

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：94110746

※申請日期：94.4.4

※IPC 分類：C07D 401/06 401/14

一、發明名稱：(中文/英文)

Ab1K 31/44, i.

新穎 γ -分泌酶抑制劑

NOVEL GAMMA SECRETASE INHIBITORS

二、申請人：(共 1 人)

Ab1P 75/28

姓名或名稱：(中文/英文)

美商美國先靈大藥廠

SCHERING CORPORATION

代表人：(中文/英文)

艾德華 H 梅哲

MAZER, EDWARD H.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路2000號

2000 GALLOPING HILL ROAD KENILWORTH, NEW JERSEY 07033-

0530, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 席歐多斯 亞斯班洛
ASBEROM, THEODROS
2. 約翰 W 克拉德
CLADER, JOHN W.
3. 休伯特 B 喬森
JOSIEN, HUBERT B.
4. 德米特里 A 彼薩尼斯基
PISSARNITSKI, DMITRI A.
5. 趙志強
ZHAO, ZHIQIANG
6. 馬克 D 麥布萊爾
MCBRIAR, MARK D.

國 籍：(中文/英文)

- | | |
|-------------|--------|
| 1.2.4.6.均美國 | U.S.A. |
| 3.法國 | FRANCE |
| 5.中國大陸 | P.R.C. |

四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2004年04月05日；60/559,529

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎之 γ -分泌酶抑制劑。

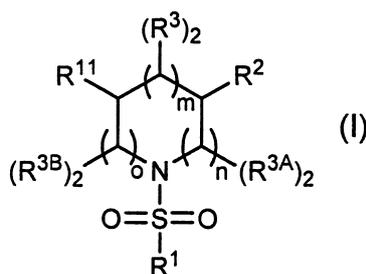
【先前技術】

2000年8月13日公告的WO 00/50391揭示可用於治療與預防阿茲海默症以及其他和類澱粉蛋白儲存有關的疾病之具有磺胺部分的化合物。

有鑑於目前對於治療或預防諸如阿茲海默症之神經退化性疾病的利益，因此用於此類治療或預防的化合物將是對此技藝之受歡迎的貢獻。本發明提供此貢獻。

【發明內容】

本發明提供做為 γ -分泌酶抑制劑(例如拮抗劑)並具有式I之化合物：



或其醫藥可接受的鹽、溶劑合物與/或酯，其中：

R^1 係僅能由下列之基選出者：未經取代之芳基、經一或多個 R^5 基取代之芳基、未經取代之雜芳基，與經一或多個 R^5 基取代之雜芳基，

R^2 係僅能由下列之基選出者：-C(O)-Y、-伸烷基-C(O)-Y、-伸烷基-環伸烷基-C(O)-Y、-環伸烷基-伸烷基-C(O)-Y、-伸烷基-環伸烷基-伸烷基-C(O)-Y、-環伸烷基-C(O)-Y、

-S(O)-Y、-伸烷基-S(O)-Y、-伸烷基-環伸烷基-S(O)-Y、
 -環伸烷基-伸烷基-S(O)-Y、-伸烷基-環伸烷基-伸烷基
 -S(O)-Y、-環伸烷基-S(O)-Y、-S(O₂)-Y、-伸烷基-S(O₂)-Y、
 -伸烷基-環伸烷基-S(O₂)-Y、-環伸烷基-伸烷基-S(O₂)-Y、
 -伸烷基-環伸烷基-伸烷基-S(O₂)-Y，與-環伸烷基-S(O₂)-Y；
 其中，個別之該伸烷基或環伸烷基係未經取代，或視情形
 經一或多個羥基所取代，其限制條件為沒有羥基與亦鍵結
 於硫原子之碳原子形成鍵結，

個別的R³係僅能獨立地由下列之基選出者：H、烷基、
 -O-烷基、-OH、-N(R⁹)₂、醯基與芳醯基，或

該(R³)₂部分加上如式I所示之其所附接之環碳原子定義
 羰基，-C(O)-，其限制條件為當m為大於1的整數時，則式
 I所示之環最多只存在一個羰基，

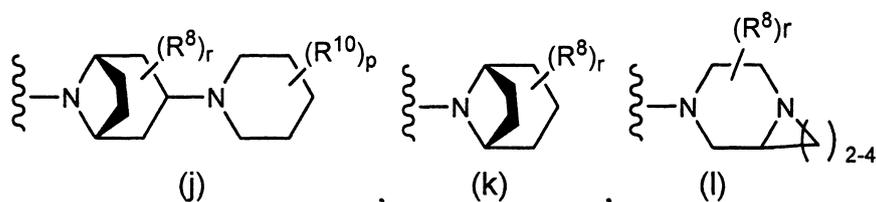
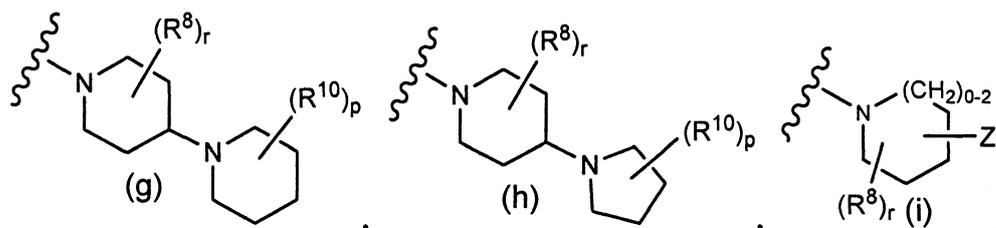
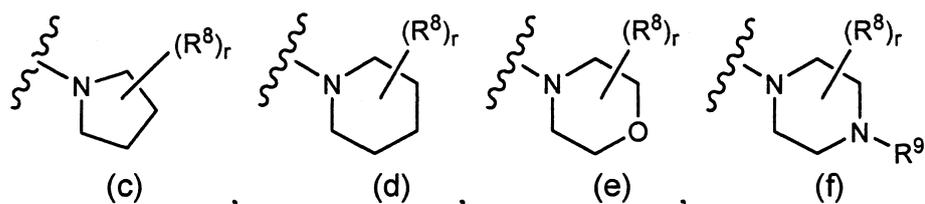
個別之R^{3A}與R^{3B}係僅能獨立地由H與烷基選出者，

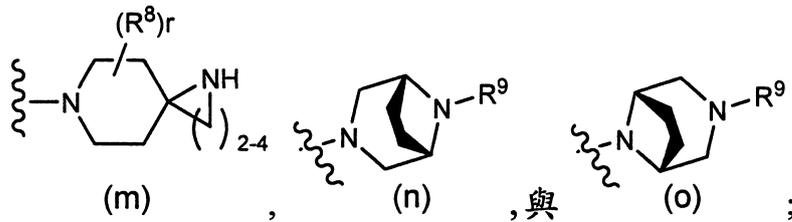
R⁵係僅能獨立地由下列之基選出者：鹵基、-CF₃、-OH、
 烷氧基、-OCF₃、-CN、-NH₂、-C(O)O-烷基、-OC(O)-烷
 基、-C(O)O-芳基、-OC(O)-芳基、-C(O)NR⁶R⁷、-伸烷基
 -NR⁶R⁷、-NR⁶C(O)-烷基、-NR⁶C(O)-芳基、-NR⁶C(O)-雜
 芳基與-N(R⁶)C(O)NR⁶R⁷，

Y係僅能由下列之基選出者：-NR⁶R⁷、-N(R¹²)(CH₂)_bNR⁶R⁷
 (其中b係由2-6之整數)、芳基、雜芳基、烷基、環烷基、
 雜環烷基、芳烷基、芳環烷基、雜芳烷基、雜芳環烷基、
 芳雜環烷基、芳烷雜環烷基、經取代之芳基、經取代之雜
 芳基、經取代之芳烷基、經取代之芳環烷基、經取代之雜

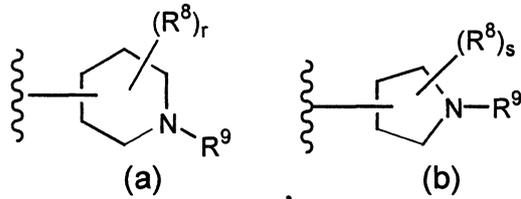
芳烷基、經取代之雜芳環烷基、經取代之芳雜環烷基與經取代之雜環烷烷基，其中在該Y基之該經取代之芳基、經取代之雜芳基、經取代之芳烷基、經取代之芳環烷基、經取代之雜芳烷基、經取代之雜芳環烷基、經取代之芳雜環烷基或經取代之雜環烷烷基之芳基或雜芳基部分，係經一或多個係僅能獨立由下列之基選出者所取代：鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、烷氧基、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -烷基、 $-\text{OC}(\text{O})$ -烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -芳基、 $-\text{OC}(\text{O})$ -芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、-伸烷基 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})$ -烷基、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})$ -芳基、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})$ -雜芳基、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 與烷基，或

Y係僅能由下列之基選出者：





R^6 與 R^7 係僅能獨立地由下列之基選出者：H、烷基、經 1~4 個羥基取代之烷基、環烷基、芳烷基、雜芳烷基、



與雜環烷基，其限制條件為若 R^6 與 / 或 R^7 係經 1~4 個羥基取代之烷基時，則沒有羥基與氮也鍵結於其上的碳形成鍵結，

R^8 係僅能獨立地由下列之基選出者：H、-OH、烷基、-O-烷基、經 1~4 個羥基取代之烷基與 -C(O)O-烷基，或若是 r 大於 1，而且至少有兩個 R^8 係僅能由下列之群選出者：烷基、-O-烷基、經 1~4 個羥基取代之烷基與 -C(O)O-烷基，則該兩個 R^8 基加上其所附接之單數或複數環碳原子定義一個環，

個別之 R^9 係僅能獨立地由下列之基選出者：H、烷基、經 1~4 個羥基取代之烷基、環烷基、經 1~4 個羥基取代之環烷基、芳烷基、雜芳烷基、-C(O)O-烷基、-伸烷基-O-伸烷基-OH、經一或多個 R^5 基取代之芳基、經一或多個 R^5 基取代之雜芳基、未經取代之雜芳基、未經取代之芳基、-伸烷基-C(O)O-烷基、-(SO₂)-烷基、-(SO₂)-芳基與羥烷基-O-烷基，其限制條件為當 R^9 係經 1~4 個羥基取代之烷基時，則沒有羥基與氮也鍵結於其上的碳形成鍵結，

個別之 R^{10} 係僅能獨立地由H與烷基選出者，

R^{11} 係僅能由下列之基選出者：芳基、經取代之芳基、雜芳基、烷基、環烷基、芳烷基、芳環烷基、雜芳烷基、雜芳環烷基、芳雜環烷基、烷氧烷基、經取代之雜芳基、經取代之芳烷基、經取代之芳環烷基、經取代之雜芳烷基與經取代之芳雜環烷基，其中該 R^{11} 基之在該經取代之雜芳基、經取代之芳烷基、經取代之芳環烷基、經取代之雜芳烷基與經取代之芳雜環烷基之芳基或雜芳基部分係經一或多個係僅能獨立地由下列之基選出者所取代：鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、烷氧基、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)O$ -烷基、 $-OC(O)$ -烷基、 $-C(O)O$ -芳基、 $-OC(O)$ -芳基、 $-C(O)NR^6R^7$ 、-伸烷基 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)$ -烷基、 $-NR^6C(O)$ -芳基、 $-NR^6C(O)$ -雜芳基與 $-N(R^6)C(O)NR^6R^7$ ，

R^{12} 係僅能由下列之基選出者：H、烷基、芳基與經一或多個係僅能獨立地由選自下列之基所取代之芳基：鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、烷氧基、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)O$ -烷基、 $-OC(O)$ -烷基、 $-C(O)O$ -芳基、 $-OC(O)$ -芳基、 $-C(O)NR^6R^7$ 、-伸烷基 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)$ -烷基、 $-NR^6C(O)$ -芳基、 $-NR^6C(O)$ -雜芳基與 $-N(R^6)C(O)NR^6R^7$ ，

m 係由0~3的整數，而且若 $m>1$ 時，則 m 的部分可以彼此相同或不同，

n 係由0~3的整數，而且若 $n>1$ 時，則 n 的部分可以彼此相同或不同，

o 係由0~3的整數，而且若 $o>1$ 時，則 o 的部分可以彼此相

同或不同，

其限制條件為 $m+n+o$ 為 1、2、3 或 4，

p 係由 0~4 的整數，而且若 $p>1$ 時，則 p 的部分可以彼此相同或不同，

r 係由 0~4 的整數，而且若 $r>1$ 時，則 r 的部分可以彼此相同或不同，

s 係由 0~3 的整數，而且若 $s>1$ 時，則 s 的部分可以彼此相同或不同，而且

Z 係僅能由下列之基選出者：雜環烷基、經取代之雜環烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ (烷基)、其中個別之烷基為相同或不同之 $-\text{N}$ (烷基)₂、 $-\text{NH}$ (環烷基)、 $-\text{NH}$ (經取代之環烷基)、 $-\text{N}$ (烷基)(環烷基)、 $-\text{N}$ (烷基)(經取代之環烷基)、 $-\text{NH}$ (芳烷基)、 $-\text{NH}$ (經取代之芳烷基)、 $-\text{N}$ (烷基)(芳烷基)、 $-\text{NH}$ (雜環烷基)、 $-\text{NH}$ (經取代之雜環烷基)、 $-\text{N}$ (烷基)(雜環烷基)、 $-\text{N}$ (烷基)(經取代之雜環烷基)、 $-\text{NH}$ (雜芳烷基)、 $-\text{NH}$ (經取代之雜芳烷基)、 $-\text{NH}$ -伸烷基-(環烷基)、 $-\text{NH}$ -伸烷基-(經取代之環烷基)、 $-\text{N}$ (烷基)-伸烷基-(環烷基)、 $-\text{N}$ (烷基)-伸烷基-(經取代之環烷基)、 $-\text{NH}$ -伸烷基-(雜環烷基)、 $-\text{NH}$ -伸烷基-(經取代之雜環烷基)、 $-\text{N}$ (烷基)-伸烷基-(雜環烷基)、 $-\text{N}$ (烷基)-伸烷基-(經取代之雜環烷基)、苯并融合之雜環烷基、經取代之苯并融合之雜環烷基、 H 與 $-\text{N}$ (經烷基)₂，其中個別之烷基可以為相同或不同；其中 Z 基之該經取代之環烷基、經取代之雜環烷基、經取代之芳基或經取代之雜芳基部分係經一或多個係僅能獨立地由下列

之基選出者所取代：烷基、-OH、烷氧基、-OC(O)-烷基、-OC(O)-芳基、-NH₂、-NH(烷基)、其中個別之烷基為相同或不同之-N(烷基)₂、-NHC(O)-烷基、-N(烷基)C(O)-烷基、-NHC(O)芳基、-N(烷基)CO-芳基、-C(O)烷基、-C(O)-芳基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(烷基)、其中個別之烷基為相同或不同之-C(O)N(烷基)₂、-C(O)O-烷基、-伸烷基-C(O)O-烷基、六氫吡啶基、吡咯啶基、芳基、雜芳基與-O-CH₂CH₂-O-(其中全部兩個氧原子都結合於相同之碳原子，而且其限制條件為該Z基之芳基與雜芳基部分並未經該-O-CH₂CH₂-O-基所取代)。

本發明也提供包括有效量之一或多種式I化合物，以及至少一種醫藥可接受的載體之醫藥組合物。

本發明也提供抑制 γ -分泌酶的方法，包括施予有效量(亦即，治療有效量)的一或多種式I化合物給需要治療的病人。

本發明也提供治療一或多種神經退化性疾病的方法，包括施予有效量(亦即，治療有效量)的一或多種式I化合物給需要治療的病人。

本發明也提供一種抑制類澱粉蛋白(例如類澱粉 β 蛋白)在神經組織(例如，腦)或其周圍儲存的方法，包括施予有效量(亦即，治療有效量)的一或多種式I化合物給需要治療的病人。

本發明也提供一種治療阿茲海默症的方法，包括施予需要治療的病人有效量(亦即，治療有效量)的一或多種式I化

合物。

【實施方式】

在一個具體實施例中，本發明提供如上述之式I化合物。

在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為 $-(C_0-C_{12})$ 伸烷基 $-C(O)-Y$ 、 $-(C_0-C_6)$ 伸烷基 $-(C_3-C_6)$ 環伸烷基 $-(C_0-C_6)$ 伸烷基 $-C(O)-Y$ 、 $-(C_0-C_{12})$ 伸烷基 $-S(O)-Y$ 、 $-(C_0-C_6)$ 伸烷基 $-(C_3-C_6)$ 環伸烷基 $-(C_0-C_6)$ 伸烷基 $-S(O)-Y$ 、 $-(C_0-C_{12})$ 伸烷基 $-S(O_2)-Y$ 或 $-(C_0-C_6)$ 伸烷基 $-(C_3-C_6)$ 環伸烷基 $-(C_0-C_6)$ 伸烷基 $-S(O)_2-Y$ 。

在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為 $-(C_3-C_6)$ 環伸烷基 $-C(O)-Y$ 。

在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為 $-$ 環伸丙基 $-C(O)-Y$ 。

在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為 $-(C_3-C_6)$ 環伸烷基 $-(C_0-C_6)$ 伸烷基 $-C(O)-Y$ 。

在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為 $-(C_3-C_6)$ 環伸烷基 $-(C_0-C_6)$ 伸烷基 $(OH)-C(O)-Y$ 。

在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為 $-$ 環伸丙基 $-CH_2-C(O)-Y$ 。

在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為 $-$ 環伸丙基 $-CH(OH)-C(O)-Y$ 。

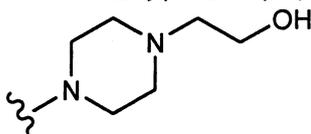
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為 $-(C_3-C_6)$ 環伸烷基 $-S(O_2)-Y$ 。

在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為-環伸丙基-S(O₂)-Y。

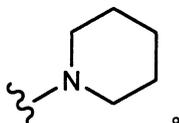
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為-(C₃-C₆)環伸烷基-(C₀-C₆)伸烷基-S(O₂)-Y。

在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為-環伸丙基-CH₂-S(O₂)-Y。

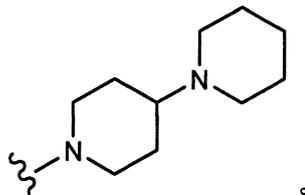
在式I化合物之另一個具體實施例中，Y為：



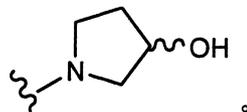
在式I化合物之另一個具體實施例中，Y為：



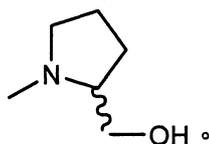
在式I化合物之另一個具體實施例中，Y為：



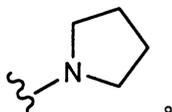
在式I化合物之另一個具體實施例中，Y為：



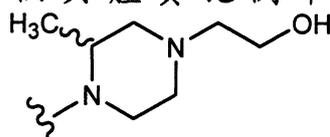
在式I化合物之另一個具體實施例中，Y為：



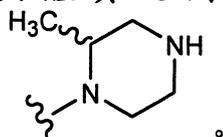
在式I化合物之另一個具體實施例中，Y為：



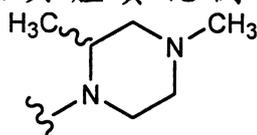
在式I化合物之另一個具體實施例中，Y為：



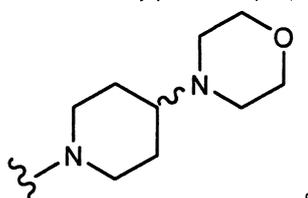
在式I化合物之另一個具體實施例中，Y為：



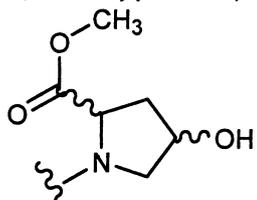
在式I化合物之另一個具體實施例中，Y為：



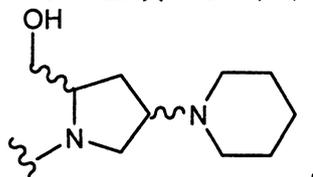
在式I化合物之另一個具體實施例中，Y為：



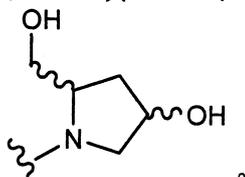
在式I化合物之另一個具體實施例中，Y為：



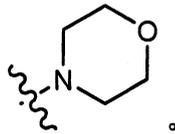
在式I化合物之另一個具體實施例中，Y為：



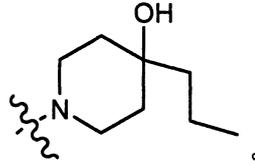
在式I化合物之另一個具體實施例中，Y為：



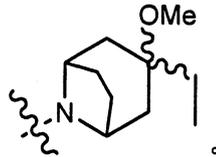
在式I化合物之另一個具體實施例中，Y為：



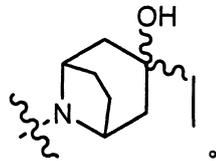
在式I化合物之另一個具體實施例中，Y為：



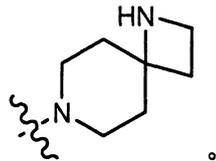
在式I化合物之另一個具體實施例中，Y為：



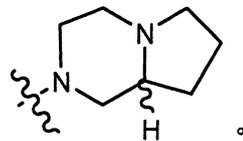
在式I化合物之另一個具體實施例中，Y為：



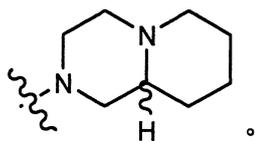
在式I化合物之另一個具體實施例中，Y為：



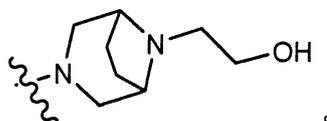
在式I化合物之另一個具體實施例中，Y為：



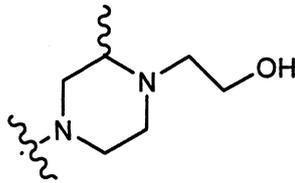
在式I化合物之另一個具體實施例中，Y為：



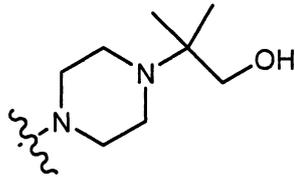
在式I化合物之另一個具體實施例中，Y為：



在式I化合物之另一個具體實施例中，Y為：



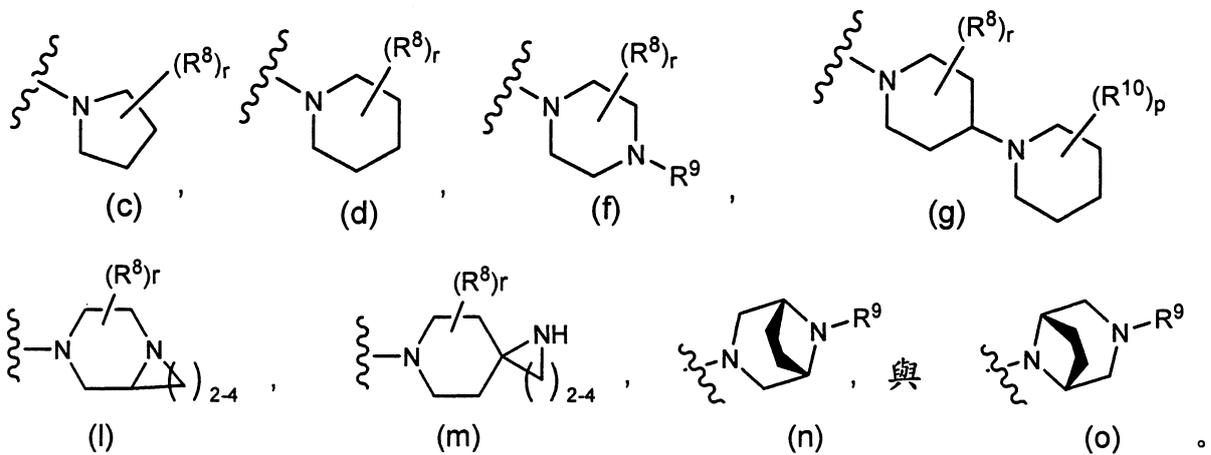
在式I化合物之另一個具體實施例中，Y為：



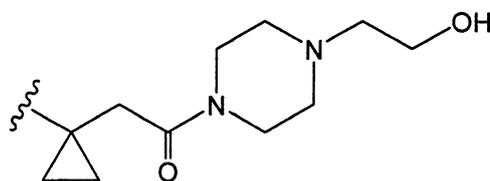
在式I化合物之另一個具體實施例中，Y為：

$-N(CH_2CH_2OH)_2$ 。

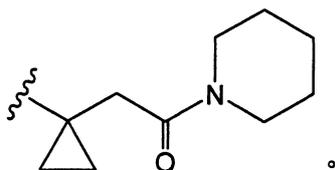
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為 $-(C_0-C_{12})$ 伸烷基 $-C(O)-Y$ 、 $-(C_0-C_6)$ 伸烷基 $-(C_3-C_6)$ 環伸烷基 $-(C_0-C_6)$ 伸烷基 $-C(O)-Y$ 、 $-(C_0-C_{12})$ 伸烷基 $-S(O)-Y$ 、 $-(C_0-C_6)$ 伸烷基 $-(C_3-C_6)$ 環伸烷基 $-(C_0-C_6)$ 伸烷基 $-S(O)-Y$ 、 $-(C_0-C_{12})$ 伸烷基 $-S(O_2)-Y$ 或 $-(C_0-C_6)$ 伸烷基 $-(C_3-C_6)$ 環伸烷基 $-(C_0-C_6)$ 伸烷基 $-S(O_2)-Y$ 而且Y係僅能由下列之基選出者：



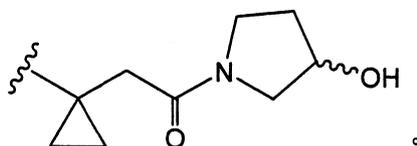
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



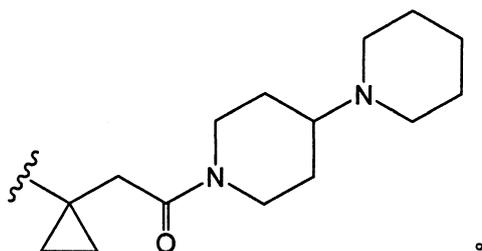
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



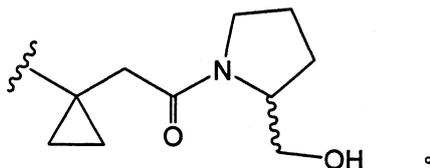
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



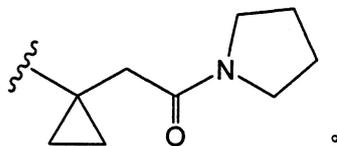
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



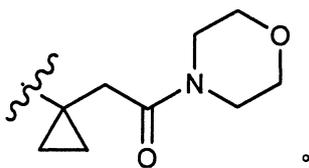
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



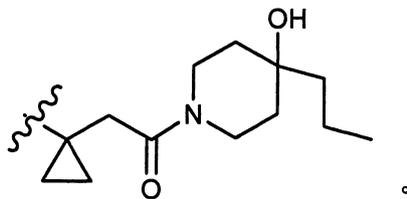
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



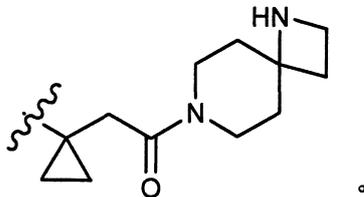
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



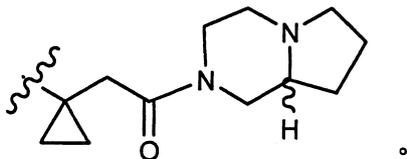
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



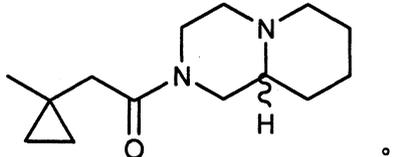
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



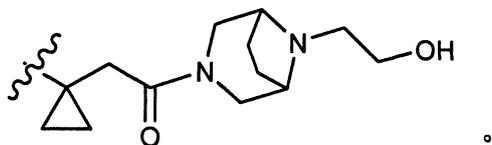
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



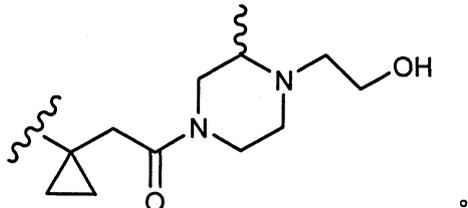
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



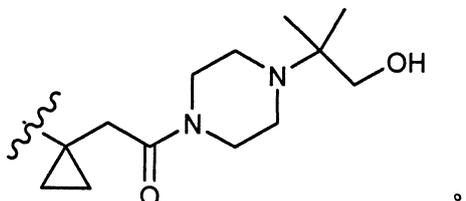
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



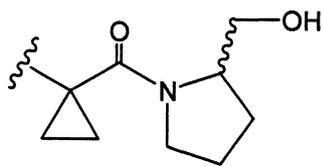
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



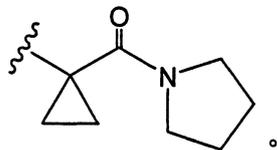
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



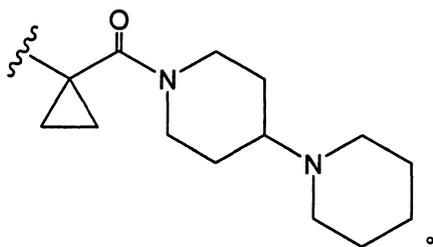
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



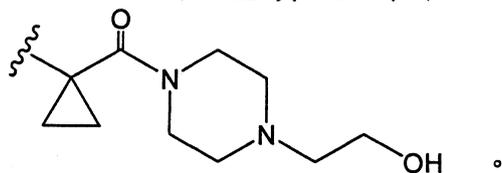
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



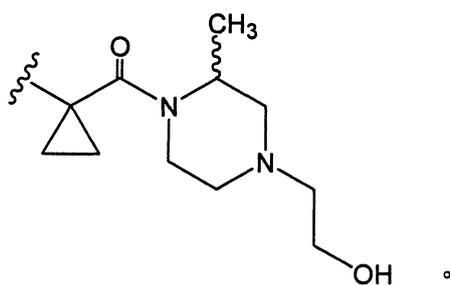
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



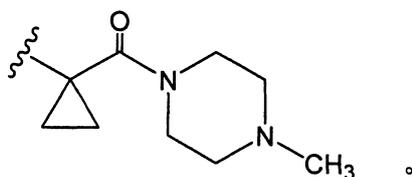
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



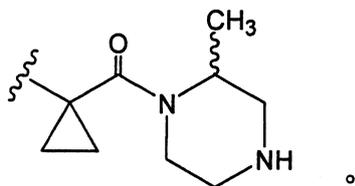
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



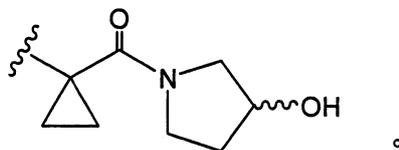
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



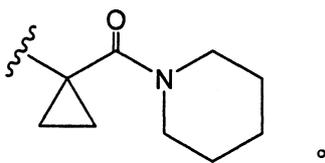
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



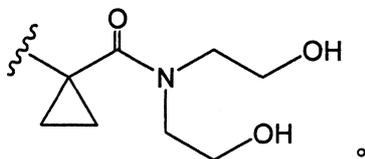
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



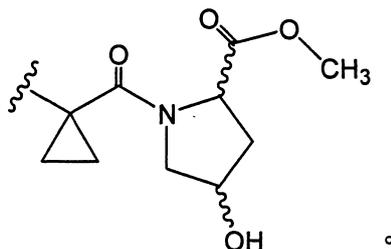
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



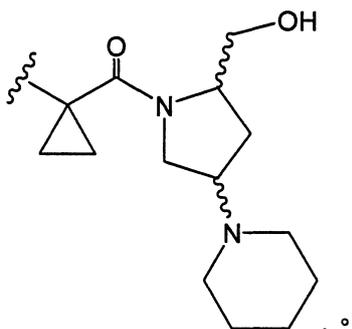
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



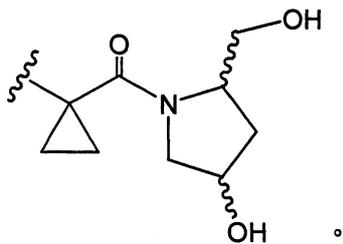
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



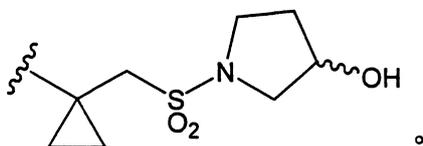
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



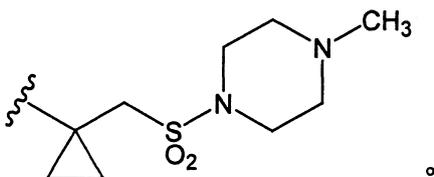
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



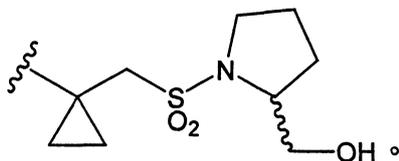
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



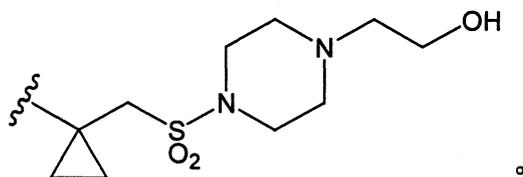
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



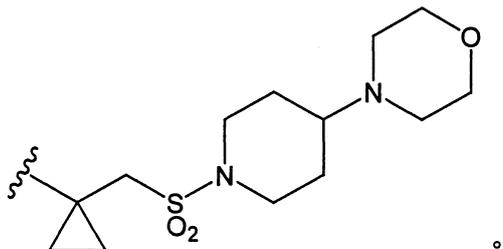
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



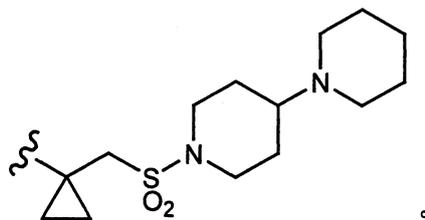
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



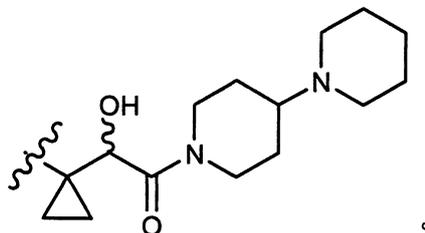
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



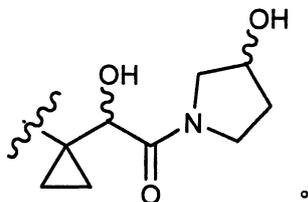
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



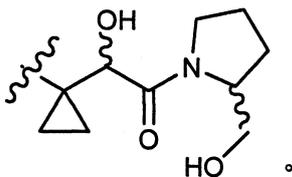
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



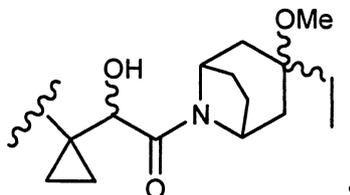
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



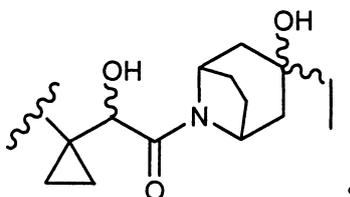
在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為：



在式I化合物之另一個具體實施例中， R^2 為 $-(C_0-C_{12})$ 伸烷

-(C₆-C₁₂)雜芳基與經取代之-(C₆-C₁₂)雜芳基選出者，其中該經取代之-(C₆-C₁₂)芳基與經取代之-(C₆-C₁₂)雜芳基係經一或多個鹵基、-CF₃、-OH或-O-(C₁-C₆)烷基所取代，

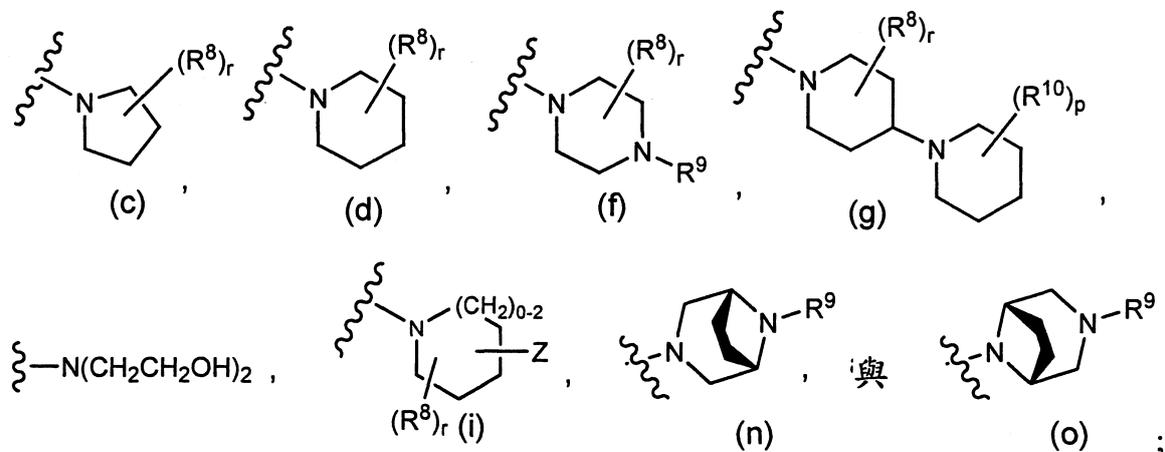
m為0或1，

n為0或1，而

o為0或1。

在式I化合物之又另一個具體實施例中，R²係僅能由-(C₀-C₁₂)伸烷基-C(O)-Y與-(C₀-C₆)伸烷基-(C₃-C₆)環伸烷基-(C₀-C₆)伸烷基-C(O)-Y選出者，

Y係僅能由下列之基選出者：



(R³)₂之個別之R³係僅能獨立地由下列之基選出者：H、-OH、-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-N(R⁹)₂、-(C₁-C₆)醯基與-(C₇-C₁₃)芳醯基，或

(R³)₂加上如式I所示之其所附接之環碳原子定義羰基，其限制條件為當m為大於1之整數時，則在式I所示之環最多僅存在一個羰基，

個別之R^{3A}與R^{3B}係僅能獨立地由H與-(C₁-C₆)烷基選出者，

R^5 係僅能獨立地由鹵基、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 與 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基選出者，

R^8 係僅能獨立地由 H 、 $-OH$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、經羥基取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基與 $-C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基選出者，其限制條件為若 R^8 為 $-OH$ 或經羥基取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基，

R^9 係僅能獨立地由 H 、烷基與經羥基取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基選出者，其限制條件為若 R^9 為經羥基取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基時，則未有羥基與亦鍵結於氮之碳形成鍵結，

R^{11} 係僅能由 (C_6-C_{12}) 芳基、經取代之 (C_6-C_{12}) 芳基、 (C_6-C_{12}) 雜芳基與經取代之 (C_6-C_{12}) 雜芳基選出者，其中該經取代之 (C_6-C_{12}) 芳基與經取代之 (C_6-C_{12}) 雜芳基係經一或多個鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 或 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基所取代，

Z 係僅能由雜環烷基選出者，

m 為0或1，

n 為0或1，而

o 為0或1。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^1 為未經取代之芳基或經一或多個 R^5 基取代之芳基。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^1 為苯基。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^1 為經一或多個 R^5 基取代之苯基。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^1 為經一或多個鹵原子取代之苯基。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^1 為經一個鹵原子取代之苯基。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^1 為經氯基取代之苯基(例如，對氯基苯)。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^1 為未經取代之雜芳基(例如，吡啶基、嘧啶基、嗒吡基、吡吡基)或經一或多個 R^5 基取代之雜芳基。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^2 為 $-C(O)Y$ 、 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基 $C(O)-Y$ 、 $-(C_3-C_6)$ 環伸烷基 $-C(O)-Y$ 、 $-(C_3-C_6)$ 環伸烷基 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基 $-C(O)-Y$ 或 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基 $-(C_3-C_6)$ 環伸烷基 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基 $-C(O)-Y$ 。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^2 為 $-(C_3-C_6)$ 環伸烷基 $-C(O)-Y$ 或 $-(C_3-C_6)$ 環伸烷基 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基 $-C(O)-Y$ 。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^2 為環伸丙基 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基 $-C(O)-Y$ 或環伸丙基 $-C(O)-Y$ 。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^2 為環伸丙基 $-CH_2-C(O)-Y$ 或環伸丙基 $-C(O)-Y$ 。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^2 為 $-S(O)Y$ 、 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基 $S(O)-Y$ 、 $-(C_3-C_6)$ 環伸烷基 $-S(O)-Y$ 、 $-(C_3-C_6)$ 環伸烷基 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基 $-S(O)-Y$ 或 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基 $-(C_3-C_6)$ 環伸烷基 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基 $-S(O)-Y$ 。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^2 為 $-(C_3-C_6)$ 環伸烷基 $-S(O)-Y$ 或 $-(C_3-C_6)$ 環伸烷基 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基 $-S(O)-Y$ 。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^2 為-環伸丙基-(C_1 - C_6)伸烷基-S(O)-Y或-環伸丙基-S(O)-Y。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^2 為-環伸丙基- CH_2 -S(O)-Y或-環伸丙基-S(O)-Y。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^2 為-S(O_2)Y、-(C_1 - C_6)伸烷基S(O_2)-Y、-(C_3 - C_6)環伸烷基-S(O_2)-Y、-(C_3 - C_6)環伸烷基-(C_1 - C_6)伸烷基-S(O_2)-Y或-(C_1 - C_6)伸烷基-(C_3 - C_6)環伸烷基-(C_1 - C_6)伸烷基-S(O_2)-Y。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^2 為-(C_3 - C_6)環伸烷基-S(O_2)-Y或-(C_3 - C_6)環伸烷基-(C_1 - C_6)伸烷基-S(O_2)-Y。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^2 為-環伸丙基-(C_1 - C_6)伸烷基-S(O_2)-Y或-環伸丙基-S(O_2)-Y。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^2 為環伸丙基- CH_2 -S(O_2)-Y或-環伸丙基-S(O_2)-Y。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， $(R^3)_2$ 之個別之 R^3 係獨立之H、-OH、- NH_2 、-NH(SO_2)-烷基、-NH(SO_2)-芳基、-(C_2 - C_6)醯基(例如，乙醯基)或(C_7 - C_{13})芳醯基(例如，苜醯基)。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， $(R^3)_2$ 之個別之 R^3 係H。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， $(R^3)_2$ 加上在式I所示之其所附接之環碳原子定義羰基，其限制條件為當m為大於1之整數時，在式I所示之環最多僅存在一個羰基。

