發明專利說明書 200404793

（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：92125609

※ 申請日期：92-9-17 ※IPC 分類：C07D401/04; A61K31/4439

壹、發明名稱：（中文/英文）

作為轉形生長因子(TGF)抑制劑的新穎咪唑化合物

NOVEL IMIDAZOLE COMPOUNDS AS TRANSFORMING GROWTH FACTOR (TGF) INHIBITORS

貳、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

美商・輝瑞產品公司/PFIZER PRODUCTS INC.

代表人：（中文/英文）

大衛 J. 伍德/DAVID JOHN WOOD

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國康乃狄格州格羅頓市東方角路/Eastern Point Road, Groton, CT 06340, USA

國 籍：（中文/英文）

美 國/USA

參、發明人：（共 2 人）

姓 名：（中文/英文）

1.布魯貝吉 勞拉 C./BLUMBERG, LAURA COOK

2.穆希赫夫 麥可 J./MUNCHHOF, MICHAEL JOHN

住居所地址：（中文/英文）

1.2.美國康乃狄格州格羅頓市東方角路・輝瑞全球研究及發展中心

Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340, USA

國 籍：（中文/英文）

1.2.美 國/USA

450

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☑ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美 國；2002,09,18；60/411,894
2. 美 國；2003,07,02；60/484,522
3.
4.
5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.
2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎咪唑化合物，該等新穎咪唑化合物包含：其等之衍生物、製備其等之中間物、包含其等之藥學組成物及其藥學用途。本發明化合物是具有潛力之轉形生長因子("TGF")-β訊息傳遞路徑抑制劑。本發明化合物可供用於治療與TGF-β有關之病狀，其包含(例如)：癌症及纖維化疾病。

【先前技術】

發明背景

TGF-β可活化抗增生以及腫瘤促進訊息傳遞擴大。3種哺乳動物之TGF-β已被鑑別出來(TGF-βI、βII、及-βIII)。產生TGF-β會促進腫瘤增生，而阻斷TGF-β則會增進抗腫瘤活性。阻斷TGF-β可增進抗腫瘤免疫反應並抑制癌轉移。因此本技藝中對抑制TGF-β訊息傳遞路徑抑制劑存有一個需求。以下將描述本發明達成此一需求。

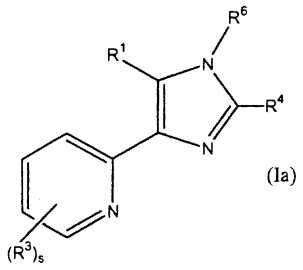
【發明內容】

發明概要

本發明係提供一種新穎化合物[其包含一種核體咪唑環，該環被取代以：至少一種取代或未取代2-咯啶基基團、及至少一個如本案下述之R^1基團]以及其所有藥學上可接受之鹽、前驅藥、互變異構物、水合物、及溶劑化物。於一個本發明化合物中，該取代或未取代2-咯啶基基團及R^1基團可以呈一種居於該核體咪唑環之1,2-、1,3,-或1,4-的關

係；較佳是居於1,2-或鄰位關係。

本發明係提供一種具有化學式(Ia)之化合物：



(Ia)

以及其所有藥學上可接受之鹽、前驅藥、互變異構物、水合物、及溶劑化物，其中R^1、R^3、R^4、R^6及s係如以下列述，但有條件是當R^4被苯基取代時，則(a) R^1不為萘基、恩基或苯基，且(b)設若R^1融合一個5-7員芳環或非芳環(其中該環可任擇地包含至少3個分別選自於N、O及S之雜原子)時，則該融合環之R^1基團為被取代基取代之基團；且

但有條件是當R^4是氫時，則(a) R^1不為萘基或苯基，且(b)設若R^1融合一個5-7員芳環或非芳環(其中該環可任擇地包含至少3個分別選自於N、O及S之雜原子)時，則該融合環之R^1基團為被取代基取代之基團；且

但有條件是當R^4不是氫或被取代之苯基時，則(a) R^1不為萘基、恩基或苯基，且(b)設若R^1是一個融合一個5-7員芳環或非芳環(其中該環可任擇地包含至少3個分別選自於N、O及S之雜原子，且該環可任擇地被酮基(=O)取代)之苯基或咯啶基時，則該融合環之R^1基團可包含至少一個具有取代之雜原子。

上述化學式(Ia)中：

R^1是一個飽和、未飽和、或芳族C_3-C_{20}單環、雙環、或

多環(該環該環可任擇地包含至少1個選自於一個由N、O及S所構成群組之雜原子)，且R^1可任擇地被更進一步個別地取代以至少一個基團，該基團是個別選自於由下列所構成之群組：羰基、鹵素、鹵素(C_1-C_6)烷基、過鹵素(C_1-C_6)烷基、過鹵素(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、羥基、酮基、氫硫基、(C_1-C_6)烷基硫、(C_1-C_6)烷氧基、(C_5-C_{10})芳基或(C_5-C_{10})雜芳基、(C_5-C_{10})芳基氧或(C_5-C_{10})雜芳基氧、(C_5-C_{10})芳環(C_1-C_6)烷基或(C_5-C_{10})雜環(C_1-C_6)烷基、(C_5-C_{10})芳環(C_1-C_6)烷氧基或(C_5-C_{10})雜環(C_1-C_6)烷氧基、HO-(C=O)-、酯、醯胺、醚、胺基、胺基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基胺基(C_1-C_6)烷基、二(C_1-C_6)烷基胺基(C_1-C_6)烷基、(C_5-C_{10})雜環(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基-及二(C_1-C_6)烷基胺基、氰基、硝基、胺甲醯基、(C_1-C_6)烷基羰基、(C_1-C_6)烷氧基羰基、(C_1-C_6)烷基胺基羰基、二(C_1-C_6)烷基胺基羰基、(C_5-C_{10})芳基羰基、(C_5-C_{10})芳基氧羰基、(C_1-C_6)烷基碸基、及(C_5-C_{10})芳基碸基；

較佳地，R^1可任擇地被更進一步個別地取代以0-2個基團，該基團是個別選自於由下列(但不限制於該等)所構成之群組：鹵素(C_1-C_6)烷基、過鹵素(C_1-C_6)烷基、過鹵素(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_5-C_{10})芳環(C_1-C_6)烷氧基或(C_5-C_{10})雜環(C_1-C_6)烷氧基、胺基、胺基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基胺基(C_1-C_6)烷基、二(C_1-C_6)烷基胺基(C_1-C_6)烷基、以及(C_5-C_{10})雜環(C_1-C_6)烷基；

每一個R^3是個別地選自於由下列(但不限制於該等)所

構成之群組：氫、鹵素、鹵素(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、過鹵素(C_1-C_6)烷基、苯基、(C_5-C_{10})雜芳基、(C_5-C_{10})雜環、(C_3-C_{10})環烷基、羥基、(C_1-C_6)烷氧基、過鹵素(C_1-C_6)烷氧基、苯氧基、(C_5-C_{10})雜芳基-O-、(C_5-C_{10})雜環-O-、(C_3-C_{10})環烷基-O-、(C_1-C_6)烷基-S-、(C_1-C_6)烷基-SO_2-、(C_1-C_6)烷基-NH-SO_2-、O_2N-、NC-、胺基、$Ph(CH_2)_{1-6}HN$-、(C_1-C_6)烷基HN-、(C_1-C_6)烷基胺基、[(C_1-C_6)烷基]$_2$-胺基、(C_1-C_6)烷基-SO_2-NH-、胺基(C=O)-、胺基O_2S-、(C_1-C_6)烷基-(C=O)-NH-、(C_1-C_6)烷基-(C=O)-[((C_1-C_6)烷基)N]-、苯基-(C=O)-NH-、苯基-(C=O)-[((C_1-C_6)烷基)N]-、(C_1-C_6)烷基-(C=O)-、苯基-(C=O)-、(C_5-C_{10})雜芳基-(C=O)-、(C_5-C_{10})雜環-(C=O)-、(C_3-C_{10})環烷基-(C=O)-、HO-(C=O)-、(C_1-C_6)烷基-O-(C=O)-、H_2N(C=O)-、(C_1-C_6)烷基-NH-(C=O)-、[(C_1-C_6)烷基]$_2$-N-(C=O)-、苯基-NH-(C=O)-、苯基-[((C_1-C_6)烷基)N]-(C=O)-、(C_5-C_{10})雜芳基-NH-(C=O)-、(C_5-C_{10})雜環-NH-(C=O)-、(C_3-C_{10})環烷基-NH-(C=O)-及(C_1-C_6)烷基-(C=O)-O-；較佳地，R^3是氫或(C_1-C_6)烷基；更佳地，R^3是氫或甲基；

其中R^3之烷基、烯基、炔基、苯基、雜芳基、雜環、環烷基、烷氧基、苯氧基、胺基，可任擇地被至少1個取代基取代，該取代基是個別選自於由下列所構成之群組：(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、鹵素(C_1-C_6)烷基、鹵素、H_2N-、$Ph(CH_2)_{1-6}HN$-、(C_1-C_6)烷基HN-；

s是一個整數1-5；較佳地，是1-2；更佳是1；

R^4是個別地選自於由下列所構成之群組：氫、鹵素、鹵素(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、過鹵素(C_1-C_6)烷基、苯基、(C_5-C_{10})雜芳基、(C_5-C_{10})雜環、(C_3-C_{10})環烷基、羥基、(C_1-C_6)烷氧基、過鹵素(C_1-C_6)烷氧基、苯氧基、(C_5-C_{10})雜芳基-O-、(C_5-C_{10})雜環-O-、(C_3-C_{10})環烷基-O-、(C_1-C_6)烷基-S-、(C_1-C_6)烷基-S-(C_1-C_6)烷基-、(C_1-C_6)烷基-SO_2-、(C_1-C_6)烷基-NH-SO_2-、O_2N-、NC-、胺基、胺基烷基、$Ph(CH_2)_{1-6}HN$-、(C_1-C_6)烷基HN-、(C_1-C_6)烷基胺基、$[(C_1-C_6)$烷基$]_2$-胺基、(C_1-C_6)烷基-SO_2-NH-、胺基(C=O)-、胺基O_2S-、(C_1-C_6)烷基-(C=O)-NH-、(C_1-C_6)烷基-(C=O)-$((C_1-C_6)$烷基$)$-N-、苯基-(C=O)-NH-、苯基-(C=O)-$[((C_1-C_6)$烷基$)$N]-、(C_1-C_6)烷基-(C=O)-、苯基-(C=O)-、(C_5-C_{10})雜芳基-(C=O)-、(C_5-C_{10})雜環-(C=O)-、(C_3-C_{10})環烷基-(C=O)-、HO-(C=O)-、(C_1-C_6)烷基-O-(C=O)-、H_2N(C=O)-、(C_1-C_6)烷基-NH-(C=O)-、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$-N-(C=O)-、苯基-NH-(C=O)-、苯基-$[((C_1-C_6)$烷基$)$-N]-(C=O)-、(C_5-C_{10})雜芳基-NH-(C=O)-、(C_5-C_{10})雜環-NH-(C=O)-、(C_3-C_{10})環烷基-NH-(C=O)-、(C_1-C_6)烷基-(C=O)-O-、(C_1-C_6)烷基-(C=O)-NH-(C_1-C_6)烷基-、(C_1-C_6)烷基-NH-(C=O)-(C_1-C_6)烷基、及(C_1-C_6)烷基-(C=O)-(C_1-C_6)烷基；較佳地，R^4是氫、(C_1-C_6)烷基、過鹵素(C_1-C_6)烷基、苯基、(C_1-C_6)烷基-S-(C_1-C_6)烷基-、(C_5-C_{10})雜芳基、(C_3-C_{10})環烷基、胺基烷基、胺基(C=O)-、(C_1-C_6)烷基-(C=O)-NH-(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷基-NH-(C=O)-(C_1-C_6)烷

基；更佳地，R^4是氫、甲基、t-丁基、三氟甲基、酚、異丙基、噻唑、環丙烷、或$H_2N(C=O)$-或甲醇；

其中R^4之烷基、烯基、炔基、苯基、雜芳基、雜環、環烷基、烷氧基、苯氧基、胺基，可任擇地被至少1個取代基取代，該取代基是個別地選自於由下列所構成之群組：(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、鹵素(C_1-C_6)烷基、鹵素、H_2N-、NC-、HO-、$Ph(CH_2)_{1-6}HN$-、(C_1-C_6)烷基HN-、(C_5-C_{10})雜芳基及(C_5-C_{10})雜環；較佳是鹵素、NC-、(C_5-C_{10})雜芳基；

R^6是個別地選自於由下列所構成之群組：氫、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、苯基、(C_5-C_{10})雜芳基、(C_5-C_{10})雜環、(C_3-C_{10})環烷基、(C_1-C_6)烷基-(SO_2)-、(C_1-C_6)烷基-(SO_2)-(C_1-C_6)烷基、苯基-(SO_2)-、H_2N-(SO_2)-、(C_1-C_6)烷基-NH-(SO_2)-、(C_1-C_6)烷基-(SO_2)-NH-(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基-NH-(SO_2)-(C_1-C_6)烷基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2N$-(SO_2)-、苯基-NH-(SO_2)-、$($苯基$)_2N$-(SO_2)-、(C_1-C_6)烷基-(C=O)-、(C_1-C_6)烷基-(C=O)-(C_1-C_6)烷基、苯基-(C=O)-、(C_5-C_{10})雜芳基-(C=O)-、(C_5-C_{10})雜環-(C=O)-、(C_3-C_{10})環烷基-(C=O)-、(C_3-C_{10})環烷基-(C=O)-(C_3-C_{10})環烷基、(C_1-C_6)烷基-O-(C=O)-、(C_5-C_{10})雜環-O-(C=O)-、(C_3-C_{10})環烷基-O-(C=O)-、H_2N-(C=O)-、(C_1-C_6)烷基-NH-(C=O)-、(C_1-C_6)烷基-NH-(C=O)-(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基-(C=O)-NH-(C_1-C_6)烷基、苯基-NH-(C=O)-、(C_5-C_{10})雜芳基-NH-(C=O)-、(C_5-C_{10})雜環-NH-(C=O)-、(C_3-C_{10})環烷基-NH-(C=O)-、(C_3-C_{10})環烷基-NH-(C=O)-(C_3-C_{10})環烷基、

$(C_3$-$C_{10})$環烷基-(C=O)-NH-$(C_3$-$C_{10})$環烷基、$((C_1$-$C_6)$烷基$)_2$N-(C=O)-、(苯基$)_2$N-(C=O)-、苯基-[$(C_1$-$C_6)$烷基)]-N-(C=O)-、$(C_5$-$C_{10})$雜芳基-[$(C_1$-$C_6)$烷基)-N]-(C=O)-、$(C_5$-$C_{10})$雜環-[$(C_1$-$C_6)$烷基)]-N-(C=O)-、以及$(C_3$-$C_{10})$環烷基-[$(C_1$-$C_6)$烷基)]-N-(C=O)-；較佳地，R^6是H、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_3$-$C_{10})$環烷基、$(C_1$-$C_6)$烷基-(SO_2)-$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷基-(SO_2)-NH-$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷基-NH-(SO_2)-$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷基-(C=O)-$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_3$-$C_{10})$環烷基-(C=O)-$(C_3$-$C_{10})$環烷基、$(C_1$-$C_6)$烷基-NH-(C=O)-$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷基-(C=O)-NH-$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_3$-$C_{10})$環烷基-NH-(C=O)-$(C_3$-$C_{10})$環烷基、或$(C_3$-$C_{10})$環烷基-(C=O)-NH-$(C_3$-$C_{10})$環烷基；

