發明專利說明書

10年10月22日修正劃線頁(本)

（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：096128335

※ 申請日期：96.8.7　　※IPC 分類：C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮類與 1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇類及其等使用方法

1H-IMIDAZO[4,5-B]PYRAZIN-2(3H)-ONES AND 1H-IMIDAZO[4,5-B]PYRAZIN-2-OLS AND METHODS FOR THEIR USE

二、申請人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

胞質動力學公司

CYTOKINETICS, INC.

□ 指定　　為應受送達人

代表人：（中文/英文）（簽章）

羅伯特/ BLOM, ROBERT I.

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國加州南三藩市東葛瑞街 280 號

280 East Grand Avenue, South San Francisco, California 94080, 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. 慕艾利/MUCI, ALEX
2. 費傑瑞/FINER, JEFFREY T.
3. 盧普平/LU, PU-PING
4. 盧思爾/RUSSELL, ALAN JAMES
5. 摩爾傑/MORGAN, BRADLEY P.
6. 摩傑斯/MORGANS, JR., DAVID J.

公告本

國　籍：(中文/英文)

1.-2.及 5.-6.均為美國/U.S.A.

3.為加拿大/CANADA

4.為英國/U.K.

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；西元 2006 年 8 月 2 日；60/835,272
2. 美國；西元 2007 年 3 月 30 日；60/921,054

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 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。

五、中文發明摘要：

提供特定化學品及使用方法，其用於調節骨骼肌肌球蛋白、骨骼肌肌動蛋白、骨骼肌原肌球蛋白、骨骼肌肌鈣蛋白 C、骨骼肌肌鈣蛋白 I、骨骼肌肌鈣蛋白 T 及骨骼肌，包括其片段及異構物，以及骨骼肌肌原纖維節，及用於治療肥胖症、肌肉減少症、消耗症候群、虛弱、惡病質、肌肉痙攣、手術後與創傷後肌肉虛弱、神經性肌肉病，以及其它適應症之方法。

六、英文發明摘要：

Provided are certain chemical entities, and methods of use to modulate skeletal myosin, skeletal actin, skeletal tropomyosin, skeletal troponin C, skeletal troponin I, skeletal troponin T, and skeletal muscle, including fragments and isoforms thereof, as well as the skeletal sarcomere, and methods of use in the treatment of obesity, sarcopenia, wasting syndrome, frailty, cachexia, muscle spasm, post-surgical and post-traumatic muscle weakness, neuromuscular disease, and other indications.

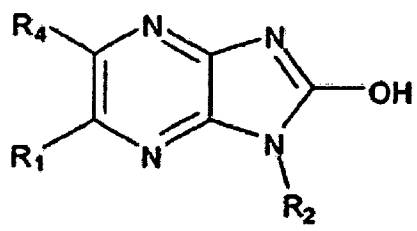
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無 ）圖。

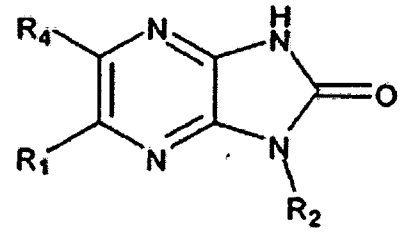
(二)本代表圖之元件符號簡單說明:

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式I



式II

九、發明說明：

[001] 本申請案主張2006年8月2日申請之美國臨時專利申請案 No. 60/835,272 及 2007 年 3 月 30 日申請之美國臨時專利申請案 No.60/921,054 之利益，二者均於此處納入參考資料以供各種目的。

【發明所屬之技術領域】

[002] 提供特定化學品調節骨骼肌肌球蛋白、骨骼肌肌動蛋白、骨骼肌原肌球蛋白、骨骼肌肌鈣蛋白 C、骨骼肌肌鈣蛋白 I、骨骼肌肌鈣蛋白 T 及骨骼肌，包括其片段及異構物，以及骨骼肌肌原纖維節。亦提供特定化學品、醫藥用成份及方法以治療一或多項下列疾病：肥胖症、肌肉減少症、消耗症候群、虛弱、惡病質、肌肉痙攣、手術後與創傷後肌肉虛弱，及神經性肌肉病。

【先前技術】

[003] 骨骼肌及心肌細胞之細胞骨架獨特於所有其它細胞，由稱作肌原纖維節之緊緻細胞骨架蛋白，以近乎結晶之排列組成。肌原纖維節優雅地組織為交叉結合排列之細絲及粗絲。粗絲由肌球蛋白—負責將 ATP 水解化學能轉變為力量與方向性運動之運動蛋白—組成。細絲由螺旋狀排列而成之肌動蛋白單元組成。四種調節蛋白連結肌動蛋白絲，以鈣離子調節收縮動作。鈣流入細胞引發肌肉收縮；粗絲與細絲滑經彼此，由肌球蛋白運動部位與細肌動

蛋白絲之反覆交互作用驅動。

[004] 肌球蛋白為所有運動蛋白中研究最力者。人類細胞肌球蛋白之十三種不同分類中，肌球蛋白-II 分類係負責收縮骨骼肌、心肌及平滑肌。本分類肌球蛋白於胺基酸成份及整體結構，顯著地不同於其它十二種分類之肌球蛋白。肌球蛋白-II 由二處球狀頭部位以一長條阿伐-螺旋狀盤繞尾連結一起組成，與其它肌球蛋白-II 集合以形成肌原纖維節粗絲之核心。球狀頭具有催化性部位，肌動蛋白與該部位連結，且肌球蛋白 ATP 功能由該部位產生。一旦該部位連結肌動蛋白絲，磷酸之釋放(ATP 變為 ADP) 導致催化性部位結構形態之改變，進而改變自球狀頭延伸而出之輕鏈連結桿臂部位之方位；該等運動，術語為運動衝程。該等肌球蛋白頭與肌動蛋白相關方位之改變，造成其中粗絲部份對其所連結細肌動蛋白絲之相對移動。球狀頭自肌動蛋白絲鬆開(亦由 Ca_2 調節)伴隨催化性部位及輕鏈回復至其起始形態/方位，完成收縮與舒張循環，構成細胞內運動及肌肉收縮。

[005] 原肌球蛋白及肌鈣蛋白，為肌動蛋白及肌球蛋白間交互作用鈣效應之媒介。骨骼肌肌鈣蛋白複合體一次調節數單位肌動蛋白，包括三種胜肽鏈：骨骼肌肌鈣蛋白 C 結合鈣離子；肌鈣蛋白 I 結合肌動蛋白；肌鈣蛋白 T 結合原肌球蛋白。

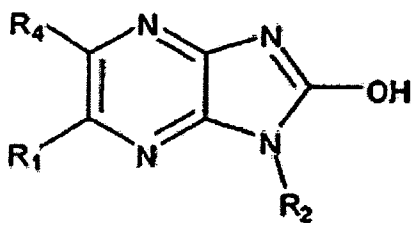
[006] 經認為，骨骼肌不正常收縮為數種異常之病理性原因，其包括肥胖症、肌肉減少症、消耗症候群、虛弱、惡

病質、肌肉痙攣、手術後與創傷後肌肉虛弱，及神經性肌肉病，其作為成人病，造成嚴重健康問題。骨骼肌之收縮與舒張主要受細胞內鈣增加及減少控制。

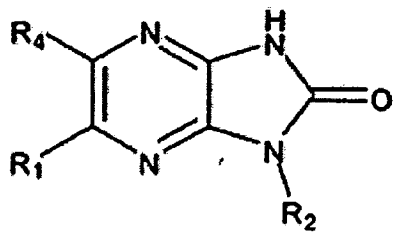
[007] 因此吾人需要發展調節骨骼肌之新化合物。仍然需要利用新作用機制，而具較佳之緩解症狀、高安全性、低死亡率、兼顧短效與長效，以及改良治療指標等效果之藥劑。

【發明內容】

[008] 提供至少一種選自式 I 化合物及式 II 化合物之化學品：



式I



式II

及其可接受之醫藥鹽類，其中

R_1 及 R_4 係獨立選自氫、鹵素、羥基、隨意經取代醯基、隨意經取代烷基、隨意經取代胺基、隨意經取代烯基、隨意經取代炔基、隨意經取代環烷基、隨意經取代雜芳基、隨意經取代烷氧基、隨意經取代胺基羰基、磺醯基、硫烷基、亞磺醯基、羧基、隨意經取代烷氧基羰基及氰基；及替代形式：R_4 及 R_1 與任何介入原子一起形成稠合環系統，其選自隨意經取代稠合芳基、隨意經取代稠合雜芳

基、隨意經取代稠合環烷基及隨意經取代稠合雜環烷基；且

R_2係選自隨意經取代烷基、隨意經取代環烷基、隨意經取代芳基、隨意經取代雜芳基及隨意經取代雜環烷基；以下列為前提：

R_1非己-1-烯基；並進一步以下列為前提：

式I化合物或式II化合物非

(S)-6-溴-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

1,5,6-三甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

1-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

6-溴-1-(3-硝基苯甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

5-(羥基甲基)-1,6-二甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；或

1-(六氫吡啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮。

[009] 亦提供可接受之醫藥組成物，其包括可接受之醫藥載劑及至少一種此處敘述之化學品。

[010] 亦提供方法，以治療罹患選自下列疾病之病患：肥胖症、肌肉減少症、消耗症候群、虛弱、惡病質、肌肉痙攣、手術後與創傷後肌肉虛弱，及神經性肌肉病，包括投與病患有效治療量之至少一種此處所述化學品。

[011] 亦提供方法，以治療肥胖症、肌肉減少症、消耗症候群、虛弱、惡病質、肌肉痙攣、手術後與創傷後肌肉虛

弱、神經性肌肉病，及哺乳類之其它適效中之一或多種，其方法包括投與其需要之哺乳類有效治療量之至少一種此處所述化學品或醫藥組成物，包括可接受醫藥賦形劑、載劑或佐劑及至少一種此處所述化學品。

[012] 亦提供方法，以治療患有對下列之一或多物之調節作用產生反應疾病之病患：骨骼肌肌球蛋白、骨骼肌肌動蛋白、骨骼肌原肌球蛋白、骨骼肌肌鈣蛋白 C、骨骼肌肌鈣蛋白 I、骨骼肌肌鈣蛋白 T，及骨骼肌，包括其片段及異構物，以及哺乳類之骨骼肌肌原纖維節等。其方法包括投與其需要之哺乳類有效治療量之至少一種此處所述化學品或醫藥組成物，包括可接受醫藥賦形劑、載劑或佐劑及至少一種此處所述化學品。

[013] 亦提供方法，以治療患有對下列之一或多物之相乘作用產生反應疾病之病患：骨骼肌肌球蛋白、骨骼肌肌動蛋白、骨骼肌原肌球蛋白、骨骼肌肌鈣蛋白 C、骨骼肌肌鈣蛋白 I、骨骼肌肌鈣蛋白 T，及骨骼肌，包括其片段及異構物，以及哺乳類之骨骼肌肌原纖維節等。其方法包括投與其需要之哺乳類有效治療量之至少一種此處所述化學品或醫藥組成物，包括可接受醫藥賦形劑、載劑或佐劑及至少一種此處所述化學品。

[014] 亦提供方法，以治療患有對下列之一或多物之抑制作用產生反應疾病之病患：骨骼肌肌球蛋白、骨骼肌肌動蛋白、骨骼肌原肌球蛋白、骨骼肌肌鈣蛋白 C、骨骼肌肌鈣蛋白 I、骨骼肌肌鈣蛋白 T，及骨骼肌，包括其片段及異

構型，以及哺乳類之骨骼肌肌原纖維節等。其方法包括投與其需要之哺乳類有效治療量之至少一種此處所述化學品或醫藥組成物，包括可接受醫藥賦形劑、載劑或佐劑及至少一種此處所述化學品。

[015] 經由以下詳細敘述，其它面向及代表將顯而易見於具備技術之工作者。

[016] 用於本說明之語彙，除於內容中另行指定者外，均具有下列所設定之意義。

[017] 以下縮寫及術語通篇具有代表意義：

Ac = 乙醯基

APCI = 氣壓化學游離法

atm = 蒙氣

Boc = 三級丁氧羰基

c- = 環基

CBZ = 卞苯甲氧基 = 苯甲氧羰基

CDI = 羰基二咪唑基

DCM = 二氯甲烷 = 亞甲基氯化物 = CH_2Cl_2

DIEA = DIPEA = N,N-二異丙基乙胺

DMF = N,N-二甲基甲醯胺

DMSO = 二甲基亞碸

(DPPF)$PdCl_2$=[1,1'-二(二苯基膦)二茂鐵]二氯基鈀(II)

Et = 乙基

EtOAc = 乙酸乙酯

EtCH = 乙醇

g = 克

GC = 氣相色層分析法

h 或 hr = 小時

HPLC = 高壓液相色層分析法

l- = 異-

kg 或 Kg = 公斤

l or L = 公升

LCMS = 液相色層質譜分析法

m/z = 質量-電荷比

Me = 甲基

NMP = l-甲基-2-咯啶酮

NMR = 核磁共振

MPLC = 中壓液相色層分析法

mm = 分鐘

mg = 毫克

mL 或 ml = 毫升

MW = 微波

n- = 正常

Ph = 苯基

$(Ph_3P)_4Pd$ = 四(三苯基膦)鈀(0)

$(Ph_3P)_2PdCl_2$ = 二氯基二(三苯基膦)鈀(II)

rt 或 RT = 室溫

s- = sec- = 二級

t- = 三級- = 三級

TES = 三乙基矽基或三乙基矽烷

TMS = 三甲基矽基或三甲基矽烷

TFA = 三氟乙酸

THF = 四氫呋喃

TLC = 薄膜色層分析法

UV = 紫外線

vol = 除非另行指定，為限定試劑之 mL/g 或 L/Kg 體積當量

[018] 「隨意」或「隨意地」表示隨後敘述之事件或環境可發生或未發生，且該敘述包括事件或環境發生及未發生之實例。例如以下定義之「烷基」及「經取代烷基」均包含於「隨意經取代烷基」之中。具備技術工作者將了解：包含一或多個取代基之任何化學基，不傾向誘發任何立體性無法實行，不可合成及/或天然不穩定之取代作用或取代作用模式。

[019] 「烷基」包含指定數量碳原子，通常自 1 至 20 個碳原子（例如 1 至 8 個碳原子，如 1 至 6 個碳原子）之直鏈及分枝鏈。例如自 1 至 6 個碳原子之直鏈及分枝鏈烷基均包含於 C_1-C_6 烷基中。當某烷類殘基指定為具有特定碳數，所有具該碳數之分枝及直鏈形態化學基均屬之；因此，例如「丁基」表示包括新丁基、二級丁基、異丁基及三級丁基；「丙基」包括新丙基及異丙基。「低鏈烷基」表示具一至七個碳之烷基。特定代表中，「低鏈烷基」表示具一至六個碳之烷基。烷基之例包括甲基、乙基、丙基、

異丙基、新丁基、二級丁基、三級丁基、戊基、2-戊基、異戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基、3-甲基戊基及其類。伸烷為烷基之子集，表示與烷基相同之殘基，惟具有二處接著點。伸烷基通常具 2 至 20 個碳原子，例如 2 至 8 個碳原子，如自 2 至 6 個碳原子。例如，C_0 伸烷表示共價鍵，而 C_1 伸烷為亞甲基。

[020] 「烯基」表示分枝或直鏈之不飽和烷基，其具至少一組自母烷基之相鄰碳原子移除一分子之氫而衍生之碳-碳雙鍵。該等化學基之雙鍵，為順或逆組態均可。典型之烯基包括，惟非限於：乙烯基；丙烯基如丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基 (烯丙基)、丙-2-烯-2-基；丁烯基如丁-1-烯-1 -基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基；及其類。特定代表中，烯基具 2 至 20 個碳原子，而於其它代表，具 2 至 6 個碳原子。「低鏈烯基」表示具二至六個碳之烯基。

[021] 「炔基」表示分枝或直鏈之不飽和烷基，其具至少一組自母烷基之相鄰碳原子移除二分子之氫而衍生之碳-碳三鍵。典型之炔基包括，惟非限於：乙炔基；丙炔基如丙-1-炔-1-基、丙-2-炔-1-基；丁炔基如丁-1-炔-1-基、丁-1-炔-3-基、丁-3-炔-1-基；及其類。特定代表中，炔基具 2 至 20 個碳原子，而於其它代表，具 2 至 6 個碳原子。「低鏈炔基」表示具二至六個碳之炔基。

[022] 「環烷基」指非芳族碳環，通常具 3 至 7 個環碳原

子。該環可為飽和或具一或多組碳-碳雙鍵。環烷基之例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基及環己烯基，以及橋聯與籠狀環基，如降菪烷。

[023] 「烷氧基」表示-O-烷基，包括直鏈、分枝、環狀組態及其混合態之 1 至 8 個碳原子，經由一個氧接於母結構。實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、環丙氧基、環己氧基及其類。「低鏈烷氧基」表示含有一至六個碳之烷氧基。

[024] 「經取代烷氧基」所表示烷氧基，其中烷取代基係經取代 (如-O-(經取代烷基)) 其中「經取代烷基」所表示烷基，其中一或多 個(如至多 5 個例如至多 3 個) 氫原子，由獨立選自以下之取代基取代：

$-R^a$、$-OR^b$、隨意經取代胺基(包括 $-NR^cCOR^b$、$-NR^cCO_2R^a$、$-NR^cCONR^bR^c$、$-NR^bC(NR^c)NR^bR^c$、$-NR^bC(NCN)NR^bR^c$ 及 $-NR^c SO_2R^a$)、鹵素、氰基、硝基、羰基(作為環烷基、雜環烷基及雜芳基之取代基)、隨意經取代醯基(如 $-COR^b$)、隨意經取代烷氧基羰基(如 $-CO_2R^b$)、胺基羰基(如 $-CONR^bR^c$)、$-OCOR^b$、OCO_2R^a、$OCONR^bR^c$、$OCONR^bR^c$、$OP(O)(OR^b)OR^c$、硫烷基(如 SRb)、亞磺醯基(如 SOR^a)及磺醯基(如 SO_2R^a 及 $SO_2NR^bR^c$)，

其中 R^a 係選自隨意經取代 C_1-C_6 烷基、隨意經取代烯基、隨意經取代炔基、隨意經取代芳基及隨意經取代雜芳基；

R^b 係選自 H、隨意經取代 C_1-C_6 烷基、隨意經取代環

烷基、隨意經取代雜環烷基、隨意經取代芳基及隨意經取代雜芳基；且

Rc 係獨立選自氫及隨意經取代 C_1-C_4 烷基；或

Rb 與 Rc 及其連接之氮，形成隨意經取代雜環烷基；且

其中每個隨意經取代化學基係未經取代，或獨立取代以一或多個（如一、二或三個）取代基，其獨立選自 C_1-C_4 烷基、芳基、雜芳基、芳基-C_1-C_4 烷基-、雜芳基-C_1-C_4 烷基-、C_1-C_4 鹵素烷基、-OC_1-C_4 烷基、-OC_1-C_4 烷基苯基、-C_1-C_4 烷基-OH、-OC_1-C_4 鹵素烷基、鹵素、-OH、-NH_2、-C_1-C_4 烷基-NH_2、-N(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)、-NH(C_1-C_4 烷基)、-N(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基苯基)、-NH(C_1-C_4 烷基苯基)、氰基、硝基、羰基(環烷基、雜環烷基、或雜芳基之取代基)、-CO_2H、-C(O)OC_1-C_4 烷基、-CON(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)、-CONH(C_1-C_4 烷基)、-$CONH_2$、-NHC(O)(C_1-C_4 烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C_1-C_4 烷基)C(O)(C_1-C_4 烷基)、-N(C_1-C_4 烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C_1-C_4 烷基、-C(O)C_1-C_4 烷基苯基、-C(O)C_1-C_4 鹵素烷基、-OC(O)C_1-C_4 烷基、-SO_2(C_1-C_4 烷基)、-S02(苯基)、-SO_2(C_1-C_4 鹵素烷基)、-SO_2NH2、-SO_2NH(C_1-C_4 烷基)、-SO_2NH(苯基)、-NH SO_2(C_1-C_4 烷基)、-NH SO_2(苯基)、及-NH SO_2(C_1-C_4 鹵素烷基)。