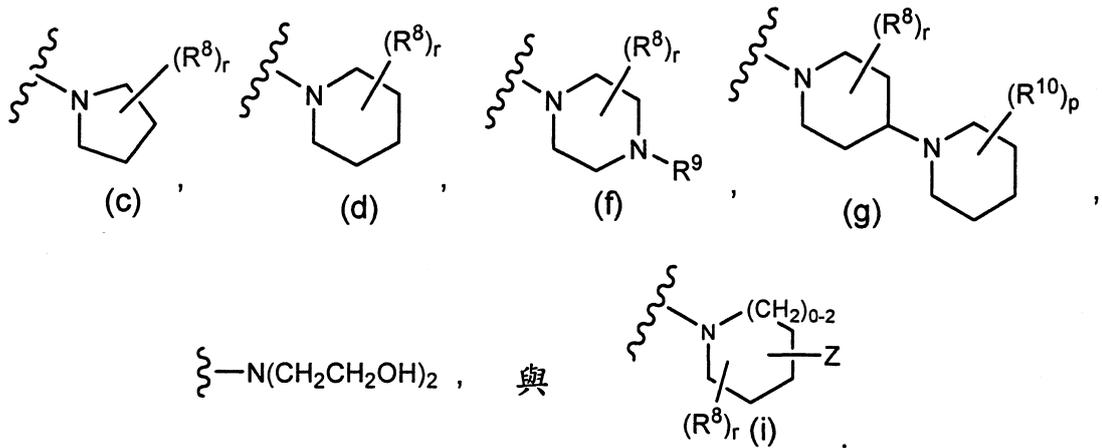
在式I化合物之又另一個具體實施例中， $(R^3)_2$ 加上在式I所示之其所附接之環碳原子定義一個羰基，而且m為1。

在式I化合物之又另一個具體實施例中，個別之 R^{3A} 與 R^{3B} 係獨立之H或(C₁-C₆)烷基(例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、新戊基或己基)。

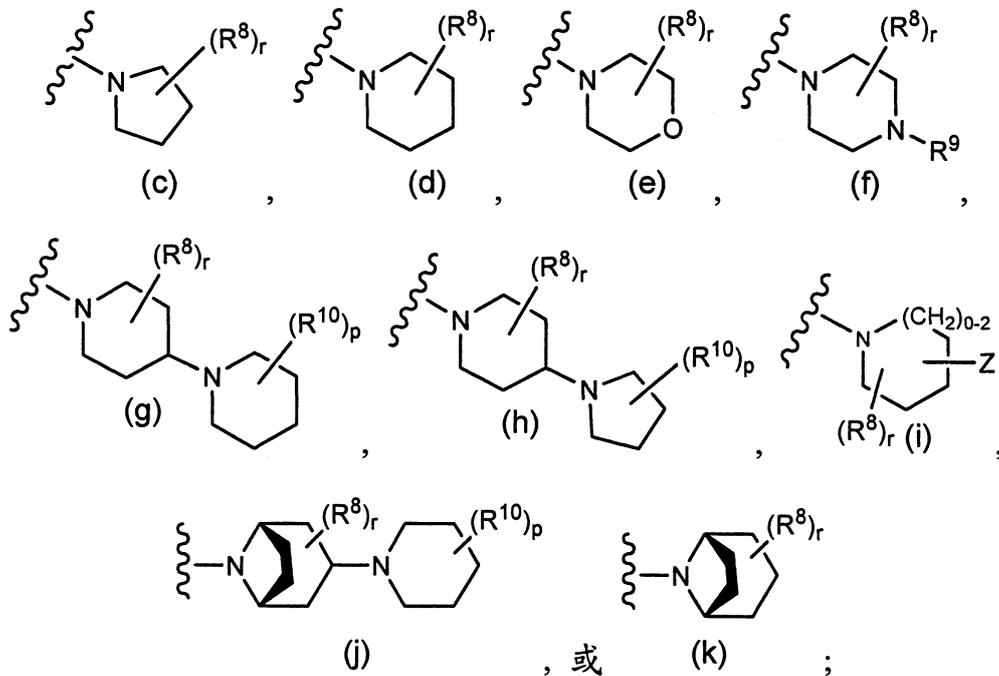
在式I化合物之又另一個具體實施例中，個別之 R^{3A} 與 R^{3B} 為H。

在式I化合物之又另一個具體實施例中，個別之 R^5 係獨立之鹵基(例如，Cl)、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、烷氧基(例如，甲氧基)、 $-OCF_3$ 、CN、 $-NH_2$ 、 $-C(O)O$ -烷基(例如， $-C(O)O-CH_3$ 或 $-C(O)O-CH_2CH_3$)、 $-OC(O)$ -烷基(例如， $-OC(O)-CH_3$)、 $-C(O)O$ -芳基(例如， $-C(O)O$ -苯基)、 $-OC(O)$ -芳基(例如， $-OC(O)$ -苯基)、 $-C(O)NR^6R^7$ (例如， $-C(O)N(CH_3)_2$)、 $-$ 伸烷基 $-NR^6R^7$ (例如， $-CH_2-N(CH_3)_2$ 或 $-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$)、 $-N(R^6)C(O)$ -烷基(例如， $-N(CH_3)C(O)-CH_3$ 或 $-NHC(O)-CH_3$)、 $-N(R^6)C(O)$ -芳基(例如， $-N(CH_3)C(O)$ -苯基或 $-NHC(O)$ -苯基)、 $-N(R^6)C(O)$ -雜芳基(例如， $-N(CH_3)C(O)$ -吡啶基或 $-NHC(O)$ -吡啶基)或 $-N(R^6)C(O)-NR^6R^7$ (例如， $-N(CH_3)C(O)N(CH_3)_2$ 或 $-NHC(O)-N(CH_3)_2$)。

在式I化合物之又另一個具體實施例中，Y係僅能由下列之基選出者：



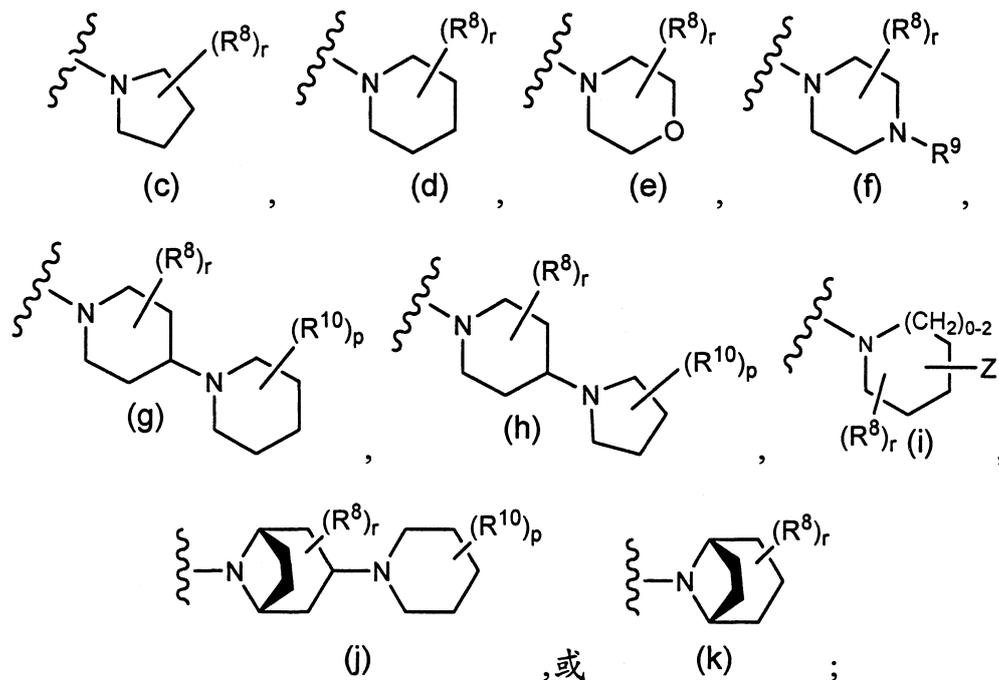
在式I化合物之又另一個具體實施例中，Y為：



r為2，

有一個R⁸為-(C₁-C₆)烷基，而第二個R⁸為-O-(C₁-C₆)烷基，而且該兩個R⁸基加上其所附接之環碳原子形成多環結構。

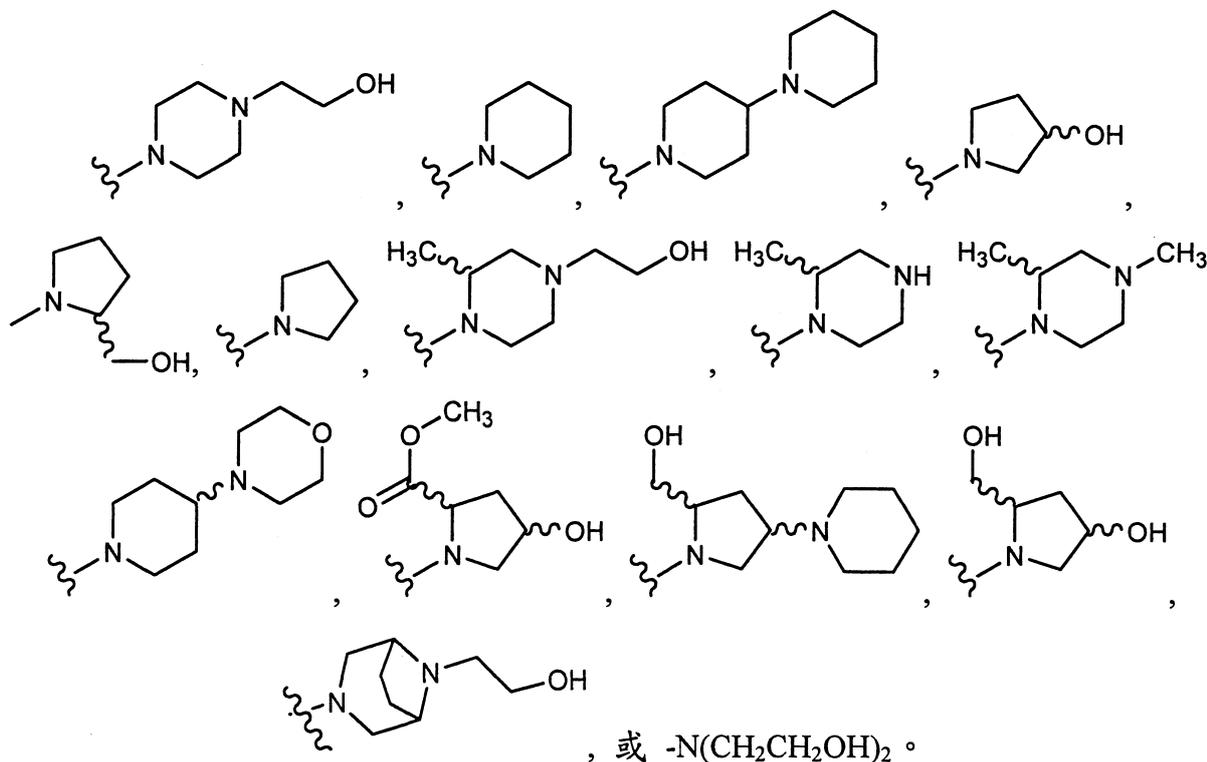
在式I化合物之又另一個具體實施例中，Y為：



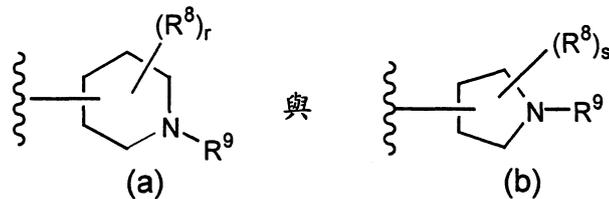
r 為 2 ,

有一個 R^8 為 $-(C_1-C_6)$ 烷基 , 而第二個 R^8 為 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 , 所有兩個 R^8 基皆鍵結於相同之環碳原子 ; 而且 , 加上其所附接之環碳原子 , 該兩個 R^8 基定義螺環結構。

在式 I 化合物之又另一個具體實施例中 , Y 為 :



在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^6 與 R^7 係僅能獨立地選自下列之基：H、甲基、乙基、羥乙基、 $-(C_3-C_8)$ 環烷基、-芳基(C_1-C_6)烷基、4-吡啶甲基，



在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^8 為H、-OH、甲基、甲氧基、乙氧基、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)O-CH_2CH_3$ 或經1~4個-OH基取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^8 為H、甲基、甲氧基、羥乙基或羥甲基。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， r 為2而 R^8 為-OH與 $-C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， r 為2而 R^8 為-OH與羥甲基。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^8 為羥甲基而 Z 為N-嗎福啉基。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^8 為H而 R^9 為羥乙基。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^8 為H而 R^9 為甲基。

在式I化合物之又另一個具體實施例中，至少有一個 R^8 為甲基而 R^9 為羥乙基。

在式I化合物之又另一個具體實施例中，至少有一個 R^8

為甲基而 R^9 為甲基。

在式I化合物之又另一個具體實施例中，至少有一個 R^8 為甲基而 R^9 為H。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^9 為H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基(例如，甲基)、經1~4個-OH基取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基(例如， $-(CH_2)_2OH$)、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-O- $-(C_1-C_6)$ 烷基-OH(例如，2-(2-羥乙氧基)乙基)、 (C_3-C_8) 環烷基，或雜芳基，其限制條件為 R^9 非為羥甲基。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^9 為H、甲基、環己基、2-吡啶基、2-羥乙基或2-(2-羥乙氧基)乙基。

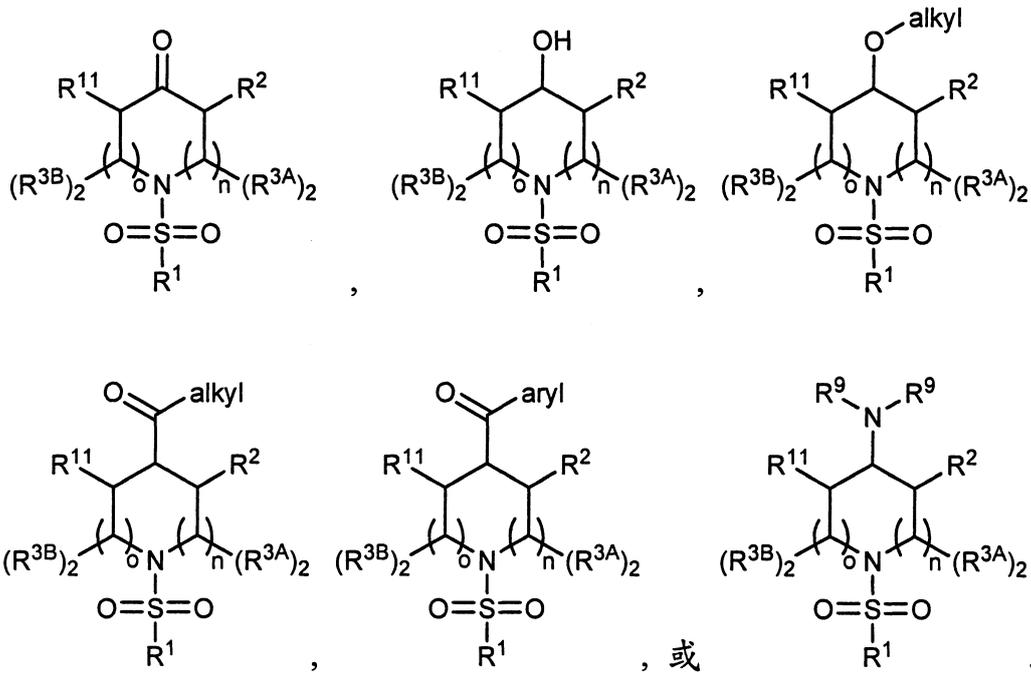
在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^{10} 為H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^{10} 為H或甲基。

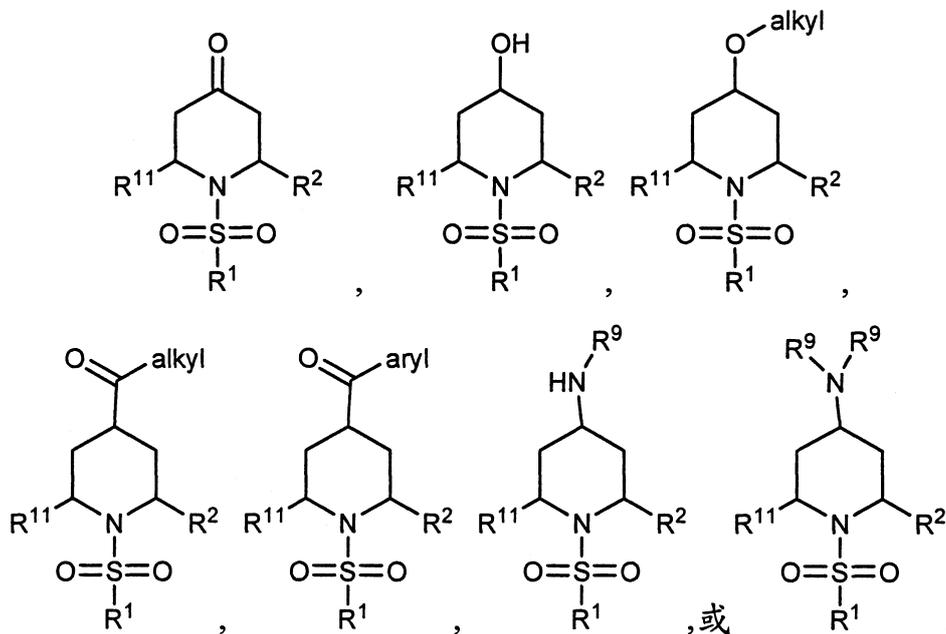
在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^{10} 為H。

在式I化合物之又另一個具體實施例中， R^{11} 係僅能由下列之群選出者： $-(C_1-C_6)$ 烷基(例如，甲基或乙基)、 (C_3-C_8) 環烷基(例如，環丙基)、芳基(例如，苯基)、芳基 (C_1-C_6) 烷基(例如，苄基或 $-(CH_2)_2$ 苄基)與 $-(C_1-C_6)$ 烷氧烷基(例如， $-CH_2OCH_3$)。

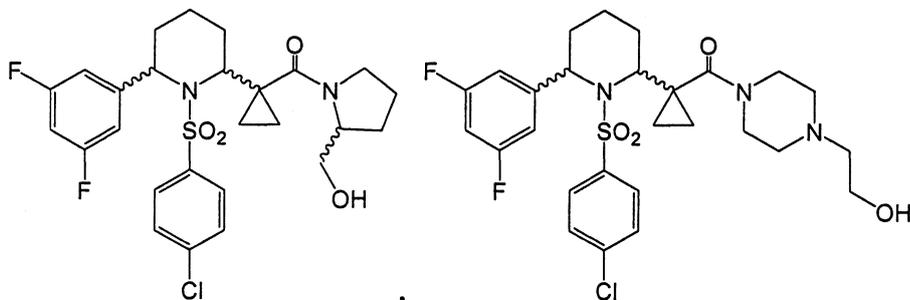
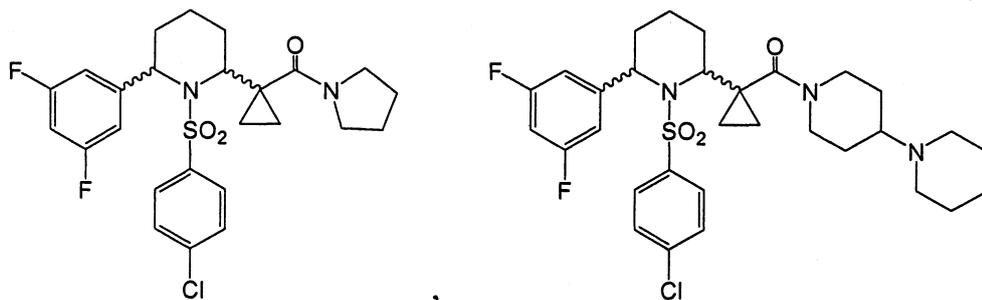
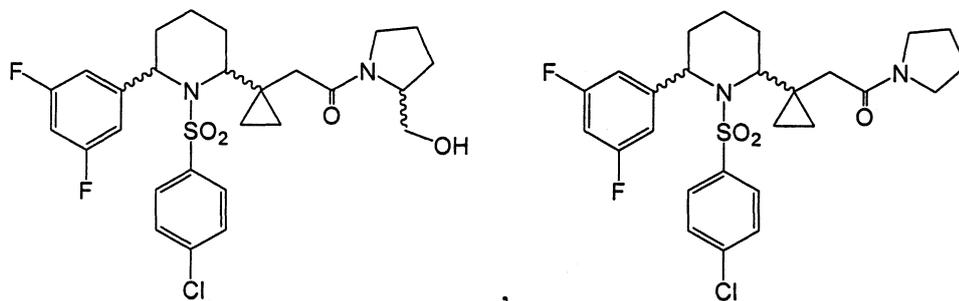
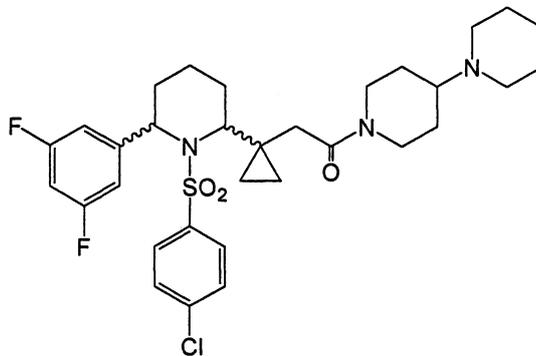
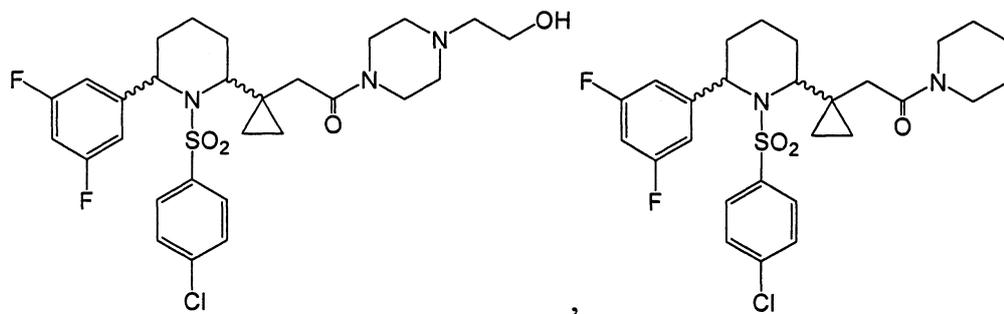
在更另一個具體實施例中，式I化合物係由下列結構式所表示：

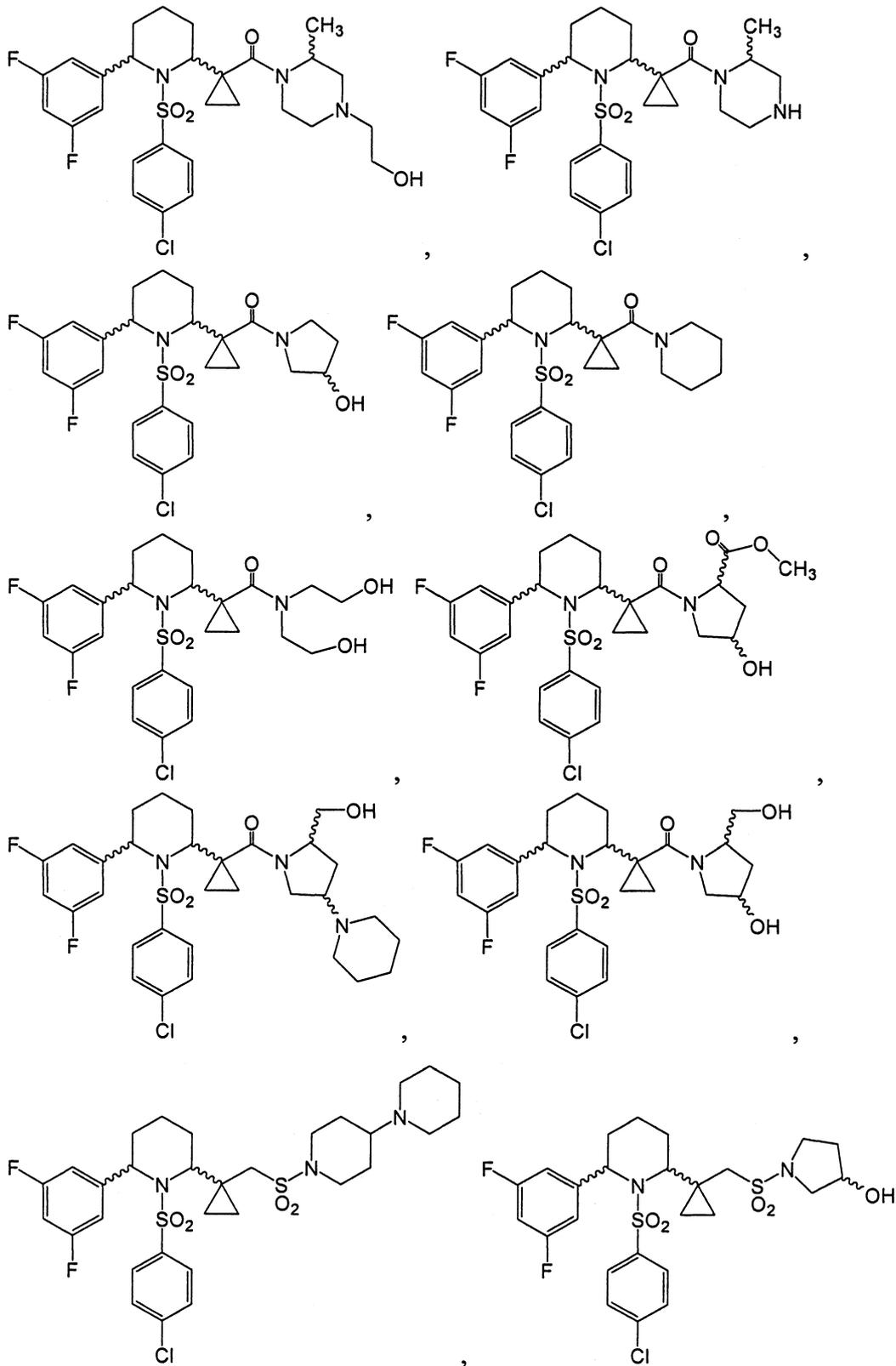


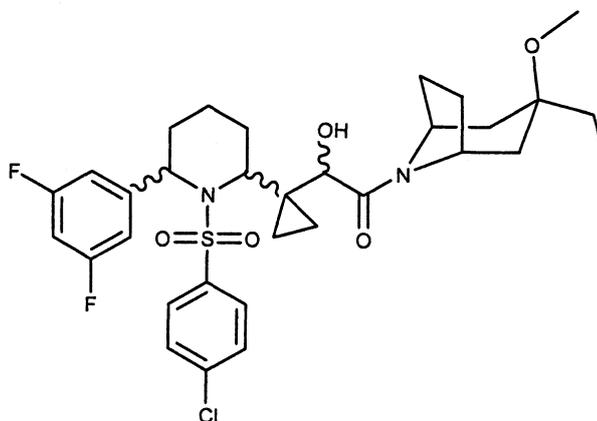
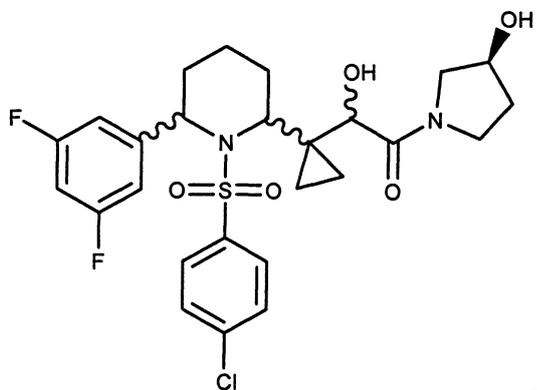
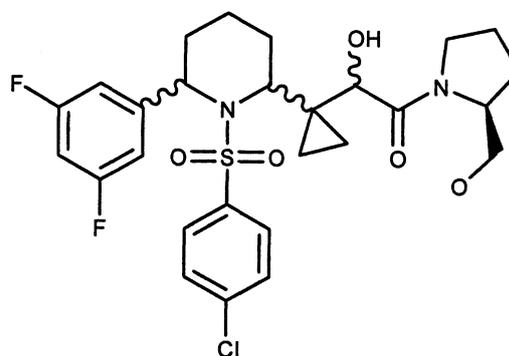
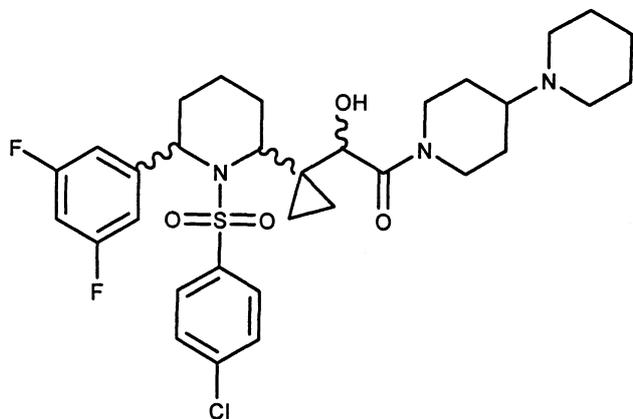
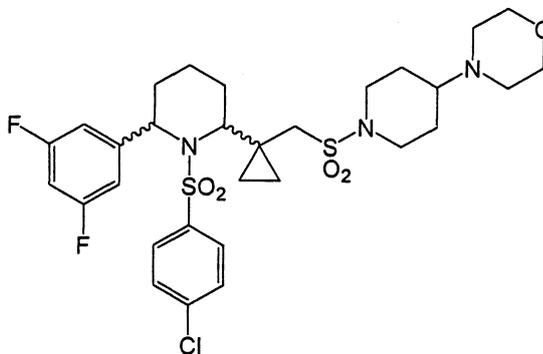
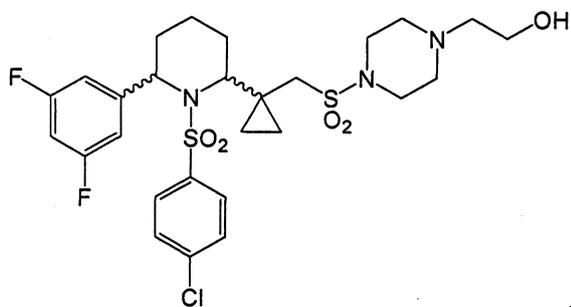
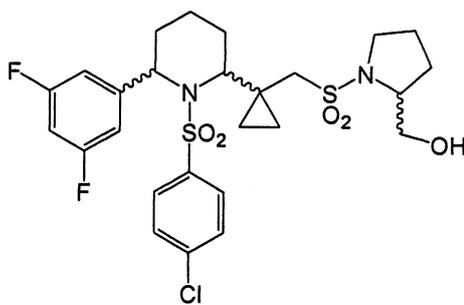
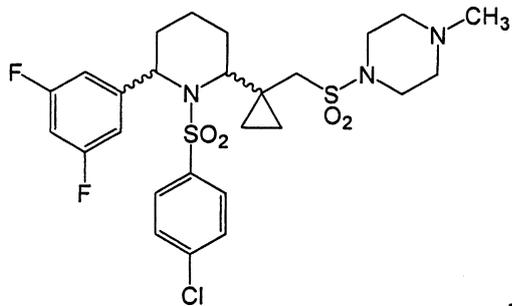
在更另一個具體實施例中，式I化合物係由下列結構式所表示：

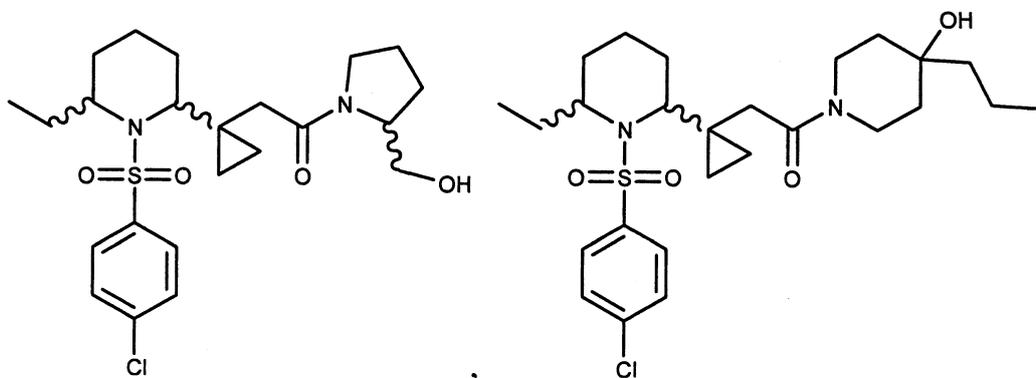
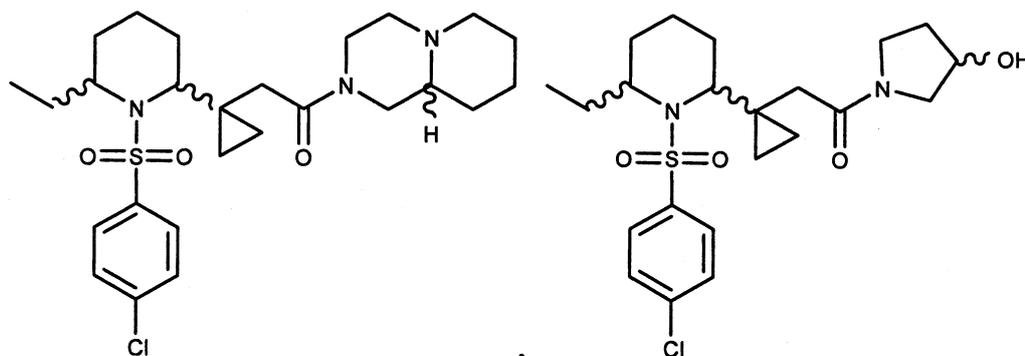
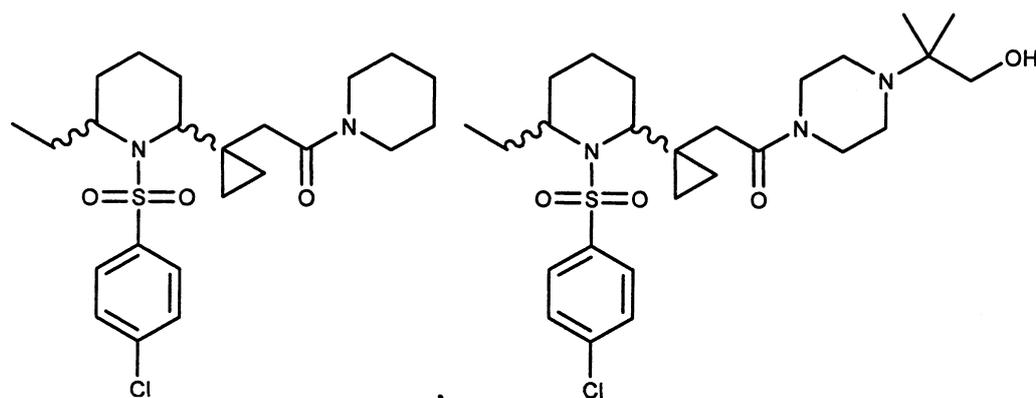
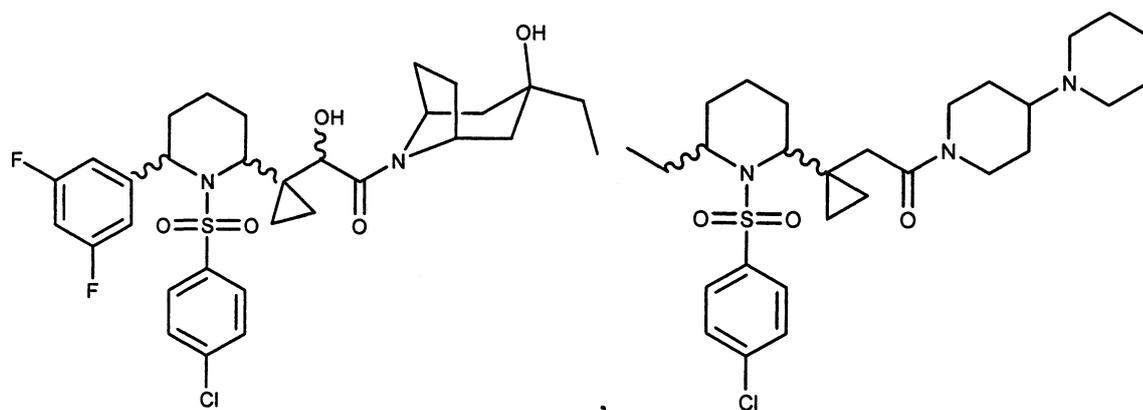


