化合物(13.2 mg, 19%)。數據: ¹H-NMR(400MHz, DMSO)1.60-1.85(m, 3H), 2.0(m, 1H), 2.23(s, 3H), 3.11(td, J=2.8, 13.2, 1H), 3.85(d, J=14, 1H), 4.10(d, J=10;1H), 4.40(m, 1H), 6.69-7.10(6ArH), 9.16(d, J=10, 1H)。

實例 71

反式-N-(12-溴-6,7-二氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(反應圖 XIV 之結構式 58)

在由反式-N-(12-溴-7-氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(100 mg, 0.21 mmol)於丙酮所形成的懸浮液中加入 NCS(28.7 mg, 0.21 mmol)和 6 N HCl 水溶液(0.4 mL, 2.4 mmol)。攪拌所得之反應混合物一夜。加入第二份的 NCS(28.7 mg, 0.21 mmol), 並繼續攪拌一夜。再加入 NCS(28.7 mg, 0.21 mmol)且再繼續攪拌 5 小時。將反應混合物倒入飽和碳酸氫鈉水溶液中, 並以乙酸乙酯萃取(2x)

。合併的有機層經鹽水沖洗，以硫酸鈉乾燥及蒸發。粗產物經 HPLC 純化後，得三種產物：反式-N-(12-溴-6,7-二氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(反應圖 XIII 之結構式 53)(13.9 mg, 13%)、反式-N-(12-溴-7,8-二氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(15.7 mg, 14.1%)和反式-N-(12-溴-6,7,8-三氯-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(20.4 mg, 17.8%)。數據(結構式 53)：¹H-NMR(400MHz, DMSO)1.55(m, 1H), 1.78(m, 2H), 1.99(m, 1H), , 3.20(t, J=12, 1H), 3.46(d, J=14, 1H), 4.30(d, J=8.8, 1H), 4.45(br.s, 1H), 7.167.55(6ArH), 9.26(d, J=6, 1NH)。

實例 72

反式-N-(7-氯-11-氟-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(反應圖 XV 之結構式 61, 其中 R5=11-F, R10=H)

4-溴-2-[(2,3-二氟苯基)亞甲基]苯酚(反應圖 XV 之結構式 59, 其中 R5=3-F, R10=H)

將 2,3-二氟苯甲醛(0.55 mL, 5 mmol)加至攪拌中之由 5-氯-2-羥基苯胺(0.72 g, 5 mmol)於乙醇(5 mL)所形成的溶液中。固體於數分鐘內生成，再加入額外的乙醇(10 mL)。過濾以單離出固體並乾燥之，得標題化合物(1.09 g,

(90)

81%)。

8-氯-4-氟二苯並[b,f][1,4]氧氮雜草(反應圖 XV 之結構式 60, 其中 R5=4-F, R10=H)

4-溴-2-[(2,3-二氟苯基)亞胺基]苯酚(1.09 g, 4.1 mmol)於 DMSO(2.4 mL)和二乙胺(1.2 mL)所形成的溶液於微波爐中在 160 °C 下加熱, 5 分鐘後冷卻反應混合物, 並加入水。過濾及乾燥得標題化合物(0.59 g, 57%)。

反式-7-氯-11-氟-2,3,4,14b-四氫-4-酮-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-甲酸(反應圖 IX 之結構式 32, 其中 X=O, R1=H, R2=H, R3=Cl, R4=H, R5=11-F, R10=H)

8-氯-4-氟二苯並[b,f][1,4]氧氮雜草(0.59 g, 2.4 mmol)和戊二酸酐(0.36 g, 3.2 mmol)於二甲苯(1.3 mL)所形成的溶液在 140 °C 下攪拌。72 小時後, 冷卻反應混合物至室溫, 加入醚。過濾得固體物質。將此固體溶於乙酸乙酯中, 並以 2 N 氫氧化鈉水溶液萃取, 於水性萃取液中加入 3 N 鹽酸水溶液直到得 pH 3 為止。接著以乙酸乙酯萃取。有機萃取液經水和鹽水沖洗, 以硫酸鈉乾燥及蒸發, 得標題化合物(0.44 g, 50%)。

反式-(7-氯-11-氟-2,3,4,14b-四氫-4-酮-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)胺基甲酸 1-甲乙酯(反應圖 IX 之結構式 33, 其中 X=O, R1=H, R2=H, R3=Cl, R4=H, R5=11-F, R10=H, R22=CH(CH₃)₂)

根據一般製法 22, 以反式-7-氯-11-氟-2,3,4,14b-四

氫 -4-酮 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-甲酸 (0.44 g, 1.2 mmol) 爲起始物，並使用 2-丙醇以取代 3-戊醇，得反式 -(7-氯 -11-氟 -2,3,4,14b-四氫 -4-酮 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基) 胺基甲酸 1-甲乙酯 (0.63 g, 82%)。

反式 -(7-氯 -11-氟 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基) 胺基甲酸 1-甲乙酯 (反應圖 IX 之結構式 34，其中 $X=O$ ， $R_1=H$ ， $R_2=H$ ， $R_3=Cl$ ， $R_4=H$ ， $R_5=11-F$ ， $R_{10}=H$ ， $R_{22}=CH(CH_3)_2$)

根據一般製法 23，由反式 -(7-氯 -11-氟 -2,3,4,14b-四氫 -4-酮 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基) 胺基甲酸 1-甲乙酯 (0.63 g, 0.98 mmol) 製得粗質標題化合物。於矽膠上經管柱層析純化，以庚烷/乙酸乙酯 = 4/1 洗提，得標題化合物 (0.14 g, 35%)。

反式 -7-氯 -11-氟 -2,3,4,14b-四氫 -4-酮 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-胺 (反應圖 VIII 之結構式 35，其中 $X=O$ ， $R_1=H$ ， $R_2=H$ ， $R_3=Cl$ ， $R_4=H$ ， $R_5=11-F$ ， $R_{10}=H$)

根據一般製法 24，由反式 -(7-氯 -11-氟 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基) 胺基甲酸 1-甲乙酯 (0.14 g, 0.35 mmol) 製得粗質標題化合物。於矽膠上經管柱層析純化，以庚烷/乙酸乙酯洗提，得反式 -7-氯 -11-氟 -2,3,4,14b-四氫 -4-酮 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-胺 (0.14 g, 35%)。

反式 -N-(7-氯 -11-氟 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (反應圖 XV 之結構式 61, 其中 R5=11-F, R10=H)