[025] 於某些代表中，經取代烷氧基為「聚烷氧基」或 -0-(隨意經取代伸烷)-(隨意經取代烷氧基)，且包括化學基如-O CH_2 CH_2O CH_3 及乙二醇醚之殘基如聚乙烯乙二醇，且

-O(CH_2 CH_2O) CH_3，其中 x 為 2 至 20 之整數，如 2 至 10，與例如 2 至 5。其它經取代烷氧基為羥基烷氧基或-O CH_2 (CH_2)OH，其中 y 為 1 至 10 之整數如 1 至 4。

[026] 「烷氧基羰基」一語表示化學式(烷氧基)(C=O)-之一化學基連接以羰基碳，其中烷氧基具有指定碳數之原子。因此 C_1-C_6 烷氧基羰基為烷氧基，其具有 1 至 6 個碳原子，經由其氧連接至羰基連接部位。「低鏈烷氧基羰基」表示具有低鏈烷氧基之烷氧基羰基。

[027] 「經取代烷氧基羰基」一語表示化學基(經取代烷基)O-C(O)-，其中化學基經由官能性羰基連接至母結構，且其中經取代表示其中烷基之一或多個(如至多 5 個，例如至多 3 個)氫原子，經獨立選自下列之取代基取代:

-R^a、-OR^b、隨意經取代胺基(包括-NR^cCOR^b、-$NR^cCO_2R^a$、-$NR^cCONR^bR^c$、-$NR^bC(NR^c)NR^bR^c$、-$NR^bC(NCN)NR^bR^c$及-NR^c SO_2R^a)、鹵素、氰基、硝基、羰基(作為環烷基、雜環烷基及雜芳基之取代基)、隨意經取代醯基(如-COR^b)、隨意經取代烷氧基羰基(如-CO_2R^b)、胺基羰基(如 -$CONR^bR^c$)、-$OCOR^b$、OCO_2R^a、$OCONR^bR^c$、$OCONR^bR^c$、$OP(O)(OR^b)OR^c$、硫烷基(如 SRb)、亞磺醯基(如 SOR^a)及磺醯基(如 SO_2R^a及 $SO_2NR^bR^c$)，其中

R^a係選自隨意經取代 C_1-C_6烷基、隨意經取代烯基、隨意經取代炔基、隨意經取代芳基及隨意經取代雜芳基；

R^b係選自 H、隨意經取代 C_1-C_6烷基、隨意經取代環烷基、隨意經取代雜環烷基、隨意經取代芳基及隨意經取

代雜芳基；且

R^c係獨立選自氫及隨意經取代 C_1-C_4 烷基；或

R^b與R^c及其連接之氮，形成隨意經取代雜環烷基；且

其中每個隨意經取代化學基係未經取代，或獨立取代以一或多個（如一、二或三個）取代基，其獨立選自 C_1-C_4 烷基、芳基、雜芳基、芳基-C_1-C_4烷基-、雜芳基-C_1-C_4烷基-、C_1-C_4鹵素烷基、-OC_1-C_4烷基、-OC_1-C_4烷基苯基、-C_1-C_4烷基-OH、-OC_1-C_4鹵素烷基、鹵素、-OH、-NH_2、-C_1-C_4烷基-NH_2、-N(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基苯基)、-NH(C_1-C_4烷基苯基)、氰基、硝基、羰基(環烷基、雜環烷基、或雜芳基之取代基)、-CO_2H、-C(O)OC_1-C_4烷基、-CON(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)、-CONH(C_1-C_4烷基)、-$CONH_2$、-NHC(O)(C_1-C_4烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C_1-C_4烷基)C(O)(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C_1-C_4烷基、-C(O)C_1-C_4烷基苯基、-C(O)C_1-C_4鹵素烷基、-OC(O)C_1-C_4烷基、-SO_2(C_1-C_4烷基)、-S02(苯基)、-SO_2(C_1-C_4鹵素烷基)、-SO_2NH2、-SO_2NH(C_1-C_4烷基)、-SO_2NH(苯基)、-NH SO_2(C_1-C_4烷基)、-NH SO_2(苯基)、及-NH SO_2(C_1-C_4鹵素烷基)。

[028] 「醯基」表示化學基 H-C(O)-、(烷基)-C(O)-、(芳基)-C(O)-、(雜芳基)C(O)-及(雜環烷基)-C(O)-，其中化學基係經由官能性羰基連接至母結構，且其中烷基、芳基、雜芳基及雜環烷基係如此處敘述隨意經取代。實例包括乙

醯基、苯甲醯基、丙醯基,異丁醯基、t-丁氧羰基、苯甲氧羰基及其類。「低鏈醯基」 表示含一至六個碳之化學基，而「醯氧基」 表示化學基 O-醯基。

[029] 「胺基」一語表示化學基-NH_2。

[030] 「經取代胺基」一語表示化學基-NHR^d 或 NR^dR^e 其中

R^d 係選自羥基、隨意經取代烷氧基、隨意經取代烷基、隨意經取代環烷基、隨意經取代醯基、隨意經取代甲脒基、胺基羰基、隨意經取代芳基、隨意經取代雜芳基、隨意經取代雜環烷基、隨意經取代烷氧基羰基、亞磺醯基及磺醯基，且

R^e 係選自隨意經取代烷基、隨意經取代環烷基、隨意經取代芳基、隨意經取代雜芳基及隨意經取代雜環烷基，且其中

經取代烷基、環烷基、芳基、雜環烷基及雜芳基分別代表烷基、環烷基、芳基、雜環烷基及雜芳基，其中一或多個 (如至多 5 個，例如，至多 3 個) 氫原子取代以取代基，獨立選自：

-R^a、-OR^b、隨意經取代胺基(包括-NR^cCOR^b、-$NR^cCO_2R^a$、-$NR^cCONR^bR^c$、-$NR^bC(NR^c)NR^bR^c$、-$NR^bC(NCN)NR^bR^c$及-$NR^c SO_2R^a$)、鹵素、氰基、硝基、羰基(作為環烷基、雜環烷基及雜芳基之取代基)、隨意經取代醯基(如-COR^b)、隨意經取代烷氧基羰基(如-CO_2R^b)、胺基羰基(如 -$CONR^bR^c$)、-$OCOR^b$、OCO_2R^a、$OCONR^bR^c$、$OCONR^bR^c$、$OP(O)(OR^b)OR^c$、硫烷基(如 SRb)、亞磺醯基

(如 SOR^a)及磺醯基(如 SO_2R^a 及 $SO_2NR^bR^c$)，其中

R^a 係選自隨意經取代 C_1-C_6 烷基、隨意經取代烯基、隨意經取代炔基、隨意經取代芳基及隨意經取代雜芳基；R^b 係選自 H、隨意經取代 C_1-C_6 烷基、隨意經取代環烷基、隨意經取代雜環烷基、隨意經取代芳基及隨意經取代雜芳基；且

R^c 係獨立選自氫及隨意經取代 C_1-C_4 烷基；或

R^b 與 R^c 及其連接之氮，形成隨意經取代雜環烷基；且其中每個隨意經取代化學基係未經取代，或獨立取代以一或多個（如一、二或三個）取代基，其獨立選自 C_1-C_4 烷基、芳基、雜芳基、芳基-C_1-C_4 烷基-、雜芳基-C_1-C_4 烷基-、C_1-C_4 鹵素烷基、-OC_1-C_4 烷基、-OC_1-C_4 烷基苯基、-C_1-C_4 烷基-OH、-OC_1-C_4 鹵素烷基、鹵素、-OH、-NH_2、-C_1-C_4 烷基-NH_2、-N(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)、-NH(C_1-C_4 烷基)、-N(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基苯基)、-NH(C_1-C_4 烷基苯基)、氰基、硝基、羰基(環烷基、雜環烷基、或雜芳基之取代基)、-CO_2H、-C(O)OC_1-C_4 烷基、-CON(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)、-CONH(C_1-C_4 烷基)、-$CONH_2$、-NHC(O)(C_1-C_4 烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C_1-C_4 烷基)C(O)(C_1-C_4 烷基)、-N(C_1-C_4 烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C_1-C_4 烷基、-C(O)C_1-C_4 烷基苯基、-C(O)C_1-C_4 鹵素烷基、-OC(O)C_1-C_4 烷基、-SO_2(C_1-C_4 烷基)、-S02(苯基)、-SO_2(C_1-C_4 鹵素烷基)、-SO_2NH2、-SO_2NH(C_1-C_4 烷基)、-SO_2NH(苯基)、-NH SO_2(C_1-C_4 烷基)、-NH SO_2(苯基)及-NH SO_2(C_1-C_4 鹵素烷基)；且其中

隨意經取代醯基、隨意經取代烷氧基羰基、亞磺醯基及磺醯基如此處定義。

[031] 「經取代胺基」一語亦表示化學基-NHR^d 及 NR^dR^d 之氮氧化物，如以上敘述。氮氧化物之製備可以如過氧化氫或 m-氯基過氧苯甲酸處理相應之胺基。具備技術工作者熟悉進行該等氮氧化作用之反應條件。

[032] 「胺基羰基」表示化學基 $CONR^bR^c$，其中 R^b 係選自 H、隨意經取代 C_1-C_6 烷基、隨意經取代環烷基、隨意經取代雜環烷基、隨意經取代芳基及隨意經取代雜芳基；且

R^c 係獨立選自氫及隨意經取代 C_1-C_4 烷基；或

R^b 與 R^c 及其連接之氮，形成隨意經取代 5 至 7 員含氮雜環烷基，於其環隨意包括 1 或 2 個選自 O、N 及 S 等額外雜原子；

其中每個隨意經取代化學基係未經取代，或獨立取代以一或多個取代基，其獨立選自 C_1-C_4 烷基、芳基、雜芳基、芳基-C_1-C_4 烷基-、雜芳基-C_1-C_4 烷基-、C_1-C_4 鹵素烷基、-OC_1-C_4 烷基、-OC_1-C_4 烷基苯基、-C_1-C_4 烷基-OH、-OC_1-C_4 鹵素烷基、鹵素、-OH、-NH_2、-C_1-C_4 烷基-NH_2、-N(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)、-NH(C_1-C_4 烷基)、-N(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基苯基)、-NH(C_1-C_4 烷基苯基)、氰基、硝基、羰基(環烷基、雜環烷基、或雜芳基之取代基)、-CO_2H、-C(O)OC_1-C_4 烷基、-CON(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)、-CONH(C_1-C_4 烷基)、-$CONH_2$、-NHC(O)(C_1-C_4 烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C_1-C_4 烷基)C(O)(C_1-C_4 烷基)、-N(C_1-C_4

烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C_1-C_4烷基、-C(O)C_1-C_4烷基苯基、-C(O)C_1-C_4鹵素烷基、-OC(O)C_1-C_4烷基、-SO_2(C_1-C_4烷基)、-SO_2(苯基)、-SO_2(C_1-C_4鹵素烷基)、-SO_2NH_2、-SO_2NH(C_1-C_4烷基)、-SO_2NH(苯基)、-$NHSO_2$(C_1-C_4烷基)、-NHSO_2(苯基)及-$NHSO_2$(C_1-C_4鹵素烷基)。

[033]「芳基」 包含：

6員碳環芳族環，例如苯；

雙環系統，其中至少一環為碳環且屬於芳族，例如萘、茚烷、及四氫萘；以及

三環系統，其中至少一環為碳環且屬於芳族，例如芴。

[034]例如，芳基包括6員碳環芳族環稠合於5至7員雜環烷基環，其包含1或多個選自N、O及S之雜原子。該等稠合雙環系統，其中僅一環為碳環芳族環者，其接合點可於碳環芳族環 或雜環烷基環。自經取代苯衍生物形成且於環原子具自由原子價之二價基稱為經取代苯基。自名稱結尾為「-基」之一價多環碳氫基之自由原子價碳原子，移去一個氫原子而衍生之二價基，名稱係由相應之一價基名稱，加上「-亞基」，如具二處接合點之萘基術語為亞萘基。然而，芳基未包含於以下另有定義之雜芳基，或與之於任何處重複。從而，若一或多個碳環芳族環與雜環烷基芳族環稠合，其所形成之環系統，以此處定義不屬芳基，而為雜芳基。

[035]「芳烷氧基」代表化學基 -O-芳烷基。與之類似，「雜芳烷氧基」代表示化學基 -O-雜芳烷基；「芳氧基」代表-O-

芳基；而「雜芳氧基」代表化學基 -O-雜芳基。

[036] 「芳烷基」表示一殘基，其中芳基部份經一烷類殘基，連接至母結構。例如包括苯甲基、苯乙基，苯乙烯基，苯基烯丙基及其類。「雜芳烷基」 表示一殘基，其中雜芳基部份經一烷類殘基，連接至母結構。例如包括呋喃基甲基、吡啶基甲基、嘧啶基乙基及其類。

[037] 「鹵素」 或 「鹵基」 表示氟、氯、溴或碘。二鹵素芳基、二鹵素烷基、三鹵素芳基等，指經複數鹵素取代之芳基及烷基，其鹵素不必為同一種；因此 4-氯基-3-氟基苯基屬於二鹵素芳基。

[038] 「雜芳基」 包含：

5 至 7 員芳族單環，包含一或多個，例如 1 至 4 個，或特定代表中，1 至 3 個雜原子，選自 N、O 及 S，所餘環原子為碳；

二環雜環烷基環包含一或多個，例如 1 至 4 個，或特定代表中，1 至 3 個雜原子，選自 N、O 及 S，所餘環原子為碳，且其中至少一個雜原子出現於芳族環；及

三環雜環烷基環，包含一或多個，例如 1 至 5 個，或特定代表中，1 至 4 個雜原子，選自 N、O 及 S，所餘環原子為碳，且其中至少一個雜原子出現於芳族環。

[039] 例如，雜芳基包括 5 至 7 員雜環烷基、芳族環稠合於 5 至 7 員環烷基或雜環烷基環。僅一環含有一或多個雜原子之稠合、二環雜芳基環系統，接合點可於任一環。當雜芳基中 S 及 O 原子總數超過 1 時，該等雜原子未彼此相

鄰。特定代表中，雜芳基中 S 及 O 原子總數未超過 2。特定代表中，雜芳族環 S 及 O 原子總數未超過 1。雜芳基之例包括，惟非限於(連接位置優先編號 1)：2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2,3-吡咔基、3,4-吡咔基、2,4-嘧啶基、3,5-嘧啶基、2,3-吡唑啉基、2 ,4-咪唑啉基、異噁唑啉基、噁唑啉基、噻唑啉基、噻二唑啉基、四唑啉基、噻吩基、苯并噻苯基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并咪唑啉基、吲哚啉基、嗒咔基、三唑基、喹啉基、吡唑基及 5,6,7,8-四氫異喹啉基。自名稱結尾為「-基」之一價多環碳氫基之自由原子價碳原子，移去一個氫原子而衍生之二價基，名稱係由相應之一價基名稱加上「-亞基」如具二處接合點之吡啶基為亞吡啶基。雜芳基未包含於此定義之芳基、環烷基或雜環烷基，或者與之於任何處重複。

[040] 經取代雜芳基亦包括經一或多個氧化(-O)基取代之環系統，如氮氧化吡啶基。

[041] 「雜環烷基」表示非芳族單環，通常有 3 至 7 個環原子，包含至少 2 個碳原子與 1-3 個獨立選自氧、硫及氮之雜原子，以及包括至少一種前述雜原子之混合。該環可為飽和或具一或多個碳-碳雙鍵。合適之雜環烷基包括，例如(接合位置優先編號為 1)：2- 吡咯啉基、2,4-咪唑啶基、2,3-吡唑啶基、2-六氫吡啶基、3-六氫吡啶基、4-六氫吡啶基及 2,5-六氫吡咔基。亦考慮嗎福啉基，包括 2-嗎福啉基及 3-嗎福啉基 (其中氧優先編號為 1)。經取代 雜環烷基亦包括經一或多個羰基(=O)或氧化物(-O)取代基。如吡啶

基氮氧化物、嗎福啉基-氮氧化物、1-羰基-1-硫嗎福啉基及1,1-二羰基-1-硫嗎福啉基取代之環系統。

[042]「雜環烷基」亦包括雙環系統，其中一個非芳族環，通常有3至7個環原子，包含至少 2個碳原子與1至3 個獨立選自氧、硫及氮之雜原子，以及包括至少一種前述雜原子之混合；而其它通常含3至7個環原子之非芳族環，隨意包含1至3獨立選自氧、硫及氮之雜原子。

[043]「異構物」係不同化合物具有相同分子式。「立體異構物」 係僅原子空間排列不同之異構物。「鏡像異構物」係一對立體異構物，其互為不重疊鏡像。成對鏡像異構物之 1:1 混合物為一「消旋」 混合物。術語「(±)」係用以於適當處指定消旋混合物。「非鏡像立體異構物」係具有至少二個不對稱原子之立體異構物，惟其並未互為鏡像。其絕對立體化學係依凱恩-英格爾德-發萊勞格 R-S 系統介定。當化合物為純粹之單種鏡像異構物，其各不對稱中心碳之立體化學可以介定為R或S任一項。絕對組態未知之溶解化合物可依其於鈉D線波長之旋轉平面極化光方向，指定為(+)或(-)(右旋或左旋)。特定之此處敘述化合物包含一或多不對稱中心而可造成鏡像異構物、非鏡像立體異構物及其它可依絕對立體化學定義為(R)-或(S)-之立體異構形態。本發明即係包括所有該等可能異構物，包括消旋混合物、光學純粹形態及中間混合物。光學活性(R)-及(S)-異構物可使用不對稱合成子或不對稱試劑製備，或使用傳統技術溶解。當此處敘述化合物包含烯烴雙鍵或其它幾何

不對稱中心，且除非另行介定，其意指包括 E 及 Z 幾何異構物二者之化合物。

[044] 「互變異構物」為結構性獨特之異構物，其互變異構化作用相互轉變。「互變異構化作用」係異構化作用之形態，包括質子轉移或質子變遷互變異構化作用，其認為酸鹼化學之一支。「質子轉移互變異構化作用」或「質子變遷互變異構化作用」牽涉質子遷移與鍵序之改變，常為單鍵與相鄰雙鍵。其中可能有互變異構化作用之處(如於溶液中)，可達成互變異構物之化學平衡。互變異構化作用實例之一為酮-烯醇互變異構化作用。酮-烯醇互變異構化作用之具體實例為戊-2,4-二酮與 4-羥基戊-3-烯-2-酮互變異構物之相互轉變。互變異構化作用之另一實例為酚-酮互變異構化作用。酚-酮互變異構化作用之具體實例為吡啶-4-醇與吡啶-4(1H)酮互變異構物之相互轉變。式 I 化合物與式 II 化合物係互變異構物。

