

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：93121723

※申請日期：93.7.27

※IPC 分類：

C07D231/10, A61K31/415

A61P7/02, 9/10

一、發明名稱：(中文/英文)

對相關失調的預防法及處理方式有用處而作為 5-HT_{2A} 血清促進素受體調節物的二芳香族及芳化雜芳香族尿素衍生物

DIARYL AND ARYLHETEROARYL UREA DERIVATIVES AS
MODULATORS OF THE 5-HT_{2A} SEROTONIN RECEPTOR USEFUL
FOR THE PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF DISORDERS
RELATED THERETO

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商·亞瑞那製藥有限公司

ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

代表人：(中文/英文) 大衛·L·布萊特弗德/David L. Bradfute

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加利福尼亞州 92121 聖地牙哥市蘭西脊大道 6166 號

6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, California 92121, U.S.A.

國籍：(中文/英文) 美國/USA

三、發明人：(共 5 人)

姓名：(中文/英文)

1. 布萊德里·堤戈登/Bradley Teegarden

2. 漢那帕·傑雅庫瑪/Honnappa Jayakumar

3. 鴻美-李/Hongmei Li

4. 桑賈·史翠-派雷尼特/Sonja Strah-Pleyner

5. 彼得·I·杜沙 Peter Ian Dosa

國 籍：(中文/英文)

1. 美國/USA
2. 美國/USA
3. 中華人民共和國/PRC
4. 斯洛維尼亞共和國/Slovenia
5. 美國/USA

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003 年 7 月 22 日；60/489,572
2. 美國；2003 年 9 月 16 日；60/503,586

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序

註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

5. 彼得·I·杜沙 Peter Ian Dosa

國 籍：(中文/英文)

1. 美國/USA
2. 美國/USA
3. 中華人民共和國/PRC
4. 斯洛維尼亞共和國/Slovenia
5. 美國/USA

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003 年 7 月 22 日；60/489,572
2. 美國；2003 年 9 月 16 日；60/503,586

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序

註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明是關於化學式 (I) 的二芳香族及芳化雜芳香族的衍生物與具有藥性的化合物，可調節 5-HT_{2A} 血清促進素受體的作用。上述化合物或合成藥可進一步運用於預防或治療血小板的凝結、冠狀動脈疾病、心肌梗塞、暫時性腦缺血、心絞痛、中風、心房纖維性顫動，降低發生血凝塊、氣喘或其相關症狀的危險，躁動(agitation)或類似症狀，行為障礙，藥物引起精神病，興奮性精神病，杜雷特氏症候群，器質性或其他未註明的精神病，精神失調，精神病，急性精神分裂症，慢性精神分裂症，其他未註明的精神分裂症與相關疾病，睡眠失調，與糖尿病相關的病症，等等。

本發明同時也是關於一種治療法，可將預防與治療以 5-HT_{2A} 血清促進素受體為中介疾病的辦法與多巴胺之 D₂ 受體拮抗劑（譬如 haloperidol）合併運用，或分別施行或同時。

【先前技術】

G 蛋白質耦合性受體

G 蛋白質耦合性受體都具有相同的結構法則。這種受體都有七段由 22 到 24 個厭水性胺基酸所組成的序列形成 α 螺旋個別均穿過胞膜。這些穿越胞膜的螺旋之間以胺基酸股相連，其中第四與第五段螺旋間在胞膜外側形成一大環形。另一大部分由親水性胺基酸所組成的大環形則是位於第五段與第六段螺旋間的胞膜內側。受體的羧基端位居胞內而氨基端位居胞間。一般認為就是連結第五段與第六段螺旋的大環形，再加上羧基端，會與 G 蛋白作用。如今已確認出的 G 蛋白有 Gq、Gs、Gi 與 Go 等等。G 蛋白耦合性受體的一般結構可參見第一圖。

在特定生理條件之下，胞膜上的 G 蛋白質耦合性受體是處於兩種不同形態或構造間的均衡：一為「不活化狀態」另一為「活化狀態」。如第二圖所示，處於不活化狀態的受體無法與細胞內的訊息傳遞過程相連以產生一生物反應。改變受體的構造成為活化狀態，可讓訊息傳遞過程連通而產出生物反應。

受體可藉由內生的配體或是外生的協同配體之助穩定地以活化狀態存在。譬如說，近來有研究發現除了配體的作用之外，也可以透過改變受體的胺基酸序列以安定活化狀態的受體結構。這些方式均能有效模擬配體結合於受體時的情況。如此以配體以外的方式所獲得的穩定狀稱作「分子層次的受體活化」。

血清促進素受體

血清促進素受體（五羥色胺，5-HT）是一類相當重要的 G 蛋白耦合性受體。咸認血清促進素與下列的歷程中具相當角色：學習與記憶，睡眠，體溫調節，情緒，行為動作，疼痛，性行為與侵略行為，食慾，神經退化的調節，以及生物節律。不消說，血清促進素會和下列的病理生理狀況有關：像是焦慮，沮喪，強迫症，精神分裂症，自殺，自閉症，偏頭痛，嘔吐，酒精成癮，還有神經退化性的病變。至於以血清促進素受體為主的抗精神症治療取向，則可大略區分為兩類，一為「典型的」另一則為「非典型的」。這兩類藥物都有抗精神症的功能，不過「典型的」藥物相伴有動作相關的副作用（錐體外徑路症候群，譬如像是嘴角抽動，舌頭打結，位移動作，等等）。咸認這種副作用是由於所用化合物會和其他的受體作用，譬如像是在人體內黑質紋狀體徑路的多巴胺 D2 受體。因此，需要有別種非典型的治療法。氟哌啶醇(Haloperidol)就是一種典型的抗精神症藥物，而氯硝基平(clozapine)則是屬於非典型的抗精神病劑。

血清促進素受體可分為七大類，分別以 5-HT₁ 至 5-HT₇ 稱之。這七大類又再都詳細分為若干小項。舉例來說，5-HT₂ 大類又可區分出三種受體；5-HT_{2A}，5-HT_{2B}，5-HT_{2C}。人類的 5-HT_{2C} 受體最初是在 1987 年被分離並複製成功，而人類 5-HT_{2A} 則是在 1990 第一次被分離並複製成功。這兩種受體被認為是迷幻藥物所作用的位置。此外，5-HT_{2A} 以及 5-HT_{2C} 受體的拮抗劑也被認為可有效治療憂鬱症，焦慮症，精神症，還有飲食失調症。

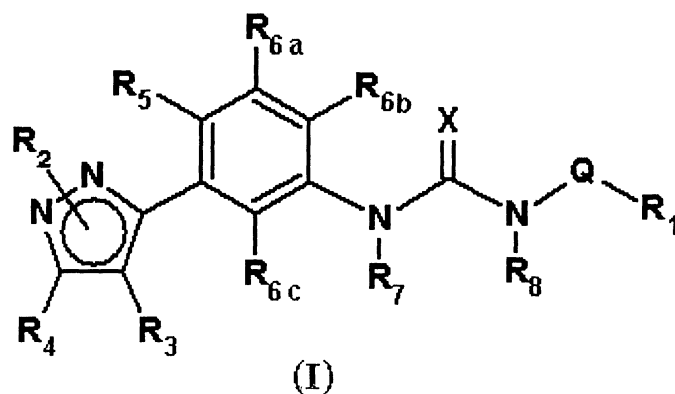
美國專利第 4985352 號文件中描述了如何將人類的 5-HT_{1C} 受體分離，定性，並且把帶有複製訊息的 cDNA 完全展示開（現在被歸為 5-HT_{2C} 受體）。美國專利第 5661024 號以及第 6541209 號文件中則說明如何將人類

5-HT_{1A} 受體分離，定性，並且把帶有複製訊息的 cDNA 完全展示開。

文獻中曾經提到，老鼠的 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 兩種內生受體的突變會導致這些受體在本質上就帶有活性 (5-HT_{2A}: Casey, C. et al. (1996) *Society for Neuroscience Abstracts*, 22:699.10, 後文以「Casey」代稱; 5-HT_{2C}: Herrick-Davis, K., and Teitler, M. (1996) *Society for Neuroscience Abstracts*, 22:699.18, 以「Herrick-Davis 1」稱之; 以及, Herrick-Davis, K. et al. (1997) *J. Neurochemistry* 69(3):1138, 以「Herrick-Davis 2」稱之)。Casey 一文中指出, 在老鼠 5-HT_{2A} 受體第 322 位置上的半高胱胺酸若是突變成為離胺酸 (C322K), 麩胺酸 (C322Q), 精胺酸 (C322R), 將會導致本質上的活化態。Herrick-Davis 1 以及 Herrick-Davis 2 兩文件中陳述了在老鼠 5-HT_{2C} 受體第 312 位置上的絲胺酸若是突變成為苯丙胺酸 (S312F) 與離胺酸 (S312K), 精胺酸 (C322R), 將會導致本質上的活化態。

【發明內容】

本發明是關於帶有特定二芳基以及芳化雜芳香基的尿素衍生物，其結構式 (I) 如下圖：



或基於此化合物而製成具藥效的鹽類、水合物或溶液。

其中，

- i) R₁ 是一芳香烴基或雜芳香烴基，各別可能包含有 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ 和 R₁₅ 的取代基，這些取代基分別可以是 1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的醯氧基、2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷羧醯胺基、2 到 6 個碳的炔基，1 到 6 個碳

的烷磺醯胺基、1 到 6 個碳的烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、1 到 6 個碳的烷硫基、1 到 6 個碳的烷脲基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 6 個碳的烷亞氨基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、2 到 8 個碳的二烷羧醯胺基、2 到 8 個碳的二烷磺醯胺、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、1 到 6 個碳的鹵化烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷硫基、雜環基、羥基、硫醇、硝基(nitro)、苯氧基與苯基，或是 R_9 ， R_{10} ， R_{11} ， R_{12} ， R_{13} ， R_{14} 和 R_{15} 當中兩相鄰官能團與其所連接的兩碳原子共同形成一 5 到 7 個碳的環烷族或雜環烷族，視需要也許有氟、氯或溴取代；上述 2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷基、2 到 6 個碳的炔基、1 到 6 個碳的烷胺基、1 到 6 個碳的烷亞氨基、2 到 8 個碳的二烷胺基、雜環族以及苯基等官能團之中，分別都可能又具有 1 到 5 個取代基，各自由下列化合物中選取：1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的醯氧基、2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷羧醯胺基、2 到 6 個碳的炔基、1 到 6 個碳的烷磺醯胺基、1 到 6 個碳的烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、1 到 6 個碳的烷硫基、1 到 6 個碳的烷脲基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 6 個碳的烷亞氨基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、2 到 8 個碳的二烷羧醯胺基、2 到 8 個碳的二烷磺醯胺、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、1 到 6 個碳的鹵化烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷硫基、雜環基、羥基、硫醇，以及硝基(nitro)；

ii) R_2 可能是以下所列舉官能團之一：氫原子、1 到 6 個碳的烷基、2 到 6 個碳的烯基、2 到 6 個碳的炔基，以及 3 到 7 個碳的環烷基；

iii) R_3 可能是以下所列舉之官能團之一：氫原子、2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷羧醯胺基、2 到 6 個碳的炔基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、2 到 8 個碳的二烷羧醯胺基、鹵素、雜環基與苯基；而且此處所說 2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷基、2 到 6 個碳的炔基、1

到 6 個碳的烷磺醯基、3 到 7 個碳的環烷基、雜環基與苯基等官能團中，分別都可能又具有 1 到 5 個取代基，各別由下列化合物中選取：1 到 5 個碳的醯基、1 到 5 個碳的醯氧基、2 到 6 個碳的烯基、1 到 4 個碳的烷氧基、1 到 8 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 4 個碳的烷羧醯胺基、2 到 6 個碳的炔基、1 到 4 個碳的烷磺醯胺基、1 到 4 個碳的烷亞磺醯基、1 到 4 個碳的烷磺醯基、1 到 4 個碳的烷硫基、1 到 4 個碳的烷脲基、氨基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 6 個碳的環烷基、2 到 6 個碳的二烷羧醯胺基、鹵素、1 到 4 個碳的鹵化烷氧基、1 到 4 個碳的鹵化烷基、1 到 4 個碳的鹵化烷亞磺醯基、1 到 4 個碳的鹵化烷磺醯基、1 到 4 個碳的鹵化烷硫基、羥基、硝基以及磺醯胺；

iv) R_4 可能是以下所列舉之官能團之一：氫、1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的醯氧基、2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷羧醯胺基、2 到 6 個碳的炔基、1 到 6 個碳的烷磺醯胺基、1 到 6 個碳的烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、1 到 6 個碳的烷硫基、1 到 6 個碳的烷脲基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、2 到 8 個碳的二烷羧醯胺基、2 到 8 個碳的二烷磺醯胺、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、1 到 6 個碳的鹵化烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷硫基、羥基、硫醇，硝基以及磺胺基；

v) R_5 可能是以下所列舉之官能團之一：氫、1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的醯氧基、2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷羧醯胺基、2 到 6 個碳的炔基、1 到 6 個碳的烷磺醯胺基、1 到 6 個碳的烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、1 到 6 個碳的烷硫基、1 到 6 個碳的烷脲基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、2 到 8 個碳的二烷羧醯胺基、2 到 8 個碳的二烷磺醯胺、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、1 到 6 個碳的

鹵化烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷硫基、羥基、硫醇，硝基以及磺胺基；其中所提到 1 到 6 個碳的烷氧基官能團可依需求而有 1 到 5 個取代基，各別可能是包含有以下所列舉之官能團：1 到 5 個碳的醯基、1 到 5 個碳的醯氧基、2 到 6 個碳的烯基、1 到 4 個碳的烷氧基、1 到 8 個碳的烷基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 4 個碳的烷羧醯胺基、2 到 6 個碳的炔基、1 到 4 個碳的烷磺醯胺基、1 到 4 個碳的烷亞磺醯基、1 到 4 個碳的烷磺醯基、1 到 4 個碳的烷硫基、1 到 4 個碳的烷脲基、氨基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 6 個碳的環烷基、2 到 6 個碳的二烷羧醯胺基、鹵素、1 到 4 個碳的鹵化烷氧基、1 到 4 個碳的鹵化烷基、1 到 4 個碳的鹵化烷亞磺醯基、1 到 4 個碳的鹵化烷磺醯基、1 到 4 個碳的鹵化烷硫基、羥基、硝基以及苯基，並且此處所提到氨基與苯基，更進一步可有 1 到 5 個取代位置，包含有鹵素以及 1 到 6 個碳的羧-羧酸酯；

vi) R_{6a} , R_{6b} , R_{6C} 分別可能是由以下所列舉之官能團構成：氫、1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的醯氧基、2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷羧醯胺基、2 到 6 個碳的炔基，1 到 6 個碳的烷磺醯胺基、1 到 6 個碳的烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、1 到 6 個碳的烷硫基、1 到 6 個碳的烷脲基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、2 到 8 個碳的二烷羧醯胺基、2 到 8 個碳的二烷磺醯胺、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、1 到 6 個碳的鹵化烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷硫基、羥基、硫醇，硝基以及磺胺基；

vii) R_7 與 R_8 分別可能是氫或 1 到 8 個碳的烷基；

viii) X 是氧或硫；而且

ix) Q 是 1 到 3 個碳的烯基，視需要包含有 1 到 4 個取代位置是包含了以下所列之官能團：1 到 3 個碳的烯基、1 到 4 個碳的烷氧基，羧基、氰基、1 到 3 個碳的鹵化烷基、鹵素以及氧合 oxo；或者 Q 是一鍵結位置。

本發明也包含了由本發明之化合物以及藥理學上可接受的載體所

共同構成的藥物配方。

本發明也包含了可預防或治療個人體內血小板凝結的方法，這當中包括依據本發明所提及的任何實施例或其藥物配方，以有效劑量施用於有此需要的個人。

本發明也包含了預防或治療具有下列疾病（冠狀動脈疾病、心肌梗塞、暫時性腦缺血、中風、心絞痛、心房纖維性顫動）病徵之個人的方法，這當中包括依據本發明所提及的任何實施例或其藥物配方，以有效劑量施用於有此需要的個人。

本發明也包含了預防或治療的方法，可降低施行血管修復術或冠狀動脈繞道術之個人形成凝血塊的風險，這當中包括依據本發明所提及的任何實施例或其藥物配方，以有效劑量施用於有此需要的個人。

本發明也包含了可預防或治療個人氣喘病的方法，這當中包括依據本發明所提及的任何實施例或其藥物配方，以有效劑量施用於有此需要的個人。

本發明也包含了可預防或治療個人氣喘症狀的方法，這當中包括依據本發明所提及的任何實施例或其藥物配方，以有效劑量施用於有此需要的個人。

本發明也包含了可預防或治療個人躁動或類似症狀的方法，這當中包括依據本發明所提及的任何實施例或其藥物配方，以有效劑量施用於有此需要的個人。在某些實施例中，所謂的個人是指認知功能完好的年長者。

本發明也包含了可預防或治療為失智症所苦之個人的方法，這當中包括依據本發明所提及的任何實施例或其藥物配方，以有效劑量施用於有此需要的個人。在某些實施例中，所指的失智症是由神經系統的退化疾病所引起。在某些實施例中，所指的失智症是阿茲海默症、路易氏體症、帕金森氏症或杭丁頓氏症。在某些實施例中，所指的失智症是由對血管有影響的疾病所引發。在某些實施例中，所指的失智症是由中風所引發或是多發梗塞失智症。

本發明也包含了預防或治療具有下列疾病（行為障礙，藥物引起精神病，興奮性精神病，杜雷特氏症候群，躁症，器質性或其他未註明的精神病，精神失調，精神病，急性精神分裂症，慢性精神分裂症以及其他未註

明的精神分裂症) 病徵之個人的方法，這當中包括依據本發明所提及的任何實施例或其藥物配方，以有效劑量施用於有此需要的個人。

本發明也包含了預防或治療具有下列疾病(幼兒自閉症、杭丁頓氏舞蹈症、由化療或化療抗體所引發的噁心嘔吐) 病徵之個人的方法，這當中包括有多巴胺 D2 受體的拮抗劑以及依據本發明所提及的任何實施例或其藥物配方，以有效劑量施用於有此需要的個人。在某些實施例中，所稱多巴胺 D2 受體拮抗劑是氟哌啶醇。

本發明也包含了預防或治療的方法，可緩解精神分裂症患者施用氟哌啶醇所引發的負性症狀，這當中包括依據本發明所提及的任何實施例或其藥物配方，以有效劑量施用於有此需要的個人。在某些實施例中，氟哌啶醇與化合物或其藥物配方分別以其所需劑量分開施用。在某些實施例中，氟哌啶醇與化合物或其藥物配方是合成一劑施用。

本發明也包含了可預防或治療個人睡眠失調的方法，這當中包括依據本發明所提及的任何實施例或其藥物配方，以有效劑量施用於有此需要的個人。在某些實施例中，所稱睡眠失調包括斷續的睡眠。在某些實施例中，所稱任何實施例、或其藥物配方的有效劑量，可增進睡眠的連續。在某些實施例中，所稱任何實施例、或其藥物配方的有效劑量，可提升 delta 波的生成能量。

在某些實施例中，所稱睡眠失調是睡眠失常。在某些實施例中，睡眠失常是下列形態之一：心理生理性失眠、認知性失眠、原發性失眠、阻塞性睡眠窒息症候群、中樞性睡眠窒息症候群、中樞性肺泡換氣不足症候群、週期性肢動症、腿部抽動症、不良的睡眠衛生習慣、環境因素之睡眠失調、啟動睡眠相關失調症、夜食症候群、依賴安眠藥之睡眠失調、時差症候群、換班睡眠失調、不規則之睡眠清醒模式、入眠推遲症候群、入眠提前症候群、以及非二十四鐘頭的睡眠週期。

在某些實施例中，所稱睡眠失調是異常睡眠。在某些實施例中，異常睡眠是下列形態之一：醒覺混亂、夢遊、夜驚、律動失調、睡間抽動、夢話還有夜眠性腿部抽筋。

在某些實施例中，所稱睡眠失調是由疾病或精神症所引發。在某些實施

例中，藥物或精神症是下列形態之一：精神病、情感失調、焦慮症、恐懼症、酒精成癮、大腦退化性失調、失智症、帕金森氏症、致命家族性失眠、睡眠相關癲癇、睡眠時的癲癇性電持續狀態、睡眠相關之頭痛、睡眠噁心、夜夢性冠狀動脈缺血、慢性阻塞性肺病、睡眠相關之氣喘、睡眠相關之胃食道逆流、消化性潰瘍、肌纖維炎症候群、骨關節炎、風溼性關節炎、纖維肌痛以及手術後之睡眠失調。

本發明也包含了可預防或治療個人糖尿病相關疾患的方法，這當中包括依據本發明所提及的任何實施例或其藥物配方，以有效劑量施用於有此需要的個人。

在某些實施例中，所指糖尿病相關疾患是糖尿病周邊神經病變。

在某些實施例中，所指糖尿病相關疾患是糖尿病神經病變。

在某些實施例中，所指糖尿病相關疾患是糖尿病視網膜病變。

本發明也包含了製備配方的程序，這包括了依據本發明所提出任何實施例所得之化合物，與藥理學上可接受的載體共同摻和。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療5HT_{2A}相關的疾病。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療5HT_{2A}相關的疾病，其中所稱疾病是血小板的凝結。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療5HT_{2A}相關的疾病，其中所稱疾病是下列病症之一：冠狀動脈疾病、心肌梗塞、暫時性腦缺血、心絞痛、中風、心房纖維性顫動。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療5HT_{2A}相關的疾病，其中所稱疾病是指施行血管修復術或冠狀動脈繞道術之個人形成凝血塊。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療5HT_{2A}相關的疾病，其中所稱疾病是心房纖維性顫動患者血塊凝結的成形。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療5HT_{2A}相關的疾病，其中所稱疾病是氣喘病。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療

5HT_{2A} 相關的疾病，其中所稱疾病是氣喘的症狀。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療 5HT_{2A} 相關的疾病，其中所稱疾病是躁動或個體的相關症狀。在某些實施例中此個體指的是指認知功能完好的年長者。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療 5HT_{2A} 相關的疾病，其中所稱疾病是失智症。在某些實施例中，所指的失智症是由神經系統的退化疾病所引起。在某些實施例中，所指的失智症是阿茲海默症、路易氏體症、帕金森氏症或杭丁頓氏症。在某些實施例中，所指的失智症是由對血管有影響的疾病所引發。在某些實施例中，所指的失智症是由中風所引發或是多發梗塞失智症。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療 5HT_{2A} 相關的疾病，特別是多巴胺 D2 受體拮抗劑，其中所稱疾病如下所列：行為障礙，藥物引起精神病，興奮性精神病，杜雷特氏症候群，躁症，器質性或其他未註明的精神病，精神失調，精神病，急性精神分裂症，慢性精神分裂症以及其他未註明的精神分裂症。在某些實施例中所指的多巴胺 D2 受體拮抗劑是氟哌啶醇。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療 5HT_{2A} 相關的疾病，特別是多巴胺 D2 受體拮抗劑，其中所稱疾病如下所列：幼兒自閉症、杭丁頓氏舞蹈症、由化療或化療抗體所引發的噁心嘔吐。在某些實施例中所指的多巴胺 D2 受體拮抗劑是氟哌啶醇。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療 5HT_{2A} 相關的疾病，特別是多巴胺 D2 受體拮抗劑，其中所稱疾病是精神分裂症。在某些實施例中所指的多巴胺 D2 受體拮抗劑是氟哌啶醇。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療 5HT_{2A} 相關的失調症，此症是由於施用氟哌啶醇所引發的負性症狀或者精神分裂症狀。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療 5HT_{2A} 相關的疾病，特別是多巴胺 D2 受體拮抗劑，其中所稱疾病如下所列：幼兒自閉症、杭丁頓氏舞蹈症、由化療或化療抗體所引發的噁心嘔吐。在

某些實施例中所指的多巴胺 D2 受體拮抗劑是氟哌啶醇。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療 5HT_{2A} 相關的疾病，特別是多巴胺 D2 受體拮抗劑，其中氟哌啶醇與此化合物或藥物配方是分開以其劑量施用。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療 5HT_{2A} 相關的疾病，特別是多巴胺 D2 受體拮抗劑，其中氟哌啶醇與此化合物或藥物配方是合成單一劑施用。

本發明也包括了上述實施例中所舉出之化合物，可運用於某種方式以治療人類或動物的疾病。

本發明也包括了上述實施例中所舉出之化合物，可運用於某種方式以預防或治療前述 5HT_{2A} 相關的人類或動物疾病。

本發明也包括了上述實施例中所舉出之化合物，可運用於某種方式以預防或治療前述睡眠障礙的人類或動物疾病。

本發明也包括了上述實施例中所舉出之化合物，可運用於某種方式以預防或治療前述血小板凝結的人類或動物疾病。

本發明之申請與兩項「美國臨時專利申請」相關，分別是 2003 年 7 月 22 日登記的第 60/489572 號還有 2003 年 9 月 16 號登記的第 60/503586 號，兩者均應全盤納入本發明參考。

本專利文件將逐步展開本發明的其他部分並詳加描述。

【名詞定義】

有關於受體的科學文獻用了許多名詞指稱作用各不相同的配體。為求明晰計，下列的定義將通用於本申請書。

促進劑 (agonist) 指的是可和受體（例如像是 5-HT_{2A}）交互作用並使之活化的官能團，從而觸發此受體獨特的生理或藥性反應。譬如說，此官能團與受體結合後會活化胞內的反應，或是增進 GTP 在胞膜上的結合性。

胺基酸縮寫如表一所示：

表一			
丙胺酸	ALANINE	ALA	A

精胺酸	ARGININE	ARG	R
天門冬醯胺	ASPARAGINE	ASN	N
天門冬胺酸	ASPARTIC ACID	ASP	D
半光胺酸	CYSTEINE	CYS	C
麩胺酸	GLUTAMIC ACID	GLU	E
麩胺醯胺	GLUTAMINE	GLY	Q
甘胺酸	GLYCINE	GLY	G
組胺酸	HISTIDINE	HIS	H
異白胺酸	ISOLEUCINE	ILE	I
白胺酸	LEUCINE	LEU	L
離胺酸	LYSINE	LYS	K
甲硫胺酸	METHIONINE	MET	M
苯丙胺酸	PHENYLALANINE	PHE	F
脯胺酸	PROLINE	PRO	P
絲胺酸	SERINE	SER	S
蘇胺酸	THREONINE	THR	T
色胺酸	TRYPTOPHAN	TRP	W
酪胺酸	TYROSINE	TYR	Y
纈胺酸	VALINE	VAL	V

拮抗劑 (antagonist) 指的是可和促進劑 (比如說，像是內生的配體) 競爭相同受體結合位置的官能團，可是並不會造成受體的活化狀態而引發胞內反應，因此可抑制由促進劑或部分促進劑所引發的胞內反應。拮抗劑並不能降低促進劑或部分促進劑未作用時的基礎胞內反應。

化學群，官能團或官能基

1 到 6 個碳的醯基 (C₁₋₆ acyl) 指的是一到六個碳的烷基連接於一羰基，

其中所稱的**烷基**將如本文所定義；例如像是乙醯基、丙醯基、正丁醯基、異丁醯基、第二丁醯基、第三丁醯基（即新戊醯基）、戊醯基，等等。

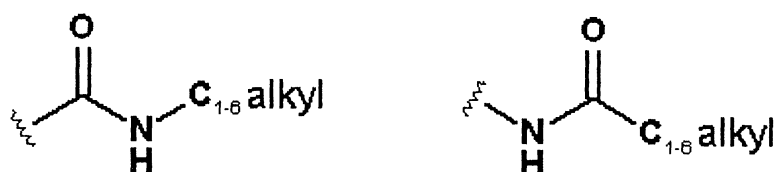
1 到 6 個碳的醯氧基 (C₁₋₆ acyloxy) 指的是一醯基連接於一碳原子，其中所稱的**醯基**將如本文所定義；例如像是乙醯氧基、丙醯氧基、正丁醯氧基、異丁醯氧基、第二丁醯氧基、第三丁醯氧基，等等。

2 到 6 個碳的烯基 (C₂₋₆ alkenyl) 指的是一帶有二到六個碳的烴基，其中至少有一個碳原子間的雙鍵，某些實施例有二到四個碳，有些實施例則有二到三個碳，若干實施例有二個碳。*E* 式和 *Z* 式的異構物都以「**烯基**」稱之。而且第二烯與第三烯類也都以「**烯基**」稱之。因此，如果有一個上的雙鍵出現，就可能全是 *E* 式、全是 *Z* 式、或者是 *E* 式與 *Z* 式的組合。烯基的例子有：乙烯基、丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2,4-己二烯基，等等。

1 到 6 個碳的烷氧基 (C₁₋₆ alkoxy) 在此指的是一如上所定義的烷基直接與一氧原子結合。其範例包括有：甲氧烷、乙氧烷、正丙氧烷、異丙氧烷、正丁氧烷、第三丁氧烷、異丁氧烷、第二丁氧烷，等等。

1 到 8 個碳的烷基 (C₁₋₈ alkyl) 指的是具有一到八個碳的直線型或分枝型烴基，某些實施例有一到四個碳，有些實施例則有一到三個碳，若干實施例有一到二個碳。**烷基**的範例包括有：甲基，乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、戊基、異戊基、第三戊基、新戊基、1-甲丁基（意即-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃）、2-甲丁基（意即-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃）、正己基，等等。

1 到 6 個碳的烷羧醯胺基 (C₁₋₆ alkylcarboxamido, C₁₋₆ alkylcarboxamide) 指的是單個 1 至 6 個碳之烷基連接到醯胺的硝基原子上，其中所稱**烷基**如前所定義。1 到 6 個碳的烷羧醯胺基或可如下所示：



其範例包括有：N-甲基羧醯胺、N-乙基羧醯胺、N-正丙基羧醯胺、N-異丙基羧醯胺、N-正丁基羧醯胺、N-第二丁基羧醯胺、N-異丁基羧醯胺、N-第

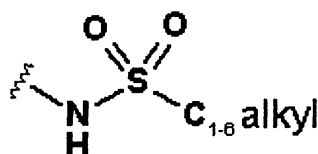
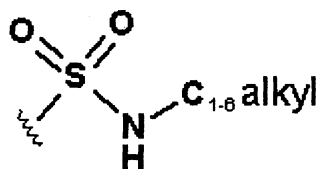
三丁基羧醯胺，等等。

1 到 3 個碳的次烴烯 (C₁₋₃ alkylene) 指的是一具有 1 到 3 個碳的二價直鍊碳。在某些實施例中，1 到 3 個碳的次烴烯是指： $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，等等。在某些實施例中，1 到 3 個碳的次烴烯是指： $-\text{CH}-$ 、 $-\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ ，等等。這些範例通常是以「Q」代稱。

1 到 6 個碳的烷亞氨基 (C₁₋₆ alkylimino) 指的是 1 到 6 個碳的烷基直接與 $-\text{C}(=\text{NH})-$ 官能團的碳原子接合，其中烷基如前所定義。其範例像是：1-亞氨基-甲基 ($-\text{C}(=\text{NH})\text{CH}_3-$)、1-亞氨基-丙基 ($-\text{C}(=\text{NH})\text{CH}_2\text{CH}_3-$)、1-亞氨基-2-甲基-丙基 ($-\text{C}(=\text{NH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2-$)，等等。

1 到 6 個碳的烷亞磺醯基 (C₁₋₆ alkylsulfinyl) 指的是 1 到 6 個碳的烷基接在亞磺基 ($-\text{S}(\text{O})-$) 之上，其中烷基如前所定義。其範例像是：甲基亞磺醯、乙基亞磺醯、正丙基亞磺醯、異丙基亞磺醯、正丁基亞磺醯、第二丁基亞磺醯、異丁基亞磺醯、第三丁基亞磺醯，等等。

1 到 6 個碳的烷磺醯胺基 (C₁₋₆ alkylsulfonamide) 指的是下列官能團：

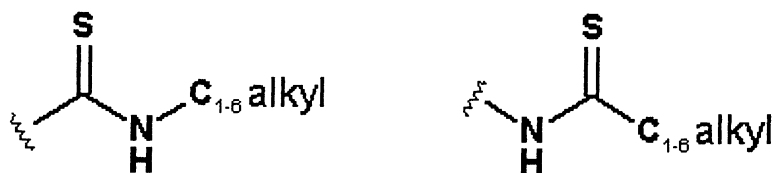


其中 1 到 6 個碳的烷基如前所定義。

1 到 6 個碳的烷磺醯基 (C₁₋₆ alkylsulfonyl) 指的是 1 到 6 個碳的烷基接在磺基 ($-\text{S}(\text{O})_2-$) 之上，其中烷基如前所定義。其範例如下：甲磺醯基、乙磺醯基、正丙磺醯基、異丙磺醯基、正丁磺醯基、第二丁磺醯基、異丁磺醯基、第三丁磺醯基，等等。

1 到 6 個碳的烷硫基 (C₁₋₆ alkylthio) 指的是 1 到 6 個碳的烷基接在硫原子 ($-\text{S}-$) 之上，其中烷基如前所定義。其範例如下：甲硫基 (即 $\text{CH}_3\text{S}-$)、乙硫基、正丙硫基、異丙硫基、正丁硫基、第二丁硫基、異丁硫基、第三丁硫基，等等。

1 到 6 個碳的烷硫醯胺基 (C₁₋₆ alkylthiocarboxamide) 指的是下列官能團：



其中 1 到 6 個碳的烷基如前所定義。

1 到 6 個碳的烷硫脲基 (C₁₋₆ alkylthiourey) 指的是硫脲基 (–NC(S)N–) 當中有一或兩個硝基原子被相同或相異的 1 到 6 個碳之烷基所取代，所稱之烷基如前所定義。其範例如下：CH₃NHC(S)NH–、NH₂C(S)NCH₃–、(CH₃)₂NHC(S)NH–、(CH₃)₂NHC(S)NCH₃–、CH₃CH₂NHC(S)NH–、CH₃CH₂NHC(S)NCH₃–，等等。

1 到 6 個碳的烷脲基 (C₁₋₆ alkylureyl) 指的是脲基 (–NC(O)N–) 當中有一或兩個硝基原子被相同或相異的 1 到 6 個碳之烷基所取代，所稱之烷基如前所定義。其範例如下：CH₃NHC(O)NH–、NH₂C(O)NCH₃–、(CH₃)₂NHC(O)NH–、(CH₃)₂NHC(O)NCH₃–、CH₃CH₂NHC(O)NH–、CH₃CH₂NHC(O)NCH₃–，等等。

2 到 6 個碳的炔基 (C₂₋₆ alkynyl) 指的是一帶有二到六個碳的烴基，其中至少有一個碳原子間的三鍵，某些實施例有二到四個碳，有些實施例則有二到三個碳，若干實施例有二個碳。**炔基**的例子有：乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基，等等。此處所謂「炔基」也包括有二炔與三炔基。

氨基 (amino) 指的是 –NH₂ 官能團。

1 到 6 個碳的烷胺基 (C₁₋₆ alkylamino) 指的是一烷基接在一氨基上，其中所謂烷基如前所定義。其範例如下：甲氨基、乙氨基、正丙氨基、異丙氨基、正丁氨基、第二丁氨基、異丁氨基、第三丁氨基，等等。在某些實施例中出現的是 1 到 2 個碳的烷胺基。

芳香烴基 (aryl) 指的是具有 6 到 10 個碳的芳族烴基。其範例如苯基和萘基。

芳烷基 (arylalkyl) 指的是一 1 到 4 個碳的次烴基像是 –CH₂–、–CH₂CH₂–

等等，又再以一芳香烴基取代。芳烷基的範例包括有：苯甲基、苯乙基，等等。

芳甲胺基 (arylcaboxamido) 指的是一芳香烴基官能團接在一氮化團的硝基原子上，其所稱芳香烴基如前所定義。其範例如 N-苯甲醯胺。

芳脲基 (arylurel) 指的是 -NC(O)N- 官能團之中有一硝基原子被一芳香烴基所取代。

苯甲基 (benzyl) 指的是 $\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 官能團。

1 到 6 個碳的羧-羧酸酯 (carbo- C_{1-6} -alkoxy) 指的是一羧酸與一具 1 到 6 個碳之烷基所形成的酯類，其中所稱烷基如前所述。其範例如下：羧甲酯、羧乙酯、羧丙酯、羧異丙酯、羧丁酯、羧第二丁酯、羧異丁酯、羧第三丁酯、羧正戊酯、羧異戊酯、羧第三戊酯、羧新戊酯、羧正己酯，等等。

羧醯胺基 (carboxamide) 指的是 -CONH_2 官能團。

羧基 (carboxy、carboxyl) 指的是 $\text{-CO}_2\text{H}$ ；也指的是一羧酸官能團。

氰基 (cyano) 指的是 -CN 官能團。

4 到 7 個碳的環烯基 (C_{4-7} cycloalkenyl) 指的是一非芳香烴類的環狀官能團，含有 4 到 7 個環狀碳結構並至少有一雙鍵；某些實施例中有 4 到 6 個碳；某些實施例中有 4 到 5 個碳；某些實施例中有 4 個碳。其範例包括有：環丁烯基、環戊烯基、環己烯基，等等。

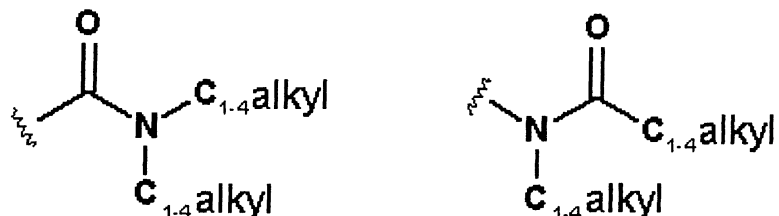
3 到 7 個碳的環烷基 (C_{3-7} cycloalkyl) 指的是一含有 3 到 7 個碳的飽和環狀烷基；某些實施例中有 3 到 6 個碳；某些實施例中有 3 到 5 個碳；某些實施例中有 5 到 7 個碳；某些實施例中有 3 到 4 個碳。其範例包括有：環丙基、環丁基、環戊基、cyclopentyl、環己基、cycloheptyl，等等。

2 到 8 個碳的二烷胺基 (C_{2-8} dialkylamino) 指的是一氨基被兩相同或相異具 1 到 4 個碳的烷基所取代，所稱之烷基如前所述。其範例包括有：二甲胺基、甲乙胺基、二乙胺基、甲丙胺基、甲異丙胺基、乙丙胺基、乙異丙胺基、二丙胺基、丙異丙胺基，等等。在某些實施例中出現的是 2 到 4 個碳的二烷胺基 (C_{2-4} dialkylamino)。

2 到 8 個碳的二烷羧醯胺基 (C_{2-8} dialkylcarboxamido、 C_{2-8} dialkylcarboxamide) 指的是一氮化物被兩相同或相異的烷基所取代，所稱

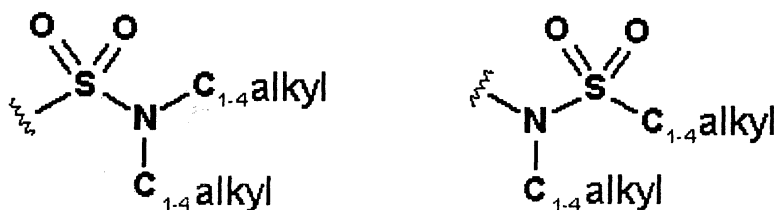
烷基如前所定義。2 到 8 個碳的烷羧醯胺基或可如下所示：

其中 1 到 4 個碳的烷基如前所定義。二烷羧醯胺基的範例包括有：N,N-二



甲基羧醯胺、N-甲基-N-乙基羧醯胺、N-正丙基羧醯胺、N,N-二乙基羧醯胺、N-甲基-N-異丙基羧醯胺，等等。

2 到 8 個碳的烷磺醯胺基 (C_{2-8} alkylsulfonamide) 指的是下列官能團之一：



其中 1 到 4 個碳的烷基如前所定義，其範例包括：甲基、乙基、正丙基、異丙基，等等。

2 到 8 個碳的二烷硫醯胺基 (C_{2-8} dialkylthiocarboxamido、 C_{2-8} dialkylthiocarbox-amide) 指的是是一硫醯胺基被兩相同或相異的烷基所取代，所稱之烷基如前所定義。2 到 8 個碳的二烷硫醯胺基可以下列式子表示：
{化學式 18-1}

二烷硫醯胺基的範例可能有：N,N-二甲基硫醯胺、N-甲基-N-乙基硫醯胺，等等。

炔基 (ethynylene) 指的是碳與碳之間的三鍵如下所示：
{化學式 18-2}

甲酸基 (formyl) 指的是 $-CHO$ 官能團。

1 到 4 個碳的鹵化烷氧基 (C_{1-4} haloalkoxy) 指的是一如前所定義的鹵化烷基，接在氧原子上。其範例包括有：二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基，等等。

1 到 6 個碳的鹵化烷基 (C_{1-6} haloalkyl) 指的是一如前所定義 1 到 6 個

碳的烷基，有一個或全部氫被鹵族元素取代；若全部取代則可用化學式 C_nL_{2n+1} 表示，其中 L 表示鹵族元素而 n 是 1 或 2 或 3 或 4；若有一個以上的取代位置，可能是氯、氟、溴、碘四者之一，尤其是氟更佳。其範例包括有：氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基，等等。

1 到 6 個碳的鹵化烷羧醯胺基 (C_{1-6} haloalkylcarboxamide) 指的是一如前所定義的**烷羧醯基**，當中有一個或全部氫被鹵族元素取代；若全部取代則可用化學式 C_nL_{2n+1} 表示，其中 L 表示鹵族元素而 n 是 1 或 2 或 3 或 4；若有一個以上的取代位置，可能是氯、氟、溴、碘四者之一，特別是氟。

1 到 6 個碳的鹵化烷磺醯基 (C_{1-6} haloalkylsulfonyl) 指的是 1 到 6 個碳的鹵化烷基接在磺基 ($-S(O)_2-$) 之上，其中烷基如前所定義。其範例如下：三氟甲磺醯胺、2,2,2-三氟乙磺醯胺、2,2,2-二氟乙磺醯基，等等。

1 到 6 個碳的鹵化烷硫基 (C_{1-6} haloalkylthio) 指的是硫原子上直接連有一鹵化烷官能團，其中所指鹵化烷如前所定義。其範例如下：三氟甲硫基（即 CF_3S- ，又名 trifluoromethylsulfanyl）、1,1-二氟乙硫基、2,2,2-三氟乙硫基，等等。

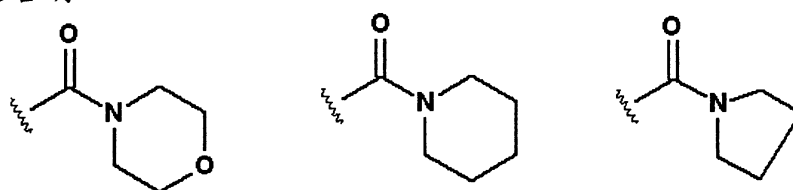
鹵素 (halogen) 或鹵化 (halo) 指的是一氟、氯、溴或碘原子團。

雜芳香基 (heteroaryl) 指的是一單環、雙共環或三共環的芳香烴基系，其中至少有一環的碳原子是被諸如氧、硫或硝基的其他原子所代換，而且硝基原子又可能被氫原子、1 到 4 個碳的醯基，或 1 到 4 個碳的烷基所取代。雜芳香基的範例至少包含有：吡啶基、苯並呋喃基、吡嗪基、噻嗪基、噻啶基、三嗪基、喹啉、苯噁唑、苯並唑基、1H-苯並咪唑、異喹啉、喹唑啉、喹喔啉，等等。在某些實施例中，雜芳原子是氧、硫、硝基，至少包括了有：吡咯、吲哚，等等。其他的範例至少包含了在表格二與表格三中所示，等等。

雜環基 (heterocyclic) 指的是一非芳香族的碳環（像是本處所定義，1 到 3 個碳的環烷基，或是 4 到 7 個碳的環烯基），其中有一環、二環、或三環的碳原子是被諸如氧、硫或硝基的其他原子所代換，而且硝基原子又可能被氫原子、1 到 4 個碳的醯基，或 1 到 4 個碳的烷基所取代，而且環中碳

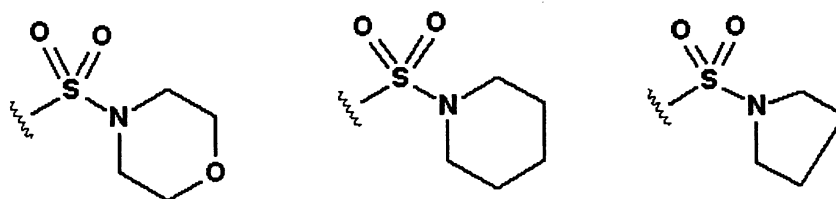
原子又可被氧合 oxo 或硫代氧合 thiooxo 取代形成羰基或硫代羰基官能團。
雜環基官能團具有 3、4、5、6、7 個元素的碳環。其範例至少包含有：
 aziridin-1-yl、aziridin-4-yl、吡丁啉-2-基、吡丁啉-3-基、哌啉-1-基、哌啉-4-基、morpholine-4-yl、哌嗪-1-基、哌嗪-4-基、吡咯啉-1-基、吡咯啉-3-基、[1,3]-二氧合-2-基，等等。

雜環羧醯胺基 (heterocycliccarboxamide) 指的是一如前所定義帶有硝基原子的雜環基，其環中的硝基原子直接與羧基結合而形成一醯胺基。其範例至少包含有：



，等等。

雜環磺醯基 (heterocyclicsulfonyl) 指的是一如前所定義帶有硝基原子的雜環基，其環中的硝基原子直接與 $-\text{SO}_2-$ 化學群結合而形成一磺胺化物官能團。其範例至少包含有：



，等等。

羥基 (hydroxyl) 指的是 $-\text{OH}$ 官能團。

羥胺 (hydroxylamino) 指的是 $-\text{NHOH}$ 官能團。

硝酸根 (nitro) 指的是 $-\text{NO}_2$ 官能團。

4 到 7 個碳的氧合環烷基 (C4-7 oxo-cycloalkyl) 指的是一如前所定義之環烷基，其碳環中有一位置為羰基所取代。4 到 7 個碳的氧合環烷基範例至少包含有：2-氧合環丁基、3-氧合環丁基、3-氧合環己基、4-氧合環己基，等等，分別可以如下結構式表明：

{化學式 20}

氟碳基 (perfluoroalkyl) 指的是具有 $-\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$ 化學式的官能團；換句話，氟碳基是一如前所定義的烷基，其中氫完全被氟原子所取代，也就算

是鹵化烷基的次類。氟碳基的範例包含有： CF_3 、 CF_2CF_3 、 $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_2\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ ，等等。

苯氧基 (phenoxy) 指的是 $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-$ 官能團。

苯基 (phenyl) 指的是 C_6H_5- 官能團。

亞硫酸 (sulfonic acid) 指的是 $-\text{SO}_3\text{H}$ 。

硫醇 (thiol) 指的是 $-\text{SH}$ 。

密碼子 (condon) 指的是三個核苷酸 (或核苷酸的同等物) 的組合，其通常包含有一核苷 [腺嘌呤(A)、鳥糞嘌呤(G)、胞嘧啶(C)、尿嘧啶(U)、胸腺嘧啶(T)] 與磷酸鹽結合，可將一胺基酸解譯或編碼。

配方 (composition) 指的是一物質至少包含有兩種化合物或是成分；舉例來說，**藥物配方**指的是包含有本發明之化合物，與藥理學上可接受載體的配方。

化合物效能 (compound efficacy) 指的是相對於受體的親合力，一化合物可抑制或刺激受體功能效力的度量。

本質上被活化的受體 (constitutively activated receptor) 指的是本質上處於活化狀態的受體。

本質性的受體活化 (constitutive receptor activation) 指的是以內生配體或相關同等化合物和受體結合之外的辦法，將一受體安定處於活化狀態。

接觸 (contact, contacting) 指的是把所定出的官能團湊合起來，不論是在試管內或是在生物體內均可。因此，一 $5\text{-HT}_{2\text{A}}$ 受體與本發明之化合物的接觸至少包含了要把本發明之化合物施用於個體身上，特別是人身上的 $5\text{-HT}_{2\text{A}}$ 受體，當然也包括了把本發明化合物帶入含有 $5\text{-HT}_{2\text{A}}$ 受體之細胞或更純化備製型態的樣本內。

內生 (endogenous) 指的是哺乳動物自然會產出的某種物質。內生一詞若用於形容「受體」則表示此受體是自然可由哺乳動物或一動物 (譬如說，人類) 產出。

非內生 (non-endogenous) 在本文中指的是不經哺乳動物 (譬如說，人類) 或病毒所自然生成的。舉例來說，內生而並非本質性活化狀態的受體，若是經過操控而變成本質上的活化態，在本文中就稱之為「非內生、本質

性的活化受體」。這兩個詞都可以用在「生物體內」或是在「試管內」的情境。譬如說，若要篩選之用，內生或非內生受體比較適用於試管內的系統。又譬如說，若把哺乳動物的基因組加以操作以包括非內生的本質性活化態受體，可以運用生物體內的系統來篩選化合物。

亟需預防或治療 (in need of prophylaxis or treatment) 在此指的是由照顧者（若對象是人，則是醫生、護士、護理師；若對象是動物，特別是人類以外的哺乳動物，則是說獸醫師）所做的判斷認為此個體或動物需要或最好接受治療或者預防性措施。這一判斷是基於照顧者的專業考量，不過通常包括了個體或動物出於疾病、外在情境或障礙，已生病即將發病，但可運用本發明的化合物治療。一般來講，「急需預防」指的是照顧者做出判斷認為此個體將要發病。這麼一來，本發明的化合物是運用於防護或避免之道。至於「急需治療」指的是照顧者做出判斷認為個體早已生病，因此本發明的化合物是應用在減緩、抑制或改善疾病、外在情境或障礙。

個體 (individual) 在此指的是任何一種動物，當然也包括了哺乳動物，像是小鼠、大鼠、其他嚙齒動物，兔子，狗，貓，豬，牛，羊，馬，或靈長類，或是人類。

抑制 (inhibit, inhibiting) 一詞與「反應」合用指的是，在某種化合物作用之下，反應減低或受限。

反向促進劑 (inverse agonist) 指的是一官能團，可連結於內生的受體或者是本質性活化態的受體，並因此抑制了活化狀態受體所激發胞內反應的基準量，更低於未施用拮抗劑或部分拮抗劑時的正常反應基準量，或者是減少 GTP 與胞膜的連結。更確切地說，胞內反應的基準量在反向促進劑的作用之下，與未施加反向促進劑的情況作比較，至少可被抑制達 30%，最好是至少達 50%，更好是至少有 75%。

配體 (ligand) 指的是一對應於一內生、自然出現受體所特有的一內生、自然生成的分子。

調節 (modulate, modulating) 指的是將一特定活動、功能、分子的數量、性質、反應或效應，或增或減。

藥物配方 (pharmaceutical composition) 指的是至少包含有一種活性成

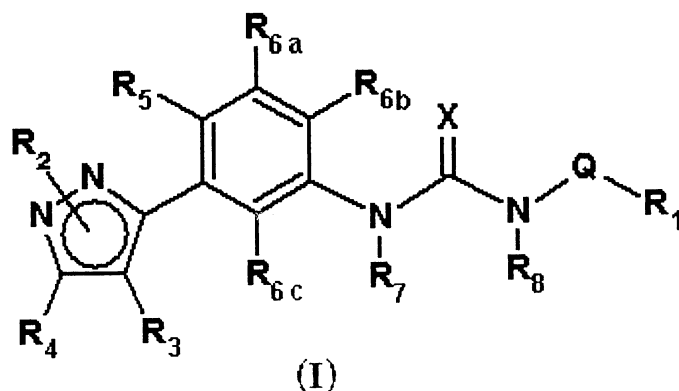
分的組合；譬如像是化學式(I)化合物的鹽類、溶液或水合物；其組合可以用哺乳動物（譬如說，人類）特定的效用結果予以驗證。一般的業內人士都應了解某種活性成分是否可因應專家所提出的需求而達成預期有效的結果。

有效劑量 (therapeutically effective amount) 指的是在組織、系統、動物、個體或人身上，活性物質或藥物可引發生物性或藥性反應所需的劑量，這正是研究員、獸醫、醫生、或其他的臨床醫師所關心的課題，包含有下述至少一項：

- 1) 預防疾病；譬如說，預防個體的疾病、狀況或是障礙，雖有疾病、狀況或是障礙的傾向，但尚未體驗或是顯現出此疾病的病理或症候。
- 2) 抑制疾病；譬如說，抑制個體的疾病、狀態或是障礙，此個體已經體驗到或是顯現出此疾病、狀況或障礙的病理或症候。（例如，阻止病理或/以及其症候更進一步地發展），還有
- 3) 緩解疾病；譬如說，緩解個體的疾病、狀況或是障礙，個體尚未體驗到或是顯現出此疾病的病理或症候（也就是說，倒轉病理或/以及其症候）。

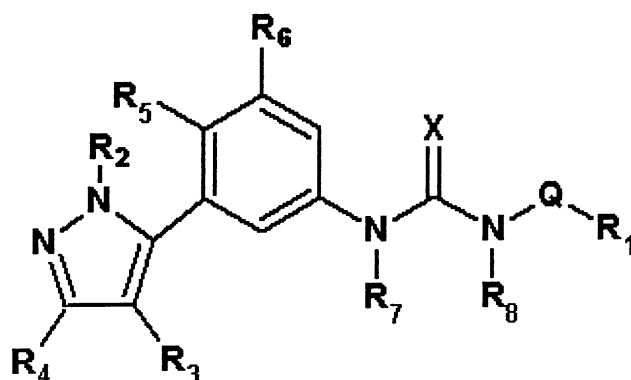
【本發明之化合物】

本發明是關於帶有特定二芳基以及芳化雜芳香基的尿素衍生物，其結構式(I)如下圖：



或基於此化合物而製成具藥效的鹽類、水合物或溶液；其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 、 R_7 、 R_8 、 X 和 Q 如本文中所定義，請參閱前文與後文。

本發明一些實施例至少包含特定二芳基以及芳化雜芳香基的尿素衍生物，其結構式如下圖：



其中，

i) R_1 是一芳香烴基或雜芳香烴基，各別可能包含有 $R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}$ 和 R_{15} 的取代基，這些取代基分別可以是 1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的醯氧基、2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷羧醯胺基、2 到 6 個碳的炔基，1 到 6 個碳的烷磺醯胺基、1 到 6 個碳的烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、1 到 6 個碳的烷硫基、1 到 6 個碳的烷脲基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 6 個碳的烷亞氨基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、2 到 8 個碳的二烷羧醯胺基、2 到 8 個碳的二烷磺醯胺、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、1 到 6 個碳的鹵化烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷硫基、雜環基、羥基、硫醇、硝基(nitro)、苯氧基與苯基；上述 2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷基、2 到 6 個碳的炔基、1 到 6 個碳的烷胺基、1 到 6 個碳的烷亞氨基、2 到 8 個碳的二烷胺基、雜環族以及苯基等官能團之中，分別都可能又具有 1 到 5 個取代基，各自由下列化合物中選取：1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的醯氧基、2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷羧醯胺基、2 到 6 個碳的炔基，1 到 6 個碳的烷磺醯胺基、1 到 6 個碳的烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、1 到 6 個碳的烷硫基、1 到 6 個碳的烷脲基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 6 個碳的烷亞氨基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 7

個碳的環烷基、2 到 8 個碳的二烷羧醯胺基、2 到 8 個碳的二烷磺醯胺、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、1 到 6 個碳的鹵化烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷硫基、雜環基、羥基、硫醇，以及硝基(nitro)；

ii) R_2 可能是以下所列舉官能團之一：氫原子、1 到 6 個碳的烷基、2 到 6 個碳的烯基、2 到 6 個碳的炔基，以及 3 到 7 個碳的環烷基；

iii) R_3 可能是以下所列舉之官能團之一：氫原子、2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷羧醯胺基、2 到 6 個碳的炔基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、2 到 8 個碳的二烷羧醯胺基、鹵素、雜環基與苯基；而且此處所說 2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷基、2 到 6 個碳的炔基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、3 到 7 個碳的環烷基、雜環基與苯基等官能團中，分別都可能又具有 1 到 5 個取代基，各別由下列化合物中選取：1 到 5 個碳的醯基、1 到 5 個碳的醯氧基、2 到 6 個碳的烯基、1 到 4 個碳的烷氧基、1 到 8 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 4 個碳的烷羧醯胺基、2 到 6 個碳的炔基、1 到 4 個碳的烷磺醯胺基、1 到 4 個碳的烷亞磺醯基、1 到 4 個碳的烷磺醯基、1 到 4 個碳的烷硫基、1 到 4 個碳的烷脲基、氨基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 6 個碳的環烷基、2 到 6 個碳的二烷羧醯胺基、鹵素、1 到 4 個碳的鹵化烷氧基、1 到 4 個碳的鹵化烷基、1 到 4 個碳的鹵化烷亞磺醯基、1 到 4 個碳的鹵化烷磺醯基、1 到 4 個碳的鹵化烷硫基、羥基、硝基以及磺醯胺；

iv) R_4 可能是以下所列舉之官能團之一：氫、1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的醯氧基、2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷羧醯胺基、2 到 6 個碳的炔基，1 到 6 個碳的烷磺醯胺基、1 到 6 個碳的烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、1 到 6 個碳的烷硫基、1 到 6 個碳的烷脲基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、2 到 8 個碳的二烷羧醯胺基、2 到 8 個碳的二烷磺醯胺、

鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、1 到 6 個碳的鹵化烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷硫基、羥基、硫醇，硝基以及磺胺基；

v) R_4 可能是以下所列舉之官能團之一：氫、1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的醯氧基、2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷羧醯胺基、2 到 6 個碳的炔基，1 到 6 個碳的烷磺醯胺基、1 到 6 個碳的烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、1 到 6 個碳的烷硫基、1 到 6 個碳的烷脲基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、2 到 8 個碳的二烷羧醯胺基、2 到 8 個碳的二烷磺醯胺、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、1 到 6 個碳的鹵化烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷硫基、羥基、硫醇，硝基以及磺胺基；其中所提到 1 到 6 個碳的烷氧基官能團可依需求而有 1 到 5 個取代基，各別可能是包含有以下所列舉之官能團：1 到 5 個碳的醯基、1 到 5 個碳的醯氧基、2 到 6 個碳的烯基、1 到 4 個碳的烷氧基、1 到 8 個碳的烷基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 4 個碳的烷羧醯胺基、2 到 6 個碳的炔基、1 到 4 個碳的烷磺醯胺基、1 到 4 個碳的烷亞磺醯基、1 到 4 個碳的烷磺醯基、1 到 4 個碳的烷硫基、1 到 4 個碳的烷脲基、氨基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 6 個碳的環烷基、2 到 6 個碳的二烷羧醯胺基、鹵素、1 到 4 個碳的鹵化烷氧基、1 到 4 個碳的鹵化烷基、1 到 4 個碳的鹵化烷亞磺醯基、1 到 4 個碳的鹵化烷磺醯基、1 到 4 個碳的鹵化烷硫基、羥基、硝基以及苯基，並且此處所提到氨基與苯基，更進一步可有 1 到 5 個鹵素取代位置；

vi) R_6 可能是由以下所列舉之官能團構成：氫、1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的醯氧基、2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷羧醯胺基、2 到 6 個碳的炔基，1 到 6 個碳的烷磺醯胺基、1 到 6 個碳的烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、1 到 6 個碳的烷硫基、1 到 6 個碳的烷脲基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8

個碳的二烷基胺基、1 到 6 個碳的羰-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、2 到 8 個碳的二烷基羧醯胺基、2 到 8 個碳的二烷基磺醯胺、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷基氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、1 到 6 個碳的鹵化烷基亞磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷基磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷基硫基、羥基、硫醇，硝基以及磺胺基；

vii) R_7 與 R_8 分別可能是氫或 1 到 8 個碳的烷基；

viii) X 是氧或硫；而且

ix) Q 是 1 到 3 個碳的烯基，視需要包含有 1 到 4 個取代位置是包含了以下所列之官能團：1 到 3 個碳的烯基、1 到 4 個碳的烷基氧基，羧基、氰基、1 到 3 個碳的鹵化烷基、鹵素以及氧合 oxo；或者 Q 是一鍵結位置；或基於此化合物而製成具藥效的鹽類、水合物或溶液。

本發明的某些特徵，為明晰計，在個別實施例的描述文字中出現，也可以合而針對一實施例。反過來說，為簡潔計，某一個實施例的描述文字也可能獨自或以合適的組合示人。

此處所謂「被取代」指的是一化學團當中至少有一氫原子被一「非氫原子」或是化學團所代換，此「非氫原子」或是化學團可能是一價或二價。若此取代基是二價，那麼我們當然曉得這化學團本身也是被另一取代基或化學團所代換；譬如說，一甲基可以有 1、2、3 個取代位置，甲烯基則有 1 或 2 個被取代的機會，苯基可能有 1、2、3、4、5 個取代基，萘則可能有 1、2、3、4、5、6、7 個被取代的位置，等等。同理，「被一個以上取代基所取代」指的是至少一個到全部可能被取代位置都被取代基所代換，這些取代基可能相同也可能不同。

本發明的化合物也包含所有的異構形，像是酮型-烯醇型異構，等等。異構形可能處於平衡態或是因某種合適的取代基而被鎖定於其中一型。可知各種異構型都包含於本發明化合物的範圍內。

本發明化合物的中間產物或是最終產物可包含任何一種同位素原子。所謂同位素就是原子序相同但原子量不同。譬如，氫的同位素包括了氕和氘。

本發明的化合物可具有一個或一個以上的對掌中心，也就可能是鏡像異

構物與(或)非鏡像異構物。需知本發明涵蓋所有鏡像異構物、非鏡像異構物，以及兩者的混合，包括了消旋性混合物。因此，本發明有些實施例是關於本發明化合物的 *R* 鏡像異構物。此外，本發明有些實施例是關於本發明化合物的 *S* 鏡像異構物。若在範例中存在一個以上的對掌中心，那麼本發明有些實施例也包含了有 *RS* 或 *SR* 鏡像異構物。還有一些實施例中，本發明的化合物是 *RR* 或 *SS* 鏡像異構物。需知本發明的化合物是代表了所有個別種類異構物或其組合，除非另有說明或表示。

在某些實施例中， R_1 是一芳香烴基或雜芳香烴基，各別可能包含有 R_9 ， R_{10} ， R_{11} ， R_{12} ， R_{13} ， R_{14} 和 R_{15} 的取代基，這些取代基分別可以是 1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的醯氧基、2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷羧醯胺基、2 到 6 個碳的炔基，1 到 6 個碳的烷磺醯胺基、1 到 6 個碳的烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、1 到 6 個碳的烷硫基、1 到 6 個碳的烷脲基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 6 個碳的烷亞氨基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、2 到 8 個碳的二烷羧醯胺基、2 到 8 個碳的二烷磺醯胺、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、1 到 6 個碳的鹵化烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷硫基、雜環基、羥基、硫醇、硝基(nitro)、苯氧基與苯基；上述 2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷基、2 到 6 個碳的炔基、1 到 6 個碳的烷胺基、1 到 6 個碳的烷亞氨基、2 到 8 個碳的二烷胺基、雜環族以及苯基等官能團之中，分別都可能又具有 1 到 5 個取代基，各自由下列化合物中選取：1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的醯氧基、2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷羧醯胺基、2 到 6 個碳的炔基，1 到 6 個碳的烷磺醯胺基、1 到 6 個碳的烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、1 到 6 個碳的烷硫基、1 到 6 個碳的烷脲基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、1 到 6 個碳的鹵化烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷硫基、羥基、硫醇，以及硝基(nitro)；

本發明某些實施例中是相關化合物，其中 R_1 是一芳香烴基或雜芳香烴基，各別可能包含有 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} 和 R_{15} 的取代基，這些取代基分別可以是 1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的醯氧基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 6 個碳的烷亞氨基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、雜環基、羥基、硫醇、硝基(nitro)、苯基，或是 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} 和 R_{15} 當中兩相鄰官能團與其所連接的兩碳原子共同形成一 5 到 7 個碳的環烷族或雜環烷族，視需要也許有氟取代基；上述 1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷亞胺基，以及雜環基之中，分別都可能又具有 1 到 5 個取代基，各自由下列化合物中選取：1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的醯氧基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、羧醯胺基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基，以及羥基。

本發明某些實施例中是相關化合物，其中 R_1 是一苯基，各別可能包含有 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} 等取代基，這些取代基分別可以是 1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的醯氧基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 6 個碳的烷亞氨基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、雜環基、羥基、硫醇、硝基(nitro)、苯基，或是 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} 和 R_{13} 當中兩相鄰官能團與其所連接的兩碳原子共同形成一 5 到 7 個碳的環烷族或雜環烷族，視需要也許有氟取代基；上述 1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷亞胺基，以及雜環基之中，分別都可能又具有 1 到 5 個取代基，各自由下列化合物中選取：1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的醯氧基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、羧醯胺基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基，以及羥基。

本發明某些實施例中是相關化合物，其中 R_1 是一苯基或萘基，各別可

能包含有 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 等取代基, 這些取代基分別可以是 1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的醯氧基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 6 個碳的烷亞氨基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、雜環基、羥基、硫醇、硝基(nitro)、苯基, 或是 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} 和 R_{15} 當中兩相鄰官能團與其所連接的兩碳原子共同形成一 5 到 7 個碳的環烷族或雜環烷族, 視需要也許有氟取代基; 上述 1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷亞胺基, 以及雜環基之中, 分別都可能又具有 1 到 5 個取代基, 各自由下列化合物中選取: 1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的醯氧基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、羧醯胺基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基, 以及羥基。

本發明某些實施例中是相關化合物, 其中 R_1 是一苯基, 各別可能包含有 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} 等取代基, 這些取代基分別可以是 1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的醯氧基、1 到 6 個碳的烷基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 6 個碳的烷亞氨基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、雜環基、羥基、硫醇、硝基、苯基, 或是 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} 和當中兩相鄰官能團與其所連接的兩碳原子共同形成一 5 到 7 個碳的環烷族或雜環烷族, 視需要也許有氟取代基; 上述 1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷亞胺基, 以及雜環基之中, 分別都可能又具有 1 到 5 個取代基, 各自由下列化合物中選取: 1 到 6 個碳的烷基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基, 以及羥基。

本發明某些實施例中是相關化合物, 其中 R_1 是一苯基或萘, 各別可能包含有 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 等取代基, 這些取代基分別可以是: $-C(O)CH_3$, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(OH)_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(=NOH)CH_3$, 氰基, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-OCF_3$, $-CF_3$, 4-甲基哌嗪-1-基, 嗎啉-4-基, 4-甲基-

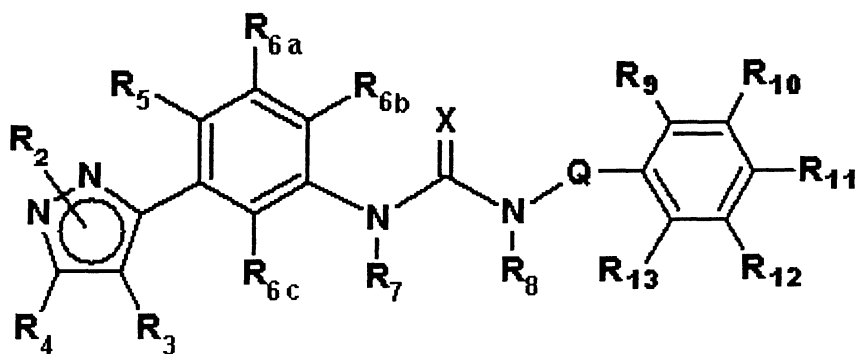
哌啶-1-基，羥基，硝基，以及苯基。

本發明某些實施例中是相關化合物，其中 R_1 是一苯基，並可能帶有 R_9 ， R_{10} ， R_{11} ， R_{12} ， R_{13} ， R_{14} 等取代基，這些取代基分別可以是： $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ， $-\text{OCH}_3$ ， $-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， $-\text{CH}(\text{OH})_3$ ， $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ， $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$ ， $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ， $-\text{C}(=\text{NOH})\text{CH}_3$ ，氰基， $-\text{F}$ ， $-\text{Cl}$ ， $-\text{Br}$ ， $-\text{OCF}_3$ ， $-\text{CF}_3$ ，4-甲基哌嗪-1-基，嗎啉-4-基，4-甲基哌啶-1-基，羥基，硝基，以及苯基。

本發明某些實施例的相關化合物，其中 R_1 是一苯基或萘，各別可能包含有 R_9 ， R_{10} ， R_{11} ， R_{12} ， R_{13} ， R_{14} ， R_{15} 等取代基，這些取代基分別可以是 $-\text{OCH}_3$ ， $-\text{CH}_3$ ，氰基， $-\text{F}$ ， $-\text{Cl}$ ， $-\text{Br}$ ， $-\text{OCF}_3$ ， $-\text{CF}_3$ 。

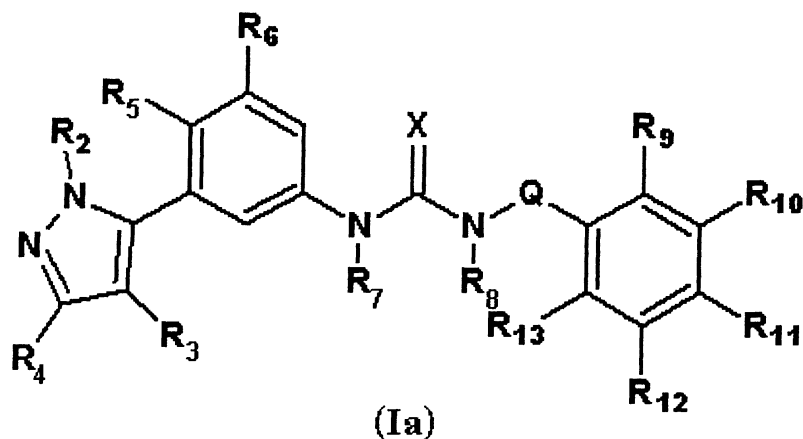
本發明某些實施例中是相關化合物，其中 R_1 是一苯基，並可能帶有 R_9 ， R_{10} ， R_{11} ， R_{12} ， R_{13} 等取代基，這些取代基分別可以是 $-\text{OCH}_3$ ， $-\text{CH}_3$ ，氰基， $-\text{F}$ ， $-\text{Cl}$ ， $-\text{Br}$ ， $-\text{OCF}_3$ ， $-\text{CF}_3$ 。

本發明某些實施例中是相關化合物，其中 R_1 是一苯基，並可用下列結構式表明：



其中各代號的意涵如本文所描述，在某些實施例中， R_7 和 R_8 都會是氫，而且 Q 是一化學鍵， X 是氧。

本發明某些實施例中是相關化合物，其中 R_1 是一苯基，並可以「化學式(Ia)」表示如下：



其中，

R_9 到 R_{13} 的代換基可能各別是由以下所列舉之官能團構成：氫根、1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的醯氧基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷羧醯胺基、1 到 6 個碳的烷磺醯胺基、1 到 6 個碳的烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、1 到 6 個碳的烷硫基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 6 個碳的羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、羥基、硝基，以及苯基，或兩相鄰取代基與苯基共同構成一 5 到 7 個碳的環烷基並依情況包含有 1 到 2 個氧原子；而且上述 1 到 6 個碳的烷基與苯基分別都可能又具有 1 到 5 個取代基，各自由下列化合物中選取：1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、氫、氫、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵烷基、羥基和硝基。

在某些實施例中， R_1 是苯基並且依況狀有 R_9 到 R_{13} 位置的取代，可能各別是由以下所列舉之官能團構成：1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、氰基、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、羥基、硝基；而且上述的苯基分別都可能又具有 1 到 5 個取代基，各自由下列化合物中選取：1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、氫、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵烷基、羥基和硝基根。

