

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：

471,279

※申請日期：

47.6.6

※IPC 分類：

~~C07D~~ A61K 31/421 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/424 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

苯并呋唑酮衍生物

BENZOXAZOLONE DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商馬克專利公司

MERCK PATENT GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 霍斯曼

DR. HORSTMANN

2. 史奇尼

DR. SCHOEN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國達斯達特市法蘭克福路 250 號

FRANKFURTER STR. 250, 64293 DARMSTADT, GERMANY

國籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 奧利佛 史其德
SCHADT, OLIVER

2. 狄亞特 朵齊
DORSCH, DIETER

3. 法蘭克 史泰伯
STIEBER, FRANK

4. 安卓伊 布萊卡特
BLAUKAT, ANDREE

國 籍：(中文/英文)

1-4.均 德國 GERMANY

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 德國；2007 年 06 月 06 日；102007026341.6

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明具有發現具有價值性質之新穎化合物之目的，特別是可用於製備藥劑者。

本發明係關於化合物，及化合物之用途，其中被激酶特別是酪胺酸激酶及/或絲胺酸/蘇胺酸激酶之訊息轉導之抑制、調節及/或調制係扮演一項角色，進一步關於包含此等化合物之醫藥組合物，及該化合物治療激酶所引致疾病之用途。

特定言之，本發明係關於化合物及該化合物之用途，其中被Met激酶之訊息轉導之抑制、調節及/或調制係扮演一項角色。

【先前技術】

藉以達成細胞調節之主要機制之一係為經過胞外訊息之轉導，橫越細胞膜，其係依次調制細胞內之生物化學途徑。蛋白質磷醯化作用表示一種過程，胞內訊息係藉其傳播，從一個分子至一個分子，最後造成細胞回應。此等訊息轉導階式反應係高度地被調節，且經常重疊，這從許多蛋白質激酶以及磷酸酶之存在得以証實。蛋白質之磷醯化作用主要係發生在絲胺酸、蘇胺酸或酪胺酸殘基上，且因此蛋白質激酶已藉由其磷醯化作用位置之專一性而被分類，意即絲胺酸/蘇胺酸激酶與酪胺酸激酶。由於磷醯化作用為此種遍佈於細胞內之過程，且由於細胞表現型主要係被此等途徑之活性所影響，故目前咸認多種疾病狀態及/或疾病可

歸因於激酶階式反應之分子成份中之無論是進行活化作用或功能性突變。因此，相當可觀之注意已被投注至此等蛋白質之特徵鑒定及能夠調制其活性之化合物(關於回顧，可參閱：Weinstein-Oppenheimer 等人 *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279)。

受體酪胺酸激酶 Met 在人類腫瘤生成中之角色，及 HGF (肝細胞生長因子) 依賴性 Met 活化作用抑制之可能性，係由 S. Berthou 等人描述於致癌基因，第 23 卷，第 31 期，第 5387-5393 頁 (2004) 中。其中所述之抑制劑 SU11274，一種吡咯-二氮吡啶化合物，係潛在地適用於對抗癌症。關於癌症療法之另一種 Met 激酶抑制劑係由 J.G. Christensen 等人描述於 *Cancer Res.* 2003, 63 (21), 7345-55 中。關於對抗癌症之另一種酪胺酸激酶抑制劑係由 H. Hov 等人報告於臨床癌症研究 (*Cancer Research*) 第 10 卷，6686-6694 (2004) 中。化合物 PHA-665752，一種吡啶衍生物，係針對抵抗 HGF 受體 c-Met。其中進一步報告 HGF 與 Met 係對各種癌症形式例如多發性骨髓瘤之惡性過程有相當大之助長作用。

因此，會專一性地抑制、調節及/或調制被酪胺酸激酶及/或絲胺酸/蘇胺酸激酶(特別是 Met 激酶)之訊息轉導之小化合物之合成，係為所期望的，且為本發明之目的。

已發現根據本發明之化合物及其鹽具有極有價值之藥理學性質，同時良好地被容許。

本發明係特別地關於式 I 化合物，其會抑制、調節及/或調制被 Met 激酶之訊息轉導，包含此等化合物之組合物，及

其用於治療Met激酶所引致疾病與痛苦之方法，譬如血管生成、癌症、腫瘤形成、生長與傳播、動脈硬化，眼部疾病，譬如老化所引致之斑點變性、脈絡膜新血管生成作用與糖尿病患者之視網膜病、炎症疾病、關節炎、血栓形成、纖維變性、絲球體性腎炎、神經變性、牛皮癬、再狹窄、傷口癒合、移植排斥、代謝疾病及免疫系統之疾病，亦為自身免疫疾病、肝硬化、糖尿病及血管疾病，亦為哺乳動物中之不安定性與滲透性等。

固態腫瘤，特別是快速生長之腫瘤，可以Met激酶抑制劑治療。此等固態腫瘤包括單核血球白血病，腦部、泌尿生殖器、淋巴系統、胃、喉及肺癌，包括肺臟腺癌與小細胞肺癌。

本發明係針對關於調節、調制或抑制Met激酶以預防及/或治療與未經調節或經擾亂之Met激酶活性有關疾病之方法。特定言之，亦可採用式I化合物以治療某些癌症形式。式I化合物可進一步用以在某些現行癌症化學療法中提供加成或增效作用，及/或可用以恢復某些現行癌症化學療法與放射療法之功效。

式I化合物可進一步用於單離與研究Met激酶之活性或表現。此外，其係特別適用於有關未經調節或經擾亂之Met激酶活性疾病之診斷方法。

可証實根據本發明之化合物在異種移植腫瘤模式中具有活體內抗增生作用。根據本發明之化合物係被投予患有過高增生疾病之病患，例如以抑制腫瘤生長，降低伴隨著淋

巴增生疾病之發炎，抑制移植排斥或歸因於組織修復之神經病傷害等。本發明化合物係適用於預防或治療目的。於本文中使用的"治療"一詞係用以指疾病之預防與先前存在症狀之治療兩者。增生之預防係在明顯疾病發展之前，藉由根據本發明化合物之投藥而達成，例如用以防止腫瘤生長，防止轉移性生長，減少與心血管手術有關聯之再狹窄等。或者，化合物係藉由安定或改善病患之臨床徵候，用於治療進行中之疾病。

宿主或病患可歸屬於任何哺乳動物物種，例如靈長類動物物種，特別是人類；齧齒動物，包括老鼠、大白鼠及大頰鼠；兔子；馬、乳牛、狗、貓等。動物模式係令人感興趣地供實驗研究，提供關於人類疾病治療之模式。

特定細胞對於以根據本發明化合物治療之感受性，可藉由活體外試驗測定。典型上，係將細胞之培養物與根據本發明之化合物在不同濃度下合併，歷經一段足以允許活性劑引致細胞死亡或抑制潛移之時期，通常在約一小時與一週之間。活體外測試可使用得自切片檢查試樣之經培養細胞進行。然後計數治療後所留下之存活細胞。

劑量係依所使用之特定化合物、特定疾病、病患狀況等而改變。治療劑量典型上係相當地足夠降低標的組織中不想要之細胞群集，同時保持病患之存活力。治療通常係持續著，直到已發生相當可觀之降低為止，例如在細胞負載上至少約50%降低，且可持續直到基本上不再有不想要之細胞於身體中被檢出為止。

關於訊息轉導途徑之確認及各種訊息轉導途徑間之交互作用之偵測，不同科學家已發展出適當模式或模式系統，例如細胞培養物模式（例如 Khwaja 等人，EMBO, 1997, 16, 2783-93）與轉基因動物模式（例如 White 等人，致癌基因，2001, 20, 7064-7072）。關於訊息轉導階式反應中之某些階段之測定，可利用交互作用之化合物以調制訊息（例如 Stephens 等人，Biochemical J., 2000, 351, 95-105）。根據本發明之化合物亦可作為試劑使用，以在動物及/或細胞培養物模式中，或在本申請案中所提及之臨床疾病中，測試激酶依賴性訊息轉導途徑。

激酶活性之度量為熟諳此藝者所習知之技術。使用受質，例如組織蛋白（例如 Alessi 等人，FEBS Lett. 1996, 399, 3, 第 333-338 頁）或基本髓磷脂蛋白質，以測定激酶活性之一般性試驗系統係被描述於文獻（例如 Campos-Gonzalez, R. 與 Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, 第 14535 頁）中。

關於激酶抑制劑之確認，各種檢測系統均可採用。在閃爍親近檢測（Sorg 等人，生質分子篩檢期刊，2002, 7, 11-19）與閃光板檢測中，係度量作為受質之蛋白質或肽以 γ ATP 之放射性磷醯化作用。於抑制化合物存在下，可偵測經降低之放射性信號或毫無信號。再者，均勻時間解析螢光共振能轉移（HTR-FRET）與螢光偏極化（FP）技術係適合作為檢測方法（Sills 等人，生質分子篩檢期刊，2002, 191-214）。

其他非放射性 ELISA 檢測方法係使用專一磷醯基-抗體（磷醯基-AB）。磷醯基-AB 僅結合磷醯基化受質。此結合可

藉由化學發光，使用第二種過氧化酶-共軛抗-綿羊抗體偵測 (Ross 等人, 2002, Biochem. J.)。

有許多疾病與細胞增生及細胞死亡(細胞凋零)之失調有關聯。吾人感興趣之症狀包括但不限於下述。根據本發明之化合物係適用於治療各種症狀，其中有平滑肌細胞及/或炎性細胞之增生及/或潛移至血管之血管內膜層中，造成限制血流經過該血管，例如在新血管內膜堵塞損傷之情況中。吾人感興趣之堵塞移植血管疾病包括動脈粥瘤硬化、移植後之冠狀血管疾病、靜脈移植狹窄、周圍吻合彌補再狹窄、血管造形術後之再狹窄或支架安置等。

關於MET激酶抑制劑之先前技藝

噻二吡酮類係被揭示於 WO 03/037349 中。

用於對抗癌症之4,5-二氫吡唑係被描述於 WO 03/079973 A2 中。

喹啉衍生物係被描述於 EP 1 411 046 A1 中。

吡咯-二氫吡啉衍生物係被揭示於 WO 02/096361 A2 中。

1-醯基二氫吡唑衍生物係得知自 WO 2007/019933。

嗒吡酮衍生物係被描述於 WO 2006/010668 中。

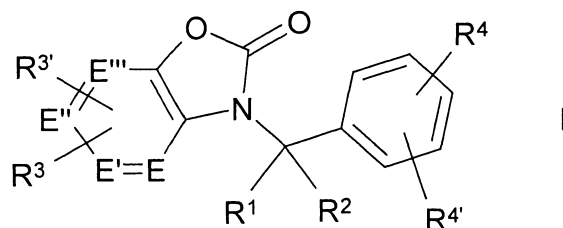
經取代之5-苯基-3,6-二氫-2-酮基-6H-1,3,4-噻二吡係得知自 WO 2006/010285。

3,6-二氫-2-酮基-6H-1,3,4-噻二吡衍生物係被描述於 WO 2006/010286 中。

此外，其他Met激酶抑制劑係得知自 WO 2005/004607、WO 2005/030140、WO 2006/014325、WO 2006/021881 及 WO 2006/021881。

【發明內容】

本發明係關於式I化合物



其中

E, E', E'', E''' 各互相獨立表示 C 或 N，

R¹, R² 各互相獨立表示 H 或 A，

R¹ 與 R² 一起亦表示 (CH₂)_p，其中 1 或 2 個 CH₂ 基團可被 O 及 / 或 NH 置換，

R³ 表示 H、(CH₂)_nCONH₂、(CH₂)_nCONHA、(CH₂)_nCONAA'、A、COA、OH、OA、CONH(CH₂)_mNH₂、CONH(CH₂)_mNHA、CONH(CH₂)_mNAA'、CO(CH₂)_mNH₂、CO(CH₂)_mNHA、CO(CH₂)_mNAA'、CO(CH₂)_mHet、CH(OH)A、CN、Het、Hal、CONH(CH₂)_mNA-COOA、SO₂A、NH(CH₂)_mNH₂、NH(CH₂)_mNHA、NH(CH₂)_mNAA'、(CH₂)_nCOOH、(CH₂)_nCOOA、O(CH₂)_mNH₂、O(CH₂)_mNHA、O(CH₂)_mNAA'、OHet、N=CH-NAA'、N=CH-NHA、N=CH-NH₂、O(CH₂)_mHet、O(CH₂)_mOH、O(CH₂)_mOA、SO₂(CH₂)_mOH、OCH(A)CH₂Het、OCH₂CH(OH)CH₂NHA、OCH₂C(AA')CH₂NAA'、OCH₂CH(A)CH₂NAA'、OCH₂CH(OH)CH₂OH、O(CH₂)_mCONAA' 或 O(CH₂)_mCOHet，

- R^3 表示 H 或 Hal ,
- R^4 表示 Het¹、NHCOOR⁵、NHCONHR⁵、NHCOCONHR⁵、NO₂ 或 NHCOA ,
- $R^{4'}$ 表示 H 或 Hal ,
- R^4 與 $R^{4'}$ 一起亦表示 NHCONH ,
- R^5 表示 A、(CH₂)_mNH₂、(CH₂)_mNHA、(CH₂)_mNAA' 或 (CH₂)_mHet ,
- Het 表示具有 1 至 4 個 N、O 及 / 或 S 原子之單 - 或雙環狀飽和、不飽和或芳族雜環，其係為未經取代，或可被 Hal、A、OR⁶、N(R⁶)₂、NO₂、CN、COOR⁶、CON(R⁶)₂、NR³COA、NR⁶SO₂A、SO₂N(R⁶)₂、吡啶基、S(O)_mA、NHCOOA、NHCON(R⁶)₂、CHO、COA、=S、=NH、=NA 及 / 或 =O (羰基氧) 單 -、二 - 或三取代，
- Het¹ 表示具有 1 至 4 個 N、O 及 / 或 S 原子之單環狀芳族雜環，其係為未經取代，或可於各情況中互相獨立地被 R³ 單 -、二 - 或三取代，
- R^6 表示 H 或 A，
- A, A' 各互相獨立表示具有 1-10 個 C 原子之未分枝或分枝狀烷基，

其中 1-7 個 H 原子可被 OH、F、Cl 及 / 或 Br 置換，
及 / 或其中一或兩個 CH₂ 基團可被 O、S、SO、
SO₂ 及 / 或 CH=CH 基團置換，
或

具有 3-7 個 C 原子之環狀烷基，

Hal 表示 F, Cl, Br 或 I，

m 表示 1, 2, 3 或 4，

n 表示 0, 1, 2, 3 或 4，

p 表示 1, 2, 3, 4 或 5，

且若 R^3 係結合至 E' ，及 $R^{3'}$ 係結合至 E'' ，

則 R^3 與 $R^{3'}$ 一起亦表示 $CH=CH-CH=CH$ ，

以及其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物、鹽、互變異構物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物。

本發明亦關於此等化合物之光學活性形式(立體異構物)、對掌異構物、外消旋物、非對映異構物及水合物與溶劑合物。化合物之溶劑合物一詞係被採用以意謂惰性溶劑分子於化合物上之加成物，此係由於其相互吸引力所形成。溶劑合物係為例如單-或二水合物或烷氧化物。

藥學上可使用之衍生物一詞係被採用以意謂例如根據本發明化合物之鹽，以及所謂前體藥物化合物。

前體藥物衍生物一詞係被採用以意謂已利用例如烷基或醯基、糖類或寡肽改質之式 I 化合物，且其係迅速地生物體中分裂，以形成根據本發明之有效化合物。

此等亦包括根據本發明化合物之生物可降解聚合體衍生物，例如在 Int. J. Pharm. **115**, 61-67 (1995) 中所述者。

"有效量"之措辭係表示藥劑或醫藥活性成份之量，其會在組織、系統、動物或人類中造成生物學或醫學回應，其係為例如研究人員或醫師所尋求或想要的。

此外，"治療上有效量"之措辭係表示一種量，在與尚未接受此量之相應病患比較下，其具有下列結果：

疾病、徵候簇、症狀、病苦、病症或副作用之經改良治療、痊癒、預防或消除，或亦為在疾病、病苦或病症進展上之降低。

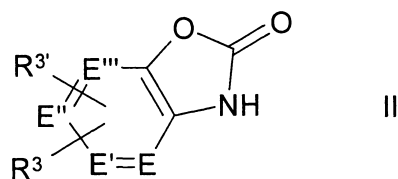
"治療上有效量"之措辭亦涵蓋有效增加正常生理學功能之量。

本發明亦關於利用式I化合物之混合物，例如兩種非對映異構物之混合物，例如以1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100或1:1000之比例。

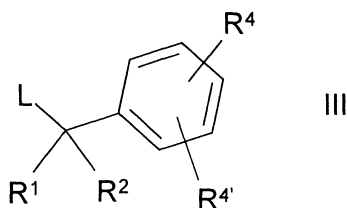
其特佳為立體異構化合物之混合物。

本發明係關於式I化合物及其鹽，以及製備根據請求項1-11之式I化合物及其藥學上可使用之衍生物、鹽、溶劑合物、互變異構物及立體異構物之方法，其特徵在於

a) 使式II化合物



其中E, E', E'', E'', R³及R^{3'}均具有請求項1中所指示之意義，與式III化合物反應



其中R¹, R², R⁴及R^{4'}均具有請求項1中所指示之意義，且L表示Cl、Br、I，或自由態或經反應性官能基改質之OH基

團，

或

b) 使基團 R^3 及 / 或 R^4 轉化成另一種基團 R^3 及 / 或 R^4 ，其方式是

i) 使胺基醃化，

ii) 使羧基轉化成醃胺，

及 / 或

使式 I 之鹼或酸轉化成其鹽之一。

於上文與下文中，基團 $R^1, R^2, R^3, R^3', R^4, R^4', E, E', E''$ 及 E''' 均具有關於式 I 所指示之意義，除非另有明確地陳述。

縮寫：

TFA 三氟醋酸

DCM 二氯甲烷

A, A' 於各情況中係互相獨立地表示烷基，其係為未分枝 (線性) 或分枝狀，且具有 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10 個 C 原子。A 較佳係表示甲基，進一步為乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二-丁基或第三-丁基，進一步亦為戊基、1-, 2- 或 3-甲基丁基、1,1-, 1,2- 或 2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1-, 2-, 3- 或 4-甲基戊基、1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- 或 3,3-二甲基丁基、1- 或 2-乙基丁基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2- 或 1,2,2-三甲基丙基，進一步較佳為例如三氟甲基。

A 極特佳為表示烷基，具有 1, 2, 3, 4, 5 或 6 個 C 原子，較佳為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二-丁基、

第三-丁基、戊基、己基、三氟甲基、五氟乙基或1,1,1-三氟乙基。

環狀烷基(環烷基)較佳係表示環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。

無關於進一步取代，Het表示例如2-或3-呋喃基、2-或3-噻吩基、1-, 2-或3-吡咯基、1-, 2, 4-或5-咪唑基、1-, 3-, 4-或5-吡唑基、2-, 4-或5-噁唑基、3-, 4-或5-異噁唑基、2-, 4-或5-噻唑基、3-, 4-或5-異噻唑基、2-, 3-或4-吡啶基、2-, 4-, 5-或6-嘧啶基，進一步較佳為1,2,3-三唑-1-, -4-或-5-基、1,2,4-三唑-1-, -3-或-5-基、1-或5-四唑基、1,2,3-噁二唑-4-或-5-基、1,2,4-噁二唑-3-或-5-基、1,3,4-噻二唑-2-或-5-基、1,2,4-噻二唑-3-或-5-基、1,2,3-噻二唑-4-或-5-基、3-或4-噻吩基、吡吩基、1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-或7-吡啶基、4-或5-異吡啶基、吡唑基、1-, 2-, 4-或5-苯并咪唑基、1-, 3-, 4-, 5-, 6-或7-苯并吡唑基、2-, 4-, 5-, 6-或7-苯并噁唑基、3-, 4-, 5-, 6-或7-苯并異噁唑基、2-, 4-, 5-, 6-或7-苯并噻唑基、2-, 4-, 5-, 6-或7-苯并異噻唑基、4-, 5-, 6-或7-苯并-2,1,3-氧-二唑基、2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-或8-喹啉基、1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-或8-異喹啉基、3-, 4-, 5-, 6-, 7-或8-嘧啶基、2-, 4-, 5-, 6-, 7-或8-噻唑啉基、5-或6-噻嗪啉基、2-, 3-, 5-, 6-, 7-或8-2H-苯并-1,4-噁吡基，進一步較佳為1,3-苯并二氧伍圓烯-5-基、1,4-苯并二氧陸圓-6-基、2,1,3-苯并噻二唑-4-, -5-基或2,1,3-苯并噁二唑-5-基或二苯并呋喃基。

雜環族基團亦可經部份或完全氫化。

無關於進一步取代，Het因此亦可表示例如2,3-二氫-2-, -3-,

-4- 或-5-呋喃基、2,5-二氫-2-, -3-, -4- 或5-呋喃基、四氫-2-或-3-呋喃基、1,3-二氧五環-4-基、四氫-2- 或-3-噻吩基、2,3-二氫-1-, -2-, -3-, -4- 或-5-吡咯基、2,5-二氫-1-, -2-, -3-, -4- 或-5-吡咯基、1-, 2- 或3-四氫吡咯基、四氫-1-, -2- 或-4-咪唑基、2,3-二氫-1-, -2-, -3-, -4- 或-5-吡唑基、四氫-1-, -3- 或-4-吡唑基、1,4-二氫-1-, -2-, -3- 或-4-吡啶基、1,2,3,4-四氫-1-, -2-, -3-, -4-, -5- 或-6-吡啶基、1-, 2-, 3- 或4-六氫吡啶基、2-, 3- 或4-嗎福啉基、四氫-2-, -3- 或-4-哌喃基、1,4-二氧陸環基、1,3-二氧陸環-2-, -4- 或-5-基、六氫-1-, -3- 或-4-嗒吡基、六氫-1-, -2-, -4- 或-5-嘧啶基、1-, 2- 或3-六氫吡吡基、1,2,3,4-四氫-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- 或-8-喹啉基、1,2,3,4-四氫-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- 或-8-異喹啉基、2-, 3-, 5-, 6-, 7- 或8-3,4-二氫-2H-苯并-1,4-噁吡基，進一步較佳為2,3-亞甲二氧基苯基、3,4-亞甲二氧基苯基、2,3-次乙二氧基-苯基、3,4-次乙二氧基苯基、3,4-(二氟亞甲二氧基)苯基、2,3-二氫苯并呋喃-5- 或6-基、2,3-(2-酮基亞甲二氧基)苯基，或亦為3,4-二氫-2H-1,5-苯并二氧氮七環烯-6- 或-7-基，進一步較佳為2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫-2-酮基呋喃基、3,4-二氫-2-酮基-1H-噻唑啉基、2,3-二氫苯并噁唑基、2-酮基-2,3-二氫苯并噁唑基、2,3-二氫苯并咪唑基、1,3-二氫吲哚、2-酮基-1,3-二氫吲哚或2-酮基-2,3-二氫苯并咪唑基。

於進一步具體實施例中，Het較佳係表示具有1至3個N、O及/或S原子之單-或雙環狀飽和、不飽和或芳族雜環，其係為未經取代，或可被A、吡啶基及/或=O(羰基氧)單-、二-或三取代。

Het 特佳係表示六氫吡啶基、四氫吡咯基、嗎福啉-4-基、六氫吡啶基、1,3-四氫嘧啶-3-基、四氫咪唑基、嘧啶基、嘧二唑基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、1-氮雙環并[2.2.2]辛-3-基、嗒吡基、二氫嗒吡基或吡唑基，其中此等基團亦可被 A、吡啶基及 / 或 =O (羰基氧) 單-或二-取代。

無關於進一步取代，Het¹ 表示例如 2-或3-呋喃基、2-或3-噻吩基、1-, 2-或3-吡咯基、1-, 2-, 4-或5-咪唑基、1-, 3-, 4-或5-吡唑基、2-, 4-或5-嘧啶基、3-, 4-或5-異嘧啶基、2-, 4-或5-噻唑基、3-, 4-或5-異噻唑基、2-, 3-或4-吡啶基、2-, 4-, 5-或6-嘧啶基，進一步較佳為 1,2,3-三唑-1-, -4-或-5-基、1,2,4-三唑-1-, -3-或-5-基、1-或5-四唑基、1,2,3-嘧二唑-4-或-5-基、1,2,4-嘧二唑-3-或-5-基、1,3,4-噻二唑-2-或-5-基、1,2,4-噻二唑-3-或-5-基、1,2,3-噻二唑-4-或-5-基、3-或4-嗒吡基或吡吡基。

Het¹ 特佳係表示 2-或3-呋喃基、2-或3-噻吩基、1-, 2-或3-吡咯基、1-, 2-, 4-或5-咪唑基、1-, 3-, 4-或5-吡唑基、2-, 4-或5-嘧啶基、3-, 4-或5-異嘧啶基、2-, 4-或5-噻唑基、3-, 4-或5-異噻唑基、2-, 3-或4-吡啶基、2-, 4-, 5-或6-嘧啶基、1,2,3-三唑-1-, -4-或-5-基、1,2,4-三唑-1-, -3-或-5-基、1-或5-四唑基、1,2,3-嘧二唑-4-或-5-基、1,2,4-嘧二唑-3-或-5-基、1,3,4-噻二唑-2-或-5-基、1,2,4-噻二唑-3-或-5-基、1,2,3-噻二唑-4-或-5-基、3-或4-嗒吡基或吡吡基，其每一個係為未經取代，或被 A、 $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NHA}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NAA}'$ 、Het、OHet、 $\text{N}=\text{CH}-\text{NAA}'$ 、 $\text{N}=\text{CH}-\text{NHA}$ 、 $\text{N}=\text{CH}-\text{NH}_2$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ 、 $\text{OCH}(\text{A})\text{CH}_2\text{Het}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NHA}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{COHet}$ 、

$\text{O}(\text{CH}_2)_m \text{CONAA}'$ 、 $\text{OCH}_2 \text{C}(\text{AA}')\text{CH}_2 \text{NAA}'$ 、 $\text{OCH}_2 \text{CH}(\text{A})\text{CH}_2 \text{NAA}'$ 、 $\text{OCH}_2 \text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2 \text{OH}$ 及 / 或 $\text{CONH}(\text{CH}_2)_m \text{NAA}'$ 單 - 或 二 - 取代。

E 表示 C 或 N；E', E'', E''' 較佳係表示 C。

R^6 較佳係表示 H、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基或第三 - 丁基。

Hal 較佳係表示 F、Cl 或 Br，但亦為 I，特佳為 F 或 Cl。

在整個本發明中，出現超過一次之所有基團可為相同或不同，意即係互相獨立。

式 I 化合物可具有一或多個對掌中心，且因此可以各種立體異構形式出現。式 I 係涵蓋所有此等形式。

因此，本發明係特別關於式 I 化合物，其中至少一個該基團具有上文所指示較佳意義之一。一些較佳化合物組群可藉由下列亞式 Ia 至 II 表示，其係順應式 I，且其中未較詳細地指稱之基團，具有關於式 I 所指示之意義，但其中

在 Ia 中 A, A' 各互相獨立表示具有 1-10 個 C 原子之未分枝或分枝狀烷基，

其中 1-7 個 H 原子可被 OH、F 及 / 或 Cl 置換；

在 Ib 中 Het 表示具有 1 至 3 個 N、O 及 / 或 S 原子之單 - 或雙環狀飽和、不飽和或芳族雜環，其係為未經取代，或可被 A、吡啶基及 / 或 $=\text{O}$ (羰基氧) 單 -、二 - 或三取代；

在 Ic 中 Het^1 表示 2- 或 3- 咪喃基、2- 或 3- 噻吩基、1-, 2-

或 3-吡咯基、1-, 2-, 4- 或 5-咪唑基、1-, 3-, 4- 或 5-吡唑基、2-, 4- 或 5-噁唑基、3-, 4- 或 5-異噁唑基、2-, 4- 或 5-噻唑基、3-, 4- 或 5-異噻唑基、2-, 3- 或 4-吡啶基、2-, 4-, 5- 或 6-嘧啶基、1,2,3-三唑-1-, -4- 或 -5-基、1,2,4-三唑-1-, -3- 或 -5-基、1- 或 5-四唑基、1,2,3-噁二唑-4- 或 -5-基、1,2,4-噁二唑-3- 或 -5-基、1,3,4-噻二唑-2- 或 -5-基、1,2,4-噻二唑-3- 或 -5-基、1,2,3-噻二唑-4- 或 -5-基、3- 或 4-嗒吡基或吡吡基，其每一個係為未經取代，或被 A、 $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NHA}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NAA}'$ 、Het、OHet、 $\text{N}=\text{CH}-\text{NAA}'$ 、 $\text{N}=\text{CH}-\text{NHA}$ 、 $\text{N}=\text{CH}-\text{NH}_2$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ 、 $\text{OCH}(\text{A})\text{CH}_2\text{Het}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NHA}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{COHet}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{CONAA}'$ 、 $\text{OCH}_2\text{C}(\text{AA}')\text{CH}_2\text{NAA}'$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{A})\text{CH}_2\text{NAA}'$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 及 / 或 $\text{CONH}(\text{CH}_2)_m\text{NAA}'$ 單 - 或 二 - 取代；

在 Id 中 Het

表示六氫吡啶基、四氫吡咯基、嗎福啉-4-基、六氫吡吡基、1,3-四氫噁唑-3-基、四氫咪唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、1-氮雙環并[2.2.2]辛-3-基、嗒吡基、二氮嗒吡基或吡唑基，其中此等基團亦可被 A、吡啶基及 / 或 =O

(羰基氧)單-或二-取代；

在 Ie 中 E 表示 C 或 N，

E', E'', E''' 表示 C；

在 If 中 R^6 表示 H、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基或第三-丁基；

在 Ig 中 E 表示 C 或 N，

E', E'', E''' 表示 C，

R^1, R^2 各互相獨立表示 H 或 A，

R^3 表示 H、 $(CH_2)_n CONH_2$ 、 $(CH_2)_n CONHA$ 、 $(CH_2)_n CONAA'$ 、A、COA、OH、OA、 $CONH(CH_2)_m NH_2$ 、 $CONH(CH_2)_m NHA$ 、 $CONH(CH_2)_m NAA'$ 、 $CO(CH_2)_m NH_2$ 、 $CO(CH_2)_m NHA$ 、 $CO(CH_2)_m NAA'$ 、 $CO(CH_2)_m Het$ 、 $CH(OH)A$ 、CN、Het、Hal、 $CONH(CH_2)_m NA-COOA$ 、 $SO_2 A$ 、 $NH(CH_2)_m NH_2$ 、 $NH(CH_2)_m NHA$ 、 $NH(CH_2)_m NAA'$ 、 $(CH_2)_n COOH$ 、 $(CH_2)_n COOA$ 、 $O(CH_2)_m NH_2$ 、 $O(CH_2)_m NHA$ 、 $O(CH_2)_m NAA'$ 、OHet、 $N=CH-NAA'$ 、 $N=CH-NHA$ 、 $N=CH-NH_2$ 、 $O(CH_2)_m Het$ 、 $SO_2(CH_2)_m OH$ 、 $O(CH_2)_m OH$ 或 $O(CH_2)_m OA$ ，

R^3' 表示 H 或 Hal，

R^4 表示 Het¹、NO₂、NHCOA、NHCOOR⁵、NHCONHR⁵ 或 NHCOCOCONHR⁵，

- $R^{4'}$ 表示 H 或 Hal ,
- R^4 與 $R^{4'}$ 一起亦表示 NHCONH ,
- R^5 表示 A 、 $(CH_2)_m NH_2$ 、 $(CH_2)_m NHA$ 、 $(CH_2)_m NAA'$ 或 $(CH_2)_m Het$,
- Het 表示六氫吡啶基、四氫吡咯基、嗎福啉-4-基、六氫吡啶基、1,3-四氫嘧啶-3-基、四氫咪唑基、嘧啶基、嘧二唑基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、1-氮雙環并[2.2.2]辛-3-基、嗒吡基、二氮嗒吡基或吡唑基，其中此等基團亦可被 A、吡啶基及/或=O(羰基氧)單-或二-取代，
- Het^1 表示 2-或 3-呋喃基、2-或 3-噻吩基、1-, 2-或 3-吡咯基、1-, 2-, 4-或 5-咪唑基、1-, 3-, 4-或 5-吡唑基、2-, 4-或 5-嘧啶基、3-, 4-或 5-異嘧啶基、2-, 4-或 5-噻唑基、3-, 4-或 5-異噻唑基、2-, 3-或 4-吡啶基、2-, 4-, 5-或 6-嘧啶基、1,2,3-三唑-1-, -4-或 -5-基、1,2,4-三唑-1-, -3-或 -5-基、1-或 5-四唑基、1,2,3-嘧二唑-4-或 -5-基、1,2,4-嘧二唑-3-或 -5-基、1,3,4-噻二唑-2-或 -5-基、1,2,4-噻二唑-3-或 -5-基、1,2,3-噻二唑-4-或 -5-基、3-或 4-嗒吡基或吡吡基，其每一個係為未經取代，或被 A 、 $O(CH_2)_m NH_2$ 、 $O(CH_2)_m NHA$ 、 $O(CH_2)_m NAA'$ 、 Het 、 OHet 、 $N=CH-NAA'$ 、

$\text{N}=\text{CH}-\text{NHA}$ 、 $\text{N}=\text{CH}-\text{NH}_2$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_m \text{Het}$ 、
 $\text{OCH}(\text{A})\text{CH}_2 \text{Het}$ 、 $\text{OCH}_2 \text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2 \text{NHA}$ 、
 $\text{O}(\text{CH}_2)_m \text{COHet}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_m \text{CONAA}'$ 、
 $\text{OCH}_2 \text{C}(\text{AA}')\text{CH}_2 \text{NAA}'$ 、 $\text{OCH}_2 \text{CH}(\text{Aa})\text{CH}_2 \text{NAA}'$
 、 $\text{OCH}_2 \text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2 \text{OH}$ 及 / 或 $\text{CONH}(\text{CH}_2)_m$
 NAA' 單 - 或二 - 取代 ,

A, A' 各互相獨立表示具有 1-10 個 C 原子之未分
 枝或分枝狀烷基 ,

其中 1-7 個 H 原子可被 OH 、 F 及 / 或 Cl 置
 換 ,

Hal 表示 F, Cl, Br 或 I ,

m 表示 1, 2, 3 或 4 ,

n 表示 0, 1, 2, 3 或 4 ,

且若 R^3 係結合至 E' , 及 $\text{R}^{3'}$ 係結合至 E'' ,

則 R^3 與 $\text{R}^{3'}$ 一起亦表示 $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$,

以及其藥學上可使用之衍生物、鹽、溶劑合物、互變異構
 物及立體異構物 , 包括其呈所有比例之混合物。

式 I 化合物以及供其製備之起始物質 , 係另外藉本質上已
 知之方法製備 , 如文獻中所述 (例如在標準著作中 , 譬如
 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [有機化學方法],
 Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) , 以明確地在已知且適合該反應
 之反應條件下進行。此處亦可利用未於本文中較詳細地指
 出之本質上已知之變異方法。

式 II 與 III 之起始化合物係為一般已知。但是 , 若其為新

類，則其可藉本質上已知之方法製成。

式I化合物可較佳地經由使式II化合物與式III化合物反應而獲得。在式III化合物中，L較佳係表示Cl、Br、I，或自由態或經反應性上改質之OH基團，例如經活化酯、咪唑化物或具有1-6個C原子之烷基磺醯氧基(較佳為甲磺醯基氧基或三氟甲基磺醯氧基)或具有6-10個C原子之芳基磺醯氧基(較佳為苯基-或對-甲苯基磺醯氧基)。

反應一般係於酸結合劑存在下進行，較佳為有機鹼，譬如DIPEA、三乙胺、二甲苯胺、吡啶或喹啉。

添加鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物、碳酸鹽或重碳酸鹽，或鹼金屬或鹼土金屬之弱酸之另一種鹽，較佳為鉀、鈉、鈣或銻，亦可為有利的。

依所使用之條件而定，反應時間係在數分鐘與14天之間，反應溫度係在約-30°與140°之間，通常係在-10°與90°之間，特別是在約0°與約70°之間。

適當惰性溶劑之實例為烴類，譬如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯；氯化烴類，譬如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷；醇類，譬如甲醇、乙醇、異丙醇、正-丙醇、正-丁醇或第三-丁醇；醚類，譬如乙醚、二異丙基醚、四氫呋喃(THF)或二氧陸圜；二醇醚，譬如乙二醇單甲基或單乙基醚、乙二醇二甲基醚(二乙二醇二甲醚)；酮類，譬如丙酮或丁酮；醯胺類，譬如乙醯胺、二甲基乙醯胺、1-甲基四氫吡咯酮(NMP)或二甲基甲醯胺(DMF)；腈類，譬如乙腈；亞砜類，譬如二甲亞砜(DMSO)；二硫化

碳；羧酸類，譬如甲酸或醋酸；硝基化合物，譬如硝基甲烷或硝基苯；酯類，譬如醋酸乙酯，或該溶劑之混合物。特佳者為乙腈、二氯甲烷、NMP及/或DMF。

進一步能夠藉由使基團 R^3 及/或 R^4 轉化成另一種基團 R^3 及/或 R^4 ，使式I化合物轉化成另一種式I化合物。

例如，自由態胺基可以習用方式，使用氯化醯或酐進行醯基化，有利地於惰性溶劑譬如二氯甲烷或THF中，及/或於鹼譬如三乙胺或吡啶存在下，在 -60° 與 $+30^{\circ}$ 間之溫度下。

再者，氧基脒衍生物可被環化，而得嘮二唑衍生物，較佳為在THF中，使用Burgess試劑，於 60° 與 80° 間之溫度下。

羧酸亦可在標準條件下，較佳係經由與胺反應，而被轉化成羧醯胺。

進一步能夠藉由使基團 R^4 轉化成另一種基團 R^4 ，使式I化合物轉化成另一種式I化合物，例如使硝基還原成胺基（例如，於阮尼鎳或Pd/碳上，在惰性溶劑譬如甲醇或乙醇中，藉由氫化作用）。

醫藥鹽及其他形式

該根據本發明之化合物可以其最後非鹽形式使用。於另一方面，本發明亦涵蓋此等化合物呈其藥學上可接受鹽形式之用途，其可藉由此項技藝中已知之程序，衍生自各種有機與無機酸類與鹼類。式I化合物之藥學上可接受鹽形式，大部份係藉習用方法製成。若式I化合物含有羧基，則其適當鹽之一可經由使該化合物與適當鹼反應而形成，以獲得其相應之鹼加成鹽。此種鹼係為例如鹼金屬氫氧化

物，包括氫氧化鉀、氫氧化鈉及氫氧化鋰；鹼土金屬氫氧化物，譬如氫氧化鋇與氫氧化鈣；鹼金屬烷氧化物，例如乙醇鉀與丙醇鈉；及各種有機鹼，譬如六氫吡啶、二乙醇胺及N-甲基-麩醯胺。同樣地包括式I化合物之鋁鹽。在某些式I化合物之情況中，酸加成鹽可經由以藥學上可接受之有機與無機酸類處理此等化合物而形成，例如鹵化氫，譬如氯化氫、溴化氫或碘化氫，其他礦酸及其相應鹽，譬如硫酸鹽、硝酸鹽或磷酸鹽等，及烷基-與單芳基磺酸鹽，譬如乙烷磺酸鹽、甲苯磺酸鹽及苯磺酸鹽，以及其他有機酸類及其相應鹽，譬如醋酸鹽、三氟醋酸鹽、酒石酸鹽、順丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、柳酸鹽、抗壞血酸鹽等。因此，式I化合物之藥學上可接受之酸加成鹽係包括下列：醋酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、精胺酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽(苯磺酸)、酸性硫酸鹽、酸性亞硫酸鹽、溴化物、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、辛酸鹽、氯化物、氯基苯甲酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、二氫磷酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、十二基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、半乳糖二酸鹽(得自黏酸)、半乳糖醛酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、甘油磷酸鹽、半琥珀酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、馬尿酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、碘化物、羥乙磺酸鹽、異丁酸鹽、乳酸鹽、乳酸生物酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、苯乙醇酸鹽、偏磷酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲基苯甲酸鹽、單氫

磷酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酯酸鹽、過硫酸鹽、苯基醋酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、磷酸鹽、鄰苯二甲酸鹽，但其並不表示限制。

再者，根據本發明化合物之鹼鹽係包括鋁、銨、鈣、銅、鐵(III)、鐵(II)、鋰、鎂、錳(III)、錳(II)、鉀、鈉及鋅鹽，但其並非意欲表示限制。在上文所提及之鹽中，較佳為銨；鹼金屬鹽，鈉與鉀，及鹼土金屬鹽，鈣與鎂。衍生自藥學上可接受有機無毒鹼類之式I化合物鹽，包括以下之鹽，一級、二級及三級胺類，經取代之胺類，亦包括天然生成之經取代胺類、環狀胺類及鹼性離子交換劑樹脂，例如精胺酸、甜菜鹼、咖啡鹼、氣普魯卡因、膽鹼、N,N'-二苳基乙二胺(苳星(benzathine))、二環己基胺、二乙醇胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎福啉、N-乙基六氫吡啶、葡萄糖胺、胺基葡萄糖、組胺酸、海巴胺、異丙胺、利多卡因、離胺酸、甲基葡胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、嗎福啉、六氫吡啶、六氫吡啶、聚胺樹脂、普魯卡因、嘌呤、可可鹼、三乙醇胺、三乙胺、三甲胺、三丙胺及參-(羥甲基)甲胺(丁三醇胺)，但其並非意欲表示限制。

含有鹼性含氮基團之本發明化合物可使用作用劑四級化，譬如(C₁-C₄)烷基鹵化物，例如甲基、乙基、異丙基及第三-丁基鹵化物、溴化物及碘化物；二(C₁-C₄)烷基硫酸鹽，例如二甲基、二乙基及二戊基硫酸鹽；(C₁₀-C₁₈)烷基鹵化

物，例如癸基、十二基、月桂基、肉豆蔻基及十八醯氯化物、溴化物及碘化物；及芳基-(C₁-C₄)烷基鹵化物，例如氯化苄與溴化苄乙烷。根據本發明之水-與油溶性化合物兩者，可使用此種鹽製成。

較佳之上文所提及醫藥鹽係包括醋酸鹽、三氟醋酸鹽、苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、半琥珀酸鹽、馬尿酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、羥乙磺酸鹽、苯乙醇酸鹽、甲基葡胺、硝酸鹽、油酸鹽、膦酸鹽、三甲基醋酸鹽、磷酸鈉、硬脂酸鹽、硫酸鹽、磺酸基柳酸鹽、酒石酸鹽、硫基蘋果酸鹽、甲苯磺酸鹽及丁三醇胺，但其並非意欲表示限制。

特佳者為鹽酸鹽、二鹽酸鹽、氫溴酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽及琥珀酸鹽。

鹼性式I化合物之酸加成鹽係經由使自由態鹼形式與足量之所要酸接觸，以習用方式造成鹽形成而製成。自由態鹼可經由使該鹽形式與鹼接觸，且以習用方式單離該自由態鹼而再生。自由態鹼形式係在關於某些物理性質之特定方面異於其相應之鹽形式，譬如在極性溶劑中之溶解度；但是，對本發明之目的而言，該鹽在其他方面係相應於其個別自由態鹼形式。

如所述，式I化合物之藥學上可接受之鹼加成鹽，係使用金屬或胺類，譬如鹼金屬與鹼土金屬或有機胺類而形成。較佳金屬為鈉、鉀、鎂及鈣。較佳有機胺類為N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基

-D-葡萄糖胺及普魯卡因。

根據本發明之酸性化合物之鹼加成鹽係經由使自由態酸形式與足量之所要鹼接觸，以習用方式造成鹽之形成而製成。自由態酸可經由使該鹽形式與酸接觸，且以習用方式單離自由態酸而再生。自由態酸形式係在關於某些物理性質之特定方面異於其相應之鹽形式，譬如在極性溶劑中之溶解度；但是，對本發明之目的而言，該鹽在其他方面係相應於其個別自由態酸形式。

若根據本發明之化合物含有超過一個能夠形成此類型藥學上可接受鹽之基團，則本發明亦涵蓋多重鹽。典型多重鹽形式包括例如酸性酒石酸鹽、二醋酸鹽、二反丁烯二酸鹽、二甲基葡胺、二磷酸二鈉及三鹽酸鹽，但其並非意欲表示限制。

關於上述，可明瞭的是，在本發明關聯性中，"藥學上可接受之鹽"措辭係被採用以意謂活性成份，其包括式I化合物，呈其鹽之一之形式，特別是若此鹽形式與該活性成份之自由態形式或較早期使用之活性成份之任何其他鹽形式比較時，係對該活性成份賦予經改良之藥物動力學性質。該活性成份之藥學上可接受鹽形式，亦可第一次提供此活性成份具有較早期所沒有之所要藥物動力學性質，且甚至可對此活性成份關於其在身體中治療功效之藥效學具有正面影響。

本發明進一步關於藥劑，其包含至少一種式I化合物及/或其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物及立體異構物，包

括其呈所有比例之混合物，以及視情況選用之賦形劑及/或佐劑。

醫藥配方可以劑量單位形式投藥，其每劑量單位包含預定量之活性成份。此種單位可包含例如 0.5 毫克至 1 克，較佳為 1 毫克至 700 毫克，特佳為 5 毫克至 100 毫克根據本發明之化合物，依所治療之症狀，投藥方法，以及病患之年齡、體重及症狀而定，或醫藥配方可以劑量單位形式投藥，其每劑量單位包含預定量之活性成份。較佳劑量單位配方係為包含如上述之日服劑量或部份劑量或其相應部份之活性成份者。再者，此類型之醫藥配方可使用醫藥技藝上一般已知之方法製成。

醫藥配方可適合經由任何所要之適當方法投藥，例如藉由口服(包括面頰或舌下)、直腸、鼻、局部(包括面頰、舌下或經皮)、陰道或非經腸(包括皮下、肌內、靜脈內或皮內)方法。此種配方可使用醫藥技藝上已知之方法製成，例如經由使活性成份與賦形劑或佐劑合併。

適合口服投藥之醫藥配方可以個別單位投予，例如膠囊或片劑；粉末或顆粒；在水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；可食用泡沫物或泡沫食物；或油在水中型液體乳化液或水在油中型液體乳化液。

因此，例如在以片劑或膠囊形式口服投藥之情況中，可將活性成份組份與口服無毒性且藥學上可接受之惰性賦形劑合併，例如乙醇、甘油、水等。粉末係經由將化合物粉碎成適當微細大小，且將其與已經以類似方式粉碎之醫藥

賦形劑混合而製成，例如可食用碳水化合物，例如澱粉或甘露醇。矯味劑、防腐劑、分散劑及染料可同樣地存在。

膠囊係經由製備如上文所述之粉末混合物，且以其填充已成形之白明膠殼層而產生。可將助流劑與潤滑劑，例如高度分散矽酸、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或呈固體形式之聚乙二醇，於充填操作之前添加至粉末混合物中。可同樣地添加崩解劑或增溶劑，例如瓊脂、碳酸鈣或碳酸鈉，以改善膠囊已被服用後之藥劑有效性。

此外，若需要或必要，可同樣地將適當黏合劑、潤滑劑與崩解劑以及染料摻入混合物中。適當黏合劑包括澱粉，白明膠，天然糖類，例如葡萄糖或 β -乳糖，製自玉米之增甜劑，天然與合成橡膠，例如阿拉伯膠、西黃蓍樹膠或海藻酸鈉，羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟類等。在此等劑型中所使用之潤滑劑，包括油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、醋酸鈉、氯化鈉等。崩解劑包括而不限於澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨土、三仙膠(xanthan gum)等。片劑係以下述方式調配而成，例如製備粉末混合物，粒化或乾燥壓製混合物，添加潤滑劑與崩解劑，及壓製整體混合物，而得片劑。粉末混合物係以下述方式製成，將已經以適當方式粉碎之化合物與如上文所述之稀釋劑或基料混合，且視情況使用黏合劑，例如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、白明膠或聚乙炔基四氫吡咯酮，溶解阻滯劑，例如石蠟，吸收加速劑，例如四級鹽，及/或吸收劑，例如膨土、高嶺土或磷酸二鈣。此粉末混合物可被粒化，其方式是將其以黏合

劑潤濕，例如糖漿、澱粉糊、阿拉伯膠黏液或纖維素或聚合體物質之溶液，並將其經過篩網壓製。作為造粒之一種替代方式，可使粉末混合物流經壓片機，獲得非均勻形狀之團塊，使其破碎以形成顆粒。此顆粒可藉由添加硬脂酸、硬脂酸鹽、滑石或礦油而被潤滑，以防止黏附至片劑鑄造模具上。然後，壓製經潤滑之混合物，而得片劑。亦可將根據本發明之化合物與自由流動性情性賦形劑合併，然後直接壓製，而得片劑，無需進行造粒或乾壓製步驟。透明或不透明保護層，包括蟲膠密封層、糖或聚合體物質之層及蠟之光澤層，可以存在。可將染料添加至此等塗層中，以致能夠在不同劑量單位之間作區分。

