

(由本局填寫)

承辦人代碼：

A6

大類：

B6

IPC分類：

本案已向：

美 國 (地 區)	申請專利，申請日期：	案號：	， <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無主張優先權	
		2000.08.25		60/227,803
		2001.03.23		60/278,455
		2001.08.22	09/935,285	

有關微生物已寄存於： ， 寄存日期： ， 寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (/)

發明領域

本發明一般係有關於經選擇稠合之吡咯並咪唑類，包括其藥學組成物及以其治療疾病之方法。本發明也有關於製造這些稠合之吡咯並咪唑類之中間產物及方法。

發明背景

本發明整篇揭露內容所引述之出版物，其完整內容在此處作為參考資料。

具有生物活性並且在此技藝中一般已知為“稠合之吡咯並咪唑類”之各種合成的小型有機分子已有製備（參見美國專利第 5,475,110 號；第 5,591,855 號；以及第 5,616,724 號）。此外，美國專利第 5,705,511 號揭露具有各種功能性藥學活性的稠合之吡咯並咪唑類化合物。此等稠合之吡咯並咪唑類係經揭露而以各種方式使用之，包括：單獨或聯合神經營養因子及/或吲哚並咪唑類而增強神經元家系之細胞的功能及/或存活；增強營養因子誘導的活性；蛋白質激酶 C（“PKC”）活性之抑制；*trk* 酪胺酸蛋白質激酶活性之抑制；前列腺癌細胞系增生之抑制；涉及發炎過程之細胞途徑之抑制；以及具有死亡風險之神經元細胞的存活之增強。

本發明人已經發現特定的經選擇稠合之吡咯並咪唑類，相較於美國專利第 5,705,511 號所揭露之化合物而言，係具有令人驚訝且非可預期之生物活性，其係選自美國專利第 5,705,511 的一般式，但並未被特定揭露於其中。

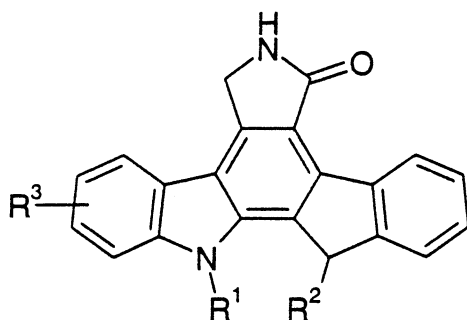
發明摘述

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 · 訂 · 線

五、發明說明(2)

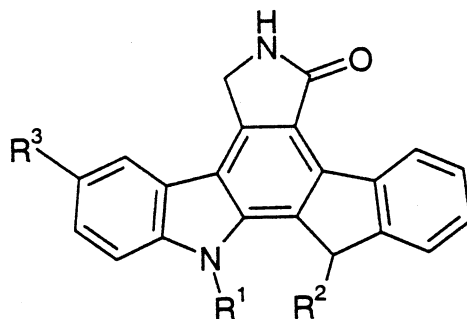
因此，本發明之目的是提供由一般式 I 所表示之新穎的稠合吡咯並咪唑類化合物：



式 I

式 I 之組成員詳細揭露如下。

較佳的稠合吡咯並咪唑類係由以下的式 II 所表示：



式 II

式 II 之建構成員詳細揭露如下。

本發明之稠合的吡咯並咪唑類可以各種方式使用，包括：血管生成之抑制；抗腫瘤劑；單獨或聯合神經營養因子及/或吲哚並咪唑類而增強神經元家系之細胞的功能及/或存活；增強營養因子誘導的活性；激酶之抑制；血管內皮生長因子受體（VEGFR）激酶之抑制，較佳為 VEGFR2

五、發明說明（ 3 ）

；混合家系激酶（MLK）之抑制；*trk* 激酶；血小板衍生的生長因子受體（PDGFR）激酶之抑制；神經生長因子-刺激的 *trk* 磷酸化作用之抑制；蛋白質激酶 C（“PKC”）活性之抑制；*trk* 酪胺酸蛋白質激酶活性之抑制；前列腺癌細胞系增生之抑制；涉及發炎過程之細胞途徑之抑制；以及具有死亡風險之神經元細胞的存活之增強。此外，此等稠合之吡咯並咪唑類可有效用於 *c-met*、*c-kit* 及在近膜功能區域中含有內部並列重複之突變 *Flt-3* 之抑制。由於這些各種不同的活性，所揭露的化合物在各種背景中具有效用，包括研究及治療的環境。

本發明之另一目的是提供包括本發明之稠合吡咯並咪唑類之藥學組成物，其中該組成物包括藥學上可接受的賦形劑或載體以及至少一種治療上有效量的本發明化合物，或其藥學上可接受的鹽類或酯類形式。

本發明之另一目的是提供治療或預防疾病或病症之方法，包括將至少一種治療或預防有效量的本發明之化合物給藥至有需要的患者。

此等稠合之吡咯並咪唑類之這些或其他目的、特徵及優點，將揭露於以下本專利揭露內容之詳細說明中。

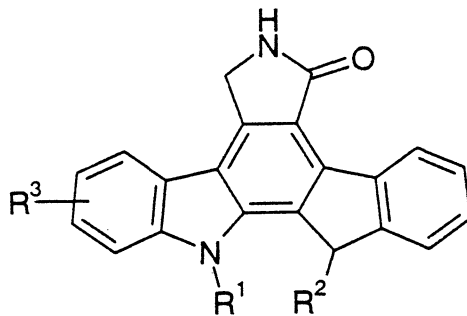
較佳具體實施例之詳細說明

本發明之一具體實施例是由式 I 所表示的稠合吡咯並咪唑類：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝
訂
線

五、發明說明(4)



式 I

其中：

R^1 及 R^2 是相同或不同的，且獨立地選擇自 H 或 1-8 個碳（包括）之烷基，較佳為 1-4 個碳（包括）之烷基，經 -OH 或 -OR⁴ 取代，其中 R^4 是 1-4 個碳（包括）之烷基、芳基，較佳為苯基或萘基，或經移除羧基的羥基後之胺基酸殘基；以及

R^3 是 -CH₂OH； -CH₂OR⁷； -(CH₂)_nSR⁵； -(CH₂)_nS(O)_yR⁵； -CH₂SR⁵； 或 1-8 個碳（包括）之烷基，較佳為 1-4 個碳（包括）之烷基，經 -OH、 -OR⁵、 -OR⁸、 -CH₂OR⁷、 -S(O)_yR⁶ 或 -SR⁶ 取代；以及其中：

R^5 是 1-4 個碳（包括）之烷基或芳基，較佳為苯基或萘基；

R^6 是 H、1-4 個碳（包括）之烷基、6-10 個碳之芳基，較佳為苯基或萘基或雜芳基；

R^7 是 H 或 1-4 個碳（包括）之烷基；

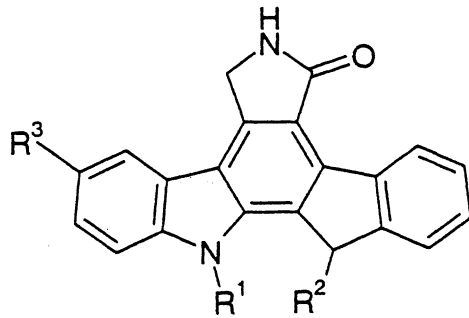
R^8 是經移除羧基的羥基後之胺基酸殘基；

n 是 1-4（包括）之整數；以及

五、發明說明(5)

y 是 1 或 2。

在特定較佳具體實施例中，式 I 化合物是式 II 之化合物：



式 II

其中， R^1 、 R^2 及 R^3 是如以上式 I 所定義。

在特定較佳具體實施例中， R^1 是 1-4 個碳（包括）之烷基，經 -OH 或 -OR⁴ 取代，其中 R^4 是 1-4 個碳（包括）之烷基、芳基，較佳為苯基或萘基，或經移除羧基的羥基後之胺基酸殘基；

R^2 是 H；以及 R^3 是 -CH₂OH；-CH₂OR⁷；-(CH₂)_nSR⁵；-(CH₂)_nS(O)_yR⁵；-CH₂SR⁵；或 1-8 個碳（包括）之烷基，較佳為 1-4 個碳（包括）之烷基，經 -OH、-OR⁵、-OR⁸、-CH₂OR⁷、-S(O)_yR⁶ 或 -SR⁶ 取代；

其中， R^5 、 R^6 、 R^7 以及 R^8 是以上式 I 所定義。

在其他特定較佳具體實施例中， R^1 是 -CH₂CH₂CH₂OH 或 -CH₂CH₂CH₂OCOCH₂N(CH₃)₂， R^2 是 H，以及 R^3 是 -CH₂OR⁷；其中 R^7 是 1-4 個碳（包括）之烷基。

在另一特定較佳具體實施例中，式 I 及式 II 的稠合之吡咯並咪唑類係為表 I 所示者。

五、發明說明(6)

表 I

化合物	R ¹	R ²	R ³
1	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₃
2	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ OCH ₃
3	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂
4	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ OCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
5	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	(S)-CH ₂ OCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
6	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	(R)-CH ₂ OCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
7	CH ₂ CHOHCH ₃	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₃
8	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₃
9	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
10	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH(CH ₃)OCH ₂ CH ₃
11	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	(非對稱)CH(CH ₃)OCH ₂ CH ₃
12	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	(非對稱)CH(CH ₃)OCH ₂ CH ₃
13	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH(CH ₃)OCH ₃
14	H	CH ₂ CHOHCH ₃	CH ₂ OCH ₂ CH ₃
15	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH(CH ₃)OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
16	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH(CH ₃)OCH(CH ₃) ₂
17	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ OC(CH ₃) ₃
18	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCOCH ₂ NH ₂	H	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂
19	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCOCH(NH ₂)- CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂
20	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCOCH ₂ CH ₂ NH ₂	H	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂
21	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCOCH ₂ CH ₂ - CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂
22	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCOCH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂
23	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCOCH ₂ CH ₂ - CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂
24	CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ SCH ₂ CH ₃
25	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ SCH ₂ CH ₃
26	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ S(O)CH(CH ₃) ₂
27	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ SCH(CH ₃) ₂
28	CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ OH
29	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ OH
30	H	H	CH ₂ OH
31	H	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₃
32	H	H	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(7)

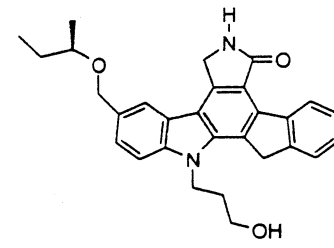
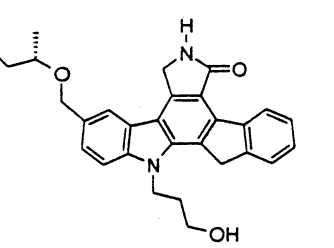
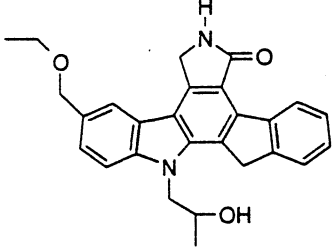
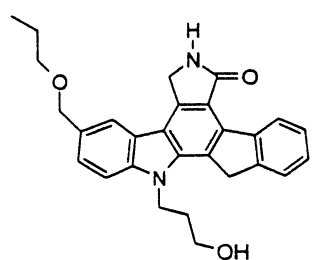
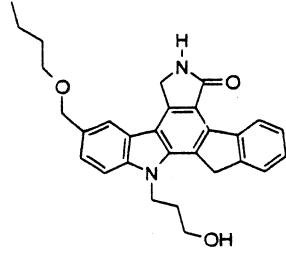
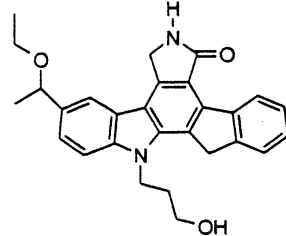
33	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH(OH)CH ₃
34	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH(OH)CH ₂ CH ₃
35	H	H	CH(OH)CH ₃
36	H	H	(+/-) CH(OCH ₃)CH ₃
37	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCOCF ₃	H	CH ₂ SCH ₂ CH ₂ CH ₃
38	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ S(2-吡啶基)
39	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ S(2-噻啶基)
40	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ OH	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂

較佳的式 II 之稠合吡咯並咪唑類係以構造式顯示於表 II :

表 II

化合物	結構
1	
2	
3	
4	+/-

五、發明說明(8)

5	(S) 
6	(R) 
7	
8	
9	
10	+/- 

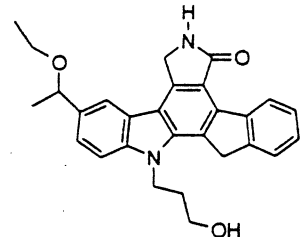
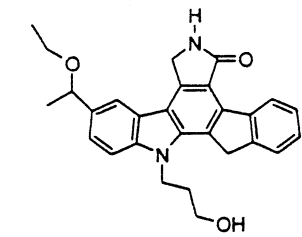
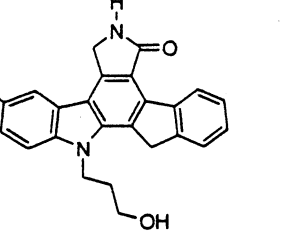
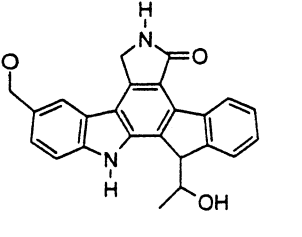
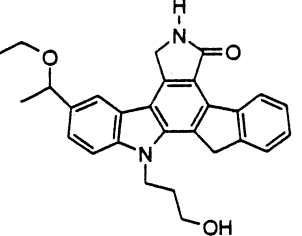
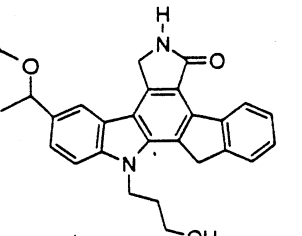
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(9)

<p>11</p>	<p>手性</p> 
<p>12</p>	<p>手性</p> 
<p>13</p>	<p>+/-</p> 
<p>14</p>	
<p>15</p>	<p>+/-</p> 
<p>16</p>	<p>+/-</p> 

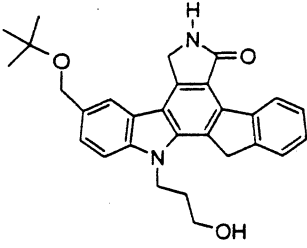
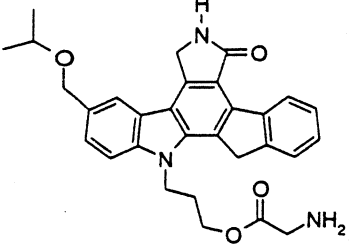
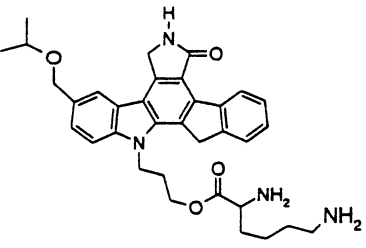
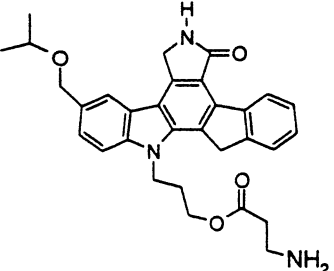
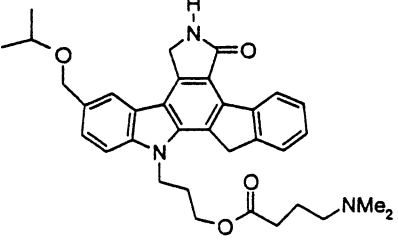
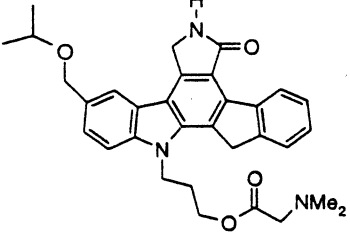
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(10)

17	
18	
19	
20	
21	
22	

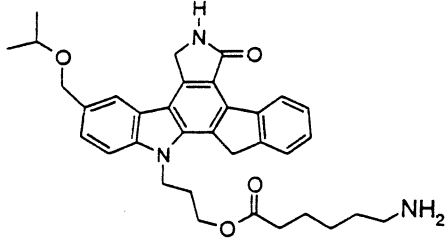
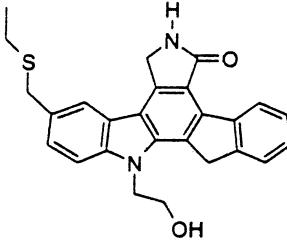
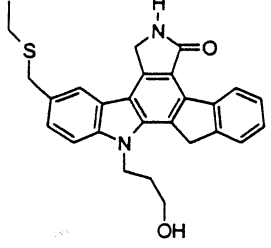
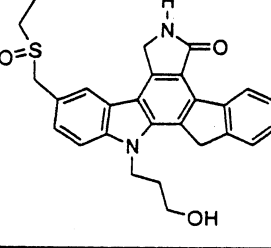
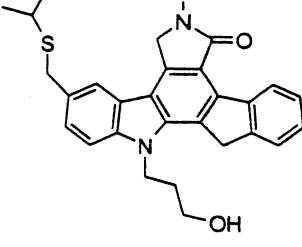
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(II)

