

# 發明專利說明書

200301110

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：91135951 ※IPC分類：A61K31/405  
※申請日期：91.12.12 007D209/18  
A61P35/00

## 壹、發明名稱

(中文) 吲哚化合物

(英文) INDOLE COMPOUNDS

## 貳、發明人 (共 4 人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文) 謝興邦

(英文) Hsing-Pang Hsie

住居所地址：(中文) 台北市內湖區康寧里2鄰康寧路3段75巷120號4樓之1

(英文) 4F1-1, No. 120, Lane 75, Sec. 3 Kangning Rd., Neihu Chiu, Taipei

國籍：(中文) 中華民國

(英文) R. O. C.

## 參、申請人 (共 1 人)

申請人 1 (如發明人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文) 財團法人國家衛生研究院

(英文) National Health Research Institutes

住居所或營業所地址：(中文) 台北市南港區研究院路二段128號

(英文) 128, Yen-Chiu-Yuan Rd., Sec.2 Taipei, Taiwan R.O.C.

國籍：(中文) 中華民國

(英文) R. O. C.

代表人：(中文) 吳成文

(英文) Cheng-Wen Wu

續發明人或申請人續頁 (發明人或申請人欄位不敷使用時，請註記並使用續頁)

發明人 2

姓名：(中文) 劉景平

(英文) Jing-Ping Liou

住居所地址：(中文) 台北市大安區錦安里9鄰和平東路1段115號8樓

(英文) 8Fl., No. 115, Sec. 1, Heping E. Rd., Daan Chiu, Taipei

國籍：(中文) 中華民國

(英文) R. O. C.

發明人 3

姓名：(中文) 張俊彥

(英文) Jang-Yang Chang

住居所地址：(中文) 台北市文山區明興里37鄰木柵路二段109巷100弄98號

(英文) No. 98, Alley 100, Lane 109, Sec. 2, Mu-cha Road, Taipei

國籍：(中文) 中華民國

(英文) R. O. C.

發明人 4

姓名：(中文) 張俊偉

(英文) Chun-Wei Chang

住居所地址：(中文) 台北市北投區豐年里6鄰中央北路2段95巷1弄19號4樓

(英文) 4Fl., No. 19, Alley 1, Lane 95, Sec. 2, Jungyang N. Rd., Taipei

國籍：(中文) 中華民國

(英文) R. O. C.

發明人 5

姓名：(中文)

(英文)

住居所地址：(中文)

(英文)

國籍：(中文)

(英文)

發明人 6

姓名：(中文)

(英文)

住居所地址：(中文)

(英文)

**捌、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：\_\_\_\_\_

本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. 美國；2001年12月13日；第60/340,317號

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. 美國；2001年12月13日；第60/340,317號

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

5. \_\_\_\_\_

6. \_\_\_\_\_

7. \_\_\_\_\_

8. \_\_\_\_\_

9. \_\_\_\_\_

10. \_\_\_\_\_

主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

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】

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

## 玖、發明說明

(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

### 一、相關申請案

本申請案係以美國臨時申請案 60/340,317，申請日為 2001 年 12 月 13 日主張優先權，其內容在此一併列為參考資料。

### 二、本發明之背景

癌症之治療可藉由數種治療模式進行，包含手術、放射線、化療、或任何此等治療之任何組合。其中，化療對於不能動手術或轉移型癌症是必不可少的。

真核生物細胞的微小管系統是開發抗癌劑的重要指標，更具體的說，微管聚合/去聚合對新化學療劑而言是一項普遍的指標。各種臨床使用的化合物(例如太平洋紫杉醇、埃博黴素 A、長春鹼、combretastatin A-4、dolastatin 10 以及秋水仙鹼)以微管聚合/去聚合為指標，並分解細胞組成之微小管結構，以遏止有絲分裂同時抑制新血管上皮細胞層的生長。例如參見 Jordan *et al.* (1998) *Med. Res. Rev.* 18: 259-296。因此，這些化合物可能具有抑制過度血管新生的能力，其好發於疾病如癌症(包含硬和血腫瘤兩者)、心血管疾病(如動脈粥樣硬化)、慢性炎症(如類風濕性關節炎或克隆氏病)、糖尿病(如糖尿病型視網膜病變)、斑點退化、牛皮癬、子宮內膜異位、以及眼疾(如增生性角膜或視網膜病變)。例如參見 Griggs *et al.* (2002) *Am. J. Pathol.* 160(3): 1097-103。

舉 combretastatin A-4(CA-4)為例來說，CA-4 為

Pettit 等人於 1982 年從南非 *combretum caffrum* 樹幹中提取分離，是目前最有效的抗有絲分裂劑之一。此種藥劑在對抗人類癌細胞，包含抗多重藥物的癌細胞時，展現強大的細胞毒性，如參見 Pettit *et al.* (1995) *J. Med. Chem.* 38: 1666-1672； Lin *et al.* (1989) *Biochemistry* 28: 6984-6991；以及 Lin *et al.* (1988) *Mol. Pharmacol.* 34: 200-208。CA-4 之結構與秋水仙鹼相似，使得其較傾向於與微管上秋水仙鹼結合位置鍵結而非與其本身。參見 Pettit *et al.* (1989) *Experientia* 45: 209-211，其亦展現具有抗血管新生活性的能力。參見 Pinney *et al.* WO 01/68654A2，CA-4 之低水溶性限制了其於體內之功效。例如參見 Chaplin *et al.* (1999) *Anticancer Research* 19: 189-195；以及 Grosios *et al.* (1999) *Br. J. Cancer* 81: 1318-1327。

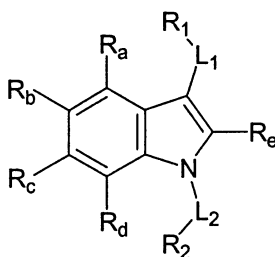
同樣地以微小管系統(如微管聚合/去聚合)為指標來作化合物的鑑別，可誘使用於治療或預防癌症或癌症相關症狀之新療法的產生。

### 三、發明內容

#### 本發明之概述

本發明係基於發現吡啶化合物具有抗癌活性，以及以微小管系統(如微管聚合/去聚合)或其他方式為指標來運作。

於一觀點，本發明之特徵在於如下式之吡啶化合物：



其中  $L_1$  為  $C(O)$ ； $L_2$  為一鍵結； $R_1$  為芳基或雜芳基； $R_2$  為 H、芳基、雜芳基、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、OR、 $OC(O)R$ 、 $OC(O)OR$ 、 $OC(O)NRR'$ 、 $SO_2R$ 、 $SO_3R$ 、 $SO_2NRR'$ 、SR、 $NRR'$ 、 $NRSO_2NR'R''$ 、 $NRSO_2R'$ 、 $NRSO_3R'$ 、 $NRC(O)R'$ 、 $NRC(O)NR'R''$ 、 $NRC(O)OR'$ 、 $NRC(N)NR'R''$ 、 $C(O)OR$ 、或  $C(O)NRR'$ ；每一  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  與  $R_d$  分別為 R、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、OR、 $OC(O)R$ 、 $OC(O)OR$ 、 $OC(O)NRR'$ 、 $SO_2R$ 、 $SO_3R$ 、 $SO_2NRR'$ 、SR、 $NRR'$ 、 $NRSO_2NR'R''$ 、 $NRSO_2R'$ 、 $NRSO_3R'$ 、 $NRC(O)R'$ 、 $NRC(O)NR'R''$ 、 $NRC(O)OR'$ 、 $NRC(N)NR'R''$ 、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)NRR'$ 、或  $R_b$  與  $R_c$ 、 $R_a$  與  $R_b$ 、或  $R_c$  與  $R_d$  一起為  $O(CH_2)_nO$ ；以及  $R_e$  為 H、烷基、烯基、炔基、環基、雜環基、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、OR、 $OC(O)R$ 、 $OC(O)OR$ 、 $OC(O)NRR'$ 、 $SO_2R$ 、 $SO_3R$ 、 $SO_2NRR'$ 、SR、 $NRR'$ 、 $NRSO_2NR'R''$ 、 $NRSO_2R'$ 、 $NRSO_3R'$ 、 $NRC(O)R'$ 、 $NRC(O)NR'R''$ 、 $NRC(O)OR'$ 、 $NRC(N)NR'R''$ 、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$  或  $C(O)NRR'$ ；其中每一 R、 $R'$  和  $R''$  分別為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環基或雜環基，且 n 為 1、2、3、4 或 5。請注意到，處於上述任何取代團左側之原子為最靠近吡啶化

合物之處，亦請注意當  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  與  $R_d$  為  $R$  時，方才敘述之吡啶化合物間可具有不同之份量。相同規則亦適用於其他類似情況。

參照方才敘述之吡啶化合物，其中一組化合物之特徵在於  $R_e$  為  $H$  或烷基。這些化合物中，每一  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  與  $R_d$  分別可為  $H$ 、烷氧基、烷基或鹵素(例如， $R_c$  是烷氧基、烷基或鹵素，而  $R_a$ 、 $R_b$  與  $R_d$  皆為  $H$ )， $R_1$  可為 3,4,5-三甲氧苯基。於部分具體實例中， $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  與  $R_d$  其中之一、二或三為烷氧基、烷基或鹵素。較佳地， $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  與  $R_d$  其中之一為烷氧基、烷基或鹵素，而其他為  $H$ 。更佳地， $R_c$  為烷氧基、烷基或鹵素(例如， $R_c$  是  $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $CH_3$ 、 $F$  或  $Br$ )，而  $R_a$ 、 $R_b$  與  $R_d$  皆為  $H$ 。 $R_2$  可為  $H$ 、 $OR$ 、 $C(O)NRR'$ 、 $C(O)OR$ (例如  $C(O)OC(CH_3)_3$  或  $C(O)OC_6H_5$ )或  $SO_2R$ (例如  $SO_2CH_3$  或  $SO_2(4-CO_2H-C_6H_4)$ )。於其他具體實例中， $R_b$  與  $R_c$  一起為  $O(CH_2)_nO$ ，且  $R_a$  與  $R_d$  皆為  $H$ ，其中  $n$  為 1 或 2。另一組吡啶化合物為這些  $R_1$  為具三烷氧取代基(例如 3,4,5-三甲氧苯基)之 5、6 或 7 員芳基或雜芳基之化合物。

於另一觀點，本發明之特徵在於如上式之吡啶化合物，其中  $L_1$  為  $C(O)$ ； $L_2$  為一鍵結； $R_1$  為芳基或雜芳基； $R_2$  為烷基、烯基、炔基、環基或雜環基；每一  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  與  $R_d$  分別為  $R$ 、鹵素、硝基、異硫硝基、 $OR$ 、 $OC(O)R$ 、 $OC(O)OR$ 、 $OC(O)NRR'$ 、 $SO_2R$ 、 $SO_3R$ 、 $SO_2NRR'$ 、 $SR$ 、 $NRSO_2NR'R''$ 、 $NRSO_2R'$ 、 $NRSO_3R'$ 、 $NRC(O)R'$ 、 $NRC(O)NR'R''$ 、 $NRC(O)OR'$ 、 $NRC(N)NR'R''$ 、 $C(O)R$ 、

C(O)OR、C(O)NRR'、或 R<sub>b</sub> 與 R<sub>c</sub>、R<sub>a</sub> 與 R<sub>b</sub>、或 R<sub>c</sub> 與 R<sub>d</sub> 一起為 O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O；以及 R<sub>e</sub> 為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環基、雜環基、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、OR、OC(O)R、OC(O)OR、OC(O)NRR'、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>3</sub>R、SO<sub>2</sub>NRR'、SR、NRR'、NRSO<sub>2</sub>NR'R''、NRSO<sub>2</sub>R'、NRSO<sub>3</sub>R'、NRC(O)R'、NRC(O)NR'R''、NRC(O)OR'、NRC(N)NR'R''、C(O)R、C(O)OR 或 C(O)NRR'；其中每一 R、R' 和 R'' 分別為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環基或雜環基，且 n 為 1、2、3、4 或 5。

參照方才敘述之吡啶化合物，其中一組化合物之特徵在於 R<sub>e</sub> 為 H 或烷基。這些化合物中，每一 R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub> 與 R<sub>d</sub> 分別可為 H、烷氧基、烷基或鹵素(例如，R<sub>c</sub> 是烷氧基、烷基或鹵素，而 R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub> 與 R<sub>d</sub> 皆為 H)，R<sub>1</sub> 可為 3,4,5-三甲氧苯基。於部分具體實例中，R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub> 與 R<sub>d</sub> 其中之一、二或三為烷氧基、烷基或鹵素。較佳地，R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub> 與 R<sub>d</sub> 其中之一為烷氧基、烷基或鹵素，而其他為 H。更佳地，R<sub>c</sub> 為烷氧基、烷基或鹵素(例如，R<sub>c</sub> 是 OCH<sub>3</sub>)，而 R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub> 與 R<sub>d</sub> 皆為 H。R<sub>2</sub> 可為烷基、烯基或炔基(例如 CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>C≡CH 或 CH<sub>2</sub>-4-吡啶基)。於其他具體實例中，R<sub>b</sub> 與 R<sub>c</sub> 一起為 O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O，且 R<sub>a</sub> 與 R<sub>d</sub> 皆為 H，其中 n 為 1 或 2。另一組吡啶化合物為這些 R<sub>1</sub> 為具三烷氧取代基(例如 3,4,5-三甲氧苯基)之 5、6 或 7 員芳基或雜芳基之化合物。

於另一觀點，本發明之特徵在於如上式之吡啶化合

物，其中  $L_1$  為  $C(O)$ ； $L_2$  為一鍵結； $R_1$  為芳基或雜芳基； $R_2$  為  $C(O)R''$ ；每一  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  與  $R_d$  分別為  $R$ 、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、 $OR$ 、 $OC(O)R$ 、 $OC(O)OR$ 、 $OC(O)NRR'$ 、 $SO_2R$ 、 $SO_3R$ 、 $SO_2NRR'$ 、 $SR$ 、 $NRR'$ 、 $NRSO_2NR'R''$ 、 $NRSO_2R'$ 、 $NRSO_3R'$ 、 $NRC(O)R'$ 、 $NRC(O)NR'R''$ 、 $NRC(O)OR'$ 、 $NRC(N)NR'R''$ 、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)NRR'$ 、或  $R_b$  與  $R_c$ 、 $R_a$  與  $R_b$ 、或  $R_c$  與  $R_d$  一起為  $O(CH_2)_nO$ ；以及  $R_e$  為  $R$ 、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、 $OR$ 、 $OC(O)R$ 、 $OC(O)OR$ 、 $OC(O)NRR'$ 、 $SO_2R$ 、 $SO_3R$ 、 $SO_2NRR'$ 、 $SR$ 、 $NRR'$ 、 $NRSO_2NR'R''$ 、 $NRSO_2R'$ 、 $NRSO_3R'$ 、 $NRC(O)R'$ 、 $NRC(O)NR'R''$ 、 $NRC(O)OR'$ 、 $NRC(N)NR'R''$ 、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$  或  $C(O)NRR'$ ；其中每一  $R$ 、 $R'$  和  $R''$  分別為  $H$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環基或雜環基， $R''$  為  $H$ 、烷基、烯基、炔基、雜芳基、環基或雜環基，且  $n$  為 1、2、3、4 或 5。

參照方才敘述之吡啶化合物，其中一組化合物之特徵在於  $R_e$  為  $H$  或烷基。這些化合物中，每一  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  與  $R_d$  分別可為  $H$ 、烷氧基、烷基或鹵素(例如， $R_c$  是烷氧基、烷基或鹵素，而  $R_a$ 、 $R_b$  與  $R_d$  皆為  $H$ )， $R_1$  可為 3,4,5-三甲氧苯基。於部分具體實例中， $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  與  $R_d$  其中之一、二或三為烷氧基、烷基或鹵素。較佳地， $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  與  $R_d$  其中之一為烷氧基、烷基或鹵素，而其他為  $H$ 。更佳地， $R_e$  為烷氧基、烷基或鹵素(例如， $R_e$  是  $OCH_3$ )，而  $R_a$ 、 $R_b$  與  $R_d$  皆為  $H$ 。 $R''$  為烷基(例如

CH<sub>2</sub>NRR')、烯基(例如(*E*)-CH=CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)或雜芳基(例如2-吡啶基、3-吡啶基、2-呋喃基(furyl)或2-噻吩基(thienyl))。於其他具體實例中，R<sub>b</sub>與R<sub>c</sub>一起為O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O，且R<sub>a</sub>與R<sub>d</sub>皆為H，其中n為1或2。另一組吡啶化合物為這些R<sub>1</sub>為具三烷氧取代基(例如3,4,5-三甲氧苯基)之5、6或7員芳基或雜芳基之化合物。

尚有一觀點，本發明之特徵在於如上式之吡啶化合物，其中L<sub>1</sub>為一鍵結；L<sub>2</sub>為C(O)；R<sub>1</sub>為H、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環基、雜環基、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、OR、OC(O)R、OC(O)OR、OC(O)NRR'、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>3</sub>R、SO<sub>2</sub>NRR'、SR、NRR'、NRSO<sub>2</sub>NR'R''、NRSO<sub>2</sub>R'、NRSO<sub>3</sub>R'、NRC(O)R'、NRC(O)NR'R''、NRC(O)OR'、NRC(N)NR'R''、C(O)OR、或C(O)NRR'；R<sub>2</sub>為芳基或雜芳基；每一R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>與R<sub>d</sub>分別為H、未被取代之烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環基、雜環基、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、OR、OC(O)R、OC(O)OR、OC(O)NRR'、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>3</sub>R、SO<sub>2</sub>NRR'、SR、NRR'、NRSO<sub>2</sub>NR'R''、NRSO<sub>2</sub>R'、NRSO<sub>3</sub>R'、NRC(O)R'、NRC(O)NR'R''、NRC(O)OR'、NRC(N)NR'R''、C(O)R、C(O)OR、C(O)NRR'、或R<sub>b</sub>與R<sub>c</sub>、R<sub>a</sub>與R<sub>b</sub>、或R<sub>c</sub>與R<sub>d</sub>一起為O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O；以及R<sub>e</sub>為H、烷基、烯基、炔基、環基、雜環基、雜芳基、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、OR、OC(O)R、OC(O)OR、OC(O)NRR'、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>3</sub>R、SO<sub>2</sub>NRR'、SR、NRR'、NRSO<sub>2</sub>NR'R''、NRSO<sub>2</sub>R'、