根據一般製法 25, 使用反式 -7-氯 -11-氟 -2,3,4,14b-四氫 -4-酮 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-胺 (94 mg, 0.29 mmol), 得粗質標題化合物。化合物藉由於矽膠上進行以庚烷 /乙酸乙酯洗提之管柱層析及繼之於矽膠上進行以甲苯 /乙酸乙酯 = 9/1 洗提之管柱層析而純化, 得標題化合物 (58 mg, 48%)。數據: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO d_6) 1.60-1.92(m, 3H), 1.99-2.07(m, 1H), 3.10-3.18(m, 1H), 3.90(br.d, J=14, 1H), 4.19(d, J=10 Hz, 1H), 4.39-4.49(m, 1H), 6.75(dd, J=3, 9, 1H), 6.98-7.11(m, 4H), 7.20-7.27(m, 1H), 9.22(d, J=9, 1H)。

實例 73

反式 -N-(7-氯 -14-氟 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (反應圖 XV 之結構式 61, 其中 R5=14-F, R10=H)

根據實例 72 之製備反式 -N-(7-氯 -11-氟 -2,3,4,14b-四氫 -1H-二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]氧氮雜草 -1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺的步驟, 以 2,6-二氟苯甲醛 (0.54 mL, 5 mmol) 為起始物, 製得粗產物。此化合物係藉由於矽膠上進行以庚烷 /乙酸乙酯洗提之管柱層析及繼之於矽膠上進行以甲苯 /乙酸乙酯 = 9/1 洗提之管柱層析, 及最後以乙腈

結晶而純化，得標題化合物 (139 mg，總產率 6%)。數據：¹H-NMR(400MHz，DMSO d₆)1.57-1.76(m，2H)，1.89-2.04(m，2H)，3.09-3.18(m，1H)，3.93(br.d，J=14，1H)，4.42(d，J=10，1H)，4.52-4.62(m，1H)，6.74(dd，J=9，3，1H)，6.95-7.16(m，4H)，7.27-7.33(m，1H)，9.30(d，J=9，1H)。

實例 74

反式-N-(7-氯-12-氟-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(反應圖 XV 之結構式 61，其中 R5=12-F，R10=H)

根據實例 72 之製備反式-N-(7-氯-11-氟-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺的步驟，以 2,4-二氟苯甲醛(0.55 mL，5 mmol)為起始物，製得粗產物。此化合物係藉由於矽膠上進行以庚烷/乙酸乙酯洗提之管柱層析及繼之於 Luna 管柱(10 μ C18(2)，250x50 mm)上進行 HPLC 並以乙腈/水至乙腈之 30 分鐘的梯度(流速 50 mL/分鐘)洗提而純化，得標題化合物(62 mg，總產率 3%)。數據：¹H-NMR(400MHz，DMSO d₆)1.59-1.86(m，3H)，1.98-2.06(m，1H)，3.08-3.17(m，1H)，3.87(br.d，J=13，1H)，4.13(d，J=10，1H)，4.35-4.45(m，1H)，6.76(dd，J=8，3，1H)，6.92-6.98(m，1H)，7.08(s，1H)，7.12-7.23(m，3H)，9.18(d，J=9，1H)。

實例 75

反式-N-(7-氯-12,13-二氟-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(反應圖 XV 之結構式 61, 其中 R1=H, R2=H, R3=Cl, R4=H, R5=12-F, R10=13-F)

4-溴-2-[(2,4,5-三氟苯基)亞胺基]苯酚(反應圖 XV 之結構式 59, 其中 R5=4-F, R10=5-F)

將 2,4,5-二氟苯甲醛(0.56 mL, 5 mmol)加至攪拌中之由 5-氯-2-羥基苯胺(0.72 g, 5 mmol)於乙醇(5 mL)所形成的溶液中。固體於數分鐘內生成, 再加入額外的乙醇(10 mL)。過濾以單離出固體並乾燥之, 得所欲之產物(1.17 g, 82%)。

8-氯-2,3-二氟二苯並[b,f][1,4]氧氮雜草(反應圖 XV 之結構式 60, 其中 R5=3-F, R10=2-F)

4-溴-2-[(2,4,5-三氟苯基)亞胺基]苯酚(1.17 g, 4.1 mmol)於 DMSO(2.4 mL)和 N,N-二異丙基乙胺(1.2 mL)所形成的溶液於微波爐中在 160 °C 下加熱, 5 分鐘後冷卻反應混合物, 並加入水。過濾及乾燥得標題化合物(1.03 g, 95%)。

反式-N-(7-氯-12,13-二氟-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(反應圖 XV 之結構式 61, 其中 R5=12-F, R10=13-F)

根據實例 72 所揭示之由中間物 8-氯-4-氟二苯並

[b,f][1,4]氧氮雜草(反應圖 XV 之結構式 60)製備反式-N-(7-氯-11-氟-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(反應圖 XV 之結構式 61, 其中 R5=11-F, R10=H)的步驟, 以 8-氯-2,3-二氟二苯並[b,f][1,4]氧氮雜草(反應圖 XV 之結構式 60, 其中 R5=3-F, R10=2-F)(1.03 g, 3.87 mmol)為起始物。粗產物於矽膠上經管柱層析純化, 以甲苯/乙酸乙酯 = 9/1 洗提, 得標題化合物(44 mg, 總產率 3%)。數據:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.66(dq, $J=12, 4.5$, 1H), 1.80-1.92(m, 2H), 2.28-2.34(m, 1H), 3.19(m, 1H), 3.86(m, 1H), 4.30(d, $J=10$, 1H), 4.66(m, 1H), 6.02(m, 1H), 6.59(m, 1H), 6.72(dd, $J=8.8, 3.2$, 1H), 6.79(m, 1H), 6.90(d, $J=3.2$, 1H), 7.02(d, $J=8$, 1H)。

實例 76

反式-N-(7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]二氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(反應圖 XVI 之結構式 67)

4-氯-N-甲基-2-硝基-N-苯基苯胺(反應圖 XVI 之結構式 62)

將 4-氯-1-氟-2-硝基苯(20.0 g, 0.11 mol)和 K_2CO_3 (15.7 g, 0.11 mol)溶於 N-甲基苯胺(37 mL, 0.34 mol)中, 接著加熱至 180 °C, 5 小時後, 將反應混合物冷卻至室溫, 以 CH_2Cl_2 (750 mL)稀釋, 並以 H_2O (500 mL)、