23	
24	
25	
26	
27	

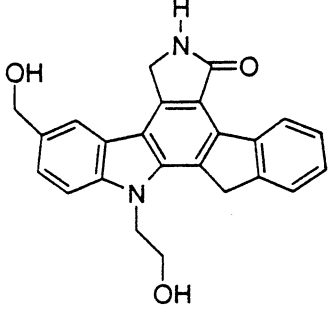
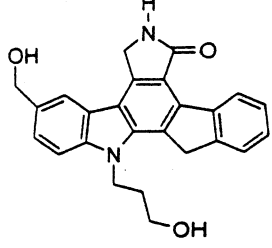
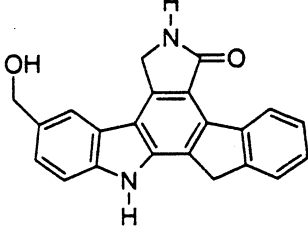
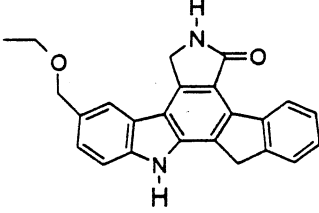
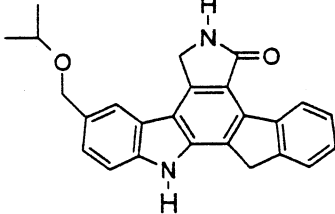
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(12)

28	
29	
30	
31	
32	

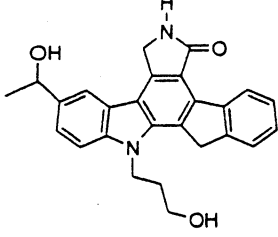
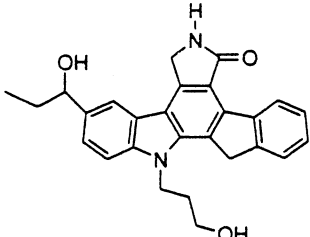
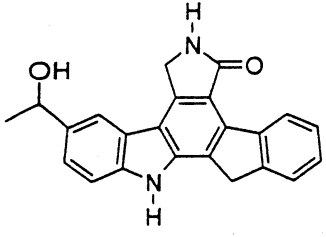
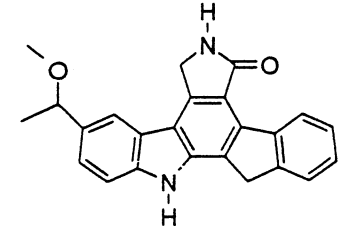
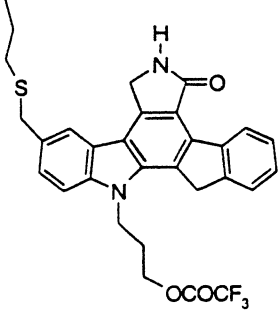
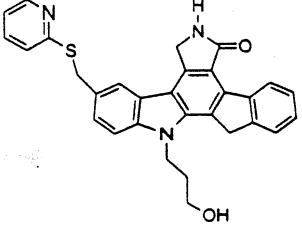
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(13)

33	
34	
35	
36	<p>(+/-)</p> 
37	
38	

五、發明說明(14)

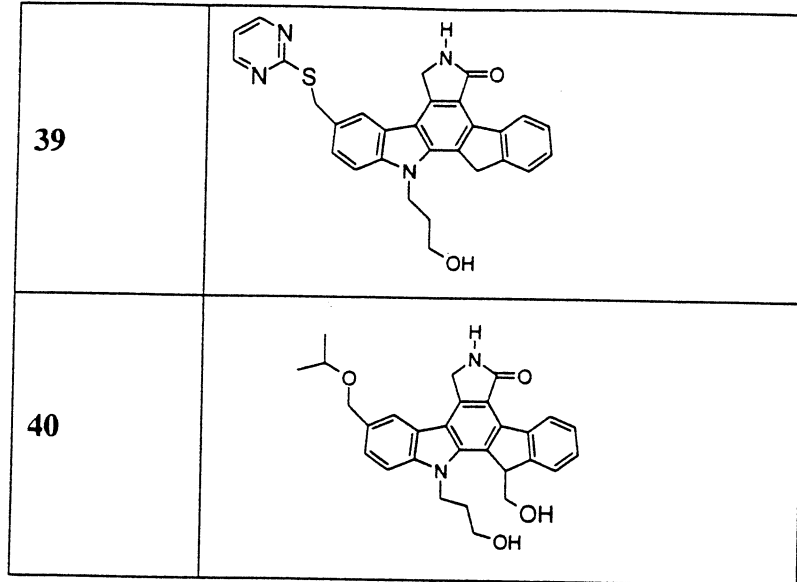


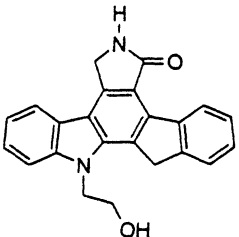
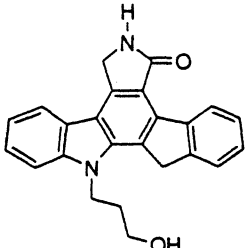
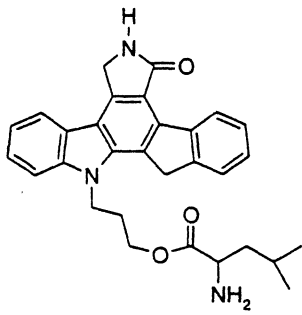
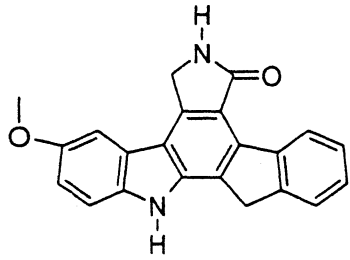
表 II 之特定較佳具體實施例包括化合物 1、3、4、5、6、7 及 22，其中最佳為化合物 3 及 22。

式 I 及 II 所代表的化合物及表 I 及表 II 所描述的化合物亦在此處作為“該化合物”、“本發明之化合物”、“該稠合之吡咯並咪唑類”、“本發明之稠合的吡咯並咪唑類”及其類似物。

五、發明說明 (15)

美國專利第 5,705,511 號之特定化合物說明於表 IIa。

表 IIa

化合物	結構
A	
B	
C	
D	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(16)

此處所使用的關於 R^1 及 R^2 之定義，名詞“胺基酸”是表示包含胺基及羧基兩者之分子。它包括具有其一般意義之“ α -胺基酸”，如同在相鄰羧基的碳上帶有胺官能。 α -胺基酸可以是天然發生或非天然發生的。胺基酸也包括“二胜肽”，其在此處定義為兩個以胜肽鏈連結的胺基酸。二胜肽的組成員並不限於 α -胺基酸，並且可以是包含胺基及羧基兩者之任何分子。較佳的是 α -胺基酸、二胜肽（例如，離胺醯基- β -丙胺酸）以及 2-8 個碳之胺基烷酸（例如，3-二甲基胺基丁酸）。

本發明之稠合的吡咯並咪唑類之藥學上可接受的鹽類，也是在此處所揭露的化合物之範疇內。此處所使用的名詞“藥學上可接受的鹽類”是指無機酸加成鹽（例如，氫氨酸鹽、硫酸鹽及磷酸鹽）或有機酸加成鹽（例如，醋酸鹽、順式丁烯二酸鹽、反式丁烯二酸鹽、酒石酸鹽及檸檬酸鹽）。藥學上可接受的金屬鹽之實例是鹼金屬鹽（例如，鈉鹽及鉀鹽）、鹼土金屬鹽（例如，鎂鹽、鈣鹽、鋁鹽及鋅鹽）。藥學上可接受的銨鹽之實例是銨鹽及四甲基銨鹽。藥學上可接受的有機胺加成鹽之實例是嗎啉及吡啶的鹽類。藥學上可接受的胺基酸加成鹽之實例是離胺酸、甘胺酸及苯丙胺酸的鹽類。

此處所提供之化合物可藉由與藥學上可接受的非毒性賦形劑或載體混合，而賦形成藥學組成物。如上所述，可製備這樣的組成物以用於非腸胃道給藥（特別是以液體溶液或懸浮液的形式）；或口服給藥（特別是以錠劑或膠囊

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(17)

的形式)；或鼻內給藥(特別是以粉末、鼻滴劑或氣溶膠的形式)；或經皮給藥(例如，藉由經皮貼片)。

因此，本發明的另一形態是包括本發明化合物之藥學組成物，可視需要地與一種或多種藥學上可接受的賦形劑或載體混合。較佳地，藥學組成物包括式 II 之化合物。更佳地，藥學組成物包括表 I 或表 II 之化合物。

在特定較佳的藥學組成物中，組成物是用於抑制一種或多種的 *trk* 激酶活性、血管內皮生長因子受體激酶活性、蛋白質激酶 C 或血小板衍生的生長因子受體活性，其中組成物包括式 I、式 II、表 I 或表 II 之化合物，以及可視需要地一種或多種藥學上可接受的載體。在其他較佳的藥學組成物中，組成物是用於增強營養因子或脊椎神經的 ChAT 活性，其中組成物包括式 I、式 II、表 I 或表 II 之化合物，以及一藥學上可接受的載體。

在其他較佳的藥學組成物中，組成物是用於治療或預防血管生成或血管生成的症狀，例如，硬腫瘤之癌症、子宮內膜組織異位、視網膜病、糖尿病性視網膜病、牛皮癬、血管母細胞瘤、眼睛疾病或斑點變性。在其他較佳的藥學組成物中，組成物是用於治療或預防瘤形成、類風濕性關節炎、肺部纖維病變、骨髓纖維病變、異常的創傷癒合、動脈粥瘤硬化或再狹窄症。在其他較佳的藥學組成物中，組成物是用於治療或預防神經退化疾病及症狀、阿滋海默氏症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、帕金森氏症、中風、局部缺血、亨丁頓氏症、AIDS 癡呆、癲癇、多發性硬化症

五、發明說明 (18)

、周圍神經疾病、化學治療誘發之周圍神經疾病、AIDS 相關之周圍神經疾病或腦部或脊椎神經受損。在其他較佳的藥學組成物中，組成物是用於治療或預防前列腺疾病，例如，前列腺癌或良性的前列腺增殖。仍是在其他較佳的藥學組成物中，組成物是用於治療或預防多發性骨髓癌或白血病，包括，但並不限於，急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴球性白血病以及慢性淋巴球性白血病。

組成物可合宜地以單位劑量的形式給藥，並可藉由任何熟悉於製藥技藝中之人士所熟知的方法而製備，例如，參見 Remington's 藥學科學之說明 (Mack 出版公司，伊士頓，賓州，1980)。用於非腸胃道給藥的配方可包含常見的賦形劑：無菌水或鹽溶液、聚亞烴基甘醇 (例如，聚乙二醇)、油脂及植物來源、氫化的萘以及類似物。特別地，生物相容的、生物可分解的丙交酯聚合物、丙交酯/乙交酯共聚物或聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物，也可以是有效的賦形劑，以控制活性化合物之釋放。其他用於這些活性化合物之可能有效的非腸胃道傳遞系統，包括乙烯-乙烯基醋酸酯共聚物顆粒、滲透幫浦、可植入的注入系統以及微脂粒。用於吸入給藥的配方包含賦形劑 (例如，乳糖)，或者可以是包含，例如，聚氧化乙烯-9-十二烷基醚、甘膽酸及去氧膽酸之液體溶液，或是油狀溶液，以用於鼻滴劑的形式而給藥，或用於鼻內塗抹的凝膠。非腸胃道給藥的配方也可包括甘膽酸以用於頰部給藥；水楊酸以用於直腸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (19)

給藥；或檸檬酸以用於陰道給藥。經皮貼片的配方較佳是親脂性的乳液。

本發明之化合物可在藥物中使用作為單獨的活性作用劑，或可與其他的活性成份結合使用，例如，其他的生長因子，其可促進疾病或症狀之神經元的存活或軸索再生；或是其他的血管生成或抗腫瘤作用劑。

此處所說明之在治療或藥學組成物中之化合物的濃度，可根據許多的因素而改變，包括給藥的藥物之劑量、使用的化合物之化學特性（例如，厭水性）以及給藥途徑。一般而言，本發明之化合物可提供於水溶性生理緩衝溶液，其包含大約 0.1 到 10%（重量/體積）的化合物，以用於非腸胃道給藥。典型的劑量範圍是從大約每日 1 微克/公斤到大約 1 克/公斤體重；較佳的劑量範圍是從大約每日 0.01 毫克/公斤到大約 100 毫克/公斤體重。給藥的藥物之較佳劑量要適當地根據變數而決定，例如，疾病或症狀進展的類型或程度、特定病患的整體健康狀態、所選擇的化合物之相關生物性功效、及化合物賦形劑之配方以及其給藥的途徑。

在其他具體實施例中，本發明提供一種抑制 *trk* 激酶活性之方法，包括以一足以產生抑制效果的量提供本發明之化合物。在一較佳具體實施例中，提供本發明之化合物以治療發炎，例如，神經發炎及慢性的關節炎發炎。在另一較佳具體實施例中，*trk* 激酶受體是 *trkA*。

在其他具體實施例中，本發明提供一種治療或預防前

五、發明說明 (20)

列腺疾病之方法，其包括將一治療有效量的本發明之化合物，給藥至需要這樣的治療或預防之宿主。在一較佳具體實施例中，前列腺疾病是前列腺癌或良性的前列腺增殖。

在其他具體實施例中，本發明提供一種治療或預防血管生成的症狀之方法，其中血管內皮生長因子受體激酶活性是促成病理症狀的原因，此方法包括以一足以產生血管內皮生長因子受體與有效抑制量的化合物接觸的量，提供本發明之化合物。在另一具體實施例中，本發明提供一種治療或預防血管生成的症狀之方法，其包括將一治療有效量的本發明之化合物，給藥至需要這樣的治療或預防之宿主。在一較佳具體實施例中，血管生成的症狀是硬腫瘤之癌症、眼睛疾病、斑點變性、子宮內膜組織異位、糖尿病性視網膜病、牛皮癬或血管母細胞瘤。

在其他具體實施例中，本發明提供一種治療或預防病理症狀之方法，其中血小板衍生的生長因子受體活性是促成病理症狀的原因，此方法包括以一足以產生血小板衍生的生長因子受體與有效抑制量的化合物接觸的量，提供本發明之化合物。在另一具體實施例中，本發明提供一種治療或預防病理症狀之方法，其包括將一治療有效量的本發明之化合物，給藥至需要這樣的治療或預防之宿主。在較佳具體實施例中，病理症狀是瘤形成、類風濕性關節炎、慢性關節炎、肺部纖維病變、骨髓纖維病變、異常的創傷癒合、動脈粥瘤硬化或再狹窄症。

在其他具體實施例中，本發明提供一種治療疾病之方

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (21)

法，該疾病的特徵在於營養因子反應細胞之異常的活性，該方法包括以一足以產生營養因子細胞受體與有效活性誘導量的化合物接觸的量，提供本發明之化合物。在較佳具體實施例中，營養因子反應細胞之活性是 ChAT 活性。在另一具體實施例中，本發明提供一種治療或預防神經退化疾病及症狀、阿滋海默氏症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、帕金森氏症、中風、局部缺血、亨丁頓氏症、AIDS 癡呆、癲癇、多發性硬化症、周圍神經疾病、化學治療誘發之周圍神經疾病、AID 相關之周圍神經疾病或腦部或脊椎神經受損之方法，其包括將一治療有效量的式 I、式 II、表 I 及表 II 之化合物，給藥至需要這樣的治療或預防之宿主。

當用於修飾名詞“功能”及“存活”時，此處所使用的名詞“效果”是指正向或負向的改變或變化。此處正向的效果可以是指“增強”或“強化”，以及此處負向的效果可以是指“抑制”或“約束”。

當用於修飾名詞“功能”及“存活”時，此處所使用的名詞“增強”或“強化”是指稠合之吡咯並咪唑類的存在，對於營養因子反應細胞的功能及/或存活具有正向的效果，相較於不含稠合之吡咯並咪唑類的細胞而言。例如，但並非用以限定，關於例如，膽鹼神經元之存活，稠合之吡咯並咪唑類將顯示：具有死亡風險（導源於，例如，受傷、疾病症狀、變性症狀或自然的發展）之膽鹼神經元族群的存活之增強，相較於不存在有這樣的稠合之吡咯並咪唑類之膽鹼神經元族群，治療的族群比未治療的族群具有

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (2)

相對較大的官能度之期間。如同另一實施例，仍然非用以限定，關於例如，感覺神經元之功能，稠合之吡咯並咪唑類將顯示：感覺神經元族群的功能之增強（例如，神經軸索延伸），相較於不存在有這樣的稠合之吡咯並咪唑類之感覺神經元族群，治療的族群之神經軸索延伸是相對較大於未治療的族群之神經軸索延伸。