口服液體，例如溶液、糖漿及酏劑，可以劑量單位形式製成，以致特定量係包含預先指定量之化合物。糖漿可經由使化合物溶解於水溶液中，使用適當矯味劑製成，而酏劑係使用無毒醇性媒劑製成。懸浮液可經由化合物之分散於無毒性媒劑中調配而成。可同樣地添加增溶劑與乳化劑，例如乙氧基化異硬脂基醇類與聚氧化乙烯花楸醇醚類，防腐劑，味道添加劑，例如薄荷油或天然增甜劑或糖精或其他人造增甜劑等。

供口服投藥用之劑量單位配方，若需要，可被包覆在微膠囊中。此配方亦可以延長或減緩釋出之方式製成，例如藉由微粒子物質之塗覆或包埋於聚合體、蠟等之中。

式I化合物及其鹽、溶劑合物以及生理學上功能性衍生物，亦可以微脂粒傳輸系統之形式投藥，例如小單層狀泡

囊、大單層狀泡囊及多層狀泡囊。微脂粒可製自各種磷脂類，例如膽固醇、硬脂基胺或磷脂醯膽鹼。

式I化合物及其鹽、溶劑合物以及生理學上功能性衍生物，亦可使用單株抗體作為化合物分子所偶合之個別載體而被傳輸。化合物亦可偶合至作為標的藥劑載體之可溶性聚合體。此種聚合體可涵蓋聚乙烷基四氫吡咯酮、哌喃共聚物、多羥基丙基甲基丙烯醯基醯胺基酚、多羥基乙基天門冬胺醯胺酚，或聚氧化乙烯聚離胺酸，被棕櫚醯基取代。化合物可進一步偶合至一種適用於達成藥劑受控釋出之生物可降解聚合體，例如聚乳酸、聚 ϵ -己內酯、聚羥丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚羥基哌喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝膠之經交聯或兩性嵌段共聚物。

適合經皮投藥之醫藥配方可以獨立石膏投予，以供與接受者之表皮層長期密切接觸。因此，例如活性成份可自石膏藉由離子電滲法傳輸，如以一般術語於醫藥研究, 3(6), 318 (1986)中所述者。

適合局部投藥之醫藥化合物可被調配成軟膏、乳膏、懸浮液、洗劑、粉末、溶液、糊劑、凝膠、噴霧劑、氣溶膠或油類。

關於治療眼睛或其他外部組織，例如嘴巴與皮膚，配方較佳係以局部軟膏或乳膏應用。在調配以獲得軟膏之情況中，活性成份可與無論是石蠟或水可溶混乳膏基料一起採用。或者，活性成份可經調配而得具有油在水中型乳膏基料或水在油中型基料之乳膏。

適合局部應用至眼睛之醫藥配方包括眼藥水，其中係使活性成份溶解或懸浮於適當載劑中，特別是水性溶劑。

適合局部應用於嘴巴中之醫藥配方，係涵蓋錠劑、軟錠劑及漱口水。

適合直腸投藥之醫藥配方可以栓劑或灌腸劑形式投藥。

適合鼻投藥之醫藥配方，其中載劑物質為固體，係包含具有例如在20-500微米範圍內之粒子大小之粗粉末，其係以其中服用鼻粉之方式投藥，意即經由鼻通路，自被保持接近鼻子之含有粉末容器快速吸入。

具有液體作為載劑物質，作為鼻噴霧劑或鼻滴劑，供投藥之適當配方，係涵蓋水或油中之活性成份溶液。

適合藉吸入投藥之醫藥配方係涵蓋微細粒子粉劑或霧氣，其可藉由各種類型之具有氣溶膠之加壓分配器、霧化罐或吹入器產生。

適合陰道投藥之醫藥配方可以陰道栓劑、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫物或噴霧配方投藥。

適合非經腸投藥之醫藥配方包括水性與非水性無菌注射溶液，其包含氧化劑、緩衝劑、制菌物及溶質，利用此等物質使得該配方與欲被治療接受者之血液等滲；及水性與非水性無菌懸浮液，其可包含懸浮媒質與增稠劑。此等配方可以單一劑量或多劑量容器投藥，例如密封安瓿瓶與小玻瓶，且被儲存於冷凍乾燥(凍乾)狀態中，以致在即將使用之前只需要添加無菌載液，例如供注射目的用之水。根據配方所製成之注射溶液與懸浮液可製自無菌粉末、顆粒

及片劑。

無庸贅述，除了上文特別指出之成份以外，配方亦可包含常用於此項技藝中關於特定配方型式之其他作用劑；因此，例如適用於口服投藥之配方可包含矯味劑。

式I化合物之治療上有效量係依多種因素而定，包括例如動物之年齡與體重，需要治療之明確症狀與其嚴重性，配方之性質及投藥方法，而最後由治療之醫生或獸醫決定。但是，根據本發明之化合物用於治療贅瘤生長例如結腸或乳房癌之有效量，一般而言係在每天0.1至100毫克/公斤接受者(哺乳動物)體重之範圍內，且特別是典型上在每天1至10毫克/公斤體重之範圍內。因此，對於體重70公斤之成年哺乳動物之每天實際量，通常在70與700毫克之間，其中此量可每天以單一劑量或通常每天以一系列部份劑量(例如二、三、四、五或六份)投予，以致總日服劑量為相同。鹽或溶劑合物或其生理學上功能性衍生物之有效量，可被決定為根據本發明化合物本身之有效量之分率。可假定類似劑量係適用於治療上文所指出之其他症狀。

本發明進一步關於藥劑，其包含至少一種式I化合物及/或其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物，以及至少一種其他藥劑活性成份。

本發明亦關於套組(套件)，其包含以下之個別包裝

- (a) 有效量之式I化合物及/或其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物，

與

(b) 有效量之其他藥劑活性成份。

套組包含適當容器，譬如箱子、個別瓶子、袋子或安瓿瓶。套組可例如包含個別安瓿瓶，各含有有效量之式I化合物及/或其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物，以及有效量之呈溶解或凍乾形式之其他藥劑活性成份。

用途

本發明化合物係適合作為哺乳動物尤其是人類之醫藥活性成份，以治療酪胺酸激酶所引致之疾病。此等疾病包括腫瘤細胞之增生、會促進固態腫瘤生長之病理學新血管生成作用(或血管生成)、眼部新血管生成作用(糖尿病患者之視網膜病、老化所引致之斑點變性等)及發炎(牛皮癬、風濕性關節炎等)。

本發明係涵蓋式I化合物及/或其生理學上可接受之鹽與溶劑合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療或預防癌症。供治療之較佳癌症係來自腦癌、泌尿生殖道癌、淋巴系統癌、胃癌、喉癌及肺癌之組群。較佳癌症形式之其他組群為單核血球白血病、肺臟腺癌、小細胞肺癌、胰癌、神經膠質母細胞瘤及乳癌。

亦被涵蓋者為根據本發明之如請求項1之化合物及/或其生理學上可接受之鹽與溶劑合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療或預防其中牽連血管生成之疾病。

此種其中牽連血管生成之疾病係為眼部疾病，譬如視網

膜血管形成、糖尿病患者之視網膜病、老化所引致之斑點變性等。

式I化合物及/或其生理學上可接受之鹽與溶劑合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療或預防炎性疾病，亦落在本發明之範圍內。此種炎性疾病之實例包括風濕性關節炎、牛皮癬、接觸性皮膚炎、遲發過敏性反應等。

亦被涵蓋者為式I化合物及/或其生理學上可接受之鹽與溶劑合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係在哺乳動物中治療或預防酪胺酸激酶所引致之疾病或酪胺酸激酶所引致之症狀，其中，對此方法，係將治療上有效量之根據本發明化合物投予需要此種治療之生病哺乳動物。治療量係根據特定疾病而改變，且可由熟諳此藝者決定，無需過度費力。

本發明亦涵蓋式I化合物及/或其生理學上可接受之鹽與溶劑合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療或預防視網膜血管形成。

治療或預防眼部疾病譬如糖尿病患者之視網膜病與老化所引致之斑點變性之方法，係同樣地為本發明之一部份。治療或預防炎性疾病，譬如風濕性關節炎、牛皮癬、接觸性皮膚炎及遲發過敏性反應，以及治療或預防來自骨肉瘤、骨關節炎及佝僂病組群之骨質病理學疾病之用途，係同樣地落在本發明之範圍內。

"酪胺酸激酶所引致之疾病或症狀"之措辭係指依一或多種酪胺酸激酶之活性而定之病理學症狀。酪胺酸激酶係無論是直接或間接參與多種細胞活性之訊息轉導途徑，包括

增生、黏連與潛移及分化。與酪胺酸激酶活性有關聯之疾病包括腫瘤細胞之增生、會促進固態腫瘤生長之病理學新血管生成作用、眼部新血管生成作用(糖尿病患者之視網膜病、老化所引致之斑點變性等)及發炎(牛皮癬、風濕性關節炎等)。

可對病患投予式I化合物，以治療癌症，特別是快速生長之腫瘤。

因此，本發明係關於式I化合物以及其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物，於藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療其中激酶訊息轉導之抑制、調節及/或調制係扮演一項角色之疾病。

此處較佳為Met激酶。

較佳為式I化合物以及其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物，於藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療會藉由如請求項1之化合物抑制酪胺酸激酶所影響之疾病。

特佳為藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療會藉由如請求項1之化合物抑制met-激酶所影響之疾病。

尤佳為疾病治療上之用途，其中疾病為固態腫瘤。

固態腫瘤較佳係選自肺臟、鱗狀上皮、膀胱、胃、腎臟、頭部與頸部、食道、子宮頸、甲狀腺、腸、肝臟、腦部、前列腺、泌尿生殖道、淋巴系統、胃及/或喉之腫瘤組群。

固態腫瘤進一步較佳係選自肺臟腺癌、小細胞肺癌、胰癌、神經膠質母細胞瘤、結腸癌及乳癌之組群。

進一步較佳為治療血液與免疫系統腫瘤之用途，較佳為治療選自急性髓樣白血病、慢性髓樣白血病、急性淋巴白血病及/或慢性淋巴白血病組群之腫瘤。

所揭示之式I化合物可與其他已知治療劑合併投藥，包括抗癌劑。於本文中使用的"抗癌劑"一詞係關於被投予患有癌症之病患，以達治療該癌症目的之任何藥劑。

本文中所定義之抗癌治療可以單獨療法應用，或除了本發明化合物以外，可涉及習用手術或放射療法或化學療法。此種化學療法可包括一或多種下列種類之抗腫瘤劑：

(i) 抗增生/抗贅瘤/DNA-傷害劑及其組合，如於醫療腫瘤學中所使用者，譬如烷基化劑(例如順氯氨鉑、碳氯氨鉑、環磷醯胺、氮芥、苯丙胺酸氮芥、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白血福恩(busulphan)及亞硝基脲類)；抗新陳代謝劑(例如抗葉酸鹽，譬如氟基嘧啶類，例如5-氟尿嘧啶與提佳弗(tegafur)、瑞提崔斯得(raltitrexed)、胺甲喋呤、阿拉伯糖胞苷、羥基脲及真西塔賓(gemcitabine))；抗腫瘤抗生素(例如蒽環素，例如亞德里亞霉素、博來霉素、多克索紅菌素、道諾霉素、表紅菌素、依達紅菌素、絲裂霉素-C、達克汀霉素及光神霉素)；抗有絲分裂劑(例如長春花植物鹼，例如長春新鹼、長春花鹼、長春花素及威諾賓(vinorelbine)，及類紅豆杉物質，例如紅豆杉醇與紅豆杉帖里(taxotere))；拓撲異構酶抑制劑(例如表鬼白脂素，例如衣托糖苷(etoposide)與天尼苷(teniposide)、阿姆薩素(amsacrine)、拓波提肯(topotecan)、伊利諾提肯(irinotecan)及喜樹鹼)，及細胞分化劑(例如全反式-

視黃酸、13-順式-視黃酸及吩瑞亭奈德(fenretinide))；

(ii) 細胞抑制劑，譬如抗雌激素(例如他摩西吩(tamoxifen)、托里米吩(toremifene)、瑞洛西吩(raloxifene)、卓洛西吩(droloxifene)及碘氧吩(iodoxyfene))、雌激素受體向下調節劑(例如弗爾威斯傳(fulvestrant))、抗雄激素物質(例如二卡如醯胺(bicalutamide)、弗如醯胺(flutamide)、尼如醯胺(nilutamide)及環丙氯地孕酮醋酸鹽)、LHRH拮抗劑或LHRH催動劑(例如郭捨瑞林(goserelin)、留普瑞林(leuprorelin)及布捨瑞林(buserelin))、黃體酮(例如甲地孕酮醋酸鹽)、芳香酶抑制劑(例如安那史唑(anastrozole)、列特羅唑(letrozole)、玻拉唑(vorazole)及約克美斯烷(exemestane))，及5 α -還原酶之抑制劑，譬如菲那史替來(finasteride)；

(iii) 抑制癌細胞侵襲之藥劑(例如金屬蛋白酶抑制劑，例如馬利制菌素(marimastat)，與尿激酶血纖維蛋白溶酶原活化劑受體功能之抑制劑)；

(iv) 生長因子功能之抑制劑，例如一些抑制劑，包括生長因子抗體、生長因子受體抗體(例如抗-erbB2抗體搓史圖諸馬伯(trastuzumab) [HerceptinTM]與抗-erbB1抗體些圖西馬伯(cetuximab) [C225])、法呢基轉移酶抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑及絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑，例如表皮生長因子族群之抑制劑(例如EGFR族群酪胺酸激酶抑制劑，譬如N-(3-氯基-4-氯苯基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非汀尼伯(gefitinib)，AZD1839)、N-(3-乙炔基-苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(炯羅提尼伯(erlotinib)，OSI-774)及6-丙烯

醯胺基-N-(3-氯基-4-氟苯基)-7-(3-嗎福啉基-丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033))，例如血小板所衍生之生長因子族群之抑制劑，與例如肝細胞生長因子族群之抑制劑；

(v) 抗血管生成劑，譬如會抑制血管內皮生長因子之作用者(例如抗血管內皮細胞生長因子抗體貝發西馬伯(bevacizumab) [AvastinTM]，譬如在已公告之國際專利申請案WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856及WO 98/13354中所揭示之化合物)，及藉由其他機制發生作用之化合物(例如里諾醯胺(linomide)、整合素 $\alpha v \beta 3$ 功能之抑制劑及制血管生成素)；

(vi) 血管傷害劑，譬如風車子制菌素A4，及在國際專利申請案WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434及WO 02/08213中所揭示之化合物；

(vii) 反有意義療法，例如針對上文所列示之標的者，譬如ISIS 2503，抗Ras反有意義劑；

(viii) 基因療法途徑，包括例如置換迷行基因譬如迷行p53或迷行BRCA1或BRCA2之途徑，GDEPT(基因導引之酵素前體藥物療法)途徑，譬如使用胞嘧啶脫胺基酶、胸腺核苷激酶或細菌硝基還原酶者，及增加病患對化學療法或放射療法之容許度之途徑，譬如多抗藥性基因療法；及

(ix) 免疫療法途徑，包括例如增加病患腫瘤細胞之致免疫性之活體外與活體內途徑，譬如以細胞活素譬如間白血球活素2、間白血球活素4或粒性細胞-巨噬細胞菌落刺激因子之轉移感染，降低T細胞能之途徑，使用經轉染之免疫

細胞譬如細胞活素轉染之樹突細胞之途徑，使用細胞活素轉染之腫瘤細胞系之途徑，及使用抗遺傳性型抗體之途徑。

來自下表1之藥劑係較佳地，但並非排外地，與式I化合物併用。

表 1.		
烷基化劑	環磷醯胺 白血福恩 (Busulfan) 依發斯醯胺 (Ifosfamide) 苯丙胺酸氮芥 六甲三聚氰胺 噻替哌 (Thiotepa) 苯丁酸氮芥 氮烯咪胺 亞硝基脲氮芥	環己亞硝脲 甲基苄肼 阿催塔胺 (Altretamine) 雌氮芥 (Estramustine) 磷酸鹽 甲氯乙胺 鏈霉亞硝基素 天莫洛醯胺 (Temozolomide) 賽氮芥 (Semustine)
鉑藥劑	順氯胺鉑 草酸鉑 螺胺鉑 (Spiroplatin) 羧基鄰苯二甲酸鉑 四氯胺鉑 (Tetraplatin) 歐米胺鉑 (Ormiplatin) 衣普氯胺鉑 (Iproplatin)	碳氯胺鉑 ZD-0473 (AnorMED) 羅巴鉑胺 (Lobaplatin) (Aetema) 沙催鉑胺 (Satraplatin) (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
抗代謝物	氮胞苷 真西塔賓 (Gemcitabine) 卡配西塔賓	托目地斯 (Tomudex) 胺三甲喋呤 (Trimetrexate)

	(Capecitabine) 5-氟尿嘧啶 5-氟脫氧尿苷 2-氯基脫氧腺苷 6-巰基嘌呤 6-硫基鳥嘌呤 阿糖胞苷 2-氟基脫氧胞嘧啶核苷 胺甲喋呤 愛達喋呤 (Idatrexate)	脫氧共間型霉素 弗達拉賓 (Fludarabine) 戊托制菌素 (Pentostatin) 瑞提崔斯得 (Raltitrexed) 羥基脲 得西塔賓 (Decitabine) (SuperGen) 可洛法拉賓 (Clofarabine) (Bioenvision) 衣洛弗凡 (Irofulven) (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) 乙炔基胞嘧啶核苷 (Taiho)
拓撲異構酶 抑制劑	阿姆薩素 (Amsacrine) 表紅菌素 衣托糖苷 (Etoposide) 天尼苷 (Teniposide) 或 絲裂黃酮 (mitoxantrone) 伊利諾提肯 (Irinotecan) (CPT-11) 7-乙基-10-羥基喜樹鹼 拓波提肯 (Topotecan) 得拉唑山 (Dexrazoxanet) (TopoTarget) 皮克山從 (Pixantrone) (Novuspharrna) 瑞北克霉素 (Rebeccamycin) 類似物 (Exelixis)	魯比提肯 (Rubitecan) (SuperGen) 也沙提肯 (Exatecan) 甲烷磺酸鹽 (Daiichi) 奎阿美得 (Quinamed) (ChemGenex) 吉馬提肯 (Gimatecan) (Sigma- Tau) 二氟莫提肯 (Diflomotecan) (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) 約薩米如辛 (Elsamitrucin) (Spectrum) J-107088 (Merck 公司) BNP-1350 (BioNumerik)

	BBR-3576 (Novuspharna)	CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
抗腫瘤 抗生素	達克汀霉素(放線菌素 D) 多克索紅菌素(亞德里亞霉素) 脫氧紅菌素 瓦爾紅菌素 道諾紅菌素(道諾霉素) 表紅菌素 色拉紅菌素 (Therarubicin) 依達紅菌素 如比達宗(Rubidazon) 普利卡霉素 甲基絲裂霉素 氰基嗎福啉基多克索紅菌素 米托山從(Mitoxantron) (Novantron)	阿蒙那懷(Amonafide) 阿左那懷(Azonafide) 蔥吡唑 歐山垂唑(Oxantrazole) 洛索山酮(Losoxantrone) 博來霉素硫酸鹽 (Blenoxan) 博來霉素酸 博來霉素 A 博來霉素 B 絲裂霉素 C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem 醫藥)
抗有絲 分裂劑	培克里他索(Paclitaxel) 多謝他索(Docetaxel) 秋水仙素 長春花鹼 長春新鹼 威諾賓(Vinorelbine) 長春花素 多拉制菌素 10 (NCI)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell 治療劑) IDN 5109 (Bayer) 105972 (Abbott) 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF)

	利坐素 (Rhizoxin) (Fujisawa) 米沃蛋白 (Mivobulin) (Warner-Lambert) 西馬多汀 (Cemadotin) (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) 艾波希酮 B (Novartis) T 900607 (圖拉利克) (Tularik)) T 138067 (圖拉利克) (Tularik)) 隱藻素 52 (Eli Lilly) 溫弗路寧 (Vinflunine) (Fabre) 歐利制菌素 (Auristatin) PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) 紅豆杉普辛 (Taxoprexin)(Protarga)	D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) 風車子制菌素 A4 (BMS) 異高哈利軟骨素 -B (PharmaMar) ZD6126 (AstraZeneca) PEG-培克里他索 (Paclitaxel) (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVL B (Prescient NeuroPharma) 氮約波席隆 (Azaepothilon) B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-前體藥物 (OXiGENE) 多拉制菌素 -10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
芳香酶 抑制劑	胺基導眠能 (Aminoglutethimide) 列特羅唑 (Letrozole) 安那史唑 (Anastrozole) 弗美斯烷 (Formestan)	愛克西美坦 (Exemestan) 阿塔美斯坦 (Atamestan)(BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
胸苷化物 合成酶	佩美催西得 (Pemetrexed) (Eli Lilly)	諾拉催西得 (Nolatrexed) (Eximias)

抑制劑	ZD-9331 (BTG)	CoFactor TM (BioKeys)
DNA 拮抗劑	左貝克提定 (Trabectedin)(PharmaMar) 葡磷醯胺 (Glufosfamide) (Baxter 國際) 白蛋白 + 32P (Isotope Solutions) 席美克塔辛 (Thymectacin)(NewBiotics) 約朶催提 (Edotreotid)(Novartis)	馬弗斯醯胺 (Mafosfamide) (Baxter 國際) Apaziquone (Spectrum 醫藥) O6-苄基鳥嘌呤 (Paligent)
法呢基轉移 酶抑制劑	阿葛拉賓 (Arglabin) (NuOncology Labs) 埃那法尼伯 (Ionafernib) (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	替皮法尼伯 (Tipifarnib) (Johnson & Johnson) 紫蘇醇 (DOR BioPharma)
泵送抑制劑	CBT-1 (CBA Pharma) 塔利奎達 (Tariquidar) (Xenova) MS-209 (Schering AG)	左蘇奎達 (Zosuquidar) 三鹽酸鹽 (Eli Lilly) 必利可達 (Biricodar) 二 檸檬酸鹽 (Vertex)
組織蛋白 乙醯轉移酶 抑制劑	塔西地那林 (Tacedinaline)(Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	三甲基乙醯基氧基丁 酸甲酯 (Titan) 縮肽 (Fujisawa)
金屬蛋白酶 抑制劑核糖 核苷還原酶	新維制菌素 (Neovastat) (Aeterna Laboratories) 馬利制菌素 (Marimastat)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) 帖札西塔賓

抑制劑	(British Biotech) 麥芽酸鎂 (Titan) 三阿品 (Triapin)(Vion)	(Tezacitabine) (Aventis) 迪多克斯 (Didox) (健康用分子)
TNF- α 催動劑 / 拮抗劑	維路利井 (Virulizin)(Lorus 治療劑) CDC-394 (Celgene)	瑞維米得 (Revimid)(Celgene)
內皮肽-A 受體拮抗劑	阿卓仙坦 (Atrasentan) (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
視黃酸受體催動劑	吩瑞亭奈德 (Fenretinide) (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	阿利崔替諾因 (Alitretinoin) (Ligand)
免疫調制劑	干擾素腫瘤噬菌體 (Oncophage)(Antigenics) GMK (Progenics) 腺癌菌疫苗 (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) 同步維克 (Synchrovax) 疫苗 (CTL Immuno) 黑色素瘤疫苗 (CTL Immuno) p21-RAS 疫苗 (GemVax)	得克索山 (Dexosome) 療法 (Anosys) 片催克斯 (Pentrix)(澳洲癌症技術) JSF-154 (Trogen) 癌症疫苗 (Intercell) 諾瑞林 (Norelin)(Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-阿列辛 (Alethin)(Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
激素與 抗激素劑	雌激素 共軛雌激素 乙炔基雌二醇	潑尼松 甲基氫化潑尼松 氫化潑尼松

	三對甲氧苯氯乙烯 埃定孕酮 (Idenestrol) 羥孕甾酮 己酸鹽 甲孕酮 孕酮 孕酮丙酸鹽 氟羥甲孕酮 甲基孕酮 二乙基己烯雌酚 甲地孕酮 他摩西吩 (Tamoxifen) 妥瑞莫吩 (Toremofin) 地塞米松	胺基導眠能 (Aminoglutethimide) 留普內酯 (Leuprolide) 郭捨瑞林 (Goserelin) 留普瑞林 (Leuporelin) 二卡如醯胺 (Bicalutamide) 弗如醯胺 (Flutamide) 八瑞歐肽 (Octreotide) 尼如醯胺 (Nilutamide) 米托坦 (Mitotan) P-04 (Novogen) 2-甲氧基雌二醇 (EntreMed) 阿左西吩 (Arzoxifen) (Eli Lilly)
光動態劑	塔拉波吩 (Talaporfin) (Light Science) 捨拉路克斯 (Theralux) (Theratechnologies) 莫提沙吩 (Motexafin)-釷 (Pharmacyclics)	Pd-細菌脫鎂葉綠二酸 化物 (Yeda) 鎢-提沙啡啉 (Texaphyrin) (Pharmacyclics) 金絲桃蔥酮
酪胺酸激酶 抑制劑	愛馬汀尼伯 (Imatinib) (Novartis) 列弗諾醯胺 (Leflunomide) (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) 姍羅提尼伯 (Erlotinib) (Oncogene Science)	卡鹵化物 (Kahalide) F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) 吩諾二醇 (Phenoxodiol) O

	卡內吉尼伯 (Canertjnib)(Pfizer) 角鯊胺 (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) 維塔拉尼伯 (Vatalanib) (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	搓史圖諸馬伯 (Trastuzumab) (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (Imclone)
各種藥劑	SR-27897 (CCK-A 抑制劑, Sanofi-Synthelabo) 托可拉迪辛 (Tocladesine) (環 AMP 催動劑, Ribapharm) 阿波西地伯 (Alvocidib) (CDK 抑制劑, Aventis) CV-247 (COX-2 抑制劑, Ivy Medical) P54 (COX-2 抑制劑, Phytopharm) CapCell TM (CYP450 刺激劑, Bavarian Nordic) GCS-IOO (gal3 拮抗劑, GlycoGenesys) G17DT 免疫原 (胃泌素抑制劑, Aphton) 也發普西拉 (Efaproxiral)	BCX-1777 (PNP 抑制劑, BioCryst) 蘭吡酶 (Ranpirnase) (核糖核酸酶刺激劑, Alfacell) 加拉紅菌素 (Galarubicin) (RNA 合成抑制劑, Dong-A) 提拉巴胺 (Tirapazamine) (還原劑, SRI 國際) N-乙醯半胱胺酸 (還原劑, Zambon) R-氟雙丙吩 (NF- κ B 抑制劑, Encore) 3CPA (NF- κ B 抑制劑, Active Biotech) 謝歐鈣醇 (Seocalcitol) (維生素 D 受體催動

(加氧劑, Allos 治療劑) PI-88 (乙醯肝素酶抑制劑, Progen) 貼斯米利吩 (Tesmifen) (組織胺拮抗劑, YM Bioscience) 組織胺 (組織胺 H ₂ 受體催動劑, Maxim) 提偶氮呋林 (Tiazofurin) (IMPDH 抑制劑, Ribapharm) 西連吉太 (Cilengitide) (整合素拮抗劑, Merck KGaA) SR-31747 (IL-1 拮抗劑, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (mTOR 激酶抑制劑, Wyeth) 艾克西蘇林 (Exisulind) (PDE-V 抑制劑, Cell Pathways) CP-461 (PDE-V 抑制劑, Cell Pathways) AG-2037 (GART 抑制劑, Pfizer) WX-UK1 (血纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑, Willex) PBI-1402 (PMN 刺激劑, ProMetic LifeSciences) 博替左米 (Bortezomib) (蛋白質降解體抑制	劑, Leo) 131-I-TM-601 (DNA 拮抗劑, TransMolecular) 也弗尼辛 (Eflornithin) (ODC 抑制劑, ILEX Oncology) 明諾宗 (Minodronic) 酸 (破骨細胞抑制劑, Yamanouchi) 因地蘇蘭 (Indisulam) (p53 刺激劑, Eisai) 阿普利定 (Aplidin) (PPT 抑制劑, PharmaMar) 利圖西馬伯 (Rituximab) (CD20 抗體, Genentech) 堅圖住馬伯 (Gemtuzumab) (CD33 抗體, Wyeth Ayerst) PG2 (造血促進劑, Pharmagenesis) Immunol TM (三氯散 (triclosan) 漱口水, Endo) 三乙醯基脲嘧啶核苷 (脲嘧啶核苷前體藥物, Wellstat) Sn-4071 (肉瘤劑, Signature Bioscience) TransMID-107 TM (免疫毒素, KS Biomedix) PCK-3145 (細胞凋零促進劑, Procyon) 多拉尼達唑
---	---

	劑, Millennium) SRL-172 (T-細胞刺激劑, SR Pharma) TLK-286 (谷胱甘肽-S轉移酶抑制劑, Telik) PT-100 (生長因子催動劑, Point 治療劑) 米多星孢素 (PKC 抑制劑, Novartis) 布里歐制菌素-1 (PKC 刺激劑, GPC Biotech) CDA-II (細胞凋零促進劑, Everlife) SDX-101 (細胞凋零促進劑, Salmedix) 西弗拉通寧 (Ceflatonin) (細胞凋零促進劑, ChemGenex)	(Doranidazole)(細胞凋零促進劑, Pola) CHS-828 (細胞毒劑, Leo) 反式-視黃酸 (示差劑, NIH) MX6 (細胞凋零促進劑 MAXIA) 阿波明 (Apomine)(細胞凋零促進劑, ILEX Oncology) 利尿定 (Urocidin)(細胞凋零促進劑, Bioniche) Ro-31-7453 (細胞凋零促進劑, La Roche) 布洛史塔利辛 (Brostallicin)(細胞凋零促進劑, Pharmacia)
烷基化劑	環磷醯胺 白血福恩 (Busulfan) 依發斯醯胺 (Ifosfamide) 苯丙胺酸氮芥 六甲三聚氰胺 噻替哌 (Thiotepa) 苯丁酸氮芥 氮烯咪胺 亞硝基脲氮芥	環己亞硝脲 甲基苄肼 阿催塔胺 (Altretamine) 雌氮芥 (Estramustine) 磷酸鹽 甲氯乙胺 鏈霉亞硝基素 天莫洛醯胺 (Temozolomide) 賽氮芥 (Semustine)
鉑藥劑	順氯胺鉑 草酸鉑	碳氯胺鉑 ZD-0473 (AnorMED)

	螺 胺 鉑 (Spiroplatin) 羧基鄰苯二甲酸鉑 四 氯 胺 鉑 (Tetraplatin) 歐 米 胺 鉑 (Ormiplatin) 衣 普 氯 胺 鉑 (Iproplatin)	羅 巴 鉑 胺 (Lobaplatin) (Aetema) 沙 催 鉑 胺 (Satraplatin) (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
抗代謝物	氮胞苷 真西塔賓 (Gemcitabine) 卡配西塔賓 (Capecitabine) 5-氟尿嘧啶 5-氟脫氧尿苷 2-氯基脫氧腺苷 6-巰基嘌呤 6-硫基鳥嘌呤 阿糖胞苷 2-氟基脫氧胞嘧啶核苷 胺甲喋呤 愛達喋呤 (Idatrexate)	托目地斯 (Tomudex) 胺三甲喋呤 (Trimetrexate) 脫氧共間型霉素 弗達拉賓 (Fludarabine) 戊托制菌素 (Pentostatin) 瑞提崔斯得 (Raltitrexed) 羥基脲 得西塔賓 (Decitabine) (SuperGen) 可洛法拉賓 (Clofarabine) (Bioenvision) 衣洛弗凡 (Irofulven) (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) 乙炔基胞嘧啶核苷 (Taiho)
拓撲異構酶 抑制劑	阿姆薩素 (Amsacrine) 表紅菌素 衣托糖苷 (Etoposide) 天尼苷 (Teniposide) 或絲	魯比提肯 (Rubitecan) (SuperGen) 也沙提肯 (Exatecan) 甲 烷磺酸鹽 (Daiichi)

	裂黃酮(米托山從 (Mitoxantrone)) 伊利諾提肯(Irinotecan) (CPT-11) 7-乙基-10-羥基喜樹鹼 拓波提肯(Topotecan) 得拉唑山(Dexrazoxanet) (TopoTarget) 皮克山從(Pixantrone) (Novuspharna) 瑞北克霉素 (Rebeccamycin) 類似物 (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharna)	奎阿美得 (Quinamed)(ChemGenex) 吉馬提肯(Gimatecan) (Sigma-Tau) 二氟莫提肯 (Diflomotecan) (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) 約薩米如辛 (Elsamitrucin) (Spectrum) J-107088 (Merck 公司) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
抗腫瘤 抗生素	達克汀霉素(放線菌 素D) 多克索紅菌素(亞德 里亞霉素) 脫氧紅菌素 瓦爾紅菌素 道諾紅菌素(道諾霉 素) 表紅菌素 色拉紅菌素 (Therarubicin) 依達紅菌素 如比達宗(Rubidazon) 普利卡霉素 甲基絲裂霉素 氟基嗎福啉基多克索	阿蒙那懷(Amonafide) 阿左那懷(Azonafide) 蔥吡唑 歐山垂唑(Oxantrazole) 洛索山酮(Losoxantrone) 博來霉素硫酸鹽 (Blenoxan) 博來霉素酸 博來霉素A 博來霉素B 絲裂霉素C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem 醫藥)

	紅菌素 米托山從 (Mitoxantron) (Novantron)	
抗有絲 分裂劑	培克里他索 (Paclitaxel) 多謝他索 (Docetaxel) 秋水仙素 長春花鹼 長春新鹼 威諾賓 (Vinorelbine) 長春花素 多拉制菌素 10 (NCI) 利坐素 (Rhizoxin) (Fujisawa) 米沃蛋白 (Mivobulin) (Warner-Lambert) 西馬多汀 (Cemadotin) (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) 艾波希酮 B (Novartis) T 900607 (圖拉利克 (Tularik)) T 138067 (圖拉利克 (Tularik)) 隱藻素 52 (Eli Lilly) 溫弗路寧 (Vinflunine) (Fabre) 歐利制菌素 (Auristatin) PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell 治療劑) IDN5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) 風車子制菌素 A4 (BMS) 異高哈利軟骨素-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-培克里他索 (Paclitaxel) (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVL B (Prescient NeuroPharma) 氮約波席隆 (Azaepothilon) B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-前體藥物 (OXiGENE) 多拉制菌素-10 (NrH) CA-4 (OXiGEME)

	BMS 188797 (BMS) 紅豆杉普辛 (Taxoprexin)(Protarga)	
芳香酶 抑制劑	胺基導眠能 (Aminoglutethimide) 列特羅唑 (Letrozole) 安那史唑 (Anastrozole) 弗美斯烷 (Formestan)	愛克西美坦 (Exemestan) 阿塔美斯坦 (Atamestan)(BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
胸苷化物 合成酶 抑制劑	佩美催西得 (Pemetrexed) (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	諾拉催西得 (Nolatrexed) (Eximias) CoFactor TM (BioKeys)
DNA 拮抗劑	左貝克提定 (Trabectedin) (PharmaMar) 葡磷醯胺 (Glufosfamide) (Baxter 國際) 白蛋白 + 32P (Isotope Solutions) 席美克塔辛 (Thymectacin)(NewBiotics) 約垛催提 (Edotreotid) (Novartis)	馬弗斯醯胺 (Mafosfamide) (Baxter 國 際) 阿帕吉昆 (Apaziquone) (Spectrum 醫藥) O6-苄基鳥嘌呤 (Paligent)
法呢基轉移 酶抑制劑	阿葛拉賓 (Arglabin) (NuOncologyLabs) 埃那法尼伯 (Ionaflarnib) (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	替皮法尼伯 (Tipifarnib) (Johnson & Johnson) 紫蘇醇 (DOR BioPharma)
泵送抑制劑	CBT-1 (CBA Pharma)	左蘇奎達 (Zosuquidar)

	塔利奎達 (Tariquidar)(Xenova) MS-209 (Schering AG)	三鹽酸鹽 (Eli Lilly) 必利可達 (Biricodar) 二 檸檬酸鹽 (Vertex)
組織蛋白 乙醯轉移酶 抑制劑	塔西地那林 (Tacedinaline)(Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	三甲基乙醯基氧基丁 酸甲酯 (Titan) 縮肽 (Fujisawa)
金屬蛋白酶 抑制劑核糖 核苷還原酶 抑制劑	新維制菌素 (Neovastat) (Aeterna Laboratories) 馬利制菌素 (Marimastat) (British Biotech) 麥芽酸鎂 (Titan) 三阿品 (Triapin)(Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) 帖札西塔賓 (Tezacitabine) (Aventis) 迪多克斯 (Didox) (健 康用分子)
TNF- α 催動 劑 / 拮抗劑	維路利井 (Virulizin) (Lorus 治療劑) CDC-394 (Celgene)	瑞維米得 (Revimid) (Celgene)
內皮肽-A 受 體拮抗劑	阿卓仙坦 (Atrasentan) (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
視黃酸受體 催動劑	吩瑞亭奈德 (Fenretinide) (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	阿利崔替諾因 (Alitretinoin) (Ligand)
免疫調制劑	干擾素 腫瘤噬菌體 (Oncophage)(Antigenics) GMK (Progenics)	得克索山 (Dexosome) 療 法 (Anosys) 片催克斯 (Pentrix)(澳 洲癌症技術)

	腺癌菌疫苗 (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) 同步維克 (Synchrovax) 疫苗 (CTL Immuno) 黑色素瘤疫苗 (CTL Immuno) p21-RAS 菌疫苗 (GemVax)	JSF-154 (Tragen) 癌症疫苗 (Intercell) 諾瑞林 (Norelin)(Biostar) BLP-25 (Biomira) MGv (Progenics) 13-阿列辛 (Alethin) (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
激素與 抗激素劑	雌激素 共軛雌激素 乙炔基雌二醇三對甲 氧苯氧乙烯 埃定畢酮 (Idenestrol) 己酸羥孕酮 甲孕酮 畢酮 畢酮丙酸鹽 氟羥甲畢酮 甲基畢酮 二乙基己烯雌酚 甲地孕酮 他摩西吩 (Tamoxifen) 妥瑞莫吩 (Toremofin) 地塞米松	潑尼松 甲基氫化潑尼松 氫化潑尼松 胺基導眠能 (Aminoglutethimide) 留普內酯 (Leuprolide) 郭捨瑞林 (Goserelin) 留普瑞林 (Leuporelin) 二卡如醯胺 (Bicalutamide) 弗如醯胺 (Flutamide) 八瑞歐肽 (Octreotide) 尼如醯胺 (Nilutamide) 米托坦 (Mitotan) P-04 (Novogen) 2-甲氧基雌二醇 (EntreMed) 阿左西吩 (Arzoxifen) (Eli Lilly)
光動態劑	塔拉波吩 (Talaporfin)	Pd-細菌脫鎂葉綠二酸

	(Light Science) 捨拉路克斯 (Theralux) (Theratechnologies) 莫提沙吩 (Motexafin)-釷 (Pharmacyclics)	化物 (Yeda) 鎢-提沙啡啉 (Texaphyrin) (Pharmacyclics) 金絲桃蔥酮
酪胺酸激酶 抑制劑	愛馬汀尼伯 (Imatinib) (Novartis) 列弗諾醯胺 (Leflunomide) (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) 炯羅提尼伯 (Erlotinib) (Oncogene Science) 卡內吉尼伯 (Canertjnib)(Pfizer) 角鯊胺 (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) 維塔拉尼伯 (Vatalanib) (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	卡鹵化物 (Kahalide) F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) 吩諾二醇 (Phenoxodiol) O 搓史圖諸馬伯 (Trastuzumab) (Genentech) C225 (衣姆克隆 (Imclone)) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (亞伯堅尼斯 (Abgenix)) IMC-1C11 (衣姆克隆 (Imclone))
各種藥劑	SR-27897 (CCK-A 抑制 劑, Sanofi-Synthelabo) 托可拉迪辛 (Tocladesine)(環 AMP 催	BCX-1777 (PNP 抑制劑, BioCryst) 蘭吡酶 (Ranpirnase) (核 糖核酸酶刺激劑,

<p>動劑, Ribapharm)</p> <p>阿波西地伯 (Alvocidib) (CDK 抑制劑, Aventis)</p> <p>CV-247 (COX-2 抑制劑, Ivy Medical)</p> <p>P54 (COX-2 抑制劑, Phytopharm)</p> <p>CapCellTM (CYP450 刺激 劑, Bavarian Nordic)</p> <p>GCS-IOO (gal3 拮抗劑, GlycoGenesys)</p> <p>G17DT 免疫原 (胃泌素 抑制劑, Aphton)</p> <p>也發普西拉 (Efaproxiral) (加氧劑, Allos 治療劑)</p> <p>PI-88 (乙醯肝素酶抑 制劑, Progen)</p> <p>貼斯米利吩 (Tesmilifen) (組織胺拮抗劑, YM Bioscience)</p> <p>組織胺 (組織胺 H₂ 受 體催動劑, Maxim)</p> <p>提偶氮呋林 (Tiazofurin) (IMPDH 抑制劑, Ribapharm)</p> <p>西連吉太 (Cilengitide) (整合素拮抗劑, Merck KGaA)</p> <p>SR-31747 (IL-1拮抗劑, Sanofi-Synthelabo)</p> <p>CCI-779 (mTOR 激酶抑 制劑, Wyeth)</p>	<p>Alfacell)</p> <p>加拉紅菌素 (Galarubicin) (RNA 合成 抑制劑, Dong-A)</p> <p>提拉巴胺 (Tirapazamine) (還原劑, SRI 國際)</p> <p>N-乙醯半胱胺酸 (還 原劑, Zambon)</p> <p>R-氟雙丙吩 (NF-κB 抑 制劑, Encore)</p> <p>3CPA (NF-κB 抑制劑, Active Biotech)</p> <p>謝歐鈣醇 (Seocalcitol) (維生素 D 受體催動 劑, Leo)</p> <p>131-I-TM-601 (DNA 拮抗 劑, TransMolecular)</p> <p>也弗尼辛 (Eflornithin) (ODC 抑制劑, ILEX Oncology)</p> <p>明諾宗 (Minodronic) 酸 (破骨細胞抑制劑, Yamanouchi)</p> <p>因地蘇蘭 (Indisulam) (p53 刺激劑, Eisai)</p> <p>阿普利定 (Aplidin)(PPT 抑制劑, PharmaMar)</p> <p>利圖西馬伯 (Rituximab) (CD20 抗體, Genentech)</p> <p>堅圖住馬伯 (Gemtuzumab) (CD33 抗 體, Wyeth Ayerst)</p>
--	---

<p>艾克西蘇林 (Exisulind) (PDE-V 抑制劑, Cell Pathways)</p> <p>CP-461 (PDE-V 抑制劑, Cell Pathways)</p> <p>AG-2037 (GART 抑制劑, Pfizer)</p> <p>WX-UK1 (血纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑, Willex)</p> <p>PBI-1402 (PMN 刺激劑, ProMetic LifeSciences)</p> <p>博替左米 (Bortezomib) (蛋白質降解體抑制劑, Millennium)</p> <p>SRL-172 (T-細胞刺激劑, SR Pharma)</p> <p>TLK-286 (谷胱甘肽-S 轉移酶抑制劑, Telik)</p> <p>PT-100 (生長因子催動劑, Point 治療劑)</p> <p>米多星孢素 (PKC 抑制劑, Novartis)</p> <p>布里歐制菌素-1 (PKC 刺激劑, GPC Biotech)</p> <p>CDA-II (細胞凋零促進劑, Everlife)</p> <p>SDX-101 (細胞凋零促進劑, Salmedix)</p> <p>西弗拉通寧 (Ceflatonin) (細胞凋零促進劑, ChemGeneX)</p>	<p>PG2 (造血促進劑, Pharmagenesis)</p> <p>ImmunolTM (三氯散 (triclosan) 漱口水, Endo)</p> <p>三乙醯基脲嘧啶核苷 (脲嘧啶核苷前體藥物, Wellstat)</p> <p>SN-4071 (肉瘤劑, Signature Bioscience)</p> <p>TransMID-107TM (免疫毒素, KS, Biomedix)</p> <p>PCK-3145 (細胞凋零促進劑, Procyon)</p> <p>多拉尼達唑 (Doranidazole) (細胞凋零促進劑, Pola)</p> <p>CHS-828 (細胞毒劑, Leo)</p> <p>反式-視黃酸 (示差劑, NIH)</p> <p>MX6 (細胞凋零促進劑, MAXIA)</p> <p>阿波明 (Apomine) (細胞凋零促進劑, ILEX Oncology)</p> <p>利尿定 (Urocidin) (細胞凋零促進劑, Bioniche)</p> <p>Ro-31-7453 (細胞凋零促進劑, La Roche)</p> <p>布洛史塔利辛 (Brostallicin) (細胞凋零促進劑, Pharmacia)</p>
--	--

此類型之合併治療可藉助於治療之個別成份之同時、連續或個別配藥而達成。此類型之組合產物係採用根據本發明之化合物。

檢測

於實例中所述之式I化合物係藉由下文所述之檢測進行測試，且發現其具有激酶抑制活性。其他檢測係得知自文獻，且可容易地由熟諳此藝者進行(參閱，例如 Dhanabal 等人, *Cancer Res.* 59: 189-197; Xin 等人, *J. Biol. Chem.* 274: 9116-9121; Sheu 等人, *Anticancer Res.* 18: 4435-4441; Ausprunk 等人, *Dev. Biol.* 38: 237-248; Gimbrone 等人, *J. Natl. Cancer Inst.* 52: 413-427; Nicosia 等人, 活體外 18: 538-549)。

Met 激酶活性之度量

根據製造者之數據(Met, 活性, Upstate 目錄編號 14-526)，使 Met 激酶在昆蟲細胞(Sf21; *S. frugiperda*)中表現，以達成蛋白質生產之目的，及在桿狀病毒表現載體中，以"N-末端 6His-標記"之重組人類蛋白質之後續親和力層析純化。

激酶活性可使用各種可採用之度量系統度量。在閃爍親近方法(Sorg 等人, 生質分子篩檢期刊, 2002, 7, 11-19)、閃光板方法或濾器結合試驗中，作為受質之蛋白質或肽之放射性磷醯化作用，係使用以放射性方式標識之 ATP (^{32}P -ATP, ^{33}P -ATP) 度量。在抑制化合物存在之情況中，可偵測出減少或毫無放射性信號。再者，均勻時間解析螢光共振能轉移(HTR-FRET)與螢光偏極化(FP)技術可作為檢測方法使用(Sills 等人, 生質分子篩檢期刊, 2002, 191-214)。

其他非放射性 ELISA 檢測方法係使用專一磷醯基-抗體 (磷醯基-AB)。磷醯基抗體僅結合經磷醯基化之受質。此結合可藉由化學發光，使用第二種過氧化酶共軛抗體檢出 (Ross 等人, 2002, Biochem. J.)。

閃光板方法 (Met 激酶)

所使用之試驗板係為得自 Perkin Elmer (目錄編號 SMP200) 之 96-井 FlashPlate® 微滴定板。將下文所述激酶反應之成份以吸量管吸取至檢測板中。將 Met 激酶與受質聚 Ala-Glu-Lys-Tyr (pAGLt, 6:2:5:1) 於試驗物質存在與不存在下，在總體積 100 微升中，使用以放射性方式標識之 ^{33}P -ATP，於室溫下培養 3 小時。使用 150 微升 60 mM EDTA 溶液，使反應終止。於室溫下再培養 30 分鐘後，將上層清液以抽氣濾出，並將井以每次 200 微升 0.9% NaCl 溶液洗滌三次。經結合放射活性之度量，係利用閃爍度量儀器 (Topcount NXT, Perkin-Elmer) 進行。

所使用之全滿值係為不含抑制劑之激酶反應。其應大約在 6000-9000 cpm 之範圍內。所使用之藥理學零值為在最後濃度為 0.1 mM 中之星形孢素。抑制值 (IC₅₀) 係使用 RS1_MTS 程式測定。

每井之激酶反應條件：

30 微升檢測緩衝液

10 微升欲被測試之物質在具有 10% DMSO 之檢測緩衝液中

10 微升 ATP (最後濃度 1 μM 冷, 0.35 μCi 之 ^{33}P -ATP)

50 微升 Met 激酶 / 受質混合物在檢測緩衝液中；

(10 毫微克酵素 / 井 , 50 毫微克 pAGLT/ 井)

所使用之溶液 :

- 檢測緩衝液 :

50 mM HEPES

3 mM 氯化鎂

3 μ M 正鈳酸鈉

3 mM 氯化錳 (II)

1 mM 二硫基蘇糖醇 (DTT)

pH = 7.5 (使用氫氧化鈉設定)

- 終止溶液 :

60 mM Titriplex III (EDTA)

- 33 P-ATP : Perkin-Elmer ;