其中R^6之烷基、烯基、炔基、苯基、苄基、雜芳基、雜環、環烷基、烷氧基、苯氧基、胺基，可任擇地被至少1個取代基取代，該取代基是個別地選自於由下列所構成之群組：鹵素、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_2$-$C_6)$烯基、$(C_2$-$C_6)$炔基、過鹵素$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_3$-$C_{10})$環烷基、苯基、苄基、$(C_5$-$C_{10})$雜芳基、$(C_5$-$C_{10})$雜環、$(C_1$-$C_6)$烷基-SO_2-、甲醯基、NC-、$(C_1$-$C_6)$烷基-(C=O)-、$(C_3$-$C_{10})$環烷基-(C=O)-、苯基-(C=O)-、$(C_5$-$C_{10})$雜環-(C=O)-、$(C_5$-$C_{10})$雜芳基-(C=O)-、HO-(C=O)-、$(C_1$-$C_6)$烷基-O-(C=O)-、$(C_3$-$C_{10})$環烷基-O-(C=O)-、$(C_5$-$C_{10})$雜環-O-(C=O)-、$(C_1$-$C_6)$烷基-NH-(C=O)-、$(C_3$-$C_{10})$環烷基-NH-(C=O)-、苯基-NH-(C=O)-、$(C_5$-$C_{10})$雜環-NH-(C=O)-、$(C_5$-$C_{10})$雜芳基

460

-NH-(C=O)-、((C$_1$-C$_6$)烷基)$_2$-N-(C=O)-、苯基-[((C$_1$-C$_6$)烷基)$_2$-N]-(C=O)-、羥基、(C$_1$-C$_6$)烷氧基、過鹵素(C$_1$-C$_6$)烷氧基、(C$_3$-C$_{10}$)環烷基-O-、苯氧基、(C$_5$-C$_{10}$)雜環-O-、(C$_5$-C$_{10}$)雜芳基-O-、(C$_1$-C$_6$)烷基-(C=O)-O-、(C$_3$-C$_{10}$)環烷基-(C=O)-O-、苯基-(C=O)-O-、(C$_5$-C$_{10}$)雜環-(C=O)-O-、(C$_5$-C$_{10}$)雜芳基-(C=O)-O-、O_2N-、胺基、(C$_1$-C$_6$)烷基胺基、((C$_1$-C$_6$)烷基)$_2$-胺基、甲醯胺基、(C$_1$-C$_6$)烷基-(C=O)-NH-、(C$_3$-C$_{10}$)環烷基-(C=O)-NH-、苯基-(C=O)-NH-、(C$_5$-C$_{10}$)雜環-(C=O)-NH-、(C$_5$-C$_{10}$)雜芳基-(C=O)-NH-、(C$_1$-C$_6$)烷基-(C=O)-[((C$_1$-C$_6$)烷基)N]-、苯基-(C=O)-[((C$_1$-C$_6$)烷基)N]-、(C$_1$-C$_6$)烷基-SO_2NH-、(C$_3$-C$_{10}$)環烷基-SO_2NH-、苯基-SO_2NH-、(C$_5$-C$_{10}$)雜環-SO_2NH-、及(C$_5$-C$_{10}$)雜芳基-SO_2NH-；較佳地，R^6是被0-2個基團取代，該基團是個別選自於由(C$_1$-C$_6$)烷基及(C$_3$-C$_{10}$)環烷基所構成之群組。

其中R^6之苯基或雜芳基基團，可更進一步任擇地被至少1個取代基取代，該取代基是個別選自於由下列所構成之群組：鹵素、(C$_1$-C$_6$)烷基、(C$_1$-C$_6$)烷氧基、過鹵素(C$_1$-C$_6$)烷基及過鹵素(C$_1$-C$_6$)烷氧基，

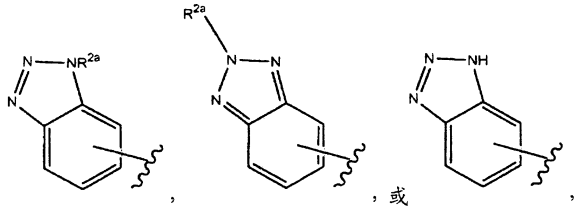
但有條件是：當R^4被1個苯基基團取代時，則(a) R^1不為萘基、恩基或苯基，且(b)設若R^1融合一個5-7員芳環或非芳環(其中該環可任擇地包含至少3個分別選自於N、O及S之雜原子)時，則該融合環之R^1基團為被取代基取代之基團；且

但有條件是：當R^4是氫時，則(a) R^1不為萘基或苯基，

且(b)設若R^1融合一個5-7員芳環或非芳環(其中該環可任擇地包含至少3個分別選自於N、O及S之雜原子)時，則該融合環之R^1基團為被取代基取代之基團；且

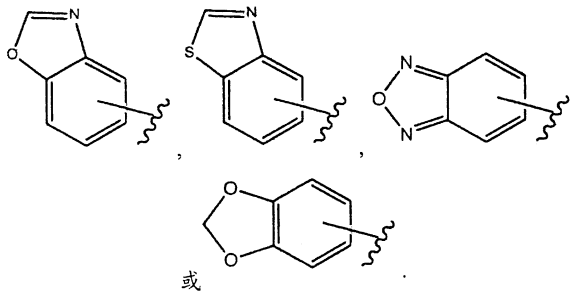
但有條件是：當R^4不是氫或被取代之苯基時，則(a) R^1不為萘基、恩基或苯基，且(b)設若R^1是一個融合一個5-7員芳環或非芳環(其中該環可任擇地包含至少3個分別選自於N、O及S之雜原子，且該環可任擇地被酮基(=O)取代)之苯基或咯啶基時，則該融合環之R^1基團可包含至少一個具有取代之雜原子。

於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述為：



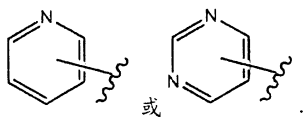
其中R^{2a}係如下文所述。

於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述為：



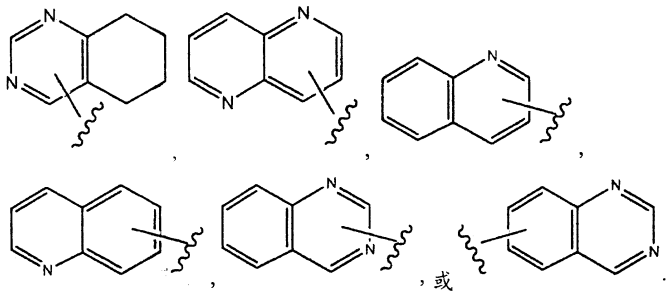
於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述為：

462



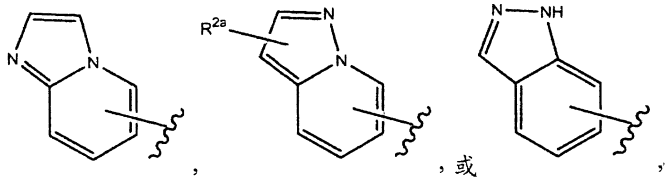
或

於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述為：



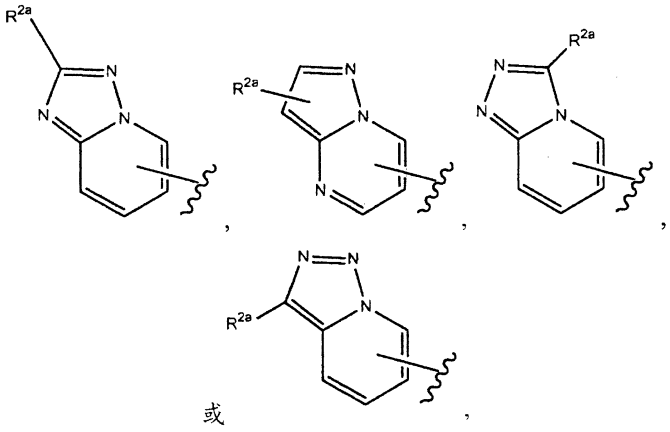
，或

於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述為：



其中R^{2a}係如下文所述。

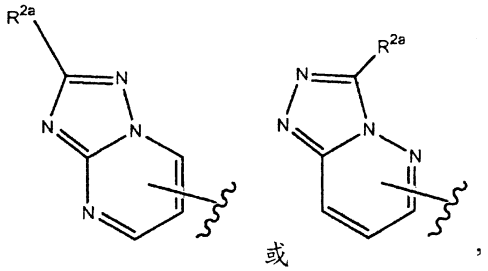
於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述為：



其中R^{2a}係如下文所述。

於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文

所述為：

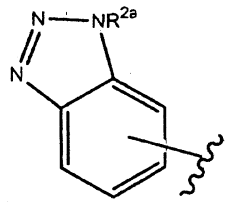


或

其中R^{2a}係如下文所述。

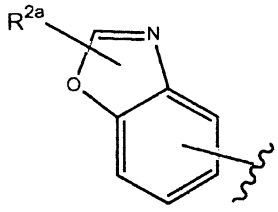
上述每一個R^1可任擇地更進一步被1個R^{2a}基團取代，其中R^{2a}係如下文所述。

於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述為：

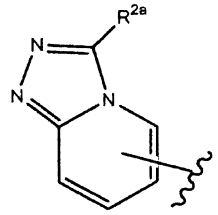


其中R^{2a}係如下文所述。

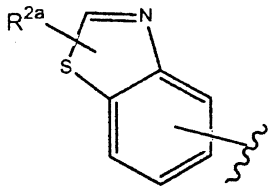
於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述為：



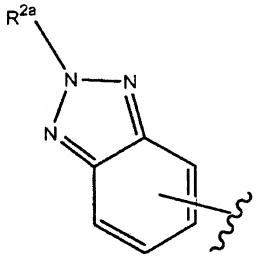
於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述為：



於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述為：

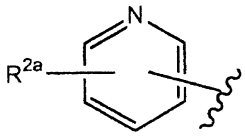


於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述為：

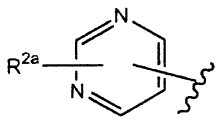


其中R^{2a}係如下文所述。

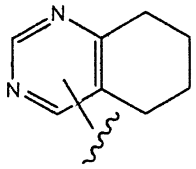
於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述為：



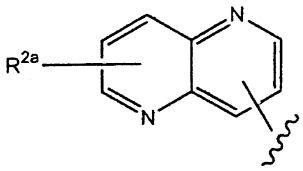
於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述為：



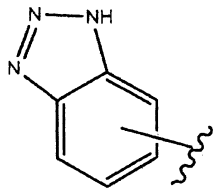
於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述為：



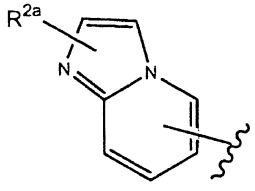
於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述為：



於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述為：

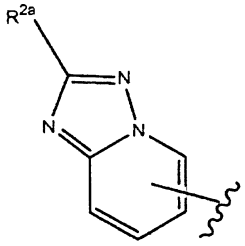


於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述為：



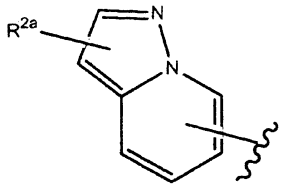
於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述為：

466



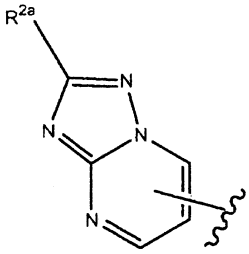
其中R^{2a}係如下文所述。

於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述為：



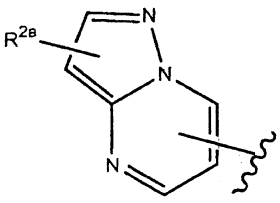
其中R^{2a}係如下文所述。

於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述為：



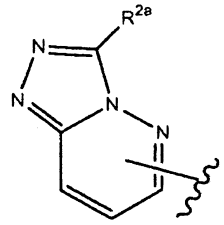
其中R^{2a}係如下文所述。

於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述為：



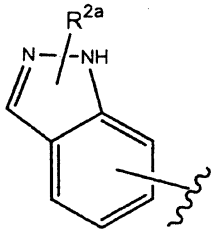
其中R^{2a}係如下文所述。

於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述為：

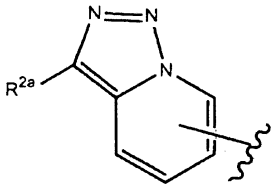


其中R^{2a}係如下文所述。

於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述為：

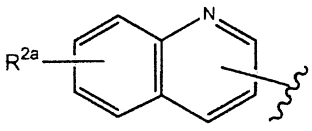


於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述為：



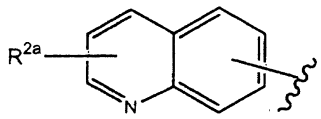
其中R^{2a}係如下文所述。

於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述為：

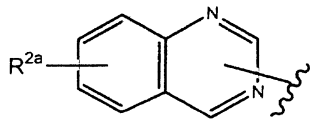


於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文

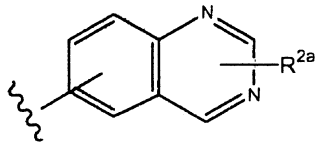
所述為：



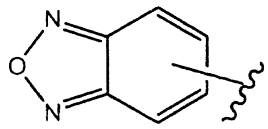
於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述為：



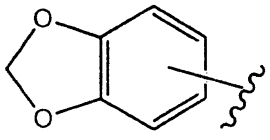
於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述為：



於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述為：

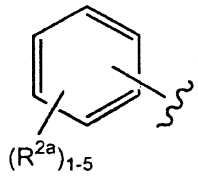


於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述為：



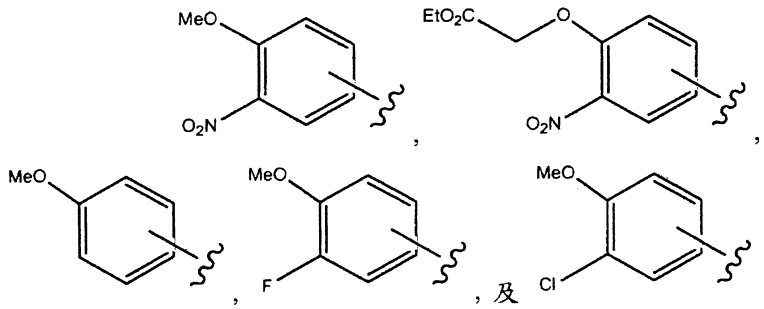
於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文

所述為：



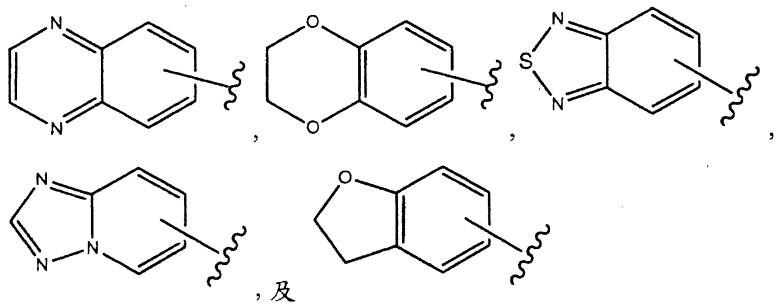
其中R^{2a}係如下文所述，且不適用該等但有條件。

於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述，且係選自於由下列所構成之群組為：



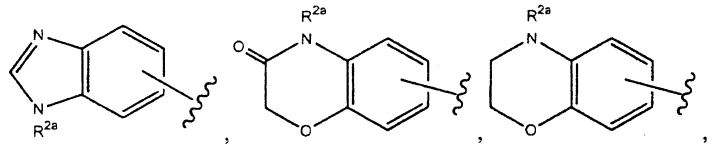
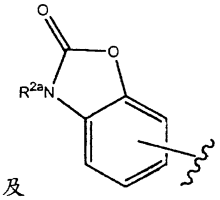
，且不適用該等但有條件。