[045] 游離化學基或原子為任一化學基或原子，其於反應條件下，將自啟始物質裂解而促成特定部位之反應。該等化學基之適當實例，除非另行介定，為鹵素原子、甲磺醯氧基、p-硝基苯磺醯氧基及甲苯磺醯氧基。

[046] 「可接受之醫藥載劑」 或 「可接受醫藥賦形劑」等語包括任一及所有溶劑溶劑、分散介質、包膜、抗細菌與抗黴菌劑，等張與延緩吸收劑及其類。該等介質及藥劑於有效醫藥物質之用途屬已熟知技術。可預期其作為治療性成份之用途，除非目前傳統介質或藥劑不足以用於該等

有效成份。補充性有效成份亦可包含於該成份。

[047] 傳統上保護基所具意義與其於有機合成相關，如一化學基，其選擇性阻斷多官能基化合物之一或多處反應部位，使化學反應可選擇性進行於其它未保護之反應部位，並於該選擇性反應完成後，使化學基可輕易移除。各種保護基已經揭露，例如於 TM. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in organic synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons, New York (1999)。例如羥基保護形態為化合物中至少一個羥基接受羥基保護基之保護。相似地，胺類及其它反應基可類似地保護之。

[048] 「可接受之醫藥鹽」一語表示鹽類具有生物有效性與此處敘述化合物之性質，且非生物或其它方面不可接受者。於許多例子中，此處敘述化合物藉由胺基及/或 羧基，或與之相似化學基之存在，足以形成酸及/或鹼鹽類。可以有機酸與有機酸形成可接受醫藥酸添加鹽類。可產生鹽類之無機酸包括(如)氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類。可產生鹽類之有機酸包括(如)乙酸、丙酸、乙二酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、p-甲基苯磺酸、水楊酸及其類。可以有機鹼與有機鹼形成可接受醫藥鹼添加鹽類。可產生鹽類之無機鹼包括(如)鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁及其類。可產生鹽類之無機鹼包括(如)一級、二級與三級胺類，經取代胺類包括天然存在之經取代胺類、環胺類、鹼

性離子交換樹脂及其類，特別如異丙基胺類、三甲基胺類、二乙胺、三乙胺、三丙基胺及乙醇胺。於某些代表中，可接受醫藥鹼添加鹽係選自銨、鉀、鈉、鈣及鎂鹽類。

[049] 「溶劑化物」一語表示化合物 (如選自式 I 及式 II 或其可接受醫藥鹽之化合物)，其物理性相關於一或多種可接受醫藥用溶劑分子。應認知「式 I 化合物」及「式 II 化合物」包含式 I 化合物及式 II 化合物，及該等化合物之溶劑化物，以及其混合物。

[050] 術語「經取代」烷基、環烷基、芳基、雜環烷基及雜芳基除非另行公開定義，分別代表烷基、環烷基、芳基、雜環烷基及雜芳基，其中一或多個 (如至多 5 個，例如，至多 3 個)氫原子經獨立選自以下取代基取代：

$-R^a$、$-OR^b$、隨意經取代胺基(包括 NR^cCOR^b、$NR^cCO_2R^a$、$NR^cCONR^bR^c$、$NR^bC(NR^c)NR^bR^c$、$NR^bC(NCN)NR^bR^c$ 及 $NR^cSO_2R^a$)、鹵素、氰基、硝基、羰基(環烷基、雜環烷基及雜芳基之取代基)、隨意經取代醯基(如 COR^b)、隨意經取代烷氧基羰基(如 CO_2R^b)、胺基羰基(如 $CONR^bR^c$)、$OCOR^b$、OCO_2R^a、$OCONR^bR^c$、$OCONR^bR^c$、$OP(O)(OR^b)OR^c$、硫烷基(如 SR^b)、亞磺醯基(如 SOR^a)及磺醯基(如 SO_2R^a 及 $SO_2NR^bR^c$)，

其中

R^a 係選自隨意經取代 C_1-C_6 烷基、隨意經取代環烷基、隨意經取代雜環烷基、隨意經取代烯基、隨意經取代炔基、隨意經取代芳基及隨意經取代雜芳基；

R^b係選自氫、隨意經取代 C_1-C_6烷基、隨意經取代環烷基、隨意經取代雜環烷基、隨意經取代芳基及隨意經取代雜芳基；且

R^c係獨立選自氫及隨意經取代 C_1-C_4烷基；或

R^b與R^c及其連接之氮，形成隨意經取代雜環烷基；且其中每個隨意經取代化學基係未經取代，或獨立取代以一或多個（如一、二或三個）取代基，其獨立選自 C_1-C_4烷基、芳基、雜芳基、芳基-C_1-C_4烷基-、雜芳基-C_1-C_4烷基-、C_1-C_4鹵素烷基、-OC_1-C_4烷基、-OC_1-C_4烷基苯基、-C_1-C_4烷基-OH、-OC_1-C_4鹵素烷基、鹵素、-OH、-NH_2、-C_1-C_4烷基-NH_2、-N(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基苯基)、-NH(C_1-C_4烷基苯基)、氰基、硝基、羰基(環烷基、雜環烷基、或雜芳基之取代基)、-CO_2H、-C(O)OC_1-C_4烷基、-CON(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)、-CONH(C_1-C_4烷基)、-$CONH_2$、-NHC(O)(C_1-C_4烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C_1-C_4烷基)C(O)(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C_1-C_4烷基、-C(O)C_1-C_4烷基苯基、-C(O)C_1-C_4鹵素烷基、-OC(O)C_1-C_4烷基、-SO_2(C_1-C_4烷基)、-SO_2(苯基)、-SO_2(C_1-C_4鹵素烷基)、-SO_2NH_2、-SO_2NH(C_1-C_4烷基)、-SO_2NH(苯基)、-NH SO_2(C_1-C_4烷基)、-NH SO_2(苯基)及-NH SO_2(C_1-C_4鹵素烷基)。

[051] 「硫烷基」一語表示化學基：-S-(隨意經取代烷基)、-S(隨意經取代環烷基)、-S-(隨意經取代芳基)、-S-(隨意經取代雜芳基)、及-S-(隨意經取代雜環烷基)。

[052] 「亞磺醯基」表示化學基：-S(O)-H、-S(O)-(隨意經取代烷基)、-S(O)-(隨意經取代環烷基)、-S(O)-(隨意經取代胺基)、-S(O)-(隨意經取代芳基)、-S(O)-(隨意經取代雜芳基)及-S(O)(隨意經取代雜環烷基)。

[053] 「磺醯基」一語表示化學基：$-S(O_2)-H$、$-S(O_2)-$(隨意經取代烷基)、$-S(O_2)-$(隨意經取代環基烷基)、$-S(O_2)-$(隨意經取代胺基)、$-S(O_2)-$(隨意經取代芳基)、$-S(O_2)-$(隨意經取代雜芳基)及$-S(O_2)-$(隨意經取代雜環烷基)。

[054] 術語「有效治療量」或「有效量」表示選自式 I 及式 II 之化合物，其如以下定義，當投與需要該等治療之哺乳類時，足以有效治療之量。有效治療量將依以下而有不同：對象及所治療疾病狀況、對象體重及年齡、該疾病狀況嚴重程度、選自式 I 及式 II 之特定化合物、所遵循投藥療程、投藥時機、投藥方式及其類，其中所有項目均可為具備一般技術者輕易測定。

[055] 「ATP 酶」 表示水解 ATP 之酵素。ATP 酶包括分子運動如肌球蛋白等蛋白質。

[056] 此處所用「虛弱」，係特徵符合以下五項中三項之症候群：非故意性體重減輕、肌肉虛弱、行走遲緩、疲憊及低物理性活動。

[057] 此處所用「惡病質」表示代謝性缺陷，常與癌症相關，其特徵為因脂肪組織及骨骼肌喪失造成之進行性體重減輕。

[058] 此處所用「肌肉痙攣」表示肌肉非自主性收縮。肌

肉痙攣可導致抽筋。

[059] 此處所用「手術後肌肉虛弱」表示一或多組肌肉於手術過程後之力量減弱。虛弱可為全面性 (如全身虛弱)或侷限於特定區域、身體單側、四肢或肌肉。

[060] 此處所用「創傷後肌肉虛弱」表示一或多組肌肉於創傷過程(如身體受傷)後之力量減弱。虛弱可為全面性(如全身虛弱)或侷限於特定區域、身體單側、四肢或肌肉。

[061] 此處所用「神經性肌肉病」表示影響神經及肌肉之任何部位之任何疾病。神經性肌肉病尤其包含危重病神經病、長期神經肌肉阻斷、急性肌肉病變以及急性發炎性去髓鞘多發性神經病變、肌萎縮側索硬化症(ALS)、自律神經性病變、恰克-馬利-杜斯氏症及其它遺傳性運動與感覺神經病變、慢性炎性脫髓鞘性多發性神經病、皮肌炎/多發性肌炎、糖尿病性神經病變、肌營養不良、內泌性肌病、局部肌肉萎縮、面部痙攣、恰克-馬利-杜斯氏症型遺傳性神經病變、包涵體肌炎、甘迺迪氏症、蘭柏伊敦肌無力症候群、肌肉萎縮症(如肢帶型、杜興氏、貝克、肌肉強直症、顏面肩胛肱骨型等)、代謝性肌肉病變、代謝性神經病變、多發性運動神經病變傳導阻斷、肌無力症、福萊德瑞克氏運動失調症之神經病變、癩病之神經病變、營養性神經病變、週期性肌無力症、原發性側索硬化症、限制性肺疾、類肉瘤及神經病變、軟骨萎縮性肌強直、脊髓性肌肉萎縮症、僵硬人症候群、甲狀腺疾病、創傷性周圍神經損害、血管神經病變。

[062] 此處所用「肥胖症」表示身體質量指數(BMI)大於或等於 30 kg/m^2。BMI 定義為體重(kg)除以身高(m^2)。肥胖症包含脂肪細胞數目增加之脂肪細胞增生性肥胖症，及脂肪細胞尺寸增加之脂肪細胞擴大型肥胖症。體重過重定義為 BMI 自 25 至 30 kg/m^2；肥胖症如上定義為 BMI 大於或等於 30 kg/m^2，而重度(或病態)肥胖症定義為 BMI 大於或等於 40kg/m^2。

[063] 此處所用「肌肉減少症」表示骨骼肌質量、品質及力量之減退。肌肉減少症常歸因於衰老，惟亦與 HIV 感染相關。肌肉減少症可導致虛弱，例如於年老者中。

[064] 此處所用「消耗症候群」表示特徵為與慢性發熱及下痢相關之非自主性體重減少。於某些實例中，消耗症候群病患於一個月內失去 10%之基礎體重。

[065] 式 I 化合物及式 II 化合物亦包括該等化合物之晶形及非晶形形態，包括(如)多形晶體、偽多形晶體、溶劑化物、水合物、非溶劑化多形晶體(包括水合物)、構造性多形晶體及非晶形形態之化合物，以及其混合物。「結晶體形態」、「多形晶體」及「新穎形態」於此可交替使用，且包括所有結晶體及非晶形形態之化合物，包括(如)多形晶體、偽多形晶體、溶劑化物、水合物、非溶劑化多形晶體(包括水合物)、構造性多形晶體及非晶形形態之化合物，以及其混合物，除非指特定結晶體或非晶形形態。

[066] 化學品包括，惟非限於式 I 化合物、式 II 化合物及其所有可接受醫藥用形態。此處列舉化合物之可接受醫藥

用形態包括可接受之醫藥鹽類、螯合物、非共價複合體、前驅藥物及其混合物。特定代表中，此處敘述化合物係以可接受之醫藥鹽類形態。因此，術語「化學品」亦包含可接受之醫藥鹽類、螯合物、非共價複合體、前驅藥物及混合物。

[067] 「可接受之醫藥鹽類」包括，惟非限定於無機酸鹽類，如氫氯酸、磷酸、二磷酸、氫溴酸、硫酸、亞磺酸、硝酸及其類；以及有機酸鹽類、如蘋果酸、縮水蘋果酸、苦杏仁酸、酒石酸、琥珀酸、檸檬酸、乙酸、乳酸、甲磺酸、乙磺酸、2-羥基乙基磺酸、苯甲酸、水楊酸、硬脂酸及烷酸，如乙酸 HOOC-(CH_2)-COOH 其中 n 範圍自 0 至 4，及其類。相似地，可接受醫藥用陽離子包括，惟非限於鈉、鉀、鈣、鋁、鋰及銨。

[068] 另外，若式 I 化合物或式 II 化合物以酸添加鹽形式獲得，自由鹼可由鹼化酸鹽溶液獲得。反之，若產物為自由鹼，則可獲得添加鹽，特別為可接受醫藥用添加鹽，其製造可遵照自鹼化合物製備酸添加鹽類之傳統程序，將自由鹼溶於合適之有機溶劑並以酸處理該溶液。具備技術工作者將認知 可用於製備無毒性可接受醫藥用添加鹽類之各種合成方法學。

[069] 如上載，前驅藥物亦包含於化學品之範疇，例如選自式 I 及式 II 之化合物之酯或胺類衍生物。術語「前驅藥物」 包括投與病患時，例如於代謝前驅藥物過程，變為式 I 化合物 或式 II 化合物之任何化合物。前驅藥物之實

例包括，惟非限於乙酸、甲酸、苯甲酸，及於選自式 I 及式 II 之化合物中官能基(如醇或胺基)之相似衍生物。

[070] 術語「螯合物」表示化學品，其由化合物於二點（或更多點）連接金屬離子而得。

[071] 術語「非共價複合體」 表示化學品，其由化合物與其它分子交互作用形成，其中於化合物與該分子之間並非形成共價鍵。例如複合作用可以凡德瓦交互作用、氫鍵及靜電交互作用(亦稱離子鍵)存在。

[072] 術語「活化劑」 係用於表示化學品，其具生物學活性。特定代表中，「活化劑」係可利用於醫藥之化合物。

[073] 術語：化學品之「有效治療量」表示投與人類或非人類之病患以治療疾病之有效量，例如，有效治療量可為足以治療對肌球蛋白活化作用產生反應之疾病或異常之量。有效治療量可經實驗確定，例如以鑑定化學品之血液濃度，或以理論計算生物利用度確定。

[074] 「顯著」表示於統計顯著性標準參數檢驗(如學生 T-測試，其中 $p < 0.05$)中，具統計顯著性之任何可測變化。

[075] 「病患」 表示動物，如哺乳動物，例如人類，其已經歷或將經歷治療、觀察或實驗。此處敘述之方法可兼用於人類治療及獸醫應用。於某些代表中，病患為哺乳動物，而於某些代表中，病患為人類。

[076] 「治療」表示對病患疾病之任何治療，包括：

(a) 預防疾病，使疾病無法發展臨床症狀；

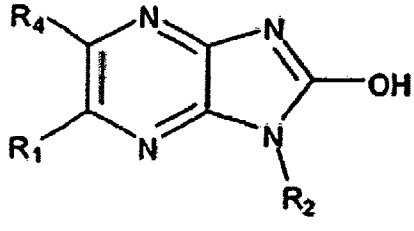
(b) 抑制疾病；

(c) 減緩或停止臨床症狀之發展；及/或

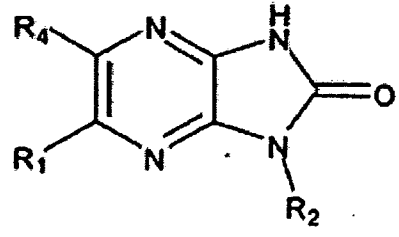
(d) 緩解疾病，造成臨床症狀之衰退。

[077] 此處所用「調節」表示相對於化合物不存在時之肌球蛋白或肌原纖維節活性，至少一種此處所述化學品之存在，造成下列一或多項之變化反應：骨骼肌肌球蛋白、骨骼肌肌動蛋白、骨骼肌原肌球蛋白、骨骼肌肌鈣蛋白 C、骨骼肌肌鈣蛋白 I、骨骼肌肌鈣蛋白 T 及骨骼肌，包括其片段與異構物，以及骨骼肌肌原纖維節。該等變化可為活性增加(相乘作用)或活性減少(抑制作用)，且可由於化合物與肌球蛋白或肌原纖維節之直接交互作用，或由於化合物與一或多項其它因子之交互作用，其隨後影響以下一或多項：骨骼肌肌球蛋白、骨骼肌肌動蛋白、骨骼肌原肌球蛋白、骨骼肌肌鈣蛋白 C、骨骼肌肌鈣蛋白 I、骨骼肌肌鈣蛋白 T 及骨骼肌，包括其片段與異構物，以及骨骼肌肌原纖維節。

[078] 提供至少一種化學品，其選自式 I 化合物及式 II 化合物：



式I



式II

及其可接受之醫藥鹽類，其中

R_1 及 R_4 係獨立選自氫、鹵素、羥基、隨意經取代醯

基、隨意經取代烷基、隨意經取代胺基、隨意經取代烯基、隨意經取代炔基、隨意經取代環烷基、隨意經取代雜芳基、隨意經取代烷氧基、隨意經取代胺基羰基、磺醯基、硫烷基、亞磺醯基、羧基、隨意經取代烷氧基羰基及氰基；且或是，R_4 及 R_1 與任何介入原子一起形成稠合環系統，其選自隨意經取代稠合芳基、隨意經取代稠合雜芳基、隨意經取代稠合環烷基及隨意經取代稠合雜環烷基；且

R_2 係選自隨意經取代烷基、隨意經取代環烷基、隨意經取代芳基、隨意經取代雜芳基及隨意經取代雜環烷基；以下列為前提：

R_1 非己-1-烯基；並進一步以下列為前提：

式 I 化合物或式 II 化合物非

(S)-6-溴-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

1,5,6-三甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

1-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

6-溴-1-(3-硝基苯甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

5-(羥基甲基)-1,6-二甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；或

1-(六氫吡啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮。

[079] R_2 係選自隨意經取代低鏈烷基、隨意經取代環烷基、隨意經取代烷氧基、及隨意經取代雜環烷基。

[080] 於某些代表中，R_2 係選自雜環烷基、環烷基、低鏈

烷基及經下列取代之低鏈烷基：隨意經取代苯基、羥基、隨意經取代烷氧基、隨意經取代胺基及隨意經取代雜環烷基。

[081] 於某些代表中，R_2係選自 1-(R)-苯基乙基、1-(S)-苯基乙基、苯甲基、3-戊基、4-庚基、4-甲基-1-嗎福啉戊-2-基異丁基、環己基、環丙基、二級丁基、三級丁基、異丙基、1-羥基丁-2-基、四氫基 2H-哌喃-4-基、1-甲氧基丁-2-基、1-胺基丁-2-基及 1-嗎福啉丁-2-基。

[082] 於某些代表中，R_1係選自氫、鹵素、醯基、隨意經取代低鏈烷基、隨意經取代胺基、隨意經取代吡唑基、隨意經取代烯基、隨意經取代炔基、隨意經取代低鏈烷氧基及-S-(隨意經取代低鏈烷基)。

[083] 於某些代表中，R_1係選自氫、鹵素、醯基、隨意經取代低鏈烷基、二烷基胺基、經一烷基及選自以下化學基取代之胺基：醯基、胺基羰基、烷氧基羰基及磺醯基；隨意經取代吡唑基、隨意經取代烯基、隨意經取代炔基、隨意經取代低鏈烷氧基及-S-(隨意經取代低鏈烷基)。

[084] 於某些代表中，R_1係選自氫、鹵素、醯基、烯基、炔基、低鏈烷氧基、隨意經取代胺基、經低鏈烷基取代吡唑基、-S-(隨意經取代低鏈烷基)、低鏈烷基及經鹵素取代低鏈烷基。