在某些實施例中， R_1 是苯基並且依況狀有 R_9 到 R_{13} 位置的取代，可能各別是由以下所列舉之官能團構成：1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、氰基、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個

碳的鹵化烷基、羥基、硝基。

在某些實施例中， R_1 是一苯基，並可能帶有 R_9 到 R_{13} 等取代基，這些取代基分別可以

是 $-C(O)CH_3$ ， $-COCH_3$ ， $-CH_3$ ， $-C(O)CH_2CH_3$ ， $-C(O)CH(CH_3)_2$ ， $-C(O)CH_2CH_2CH_3$ ， $-C(O)CH_2CH(CH_3)_2$ ， $-OCH_3$ ， $-OCH_2CH_3$ ， $-OCH(CH_3)_2$ ， $-OCH_2CH_2CH_3$ ， $-OCH_2CH(CH_3)_2$ ， $-CH_3$ ， $-CH_2CH_3$ ， $-CH(CH_3)_2$ ， $-CH_2CH_2CH_3$ ， $-CH_2CH(CH_3)_2$ ， $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ，氟基， $-F$ ， $-Cl$ ， $-Br$ ， $-I$ ， $-OCF_3$ ， $-OCHF_2$ ， $-OCFH_2$ ， $-OCF_2CF_3$ ， $-OCH_2CH_3$ ， $-CF_3$ ， $-CHF_2$ ， $-CFH_2$ ， $-CF_2CF_3$ ， $-CH_2CF_3$ ，硝基，以及苯基。

本發明某些實施例中，其中 R_1 是苯基，並可能帶有 R_9 到 R_{13} 的取代基，這些取代基分別可以

是 $-C(O)CH_3$ ， $-OCH_3$ ， $-CH_3$ ， $-CH(CH_3)_2$ ， $-CH(OH)CH_3$ ， $-N(CH_3)_2$ ， $-N(CH_3)_2$ ， $-CH_2CH_2(CH_3)_2$ ， $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ， $-C(=NOH)CH_3$ ，，，
 氟基， $-F$ ， $-Cl$ ， $-Br$ ， $-OCF_3$ ， $-CF_3$ ，4-甲基哌嗪-1-基，嗎啉-4-基，4-甲基哌啶-1-基，羥基，硝基，以及苯基。

某些實施例中 R_1 是一苯基，可能包含有 R_9 ， R_{10} ， R_{11} ， R_{12} ， R_{13} 等取代基，這些取代基分別可以是 $-C(O)CH_3$ ， $-OCH_3$ ， $-CH_3$ ，氟基， $-F$ ， $-Cl$ ， $-Br$ ， $-OCF_3$ ， $-CF_3$ 硝基與苯基。

本發明某些實施例是 R_1 為萘基的化合物，各別可能包含有 R_9 ， R_{10} ， R_{11} ， R_{12} ， R_{13} ， R_{14} ， R_{15} 等取代基，這些取代基分別可以是 1 到 6 個碳的鹽基、1 到 6 個碳的鹽氧基、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷羧鹽胺基、1 到 6 個碳的烷磺鹽胺基、1 到 6 個碳的烷亞磺鹽基、1 到 6 個碳的烷磺鹽基、1 到 6 個碳的烷硫基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧鹽胺基、羧基、氟基、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、羥基與硝基；其中所稱 1 到 6 個碳的烷基可能又具有 1 到 5 個取代基，各自由下列化合物中選取：1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、胺基、氟基、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、羥基與硝基。

在某些實施例中， R_1 是萘基，並可能帶有 R_9 ， R_{10} ， R_{11} ， R_{12} ， R_{13} ， R_{14} ，

R₁₅ 等取代基，這些取代基分別可以是：1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、氨基、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基，以及硝基。

在某些實施例中，R₁ 是一萆基，並可能帶有 R₉，R₁₀，R₁₁，R₁₂，R₁₃，R₁₄，R₁₅ 等取代基，這些取代基分別可以是：
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， $-\text{OCH}_3$ ， $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ， $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， $-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ，
 氨基， $-\text{F}$ ， $-\text{Cl}$ ， $-\text{Br}$ ， $-\text{I}$ ， $-\text{OCF}_3$ ， $-\text{OCHF}_2$ ， $-\text{OCFH}_2$ ， $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ ， $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ， $-\text{CF}_3$ ， $-\text{CHF}_2$ ， $-\text{CFH}_2$ ， $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ， $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ，硝基。

某些實施例中 R₁ 是一萆基，可能包含有 R₉，R₁₀，R₁₁，R₁₂，R₁₃，R₁₄，R₁₅ 等取代基，這些取代基分別可以是 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ， $-\text{OCH}_3$ ， $-\text{CH}_3$ ，
 氨基， $-\text{F}$ ， $-\text{Cl}$ ， $-\text{Br}$ ， $-\text{OCF}_3$ ， $-\text{CF}_3$ 與硝基。

本發明某些實施例是 R₁ 為雜芳香基的化合物，其中可能帶有 R₉，R₁₀，R₁₁，R₁₂，R₁₃，等取代基，這些取代基分別可能是：1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 6 個碳的烷亞氨基、氨基、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、1 到 6 個碳的雜環基、羥基、硝基、苯基，或是 R₉，R₁₀，R₁₁，R₁₂，R₁₃，R₁₄ 和 R₁₅ 當中兩相鄰官能團與其所連接的兩碳原子共同形成一 5 到 7 個碳的環烷族或雜環烷族，視需要也許有些位置被氟所取代；上述 1 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷亞氨基、雜環基等官能團之中，分別都可能又具有 1 到 5 個取代基，各自由下列化合物中選取：1 到 6 個碳的醯基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、羥基。

本發明的一些實施例是 R₁ 為雜芳香基的化合物，其中可能帶有 R₉，R₁₀，R₁₁，R₁₂，R₁₃，等取代基，這些取代基分別可能是：
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ， $-\text{OCH}_3$ ， $-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， $-\text{CH}(\text{OH})_3$ ， $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ， $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$ ， $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ， $-\text{C}(=\text{NOH})\text{CH}_3$ ，
 氨基

基， $-F$ ， $-Cl$ ， $-Br$ ， $-OCF_3$ ， $-CF_3$ ，4-甲基哌嗪-1-基，嗎啉-4-基，4-甲基哌啶-1-基，羥基，硝基，以及苯基。

本發明的一些實施例是 R_1 為雜芳香基的化合物，其中可能帶有 R_9 ， R_{10} ， R_{11} ， R_{12} ， R_{13} ，等取代基，這些取代基分別可能是： $-OCH_3$ ，氰基， $-F$ ， $-Cl$ ， $-Br$ ， $-OCF_3$ ， $-CF_3$ 。

本發明某些實施例是 R_1 為雜芳香基的化合物，其中可能帶有 R_9 ， R_{10} ， R_{11} ， R_{12} ， R_{13} 等取代基，這些取代基分別可能是：1 到 6 個碳的鹽基、1 到 6 個碳的鹽氧基、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷磺鹽胺基、1 到 6 個碳的烷亞磺鹽基、1 到 6 個碳的烷磺鹽基、1 到 6 個碳的烷硫基、氨基、1 到 6 個碳的烷亞氨基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧鹽胺基、氰基、羧基、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、羥基、硝基、苯基，或是 R_9 ， R_{10} ， R_{11} ， R_{12} ， R_{13} ， R_{14} 和 R_{15} 當中兩相鄰官能團與其所連接的兩碳原子共同形成一 5 到 7 個碳的環烷基或雜環烷基官能團；上述 1 到 6 個碳的烷基或苯基之中，分別都可能又具有 1 到 5 個取代基，各自由下列化合物中選取：1 到 6 個碳的烷胺基、1 到 6 個碳的烷基、氨基、氰基、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、羥基、以及硝基。

在某些實施例中， R_1 是雜環基，並可能帶有 R_9 ， R_{10} ， R_{11} ， R_{12} ， R_{13} 等取代基，這些取代基分別可以是：1 到 6 個碳的鹽基、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、氰基、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基，以及硝基；其中所稱的苯基，可能又具有 1 到 5 個取代基，各自由下列化合物中選取：1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、氰基、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、以及硝基。

在某些實施例中， R_1 是雜環基，並可能帶有 R_9 ， R_{10} ， R_{11} ， R_{12} ， R_{13} 等取代基，這些取代基分別可以是：1 到 6 個碳的鹽基、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、氰基、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基，以及硝基。

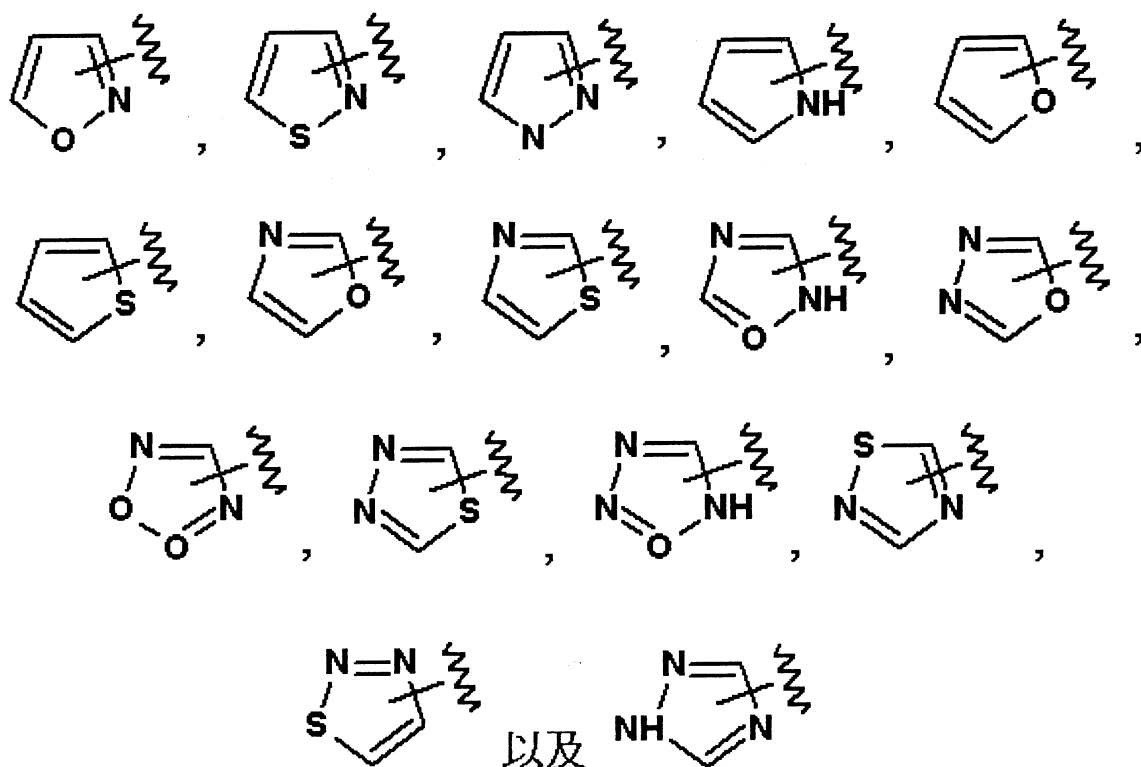
在某些實施例中， R_1 是一雜環基，並可能帶有 R_9 ， R_{10} ， R_{11} ， R_{12} ， R_{13} 等取代基，這些取代基分別可以

是： $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， $-\text{OCH}_3$ ， $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ， $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， $-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ，氟基， $-\text{F}$ ， $-\text{Cl}$ ， $-\text{Br}$ ， $-\text{I}$ ， $-\text{OCF}_3$ ， $-\text{OCHF}_2$ ， $-\text{OCFH}_2$ ， $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ ， $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ， $-\text{CF}_3$ ， $-\text{CHF}_2$ ， $-\text{CFH}_2$ ， $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ， $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ，硝基與苯基。

某些實施例中 R₁ 是一萆基，可能包含有 R₉，R₁₀，R₁₁，R₁₂，R₁₃，R₁₄，R₁₅ 等取代基，這些取代基分別可以是 -C(O)CH₃，-OCH₃，-CH₃，氰基，-F，-Cl，-Br，-OCF₃，-CF₃ 與硝基。

在某些實施例中 R₁ 是具有 5 個碳的芳香烴基，舉例如下列結構式：

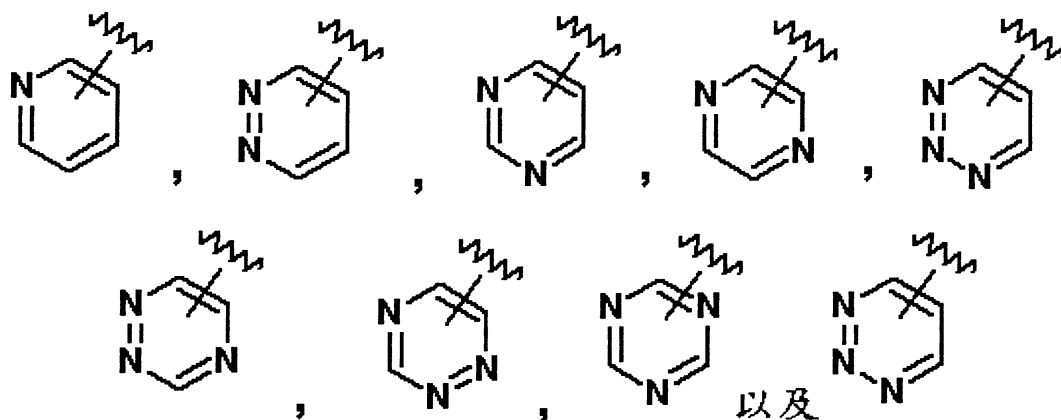
表格二



其中具 5 個碳的雜芳香基可用環中任一位置相連，譬如說，咪唑基可以任一環中氮原子連結（例如，咪唑-1-基官能團）或是以環中任一碳原子（例如，咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基官能團）。

在某些實施例中 R₁ 是具有 6 個碳的芳香烴基，如表格 3 所示：

表格三



其中雜芳香基可以環中任一位置的碳相連。在某些施例中， R_1 可能是吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基。在某些施例中， R_1 可能是吡啶基。

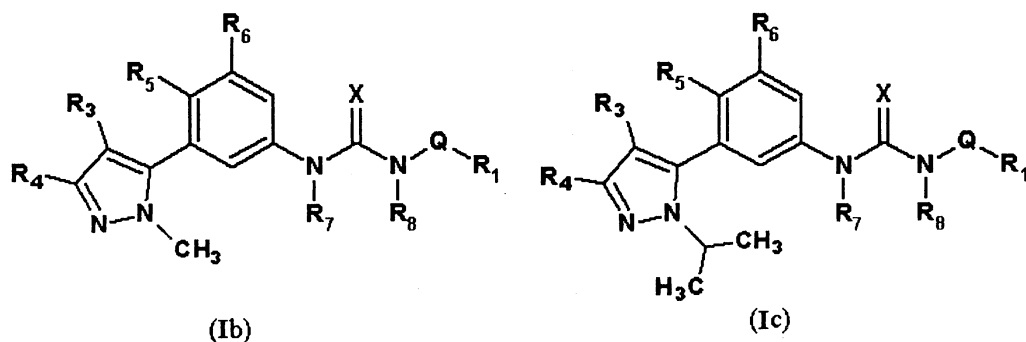
在某些實施例中 R_1 是一雜芳香基，例如表格 2 與表格 3 所舉範例，當中又可能包含有 1 到 3 個取代基，分別可能是由以下官能團選取：1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的醯氧基、2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷羧醯胺基、2 到 6 個碳的炔基，1 到 6 個碳的烷磺醯胺基、1 到 6 個碳的烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、1 到 6 個碳的烷硫基、1 到 6 個碳的烷脲基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 6 個碳的烷亞氨基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、2 到 8 個碳的二烷羧醯胺基、2 到 8 個碳的二烷磺醯胺、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、1 到 6 個碳的鹵化烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷硫基、羥基、硫醇、硝基(nitro)、苯氧基與苯基；上述 2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷基、2 到 6 個碳的炔基、以及苯基等官能團之中，分別都可能又具有 1 到 5 個取代基，各自由下列化合物中選取：1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的醯氧基、2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷羧醯胺基、2 到 6 個碳的炔基，1 到 6 個碳的烷磺醯胺基、1 到 6 個碳的烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、1 到 6 個碳的烷硫基、1 到 6 個碳的烷脲基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺

基、2 到 8 個碳的二烷基基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、2 到 8 個碳的二烷基羧醯胺基、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、1 到 6 個碳的鹵化烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷硫基、羥基、硫醇，以及硝基。

本發明某些實施例是 R_2 為 H 或 1 到 6 個碳烷基的化合物。

本發明某些實施例是 R_2 為 1 到 6 個碳烷基的化合物。在某些實施例中， R_2 至少包含有： $-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 以及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在某些實施例中， R_2 可能是 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

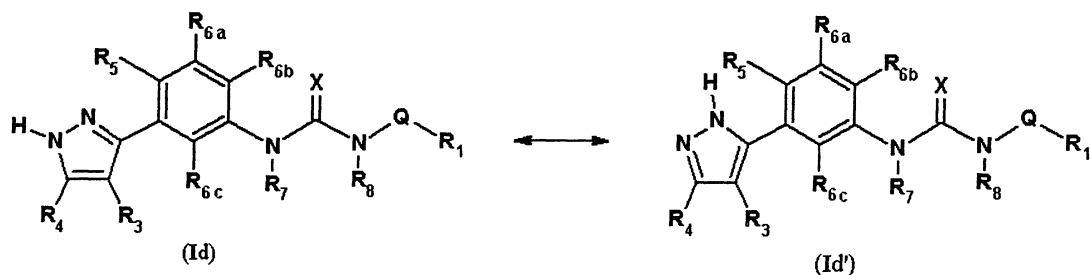
本發明某些實施例可以化學式(Ib)和化學式(Ic)為代表，如下所示：



化學式(Ib)和化學式(Ic)當中所使用的代號與前文及後文定義相同。

本發明某些實施例中， R_2 取代基是 H。

可知若 R_2 取代位置是 H，就會有異構形。業內均已熟知吡唑可以多種異構形存在。下圖呈現兩種可能的異構形：



而且每一種異構形都會有相應的命名法，舉例來說，化學式(Id)和化學式(Id')分別可以用 1*H*-吡唑-3-基，以及 2*H*-吡唑-3-基來表示。因此，本發明包含了所有相關的異構形以及不同的命名法。

本發明某些實施例是 R_2 為 2 到 6 個碳烯基的化合物。在某些實施例中， R_2 是 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_3$ 。

本發明某些實施例是 R_2 為 3 到 7 個環烷基的化合物。在某些實施例中， R_2 是環丙烷。

本發明某些實施例是一化合物，其中 R_3 可由以下列舉官能團選取：氫、2 到 6 個碳的炔基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷羧醯胺基、2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、鹵素、雜芳香基或苯基；上述 2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷基、2 到 6 個碳的炔基、雜芳香基以及苯基等官能團之中，分別都可能又具有 1 到 5 個取代基，各自由下列化合物中選取：1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、2 到 6 個碳的烯基、1 到 4 個碳的烷氧基、1 到 8 個碳的烷基、2 到 6 個碳的炔基、氨基、鹵素、1 到 4 個碳的鹵化烷氧基，以及羥基。

在某些實施例中， R_3 可由以下列舉官能團選取：氫、2 到 6 個碳的炔基、1 到 6 個碳的烷基、2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、鹵素、雜芳香基或苯基；上述 2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷基、2 到 6 個碳的炔基、苯基等官能團之中，分別都可能又具有 1 到 5 個取代基，各自由下列化合物中選取：2 到 8 個碳的二烷胺基、2 到 6 個碳的烯基、1 到 4 個碳的烷氧基、2 到 6 個碳的炔基、鹵素、1 到 4 個碳的鹵化烷氧基，以及羥基。

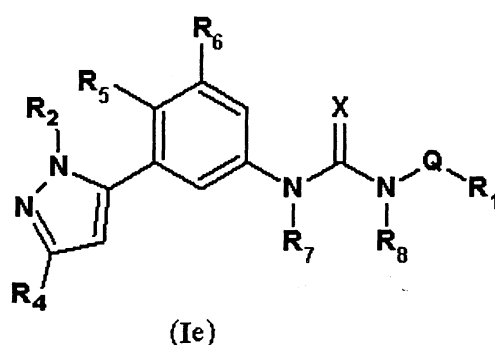
在某些實施例中， R_3 可由以下列舉官能團選

取： $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ， $-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}\text{H}_3)_2$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{C}\equiv\text{CH}_2$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ，羧基，氰基，環丙基，F，Cl，Br，I，苯硫-2-基，苯硫-3-基，苯基， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ，2-甲氧基苯基，3-甲氧基苯基，4-甲氧基苯基， $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}_2$ ，4-氟苯基，4-三氟甲氧基苯基， $-\text{CH}_2\text{OH}$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。

本發明某些實施例 R_3 是 H 或鹵素。

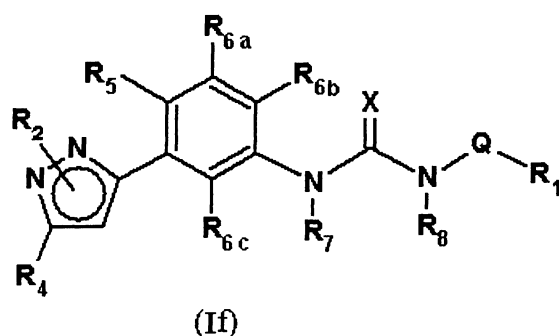
在某些實施例中， R_3 是 H，F，Cl 或 Br。

本發明某些實施例是化學式(Ie)的化合物，如圖所示：



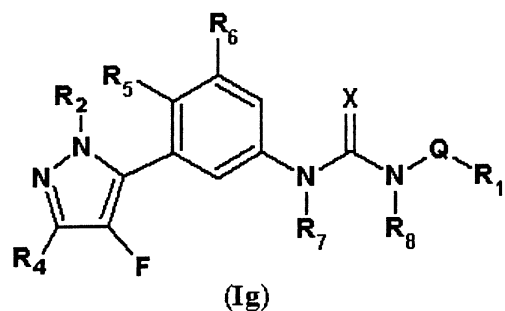
化學式(Ie)當中所使用的代號與前文及後文定義相符。

本發明某些實施例是化學式(If)的化合物，如圖所示：



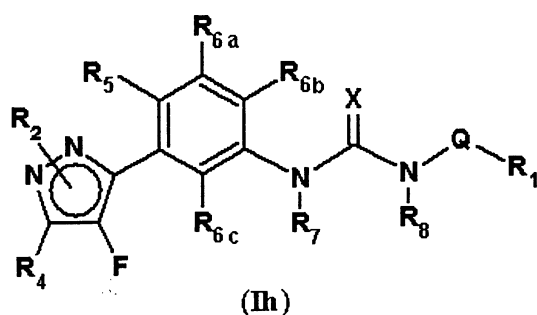
化學式(If)當中所使用的代號與前文及後文定義相同。

本發明某些實施例是化學式(Ig)的化合物，如圖所示：



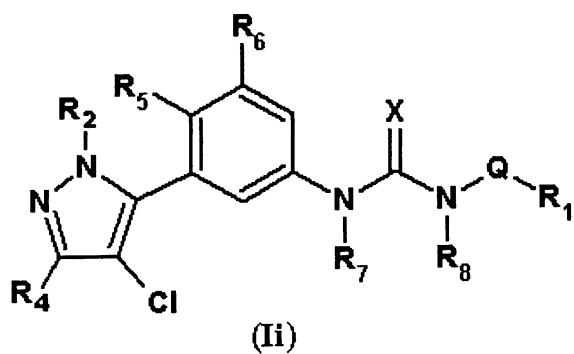
化學式(Ig)當中所使用的代號與前文及後文定義相同。

本發明某些實施例是化學式(Ih)的化合物，如圖所示：



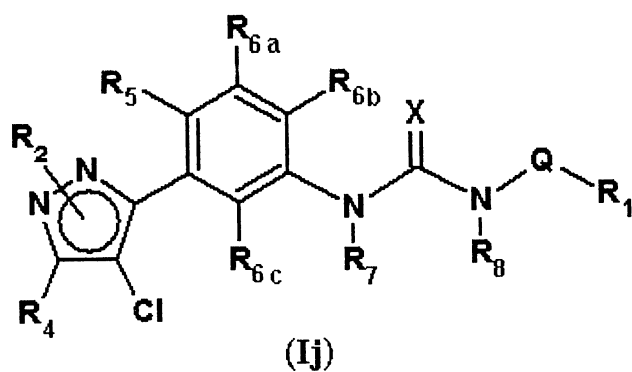
化學式(Ih)當中所使用的代號與前文及後文定義相同。

本發明某些實施例是化學式(Ii)的化合物，如圖所示：



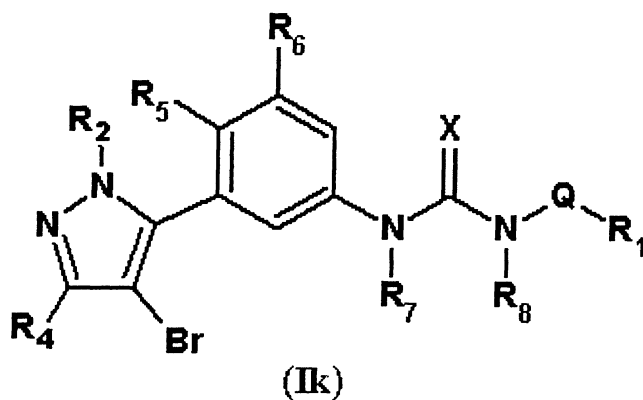
化學式(Ii)當中所使用的代號與前文及後文定義相同。

本發明某些實施例是化學式(Ij)的化合物，如圖所示：



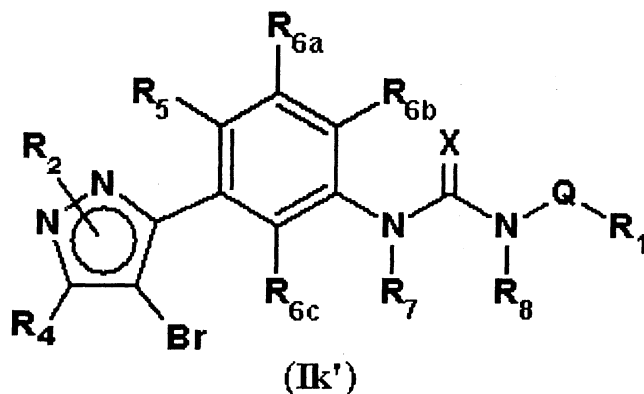
化學式(Ij)當中所使用的代號與前文及後文定義相同。

本發明某些實施例是化學式(Ik)的化合物，如圖所示：



化學式(Ik)當中所使用的代號與前文及後文定義相同。

本發明某些實施例是化學式(Ik')的化合物，如圖所示：



化學式(Ik')當中所使用的代號與前文及後文定義相同。

本發明某些實施例是相關化合物，其中 R₄ 可由以下列舉的官能團中選取：H，1 到 6 個碳的烷基，以及 1 到 6 個碳的鹵化烷基。

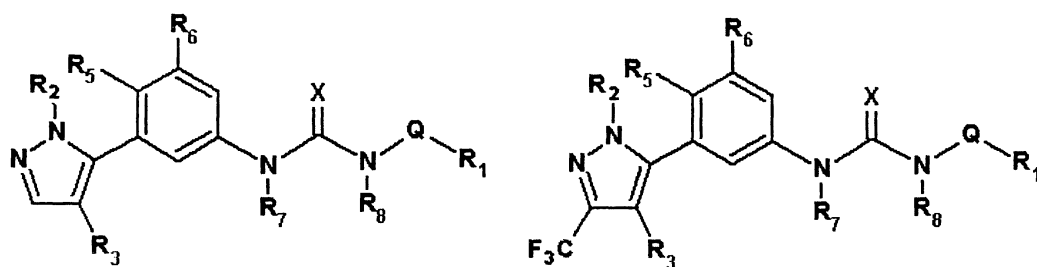
某些實施例中，R₄ 可由以下列舉的官能團中選取：

H，-CH₃，-CH₂CH₃，-CH(CH₃)₂，-CH₂CH₂CH₃，-CH₂CH(CH₃)₂，-CH₂CH₂CH₂CH₃，-CF₃，-CHF₂，-CFH₂，-CF₂CF₃ 以及 -CH₂CF₃。

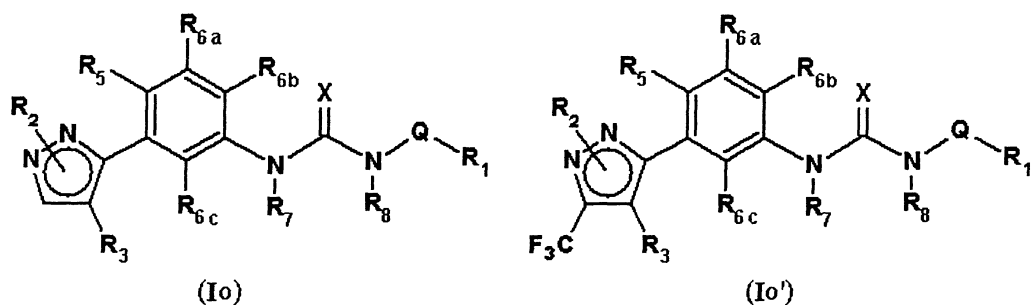
某些實施例中，R₄ 可由以下列舉的官能團中選取：H 或是 -CF₃。

本發明某些實施例可以化學式(Im)和化學式(In)為代表，如下所示：

化學式(Im)和化學式(In)當中所使用的代號與前文及後文定義相同。



本發明某些實施例可以化學式(Io)和化學式(Io')為代表，如下所示：



化學式(Io)和化學式(Io')當中所使用的代號與前文及後文定義相同。

本發明某些實施例是相關化合物，其中 R_5 可由以下列舉的官能團中選取：1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷硫基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、氫、鹵素以及羥基；其中所稱 1 到 6 個碳的烷氧基又可能具有 1 到 5 個取代基，各自由下列含有胺基的化合物中選取：氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、苯基以及羥基；其中所稱 1 到 6 個碳的烷氧基之中，可具有 1 到 5 個取代基，各自由下列帶有胺基的官能團當中選取：氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、鹵素，以及苯基；而且上述的苯基與氨基又都可以再帶有 1 到 5 個鹵素、或 1 到 6 個碳的羧-羧酸酯所構成的取代基。

本發明某些實施例是相關化合物，其中 R_5 可以是 1 到 6 個碳的烷氧基，或羥基；其中所稱 1 到 6 個碳的烷氧基又可能具有 1 到 5 個取代基，各自由下列含有胺基的化合物中選取：1 到 4 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 4 個碳的烷亞磺醯基、1 到 4 個碳的烷磺醯基、1 到 4 個碳的烷硫基、氨基、鹵素、1 到 4 個碳的鹵化烷氧基、1 到 4 個碳的鹵化烷基、1 到 4 個碳的鹵化烷亞磺醯基、1 到 4 個碳的鹵化烷磺醯基、1 到 4 個碳的鹵化烷硫基、羥基以及苯基；而且上述的苯基又可以再帶有 1 到 5 個鹵素。

本發明某些實施例是相關化合物，其中 R_5 可以是 1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基，或羥基；其中所稱 1 到 6 個碳的烷氧基又可能具有 1 到 5 個取代基，各自由下列官能基中選取：氨基、2 到 8 個碳的二烷胺基、羧基，以及苯基；而且上述的苯基與氨基又都可以再帶有 1 到 5 個鹵

素、或是 1 到 6 個碳的羧-羧酸酯所構成的取代基。

在某些實施中， R_5 是 1 到 6 個碳的烷氧基，或羥基；其中所稱 1 到 6 個碳的烷氧基又可能具有 1 到 5 個取代基，各自由下列官能基中選取：1 到 4 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 4 個碳的烷亞磺基、1 到 4 個碳的烷磺基、1 到 4 個碳的烷硫基、氨基、1 到 4 個碳的鹵化烷基、羥基以及苯基；而且上述的苯基又可以再帶有 1 到 5 個鹵素。

本發明的某些具體施例中，R₅可能是以下官能團之

一：-OCH₃，-OCH₂CH₃，-OCH(CH₃)₂，-OCF₃，羥基，苯氧基，4-氯-苯氧基，苯乙氧基，2-二甲基胺-乙氧基〔即，-OCH₂CH₂N(CH₃)₂〕，3-二甲基胺-丙氧基〔即，-OCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂〕，羧甲氧基〔即，-OCHC(O)OH〕，以及 2-tert-丁氧羰胺-乙氧基〔即，-OCH₂CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃〕。

在某些實施例中，R₅可能是以下官能團之

一： $-\text{OCH}_3$ ， $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ， $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ，
羟基， $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ， $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ， $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$
 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， $-\text{OCH}_2\text{C}$
 H_2NH_2 ， $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$ ， $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ， $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_3$ ， $-\text{OCH}_2$
 CH_2OCHF_2 ， $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCFH}_2$ ， $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ， $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ， $-\text{OCH}_2\text{C}_6$
 $\text{H}_5\text{-}o\text{-Cl}$ ， $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{-}m\text{-Cl}$ ， $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{-}p\text{-Cl}$ 。

在某些實施例中，R₅可能是以下官能團之

—： $-\text{OCH}_3$ ， $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ，羥基， $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ， $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ， $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 以及 $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5-p\text{-Cl}$ 。

在某些實施例中，R₅是-OCH₃。

本發明某些實施例是相關化合物，其中 R₆ 可以是 1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、鹵素或是羥基。

某些實施例中，R₆是氫。

本發明某些實施例是相關化合物，其中 R_{6a}、R_{6b}、R_{6c} 分別可能是：氫、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、氰基、鹵素、1 到 6 個碳鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的

鹵化烷基、羥基或是硝基。

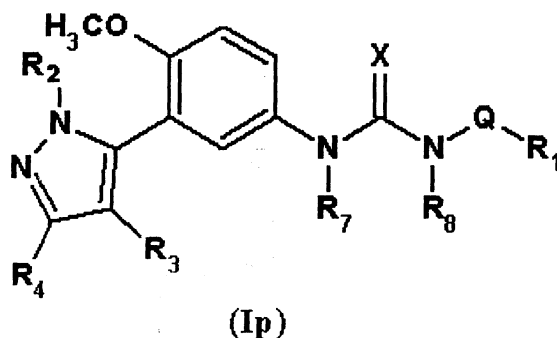
本發明某些實施例是相關化合物，其中 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 分別可能是：氫、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、羥基或是硝基。

本發明某些實施例是相關化合物，其中 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 分別可能是：氫、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、鹵素以及羥基。

某些實施例中， R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 均是氫。

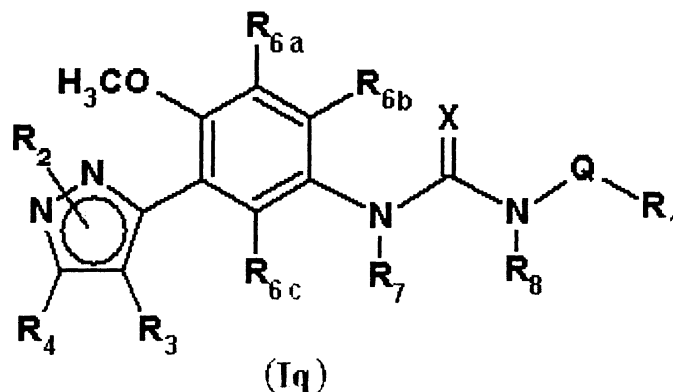
某些實施例中， R_5 是 1 到 6 個碳的烷氧基，而 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 均是氫。

本發明某些實施例是化學式(Ip)的化合物，如圖所示：



化學式(Ie)當中所使用的代號與前文及後文定義相符。在某些實施例中，本發明的化合物具有化學式(Ip)而且其中 Q 是一鍵結。

本發明某些實施例是化學式(Iq)的化合物，如圖所示：



化學式(If)當中所使用的代號與前文及後文定義相同。在某些實施例中，本發明的化合物具有化學式(Ip)而且其中 Q 是一鍵結。

本發明某些實施例中， R_7 是氫、或是 1 到 8 個碳的烷基。

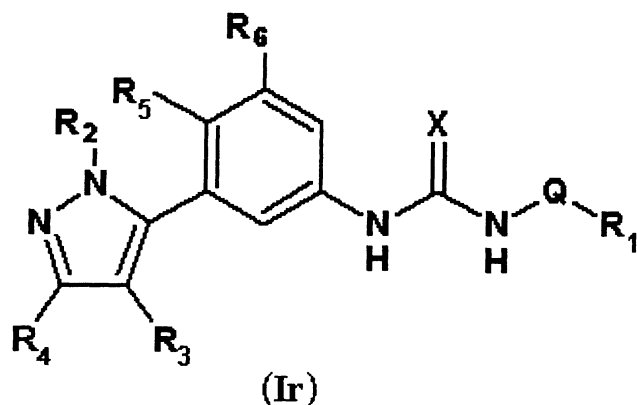
本發明某些實施例是相關化合物，其中 R_7 可由以下列舉的官能團中選

取：H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 以及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

某些實施例中， R_8 是氫。

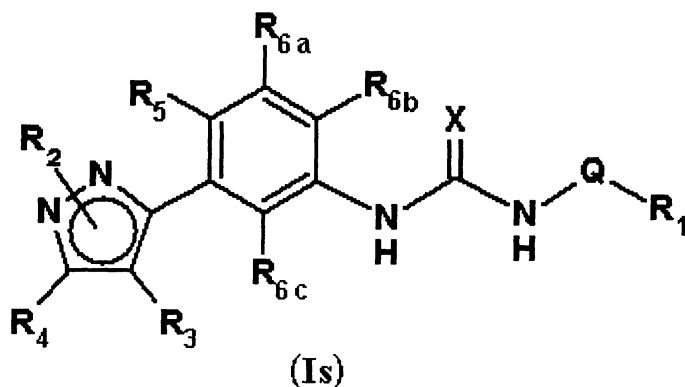
本發明某些實施例中， R_7 與 R_8 均為氫。

本發明某些實施例是化學式(Ir)的化合物，如圖所示：



化學式(Ir)當中所使用的代號與前文及後文定義相符。

本發明某些實施例是化學式(Is)的化合物，如圖所示：



化學式(Is)當中所使用的代號與前文及後文定義相同。

本發明某些實施例是 X 為 O (即氧原子) 的化合物

本發明某些實施例是 X 為 S (即硫原子) 的化合物

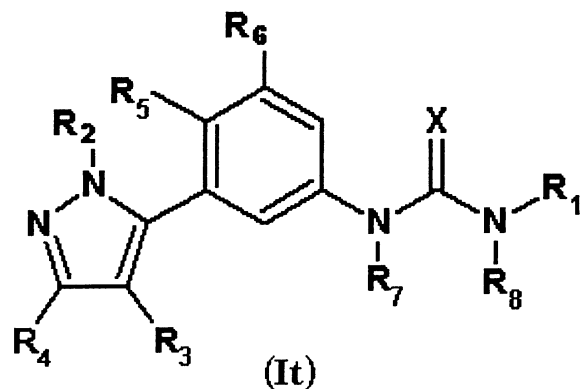
本發明某些實施例是 Q 為 1 到 3 個碳次烴基的化合物，並可能有被以下官能基所取代：1 到 3 個碳的烷基、1 到 3 個碳的鹵化烷基、鹵素以及氧合基(oxo)。

本發明某些實施例是 Q 為 1 到 3 個碳次烴基的化合物，並可能具有氧合基(oxo)的取代位置。此處所謂氧合基指的是一氧原子形成的雙鍵。在某

些實施例中，Q 是 $-C(O)-$ ，(也就是一羰基)。

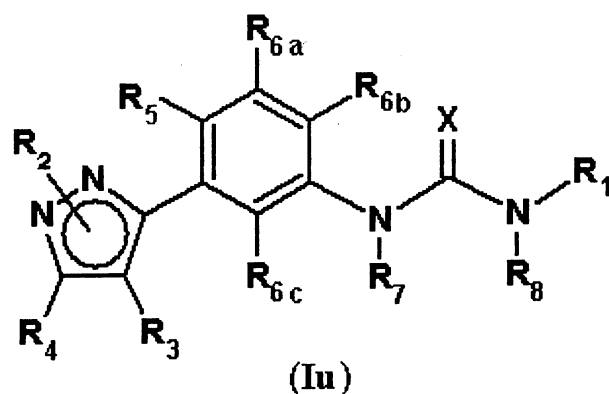
本發明某些實施例是 Q 為鍵結的化合物。

本發明某些實施例是化學式(It)的化合物，如圖所示：



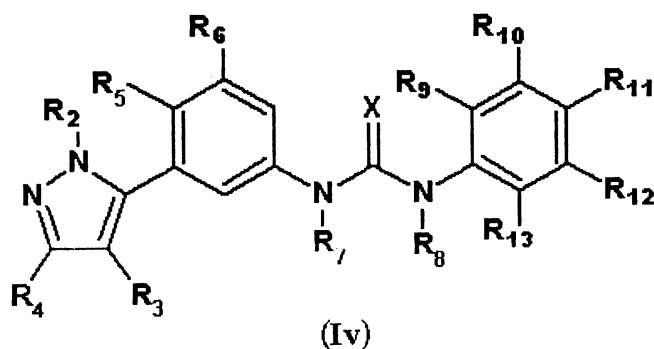
化學式(It)當中所使用的代號與前文及後文定義相符。

本發明某些實施例是化學式(Iu)的化合物，如圖所示：



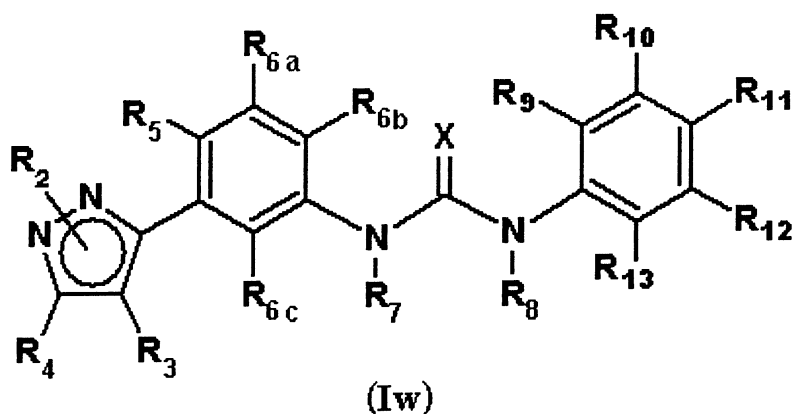
化學式(Iu)當中所使用的代號與前文及後文定義相同。

本發明某些實施例是化學式(Iv)的化合物，如圖所示：



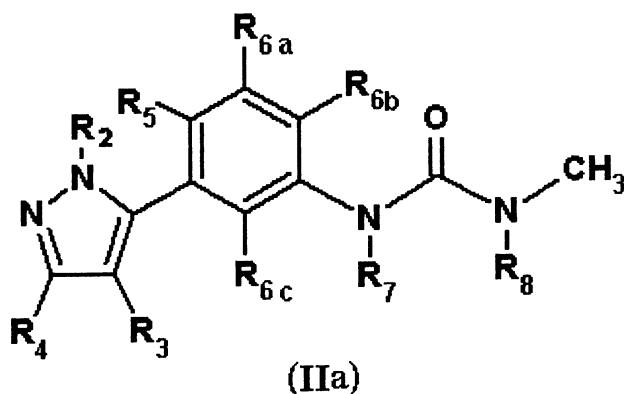
化學式(Iv)當中所使用的代號與前文及後文定義相符。在某些實施例中， R_7 與 R_8 均為氫。某些實施例中，X 為 O (即氧原子)。

本發明某些實施例是化學式(Iw)的化合物，如圖所示：



化學式(Iw)當中所使用的代號與前文及後文定義相同。在某些實施例中， R_7 與 R_8 均為氫。某些實施例中，X為O（即氧原子）。

本發明某些實施例是關於化學式(IIa)的化合物：



其中，

R_1 是一苯基或萘基，各別可能包含有 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} 等取代基，這些取代基分別可以是 1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 6 個碳的烷亞氨基、氰基、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、雜環基、羥基、硝基(nitro)、苯基，或是 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} 和 R_{15} 當中兩相鄰官能團與其所連接的兩碳原子共同形成一 5 到 7 個碳的環烷族或雜環烷族，視需要也許有氟取代基；上述 1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷亞胺基，以及雜環基之中，分別都可能又具有 1 到 5 個取代基，各自由下列化合物中選取：1 到 6 個碳的烷基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基，以及羥基；

R_2 是 1 到 6 個碳的烷基；

R_3 是 H 或鹵素；

R_4 是 H、1 到 6 個碳的烷基、或 1 到 6 個碳的鹵化烷基擇一；

R_5 是 1 到 6 個碳的烷氧基、或 1 到 6 個碳的鹵化烷氧基，或羥基；上述 1 到 6 個碳的烷氧基，可能又具有 1 到 5 個取代基，各自由下列化合物中選取：氨基、2 到 8 個碳的二烷胺基、羧基，以及苯基，而且此處稱氨基與苯基又都可以具有 1 到 5 個取代基，各自由下列化合物中選取：鹵素、或是 1 到 6 個碳的羧-羧酸酯；

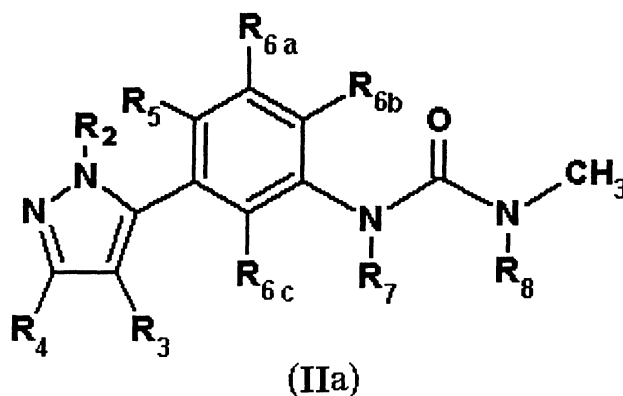
R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 分別可能是：氫、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、氰基、鹵素、1 到 6 個碳鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、羥基或是硝基；

R_7 與 R_8 都是 H；

X 是 O；而且

Q 是一鍵結。

本發明某些實施例是關於化學式(IIa)的化合物：



其中，

R_1 是一苯基或萘基，各別可能包含有 R_9 ， R_{10} ， R_{11} ， R_{12} ， R_{13} ， R_{14} ， R_{15} 等取代基，這些取代基分別可以是

氫、 $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、(2-二甲胺-乙基)-甲基胺、(3-二甲胺-丙基)-甲基胺、 $-C(=NOH)H_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、4-甲基哌嗪-1-基、嗎啉-4-基、4-甲基哌啶-1-基，羥基，硝基，以及苯基；

R_2 是 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;

R_3 是 H 或 F、Cl、Br ;

R_4 是 H 或 $-\text{CF}_3$;

R_5 可由以下列舉官能中選

取： $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、羥基、苯氧基、4-氯-苯氧基、苯乙氧基，2-二甲胺-乙氧基，3-二甲胺-丙氧基，羧甲氧基，以及 2-tert-丁氧羰胺-乙氧基。

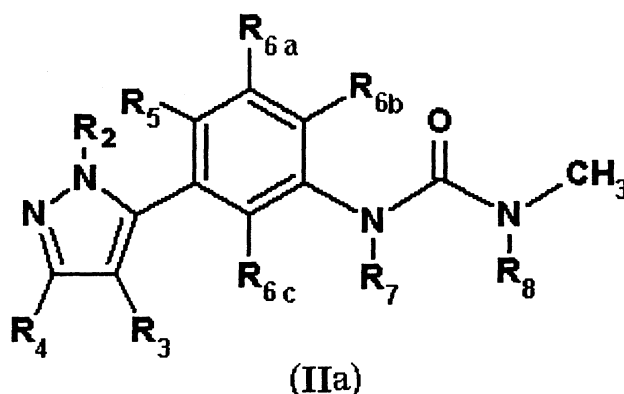
R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 分別可能是：H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、氰基、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、羥基，以及硝基；

R_7 與 R_8 都是 H；

X 是 O；而且

Q 是一鍵結。

本發明某些實施例是關於化學式(IIa)的化合物：



其中，

R_1 是一苯基，可能包含有 R_9 ， R_{10} ， R_{11} ， R_{12} 與 R_{13} 等取代基，這些取代基分別可以是 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、(2-二甲胺-乙基)-甲基胺、(3-二甲胺-丙基)-甲基胺、 $-\text{C}(=\text{NOH})\text{H}_3$ 、氰基、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、4-甲基哌嗪-1-基、嗎啉-4-基、4-甲基-哌啶-1-基，羥基，硝基，以及苯基；

R_2 是 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ；

R_3 是 $-\text{H}$ 或 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ ；

R_4 是 $-H$ 或 $-CF_3$ ；

R_5 可由以下列舉官能中選

取： $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCF_3$ 、羥基、苯氧基、4-氯-苯氧基、苯乙氧基，2-二甲胺-乙氧基，3-二甲胺-丙氧基，羧甲氧基，以及 2-tert-丁氧羰胺-乙氧基。

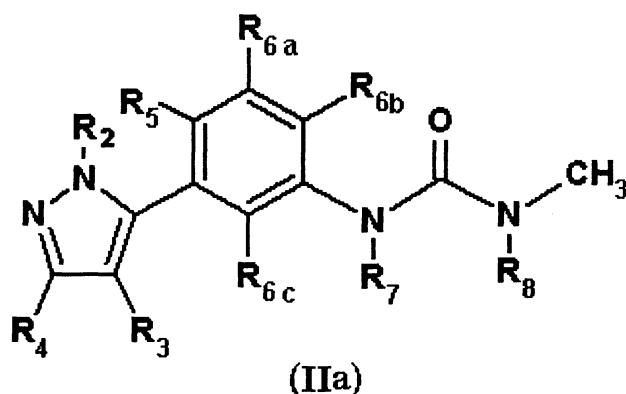
R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 分別可能是： $-H$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、氰基、F、Cl、Br、 $-OCF_3$ 、羥基，以及硝基；

R_7 與 R_8 都是 H；

X 是 O；而且

Q 是一鍵結。

本發明某些實施例是關於化學式(IIa)的化合物：



其中，

R_1 是一苯基，可能包含有 R_9 ， R_{10} ， R_{11} ， R_{12} 與 R_{13} 等取代基，這些取代基分別可以是 $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ ，以及硝基；

R_2 是 $-CH_3$ ；

R_3 是 $-H$ 或 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ ；

R_4 是 $-H$ ；

R_5 可由以下列舉官能中選

取： $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCF_3$ 、羥基、苯氧基、4-氯-苯氧基、苯乙氧基，2-二甲胺-乙氧基，3-二甲胺-丙氧基，羧甲氧基，以及 2-tert-丁氧羰胺-乙氧基。

R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 分別可能是： $-H$ ；

R_7 與 R_8 都是 $-H$ ；

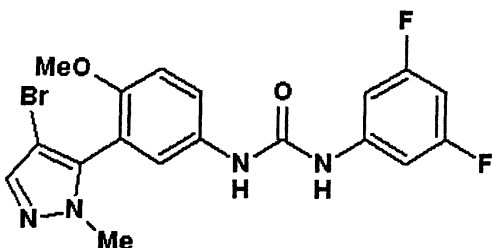
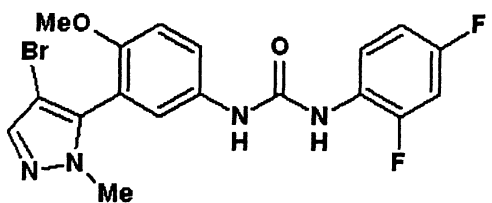
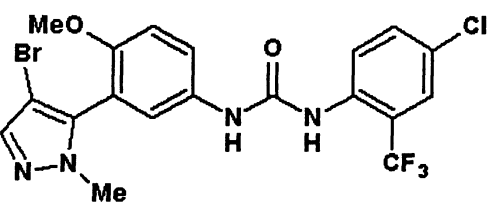
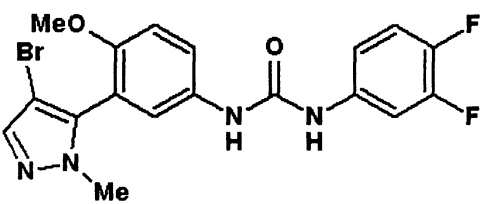
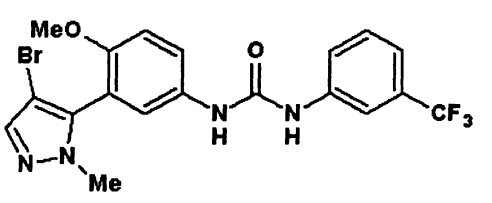
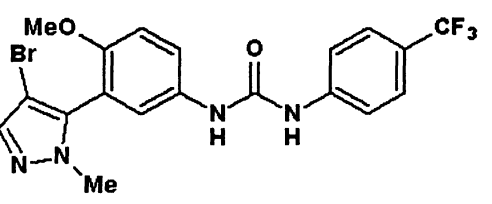
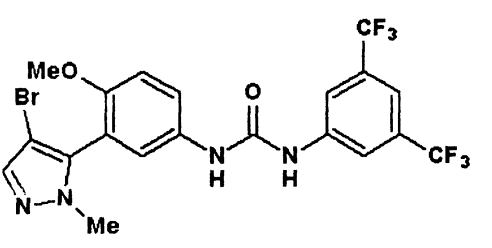
X 是 O ；而且

Q 是一鍵結。

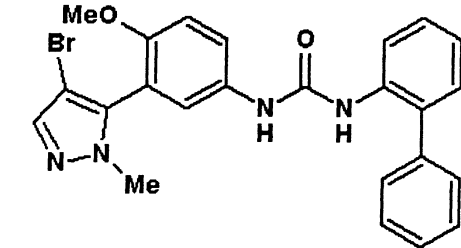
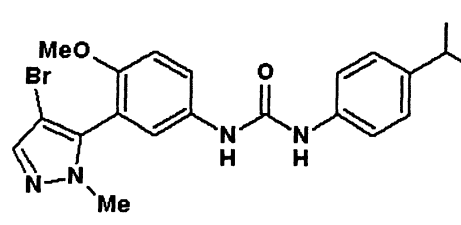
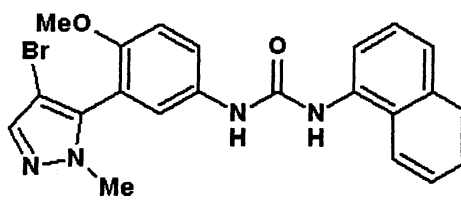
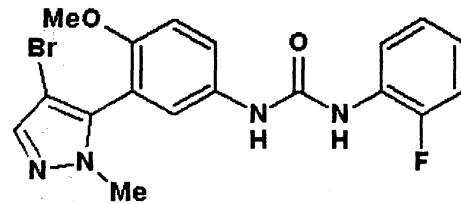
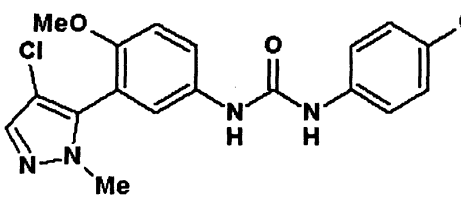
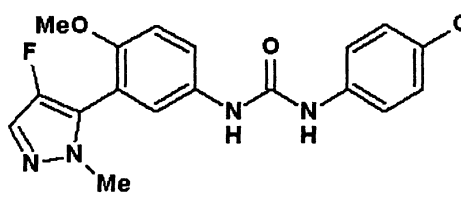
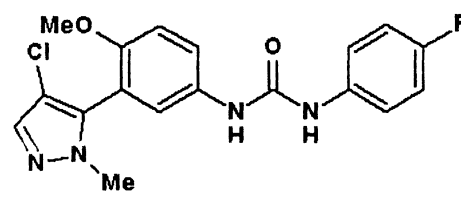
本發明某些實施例如下表所示：

表格 A

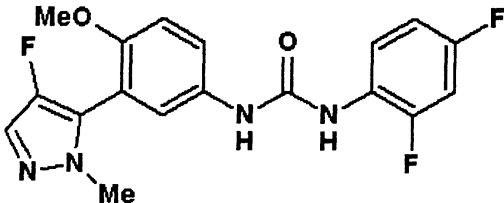
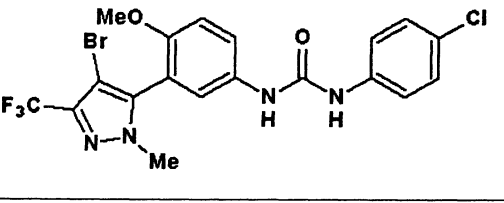
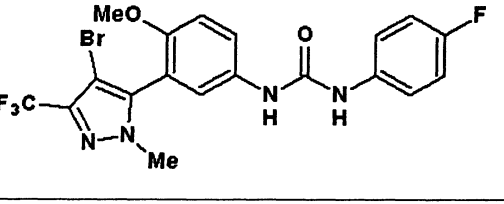
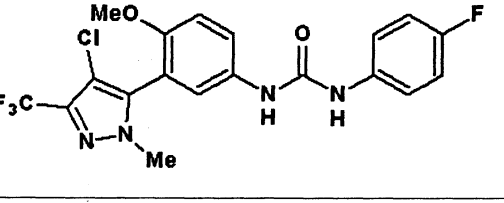
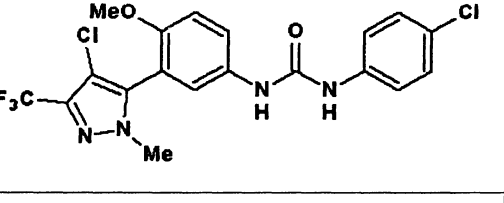
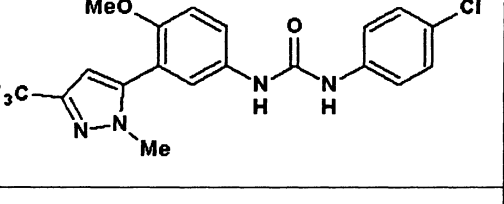
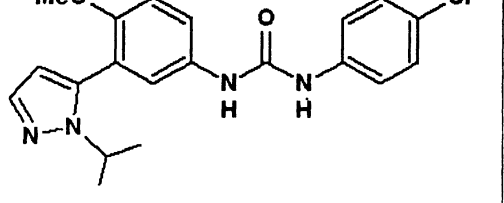
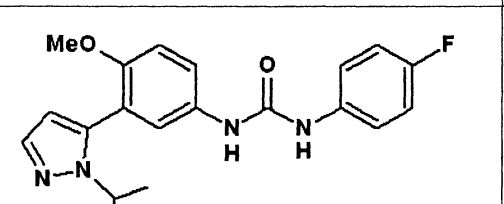
編號	結構	化合物名稱
1		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)- 尿素
2		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)- 尿素
3		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氯-苯基)- 尿素
4		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)- 尿素
5		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-溴-苯基)- 尿素
6		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-3-三氟 甲基-苯基)-尿素

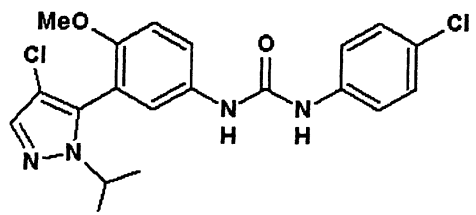
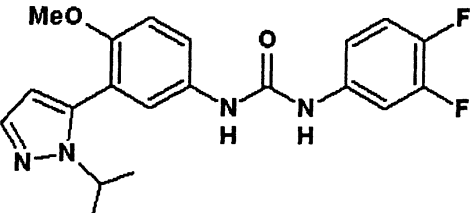
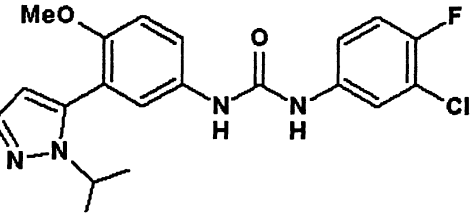
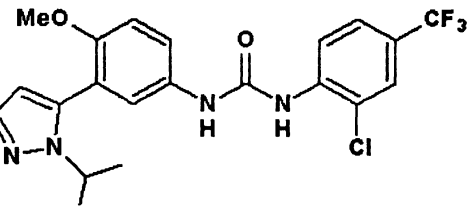
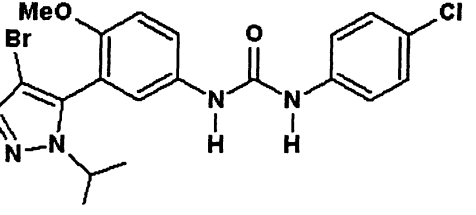
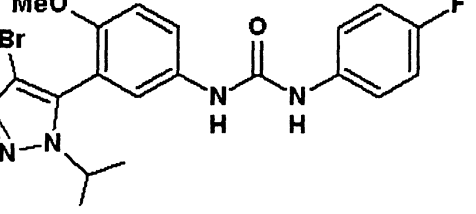
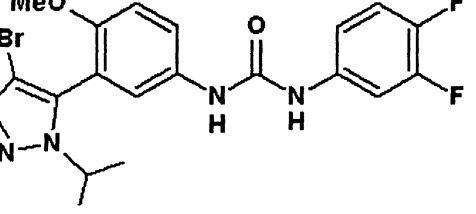
7		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,5-二氟-苯基)-尿素
8		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-尿素
9		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-2-三氟甲基-苯基)-尿素
10		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-尿素
11		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-尿素
12		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-尿素
13		1-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-3-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素

14		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-萘-2-基-尿素
15		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-硝基-苯基)-尿素
16		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-3-硝基-苯基)-尿素
17		1-(3-乙醯-苯基)-3-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素
18		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氟-苯基)-尿素
19		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-尿素
20		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氯-苯基)-尿素
21		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氰基-苯基)-尿素

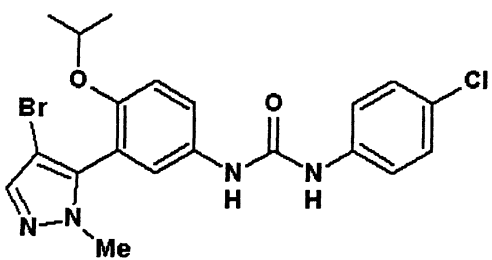
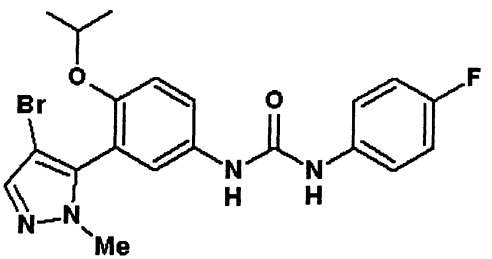
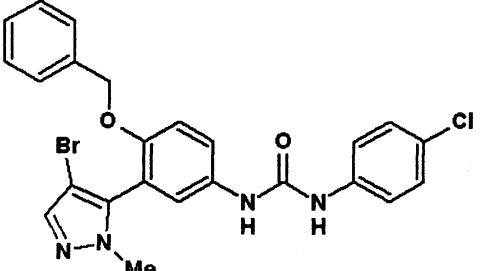
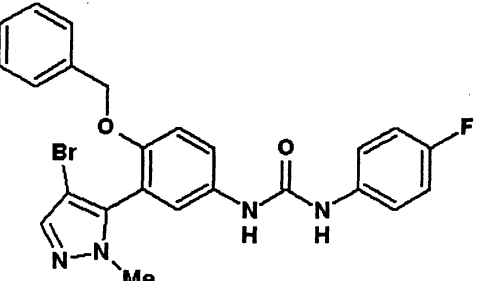
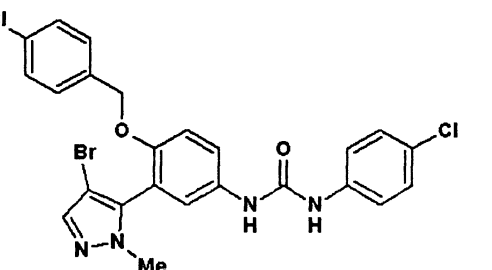
22		1-二苯基-2-基-3-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素
23		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3- 基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-異丙基 -苯基)-尿素
24		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3- 基)-4-甲氧基-苯基]-3-萘-1-基-尿素
25		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3- 基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氟-苯基)- 尿素
26		1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3- 基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)- 尿素
27		1-(4-氯-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素
28		1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3- 基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)- 尿素

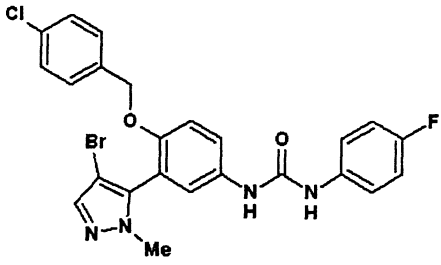
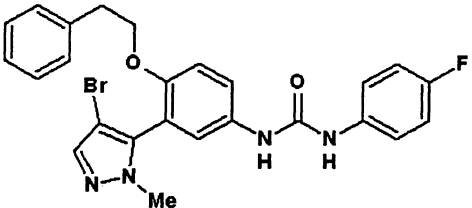
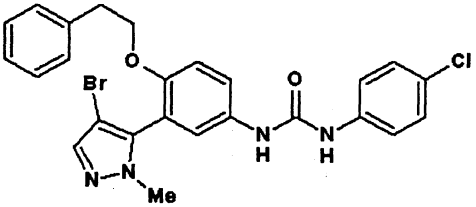
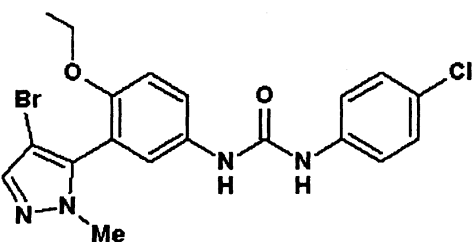
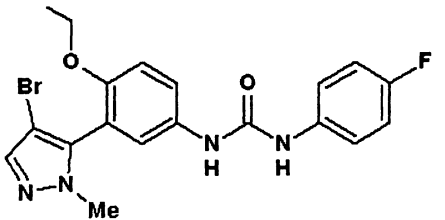
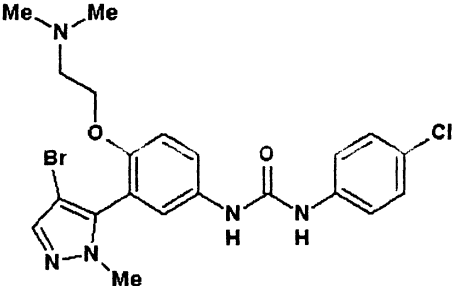
29		1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氢-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-尿素
30		1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氢-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-甲氧基-苯基)-尿素
31		1-[3-(4-氟-2-甲基-2 氢-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素
32		1-(3,4-二氟-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2 氢-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素
33		1-[3-(4-氟-2-甲基-2 氢-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氟-苯基)-尿素
34		1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氢-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-三氟甲氧基-苯基)-尿素
35		1-(3-乙基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2 氢-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素
36		1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氢-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氟-苯基)-尿素

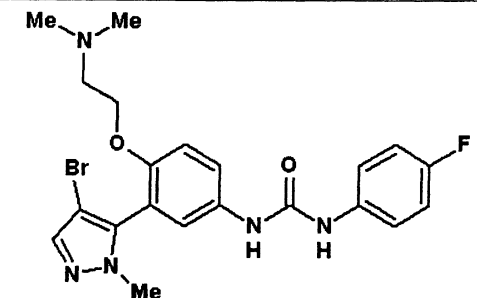
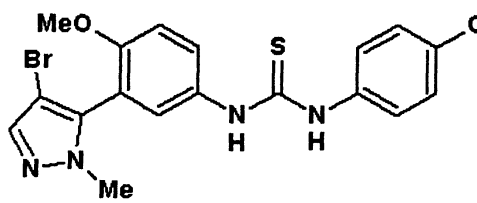
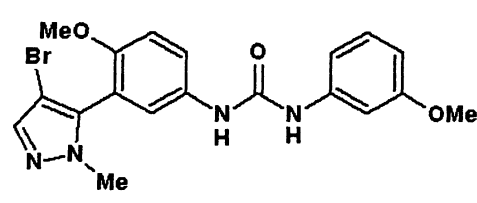
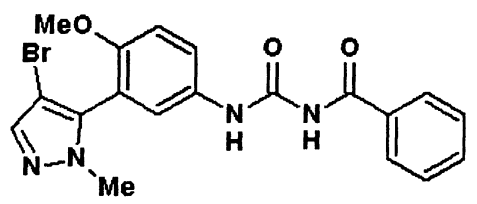
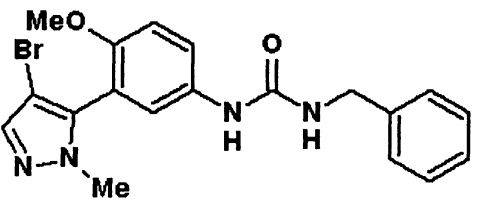
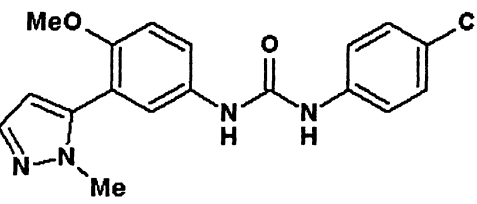
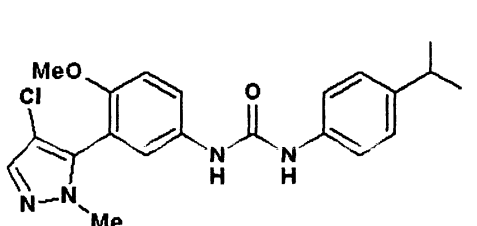
37		1-(2,4-二氟-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素
38		1-[3-(4-溴-2-甲基-5-三氟甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素
39		1-[3-(4-溴-2-甲基-5-三氟甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素
40		1-[3-(4-氯-2-甲基-5-三氟甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素
41		1-[3-(4-氯-2-甲基-5-三氟甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素
42		1-(4-氯-苯基)-3-[4-甲氧基-3-(2-甲基-5-三氟甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素
43		1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素
44		1-(4-氟-苯基)-3-[3-(2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素

45		1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)- 尿素
46		1-(3,4-二氟-苯基)-3-[3-(2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]- 尿素
47		1-(3-氯-4-氟-苯基)-3-[3-(2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]- 尿素
48		1-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-[3-(2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基- 苯基]- 尿素
49		1-[3-(4-溴-2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)- 尿素
50		1-[3-(4-溴-2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)- 尿素
51		1-[3-(4-溴-2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氟-苯 基)- 尿素

52		1-[3-(4-溴-2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氯-4-氟-苯基)-尿素
53		1-[3-(4-溴-2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-尿素
54		1-[3-(4-氯-2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素
55		1-[3-(4-氟-2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-尿素
56		1-(3-氯-4-氟-苯基)-3-[3-(4-氯-2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素
57		1-[3-(4-氯-2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-尿素
58		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-羥-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素

59		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-異丙氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素
60		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-異丙氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素
61		1-[4-苯甲氧基-3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素
62		1-[4-苯甲氧基-3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素
63		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(4-氯-苯甲氧基-)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素

64		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(4-溴-苯甲氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素
65		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-苄乙氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素
66		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-苄乙氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素
67		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-乙氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素
68		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-乙氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素
69		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(2-二甲胺-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素