$\text{NRSO}_3\text{R}'$ 、 $\text{NRC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $\text{NRC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $\text{NRC}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $\text{NRC}(\text{N})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、或  $\text{C}(\text{O})\text{NRR}'$ ；其中每一  $\text{R}$ 、 $\text{R}'$ 、和  $\text{R}''$  分別為  $\text{H}$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環基或雜環基，且  $n$  為 1、2、3、4 或 5。

參照方才敘述之吡啶化合物，其中一組化合物之特徵在於  $\text{R}_e$  為  $\text{H}$  或烷基。這些化合物中，每一  $\text{R}_a$ 、 $\text{R}_b$ 、 $\text{R}_c$  與  $\text{R}_d$  分別可為  $\text{H}$ 、烷氧基、烷基或鹵素(例如， $\text{R}_b$  是烷氧基、烷基或鹵素，而  $\text{R}_a$ 、 $\text{R}_c$  與  $\text{R}_d$  皆為  $\text{H}$ )， $\text{R}_2$  可為 3,4,5-三甲氧苯基或 3,5-二甲氧苯基。於部分具體實例中， $\text{R}_a$ 、 $\text{R}_b$ 、 $\text{R}_c$  與  $\text{R}_d$  其中之一、二或三為烷氧基、烷基或鹵素。較佳地， $\text{R}_a$ 、 $\text{R}_b$ 、 $\text{R}_c$  與  $\text{R}_d$  其中之一為烷氧基、烷基或鹵素，而其他為  $\text{H}$ 。更佳地， $\text{R}_b$  為烷氧基、烷基或鹵素(例如， $\text{R}_b$  是  $\text{OCH}_3$ )，而  $\text{R}_a$ 、 $\text{R}_c$  與  $\text{R}_d$  皆為  $\text{H}$ 。 $\text{R}_1$  可為  $\text{H}$  或烷基。於其他具體實例中， $\text{R}_b$  與  $\text{R}_c$  一起為  $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{O}$ ，且  $\text{R}_a$  與  $\text{R}_d$  皆為  $\text{H}$ ，其中  $n$  為 1 或 2。另一組吡啶化合物為這些  $\text{R}_2$  為具三烷氧取代基(例如 3,4,5-三甲氧苯基)之 5、6 或 7 員芳基或雜芳基之化合物。

於另一觀點，本發明之特徵在於如上式之吡啶化合物，其中  $\text{L}_1$  為  $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{NR}$ 、 $\text{SO}_2$  或  $\text{CH}_2$ ； $\text{L}_2$  為一鍵結； $\text{R}_1$  為具三烷氧取代基之 5、6 或 7 員芳基或雜芳基；以及每一  $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_a$ 、 $\text{R}_b$ 、 $\text{R}_c$ 、 $\text{R}_d$  與  $\text{R}_e$  分別為  $\text{R}$ 、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、 $\text{OR}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NRR}'$ 、 $\text{SO}_2\text{R}$ 、 $\text{SO}_3\text{R}$ 、 $\text{SO}_2\text{NRR}'$ 、 $\text{SR}$ 、 $\text{NRR}'$ 、 $\text{NRSO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $\text{NRSO}_2\text{R}'$ 、 $\text{NRSO}_3\text{R}'$ 、 $\text{NRC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $\text{NRC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $\text{NRC}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $\text{NRC}(\text{N})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、

$C(O)OR$ 、 $C(O)NRR'$ 、或  $R_b$  與  $R_c$ 、 $R_a$  與  $R_b$ 、或  $R_c$  與  $R_d$  一起為  $O(CH_2)_nO$ ；其中每一  $R$ 、 $R'$  和  $R''$  分別為  $H$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環基或雜環基，且  $n$  為 1、2、3、4 或 5。

參照方才敘述之吡啶化合物，其中一組化合物之特徵在於  $R_e$  為  $H$  或烷基。這些化合物中，每一  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  與  $R_d$  分別可為  $H$ 、烷氧基、烷基或鹵素(例如， $R_c$  是烷氧基、烷基或鹵素，而  $R_a$ 、 $R_b$  與  $R_d$  皆為  $H$ )， $R_1$  可為 3,4,5-三甲氧苯基。於部分具體實例中， $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  與  $R_d$  其中之一、二或三為烷氧基、烷基或鹵素。較佳地， $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  與  $R_d$  其中之一為烷氧基、烷基或鹵素，而其他為  $H$ 。更佳地， $R_c$  為烷氧基、烷基或鹵素(例如， $R_c$  是  $OCH_3$  或  $CH_3$ )，而  $R_a$ 、 $R_b$  與  $R_d$  皆為  $H$ 。於其他具體實例中， $R_b$  與  $R_c$  一起為  $O(CH_2)_nO$ ，且  $R_a$  與  $R_d$  皆為  $H$ ，其中  $n$  為 1 或 2。另一組吡啶化合物為這些  $R_1$  為具三烷氧取代基(例如 3,4,5-三甲氧苯基)之 5、6 或 7 員芳基或雜芳基之化合物。

另外，於另一觀點，本發明之特徵在於如上式之吡啶化合物，其中  $L_1$  為一鍵結； $L_2$  為  $O$ 、 $S$ 、 $NR$ 、 $SO_2$  或  $CH_2$ ； $R_2$  為具三烷氧取代基之 5、6 或 7 員芳基或雜芳基；以及每一  $R_1$ 、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ 、 $R_d$  與  $R_e$  分別為  $R$ 、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、 $OR$ 、 $OC(O)R$ 、 $OC(O)OR$ 、 $OC(O)NRR'$ 、 $SO_2R$ 、 $SO_3R$ 、 $SO_2NRR'$ 、 $SR$ 、 $NRR'$ 、 $NRSO_2NR'R''$ 、 $NRSO_2R'$ 、 $NRSO_3R'$ 、 $NRC(O)R'$ 、 $NRC(O)NR'R''$ 、 $NRC(O)OR'$ 、 $NRC(N)NR'R''$ 、 $C(O)R$ 、

$C(O)OR$ 、 $C(O)NRR'$ 、或  $R_b$  與  $R_c$ 、 $R_a$  與  $R_b$ 、或  $R_c$  與  $R_d$  一起為  $O(CH_2)_nO$ ；其中每一  $R$ 、 $R'$  和  $R''$  分別為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環基或雜環基，且  $n$  為 1、2、3、4 或 5。

參照方才敘述之吡啶化合物，其中一組化合物之特徵在於  $R_e$  為 H 或烷基。這些化合物中，每一  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  與  $R_d$  分別可為 H、烷氧基、烷基或鹵素(例如， $R_b$  是烷氧基、烷基或鹵素，而  $R_a$ 、 $R_c$  與  $R_d$  皆為 H)， $R_2$  可為 3,4,5-三甲氧苯基。於部分具體實例中， $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  與  $R_d$  其中之一、二或三為烷氧基、烷基或鹵素。較佳地， $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  與  $R_d$  其中之一為烷氧基、烷基或鹵素，而其他為 H。更佳地， $R_b$  為烷氧基、烷基或鹵素(例如， $R_b$  是  $OCH_3$  或  $CH_3$ )，而  $R_a$ 、 $R_c$  與  $R_d$  皆為 H。於其他具體實例中， $R_b$  與  $R_c$  一起為  $O(CH_2)_nO$ ，且  $R_a$  與  $R_d$  皆為 H，其中  $n$  為 1 或 2。另一組吡啶化合物為這些  $R_2$  為具三烷氧取代基(例如 3,4,5-三甲氧苯基)之 5、6 或 7 員芳基或雜芳基之化合物。

本發明之特徵亦在於如上式之吡啶化合物，其中  $L_1$  為 O、S、NR、 $SO_2$  或  $CH_2$ ； $L_2$  為一鍵結； $R_1$  為具二烷氧取代基之 5、6 或 7 員芳基或雜芳基；每一  $R_2$ 、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ 、 $R_d$  與  $R_e$  分別為 R、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、OR、 $OC(O)R$ 、 $OC(O)OR$ 、 $OC(O)NRR'$ 、 $SO_2R$ 、 $SO_3R$ 、 $SO_2NRR'$ 、SR、 $NRR'$ 、 $NRSO_2NR'R''$ 、 $NRSO_2R'$ 、 $NRSO_3R'$ 、 $NRC(O)R'$ 、 $NRC(O)NR'R''$ 、 $NRC(O)OR'$ 、 $NRC(N)NR'R''$ 、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、

$C(O)NRR'$ 、或  $R_b$  與  $R_c$ 、 $R_a$  與  $R_b$ 、或  $R_c$  與  $R_d$  一起為  $O(CH_2)_nO$ ；其中每一  $R$ 、 $R'$  和  $R''$  分別為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環基或雜環基，且  $n$  為 1、2、3、4 或 5。於方才敘述之吡啶化合物中， $R_1$  可為 3,5-二甲氧苯基。

如上式之吡啶化合物，其中  $L_1$  為一鍵結； $L_2$  為 O、S、NR、 $SO_2$  或  $CH_2$ ； $R_2$  為具二烷氧取代基之 5、6 或 7 員芳基或雜芳基；以及每一  $R_1$ 、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ 、 $R_d$  與  $R_e$  分別為 R、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、OR、 $OC(O)R$ 、 $OC(O)OR$ 、 $OC(O)NRR'$ 、 $SO_2R$ 、 $SO_3R$ 、 $SO_2NRR'$ 、SR、 $NRR'$ 、 $NRSO_2NR'R''$ 、 $NRSO_2R'$ 、 $NRSO_3R'$ 、 $NRC(O)R'$ 、 $NRC(O)NR'R''$ 、 $NRC(O)OR'$ 、 $NRC(N)NR'R''$ 、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)NRR'$ 、或  $R_b$  與  $R_c$ 、 $R_a$  與  $R_b$ 、或  $R_c$  與  $R_d$  一起為  $O(CH_2)_nO$ ；其中每一  $R$ 、 $R'$  和  $R''$  分別為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環基或雜環基，且  $n$  為 1、2、3、4 或 5。於方才敘述之吡啶化合物中， $R_2$  可為 3,5-二甲氧苯基，亦在本發明範疇內。

假使無特別指出，此處所指之烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環基與雜環基包含經取代與未經取代二部分。術語“經取代”係指一或多個取代基(可為相同或不相同)各取代一個氫原子。取代基的實例包含但不限於鹵素、氰基、硝基、羥基、胺基、巰基、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環基、雜環基、烷基氧基、芳基氧基、烷磺醯基、芳基磺醯基、烷基胺基、芳基胺基、二

烷基胺基、二芳基胺基、烷基羰基、芳基羰基、雜芳基羰基、烷基羧基、芳基羧基、雜芳基羧基、烷基氧基羰基、芳基氧基羰基、雜芳基氧基羰基、烷基脲基、芳基脲基、雜脲基、烷基胺甲醯基、芳基胺甲醯基、雜胺甲醯基，其中每一烷基(包含烷)、烯基、芳基、雜芳基、環基與雜環基視需要可以具有鹵素、氟基、硝基、羥基、胺基、巰基、烷基、芳基、雜芳基、烷基氧基、芳基氧基、烷基羰基、芳基羰基、烷基羧基、芳基羧基、烷基氧基羰基或芳基氧基羰基取代基。

如此處所使用之術語“烷基”係指含有 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支烷基群。烷基群之實例包含甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基與正戊基。相同地，術語“烯基”或“炔基”係指含有 2 至 6 個碳原子之直鏈或分支烯基或炔基群。

術語“芳基”係指至少具有一個芳香環體系之環狀羧(單環或雙環)。芳基分子部分之實例包含但不限於苯基、萘基及芘基。

術語“雜芳基”係指至少具有一個芳香環體系之環狀羧(單環或雙環)，該芳香環包含至少一為環體系一部分之雜原子，如 O、N 或 S，而其餘為碳。雜芳基分子部分之實例包含但不限於呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基及吲哚基。

術語“環基”與“雜環基”係指含有 4 至 14 個碳原子之部分或完全飽和之單環或雙環體系。雜環基環包含一個或多個雜原子(如 O、N 或 S)作為環體系之一部分，而

其餘為碳。環基與雜環基環之實例為環己烷、哌啶、哌嗪、嗎啉、硫嗎啉與 1,4-oxazepane。

以下所列為本發明之化合物實例：

(6-甲氧基-1-氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 1)

(6-甲基-1-氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 2)

(6-甲氧基-1-吡啶-4-基-甲基-1-氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 3)

(1-丙烯基-6-甲氧基-1-氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 4)

[6-甲氧基-1-(吡啶-2-羰基)-1-氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 5)

6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯甲醯基)-吡啶-1-羧酸第三丁酯；(化合物 6)

(1-甲磺醯基-6-甲氧基-1-氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 7)

[6-甲氧基-1-(嗎啉-4-羰基)-1-氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 8)

(6-甲氧基-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1-氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 9)

(6-甲氧基-1-丙-2-炔基-1-氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 10)

6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯甲醯基)-吡啶-1-羧酸二甲醯胺；(化合物 11)

1-[6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-羰基)-吡啶-1-基]-3-苄基-丙烯酮；(化合物 12)

6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯甲醯基)-吡啶-1-羧酸苯酯；(化合物 13)

[1-(5-二甲氨基-萘-1-磺醯基)-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苄基)-甲酮；(化合物 14)

[1-(2-二甲氨基-乙基)-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苄基)-甲酮；(化合物 15)

(6-甲氧基-1-甲基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苄基)-甲酮；(化合物 16)

[1-(2-氨基-乙基)-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苄基)-甲酮；(化合物 17)

[1-(呋喃-2-羰基)-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苄基)-甲酮；(化合物 18)

(1-乙基-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苄基)-甲酮；(化合物 19)

[6-甲氧基-1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苄基)-甲酮；(化合物 20)

[1-(4-氯基-苄基)-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苄基)-甲酮；(化合物 21)

(1-苄基-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苄基)-甲酮；(化合物 22)

(6-氟-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苄基)-甲酮；(化合物 23)

(6-溴-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苄基)-甲

酮；(化合物 24)

(4,5,6-三甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基) - (3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 25)

6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-苄基)-1 氫基-吡啶；(化合物 26)

(5-甲氧基-吡啶-1-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 27)

(6-氟基-吡啶-1-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 28)

(5,6-二甲氧基-吡啶-1-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 29)

(5,6-雙-苄氧基-吡啶-1-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 30)

[1,3]環二氧甲基[4,5-f]吡啶-5-基-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 31)

[3-(2-二甲氨基-乙基)-5-甲氧基-吡啶-1-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 32)

N- { 2-[5-甲氧基-1-(3,4,5-三甲氧基-苄基)-1 氫基-吡啶-3-基]-乙基 } -乙醯胺；(化合物 33)

(5,6-二甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基) - (3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 34)

(5-甲氧基-2-甲基-吡啶-1-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 35)

(1,6-二甲基-1 氫基-吡啶-3-基)- (3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 36)

(1-乙基-6-甲基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 37)

(1-丙烯基-6-甲基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 38)

(5-乙基-5 氫基-[1,3]環二氧甲基[4,5-f]吡啶-7-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 39)

(5-甲基-5 氫基-[1,3]環二氧甲基[4,5-f]吡啶-7-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 40)

(5-丙烯基-5 氫基-[1,3]環二氧甲基[4,5-f]吡啶-7-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 41)

(6-甲氧基-2-甲基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 42)

6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯基磺醯基)-1 氫基-吡啶；(化合物 43)

(6-乙氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 44)

(7-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 45)

(4-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 46)

(5-甲氧基-4-甲基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 47)

(4,7-二甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 48)

(4,6-二甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-

苯基)-甲酮；(化合物 49)

(5,7-二甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 50)

{ 6-甲氧基-1-[4-(4-硝基-苯基)-呋喃-2-基甲基]-1 氫基-吡啶-3-基 } -(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 51)

(6-羥基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 52)

6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯磺醯基)-1 氫基-吡啶；(化合物 53)

[1-(2-二甲氨基-乙基)-4,5,6-三甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 54)

4-[6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯甲醯基)-吡啶-1-磺醯基]-苯甲酸；(化合物 55)

(5 氫基-[1,3]環二氧甲基[4,5-f] 吡啶-7-基) -(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 56)

{ 2-[6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-苄基)-吡啶-1-基]-2-酮基-乙基 } -胺基甲酸 9 氫基-萸-9-基-甲酯；(化合物 57)

[6-甲氧基-1-(吡啶-3-羰基)-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 58)

[6-甲氧基-1-(噻吩-2-羰基)-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 59)

(5-甲基-吡啶-1-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；(化合物 60)以及

(3,5-二甲氧基-苯基)-(5-甲氧基-吡啶-1-基)-甲酮  
(化合物 61)。

本發明之另一部分係有關一種醫藥組合物，其含有醫藥上可接受之載體與有效量之至少一種上述吡啶化合物。

本發明進一步地係有關於一種治療癌瘤，例如癌或肉瘤之方法。本方法包含投予主體(例如，人體或動物)所需有效劑量之如上式之吡啶化合物，其中每一  $L_1$  與  $L_2$  分別為一鍵結、 $C(O)$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $NR$ 、 $SO_2$  或  $CH_2$ ；其中當  $L_1$  與  $L_2$  中之一為一鍵結時，另一為  $C(O)$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $NR$ 、 $SO_2$  或  $CH_2$ ；每一  $R_1$  與  $R_2$  分別為  $R$ 、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、 $OR$ 、 $OC(O)R$ 、 $OC(O)OR$ 、 $OC(O)NRR'$ 、 $SO_2R$ 、 $SO_3R$ 、 $SO_2NRR'$ 、 $SR$ 、 $NRR'$ 、 $NRSO_2NR'R''$ 、 $NRSO_2R'$ 、 $NRSO_3R'$ 、 $NRC(O)R'$ 、 $NRC(O)NR'R''$ 、 $NRC(O)OR'$ 、 $NRC(N)NR'R''$ 、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)NRR'$ ；每一  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ 、 $R_d$  與  $R_e$  分別為  $R$ 、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、 $OR$ 、 $OC(O)R$ 、 $OC(O)OR$ 、 $OC(O)NRR'$ 、 $SO_2R$ 、 $SO_3R$ 、 $SO_2NRR'$ 、 $SR$ 、 $NRR'$ 、 $NRSO_2NR'R''$ 、 $NRSO_2R'$ 、 $NRSO_3R'$ 、 $NRC(O)R'$ 、 $NRC(O)NR'R''$ 、 $NRC(O)OR'$ 、 $NRC(N)NR'R''$ 、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)NRR'$ 、或  $R_b$  與  $R_c$ 、 $R_a$  與  $R_b$ 、或  $R_c$  與  $R_d$  一起為  $O(CH_2)_nO$ ；以及其中每一  $R$ 、 $R'$  與  $R''$  分別為  $H$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環基或雜環基；且  $n$  為 1、2、3、4 或 5。