[085] 於某些代表中，R_1選自氫、鹵素、醯基、烯基、炔基、低鏈烷氧基、二烷基胺基、經一烷基及選自醯基、胺基羰基、烷氧基羰基及磺醯基之基團取代之胺基、經低鏈

烷基取代吡唑基、-S-(隨意經取代低鏈烷基)、低鏈烷基及經鹵素取代低鏈烷基。

[086] 於某些代表中，R_1 係選自氫、溴、氯基、氟基、甲基、乙基、丙基、己烯基、丁烯基、丙烯基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、甲基硫烷基、二甲基胺基，及經至多三個氟基取代之甲基。

[087] 於某些代表中，R_1 係選自氫、溴、氯基、氟基、甲基、乙基、n-丙基、異丙基、二甲基胺基、異丁烯-1-基、(Z)-丙烯-1-基、(E)丙烯-1-基、丙烯-2-基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、甲基硫烷基及三氟基甲基。

[088] 於某些代表中，R_4 係選自氫、鹵素、醯基、隨意經取代烷基、烯基、隨意經取代環烷基、隨意經取代胺基羰基、硫烷基、隨意經取代胺基及隨意經取代烷氧基羰基。

[089] 於某些代表中，R_4 係選自氫、鹵素、醯基、隨意經取代低鏈烷基、低鏈烯基、隨意經取代環烷基、隨意經取代胺基羰基、硫烷基、隨意經取代胺基及隨意經取代低鏈烷氧基羰基。

[090] 於某些代表中，R_4 係選自氫、鹵素、醯基、低鏈烷基、低鏈烯基、環烷基、隨意經取代胺基羰基、硫烷基及低鏈烷氧基羰基。

[091] 於某些代表中，R_4 係選自氫、溴、氯基、氟基、乙醯基、甲基、乙基、乙烯基、環基己烯-1-基、甲基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、甲基硫烷基及甲氧基羰基。

[092] 於某些代表中，R_4 為氫。

[093] 於某些代表中，R_4及R_1經任意介入原子合而為一形成稠合環系統，其選自隨意經取代稠合芳基、隨意經取代稠合環烷基及隨意經取代稠合雜環烷基。

[094] 於某些代表中，R_4及R_1合而為一形成隨意經取代苯甲基。

[095] 於某些代表中，R_4及R_1合而為一形成苯甲基。

[096] 於某些代表中，式I化合物係選自

1-((1R)-1-甲基-2-嗎福啉-4-基乙基)-6-溴咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

1-(乙基丙基)-6-乙炔基咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

1-(乙基丙基)-6-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

1-(1,1-二甲基-2-嗎福啉-4-基乙基)-6-溴咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

6-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-1-(乙基丙基)咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

1-(乙基丙基)-6-(三氟基甲基)咪唑并[4,5-b] 吡啡-2-醇；

1-[(1R)-1-(嗎福啉-4-基甲基)丙基]-6-乙炔基咪唑并[4,5 -b]吡啡-2-醇；

1-(乙基丙基)-6-{2-[1-(乙基丙基)-2-羥基咪唑并[4,5-e]吡啡-6-基]乙炔基}咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

6-(二甲基胺基)-1-(乙基丙基)咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

6-乙基-1-(乙基丙基)咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(E)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-

醇；

(E)-1-環己基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(E)-1-環丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(E)-1-異丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(E)-6-(丙-1-烯基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(R)-6-(甲基硫基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(R)-6-溴-1-(1-羥基丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(R)-6-溴-1-(1-嗎福啉丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(R)-6-溴-1-(1-嗎福啉丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(R)-6-溴-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(R)-6-溴-1-二級丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(S)-(2-羥基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-6-基)(4-甲基六氫吡啡-1-基)甲酮；

(S)-(2-羥基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-6-基)(嗎福啉)甲酮；

(S)-(2-羥基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-6-基)(吡啶-1-基)甲酮；

(S)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(S)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]喹喏啉-2-醇；

(S)-1-(1-苯基乙基)-6-(吡啶-1-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(S)-1-(1-苯基乙基)-6-丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(S)-1-(1-苯基乙基)-6-乙烯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(S)-1-(2-羥基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-6-基)乙酮；

(S)-2-羥基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-6-腈；

(S)-2-羥基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b] 吡啡-6-羧醯胺；

(S)-2-羥基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-6-羧酸；

(S)-2-羥基-N,N-二甲基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-6-羧醯胺；

(S)-2-羥基-N-甲基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-6-羧醯胺；

(S)-6-((4-甲基六氫吡啡-1-基)甲基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(S)-6-((二甲基胺基)甲基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(S)-6-(2-羥基丙-2-基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(S)-6-(2-甲基丙-1-烯基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(S)-6-(甲基磺醯基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(S)-6-(甲基硫基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(S)-6-(嗎福啉甲基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(S)-6-溴-1-(1-羥基丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(S)-6-溴-1-(1-嗎福啉丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(S)-6-溴-1-(1-嗎福啉丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(S)-6-溴-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(S)-6-溴-1-二級丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(S)-6-環己烯-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(S)-6-環己基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(S)-6-乙氧基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(S)-6-乙基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(S)-6-己基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-

醇；

(S)-6-異丁基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(S)-6-甲氧基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(S)-甲基 2-羥基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-6-羧酸；

(S)-N,N-二乙基-2-羥基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-6-羧醯胺；

(S)-N-苯甲基-2-羥基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-6-羧醯胺；

(S,E)-1-(1-苯基乙基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(S,Z)-1-(1-苯基乙基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(S,Z)-6-(己-2-烯基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(Z)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(Z)-1-環己基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(Z)-1-環丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(Z)-1-異丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(Z)-6-(丙-1-烯基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

1-(1-胺基丁-2-基)-6-溴-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

1-(1-嗎福啉丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

1-(2-羥基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-基)乙酮；

1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2,6-二醇；

1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]喹喏啉-2-醇；

1-(戊-3-基)-5-乙烯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

1-(戊-3-基)-6-(丙-1-炔基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

1-(戊-3-基)-6-(三氟基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

1-苯甲基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

1-苯甲基-6-溴-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

1-環己基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

1-環丙基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

1-異丙基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

2-(6-溴-2-羥基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-1-基)-1-嗎福啉丁-1-酮；

2-(6-溴-2-羥基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-1-基)丁酸；

2-(6-溴-2-羥基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-1-基)丙-1,3-二醇；

2-羥基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-羧酸；

2-羥基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-6-腈；

2-羥基-N,N-二甲基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-羧醯胺；

2-羥基-N-甲基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b] 吡啡-5-

羧醯胺；

5-(甲基硫基)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

5-溴-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

5-乙基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

6-(甲基亞磺醯基)-1-((S)-1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

6-(甲基硫基)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

6-(甲基硫基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

6-溴-1-(1-(4-(甲基磺醯基)六氫吡啡-1-基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

6-溴-1-(1-(4-甲基六氫吡啡-1-基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

6-溴-1-(1-(二甲基胺基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

6-溴-1-(1-(甲基胺基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

6-溴-1-(1-甲氧基丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

6-溴-1-(2-甲基-1-嗎福啉丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

6-溴-1-(2-嗎福啉乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

6-溴-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-醇；

6-溴-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-醇；

6-溴-1-環己基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-醇；

6-溴-1-環丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-醇；

6-溴-1-異丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-醇；

6-溴-1-三級丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-醇；

6-環丙基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-醇；

6-乙炔基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-醇；

6-甲氧基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-醇；

6-甲基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-醇；

2-羥基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯；

4-(2-(6-溴-2-羥基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)丁基)六氫吡啶-1-羧酸甲酯；

1-(乙基丙基)-6-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-醇；

6-溴-1-(丙基丁基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-醇；

1-[(1R)-3-甲基-1-(嗎福啉-4-基甲基)丁基]-6-溴咪唑并[4,5-b]吡啶-2-醇；

1-(乙基丙基)-6-乙烯基咪唑并[4,5-b]吡啶-2-醇；

1-(乙基丙基)-6-(1-甲基乙烯基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-醇；

1-(乙基丙基)-6-(甲基乙基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-醇；

6-氯基-1-(乙基丙基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-醇；及

6-(二甲基胺基)-1-(乙基丙基)咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇。

[097] 於某些代表中，式II化合物係選自以下式I化合物之互變異構物：

(R)-6-溴-1-(1-嗎福啉丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

6-乙炔基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

6-甲氧基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

6-溴-1-(2-甲基-1-嗎福啉丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

1-(戊-3-基)-6-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

1-(戊-3-基)-6-(三氟基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(R)-6-乙炔基-1-(1-嗎福啉丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

6-((2-羥基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-6-基)乙炔基)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

6-(二甲基胺基)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

6-乙基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(E)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(E)-1-環己基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(E)-1-環丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(E)-l-異丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(E)-6-(丙-1-烯基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(R)-6-(甲基硫基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑 4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(R)-6-溴-1-(1-羥基丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(R)-6-溴-1-(1-嗎福啉丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(R)-6-溴-1-(1-嗎福啉丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(R)-6-溴-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(R)-6-溴-1-二級丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(S)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(S)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]喹喏啉-2(3H)-酮；

(S)-1-(1-苯基乙基)-6-(吡啶-1-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(S)-1-(1-苯基乙基)-6-(六氫吡啶-1-羰基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(S)-1-(1-苯基乙基)-6-丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(S)-1-(1-苯基乙基)-6-乙烯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(S)-2-酮基-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-腈；

(S)-2-酮基-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-羧醯胺；

(S)-2-酮基-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-羧酸；

(S)-6-((4-甲基六氫吡啡-1-基)甲基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(S)-6-((二甲基胺基)甲基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(S)-6-(2-羥基丙-2-基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(S)-6-(2-甲基丙-1-烯基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(S)-6-(4-甲基六氫吡啡-1-羰基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(S)-6-(甲基磺醯基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(S)-6-(甲基硫基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]

吡咔-2(3H)-酮；

(S)-6-(嗎福啉-4-羰基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮；

(S)-6-(嗎福啉甲基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮；

(S)-6-乙醯基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮；

(S)-6-溴-1-(1-羥基丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮；

(S)-6-溴-1-(1-嗎福啉丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮；

(S)-6-溴-1-(1-嗎福啉丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮；

(S)-6-溴-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮；

(S)-6-溴-1-二級丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮；

(S)-6-環己烯基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮；

(S)-6-環己基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮；

(S)-6-乙氧基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮；

(S)-6-乙基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮；

(S)-6-己基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮；

(S)-6-異丁基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(S)-6-甲氧基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

2-酮基-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-羧酸(S)-甲酯；

(S)-N,N-二乙基-2-酮基-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-羧醯胺；

(S)-N,N-二甲基-2-酮基-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-羧醯胺；

(S)-N-苯甲基-2-酮基-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-羧醯胺；

(S)-N-甲基-2-酮基-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-羧醯胺；

(S,E)-1-(1-苯基乙基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(S,Z)-1-(1-苯基乙基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(S,Z)-6-(己-2-烯基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(Z)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(Z)-1-環己基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

公告本

(Z)-1-環丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(Z)-l-異丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(Z)-6-(丙-1-烯基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

1-(1-胺基丁-2-基)-6-溴-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

1-(1-嗎福啉丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]喹喏啉-2(3H)-酮；

1-(戊-3-基)-5-乙烯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

1-(戊-3-基)-6-(丙-1-炔基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

1-(戊-3-基)-6-(三氟基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

1-苯甲基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

1-苯甲基-6-溴-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

1-環己基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

1-環丙基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

1-異丙基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

2-(6-溴-2-酮基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-1-基)丁酸；

2-酮基-1-(戊-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-羧酸；

2-酮基-3-(戊-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-腈；

5-(甲基硫基)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

5-乙醯基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

5-溴-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

5-乙基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

6-(甲基亞磺醯基)-1-((S)-1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

6-(甲基硫基)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

6-(甲基硫基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

6-溴-1-(1-(4-(甲基磺醯基)六氫吡啡-1-基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

6-溴-1-(1-(4-甲基六氫吡啡-1-基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

6-溴-1-(1-(二甲基胺基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]

吡咔-2(3H)-酮；

6-溴-1-(1-(甲基胺基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮；

6-溴-l-(1,3-二羥基丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮；

6-溴-1-(1-甲氧基丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮；

6-溴-1-(1-嗎福啉-1-酮基丁-2-基)-lH-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮；

6-溴-1-(2-甲基-1-嗎福啉丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮；

6-溴-1-(2-嗎福啉乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮；

6-溴-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮；

6-溴-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮；

6-溴-1-環己基-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮；

6-溴-1-環丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮；

6-溴-1-異丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮；

6-溴-1-三級丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮；

6-環丙基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮；

6-乙炔基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮；

6-羥基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮；

6-甲氧基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

6-甲基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

2-酮基-1-(戊-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b] 吡啡-5-羧酸甲酯；

4-(2-(6-溴-2-酮基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b] 吡啡-1-基)丁基)六氫吡啡-1-羧酸甲酯；

N,N-二甲基-2-酮基-1-(戊-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-羧醯胺；

N-甲基-2-酮基-1-(戊-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-羧醯胺；

6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

6-溴-1-(庚-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(R)-6-溴-1-(4-甲基-1-嗎福啉戊-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

1-(戊-3-基)-6-乙烯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

6-異丙基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

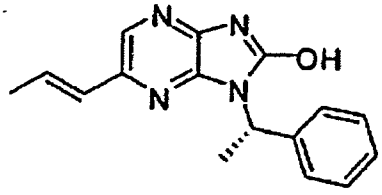
6-氯基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡2(3H)-酮；及

6-(二甲基胺基)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡

-2(3H)-酮。

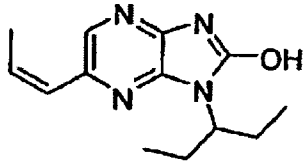
[098] 式 I 化合物可如以下敘述命名及編號 (例如使用自 Cheminnovation 所得之 NamExpertrM 或自 Cambridge Soft Corporation 所得之 ChemDraw Ultra version 10.0 自動命名系統)。

例如化合物：



例：式 I 化合物，其中 R_1 為(E)-丙烯-1 基，R_2 為(5)-二級-苯乙基，R_4 為 H，可命名為 (S,E)-1-(1-苯基乙基)-6-(丙-1-烯基)1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇。

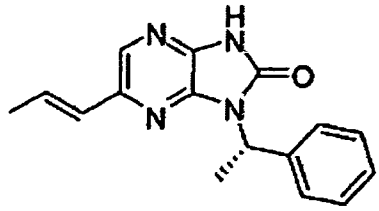
[099] 由此類推，化合物：



例：式 I 化合物，其中 R_1 為(Z)-丙烯-1-基，R2 為 3-戊基，R4 為 H，可命名為 (Z)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1-H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇。

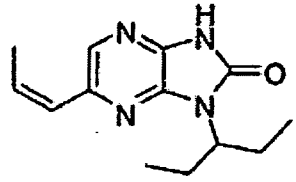
[0100] 相同地，式 II 化合物可如以下敘述命名與編號(例如使用自 Cheminnovation 所得之 NamExpertrM 或自 Cambridge Soft Corporation 所得之 ChemDraw Ultra version 10.0 自動命名系統)。

例如化合物：



例：式 II 化合物，其中 R_1 為(E)-丙烯-1-基，R_2 為(S)-二級苯乙基，R4 為 H，可命名為 (S,E)-1-(1-苯基乙基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮。

[0101] 以此類推，化合物：



例：式 II 化合物，其中 R_1 為(Z)-丙烯-1-基，R_2 為 3-戊基，R_4 為 H，可命名為(Z)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮。

[0102] 此處敘述化學品可利用已熟知技術合成，如以下參考反應方案所示範者。

[0103] 除非為相反陳述，此處敘述反應進行於大氣壓力下，一般溫度範圍自-10℃至 200 ℃。進一步，除非使用於實施例中或另行介定，反應時間與條件意指將近(如)反應進行於約大氣壓力，溫度範圍約-10℃至約 110 ℃，時間約 1 至約 24 小時；留置進行隔夜之反應時間約 16 小時。

[0104] 「溶劑」、「有機溶劑」及「惰性溶劑」等語各表示之溶劑，於其所敘述反應連結條件下表現惰性[包括(如)苯、甲苯、乙腈、四氫呋喃 (「THF」)、二甲基甲醯胺 (「DMF」)、氯仿、亞甲基 氯化物 (或二氯甲烷)、二乙

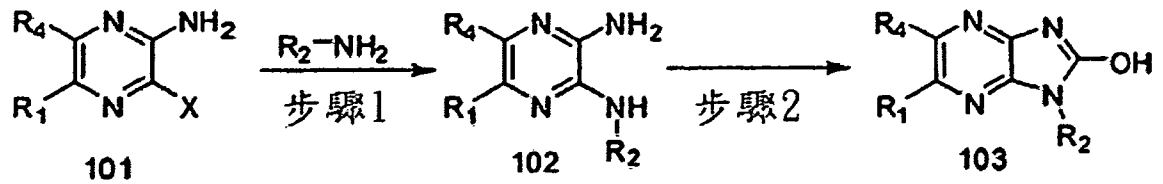
酯、甲醇、N-甲基吡咯烷酮（「NMP」）、吡啶及其類]。除非為相反陳述，使用於此處敘述反應之溶劑為惰性有機溶劑。除非為相反陳述，限定試劑之每一公克，一 cc (或 mL)溶劑為體積當量。

[0105] 此處敘述化學品與中間物之分離與純化，於需要時可使用任何合適之分離或純化方法，例如：過濾、萃取、結晶、管柱色層分析、薄膜色層分析或厚膜色層分析、或該等方法之混合使用。適當分離方法之特定示範可參考以下實施例。然而其它等效之分離方法亦可使用。

[0106] 於需要時，(R)-及(S)-異構物可以具備技術工作者已知之方法分析，例如形成非鏡像異構鹽類或可分離之複合體，例如結晶；形成可分離之非鏡像異構衍生物，例如結晶、氣相-液相或液相色層分析法；以鏡像異構物專一試劑進行對單種鏡像異構物之選擇性反應，例如酵素氧化作用或還原作用後分離經調節與未經調節之鏡像異構物；或者於不對稱環境中進行氣相-液相或液相色層分析法，例如於不對稱中心支柱，如矽聯結不對稱中心配位子或存在不對稱溶劑。或者，特定之鏡像異構物可使用光學活性試劑、基質、催化劑或溶劑不對稱合成，或以不對稱轉換將一種鏡像異構物轉變為另一種。

[0107] 許多隨意經取代啟始化合物及其它反應物可取得其商品，例如自 Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI) 或可由具備技術工作者使用一般所採之合成方法輕易製備。

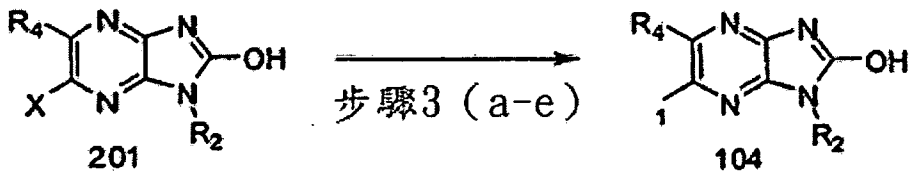
反應方案 1



[0108] 表示反應方案 1、步驟 1，式 101 化合物（其中 X 為鹵素）添加過量 (如約 2 至 20 當量) 之式 R_2-NH_2 化合物。反應試管加熱至約 110℃至 190℃，約 20 至 40 分鐘，隨意接受微波照射。將產物—式 102 化合物分離並隨意純化。