於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述，且係選自於由下列所構成之群組為：



，且不適用該等但有條件。

於另一個本發明具體例中，化學式(Ia)之R^1，係如上文所述，且係選自於由下列所構成之群組為：

及

，其中R^{2a}係如下文所述，且不適用該等但有條件。

本發明亦提供一種包含本發明化合物與一種藥學上可接受載體之藥學組成物。

本發明亦提供一種製備一種本發明化合物的方法。

本發明將更進一步提供一種防制或治療一種於一動物或人體中與TGF有關病狀的方法，該方法包含步驟：將至少一種本發明化合物之一有效劑量投藥至該蒙受與TGF有關病狀之動物或人體。

本發明將更進一步提供該使用一種一種本發明化合物，來防制或治療一種於一動物或人體中與TGF有關病狀的醫療法。

定義

當被使用於本案時，該介係詞“一個”或“一種”是意指該指稱物之單數與複數形式。

當被使用於本案時，該術語“烷基”以及於本案中該居於其他基團內之烷基部分(例如：烷氧基)，係意指一直鏈或支鏈飽和碳氫化合物(例如：甲基、乙基、n-丙基、異丙基、n-丁基、異-丁基、二級-丁基、三級-丁基)。

當被使用於本案時，該術語“環烷基”是意指單環或雙

環之碳環(例如：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環戊烯基、環己烯基、環庚[2.2.1]基、環辛[3.2.1]基、及雙環[5.2.0]壬基)。

當被使用於本案時，該術語“鹵素”或“鹵化物”是意指包含：氟、氯、溴、或碘、或者氟化物、氯化物、溴化物、或碘化物。

當被使用於本案時，該術語“鹵素-取代烷基”或“鹵烷基”是意指如上述之一種被一個或數個如上述鹵素取代之烷基，其包含(但不限制於)：氯甲基、二氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、以及2,2,2-三氯乙基。

當被使用於本案時，該術語“過鹵素烷基”是意指如上述之一種烷基，其中該烷基基團之每一個氫被一個如上述之“鹵素”或“鹵化物”取代。

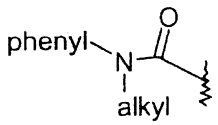
當被使用於本案時，該術語“烯基”係意指一直鏈或支鏈碳氫鏈基團，其包含至少兩個碳原子及至少一個雙鍵。實例包含(但不限制於)：乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、異丙烯基、2-甲基-丙烯基、1-丁烯基、及2-丁烯基。

當被使用於本案時，該術語“炔基”係意指一具有至少一個參鍵之直鏈或支鏈碳氫鏈基團，其包含(但不限制於)：乙炔基、丙炔基、及丁炔基。

當被使用於本案時，該術語“羰基”係意指一個>C=O基團。烷氧羰基胺基(例如：烷氧(C=O)-NH-)是意指一個烷基胺基甲酸基團。該羰基基團亦等同本案所定義之(C=O)。

當被使用於本案時，該術語“苯基-[(烷基)-N]-(C=O)-”

係意指該化學式



之一個N,N'-雙取代醯胺基團。

當被使用於本案時，該術語"芳基"係意指一個芳族基團，例如：苯基、萘基、四氫萘基及氫茚基。

術語"芳基"係意指一個包含至少1個選自於N、O及S之雜原子的芳族環基團。例如雜芳基基團包含(但不限制於)：咯啶基、咯咁基、嘧啶基、榕咁基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、咯咯基、噁唑基(例如：1,3-噁唑基、1,2-噁唑基)、噻唑基(例如：1,2-噻唑基、1,3-噻唑基)、咯唑基、三唑基(例如：1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基)、噁二唑基(例如：1,2,3-噁二唑基)、噻二唑基(例如：1,3,4-噻二唑基)、喹啉基、異喹啉基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、及引朵基。

術語"雜環"係意指一個包含至少1個選自於N、O及S之雜原子之飽和或未飽和C_3-C_{20}單環-、雙環-或多環基團。雜環基團之實例包含(但不限制於)：吖丁啶基、四氫呋喃基、咪唑啉基、咯咯啶基、六氫咯啶基、六氫咯咁基、噁唑啶基、噻唑啶基、榕咁啶基、硫代嗎啉基、四氫噻咁基、四氫噻啶基、嗎啉基、氧雜環丁烷基、四氫二咁基、噁咁基、噁噻咁基、引朵啉基、異引朵啉基、醌啶基、金剛烷基、異金剛烷基、苯并噁咁基、及類似者。單環飽和或未飽和系統之實例為：四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、咪唑啶-1-基、咪唑啶-2-基、咪唑啶-4-基、咯咯啶-1-基、咯咯啶-2-

基、咯咯啶-3-基、六氫咯啶-1-基、六氫咯啶-2-基、六氫咯啶-3-基、六氫咯咁-1-基、六氫咯咁-2-基、六氫咯咁-3-基、1,3-噁唑啶基、異噻唑啶、1,3-噻唑啶-3-基、1,2-咯咯啶-2-基、1,3-咯咯啶-1-基、硫代嗎啉-基、1,2-四氫噻咁-2-基、1,3-四氫噻咁-3-基、四氫噻咁-基、嗎啉-基、1,2-四氫二咁-2-基、1,3-四氫二咁-1-基、1,4-噁咁-2-基、及1,2,5-噁噻咁-4-基。

當被使用於本案時，該術語“藥學上可接受之酸添加鹽”係意指無毒性酸添加鹽，意即衍生自藥學上可接受之陰離子鹽，例如：氯化氫、溴化氫、碘化氫、硝酸鹽、硫酸鹽、亞硫酸鹽、磷酸鹽、酸性硫酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酸性檸檬酸鹽、酒石酸鹽、酒石酸氫鹽、琥珀酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、沙卡啉酸鹽、苯甲酸鹽、甲基磺酸鹽、乙基磺酸鹽、p-甲苯磺酸鹽、及二氫萘酸鹽[1,1'-伸甲基-二-(2-羥基-3-萘酸鹽)]。

當被使用於本案時，該術語“藥學上可接受之鹼添加鹽”係意指無毒性鹼添加，意即衍生自藥學上可接受陽離子鹽，例如：鹼金屬陽離子(例如：鉀與鈉)及鹼土金屬陽離子(例如：鈣與鎂)、銨或水溶性胺添加鹽(例如：N-甲基葡萄糖胺基-美谷胺(meglumine))、以及低分子量烷之銨鹽及其他藥學上可接受之有機胺的鹼性鹽。

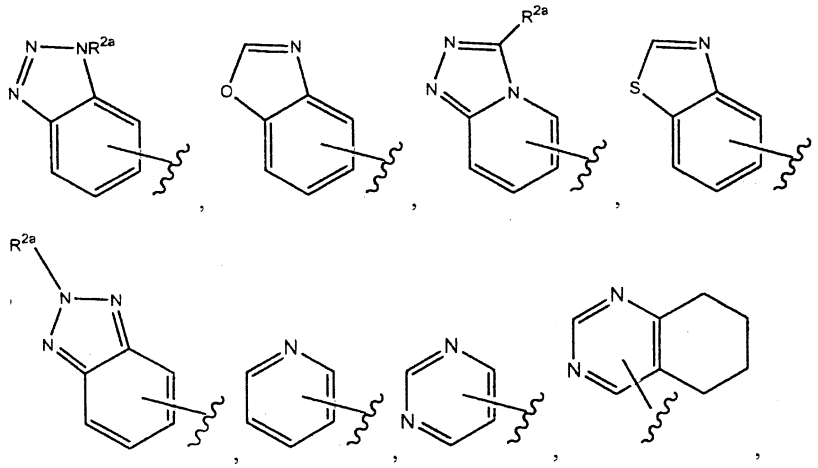
當被使用於本案時，該術語“適合之取代基”或“被取代”係意指一個化學或藥學上可接受之官能基基團，意即一個不會逆止本發明化合物之抑制及/或治療活性的基團。此

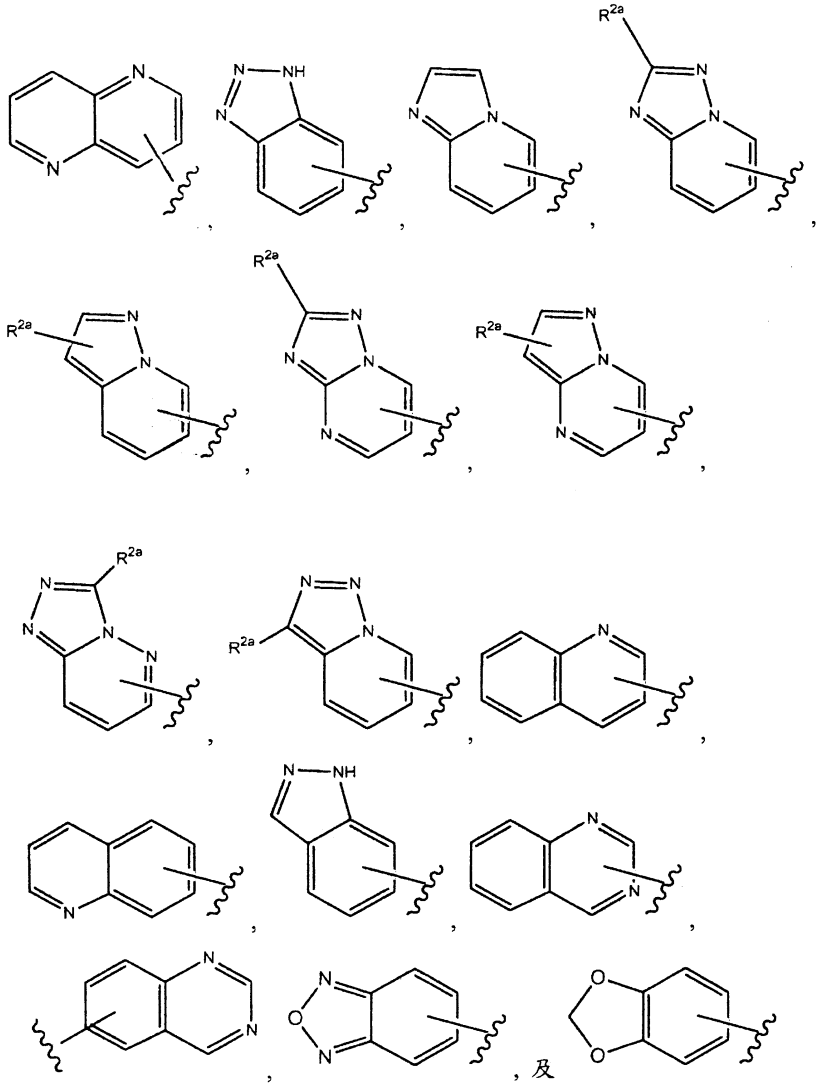
種適合的取代基會被那些熟習此項技藝人士例行地選用。適合取代基的實例包含(但不限制於)：羰基、鹵素、鹵烷基、過氟烷基、過氟烷氧基、烷基、烯基、炔基、羥基、酮基、氫硫基、烷基硫、烷氧基、芳基或雜芳基、芳氧基或雜芳氧基、芳烷基或雜芳烷基、芳烷氧基或雜芳烷氧基、HO-(C=O)-、酯、醯胺、醚、胺基、烷基及二烷基胺基、氰基、硝基、胺甲醯基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、芳基羰基、芳基氧羰基、烷基碸基、芳基碸基、及類似者。那些熟習此項技藝人士可瞭解：許多取代基可以被額外的取代基取代。

當被使用於本案時，該術語與TGF有關之病狀”係意指任何一種受TGF-β產生所影響之疾病狀態。

當被使用於本案時，該術語“Ph”係意指苯基。

當被使用於本案時，該術語“一個可任擇地包含至少1個雜原子之飽和、未飽和或芳族C_3-C_{20}單環-、雙環-、或多環”係意指(但不限制於)：





其中R^{2a}是個別地選擇自於由下列所構成之群組：$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_2\text{-}C_6)$烯基、$(C_2\text{-}C_6)$炔基、$(C_3\text{-}C_{10})$環烷基、$(C_5\text{-}C_{10})$芳基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基芳基、胺基、羰基、羧基、$(C_2\text{-}C_6)$酸、$(C_1\text{-}C_6)$酯、$(C_5\text{-}C_{10})$雜芳基、$(C_5\text{-}C_{10})$雜環基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、硝基、鹵素、羥基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基$(C_1\text{-}C_6)$酯、以及該等被描述於美國專利申請案編號：10/094,717、10/094,760、10/115,952，其等以其全部內容在此併入本案作為參考資料；且其中其中R^{2a}之烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、胺基、酸、酯、雜芳基、雜環基、及烷氧基，可任擇地被

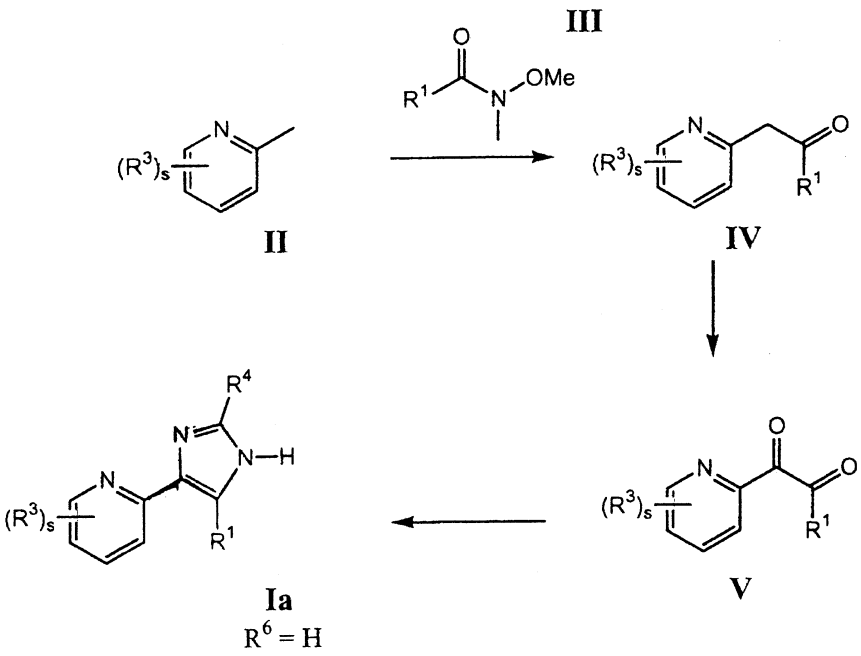
至少1個取代基取代，該取代基是個別選自於由下列所構成之群組：鹵素、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_2\text{-}C_6)$烯基、$(C_2\text{-}C_6)$炔基、過鹵素$(C_1\text{-}C_6)$烷基、苯基、$(C_3\text{-}C_{10})$環烷基、$(C_5\text{-}C_{10})$雜芳基、$(C_5\text{-}C_{10})$雜環基、甲醯基、NC-、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-(C=O)-、苯基-(C=O)-、HO-(C=O)-、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-O-(C=O)-、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-NH-(C=O)-、$((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$-N-(C=O)-、苯基-NH-(C=O)-、苯基-[$((C_1\text{-}C_6)$烷基$)$-N]-(C=O)-、O_2N-、胺基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基、$[(C_1\text{-}C_6)$烷基$]_2$-胺基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-(C=O)-NH-、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-(C=O)-[$((C_1\text{-}C_6)$烷基$)$-N]-、苯基-(C=O)-NH-、苯基-(C=O)-[$((C_1\text{-}C_6)$烷基$)$-N]-、H_2N-(C=O)-NH-、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-HN-(C=O)-NH-、$((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$N-(C=O)-NH-、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-HN-(C=O)-[$((C_1\text{-}C_6)$烷基$)$-N]-、$((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$N-(C=O)-[$((C_1\text{-}C_6)$烷基$)$-N]-、(苯基$)_2$N-(C=O)-NH-、苯基-HN-(C=O)-[$((C_1\text{-}C_6)$烷基$)$-N]-、(苯基$)_2$N-(C=O)-[$((C_1\text{-}C_6)$烷基$)$-N]-、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-O-(C=O)-NH-、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-O-(C=O)-[$((C_1\text{-}C_6)$烷基$)$-N]-、苯基-O-(C=O)-NH-、苯基-O-(C=O)-[(烷基)-N]-、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-SO_2NH-、苯基-SO_2NH-、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-SO_2-、苯基-SO_2-、羥基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、過鹵素$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、苯氧基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-(C=O)-O-、$(C_1\text{-}C_6)$酯-$(C_1\text{-}C_6)$烷基-O-、苯基-(C=O)-O-、H_2N-(C=O)-O-、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-HN-(C=O)-O-、$((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$N-(C=O)-O-、苯基-HN-(C=O)-O-、及(苯基$)_2$N-(C=O)-O-。