此處所使用的“抑制”或“約束”是指在本發明的稠合之吡咯並咪唑類存在時，指定的物質之明確反應（例如，酵素活性）是相對降低的。

此處所使用的名詞“神經元”、“神經元家系之細胞”以及“神經元細胞”包括，但並不限於，具有單一或多種傳遞物質及/或單一或多種功能的神經元類型之異質性族群；較佳地，這些是膽鹼及感覺神經元。此處所使用的片語“膽鹼神經元”是指中樞神經系統（CNS）及周圍神經系統（PNS）之神經元，其神經傳遞物質是乙醯膽鹼；實例是底前腦及脊椎神經的神經元。此處所使用的片語“感覺神經元”包括從例如，皮膚、肌肉及關節，而對環境信號（例如，溫度、移動）有反應之神經元；實例是 DRG 之神經元。

此處所使用的“營養因子”是直接或間接影響營養因子反應細胞的存活或功能之分子。營養因子的實例包括纖維毛神經營養因子（CNTF）、基礎纖維母細胞生長因子（bFGF）、胰島素及類胰島素生長因子（例如，IGF-I、IGF-II、IGF-III）、干擾素、介百素、細胞激素以及神經營養

五、發明說明 (3)

素，其包括神經生長因子 (NGF)、神經營養素-3 (NT-3)、神經營養素-4/5 (NT-4/5) 以及腦衍生的營養因子 (BDNF)。

此處所定義的“營養因子反應細胞”是包括一受體的細胞，其中營養因子可專一性地與其結合；實例包括神經元 (例如，膽鹼及感覺神經元) 以及非神經元細胞 (例如，單核球細胞及瘤細胞)。

此處所使用的“營養因子活性”以及“營養因子誘導的活性”是定義為直接或間接導源於營養因子 (例如，神經生長因子) 與包括營養因子受體的細胞 (例如，包括 *trk* 之神經元) 之結合所產生的任何反應。例如，在神經生長因子與 *trk* 結合的例子中，反應的實例將包括 *trk* 酪胺酸殘基之自體磷酸化作用，導致增加的 ChAT 活性，其產生增強的神經元存活及/或功能。

如同在片語“營養因子活性”以及“營養因子誘導的活性”中所使用的，名詞“營養因子”包括內源性及外源性的營養因子，其中“內源性”是指營養因子是正常存在的，“外源性”是指營養因子加到一系統。如此處之定義，“營養因子誘導的活性”包括誘導自：(1) 內源性營養因子；(2) 外源性營養因子；以及(3) 內源性及外源性營養因子的組合之活性。

此處所使用的名詞“*trk*”是指高度親和性神經營養素受體之家族，目前包括 *trkA*、*trkB* 及 *trkC*，以及其他神經營養素可結合之細胞膜相關蛋白質。

五、發明說明 (24)

關於名詞“細胞”，此處所使用的片語“過度增殖狀態”是指不受調控及/或異常生長的細胞，可導致不想要的症狀之發展，例如，癌症的症狀或牛皮癬的症狀。

此處所使用的“癌症”及“癌症的”是指哺乳動物的細胞之任何惡性的增殖。實例包括前列腺癌、良性的前列腺增殖、卵巢癌、乳癌以及其他認識的癌症。此處所使用的名詞“牛皮癬”及“牛皮癬的症狀”是指牽涉到角化細胞過度增殖、發炎細胞滲入以及細胞激素改變之疾病。

此處所使用的片語“具有死亡風險”結合一生物有形體，例如細胞（例如，神經元），是指負向衝擊生物有形體的狀態或症狀，使得該有形體具有由於這樣的狀態或症狀之增加的死亡可能性。例如，本發明所揭露的化合物可“挽救”或增強運動神經元的存活，其在程式細胞死亡的在卵內（*in ovo*）模式中具有天然的死亡風險。相似地，例如，神經元可能由於天然的老化過程而具有死亡風險，其引起神經元的死亡，或是由於受傷（例如，頭部外傷），其使得受到這樣的外傷衝擊之，例如，神經元及/或神經膠質具有死亡風險。此外，例如，神經元可能由於疾病狀態或症狀而具有死亡風險，例子如同由疾病肌萎縮性脊髓側索硬化症（ALS）所引起的神經元之死亡風險。因此，藉由使用本發明的化合物之增強具有死亡風險的細胞之存活，是指這樣的化合物可降低或預防細胞的死亡風險。

此處所使用的名詞“接觸”是指直接或間接將分子置於一起，使得分子直接或間接地互相進行物理結合，藉此

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂 線

五、發明說明 (28)

達到所想要的結果。因此，如此處所使用的，任何人可將標的細胞與本發明所揭露的化合物“接觸”，但化合物及細胞並不需要物理性地連結在一起（例如，如同配體及受體物理性地連結在一起的例子），只要可達到所想要的結果即可（例如，細胞的存活之增強）。因此，接觸包括，例如，將分子一起置於容器中的動作（例如，將本發明所揭露的化合物加到包括細胞的容器中，以用於活體外的研究），以及將化合物給藥至一標的個體（例如，將本發明所揭露的化合物注射至實驗室動物，以用於活體內的測試，或注射至人類，以用於治療或診療之目的）。

此處所使用的“前藥物”是包括任何共價鍵結的載體，當這樣的前藥物給藥至一哺乳動物患者時，其活體內釋放出活性的母體藥物，如同本發明之化合物。由於前藥物已知可增強許多想要的藥物性質（例如，溶解度、生物利用率、製造等等），因此，本發明之化合物可以前藥物的形式而傳遞。因此，本發明包括本發明的化合物之前藥物、包含此前藥物之組成物、以及以這樣的前藥物治療疾病或症狀之方法。本發明的化合物之前藥物（例如，式 I）可藉由修飾存在於化合物中之官能基而製備，修飾的方式是以例行的操作或活體內將母體化合物切割。因此，前藥物包括，例如，本發明之化合物，其中羥基、胺基或羧基鍵結至任何的基團，當前藥物給藥至哺乳動物患者時，其切割以分別形成游離的羥基、游離的胺基或羧基。實例包括，但並不限於，將羧基的羥基移除後之胺基酸殘基；醇

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (26)

及胺官能基之醋酸鹽、甲酸鹽及苯甲酸鹽衍生物；以及烷基、碳環、芳基及烷基芳基酯，例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、苯基、苄基以及苯乙基酯，以及其類似物。

本發明的稠合之吡咯並咪唑類具有重要的功能性藥理活性，其在各種的背景中具有效用，包括在研究以及治療的領域。爲了易於表達，以及爲了不限定這些可描繪的化合物之效用範圍，我們一般性地說明稠合之吡咯並咪唑類之活性如下：

- A. 酵素活性之抑制。
- B. 對於營養因子反應細胞的功能及/或存活之影響。
- C. 與發炎有關的反應之抑制。
- D. 與過度增殖狀態有關的細胞生長之抑制。
- E. 發育性程式運動神經元死亡之抑制。

酵素活性的抑制可利用，例如，血管內皮生長因子受體抑制（例如，VEGFR2 抑制）、混合家系激酶抑制（例如，MLK1、MLK2 或 MLK3 抑制）、血小板衍生的生長因子受體激酶抑制、神經生長因子-刺激之磷酸化作用、蛋白質激酶 C 抑制或 *trk* 酪胺酸激酶抑制分析而測定。對於營養因子反應細胞（神經元家系細胞）的功能及/或存活之影響，可藉由使用以下任何一種分析而建立：（1）培養的脊椎神經膽鹼乙醯轉移酶（“ChAT”）分析；（2）培養的背根神經節（“DRG”）神經軸索延伸分析；（3）培養的底前腦神經元（“BFN”）ChAT 活性分析。與發炎有關

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (>7)

的反應之抑制可利用吲哚胺基-2,3-二氧酶 ("IDO") 信使 RNA (mRNA) 分析而建立。與過度增殖狀態有關的細胞生長之抑制可藉由測量有興趣的細胞株 (例如, 在前列腺癌的例子中之 AT2 細胞株) 之生長而測定。發育性程式運動神經元死亡之抑制可利用胚胎的雞之體細胞運動神經元, 其細胞在胚胎的第 6 日到第 10 日之間歷經天然發生的死亡, 並且分析由本發明揭露的化合物所調節之這樣的天然發生之死亡的抑制而在卵內評估。

藉由本發明之稠合的吡咯並吡啶類化合物之酵素活性的抑制, 可利用, 例如, 以下的分析而測定:

血管內皮生長因子受體抑制分析。

混合家系激酶抑制分析。

蛋白質激酶 C 活性抑制分析。

trkA 酪胺酸激酶活性抑制分析。

在全細胞製劑中神經生長因子-刺激的 *trk* 磷酸化作用之抑制。

血小板衍生的生長因子受體 (PDGFR) 抑制分析。

特別地, 血管內皮生長因子受體 (VEGFR) 的抑制暗示有效於, 例如, 血管生成扮演重要角色的疾病, 例如, 硬腫瘤之癌症、子宮內膜組織異位、糖尿病性視網膜病、牛皮癬、血管母細胞瘤以及其他的眼睛疾病及癌症。混合家系激酶的抑制暗示有效於, 例如, 神經性疾病。*trk* 的抑制暗示有效於, 例如, 前列腺之疾病, 例如, 前列腺癌或良性的前列腺增殖, 以及發炎疼痛之治療。血小板衍生的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (28)

生長因子受體 (PDGFR) 的抑制暗示有效於，例如，各種形式的瘤形成、類風濕性關節炎、肺部纖維病變、骨髓纖維病變、異常的創傷癒合、具有心血管末端之疾病 (例如，動脈粥瘤硬化、再狹窄症、血管修復術後之再狹窄症以及類似疾病) 。

稠合之吡咯並吡啶類也已顯示藉由提升神經元的存活，而對於營養因子反應細胞的功能及存活具有正向的影響。例如，關於膽鹼神經元的存活，化合物可保存具有死亡風險 (導源於，例如，受傷、疾病症狀、變性症狀或自然的發展) 之膽鹼神經元族群的存活，相較於不存在有這樣的化合物之膽鹼神經元族群，治療的族群比未治療的族群具有相對較大的官能度之期間。

各種神經性疾病的特徵在於神經元細胞是老化、受傷、功能性妥協、經歷軸索退化、具有死亡風險等等。這些疾病包括，但並不限於，神經性疾病及症狀；阿滋海默氏症；運動神經元疾病 (例如，肌萎縮性脊髓側索硬化症) ；帕金森氏症；腦血管疾病 (例如，中風、局部缺血) ；亨丁頓氏症；AIDS 癡呆；癲癇；多發性硬化症；周圍神經疾病 (例如，與化學治療有關之周圍神經疾病中影響 DRG 神經元之疾病) ，包括糖尿病性神經疾病以及 AIDS 相關之周圍神經疾病；由刺激性胺基酸所誘發之疾病；以及與腦部或脊椎神經之震盪性或穿透性受損有關之疾病。

這些化合物不僅有效於增強營養反應細胞 (例如，膽鹼神經元) 之營養因子誘導的活性，同時也可對於其他的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (29)

神經元細胞類型（例如，多巴胺或麩胺酸型）作為促進存活的作用劑。生長因子可藉由向下發出小的 GTP 結合蛋白質 ras、rac 及 cdc42 之系列反應，而調控神經元的存活（Denhardt, D.T., *Biochem. J.* **318**: 729, 1996）。特別地，ras 的活化導致細胞外受體活化的激酶（ERK）之磷酸化及活化，其已連接至生物性生長及分化的過程。

rac/cdc42 之刺激導致 JNK 及 p38 的活化、與壓力、細胞凋亡及發炎有關的反應之增加。雖然生長因子的反應主要是經由 ERK 途徑，但影響這些後面的過程可能導致神經元存活的另一個機轉，其可能相似於生長因子增強存活的性質（Xia 等人，*Science* **270**: 1326, 1995）。本發明之化合物也可作為神經元及非神經元細胞之促進存活的作用劑，其係藉由相關於，但也不同於生長因子調節的存活之機轉，例如，JNK 及 p38 MAPK 途徑的抑制，其可藉由抑制凋亡性的細胞死亡過程而導致存活。

本發明之化合物也有效於治療與減少的 ChAT 活性有關之及疾病、或死亡、脊椎神經運動神經元之受傷，以及也有效於，例如，與中樞及周圍神經系統、免疫系統之凋亡性的細胞死亡有關之疾病，以及也有效於發炎疾病。ChAT 催化神經傳遞物質乙醯膽鹼之合成，它被認為是功能性膽鹼神經元之酵素標誌。功能性的神經元也可存活。神經元存活是藉由染劑（例如，綠螢光細胞膜標誌（calcein AM））被活體神經元之專一性攝取及酵素轉換的定量而分析。本發明所說明之化合物也可具有治療涉及惡

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (30)

性細胞增殖的疾病症狀（例如，許多癌症）之效用。

由於它們多樣的效用，因此，異構形的稠合之吡咯並呋啶類以及異吲哚滿酮也可用於其他的背景，例如，研究目的。例如，化合物可用於發展神經元細胞存活、功能、鑑定之活體外模式，或用於篩選其他的合成化合物，其具有相似於異構形的稠合之吡咯並呋啶類以及異吲哚滿酮化合物之活性。因此，本發明所提供之化合物是有效於作為標準的或參考的化合物，以用於測定藥學研究計畫中之作用劑的活性之測試或分析。

化合物也可用於調查、定義及測定與功能性反應有關之分子標的物。例如，藉由放射性標示與特定細胞功能（例如，有絲分裂形成）有關之異構形的稠合之吡咯並呋啶類以及異吲哚滿酮化合物，可鑑定、分離及純化與衍生物結合之標的物本體的特徵。藉由進一步的說明，化合物可用於發展分析及模式，以進一步增強對於絲胺酸/息寧胺酸或酪胺酸蛋白質激酶（例如，蛋白質激酶 C、*trk* 酪胺酸激酶）之抑制在疾病或症狀有關的機轉形態中扮演的角色之了解。因此，本發明之化合物是有效於在診斷分析中作為診斷試劑，例如，此處所說明之分析。

在血管內皮生長因子受體及混合家系激酶分析中所得到的結果將在以下提出。其他的分析也將進一步地說明。它們並非用於，也不能解釋為限定本發明之範疇。用於說明以下結果之特定的縮寫，其定義如下：“ μ g”代表微克；“mg”代表毫克；“g”代表公克；“ μ L”代表微升；

五、發明說明 (31)

“mL”代表毫升；“L”代表公升；“nM”代表奈 (nano) 莫耳濃度；“ μ M”代表微莫耳濃度；“mM”代表毫莫耳濃度；“M”代表莫耳濃度；以及“nm”代表毫微米。

合成

本發明也提供一種製備本發明稠合之吡咯並吡啶類的方法。本發明之化合物可藉由在此技藝中之人士所熟知的許多方法而製備。這些化合物可藉由，例如，以下圖解中所說明之方法而合成，或藉由熟悉於此技藝者所理解之變異方法而合成。對於熟悉於此技藝者而言，適當的修飾以及取代是顯而易見且熟知的，或可易於從科學文獻中獲得。所有與本發明有關之揭露方法，都可以任何的規模而實施，包括毫克、公克、數克、公斤、數公斤或商業的工業級規模。

應了解的是，本發明之化合物可包含一種或多種不對稱取代的碳原子，以及可以光學活性或外消旋的形式而分離。因此，除非有特別指明特定的立體化學或異構物形式，否則，結構之所有的非對稱形 (chiral)、非對映異構物、外消旋形式以及所有的幾何異構物形式，都是在本發明的預期中。如何製備這樣的光學活性形式，對於在此技藝中之人士是熟知的。例如，立體異構物的混合物可藉由標準的技術而製備，包括，但並不限於，外消旋形式之離析；正常、反向及非對稱的色層分析；優先的鹽形成；再結晶以及類似技術；或可藉由從活性的起始物質之非對稱合成而製備，或藉由標的中心之謹慎的非對稱合成而製備。

五、發明說明 (32)

如同將可易於了解者，存在於本發明的化合物上之官能基可包含保護基團。例如，化合物之胺基酸側鏈取代基，可以保護基團而取代，例如，苄基氧羰基或第三-丁氧基羰基。保護基團就其本身而言是已知如同可選擇性附加在官能度以及從官能度中移除之化學官能基，例如，羥基或羧基。這些基團是存在於一化合物中，使得這樣的官能度對於該化合物所暴露的化學反應環境是惰性的。本發明可使用各種保護基團中的任何一種。較佳的保護基團包括苄基氧羰基 (Cbz; Z) 以及第三-丁氧基羰基 (Boc) 基團。根據本發明，其他較佳的保護基團可參見 Greene, T.W.及 Wuts, P.G.M.之“有機合成之保護基團”，第二版，Wiley & Sons, 1991。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