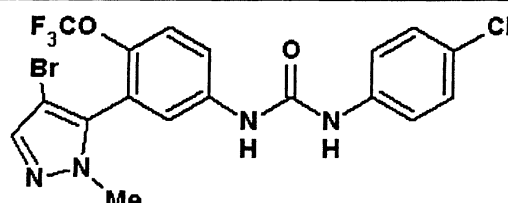
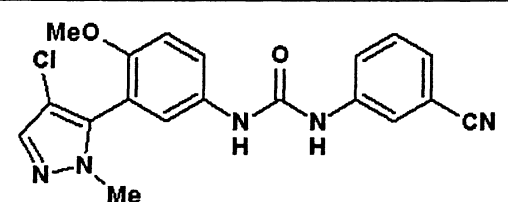
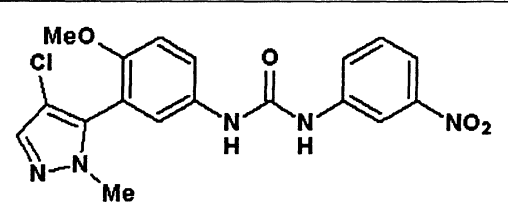
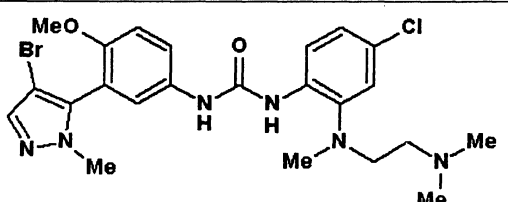
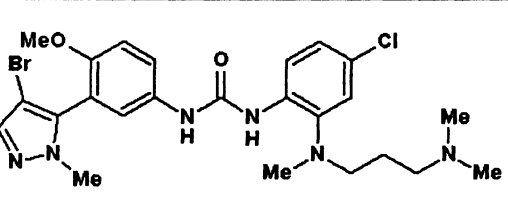
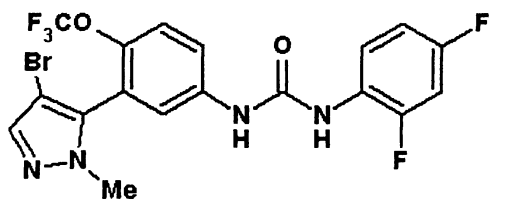
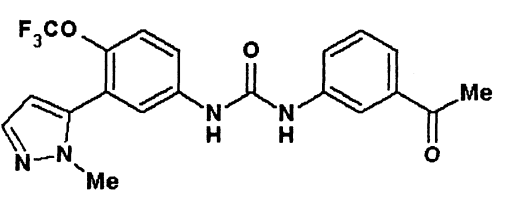
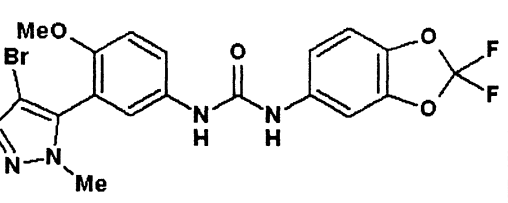
70		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(2-二甲胺-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素
71		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-硫脲
72		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-甲氧基-苯基)-尿素
73		1-苯甲醯基-3-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素
74		1-苯基-3-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素
75		1-(4-氯-苯基)-3-[4-甲氧基-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素
76		1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-異丙基-苯基)-尿素

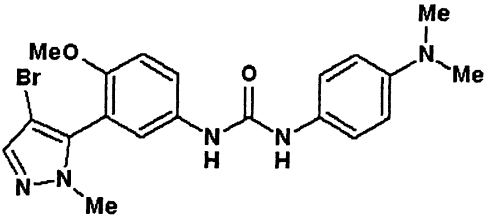
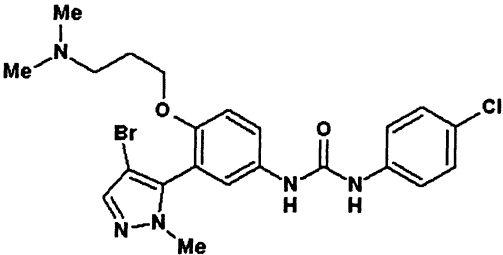
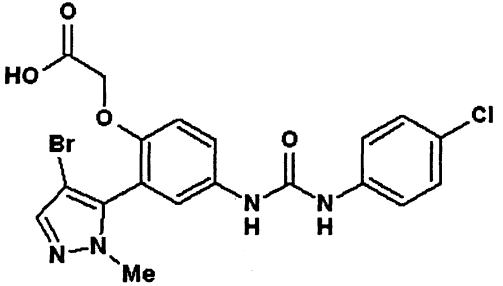
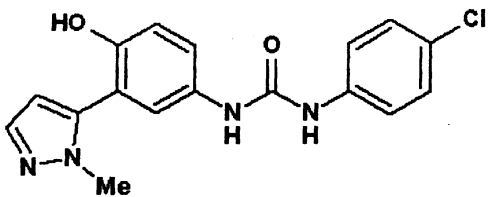
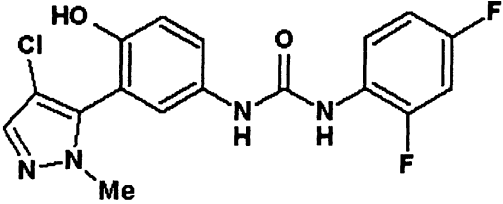
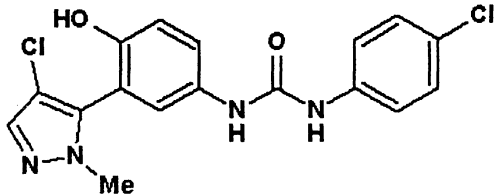
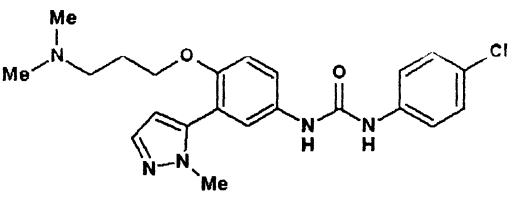
77		1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氯-苯基)-尿素
78		1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-萘基-尿素
79		1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-2-三氟甲基-苯基)-尿素
80		1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-尿素
81		1-(4-溴-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素
82		1-(3,5-間-三氟甲基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素
83		1-(3-氯-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素
84		1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素

85		1-(4-溴-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素
86		1-[3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3- 基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基- 苯基)-硫脲
87		1-[3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3- 基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-甲氧基-苯 基)-尿素
88		1-(3-乙醯基-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲 基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]- 尿素
89		1-[3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3- 基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基- 苯基)-尿素
90		1-[3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3- 基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-三氟甲基- 苯基)-尿素
91		1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3- 基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氯-苯基)- 尿素
92		1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3- 基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氟-苯 基)-尿素

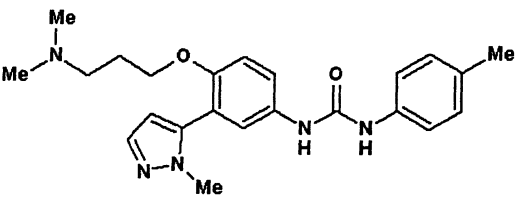
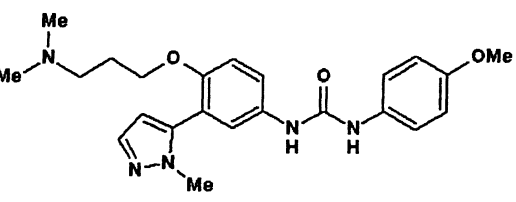
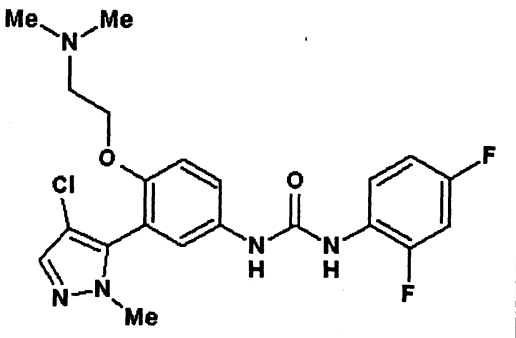
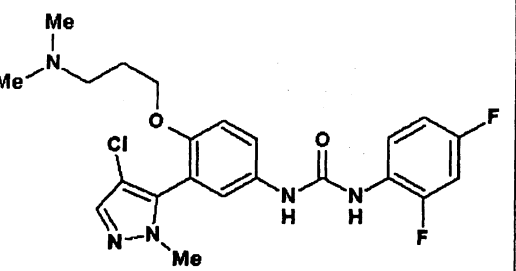
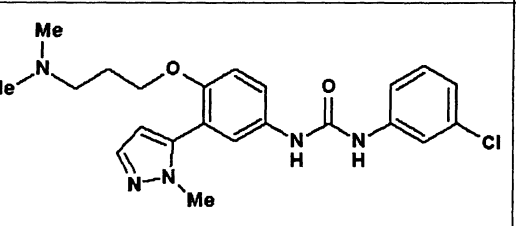
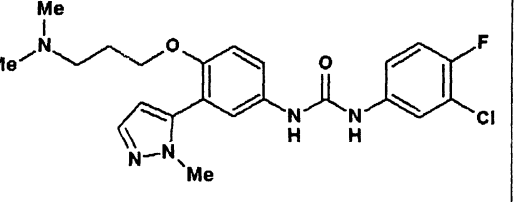
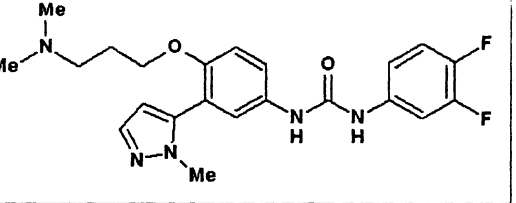
93		1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,5-二氟-苯基)-尿素
94		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-[3-(1-羥-乙基)-苯基]-尿素
95		1-苯甲醯基-3-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素
96		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-[3-(1-羥亞氨基-乙基)-苯基]-尿素
97		1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氟-苯基)-尿素
98		1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-尿素
99		1-(2,4-二氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-尿素
100		1-(4-氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-尿素

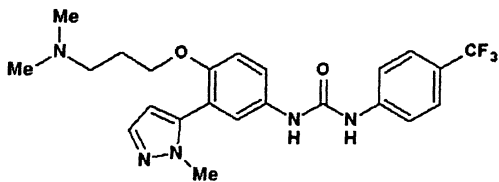
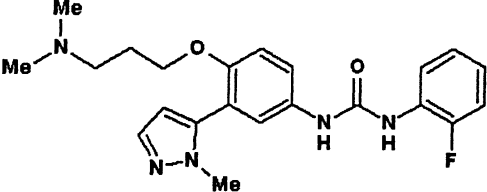
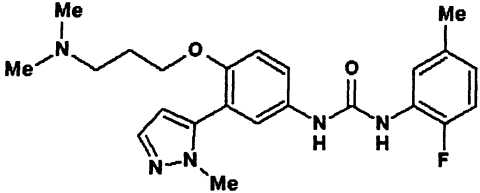
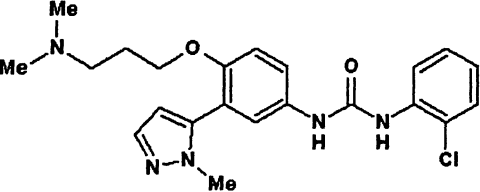
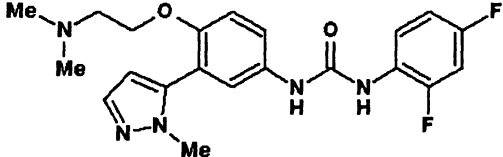
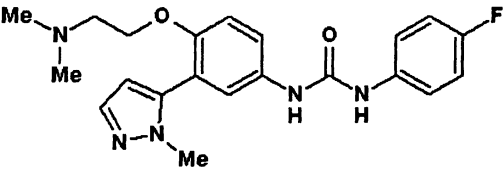
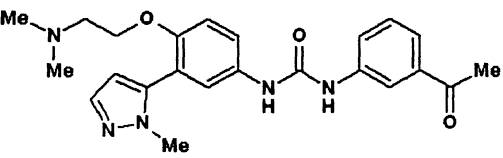
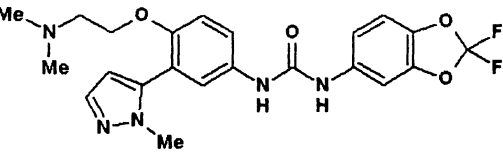
101		1-[3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-尿素
102		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-[4-氯-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-尿素
103		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-羥-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-尿素
104		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-2-甲基-2-嗎啉-4-基-苯基)-尿素
105		1-苯甲基-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素
106		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-[4-氯-2-(4-甲基-哌啶-1-基)-苯基]-尿素
107		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-2-羥-苯基)-尿素

108		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素
109		1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氰基-苯基)-尿素
110		1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-硝基-苯基)-尿素
111		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-羥-苯基]-3-{4-氯-2-[(2-二甲胺基-乙基)-甲基-胺基]-苯基}-尿素
112		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-羥-苯基]-3-{4-氯-2-[(3-二甲胺基-丙基)-甲基-胺基]-苯基}-尿素
113		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-尿素
114		1-(3-乙醯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-尿 素
115		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,2-二氟-苯並[1,3]二氧環戊-5-基)-尿素

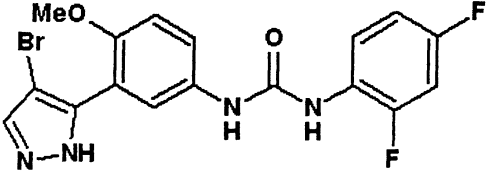
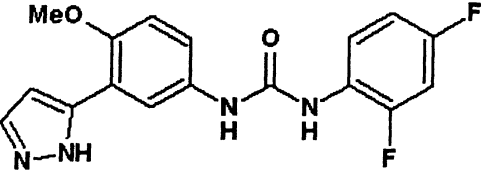
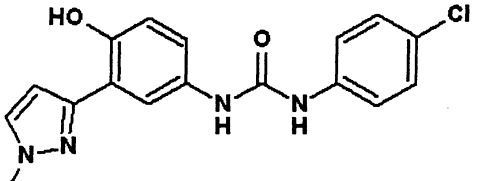
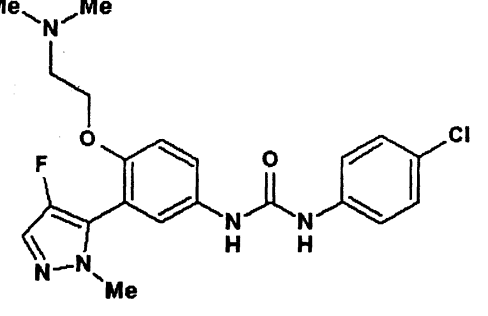
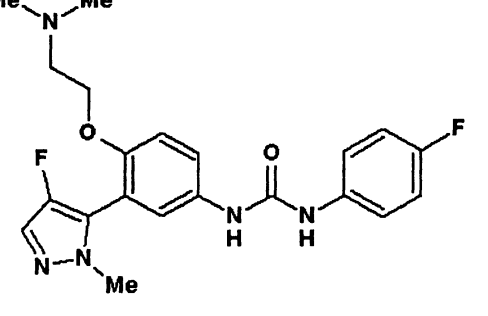
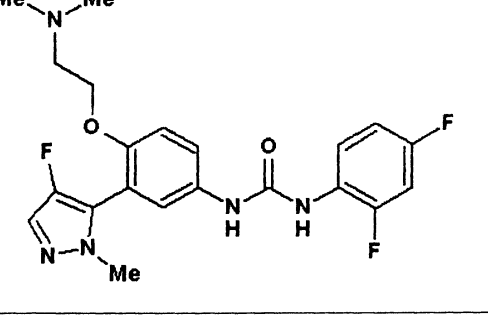
116		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-二甲胺基)-尿素
117		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素
118		{2-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-苯氧基}-醋酸
119		1-(4-氯-苯基)-3-[4-羥-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素
120		1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-羥-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-尿素
121		1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-羥-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素
122		1-(4-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素

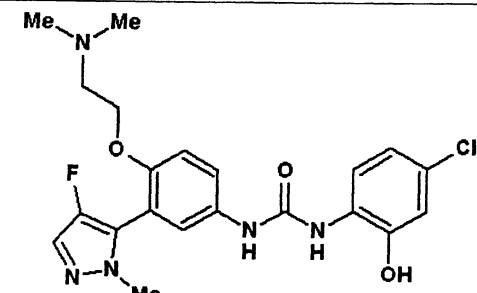
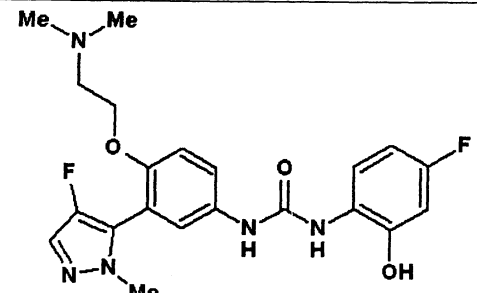
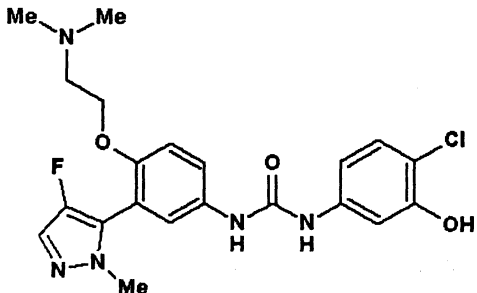
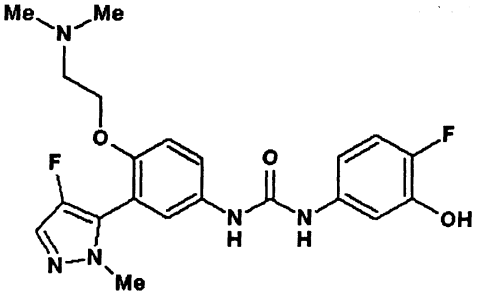
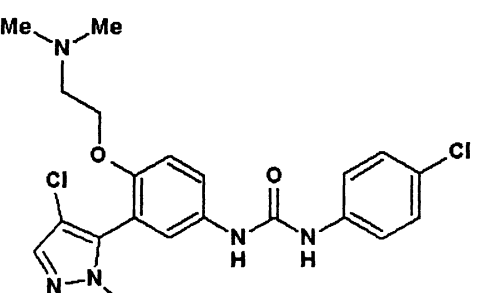
123		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-4-(2-二甲胺基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-尿素
124		1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-苯基]-尿素
125		1-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素
126		1-(4-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-苯基]-尿素
127		1-(4-氯-苯基)-3-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-苯基]-尿素
128		1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素
129		1-(2,2-二氟-苯並[1,3]二氧環戊-5-基)-3-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-苯基]-尿素

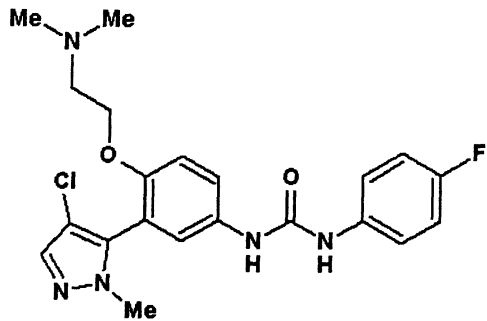
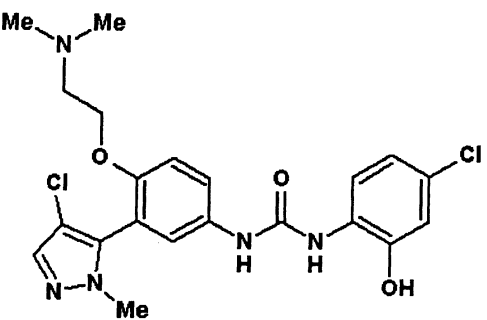
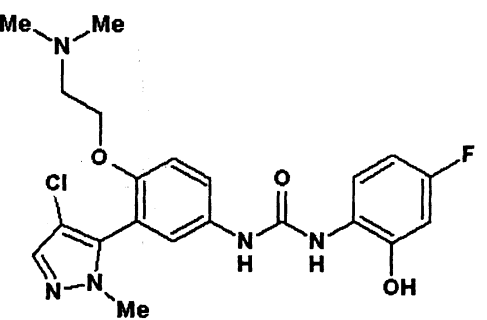
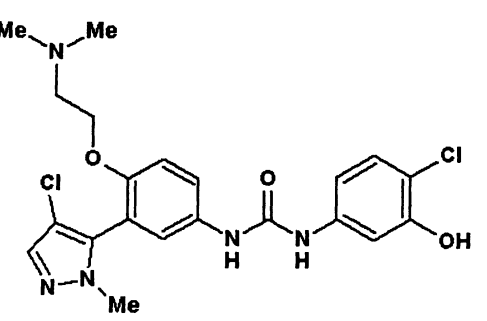
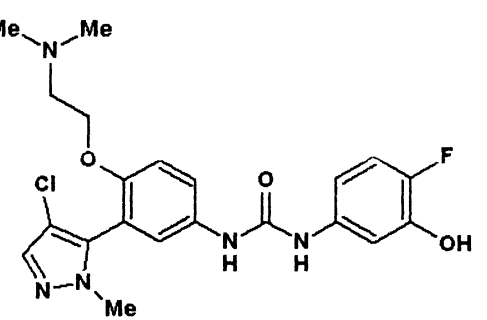
130		1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-對-甲基-尿素
131		1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-尿素
132		1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-尿素
133		1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-尿素
134		1-(3-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素
135		1-(3-氯-4-氟-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素
136		1-(3,4-二氟-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素

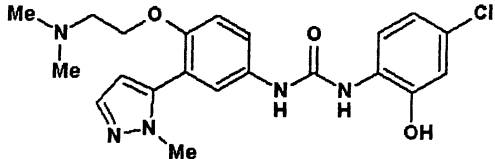
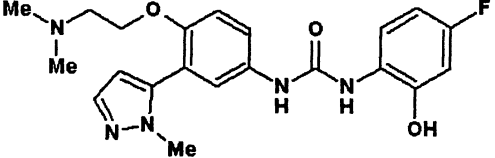
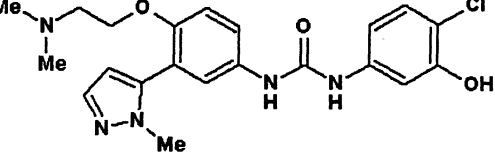
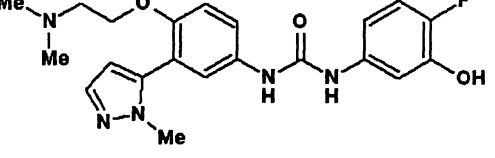
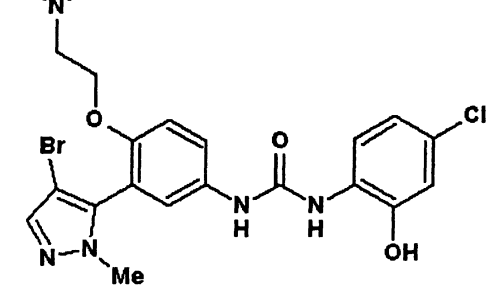
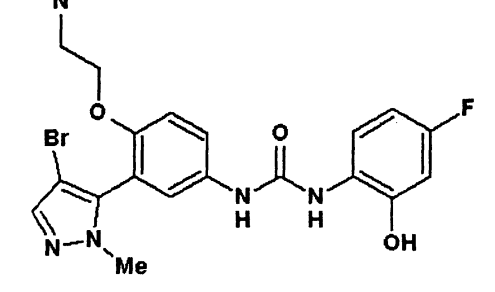
137		1-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-尿素
138		1-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(2-氟-苯基)-尿素
139		1-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(2-氟-5-甲基-苯基)-尿素
140		1-(2-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素
141		1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素
142		1-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素
143		1-(3-乙醯-苯基)-3-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素
144		1-(2,2-二氟-苯並[1,3]二氧環戊-5-基)-3-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素

145		1-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-苯基]-3-苯基-尿素
146		1-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-苯基]-3-(3-甲氧基-苯基)-尿素
147		(2-{2-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-4-[3-3-(2,4-二氟-苯基)-脲基]-苯氧基}-乙基)-胺基甲酸-第三丁酯
148		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-尿素
149		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(2-氯-苯基)-尿素
150		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(2-氟-苯基)-尿素
151		1-(4-氯-苯基)-3-[4-甲氧基-3-(2 氫-吡啶-3-基)-苯基]-尿素

152		1-[3-(4-溴-2 氢-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-尿素
153		1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-甲氧基-3-(2 氢-吡唑-3-基)-苯基]-尿素
154		1-(4-氯-苯基)-3-[4-羟-3-(1-甲基-1 氢-吡唑-3-基)-苯基]-尿素
155		1-(4-氯-苯基)-3-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2 氢-吡唑-3-基)-苯基]-尿素
156		1-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2 氢-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素
157		1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2 氢-吡唑-3-基)-苯基]-尿素

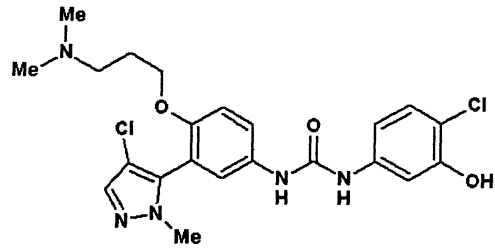
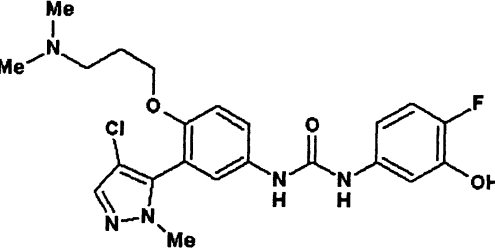
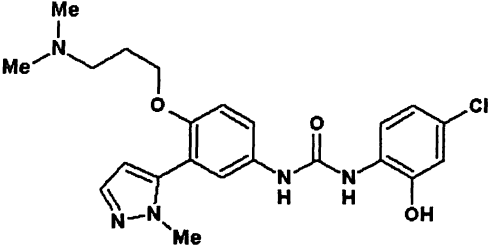
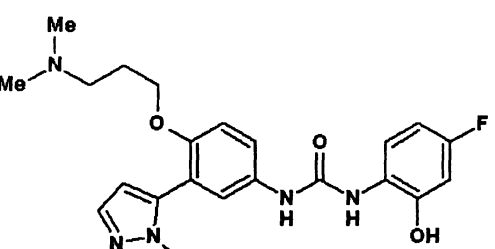
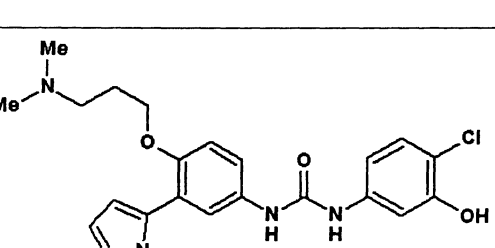
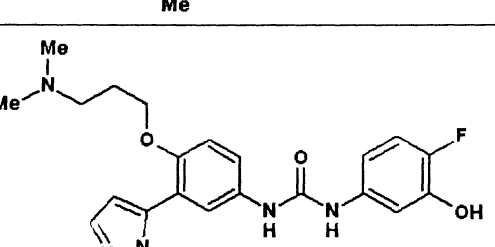
158		1-(4-氯-2-羟-苯基)-3-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2 氢-吡啶-3-基)-苯基]-尿素
159		1-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2 氢-吡啶-3-基)-苯基]-3-(4-氟-2-羟-苯基)-尿素
160		1-(4-氯-3-羟-苯基)-3-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2 氢-吡啶-3-基)-苯基]-尿素
161		1-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2 氢-吡啶-3-基)-苯基]-3-(4-氟-3-羟-苯基)-尿素
162		1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氢-吡啶-3-基)-4-(2-二甲胺基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素

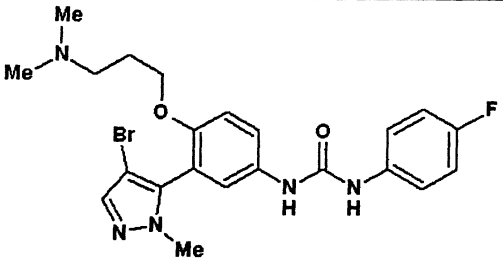
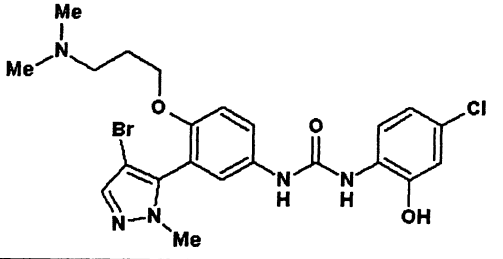
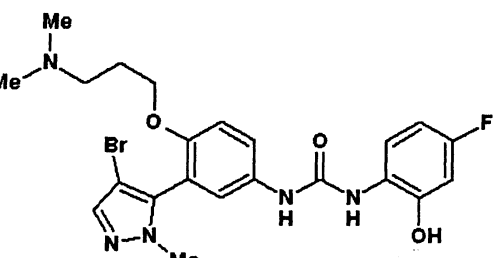
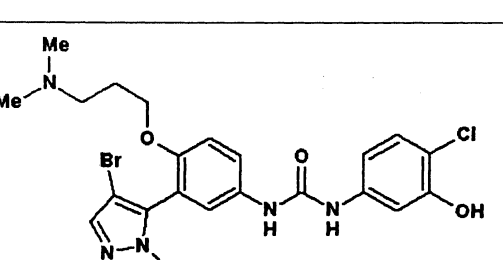
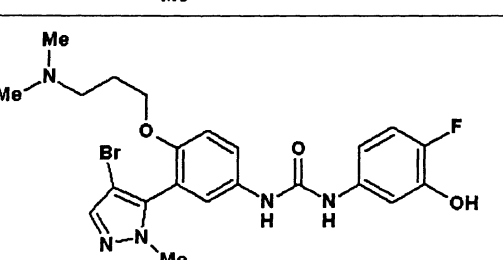
163		1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氢-吡唑-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素
164		1-(4-氯-3-羟-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2 氢-吡唑-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-尿素
165		1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氢-吡唑-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-3-羟-苯基)-尿素
166		1-(4-氯-3-羟-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2 氢-吡唑-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-尿素
167		1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氢-吡唑-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-3-羟-苯基)-尿素

168		1-(4-氯-2-羟-苯基)-3-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素
169		1-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-2-羟-苯基)-尿素
170		1-(4-氯-3-羟-苯基)-3-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素
171		1-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-3-羟-苯基)-尿素
172		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(2-二甲胺基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-2-羟-苯基)-尿素
173		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(2-二甲胺基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-2-羟-苯基)-尿素

174		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-3-羥-苯基)-尿素
175		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-3-羥-苯基)-尿素
176		1-(4-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素
177		1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素
178		1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素
179		1-(4-氯-2-羥-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素

180		1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-2-羥-苯基)-尿素
181		1-(4-氯-3-羥-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素
182		1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-3-羥-苯基)-尿素
183		1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素
184		1-(4-氯-2-羥-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-尿素
185		1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-2-羥-苯基)-尿素

186		1-(4-氯-3-羟-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2-氢-吡唑-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-尿素
187		1-[3-(4-氯-2-甲基-2-氢-吡唑-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-3-羟-苯基)-尿素
188		1-(4-氯-2-羟-苯基)-3-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2-氢-吡唑-3-基)-苯基]-尿素
189		1-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2-氢-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-2-羟-苯基)-尿素
190		1-(4-氯-3-羟-苯基)-3-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2-氢-吡唑-3-基)-苯基]-尿素
191		1-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2-氢-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-3-羟-苯基)-尿素

192		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素
193		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氯-2-羥-苯基)-尿素
194		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-2-羥-苯基)-尿素
195		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氯-3-羥-苯基)-尿素
196		1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-3-羥-苯基)-尿素

此外，本發明的化合物像化學式(I)或其他化學式所表明，同時也包括其相應具藥效的鹽類、溶液，特別是其水合物。

本發明化學式(I)的化合物可以依由第十七圖到第二十一圖，以及第二十九圖至第三十三圖的程序所製造，或是業內熟悉人士所用出版品所載之相當程序。這些反應所需試劑和製作程序將在下文的範例中詳述。保護與去保護的程序可依業內慣用的方法達成（例如，可參見 Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, 1999[Wiley]；此處

以其整體列為參考。)

本發明同時也包括非鏡像異構物與旋光異構物，例如鏡像異構物的混合像是消旋性混合物，以及各別的鏡像異構和非鏡像異構物，這些都是本發明某些化合物不對稱結構的結果所導致。各別異構物的純化或是這些個別異構物的合成可應用許多方法達成，均為業內人士所熟知。

【實施方式】

已活化的人類 5HT_{2A}

為方便計，非外生、已被活化的人類 5-HT_{2A} 及識別碼均列舉於第四表當中：

第四表			
識別碼	受體	序列編號	圖示
AP-3 cDNA	5-HT _{2A}	27	6a
AP-3	5-HT _{2A}	28	6b
AP-4 cDNA	5-HT _{2A}	29	7a
AP-4	5-HT _{2A}	30	7b

預防性用藥與(或)治療的指標和方法

此處所揭示 5-HT_{2A} 受器活性調節劑除了前文所述的效用之外，所提出的化合物也可用於治療數種其他的疾病和失調症，並可改善其症狀。這些包括了有：

1. 抗血小板治療 (5-HT_{2A} 調節的血小板凝結)

抗血小板治劑 (抗血小板劑) 在許多情況之下都會開藥。例如，冠狀動脈心臟病情況下是用來協助具有阻塞性凝血塊風險的患者 (例如，冠狀動脈血栓症)，預防心肌梗塞或中風。

心肌梗塞時 (心臟病發)，心肌因為冠狀動脈血管被阻塞而無法獲得足夠富含氧氣的血液。若在心肌梗塞發作同之或緊接著立即施用 (最好是在 30 分鐘之內)，抗血小板劑可減少對心臟的傷害。

暫時性腦缺血 (TIA 或小中風) 是因血管中血液流量不足所引起的短暫腦部氧量中斷，通常是因阻塞性血栓所致。已發現抗血小板劑可有效避免 TIAs。

心絞痛是突發但經常重現的胸部疼痛、擠壓或不適，起因於心臟某些部分的含氧血流不足 (局部缺血)。對心絞痛患者，抗血小板治劑可減低心絞痛的發作以及心肌梗塞的風險。

中風指的是腦部無法得到足夠的含氧血液，通常是腦血管因血凝塊阻塞所致。對高危險病患而言，已知若經常服用抗血小板治劑可避免引發初次或二次中風的血凝塊。

血管修補術是以導管為主的技術以打通被凝血所阻塞的血管。不論術後是否有放置支架以常保血管暢通，抗血小板治劑可減低術後又再度形成別的血凝塊之風險。

冠狀動脈繞道手術是將身體別處取來的一段動脈或靜脈血管移植到一被阻塞的狀動脈，讓血流繞過阻塞處而改流經新接上的血管。手術後，抗血小板治劑可減低二次阻塞的風險。

心房纖維顫動是最常見的續發性心律不整。心房纖維顫動每年約影響到兩百萬位美國人。心房纖維顫動發生時，心房 (心臟的上方隔間) 快速發出電子訊號顫動而不是依規律收縮。其結果是一不正常快速且極不規則的心跳。若在心房纖維顫動之後服用，抗血小板治劑可減低心臟中凝血塊形成而流入腦部 (栓塞)。

5-HT_{2A} 受體在血管的平滑肌表現出，血塊凝結時活化的血小板會釋出 5-HT 造成血管收縮並激發更多的血小板。證據顯示 5-HT_{2A} 的反向促發劑會抑制血小板的聚集，也就是潛在的一種抗血小板治療 (參見 Satimura, K, et al., *clin Cardiol* 2002 Jan. 25(1):28-32；以及 Wilson, H.C et al., *Thromb Haemost* 1991 Sep 2;66(3):355-60)。

此處所提出的 5-HT_{2A} 反向促發劑，為需要接受抗血小板治劑患者提供較佳的微循環，因它對上述血小板聚集有拮抗作用。因此，在某些實施例中，本發明提出可降低患者血液凝結的方法，就包括對此患者實施含有本發明所提出 5HT_{2A} 反向促發劑的藥物配方。還有一些實施例中，本發明提

出的方法可治療冠狀動脈疾病、心肌梗塞、暫時性腦缺血、心絞痛、中風、心房纖維顫動，或上述任何需要此項治療患者所出現的症狀，其中就包括對此患者實施含有本發明所提出 5HT_{2A} 反向促發劑的藥物配方。

在另一些實施例中，本發明提出的方法可減低血管修復術或冠動脈繞道手術患者在術後又形成血凝塊的風險，其中就包括對此患者實施含有本發明所提出 5HT_{2A} 反向促發劑的藥物配方。

2. 氣喘

曾有人指出 5-HT (5-羥色胺) 在急性氣喘的病理生理上具有作用 (請見 Cazzola, M. 與 Matera, M. G., TIPS, 2000, 21, 13; 還有 De Bie, J.J. et al., British J. Pharm., 1998, 124, 857-864)。本發明所提出的化合物可用於治療氣喘，並可治療其相關症狀。因此，在某些實施例中，本發明提出的方法可治療氣喘，其中就包括對此患者實施含有本發明所提出 5HT_{2A} 反向促發劑的藥物配方。另一些實施例中，本發明提出的方法可治療氣喘的症狀，其中就包括對此患者實施含有本發明所提出 5HT_{2A} 反向促發劑的藥物配方。

3. 躁動

躁動是一很容易認出的行為性綜合症狀，其症狀包括了敵意、過度興奮、衝動難以控制、不易配合等等 (請見 Cohen-Mansfield J, and Billings, N., (1986), Agitated Behaviors in the Elderly. I. A conceptual Review. J am Geriatr Soc 34(10):711-721)。

躁動好發於老年人並常與因阿茲海默症、路易氏體症、帕金森氏症或杭丁頓氏症等所引發的失智症伴隨發生，這些都是神經系統的退化症，此外還有因腦血管疾病像是中風、多發梗塞性失智症，是由腦部多次中風所引發的失智症。阿茲海默症占有全部失智症的 50%到 70%(參見 Koss E, et al., (1997), Assessing patterns of agitation in Alzheimer's disease patients with the Cohen-Mansfield Agitation Inventory. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. Alzheimer Dis Assoc Disord 11(suppl 2):S45-S50)。

據估計六十五歲以上約有百分之五，而八十歲以上約有百分之二十受失

智症所影響；在這些患者中約半數呈現出行為上的困擾，像是躁動、精神錯亂以及突發暴力。

在療養院或其他照護機構中常會用像是氟哌啶醇之類的抗精神病藥物治療躁動。近來有許多證據顯示作用於 5-HT_{2A} 腦部受器的藥劑也有降低患者躁動症狀的效用，包括阿茲海默失智症患者（請見 Katz, I.R., et al., J clin Psychiatry 1999 Feb., 60(2):107-115；還有 Street, J.S., et al., Arch Gen Psychiatry 2000 Oct., 57(10):968-976）。

本發明所提出的化合物可用於治療躁動及其相關症狀。因此，在某些實施例中，本發明提出的方法可治療躁動，其中就包括對此患者實施含有本發明所提出 5HT_{2A} 反向促發劑的藥物配方。另一些實施例中，此躁動症狀是由失智症以外的其他精神疾病引發。在某些實施例中，本發明提出的方法可治療失智症患者的躁動或其症狀，其中就包括對此患者實施含有本發明所提出 5HT_{2A} 反向促發劑的藥物配方。在此法的某些實施例中，失智症是由神經系統的退化所引起，例如像是阿茲海默症、路易氏體症、帕金森氏症或杭丁頓氏症等等，或是起因於影響到血管的疾病像是中風、多發梗塞性失智症。在一些實施例中，本發明提出的方法可治療認知健全之老年病患的躁動或其症狀，其中就包括對此患者實施含有本發明所提出 5HT_{2A} 反向促發劑的藥物配方。

4.對精神分裂症和其他疾病所用 Haloperidol 治療的輔助治療：

精神分裂症是一不知病因的精神疾病，通常在成年早期初次發作，它有許多可辨的性格特徵、精神症狀、病程、階段發展，以及社會行為和專業能力均較過往最高成就退化。其特有的精神症狀是思想內容失調（重覆、片段、不連貫、不真實或是明白的妄想內容與被害念頭）智能失調（不相關、意念飛躍、不連貫以致於無法理解），同時也有認知失調（幻覺），情感失調（浮面或不適當的情緒），自我認知失調，意志和衝動失調人際關係失調，還有精神運動失調（僵直化動作）。其他還有別的症狀與此疾病相關。（請見 American Statistical and Diagnostic Handbook）。

Haloperidol（Haldol）是一有效的多巴胺 D₂ 受器拮抗劑。它廣泛地用

於急性精神分裂症處方，也對精神分裂症的正性症狀非常有效。不過，Haldol 對精神分裂症的負性症狀無效甚至會引發其負性症狀與認知障礙。依本發明的某些方法，若將一 5-HT_{2A} 反向促發劑與 Haldol 合用，能提供諸如減低 Haldol 用量卻不損其對負性症狀藥效的好處，又能減低或去除它對負性症狀的誘發作用，並拉長患者下回精神分裂症復發的間隔。

Haloperidol 用於治療許多種的行為障礙，藥物引起精神病，興奮性精神病，杜雷特氏症候群，躁症，器質性或其他未註明的精神病，精神失調，精神病，急性精神分裂症，急性、慢性精神分裂症以及其他未註明的精神分裂症。其他的應用還包括有幼兒自閉症、杭丁頓氏舞蹈症、由化療或化療抗體所引發的噁心嘔吐。以本發明所揭示 5-HT_{2A} 反向促發劑與 haloperidol 合併施用也可以在這些病症得到良效。

在某些實施例中，本發明提出的方法可治療行為障礙，藥物引起精神病，興奮性精神病，杜雷特氏症候群，躁症，器質性或其他未註明的精神病，精神失調，精神病，急性精神分裂症，急性、慢性以及其他未註明的精神分裂症，這當中包括對上述患者實施含有多巴胺 D2 受器拮抗劑以及本發明之 5-HT_{2A} 反向促發劑的藥物配方。

在某些實施例中，本發明提出的方法可治療行為障礙，藥物引起精神病，興奮性精神病，杜雷特氏症候群，躁症，器質性或其他未註明的精神病，精神失調，精神病，急性精神分裂症，急性、慢性以及其他未註明的精神分裂症，這當中包括對上述患者實施含有 haloperidol 以及本發明之 5-HT_{2A} 反向促發劑的藥物配方。

在某些實施例中，本發明提出的方法可治療幼兒自閉症、杭丁頓氏舞蹈症、由化療或化療抗體所引發的噁心嘔吐，這當中包括對上述患者實施含有多巴胺 D2 受器拮抗劑以及本發明之 5-HT_{2A} 反向促發劑的藥物配方。

在某些實施例中，本發明提出的方法可治療幼兒自閉症、杭丁頓氏舞蹈症、由化療或化療抗體所引發的噁心嘔吐，這當中包括對上述患者實施含有 haloperidol 以及本發明之 5-HT_{2A} 反向促發劑的藥物配方。

多巴胺 D2 受器拮抗劑的給藥可與 5-HT_{2A} 反向促發劑的給藥同時進行，或也可以分開在不同時刻為之。業內熟於此道者很容易可判定要達成減少

或消除 haloperidol 的有害效應所需最適劑量。在某些實施例中，haloperidol 與 5-HT_{2A} 反向促發劑是以單一劑型給藥，而在另一些實施例中，兩者是以獨立劑型分別給藥。

本發明更提出方法可緩和因施用 haloperidol 所引發的精神分裂症負性症狀，其中包括了對上述患者實施本發明之 5-HT_{2A} 反向促發劑的藥物配方。

5.睡眠失調

依據美國睡眠基金會（National Sleep Foundation）在 2002 年所作美國睡眠普查（Sleep In America Poll）顯示，受訪成人超過半數（58%）說在過去一年中每週至少有好幾晚出現一種以上的失眠症狀。此外，約有三成（35%）說他們每晚或幾乎每晚都出現幾近失眠的症狀。

正常睡眠循環與睡眠構成可被多種生理以及環境因素所打亂。依據「國際睡眠失調分類（International Classification of Sleep Disorders, ICSD）」訂有 80 種以上的睡眠失調類型。在這當中，本發明化合物舉例而論對以下所列出任一種或一種以上睡眠失調症具有療效（ICSD: Diagnostic and Coding Manual. *Diagnostic Classification Steering Committee*, American Sleep Disorders Association, 1990）：

A.睡眠障礙（DYSSOMNIAS）

a. 內因性睡眠失調（Intrinsic Sleep Disorders）：

心理生理性失眠、認知性失眠、原發性失眠、阻塞性睡眠窒息症候群、中樞性睡眠窒息症候群、中樞性肺泡換氣不足症候群、週期性肢動症、腿部抽動症，以及其他未經分類的原發性睡眠失調。

b. 外因性睡眠失調（Extrinsic Sleep Disorders）：

不良的睡眠衛生習慣、環境因素之睡眠失調、高海拔失眠、適應性睡眠失調、睡眠不足症候群、限制設定睡眠失調、啟動睡眠相關失調症、夜食（夜飲）症候群、依賴安眠藥之睡眠失調、依賴興奮劑之睡眠失調、依賴酒精之睡眠失調、毒性物質引發之睡眠失調，以及其他未經分類的外因性睡眠失調。

c. 日夜節律睡眠失調（Circadian Rhythm Sleep Disorders）：

時差症候群、換班睡眠失調、不規則之睡眠清醒模式、入眠推遲症候群、入眠提前症候群、非二十四鐘頭的睡眠週期，以及其他未經分類的日夜節律睡眠失調。

B.睡眠異常 (PARASONMIAS)

a. 覺醒失調 (Arousal disorders) :

醒覺混亂、夢遊、夜驚。

b. 睡醒轉換失調 (Sleep-Wake Transition Disorders) :

律動失調、睡間抽動、夢話還有夜眠性腿部抽筋。

C.疾病/精神症相關之睡眠失調 (SLEEP DISORDERS ASSOCIATED WITH MEDICAL/PSYCHIATRIC DISORDERS) :

a. 與精神失調相關 (Associated with Mental Disorders) :

精神疾病、情感失調、焦慮症、恐慌症與酒精成癮。

b. 與神經系統相關 (Associated with Neurological Disorders) :

大腦退化性失調、失智症、帕金森氏症、致命家族性失眠、睡眠相關癲癇、睡眠時的癲癇性電持續狀態、睡眠相關之頭痛。

c. 與其他疾病相關 (Associated with Other Medical Disorders) :

睡眠噁心、夜夢性冠狀動脈缺血、慢性阻塞性肺病、睡眠相關之氣喘、睡眠相關之胃食道逆流、消化性潰瘍、肌纖維炎症候群、骨關節炎、風溼性關節炎、纖維肌痛以及手術後之睡眠失調。

睡眠剝奪的效應不僅只於日間過度嗜睡。長期失眠的報告顯示出壓力、焦慮、憂鬱以及疾病的程度都升高 (National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, Insomnia Facts Sheet, Oct. 1995)。初步證據也指出患有睡眠失調而使睡眠時間大幅減少可能會因免疫抑制而易受感染，心血管併發症像是高血壓，心律不整，中風，心肌梗塞，葡萄糖耐受不足，糖尿病以及代謝症候群。本發明化合物可改進睡眠品質而有效避免或緩解這些症狀。

大部分睡眠失調症最常用的一類藥物是苯二氮平類，但是苯二氮平類的有害作用包括了日間鎮靜，動作協調降低，還有認知損傷。此外，依 NIHC 在 1984 年有關助眠藥與失眠症的研討會已提出使用方針，以其濫用、依賴、

戒斷困難和藥效後失眠等顧慮，並不鼓勵持續服用超過 4 到 6 週的這種鎮靜性安眠劑。因此，就一種需求能有一具藥效的化合物可治療失眠症，要麼效果更好要麼較現今所用藥劑的副作用少些。再說，苯二氮平類藥物用以引發睡眠卻對維持睡眠、睡眠密度、慢波睡眠無效或效果有限。

與本發明化合物具相似作用機制的藥物臨床研究顯示，對正常、健康的志願者甚至是睡眠失調以及情緒失調患者，無論在客觀或主觀的睡眠指標都得到顯著改善。(Sharpley AL, et al. Slow Wave Sleep in Humans: Role of 5HT_{2A} and 5HT_{2C} Receptors. *Neuropharmacology*, 1994, Vol. 33(3/4):467-71；Winokur A, et al. Acute Effects of Mirtazapine on Sleep continuity and Sleep Architecture in Depressed Patients: A Pilot Study. *Soc of Biol Psych*, 2000, Vol. 48:75-78；以及 Landolt HP, et al. Serotonin-2 Receptors and Human Sleep: Effect of Selective Antagonist on EEG Power Spectra. *Neuropsychopharmacology*, 1999, Vol. 21(3):455-66)。

某些睡眠失調症有時會和與其他症狀一塊出現而這些症狀又可以用化學式(I)治療。試舉例來講，通常也會有睡眠失調症狀的情緒失調症患者就可以用化學式(I)之化合物治療。同一種藥可治二種或多種已知或可推得的症狀，如本發明的化合物，其效果更好而且會比服用二種以上藥劑的副作用更少。

本發明主題之一就是要提出一種可用於治療睡眠失調症的藥劑。本發明另一主題是要提出一種藥劑可同時對二種以上症狀有效，而且其中包括了睡眠失調症。本發明所提出的化合物可以單獨實施或與一溫和的助眠劑(比如，抗組織胺)合併運用

睡眠結構：

睡眠包含有兩個生理狀態：非動眼期(NREM)與快速動眼期(REM)。NREM 分成四個階段，每段的特徵腦波波型逐漸變慢，而較慢的腦波型代表睡眠更深。所謂的 delta 睡眠，也就是第三與第四個 NREM 階段，算是最深也最舒解的一類睡眠。許多睡眠失調症患者無法適當地達到有益健康的第三和第四階段睡眠。以醫學用語來講，若說患者的睡眠是片段的，意謂

此患者大部分的睡眠時間來回於第一和第二階段（半清醒狀態）與清醒狀態之間，只有很短時間處於深睡。此處所用「片段的睡眠結構」意謂一個體，比如有一睡眠失調患者，大部分的睡眠時間都是處於 NREM 的第一和第二階段，這時只要外界很有限的刺激就可將患者驚擾而呈清醒狀態。因此，這個體的睡眠時間在頻繁的淺睡與驚醒之間循環不已。有許多睡眠失調都以片段的睡眠結構為其特徵。譬如，很多抱怨睡眠問題的年長患者都很難達到深層而解乏的睡眠（NREM 第三和第四階段），反而大部分睡眠是屬於 NREM 的第一和第二階段。

相對於片段的睡眠結構，此處所謂「睡眠統整(sleep consolidation)」指的是 NREM 睡眠段落（特別是第三和第四階段）的次數與長度都有提升，而清醒段落的次數與長度則會減少。在本質上，睡眠失調患者的睡眠結構統整成某種睡眠狀態，在夜間其睡眠片段增加而清醒時間減少，而且有更多時間是處於慢波睡眠（第三和第四階段）而較少來回於第一和第二階段。本發明的化合物如前所述對統整睡眠很有效，所以之前具有片斷睡眠的患者如今可以獲致解乏的 delta 波睡眠，時間更久而且更連貫。

隨著睡眠由第一階段向其他階段進展，心率和血壓都會下降，代謝率和葡萄糖的用量也降低，肌肉鬆馳。在一般的睡眠結構中，NREM 約占全部睡眠時間的 75%；第一階段占全部睡眠時間的 5-10%，第二階段約有 45-50%，第三階段約為 12%，而第四階段大概是 13-15%。睡眠開始後大約 90 分鐘，NREM 睡眠就讓位給當晚第一次的 REM 睡眠期間。REM 睡眠的特色是心律、吸呼以及血壓都高，還有很多生理模型和清醒階段時所見很相似。因此，REM 睡眠也被稱作「假睡」。睡眠開始於 NREM 睡眠期間，入睡是以 NREM 開始算，健康的年輕成人約需 10-20 分鐘。NREM 的四個階段再加上 REM 共同構成一完整的睡眠週期，在睡眠期間反覆循環，約莫四到五回。睡眠的循環特性固定可靠；REM 段落在夜間每隔大約 90 分鐘會出現一回。不過，第一次的 REM 段落通常最短暫，持續約 10 分鐘，而最後一次 REM 段落可持續達 40 分鐘。年齡漸長，就寢到入睡的間隔會增長而夜間睡眠的總時間會減少，因為睡眠結構的改變不僅阻礙睡眠維持也傷害睡眠品質。NREM（尤其是第三和第四階段）與 REM 睡眠都隨之減少。

不過，第一階段的 NREM 睡眠，也就是最淺度的睡眠，會隨年齡增加。

如前所示，本發明的化合物也具有增加 Δ 波強度的能力（參見第二十八圖）。此處所謂「 Δ 波強度（delta power）」指的是在 NREM 睡眠期間所測得，0.5 到 3.5Hz 區段的 EEG 活動值，作為更深度、更解乏睡眠的度量。 Δ 波強度被認為是理論所稱 S 程序（Process S）的一種度量，與個體在某睡眠期間所經過的睡眠量呈負相關。睡眠受自我平衡的機構所調控；所以說，一個人睡得愈少相睡的趨力愈強。據稱 S 程序在清醒時累積而在 NREM 睡眠的 Δ 波期間得到最為有效的舒解。一個人保持清醒愈久，S 程序或睡眠趨力就愈強，而在 NREM 睡眠期的 delta 波強度也就愈強。但是，睡眠失調患者達到並維持 Δ 波睡眠的能力遭遇阻礙，累積了大量的 S 程序而在睡眠期間將此集結化解的能力又不足。5-HT_{2A} 反向促發劑在臨床運用前的實驗以及臨床實用當中，對 Δ 波強度的作用都像極了睡眠剝奪的影響，這就指出施用 5-HT_{2A} 反向促發劑的睡眠失調患者或可達成更深度更解乏的睡眠。這效果在市面所見的藥物治療中未曾見過。此外，現在市面上對睡眠的藥物治療有副作用，像是宿醉效應或是與 GABA 受器相關的上癮。5-HT_{2A} 反向促發劑並非針對 GABA 受器作用，也就不需顧慮這些副作用。

睡眠失調的主觀與客觀判定：

有許多方法判定見的入睡、睡眠期間、睡眠品質（例如，無助解乏的睡眠還是解乏的睡眠）究竟是轉壞還是改進。其一是患者的主觀判定法，例如患者是否在清醒時感覺困倦還是精力充沛。別的判定法則是由旁人觀察患者的睡眠，例如要多少才能入睡，夜間醒來幾回，睡眠期間焦躁不安的程度如何，等等。還有一法是用多重睡眠電圖客觀地測量每一階段的睡眠。

多重睡眠電圖是在睡眠期間同時記錄多種電生理係數，通常包含有 EEG、眼電圖、肌電圖，以及其他測量。這些結果再配上觀察，除了可測量入睡時間（睡著所需的時間），也可測得連續睡眠（睡眠與清醒的總體平衡）還有睡眠統整（delta 波睡眠或解乏睡眠所占百分率），均可作為睡眠品質的指標。

五個明顯區別的睡眠階段都可用多重睡眠電圖測得：快速動眼期（REM）

睡眠以及非動眼期 (NREM) 的四階段 (階段一、二、三、四)。第一階段的 NREM 睡眠是由清醒到睡眠的過渡，占健康成人全部睡眠時間 5%。第二階段的 NREM 睡眠具特殊的 EEG 波型 (睡眠梭形波與 K 複合波)，占全部睡眠時間 50%。第三與第四階段的 NREM 睡眠 (又稱慢波睡眠和 delta 波睡眠) 是最深度的睡眠並占全部睡眠時間 20%。REM 睡眠，也就是大部分夜夢所發生的時間，占全部睡眠時間 20-25%。

這些睡眠階段在夜間具有特別的時序組織。第三和第四階段的 NREM 比較常在夜間前三分之一至四分之一，而且會相應於睡眠剝奪而增加長度。REM 睡眠在夜間則是循環出現。每隔 80-100 分鐘與 NREM 交替出現。REM 睡眠段落愈是近早晨愈是延長。人類的睡眠同時也隨年齡進程而有明顯改變。在兒童與青少年早期相對穩定而大量的短波睡眠後，成年期間睡眠持續與深度逐漸變差。這現象反映於清醒期間與第一階段 NREM 的增長而第三與第四階段減少。

除此之外，本發明的化合物也可用於治療日間嗜睡為特徵的睡眠失調像是猝睡症。血清促進素 5HT_{2A} 受器的反向促發劑可改善夜間睡眠品質，也就能減少日間過度的嗜睡。

因此，本發明另一方面是將本發明的化合物作為治療睡眠失調症的治療劑。本明的化合物對血清促進素 5HT_{2A} 受器而言是有效的反向促發劑，可以發揮以下一種或更多功效以治療睡眠失調：減少入睡延遲時間 (助眠的度量)，減少夜間醒來次數，增長 delta 波睡眠的期間 (改善睡眠品質與睡眠統整之度量) 又不會影響 REM 睡眠。而且，本發的化合物不論是單獨治療或與其他助眠劑 (例如，抗組織胺) 合併使用均有良效。

6. 糖尿病相關之病理

雖說高血糖症是糖尿病相關症狀的主要原因，像是糖尿病周邊神經病變 (DPN)，糖尿病腎病變 (DN) 和糖尿病視網膜病變 (DR)，糖尿病患者細胞間質血清促進素濃度的增加也被認為可能在此疾病的進程中扮重要角色 (參見 Pietraszek, M.H., et al. *Thrombosis Res.* 1992, 66(6), 765-74；還有 Andrzejewska-Buczko J, et al., *Klin Oczna.* 1996:98(2), 101-4)。血清促進素被

認為在血管痙攣以及血小板凝結能力增加的方面扮演重要角色。改進微血管的血液循環可有益於糖尿病的症狀。

依 Cameron 和 Cotte 在 *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2003 Jan; 367(6):607-14 所發表的研究報告，運用一種 5HT_{2A} 拮抗劑實驗藥物 AT-1015，以及其他不特定的 5HT_{2A} 拮抗劑，包含像是 ritanserin 和 sarpogrelate。研究發現三種藥物對 19.8% 患糖尿病坐骨神經傳導障礙的大鼠都有顯著改善 (82.6-99.7%)。同樣的，有 44.7% 可減少坐骨神經內膜血流還有 14.9% 完全改善隱神經傳導速率。

另外一個對病患的研究，是要評估 sarogrelate 是否可以避免糖尿病腎病變的引發與進展 (Takahashi, T., et al., *Diabetes Res Clin Pract.* 2002 Nov; 58(2):123-9)。在 24 個月的治療期中，sarogrelate 可顯著地降低尿液中清蛋白含量。

7. 青光眼

局部在眼睛施用 5-HT₂ 受器的拮抗劑會導致猴子的眼內壓(IOP)增加 (Chang et al., *J. Ocul Pharmacol* 1:137-147(1985))，對人類也是如此 (mastropasqua et al., *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 224:24-25(1997))。這就指出利用 5-HT_{2A} 反向促發劑之類的化合物可用來治療與青光眼有關之高眼壓。5-HT₂ 受器拮抗劑 ketanserin (Mastropasqua supra) 與 sarpogrelate (Takenaka et al., *Investing Ophthalmol Vis Sci* 36:S734(1995)) 在青光眼患者身上可得顯著降低的 IPO。

本發明所提出的代表性方法：

本發明包含了調節 5HT_{2A} 血清促進素受器活性的方法，此法是將此類受器與本發明所提及的任何實施例或其藥物配方相接觸。

本發明也包含了可預防或治療個人體內血小板凝結的方法，這當中包括依據本發明所提及的任何實施例或其藥物配方，以有效劑量施用於有此需要的個人。

本發明也包含了預防或治療具有下列疾病 (冠狀動脈疾病、心肌梗塞、

暫時性腦缺血、心絞痛、中風、心房纖維性顫動) 病徵之個人的方法，這當中包括依據本發明所提及的任何實施例或其藥物配方，以有效劑量施用於有此需要的個人。

本發明也包含了預防或治療的方法，可降低施行血管修復術或冠狀動脈繞道術之個人形成凝血塊的風險，這當中包括依據本發明所提及的任何實施例或其藥物配方，以有效劑量施用於有此需要的個人。

本發明也包含了預防或治療的方法，可降低患有心房纖維性顫動之個人形成凝血塊的風險，這當中包括依據本發明所提及的任何實施例或其藥物配方，以有效劑量施用於有此需要的個人。

本發明也包含了可預防或治療個人氣喘病的方法，這當中包括依據本發明所提及的任何實施例或其藥物配方，以有效劑量施用於有此需要的個人。

本發明也包含了可預防或治療個人氣喘症狀的方法，這當中包括依據本發明所提及的任何實施例或其藥物配方，以有效劑量施用於有此需要的個人。

本發明也包含了可預防或治療個人躁動或類似症狀的方法，這當中包括依據本發明所提及的任何實施例或其藥物配方，以有效劑量施用於有此需要的個人。在某些實施例中，所謂的個人是指認知功能完好的年長者。

本發明也包含了可預防或治療為失智症所苦之個人的方法，這當中包括依據本發明所提及的任何實施例或其藥物配方，以有效劑量施用於有此需要的個人。在某些實施例中，所指的失智症是由神經系統的退化疾病所引起。在某些實施例中，所指的失智症是阿茲海默症、路易氏體症、帕金森氏症或杭丁頓氏症。在某些實施例中，所指的失智症是由對血管有影響的疾病所引發。在某些實施例中，所指的失智症是由中風所引發或是多發梗塞失智症。

本發明也包含了預防或治療具有下列疾病（行為障礙，藥物引起精神病，興奮性精神病，杜雷特氏症候群，躁症，器質性或其他未註明的精神病，精神失調，精神病，急性精神分裂症，慢性精神分裂症以及其他未註明的精神分裂症）病徵之個人的方法，這當中包括依據有效劑量將多巴胺 D2 受器之拮抗劑與本發明所提及的任何實施例或其藥物配方，施用於有此

需要的個人。在某些實施例中，所稱多巴胺 D2 受體拮抗劑是氟哌啶醇。

本發明也包含了預防或治療具有下列疾病（幼兒自閉症、杭丁頓氏舞蹈症、由化療或化療抗體所引發的噁心嘔吐）病徵之個人的方法，這當中包括有多巴胺 D2 受體的拮抗劑以及依據本發明所提及的任何實施例或其藥物配方，以有效劑量施用於有此需要的個人。在某些實施例中，所稱多巴胺 D2 受體拮抗劑是氟哌啶醇。

本發明也包含了預防或治療的方法，可緩解精神分裂症患者施用氟哌啶醇所引發的負性症狀，這當中包括依據本發明所提及的任何實施例或其藥物配方，以有效劑量施用於有此需要的個人。在某些實施例中，氟哌啶醇與化合物或其藥物配方分別以其所需劑量分開施用。在某些實施例中，氟哌啶醇與化合物或其藥物配方是合成一劑施用。

本發明也包含了可預防或治療個人睡眠失調的方法，這當中包括依據本發明所提及的任何實施例或其藥物配方，以有效劑量施用於有此需要的個人。

在某些實施例中，所稱睡眠失調是睡眠障礙。在某些實施例中，所稱睡眠障礙是下列形態之一：心理生理性失眠、認知性失眠、阻塞性睡眠窒息症候群、中樞性睡眠窒息症候群、中樞性肺泡換氣不足症候群、週期性肢動症、腿部抽動症、不良的睡眠衛生習慣、環境因素之睡眠失調、高海拔失眠、適應性睡眠失調、睡眠不足症候群、限制設定睡眠失調、啟動睡眠相關失調症、夜食（夜飲）症候群、依賴安眠藥之睡眠失調、時區轉換（時差）症候群、換班睡眠失調、不規則之睡眠清醒模式、入眠推遲症候群、入眠提前症候群、以及非二十四鐘頭的睡眠週期。

在某些實施例中，所稱睡眠失調是睡眠異常。在某些實施例中，睡眠異常是下列形態之一：醒覺混亂、夢遊與夜驚、律動失調、睡間抽動、夢話還有夜眠性腿部抽筋。在某些實施例中，所稱睡眠失調是以日間過度嗜睡為特徵，例如猝睡症。

在某些實施例中，所稱睡眠失調是與疾病或精神症相關。在某些實施例中，疾病或精神症是下列形態之一：精神病、情感失調、焦慮症、恐懼症、酒精成癮、大腦退化性失調、失智症、帕金森氏症、致命家族性失眠、睡

眠相關癲癇、睡眠時的癲癇性電持續狀態、睡眠相關之頭痛、睡眠噁心、夜夢性冠狀動脈缺血、慢性阻塞性肺病、睡眠相關之氣喘、睡眠相關之胃食道逆流、消化性潰瘍、肌纖維炎症候群、骨關節炎、風溼性關節炎、纖維肌痛以及手術後之睡眠失調。

本發明也包含了可預防或治療個人糖尿病相關疾患的方法，這當中包括依據本發明所提及的任何實施例或其藥物配方，以有效劑量施用於有此需要的個人。

在某些實施例中，所指糖尿病相關疾患是糖尿病周邊神經病變。

在某些實施例中，所指糖尿病相關疾患是糖尿病神經病變。

在某些實施例中，所指糖尿病相關疾患是糖尿病視網膜病變。

本發明也包含了可預防或治療青光眼或其他與眼內壓過高有關的眼部疾病。

本發明也包含了製備配方的程序，這包括了依據本發明所提出任何實施例所得之化合物，與藥理學上可接受的載體共同摻和。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療5HT_{2A}相關的疾病。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療5HT_{2A}相關的疾病，其中所稱疾病是血小板的凝結。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療5HT_{2A}相關的疾病，其中所稱疾病是下列病症之一：冠狀動脈疾病、心肌梗塞、暫時性腦缺血、心絞痛、中風、心房纖維性顫動。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療5HT_{2A}相關的疾病，其中所稱疾病是指施行血管修復術或冠狀動脈繞道術之患者形成凝血塊。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療5HT_{2A}相關的疾病，其中所稱疾病是心房纖維性顫動患者血塊凝結的成形。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療5HT_{2A}相關的疾病，其中所稱疾病是氣喘病。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療

5HT_{2A} 相關的疾病，其中所稱疾病是氣喘的症狀。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療 5HT_{2A} 相關的疾病，其中所稱疾病是躁動或個體的相關症狀。在某些實施例中此個體指的是指認知功能完好的年長者。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療 5HT_{2A} 相關的疾病，其中所稱疾病是躁動或一患有失智症個體的相關症狀。在某些實施例中，所指的失智症是由神經系統的退化疾病所引起。在某些實施例中，所指的失智症是阿茲海默症、路易氏體症、帕金森氏症或杭丁頓氏症。在某些實施例中，所指的失智症是由對血管有影響的疾病所引發。在某些實施例中，所指的失智症是由中風所引發或是多發梗塞失智症。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療 5HT_{2A} 相關的疾病，其中更包含有一多巴胺 D2 受體拮抗劑，其中所稱疾病如下所列：行為障礙，藥物引起精神病，興奮性精神病，杜雷特氏症候群，躁症，器質性或其他未註明的精神病，精神失調，精神病，急性精神分裂症，慢性精神分裂症以及其他未註明的精神分裂症。在某些實施例中所指的多巴胺 D2 受體拮抗劑是氟哌啶醇。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療 5HT_{2A} 相關的疾病，其中更包含有一多巴胺 D2 受體拮抗劑，其中所稱疾病如下所列：幼兒自閉症、杭丁頓氏舞蹈症、由化療或化療抗體所引發的噁心嘔吐。在某些實施例中所指的多巴胺 D2 受體拮抗劑是氟哌啶醇。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療 5HT_{2A} 相關的疾病，其中更包含有一多巴胺 D2 受體拮抗劑，其中所稱疾病是精神分裂症。在某些實施例中所指的多巴胺 D2 受體拮抗劑是氟哌啶醇。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療 5HT_{2A} 相關的失調症，此症是由於施用氟哌啶醇所引發的負性症狀或者精神分裂症狀。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療 5HT_{2A} 相關的疾病，其中氟哌啶醇與此化合物或藥物配方是以分開的劑型施用。

本發明之一實施例是將一化合物當作藥物來使用，可用以預防或治療 5HT_{2A} 相關的疾病，其中氟哌啶醇與此化合物或藥物配方是合成單一劑型施用。

本發明也包括了上述實施例中所舉出之化合物，可運用於某種方式以治療人類或動物的疾病。

本發明也包括了上述實施例中所舉出之化合物，可運用於某種方式以預防或治療人類或動物疾病。

本發明也包括了上述實施例中所舉出之化合物，可運用於某種方式以預防或治療具有前述與 5HT_{2A} 相關疾病的人類或動物。

本發明也包括了上述實施例中所舉出之化合物，可運用於某種方式以預防或治療具有前述睡眠障礙的人類或動物。

本發明也包括了上述實施例中所舉出之化合物，可運用於某種方式以預防或治療前述血小板凝結症的人類或動物疾病。

藥物配方

本發明也進一步包括了配方，其中包含有一種或更多種上述所列舉之化合物，以及一種或更多種藥學上可接受的載體。某些實施例中包括的藥物配方，其中包含有一本發明的化合物，以及一藥物載體。

本發明某些實施例包括了製備藥物配方的方法，其中摻合有至少一種上述所揭示的化合物實施例還有一藥物載體。

藥物配方的製劑可以任何適當方法為之，通常是將一種或多種有效成分化合物，與液體或極細的固態載體或兩者皆然，以所需的比率均勻混合，接著再把此一混合物依實際情況製成想要的形狀。

習用的賦形劑，像是黏劑、填充劑、可用的保溼劑、服藥潤滑劑、崩解劑，都可用於口服給藥的丸劑或膠囊劑。口服給藥的液體可以是溶劑、浮劑、水性或油性懸浮液，以及糖漿劑。此外，口服製劑的型式也可以是乾燥的粉末，使用前能再溶於水或是其他適當的液態載體。其他的添加劑像是懸浮或乳化劑，非水性載體（包括了食用油），保存劑，調味劑與調色劑，都可添入液態的劑型中。經腸胃道的製劑可以把本發明化合物溶於適當的

液態載體中，經由過濾滅菌法處理後再分裝並密封於適當的小瓶或安瓿中。以上所提只是製備藥劑時所周知的諸多方法當中少數幾個例子。

本發明的化合物可運用業內所熟知各種方法製成藥劑配方。除了上面所提及的合適藥物載體，仍有許多業界所熟知的載體可供應用；可參見 remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro, A. R., et al.)。

雖說本發明的化合物若用於預防或治療也可以採用別種給藥方式，像是以純粹化學物質直接施用，仍然較傾向於以一藥物配方之中的組成或是有效成分為之，這當中還另包含有藥物載體。

本發明進一步提出的藥物配方包含有本發明化合物、或其具藥效的鹽類、或其衍生化合物，並與一種或一種以上的適當藥物載體以及(或者)其前驅物成分共同構成。所謂「適當」的藥物載體必須能與此配方當中其他成分相容，並且不會對服藥者過度傷害。

藥劑型式包括了適於口服劑，直腸栓劑、鼻腔栓劑、局部（口腔和舌下含片）、陰道塞劑或消化道以外的途徑（包括有肌肉注射、皮下注射、靜脈注射）等等給藥方式，或是適於採用吸入、吹氣、或皮膚貼片等等的型式。皮膚貼片可將藥物以固定速率釋出，讓此藥物能有效維持穩定吸收。通常，皮膚貼片包含有一不透水的底層，一層壓敏性的黏劑，可撕去的保護層以及含有藥劑的內裡。業內一般人士都可以依其專業知識，知曉並理解製成所需皮膚貼片要用到的製造技術。