檸檬酸水溶液 (5%, 500 mL) 和鹽水 (500 mL) 沖洗。有機層經以硫酸鈉乾燥及在低壓下濃縮。殘餘的油狀物於矽膠上層析 (環己烷/CH₂Cl₂, 9/1, v/v), 得含 ~30% 起始物之標題化合物。接著化合物於冰冷的己烷中攪拌, 過濾所得之紅色晶體, 得純質結晶狀產物 (16.5 g, 產率 57%)。數據: 熔點: 59-62 °C, R_f 0.65 (環己烷/乙酸乙酯, 4/1, v/v)。4-氯-N¹-甲基-N¹-苯基苯-1,2-二胺 (反應圖 XVI 之結構式 63)。

在由 4-氯-N-甲基-2-硝基-N-苯基苯胺 (12.5 g, 46.3 mmol) 於乙醇 (250 mL) 所形成的溶液中加入 SnCl₂·2H₂O (37.5 g, 0.17 mol)。溶液加熱至 40 °C 並攪拌 6 小時。在真空下濃縮反應混合物, 接著以乙酸乙酯 (500 mL) 稀釋, 並以 H₂O (500 mL)、冰冷 (0 °C) 的 NaOH 水溶液 (1 M, 200 mL)、H₂O (500 mL) 和鹽水 (500 mL) 沖洗。有機層經以硫酸鈉乾燥、過濾及在低壓下濃縮, 粗產物於矽膠柱上層析, 以庚烷/乙酸乙酯 (8/2, v/v) 洗提, 得標題化合物 (9.3 g, 產率 87%)。數據: R_f 0.65 (庚烷/乙酸乙酯, 7/3, v/v), (m/z)=233 (M+H)⁺。

N-[5-氯-2-(甲苯胺基)苯基]甲醯胺 (反應圖 XVI 之結構式 64)

4-氯-N¹-甲基-N¹-苯基苯-1,2-二胺 (9.3 g, 40.1 mmol) 溶於甲酸 (60 mL) 並加熱至回流, 2 小時後, 反應混合物在真空下濃縮, 殘餘物溶於乙酸乙酯 (500 mL), 並以碳酸氫鈉水溶液 (5%, 500 mL) 沖洗。有機層經乾燥、過濾及在低

(97)

壓下濃縮。殘餘的油狀物於矽膠上層析(環己烷/CH₂Cl₂，9/1，v/v)，得純質標題化合物(10.4 g，產率 100%)。數據：R_f 0.25(庚烷/乙酸乙酯，3/1，v/v)，(m/z)=261(M+H)⁺。

3-氯-5-甲基-5H-二苯並[b,f][1,4]二氮雜草(反應圖 XVI 之結構式 65)

在三頸燒瓶內加入 PPA(150 g)，接著加熱至 120 °C，並劇烈攪拌。以 90 分鐘的時間逐滴加入 POCl₃(注意：起泡)，之後於反應混合物中分四次加入甲醯胺(10.4 g, 40.1 mmol)。反應混合物在 120 °C 下攪拌 2 小時，接著冷卻至室溫，小心地於反應混合物中加入碳酸氫鈉水溶液(300 mL)，於反應混合物中再加入碳酸氫鈉固體以中和反應混合物直到 pH ~ 8 為止。接著加入乙酸乙酯(1 L)，過濾除去鹽。有機層經 H₂O(500 mL)和鹽水(500 mL)沖洗，以硫酸鈉乾燥，過濾及在真空下濃縮。經矽膠管柱層析純化(庚烷/乙酸乙酯，8/2，v/v)得純質 3-氯-5-甲基-5H-二苯並[b,f][1,4]二氮雜草(8.8 g，產率 91%)。(m/z)=243(M+H)⁺。

反式-7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-4-酮二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]二氮雜草-1-甲酸(反應圖 IX 之結構式 32，其中 X=N(Me)，R₁=H，R₂=H，R₃=Cl，R₄=H，R₅=H，R₁₀=H)

3-氯-5-甲基-5H-二苯並[b,f][1,4]二氮雜草(1.0 g，4.1 mmol)和戊二酸酐(0.64 g，5.6 mmol)於二甲苯(2.5 mL)所

(98)

形成的溶液在 140 °C 下攪拌。48 小時後，冷卻反應混合物至室溫，加入醚。過濾得標題化合物 (1.1 g, 72%)，為固體。

反式-(7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-4-酮二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]二氮雜草-1-基)胺基甲酸甲酯(反應圖 IX 之結構式 33，其中 X=N(Me)，R1=H，R2=H，R3=Cl，R4=H，R5=H，R10=H，R22=CH₃)

根據一般製法 22，以反式-7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-4-酮二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]二氮雜草-1-甲酸 (1.1 g, 3.0 mmol) 為起始物，並使用甲醇作為醇，得粗質標題化合物 (1.4 g, 100%)，直接用於下一合成步驟無須純化。

反式-(7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]二氮雜草-1-基)胺基甲酸甲酯(反應圖 IX 之結構式 34，其中 X=N(Me)，R1=H，R2=H，R3=Cl，R4=H，R5=H，R10=H，R22=CH₃)

根據一般製法 23，由反式-(7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-4-酮二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]二氮雜草-1-基)胺基甲酸甲酯 (1.4 g, 100%) 製得粗質標題化合物，此粗產物經醚碾製得標題化合物 (0.67 g, 61%)，為固體。

反式-7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]二氮雜草-1-胺(反應圖 VIII 之結構式 35，其中 X=N(Me)，R1=H，R2=H，R3=Cl，R4=H，R5=H，R10=H)

(99)

根據一般製法 24，由反式-(7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]二氮雜草-1-基)氨基甲酸甲酯(0.67 g, 1.8 mmol)製得粗質標題化合物之乙酸乙酯的溶液(100 mL)。在 5 °C 下貯存 16 小時後可得固體物質。單離此固體(0.15 g, 21%)，並濃縮母液。殘餘物經醚處理，過濾除去所形成的固體，濃縮濾液而再得標題化合物(0.32 g, 56%)。二份標題化合物均直接用於下一步驟無須純化。

反式-N-(7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]二氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(反應圖 XVI 之結構式 67)

根據一般製法 25，由反式-7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]二氮雜草-1-胺(0.25 g, 0.69 mmol)製得粗質標題化合物。此殘餘物經醚碾製得標題化合物(0.17 g, 60%)，為固體。數據：¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃)1.62-1.89(m, 3H), 2.27(dq, J=5.0, 5.0, 12.4, 1H), 3.20(m, 1H), 3.30(s, 3H), 3.63(m, 1H), 4.08(m, 1H), 4.80(m, 1H), 6.07(br, 1NH), 6.71-7.27(m, 7ArH)。

實例 77

反式-N-[(7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]二氮雜草-1-基)氨基]乙酸(反應圖 XVI 之結構式 69)

(100)