[0109] 表示反應方案 1、步驟 2，式 102 化合物溶於適當溶劑 (如 THF)之溶液中，添加雙活化羰基當量，如羰基二咪唑基(CDI)、光氣或三光氣。將產物—式 103 化合物分離並隨意純化。

反應方案 2



[0110] 反應方案 2 所示範反應，進一步將式 201 化合物（其中 X 為游離基）經步驟 3(a-e)之其中一種，轉變為式 104 化合物。於某些代表中，x 為鹵素，例如溴。

[0111] 表示反應方案 2，步驟 3(a)將式 201 化合物與約 0.05 至 0.15 當量之適當催化劑如$(Ph_3P)_4Pd$ 溶於適當溶劑如 NMP 或二噁烷，適當之鹼與過量(如約 1.5 至 32 莫耳當量)之適當錫試劑如 R_1Sn(丁基)$_3$ 混合於自約 0 至約 200℃ 6

至 48 小時。將產物—式 104 化合物，其中 R_1 係選自隨意經取代烷基、隨意經取代烯基、隨意經取代炔基及隨意經取代環烷基—分離並隨意純化。

[0112] 表示反應方案 2，步驟 3(b)將式 201 化合物及過量 (如約 4 至 5 當量) 之式 $NaSR_x$ 化合物 (其中 SR_x 為 R1)， 與適當溶劑 (如 NMP) 加熱至約 50 ℃至 200℃持續約 10 min 至 24 h，隨意接受微波照射。將產物—式 104 化合物，其中 R1 為硫烷基—分離並隨意純化。

[0113] 表示反應方案 2，步驟 3 (c) 將式 201 化合物、過量 (如 約 1.9 至 2.3 當量)式 $R_1B(OH)_2$ 化合物、約 0.10 至 0.15 當量之 $(DPPF)PdCl_2$、適當溶劑(如 二㗁烷)及約 2 至 3 當量之適當鹼 (如 2N K_2C0_3)加熱至約 90 ℃，約 6 至 24 小時。將產物—式 104 化合物，其中 R1 係選自隨意經取代烷基、隨意經取代烯基、隨意經取代炔基及隨意經取代環烷基—分離並隨意純化。

[0114] 表示反應方案 2，步驟 3 (d)添加約 2 當量之 RXOH (其中 Or_x 係 R_1) 與適當溶劑(如 NMP)及約 2 當量之適當鹼 (如 NaH) ，隨後添加式 201 化合物。混合物加熱至約 50 至約 200℃約 10 分鐘至約 48 小時。於某些代表中，反應加熱約 30 分鐘，隨意接受微波照射。將產物—式 104 化合物，其中 R_1 為隨意經取代烷氧基—分離並隨意純化。

[0115] 表示反應方案 2，步驟(e)將式 201 化合物、過量 (如 約 2.0 當量)之式 KR1 BF3 化合物、過量 (如約 3 當

量)之適當鹼 (如 Cs_2CO_3)、適當量之(DPPF)$PdCl_2$ (如約 0.2 當量)、適當溶劑(如二噁烷及水)混合於約室溫至約 100 ℃，約 8 至 48 小時，並將產物—式 104 化合物，其中 R1 係選自隨意經取代烷基、隨意經取代烯基、隨意經取代炔基及隨意經取代環烷基—分離並隨意純化。

[0116] 將消旋混合物隨意置於色層分析管柱並分離為(R)-與(S)-鏡像異構物。

[0117] 將此處敘述化合物隨意接觸以可接受醫藥用酸，以形成相應之酸添加鹽類。

[0118] 式 I 化合物或式 II 化合物之可接受醫藥酸添加鹽類隨意接觸以鹼，以形成相應之自由鹼。

[0119] 此處敘述化學品調節以下一或多項：骨骼肌肌球蛋白、骨骼肌肌動蛋白、骨骼肌原肌球蛋白、骨骼肌肌鈣蛋白 C、骨骼肌肌鈣蛋白 I、骨骼肌肌鈣蛋白 T 及骨骼肌，包括其片段與異構物，以及骨骼肌肌原纖維節，而可用於連結，抑制及/或激發其活性。如此處內容所用，無論增加或減少肌球蛋白活性均以「調節」表示，而「激發」則表示增加活性，而「抑制」表示減少活性。

[0120] 此處敘述之化學品、醫藥組成物及方法係用於治療肥胖症、肌肉減少症、消耗症候群、虛弱、惡病質、肌肉痙攣、手術後與創傷後肌肉虛弱、神經性肌肉病及其它哺乳類之適應症。

[0121] 辨認化學品結合蛋白質或調節蛋白質之結合特性或生物學活性之方法，敘述於（如）美國專利第 6,410,254

號及美國專利申請案 No. 10/987,165。

[0122] 例如，待測化合物可使用多孔盤，將化合物置於盤中（無論單獨於孔中或混合物測試）以高度平行之處理方式鑑定。鑑定 組件（包括目標蛋白質複合體、偶合酵素與基質，及 ATP）隨後可添加入孔中，該盤各孔之吸光度或螢光度可以讀盤器測量。

[0123] 某些代表之方法使用 384 孔細胞培養盤格式與 25μL 反應體積。丙酮酸激酶/乳酸去氫酶偶合酵素系統 (Huang TG and Hackney D D. (1994) J Biol Chem 269(23):16493-501)可用於測量各孔之 ATP 水解率。具備技術者將認知，鑑定組件係添加於緩衝液於試劑中。培養期可最佳化以於背景得到適當偵測訊號。因 ATP 水解之動能將增加鑑定之雜訊比例，鑑定可即時完成。

[0124] 化合物可進一步使用脫鞘肌纖維製品測試。鑑定屬已知技術。如見 Cheung et al. (2002) Nature Cell Biol. 4:83 及 U.S. Patent Publication No. 20020006962。

[0125] 此處敘述化學品係以有效治癒劑量投與，例如足以提供治療予先前敘述疾病狀態之劑量。當此處敘述化學品之人類劑量含量已最佳化，一般每日劑量範圍自約 0.05 至 100 mg/kg 體重；特定代表中，自約 0.10 至 10.0 mg/kg 體重，而特定代表中，自約 0.15 至 1.0 mg/kg 體重。因此投與 70 kg 人類時，特定代表中，劑量範圍每日約自 3.5 至 7000 mg；特定代表中，每日約自 7.0 至 700.0 mg，而特定代表中，每日約自 10.0 至 100.0 mg。化學品投與量自

當依對象及所治療疾病、病況嚴重程度、投與之方式與時程及處方醫師之判斷而定；例如依化合物之藥物動力約略之口服投與劑量範圍將為每日自約 70 至 700 mg，而靜脈注射投與之約略投劑範圍將為每日自約 70 至 700 mg。

[0126] 投與此處敘述化學品，可經由任何可接受之投藥模式， 投與提供相似利用率之藥劑，包括，惟非限於：口服、舌下含片、皮下注射、靜脈注射、鼻內投與、局部投與、經皮投與、腹腔注射、肌肉注射、經肺吸收、陰道投與、栓劑、或眼內投與。某些代表中使用口服或非口服投與。

[0127] 可接受之醫藥組成物包括固體、半固體、液體及氣體投藥形態，例如藥片、膠囊、粉末、液體、懸浮液、栓劑、氣溶膠或其類。化學品亦可投與以持續或經控制釋放投藥形態，包括持續性注射、滲透泵、藥片、經皮(包括電遷移) 貼片及其類，以預訂率長期及/或分次，間歇投與。特定代表中，成份係提供以適於單次精確劑量投與之單位投藥形態。

[0128] 此處敘述化學品單獨投予或典型與以下混合：傳統醫藥用 載劑、賦形藥或其類 (例如甘露醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、甜精鈉、滑石、纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、葡萄糖、白明膠、蔗糖、碳酸鎂及其類)。若需要，醫藥組成物亦可包含少量無毒性附屬物質如潤濕劑、乳化劑、助溶劑、pH 緩衝劑及其類(例如乙酸鈉、檸檬酸鈉、環糊精衍生物、失水山梨醇月桂酸酯、三乙醇胺乙酯、三乙醇胺

油酸酯及其類)。一般依所欲使用之投藥模式，將包含約0.005%至 95%醫藥組成物；特定代表中包含約 0.5%至50%重量之化學品。製備該等投藥形態之實際方法係已知，或將顯而易見於具備技術者；如見 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania。

[0129] 另外，此處敘述化學品可伴隨以下各項投與，醫藥組成物亦可包括之：其它藥品、醫藥用劑、佐劑及其類。適當藥品及醫藥用劑包括以下各項中一或多項之調節劑：骨骼肌肌球蛋白、骨骼肌肌動蛋白、骨骼肌原肌球蛋白、骨骼肌肌鈣蛋白 C、骨骼肌肌鈣蛋白 I、骨骼肌肌鈣蛋白 T 及骨骼肌，包括其片段與異構物，以及骨骼肌肌原纖維節及其它適當治療劑，其用於治療前述之異常，包括：抗肥胖症藥、抗肌肉減少症劑、抗消耗症候群劑、抗虛弱劑、抗惡病質劑、抗肌肉痙攣劑、抗手術後與創傷後肌肉虛弱劑及抗神經性肌肉病劑、以及敘述 於 U.S.專利申請案 No.2005/0197367 之藥劑。

[0130] 適當之附加藥品及醫藥用劑包括，例如：羅氏鮮、西布曲明、二乙基丙酸、芬他命、苯安非他命、類安非它命、動情素、雌二醇、左旋諾孕酮、合成類黃體素、戊酸雌二醇、乙烯雌二醇、諾孕酯、結合型動情素、酯化動情素、乙酸甲羥孕酮、睪丸酮、胰島素衍生生長因子、人類生長激素、利魯唑、大麻二酚、強體松、舒喘靈、非類固醇抗發炎藥及肉毒桿菌。

[0131] 其它適當藥品及醫藥用劑包括 TRH、二乙基己烯雌酚、茶鹼、安克啡林,前列腺素 E 系列、揭露於美國專利 No. 3,239,345 (例如折侖諾)之化合物、揭露於美國專利 No. 4,036,979 (例如舒貝諾司)之化合物、揭露於美國專利 No. 4,411,890 之胜肽、生長激素肌因壯體如 GHRP-6、GHRP-1 (揭露於 U.S.專利 No. 4,411,890 並發表於 WO 89/07110 及 WO 89/07111)、GHRP-2 (揭露於 WO 93/04081)、NN703 (Novo Nordisk)、LY444711 (Lilly)、MK-677 (Merck)、CP424391 (Pfizer)及 B-HT920、生長激素釋放因子及其類似物、生長激素及其類似物及促生長因子包括 IGF-1 及 IGF-2、阿伐腎上腺素性促效劑如可尼丁或血管收縮素 5-HTD 促效劑如舒馬普坦、抑制 生長素抑制因子 或其釋放之藥劑、如 毒扁豆鹼、吡啶斯的明、副甲狀腺激素、PTH(1-34)及雙膦酸酯類如 MK217 (阿侖膦酸鹽)。

[0132] 尚有其它適當藥品及醫藥用劑包括動情素、睪丸酮、選擇性動情素受體調節劑、如黛莫芬或雷洛昔芬、其它腎上腺素受體調節劑、如揭露於 Edwards、J. P. et. al., Blo. Med. Chem. Let., 9, 1003-1008 (1999)及 Hamann, L. G. et. al., J. Med. Chem., 42, 210-212(1999)者、及黃體素受體促效劑(「PRA」)、如左旋諾孕酮、安宮黃體酮乙酸(MPA)。

[0133] 尚有其它適當藥品及醫藥用劑包括 aP2 抑制劑如揭露於 2000 年 3 月 6 日申請之美國序列案號 09/519,079 者、PPAR 伽瑪拮抗劑、PPAR 德塔促效劑、貝他 3 腎上腺素性促效劑如 AJ 9677 (Takeda/Dainippon)、L750355 (Merck)

或 CP331648 (Pfizer)、其它揭露於美國專利 Nos.5,541,204、5,770,615、5,491,134、5,776,983 及 5,488,064 之貝他 3 促效劑、脂酶抑制劑如羅氏鮮或 ATL-962(Alizyme)、血管收縮素(及多巴胺)再攝取抑制劑、如西布曲明、托吡酯 (Johnson&Johnson) 或阿索開 (Regeneron)、甲狀腺受體貝他藥、揭露於 WO97/21993、WO99/00353 及 GB98/284425 之甲狀腺受體配位子，及降食慾劑如右旋苯丙胺、芬他命、苯基丙醇胺或馬吲哚。

[0134] 尚有其它 適當藥品及醫藥用劑包括 HIV 及 AIDS 用藥如硫酸克濾滿、服妥美、甲磺酸服妥美、諾億亞、拉脈優錠、AZT、拉脈優錠/AZT 混合、扎西他濱、去羥肌苷、司他夫定及甲羥孕酮。

[0135] 尚有其它適當藥品及醫藥用劑包括骨吸收抑制劑、激素替代用藥、維生素 D 類似物、元素鈣及鈣補劑、細胞自溶酶 K 抑制劑、MMP 抑制劑、胎盤組織外連素受體拮抗劑、Src SH.sub.2 拮抗劑、血管—H^+-ATP 酶抑制劑、依普拉芬、氟化物、7-甲基異炔諾酮、前列腺素類、17-貝他羥基類固醇去氫酶抑制劑及 Src 激酶抑制劑。

[0136] 以上其它治療劑，當混合於此處敘述化學品使用時，用量可如表示於內科醫師書桌參考值(PDR)者或具備一般技術者另作判定之標準。

[0137] 特定代表中，成份將採用藥丸或藥片之形態，從而伴隨有效成份，其成份將包含稀釋劑如乳糖、蔗糖、二鈣磷酸或其類;潤滑劑如硬脂酸鎂或其類；及連結劑如澱粉、

阿拉伯膠、聚乙烯吡咯啶、白明膠、纖維素、纖維素衍生物或其類。於其它固體之投藥形態，粉末、顆粒(marume)、溶液或懸浮液(例如碳酸丙烯、植物油或三甘油酯)包含於白明膠膠囊內。

[0138] 液體醫藥用可投與成份可（如）以溶解、分散等方式製備。至少一種化學品及隨意醫藥用佐劑於載劑 (例如水、食鹽水、右旋糖水、甘油、乙二醇、乙醇或其類)中以形成溶液或懸浮液。可注射形態可以傳統形式製備，無論為液體溶液或懸浮液、乳液，或以適用於注射前溶解或懸浮為液體之固體形態。所含化學品於該等非口服成份之百分比高度依其各別特性，以及化學品活性及對象之需要而定。然而，溶液之可用有效成份百分比為 0.01%至 10%，若成分為隨後將溶解至上述百分比之固體則會較高。特定代表中，溶液中之成份將包括自約 0.2 至 2%之活化劑。

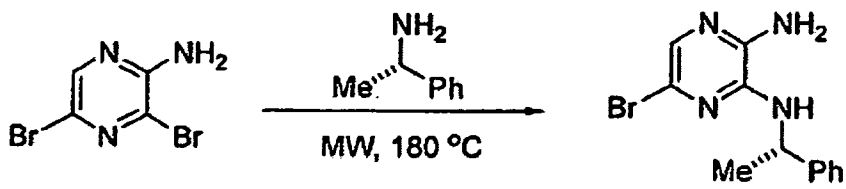
[0139] 此處敘述化學品之醫藥組成物亦可以氣霧機將氣體或溶液投至呼吸道，或以細緻粉末單獨吹入，或混合惰性載劑如乳糖。於該等情形，醫藥組成物粒子直徑小於 50 微米，特定代表中小於 10 微米。

【實施方式】

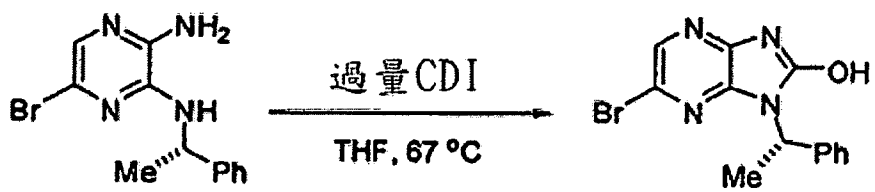
[0140] 以下實施例提供使用以上敘述發明之方式之更完整描述。應認知該等實施例未限制本發明真實範疇，應僅視為示範目的。

實施例 1

合成(S)-6-溴-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇



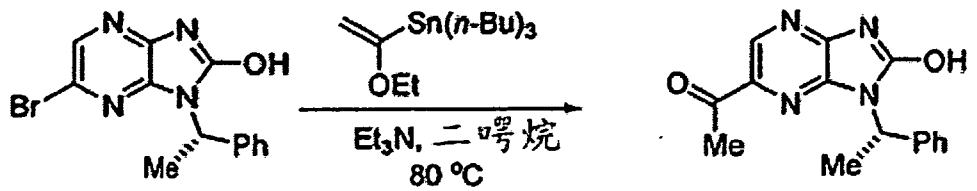
[0141] **步驟 1: (S)-6-溴-N2-(1-苯基乙基)吡啡-2,3-二胺。** 一厚壁微波瓶 裝置 攪拌棒 ，填充 1.0 當量之 3,5-二溴吡啡-2-胺類及 6.6 當量之(S)-二級-苯乙胺。瓶以隔板與瓶蓋固定並加熱至 180℃於微波中 30 分鐘。將所形成溶液吸收至 20 g之矽；快速色層分析法 (10% - 50% EtOAc/己烷)提供之標題化合物(60%) 為為百合白之泡沫。LCMS m/z (APCI) = 293.0, 295.0 (M+H)。



[0142] **步驟 2：(S)-6-溴-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇。** (S)-6-溴-N2-(1-苯基乙基)吡啡-2,3-二胺(1.0 當量)於回流之含水 THF (5 體積當量)溶液添加羰基二咪唑基(CDI)。批式添加 CDI 直至以 TLC (50% EtOAc/己烷)判斷啟始物質耗盡(總共接近 3.6 當量)。反應完成後，混合物冷卻至室溫並以謹慎添加水驟冷之直至氣體放洩已結束。混合物以 25 體積當量之 EtOAc 稀釋並以 3 x 7.5 體積當量之水及 1 x 7.5 體積當量之鹽水沖洗。有機層於無水硫酸鈉乾燥、過濾並於真空中濃縮。快速色層分析法

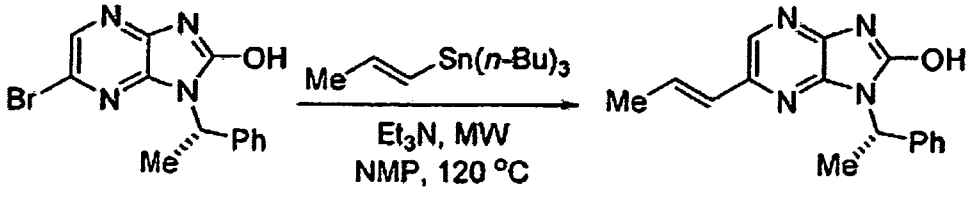
(Biotage MPLC 5% - 40% EtOAc/己烷) 提供之標題化合物(66%)為白色固體。LCMS m/z(APCI)= 319.0, 321.0 (M+H)。

實施例 1(a)