本發明化合物，與習用的佐藥，載體，稀釋劑，合起來共同製成藥劑配方與其單位藥劑。其型式可能是固態，例如藥片或膠囊；或是液態像溶液、懸浮液、乳液、漿液、噴霧劑或用膠囊包起的噴霧劑，以上均是口服劑；也可以是直腸栓劑的型式，或適用於非腸胃道給藥法的可注射無菌溶液（包括靜脈注射）。這些藥物配方與單位藥劑的型式均可包含有一定比率的習用成分，可能添有其他活性成分或並未添加；而且這些單位藥劑的型式，也可能包含有與所施用藥劑每日所需劑量相應的任何額外活性化合物或藥劑。

就口服給藥而言，藥物配方的型式可舉例如下：藥片、膠囊、懸浮液或

溶液。藥物配方最好是能製成包含有某一分量活性成分的單位劑量形式。單位劑量型式的例子像是膠囊、藥片、藥粉、藥散、或乳化劑，添有習用的添加劑像是乳糖、甘露醇、玉米澱粉或洋芋澱粉；添有黏劑像是結晶纖維素、纖維素衍生物、阿拉伯膠、玉米澱粉或凝膠；添有散形劑像是玉米澱粉、洋芋澱粉或羧甲基纖維素鈉；添有潤滑劑像是滑石或硬脂酸鎂。有效成分亦可以其藥劑配方採注射給藥法，其適宜的藥物載體像是生理食鹽水、葡萄糖水或水。

本發明化合物或其溶液，或其具生理作用的衍生物，均可作為藥物配方當中的有效成分，尤其是 5-HT_{2A} 受體調節劑。所謂「有效成分 (active ingredient)」是以「藥物配方」之內而論，指的應是藥物配法之中某成分，可提供主要的藥效，相較於「無作用成分 (inactive ingredient)」通常指的是不提供藥效的成分。

運用本發明化合物的藥物其劑量可在一寬廣的範圍內變化，如醫師們所熟知，可依每一例的個別情況作適度調整。譬如說，施用劑量會依照以下情況為之：要治療疾病的嚴重程度，患者的狀況，採用的化合物，所要預防或治療之疾病是急性抑或慢性，或者除此化合物以外是否還有施用其他活性成分。本發明化合物的代表劑量可能如下列舉：大約 0.001 mg 到大約 5000 mg，大約 0.001 mg 到大約 2500 mg，大約 0.001 mg 到大約 1000 mg，大約 0.001 mg 到大約 500 mg，大約 0.001 mg 到大約 250 mg，大約 0.001 mg 到大約 100 mg，大約 0.001 mg 到大約 50 mg，大約 0.001 mg 到大約 25 mg。一日之中可多次投藥，特別是所需要的劑量相對來講頗大時尤然，例如可能要 2 劑、3 劑或 4 劑。依據病患與其治療醫師或其照顧者的判斷，可能會依上文所列舉的劑量增加或是減少。

治療所需活性成分，或其鹽類或其衍生物的用量，不僅會因所使用的鹽類而變，也會因給藥途徑、所要治療的病症、患者年齡與其病況而有所不同，最終都需經其所屬主治大夫囑咐而定。一般而言，業內人士都了解如何將某一模式系統所得活體資料（通常是動物模式）推論到另一系統，例如像是人類。在某些情形下，推論僅基於動物模式的重量與另一系統（某種哺乳動物，通常是人類）的比較，不過更常見的是，推論不僅只基於重

量，還會將其他變數列入考慮。代表性的影響變數包括了物種，年齡，重量，性別，患者的飲食與用藥狀況，所採用的給藥途徑，所治療的是急性抑或慢性疾病，以及所服用藥物組合除本發明的化合物之外是否還有施用其他活性成分。以本發明化合物或是其藥物配方治療疾病的給藥方式，依照如上所述的各項因素考量選取。因此，實際採用的給藥方式可能大相逕庭，也就可能與慣用給藥方式不同，業內人士應可理解超出一般範圍的用藥劑量與給藥方式也可提出檢測，而且若能合乎所求也應可運用於本發明提出的方法。

所需劑量可能很便利地以單一劑型呈現，或是分成多次劑型以適度的間隔投藥，例如可以是每日二回、三回、四回或更多次小劑量。每回小劑量又可以再予區分，譬如又分成若干次分開投藥。每日劑量可以分成好幾回，比如說2回、3回或是4回的部分投藥，特別是在所需劑量相對而言較大時尤然。若有所需，依每位患者的情形，可能需要依上文所列舉的每日劑量作增減。

本發明的化合物可採用多種口服與經由腸胃道的劑型給藥。業內人士顯然都會明白以下所列舉的劑型，其中有效成分是本發明之化合物或其具藥效的適當鹽類。

本發明的化合物可以製成具藥效的混合物，合適的藥物載體可能是固態、半固態、液態或此兩類的混合型式。固態製劑像是粉劑、片劑、丸劑、膠囊劑、cachets、栓劑、散劑。固態載體可能是一種或一種以上的物質，作為稀釋劑，調味劑，助溶劑，潤溼劑，乳化劑，黏劑，保存劑，藥片散形劑，或者是膠囊包裝材料。

若是粉劑，所用載體是一細磨過的固體，與細磨過的有效成分混合。

若是片劑，有效成分是與具有相當黏著力的載體以適宜比例混合，再壓成所需形狀以及大小。

不論是粉劑還是片劑，其中所包含的有效成分比率可能各有不同。粉劑或片劑所包含有效成分的代表量可由百分之0.5至百分之90；不過業內人士都能理解何時必須超過此一範圍。適用於粉劑與片劑的載體有：碳酸鎂，硬脂酸鎂，滑石，糖，乳糖，果膠，葡聚糖，澱粉，凝膠，特拉加康斯樹

膠，甲基纖維素，纖維素膠，低融點臘，可可油，等等。「製劑 (preparation)」也應包括把有效成分以膠囊包裝材料作為載體製成藥物配方，使得有效成分單獨或與其他載體是以一載體包覆形成膠囊，合而為一整體。同理，製備一詞也應包括 cachet 與錠劑。片劑，粉劑，膠囊劑，丸劑，cachet，還有錠劑，可作為適於口服給藥的固態形式。

若要製備栓劑，先取一低熔點的蠟狀物質 (像是脂肪酸甘油酯或可可油) 與有效成分以攪拌等方式使其均勻散開。再將融解的均質混合體傾入合宜的模形，放涼，使之固化。

適用於陰道給藥的形式可能有藥栓、棉塞、乳膏、凝膠、paste、泡沫，或噴劑，其中除了有效成分之外也包含有其他業內人士所習知的載體。

液態的製劑包括溶液、懸浮液以及乳液，例如水溶液或是水-丙二醇溶液。舉例來說，非腸胃道的液態注射製劑可能是水溶性聚乙二醇溶液的溶液形式。注射製劑，像是無菌的水性或油性懸浮液，可依業內所習用的辦法，以合適的分散劑、潤溼劑與乳化劑製成。無菌注射製劑也可以是無菌的可注射溶液或懸浮液，溶於無毒且適用於非腸胃道的稀釋劑或溶劑，像是 1,3-丁二醇溶液。可用的載體和溶劑包括了有：水、林格氏液、生理食鹽水。此外，無菌非揮發油脂通常用作溶劑或懸浮介質。任一溫和的非揮發性油脂像是人造的甘油酯或甘油二酯，均適宜此一用途。此外，脂肪酸像是油酸，也可用於注射用製劑。

本發明的化合物可用於不經腸胃道的藥物製劑 (也就是注射，像是快速注射或連續注射) 而其單位劑量可以是安瓿、預充注射器、小量注射劑或另添有保存劑的多劑容器。藥物配方的形式可能是懸浮液、溶液或溶於油性或水性載體的乳液，也可包含有賦形劑像是乳化劑、安定劑與(或)分散劑。或者有效成分也可能是粉狀，由無菌溶液消毒隔離或是冷凍真空乾燥法而得，以便與一適宜的載體 (像是無菌、無熱原的水) 在臨使用前組合而成。

適於口服的液態製劑可將有效成分以溶解或懸浮方式製成，再依需求添入著色劑、調味劑、安定劑以及增黏劑。

適於口服的液態製劑可將細磨過的有效成分與黏性物質共同散於水

中，例如天然或人造的橡膠，樹脂，甲基纖維素，纖維膠，或是其他習用的乳化劑。

這其中也包括了原為固態，但使用前必須轉換成液態形式口服的製劑。這一類液態的製劑包括溶液、懸浮液以及乳液。這些製劑除了有效成分之外，也可能含有入著色劑、調味劑、安定劑、緩衝劑、人造和天然的增甜劑、分散劑、增黏劑、助溶劑，等等。

本發明化合物經由皮膚的局部給藥法，其製劑形式可能是油膏、乳膏或塗劑，或是一經皮膚滲透的貼片。

舉例來說，油膏或乳膏製劑可能是以水性或油性基底再添加適當的增黏劑與(或)凝膠劑。塗劑可能是以水性或油性基底製成，通常還會包括一種以上(含)乳化劑、安定劑、分散劑、懸浮劑、增黏劑，或調色劑。

適用於口腔局部給藥的製劑型式包括了口含錠，其中是把有效成分置於一調味基底中，通常是蔗糖、阿拉伯膠、特拉加康斯樹膠；內含有效成分的錠劑，包覆於內層基質中，像是明膠和甘油，或蔗糖和阿拉伯膠；漱口劑，在適當的液態載體中包含有效成分。

溶液或乳液可用般習用的方式直接施於鼻腔，像是鼻腔栓劑、滴劑、小量滴管或噴劑。這類劑形可能是以單一劑量或多次劑量的形式出現。若是後者所採用的滴劑或小量滴管，可讓患者一次施用固定量的溶液或是懸浮液。若是噴劑，可以利用例如定量的霧化幫浦。

呼吸道給藥可以用氣化噴霧劑形式為之，其中有效成分是與適當的推進劑包在加壓罐中。若本發明化合物或是含此有效成分的藥物配方是採氣化噴霧劑形式給藥，例如鼻腔氣化噴霧劑或吸入，利用像是噴霧器、幫浦式噴霧器、吸入器，定量吸入劑，或乾粉吸入劑。本發明化合物之給藥方式若是用氣化噴霧劑型，其方法已為業內人士熟知。譬如說，可將本發明化合物的溶液或分散液，以水或水與酒精混液或適當的鹽類溶液為基底，再用所需添加劑例如苯甲醇或其他適用的防腐劑、增加生物效能的吸收促進劑、助溶劑、分散劑，等等；或可依需求添入特殊的推進劑，譬如像是二氧化碳，氟氯碳化物（例如，二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷，或二氯四氟乙烷），等等。氣化噴霧劑也可能順便包含有一介面活性劑，像是卵磷脂。藥

物劑量可以一定量活瓣供給控制。

針對呼吸道給藥的劑型，包含鼻腔製劑在內，其物通常是小顆粒，譬如10微米等級或更小。這麼小顆粒可用業習知的技術製成，例如微粒製造法。若有需要，可應用能夠持續釋出有效成分的製劑型式為之。

另外有效成分也可以用乾粉狀呈現，例如化合物的粉末與適當的基底混合而成，像是乳糖、澱粉、澱粉衍生物諸如羥基丙基甲基澱粉，以及聚乙炔吡咯啉酮(PVP)。粉末狀的載體很便於在鼻腔內形成凝膠。粉末藥劑可能是以單一劑量型式呈現，例如以膠囊或諸如明膠製成的莢囊，或泡形包裝，使得其中的粉末可利用一吸入器施行。

藥物製劑通常會以單一劑量型式呈現。其中，所稱的製劑又再分成包含有適量有效成分的單位含量。此單位含量可能是分裝好的製劑，分裝之中含有固定數量的製劑，例如成套包好的片劑、膠囊劑，或是存於小瓶或安瓿中的粉末。同時，單位含量本身的型式也可以是一膠囊劑、片劑、cachet、或錠劑，或任一數量的這些包裝型式。

較偏好的製劑型式是適用於口服給藥的片劑或膠囊劑，以及適用於靜脈注射給藥的溶液。

本發明的化合物也可以具藥效的鹽類型式呈現，其中包含了由無機或有機不具毒性之酸類所另外製得，與酸加成而得藥學上可接受之鹽類。具代表性的酸類包括了有（但不限於此）：乙酸、苯磺酸、安息酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烯磺酸、二氯乙酸、甲酸、延胡索酸、葡萄糖酸、麩胺酸、馬尿酸、氫溴酸、氫氯酸、羥乙基磺酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、杏仁酸、甲磺酸、黏液酸、硝酸、草酸、雙羥萆酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、sulfuric、酒石酸、草酸、對甲苯磺酸，等等，以及在 *Pharmaceutical Science*, 66, 2, (1977) 所列出的藥學上可接受之鹽類；此處僅以其整體為參考。

經酸類加成反應所得的鹽類可能是化合物直接合成的產物。或著，可將其自由基溶解於含有適當酸根的合用溶劑，再將溶劑蒸發取得純化鹽類或其他可分離鹽類與其鹽類的方法。本發明化合物可依業內所熟知的方法，與標準的低原子量溶劑形成溶液。

本發明化合物可轉變成「前驅藥物(pro-drug)」。所謂「前驅藥物」指的

是一化合物以業內所知的特定官能團改良，若將之投於患者體內，這些官能團經過生物轉化作用可致原先的化合物。因此，前驅藥物可視為本發明之化合物再加上一個或更多個具保護作用、無毒性的官能團，可暫時改或消除此化合物的特質。一般而言，「前驅藥物」的作法是用來增進口服用藥法的吸收。相關的詳盡討論可參見 T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series；還有 *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987，兩者均以整體列為參考。

本發明某些實施例中，包含了製造用於「合併治療法 (combination-therapy)」所需藥物配方的方法，至少取一種依此處所提實施例當中的化合物，與至少一種前文所提及在藥學上適用的已知載體混合而成。

需知，若一藥物配方當中所運用的有效成分是 5-HT_{2A} 受體調節劑，並不僅只針對人類使用，也可運用於人類以外的哺乳動物。，進年來在動物健康照顧工作方面的長足進步，已開始考慮到採用像是 5-HT_{2A} 受體調節劑一類的活性成分，以治療家畜（譬如貓和狗）以及別種家畜（譬如牛、雞或魚，等等）以 5-HT_{2A} 為媒界的疾病或失調症。業內人士都應知曉在此狀況下此類化合物的運用。

其他運用

本發明另一主題是關於本發明帶有放射性標記的化合物，不僅可用於放射線造影，同時也能用於活體或試管內的檢驗法，以定出組織樣本中（包括人體內部）5-HT_{2A} 受體的位置與數量，並以帶有放射性標記的化合物對耦合程度的抑制作用，判定 5-HT_{2A} 受體的相應配體。本發明更進一步發展出全新的 5-HT_{2A} 配體檢驗法，包含了這種帶有放射性標記的化合物。

本發明包括本發明帶有同位素標記的化合物。「同位素」或「帶有放射線標記」的化合物指的是，與此處所提出化合物相同，但其實當中有一個或更多個原子是被原子量不同的同種原子所取代，和自然界中一般常見（也

就是說，自然發生的）原子不一樣。適用於本發明化合物的放射性核種包括（但不限於） ^2H （又寫作 D, deuterium）， ^3H （又寫作 T, tritium）， ^{11}C ， ^{13}C ， ^{14}C ， ^{13}N ， ^{15}N ， ^{15}O ， ^{17}O ， ^{18}O ， ^{18}F ， ^{35}S ， ^{36}S ， ^{36}Cl ， ^{82}Br ， ^{75}Br ， ^{77}Br ， ^{123}I ， ^{124}I ， ^{125}I 和 ^{131}I 。帶有放射線標記的化合物所結合的放射性核種，依此帶有放射線標記化合物的特定應用而異。例如，若是為了試管內的 $5\text{-HT}_{2\text{A}}$ 受體標記與耦合競逐檢驗，通常使用最多的是 ^3H ， ^{14}C ， ^{123}I ， ^{124}I ， ^{131}I ， ^{35}S 。若是用於放射造影，通常使用最多的是 ^{11}C ， ^{18}F ， ^{125}I ， ^{123}I ， ^{124}I ， ^{131}I ， ^{75}Br ， ^{76}Br 或 ^{77}Br 。

需知「帶有放射線標記」或「標記化合物」指的是具有化學式(I)的化合物，其中具有至少一個放射性核種；在某些實施例中，放射性核種是由下列原子選取： ^3H ， ^{14}C ， ^{125}I ， ^{35}S 和 ^{82}Br 。

本發明帶有同位素標記的化合物，可用於化合物分布檢驗與(或)受質組織分布檢驗。某些實施例中，實驗所用的放射性核種是 ^3H 和(或) ^{14}C 同位素。此外，以較重同位素像是氘（即 ^2H ）取代可提供某些治療上的優勢，例如代謝的穩定度（譬如，活體中半衰期增長或所需藥量減少），因此在某些情況下特別有用。本發明帶有同位素標記的化合物可依下述程序製備，與前文〈Schemes〉一節或後文〈範例〉一節所揭示的類似，是取一同位素標記試劑取代沒有同位素標記的試劑。此外，需知本發明化合物之中的所有原子可能是這種原子最常出現的同位素，或是其較稀有的放射性或非放射性同位素。

將放射性同位素併入有機化合物的合成法，可運用於本發明的化合物，也為業內人士所熟知。這些合成法，比如說把具放射性的氘併入標的分子，可簡述如下：

- A. 以氘氣體進行催化反應—此程序通常可得高比活度(high specific activity)的產物，需用到鹵化或不飽合的前驅物。
- B. 以硼氫化鈉 [^3H] 進行縮合反應—此程序較便宜，需用到的前驅物帶有可縮合的官能團，像是醛類、酮類、內酯類、酯類，等等。
- C. 以氫化鋁鋰 [^3H] 進行縮合反應—此程序所得產物可達幾近理論值的比活度。需用到的前驅物也得帶有可縮合的官能團，像是醛類、酮

類、內酯類、酯類，等等。

D. 氬氣暴露標記—此程序以適當的催化劑將帶有可代換氬離子的前驅物曝露於氬氣中。

E. 以碘化甲烷[^3H]進行 N-甲基化反應—此程序通常會用來製造氧甲基或氬甲基(^3H)產物，是把適當的前驅物以具有高比活度的碘化甲烷[^3H]反應。此法通常可得較高的比活度，例如可達 70 到 90 Ci/mmol。將 ^{125}I 活性併入目標分子的合成方法包括了有：

A. 山德梅耶氏反應或類似反應法—此程序是將一芳香烴基或雜芳香基胺轉移到一重氬鹽上，像是四氬硼酸鹽，接著再用 Na^{125}I 轉換成帶有 ^{125}I 的化合物。代表程序可參見 Zhu, D.G. and co-workers in J. Org. Chem. 2002, 67, 945-948。

B. 酚類的正規 ^{125}I 碘化反應—此程序是把 ^{125}I 併入酚的正規位置，如 Collier, T. L. and co-worker in Labeled Compd Radiopharm. 1999, 42, S264-S266 所述。

C. 以 ^{125}I 代換芳香烴基或溴化雜芳香基—此法通常有兩個步驟。第一步是把芳香烴基或溴化雜芳香基轉化成對應的三烷基錫中間產品，例用像是以 Pd 為催化劑（如 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ ）的反應，或經芳香烴鋰或雜芳香基鋰，以鹵化三甲基錫或六甲基二錫（即 $(\text{CH}_3)_2\text{SnSn}(\text{CH}_3)_2$ ）為催化劑。代表性的程序可見 Bas, M.-D. and co-workers in J. Labeled Compd Radiopharm. 2001, 44, S280-S282。

化學式(I)帶有放射性標記的 5-HT_{2A} 受體化合物可用於篩選檢驗，以辨識/評估化合物。一般來說，一新合成或新發現的化合物（即，待測化合物）可以合來檢測它減低「化學式(I)帶有放射性標記的化合物」與 5-HT_{2A} 受體耦合程度的能力。也就是，待測化合物與「化學式(I)帶有放射性標記的化合物」競逐與 5-HT_{2A} 受體耦合的能力，和它的耦合度直接相關。

本發明標記化合物可與 5-HT_{2A} 受體耦合。在一實施例中，標記化合物的 IC₅₀ 小於 500 μM ，在另一實施例中標記化合物的 IC₅₀ 小於 10 μM ，在又一實施例中標記化合物的 IC₅₀ 小於 1 μM ，還有一實施例

中標記化合物的 IC_{50} 小於 $0.1 \mu M$ 。

上文所揭示之受體和方法的其他應用，別的尚且不提，在看過本申請書後對業內人士也將是顯而易見。

需知，本發明的步驟與方法不用照著任何特定的次數，或是任何特定順序。本發明額外的物件、優勢、以及新穎特性，在檢視過下述例證之後對業內熟悉人士將顯而易見，這些例證僅供說明舉例並非要縮限專利範圍。

【較佳實施例】

例一：本發明化合物的合成

本發明化合物的合成示，在第十七至第二十一圖，還有第二十九到三十四圖中繪出，其中的代碼與本文件所用相同。

本發明化合物與其化合將在以下列舉的實施例中更進一步具體說明。下列諸例僅為詳述本發明，而不是要將發明縮限於這些特別的例證。此處所提出的化合物命名，都是以 CS Chem Draw Ultra Version 7.0.1 AutoNom version 2.2 軟體所取得。在某些時候會用俗名表示，這些通用俗名都為業內人士熟知。

化學法：質子核磁共振(1H NMR)光譜，利用一台 Varian Mercury Vx-400 配有四個原子核自動轉移探針與 Z 梯度，或是一台 Bruker Avance 400 配有 QNP (四核探針) 或是一台 BBI (寬頻反向探針) 與 Z 梯度。化學物質的位移是以百萬分數 (ppm) 為單位，並以一殘留溶劑的訊號為參考標準。NMR 的簡寫如下：s 為單峰，d 為雙峰，t 為參峰，q 為肆峰，m 為多峰，br 為寬峰。微波幅射源是用 emrys Synthesizer (Personal chemistry)。薄層色譜分析 (Thin-layer chromatography, TLC) 是在 60 F₂₅₄ 矽膠上進行 (Merck)，薄層色譜預析 (prep TLC) 是在 PK6F 矽膠 60 A 1 mm 載玻片 (Whatman) 上進行，管柱層析法是用 Kieselgel 60, 0.063'0.200 mm (Merck) 矽膠試管。蒸乾是用 Buchi 旋轉蒸發儀在真空中進行。鈦金屬過濾是用 Celite 545®。

液相層析質譜儀 (LCMS) 設定如下：1) PC：高效液相分析幫浦：LC-10AD VP, Shimadzu Inc.；高效液相分析系統控制器：SLC-10A VP, Shimadzu Inc.；紫外線偵測器：SPD-10A VP, Shimadzu Inc.；自動取樣儀：CTC HTS, PAL,

Leap Scientific；質譜儀：API 150EX 配上強力離子源，AB/MDS Sciex；軟體：Analyst 1.2。2) Mac：高效液相分析幫浦：LC-8A VP, Shimadzu Inc.；高效液相分析系統控制器：SLC-10A VP, Shimadzu Inc.；紫外線偵測器：SPD-10A VP, Shimadzu Inc.；自動取樣儀：215 Liquid handler, Gilson Inc.；質譜儀：API 150EX 配上強力離子源，AB/MDS Sciex；軟體：masschrom 1.5.2。

範例 1.1：製備中間產物 3-(4-溴-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺

在溶有 4-溴-5-(2-甲氧基-5-硝-苯基)-1-1H-吡唑 (1.799 g, 5.76 mmol) 的 EtOH (20 mL) 中，加入 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5.306 g, 23.05 mmol, 4.0 eq.)，此混合液以逆流攪拌 2 小時再以真空蒸乾法除去 EtOH。把所得固體溶於 EtOAc，加入 1 N NaOH (30 mL)，全部的混合液攪拌隔夜。析出的白色固體用矽藻土過濾，餘下液體再用 EtOAc (3×80 mL) 萃取。整個混合的有機液相再經去水 MgSO_4 乾燥、過濾並蒸乾。初始反應混合物以 SiO_2 管柱色相層析法純化 (Eluent, EtOAc/Hexane = 1/3 then 1/2) 取得 3-(4-溴-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (1.430 g, 5.07 mmol, 88%) 的白色固體：LCMS $m/z(\%) = 282(\text{M} + \text{H}^{79}\text{Br}, 98)$ 。 $^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3)\delta$: 7.52(s, 1H), 6.86(d, $J=8.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.80(dd, $J=2.8, 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.22(d, $J=2.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.25(broad s, 2H), 3.72(s, 3H), 3.71(s, 3H)。

其中所需中間化合物 4-溴-5-(2-甲氧基-5-硝-苯基)-1-1H-吡唑的備製如下：

- A. 2-甲基-2H-吡唑-3-硼酸：取 N-甲基吡唑 (25 mL, 0.3 mol) 溶解於 500 mL 的 THF。將此溶液置於 -78°C 的乾冰/異丙醇液浴中。一旦溶液降至 -78°C ，n-BuLi (140 mL, 0.40 mol) 用套管一滴一滴加入。反應混合物在 -78°C 攪拌 1.5 小時。然後，用套管把硼酸三異丙酯 (280 mL, 1.2 mol) 加入上述溶液中。在隔夜攪拌同時，反應溫度逐漸由 -78°C 升到 0°C 。用 1 N 的 HCl 調整反應混合物的 pH 值為 6。減壓將 THF 移除，殘留的液體再用 EtOAc (2×100 mL) 萃取。濾出的黃色固體就是 108 g (100%) 之 2-甲基-2H-吡唑-3-硼酸。(最終產品含有約 60% 的無機鹽)。

- B. 三氟-甲基亞硫酸 2-甲氧基-5-硝基-苯酯：在拌均的 2-甲基-5-硝基苯酚 (5.092 g, 30 mmol) 和 CH_2Cl_2 (3 mL) 以及吡啶 (20 mL) 的混合液中，置於 0°C 逐滴加入三氟甲磺酸酐 (16.478 g, 9.8 mL, 30 mol)。讓混合液回復室溫並攪拌 2 小時。以真空蒸乾除去大部分吡啶。餘物用 EtOAc 溶解，以 1 N HCl 與水沖清，所得液相再用 EtOAc (3×100 mL) 萃取。結合的有機混合液再用鹽水沖洗，再經去水 MgSO_4 乾燥、過濾並蒸乾。初始反應混合物以 SiO_2 管柱色相層析法純化 (Eluent, EtOAc/Hexane = 1/3 then 1/2) 取得三氟-甲基亞硫酸 2-甲氧基-5-硝基-苯酯 (8.943 g, 30 mmol, 100%) 的黃色固體：LCMS $m/z(\%)=302(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 98)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 8.30 (dd, $J=4.0, 8.8$ Hz, 1H), 8.16(d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.15(d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.06(s, 3H)。
- C. 5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-吡啶：由步驟 B. 所得的三氟-甲基亞硫酸 2-甲氧基-5-硝基-苯酯 (2.561 g, 8.50 mmol)，由步驟 B. 所得的 2-甲基-2H-吡啶-3-硼酸 (4.283 g, 34.01 mmol, 4.0 eq.)，還有碳酸鈉 (10.816 g, 102.04 mmol, 12.0 eq.) 都溶解於 THF (200 mL) 與水 (100 mL) 混合液中。所得混合液先以 N_2 脫氣 5 分鐘，再加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.486 g, 0.42 mmol, 0.05 eq.)。再經脫氣 5 分鐘，置於 70°C 以 Ar 攪拌隔夜。待反應完成，減壓使 THF 蒸乾，所得液相再用 EtOAc (4×100 mL) 萃取。結合的有機混合液再經去水 MgSO_4 乾燥、過濾並蒸乾。初始反應混合物以 SiO_2 管柱色相層析法純化 (Eluent, EtOAc/Hexane = 1/1)，以取得 5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡啶 (7.799 g, 7.71 mmol, 90%) 的白色固體：LCMS $m/z(\%)=234(\text{M}+\text{H}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 8.34 (dd, $J=2.8, 9.2$ Hz, 1H), 8.19(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.56(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.08(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.31(d, $J=1.6$ Hz, 1H), 3.96(s, 3H), 3.74(s, 3H)。
- D. 4-溴-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡啶：在溶於 DMF (20 mL) 拌均的 5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-吡啶 (1.787 g, 7.66 mmol) 中，將溶於 DMF (5 mL) 的 NBS (1.515 g, 8.43 mmol, 1.1 eq.) 逐滴加入。置於 0°C 攪拌 3 小時，TLC 顯示反應完成。此混合液用 EtOAc (300 mL) 稀釋，並以水 (3×10 mL) 以及鹽水沖洗。所得液相再用 EtOAc (4×100 mL)

萃取。結合的有機混合液再經去水 MgSO_4 乾燥、過濾並蒸乾。初始反應混合物以 SiO_2 管柱色相層析法純化 (Eluent, EtOAc/Hexane = 1/3 then 1/1)，以取得 4-溴-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑 (2.214 g, 7.09 mmol, 93%) 的淺黃色固體：LCMS $m/z(\%)=322(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 100)$ ， $314(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 8.4(dd, $J=2.4, 6.9$ Hz, 1H), 8.19(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.22(m, 1H), 7.57(s, 1H), 7.14(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.98(s, 3H), 3.74(s, 3H)。

範例 1.2：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-2-三氯甲基-苯基)-尿素 (化合物 9)

尿素合成(一般程序): 3-(4-溴-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.034 g, 0.12 mol, 範例 1.1) 溶於 CH_2Cl_2 (1 mL) 拌勻的溶液，在室溫下加入 4-氯-2-(三氯甲基)苯基異氰酸酯 (0.029 g, 20.0 μl , 0.12 mmol, 1.05 equiv.)。沉澱出的白色固體經過濾並以 CH_2Cl_2 沖洗，得到化合物 9(0.037 g, 0.074 mmol, 60%) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=503(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 77)$ ， $439(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.82(s, 1H)，8.82(d, $J=9.6$ Hz, 1H)，8.19(d, $J=2.8$ Hz, 1H)，7.62-7.72(m, 4H)，7.49(s, 1H)，7.43(d, $J=2.6$ Hz, 1H)，7.15(d, $J=9.0$ Hz, 1H)，3.83(s, 3H)，3.68(s, 3H)。

範例 1.3：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素 (化合物 2)

3-(4-溴-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(2.965 g, 10.5 mmol)在 CH_2Cl_2 (20 mL) 溶液中與 4-氯苯基異氰酸酯 (1.601g, 1.31 ml, 11.6 mmol, 1.1 equiv.) 作用，如範例 1.2 所述相似方法取得化合物 2 (3.755 g, 8.94 mmol, 85%) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=419(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 99)$ ， $421(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.49(broad s, 2H)，7.77(d, $J=9.0$ Hz, 1H)，7.50-7.58(m, 2H)，7.43(s, 1H)，7.12(d, $J=8.9$ Hz, 1H)，6.98-7.06(m, 2H)，3.81(s, 3H)，3.68(s, 3H)。

範例 1.4：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氯-苯基)-尿素（化合物 3）

3-(4-溴-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.031 g, 0.11 mol)在 CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液中與 2,4-二氯苯基異氰酸酯 (0.021 g, 0.11 ml, 1.0 mmol, 1.1 equiv.) 作用，如範例 1.2 所述相似方法取得**化合物 3** (0.036 g, 0.076mmol, 69%) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=469(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}^{35}\text{Cl}, 60)$ ， $471(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}\&^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}^{35}\text{Cl}, 100)$ ， $473(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}^{79}\text{Br}^{37}\text{Cl}^{37}\text{Cl}, 54)$ ， $475(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}^{35}\text{Cl}, 60)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.81(s, 1H)，8.36(d, $J=9.0$ Hz, 1H)，7.91(s, 1H)，7.69(dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H)，7.15(d, $J=9.0$ Hz, 1H)，3.83(s, 3H)，3.69(s, 3H)。

範例 1.5：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-尿素（化合物 4）

3-(4-溴-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.031 g, 0.11 mol)在 CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液中與 4-甲氧基苯基異氰酸酯 (0.016 g, 14.2 μl , 0.11 mmol, 1.0 equiv.) 作用，如範例 1.2 所述相似方法取得**化合物 4** (0.037 g, 0.086 mmol, 78%) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=431(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 89)$ ， $433(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.02(s, 1H)，7.89(s, 1H)，7.67(dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H)，7.43(s, 1H)，7.42(d, $J=9.0$ Hz, 2H)，7.12(d, $J=9.0$ Hz, 1H)，6.85(d, $J=9.0$ Hz, 2H)，3.81(s, 3H)，3.68(s, 3H)。

範例 1.6：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-溴-苯基)-尿素（化合物 5）

3-(4-溴-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.032 g, 0.11 mol)在 CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液中與 4-溴苯基異氰酸酯 (0.022 g, 0.11 mmol, 1.0 equiv.) 作用，如範例 1.2 所述相似方法取得**化合物 5** (0.040 g, 0.08 mmol, 75%) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=479(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}^{79}\text{Br}, 51)$ ， $481(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}^{81}\text{Br}, 100)$ ， $481(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{81}\text{Br}, 50)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.22(s, 1H)，8.14(s, 1H)，7.68(dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H)，7.48-7.54(m, 3H)，7.39-7.46(m, 3H)，7.14(d,

$J=9.0$ Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 3.68(s, 3H)。

範例 1.7：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-尿素 (化合物 6)

3-(4-溴-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.035 g, 0.12 mol) 在 CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液中與 4-氯-3-(三氟甲基)苯基異氰酸酯 (0.027 g, 0.12 mmol, 1.0 equiv.) 作用，如範例 1.2 所述相似方法取得化合物 6 (0.051 g, 0.10 mmol, 81%) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=503(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}, 89)$, $505(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}, 100)$, $507(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}, 28)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.52(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.74(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.68(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.53(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.43(s, 3H), 7.14(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 3.68(s, 3H)。

範例 1.8：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,5-二氯-苯基)-尿素 (化合物 7)

3-(4-溴-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.032 g, 0.11 mol) 在 CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液中與 3,5-二氯苯基異氰酸酯 (0.018 g, 0.11 mmol, 1.0 equiv.) 作用，如範例 1.2 所述相似方法取得化合物 7 (0.038 g, 0.09 mmol, 77%) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=437(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 100)$, $439(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.47(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.68(dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.42(d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.18-7.27(m, 1H), 7.15(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.59(ttt, $J=2.3, 9.1, 9.1$ Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 3.68(s, 3H)。

範例 1.9：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氯-苯基)-尿素 (化合物 8)

3-(4-溴-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.027 g, 0.095 mol) 在 CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液中與 2,4-二氯苯基異氰酸酯 (0.015 g, 0.095 mmol, 1.0 equiv.) 作用，如範例 1.2 所述相似方法取得化合物 8 (0.030 g, 0.069 mmol, 71%) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=437(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 100)$, $439(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}, 91)$ 。

^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.45(s, 1H), 8.23(dt, J =6.1, 9.2 Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 7.68(dd, J =2.6, 9.0 Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.44(d, J =2.6 Hz, 1H), 7.14(d, J =9.0 Hz, 1H), 7.07(ddd, J =2.7, 8.7, 11.3 Hz, 1H), 6.93-7.02(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.68(s, 3H)。

範例 1.10：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氯-苯基)-尿素（化合物 20）

3-(4-溴-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.015 g, 0.051 mol) 在 CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液中加入 3-氯苯基異氰酸酯 (0.008 g, 7 μL , 0.054 mmol, 1.05 equiv.)。一旦 TLC 顯示起啟原料已有消耗，就用薄層色相預析法 (Eluent: EtOAc/Hexane=1/1) 取得化合物 20 (0.020 g, 0.047 mmol, 92%) 的固體薄膜。LCMS m/z (%)=435($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 68), 437($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 100), 481($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{81}\text{Br}$, 50)。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.29(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.80(t, J =1.9 Hz, 1H), 7.29(dd, J =2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.43(d, J =2.7 Hz, 1H), 7.26(t, J =8.0 Hz, 1H), 7.14(d, J =9.0 Hz, 1H), 7.00(d, J =7.8 Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 3.68(s, 3H)。

範例 1.11：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氯基-苯基)-尿素（化合物 21）

3-(4-溴-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.037 g, 0.13 mol) 在 CH_2Cl_2 (1 mL) 與 3-氯基苯基異氰酸酯 (0.020 g, 0.14 mmol, 1.05 equiv.) 作用，如範例 1.10 所述相似方法取得化合物 21 (0.032 g, 0.08 mmol, 58%) 的固體粉末。LCMS m/z (%)=426($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 99), 428($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 100)。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.45(s, 1H), 8.26(d, J =9.6 Hz, 1H), 8.05(t, J =1.7 Hz, 1H), 7.74(dd, J =1.5, 8.2 Hz, 1H), 7.70(dd, J =2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.48(t, J =8.1 Hz, 1H), 7.43(d, J =2.7 Hz, 1H), 7.36(d, J =7.6 Hz, 1H), 7.15(d, J =9.0 Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.69(s, 3H)。

範例 1.12：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二

氯-苯基)-尿素 (化合物 10)

3-(4-溴-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.035 g, 0.12 mol) 在 CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液中與 3,4-二氯苯基異氰酸酯 (0.021 g, 16.0 μL , 0.13 mmol, 1.05 equiv.) 作用, 如範例 1.2 所述相似方法取得**化合物 10** (0.021 g, 0.047 mmol, 38%) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=437(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 100)$, $439(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}, 99)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.29(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.74(dddd, $J=2.5$, 7.4, 13.4 Hz, 1H), 7.68(dd, $J=2.7$, 9.0 Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.42(d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.11-7.26(m, 2H), 7.13(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 3.69(s, 3H)。

範例 1.13：製備 1-二苯基-2-基-3-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素 (化合物 22)

3-(4-溴-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.036 g, 0.13 mol) 在 CH_2Cl_2 (1 mL) 與 2-二苯基異氰酸酯 (0.027 g, 24.0 μL , 0.14 mmol, 1.05 equiv.) 作用, 如範例 1.10 所述相似方法取得**化合物 22** (0.031 g, 0.06 mmol, 51%) 的固體粉末。LCMS $m/z(\%)=477(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 99)$, $479(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.41(s, 1H), 8.17(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.60(d, $J=2.7$, 9.0 Hz, 1H), 7.43-7.51(m, 1H), 7.37-7.43(m, 3H), 7.29-7.37(m, 2H), 7.24(s, 1H), 7.20(dd, $J=1.6$, 7.6 Hz, 1H), 7.11(dd, $J=1.0$, 7.4 Hz, 1H), 7.08(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 3.66(s, 3H)。

範例 1.14：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-三氯甲基-苯基)-尿素 (化合物 11)

3-(4-溴-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.035 g, 0.12 mol) 在 CH_2Cl_2 (1 mL) 與 α,α,α -三氯-*m*-甲苯基-異氰酸酯 (0.025 g, 18.0 μL , 0.13 mmol, 1.05 equiv.) 作用, 如範例 1.2 所述相似方法取得**化合物 11** (0.038 g, 0.08 mmol, 65%) 的固體粉末。LCMS $m/z(\%)=469(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 91)$, $471(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.42(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.64-7.73(m, 2H), 7.45-7.53(m, 2H), 7.44(s, 1H), 7.30(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.15(d, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 3.69(s, 3H)。

範例 1.15：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-尿素（化合物 11）

3-(4-溴-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.035 g, 0.12 mmol) 在 CH_2Cl_2 (1 mL) 與 α,α,α -三氟-*p*-甲苯基-異氰酸酯 (0.024 g, 19.0 μL , 0.13 mmol, 1.05 equiv.) 作用，如範例 1.2 所述相似方法取得化合物 12 (0.048 g, 0.102 mmol, 83%) 的固體粉末。LCMS $m/z(\%)=469(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 92)$, $471(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}, 100)$ 。 ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.51(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.76(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.71(dd, $J=2.3, 9.0$ Hz, 1H), 7.62(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.46(d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.16(d, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.70(s, 3H)。

範例 1.16：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素（化合物 1）

3-(4-溴-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.260 g, 0.92 mmol) 在 CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液中與 4-氯苯基異氰酸酯 (0.144 g, 0.92 mmol, 1.0 equiv.) 作用，如範例 1.2 所述相似方法取得化合物 1 (0.340 g, 0.78 mmol, 84%) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=435(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}, 51)$, $481(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}, 100)$, $481(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}, 25)$ 。 ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ : 7.56(s, 1H), 7.44(dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.34(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.29(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.19(d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.59(s, 1H), 6.47(s, 1H), 3.84(s, 3H), 3.74(s, 3H)。

範例 1.17：製備 1-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-3-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素（化合物 13）

3-(4-溴-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.037 g, 0.13 mmol) 在 CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液中與 3,5-bis(三氟甲基)苯基異氰酸酯 (0.036 g, 24.0 μL , 0.14 mmol, 1.05 equiv.) 作用，如範例 1.2 所述相似方法取得化合物 13 (0.030 g, 0.06 mmol, 43%) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=537(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 99)$, $539(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}, 100)$ 。 ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.77(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.22(s, 2H), 7.73(dd, $J=2.5, 9.0$ Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.46(d, $J=2.5$ Hz,

1H), 7.18(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 3.71(s, 3H)。

範例 1.18：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-異丙基-苯基)-尿素 (化合物 23)

3-(4-溴-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.035 g, 0.12 mol)在 CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液中與 4-異丙基苯基異氰酸酯 (0.022g, 21.0 μL , 0.13 mmol, 1.05 equiv.) 作用，如範例 1.10 所述相似方法取得化合物 23 (0.028 g, 0.06 mmol, 50%) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=443(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 99)$, $445(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.08(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.68(dd, $J=2.6, 8.9$ Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.40-7.46(m, 1H), 7.09-7.17(m, 3H), 3.81(s, 3H), 3.68(s, 3H), 2.78-2.92(m, 1H), 1.21(s, 3H), 1.20(s, 3H)。

範例 1.19：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-萘-2-基-尿素 (化合物 14)

3-(4-溴-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.035 g, 0.12 mol)在 CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液中與 2-萘基異氰酸酯 (0.023g, 0.13 mmol, 1.05 equiv.) 作用，如範例 1.2 所述相似方法取得化合物 14 (0.040 g, 0.09 mmol, 70%) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=451(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 95)$, $453(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.30(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.19(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.56-7.84(m, 3H), 7.72(dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.56(dd, $J=2.1, 8.8$ Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.48(d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.44(t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.14(t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.70(s, 3H)。

範例 1.20：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-萘-1-基-尿素 (化合物 24)

3-(4-溴-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.036 g, 0.13 mol)在 CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液中與 1-萘基異氰酸酯 (0.023g, 0.14 mmol, 1.05 equiv.) 作用，如範例 1.10 所述相似方法取得化合物 24 (0.039 g, 0.09 mmol, 68%) 的白色

粉末。LCMS $m/z(\%)=451(M+H^{79}Br, 95)$, $453(M+H^{81}Br, 100)$ 。 1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.58(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.16(d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.10(d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.91(d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.75(dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.65(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.44-7.57(m, 5H), 7.14(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.69(s, 3H)。

範例 1.21：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-硫脲（化合物 71）

3-(4-溴-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.037 g, 0.13 mol)在 CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液中與 4-氯苯基異硫氰酸酯(0.024g, 0.14 mmol, 1.05 equiv.) 作用，如範例 1.10 所述相似方法取得化合物 71 (0.048 g, 0.10 mmol, 80%) 的白色薄膜。LCMS $m/z(\%)=451(M+H^{79}Br^{35}Cl, 95)$, $453(M+H^{81}Br^{35}Cl, 100)$, $455(M+H^{81}Br^{37}Cl, 35)$ 。 1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.00(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.48(dd, $J=2.7, 8.8$ Hz, 1H), 7.37(s, 4H), 7.30(d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.08(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.75(s, 3H)。

範例 1.22：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-硝基-苯基)-尿素（化合物 15）

3-(4-溴-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.036 g, 0.13 mol)在 CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液中與 3-硝基苯基異氰酸酯(0.023g, 0.13 mmol, 1.05 equiv.) 作用，如範例 1.2 所述相似方法取得化合物 15 (0.040 g, 0.09 mmol, 70%) 的黃色固體。LCMS $m/z(\%)=446(M+H^{79}Br, 100)$, $448(M+H^{81}Br, 100)$ 。 1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.63(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.80-7.86(m, 2H), 7.72(dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.55(t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.45(d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.16(t, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.69(s, 3H)。

範例 1.23：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-3-硝基-苯基)-尿素（化合物 16）

3-(4-溴-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.037 g, 0.13 mol)在 CH_2Cl_2

(1 mL) 溶液中與 4-氟-3-硝基苯基異氰酸酯(0.025g, 0.14 mmol, 1.05 equiv.) 作用，如範例 1.2 所述相似方法取得**化合物 16** (0.042 g, 0.09 mmol, 69%) 的黃色固體。LCMS $m/z(\%)=464(M+H^{79}Br, 100)$, $466(M+H^{81}Br, 96)$ 。 1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.55(s, 1H) , 8.44-8.50(m, 1H) , 8.29(s, 1H) , 7.77-7.83(m, 1H) , 7.70(dd, $J=2.7, 9.0$ Hz , 1H) , 7.49(s, 1H) , 7.37-7.46(m, 2H) , 7.16(t, $J=8.9$ Hz, 1H) , 3.83(s, 3H) , 3.69(s, 3H) 。

範例 1.24：製備 1-(3-乙醯-苯基)-3-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素 (化合物 17)

3-(4-溴-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.037 g, 0.13 mol)在 CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液中與 3-乙醯苯基異氰酸酯 (0.019g, 15.8 μ L, 0.11 mmol, 1.05 equiv.) 作用，如範例 1.2 所述相似方法取得**化合物 17** (0.038 g, 0.09 mmol, 79%) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=443(M+H^{79}Br, 99)$, $466(M+H^{81}Br, 96)$ 。 1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.30(s, 1H) , 8.19(s, 1H) , 8.13(t, $J=1.8$ Hz, 1H) , 7.80(dd, $J=1.4, 8.1$ Hz , 1H) , 7.70(dd, $J=2.7, 9.0$ Hz , 1H) , 7.62(d, $J=7.7$ Hz , 1H) , 7.49(s, 1H) , 7.44(dd, $J=2.7, 9.0$ Hz , 1H) , 7.41(d, $J=7.9$ Hz , 1H) , 7.15(d, $J=9.0$ Hz, 1H) 。

範例 1.25：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-甲氧基-苯基)-尿素 (化合物 72)

3-(4-溴-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.032 g, 0.12 mol)在 CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液中與 3-甲氧基苯基異氰酸酯 (0.018g, 16.0 μ L, 0.14 mmol, 1.05 equiv.) 作用，如範例 1.10 所述相似方法取得**化合物 72** (0.047 g, 0.11 mmol, 94%) 的白色薄膜。LCMS $m/z(\%)=431(M+H^{79}Br, 100)$, $433(M+H^{81}Br, 93)$ 。 1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.13(s, 2H) , 7.68(d, $J=8.9$ Hz , 1H) , 7.49(s, 1H) , 7.30(s, 1H) , 7.16(d, $J=8.1$ Hz , 1H) , 7.12(d, $J=7.3$ Hz , 1H) , 6.98(d, $J=8.0$ Hz , 1H) , 3.81(s, 3H) , 3.76(s, 3H) , 3.68(s, 3H) 。

範例 1.26：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氟-

苯基)-尿素 (化合物 18)

3-(4-溴-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.033 g, 0.12 mmol) 在 CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液中與 3-氟苯基異氰酸酯 (0.017 g, 14.3 μL , 0.12 mmol, 1.05 equiv.) 作用, 如範例 1.2 所述相似方法取得**化合物 18** (0.040 g, 0.09 mmol, 82%) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=419(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 99)$, $421(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}, 100)$ 。 ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.31(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.69(dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.9(dt, $J=2.2, 12.0$ Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.43(d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.27(dd, $J=8.1, 15.0$ Hz, 1H), 7.11-7.19(m, 2H), 6.73(ddd, $J=2.4, 8.4$ Hz, 1H), 3.82(s, 1H), 3.69(s, 1H)。

範例 1.27: 製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氟-苯基)-尿素 (化合物 25)

3-(4-溴-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.034 g, 0.12 mmol) 在 CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液中與 2-氟苯基異氰酸酯 (0.018 g, 14.4 μL , 0.12 mmol, 1.05 equiv.) 作用, 如範例 1.10 所述相似方法取得**化合物 25** (0.045 g, 0.11 mmol, 91%) 的固體薄膜。LCMS $m/z(\%)=419(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 99)$, $421(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}, 100)$ 。 ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.08(dt, $J=8.1, 12.0$ Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.53-7.59(m, 1H), 7.40(s, 1H), 7.12(d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.95-7.12(m, 3H), 6.94(d, $J=5.7$ Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 3.70(s, 3H)。

範例 1.28: 製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-尿素 (化合物 19)

3-(4-溴-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.032 g, 0.11 mol) 在 CH_2Cl_2 (1 mL) 與 4-(三氟甲氧基)苯基-異氰酸酯 (0.025 g, 18.40 μL , 0.12 mmol, 1.05 equiv.) 作用, 如範例 1.2 所述相似方法取得**化合物 19** (0.032 g, 0.07 mmol, 58%) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=485(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 92)$, $487(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}, 100)$ 。 ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.31(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.70(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.66(d, $J=8.4$, 2H), 7.51(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.25(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.15(d, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.70(s, 3H)。

範例 1.29：製備 1-苯甲醯基-3-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素（化合物 73）

3-(4-溴-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.033 g, 0.12 mol)在 CH_2Cl_2 (1 mL) 與苯甲醯異氰酸酯(0.020 g, 0.12 mmol, 1.05 equiv.) 作用，如範例 1.2 所述相似方法取得化合物 73 (0.036 g, 0.08 mmol, 72%) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=429(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 99)$ ， $431(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{acetone}-d_6$) δ : 10.92(s, 1H)，9.82(s, 1H)，8.12(d, $J=7.4$ Hz, 1H)，7.66(dd, $J=2.6$, 9.0, 2H)，7.68(d, $J=7.3$ Hz, 1H)，7.62(d, $J=2.6$ Hz, 1H)，7.57(d, $J=7.8$ Hz, 2H)，7.51(s, 1H)，7.21(d, $J=9.0$ Hz, 2H)，3.86(s, 3H)，3.71(s, 3H)。

範例 1.30：製備 1-苯基-3-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素（化合物 74）

3-(4-溴-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.034 g, 0.12 mol)在 CH_2Cl_2 (1 mL) 與苯甲基異氰酸酯(0.017 g, 16.0 μL , 0.13 mmol, 1.05 equiv.) 作用，如範例 1.10 所述相似方法取得化合物 74 (0.031 g, 0.08 mmol, 62%) 的固體薄膜。LCMS $m/z(\%)=415(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 99)$ ， $417(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{acetone}-d_6$) δ : 8.05(s, 1H)，7.64(dd, $J=2.7$, 9.0, 2H)，7.47(s, 1H)，7.40(d, $J=2.7$ Hz, 1H)，7.27-7.37(m, 4H)，7.22(t, $J=7.0$ Hz, 1H)，7.07(d, $J=9.0$ Hz, 2H)，6.21(s, 1H)，4.41(d, $J=4.0$ Hz, 2H)，3.79(s, 3H)，3.66(s, 3H)。

範例 1.31：製備中間產物 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺

3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺的製備法與範例 1.1 所述的方法類似，把 4-溴-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 溶於 EtOH [0.225 g, 0.76 mmol, 81%以三步驟由 2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯酚取得]。LCMS $m/z(\%)=296(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 98)$ ， $298(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}, 98)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.52(s, 1H)，6.86(d, $J=8.7$ Hz, 1H)，6.77(dd, $J=2.2$, 8.5 Hz, 1H)，6.62(d, $J=2.3$ Hz, 1H)，3.82-4.00(m, 2H)，3.24-3.58(broad s, 2H)，1.24(t, $J=6.8$ Hz, 3H)。

其中所需中間化合物 4-溴-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑的備製如下：

- A. 2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯酚：在甲基聯胺 (1.1.0 g, 1.13 mL, 23.5 mmol, 4.0 equiv.) 中，在 70°C 以注射泵逐滴加入溶於 DMSO 的硝基色酮 (1.159 g/40 mL, 5.88 mmol, 1.0 equiv.)。讓初始反應混合物以 HPLC 分離得出 2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯酚 (0.567 g, 2.59 mmol, 44%) 的白色固體：LCMS $m/z(\%)=220(M+H)$ 。 1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.24 (dd, $J=2.9, 9.0$ Hz, 1H), 8.13(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.46(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.26(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.36(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 3.77(s, 3H)。
- B. 5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑 (一般烷化反應)：2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯酚 (0.206 g, 0.94 mmol) 溶解於 DMF/THF (1 mL/5 mL) 拌勻混合液，在 0°C 之下加入 NaH (60%, 0.082 g, 1.88 mmol, 2.0 equiv.)。攪拌 30 分鐘，加入碘乙烷 (0.444 g, 0.23 mL, 3.0 equiv.)，所得混合液升溫到 70°C 攪拌至所有物質均已溶解。以飽和的 NH_4Cl 降溫，用 EtOAc 稀釋，用水沖洗，所得液相再用 EtOAc (3x50 mL) 萃取。結合的有機混合液再用鹽水沖洗，經去水 $MgSO_4$ 乾燥、過濾並蒸乾。初始反應混合物經溴合不再純化。LCMS $m/z(\%)=248(M+H)$ 。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.33 (dd, $J=2.5, 9.1$ Hz, 1H), 8.21(d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.57(d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.07(d, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.34(s, 1H), 4.22(dd, $J=7.0, 13.9$ Hz, 2H), 3.78(s, 3H), 1.44(t, $J=6.8$ Hz, 3H)。
- C. 4-溴-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑：5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑的初步反應混合再經溶於 DMF 的 NBS 作用，如範例 1.1 步驟 D 所述類似的方法，得到溴化的化合物 4-溴-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑。LCMS $m/z(\%)=326(M+H^{79}Br, 88)$, $328(M+H^{81}Br, 100)$ 。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.38(dd, $J=2.7, 9.2$ Hz, 1H), 8.22(d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.11(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.14-4.32(m, 1H), 3.76(s, 3H), 1.43(t, $J=6.8$ Hz, 3H)。

範例 1.32：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-乙氧基-苯基]-3-(4-氯-

苯基)-尿素 (化合物 67)

3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.040 g, 0.13 mmol) 在 CH_2Cl_2 (1 mL) 中與 4-氯苯基異氰酸酯 (0.023 g, 0.15 mmol, 1.1 equiv.) 作用, 如範例 1.2 所述相似方法取得**化合物 67** (0.034 g, 0.08 mmol, 56%) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=449(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}, 92)$, $451(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}, 100)$, $453(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.22(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.66(dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.56(d, $J=8.8$, 2H), 7.49(s, 1H), 7.34(d, $J=2.7$ Hz, 2H), 7.28(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.12(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.98-4.18(m, 2H), 3.71(s, 3H), 1.28(t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

範例 1.33：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-乙氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素 (化合物 68)

3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.040 g, 0.13 mmol) 在 CH_2Cl_2 (1 mL) 中與 4-氯苯基異氰酸酯 (0.020 g, 16.6 μL , 0.14 mmol, 1.1 equiv.) 作用, 如範例 1.2 所述相似方法取得**化合物 68** (0.034 g, 0.08 mmol, 59%) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=433(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 100)$, $435(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}, 99)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.13(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.66(dd, $J=2.7, 8.9$ Hz, 1H), 7.50-7.57(m, 2H), 7.49(s, 1H), 7.42(d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.11(d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.04(t, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.96-4.18(m, 2H), 3.71(s, 3H), 1.28(t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

範例 1.34：製備中間產物 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-異丙氧基-苯胺

把 4-溴-5-(2-異丙氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑 (製法如下所述) 的初始反應混合液在 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的催化之下還原, 如範例 1.1 所描述, 取得 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-異丙氧基-苯胺 (0.043g, 0.14 mmol, 50% 萃取三次)。LCMS $m/z(\%)=310(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 99)$, $312(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.51(s, 1H), 6.89(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.76(dd, $J=2.7, 8.6$ Hz, 1H), 6.62(d, $J=2.7$ Hz, 1H), 4.08(ddd, $J=6.1, 6.1, 12.2$ Hz, 1H), 3.74(s, 3H), 1.21(d, $J=6.1$ Hz, 3H), 1.01(d, $J=6.1$ Hz, 3H)。

中間產物 4-溴-5-(2-異丙氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑的備製法如下述：

- A. 5-(2-異丙氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑：2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯酚 (0.061 g, 0.28 mmol) 溶解於 DMF (3 mL) 的拌勻混合液，在室溫加入 K_2CO_3 (0.077 g, 0.56 mmol, 2.0 equiv.)，攪拌 30 分鐘，加入異丙基碘 (110 μ L, 0.146 g, 1.16 mmol, 4.0 equiv.)。所得混合液升溫到 50°C 攪拌至所有物質均已溶解。反應混合液用 EtOAc 稀釋，用水沖洗，所得液相再用 EtOAc 萃取。結合的有機混合液再用鹽水沖洗，經去水 $MgSO_4$ 乾燥、過濾並蒸乾。LCMS $m/z(\%)=262(M+H)$ 。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.31 (dd, $J=2.8, 9.2$ Hz, 1H), 8.20(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.06(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.3(s, 1H), 4.74(ddd, $J=6.1, 6.1, 12.1$ Hz, 1H), 1.37(s, 3H), 1.36(s, 3H)。
- B. 4-溴-5-(2-異丙氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑：5-(2-異丙氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑的初步反應混合再予溴化，如範例 1.1 步驟 D 所述類似的方法，得到 4-溴-5-(2-異丙氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑。LCMS $m/z(\%)=340(M+H^{79}Br, 85)$, $342(M+H^{81}Br, 100)$ 。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.36(dd, $J=2.8, 9.2$ Hz, 1H), 8.20(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.10(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.73(ddd, $J=6.1, 6.1, 12.1$ Hz, 1H), 1.39(d, $J=6.1$ Hz, 3H), 1.32(d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

範例 1.35：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-異丙氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素 (化合物 59)

3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-異丙氧基-苯胺 (0.024 g, 0.08 mmol) 在 CH_2Cl_2 (1 mL) 中與 4-氯苯基異氰酸酯 (0.014 g, 0.09 mmol, 1.1 equiv.) 作用，如範例 1.10 所述相似方法取得化合物 59 (0.034 g, 0.07 mmol, 91%) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=463(M+H^{79}Br^{35}Cl, 92)$, $465(M+H^{81}Br^{35}Cl, 100)$, $467(M+H^{81}Br^{37}Cl, 100)$ 。 1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.24(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.65(dd, $J=2.5, 8.9$ Hz, 1H), 7.55(d, $J=8.6$, 2H), 7.49(s, 1H), 7.42(d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.28(d, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.42-4.52(m, 1H), 3.70(s, 3H), 1.26(d, $J=6.0$

Hz, 3H), 1.11(d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

範例 1.36：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-異丙氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素（化合物 60）

3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-異丙氧基-苯胺 (0.027 g, 0.09 mmol) 在 CH_2Cl_2 (1 mL) 中與 4-氟苯基異氰酸酯 (0.013 g, 11.0 μL , 0.10 mmol, 1.1 equiv.) 作用，如範例 1.2 所述相似方法取得化合物 60 (0.015 g, 0.03 mmol, 38%) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=447(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 98)$, $449(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.11(s, 2H), 7.65(dd, $J=2.4, 8.9$ Hz, 1H), 7.54(dd, $J=4.9, 8.7$ Hz, 2H), 7.49(s, 1H), 7.41(d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.12(d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.04(t, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.40-4.52(m, 1H), 3.70(s, 3H), 1.26(d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.11(d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

範例 1.37：製備製備中間產物 4-苯甲氧基-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺

把 5-(2-苯甲氧基-5-硝基-苯基)-4-溴-1-甲基-1H-吡唑的反應混合液在 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的催化之下還原，如範例 1.1 所描述，取得 4-苯甲氧基-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺 (0.079g, 0.22 mmol, 39% 萃取三次)。LCMS $m/z(\%)=358(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 98)$, $360(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.45(s, 1H), 7.15-7.26(m, 3H), 7.10(d, $J=6.6$ Hz, 2H), 6.83(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.66(dd, $J=2.8, 8.6$ Hz, 1H), 6.55(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 4.83(AB quartet, $J=12.0$ Hz, 17.2 Hz, 1H), 3.62(s, 3H)。

中間產物 5-(2-苯甲氧基-5-硝基-苯基)-4-溴-1-甲基-1H-吡唑的備製法如下述：

- A. 5-(2-苯甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑：2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯酚 (0.124 g, 0.57 mmol) 溶解於 DMF/THF (2 mL/4 mL) 的拌勻混合液，以 NaH (0.049 g, 1.13 mmol, 2.0 equiv.) 還有苯基溴 (0.297 g, 0.21 mL, 1.70 mmol, 3.0 equiv.)，與範例 1.31 步驟 B 的方法類似，取得 5-(2-苯甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑。LCMS $m/z(\%)=310(\text{M}+\text{H})$ 。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 8.32 (dd, $J=2.8, 9.1$ Hz, 1H), 8.24(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.59(d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.22-7.45(m, 5H), 7.16(d, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.37(d, $J=1.7$ Hz, 1H), 5.25(s, 2H), 1.37(s, 3H)。

B. 5-(2-苯甲氧基-5-硝基-苯基)-4-溴-1-甲基-1H-吡唑：5-(2-苯甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑的初步反應混合以 NBS (0.113 g, 0.63 mmol, 1.1 equiv.) 處理，如範例 1.1 步驟 D 所述類似的方法，得到 5-(2-苯甲氧基-5-硝基-苯基)-4-溴-1-甲基-1H-吡唑。LCMS $m/z(\%)=388(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 100)$, 390($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}, 94$)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 8.36(dd, $J=2.8, 9.2$ Hz, 1H), 8.23(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.25-7.42(m, 5H), 7.19(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.24(s, 2H), 3.73(s, 3H)。

範例 1.38：1-[4-苯甲氧基-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素（化合物 61）

4-苯甲氧基-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺 (0.023 g, 0.09 mmol) 在 CH_2Cl_2 (1 mL) 中與 4-氯苯基異氰酸酯 (0.016 g, 0.10 mmol, 1.1 equiv.) 作用，如範例 1.2 所述相似方法取得化合物 **61** (0.019 g, 0.04 mmol, 42%) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=511(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}, 82)$, 513($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}, 100$), 515($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}, 33$)。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.22(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.66(dd, $J=2.4, 8.9$ Hz, 1H), 7.55(d, $J=8.7$, 2H), 7.50(s, 1H), 7.46(d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.28-7.35(m, 5H), 7.28(d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.22(d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.13(AB quartet, $J=12.0$ Hz, 2H), 3.69(s, 3H)。

範例 1.39：製備 1-[4-苯甲氧基-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素（化合物 62）

4-苯甲氧基-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺 (0.031 g, 0.09 mmol) 在 CH_2Cl_2 (1 mL) 中與 4-氯苯基異氰酸酯 (0.013 g, 11.0 μL , 0.10 mmol, 1.1 equiv.) 作用，如範例 1.2 所述相似方法取得化合物 **61** (0.019 g, 0.04 mmol, 42%) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=511(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}, 82)$, 513($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}, 100$), 515($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}, 33$)。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.22(s, 1H),

8.16(s, 1H), 7.66(dd, $J=2.4, 8.9$ Hz, 1H), 7.55(d, $J=8.7$, 2H), 7.50(s, 1H), 7.46(d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.28-7.35(m, 5H), 7.28(d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.22(d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.13(AB quartet, $J=12.0$ Hz, 2H), 3.69(s, 3H)。

範例 1.40：製備中間產物 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(4-氯-苯甲氧基)-苯胺

把 4-溴-5-[2-(4-氯-苯甲氧基)-5-硝基-苯基]-1-甲基-1H-吡唑（製法如下述）在 EtOH（5 mL）中的反應混合液以 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ （0.378 g, 1.64 mmol, 4.0 equiv.）處理，如範例 1.1 所描述，取得 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(4-氯-苯甲氧基)-苯胺（0.114g, 0.29 mmol, 71% 萃取二次）。LCMS $m/z(\%)=392(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}, 70)$, $394(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}, 100)$, $396(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}, 23)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.54(s, 1H), 7.28(d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.11(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.11(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.90(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.67(dd, $J=2.7, 8.7$ Hz, 1H), 6.63(d, $J=2.7$ Hz, 1H), 4.86(AB quartet, $J=12.1, 20.9$ Hz, 2H), 3.71(s, 3H)。

中間產物 4-溴-5-[2-(4-氯-苯甲氧基)-5-硝基-苯基]-1-甲基-1H-吡唑的備製法如下述：

- A. 5-[2-(4-氯-苯甲氧基)-5-硝基-苯基]-1-甲基-1H-吡唑：2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯酚（0.143 g, 0.65 mmol）溶解於 DMF/THF（0.9 mL/2.5 mL）的拌勻混合液，以 NaH（0.057 g, 1.30 mmol, 2.0 equiv.）還有 4-氯甲基苯基溴（0.332 g, 1.96 mL, 1.70 mmol, 3.0 equiv.），與範例 1.31 步驟 B 的方法類似，取得 5-[2-(4-氯-苯甲氧基)-5-硝基-苯基]-1-甲基-1H-吡唑（0.142 g, 0.41 mmol, 63%）。LCMS $m/z(\%)=344(\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}, 100)$, $346(\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}, 39)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 8.33 (dd, $J=2.8, 9.1$ Hz, 1H), 8.23(d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.58(d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.36(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.21(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.13(d, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.36(d, $J=1.7$ Hz, 1H), 5.20(s, 2H), 3.75(s, 3H)。
- B. 4-溴-5-[2-(4-氯-苯甲氧基)-5-硝基-苯基]-1-甲基-1H-吡唑：5-[2-(4-氯-苯甲氧基)-5-硝基-苯基]-1-甲基-1H-吡唑的初步反應混合以 NBS（0.082 g,

0.45 mmol, 1.05 equiv.) 處理，如範例 1.1 步驟 D 所述類似的方法，得到 4-溴-5-[2-(4-氯-苯甲氧基)-5-硝基-苯基]-1-甲基-1H-吡唑。LCMS $m/z(\%)=422(M+H^{79}Br^{35}Cl, 85)$ ， $424(M+H^{81}Br^{35}Cl, 100)$ ， $426(M+H^{81}Br^{37}Cl, 26)$ 。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.37(dd, $J=2.7, 9.2$ Hz, 1H)，8.22(d, $J=2.7$ Hz, 1H)，7.59(s, 1H)，7.34(d, $J=8.3$ Hz, 2H)，7.21(d, $J=8.3$ Hz, 2H)，7.16(d, $J=9.2$ Hz, 1H)，5.20(AB quartet, $J=12.1, 15.2$, 2H)，3.72(s, 3H)。

範例 1.41：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(4-溴-苯甲氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素（化合物 63）

3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(4-溴-苯甲氧基)-苯胺（0.029 g, 0.08 mmol）在 CH_2Cl_2 （1 mL）中與 4-氯苯基異氰酸酯（0.014 g, 0.09 mmol, 1.2 equiv.）作用，如範例 1.2 所述相似方法取得**化合物 63**（0.027 g, 0.05 mmol, 65%）的白色固體。LCMS $m/z(\%)=545(M+H^{79}Br^{35}Cl^{35}Cl, 65)$ ， $547(M+H^{79}Br^{35}Cl^{37}Cl^{81}Br^{35}Cl^{35}Cl, 100)$ ， $549(M+H^{81}Br^{35}Cl^{37}Cl^{79}Br^{37}Cl^{37}Cl, 45)$ ， $551(M+H^{81}Br^{37}Cl^{37}Cl, 6)$ 。 1H NMR(400 MHz, $acetone-d_6$) δ : 8.22(s, 1H)，8.23(s, 1H)，8.17(s, 1H)，7.66(dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H)，7.56(d, $J=8.9$, 2H)，7.50(s, 1H)，7.46(d, $J=2.7$ Hz, 1H)，7.37(d, $J=8.7$ Hz, 2H)，7.33(d, $J=8.7$ Hz, 2H)，7.28(d, $J=8.9$ Hz, 2H)，7.22(d, $J=9.0$ Hz, 1H)，5.14(AB quartet, $J=12.3, 24.8$ Hz, 2H)，3.69(s, 3H)。

範例 1.42：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(4-溴-苯甲氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素（化合物 64）

3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(4-溴-苯甲氧基)-苯胺（0.032 g, 0.08 mmol）在 CH_2Cl_2 （1 mL）中與 4-氯苯基異氰酸酯（0.014 g, 11.1 μ L, 0.10 mmol, 1.2 equiv.）作用，如範例 1.2 所述相似方法取得**化合物 64**（0.023 g, 0.04 mmol, 54%）的白色固體。LCMS $m/z(\%)=545(M+H^{79}Br^{35}Cl, 65)$ ， $547(M+Cl^{81}Br^{35}Cl, 100)$ ， $549(M+H^{81}Br^{37}Cl, 25)$ 。 1H NMR(400 MHz, $acetone-d_6$) δ : 8.13(s, 2H)，7.66(dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H)，7.51-7.56(m, 3H)，7.50(s, 1H)，7.46(d, $J=2.7$ Hz, 1H)，7.37(d, $J=8.7$ Hz, 2H)，7.33(d, $J=8.7$ Hz, 2H)，7.21(d, $J=9.0$ Hz, 2H)，

7.05-7.75(m, 2H), 5.14(AB quartet, $J=12.3, 24.8$ Hz, 2H), 3.69(s, 3H)。

範例 1.43：製備中間產物 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(4-溴-苯乙氧基)-苯胺

把 4-溴-1-甲基-5-(5-硝基-2-苯乙氧基-苯基)-1H-吡唑 (製法如下述) 在 EtOH 的反應混合液以 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.387 g, 1.68 mmol, 4.0 equiv.) 還原，如範例 1.1 所描述，取得 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-苯乙氧基-苯胺 (0.124g, 0.33 mmol, 80% 萃取二次) 的油狀液。LCMS $m/z(\%)=372(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 94)$, $394(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.54(s, 1H), 7.28(d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.18-7.33(m, 3H), 7.08(d, $J=7.7$ Hz, 2H), 6.85(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.77(d, $J=2.7, 8.7$ Hz, 1H), 6.61(d, $J=2.6$ Hz, 1H), 3.99-4.15(m, 2H), 3.53(s, 3H), 3.10-3.40(broad s, 2H), 2.83-3.00(m, 2H)。

中間產物 4-溴-1-甲基-5-(5-硝基-2-苯乙氧基-苯基)-1H-吡唑的備製法如下述：

- A. 1-甲基-5-(5-硝基-苯乙氧基-苯基)-1H-吡唑：2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯酚 (0.125 g, 0.57 mmol) 溶解於 DMF/THF (0.9 mL/2.0 mL) 的拌勻混合液，以 NaH (0.049 g, 1.14 mmol, 2.0 equiv.) 還有(2-溴乙基)苯 (0.323 g, 0.24 mL, 1.71 mmol, 3.0 equiv.)，與範例 1.31 步驟 B 的方法類似，取得 1-甲基-5-(5-硝基-2-苯乙氧基-苯基)-1H-吡唑 (0.137 g, 0.42 mmol, 74%) 的油狀液。LCMS $m/z(\%)=324(\text{M}+\text{H})$ 。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 8.31(dd, $J=2.8, 9.1$ Hz, 1H), 8.17(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.20-7.36(m, 3H), 7.09(d, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.05(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.26(s, 1H), 4.33(t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.55(s, 3H), 3.05(t, $J=6.6$ Hz, 2H)。
- B. 4-溴-1-甲基-5-(5-硝基-2-苯乙氧基-苯基)-1H-吡唑：1-甲基-5-(5-硝基-苯乙氧基-苯基)-1H-吡唑 (0.137 g, 0.42 mmol) 以 NBS (0.084 g, 0.46 mmol, 1.05 equiv.) 在 DMF (5 mL) 中處理，如範例 1.1 步驟 D 所述類似的方法，得到 4-溴-1-甲基-5-(5-硝基-2-苯乙氧基-苯基)-1H-吡唑。LCMS $m/z(\%)=402(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 100)$, $404(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}, 97)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 8.27(dd, $J=2.8, 9.2$ Hz, 1H), 8.10(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.52(s, 1H),