- Met 激酶 : Upstate 目錄編號 14-526 , 儲備液 1 微克 /10 微升 ; 專一活性 954 U/ 毫克 ;

- 聚 Ala-Glu-Lys-Tyr , 6 : 2 : 5 : 1 : Sigma 目錄編號 P1152

於上文與下文中, 所有溫度均以 $^{\circ}\text{C}$ 顯示。於下述實例中, "習用處理" 係意謂: 若必要則添加水, 若必要則調整 pH 值至 2 與 10 間之數值, 依最終產物之構造而定, 將混合物以醋酸乙酯或二氯甲烷萃取, 分離液相, 使有機相以硫酸鈉脫水乾燥, 並蒸發, 且使殘留物於矽膠上藉層析及 / 或藉結晶化作用純化。於矽膠上之 Rf 值; 溶離劑: 醋酸乙酯 / 甲醇 9:1。

質量光譜法 (MS): EI (電子碰撞電離作用) M^{+}

FAB (快速原子撞擊) $(\text{M}+\text{H})^{+}$

ESI (電噴霧電離作用) $(\text{M}+\text{H})^{+}$

APCI-MS (大氣壓力化學電離作用 - 質量光譜法) $(M+H)^+$ 。

HPLC 分析 (方法 A)

管柱：Chromolith RP18e 50*4.6 毫米

流率：2 毫升 / 分鐘

溶劑 A：0.05M NaHPO₄ 水溶液

溶劑 B：乙腈 + 10% 水

梯度液 8 分鐘

0-1 分鐘：99:1 -> 99:1

1-7 分鐘：99:1 - 1:99

7-8 分鐘：1:99 -> 1:99

HPLC 分析 (方法 B)

流率：2 毫升 / 分鐘

99:01 - 0:100 水 + 0.1% (體積) TFA：乙腈 + 0.1% (體積) TFA

0.0 至 0.2 分鐘：99:01

0.2 至 3.8 分鐘：99:01 --> 0:100

3.8 至 4.2 分鐘：0:100

管柱：Chromolith Performance RP18e；100 毫米長，內徑 3 毫米，

波長：220 毫微米

HPLC 分析 (方法 C)

流率：4 毫升 / 分鐘

溶劑 A：在水中之 0.1 M 三氟醋酸

溶劑 B：在乙腈：水 (9:1) 中之 0.1 M 三氟醋酸

梯度液 8 分鐘

0-1 分鐘：99:1 -> 99:1

1-7 分鐘：99:1 - 1:99

7-8 分鐘：1:99 -> 1:99

LC-MS 方法：

管柱：Chromolith RP18e 50*4.6 毫米

流率：2.4 毫升 / 分鐘

溶劑 A：在水中之 0.1 M 三氟醋酸

溶劑 B：在乙腈中之 0.1 M 三氟醋酸

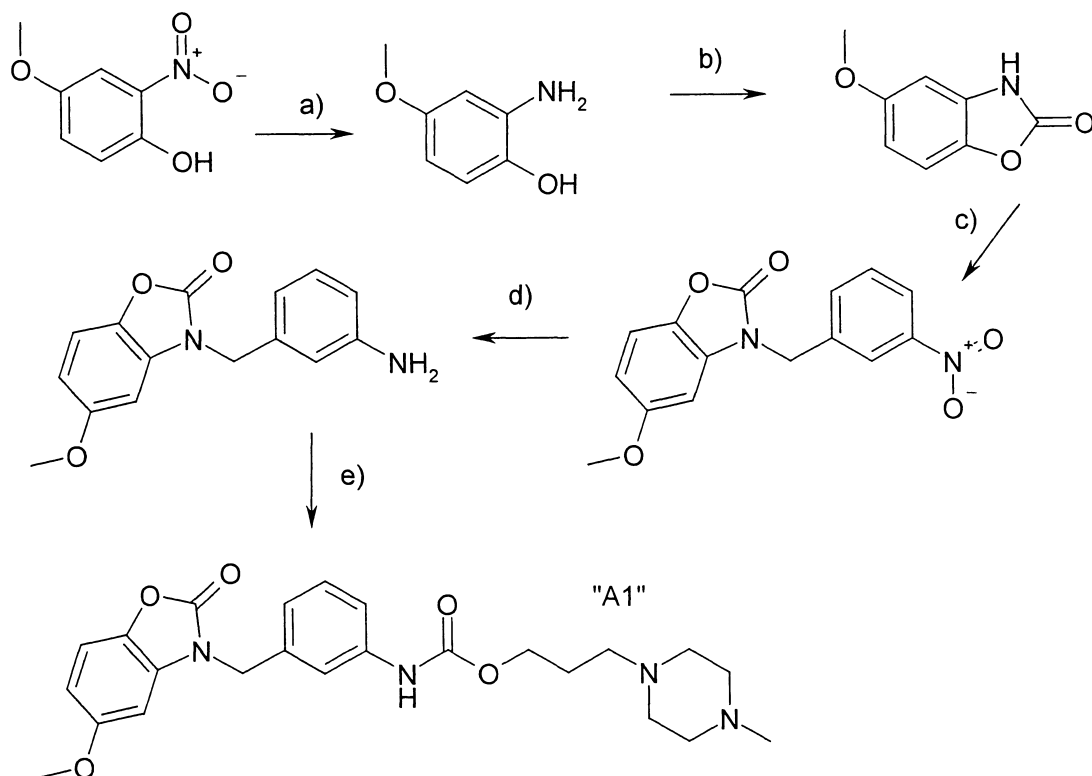
0.0 至 2.6 分鐘：96:04 (溶劑 A：溶劑 B) → 100% 溶劑 B

2.6 至 3.3 分鐘：100% 溶劑 B

【實施方式】

實例 1

[3-(5-甲氧基-2-酮基-苯并呋唑-3-基甲基)苯基]胺基甲酸
3-(4-甲基六氫吡咩-1-基)丙酯 ("A1") 之製備係類似下文圖式
進行：



1.1 於惰性-氣體大氣下，使 3.56 克 4-甲氧基-2-硝基酚溶於 35 毫升甲醇中，添加 1 克 5% Pd/C，並藉由添加氫，使混合物在大氣壓力下氫化，直到以 TLC，起始物質不再可見為止。於迴轉式蒸發器中，使濾液蒸發至乾涸後，獲得氫化作用溶液。使殘留物溶於丙酮中，經過矽藻土以抽氣濾出，使用活性碳，及使母液蒸發至乾涸。將殘留物以醚研製，以抽氣濾出，並在真空中乾燥烘箱中，於 50°C 下乾燥；熔點 134-136°；ESI：140 (M+H)；HPLC Rt = 2.19 分鐘(方法 A)；產量：1.78 克 (64%) 2-胺基-4-甲氧基酚。

1.2 於裝有磁攪拌器與乾燥管之 100 毫升燒瓶中，使 1.78 克 2-胺基-4-甲氧基酚溶於 20 毫升 THF 中，添加 2.12 克 1,1'-羰基二咪唑，並攪拌，且將混合物於室溫下再攪拌 1 小時。使深褐色反應溶液蒸發，並添加 50 毫升水，於此段期間內，出現沉澱物。將其分離出。將其以水充分洗滌，使結晶溶於二氯甲烷中，分離出殘留水，藉由添加活性碳使溶液乾燥，經過矽藻土以抽氣過濾此混合物，及使母液蒸發至乾涸。將殘留物以醚研製，以抽氣濾出，並乾燥；熔點 173-175°；ESI：166 (M+H)；HPLC：Rt 3.55 分鐘(方法 A)；產量：1.28 克 (61%) 5-甲氧基-3H-苯并呋唑-2-酮。

1.3 於裝有磁攪拌器、冷凝器及乾燥管之 100 毫升圓底燒瓶中，使 1.28 克 5-甲氧基-2-苯并呋唑啉酮懸浮於 20 毫升乙腈中，添加 1.88 克溴化 3-硝基苄與 4.37 克碳酸鉀，並將混合物在 80°C 之浴溫下攪拌 1 小時。將混合物倒入水中，充分攪拌，及以抽氣過濾。使結晶溶於二氯甲烷中，分離出殘留

水，使混合物乾燥，並過濾，且移除溶劑。將殘留物與醚一起攪拌，再一次以抽氣濾出，及乾燥；

熔點 125-126°；ESI：301 (M+H)；HPLC：Rt =5.20 分鐘 (方法 A)；

產量：1.92 克 (83%) 5-甲氧基-3-(3-硝基苄基)-3H-苯并呋唑-2-酮。

1.4 於惰性-氣體大氣下，使 1.9 克 5-甲氧基-3-(3-硝基苄基)-3H-苯并呋唑-2-酮溶於 10 毫升 THF 與 10 毫升甲醇之混合物中，添加 1 克阮尼鎳，並藉由添加氫，使混合物在大氣壓力下氫化，直到以 TLC，起始物質不再可見為止。使藉過濾去除觸媒之溶液以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，接著濃縮，直到濃稠結晶漿液係存在為止。將此結晶漿液以約 200 毫升乙醚稀釋，並以抽氣濾出結晶，以醚洗滌，及在真空乾燥箱中，於 50°C 下乾燥；

熔點 118°；ESI：271 (M+H)；HPLC：Rt =4.56 (方法 A)；

產量：1.19 克 (69%) 3-(3-胺基苄基)-5-甲氧基-2-苯并呋唑啉酮。

1.5 於裝有磁攪拌器之反應小玻璃瓶中，使 324.34 毫克 3-(3-胺基苄基)-5-甲氧基-2-苯并呋唑啉酮懸浮於 5 毫升二氯甲烷中，添加 252.03 微升三乙胺，小心地添加 145.35 毫克碳酸雙-(三-氯基甲基)酯(三光氣)，並冷卻，且攪拌，及將混合物在室溫下攪拌 10 分鐘。然後添加 208.88 毫克 3-(4-甲基-1-六氫吡啶基)-1-丙醇，並將混合物在緊密地密封之反應小玻璃瓶中，於多重合成器中，在室溫下攪拌 24 小時。將反應混合物以二氯甲烷稀釋，以水洗滌，脫水乾燥，及過濾，並移除溶劑。使殘留物吸附至矽膠上，且於急驟式管柱上，在 FlashMaster 上，以 20 克 LiChroprep 60 (25-40 微米) 與二氯甲烷

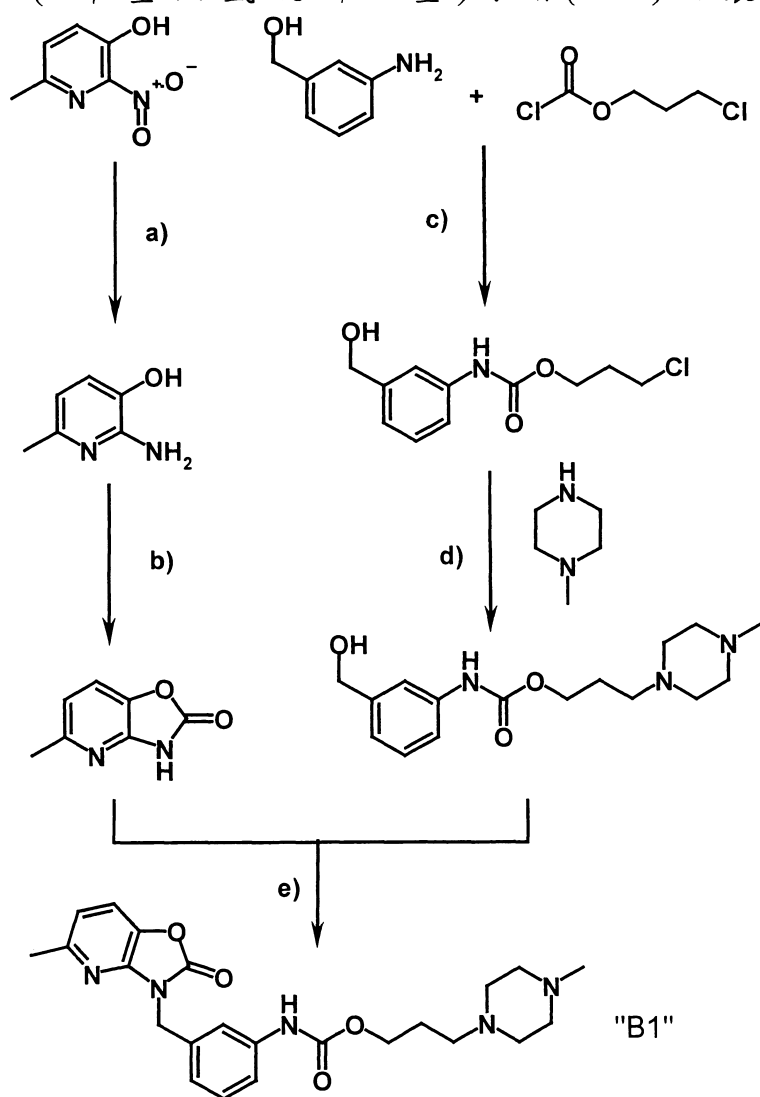
+0-50% 甲醇層析。使殘留物溶於甲醇中，添加含醚鹽酸，使用醚使鹽沉澱，及將上層清液溶液倒出。使用甲醇/醚使鹽結晶，以抽氣濾出，以醚洗滌，及乾燥；

熔點 120°, 自 150° 分解；ESI: 455 (M+H); HPLC: Rt =4.00 (方法 A)；

產量：383 毫克 (61%) "A1"。

[3-(5-甲基-2-酮基-噁唑并[4,5-b]吡啶-3-基甲基)苯基]胺基甲酸

3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙酯 ("B1") 之製備



步驟 a：

2-胺基-6-甲基吡啶-3-醇製備：

以相應於實例 1.1 之方式，6-甲基-2-硝基吡啶-3-醇之還原作用，獲得所要之產物；ESI：125 (M+H), R_t = 0.51 分鐘 (方法 B)。

步驟 b：

5-甲基-3H-嘮唑并[4,5-b]吡啶-2-酮製備：

以相應於實例 1.2 之方式，2-胺基-6-甲基吡啶-3-醇與 CDI (羰基二咪唑) 之反應，獲得所要之產物；ESI：151 (M+H), R_t = 1.58 分鐘 (方法 B)。

步驟 c：

(3-羥甲基苯基)胺基甲酸 3-氯基丙酯之製備：

使 3.7 克 (30 毫莫耳) 3-胺基苄醇係溶於 50 毫升丙酮中，並添加 3.2 克 (30 毫莫耳) 碳酸鈉。於 25°C 下，將 5.7 克 (36 毫莫耳) 氯甲酸 3-氯基丙酯計量加入此懸浮液中。將反應混合物於室溫下再攪拌 18 小時。將水添加至反應混合物中，以供水解作用，接著濾出固體。藉蒸餾使溶液濃縮，於此段期間內，產物沉積，為油狀物。分離出產物相。以醋酸乙酯萃取水相。合併有機相，以水洗滌，及以硫酸鈉脫水乾燥。隨後，使混合物蒸發至乾涸。使粗產物直接地進一步反應，無需進一步純化；ESI：244 (M+H)。

步驟 d：

(3-羥甲基苯基)胺基甲酸 3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙酯之合成：

將 10 克 (100 毫莫耳) N-甲基六氫吡啶添加至 2.4 克 (10 毫莫耳) (3-羥甲基苯基)胺基甲酸 3-氯基丙酯在 10 毫升乙腈中之

溶液內。使溶液回流4小時。然後，藉由添加水使混合物水解，並冷卻至約65°C，且添加醋酸乙酯。接著，使混合物冷卻至室溫，於此段期間內，獲得產物，為在有機與水相間之固體。濾出產物，並以水、乙腈及醋酸乙酯沖洗。隨後，使產物在50°C下乾燥數小時；ESI：308 (M+H)。

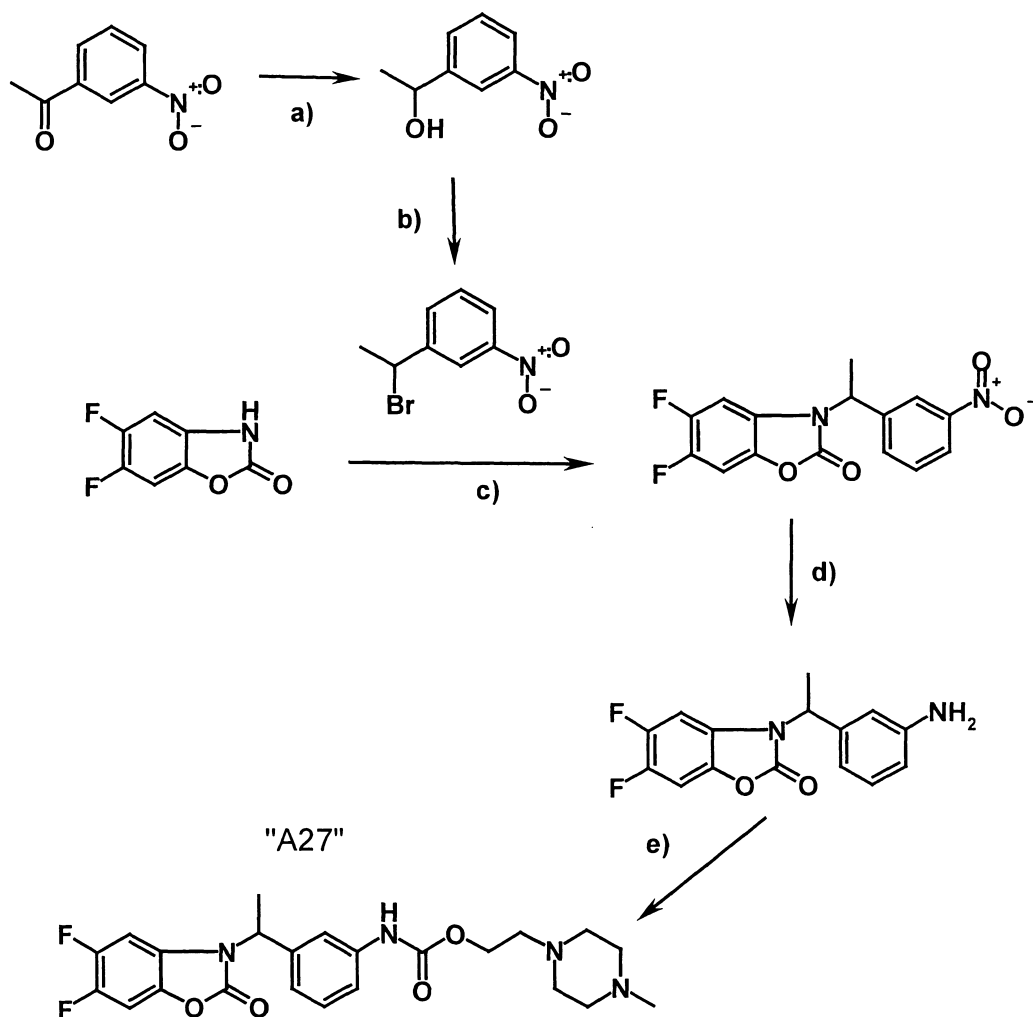
步驟e：

[3-(5-甲基-2-酮基呋唑-[4,5-b]吡啶-3-基)苯基]胺基甲酸3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙酯之製備：

使98毫克(0.65毫莫耳)5-甲基-3H-呋唑并[4,5-b]吡啶-2-酮、200毫克(0.65毫莫耳)(3-羥甲基苯基)-胺基甲酸3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙酯及325毫克(0.98毫莫耳)聚合體結合之三苯膦(3毫莫耳/克)懸浮於5毫升DMF中，並使混合物振盪30分鐘。接著添加229毫克(0.98毫莫耳)偶氮二羧酸二-第三-丁酯。使反應混合物在室溫下振盪。過濾反應混合物，並以THF沖洗，且蒸發濾液。使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化。

產物：68毫克"B1"；ESI：440 (M+H), R_t = 2.11分鐘(方法B)；¹H-NMR (DMSO-d₆, δ 以ppm表示)：9.62 (1H, b)；7.64 (1H, d)；7.39-7.45 (2H, m)；7.26 (1H, t)；7.04 (1H, d)；7.00 (1H, d)；4.96 (2H, s)，4.11 (2H, t)；2.77 (3H, s)；2.48-2.52 (重疊, 10H, m)；2.48 (3H, s)；1.59 (2H, m)。

{3-[1-(5,6-二氟-2-酮基-苯并呋唑-3-基)乙基]苯基}胺基甲酸2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙酯("A27")之製備



步驟 a：

1-(3-硝基苯基)乙醇製備：

使 26.4 克 (160 毫莫耳) 1-(3-硝基苯基)乙酮懸浮於 270 毫升甲醇中，並分次添加 6.1 克 (160 毫莫耳) 硼氫化鈉，伴隨著冰冷卻。接著，將反應混合物再攪拌 3 小時，無需冷卻，以 300 毫升二氯甲烷稀釋，並以 3 x 200 毫升水洗滌。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發至乾涸。

產物：26.15 克；HPLC： $R_t = 3.87$ 分鐘 (方法 A)。

步驟 b：

1-(1-溴基乙基)-3-硝基苯製備：

使 26.15 克 (156 毫莫耳) 1-(3-硝基苯基)乙醇溶於 130 毫升冰

醋酸中，並逐滴添加 55 毫升 (313 毫莫耳) 在冰醋酸中之 33% HBr，伴隨著冰冷卻。將反應混合物於室溫下攪拌 5 天。接著以 300 毫升 DCM 稀釋混合物，以 3 x 200 毫升 H₂O 與 200 毫升飽和 NaHCO₃ 溶液洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，並蒸發至乾涸，且使殘留物自石油醚結晶。

產物：30.4 克；HPLC：Rt = 5.39 分鐘 (方法 A)。

步驟 c：

5,6-二氟-3-[1-(3-硝基苯基)乙基]-3H-苯并呋唑-2-酮製備：

使 500 毫克 (2.9 毫莫耳) 5,6-二氟-3H-苯并呋唑-2-酮、672 毫克 (2.9 毫莫耳) (1-溴基乙基)-3-硝基苯及 1.58 克 (11.4 毫莫耳) 碳酸鉀懸浮於 6 毫升乙腈中，並將混合物在 60°C 下攪拌 6 小時。接著，將混合物以 30 毫升 MTBE 稀釋，以 3 x 20 毫升 H₂O 洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發至乾涸。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化。

產物：638 毫克；ESI：321 (M+H)；HPLC：Rt = 5.52 分鐘 (方法 A)。

步驟 d：

3-[1-(3-胺基苯基)乙基]-5,6-二氟-3H-苯并呋唑-2-酮之製備：

使 633 毫克 (1.98 毫莫耳) 5,6-二氟-3-[1-(3-硝基苯基)乙基]-3H-苯并呋唑-2-酮溶於 10 毫升 THF 中，並於氫大氣下，使用 700 毫克阮尼鎳 (經水潤濕) 氫化。24 小時後，過濾反應溶液，使濾液蒸發至乾涸，及使殘留物自乙醚/石油醚結晶。

產物：500 毫克；ESI：291 (M+H)；HPLC：Rt = 5.01 分鐘 (方法 A)。

步驟 e：

{3-[1-(5,6-二氟-2-酮基-苯并呋唑-3-基)乙基]苯基}胺基甲酸
2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙酯製備：

使 250 毫克 (0.86 毫莫耳) 3-[1-(3-胺基苯基)乙基]-5,6-二氟-3H-
苯并呋唑-2-酮、137 毫克 (0.95 毫莫耳) 2-(4-甲基六氫吡啶-1-
基)乙醇及 200 微升 (1.81 毫莫耳) N-甲基嗎福啉懸浮於 10 毫升
二氯甲烷中，將混合物在室溫下攪拌 10 分鐘，並添加 128 毫
克 (0.43 毫莫耳) 碳酸雙(三氯甲)酯。將反應混合物於室溫下
攪拌 16 小時。接著，將混合物以 30 毫升二氯甲烷稀釋，以 2
x 20 毫升飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及
蒸發至乾涸。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，溶於丙
酮中，以醚中 HCl 溫熱，且當結晶化作用完成時，以抽氣濾
出，及乾燥。

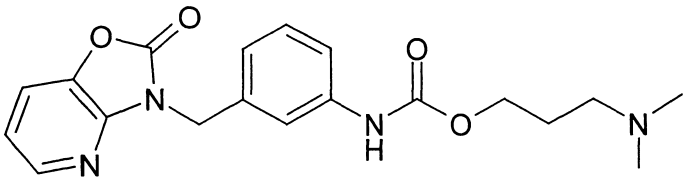
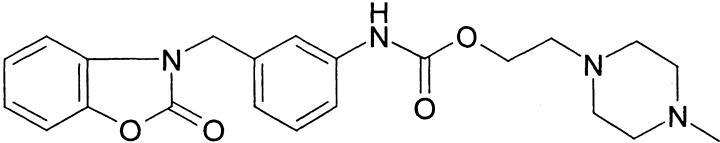
產物 ("A27")：95 毫克產物係呈其鹽酸鹽之形式；

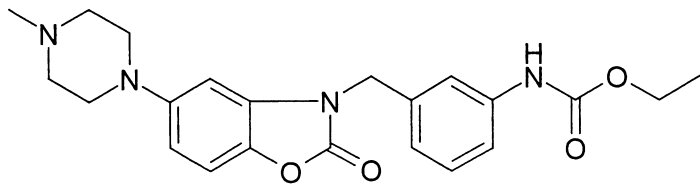
熔點 236-238°C (分解)；ESI：461；HPLC：Rt = 4.21 分鐘 (方法
A)；

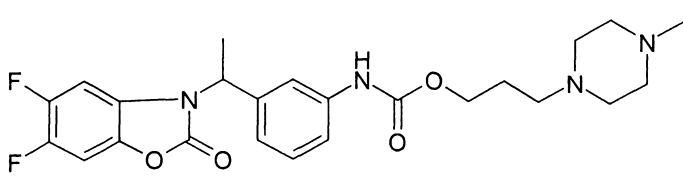
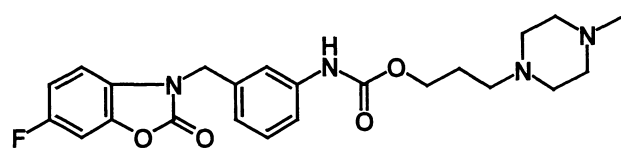
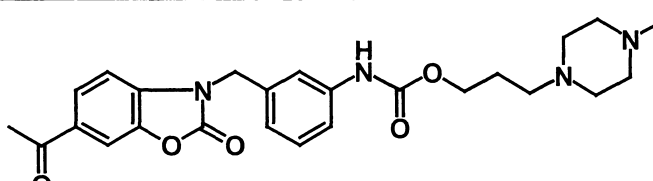
¹H-NMR (DMSO-d₆, δ 以 ppm 表示)：9.801 (sb, 1H), 7.728 (dd, 1H),
7.475 (m, 2H), 7.324 (m, 2H), 7.128 (d, 1H), 5.543 (m, 1H), 4.408 (sb, 2H),
4.023-3.110 (m, 10H), 2.809 (sb, 3H), 1.843 (d, 3H).

下列化合物以類似方式獲得：

編號	名稱及 / 或 結構	LCMS 滯留時間 [分鐘] / LCMS 質量 [M+H] ⁺ / 熔點 [°C]

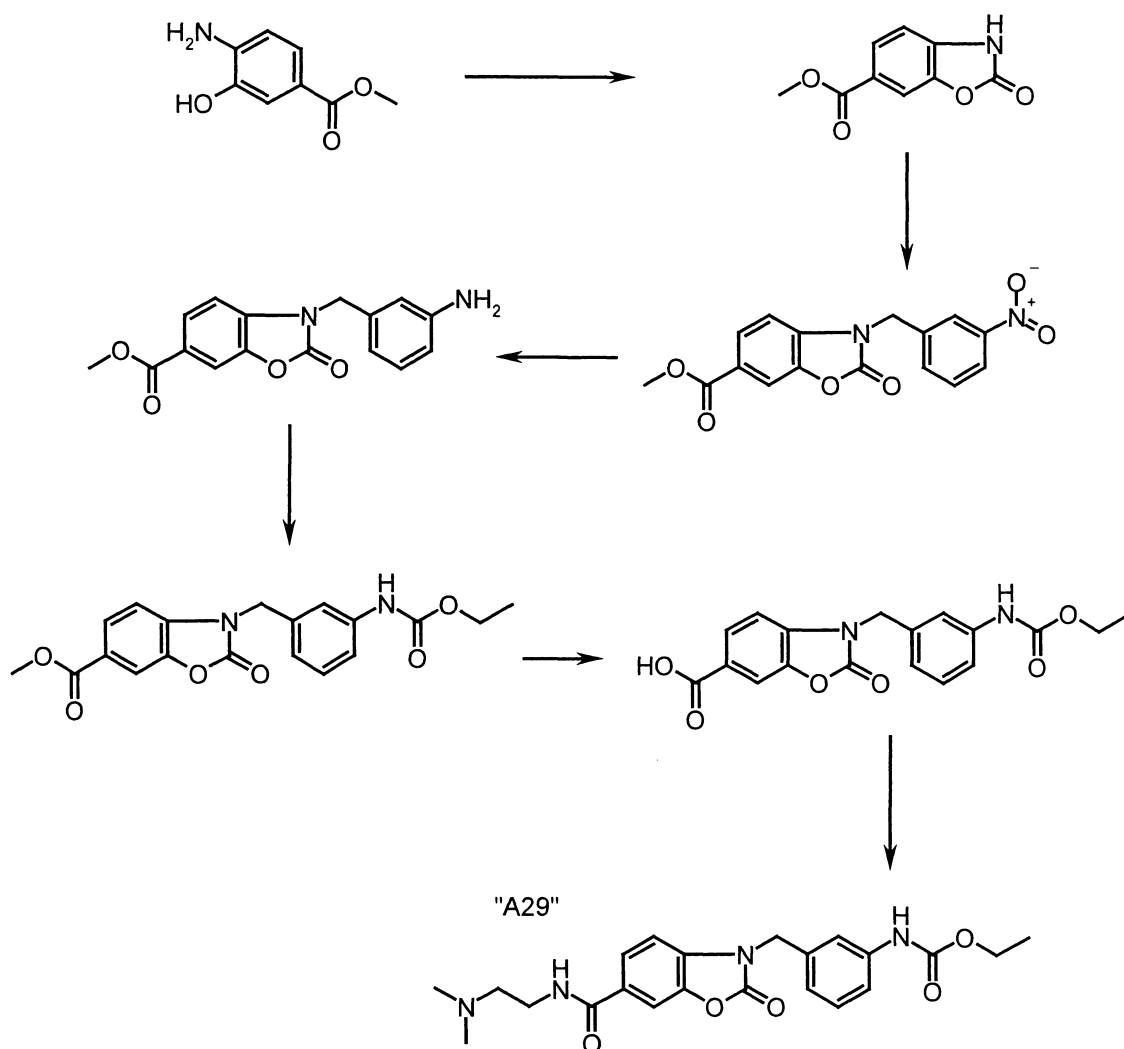
"A6"	[3-(6-氯基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)-苯基]胺基甲酸3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙酯	1.673/459.8/243 (分解)
"A7"	[3-(5-甲基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)-苯基]胺基甲酸3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙酯	1.629/438.8/228 (分解)
"A8"	[3-(5-乙醯基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)-苯基]胺基甲酸3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙酯	1.514/466.8/174 (分解)
"A11"	[3-(2-酮基呋唑[4,5-b]吡啶-3-基甲基)苯基]-胺基甲酸3-二甲胺基丙酯  鹽酸鹽	ESI : 371 (M+H), HPLC : Rt = 3.53 分鐘(方法 A)
"A16"	[3-(2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基]胺基甲酸3-二甲胺基丙酯	138-140 ESI : 370 (M+H), HPLC : Rt = 3.89 分鐘(方法 A)
"A17"	[3-(2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基]-胺基甲酸2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙酯  鹽酸鹽	1.509/410.8/237 (分解) ESI : 411 (M+H), HPLC : Rt = 3.87 分鐘(方法 A)
¹ H NMR (250 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.757 (s, 1H), 7.452 (sb, 1H), 7.419 (d, 1H), 7.370 (d, 1H), 7.286 (t, 1H), 7.185-7.129 (m, 3H), 7.053 (d, 1H), 5.011 (s, 2H), 4.343 (t, 2H), 3.803-3.403 (m, 10H), 2.794 (s, 3H)		
"A18"	[3-(2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基]-胺基甲酸3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙酯	1.524/424.8/205 (分解) ESI : 425 (M+H), HPLC : Rt = 3.92 分鐘(方法 A)

¹ H NMR (250 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.676 (s, 1H), 7.453 (sb, 1H), 7.402 (d, 1H), 7.370 (d, 1H), 7.272 (t, 1H), 7.167-7.130 (m, 3H), 7.035 (d, 1H), 5.004 (s, 2H), 4.122 (t, 2H), 3.456 (m, 10H), 2.795 (s, 3H), 2.006 (t, 2H)		
"A19"	[3-(5,6-二氟-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基]胺基甲酸3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙酯	1.609/460.8/ 264-265 (分解) ESI: 461 (M+H), HPLC: Rt = 4.13 分鐘 (方法 A)
"A20"	[3-(6-甲氧基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基]胺基甲酸3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙酯	1.561/454.8/201 (分解) ESI: 455 (M+H), HPLC: Rt = 4.00 分鐘 (方法 A)
"A21"	[3-(6-甲基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基]胺基甲酸3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙酯	1.631/438.8/196 (分解) ESI: 439 (M+H), HPLC: Rt = 4.16 分鐘 (方法 A)
"A22"	[3-(6-乙醯基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基]胺基甲酸3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙酯	1.497/466.8/234 (分解) ESI: 467 (M+H), HPLC: Rt = 3.84 分鐘 (方法 A)
"A23"	{3-[5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基]苯基}- 胺基甲酸乙酯  鹽酸鹽	1.598/411.2/ 166-170 (分解) ESI: 411 (M+H), HPLC: Rt = 3.81 分鐘 (方法 A)
"A24"	[3-(5-氟基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基]胺基甲酸3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙酯鹽酸鹽	1.514/450.2/ 212-214 ESI: 450 (M+H), HPLC: Rt = 3.89 分鐘 (方法 A)

"A25"	[3-(5-乙基磺醯基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基]胺基甲酸3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙酯二鹽酸鹽	1.482/517.2/244 (分解) ESI: 517 (M+H), HPLC: Rt = 3.79 分鐘 (方法 A)
"A26"	{3-[1-(5,6-二氟-2-酮基苯并呋唑-3-基)-乙基]苯基}胺基甲酸3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙酯  鹽酸鹽	1.659/475.2/ 200-201 ESI: 475 (M+H), HPLC: Rt = 4.24 分鐘 (方法 A)
¹ H NMR (250 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.715 (s, 1H), 7.730 (dd, 1H), 7.489 (s, 1H), 7.451 (d, 1H), 7.340-7.286 (m, 2H), 7.106 (d, 1H), 5.532 (q, 1H), 4.140 (t, 2H), 3.71-3.05 (m, 10H), 2.816 (s, 3H), 2.086 (sb, 2H), 1.839 (d, 3H)		
"A28a"	 鹽酸鹽	4.03 (方法 A) /443
"A28b"	 鹽酸鹽	3.84 (方法 A) /467

實例 2

{3-[6-(2-二甲胺基乙基胺甲磺基)-2-酮基-苯并呋唑-3-基甲基]苯基}胺基甲酸乙酯("A29")之製備係類似下文圖式進行：



2.1 於具有回流冷凝管乾燥管之250毫升單頸燒瓶中，使9.36克(0.056莫耳)3-羥基-4-胺基苯甲酸甲酯與9.85克1,1'-羰基二咪唑溶於125毫升THF中，並使混合物回流3小時。關於處理，於迴轉式蒸發器中移除溶劑，並使殘留物溶於二氯甲烷中，且以1N HCl洗滌3x，並以水1x。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，及在迴轉式蒸發器中蒸發至乾涸；產量9.92克(92%) 2-酮基-2,3-二氫苯并呿唑-6-羧酸甲酯；ESI：194 (M+H)；HPLC：Rt = 2.57分鐘(方法B)。

2.2 使1克(5.2毫莫耳)物質2-酮基-2,3-二氫苯并呿唑-6-羧酸甲酯溶於20毫升乙腈中，添加2.8克(20.3毫莫耳)碳酸鉀與

1.24 克 (5.7 毫莫耳) 溴化間-硝基苳，並將混合物於回流下加熱 16 小時。於冷卻後，將 30 毫升二氯甲烷添加至反應混合物中，並將混合物以 2 x 20 毫升水萃取，使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，及藉蒸餾移除溶劑。將殘留物在甲醇中配成漿液，以抽氣濾出，及以乙醚洗滌。使此物質進一步反應，無需進一步純化；產量：1.15 克 (67%) 3-(3-硝基苳基)-2-酮基-2,3-二氫苯并呋啶-6-羧酸甲酯；熔點 149-151°C；ESI：329 (M+H)；HPLC：Rt = 5.12 分鐘 (方法 A)。

2.3 使 594 毫克 (1.8 毫莫耳) 3-(3-硝基苳基)-2-酮基-2,3-二氫-苯并呋啶-6-羧酸甲酯溶於 10 毫升甲醇中，並將混合物與 0.6 克阮尼鎳於氫大氣下一起攪拌。數小時後，觀察到沉澱物形成，因此添加 10 毫升 THF，並使混合物於氫大氣下進一步氫化。16 小時後，反應終止，並以抽氣濾出觸媒，且以甲醇/THF 沖洗。蒸發殘留物；產量：562 毫克 3-(3-胺基苳基)-2-酮基-2,3-二氫-苯并呋啶-6-羧酸甲酯。使此物質進一步反應，無需進一步純化；ESI：299 (M+H)；HPLC：Rt = 2.07 分鐘 (方法 B)。

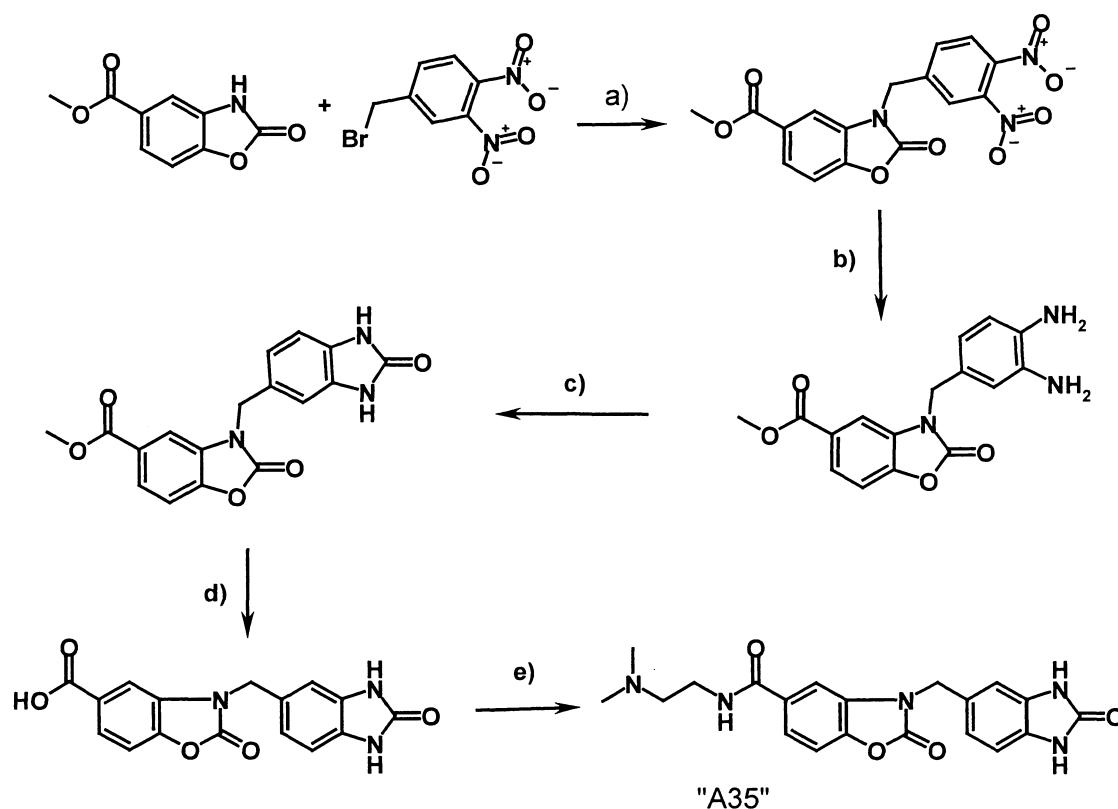
2.4 於圓底燒瓶中，使 562 毫克 (1.88 毫莫耳) 3-(3-胺基苳基)-2-酮基-2,3-二氫苯并呋啶-6-羧酸甲酯溶於 20 毫升二氯甲烷中，添加 152 微升 (1.88 毫莫耳) 吡啶，並逐滴添加 183 微升 (1.88 毫莫耳) 氯甲酸乙酯，伴隨著冷水冷卻。將混合物於室溫下再攪拌 1 小時，於此段期間內，微細結晶沉積。將另外 40 毫升 DCM 添加至反應混合物中，然後，將其以 20 毫升 1N HCl 洗滌。以 20 毫升水洗滌有機相，直到中性為止，並以硫

酸鈉脫水乾燥，及藉蒸餾移除溶劑；產量：539 毫克 (77%) 3-(3-乙氧羰基氨基苄基)-2-酮基-2,3-二氫苯并呋唑-6-羧酸甲酯。使此物質進一步反應，無需進一步純化；ESI：371 (M+H)；HPLC：Rt = 2.89 分鐘 (方法 B)。

2.5 於 50 毫升圓底燒瓶中，將 10 毫升水與 10 毫升濃 HCl 添加至 517 毫克 (1.4 毫莫耳) 3-(3-乙氧羰基氨基苄基)-2-酮基-2,3-二氫-苯并呋唑-6-羧酸甲酯中。使此懸浮液回流 4 小時。添加另外 10 毫升濃 HCl，並使混合物回流 16 小時。添加另外兩次 10 毫升濃 HCl，並於各情況中，使混合物再回流 16 小時。使混合物冷卻至室溫，並使用抽氣濾出沉澱物，且以水充分洗滌；產量：417 毫克 (84%) 3-(3-乙氧羰基氨基苄基)-2-酮基-2,3-二氫苯并呋唑-6-羧酸。使此物質進一步反應，無需進一步純化；ESI：357 (M+H)；HPLC：Rt = 2.54 分鐘 (方法 B)。

2.6 使 100 毫克 (0.28 毫莫耳) 3-(3-乙氧羰基氨基苄基)-2-酮基-2,3-二氫苯并呋唑-6-羧酸溶於 2 毫升 DMF 中，並添加 109 毫克 (0.56 毫莫耳) EDCI、39 毫克 (0.56 毫莫耳) HOBt 及 63 微升 (0.56 毫莫耳) N-甲基嗎福啉。接著添加 37 微升 (0.34 毫莫耳) 2-二甲氨基乙胺，並將反應溶液於室溫下攪拌 3 天。使反應混合物藉預備之 HPLC 純化，及使純溶離份凍乾。產量：89 毫克 (59%) "A29" TFA 鹽；HPLC：Rt = 2.175 分鐘 (方法 B)；LC-MS：[M+H]⁺ = 427 在 RT = 1.431 分鐘下。

N-(2-二甲氨基乙基)-2-酮基-3-(2-酮基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基甲基)-2,3-二氫苯并呋唑-5-羧醯胺 ("A35") 之製備係類似下文圖式進行：



步驟 a)

3-(3,4-二硝基苄基)-2-酮基-2,3-二氫苯并呋啶-5-羧酸甲酯之製備：

使 2 克 (10.4 毫莫耳) 2-酮基-2,3-二氫苯并呋啶-5-羧酸甲酯、2.97 克 (11.4 毫莫耳) 4-溴基甲基-1,2-二硝基苯 (以相應於 DE 3904797 之方式製成) 及 5.7 克 (41.4 毫莫耳) 碳酸鉀懸浮於 50 毫升乙腈中，並將混合物在 80°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物倒入 50 毫升水中，以 500 毫升 MTBE 萃取，脫水乾燥，及蒸發至乾涸。使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化；產物：1.5 克；ESI：374 (M+H).

步驟 b)：

3-(3,4-二胺基苄基)-2-酮基-2,3-二氫苯并呋啶-5-羧酸甲酯之製備：

使 1.45 克 (3.8 毫莫耳) 3-(3,4-二硝基苄基)-2-酮基-2,3-二氫苯并-呋唑-5-羧酸甲酯溶於 20 毫升 THF 中，並於氫大氣下，使用 1 克阮尼鎳(經水潤濕)氫化。24 小時後，過濾反應溶液，及使濾液蒸發至乾涸；產物：1.1 克，ESI：314 (M+H).

步驟 c：

2-酮基-3-(2-酮基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基-甲基)-2,3-二氫苯并呋唑-5-羧酸甲酯之製備：

將 1.1 克 (3.5 毫莫耳) 3-(3,4-二胺基苄基)-2-酮基-2,3-二氫苯并-呋唑-5-羧酸甲酯與 626 毫克 (3.9 毫莫耳) 1,1'-羰基二咪唑在 10 毫升 THF 中，於室溫下攪拌 24 小時。將反應混合物添加至 150 毫升水中，並以抽氣濾出所形成之沉澱物，及在真空中乾燥；產物：1.1 克；ESI：340 (M+H).