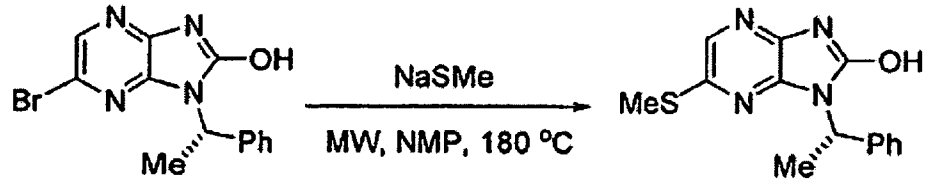
[0143] **(S)-1-(2-羥基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-6-基)乙酮**。烘箱乾燥閃爍小瓶配備攪拌棒，填充(S)-6-溴-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇(1.0 當量)及$(Ph_3P)_4Pd$(0.07 當量)。瓶覆以一層封口膜，並以氮氣沖洗 5 分鐘，且無水二㗁烷(13 體積當量)、三乙胺(3.0 當量)及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(1.5 當量)以注射器添加。所形成混合物加熱至 80 ℃隔夜。反應以 1 N $KHSO_4$ 驟冷並攪拌 30 分鐘。混合物隨後以 EtOAc 稀釋，以 $NaHCO_3$ 沖洗二次並以鹽水沖洗一次。有機層於硫酸鈉乾燥，過濾並於真空中濃縮。快速色層分析法(Biotage MPLC 10% - 66% EtOAc/己烷)提供之標題化合物(33%)為白色固體。LCMS m/z (APCI) = 283.1 (M+H)。

實施例 1(b)



[0144] **(S,E)-1-(1-苯基乙基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇**。厚壁微波瓶配備攪拌棒，填充(S)-6-溴-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇(1.0 當量)與$(Ph_3P)_4Pd$ (0.12 當量)。瓶覆以一層封口膜，並以氮氣沖洗5分鐘，而N-甲基吡咯烷酮(14 體積當量)、三乙基胺類(2.0當量)及(E)三丁基(丙-1-烯基)錫烷(3.0 當量)以注射器添加。所形成混合物立即以隔板及瓶罩固定並加熱至120 ℃於微波中 20 分鐘。反應隨後以 EtOAc 稀釋，以飽和 aq. $NaHCO_3$ 沖洗四次，並以鹽水沖洗一次。有機層於硫酸鈉乾燥，過濾並於真空中濃縮。逆相製備 HPLC 提供之標題化合物 (54%)為泡沫。LCMS m/z (APCI) = 281.1 (M+H)。

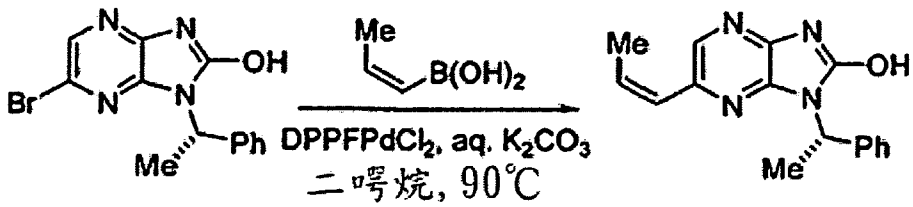
實施例 1(c)



[0145] **(S)-6-(甲基硫基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇**。厚壁微波瓶配備攪拌棒，填充(S)-6-溴-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇(1.0 當量)、硫甲氧化鈉(4.5 當量)及N-甲基吡咯烷酮(10 體積當量)。瓶以

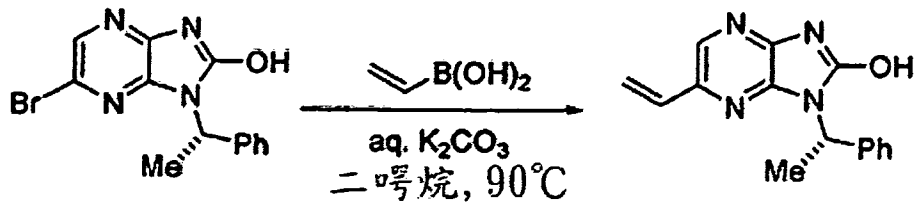
隔板與瓶蓋固定，並加熱至 180℃於微波中 30 分鐘。反應混合物隨後以 100 體積當量之 EtOAc 稀釋並以 4 x 100 體積當量之水及 1 x 100 體積當量之鹽水沖洗。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於真空中濃縮。逆相製備 HPLC (20% - 80% MeCN/H_2O) 提供之標題化合物 (24%)為白色固體。LCMS m/z (APCI) = 287.1 (M+H)。

實施例 1(d)



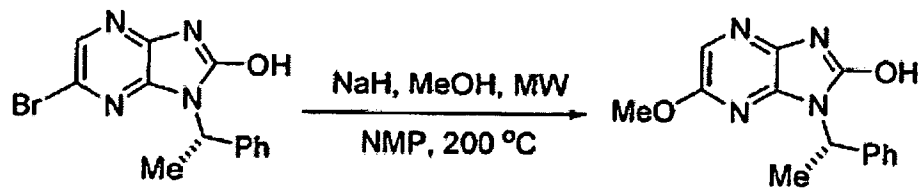
[0146] **(S,Z)-1-(1-苯基乙基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇**。閃爍小瓶配備攪拌棒，填充(S)-6-溴-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇(1.0 當量)、(Z)-丙-1-烯基硼酸(2.0 當量)及(DPPF)$PdCl_2$ (0.10 當量)。小瓶以隔板線罩固定，並以氮氣沖洗 5-10 分鐘。於該混合物以注射器添加二噁烷(16.6 體積當量)及除氣 2 N K_2CO_3 (4.2 體積當量)。所形成混合物加熱至 90℃隔夜。混合物冷卻至室溫，以 EtOAc 稀釋，以飽和 $NaHCO_3$ 溶液沖洗二次，並以鹽水沖洗一次。有機層於硫酸鈉乾燥，過濾並於真空中濃縮。快速色層分析法(Biotage MPLC 5% - 40% EtOAc/己烷)提供之標題化合物(63%)為百合白之泡沫。LCMS m/z (APCI) = 281.1 (M+H)。

實施例 1(e)



[0147] **(S)-1-(1-苯基乙基)-6-乙烯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇**。閃爍小瓶配備攪拌棒，填充(S)-6-溴-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇(1.0 當量)、乙烯基硼酸(2.2 當量)及(DPPF)$PdCl_2$(0.10 當量)。小瓶以隔板線罩固定，並以氮氣沖洗 5-10 分鐘。於該混合物以注射器添加二噁烷(16.6 體積當量)及除氣 2 N K_2CO_3(4.2 體積當量)。所形成混合物加熱至 90℃隔夜。混合物冷卻至室溫，以 12 體積當量 EtOAc 稀釋，以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液沖洗二次，並以鹽水沖洗一次。有機層於硫酸鈉乾燥，過濾並於真空中濃縮。快速色層分析法(Biotage MPLC 5% - 40% EtOAc/己烷)提供之標題化合物為百合白固體(54%)。LCMS m/z (APCI) = 267.0 (M+H)。

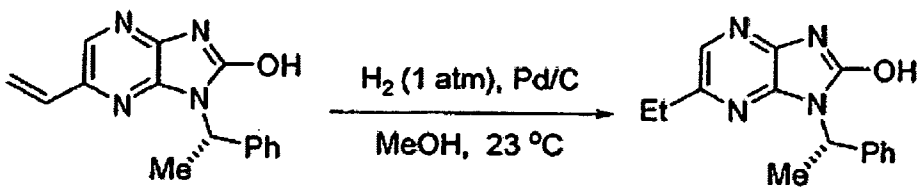
實施例 1(f)



[0148] **(S)-6-甲氧基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇**。厚壁微波瓶配備攪拌棒，填充 MeOH(2.0 當量)及 NMP (20 體積當量)。於所形成溶液添加 NaH (2.0 當量)，

造成氣體放洩。(S)-6-溴-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇(1.0 當量)隨後添加至反應，而所形成混合物立即以隔板及瓶罩固定並加熱至 200℃於微波中 30 分鐘。反應隨後以 EtOAc 稀釋，以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液沖洗二次，並以鹽水沖洗一次。有機層於硫酸鈉乾燥，過濾並於真空中濃縮。逆相製備 HPLC 提供之標題化合物 (29%)為白色固體。LCMS m/z (APCI) = 271.1 (M+H)。

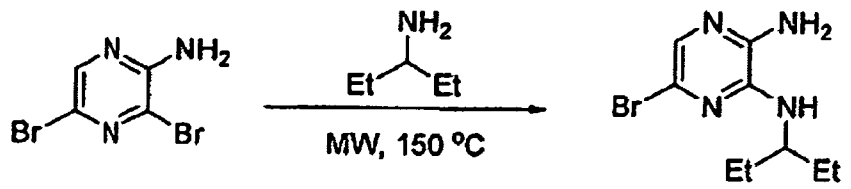
實施例 1(g)



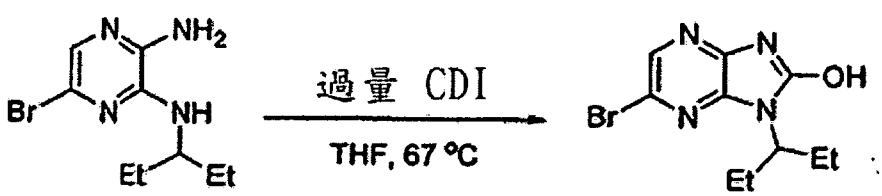
[0149] **(5)-1-(1-苯基乙基)-6-乙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇**。閃爍小瓶配備攪拌棒，填充(S)-6-乙烯基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇(1.0 當量)、甲醇(280 體積當量)及催化性 Pd/C。所形成混合物以氫氣沖洗 45 分鐘；以 LCMS 判斷反應之完成。混合物隨後濾過一層矽藻土且該層矽藻土以 MeOH 沖洗二次，溶液於真空中濃縮。快速色層分析法(Biotage MPLC 5% - 40% EtOAc/己烷) 提供之標題化合物 (86%) 為泡沫。LCMS m/z(APCI)=269.1 (M+H)。

實施例 2

合成 6-溴-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇

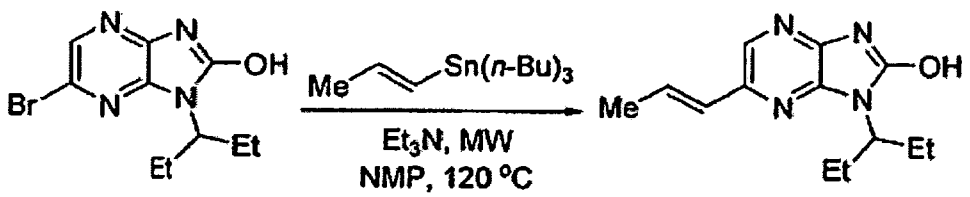


[0150] **步驟 1: 6-溴-N^2-(戊-3-基)吡啡-2,3-二胺**。標題化合物之製備方式相似於實施例 1 步驟 1 除係以 3-胺基戊烷(2.6 體積當量)代替(S)-二級-苯乙胺。LCMS m/z (APCI) = 259.0, 260.0 (M+H)。



[0151] **步驟 2: 6-溴-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇**。標題化合物之製備，係以相似於實施例 1 步驟 2 之方式處理 6-溴-N^2-(戊-3-基)吡啡-2,3-二胺。LCMS m/z (APCI) = 285.0, 287.0 (M+H)。

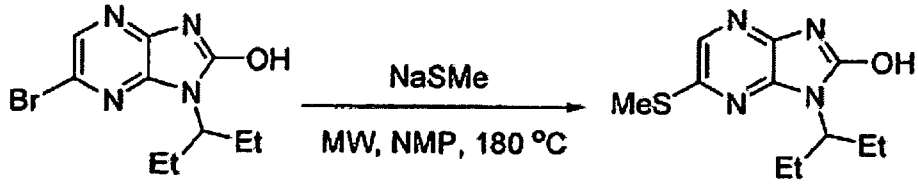
實施例 2(a)



[0152] **(E)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇**。厚壁微波瓶配備攪拌棒，填充 6-溴-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇(1.0 當量)及 $(Ph_3P)_4Pd$ (0.15 當量)。瓶覆以一層封口膜，並以氮氣沖洗

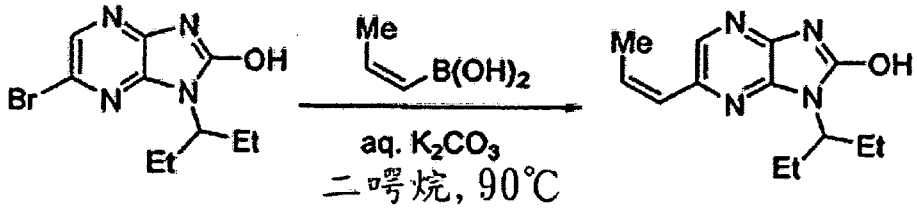
5-10 分鐘，且以注射器添加 N 甲基吡咯烷酮(11.7 體積當量)、三乙基胺類(2.0 當量)及(E)三丁基(丙-1-烯基)錫烷(2.0 當量)。所形成混合物立即以隔板及瓶罩固定並加熱至 120℃於微波中 20 分鐘。反應隨後以 EtOAc 稀釋，以水沖洗三次，並以鹽水沖洗一次。有機層於硫酸鈉乾燥，過濾並於真空中濃縮。逆相製備 HPLC 提供之標題化合物(15%)為泡沫。LCMS m/z (APCI) = 247.1 (M+H)。

實施例 2(b)



[0153] **6-(甲基硫基)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇**。標題化合物之製備，係以相似於實施例 1(c)之方式反應 6-溴-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇(1.0 當量)、硫基甲氧化鈉(1.4 當量)及 N-甲基吡咯烷酮(5.9 體積當量)。LCMS m/z (APCI) = 253.0 (M+H)。

實施例 2(c)

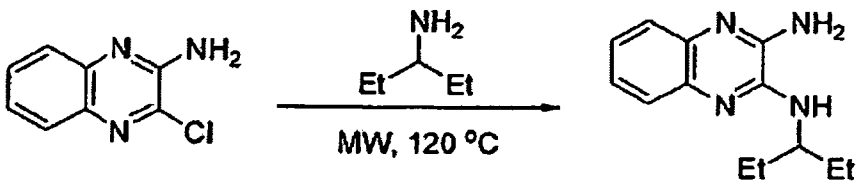


[0154] **(Z)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡 -2-醇**。標題化合物之製備，係以相似於實施例 1(d)

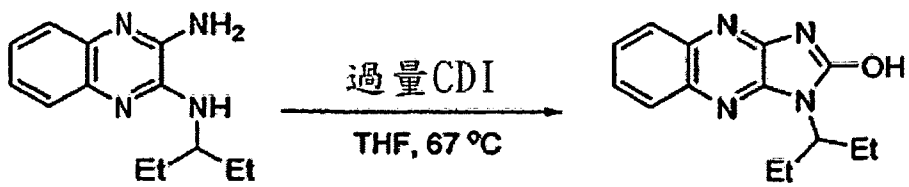
之方式反應 6-溴-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇(1.0 當量)、(Z)-丙-1-烯基硼酸(1.5 當量)及(DPPF) $PdCl_2$ (0.15 當量)。LCMS m/z (APCI) = 247.0 (M+H)。

實施例 3

合成 1 -(戊-3-基)-1 H-咪唑并[4,5-b]喹喏啉-2-醇

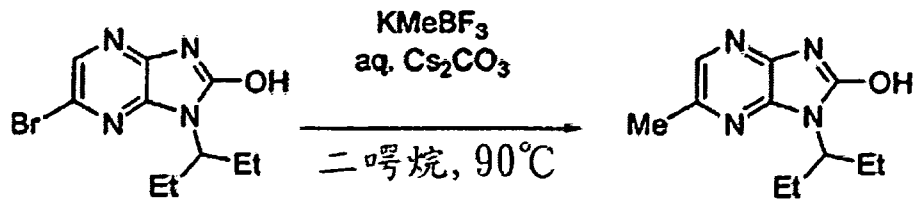


[0155] **步驟 1: N^2-(戊-3-基) 喹喏啉-2,3 二胺類**。厚壁微波瓶配備攪拌棒，填充 3-氯基喹喏啉-2-胺類(1.0 當量)及 20 體積當量之 3-胺基戊烷。瓶以隔板與瓶蓋固定並加熱至 120 ℃於微波中 30 分鐘。所形成溶液於真空中濃縮。快速色層分析法(20%至 60% EtOAc/己烷) 提供之標題化合物(78%)為黃色固體。LCMS m/z (APCI) = 231.1 (M+H)。



[0156] **步驟 2: 1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]喹喏啉-2-醇**。標題化合物之製備，係以相似於實施例 1 步驟 2 之方式處理 N^2-(戊-3-基)喹喏啉-2,3-二胺類。LCMS m/z (APCI) = 257.2 (M+H)。

實施例 3(a)

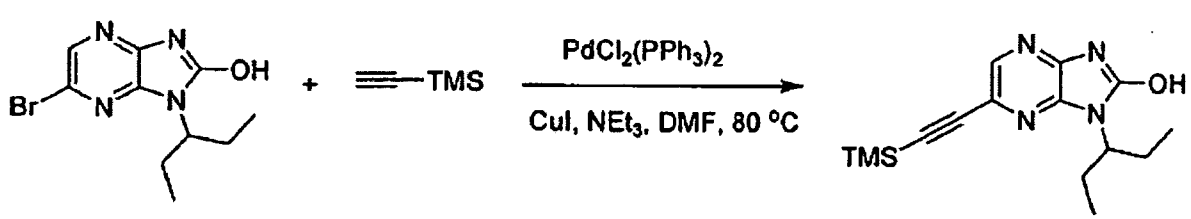


[0157] **合成(Z)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇**。閃爍小瓶配備攪拌棒，填充 6-溴-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇(1.0 當量)、KF_3BMe (2.0 當量)、Cs_2CO_3 (3.0 當量)及(DPPF) $PdCl_2$ (0.20 當量)。小瓶以隔板線罩固定，並以氮氣沖洗 5-10 分鐘。於該混合物以注射器添加二噁烷(25 體積當量)及除氣水(5 體積當量)。所形成混合物加熱至 90℃隔夜。混合物冷卻至室溫，以 15 mL EtOAc 稀釋，以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液沖洗二次並以鹽水沖洗一次。有機層於硫酸鈉乾燥，過濾並於真空中濃縮。快速色層分析法(Biotage MPLC 5%至 40% EtOAc/己烷)提供之標題化合物(53%)為白色固體。LCMS m/z (APCI) = 221.1 (M+H)。

實施例 4

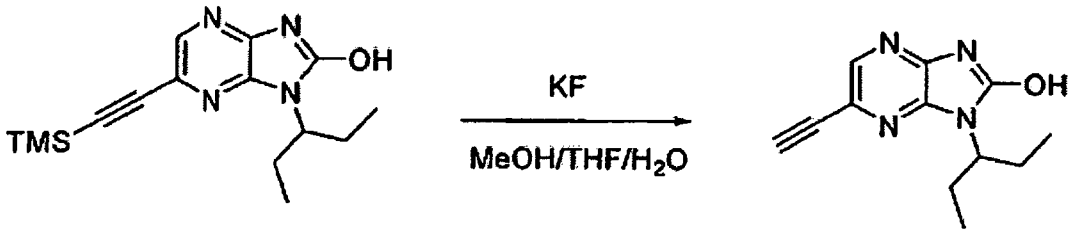
合成 6-乙炔基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇

實施例 4(a)