於另一觀點，本發明之特徵在於一種抑制微管聚合

之方法。本方法包含投予主體(例如，人體或動物)所需有效劑量之一個或多個方才所述之吡啶化合物。

於另一觀點，本發明之特徵在於一種治療關於血管新生病變之方法。本方法包含投予主體(例如，人體或動物)所需有效劑量之一個或多個方才所述之吡啶化合物。

本發明亦包含一種抑制細胞增殖或誘導超增殖細胞死亡之方法。本方法牽涉到對一主體(例如，人體或動物)內之有異常細胞增殖或變化特徵之病變作治療。本方法包含投予主體所需有效劑量之一個或多個方才所述之吡啶化合物。

上述之方法亦包含確認主體是否需要作上述疾病或病變治療之步驟。此確認可由測試或健康專家來判斷，且可以是主觀的(例如，診斷意見)或客觀的(例如，以化驗或診斷方法測量)。

所有上述之吡啶化合物包含化合物本身，以及其可用的鹽類與前驅藥物。例如，可在化合物上之帶正電荷取代基(例如胺基)與陰離子之間形成此種鹽其，適合之陰離子包含但不限於氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、硝酸根、磷酸根、檸檬酸根、烷磺酸根、三氟乙酸根、及乙酸根。同樣地，在化合物上之帶負電荷取代基(例如羧基)可與陽離子形成鹽。適合之陽離子包含但不限於鈉離子、鉀離子、鎂離子、鈣離子、及銨離子例如四甲基銨離子。前驅藥物之實例包含在投予患者時能夠提供上述吡啶化合物之酯類以及其他醫藥上可接受之衍生物(參見 Goodman and Gilman's, The Pharmacological basis

of Therapeutics, 8<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, “Biotransformation of Drugs”。

此外，部分方才所述之吲哚化合物具有一個或多個雙鍵，此化合物可以外消旋酸鹽、消旋酸混合物、單一鏡像異構物、個別非鏡像異構物、非鏡像體混合物、以及順-/反-或 E-/Z-雙鍵形式之異構物形式存在。

更進一步地，前述之吲哚化合物亦包含其 N-氧化物。術語”N-氧化物”係指一個或多個氮原子，當存在於吲哚化合物中，為 N-氧化物形式，即  $N \rightarrow O$ 。

本發明提出之取代基與各種變化之組合僅為穩定狀態吲哚化合物之呈現，而未偏離其精神與範疇。術語”穩定”於此係指擁有足以容許生產之穩定性之化合物，其並可於足夠完成此處說明之用途之時間內，維持化合物之完整性。

一種包含一個或多個上述吲哚化合物，且用於治療上述疾病或病變之組合物，以及使用此組合物來製造上述治療之藥劑亦在本發明之範疇中。

本發明之其他特徵與益處從下列數個具體實施例之詳細敘述及亦從所附之申請專利範圍將顯然見到。

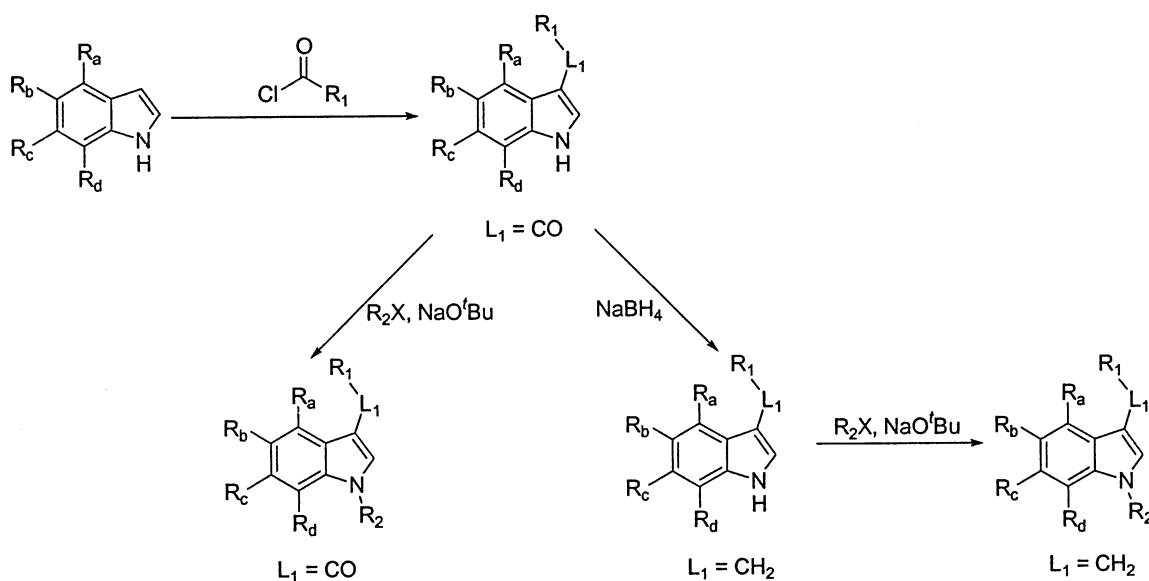
#### 發明詳細敘述

上述吲哚化合物可藉由習知技藝中之方法製得，亦可藉由本文所揭示之合成途徑製得。例如，如下列之合成示意圖 1 所示，吾人可將吲哚化合物與氯醯化物耦合。起始吲哚化合物的 6-位置可以是烷氧基，例如  $OCH_3$ ，起

始吲哚化合物的 2,4,5,和 7-位置可被取代基取代。此耦合反應之產物，簡稱”吲哚-3-基-芳基-甲酮”，將吲哚-3-基-芳基-甲酮與鹵化物，例如  $R_e\text{COCl}$ 、 $R_e\text{CH}_2\text{Cl}$  或  $R_e\text{SO}_2\text{Cl}$  耦合，可轉化為 1-取代基-吲哚-3-基-芳基-甲酮。於是，吲哚-3-基-芳基-甲酮被還原為吲哚-3-基-芳基-甲烷後，再和鹵化物反應產生 1-取代基，吲哚-3-基-芳基-甲烷。雖然起始吲哚化合物的 2,4,5,和 7-位置可能又被取代，此化合物仍稱為 1-取代基-吲哚-3-基-芳基-甲烷。

圖 1

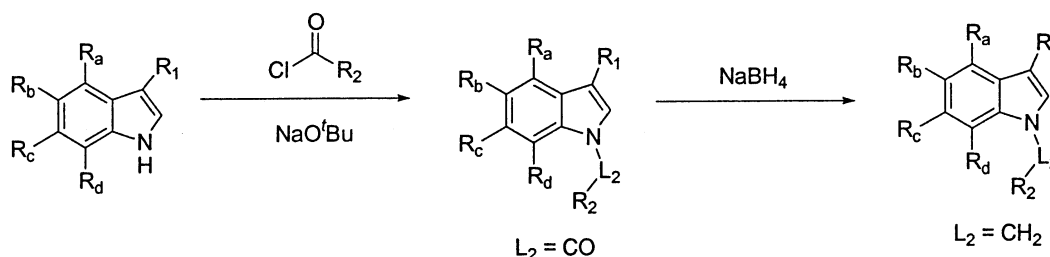
Scheme 1



於另一實例中，如下列合成示意圖 2 所示，吾人可在鹼鹽(例  $\text{NaO}^t\text{Bu}$ )存在下，將吲哚化合物與氯醯化物耦合。起始吲哚化合物的 5-位置可以是烷氧基，例如  $\text{OCH}_3$ ，吲哚化合物的 2,4,6,和 7-位置可以是 H 或取代基。此耦合反應會產生我們所要的吲哚-1-基-芳基-甲酮，耦合反應之產物可被還原為吲哚-1-基-芳基-甲烷。

圖 2

Scheme 2



若更好的話，具有其他形式  $L_1$  或  $L_2$  之吲哚化合物可採用類似之耦合反應來製備，參見以下具體實例。

上述合成方式使用的化學藥品包含，例如溶劑、試劑、觸媒和保護基團，以及去保護試劑。上述之方法亦可包含額外的步驟，可於之前或之後，加入或移除適當的保護基團，以使最終可合成出吲哚化合物。此外，各合成步驟可以替換之次序或順序進行，以獲得目標化合物。合成適當之吲哚化合物時所常用之合成化學轉化與保護基團之方法學(保護與去保護)為習知技藝，且包含，例如 R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994);和 L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)，以及其後續版本所敘述之內容。

本發明化合物 1-54 之詳細合成方法將個別描述於實例 1-54。

由此得到之吡啶化合物可進一步以快速柱層析 (flash column chromatography)、高效率層析或結晶方式純化。

含有結合至少一種本發明之有效劑量的吡啶化合物與醫藥上可接受之載體的醫藥組合物亦在本發明之範疇內。進一步地，本發明涵蓋一種已敘述於"發明概述"章節中之吡啶化合物，對需要進行癌症治療之病患投予有效劑量之方法。包含抑制微管蛋白聚合之方法、治療與血管新生有關病變之方法、以及抑制細胞增殖或誘使超增殖細胞死亡之方法亦包括在本發明中，而上述每種方法皆包含投予該病變項目所需之前述吡啶化合物的有效劑量。

此處之術語"治療 (treating)"或"治療 (treatment)"定義為將含有吡啶化合物之組合物應用或投予一有病變 (例如癌症)、病變症狀、僅次於該病變之疾病或病徵、或易染該病變之體質之病患，以達到治癒、緩和、減輕、醫治、或改善該病變、病變症狀、僅次於該病變之疾病或病變、或易染該病變之體質。"有效量"指對接受治療之病患有治療效果所需之吡啶化合物量。治療效果可以是客觀的 (即以某種試驗或標示測量) 或主觀的 (即以病患對效果之指示或感覺)。動物與人類之劑量之相關關係 (以毫克/平方公尺之身體表面積為準) 見述於 Freireich *et al.*, (1966) *Cancer Chemother Rep* 50: 219。身體表面積可由

病人高度與體重而大約決定。例如參見 Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardley, N.Y., 1970, 537。吲哚化合物之有效量可自約 0.1 mg/Kg 至約 1000 mg/Kg。如熟習此項技藝者之所知，有效劑量亦可能將隨治療之腫瘤型態、投藥途徑、載體之使用、及與其他治療(例如使用其他抗癌劑或輻射治療)合併使用而改變。其他抗癌劑之實例為太平洋紫杉醇 (paclitaxel)、docitaxel, 阿黴素 (doxorubicin)、柔紅黴素 (daunorubicin)、表柔比星 (epirubicin)、氟尿嘧啶 (fluorouracil)、美法侖 (melphalan)、順鉑 (cis-platin)、卡鉑 (carboplatin)、環磷酰胺 (cyclophosphamide)、絲裂黴素 C (mitomycin) C、甲氨喋呤 (methotrexate)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、長春花鹼 (vinblastine)、長春新鹼 (vincristine)、異環磷酰胺 (ifosfamide)、替尼泊苷 (teniposide)、依託泊苷 (etoposide)、博來黴素 (bleomycin)、爾可福鈣 (leucovorin)、阿糖胞苷 (cytarabine)、絲裂黴素 (dactinomycin)、 $\alpha$  干擾素 (interferon alpha)、鏈脲黴素 (streptozocin)、潑尼松龍 (prednisolone)、丙卡巴肼 (procarbazine)、依立替康 (irinotecan)、拓撲特肯 (topotecan)、細胞群落刺激因子 (colony stimulating factor)、巨噬細胞群落刺激因子、1,3-bis-2-氯乙基-1-亞硝基-尿素以及依麥替尼布 (imatinib mesylate)。

此處之術語”癌症”與”細胞超增殖”係指細胞具有自發性生長的能力，亦即一種特徵為細胞快速增殖生長之異常狀態或情況。細胞超增殖疾病可分為病理性的(即其

特徵或組成為病理作用)或非病理性的(即細胞異常但與病理無關),此術語係包含各種態樣的癌生長或致癌過程、轉移性組織或惡性轉化細胞、組織、或器官,與組織病理學說型態或侵略性階段無關。呈現疾病狀態的”病理性的過度增殖”細胞具有惡性腫瘤生長之特徵,而非病理性之過度增殖之實例包含與傷口修補有關之細胞增殖。

細胞增殖和/或變性病變之實例包含癌症,例如癌、肉瘤或轉移性病變。而上述之吡啶化合物對於治療細胞增生引起的或惡化產生的疾病非常有效,當這些化合物作為細胞增生抑制劑時,對於治療發生於下列器官之原始性與轉移性硬腫瘤和癌是有用的,包含乳房、結腸、直腸、肺、口咽、咽下部、食管、胃、胰腺、肝臟、膽囊、膽汁輸送管、小腸,及泌尿道包含腎臟、膀胱和泌尿道上皮,女性生殖道包含頸、子宮、卵巢、絨毛膜癌與妊娠滋養層疾病,男性生殖道包含前列腺、精囊、睪丸與胚細胞腫瘤,內分泌腺包含甲狀腺、腎上腺、與垂體,皮膚包含血管瘤、黑素瘤、由骨頭或軟組織引起的肉瘤,包含多發出血性血管瘤、腦瘤、神經瘤、及眼瘤,腦膜包含星形細胞瘤、神經膠質細胞瘤、成膠質細胞瘤、成視網膜細胞瘤、神經瘤、成神經細胞瘤、惡性神經鞘瘤、與腦膜瘤,惡性造血幹細胞引發的硬腫瘤包含白血病與綠色瘤,漿細胞瘤、斑塊、蕈樣真菌(mycosis fungoides)腫瘤、皮膚 T-細胞淋巴瘤/白血病,淋巴瘤包含何杰金氏(Hodgkin's)與非何杰金氏淋巴瘤,自身免疫

疾病之預防包含類風濕病與變性關節炎，眼疾包含糖尿病視網膜病變、早產兒咬合面接觸之視網膜病變、角膜移植排斥 (corneal graft rejection)、透鏡後之纖維素增生 (retrolental fibroplasias)、新血管的青光眼 (neovascular glaucoma)、發紅 (rubeosis)、斑點退化 (macular degeneration) 引起的視網膜的新血管化 (retinal neovascularization)、缺氧 (hypoxia)、眼睛異常新血管化，皮膚病包含銀屑病 (psoriasis)，血管疾病包含血管瘤 (hemangiomas) 與動脈粥樣硬化血小板 (atherosclerotic plaques) 內之毛細血管增生 (capillary proliferation)，遺傳出血性毛細血管擴張徵候群 (Osler-Webber Syndrome)，心肌的血管新生 (myocardial angiogenesis)，血小板的新血管化 (plateau neovascularization)，毛細管擴張症 (telangiectasia)，血友病患之關節 (hemophilic joints)，血管纖維瘤 (angiofibroma) 與傷疤粗糙。此外，癌症可能為抗藥性表型 (drug resistance phenotype)，其癌細胞表現 P 型醣蛋白、多重抗藥相關蛋白、抗肺癌相關蛋白、抗乳癌蛋白、或其他對抗癌藥物有抵抗力之相關蛋白質。

“血管新生”係指新血管的生長——一種發生於體內重要的自然程序。在很多嚴重疾病的狀態下，身體無法控制血管新生，導致新血液脈管過度生長，於是便產生血管新生相關疾病。血管新生相關疾病之實例包括心血管疾病 (如動脈粥樣硬化)、慢性炎症 (如類風濕性關節炎或克隆氏病)、糖尿病 (如糖尿病型視網膜病變)、斑點退化、牛皮癬、子宮內膜異位、以及眼疾 (如增生性角膜或視網

膜病變)。

可將上述醫藥組合物經由口服、注射、吸入噴佈、經由皮膚、直腸、鼻腔、頰含、陰道、或經由植入儲藥體而投藥，以實施本發明之方法。本文中所使用之"注射"一詞包含皮下、皮內、靜脈內、肌肉內、關節內、動脈內、滑液內、胸骨內、鞘內、疾病部位內、及頭蓋內注射或點滴技術。

可根據技藝中已知之技術使用適合之分散劑或保濕劑(如 Tween 80)及懸浮劑調配無菌注射劑，例如，無菌注射水溶液或含油性懸浮液。無菌注射製劑亦可用於無毒性注射之稀釋劑或溶劑中之無菌注射液或懸浮液，例如，於1,3-丁二醇中之溶液。在可使用之可接受之載體與溶劑中，有甘露醇、水、Ringer溶液、與等張氯化鈉溶液。此外，習用上使用滅菌、固定油類作為溶劑或懸浮介質(例如合成之單酸或二酸甘油酯類)。脂肪酸(例如油酸與其甘油酯衍生物)，以及天然醫藥上可接受之油類(例如橄欖油或蓖麻油，尤其是其多氧乙基化之型態)，可使用於可注射製劑。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑、或羧甲基纖維素或類似之分散劑。其他一般使用之界面活性劑例如 Tweens 或 Spans 或其他類似之乳化劑或生體可用率增強劑(一般用於製造醫藥上可接受之固體、液體、或其他劑量形式)亦可用於調配之目的。

口服投藥用之組合物可為任何口服上可接受之劑量形式，包含但不限於膠囊、錠、乳劑、及水性懸浮液、分散劑、與溶液。在口服用途之錠劑之例中，一般使用

之載體包含乳糖及玉米澱粉。一般亦常添加潤滑劑，例如，硬脂酸鎂。對於以膠囊形式口服投藥而言，可使用之稀釋劑包含乳糖及玉米澱粉。當口服投藥水性分散劑或乳劑時，可使活性成份與乳化劑或懸浮劑組合懸浮或分散於油相中。若需要，可添加特定之甜味劑、風味劑、或著色劑。鼻腔噴劑或吸入劑組合物可依據醫藥配方之技藝中習知之技術製備，及可製成生理食鹽水，使用苯甲醇或其他適合之防腐劑、增加生體可用率之吸收促進劑、氟碳化合物、及 / 或其他技藝中已知之溶解劑或分散劑。含吡啶化合物之組合物亦可以直腸投藥之栓劑形式投藥。

醫藥組合物中之載體必須為"可接受"，意為與配方中之活性成份相容(及較佳地是能使配方安定)及對接受治療之病患無害。例如，增溶劑例如環糊精，其與吡啶化合物形成特定、更可溶性之錯合物，或可使用一或多種增溶劑做為醫藥載體以遞送吡啶化合物。其他載體之實例包含膠態二氧化矽、硬脂酸鎂、纖維素、十二烷基硫酸鈉、及 D&C 黃色 10 號。