步驟 d：

2-酮基-3-(2-酮基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基-甲基)-2,3-二氫苯并呋唑-5-羧酸之製備：

使 1.1 克 (3.24 毫莫耳) 2-酮基-3-(2-酮基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基-甲基)-2,3-二氫苯并呋唑-5-羧酸甲酯懸浮於 20 毫升水中，添加 30 毫升濃鹽酸，並將混合物在 100°C 之浴溫下攪拌 24 小時。添加另外 20 毫升濃 HCl，並將反應混合物在 130°C 之浴溫下攪拌 3 天。將此懸浮液過濾，並以水洗滌，且使殘留物在乾燥箱中，於 50°C 下乾燥；產物：996 毫克；熔點 230-231 °C；ESI 326；HPLC：Rt = 4.24 分鐘(方法 A)。

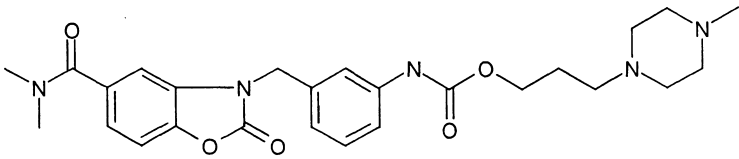
步驟 e：

N-(2-二甲胺基乙基)-2-酮基-3-(2-酮基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-

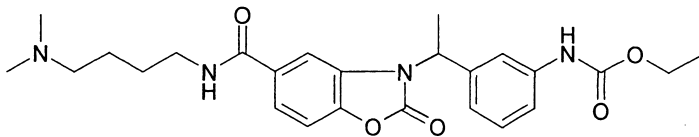
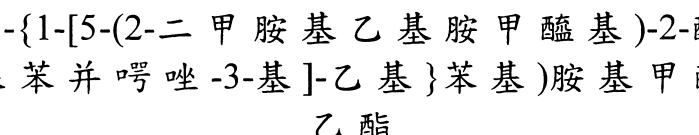
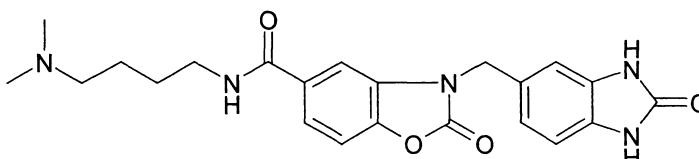
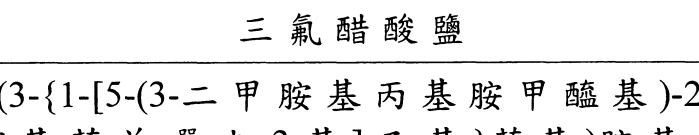
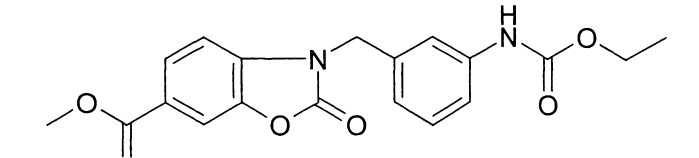
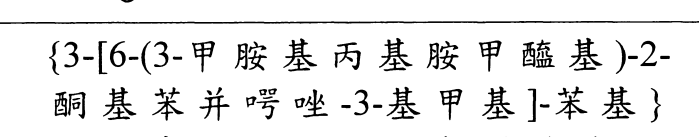
基甲基)-2,3-二氫苯并呋唑-5-羧醯胺之製備：

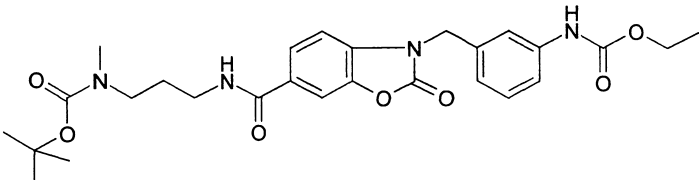
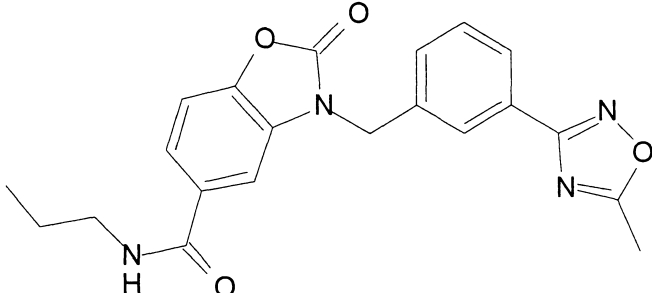
使 330 毫克 (0.76 毫莫耳) 2-酮基-3-(2-酮基-2,3-二氫-1H-苯并呋唑-5-基-甲基)-2,3-二氫苯并呋唑-5-羧酸溶於 3 毫升 DMF 中，並添加 294 毫克 (1.52 毫莫耳) EDCI、106 毫克 (0.76 毫莫耳) HOBt 及 157 微升 (1.52 毫莫耳) N-甲基嗎福啉。接著添加 81 毫克 (0.91 毫莫耳) 2-二甲胺基乙胺，並將反應溶液於室溫下攪拌 3 天。隨後，將反應混合物添加至水中，且以二氯甲烷萃取。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，蒸發至乾涸，及在矽膠上藉管柱層析純化。使產物藉預備之 HPLC 再一次純化；100 毫克 "A35" 醋酸三氟甲酯；ESI 397 (M+H), HPLC: Rt = 3.89 分鐘 (方法 A)。

下列化合物以類似方式獲得：

編號	名稱及 / 或結構	LCMS 滯留時間 [分鐘] / LCMS 質量 [M+H] ⁺ / 熔點 [°C]
"A3"	<p>[3-(5-二甲基胺甲醯基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基]胺基甲酸 3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙酯</p>  <p>三氟醋酸鹽</p>	<p>1.435/496.2 HPLC: Rt = 3.60 分鐘 (方法 A)</p>
"A4"	<p>[3-(5-二甲基胺甲醯基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基]胺基甲酸 3-六氫吡啶-1-基丙酯</p>	<p>1.432/482.2 HPLC: Rt = 3.57 分鐘 (方法 A)</p>

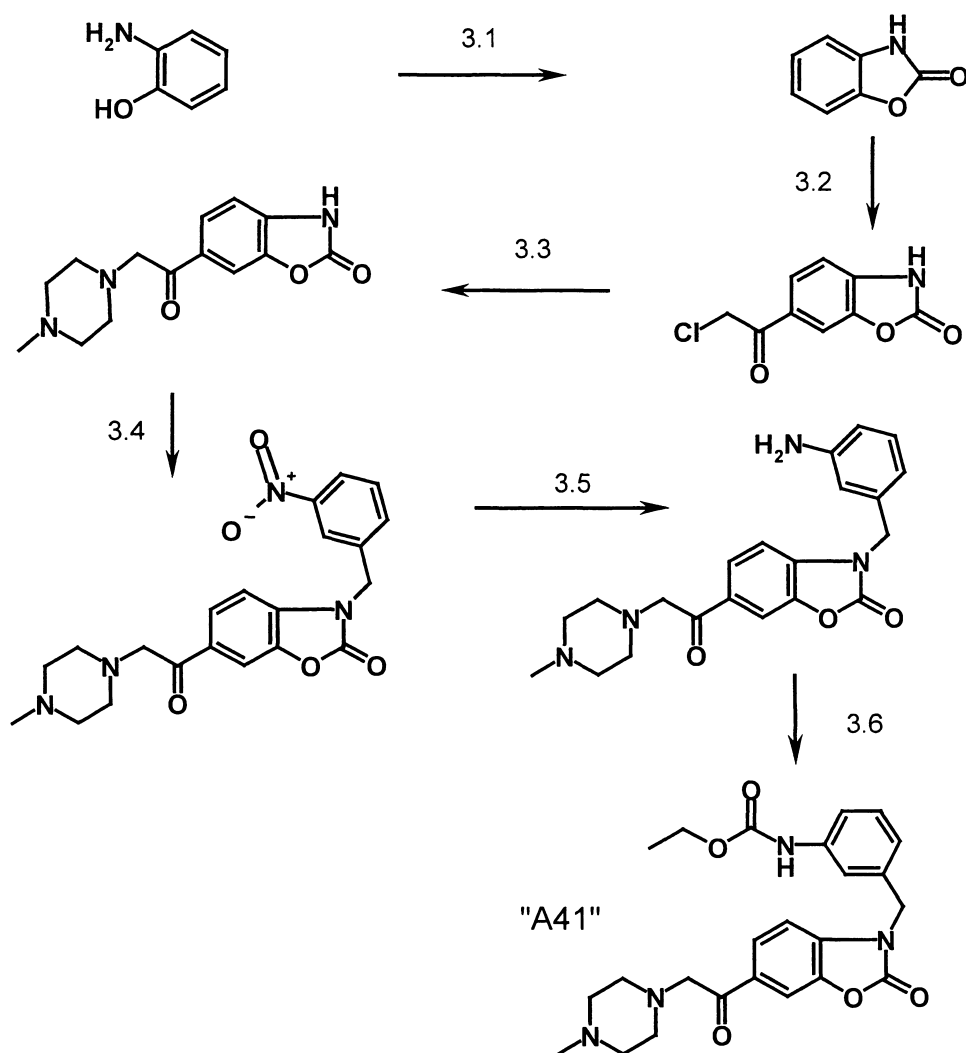
"A5"	[3-(5-丙基胺甲醯基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基]胺基甲酸3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙酯	1.520/510.2 HPLC: Rt = 3.97 分鐘(方法A)
"A10"	[3-(5-丙基胺甲醯基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)-苯基]胺基甲酸3-六氫吡啶-1-基丙酯	245-253 (分解) ESI: 496 (M+H), HPLC: Rt = 4.03 分鐘(方法A)
"A12"	[3-(5-二甲基胺甲醯基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基]胺基甲酸3-二甲胺基丙酯	86-93 ESI: 441 (M+H), HPLC: Rt = 3.65 分鐘(方法A)
"A13"	[3-(5-丙基胺甲醯基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基]胺基甲酸3-二甲胺基丙酯	85-91 ESI: 455 (M+H), HPLC: Rt = 3.92 分鐘(方法A)
¹ H NMR (250 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.624 (s, 1H), 8.415 (t, 1H), 7.679 (dd, 1H), 7.627 (s, 1H), 7.464-7.447 (m, 2H), 7.404 (d, 1H), 7.270 (t, 1H), 6.998 (d, 1H), 5.035 (s, 2H), 4.066 (t, 2H), 3.199 (m, 2H), 2.275 (t, 2H), 2.118 (s, 6H), 1.719 (m, 2H), 1.516 (m, 2H), 0.873 (t, 3H)		
"A14"	[3-(6-甲氧羰基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基]胺基甲酸3-二甲胺基丙酯	149-151 ESI: 428 (M+H), HPLC: Rt = 4.03 分鐘(方法A)
"A15"	[3-(5-甲氧羰基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基]胺基甲酸3-二甲胺基丙酯	ESI: 428 (M+H), HPLC: Rt = 3.97 分鐘(方法A)
"A30"	{3-[5-(2-二甲胺基乙基胺甲醯基)-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基]-苯基} 胺基甲酸乙酯	1.586/427.2/ 160-161 ESI: 427 (M+H), HPLC: Rt = 3.73 分鐘(方法A)
"A31"	{3-[5-(3-二甲胺基丙基胺甲醯基)-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基]-苯基} 胺基甲酸乙酯	1.602/441.2/ 116-119 ESI: 441 (M+H), HPLC: Rt = 3.76 分鐘(方法A)

"A32"	<p>(3-{1-[5-(4-二甲胺基丁基胺甲鹽基)-2-酮基苯并呋唑-3-基]-乙基}苯基)胺基甲酸乙酯</p> 	<p>1.661/469.2 ESI: 469 (M+H), HPLC: Rt = 3.92 分鐘 (方法 A)</p>
"A33"	<p>(3-{1-[5-(2-二甲胺基乙基胺甲鹽基)-2-酮基苯并呋唑-3-基]-乙基}苯基)胺基甲酸乙酯</p> 	<p>1.644/441.2 ESI: 441 (M+H), HPLC: Rt = 3.81 分鐘 (方法 A)</p>
"A34"	<p>N-(4-二甲胺基丁基)-2-酮基-3-(2-酮基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基甲基)-2,3-二氫苯并呋唑-5-羧醯胺 三氟醋酸鹽</p> 	<p>1.314/424.2 ESI: 424 (M+H), HPLC-MS : Rt = 1.31 分鐘</p>
"A36"	<p>(3-{1-[5-(3-二甲胺基丙基胺甲鹽基)-2-酮基苯并呋唑-3-基]-乙基}苯基)胺基甲酸乙酯</p> 	<p>1.655/455.2/ 112-119/ ESI: 455 (M+H), HPLC: Rt = 3.89 分鐘 (方法 A)</p>
"A37"	<p>3-(3-乙氧羰基胺基苄基)-2-酮基-2,3-二氫苯并呋唑-6-羧酸甲酯</p> 	<p>ESI: 371 (M+H), HPLC: Rt = 2.89 分鐘 (方法 B)</p>
"A38"	<p>{3-[6-(3-甲胺基丙基胺甲鹽基)-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基]-苄基}胺基甲酸乙酯三氟醋酸鹽 (使用 DCM 中之 TFA, 可得自 "A40")</p> 	<p>2.168/427 (在 RT = 1.475 下) ESI: 427 (M+H), HPLC: Rt = 2.17 分鐘 (方法 B)</p>

"A39"	{3-[6-(3-二甲胺基丙基胺甲鹽基)-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基]苯基}胺基甲酸乙酯三氟醋酸鹽	2.186/441 (在 RT = 1.463 分鐘下) ESI: 441 (M+H), HPLC: Rt = 2.19 分鐘 (方法 B)
"A40"	(3-{6-[3-(第三-丁氧羰基甲胺基)丙基胺甲鹽基]-2-酮基-苯并呋唑-3-基甲基}苯基)胺基甲酸乙酯 	2.984/527 (在 RT = 2.235 分鐘下) ESI: 527 (M+H), HPLC: Rt = 2.98 分鐘 (方法 B)
"A53"		

實例 3

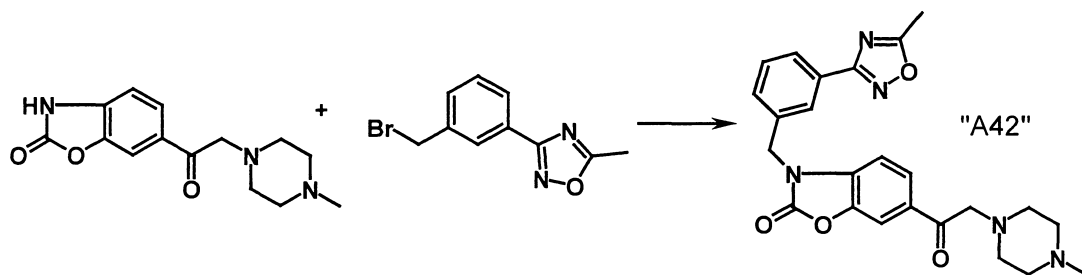
(3-{6-[2-(4-甲基六氫吡咩-1-基)乙鹽基]-2-酮基-苯并呋唑-3-基甲基}苯基)胺基甲酸乙酯 ("A41") 之製備係類似下文圖式進行：



3.3 首先，將 1.6 毫升 (14.2 毫莫耳) 1-甲基六氫吡嘰引進於 50 毫升乙醇中，添加 4.3 毫升 (31.2 毫莫耳) 三乙胺，並添加 3 克 (14.2 毫莫耳) 6-氯基乙醯基-2-苯并呋唑啉酮，且在室溫下攪拌。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。添加另外 1 毫升 (8.9 毫莫耳) 1-甲基六氫吡嘰，並將混合物在室溫下攪拌 15 小時，接著在 70°C 下 24 小時。於冷卻後，以抽氣濾出已沉積之結晶，以甲醇洗滌，及乾燥；產量：0.8 克 6-[2-(4-甲基六氫吡嘰-1-基)乙醯基]-3H-苯并呋唑-2-酮；HPLC：Rt = 1.263 分鐘 (方法 B)；LC-MS：M+H = 276 克 / 莫耳。

實例 4

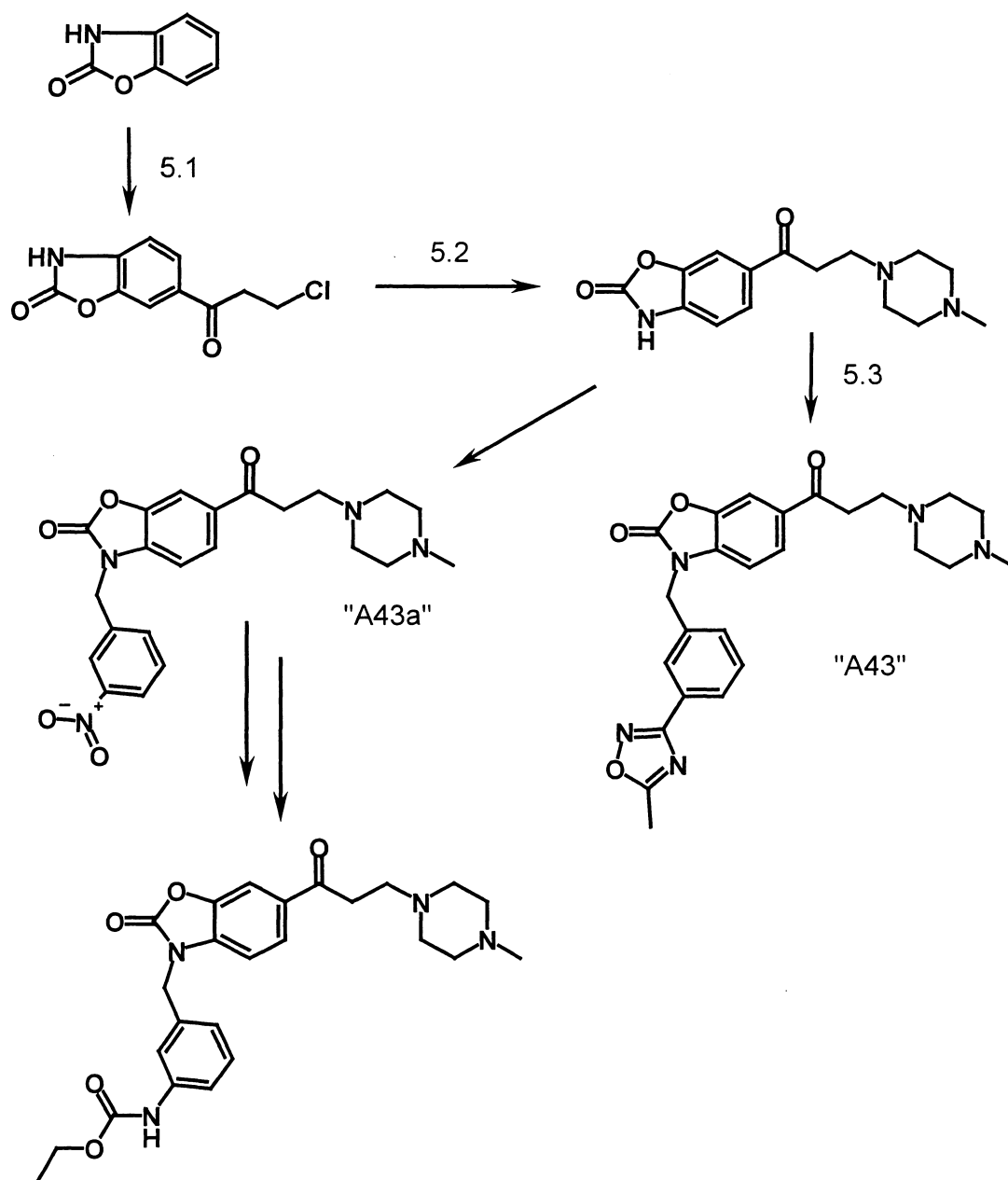
3-[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-6-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙醯基]-3H-苯并噁唑-2-酮("A42")之製備係類似下文圖式進行：



使 309 毫克 (0.72 毫莫耳) 6-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙醯基]-3H-苯并噁唑-2-酮與 387 毫克 (2.8 毫莫耳) 碳酸鉀懸浮於 10 毫升乙腈中，並添加 200 毫克 (0.79 毫莫耳) 3-[3-(溴基甲基)-苄基]-5-甲基-1,2,4-噁二唑。將反應混合物在 100° 下攪拌 5 天。於冷卻後，過濾此混合物，及蒸發濾液。使殘留物藉預備之 HPLC 純化。產量：42.1 毫克 (10%) "A42" TFA 鹽；HPLC: $R_t = 2.003$ 分鐘 (方法 B)；LC-MS: $[M+H]^+ = 448$ 在 $RT = 1.282$ 分鐘下。

實例 5

3-[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-6-[3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙醯基]-3H-苯并噁唑-2-酮("A43")之製備係類似下文圖式進行：



5.1 首先，將 95.2 克 (0.7 莫耳) 氯化鋁引進於具有攪拌器、冷凝器、溫度計及滴液漏斗之 1 升三頸燒瓶中，並添加 27 克 (0.2 莫耳) 苯并呋唑酮 [製備類似實例 2.1]，且攪拌，於此段期間內，可攪拌之深褐色漿液在短時間後形成 (微弱地放熱反應)。將混合物再攪拌 5 分鐘，然後慢慢逐滴添加 29.7 毫升 (0.3 莫耳) 氯化 3-氯基丙醯。接著，將混合物在 80° 下攪拌 2 小時。於冷卻後，將混合物以 100 毫升二氯甲烷稀釋，攪拌 15 分鐘，且於 500 克冰中攪拌。以抽氣濾出沉澱物，以

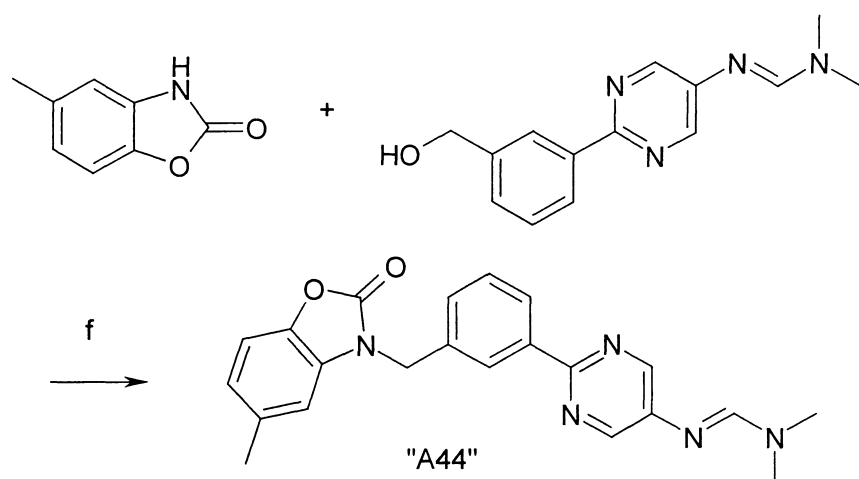
少量二氯甲烷，然後以水洗滌，及乾燥。使粗製結晶(41.2克)懸浮於100毫升異丙醇中，以抽氣濾出，以50毫升異丙醇，接著以MTB醚洗滌，並乾燥；產量：34.1克(76%) 6-(3-氯基丙醯基)-3H-苯并呋唑-2-酮。

5.2 首先，將2.95毫升(26.6毫莫耳) 1-甲基六氫吡啶、4克(29.2毫莫耳)碳酸鉀及44克(266毫莫耳)碘化鉀引進於70毫升DMF中，添加6克(26.6毫莫耳) 6-(3-氯基丙醯基)-3H-苯并呋唑-2-酮，並將混合物在室溫下攪拌過夜。以抽氣過濾反應混合物，且將殘留物以THF洗滌多次。使殘留物溶於碳酸氫鈉溶液中，將NaCl添加至水相中，並將混合物每次以250毫升醋酸乙酯萃取兩次。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，及在迴轉式蒸發器中蒸發；產量：640毫克 6-[3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙醯基]-3H-苯并呋唑-2-酮。

5.3 使148毫克(0.45毫莫耳) 6-[3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙醯基]-3H-苯并呋唑-2-酮與243毫克(1.76毫莫耳)碳酸鉀懸浮於10毫升乙腈中，並添加126毫克(0.50毫莫耳) 3-[3-(溴基甲基)苯基]-5-甲基-1,2,4-呋二唑。將反應混合物在80°下攪拌5天。於冷卻後，過濾此混合物，及蒸發濾液。使殘留物藉預備之HPLC純化。產量：42.2毫克(16%) "A43" TFA 鹽；HPLC：Rt = 2.902分鐘(方法B)；LC-MS：M+H = 462在RT = 1.251分鐘下。

下列化合物係以相應於上述反應圖式之方式獲得：





a)

使 3.781 克 3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸 (18.58 毫莫耳) 懸浮於 100 毫升無水甲醇中，逐滴添加 2.694 毫升二氯化亞硫醯 (37.13 毫莫耳)，伴隨著冰/H₂O 冷卻，且攪拌，並將混合物再攪拌 72 小時，無需冷卻，於此段期間內，透明溶液形成。

移除溶劑，使殘留物溶於 100 毫升二氯甲烷中，使溶液與 50 毫升飽和 NaHCO₃ 溶液一起振盪，以硫酸鈉脫水乾燥，並蒸發至乾涸，及使殘留物自乙醚/石油醚結晶。

產量：3.46 克 (15.86 毫莫耳) = 85% 3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯；

熔點 81-82°；ESI 219 (M+H), HPLC：R_t = 2.65 分鐘 (方法 B)。

b)

於 250 毫升三頸燒瓶中，使 3.46 克 3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯 (15.86 毫莫耳) 溶於無水 THF 中，分次引進 0.691 克 LiBH₄ (31.71 毫莫耳)，伴隨著冰/H₂O 冷卻，且攪拌，並將混合物再攪拌 20 小時，無需冷卻。處理：藉由緩慢逐

滴添加 1N HCl 調整 pH 至 7 (激烈發泡)，並攪拌，將混合物以 100 毫升 H_2O 稀釋，並與 3 x 50 毫升二氯甲烷一起振盪，將合併之萃液以 100 毫升 H_2O 洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發至乾涸，並使殘留物藉層析純化。使粗製層析殘留物自乙醚/石油醚再結晶。

產量：1.643 克 (8.64 毫莫耳) = 54% [3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-苯基]甲醇；

熔點 57-58°；ESI 191 (M+H)；HPLC：Rt = 2.88 分鐘 (方法 C)。

c)

將 1 克阮尼鎳 (經水潤濕) 添加至 10 毫升甲醇、1 毫升冰醋酸及 1 毫升水之混合物中之 800 毫克 [3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-苯基]甲醇 (4.21 毫莫耳) 內，並使混合物在室溫及大氣壓力下氫化，直到 91 毫升氫已溶解為止。關於處理，濾出觸媒，及使殘留之溶液蒸發至乾涸。純化係經由自甲醇/乙醚結晶而進行；產量：716 毫克 (3.41 毫莫耳) = 81% 醋酸 3-羥甲基苯甲鎂；熔點 188°；ESI 151 (M+H)；HPLC：Rt = 0.51 分鐘 (方法 C)。

d)

於 100 毫升三頸燒瓶中，在氮大氣下，使 716 毫克醋酸 3-羥甲基苯甲鎂 (3.41 毫莫耳) 與 1662 毫克胺基還原酮先質 (Acros Order 編號 292440050) 懸浮於 15 毫升無水甲醇中，逐滴添加 0.235 克鈉在 5 毫升無水甲醇中之剛製成溶液，並攪拌，接著，將混合物在 60°C 下攪拌 30 分鐘，於此段期間內，透明溶液形成。

關於處理，將反應混合物以 50 毫升二氯甲烷稀釋，以 20 毫升 H_2O 洗滌兩次，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發至乾涸，並使殘留物藉層析純化(FlashMaster II，梯度液 0-5% 甲醇在二氯甲烷中，在 40 分鐘內)；產量 597 毫克(2.33 毫莫耳) = 68% N' -[2-(3-羥甲基苯基)-嘧啶-5-基]- N,N -二甲基甲脒；熔點 $105-106^\circ$ ；ESI 257 ($M+H$), HPLC: $R_t = 2.24$ 分鐘(方法 C)。

e)

使 190 毫克 2-甲醯基-3-酮基丙酸乙酯(1.32 毫莫耳)溶於 5 毫升無水吡啶中，並添加 252 毫克醋酸 3-羥甲基苯甲銻(1.2 毫莫耳)。將此懸浮液於加熱板塊中，在 90° 下加熱 2 小時，於此段期間內，全部物質溶解。將反應混合物於 30 毫升水中攪拌。以抽氣濾出已沉積之結晶，以水充分洗滌，及在真空中，於乾燥箱中，在 80° 下乾燥過夜；產量：279 毫克米黃色結晶 = 90% 理論值；ESI 301 ($M+H$), HPLC: $R_t = 3.06$ 分鐘(方法 B)。

f)

於保護性-氣體大氣下，在 25 毫升單頸燒瓶中，使 149 毫克(1.00 毫莫耳) 5-甲基苯并呋唑酮懸浮於 5 毫升無水 THF 中，接著在室溫下，添加 249 毫克(1.15 毫莫耳) N' -[2-(3-羥甲基苯基)-嘧啶-5-基]- N,N -二甲基甲脒與 397 毫克(1.50 毫莫耳)三苯膦。將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。隨後，使反應批料在冰浴中冷卻，並在 0° 下，逐滴添加 310 微升(1.50 毫莫耳)偶氮二羧酸二異丙酯，且當完成添加時，將混合物於室溫下再攪拌 2 小時。將反應批料以 30 毫升乙醚稀釋，並以抽

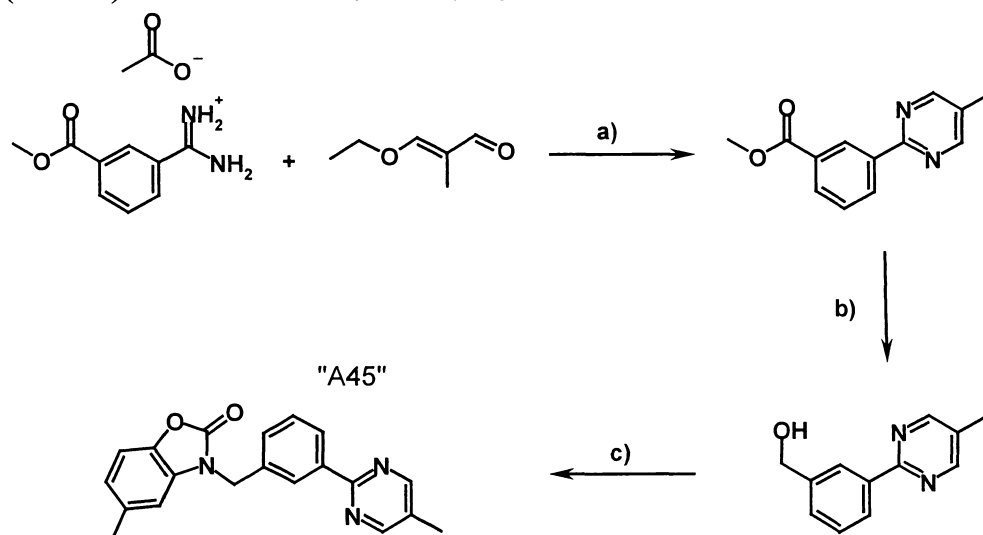
氣濾出所形成之結晶，以乙醚洗滌，並在真空乾燥箱中，於 50° 下乾燥。

產量：263 毫克 (0.68 毫莫耳) = 68% N,N-二甲基-N'-{2-[3-(5-甲基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基]嘧啶-5-基}甲脒 ("A44")；ESI 387 (M+H)；HPLC：Rt = 3.71 分鐘 (方法 C)；

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.486 (s, 2H), 8.309 (s, 1H), 8.242 (m, 1H), 8.007 (s, 1H), 7.473 (m, 2H), 7.208 (s, 1H), 7.097 (d, 1H), 6.987 (d, 1H), 5.114 (s, 2H), 3.070 (s, 3H), 2.983 (s, 3H), 2.313 (s, 3H).

實例 7

5-甲基-3-[3-(5-甲基嘧啶-2-基)苄基]-3H-苯并呋唑-2-酮 ("A45") 係類似下列圖式獲得：



步驟 a：

3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯之製備：

使 2.41 克 (10 毫莫耳) 3-碳胺基亞胺基苯甲酸甲酯醋酸鹽懸浮於 40 毫升甲醇中，添加 1.31 毫升 (11 毫莫耳) 3-乙氧基異丁烯醛與 2.04 毫升在甲醇中之 30% 甲醇鈉，並將混合物在 50°C 下攪拌 15 小時。使反應混合物蒸發至乾涸，並添加 100 毫升

水。以抽氣濾出所形成之沉澱物，及在真空中乾燥。使粗產物進一步反應，無需進一步純化；產物：1.65 克；ESI：229 (M+H).

步驟 b：

[3-(5-甲基嘧啶-2-基)苄基]甲醇之製備：

於氮大氣下，將已溶於 7 毫升 THF 中之 1.65 克 (7.16 毫莫耳) 3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯，逐滴添加至 272 毫克 (7.16 毫莫耳) 氫化鋰鋁在 7 毫升 THF 中之懸浮液內，並將混合物在室溫下攪拌 24 小時。接著逐滴添加 4 毫升 THF/ 水混合物 (1:1)。然後添加 1.5 克 Na_2CO_3 在 4 毫升水中之溶液，以抽氣濾出沉澱物，並使殘留物以 2 x THF/ 醋酸乙酯起泡，且再一次以抽氣濾出。使合併之母液蒸發至乾涸，使殘留物溶於二氯甲烷中，並使溶液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及再一次蒸發至乾涸。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化；產物：500 毫克；ESI：201 (M+H).

步驟 c：

5-甲基-3-[3-(5-甲基嘧啶-2-基)苄基]-3H-苯并呋唑-2-酮之製備：

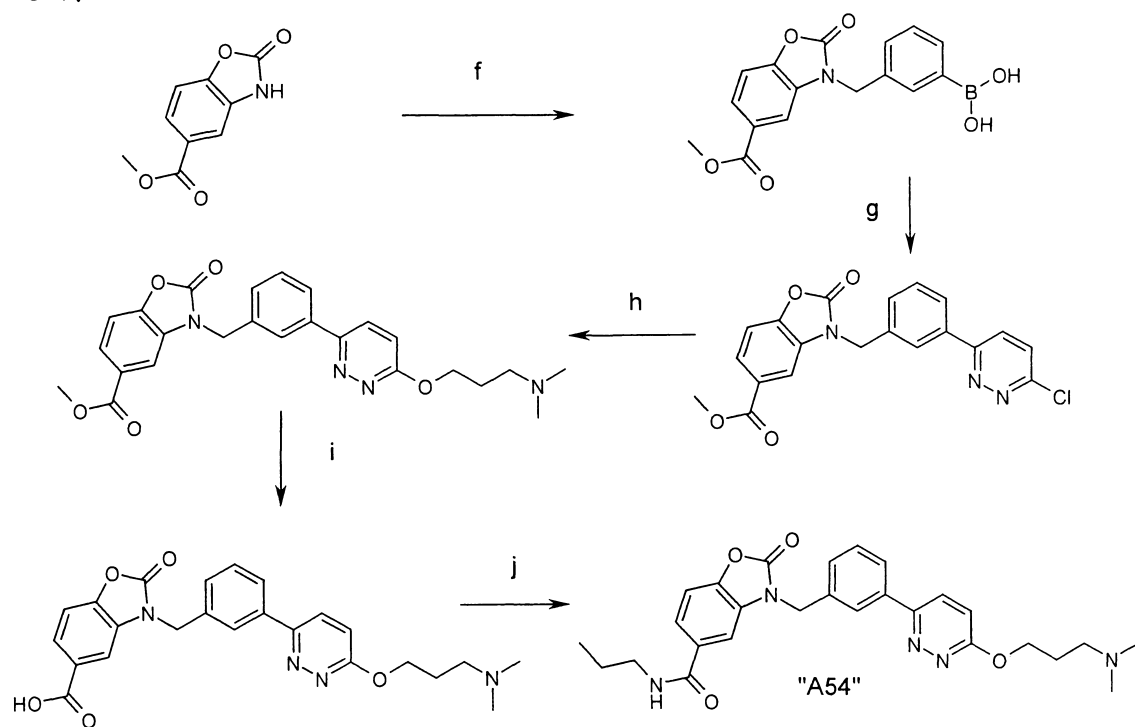
使 112 毫克 (0.75 毫莫耳) 5-甲基-3H-呋唑并 [4,5-b] 吡啶-2-酮、180 毫克 (0.90 毫莫耳) [3-(5-甲基嘧啶-2-基)苄基] 甲醇及 238 毫克 (0.90 毫莫耳) 三苯膦懸浮於 5 毫升 THF 中，並將混合物攪拌 30 分鐘。接著，使混合物冷卻至 0°C ，並添加 186 微升 (0.90 毫莫耳) 偶氮二羧酸二異丙酯。將反應混合物於室溫下攪拌 2 小時。將反應混合物以 20 毫升二氯甲烷稀釋，以 2 x 20 毫升水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使殘留物於矽膠

上藉管柱層析純化；產量：101 毫克 "A45"；ESI：332 (M+H)；
Rt = 4.91 分鐘 (方法 C)；

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.742 (s, 1H), 8.370 (s, 1H),
8.300 (m, 1H), 7.497 (m, 2H), 7.206 (s, 1H), 7.103 (d, 1H), 6.975 (d, 1H),
5.129 (s, 2H), 2.311 (s, 3H), 2.304 (s, 3H).

實例 8

N-丙基-3-{3-[6-(3-二甲胺基丙氧基)嗒吡-3-基]苄基}-2-酮基
-2,3-二氫苯并呋唑-5-羧醯胺 ("A54") 之製備係類似下文圖式
進行：



步驟 f)

起始物質 2-酮基-2,3-二氫苯并呋唑-5-羧酸甲酯之製備係
以類似以下方式進行

- 1) Varma ; Kapoor ; CUSCAM ; Curr. Sci. ; 46 ; 1977 ; 779
- 2) Einhorn ; Ruppert ; JLACBF ; Justus Liebigs Ann. Chem. ; 325 ; 1902 ;
320 。

偶合至3-羥甲基苯基二羥基硼烷係經由標準方法進行。

步驟 g)

3-[3-(6-氯基嗒吡-3-基)苄基]-2-酮基-2,3-二氫苯并呋唑-5-羧酸甲酯之製備

步驟 g) 中獲得之二羥基硼烷與3-氯基-6-碘-嗒吡(製備類似 Goodman, Allan J.; Stanforth, Stephen P.; Tarbit, Brian; TETRAB; Tetrahedron; EN; 55; 52; 1999; 15067-15070)之反應係類似 Goodman, Allan J.; Stanforth, Stephen P.; Tarbit, Brian; Tetrahedron; 55; 52; 1999; 15067-15070 進行。

步驟 h)

3-{3-[6-(3-二甲胺基丙氧基)嗒吡-3-基]-苄基}-2-酮基-2,3-二氫苯并呋唑-5-羧酸甲酯之製備係類似 Heinisch, Gottfried; Langer, Thierry; J. Heterocycl. Chem.; 30; 6; 1993; 1685-1690 進行。

步驟 i)

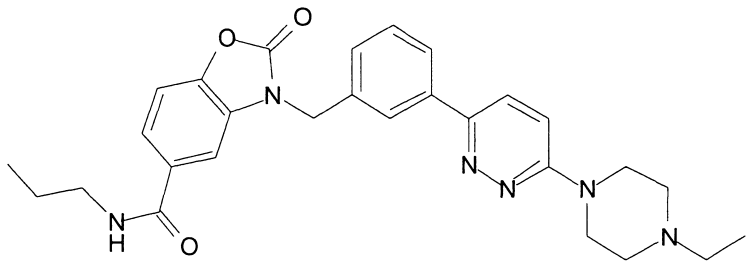
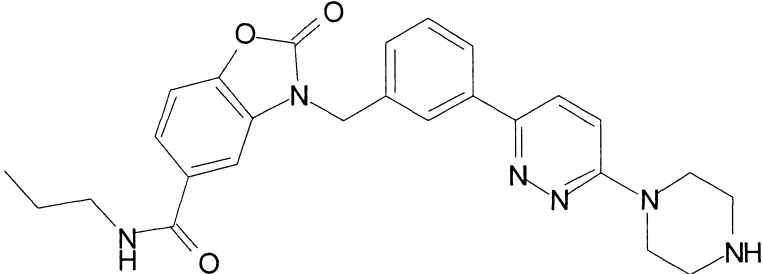
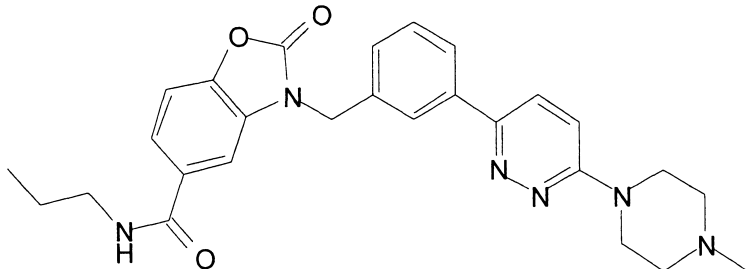
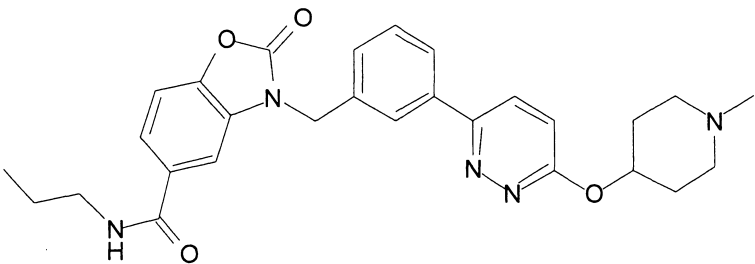
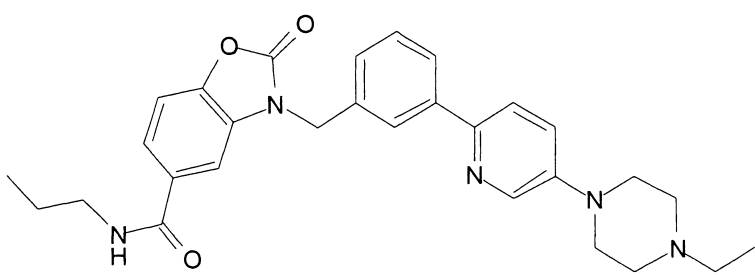
藉由標準方法之酸性酯分裂

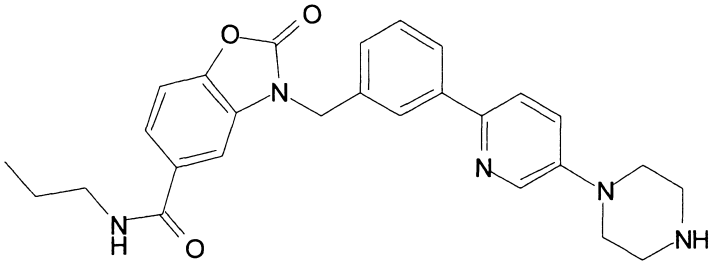
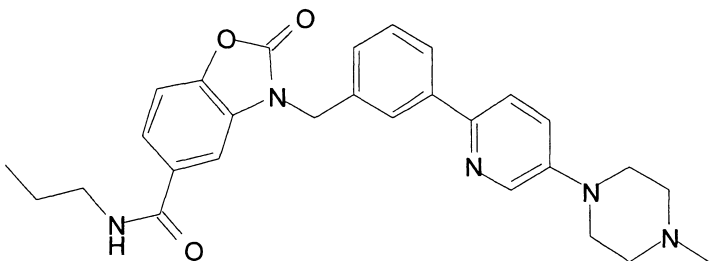
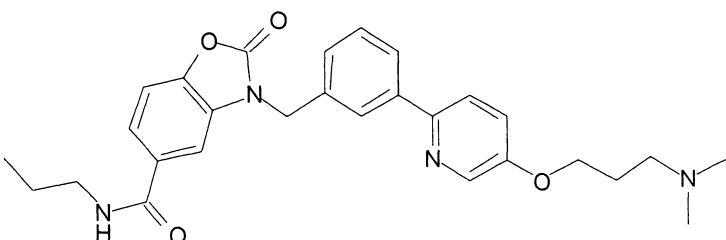
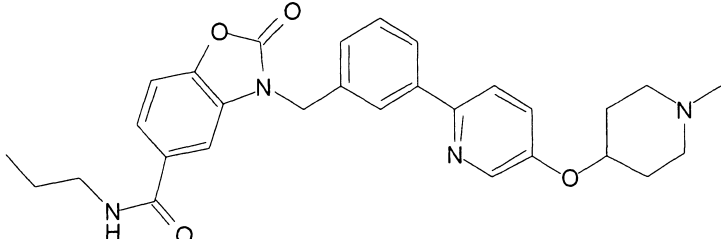
步驟 j)

鹽胺藉由標準方法之形成(試劑 TBTU/HOBt)

下列化合物以類似方式獲得：

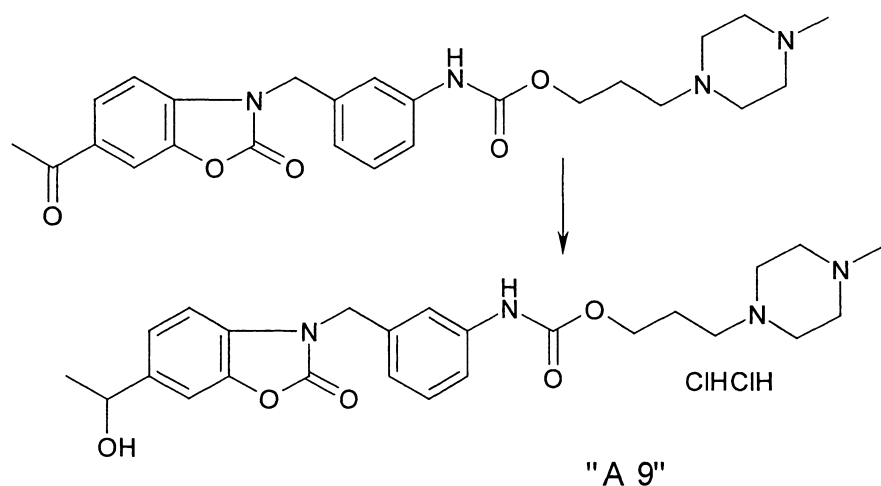
編號	名稱及 / 或結構	LCMS 滯留時間 [分鐘] / LCMS 質量 [M+H] ⁺ / 熔點 [°C]

"A55"		
"A56"		
"A57"		
"A58"		
"A59"		

"A60"		
"A61"		
"A62"		
"A63"		

實例 9

{3-[6-(1-羥乙基)-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基]苯基}胺基甲酸
3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙酯 ("A9") 之製備係類似下文圖式
進行：



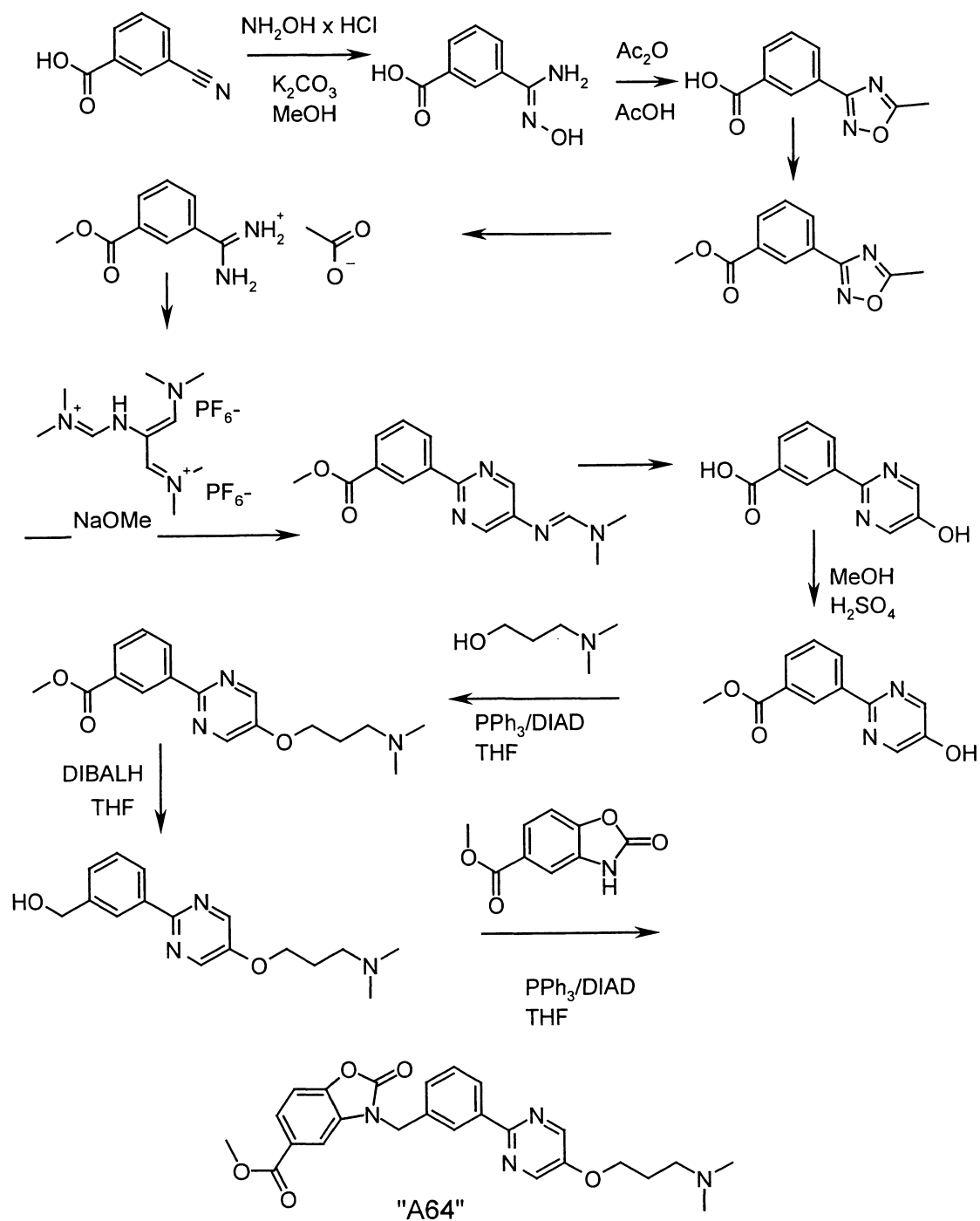
使 477 毫克 (1.02 毫莫耳) [3-(6-乙酰基-2-酮基-苯并呋唑-3-基甲基)苯基]胺基甲酸 3-(4-甲基六氢吡啶-1-基)丙酯溶於 20 毫升乙醇中，並分次添加 38.7 毫克 (1.02 毫莫耳) 硼氫化鈉，且冷卻。將混合物於室溫下再攪拌 1 小時，並以水稀釋透明反應溶液，且以二氯甲烷萃取。使有機相脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸。使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化。使用 4N 二氧陸園/HCl 與醚，使產物沉澱，為二鹽酸鹽，獲得 322 毫克 "A9"；熔點 215°C；ESI 469 (M+H)；HPLC：R_t = 3.63 分鐘 (方法 A)。

下列化合物係以類似方式獲得：

"A28"	<p>{3-[5-(1-羥基-乙基)-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基]苯基}胺基甲酸 3-(4-甲基六氢吡啶-1-基)丙酯</p> <p>二鹽酸鹽 [經由 NaBH₄ 還原作用，可得自 "A8"]</p>	<p>1.439/469.2/140 (分解) ESI: 469 (M+H), HPLC: R_t = 3.65 分鐘 (方法 A)</p>
-------	--	--

實例 10

3-{3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘓啶-2-基]-苄基}-2-酮基-2,3-二氫苯并呿啶-5-羧酸甲酯 ("A64") 之製備係類似下文圖式進行：