【實施方式】

下列反應設計係闡釋本發明化合物之製備。一個本發

明化合物可藉由類似那些於美國專利申請案編號：10/094,717、10/094,760、10/115,952以及WO 02/40476所述之方法來予以製備。除非另有指明，於下列反應設計與論述之R^1、R^3、R^4、R^6及s皆如上文所定義。

設計1



設計1為該具有化學式(Ia)之化合物的製備方法，其中R^6=H。參照設計1來看，一個具有化學式(IV)之化合物是製備自一個具有化學式(II)之化合物，其係於一個大約-60℃之溫度下，以一種鹼(例如：丁基鋰)來處理，歷時一段大約90分鐘之時間，繼之緩慢添加一種配於一極性非質子性溶劑之具有化學式(III)之醯胺(該醯胺為商業上可購得或參照如下文所述之製備B來予以製備)。前述反應可被進行於一個居於由大約-78℃至大約0℃之溫度下(較佳是大約-20℃)，歷時一段由大約1小時至大約10小時之時間(較佳是歷時大約3小時)。

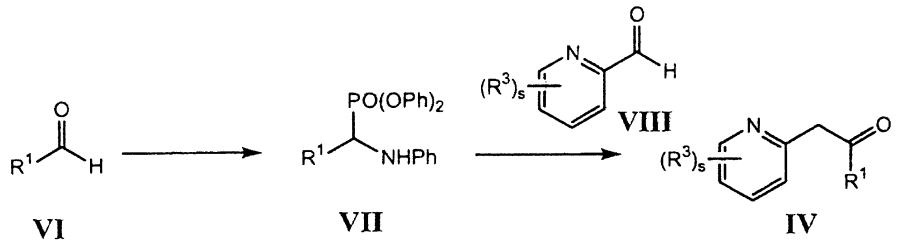
可選擇性地，該具有化學式(Ia)之化合物的製備可參照Davies, I. W.; Marcoux, J.-F.; Corley, E. G.; Journet, M; Cai, D.-W; Palucki, M.; Wu, J.; Larsen, R. D.; Rossen, K.; Pye, P.J.; DiMichele, L.; Dormer, P.; Reider, P.J.; J. Org. Chem., Vol.65,pp.8415-8420(2000)之方法。

一個具有化學式(V)之化合物是藉由與一種配於一種極性質子性溶劑之氧化劑反應，來予以製備自一個具有化學式(IV)之化合物。適合之氧化劑包含：溴化氫、乙酸亞銅、咯啶胺基甲醯氯(PCC)、及四丙基銨 過釕酸鹽/N-甲基 嗎啉-N-氧化物(TPAP/NMO)，較佳是乙酸亞銅。適合的溶劑包含乙酸及二甲亞碸。上述反應可以於無溶劑或一種溶劑存在下進行，該溶劑例如：醇(例如：甲醇、乙醇或丁醇)及乙酸。上述反應之進行可以於一個由大約20℃至大約80℃之溫度下，歷時一段由大約15分鐘至大約4小時之時間。較佳地，該反應之進行是在無溶劑下，於60℃進行大約3小時。

一個具有化學式(Ia)之化合物可以在一種氨源存在下，藉由與R^4-(C=O)H反應，來予以製備自一個具有化學式(V)之化合物。適合之氨源包含：三氟乙酸銨、氨、及乙酸銨，較佳是乙酸銨。上述反應可以於無溶劑或一種溶劑存在下進行，該溶劑例如：醇(例如：甲醇、乙醇或丁醇)及乙酸。上述反應之進行可以於一個由大約20℃至大約80℃之溫度下，歷時一段由大約15分鐘至大約4小時之時間。較佳地，該反應之進行是在無溶劑下，於60℃進行大約2小時。

可選擇性地，一個具有化學式(Ia)之化合物可參照WO 02/40476所述之方法來予以製備。

設計2



設計2為該具有化學式(IV)之化合物的製備方法，該化合物為製備該具有化學式(Ia)之化合物的中間物。參照設計2來看，自一個具有化學式(VI)之醛，來製備一個具有化學式(VII)之化合物，是以一種配於一極性溶劑之芳族胺(例如：苯胺)來做為第一個處理。適合的溶劑包含：以醋酸乙酯、乙酸異丙酯或四氫呋喃，較佳是乙酸異丙酯。所產生之反應混合物被加熱至一個大約50℃至大約100℃之溫度，較佳是大約60℃，然後以磷酸二苯基醚緩慢處理。維持該反應混合物之溫度，歷時一段大約30分鐘至大約3小3之時間，其後予以冷卻至周遭溫度過夜。

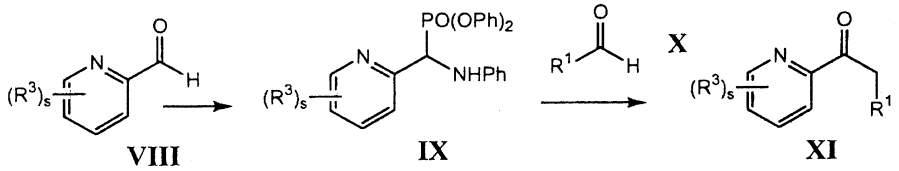
一個具有化學式(IV)之化合物可以於一種配於極性溶劑之鹼(例如：n-丁氧化鉀)存在下，藉由與一個具有化學式(VIII)之醛反應，來予以製備自一種具有化學式(VII)之化合物。適合之氨源包含：三氟乙酸銨、氨、及乙酸銨，較佳是乙酸銨。適合供用於上述反應之溶劑包含：醋酸乙酯、乙酸異丙酯或四氫呋喃，較佳是一個由四氫呋喃與乙酸異丙酯所構成之混合物。上述反應之進行可以於一個由大約0

℃至大約100℃之溫度下，較佳是大約22℃(周遭溫度)，歷時一段由大約30分鐘至大約5小時之時間，較佳是大約2小時。其後以酸(例如：氫氯酸)處理所產生之反應混合物，歷時一段由大約30分鐘至大約5小時之時間，較佳是大約1小時。

該具有化學式(VI)之化合物可參照如下文所述之製備A來予以製備。該具有化學式(VI)之化合物的製備亦可參照Davies, I. W.; Marcoux, J.-F.; Corley, E. G.; Journet, M; Cai, D.-W; Palucki, M.; Wu, J.; Larsen, R. D.; Rossen, K.; Pye, P.J.; DiMichele, L.; Dormer, P.; Reider, P.J.; J. Org. Chem., Vol.65,pp.8415-8420(2000)之方法。

一個具有化學式(VIII)之化合物可參照如下文所述之製備D來予以製備。

設計3



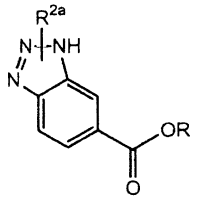
設計3為該具有化學式(XI)之化合物的製備方法，該化合物為製備該具有化學式(Ia)之化合物的中間物。參照設計3來看，一個具有化學式(IX)之化合物是以類似於上述設計2自一個具有化學式(VI)之化合物製備一個具有化學式(VII)之化合物的步驟，來予以製備自一個具有化學式(VIII)之咯啶醛。一個具有化學式(VIII)之化合物可參照如下文所述之製備D來予以製備。

一個具有化學式(IX)之化合物之製備，是藉由於類似諸等上述設計2自一個具有化學式(IV)之化合物製備一個具有化學式(VII)之化合物的條件下，令一個具有化學式(IX)之化合物與一個具有化學式(X)之化合物反應。

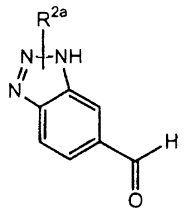
可選擇性地，該具有化學式(XI)之化合物的製備亦可參照Davies, I. W.; Marcoux, J.-F.; Corley, E. G.; Journet, M; Cai, D.-W; Palucki, M.; Wu, J.; Larsen, R. D.; Rossen, K.; Pye, P.J.; DiMichele, L.; Dormer, P.; Reider, P.J.; J. Org. Chem., Vol.65,pp.8415-8420(2000)之方法。

一個具有化學式(XI)之化合物可以藉由類似於諸等設計1之方法，來予以轉化為一個具有化學式(Ia)之化合物，設計1是自化合物(IV)轉化為化合物(V)，再自化合物(V)轉化為具有化學式(Ia)之化合物。

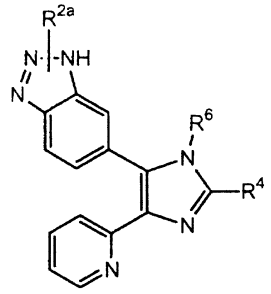
設計4



XII

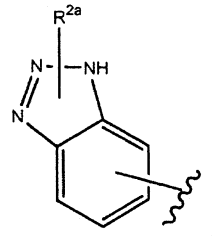


XIII



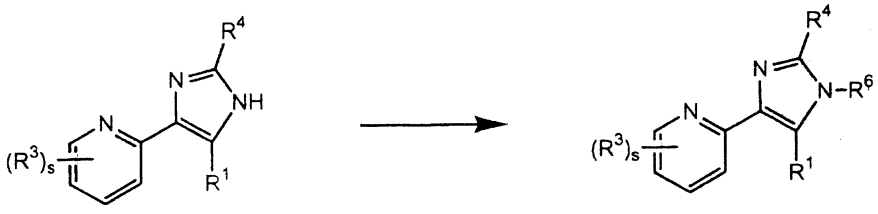
(Ia)

設計4為該具有化學式(Ia)之化合物的製備方法，其中R^1是



參照設計4來看，諸等具有化學式(XIII)之化合物是製備自具有化學式(XII)之化合物，該具有化學式(XII)之化合物可商業上可購得，或者參照下述該供用以製備化合物(XVI)之製備A或製備C來予以製備，二者將被列述於下。於設計4中，該具有化學式(Ia)之化合物是參照設計1所述之步驟，來予以製備自化合物(XIII)。

設計5



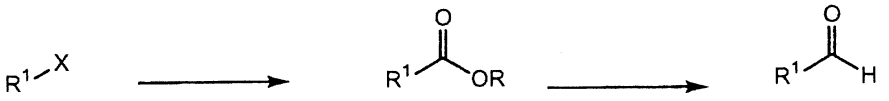
(Ia)
R^6=H

Ia
$R^6 \neq H$

設計5為該具有化學式(Ia)之化合物的製備方法，其中

R^6不是H。參照設計5來看，此種具有化學式(XIII)之化合物之製備，是於一種鹼及一種溶劑存在下，以一種具有化學式R^6L'之烷化試劑(其中L'是鹵素或其他離去基團，例如：甲基磺醯基)，來與一個具有化學式(Ia)之化合物(其中R^6是H)反應。適合之鹼包含氫化鈉及碳酸銫。適合之溶劑包含二甲基亞碸及N,N-二甲基甲醯胺。上述反應被進行於一個由大約0℃至大約30℃之溫度下，較佳是大約22℃，歷時一段由大約10分鐘至大約2小時之時間，較佳是大約1小時。一個具有化學式(Ia)之化合物(其中R^6是H)則參照上述設計1來予以製備。

製備A



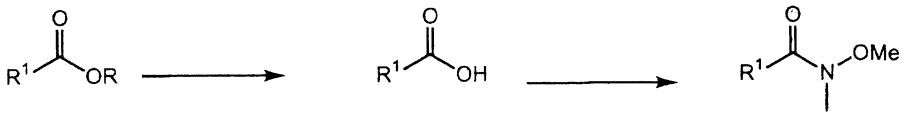
XV **XVI** **VI**

製備A為該具有化學式(VI)之化合物的製備方法，該具有化學式(VI)之化合物為製備該等分別於設計2及設計3中具有化學式(VIII)及(XI)之化合物之有用的中間物。於製備A中，R是簡單的烷基基團，例如：甲基或乙基。參照製備A來看，具有化學式(XVI)之化合物是藉由一種烷氧基羰基反應來予以製備自一種具有化學式(XV)之化合物(其中X是氯或溴)。適合的條件包含：於一個大約0℃之溫度下，以配於一種溶劑(例如：四氫呋喃)之丁基鋰進行金屬-鹵素交換，歷時一段大約30分鐘之時間，繼之於一個大約0℃之溫度下添加氯甲酸乙酯，其後於大約50℃下，歷時一段大約

2.4小時之時間。

該具有化學式(VI)之化合物是藉由包含兩個步驟的方法來予以製備自一種具有化學式(XVI)之化合物。首先，該具有化學式(XVI)之化合物被處理以一種配於一種適合溶劑之還原試劑。適合之還原試劑包含：配於四氫呋喃之硼氫化鋰、硼氫化鈉、氫化鋁鋰、及硼烷。適合之溶劑包含：甲醇、乙醇、四氫呋喃、二乙醚、及環氧己烷。上述反應被進行於一個大約0℃至大約100℃之溫度下，較佳是大約65℃，歷時一段大約10分鐘至大約1小時之時間，較佳是大約30分鐘。其後以一種氧化劑處理，將所產生之一級醇氧化為該對應之具有化學式(VI)之醛，該氧化劑例如：N-甲基 嗎啉 n-氧化物/tpap、迪馬汀(Dess-Martin)試劑、PCC或草醯氯-DMSO，較佳是配於適合溶劑之草醯氯-DMSO。可供用於上述反應之適合的溶劑包含氯仿、四氫呋喃、或二氯甲烷。上述反應被進行於一個大約-78℃至大約22℃之溫度下，歷時一段大約15分鐘至大約3小時之時間，較佳是1小時。

製備B

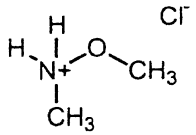


XVII **XVIII** **III**

製備B為該具有化學式(III)之化合物的製備方法，該具有化學式(VI)之化合物為可供用於設計1製備具有化學式(Ia)之化合物的中間物。於製備B中，R是簡單的烷基基團，

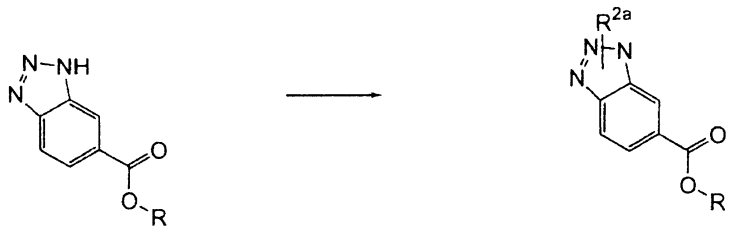
例如：甲基或乙基。參照製備B來看，具有化學式(XVIII)之化合物是藉由以一種配於極性質子溶劑之鹼(例如：氫氧化鋰)處理，來予以製備自一種具有化學式(XVII)之化合物，該具有化學式(XVII)之化合物製備可參照上述製備A之步驟，或者商業上可購得。適合之溶劑包含：甲醇、乙醇、及水。上述反應被進行於一個大約0℃至大約30℃之溫度下，較佳是大約22℃(室溫)，歷時一段大約15分鐘至大約3小時之時間，較佳是大約1小時。