可藉由一或多種下列之體外試驗預先篩選吡啶化合物於治療癌症之效力。

一試驗中，測試吡啶化合物在 MCF-7 細胞(乳癌細胞株)之細胞毒性。更具體言之，將細胞與受測化合物培養 24 小時。可使用 Goodwin *et al.* (1995, *J. Immunol. Methods.* 179: 95-103)所述之 MTS(3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-(3-羧甲氧苄基)-2-(4-苯磺酸基)-2 氫基-四唑，惰性

鹽)試驗法測定細胞毒性效應。受測化合物之細胞毒性以  $IC_{50}$  值(即受測化合物抑制 1/2 所測細胞之生長的濃度)表示。

在另一試驗中，測試吲哚化合物在缺少 GTP 下，於細胞培養與微管聚合之細胞毒性。使用 Lopes *et al.* (1997 *Cancer Chemother. Pharmacol.* 41: 37-47)所述之微小管蛋白之混濁試驗法測定細胞毒性。微管聚合係隨其混濁度之變化監測其分光光度，以作為聚合物質量之量測。

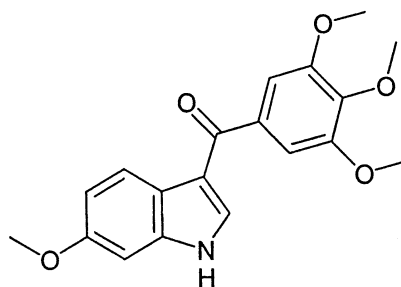
可使用另活體動物試驗以評估吲哚化合物在抗癌活性之效力，請參見以下具體實例。

不需再進一步詳述，相信上述已能充分表達本發明。因此，下列特定具體實施例僅解釋為說明性，無論以任何方式皆不限制本揭示之其餘者。將本文所引述之所有發表文獻全部併入本文以供參考。

#### 四、實施方式

為能讓 貴審查委員能更瞭解本發明之技術內容，特舉以下較佳具體實施例說明如下。

實施例 1 化合物 1: (6-甲氧基-1 氫基-吲哚-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

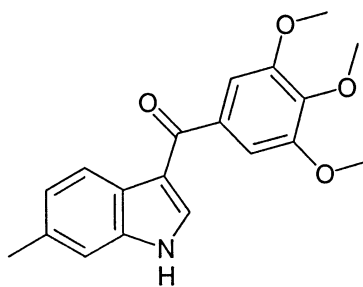


室溫下將 EtMgBr (0.9 ml, 3 M) 加入 6-甲氧基吲哚 (0.3 g, 2.03 mmol) 與無水 ZnCl<sub>2</sub> (0.56 g, 4.07 mmol) 之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 混合溶液中，將所得懸浮液攪拌 1 小時。再將 3,4,5-三甲氧基苯甲醯氯化物 / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 (10 ml) 於 5 分鐘內以滴狀加入該懸浮液，使其進行耦合反應。該反應混合物再持續攪拌 1 小時後，加入 AlCl<sub>3</sub> (0.27 g, 2.03 mmol)。所得濃稠混合物快速攪拌 5 小時，同時以 TLC (EtOAc : 正己烷 = 1 : 1) 監測。以 H<sub>2</sub>O (10 ml) 終止該反應並以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL x 3) 萃取，所得之結合萃取物以 MgSO<sub>4</sub> 乾燥脫水，可得到褐色油，將此褐色油進行層析 (矽膠 ; EtOAc : 正己烷 = 1 : 1) ，可確認化合物 1 (0.5 g, 72%) 為一白色固體。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 3.77 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 6.85 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 6.93 (dd,  $J$  = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.22 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 9.80 (br, 1H, NH)。

MS (EI):  $m/z$  342 (M+H)。

實施例 2 化合物 2: (6-甲基-1 氫基-吲哚-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成



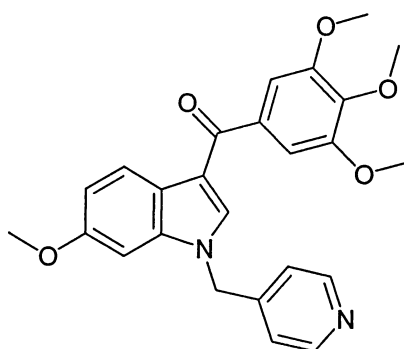
化合物 2 之製備方法與實施例 1 所述類似。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 2.45 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 3.92 (s, 6H),

7.09 (s, 2H), 7.13 (dd,  $J = 8.4, 0.9$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 9.36 (br, 1H, NH)。

MS (EI):  $m/z$  326 (M+H)。

實施例 3 化合物 3：(6-甲氧基-1-吡啶-4-基甲基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

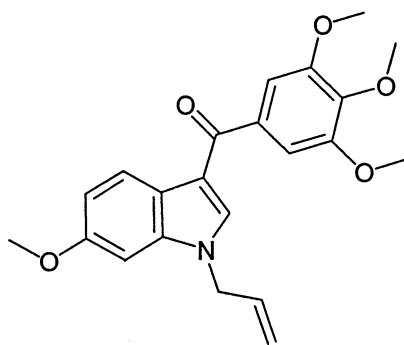


將化合物 1 (0.07 g, 0.20 mmol)、NaOtBu (0.08 g, 0.82 mmol) 與 4-picoyl chloride hydrochloride (0.06 g, 0.41 mmol) 加入 THF (10 mL) 攪拌，並加熱使其迴流。15 小時之後，將反應混合物脫水，再以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL x 3) 萃取殘餘物，所得之結合萃取物以  $\text{MgSO}_4$  乾燥脫水，可得到黃色油，將此黃色油以矽膠進行層析 (EtOAc : 正己烷 = 2 : 1)，可確認化合物 3 (0.10 g, 83%) 為一白色固體。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.80 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 6.64 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J = 8.7, 2.1$  Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.10-7.13 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.27 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H)。

MS (EI):  $m/z$  433 (M+H)。

實施例 4 化合物 4：(1-丙烯基-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

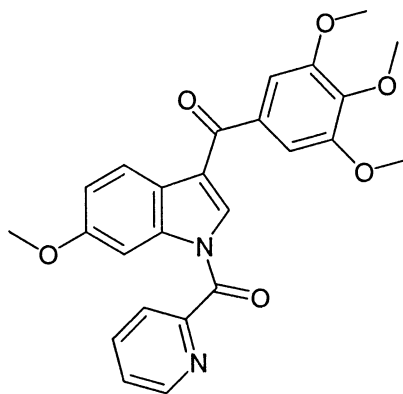


化合物 4 之製備方法與實施例 3 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 4.69-4.71 (m, 2H), 5.12-5.28 (m, 2H), 5.94-6.03 (m, 1H), 6.79 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 8.23 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H)。

MS (EI):  $m/z$  382 (M+H)。

實施例 5 化合物 5: [6-甲氧基-1-(吡啶-2-羰基)-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成



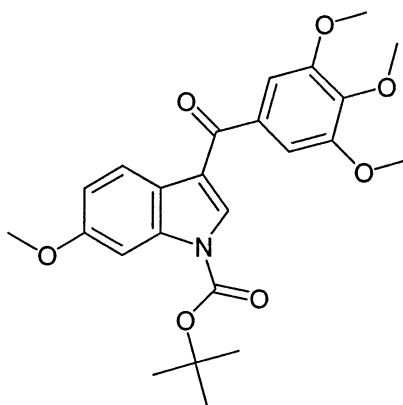
於化合物 1 (0.1 g, 0.29 mmol) 之 THF (15 mL) 溶液中加入部分之 NaOtBu (0.11 g, 1.17 mmol)，並於室溫下攪拌 15 分鐘。然後於所得暗綠色混合物中加入 picolinoyl chloride hydrochloride (0.1 g, 0.58 mmol)，並於室溫下持續攪拌。15 小時之後，將反應混合物脫水，再以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

(10 mL x 3) 萃取殘餘物。所得之結合萃取物以  $\text{MgSO}_4$  乾燥脫水，可得到黃色油，將此黃色油以矽膠進行層析 (EtOAc : 正己烷 = 1 : 1)，可確認化合物 5 (0.11 g, 90%) 為一白色固體。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.94 (s, 12H), 7.09 (dd,  $J = 8.7, 2.4$  Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.95-8.00 (m, 1H), 8.16-8.19 (m, 3H), 8.60 (s, 1H), 8.66-8.69 (m, 1H)。

MS (EI):  $m/z$  455 (M+H)。

實施例 6 化合物 6 : 6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯甲醯基)-吡啶-1-羧酸第三丁酯之合成

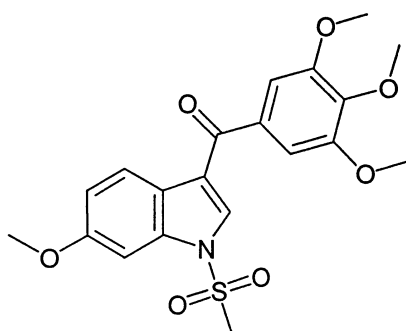


化合物 6 之製備方法與實施例 5 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.68 (s, 9H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.94 (s, 3H), 7.00 (dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.73 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.13 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H)。

MS (EI):  $m/z$  442 (M+H)。

實施例 7 化合物 7 : (1-甲磺醯基-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

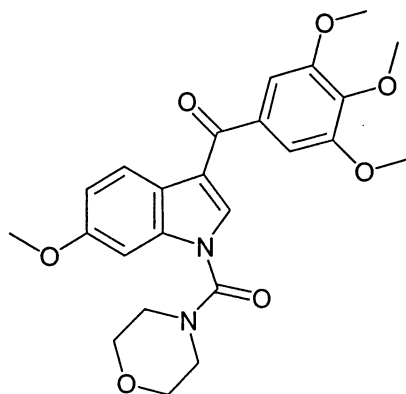


化合物 7 之製備方法與實施例 5 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.22 (s, 3H), 3.92 (s, 9H), 3.96 (s, 3H), 7.09 (dd,  $J = 9.0, 2.4$  Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.43 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.20 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H)。

MS (EI):  $m/z$  420 (M+H)。

實施例 8 化合物 8: [6-甲氧基-1-(嗎啉-4-羰基)-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

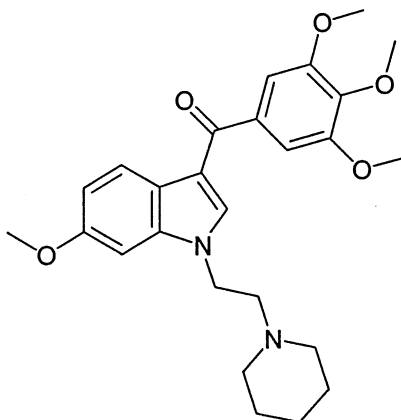


化合物 8 之製備方法與實施例 5 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.58-3.61 (m, 4H), 3.73-3.76 (m, 4H), 3.87 (s, 9H), 3.92 (s, 3H), 6.98 (dd,  $J = 8.9, 2.1$  Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.12 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.13 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H)。

MS (EI):  $m/z$  455 (M+H)。

實施例 9 化合物 9：(6-甲氧基-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1-氨基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

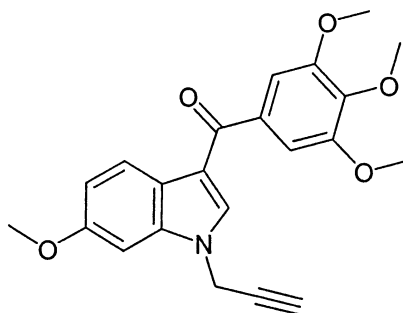


化合物 9 之製備方法與實施例 3 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.42-1.44 (m, 2H), 1.53-1.60 (m, 4H), 2.44 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.88 (s, 9H), 3.91 (s, 3H), 4.22 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.96 (dd,  $J = 8.9, 2.1$  Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.23 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H).

MS (EI):  $m/z$  453 (M+H).

實施例 10 化合物 10：(6-甲氧基-1-丙-2-炔基-1-氨基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成



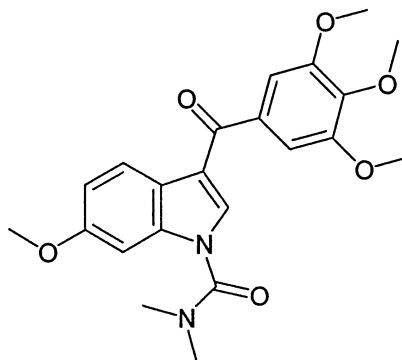
化合物 10 之製備方法與實施例 3 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.88 (s, 9H), 3.93 (s, 3H), 5.66 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 6.95-7.16 (m, 5H), 7.58 (s, 1H), 8.20 (d,  $J = 8.7$  Hz,

1H)。

MS (EI):  $m/z$  380 (M+H)。

實施例 11 化合物 11：6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯甲酰基)-吡啶-1-羧酸二甲醯胺之合成

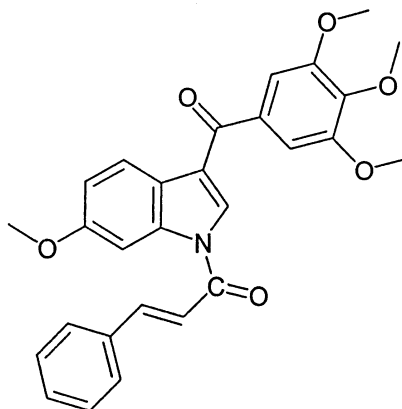


化合物 11 之製備方法與實施例 5 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.12 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.95 (s, 3H), 7.00 (dd,  $J = 8.7, 2.4$  Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 8.17 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H)。

MS (EI):  $m/z$  413 (M+H)。

實施例 12 化合物 12：1-[6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-羧基)-吡啶-1-基]-3-苯基-丙烯酮之合成

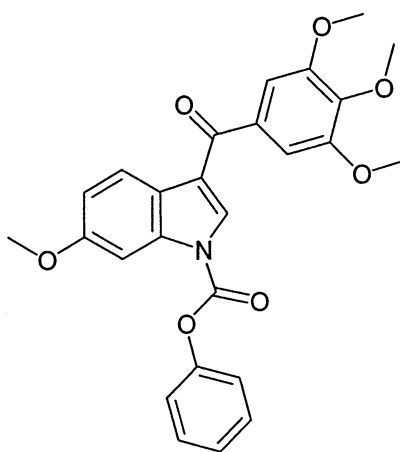


化合物 12 之製備方法與實施例 5 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.91 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.04 (dd,  $J = 8.7, 2.4$  Hz, 1H), 7.14-7.20 (m, 3H), 7.41-7.47 (m, 3H), 7.61-7.64 (m, 2H), 8.02-8.11 (m, 4H)。

MS (EI):  $m/z$  472 (M+H)。

實施例 13 化合物 13: 6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯甲醯基)-吡啶-1-羧酸苯酯之合成

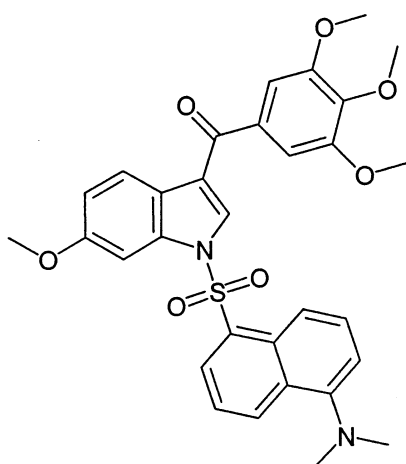


化合物 13 之製備方法與實施例 5 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.88 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 3.95 (s, 3H), 7.05 (dd,  $J = 8.9, 2.1$  Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.28-7.37 (m, 3H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.83 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.15 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H)。

MS (EI):  $m/z$  462 (M+H)。

實施例 14 化合物 14: [1-(5-二甲氨基-萘-1-磺醯基)-6-甲氧基-1-氨基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

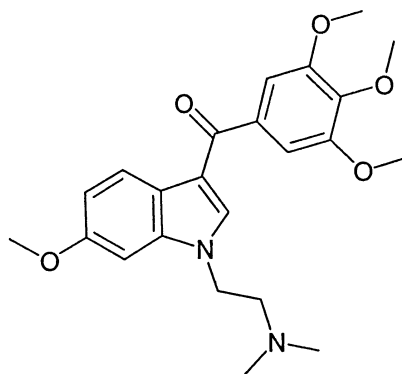


化合物 14 之製備方法與實施例 5 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2.83 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.97 (s, 3H), 6.95 (dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.30 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 8.10 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.22-8.31 (m, 2H), 8.60 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H)。

MS (EI):  $m/z$  575 (M+H)。

實施例 15 化合物 15: [1-(2-二甲氨基-乙基)-6-甲氧基-1-氨基-吡啶-3-基]- (3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成



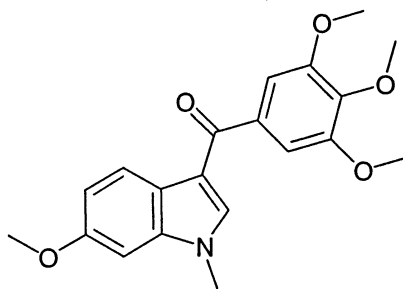
化合物 15 之製備方法與實施例 3 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2.30 (s, 6H), 2.75 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.89 (s, 9H), 3.92 (s, 3H), 4.22 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.25 (d,

$J = 9.0 \text{ Hz, 1H}$ 。

MS (EI):  $m/z$  413 (M+H)。

實施例 16 化合物 16：(6-甲氧基-1-甲基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

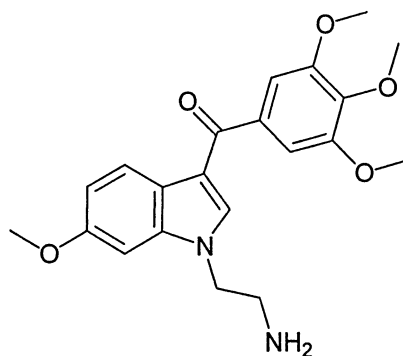


化合物 16 之製備方法與實施例 3 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.79 (s, 3H), 3.88 (s, 9H), 3.92 (s, 3H), 6.80 (d,  $J = 2.1 \text{ Hz}$ , 1H), 6.95 (dd,  $J = 9.0, 2.4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.07 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 8.23 (d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ , 1H)。

MS (EI):  $m/z$  356 (M+H)。

實施例 17 化合物 17：[1-(2-氨基-乙基)-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成



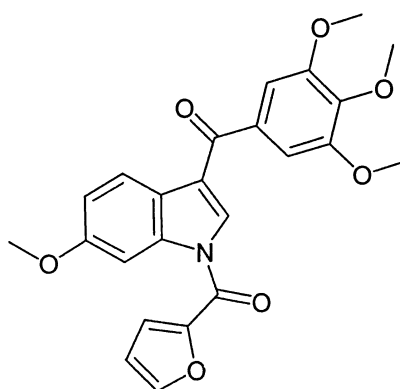
化合物 17 之製備方法與實施例 3 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.93 (br, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3.15 (br, 2H),