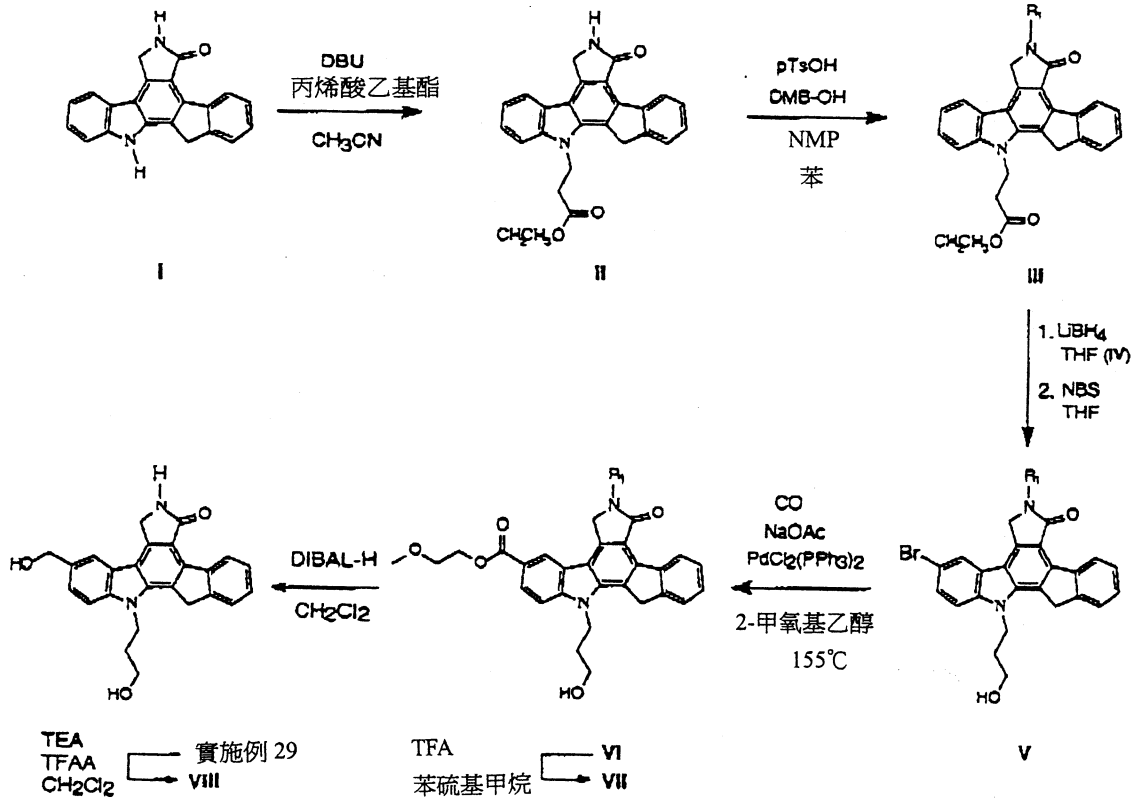
裝

訂

線

五、發明說明 (33)

圖解 1



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

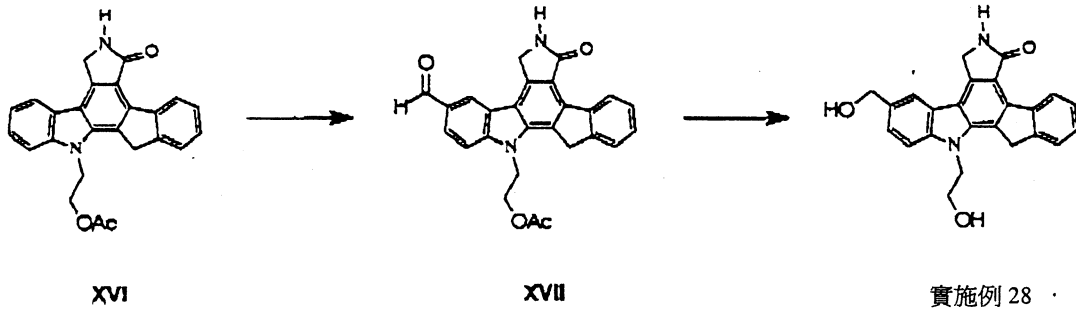
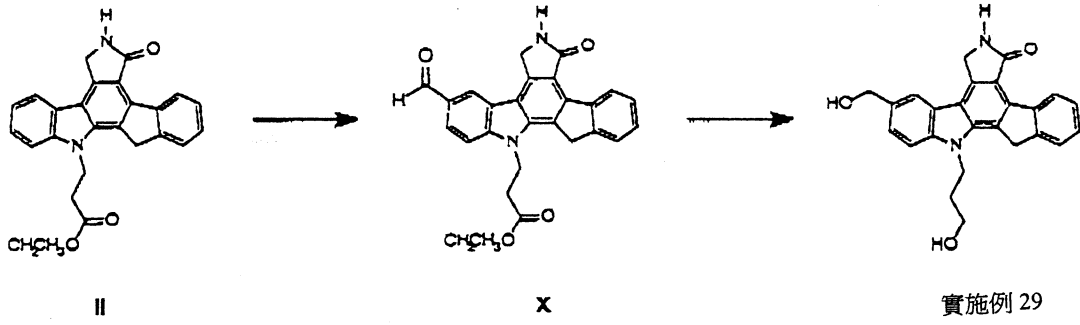
裝

訂

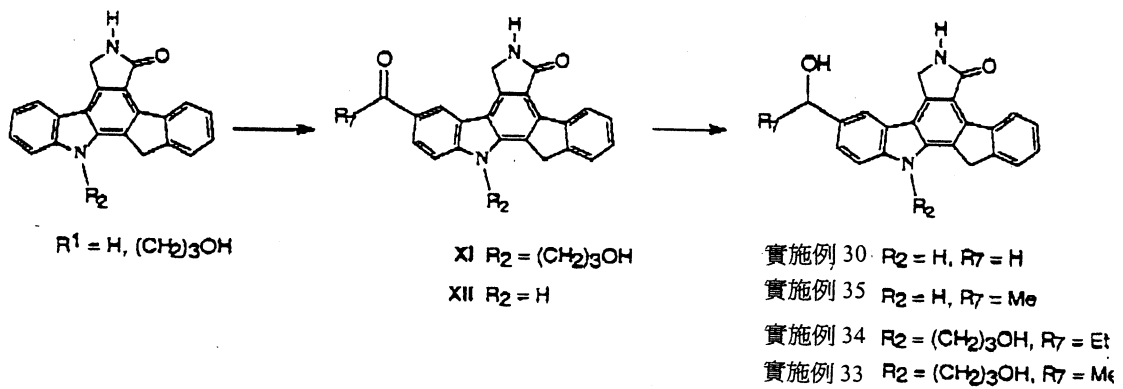
線

五、發明說明 (34)

圖解 2



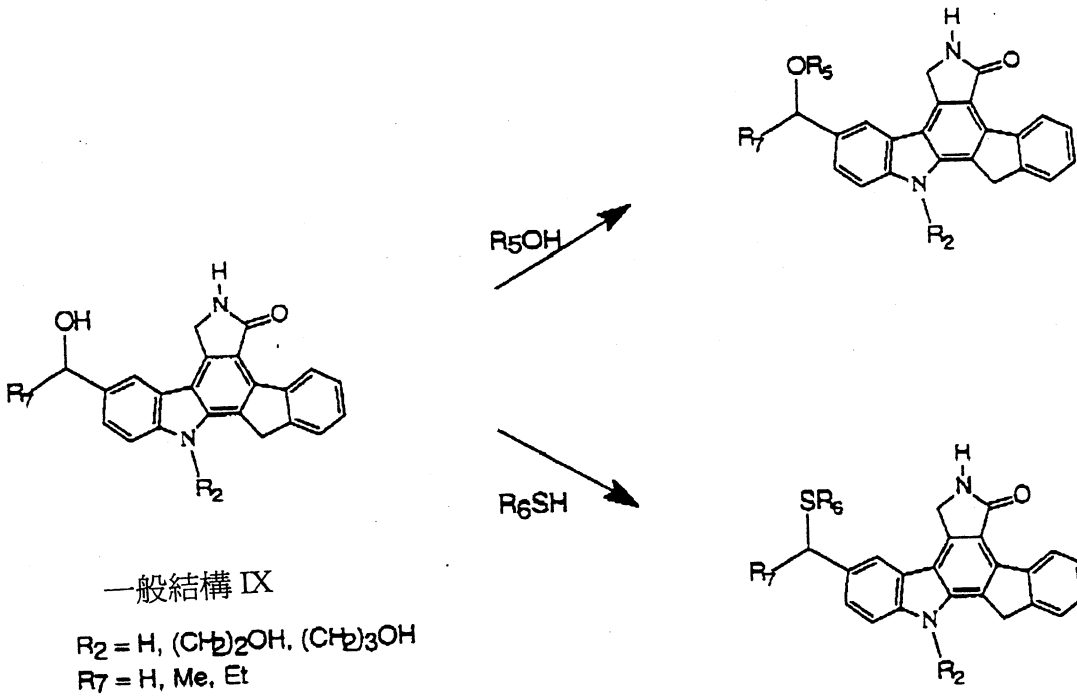
圖解 3



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明(35)

圖解 4



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

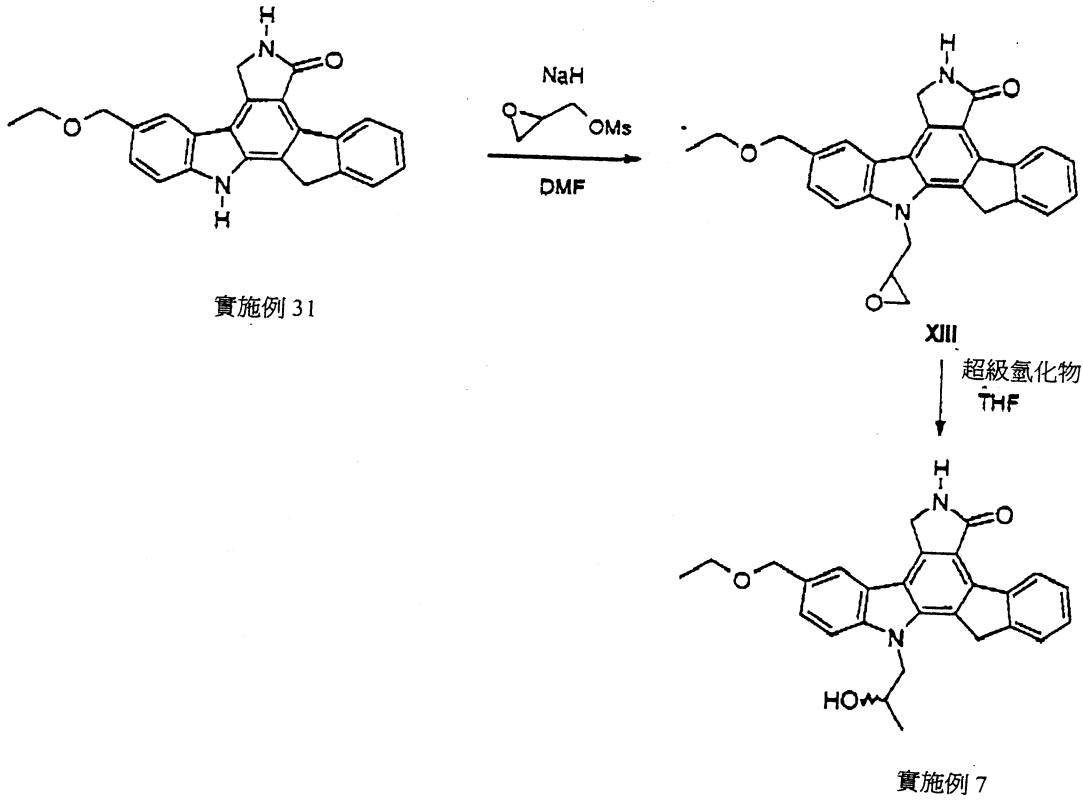
裝

訂

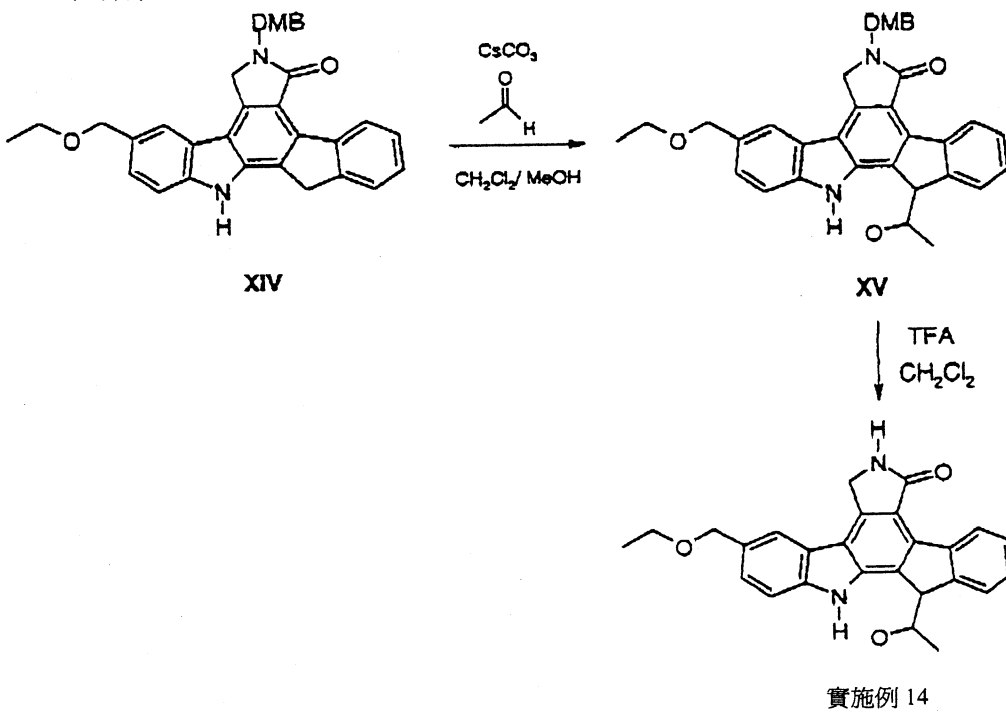
線

五、發明說明 (36)

圖解 5



圖解 6

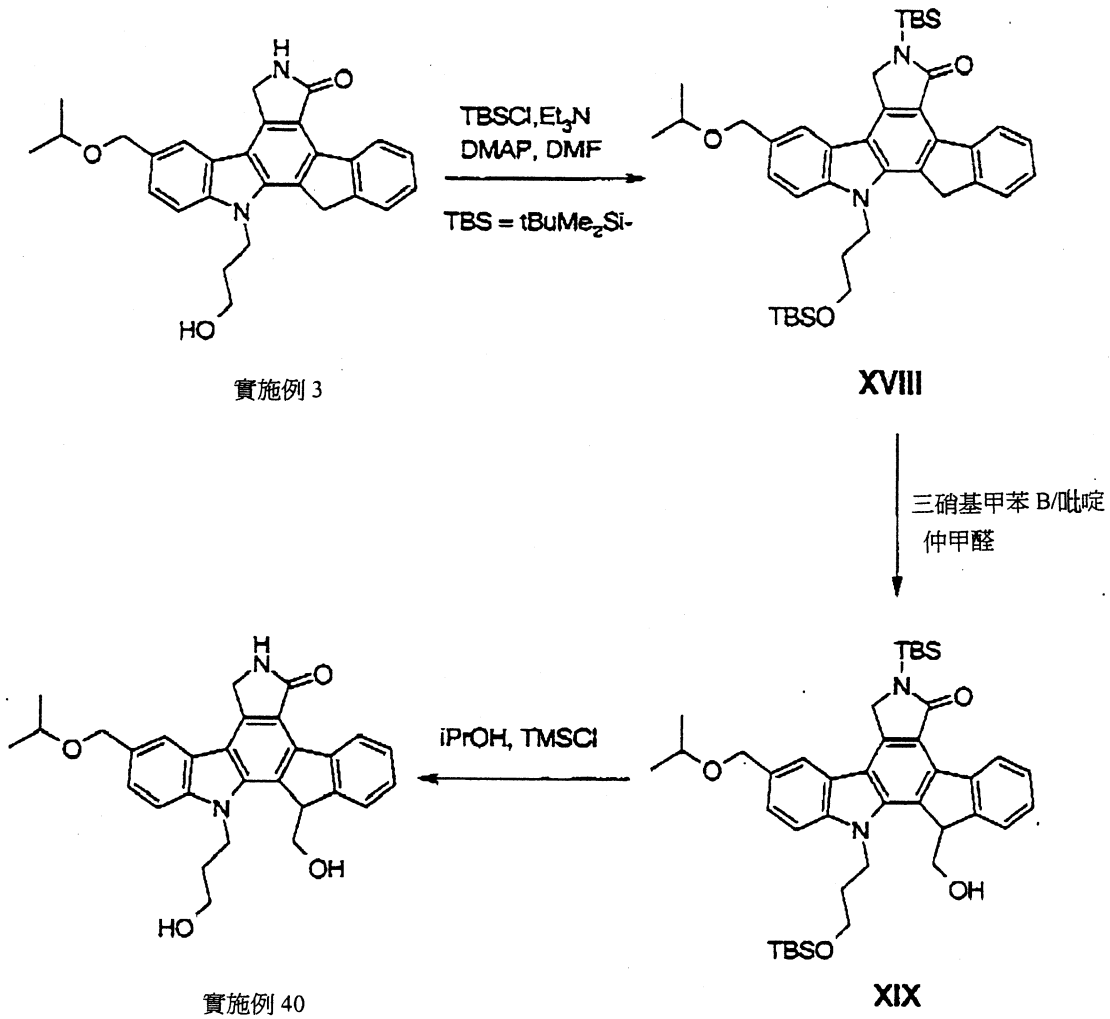


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明(37)