反式-N-[(7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]二氮雜草-1-基)胺基]乙酸乙酯(反應圖 XVI 之結構式 68)

在由反式-7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]二氮雜草-1-胺(100 mg, 0.25 mmol)於 DMF(2 mL)所形成的懸浮液中加入溴乙酸乙酯(56 μ L, 0.51 mmol)和三乙胺(107 μ L, 0.76 mmol)。所得之反應混合物在 60 °C 下加熱及攪拌 5 小時。將混合物倒入水中，並以乙酸乙酯萃取(3x)。有機層經飽和碳酸氫鈉水溶液和鹽水沖洗，以硫酸鎂乾燥後在低壓下除去溶劑。粗產物於矽膠上層析，以庚烷/乙酸乙酯 8:2 洗提，得 80 mg(80%)標題化合物。

反式-N-[(7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]二氮雜草-1-基)胺基]乙酸(反應圖 XVI 之結構式 69)

在由反式-N-[(7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]二氮雜草-1-基)胺基]乙酸乙酯(35 mg, 0.09 mmol)於二噁烷(1 mL)所形成的溶液中加入 4 N NaOH 水溶液(250 μ L)。反應混合物在 65 °C 下攪拌 1.5 小時。以水(25 mL)稀釋後，以 2 N HCl 水溶液調整至 pH 2。混合物以乙酸乙酯萃取(2x)，以水和鹽水沖洗，以硫酸鎂乾燥及蒸發。粗產物經 LC-MS 純化得標題化合物(4 mg, 12%)。數據： $(m/z)=372(M+H)^+$ 。

實例 78

反式-N-(7-氯-1,2,3,4,10,14b-六氫二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]二氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(反應圖 XVII 之結構式 75)

2-[(4-氯-2-硝苯基)胺基]苯甲酸(反應圖 XVII 之結構式 70)

4-氯-1-氟-2-硝基苯(20 g, 114 mmol)和鄰胺基苯甲酸(17.4 g, 127 mmol)於戊醇(250 mL)所形成的溶液於 Dean-Stark 裝置中加熱至 120 °C，加入銅(126 mg, 2 mmol)，繼之加入碳酸鉀(12.7 g, 92 mmol)。所得之反應混合物在 120 °C 下攪拌 0.5 小時，及在 140 °C 下攪拌 2 小時。接著加入水和 1 N NaOH 水溶液以溶解產物。接著，調整至 pH 5，水層經乙酸乙酯萃取(3x)，合併的有機層經水和鹽水沖洗，乾燥及蒸發，加入乙醇以得到產物，過濾乙醇混合物以得標題化合物(14.4 g, 43%)。

2-[(2-胺基-4-氯苯基)胺基]苯甲酸(反應圖 XVII 之結構式 71)

在由 2-[(4-氯-2-硝苯基)胺基]苯甲酸(12.8 g, 43.7 mmol)於乙酸乙酯(300 mL)所形成的溶液中加入 5%披鉑硫化煤(sulfide coal)。反應混合物在 2 bar 下氫化 5 小時。以 decalite 過濾後，以乙酸乙酯沖洗，及在低壓下除去溶劑，得標題化合物(11.8 g, 100%)。

8-氯-5,10-二氫二苯並[b,f][1,4]二氮雜草-11-酮(反應圖 XVII 之結構式 72)

(102)

2-[(2-氨基-4-氯苯基)氨基]苯甲酸 (11.8 g, 45 mmol) 於二甲苯 (150 mL) 所形成的溶液於 Dean-Stark 裝置中回流加熱，反應混合物在回流的溫度下攪拌 31 小時。在真空下除去二甲苯後得標題化合物。仍存在有反應起始物，因此再次將產物溶於二甲苯 (150 mL) 中，並於 Dean-Stark 裝置中在回流的溫度下繼續攪拌一夜，在低壓下除去二甲苯後得標題化合物 (12.4 g, 50.6 mmol)。

8-氯-10,11-二氫-5H-二苯並[b,f][1,4]二氮雜草 (反應圖 XVII 之結構式 73)

將 THF (250 mL) 冷卻至 0 °C，接著分批加入 LiAlH₄ (6.7 g, 177 mmol)。接著分批加入 8-氯-5,10-二氫二苯並[b,f][1,4]二氮雜草-11-酮 (12.4 g, 45 mmol)，繼之加入 THF (100 mL)。所得之反應混合物經加熱至回流，並在回流的溫度下攪拌一夜。混合物冷卻至 0 °C 後，逐滴加入飽和硫酸鈉水溶液，繼續攪拌 15 分鐘，之後以 decalite 過濾反應混合物，在低壓下除去揮發性物質得粗產物。於粗產物中加入甲苯和乙酸乙酯的混合物，過濾及繼之在 4 °C 低壓下乾燥一夜得固體物質 (5.4 g, 52%)。

8-氯-5H-二苯並[b,f][1,4]二氮雜草 (反應圖 XVII 之結構式 74)

在由 8-氯-10,11-二氫-5H-二苯並[b,f][1,4]二氮雜草 (8.75 g, 37.9 mmol) 於 CH₂Cl₂ (375 mL) 所形成的溶液中加入 MnO₂ (14.5 g, 166 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌 1.5 小時，以 decalite 過濾後，以 CH₂Cl₂ 沖洗，在低壓下

除去揮發性物質。粗產物溶於乙醇 (250 mL)，之後加入 2 N NaOH 水溶液 (20 mL)。此混合物在室溫下攪拌 2.5 小時。反應混合物經 decalite 過濾後，以 CH_2Cl_2 沖洗。在低壓下除去溶劑後，將殘餘物溶於乙醇 (350 mL)。加入 NaOH (2 N, 20 mL)，並攪拌混合物 3 小時。加入水，混合物以乙酸乙酯萃取 (3x)。合併的有機層經鹽水沖洗、乾燥及蒸發後得標題化合物 (8.9 g, 38.9 mmol)。

反式 -7-氯 -1,2,3,4,10,14b-六氫 -4-酮二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 二氮雜草 -1-甲酸 (反應圖 IX 之結構式 32，其中 $\text{X}=\text{N}(\text{H})$ ， $\text{R}_1=\text{H}$ ， $\text{R}_2=\text{H}$ ， $\text{R}_3=\text{Cl}$ ， $\text{R}_4=\text{H}$ ， $\text{R}_5=\text{H}$ ， $\text{R}_{10}=\text{H}$)