7.16-7.24(m, 3H), 4.18-4.28(dd, $J=2.8, 9.2$ Hz, 1H), 8.10(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.16-7.24(m, 3H), 4.18-4.28(m, 2H), 3.37(s, 3H), 2.88-3.02(m, 2H)。

範例 1.44：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-4-苯乙氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素（化合物 66）

3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-苯乙氧基-苯胺 (0.028 g, 0.07 mmol) 在 CH_2Cl_2 (1 mL) 中與 4-氯苯基異氰酸酯 (0.014 g, 0.09 mmol, 1.2 equiv.) 作用，如範例 1.10 所述相似方法，取得化合物 66 (0.025 g, 0.05 mmol, 66%) 的固體薄膜。LCMS $m/z(\%)=525(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}, 65)$, $527(\text{M}+\text{Cl}^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}, 100)$, $529(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}, 31)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.34(s, 2H), 8.26(s, 1H), 7.65(dd, $J=2.7, 8.9$ Hz, 1H), 7.56(d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.43(d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.16-7.31(m, 5H), 7.09-7.31(m, 3H), 4.11-4.30(m, 2H), 3.51(s, 3H), 2.86-3.06(m, 2H)。

範例 1.45：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-4-苯乙氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素（化合物 65）

3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-苯乙氧基-苯胺 (0.029 g, 0.08 mmol) 在 CH_2Cl_2 (1 mL) 中與 4-氯苯基異氰酸酯 (0.013 g, 11.9 μL , 0.09 mmol, 1.2 equiv.) 作用，如範例 1.10 所述相似方法，取得化合物 65 (0.030 g, 0.06 mmol, 74%) 的固體薄膜。LCMS $m/z(\%)=509(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 100)$, $511(\text{M}+\text{Cl}^{81}\text{B}, 97)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.22(s, 2H), 7.63(d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.48-7.56(m, 1H), 7.15-7.28(m, 3H), 7.08-7.16(m, 3H), 7.03(t, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.08-4.30(m, 2H), 3.50(s, 3H), 2.86-3.06(m, 2H)。

範例 1.46：製備中間產物 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-二甲胺-乙氧基)-苯胺

把 {2-[2-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-硝基-苯氧基]-乙基}-二甲胺-胺 (0.128 g, 0.35 mmol) 在 EtOH (20 mL) 的反應混合液以 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.387

g, 1.68 mmol, 4.0 equiv.) 還原，如範例 1.1 所描述，取得 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲胺-乙氧基)-苯胺 (0.067g, 0.20 mmol, 56%) 的油狀液。LCMS $m/z(\%)=339(M+H^{79}Br, 78)$, $341(M+H^{81}Br, 100)$ 。 1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 7.68(d, $J=2.5, 8.9$ Hz, 2H), 7.55(s, 1H), 7.45-7.51(m, 2H), 4.62-4.82(m, 2H), 3.76(s, 3H), 3.65-3.76(m, 2H), 2.87(s, 6H)。

中間產物 {2-[2-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯氧基]-乙基}-二甲基-胺的備製法如下述：

A. 二甲基-{2-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯氧基]-乙基}-胺：2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯酚 (0.344 g, 1.57 mmol) 溶解於 DMF/THF (2 mL/10 mL) 的拌勻混合液，以 NaH (0.252 g, 6.29 mmol, 4.0 equiv.) 還有鹽酸 2-(二甲基胺)乙基氯 (0.458 g, 3.14 mmol, 2.0 equiv.)，與範例 1.31 步驟 B 的方法類似，取得二甲基-{2-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯氧基]-乙基}-胺 (0.280 g, 0.96 mmol, 62%) 的黃色固體。LCMS $m/z(\%)=291(M+H)$ 。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.31(dd, $J=2.8, 9.1$ Hz, 1H), 8.18(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.52(d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.08(d, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.30(d, $J=1.9$ Hz, 1H), 4.20(t, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.76(s, 1H), 2.69(t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.2(s, 6H)。

B. {2-[2-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯氧基]-乙基}-二甲基-胺：二甲基-{2-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯氧基]-乙基}-胺 (0.239 g, 0.82 mmol) 在 CH_2Cl_2 (10 mL) 中，於 0°C 逐滴加入溶於 CH_2Cl_2 (3.5 mL) 的 Br_2 (47 μ L, 0.145 g, 0.91 mmol, 1.1 equiv.)，混合液維持溫度攪拌 3 小時。再加入 Br_2 (40 μ L) 再攪拌 2 小時好讓剩餘的起始原料都能溶解。以飽和的 $Na_2S_2O_3$ 中止反應，並以 $NaHCO_3$ 沖洗，所得液相以 EtOAc 萃取。整個的有機物混合物以鹽鹵沖洗，用飽和的 $MgSO_4$ 過濾並蒸乾之。原初反應混合以 HPLC 純化，得到 {2-[2-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯氧基]-乙基}-二甲基-胺 (0.128 g, 0.35 mmol, 42%)。LCMS $m/z(\%)=369(M+H^{79}Br, 100)$, $371(M+H^{81}Br, 97)$ 。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.45(dd, $J=2.6, 9.2$ Hz, 1H), 8.21(d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.19(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.34-4.56(m, 3H), 3.60(s, 3H), 3.23-3.50(m, 2H),

2.59(s, 6H)。

範例 1.47：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲胺-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素 (化合物 69)

3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲胺-乙氧基)-苯胺 (0.033 g, 0.10 mmol) 在 CH_2Cl_2 (2.0 mL) 中加入 4-氯苯基異氰酸酯 (0.017 g, 0.11 mmol, 1.1 equiv.)。待反應完成後以 HPLC 純化。將純物部分收集起來其 CH_3CN 以真空蒸乾法除去。餘下成分以 EtOAc 稀釋並用飽和的 NaHCO_3 中和，EtOAc 相經鹽鹵沖洗，以 MgSO_4 乾燥，過濾並蒸乾。取得產物含有 85% 的化合物 69。LCMS $m/z(\%)=492(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}, 78)$, $494(\text{M}+\text{Cl}^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}, 100)$, $496(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}, 28)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.27(s, 1H), 7.66(dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.56(d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 7.43(d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.29(d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.14(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.98-4.20(m, 2H), 3.73(m, 1H), 2.48-2.68(m, 2H), 2.16(s, 6H)。

範例 1.48：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(2-二甲胺-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素 (化合物 70)

3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲胺-乙氧基)-苯胺 (0.034 g, 0.10 mmol) 在 CH_2Cl_2 (2.0 mL) 中加入 4-氯苯基異氰酸酯 (0.015 g, 12.5 μL , 0.11 mmol, 1.1 equiv.)。以類似範例 1.47 的方法，取得化合物 70 (0.020 g, 0.04 mmol, 42%)。LCMS $m/z(\%)=476(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 100)$, $478(\text{M}+\text{Cl}^{81}\text{Br}, 87)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.17(s, 2H), 7.66(dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.50-7.58(m, 2H), 7.48(s, 1H), 7.43(d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.13(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.04(t, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.98-4.20(m, 2H), 3.73(m, 3H), 2.49-2.66 (m, 2H), 2.16(s, 6H)。

範例 1.49：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-羥-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素 (化合物 58)

化合物 1 (如範例 1.16) (0.033 g, 0.10 mmol) 溶於 CH_2Cl_2 (1.170 g, 2.68

mmol) 中，於 0°C 緩緩加入去水 AlCl_3 (1.432 g, 10.74 mmol, 4.0 equiv.) 逆流攪拌隔夜再用飽和的 NaHCO_3 終止反應。混合液以 EtOAc 萃取，結合的有機物再用水與鹵水沖洗，以 MgSO_4 乾燥，過濾並蒸乾。先以 SiO_2 管柱色相層析法純化 (Eluent, EtOAc/Hexane = 1/3 then 1/1) 其主要部分包含有化合物 **58** 再經 HPLC 純化。此純化部分用飽和的 NaHCO_3 中和，以 EtOAc 萃取，無水 MgSO_4 乾燥，過濾後將溶劑以真空蒸乾法除去而得化合物 **58** 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=421(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}, 78)$, $423(\text{M}+\text{Cl}^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}, 100)$, $425(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}, 21)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.87(s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.44(d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.38-7.43(m, 1H), 7.35(s, 1H), 7.26(d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.15(d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.87(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.62(s, 3H)。

範例 1.50：製備中間產物 4-甲基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺

5-(2-甲氧基-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑 (2.11 g, 9.06 mmol) 以溶於 EtOH (50 mL) 的 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (8.341 g, 36.22 mmol, 4.0 equiv.) 處理，如範例 1.1 類似方法，取得 4-甲基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺 (1.592 g, 7.83 mmol, 87%) 油狀液。LCMS $m/z(\%)=204(\text{M}+\text{H})$ 。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.51(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.83(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.67(dd, $J=2.8, 8.7$ Hz, 1H), 6.62(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.22(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 3.73(s, 3H), 3.24-3.55(broad s, 2H)。

範例 1.51：製備 1-(4-氯-苯基)-3-[4-甲氧基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-尿素 (化合物 75)

4-甲基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺 (0.291 g, 1.43 mmol) 在 CH_2Cl_2 (5 mL) 中加入 4-氯苯基異氰酸酯 (0.247 g, 1.57 mmol, 1.1 equiv.)，以類似範例 1.2 的方法，取得化合物 **75** (0.415 g, 1.16 mmol, 81%) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=357(\text{M}+\text{H})$ 。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.21(s, 2H), 8.07(s, 1H), 7.58(dd, $J=2.8, 8.9$ Hz, 1H), 7.56(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.44(d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.39(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.28(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.08(d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.20(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 3.68(s, 3H)。

範例 1.52：製備中間產物 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺

4-氯-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑 (2.27 g, 8.5 mmol) 溶於純 EtOH (150 mL) 加熱到 75°C。以去水 SnCl₂ (9.6 g, 42.5 mmol) 處理並置於 75°C 攪拌。3 小時後以 TLC 與 LCMS 可知反應已完成。以減壓法除去溶劑。把所得餘物溶於 EtOAc (100 mL)，加入 1 N NaOH，中和反應液使其 pH 值約為 6 或 7。此混合液用矽藻土過濾，有機材料被分離，液相層則以 EtOAc 萃取 (2x50 mL)，將全部有機層合起來，經去水 MgSO₄ 乾燥，過濾並以減壓法除去溶劑。餘物以 SiO₂ 管柱色相層析法純化 (Biotage, SiO₂, Hexane/EtOAc gradient elution) 取得 1.73 g (86%) 的 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺的淡棕色固體：LCMS m/z(%)=240(M+H⁷⁹Br, 37), 238(M+H³⁵Cl, 100)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ: 7.48(s, 1H), 6.87(d, J=8 Hz, 1H), 6.81(dd, J₁=8, J₂=4.1, 1H), 6.63(d, J=4 Hz, 1H), 3.72(s, 3H), 3.70(s, 3H)。

所需中間產物 4-氯-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑，備製如下：

5-(2-甲基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑 (2.37 g, 10.17 mmol) 溶於 DMF (100 mL)。然後將此溶液加熱至 80°C。N-氯代丁二醯亞胺 (1.49 g, 11.1 mmol) 在 80°C 與氫氧之下加入。持續攪拌 2 小時後，以 TLC 和 LCMS 檢查反應程度，仍未完成。另加入 NCS (0.5 g) 讓產物由溶液中析出。待沉澱完成，把整個燒瓶置於冰水浴中 10 分鐘降溫。再用真空過濾法濾出固體並用水沖洗，得到 2.4g (89%) 的 4-氯-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑。此產物不經純化直接進入下一步驟。LCMS m/z(%)=267(M+H, 100)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ: 8.41(dd, J₁=8, J₂=4, 1H), 8.22(d, J=4 Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.14(d, J=12 Hz, 1H), 3.97(s, 3H), 3.72(s, 3H)。

範例 1.53：製備 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素 (化合物 28)

3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (20 mg, 0.08 mmol) 溶於

無水 CH_2Cl_2 (150 mL) 中，加入 4-氟苯基異氰酸酯 (0.247 g, 1.57 mmol, 1.1 equiv.)，即刻沉澱出白色固體狀化合物 **28**。反應在室溫下攪拌 3 小時，再把裝有固體產物的燒瓶置於冰水浴中 20 分鐘冷卻，再用真空過濾法濾出固體並用 CH_2Cl_2 沖洗，得到 17.7 mg (26%) 的化合物 **28**。LCMS

$m/z(\%)=377(\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl})$, $375(\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl})$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.95(s, 1H), 8.93(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.81(dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=4$ Hz, 1H), 7.71(d, $J_1=8$ Hz, $J_2=4$ Hz, 2H), 7.62(d, $J=2$ Hz, 1H), 7.14(d, $J=12$ Hz, 1H), 7.38(d, $J=12$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.86(s, 3H)。

範例 1.54：製備 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氯-苯基)-尿素 (化合物 36)

3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺與 4-氟苯基異氰酸酯作用，如範例 1.53 所述類似方法，得到 0.5 mg (1%) 的化合物 **36**。LCMS $m/z(\%)=377(\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}, 40)$, $375(\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.23(s, 1H), 7.45(dt, $J_1=12$ Hz, $J_2=4$ Hz, $J_3=2$ Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.17(d, $J=24$ Hz, 1H), 7.15(dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=2$ Hz, 1H), 7.03(dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=4$ Hz, 1H), 6.77(d, $J=2$ Hz, 1H), 6.63(td, $J_1=8$ Hz, $J_2=4$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.86(s, 3H)。

範例 1.55：製備 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氯-苯基)-尿素 (化合物 29)

3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺與 2,4-二氯苯基異氰酸酯作用，如範例 1.53 所述類似方法，得到 26.7 mg (36%) 的化合物 **29**。LCMS $m/z(\%)=395(\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}, 35)$, $393(\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.00(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.03(m, $J_1=12$ Hz, $J_2=4$ Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.50(dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=4$ Hz, 1H), 7.34(d, $J=4$ Hz, 1H), 7.28(m, $J_1=12$ Hz, $J_2=4$ Hz, 1H), 7.12(d, $J=8$ Hz, 1H), 7.01(m, $J_1=8$ Hz, $J_2=2$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.56(s, 3H)。

範例 1.56：製備 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-甲氧基-苯基)-尿素（化合物 30）

3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺與 3-甲氧基苯基異氰酸酯作用，如範例 1.53 所述類似方法，得到 7.5 mg (27%) 的化合物 30（註：化合物 30 並不會沉澱出來。因此是以減壓法把 CH_2Cl_2 除去，餘下物質再用 5 mL 的 DMSO 溶解，並以預析式 HPLC 純化）。LCMS $m/z(\%)=389(\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}, 39), 387(\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 7.99(s, 1H), 7.49(dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=2$ Hz, 1H), 7.29(d, $J=8$ Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 7.12(t, $J=2$ Hz, 1H), 6.95(d, $J=2$ Hz, 1H), 6.93(d, $J=4$ Hz, 1H), 6.81(dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=4$ Hz, 1H), 6.37(dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=4$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.57(s, 3H), 3.47(s, 3H)。

範例 1.57：製備 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-三氟甲氧基-苯基)-尿素（化合物 34）

3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺與 2-三氟苯基異氰酸酯作用，如範例 1.53 所述類似方法，得到 1.5 mg (3%) 的化合物 34。LCMS $m/z(\%)=440(\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}, 35), 438(\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}, 14)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.19(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.43(d, $J=4$ Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 7.04(t, $J=12$ Hz, 2H), 6.91(dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=2$ Hz, 1H), 6.75(d, $J=4$ Hz, 1H), 6.72(d, $J=4$ Hz, 1H), 6.66(d, $J=2$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.45(s, 3H)。

範例 1.58：製備 1-(3-乙醯-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素（化合物 35）

3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺與 3-乙醯苯基異氰酸酯作用，如範例 1.53 所述類似方法，得到 3.7 mg (6%) 的化合物 35（註：化合物 35 並不會沉澱出來。因此是以減壓法把 CH_2Cl_2 除去，餘下物質再用 5 mL 的 DMSO 溶解，並以預析式 HPLC 純化）。LCMS $m/z(\%)=401(\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}, 27), 399(\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.91(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.84(d, $J=8$ Hz, 1H), 7.55(dd, $J_1=12$ Hz, $J_2=3$ Hz, 1H), 7.62(d, $J=8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=4$ Hz 1H), 7.49(s, 1H), 7.43(t, $J=8$ Hz, 1H), 7.16(d, $J=8$

Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.42(s, 3H)。

範例 1.59：製備 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素 (化合物 26)

3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺與 4-氯苯基異氰酸酯作用，如範例 1.53 所述類似方法，得到 12 mg (30%) 的化合物 26。LCMS $m/z(\%)=393(M+H^{37}Cl, 60)$, $391(M+H^{35}Cl, 100)$ 。 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.80(s, 1H), 8.71(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.57(dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=4$ Hz, 1H), 7.49(dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=2$ Hz, 2H), 7.39(d, $J=4$ Hz, 1H), 7.33(dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=2$ Hz, 2H), 7.17(d, $J=8$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.62(s, 3H)。

範例 1.60：製備 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-異丙基-苯基)-尿素 (化合物 76)

3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺與 4-異丙基苯基異氰酸酯作用，如範例 1.53 所述類似方法，得到 1.3 mg (2%) 的化合物 76 (註：化合物 76 並不會沉澱出來。因此是以減壓法把 CH_2Cl_2 除去，餘下物質再用 5 mL 的 DMSO 溶解，並以預析式 HPLC 純化)。LCMS $m/z(\%)=401(M+H^{37}Cl, 31)$, $399(M+H^{35}Cl, 100)$ 。 1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.63(s, 1H), 8.52(s, 1H), 7.59(dd, $J_1=12$ Hz, $J_2=2$ Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 7.17(dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=2$ Hz, 2H), 7.00(dd, $J=12$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.54(s, 3H)。

範例 1.61：製備 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氯-苯基)-尿素 (化合物 77)

3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺與 2,4-二氯苯基異氰酸酯作用，如範例 1.53 所述類似方法，得到 16.4 mg (24%) 的化合物 77。(註：化合物 77 並不會沉澱出來。因此是以減壓法把 CH_2Cl_2 除去，餘下物質再用 5 mL 的 DMSO 溶解，並以預析式 HPLC 純化)LCMS $m/z(\%)=427(M+H^{37}Cl, 72)$, $425(M+H^{35}Cl, 100)$ 。 1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.85(s, 1H), 8.26(m, $J_1=12$ Hz, $J_2=4$ Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.59(dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=4$ Hz, 1H), 7.38(d,

$J=4$ Hz, 1H), 7.36(s, 1H), 7.24(dd, $J_1=12$ Hz, $J_2=4$ Hz, 1H), 7.05(d, $J=8$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.56(s, 3H)。

範例 1.62：製備製備 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-萘基-尿素（化合物 78）

3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺與 1-萘基異氰酸酯作用，如範例 1.53 所述類似方法，得到 21.1 mg (60%) 的化合物 78。LCMS $m/z(\%)=409(M+H^{37}Cl, 38)$, $407(M+H^{35}Cl, 100)$ 。 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.02(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.10(d, $J=8$ Hz, 1H), 7.96(d, $J=8$ Hz, 1H), 7.91(d, $J=8$ Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.59(t, $J=4$ Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.56(t, $J=2$ Hz, 1H), 7.54(dd, $J_1=4$ Hz, $J_2=2$ Hz, 1H), 7.45(d, $J=8$ Hz, 2H), 7.41(d, $J=4$ Hz, 1H), 7.16(d, $J=8$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.60(s, 3H)。

範例 1.63：製備 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-2-三氟甲基-苯基)-尿素（化合物 79）

3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺與 4-氯-2-三氟甲基苯基異氰酸酯作用，如範例 1.53 所述類似方法，得到 4.4 mg (8%) 的化合物 79。（註：化合物 79 並不會沉澱出來。因此是以減壓法把 CH_2Cl_2 除去，餘下物質再用 5 mL 的 DMSO 溶解，並以預析式 HPLC 純化）LCMS $m/z(\%)=461(M+H^{37}Cl, 60)$, $425(M+H^{35}Cl, 100)$ 。 1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.99(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.16(m, $J_1=8$ Hz, $J_2=2$ Hz, 1H), 8.01(dd, $J=8$ Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.64(d, $J=4$ Hz, 1H), 7.45(d, $J=4$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.12(d, $J=8$ Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.63(s, 3H)。

範例 1.64：製備 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-尿素（化合物 80）

3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺與 4-三氟甲基苯基異氰酸酯作用，如範例 1.53 所述類似方法，得到 8 mg (15%) 的化合物 80。（註：化合物 80 並不會沉澱出來。因此是以減壓法把 CH_2Cl_2 除去，餘下物質再用

5 mL 的 DMSO 溶解，並以預析式 HPLC 純化) LCMS $m/z(\%)=427(M+H^{37}Cl, 22)$ ， $425(M+H^{35}Cl, 100)$ 。 1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.48(s, 1H)，8.24(s, 1H)，7.56(d, $J=8$ Hz, 1H)，7.50(dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=2$ Hz, 1H)，7.40(d, $J=8$ Hz, 1H)，7.28(d, $J=4$ Hz, 1H)，7.27(s, 1H)，6.96(d, $J=12$ Hz, 1H)，3.62(s, 3H)，3.46(s, 3H)。

範例 1.65：製備 1-(4-溴-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2-氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素（化合物 81）

3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺與 4 溴苯基異氰酸酯作用，如範例 1.53 所述類似方法，得到 2.3 mg (6%) 的化合物 80。(註：化合物 80 並不會沉澱出來。因此是以減壓法把 CH_2Cl_2 除去，餘下物質再用 5 mL 的 DMSO 溶解，並以預析式 HPLC 純化) LCMS $m/z(\%)=437(M+H^{37}Cl, 22)$ ， $435(M+H^{35}Cl, 82)$ 。 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.97(d, $J=2$ Hz, 1H)，8.80(s, 1H)，8.70(s, 1H)，7.61(s, 1H)，7.53(dd, $J_1=12$ Hz, $J_2=8$ Hz, 1H)，7.44(t, $J=4$ Hz, 2H)，7.35(d, $J=4$ Hz, 1H)，7.13(d, $J=8$ Hz, 1H)，3.74(s, 3H)，3.58(s, 3H)。

範例 1.66：製備 1-(3,5-間-三氟甲基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2-氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素（化合物 82）

3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺與 3,5-間(三氟甲基)苯基異氰酸酯作用，如範例 1.53 所述類似方法，得到 21.5 mg (32%) 的化合物 82。LCMS $m/z(\%)=495(M+H^{37}Cl, 41)$ ， $493(M+H^{35}Cl, 100)$ 。 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.58(s, 1H)，9.18(s, 1H)，8.31(s, 2H)，7.80(s, 1H)，7.79(s, 1H)，7.79(dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=4$ Hz, 1H)，7.59(d, $J=2$ Hz, 1H)，7.36(d, $J=8$ Hz, 1H)，3.96(s, 3H)，3.80(s, 3H)。

範例 1.67：製備中間產物 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺

3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺的製備可用兩種環原方法如下所述：

還原法 A：將 4-氟-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑 (205 mg, 0.817 mmol) 溶於 EtOH (25 mL) 並以 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (626.3 mg, 2.45 mmol) 處理，置於 50°C 12 小時。讓反應降至室溫並加入 10% 的 NaOH (100 ml)。加入 EtOAc (50 mL) 讓有機物區分出來。水層再用 EtOAc (2×50 mL) 萃取並與有機層合起來，以 NaSO_4 乾燥，過濾，並以減壓法除去溶劑。剩餘物以 DMSO (5 mL) 溶解，並用 HPLC 預析法純化，得到 85 mg (47%) 的 3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺之淺棕色油狀液。LCMS $m/z(\%)=222(\text{M}+\text{H}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3-d_6) δ : 7.38(d, $J_{\text{H,F}}=4.8$ Hz, 1H), 6.86(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.79(dd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=2.8$ Hz, 1H), 6.64(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 3.75(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.21(s, 2H)。 ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ : -175.50(d, $J_{\text{H,F}}=5.3$ Hz, 1F)。

還原法 B：將 4-氟-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑 (109 mg, 0.434 mmol) 溶於 EtOH (10 mL) 並以 Pd-C (10 wt.%, Degussa) 處理，並讓一內含 H_2 的汽泡通過上述混合液。反應混合物經過硅藻土過濾，溶劑以減壓法除去，得到 93 mg (97%) 的 3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺之淺棕色油狀液。LCMS $m/z(\%)=222(\text{M}+\text{H}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3-d_6) δ : 7.38(d, $J_{\text{H,F}}=4.4$ Hz, 1H), 6.86(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.78(dd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=2.8$ Hz, 1H), 6.63(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 3.74(s, 3H), 3.68(s, 3H), 3.53(s, 2H)。 ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ : -175.50(d, $J_{\text{H,F}}=5.3$ Hz, 1F)。

還原法 A 與 B 當中所用到的中間產物 4-氟-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑以下述方法備製：

5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H 吡唑 (300.0 mg, 1.29 mmol) 溶於 ACN (15 ml) 置入一聚丙烯 20 mL 閃爍計數瓶。在此溶液中加入 Selectfluor (913.9 mg, 2.58 mmol)，混合液以氫除氣並加熱到 80°C 六小時。減壓除去溶劑，餘物又溶於 50 mL 的 EtOAc 與 30 mL 的 3N HCl。有機層分離出來而水層又以 EtOAc (2×50ml) 萃取。將有機層合併，以 NaSO_4 乾燥，過濾，並以減壓法除去溶劑。剩餘物以快速色層分析法 (Biotage SiO_2 , Hexanes .01%TEA/EtOAc gradient elution) 得到 108 mg (33%) 的 4-氟-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑之白色固體。LCMS $m/z(\%)=252(\text{M}+\text{H},$

100)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 8.39(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 7.44(d, $J_{\text{H,F}}=4.4$ Hz, 1H), 7.12(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.98(s, 3H), 3.77(s, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ : -175.50(d, $J_{\text{H,F}}=5.3$ Hz, 1F)。

範例 1.68：製備 1-[3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素（化合物 27）

3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (49 mg, 0.27 mmol) 溶於 3 mL CH_2Cl_2 ，以 4-氟苯基異氰酸酯 (40 mg, 0.27 mmol) 作用，室溫下攪拌隔夜。溶劑以減壓法除去，再溶於 DMSO (5 ml)，並以 HPLC 預析法得到化合物 27，41 mg，32%。LCMS $m/z(\%)=377(\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}, 41)$ ， $375(\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{acetone-}d_6$) δ : 8.77(s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.66(ddd, $J_1=9.0$ Hz, $J_2=9.0$ Hz, 1H), 7.60(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.54(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.38(d, $J_{\text{H,F}}=4.4$ Hz, 1H), 7.27(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.12(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.65(s, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, $\text{acetone-}d_6$) δ : -177.39(d, $J_{\text{H,F}}=5.3$ Hz, 1F)。

範例 1.69：製備 1-[3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素（化合物 31）

3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (45 mg, 0.20 mmol) 溶於 3 mL 的 CH_2Cl_2 ，以 4-氟苯基異氰酸酯 (28 μL , 0.24 mmol) 作用，室溫下攪拌隔夜。所要的化合物會由溶劑中析出，過濾並以 CH_2Cl_2 沖洗得到化合物 31，56 mg，77%。LCMS $m/z(\%)=359(\text{M}+\text{H}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{acetone-}d_6$) δ : 8.12(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.63(ddd, $J_1=9.0$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 1H), 7.54(m, 2H), 7.48(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.38(d, $J_{\text{H,F}}=4.8$ Hz, 1H), 7.13(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.05(dd, $J_1=9.0$ Hz, $J_2=9.0$ Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.65(s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{acetone-}d_6$) δ : -123.08(m, 1F), -177.41(d, $J_{\text{H,F}}=5.3$ Hz, 1F)。

範例 1.70：製備 1-(3,4-二氟-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素（化合物 32）

3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺與 3,4-二氟苯基異氰酸酯

作用，如範例 1.69 所述之類似方法，得到 27 mg (63%) 的化合物 32。LCMS $m/z(\%)=377(M+H, 100)$ 。 1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.28(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.74(ddd, $J_1=13.5$ Hz, $J_2=7.3$ Hz, $J_3=2.5$ Hz, 1H), 7.63(ddd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=2.8$ Hz, 1H), 7.47(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.38(d, $J_{H,F}=4.4$ Hz, 1H), 7.16(m, 3H), 3.84(s, 3H), 3.65(s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, acetone- d_6) δ : -138.89(m, 1F), -143.38(m, 1F), -177.40(d, $J_{H,F}=5.3$ Hz, 1F)。

範例 1.71：製備 1-[3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氟-苯基)-尿素（化合物 33）

3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺與 3-二氟苯基異氰酸酯作用，如範例 1.68 所述之類似方法，得到 15 mg (55%) 的化合物 33。LCMS $m/z(\%)=359(M+H, 100)$ 。 1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.38(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.64(dd, $J_1=9.0$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 1H), 7.59(d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.48(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.39(d, $J_{H,F}=4.8$ Hz, 1H), 7.27(dd, $J_1=14.8$ Hz, $J_2=8.0$ Hz, 1H), 7.15(d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.12(s, 1H), 6.72(dd, $J_1=9.6$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.65(s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, acetone- d_6) δ : -114.00(m, 1F), -177.35(d, $J_{H,F}=3.8$ Hz, 1F)。

範例 1.72：製備 1-(2,4-二氟-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素（化合物 37）

3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺與 2,4-二氟苯基異氰酸酯作用，如範例 1.68 所述之類似方法，得到 21 mg (58%) 的化合物 37。LCMS $m/z(\%)=377(M+H, 100)$ 。 1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.50(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.64(dd, $J_1=9.0$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 1H), 7.51(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.38(d, $J_{H,F}=4.8$ Hz, 1H), 7.14(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.06(ddd, $J_1=11.4$ Hz, $J_2=8.6$ Hz, $J_3=2.8$ Hz, 1H), 6.99(dd, $J_1=9.6$ Hz, $J_2=9.6$ Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.65(s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, acetone- d_6) δ : -119.93(m, 1F), -127.63(m, 1F), -177.41(d, $J_{H,F}=5.3$ Hz, 1F)。

範例 1.73：製備 1-(3-氯-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素（化合物 83）

3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺與 3-氯苯基異氰酸酯作用，如範例 1.68 所述之類似方法。另需以快速色層分析法純化（SiO₂，Hexanes/EtOAc gradient elution）得到 10 mg（27%）的**化合物 33**。LCMS $m/z(\%)=377(M+H^{37}Cl, 25)$ ， $375(M+H^{35}Cl, 100)$ 。¹H NMR(400 MHz, acetone-*d*₆) δ : 8.38(s, 1H)，8.28(s, 1H)，8.16(s, 1H)，7.80(s, 1H)，7.64(dd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=2.8$ Hz, 1H)，7.48(d, $J=2.8$ Hz, 1H)，7.38(d, $J_{H,F}=4.8$ Hz, 1H)，7.34(dd, $J_1=9.2$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H)，7.26(dd, $J_1=8.2$ Hz, $J_2=8.2$ Hz, 1H)，7.13(d, $J=8.8$ Hz, 1H)，7.00(dd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H)，3.83(s, 3H)，3.65(s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, acetone-*d*₆) δ : -177.35(d, $J_{H,F}=4.1$ Hz, 1F)。

範例 1.74：製備 1-(4-溴-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素（化合物 85）

3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺與 4-氯苯基異氰酸酯作用，如範例 1.68 所述之類似方法，得到 27 mg（60%）的**化合物 85**。LCMS $m/z(\%)=421(M+H^{81}Br, 100)$ ， $419(M+H^{79}Br, 100)$ 。¹H NMR(400 MHz, acetone-*d*₆) δ : 8.24(s, 1H)，8.13(s, 1H)，7.63(dd, $J_1=9.0$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 1H)，7.51(d, $J=8.8$ Hz, 2H)，7.48(d, $J=2.8$ Hz, 1H)，7.42(d, $J=8.8$ Hz, 2H)，7.38(d, $J_{H,F}=4.4$ Hz, 1H)，7.13(d, $J=9.2$ Hz, 1H)，3.83(s, 3H)，3.65(s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, acetone-*d*₆) δ : -177.39(d, $J_{H,F}=5.3$ Hz, 1F)。

範例 1.75：製備 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-硫脲（化合物 86）

3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺與 4-三氟甲基苯基硫代異氰酸酯作用，如範例 1.69 所述之類似方法。另需以快速色層分析法純化（Biotage SiO₂，Hexanes/EtOAc gradient elution）得到 38 mg（68%）的**化合物 86**。LCMS $m/z(\%)=425(M+H, 100)$ 。¹H NMR(400 MHz, acetone-*d*₆) δ : 9.32(d, $J=20.0$ Hz, 2H)，7.83(d, $J=8.4$ Hz, 2H)，7.67(d, $J=8.8$ Hz, 2H)，7.61(dd,

$J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 7.45(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.38(d, $J_{H,F} = 4.8$ Hz, 1H), 7.20(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.67(s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, acetone- d_6) δ : -63.10(s, 3F), -176.49(d, $J_{H,F} = 4.1$ Hz, 1F)。

範例 1.76：製備 1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素（化合物 84）

3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯胺與 4-氯-3-三氟甲基苯基異氰酸酯作用，如範例 1.68 所述之類似方法，得到 15 mg (29%) 的化合物 84。LCMS $m/z(\%) = 445(\text{M} + \text{H}^{37}\text{Cl}, 34)$, 419($\text{M} + \text{H}^{35}\text{Cl}, 100$)。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.69(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.15(d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 7.74(dd, $J_1 = 8.6$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.65(dd, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 7.53(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.49(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.38(d, $J_{H,F} = 4.4$ Hz, 1H), 7.14(d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.65(s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, acetone- d_6) δ : -63.75(s, 3F), -177.40(d, $J_{H,F} = 5.3$ Hz, 1F)。

範例 1.77：製備 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-尿素（化合物 87）

3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯胺與 4-甲氧基苯基異氰酸酯作用，如範例 1.68 所述之類似方法。此外餘留物再經 CH_2Cl_2 沖洗，得到 18 mg (29%) 的化合物 84。LCMS $m/z(\%) = 371(\text{M} + \text{H}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.06(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.63(dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 7.49(d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.49(d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.42(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.37(d, $J_{H,F} = 4.4$ Hz, 1H), 7.11(d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.85(d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 3.65(s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, acetone- d_6) δ : -177.41(d, $J_{H,F} = 4.1$ Hz, 1F)。

範例 1.78：製備 1-(3-乙醯基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素（化合物 88）

3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯胺與 3-乙醯苯基異氰酸酯作

用，如範例 1.68 所述之類似方法。另需以快速色層分析法純化（SiO₂，Hexanes/EtOAc gradient elution）得到 36 mg（53%）的化合物 **88**。LCMS $m/z(\%)=383(M+H, 100)$ 。¹H NMR(400 MHz, acetone-*d*₆) δ : 8.31(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.79(dd, $J_1=9.0$ Hz, $J_2=2.2$ Hz, 1H), 7.63(d, $J_1=15.5$ Hz, $J_2=8.3$ Hz, $J_3=2.7$ Hz, 1H), 7.50(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.41(m, 3H), 7.14(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.65(s, 3H), 2.56(s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, acetone-*d*₆) δ : -177.39(d, $J_{H,F}=4.1$ Hz, 1F)。

範例 1.79：製備 1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-尿素（化合物 89）

3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺與 4-三氟甲基苯基異氰酸酯作用，如範例 1.69 所述之類似方法，得到 24 mg（49%）的化合物 **86**。LCMS $m/z(\%)=409(M+H, 100)$ 。¹H NMR(400 MHz, acetone-*d*₆) δ : 8.56(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.75(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.65(dd, $J_1=9.0$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 1H), 7.60(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.50(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.38(d, $J_{H,F}=4.4$ Hz, 1H), 7.14(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.65(s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, acetone-*d*₆) δ : -62.80(s, 3F), -177.39(d, $J_{H,F}=4.1$ Hz, 1F)。

範例 1.80：製備 1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-尿素（化合物 90）

3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺與 3-三氟甲基苯基異氰酸酯作用，如範例 1.69 所述之類似方法，得到 37 mg（48%）的化合物 **90**。LCMS $m/z(\%)=409(M+H, 100)$ 。¹H NMR(400 MHz, acetone-*d*₆) δ : 8.56(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.67(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.49(m, 2H), 7.38(d, $J_{H,F}=4.8$ Hz, 1H), 7.30(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.14(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.65(s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, acetone-*d*₆) δ : -63.85(s, 3F), -177.42(d, $J_{H,F}=4.1$ Hz, 1F)。

範例 1.81：製備中間產物 3-(4-溴-2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺

4-溴-1-異丙基-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1H-吡唑 (0.50 g, 1.47 mmol) 的乙醇 (5.0 mL) 溶液中，加入 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.3 g, 5.88 mmol) 並加熱到 55°C 隔夜。乙醇蒸散後的殘留物以乙酸乙酯 (50 mL) 溶出並用 10% 的 NaOH (10 mL) 洗滌。有機層置於 MgSO_4 上乾燥，蒸乾後得到淡黃色固體。粗產物以 Biotage 矽膠色層分析法純化 (hexane/EtOAc, 3/1) 取得 3-(4-溴-2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.38 g, 85%) 的淺黃色固體。LCMS $m/z(\%)=311 \text{ M}+\text{H}^+$, (^{79}Br , 100), (^{81}Br , 96.5)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.47(s, 1H), 7.68(d, $J=8.08$ Hz, 1H), 6.72(dd, $J_1=8.01$ Hz, $J_2=2.78$ Hz, 1H), 6.54(d, $J=2.78$ Hz, 1H), 4.14(m, 1H), 3.63(s, 3H), 1.4(d, $J=6.57$ Hz, 3H), 1.23(d, $J=6.57$ Hz, 3H)。

中間產物 4-溴-1-異丙基-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1H-吡唑的製備如下所述：

- A. 1-異丙基-1H-吡唑：吡唑 (50.0 g, 735.3 mmol) 溶於氫氧化鈉的水溶液 (123.5 g NaOH/200 mL H_2O) 中，加入異丙基溴 (180.0 g, 1470.1 mmol)，整個混合液加熱迴流 6 至 7 日。將反應混合物冷卻並以乙酸乙酯 (3×300ml) 萃取。有機層全部合起來置於 MgSO_4 上乾燥得到淡黃色油質液體，用連續蒸餾球 (Kugelrohr) 於 140°C 與 40 陶爾 (Torr)，採真空蒸散法除去揮發溶劑得到 1-異丙基-1H-吡唑無色油液 (43 g, 53%)。LCMS $m/z(\%)=111 \text{ M}+\text{H}^+$, (100)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.72(d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.41(t, 1H), 6.21(t, 1H), 4.5(q, 1H), 1.41-1.37(d, $J=11.1$ Hz, 1H)。
- B. 2-異丙基-2H-吡唑-3-溴酸：n-BuLi (17.46 g, 110 mL, 273 mM, in hexanes) 於 -78°C 之下於 30 分鐘內加入 1-異丙基-1H-吡唑的 THF 溶液中 (25.0 g, 227 mmol)。反應混合物置於 -78°C 之下攪拌 2 小時。將冷卻過的三異丙氧基硼酸 (170.0, 909 mmol) 以套管在 45 分鐘內緩慢加入。讓反應混合物回復室溫並攪拌隔夜。用 HCl (1M, 170 mL) 調整酸鹼度至 pH 6-7。讓溶劑蒸乾並把殘留物研磨後用 1:1 的乙酸乙酯：二氯甲烷洗滌，懸浮物過濾出來再以真空蒸散法除去溶劑，取得 2-異丙基-2H-吡唑-3-溴酸 (20.0 g, 58%) 無色固體。LCMS $m/z(\%)=154 \text{ M}+\text{H}^+$, (100)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.14(s, 2H), 7.2(s, 1H), 6.5(s, 1H), 5.05(m, 1H), 1.2 (d, J = 9.0 Hz, 6H)。

C. 1-異丙基-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1H-吡唑：三氟-甲烷磺酸 2-甲氧基-5-硝基-苯酯 (4.1 g, 13.6 mmol；製法請見範例 1.1 步驟 B)，2-異丙基-2H-吡唑-3-硼酸 (5.2 g, 34.1 mmol)，以及去水 Cs_2CO_3 (17.7 g, 54.4 mmol) 溶於 DME 的混合物中，在氬氣下添入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.79 g, 0.68 mmol)，全部混合物加熱到 80°C 共 16 小時。讓反應混合物冷卻，經矽藻土過濾並蒸乾。殘留物以乙酸乙酯溶出再用清水沖洗。有機層置於 MgSO_4 上乾燥並蒸散得到褐色固體粗產物。粗產物以 Biotage 矽膠色層分析法純化 (hexane/EtOAc, 3/1) 取得無色固體，即 1-異丙基-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1H-吡唑 (1.88 g, 52%)。LCMS $m/z(\%)=261$ $\text{M}+\text{H}^+$, (100)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 8.36(dd, $J_1=9.09$ Hz, $J_2=2.5$ Hz, 1H), 8.18(d, $J=8.18$ Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.09(d, $J=8.08$ Hz, 1H), 6.25(s, 1H), 4.16(dd, $J_1=13.14$ Hz, $J_2=6.57$ Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 1.45 (d, $J=6.82$ Hz, 6H)。

D. 4-溴-1-異丙基-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1H-吡唑：在一經攪拌、冰涼的 1-異丙基-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1H-吡唑 (1.0 g, 3.83 mmol) 的 DMF 溶液 (10 mL)，於 10 分鐘內緩慢加入 NBS (0.75 g, 4.22 mmol)。讓反應混合物回復環境溫度並攪拌 2 小時。將反應混合液倒入冰水中強力攪拌而形成一白色固體，過濾並以清水沖洗直到不含 DMF。以真空蒸散法乾燥取得 4-溴-1-異丙基-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1H-吡唑 (1.25 g, 96%) 固體。LCMS $m/z(\%)=340$ $\text{M}+\text{H}^+$, (^{79}Br , 100), 342(^{81}Br , 96.5)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 8.4(dd, $J_1=9.09$ Hz, $J_2=2.78$ Hz, 1H), 8.19(d, $J=2.78$ Hz), 7.6(s, 1H), 7.14(d, $J=9.35$ Hz, 1H), 4.11(m, 1H), 3.96(s, 3H), 1.49(d, $J=6.52$ Hz, 3H), 1.36(d, $J=6.52$ Hz, 3H)。

範例 1.82：製備中間產物 3-(4-氯-2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺

4-氯-1-異丙基-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1H-吡唑 (0.18 g, 0.61 mmol) 的乙醇 (5.0 mL) 溶液中，加入 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.56 g, 2.44 mmol) 並加熱

到 55°C 隔夜。乙醇蒸散後的殘留物以乙酸乙酯 (50 mL) 溶出並用 10% 的 NaOH (10 mL) 洗滌。有機層置於 MgSO₄ 上乾燥，蒸乾後得到淡黃色固體。粗產物以 Biotage 矽膠色層分析法純化 (hexane/EtOAc, 3/1) 取得 3-(4-氯-2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.016 g, 75%) 的淺黃色固體。LCMS $m/z(\%)=267$ M+H⁺, (³⁵Cl, 100), 269(³⁷Cl, 28.5)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 7.47(s, 1H), 6.78(d, $J=8.08$ Hz, 1H), 6.72(dd, $J_1=8.01$ Hz, $J_2=2.78$ Hz, 1H), 6.54(d, $J=2.78$ Hz, 1H), 4.14(m, 1H), 3.63(s, 3H), 1.4(d, $J=6.57$ Hz, 3H), 1.23(d, $J=6.57$ Hz, 3H)。

中間產物 4-氯-1-異丙基-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1H-吡唑的製備方法如下所述：

由範例 1.81 步驟 C 所得，經攪拌、冰涼的 1-異丙基-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1H-吡唑 (1.0 g, 3.83 mmol) 的 DMF 溶液 (10 mL)，於 10 分鐘內緩慢加入 NCS (0.56 g, 4.22 mmol)。讓反應混合物回復環境溫度並於 55°C 之下攪拌 6 小時。將反應混合液倒入冰水中強力攪拌而形成一白色固體，過濾並以清水沖洗直到不含 DMF。以真空蒸散法乾燥取得 4-氯-1-異丙基-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1H-吡唑 (1.1 g, 97%) 固體。LCMS $m/z(\%)=296$ M+H⁺, (³⁵Cl, 100), 298(³⁷Cl, 28.5)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 8.4(dd, $J_1=9.09$ Hz, $J_2=2.78$ Hz, 1H), 8.19(d, $J=2.8$ Hz), 7.6(s, 1H), 7.14(d, $J=9.18$ Hz, 1H), 4.10(m, 1H), 3.94(s, 3H), 1.49(d, $J=6.62$ Hz, 3H), 1.36(d, $J=6.62$ Hz, 3H)。

範例 1.83：製備中間產物 3-(2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺

由範例 1.81 步驟 C 所得 1-異丙基-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1H-吡唑 (0.57 g, 2.18 mmol) 的乙醇 (5.0 mL) 溶液中，加入 SnCl₂ · 2H₂O (1.97 g, 8.74 mmol) 並加熱到 55°C 隔夜。乙醇蒸散後的殘留物以乙酸乙酯 (50 mL) 溶出並用 10% 的 NaOH (10 mL) 洗滌。有機層置於 MgSO₄ 上乾燥，蒸乾後得到淡黃色固體。粗產物以 Biotage 矽膠色層分析法純化 (hexane/EtOAc, 3/1) 取得 3-(2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.465 g, 94%) 的淺黃色固體。LCMS $m/z(\%)=232$ M+H⁺ (100)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 7.47(s,

1H), 7.68(d, $J=8.08$ Hz, 1H), 6.72(dd, $J_1=8.01$ Hz, $J_2=2.78$ Hz, 1H), 6.54(d, $J=2.78$ Hz, 1H), 6.25(s, 1H), 4.14(m, 1H), 3.63(s, 3H), 1.4(d, $J=6.57$ Hz, 3H), 1.23(d, $J=6.57$ Hz, 3H)。

範例 1.84：製備 1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素 (化合物 43)

在 3-(2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.1 g, 0.433 mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中，加入 4-氯苯基異氰酸酯 (0.0733 g, 0.476 mmol) 攪拌隔夜。所得沉澱過濾並以氯乙烯/丙烷(1:1)洗滌，以真空乾燥法取得化合物 43 的無色固體 (0.05 g, 30%)。LCMS $m/z(\%)=386 \text{ M}+\text{H}^+$, (^{37}Cl , 26), 385(^{35}Cl , 94)。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.84(bs, 1H), 8.77(bs, 1H), 7.48(d, $J=1.91$ Hz, 1H), 7.46(d, $J=1.74$ Hz, 1H), 7.44(s, $J=3.65$ Hz, 1H), 7.33(t, 1H), 7.3(s, 1H), 7.29(d, $J=7.68$ Hz, 2H), 7.07(d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.13(d, $J=1.83$ Hz, 1H), 4.25(m, 1H), 3.7(s, 3H), 1.3(d, $J=6.76$ Hz, 6H)。

範例 1.85：製備 1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素 (化合物 44)

在 3-(2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.1 g, 0.476 mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中，加入 4-氯苯基異氰酸酯 (0.0625 g, 0.476 mmol) 攪拌隔夜。所得沉澱過濾並以二氯甲烷/己烷(1:1)洗滌，以真空乾燥法取得化合物 44 的無色固體 (0.05 g, 30%)。LCMS $m/z(\%)=369 \text{ M}+\text{H}^+$, (100)。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.59(bs, 1H), 8.52(bs, 1H), 7.42-7.35(m, 4H), 7.28-7.27(d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.057(m, 3H), 6.07(d, $J=1.76$ Hz, 1H), 4.10(m, 1H), 3.66(s, 3H), 1.24(d, $J=6.56$ Hz, 6H)。

範例 1.86：製備 1-(3,4-二氯-苯基)-3-[3-(2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素 (化合物 46)

在 3-(2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.1 g, 0.476 mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中，加入 3,4-二氯苯基異氰酸酯 (0.067 g, 0.476 mmol) 攪拌隔

夜。所得沉澱過濾並以二氯甲烷/己烷(1:1)洗滌，以真空乾燥法取得化合物 **46** 的無色固體(0.078 g, 42%)。LCMS $m/z(\%)=387\text{ M}+\text{H}^+, (100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.45(bs, 1H), 8.27(bs, 1H), 7.65-7.59(m, 3H), 7.485(d, $J=2.56$ Hz, 1H), 7.228-7.009(m, 4H), 6.245(d, $J=1.73$ Hz, 1H), 4.36(m, 1H), 3.82(s, 3H), 1.418(d, $J=6.61$ Hz, 6H)。

範例 1.87：製備 1-(3-氯-4-氯-苯基)-3-[3-(2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素（化合物 47）

在 3-(2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.1 g, 0.476 mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中，加入 3-氯-4-氯苯基異氰酸酯(0.075 g, 0.476 mmol) 攪拌隔夜。所得沉澱過濾並以二氯甲烷/己烷(1:1)洗滌，以真空乾燥法取得化合物 **47** 的無色固體(0.090 g, 52%)。LCMS $m/z(\%)=405\text{ M}+\text{H}^+, (^{37}\text{Cl}, 23), 403(^{35}\text{Cl}, 60)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.3(bs, 1H), 8.1(bs, 1H), 7.82-7.796(dd, $J_1=6.75$ Hz, $J_2=2.58$ Hz, 1H), 7.536(d, $J=2.67$ Hz, 2H), 7.514(d, $J=2.67$ Hz, 2H), 7.43(d, $J=1.57$ Hz, 1H), 7.368(d, $J=2.65$ Hz, 1H), 7.299(d, $J=1.23$ Hz, 1H), 7.136(t, 1H), 6.079(d, $J=1.69$ Hz, 1H), 4.224(m, 1H), 3.73(s, 3H), 1.308(d, $J=6.61$ Hz, 6H)。

範例 1.88：製備 1-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-[3-(2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素（化合物 48）

在 3-(2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.1 g, 0.476 mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中，加入 2-氯-4-三氟苯基異氰酸酯(0.106 g, 0.476 mmol) 攪拌隔夜。所得沉澱過濾並以二氯甲烷/己烷(1:1)洗滌，以真空乾燥法取得化合物 **48** 的無色固體(0.109 g, 56%)。LCMS $m/z(\%)=455\text{ M}+\text{H}^+, (^{37}\text{Cl}, 35), 453(^{35}\text{Cl}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.78(bs, 1H), 8.48(dd, $J=8.97$ Hz, 1H), 7.99(bs, 1H), 7.615(s, 1H), 7.52-7.46(m, 1H), 7.375(d, $J=1.41$ Hz, 2H), 7.337(d, $J=2.64$ Hz, 2H), 6.973(d, $J=8.927$ Hz, 1H), 6.027(d, $J=1.63$ Hz, 1H), 4.151(m, 1H), 3.676(s, 3H), 1.244(d, $J=6.61$ Hz, 6H)。

範例 1.89：製備 1-[3-(4-溴-2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素 (化合物 49)

在 3-(4-溴-2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.08 g, 0.258 mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中，加入 4-氯苯基異氰酸酯 (0.041 g, 0.263 mmol) 攪拌隔夜。所得沉澱過濾並以二氯甲烷/己烷(1:1)洗滌，以真空乾燥法取得化合物 49 的無色固體 (0.052 g, 42%)。LCMS $m/z(\%)=463$ ($\text{M}+\text{H}^{+79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}$, 41), 465 $\text{M}+\text{H}^{+}(^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}$ 88), 476 $\text{H}^{+}(^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}$, 21)。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.30(bs, 1H), 8.24(bs, 1H), 7.685(d, $J = 2.66$ Hz, 1H), 7.577(d, $J = 1.82$ Hz, 2H), 7.74(d, $J = 2.65$ Hz, 1H), 7.292(d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 7.280(d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.135(d, $J = 901$ Hz, 1H), 4.256(m, 1H), 3.811(s, 3H), 1.447(d, $J = 6.61$ Hz, 3H), 1.288(d, $J = 6.61$ Hz, 3H)。

範例 1.90：製備 1-[3-(4-溴-2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素 (化合物 50)

在 3-(4-溴-2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.08 g, 0.258 mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中，加入 4-氯苯基異氰酸酯 (0.036 g, 0.263 mmol) 攪拌隔夜。所得沉澱過濾並以二氯甲烷/己烷(1:1)洗滌，以真空乾燥法取得化合物 50 的無色固體 (0.037 g, 32%)。LCMS $m/z(\%)=499$ $\text{M}+\text{H}^{+}(^{81}\text{Br}$, 58), 447 $\text{M}+\text{H}^{+}(^{79}\text{Br}$, 63)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.5(s, 1H), 7.346(d, $J = 1.95$ Hz, 2H), 7.326(bs, 1H), 7.151(d, $J = 4.47$ Hz, 2H), 7.124(t, 1H), 6.995(d, $J = 1.87$ Hz, 2H), 6.869(d, $J = 5.42$ Hz, 1H), 6.847(d, $J = 4.71$ Hz, 1H), 4.045(m, 1H), 3.651(s, 3H), 1.333(d, $J = 6.61$ Hz, 3H), 1.160(d, $J = 6.61$ Hz, 3H)。

範例 1.91：製備 1-[3-(4-溴-2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氯-苯基)-尿素 (化合物 51)

在 3-(4-溴-2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.08 g, 0.258 mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中，加入 3,4-二氯苯基異氰酸酯 (0.041 g, 0.263 mmol) 攪拌隔夜。所得沉澱過濾並以二氯甲烷/己烷(1:1)洗滌，以真空乾燥法取得化合物 51 的無色固體 (0.096 g, 80%)。LCMS $m/z(\%)=467$ $\text{M}+\text{H}^{+}(^{81}\text{Br}$, 58), 447

$M+H^+$ (^{79}Br , 95)。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.816(bs, 1H), 8.681(bs, 1H), 7.5(s, 1H), 7.412(d, $J=2.51$ Hz, 2H), 7.389(d, $J=2.51$ Hz, 2H), 7.199(t, 1H), 7.167(s, 1H), 6.983(t, 1H), 3.989(m, 1H), 3.596(s, 3H), 1.225(d, $J=6.61$ Hz, 3H), 1.078(d, $J=6.61$ Hz, 3H)。

範例 1.92：製備 1-[3-(4-溴-2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氯-4-氯-苯基)-尿素（化合物 52）

在 3-(4-溴-2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.08 g, 0.258 mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中，加入 3-氯-4-氯苯基異氰酸酯 (0.045 g, 0.263 mmol) 攪拌隔夜。所得沉澱過濾並以二氯甲烷/己烷(1:1)洗滌，以真空乾燥法取得化合物 52 的無色固體 (0.067 g, 54%)。LCMS $m/z(\%)=485$ $M+H^+$ ($^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}$, 30), 483 $M+H^+$ ($^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 100), 481 $M+H^+$ ($^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 72)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.7(s, 1H), 7.4 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.3(d, $J=1.8$ Hz, 2H), 7.25(s, 1H), 7.1-6.8(m, 3H), 4.2(m, 1H), 3.8(m, 3H), 1.5(d, $J=6.61$ Hz, 3H), 1.3(d, $J=6.61$ Hz, 3H)。

範例 1.93：製備 1-[3-(4-溴-2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氯-4-三氯甲基-苯基)-尿素（化合物 53）

在 3-(4-溴-2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.08 g, 0.258 mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中，加入 3-氯-4-三氯甲基-苯基異氰酸酯 (0.059 g, 0.263 mmol) 攪拌隔夜。所得沉澱過濾並以二氯甲烷/己烷(1:1)洗滌，以真空乾燥法取得化合物 52 的無色固體 (0.10 g, 73%)。LCMS $m/z(\%)=535$ $M+H^+$ ($^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}$, 39), 533 $M+H^+$ ($^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 63)。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.582(bs, 1H), 8.456(bs, 1H), 7.864(s, 1H), 7.654(d, $J=8.28$ Hz, 1H), 7.557(d, $J=2.76$ Hz, 1H), 7.536(d, $J=2.76$ Hz, 1H), 7.369(d, $J=9.13$ Hz, 1H), 4.133(m, 1H), 3.752(s, 3H), 1.375(d, $J=6.61$ Hz, 3H), 1.217(d, $J=6.61$ Hz, 3H)。

範例 1.94：製備 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素（化合物 45）

在 3-(4-氯-2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.1 g, 0.433 mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中，加入 4-氯苯基異氰酸酯 (0.073 g, 0.476 mmol) 攪拌隔夜。所得沉澱過濾並以二氯甲烷/己烷(1:1)洗滌，以真空乾燥法取得化合物 **45** 的無色固體 (0.097 g, 54%)。LCMS $m/z(\%)=421 \text{ M}+\text{H}^+(\text{}^{35}\text{Cl}, 53), 419 \text{ M}+\text{H}^+(\text{}^{35}\text{Cl}, 77), 476 \text{ H}^+(\text{}^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}, 21)$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.689(bs, 2H), 7.617(s, 1H), 7.460(d, $J=2.62$ Hz, 1H), 7.438(d, $J=2.52$ Hz, 2H), 7.22-7.28(m, 3H), 6.947(d, $J=8.93$ Hz, 1H), 4.24 5(m, 1H), 3.808(s, 3H), 1.575(d, $J=6.35$ Hz, 3H), 1.381(d, $J=6.35$ Hz, 3H)。

範例 1.95：製備 1-[3-(4-氯-2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素 (化合物 54)

在 3-(4-氯-2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.1 g, 0.433 mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中，加入 4-氯苯基異氰酸酯 (0.065 g, 0.476 mmol) 攪拌隔夜。所得沉澱過濾並以二氯甲烷/己烷(1:1)洗滌，以真空乾燥法取得化合物 **54** 的無色固體 (0.055 g, 33%)。LCMS $m/z(\%)=405 \text{ M}+\text{H}^+(\text{}^{37}\text{Cl}, 20), 404 \text{ M}+\text{H}^+(\text{}^{35}\text{Cl}, 50)$ 。 ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.62(bs, 1H), 8.101(s, 1H), 8.081(d, $J=2.3$ Hz, 2H), 7.967(t, 1H), 7.885(d, $J=2.21$ Hz, 2H), 7.558 (d, $J=8.91$ Hz, 1H), 4.473(t, 1H), 4.67(m, 1H), 4.238(s, 3H), 1.873(d, $J=6.61$ Hz, 3H), 1.713(d, $J=6.61$ Hz, 3H)。

範例 1.96：製備 1-[3-(4-氯-2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氯-苯基)-尿素 (化合物 55)

在 3-(4-氯-2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.1 g, 0.433 mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中，加入 3,4-二氯苯基異氰酸酯 (0.075 g, 0.476 mmol) 攪拌隔夜。所得沉澱過濾並以二氯甲烷/己烷(1:1)洗滌，以真空乾燥法取得化合物 **55** 的無色固體 (0.062 g, 35%)。LCMS $m/z(\%)=423 \text{ M}+\text{H}^+(\text{}^{37}\text{Cl}, 20), 421 \text{ M}+\text{H}^+(\text{}^{35}\text{Cl}, 67)$ 。 ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.199(d, $J=2.44$ Hz, 2H), 8.181(d, $J=2.42$ Hz, 2H), 8.166(d, $J=2.37$ Hz, 1H), 8.147 (d, $J=2.08$ Hz, 1H), 8.106 (d, $J=2.56$ Hz, 1H), 8.085 (d, $J=2.68$ Hz, 1H), 7.880 (d, $J=2.61$

Hz, 1H), 7.627(t, 1H), 7.594 (d, $J = 3.06$ Hz, 1H), 7.563 (d, $J = 8.96$ Hz, 1H), 4.6669(m, 1H), 4.242(s, 3H), 1.874(d, $J = 6.61$ Hz, 3H), 1.713(d, $J = 6.61$ Hz, 3H)。

範例 1.97：製備 1-(3-氯-4-氟-苯基)-3-[3-(4-氯-2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素（化合物 56）

在 3-(4-氯-2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.1 g, 0.433 mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中，加入 3-氯-4-氟苯基異氰酸酯 (0.082 g, 0.476 mmol) 攪拌隔夜。所得沉澱過濾並以二氯甲烷/己烷(1:1)洗滌，以真空乾燥法取得化合物 **56** 的無色固體 (0.052 g, 28%)。LCMS $m/z(\%) = 439 \text{ M} + \text{H}^+ (^{37}\text{Cl}, 29)$, $437 \text{ M} + \text{H}^+ (^{35}\text{Cl}, 46)$, $^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, acetone-}d_6)\delta$: 8.764(bs, 1H), 8.673(bs, 1H), 8.31-8.28(m, 1H), 8.110 (d, $J = 2.72$ Hz, 1H), 8.088(d, $J = 2.71$ Hz, 1H), 7.974(s, 1H), 7.878(d, $J = 2.68$ Hz, 1H), 7.828-7.788(m, 1H), 4.2(m, 1H), 7.68-7.64(m, 1H), 7.635-7.563(m, 1H), 4.246(m, 3H), 1.874(d, $J = 6.61$ Hz, 3H), 1.713(d, $J = 6.61$ Hz, 3H)。

範例 1.98：製備 1-[3-(4-氯-2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-尿素（化合物 57）

在 3-(4-氯-2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.1 g, 0.433 mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中，加入 2-氯-4-三氟甲基-苯基異氰酸酯 (0.107 g, 0.476 mmol) 攪拌隔夜。所得沉澱過濾並以二氯甲烷/己烷(1:1)洗滌，以真空乾燥法取得化合物 **57** 的無色固體 (0.085 g, 40%)。LCMS $m/z(\%) = 489 \text{ M} + \text{H}^+ (^{37}\text{Cl}, 25)$, $488 \text{ M} + \text{H}^+ (^{35}\text{Cl}, 100)$ 。 $^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, acetone-}d_6)\delta$: 8.88(bs, 1H), 8.544(bs, 1H), 8.063(s, 1H), 7.669(d, $J = 1.54$ Hz, 1H), 7.606(d, $J = 2.69$ Hz, 1H), 7.58(t, 1H), 7.549(d, $J = 1.51$ Hz, 1H), 7.385(d, $J = 2.68$ Hz, 1H), 7.68-7.64(m, 1H), 7.080(d, $J = 8.98$ Hz, 1H), 4.145(m, 1H), 3.742(s, 3H), 1.345(d, $J = 6.61$ Hz, 3H), 1.188(d, $J = 6.61$ Hz, 3H)。

範例 1.3：製備中間產物 3-(4-溴-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基

-苯胺

4-溴-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑 (0.08 g, 0.20 mmol) 的 EtOH (0.7 mL) 溶液中，加入 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.18 g, 0.80 mmol, 4.0 eq.) 並迴流攪拌 2 小時，再以真空蒸散除去 EtOH。殘留的固體以 EtOAc 溶出並加入 1N 的 NaOH (10 mL) 直到 pH 值調至 6。反應混合物攪拌隔夜然後經矽藻土過濾。所得液相以 EtOAc 萃取 (3×50 mL)。全部有機相置於 MgSO_4 上乾燥，過濾並蒸乾後得到 3-(4-溴-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.06 g, 0.17 mmol, 99% 經兩次純化) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=350(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 95)$, $352(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}, 100)$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.78(dd, $J=14.0, 6.0$ Hz, 1H), 6.76(dd, $J=8.0, 4.0$ Hz, 1H), 6.54(d, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.67(m, 3H), 3.66(s, 3H), 3.36(broad s, 2H)。

中間產物 4-溴-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑的製備如下所述：

- A. 2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-溴酸：1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑 (1.00 g, 6.66 mmol) 溶於 THF (25 mL) 置於乾燥的圓底燒瓶中，以丙酮/乾冰浴冷卻到 -78°C 。2.5 M 的正丁基鋰/己烷 (3.196 mL, 7.99 mmol) 逐滴加入攪拌中的溶液然後再逐滴加入三異丙氧基硼酸 (5.01 g, 26.64 mmol)。讓反應混合物回復室溫並攪拌 3 小時。反應混合液用 1N 的 HCl 調整酸鹼度至 pH 6 再以真空蒸散法除去 THF。液相以 EtOAc (3×100 mL) 萃取。全部的有機相再以鹽水沖洗並置於 MgSO_4 上乾燥，過濾並蒸乾後得到 2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-溴酸 (1.12 g, 5.80 mmol, 87%) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=195(\text{M}+\text{H}, 100)$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.37-8.40(m, 2H), 7.57(dd, $J=4.0$ Hz, 6H), 4.06(m, 3H)。
- B. 5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑：三氟-甲烷磺酸 2-甲氧基-5-硝基-苯酯 (0.10 g, 0.34 mmol)，2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-硼酸 (0.10 g, 0.52 mmol, 1.5 eq.)，以及 Na_2CO_3 (0.04 g, 0.41 mmol, 1.2 eq.) 全溶於 DME (0.6 mL) 中，置於通有氫氣的圓底燒瓶。反應混合物以氫排氣 5 分鐘，然後添入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.04 g, 0.03 mmol, 0.01 eq.)。反應混合物再以氫排氣 5 分鐘並攪拌隔夜。一旦反應完成，將 DME 以

真空蒸散法除去，粗產物以 SiO₂ 管柱色層分析法純化 (Eluent: EtOAc/Hexane= 5% to 30%)。再經反相 C-18 色層分析法最終純化得到 5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡啶 (0.05 g, 0.17 mmol, 49%) : LCMS $m/z(\%)=302$ (M+H, 100)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 8.38(dd, $J=10.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.19(d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.12(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 3.98(s, 3H), 3.78(s, 3H)。

C. 4-溴-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-甲基-3-三氟甲基-1H-吡啶: NBS(0.03 g, 0.18 mmol, 1.1 eq.) 溶於 DMF (1/3 mL)，之下逐滴加到 0°C 的 5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡啶 (0.05 g, 0.17 mmol) 的 DMF (2/3 mL) 溶液。反應混合液在 0°C 攪拌 4 小時而 TLC 顯示並沒有產物出現。再加入等量 NBS 並於 0°C 攪拌隔夜。次日再依次加入等量的 NBS 兩回讓反應完成。(0.75 g, 4.22 mmol)。讓反應混合物回復環境溫度並攪拌 2 小時。以真空法將 DMF 除去，粗產物用 EtOAc (50 mL) 稀釋，以鹽水沖洗 (3 $\times$ 10 mL)。EtOAc 相用無水 MgSO₄ 乾燥，過濾並蒸乾後取得 4-溴-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-甲基-3-三氟甲基-1H-吡啶 (0.08 g) 淺黃色固體。LCMS $m/z(\%)=380$ M+H⁸¹Br, 100)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 8.44(dd, $J=8.0, 4.0$ Hz, 1H), 8.22(d, 1H), 7.15(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.98(m, 3H), 3.78(s, 3H)。

D. NBS (0.03 g, 0.18 mmol, 1.1 eq.) 溶於 DMF (1/3 mL)，逐滴加到 0°C 的 5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡啶 (0.05 g, 0.17 mmol) 的 DMF (2/3 mL) 溶液。反應混合液在 0°C 攪拌 4 小時而 TLC 顯示並沒有產物出現。再加入等量 NBS 並於 0°C 攪拌隔夜。次日再依次加入等量的 NBS 兩回讓反應完成。(0.75 g, 4.22 mmol)。讓反應混合物回復環境溫度並攪拌 2 小時。以真空法將 DMF 除去，粗產物用 EtOAc (50 mL) 稀釋，以鹽水沖洗 (3 $\times$ 10 mL)。EtOAc 相用無水 MgSO₄ 乾燥，過濾並蒸乾後取得 4-溴-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-甲基-3-三氟甲基-1H-吡啶 (0.08 g) 淺黃色固體。LCMS $m/z(\%)=380$ M+H⁸¹Br, 100)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 8.44(dd, $J=8.0, 4.0$ Hz, 1H), 8.22(d, 1H), 7.15(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.98(m, 3H), 3.78(s, 3H)。

範例 1.100：製備中間產物 3-(4-氯-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺：

在 4-氯-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑 (0.11 g, 0.33 mmol) 的 EtOH (1.0 mL) 溶液中，加入 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.30 g, 1.31 mmol, 4.0 eq.) 並迴流攪拌 2 小時，再以真空蒸散除去 EtOH。殘留的固體以 EtOAc 溶出並加入 1N 的 NaOH 直到 pH 值調至 6。反應混合物攪拌隔夜然後經矽藻土過濾。所得液相以 EtOAc 萃取 (3x50 mL)。全部有機相置於 MgSO_4 上乾燥，過濾並蒸乾後得到 3-(4-氯-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.067 g, 0.22 mmol, 66% 經兩次純化) 的白色固體。LCMS $m/z(\%) = 306(\text{M} + \text{H}^{35}\text{Cl}, 100)$, $308(\text{M} + \text{H}^{37}\text{Cl}, 33)$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.86(dd, $J = 14.0, 6.0$ Hz, 1H), 6.84(dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 6.63(d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.74(s, 3H), 3.72(s, 3H)。

中間產物 4--5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑的製備如下所述：

NBS (0.05 g, 0.37 mmol, 1.1 eq.) 溶於 DMF (2/3 mL)，逐滴加到 0°C，如範例 1.99 所述的 5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑 (0.1 g, 0.33 mmol) 的 DMF (1 1/3 mL) 溶液。反應混合液在 0°C 攪拌 4 小時而 TLC 顯示並沒有產物出現。再加入等量 NCS 並於 80°C 攪拌隔夜待反應完成。(0.75 g, 4.22 mmol)。以真空法將 DMF 除去，粗產物用 EtOAc (50 mL) 稀釋，以鹽水沖洗 (3x10 mL)。EtOAc 相用無水 MgSO_4 乾燥，過濾並蒸乾後取得經純化的 4-氯-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑 (0.13 g) 淺黃色固體。LCMS $m/z(\%) = 336(\text{M} + \text{H}^{35}\text{Cl}, 100)$, $382(\text{M} + \text{H}^{37}\text{Cl}, 33)$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.37(dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 8.16(d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.09(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 3.69(s, 3H)。

範例 1.101：製備中間產物 4-甲氧基-3-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基

把 SnCl_2 (0.15 g, 0.66 mmol, 4.0 eq.) 加入攪拌中的 5-(2-甲氧基-5-硝基-

苯基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑 (0.05, 0.16 mmol) 的 EtOH (2.0 mL) 溶液，如範例 1.99 所述。反應混合物以迴流攪拌 4 小時後以真空將 EtOH 除去。殘留的固體以 EtOAc 溶出並加入 1N 的 NaOH 直到 pH 值調至 6。反應混合物攪拌隔夜然後經矽藻土過濾。所得液相以 EtOAc 萃取 (3×50 mL)。全部有機相置於 MgSO₄ 上乾燥，過濾並蒸乾後得到 4-甲基-3-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.04 g, 0.15 mmol, 97%)：LCMS $m/z(\%)=272(M+H, 100)$, 308 ($M+H^{37}Cl$, 33)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 6.82(dd, $J=16.0, 4.0$ Hz, 1H), 6.74(dd, $J=10.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.61(d, 1H), 6.46(s, 1H), 3.76(s, 3H), 3.74(s, 3H)。

範例 1.102：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-5-三氟甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素 (化合物 38)

化合物 38 的尿素合成法 (範例 1.103-1.106 通用步驟)：室溫下在攪拌的 3-(4-溴-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.03 g, 0.08 mmol) 的 CH₂Cl₂ (1 mL) 溶液，加入 4-氯苯基異氰酸酯 (0.01 g, 0.08 mmol, 1.0 eq.)。析出白色固體經過濾並以冰涼的 CH₂Cl₂ 洗滌得到化合物 38 (0.02 g, 0.04 mmol, 50%) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=503(M+H^{79}Br, 67)$, 505 ($M+H^{81}Br, 100$)。¹H NMR(400 MHz, MeOH-*d*₄) δ : 7.59(dd, $J=6.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.42(dd, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.38(d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.27(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.16(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.75(s, 3H)。