步驟 1：

3-(N-羥基碳胺基亞胺基)苯甲酸之製備：

將 1382 克 (10.0 莫耳) 碳酸鉀分次添加至 500 克 (3.40 莫耳) 3-氯苯甲酸在 8 升甲醇中，已保持於 30°C 下之懸浮液內，並攪拌。接著在 40-45°C 之內部溫度下，以少量分次添加 695 克 (10.0 莫耳) 氯化羥基銨。然後，將反應混合物於煮沸下加熱 15 小時。使反應混合物在真空中蒸發，並使殘留物溶於水中，且使用 37% 鹽酸水溶液酸化。以抽氣濾出所形成之沉澱物，以水洗滌，及在真空中乾燥：3-(N-羥基碳胺基亞胺基)苯甲酸，為無色結晶；熔點 208°C；ESI 181 (M+H)。

步驟 2：

3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸之製備：

將 614 克 (3.41 莫耳) 3-(N-羥基碳胺基亞胺基)苯甲酸、756 毫升 (8.0 莫耳) 醋酸酐及 2 升醋酸之混合物，在 118°C 之溫度下加熱 14 小時。使反應混合物冷卻至 6°C，並以抽氣過濾。使殘留物溶於 2 升水中，以抽氣濾出，及以水充分洗滌。使殘留物自乙醇/水再結晶：3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸，為無色結晶；熔點 225°C；ESI 205 (M+H)。

步驟 3：

3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯之製備：

將 7.83 毫升 (147 毫莫耳) 濃硫酸添加至 30.0 克 (147 毫莫耳) 3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸在 150 毫升甲醇中之懸浮液內，並將混合物在煮沸下加熱 18 小時。使反應混合物在冰浴中冷卻，添加水，並將固體以抽氣濾出，且以水充分洗滌：3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯，為無色結晶；熔點 81°C；ESI 219 (M+H)；HPLC：Rt = 2.65 分鐘 (方法 B)。

步驟 4：

3-碳胺基亞胺基苯甲酸甲酯醋酸鹽之製備：

將 150 毫升醋酸、150 毫升水及 50 克水濕性阮尼鎳添加至 327 克 (1.47 莫耳) 3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯在 3 升甲醇中之溶液內，並使混合物在室溫及大氣壓力下氫化 18 小時。濾出觸媒，及蒸發濾液。使殘留物溶於第三-丁基甲基醚中，加熱至起泡，並以抽氣濾出。使殘留物在真空中乾燥：醋酸 3-甲氧羰基苯甲鎂，為無色結晶；熔點 222°C；ESI 179 (M+H)；HPLC：Rt = 1.40 分鐘 (方法 B)。

步驟 5：

3-[5-(二甲胺基亞甲基胺基)嘧啶-2-基]-苯甲酸甲酯之製備：

將 2.2 升剛製成之 1.5M 甲醇鈉溶液逐滴添加至 259 克 (1.09 莫耳) 醋酸 3-甲氧羰基苯甲鎂與 528 克 (1.08 莫耳) 雙六氟磷酸 ({2-二甲基-胺基-1-[二甲基亞胺甲基]乙烯基胺基}亞甲基) 二甲基-銨 ("胺基還原酮先質"，根據 C. B. Dousson 等人，Synthesis 2005, 1817 製成) 在 1 升甲醇中之懸浮液內，並攪拌。然後，使反應混合物溫熱至 60°C，歷經 40 分鐘期間，並在此溫度下保持 30 分鐘。接著，使反應混合物冷卻至室溫，以 10 升二氯甲烷稀釋，且每次以 5 升水洗滌三次。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使殘留物自醋酸乙酯再結晶：3-[5-(二甲胺基亞甲基胺基)嘧啶-2-基]-苯甲酸甲酯，為米黃色結晶；熔點 146°C；ESI 285 (M+H)；HPLC：Rt = 2.03 分鐘 (方法 B)。

步驟 6：

3-(5-羥基嘧啶-2-基)苯甲酸之製備：

將 160 毫升 (2.88 莫耳) 濃硫酸添加至 103.5 克 (364 毫莫耳) 3-[5-(二甲胺基亞甲基胺基)-嘧啶-2-基]苯甲酸甲酯在 1.3 升水中之懸浮液內，並將混合物在煮沸下加熱 4 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以水稀釋，並以抽氣過濾。將殘留物以水洗滌，及在真空中乾燥：3-(5-羥基嘧啶-2-基)苯甲酸，為褐色結晶；熔點 293-295°C；ESI 217 (M+H)；HPLC：Rt = 3.25 分鐘 (方法 C)。

步驟 7：

3-(5-羥基嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯之製備：

將 32.7 毫升 (445 毫莫耳) 二氯化亞硫醯添加至 88.0 克 (366 毫莫耳) 3-(5-羥基嘧啶-2-基)苯甲酸在 1.4 升甲醇中之懸浮液內，並將混合物在 80°C 下加熱 2 小時。然後添加 20 毫升 (276 毫莫耳) 二氯化亞硫醯，且 2 小時後另外 10 毫升 (138 毫莫耳) 二氯化亞硫醯。於各添加後，將反應混合物在 80°C 下攪拌 2 小時。使反應混合物在真空中濃縮至體積為約 300 毫升。濾出所形成之沉澱物，及在真空中乾燥：3-(5-羥基嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯，為褐色結晶；熔點 219-223°C，ESI 231 (M+H)；HPLC：Rt = 3.87 分鐘 (方法 C)。

步驟 8：

3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘧啶-2-基]苯甲酸甲酯之製備：

使 6.1 克 (26.5 毫莫耳) 3-(5-羥基嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯、10.5 克 (39.8 毫莫耳) 三苯膦及 4.76 毫升 (39.8 毫莫耳) 3-(二甲胺基)-1-丙醇在 200 毫升 THF 中，已保持於氮氣下之溶液，在冰

浴中冷卻，接著慢慢逐滴添加 8.21 毫升 (39.8 毫莫耳) 偶氮二羧酸二異丙酯，並攪拌。在室溫下攪拌 2 小時後，使反應混合物在真空中蒸發。使殘留物於二氯甲烷與飽和硫酸氫鉀水溶液之間作分液處理。分離出水相，使用飽和氫氧化鈉水溶液調整至 pH 值為 12，並以二氯甲烷萃取兩次。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使殘留物於矽膠管柱上層析，使用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑：3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘧啶-2-基]苯甲酸甲酯，為無色結晶；熔點 66°C；ESI 316 (M+H)；HPLC：2.18 分鐘 (方法 B)。

步驟 9：

{3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘧啶-2-基]苯基}-甲醇之製備：

將 200 毫升氫化二異丁基鋁在 THF 中之 1M 溶液，逐滴添加至 12.6 克 (40.0 毫莫耳) 3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘧啶-2-基]苯甲酸甲酯在 200 毫升 THF 中，已保持於氮氣下之溶液內，並攪拌，在混合物已於室溫下攪拌 1 小時後，逐滴添加 10 毫升飽和硫酸鈉水溶液。以抽氣濾出所形成之沉澱物，並以二氯甲烷洗滌。使濾液以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使殘留物溶於乙醚與石油醚之混合物中。以抽氣濾出所形成之沉澱物，以石油醚洗滌，及在真空中乾燥：{3-[5-(3-二甲胺基-丙氧基)嘧啶-2-基]苯基}甲醇，為無色結晶；熔點 95-97°C；ESI 288 (M+H)；HPLC：Rt = 2.35 分鐘 (方法 B)。

步驟 10：

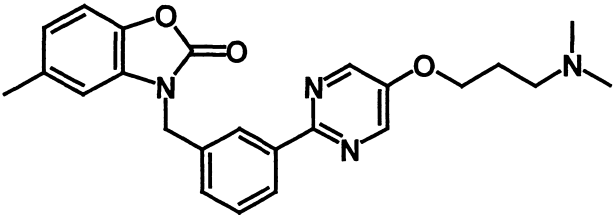
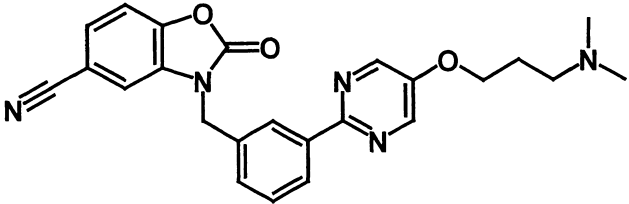
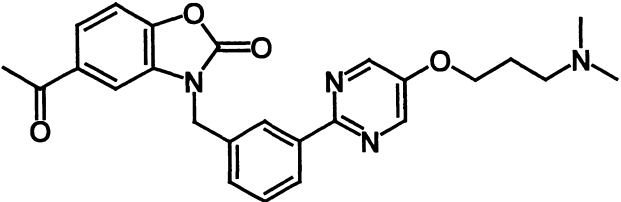
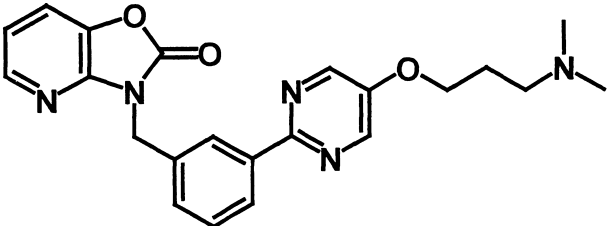
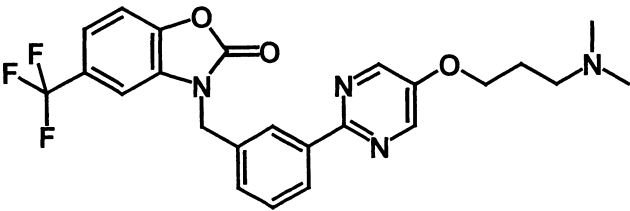
3-{3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘧啶-2-基]-苄基}-2-酮基-2,3-二氫苯并呋唑-5-羧酸甲酯之製備：

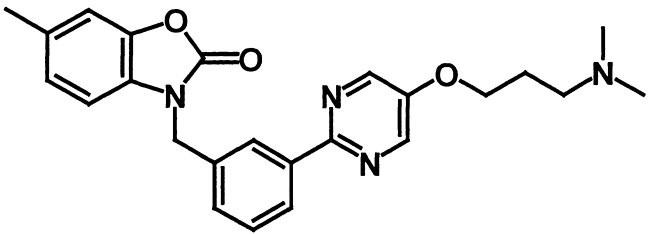
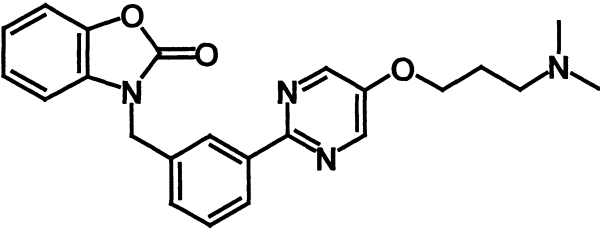
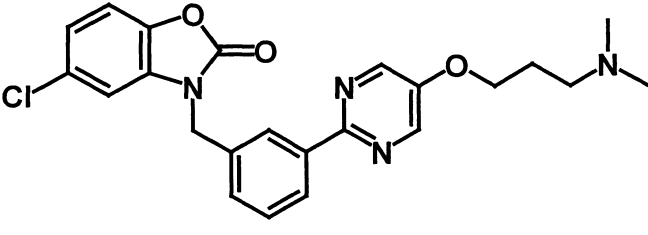
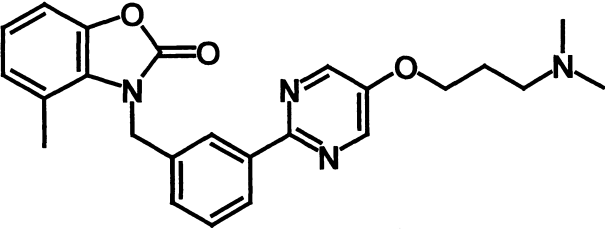
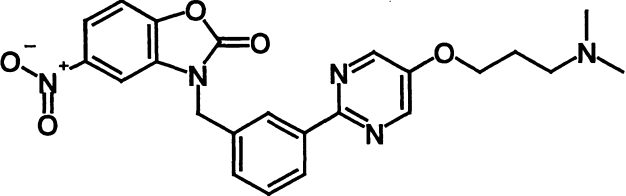
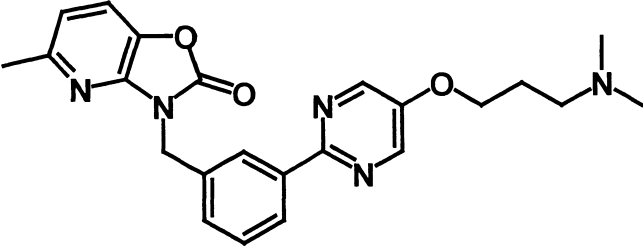
將 1.84 克 (9.5 毫莫耳) 2-酮基-2,3-二氫苯并呋唑-5-羧酸甲酯與 4.75 克 (14.25 毫莫耳) 聚合體結合之三苯膦 (3 毫莫耳/克) 添加至 3.03 克 (10.45 毫莫耳) {3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘧啶-2-基]苯基}甲醇在 40 毫升 THF 中之溶液內。使此懸浮液在室溫下振盪 30 分鐘。使此懸浮液在冰浴中冷卻，並分次添加 3.35 克 (14.25 毫莫耳) 偶氮二羧酸二-第三-丁酯。在混合物已於室溫下攪拌 24 小時後，添加另外 4.75 克 (14.25 毫莫耳) 聚合體結合之三苯膦 (3 毫莫耳/克) 與 3.35 克 (14.25 毫莫耳) 偶氮二羧酸二-第三-丁酯，並使混合物於室溫下再振盪 24 小時。過濾反應混合物，使濾液蒸發至乾涸，及使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，獲得 947 毫克 "A64"；熔點 125°C，ESI: 463 (M+H)； $R_t = 3.07$ 分鐘 (方法 C)；

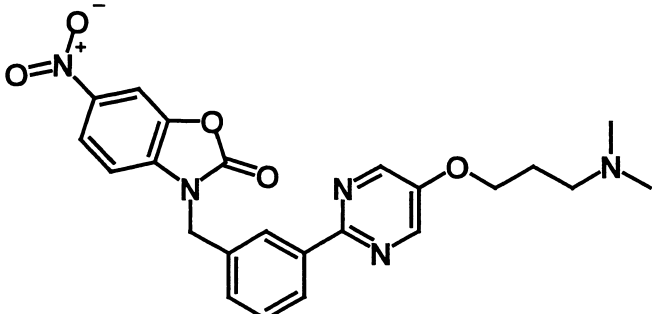
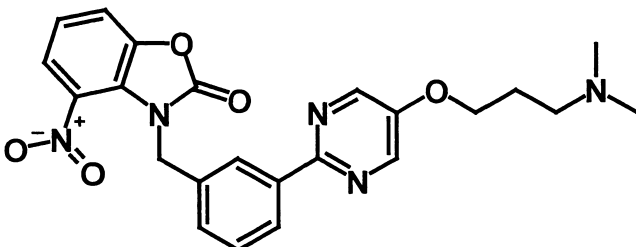
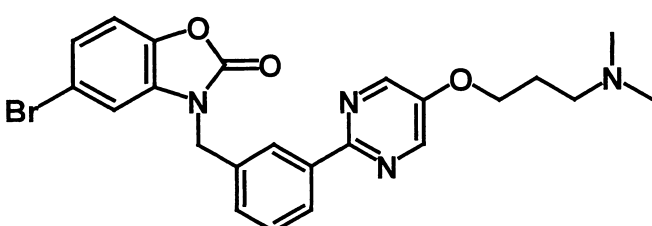
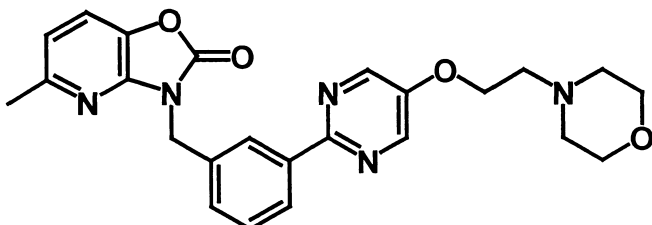
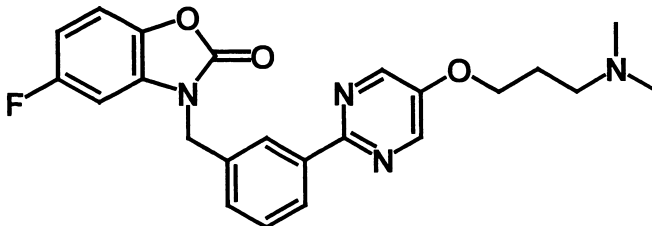
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ 以 ppm 表示): .636 (s, 2H), 8.331 (sb, 1H), 8.250 (d, 1H), 7.806 (m, 2H), 7.514 (m, 3H), 5.251 (s, 2H), 4.217 (t, 2H), 3.829 (s, 3H), 2.370 (t, 2H), 2.153 (s, 6H), 1.895 (t, 2H).

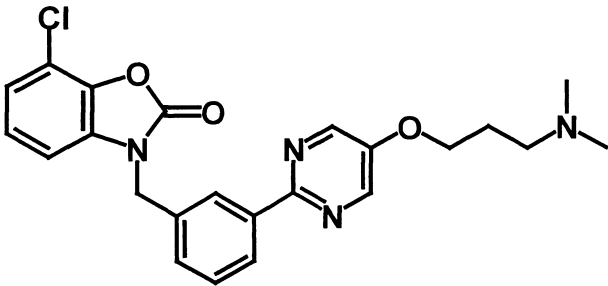
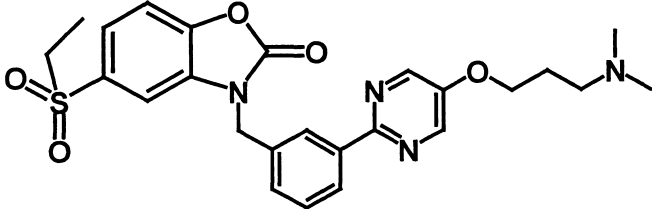
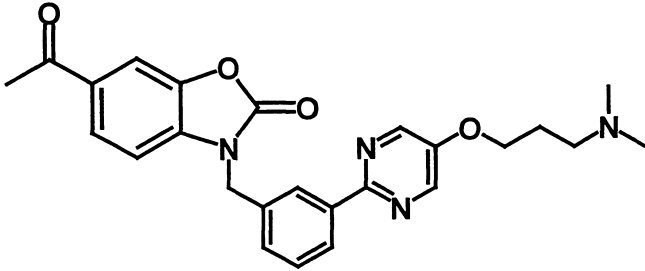
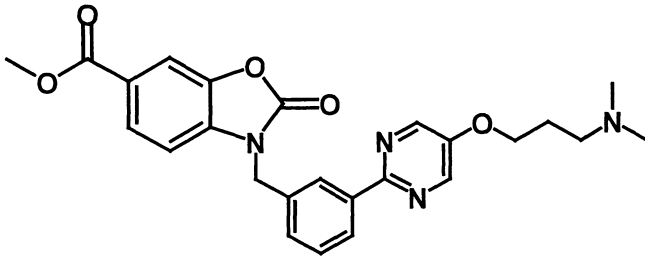
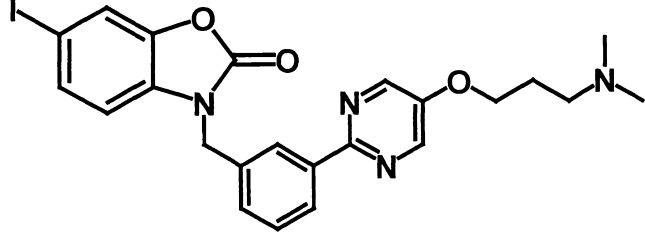
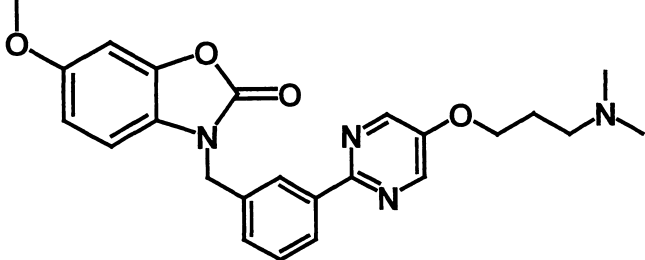
下列化合物係以類似方式製成。在一些情況中，使用 DMF 作為溶劑，以供步驟 10 中之起始物質之更良好溶解。在一些情況中，使粗產物藉預備之 HPLC 純化。在一些情況中，使標的化合物溶於丙酮中，並使用二氧陸園中之 4N HCl 沉澱，為其鹽酸鹽。

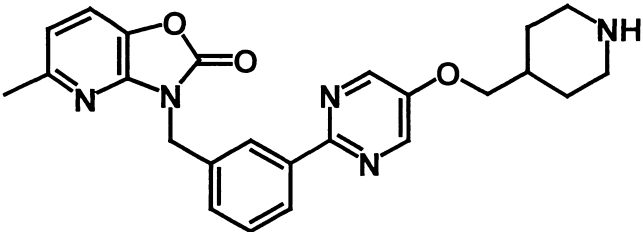
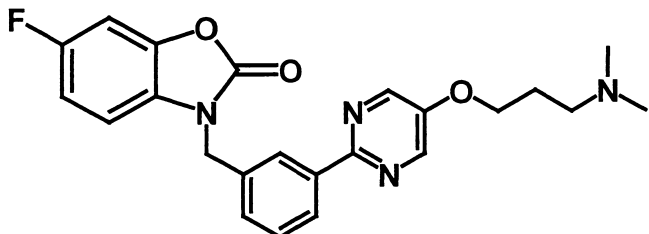
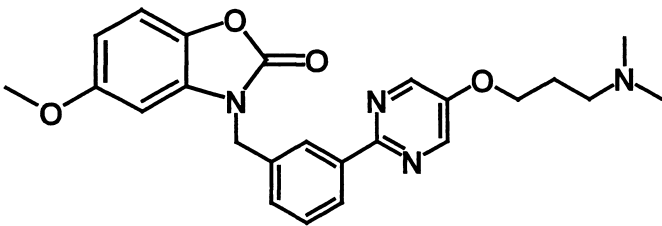
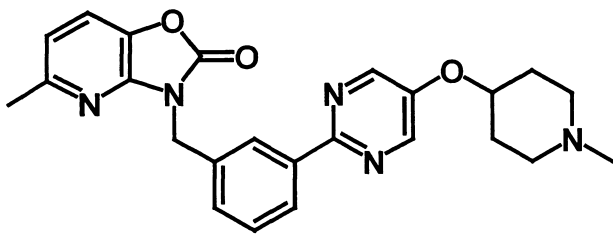
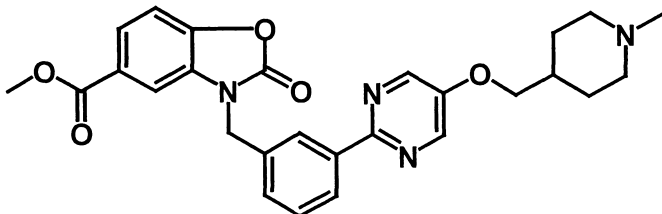
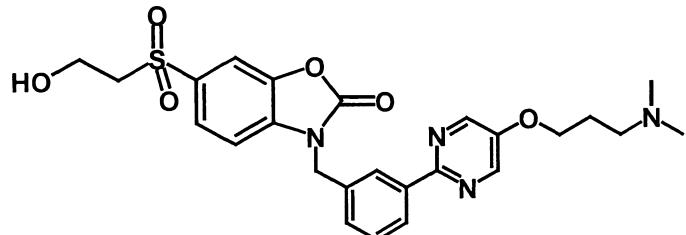
下列化合物以類似方式獲得：

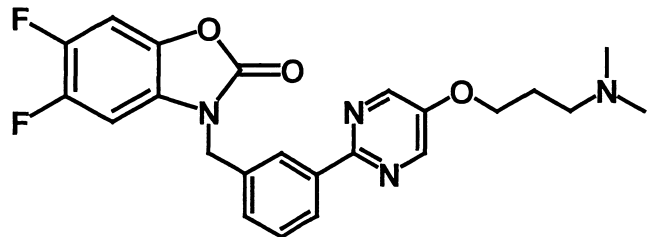
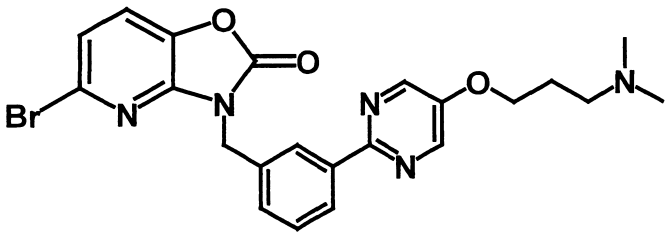
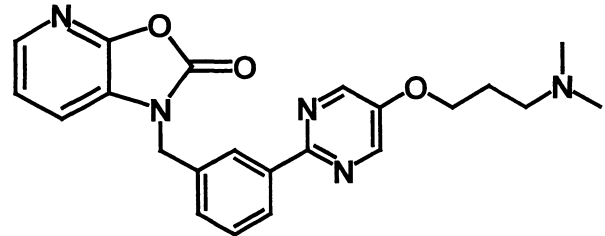
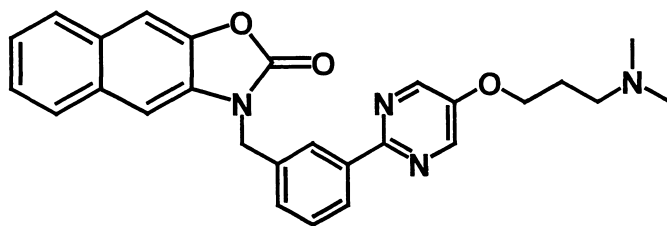
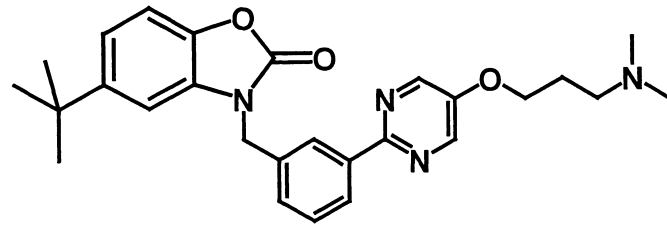
編號	名稱及 / 或 結構	ESI (M+M)	Rt , 以分鐘 表示
"A65"	 <p>鹽酸鹽</p>	419	2.52 (方法 B)
"A66"	 <p>鹽酸鹽</p>	430	2.36 (方法 B)
"A67"		447	2.33 (方法 B)
"A68"		446	2.25 (方法 B)
"A69"	 <p>三氟醋酸鹽</p>	473	2.65 (方法 B)

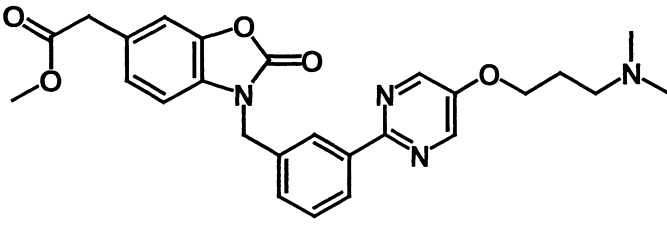
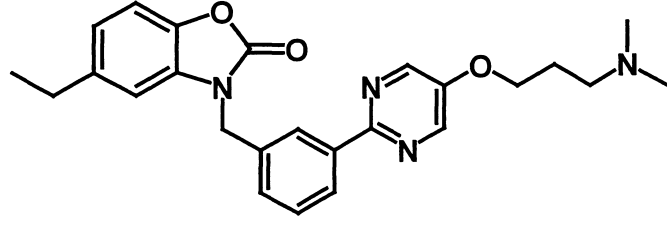
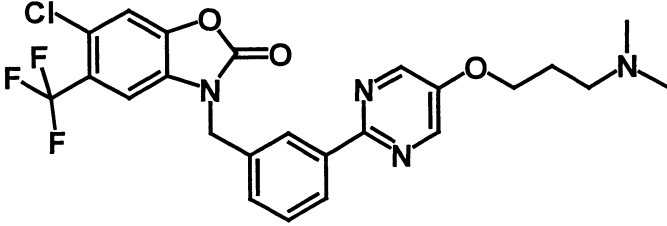
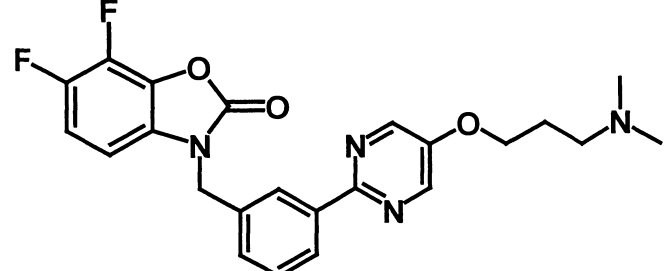
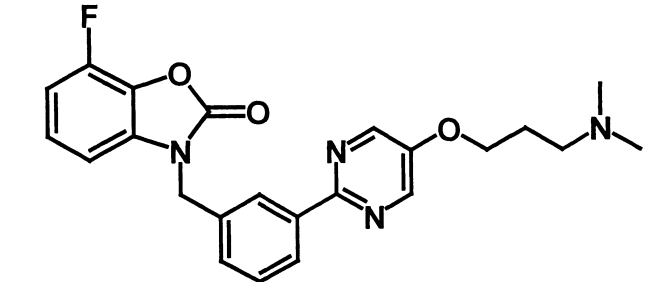
"A70"	 鹽酸鹽	419	2.52 (方法 B)
"A71"	 鹽酸鹽	405	2.39 (方法 B)
"A72"	 三氟醋酸鹽	439	2.54 (方法 B)
"A73"	 	419	2.48 (方法 B)
"A74"	 	450	2.41 (方法 B)
"A75"	 	420	2.36 (方法 B)

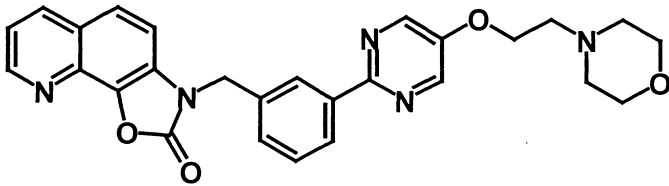
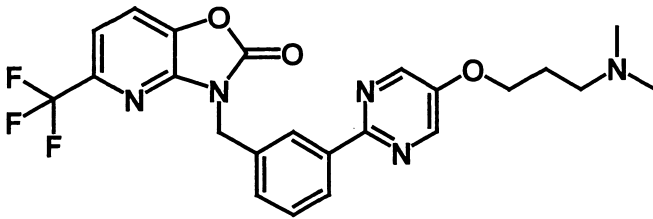
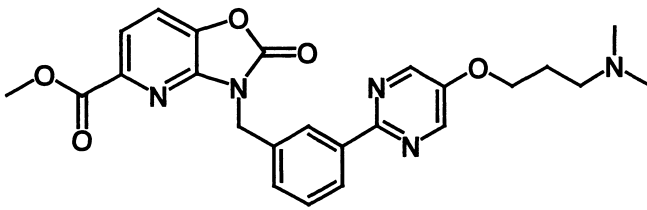
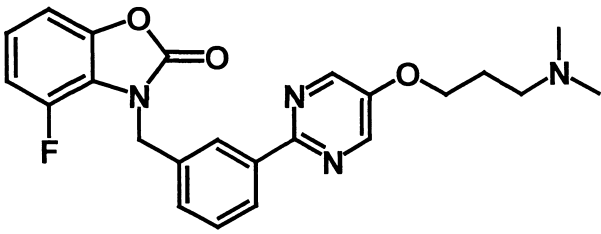
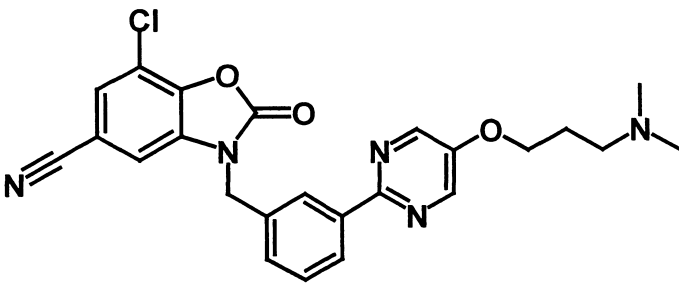
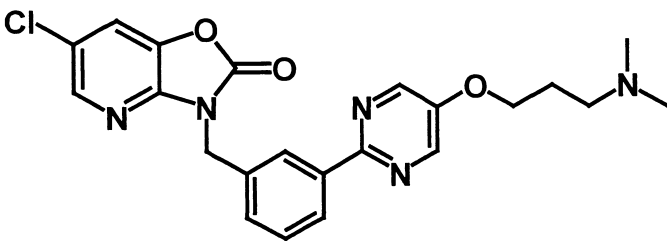
"A76"	 三 氟 醋 酸 鹽	450	2.43 (方法 B)
"A77"	 三 氟 醋 酸 鹽	450	2.43 (方法 B)
"A78"		484	2.58 (方法 B)
"A79"		448	2.28 (方法 B)
"A80"		423	2.43 (方法 B)

"A81"		439	2.56 (方法 B)
"A82"		497	2.26 (方法 B)
"A83"		447	2.31 (方法 B)
"A84"		463	2.42 (方法 B)
"A85"		530	2.66 (方法 B)
"A86"		435	2.39 (方法 B)

"A87"	 <p>三氟醋酸鹽</p>	432	2.41 (M+H)
"A88"	 <p>鹽酸鹽</p>	423	2.43 (方法 B)
"A89"		435	2.42 (方法 B)
"A90"	 <p>三氟醋酸鹽</p>	432	2.37 (方法 B)
"A91"		489	4.27 (方法 C)
"A92"		514	2.13 (方法 B)

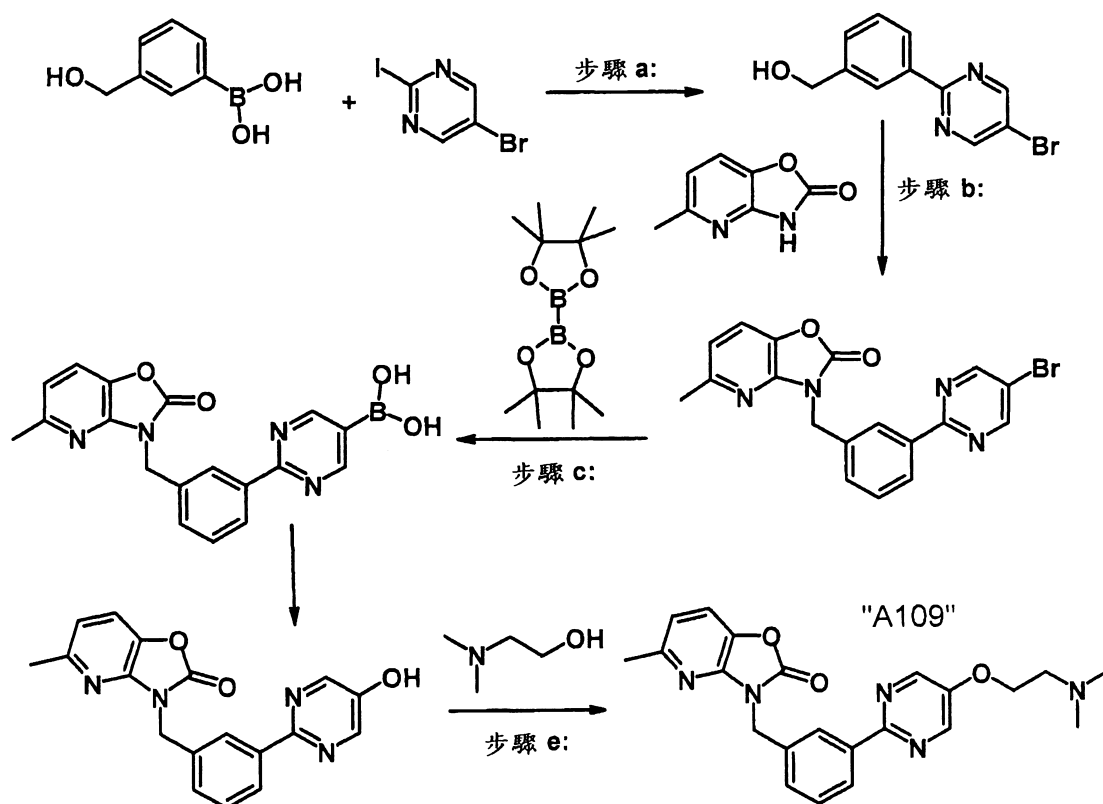
"A93"	 <p>鹽酸鹽</p>	441	2.47 (方法 B)
"A94"	 <p>三氟醋酸鹽</p>	484/486	2.57 (方法 B)
"A95"	 <p>三氟醋酸鹽</p>	406	2.17 (方法 B)
"A96"	 <p></p>	455	2.73 (方法 B)
"A97"	 <p>三氟醋酸鹽</p>	461	2.86 (方法 B)

"A98"	 <p>三氟醋酸鹽</p>	477	2.43 (方法 B)
"A99"	 <p>三氟醋酸鹽</p>	433	2.68 (方法 B)
"A100"	 <p>三氟醋酸鹽</p>	507	2.84 (方法 B)
"A101"	 <p>鹽酸鹽</p>	441	2.60 (方法 B)
"A102"	 <p>鹽酸鹽</p>	423	2.52 (方法 B)

"A103"		484	2.07 (方法 B)
"A104"		474	
"A105"		464	
"A106"	 <p>三 氟 醋 酸 鹽</p>	423	2.49 (方法 B)
"A107"	 <p>三 氟 醋 酸 鹽</p>	464	2.59 (方法 B)
"A108"		440	

實例 11

3-{3-[5-(2-二甲胺基乙氧基)嘓啶-2-基]苄基}-5-甲基-3H-嘓啶并[4,5-b]吡啶-2-酮("A109")之製備係類似下文圖式進行：



步驟 a：

[3-(5-溴基嘓啶-2-基)苄基]甲醇之製備：

將 750 毫克 (0.65 毫莫耳) 肆(三苯膦)鈰添加至 6.11 克 (21.5 毫莫耳) 5-溴基-2-碘基嘓啶、3.91 克 (25.7 毫莫耳) 3-(羥甲基)苯二羥基硼烷及 9.11 克 (42.9 毫莫耳) 磷酸三鉀三水合物在 120 毫升二氧陸圈與 14 毫升水中，已保持於氮氣下之溶液內，並將混合物在 90°C 下攪拌 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加第三-丁基甲基醚與水，並經過矽藻土過濾此混合物。分離出濾液之有機相，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使殘留物於矽膠管柱上層析，使用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑。

產物：2.49 克；熔點 114-117°C；ESI：265, 267 (M+H)；HPLC：
Rt = 2.51 分鐘 (方法 B)。

步驟 b：

3-[3-(5-溴基嘓啶-2-基)苄基]-5-甲基-3H-嘓唑并-[4,5-b]吡啶-2-酮
之製備：

使 283 毫克 (1.87 毫莫耳) 5-甲基-3H-嘓唑并 [4,5-b] 吡啶-2-酮、
500 毫克 (1.87 毫莫耳) (3-羥甲基苄基)-胺基甲酸 3-(4-甲基六氫
吡咩-1-基)丙酯及 943 毫克 (2.83 毫莫耳) 聚合體結合之三苯膦
(3 毫莫耳/克) 懸浮於 15 毫升 DMF 中，並使混合物振盪 30 分
鐘。接著添加 665 毫克 (2.83 毫莫耳) 偶氮二羧酸二-第三-丁
酯。使反應混合物在室溫下振盪。過濾反應混合物，將殘
留物以 THF 洗滌，及蒸發濾液。使粗產物藉預備之 HPLC 純
化；ESI：399 (M+H)；Rt = 3.12 分鐘 (方法 B)；

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ 以 ppm 表示)：9.08 (2H, s)；8.40 (1H, b)；
8.29 (1H, m)；7.65 (1H, d)；7.51-7.60 (2H, m)；7.05 (1H, d)；5.11 (2H,
s)；2.46 (3H, s).

步驟 c：

2-(3-((5-甲基-2-酮基嘓唑 [4,5-b] 吡啶-3(2H)-基)-甲基)苄基)嘓啶
-5-基-5-二羥基硼烷之製備：

將 374 毫克 (1.47 毫莫耳) 雙(品啞可基)二硼與 334 毫克 (3.40
毫莫耳) 醋酸鉀添加至 500 毫克 (1.13 毫莫耳) 3-[3-(5-溴基嘓啶
-2-基)苄基]-5-甲基-3H-嘓唑并 [4,5-b] 吡啶-2-酮在 25 毫升 DMF 中
之懸浮液內，並將混合物在 70°C 及氮氣下加熱。在混合物
已於此溫度下攪拌 15 分鐘後，添加 82 毫克 (0.12 毫莫耳) 氯化

雙(三苯膦)鈀(II)，並將反應混合物在 70°C 及氮氣下攪拌 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，然後添加至冰水中，並攪拌 30 分鐘。以抽氣濾出所形成之固體，及在真空中乾燥。使產物進一步反應，無需進一步純化；ESI：363 (M+H)；Rt = 2.45 分鐘(方法 B)。

步驟 d：

3-[3-(5-羥基嘧啶-2-基)苄基]-5-甲基-3H-嘔唑并-[4,5-b]吡啶-2-酮之製備：

將 419 毫克(4.2 毫莫耳)過硼酸鈉添加至 10 毫升 THF 與 10 毫升水中之 500 毫克(1.40 毫莫耳) 2-(3-((5-甲基-2-酮基嘔唑[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)苯基)嘧啶-5-基-5-二羥基硼烷內，伴隨著冰冷卻，並將混合物在室溫下攪拌 2 小時。經過矽藻土以抽氣過濾反應混合物。將濾液以二氯甲烷重複萃取，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發至乾涸。使粗產物進一步反應，無需進一步純化；ESI：335 (M+H)；Rt = 2.71 分鐘(方法 B)。

步驟 e：

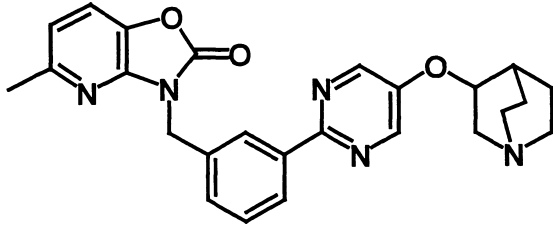
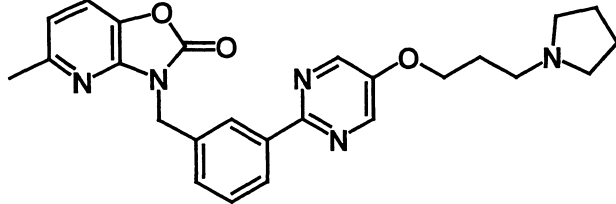
3-{3-[5-(2-二甲氨基乙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-5-甲基-3H-嘔唑并-[4,5-b]吡啶-2-酮之製備：

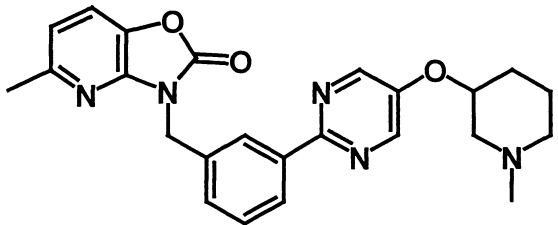
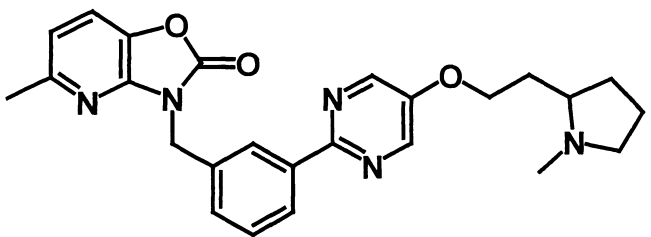
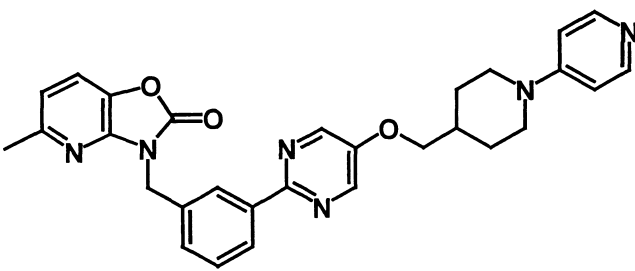
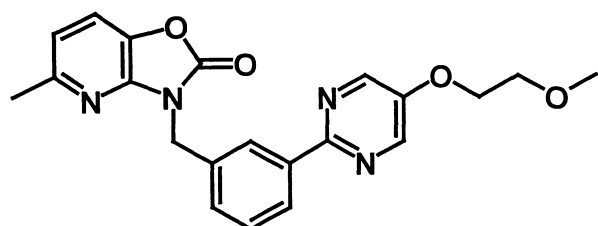
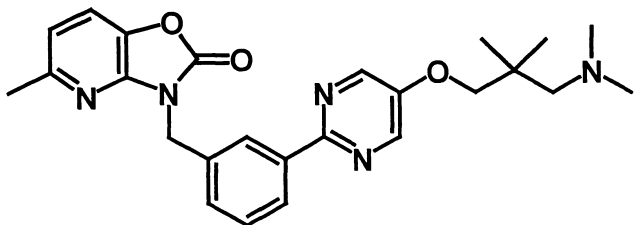
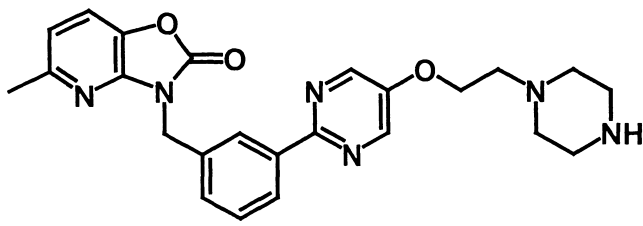
將 100 毫克(0.3 毫莫耳)聚合體結合之三苯膦(3 毫莫耳/克)與 30 微升(0.3 毫莫耳) 2-二甲氨基乙醇連續添加至 67 毫克(0.2 毫莫耳) 3-[3-(5-羥基嘧啶-2-基)苄基]-5-甲基-3H-嘔唑并-[4,5-b]吡啶-2-酮在 3 毫升 DMF 中之懸浮液內。接著添加 69 毫克(0.30 毫莫耳)偶氮二羧酸二-第三-丁酯。使反應混合物在室溫下振盪 18 小時。添加另外 100 毫克(0.3 毫莫耳)聚合體結

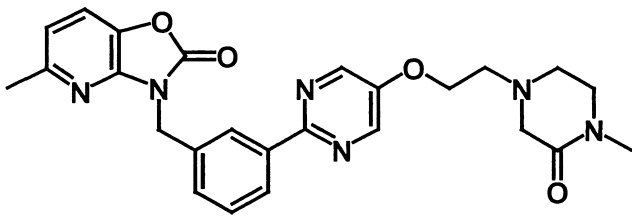
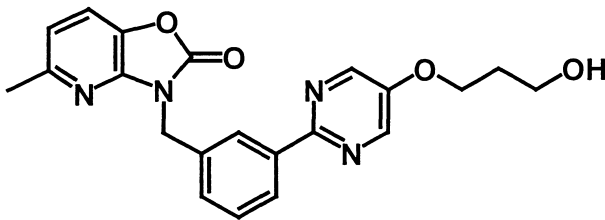
合之三苯磷(3毫莫耳/克)與69毫克(0.30毫莫耳)偶氮二羧酸二-第三-丁酯，並使混合物在室溫下振盪18小時。隨後添加另外100毫克(0.3毫莫耳)聚合體結合之三苯磷(3毫莫耳/克)、69毫克(0.30毫莫耳)偶氮二羧酸二-第三-丁酯及30微升(0.3毫莫耳)2-二甲胺基乙醇，並使混合物在室溫下振盪18小時。過濾反應混合物，使濾液在真空中蒸發，及使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，獲得"A109"。使粗產物藉預備之HPLC純化；ESI：406；HPLC：Rt = 2.31分鐘(方法B)；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ 以 ppm 表示)：8.69 (2H, b)；8.34 (1H, b)；8.23-8.27 (1H, m)；7.65 (1H, d)；7.48-7.52 (2H, m)；7.05 (1H, d)；5.102 (2H, s)；4.56 (2H, t)；2.89 (6H, b)；2.51 (重疊之 2H, b)；2.49 (3H, s).