此化合物係根據一般製法 21 製備，以酸/鹼萃取反應混合物後得粗質標題化合物 (4.4 g, 34%)。

反式 -(7-氯 -1,2,3,4,10,14b-六氫 -4-酮二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 二氮雜草 -1-基) 胺基甲酸甲酯 (反應圖 IX 之結構式 33，其中 $\text{X}=\text{N}(\text{H})$ ， $\text{R}_1=\text{H}$ ， $\text{R}_2=\text{H}$ ， $\text{R}_3=\text{Cl}$ ， $\text{R}_4=\text{H}$ ， $\text{R}_5=\text{H}$ ， $\text{R}_{10}=\text{H}$ ， $\text{R}_{22}=\text{CH}_3$)

此化合物係根據一般製法 22 製備，使用甲醇作為醇，得粗質標題化合物 (437 mg, >100%)。

反式 -(7-氯 -1,2,3,4,10,14b-六氫二苯並 [b,f] 吡啶並 [1,2-d][1,4] 二氮雜草 -1-基) 胺基甲酸甲酯 (反應圖 IX 之結構式 34，其中 $\text{X}=\text{N}(\text{H})$ ， $\text{R}_1=\text{H}$ ， $\text{R}_2=\text{H}$ ， $\text{R}_3=\text{Cl}$ ， $\text{R}_4=\text{H}$ ， $\text{R}_5=\text{H}$ ， $\text{R}_{10}=\text{H}$ ， $\text{R}_{22}=\text{CH}_3$)

此化合物係根據一般製法 23 製備，得粗質標題化合

(104)

物 (0.51 g, 100%)。

反式 -7-氯 -1,2,3,4,10,14b-六氫二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]二氮雜草 -1-胺 (反應圖 IX 之結構式 35, 其中 $X=N(H)$, $R_1=H$, $R_2=H$, $R_3=Cl$, $R_4=H$, $R_5=H$, $R_{10}=H$)

在由反式 -(7-氯 -1,2,3,4,10,14b-六氫二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]二氮雜草 -1-基)胺基甲酸甲酯 (0.51 g, 0.95 mmol) 於乙二醇 (6 mL) 所形成的溶液加入 KOH (0.37 g, 6.6 mmol)。反應混合物加熱至 100 °C, 並在 140 °C 下攪拌一夜。冷卻反應混合物後, 加入水和乙酸乙酯。混合物經乙酸乙酯萃取 (3x)。有機層經水和鹽水沖洗, 以硫酸鈉乾燥及蒸發, 得粗產物 (350 mg, 100%)。

反式 -N-(7-氯 -1,2,3,4,10,14b-六氫二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]二氮雜草 -1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (反應圖 XVII 之結構式 75)

在由反式 -7-氯 -1,2,3,4,10,14b-六氫二苯並 [b,f]吡啶並 [1,2-d][1,4]二氮雜草 -1-胺 (反應圖 IX 之結構式 35, 其中 $X=N(H)$, $R_1=H$, $R_2=H$, $R_3=Cl$, $R_4=H$, $R_5=H$, $R_{10}=H$) (350 mg, 1.17 mmol) 於甲醇 (22 mL) 和三乙胺 (0.7 mL) 所形成的溶液中加入三氟乙酸乙酯 (1.5 mL)。反應混合物在室溫下攪拌 3 小時, 加入水, 混合物經乙酸乙酯萃取 (3x)。有機層經鹽水沖洗, 以硫酸鈉乾燥及蒸發。於矽膠上層析純化, 以庚烷/乙酸乙酯 6:4 洗提, 得標題化合物 (90 mg, 19%)。數據: ^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.69 (m, 1k), 1.86-1.94 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.99-3.09 (m,

(105)

2H), 4.47(d;1H), 4.86(m, 1H), 5.79(s, 1H, NH), 6.62(d, J=8.2, 1H), 6.75(dd, J=7.8, 1H), 6.89(t, J=7:8, 1H), 6.91(dd, J=8.2, J=2.7, 1H), 7.10(d, J=2.7, 1H), 7.18(t, J=7.8, 1H), 7.24(d, J=7.8, 1H)。

實例 79A 和 B

(1 α ,2 β ,14b α)-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-2-甲基-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(反應圖 XVIII 之結構式 86)

(1 α ,2 α ,14b α)-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-2-甲基-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(反應圖 XVIII 之結構式 87)

N-(5-氯-2-苯氧苯基)甲醯胺(反應圖 XVIII 之結構式 76)

此化合物係根據一般製法 29 由 5-氯-2-苯氧基苯胺製備，得 N-(5-氯-2-苯氧苯基)甲醯胺(29.5 g, 94%)。
(m/z)=248(M+H)⁺。

8-氯二苯並[b,f][1,4]氧氮雜草(反應圖 XVIII 之結構式 77)

此化合物係根據一般製法 30 製備，得 8-氯二苯並[b,f][1,4]氧氮雜草(24.5 g, 89%)。(m/z)=230(M+H)⁺。

反式-7-氯-2-甲基-2,3,4,14b-四氫-4-酮-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-甲酸(反應圖 XVIII 之結構式 78)

此化合物係根據一般製法 21 使用 3-甲基戊二酸酐(4)而製備，以乙醚結晶後得二種異構物之混合物(1/1)(2.2 g,

(106)

66%)。 $(m/z)=358(M+H)^+$ 。

反式-(7-氯-2-甲基-2,3,4,14b-四氫-4-酮-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)胺基甲酸甲酯(反應圖 XVIII 之結構式 79)

此化合物係根據一般製法 22 製備，使用甲醇作為醇，得粗質標題化合物(2.6 g, >100%)。 $(m/z)=387(M+H)^+$ 。
反式-(7-氯-2-甲基-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)胺基甲酸甲酯(反應圖 XVIII 之結構式 80、81 和 82)

此化合物係根據一般製法 23 製備，粗產物經層析純化，以庚烷/乙酸乙酯 6:4 洗提，得(1 α ,2 β ,14b α)-(7-氯-2-甲基-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)胺基甲酸甲酯(反應圖 XVIII 之結構式 82)(301 mg, 11%, 反式)及二種其他的異構物(1 α ,2 α ,14b α)-(7-氯-2-甲基-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)胺基甲酸甲酯(反應圖 XVIII 之結構式 80)和(1 α ,2 α ,14b β)-(7-氯-2-甲基-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)胺基甲酸甲酯(反應圖 XVIII 之結構式 81)之混合物(1.6 g, 63%, 反式和順式)。 $(m/z)=373(M+H)^+$ 。

反式-7-氯-2-甲基-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-胺(反應圖 XVIII 之結構式 83 和 84)

此化合物係根據一般製法 24 製備，以(1 α ,2 α ,14b α)-

(107)