具有化學式(III)之化合物是藉由與一種適合的活化試劑及一種具有化學式



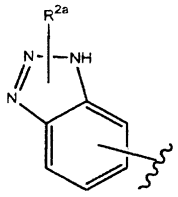
及一種鹼反應，來予以製備自一種具有化學式(XVIII)之化合物。適合之活化試劑包含；硫醯氯、羰基二咪唑-EDCI及DCC，較佳是草醯氯。適合供用於上述反應之鹼包含：三乙胺、Hunig's鹼或DBU，較佳是三乙胺。適合供用於上述反應之溶劑包含：亞甲基二氯、N,N'-二甲基甲醯胺、四氫呋喃及一個由此等所構成之混合物，較佳是亞甲基二氯。上述反應被進行於一個大約0℃至大約30℃之溫度下，較佳是大約22℃(室溫)，歷時一段大約6小時至大約48小時之時間，較佳是大約12小時。

製備C



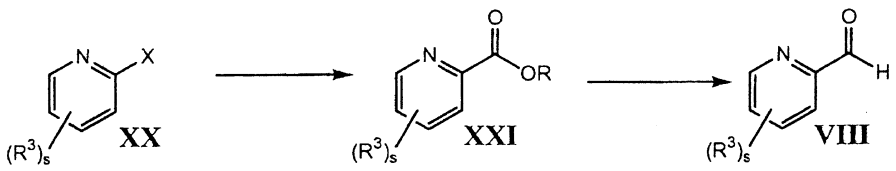
XIX　　XII

製備C為該具有化學式(XII)之化合物的製備方法，該具有化學式(XII)之化合物為可供用為上述製備具有化學式(Ia)之化合物的中間物，其中R^1為



於製備C中，R是(C_1-C_6)烷基。該具有化學式(XII)之化合物是藉由於一種配於極性非質子性溶劑之鹼(例如：N,N'-二甲基甲醯胺)存在下，以一種鹵烷(例如：甲基碘)處理，來予以製備自一種具有化學式(XIX)之化合物。該具有化學式(XIX)之化合物為商業上可購得。

製備D



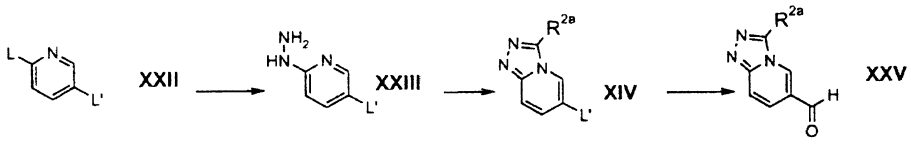
XX　　XXI　　VIII

製備D為該具有化學式(VIII)之化合物的製備方法，該具有化學式(VIII)之化合物為可供用為上述製備具有化學式(Ia)之化合物的中間物。於製備D中，R是簡單的烷基基團，例如：甲基或乙基。參照製備D來看，具有化學式(XXI)之化合物是於類似上述製備A自一個化合物(XV)製備化合

物(XVI)的條件下，予以製備自一種具有化學式(XX)之雜芳基鹵化物(其中X是一個氯或溴)。

該具有化學式(VIII)之化合物是於類似上述製備A自一個化合物(XVI)製備化合物(VI)之包含兩個步驟的條件下，予以製備自一種具有化學式(XXI)之化合物。

製備E



製備E為該具有化學式(XXV)之化合物的製備方法，該具有化學式(XXV)之化合物為可供用於製備具有化學式(Ia)之化合物的中間物。參照製備E來看，具有化學式(XXV)之化合物是藉由一種甲醯基反應，來予以製備自一種具有化學式(XIV)之化合物。適合供用以甲醯基化之條件包含：於一個大約0℃至大約30℃之溫度下，以配於一種溶劑(例如：四氫呋喃)之異丙基氯化鎂來進行金屬鹵素交換，歷時一段大約30分鐘之時間，繼之於一個大約0℃之溫度下添加N,N-二甲基甲醯胺，繼之於一個大約0℃之溫度下歷時一段大約2.5小時之時間。

具有化學式(XXIII)之化合物之製備已被描述於文獻中(Moran, D. B.; Morton, G. O.; Albrightm, J. D., J. Heterocycl. Chem., Vol. 23, pp. 1701-1077(1986))，或者計藉由與聯胺反應，來予以製備自具有化學式(XXII)之化合物(其中L與L'可以是相同或不同地為氯、溴、或碘)。一個具有化學式(XIV)之化合物，可藉由以一種環化試劑(例如：氯酸、酸酐、乙

酸三烷基酯或甲酸三烷基酯)聚合化合物(XIV)，來予以製備自一個具有化學式(XXIII)之化合物。該具有化學式(XXIII)之化合物為商業上可購得。

一個本發明化合物之所有的藥學上可接受鹽、前驅藥、互變異構物、水合物及溶劑化物亦被包含於本發明範疇內。

一個本發明化合物本質是能夠與各種不同的無機及有機酸，形成各種不同的鹽。雖然此等鹽為藥學上可接受能供用於投藥給動物及人體，但通常於施行上所欲的是：將一個本發明化合物，自該反應混合物予以初步分離為一種藥學上不可接受之鹽，然後藉由以一種鹼試劑，來予以簡單地轉化回其等之自由鹼化合物，其後接續地將該自由鹼轉化為一種藥學上可接受之酸加成鹽。本發明之鹼化合物的酸加成鹽，可容易地藉由以一實質等量之選定配於一種水性溶劑介質或一種適合有機溶劑(例如：甲醇或乙醇)之礦物酸或有機酸處理，來予以製備。在小心揮發該溶劑之下，可製得所欲之固體鹽。

該等可被使用來製備藥學上可接受之本發明鹼化合物的酸加成鹽是那些可形成無毒性酸加成鹽者(意即包含藥學上可接受陰離子之鹽)，例如：氯酸鹽、溴酸鹽、碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、亞硫酸鹽、磷酸鹽、酸性硫酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酸性檸檬酸鹽、酒石酸鹽、酒石酸氫鹽、琥珀酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、沙卡啉酸鹽、苯甲酸鹽、甲基磺酸鹽、乙基磺酸

鹽、p-甲苯磺酸鹽、及二氫萘酸鹽[1,1'-伸甲基-二-(2-羥基-3-萘酸鹽)]。

一個本質為酸性之本發明化合物(意即包含一個COOH或四唑基團)者，能夠與各種不同之藥學上可接受的陽離子，形成鹼性鹽。雖然此等鹽為藥學上可接受能供用於投藥給動物及人體，但通常於施行上所欲的是：將一個本發明化合物，自該反應混合物予以初步分離為一種藥學上不可接受之鹽，然後藉由以一種酸試劑，來予以簡單地轉化回其等之自由酸化合物，其後接續地將該自由酸轉化為一種藥學上可接受之鹼加成鹽。此種藥學上可接受之鹼加成鹽的實例係包含：鹼金屬鹽及鹼土金屬鹽，且特別是鈉鹽及鉀鹽。這些鹽可以習知技術來予以製備。該等可以被使用為製備本發明藥學上可接受鹼加成鹽之試劑是那些本發明所述酸化合物之無毒鹼性鹽，這些無毒鹼性鹽包含諸等衍生自此等藥學上可接受陽離子(例如：鈉、鉀、鈣及鎂，等等)之鹽。這些鹽之製備可容易地藉由以一種包含所欲藥學上可接受陽離子之水性溶液，來處理該對應之有機酸，其後揮發所產生之溶液至乾燥，較佳是於減壓下。可選擇地，這些鹽之製備亦可藉由將該等酸化合物之低分子量烷醇溶液，與該所欲之鹼金屬烷氧化物混合，其後同前述方法來揮發所產生之溶液至乾燥。於任一者之情形中，最好是使用試劑之化學計量數量，俾以確保反應能夠完成，且達到最高之產物產率。

本發明範疇亦涵概同位素標記化合物。當被使用於本

案時，該術語“同位素標記化合物”係意指一種本發明化合物，其包含該等於本案所述之藥學鹽、其前驅藥，其化合物中唯獨有一或數個原子被一個具有一原子量或質量數與自然界存在之原子量或質量數不同之原子所取代。能夠被加入本發明化合物之同位素實例包含：氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，諸如分別為^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F以及^{36}Cl。

藉由同位素標記一個本發明化合物，該等化合物可被使用於藥物及/或受質組織分佈分析法中。氚(即^{3}H)、碳-14(即^{14}C)標記化合物是由於其製備及偵測容易而為特別適宜。再者，取代以較重之同位素[例如氘(即^{2}H)]，可經由更高之代謝安定性，而提供某種治療效益(例如：增長之活體內半衰期或減低之劑量需求)，而因此為適宜某些情況之較佳者。本發明化合物以及其前驅藥之同位素標記化合物，可藉由任何一種本技藝所已知之方法來予以製備。

一個本發明化合物之立體異構物(即順式與反式異構物)及所有的光學異構物(即R與S鏡像異構物)以及消旋異構物、非鏡像異構物、以及由此等異構物所構成之混合物，亦被涵概於本發明範疇。

本發明之化合物、鹽、前驅藥、水合物及溶劑化物，可以呈數種互變異構物形式存在，該等形式包含：烯醇與亞胺形式及酮與烯胺形式、幾何異構物、以及此等之混合物。所有此等互變異構物形式皆被涵概於本發明範疇。互變異構物是以一組由互變異構物所構成之混合物來存在於

溶液中。於固體形式中，通常只有以一種互變異構物為主。即使只有描述一種互變異構物，本發明仍包含本發明化合物所有的互變異構物。

本發明亦包含本發明化合物之構形異構物。構形異構物係意指該等能夠被分離為特定旋轉異構物之本發明化合物。

如上文所述，本發明化合物可以被使用來製造一種可供用於預防或治療一種於一動物或人體中與TGF有關病狀之藥物。

一個本發明化合物是一種具有潛力之轉形生長因子("TGF")-β訊息傳遞路徑抑制劑，因而具有治療之功用。因此，本發明係提供一種預防或治療一種於一動物或人體中與TGF有關病狀之方法，該方法包含之步驟為：將至少一種本發明化合物之一個有效治療劑量投藥至該蒙受與TGF有關病狀之動物或人體。

當被使用於本案時，該術語"有效治療劑量"係意指一個本發明化合物的數量是抑制該TGF-β訊息傳遞路徑所需者。可被一熟習此項技藝人士所瞭解的是：一個"有效治療劑量"會因病人而異，且會依每一個個例而定。考量因素包含(但不限制於)：接受治療病人之體重、健康、投藥之化合物，等等。

數種病狀可藉由抑制該TGF-β訊息傳遞路徑來予以治療。此種病狀包含(但不限制於)：所有形式的癌症(例如：乳房、肺、直腸、前列腺、卵巢、胰臟、黑色素、所有的

血液惡性癌變，等等)、以及所有形式的纖維化疾病(例如：腎絲球腎炎、糖尿病神經病變、肝硬化、肺纖維化、動脈增生症及再狹窄症、硬皮症以及皮膚結痂症)。

本發明亦提供一種包含至少一種本發明化合物及至少一種藥學上可接受載體之藥學組成物。該藥學上可接受載體可以是任何一種本技藝所已知之載體，其包含諸等被描述於(例如)：Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., (A. R. Gennaro edit. 1985)。一個本發明藥學組成物可以本技藝所已知之習用方法來予以製備，該方法包含(例如)：將至少一種本發明化合物與一種藥學上可接受載體混合。

一個本發明藥學混合物可以如上文所述地被使用來預防或治療一種於一動物或人體中與TGF有關病狀。因此，一個本發明化合物可以被配方為一種藥學組成物，該藥學組成物可供用於口服、經口頰、鼻內、非經腸道(例如：靜脈內注射、肌肉注射或皮下注射)、局部、或肛門投藥，或者呈一種適合以吸入或罩吸投藥之形式。

供用於口服投藥而言，本發明藥學組成物可以是(例如)一種能夠經由一種習知方法以藥學上可接受之賦形劑來予以製備之藥錠或膠囊，該藥學上可接受之賦形劑例如：一種結合劑(例如：預先明膠化之玉米澱粉、聚乙烯咯咯酮或羥丙基甲基纖維素)、填充物(例如：乳糖、微晶狀纖維素或磷酸鈣)、潤滑劑(例如：硬脂酸鎂、滑石或氧化矽)、分散劑(例如：馬鈴薯澱粉或澱粉乙醇酸鈉)、或濕潤劑(例如：

月桂基硫酸鈉)。此等藥錠可以本技藝中所已知之方法來予以裹覆。供用於口服投藥之液體製劑可以呈一種(例如)：溶液、糖漿或懸浮液之形式，或者該液體可以一種乾燥產物來存在，該乾燥產物可以於使用前，以水或其他適合的載劑來重新配製。此等液體製劑之製備可藉由習知方法，以一種藥學上可接受之添加物，例如：一種懸浮試劑(例如：山梨糖醇糖漿、甲基纖維素或水合可食性油脂)、乳化劑(例如：卵磷脂或阿拉伯膠)、非水性載劑(例如：p-羥基苯甲酸甲酯或丙酯、或者山梨糖酸)。

供用於口頰投藥而言，本發明藥學組成物可以是以習知方法配方之藥錠或口含片。

本發明化合物亦可參照那些熟習此項技藝人士所熟知之方法，來予以配方為供用於持續釋放。此種配合之實例可參見美國專利案編號：3,538,214、4,060,598、4,173,626、3,119,742、以及3,492,397，其等在此以其全部內容併入本案作為參考資料。

一個本發明化合物可被配方來供用於藉由注射之非經腸道投藥，其包含：使用習用插管技術或輸液。諸等可供用於注射之配方，可以呈現為單位劑量形式，例如：添加防腐劑來裝盛於玻璃安瓿(ampules)或裝盛於多重劑量之容器內。本發明組成物可以是配於油性或水性載劑之懸浮液、溶液或乳化劑，且可包含一種配方試劑，例如：散浮劑或安定劑及/或分散劑。可選擇地，該活性成份可以呈可供用於使用前以一種適合的載劑(例如：滅菌水)來予以再配

製之粉末形式。

一個本發明化合物亦可被配方於肛門組成物(例如：噻劑或灌腸劑)中，例如：包含習用噻劑主成份(例如：可可油或其他甘油酯)。

供用於鼻內投藥或吸入投藥而言，本發明化合物可以便利地經由病患壓取或幫浦自一個幫浦噴射容器呈一種溶液或懸浮液形式來輸送，或者為一種經由使用一種適合的推進劑(例如：二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化矽或其他適合的氣體)，來予以自一個壓縮容器或一個噴鼻器噴出之空氣噴霧。於壓縮空氣瓶的情形中，該劑量單位可藉由提供一閥來測定其輸送一計量數量。該壓縮空氣容器或噴鼻器可包含一種本發明化合物之溶液或懸浮液。膠囊及卡匣(例如：以明膠製成者)可供用於一種吸入器或罩吸器中，該膠囊及卡匣可以被配方來包含一種由一個本發明化合物及一種適合的粉末基底物(例如：乳糖或澱粉)所構成之混合物。

對一個本發明化合物供用於治療一種與TGF有關病狀來口服、非經腸道或口頰投藥至一正常成人之建議劑量為每1個單位劑量包含大約0.1 mg至大約2000 mg，較佳是大約0.1 mg至大約200 mg之活性成份，此劑量可每天投藥(例如)1至4次。

對上述治療正常成人之條件而言，空氣噴霧配方較佳是被設計為每一個計量劑量或空氣噴霧瓶之“噴霧”包含大約20 μg至大約10,000 μg，較佳是大約20 μg至大約1000 μg

之一個本發明化合物。以一空氣噴霧瓶而言，一整日之劑量應居於大約100 μg至大約100 mg之範圍內，較佳是大約100 μg至大約10 mg。此劑量可每天投藥(例如)2、3、4或8次，每次給予(例如)1、2或3個劑量。