下列化合物係以類似方式製成。在一些情況中，使標的化合物溶於丙酮中，並使用二氧陸園中之4N HCl沉澱，為其鹽酸鹽。

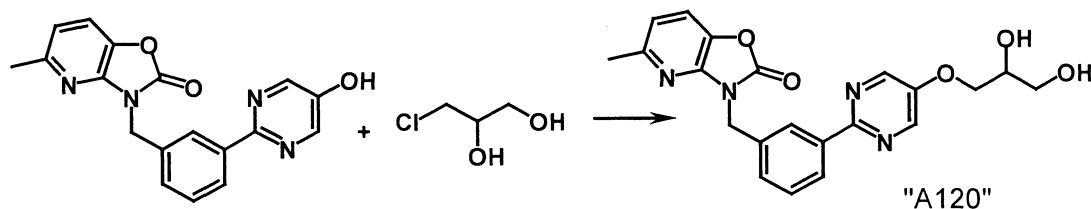
編號	名稱及/或結構	ESI (M+M)	Rt， 以分鐘 表示
"A110"		444	2.45 (方法 B)
"A111"		446	2.45 (方法 B)

"A112"			2.37 (方法 B)
"A113"		446	2.44 (方法 B)
"A114"	 三 氟 醋 酸 鹽	509	2.68 (方法 B)
"A115"		393	
"A116"		448	
"A117"		447	

"A118"		475	
"A119"		393	

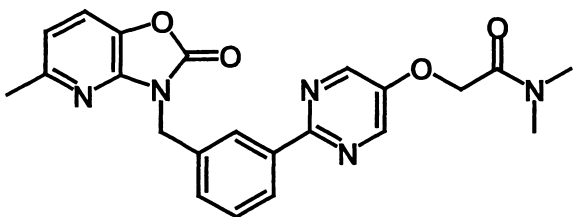
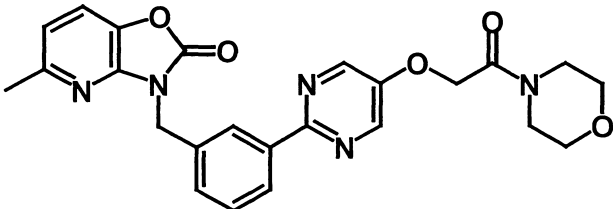
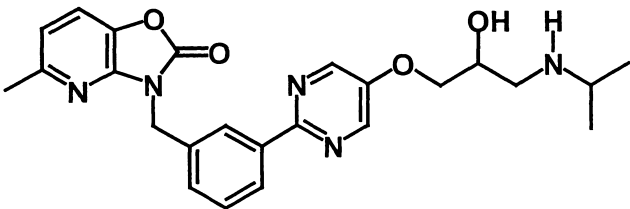
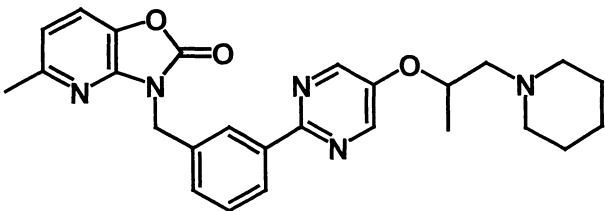
實例 12

3-{3-[5-(2,3-二羥基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-5-甲基-3H-噁唑并[4,5-b]吡啶-2-酮 ("A120") 之製備係類似下文圖式進行：



將 37 毫克 (0.34 毫莫耳) 3-氯基-1,2-丙二醇與 156 毫克 (0.48 毫莫耳) 碳酸鉍添加至 3 毫升丙酮中之 67 毫克 (0.2 毫莫耳) 3-[3-(5-羥基-嘧啶-2-基)苄基]-5-甲基-3H-噁唑并[4,5-b]吡啶-2-酮內。將反應混合物於室溫下攪拌 16 小時，接著過濾，將殘留物以丙酮沖洗，並使濾液在真空中蒸發。使殘留物藉預備之 HPLC 純化；ESI：409, HPLC：Rt = 2.50 分鐘 (方法 B)。

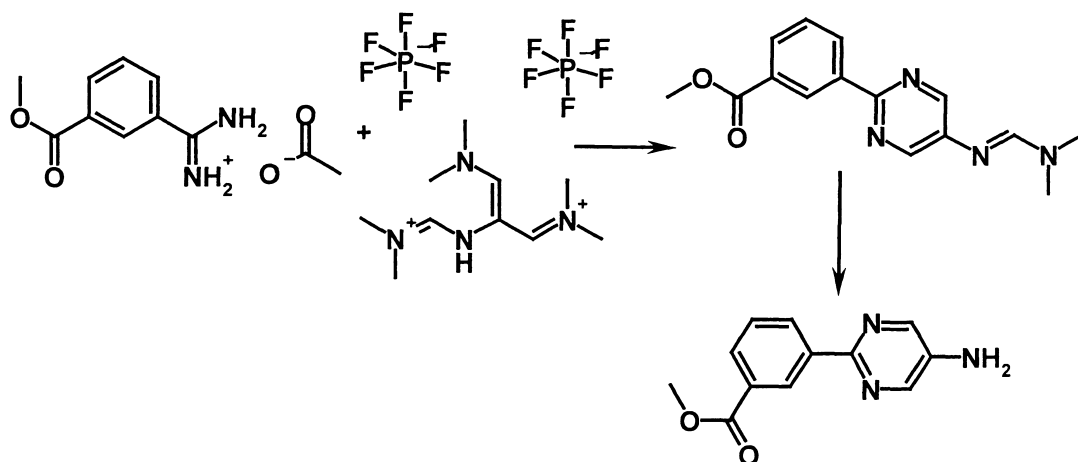
下列化合物係以類似方式製成。在一些情況中，使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化。在一些情況中，使標的化合物溶於丙酮中，並使用二氧陸園中之 4N HCl 沉澱，為其鹽酸鹽。

編號	名稱及 / 或 結構	ESI (M+M)	Rt , 以 分 鐘 表 示
"A121"		420	
"A122"			
"A123"		450	
"A124"		460	

實例 13

5-甲基-3-{3-[5-(4-甲基六氫吡嘰-1-基)嘧啶-2-基]-苄基}-3H-噁唑并[4,5-b]吡啶-2-酮 ("A125") 之製備

13.1 3-(5-胺基嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯之製備

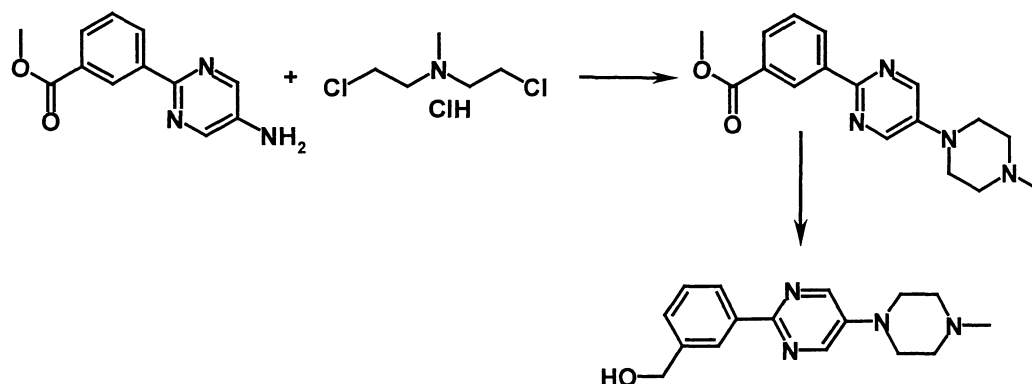


使 65.4 克 (274 毫莫耳) 3-碳胺基亞胺基苯甲酸甲酯懸浮於 800 毫升甲醇中，並添加 134 克 (274 毫莫耳) 胺基還原酮先質。將 102 毫升 (548 毫莫耳) 在甲醇中之 30% 甲醇鈉溶液逐滴添加至此懸浮液中。溶液形成。將其在 60°C 之內部溫度下攪拌 1 小時。在混合物已冷卻至室溫後，逐滴添加另外 20 毫升在甲醇中之 30% 甲醇鈉溶液，並將混合物在 60°C 下攪拌 1 小時。在混合物已冷卻至室溫後，以抽氣濾出所形成之沉澱物，使殘留物懸浮於 1 升水中，並將此懸浮液於室溫下攪拌 30 分鐘。以抽氣濾出沉澱物，及在真空乾燥箱中，於 80°C 下乾燥；產量：68.5 克；HPLC：Rt = 2.03 分鐘 (方法 B)；LC-MS：285 (M+H).

使 10.2 克 (35.9 毫莫耳) 3-[5-(二甲胺基亞甲基胺基)嘓啶-2-基]苯甲酸甲酯懸浮於 1 升甲醇中。逐滴添加 5.3 毫升 (107.3 毫莫耳) 發煙硫酸，伴隨著溫和冷卻 (約 5-10°C) (注意強烈地放熱反應)。當完成添加時，首先，將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，接著在 88° 之油浴溫度下。反應係藉 HPLC 監測。20 小時後，使透明暗黃色溶液蒸發至乾涸。使殘留物溶於 600 毫升醋酸乙酯中，且以 2 x 150 毫升 1N NaOH 與 2 x 1N HCl 洗

滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發；產量：3 克；HPLC：Rt = 2.17 分鐘 (方法 B)；LC-MS：300 (M+H).

13.2 {3-[5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)嘓啶-2-基]苯基}-甲醇之製備：

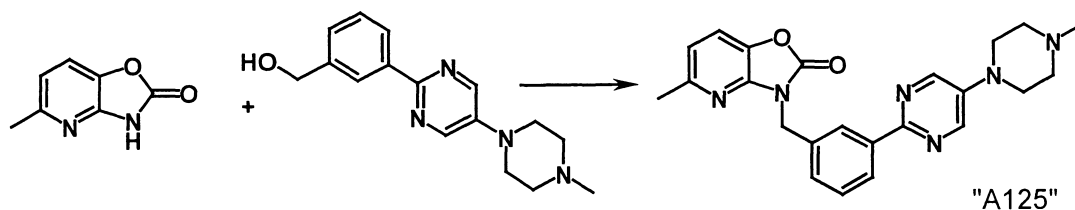


使 2.5 克 (10.9 毫莫耳) 3-(5-胺基嘓啶-2-基)苯甲酸甲酯溶於 10 毫升 NMP 中，並添加 2.59 克 (18.5 毫莫耳) 碳酸鉀與 3.6 克 (18.5 毫莫耳) 雙(2-氯乙基)乙胺鹽酸鹽。將此懸浮液在 120°C 及氬大氣下攪拌 15 小時。接著，將混合物於 140°C 下再攪拌 12 小時。於冷卻至室溫後，將反應混合物於 150 毫升水中攪拌。經過矽藻土以抽氣濾出所形成之沉澱物，並拋棄。使用 32% NaOH 將濾液調整至 pH = 14。將稍微混濁溶液以 2 x 200 毫升醋酸乙酯萃取。以飽和氯化鈉溶液洗滌合併之有機相，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發至乾涸，並在真空中乾燥。使產物進一步反應，無需進一步純化；產量：860 毫克；HPLC：Rt = 2.11 分鐘 (方法 B)；ESI：313 (M+H).

使 860 毫克 (2.75 毫莫耳) 3-[5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)嘓啶-2-基]-苯甲酸甲酯溶於 16 毫升 THF 中，並在室溫下，逐滴添加 13.8 毫升 (13.8 毫莫耳) 在 THF 中之 1M 氬化二異丁基鋁，且將反應混合物於室溫下攪拌 1 小時。逐滴添加另外 13.8 毫升

(13.8 毫莫耳) 在 THF 中之 1M 氫化二異丁基鋁，並將反應混合物於室溫下攪拌 1 小時。將 3 毫升飽和硫酸鈉溶液添加至反應混合物中，伴隨著冰冷卻。將二氯甲烷添加至膠狀混合物中，然後，將其攪拌 30 分鐘，並過濾。使濾液以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。產量：300 毫克黃色固體。使產物進一步反應，無需進一步純化；HPLC：1.68 分鐘 (方法 B)；ESI：285 (M+H).

13.3 5-甲基-3-{3-[5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-2-基]苄基}-3H-嘔唑并[4,5-b]吡啶-2-酮之製備：



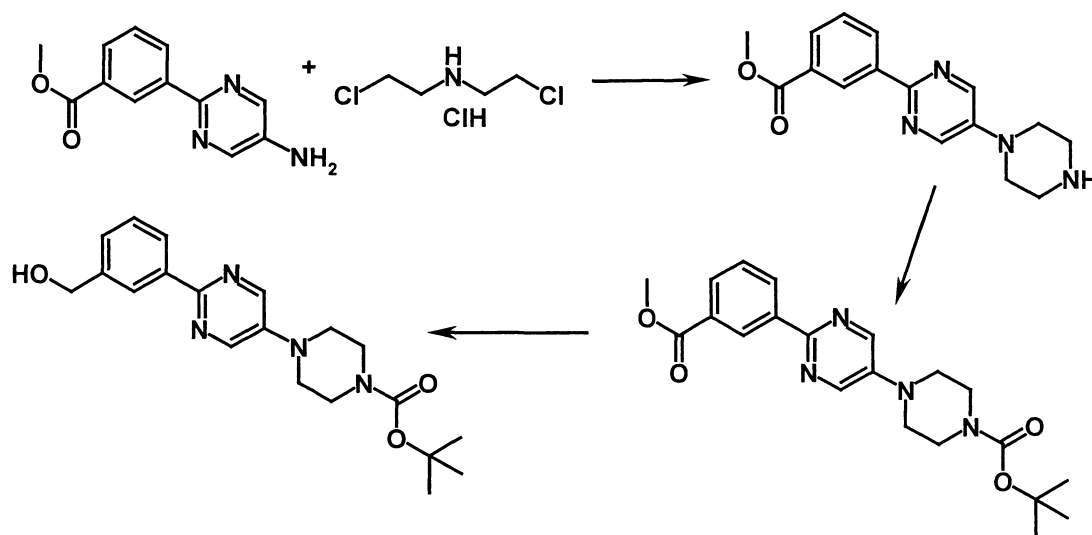
使 67 毫克 (0.44 毫莫耳) 5-甲基-3H-嘔唑并[4,5-b]吡啶-2-酮和 125 毫克 (0.44 毫莫耳) {3-[5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-2-基]苄基}甲醇與 222 毫克 (0.67 毫莫耳) 聚合體結合之三苯膦 (每克約 3 毫莫耳三苯膦) 一起懸浮於 5 毫升 DMF 中，並使混合物在室溫下振盪 30 分鐘。添加 156 毫克 (0.67 毫莫耳) 偶氮二羧酸二-第三-丁酯。使反應混合物在室溫下振盪 15 小時。過濾反應混合物，蒸發殘留物，及使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，獲得 67 毫克 "A125"；HPLC：Rt = 2.26 分鐘 (方法 B)；ESI：418 (M+H)；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ 以 ppm 表示)：8.58 (2H, s)；8.30 (1H, s)；8.21 (1H, d)；7.65 (1H, d)；7.42-7.49 (2H, m)；7.06 (1H, d)；5.09 (2H, s)；2.48-2.52 (重疊之 8H, m)；2.47 (3H, s)；2.25 (3H, s).

實例 14

5-甲基-3-{3-[5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-2-基]-苄基}-3H-嘔唑并[4,5-b]吡啶-2-酮("A126")之製備

14.1 4-[2-(3-羥甲基苯基)嘧啶-5-基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備：



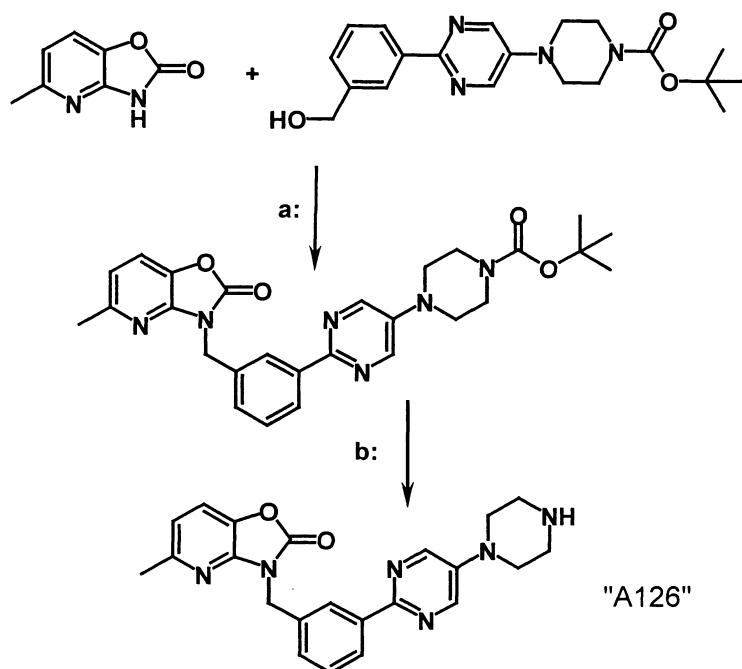
使 3.2 克 (13.95 毫莫耳) 3-(5-胺基嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯溶於 80 毫升 NMP 中，並添加 4.73 克 (25.96 毫莫耳) 雙(2-氯乙基)-氯化銨與 3.13 克 (23.73 毫莫耳) 碳酸鉀。將此懸浮液在 130°C 及氫大氣下攪拌 7 天。過濾反應混合物，並將濾液於 1 升乙醚中攪拌。於此方法中，使殘留物沉積，為油狀物。分離出有機相，並拋棄。將 500 毫升醋酸乙酯與 200 毫升飽和碳酸氫鈉溶液添加至殘留物中，分離出有機相，且將水相以 500 毫升醋酸乙酯再一次萃取。合併有機相，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使殘留物進一步反應，無需進一步處理；產量：2.4 克；HPLC：R_t = 2.07 分鐘 (方法 B)；ESI：299 (M+H)。

使 2.4 克 (5.4 毫莫耳) 3-(5-六氫吡啶-1-基嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯溶於 15 毫升 DMF 中，添加 2.98 克 (21.6 毫莫耳) 碳酸鉀與 1.5

毫升(7.0毫莫耳)二碳酸二-第三-丁酯，並將混合物在室溫下攪拌30分鐘。過濾反應混合物，及蒸發濾液。使殘留物溶於200毫升醋酸乙酯與50毫升飽和碳酸氫鈉溶液中。分離出有機相，並以50毫升1N HCl洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使產物進一步反應，無需進一步純化；產量：1.1克；HPLC：3.18分鐘(方法B)；ESI：399 (M+H).

使862毫克(2.16毫莫耳) 4-[2-(3-甲氧羰基苯基)嘧啶-5-基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯溶於15毫升THF中，並在室溫下，添加10.8毫升(10.8毫莫耳)在THF中之1M氫化二異丁基鋁。將反應混合物於室溫下攪拌1小時。將3毫升飽和硫酸鈉溶液添加至反應混合物中，伴隨著冰冷卻。將30毫升二氯甲烷與5毫升甲醇添加至膠狀混合物中，然後，將其攪拌10分鐘，並經過矽藻土以抽氣過濾。使濾液以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使殘留物溶於二氯甲烷中，並過濾，且蒸發濾液。使產物進一步反應，無需進一步純化；產量：677毫克 4-[2-(3-羥甲基苯基)嘧啶-5-基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯；HPLC：2.66分鐘(方法B)；ESI：371 (M+H).

14.2



5-甲基-3-[3-(5,6-二氫吡嘰啶-1-基)苄基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮之製備：

步驟 a：

使 67 毫克 (0.44 毫莫耳) 5-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮和 163 毫克 (0.44 毫莫耳) 4-[2-(3-羥甲基苯基)嘧啶-5-基]六氫吡嘰啶-1-羧酸第三-丁酯與 222 毫克 (0.67 毫莫耳) 聚合體結合之三苯膦 (每克約 3 毫莫耳三苯膦) 一起懸浮於 5 毫升 DMF 中，並使混合物在室溫下振盪 30 分鐘。添加 156 毫克 (0.67 毫莫耳) 偶氮二羧酸二-第三-丁酯。使反應混合物在室溫下振盪 15 小時。過濾反應混合物，蒸發殘留物，及使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化。

產物：80 毫克；HPLC：Rt = 3.10 分鐘 (方法 B)；

ESI：503 (M+H), 403 (M-Boc+H).

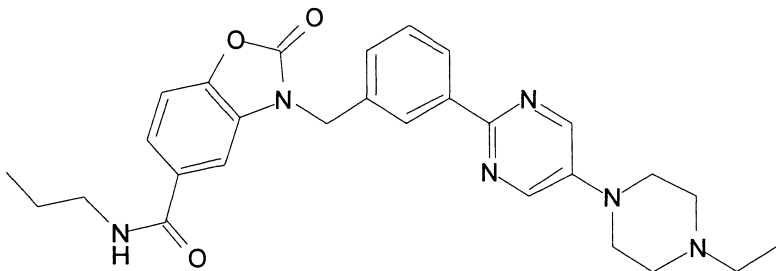
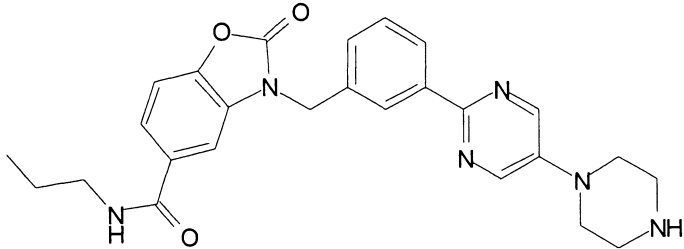
步驟 b：

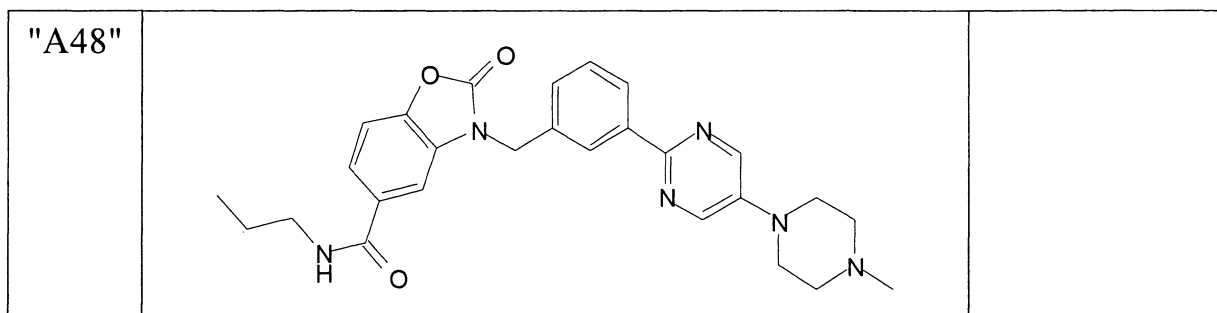
使 80 毫克 (0.16 毫莫耳) 4-{2-[3-(5-甲基-2-酮基咪唑[4,5-b]吡

啖-3-基甲基)苯基]啖啖-5-基}六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯溶於6毫升乙腈中，並添加6毫升在二氧陸園中之4M HCl。將反應混合物於室溫下攪拌1小時，及蒸發。使殘留物溶於水與醋酸乙酯中，並使用NaOH將水相調整至pH 12，且以醋酸乙酯與二氯甲烷萃取。合併有機相，以硫酸鈉脫水乾燥，及藉管柱層析純化。

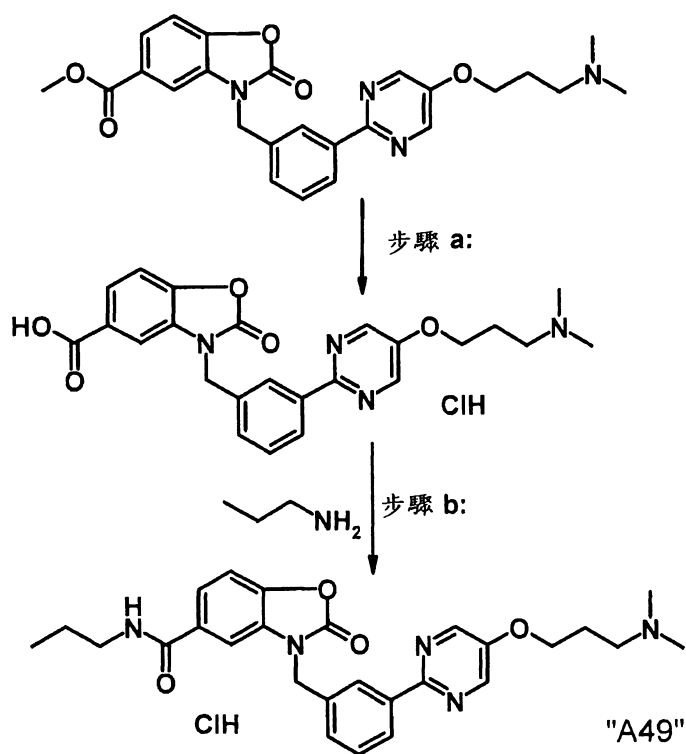
產量：44 毫克 "A126"；HPLC：Rt = 2.23 分鐘 (方法 B)；ESI：403 (M+H).

下列化合物以類似方式獲得：

編號	名稱及 / 或結構	LCMS 滯留時間 [分鐘] /LCMS 質量 [M+H] ⁺ /熔點 [°C]
"A46"		
"A47"		

**實例 15**

N-丙基-3-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2-酮基-2,3-二氫苯并呋唑-5-羧醯胺鹽酸鹽 ("A49") 之製備係類似下文圖式進行：



步驟 a：

3-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2-酮基-2,3-二氫苯并呋唑-5-羧酸鹽酸鹽之製備：

使 886 毫克 (1.92 毫莫耳) 3-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2-酮基-2,3-二氫苯并呋唑-5-羧酸懸浮於 18 毫升水中，並添加 18 毫升濃 HCl。將反應混合物在 130°C 下攪拌 2 小

時。使反應混合物蒸發至乾涸，在真空中乾燥，及進一步反應，無需進一步純化；

產物：1.0 克產物係呈其鹽酸鹽之形式。

ESI：449 (M+H), R_t = 2.77 分鐘 (方法 C)。

步驟 b：

N-丙基-3-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘓啶-2-基]-苄基}-2-酮基-2,3-二氫苯并呋唑-5-羧醯胺鹽酸鹽之製備：

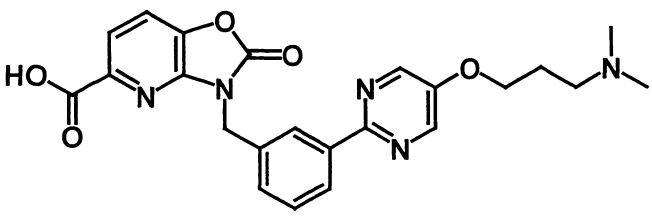
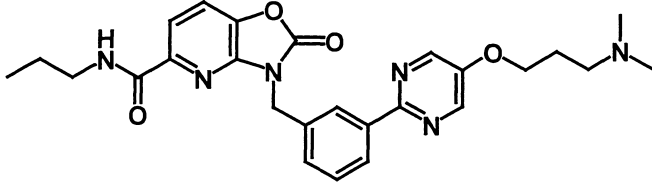
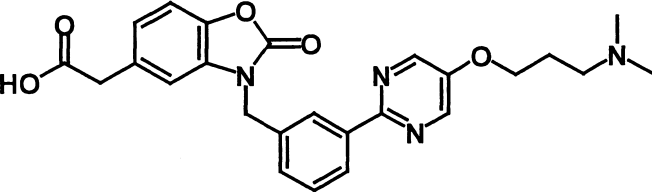
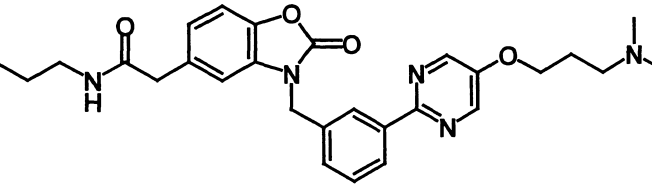
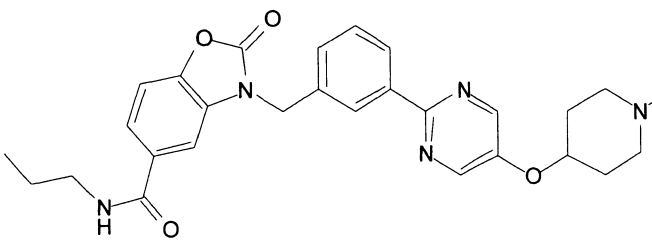
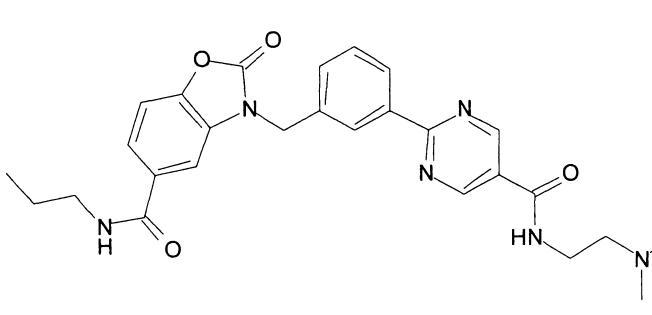
使 485 毫克 (1 毫莫耳) 3-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘓啶-2-基]-苄基}-2-酮基-2,3-二氫苯并呋唑-5-羧酸鹽酸鹽溶於 4 毫升 DMF 中，並添加 387 毫克 (2 毫莫耳) EDCI、139 毫克 (1 毫莫耳) HOBt 及 516 微升 (5 毫莫耳) N-甲基嗎福啉。接著添加 71 毫克 (1.2 毫莫耳) 丙胺，並將反應溶液於室溫下攪拌 3 天。隨後，將反應混合物添加至水中，並以二氯甲烷萃取。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，蒸發至乾涸，及在矽膠上藉管柱層析純化。使產物溶於甲醇中，添加含醚 HCl，並使混合物蒸發至乾涸，獲得 349 毫克 "A49" 鹽酸鹽；

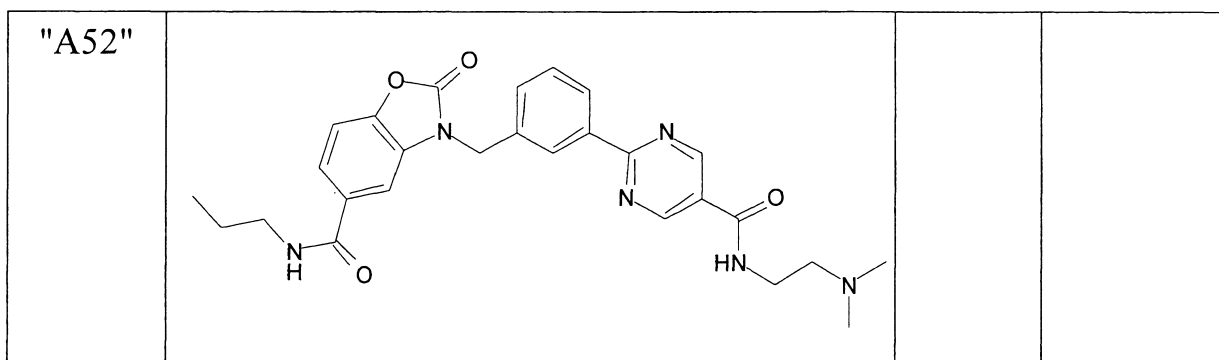
ESI 490 (M+H)；HPLC： R_t = 2.67 分鐘 (方法 C)；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ 以 ppm 表示)：8.658 (s, 2H), 8.487 (sb, 1H), 8.320 (s, 1H), 8.260 (m, 1H), 7.746 (d, 1H), 7.701 (dd, 1H), 7.520 (d, 2H), 7.465 (d, 1H), 5.197 (s, 2H), 4.309 (t, 2H), 3.210 (m, 4H), 2.782 (d, 6H), 2.211 (m, 2H), 1.517 (m, 2H), 0.867 (t, 3H).

下列化合物係以類似方式製成。在一些情況中，使粗產物藉預備之 HPLC 純化。

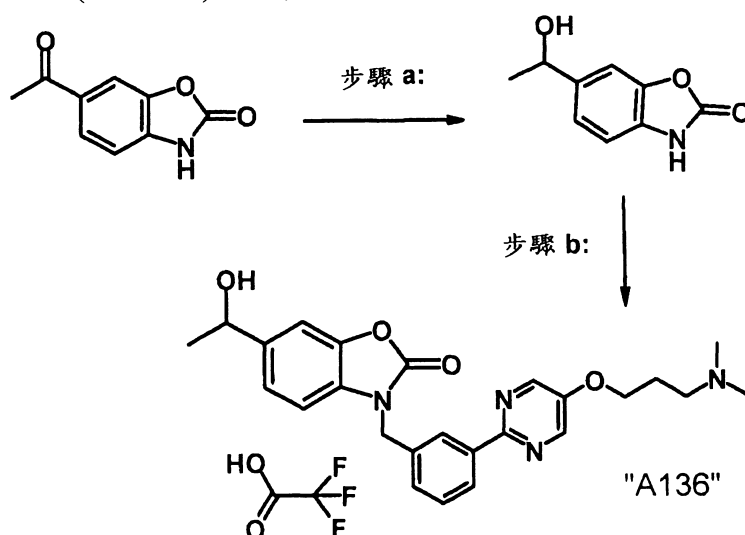
[illegible]

"A132"		450	
"A133"		491	
"A134"		463	
"A135"		504	
"A50"			
"A51"			



實例 16

3-{3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(1-羥乙基)-3H-苯并呋唑-2-酮 ("A136") 之製備係類似下文圖式進行：



步驟 a：

6-(1-羥乙基)-3H-苯并呋唑-2-酮製備：

使 2.5 克 (14.1 毫莫耳) 6-乙酰基-3H-苯并呋唑-2-酮溶於 150 毫升甲醇中，並將混合物與 2.5 克鈀/活性碳 (5%) 於氫大氣下一起攪拌 5 小時。以抽氣濾出觸媒，且以甲醇沖洗。使濾液蒸發至乾涸，及在真空中乾燥。

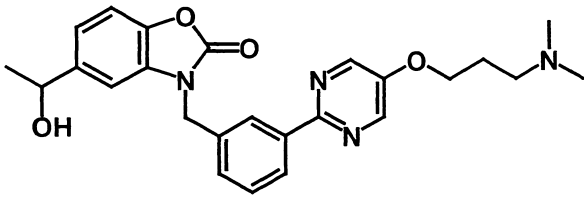
步驟 b：

3-{3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(1-羥乙基)-3H-苯并呋唑-2-酮之製備：

將 94 毫克 (0.52 毫莫耳) 6-(1-羥乙基)-3H-苯并呋唑-2-酮與 261 毫克 (0.78 毫莫耳) 聚合體結合之三苯膦 (3 毫莫耳/克) 添加至 150 毫克 (0.52 毫莫耳) {3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘧啶-2-基]苯基}甲醇在 6 毫升 THF 中之溶液內。使此懸浮液在室溫下振盪 30 分鐘。將 212 毫克 (0.90 毫莫耳) 偶氮二羧酸二-第三-丁酯添加至此懸浮液中。在混合物已於室溫下振盪 24 小時後，添加另外 261 毫克 (0.78 毫莫耳) 聚合體結合之三苯膦 (3 毫莫耳/克) 與 212 毫克 (0.90 毫莫耳) 偶氮二羧酸二-第三-丁酯，並使混合物於室溫下再振盪 24 小時。過濾反應混合物，使濾液蒸發至乾涸，及使殘留物藉預備之 HPLC 純化，獲得 33 毫克 "A136" 三氟醋酸鹽；ESI：449 (M+H)；Rt = 2.20 分鐘 (方法 B)；

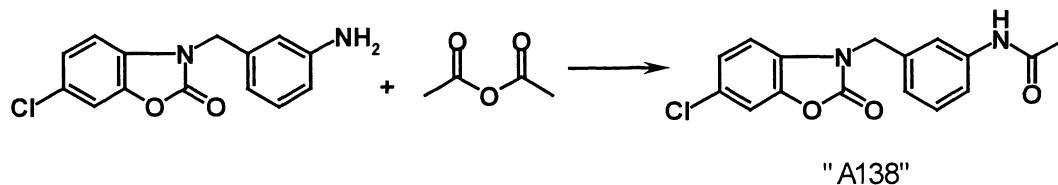
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ 以 ppm 表示)：9.42 (1H, b)；8.65 (2H, s)；8.30 (1H, b)；8.26 (1H, m)；7.48-7.53 (2H, m)；7.33 (1H, s)；7.15 (2H, d)；5.17 (1H, b)；5.13 (2H, s)；4.72 (1H, m)；4.27 (2H, t)；3.26 (2H, t)；2.83 (6H, s)；2.15 (2H, m)；1.30 (3H, d).

下列化合物係以類似方式製成：

編號	名稱及 / 或結構	ESI (M+M)	Rt , 以分鐘表示
"A137"	 <p>三氟醋酸鹽</p>	449	2.25 (方法 B)

實例 17

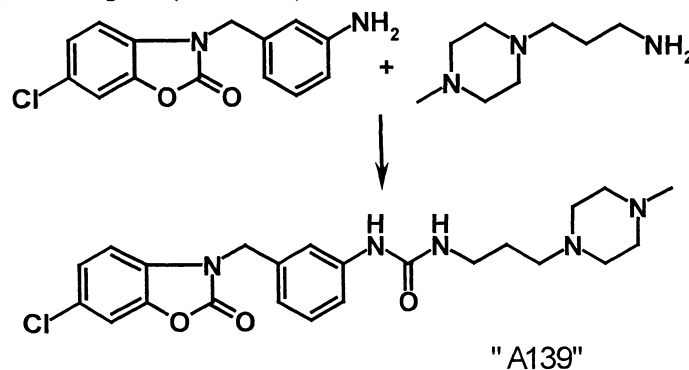
N-[3-(6-氯基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基]-乙醯胺 ("A138") 之製備係類似下文圖式進行：



使 300 毫克 (1.09 毫莫耳) 3-(3-胺基苄基)-6-氯基-3H-苯并呋唑-2-酮溶於 3 毫升四氫呋喃中，添加 134 微升 (1.42 毫莫耳) 醋酸酐與 303 微升 (2.18 毫莫耳) 三乙胺，並使混合物在室溫下留置 2 小時，於此段期間內，沉澱物形成。將反應混合物以水稀釋，並使用抽氣濾出沉澱物，且以水洗滌。將殘留物以醚研製，以抽氣濾出，及乾燥，獲得 272 毫克 "A138"；熔點 209-210°C；ESI：317 (M+H)；HPLC：Rt = 4.43 分鐘 (方法 C)；¹H-NMR (DMSO-d₆, δ 以 ppm 表示)：9.920 (sb, 1H), 7.573 (m, 2H), 7.483 (sb, 1H), 7.272 (m, 2H), 7.173 (d, 1H), 7.051 (d, 1H), 5.015 (s, 2H), 2.001 (s, 3H).

實例 18

1-[3-(6-氯基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基]-3-[3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙基]脲 ("A139") 之製備係類似下文圖式進行：

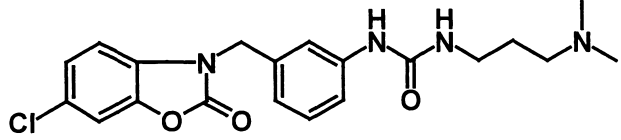


使 300 毫克 (1.09 毫莫耳) 3-(3-胺基苄基)-6-氯基-3H-苯并呋

唑-2-酮溶於6毫升乙腈中，添加227毫克(1.09毫莫耳)氯甲酸4-硝基苯酯與88微升(1.09毫莫耳)吡啶，並將混合物在室溫下攪拌40分鐘。接著添加381毫克(2.73毫莫耳)碳酸鉀與174微升(1.64毫莫耳)1-(3-胺基丙基)-4-甲基六氫吡嘐，並將混合物在70°C下攪拌24小時。將反應混合物倒入50毫升水中，及以3 x 100毫升二氯甲烷萃取，且使合併之二氯甲烷相以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發至乾涸。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化。使產物溶於甲醇中，添加含醚鹽酸，並使混合物蒸發至乾涸。使此鹽自甲醇/醚結晶，以抽氣濾出，及乾燥，獲得256毫克"A139"二鹽酸鹽；熔點246°C；ESI：458 (M+H)；HPLC：Rt = 2.80分鐘(方法C)；

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ 以 ppm 表示)：8.868 (sb, 1H), 7.594 (d, 1H), 7.361 (m, 2H), 7.265 (m, 1H), 7.188 (m, 2H), 6.906 (d, 1H), 6.499 (sb, 1H), 4.981 (s, 2H), 3.888-3.218 (m, 6H), 3.153 (d, 4H), 2.821 (sb, 3H), 1.857 (sb, 2H).

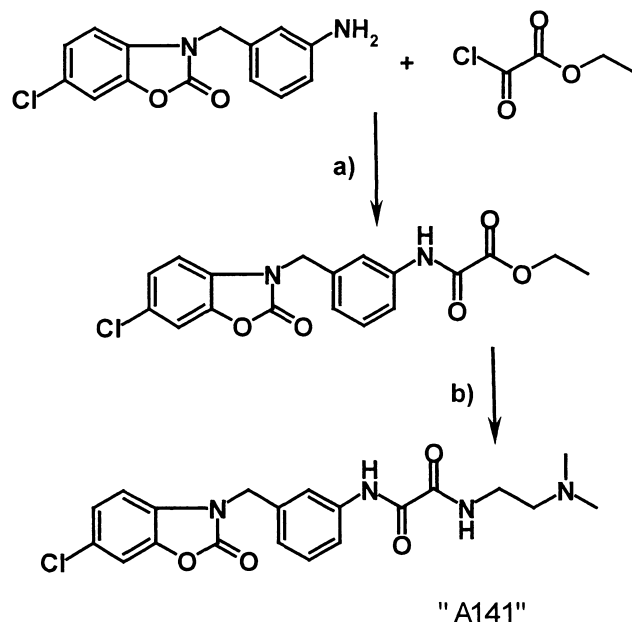
下列化合物係以類似方式製成：

編號	名稱及/或結構	ESI (M+M)	Rt， 以分鐘 表示
"A140"	 三氯醋酸鹽	403	2.91 (方法 C) 熔點 182°C

實例 19

N-[3-(6-氯基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基]-N'-(2-二甲胺

基乙基)草醯胺("A141")之製備係類似下文圖式進行：



步驟 a：

乙基 N-[3-(6-氯基-2-酮基苯并噁唑-3-基甲基)苯基]-草醯胺之製備：

使 300 毫克 (1.09 毫莫耳) 3-(3-胺基苄基)-6-氯基-3H-苯并噁唑-2-酮懸浮於 3 毫升二氯甲烷與 115 微升 (1.42 毫莫耳) 吡啶中。接著添加 124 微升 (1.09 毫莫耳) 氯甲醯基甲酸乙酯，並將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，於此段期間內，透明溶液形成。將混合物以二氯甲烷稀釋，以 1N 鹽酸，然後以水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發至乾涸。使產物直接地進一步反應，無需進一步純化；產物：408 毫克；ESI: 375 (M+H)；HPLC: 4.32 分鐘 (方法 C)。

步驟 b：

N-[3-(6-氯基-2-酮基苯并噁唑-3-基甲基)苯基]-N'-(2-二甲胺基乙基)草醯胺之製備：

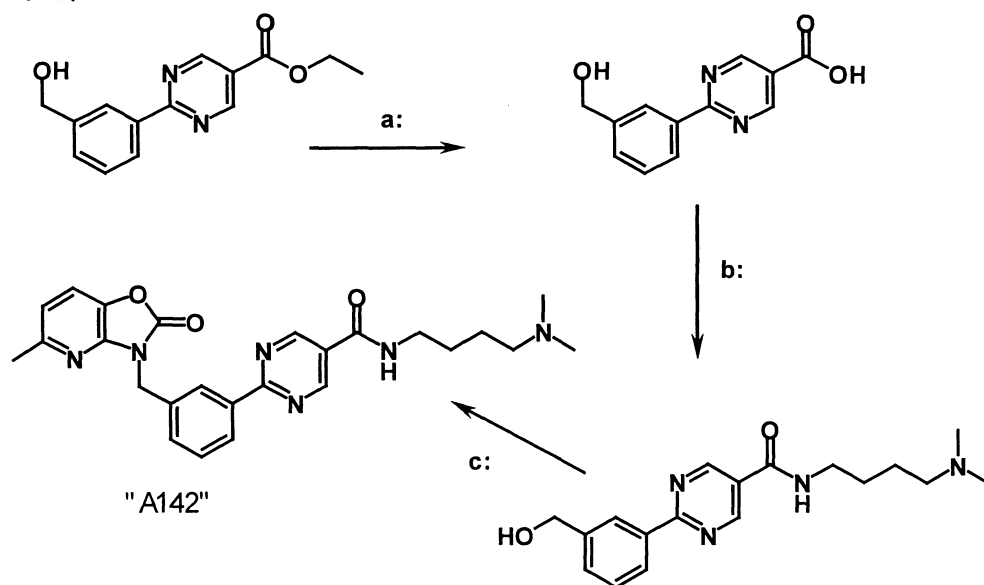
使 408 毫克 (1.09 毫莫耳) 乙基 N-[3-(6-氯基-2-酮基苯并噁唑

-3-基甲基)-苯基]草醯胺懸浮於20毫升乙醇中，添加133微升(1.20毫莫耳) N,N-二甲基乙二胺，並將混合物在室溫下攪拌48小時。以抽氣濾出沉澱物，以乙醇，然後以醚洗滌，及乾燥。使粗產物懸浮於甲醇中，並添加含醚鹽酸，在此段期間內，實質上透明溶液短暫地形成，此鹽直接自其再一次結晶析出。以抽氣濾出沉澱物，以少量甲醇，接著以醚洗滌，及乾燥，獲得292毫克 "A141" 鹽酸鹽；熔點 273°C；ESI 417 (M+H)；HPLC：Rt = 3.09 分鐘(方法 C)；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ 以 ppm 表示)：10.667 (s, 1H), 9.990 (sb, 1H), 7.797 (m, 2H), 7.617 (d, 1H), 7.373 (t, 1H), 7.266 (m, 1H), 7.196 (m, 2H), 5.061 (s, 2H), 3.557 (m, 2H), 3.233 (t, 2H), 2.798 (s, 6H).

實例 20

N-(4-二甲胺基丁基)-2-[3-(5-甲基-2-酮基嘓唑-[4,5-b]吡啶-3-基甲基)苯基]嘓啉-5-羧醯胺("A142")之製備係類似下文圖式進行：



步驟 a：

使 1 克 (3.88 毫莫耳) 2-(3-羥甲基苯基)嘧啶-5-羧酸乙酯溶於 40 毫升 THF 與 4 毫升水中，並添加 372 毫克 (15.5 毫莫耳) 氫氧化鋰。使反應混合物回流 4 小時。接著藉蒸餾移除 THF，使用 1N HCl 將溶液調整至 pH 5，並以抽氣濾出固體，在真空中乾燥，且直接進一步反應，無需進一步純化。ESI: 231 (M+H); Rt = 1.98 分鐘 (方法 B)。

步驟 b:

使 1.4 克 (6.08 毫莫耳) 2-(3-羥甲基苯基)嘧啶-5-羧酸溶於 8 毫升 THF 與 2 毫升 DMF 中，並添加 1.36 毫升 (12.2 毫莫耳) 4-甲基嗎福啉、1.77 克 (9.12 毫莫耳) EDCI 及 1.10 克 (7.91 毫莫耳) HOBt。添加 919 毫克 (7.91 毫莫耳) N,N-二甲胺基丁胺，並將反應混合物於室溫下攪拌 18 小時。蒸發反應溶液，使殘留物溶於醋酸乙酯中，並將混合物以 1N NaOH 與飽和 NaCl 溶液洗滌。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使粗產物進一步反應，無需進一步純化。

ESI: 329; HPLC: Rt = 1.81 分鐘 (方法 B)。

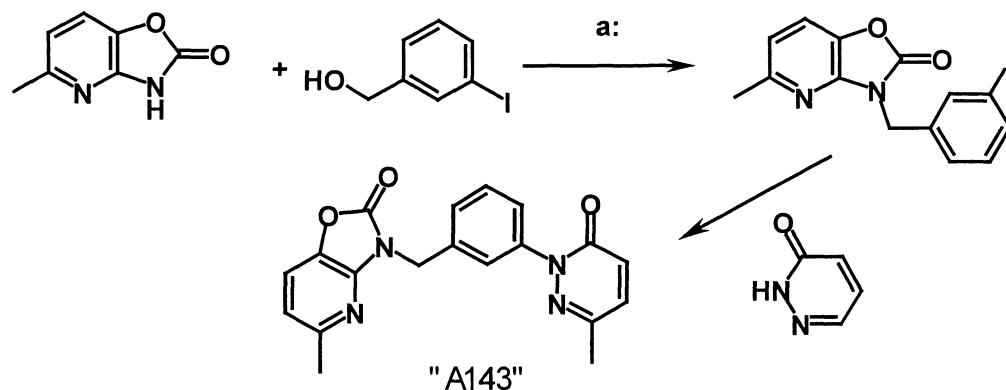
步驟 c:

如上述，起始物質在 Mitsunobu 反應中之反應，獲得 "A142"; ESI: 461 (M+H); Rt = 2.32 分鐘 (方法 B); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ 以 ppm 表示): 9.24 (2H, s); 8.81 (1H, t); 8.51 (1H, s); 8.38 (1H, d); 7.66 (1H, d); 7.54-7.61 (2H, m); 7.06 (1H, d); 5.14 (2H, s); 2.51 (重疊, 6H, b); 2.48 (3H, s); 2.23 (2H, t); 1.57 (2H, m); 1.47 (2H, m).