(7-氯-2-甲基-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)胺基甲酸甲酯(反應圖 XVIII 之結構式 80)和(1 α ,2 α ,14b β)-(7-氯-2-甲基-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)胺基甲酸甲酯(反應圖 XVIII 之結構式 81)之混合物為起始物，得二種異構物(1 α ,2 α ,14b α)-7-氯-2-甲基-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-胺(反應圖 XVIII 之結構式 83)和(1 α ,2 α ,14b β)-7-氯-2-甲基-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-胺(反應圖 XVIII 之結構式 84)之混合物(1.3 g, 96%)。

(1 α ,2 β ,14b α)-7-氯-2-甲基-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-胺(反應圖 XVIII 之結構式 85)

此化合物係根據一般製法 24 由(1 α ,2 β ,14b α)-(7-氯-2-甲基-2,3,4,14b-四氫-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)胺基甲酸甲酯製備，得標題化合物(反應圖 XVIII 之結構式 85)(130 mg, 51%, 反式)。

(1 α ,2 β ,14b α)-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-2-甲基-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(反應圖 XVIII 之結構式 86)

此化合物係根據一般製法 25 由化合物 85 製備，以 HPLC 純化後得標題化合物(53 mg, 31%, 反式)。數據：¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)1.02-1.04(d, J=6.4, 3H), 1.58(m, 1H), 1.78(m, 1H), 1.98(m, 1H), 3.22-3.31(td

(108)

, $J=12.2$, $J=2.2$, 1H), 3.91(m, 1H), 4.13-4.18(d, $J=10.0$, 1H), 4.23-4.30(t, $J=10.0$, 1H), 6.64-7.27(7ArH)。 (m/z)=411(M+H)⁺。

(1 α ,2 α ,14b α)-N-(7-氯-2,3,4,14b-四氫-2-甲基-1H-二苯並[b,f]吡啶並[1,2-d][1,4]氧氮雜草-1-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(反應圖 XVIII 之結構式 87)

此化合物係根據一般製法 25 由異構物 83 和 84 之混合物製備，得產物 87 和 88 之混合物，以 HPLC 純化後得標題化合物 (115 mg, 13%)。數據：¹H-NMR(400MHz, DMSO)1.00-1.04(d, $J=7.0$, 3H), 1.73-1.79(q, $J=6.0$, 2H), 2.24-2.35(m, 1H), 3.31-3.52(m, 2H), 4.55-4.60(d, $J=8.3$, 1H), 4.65-4.72(m, 1H), 6.71-7.38(7ArH), 9.07-9.12(d, $J=9.8$, NH)。 (m/z)=411(M+H)⁺。

實例 80

黃體酮受體-B 於轉活化作用中之活性

本發明之化合物的(抗)孕激素活性(EC₅₀ 和固有活性)係由中國倉鼠卵巢(CHO)細胞的活體外生物分析而測得，而該中國倉鼠卵巢(CHO)細胞經穩定地經人類黃體酮受體-B 表現質體和報告質體(reporter plasmid)(其中 MMTV-啟動子連結至蟲螢光素酶報告基因)所轉染。細胞系為已知的 CHO-PRB-PMMTV-LUC 1E2-A2(Dijkema R et al(1998)J Steroid Biochem Mol Biol, 64:147-56)。細胞係與經木炭處理且含有補充品之成份明確的小牛血清(購自

Hyclone(Utah, USA))一起於 Dulbecco 氏之改良的 Eagles 培養基 / 營養品混合物 F-12(DMEM/HAM F12, 比率 1:1)(購自 Gibco(Paisley, UK))中培育。

本發明之化合物的抗孕激素活性係在 1 nM(16 α)-16-乙基-21-羥基-19-原孕甾-4-烯-3,20-二酮的存在下經由蟲螢光素酶之黃體酮受體-B 以抑制轉活化作用而檢測，同時並與參考的抗孕激素劑(6 β ,11 β ,17 β)-11-[4-(二甲胺基)苯基]-4',5'-二氫-6-甲基螺[雌甾-4,9-二烯-17,2'(3'H)-呋喃]-3-酮(活性定為 100%)相比較。激動劑配體不會抑制由 0.1 nM Org 2058 所引發之蟲螢光素酶活性的轉活化作用，然而強和弱抗孕激素劑可抑制轉活化作用，決定於所使用的劑量。

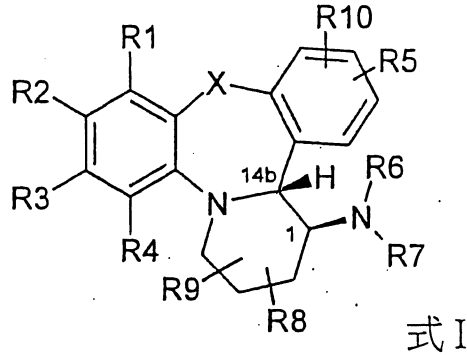
EC₅₀ 為 10000 至 100 nM 之孕激素活性可見於實例 1、3、5、9、10、12、14、15、16、17、18、27、28、30、31、36、37、39、40、42B、43、44、48、49、50、56、64 和 67 之化合物。而實例 11、13、21、24、29、38A、45、46、55、62、68、69、70、72、74、78 和 79B 之化合物的 EC₅₀ 係為 100 至 10 nM，然而實例 6、7、8、13(1S14bR 異構物)、19、20、22、23、25、26、38B、41、42A、47、51、52、53、54、57、58、59、60、61、63、71、73、75、76 和 79A 之化合物的 EC₅₀ 值 < 10 nM。所有測試化合物之相對於(16 α)-16-乙基-21-羥基-19-原孕甾-4-烯-3,20-二酮之固有活性均是 >10%。

EC₅₀ 為 10000 至 100 nM 之抗孕激素活性可見於實例

肆、中文發明摘要

發明之名稱：非類固醇性黃體酮受體調節劑

本發明係有關式 I 所示之化合物、其前驅藥物、其藥學上可接受之鹽、或前驅藥物之藥學上可接受之鹽



其中

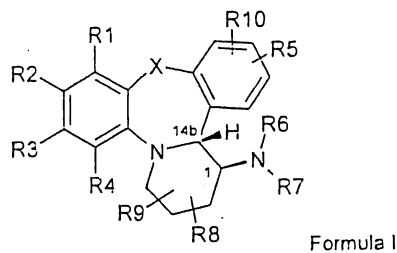
R1、R3、R4、R5 和 R10 分別選自 H、鹵素、(1-4C) 烷基、(2-4C) 烯基、(2-4C) 炔基、OH、CN、O(1-4C) 烷基、S(O)_m(1-4C) 烷基 (任意地經 1 或多個鹵原子所取代)、C(O)(1-4C) 烷基、OC(O)(1-4C) 烷基和 NR₁₉R₂₀，