對上述治療正常成人之條件而言，空氣噴霧組合配方較佳是被設計為每一個計量劑量或空氣噴霧瓶之"噴霧"包含大約0.01 mg至大約1000 mg，較佳是大約0.01 mg至大約100 mg之一個本發明化合物，更佳是包含1 mg至大約10 mg之一個本發明化合物。此劑量可每天投藥(例如)2、3、4或8次，每次給予(例如)1、2或3個劑量。

對上述治療正常成人之條件而言，空氣噴霧組合配方較佳是被設計為每一個計量劑量或空氣噴霧瓶之"噴霧"包含大約0.01 mg至大約20,000 mg，較佳是大約0.01 mg至大約2000 mg之一個本發明化合物，更佳是包含1 mg至大約200 mg之一個本發明化合物。此劑量可每天投藥(例如)2、3、4或8次，每次給予(例如)1、2或3個劑量。

對於局部投藥而言，一個本發明化合物可以被配方為一種軟膏或乳霜。

本發明範疇亦涵概該包含本發明化合物之藥學組成物以及包含將至少一種本發明化合物投藥來治療或預防之方法。當被使用於本案時，術語"前驅藥"係意指一種不具藥學活性之一個親系藥物分子的衍生物，其於生物體內必須經由自發性或酵素性生物轉化才能釋放具有活性之藥物。前驅藥為本發明化合物之各種不同的變化或衍生物，其等

係具有可於代謝條件下被切割之基團。當前驅藥於生理條件下進行溶解或酵素性分解時，前驅藥會變成活體內具有藥學活性之本發明化合物。本發明前驅藥化合物可以視其等於生物體內釋放該具有活性之藥物前所需之生物轉化步驟的數目，來予以指稱其為單一、雙重、或三重前驅藥，同時指出其以一前驅物型式存在時所具有的官能基數目。前驅藥形式通常可提供助益於哺乳動物體內之溶解度、組織相容性或延緩釋放(參閱：Bundgard, Design of Prodrugs, pp. 21-24，Elsevier Amsterdam 1985 and Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, Calif., 1992)。前驅藥普遍為本技藝中所熟知，例如：以一種適合的醇與其親系酸來製備酯、或者以一種胺與其親系酸來製備醯胺、或者以一種鹼性基團反應來形成一種乙醯基化衍生物。此外，本發明前驅藥衍生物可結合本案教示之其他特點來增進生物可利用性。例如，一個具有自由胺基、醯胺基、羥基或羧基基團之本發明化合物，可以被轉化為前驅藥。前驅藥包含諸等化合物，該等化合物中的一個胺基酸殘基，或一個由2或數個(例如：2、3或4)個胺基酸殘基所構成之多胜肽，可經由胜肽鍵結來共價結合至本發明化合物之自由胺基、醯胺基、羥基或羧基基團。該等胺基酸殘基包含20種天然胺基酸(通常是以3個字母來表示)，以及包含4-羥基脯胺酸、羥基離胺酸、demosine、isodemosine、3-甲基組胺酸、norvalin、乙型-丙胺酸、γ-胺基丁酸、瓜胺酸、半同胱胺酸、

同絲胺酸、鳥胺酸及甲硫胺酸亞碸。前驅藥亦包含該等化合物，該等化合物之碳酸鹽、胺基甲酸鹽、醯胺及烷基酯，是經由前驅藥側鏈之羰基碳，來共價鍵結至一個本發明化合物之取代基。

依據本發明來看，一個本發明化合物可如上文所述地被使用來治療一種與TGF有關之病狀，本發明化合物可單獨或以一種藥學組成物的一部分來組合另一種本發明化合物及/或另一種治療試劑。適合之治療試劑的實例包含(但不限制於)：標準非類固醇抗發炎藥劑(以下稱為NSAID's)[例如：皮羅司康(piroxicam)、狄克羅芬蕾(diclofenac)]、丙酸類[例如：拿普羅森(naproxen)、福比普羅芬(flubiprofen)、芬諾普羅芬(fenoprofen)、開普羅芬(ketoprofen)及依普羅芬(ibuprofen)]、芬那酸鹽(fenamates)[例如：美芬酸(mefenamic acid)、引朵美紗辛(indomethacin)、紗靈達克(sulindac)、阿帕容(apazone)]、皮拉酮(pyrazolones)[例如：苯基丁氮雜酮(butazone)]、水楊酸鹽[例如：阿斯匹靈]、COX-2抑制劑[例如：思萊寇司(celecoxib)、瓦狄寇司(valdecoxib)、羅非寇司(rofecoxib)及依托里寇司(etoricoxib)]、麻醉劑及動脈內治療[例如：皮質類固醇]及玻尿酸[例如：海耳岡(hyalgan)及辛維斯克(synvisc)]、抗癌藥劑[例如：內皮細胞新生素(endostatin)及血管新生素(agiostatin)]、細胞毒素藥物[例如：艾黴素(adriamycin)、唐諾黴素(daunomycin)、順式-白金(cis-platinum)、依托波賽(etoposide)、紫杉醇(taxol)、多西紫杉醇(taxotere)]、生物鹼[例如：文克里斯汀(vincristine)]

以及抗代謝劑(例如：美索崔西(methotrexate))、心血管藥劑[例如：鈣離子通路阻斷劑]、降脂藥劑[例如：史坦汀(statin)]、纖維酸鹽衍生物(Fibrates)、乙型-阻斷劑、Ace抑制劑、Angiotensin-2受體拮抗劑及血小板凝集抑制劑、中樞神經(CNS)藥劑[例如：抗憂鬱藥劑(例如：瑟嗒靈(sertraline))]、抗巴金森氏症藥物[例如：地普蘭諾(deprenyl)、、L-多巴(L-dopa)、里快(Requip)、米樂皮克司(Mirapex)]、MAOB抑制劑[例如：色里吉靈(selegiline)及羅紗吉靈(rasagiline)]、comP抑制劑[例如：嗒思馬(Tasmar)]、A-2抑制劑、多巴胺再吸收抑制劑、NMDA拮抗劑、菸鹼酸拮抗劑、多巴胺拮抗劑、及神經元一氧化氮合成酶抑制劑、抗老年癡呆症藥物[例如：多寧陪(donepezil)、嗒卡萊恩(tacrine)、COX-2抑制劑、普羅賓托菲靈(propentofyline)或米崔福(metryfonate)]、骨質疏鬆症藥劑[例如：羅柔瑟芬(roloxifene)、左柔瑟芬(droloxifene)、拉索福瑟芬(lasofoxifene)或福梭美斯(fosomax)]、以及免疫抑制藥劑[例如：FK-506及拉帕黴素(rapamycin)]。

生物活性

本發明化合物於上文所述治療各種不同與TGF有關病狀所具有之活性，是依照一種或數種下列分析法來予以測定。依據本發明而言，一個本發明化合物展現一個低於大約10 μM之IC_{50}數值。例如，實施例12之化合物展現一個大約44.5 nM之TβR IC_{50}數值。

本發明化合物於TβRI對比TβRII與TβRIII亦具有不同

的活性。於諸等標準分析法中測定抑制選擇性是該等個別分析測得之IC_{50}的一個比例。

TGF-β第II型受體(TβRII)磷酸酶分析法

TβRII磷酸化髓鞘構成蛋白質(MBP)之測定如下：80毫升之MBP(Upstate Biochemistry #13-104)被稀釋於磷酸酶反應緩衝液(KRB)內[該KRB緩衝液包含：50 mM MOPS、5 mM氯化鎂，酸鹼值7.2]，俾以產生一個最終濃度為3 μM。添加MBP至每一個Millipore 96凹槽 multiscreen-DP 0.65μ 微量盤(#MADPNOB50)。20 μl之稀釋於KRB的抑制劑被添加至適當的凹槽內，俾以產生一個所欲之最終濃度(10-0.03 μM)。添加10 μl之稀釋於KRB的一個由ATP(Sigma #A-5394)及^{33}P-ATP(Perkin Elmer # ENG/602H)所構成之混合物，俾以產生一個最終濃度為每槽包含0.25 μM之ATP及0.02 μCi之^{33}P-ATP。添加10 μl之稀釋於KRB的GST-TβRII融合蛋白質(麩胱甘硫轉移酶(GST)被連接於一個於胺基酸193-567之438由A改變為V之TβRII居於細胞質區域的N端)，俾以產生一個最終濃度為每槽包含27 nM之GST-TβRII。分析盤是在室溫下混勻後培養90分鐘。俟反應培養後，100 μl之冷的10%三氯乙酸(Aldrich#25,139-9)被添加至每一槽，然後分析盤混勻後於4℃下培養60分鐘。其後使用Millipore真空吸排裝置，自凹槽移除液體。以每槽200 μl之冷的10%三氯乙酸清洗一次，繼之以每槽100 μl之冷的10%三氯乙酸清洗兩次。容許分析盤於室溫下乾燥過夜。將20 μl之Wallac OptiPhase SuperMix閃爍混合液添加至每一槽。分析盤被密

封，然而使用一部Wallac 1450 Microbeta 液體閃爍計數器來計數。以其降低TβRII-參與磷酸化MBP受質之能力來測定具有之抑制能力。

ALK-5(TβRII)磷酸酶分析法

此磷酸酶分析法是以65 nM之GST-TβRII以及配於50 mM HEPES、5 mM氯化鎂、1 mM氯化鈣、1 mM雙硫蘇醣醇(DTT)、及3_M之ATP來進行。反應於30℃下，以0.5_Ci之[33P-ATP] _ATP培養3小時。被磷酸化之蛋白質被捕捉於P-81濾紙上(Whatman, Maidstone, England)，以0.5%磷酸清洗，然後以液體閃爍計數。可選擇地，將Smad3或Smad1蛋白質塗覆於FlashPlate Sterile Basic微量盤上(PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA)。其後使用與FlashPlates相同之分析條件來進行磷酸酶分析法，其可使用以Smad3做為受質之ALK5磷酸酶區域，或者以Smad1做為受質之ALK6磷酸酶區域(BMP受體)。以磷酸鹽緩衝液清洗微量盤3次，然後以TopCount計數(Packard Bio-science, Meriden, CT)。(參閱：Laping, N.J. et al. Molecular Pharmacology 62:58-64 (2002))。

下列實施例闡釋本發明化合物之製備法。熔點未經校正。報導之NMR數據為百萬分之一(d)且是對比樣品溶劑(除非另有指明，其為氘氯仿)中之氘鎖定訊號。質譜數據是使用一部配備有一部Gilson梯度高壓液態層儀之Micromass ZMD APCI質譜儀來測定。於分析法中使用下列溶劑及梯度。溶劑A：98%水/2%乙腈/0.01%甲酸，及溶劑B：包含

0.0058%之乙腈。典型地，一個梯度之進行是於一段歷時大約4分鐘內，以95%之溶劑A開始，然後以100%之溶劑B終止。該主要流出組份之質譜是呈一正或負離子掃瞄分子量由165AMU至1100AMU之範圍來讀取。特定轉動是於室溫下使用鈉D線(589nm)來量測。商業上可購得試劑是在未更進一步純化下予以使用。THF係指四氫呋喃。DMF係指N,N-二甲基甲醯胺。色層分析係指於氮氣氣壓(閃爍層析法)條件下使用32-63 mm矽膠進行色層分析法。室溫或周遭溫度係指20-25℃。所有的非水性反應皆於一氮氣大氣壓下進行，俾於便利及產生最高產率。於減壓下濃縮係意指使用一種旋轉揮發裝置。

一習知此項技藝人士可瞭解：於某些情形中，保護基團為製備期間所必須，俟形成標的分子之後，該保護基團可藉由那些熟習此項技藝人士所熟知之方法來予以移除，該等方法係例如：Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (2nd Ed, John Wiley & Sons 1991)所述。

具有逆相質譜分析之分析高壓液態層析法(LSMS)是使用Polaris 2X20 mm C18管柱來進行。梯度沖流之施行是於歷時3.75分配之期間內，令配於0.01%之水性甲酸濃度由5%增加至100%。質譜儀Micromass ZMD被使用來鑑定分子量。

實施例1

製備1-甲基-6-[5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-1H-苯并三唑

步驟A：製備3-甲基-3H-苯并三唑-甲基-5-羧酸甲氧基甲基-醯胺

3-甲基-3H-苯并三唑-羧酸(1.76克，5.6毫莫耳)被散浮於25毫升之N,N-二甲基甲醯胺中。添加1,1'-羰基二咪唑(1.0克，6.2毫莫耳)，然後於室溫下攪拌該反應混合物90分鐘。其後，添加N,O-二甲基羥基胺 氫氯酸(593毫克，6.2毫莫耳)，然後於室溫下攪拌該反應混合物過夜。以旋轉揮發裝置移除該溶劑。殘基被溶解於飽和之水性氯化銨溶液中，然後以氯仿萃取3次。該集合之有機物乾燥於硫酸鈉上、過濾、其後濃縮至乾燥。粗製材料被純化於Biotage Flash 40S矽膠管柱上，使用氯仿/甲醇梯度系統(分別為100:0至97:3)做為沖流液，藉此產生3-甲基-3H-苯并三唑-甲基-5-羧酸甲氧基甲基-醯胺(1.01克，82%)。

步驟B：製備1-(3-甲基-3H-苯并三唑-甲基-5-基)-2-(6-甲基-咯啶-2-基)-乙醇

一個配於10毫升無水四氫呋喃之2,6-二甲基咯啶(292μl，2.5毫莫耳)被冷卻至-30℃。緩慢滴注添加一個2.5M配於己烷之n-丁基鋰(1.0毫升，2.5毫莫耳)。俟完成添加後，立即於-30℃下攪拌該反應1小時。於一分別之燒瓶中，一個配於無水四氫呋喃之3-甲基-3H-苯并三唑-甲基-5-羧酸-甲氧基-甲基-醯胺(500毫克，2.27毫莫耳)被冷卻至-30℃。該冷的陰離子溶液被緩慢滴注添加至該冷的醯胺溶液。俟完成添加後，立即容該反應於歷時數小時內回升至室溫，然後予以攪拌過夜。以水冷卻該反應，然後以旋轉揮發裝

置移除該溶劑。殘基被溶解於飽和之水性氯化銨溶液中，然後以氯仿萃取3次。該集合之有機物以水清洗一次，其後以鹽水清洗一次。該集合之有機物乾燥於硫酸鈉上、過濾、其後濃縮至乾燥。粗製材料被純化於Biotage Flash 40S矽膠管柱上，使用己烷/醋酸乙酯梯度系統(分別為80:20至40:60)做為沖流液，藉此產生1-(3-甲基-3H-苯并三唑-甲基-5-基)-2-(6-甲基-咯啶-2-基)-乙醇(320毫克，53%)。

步驟C：製備1-(3-甲基-3H-苯并三唑-甲基-5-基)-2-(6-甲基-咯啶-2-基)-乙烷-1,2-二酮

一個配於16毫升二甲基亞碸之1-(3-甲基-3H-苯并三唑-甲基-5-基)-2-(6-甲基-咯啶-2-基)-乙醇(280毫克，1.05毫莫耳)被加熱至60℃。緩慢滴注添加一個配於水之48%氫溴酸溶液(7.4毫升，65.1毫莫耳)。俟完成添加後，立即於60℃下攪拌該反應3小時。冷卻該反應至室溫，然後傾倒入75毫升之水中。以添加飽和碳酸氫鈉溶液來調整酸鹼值至8。其後以醋酸乙酯萃取水層3次。該集合之有機物乾燥於硫酸鈉上、過濾、其後濃縮產生1-(3-甲基-3H-苯并三唑-甲基-5-基)-2-(6-甲基-咯啶-2-基)-乙烷-1,2-二酮(146毫克，50%)。

步驟D：製備1-甲基-6-[5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-1H-苯并三唑

於一個穿孔玻璃壓力試管內集合1-(3-甲基-3H-苯并三唑-甲基-5-基)-2-(6-甲基-咯啶-2-基)-乙烷-1,2-二酮(35毫克，0.125毫莫耳)、37%配於水之甲醛溶液(14μl，0.188毫莫耳)、乙酸銨(97毫克，1.25毫莫耳)、2毫升之甲基t-丁基