圖解 7

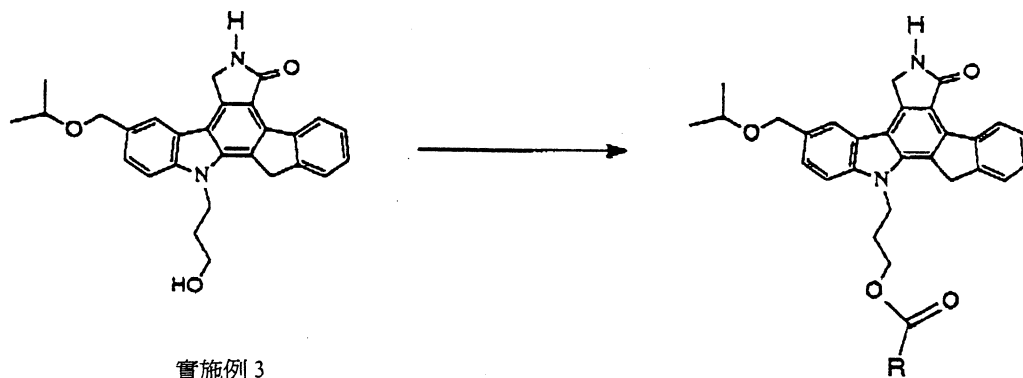


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明 (38)

圖解 8



- 實施例 18 R = CH₂NH₂
- 實施例 19 R = CH(NH₂)(CH₂)₄NH₂
- 實施例 20 R = (CH₂)₂NH₂
- 實施例 21 R = (CH₂)₃N(CH₃)₂
- 實施例 22 R = CH₂N(CH₃)₂
- 實施例 23 R = (CH₂)₅NH₂

合成之說明

化合物 A 及 B 是藉由將吲哚 I 以 2-溴乙基苄基醚 (A) 或以 3-溴丙基苄基醚 (B)，使用溶於二甲基甲醯胺 (DMF) 之氫化鈉而烷基化，然後如美國專利第 5,705,511 號之說明進行去苄基化作用 (Pd(OH)₂/H₂) 而製備。參考化合物 C 是藉由將 B 與 Boc-白胺酸連結，然後使用熟悉於有機合成技藝中之人士所熟知的標準方法，將 Boc 基團去保護而製備。化合物 B 也可藉由將酯 IV 以還原劑 (例如，LiBH₄) 還原，然後移除二苯基甲醇保護基團而製備。

五、發明說明(39)

製備苄基醚及巯醚的途徑是概述於圖解中。使用兩種方法以製備 3-羥基甲基中間產物 28-30、33-35。圖解 1 (方法 A) 描述羰基化之途徑，而圖解 2 (方法 B) 則利用甲醯化之方法。在圖解 1 中，I 與丙烯酸乙基酯及鹼 (例如，DBU) 的邁克 (Michael) 反應產生 II，然後以二甲氧基二苄基甲醇進行內醯胺氮保護成 III。利用還原劑 (例如，氫硼化鋰) 將乙基酯還原，然後以 N-溴琥珀醯亞胺溴化，而以優異的整體產率提供中間產物 V。在甲氧基乙醇中鈀催化的 V 之羰基化反應，得到甲氧基乙氧基酯 VI。在去保護成 VII 之後，酯可以還原劑 (例如，二異丁基鋁氫化物；DIBAL-H) 還原，得到二元醇 29。至羥基甲基化合物之甲醯化途徑 (方法 B，圖解 2) 使用，例如，在三氟醋酸 (TFA) 中的 HMTA 或 α, α -二氯甲基甲基醚以及路易士酸。可將醛利用還原劑 (例如，氫硼化鈉或二異丁基鋁氫化物) 而還原成羥基甲基化合物。甲基醚或巯醚的實施例，可利用圖解 4 中所概述之一般方法而製備。例如，在一種方法中，二元醇 29 可利用三氟醋酸酐及鹼 (例如，三乙基胺) 而轉換成三-三氟醋酸中間產物，然後將此中間產物以一適合之烷基醇或烷基巯處理，以直接得到苄基醚 (1-25、27、31、32、36-40)。在特定例子中，可分離一元醇之三氟醋酸酯。在這些實施例中，醇可藉由將三氟醋酸以鹼 (例如，氫氧化鋰) 處理而分離。在另一方法中，醚及巯醚可藉由將二元醇 (例如，28 或 29) 以醇及溶於溶劑 (例如，二氯甲烷、甲苯或 1,2-二氯乙烷) 之酸催化劑 (例如

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(40)

，對-甲苯磺酸或樟腦磺酸) 還原而製備。

醇 33-35 是用於製備醚實施例 10-13、15、16 及 36。實施例 33-35 是從酮 XI 及 XII 而製備，如圖解 3 所概述。醚及巯醚是利用先前說明的方法以及圖解 4 所概述之方法而製備。

實施例 7 是如圖解 5 所示之方法而製備。將實施例 31 以甲磺醯縮水甘油而烷基化，得到化合物 XIII。以在四氫呋喃 (THF) 中之三乙基氫硼化物還原，產生實施例二元醇 7。實施例 14 是藉由將化合物 XIV 以碳酸銨以及在二氯甲烷/甲醇中之乙醛處理而製備 (圖解 6)。實施例 40 是如圖解 7 所示之方法而製備。二-TBS 保護的 XVIII，是利用三硝基甲苯 B (triton B) /吡啶而以仲甲醛烷基化，然後利用 TMSCl 去保護以得到實施例 40。胺基酸酯 (實施例 18-23) 是從實施例 3 以及對應的羧酸中，利用熟悉於有機合成技藝中之人士所熟知的標準連結反應而製備。

在以下的示範的具體實施例之說明過程中，本發明之其他特徵將變得顯而易見。這些實施例僅是提供作為舉例說明本發明之用，而非用以限定其範疇。

實施例

此處所使用的特定縮寫定義如下：“°C” 是攝氏溫度；“d” 代表二連；“dd” 代表兩個二連；“t” 代表三連；“m” 代表多連；“eq” 代表當量；“g” 代表公克；“mg” 代表毫克；“ml” 代表毫升；“H” 代表氫；“hr” 代表小時；“M” 代表莫耳濃度；“min” 代表分鐘；“

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(41)

MHz”代表兆赫；“MS”代表質譜；“nmr”或“NMR”代表核磁共振光譜。

化合物 II 之製備：

將丙烯酸乙基酯(4.19 毫升, 0.387 莫耳)在室溫及氮氣下,加到在乙腈(300 毫升)中之 I 的懸浮液(8.0 克, 0.258 莫耳),然後加入 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)(1.93 毫升, 0.013 莫耳)。在加入 DBU 之後,反應的顏色從橙色變成綠色。將反應混合物加熱迴流隔夜。將混合物在整個反應期間維持異相並且顏色變深。在 18 小時之後將少量分裝物移除,並將固體藉由過濾而收集。樣品的 ^1H NMR 顯示沒有起始材料的剩餘。將反應混合物冷卻至室溫,並將固體藉由過濾而收集。將固體以冷的乙腈清洗數次,並在 55°C 的真空中乾燥,得到淺橙色固體(5.4 克, 78% 產率)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) : δ 9.72 (t, 3H, $J=6.8$), 2.87 (m, 2H), 3.89 (q, 2H, $J=6.8$), 4.49 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.92 (m, 2H), 7.29-7.48 (m, 3H), 7.50-7.73 (m, 3H), 7.96 (d, 1H, $J=7.33$), 8.56 (s, 1H), 9.47 (d, 1H, $J=7.33$)。

化合物 III 之製備：

將對-甲苯磺酸單水合物(2.48 克, 0.013 莫耳)及 4,4'-二甲氧基二苯基甲醇(3.19 克, 0.013 莫耳)在室溫及氮氣下,加到在苯(300 毫升)及 N-甲基吡咯烷(NMP)(60 毫升)中之 II 的懸浮液(5.62 克, 0.0137 莫耳)。將錐形瓶的內容物加熱迴流達 8 小時。在 45 分鐘之後,一

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (42)

開始異相的反應混合物變成均相。將反應混合物冷卻至室溫，以乙酸乙酯 (300 毫升) 稀釋，並以飽和的重碳酸鹽溶液、水及濃鹽水清洗。將有機層在硫酸鎂上乾燥，過濾，並在真空中乾燥成橙色固體 (8.31 克，95% 產率)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ 1.18 (t, 3H, J= 7.1), 2.84 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 4.12 (q, 2H, J= 7.1), 4.38 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.94 (m, 2H), 6.90 (d, 4H, J= 8.5), 6.955 (s, 1H), 7.26 (d, 4H, J= 8.5), 7.34-7.49 (m, 5H), 7.61 (d, 1H, J= 7.4), 7.69 (d, 1H, J= 7.7), 9.65 (d, 1H, J= 7.8)。

化合物 IV 之製備：

將氫硼化鋰 (2.0M 的溶液 18.9 毫升，0.0379 莫耳) 逐滴加到在四氫呋喃 (480 毫升) 及甲醇 (93 毫升) 中之攪拌的 III 溶液 (7.8 克，0.0122 莫耳)。反應混合物一開始是均相的，然而，隨著反應的進行，混合物變成異相。當所有的起始材料以消耗完時，將反應混合物在冰浴中冷卻，並小心地以 2N 鹽酸 (60 毫升) 終止反應。反應混合物變成均相，以及顏色成爲淺橙色。將水 (750 毫升) 加到混合物中，並形成乳白色的沈澱物。將沈澱物藉由過濾而收集，並在真空中乾燥，得到鬆軟的白色固體 (7.2 克，99% 產率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) : δ 1.93 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.71 (s, 6H), 4.55 (s, 2H), 4.73 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.93 (d, 4H, J= 8.44), 7.22 (d, 4H, J= 8.4), 7.26 (m, 1H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (43)

， 7.34-7.46 (m, 2H) ， 7.49 (m, 1H) ， 7.65 (d, 1H, J= 7.01) ， 7.70 (d, 1H, J= 8.26) ， 7.86 (d, 1H, J= 7.82) ， 9.49 (d, 1H, J= 7.49) 。

化合物 V 之製備：

將 N-溴琥珀醯亞胺 (0.63 克, 0.0036 莫耳) 在室溫及氮氣下，一次加到在四氫呋喃 (131 毫升) 中之 IV 的懸浮液 (2.02 克, 0.0034 莫耳)。將反應混合物在室溫攪拌隔夜。將反應溶劑在真空中移除，留下淡黃色的固體。將固體以冷的甲醇磨碎，並藉由過濾而收集。將固體在真空中乾燥，得到淡黃色固體 (1.98 克, 87% 產率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) : δ 1.91 (m, 2H) , 3.44 (m, 2H) , 3.72 (s, 6H) , 4.53 (s, 2H) , 4.74 (m, 2H) , 4.87 (s, 2H) , 6.71 (s, 1H) , 6.93 (d, 4H, J= 8.1) , 7.37 (m, 2H) , 7.59-7.69 (m, 3H) , 8.08 (s, 1H) , 9.50 (d, 1H, J= 7.01) 。

化合物 VI 之製備：

將在甲氧基乙醇 (25 毫升) 中之 V (0.79 克, 0.0017 莫耳) 裝入 Schlenk 試管中，然後裝入醋酸鈉 (0.57 克, 0.00702 莫耳) 及二氯雙(三苯基膦)-鈀(II) (0.082 克, 0.000117 莫耳)。將試管的空氣排空並裝滿一氧化碳。將密封試管中之反應混合物在 155°C 的油浴中加熱 3 小時。將反應冷卻至室溫，並加入另外的一氧化碳。將混合物再次加熱至 150°C 另外 3 小時。加入另外的一氧化碳以及 PdCl₂(PPh₃)₂，並將混合物加熱 4 小時。將反應混合物以二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (44)

氯甲烷稀釋，並且經過寅式鹽 (celite) 墊而沖洗。將濾液在真空中濃縮成殘留物，其溶解於乙酸乙酯中並以水清洗。將有機層在硫酸鎂上乾燥，過濾，並在真空中乾燥成一固體，其以乙醚磨碎並藉由過濾而收集，得到淺橙色固體 (0.7 克，85% 產率)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ 2.14 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.67-3.78 (m, 4H), 3.81 (s, 6H), 4.44 (s, 2H), 4.51 (m, 2H), 4.81 (m, 4H), 6.91 (d, 4H, J= 8.53), 6.98 (s, 1H), 7.28 (d, 4H, J= 8.6), 7.34-7.61 (m, 4H), 8.21 (d, 1H, J= 8.32), 8.42 (s, 1H), 9.67 (d, 1H, J= 7.61)。

化合物 VII 之製備：

將苯硫基甲烷 (3.2 毫升，0.110 莫耳) 在 0°C 氮氣下，加到在二氯甲烷 (30 毫升) 中之 VI 的溶液 (0.96 克，0.00138 莫耳)，然後加入三氟醋酸 (8.5 毫升，0.0276 莫耳)。在加入三氟醋酸後，反應混合物的顏色變成紅色。將混合物在 0°C 攪拌 1 小時，並回溫至室溫隔夜。將反應溶劑在真空中移除，留下暗紅色的油狀物。將乙醚加到油狀物中，反應混合物的顏色變成黃色，棕褐色的固體在溶液中沈澱。將固體藉由過濾而收集 (0.6 克，92% 產率)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) : δ 2.29 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 4.54 (m, 3H), 4.82 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.49 (d, 1H)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (45)

實施例 29 (方法 A) : 將 DIBAL-H 在 0°C 氮氣下, 緩慢地逐滴加到在二氯甲烷 (220 毫升) 中攪拌的 VII 懸浮液 (4.4 克, 0.00935 莫耳)。反應逐漸變成均相。將橙色的反應混合物在 0°C 攪拌 1 小時, 然後回溫至室溫並攪拌 6 小時。將混合物冷卻至 0°C 的冰浴中, 並且一開始非常緩慢地加入水 (50 毫升)。觀察到氣體劇烈地排出。加入氫氧化鈉水溶液 (1M, 300 毫升), 並將反應混合物在室溫中攪拌 1 小時。沈澱物形成, 並藉由過濾而收集, 得到棕褐色的固體 (3.6 克, 96% 產率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) : δ 1.92 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.71 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.47 (d, 1H, J= 8.34), 7.65 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.49 (d, 1H, J= 7.44)。

化合物 X 之製備 :

將氯化錫 (15 當量) 及 α, α -二氯甲基甲基醚 (20 當量), 加到在二氯甲烷/甲苯 (3 : 1, 30/10 毫升) 中之攪拌的 II 溶液 (2.77 克, 6.75 毫莫耳)。混合物的顏色從橙色變成暗綠色。反應混合物藉由高效能液相色層分析 (HPLC) 監控起始材料的消失。將混合物冷卻至 0°C, 並以鹽酸水溶液終止反應。將材料轉移至圓底的錐形瓶中, 並在真空中濃縮成綠-褐色的油狀物。加入另外的鹽酸及乙酸乙酯, 並將材料再次在真空中濃縮。呈褐色-粉紅色的固體在溶液中沈澱。將固體以己烷磨碎並將溶劑倒出。重複此

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明 (46)

步驟五次。將固體藉由過濾而收集並乾燥，得到淺帶桃紅色-褐色固體 2.65 克 (90% 產率)。MS (ESI) : m/e 439 (M+H)⁺, ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) : δ 1.00 (t, 3H), 2.94 (m, 2H), 3.93 (q, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.97 (m, 4H), 7.37 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.48 (d, 1H), 10.49 (s, 1H)。

實施例 29 (方法 B) : 將氫硼化鋰 (10 當量) 在 0°C 氮氣下，加到在四氫呋喃 (50 毫升) 中之化合物 X 的懸浮液 (2.37 克, 0.005 莫耳)。將淺褐色的混合物在室溫攪拌 3.5 小時，之後，藉由 HPLC 並無觀察到有起始材料。將混合物冷卻至 0°C，並且非常緩慢地加入甲醇，直到沒有觀察到氣體排出為止。混合物變成均相，然後沈澱物開始形成。將混合物在真空中濃縮成淡黃色固體，其以水磨碎，並藉由過濾而收集，得到產物 2.0 克 (96% 產率)。

化合物 VIII 之製備：

將三氟醋酸酐 (3 當量) 在 0°C 氮氣下，加到在二氯甲烷 (30 毫升) 中之化合物 29 的懸浮液 (1.13 毫莫耳, 1 當量)，然後加入三乙基胺 (3 當量)。反應混合物逐漸變成均相，並在 0°C 攪拌 1 小時，然後回溫至室溫隔夜。將混合物以二氯甲烷稀釋，並以水及濃鹽水清洗。將有機相在硫酸鎂上乾燥，過濾，並在真空中濃縮成固體。繼續使用這個材料而無須純化。