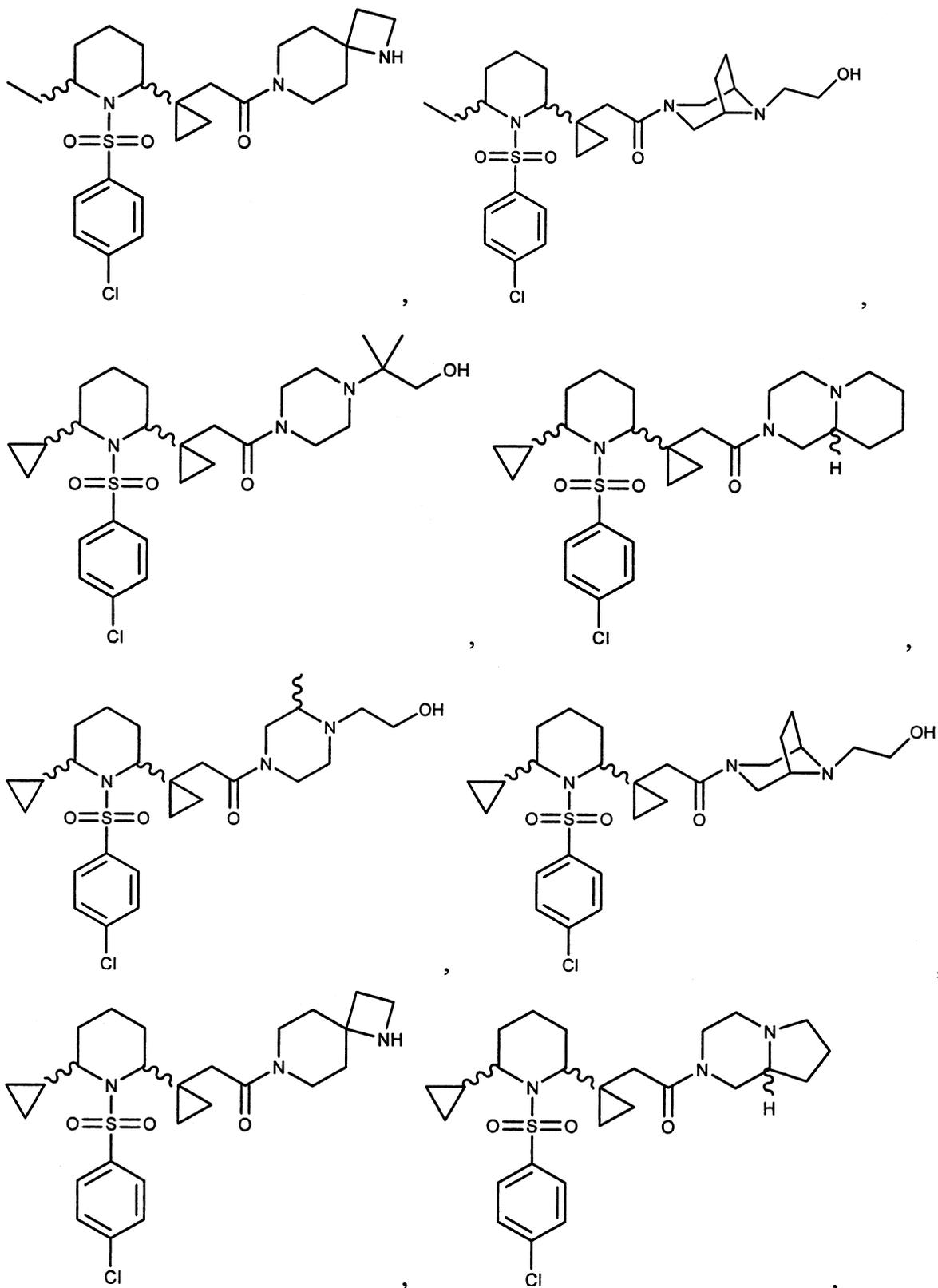
在更另一個具體實施例中，式I化合物係僅能由下列之群選出者：

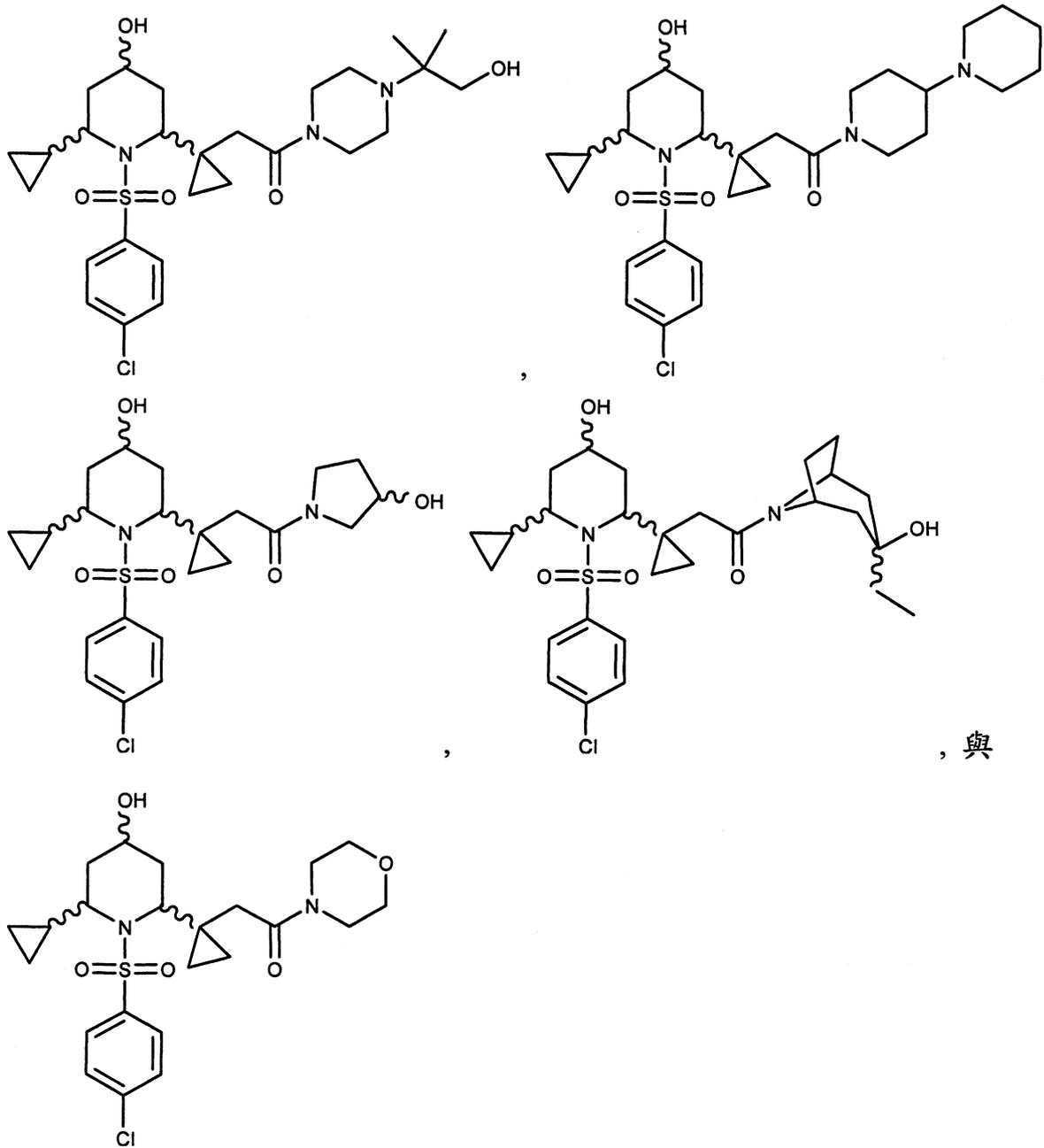






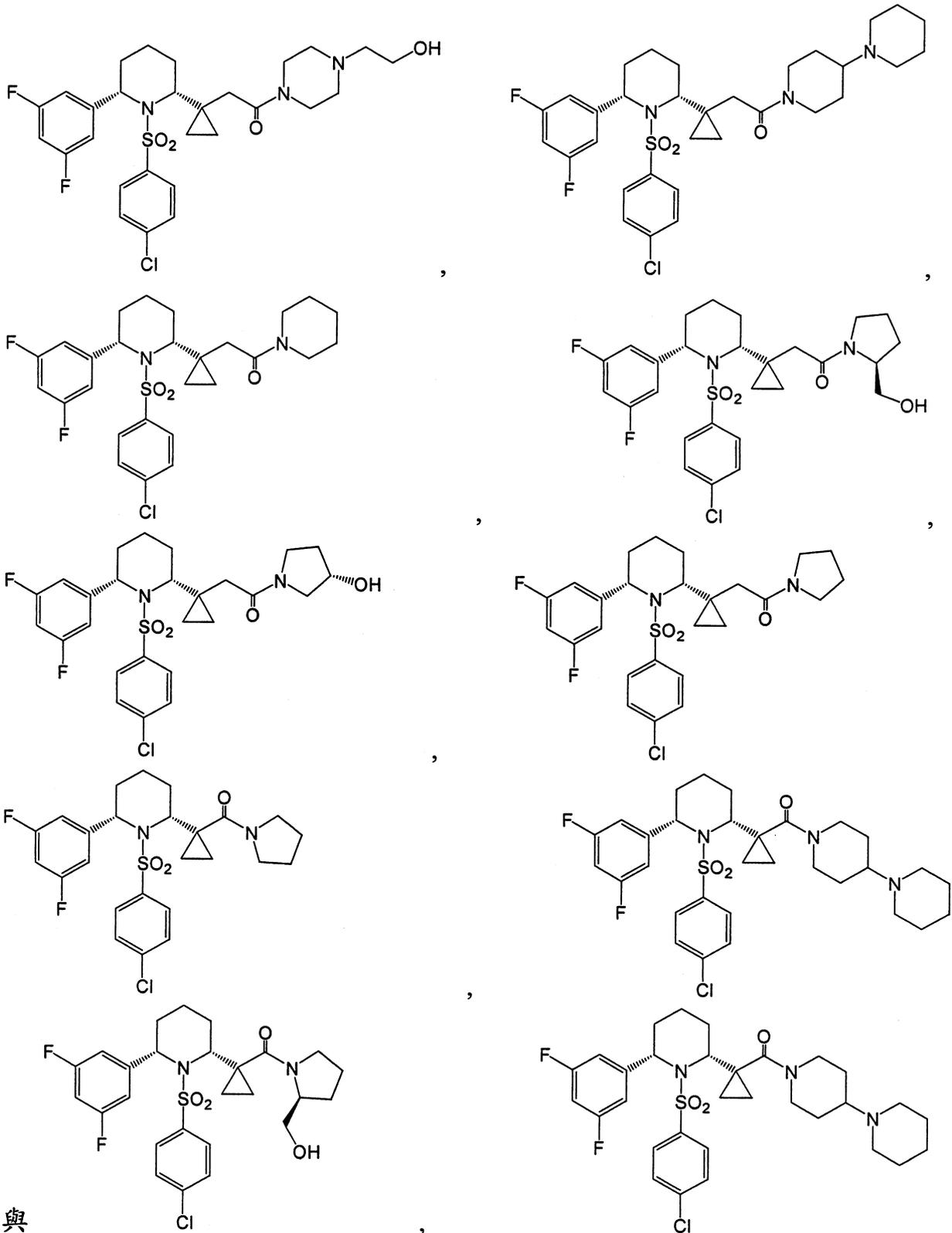




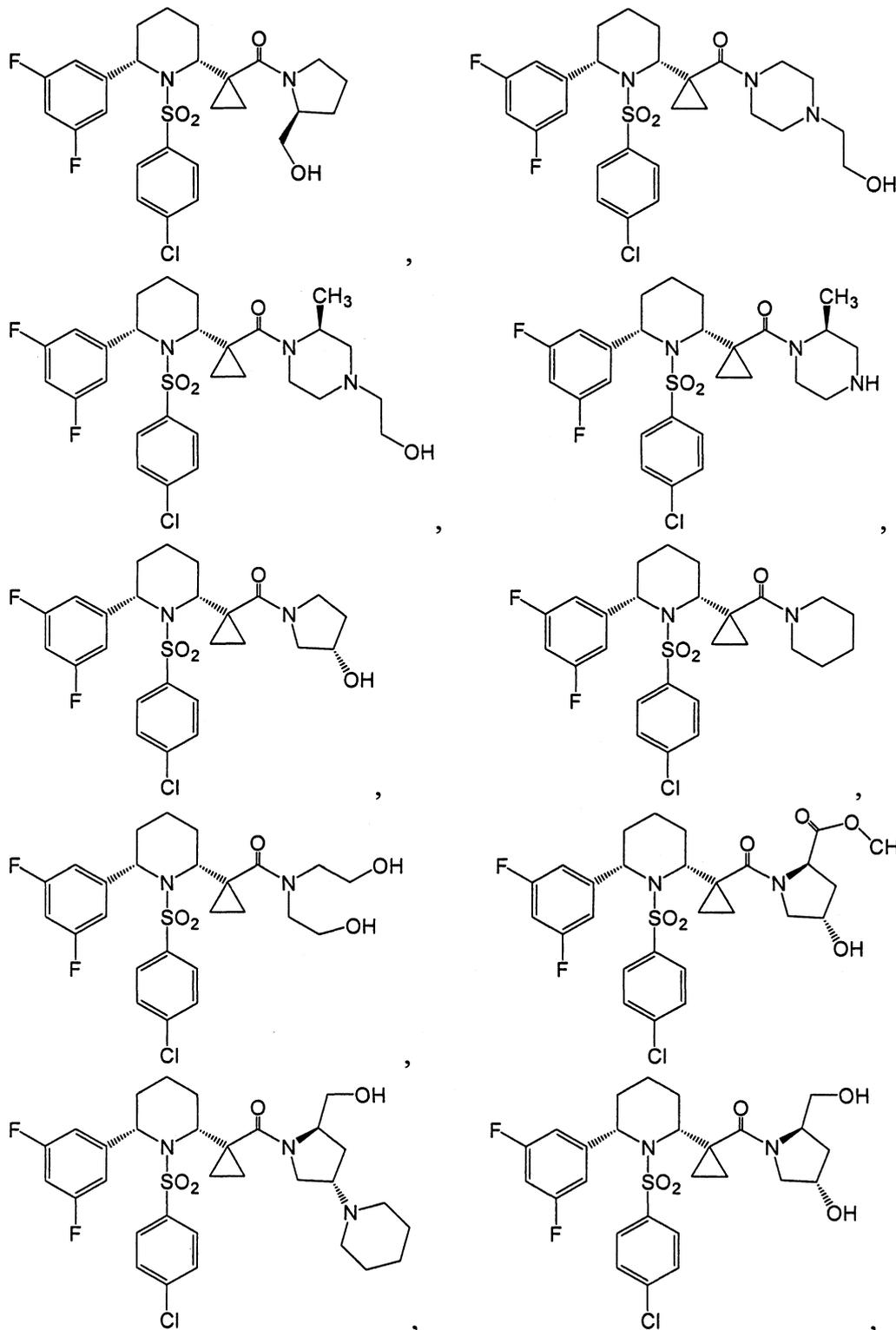


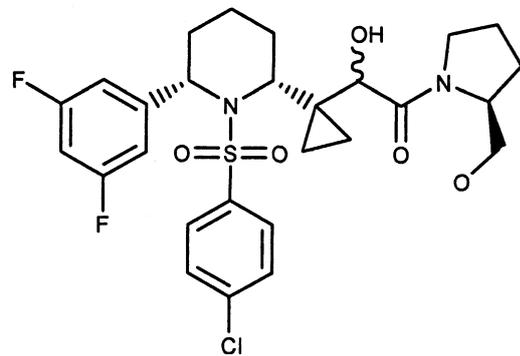
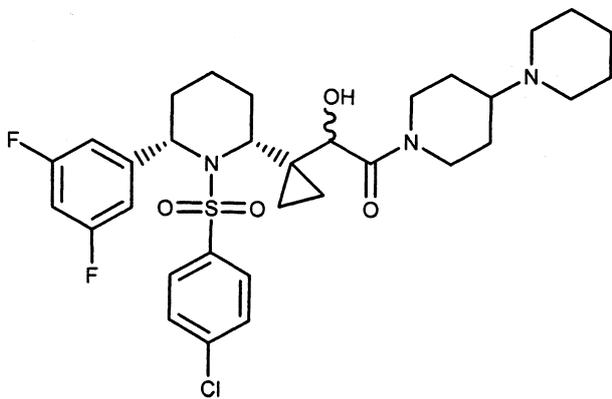
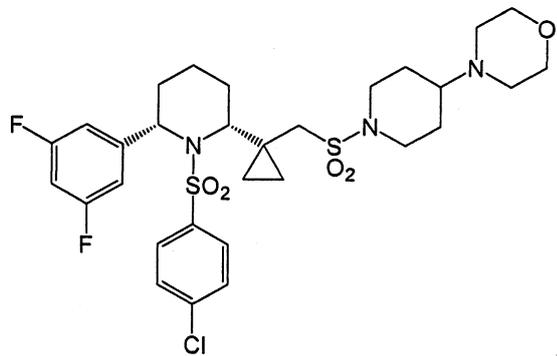
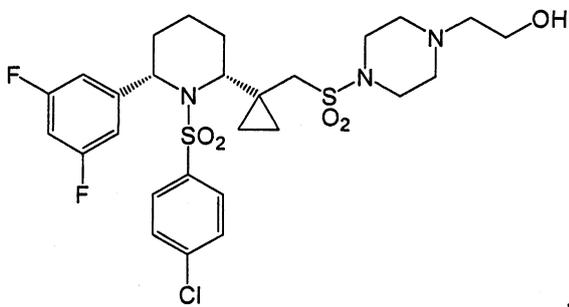
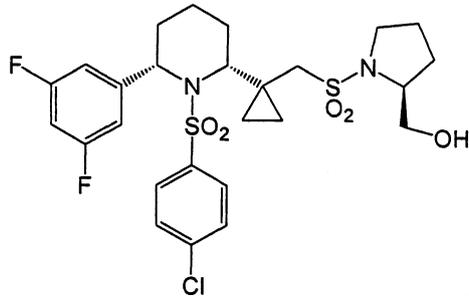
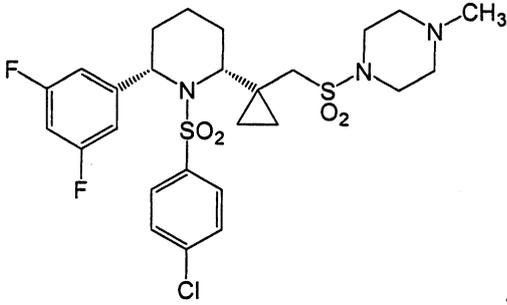
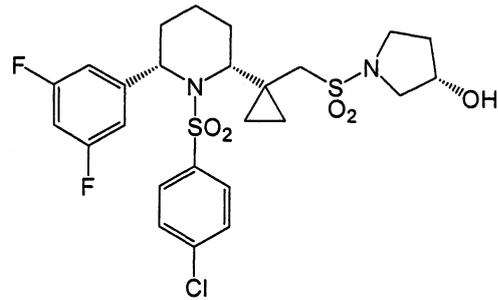
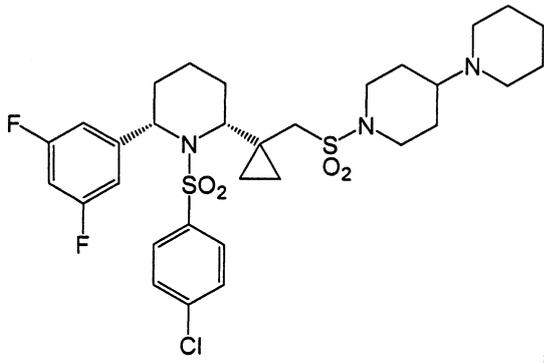
或其立體異構物、醫藥可接受的鹽、溶劑合物與/或酯。

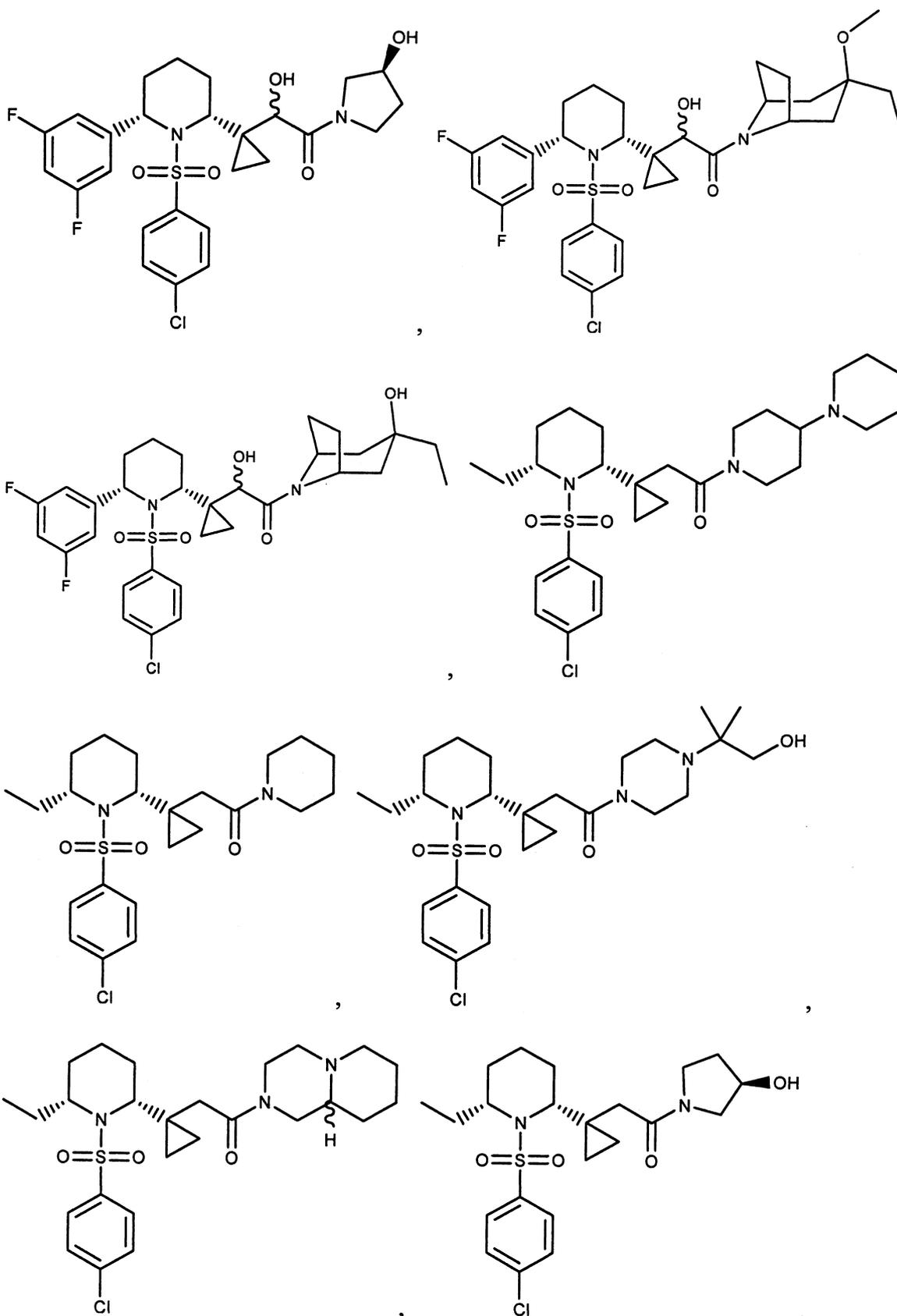
在更另一個具體實施例中，式(I)化合物係僅能由下列之群選出者：

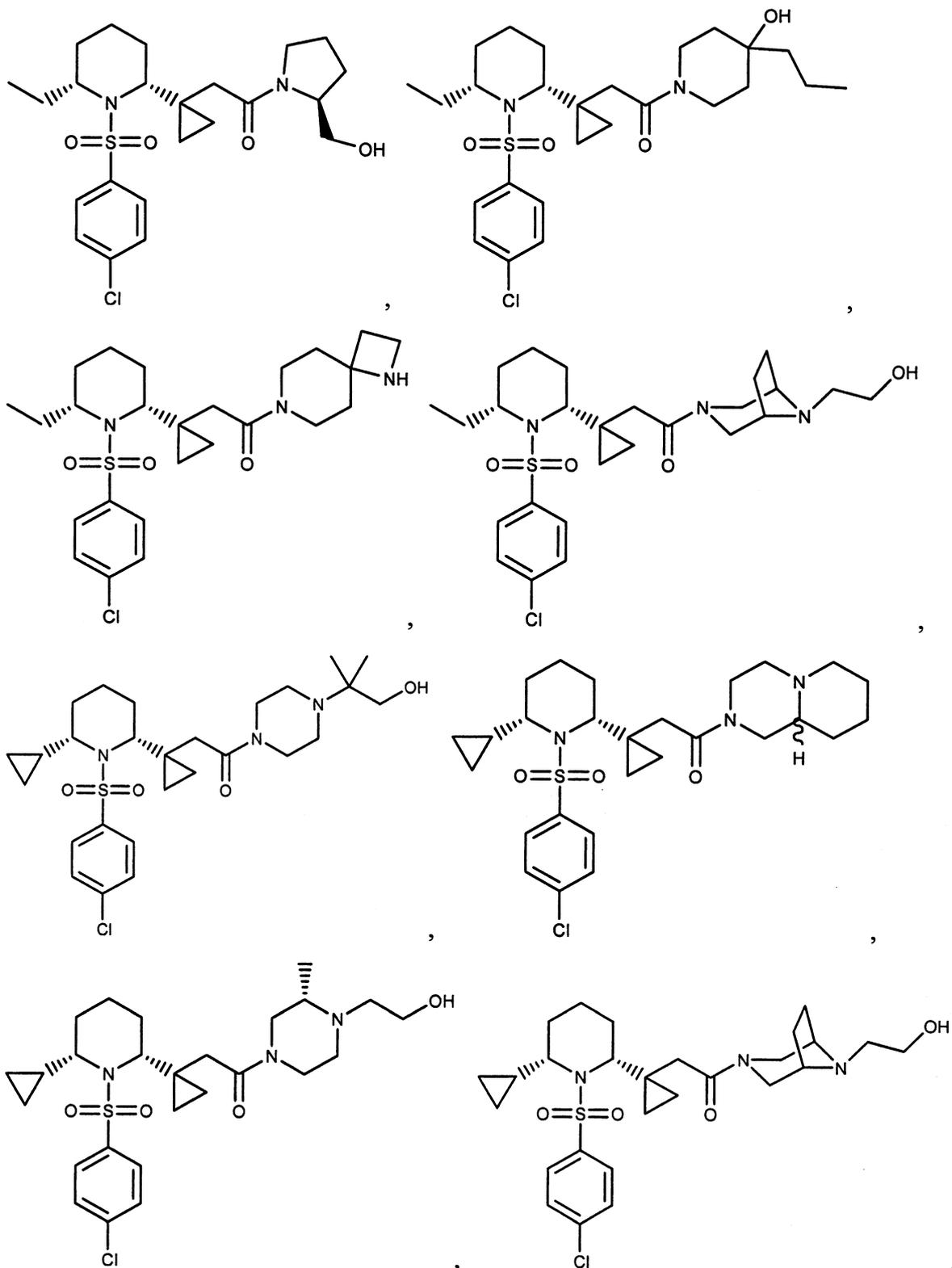


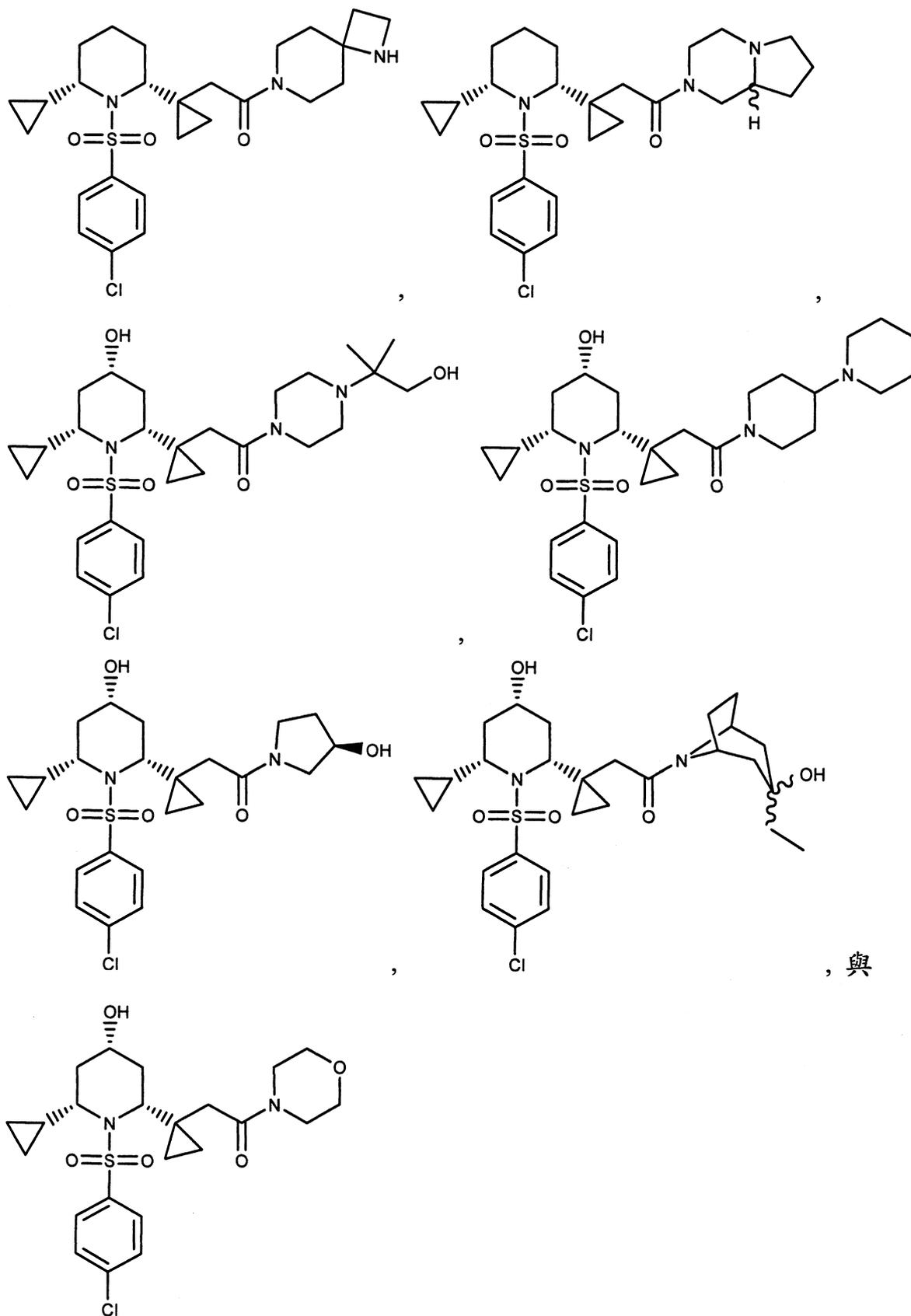
與











或其醫藥可接受的鹽、溶劑合物與/或酯。

每次提及前面有指標的部分，例如「m部分」，表示由

該指標定量之部分。因此，例如該「m部分」之術語表示其量係由「m」之指標所示之部分。

當在上文以及在整個專利說明書中使用時，除非另有說明，否則應了解下列術語具有下列意義：

「AcOH」意指乙酸。

「BOP」意指苯并三唑-1-基氧基-參(二甲基胺基)-磷六氟磷酸鹽。

「cat.」意指催化量。

「Cp」意指環戊二烯基。

「DCE」意指二氯乙烷。

「DCM」意指二氯甲烷。

「DIBAL」意指二異丁基鋁氫化物。

「EDCI」意指1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基羰二亞胺鹽酸鹽。

「Et」意指乙基。

「H₃O⁺」意指酸水溶液。

「HATU」意指*O*-(氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽。

「HOBT」意指1-羥基苯并三唑水合物。

「LAH」意指氫化鋰鋁。

「LDA」意指二異丙基醯胺化鋰。

「MCPBA」意指間-氯基過氧化苄酸。

「Me」意指甲基。

「MsCl」意指甲烷磺醯氯。

「NMM」意指N-甲基嗎福啉。

「t-Bu」意指三級丁基。

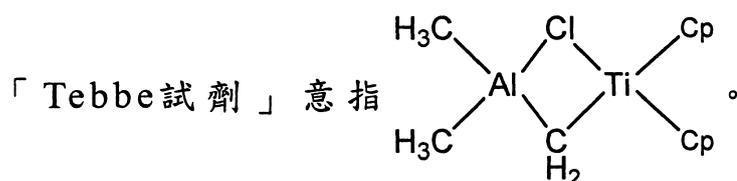
「Ph」意指苯基。

「TBSCI」意指三級丁基二甲基矽烷基氯化物。

「TBSOTf」意指三級丁基二甲基矽烷基三氟甲烷磺酸酯。

「TBS」意指三級丁基二甲基矽烷基。

「TBAF」意指四級丁基銨氟化物。



「TEMPO」意指2,2,6,6-四甲基-1-吡啶基氧基，自由基。

「Tf」意指三氟甲磺酰基。

「THF」意指四氫呋喃。

「TLC」意指薄層色析。

「Ts」意指甲苯磺酰基(亦名為tosyl)。

「病患」包括人類與動物。

「哺乳類」意指人類與其他哺乳類。

「經取代」之術語意指在指定的原子上之一或多個氫係經選取之經指示的基所取代，其限制條件為並未超過該指定原子之存在環境的正常價鍵；而且，該取代產生安定的化合物。取代基與/或變數的組合只有在這種組合會產生安定的化合物時才許可。所謂「安定的化合物」或「安定

的結構」意指該化合物足夠堅強，能由反應混合物中通過分離方式達到有用的純度；而且，也可以調配成有效的治療藥劑。

「視情形取代」之術語意指視情形經特定的基、自由基或部分所取代。

關於化合物之「分離的」或「分離型式」之術語表示該化合物經合成方法或天然來源或其組合而分離後之物理狀態。關於化合物之「純化」或「純化型式」之術語，表示該化合物的物理狀態在由本文所述或熟諳此技藝者熟知的一或多種純化方法取得之後達充分純度，可以藉由本文所述或熟諳此技藝者熟知的標準分析技術定其特徵。

「烷基」意指可以為直或支鏈並在其鏈包括約1至約20個碳原子的脂肪性烴基。較佳的烷基在其鏈包含約1至約12個碳原子。更佳的烷基在其鏈包含約1至約6個碳原子。支鏈意指諸如甲基、乙基或丙基之一或多個低碳數烷基係附著在線性烷基鏈上。「低碳數烷基」意指在可以為直或支鏈之鏈上具有約1至約6個碳原子的基。「經取代的烷基」之術語，意指該烷基可經一或多個可能為相同或不同的取代基所取代，每一個取代基係僅能獨立地由下列之基選出者：鹵基、烷基、芳基、環烷基、氰基、羥基、烷氧基、烷硫基、胺基、-NH(烷基)、-NH(環烷基)、-N(烷基)₂、羧基、-C(O)O-烷基與-S(烷基)。適當烷基之非限制性實例包括，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、三級丁基、正戊基、庚基、壬基、癸基、氟甲基、三氟甲基

與環丙甲基。

「烯基」意指包含至少一個碳-碳雙鍵，而且其可能為直或支鏈並在其鏈包括約2至約15個碳原子的脂肪性烴基。較佳的烯基在其鏈具有約2至約12個碳原子，而更佳的是在其鏈包含約2至約6個碳原子。支鏈意指一或多個諸如甲基、乙基或丙基的低碳數烷基係附著於線性的烯鏈。

「低碳數烯基」意指在可能為直或支鏈之鏈上具有約2至約6個碳原子的鏈。「經取代的烯基」之術語意指該烯基可經一或多個相同或不同的取代基所取代，每一個取代基係僅能獨立地由下列之基選出者：鹵基、烷基、芳基、環烷基、氰基、烷氧基與-S(烷基)。適當的烯基之非限制性實例包括：乙烯基、丙烯基、正丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正戊烯基、辛烯基與癸烯基。

「炔基」意指包含至少一個碳-碳三鍵，而且可能為直或支鏈，並在其鏈包括約2至約15個碳原子之脂肪性烴基。較佳的炔基在其鏈具有約2至約12個碳原子，更佳者在其鏈具有約2至約4個碳原子。支鏈意指一或多個諸如甲基、乙基或丙基之低碳數烷基係附接在線性炔鏈上。「低碳數炔基」意指在可能為直或支鏈的鏈上含約2至約6個碳原子。適當的炔基之非限制實例包括乙炔基、丙炔基、2-丁炔基、3-甲基丁炔基、正戊炔基與癸炔基。「經取代的炔基」之術語意指該炔基可經一或多個可能為相同或不同的取代基所取代，每一個取代基係僅能獨立地由烷基、芳基與環烷基選出者。

「伸烷基」意指經由上述定義的烷基去除一個氫原子所得的雙官能基。伸烷基之非限制實例包括亞甲基(亦即, $-\text{CH}_2-$)、伸乙基(亦即, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$)與伸丙基(亦即, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$)。

「伸烷基(OH)」意指經一或多個-OH基取代之如上定義的伸烷基。伸烷基(OH)的非限制實例包括 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ 等。

「芳基」(有時縮寫為「Ar」)意指包括約6至約14碳原子的芳香族單環或多環系統,較佳者為約6至約10個碳原子。芳香基可以視情形經一或多個可為相同或不同,而且係如本文所定義的「環系統取代基」所取代。適當的芳基之非限制性實例包括苯基與萘基。

「雜芳基」意指單獨的或其組合包括約5至約14個環原子的芳香性單環或多環系統,以約5至約10個環原子較佳,其中一或多個環原子為非碳的元素,例如氮、氧或硫。較佳的雜芳基包含約5至約6個環原子。「雜芳基」可以視情形經可能為相同或不同,而且係如本文所定義之一或多個「環系統取代基」所取代。在雜芳基根名稱之前的氮雜、氧雜或硫雜的字首意指至少分別存在一個做為環原子之氮、氧或硫原子。雜芳基的氮原子可以視情形經氧化成對應的N-氧化物。適當雜芳基之非限制性實例包括吡啶基、吡嗪基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、噻二唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、吡咯基、吡嗪基、三唑基、1,2,4-噻二唑、吡嗪基、噁嗪基、喹啉

基、酞吡基、咪唑[1,2-a]吡啶基、咪唑[2,1-b]噻唑基、苯并呋喃基、吡啶基、氮雜吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、硫苯并吡啶基、喹啉基、硫苯并噻吩基、吡咯吡啶基、咪唑吡啶基、異喹啉基、苯并氮雜吡啶基、1,2,4-三吡基、苯并噻唑基與類似者。

「芳烷基」(或「芳基烷基」)意指其中該芳基與烷基係如前述之芳基烷基。較佳的芳烷基包括低碳數烷基。適當的芳烷基之非限制性實例包括苄基、2-苯乙基與萘甲基。該與親代部分的鍵結係經由烷基。

「烷基芳基」意指其中該烷基與芳基係如前述之烷基芳基。較佳的烷基芳基包括低碳數烷基。適當的烷基芳基之非限制性實例包括鄰-甲苯基、對-甲苯基與二甲苯基。該與親代部分的鍵結係經由芳基。

「環烷基」意指包括約3至約10個碳原子之非芳香性的單或多環系統，較佳者為約5至約10個碳原子。較佳的環烷基環包含約5至約7個環原子。環烷基可以視情形經一或多個可能相同或不同，而且係如上述之「環系統取代基」所取代。適當的單環環烷基之非限制性實例包括環丙基、環戊基、環己基、環庚基與類似者。適當的多環環烷基之非限制性實例包括1-十氫萘、降萘基、金剛烷基與類似者。

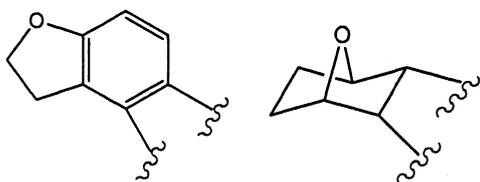
「鹵基」意指氟、氯、溴或碘基。較佳者為氟、氯或溴基，而更佳者為氟與氯基。

「鹵素」意指氟、氯、溴或碘。較佳者為氟、氯或溴，

而更佳者為氟與氯。

「鹵烷基」意指如上述定義之烷基，其中烷基上的一或多個氫原子是經上述定義之鹵基取代。

「環系統取代基」意指附接於芳香性或非芳香性環系統之取代基，其例如將環系統上之可供反應的氫取代。環系統取代基可為相同或不同，其個別係僅能獨立地由下列之基選出者：烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷芳基、芳烯基、雜芳烷基、烷雜芳基、雜芳烯基、羥基、羥烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、醯基、芳醯基、鹵基、硝基、氰基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基、烷磺醯基、芳磺醯基、雜芳磺醯基、烷巰基、芳巰基、雜芳巰基、烷硫基、芳硫基、雜芳硫基、芳烷硫基、雜芳烷硫基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、 Y_1Y_2N- 、 Y_1Y_2N- 烷基-、 $Y_1Y_2NC(O)-$ 與 $Y_1Y_2NSO_2-$ ，其中 Y_1 與 Y_2 可為相同或不同，而且係僅能獨立地由下列之基選出者：氫、烷基、芳基與芳烷基。「環系統取代基」也意指具3至7個環原子的環基，其中1~2個可能是雜原子，其藉同時取代該芳基、雜芳基、雜環烷基或雜環烯基環上之兩個氫原子而附接於芳基、雜芳基、雜環烷基或雜環烯基環。非限制性實例包括：



與類似者。

「環烯基」意指非芳香性的單或多環系統，包括約3至

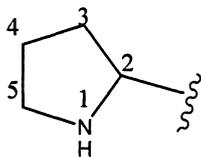
約 10 個碳原子，較佳者為約 5 至 10 個碳原子，其包含至少一個碳-碳雙鍵。較佳的環烯基環包含約 5 至約 7 個環原子。該環烯基可以視情形經一或多個可能為相同或不同，而且係如上定義之「環系統取代基」所取代。適當的單環環烯基之非限制性實例包括：環戊烯基、環己烯基、環庚烯基與類似者。適當的多環環烯基之非限制性實例為降萜烯基。

「雜環烯基」意指非芳香性之包括約 3 至約 10 個環原子的單環或多環基環系統，較佳者為約 5 至約 10 個環原子，其中在環系統的一或多個原子為單獨或合併之例如氮、氧或硫之非碳的元素；而且，其包含至少一個碳-碳雙鍵，或碳-氮雙鍵。在環系統中沒有相鄰的氧與/或硫原子。較佳的雜環烯基環包含約 5 至約 6 個環原子。該雜環烯基根名字前之氮雜、氧雜或硫雜的字首意指分別至少存在一個做為環原子之氮、氧或硫原子。該雜環烯基可以視情形經一或多個環系統取代基所取代，其中「環系統取代基」係如上述之定義。該雜環烯基的氮或硫原子可以視情形氧化成對應的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。適當的單環氮雜雜環烯基之非限制性實例包括 1,2,3,4-氮吡啶基、1,2-二氮吡啶基、1,4-二氮吡啶基、1,2,3,6-四氮吡啶、1,4,5,6-四氮嘧啶、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、2-咪唑啶基、2-吡唑啶基與類似者。適當的氧雜雜環烯基之非限制性實例包括：3,4-二氮-2H-咪喃基、二氮咪喃基、氟基二氮咪喃基與類似者。適當的多環氧雜雜環烯基之非限制性實例為 7-

氧雜雙環并[2.2.1]庚烯基。適當的單環硫雜雜環烯基環之非限制性實例包括二氫硫苯基、二氫硫哌喃基與類似者。

「雜環烷基」意指包括約3至約10個環原子之非芳香性的飽和單環或多環系統，以約5至約10個環原子較佳，其中在環系統中之一或多個原子為例如單獨或其組合之氮、氧或硫之非碳的元素。環系統中沒有相鄰的氧與/或硫原子。較佳的雜環烷基包含約5至約6個環原子。該雜環烷基根名字前之氮雜、氧雜或硫雜的字首意指分別至少存在一個做為環原子之氮、氧或硫原子。該雜環烷基可以視情形經一或多個「環系統取代基」所取代，其可能在碳與/或雜原子上且為相同或不同，而且係如本文所定義者。雜環烷基的氮或硫原子可以視情形經氧化成對應的N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。適當的單環雜環烷基環的非限制性實例包括六氫吡啶基、吡咯啉基、六氫吡啶基、嗎福啉基、硫嗎福啉基、噻唑啉基、1,3-二噁啉基、1,4-二噁啉基、四氫呋喃基、四氫硫苯基、四氫硫哌喃基與類似者。

我們應了解，在本發明之含雜原子的環系統中，在與N、O或S鄰接的碳原子上不存在羥基，而且在與另外的雜原子鄰接的碳上沒有N或S基。因此，例如在下述之環中：



在標示2與5的碳上未直接附著-OH。

「芳雜環烷基」意指衍生自融合芳基與雜環烷基的基，其中該芳基與雜環烷基環共用兩個原子，而且該共用的環原子可以二者皆為碳，或者當一或多個雜原子為氮時，則一或全部二個原子皆可為氮。適當的芳雜環烷基的非限制性實例包括：二氫苯并呋喃、二氫異苯并呋喃、二氫吲哚與二氫異吲哚。該與親代部分的鍵結係經由雜環烷基環。

「芳環烷基」意指衍生自融合的芳基與環烷基之基，其中該芳基與環烷基環具有兩個共同的碳原子。較佳的芳環烷基為那些其中芳基為苯基而且環烷基包括約5至約6個環原子者。該芳環烷基可以視情形經一或多個環系統取代基所取代，其中「環系統取代基」係如上文定義者。適當的芳環烷基之非限制性實例包括：1,2,3,4-四氫萘基與類似者。該與親代部分的鍵結係經由非芳香性碳原子。

「環烷芳基」意指如本文所述之有關芳環烷基者之衍生自融合的芳環烷基之基，但是該與親代部分的鍵結係經由芳香性碳原子。

「雜芳環烷基」意指如本文定義之衍生自融合的雜芳基與環烷基之基，其中該雜芳基與環烷基環具兩個共同的碳原子。較佳的雜芳環烷基為那些其中之雜芳基包括約5至約6個環原子，而環烷基包括約5約至6個環原子者。該雜芳基前之氮雜、氧雜或硫雜的字首意指分別至少存在一個做為環原子之氮、氧或硫原子。該雜芳環烷基可以視情形經一或多個環系統取代基取代，其中「環系統取代基」係如上文定義者。該雜芳環烷基之雜芳基部分的氮原子，可

以視情形氧化成對應的N-氧化物。適當的雜芳環烷基之非限制性實例包括：5,6,7,8-四氫喹啉基、5,6,7,8-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫喹啶基、5,6,7,8-四氫喹啉基、4,5,6,7-四氫-1H-苯并咪唑基、4,5,6,7-四氫苯并呋唑基、1H-4-氧雜-1,5-二氮雜-萘-2-酮基、1,3-二氫咪唑-[4,5]-吡啶-2-酮基與類似者。該與親代部分的鍵結係經由非芳香性碳原子。