實例 21

5-甲基-3-[3-(3-甲基-6-酮基-6H-噻吡-1-基)-苄基]-3H-噁唑并

[4,5-b]吡啶-2-酮("A143")之製備係類似下文圖式進行：



步驟 a：

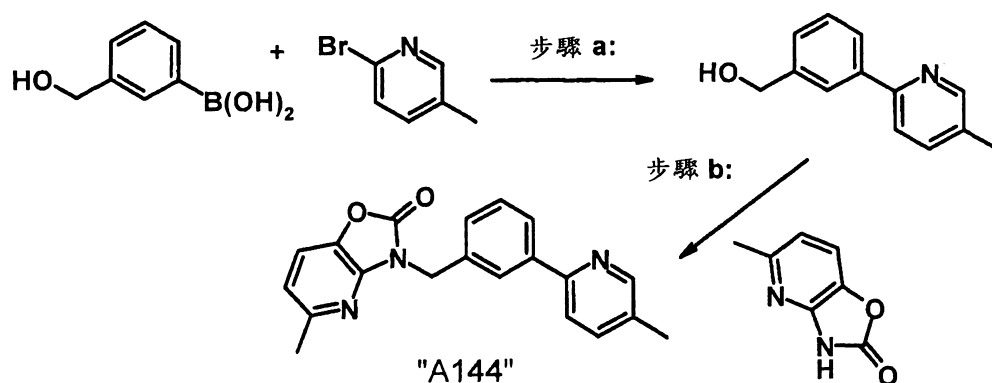
於 Mitsunobu 條件下，5-甲基-3H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-2-酮與(3-碘苄基)-甲醇之反應，獲得3-(3-碘基苄基)-5-甲基-3H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-2-酮；ESI：367 (M+H).

步驟 b：

將 14.3 毫克 (0.08 毫莫耳) 碘化銅(I)、76 毫克 (0.55 毫莫耳) 碳酸鉀及 11 毫克 (0.08 毫莫耳) 8-羥基喹啉添加至 184 毫克 (0.50 毫莫耳) 3-(3-碘基苄基)-5-甲基-3H-嘧啶并-[4,5-b]吡啶-2-酮與 55.1 毫克 (0.5 毫莫耳) 6-甲基嗒吡-3(2H)-酮在 2 毫升 DMF 中之溶液內，並將混合物在 120°C 下加熱 24 小時。使反應混合物冷卻，並添加 10% 氨水溶液與醋酸乙酯。以抽氣濾出所形成之沉澱物，以水洗滌，及乾燥。使殘留物在醋酸乙酯中起泡，以抽氣濾出，且以醋酸乙酯洗滌。使殘留物在真空中乾燥，獲得 "A143"，ESI 349 (M+H).

實例 22

5-甲基-3-[3-(5-甲基吡啶-2-基)苄基]-3H-嘧啶并[4,5-b]吡啶-2-酮("A144")之製備係類似下文圖式進行：



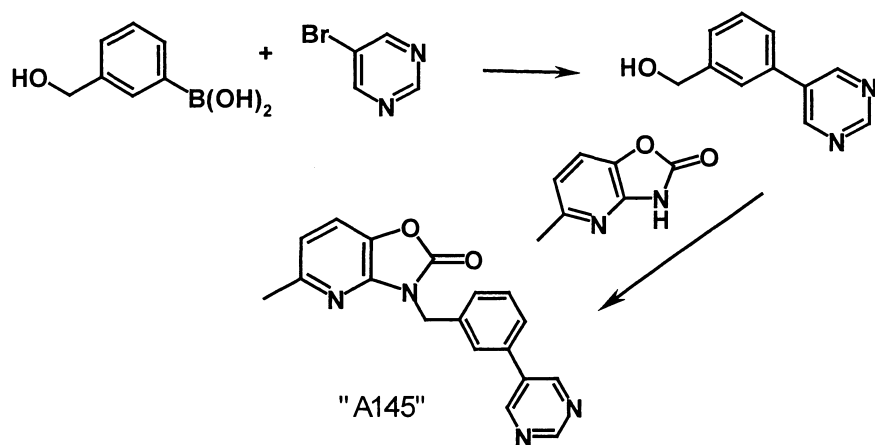
步驟 a：

將 92 毫克 (0.08 毫莫耳) 肆(三苯膦)鈀添加至 849 毫克 (4.0 毫莫耳) 磷酸三鉀、344 毫克 (2.0 毫莫耳) 2-溴基-5-甲基吡啶及 304 毫克 (2.0 毫莫耳) 3-羥甲基苯二羥基硼烷在 12 毫升二氧陸圓與 1 毫升水中，已保持於氮氣下之懸浮液內，並將混合物在煮沸下加熱，且攪拌 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，並於水與醋酸乙酯之間作分液處理。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發，並使殘留物於矽膠管柱上層析，使用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑：[3-(5-甲基吡啶-2-基)苄基]甲醇，為帶黃色油；ESI 200.

步驟 b：

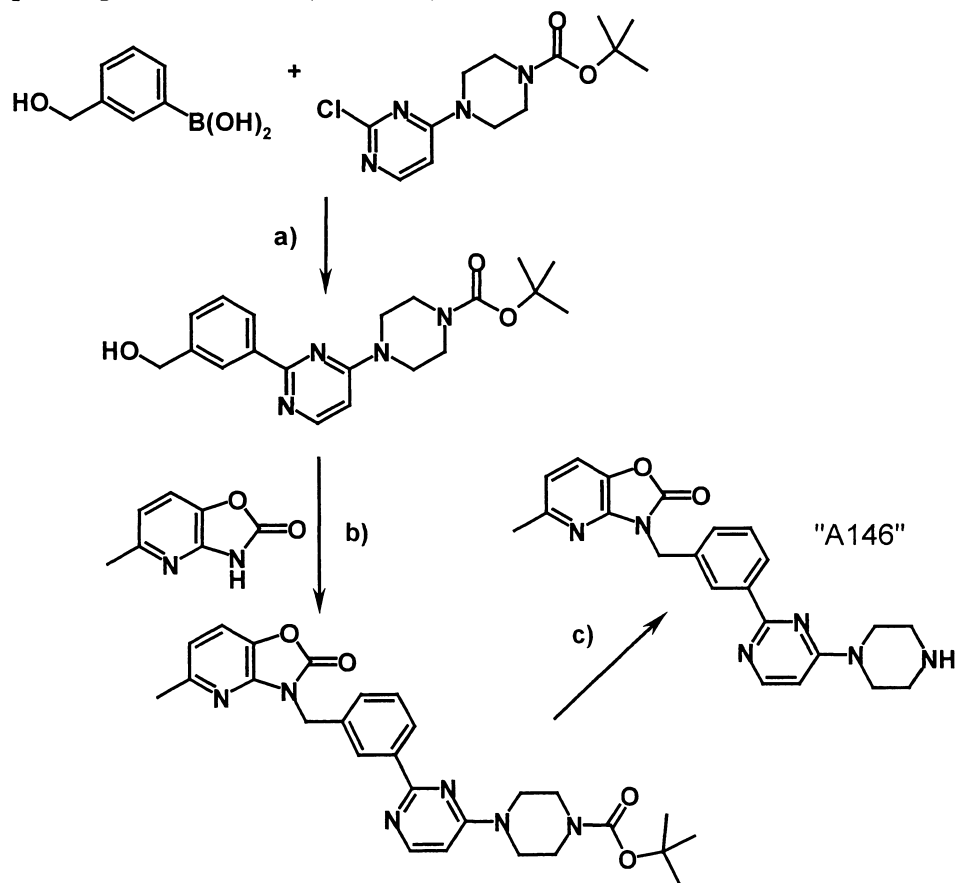
於 Mitsunobu 條件下，[3-(5-甲基吡啶-2-基)苄基]甲醇與 5-甲基-3H-喹啉并 [4,5-b]吡啶-2-酮之反應，獲得所要之 5-甲基-3-[3-(5-甲基吡啶-2-基)苄基]-3H-喹啉并 [4,5-b]吡啶-2-酮，ESI 332 (M+H).

5-甲基-3-(3-嘧啶-5-基苄基)-3H-喹啉并 [4,5-b]吡啶-2-酮 ("A145") 係以類似方式製成：



實例 23

5-甲基-3-[3-(4-六氫吡啶-1-基嘧啶-2-基)苄基]-3H-嘔唑并[4,5-b]吡啶-2-酮("A146")之製備係類似下文圖式進行：



步驟 a：

將經由 56 毫克 (0.08 毫莫耳) 氯化雙(三苯膦)鉀(II) 與 3.0 毫克 (0.08 毫莫耳) 硼氫化鈉在 0.4 毫升 THF 中反應，於 55°C 下製成之觸媒溶液，添加至 849 毫克 (4.0 毫莫耳) 磷酸三鉀、598

毫克(2.0毫莫耳) 4-(2-氯基嘧啶-4-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(按 WO 03/104225 中所述製成)及 304 毫克(2.0 毫莫耳) 3-羥甲基苯二羥基硼烷在 12 毫升二氧陸圈與 1 毫升水中，已保持於氮氣下之懸浮液內。將反應混合物在 97°C 下攪拌 18 小時。使反應混合物冷卻，並於水與醋酸乙酯之間作分液處理。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發，並使殘留物於矽膠管柱上層析，使用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑：4-[2-(3-羥甲基苯基)嘧啶-4-基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，為帶黃色固體；ESI 371.

步驟 b：

將 118 毫克(0.582 毫莫耳)偶氮二羧酸二異丙酯添加至 144 毫克(0.388 毫莫耳) 4-[2-(3-羥甲基苯基)嘧啶-4-基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯、87 毫克(0.582 毫莫耳) 5-甲基-3H-嘧啶并-[4,5-b]吡啶-2-酮及 153 毫克(0.582 毫莫耳)三苯磷在 3 毫升 THF 中之溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌 18 小時。蒸發混合物，並使殘留物於矽膠管柱上層析，使用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑；ESI503 (M+H).

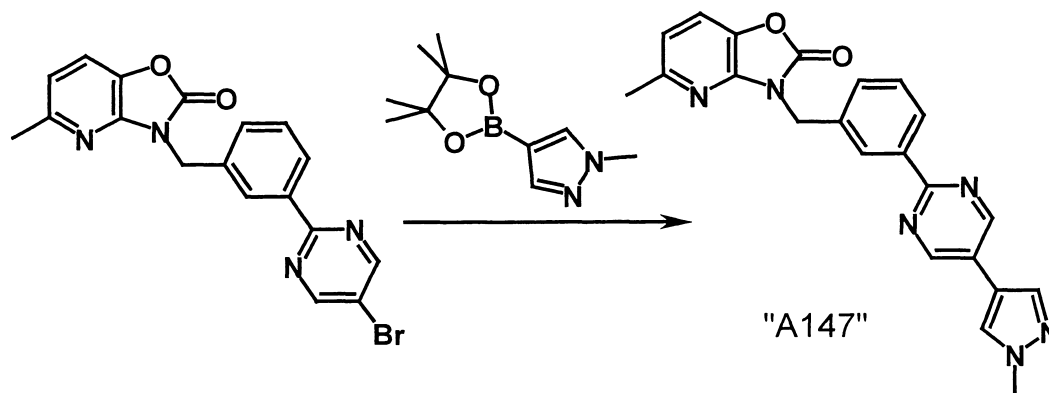
步驟 c：

將 1.3 毫升在二氧陸圈中之 4N HCl 添加至 70 毫克(0.14 毫莫耳) 4-{2-[3-(5-甲基-2-酮基嘧啶[4,5-b]吡啶-3-基甲基)苯基]-嘧啶-4-基}六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯在 1 毫升二氧陸圈中之溶液內，並使混合物在室溫下留置 18 小時。使反應混合物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。使用 1N NaOH 將水相調整至 pH 值為 14，且以醋酸乙酯萃取。使有機相以硫酸鈉脫水乾

燥，及蒸發，獲得 "A146"，為其鹽酸鹽；ESI 403 (M+H).

實例 24

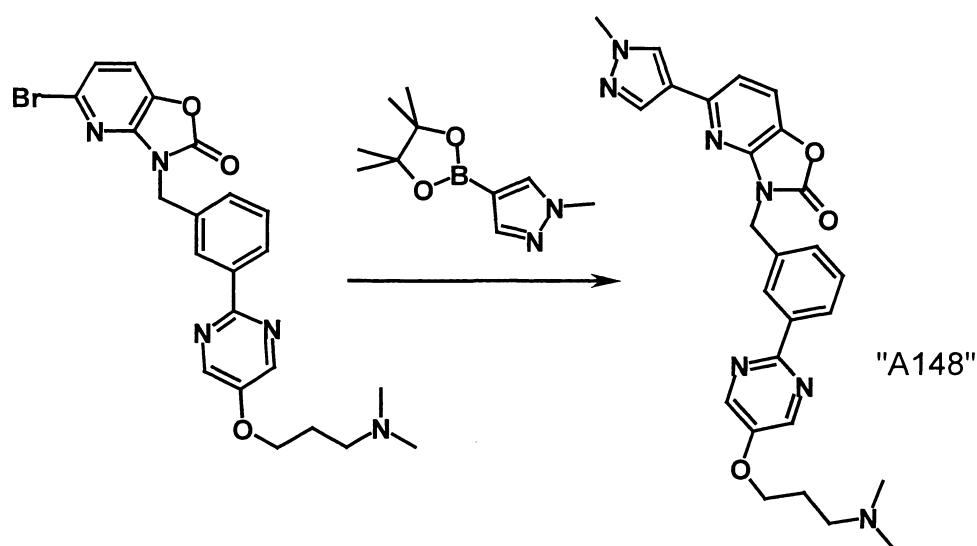
5-甲基-3-{3-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基]苄基}-3H-嘔唑并[4,5-b]吡啶-2-酮("A147")之製備係類似下文圖式進行：



將 425 毫克 (2.0 毫莫耳) 磷酸三鉀三水合物與 56.2 毫克 (0.08 毫莫耳) 雙(三苯膦)氯化鉀添加至 397 毫克 (1.00 毫莫耳) 3-[3-(5-溴-嘧啶-2-基)苄基]-5-甲基-3H-嘔唑并[4,5-b]吡啶-2-酮與 229 毫克 (1.10 毫莫耳) 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1H-吡唑在 10 毫升 1,2-二甲氧基乙烷中，已保持於氮氣下之溶液內，並將混合物在 80°C 下攪拌 18 小時，於此段期間內，灰色沉澱物形成。將反應混合物以水稀釋，及過濾。使殘留物於矽膠管柱上層析，使用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑，獲得 "A147"，ESI：399 (M+H).

實例 25

3-{3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘧啶-2-基]-苄基}-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3H-嘔唑并[4,5-b]吡啶-2-酮("A148")之製備係類似下文圖式進行：



將 425 毫克 (2.0 毫莫耳) 磷酸三鉀三水合物與 56.2 毫克 (0.08 毫莫耳) 雙(三苯膦)氯化鈦添加至 484 毫克 (1.00 毫莫耳) 5-溴基-3-{3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘧啶-2-基]苺基}-3H-嚟唑并[4,5-b]吡啶-2-酮與 229 毫克 (1.10 毫莫耳) 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1H-吡唑在 10 毫升 1,2-二甲氧基乙烷中，已保持於氮氣下之溶液內，並將混合物在 80°C 下攪拌 18 小時。以水稀釋反應混合物，及過濾。使殘留物於矽膠管柱上層析，使用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑，獲得 "A148"，ESI：486 (M+H).

藥理學數據

Met 激酶抑制

表 1

化合物 編號	IC ₅₀ (細胞檢測)
"A1"	A
"A2"	A
"A3"	A
"A4"	A

"A5"	A
"A6"	A
"A7"	A
"A8"	A
"A9"	A
"A10"	A
"A11"	A
"A12"	A
"A13"	A
"A14"	A
"A15"	A
"A16"	A
"A17"	A
"A18"	A
"A19"	A
"A20"	A
"A21"	A
"A22"	A
"A30"	A
"A31"	A
"A32"	A
"A33"	A
"A34"	A
"A35"	A
"A36"	A
"A37"	A
"A64"	A
"A66"	A
"A67"	A
"A76"	A
"A79"	A

"A82"	A
"A87"	A
"A92"	B
"A93"	B
"A95"	B
"A96"	A
"A103"	B

IC₅₀ : 10 nM - 1 μ M = A

1 μ M - 10 μ M = B

> 10 mM = C

下述實例係關於藥劑：

實例 A：注射小玻璃瓶

使用 2N 鹽酸，將 100 克式 I 活性成份與 5 克磷酸氫二鈉在 3 升二次蒸餾水中之溶液調整至 pH 6.5，殺菌過濾，轉移至注射小玻璃瓶中，於無菌條件下凍乾，並在無菌條件下密封。各注射小玻璃瓶含有 5 毫克活性成份。

實例 B：栓劑

使 20 克式 I 活性成份與 100 克大豆卵磷脂及 1400 克可可豆脂之混合物熔解，倒入模具中，並使其冷卻。各栓劑含有 20 毫克活性成份。

實例 C：溶液

溶液係製自 1 克式 I 活性成份、9.38 克 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48 克 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 及 0.1 克氯化苄烷氧銨在 940 毫升二次蒸餾水中。將 pH 值調整至 6.8，並將溶液補足至 1 升，且藉由照射殺菌。此溶液可以眼藥水之形式使用。

實例 D：軟膏

將 500 毫克式 I 活性成份與 99.5 克凡士林在無菌條件下混合。

實例 E：片劑

將 1 公斤式 I 活性成份、4 公斤乳糖、1.2 公斤馬鈴薯澱粉、0.2 公斤滑石及 0.1 公斤硬脂酸鎂之混合物以習用方式壓製，而得片劑，其方式係致使各片劑含有 10 毫克活性成份。

實例 F：糖衣錠

片劑係類似實例 E 壓製，且接著以習用方式，使用蔗糖、馬鈴薯澱粉、滑石、西黃蓍樹膠及染料之塗層塗覆。

實例 G：膠囊

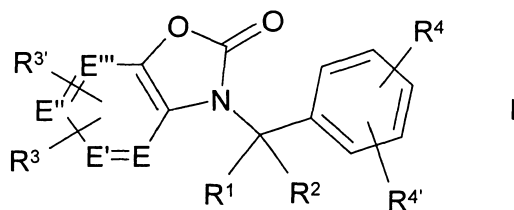
將 2 公斤式 I 活性成份以習用方式引進硬明膠膠囊中，其方式係致使各膠囊含有 20 毫克活性成份。

實例 H：安瓿瓶

將 1 公斤式 I 活性成份在 60 升二次蒸餾水中之溶液殺菌過濾，轉移至安瓿瓶中，於無菌條件下凍乾，並於無菌條件下密封。各安瓿瓶含有 10 毫克活性成份。

五、中文發明摘要：

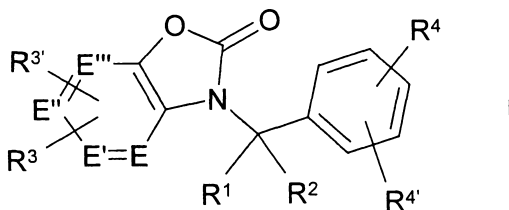
式 I 化合物



其中 R¹, R², R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}, E, E', E'' 及 E''' 均具有請求項 1 中所指示之意義，其係為酪胺酸激酶之抑制劑，特別是 Met 激酶，且可被採用於尤其是腫瘤之治療。

六、英文發明摘要：

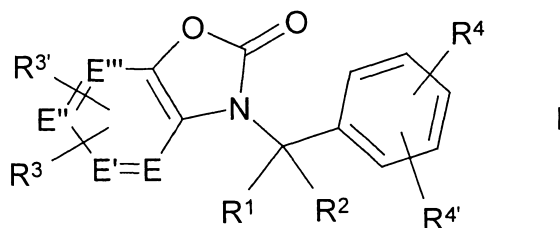
Compounds of the formula I



in which R¹, R², R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}, E, E', E'' and E''' have the meanings indicated in Claim 1, are inhibitors of tyrosine kinases, in particular Met kinase, and can be employed, inter alia, for the treatment of tumours.

十、申請專利範圍：

1. 一種式 I 化合物



其中

E, E', E'', E''' 各互相獨立表示 C 或 N，

R^1, R^2 各互相獨立表示 H 或 A，

R^1 與 R^2 一起亦表示 $(CH_2)_p$ ，其中 1 或 2 個 CH_2 基團可被 O 及 / 或 NH 置換，

R^3 表示 H、 $(CH_2)_n CONH_2$ 、 $(CH_2)_n CONHA$ 、 $(CH_2)_n CONAA'$ 、A、COA、OH、OA、 $CONH(CH_2)_m NH_2$ 、 $CONH(CH_2)_m NHA$ 、 $CONH(CH_2)_m NAA'$ 、 $CO(CH_2)_m NH_2$ 、 $CO(CH_2)_m NHA$ 、 $CO(CH_2)_m NAA'$ 、 $CO(CH_2)_m Het$ 、 $CH(OH)A$ 、CN、Het、Hal、 $CONH(CH_2)_m NA-COOA$ 、 $SO_2 A$ 、 $NH(CH_2)_m NH_2$ 、 $NH(CH_2)_m NHA$ 、 $NH(CH_2)_m NAA'$ 、 $(CH_2)_n COOH$ 、 $(CH_2)_n COOA$ 、 $O(CH_2)_m NH_2$ 、 $O(CH_2)_m NHA$ 、 $O(CH_2)_m NAA'$ 、OHet、 $N=CH-NAA'$ 、 $N=CH-NHA$ 、 $N=CH-NH_2$ 、 $O(CH_2)_m Het$ 、 $O(CH_2)_m OH$ 、 $O(CH_2)_m OA$ 、 $SO_2 (CH_2)_m OH$ 、 $OCH(A)CH_2 Het$ 、 $OCH_2 CH(OH)CH_2 NHA$ 、 $OCH_2 C(AA')CH_2 NAA'$ 、 $OCH_2 CH(A)CH_2 NAA'$ 、 $OCH_2 CH(OH)CH_2 OH$ 、 $O(CH_2)_m CONAA'$ 或

- $O(CH_2)_m COHet$,
- R^3 , 表示 H 或 Hal ,
- R^4 表示 Het^1 、 $NHCOOR^5$ 、 $NHCONHR^5$ 、 $NHCOCONHR^5$ 、 NO_2 或 $NHCOA$,
- R^4 , 表示 H 或 Hal ,
- R^4 與 R^4 , 一起亦表示 $NHCONH$,
- R^5 表示 A 、 $(CH_2)_m NH_2$ 、 $(CH_2)_m NHA$ 、 $(CH_2)_m NAA'$ 或 $(CH_2)_m Het$,
- Het 表示具有 1 至 4 個 N 、 O 及 / 或 S 原子單 - 或雙環狀飽和 、 不飽和或芳族雜環 , 其係為未經取代 , 或可被 Hal 、 A 、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 NO_2 、 CN 、 $COOR^6$ 、 $CON(R^6)_2$ 、 $NR^3 COA$ 、 $NR^6 SO_2 A$ 、 $SO_2 N(R^6)_2$ 、 吡啶基 、 $S(O)_m A$ 、 $NHCOOA$ 、 $NHCON(R^6)_2$ 、 CHO 、 COA 、 =S 、 =NH 、 =NA 及 / 或 =O (羰基氧) 單 - 、 二 - 或三取代 ,
- Het^1 表示具有 1 至 4 個 N 、 O 及 / 或 S 原子之單環狀芳族雜環 , 其係為未經取代 , 或可於各情況中互相獨立地被 R^3 單 - 、 二 - 或三取代 ,
- R^6 表示 H 或 A ,
- A, A' 各互相獨立表示具有 1-10 個 C 原子之未分枝或分枝狀烷基 ,

其中 1-7 個 H 原子可被 OH 、 F 、 Cl 及 / 或 Br 置換 ,

及 / 或其中一或兩個 CH_2 基團可被 O 、 S 、

SO、SO₂及/或CH=CH基團置換，

或

具有3-7個C原子之環狀烷基，

Hal 表示F, Cl, Br或I，

m 表示1, 2, 3或4，

n 表示0, 1, 2, 3或4，

p 表示1, 2, 3, 4或5，

且若R³係結合至E'，及R^{3'}係結合至E''，

則R³與R^{3'}一起亦表示CH=CH-CH=CH，

以及其藥學上可使用衍生物、溶劑合物、鹽、互變異構物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物。

2. 如請求項1之化合物，其中

A, A' 各互相獨立表示具有1-10個C原子之未分枝或分枝狀烷基，

其中1-7個H原子可被OH、F及/或Cl置換，

以及其藥學上可使用衍生物、溶劑合物、鹽、互變異構物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物。

3. 如請求項1-2中一或多項之化合物，其中

Het 表示具有1至3個N、O及/或S原子之單-或雙環狀飽和、不飽和或芳族雜環，其係為未經取代，或可被A、吡啶基及/或=O(羰基氧)單-、二-或三取代，

以及其藥學上可使用衍生物、溶劑合物、鹽、互變異構物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物。

4. 如請求項 1-3 中一或多項之化合物，其中

Het 表示六氫吡啶基、四氫吡咯基、嗎福啉-4-基、六氫吡啶基、1,3-四氫嘧啶-3-基、四氫咪唑基、嘧啶基、嘧二唑基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、1-氮雙環并[2.2.2]辛-3-基、嗒咭基、二氮嗒咭基或吡啶基，

其中此等基團亦可被 A、吡啶基及 / 或 =O (羰基氧) 單-或二-取代，

以及其藥學上可使用衍生物、溶劑合物、鹽、互變異構物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物。

5. 如請求項 1-4 中一或多項之化合物，其中

E 表示 C 或 N，

E', E'', E''' 表示 C，

以及其藥學上可使用衍生物、溶劑合物、鹽、互變異構物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物。

6. 如請求項 1-5 中一或多項之化合物，其中

R⁶ 表示 H、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基或第三-丁基，

以及其藥學上可使用衍生物、溶劑合物、鹽、互變異構物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物。

7. 如請求項 1-6 中一或多項之化合物，其中

E 表示 C 或 N，

E', E'', E''' 表示 C，

R¹, R² 各互相獨立表示 H 或 A，

- R^3 表示 H 、 $(CH_2)_n CONH_2$ 、 $(CH_2)_n CONHA$ 、 $(CH_2)_n CONAA'$ 、 A 、 COA 、 OH 、 OA 、 $CONH(CH_2)_m NH_2$ 、 $CONH(CH_2)_m NHA$ 、 $CONH(CH_2)_m NAA'$ 、 $CO(CH_2)_m NH_2$ 、 $CO(CH_2)_m NHA$ 、 $CO(CH_2)_m NAA'$ 、 $CO(CH_2)_m Het$ 、 $CH(OH)A$ 、 CN 、 Het 、 Hal 、 $CONH(CH_2)_m NA-COOA$ 、 $SO_2 A$ 、 $NH(CH_2)_m NH_2$ 、 $NH(CH_2)_m NHA$ 、 $NH(CH_2)_m NAA'$ 、 $(CH_2)_n COOH$ 、 $(CH_2)_n COOA$ 、 $O(CH_2)_m NH_2$ 、 $O(CH_2)_m NHA$ 、 $O(CH_2)_m NAA'$ 、 $OHet$ 、 $N=CH-NAA'$ 、 $N=CH-NHA$ 、 $N=CH-NH_2$ 、 $O(CH_2)_m Het$ 、 $SO_2(CH_2)_m OH$ 、 $O(CH_2)_m OH$ 或 $O(CH_2)_m OA$ ，
- $R^{3'}$ 表示 H 或 Hal ，
- R^4 表示 Het^1 、 NO_2 、 $NHCOA$ 、 $NHCOOR^5$ 、 $NHCONHR^5$ 或 $NHCOCONHR^5$ ，
- $R^{4'}$ 表示 H 或 Hal ，
- R^4 與 $R^{4'}$ 一起亦表示 $NHCONH$ ，
- R^5 表示 A 、 $(CH_2)_m NH_2$ 、 $(CH_2)_m NHA$ 、 $(CH_2)_m NAA'$ 或 $(CH_2)_m Het$ ，
- Het 表示六氫吡啶基、四氫吡咯基、嗎福啉-4-基、六氫吡嗪基、1,3-四氫嘔唑-3-基、四氫咪唑基、嘔唑基、嘔二唑基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、1-氮雙環并[2.2.2]辛-3-基、嗒吡基二氮嗒吡基或吡唑基，
- 其中此等基團亦可被 A 、吡啶基及 / 或 $=O$ (羰

基氧)單-或二-取代，

Het¹

表示 2- 或 3-呋喃基、2- 或 3-噻吩基、1-, 2- 或 3-吡咯基、1-, 2-, 4- 或 5-咪唑基、1-, 3-, 4- 或 5-吡唑基、2-, 4- 或 5-噁唑基、3-, 4- 或 5-異噁唑基、2-, 4- 或 5-噻唑基、3-, 4- 或 5-異噻唑基、2-, 3- 或 4-吡啶基、2-, 4-, 5- 或 6-嘧啶基、1,2,3-三唑-1-, -4- 或 -5-基、1,2,4-三唑-1-, -3- 或 -5-基、1- 或 5-四唑基、1,2,3-噁二唑-4- 或 -5-基、1,2,4-噁二唑-3- 或 -5-基、1,3,4-噻二唑-2- 或 -5-基、1,2,4-噻二唑-3- 或 -5-基、1,2,3-噻二唑-4- 或 -5-基、3- 或 4-嗒咩基或吡咩基，其每一個係為未經取代，或被 A、 $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NHA}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NAA}'$ 、Het、OHet、 $\text{N}=\text{CH}-\text{NAA}'$ 、 $\text{N}=\text{CH}-\text{NHA}$ 、 $\text{N}=\text{CH}-\text{NH}_2$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ 、 $\text{OCH}(\text{Aa})\text{CH}_2\text{Het}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NHA}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{COHet}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{CONAA}'$ 、 $\text{OCH}_2\text{C}(\text{AA}')\text{CH}_2\text{NAA}'$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{A})\text{CH}_2\text{NAA}'$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 及 / 或 $\text{CONH}(\text{CH}_2)_m\text{NAA}'$ 單-或二-取代，

A, A'

各互相獨立表示具有 1-10 個 C 原子之未分枝或分枝狀烷基，

其中 1-7 個 H 原子可被 OH、F 及 / 或 Cl 置換，

Hal

表示 F, Cl, Br 或 I，

m

表示 1, 2, 3 或 4，

n

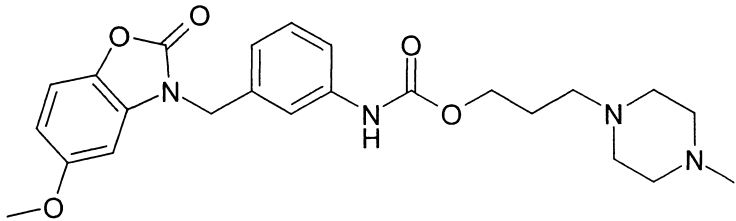
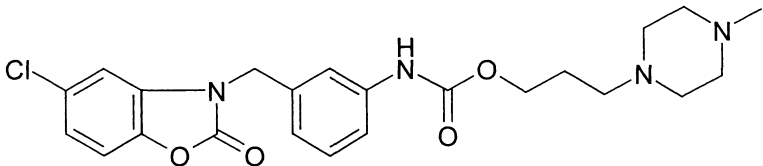
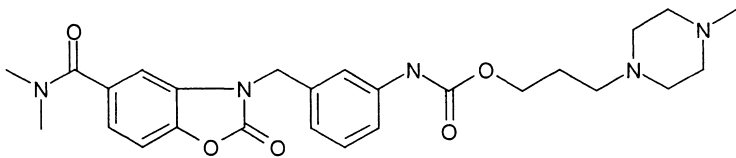
表示 0, 1, 2, 3 或 4，

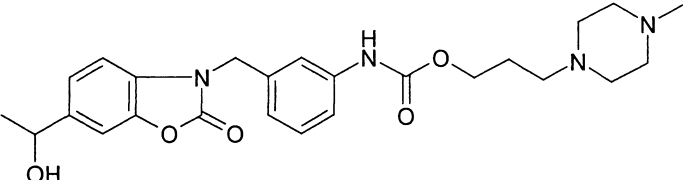
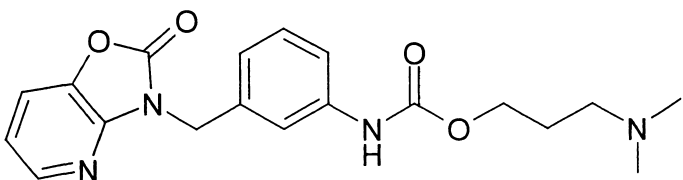
且若 R^3 係結合至 E' ，及 $R^{3'}$ 係結合至 E'' ，

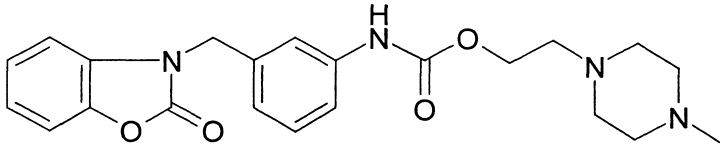
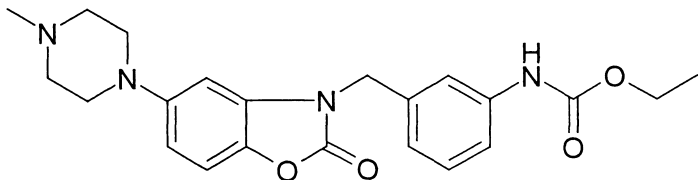
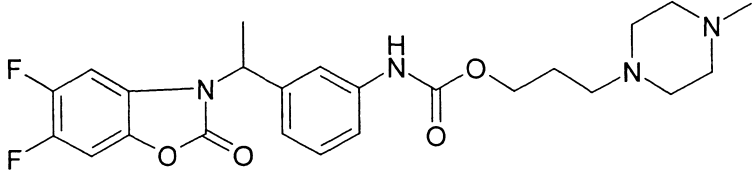
則 R^3 與 $R^{3'}$ 一起亦表示 $CH=CH-CH=CH$ ，

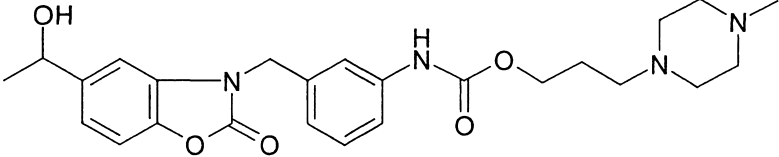
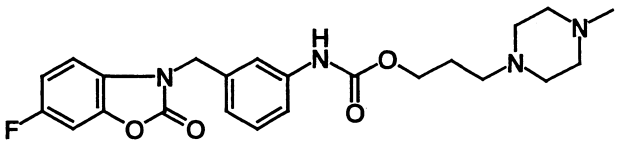
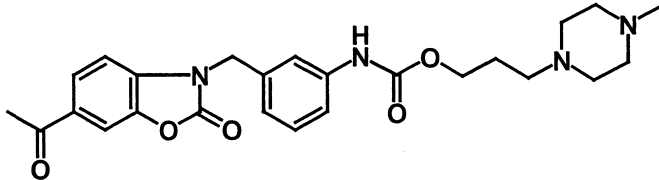
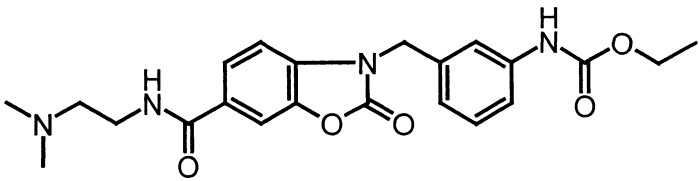
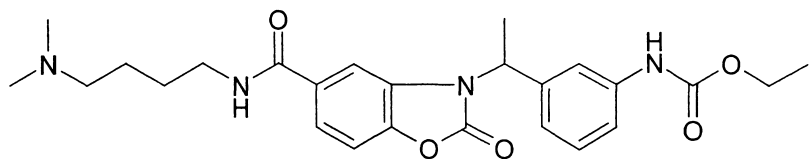
以及其藥學上可使用衍生物、溶劑合物、鹽、互變異構物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物。

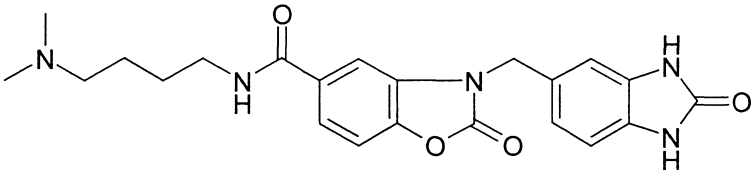
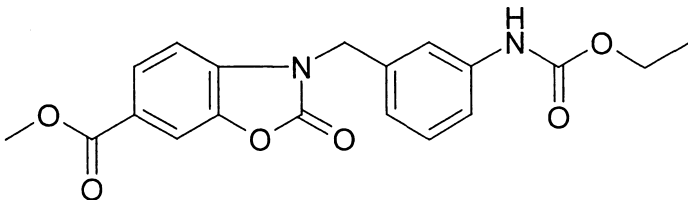
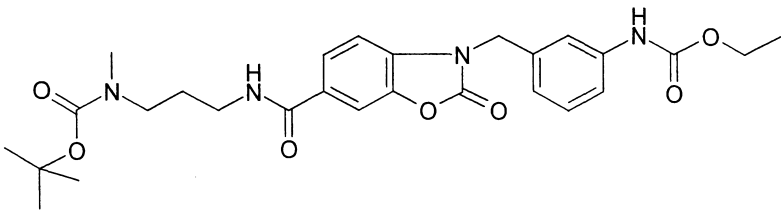
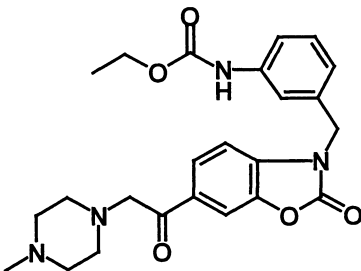
8. 如請求項 1 之化合物，其係選自以下組群

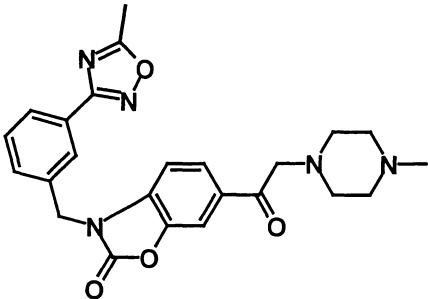
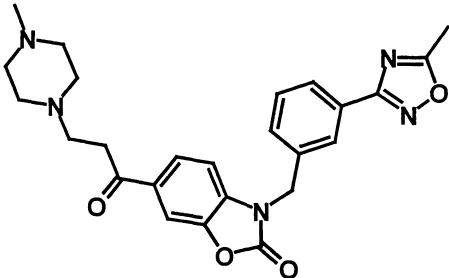
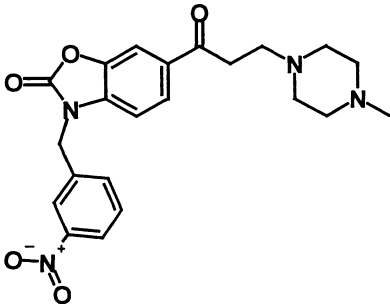
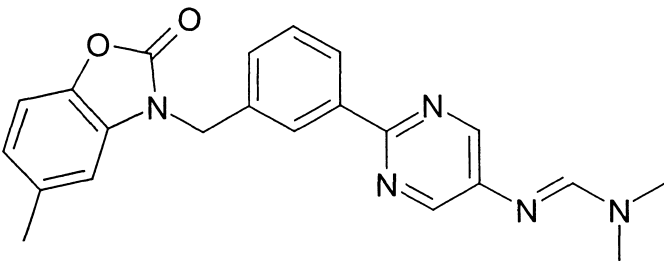
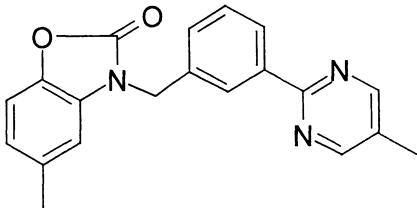
編號	結構及 / 或名稱
"A1"	<p>[3-(5-甲氧基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基] 胺基甲酸 3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙酯</p> 
"B1"	<p>[3-(5-甲基-2-酮基呋唑[4,5-b]吡啶-3-基甲基)苯基] 胺基甲酸 3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙酯</p>
"A2"	<p>[3-(5-氯基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)-苯基] 胺基甲酸 3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙酯</p> 
"A3"	<p>[3-(5-二甲基胺甲醯基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基) 苯基]胺基甲酸 3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙酯</p> 
"A4"	<p>[3-(5-二甲基胺甲醯基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基) 苯基]胺基甲酸 3-六氫吡啶-1-基丙酯</p>
"A5"	<p>[3-(5-丙基胺甲醯基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基) 苯基]胺基甲酸 3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙酯</p>

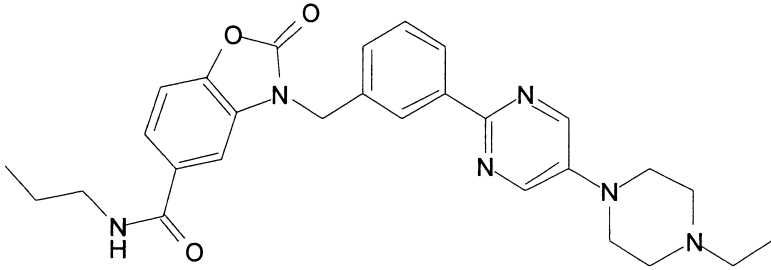
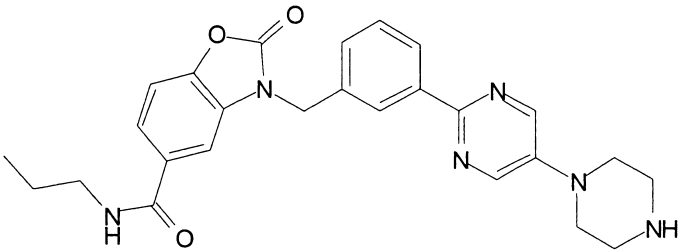
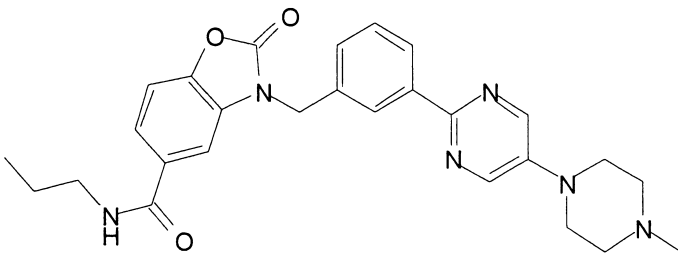
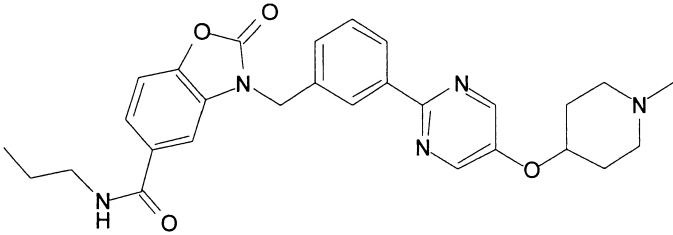
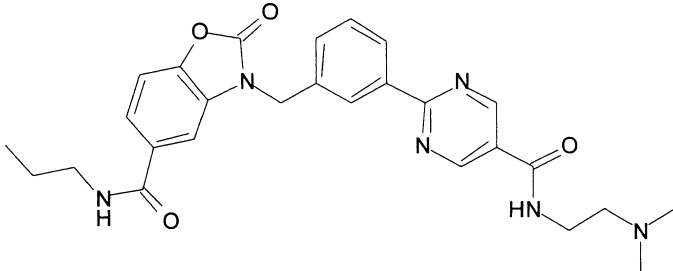
"A6"	[3-(6-氯基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)-苯基] 胺基甲酸3-(4-甲基六氢吡啶-1-基)丙酯
"A7"	[3-(5-甲基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)-苯基] 胺基甲酸3-(4-甲基六氢吡啶-1-基)丙酯
"A8"	[3-(5-乙醯基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)-苯基] 胺基甲酸3-(4-甲基六氢吡啶-1-基)丙酯
"A9"	{3-[6-(1-羥乙基)-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基]苯基} 胺基甲酸3-(4-甲基六氢吡啶-1-基)丙酯
	
"A10"	[3-(5-丙基胺甲醯基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)- 苯基]胺基甲酸3-六氢吡啶-1-基丙酯
"A11"	[3-(2-酮基呋唑[4,5-b]吡啶-3-基甲基)苯基]- 胺基甲酸3-二甲胺基丙酯
	
"A12"	[3-(5-二甲基胺甲醯基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基) 苯基]胺基甲酸3-二甲胺基丙酯
"A13"	[3-(5-丙基胺甲醯基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基) 苯基]胺基甲酸3-二甲胺基丙酯
"A14"	[3-(6-甲氧羰基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基] 胺基甲酸3-二甲胺基丙酯
"A15"	[3-(5-甲氧羰基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基] 胺基甲酸3-二甲胺基丙酯
"A16"	[3-(2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基]胺基甲酸3- 二甲胺基丙酯

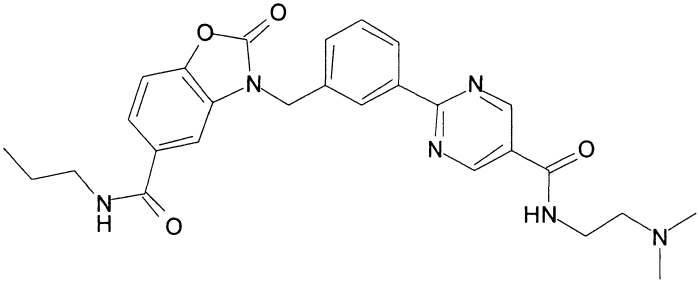
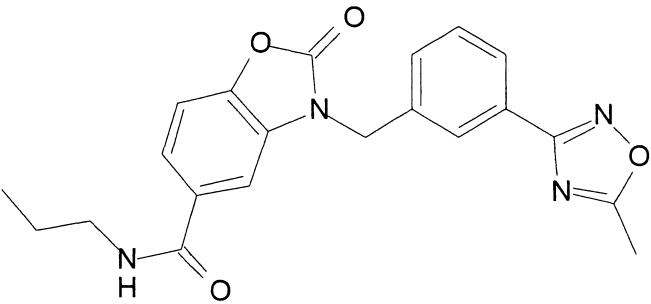
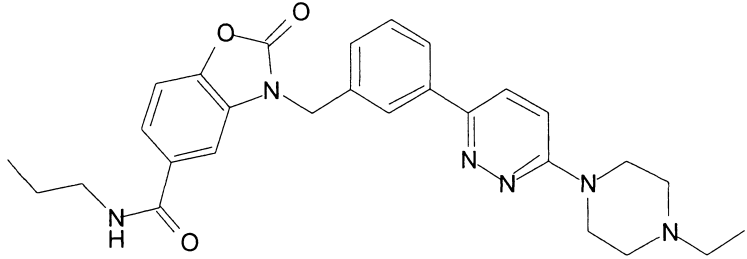
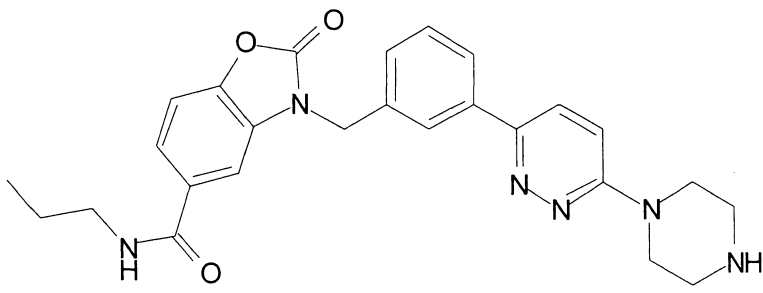
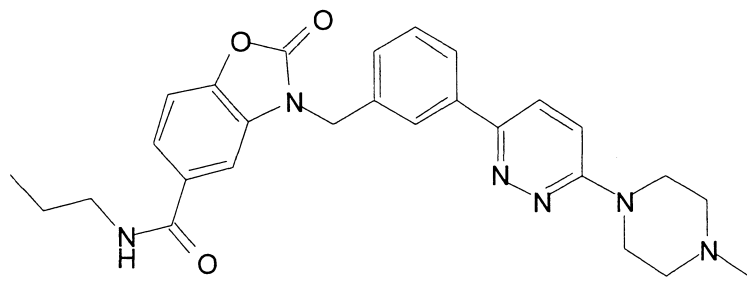
"A17"	<p>[3-(2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基]- 胺基甲酸 2-(4-甲基六氢吡啶-1-基)乙酯</p> 
"A18"	<p>[3-(2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基]- 胺基甲酸 3-(4-甲基六氢吡啶-1-基)丙酯</p>
"A19"	<p>[3-(5,6-二氟-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基] 胺基甲酸 3-(4-甲基六氢吡啶-1-基)丙酯</p>
"A20"	<p>[3-(6-甲氧基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基] 胺基甲酸 3-(4-甲基六氢吡啶-1-基)丙酯</p>
"A21"	<p>[3-(6-甲基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)-苯基] 胺基甲酸 3-(4-甲基六氢吡啶-1-基)丙酯</p>
"A22"	<p>[3-(6-乙醯基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)-苯基] 胺基甲酸 3-(4-甲基六氢吡啶-1-基)丙酯</p>
"A23"	<p>{3-[5-(4-甲基六氢吡啶-1-基)-2-酮基苯并呋唑-3- 基甲基]苯基}-胺基甲酸乙酯</p> 
"A24"	<p>[3-(5-氟基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)-苯基] 胺基甲酸 3-(4-甲基六氢吡啶-1-基)丙酯</p>
"A25"	<p>[3-(5-乙基磺醯基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基] 胺基甲酸 3-(4-甲基六氢吡啶-1-基)丙酯</p>
"A26"	<p>{3-[1-(5,6-二氟-2-酮基苯并呋唑-3-基)-乙基]苯基} 胺基甲酸 3-(4-甲基六氢吡啶-1-基)丙酯</p> 
"A27"	<p>{3-[1-(5,6-二氟-2-酮基苯并呋唑-3-基)-乙基]苯基} 胺基甲酸 2-(4-甲基六氢吡啶-1-基)乙酯</p>