範例 1.103：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-5-三氟甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素 (化合物 39)

3-(4-溴-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.03 g, 0.08 mmol) 的 CH₂Cl₂ (2.0 mL) 溶液，加入 4-氯苯基異氰酸酯 (0.01 g, 8.99 μ L, 0.08 mmol, 1.1 eq.)，如範例 1.02 所述，得到化合物 39 (0.03 g, 0.05 mmol, 64%) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=487(M+H^{79}Br, 100)$, 489 ($M+H^{81}Br, 93$)。¹H NMR(400 MHz, MeOH-*d*₄) δ : 7.58(dd, $J=10.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.42(dd, $J=4.0$ Hz, 2H), 7.38(d, $J=10.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.16(d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.03(dd, $J=$

12.0, 8.0 Hz, 2H), 3.84(s, 3H), 3.75(s, 3H)。

範例 1.104：製備 1-[3-(4-氯-2-甲基-5-三氟甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素 (化合物 40)

3-(4-氯-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.03 g, 0.11 mmol) 的 CH_2Cl_2 (2.0 mL) 溶液，加入 4-氯苯基異氰酸酯 (0.02 g, 14.6 μL , 0.13 mmol, 1.2 eq.)，如範例 1.02 所述。產物再經 C-18 HPLC 進一步純化得到化合物 40 (0.03 g, 0.07 mmol, 63%) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=443(\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}, 100)$, $445(\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}, 36)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ : 7.58(dd, $J=10.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.42(dd, $J=4.0$ Hz, 2H), 7.40(d, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.16(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.03(dd, $J=10.0, 6.0$ Hz, 2H), 3.84(s, 3H), 3.75(s, 3H)。

範例 1.105：製備 1-[3-(4-氯-2-甲基-5-三氟甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素 (化合物 41)

3-(4-氯-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.03 g, 0.11 mmol) 的 CH_2Cl_2 (4.0 mL) 溶液，加入 4-氯苯基異氰酸酯 (0.02 g, 0.13 mmol, 1.2 eq.)，如範例 1.02 所述。產物再經反相 C-18 HPLC 進一步純化得到化合物 41 (0.03 g, 0.06 mmol, 56%) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=459(\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}, 100)$, $461(\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}, 84)$, $463(\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}, 10)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ : 7.59(dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.41(dd, $J=8.0, 8.0$ Hz, 2H), 7.40(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.27(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.17(d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.74(s, 3H)。

範例 1.106：製備 1-(4-氯-苯基)-3-[4-甲氧基-3-(2-甲基-5-三氟甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素 (化合物 42)

4-甲氧基-3-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺 (0.02 g, 0.08 mmol) 的 CH_2Cl_2 (3.0 mL) 溶液，加入 4-氯苯基異氰酸酯 (0.01 g, 10.45 μL , 0.093 mmol, 1.2 eq.)，如範例 1.02 所述。產物再經反相 C-18 HPLC 進一步純化得

到化合物 **42** (0.03 g, 0.07 mmol, 88%) 的白色固體。LCMS $m/z(\%)=425(M+H^{37}Cl, 100)$, $427(M+H^{35}Cl, 84)$, $463(M+H^{37}Cl, 34)$ 。 1H NMR(400 MHz, MeOH- d_4) δ : 7.50(dd, $J=10.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.42(dd, $J=8.0$ Hz, 3H), 7.27(dd, $J=6.0, 2.0$ Hz, 2H), 7.12(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.76(s, 3H)。

範例 1.107：製備中間產物 1-(4-氯-苯基)-3-(4-氧合-4H-色酮-6-基)-尿素

步驟 1：製備 6-胺基-色-4-酮

在 6-硝基色酮 (2.0 g, 10.5 mmol) 的甲醇/乙酸乙酯 (100 mL/20 mL) 溶液中通入氫氣，加入 5% 的 Pd/C (Degussa-wet, 0.5 g) 催化劑。讓氫氣通入反應液冒泡並攪拌 2 小時。LCMS 與 TLC 均顯示初原料均用盡。用過的鈀催化劑以矽藻土過濾，所得固體用甲醇洗滌。濾出液與沖洗液合起來蒸乾得到 6-胺基-色-4-酮的黃色固體 (1.58 g, 94%)。LCMS $m/z(\%)=162(M+H, 100)$ 。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.79-7.81 (d, $J=5.96$ Hz, 1H), 7.38(d, $J=2.86$ Hz, 1H), 7.29-7.31(d, $J=8.88$ Hz, 1H), 7.01-7.04(d, $J=8.80, 2.8$ Hz, 1H), 6.26-6.28(d, $J=5.96$ Hz, 1H), 5.299(s, 2H)。

步驟 2：製備 1-(4-氯-苯基)-3-(4-氧合-4H-色酮-6-基)-尿素

在 6-胺色酮 (3.0 g, 18.6 mmol) 溶於甲苯 (200 mL) 攪拌並加熱到 80 °C，加入 4-氯苯基異氰酸酯 (3.2 g, 20.5 mmol) 迴流攪拌 18 小時。反應混合物冷卻沉澱然後過濾並以甲醇沖洗。所餘物質以真空乾燥得到黃色粉末 (5.8 g, 99%) 的 1-(4-氯-苯基)-3-(4-氧合-4H-色酮-6-基)-尿素。LCMS $m/z(\%)=315(M+H, ^{35}Cl 100)$, $317(M+H, ^{37}Cl 100)$ 。 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.098(bs, 1H), 8.28-8.30 (d, $J=5.99$ Hz, 1H), 8.20-8.21(d, $J=2.69$ Hz, 1H), 7.81-7.84(dd, $J=9.0, 2.75$ Hz, 1H), 7.62-7.64(d, $J=9.07$ Hz, 1H), 7.52-7.55(dd, $J=6.84, 2.16$ Hz, 1H), 7.35-7.37(dd, $J=6.85, 2.11$ Hz, 1H), 6.33-6.34(d, $J=5.98$ Hz, 1H)。

範例 1.108：製備 1-(4-氯-苯基)-3-[4-羥-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)]-尿素 (化

合物 119)

在冷卻並攪拌過的甲基聯胺 (1.46 g, 31.6 mmol) 之吡啶溶液中，以 10 分鐘間隔加入 1-(4-氯-苯基)-3-(4-氧合-4H-色酮-6-基)-尿素 (2.5 g, 7.9 mmol) 吡啶溶液漿。反應混合物以此溫度維持 2 小時再緩慢回復室溫。6 小時後反應混合液轉為澄清。在此溫度下攪拌反應混合液 18 小時讓吡啶蒸散。將暗色的餘物以 DMSO 溶出並以 Varian Pre. HPLC 系統純化 (將兩 regioisomers 區分開來)。含有化合物 119 的部分在真空之下蒸乾取得粉末狀的 1-(4-氯-苯基)-3-[4-羥-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)]-尿素 (1.78 g, 47%)。LCMS $m/z(\%)=343(M+H, ^{35}\text{Cl } 100)$, $345(M+H, ^{37}\text{Cl}, 32.5)$ 。 $^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz}, \text{DMSO}-d_6)\delta$: 9.59(bs, 1H), 8.72(bs, 1H), 8.48(bs, 1H), 7.48-7.46(dd, $J=6, 8, 2.07 \text{ Hz}$, 2H), 7.41(d, $J=1.83 \text{ Hz}$, 1H), 7.28-7.30(dd, $J=7.13, 2.09 \text{ Hz}$, 2H), 7.26(d, $J=2.72 \text{ Hz}$, 1H), 6.88-6.90(dd, $J=9.36 \text{ Hz}$, 1H), 6.21(d, $J=1.84 \text{ Hz}$, 1H), 3.67(s, 3H)。

範例 1.109：製備 1-(4-氯-苯基)-3-[4-羥-3-(1-甲基-1 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素 (化合物 154)

在冷卻並攪拌過的甲基聯胺 (1.46 g, 31.6 mmol) 之吡啶溶液中，以 10 分鐘間隔加入化合物 119 (2.5 g, 7.9 mmol) 的吡啶溶液漿。反應混合物以此溫度維持 2 小時再緩慢回復室溫。6 小時後反應混合液轉為澄清。在此溫度下攪拌反應混合液 18 小時讓吡啶蒸散。將暗色的餘物以 DMSO 溶出並以 Varian Pre. HPLC 系統純化 (流速為 60 mL/min. $\lambda=240$)。將 regio isomers 分離。含有化合物 154 的部分在真空之下蒸乾取得灰白色固體 1-(4-氯-苯基)-3-[4-羥-3-(1-甲基-1 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素 (0.3 g, 12%)。LCMS $m/z(\%)=343(M+H, ^{35}\text{Cl } 100)$, $345(M+H, ^{37}\text{Cl}, 32.5)$ 。 $^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz}, \text{DMSO}-d_6)\delta$: 10.26(bs, 1H), 8.73(bs, 1H), 8.46(bs, 1H), 7.82(dd, $J=2.32 \text{ Hz}$, 2H), 7.77(d, $J=3.62 \text{ Hz}$, 1H), 7.44-7.49(m, 2H), 7.16-7.19(dd, $J=8.74, 2.62 \text{ Hz}$, 1H), 6.83-6.85(d, $J=8.72 \text{ Hz}$, 1H), 6.71-6.72(d, $J=2.36 \text{ Hz}$, 1H), 3.91(s, 3H)。

範例 1.110：製備 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-羥-苯基]-3-(4-氯-苯基)-

尿素 (化合物 121)

在冷卻並攪拌過的**化合物 119** (0.22 g, 0.63 mmol) 之 DMF (2.0 mL) 溶液中，加入氯代丁二硫亞胺 (0.168 g, 1.26 mmol)。反應混合物持續攪拌直至 LCMS 顯示已無初始原料 (2.5 小時)。把反應混合液倒入含有 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 與 NaHCO_3 的冰水中，把得出的固體過濾，以冰冷清沖洗並用真空乾燥得到灰白色固體 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-4-羥-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素 (0.14 g, 58%)。LCMS $m/z(\%)=377(\text{M}+\text{H}, ^{35}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl} 100)$, $379(\text{M}+\text{H}, ^{35}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl}, 59.4)$, $381(\text{M}+\text{H}, ^{37}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl}, 10.0)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.76(bs, 1H), 8.73(bs, 1H), 8.56(bs, 1H), 7.58(s, 1H), 7.44-7.46(dd, $J=8.6, 2.03$ Hz, 2H), 7.34-7.37(dd, $J=8.79, 2.7$ Hz, 1H), 7.29(dd, $J=8.85, 2.07$ Hz, 1H), 6.92-6.94(d, $J=6.78$ Hz, 1H), 3.64(s, 3H)。

範例 1.111：製備 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素 (化合物 128)

在冷卻並攪拌過的**化合物 119**，1-(4-氯-苯基)-3-[4-羥-3-(2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-苯基]-尿素，(0.1 g, 0.2923 mmol)，三苯基磷 (0.291 g, 1.1078 mmol) 以及 3-二甲胺基丙醇 (0.114 g, 1.099 mmol) 的 THF (25 mL) 溶液中，以 10 分鐘緩慢加入二異丙基偶氮二甲酸二乙酯 (0.224 g, 1.104 mmol)。讓反應混合液回復室溫並在此溫度下攪拌 4 小時。THF 蒸散後餘下黏液用 DMSO 溶出並以 pre. HPLC 純化 (流速 60 mL/min $\lambda=240$)。將含有此產物的部分蒸乾。粉紅殘留物再經 SiO_2 快速色層分析法二度純化 (沖提液: 1% 甲醇 in DCM to 15% 甲醇 in DCM)。將含有此產物的部分蒸乾得到無色固體。溶有此固體的甲醇中加入正氯代丁二硫亞胺 (0.044 g, 0.3215 mmol) 的甲醇溶液。將反應混合液攪拌 60 分鐘。把甲醇蒸散後的餘留的再經純化，以二氧化矽以及 15% 甲醇的 DCM 溶液作為沖提液。含有產物的部分以真空蒸散乾燥，取得灰白色的 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素 (0.015 g, 12%)。LCMS $m/z(\%)=462(\text{M}+\text{H}, ^{35}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl} 100)$, $464(\text{M}+\text{H}, ^{35}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl}, 70.2)$, $381(\text{M}+\text{H}, ^{37}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl}, 11.2)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{acetone}-d_6$) δ : 8.29(bs, 1H), 8.21(bs, 1H), 7.61-7.64(dd, $J=8.94$,

2.73 Hz, 1H), 7.53-7.56(dd, $J = 7.09, 2.09$ Hz, 2H), 7.46(s, 1H), 7.43-7.46(d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.26-7.28(dd, $J = 7.09, 2.07$ Hz, 2H), 7.11-7.13(d, $J = 8.98$ Hz, 1H), 3.98-4.1(m, 2H), 2.21-2.25(m, 2H), 2.09(s, 6H), 1.75-1.79(m, 2H)。

範例 1.112：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-尿素（化合物 148）

在冷卻攪拌的化合物 **136** (0.03 g, 0.0698 mmol) 甲醇溶液中，加入正溴代丁二硫亞胺 (0.014 g, 0.077 mmol)。反應混合物在此溫度攪拌 10 分鐘後回復室溫。讓甲醇蒸散，餘留物質以 1%MeON/DCM 到 15%MeOH/DCM 作為沖提液純化。含有產物的部分以真空法蒸乾得出 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-尿素的灰白色固體 (0.014 g, 40%)。LCMS $m/z(\%) = 508(M+H, ^{79}\text{Br}, 100)$, 510($M+H, ^{81}\text{Br}, 82.6$)。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.69(bs, 1H), 8.53(bs, 1H), 7.70-7.76(m, 3H), 7.70-7.76(m, 1H), 7.59-7.62(dd, $J = 8.95, 2.74$ Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.44(d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 7.08-7.16(m, 1H), 3.98-4.1(m, 2H), 3.67(s, 3H), 2.43-2.47(m, 2H), 2.25(s, 6H), 1.85-1.91(m, 2H)。

範例 1.113：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(2-氯-苯基)-尿素（化合物 149）

在冷卻攪拌的化合物 **140** (0.04 g, 0.0936 mmol) 甲醇溶液中，加入正溴代丁二硫亞胺 (0.018 g, 0.102 mmol)。反應混合物在此溫度攪拌 10 分鐘後回復室溫。讓甲醇蒸散，餘留物質以 1%MeON/DCM 到 15%MeOH/DCM 作為沖提液純化。含有產物的部分以真空法蒸乾得出 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(2-氯-苯基)-尿素的灰白色固體 (0.02 g, 42%)。LCMS $m/z(\%) = 506(M+H, ^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}, 83.9)$, 510($M+H, ^{81}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}, 100$), 510($M+H, ^{81}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}, 30$)。 ^1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.59(bs, 1H), 8.09-9.12(dd, $J = 9.3, 1.51$ Hz, 1H), 7.63(bs, 1H), 7.43-7.46(dd, $J_1 = 8.95$ Hz, $J_2 = 2.75$ Hz, 2H), 7.27(2, 1H), 7.22-7.29(d, $J = 2.72$ Hz, 2H), 7.16-7.18(d, $J = 8.63, 1.4$ Hz, 2H), 7.05-7.08(m, 1H), 6.91-6.93(d, $J = 8.98$ Hz, 2H),

6.77-6.81(m, 1H), 3.48-3.91(m, 2H), 3.48(s, 3H), 2.01-2.05(m, 2H), 1.89(s, 6H), 1.56-1.61(m, 2H)。

範例 1.114：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(2-氟-苯基)-尿素 (化合物 150)

在冷卻攪拌的化合物 138 (0.04 g, 0.0972 mmol) 甲醇溶液中，加入正溴代丁二硫亞胺 (0.019 g, 0.107 mmol)。反應混合物在此溫度攪拌 10 分鐘後回復室溫。讓甲醇蒸散，餘留物質以 1%MeON/DCM 到 15%MeOH/DCM 作為沖提液純化。含有產物的部分以真空法蒸乾得出 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(2-氟-苯基)-尿素的灰白色固體 (0.02 g, 42%)。LCMS $m/z(\%)=490(M+H^{79}Br, 100)$, $492(M+H, ^{81}Br, 99.9)$ 。 1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.59(bs, 1H), 8.37(d, $J=1.57$ Hz, 2H), 8.1(bs, 1H), 7.72-7.75(dd, $J=8.95, 2.75$ Hz, 1H), 7.52-7.53(d, $J=2.72$ Hz, 1H), 7.18-7.22(m, 3H), 7.07(m, 1H), 4.07-4.19(m, 2H), 3.78(s, 3H), 2.3-2.35(m, 2H), 2.19(s, 6H), 1.85-1.88(m, 2H)。

範例 1.115：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-羥-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-尿素 (化合物 103)

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-尿素 (化合物 8, 1.44 g, 3.3 mmol) 溶於無水 CH_2Cl_2 (30 mL)，溶液以冰水浴降溫至 0°C 並攪拌之。又攪拌 10 分鐘後，緩慢加入 $AlCl_3$ (1.76 g, 13.20 mmol)。又再攪拌反應混合物 20 分鐘後讓溫度升到 80°C。待 1 小時後，依 TLC 與 LC/MS 顯示反應已經完成。以 EtOAc (2x50 mL) 和 10%酒石酸鈉鉀 (2x50 mL) 萃取。待萃取完成在減壓下將鋁取出。有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾，減壓將溶劑除去。餘留物質以 HPLC 純化，得到 1.43 g (100%) 的 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-羥-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-尿素，化合物 103。LCMS $m/z(\%)=425(M+H^{81}Br, 100)$, $423(M+H^{79}Br, 88)$ 。 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.74(s, 1H), 8.87(s, 1H), 8.08-8.03(m, 1), 7.58(s, 1H), 7.36(dd, $J_1=1.57$ Hz, $J_2=4$ Hz, 1H), 7.33-7.27(m, 1H), 7.28(d, $J=2$ Hz,

1H), 7.04-7.01(m, 1H), 6.95(d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.67(s, 3H)。

範例 1.116：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2-氫-吡唑-3-基)-4-(2-二甲胺基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-尿素 (化合物 123)

化合物 103 (73.7 mg, 0.17 mmol) 溶於無水 THF (5 mL)。PPh₃ (173 mg, 0.64 mmol) 和 2-二甲胺基乙醇 (65.5 μ L, 0.63 mmol) 再加入上述溶液中，在室溫下攪拌進行反應。攪拌 5 分鐘後，逐滴在反應液中加入 DIAD (12 μ L, 0.64 mmol)，待 30 分鐘後以 TLC 與 LC/MS 確認反應完成。減壓除去溶劑，餘下物質以快速色層分析法純化二次 (Biotage，二氧化矽，二氯甲烷/甲醇沖提液) 又經二次 HPLC 得到 26.4 mg (31%) 的化合物 123 之淡褐色油膏。LCMS $m/z(\%) = 496(M+H^{81}Br, 100)$, $494(M+H^{79}Br, 94)$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.99(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.07-8.01(m, 1H), 7.59(s, 1H), 7.52(dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 7.35(d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.32-7.26(m, 1H), 7.17(d, $J = 12$ Hz, 1H), 7.05-7.00(m, 1H), 4.11(dm, 2H), 3.65(s, 3H), 2.58(dm, 2H), 2.11(s, 6H)。

範例 1.117：製備 (2-{2-(4-溴-2-甲基-2-氫-吡唑-3-基)-4-[3-(2,4-二氟-苯基)-尿酸基]-苯氧基}-乙基)-胺基甲酸-第三丁酯 (化合物 147)

化合物 147 的製備法類似範例 1.116 所述，換用正 Boc-胺基乙醇和 DEAD，得到 25 mg (39%) 的化合物 147。LCMS $m/z(\%) = 566(M+H^{79}Br, 21)$, $568(M+H^{81}Br, 12)$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.00(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.07-8.00(m, 1H), 7.59(s, 1H), 7.51(dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.35(d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.32(m, 1H), 7.16(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.05-7.00(m, 1H), 6.89-6.87(m, 2H), 4.03-3.98(m, 1H), 3.98-3.92(m, 1H), 3.64(s, 3H), 3.34-3.29(m, 1H), 3.22-3.17(m, 1H), 1.36(s, 9H)。

範例 1.118：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2-氫-吡唑-3-基)-4-羥-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素 (化合物 58)

化合物 1 (1.56 g, 3.58 mmol) 溶於無水 CH₂Cl₂ (50 mL) 中。溶液以冰

水浴降溫至 0°C 並攪拌之。又攪拌 10 分鐘後，緩慢加入 AlCl_3 (1.91 g, 14.32 mmol)。又再攪拌反應混合物 20 分鐘後讓溫度升到 80°C。待 1 小時後，依 TLC 與 LC/MS 顯示反應已經完成。以 EtOAc (2x50 mL) 和 10% 酒石酸鈉鉀 (2x50 mL) 萃取。待萃取完成在減壓下將鋁取出。有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾，減壓將溶劑除去。餘留物質以 HPLC 純化，得到化合物 58 (402 mg, 27%)。LCMS $m/z(\%)=423(\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}, 100)$ ， $421(\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}, 98)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.74(s, 1H)，8.76(s, 1H)，8.59(s, 1H)，7.60(s, 1H)，7.48(d, $J=8$ Hz, 2H)，7.39(dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=4$ Hz, 1H)，7.32(d, $J=8$ Hz, 2H)，7.28(d, $J=2$ Hz, 2H)，6.96(d, $J=12$ Hz, 1H)，3.67(s, 3H)。

範例 1.119：製備 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氯-苯基)-尿素 (化合物 91)

3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (30 mg, 0.13 mmol) 與 3-氯苯基異氰酸酯作用 (17 μL , 0.14 mmol) 如範例 1.53 所示方法，得到 25 mg (46%) 的化合物 91：LCMS $m/z(\%)=391(\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}, 100)$ ， $393(\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}, 70)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{acetone}-d_6$) δ : 8.51(s, 1H)，8.41(s, 1H)，7.84(t, 1H)，7.71(dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=4$ Hz, 1H)，7.49(s, 1H)，7.49(d, $J=2$ Hz, 2H)，7.38(d, $J=8$ Hz, 2H)，7.29(t, 1H)，7.16(d, $J=8$ Hz, 1H)，7.01(d, $J=8$ Hz, 1H)，3.84(s, 3H)，3.68(s, 3H)。

範例 1.120：製備 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氯-苯基)-尿素 (化合物 92)

3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (30 mg, 0.13 mmol) 與 3,4-二氯苯基異氰酸酯作用 (17 μL , 0.14 mmol) 如範例 1.53 所示方法，得到 18.6 mg (34%) 的化合物 92：LCMS $m/z(\%)=393(\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}, 100)$ ， $395(\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}, 38)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{acetone}-d_6$) δ : 8.18(s, 1H)，8.05(s, 1H)，7.57(dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=4$ Hz, 1H)，7.36(s, 1H)，7.33(d, $J=2$ Hz, 1H)，7.09(d, $J=4$ Hz, 1H)，7.06(d, $J=2$ Hz, 1H)，7.04(d, $J=8$ Hz, 1H)，3.72(s, 3H)，3.55(s, 3H)。

範例 1.121：製備 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,5-二氯-苯基)-尿素 (化合物 93)

3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (30 mg, 0.13 mmol) 與 3,5-二氯苯基異氰酸酯作用 (17 μ L, 0.14 mmol) 如範例 1.53 所示方法，得到 24.6 mg (44%) 的化合物 93：LCMS $m/z(\%)=393(M+H^{35}Cl, 100)$ ， $395(M+H^{37}Cl, 47)$ 。 1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.26(s, 1H)，8.01(s, 1H)，7.47(dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=2$ Hz, 1H)，7.26(s, 1H)，7.22(d, $J=2$ Hz, 1H)，7.04(dd, $J_1=12$ Hz, $J_2=4$ Hz, 2H)，6.95(d, $J=8$ Hz, 1H)，6.40(m, 1H)，3.62(s, 3H)，3.48(s, 3H)。

範例 1.122：製備 1-苯甲醯基-3-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素 (化合物 95)

3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (20 mg, 0.08 mmol) 與苯甲基異氰酸酯作用 (14 mg, 0.09 mmol) 如範例 1.53 所示方法，得到 10 mg (31%) 的化合物 95：LCMS $m/z(\%)=385(M+H^{35}Cl, 11)$ ， $387(M+H^{37}Cl, 4)$ 。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.85(s, 1H)，9.15(s, 1H)，7.88(d, $J=12$ Hz, 2H)，7.58(dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=2$ Hz, 1H)，7.54(d, $J=8$ Hz, 1H)，7.49(s, 1H)，7.43(d, $J=4$ Hz, 2H)，7.41(d, $J=8$ Hz, 2H)，6.95(d, $J=8$ Hz, 1H)，3.75(s, 3H)，3.64(s, 3H)。

範例 1.123：製備 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氯-苯基)-尿素 (化合物 97)

3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (20 mg, 0.08 mmol) 與 2-氯苯基異氰酸酯作用 (10 μ L, 0.09 mmol) 如範例 1.53 所示方法，得到 8.0 mg (26%) 的化合物 97：LCMS $m/z(\%)=375(M+H^{35}Cl, 100)$ ， $377(M+H^{37}Cl, 43)$ 。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.26(t, 1H)，7.73(dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=4$ Hz, 1H)，7.36(t, 1H)，7.36(d, $J=4$ Hz, 1H)，7.29(t, 1H)，7.24(d, $J=8$ Hz, 2H)，7.17(d, $J=8$ Hz, 1H)，3.97(m, 3H)，3.86(s, 3H)。

範例 1.124：製備 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氯基-苯基)-尿素（化合物 109）

3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺（55 mg, 0.23 mmol）與 3-氯基苯基異氰酸酯作用（37 mg, 0.26 mmol）如範例 1.53 所示方法，得到 57 mg (65%) 的化合物 **97**：LCMS $m/z(\%) = 382(M+H^{35}Cl, 100)$, $384(M+H^{37}Cl, 38)$ 。 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.02(s, 1H), 8.85(t, 1H), 7.08(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.59(dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.50(t, 1H), 7.42(t, 1H), 7.42(d, $J = 4$ Hz, 2H), 7.18(d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.78(m, 3H), 3.62(s, 3H)。

範例 1.125：製備 1-苯甲基-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素（化合物 105）

3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺（59 mg, 0.25 mmol）與苯甲基異氰酸酯作用（34 μ L, 0.28 mmol）如範例 1.53 所示方法，得到 42.7 mg (46.1%) 的化合物 **105**：LCMS $m/z(\%) = 371(M+H^{35}Cl, 100)$, $373(M+H^{37}Cl, 40)$ 。 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.85(s, 1H), 7.58(t, 1H), 7.50(dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.33(m, 5H), 7.30(d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.10(d, $J = 12$ Hz, 1H), 6.58(s, 1H), 4.28(s, 2H), 3.73(s, 3H)。

範例 1.126：製備 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-硝基-苯基)-尿素（化合物 110）

3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺（36 mg, 0.15 mmol）加入 3-胺基苯異氰酸酯（28 mg, 0.17 mmol）如範例 1.53 所述的方法，得到 8.7 mg (15%) 的化合物 **110**：LCMS $m/z(\%) = 402(M+H^{35}Cl)$, $404(M+H^{37}Cl, 38)$ 。 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.22(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.83(dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 7.72(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.61(d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.58(t, 1H), 7.41(d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.19(d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 3.62(s, 3H)。

範例 1.127：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-[3-(1-羥-乙基)-苯基]-尿素 (化合物 94)

化合物 17 (30.2 mg, 0.07 mmol, 如範例 1.24) 溶於乙醇 (5 mL)。在氫氣下加入硼氫化鈉 (3.1 mg, 0.08 mmol)。將反應混合物攪拌隔夜以 TLC 與 LC/M 確認反應完成。以 1N 鹽酸 (10 mL) 和 EtOAc (2×15 mL) 洗出反應混合液。有機層合起來用清水沖洗，置於 Na₂SO₄ 上乾燥，過濾，減壓將溶劑除去。殘留物以 HPLC 純化取得 19.4 mg (63%) 的化合物 94: LCMS m/z(%) = 445 (M+H⁷⁹Br, 25), 447 (M+H⁸¹Br, 25)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.34 (dd, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.95 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 4 Hz, 3H)。

範例 1.128：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-[3-(1-羥亞氨基-乙基)-苯基]-尿素 (化合物 96)

化合物 17 (54 mg, 0.12 mmol, 如範例 1.24) 溶於乙醇 (10 mL)。在氫氣下加入鹽酸羥胺 (17 mg, 0.24 mmol)。以 1N 鹽酸把溶液的 pH 值調到 4。將反應混合物置於室溫攪拌隔夜以 TLC 與 LC/M 確認反應完成。減壓將乙醇除去。以 EtOAc (2×20 mL) 和鹽鹵 (20 mL) 將殘留物溶出。有機層合起來，置於 Na₂SO₄ 上乾燥，過濾，並減壓將溶劑除去，殘留物以 HPLC 純化取得 8.8 mg (16%) 的化合物 96: LCMS m/z(%) = 458 (M+H⁷⁹Br, 96), 447 (M+H⁸¹Br, 100)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.78 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (dd, *J*₁ = 12 Hz, *J*₂ = 4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.41 (dd, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 4 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.19 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (dd, *J*₁ = 12 Hz, *J*₂ = 4 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J*₁ = 12 Hz, *J*₂ = 8 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)。

範例 1.129：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-2-羥-苯基)-尿素 (化合物 107)

3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (66 mg, 0.23 mmol) 溶於二氯甲烷 (1.5 mL)。在另一燒瓶中，把 4-硝基苯基氯甲酸酯溶於二氯甲烷 (3 mL)，用熱風槍把混合溶液加熱直到完全溶解。兩溶液合起來再加入觸發量的吡啶，在室溫下攪拌。一旦溶液中形成胺基甲酸酯，加入

「Stratospheres」清除劑。將混合液快速攪拌 2 小時後過濾。然後把溶於吡啶 (1 mL) 的 2-胺-5-氯苯酚加入反應。攪拌 5 小時後，經 TLC 與 LC/MS 確認反應完成。減壓將溶劑除去，殘留物以 HPLC 純化取得 36.5 mg (35%) 的化合物 **107**：LCMS $m/z(\%) = 451 (M+H^{79}Br, 80)$ ， $453 (M+H^{81}Br, 100)$ 。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.74(s, 1H)，7.67(s, 1H)，7.53(d, $J = 8$ Hz, 1H)，7.28(s, 1H)，7.28(d, $J = 12$ Hz, 1H)，7.12(d, $J = 8$ Hz, 1H)，6.99(s, 1H)，6.91(d, $J = 8$ Hz, 1H)，3.89(s, 3H)，3.82(s, 3H)。

範例 1.130：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,2-二氯-苯並[1,3]-二氧環戊-5-基)-尿素 (化合物 115)

3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (63 mg, 0.22 mmol) 加入 5-胺基-2,2-二氯-1,3-苯並二氧環戊，如範範 1.129 所述的方法，得到 32 mg (30%) 的化合物 **110**：LCMS $m/z(\%) = 481 (M+H^{79}Br, 96)$ ， $483 (M+H^{81}Br, 100)$ 。 1H NMR(400 MHz, $acetone-d_6$) δ ：8.42(s, 1H)，8.28(s, 1H)，7.76(d, $J = 4$ Hz, 1H)，7.70(dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H)，7.52(s, 1H)，7.45(d, $J = 2$ Hz, 1H)，7.19(d, $J = 12$ Hz, 1H)，7.16(d, $J = 2$ Hz, 1H)，7.14(d, $J = 4$ Hz, 1H)，3.83(s, 3H)，3.70(s, 3H)。

範例 1.131：製備中間產物 4-(2-二甲基胺-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3 基)-苯胺

步驟 1：製備 N-[4-羥-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙醯胺。

N-[4-羥-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙醯胺 (2.0 g, 8.15 mmol) 溶於無水 1,2-二氯乙烷 (60 mL) 以冰水浴冷卻至 0°C 攪拌 10 分鐘。將無水氯化鋁 (4.35 g, 32.6 mmol) 加入反應混合物中置於 0°C 攪拌 20 分鐘，移入油浴在 80°C 攪拌 1 小時。加入乙酸乙酯並以酒石酸鈉鉀 (10%) 沖洗二次。有

機相分離出來，置於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾，濃縮取得粗產物再經 prep. HPLC 純化。將對應部分收集經冷凍乾燥取得 N-[4-羥-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙醯胺的 70% 白色固體。LCMS $m/z(\%) = 232(\text{M}+\text{H}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.39(s, 1H), 6.86(d, $J = 8.74$ Hz, 1H), 6.62(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.47(s, 1H), 6.15(s, 1H), 4.80(bs, 2H), 3.87(t, $J = 5.80$ Hz, 2H), 3.63(s, 3H), 2.44(t, $J = 5.80$ Hz, 2H), 2.08(s, 6H)。

步驟 2：製備 N-[4-(2-二甲基胺乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙醯胺。

N-[4-羥-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙醯胺 (0.85 g, 3.7 mmol) 溶於 THF (40 mL)，三苯基磷 (2.91 g, 11.1 mmol)，以及 2-二甲基胺基乙醇 (1.11 mL, 11.1 mmol) 的混合液中，逐滴加入偶氮二甲酸二異丙酯 (DIAD) (2.15 mL, 11.1 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 2 小時，濃縮得初產物再經 prep HPLC 純化。將對應部分收集，以 1N 的 NaOH 中和再用 EtOAc 萃取四回取得 N-[4-(2-二甲基胺-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙醯胺的 51.2% 無色臘狀固體。LCMS $m/z(\%) = 303(\text{M}+\text{H}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.94(s, 1H), 7.63(d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.14(d, $J = 8.98$ Hz, 1H), 6.25(s, 1H), 4.07(t, $J = 5.82$ Hz, 2H), 3.69(s, 3H), 2.56(t, $J = 5.80$ Hz, 2H), 2.15(s, 6H), 2.05(s, 3H)。

步驟 3：製備 4-(2-二甲基胺-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺。

N-[4-(2-二甲基胺-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙醯胺 (0.50 g, 1.7 mmol) 溶於乙醇 (25 mL)，氫氧化鈉 (2.5g, 顆粒) 溶於 8 mL 清水，兩者合而為一並把反應混合物置於 80°C 攪拌隔夜然後濃縮。加入清水與鹽鹵然後以 EtOAc 萃取四回。有機層合而為一，置於 Na_2SO_4 上乾燥，減壓將溶劑除去得到淺褐色油狀，87.5% 的 4-(2-二甲基胺-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺。LCMS $m/z(\%) = 261(\text{M}+\text{H}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.82(s, 1H), 9.71(bs, 1H), 7.48-7.45(m, 3H), 6.93(d, $J = 8.74$ Hz, 1H), 6.23(s, 1H), 3.7(s, 3H), 2.05(s, 3H)。

範例 1.132：製備 1-(4-氯-苯基)-3-[4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡

唑-3-基)-苯基]-尿素 (化合物 127)

4-(2-二甲基胺-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺 (26.0 mg, 0.1 mmol) 溶於二氯甲烷 (1 mL), 與 4-氯苯基異氰酸酯 (13.3 μ L, 0.105 mmol) 作用, 在室溫下攪拌隔夜濃縮, 得油狀殘留物再經快速色層分析法純化 (二氧化矽, 二氯甲烷/乙醇層析沖提液) 得到化合物 127 的白色固體 69.8%。LCMS $m/z(\%) = 414(M+H^{35}Cl, 100), 416(M+H^{37}Cl, 36)$ 。 1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.51(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.62-7.59(m, 3H), 7.50(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.31(d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.12(d, $J = 8.92$ Hz, 1H), 6.24(s, 1H), 4.11(t, $J = 5.86$ Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 2.61(t, $J = 5.85$ Hz, 2H), 2.20(s, 6H)。

範例 1.133: 製備 1-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素 (化合物 142)

4-(2-二甲基胺-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺 (26.0 mg, 0.1 mmol) 與 4-氟苯基異氰酸酯 (11.8 μ L, 0.105 mmol) 作用, 如範例 1.2 所述之方法, 得到化合物 142 的白色固體 66.4%。LCMS $m/z(\%) = 398(M+H, 100)$ 。 1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.33(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.61-7.56(m, 3H), 8.49(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.11-7.04(m, 3H), 6.24(s, 1H), 4.11(t, $J = 5.85$ Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 2.62(t, $J = 5.85$ Hz, 2H), 2.20(s, 6H)。

範例 1.134: 製備 1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素 (化合物 141)

4-(2-二甲基胺-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺 (26.0 mg, 0.1 mmol) 與 2,4-二氟苯基異氰酸酯 (12.4 μ L, 0.105 mmol) 作用, 如範例 1.2 所述之方法, 得到化合物 141 的白色固體 73.3%。LCMS $m/z(\%) = 416(M+H, 100)$ 。 1H NMR(400 MHz, acetone- d_6) δ : 8.95(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.08-8.02(m, 3H), 7.45-7.42(m, 1H), 7.37(d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.33-7.27(m, 1H), 7.12(d, $J = 8.95$ Hz, 2H), 7.05-6.98(m, 1H), 6.24(d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.03(t, $J = 5.80$ Hz, 2H), 3.67(s, 3H), 2.54(t, $J = 5.73$ Hz, 2H), 2.12(s, 6H)。

範例 1.135：製備 1-(3-乙醯-苯基)-3-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素（化合物 143）

4-(2-二甲基胺-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺（26.0 mg, 0.1 mmol）與 3-乙醯苯基異氰酸酯（16.9 μ L, 0.105 mmol）作用，如範例 1.2 所述之方法，得到化合物 143 的無色臘狀固體 64.3%。LCMS $m/z(\%) = 422(M+H, 100)$ 。 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.98(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.10(s, 3H), 7.52-7.42(m, 4H), 7.37(d, $J=8.06$ Hz, 1H), 7.37(d, $J=6.75$ Hz, 1H), 7.33-7.28(m, 4H), 7.15(d, $J=8.98$ Hz, 2H), 6.28(s, 1H), 4.08(t, $J=5.80$ Hz, 2H), 3.71(s, 3H), 2.54(m, 6H), 2.12(s, 6H)。

範例 1.136：製備 1-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(3-甲氧基-苯基)-尿素（化合物 146）

4-(2-二甲基胺-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺（26.0 mg, 0.1 mmol）與 3-甲氧基苯基異氰酸酯（13.8 μ L, 0.105 mmol）作用，如範例 1.2 所述之方法，得到化合物 146 的無色臘狀固體 71.1%。LCMS $m/z(\%) = 422(M+H, 100)$ 。 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.98(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.10(s, 3H), 7.52-7.42(m, 4H), 7.37(d, $J=8.06$ Hz, 1H), 7.37(d, $J=6.75$ Hz, 1H), 7.33-7.28(m, 4H), 7.15(d, $J=8.98$ Hz, 2H), 6.28(s, 1H), 4.08(t, $J=5.80$ Hz, 2H), 3.71(s, 3H), 2.54(m, 6H), 2.12(s, 6H)。

範例 1.137：製備 1-(2,2-二氟-苯並[1,3]二氧環戊-5-基)-3-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素（化合物 144）

4-(2-二甲基胺-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺（26.0 mg, 0.1 mmol）溶於二氯甲烷（1 mL），加入吡啶（24.3 μ L, 0.3 mmol）與 4-硝基苯基氯甲酸酯（20.2 μ L, 0.1 mmol），室溫下攪拌 1 小時。加入 5-胺基-2,2-二氟-1,3-苯並二氧環戊（11.6 μ L, 0.1 mmol），反應混合物在室溫下攪拌 48 小時，濃縮得到油狀殘留物再經快速色層分析法純化（二氧化矽，二氯甲烷/乙醇層析沖提液）得到化合物 144 的灰白色固體 14.0%。LCMS $m/z(\%) = 460(M+H, 100)$ 。 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.30(s, 1H), 7.64(d, $J=8.96$

Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.40-7.34(m, 4H), 7.13(d, $J = 8.92$ Hz, 1H), 6.22(s, 1H), 4.10(t, $J = 5.56$ Hz, 2H), 3.65(s, 3H), 3.63(s, 2H), 2.76-2.65(m, 2H), 2.22(s, 6H)。

範例 1.138：製備 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-羥-苯基]-3-(2,4-二氯-苯基)-尿素 (化合物 120)

1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氯-苯基)-尿素 (化合物 77, 範例 1.61) (0.270 g, 0.69 mmol) 溶於無水 1,2-二氯乙烷 (10 mL) 以冰水浴冷卻至 0°C 攪拌 10 分鐘。將無水氯化鋁 (0.368 g, 2.76 mmol) 加入反應混合物中置於 0°C 攪拌 20 分鐘，移入油浴在 80°C 攪拌 1 小時。加入乙酸乙酯並以酒石酸鈉鉀 (10%) 沖洗二次。有機相分離出來，置於無水 Na_2SO_4 上乾燥，過濾，濃縮取得粗產物再經 HPLC 純化。將對應部分收集經冷凍乾燥取得化合物 120 的 75.0% 白色固體產出。LCMS m/z (%) = 379($M+H^{35}\text{Cl}$, 100), 381 ($M+H^{37}\text{Cl}$, 40)。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.81(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.12-8.06(m, 1H), 7.63(s, 1H), 7.40-7.31(m, 3H), 7.09-7.04(m, 1H), 6.99(d, $J_1 = 8.72$ Hz, 1H), 3.69(s, 3H)。

範例 1.139：製備 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氯-苯基)-尿素 (化合物 132)

1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-羥-苯基]-3-(2,4-二氯-苯基)-尿素(如上述) (0.035 g, 0.09 mmol) 溶於 THF (3 mL)，加入三苯基磷 (0.071 g, 0.27 mmol) 與 2-二甲氨基乙醇 (27.1 μL , 0.27 mmol)，再逐滴加入偶氮二甲酸二異丙酯 (DIAD) (52.3 μL , 0.27 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 2 小時，濃縮得初產物再經 prep HPLC 純化。將對應部分收集，以 1N 的 NaOH 中和再用 EtOAc 萃取。二度以快速色層分析法純化 (二氧化矽，二氯甲烷/乙醇層析沖提液) 取得化合物 132 的灰白色固體 45.9% 產出。LCMS m/z (%) = 450($M+H^{35}\text{Cl}$, 100), 452($M+H^{37}\text{Cl}$, 32)。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.11(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.06-8.00(m, 1H), 7.60(s, 1H), 7.52(d, $J = 8.95$ Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.33-7.27(m, 1H), 7.17(d, $J = 9.04$ Hz, 1H), 7.05-6.98(m,

1H), 4.12-3.95(m, 2H), 3.65(s, 3H), 2.55-2.51(m, 2H), 2.10(s, 6H)。

範例 1.140：製備 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-尿素 (化合物 133)

1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-羥-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-尿素(如上述)(0.035 g, 0.09 mmol) 溶於 THF (3 mL), 加入三苯基磷 (0.071 g, 0.27 mmol) 與 3-二甲胺丙醇 (31.6 μ L, 0.27 mmol), 再逐滴加入偶氮二甲酸二異丙酯 (DIAD) (52.3 μ L, 0.27 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 2 小時, 濃縮得初產物再經 prep HPLC 純化。將對應部分收集, 以 1N 的 NaOH 中和再用 EtOAc 萃取四回。二度以快速色層分析法純化 (二氧化矽, 二氯甲烷/乙醇層析沖提液) 取得化合物 133 的灰白色固體 25.4% 產出。LCMS m/z (%) = 464($M+H^{35}Cl$, 100), 466($M+H^{37}Cl$, 39)。 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.02(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.07-8.01(m, 1H), 7.62(s, 1H), 7.51(d, J = 8.90 Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.33-7.28(m, 1H), 7.15(d, J = 9.02 Hz, 1H), 7.03-6.97(m, 1H), 4.11-3.94(m, 2H), 3.65(s, 3H), 3.63(s, 3H), 2.28-2.18(m, 2H), 2.11(s, 6H), 1.78-1.69(m, 2H)。

範例 1.141：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素 (化合物 108)

步驟 A：製備 (3-溴-4-三氟甲氧基-苯基)-甲酸第三丁酯。

3-溴-4-(三氟甲氧基)苯胺 (3.84 g, 15 mmol) 溶於二氧陸圓 (15 mL) 與 di-*tert*-butyl-dicarbonate (4.91 g, 22.5 mmol) 作用並將反應混合物加熱至 80 $^{\circ}C$ 隔夜。減壓將溶劑除去得到油狀殘留物再用己烷溶出。過濾出沉澱物得到(3-溴-4-三氟甲氧基-苯基)-甲酸第三丁酯的灰白色固體 61.0% 產出。 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.78(bs, 1H), 7.87(s, 1H), 7.54-7.43(m, 2H), 1.51(m, 9H)。

步驟 B：製備[3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-甲酸第三丁酯。

在一圓底燒瓶中加入(3-溴-4-三氟甲氧基-苯基)-甲酸第三丁酯(230.0 mg,

0.65 mmol), 1-甲基吡唑-5-溴酸 (392.9 mg, 1.93 mmol), 碳酸鈉 (137.8 mg, 1.3 mmol), DME (5 mL) 與水 (0.5 mL), 通入氫氣。加入四-三苯基磷鈹 (75.1 mg, 0.065 mmol), 反應混合液再通入氫氣。將反應混合物加熱至 80 °C 隔夜然後冷卻至室溫。添入乙酸乙酯 (10 mL) 並以鹽鹵與清水沖洗。將有機層分離, 在無水硫酸鈉上乾燥, 過濾並濃縮, 殘留物再用快速色層分析法純化 (二氧化矽, Hexanes/EtOAc 層析沖提液) 取得[3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-甲酸第三丁酯的灰白色固體 36.5% 產出。

LCMS $m/z(\%) = 358(M+H, 100)$ 。 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.83(bs, 1H), 7.77(d, $J = 8.95$ Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.57(d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 6.45(s, 1H), 3.78(s, 3H), 1.51(m, 9H)。

步驟 C: 製備[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-甲酸第三丁酯。

在[3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-甲酸第三丁酯(65 mg, 0.18 mmol) 溶於 DMF (1.5 mL), 於 0°C 加入溴代丁二醯亞胺 (35.6 mg, 0.2 mmol) 然後在室溫下攪拌反應混合物隔夜。所得混合物以乙酸乙酯稀釋, 用鹽鹵與清水洗滌。將有機層分離, 在無水硫酸鈉上乾燥, 過濾並濃縮得到黃色油狀殘留, 再用快速色層分析法純化 (二氧化矽, Hexanes/EtOAc 層析沖提液) 取得[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-甲酸第三丁酯的灰白色固體 89.2% 產出。LCMS $m/z(\%) = 436(M+H^{79}Br, 100)$, 438($M+H^{81}Br, 98$)。 1H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ : 7.79(d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.43(d, $J = 8.94$ Hz, 1H), 3.73(s, 3H), 1.55(m, 9H)。

步驟 D: 製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素 (化合物 108)

將[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-甲酸第三丁酯 (21.8 mg, 0.05 mmol) 溶於二氯甲烷 (0.5 mL), 室溫下加入三氟乙酸 (0.5 mL) 在室溫下攪拌反應混合物 20 分鐘。減壓除去溶劑, 得到多量的 3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯胺三氟乙酸之無色油狀液。

LCMS $m/z(\%) = 336(M+H^{79}Br, 100)$, 338($M+H^{81}Br, 95$)。將此化合物以二氯甲烷溶解 (0.8 mL) 然後和 *N,N*-二異丙基甲胺作用至 pH 達 7 與 8 之間。反

應混合物中加入 4-氯苯基異氰酸酯 (8.5 mg, 0.055 mmol) 於室溫下攪拌隔夜，濃縮所得餘留物質再經快速色層分析法純化 (二氧化矽, Hexanes/EtOAc 層析沖提液) 取得化合物 108 的白色固體 62.0% 產出。LCMS $m/z(\%) = 489(M+H^{79}Br^{35}Cl, 93)$, $491(M+H^{81}Br^{35}Cl, 100)$, $493(M+H^{81}Br^{37}Cl, 34)$ 。 1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ : 7.71(d, $J = 8.98$ Hz, 2.72 Hz, 1H), 7.64-7.62(m, 2H), 7.49-7.45(m, 3H), 7.33-7.30(m, 2H), 3.76(s, 3H)。

範例 1.142: 製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-尿素 (化合物 113)

將 [3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-甲酸第三丁酯 (21.8 mg, 0.05 mmol) 溶於二氯甲烷 (0.5 mL)，室溫下加入三氟乙酸 (0.5 mL) 在室溫下攪拌反應混合物 20 分鐘。減壓除去溶劑，得到多量之 3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-4-三氟甲氧基-苯胺三氟乙酸之無色油狀液。LCMS $m/z(\%) = 336(M+H^{79}Br, 100)$, $338(M+H^{81}Br, 95)$ 。將此化合物以二氯甲烷溶解 (0.8 mL) 然後和 *N,N*-二異丙基甲胺作用至 pH 達 7 與 8 之間。反應混合物中加入 2,4-二氟苯基異氰酸酯 (8.5 mg, 0.055 mmol) 於室溫下攪拌隔夜，濃縮所得餘留物質再經快速色層分析法純化 (二氧化矽, Hexanes/EtOAc 層析沖提液) 取得化合物 113 的白色固體 46.3% 產出。LCMS $m/z(\%) = 491(M+H^{79}Br, 100)$, $493(M+H^{81}Br, 98)$ 。 1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ : 8.06-8.00(m, 1H), 7.71(dd, $J = 9.00$ Hz, 2.74 Hz, 1H), 7.65-7.62(m, 2H), 7.48(d, $J = 9.00$ Hz, 1H), 7.09-7.00(m, 1H), 6.99-6.94(m, 1H), 3.76(s, 3H)。

範例 1.143: 製備 1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-苯基]-尿素 (化合物 124)

在 4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-苯胺 (21.4 mg, 0.078 mmol) 溶於二氯甲烷 (2 mL) 加入 2,4-二氟苯基異氰酸酯 (0.10 μ L, 0.084) 攪拌 2 小時。所得物質以固相萃取法純化 (SCX, 1 gram cartridge)，先以甲醇 (30 mL) 再用 2M 的 NH_3 沖洗 (30 mL)。含有 NH_3 的部分置於

真空下蒸散以取得**化合物 124** 的無色固體 (30.2 mg, 73%)。LCMS $m/z(\%)=430(M+H^+)(100)$ 。 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.94(bs, 1H), 8.46(bs, 1H), 8.09-8.00(m, 1H), 7.45(d, $J=1.80$ Hz, 1H), 7.42(dd, $J=8.89, 2.72$ Hz, 1H), 7.34-7.26(m, 1H), 7.09(d, $J=8.94$ Hz, 1H), 7.06-6.99(m, 1H), 6.24(d, $J=1.83$ Hz, 1H), 3.97(t, $J=6.32$ Hz, 2H), 3.65(s, 3H), 2.23(t, $J=7.07$ Hz, 2H), 2.10(s, 6H), 1.78-1.69(s, 2H)。

範例 1.144：製備 1-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(2-氟-苯基)-尿素 (化合物 138)

在 4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯胺 (60.6 mg, 0.221 mmol) 溶於二氯甲烷 (2 mL)，加入 2-氟苯基異氰酸酯 (0.27 μ L, 0.240) 攪拌 2 小時。所得物質以固相萃取法純化 (SCX, 1 gram cartridge)，先以甲醇 (30 mL) 再用 2M 的 NH_3 沖洗 (30 mL)。含有 NH_3 的部分置於真空下蒸散以取得**化合物 138** 的無色固體 (85.5 mg, 91%)。LCMS $m/z(\%)=412(M+H^+)(100)$ 。 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.36(bs, 1H), 8.25(bs, 1H), 8.152(dd, $J=8.34, 1.52$ Hz, 1H), 7.47-7.42(m, 3H), 7.40(d, $J=2.78$ Hz, 1H), 7.31-7.26(m, 1H), 7.11(d, $J=9.09$ Hz, 1H), 6.25(d, $J=2.02$ Hz, 1H), 3.98(t, $J=6.32$ Hz, 2H), 3.66(s, 3H), 2.19(t, $J=7.07$ Hz, 2H), 2.07(s, 6H), 1.77-1.69(m, 2H)。

範例 1.145：製備 1-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-尿素 (化合物 137)

在 4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯胺 (45.8 mg, 0.167 mmol) 溶於二氯甲烷 (2 mL)，加入 4-(三氟甲基)苯基異氰酸酯 (0.28 μ L, 0.196 mmol) 攪拌 2 小時。所得物質以固相萃取法純化 (SCX, 1 gram cartridge)，先以甲醇 (30 mL) 再用 2M 的 NH_3 沖洗 (30 mL)。含有 NH_3 的部分置於真空下蒸散以取得**化合物 139** 的無色固體 (25.1 mg, 33%)。LCMS $m/z(\%)=462(M+H^+)(100)$ 。 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.11(bs, 1H), 8.75(bs, 1H), 7.65(d, $J=9.08$ Hz, 2H), 7.62(d, $J=9.35$ Hz, 2H), 7.47(dd,

$J = 9.09, 2.78$ Hz, 1H), 7.45(d, $J = 1.77$ Hz, 2H), 7.39(d, $J = 2.78$ Hz, 1H), 7.10(d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 6.24(d, $J = 1.77$ Hz, 1H), 3.98(t, $J = 6.32$ Hz, 2H), 3.66(s, 3H), 2.19(t, $J = 7.07$ Hz, 2H), 2.07(s, 6H), 1.77-1.69(m, 2H)。

範例 1.146：製備 1-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(2-氟-5-甲基-苯基)-尿素 (化合物 139)

在 4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯胺 (43.9 mg, 0.160 mmol) 溶於二氯甲烷 (2 mL)，加入 2-氟-5-甲基異氰酸酯 (0.23 μ L, 0.176 mmol) 攪拌 2 小時。所得物質以固相萃取法純化 (SCX, 1 gram cartridge)，先以甲醇 (30 mL) 再用 2M 的 NH_3 沖洗 (30 mL)。含有 NH_3 的部分置於真空下蒸散以取得化合物 139 的無色固體 (53.2 mg, 78%)。LCMS $m/z(\%) = 426(\text{M}+\text{H}^+)(100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.98(bs, 1H), 8.42(bs, 1H), 7.96(dd, $J = 7.89, 1.96$ Hz, 1H), 7.45(d, $J = 1.82$ Hz, 1H), 7.44-7.38(m, 1H), 7.13-7.06(m, 2H), 6.82-6.75(m, 1H), 6.24(d, $J = 1.85$ Hz, 1H), 3.98(t, $J = 6.35$ Hz, 2H), 3.66(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.19(t, $J = 7.03$ Hz, 2H), 2.07(s, 6H), 1.77-1.68(m, 2H)。

範例 1.147：製備 1-(2-氟-苯基)-3-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素 (化合物 140)

在 4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯胺 (51.4 mg, 0.187 mmol) 溶於二氯甲烷 (2 mL)，加入 2-氟苯基異氰酸酯 (0.25 μ L, 0.207 mmol) 攪拌 2 小時。所得物質以固相萃取法純化 (SCX, 1 gram cartridge)，先以甲醇 (30 mL) 再用 2M 的 NH_3 沖洗 (30 mL)。含有 NH_3 的部分置於真空下蒸散以取得化合物 140 的無色固體 (76.5 mg, 95%)。LCMS $m/z(\%) = 428(\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}, 100)$, $430(\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.36(bs, 1H), 8.25(bs, 1H), 8.15(dd, $J = 8.33, 1.48$ Hz, 1H), 7.48-7.42(m, 3H), 7.40(d, $J = 2.70$ Hz, 2H), 7.31-7.26(m, 1H), 7.11(d, $J = 8.92$ Hz, 1H), 7.06-6.99(m, 1H), 6.25(d, $J = 1.84$ Hz, 1H), 3.98(t, $J = 6.36$ Hz, 2H), 3.66(s, 3H), 2.19(t, $J = 7.04$ Hz, 2H), 2.07(s, 6H), 1.77-1.69(m, 2H)。

範例 1.148：製備 1-(3-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素 (化合物 134)

在 4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯胺 (47.4 mg, 0.173 mmol) 溶於二氯甲烷 (2 mL)，加入 3-氯苯基異氰酸酯 (0.24 μ L, 0.197 mmol) 攪拌 2 小時。所得物質以固相萃取法純化 (SCX, 1 gram cartridge)，先以甲醇 (30 mL) 再用 2M 的 NH_3 沖洗 (30 mL)。含有 NH_3 的部分置於真空下蒸散以取得化合物 134 的無色固體 (31.0 mg, 42%)。LCMS $m/z(\%)=428(\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}, 100)$ ， $430(\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}, 100)$ 。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ：8.64(bs, 1H)，8.59(bs, 1H)，7.47-7.41(m, 3H)，7.45(d, $J=1.79$ Hz, 2H)，7.37(d, $J=2.71$ Hz, 1H)，7.30-7.23(m, 2H)，7.09(d, $J=8.97$ Hz, 1H)，6.98-6.92(m, 1H)，6.24(d, $J=1.85$ Hz, 1H)，3.97(t, $J=6.36$ Hz, 2H)，3.66(s, 3H)，2.19(t, $J=7.04$ Hz, 2H)，2.07(s, 6H)，1.77-1.69(m, 2H)。

範例 1.149：製備 1-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-尿素 (化合物 131)

在 4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯胺 (38.3 mg, 0.140 mmol) 溶於二氯甲烷 (2 mL)，加入 4-甲氧基苯基異氰酸酯 (0.21 μ L, 0.163 mmol) 攪拌 2 小時。所得物質以固相萃取法純化 (SCX, 1 gram cartridge)，先以甲醇 (30 mL) 再用 2M 的 NH_3 沖洗 (30 mL)。含有 NH_3 的部分置於真空下蒸散以取得化合物 131 的無色固體 (53.1 mg, 90%)。LCMS $m/z(\%)=424(\text{M}+\text{H}^+)(100)$ ， ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ：8.49(bs, 1H)，8.43(bs, 1H)，7.44(d, $J=1.86$ Hz, 2H)，7.42(dd, $J=8.92, 2.73$ Hz, 1H)，7.36(d, $J=2.71$ Hz, 1H)，7.33(d, $J=9.09$ Hz, 2H)，7.07(d, $J=8.96$ Hz, 2H)，6.85(d, $J=9.09$ Hz, 2H)，6.23(d, $J=1.82$ Hz, 1H)，3.96(t, $J=6.35$ Hz, 2H)，3.71(s, 3H)，3.65(s, 3H)，2.18(t, $J=7.05$ Hz, 2H)，2.07(s, 6H)，1.77-1.69(m, 2H)。

範例 1.150：製備 1-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-對-甲苯基-尿素 (化合物 130)

在 4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-苯胺 (45.9 mg, 0.167 mmol) 溶於二氯甲烷 (2 mL), 加入 4-甲基苯基異氰酸酯 (0.24 μ L, 0.19 mmol) 攪拌 2 小時。所得物質以固相萃取法純化 (SCX, 1 gram cartridge), 先以甲醇 (30 mL) 再用 2M 的 NH_3 沖洗 (30 mL)。含有 NH_3 的部分置於真空下蒸散以取得**化合物 130** 的無色固體 (61.8 mg, 91%)。LCMS $m/z(\%)=408(\text{M}+\text{H}^+)(100)$, $^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, DMSO-}d_6)\delta$: 8.35(bs, 1H), 8.52(bs, 1H), 7.44(d, $J=1.77 \text{ Hz}$, 2H), 7.43(dd, $J=8.91, 2.73 \text{ Hz}$, 1H), 7.36(d, $J=2.70 \text{ Hz}$, 1H), 7.31(d, $J=8.43 \text{ Hz}$, 2H), 7.08(d, $J=8.92 \text{ Hz}$, 1H), 7.06(d, $J=8.32 \text{ Hz}$, 2H), 6.23(d, $J=1.82 \text{ Hz}$, 1H), 3.96(t, $J=6.36 \text{ Hz}$, 2H), 3.65(s, 3H), 2.23(s, 3H), 2.19(t, $J=7.05 \text{ Hz}$, 2H), 2.07(s, 6H), 1.77-1.69(m, 2H)。

範例 1.151: 製備 1-(3-氯-4-氟-苯基)-3-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-苯基]-尿素 (化合物 135)

在 4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-苯胺 (57.3 mg, 0.209 mmol) 溶於二氯甲烷 (2 mL), 加入 3-氯-4-氟苯基異氰酸酯 (0.30 μ L, 0.241 mmol) 攪拌 2 小時。所得物質以固相萃取法純化 (SCX, 1 gram cartridge), 先以甲醇 (30 mL) 再用 2M 的 NH_3 沖洗 (30 mL)。含有 NH_3 的部分置於真空下蒸散以取得**化合物 135** 的無色固體 (66.2 mg, 71%)。LCMS $m/z(\%)=446(\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}, 100)$, $448(\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}, 35)$ 。 $^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, DMSO-}d_6)\delta$: 8.87(bs, 1H), 8.69(bs, 1H), 7.81-7.77(m, 1H), 7.47-7.42(m, 2H), 7.37(d, $J=2.71 \text{ Hz}$, 1H), 7.35-7.26(m, 2H), 7.09(d, $J=8.98 \text{ Hz}$, 1H), 6.24(d, $J=1.83 \text{ Hz}$, 1H), 3.98(t, $J=6.36 \text{ Hz}$, 2H), 3.65(s, 3H), 2.19(t, $J=7.04 \text{ Hz}$, 2H), 2.07(s, 6H), 1.77-1.69(m, 2H)。

範例 1.152: 製備 1-(3,4-二氟-苯基)-3-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-苯基]-尿素 (化合物 136)

在 4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-苯胺 (61.1 mg, 0.223 mmol) 溶於二氯甲烷 (2 mL), 加入 3,4-二氟苯基異氰酸酯 (0.30 μ L, 0.256 mmol) 攪拌 2 小時。所得物質以固相萃取法純化 (SCX, 1 gram

cartridge)，先以甲醇（30 mL）再用 2M 的 NH_3 沖洗（30 mL）。含有 NH_3 的部分置於真空下蒸散以取得化合物 **136** 的無色固體（53.3 mg, 56%）。LCMS $m/z(\%) = 430(\text{M}+\text{H}, 100)$ ， $^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz}, \text{DMSO}-d_6)\delta$ ：8.93(bs, 1H)，8.72(bs, 1H)，7.71-7.61(m, 1H)，7.49-7.42(m, 2H)，7.37(d, $J = 2.68 \text{ Hz}$, 1H)，7.35-7.28(m, 1H)，7.14-7.06(m, 1H)，7.09(d, $J = 8.96 \text{ Hz}$, 1H)，6.23(d, $J = 1.82 \text{ Hz}$, 1H)，3.97(t, $J = 6.37 \text{ Hz}$, 2H)，3.65(s, 3H)，2.19(t, $J = 7.05 \text{ Hz}$, 2H)，2.07(s, 6H)，1.77-1.68(m, 2H)。

範例 1.153：製備 1-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-苯基-尿素（化合物 145）

在 4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯胺（45.6 mg, 0.166 mmol）溶於二氯甲烷（2 mL），加入苯基異氰酸酯（0.20 μL , 0.184 mmol）攪拌 2 小時。所得物質以固相萃取法純化（SCX, 1 gram cartridge），先以甲醇（30 mL）再用 2M 的 NH_3 沖洗（30 mL）。含有 NH_3 的部分置於真空下蒸散以取得化合物 **145** 的無色固體（45.3 mg, 69%）。LCMS $m/z(\%) = 394(\text{M}+\text{H}, 100)$ ， $^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz}, \text{DMSO}-d_6)\delta$ ：8.64(bs, 1H)，8.59(bs, 1H)，7.48-7.41(m, 4H)，7.37(d, $J = 2.71 \text{ Hz}$, 1H)，7.29-7.23(m, 2H)，7.09(d, $J = 8.97 \text{ Hz}$, 1H)，6.98-6.92(m, 1H)，6.24(d, $J = 1.85 \text{ Hz}$, 1H)，3.97(t, $J = 6.36 \text{ Hz}$, 2H)，3.66(s, 3H)，2.19(t, $J = 7.04 \text{ Hz}$, 2H)，2.07(s, 6H)，1.77-1.68(m, 2H)。

範例 1.154：製備 1-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素（化合物 125）

在 4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯胺（24.6 mg, 0.090 mmol）溶於二氯甲烷（2 mL），加入 4-氟苯基異氰酸酯（0.12 μL , 0.107 mmol）攪拌 2 小時。所得物質以固相萃取法純化（SCX, 1 gram cartridge），先以甲醇（30 mL）再用 2M 的 NH_3 沖洗（30 mL）。含有 NH_3 的部分置於真空下蒸散以取得化合物 **125** 的無色固體（27.0 mg, 73%）。LCMS $m/z(\%) = 412(\text{M}+\text{H}, 100)$ ， $^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz}, \text{DMSO}-d_6)\delta$ ：8.67(bs, 1H)，8.58(bs, 1H)，7.48-7.41(m, 4H)，7.36(d, $J = 2.70 \text{ Hz}$, 1H)，7.14-7.06(m, 3H)，6.23(d, $J = 1.82$

Hz, 1H), 3.97(t, $J = 6.34$ Hz, 2H), 3.65(m, 4H), 2.18(t, $J = 7.05$ Hz, 2H), 2.07(s, 6H), 1.77-1.68(m, 2H)。

範例 1.155：製備 1-(4-氯-苯甲基)-3-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素（化合物 126）

在 4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯胺 (20.5 mg, 0.075 mmol) 溶於二氯甲烷 (2 mL)，加入 4-氯苯甲基異氰酸酯 (0.17 μ L, 0.128 mmol) 攪拌 2 小時。所得物質以固相萃取法純化 (SCX, 1 gram cartridge)，先以甲醇 (30 mL) 再用 2M 的 NH_3 沖洗 (30 mL)。含有 NH_3 的部分置於真空下蒸散以取得化合物 126 的無色固體 (29.8 mg, 90%)。LCMS $m/z(\%) = 442(\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}, 100)$, $444(\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}, 40)$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.53(bs, 1H), 7.43(d, $J = 1.81$ Hz, 1H), 7.41-7.36(m, 4H), 7.34-7.28(m, 3H), 7.03(d, $J = 8.94$ Hz, 1H), 6.63(d, $J = 6.00$ Hz, 1H), 6.20(d, $J = 1.83$ Hz, 2H), 4.26(d, $J = 5.96$ Hz, 2H), 3.94(t, $J = 6.36$ Hz, 2H), 3.63(s, 3H), 2.18(t, $J = 7.05$ Hz, 2H), 2.06(s, 6H), 1.77-1.69(m, 2H)。

範例 1.156：製備 1-(2,2-二氯-苯並[1,3]二氧環戊-5-基)-3-[4-(2-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素（化合物 129）

在 4-硝基苯基氯甲酸酯 (55.1 mg, 0.273 mmol) 溶於 1,2-二氯甲烷 (7 mL) 與吡啶 (22 μ L, 0.272 mmol) 中，加入 5-胺基-2,2-二氯-1,3-苯並二氧環戊 (28 μ L, 0.241 mmol) 攪拌 1 小時。加入 StratoSphere 樹脂球再攪拌 1 小時。所得混合液過濾（以 3 mL 的 1,3-二氯甲烷沖洗）置入放有 4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯胺 (49.7 mg, 0.181 mmol) 的燒瓶中攪拌隔夜。所得產物置於真空下蒸散以取得化合物 129 的無色固體 (29.0 mg, 34%)。LCMS $m/z(\%) = 474(\text{M}+\text{H}, 100)$ ， ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.91(bs, 1H), 8.61(bs, 1H), 7.65(d, $J = 2.09$ Hz, 1H), 7.44(d, $J = 1.86$ Hz, 1H), 7.44(dd, $J = 8.88, 2.82$ Hz, 1H), 7.37(d, $J = 2.71$ Hz, 1H), 7.29(d, $J = 8.75$ Hz, 2H), 7.09(d, $J = 8.95$ Hz, 1H), 7.07(dd, $J = 8.78, 2.18$ Hz, 1H), 6.23(d, $J = 1.81$ Hz, 1H), 3.97(t, $J = 6.35$ Hz, 2H), 3.65(s, 3H), 2.19(t, $J = 7.03$ Hz, 3H), 2.07(s,

6H), 1.77-1.67(m, 2H)。

範例 1.157：製備二甲基-{3-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-酚基]-丙基}-胺

二甲基-{3-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-酚基]-丙基}-胺是由 2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-酚基 (4.046 g) 如範例 1.139 所述之方法製成的黃色油 (3.147g, 56%)。LCMS $m/z(\%) = 305(M+H, 100)$, 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.35(dd, $J = 9.19, 2.90$ Hz, 1H), 8.10(d, $J = 2.88$ Hz, 1H), 7.50(d, $J = 1.86, 2.82$ Hz, 1H), 7.39(d, $J = 9.26$ Hz, 1H), 6.37(d, $J = 1.86$ Hz, 2H), 4.21(t, $J = 6.40$ Hz, 1H), 2.21(t, $J = 6.98$ Hz, 1H), 2.08(s, 6H), 1.85-1.76(m, 2H)。

範例 1.158：製備 *N*-[4-羥-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙醯胺

將 *N*-[4-甲氧基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙醯胺 (2.57 g, 10.48 mmol) 溶於 1,2-二氯甲烷 (75 mL), 加入 BBr_3 (10 mL, 106 mmol) 攪拌 3 小時。此不均勻的懸浮液加熱迴旋攪拌 15 分鐘後放涼至室溫。緩慢加入甲醇使反應中止。所得物質以 HPLC 純化。產物以真空蒸乾得到 *N*-[4-羥-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙醯胺的白色固體 (508 mg, 21%)。LCMS $m/z(\%) = 232(M+H, 100)$, 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.77(bs, 1H), 9.66(bs, 1H), 7.44-7.40(m, 3H), 6.89(d, $J = 8.85$ Hz, 1H), 6.37(d, $J = 1.81$ Hz, 1H), 3.66(s, 3H), 1.99(m, 3H)。

範例 1.159：製備 *N*-[4-(3-二甲胺-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙醯胺

N-[4-(3-二甲胺-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙醯胺是用 *N*-[4-羥-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙醯胺 (489 mg), 如範例 1.139 所述之方法製成。無色油狀物 (375.1 mg, 56%)。LCMS $m/z(\%) = 317(M+H, 100)$, 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.89(s, 1H), 7.58(dd, $J = 8.06, 2.66$ Hz, 1H), 7.48(d, $J = 2.65$ Hz, 1H), 7.44(d, $J = 1.84$ Hz, 1H), 7.08(d, $J = 8.98$ Hz,

1H), 6.21(d, J = 1.85 Hz, 1H), 3.97(t, J = 6.37 Hz, 2H), 3.63(s, 3H), 2.19(t, J = 7.03 Hz, 2H), 2.01(s, 3H), 1.77-1.68(m, 2H)。

範例 1.160：製備 4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺

方法 1：二甲基-{3-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯氧基]-丙基}-胺 (1.4047 g, 4.62 mmol) 與 Pd/C (114 mg) 溶於甲醇 (50 mL) 在一大氧壓的氫氣之下攪拌 75 分鐘。將反應懸浮液經矽藻土過濾，以真空蒸乾得到 4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺的橘色油 (1.47 mg, 100%)。

方法 2：將 4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺 (375 mg, 1.18 mmol) 與 50% 的 NaOH 水溶液 (2.5 mL) 置於甲醇中 (20 mL) 迴旋攪拌隔夜。所得物質以 HPLC 純化得到橘色油脂 (230.2 mg, 71%)。