醚形成之一般方法 (一般結構 IX) :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(47)

將 VIII 溶解在適當的醇 (0.025M)，並在油浴中加熱至 80°C。監控反應混合物之起始材料的消失。將混合物冷卻至室溫，並將溶劑在真空中移除，留下固體。將所得的固體以醚磨碎，並藉由過濾而收集。在一些例子中，將產物利用色層分析技術而進一步純化。

以下的化合物是根據上述的一般方法而製備：

實施例 1：R⁵ = OEt，18% 純化產率。MS (m/z)：427 (M⁺+1)；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)：δ (ppm) 1.148 (t, 3H)，1.94 (m, 2H)，3.46-3.52 (m, 4H)，4.53 (s, 2H)，4.60 (s, 2H)，4.73 (m, 2H)，4.91 (s, 2H)，7.36 (m, 3H)，7.48 (d, 1H)，7.64 (m, 2H)，7.90 (s, 1H)，8.55 (s, 1H)，9.47 (d, 1H)。

實施例 2：R⁵ = OMe，95% 產率。MS (m/z)：413 (M⁺+1)，435 (M⁺+Na)；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)：δ (ppm) 1.99 (m, 2H)，3.36 (s, 3H)，3.54 (m, 2H)，4.58 (s, 2H)，4.66 (s, 2H)，4.79 (m, 2H)，4.96 (s, 2H)，7.40-7.49 (m, 2H)，7.52 (d, 1H)，7.65-7.84 (m, 2H)，7.98 (s, 1H)，8.60 (s, 1H)，9.51 (d, 1H)。

實施例 3：R⁵ = OiPr，31% 產率。MS (m/z)：441 (M⁺+1)；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)：δ (ppm) 1.15 (d, 6H)，1.92 (m, 2H)，3.45 (m, 2H)，3.67 (m, 1H)，4.52 (s, 2H)，4.61 (s, 2H)，4.73 (m, 2H)，4.89 (s, 2H)，7.3-7.39 (m, 2H)，7.47 (d, 1H)，7.62-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (48)

7.69 (m, 2H) , 7.89 (s, 1H) , 8.54 (s, 1H) , 9.47 (d, 1H) 。

實施例 4 : $R^5 = \text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, 25% 產率。MS (m/z) : 455 (M^++1) ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz , DMSO-d_6) : δ (ppm) 0.98 (t, 3H) , 1.26 (d, 3H) , 1.65 (m, 2H) , 2.03 (m, 2H) , 3.56 (m, 2H) , 4.095 (m, 1H) , 4.24 (s, 2H) , 4.57 (m, 2H) , 4.70 (m, 2H) , 4.71 (s, 2H) , 6.12 (s, 1H) , 7.33 (t, 1H) , 7.42-7.58 (m, 4H) , 7.75 (s, 1H) , 9.48 (d, 1H) 。

實施例 5 : $R^5 = (\text{R})\text{-OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, 61% 產率。MS (m/z) : 455 (M^++1) ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz , DMSO-d_6) : δ (ppm) 0.98 (t, 3H) , 1.26 (d, 3H) , 1.65 (m, 2H) , 2.03 (m, 2H) , 3.56 (m, 2H) , 4.095 (m, 1H) , 4.24 (s, 2H) , 4.57 (m, 2H) , 4.70 (m, 2H) , 4.71 (s, 2H) , 6.12 (s, 1H) , 7.33 (t, 1H) , 7.42-7.58 (m, 4H) , 7.75 (s, 1H) , 9.48 (d, 1H) 。

實施例 6 : $R^5 = (\text{S})\text{-OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, 93% 產率。MS (m/z) : 455 (M^++1) ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz , DMSO-d_6) : δ (ppm) 0.98 (t, 3H) , 1.26 (d, 3H) , 1.65 (m, 2H) , 2.03 (m, 2H) , 3.56 (m, 2H) , 4.095 (m, 1H) , 4.24 (s, 2H) , 4.57 (m, 2H) , 4.70 (m, 2H) , 4.71 (s, 2H) , 6.12 (s, 1H) , 7.33 (t, 1H) , 7.42-7.58 (m, 4H) , 7.75 (s, 1H) , 9.48 (d, 1H) 。

實施例 8 : $R^5 = \text{O-nPr}$, 62% 產率。MS (m/z) : 441

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (49)

($M^+ + 1$), 462 ($M^+ + Na$); 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm) 0.88 (t, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.933 (m, 2H), 3.36-3.58 (m, 4H), 4.53 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.73 (m, 3H), 4.90 (s, 2H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.62-7.70 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 9.47 (d, 1H)。

實施例 9 : $R^5 = O-nBu$, 92% 產率。MS (m/z) : 441 ($M^+ + 1$); 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm) 0.854 (t, 3H), 1.34 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.73 (m, 3H), 4.89 (s, 2H), 7.30-7.42 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.47 (d, 1H)。

實施例 17 : $R^5 = O-tBu$, 35% 產率。MS (m/z) : 441 ($M^+ + 1$), 477 ($M^+ + Na$); 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm) 1.28 (s, 9H), 1.97 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.77 (m, 3H), 4.94 (s, 2H), 7.35-7.72 (3m, 3H), 7.72 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.50 (d, 1H)。

實施例 25 : $R^6 = SEt$, 96% 產率。MS (m/z) : 443 ($M^+ + 1$); 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm) 1.17 (t, 3H), 1.93 (m, 2H), 2.42 (q, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.72 (m, 3H), 4.89 (s, 2H), 7.33-7.49 (m, 3H), 7.65 (m, 2H), 7.88

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (50)

(s, 1H) , 8.56 (s, 1H) , 9.46 (d, 1H) 。

實施例 26 : $R^6 = \text{SOCH}(\text{CH}_3)_2$, MS (m/z) : 494 ($M^+ + \text{Na}$) ; ^1H NMR (300 MHz , DMSO- d_6) : δ (ppm) 1.21 (dd, 6H) , 1.93 (m, 2H) , 2.82 (m, 1H) , 3.49 (m, 2H) , 4.12 (d, 1H) , 4.23 (d, 1H) , 2.52 (s, 2H) , 4.75 (m, 3H) , 4.88 (s, 2H) , 7.33-7.45 (m, 2H) , 7.55 (d, 1H) , 7.65 (d, 1H) , 7.71 (d, 1H) , 7.64 (s, 1H) , 8.58 (s, 1H) , 9.47 (d, 1H) 。

實施例 27 : $R^6 = \text{SCH}(\text{CH}_3)_2$, MS (m/z) : 457 ($M^+ + 1$) , 479 ($M^+ + \text{Na}$) ; ^1H NMR (300 MHz , CDCl_3) : δ (ppm) 1.31 (d, 6H) , 2.34 (m, 2H) , 2.86 (m, 1H) , 3.98 (s, 2H) , 4.29 (s, 2H) , 4.45 (m, 1H) , 4.74 (m, 2H) , 4.92 (s, 2H) , 6.07 (s, 1H) , 7.39 (m, 2H) , 7.51 (m, 2H) , 7.57 (m, 1H) , 7.80 (s, 1H) , 9.53 (d, 1H) 。

實施例 37 : $R^6 = \text{nPrS}$ (三氟醋酸) , 66% 產率 ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) : δ 0.92 (t, 3H) , 1.58 (q, 2H) , 2.29 (m, 2H) , 2.44 (t, 2H) , 3.95 (s, 2H) , 4.53 (m, 4H) , 4.82 (m, 2H) , 4.93 (s, 2H) , 7.41 (m, 2H) , 7.52 (d, 1H) , 7.60 (d, 1H) , 7.93 (s, 1H) , 8.62 (s, 1H) , 9.53 (d, 1H) 。

實施例 38 : $R^6 = \text{S}(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})$, 51% 產率 ; MS (ESI) : m/e 514 ($M + \text{Na}$)⁺ , ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) : δ 1.014 (m, 2H) , 3.45 (m, 2H) , 4.51 (s, 2H) , 4.60 (s,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(卅)

2H) , 4.72 (m, 3H) , 4.85 (s, 2H) , 7.11 (m, 1H) , 7.30-7.41 (m, 3H) , 7.54-7.67 (m, 4H) , 8.02 (s, 1H) , 8.48 (d, 1H, J= 3.97) , 8.55 (s, 1H) , 9.46 (d, 1H, J = 7.36) 。

實施例 39 : $R^6 = S(C_4H_3N_2)$, 52% 產率 ; MS (m/z) : 493 ($M^+ + H$) ; 1H NMR (300 MHz , DMSO- d_6) : δ (ppm) 1.93 (m, 2H) , 3.45 (m, 2H) , 4.51 (s, 3H) , 4.60 (s, 2H) , 4.72 (m, 2H) , 4.88 (s, 2H) , 7.22 (t, 1H) , 7.32-7.68 (m, 6H) , 8.05 (s, 1H) , 8.55 (s, 1H) , 8.66 (d, 1H) , 9.46 (d, 1H) 。

實施例 30 : $R^5 = H$, 44% 產率 ; 1H NMR (300 MHz , DMSO- d_6) : δ (ppm) 4.13 (s, 2H) , 4.64 (s, 2H) , 4.89 (s, 2H) , 7.28-7.42 (m, 3H) , 7.53 (d, 1H) , 7.64 (d, 1H) , 7.89 (s, 1H) , 8.49 (s, 1H) , 9.43 (d, 1H) , 11.83 (s, 1H) 。

實施例 31 : $R^5 = OEt$, 83% 產率 ; 1H NMR (300 MHz , DMSO- d_6) : δ (ppm) 1.18 (t, 3H) , 3.55 (q, 2H) , 4.62 (s, 2H) , 4.93 (s, 2H) , 7.34-7.46 (m, 3H) , 7.58 (d, 1H) , 7.68 (d, 1H) , 7.92 (s, 1H) , 8.54 (s, 1H) , 9.39 (d, 1H) , 11.91 (s, 1H) 。

實施例 32 : $R^5 = OiPr$, 41% 純化產率 ; 1H NMR (300 MHz , DMSO- d_6) : δ (ppm) 1.15 (d, 6H) , 3.68 (m, 1H) , 4.13 (s, 2H) , 4.59 (s, 2H) , 4.89 (s, 2H) , 7.28-7.42 (m, 3H) , 7.54 (d, 1H) , 7.64 (d, 1H) , 7.88

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (52)

(s, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.35 (d, 1H), 11.87 (s, 1H)。

化合物 XI 之製備：

將乙醯氯 (3 當量) 在氮氣下加到在 1,2-二氯乙烷/二氯甲烷 (1:1, 8 毫升) 中之氯化鋁懸浮液 (3 當量)。反應混合物變成均相，並且在冰浴中冷卻至 0°C。逐滴加入在二氯甲烷 (3 毫升) 中之 B 懸浮液 (0.84 毫莫耳, 1 當量)，混合物的顏色變成褐色。將冰浴移除並將反應混合物回溫至室溫。將混合物加熱迴流 2 小時，然後冷卻至室溫。HPLC 顯示沒有起始材料的存在。在冰水上倒入混合物，並加入濃鹽酸 (5 毫升)。沈澱物形成並藉由過濾而收集並且乾燥。340 毫克 (89% 產率)，MS (m/z) : 453 (M⁺+1), ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) 2.02 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 4.12 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.83 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.72 (1H), 9.53 (d, 1H)。

實施例 33：將氫硼化鋰 (10 當量) 在 0°C 氮氣下，加到在四氫呋喃 (6 毫升) 中之 XI 懸浮液 (0.18 毫莫耳, 1 當量)。反應混合物在 0°C 攪拌 1 小時，然後回溫至室溫 4 小時。將混合物冷卻至 0°C，並緩慢地逐滴加入甲醇。在過量的氫硼化物終止期間觀察到氣體劇烈地排出。將混合物在室溫攪拌隔夜。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並以水及濃鹽水清洗。將有機層在硫酸鎂上乾燥，過濾，並在

五、發明說明(53)

真空中濃縮，得到白色固體 69 毫克 (90% 產率)。MS (m/z) 413 ($M^+ + 1$)，435 ($M^+ + Na$)； 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)： δ (ppm) 1.41 (d, 3H)，1.92 (m, 2H)，3.46 (m, 2H)，4.52 (s, 2H)，4.71 (m, 3H)，4.89 (s, 3H)，5.18 (s, 1H)，7.32-7.39 (m, 2H)，7.50 (d, 1H)，7.64 (m, 2H)，7.89 (s, 1H)，8.55 (s, 1H)，9.46 (d, 1H)。

以下的化合物是利用三-三氟醋酸中間產物，根據上述醚形成的一般方法而製備：

實施例 10： $R^5 = OEt$ ，68% 產率。MS (m/z)：441 ($M^+ + 1$)，395 ($M^+ - OCH_2CH_3$)； 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)： δ (ppm) 1.08 (t, 3H)，1.41 (d, 3H)，1.93 (m, 2H)，3.47 (m, 2H)，4.52 (s, 2H)，4.60 (m, 1H)，4.73 (m, 2H)，4.90 (m, 2H)，7.33-7.39 (m, 2H)，7.47 (d, 1H)，7.63 (d, 1H)，7.69 (d, 1H)，7.86 (s, 1H)，8.55 (s, 1H)，9.47 (d, 1H)。

10 的逆相高效能液相色層分析分離，得到異構物 11 及 12。

實施例 11 (非對稱)： $R^5 = OEt$ ，MS (m/z)：441 ($M^+ + 1$)，395 ($M^+ - OCH_2CH_3$)。

實施例 12 (非對稱)： $R^5 = OEt$ ，MS (m/z)：441 ($M^+ + 1$)，395 ($M^+ - OCH_2CH_3$)。

實施例 13： $R^5 = OMe$ ，76% 產率。MS (m/z)：427 ($M^+ + 1$)； 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)： δ (ppm)

五、發明說明(54)

1.45 (d, 3H) , 1.98 (m, 2H) , 3.14 (s, 3H) , 3.50 (m, 2H) , 4.58 (m, 3H) , 7.75 (m, 2H) , 4.93 (s, 2H) , 7.33 (m, 2H) , 7.48 (d, 1H) , 7.67 (d, 1H) , 7.72 (d, 1H) , 7.88 (s, 1H) , 8.58 (s, 1H) , 9.49 (d, 1H) 。

實施例 15 : $R^5 = \text{OBu}$, 73% 產率。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz , DMSO-d_6) : δ (ppm) 0.81 (t, 3H) , 1.27-1.43 (m, 7H) , 1.93 (m, 2H) , 3.48 (m, 2H) , 4.53 (s, 2H) , 4.58 (m, 1H) , 4.73 (m, 4H) , 4.92 (m, 2H) , 7.33-7.39 (m, 2H) , 7.46 (d, 1H) , 7.63 (d, 1H) , 7.69 (d, 1H) , 7.86 (s, 1H) , 8.55 (s, 1H) , 9.47 (d, 1H) 。

實施例 16 : $R^5 = \text{OiPr}$, 63% 產率。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz , DMSO-d_6) : δ (ppm) 1.01 (d, 3H) , 1.10 d, 3H) , 1.38 (d, 3H) , 1.95 (m, 2H) , 3.98 (q, 1H) , 4.26 (m, 1H) , 4.52 (s, 2H) , 4.74 (m, 3H) , 4.90 (m, 2H) , 7.33-7.39 (m, 2H) , 7.48 (d, 1H) , 7.62-7.69 (m, 2H) , 7.87 (s, 1H) , 8.54 (s, 1H) , 9.47 (d, 1H) 。

實施例 35 : $R^5 = \text{H}$, 98% 產率。 MS (m/z) : 455 ($\text{M}^+ + 1$) , 337 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$) ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz , DMSO-d_6) : δ (ppm) 1.45 (d, 3H) , 4.25 (m, 3H) , 4.86 (s, 2H) , 5.16 (d, 1H) , 7.28-7.39 (m, 2H) , 7.43 (d, 1H) , 7.56 (d, 1H) , 7.66 (d, 1H) , 7.92 (s, 1H) , 8.49 (s, 1H) , 9.35 (d, 1H) , 11.78 (s, 1H) 。

實施例 36 : $R^5 = \text{OMe}$, 50% 產率。 MS (m/z) : 369 ($\text{M}^+ + 1$) ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz , DMSO-d_6) : δ (ppm)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(括)

1.43 (d, 3H) , 3.16 (s, 3H) , 4.15 (m, 2H) , 4.49 (m, 1H) , 4.93 (s, 2H) , 7.32-7.40 (m, 3H) , 7.58 (d, 1H) , 7.67 (d, 1H) , 7.84 (s, 1H) , 8.50 (s, 1H) , 9.44 (d, 1H) , 11.87 (s, 1H) 。