「環烷雜芳基」意指衍生自如本文所述有關雜芳環烷基的融合雜芳環烷基之基，但是該與親代部分的鍵結係經由芳香性碳原子。

「芳烯基」意指其中該芳基與烯基係如前述之芳基烯基。較佳的芳烯基包含低碳數烯基。適當的芳烯基之非限制性實例包括2-苯乙烯基與2-萘乙烯基。該與親代部分的鍵結係經由烯基。

「芳炔基」意指其中該芳基與炔基係如前述之芳基炔基。較佳的芳炔基包含低碳數炔基。該與親代部分的鍵結係經由炔基。適當的芳炔基之非限制性實例包括苯乙炔基與萘乙炔基。

「雜芳烷基」(或「雜芳基烷基」)意指其中該雜芳基與烷基係如前述之雜芳基烷基。較佳的雜芳烷基包含低碳數烷基。適當的芳烷基之非限制性實例包括吡啶甲基、2-(呋喃-3-基)乙基與喹啉-3-基甲基。該與親代部分的鍵結係經由烷基。

「雜芳烯基」意指其中該雜芳基與烯基係如前述之雜芳

基烯基。較佳的雜芳烯基包含低碳數烯基。適當的雜芳烯基之非限制性實例包括2-(吡啶-3-基)乙烯基與2-(喹啉-3-基)乙烯基。該與親代部分的鍵結係經由烯基。

「雜芳炔基」意指其中該雜芳基與炔基係如前述之雜芳基炔基。較佳的雜芳炔基包含低碳數炔基。適當的雜芳炔基之非限制性實例包括吡啶-3-基乙炔基與喹啉-3-基乙炔基。該與親代部分的鍵結係經由炔基。

「羥烷基」意指其中烷基係如前述之HO-烷基-基。較佳的羥烷基包含低碳數烷基。適當的羥烷基之非限制性實例包括羥甲基與2-羥乙基。

「醯基」意指H-C(O)-、烷基-C(O)-、烯基-C(O)-、炔基-C(O)-、環烷基-C(O)-、環烯基-C(O)-或環炔基-C(O)-基，其中該不同的基係如前述。該與親代部分的鍵結係經由羰基。較佳的醯基包含低碳數烷基。適當的醯基之非限制性實例包括：甲醯基、乙醯基、丙醯基、2-甲基丙醯基、丁醯基與環己醯基。

「芳醯基」意指芳基-C(O)-基，其中該芳基係如前述。該與親代部分的鍵結係經由羰基。適當的基之非限制性實例包括：苄醯基與1-與2-萘醯基。

「雜芳醯基」意指雜芳基-C(O)-基，其中該雜芳基係如前述。適當的基之非限制性實例包括菸鹼醯基與吡咯-2-基羰基。該與親代部分的鍵結係經由羰基。

「烷氧基」意指烷基-O-基，其中該烷基係如前述。適當的烷氧基之非限制性實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧

基、異丙氧基、正丁氧基與庚氧基。該與親代部分的鍵結係經由醚的氧。

「芳氧基」意指芳基-O-基，其中該芳基係如前述。適當的芳氧基之非限制性實例包括苯氧基與萘氧基。該與親代部分的鍵結係經由醚的氧。

「芳烷氧基」意指芳烷基-O-基，其中該芳烷基係如前述。適當的芳烷氧基之非限制性實例包括苄氧基與1-或2-萘甲氧基。該與親代部分的鍵結係經由醚的氧。

「烷胺基」意指-NH₂或-NH₃⁺基，其中氮上之一或多個氫原子係經如上文定義之烷基取代。

「芳胺基」意指-NH₂或-NH₃⁺基，其中氮上之一或多個氫原子係經如上文定義之芳基取代。

「烷硫基」意指烷基-S-基，其中該烷基係如前述。適當的烷硫基之非限制性實例包括甲硫基、乙硫基、異丙硫基與庚硫基。該與親代部分的鍵結係經由硫。

「芳硫基」意指芳基-S-基，其中該芳基係如前述。適當的芳硫基之非限制性實例包括苯硫基與萘硫基。該與親代部分的鍵結係經由硫。

「芳烷硫基」意指芳烷基-S-基，其中該芳烷基係如前述。適當的芳烷硫基之非限制性實例為苄硫基。該與親代部分的鍵結係經由硫。

「烷氧羰基」意指烷基-O-C(O)-基。適當的烷氧羰基之非限制性實例包括甲氧羰基與乙氧羰基。該與親代部分的鍵結係經由羰基。

「芳氧羰基」意指芳基-O-C(O)-基。適當的芳氧羰基之非限制性實例包括苯氧羰基與萘氧羰基。該與親代部分的鍵結係經由羰基。

「芳烷氧羰基」意指芳烷基-O-C(O)-基。適當的芳烷氧羰基之非限制性實例為包括苄氧羰基。該與親代部分的鍵結係經由羰基。

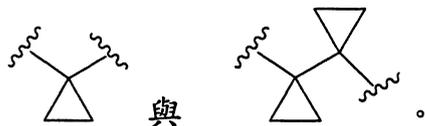
「烷磺醯基」意指烷基-S(O₂)-基。較佳的基是那些其中該烷基為低碳數烷基者。該與親代部分的鍵結係經由磺醯基。

「烷巰基」意指烷基-S(O)-基。較佳的基是那些其中烷基為低碳數烷基者。該與親代部分的鍵結係經由巰基。

「芳磺醯基」意指芳基-S(O₂)-基。該與親代部分的鍵結係經由磺醯基。

「芳巰基」意指芳基-S(O)-基。該與親代部分的鍵結係經由巰基。

「環伸烷基」之術語表示在具有環基之伸烷基的相同碳原子上進行取代。非限制性實例包括：



我們也應了解在本文的內文、圖式、實例與表格中，任何具有未滿足的價鍵之雜原子，係經假定附接於可滿足價鍵的充分數量的碳原子。

當化合物中的官能基稱做「保護的」時，此意指該基屬修飾型式，以便當該化合物進行反應時可以使該保護的位

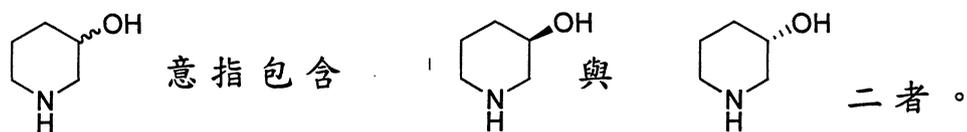
置免於不必要的副反應。適當的保護基可由一般熟諳此技藝者以及參考標準教課書來確認，其例諸如 T. W. Greene 等，*Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), Wiley, New York，其全文並列於本文供參考。

當任何變體(例如，芳基、雜環、 R^3 等)在任何成分或在式 I 中出現超過一次時，其每一次出現時的定義和其他每一次出現時的定義各自獨立。

當提及化合物各部分的數目時(例如，取代基、基或環)，除非有其他說明，否則「一或多個」與「至少一個」之用詞意指當化學上允許時，可以有儘可能多的部分；而且決定此種部分之最大數目是熟諳此藝者所熟知。

當在本文使用時，「組合物」之術語是要涵蓋包括特定量之特定成分的產物，以及任何直接或間接由特定量之特定成分的組合所形成的產物。

做為鍵結之波浪線 \sim 通常指示例如包含 (R)-與 (S)-立體化學之可能的異構物之混合物或二者之一。例如



本文也涵蓋本發明化合物之前藥與溶劑合物。「前藥」之術語當在本文使用時，象徵藥物前趨物之化合物，其當施用於患者時，會受代謝或化學過程進行化學轉化而產生式 I 化合物，或其鹽與/或溶劑合物。前藥的討論提供在 T. Higuchi 與 V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) A.C.S. Symposium Series 第 14 卷，以及在

Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche 主編, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 二者皆藉此並列於本文供參考。

「溶劑合物」意指本發明化合物與一或多種溶劑分子的物理結合。該物理結合涉及不同程度的離子與共價鍵結，包括氫鍵。在某些實例中，該溶劑合物能夠被分離，例如當在結晶固體之結晶格中併入一或多個溶劑分子時。「溶劑合物」涵蓋所有溶液相與可分離的溶劑合物。適當的溶劑合物之非限制性實例包括乙醇合物、甲醇合物與類似者。「水合物」為其中溶劑分子係 H_2O 的溶劑合物。

「有效量」或「治療有效量」是要說明本發明之化合物或組合物的量足以抑制 γ -分泌酶，並因此在適當的病患身上產生所需療效。

式I化合物也形成為本發明範疇所涵蓋的鹽。當本文提及式I化合物時，除非另有說明，否則應當了解也包括針對其鹽類。「鹽類」之術語當在本文使用時，象徵與無機與/或有機酸形成的酸性鹽，以及與無機與/或有機鹼形成的鹼性鹽。此外，當式I化合物包含諸如但不限於吡啶或咪唑之鹼性部分，以及包含諸如但不限於羧酸之酸性部分時，則可能形成兩性離子（「內部鹽」）；而且，也為本文所用的「鹽類」之術語所包括。儘管也可以用其他鹽類，但是以醫藥可接受的（例如，無毒、生理上可接受的）鹽類較佳。式I化合物的鹽類可以例如，藉式I化合物與諸如相等量之特定量的酸或鹼，在鹽類會形成沈澱的媒介中，或

在水性媒介中進行反應，隨之進行冷凍乾燥而形成。

做為範例的酸加成鹽包括乙酸鹽、己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苜酸鹽、苯磺酸鹽、亞硫酸鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦二酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、三甲基乙酸鹽、丙酸鹽、柳酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、磺酸鹽(諸如那些本文所述者)、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽(亦名為tosylate)、十一烷酸鹽與類似者。此外，對於一般認為適於由鹼性醫藥化合物形成醫藥上可用的鹽類之酸的討論請參照例如P. Stahl等, Camille G.(編者)*Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*.(2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge等, *Journal of Pharmaceutical Sciences*(1977) 66 (1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics*(1986) 33 201-217; Anderson等, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; 以及在*The Orange Book*(在Food & Drug Administration, Washington, D. C.的網站)。這些揭示都藉此並列於本文供參考。

做為範例的鹼性鹽包括銨鹽，諸如鈉、鋰與鉀鹽之鹼金

屬鹽，諸如鈣與鎂鹽之鹼土金屬鹽，與諸如苯基苯氧甲烯、二環己胺、哈八胺(hydrabamine)(與N,N-雙(去氫松香基)乙烯二胺形成者)、N-甲基-D-葡萄糖胺、N-甲基-D-葡萄糖醯胺、三級丁胺之有機鹼(例如有機胺)形成的鹽，以及與諸如精胺酸、離胺酸與類似者之胺基酸形成的鹽。鹼性的含氮基可以利用下列藥劑加以四級化，諸如低碳數鹵化烷(例如，甲基、乙基、丙基與丁基之氯化物、溴化物與碘化物)、硫酸二烷酯(例如，硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯與二戊酯)、長鏈鹵化物(例如，十二烷基、肉桂基、肉荳蔻基與硬脂基之氯化物、溴化物與碘化物)、芳烷基鹵化物(例如，苄基與苯乙基溴化物)與其他者。

所有此類的酸鹽與鹼鹽皆欲做為本發明範疇之生理上可接受的鹽，而且我們認定所有酸與鹼鹽與為本發明目的之對應化合物的自由態型式等同。

具有羧酸基的本發明化合物可以與醇形成醫藥上可接受的酯。適當的醇之實例包括甲醇和乙醇。

依此，具有羥基之本發明化合物可以與例如乙酸之羧酸形成醫藥上可接受的酯。

式I化合物及其鹽、溶劑合物與前藥可以存在互變異構物型式(例如做為醯胺或亞胺醚)。所有此類互變異構物型式皆涵蓋於此做為本發明之部分。

所有本發明化合物(包括那些本化合物之鹽、溶劑合物與前藥，以及前藥之鹽與溶劑合物)的立體異構物(例如，幾何異構物、光學異構物與類似者)，諸如那些可能因不

同取代基上之不對稱性碳而存在者，包括鏡像異構物型式（即使沒有不對性碳也可能存在）、轉動子型式，轉阻異構物與非鏡像異構物型式，皆為本發明範疇所涵蓋。本發明化合物之個別立體異構物可以例如實質上不存在其他異構物，或可能混合成例如消旋混合物，或與所有其他的或其他選用的立體異構物混合。本發明之對掌性中心可具有 *IUPAC* 1974 Recommendations 定義之 S 或 R 組態。「鹽」、「溶劑合物」、「前藥」與類似者等術語之用途，等同適用於本發明化合物之鏡像異構物、立體異構物、轉動子、互變異構物、消旋混合物或前藥之鹽、溶劑合物與前藥。

式 I 化合物之多型性與式 I 化合物之鹽、溶劑合物與/或前藥亦為本發明所涵蓋。

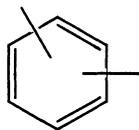
在本專利說明書與/或請求項當中之任何式子、化合物、部分或化學式除非具未滿足的價鍵，否則皆經認定具有可滿足該價鍵必要數目之氫原子。

根據本發明之化合物具藥理性質，特別是式 I 化合物可用來治療或預防神經退化性疾病，諸如阿茲海默症與其他和類澱粉蛋白儲存有關的疾病。

熟諳此技藝者會了解「神經退化性疾病」之術語具有一般接受的醫學意義，並說明因為神經元功能異常造成的疾病與病情，包括神經元死亡與神經傳遞物或神經毒素之不正常釋放。在此實例中也包括所有因不正常量的 β 類澱粉蛋白造成之疾病。此類疾病的實例包括但不限於阿茲海默症、與年紀有關的痴呆、大腦或全身類澱粉變性、具類澱

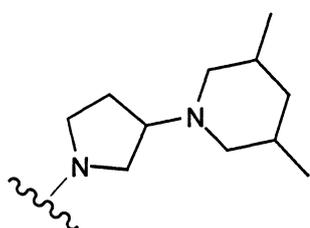
粉變性的遺傳性腦出血與唐氏症。

畫入環系統的直線，其例諸如：

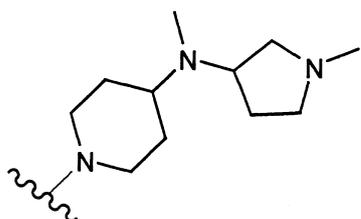
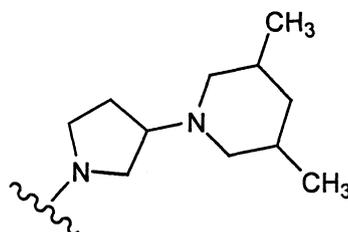


指示所畫的線(鍵結)可能附接於任何可經取代的環碳原子上。

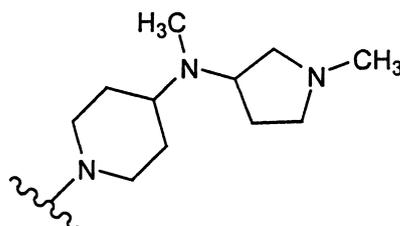
正如此技藝所熟知者，由其中在該鍵結終端沒有畫任何部分之特定原子所畫出來的鍵顯示有一甲基經由那個鍵而鍵結於該原子。例如：



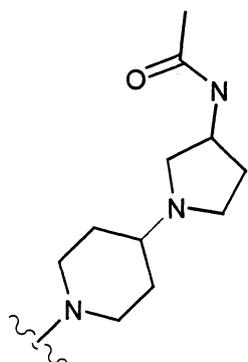
代表



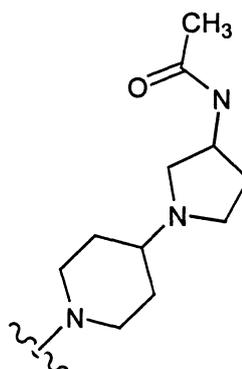
代表



與



代表



式I化合物可藉熟諳此技藝者熟知之不同方法，與下述

之方法製成。

醫藥組合物可以包括一或多種式I化合物。為了由本發明所述化合物製備醫藥組合物，可採用固體或液體之惰性的醫藥可接受載體。固體型式製劑包括粉末、錠劑、分散性顆粒、膠囊、扁囊與栓劑。粉末與錠劑可以包括由約5至約95%的活性化合物。適當的固體載劑係此技藝所知，例如碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、蔗糖或乳糖。錠劑、粉末、扁囊與膠囊可做為適於口服之固體劑型使用。醫藥可接受的載體之實例與不同組合物的製造方法，可參考A. Gennaro(編者), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18版, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 並列於本文供參考。

液體型式製劑包括溶液、懸浮液與乳化液。可能有人提到以水或水-丙二醇溶液做為例如非經腸注射之實例，或添加甜味劑與色度混濁劑做為口服溶液、懸浮液與乳化液。液體型式製劑也可以包括鼻內施用的溶液。

適於吸入的氣溶膠製劑，可以包括溶液與粉末型式的固體，其可以合併醫藥可接受的載體，其例諸如氮之惰性壓縮氣體。

本文也包括使用之前不久才轉化成液體型式製劑之供口服或非經腸施用的固體型式製劑。此類液體型式包括溶液、懸浮液與乳化液。

本發明化合物也可以穿皮輸送。該穿皮組合物可以包括的型式為乳霜、乳液、氣溶膠與/或乳化液，而且也可以

包含在如傳統之為此目的之基質或儲存囊型式之穿皮貼片中。

該醫藥製劑也可以調配成單位劑型。在此型式時，該製劑會分成適當大小之包含例如達成所需目的之有效量的適當量活性化合物之單位劑型。

在單位製劑中之活性化合物的量，根據特定應用可以由約0.01 mg至約1000 mg做調整，較佳者為由約0.01 mg至約750 mg，更佳者為由約0.01 mg至約500 mg，最佳者為由約0.01 mg至約250 mg。

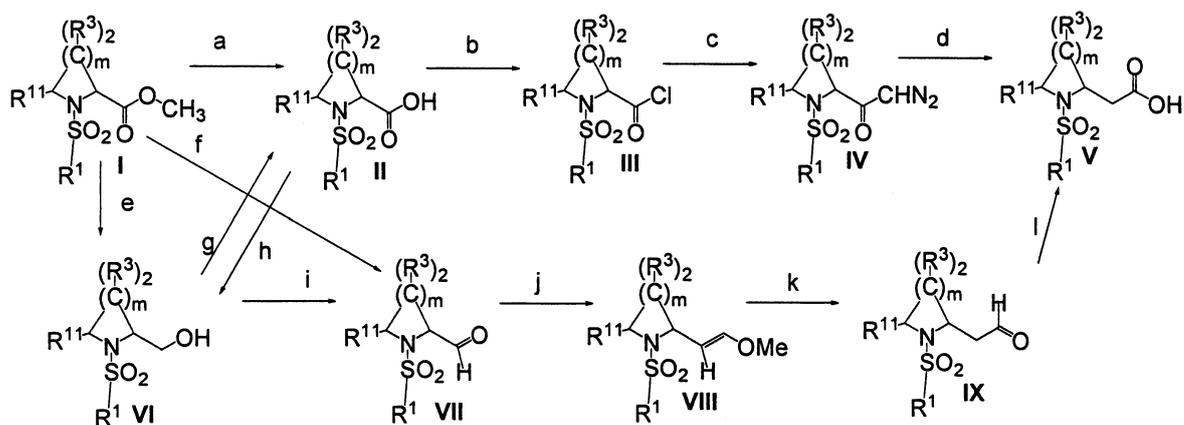
確實的使用劑量可能視接受治療之病人的需要與病情嚴重性而定。決定特定病情之適當劑量，也屬於本發明之技藝。為方便起見，可依照需要將總日劑量進行分配並分成多份施用。

本發明化合物與/或其醫藥可接受的鹽之施用量與頻率將由負責的醫師根據其判斷，考慮諸如病患的年齡、病情與體積以及接受治療之病症的嚴重性而做調控。口服時之典型的推薦日劑量範圍為由約0.04 mg/天至約4000 mg/每天，分成一到四次服用。

本發明之代表性化合物包括但不限於實例1-24之化合物。

式I化合物可採用熟諳此技藝者熟知之不同方法以及藉下述方法製成。

一般圖式1A：在R²形成-(C₀-C₁₂)伸烷基鏈



反應步驟

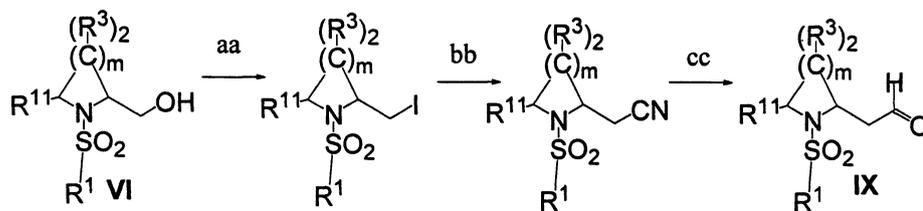
- (a) NaOH/H₂O/EtOH 或 THF/LiOH/H₂O
- (b) (C(O)Cl)₂/DCM/DMF(cat.) 或 SOCl₂/溶劑
- (c) 偶氮甲烷
- (d) Ag⁺/H₂O/有機共溶劑
- (e) LAH
- (f) DIBAL
- (g) RuCl₃(cat.)/NaIO₄
- (h) 二硼烷
- (i) Dess-Martin 或 Swern 氧化條件 (例如在下列中說明者: Dess, D. B., Martin, J. C. *J. Org. Chem.*, 1983, 第 48 卷, 4155 頁; Omura, K., Swern, D. *Tetrahedron*, 1978, 第 34 卷, 1651 頁; 二份參考資料皆全文並列於本文供參考)
- (j) 甲氧甲基三苯磷溴化物 (或氯化物)/鹼
- (k) H₃O⁺
- (l) NaClO₂

酯 I 可以例如藉美國系列號碼 10/358,898(化合物 19)所述方法製成，該應用全文並列於此供參考。化合物 I 可以藉直接水解(亦即，步驟(a))或藉其中酯 I 是在步驟(e)還原成醇 VI，隨之在步驟(g)氧化 VI 之兩步驟方法轉化成羧酸 II。化合物 II 之羧酸支鏈可以利用 Arndt-Eistert 合成方法，例如 W. E. Bachmann, *Org. React.* 1, 38-39, 1942 所述(其全文並列於此供參考)經中間體 III 與 IV 加以證實，藉此提供經證實的羧酸 V。化合物 V 之羧酸支鏈可以重複地藉 Arndt-Eistert 合成步驟(亦即，利用化合物 V 做為起始材料，然後連續應用步驟(b)、(c)與(d))進一步證實。藉此方式重複 Arndt-Eistert 合成步驟，可以製備任何所需長度之伸烷基鏈(例如，下述之一般圖式 1B)。

替代地，可藉由製備醛 VII 進行證實，其若非利用 DIBAL 還原化合物 I (亦即，步驟(f))即是藉在步驟(i)氧化醇 VI。醇 VI 可以藉在步驟(e)還原化合物 I，或藉在步驟(h)還原化合物 II 而製成。然後，可令醛 VII 在 Wittig 反應條件(例如，步驟(j))反應形成烯醇醚 VIII，其反過來可經水解成醛 IX(例如，步驟(k))。

在醛 IX 之替代合成反應中，首先可將醇 VI 轉化成碘化物，例如藉三苯膦與碘之合併(一般圖式 1Aa)。後續再以氰基取代碘基，並以 DIBAL 還原生成的腈，便可提供醛 IX。

一般圖式 1Aa：醛 IX 之替代合成方法



反應步驟

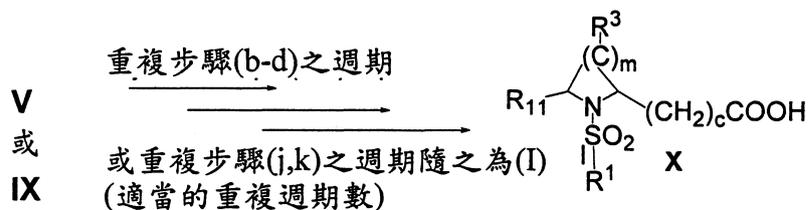
(aa) PPh_3/I_2

(bb) $n\text{-Bu}_4\text{NCN}$

(cc) DIBAL

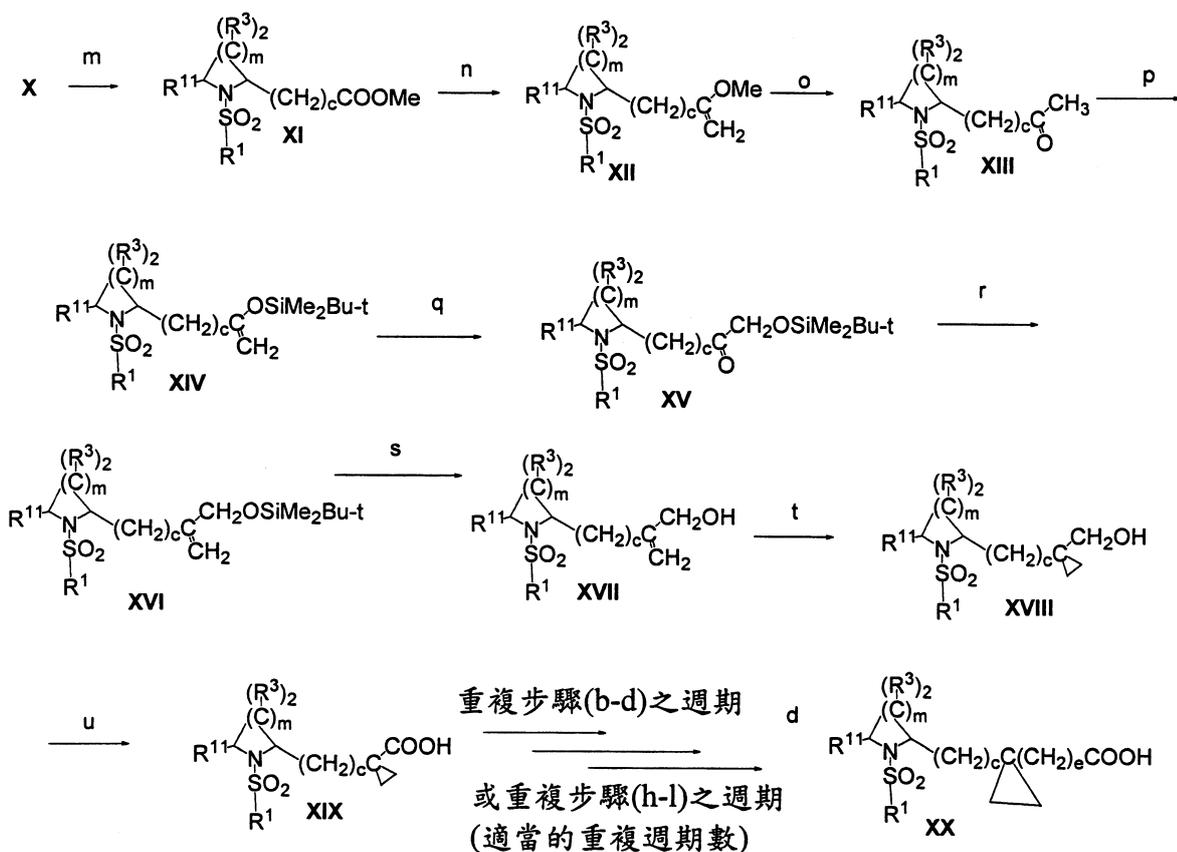
利用 Wittig 反應條件進行之相同的證實週期，可以由醛 IX 開始而重複，或可將醛 IX 氧化成對應的酸 V，並藉重複上述之 Arndt-Eistert 合成步驟進一步證實，藉此提供以下之圖式 1B 之化合物 X。

一般圖式 1B：羧酸支鏈之重複證實



當然，一般圖式 1A 的起始材料 I 只是很多可能用來製備根據式 I 之化合物的起始材料之一。例如，在一般圖式 1A 與 1B 中所述的證實反應條件不限於指標 n 與 o 二者皆為 0 的起始材料(例如，化合物 I)。

一般圖式 2A：在 R^2 形成環伸丙基部分



反應步驟

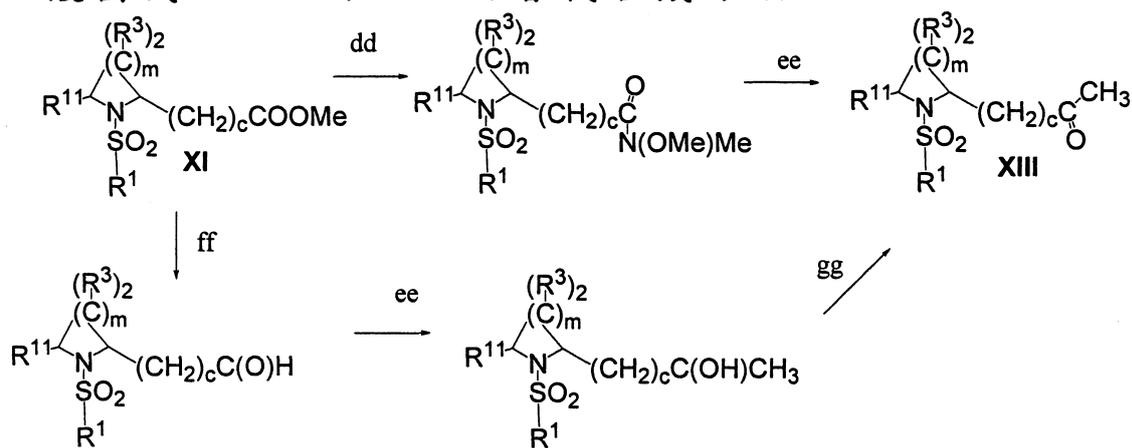
- (m) $\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$
- (n) Tebbe 試劑
- (o) H_3O^+
- (p) $t\text{-BuSiMe}_2\text{-OS(O}_2\text{)CF}_3/\text{Et}_3\text{N}$
- (q) MCPBA
- (r) $\text{Ph}_3\text{CH}_3\text{P}^+\text{Cl}^-/\text{BuLi}$
- (s) 四丁基銨氟化物
- (t) $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{ICH}_2\text{Cl}$
- (u) $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$

在步驟(m)中，將羧酸 X(例如，根據一般圖式 1B 製成)轉化成甲基酯 XI；然後，可藉一些已知方法將甲基酯轉化成烯丙醇 XVII。例如，甲基酯 XI 可在步驟(n)中利用



Tebbe試劑藉烯化作用轉化成烯醇酯 XII(S. H. Pine等, Org. Synth., 69, 72-79, 1990, 其全文並列於此供參考), 隨之在步驟(o)中水解轉化成酮 XIII。然後, 在步驟(p)中將酮 XIII轉化成矽烷基烯醇醚 XIV, 並在步驟(q)中氧化(N. Yamamoto, M. Isobe, Tetrahedron 1993, 49(30), 6581-6590, 並列於本文供參考)形成三級丁基二甲基矽烷氧基酮 XV。在步驟(r)中令酮 XV進行烯化作用提供化合物 XVI。在步驟(s)中將化合物 XVI之矽烷基保護基切除提供烯丙醇 XVII, 其在步驟(t)中經環丙烷化而提供醇 XVIII。然後, 在步驟(u)中將醇 XVIII氧化成羧酸 XIX。必要時, 可以如上述之一般圖式 1B所討論者進行羧酸之進一步證實, 而提供化合物 XX。

一般圖式 2Aa: 酮 XIII之替代合成方法



反應步驟

(dd)HN(OMe)Me/*i*-PrMgCl

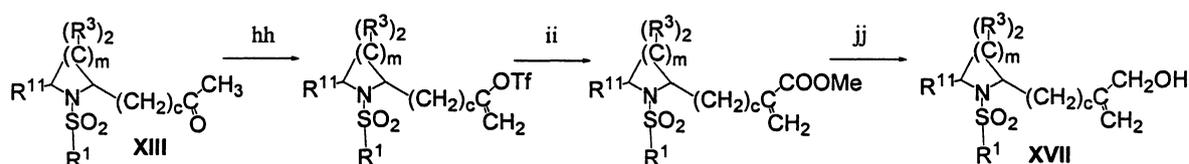
(ee)MeMgBr

(ff)DIBAL

(gg)Dess-Martin過碘喃

酯 XI 可以在步驟 (dd) 中轉化成 N-甲基-N-甲氧基醯胺，其能進一步與甲基 Grignard 試劑 (ee) 進行反應提供酮 XIII。替代地，例如藉由 DIBAL 之還原反應可以將酯 XI 轉化成醛。醛與甲基 Grignard 試劑之反應可以提供二級醇，其可以在步驟 (gg) 中氧化成酮 XIII。

一般圖式 2Ab：酮 XIII 成為醇 XVII 之替代轉型方法



反應步驟

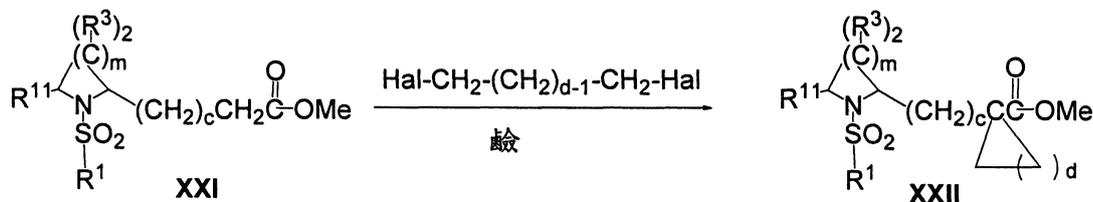
(hh) LDA/2-[N,N-雙(三氟甲基磺醯基)胺基]-5-氯基吡啶

(ii) MeOH/CO/Pd(PPh₃)₄(cat)

(jj) DIBAL

酮 XIII 可以在步驟 (hh) 中轉化成三氟甲基磺酸烯醇酯。然後，可以在步驟 (ii) 中利用一氧化碳將該三氟甲基磺酸烯醇酯羧化，而提供共軛的酯。在步驟 (jj) 中，例如利用過量的 DIBAL 還原該酯可提供醇 XVII。

一般圖式 2B：在 R² 形成 -(C₃-C₆) 環伸烷基部分



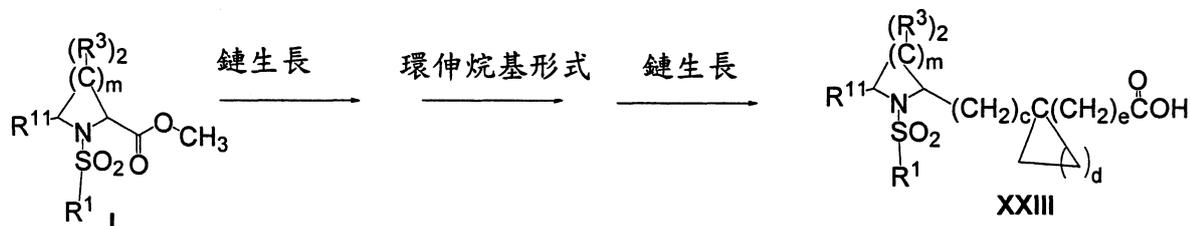
Hal = I, Br, Ts

當 R² 支鏈有一個羰基位於亞甲基旁邊時，非環丙基之環伸烷基部分可以例如藉一般圖式 2B 之方法形成。例如，化合物 XXI 可以在適當鹼條件下與雙鹵化物或雙甲苯磺酸酯

進行反應，形成環伸烷基酮 **XXII**。熟諳此技藝者會了解 **XXI** 僅是 **XI** 的特例，其中 c 至少為 1。

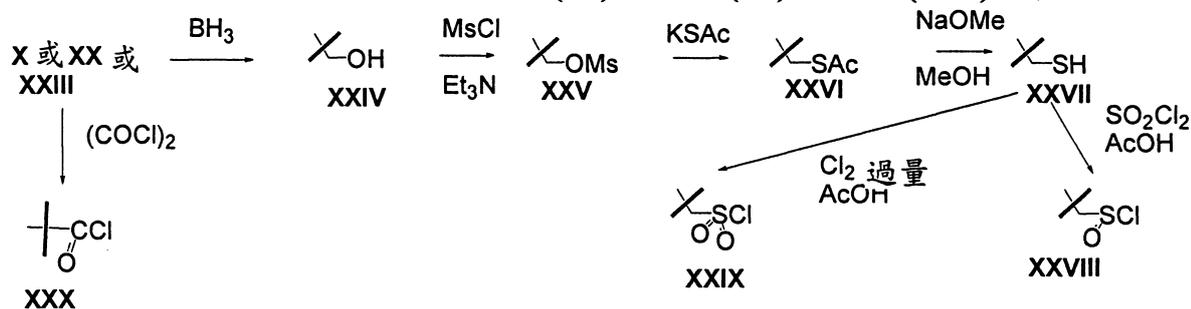
據此，分別為一般圖式 2A 與 2B 之起始材料 **XX** 與 **XXI**，非唯一在一般圖式 2A 與 2B 中可能用來製備根據式 I 之化合物的起始材料。例如，在一般圖式 2A 與 2B 中所述之環化反應條件，不限於其中指標 n 與 o 二者皆為 0 之起始材料(例如，化合物 **XX** 與 **XXI**)。

一般圖式 3：在 R^2 之伸烷基鏈生長與 $-(C_3-C_6)$ 環伸烷基形成之結合



熟諳此技藝者會了解，伸烷基鏈生長過程(例如，一般圖式 1A 與 1B)與環伸烷基形成過程(例如，一般圖式 2A 與 2B)可採不同方式結合，而提供在根據式 I 之化合物之 R^2 支鏈上之伸烷基與環伸烷基部分的不同組合。例如，如一般圖式 3 所示，可進行化合物 I 之證實，而將伸烷基鏈延展至所需程度；然後，可以形成環伸烷基部分；必要時，隨之進行伸烷基之另外的證實，而提供化合物 **XXVIII**。

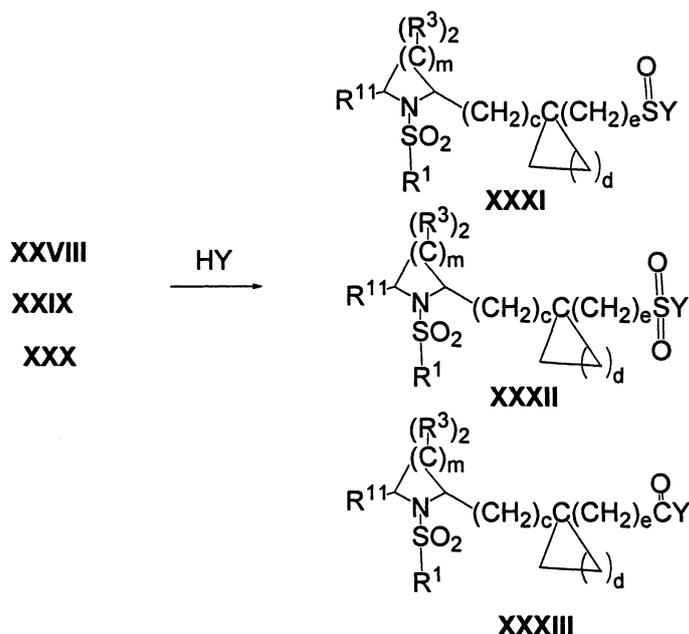
一般圖式 4：在 R^2 形成 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 與 $-S(O_2)-$ 部分



可藉與硼烷之反應，將羧酸 X 或 XX 或 XXVIII 還原成對應的醇 XXIV。然後，可以讓該醇 XXIV 與諸如甲烷磺醯氯 (亦即，甲烷磺醯氯化物) 以及三乙胺之適當試劑進行反應，形成具適當離去基之化合物，例如甲烷磺酸酯 XXV。然後，可以令該甲烷磺酸基經硫基乙酸鉀取代，而提供硫基乙酸酯 XXVI，其經水解後 (例如，甲氧化鈉之甲醇溶液) 提供硫醇 XXVII。經硫醯氯將硫醇 XXVII 氧化，提供巯基氣 XXVIII (Youn, J. -H.; Herrmann, R.; Synthesis 1987(1), 72, 其全文並列於此供參考)。硫醇 XXVII 經過量氯氧化提供磺醯氯 XXIX (Barnard, D.; Percy, E. J.; J Chem Soc 1962, 1667, 其全文並列於此供參考)。替代地，羧酸 X 或 XX 或 XXVIII 與草醯氯之反應 (視情形加上催化量 DMF) 提供醯基氣 XXX。

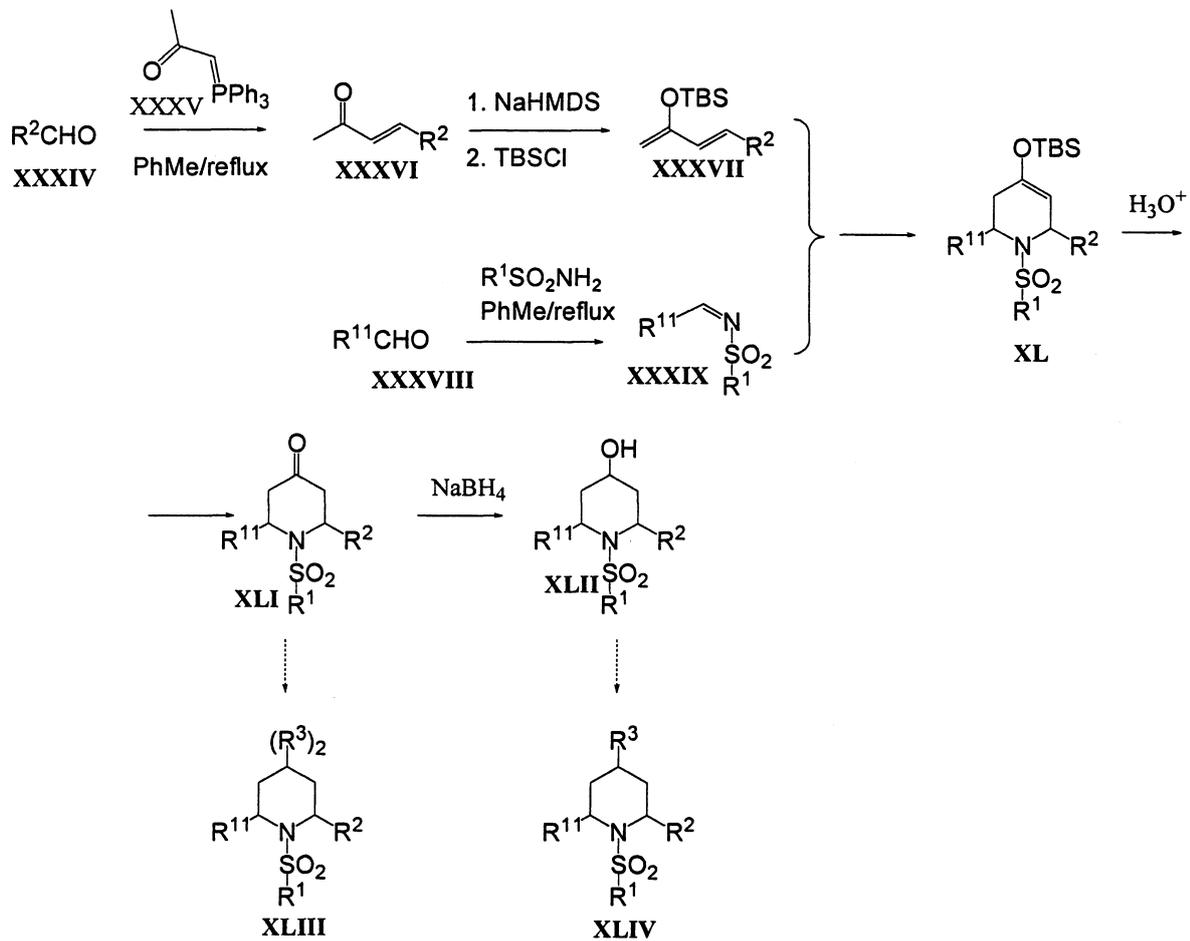
熟諳此技藝者會了解，上述一般圖式 4 所述的反應，不限於所示的特定起始材料，而是也可以和其他羧酸化合物進行反應。