3.89 (s, 9H), 3.90 (s, 3H), 4.19 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 6.85 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J = 8.7, 2.1$  Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.21 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H)。

MS (EI):  $m/z$  385 (M+H)。

實施例 18 化合物 18: [1-(咪喃-2-羰基)-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

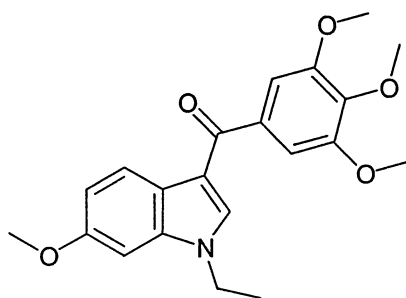


化合物 18 之製備方法與實施例 5 所述類似。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.91 (s, 9H), 3.94 (s, 3H), 6.67 (dd,  $J = 3.6, 1.8$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 8.7, 2.1$  Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.52 (dd,  $J = 3.6, 0.9$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J = 1.8, 0.9$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.45 (s, 1H)。

MS (EI):  $m/z$  436 (M+H)。

實施例 19 化合物 19: (1-乙基-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

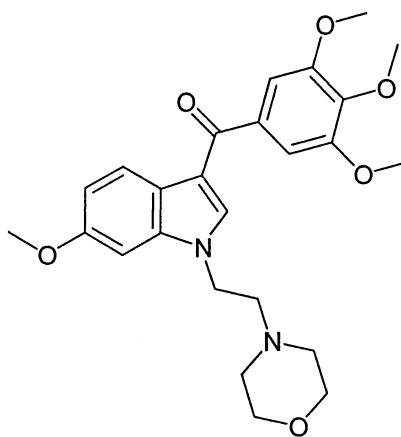


化合物 19 之製備方法與實施例 3 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.49 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.88 (s, 9H), 3.91 (s, 3H), 4.15 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J = 9.0, 2.4$  Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 8.22 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H)。

MS (EI):  $m/z$  370 (M+H)。

實施例 20 化合物 20: [6-甲氧基-1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-1-氨基-吡啶-3-基]- (3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

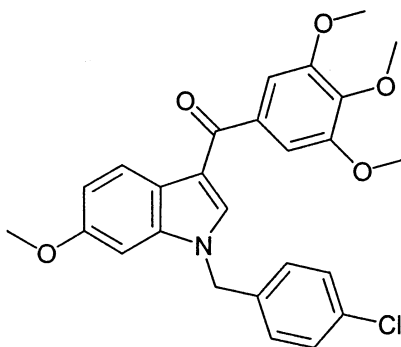


化合物 20 之製備方法與實施例 3 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2.48 (t,  $J = 4.2$  Hz, 4H), 2.79 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.66 (t,  $J = 4.5$  Hz, 4H), 3.87 (s, 9H), 3.91 (s, 3H), 4.22 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 6.85 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J = 8.7, 2.4$  Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 8.21 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H)。

MS (EI):  $m/z$  455 (M+H)。

實施例 21 化合物 21: [1-(4-氯基-苄基)-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基]- (3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

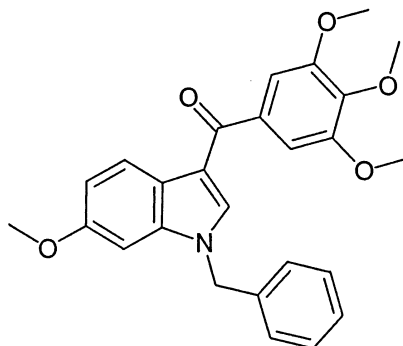


化合物 21 之製備方法與實施例 3 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 5.24 (s, 2H), 6.73 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J = 8.7, 2.1$  Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 7.06 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.26 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 8.24 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H)。

MS (EI):  $m/z$  466 (M+H)。

實施例 22 化合物 22: (1-苄基-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)- (3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成



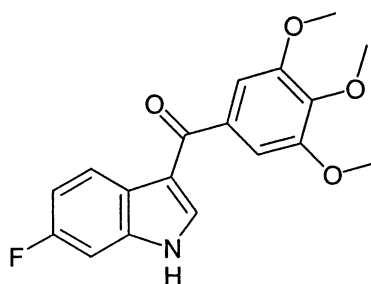
化合物 22 之製備方法與實施例 3 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.82 (s, 9H), 3.90 (s, 3H), 5.28 (s,

2H), 6.80 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.98 (dd,  $J = 8.7, 2.1$  Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 8.27 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H)。

MS (EI):  $m/z$  432 (M+H)。

實施例 23 化合物 23：(6-氟-1 氫基-吡咯-3-基) - (3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

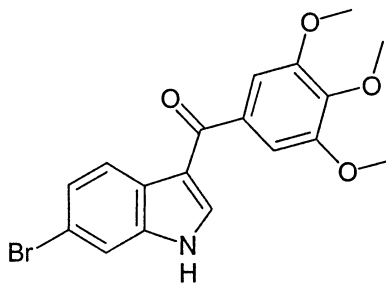


化合物 23 之製備方法與實施例 1 所述類似。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.74 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 7.06-7.13 (m, 3H), 7.28 (dd,  $J = 9.6, 2.4$  Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.19-8.23 (m, 1H), 12.06 (br, 1H, NH)。

MS (EI):  $m/z$  330 (M+H)。

實施例 24 化合物 24：(6-溴-1 氫基-吡咯-3-基) - (3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成



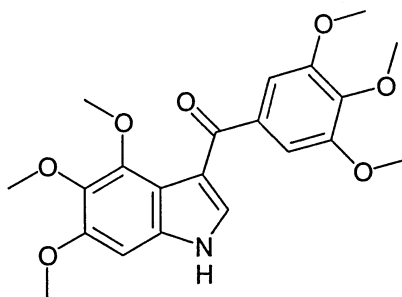
化合物 24 之製備方法與實施例 1 所述類似。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.73 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 7.09 (s, 2H), 7.38 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.14 (s, 1H),

8.17 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 12.13 (br, 1H, NH)。

MS (EI):  $m/z$  390 (M+H)。

實施例 25 化合物 25：(4,5,6-三甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基) - (3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

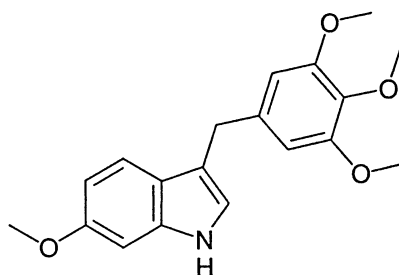


化合物 25 之製備方法與實施例 1 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.72 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 3.78 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 6.82 (s, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.67 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 11.69 (br, 1H, NH)。

MS (EI):  $m/z$  402 (M+H)。

實施例 26 化合物 26: 6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-苄基)-1 氫基-吡啶之合成



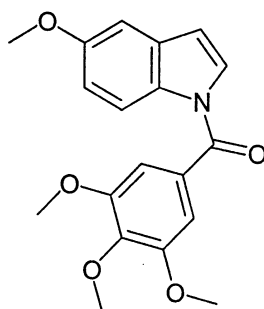
將(6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮 (化合物 1) (90 mg, 0.26 mmol) 與  $\text{NaBH}_4$  (98 mg, 2.6 mmol) 之乙醇 (10 mL) 攪拌溶液加熱迴流。24 小時

後，以 0 °C H<sub>2</sub>O 冷卻該反應混合物，並以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL x 3) 萃取。以 MgSO<sub>4</sub> 乾燥混合有機層，然後以 (EA : *n*-hexane = 1 : 2) 之條件進行層析，以確認化合物 26 為無色之油。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 3.79(s, 9), 3.83 (s 3H), 4.02 (s, 2H), 6.52 (s, 2H), 6.77 (dd,  $J$  = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 8.03 (br, 1H, NH)。

MS (EI):  $m/z$  328 (M+H)。

實施例 27 化合物 27: (5-甲氧基-吡啶-1-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

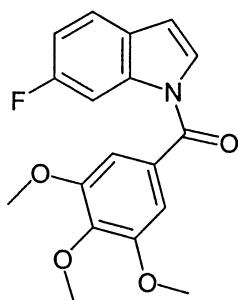


將 NaO<sup>t</sup>Bu (0.98 g, 10.19 mmol) 加入 5-甲氧吡啶 (1 g, 6.79 mmol) 之 THF (30 mL) 溶液，並於室溫攪拌 15 分鐘。將 3,4,5-trimethoxybenzoyl chloride (2.35 g, 10.19 mmol) 一次加入上述反應混合物。15 小時後，使其脫水，並以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mLx3) 萃取殘餘物。以 MgSO<sub>4</sub> 萃取出乾燥脫水，得到一黃色油，再以矽膠 (EtOAc : *n*-hexane = 1 : 3) 層析黃色油，以確認化合物 26 (2.03 g, 88%) 為一灰白色固體。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.91 (s, 9H), 3.94 (s, 3H), 6.56 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.07 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 8.27 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H)。

MS (EI):  $m/z$  342 (M+H)。

實施例 28 化合物 28：(6-氟基-吡啶-1-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

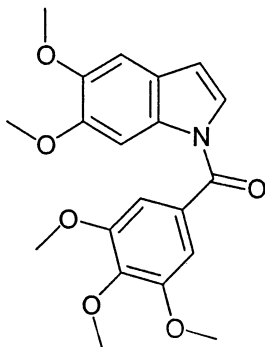


化合物 28 之製備方法與實施例 27 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.90 (s, 6H), 3.96 (s, 3H), 6.60 (dd,  $J=3.6, 0.6$  Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 7.05-7.12 (m, 1H), 7.37 (d,  $J=3.9$  Hz, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 8.14 (dd,  $J=10.2, 2.4$  Hz, 1H)。

MS (EI):  $m/z$  330 (M+H)。

實施例 29 化合物 29：(5,6-二甲氧基-吡啶-1-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

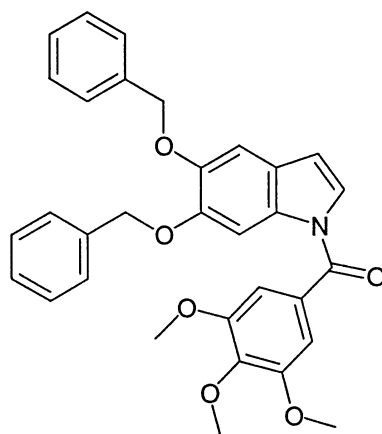


化合物 29 之製備方法與實施例 27 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.88 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.51 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.22 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 8.03 (s, 1H)。

MS (EI):  $m/z$  372 (M+H)。

實施例 30 化合物 30: (5,6-雙-苄氧基-吡啶-1-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

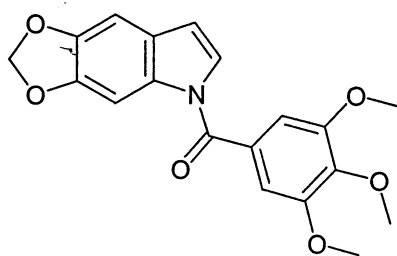


化合物 30 之製備方法與實施例 27 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.89 (s, 6H), 3.95 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.48 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.22 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.31-7.40 (m, 6H), 7.47-7.54 (m, 4H), 8.14 (s, 1H)。

MS (EI):  $m/z$  524 (M+H)。

實施例 31 化合物 31: [1,3]環二氧甲基[4,5-f]吡啶-5-基-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

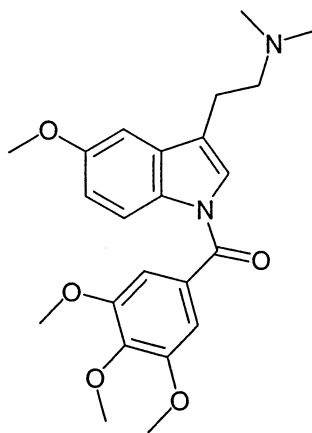


化合物 31 之製備方法與實施例 27 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.93 (s, 6H), 3.94 (s, 3H), 6.02 (s, 2H), 6.49 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 6.97 (m, 3H), 7.23 (d,  $J=3.9$  Hz, 1H), 7.96 (s, 1H)。

MS (EI):  $m/z$  356 (M+H)。

實施例 32 化合物 32: [3-(2-二甲氨基-乙基)-5-甲氧基-吡啶-1-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成



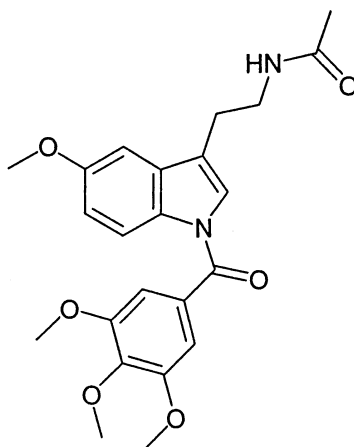
化合物 32 之製備方法與實施例 27 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2.5 (s, 6H), 2.86-2.95 (m, 4H), 3.83 (s, 9H), 3.87 (s, 3H), 6.88 (s, 2H), 6.89-6.92 (m, 1H), 7.04 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 8.14 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 9.25 (br, 1H, NH)。

MS (EI):  $m/z$  413 (M+H)。

實施例 33 化合物 33: N- { 2-[5-甲氧基-1-(3,4,5-三甲氧

基-苄基)-1 氨基-吡啶-3-基]-乙基}-乙醯胺之合成

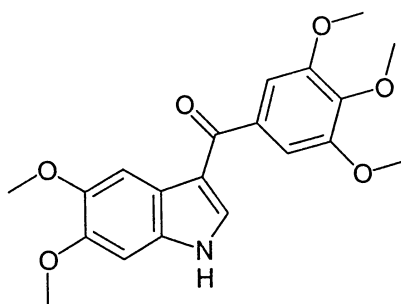


化合物 33 之製備方法與實施例 27 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.92 (s, 3H), 2.86 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.52 (dd,  $J=6.6, 13.2$  Hz, 2H), 3.86 (s, 9H), 3.93 (s, 3H), 5.84 (br, 1H, NH), 6.97 (dd,  $J=9.0, 2.4$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H)。

MS (EI):  $m/z$  427 (M+H)。

實施例 34 化合物 34: (5,6-二甲氧基-1 氨基-吡啶-3-基) - (3,4,5-三甲氧基-苄基)-甲酮之合成

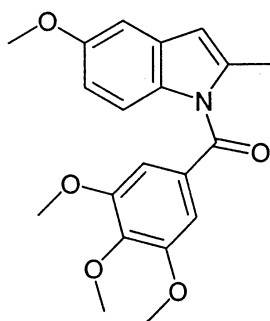


化合物 34 之製備方法與實施例 1 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.89 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 3.98 (s, 3H), 6.93 (s, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.59 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.72 (s, 1H)。

MS(EI):  $m/z$  372 (M+H)。

實施例 35 化合物 35：(5-甲氧基-2-甲基-吡啶-1-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

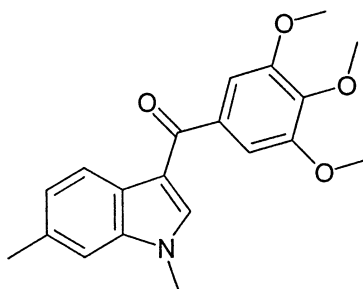


化合物 35 之製備方法與實施例 27 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2.41 (s, 3H), 3.80 (s, 9H), 3.93 (s, 3H), 6.34 (t,  $J=0.9$  Hz, 1H), 6.65 (dd,  $J=9, 2.4$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.97 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H)。

MS(EI):  $m/z$  356(M+H)。

實施例 36 化合物 36：(1,6-二甲基-1-氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

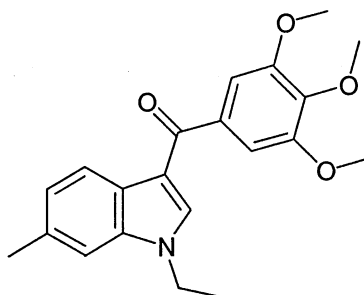


化合物 36 之製備方法與實施例 16 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2.52 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 7.08 (s, 2H), 7.18~7.15 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 8.23 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H)。

MS(EI):  $m/z$  340 (M+H)。

實施例 37 化合物 37: (1-乙基-6-甲基-1 氫基-吡啶-3-基)-  
(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

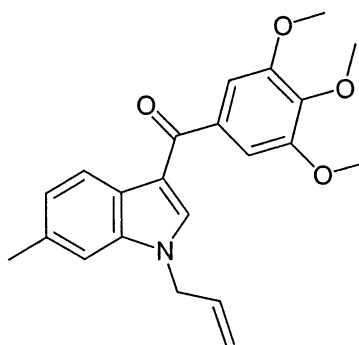


化合物 37 之製備方法與實施例 36 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.52 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 4.20 (q,  $J=7.3$  Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.17 (d,  $J=8.4$  Hz), 7.20 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.23 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H)。

MS(EI):  $m/z$  354 (M+H)。

實施例 38 化合物 38: (1-丙烯基-6-甲基-1 氫基-吡啶-3-基)-  
(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成



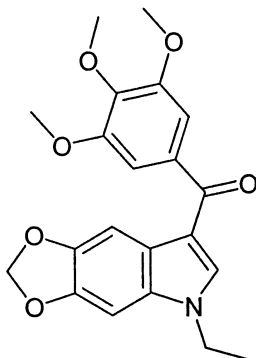
化合物 38 之製備方法與實施例 4 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2.51 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 4.75 (dt,  $J=5.4, 1.5$  Hz, 2H), 5.26 (dt,  $J=5.4, 1.5$  Hz, 2H), 5.174 (dd,  $J=17.1, 0.9$  Hz, 1H), 5.29 (dd,  $J=10.5, 1.2$  Hz, 1H), 7.10 (s, 2H),

7.18~7.15 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.24 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)。

MS(EI):  $m/z$  366 (M+H)。

實施例 39 化合物 39：(5-乙基-5 氫基-[1,3]環二氧甲基 [4,5-f]吡啶-7-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

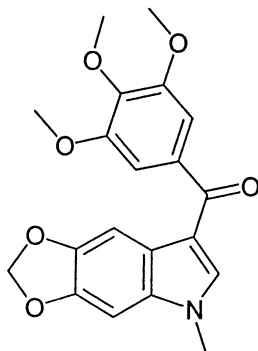


化合物 39 之製備方法與實施例 37 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.47 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 4.132 (q,  $J=7.3$  Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 7.08 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.84 (s, 1H)。