實施例 34 : $R^5 = H$ (77% 產率, 兩步驟) ; MS (m/z) : 427 ($M^+ + 1$) , 409 ($M^+ - H_2O$) ; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm) 0.848 (t, 3H) , 1.70 (m, 2H) , 1.93 (m, 2H) , 3.47 (m, 2H) , 4.52 (s, 2H) , 4.61 (m, 1H) , 4.72 (m, 3H) , 4.89 (s, 2H) , 5.14 (s, 1H) , 7.29-7.39 (m, 2H) , 7.44 (d, 1H) , 7.64 (m, 2H) , 7.87 (s, 1H) , 8.54 (s, 1H) , 9.46 (d, 1H) 。

實施例 3 的酯形成之一般方法 : 將化合物 3 (148.6 毫莫耳) 裝入烘乾的 3 公升、3 頸圓底錐形瓶中, 其配備有機械攪拌子、連接至氫氣氣球之三向活塞以及浸沒的溫度計, 然後再裝入無水 N,N-二甲基乙醯胺 (654 毫升) 。將 4-(二甲基胺基)吡啶 (DMAP) (0.5 當量)、胺基酸 (2.5 當量) 以及 1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物 (2.5 當量), 依序在 35°C 加入至澄清的紅色溶液中。將反應懸浮液加熱至 42-45°C 兩小時, 並依序加入另外數量的 4-(二甲基胺基)吡啶 (0.08 當量)、胺基酸 (0.5 當量) 以及 1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物 (0.5 當量) 。1.5 小時之後, 將反應混合物冷卻至 0-5°C, 並以水終止反應。移除冷卻浴, 並將所得之淡黃色懸浮液在室溫攪拌 1 小時。將懸浮液過濾, 以水清洗至 pH

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (56)

= 8，並使用家用真空器乾燥隔夜。淡黃色固體沒有完全地乾燥，將其溶解在二氯甲烷中，並將水層分離。將有機相以濃鹽水清洗，在硫酸鎂上乾燥，經寅式鹽過濾，並使用旋轉蒸發器濃縮以得到粗固體。將粗材料再次溶解在二氯甲烷中，並轉移至 3 公升、3 頸圓底的錐形瓶中，其配備有機機械攪拌子。將乙酸乙酯 (1 公升) 在室溫中逐滴加到澄清的紅色溶液達 70 分鐘，並持續地攪拌。在加入乙酸乙酯 (15 毫升) 之後形成沈澱物。將漿液攪拌 2.5 小時，然後漿固體藉由過濾而收集。將沈澱物依序以乙酸乙酯、乙酸乙酯/甲基-第三丁基醚 (3:2) 的混合物以及甲基-第三丁基醚清洗並乾燥，得到灰白色固體 (78% 產率)。

實施例 18: MS (m/z) : 498 (M^{+1})。

實施例 19: MS (m/z) : 566 (M^{+1})。

實施例 20: MS (m/z) : 569 (M^{+1})。

實施例 21: MS (m/z) : 512 (M^{+1})。

實施例 22: MS (m/z) : 554 (M^{+1})。

實施例 23: MS (m/z) : 526 (M^{+1})。

實施例 24: MS (m/z) : 554 (M^{+1})。

XIII 之製備:

將實施例 31 (0.33 毫莫耳) 溶解在二甲基甲醯胺 (10 毫升)，並將半數的體積藉由蒸餾而移除。將錐形瓶冷卻至室溫，加入氫化鈉 (1 當量)，並將混合物攪拌 1 小時。加入甲磺醯縮水甘油 (1.5 當量)，並將混合物回溫至 50°C 24 小時，然後冷卻至室溫。將混合物過濾並將溶劑在

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (57)

真空中移除。將反應混合物藉由二氧化矽膠體之管柱色層分析而純化，得到 XIII (73% 產率)。1.19 (t, 3H)，2.78 (t, 1H)，3.53 (m, 4H)，4.53 (s, 2H)，4.65 (s, 2H)，4.78 (dd, 1H)，4.96 (s, 2H)，5.20 (d, 1H)，7.35-7.47 (m, 2H)，7.51 (d, 1H)，7.68 (d, 1H)，7.75 (d, 1H)，7.95 (s, 1H)，8.62 (s, 1H)，9.55 (d, 1H)。

實施例 7：將化合物 XIII (100 毫克) 溶解在四氫呋喃 (10 毫升)，並逐滴加入三乙基氫硼化物 (2 毫升)。將反應混合物加熱至 70°C 4 小時。將混合物冷卻至室溫並加入 1N 鹽酸。將溶劑在真空中移除，並將材料溶在甲醇/水的混合物中。將所得的沈澱物藉由過濾而收集，並且乾燥。1.19 (t, 3H)，1.25 (d, 3H)，3.55 (q, 2H)，4.13 (m, 2H)，4.58 (s, 2H)，4.61 (s, 2H)，4.64 (s, 2H)，4.93 (s, 2H)，4.97 (t, 1H)，7.34-7.45 (m, 2H)，7.49 (d, 1H)，7.69 (t, 2H)，7.92 (s, 1H)，8.57 (s, 1H)，9.50 (d, 1H)。

實施例 14：將碳酸鈉 (4.0 當量) 加到在二氯甲烷/甲醇/HMPA (4:2:1 毫升) 中之 XIV 懸浮液 (0.75 毫莫耳)。將反應混合物攪拌 30 分鐘，然後加入乙醛。加入另外的乙醛，可藉由薄層液相色層分析 (TLC) 觀察到些許變化。將混合物以二氯甲烷稀釋，並以水及濃鹽水清洗。將有機相在硫酸鎂上乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將粗產物 XV 藉由管柱色層分析而分離 (33% 產率)。將 XV (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (58)

0.3 毫莫耳) 溶解在二氯甲烷中並冷卻至 0°C。將羥基乙硫醇 (2 滴) 以及三氟醋酸 (TFA) (1 滴) 加到溶液, 並將混合物在 0°C 攪拌 1 小時。將混合物回溫至室溫並攪拌 1 小時。加入另外的三氟醋酸 (2 滴) 至反應混合物, 30 分鐘後, 結束反應。將產物利用二氯甲烷/乙酸乙酯, 藉由二氧化矽膠體之管柱色層分析而純化。分離出單一的非對映異構物 65 毫克 (53% 產率)。0.52 (d, 3H), 1.21 (t, 3H), 2.47 (q, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.64 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.41 (d, 1H), 10.99 (s, 1H)。

XVII 之製備: 將 XVI (2.0 克, 4.6 毫莫耳) 在 60-65°C 加到在三氟醋酸中之六亞甲基四胺之溶液 (1.6 克, 11.4 毫莫耳)。攪拌 2 小時之後, 將反應冷卻至室溫, 然後逐滴加入 2N 硫酸-丙酮 (150 毫升) (2:1)。收集固體, 將其懸浮於二氧戊環 (150 毫升), 並加熱迴流 30 分鐘。將未溶解的材料藉由過濾而移除, 並將溶劑濃縮至大約 25 毫升。加入甲醇 (50 毫升) 以沈澱出產物, 將其收集並乾燥, 得到 700 毫克灰黃色固體。MS ES⁺ 467 (M+1)。

實施例 28: 將固體氫硼化鈉 (200 毫克) 加到在三氯甲烷/甲醇 (60 毫升, 5/1) 中之 XVII 懸浮液 (500 毫克, 1.1 毫莫耳)。將溶液在室溫攪拌 4 小時。將三氯甲烷在減壓下移除, 然後加入 2N 鹽酸。將溶液攪拌 2 小時, 然後收集並乾燥, 得到 420 毫克灰白色固體。MS ES⁺ 469 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (59)

M+1)。將粗醇懸浮於三氯甲烷-甲醇 (25 毫升+10 毫升)，然後加入 0.7 毫升之 1M NaOMe，接著在室溫攪拌 12 小時。將溶劑濃縮，固體以甲醇磨碎並收集產物，得到二元醇 420 毫克 (84%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) : δ 3.8 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.63 (d, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.0 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 7.34-7.51 (m, 4H), 7.68 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.51 (d, 1H)。MS ES⁺ 385 (M+1)。

實施例 24：將樟腦磺酸 (30 毫克, 0.26 毫莫耳) 及羥基乙醯醇 (0.39 毫莫耳) 加到在三氯甲烷中之實施例 28 的懸浮液 (50 毫克, 0.13 毫莫耳)，然後在氮氣下攪拌 12 小時。加入過量的三氯甲烷，然後將溶液以 2M 碳酸鈉溶液、水、濃鹽水清洗，並且乾燥 (硫酸鎂)。將溶劑濃縮，並在以甲醇磨碎後回收產物。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) : δ 1.1, 2.3 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.0 (s, 2H), 5.5 (s, 2H), 4.8 (m, 2H), 4.9 (s, 2H), 5.0 (t, 1H), 7.35-7.5 (m, 4H), 7.7 (m, 2H), 8.6 (s, 1H), 9.5 (d, 1H)。MS (ES⁺) 429, 451 (M+1, +23)。

實施例 40：將 4-(二甲基胺基)吡啶 (1 毫克)、Et₃N (267 微升, 1.92 毫莫耳) 及 tBDMSCI (220 毫克, 1.47 毫莫耳) 加到在二甲基甲醯胺 (10 毫升) 中之實施例 3 的溶液 (210 毫克, 0.48 毫莫耳)。攪拌 20 小時之後，將混合物溶於乙酸乙酯，並依序以碳酸氫鈉水溶液、水以及濃鹽水清洗。將有機層在硫酸鎂上乾燥，過濾並蒸發以得到

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (60)

殘留物，其藉由管柱色層分析（二氧化矽膠體，10%乙酸乙酯/己烷）而純化，得到 225.1 毫克之中間產物 XVIII（70%）。

將 XVIII（68.1 毫克，0.10 毫莫耳）與在吡啶（4 毫升）中之仲甲醛（63.1 毫克，2.1 毫莫耳）的混合物，以 0.25M 在吡啶中之三硝基甲苯 B（triton B）溶液（100 微升，0.025 毫莫耳）處理。攪拌 2 小時之後，加入另外的在吡啶中之三硝基甲苯 B（150 微升，0.038 毫莫耳）。1 小時之後，將混合物溶於乙酸乙酯，並以硫酸銅水溶液徹底清洗。在以水、碳酸氫鈉水溶液及濃鹽水清洗之後，將有機層在硫酸鎂上乾燥，過濾並蒸發以得到殘留物，其藉由管柱色層分析（二氧化矽膠體，22%乙酸乙酯/己烷）而純化，得到 45.2 毫克之 IXX（64%），其具有下列之光譜性質： $^1\text{H NMR}$ （DMSO- d_6 ，300 MHz）： δ 9.42（d，1H， $J=7.7$ ），7.97（s，1H），7.75-7.72（m，2H），7.52（d，1H， $J=8.5$ ），7.44（dd，1H， $J=7.7, 7.5$ ），7.36（dd，1H， $J=7.7, 7.5$ ），5.13（m，1H），5.04（s，2H），4.77（m，1H），4.70（s，2H），4.10（m，1H），3.76（sep. 1H， $J=6.1$ ），3.54（m，1H），3.44（m，1H），3.31（m，3H），1.79（m，2H），1.22（m，6H），1.07（s，9H），0.85（s，9H），0.52（s，6H），0.00（s，3H），0.03（s，3H）；MS（ m/z ）699（ $M+H$ ）。

將 TMSCl（100 微升）加到在 iPrOH（10 毫升）中之 XXI 溶液（22.5 毫克，0.032 毫莫耳），然後將混合物攪拌

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (b1)

2.5 小時。在蒸發溶劑之後，將殘留物以乙醚 (3x1 毫升) 磨碎並乾燥，得到 10.8 毫克之實施例 40 (72%)，其具有下列之光譜性質： $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6)： δ 9.49 (d, 1H, $J = 7.7$)，8.59 (s, 1H)，7.96 (s, 1H)，7.80 (d, 1H, $J = 7.3$)，7.77 (d, 1H, $J = 8.5$)，7.55 (d, 1H, $J = 7.3$)，7.45 (m, 1H)，7.37 (m, 1H)，4.98 (m, 3H)，4.78 (m, 2H)，4.70 (s, 2H)，4.20-4.16 (m, 1H)，3.76 (sep. 1H, $J = 6.1$)，3.38 (m, 1H)，3.36-3.25 (m, 2H)，1.80 (m, 2H)，1.23 (d, 6H, $J = 6.1$)；MS (m/z) 471 (M+H)。

血管內皮生長因子受體激酶活性之抑制：

利用以下說明之 *trkA* 激酶的酵素連結免疫吸附分析 (ELISA) 所說明之方法，檢驗稠合之吡咯並咪唑類化合物對於桿狀病毒表現的血管內皮生長因子受體 (人類 flk-1, KDR, VEGFR2) 激酶功能部位之激酶活性的抑制作用。將激酶反應混合物 (包含 50 mM 的 HEPES (pH 7.4)、40 μ M 腺苷三磷酸、10 mM 氯化鎂、0.1% 牛血清白蛋白、2% 二甲基亞砷以及各種濃度之抑制劑) 轉移至 PLC- γ /GST-覆蓋的培養盤。加入血管內皮生長因子受體激酶，並使反應在 37°C 持續 15 分鐘。磷酸化產物之偵測，是藉由加入抗磷酸酪氨酸抗體 (UBI) 而達成。給予二次酵素連結的抗體，以捕捉抗體-磷酸化的 PLC- γ /GST 複合物。結合的酵素之活性是藉由放大的偵測系統 (Gibco-BRL) 而測量。在 GraphPad Prism 中使用 S 形的劑量-反應 (變量

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (62)

斜率) 方程式而分析抑制數據。結果摘述於表 III。

表 III：血管內皮生長因子受體抑制

化合物	VEGFR2 (在 300 nM 之 IC ₅₀ 或抑制%)
A	107
B	48
C	17%
D	200
1	4
2	17
3	7
4	12
5	12
6	19
7	25
8	13
9	18
10	83
11	65
12	240
13	73
14	72
15	130
16	411
17	11
18	23
19	60%
20	31
21	48%
22	18
23	57%
24	31%
25	21
26	31%
27	57
28	34%
29	208

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (63)

30	302
31	77
32	33%
33	111
34	7
35	37%
36	12%
37	37%
38	45%
39	13%
40	16

混合家系激酶-1 (MLK1) 的活性之抑制：

MLK1 的激酶活性是利用 Millipore 多螢幕 TCA “盤內” 格式而評估，如用於蛋白質激酶 C 之說明 (Pitt & Lee, *J. Biomol. Screening*, 1: 47-61, 1996)。簡言之，每個 50 微升的分析混合物包含 20 mM 的 HEPES (pH 7.2)、5 mM 的 EGTA、15 mM 氯化鎂、25 mM β -甘油磷酸、60 μ M 腺苷三磷酸、0.25 微居禮 [γ - 32 P]ATP、0.1% 牛血清白蛋白、500 微克/毫升骨髓磷脂基本蛋白質 (UBI 編號 13-104)、2% 二甲基亞砜、1 μ M 之測試化合物以及 1 微克/毫升的桿狀病毒 GST-MLK1_{KD}。將樣品在 37°C 培養 15 分鐘。反應是藉由加入冰冷的 50% 三氯醋酸而終止，並使蛋白質在 4°C 沈澱 30 分鐘。然後將培養盤以冰冷的 25% 三氯醋酸清洗。加入混合均勻之閃爍計數液，並使培養盤平衡 1-2 小時，然後利用 Wallac MicroBeta 1450 PLUS 閃爍計數器而計數。

混合家系激酶-2 (MLK2) 的活性之抑制：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (64)

如 MLK1 所說明之方法，以 Millipore 多螢幕盤格式而進行分析。每個 50 微升的分析混合物包含 20 mM 的 HEPES (pH 7.2)、5 mM 的 EGTA、15 mM 氯化鎂、25 mM β -甘油磷酸、100 μ M 腺苷三磷酸、0.25 微居禮 [γ - 32 P]ATP、0.1% 牛血清白蛋白、500 微克/毫升骨髓磷脂基本蛋白質 (UBI 編號 13-104)、2% 二甲基亞砷、各種濃度之測試化合物以及 3 微克/毫升的桿狀病毒 GST-MLK1_{KD}。將樣品在 37°C 培養 15 分鐘。反應是藉由加入冰冷的 50% 三氯醋酸而終止，並使蛋白質在 4°C 沈澱 30 分鐘。然後將培養盤以冰冷的 25% 三氯醋酸清洗。加入混合均勻之閃爍計數液，並使培養盤平衡 1-2 小時，然後計數。

混合家系激酶-3 (MLK3) 的活性之抑制：

如 MLK1 所說明之方法，以 Millipore 多螢幕盤格式而進行分析。簡言之，每個 50 微升的分析混合物包含 20 mM 的 HEPES (pH 7.2)、5 mM 的 EGTA、15 mM 氯化鎂、25 mM β -甘油磷酸、100 μ M 腺苷三磷酸、0.25 微居禮 [γ - 32 P]ATP、0.1% 牛血清白蛋白、500 微克/毫升骨髓磷脂基本蛋白質 (UBI 編號 13-104)、2% 二甲基亞砷、各種濃度之測試化合物以及 2 微克/毫升的桿狀病毒 GST-MLK1_{KD}。將樣品在 37°C 培養 15 分鐘。反應是藉由加入冰冷的 50% 三氯醋酸而終止，並使蛋白質在 4°C 沈澱 30 分鐘。然後將培養盤以冰冷的 25% 三氯醋酸清洗。加入混合均勻之閃爍計數液，並使培養盤平衡 1-2 小時，然後計數。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(65)