一般圖式 5：R²之 Y 部分之導入



R^2 的Y部分可藉適當的巰基氯、磺醯氯或醯基氯與適當HY，並視情形於含諸如三乙胺之有機鹼的條件進行反應而導入(例如，如圖式4所述製成)。例如，化合物XXVIII、XXIX與XXX可以與HY進行反應(例如，其中HY為六氫吡啶、吡咯啶、經取代的六氫吡啶、經取代的吡咯啶等)而形成根據式I之化合物XXXI、XXXII與XXXIII。化合物XXXIII亦可利用例如Humphrey, J. M., Chamberlin, R., *Chem. Rev.*, 1997, 第97卷, 2243-2266頁所述條件之醯胺形成條件，藉羧酸X、XX或XXIII與HY之偶合而製成，其全文並列於此供參考。

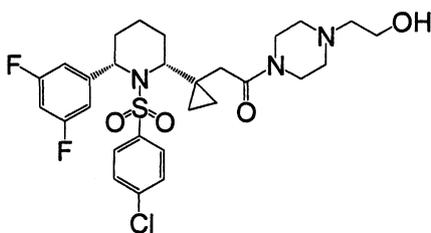
一般圖式6：六氫吡啶核心之替代形成方法



替代地，本發明化合物之六氫吡啶「核心」，可藉烯 XXXVII 與亞胺 XXXIX 之間進行的環狀加成反應製成。烯 XXXVII 可藉醛 XXXIV 與磷烷 (phosphorane) XXXV 進行 Wittig 反應而形成 α, β -不飽和的酮 XXXVI 製成。烯醇醚 XXXVII 可藉抓住 XXXVI 之烯醇鹽與 TBSCl 而形成。生成的 TBS 烯醇醚 XL 可利用溫和的酸水解成六氫吡啶酮 XLI。酮 XLI 可還原成醇 XLII。熟諳此技藝者會了解，可將酮 XLI 與醇 XLII 進一步修飾生成化合物 XLIII 與 XLIV，其代表本文請求項之結構 I 的次組合。

以下說明製備根據式 I 的化合物之特定實例。

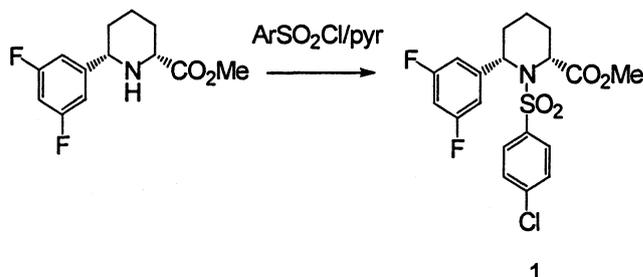
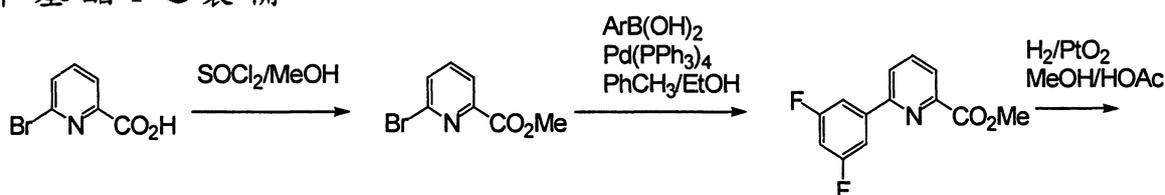
實例 1 之製備



實例 1

甲基酯 1 是採用如下之類似美國系列號碼 10/358,898 中實例 173 之乙基酯 5 的方式製成。

甲基酯 1 之製備



步驟 1：將亞硫醯氯 (58 mL) 緩慢加入冷的 (6°C) 之 6-溴吡啶甲酸 (40.0 g、198 mmol) 之無水甲醇 (750 mL) 溶液。令溫度逐漸回升至 34°C，同時讓所有 6-溴吡啶甲酸溶解。令混合物迴流加熱 5 小時。真空去除溶劑，並將殘渣溶於 2 L 乙酸乙酯，然後以 2 L 飽和碳酸鈉水溶液洗過。令水相經 1.5 L 乙酸乙酯再萃取。令合併之有機相經 1.5 L 鹽液洗過，藉 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮乾而生成灰白色固體之 6-溴吡啶甲酸甲酯 (34.0 g)。

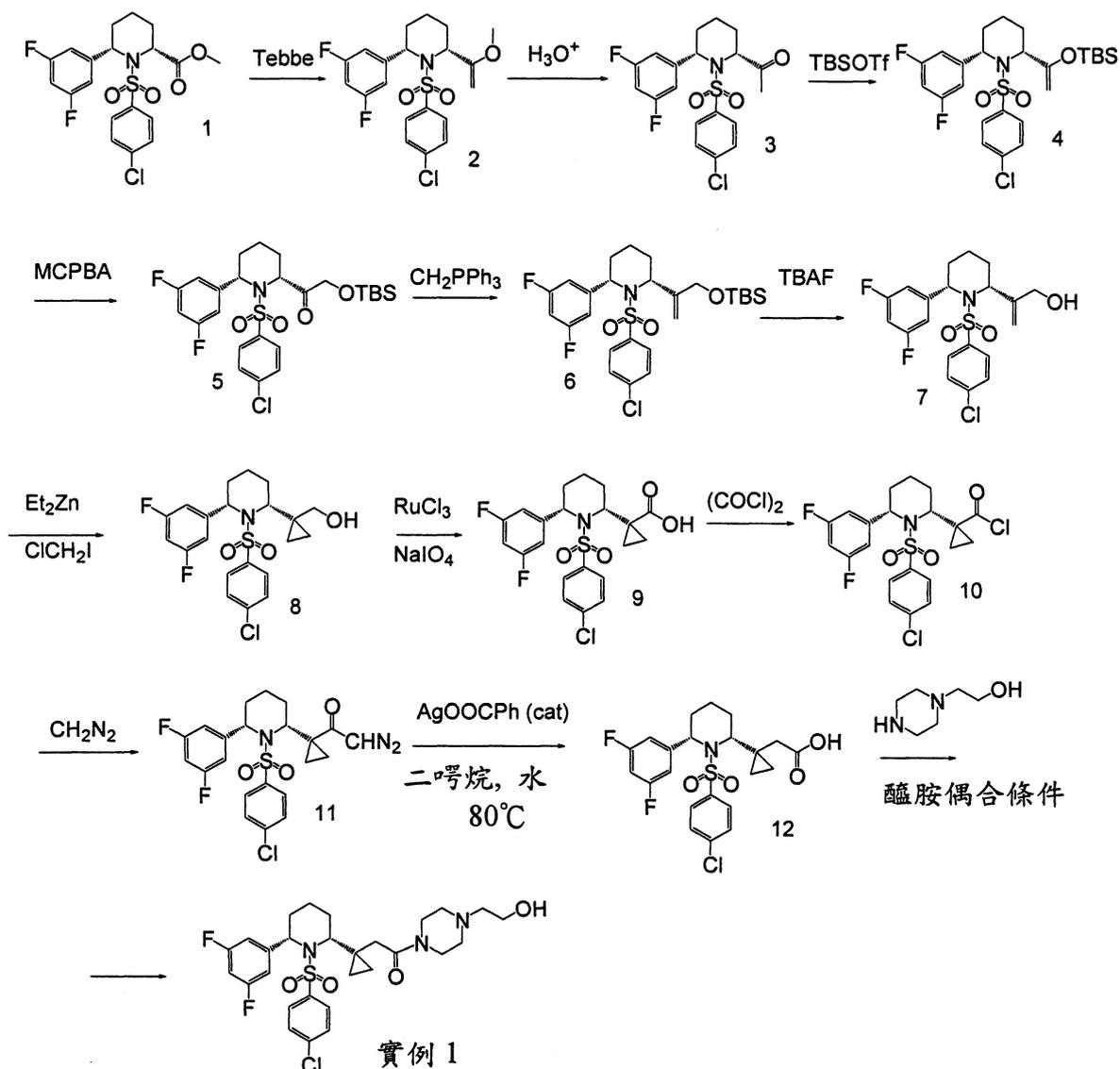
步驟 2：令 6-溴吡啶甲酸甲酯 (43.8 g、202.8 mmol) 在含

3,5-二氟苯基酮酸 (40.6 g、263.9 mmol)、肆(三苯膦)鈾 (23.5 g、20.3 mmol)與碳酸鈉 (45.2 g、426 mmol)之甲苯 (572 mL)與乙醇 (286 mL)中以 80°C 加熱 16 小時。令該混合物冷卻至室溫，並經旋轉蒸發皿濃縮去除溶劑。溶生成之殘渣於 1.3 L DCM 並以 800 mL 之水洗兩次。令合併之水相經 500 mL 之 DCM 萃取。合併有機相，然後經鹽液洗，乾燥並濃縮而提供約 90 克之深色半固體物質。令該物質與 280 mL DCM 混合，並負載於 1.5 L 矽膠管柱 (利用己烷預填充)，並以 10-30% 乙酸乙酯之己烷梯度溶離。蒸乾溶劑可得 45.6 g 灰白色產物。

步驟 3：於氫氣壓下，令得自步驟 2 的產物 (45.6 g、183.0 mmol) 之甲醇 (2.4 L) 與冰醋酸 (600 mL) 溶液於含氧化鉑 (12.5 g) 之條件攪拌 72 小時。然後，令反應混合物經氫氣沖淨並過濾反應混合物，然後真空濃縮。溶生成之殘渣於水，經飽和碳酸鈉處理並經 DCM 萃取。令有機相經無水 Na_2SO_4 乾燥，並真空濃縮而生成淡黃色泡沫 (44.5 g)。

步驟 4：令步驟 3 之產物 (44.5 g、174 mmol) 的吡啶 (300 mL) 溶液經 4-氯化苯磺醯氯 (110 g、523 mmol) 處理。令該混合物於 60°C 加熱 4 小時，冷卻至室溫、真空濃縮，並令生成之殘渣經矽膠急驟色析 (經 10% 乙酸乙酯之己烷溶液溶離) 提供 70.5 g 白色粉末之甲基酯 1。

反應圖式 1



步驟 1：將 50.0 mL 之約 1 M 的 Tebbe 試劑之甲苯溶液逐滴加入 7.0 g (16.3 mmol) 酯 1 的 20.0 mL 無水 THF 溶液，隨之逐滴添加 8.0 mL 吡啶。令該混合物於室溫攪拌 3 小時，並藉套管將該混合物導入約 200 g 碎冰中而終止反應。然後，添加約 200 mL DCM，並令該混合物攪拌 30 分鐘。然後，令有機相與水相分開，並使無機物形成沈澱。令水相經 DCM 再萃取，並合併有機相。令合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥隔夜；然後，以令 Celite® (亦即，矽藻土過濾劑) 過濾固體。蒸發有機溶劑，並令殘渣經急驟色析 (200 g 矽

膠，利用10-15%乙酸乙酯之己烷溶液為溶離液)提供約6.0 g之烯醇醚2。

步驟2：將0.5 mL TFA加入1.0 g烯醇醚2之20.0 mL丙酮與5 mL DCM(為溶解而添加)混合物。令該混合物攪拌45分鐘，於此時間溶液析出沈澱物。去除混合物之揮發成分而提供固體殘渣。再溶固體殘渣於DCM，並以50%飽和NaHCO₃水溶液洗。然後，將溶液乾燥、濃縮並通過10 g矽膠塞，利用10% DCM、10% EtOAc與80%己烷之混合物為溶劑而提供900 mg酮3。

步驟3：將4.92 g(48.6 mmol)之三乙胺與8.00 g(30.4 mmol)之三級丁基二甲基矽烷基三氟甲烷磺酸酯加入10.05 g(24.3 mmol)酮3之140 mL DCM混合物。令該混合物攪拌隔夜，經冰水、鹽液(飽和NaCl水溶液)洗，經無水硫酸鈉乾燥、濃縮，然後暴露於60°C高真空達2小時而提供13.9 g粗TBS烯醇醚4。

步驟4：將4.54 g MCPBA之100.0 mL DCM溶液(技術上MCPBA含57-86%活性材料)經1小時逐滴加入13.9 g粗TBS烯醇醚4之100.0 mL DCM溶液。令該混合物另外攪拌25分鐘。因為經NMR分析顯示反應混合物之起作用部分的反應未完全(利用下述之作用條件)，故另添加1.0 g MCPBA的10 mL DCM溶液，並令該混合物再攪拌20分鐘。然後，令該混合物經飽和NaHCO₃水溶液、鹽液洗，經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。令產物經120 g矽膠色析純化，利用10% EtOAc之己烷溶液為溶劑，提供9.3 g酮5。

步驟5：將3.8 mL(9.6 mmol)之2.5 M正丁基鋰的己烷溶液加入-40°C之3.5 g(9.9 mmol)甲基三苯磷溴化物之THF(20 mL)懸浮液。令該懸浮液於-40°C攪拌5分鐘，然後為0°C、25分鐘。然後，將2.0 g(3.7 mmol)之酮5的無水THF(10.0 mL)溶液緩慢加入此懸浮液。令生成之反應混合物於°C攪拌隔夜。加水終止反應混合物，經EtOAc萃取，經水與鹽液洗，然後經無水硫酸鎂乾燥。令濃縮產物經色析純化，利用0-15%乙酸乙酯之己烷梯度，提供950 mg之烯6。

步驟6：將4.0 mL(4.0 mmol)之TBAF(1M之THF)溶液加入1.0 g(2.0 mmol)烯6之THF(32.0 mL)混合物。然後，令該混合物攪拌2小時。混合物之TLC分析(20% EtOAc/己烷，矽膠固定相)顯示反應已完全；而且，也產生更多極性產物。將溶劑由混合物蒸發，並令生成之殘渣於DCM與水間進行區分。分開有機相與水相，令有機相經水與鹽液洗，經無水硫酸鎂乾燥並濃縮，提供1.0 g之粗醇7。

步驟7：將1.0 mL(14 mmol)之氯碘甲烷液逐滴加入0°C之20.0 mL DCM與14.0 mL(14 mmol)的1M二乙基鋅之己烷混合物。令該混合物於0°C攪拌10分鐘，然後逐滴添加1.0 g醇7之20.0 mL DCM溶液。令該混合物於室溫攪拌3.5小時。加NH₄Cl(20%)水溶液終止反應混合物，經DCM萃取，然後經水與鹽液洗。將有機相與水相分開，並使有機相經無水硫酸鎂乾燥並濃縮。令產物經矽膠色析純化，利用0-25%乙酸乙酯之己烷梯度，提供550 mg之環丙基甲醇8。

步驟8：將1.1 g(4.98 mmol)之 NaIO_4 的6.0 mL水溶液加入550 mg(1.24 mmol)8的4.0 mL CCl_4 與4.0 mL CH_3CN 混合物，隨之添加25 mg(0.12 mmol) $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 。令生成之深棕色混合物攪拌隔夜，然後於DCM與水間進行區分。將有機相與水相分開，並令水相經DCM再萃取。合併有機相，然後經鹽液洗，經無水硫酸鎂乾燥並濃縮，提供560 mg粗酸9。

步驟9：將0.625 mL(7.15 mmol)草醯氣加入560 mg(1.19 mmol)酸9的DCM(18.0 mmol)溶液。令該混合物攪拌2.5小時。去除溶劑，並將生成之殘渣放置高真空下5小時，提供550 mg醯基氣10。

步驟10：(a)偶氮甲烷之製備。在250 mL燒瓶中加入14.0 mL之5M NaOH 與67.0 mL之乙醚。利用冰/ NaCl 浴將該混合物冷卻至 -5°C (內部溫度)。攪拌下，分批添加3.0 g(20.4 mmol)的1-甲基-3-硝基-1-亞硝基胍。將黃色醚層倒入預冷之燒瓶，並經數顆 KOH 顆粒乾燥。令生成之偶氮甲烷溶液保存於未蓋緊之燒瓶，利用冰/ NaCl 冷卻，並於生成後10分鐘內使用。

(b)將步驟(a)取得之偶氮甲烷溶液加入預冷(0°C)之550 mg之醯基氣10之10.0 mL THF溶液。令該混合物於室溫隔夜。然後，添加2.0 mL乙酸終止剩餘之偶氮甲烷。令反應混合物於室溫真空下濃縮至體積約15 mL，然後經100 mL DCM稀釋，經水、飽和 NaHCO_3 水溶液洗，經無水硫酸鈉乾燥並於溫度 30°C 真空濃縮。令濃縮產物通過5 g矽膠塞，

利用30%乙酸乙酯之己烷溶液提供300 mg偶氮酮11。

步驟11：令含250 mg偶氮酮11、8.0 mL二噁烷、4.0 mL水與15 mg苜酸銀之混合物於75-80°C加熱2小時。然後，令該反應混合物於DCM與水間進行區分，並以DCM再萃取水相5次。令合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。然後，令濃縮產物通過5 g矽膠塞，利用0-5%甲醇之DCM梯度。進一步純化係藉反相色析(C-4相、水-乙腈、0.1% TFA)，提供140 mg酸12。

步驟12：將5.2 mg HOBT、7.3 mg EDCI加入15 mg(0.032 mmol)酸12之1.0 mL DCM混合物，隨之添加5 mg之2-六氫吡啶-1-基-乙醇與7 μ L三乙胺。令該混合物攪拌3小時，並經水洗。然後，將有機相負載於製備性TLC盤(矽膠)，利用5% MeOH之DCM為溶劑，然後經反相HPLC(C-4管柱、乙腈-水)再純化，提供10 mg實例1。

實例1: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.82 (2H, d, $J=8.05$ Hz), 7.50 (2H, d, $J=8.05$ Hz), 7.12 (2H, d, $J=7.12$ Hz), 6.73 (1H, t, $J=8.4$ Hz), 5.10 (1H, s), 4.60 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.63 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 3.51 (2H, m), 3.34 (1H, m), 3.18 (1H, d, $J=16.8$ Hz), 2.69-2.40 (6H, ser m), 1.99 (1H, m), 1.45-1.01 (7H, ser m), 0.70 (1H, m), 0.33 (1H, m), 0.14 (1H, m), -0.27 (1H, m). LCMS(ES)置留時間3.73分鐘, m/z 582.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

實例2-6之製備

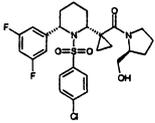
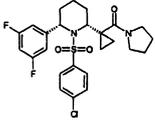
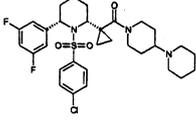
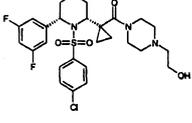
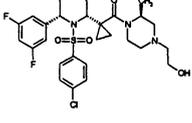
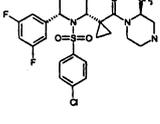
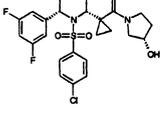
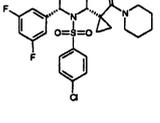
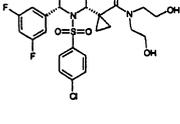
下列實例2-6係藉酸12與適當的環狀胺(亦即，不是與2-

六氫吡啶-1-基-乙醇)於類似上述步驟12所述條件進行反應所製成。因此，例如實例2係藉酸12與六氫吡啶而非2-六氫吡啶-1-基-乙醇進行反應所製成。

實例	結構	置留時間 (分鐘)	觀測的質譜 (m/z, M+H)
2		5.41	537.1
3		4.28	539.1
4		4.03	620.1
5		4.76	553.1
6		5.05	523.1

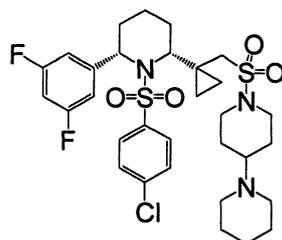
實例 7-18 之製備

下列實例 7-18 係藉酸 9 或 醯基氯 10 (如上述所製備) 與適當的胺，並視情形在含諸如吡啶或三乙胺之鹼，而且視情形在含諸如二甲基胺基吡啶之催化劑條件下進行反應所製成 (參照例如 Humphrey, J. M., Chamberlin, R., *Chem. Rev.*, 1997, 第 97 卷, 2243-2266 頁)。

實例	結構	置留時間 (分鐘)	觀測的質譜 (m/z, M+H)
7		4.74	539.1
8		5.04	509.1
9		4.04	606.1
10		3.69	568.1
11		3.78	582.1
12		3.81	538.1
13		4.25	525.1
14		5.32	523.1
15		4.17	543.1

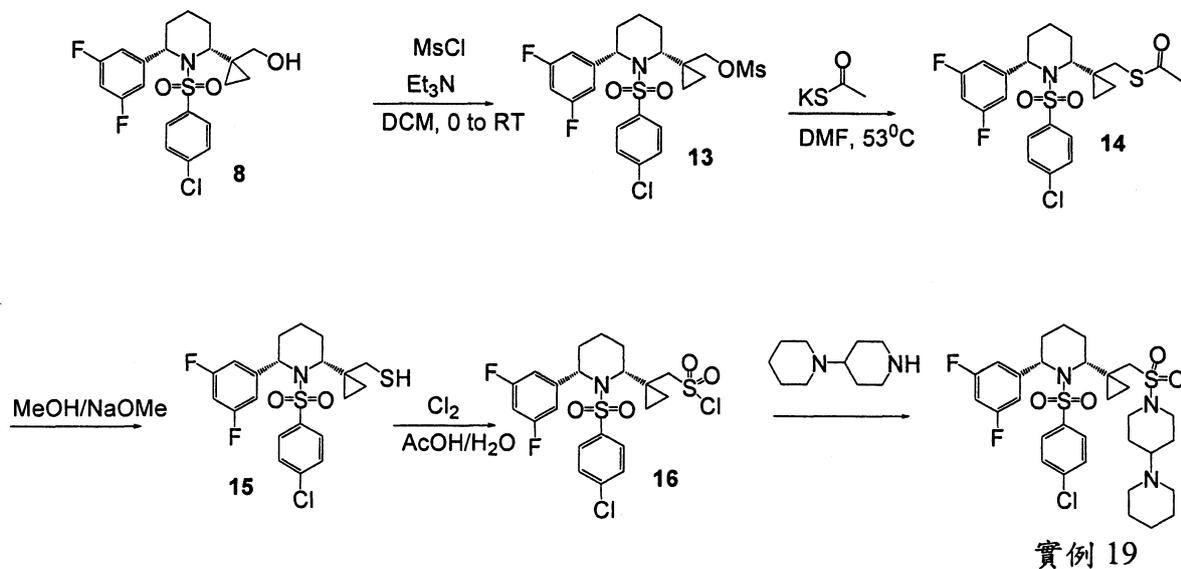
16		4.43	583.1
17		3.79	622.1
18		4.06	555.1

實例 19 之製備



實例 19

反應圖式 2



步驟 1：將 0.434 mL (3.12 mmol) 三乙胺加入 0°C 之 690 mg (1.56 mmol) 化合物 8 之 DCM (15 mL) 溶液，隨之逐滴添加

0.145 mL(1.87 mmol) 甲烷磺醯氯。令該混合物攪拌2小時，經NaHCO₃水溶液與鹽液洗。令有機相與水相分開，然後以無水MgSO₄乾燥有機相。然後蒸發溶劑提供850 mg粗13。

步驟2：令850 mg(1.64 mmol) 化合物13與373 mg(3.27 mmol) 硫基乙酸鉀之混合物於55°C下之10.0 mL DMF攪拌6小時。然後蒸發溶劑，並令生成之殘渣於DCM與水間進行區分。令有機相經水與鹽液洗。然後，蒸發溶劑並令生成殘渣經矽膠管柱色析純化，利用0-100% DCM之己烷梯度溶離。取得760 mg 硫基乙酸酯14。

步驟3：將21 mg(0.38 mmol) 甲氧化鈉加入760 mg(1.52 mmol) 硫基乙酸酯14之去除氣體的MeOH(15 mL)與DCM(1 mL，為溶解所添加)混合物。於氮氣下，令該混合物加熱至55°C達40分鐘，然後蒸發溶劑。令生成之殘渣於DCM與水間進行區分，並令水相經DCM再萃取三次、經乙酸乙酯再萃取一次。合併有機相，然後經飽和NH₄Cl水溶液與鹽液洗，並蒸發溶劑形成殘渣。取得670 mg粗硫醇15，並不經進一步純化用於步驟4。

步驟4：將氯通氣入90 mg 硫醇15之2 mL AcOH/水(體積50/1)溶液達10分鐘。然後蒸發溶劑。令殘渣於DCM與水間進行區分，然後令有機相與水相分開。令有機相經NaHCO₃溶液洗，乾燥並蒸發溶劑提供粗磺醯氯16。

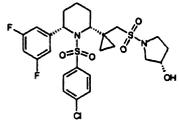
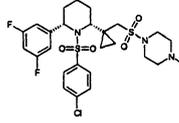
步驟5：將粗磺醯氯16溶於1.5-2.0 mL 吡啶。令此溶液經92 mg之4-六氫吡啶并六氫吡啶處理，然後於60°C經隔夜

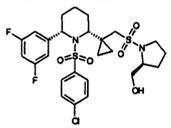
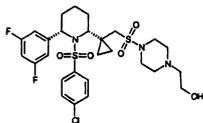
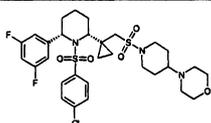
加熱。然後，令反應混合物於飽和 NaHCO_3 溶液與 DCM 間進行區分，並以水與鹽液洗有機相，然後乾燥。然後，將有機相與水相分開，並將溶劑由水相蒸發。然後，令生成之殘渣經製備性 TLC 純化，利用 5% MeOH/DCM 為溶劑，提供 47 mg 實例 19。

實例 19: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.89 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.54 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.04 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 6.73 (1H, m), 5.18 (1H, s), 4.71 (1H, dd, $J=2.9, 7.3$ Hz), 3.99 (1H, d, $J=13.2$ Hz), 3.86 (2H, d, $J=14.0$ Hz), 2.83 (1H, dt, $J=2.2, 12.0$ Hz), 2.71 (1H, dt, $J=2.2, 12.0$ Hz), 2.54-2.35 (5H, ser m), 2.17 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 2.20 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.72-1.55 (7H, ser m), 1.47-1.30 (5H, ser m), 1.14 (3H, m), 0.58 (1H, m), 0.28 (1H, m), 0.00 (1H, m). LCMS(ES): 置留時間 4.01 分鐘; $m/z = 656.4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

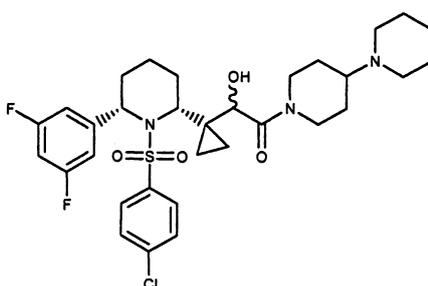
實例 20-24 之製備

除了在步驟 5 中使用適當的胺取代 4-六氫吡啶并六氫吡啶以外，實例 20-24 是採用類似製備 19 之方法製成。因此，例如實例 21 是採用 N-甲基六氫吡啶取代 4-六氫吡啶并六氫吡啶所製成。

實例	結構	置留時間 (分鐘)	觀測的質譜 (m/z , $\text{M}+\text{H}$)
20		4.45	575.3
21		3.72	588.3

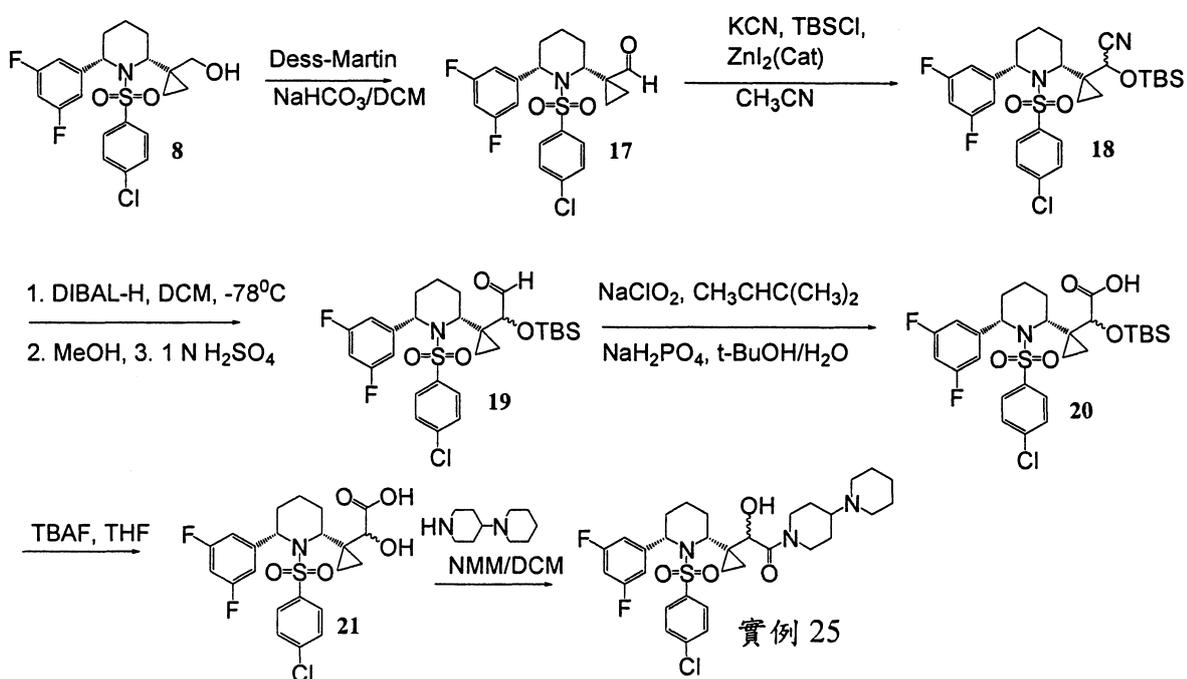
22		4.62	589.3
23		3.66	618.3
24		3.82	658.4

實例 25 之製備



實例 25

反應圖式 3



步驟1：將127 mg(0.3 mmol)Dess-Martin過碘喃加入110 mg(0.25 mmol)醇8之15 mL DCM溶液，隨之添加31 mg(0.37 mmol)NaHCO₃。然後，令該反應混合物於RT攪拌2小時，並以0.4 g硫代硫酸鈉之飽和NaHCO₃水溶液終止反應。令產物經DCM萃取，經水與鹽液洗，乾燥、濃縮，並經矽膠管柱色析純化，利用0-25%乙酸乙酯之己烷梯度，提供92 mg之醛17。

步驟2：將533 mg(8.2 mmol)KCN、22 mg(0.068 mmol)ZnI₂與269 mg(1.78 mmol)TBDSICI加入600 mg(1.37 mmol)醛17之12 mL乙腈溶液。然後，令該反應混合物於50°C攪拌隔夜。蒸發溶劑，並令生成之殘渣再溶於EtOAc，並用水與鹽液洗而提供化合物18。

步驟3：將化合物18(638 mg、1.1 mmol)溶於10 mL DCM，冷卻至-78°C，並經1.78 mL(1.78 mmol)DIBAL處理。令該反應混合物回溫至0°C，並於此溫度攪拌2小時。然後添加1.5 mL 1 NH₂SO₄，並令該反應混合物於0°C另外攪拌1小時。以水與鹽液洗該反應混合物，乾燥並濃縮而提供醛19。

步驟4：將73 mg(0.532 mmol)NaH₂PO₄、0.118 mL 2-甲基-2-丁烯與77 mg(0.85 mmol)亞氯酸鈉加入0°C之155 mg(0.265 mmol)醛19之4 mL三級丁醇與1 mL水之混合物。令該反應混合物於RT攪拌1.5小時。添加飽和NH₄Cl(3 mL)與EtOAc(15 mL)。令有機層經鹽液洗，乾燥並濃縮而提供羧酸20。

步驟5：將160 mg(0.267 mmol)酸**20**溶於2 mL THF，並經0.53 mL(0.534 mmol)之1 M TBAF之THF溶液處理。經隔夜攪拌後，以水終止反應，經EtOAc與DCM萃取。令有機層經鹽液洗，乾燥並蒸發而提供羧酸**21**。

步驟6：將59 mg(0.134 mmol)[1,4']-雙六氫吡啶與0.044 mL(0.402 mmol)NMM加入0°C之65 mg(0.134 mmol)羧酸**21**與34 mg(0.20 mmol)4-六氫吡啶并六氫吡啶之2.0 mL DCM混合物。令此混合物於RT攪拌5小時，以鹽液終止，經EtOAc與DCM萃取。令有機層經鹽液洗，乾燥並濃縮。令產物經製備性TLC純化，利用6% MeOH之DCM溶離而提供以非鏡像異構物混合物存在之33.5 mg之實例**25**。

實例25：(非鏡像異構物混合物) ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.90 (1.1 H, m), 7.82 (1.1 H, m), 7.54 (2.1 H, m), 7.14 (2.2 H, m), 7.04 (2.2 H, m), 6.72 (0.9 H, m), 5.04-4.80 (1.4 H, ser m), 4.72 (0.3 H, d), 4.63-4.44 (1.1 H, ser m), 4.36 (0.4 H, m), 4.26 (0.3 H, m), 4.10-3.77 (1.5 H, m), 3.59 (0.7 H, m), 3.52-3.32 (0.8 H, ser m), 3.00 (0.5 H, m), 2.85 (0.5 H, m), 2.69-2.34 (6.5 H, ser m), 2.1-0.7 (23.8 H, ser m), 0.65-0.22 (3.2 H, ser m), 0.12 (0.4 H, m), -0.38 (0.4 H, m), -0.50 (0.2 H, m). LCMS(ES)單峰，置留時間3.63分鐘； $m/z=636.2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

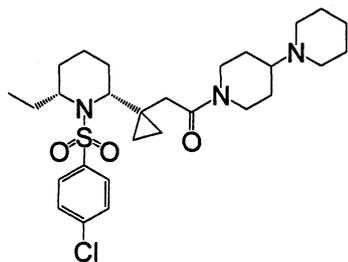
實例26-29之製備

除了在步驟6中使用適當的胺取代4-六氫吡啶并六氫吡啶以外，實例26-29是採用類似製備實例25之方法製成。

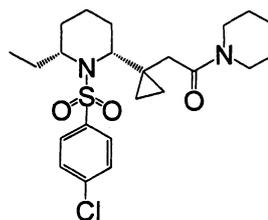
因此，例如實例26是採用L-脯氨酸醇取代4-六氫吡啶并六氫吡啶所製成。

實例	結構	置留時間 (分鐘)	觀測的質譜 (m/z, M+H)
26		3.90	569.1
27		3.69	555.1
28		4.48	637.1
29		4.06	623.1

實例30與31之製備



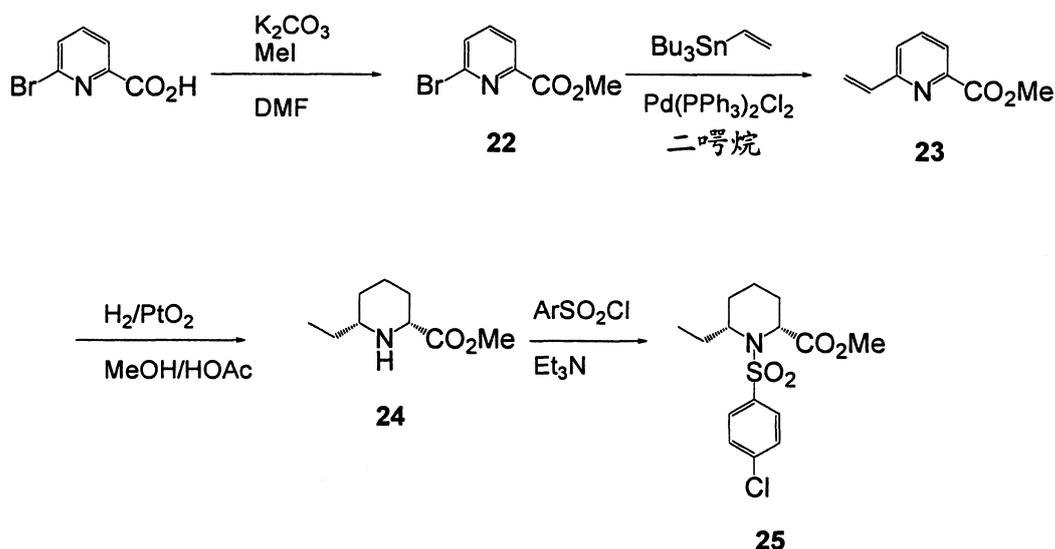
實例 30



實例 31

甲基酯22是採用如下之類似美國系列號碼10/358,898中實例173之乙基酯5的製備方式所製成。

甲基酯25之製備



步驟1：令6-溴基吡啶甲酸(20.0 g、99 mmol)之DMF(60 mL)溶液先經 K_2CO_3 (16.6 g、120 mmol)、隨之為MeI(6.8 mL、109 mmol)處理。經18小時後，令該反應混合物經 H_2O 洗，並經EtOAc萃取(2×)。令合併之有機萃取物經 H_2O (3×)、鹽液洗，經 MgSO_4 乾燥並真空濃縮而提供灰白色固體之溴化物22(16.9 g、79%)。

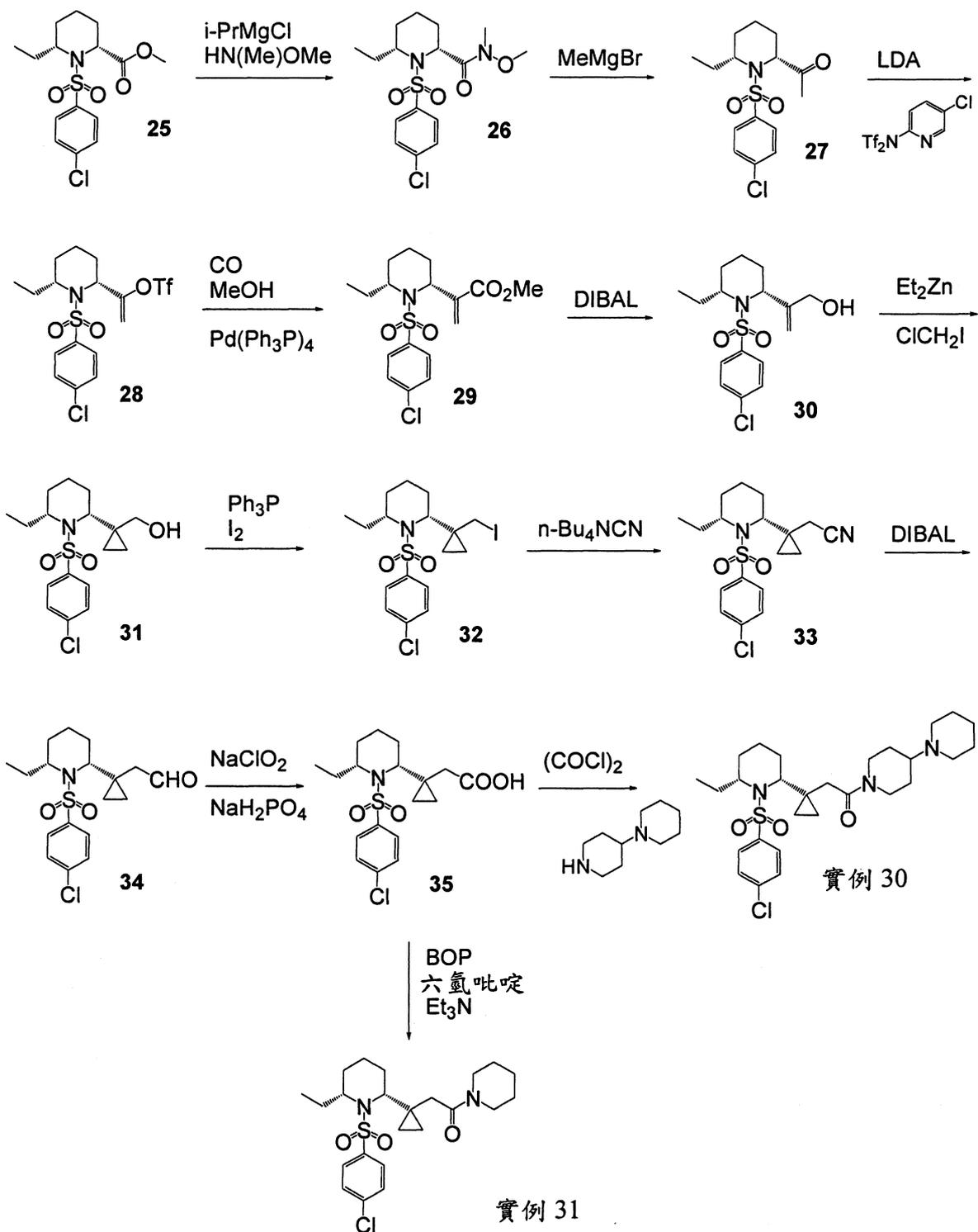
步驟2：令溴化物22(16.9 g、78.2 mmol)之二噁烷(120 mL)溶液經三丁基(乙烯基)錫(25.1 mL、86 mmol)與 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (2.0 g、2.85 mmol)處理並迴流加熱。經48小時後，令該反應混合物冷卻至室溫並真空濃縮。令生成之殘渣經飽和之 NH_4Cl 稀釋，並經EtOAc萃取(3×)。令合併之有機萃取物經KF(20 g)之 H_2O 溶液(300 mL)攪拌30分鐘，濾過Celite並經EtOAc潤濕。令濾液經鹽液洗、經 MgSO_4 乾燥並濃縮。急驟色析(5→15% EtOAc/Hex)提供黃色固體之23(9.3 g、73%)。