醚、及2毫升之甲醇。密封該試管，然後加熱該反應至65℃，歷時2天。該反應被濃縮至乾燥。粗製材料被純化於Biotage Flash 40S矽膠管柱上，氯仿/甲醇梯度系統(分別為99:1至90:10)做為沖流液，藉此產生1-甲基-6-[5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-1H-苯并三唑(8毫克，22%)。HPLC t_R=3.30分鐘，LC-MS=291(M+1)。

實施例2

6-[5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-1H-苯并三唑

標題化合物是參照類似那些於實施例1所述之方法來予以製備。Hplc t_R=2.92分鐘，LC-MS=277(M+1)。

實施例3

2-甲基-5-[5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-2H-苯并三唑

標題化合物是參照類似那些於實施例1所述之方法來予以製備。HPLC t_R=4.00分鐘，LC-MS=291(M+1)。

實施例4

2-甲基-5-[2-甲基-5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-2H-苯并三唑

標題化合物是參照類似那些於實施例1所述之方法來予以製備。HPLC t_R=3.84分鐘，LC-MS=305(M+1)。

實施例5

6-[2-三級丁基-5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-1H-苯并三唑

標題化合物是參照類似那些於實施例1所述之方法來予以製備。HPLC t_R=3.27分鐘，LC-MS=319(M+1)。

實施例6

1-甲基-6-[5-(6-甲基-咯啶-2-基)-2-三氟甲基-1H-咪唑-4-基]-1H-苯并三唑

標題化合物是參照類似那些於實施例1所述之方法來予以製備。HPLC t_R=4.45分鐘，LC-MS=359(M+1)。

實施例7

2-[2-甲基-5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-[1,5]萘基咯啶

標題化合物是參照類似那些於實施例1所述之方法來予以製備。HPLC t_R=3.12分鐘，LC-MS=302(M+1)。

實施例8

2-[2-甲基-5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-[1,5]萘基咯啶

標題化合物是參照類似那些於實施例1所述之方法來予以製備。HPLC t_R=3.12分鐘，LC-MS=302(M+1)。

實施例9

6-[2-甲基-5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-1H-苯并三唑

標題化合物是參照類似那些於實施例1所述之方法來予以製備。HPLC t_R=2.89分鐘，LC-MS=291(M+1)。

實施例10

1-甲基-6-[2-甲基-5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-1H-苯并三唑

標題化合物是參照類似那些於實施例1所述之方法來予以製備。HPLC t_R=3.25分鐘，LC-MS=305(M+1)。

實施例11

1-甲基-6-(2-甲基-5-咯啶-2-基-1H-咪唑-4-基)-1H-苯并三唑

標題化合物是參照類似那些於實施例1所述之方法來予以製備。HPLC t_R=2.93分鐘，LC-MS=291(M+1)。

實施例12

1-甲基-6-[5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-1H-苯并三唑

標題化合物是參照類似那些於實施例1所述之方法來予以製備。HPLC t_R=2.92分鐘，LC-MS=277(M+1)。

實施例13

2-[5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-[1,5]萘基咯啶

標題化合物是參照類似那些於實施例1所述之方法來予以製備。HPLC t_R=3.16分鐘，LC-MS=288(M+1)。

實施例14

6-[2-甲基-5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-3-三氟甲基-[1,2,4]三唑[4,3-a]并咯啶

標題化合物是參照類似那些於實施例1所述之方法來予以製備。HPLC t_R=3.9分鐘，LC-MS=359(M+1)。

實施例15

6-[2-甲基-5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]咯啶

標題化合物是參照類似那些於實施例1所述之方法來予以製備。HPLC t_R=3.83分鐘，LC-MS=345(M+1)。

實施例16

4-[4-(2-甲基-2H-苯并三唑-5-基)-5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-咪唑-2-基]-酚

標題化合物是參照類似那些於實施例1所述之方法來

予以製備。HPLC t_R=4.36分鐘，LC-MS=383(M+1)。

實施例17

4-[4-(2-甲基-2H-苯并三唑-5-基)-5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-咪唑-2-基]-苯并腈

標題化合物是參照類似那些於實施例1所述之方法來予以製備。HPLC t_R=5.29分鐘，LC-MS=392(M+1)。

實施例18

5-[2-(2-苯并[1,3]二酮-5-基-1-甲基-乙基)-5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-2-甲基-2H-苯并三唑

標題化合物是參照類似那些於實施例1所述之方法來予以製備。HPLC t_R=5.2分鐘，LC-MS=453(M+1)。

實施例19

2-甲基-5-[5-(6-甲基-咯啶-2-基)-2-(2-甲基硫-乙基)-1H-咪唑-4-基]-2H-苯并三唑

標題化合物是參照類似那些於實施例1所述之方法來予以製備。HPLC t_R=4.12分鐘，LC-MS=365(M+1)。

實施例20

2-甲基-5-[5-(6-甲基-咯啶-2-基)-2-噻唑-2-基-1H-咪唑-4-基]-2H-苯并三唑

標題化合物是參照類似那些於實施例1所述之方法來予以製備。HPLC t_R=4.75分鐘，LC-MS=374(M+1)。

實施例21

6-[2-環丙基-5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-1-甲基-1H-苯并三唑

標題化合物是參照類似那些於實施例1所述之方法來予以製備。HPLC t_R=3.62分鐘，LC-MS=331(M+1)。

實施例22

5-[2-環丙基-5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-2-甲基-2H-苯并三唑

標題化合物是參照類似那些於實施例1所述之方法來予以製備。HPLC t_R=3.82分鐘，LC-MS=331(M+1)。

實施例23

6-[2-環丙基-5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-喹喔啉

標題化合物是參照類似那些於實施例1所述之方法來予以製備。HPLC t_R=3.73分鐘，LC-MS=328(M+1)。

實施例24

[4-(2-甲基-2H-苯并三唑-5-基)-5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-咪唑-2-基]-甲醇

步驟A：5-[2-二甲氧基甲基-5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-2-甲基-2H-苯并三唑

5-[2-二甲氧基甲基-5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-2-甲基-2H-苯并三唑是參照類似那些於實施例1所述之方法來予以製備。LC-MS=365(M+1)。

步驟B：4-(2-甲基-2H-苯并三唑-5-基)-5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-碳醛

5-[2-二甲氧基甲基-5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]-2-甲基-2H-苯并三唑(700毫克，1.92毫莫耳)被溶解於40毫升之無水四氫呋喃中。添加配於水之6M氫氯酸溶液(3.2

毫升，19.2毫莫耳)。該反應被迴流3小時，其後被冷卻至室溫。添加飽和之碳酸氫鈉溶液，直至大約酸鹼值8。以旋轉揮發裝置移除該有機溶劑。殘基被溶解於水中，然後以氯仿萃取3次。該集合之有機物乾燥於硫酸鈉上、過濾、其後被濃縮來產生4-(2-甲基-2H-苯并三唑-5-基)-5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-碳醛(600毫克，產率98%)，有如一種棕色固體。

步驟C：4-(2-甲基-2H-苯并三唑-5-基)-5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-甲醇

4-(2-甲基-2H-苯并三唑-5-基)-5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-碳醛(20毫克，0.063毫莫耳)被溶解於2毫升之無水甲醇中。添加硼氫化鈉(3毫克，0.069毫莫耳)，然後於室溫下攪拌該反應1小時。以水冷卻該反應，然後以旋轉揮發裝置移除該溶劑。該殘基被純化於Biotage Flash 12S矽膠管柱上，使用氯仿/甲醇梯度系統(分別為97:3至95：5)做為沖流液，藉此產生4-(2-甲基-2H-苯并三唑-5-基)-5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-甲醇(13毫克，產率64%)，有如一種白色固體。HPLC t_R=3.18分鐘，LC-MS=321(M+1)。

實施例25

製備二甲基-[4-(2-甲基-2H-苯并三唑-5-基)-5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-咪唑-2-基甲基]-胺

配於四氫呋喃之2M二甲基胺溶液被溶解於2毫升之無水甲醇中。添加冰醋酸直至大約酸鹼值8。添加4-(2-甲基-2H-苯并三唑-5-基)-5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-碳醛(20毫克，0.063毫莫耳)，然後於室溫下攪拌該反應3小時。添加

氫硼氰鈉(6毫克，0.095毫莫耳)，然後於室溫下攪拌該反應過夜。添加配於水之1M氫氧化鈉溶液，直至該反應酸鹼值為8。其後以旋轉揮發裝置移除該有機溶劑。殘基被溶解於水中，然後以氯仿萃取3次。該集合之有機物乾燥於硫酸鈉上、過濾、其後濃縮至乾燥。該殘基被純化於Biotage Flash 12S矽膠管柱上，使用氯仿/甲醇梯度系統(分別為95：5至80:20)做為沖流液，藉此產生二甲基-[4-(2-甲基-2H-苯并三唑-5-基)-5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-咪唑-2-基甲基]-胺(6毫克，產率28%)。HPLC t_R=3.29分鐘，LC-MS=348(M+1)。

實施例26

製備4-(2-甲基-2H-苯并三唑-5-基)-5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-咪唑-2-基-2-羧酸醯胺

配於2毫升之乾燥苯之氯化銨懸浮液(12毫克，0.21毫莫耳)被冷卻至0℃。緩慢添加配於甲苯之2M三甲基銨溶液(105μl，0.21毫莫耳)，然後該反應被回升至室溫，其後予以攪拌2小時。此懸浮液被添加至另一個配於1毫升乾燥苯之甲酸4-(2-乙基-2H-苯并三唑-5-基)-5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-咪唑-2-基-2-羧酸酯(25毫克，0.07毫莫耳)(參照類似那些於實施例1所述之方法來予以製備)之懸浮液中，然後該反應被加熱至50℃過夜。藉由添加過量之1M氫氯酸水性溶液來冷卻該反應。該反應以氯仿萃取3次。該有機萃取物之質譜分析顯示沒有所欲之產物存在。該剩餘之水層被濃縮至乾燥。該水層萃取物殘基被純化於Biotage Flash 12S矽膠管柱上，使用氯仿/甲醇梯度系統(分別為99：1至80：20)

做為沖流液，藉此產生4-(2-甲基-2H-苯并三唑-5-基)-5-(6-甲基-咯啶-2-基)-1H-咪唑-2-基-2-羧酸醯胺(6毫克，產率28%)。HPLC t_R=3.70分鐘，LC-MS=344(M+1)。

所有的公開文件係包含(但不限制於)已公開之專利案、專利申請案及期刊文章，其等被引述於本申請案是以其全部內容在此併入本案作為參考資料。

雖然本發明已於上文參照該等揭露具體例來予以描述，那些熟習此項技藝人士可容易地瞭解：特定試驗之詳細內容僅為闡釋本發明。應可被瞭解的是：可以在不偏離本發明精義下，做各種不同的變化。因此，本發明僅受限於以下檢附之申請專利範圍。

【圖式簡單說明】

(無)

【圖式之主要元件代表符號表】

(無)

伍、中文發明摘要：

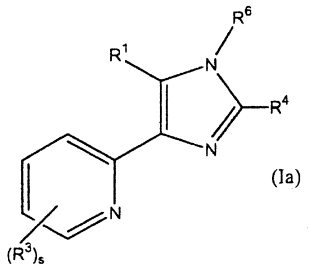
新穎的咪唑化合物，該等新穎咪唑化合物包含：其等之衍生物、製備其等之中間物、包含其等之藥學組成物及其藥學用途。本發明化合物是具有潛力之轉形生長因子("TGF")-β訊息傳遞路徑抑制劑。本發明化合物可供用於治療與TGF-β有關之各種不同的病狀，該等病狀包含(例如)：癌症及纖維化疾病。

陸、英文發明摘要：

Novel imidazole compounds, including derivatives thereof, to intermediates for their preparation, to pharmaceutical compositions containing them and to their medicinal use are described. The compounds of the present invention are potent inhibitors of transforming growth factor ("TGF")-β signaling pathway. They are useful in the treatment of various TGF-related disease states including, for example, cancer and fibrotic diseases.

拾、申請專利範圍：

1. 一種具有化學式(Ia)之化合物：



以及其所有藥學上可接受之鹽、前驅藥、互變異構物、水合物、及溶劑化物，其中：

R^1是一個飽和、未飽和、或芳族C_3-C_{20}單環-、雙環-、或多環，該環可任擇地包含至少一選自於由N、O及S所構成群組之雜原子，且R^1可任擇地又被個別地以至少一個基團所取代，該基團是個別選自於由下列所構成之群組：羰基、鹵素、鹵素(C_1-C_6)烷基、過鹵素(C_1-C_6)烷基、過鹵素(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、羥基、酮基、氫硫基、(C_1-C_6)烷基硫、(C_1-C_6)烷氧基、(C_5-C_{10})芳基或(C_5-C_{10})雜芳基、(C_5-C_{10})芳基氧或(C_5-C_{10})雜芳基氧、(C_5-C_{10})芳環(C_1-C_6)烷基或(C_5-C_{10})雜環(C_1-C_6)烷基、(C_5-C_{10})芳環(C_1-C_6)烷氧基或(C_5-C_{10})雜環(C_1-C_6)烷氧基、HO-(C=O)-、酯、醯胺、醚、胺基、胺基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基胺基(C_1-C_6)烷基、二(C_1-C_6)烷基胺基(C_1-C_6)烷基、(C_5-C_{10})雜環(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基-及二(C_1-C_6)烷基胺基、氰基、硝基、胺甲醯基、(C_1-C_6)烷基羰基、(C_1-C_6)烷氧基羰基、(C_1-C_6)烷基胺基羰基、二(C_1-C_6)烷基胺基羰基、(C_5-C_{10})芳基羰基、

$(C_5$-$C_{10})$芳基氧羰基、$(C_1$-$C_6)$烷基碸基、及$(C_5$-$C_{10})$芳基碸基；

每一個R^3是個別地選自於由下列所構成之群組：氫、鹵素、鹵素$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_2$-$C_6)$烯基、$(C_2$-$C_6)$炔基、過鹵素$(C_1$-$C_6)$烷基、苯基、$(C_5$-$C_{10})$雜芳基、$(C_5$-$C_{10})$雜環、$(C_3$-$C_{10})$環烷基、羥基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、過鹵素$(C_1$-$C_6)$烷氧基、苯氧基、$(C_5$-$C_{10})$雜芳基-O-、$(C_5$-$C_{10})$雜環-O-、$(C_3$-$C_{10})$環烷基-O-、$(C_1$-$C_6)$烷基-S-、$(C_1$-$C_6)$烷基-SO_2-、$(C_1$-$C_6)$烷基-NH-SO_2-、O_2N-、NC-、胺基、$Ph(CH_2)_{1\text{-}6}HN$-、$(C_1$-$C_6)$烷基HN-、$(C_1$-$C_6)$烷基胺基、$[(C_1$-$C_6)$烷基$]_2$-胺基、$(C_1$-$C_6)$烷基-SO_2-NH-、胺基(C=O)-、胺基O_2S-、$(C_1$-$C_6)$烷基-(C=O)-NH-、$(C_1$-$C_6)$烷基-(C=O)-[$((C_1$-$C_6)$烷基$)N]$-、苯基-(C=O)-NH-、苯基-(C=O)-[$((C_1$-$C_6)$烷基$)N]$-、$(C_1$-$C_6)$烷基-(C=O)-、苯基-(C=O)-、$(C_5$-$C_{10})$雜芳基-(C=O)-、$(C_5$-$C_{10})$雜環-(C=O)-、$(C_3$-$C_{10})$環烷基-(C=O)-、HO-(C=O)-、$(C_1$-$C_6)$烷基-O-(C=O)-、H_2N(C=O)-、$(C_1$-$C_6)$烷基-NH-(C=O)-、$[(C_1$-$C_6)$烷基$]_2$-N-(C=O)-、苯基-NH-(C=O)-、苯基-$[((C_1$-$C_6)$烷基$)N]$-(C=O)-、$(C_5$-$C_{10})$雜芳基-NH-(C=O)-、$(C_5$-$C_{10})$雜環-NH-(C=O)-、$(C_3$-$C_{10})$環烷基-NH-(C=O)-及$(C_1$-$C_6)$烷基-(C=O)-O-；