1-(戊-3-基)-6-((三甲基矽基)乙炔基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇。6-溴-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇(3.75g, 13.2mmol))、三甲基矽基乙炔(2.8mL, 19.8mmol)、$PdCl_2$ $(PPh)_2$ (0.93g, 1.32mmol)、CuI(0.5g, 2.64mmol)及三乙胺(5.5mL, 39.5mmol)於DMF(50mL)之混合物以氮氣沖洗30秒隨後攪拌於80℃。3小時後反應混合物以EtOAc稀釋，以NH_4Cl溶液沖洗，以Na_2SO_4乾燥，並於真空中濃縮。矽膠純化(Biotage MPLC 10%至80% EtOAc/己烷)提供之標題化合物(3.2 g, 80%)為棕色固體。

實施例 4(b)

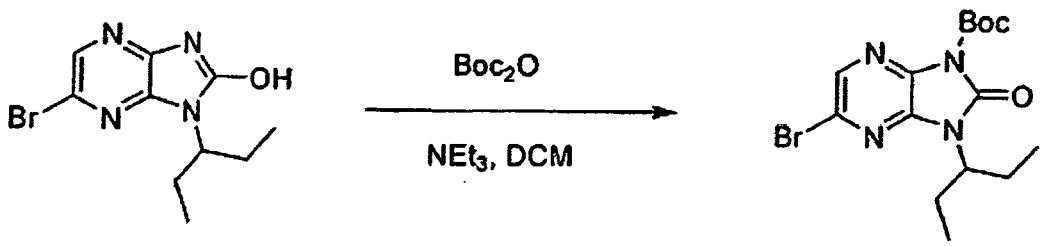


6-乙炔基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇。1-(戊-3-基)-6-((三甲基矽基)乙炔基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇(3.2g, 10.6mmol), KF(1.6g, 27.5mmol)於MeOH/THF/H_2O (50Ml, 2/2/1)之混合物攪拌於室溫。以LCMS完全轉化後，溶液於真空中濃縮，以EtOAc稀釋，以NH_4Cl溶液沖洗，以Na_2SO_4乾燥，並於真空中濃縮。矽膠純化(Biotage MPLC 10%至80% EtOAc/己烷)所得棕色固體以15% EtOAc/己烷沖洗所得產物之標題化合物，為白色固體 (0.9 g, 37%)。

實施例 5

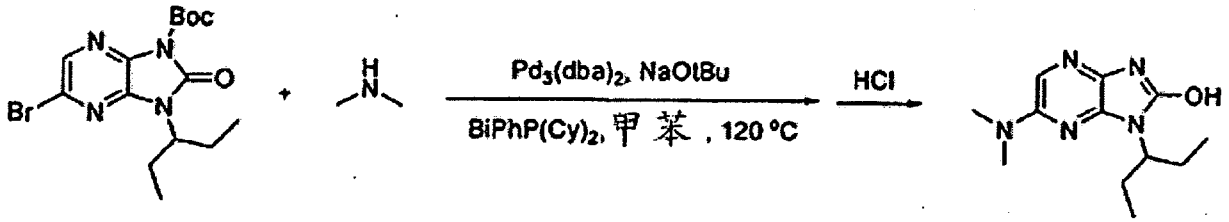
合成 6-(二甲基胺)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇

實施例 5(a)



三級丁基 5-溴-2-酮基-3-(戊-3-基)-2,3-二氫咪唑并[4,5-b]吡啡-1-羧酸。於 6-溴-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇 (5.0 g, 17.6 mmol)包含三乙胺(7.34 mL, 52.8 mmol)之 DCM (80 mL)溶液添加 Boc_2O (7.0 g, 35 mmol)。反應混合物於室溫攪拌隔夜，以 $NaHCO_3$ 溶液沖洗，以 Na_2SO_4 乾燥並於真空中濃縮。矽膠純化(Biotage MPLC 10%至 50% EtOAc/己烷)所得之需要產物為白色固體 (1 .7 g, 25%)。

實施例 5(b)



6-(二甲基胺基)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇。三級丁基 5-溴-2-酮基-3-(戊-3-基)-2,3-二氫基咪唑并[4,5-b]吡啡-1-羧酸(200mg, 0.52mmol)、二甲基胺類(0.5Ml, 2Min THF, 1.0mmol)、$Pd_3(dba)_2$(48mg, 0.052mmol)、$BiPhP(Cy)_2$ (37mg, 0.10mmol) 及 NaOtBu(150mg, 1.56mmol)之含水甲

苯(4mL)混合物以氮氣沖洗 15 秒，隨後並於微波 120 ℃下攪拌 20 分鐘。混合物以 EtOAc 稀釋，以 $NaHCO_3$ 溶液沖洗，以 Na_2SO_4 乾燥，隨後並於真空中濃縮得出暗色泥狀殘餘物。殘餘物溶解於 MeOH(10 mL)並以 1 mL 4M HCl 於二噁烷中處理之。一小時後，將反應濃縮，以 EtOAc 稀釋，以 $NaHCO_3$ 沖洗，以 Na_2SO_4 乾燥，並於真空中濃縮。矽膠純化(Biotage MPLC 10%至 70% EtOAc/己烷)所得標題化合物為淡黃色固體(42 mg, 32%)。

實施例 6

自骨骼肌製備橫紋肌肌動蛋白

[0158] 起先如以下敘述製備心肌之醚粉(Zot HG and PotterJ D. (1981) Preparative Bio 化學 11:381-395)，純化肌動蛋白。隨後，肌動蛋白經由反覆離心及分離經歷絲狀與可溶性狀態循環(Spudich J A and Watt S. (1971) J. Biol. Chem. 246:4866-4871)。以絲狀狀態儲存於 4 ℃。

[0159] 將原肌球蛋白自醚粉末萃取並依 pH 值依賴沉澱作用自其它蛋白分離，隨後 依次以硫酸銨於 53%及 65%切斷(Smillie LB. (1981)方法 Enzymol 85 Pt B:234-41)。將肌鈣蛋白分離為 TnC、TnT 及 TnI 之完整複合體。將醚粉以高鹽緩衝液萃取。依次以硫酸銨阻斷於 30%及 45%；沉澱物藉由分離入低鹽緩衝液而溶解，隨後並進一步以 25-350 mM KCl 梯度純化於 DEAE Toyopearl 管柱。除肌球蛋白外

並無可測量之 ATP 酶於任何組件中，於肌動蛋白不存在之情形下，天然具有極低之基本 ATP 酶。

[0160] 監測前肌動蛋白、原肌球蛋白及肌鈣蛋白複合體以所需比例(例如 7:1:1)混合為一以達到肌動蛋白絲之最大鈣調節。監測進行於 pCa=6.5。該等鈣濃度係處於肌肉收縮期間之生理範圍。

[0161] 為測量反應期間 ADP 之產生，丙酮酸激酶/乳酸去氫酶/NADH 偶合酵素系統 (PKILDH)添加至肌動蛋白。肌球蛋白分開保存。培養盤即時閱讀，以獲得動力曲線。該等化合物係於 DMSO 中並已先以 10 至 40μg/ml 之最終濃度，注入 384 孔細胞培養盤之盤底。

實施例 7

肌動蛋白製備

1. 以緩衝液 A (見以下，於以下每一步驟使用前添加 BME 及 ATP)萃取粉末(as prepared in 實施例 6 或 7 below)每克粉末 20ml (每 10 g 200 ml)。150 g 粉末使用大型 4 L 燒杯。劇烈混合以溶解粉末。於 4 ℃下攪拌 30 分鐘。
2. 以數層紗布包覆擠壓，自該水化粉末分離萃取物。紗布應預先以微波殺菌 1 至 2 分鐘。
3. 以相同體積之緩衝液 A 再萃取殘餘物並混合萃取物。
4. 以 JLA1O 旋轉器 10K rpm 離心 1 小時(4℃)。以 2 層紗布過慮收集上澄液。
5. 添加 ATP 至 0.2 mM，$MgCl_2$ 則添加至 50 mM。於 4℃

下在攪拌盤上攪拌 60 分鐘以容許肌動蛋白聚合/形成次晶。

6. 緩慢添加固體 KCl 至 0.6 M (45 g/l)。攪拌於 4 ℃下 30 分鐘。
7. 以 JLA1O 旋轉器 10K rpm 離心 1 小時。
8. 去聚合化作用：迅速以緩衝液 A 潤濕小粒表面並拋棄沖洗液。於每一管中以少量緩衝液 A 預培養於冰上之方式軟化小粒 (於所有管中使用少於最後再懸浮液體積一半之量)。先手動以細胞刮取器再懸浮之並混合小粒。使用 25ml 之動力型滴管以多餘緩衝液沖洗各管，積極自管壁除去肌動蛋白。於冰上之冰冷緩衝液 A 中以大型 dounce 均質化。起初每克粉末使用 3 ml 萃取。
9. 48 小時期間，以緩衝液 A 透析 4 次。
10. 收集透析之肌動蛋白並以 45Ti 離心器 40K rpm 離心 1.5 hr (4℃)
11. 收集上清液 (G-肌動蛋白)。保存一樣本以進行凝膠分析，並測定蛋白質濃度。

[0162] 儲存之聚合 G-肌動蛋白添加 KCl 至 50 mM (自 3 M 之儲存)，$MgCl_2$ 添加至 1 mM，並添加 NaN_3 至 0.02% (自 10%之儲存)。儲存於 4℃，勿冷凍。

[0163] 緩衝液 A: 2mM tris/HCl、0.2mM $CaCl_2$、0.5mM (36 藥丸) 2-硫醇乙醇、0.2 mM Na_2 ATP (新鮮添加)及 0.005% Na-疊氮；pH 8.0。

實施例 8

粉末製備

1. 約 1000 g 之絞肉分為一格。
2. 預切紗布並於水中煮沸 10 分鐘。瀝乾。
3. 以預冷之絞肉機絞碎雞胸肉。
4. 以攪拌於 2 L 之 0.1 M KCl、0.15 M K-磷酸、pH 6.5 10 分鐘 4℃萃取。轉速 5000 rpm、10 分鐘、4℃於 JLA。收集小粒。
5. 攪拌 2 L 之 0.05 M $NaHCO_3$ 35 分鐘萃取小粒。轉速 5000 rpm、10 分鐘、4℃於 JLA。收集小粒。重覆再萃取一次。
6. 以攪拌 2 L 之 1 mM EDTA、pH 7.0 10 分鐘萃取過濾之殘餘物。
7. 以攪拌 2 L 之 H_2O5 分鐘萃取。轉速 10000 rpm、15mm、4℃於 JLA。謹慎收集小粒，其中部分將為散膠狀。
8. 以丙酮萃取 5 次(10 分鐘中加入 2 L 之丙酮，每次攪拌)。溫和擠壓過紗布。所有丙酮之萃取進行於室溫。丙酮應預冷至 4℃。
9. 乾燥：分布放置過濾之殘餘物於大型玻璃匣之紗布上並加蓋放置隔夜。當殘餘物乾燥後，放置於廣口塑膠瓶內並儲存於 20℃

實施例 9

替換之粉末製備

依據 Zot & Potter (1981) Prep. Biochem. 11(4) pp.381-395。

1. 切開左心室之心肌。儘可能移除心臟周圍組織及脂肪。以預冷之絞肉機將肉絞碎。稱重。
2. 製備 5 體積之萃取緩衝液(見以下)。確定 pH=8.0。隨後以攪拌機將肉均質化，4 次 15 秒間隔 15 秒，取已製備 5 體積之緩衝液中之 1 體積重量/體積如此為之。將該均質添加回所萃取之緩衝液並攪拌直至充份混合(5 分鐘)。
3. 濾經一層大型聚丙烯濾器內之紗布。如以上再懸浮回 5 體積之萃取緩衝液。
4. 再重覆步驟 3 四次。最後，勿再懸浮於萃取緩衝液而進行至步驟 5。小粒應為黃白色。
5. 再懸浮於 3 體積 (依原始重量)之 95% 冰冷乙醇。如上攪拌 5 分鐘並擠壓經紗布，再重覆二次。
6. 稱重所擠壓殘餘物隨後並再懸浮於 3 體積(新重量/體積)之冰冷二乙酯。
7. 重覆步驟 6 總共三次。
8. 於玻璃匣中之單層紗布放置隔夜。
9. 乾燥後，收集粉末，稱重並儲存於 並於 4 ℃下儲存於廣口瓶。

萃取緩衝液：50 mM KCl、5 mM Tris pH 8.0

以 50 倍濃縮製備：

2L 中

250mM Tris pH 8.0。Tris Base (121.14 g/mol、60.6 g)

pH 以濃縮 HCl 調整至 8.0，隨後添加：

2.5 M KCl (74.55 g/mol、372 g)

實施例 10

純化骨骼肌肌球蛋白

[0164] 見 Margossian, S.S. and Lowey, S. (1982) Methods Enzymol. 85, 55-1 23 及 Goldmann, W.H. and Geeves, M.A. (1991) Anal. Biochem. 192, 55-58。

溶液 A：0.3 M KCl、0.15 M 磷酸鉀、0.02 M EDTA、0.005 M MgCl2、0.001 M ATP、pH 6.5。

溶液 B: 1 M KCl、0.025 M EDTA、0.06 M 磷酸鉀、pH 6.5。

溶液 C: 0.6 M KCl、0.025 M 磷酸鉀、pH 6.5。

溶液 D: 0.6 M KCl、0.05 M 磷酸鉀、pH 6.5。

溶液 E: 0.15 M 磷酸鉀、0.01 M EDTA、pH 7.5。

溶液 F: 0.04 M KCl、0.01 M 磷酸鉀、0.001 M DTT、pH 6.5。

溶液 G: 3 M KCl、0.01 M 磷酸鉀、pH 6.5。

所有方法進行於 4 ℃。

1. 取～1000 g 骨骼肌，如 rabbit 骨骼肌。
2. 絞碎二次；攪拌時以 2 L 溶液 A 萃取 15 分鐘；添加 4 L 冰冷 H_2O，濾經 紗布；以冰冷 H_2O 稀釋至離子強度 0.04，(約 10-倍)；靜置 3 h；以 GSA 離心器 7,000 rpm 15 分鐘收集沉澱物。
3. 分散小粒於 220 ml 溶液 B；以 6 L 溶液 C 透析隔夜；緩慢添加～400 ml 相等體積冰冷蒸餾 H_2O；攪拌

30 分鐘；離心於 10,000 rpm 10 分鐘於 GSA 離心器。

4. 離心上澄液於 19,000 rpm 1h。
5. 稀釋上澄液至離子強度 0.04 (～8 倍)；將肌凝蛋白靜置隔夜；以 GSA 離心器 10,000 rpm 離心 10 分鐘收集約 5-6 L 疏鬆肌球蛋白沉澱物。
6. 以最小體積之溶液 G 再懸浮小粒；以 2 L 溶液 D 透析隔夜；於纖維素硝酸管以 19,000 rpm 離心 2 h；將管刺破並自脂肪分離肌球蛋白為可溶性小粒。
7. 稀釋上澄液為 5-10 mg/ml 並以溶液 E 廣泛透析，放置於 DEAE-sephadex 管柱。
8. 以溶液 E 振盪 (Preequilibrate)；使用 500-600 g 肌球蛋白 於 30 ml/h；以 350 ml 溶液 E 沖洗；以線性梯度之 0-0.5 M KCl 於溶液 E (2 x 1 升) 洗滌；收集 10 ml 部份；集中肌球蛋白碎片(>0.1 M KCl)；以溶液 F 隔夜分離濃縮；離心於 25,000 rpm 30 分鐘；如上法儲存。
9. 肌球蛋白隨後於 EDTA 存在下以胰凝乳蛋白酶或木瓜酵素切片以產生可溶於低鹽條件之 S1 片段以適於 ATP 酶活性 (Margossian supra)。

實施例 11

[0165] 使用相似於此處敘述之方法，合成並測試下表之化合物。

名　　稱	m/z	離子	SKM MF AC1.4(μM)
(S)-6-溴-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5 -b]吡啡-2-醇	319.0; 321.0	$[M+H]^+$ $[M+H]^+$	0.45
(S)-6-溴-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5 -b]吡啡-2(3H)-酮	319.0; 321.0	$[M+H]^+$ $[M+H]^+$	0.45
(R)-6-溴-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5 -b] 吡啡-2-醇	319.0; 321.0	$[M+H]^+$ $[M+H]^+$	24
(R)-6-溴-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5 -b] 吡啡-2(3H)-酮	319.0; 321.0	$[M+H]^+$ $[M+H]^+$	24
1-苯甲基-6-溴-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	305.1; 307.1	$[M+H]^+$ $[M+H]^+$	23.5
1-苯甲基-6-溴-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	305.1; 307.1	$[M+H]^+$ $[M+H]^+$	235
(S)-6-(甲基硫基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	287.1	$[M+H]^+$	1.1
(S)-6-(甲基硫基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5b] 吡啡-2(3H)-酮	287.1	$[M+H]^+$	1.1
1-苯甲基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5 -b] 吡啡-2-醇	273.0	$[M+H]^+$	22.6
1-苯甲基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5 -b] 吡啡-2 (3H)-酮	273.0	$[M+H]^+$	22.6
(R)-6-(甲基硫基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b] 吡啡-2-醇	287.0	$[M+H]^+$	2.9
(R)-6-(甲基硫基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b] 吡啡-2 (3H)-酮	287.0	$[M+H]^+$	2.9
(S)-6-(2-甲基丙-1-烯基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b] 吡啡-2-醇	295.1	$[M+H]^+$	2.7
(S)-6-(2-甲基丙-1-烯基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	295.1	$[M+H]^+$	2.7
(S)-6-環己烯基-1-(1-苯基乙基)1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	321.1	$[M+H]^+$	31.0

名　　稱	m/z	離子	SKM MF AC1.4(μM)
(S)-6-環己烯基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b] 吡啡-2(3H)-酮	321.1	$[M+H]^+$	31.0
(S,Z)-l-(1-苯基乙基)-6(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	281.1	[M+H]	1.0
(S,Z)-l-(1-苯基乙基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b] 吡啡-2(3H)-酮	281.1	$[M+H]^+$	1.0
(S)-1-(1-苯基乙基)-6-乙烯基 1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	267.0	$[M+H]^+$	2.4
(S)-1-(1-苯基乙基)-6-乙烯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	267.0	$[M+H]^+$	2.4
(S)-6-乙基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	269.1	$[M+H]^+$	17.4
(S)-6-乙基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	269.1	$[M+H]^+$	17.4
(S)-1-(1-苯基乙基)-6-丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	283.1	$[M+H]^+$	29.7
(S)-1-(1-苯基乙基)-6-丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	283.1	$[M+H]^+$	29.7
(S)-6-甲氧基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	271.1	$[M+H]^+$	8.8
(S)-6-甲氧基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	271.1	$[M+H]^+$	8.8
6-溴-1-環己基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	296.9; 298.9	$[M+H]^+$ $[M+H]^+$	10.4
6-溴-1-環己基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	296.9; 298.9	$[M+H]^+$ $[M+H]^+$	10.4
1-環己基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5 -b]吡啡-2-醇	265.1	$[M+H]^+$	13.9

名　　稱	m/z	離子	SKM MF AC1.4(μM)
1-環己基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5 -b]吡啡-2(3H)-酮	265.1	$[M+H]^+$	13.9
(Z)-1-環己基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	259.1	$[M+H]^+$	6.0
(Z)-1-環己基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	259.1	$[M+H]^+$	6.0
(E)-1-環己基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	259.1	$[M+H]^+$	6.1
(E)-1-環己基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	259.1	$[M+H]^+$	6.1
(S,E)-1-(1-苯基乙基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	281.1	$[M+H]^+$	1.6
(S,E)-1-(1-苯基乙基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	281.1	$[M+H]^+$	1.6
6-溴-1-異丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	259.0	$[M+H]^+$	6.0
6-溴-1-異丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	259.0	$[M+H]^+$	6.0
1-異丙基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5 -b]吡啡-2-醇	225.1	$[M+H]^+$	6.7
1-異丙基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5 -b]吡啡-2(3H)-酮	225.1	$[M+H]^+$	6.7
(Z)-1-異丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	219.2	$[M+H]^+$	4.6
(Z)-1-異丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	219.2	$[M+H]^+$	4.6
(S)-6-乙氧基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	285.2	$[M+H]^+$	10.6