MS(EI):  $m/z$  384 (M+H)。

實施例 40 化合物 40：(5-甲基-5 氫基-[1,3]環二氧甲基 [4,5-f]吡啶-7-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

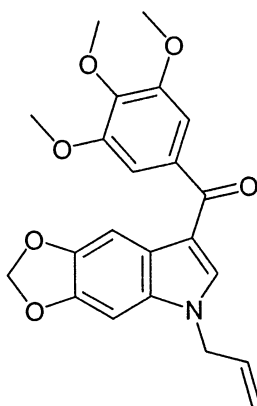


化合物 40 之製備方法與實施例 36 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.78 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 6.01 (s, 2H), 6.81 (d,  $J=0.5$  Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.83 (d,  $J=1$  Hz, 1H)。

MS(EI):  $m/z$  370 (M+H)。

實施例 41 化合物 41: (5-丙烯基-5 氫基-[1,3]環二氧甲基 [4,5-f]吡啶-7-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

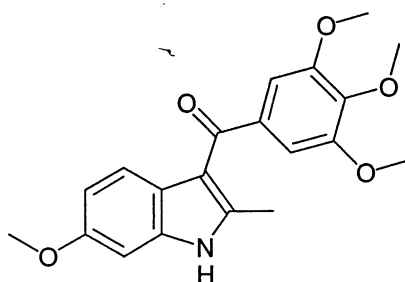


化合物 41 之製備方法與實施例 38 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.90 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 4.69 (dt,  $J=5.4, 1.5$  Hz, 2H), 5.15 (dd,  $J=17, 0.9$  Hz, 1H), 5.29 (dd,  $J=9, 0.9$  Hz, 1H), 6.03~5.94 (m, 3H), 7.68 (d,  $J=1$  Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.84 (d,  $J=1$  Hz, 1H)。

MS(EI):  $m/z$  396 (M+H)。

實施例 42 化合物 42: (6-甲氧基-2-甲基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

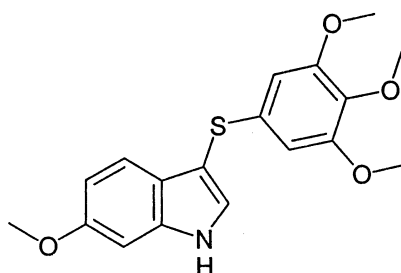


化合物 42 之製備方法與實施例 1 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2.52 (s, 3H), 3.80 (s, 9H), 3.91 (s, 3H), 6.73 (dd,  $J=8.7, 2.1$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.35 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 8.50 (s, 1H)。

MS(EI):  $m/z$  356 (M+H)。

實施例 43 化合物 43：6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯基磺醯基)-1 氫基-吡啶之合成

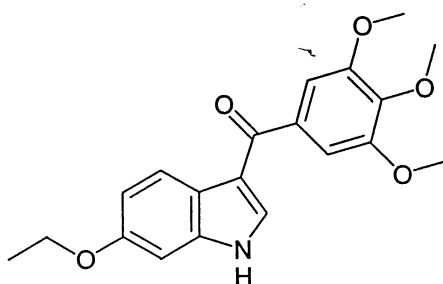


化合物 43 之製備方法與實施例 36 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.66 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 6.37 (s, 2H), 6.82 (dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H); 7.47 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.29 (s, 1H)。

MS(EI):  $m/z$  346 (M+H)。

實施例 44 化合物 44：(6-乙氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

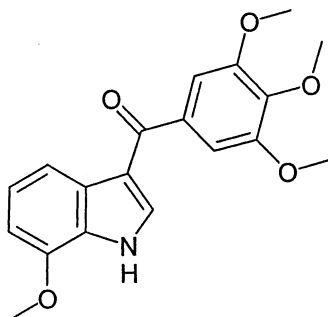


化合物 44 之製備方法與實施例 1 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.47 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 3.9 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 4.09 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J = 8.7, 2.1$  Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.63 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.63 (br, 1H, NH)。

MS(EI):  $m/z$  356 (M+H)。

實施例 45 化合物 45：(7-甲氧基-1 氫基-吲哚-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成



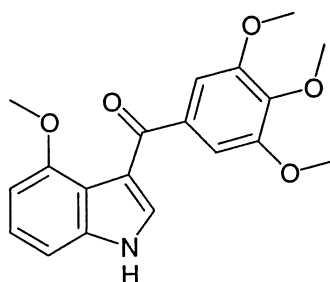
化合物 45 之製備方法與實施例 1 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.90 (s, 6H), 3.94 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.78 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.13 (s, 2H), 7.26 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 3$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.1$ , 1H), 8.96 (br, 1H, NH)。

MS(EI):  $m/z$  342 (M+H)。

實施例 46 化合物 46：(4-甲氧基-1 氫基-吲哚-3-

## 基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

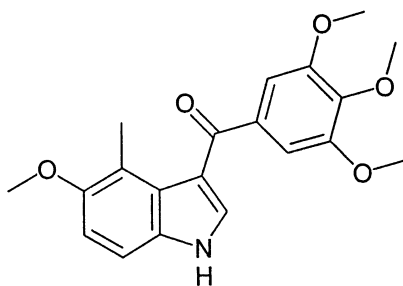


化合物 46 之製備方法與實施例 1 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.79(s, 6H), 3.85(s, 3H), 3.94(s, 3H), 6.66(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.08(d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.19(s, 2H), 7.23(d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.54(d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.71(br, 1H, NH)。

MS(EI):  $m/z$  342 (M+H)。

實施例 47 化合物 47：(5-甲氧基-4-甲基-1-氫基-吲哚-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

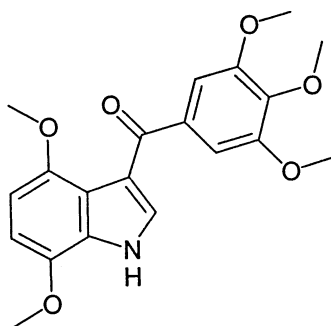


化合物 47 之製備方法與實施例 1 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2.56 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.95 (s, 3H), 6.99 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.22 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 3$  Hz, 1H), 9.10 (br, 1H, NH)。

MS(EI):  $m/z$  356 (M+H)。

實施例 48 化合物 48：(4,7-二甲氧基-1-氫基-吲哚-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

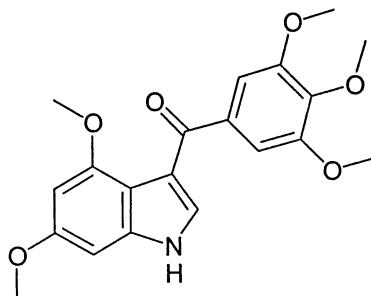


化合物 48 之製備方法與實施例 1 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.74 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.51 (d,  $J = 8.4$ , 1H), 6.64 (d,  $J = 8.4$ , 1H), 7.17 (s, 2H), 7.53 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 9.00 (br, 1H, NH)。

MS(EI):  $m/z$  372 (M+H)。

實施例 49 化合物 49：(4,6-二甲氧基-1 氫基-吡咯-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

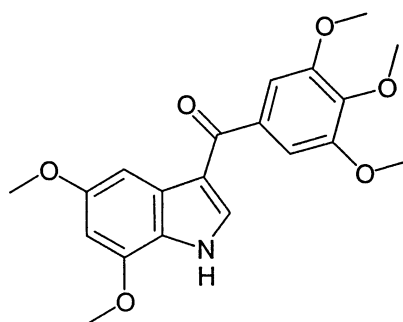


化合物 49 之製備方法與實施例 1 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.79 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 3.94 (s, 3H), 6.33 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.17 (s, 2H), 7.45 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 9.17 (br, 1H, NH)。

MS(EI):  $m/z$  372 (M+H)。

實施例 50 化合物 50：(5,7-二甲氧基-1 氫基-吡咯-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

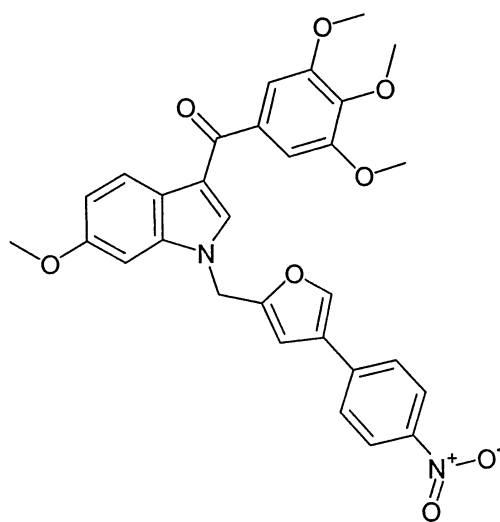


化合物 50 之製備方法與實施例 1 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.85~3.97 (m, 15H), 6.46 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 8.79 (br, 1H, NH)。

MS(EI):  $m/z$  372 (M+H)。

實施例 51 化合物 51: { 6-甲氧基-1-[4-(4-硝基-苯基)-呋喃-2-基甲基]-1 氫基-咪唑-3-基 } -(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成



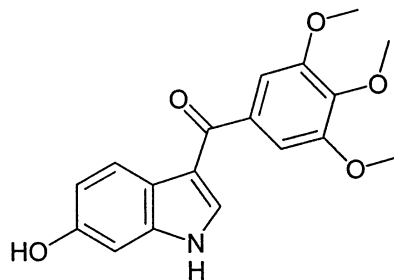
化合物 51 之製備方法與實施例 9 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.90 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 5.50 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.87 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 8.7, 2.1$  Hz, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.89 (dd,  $J = 6.6, 2.0$  Hz, 1H), 8.27 (dd,  $J = 6.5,$

2.0 Hz, 1H), 9.08 (br, 1H, NH)。

MS (EI):  $m/z$  541 (M+H)。

實施例 52 化合物 52：(6-羥基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成

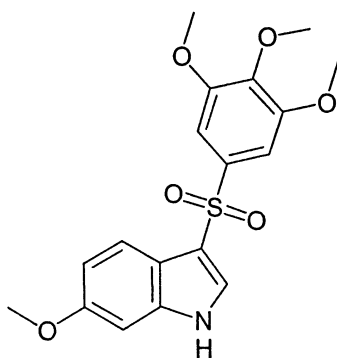


化合物 52 之製備方法與實施例 1 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 6.80 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.65 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.95 (br, 1H)。

MS (EI):  $m/z$  328 (M+H)。

實施例 53 化合物 53：6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯磺醯基)-1 氫基-吡啶之合成



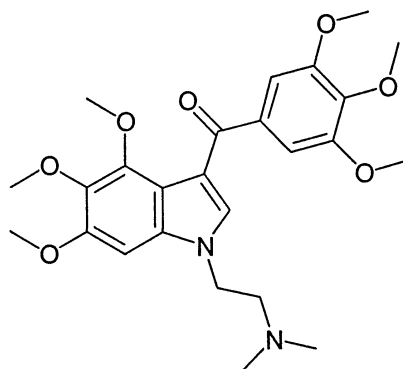
化合物 53 之製備方法與實施例 43 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.77(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.86(s, 6H), 6.85(d,  $J=2.1$ Hz, 1H), 6.89(dd,  $J=8.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 7.72(d,

$J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.76(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 9.11(br, s, 1H)。

MS(EI):  $m/z$  378 (M+H)。

實施例 54 化合物 54：[1-(2-二甲氨基-乙基)-4,5,6-三甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基]- (3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮之合成



化合物 54 之製備方法與實施例 15 所述類似。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2.29(s, 6H), 2.70(t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 3.87(s, 6H), 3.89(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.94(s, 3H), 3.94(s, 3H), 4.15(t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 6.62(s, 1H), 7.15(s, 2H), 7.41 (s, 3H)。

MS(EI):  $m/z$  473 (M+H)。

#### 實施例 55 體外試驗

細胞生長抑制試驗：將 MCF-7 乳癌細胞以塑膠培養皿培養於內含有 10%胎牛血清之 DMEM 培養液中。為進行體外處理，將腫瘤細胞接種培養於每孔含 100mL 培養液之 96-孔盤中，使細胞密度達到  $6 \times 10^3$  細胞/mL，並於  $37^\circ\text{C}$  之  $\text{CO}_2$  培養箱中培養 24 小時。以至少五種不同濃度的吡啶化合物測試細胞，並於  $37^\circ\text{C}$  之  $\text{CO}_2$  培養皿中培養

72 小時。使用 MTS 試驗法估計活細胞數目，並測得其於 490nm 有吸收值。測試用化合物之細胞毒性以  $IC_{50}$  值表示，此處呈現之值表示三組以相同樣品測試之獨立試驗之平均值。

另外，於“發明概述”部分所述之吲哚化合物亦以 HT-29 結腸癌細胞株，以及 Hepa-G2 肝癌細胞株進行試驗。至少有 28 種化合物之  $IC_{50}$  值至少為  $5 \mu M$ ，且相當出人意料的是，部分之測試化合物之  $IC_{50}$  值小於  $10 nM$ 。

微管蛋白聚合試驗：以 Lopes *et al.* (1997, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 41: 37-47) 所述進行微小管之混濁法試驗，並以細胞骨架概述手冊 (manual of Cytoskeleton) 所述作一些修改。將富含 MAP 的微管蛋白 ( $2 mg/ml$ ) 預先於  $4^{\circ}C$  之含藥聚合緩衝液 ( $0.1 M$  PIPES,  $pH 6.9$ ,  $1 mM MgCl_2$ ) 中培養 2 分鐘，再加入  $1 mM$  GTP。然後將此樣品於 96-孔盤中快速加熱至  $37^{\circ}C$ ，並以恆溫控制之分光光度計測量於  $350nm$  之吸光值隨時間變化情形。結果顯示試驗  $2 \mu M$  之吲哚化合物即可抑制微管蛋白的聚合。

多重抗藥性人體癌細胞株之細胞生長抑制試驗：將吲哚化合物對多種抗藥細胞株進行測試，眾所周知有幾個抗有絲分裂試劑，包含花鹼 (vinca alkaloid) (長春新鹼 vincristine, 長春花鹼 vinblastine) 與紫杉醇，已進入臨床治療各種人體癌症，花鹼可對許多多重抗藥性 (MDR) 表型具抗性，包含過度表現之 p-醣蛋白與多種抗藥性相關蛋白 (MRP) 之機制。紫杉醇抗性之機制包含過度表現之 p-醣蛋白與微管蛋白之突變變化。將三種抗有絲分裂試

劑，即長春新鹼、VP-16、順氯氮鉑 (Cisplatin)、CPT (camptothecin)、與紫杉醇 (太平洋紫杉醇 paclitaxel) 對幾種抗藥性細胞株試驗，並比較之。

KB-Vin10 為一種抗長春新鹼細胞株，取自於其母細胞株 KB，其 p-醣蛋白有過度表現情形。HONECis-6 取自於 HONE-1 細胞株，會對類似順氯氮鉑的烷化劑表現出抗藥性。抗順氯氮鉑之機制正被研究中。KB100，即抗喜樹鹼(CPT)細胞株，對拓撲異構酶第 I 型 (topoisomerase) 之表現有抑制效果 (down regulation)，並對一未知機制之抗藥性有關。抗 VP16- (KB7D) 之機制在於抑制拓撲異構酶第 II 型之表現與過度表現 MRP 1。CPT30 為抗 CPT 之細胞株，會對拓撲異構酶第 I 型的產生有質與量的影響。KBtaxol-5 則會使微管蛋白呈現突變現象。

表 1 所列之結果顯示於“發明概述”部分所述之吲哚化合物為一強抗有絲分裂試劑，且對於治療各種多重抗藥性癌症是很有用的。

表 1 吲哚化合物對多種人體抗癌細胞株之細胞毒性

細胞株	KB	KB	HONE	HONECis	KB100	KB100R	KB7D	KB7DR	KBtaxol
		-Vin10	-1	-6					-5
細胞型態	Oral	Vin. Res	NPC	Cis Res.	CPT Res	Reverse CPT Res	VP-16 Res.	Reverse VP-16 Res.	Taxol Res.
化合物 1	6	7	4	4.5	8	12	4	6	7
化合物 6	13	9.6	19	19	18	18	8	15	37
化合物 27	94	85	40	40	83	81	41	46	100
長春新鹼	1	43	0.5	0.6			1920	337	
VP-16	500						44000	3500	
順氯氮鉑	3	5	3000	15000					

CPT	26	400	1286	133	
紫杉醇	10				80

### 實施例 56 體內試驗

以 CAM 試驗測試血管新生抑制效力：將測試化合物溶於 2.5%瓊膠水溶液(最終濃度：1-20 mg/mL)，並將此溶液滴 10  $\mu$ L 至內徑 3mm 的圓鐵氟龍支持器以製備成藥丸，然後立刻冷卻至室溫，於 37°C、相對濕度 80% 下培養 65-70 小時。將受精的母雞蛋置於水平處，並旋轉數次，在打開上邊前，由蛋尖端的小洞吸出 10 mL 的蛋白，於三分之二高處(從尖端)，以解剖刀將蛋劃開，並用鑷子移開彈殼。用保鮮膜將孔洞(腔)覆蓋住，於 37°C、相對濕度 80% 下將蛋培育 75 小時。當絨毛尿囊膜(CAM)之直徑約為 2 cm 時，將一顆(每個蛋一顆)藥丸置於其上，將蛋培育一天，然後以立體顯微鏡評估。測試三種化合物，結果皆呈現抗血管新生活性。

### 其他具體實施例

本說明書中所揭示之全部特徵可以任何方式組合。本說明書中所揭示之各特徵可被相同、相當、或類似目的之另一種特徵所取代。因此，除非另有指明，否則所揭示之各特徵僅為一般性之相當或類似特徵之實例。

由上述敘述，熟習此項技藝者能夠輕易確定本發明之基本特徵，及在不背離本發明之精神與範疇下，能夠對本發明作各種改變及修飾，以適用於各種用途及情

況。例如，亦可製造結構上類似於本發明之吡啶化合物，篩選其抗癌活性，並用以實施本發明。因此，其他具體實施例亦在本申請專利範圍內。

五、圖式簡單說明

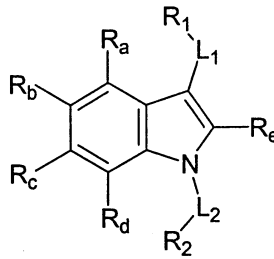
無

六、圖號說明

無

## 肆、中文發明摘要

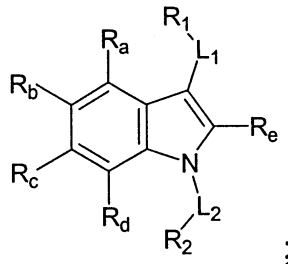
一種如下式之吲哚化合物：



其中  $L_1$  為  $C(O)$ ； $L_2$  為一鍵結； $R_1$  為芳基或雜芳基； $R_2$  為 H、芳基、雜芳基、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮化物、異硫硝基、或含氧、硫、氮之有機官能基；每一  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  與  $R_d$  分別為 R、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮化物、異硫硝基、或含氧、硫、氮之有機官能基；以及  $R_e$  為 H、烷基、烯基、炔基、環基、雜環基、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮化物、異硫硝基、或含氧、硫、氮之有機官能基；其中每一 R、R' 和 R'' 分別為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環基或雜環基，且 n 為 1、2、3、4 或 5。

## 伍、英文發明摘要

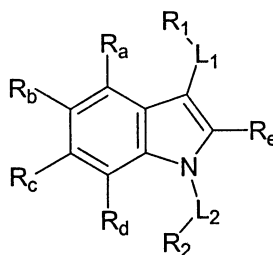
Indole compounds of the formula:



wherein  $L_1$  is  $CO$ ;  $L_2$  is a bond;  $R_1$  is aryl or heteroaryl;  $R_2$  is H, aryl, heteroaryl, halogen, nitro, nitroso, cyano, azide, isothionitro, or substituted organic functional group containing S, N or O; each of  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ , and  $R_d$ , independently, is R, halogen, nitro, nitroso, cyano, azide, isothionitro, or substituted organic functional group containing S, N or O; and  $R_e$  is H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cyclyl, heterocyclyl, halogen, nitro, nitroso, cyano, azide, isothionitro, or substituted organic functional group containing S, N or O; in which each of R, R', and R'', independently, is H, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, cyclyl, or heterocyclyl; and n is 1, 2, 3, 4, or 5.