LCMS m/z (%) = 275(M+H, 100)。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.40(d, J = 1.81 Hz, 1H), 6.85(d, J = 8.73 Hz, 1H), 6.62(dd, J = 8.68, 2.82 Hz, 1H), 6.47(d, J = 2.80 Hz, 1H), 6.15(d, J = 1.83 Hz, 1H), 4.80(bs, 2H), 3.81(t, J = 6.35 Hz, 2H), 3.62(s, 3H), 2.13(t, J = 7.04 Hz, 2H), 2.05(s, 6H), 1.69-1.59(m, 2H)。

範例 1.161：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-二甲胺基)-尿素 (化合物 116)

3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (34.9 mg, 0.124) 溶於 CH_2Cl_2 (3 mL) 加入 4-(二甲胺基)苯基-異氰酸酯 (21 mg, 0.129 mmol) 攪拌 2 天。所得物質以 HPLC 純化。取得產物再經真空蒸乾得到化合物 116 的臘狀固體 (13.5 mg, 25%)。LCMS m/z (%) = 444(M+H ^{79}Br , 100), 446(M+H ^{81}Br , 95)。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.51(bs, 1H), 8.26(bs, 1H), 7.61(s, 1H), 7.53(dd, J = 8.97, 2.71 Hz, 1H), 7.34(d, J = 2.70 Hz, 1H), 7.24(d, J = 9.03 Hz, 2H), 7.12(d, J = 9.05 Hz, 2H), 6.68(d, J = 9.07 Hz, 2H), 3.75(s, 3H), 3.63(s, 3H), 2.82(s, 6H)。

範例 1.161：製備 1-(4-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素 (化合物 122)

化合物 122 是由**化合物 119** (79.2 mg, 0.231 mmol) 依範例 1.139 所述的類似方法合成而來。為白色固體 (19.6 mg, 20%)。LCMS $m/z(\%) = 428(M+H^{35}Cl, 100)$, $430(M+H^{37}Cl, 39)$ 。 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.80(bs, 1H), 8.63(bs, 1H), 7.50-7.42(m, 4H), 7.36(d, $J = 2.71$ Hz, 1H), 7.341(d, $J = 8.90$ Hz, 2H), 7.09(d, $J = 8.96$ Hz, 2H), 6.23(d, $J = 1.81$ Hz, 1H), 3.97(t, $J = 6.35$ Hz, 2H), 3.65(s, 3H), 2.19(t, $J = 7.05$ Hz, 2H), 2.07(s, 6H), 1.77-1.68(m, 2H)。

範例 1.163：製備 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素 (化合物 117)

化合物 117 是由**化合物 58** (65.1 mg, 0.154 mmol) 依範例 1.139 所述的類似方法合成而來。為白色固體 (41.8 mg, 53%)。LCMS $m/z(\%) = 506(M+H^{79}Br, 100)$, $508(M+H^{81}Br, 81)$ 。 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.81(bs, 1H), 8.71(bs, 1H), 7.62(s, 1H), 7.53(dd, $J = 8.96, 2.71$ Hz, 1H), 7.47(d, $J = 8.92$ Hz, 2H), 7.35(d, $J = 2.70$ Hz, 2H), 7.31(d, $J = 8.88$ Hz, 2H), 7.14(d, $J = 9.03$ Hz, 1H), 4.07-3.99(m, 1H), 3.64(s, 3H), 2.18(t, $J = 6.58$ Hz, 2H), 2.07(s, 6H), 1.77-1.66(m, 2H)。

範例 1.164：製備{2-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-苯氧基}-醋酸 (化合物 118)

{2-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-苯氧基}-醋酸甲酯是由**化合物 58** (125.5 mg, 0.298 mmol) 合成，如範例 1.139 所述的類似方法。所得物質以 HPLC 純化。產物再以真空蒸乾所得甲酯為一不純的褐色固體 (99.9 mg)。

上述甲酯溶於甲醇 (1 mL) 與 THF (5 mL) 的溶液中，加入 1M 的 LiOH 水溶液 (1 mL)。待 30 分鐘後將產物以 HPLC 純化。產物以真空蒸乾得到**化合物 118** 的白色固體 (54.0 mg, 38%經二回)。LCMS $m/z(\%) = 479(M+H^{79}Br, 71)$, $481(M+H^{81}Br, 100)$ 。 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.06(bs, 1H), 8.80(bs, 1H), 8.73(bs, 1H), 7.61(s, 1H), 7.51(dd, $J = 9.02, 2.61$

Hz, 1H), 7.47(d, J = 8.87 Hz, 2H), 7.38(d, J = 2.67 Hz, 1H), 7.31(d, J = 8.85 Hz, 2H), 7.00(d, J = 9.08 Hz, 1H), 7.47(d, J = 8.87 Hz, 2H), 7.38(d, J = 2.67 Hz, 1H), 7.31(d, J = 8.85 Hz, 2H), 7.00(d, J = 9.08 Hz, 1H), 4.75(d, J = 16.65 Hz, 1H), 4.68(t, J = 16.61 Hz, 2H), 3.72(s, 6H)。

範例 1.165：製備 1-[3-(4-溴-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氯-苯基)-尿素 (化合物 152)

步驟 1：製備 3-二甲胺基-1-(2-羥-5-硝基-苯基)-丙酮

6-硝基色酮 (6.64 g, 34.78 mmol) 溶於加熱到 55°C 的吡啶 (55 mL)。於 55°C 在氮氣之下一邊攪拌一邊逐滴加入二甲基胺 (3.05 g, 41.73 mmol)，混合液再攪拌 40 分鐘 (LCMS 顯示出原料已完全反應成產物，峰值在 265(M+H))。所得混合液冷卻到室溫並以真空除去溶劑，得到黃色固體產物 (8.94 g, 97%)。LCMS m/z (%) = 265(M+H), ^1H NMR(Bruker, 400 MHz, CDCl_3) δ : 15.3(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.22(dd, J = 12, 4 Hz, 1H), 8.01(d, J = 12 Hz, 1H), 6.98(d, J = 8 Hz, 1H), 5.85(d, J = 16 Hz, 1H), 3.45(q, J = 8 Hz, 1H), 1.31(t, J = 8 Hz, 6H)。

步驟 2：製備 3-二甲胺基-1-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-丙酮

在一拌勻的 3-二甲胺基-1-(2-羥-5-硝基-苯基)-丙酮 (65 g, 24.6 mmol) 的乙酮 (200 mL) 溶液中，加入碳酸鈉 (6.8 g, 49.2 mmol)。待 30 分鐘後將二甲基硫 (3.73 g, 29.15 mmol) 加入反應混合物中在室溫下攪拌 20 小時。將藥液過濾並把濾出液蒸乾得到黃色固體。粗產物以己烷對 30% 乙酸乙酯的己烷溶液作沖提液，經矽膠 (Biotage) 純化。含有所求產物的部分再以真空蒸乾得到淡黃色固體 (5.2 g, 76%)。LCMS m/z (%) = 279(M+H, 100), ^1H NMR(Bruker, 400 MHz, CDCl_3) δ : 8.5(s, 1H), 8.23-8.26(dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.6(bs, 1H), 6.98-7.01(d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.51-5.54(d, J = 12.84 Hz, 1H), 3.98(s, 3H), 3.28-3.31(q, J = 6.95 Hz, 4H), 1.31(t, J = 6.68 Hz, 6H)。

步驟 3：製備 1-(5-胺基-2-甲氧基-苯基)-3-二甲胺基-丙酮

在 3-二甲胺基-1-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-丙酮 (0.6 g, 2.16 mmole) 的甲醇溶液 (30 mL) 中，通入氫氣並加入 5% 的 Pd-C (Degussa, 0.25 g)。然後

在反應混合液中通入氫氣泡（30 分鐘）直到 LCMS 與 TLC 顯示原料均已轉換成產物。將藥液經矽膠過濾並把濾出液以真空蒸乾，得到黃色固體（0.45 g, 84%）。LCMS $m/z(\%) = 249(M+H, 100)$ ， 1H NMR(Bruker, 400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.9(bs, 1H), 6.76-6.78(d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.67-6.71(dd, $J = 8.58, 2.61$ Hz, 2H), 5.64(bs, 1H), 3.78(s, 3H), 3.5(bs, 1H), 6.67-6.78(d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.67-6.71(dd, $J = 8.58, 2.61$ Hz, 2H), 5.64(bs, 1H), 3.78(s, 3H), 3.5(bs, 1H), 3.28-3.31(q, $J = 6.95$ Hz, 4H), 1.22-1.24(t, $J = 6.68$ Hz, 6H)。

步驟 4：製備 1-[3-(3-二甲胺基-醯氧基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟苯基)-尿素

在 1-(5-胺基-2-甲氧基-苯基)-3-二甲胺基-丙酮（1.78 g, 7.18 mmole）的二氯甲烷（60 mL）溶液中，以 10 分鐘內加入 2,4-二氟苯基異氰酸酯（1.34 g, 8.62 mmole）的二氯甲烷（10 mL）溶液。反應混合物在室溫下攪拌 18 小時。讓溶劑揮發所得固體用 DCM 對 30% 乙酸乙酯的 DCM 溶液作沖提液，經矽膠（Biotage）純化。含有所求產物的部分再以真空蒸乾得到黃色固體（2.7 g, 96%）。LCMS $m/z(\%) = 404(M+H, 100)$ ， 1H NMR(Bruker, 400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.91(bs, 1H), 8.41(bs, 1H), 8.06-8.12(m, 1H), 7.46-7.48(d, $J = 8.68$ Hz, 1H), 7.42(bs, 1H), 7.29-7.35(m, 1H), 7.01-7.08(m, 2H), 5.5(bs, 1H), 3.78(s, 3H), 3.27(bs, 4H), 1.13-1.2(t, $J = 7.01$ Hz, 6H)。

步驟 5：製備 1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-甲氧基-3-(2H-吡唑-3-基)-苯基]-尿素

在 1-[3-(3-二甲胺基-醯氧基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟苯基)-尿素（1.5 g, 3.72 mmole）的甲醇/乙酸（50 mL/2.0 mL）溶液中，加入聯胺（0.82 g, 37.22 mmole）。反應混合物在 55°C 迴旋攪拌 20 小時（1.0 g, 76%）。讓甲醇/乙酸由反應混合物中揮發再把殘留物用乙醚/甲醇溶出。過濾得固體以乙醚沖洗。接著把此固體以真空蒸乾得到無色固體（1.0 g, 76%）。LCMS $m/z(\%) = 345(M+H, 100)$ ， 1H NMR(Bruker, 400 MHz, $CDCl_3$) δ : 13.0(bs, 1H), 8.89(bs, 1H), 8.37(bs, 1H), 8.09-8.10(d, $J = 6.05$ Hz, 1H), 7.74-7.97(bs, 1H), 7.52-7.64(bs, 1H), 7.39-7.40(d, $J = 5.94$ Hz, 2H), 7.27-7.32(m, 2H), 7.01-7.09(m, 2H), 6.73(s, 1H), 3.82(s, 3H)（主要互變異構體）。

步驟 6：製備 1-[3-(4-溴-2 氫-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-尿素

將冰冷的 1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-甲氧基-3-(2H-吡啶-3-基)-苯基]-尿素 (0.6 g, 1.74 mmole) 的 DMF (15 mL) 溶液中，以 15 分鐘加入 *N*-溴代丁二醯亞胺 (0.37 mg, 2.09 mmole)。讓反應混合物緩慢回復室溫又再攪拌 2 小時。把反應混合液傾入攪拌均勻含有 NaHCO₃/Na₂S₂O₃ 的冰水中。所得固體濾出並用冰水洗滌 (50 mL)。將此固體以真空蒸乾取得灰白色固體 (0.68 g, 92%)。LCMS $m/z(\%) = 425(M+H^{79}Br, 100)$, $427(M+H^{81}Br, 99)$ 。¹H NMR(Bruker, 400 MHz, CDCl₃) δ : 8.96(bs, 1H), 8.44(bs, 1H), 8.02-8.08(m, 1H), 7.48(bs, 2H), 7.27-7.32(m, 1H), 6.99-7.08(m, 2H), 3.73(s, 3H) (主要互變異構體)。

範例 2

A. 製作本質性已活化之 5-HT_{2C} 受體的 cDNA

1. 內生的人類 5-HT_{2C}

內生人類 5-HT_{2C} 受體的編碼 cDNA 是以 RT-PCR 由人腦的 poly-A⁺ RNA 取得。5'與 3'的引子是由 5'與 3'未經轉譯區域衍生取得，包含有以下序列：

5'-GACCTCGAGGTTGCTTAAGACTGAAGCA-3' (SEQ.ID.NO.: 1)

5'-ATTTCTAGACATATGTAGCTTGTACCGT-3' (SEQ.ID.NO.: 2)

PRC 是用 Taqplus™精確聚合酶(Stratagene)或 rTth™聚合酶(Perkin Elmer)配上廠商所提供的緩衝液系統，每一引子 0.25 μ M，四個核酸均用 0.2 mM。循環條件設定為 30 個循環，94°C 一分鐘，57°C 一分鐘，72°C 一分鐘。1.5 kb 的 PRC 片段用 Xho I 與 Xba I 消化並選殖於 pBluescript 的 Sal I-Xba I 位置。

所得 cDNA 完全與上文列揭示序列相符。

2. AP-1 cDNA

人類 5-HT_{2C} 受體第三處胞內環 S310K 變異 (AP-1 cDNA) 的編碼 cDNA，是將包含有 310 胺基酸的 Sty I 限制片段，用所要得到之變異的合成雙股寡核苷酸編碼序列取代。所用的有意股具有以下序列：

5'-CTAGGGGCACCATGCAGGCTATCAACAATGAAAGAAAAGCTAAGA

AAGTC-3' (SEQ. ID.NO:3)

而所用的反意股則具有以下序列：

5'-CAAGGACTTTCTTAGCTTTTCTTTCATTGTTGATAGCCTGCATGGTG
CC-3' (SEQ.ID.NO:4)

B. 製作本質性已活化之 5-HT_{2A} 受體的 cDNA

1. 人類 5-HT_{2A} (C322K; AP-2)

包含在第三處胞內環的點變異 C322K 之 cDNA，是用 Sph I 限制酶位置製作，其中包含有胺基酸 322。以 PCR 程序，需一引子包含有 C322K 變異：
5'-CAAAGAAAGTACTGGGCATCGTCTTCTTCCT-3' (SEQ.ID.NO:5)

配上由 3' 末轉錄區域 SEQ.ID.NO:6 所得的引子

5'-TCGTCTAGATTCCAGATAGGTGAAAA CTG-3' (SEQ.ID.NO:6)

所得 PCR 片段用 T4 聚合酶代換接於原生型之 5-HT_{2A} cDNA 的 Sph I 位置。PRC 是用 pfu 聚合酶(Stratagene)配上廠商所提供的緩衝液系統再加上 10% 的 DMSO，每一引子 0.25 mM，四個核酸均用 0.5 mM。循環條件設定為 25 個循環，94°C 一分鐘，60°C 一分鐘，72°C 一分鐘。

2. AP-3 cDNA

人類 5-HT_{2A} cDNA 的第三胞內環 (IC3) 或是 IC3 與膜內端，以 PCR 所出突變的對應人類 5-HT_{2C} cDNA 取代。

(a) IC3 胞內環的取代

人類 5-HT_{2A} cDNA 的 IC3 胞內環先以對應之人類 5-HT_{2C} cDNA 取代。要製作這兩片段，片段 A 與片段 B，需要兩個個別的 PCR 程序，將 5-HT_{2C} 的 IC3 胞內環接在 5-HT_{2A} 的第六膜間區域 (TM6)。237 bp 的 PCR 片段，片段 A，包含有 5-HT_{2C} 的 IC3 以及 5-HT_{2A} 的 TM6 起始 13 bp，以下述引子擴增：

5'-CCGCTCGAGTACTGCGCCGACAAGCTTTGAT-3' (SEQ.ID.NO:7)

5'-CGATGCCCAGCACTTTCGAAGCTTTTCTTTCATTGTTG-3'

(SEQ.IDNO:8)

所用模版是人類 5-HT_{2C} cDNA。

529 bp 的 PCR 片段，片段 B，包含有由 5-HT_{2C} 的 IC3 之碳端 13 bp，以及 5-HT_{2A} 的 TM6 起始處之碳端，並以下述序列作為引子：

5'-AAAAGCTTCGAAAGTGCTGGGCATCGTCTTCTTCCT-3'

(SEQ.ID.NO:9)

5'-TGCTCTAGATTCCAGATAGGTGAAAACCTTG-3' (SEQ.ID.NO:10)

第二回的 PCR 則是用片段 A 與片段 B，並與 SEQ.ID.NO:7 以及 SEQ.ID.NO:10 作為共同模版（請注意 SEQ.ID.NO.:6 和 NO.10 的序列是相同的）的引子。所得 740 bp 的 PCR 片段，片段 C，包含了 5-HT_{2C} 之 IC3 胞內環藉由人類 5-HT_{2A} 的膜內尾端末稍接於其 TM6。PCR 是用 pfuTM 聚合酶（Stratagene）配上廠商所提供的緩衝液系統，再加上 10% 的 DMSO，每一引子 0.25 mM，每(4)四個核苷酸均用 0.5 mM。循環條件設定為 25 個循環，94°C 一分鐘，57°C（第一回 PCR）或 60°C（第二回 PCR）一分鐘，72°C 一分鐘（第一回 PCR）或九十秒（第二回 PCR）。

要製作包含有介於人類 5-HT_{2A} 的 TM5 還有 5-HT_{2C} 的 IC3 胞內環之接合位置的 PCR 片段，要用到四個引子。其中兩個外引子，是由人類 5-HT_{2A} 而來，具有下述序列：

5'-CGTGTCTCTCCTTACTTCA-3' (SEQ.ID.NO.:12)

第二個內引子是由 5-HT_{2A} 的 TM5 所得末端的 14 bp 編碼意股，再接上由 5-HT_{2C} 的 IC3 所得的起始 24 bp：

5'-TCGGCGCAGTACTTTGATAGTTAGAAAGTAGGTGAT-3'

(SEQ.ID.NO.:13)

PCR 是用原生之人類 5-HT_{2A}，再配上共同模版，片段 C，置於含有 1X pfu，10% 之 50 mL 反應槽中，四個核苷酸都加入 0.5 mM 的 10% DMSO，每一外引子（SEQ.ID.NO.10 與 11）0.25 mM，每一內引子（SEQ.ID.NO.12 與 13）0.06 mM，以及 1.9 單位的 pfu 聚合酶（Stratagene）。循環條件設定為 25 個循環，94°C 一分鐘，52°C 一分鐘，72°C 兩分鐘十秒。1.3 kb 的 PCR 產物再經凝膠純化並以 Pst I 和 EcoR I 消化。所得 1 kb 的 Pst I-EcoR I 片段用以代換對應的內生人類 5-HT_{2A} 序列，製成帶有 5-HT_{2C} 編碼的變異 5-HT_{2A} 序列。

(b) 胞內末端的取代

例用帶有原生人類 5-HT_{2A} 之 TM7 的碳端 22 bp 有意引子，取代 5-HT_{2A} 的胞內末端，以原生的人類 5-HT_{2C} 的胞內尾端之起始 21 bp：

5'-TTCAGCAGTCAACCCACTAGTCTATACTCTGTTCAACAAAATT-3'

(SEQ.ID.NO.:14)

所用的反意引子是由原生人類 5-HT_{2C} 的 3'端未經轉譯區域：

5'-ATTTCTAGACATATGTAGCTTGTACCGT-3' (SEQ.ID.NO.:15)

所得 PCR 片段，片段 D，包含了原生人類 5-HT_{2A} 的 TM7 接於原生人類 5-HT_{2C} 的胞內尾端。第二回合的 PCR 是以片段 D，與之前經 Acc I 消化的原生人類 5-HT_{2A} 作為共同模版以避免不想要的擴增結果。反意引子是採用 SEQ.ID.NO.:15 (SEQ.ID.NO.15 與 2 是相同的)，而有意引子則是由原生人類 5-HT_{2A} 得來：

5'-ATCACCTACTTTCTAACTA-3' (SEQ.ID.NO:16)

PCR 環境設定，第一回是如範例 2 的 B2(a)小段，不過煉合溫度為 48 °C 而持續時間為 90 秒鐘。所得 710 bp 的 PCR 產物以 Apa I 和 Xba I 消化以取代(a)人類原生 5-HT_{2A}，或(b)5-HT_{2A} 與 2C 的 IC3 的 Apa I-Xba I，以分別製造出(a)帶有原生 5-HT_{2C} 胞內尾端的原生人類 5-HT_{2A}，以及(b)AP-3。

3. AP-4 cDNA

此種變異株的製造，是把原生的人類 5-HT_{2A} 加以代換，由胺基酸 247 (緊接著 TM5 之後的 Pro²⁴⁶) 到胺基酸 337 (TM6 中間緊鄰 Pro³³⁸ 之前)，用對應的 AP-1 cDNA 取代。為便利計，TM5 中的交接處稱之為「2A-2C 接點」而 TM6 的交接處則稱之為「2C-2A 接點」。

製造包含了所求突變接點的 PCR 片段。包含有 TM5 之中 2A-2C 接點的 561 bp 之 5'端片段，是用內生的人類 5-HT_{2A} 作為模版，SEQ.ID.NO.:11 為有意引子，而反意引子則是由 5-HT_{2C} 序列的 13 bp 接上 5-HT_{2A} 的 20 bp：

5'-CCATAATCGTCAGGGGAATCAAAAATGACACAA-3'(SEQ.ID.NO.:17)

包含有原生人類 5-HT_{2C} 序列的 323 bp 中間片段是由 TM5 中段到 TM6 中段所取出，再嵌入由 2A-2C 接點與 2C-2A 接點 5-HT_{2A} 的 13 bp。

5'-ATTTTTCATTCCCCTGACGATTATGGTGATTAC-3' (SEQ.ID.NO.:18)

而一引子包含有 5-HT_{2A} 的 13 bp 接上 5-HT_{2C} 序列 2C-2A 接點的 20 bp，具有下述序列：

5'-TGATGAAGAAAGGGCACCACATGATCAGAAACA-3'

(SEQ.ID.NO.:19)

由 PCR 製造所得，包含 2C-2A 接點的 487 bp 之 3' 片段，是用內生的人類 5-HT_{2A} 作為模版，而有意引子具有下述由 2C-2A 接點而來的序列：

5'-GATCATGTGGTGCCCTTTCTTCATCACAAACAT-3' (SEQ.ID.NO.:20)

反意引子則是 SEQ.ID.NO.:6 (請參見以上有關 SEQ.ID.NO.6 與 10 的註解)。

接著分別進行兩回的 PCR 反應，以將 5' 與中間片段 (5'M PCR) 以及中間片段與 3' 片段 (M3' PCR) 連結。5'M PCR 的共同模版是如前文所提述的 5' 與中間 PCR 片段，有意引子是 SEQ.ID.NO.:11 而反意引子是 SEQ.ID.NO.:19。5'M PCR 程序得出一 857 bp 的 PCR 片段。

M3' PCR 用如前文所述的中段與 M3' PCR 片段作為共同模版，SEQ.ID.NO.:18 是有意引子而 SEQ.ID.NO.:6 (請參見以上有關 SEQ.ID.NO.6 與 10 的註解) 則是反意引子。PCR 最終所生出的 1.32 kb 擴增產物再經 Pst 1 與 Eco R1 消化。所得 1 kb Pst 1-Eco R1 片段用以取代對應的內生人類 5-HT_{2A} 片段，製成具有 5-HT_{2C}:S310K/IC3 的 5-HT_{2A} 變異。AP3 的 Apa I-Xba 片段則把對應的變異 5-HT_{2A} 片段代之以 5-HT_{2C}:S310K/IC3 製成 AP4。

範例 3

受體表現：

A. pCMV

雖然業內可用的載體種類相當多，就本文所探討的內生與非內生受體之應用，最適宜的載體就是 pCMV。此載體於 1998 年 10 月 13 日收錄在美國菌種保存中心 (American Type Culture Collection, ATCC) (10801 University Blvd., Manassas, VA 20110-2209 USA)，基於布達佩斯協定關於微生物有機體保存專利程序之國際認可。此段 DNA 經 ATCC 測試認證可用。ATCC 給 pCMV 留存的編號為：ATCC #203351。請見第八圖。

B. 轉染程序

用於基因檢驗($[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$; 範例 4)以及拮抗劑耦合檢驗(mesulergine; 範例 15), 所需轉染的 COS-7 細胞或 293T 細胞是以下述標準程序製成。

第一天, 取 $5 \times 10^6/10$ 的 COS-7 細胞或 293T 細胞置於 150 mm 培養盤中。第二天, 準備二個反應試管(下述的比率是每一盤為單位): 試管 A 是把 20 μg 的 DNA (例如, pCMV 載體; 載有 AP-1 cDNA 的 pCMV 載體, 等等) 置於 1.2 ml 不含血清之 DMEM (Irvine Scientific, Irvine, CA) 混合; 試管 B 則是把 120 μl 的 lipofectamine (Gibco BRL) 與 1.2 ml 不含血清之 DMEM 混合。試管 A 和 B 各自上下翻轉充分混合(若干次), 置於室溫 30 到 45 分鐘培養。此混合液就稱之「轉染混合液」。將分盤的 COS-7 細胞用 1X PBS 沖洗, 再加入 10 ml 不含血清的 DMEM。取 2.4 ml 的轉染混合液加入細胞, 再以 $37^\circ\text{C}/5\%$ 的 CO_2 培養 4 小時。把轉染混合液吸取出來, 再加入另外的 25 ml DMEM 以及 10% 胎犢血清。細胞置於 $37^\circ\text{C}/5\%$ 的 CO_2 培養。待 72 小時培養之後, 收集細胞作分析。

範例 4

GTP 胞膜耦合閃爍親合度檢驗

使用 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 耦合度量本質性活化程度的優點如下: (a) $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 耦合是完全針對 G 蛋白耦合受體; 而且(b) $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 耦合是近於胞膜表面, 也就比較不容易卡到會影響胞內反應的其他分子。本檢驗法是利用 G 蛋白耦合受器會促進 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 與表現出相關受體之胞膜耦合的能力。因此, 本檢驗法可用來篩選本文所揭示的血清促進素受體。

第九圖示範的是磷光閃爍標記測定法用於顯示 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 與胞膜上的表現之耦合情形, 例如像是 COS 細胞所表現出的原生人類 5-HT_{2C} 受體。適用的檢驗程序簡述如下: 20 mM 的 HEPES, pH 7.4, 含有 0.3 nM 的 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 是為耦合液和 12.5 μg 的膜蛋白, 以及 10 μM 的 GDP 培養 30 分鐘。然後加入幾滴麥芽凝集素 (Amersham; 25 μl) 在室溫下又培養 30 分鐘。然後把試管拿去在室溫以 $1500 \times g$ 離心 5 分鐘, 以閃爍計數器測定。如第九圖所示, 血清促進素, 如同內生的配體會活化 5-HT_{2C} 受體, 依其濃度會促進

[^{35}S]GTP γ S 與胞膜的耦合程度。增長的耦合度又會被 30 μM 的 mianserin 完全抑制，此物質被認為是最典型的 5-HT $_{2C}$ 拮抗劑，但也被視作是 5-HT $_{2C}$ 的反向促進劑。

雖然此一檢驗法可度量 [^{35}S]GTP γ S 與胞膜因促進劑所致的耦合性，並可當作度量受體活性的常規檢驗法，麥芽凝集素 bead 的花費恐怕並不容許。另有一法花費較低但一樣可月於作大規模篩檢作業所需。Flash plates 與 Wallac™ scintistrip 可用來得出高效率產出的 [^{35}S]GTP γ S 耦合檢驗。此法可偵測帶有氚標記配體與受體的耦合度，又能同時以 [^{35}S]GTP γ S 耦合度偵測其效能。這是因為 Wallac™ β 計數器可變換能窗同時分析帶有氚與 ^{35}S 的探測物。

同時，此檢驗法也可用來檢測由受體所引發的其他胞膜活化狀態。譬如說，此檢測法可用來偵測許多種受體的 ^{32}P 磷酸化程度（包括 G 蛋白耦合受體以及酪氨酸激酶受器）。若將胞膜離心至分盤小格的底部，那麼耦合的 [^{35}S]GTP γ S 或是 ^{32}P -磷酸化受體就會激化塗在小格內壁的閃爍劑。Scinti® strip (Wallac™) 的設計就是這一原理的展示。此外，此檢驗法也可以運用帶有放射性標記的配體度量配體與受體的耦合情形。以類以方法，帶有放射性標記的配體離心至小格的底部而激化閃爍劑。 [^{35}S]GTP γ S 檢驗法的結果與傳統的二次傳訊子受體檢驗法結果相符。

如第十圖所示，血清促進素促進 [^{35}S]GTP γ S 與人類原生 5-HT $_{2C}$ 受體的耦合度，而 mianserin 則是抑制耦合反應。而且，mianserin 的作用像是部份的反向促進劑，會抑制 [^{35}S]GTP γ S 與表現有內生人類 5-HT $_{2C}$ 受體胞膜之間基礎的本質耦合程度。如我們所預期，沒有 GDP 的情況之也就沒有促進反應，因為此時並沒有 DGP 可與 [^{35}S]GTP γ S 交換。此一檢驗系統揭示的不只是原生 5-HT $_{2C}$ 受體的反應，同時也可測量別種受體的本質性活化狀態。

第十一 A 圖與第十一 B 圖顯示的是，僅表現出控制載體、表現出原生人類 5-HT $_{2C}$ 受體，或是表現出 AP-1 受體（圖中未顯示）的 293T 細胞所得胞膜與 [^{35}S]GTP γ S 耦合的增長程度。檢驗中所用的蛋白質總濃度會影響到 [^{35}S]GTP γ S 與每一種受體耦合的總量。轉染有 CMV 與本質上已被活化的突變受體其 c.p.m. 差異由約莫 3000 c.p.m. at 10 $\mu\text{g}/\text{well}$ 增加到約莫 6-8000

c.p.m. 75 at $\mu\text{g}/\text{well}$ 蛋白質濃度，如第十一圖所示。

AP-1 受體顯示出最高程度的本質性活化，然後是原生種受體，同樣也顯示出與 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 的耦合度有所提升而超過基線。這和沒有 5-HT 促進劑的情況（範例 6）時內生的人類 5-HT_{2C} 受體聚集胞內 IP₃ 的能力相符，也與文獻資料所說，內生的人類 5-HT_{2C} 受體具有較高的天然基礎活性之現象相符。因此，AP-1 受體顯示出本質性的活化程度，可以用 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 在胞膜交界處的近端耦合度作為度量。

範例 5

血清促進素受體的促進劑/拮抗劑耦合競逐檢測：

所需胞膜由轉染過的 COS-7 細胞而來（請見範例 3）在 20 mM HEPES 和 10 mM EDTA 散勻，pH7.4 並以 49,000× g 離心 15 分鐘。將沉澱塊再散於 20 mM HEPES 和 0.1 mM EDTA 當中，pH7.4，以 Polytron 均質機（Brinkman）用 5000 rpm 均質 10 秒，再以 49,000× g 離心 15 分鐘。將最終的沉澱塊再散於 20 mM HEPES 和 10 mM MgCl₂ 當中，pH7.4，以 Polytron 均質機（Brinkman）用 5000 rpm 均質。

檢驗以 96 分格培養盤共三回 200 μl 。檢驗液（20 mM HEPES 和 10 mM MgCl₂ 當中，pH7.4）用以稀釋胞膜，3H-LSD、3H-mesulergine、血清促進素（用以定義 LSD 的非特定耦合度）還有 mianserin（用以定義 mesulergine 的非特定耦合）。最終檢驗液包括 1 nM ³H-LSD 或 1 nM ³H-mesulergine 50 μg 膜蛋白以及 100 μM 血清促進素或 mianserin。LSD 檢驗先在 37°C 培養 1 小時，而 mesulergine 檢驗則在室溫培養 1 小時。檢驗結束時很快用 Skatron 細胞收集器將檢驗液和冰冷的耦合液過濾到 Wallac Filtermat Type B。

範例 6

胞內 IP₃ 聚集檢驗：

IP₃ 聚集檢驗，所用的轉染程序與範例 3 所提出的不相同。在下列中，第一天到第三天所採取的程序與第十二圖和第十四圖，以及第十三圖與第十五圖，有少許出入；第四天的程序則是全都相同。

A. COS-7 與 293 細胞

第一天，COS-7 或 293 細胞分裝到 24 個培養盤中，通常是分別為每小格 1×10^5 個細胞以及每小格 2×10^5 個細胞。第二天，這些細胞可先用混有 $0.25 \mu\text{g}$ DNA（請見範例 3）的無血清 DMEM 每小格 $50 \mu\text{l}$ ，再用含有 $2 \mu\text{l}$ lipofectamine 的無血清 DMEM 每小格 $50 \mu\text{l}$ 轉染。此溶液（「轉染培養基」）小心混合並在室溫下培養 15 至 30 分鐘。用 0.5 ml 的 PBS 沖洗並取 $400 \mu\text{l}$ 的無血清培養基與此轉染培養基混合再加入到細胞中。細胞再經 3 到 4 小時 $37^\circ\text{C}/5\%\text{CO}_2$ 的培養然後把轉染培養基取出換成每小格 1 ml 的一般成長用培養基。第三天，把培養基取出並用 0.5 ml 的 PBS 沖洗後瀝乾。接著每盤加入 2 ml 的胰蛋白酶（ 0.05% ）。待 20-30 秒，加入熱的 293 培養基，小心讓細胞重新均勻散置，計算其數目。然後將共計 55,000 個細胞加到無菌而含有聚-D-離氨酸的 96 格微量滴定盤，並置於培養箱中培養 6 小時。將培養基吸出後每格加入 0.1 mL 無肌醇/無血清的培養基（GIBCO BRL），以及每格 $0.25 \mu\text{C}$ 的 ^3H -myo-肌醇，讓細胞置於 $37^\circ\text{C}/5\%\text{CO}_2$ 隔夜培養 16-18 小時。

B. 293 細胞

第一天，取 13×10^6 的 293 細胞置於 150 mm 培養盤中。第二天，每一盤加入 2 ml 含血清之 OptimemI（Invitrogen Corporation）然後是 $60 \mu\text{l}$ 的 lipofectamine 以及 $16 \mu\text{g}$ 的 cDNA。請注意 lipofectamine 必須在加入 cDNA 之前先與 OptimemI 混合均勻。待 lipofectamine 與 cDNA 之間形成複雜構造，小心將培養液吸出再以 5 ml 的 OptimemI 培養基沖洗再小心吸出。然後每一盤添加 12 ml 的 OptimemI 與 2 ml 的轉染液，然後置於 $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$ 的培養箱中培養 5 小時。小心將培養盤中的培養基吸取出再添入每盤 25 mL 的 Complete Media 培養待用。第三天，以 2 ml 的 0.05% 肌醇作用 20-30 秒再加入 10 mL 的熱培養基，小心讓細胞重新均勻散置，又再小心加入另 13 ml 的溫熱培養基。計算細胞數目。然後將共計 55,000 個細胞加到無菌而經聚-D-離氨酸處理過的 96 滴定盤。讓細胞附著並置於 $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$ 的培養箱中培養 6 小時。將培養基小心吸出後每格加入 $100 \mu\text{L}$ 的溫熱無肌醇培養基，以及每格 $0.5 \mu\text{C}$ 的 ^3H -肌醇，將培養盤置於 $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$ 的培養箱中培養 18-20 小時。

第四天，仔細將培養基吸出再加入 0.1 ml 無肌醇/無血清的檢驗培養基，10 μ M 之 pargyline 與 10 mM 之氯化鋰，以及特定濃度的待測化合物。將培養盤於 37°C 培養 30 分鐘，小心將培養基吸出。再以每小格加入 200 μ l 冰冷的 0.1 M 甲酸。此時可將培養盤冷卻至 -80°C 待進一步處理。將冷凍的培養盤置於 course 上解凍，把小格中的內容物（約 220 μ L）置於 Multi Filtration 培養盤中 400 μ L 洗淨的離子交換樹脂（AG 1-X8）培養 10 分鐘，再以真空負壓過濾。接著將樹脂用 200 μ L 的水沖洗九次，然後將標有氚的磷酸肌醇 200 μ L 沖提到一收集皿中，另添入 1M 甲酸銨再經 10 分鐘培養。將沖提液移入 20 ml 的閃爍計數瓶中，加入 SuperMix 或 Hi-Safe 綜合閃爍劑，以 Wallace 1414 閃爍計數儀計算 0.5 到 1 分鐘。

第十二圖顯示的是如 Casey 一文中所提相同突變點的人類 5-HT_{2A} 受體所產出之 IP₃，此突變使得大鼠的受體呈現本質性的活化態。第十二圖的結果可支持如下推論：若將可活化大鼠受體相同的突變點引入人類受體，受體的活化程度甚低無法用來篩選可用化合物，其反應只比內生的人類 5-HT_{2A} 受體略高。一般來說，至少要能達到原生反應 2 倍以上的反應才適宜。

第十三圖顯示的是內生 5-HT_{2A} 受體與 AP4 突變所產出之 IP₃ 的比較。其結果支持如下論點：若運用本發明所揭示的新穎突變，可獲致本質性的強烈 IP₃ 聚集反應（也就是說，超過內生受體反應的 2 倍以上）。

第十四圖顯示的是由 AP3 所得的 IP₃ 產出。其結果支持如下推論：若運用本發明所揭示的新穎突變，可獲致本質性的強烈 IP₃ 聚集反應。

第十五圖提出的是內生的人類 5-HT_{2C} 受體與 AP-1 之間 IP₃ 聚集反應的長條圖比較。請注意內生的受體與控制組 CMV 轉染細胞相比具有較高程度的天生活性（也就是說，內生的受體似乎更具有本質上的活化程度）。

範例 7：試管內的 5-HT_{2A} 受體耦合

實驗動物

需將實驗動物 (Sprague-Dawley rats) 犧牲並將腦部快速切片冷凍於 -42°C 的異戊烷中。以冷凍切片機切出垂直切片並保存於 -20°C。

LSD 代換程序

麥角二乙胺 (LSD) 是 5-HT_{2A} 受體與多巴胺 D2 受體的有效配體。化合物對上述兩種受體的選擇性，可以用處理過的腦部切片中帶有放射性標記 LSD 被取代的狀況表明。在以下研究中，用的是具放射性標記的 ¹²⁵I-LSD (NEN Life Sciences, Boston, Mass., Catalogue number NEX-199)；5-HT_{2A} 受體與多巴胺 D2 受體拮抗劑 spiperone (RBI, Natick, . Catalogue number s-128) 也會用到。緩衝液含有 50 nM 的 TRIS-HCl，pH 值為 7.4。

腦部切片置於(a)緩衝液加上 1 nM 的 ¹²⁵I-LSD；(b) 緩衝液加上 1 nM 的 ¹²⁵I-LSD 以及 1 mM 的 spiperone；或是緩衝液加上 1 nM 的 ¹²⁵I-LSD 以及 1 mM 的化合物 1 室溫下培養 30 分鐘。將切片在中以 4°C 沖洗 10 分鐘二回，先是緩衝液然後用蒸餾水沖洗 20 秒。讓切片晾乾。

待其乾後，把切片置於 X 光軟片 (Kodak Hyperfilm) 曝光 4 天。

分析

第十六圖顯示的是本研究放射自顯圖的灰階複本。第十六 A 圖明顯的暗條 (由 ¹²⁵I-LSD 所致) 主要分布於大腦皮質的第四層 (主要是 5-HT_{2A} 受體)，以及上尾狀核 (主要是多巴胺 D2 受體與 5-HT_{2A} 受體)。如第十六 B 圖所示，5-HT_{2A} 受體與多巴胺 D2 受體拮抗劑螺環啞酮，會將大腦皮層與上尾狀核所分布的 ¹²⁵I-LSD 代換。第十六 C 圖更進一步顯示出，化合物 S-1610，[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-甲酸 4-甲氧基-苯酯，似乎可選擇性地取代皮質部的 ¹²⁵I-LSD (5-HT_{2A}) 而不會取代上尾狀核的 ¹²⁵I-LSD (多巴胺 D2)。

範例 7

以非內生、本質上已被活化的人類血清促進素受體 AP-1 篩選已知具有 5-HT_{2C} 拮抗活性的化合物

由 COS7 細胞製得最終濃縮的 12.5 μg 胞膜 (請見範例 3) 暫時表現出本質上已被活化的突變人類 5-HT_{2C} 受體 AP-1，與耦合液 (20 mM 的 HEPES，pH 7.4，100 mM NaCl，20 mM MgCl₂ · 6H₂O，0.2% 皂苷，0.2 mM 抗壞血酸)，GDP (1 μM) 還有待測化合物置於分成 96 小格的培養盤中，

置於室溫下培養 60 分鐘。將培養盤以 4,000 rpm 離心 15 分鐘然後把反應混合液吸出，用 Wallac™ MicroBeta 培養盤閃爍計數器計量 1 分鐘。一系列已知具有 5-HT_{2C} 拮抗作用的化合物，以 AP-1 的 [³⁵S]GTPγS 檢驗也具有活性。針對市面上販售的化合物（RBI, Natick, Mass.）測出其 IC₅₀。實驗結果在表格五。每一回檢驗，八種濃度的受測化合物測三回。反向的控制組是用 AP-1 受體不加任何受測化合物，正向的控制組是表現 CMV 啟動子而沒有表現出 AP-1 受體的 COS7 細胞膜，每小格 12.5 μg。

表格五

受測化合物	已知藥性	GTP-γ-[³⁵ S]檢驗的 IC ₅₀ (nM)
Metergoline	5HT2/1C 拮抗劑	32.0
Mesulergine	5HT2/1C 拮抗劑	21.2
Methysergide	5HT2/1C 拮抗劑	6.1
Methiothepin	5HT1 拮抗劑	20.4
Mormethylclozapin	5HT2/1C 拮抗劑	21.4
Fluoxetine	5HT2/1C 再吸收抑制劑	114.0
Ritanserin	5HT2/1C 拮抗劑	19.4

IC₅₀ 結果證實這七種受測化合物都顯示出對 AP-1 受體具拮抗活性。

範例 8

受體耦合檢驗

除了上文所提出的方法，另一種評估受測化物的方法是測定其與 5-HT_{2A} 受體的耦合親合度。這類檢驗法通常需用到具有放射性的 5-HT_{2A} 配體。5-HT_{2A} 受體的配體並未有知已有相關運用或是其放射性標記，本發明的化合物可以用放射性同位素加以標記，並用來評估受測化合物對 5-HT_{2A} 受體的親合度。

化學式 (I) 具放射性標記的 5-HT_{2A} 化合物可用於搜尋/評做化合物的篩選檢驗法。一般來講，新近合成或被確認出的化合物（就是受測化合物）

可以藉由其減少「具放射性標記化學式(I)化合物」與 5-HT_{2A} 耦合的能力予以評估。也就是，受測化合物和「具放射性標記化學式(I)化合物」或者是具放射性標記的 5-HT_{2A} 配體，彼此競逐與 5-HT_{2A} 受體耦合能力，也和受測化合物與 5-HT_{2A} 受體的耦合親合度直接相關。

判定 5-HT_{2A} 受體耦合的檢驗程序

A. 5-HT_{2A} 受體的製備

293 細胞（人類腎臟，ATCC），暫時以 10 µg 的 5-HT_{2A} 受體以及 60 µl 的 Lipofectamine（每一 15 公分培養盤），置於盤中生長 24 小時（75% 產出）再加入並再度吸取出如下培養基，10 ml/dish 的 Hepes-EDTA 緩衝液（200 mM 的 Hepes 和 10 mM 的 EDTA，pH 7.4）。將細胞以 Beckman Coulter 離心機用 17,000 rpm（JA-25.50 rotor）離心 20 分鐘。接著，將沉積散於 20 mM 的 Hepes 和 1 mM 的 EDTA，pH 7.4，用 Dounce 均質機弄均勻後再次離心。將上層液除去並把沉澱存於 -80°C，待耦合檢驗時使用。使用時，將細胞置於冰上 20 分鐘並加入 10 mL 的培養液（20 mM 的 Hepes 和 1 mM 的 MgCl₂，100 mM NaCl，pH 7.4）。把胞膜的初沉澱塊利用 Brinkmann PT-3100 Polytron 均質儀刻度 6 經 15 秒，以渦流攪拌重新打散。用 BRL Bradford 蛋白質檢驗儀測定膜蛋白的濃度。

B. 耦合檢驗

完全耦合檢驗，將 50 µl 充分稀釋的胞膜（以測定液稀釋，包括 50 mM 的 Tris HCl（pH 7.4），10 mM 的 MgCl₂，1 mM 的 EDTA；5-50 µg 蛋白）加入 96 小格的聚乙烯微量滴定盤中，再加入 100 µl 的測定液以及 50 µl 具有放射性標記的 5-HT_{2A} 配體。非特定耦合檢驗，使用 50 µl 測定液，再加入 50 µl 具有放射性標記的 5-HT_{2A} 配體。滴定盤置於室溫培養 60-120 分鐘。將滴定盤用 Brandell 的 96 小格收集盤透過一 Microplate Devices GF/C Unifilter 過濾盤以中止耦合反應，再用含有 0.9% NaCl 的冰冷 50 mM Tris HCl，pH 7.4，沖洗。接著把過濾盤底部封起，小格中加入 50 µl 的 Optiphase Supermix，再把過濾盤的上部也封起，整盤置於 Trilux MicroBeta 閃爍計數器中計算。耦合競逐檢測，不添加 100 µl 測定液，而要加入 100 µl 的適當

受試化合物稀釋液於試當小格中，再添入 50 μl 具有放射性標記的 5-HT_{2A} 配體。

C. 數據計算

受測化合物的初測濃度為 1 μM 以及 0.1 μM ，接著選取的居中劑量可讓具有放射性標記的 5-HT_{2A} 配體達成 50% 耦合程度（即，IC₅₀）。沒有受測化合物時的特定耦合度（B_O）就是全部耦合度（B_T）減去不特定耦合度（NSB），同理特定耦合度（有受試化合物）（B）就是取代耦合度（B_D）減去不特定耦合度（NSB）。I50 是由抑制曲線求得，即 B/B_O 百分率的對數與受測化合物濃度所得圖形。

K_i 可用例如 Cheng and Prustoff 轉換式計算出：

$$K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_D)$$

其中 [L] 是檢測時具有放射性標記的 5-HT_{2A} 配體之濃度，K_D 是具有放射性標記的 5-HT_{2A} 配體的解離常數，在相同的耦合條件之下各別獨立算出。

範例 9

本發明化合物 IP₃ 聚集檢驗所測得活性：

表格六顯示的是本發明若干化合物與其對應的 IP₃ 聚集檢驗所測得活性。

表格六

化合物編號	5-HT _{2A} (IC ₅₀) * IP ₃ 聚集檢驗 (nM)
20	0.45
60	1.10
61	8.57
79	13.0
84	12.2

*所列數據為至少兩回測量的平均值

範例中其他化合物大部分都至少測量一回，結果顯示 IP₃ 聚集檢驗測出的 IC₅₀ 活性至少可達 10 μM 。

範例 10

本發明化合物減低 DOI 引發之大鼠 hypolocomotion 的效能

本範例中，本發明的化合物，像是化合物 1 和化合物 26，都經反向促進劑活性檢驗以測量這些化合物是否可以減低因 DOI 所引發的大鼠在新環境下之 hypolocomotion。DOI 是一可跨越腦血管屏障的專利 5-HT_{2A/2C} 受體促進劑。

實驗動物：

所有實驗中用的都是重量介於 200-300 g 的雄性 Sprague-Dawley 大鼠 (Harlan, San Diego, CA)。每籠養 3 到 4 隻，都未經任何實驗或藥物測試。在進行檢驗之前一到三天之前先取來以便讓他們適應於實驗情境。受測前先將大鼠綁隔夜。

化合物：

(R)-DOI HCl (C₁₁H₁₆INO₂HCl) 是由 Sigma-Aldrich 公司取得，溶於 0.9% 的生理食鹽水中。本發明的化合物則是由 Arena Pharmaceuticals Inc. 合成，溶於 100% 的 PEG400。DOI 以皮下注射其劑量為 1 ml/kg，而本發明化合物的給藥途徑則是口服，其劑量為 2 ml/kg。

實驗程序：

所有的活動度量都是用「Motor Monitor」(Hamilton-Kinder, Poway, CA)。此裝置是用紅外線光束記錄抬前腳站立的動作。

活動量檢驗是在晝間進行 (0630-1830)，早晨 9 時至下午 4 時。在開始測量前先讓受測動物有 30 分鐘的適應時間。

度量本發明化合物對於 DOI 所引發的 hypoactivity，先在飼養籠中就把受測動物注射本發明化合物或是其載體 (50 μ mol/kg)。待 60 分鐘後，再注射食鹽水或是 DOI (0.3 mg/kg)。給予 DOI 之後 10 分鐘，把動物放入活動度量裝置中，測量抬前腳站立的動作 10 分鐘。

統計資料與實驗結果：

實驗結果（10 分鐘內抬前腳站立動作的總次數）是以 t-test 分析。差異水準設在 $P < 0.05$ 。如第二十二圖所示，化合物 1 可減少由 DOI 所引發的大鼠之 hypolocomotion 現象。此外，如第二十三圖所示，化合物 26 也可減少由 DOI 所引發的大鼠之 hypolocomotion 現象。

範例 11

猿猴的血清促進素 5-HT_{2A} 受體占有率研究

在此範例中，測量的是本發明化合物，例如化合物 1，對於 5-HT_{2A} 受體的占有率。此研究是以 PET 還有 ¹⁸F-altanserin 針對獼猴所做。

放射性配體：

受體占有率研究所用 PET 放射性配體是 ¹⁸F-altanserin。¹⁸F-altanserin 的放射性合成是用很特別方式也就非常適於作為 5-HT_{2A} 受體的活體放射性標記（請見 Staley et al., Nucl. Med. Biol., 28:271-279(2001)以及其中所引相關參考文獻）。關於品管的問題（化學藥劑與放射性藥劑的純淨，特殊的活性，穩度性等等）以及此放射性配體的適度耦合，在進行 PET 之前均先以腦部切片確認。

藥物劑量與配方：

簡單來說，放射性藥劑溶於無菌 0.9%生理食鹽水，pH 約 6 到 7。本發明的化合物（化合物 1）在進行 PET 實驗同一天溶於 60%的 PEG 400-40%無菌生理食鹽水。

血清促進素 5-HT_{2A} 占有率的臨床研究已在 M100,907 提出 (Grunder et al., Neuropsychopharmacology, 17:75-85(1997), Talvik-Lofti et al., Psychopharmacology, 148:400-403(2000))。已知有多種口服劑（劑量由 6 到 20 mg）具有 5-HT_{2A} 受體的高度占有率。譬如，20 mg 的劑量 (Talvik-Lofti et al.,如前述)可造成大於 90%的受體占有率。我們可以預期 0.1 到 0.2 mg/kg

的 M100,907 之靜脈注射應可得到高度的受體占有率。在本文的研究中所用的化合物 1 劑量是 0.5 mg/kg。

PET 實驗程序：

用氯胺酮 (10 mg/kg) 將獼猴麻醉並持續使用 0.7 到 1.25% 的異氟醚。通常獼猴會有兩條靜脈注射管，一手一條。其一是用來給予放射性配體，而另一條則是用來抽取血液樣本，以取得放射性配體以及感冒藥的藥物動力學資料。一般來說，施用放射性配體時要即刻取得血液樣本因為到掃描後就減少了。每回取樣約需 1 ml 血液，經離心取部分血漿計算血中的放射性。

先要做初始的對照實驗以測出受體密度的基準值。獼猴所做的 PET 掃描至少需間隔兩星期。以靜脈注射給予未具標記的藥物 (化合物 1)，溶於 80% PEG 400：40% 無菌生理食鹽水。

PET 資料分析：

PET 資料是以小腦作為參考區域，並且用分布體積區域法 (DVR)。此法已用於分析靈長類以及人類研究之 ^{18}F -altanserine 的 PET 資料 (Smith et al., Synapse, 30:380-392(1998))。

化合物 1 的 5HT_{2A} 占有率 (獼猴實驗) 可見第二十四至第二十七圖。圖中所示 8 小時以及 24 小時的實驗結果。受測化合物是以靜脈注射的 5.0 ml 之 80% PEG400。若是 8 小時實驗，給予化合物 1 後每隔 5 分鐘而在 PET 掃描前每隔 15 分鐘需取一回靜脈血樣本。若是 24 小時實驗，給予化合物 1 後每隔 5 分鐘而在 PET 掃描前每隔 10 分鐘需取一回靜脈血樣本。

結果顯示，化合物 1 以 0.5 mg/kg 劑量投藥 8 小時後的 5-HT_{2A} 受體占有率在皮質區約達 90%，皮質部具有高密度的 5-HT_{2A} 受體。藥物注射後 24 小時占有率就降至約為 80%，雖然 8 小時後在血清樣本中已測不出受測藥物留存。

範例 12

本發明化合物以及 Zolpidem 對於大鼠 δ 波強度的影響

在本範例中，本發明化合物，例如化合物 1 與化合物 26，對於睡眠與清醒的作用與參照藥物 zolpidem 作比較。藥物是在晝間（休息時）給予。

簡而言之，本發明四種化合物，包括化合物 1 (1.0 mg/kg) 與化合物 26 (1.4 mg/kg)，分別測量它們對睡眠指數的影響並與 zolpidem (5.0 mg/kg, Sigma, St. Louis, MO) 和載體控制組 (80% Tween 80, Sigma, St. Louis, MO) 作比較。實驗設計是重覆測量法，每隻大鼠都要接受七次間隔的口服灌藥。第一次與第七是載體，第二到第六回則是投予受測化合物還有 zolpidem 是以平衡順序進行。因為每回投藥時大鼠都是連接於記錄儀器，輔以 60% CO₂/40% O₂ 氣體讓口部灌藥程序當中發揮輕度的安定作用。整個程序完成後 60 秒大鼠看似完全恢復。每回灌藥至少需間隔三天。為測得化合物對睡眠統整的功效，給藥時機是選擇大鼠平時不活動的時期（天亮後六小時）。通常的投藥時間是介於 13:15 和 13:45 之間，以上是 24 小時制表示。所有給藥都是當日新鮮調配。每回給藥後，記錄受測動物的行為直到隔日熄燈（約 30 小時）。

實驗動物的記錄和手術程序：

實驗動物飼養在空調屋內置於 12/12 晝夜循環（七點天亮）而且食物與飲水無限制供應。室內溫度 (24±2°C)，溼度（相對溼度 50±20%）還有照明狀況一直都以電腦監控。口服的灌藥程序如上所述，每一劑至少間隔三天。實驗動物依 NIH 準則每日檢查情況。

取八隻雄性 Wister rat (300±25 g; Charles River, Wilmington, MA) 為長期的腦電圖 (EEG) 與眼電圖 (EMG) 記錄，以手術植入長期的記錄接點。以異氟醚 (1-4%) 麻醉後，將頭顱上端的毛剃除，皮膚以 Betadine 和酒精消毒。作一背側中線切開，顳肌撥開，頭骨經燒灼以及 2% 過氧化氫溶液徹底消毒。將不鏽鋼螺絲 (#000) 植入頭骨中作為腦部硬脊膜的電極。EEG 電極的位置在兩側由前囟算來 +2.0 mm AP 與 2.0 ML，還有 -6.0 mm AP 與 3.0 mm ML。頸部肌肉則在兩側均淺植入多股撚起的不鏽鋼絲電極以記錄 EMG。EEG 和 EMG 的電極焊於以牙科用丙烯酸樹脂固定在頭骨上的接點。

切口蓋起縫合 (silk 4-0) 局部塗上抗生素。術後以肌肉注射一劑長效的止痛劑 (Buprenorphine) 以減輕疼痛。術後實驗動物置於乾淨籠中觀察直到康復。動物在術後至少需間隔一星期康復再進行實驗。

為記錄睡眠，實驗動物以電纜經一整流器連結到 Neurodata model 15 資料收集系統 (Grass-Telefactor, West Warwick, RI)。進行實驗前讓受測動物至少有 48 小時的環境適應期間，而在實驗中除非電纜線損壞需更換均應保持與記錄儀的連結。放大後的 EEG 與 EMG 信號經 SleepSign 軟體 (Kissei Comtec, Irvine CA) 數位化並儲存於電腦中。

資料分析：

EEG 與 EMG 資料以 10 秒為單位區間目測標定為清醒 (W)、REMS，或 NREMS。再將標好的資料整理成每半小時中各類所占時間。不同睡眠狀態期間的長度與數量以小時為計。「期間 (bout)」是指至少兩連續的相同狀態區間。NREMS 期間 EEG 的 δ 波強度 (0.5-3.5 Hz) 也以小時為計加以分析。EEG 頻譜不加修飾全部經過快速傅立葉轉換運算後可得出 NREMS 所占期間。 Δ 波強度以 23:00 到 1:00 之間的 NREMS 期間平均 Δ 波強度為準正規化，通常此時的 Δ 波強度最低。

資料是以重覆度量 ANOVA 加以分析。晝間與夜間資料分開計算。每隻受測動物的治療效果，以及時間都經分析。因有兩組資料做比較，此事後分析的信心水準至少需達 $P < 0.025$ 。若由 ANOVA 得出統計顯著差異，再將受測化合物與載體，還有受試化合物與 zolpidem，都作 t-test 分析。

實驗結果：

共三隻大鼠完成全部 7 種情境的投藥狀態。另有 5 隻只完成 7 項當中的 3 到 6 項，主要原因是由於植入的電極失敗。不過，所有用藥情境都經至少 5 隻實驗動物。

雖然每種受測藥劑的持續期間各有不同，與載體相較所有受測藥劑在投藥後的 Δ 波強度均明顯增加 ($P < 0.05$) (請見第二十八圖)。可看出一趨勢，某些情境之下還有統計顯著性，與載體相較所有受測的本發明化合物

均可增加 REMS 期間的長度，而其清醒期間與 NREMS 期間都減少。清醒期間的長度，REMS 期間長度及數目，或是此兩種狀態所占總時數，都沒有顯著效應。

這些結果顯示，在大鼠的全日睡眠循環之中原本比較分散的期間中，本發明化合物可促進其睡眠統整。所有受測化合物有一趨勢，可增加 NREMS 期間的長度而清醒期間與 NREMS 期間的數目減少，也可支持以上的結論。睡眠統整較佳時 NREMS 期間的 Δ 波強度也會增加，顯示出受測化合物除增強睡眠統整之外也可促進「更深度」的睡眠。因此，本發明化合物可做為睡眠失調症的有效治療用藥。

清醒期間（第二十八圖與第二十九圖），NREMS 睡眠（第三十圖與第三十一圖），或是 REMS 睡眠期間（第三十二圖與第三十三圖），上述藥效並無顯著差異。不過，NREMS 期間的 Δ 波強度在用藥情境與載體對照組比較之下有明顯差異（第三十四圖與第三十五圖）。化合物 1 和化合物 26 在投藥後第二小時（15:00）可明顯增進 Δ 波強度。

對淺睡（waking sleep）期間的長度與數目均無顯著差異（第三十六圖與第三十七圖）。不過，NREMS 和 REMS 期間的長度都可發現顯著差異。化合物 1 明顯增加投藥後第二小時 NREMS 期間的長度（第三十八圖）。NREMS 期間的數目未有顯著差異（第三十九圖）。第四小時 REMS 期間的長度會因化合物 1 和化合物 26 作用而有顯著增加（第四十圖）。REMS 期間的數目則沒有顯著不同（第四十一圖）。

業內人士均應理解，本文所舉出的示範例都可以有多種改良、增添、代換以及其變異而不會超出本發明的精神，也都應視為屬於本發明的範圍。上文中所參考的文獻，包括但不僅限於公開發行的刊物、暫時登記以及已獲認可的專利申請，均以其整體為參考依據。

【圖式簡單說明】

以下圖式當中，粗體字指出相應於內生之受體，人造、本質上被活化了的受體之突變位置。

第一圖顯示的是 G 蛋白質耦合性受體的一般結構，數字分別標示出穿

越胞膜的螺旋體、胞內的環形還有胞間的環形。

第二圖顯示的是一典型之 G 蛋白耦合性受體在活化態以及非活化態，如何與二級傳訊子的胞內訊息傳遞過程相關連。

第三 A 圖顯示的是原生之人類 5-HT_{2A} 受體的核酸序列 (SEQ.ID.NO:21)。

第三 B 圖顯示的是原生之人類 5-HT_{2A} 受體相對應的胺基酸序列 (SEQ.ID.NO:22)。

第四 A 圖顯示的是原生之人類 5-HT_{2C} 受體的核酸序列 (SEQ.ID.NO:23)。

第四 B 圖顯示的是原生之人類 5-HT_{2C} 受體相對應的胺基酸序列 (SEQ.ID.NO:24)。

第五 A 圖顯示的是一本質性活化態之人類 5-HT_{2C} 受體的核酸序列 ("AP-1 cDNA"-SEQ.ID.NO:25)。

第五 B 圖顯示的是 AP-1 cDNA 相對應的胺基酸序列 ("AP-1 cDNA"-SEQ.ID.NO:26)。

第六 A 圖顯示的是一本質性活化態之人類 5-HT_{2A} 受體的核酸序列，其中 IC3 部分以及胞間尾端的部分，已經用原生之人類 5-HT_{2C} 受體的 IC3 部分和胞間尾端部分所分別取代 ("AP-3 cDNA"-SEQ.ID.NO:27)。

第六 B 圖顯示的是 AP-3 cDNA 相對應的胺基酸序列 ("AP-3 cDNA"-SEQ.ID.NO:28)。

第六 C 圖顯示的是 AP-3 的示意圖，虛線處代表的是由人類 5-HT_{2C} 取來的部分。

第七 A 圖顯示的是一本質性活化態之人類 5-HT_{2A} 受體的核酸序列，其中(1)原生之人類 5-HT_{2A} 受體內 TM5 之脯氨酸與 TM6 之脯氨酸之間部分已被原生之人類 5-HT_{2C} 受體的相對應位置所取代 (包含有一 S310K 位置變異);(2) 原生之人類 5-HT_{2A} 受體胞間尾端的部分，已經用原生之人類 5-HT_{2C} 受體的胞間尾端部分所取代 ("AP-4 cDNA"-SEQ.ID.NO:29)。

第七 B 圖顯示的是 AP-4 cDNA 相對應的胺基酸序列 ("AP-4 cDNA"-SEQ.ID.NO:30)。

第七 C 圖顯示的是第七 b 圖中變異 5-HT_{2A} 受體之示意圖，虛線處代表的是由人類 5-HT_{2C} 受體取來的部分。

第八圖顯示的是此處所用的載體，pCMV。

第九圖顯示的是(1)以 COS 細胞備製所表現之原生人類 5-HT_{2C} 受體對於血清促進素反應而增強了 (³⁵S)GTPγS 在胞膜上的結合；(2) 以麥芽凝膠所作的快速磷光閃爍標記測定法所得 mianserin 之抑制效果。(³⁵S)GTPγS 的濃度維持恆定為 0.3nM，而 GDP 的濃度則維持在 1μM。膜蛋白的濃度是 12.5μg。

第十圖顯示的是由 293T 細胞所取得膜上之 AP-1 受體因血清促進素而激發的(³⁵S)GTPγS 結合，以及施用 30μM 的 mianserin 以後在 Wallace™ scintistrips 所測得的抑制效果。

第十一圖顯示的是，在(A)未加入 10μM 血清促進素(B)加入 10μM 血清促進素情況之下，以 293T 細胞所備製轉染了原生人類 5-HT_{2C} 受體與 AP-1 受體，相較於僅轉染了控制載體(pCMV)時，結合於膜上受體的(³⁵S)GTPγS 蛋白質濃度所受影響。

第十二圖顯示的是，原生人類 5-HT_{2A} 受體與其突變之 AP-2 受體，所生成三磷酸肌醇 (IP3) 分量的長條圖對比。

第十三圖顯示的是，原生人類 5-HT_{2A} 受體與其突變之 AP-4 受體，所生成三磷酸肌醇 (IP3) 分量的長條圖對比。

第十四圖顯示的是，原生人類 5-HT_{2A} 受體與其突變之 AP-3 受體，所生成三磷酸肌醇 (IP3) 分量的長條圖對比。

第十五圖顯示的是，原生人類 5-HT_{2A} 受體與其突變之 AP-1 受體，所生成三磷酸肌醇 (IP3) 分量的長條圖對比。

第十六 A、十六 B、十六 C 圖是放射自顯圖的灰階複本，其中顯示了腦中的 ¹²⁵I-LSD 被螺環吡啶酮與本發明所定出的前導化合物 S-1610 ([3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-甲酸 4-甲氧基-苯酯) 所取代。

第十七圖顯示的是製備本發明之中間產物的一般合成法。本圖是將溴酸吡唑與三氟甲磺酸化芳香羥簡單地耦合，同理也可適用於鹵化的三氟甲磺酸，像是碘、溴或氯。

第十八圖顯示的是備製本發明中間產物的一般合成法。

第十九圖顯示的是備製本發明化合物時，有用的化合物之中間產物的一般合成法。

第二十圖顯示的是備製本發明化合物時，有用的化合物之中間產物的一般合成法。

第二十一圖顯示的是備製本發明化合物的一般合成法。本圖所繪是將前已出現過的苯胺和異氰酸脂或者硫代異氰酸單純地耦合，分別產出尿素類與硫脲類。

第二十二圖顯示的是化合物 1 對於老鼠身上由 DOI 所引發的 hypolocomotion 所產生的效果。

第二十三圖顯示的是化合物 26 對於老鼠身上由 DOI 所引發的 hypolocomotion 所產生的效果。

第二十四圖顯示的是化合物 1 對於猴子所做之 5-HT_{2A} 佔有率研究的實驗設計。

第二十五圖顯示的是猴子在施用化合物 1 之後 8 小時與 24 小時的腦部正子放射斷層攝影影像，並與未經處理的基準值對照（軸狀面）。

第二十六圖顯示的是猴子在施用化合物 1 之後 8 小時與 24 小時的腦部正子放射斷層攝影影像，並與未經處理的基準值對照（矢狀面）。

第二十七圖顯示的是猴子在施用化合物 1 之後 5-HT_{2A} 受體百分佔有率的數據表格。

第二十八圖顯示的是老鼠在施用化合物 1 與化合物 26 之後對睡眠和清醒的作用，以 Δ 波的強度為測量標的，並和 zolpidem 的效果相比較。

第二十九圖顯示的是製備本發明之中間產物的一般合成法。本圖是將溴酸吡唑與三氟甲磺酸化芳香羥簡單地耦合，可知也可運用業內所熟知的類似耦合法，而且對於鹵化的三氟甲磺酸，像是碘、溴或氯同理也可適用。

第三十圖顯示的是製備本發明之中間產物的一般合成法。本圖是將各類被取代的 chromen-4-one 製成吡唑。圖中也顯示將酚基烷化以及

「Mitsunobu 成醚反應」改良的若干實施例，同時也示範了將氨基減化成胺基。

第三十一圖顯示的是備製本發明化合物時，有用的化合物之中間產物的一般合成法。本圖示範的是將酚基烷化以及「Mitsunobu 成醚反應」改良的若干實施例。可知有許多鹵化烷類與醇類都可利用這些反應。代表性的醇類像是 2-二甲基氨基乙醇、3-二甲基氨基丙醇等等。

第三十二圖顯示的是備製本發明化合物時，有用的化合物之中間產物的一般合成法。本圖示範的是幾種將鹵素加進本發明化合物的一般合成法。可知這些鹵化反應也可應用於之後的合成步驟中，例如像是最終的合成。

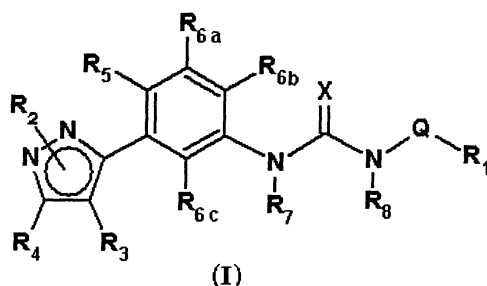
第三十三圖顯示的是製備本發明化合物的一般合成法。圖中示範的是將前已出現過的苯胺和異氰酸脂或者硫代異氰酸單純地耦合，分別產出尿素類與硫脲類。圖中也示範了將 R_7 和 R_8 引入本發明化合物的一般合成法。

第三十四圖顯示的是製備本發明化合物的另一種一般合成法程序。

伍、中文發明摘要：

對相關失調的預防法及處理方式有用處而作為 5-HT_{2A} 血清促進素受體調節物的二芳香族及芳化雜芳香族尿素衍生物

本發明是具有化學式 (I) 的吡唑類衍生物與其藥物配方組合，可用以調節 5-HT_{2A} 血清促進素受體的活性。



本發明化合物及其藥物配方可運用於預防或治療以下失調症：血小板凝結、冠狀動脈疾病、心肌梗塞、暫時性腦缺血、中風、心絞痛、心房纖維性顫動，減低血栓形成的風險，氣喘或其症狀，障礙，藥物引起精神病，興奮性精神病，杜雷特氏症候群，躁症，器質性或其他未註明的精神病，精神失調，精神病，急性精神分裂症，慢性精神分裂症，其他未註明的精神分裂症及相關失調症，睡眠失調，糖尿病相關疾患，等等

本發明也提出預防或治療 5-HT_{2A} 血清促進素受體相關疾患的方法，與一多巴胺 D2 受體拮抗劑（例如，氟哌啶醇）一起使用，可能是分別投藥或合併投藥。

陸、英文發明摘要：

DIARYL AND ARYLHETEROARYL UREA DERIVATIVES AS MODULATORS OF THE 5-HT_{2A} SEROTONIN RECEPTOR USEFUL FOR THE PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF DISORDERS RELATED THERETO

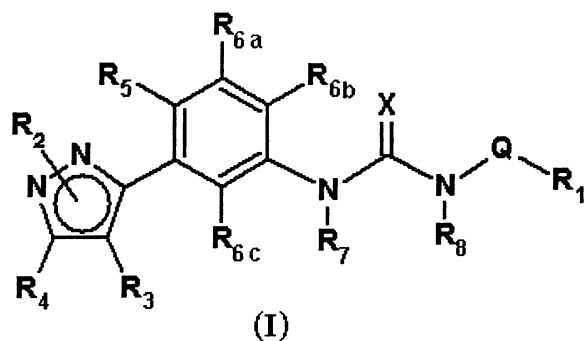
The present invention relates to certain pyrazole derivatives of Formula (I) and pharmaceutical compositions thereof that modulate the activity of the 5-HT_{2A} serotonin receptor.

Compounds and pharmaceutical compositions thereof are directed to methods useful in the prophylaxis of treatment of platelet aggregation, coronary artery disease, myocardial infarction, transient ischemic attack, angina, stroke, atrial fibrillation, reducing the risk of blood clot formation, asthma or symptoms thereof, agitation or a symptom, behavioral disorders, drug induced psychosis, excitative psychosis, Gilles de la Tourette's syndrome, manic disorder, organic or NOS psychosis, psychotic disorder, psychosis, acute schizophrenia, chronic schizophrenia, NOS schizophrenia and related disorders, and sleep disorders, sleep disorders, diabetic-related disorder and the like.

The present invention also relates to the method of prophylaxis or treatment of 5-HT_{2A} serotonin receptor mediated disorders in combination with a dopamine D2 receptor antagonist such as haloperidol, administered separately or together.