其中R^3之烷基、烯基、炔基、苯基、雜芳基、雜環、環烷基、烷氧基、苯氧基、胺基，可任擇地被至少一個取代基取代，該取代基是個別地選自於由下列所構成之

群組：$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、鹵素$(C_1\text{-}C_6)$烷基、鹵素、H_2N-、$Ph(CH_2)_{1\text{-}6}HN$-、及$(C_1\text{-}C_6)$烷基HN-；

s是1-5之整數；

R^4是個別地選自於由下列所構成之群組：氫、鹵素、鹵素$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_2\text{-}C_6)$烯基、$(C_2\text{-}C_6)$炔基、過鹵素$(C_1\text{-}C_6)$烷基、苯基、$(C_5\text{-}C_{10})$雜芳基、$(C_5\text{-}C_{10})$雜環、$(C_3\text{-}C_{10})$環烷基、羥基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、過鹵素$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、苯氧基、$(C_5\text{-}C_{10})$雜芳基-O-、$(C_5\text{-}C_{10})$雜環-O-、$(C_3\text{-}C_{10})$環烷基-O-、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-S-、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-S-$(C_1\text{-}C_6)$烷基-、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-SO_2-、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-NH-SO_2-、O_2N-、NC-、胺基、胺基烷基、$Ph(CH_2)_{1\text{-}6}HN$-、$(C_1\text{-}C_6)$烷基HN-、$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基、$[(C_1\text{-}C_6)$烷基$]_2$-胺基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-SO_2-NH-、胺基(C=O)-、胺基O_2S-、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-(C=O)-NH-、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-(C=O)-[$((C_1\text{-}C_6)$烷基$)$-N]-、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-(C=O)-、苯基-(C=O)-、$(C_5\text{-}C_{10})$雜芳基-(C=O)-、$(C_5\text{-}C_{10})$雜環-(C=O)-、$(C_3\text{-}C_{10})$環烷基-(C=O)-、HO-(C=O)-、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-O-(C=O)-、H_2N(C=O)-、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-NH-(C=O)-、$((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$-N-(C=O)-、苯基-NH-(C=O)-、苯基-[$((C_1\text{-}C_6)$烷基$)$-N]-(C=O)-、$(C_5\text{-}C_{10})$雜芳基-NH-(C=O)-、$(C_5\text{-}C_{10})$雜環-NH-(C=O)-、$(C_3\text{-}C_{10})$環烷基-NH-(C=O)-、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-(C=O)-O-、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-(C=O)-NH-$(C_1\text{-}C_6)$烷基-、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-NH-(C=O)-$(C_1\text{-}C_6)$烷基、及$(C_1\text{-}C_6)$烷基-(C=O)-$(C_1\text{-}C_6)$烷基；

其中R^4之烷基、烯基、炔基、苯基、雜芳基、雜環、環烷基、烷氧基、苯氧基、胺基，可任擇地被至少一個取代基取代，該取代基是個別地選自於由下列所構成之群組：(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、鹵素(C_1-C_6)烷基、鹵素、H_2N-、NC-、HO-、$Ph(CH_2)_{1-6}HN$-、(C_1-C_6)烷基HN-、(C_5-C_{10})雜芳基及(C_5-C_{10})雜環；

R^6是個別地選自於由下列所構成之群組：氫、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、苯基、(C_5-C_{10})雜芳基、(C_5-C_{10})雜環、(C_3-C_{10})環烷基、(C_1-C_6)烷基-(SO_2)-、(C_1-C_6)烷基-(SO_2)-(C_1-C_6)烷基、苯基-(SO_2)-、H_2N-(SO_2)-、(C_1-C_6)烷基-NH-(SO_2)-、(C_1-C_6)烷基-(SO_2)-NH-(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基-NH-(SO_2)-(C_1-C_6)烷基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2N$-(SO_2)-、苯基-NH-(SO_2)-、$($苯基$)_2N$-(SO_2)-、(C_1-C_6)烷基-(C=O)-、(C_1-C_6)烷基-(C=O)-(C_1-C_6)烷基、苯基-(C=O)-、(C_5-C_{10})雜芳基-(C=O)-、(C_5-C_{10})雜環-(C=O)-、(C_3-C_{10})環烷基-(C=O)-、(C_3-C_{10})環烷基-(C=O)-(C_3-C_{10})環烷基、(C_1-C_6)烷基-O-(C=O)-、(C_5-C_{10})雜環-O-(C=O)-、(C_3-C_{10})環烷基-O-(C=O)-、H_2N-(C=O)-、(C_1-C_6)烷基-NH-(C=O)-、(C_1-C_6)烷基-NH-(C=O)-(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基-(C=O)-NH-(C_1-C_6)烷基、苯基-NH-(C=O)-、(C_5-C_{10})雜芳基-NH-(C=O)-、(C_5-C_{10})雜環-NH-(C=O)-、(C_3-C_{10})環烷基-NH-(C=O)-、(C_3-C_{10})環烷基-NH-(C=O)-(C_3-C_{10})環烷基、(C_3-C_{10})環烷基-(C=O)-NH-(C_3-C_{10})環烷基、

$((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$N-(C=O)-、(C_6-C_{10})芳基$)_2$N-(C=O)-、苯基-[($(C_1\text{-}C_6)$烷基)]-N-(C=O)-、(C_5-C_{10})雜芳基-[($(C_1\text{-}C_6)$烷基)-N]-(C=O)-、(C_5-C_{10})雜環-[($(C_1\text{-}C_6)$烷基)]-N-(C=O)-、以及(C_3-C_{10})環烷基-[($(C_1\text{-}C_6)$烷基)]-N-(C=O)-；

其中R^6之烷基、烯基、炔基、苯基、苄基、雜芳基、雜環、環烷基、烷氧基、苯氧基、胺基，可任擇地被至少一個取代基取代，該取代基是個別地選自於由下列所構成之群組：鹵素、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、過鹵素(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_{10})環烷基、苯基、苄基、(C_5-C_{10})雜芳基、(C_5-C_{10})雜環、(C_1-C_6)烷基-SO_2-、甲醯基、NC-、(C_1-C_6)烷基-(C=O)-、(C_3-C_{10})環烷基-(C=O)-、苯基-(C=O)-、(C_5-C_{10})雜環-(C=O)-、(C_5-C_{10})雜芳基-(C=O)-、HO-(C=O)-、(C_1-C_6)烷基-O-(C=O)-、(C_3-C_{10})環烷基-O-(C=O)-、(C_5-C_{10})雜環-O-(C=O)-、(C_1-C_6)烷基-NH-(C=O)-、(C_3-C_{10})環烷基-NH-(C=O)-、苯基-NH-(C=O)-、(C_5-C_{10})雜環-NH-(C=O)-、(C_5-C_{10})雜芳基-NH-(C=O)-、($(C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$-N-(C=O)-、苯基-[($(C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$-N]-(C=O)-、羥基、(C_1-C_6)烷氧基、過鹵素(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_{10})環烷基-O-、苯氧基、(C_5-C_{10})雜環-O-、(C_5-C_{10})雜芳基-O-、(C_1-C_6)烷基-(C=O)-O-、(C_3-C_{10})環烷基-(C=O)-O-、苯基-(C=O)-O-、(C_5-C_{10})雜環-(C=O)-O-、(C_5-C_{10})雜芳基-(C=O)-O-、O_2N-、胺基、(C_1-C_6)烷基胺基、($(C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$-胺基、甲醯胺基、(C_1-C_6)烷基-(C=O)-NH-、(C_3-C_{10})環烷基-(C=O)-NH-、苯基

-(C=O)-NH-、(C_5-C_{10})雜環-(C=O)-NH-、(C_5-C_{10})雜芳基-(C=O)-NH-、(C_1-C_6)烷基-(C=O)-[((C_1-C_6)烷基)N]-、苯基-(C=O)-[((C_1-C_6)烷基)N]-、(C_1-C_6)烷基-SO_2NH-、(C_3-C_{10})環烷基-SO_2NH-、苯基-SO_2NH-、(C_5-C_{10})雜環-SO_2NH-、及(C_5-C_{10})雜芳基-SO_2NH-；

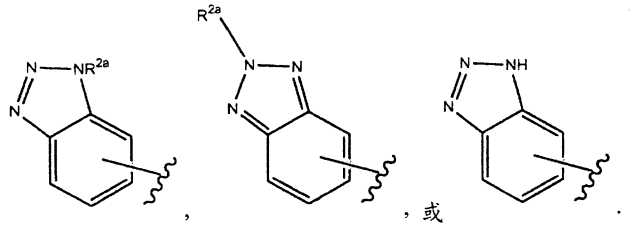
其中R^6之苯基或雜芳基基團，可又任擇地被至少一個取代基取代，該取代基是個別選自於由下列所構成之群組：鹵素、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、過鹵素(C_1-C_6)烷基及過鹵素(C_1-C_6)烷氧基，

但有條件是：當R^4被一苯基基團取代時，則(a) R^1不為萘基、恩基或苯基，且(b)設若R^1融合一個5-7員芳環或非芳環(其中該環可任擇地包含至少3個分別選自於N、O及S之雜原子)時，則該融合環之R^1基團為被取代基取代之基團；且

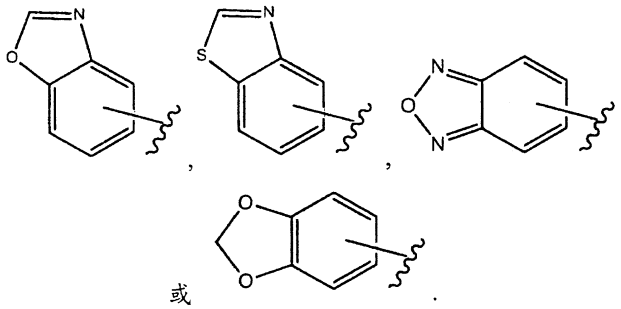
但有條件是：當R^4是氫時，則(a) R^1不為萘基或苯基，且(b)設若R^1融合一個5-7員芳環或非芳環(其中該環可任擇地包含至少3個分別選自於N、O及S之雜原子)時，則該融合環之R^1基團為被取代基取代之基團；且

但有條件是：當R^4不是氫或被取代之苯基時，則(a) R^1不為萘基、恩基或苯基，且(b)設若R^1是一個融合一個5-7員芳環或非芳環(其中該環可任擇地包含至少3個分別選自於N、O及S之雜原子，且該環可任擇地被酮基(=O)取代)之苯基或咯啶基時，則該融合環之R^1基團可包含至少一個被取代基取代之雜原子。

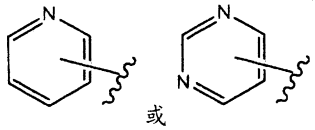
2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中R^1是



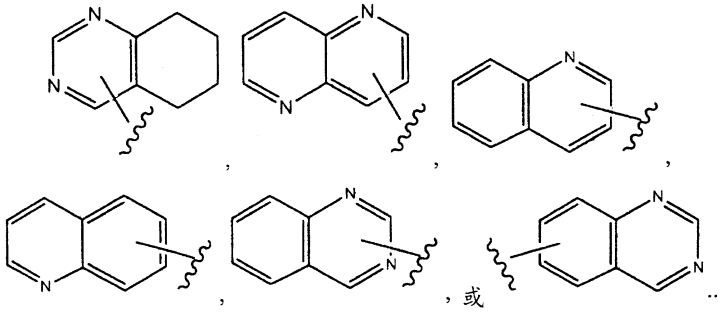
3. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中R^1是



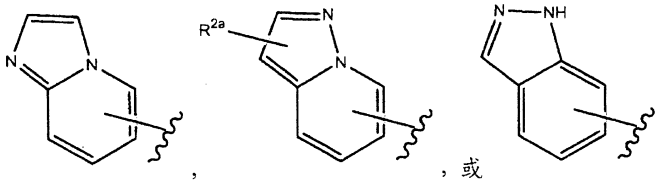
4. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中R^1是



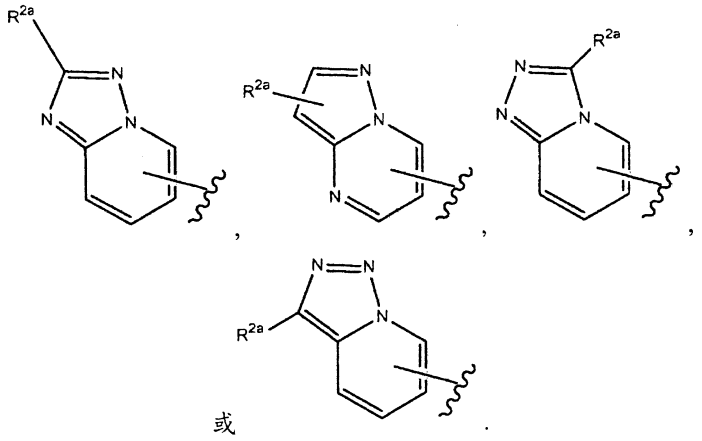
5. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中R^1是



6. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中R^1是

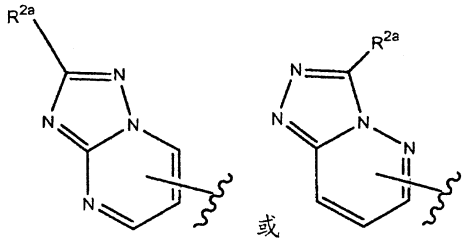


7. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中R^1是



或

8. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中R^1是



或

9. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中s是1-2；R^3是氫或$(C_1\text{-}C_6)$烷基；R^4是氫、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、過鹵素$(C_1\text{-}C_6)$烷基、苯基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-S-$(C_1\text{-}C_6)$烷基-、$(C_5\text{-}C_{10})$雜芳基、$(C_3\text{-}C_{10})$環烷基、胺基烷基、胺基(C=O)-、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-(C=O)-NH-$(C_1\text{-}C_6)$烷基或$(C_1\text{-}C_6)$烷基-NH-(C=O)-$(C_1\text{-}C_6)$烷基；且R^6是H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_3\text{-}C_{10})$環烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-(SO_2)-$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-(SO_2)-NH-$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-NH-(SO_2)-$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-(C=O)-$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_3\text{-}C_{10})$環烷基-(C=O)-$(C_3\text{-}C_{10})$環烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-NH-(C=O)-$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基-(C=O)-NH-$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_3\text{-}C_{10})$環烷基-NH-(C=O)-$(C_3\text{-}C_{10})$環烷基、或$(C_3\text{-}C_{10})$環烷基

-(C=O)-NH-(C_3-C_{10})環烷基。

10. 一種藥學組成物，其包含如申請專利範圍第1項之化合物與一種藥學上可接受之載劑。

11. 一種防制或治療一於一動物或人體中與TGF有關病狀的方法，該方法包含步驟：將一有效劑量之如申請專利範圍第1項之化合物投藥至該蒙受與TGF有關病狀之動物或人體。

12. 如申請專利範圍第11項之方法，其中該與TGF有關病狀是選擇自該由下列所構成之群組：癌症、腎絲球腎炎、糖尿病神經病變、肝硬化、肺纖維化、內皮增生症及再狹窄症、硬皮症以及皮膚結痂症。

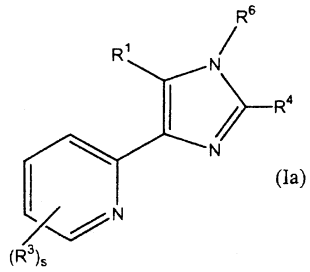
柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（　　）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

(無)

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(Ia)