步驟3：令23(22.5 g、138 mmol)之MeOH(400 mL)與冰醋酸(100 mL)溶液經氧化鉑(2.0 g)處理並於 H_2 (1 atm)下攪

拌。經36小時後，令該反應混合物濾過Celite，經MeOH潤濕並真空濃縮。令生成之殘渣經飽和碳酸鈉稀釋，並經CH₂Cl₂萃取(2×)。令合併之有機萃取物經H₂O洗、經MgSO₄乾燥並真空濃縮而提供澄清油之胺24(23.5 g、>99%)。

步驟4：令胺24(23.5 g、137 mmol)之DCE(400 mL)溶液經Et₃N(57 mL、411 mmol)、4-氯基苯磺醯氯(34.8 g、165 mmol)處理並迴流加熱。經18小時後，令該反應混合物冷卻至室溫，並依序經1N HCl、1N NaOH、H₂O洗，經MgSO₄乾燥並真空濃縮。由EtOAc/Hex(1:4)再結晶提供25(26.5 g)。濃縮濾液並如上述再結晶而提供第二批(5.0 g)，其中該濾液進一步如上述方法再結晶而提供第三批白色固體之25(4.2 g、75% 總產率)。

反應圖示4



步驟 1：令 -20°C 之酯 **25** (10.0 g、28.9 mmol) 與 *N,O*-二甲基羥基胺鹽酸鹽 (4.24 g、43.5 mmol) 之 THF (290 mL) 溶液經 *i*-PrMgCl (43.5 mL、87 mmol, 2.0 M 之 THF 溶液) 逐滴處理。令反應混合物經 2 小時回溫至室溫。再經另外 2 小時後，令反應混合物經飽和 NH_4Cl 水溶液終止反應，並經

EtOAc萃取(2×)。令合併之有機層經鹽液洗，經MgSO₄乾燥並真空濃縮而提供澄清油之醯胺**26**(10.8 g、>99%)。

步驟2：令0°C之粗醯胺**26**(10.8 g)之THF(260 mL)溶液經MeMgBr(19.3 mL、58 mmol，3.0M之Et₂O)處理。經2小時後，令反應混合物經飽和NH₄Cl溶液終止反應，並經Et₂O萃取(2×)。令合併之有機層經鹽液洗，經MgSO₄乾燥並真空濃縮。經0°C研製(5% EtOAc/Hex)提供酮**27**(5.99 g)。濃縮濾液並如上述加以研製，提供另外之0.7 g(總產率70%)白色固體之酮**27**。

步驟3：令-78°C之酮**27**(4.1 g、12.43 mmol)之THF(80 mL)溶液經LDA(6.84 mL、13.67 mmol，2.0 M之庚烷/THF/乙基苯溶液)處理。經30分鐘後，逐滴添加2-[*N,N*-雙(三氟甲基磺醯基)胺基]-5-氯基吡啶(6.35 g、16.16 mmol)之THF溶液(20 mL)。經4小時後，令該反應混合物回溫至0°C。經另外30分鐘後，令該反應混合物經飽和NaHCO₃溶液稀釋，並經Et₂O萃取(2×)。令合併之有機層經鹽液洗、經MgSO₄乾燥並真空濃縮而生成粗**28**。將固體殘渣加入CH₃CN溶液[經CO(g)沖淨45分鐘]。令該溶液經*n*-Bu₃N(5.92 mL、24.86 mmol)、MeOH(60 mL)、LiCl(0.53 g、12.43 mmol)與(Ph₃P)₄Pd(1.40 g、1.25 mmol)處理。將該反應混合物抽真空，與CO(1 atm)接觸並於1 atm CO之下迴流加熱。經24小時後，令該反應混合物冷卻至室溫，並濃縮而去除MeOH。令殘渣經Et₂O、1N HCl稀釋，並經Et₂O萃取(2×)。令合併之有機層經1N HCl、飽和NaHCO₃溶

液、鹽液洗，經 MgSO_4 乾燥並真空濃縮。急驟色析 (3→10% EtOAc/Hex) 提供澄清油之酯 **29** ($R_f=0.53$ 、10% EtOAc/Hex、2.05 g、經2步驟達44%) 加上未經反應之酮 **27** ($R_f=0.63$ 、10% EtOAc/Hex、930 mg)。

步驟 4：令 -78°C 之酯 **29** (2.38 g、6.40 mmol) 之 THF (60 mL) 溶液經 DIBAL (25 mL、25 mmol, 1.0 M Hex) 處理，並經 30 分鐘回溫至室溫。經另外 2 小時後，令反應混合物經 1 N HCl 終止反應，並經 CH_2Cl_2 萃取 (3×)。令合併之有機層經 H_2O 洗，經 MgSO_4 乾燥並真空濃縮。急驟色析 (20% EtOAc/Hex) 提供澄清油之烯烴 **30** (2.03 g、92%)。

步驟 5：令 -20°C 之 Et_2Zn (29 mL、29 mmol, 1.0M 之 Hex 溶液) 之 DCE (50 mL) 溶液經 20 分鐘逐滴添加氯碘甲烷 (2.10 mL、29 mmol) 處理。經另外 5 分鐘後，逐滴添加烯烴 **30** (2.0 g、5.90 mmol) 之 DCE (30 mL) 溶液，並令該反應混合物經 30 分鐘回溫至室溫。經另外 2.5 小時後，令該反應混合物經飽和 NH_4Cl 溶液終止反應，並經 CH_2Cl_2 萃取 (2×)。令合併之有機層經 H_2O 洗，經 MgSO_4 乾燥並真空濃縮而生成白色固體之醇 **31** (1.98 g、94%)。

步驟 6：令 0°C 之醇 **31** (650 mg、1.82 mmol) 之 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{Tol}$ (30 mL、1:2) 溶液經 Ph_3P (630 mg、2.40 mmol)、咪唑 (375 mg、5.5 mmol) 與 I_2 (609 mg、2.40 mmol) 處理。經 1.5 小時後，令反應混合物經飽和 NH_4Cl 溶液終止反應，並經 Et_2O 萃取。令合併之有機層經飽和 NaHCO_3 溶液、鹽液洗，經 MgSO_4 乾燥並真空濃縮。急驟色析 (5%

EtOAc/Hex)提供白色固體之碘化物 **32**(600 mg、70%)。

步驟 7：令碘化物 **32**(2.73 g、5.84 mmol)之 CH_3CN (60 mL)溶液經 $n\text{-Bu}_4\text{NCN}$ (1.90 g、7.0 mmol)處理。經 1.5 小時後，令該反應混合物經 H_2O 稀釋，並經 EtOAc 萃取 (2x)。令合併之有機層經鹽液洗，經 MgSO_4 乾燥並真空濃縮。急驟色析 (10% EtOAc/Hex) 提供白色固體之腈 **33**(1.85 g、86%)。

步驟 8：令 -78°C 之腈 **33**(1.38 g、3.76 mmol)之 CH_2Cl_2 (40 mL)溶液經 DIBAL(5.6 mL、5.6 mmol, 1.0 M之 Hex)處理，並經 2 小時回溫至 -10°C 。經另外 1 小時後，令該反應混合物經 1 N HCl、2 mL MeOH 終止反應，並劇烈攪拌。經 30 分鐘後，令該雙相溶液經 CH_2Cl_2 (3x)萃取。令合併之有機層經 H_2O 洗、經 MgSO_4 乾燥並真空濃縮而提供粗 **34**(1.4 g)。將粗殘渣溶於 $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ 溶液 (4:1、40 mL)，冷卻至 0°C 並經 NaH_2PO_4 (1.04 g、7.52 mmol)、2-甲基-2-丁烯(9.4 mL、18.8 mmol, 2.0 M之 THF)、 NaClO_2 (1.09 g、12.0 mmol)處理並回溫至室溫。經 45 分鐘後，令該反應混合物經飽和 NH_4Cl 溶液稀釋並經 EtOAc 萃取 (3x)。令合併之有機層經 H_2O 、鹽液洗，經 MgSO_4 乾燥並真空濃縮提供白色固體之酸 **35**(1.56 g、>99%)。

步驟 9：令酸 **35**(30 mg、0.078 mmol)之 CH_2Cl_2 (1 mL)溶液經草醯氯(60 μL 、0.70 mmol)處理。經 30 分鐘後，令該反應混合物經真空濃縮、經 CH_2Cl_2 (1 mL)稀釋，並先經 Et_3N (98 μL 、0.70 mmol)、隨之為 4-六氫吡啶并六氫吡啶

(27 mg、0.16 mmol)處理。經3小時後，令該反應混合物直接經製備性TLC(5% MeOH/ CH₂Cl₂)純化提供黃色油之實例30(25 mg、60%)。

實例30: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.77 (dd, *J* = 8.1, 4.4 Hz, 2 H), 7.46 (dd, *J* = 8.8, 5.9 Hz, 2 H), 4.75-4.54 (m, 2 H), 3.92 (m, 1 H), 3.73 (m, 1 H), 3.40 (d, *J* = 16.2 Hz, 1 H), 2.99 (m, 1 H), 2.59-2.43 (m, 7 H), 1.94-1.67 (m, 6 H), 1.58-1.43 (m, 5 H), 1.22-1.02 (m, 6 H), 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 0.90-0.50 (m, 5 H). LCMS(ES)留置時間3.62分鐘, *m/z* 536.1 (M+H⁺)。

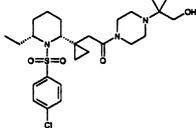
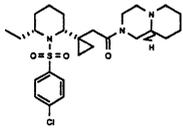
步驟9a: 令酸35(40 mg、0.104 mmol)之CH₂Cl₂(2 mL)溶液經六氫吡啶(15 μL、0.156 mmol)、Et₃N(31 μL、0.22 mmol)與BOP試劑(60 mg、0.135 mmol)處理。經18小時後，令該反應混合物直接經製備性TLC(25% EtOAc/Hex)純化提供實例31。

實例31: (35.3 mg, 75%)為黃色固體。LCMS(ES)置留時間4.38分鐘, *m/z* 453.1(M+H⁺)。

實例32-33之製備

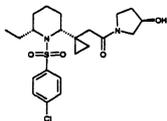
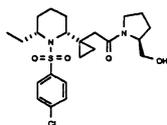
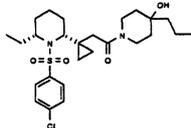
下列實例32-33是藉酸35與適當環狀胺(亦即，不是與2-六氫吡啶并六氫吡啶)於類似上述步驟9所述條件進行反應所製成。因此，例如實例33是採用酸35與(+/-)-1,4-二氮雜二環并[4.4.0]癸烷而非2-六氫吡啶并六氫吡啶進行反應所製成。

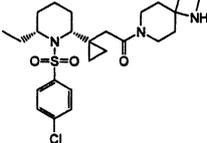
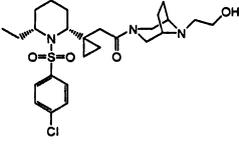


實例	結構	置留時間 (分鐘)	觀測的質譜 (m/z, M+H)
32		3.38	526.1
33		3.56	508.1

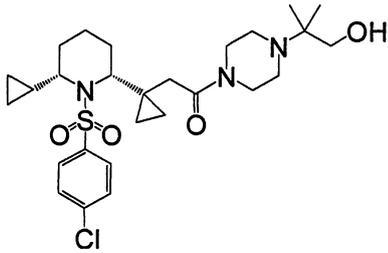
實例 34-38 之製備

下列實例 34-38 是藉酸 35 與適當環狀胺 (亦即，不是與六氫吡啶) 於類似上述步驟 9a 所述條件進行反應所製成。因此，例如實例 34 是採用酸 35 與 (R)-(+)-3-吡咯啉醇而非六氫吡啶進行反應所製成。

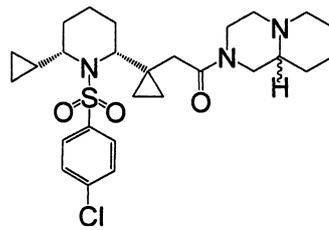
實例	結構	置留時間 (分鐘)	觀測的質譜 (m/z, M+H)
34		3.75	455.1
35		4.05	469.1
36		4.56	511.13

37		3.45	494.1
38		3.42	524.1

實例 39-40 之製備



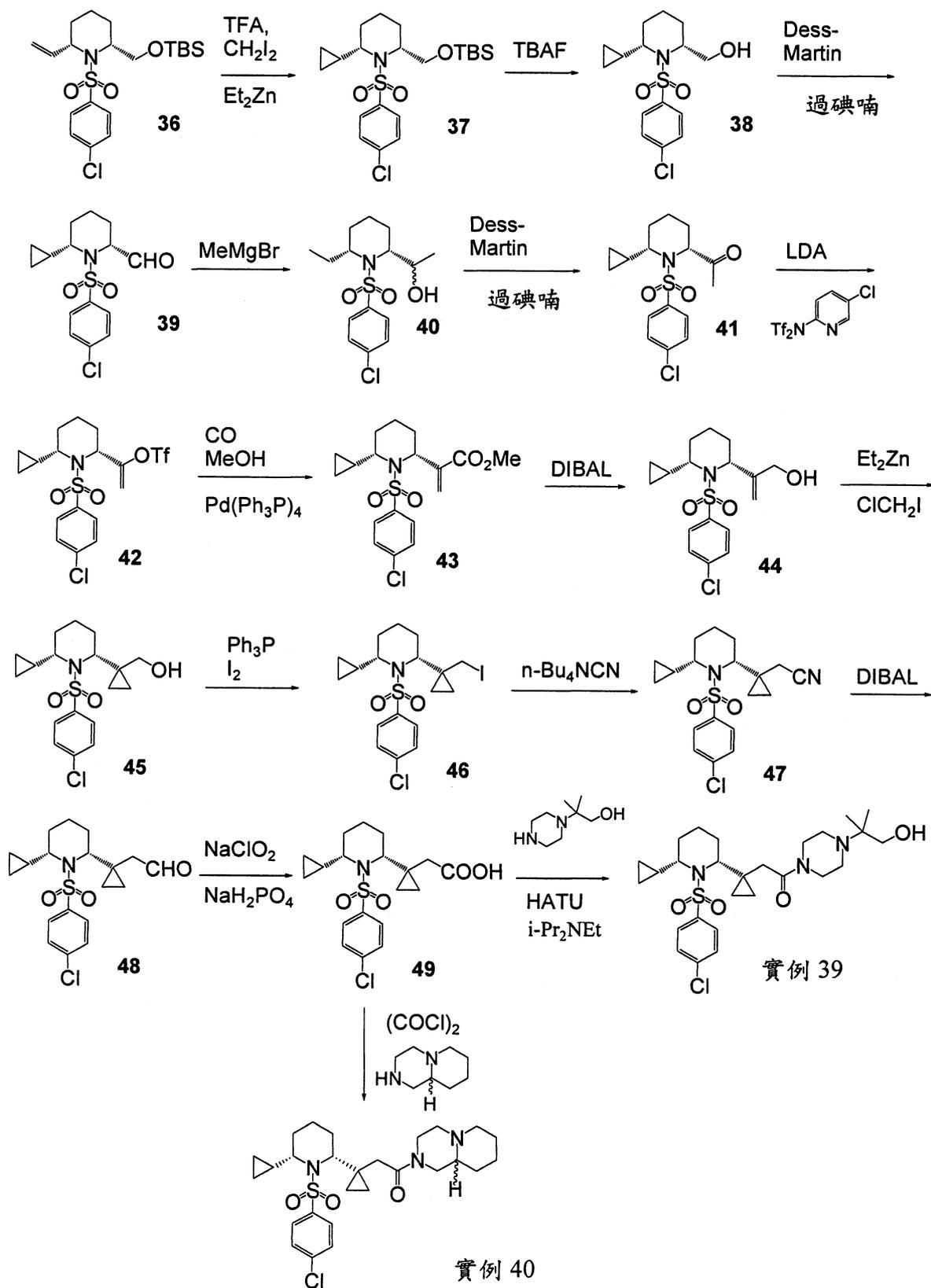
實例 39



實例 40

烯烴 **36** 是藉 US 0229902 之實例 1 所給之方法而製成。

反應圖式 5



步驟 1：令 0°C 之 Et_2Zn (48.4 mL、48.4 mmol，1.0 M 之 Hex) 之 CH_2Cl_2 (20 mL) 溶液經 TFA (3.7 mL、48.4 mmol) 處

理。經5分鐘後，添加 CH_2Cl_2 (3.9 mL、48.4 mmol)。經另外5分鐘後，添加烯烴**36**(5.2 g、12.1 mmol)之 CH_2Cl_2 (40 mL)溶液，並令該反應混合物緩慢回溫至室溫。經2小時後，令該反應混合物經 MeOH 終止反應，經 H_2O 稀釋並先經 CH_2Cl_2 (4 \times)、隨之經 EtOAc (2 \times)萃取。令合併之有機層經清洗，經 MgSO_4 乾燥並真空濃縮而提供澄清油之矽烷基醚**37**(6.1 g、>99%)。

步驟2：令 0°C 之矽烷基醚**37**(25 g、56.3 mmol)之 THF (250 mL)溶液經 TBAF (110 mL、110 mmol，1.0 M之 THF)處理，並回溫至室溫。經18小時後，令該反應混合物經真空濃縮，經1N HCl 與 Et_2O 稀釋並經 Et_2O 萃取(3 \times)。令合併之有機層經1N HCl (2 \times)、 H_2O 、鹽液洗，經 MgSO_4 乾燥並真空濃縮。急驟色析(0 \rightarrow 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)提供白色固體之粗醇**38**(26.2 g)。

步驟3：令 0°C 之粗醇**38**(26.2 g)之 CH_2Cl_2 (500 mL)溶液先經吡啶(8.7 mL、101 mmol)、隨之為Dess-Martin過碘喃(34 g、80 mmol)處理，並回溫至室溫。經2.5小時後，添加 H_2O (3滴)。經另外30分鐘後，令該反應混合物經真空濃縮，經 Et_2O 稀釋並經飽和 $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1:1)水溶液洗。令水層經 Et_2O 逆萃取(2 \times)。令合併之有機層經1N HCl (2 \times)、飽和 NaHCO_3 溶液、鹽液洗，經 MgSO_4 乾燥並真空濃縮。於 0°C 經研製(2:3:25 $\text{EtOAc}/\text{Et}_2\text{O}/\text{Hex}$)提供白色固體之粗醛**39**(20.3 g)。

步驟4：令 0°C 之醛**39**(20.3 g)之 THF (500 mL)溶液經

MeMgBr(28 mL、84 mmol, 3.0 M之Et₂O)處理, 並經1小時回溫至室溫。經另外15分鐘後, 令該反應混合物經飽和NH₄Cl溶液終止反應並經真空濃縮。令水溶液經Et₂O萃取(2×)。令合併之有機層經飽和NaHCO₃溶液、鹽液洗, 經MgSO₄乾燥並真空濃縮, 提供白色固體之醇**40**(17.8 g、經3步驟達92%)。

步驟5: 令0°C之醇**40**(17.8 g、51.8 mmol)之CH₂Cl₂(500 mL)溶液先經吡啶(6.6 mL、77 mmol)、隨之為Dess-Martin過碘喃(28.8 g、68 mmol)處理, 並回溫至室溫。經4小時後, 令該反應混合物真空濃縮, 經Et₂O稀釋並經飽和NaHCO₃/Na₂S₂O₃(1:1)溶液洗。令水層經Et₂O逆萃取(2×)。令合併之有機層經1N HCl(2×)、飽和NaHCO₃水溶液、鹽液洗, 經MgSO₄乾燥並真空濃縮。經0°C研製(10% EtOAc/Hex)提供酮**41**(13.5 g)。濃縮濾液並如上述進行研製, 提供白色固體之第二種產物**41**(2.1 g、總產率88%)。

步驟6: 令-78°C之酮**41**(2.56 g、7.50 mmol)之THF(50 mL)溶液經LDA(4.1 mL、8.25 mmol, 2.0 M之庚烷/THF/乙基苯)處理。經30分鐘後, 逐滴添加2-[N,N-雙(三氟甲基磺基)胺基]-5-氯基吡啶(3.8 g、9.68 mmol)之THF(10 mL)溶液。經4小時後, 令該反應混合物回溫至0°C。經另外2.5小時後, 令該反應混合物經飽和NaHCO₃溶液稀釋, 並經Et₂O萃取(2×)。令合併之有機層經鹽液洗, 經MgSO₄乾燥並真空濃縮而生成粗**42**。將固體殘渣加入CH₃CN溶液[經CO(g)沖淨30分鐘]。令該溶液經n-Bu₃N(3.57 mL、15

mmol)、MeOH(25 mL)、LiCl(0.32 g、7.5 mmol)與Ph₃P(0.39 g、1.5 mmol)與Pd(dba)₂(0.43 g、0.75 mmol)處理。令該反應混合物抽真空，與CO(1 atm)接觸並於1 atm CO下迴流加熱。經12小時後，令該反應混合物冷卻至室溫，並濃縮而去除MeOH。令殘渣經Et₂O、1N HCl稀釋，並經Et₂O萃取(3×)。令合併之有機層經1N HCl、飽和NaHCO₃水溶液、鹽液洗，經MgSO₄乾燥並真空濃縮。急驟色析(3→10% EtOAc/Hex)提供澄清油之酯**43**(Rf=0.53、10% EtOAc/Hex、790 mg、經2步驟達27%)加上未經反應之酮**41**(Rf=0.63、10% EtOAc/Hex、730 mg)。

步驟7：令-78°C之酯**43**(1.79 g、4.66 mmol)之THF(50 mL)溶液經DIBAL(14 mL、14 mmol，1.0 M之Hex)處理，並經30分鐘回溫至室溫。經另外1小時後，令該反應混合物冷卻至0°C，經1N HCl終止反應並經CH₂Cl₂萃取(3x)。令合併之有機層經H₂O洗，經MgSO₄乾燥並真空濃縮。急驟色析(20% EtOAc/Hex)提供澄清油之烯烴**44**(1.5 g、90%)。

步驟8：令-20°C之Et₂Zn(17 mL、17 mmol，1.0M之Hex溶液)之DCE(30 mL)溶液經20分鐘逐滴添加氯碘甲烷(1.24 mL、17 mmol)處理。再經另外5分鐘後，逐滴添加烯烴**44**(1.5 g、4.21 mmol)之DCE(20 mL)溶液，並令該反應混合物經30分鐘回溫至室溫。再經另外2.5小時後，令該反應混合物經飽和NH₄Cl溶液終止反應，並經CH₂Cl₂(2×)萃取。令合併之有機層經H₂O洗，經MgSO₄乾燥並真空濃縮。

而生成澄清油之醇**45**(1.57 g、>99%)。

步驟9：令 0°C 之醇**45**(1.5 g、4.21 mmol)之 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{Tol}$ (40 mL、1:2)溶液經 Ph_3P (1.3 g、5.0 mmol)、咪唑(0.82 g、12.0 mmol)與 I_2 (1.27 g、5.0 mmol)處理。經20分鐘後，令該反應混合物經飽和 NH_4Cl 水溶液終止反應，並經 Et_2O 萃取(2x)。令合併之有機層經飽和 NaHCO_3 溶液、鹽液洗， MgSO_4 乾燥並真空濃縮。急驟色析(3% EtOAc/Hex)提供澄清油之碘化物**46**(1.6 g、79%)。

步驟10：令碘化物**46**(1.6 g、3.33 mmol)之 CH_3CN (40 mL)溶液經 $n\text{-Bu}_4\text{NCN}$ (1.4 g、5.1 mmol)處理。經2小時後，令該反應混合物經飽和 NH_4Cl 溶液稀釋，並經 Et_2O 萃取(3x)。合併之有機層經 H_2O 、鹽液洗， MgSO_4 乾燥並真空濃縮。急驟色析(10% EtOAc/Hex)提供白色固體之腓**47**(1.0 g、79%)。

步驟11：令 -78°C 之腓**47**(1.0 g、2.64 mmol)之 CH_2Cl_2 (30 mL)溶液經DIBAL(4.7 mL、4.7 mmol，1.0 M之Hex溶液)處理，並經1小時回溫至 0°C 。經另外15分鐘後，令該反應混合物經1N HCl 、2 mL MeOH 終止反應，並劇烈攪拌。經30分鐘後，令該雙相溶液經 CH_2Cl_2 (3x)萃取。令合併之有機層經 H_2O 洗、經 MgSO_4 乾燥並真空濃縮而提供粗**48**(950 mg)。將粗殘渣溶於 $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ 溶液(4:1、30 mL)，冷卻至 0°C 並經 NaH_2PO_4 (730 mg、5.28 mmol)、2-甲基-2-丁烯(6.6 mL、13.2 mmol，2.0 M之THF溶液)、 NaClO_2 (764 mg、8.45 mmol)處理，並回溫至室溫。經1.5小時後，令

該反應混合物經飽和 NH_4Cl 水溶液稀釋並經 EtOAc 萃取 (3x)。令合併之有機層經 H_2O 洗，經 MgSO_4 乾燥並真空濃縮而提供白色固體之酸 **49** (1.03 g、98%)。

步驟 12：令 0°C 之酸 **49** (50 mg、0.125 mmol) 之 CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液經 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (110 μL 、0.625 mmol) 與 HATU (61 mg、0.163 mmol) 處理。經 10 分鐘後，添加 2-甲基-2-六氫吡啶-1-基-丙-1-醇之二鹽酸鹽 (43 mg、0.188 mmol、WO 2001007441)。經 18 小時後，令該反應混合物經飽和 NH_4Cl 溶液稀釋，並經 CH_2Cl_2 (2x) 萃取。令合併之有機層經飽和 NaHCO_3 溶液洗，經 MgSO_4 乾燥並真空濃縮。經製備性 TLC (0.5:4.5:95 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 提供黃色固體之實例 39，其經溶解於 Et_2O (2 mL) 並經 HCl (1.0 mL、1 N 之 Et_2O 溶液) 處理，隨之進行研製而提供黃色固體之鹽酸鹽 (23.4 mg、32%)。

實例 39: $^1\text{H NMR}$ (自由基) (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 4.54 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 3.67-3.55 (m, 4 H), 3.42-3.34 (m, 2 H), 2.97 (m, 1 H), 2.82-2.52 (m, 6 H), 1.95 (m, 1 H), 1.66 (m, 1 H), 1.56-1.43 (m, 2H), 1.21-0.90 (m, 7 H), 0.86 (m, 1 H), 0.75-0.52 (m, 6 H), 0.23 (m, 1 H)。LCMS(ES): 置留時間 3.31 分鐘， m/z 538.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

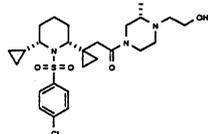
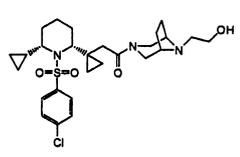
步驟 12a：令酸 **49** (50 mg、0.125 mmol) 之 CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液經草醯氯 (100 μL 、1.16 mmol) 處理。經 20 分鐘後，令該反應混合物經真空濃縮，經 CH_2Cl_2 (1 mL) 稀釋，並先經

Et₃N(130 μL、1.20 mmol)，隨之為(+/-)-1,4-二氮雜二環并[4.4.0]癸烷(140 mg、1.0 mmol)處理。經18小時後，令該反應混合物經飽和NH₄Cl溶液稀釋，並經CH₂Cl₂(2x)萃取。令合併之有機層經飽和NaHCO₃溶液洗，經MgSO₄乾燥並真空濃縮。經製備性TLC(0.5:4.5:95 NH₄OH/MeOH/CH₂Cl₂)，提供黃色油之實例40(42.0 mg，65%)。

實例40：LCMS(ES): 置留時間3.45分鐘，*m/z* 520.3 (M+H⁺)。

實例41-42之製備

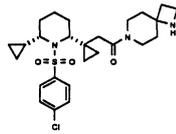
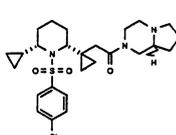
下列實例40-41是藉酸49與適當環狀胺(亦即，不是與2-甲基-2-六氫吡啶-1-基-丙-1-醇)於類似上述步驟12所述條件進行反應所製成。因此，例如實例41是採用酸49與2-((S)-2-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙醇而非2-甲基-2-六氫吡啶-1-基-丙-1-醇進行反應所製成。

實例	結構	置留時間 (分鐘)	觀測的質譜 (<i>m/z</i> , M+H)
41		3.25	536.3
42		3.25	536.3

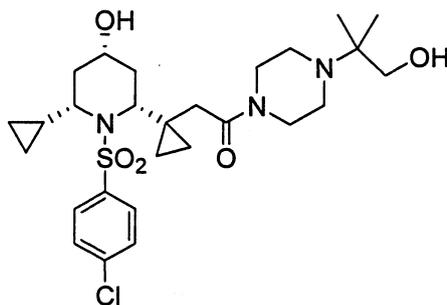
實例43-44之製備

下列實例43-44是藉酸49與適當環狀胺(亦即，不是與

(+/-)-1,4-二氮雜二環并[4.4.0]癸烷)於類似上述步驟12a所述條件進行反應所製成。因此，例如實例44是採用酸49與八氫-吡咯[1,2-a]吡啶而非(+/-)-1,4-二氮雜二環并[4.4.0]癸烷進行反應所製成。

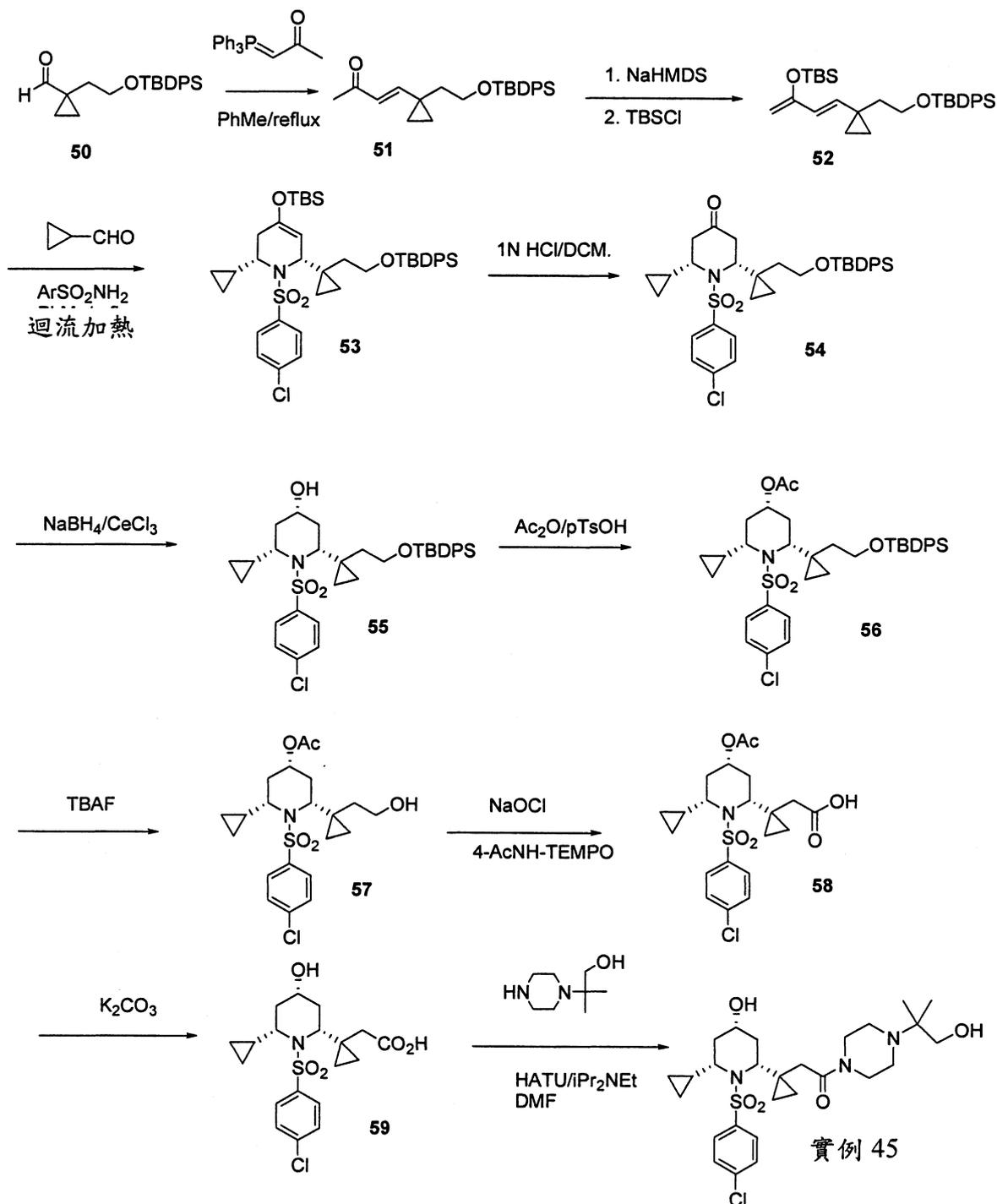
實例	結構	置留時間 (分鐘)	觀測的質譜 (m/z, M+H)
43		3.50	506.1
44		3.37	506.3

實例45之製備



實例 45

反應圖式6



步驟 1：環丙烷羧醛 50 係如 J. Am. Chem. Soc. 1992, 114(24), 9369-86(Andrew G. Myers, Dragovich S. Peter, and Kuo Y. Elaine)所述取得。令此醛(10.0 g、28.4 mmol)之甲苯(60 mL)溶液經 1-三苯基亞磷烷基(triphenylphosphoranylidene)-2-丙酮(22.0 g、63.0 mmol)處

理，並令該反應混合物迴流加熱16小時。經冷卻至室溫後，於真空中去除溶劑並令殘渣經矽膠色析(經己烷/EtOAc 8:2溶離)純化而生成6.0 g之酮**51**。

步驟2：將KHMDs(17.0 mL、17.0 mmol，1.0 M之THF溶液)緩慢加入-78°C之步驟1所製備之酮**51**(6.0 g、15.3 mmol)之THF(20 mL)溶液。令該反應混合物於-30°C攪拌1小時，冷卻至-78°C，然後經TBSCl(3.0 g、17.0 mmol)之THF(20 mL)溶液處理。令該反應混合物於-78°C攪拌2小時，並允許其經16小時回溫至室溫。經飽和NH₄Cl溶液終止反應後，令該混合物經EtOAc萃取，經Na₂SO₄乾燥並濃縮而產生7.74 g之雙烯**52**。

步驟3：令步驟2所製備之雙烯**52**(7.6 g、15.0 mmol)、對氯基苯磺胺(1.44 g、7.5 mmol)、環丙烷羧醛(0.75 g、10.5 mmol)之THF(5 mL)混合物迴流加熱12小時。經冷卻至室溫後，去除溶劑而生成順式與反式產物(順式/反式=2:1)混合物，其經急驟色析(經己烷/EtOAc 8:2溶離)分開而生成1.5 g所需產物之固體的順式磺胺**53**。

步驟4：將濃HCl(0.75 mL)緩慢加入0°C之步驟3所製備之磺胺**53**(1.5 g、2.0 mmol)之DCM(15 mL)溶液。經0°C攪拌2小時後，令該混合物經飽和NaHCO₃水溶液中和，分開各層，令有機相經Na₂SO₄乾燥並濃縮。令殘渣經矽膠色析(經己烷/EtOAc 9:1溶離)而生成1.2 g白色固體之酮**54**。

步驟5：先將CeCl₃·7H₂O(0.12 g)加入步驟4所製備之酮**54**(0.97 g、1.5 mmol)之THF(10 mL)溶液，隨之為

NaBH₄(0.61 g)。移除冷卻浴，並令反應混合物於室溫攪拌1小時。令該混合物經水稀釋，經EtOAc萃取，經Na₂SO₄乾燥並濃縮。令殘渣經矽膠色析(經己烷/EtOAc 7:3溶離)而生成0.69 g澄清油之醇**55**。

步驟6：令步驟5所製備之醇**55**(0.691 g、1.1 mmol)、乙酸酐(10.8 g、106 mmol)與對-甲苯磺酸單水合物(60 mg、0.32 mmol)之溶液於室溫攪拌16小時。令該反應混合物經水稀釋，並經乙酸乙酯萃取。令有機相經鹽液洗，經MgSO₄乾燥並濃縮而生成0.67 g澄清油之化合物**56**。

步驟7：令步驟6所製備化合物**56**(610 mg、0.9 mmol)之THF(40 mL)溶液經TBAF(1.3 mL、1.3 mmol、1 M之THF溶液)處理。令該反應混合物於室溫攪拌1小時。真空去除溶劑後，令粗混合物經EtOAc萃取。令有機相先經水、隨之經飽和NaHCO₃溶液洗，並經Na₂SO₄乾燥。真空去除溶劑並令粗產物經急驟色析(經己烷/EtOAc 7:3溶離)純化而生成0.386 g澄清油之醇**57**。

步驟8：於0°C之快速攪拌之步驟7所製之醇**57**(386 mg、0.87 mmol)之CH₂Cl₂(2 mL)與H₂O(0.5 mL)溶液後續添加4-乙醯胺基-TEMPO(1.8 mg、0.01 mmol)、[CH₃(CH₂)₃]₄N⁺HSO₄⁻(77 mg、0.23 mmol)與NaBr(9 mg、0.09 mmol)。然後，添加含NaHCO₃(250 mg)之NaOCl(0.83 M、2.1 mL、1.74 mmol)溶液，並令該混合物劇烈攪拌20分鐘。減壓蒸發有機溶劑，並溶殘渣於EtOAc(20 mL)與含KI(60 mg)之檸檬酸(10%、10 mL)溶液。令水相經EtOAc再萃取，而合併之

有機相經 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 與鹽液洗，並經乾燥(MgSO_4)。減壓蒸發有機相生成396 mg黃色固體之酸**58**。

步驟9：將 K_2CO_3 (723 mg、5.23 mmol)加入步驟8所製之酸**58**(395 mg、0.87 mmol)之 MeOH (15 mL)溶液。令該混合物於室溫攪拌1小時，並減壓去除溶劑。溶殘渣於水，經1N HCl 酸化並經 EtOAc 萃取。將有機相乾燥(MgSO_4)並減壓濃縮生成293 mg之酸**59**。

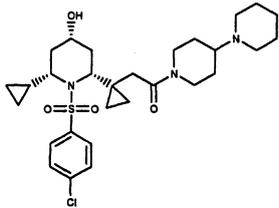
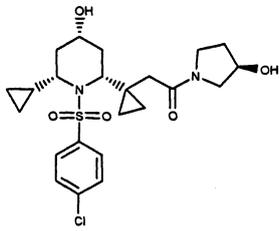
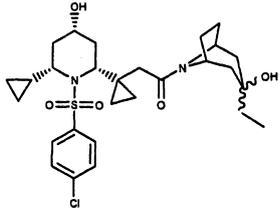
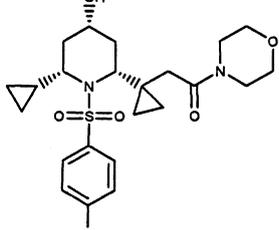
步驟10：將 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (62 mg、0.48 mmol)與 HATU (60 mg、0.16 mmol)加入步驟9所製之酸**50**(50 mg、0.12 mmol)之2.0 mL DMF 混合物。經攪拌5分鐘後，添加2-甲基-2-六氫吡啶-1-基-丙-1-醇(為二鹽酸鹽、43 mg、0.18 mmol)，並令該混合物於室溫攪拌16小時。令該混合物經 EtOAc 稀釋，經水、鹽液洗，並乾燥(Na_2SO_4)。然後，將有機相負載於製備性TLC盤(矽膠)，利用5% MeOH 之 DCM 溶液為溶劑而提供33 mg之實例45。

實例45: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.70 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.20 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.75-3.40 (4H, m), 3.38-3.28 (3H, m), 3.10-3.0 (1H, m), 2.88-2.78 (1H, m), 2.72-2.45 (4H, m), 1.97-1.75 (4H, m), 1.47-1.35 (1H, m), 1.25-1.10 (3H, m), 1.03 (6H, s), 0.90-0.47 (7H, m), 0.33-0.22 (1H, m)。LCMS (ES) 置留時間2.60分鐘， m/z 554.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例46-49之製備

下列實例46-49是藉酸**59**與適當環狀胺(亦即，不是與2-

甲基-2-六氫吡啶-1-基-丙-1-醇)於類似上述步驟10所述條件進行反應所製成。因此，例如實例46是採用酸49與4-六氫吡啶并六氫吡啶而非2-甲基-2-六氫吡啶-1-基-丙-1-醇進行反應所製成。

實例	結構	置留時間(分鐘)	觀測的質譜(m/z, M+H)
46		2.87	564.1
47		2.90	483.1
48		3.88	551.1
49		3.20	483.1

分析

γ -分泌酶活性係藉 Zhang 等所述 (*Biochemistry*, 40(16), 5049-5055, 2001) 來決定，其全文並列於本文供參考。活性若非採用抑制百分比，即是採用產生 50% 之酶活性抑制的化合物濃度表示。