名　　稱	m/z	離子	SKM MF AC1.4(μM)
(S)-6-乙氧基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	285.2	$[M+H]^+$	10.6
6-溴-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	286.0; 288.0	$[M+2H]^2$[$M+2H]^2$	0.25
6-溴-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	286.0; 288.0	$[M+2H]^2$[$M+2H]^2$	0.25
6-(甲基硫基)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	253.1	$[M+H]^+$	0.4
6-(甲基硫基)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	253.1	$[M+H]^+$	0.4
(E)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b}吡啡-2-醇	247.1	$[M+H]^+$	0.4
(E)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	247.1	$[M+H]^+$	0.4
(Z)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	247.1	$[M+H]^+$	0.6
(Z)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	247.1	$[M+H]^+$	0.6
6-甲基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	221.1	$[M+H]^+$	0.53
6-甲基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	221.1	$[M+H]^+$	0.53
(S,Z)-6-(己-2-烯基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇			3.1
2-羥基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-6-腈	232.1	$[M+H]^+$	36.4
2-酮基-3-(戊-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-腈	232.1	$[M+H]^+$	36.4

名　　稱	m/z	離子	SKM MF AC1.4(μM)
(R)-6-溴-1-二級丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	273.0	$[M+H]^+$	1.5
(R)-6-溴-1-二級丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	273.0	$[M+H]^+$	1.5
(S)-6-溴-1-二級丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	272.0	$[M+2H]^2$	0.8
(S)-6-溴-1-二級丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	272.0	$[M+2H]^2$	0.8
6-溴-1-三級丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	272.0	$[M+2H]^2$	0.8
6-溴-1-三級丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	272.0	$[M+2H]^2$	0.8
2-(6-溴-2-羥基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-1-基)丁酸	299.0	$[M-H]^-$	> 49
2-(6-溴-2-酮基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-1-基)丁酸	299.0	$[M-H]^-$	> 49
2-(6-溴-2-羥基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-1-基)-1-嗎福啉丁-1-酮	370.0	$[M+H]^+$	> 49
6-溴-1-(1-嗎福啉-1-酮基丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	370.0	$[M+H]^+$	> 49
(R)-6-溴-1-(1-羥基丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	285.0	$[M-H]^-$	1.1
(R)-6-溴-1-(1-羥基丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	285.0	$[M-H]^-$	1.1
(S)-6-溴-1-(1-羥基丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	285.0	$[M-H]^-$	19.1
(S)-6-溴-1-(1-羥基丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	285.0	$[M-H]^-$	19.1

名　　稱	m/z	離子	SKM MF AC1.4(μM)
6-溴-1-(1-甲氧基丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	301.0	$[M+H]^+$	4.9
6-溴-1-(1-甲氧基丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	301.0	$[M+H]^+$	4.9
1-(1-胺基丁-2-基)-6-溴-1H-咪唑并[4,5 -b]吡啡-2-醇	287.0	$[M+2H]^2$	1.1
1-(1-胺基丁-2-基)-6-溴-1H-咪唑并[4,5 -b]吡啡-2(3H)-酮	287.0	$[M+2H]^2$	1.1
6-溴-1-(1-(甲基胺基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	300.0	$[M+H]^+$	45.7
6-溴-1-(1-(甲基胺基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	300.0	$[M+H]^+$	45.7
6-溴-1-(1-(二甲基胺基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	315.0	$[M+2H]^2$	43.8
6-溴-1-(1-(二甲基胺基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	315.0	$[M+2H]^2$	43.8
6-溴-1-(1-(4-甲基六氫吡啡-1-基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	369.0	$[M+H]^+$	14.9
6-溴-1-(1-(4-甲基六氫吡啡-1-基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	369.0	$[M+H]^+$	14.9
(R)-6-溴-1-(1-嗎福啉丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	356.0; 358.0	$[M+H]^+$ $[M+H]^+$	0.3
(R)-6-溴-1-(1-嗎福啉丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	356.0; 358.0	$[M+H]^+$ $[M+H]^+$	0.3
(S)-6-溴-1-(1-嗎福啉丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	356.0; 358.0	$[M+H]^+$ $[M+H]^+$	>49
(S)-6-溴-1-(1-嗎福啉丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	356.0; 358.0	$[M+H]^+$ $[M+H]^+$	>49

名　　稱	m/z	離子	SKM MF AC1.4(μM)
(E)-1-異丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	219.1	$[M+H]^+$	7.1
(E)-1-異丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	219.1	$[M+H]^+$	7.1
1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	207.1	$[M+H]^+$	16.0†
1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	207.1	$[M+H]^+$	16.0†
甲基 4-(2-(6-溴-2-羥基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-1-基)丁基)六氫吡啡-1-羧酸	414.0	$[M+2H]^2$	0.9†
甲基 4-(2-(6-溴-2-酮基-2,3-二氫-1H咪唑并[4,5-b]吡啡-1-基)丁基)六氫吡啡-1-羧酸	414.0	$[M+2H]^2$	0.9†
6-溴-1-(1-(4-(甲基磺醯基)六氫吡啡-1-基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	434.0	$[M+2H]^2$	3.2†
6-溴-1-(1-(4-(甲基磺醯基)六氫吡啡-1-基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	434.0	$[M+2H]^2$	3.2†
5-溴-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	285.0; 287.0	$[M+H]^+$ $[M+H]^+$	11.5
5-溴-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮	285.0; 287.0	$[M+H]^+$ $[M+H]^+$	11.5
1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]喹喏啉-2-醇	257.1	$[M+H]^+$	19.8
1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]喹喏啉-2(3H)-酮	257.1	$[M+H]^+$	19.8
6-乙炔基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5	231.2	$[M+H]^+$	0.1‡

名　　稱	m/z	離子	SKM MF AC1.4(μM)
-b]吡咔-2-醇			
6-乙炔基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮	231.2	$[M+H]^+$	0.1‡
1-(戊-3-基)-6-(三氟基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2-醇	275.2	$[M+H]^+$	10.4‡
1-(戊-3-基)-6-(三氟基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮	275.2	$[M+H]^+$	10.4‡
6-溴-1-(2-甲基-1-嗎福啉丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2-醇	356.0; 358.0	$[M+H]^+$ $[M+H]^+$	16.4‡
6-溴-1-(2-甲基-1-嗎福啉丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮	356.0; 358.0	$[M+H]^+$ $[M+H]^+$	164‡
(S)-6-溴-1-(1-嗎福啉丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2-醇	342.0; 344.0	$[M+H]^+$ $[M+H]^+$	> 49
(S)-6-溴-1-(1-嗎福啉丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮	342.0; 344.0	$[M+H]^+$ $[M+H]^+$	> 49
6-甲氧基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2-醇	237.1	$[M+H]^+$	2.2‡
6-甲氧基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮	237.1	$[M+H]^+$	2.2‡
(R)-6-溴-1-(1-嗎福啉丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2-醇	342.0; 344.0	$[M+H]^+$ $[M+H]^+$	52‡
(R)-6-溴-1-(1-嗎福啉丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮	342.0; 344.0	$[M+H]^+$ $[M+H]^+$	52‡
1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2,6-二醇	223.2	$[M+H]^+$	> 49
6-羥基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咔-2(3H)-酮	223.2	$[M+H]^+$	> 49
1-(戊-3-基)-6-(丙-1-炔基)-1H-咪唑并	245.2	$[M+H]^+$	> 49

名　　稱	m/z	離子	SKM MF AC1.4(μM)
[4,5-b]吡咯-2-醇			
1-(戊-3-基)-6-(丙-1-炔基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咯-2(3H)-酮	245.2	$[M+H]^+$	> 49
1-(1-嗎福啉丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咯-2-醇	278.0	$[M+H]^+$	> 49
1-(1-嗎福啉丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡咯-2(3H)-酮	278.0		> 49
1-(乙基丙基)-6-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-b]吡咯-2-醇	287.1	$[M+H]^+$	15
6-溴-1-(丙基丁基)咪唑并[4,5-b]吡咯-2-醇	313.1	$[M+H]^+$	0.7
1-[(1R)-3-甲基-1-(嗎福啉-4-基甲基)丁基]-6-溴咪唑并[4,5-b]吡咯-2-醇	384	$[M+H]^+$	0.5
1-(乙基丙基)-6-乙烯基咪唑并[4,5b]吡咯-2-醇	233.1	$[M+H]^+$	2.3
1-(乙基丙基)-6-(1-甲基乙烯基)咪唑并[4,5-b]吡咯-2-醇	247	$[M+H]^+$	0.6
1-(乙基丙基)-6-(甲基乙基)咪唑并[4,5-b]吡咯-2-醇	249	$[M+H]^+$	29.6
6-氯基-1-(乙基丙基)咪唑并[4,5-b]吡咯-2-醇	239.1	$[M+H]^+$	0.7
6-(二甲基胺基)-1-(乙基丙基)咪唑并[4,5-b]吡咯-2-醇	250.1	$[M+H]^+$	2.2
1-((1R)-1-甲基-2-嗎福啉-4-基乙基)-6-溴咪唑并[4,5-b]吡咯-2-醇	342, 344	(M+H), (M+2+H)	5.19
1-(乙基丙基)-6-乙炔基咪唑并[4,5-b]吡咯-2-醇	229	(M-H)	0.15
1-(乙基丙基)-6-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡咯-2-醇	237	(M-H)	2.20
1-(1,1-二甲基-2-嗎福啉-4-基乙基)-6-	356,	(M+1),	19.11

名　　稱	m/z	離子	SKM MF AC1.4(μM)
溴咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	358	(M+2+H)	
6-(1H-I,2,3-三唑-4-基)-1-(乙基丙基)咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	274	(M+H)+	46.64
1-(乙基丙基)-6-(三氟基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	275	(M+H)	10.37
1-[(1R)-1-(嗎福啉-4-基甲基)丙基]-6-乙炔基咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	302	(M+H)	0.13
1-(乙基丙基)-6-{2-[1-(乙基丙基)-2-羥基咪唑并[4,5-吡啡-6-基]乙炔基}咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	435	(M+H)	19.32
6-(二甲基胺基)-1-(乙基丙基)咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	250	(M+H)	2.79
6-乙基-1-(乙基丙基)咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇	235	[M+H]	8.58

†平均值。

‡中間值。

[0166] 使用相似於此處敘述之方法，合成並測試下表之化合物。

名稱
(S)-1-(2-羥基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-6-基)乙酮
(S)-6-乙醯基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮
(S)-6-異丁基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇
(S)-6-異丁基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮
(S)-6-己基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇
(S)-6-己基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮
(S)-6-環己基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇
(S)-6-環己基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮

(S)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇
(S)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮
(S)-2-羥基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-6-羧酸
(S)-2-酮基-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-羧酸
(S)-甲基 2-羥基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-6-羧酸
(S)-甲基 2-酮基-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-羧酸
(S)-2-羥基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-6-腈
(S)-2-酮基-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-腈
(S)-2-羥基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-6-羧醯胺
(S)-2-酮基-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-羧醯胺
(S)-2-羥基-N-甲基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-6-羧醯胺
(S)-N-甲基-2-酮基-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-羧醯胺
(S)-2-羥基-N,N-二甲基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-6-羧醯胺
(S)-N,N-二甲基-2-酮基-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-羧醯胺
(S)-N,N-二乙基-2-羥基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-6-羧醯胺
(S)-N,N-二乙基-2-酮基-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-羧醯胺
(S)-(2-羥基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-6-基)(嗎福啉)甲酮
(S)-6-(嗎福啉-4-羰基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮
(S)-(2-羥基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-6-基)(六氫吡啶-基)甲酮
(S)-1-(1-苯基乙基)-6-(六氫吡啶-1-羰基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮
(S)-(2-羥基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-6-基)(4-甲基六氫吡

啶-1-基)甲酮
(S)-6-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮
(S)-N-苯甲基-2-羥基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-6-羧醯胺
(S)-N-苯甲基-2-酮基-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡 -5-羧醯胺
(S)-6-((二甲基胺基)甲基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇
(S)-6-((二甲基胺基)甲基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮
(S)-6-(嗎福啉乙基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇
(S)-6-(嗎福啉甲基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮
(S)-1-(1-苯基乙基)-6-(六氫吡啶-1-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇
(S)-1-(1-苯基乙基)-6-(六氫吡啶-1-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮
(S)-6-((4-甲基六氫吡啡-1-基)甲基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡 -2-醇
(S)-6-((4-甲基六氫吡啡-1-基)甲基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡 -2(3H)-酮
(S)-6-(2-羥基丙-2-基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇
(S)-6-(2-羥基丙-2-基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮
6-(甲基亞磺醯基)-1-((S)-1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇
6-(甲基亞磺醯基)-1-((S)-1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮
(S)-6-(甲基磺醯基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇
(S)-6-(甲基磺醯基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮
6-環丙基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇
6-環丙基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮

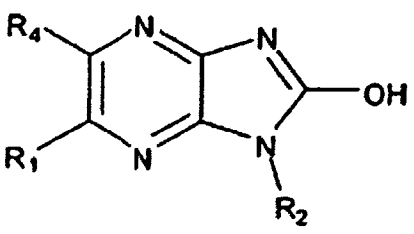
6-溴-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇
6-溴-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮
1-環丙基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b] 吡啡-2-醇
1-環丙基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮
6-(甲基硫基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇
6-(甲基硫基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮
(E)-1-環丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇
(E)-1-環丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮
(E)-6-(丙-1-烯基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇
(E)-6-(丙-1-烯基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮
(Z)-1-環丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇
(Z)-1-環丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮
(Z)-6-(丙-1-烯基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇
(Z)-6-(丙-1-烯基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮
6-溴-1-環丙基-1H-咪唑并[4,5-b] 吡啡-2-醇
6-溴-1-環丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮
5-(甲基硫基)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇
5-(甲基硫基)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮
5-乙基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇
5-乙基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮
1-(戊-3-基)-5-乙烯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇
1-(戊-3-基)-5-乙烯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮

甲基 2-羥基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-羧酸
甲基 2-酮基-1-(戊-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-羧酸
2-羥基-N,N-二甲基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-羧醯胺
N,N-二甲基-2-酮基-1-(戊-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-羧醯胺
2-羥基-N-甲基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-羧醯胺
N-甲基-2-酮基-1-(戊-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-羧醯胺
1-(2-羥基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-基)乙酮
5-乙醯基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮
(S)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]喹喏啉-2-醇
(S)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]喹喏啉-2(3H)-酮
2-(6-溴-2-羥基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-1-基)丙-1,3-二醇
6-溴-1-(1,3-二羥基丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮
6-溴-1-(2-嗎福啉乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇
6-溴-1-(2-嗎福啉乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮
2-羥基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-羧酸
2-酮基-1-(戊-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-5-羧酸

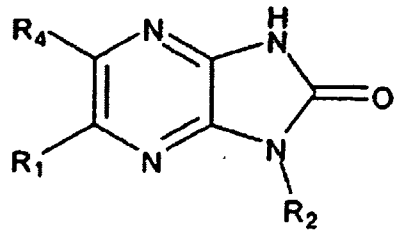
[0167] 當某些代表已為表示及敘述，各種修正及替代法可由此提出而未脫離本發明之範圍與精神。例如，為申請專利範圍結構之目的，此後提出之申請專利範圍勿以任何方式理解其範圍為狹窄於其字面上意義，且因此表示勿以示範性代表自說明內容代入申請專利範圍。於是，應認知為本發明於申請專利範圍內已為示範性敘述而非限定敘述。

十、申請專利範圍：

1. 一種化學品，其選自式 I 化合物及式 II 化合物：



式 I



式 II

及其醫藥上可接受之鹽類，其中

R_1 係選自 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

R_4 係為氫；且

R_2 係選自 3-戊基、4-庚基、4-甲基-1-嗎福啉戊-2-基、異丁基、環己基、環丙基、二級丁基、三級丁基、異丙基、1-羥基丁-2-基、四氫-2H-哌喃-4-基、1-甲氧基丁-2-基、1-胺基丁-2-基及 1-嗎福啉丁-2-基；

前提是 R_1 非己-1-烯基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化學品，其中 R_1 係選自丁烯基、丙烯基、乙烯基、及乙炔基。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化學品，其中 R_1 係選自異丁烯-1-基、(Z)-丙烯-1-基、(E)-丙烯-1-基、丙烯-2-基、乙烯基、及乙炔基。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化學品，其中 R_1 係乙炔基。

5. 如申請專利範圍第 4 項之化學品，其中 R_2 係選自 3-戊基、4-庚基、異丁基、二級丁基、三級丁基、及異

丙基。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化學品，其中 R_2 係選自 3-戊基、4-庚基、4-甲基-1-嗎福啉戊-2-基、異丁基、二級丁基、三級丁基、異丙基、1-羥基丁-2-基、四氫-2H-哌喃-4-基、1-甲氧基丁-2-基、1-胺基丁-2-基及 1-嗎福啉丁-2-基。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化學品，其中 R_2 係選自 3-戊基、4-庚基、異丁基、二級丁基、三級丁基、異丙基、及 1-羥基丁-2-基。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化學品，其係選自

1-[(1R)-1-(嗎福啉-4-基甲基)丙基]-6-乙炔基咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

1-(戊-3-基)-6-(丙-1-炔基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；及

6-乙炔基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

或其醫藥上可接受之鹽類。

9. 如申請專利範圍第 1 項之化學品，其係選自

(E)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(E)-1-環己基-6-(丙-1-烯基)-lH-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(E)-1-環丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(E)-l-異丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-

醇；

(E)-6-(丙-1-烯基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(Z)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(Z)-1-環己基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(Z)-1-環丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(Z)-1-異丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

(Z)-6-(丙-1-烯基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

1-(乙基丙基)-6-乙烯基咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；及

1-(乙基丙基)-6-(1-甲基乙烯基)咪唑并[4,5-b]吡啡-2-醇；

或其醫藥上可接受之鹽類。

10. 如申請專利範圍第 1 項之化學品，其係選自

(R)-6-乙炔基-1-(1-嗎福啉丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

1-(戊-3-基)-6-(丙-1-炔基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；及

6-乙炔基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

或其醫藥上可接受之鹽類。

11. 如申請專利範圍第 1 項之化學品，其係選自

(E)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(E)-1-環己基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(E)-1-環丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(E)-1-異丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(E)-6-(丙-1-烯基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(Z)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(Z)-1-環己基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(Z)-1-環丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(Z)-1-異丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

(Z)-6-(丙-1-烯基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；

1-(戊-3-基)-6-乙烯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡-2(3H)-酮；及

1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啡

-2(3H)-酮；

或其醫藥上可接受之鹽類。

12. 一種用於治療對骨骼肌肌球蛋白之調節產生反應的疾病之可接受之醫藥組成物，包括可接受之醫藥載劑及如申請專利範圍第 1 項之化學品。

13. 申請專利範圍第 12 項之醫藥組成物 ，其中該組成物係配製成選自藥片、膠囊、粉末、液體、懸浮液、栓劑及氣溶膠之形式。

14. 一種如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之化學品之用途，其係用於製造供治療病患對骨骼肌肌球蛋白之調節產生反應之疾病的藥劑。