R2 是選自 H、鹵素、NO₂、NR₁₁R₁₂、(1-4C) 烷基、

伍、英文發明摘要

發明之名稱：Non-steroidal progesterone receptor modulators

The present invention provides compounds according to general Formula I, a prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of a prodrug thereof.



wherein

R1, R3, R4, R5 and R10 independently are selected from the group consisting of H, halogen, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, OH, CN, O(1-4C)alkyl, S(O)_m(1-4C)alkyl, optionally substituted with one or more halogen atoms, C(O)(1-4C)alkyl, OC(O)(1-4C)alkyl and NR₁₉R₂₀,

R2 is selected from the group consisting of H, halogen, NO₂, NR₁₁R₁₂, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, OH, O(1-4C)alkyl, S(1-4C)alkyl and OC(O)(1-4C)alkyl,

肆、中文發明摘要

(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、OH、O(1-4C)烷基、S(1-4C)烷基和OC(O)(1-4C)烷基，

R6 是選自 H、C(Y)R15、C(O)OR16、C(S)NR17、(1-6C)烷基、(1-6)烷氧基-取代的(1-4C)烷基和(CH₂)_nC(O)OR21，

R7 是 H 或 R7 是選自(1-4C)烷基、(2-4C)烯基和(2-4C)炔基，均任意地經 1 或多個鹵原子所取代，

R8 和 R9 分別選自 H 和(1-4C)烷基，

R11 和 R12 分別選自 H、(1-4C)烷基、(2-4C)烯基或(2-4C)炔基、(1-6C)烷氧羰基、(1-4C)烷磺醯基和(6-10C)芳磺醯基，

R15 是選自 H、(1-6C)烷基、(3-6C)環烷基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(6-10C)芳基、1,4-雙芳基、胺基(1-4C)烷基、羥基(1-4C)烷基、和羧基(1-4C)烷基，均任意地經 1 或多個鹵原子所取代，

R16 是(1-6C)烷基，任意地經 1 或多個鹵原子所取代，

伍、英文發明摘要

R6 is selected from the group consisting of H, C(Y)R15, C(O)OR16, C(S)NR17, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-substituted (1-4C)alkyl and (CH₂)_nC(O)OR21,

R7 is H or R7 is selected from the group consisting of (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl and (2-4C)alkynyl, all optionally substituted with one or more halogen atoms,

R8 and R9 independently are selected from the group consisting of H and (1-4C)alkyl,

R11 and R12 independently are selected from the group consisting of H, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl or (2-4C)alkynyl, (1-6C)alkoxycarbonyl, (1-4C)alkylsulfonyl, and (6-10C)arylsulfonyl,

R15 is selected from the group consisting of H, (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl, (2-4C)alkenyl or (2-4C)alkynyl, (6-10C)aryl, 1,4-bisaryl, amino (1-4C)alkyl,

hydroxy(1-4C)alkyl, and carboxy(1-4C)alkyl, all optionally substituted with one or more halogen atoms,

R16 is (1-6C)alkyl, optionally substituted with one or more halogen atoms,

R17 is selected from the group consisting of (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl and (3-6C)cycloalkyl, all optionally substituted with one or more halogen atoms,

X is selected from the group consisting of O, S, CH₂ and NR18,

Y is selected from the group consisting of O, S, and NH,

R18 is selected from the group consisting of H and (1-4C)alkyl,

R19 is selected from the group consisting of H and (1-4C)alkyl,

R20 is selected from the group consisting of H, (1-4C)alkyl, CH₂(6-10C)aryl, C(O)(1-6C)alkyl and C(O)NH(1-4C)alkyl,

肆、中文發明摘要

R17 是選自 (1-4C) 烷基、(2-4C) 烯基、(2-4C) 炔基和 (3-6C) 環烷基，均任意地經 1 或多個鹵原子所取代，

X 是選自 O、S、CH₂ 和 NR₁₈，

Y 是選自 O、S 和 NH，

R₁₈ 是選自 H 和 (1-4C) 烷基，

R₁₉ 是選自 H 和 (1-4C) 烷基，

R₂₀ 是選自 H、(1-4C) 烷基、CH₂(6-10C) 芳基、C(O)(1-6C) 烷基和 C(O)NH(1-4C) 烷基，

R₂₁ 是選自 H 和 (1-6C) 烷基，

m 是 0、1 或 2，及

n 是 1、2 或 3，

其先決條件是 (i) 當 X 是 O，R₁-R₅ 是 H，R₈-R₁₀ 是 H，及 R₆ 是乙基或 C(O)CH₃ 時，R₇ 不是 H；

(ii) 當 X 是 O，R₁-R₅ 是 H，R₈-R₁₀ 是 H，及 R₆ 是甲基時，R₇ 不是甲基；及

(iii) 當 X 是 O，R₁-R₅ 是 H，R₈-R₁₀ 是 H，及 R₆ 是 H 時，R₇ 不是 H 或乙基或 C(O)CH₃。

伍、英文發明摘要

R₂₁ is selected from the group consisting of H and (1-6C)alkyl,

m is 0, 1 or 2, and

n is 1, 2 or 3,

provided that (i) when X is O, R₁-R₅ are H, R₈-R₁₀ are H, and R₆ is ethyl or C(O)CH₃ then R₇ is not H;

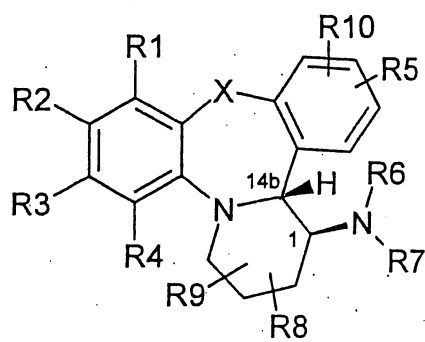
(ii) when X is O, R₁-R₅ are H, R₈-R₁₀ are H, and R₆ is methyl then R₇ is not

methyl; and (iii) when X is O, R₁-R₅ are H, R₈-R₁₀ are H and R₆ is H then R₇ is not H or ethyl or (CO)CH₃.

- 陸、(一)、本案指定代表圖為：第____圖
(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

- 柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



Formula I

發明專利說明書

民國 95 年 12 月 修正

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92107288

※申請日期：92年03月31日

※IPC分類：C07D 267/18, 243/10
A61K 31/55**一、發明名稱：**

(中) 非類固醇性黃體酮受體調節劑

(英) Non-steroidal progesterone receptor modulators

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 歐嘉隆藥廠

(英) N.V. ORGANON

代表人：(中) 1. 赫 克拉克 2. 普 溫森比克

(英) 1. KRAAK, H. 2. VAN WEZENBEEK, P.M.G.F.