表 IV：混合家系激酶 (MLK) 抑制

化合物	在 100 nM 之 IC ₅₀ (nM) 或抑制%		
	MLK1	MLK2	MLK3
A	22	39%	8
B	31	46%	17
C	8%	0%	30%
D	45		43%
1	21		4
2	15		8
3	17		9
4	15		4
5	27	45%	16
6	38	51%	19
7	85%		30
8	19	76%	13
9	26		15
10	37		15
11	78		20
12	28	131	16
13	20	62%	26
14	93%		9
15	41		27
16	66%		49%
17	35	50%	
18	47		23
19	44%	28%	
20	42	229	32
21	40%		
22	74	170	28
23	31%		
24	62%		55%
25	22		12
26	59		
27	22		
28	76		74
29	9	64%	5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (66)

30	30		
31	46		29
32	24		19
33	50		16
34	45%		32%
35	60%		62%
36	26		41%
37	17		
38	58%		30
39	55%		56%
40	21	86	

trkA 酪胺酸激酶活性之抑制

經選擇異構形的稠合之吡咯並呋啶類以及異吡啶滿酮，可利用前述以酵素連結免疫吸附分析為基準之分析（Angeles 等人，*Anal. Biochem.* 236：49-55，1996），而測試其抑制桿狀病毒表現的人類 *trkA* 細胞質功能部位的激酶活性之能力。簡言之，將 96 孔的微量盤覆蓋基質溶液（重組的人類磷脂酶 C- γ 1/穀胱甘肽-硫-移轉酶融合蛋白質（Rotin 等人，*EMBO. J.* 11：559-567））。抑制的研究是在 100 微升的分析混合物中進行，其包含 50 mM 的 HEPES（pH 7.4）、40 μ M 腺苷三磷酸、10 mM 氯化錳、0.1% 牛血清白蛋白、2% 二甲基亞砷以及各種濃度的抑制劑。反應是藉由加入 *trkA* 激酶而開始，並在 37°C 持續 15 分鐘。然後加入抗磷酸酪胺酸之抗體（UBI），接著再加入二次酵素連結的抗體，鹼性磷酸酶標示的山羊抗老鼠 IgG（Bio-Rad）。結合的酵素之活性是藉由放大的偵測系統（Gibco-BRL）而測量。在 GraphPad Prism 中使用 S 形的劑量-反

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (67)

應 (變量斜率) 方程式而分析抑制數據。產生 50% 激酶活性的抑制之濃度，稱為 “IC₅₀”。

在全細胞製劑中神經生長因子-刺激的 *trk* 磷酸化作用之抑制：

藉由本發明化合物之 *trk* 的神經生長因子-刺激之磷酸化作用的抑制，可利用先前說明的方法 (參見，美國專利第 5,516,771 號) 之修飾方法而進行，如下所述。以 *trkA* 轉染之 NIH3T3 細胞生長在 100 公釐的培養皿。藉由置換不含血清之 0.05% 牛血清白蛋白-DMEM，其包含化合物 (100 nM 及 1 μ M) 或二甲基亞砷 (加到對照組)，在 37°C 培養 1 小時，而使長到半滿的細胞變成是血清飢餓的 (serum-starved)。然後將神經生長因子 (Harlan/科學用生物產品) 以 10 奈克 (ng) /毫升的濃度加到細胞 5 分鐘。將細胞在包含清潔劑及蛋白酶抑制劑的緩衝液中溶解。利用 BCA 法以及以抗-*trk* 抗體免疫沈澱，而將澄清的細胞溶胞產物常態化成蛋白質。多株的抗-*trk* 抗體是以對抗對應於 *trk* 羧基端的 14 個胺基酸之胜肽而製備 (Martin-Zanca 等人，*Mol. Cell Biol.* 9 : 24-33，1989)。

在蛋白質 A 瓊脂糖小珠上 (Sigma 化學公司，聖路易市，密蘇里) 收集免疫複合物，藉由硫酸十二酯鈉聚丙烯醯胺膠體電泳 (SDS-PAGE) 而分離，並轉移至聚偏二氟乙烯 (PVDF) 膜。將此膜以抗磷酸酪氨酸抗體 (UBI) 而免疫墨漬，然後與蕁菜過氧化酶連結的山羊抗老鼠 IgG (Bio-Rad 實驗室，海克力斯，加州) 一起培養。磷酸化的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (68)

蛋白質是利用 ECL (Amersham 生命科學公司, 阿零頓, 伊利諾州) 而顯像。測量 *trk* 蛋白質條帶的面積, 並與神經生長因子-刺激的對照組比較。根據 *trk* 蛋白質條帶的減少百分比, 所使用的抑制計分系統可如下所述: 0= 沒有減少; 1= 1-25%; 2= 26-49%; 3= 50-75%; 4= 76-100%。

血小板衍生的生長因子受體激酶活性之抑制:

異構形的稠合之吡咯並吡啶類以及異吡啶滿酮, 可利用上述 *trkA* 激酶之酵素連結免疫吸附分析, 而檢測其對於桿狀病毒表現的 PDGF β 受體激酶功能部位的激酶活性之抑制效果。分析是在覆蓋基質 (PLC- γ /GST) 之 96 孔微量盤中進行。每個 100 微升的反應混合物包含 50 mM 的 HEPES (pH 7.4)、20 μ M 腺苷三磷酸、10 mM 氯化錳、0.1% 牛血清白蛋白、2% 二甲基亞砷以及各種濃度的抑制劑。反應是藉由加入磷酸化的重組人類酵素 (10 奈克/毫升血小板衍生的生長因子受體 β) 而開始, 並在 37°C 持續 15 分鐘。使用前製備磷酸化的酵素, 係將激酶在包含 20 μ M 腺苷三磷酸及 10 mM 氯化錳的緩衝液中, 以 4°C 培養 1 小時。磷酸化產物的偵測是藉由加入蕁菜過氧化酶 (HRP) 連結的抗磷酸酪氨酸抗體 (UBI) 而完成。之後加入包含 3,3',5,5'-四甲基聯苯胺以及過氧化氫的 HRP 基質, 並將培養盤在室溫中培養 10 分鐘。反應以酸終止, 並利用微量盤生物動力判讀儀 (Bio-Tek 儀器, EL 312e), 而在 450 nm 讀取所得的吸光值。在 GraphPad Prism 中使用 S 形的劑量-反應 (變量斜率) 方程式而分析抑制數據。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (69)

雖然本發明已相當詳細地說明，但熟悉於此技藝者將可理解，可對本發明之具體實施例以及較佳具體實施例進行各種的更動及潤飾，以及這樣的更動及潤飾可在不脫離本發明的精神之外而進行。因此，附屬的申請專利範圍涵蓋所有的等價變異物，都是在本發明的範疇之內。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

經選擇稠合之吡咯並咪唑類

本發明一般係有關於經選擇稠合之吡咯並咪唑類，包括其藥學組成物及以其治療疾病之方法。本發明也有關於製造這些稠合之吡咯並咪唑類之中間產物及方法。

英文發明摘要 (發明之名稱： SELECTED FUSED PYRROLOCARBAZOLES)

The present invention relates generally to selected fused pyrrolocarbazoles, including pharmaceutical compositions thereof and methods of treating diseases therewith. The present invention is also directed to intermediates and processes for making these fused pyrrolocarbazoles.

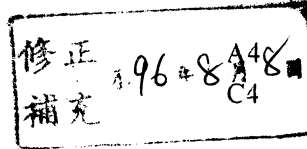
(請先閱讀背面之注意事項再填寫各欄)

裝

訂

線

申請日期	90.8.23
案 號	90120678
類 別	C07D 237/90, A61K 31/416x



(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

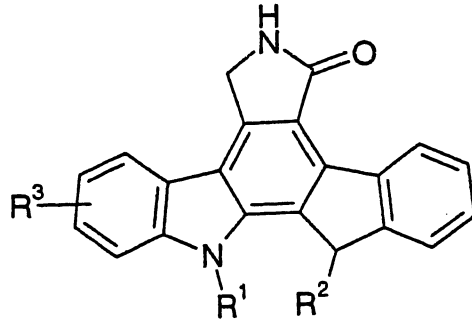
一、發明 名稱	中 文	經選擇稠合之吡咯並咪唑類
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	1.黛安 E.金格瑞奇 2.勞伯 L.哈得金斯
	國 籍	美 國
	住、居所	1.美國賓州 19335 唐寧市南灣路 23 號 2.美國賓州 19425 徹斯特泉南馬安溪區 430 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	塞佛隆公司
	國 籍	美 國
	住、居所 (事務所)	美國賓州 19355 費萊瑟市摩爾斯路 41 號 4011 號信箱
	代 表 人 姓 名	勞伯 T. 魯比克

六、申請專利範圍

公告本

修正
補充 86年1月12日

1. 一種式 I 化合物：



式 I

其中：

R^1 是 H 或 1-8 個碳（包括）之烷基，經 -OH 或 -OR⁴ 取代，其中 R^4 是 1-4 個碳（包括）之烷基、苯基或萘基，或經移除羧基的羧基後之胺基酸殘基；

R^2 是 H 或經 -OH 取代之 1-8 個碳（包括）的烷基；以及

R^3 是 -CH₂OH； -CH₂OR⁷； -(CH₂)_nSR⁵； -(CH₂)_nS(O)_yR⁵； -CH₂SR⁵； 或 1-8 個碳（包括）之烷基，其經 -OH 或 -OR⁵ 取代；以及其中：

R^5 是 1-4 個碳（包括）之烷基或苯基或萘基；

R^7 是 H 或 1-4 個碳（包括）之烷基；

n 是 1-4（包括）之整數；以及

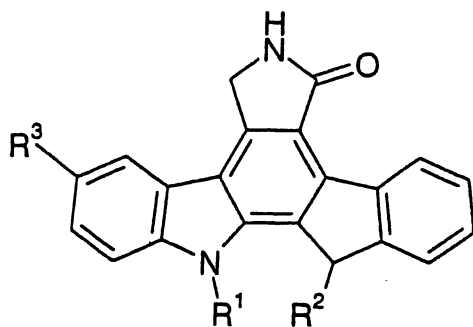
y 是 1 或 2；且

前提為當 R^1 是 -CH₂CH₂CH₂OH 及 R^2 是 H 時， R^3 不是 -CH₂OCH₂CH₃、-CH₂SCH₂CH₃ 或 -CH₂OH。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物具

六、申請專利範圍

有式 II：



式 II

其中：

R^1 是 H 或 1-8 個碳（包括）之烷基，其經 -OH 或 $-OR^4$ 取代，其中 R^4 是 1-4 個碳（包括）之烷基、苯基或萘基，或經移除羧基的羥基後之胺基酸殘基；

R^2 是 H 或經 -OH 取代之 1-8 個碳（包括）的烷基；以及

R^3 是 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ； $-\text{CH}_2\text{OR}^7$ ； $-(\text{CH}_2)_n\text{SR}^5$ ； $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_y\text{R}^5$ ； $-\text{CH}_2\text{SR}^5$ ；或 1-8 個碳（包括）之烷基，其經 -OH 或 $-OR^5$ 取代；以及其中：

R^5 是 1-4 個碳（包括）之烷基或苯基或萘基；

R^7 是 H 或 1-4 個碳（包括）之烷基；

n 是 1-4（包括）之整數；以及

y 是 1 或 2；且

前提為當 R^1 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 及 R^2 是 H 時， R^3 不是 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。

3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，其中：

六、申請專利範圍

R^1 是 1-4 個碳（包括）之烷基，經-OH 或-OR⁴ 取代，其中 R^4 是經移除羧基的羥基後之胺基酸殘基；

R^2 是 H；以及

R^3 是-CH₂OR⁷；-(CH₂)_nSR⁵；-(CH₂)_nS(O)_yR⁵；或是經-OH 或-OR⁵ 取代的 1-4 個碳（包括）之烷基；以及其中：

R^5 是 1-4 個碳（包括）之烷基或苯基或萘基；以及 R^7 是 H 或 1-4 個碳（包括）之烷基。

4. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，其中：

R^1 是-CH₂CH₂CH₂OH 或-CH₂CH₂CH₂OCOCH₂N(CH₃)₂；

R^2 是 H；以及

R^3 是-CH₂OR⁷，其中 R^7 是 1-4 個碳（包括）之烷基。

5. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，其表示於表 I 中：

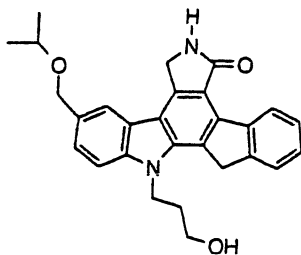
表 I

化合物	R^1	R^2	R^3
2	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ OCH ₃
4	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ OCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
5	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	(S)-CH ₂ OCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
6	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	(R)-CH ₂ OCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
7	CH ₂ CHOHCH ₃	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₃
8	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₃
9	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
10	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH(CH ₃)OCH ₂ CH ₃
11	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	(非對稱)CH(CH ₃)OCH ₂ CH ₃
12	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	(非對稱)CH(CH ₃)OCH ₂ CH ₃
13	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH(CH ₃)OCH ₃
14	H	CH ₂ CHOHCH ₃	CH ₂ OCH ₂ CH ₃

六、申請專利範圍

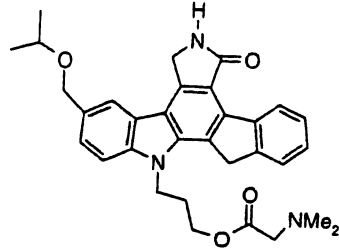
15	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
16	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
17	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H	$\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
18	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{NH}_2$	H	$\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
19	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}(\text{NH}_2)\text{-}$ $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	H	$\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
20	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	H	$\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
21	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{-}$ $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	$\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
22	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	$\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
23	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{-}$ $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	H	$\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
24	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H	$\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$
26	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H	$\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
27	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H	$\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$
28	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H	CH_2OH
30	H	H	CH_2OH
31	H	H	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$
32	H	H	$\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
33	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H	$\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$
34	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H	$\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$
35	H	H	$\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$
36	H	H	$(+/-)\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$
40	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	CH_2OH	$\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$

6. 一種具有下式的化合物

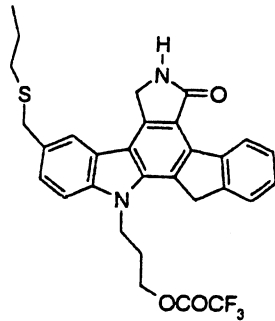


六、申請專利範圍

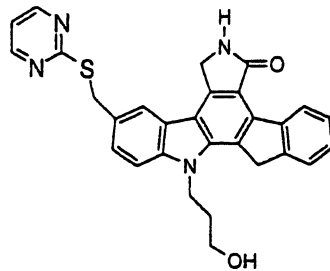
7. 一種具有下式之化合物



8. 一種具有下式之化合物



9. 一種具有下式之化合物



六、申請專利範圍

10. 一種用於治療或預防前列腺疾病之藥學組成物，其包括一治療有效量的申請專利範圍第 1 及 6 至 9 項中任一項之化合物。

11. 如申請專利範圍第 10 項之藥學組成物，其中該前列腺疾病是前列腺癌或良性的前列腺增殖。

12. 一種用於治療或預防血管生成的症狀之藥學組成物，其包括一治療有效量的申請專利範圍第 1 及 6 至 9 項中任一項之化合物。

13. 如申請專利範圍第 12 項之藥學組成物，其中該血管生成的症狀是硬腫瘤之癌症、眼睛疾病、斑點變性、子宮內膜組織異位、糖尿病性視網膜病、牛皮癬或血管母細胞瘤。

14. 一種用於治療或預防病理症狀之藥學組成物，其包括一治療有效量的申請專利範圍第 1 及 6 至 9 項中任一項之化合物。

15. 如申請專利範圍第 14 項之藥學組成物，其中該病理症狀是瘤形成、類風濕性關節炎、慢性關節炎、肺部纖維病變、骨髓纖維病變、異常的創傷癒合、動脈粥瘤硬化或再狹窄症。

16. 一種用於治療或預防神經退化疾病及症狀、阿滋海默氏症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、帕金森氏症、中風、局部缺血、亨丁頓氏症、AIDS 癡呆、癲癇、多發性硬化症、周圍神經疾病、化學治療誘發之周圍神經疾病、AID 相關之周圍神經疾病或腦部或脊椎神經受損之藥學組成物

六、申請專利範圍

，其包括一治療有效量的申請專利範圍第 1 及 6 至 9 項中任一項之化合物。

17. 一種用於治療或預防多發性骨髓癌或白血病之藥學組成物，其包括一治療有效量的申請專利範圍第 1 及 6 至 9 項中任一項之化合物。

18. 如申請專利範圍第 17 項之藥學組成物，其中該白血病是急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴球性白血病或慢性淋巴球性白血病。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線