## 拾、申請專利範圍

1. 一種如下式之化合物：



其中

$L_1$  為  $C(O)$ ；

$L_2$  為一鍵結；

$R_1$  為芳基或雜芳基；

$R_2$  為 H、芳基、雜芳基、鹵素、硝基、亞硝基、  
 氰基、疊氮基、異硫硝基、OR、OC(O)R、OC(O)OR、  
 OC(O)NRR'、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>3</sub>R、SO<sub>2</sub>NRR'、SR、NRR'、  
 NRSO<sub>2</sub>NR'R''、NRSO<sub>2</sub>R'、NRSO<sub>3</sub>R'、NRC(O)R'、  
 NRC(O)NR'R''、NRC(O)OR'、NRC(N)NR'R''、  
 C(O)OR、或 C(O)NRR'；

每一  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  與  $R_d$  分別為 R、鹵素、硝基、亞  
 硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、OR、OC(O)R、  
 OC(O)OR、OC(O)NRR'、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>3</sub>R、SO<sub>2</sub>NRR'、  
 SR、NRR'、NRSO<sub>2</sub>NR'R''、NRSO<sub>2</sub>R'、NRSO<sub>3</sub>R'、  
 NRC(O)R'、NRC(O)NR'R''、NRC(O)OR'、  
 NRC(N)NR'R''、C(O)R、C(O)OR、C(O)NRR'、或  $R_b$   
 與  $R_c$ 、 $R_a$  與  $R_b$ 、或  $R_c$  與  $R_d$  一起為 O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O；以及

$R_e$  為 H、烷基、烯基、炔基、環基、雜環基、鹵  
 素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、OR、

OC(O)R、OC(O)OR、OC(O)NRR'、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>3</sub>R、SO<sub>2</sub>NRR'、SR、NRR'、NRSO<sub>2</sub>NR'R''、NRSO<sub>2</sub>R'、NRSO<sub>3</sub>R'、NRC(O)R'、NRC(O)NR'R''、NRC(O)OR'、NRC(N)NR'R''、C(O)R、C(O)OR或C(O)NRR'；

其中每一 R、R'和 R''分別為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環基或雜環基，且 n 為 1、2、3、4 或 5。

2.如申請專利範圍第1項所述之化合物，其中 R<sub>1</sub> 為具三烷氧取代基之 5、6 或 7 員芳基或雜芳基。

3.如申請專利範圍第2項所述之化合物，其中 R<sub>1</sub> 為 3,4,5-三甲氧苯基。

4.如申請專利範圍第1項所述之化合物，其中 R<sub>e</sub> 為 H 或烷基。

5.如申請專利範圍第4項所述之化合物，其中 R<sub>1</sub> 為 3,4,5-三甲氧苯基。

6.如申請專利範圍第5項所述之化合物，其中每一 R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub> 與 R<sub>d</sub> 分別為 H、烷氧基、烷基或鹵素。

7.如申請專利範圍第6項所述之化合物，其中 R<sub>c</sub> 為烷氧基、烷基或鹵素，且每一 R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub> 與 R<sub>d</sub> 為 H。

8.如申請專利範圍第7項所述之化合物，其中 R<sub>2</sub> 為 H、OR、SO<sub>2</sub>R、C(O)OR 或 C(O)NRR'，且其中每一 R 與 R' 分別為 H、烷基、芳基或雜芳基。

9.如申請專利範圍第5項所述之化合物，其中 R<sub>b</sub> 與 R<sub>c</sub> 一起為 O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O，且每一 R<sub>a</sub> 與 R<sub>d</sub> 為 H，其中 n 為 1 或 2。

10. 如申請專利範圍第1項所述之化合物，其中該化合物為

(6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(6-甲基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯甲醯基)-吡啶-1-羧酸第三丁酯；

(1-甲烷磺醯基-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯甲醯基)-吡啶-1-羧酸二甲醯胺；

6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯甲醯基)-吡啶-1-羧酸苯酯；

[1-(5-二甲氨基-苯-1-磺醯基)-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(6-氟-1 氫基-吡啶-3-基) - (3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(6-溴-1 氫基-吡啶-3-基) - (3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(4,5,6-三甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基) - (3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(5,6-二甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基) - (3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(6-甲氧基-2-甲基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲

氧基-苯基)-甲酮；

(6-乙氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(7-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(4-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(5-甲氧基-4-甲基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(4,7-二甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(4,6-二甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

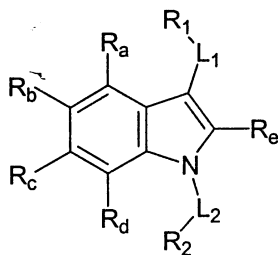
(5,7-二甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(6-羥基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

4-[6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯甲醯基)-吡啶-1-磺醯基]-苯甲酸；以及

(5 氫基-[1,3]環二氧甲基[4,5-f] 吡啶-7-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮。

11. 一種如下式之化合物：



其中

$L_1$  為  $C(O)$ ；

$L_2$  為一鍵結；

$R_1$  為芳基或雜芳基；

$R_2$  為烷基、烯基、炔基、環基或雜環基；

每一  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  與  $R_d$  分別為  $R$ 、鹵素、硝基、異硫硝基、 $OR$ 、 $OC(O)R$ 、 $OC(O)OR$ 、 $OC(O)NRR'$ 、 $SO_2R$ 、 $SO_3R$ 、 $SO_2NRR'$ 、 $SR$ 、 $NRSO_2NR'R''$ 、 $NRSO_2R'$ 、 $NRSO_3R'$ 、 $NRC(O)R'$ 、 $NRC(O)NR'R''$ 、 $NRC(O)OR'$ 、 $NRC(N)NR'R''$ 、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)NRR'$ 、或  $R_b$  與  $R_c$ 、 $R_a$  與  $R_b$ 、或  $R_c$  與  $R_d$  一起為  $O(CH_2)_nO$ ；以及

$R_e$  為  $H$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環基、雜環基、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、 $OR$ 、 $OC(O)R$ 、 $OC(O)OR$ 、 $OC(O)NRR'$ 、 $SO_2R$ 、 $SO_3R$ 、 $SO_2NRR'$ 、 $SR$ 、 $NRR'$ 、 $NRSO_2NR'R''$ 、 $NRSO_2R'$ 、 $NRSO_3R'$ 、 $NRC(O)R'$ 、 $NRC(O)NR'R''$ 、 $NRC(O)OR'$ 、 $NRC(N)NR'R''$ 、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$  或  $C(O)NRR'$ ；

其中每一  $R$ 、 $R'$  和  $R''$  分別為  $H$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環基或雜環基，且  $n$  為 1、2、3、4 或 5。

12. 如申請專利範圍第11項所述之化合物，其中 $R_1$ 為具三烷氧取代基之5、6或7員芳基或雜芳基。

13. 如申請專利範圍第12項所述之化合物，其中 $R_1$ 為3,4,5-三甲氧苯基。

14. 如申請專利範圍第11項所述之化合物，其中 $R_e$ 為H或烷基。

15. 如申請專利範圍第14項所述之化合物，其中 $R_1$ 為3,4,5-三甲氧苯基。

16. 如申請專利範圍第15項所述之化合物，其中每一 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ 與 $R_d$ 分別為H、烷氧基、烷基或鹵素。

17. 如申請專利範圍第16項所述之化合物，其中 $R_c$ 為烷氧基、烷基或鹵素，且 $R_a$ 、 $R_b$ 與 $R_d$ 皆為H。

18. 如申請專利範圍第17項所述之化合物，其中 $R_2$ 為烷基、烯基或炔基。

19. 如申請專利範圍第15項所述之化合物，其中 $R_b$ 與 $R_c$ 一起為 $O(CH_2)_nO$ ，且每一 $R_a$ 與 $R_d$ 為H，其中n為1或2。

20. 如申請專利範圍第11項所述之化合物，其中該化合物為

(6-甲氧基-1-吡啶-4-基-甲基-1-氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(1-丙烯基-6-甲氧基-1-氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(6-甲氧基-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1-氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(6-甲氧基-1-丙-2-炔基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

[1-(2-二甲氨基-乙基)-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(6-甲氧基-1-甲基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

[1-(2-氨基-乙基)-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(1-乙基-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

[6-甲氧基-1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

[1-(4-氨基-苄基)-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(1-苄基-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(1,6-二甲基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(1-乙基-6-甲基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(1-丙烯基-6-甲基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(5-乙基-5 氫基-[1,3]環二氧甲基[4,5-f]吡啶-7-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(5-甲基-5 氫基-[1,3]環二氧甲基[4,5-f]吡啶-7-基)-

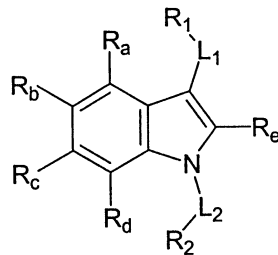
(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(5-丙烯基-5 氫基-[1,3]環二氧甲基[4,5-f]吡啶-7-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

{ 6-甲氧基-1-[4-(4-硝基-苯基)-吡喃-2-基甲基]-1 氫基-吡啶-3-基 } -(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；  
以及

[1-(2-二甲氨基-乙基)-4,5,6-三甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮。

21. 一種如下式之化合物：



其中

$L_1$  為  $C(O)$ ；

$L_2$  為一鍵結；

$R_1$  為芳基或雜芳基；

$R_2$  為  $C(O)R''$ ；

每一  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  與  $R_d$  分別為  $R$ 、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、 $OR$ 、 $OC(O)R$ 、 $OC(O)OR$ 、 $OC(O)NRR'$ 、 $SO_2R$ 、 $SO_3R$ 、 $SO_2NRR'$ 、 $SR$ 、 $NRR'$ 、 $NRSO_2NR'R''$ 、 $NRSO_2R'$ 、 $NRSO_3R'$ 、 $NRC(O)R'$ 、 $NRC(O)NR'R''$ 、 $NRC(O)OR'$ 、 $NRC(N)NR'R''$ 、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)NRR'$ 、或  $R_b$  與  $R_c$ 、 $R_a$  與  $R_b$ 、或  $R_c$  與  $R_d$  一起為  $O(CH_2)_nO$ ；以及

$R_e$  為 R、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、OR、OC(O)R、OC(O)OR、OC(O)NRR'、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>3</sub>R、SO<sub>2</sub>NRR'、SR、NRR'、NRSO<sub>2</sub>NR'R''、NRSO<sub>2</sub>R'、NRSO<sub>3</sub>R'、NRC(O)R'、NRC(O)NR'R''、NRC(O)OR'、NRC(N)NR'R''、C(O)R、C(O)OR 或 C(O)NRR'；

其中每一 R、R'和 R''分別為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環基或雜環基，R'''為 H、烷基、烯基、炔基、雜芳基、環基或雜環基，且 n 為 1、2、3、4 或 5。

22. 如申請專利範圍第21項所述之化合物，其中  $R_1$  為具三烷氧取代基之5、6或7員芳基或雜芳基。

23. 如申請專利範圍第22項所述之化合物，其中  $R_1$  為3,4,5-三甲氧苯基。

24. 如申請專利範圍第21項所述之化合物，其中  $R_e$  為H或烷基。

25. 如申請專利範圍第24項所述之化合物，其中  $R_1$  為3,4,5-三甲氧苯基。

26. 如申請專利範圍第25項所述之化合物，其中每一  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ 與 $R_d$ 分別為H、烷氧基、烷基或鹵素。

27. 如申請專利範圍第26項所述之化合物，其中  $R_c$  為烷氧基、烷基或鹵素，且每一  $R_a$ 、 $R_b$ 與 $R_d$ 為H。

28. 如申請專利範圍第27項所述之化合物，其中  $R'''$ 為烷基、烯基、雜環基或雜芳基。

29. 如申請專利範圍第21項所述之化合物，其中該化合物為

[6-甲氧基-1-(吡啶-2-羰基)-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

[6-甲氧基-1-(嗎啉-4-羰基)-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

1-[6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-羰基)-吡啶-1-基]-3-苯基-丙烯酮；

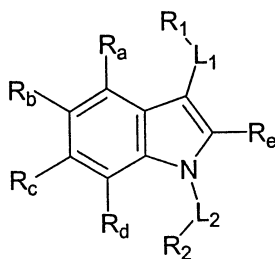
[1-(呋喃-2-羰基)-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

{ 2-[6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-苄基)-吡啶-1-基]-2-酮基-乙基 } -胺基甲酸 9 氫基-第-9-基-甲酯；

[6-甲氧基-1-(吡啶-3-羰基)-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；以及

[6-甲氧基-1-(噻吩-2-羰基)-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮。

30. 一種如下式之化合物：



其中

$L_1$  為一鍵結；

$L_2$  為 C(O)；

$R_1$  為 H、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環基、雜

環基、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、OR、OC(O)R、OC(O)OR、OC(O)NRR'、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>3</sub>R、SO<sub>2</sub>NRR'、SR、NRR'、NRSO<sub>2</sub>NR'R''、NRSO<sub>2</sub>R'、NRSO<sub>3</sub>R'、NRC(O)R'、NRC(O)NR'R''、NRC(O)OR'、NRC(N)NR'R''、C(O)OR、或 C(O)NRR'；

R<sub>2</sub> 為芳基或雜芳基；

每一 R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub> 與 R<sub>d</sub> 分別為 H、未被取代之烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環基、雜環基、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、OR、OC(O)R、OC(O)OR、OC(O)NRR'、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>3</sub>R、SO<sub>2</sub>NRR'、SR、NRR'、NRSO<sub>2</sub>NR'R''、NRSO<sub>2</sub>R'、NRSO<sub>3</sub>R'、NRC(O)R'、NRC(O)NR'R''、NRC(O)OR'、NRC(N)NR'R''、C(O)R、C(O)OR、C(O)NRR'、或 R<sub>b</sub> 與 R<sub>c</sub>、R<sub>a</sub> 與 R<sub>b</sub>、或 R<sub>c</sub> 與 R<sub>d</sub> 一起為 O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O；以及

R<sub>e</sub> 為 H、烷基、烯基、炔基、環基、雜環基、雜芳基、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、OR、OC(O)R、OC(O)OR、OC(O)NRR'、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>3</sub>R、SO<sub>2</sub>NRR'、SR、NRR'、NRSO<sub>2</sub>NR'R''、NRSO<sub>2</sub>R'、NRSO<sub>3</sub>R'、NRC(O)R'、NRC(O)NR'R''、NRC(O)OR'、NRC(N)NR'R''、C(O)R、C(O)OR、或 C(O)NRR'；

其中每一 R、R'、和 R'' 分別為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環基或雜環基，且 n 為 1、2、3、4 或 5。

31. 如申請專利範圍第30項所述之化合物，其中 R<sub>2</sub> 為具三烷氧取代基之5、6或7員芳基或雜芳基。

32. 如申請專利範圍第31項所述之化合物，其中 $R_2$ 為3,4,5-三甲氧苯基。

33. 如申請專利範圍第30項所述之化合物，其中 $R_e$ 為H或烷基。

34. 如申請專利範圍第33項所述之化合物，其中 $R_2$ 為3,4,5-三甲氧苯基。

35. 如申請專利範圍第34項所述之化合物，其中每一 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ 與 $R_d$ 分別為H、烷氧基、烷基或鹵素。

36. 如申請專利範圍第35項所述之化合物，其中 $R_b$ 為烷氧基、烷基或鹵素，且每一 $R_a$ 、 $R_c$ 與 $R_d$ 為H。

37. 如申請專利範圍第36項所述之化合物，其中 $R_1$ 為H或烷基。

38. 如申請專利範圍第34項所述之化合物，其中 $R_b$ 與 $R_c$ 一起為 $O(CH_2)_nO$ ，且每一 $R_a$ 與 $R_d$ 為H，其中n為1或2。

39. 如申請專利範圍第33項所述之化合物，其中 $R_2$ 為3,5-二甲氧苯基。

40. 如申請專利範圍第31項所述之化合物，其中該化合物為

(5-甲氧基-吡啶-1-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(6-氟基-吡啶-1-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(5,6-二甲氧基-吡啶-1-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(5,6-雙-甲氧基-吡啶-1-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯

基)-甲酮；

[1,3]環二氧甲基[4,5-f]吲哚-5-基-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

[3-(2-二甲氨基-乙基)-5-甲氧基-吲哚-1-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

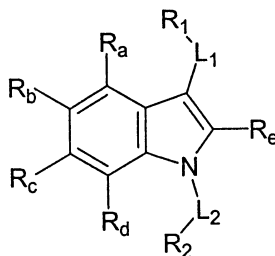
N-{2-[5-甲氧基-1-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-1-氨基-吲哚-3-基]-乙基}-乙醯胺；

(5-甲氧基-2-甲基-吲哚-1-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(5-甲基-吲哚-1-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；以及