地 址：(中) 荷蘭奧斯市克魯斯特街六號

(英) Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, The Netherlands

國籍：(中英) 荷蘭 NETHERLANDS

三、發明人：(共 5 人)

1. 姓名：(中) 彼德 赫肯斯

(英) HERMKENS, PEDRO HAROLD HAN

國 籍：(中) 荷蘭

(英) NETHERLANDS

2. 姓名：(中) 漢斯 盧卡斯

(英) LUCAS, HANS

國 籍：(中) 荷蘭

(英) NETHERLANDS

3. 姓名：(中) 保羅 朵斯

(英) DOLS, PAUL PETER MARIE ANTONIUS

國 籍：(中) 荷蘭

(英) NETHERLANDS

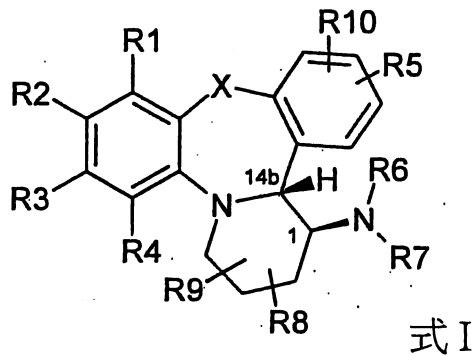
4. 姓名：(中) 尤漢 雷印可

附件 2A：第 92107288 號專利申請案

中文申請專利範圍替換本

民國 96 年 11 月 19 日修正

1. 一種式 I 所示之化合物或其藥學上可接受之鹽



其中

R1、R3、R4、R5 和 R10 分別選自 H、鹵素、(1-4C)烷基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、OH、CN、O(1-4C)烷基、S(O)_m(1-4C)烷基(任意地經 1 或多個鹵原子所取代)、C(O)(1-4C)烷基、OC(O)(1-4C)烷基和 NR₁₉R₂₀，

R2 是選自 H、鹵素、NO₂、NR₁₁R₁₂、(1-4C)烷基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、OH、O(1-4C)烷基、S(1-4C)烷基和 OC(O)(1-4C)烷基，

R6 是選自 H、C(Y)R₁₅、C(O)OR₁₆、C(S)NR₁₇、(1-6C)烷基、(1-6)烷氧基-取代的(1-4C)烷基和(CH₂)_nC(O)OR₂₁，

R7 是 H 或 R7 是選自(1-4C)烷基、(2-4C)烯基和(2-4C)炔基，均任意地經 1 或多個鹵原子所取代，

R8 和 R9 分別選自 H 和 (1-4C)烷基，

R11 和 R12 分別選自 H、(1-4C)烷基、(2-4C)烯基或 (2-4C)炔基、(1-6C)烷氧羰基、(1-4C)烷磺醯基和 (6-10C)芳磺醯基，

R15 是 H 或 R15 是選自 (1-6C)烷基、(3-6C)環烷基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(6-10C)芳基、1,4-雙芳基、胺基 (1-4C)烷基、羥基 (1-4C)烷基、和羧基 (1-4C)烷基，均任意地經 1 或多個鹵原子所取代，

R16 是 (1-6C)烷基，任意地經 1 或多個鹵原子所取代，

R17 是選自 (1-4C)烷基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基和 (3-6C)環烷基，均任意地經 1 或多個鹵原子所取代，

X 是選自 O、S、CH₂ 和 NR18，

Y 是選自 O、S 和 NH，

R18 是選自 H 和 (1-4C)烷基，

R19 是選自 H 和 (1-4C)烷基，

R20 是選自 H、(1-4C)烷基、CH₂(6-10C)芳基、C(O)(1-6C)烷基和 C(O)NH(1-4C)烷基，

R21 是選自 H 和 (1-6C)烷基，

m 是 0、1 或 2，及

n 是 1、2 或 3，

其先決條件是 (i)當 X 是 O，R1-R5 是 H，R8-R10 是 H，及 R6 是乙基或 C(O)CH₃ 時，R7 不是 H；

(ii)當 X 是 O，R1-R5 是 H，R8-R10 是 H，及 R6 是甲基

時，R7 不是甲基；及

(iii)當 X 是 O，R1-R5 是 H，R8-R10 是 H，及 R6 是 H 時，R7 不是 H 或乙基或 C(O)CH₃。

2.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R2 係選自 H、鹵素、NO₂、和 NR₁₁R₁₂；及 R₁₁ 和 R₁₂ 分別選自 H、(1-6C)烷氧羰基、(1-4C)烷磺醯基和(6-10C)芳磺醯基。

3.如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R1 和 R5 是 H，及 R3 和 R4 分別選自 H 或鹵素。

4.如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 X 係選自 O、S 或 CH₂。

5.如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R6 是 H 或 C(Y)R₁₅，及 R₁₅ 是任意地經 1 或多個鹵原子所取代之(1-4C)烷基或 H。

6.如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 X 是 O 或 CH₂，R2 是 H、鹵素和 NO₂，及 R₁₅ 是任意地經 1 或多個鹵原子所取代之(1-2C)烷基

7.如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R₁₁ 為 H，及

R₁₂ 係選自(1-6C)烷氧羰基、(1-4C)烷磺醯基和(6-

10C)芳磺醯基。

8.如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中

R2 是 H，

R3 是鹵素，

R15 是甲基(任意地經 1 至 3 個鹵原子所取代)，及

Y 是 O 或 S。

9.如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R4 是 H 及 X 是 O。

10.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R2 為 H 或鹵素，

R3 及 /或 R4 分別選自 H、CN、鹵素、(2-4C)烯基和 C(O)(1-4C)烷基，及

R5 及 /或 R10 分別選自 H 或鹵素。

11.如申請專利範圍第 1 或 10 項之化合物，其中 X 係選自 O、S 和 NCH₃。

12.如申請專利範圍第 1 或 10 項之化合物，其中 R8 和 R9 是 H。

13.如申請專利範圍第 1 或 10 項之化合物，其中 R6 是 H 或 C(Y)R15，而 R15 是任意地經 1 或多個鹵原子所取代之(1-4C)烷基或 H。

14.如申請專利範圍第 1 或 10 項之化合物，其中 Y 是 O 或 S 且 R15 是任意地經 1 或多個鹵原子所取代之甲基。

15.如申請專利範圍第 1 或 10 項之化合物，其係用於治療。