試劑

抗體 W02、G2-10 與 G2-11 係得自 Dr. Konrad Beyreuther(University of Heidelberg, Heidelberg, Germany)。W02 辨識 A β 肽之 5-8 殘基，至於 G2-10 與 G2-11 則分別辨識 A β 40 與 A β 42 之特定 C 端結構。生物素-4G8 係購自 Senetec(St. Louis, MO)。除非特別做其他說明，否則本研究所用的全部組織培養試劑都是購自 Life Technologies, Inc。Pepstatin 係購自 Roche Molecular Biochemicals，而 DFK 167 係來自 Enzyme Systems Products(Livermore, CA)。

cDNA 建構物、組織培養與細胞株建構

已有人說明包含帶有 London 突變之 APP 的前 18 個殘基與 C 端之 99 個胺基酸的建構物 SPC99-Lon(Zhang, L., Song, L., and Parker, E.(1999) *J. Biol. Chem.*, 274, 8966-8972)。在插入細胞膜後，該 17 個胺基酸訊號肽會受加工而於 A β 之 N-端留存一個另外的白胺酸。將 SPC99-Lon 選殖入 pcDNA4/TO 載體(Invitrogen)並轉感染入 293 個經 T-REx 系統(Invitrogen)供應之 pcDNA6/TR 穩定轉感染的細胞。轉感染之細胞係經補充以 10% 胎牛血清、100 單位/mL 青黴素、100 g/mL 鏈黴素、250 g/mL 記歐辛(zeocin)與 5% 保米黴素(blasticidin)(Invitrogen)的度貝可修飾之伊戈培養基(Dulbecco's modified Eagle's media, DMEM)選取。藉 0.1 g/mL 四環黴素誘導 C99 之表現達 16-20 小時而篩選生產 A β 之菌落，並採用三明治免疫分析(見下文)，分析經調整的

培養基。在這些研究中，使用的選殖株之一的名稱為 pTRE。

細胞膜製備物

C99在細胞中之表現係利用 0.1 g/mL之四環黴素誘導達 20小時。令細胞於收取前，在 37°C 經 1 M 巴豆醇-12-十四酸鹽-13-乙酸酯 (PMA) 與 1 M 布樂非定 (brefeldin) A (BFA) 前處理達 5-6 小時。令細胞經冰冷的磷酸緩衝鹽液 (PBS) 洗三次，並以含 20 mM HEPES (pH 7.5)、250 mM 蔗糖、50 mM KCl、2 mM EDTA、2 mM EGTA 與完整之蛋白酶抑制劑錠劑 (Roche Molecular Biochemicals) 之緩衝液 A 收取。令細胞凝塊急驟冷凍於液態氮，並於 -70°C 儲存備用。

為製備細胞膜，將細胞再懸浮於緩衝液 A，並以 600 psi 之氮氣炸彈融解。令溶胞物經 1500 g 離心 10 分鐘而去除細胞核和大的細胞碎片。令上澄液於 100000 g 離心 1 小時。令細胞膜凝塊再懸浮於加上 0.5 M NaCl 之緩衝液 A，並藉 200000 g 離心 1 小時而收取細胞膜。令經過鹽洗之細胞膜凝塊再次經緩衝液 A 洗，並於 100000 g 離心 1 小時。利用 Teflon-玻璃均質機，將終細胞膜凝塊再懸浮於小量的緩衝液 A。決定蛋白質濃度，並令細胞膜之等量物於液態氮急驟冷凍，並儲存於 -70°C。

γ -分泌酶反應與 $A\beta$ 分析

為測定 γ -分泌酶活性，將細胞膜培育於 37°C 之含 20 mM HEPES (pH 7.0) 與 2 mM EDTA 之 50 L 緩衝液達 1 小時。培育結束時，利用電化學發光 (ECL)- 為基礎之免疫分析測定

40 與 A β 42。A β 40 係利用抗體對 TAG-G2-10 與生物素-W02 辨識，至於 A β 42 則係利用 TAG-G2-11 與生物素-4G8 辨識。ECL 信號係根據製造商指示，利用 ECL-M8 儀器 (IGEN International, Inc.) 測定。呈現的資料為個別實驗之二重複或三重重複測定之平均。所述的 γ -分泌酶活性之特徵係利用五種以上之細胞膜製備物證實。

利用上述分析，實例 1-49 之化合物顯示的 IC₅₀ 值之範圍為約 0.001 至約 0.5 μ M。實例 1-11、17 與 19-48 之化合物顯示的 IC₅₀ 值之範圍為約 0.001 至約 0.2 μ M。實例 1-5、19-25、28-30、32、33、36-40、42、45、46 與 48 之化合物顯示的 IC₅₀ 值之範圍為約 0.001 至約 0.02 μ M。

如下所示為某些本發明化合物之 γ -分泌酶抑制活性：

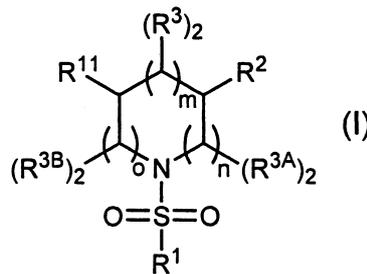
<u>實例</u>	<u>IC₅₀ (μM)</u>
1	0.0028
2	0.0164
3	0.0132
4	0.0014
5	0.0196
19	0.0119
20	0.0151
21	0.0117
22	0.0164
23	0.0124
24	0.0145
25	0.0049
29	0.0068

30	0.0025
32	0.0023
33	0.0045
36	0.0067
38	0.0031
40	0.0135
42	0.0085
45	0.0081
48	0.0048

儘管，本文已合併上述之特定具體實施例對本發明進行說明；然而，其很多的代替物、修正與變化對具有此技藝之一般技術者是很明顯的。所有此類的代替物、修正與變化皆為本發明之精神與範疇所涵蓋。

五、中文發明摘要：

本發明係有關下式之 γ -分泌酶抑制劑：



其具有治療各種神經退化性疾病之用途，其中例如：

R^1 包括未經取代或經取代之芳基或雜芳基，

R^2 包括 $-C(O)-Y$ 、 $-\text{伸烷基}-C(O)-Y$ 、 $-\text{伸烷基}-\text{環伸烷基}-C(O)-Y$ 、 $-\text{環伸烷基}-\text{伸烷基}-C(O)-Y$ 、 $-\text{伸烷基}-\text{環伸烷基}-\text{伸烷基}-C(O)-Y$ 、 $-\text{環伸烷基}-C(O)-Y$ 、 $-S(O)-Y$ 、 $-\text{伸烷基}-S(O)-Y$ 、 $-\text{伸烷基}-\text{環伸烷基}-S(O)-Y$ 、 $-\text{環伸烷基}-\text{伸烷基}-S(O)-Y$ 、 $-\text{伸烷基}-\text{環伸烷基}-\text{伸烷基}-S(O)-Y$ 、 $-\text{環伸烷基}-S(O)-Y$ 、 $-S(O_2)-Y$ 、 $-\text{伸烷基}-S(O_2)-Y$ 、 $-\text{伸烷基}-\text{環伸烷基}-S(O_2)-Y$ 、 $-\text{環伸烷基}-\text{伸烷基}-S(O_2)-Y$ 、 $-\text{伸烷基}-\text{環伸烷基}-\text{伸烷基}-S(O_2)-Y$ 與 $-\text{環伸烷基}-S(O_2)-Y$ ，其中Y係如本文之定義；而且，個別之該伸烷基或環伸烷基可以是未經取代，或如本文所提供之經取代者，

個別的 R^3 係獨立地包括H、烷基、 $-\text{O}-\text{烷基}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{N}(R^9)_2$ 、醯基與芳醯基，或

該 $(R^3)_2$ 部分加上如式I所示之其所附接的環碳原子定義羰基， $-C(O)-$ ，

個別之 R^{3A} 與 R^{3B} 獨立地包括H或烷基，

R^{11} 包括芳基、雜芳基、烷基、環烷基、芳烷基、芳環

烷基、雜芳烷基、雜芳環烷基、芳雜環烷基，或烷氧烷基。一或多種之式I化合物，或其醫藥可接受的鹽、溶劑合物與/或酯類或包括其之組合物，可用於治療例如阿茲海默症。

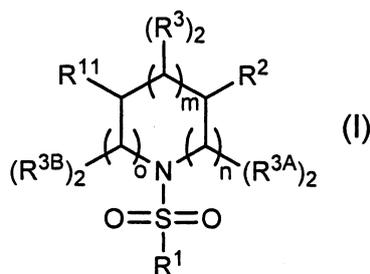
六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

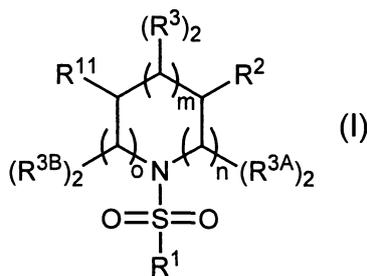
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



十、申請專利範圍：

公告本

1. 一種式I化合物



或其醫藥可接受的鹽，其中：

R^1 係選自由下列之基所組成之群組：未經取代之苯基及經一或多個 R^5 基取代之苯基，

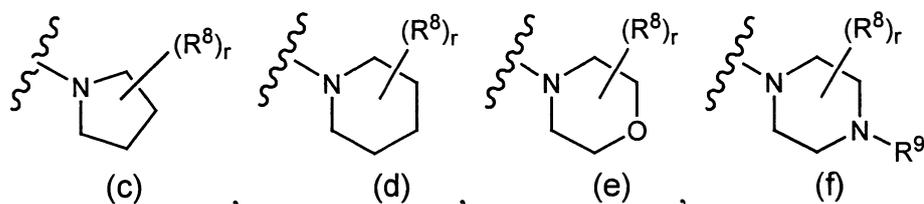
R^2 係選自由下列所組成之群組： $-(C_3-C_{10})$ 環伸烷基- (C_0-C_6) 伸烷基- $C(O)-Y$ 及 $-(C_3-C_{10})$ 環伸烷基- (C_1-C_6) 伸烷基- $S(O_2)-Y$ ；其中，個別之該伸烷基或環伸烷基係未經取代，或視情形經一或多個羥基所取代，其限制條件為沒有羥基與亦鍵結於硫原子之碳原子形成鍵結，

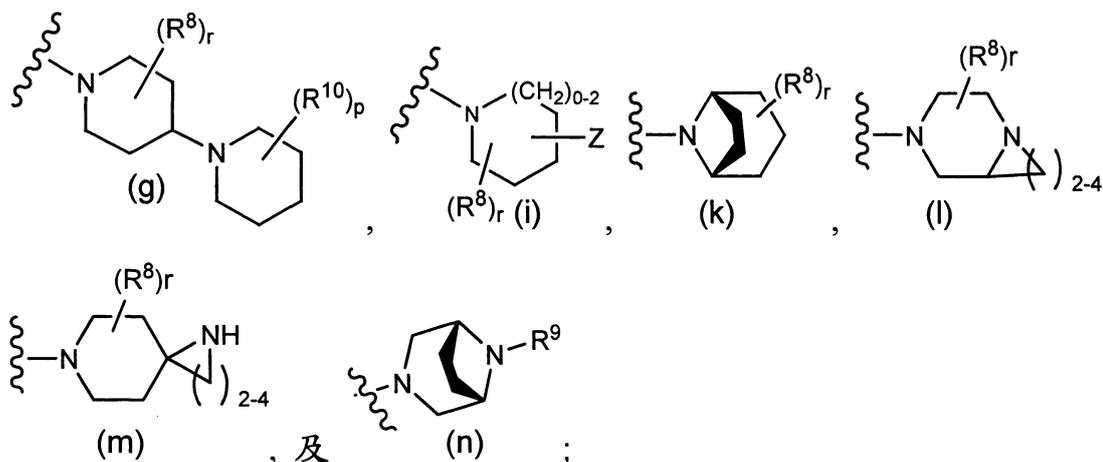
個別的 $(R^3)_2$ 之 R^3 係獨立選自由下列所組成之群組：
 H 、 (C_1-C_6) 烷基及 $-OH$ ，

R^5 係鹵基，

Y 係 $-NR^6R^7$ ，或

Y 係選自由下列所組成之群組：





R^6 與 R^7 係獨立地選自下列所組成之群組：經1~4個羥基取代之 (C_1-C_6) 烷基，其限制條件為沒有羥基與氮也鍵結於其上的碳形成鍵結，

R^8 係獨立地選自由下列所組成之群組：H、-OH、 (C_1-C_6) 烷基、經1~4個羥基取代之 (C_1-C_6) 烷基與 $-C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基，

個別之 R^9 係獨立地選自由下列所組成之群組：H、 (C_1-C_6) 烷基及經1~4個羥基取代之 (C_1-C_6) 烷基，

個別之 R^{10} 係H，

R^{11} 係選自由下列所組成之群組：苯基、經取代之苯基、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_3-C_{10}) 環烷基，其中該 R^{11} 基之在該經取代之苯基之苯基分子團係經一或多個獨立地選自由鹵基所組成之群組之取代基所取代，

m 係3的整數，

n 係0的整數，

o 係0的整數，

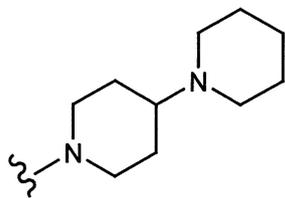
其限制條件為 $m+n+o$ 為3，

p係由0~4的整數，而且若 $p > 1$ 時，則p之分子團可以彼此相同或不同，

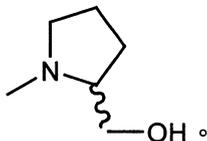
r係由0~4的整數，而且若 $r > 1$ 時，則r之分子團可以彼此相同或不同，及

Z係(C₃-C₁₀)雜環烷基，其含有1至2個由氧及氮組成之群中選出之雜原子。

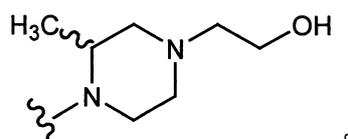
2. 根據請求項1之化合物，其中R²為-(C₃-C₆)環伸烷基-C(O)-Y。
3. 根據請求項1之化合物，其中R²為-環伸丙基-C(O)-Y。
4. 根據請求項1之化合物，其中R²為-(C₃-C₆)環伸烷基-(C₀-C₆)伸烷基-C(O)-Y。
5. 根據請求項1之化合物，其中R²為-環伸丙基-(C₀-C₆)伸烷基-C(O)-Y。
6. 根據請求項1之化合物，其中R²為-環伸丙基-CH₂-C(O)-Y。
7. 根據請求項1之化合物，其中R²為-環伸丙基-CH(OH)-C(O)-Y。
8. 根據請求項1之化合物，其中R²為-(C₃-C₆)環伸烷基-(C₁-C₆)伸烷基-S(O₂)-Y。
9. 根據請求項1之化合物，其中R²為-環伸丙基-CH₂-S(O₂)-Y。
10. 根據請求項1之化合物，其中Y係選自由下列所組成之群組：



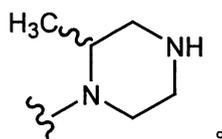
14. 根據請求項1之化合物，其中Y係：



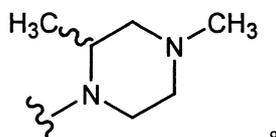
15. 根據請求項1之化合物，其中Y係：



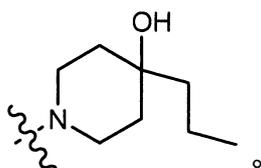
16. 根據請求項1之化合物，其中Y係：



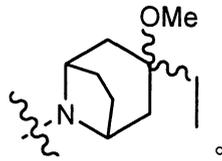
17. 根據請求項1之化合物，其中Y係：



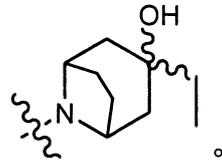
18. 根據請求項1之化合物，其中Y係：



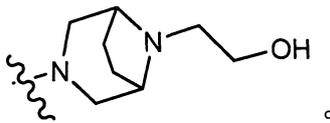
19. 根據請求項1之化合物，其中Y係：



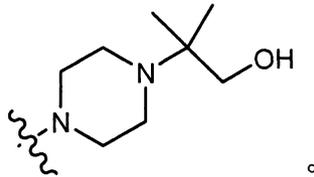
20. 根據請求項1之化合物，其中Y係：



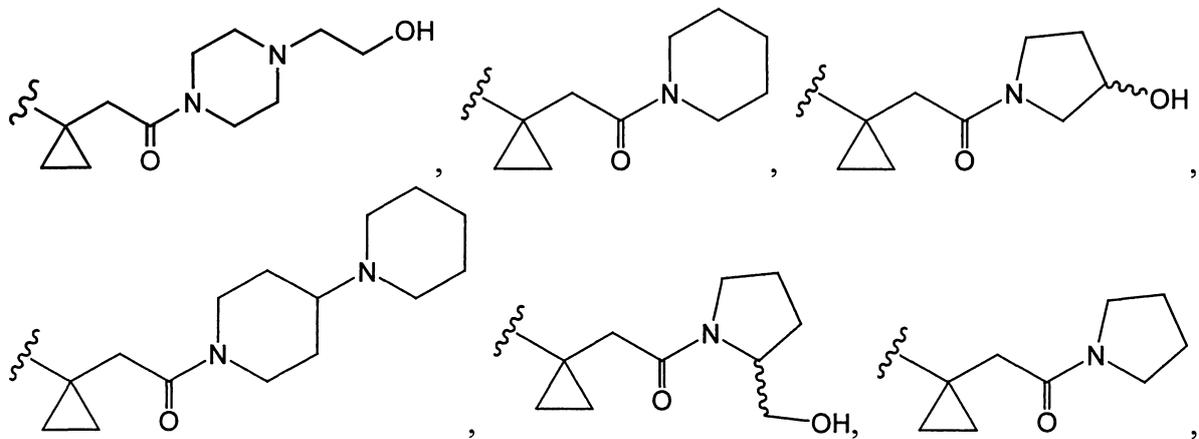
21. 根據請求項1之化合物，其中Y係：

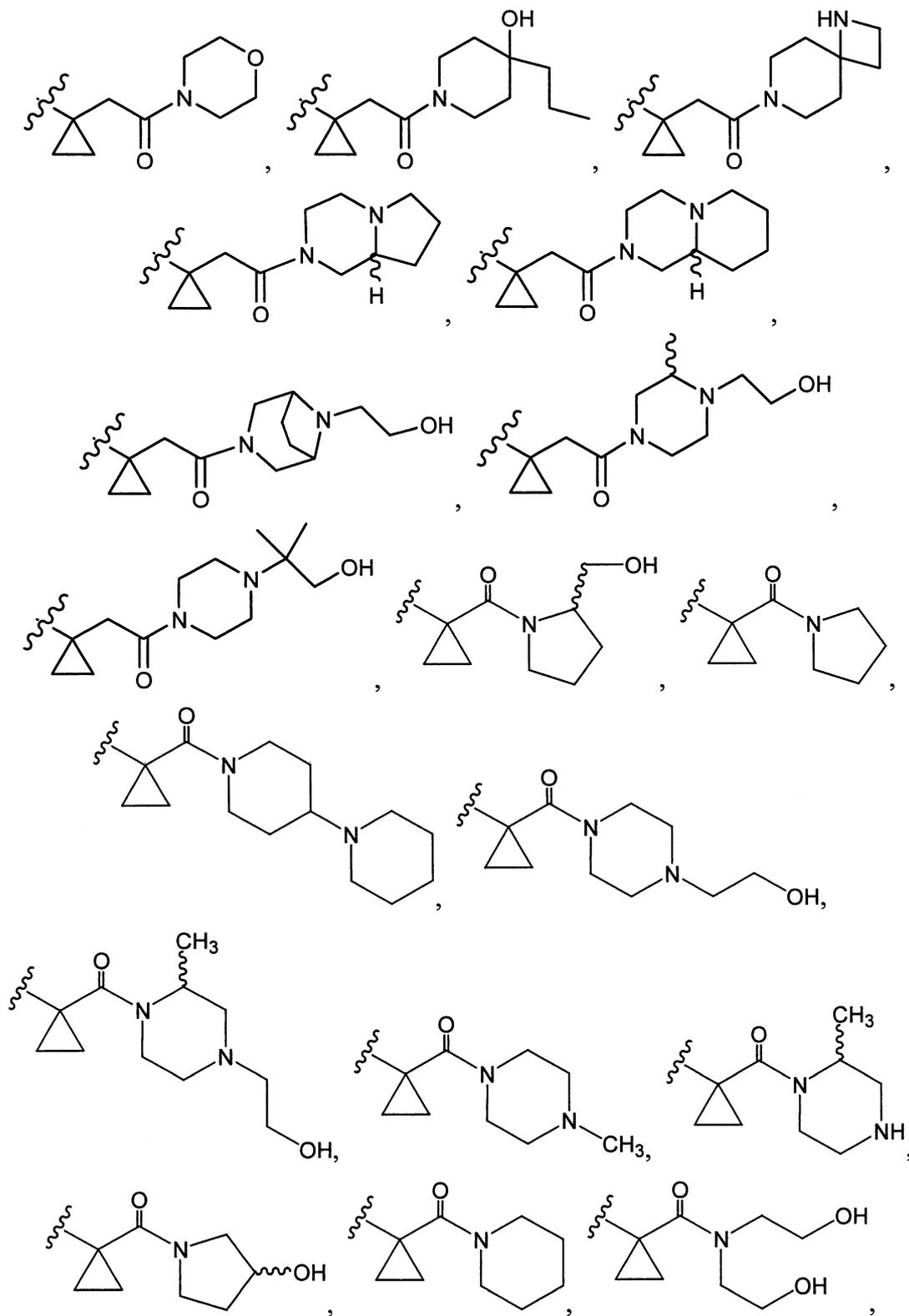


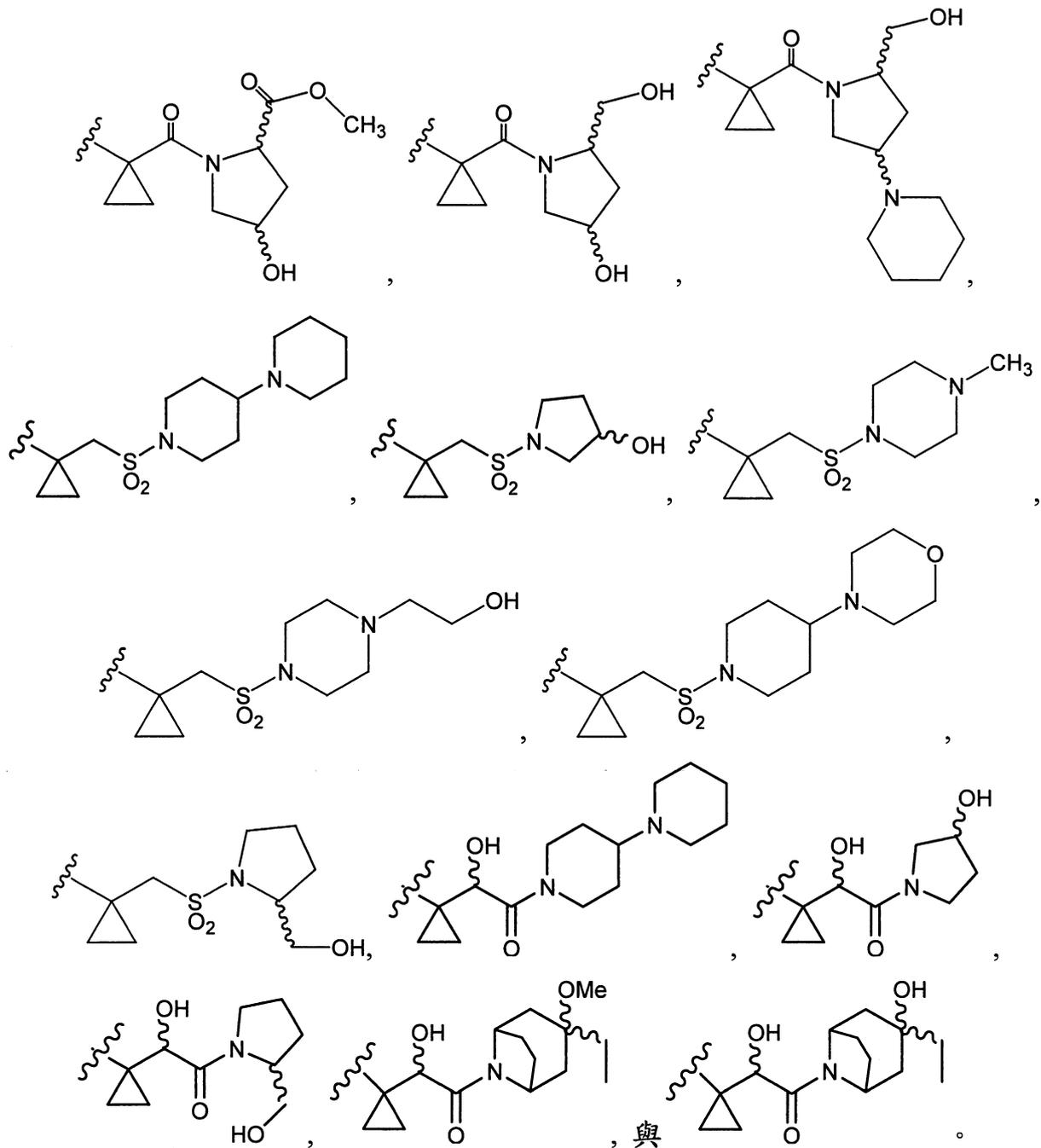
22. 根據請求項1之化合物，其中Y係：



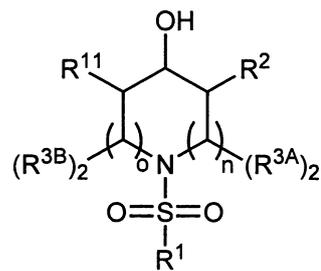
23. 根據請求項1之化合物，其中R²係選自由下列所組成之
群組：



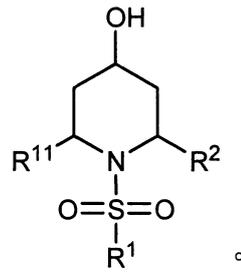




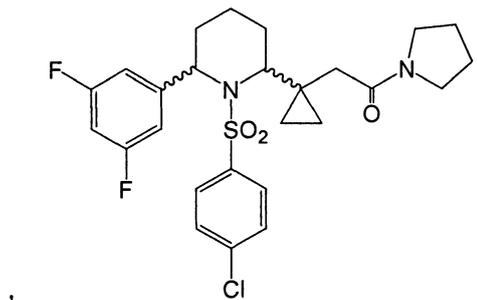
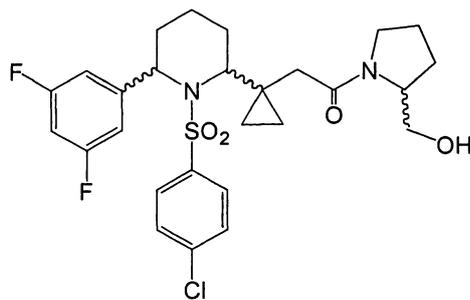
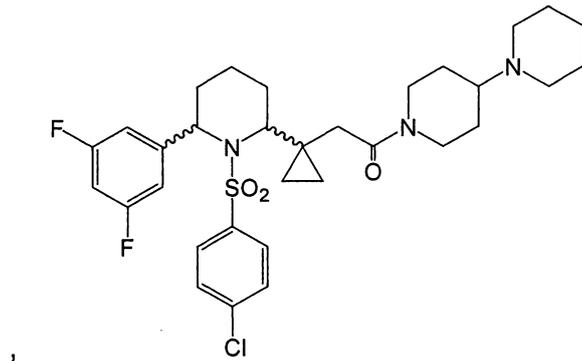
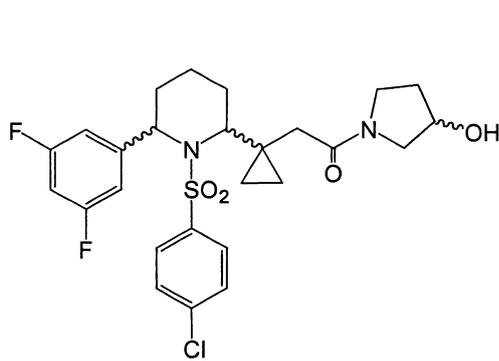
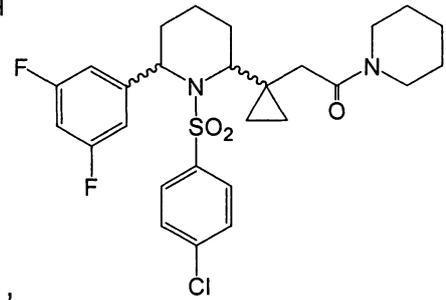
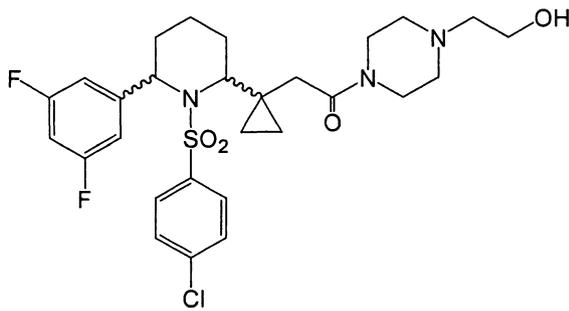
24. 根據請求項1之化合物，其具有下列結構式：

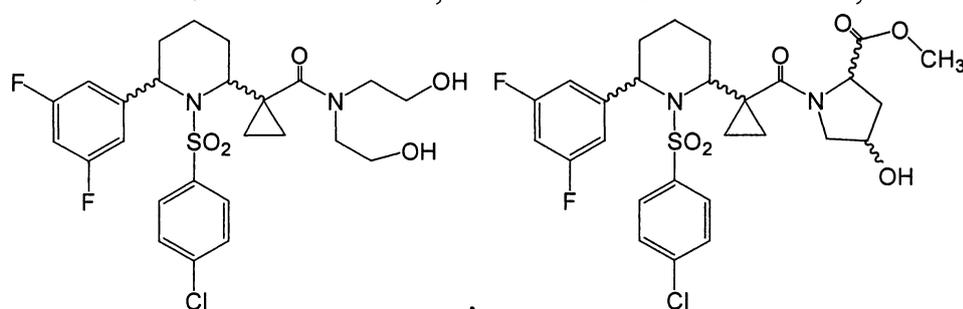
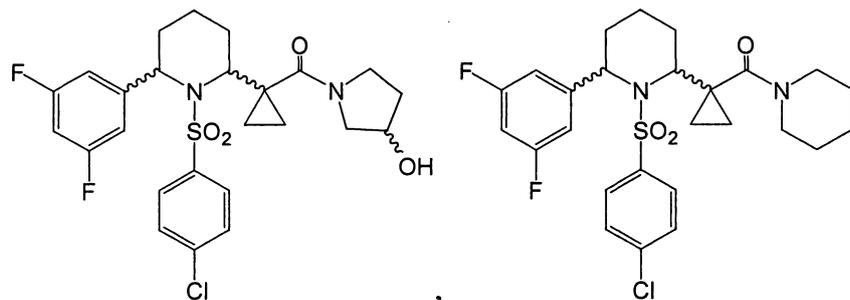
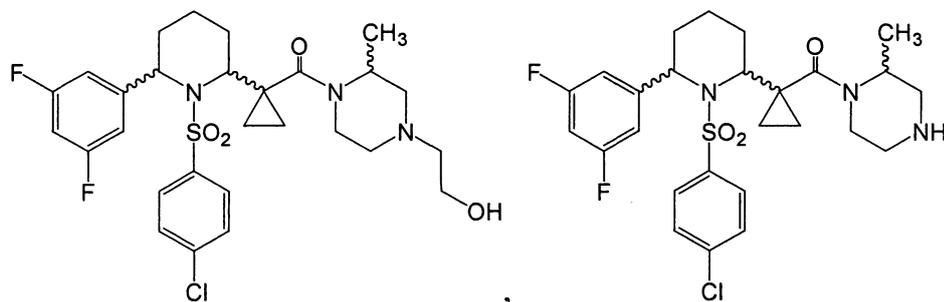
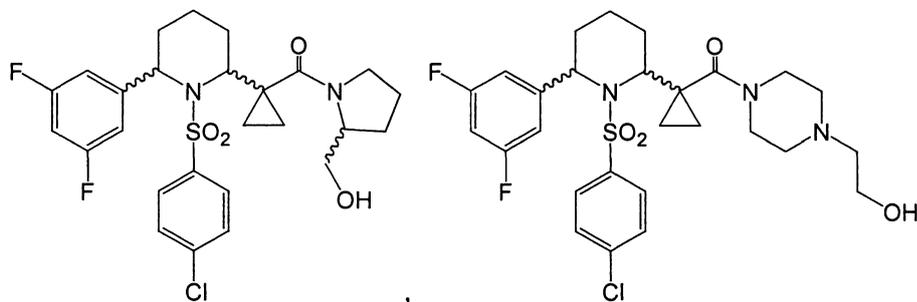
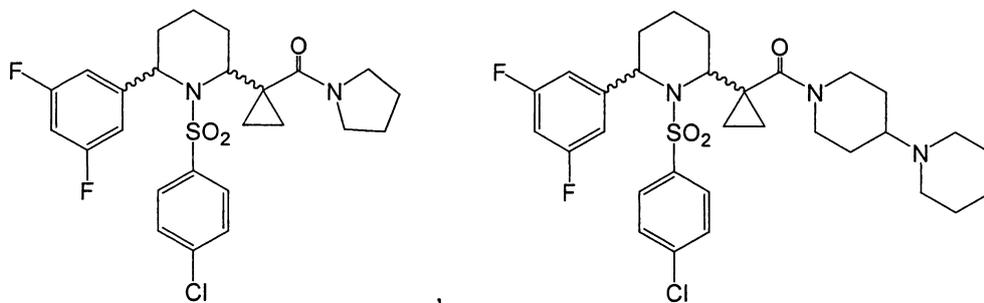


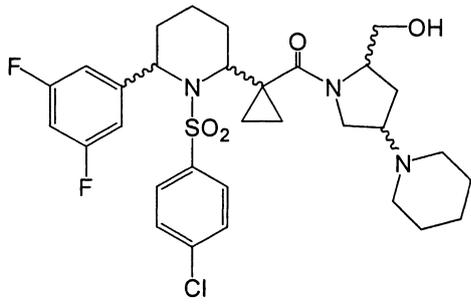
25. 根據請求項1之化合物，其係具有下列結構式：



26. 根據請求項1之化合物，其係選自具有下列結構式之群組之化合物：

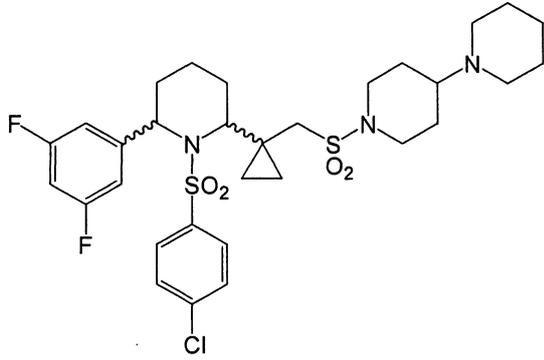






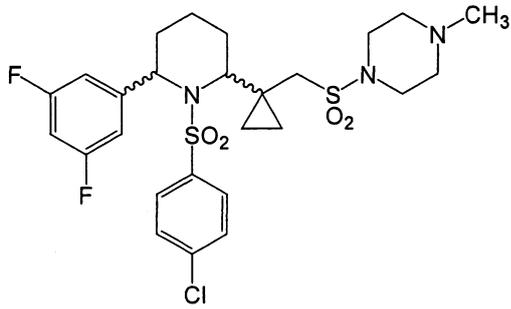
,

,



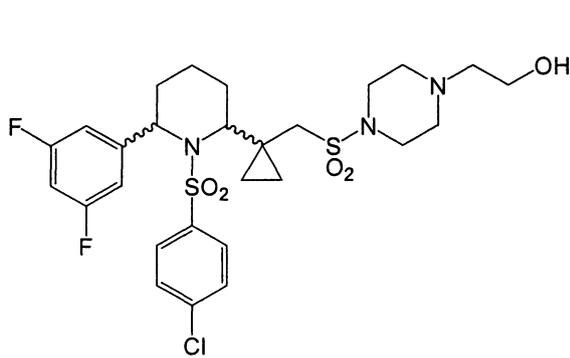
,

,



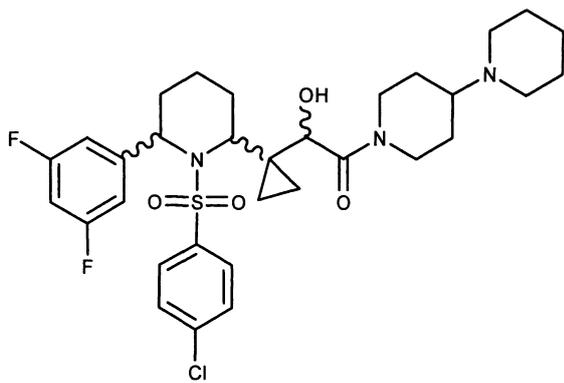
,

,



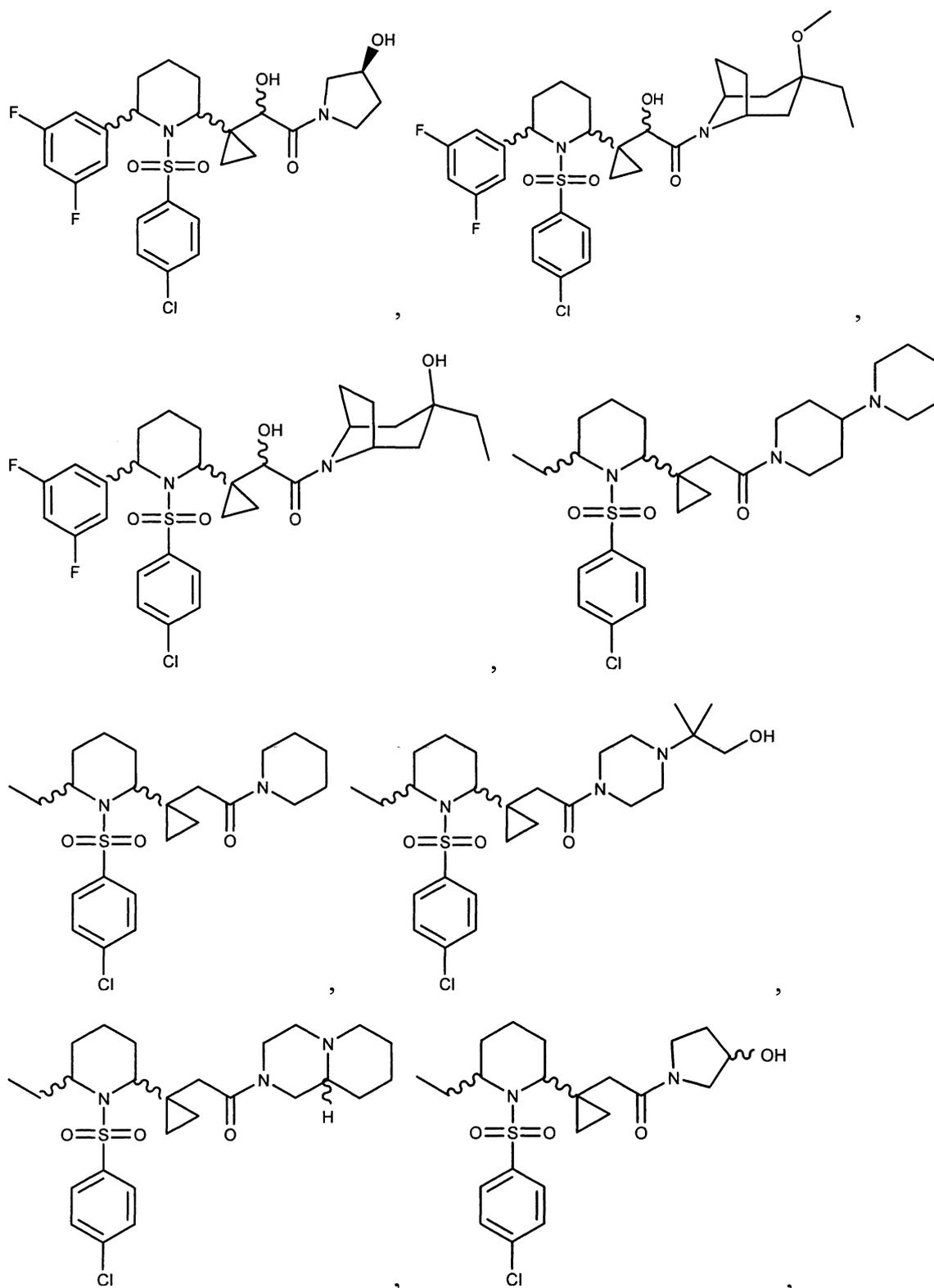
,

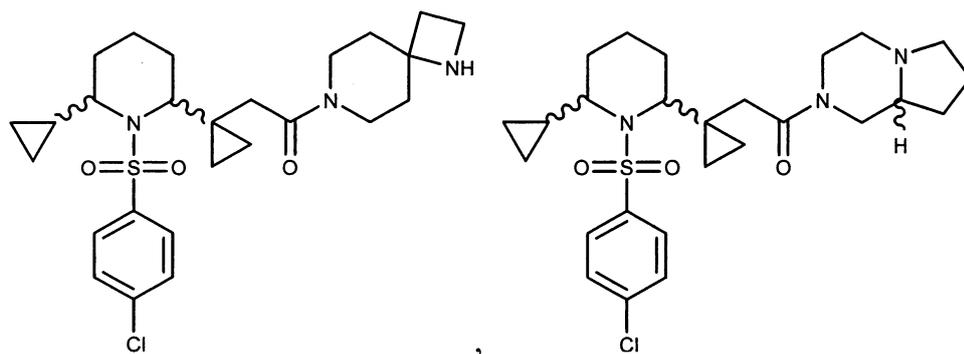
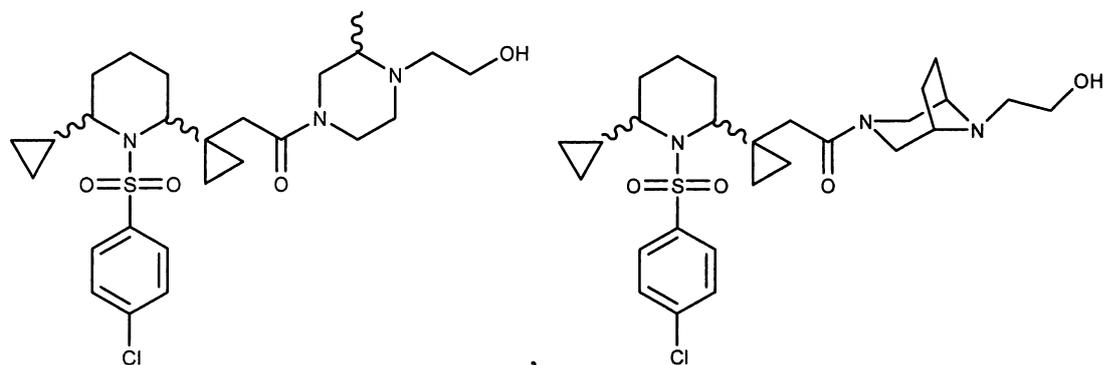
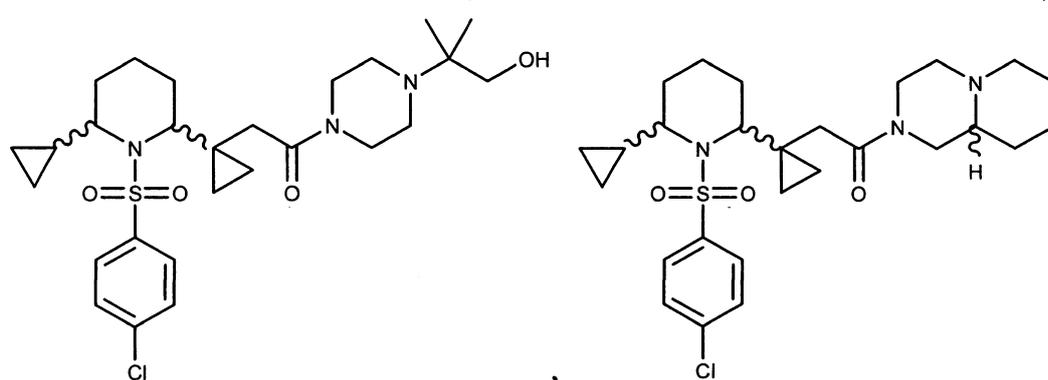
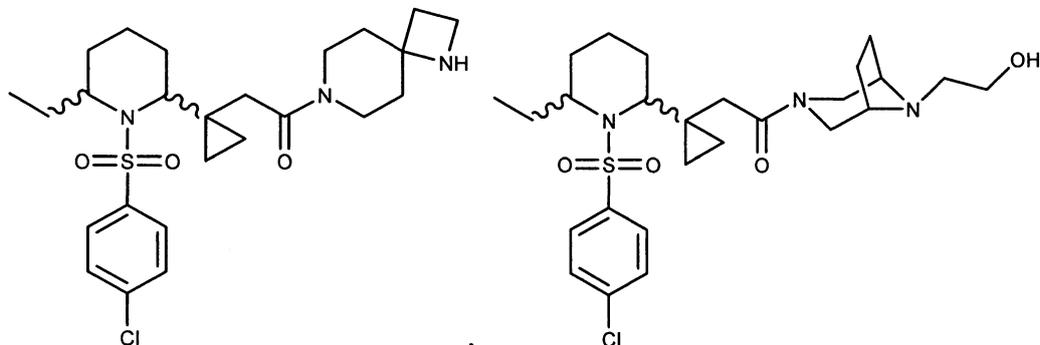
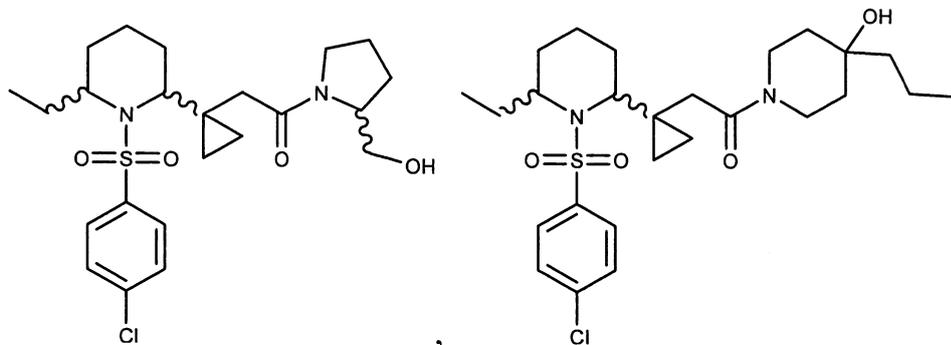
,