(3,5-二甲氧基-苯基)-(5-甲氧基-吲哚-1-基)-甲酮。

41. 一種如下式之化合物：



其中

$L_1$  為 O、S、NR、 $SO_2$  或  $CH_2$ ；

$L_2$  為一鍵結；

$R_1$  為具三烷氧取代基之 5、6 或 7 員芳基或雜芳基；以及

每一  $R_2$ 、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ 、 $R_d$  與  $R_e$  分別為 R、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、OR、 $OC(O)R$ 、

OC(O)OR、OC(O)NRR'、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>3</sub>R、SO<sub>2</sub>NRR'、SR、NRR'、NRSO<sub>2</sub>NR'R''、NRSO<sub>2</sub>R'、NRSO<sub>3</sub>R'、NRC(O)R'、NRC(O)NR'R''、NRC(O)OR'、NRC(N)NR'R''、C(O)R、C(O)OR、C(O)NRR'、或 R<sub>b</sub>與 R<sub>c</sub>、R<sub>a</sub>與 R<sub>b</sub>、或 R<sub>c</sub>與 R<sub>d</sub>一起為 O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O；

其中每一 R、R'和 R''分別為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環基或雜環基，且 n 為 1、2、3、4 或 5。

42. 如申請專利範圍第 41 項所述之化合物，其中 R<sub>1</sub> 為 3,4,5-三甲氧苯基。

43. 如申請專利範圍第 41 項所述之化合物，其中 R<sub>e</sub> 為 H 或烷基。

44. 如申請專利範圍第 43 項所述之化合物，其中 R<sub>1</sub> 為 3,4,5-三甲氧苯基。

45. 如申請專利範圍第 44 項所述之化合物，其中每一 R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>與 R<sub>d</sub>分別為 H、烷氧基、烷基或鹵素。

46. 如申請專利範圍第 45 項所述之化合物，其中 R<sub>c</sub> 為烷氧基、烷基或鹵素，且每一 R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>與 R<sub>d</sub>為 H。

47. 如申請專利範圍第 44 項所述之化合物，其中 R<sub>b</sub> 與 R<sub>c</sub>一起為 O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O，且每一 R<sub>a</sub>與 R<sub>d</sub>為 H，其中 n 為 1 或 2。

48. 如申請專利範圍第 41 項所述之化合物，其中該化合物為

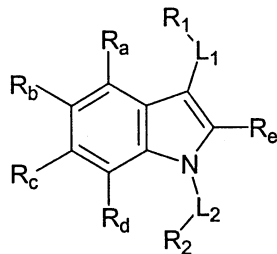
6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-苄基)-1 氫基-吡啶；

6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-苄基磺醯基)-1 氫基-

吡啶；以及

6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯磺醯基)-1-氫基-吡  
啉。

49. 一種如下式之化合物：



其中

$L_1$  為一鍵結；

$L_2$  為 O、S、NR、 $SO_2$  或  $CH_2$ ；

$R_2$  為具三烷氧取代基之 5、6 或 7 員芳基或雜芳  
基；以及

每一  $R_1$ 、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ 、 $R_d$  與  $R_e$  分別為 R、鹵素、  
硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、OR、 $OC(O)R$ 、  
 $OC(O)OR$ 、 $OC(O)NRR'$ 、 $SO_2R$ 、 $SO_3R$ 、 $SO_2NRR'$ 、  
SR、 $NRR'$ 、 $NRSO_2NR'R''$ 、 $NRSO_2R'$ 、 $NRSO_3R'$ 、  
 $NRC(O)R'$ 、 $NRC(O)NR'R''$ 、 $NRC(O)OR'$ 、  
 $NRC(N)NR'R''$ 、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)NRR'$ 、或  $R_b$   
與  $R_c$ 、 $R_a$  與  $R_b$ 、或  $R_c$  與  $R_d$  一起為  $O(CH_2)_nO$ ；

其中每一 R、 $R'$  和  $R''$  分別為 H、烷基、烯基、炔  
基、芳基、雜芳基、環基或雜環基，且 n 為 1、2、3、  
4 或 5。

50. 如申請專利範圍第 49 項所述之化合物，其中  $R_2$   
為 3,4,5-三甲氧苯基。

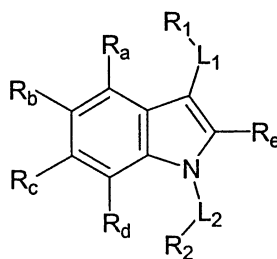
51. 如申請專利範圍第49項所述之化合物，其中 $R_e$ 為H或烷基。

52. 如申請專利範圍第51項所述之化合物，其中每一 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ 與 $R_d$ 分別為H、烷氧基、烷基或鹵素。

53. 如申請專利範圍第52項所述之化合物，其中 $R_b$ 為烷氧基、烷基或鹵素，且每一 $R_a$ 、 $R_c$ 與 $R_d$ 皆H。

54. 如申請專利範圍第51項所述之化合物，其中 $R_b$ 與 $R_c$ 一起為 $O(CH_2)_nO$ ，且每一 $R_a$ 與 $R_d$ 為H，其中n為1或2。

55. 一種如下式之化合物：



其中

$L_1$  為 O、S、NR、 $SO_2$  或  $CH_2$ ；

$L_2$  為一鍵結；

$R_1$  為具二烷氧取代基之 5、6 或 7 員芳基或雜芳基；

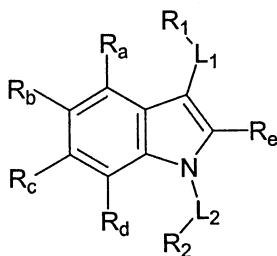
每一  $R_2$ 、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ 、 $R_d$  與  $R_e$  分別為 R、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、OR、 $OC(O)R$ 、 $OC(O)OR$ 、 $OC(O)NRR'$ 、 $SO_2R$ 、 $SO_3R$ 、 $SO_2NRR'$ 、SR、 $NRR'$ 、 $NRSO_2NR'R''$ 、 $NRSO_2R'$ 、 $NRSO_3R'$ 、 $NRC(O)R'$ 、 $NRC(O)NR'R''$ 、 $NRC(O)OR'$ 、 $NRC(N)NR'R''$ 、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)NRR'$ 、或  $R_b$  與  $R_c$ 、 $R_a$  與  $R_b$ 、或  $R_c$  與  $R_d$  一起為  $O(CH_2)_nO$ ；

其中每一 R、R'和 R''分別為 H、烷基、烯基、炔

基、芳基、雜芳基、環基或雜環基，且  $n$  為 1、2、3、4 或 5。

56. 如申請專利範圍第 55 項所述之化合物，其中  $R_1$  為 3,5-二甲氧苯基。

57. 一種如下式之化合物：



其中

$L_1$  為一鍵結；

$L_2$  為 O、S、NR、 $SO_2$  或  $CH_2$ ；

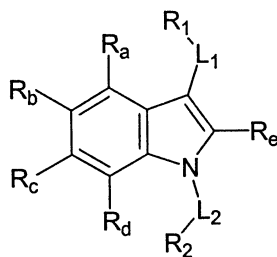
$R_2$  為具二烷氧取代基之 5、6 或 7 員芳基或雜芳基；以及

每一  $R_1$ 、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ 、 $R_d$  與  $R_e$  分別為 R、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、OR、 $OC(O)R$ 、 $OC(O)OR$ 、 $OC(O)NRR'$ 、 $SO_2R$ 、 $SO_3R$ 、 $SO_2NRR'$ 、SR、 $NRR'$ 、 $NRSO_2NR'R''$ 、 $NRSO_2R'$ 、 $NRSO_3R'$ 、 $NRC(O)R'$ 、 $NRC(O)NR'R''$ 、 $NRC(O)OR'$ 、 $NRC(N)NR'R''$ 、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)NRR'$ 、或  $R_b$  與  $R_c$ 、 $R_a$  與  $R_b$ 、或  $R_c$  與  $R_d$  一起為  $O(CH_2)_nO$ ；

其中每一 R、 $R'$  和  $R''$  分別為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環基或雜環基，且  $n$  為 1、2、3、4 或 5。

58. 如申請專利範圍第57項所述之化合物，其中 $R_2$ 為3,5-二甲氧苯基。

59. 一種治療癌症之方法，包含投予主體所需有效劑量之如下式之化合物：



其中

每一  $L_1$  與  $L_2$  分別為一鍵結、 $C(O)$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $NR$ 、 $SO_2$  或  $CH_2$ ；其中當  $L_1$  與  $L_2$  中之一為一鍵結時，另一為  $C(O)$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $NR$ 、 $SO_2$  或  $CH_2$ ；

每一  $R_1$  與  $R_2$  分別為  $R$ 、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、 $OR$ 、 $OC(O)R$ 、 $OC(O)OR$ 、 $OC(O)NRR'$ 、 $SO_2R$ 、 $SO_3R$ 、 $SO_2NRR'$ 、 $SR$ 、 $NRR'$ 、 $NRSO_2NR'R''$ 、 $NRSO_2R'$ 、 $NRSO_3R'$ 、 $NRC(O)R'$ 、 $NRC(O)NR'R''$ 、 $NRC(O)OR'$ 、 $NRC(N)NR'R''$ 、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)NRR'$ ；

每一  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ 、 $R_d$  與  $R_e$  分別為  $R$ 、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、 $OR$ 、 $OC(O)R$ 、 $OC(O)OR$ 、 $OC(O)NRR'$ 、 $SO_2R$ 、 $SO_3R$ 、 $SO_2NRR'$ 、 $SR$ 、 $NRR'$ 、 $NRSO_2NR'R''$ 、 $NRSO_2R'$ 、 $NRSO_3R'$ 、 $NRC(O)R'$ 、 $NRC(O)NR'R''$ 、 $NRC(O)OR'$ 、 $NRC(N)NR'R''$ 、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)NRR'$ 、或  $R_b$  與  $R_c$ 、 $R_a$  與  $R_b$ 、或  $R_c$  與  $R_d$  一起為  $O(CH_2)_nO$ ；以及

其中每一 R、R'與 R"分別為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環基或雜環基；且 n 為 1、2、3、4 或 5。

60. 如申請專利範圍第 59 項所述之化合物，其中該化合物為

(6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(6-甲基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(6-甲氧基-1-吡啶-4-基-甲基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(1-丙烯基-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

[6-甲氧基-1-(吡啶-2-羰基)-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯甲醯基)-吡啶-1-羧酸第三丁酯；

(1-甲烷磺醯基-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

[6-甲氧基-1-(嗎啉-4-羰基)-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(6-甲氧基-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(6-甲氧基-1-丙-2-炔基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯甲醯基)-吡啶-1-羧酸二甲醯胺；

1-[6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-羰基)-吡啶-1-基]-3-苯基-丙烯酮；

6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯甲醯基)-吡啶-1-羧酸苯酯；

[1-(5-二甲氨基-萘-1-磺醯基)-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

[1-(2-二甲氨基-乙基)-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(6-甲氧基-1-甲基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

[1-(2-氨基-乙基)-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

[1-(呋喃-2-羰基)-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(1-乙基-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

[6-甲氧基-1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

[1-(4-氯基-苄基)-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(1-苄基-6-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(6-氟-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-

甲酮；

(6-溴-1-氫基-吡啶-3-基) - (3,4,5-三甲氧基-苯基)-

甲酮；

(4,5,6-三甲氧基-1-氫基-吡啶-3-基) - (3,4,5-三甲  
氧基-苯基)-甲酮；

6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-苄基)-1-氫基-吡啶；

(5-甲氧基-吡啶-1-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲  
酮；

(6-氟基-吡啶-1-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(5,6-二甲氧基-吡啶-1-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-

甲酮；

(5,6-雙-苄氧基-吡啶-1-基)-(3,4,5-三甲氧基-苄

基)-甲酮；

[1,3]環二氧甲基[4,5-f]吡啶-5-基-(3,4,5-三甲氧基  
-苯基)-甲酮；

[3-(2-二甲氨基-乙基)-5-甲氧基-吡啶-1-  
基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

N- { 2-[5-甲氧基-1-(3,4,5-三甲氧基-苄基)-1-氫基-  
吡啶-3-基]-乙基 } -乙醯胺；

(5,6-二甲氧基-1-氫基-吡啶-3-基) - (3,4,5-三甲氧  
基-苯基)-甲酮；

(5-甲氧基-2-甲基-吡啶-1-基)-(3,4,5-三甲氧基-苄  
基)-甲酮；

(1,6-二甲基-1-氫基-吡啶-3-基) - (3,4,5-三甲氧基-  
苯基)-甲酮；

(1-乙基-6-甲基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(1-丙烯基-6-甲基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(5-乙基-5 氫基-[1,3]環二氧甲基[4,5-f]吡啶-7-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(5-甲基-5 氫基-[1,3]環二氧甲基[4,5-f]吡啶-7-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(5-丙烯基-5 氫基-[1,3]環二氧甲基[4,5-f]吡啶-7-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(6-甲氧基-2-甲基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯基磺醯基)-1 氫基-吡啶；

(6-乙氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(7-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(4-甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(5-甲氧基-4-甲基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(4,7-二甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(4,6-二甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基

-苯基)-甲酮；

(5,7-二甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

{ 6-甲氧基-1-[4-(4-硝基-苯基)-呋喃-2-基甲基]-1 氫基-吡啶-3-基 } -(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(6-羥基-1 氫基-吡啶-3-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯磺醯基)-1 氫基-吡啶；

[1-(2-二甲氨基-乙基)-4,5,6-三甲氧基-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

4-[6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯甲醯基)-吡啶-1-磺醯基]-苯甲酸；

(5 氫基-[1,3]環二氧甲基[4,5-f] 吡啶-7-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

{ 2-[6-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基-苄基)-吡啶-1-基]-2-酮基-乙基 } -胺基甲酸 9 氫基-第-9-基-甲酯；

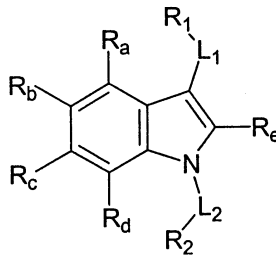
[6-甲氧基-1-(吡啶-3-羰基)-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

[6-甲氧基-1-(噻吩-2-羰基)-1 氫基-吡啶-3-基]-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；

(5-甲基-吡啶-1-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲酮；以及

(3,5-二甲氧基-苯基)-(5-甲氧基-吡啶-1-基)-甲酮。

61. 一種抑制微管聚合之方法，包含投予主體所需有效劑量之如下式之化合物：



其中

每一  $L_1$  與  $L_2$  分別為一鍵結、 $C(O)$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $NR$ 、 $SO_2$  或  $CH_2$ ；其中當  $L_1$  與  $L_2$  之一為一鍵結時，另一為  $C(O)$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $NR$ 、 $SO_2$  或  $CH_2$ ；

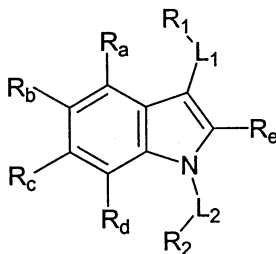
每一  $R_1$  與  $R_2$  分別為  $R$ 、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、 $OR$ 、 $OC(O)R$ 、 $OC(O)OR$ 、 $OC(O)NRR'$ 、 $SO_2R$ 、 $SO_3R$ 、 $SO_2NRR'$ 、 $SR$ 、 $NRR'$ 、 $NRSO_2NR'R''$ 、 $NRSO_2R'$ 、 $NRSO_3R'$ 、 $NRC(O)R'$ 、 $NRC(O)NR'R''$ 、 $NRC(O)OR'$ 、 $NRC(N)NR'R''$ 、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)NRR'$ ；

每一  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ 、 $R_d$  與  $R_e$  分別為  $R$ 、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、 $OR$ 、 $OC(O)R$ 、 $OC(O)OR$ 、 $OC(O)NRR'$ 、 $SO_2R$ 、 $SO_3R$ 、 $SO_2NRR'$ 、 $SR$ 、 $NRR'$ 、 $NRSO_2NR'R''$ 、 $NRSO_2R'$ 、 $NRSO_3R'$ 、 $NRC(O)R'$ 、 $NRC(O)NR'R''$ 、 $NRC(O)OR'$ 、 $NRC(N)NR'R''$ 、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)NRR'$ 、或  $R_b$  與  $R_c$ 、 $R_a$  與  $R_b$ 、或  $R_c$  與  $R_d$  一起為  $O(CH_2)_nO$ ；以及

其中每一  $R$ 、 $R'$  與  $R''$  分別為  $H$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環基或雜環基；且  $n$  為 1、2、3、

4 或 5。

62. 一種治療關於血管新生病變之方法，包含投予主體所需有效劑量之如下式之化合物：



其中

每一  $L_1$  與  $L_2$  分別為一鍵結、 $C(O)$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $NR$ 、 $SO_2$  或  $CH_2$ ；其中當  $L_1$  與  $L_2$  之一為一鍵結時，另一為  $C(O)$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $NR$ 、 $SO_2$  或  $CH_2$ ；

每一  $R_1$  與  $R_2$  分別為  $R$ 、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、 $OR$ 、 $OC(O)R$ 、 $OC(O)OR$ 、 $OC(O)NRR'$ 、 $SO_2R$ 、 $SO_3R$ 、 $SO_2NRR'$ 、 $SR$ 、 $NRR'$ 、 $NRSO_2NR'R''$ 、 $NRSO_2R'$ 、 $NRSO_3R'$ 、 $NRC(O)R'$ 、 $NRC(O)NR'R''$ 、 $NRC(O)OR'$ 、 $NRC(N)NR'R''$ 、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)NRR'$ ；

每一  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ 、 $R_d$  與  $R_e$  分別為  $R$ 、鹵素、硝基、亞硝基、氰基、疊氮基、異硫硝基、 $OR$ 、 $OC(O)R$ 、 $OC(O)OR$ 、 $OC(O)NRR'$ 、 $SO_2R$ 、 $SO_3R$ 、 $SO_2NRR'$ 、 $SR$ 、 $NRR'$ 、 $NRSO_2NR'R''$ 、 $NRSO_2R'$ 、 $NRSO_3R'$ 、 $NRC(O)R'$ 、 $NRC(O)NR'R''$ 、 $NRC(O)OR'$ 、 $NRC(N)NR'R''$ 、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)NRR'$ 、或  $R_b$  與  $R_c$ 、 $R_a$  與  $R_b$ 、或  $R_c$  與  $R_d$  一起為  $O(CH_2)_nO$ ；以及

其中每一  $R$ 、 $R'$  與  $R''$  分別為  $H$ 、烷基、烯基、炔

基、芳基、雜芳基、環基或雜環基；且  $n$  為 1、2、3、  
4 或 5。

陸、(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