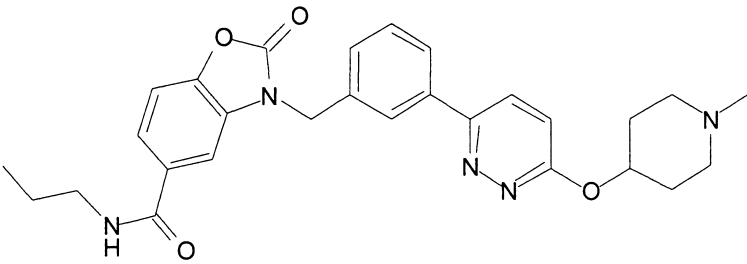
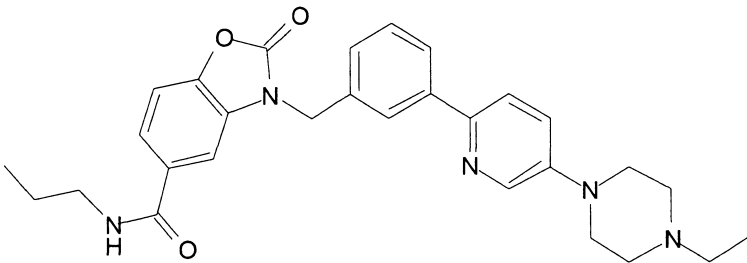
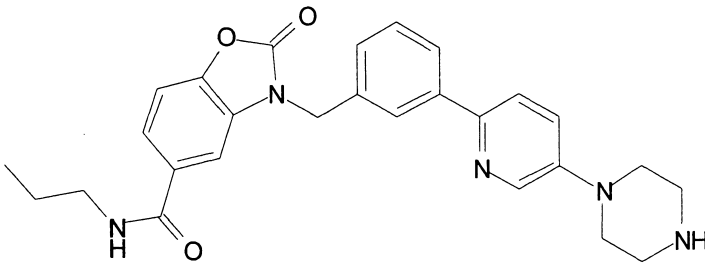
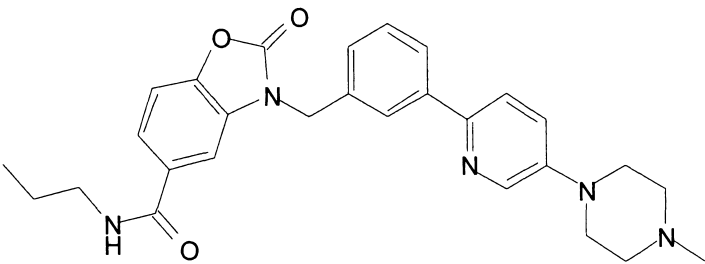
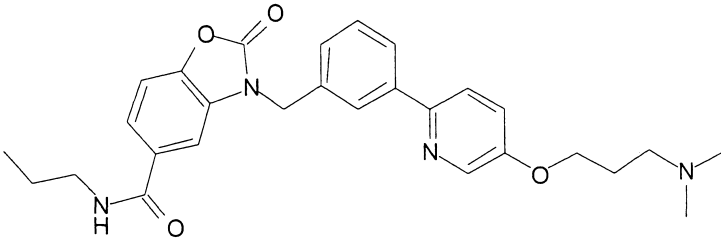
"A28"	<p>{3-[5-(1-羥乙基)-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基]苯基}胺基甲酸3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙酯</p> 
"A28a"	
"A28b"	
"A29"	<p>{3-[6-(2-二甲胺基乙基胺甲醯基)-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基]-苯基}胺基甲酸乙酯</p> 
"A30"	<p>{3-[5-(2-二甲胺基乙基胺甲醯基)-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基]-苯基}胺基甲酸乙酯</p>
"A31"	<p>{3-[5-(3-二甲胺基丙基胺甲醯基)-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基]苯基}胺基甲酸乙酯</p>
"A32"	<p>(3-{1-[5-(4-二甲胺基丁基胺甲醯基)-2-酮基苯并呋唑-3-基]-乙基}苯基)胺基甲酸乙酯</p> 
"A33"	<p>(3-{1-[5-(2-二甲胺基乙基胺甲醯基)-2-酮基苯并呋唑-3-基]-乙基}苯基)胺基甲酸乙酯</p>

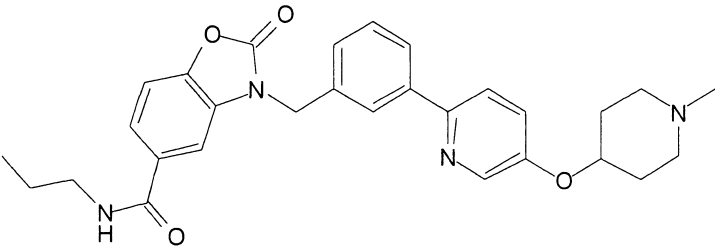
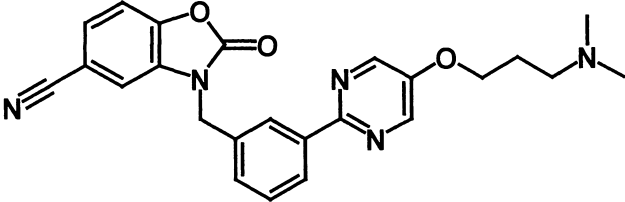
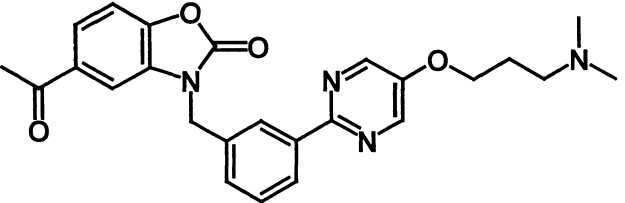
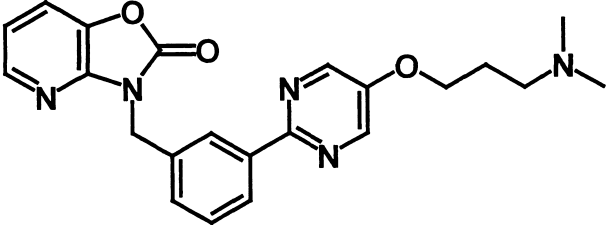
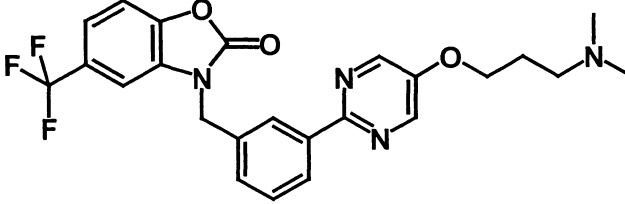
"A34"	<p>N-(4-二甲胺基丁基)-2-酮基-3-(2-酮基-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基甲基)-2,3-二氢苯并呋唑-5-羧酰胺</p> 
"A35"	<p>N-(2-二甲胺基乙基)-2-酮基-3-(2-酮基-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基甲基)-2,3-二氢苯并呋唑-5-羧酰胺</p>
"A36"	<p>(3-{1-[5-(3-二甲胺基丙基胺甲酰基)-2-酮基苯并呋唑-3-基]-乙基}苯基)胺基甲酸乙酯</p>
"A37"	<p>3-(3-乙氧羰基胺基苄基)-2-酮基-2,3-二氢苯并呋唑-6-羧酸甲酯</p> 
"A38"	<p>{3-[6-(3-甲胺基丙基胺甲酰基)-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基]-苯基}胺基甲酸乙酯</p>
"A39"	<p>{3-[6-(3-二甲胺基丙基胺甲酰基)-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基]苯基}胺基甲酸乙酯</p>
"A40"	<p>(3-{6-[3-(第三-丁氧羰基甲胺基)丙基胺甲酰基]-2-酮基-苯并呋唑-3-基甲基}苯基)胺基甲酸乙酯</p> 
"A41"	

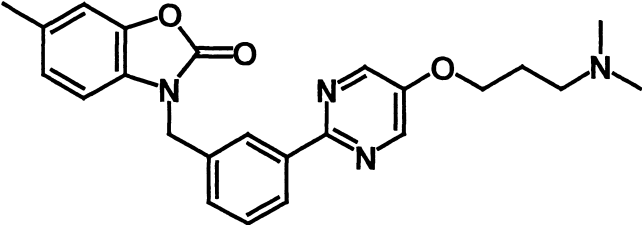
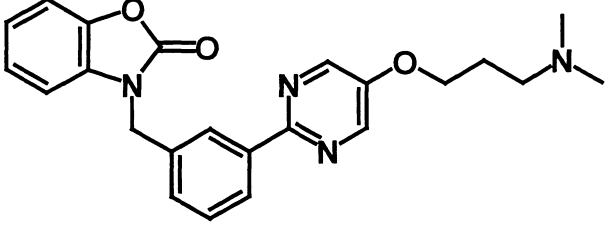
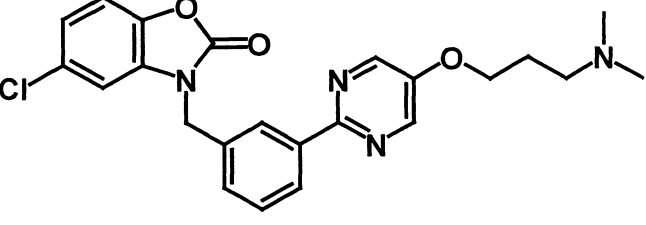
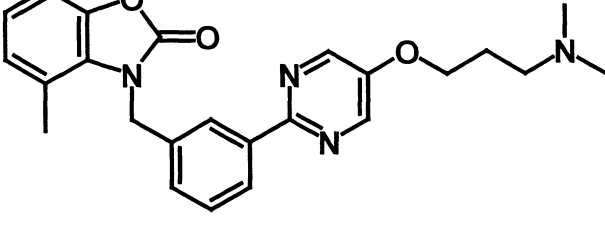
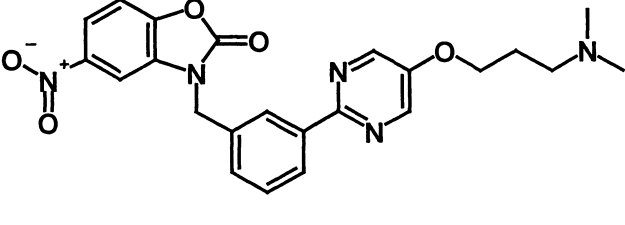
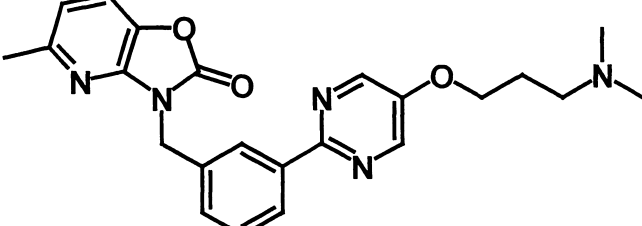
"A42"	
"A43"	
"A43a"	
"A44"	
"A45"	

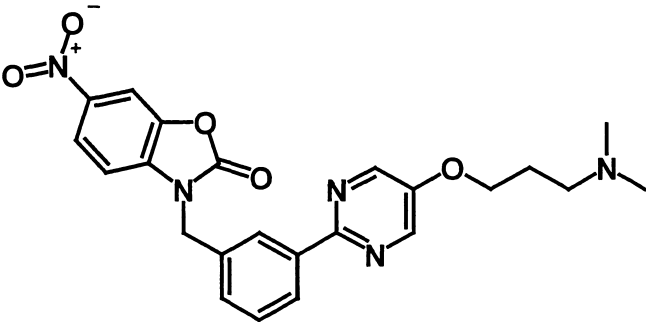
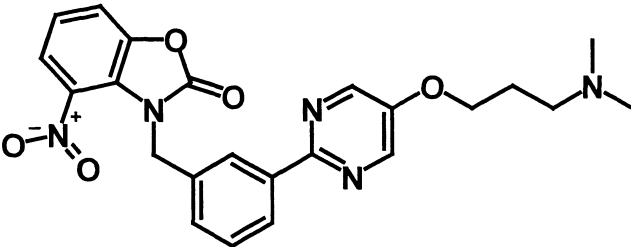
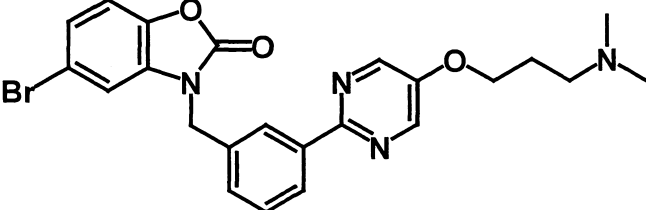
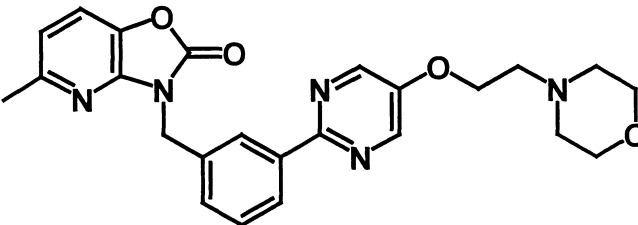
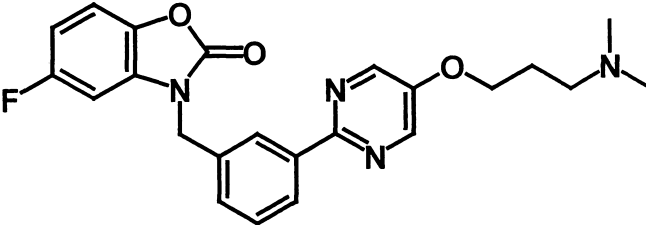
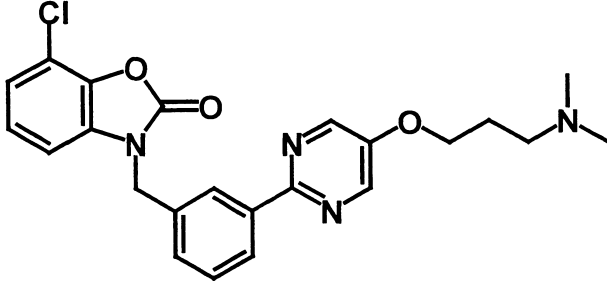
"A46"	
"A47"	
"A48"	
"A49"	正-丙基-3-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基] 苄基}-2-酮基-2,3-二氢苯并呋唑-5-羧酰胺
"A50"	
"A51"	

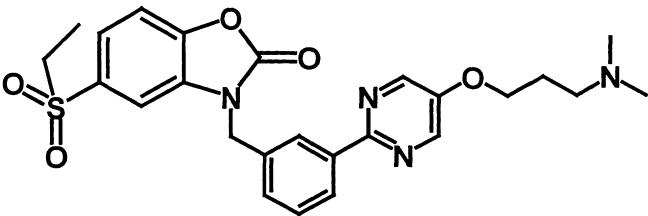
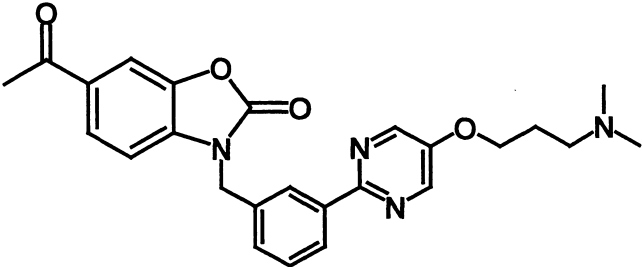
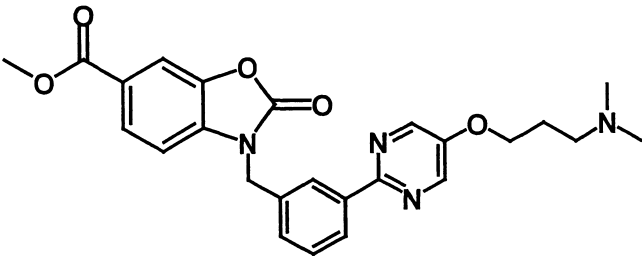
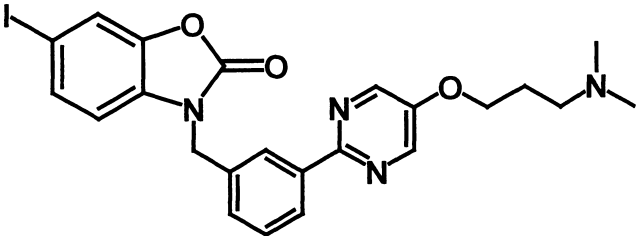
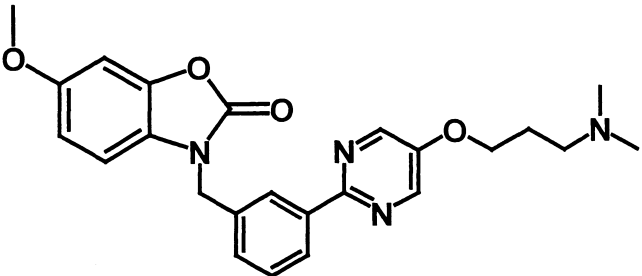
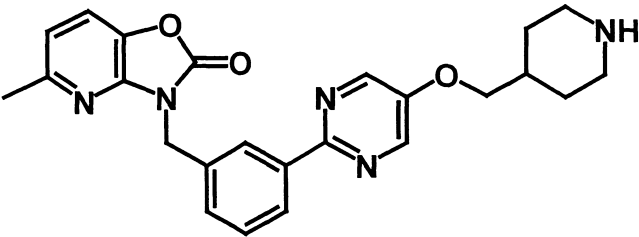
"A52"	
"A53"	
"A54"	正-丙基-3-{3-[6-(3-二甲氨基丙氧基)嗒咩-3-基]苄基}-2-酮基-2,3-二氢苯并呿唑-5-羧醯胺
"A55"	
"A56"	
"A57"	

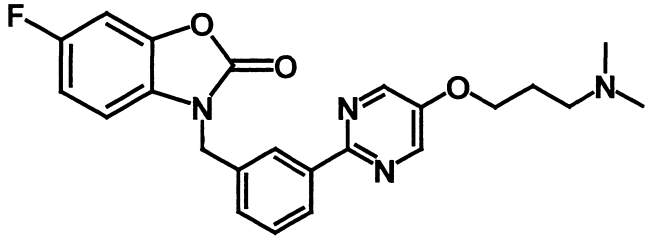
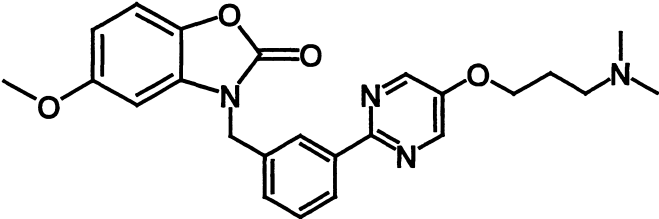
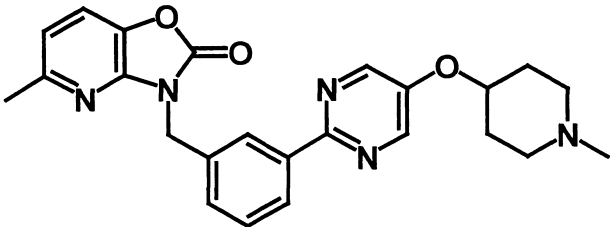
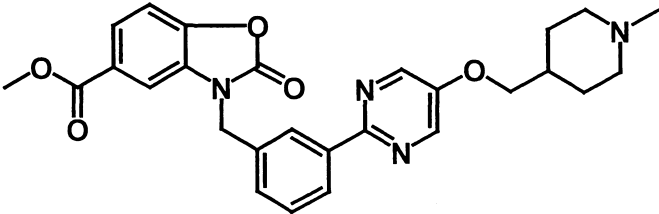
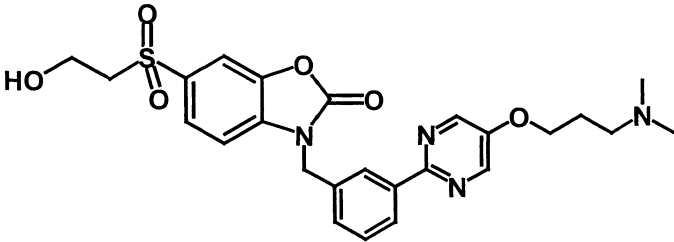
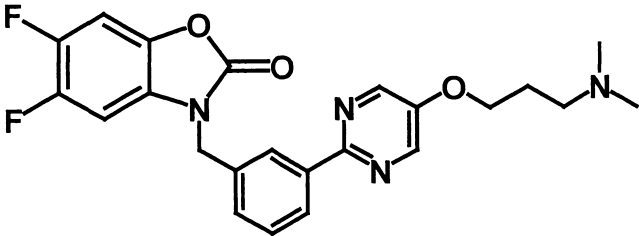
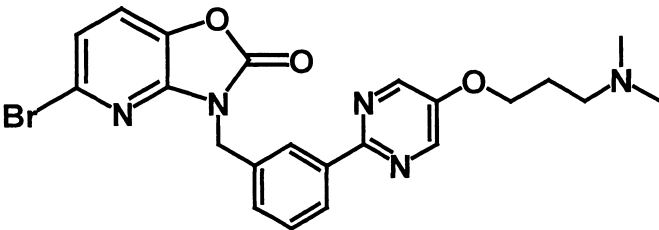
"A58"	 <chem>CCCN(C(=O)c1ccc2c(c1)OCO2N(C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4OC5CCN(C)CC5)C)CC</chem>
"A59"	 <chem>CCCN(C(=O)c1ccc2c(c1)OCO2N(C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4N(CCN)CC)C)CC</chem>
"A60"	 <chem>CCCN(C(=O)c1ccc2c(c1)OCO2N(C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4NCCCN)C)CC</chem>
"A61"	 <chem>CCCN(C(=O)c1ccc2c(c1)OCO2N(C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4N(C)CCCN)C)CC</chem>
"A62"	 <chem>CCCN(C(=O)c1ccc2c(c1)OCO2N(C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4OCCCN(C)C)C)CC</chem>

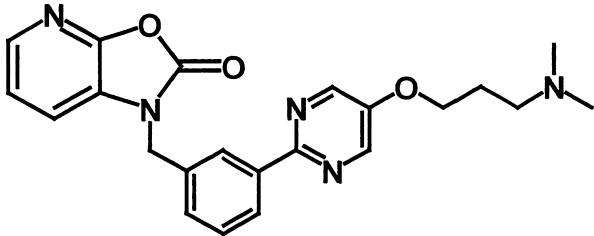
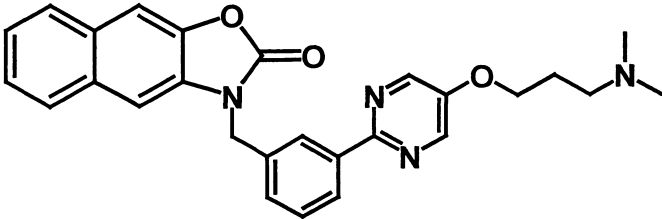
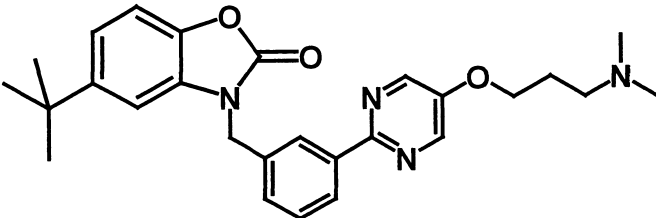
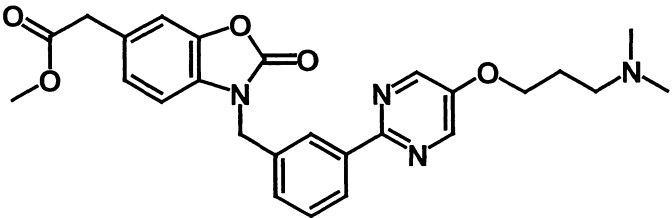
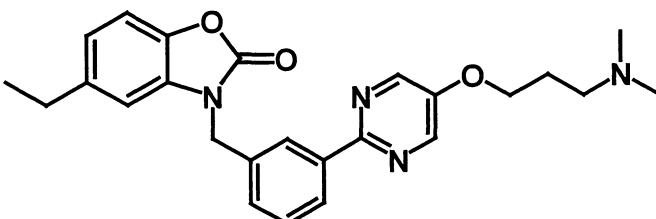
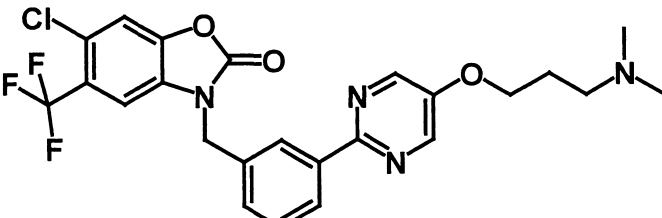
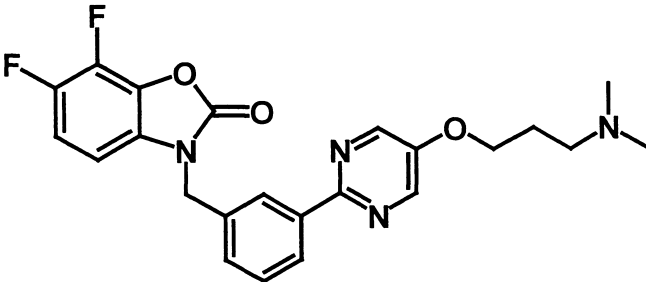
"A63"	
"A64"	3-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2-酮基-2,3-二氢苯并呋唑-5-羧酸甲酯
"A65"	
"A66"	
"A67"	
"A68"	
"A69"	

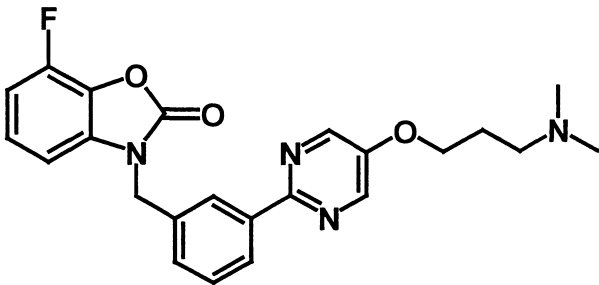
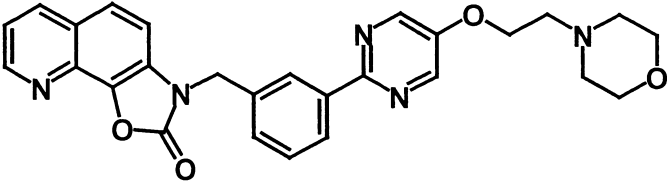
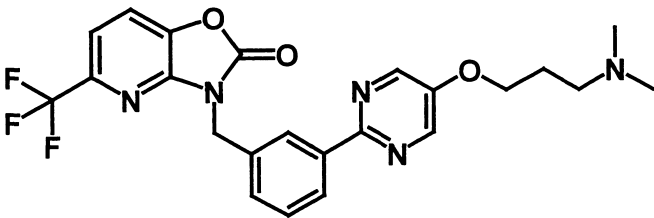
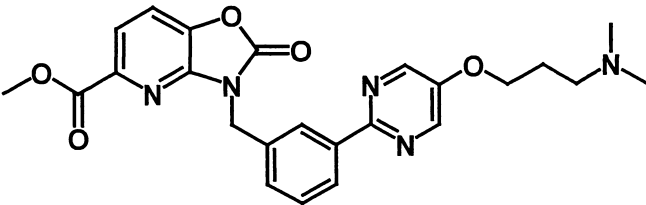
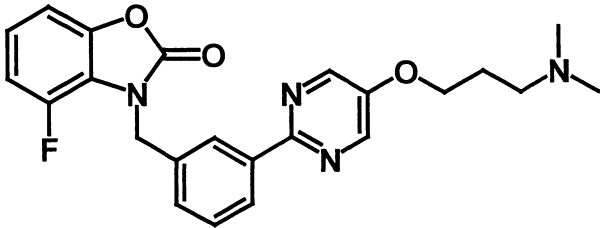
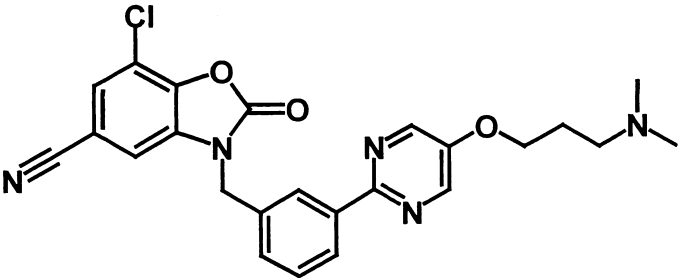
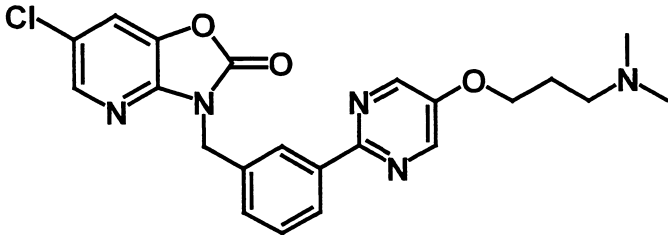
"A70"	
"A71"	
"A72"	
"A73"	
"A74"	
"A75"	

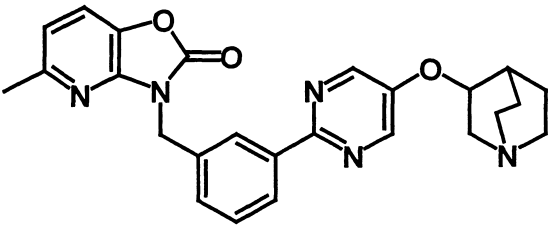
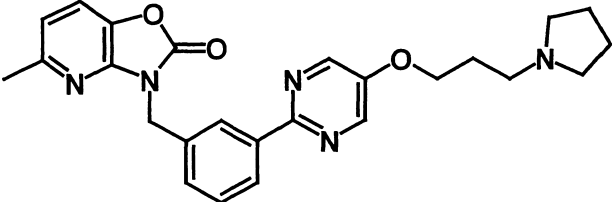
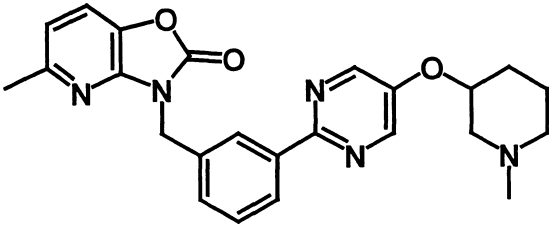
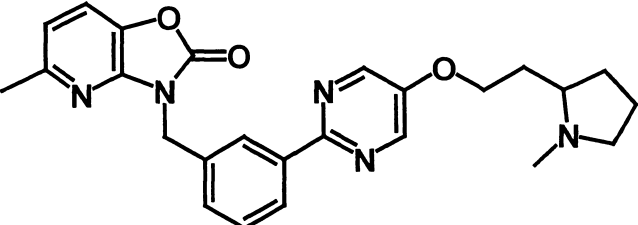
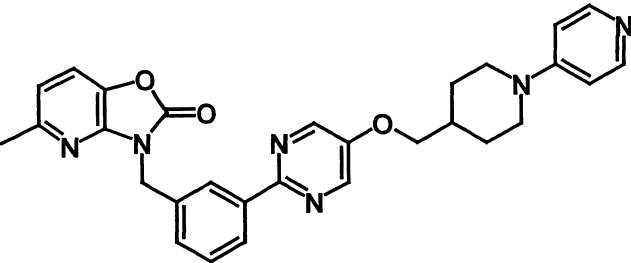
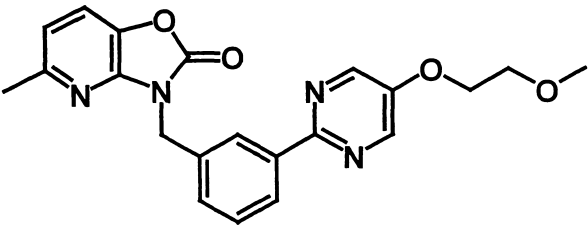
"A76"	
"A77"	
"A78"	
"A79"	
"A80"	
"A81"	

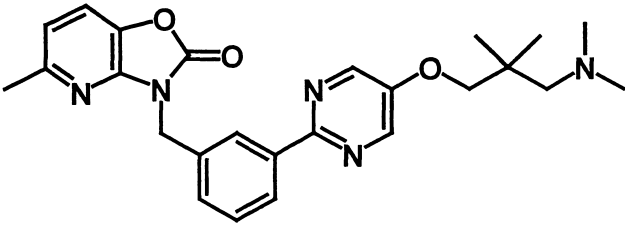
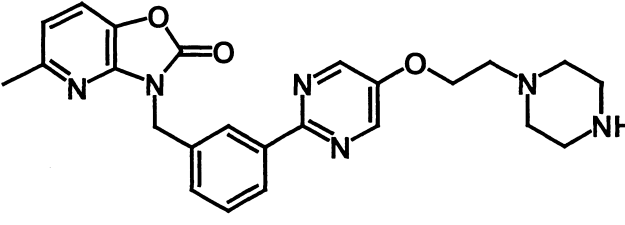
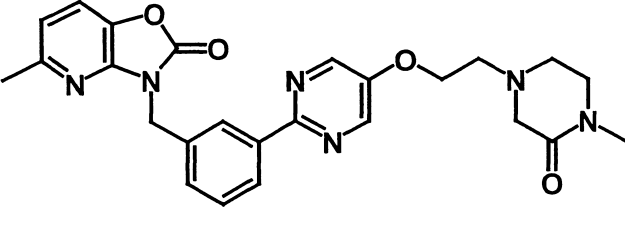
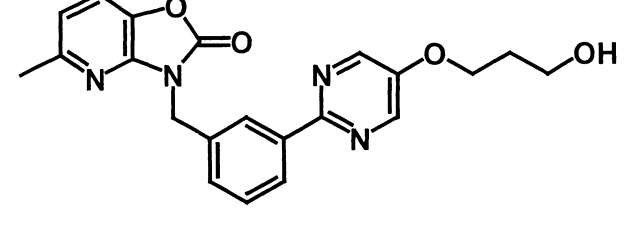
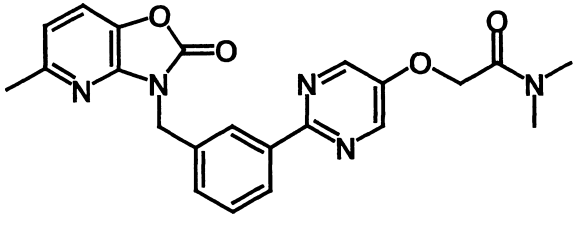
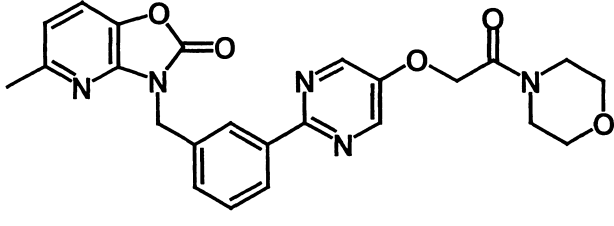
"A82"	
"A83"	
"A84"	
"A85"	
"A86"	
"A87"	

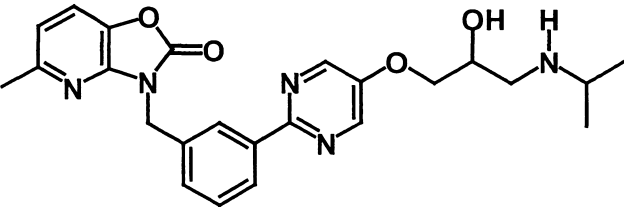
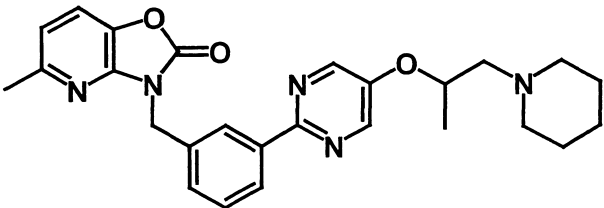
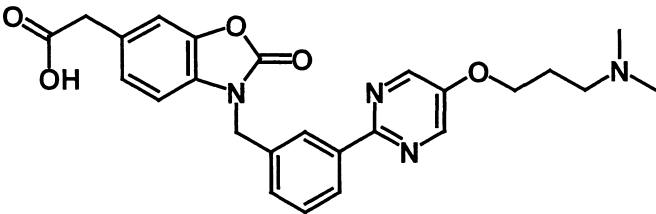
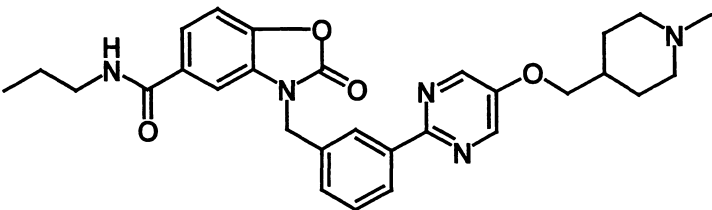
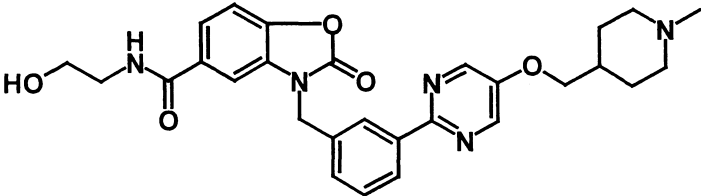
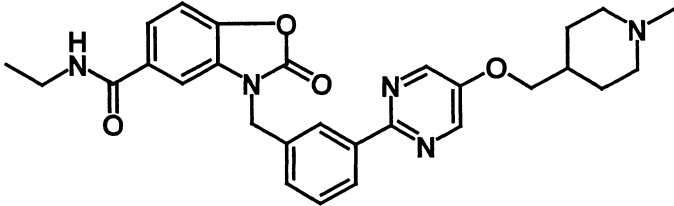
"A88"	
"A89"	
"A90"	
"A91"	
"A92"	
"A93"	
"A94"	

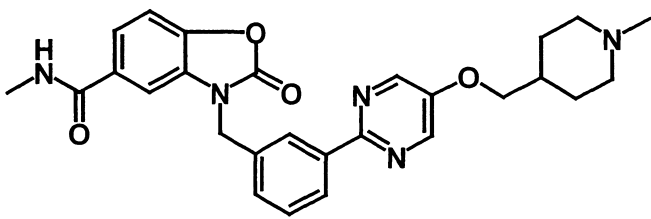
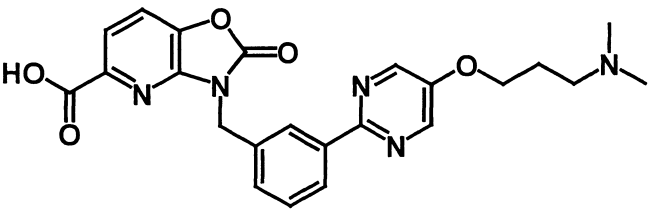
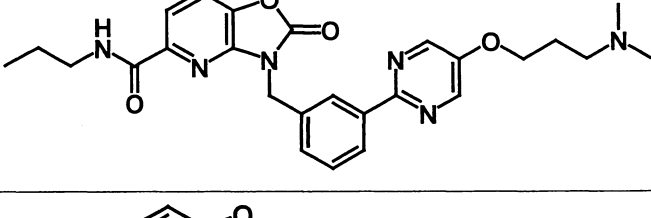
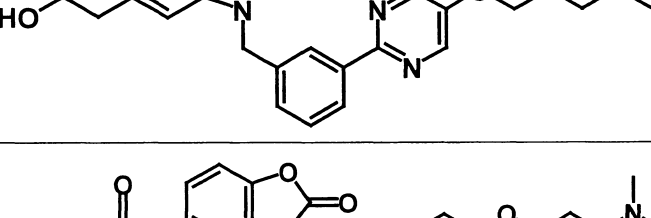
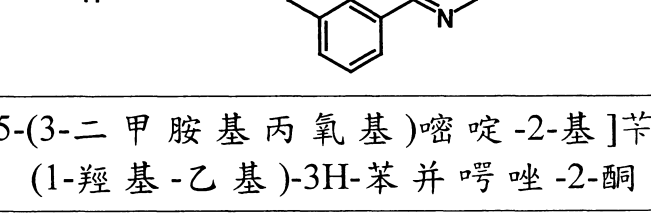
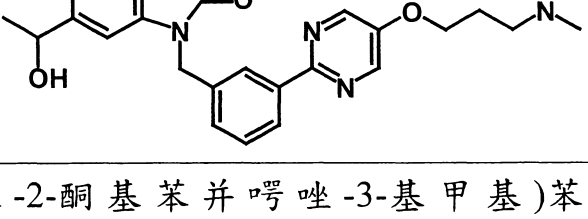
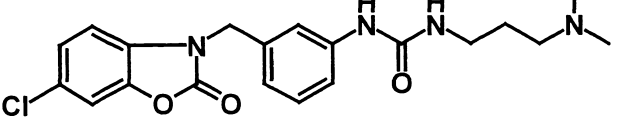
"A95"	
"A96"	
"A97"	
"A98"	
"A99"	
"A100"	
"A101"	

"A102"	
"A103"	
"A104"	
"A105"	
"A106"	
"A107"	
"A108"	

"A109"	3-{3-[5-(2-二甲氨基乙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-5-甲基-3H-嘧唑并[4,5-b]吡啶-2-酮
"A110"	
"A111"	
"A112"	
"A113"	
"A114"	
"A115"	

"A116"	
"A117"	
"A118"	
"A119"	
"A120"	3-{3-[5-(2,3-二羟基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-5-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮
"A121"	
"A122"	

"A123"	
"A124"	
"A125"	5-甲基-3-{3-[5-(4-甲基六氢吡啶-1-基)嘧啶-2-基]苄基}-3H-𫟓唑并[4,5-b]吡啶-2-酮
"A126"	5-甲基-3-{3-[5-(4-甲基六氢吡啶-1-基)嘧啶-2-基]苄基}-3H-𫟓唑并[4,5-b]吡啶-2-酮
"A127"	
"A128"	
"A129"	
"A130"	

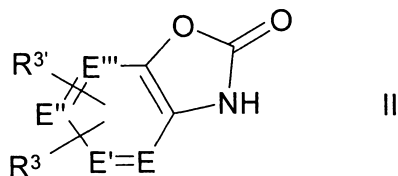
"A131"	
"A132"	
"A133"	
"A134"	
"A135"	
"A136"	3-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(1-羟基-乙基)-3H-苯并呋唑-2-酮
"A137"	
"A138"	N-[3-(6-氯基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基]乙酰胺
"A139"	1-[3-(6-氯基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基]-3-[3-(4-甲基-六氢吡啶-1-基)丙基]脲
"A140"	

"A141"	N-[3-(6-氯基-2-酮基苯并呋唑-3-基甲基)苯基]- N'-(2-二甲胺基-乙基)草醯胺
"A142"	N-(4-二甲胺基丁基)-2-[3-(5-甲基-2-酮基呋唑[4,5-b] 吡啶-3-基甲基)苯基]嘧啶-5-羧醯胺
"A143"	5-甲基-3-[3-(3-甲基-6-酮基-6H-噻吡-1-基)苄基]-3H- 呋唑并[4,5-b]吡啶-2-酮
"A144"	5-甲基-3-[3-(5-甲基吡啶-2-基)苄基]-3H- 呋唑并[4,5-b]吡啶-2-酮
"A145"	5-甲基-3-(3-嘧啶-5-基苄基)-3H-呋唑并[4,5-b]吡啶-2-酮
"A146"	5-甲基-3-[3-(4-六氫吡吡-1-基嘧啶-2-基)苄基]-3H- 呋唑并[4,5-b]吡啶-2-酮
"A147"	5-甲基-3-{3-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基] 苄基}-3H-呋唑并[4,5-b]吡啶-2-酮
"A148"	3-{3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}- 5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3H-呋唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

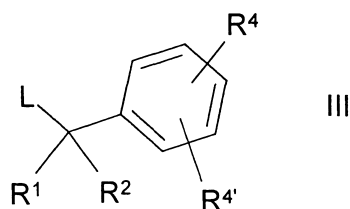
以及其藥學上可使用衍生物、溶劑合物、鹽、互變異構物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物。

9. 一種製備如請求項1-8中任一項之式I化合物以及其藥學上可使用衍生物、鹽、溶劑合物、互變異構物及立體異構物之方法，其特徵在於

a) 使式II化合物



其中E, E', E'', E'', R³及R^{3'}均具有請求項1中所指示之意義，與式III化合物反應



其中 R^1 , R^2 , R^4 及 $R^{4'}$ 均具有請求項 1 中所指示之意義，且 L 表示 Cl 、 Br 、 I ，或自由態或經反應性官能基改質之 OH 基團，

或

b) 使基團 R^3 及 / 或 R^4 轉化成另一種基團 R^3 及 / 或 R^4 ，其方式是

i) 使胺基醃化，

ii) 使羧基轉化成醃胺，

及 / 或

使式 I 之鹼或酸轉化成其鹽之一。

10. 一種藥劑，其包含至少一種如請求項 1-8 中任一項之式 I 化合物及 / 或其藥學上可使用之衍生物、鹽、溶劑合物、互變異構物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物，以及視情況選用之賦形劑及 / 或佐劑。

11. 一種如請求項 1-8 中任一項之化合物以及其藥學上可使用之衍生物、鹽、溶劑合物、互變異構物及立體異構物且包括其呈所有比例之混合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療其中激酶訊息轉導之抑制、調節及 / 或調制係扮演一項角色之疾病。

12. 如請求項 11 之根據請求項 1-8 中任一項之化合物以及其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物及立體異構物且包括其呈所有比例之混合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療會藉由如請求項 1-8 中任一項之化合物抑制酪胺酸激酶所影響之疾病。

13. 如請求項 11 之藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療會藉由如請求項 1-10 中任一項之化合物抑制 Met 激酶所影響之疾病。
14. 如請求項 12 或 13 之用途，其中欲被治療之疾病為固態腫瘤。
15. 如請求項 14 之用途，其中固態腫瘤係來自鱗狀上皮、膀胱、胃、腎臟、頭部與頸部、食道、子宮頸、甲狀腺、腸、肝臟、腦部、前列腺、泌尿生殖道、淋巴系統、胃、喉及 / 或肺臟之腫瘤組群。
16. 如請求項 14 之用途，其中固態腫瘤係來自單核血球白血病、肺臟腺癌、小細胞肺癌、胰癌、神經膠質母細胞瘤及乳癌之組群。
17. 如請求項 14 之用途，其中固態腫瘤係來自肺臟腺癌、小細胞肺癌、胰癌、神經膠質母細胞瘤、結腸癌及乳癌之組群。
18. 如請求項 12 或 13 之用途，其中欲被治療之疾病為血液與免疫系統之腫瘤。
19. 如請求項 18 之用途，其中腫瘤係來自急性髓樣白血病、慢性髓樣白血病、急性淋巴白血病及 / 或慢性淋巴白血病之組群。
20. 一種藥劑，其包含至少一種如請求項 1 至 8 中一或多項之式 I 化合物及 / 或其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物，以及至少一種其他藥劑活性成份。
21. 一種套組(套件)，其包含以下之個別包裝

- (a) 有效量之如請求項1至8中一或多項之式I化合物及/
或其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物、鹽及立體異構
物，包括其呈所有比例之混合物，
與
- (b) 有效量之其他藥劑活性成份。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