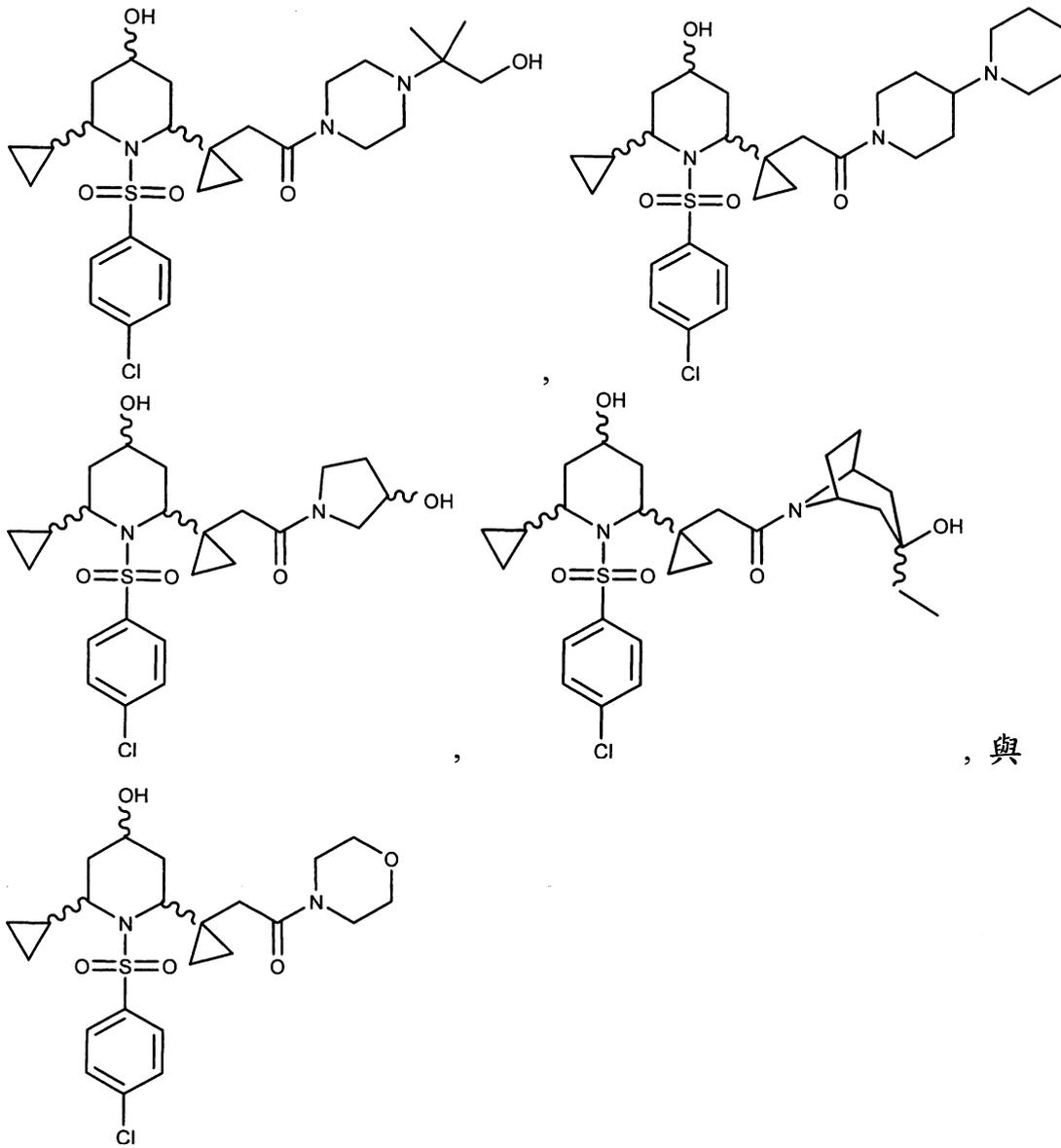


,

,

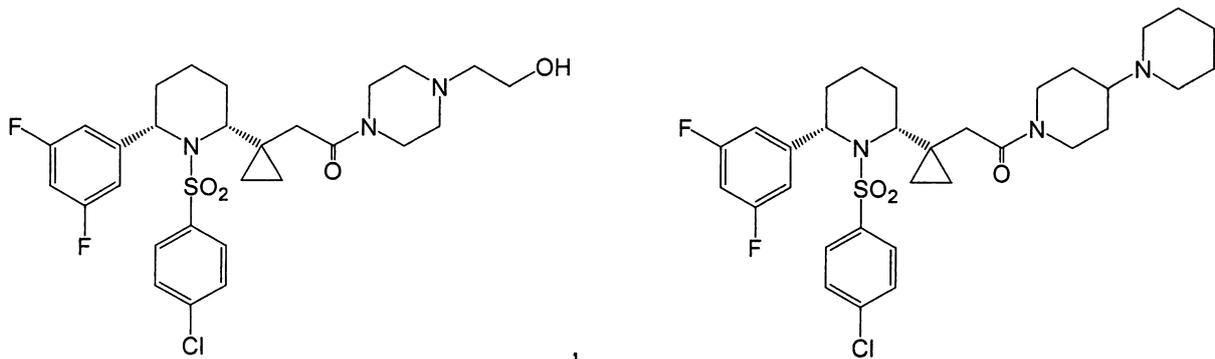


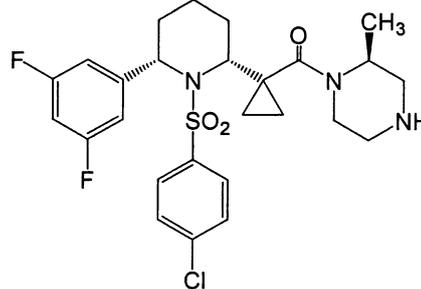
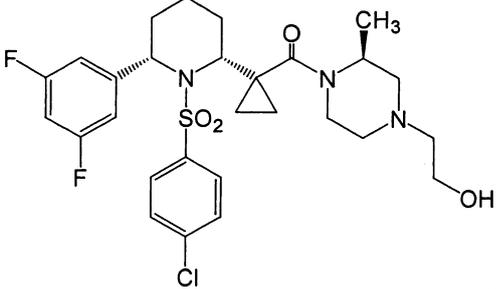
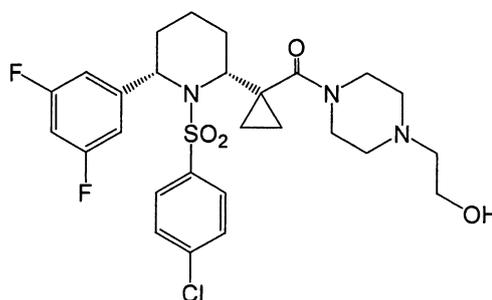
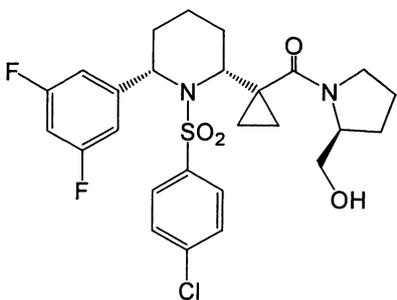
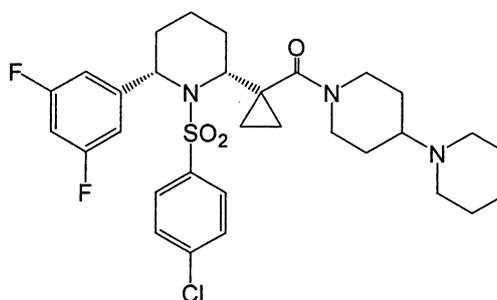
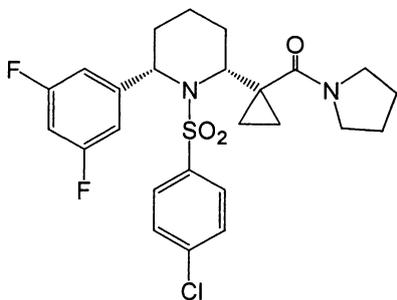
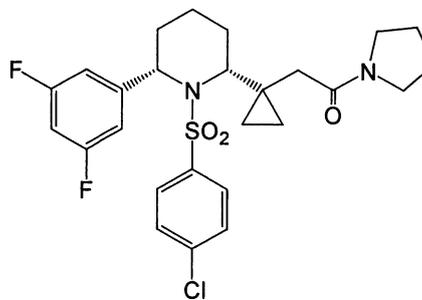
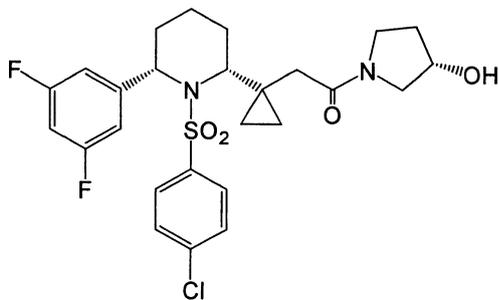
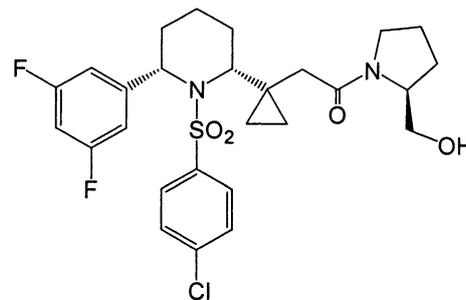
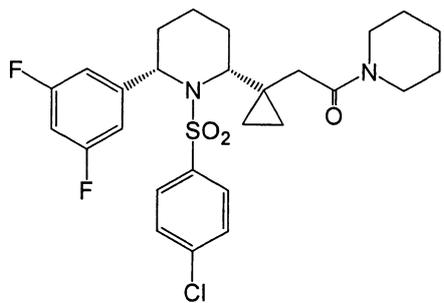


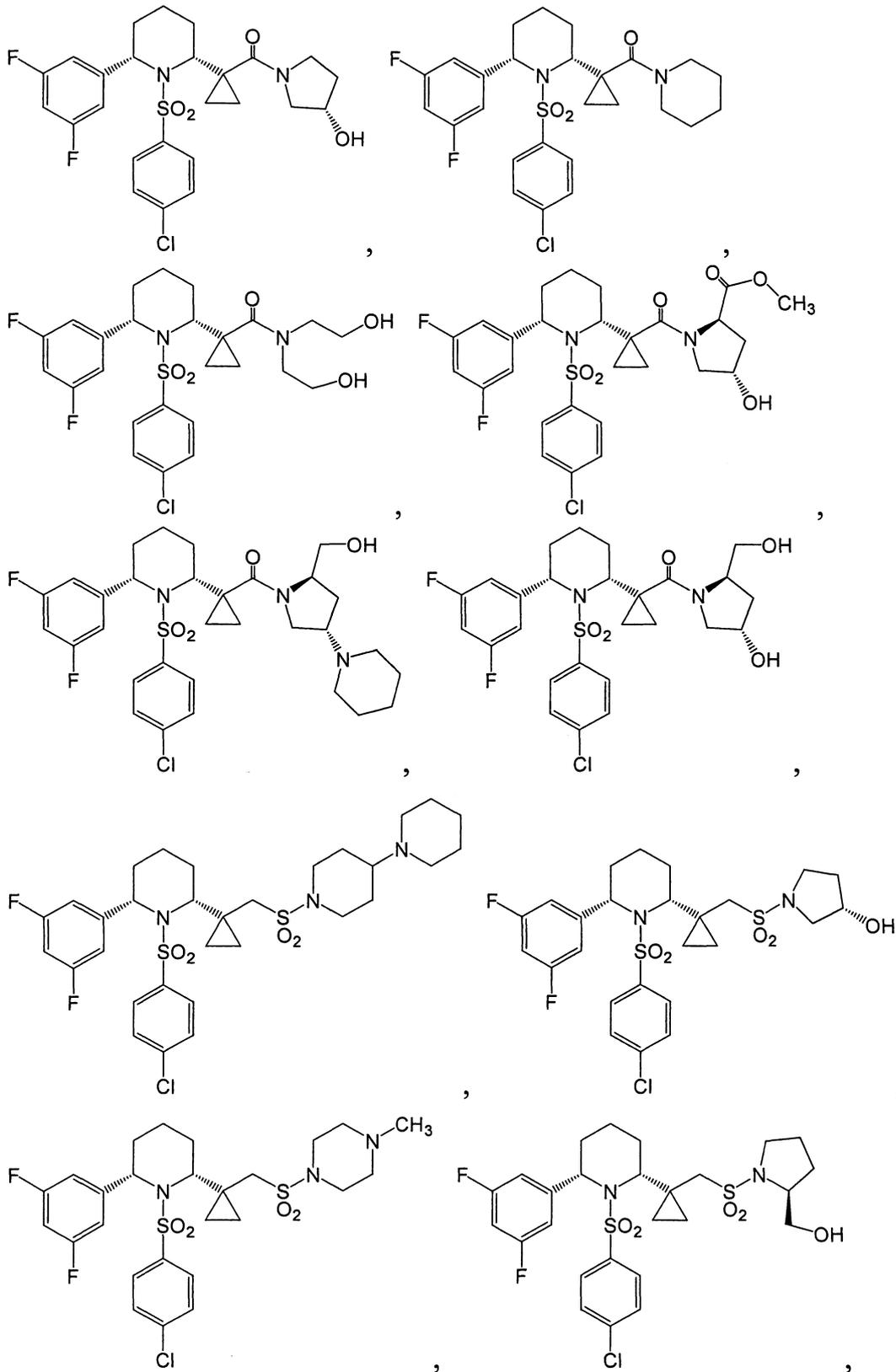


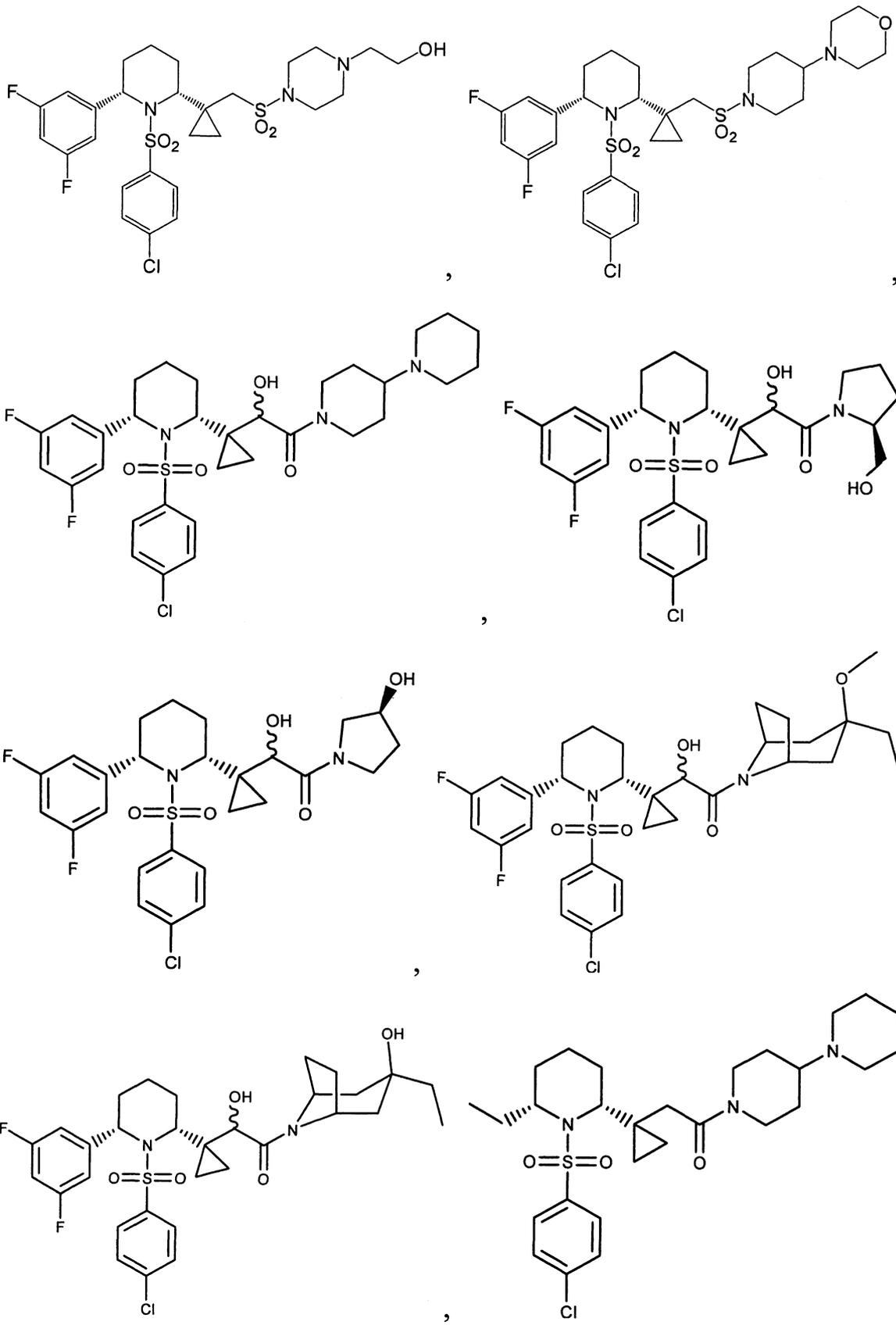
或其醫藥可接受之鹽。

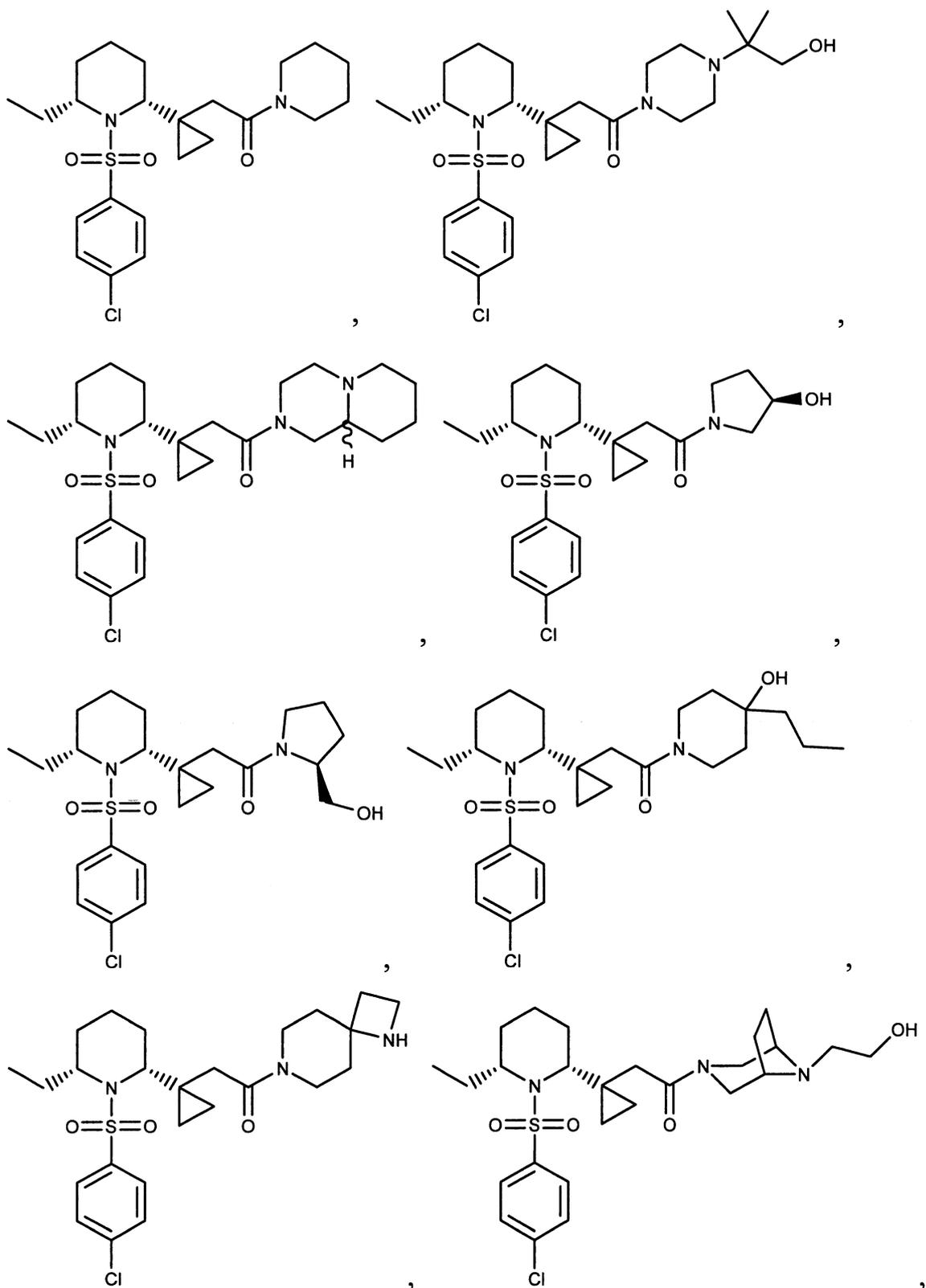
27. 根據請求項1之化合物，其係選自具有下列結構式之群組之化合物：

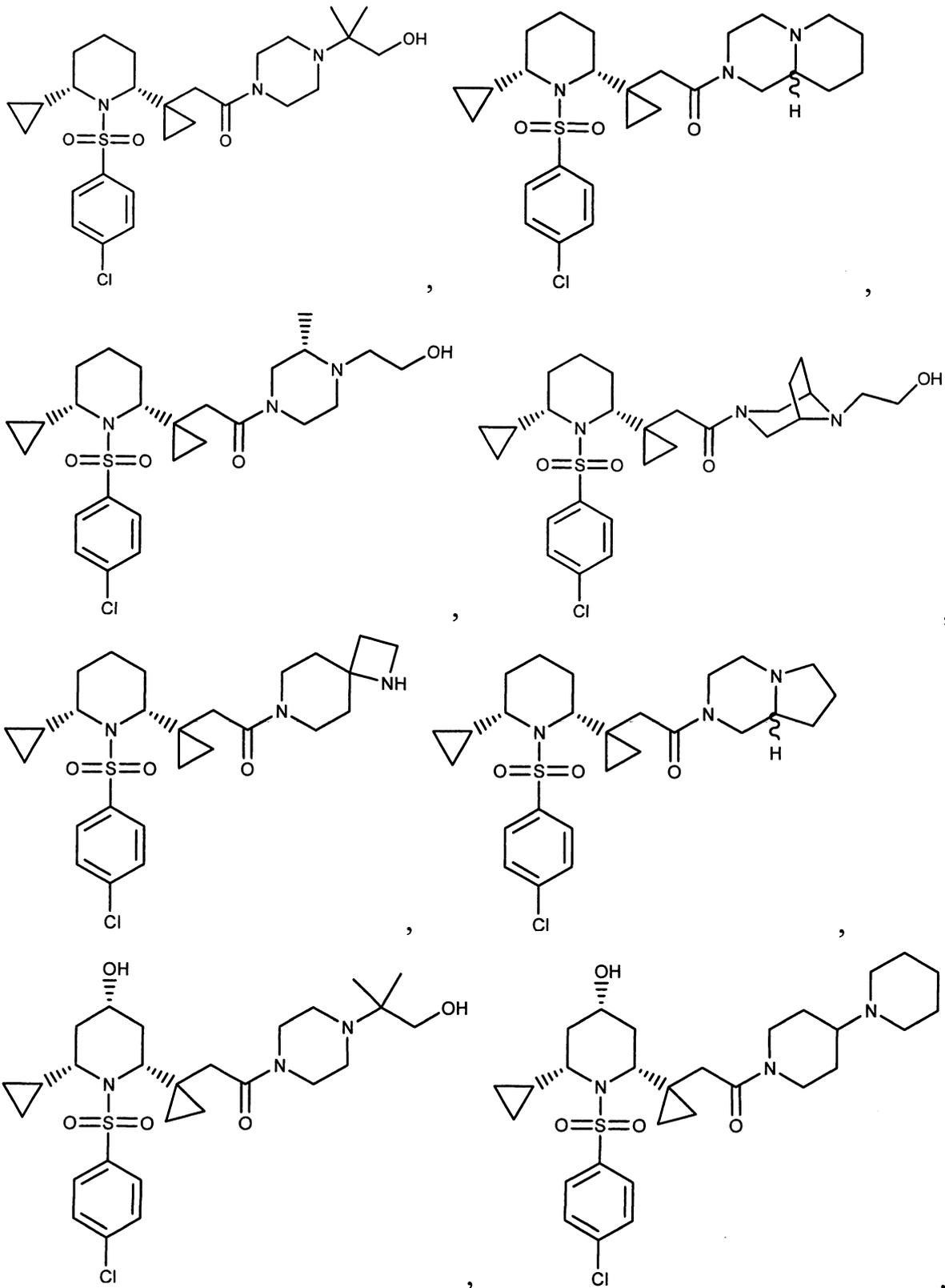


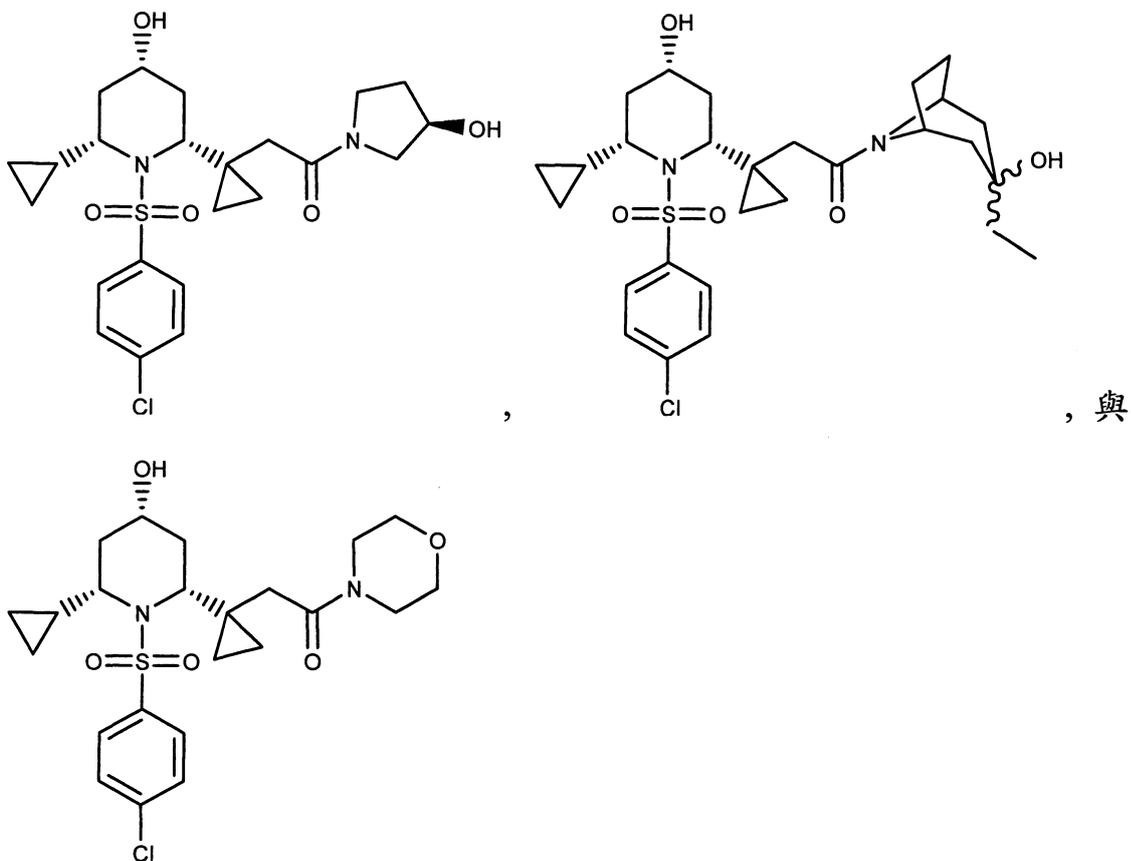






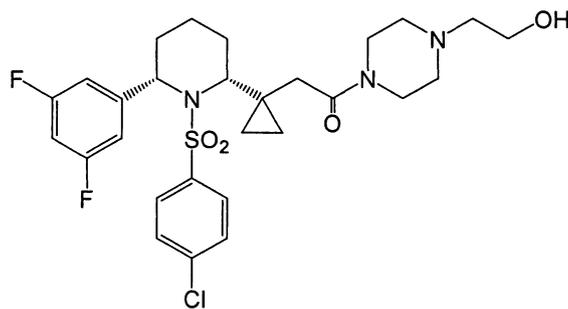






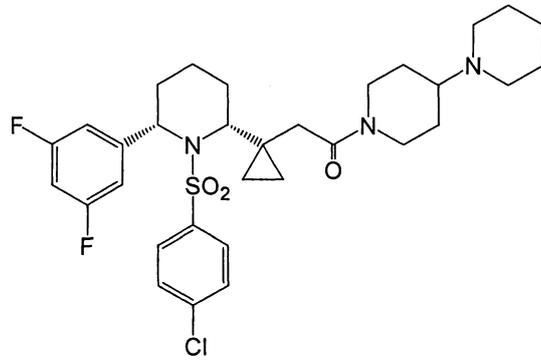
或其醫藥可接受之鹽。

28. 根據請求項1之化合物，其具有結構式



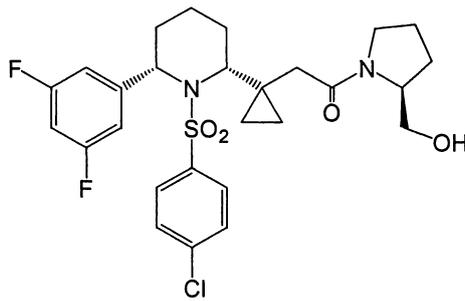
或其醫藥可接受之鹽。

29. 根據請求項1之化合物，其具有結構式



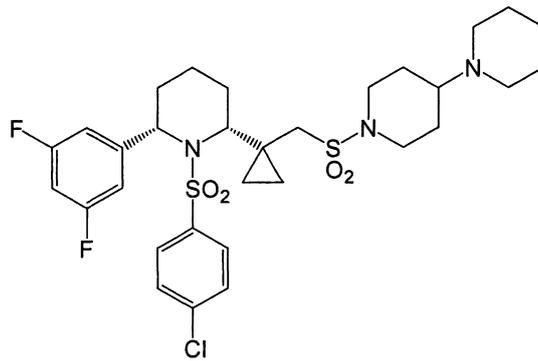
或其醫藥可接受之鹽。

30. 根據請求項1之化合物，其具有結構式



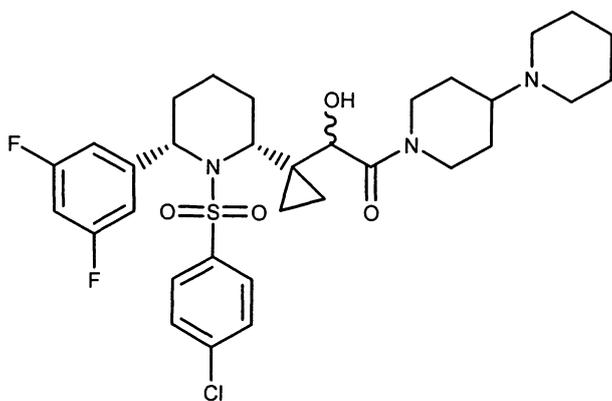
或其醫藥可接受之鹽。

31. 根據請求項1之化合物，其具有結構式



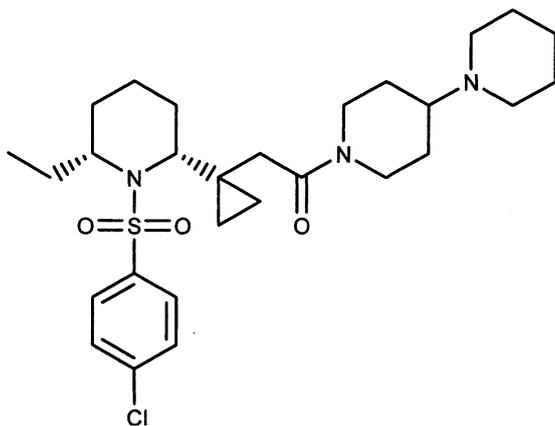
或其醫藥可接受之鹽。

32. 根據請求項1之化合物，其具有結構式



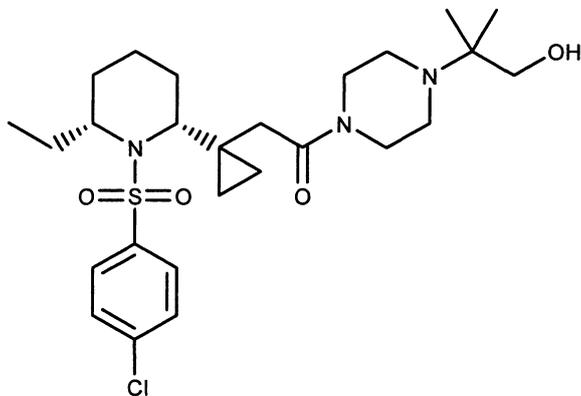
或其醫藥可接受之鹽。

33. 根據請求項1之化合物，其具有結構式



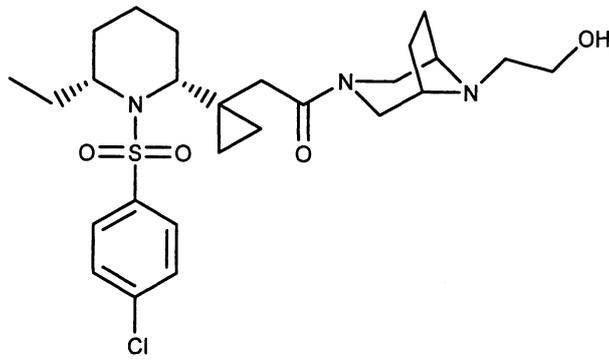
或其醫藥可接受之鹽。

34. 根據請求項1之化合物，其具有結構式



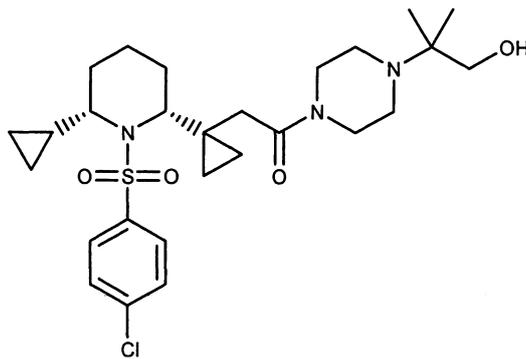
或其醫藥可接受之鹽。

35. 根據請求項1之化合物，其具有結構式



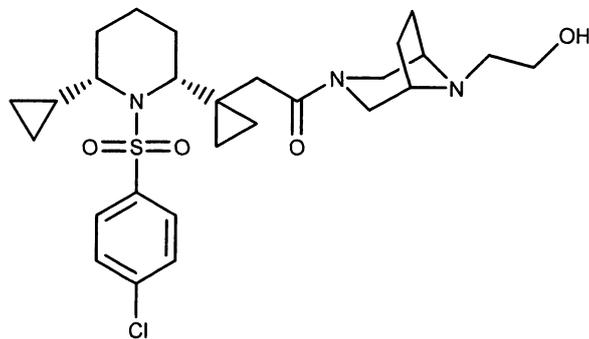
或其醫藥可接受之鹽。

36. 根據請求項1之化合物，其具有結構式



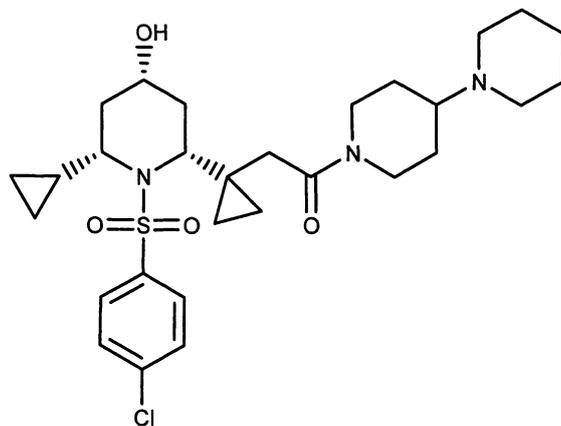
或其醫藥可接受之鹽。

37. 根據請求項1之化合物，其具有結構式



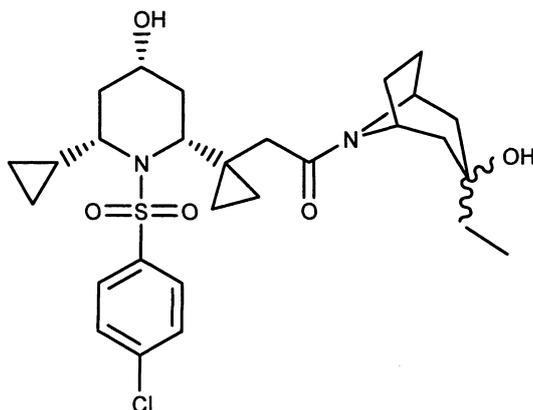
或其醫藥可接受之鹽。

38. 根據請求項1之化合物，其具有結構式



或其醫藥可接受之鹽。

39. 根據請求項1之化合物，其具有結構式



或其醫藥可接受之鹽。

40. 一種醫藥組合物，包括治療有效量之根據請求項1之化合物，或其醫藥可接受之鹽，加上至少一種醫藥可接受之賦形劑、稀釋劑或載體。

41. 一種醫藥組合物，包括治療有效量之根據請求項27之化合物，或其醫藥可接受之鹽，加上至少一種醫藥可接受之賦形劑、稀釋劑或載體。

42. 一種根據請求項1之化合物之用途，其係用於製備用以治療需接受 γ -分泌酶抑制之治療的病患之藥物。

43. 一種根據請求項1之化合物之用途，其係用於製備用以

治療需接受一或多種神經退化性疾病之治療的病患之藥物。

44. 一種根據請求項1之化合物之用途，其係用於製備用以治療需接受 β 類澱粉蛋白貯存抑制之治療的病患之藥物。

45. 一種根據請求項1之化合物之用途，其係用於製備用以治療需接受阿茲海默症之治療的病患之藥物。

46. 根據請求項1之純化型式之化合物。