拾、申請專利範圍：

1. 一種化合物，其具有化學式(I)：



或基於此化合物而製成具藥效的鹽類、水合物或溶液。

其中，

i) R_1 是一芳香烴基或雜芳香烴基，各別可能包含有 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} 和 R_{15} 的取代基，這些取代基分別可以是 1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的醯氧基、2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷羧醯胺基、2 到 6 個碳的炔基，1 到 6 個碳的烷磺醯胺基、1 到 6 個碳的烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、1 到 6 個碳的烷硫基、1 到 6 個碳的烷脲基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 6 個碳的烷亞氨基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、2 到 8 個碳的二烷羧醯胺基、2 到 8 個碳的二烷磺醯胺、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、1 到 6 個碳的鹵化烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷硫基、雜環基、羥基、硫醇、硝基(nitro)、苯氧基與苯基，或是 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} 和 R_{15} 當中兩相鄰官能團與其所連接的兩碳原子共同形成一 5 到 7 個碳的環烷族或雜環烷族，視需要也許有氟、氯或溴取代；上述 2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷基、2 到 6 個碳的炔基、1 到 6 個碳的烷胺基、1 到 6 個碳的烷亞氨基、2 到 8 個碳的二烷胺基、雜環族以及苯基等官能團之中，分別都可能又具有 1 到 5 個取代基，各自由下列化合物中選取：1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的醯氧基、2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷羧醯胺基、2 到 6 個碳的炔基，1 到 6 個碳的烷磺醯胺基、1 到 6 個碳的烷亞磺醯基、1 到 6

個碳的烷磺醯基、1 到 6 個碳的烷硫基、1 到 6 個碳的烷脲基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 6 個碳的烷亞氨基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、2 到 8 個碳的二烷羧醯胺基、2 到 8 個碳的二烷磺醯胺、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、1 到 6 個碳的鹵化烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷硫基、雜環基、羥基、硫醇，以及硝基；

ii) R_2 可能是以下所列舉官能團之一：氫原子、1 到 6 個碳的烷基、2 到 6 個碳的烯基、2 到 6 個碳的炔基，以及 3 到 7 個碳的環烷基；

iii) R_3 可能是以下所列舉之官能團之一：氫原子、2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷羧醯胺基、2 到 6 個碳的炔基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、2 到 8 個碳的二烷羧醯胺基、鹵素、雜環基與苯基；而且此處所說 2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷基、2 到 6 個碳的炔基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、3 到 7 個碳的環烷基、雜環基與苯基等官能團中，分別都可能又具有 1 到 5 個取代基，各別由下列化合物中選取：1 到 5 個碳的醯基、1 到 5 個碳的醯氧基、2 到 6 個碳的烯基、1 到 4 個碳的烷氧基、1 到 8 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 4 個碳的烷羧醯胺基、2 到 6 個碳的炔基、1 到 4 個碳的烷磺醯胺基、1 到 4 個碳的烷亞磺醯基、1 到 4 個碳的烷磺醯基、1 到 4 個碳的烷硫基、1 到 4 個碳的烷脲基、氨基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 6 個碳的環烷基、2 到 6 個碳的二烷羧醯胺基、鹵素、1 到 4 個碳的鹵化烷氧基、1 到 4 個碳的鹵化烷基、1 到 4 個碳的鹵化烷亞磺醯基、1 到 4 個碳的鹵化烷磺醯基、1 到 4 個碳的鹵化烷硫基、羥基、硝基以及磺醯胺；

iv) R_4 可能是以下所列舉之官能團之一：氫、1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的醯氧基、2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷羧醯胺基、2 到 6 個碳的炔基、1 到 6 個碳的烷磺醯胺基、1 到 6 個碳的烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、1 到 6 個碳的烷硫基、1 到 6 個碳的烷脲基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二

烷基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、2 到 8 個碳的二烷羧醯胺基、2 到 8 個碳的二烷磺醯胺、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、1 到 6 個碳的鹵化烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷硫基、羥基、硫醇，硝基以及磺胺基；

v) R_5 可能是以下所列舉之官能團之一：氫、1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的醯氧基、2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷羧醯胺基、2 到 6 個碳的炔基，1 到 6 個碳的烷磺醯胺基、1 到 6 個碳的烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、1 到 6 個碳的烷硫基、1 到 6 個碳的烷脲基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、2 到 8 個碳的二烷羧醯胺基、2 到 8 個碳的二烷磺醯胺、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、1 到 6 個碳的鹵化烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷硫基、羥基、硫醇，硝基以及磺胺基；其中所提到 1 到 6 個碳的烷氧基官能團可依需求而有 1 到 5 個取代基，各別可能是包含有以下所列舉之官能團：1 到 5 個碳的醯基、1 到 5 個碳的醯氧基、2 到 6 個碳的烯基、1 到 4 個碳的烷氧基、1 到 8 個碳的烷基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 4 個碳的烷羧醯胺基、2 到 6 個碳的炔基、1 到 4 個碳的烷磺醯胺基、1 到 4 個碳的烷亞磺醯基、1 到 4 個碳的烷磺醯基、1 到 4 個碳的烷硫基、1 到 4 個碳的烷脲基、氨基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 6 個碳的環烷基、2 到 6 個碳的二烷羧醯胺基、鹵素、1 到 4 個碳的鹵化烷氧基、1 到 4 個碳的鹵化烷基、1 到 4 個碳的鹵化烷亞磺醯基、1 到 4 個碳的鹵化烷磺醯基、1 到 4 個碳的鹵化烷硫基、羥基、硝基以及苯基，並且此處所提到氨基與苯基，更進一步可有 1 到 5 個取代位置，包含有鹵素以及 1 到 6 個碳的羧-羧酸酯；

vi) R_{6a} , R_{6b} , R_{6c} 分別可能是由以下所列舉之官能團構成：氫、1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的醯氧基、2 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷羧醯胺基、2 到 6 個碳的炔基，1

到 6 個碳的烷磺醯胺基、1 到 6 個碳的烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、1 到 6 個碳的烷硫基、1 到 6 個碳的烷脲基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 6 個碳的羰-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、2 到 8 個碳的二烷羧醯胺基、2 到 8 個碳的二烷磺醯胺、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、1 到 6 個碳的鹵化烷亞磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷磺醯基、1 到 6 個碳的鹵化烷硫基、羥基、硫醇，硝基以及磺胺基；

vii) R_7 與 R_8 分別可能是氫或 1 到 8 個碳的烷基；

viii) X 是氧或硫；而且

ix) Q 是 1 到 3 個碳的烯基，視需要包含有 1 到 4 個取代位置是包含了以下所列之官能團：1 到 3 個碳的烯基、1 到 4 個碳的烷氧基，羧基、氰基、1 到 3 個碳的鹵化烷基、鹵素以及氧合 oxo；或者 Q 是一鍵結位置。

2. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R_1 是一苯基或萘基，各別可能包含有 R_9 ， R_{10} ， R_{11} ， R_{12} ， R_{13} ， R_{14} ， R_{15} 等取代基，這些取代基分別可以是 1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的醯氧基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 6 個碳的烷亞氨基、1 到 6 個碳的羰-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、雜環基、羥基、硝基、苯基，或是 R_9 ， R_{10} ， R_{11} ， R_{12} ， R_{13} ， R_{14} 和 R_{15} 當中兩相鄰官能團與其所連接的兩碳原子共同形成一 5 到 7 個碳的環烷族或雜環烷族，視需要也許有氟取代基；上述 1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷亞胺基，以及雜環基之中，分別都可能又具有 1 到 5 個取代基，各自由下列化合物中選取：1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的醯氧基、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷磺醯基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、羧醯胺基、氰基、3 到 7 個碳的環烷基、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基，以及羥基。

3. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R_1 是一苯基或萘基，各別可能包

含有 $R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}$ 等取代基，這些取代基分別可以是 1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的醯氧基、1 到 6 個碳的烷基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 6 個碳的烷亞氨基、氰基、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、雜環基、羥基、硝基、苯基，或是 $R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}$ 和 R_{15} 當中兩相鄰官能團與其所連接的兩碳原子共同形成一 5 到 7 個碳的環烷族或雜環烷族，視需要也許有氟取代基；上述 1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷亞胺基，以及雜環基之中，分別都可能又具有 1 到 5 個取代基，各自由下列化合物中選取：1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基，以及羥基。

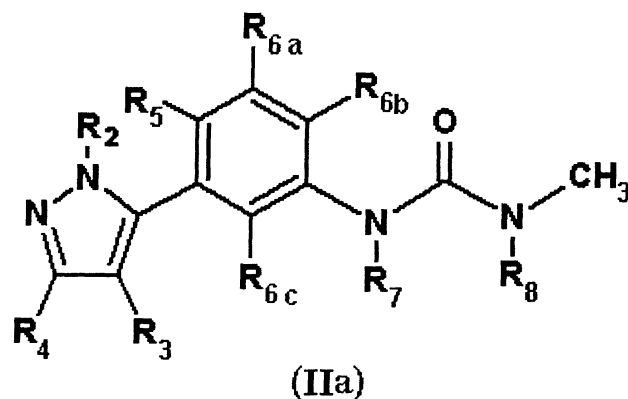
4. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R_1 是一苯基或萘，各別可能包含有 $R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}$ 等取代基，這些取代基分別可以是： $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ， $-\text{OCH}_3$ ， $-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ， $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ，(2-二甲胺基-甲基)-甲基-胺基，(3-二甲胺基-丙基)-甲基-胺基， $-\text{C}(=\text{NOH})\text{CH}_3$ ，氰基， $-\text{F}$ ， $-\text{Cl}$ ， $-\text{Br}$ ， $-\text{OCF}_3$ ， $-\text{CF}_3$ ，4-甲基哌嗪-1-基，嗎啉-4-基，4-甲基-哌啶-1-基，羥基，硝基，以及苯基。
5. 如申請專利範圍第 1 項的化合物， R_1 是一苯基或萘，各別可能包含有 $R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}$ 等取代基，這些取代基分別可以是 $-\text{OCH}_3$ ， $-\text{CH}_3$ ，氰基， $-\text{F}$ ， $-\text{Cl}$ ， $-\text{Br}$ ， $-\text{OCF}_3$ ， $-\text{CF}_3$ 。
6. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R_1 為雜芳香基，另可能帶有 $R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$ ，等取代基，這些取代基分別可能是：1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 6 個碳的烷亞氨基、氰基、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、1 到 6 個碳的雜環基、羥基、硝基、苯基，或是 $R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}$ 和 R_{15} 當中兩相鄰官能團與其所連接的兩碳原子共同形成一 5 到 7 個碳的環烷族或雜環烷族，視需要也許有些位置被氟所取代；上述 1 到 6 個碳的烯基、1 到 6 個碳的烷亞氨基、雜環基等官能團之中，分別都可能又具有 1 到 5 個取代基，各自由下列化合物中選取：1 到 6 個碳的烷基、氨基、1 到 6

個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、羥基。

7. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R_1 為雜芳香基的化合物，其中可能帶有 $R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$ ，等取代基，這些取代基分別可能是： $-C(O)CH_3$ ， $-OCH_3$ ， $-CH_3$ ， $-CH(CH_3)_2$ ， $-CH(OH)_3$ ， $-N(CH_3)_2$ ， $-N(CH_3)CH_2CH_2(CH_3)_2$ ，(2-二甲胺基-甲基)-甲基-胺基，(3-二甲胺基-丙基)-甲基-胺基， $-C(=NOH)CH_3$ ，氰基， $-F$ ， $-Cl$ ， $-Br$ ， $-OCF_3$ ， $-CF_3$ ，4-甲基哌嗪-1-基，嗎啉-4-基，4-甲基-哌啶-1-基，羥基，硝基，以及苯基。
8. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R_1 為雜芳香基的化合物，其中可能帶有 $R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$ ，等取代基，這些取代基分別可能是： $-OCH_3$ ，氰基， $-F$ ， $-Cl$ ， $-Br$ ， $-OCF_3$ ， $-CF_3$ 。
9. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R_2 為 H 或 1 到 6 個碳烷基的化合物。
10. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R_2 至少包含有： $-CH_3$ ， $-CH_2CH_3$ ， $-CH(CH_3)_2$ ， $-CH_2CH_2CH_3$ ， $-CH_2CH(CH_3)_2$ 以及 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 。在某些實施例中，
11. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R_2 是 $-CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ 。
12. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R_2 是氫。
13. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R_3 是氫或鹵素。
14. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R_3 是 H、F、Cl，或 Br。
15. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R_4 可由下列化合物中選取：氫、1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的鹵化烷基。
16. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R_4 是氫或 $-CF_3$ 。
17. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R_5 可由以下列舉的官能團中選取：1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷硫基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基以及羥基；其中所稱 1 到 6 個碳的烷氧基又可能具有 1 到 5 個取代基，各自由下列含有胺基的化合物中選取：氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、氨基、1 到 6 個碳的羧-羧酸酯、羧醯胺基、羧基、氰基、鹵素，以及苯基；而且上述的苯基與氨基又都可以再帶有 1 到 5 個鹵素、

或 1 到 6 個碳的羰-羧酸酯所構成的取代基。

18. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R_5 可由以下列舉的官能團中選取：1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基以及羥基；其中所稱 1 到 6 個碳的烷氧基又可能具有 1 到 5 個取代基，各自由下列含有胺基的化合物中選取：氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、羧基，以及苯基；而且上述的苯基與氨基又都可以再帶有 1 到 5 個鹵素、或 1 到 6 個碳的羰-羧酸酯所構成的取代基。
19. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R_5 可能是以下官能團之一： $-\text{OCH}_3$ ， $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ， $-\text{OCF}_3$ ，羥基，苯氧基，4-氯-苯氧基，苯乙氧基，2-二甲胺-乙氧基，3-二甲胺-丙氧基，羧甲氧基，以及 2-tert-丁氧羰胺-乙氧基。
20. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 分別可能是：氫、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、氰基、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、羥基或是硝基。
21. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 分別可能是：氫、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、氰基、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、羥基或是硝基。
22. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中其中 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 全都是氫。
23. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R_7 是氫。
24. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R_8 是氫。
25. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 X 是氧。
26. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 X 是硫。
27. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 Q 是 $-\text{C}(\text{O})-$ 。
28. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 Q 是 $-\text{CH}_2-$ 。
29. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 Q 是一鍵結。
30. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，具化學式(IIa)：



其中，

R_1 是一苯基或萘基，各別可能包含有 $R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}$ 等取代基，這些取代基分別可以是 1 到 6 個碳的醯基、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、1 到 6 個碳的烷亞氨基、氰基、鹵素、1 到 6 個碳的鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、雜環基、羥基、硝基、苯基，或是 $R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}$ 和 R_{15} 當中兩相鄰官能團與其所連接的兩碳原子共同形成一 5 到 7 個碳的環烷族或雜環烷族，視需要也許有氟取代基；上述 1 到 6 個碳的烷基、1 到 6 個碳的烷亞胺基，以及雜環基之中，分別都可能又具有 1 到 5 個取代基，各自由下列化合物中選取：1 到 6 個碳的烷基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基，以及羥基；

R_2 是 1 到 6 個碳的烷基；

R_3 是 H 或鹵素；

R_4 是 H、1 到 6 個碳的烷基、或 1 到 6 個碳的鹵化烷基擇一；

R_5 是 1 到 6 個碳的烷氧基、或 1 到 6 個碳的鹵化烷氧基，或羥基；上述 1 到 6 個碳的烷氧基，可能又具有 1 到 5 個取代基，各自由下列化合物中選取：氨基、2 到 8 個碳的二烷胺基、羧基，以及苯基，而且此處稱氨基與苯基又都可以具有 1 到 5 個取代基，各自由下列化合物中選取：鹵素、或是 1 到 6 個碳的羧-羧酸酯；

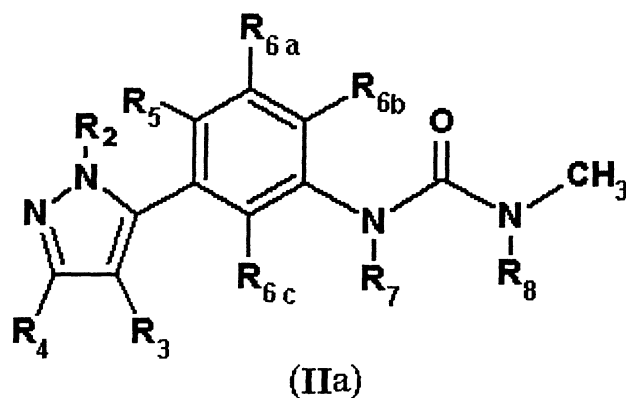
R_{6a}, R_{6b}, R_{6c} 分別可能是：氫、1 到 6 個碳的烷氧基、1 到 6 個碳的烷基、氨基、1 到 6 個碳的烷胺基、2 到 8 個碳的二烷胺基、氰基、鹵素、1 到 6 個碳鹵化烷氧基、1 到 6 個碳的鹵化烷基、羥基或是硝基；

R_7 與 R_8 都是 H；

X 是 O；而且

Q 是一鍵結。

31. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，具化學式(IIa)：



其中：

R_1 是一苯基或萘基，各別可能包含有 $R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}$ 等取代基，這些取代基分別可以是： $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、(2-二甲胺-乙基)-甲胺基、(3-二甲胺-丙基)-甲胺基、 $-\text{C}(=\text{NOH})\text{H}_3$ 、氟基、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、4-甲基哌嗪-1-基、嗎啉-4-基、4-甲基哌啶-1-基，羥基，硝基，以及苯基；

R_2 是 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ；

R_3 是 $-\text{H}$ 或 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ ；

R_4 是 $-\text{H}$ 或 $-\text{CF}_3$ ；

R_5 可由以下列舉官能中選取： $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、羥基、苯氧基、4-氯-苯氧基、苯乙氧基，2-二甲胺-乙氧基，3-二甲胺-丙氧基，羧甲氧基，以及 2-tert-丁氧羰胺-乙氧基。

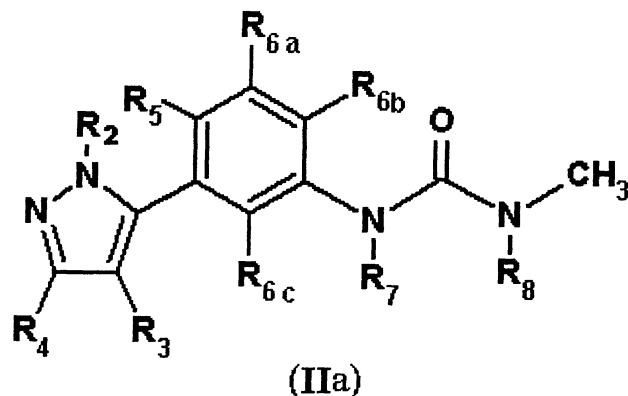
R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 分別可能是： $-\text{H}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、氟基、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、羥基，以及硝基；

R_7 與 R_8 都是 $-\text{H}$ ；

X 是 O；而且

Q 是一鍵結。

32. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，具化學式(IIa)：



其中，

R_1 是一苯基，可能包含有 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} 與 R_{13} 等取代基，這些取代基分別可以

是 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、(2-二甲胺-乙基)-甲胺基、(3-二甲胺-丙基)-甲胺基、 $-\text{C}(=\text{NOH})\text{H}_3$ 、氰基、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、4-甲基哌嗪-1-基、嗎啉-4-基、4-甲基-哌啶-1-基，羥基，硝基，以及苯基；

R_2 是 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ；

R_3 是 $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 或 $-\text{Br}$ ；

R_4 是 $-\text{H}$ 或 $-\text{CF}_3$ ；

R_5 可由以下列舉官能中選

取： $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、羥基、苯氧基、4-氯-苯氧基、苯乙氧基，2-二甲胺-乙氧基，3-二甲胺-丙氧基，羧甲氧基，以及 2-*tert*-丁氧羰胺-乙氧基。

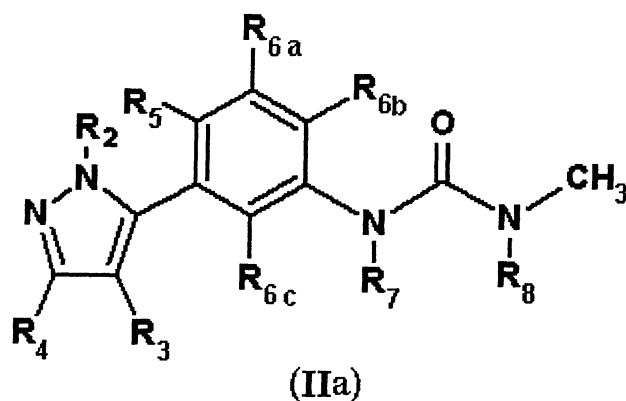
R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 分別可能是： $-\text{H}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、氰基、 F 、 Cl 、 Br 、 $-\text{OCF}_3$ 、羥基，以及硝基；

R_7 與 R_8 都是 $-\text{H}$ ；

X 是 O ；而且

Q 是一鍵結。

33. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，具化學式(IIa)：



其中，

R_1 是一苯基，可能包含有 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} 與 R_{13} 等取代基，這些取代基分別可以是 $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、氟基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ ，以及硝基；

R_2 是 $-CH_3$ ；

R_3 是 $-H$ 或 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ ；

R_4 是 $-H$ ；

R_5 可由以下列舉官能中選

取： $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCF_3$ 、羥基、苯氧基、4-氯-苯氧基、苯乙氧基，2-二甲胺-乙氧基，3-二甲胺-丙氧基，羧甲氧基，以及 2-*tert*-丁氧羰胺-乙氧基。

R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 分別可能是： $-H$ ；

R_7 與 R_8 都是 $-H$ ；

X 是 O ；而且

Q 是一鍵結。

34. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中所稱化合物至少包含了有：

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氯-苯基)-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-尿素；

- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-溴-苯基)-尿素；
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-尿素；
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,5-二氟-苯基)-尿素；
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-尿素；
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-2-三氟甲基-苯基)-尿素；
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-尿素；
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-尿素；
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-尿素；
- 1-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-3-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素；
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-萘-2-基-尿素；
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-硝基-苯基)-尿素；
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-3-硝基-苯基)-尿素；
- 1-(3-乙醯-苯基)-3-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素；
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氟-苯基)-尿素；
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-尿素；
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氟-苯基)-尿素；
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氰基-苯基)-尿

素；

1-二苯基-2-基-3-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-異丙基-苯基)-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-萘-1-基-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氟-苯基)-尿素；

1-(4-氯-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-尿素；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-甲氧基-苯基)-尿素；

1-[3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素；

1-(3,4-二氟-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素；

1-[3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氟-苯基)-尿素；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-三氟甲氧基-苯基)-尿素；

1-[3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素；

1-(3-乙醯-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氟-苯基)-尿素；

1-(2,4-二氟-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-5-三氟甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-5-三氟甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素；

1-[3-(4-氯-2-甲基-5-三氟甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-

苯基)-尿素；

1-[3-(4-氯-2-甲基-5-三氟甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素；

1-(4-氯-苯基)-3-[4-甲氧基-3-(2-甲基-5-三氟甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素；

1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素；

1-(4-氟-苯基)-3-[3-(2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素；

1-(3,4-二氟-苯基)-3-[3-(2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素；

1-(3-氯-4-氟-苯基)-3-[3-(2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素；

1-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-[3-(2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素；

1-[3-(4-溴-2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素；

1-[3-(4-溴-2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素；

1-[3-(4-溴-2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-尿素；

1-[3-(4-溴-2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-溴-4-氟-苯基)-尿素；

1-[3-(4-溴-2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-尿素；

1-[3-(4-氯-2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素；

1-[3-(4-氟-2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-尿素；

1-(3-氯-4-氟-苯基)-3-[3-(4-氯-2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素；

1-[3-(4-氯-2-異丙基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氯-4-三氯甲基-苯基)-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-羥-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-異丙氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-異丙氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素；

1-[4-苯甲氧基-3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素；

1-[4-苯甲氧基-3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(4-溴-苯甲氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(4-溴-苯甲氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-苯乙氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-苯乙氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-乙氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-乙氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(2-二甲胺-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(2-二甲胺-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-硫脲

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-甲氧基-苯基)-尿素；

1-(4-氯-苯基)-3-[4-甲氧基-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-異丙基-苯基)-尿素；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氯-苯基)-尿素；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-萘-1-基-尿素；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-2-三氟甲基-苯基)-尿素；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-尿素；

1-(4-溴-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素；

1-(3,5-間-三氟甲基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素；

1-(3-氯-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素；

1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素；

1-(4-溴-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-硫脲

1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-尿素；

1-(3-乙醯基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-尿素；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-尿素；

35. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中所稱化合物至少包含了有：

1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氯-苯基)-尿素；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氯-苯基)-尿

素；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,5-二氟-苯基)-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-[3-(1-羥-甲基)-苯基]-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-[3-(1-羥亞氨基-乙基)-苯基]-尿素；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氟-苯基)-尿素；

1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-尿素；

1-(2,4-二氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-尿素；

1-(4-氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-尿素；

1-[3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-[4-氯-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-羥-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-2-甲基-2-嗎啉-4-基-苯基)-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-[4-氯-2-(4-甲基-哌啶-1-基)-苯基]-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-2-羥-苯基)-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氟基-苯基)-尿素；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-硝基-苯基)-尿素；

- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-羥-苯基]-3-{4-氯-2-[(2-二甲胺基-乙基)-甲基-胺基]-苯基}-尿素；
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-羥-苯基]-3-{4-氯-2-[(3-二甲胺基-丙基)-甲基-胺基]-苯基}-尿素；
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-尿素；
- 1-(3-乙醯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-尿素；
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,2-二氟-苯並[1,3]-二氧環戊-5-基)-尿素；
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-二甲胺基)-尿素；
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素；
- {2-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-苯氧基}-醋酸
- 1-(4-氯-苯基)-3-[4-羥-苯基-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)]-尿素；
- 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-羥-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-尿素；
- 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-羥-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素；
- 1-(4-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素；
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(2-二甲胺基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-尿素；
- 1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素；
- 1-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素；
- 1-(4-氯-苯基)-3-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素；
- 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素；
- 1-(2,2-二氟-苯並[1,3]二氧環戊-5-基)-3-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲

基-2 氫-吡啶-3-基)-苯基]-尿素；

1-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-苯基]-3-對-甲苯基-尿素；

1-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-尿素；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-4-(2-二甲胺基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氯-苯基)-尿素；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氯-苯基)-尿素；

1-(3-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-苯基]-尿素；

1-(3-氯-4-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-苯基]-尿素；

1-(3,4-二氯-苯基)-3-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-苯基]-尿素；

1-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-苯基]-3-(4-三氯甲基-苯基)-尿素；

1-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-苯基]-3-(2-氯-苯基)-尿素；

1-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-苯基]-3-(2-氯-5-甲基-苯基)-尿素；

1-(2-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-苯基]-尿素；

1-(2,4-二氯-苯基)-3-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-苯基]-尿素；

1-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-尿素；

1-(3-乙醯-苯基)-3-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡啶-3-基)-苯基]-尿素；

- 1-(2,2-二氟-苯並[1,3]二氧環戊-5-基)-3-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2-氫-吡啶-3-基)-苯基]-尿素；
- 1-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2-氫-吡啶-3-基)-苯基]-3-苯基-尿素；
- 1-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2-氫-吡啶-3-基)-苯基]-3-(3-甲氧基-苯基)-尿素；
- (2-{2-(4-溴-2-甲基-2-氫-吡啶-3-基)-4-[3-(2,4-二氟-苯基)-脲基酸]-苯氧基}-乙基)-胺基甲酸-第三丁酯
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2-氫-吡啶-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-尿素；
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2-氫-吡啶-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(2-氯-苯基)-尿素；
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2-氫-吡啶-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(2-氟-苯基)-尿素；
- 1-(4-氯-苯基)-3-[4-甲氧基-3-(2-氫-吡啶-3-基)-苯基]-尿素；
- 1-[3-(4-溴-2-氫-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-尿素；
- 1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-甲氧基-3-(2-氫-吡啶-3-基)-苯基]-尿素；以及
- 1-(4-氯-苯基)-3-[4-羥-3-(1-甲基-1-氫-吡啶-3-基)-苯基]-尿素。
36. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中所稱化合物至少包含了有：
- 1-苯甲醯基-3-[3-(4-溴-2-甲基-2-氫-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素；以及
- 1-苯基-3-[3-(4-溴-2-甲基-2-氫-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素。
37. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中所稱化合物至少包含了有：
- 1-苯甲醯基-3-[3-(4-氯-2-甲基-2-氫-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素；
- 1-苯甲基-[3-(4-氯-2-甲基-2-氫-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-尿素；以及
- 1-(4-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2-氫-吡啶-3-基)-苯基]-尿素。
38. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中所稱化合物至少包含了有：
- 1-(4-氯-苯基)-3-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(4-氯-2-甲基-2-氫-吡啶-3-基)-苯基]-尿素；

- 1-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素；
- 1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素；
- 1-(4-氟-2-羥-苯基)-3-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素；
- 1-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-2-羥-苯基)-尿素；
- 1-(4-氟-3-羥-苯基)-3-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素；
- 1-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-3-羥-苯基)-尿素；
- 1-[3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(2-二甲胺基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素；
- 1-[3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(2-二甲胺基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素；
- 1-(4-氟-3-羥-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(2-二甲胺基-乙氧基)-苯基]-尿素；
- 1-[3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(2-二甲胺基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-3-羥-苯基)-尿素；
- 1-(4-氟-3-羥-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(2-二甲胺基-乙氧基)-苯基]-尿素；
- 1-[3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(2-二甲胺基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-3-羥-苯基)-尿素；
- 1-(4-氟-2-羥-苯基)-3-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素；
- 1-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-2-羥-苯基)-尿素；
- 1-(4-氟-3-羥-苯基)-3-[4-(2-二甲胺基-乙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-

苯基]-尿素；

1-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-3-羥-苯基)-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-2-羥-苯基)-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-2-羥-苯基)-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-3-羥-苯基)-尿素；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-3-羥-苯基)-尿素；

1-(4-氟-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素；

1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素；

1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素；

1-(4-氟-2-羥-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素；

1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-2-羥-苯基)-尿素；

1-(4-氟-3-羥-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素；

1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-3-羥-苯基)-尿素；

1-[3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素；

1-(4-氟-2-羥-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-尿素；

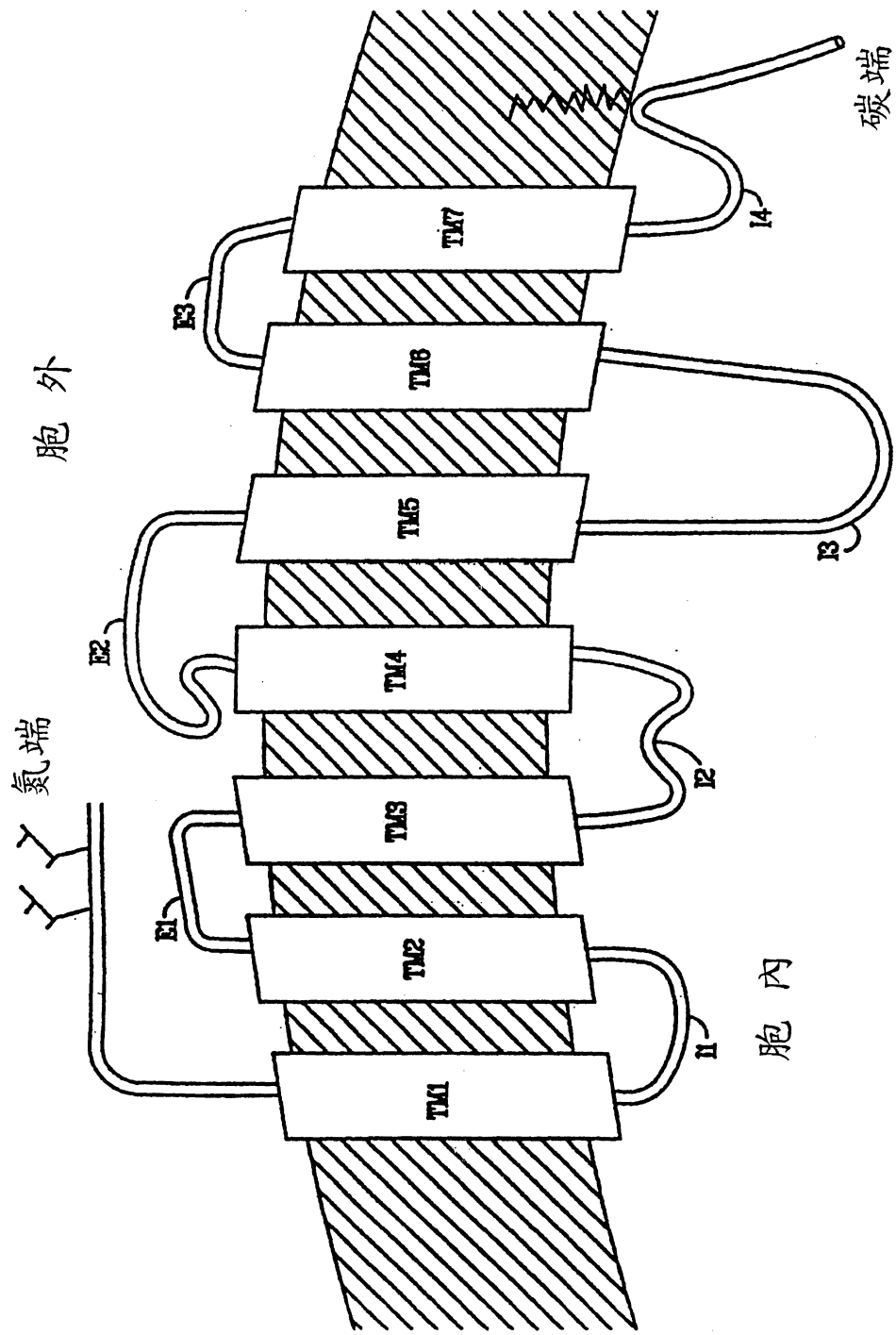
- 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-2-羥-苯基)-尿素；
- 1-(4-氯-3-羥-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-尿素；
- 1-[3-(4-氯-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-3-羥-苯基)-尿素；
- 1-(4-氯-2-羥-苯基)-3-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素；
- 1-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-2-羥-苯基)-尿素；
- 1-(4-氯-3-羥-苯基)-3-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-尿素；
- 1-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-3-(2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-3-羥-苯基)-尿素；
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-尿素；
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氯-2-羥-苯基)-尿素；
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-2-羥-苯基)-尿素；
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氯-3-羥-苯基)-尿素；以及
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2 氫-吡唑-3-基)-4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-3-羥-苯基)-尿素。
39. 一種藥物配方，其至少包含了依據申請專利範圍第 1 項到第 38 項的任一化合物以及一藥理學上可接受之藥劑載體。
40. 一種可調節 5HT_{2A} 血清促進素受器活性的方法，此方法包括了將受器與申請專利範圍第 1 項到第 38 項的任一化合物，或是依申請專利範圍第 39 項的藥物配方相接觸。

41. 一種可預防或治療個人體內血小板凝結的方法，此方法包括了依據申請專利範圍第 1 項到第 38 項的任一化合物，或是依申請專利範圍第 39 項的藥物配方，以有效劑量施用於前述有此需要的個人。
42. 一種可以預防或治療具有下列疾病（冠狀動脈疾病、心肌梗塞、暫時性腦缺血、心絞痛、中風、心房纖維性顫動）病徵之個人的方法，此方法包括了依據申請專利範圍第 1 項到第 38 項的任一化合物，或是依申請專利範圍第 39 項的藥物配方，以有效劑量施用於前述有此需要的個人。
43. 一種可降低施行血管修復術或冠狀動脈繞道術之個人形成凝血塊風險的預防或治療方法，此方法包括了依據申請專利範圍第 1 項到第 38 項的任一化合物，或是依申請專利範圍第 39 項的藥物配方，以有效劑量施用於前述有此需要的個人。
44. 一種可降低患有心房纖維性顫動之個人形成凝血塊之風險之預防或治療的方法，此方法包括了依據申請專利範圍第 1 項到第 38 項的任一化合物，或是依申請專利範圍第 39 項的藥物配方，以有效劑量施用於前述有此需要的個人。
45. 一種可預防或治療個人睡眠失調症的方法，其中包括了依據申請專利範圍第 1 項到第 38 項的任一化合物，或是依申請專利範圍第 39 項的藥物配方，以有效劑量施用於前述有此需要的個人。
46. 如申請專利範圍第 45 項的方法，其中所稱睡眠失調症包括有不連續的睡眠結構。
47. 如申請專利範圍第 45 項的方法，其中所稱依據申請專利範圍第 1 項到第 38 項的任一化合物，或是依申請專利範圍第 39 項的藥物配方，其有效劑量可促進睡眠統整。
48. 如申請專利範圍第 45 項的方法，其中所稱依據申請專利範圍第 1 項到第 38 項的任一化合物，或是依申請專利範圍第 39 項的藥物配方，其有效劑量可增加 Δ 波強度。
49. 如申請專利範圍第 45 項的方法，其中所稱睡眠失調症是睡眠障礙。
50. 如申請專利範圍第 49 項的方法，其中所稱睡眠障礙至少包括了有：心理生理性失眠、認知性失眠、阻塞性睡眠窒息症候群、中樞性睡眠窒息

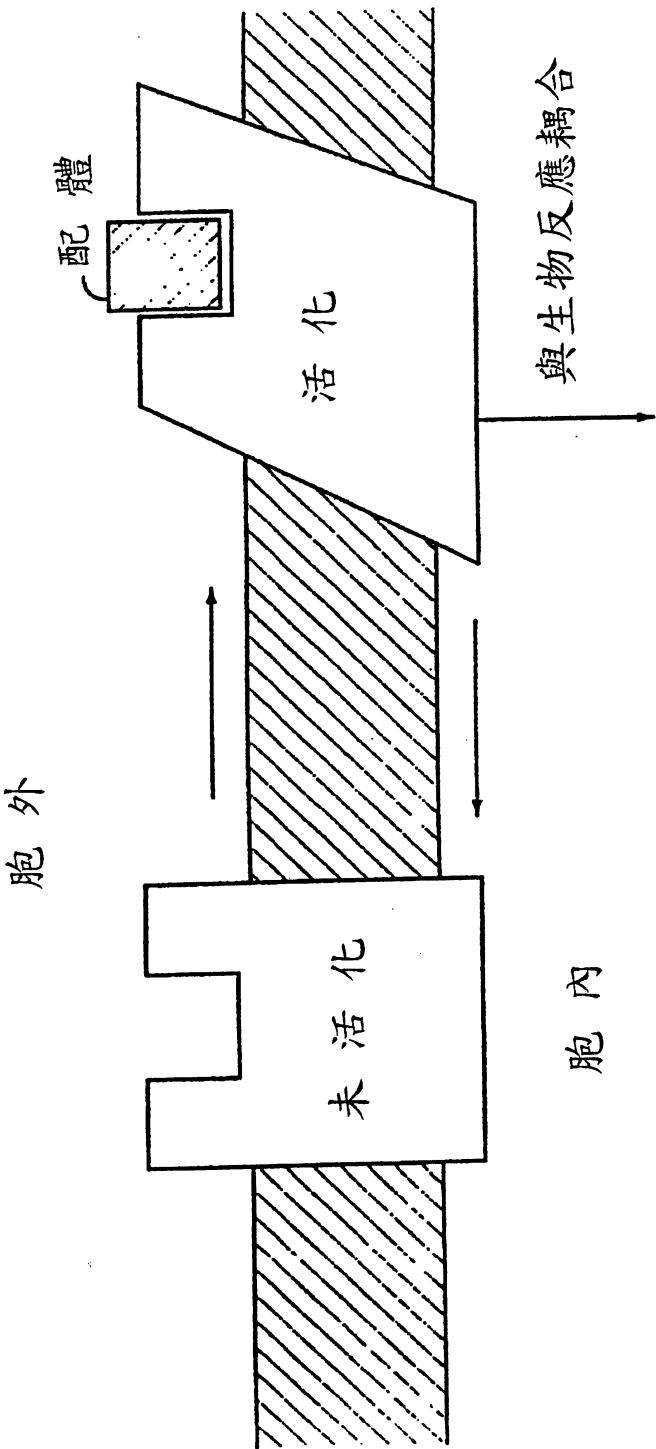
症候群、中樞性肺泡換氣不足症候群、週期性肢動症、腿部抽動症、不良的睡眠衛生習慣、環境因素之睡眠失調、高海拔失眠、適應性睡眠失調、睡眠不足症候群、限制設定睡眠失調、啟動睡眠相關失調症、夜食（夜飲）症候群、依賴安眠藥之睡眠失調、時區轉換（時差）症候群、換班睡眠失調、不規則之睡眠清醒模式、入眠推遲症候群、入眠提前症候群、以及非二十四鐘頭的睡眠週期。

51. 如申請專利範圍第 45 項的方法，其中所稱睡眠失調症是睡眠異常。
52. 如申請專利範圍第 51 項的方法，其中所稱睡眠異常至少包括了有：醒覺混亂、夢遊與夜驚、律動失調、睡間抽動、夢話還有夜眠性腿部抽筋。
53. 如申請專利範圍第 45 項的方法，其中所稱睡眠失調症是與疾病或精神症相關。
54. 一種可製備藥物配方的程序，其中包含了將依據申請專利範圍第 1 項到第 38 項的任一化合物與藥理學上可接受的藥劑載體摻合。
55. 一種用藥法，把依據申請專利範圍第 1 項到第 38 項的任一化合物用於預防或治療某一與 5-HT_{2A} 受體相關的疾患。
56. 如申請專利範圍第 55 項的用藥法，其中所稱與 5-HT_{2A} 受體相關的疾病是血小板的凝結。
57. 如申請專利範圍第 55 項的方法，其中所稱與 5-HT_{2A} 受體相關的疾病是下列病症之一：冠狀動脈疾病、心肌梗塞、暫時性腦缺血、心絞痛、中風、心房纖維性顫動。。
58. 如申請專利範圍第 55 項的方法，其中所稱與 5-HT_{2A} 受體相關的疾病是指施行血管修復術或冠狀動脈繞道術之患者形成凝血塊。
59. 如申請專利範圍第 55 項的方法，其中所稱與 5-HT_{2A} 受體相關的疾病是心房纖維性顫動患者血塊凝結的成形。
60. 一種治療用化合物，其是依申請專利範圍第 1 項到第 38 項中任一項所製得，可應用於人類或動物的身體醫療。
61. 一種治療用化合物，其是依申請專利範圍第 1 項到第 38 項中任一項所製得，可應用於人類或動物的身體醫療，預防或治療 5HT_{2A} 受體的相關失調症。

62. 一種治療用化合物，其是依申請專利範圍第 1 項到第 38 項中任一項所製得，可應用於人類或動物的身體醫療，預防或治療睡眠失調症。
63. 一種治療用化合物，其是依申請專利範圍第 1 項到第 38 項中任一項所製得，可應用於人類或動物的身體醫療，預防或治療糖尿病相關失調症。
64. 一種治療用化合物，其是依申請專利範圍第 1 項到第 38 項中任一項所製得，可應用於人類或動物的身體醫療，預防或治療血小板凝結。



第一圖



第二圖

第 三 A 圖

ATGGATATTCTTTGTGAAGAAAATACTTCTTTGAGCTCAACTACGAACTCCCTAATGCAATTA
AATGATGACAACAGGCTCTACAGTAATGACTTTAACTCCGGAGAAGCTAACACTTCTGATGCA
TTAACTGGACAGTCGACTCTGAAAATCGAACCAACCTTTCCGTGTGAAGGGTGCCCTCACC
TCGTGTCTCTCCTTACTTCATCTCCAGGAAAAAACTGGTCTGCTTTACTGACAGCCGTAGTGA
TTATTCTAACTATTGCTGGAACATACTCGTCATCATGGCAGTGTCCCTAGAGAAAAAGCTGC
AGAAATGCCACCAACTATTTCCGTGATGTCAGTTGCCATAGCTGATATGCTGCTGGGTTTCCTTGT
CATGCCCGTGTCCATGTTAACCATCCTGTATGGGTACCGGTGGCCTCTGCCGAGCAAGCTTTGT
GCAGTCTGGATTACCTGGACGTGCTCTTCTCCACGGCCTCCATCATGCACCTCTGCGCCATCT
CGCTGGACCGCTACGTGCCATCCAGAATCCATCCACCACAGCCGCTTCAACTCCAGAACTA
AGGCATTCTGAAAATCATTGCTGTTTGGACCATATCAGTAGGTATATCCATGCCAATACCAG
TCTTTGGGCTACAGGACGATTGGAAGGTCTTTAAGGAGGGGAGTTGCTTACTCGCCGATGATA
ACTTTGTCTGATCGGCTCTTTGTGTCATTTTTCATTCCCTTAACCATCATGGTGATCACCTAC
TTTCTAACTATCAAGTCACTCCAGAAAGAAGCTACTTTGTGTGTAAGTGATCTTGGCACACGG
GCCAAATTAGCTTCTTTTCTCAGCTTCTCCCTCAGAGTTCTTTGTCTTCAGAAAAGCTTTCAGC
GGTCGATCCATAGGGAGCCAGGGTCTACACAGGCAGGAGGACTATGCAGTCCATCAGCAAT
GAGCAAAAGGCATGCAAGGTGCTGGGCATCGTCTTCTTCCGTGTTTGTGGTGATGTGGTGCCCT
TTCTTCATCACAAACATCATGGCCGTATCTGCAAAAGAGTCTTGCAATGAGGATGTCAATTGGG
GCCCTGCTCAATGTGTTTGTGTTGGATCGGTTATCTCTCTTCAGCAGTCAACCCACTAGTCTACA
CACTGTTCAACAAGACCTATAGGTCAGCCTTTTCACGGTATATTCAGTGTCAGTACAAGGAAA
ACAAAAAACCATTCAGTTAATTTTAGTGAACACAATACCGGCTTTGGCCTACAAGTCTAGCC
AACTTCAAATGGGACAAAAAAGAATTCAAAGCAAGATGCCAAGACAACAGATAATGACTGC
TCAATGGTTGCTCTAGGAAAGCAGTATTCTGAAGAGGCTTCTAAAGACAATAGCGACGGAGT
GAATGAAAAGGTGAGCTGTGTGTGA

第 三 B 圖

MDILCEENTSLSSTTNSLMQLNDDNRLYSNDFNSGEANTSDAFNWTVDSENRTNLSCEGCLSPSCL
 SLHLQEKNTSALLTAVVILTIAGNVLVMAVSLEKKLQNAATNYFLMSLAIDMLGFLVMPVSM
 LTLGYRWPLPSKLCVWYILDVLFSTASIMHLCAISLDRYVAIQNPIHHSRFSNRTKAFLKILAVW
 TISVCSMPPIVFGIQDDSKVPKEGSCILADDNFVLGSPVSFFIPLTMVITYFLTIKSLQKEATLCVS
 DLGTRAKLASFSFIPQSSLSSEKLFQESIHREPGSYTGRTMQSESNEQKACKVLGIVFFLVVWTC
 PFFTINMAVCKESCNEDEVIGALLNVFVWIGYLSSAVNPLVYTLFNKTYRSAFSRYIQCYKENKK
 PLQLLVNTIPALAYKSSQLQMGQKKNSKQDAKTDDNDCSMVALGKQYSEEASKDNSDGVNEKV
 SCV

第 四 B 圖

MVNLRNAVHESFLVHLGLLVWQCDSVSPVAAIVTDIFNTSDGGRFKFPDGVQNWPAISVIMIMTEGGN
 ILVMAVSMEKKLHNATNYFLMSLAIDMLVGLLVMPLSLLAILDYVWPLPRYLCPVWISLDVLFSTASI
 MHLCAISLDRTVAIRNPIEHSRFSNRTKADMKIAIWAISGYSVPIPVGLRDEEKYFVNNTTCVLNDPN
 FVLGSPVAFPIPLTMVITYCLITYVLRRQALMLHGHTKEPPGLSLDFLKCKRNTAKEENSANPNQDQ
 NARRRKKKKERRPEGTMQADNNEKASKVLGIVFFVFLMWCPFFTINILSVLCEKSCNQKLMKILNVFVW
 IGYVCSGINPLVYTLFNKIYERAFSNYLRCNYKVEKKPPVRQIPRVAATALSGRELVNVIYRHTNEPVIEK
 ASDNEPGIEMQVENLELPVNPSSVVSERISSV

第 四 A 圖

ATGGTGAACTGAGGAATGCGGTGCATTTCCTTGTGTCACCTAATTGGCCTATTGGTTTGGC
AATGTGATATTTCTGTGAGCCAGTAGCAGCTATAGTAACTGACATTTCAATACCTCCGATG
GTGGACGCTTCAAATTCAGACGGGTACAAAACCTGGCCAGCACTTTCAATCGTCATCATAA
TAATCATGACAATAGGTGGCAACATCCTTGTGATCATGGCAGTAAGCATGGAAAAGAACTG
CACAATGCCACCAATTACTTCTTAATGTCCCTAGCCATTGCTGATATGCTAGTGGGACTACTTG
TCATGCCCTGTCTCTCCTGGCAATCCTTTATGATTATGTCTGGCCACTACCTAGATATTGTG
CCCCGTCTGGATTTCTTTAGATGTTTTATTTCAACAGCGTCCATCATGCACCTCTGCGCTATAT
CGCTGGATCGGTATGTAGCAATACGTAATCCTATTGAGCATAGCCGTTTCAATTGCGGACTA
AGGCCATCATGAAGATTGCTATTGTTTGGGCAATTTCTATAGGTGTATCAGTTCCCTATCCCTGT
GATTGGACTGAGGGACGAAGAAAAGGTGTTCTGTGAACAACACGACGTGCGTGTCAACGACC
CAAAATTCGTTCTTATTGGGTCCCTTCGTAGCTTTCTTCATACCGCTGACGATTATGGTGATTAC
GTATTGCCTGACCATCTACGTTCTGCGCCGACAAGCTTTGATGTTACTGCACGGCCACACCGA
GGAACCGCCTGGAATAAGTCTGGATTTCTGAAGTGCTGCAAGAGGAATACGGCCGAGGAAG
AGAACTCTGCAAAACCCTAACCAAGACCAGAACGCACGCCGAAGAAAGAAGAAGGAGAGACG
TCCTAGGGGCACCATGCAGGCTATCAACAATGAAAGAAAAGCTTCGAAAGTCCTTGGGATTG
TTTTCTTTGTGTTTCTGATCATGTGGTGCCCAITTTTCATTACCAATATTCTGTCTGTTCTTTGTG
AGAAGTCCTGTAACCAAAAAGCTCATGGAAGCTTCTGAATGTTGTTTGTGTTGGATTGGCTAG
TTTGTTCAGGAATCAATCCTCTGGTGTATACTCTGTTCAACAAAATTTACCGAAGGGCATTCTC
CAACTATTTGCGTTGCAATTATAAGGTAGAGAAAAAGCCTCCTGTCAGGCAGATTCCAAGAGT
TGCCGCCACTGCTTTGTCTGGGAGGGAGCTTAATGTTAACATTTATCGGCATACCAATGAACC
GGTGATCGAGAAAGCCAGTGACAATGAGCCCGGTATAGAGATGCAAGTTGAGAAITTAGAGT
TACCAGTAAATCCCTCCAGTGTGGTTAGCGAAAGGATTAGCAGTGTGTGA

第 五 A 圖

ATGGTGAACCTGAGGAATGCGGTGCATTTCCTTGTGCACCTAATTGGCCTATTGGTTTGGCAAT
GTGATAITTTCTGTGAGCCCAGTAGCAGCTATAGTAACTGACATTTTCAATACCTCCGATGGTGGACG
CTTCAAAATCCAGACGGGGTACAAAACCTGGCCAGCACTTTCAATCGTCATCATAATAATCATGAC
AATAGGTGCAACATCCTTGTGATCATGGCAGTAAGCATGGAAAAGAACTGCACAATGCCACCA
ATTACTTCTTAATGTCCCTAGCCATTGCTGATATGCTAGTGGGACTACTTGTGATGCCCTGTCTCTC
CTGGCAATCCTTTATGATTATGTCTGGCCATCAACTAGATATTTGTGCCCGTCTGGATTTCTTTAGA
TGTTTTATTTTCAACAGCGTCCATCATGCACCTCTGCGCTATATCGCTGGATCGGTATGTAGCAATA
CGTAATTCTATTGAGCATAGCCGTTTCAATTGCGGACTAAGGCCATCATGAAGATTGCTATTGTTT
GGGCAATTTCTATAGGTGTATCAGTTCCTATCCCTGTGATTGGA CTGAGGGACGAAGAAAAGGTGT
TCGTGAACAACACGACGTGCGTGTCAACGACCCAAAATTGCTTCTTATTGGGTCCCTTCGTAGCTTT
CTTCATACCGCTGACGATTATGGTGATTACGTATTGCCTGACCATCTACGTTCTGCGCCGACAAGCT
TTGATGTTACTGCACGGCCACACCGAGGAACCGCCTGGACTAAGTCTGTATTTCCTGAACTGCTGC
AAGAGGAATACGGCCGAGGAAGAGA ACTCTGCAAACCTAACCAAGACCAGAACGCACGCCGAA
GAAAGAAGAAGGAGAGACGTCCCTAGGGGCACCATGCAGGCTATCAACAATGAAAGAAAAGCTAA
GAAAGTCCTTGGGATTGTTTTCTTTGTGTTTCTGATCATGTGGTGCCCAITTTTCATTACCAATATT
TGTCGTGTTCTTTGTGAGAAGTCCGTAAACCAAAGCTCATGGAAAAGCTCTGAATGTGTTTGTG
GATTGGCTATGTTGTTTCAGGATTCAATCCTCTGGTGTATACTCTGTTCAACAAAATTTACCGAAGG
GCATTCTCCAACTAATTGCGTTGCAATTATAAGGTAGAGAAAAAGCCCTCCTGTCAGGCAGATTCCA
AGAGTTGCCGCCACTGCTTTGTCTGGGAGGGAGCTTATTGTTAACATTTATCGGCATACCAATGAA
CCGGTGATCGAGAAAGCCAGTGACAATGAGCCCGGTATAGAGATGCAAGTTGAGAATTTAGAGTT
ACCAGTAAATCCCTCCAGTGTGGTTAGCGAAAGGATTAGCAGTGTGTGA

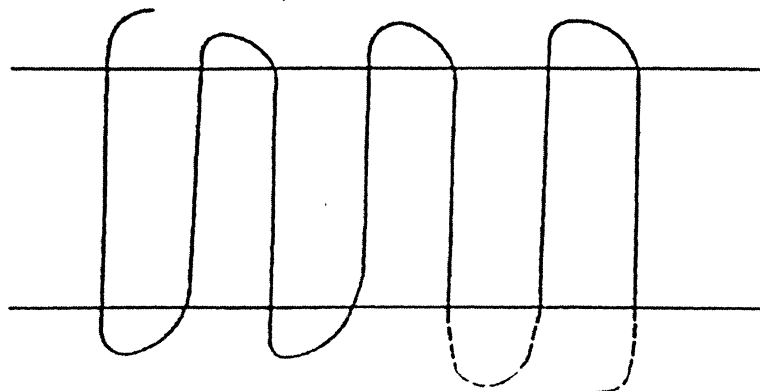
第五B圖

MVNLRNAVESFLVHLIGLLVWQCDSVSPYAAIVTDIFNTSDGGRFKFPDGVQNWPAISVIMMTI
 GGNILVIMAVSMEKKLHNATNYFLMSLAIDMLVGLLVMPISLLAILDYVWPLPRYLCPVWISL
 DVLFTASIMHLCAISLDRYVAIRNPIEHSRFSRRTKAIMKIAIVWAISGVSVPIPVIGLRDEEKVFF
 NNTTCVLNDPNFVLIGSFVAFPIPLTMVITYCLITYVLERQALMLLHGHTEEPGLSDFLECKCKEN
 TAEENSANPNQDQNAARRKKKKERRPBGTMQAINNERKAKKVLGIVFFVFLMWCPFFITNLSVL
 CEKSCNQKLMKLLNVFVWGYVCSGINPLVYTLFNKIYRRAFSNYLRCNYKVEKKPPVBEQIPRV
 AATALSGREENLVNIYRHTNEPVIEKASDNEPGIEMQVENLELPVNPSSVVSERISSV

第六B圖

MDILCEENTSLSSTTNSLMQLNDDNRLYSNDFNSGEANTSDAFNWTVDSENRNLSCGCLSPSCL
 SLHLQEKWNSALLTAVVILLTIAGNILVIMAVSLEKKLQNAATNYFLMSLAIDMLIGFLVMPVSM
 LILYGYRWPLPSKLCVWYILDVLFSTASIMHLCAISLDRYVAIQNPIEHSRFSRRTKAFLKIAVW
 TISVGEIMPVPVGLQDDSKVFKEGSCLADDNFVLIGSFVSFFPIPLTMVITYFLTKVLERQALMLL
 HGHTEEPGLSDFLECKCKNTAEENSANPNQDQNAARRKKKKERRPBGTMQAINNERKAS
 KVLGIVFFLVVWCPFFITNIMAVICKESCHVEDVIGALLNVFVWGYLSSAVNPLVYTLFNKIYR
 RAFSNYLRCNYKVEKKPPVBEQIPVAATALSGREENLVNIYRHTNEPVIEKASDNEPGIEMQVE
 NLELPVNPSSVVSERISSV

第六C圖



第 六 A 圖

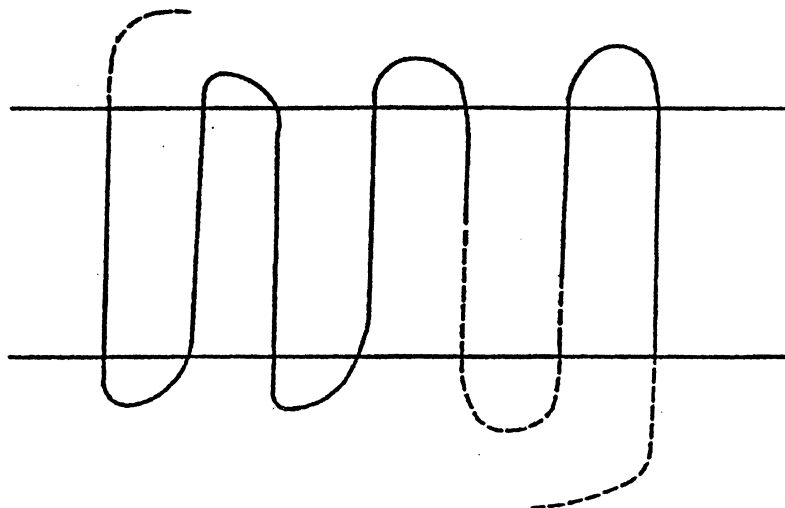
ATGGATAATCTTTGTGAAGAAAATACTTCTTTGAGCTCAACTACGAACTCCCTAATGCAATTA
AATGATGACAACAGGCTCTACAGTAATGACTTTAACTCCGGAGAAGCTAACACTTCTGATGCA
TTTAACTGGACAGTCGACTCTGAAAATCGAACC AACCTTTCCTGTGAAGGGTGCTCTCACCG
TCGTGTCTCTCCTTACTTCATCTCAGGAAAAAACTGGTCTGCTTTACTGACAGCCGTAGTGA
TTATTCTAACTATTGCTGGAAACATACTCGTCATCATGGCAGTGTCCCTAGAGAAAAAGCTGC
AGAATGCCACCAACTATTTCCTGATGTCACTTGCCATAGCTGATATGCTGCTGGGTTTCCTTGT
CATGCCCGTGTCCATGTTAACCATCTGTATGGGTACCGGTGGCCTCTGCCGAGCAAGCTTTGT
GCAGTCTGGATTACCTGGACGTGCTCTTCTCCACGGCCTCCATCATGCACCTCTGCGCCATCT
CGCTGGACCGCTACGTGGCCATCCAGAAATCCCATCCACCACAGCCGCTTCAACTCCAGAACTA
AGGCATTTCGTGAATACTATTGCTGTTTGGACCATATCAGTAGGTATATCCATGCCAATACCAG
TCTTTGGGCTACAGGACGATTCTGAAGGTCTTTAAGGAGGGGAGTTGCTTACTCGCCGATGATA
ACTTTGTCTGATCGGCTCTTTTGTGTCATTTTTCATTCCCTTAACCATCATGGTGATCACCTAC
TTTCTAACTATCAAGGTTCTGCGCCGACAAGCTTTGATGTTACTGCCACGGCCACACCGAG
GAACCGCCTGGACTAAGTCTGGATTTCCTGAAGTGCTGCAAGAGGAATACGGCCGAGGA
AGAGAACTCTGCAACCCTAACCAAGACCAGAACGCACGCCGAAGAAAGAAGAAGGAG
AGACGTCTAGGGGCACCATGCAGGCTATCAACAATGAAAGAAAAGCTTCGAAGGTA
GGGCATCGTCTTCTCCTGTTTGTGGTGATGTGGTGCCCTTCTTCATCACAAACATCATGGCC
GTCATCTGCAAAGAGTCTCTGCAATGAGGATGTCAATTGGGGCCCTGCTCAATGTGTTTGTGG
ATCGGTTATCTCTCTTCAGCAGTCAACCCACTAGTCTATACTCTGTTCAACAAAATTTACCGA
AGGGCATTCTCCAACTATTGCGTTGCAATTATAAGGTAGAGAAAAAGCCTCCTGTCAG
GCAGATTCCAAGAGTTGCCGCCACTGCTTTGTCTGGGAGGGAGCTTAATGTTAACATT
ATCGGCATACCAATGAACCGGTGATCGAGAAAGCCAGTGACAATGAGCCCGGTATAGAG
ATGCAAGTTGAGAAATTTAGAGTTACAGTAAATCCCTCCAGTGTGGTTAGCGAAAGGAT
TAGCAGTGTGTGA

第七A圖

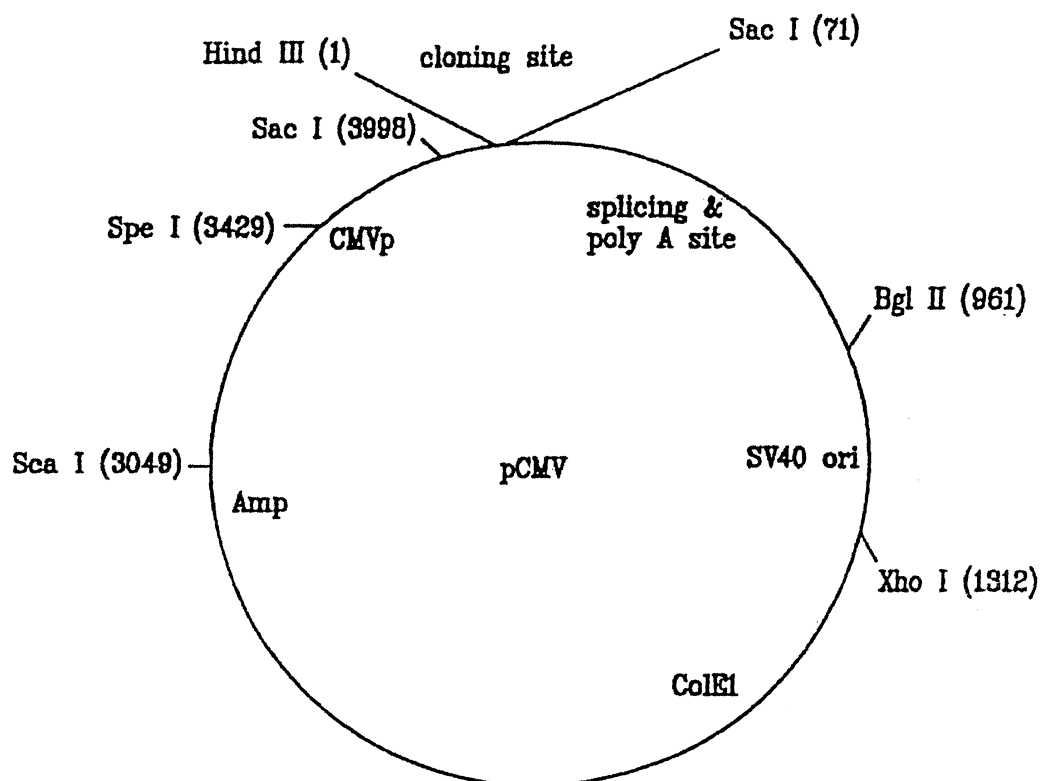
ATGGATATTCTTTGTGAAGAAAATACTTCTTTGAGCTCAACTACGAACTCCCTAATGCAATTA
AATGATGACAACAGGCTCTACAGTAATGACTTTAACTCCGGAGAAGCTAACACTTCTGATGCA
TTAACTGGACAGTCGACTCTGAAAATCGAACCACCTTTCTGTGAAGGGTGCCCTCACCG
TCGTGCTCTCCTTACTTCACTCTCCAGGAAAAAACTGGTCTGCTTTACTGACAGCCGTAGTGA
TTATTCTAACTATTGCTGGAAACATACTCGTCATCATGGCAGTGTCCCTAGAGAAAAAGCTGC
AGAATGCCACCAACTATTTCCTGATGTCATTGCCATAGCTGATATGCTGCTGGGTTTCCTTGT
CATGCCCGTGTCCATGTTAACCATCCTGTATGGGTACCGGTGGCCTCTGCCGAGCAAGCTTTGT
GCAGTCTGGATTACCTGGACGTGCTCTTCTCCACGGCCTCCATCATGCACCTCTGCGCCATCT
CGCTGGACCGCTACGTCCGCATCCAGAATCCATCCACACAGCCGCTTCAACTCCAGAACTA
AGGCATTTCTGAAAATCATTGCTGTTTGGACCATATCAGTAGGTATATCCATGCCAATACCAG
TCTTTGGGCTACAGGACGATTCTGAAGGTCTTTAAGGAGGGGAGTTGCTTACTCGCCGATGATA
ACTTTGTCTGATCGGCTCTTTTGTGTCATTTTTCATTCCCTGACGATTATGGTGATTACGT
ATTGCCTGACCATCTACGTTCTGCGCGGACAAGCTTTGATGTTACTGCACGCGCCACACC
GAGGAACCGCCTGGACTAAGTCTGGATTTCCTGAAGTGCTGCAAGAGGAATAACGGCGGA
GGAAGAGAACTCTGCAAAACCTAACCAAGACCAGAACGCACGCCGAAGAAAGAAGAAG
GAGAGACGTCTAGGGGCACCATGCAGGCTATCAACAATGAAAAGAAAAGCTAAGAAAAGT
CCTTGGGATTGTTTTCTTTGTGTTTTCTGATCATGTGGTGGCCTTTCTTCATCAGAAACATCA
TGGCCGTCACTGCAAAGAGTCTGCAATGAGGATGTCATTGGGGCCCTGCTCAATGTGTTT
TTTGGATCGGTTATCTCTCTCAGCAGTCAACCCACTAGTCTATACTCTGTTCAACAAAATTT
ACCGAAGGGCATTCTCCAACCTATTGCGTTGCAATTATAAGGTAGAGAAAAAGCCTCCT
GTCAGGCAGATTCCAAGAGTTGCCGCCACTGCTTTGTCTGGGAGGGAGCTTAATGTTAA
CATTATCGGCATACCAATGAACCGGTGATCGAGAAAGCCAGTGACAATGAGCCCGGTA
TAGAGATGCAAGTTGAGAAATTTAGAGTTACCAGTAAATCCCTCCAGTGTGGTTAGCGAA
AGGATTACGAGTGTGTA

第七B圖

MDILCEENTSLSSTINSLMQLNDDNRLYSNDFNSGEANTSDAFNWTVDSENRTNLSCEGCLSPSCL
 SILHLQEKNSALLTAVVILTIAGNILVIMAVSLEKKLQONATNYFLMSLAIADMLIGFLVMPVSM
 LTILYGYRWPIPSKLCVWYLDVLFSTASIMHLCAISLDYVAIQNPIHRSFNSTKAFKIIAVW
 TISVGISMPIPVFGLQDDSKVKEGSCILLADDNFVLGSSFVSFFIPLTMVTTYCLTIYVLRQALML
 LHGHTEEPGLSLDFLKCKKNTAEENSANPNODONARRRKKKERRPRGTMQAINNERKA
 KKVIGIVFFVFLMWCFFITNIMAVICKESCNEVDIGALLNVFVWIGYLSSAVNPLVYTLFNKIY
 BRAFSNYLRCHYKVEKKPPVROIPRYAATASGRELVNLYRHTNEPVIEKASDNEPGIEMQV
 ENLELPVNPSSYVSEISSY



第七C圖



*Xho I (1312) to Sca I (3049) is identical to pRc/RSV Xho I (3045) to 4782.

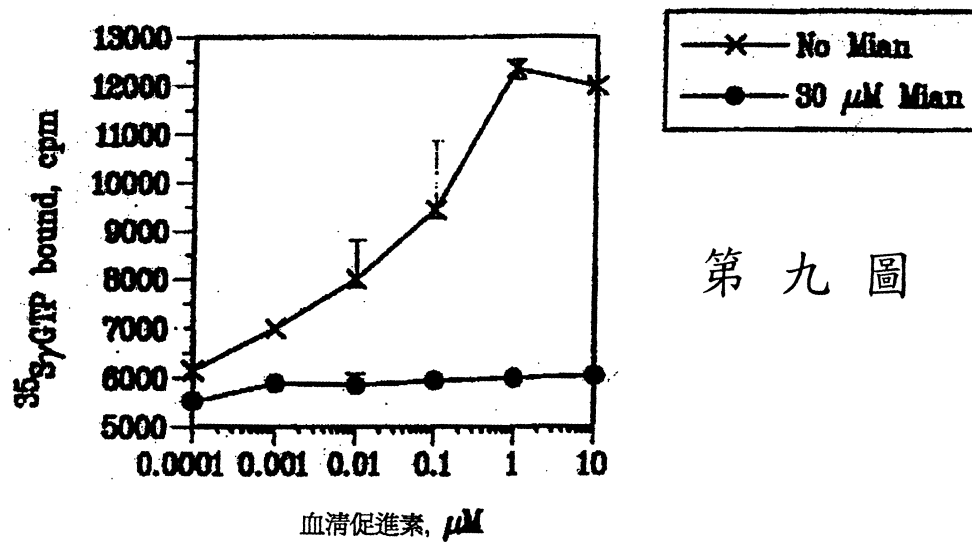
*Sca I (3049) to 4070 is identical to pCDM7 Amp Scal (2524) to 3545.

*multiple cloning site includes Hind III to Sac I of pBluescript II.

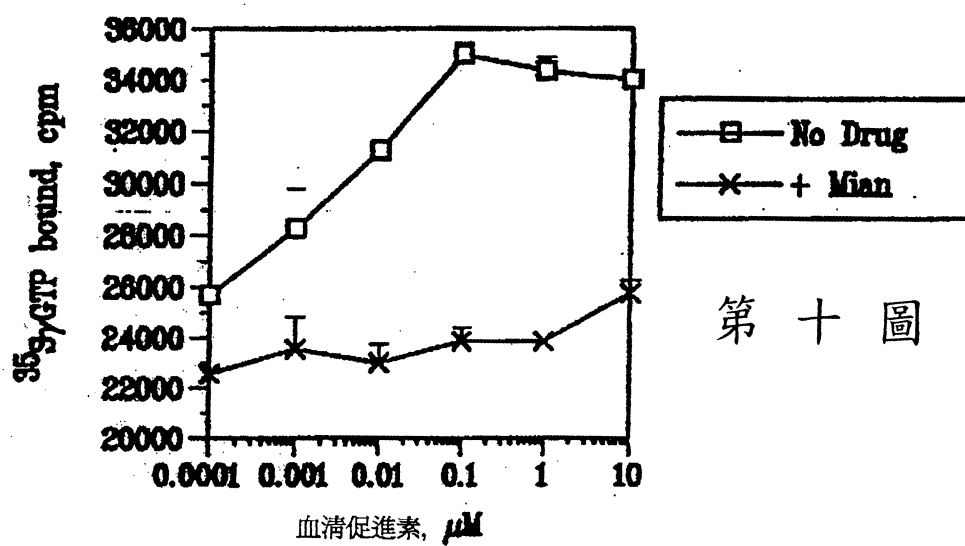
*110 to 1312 is identical to pCMD7 Amp 76 to 1278.

*Sac I and Spe I in MCS are not unique.

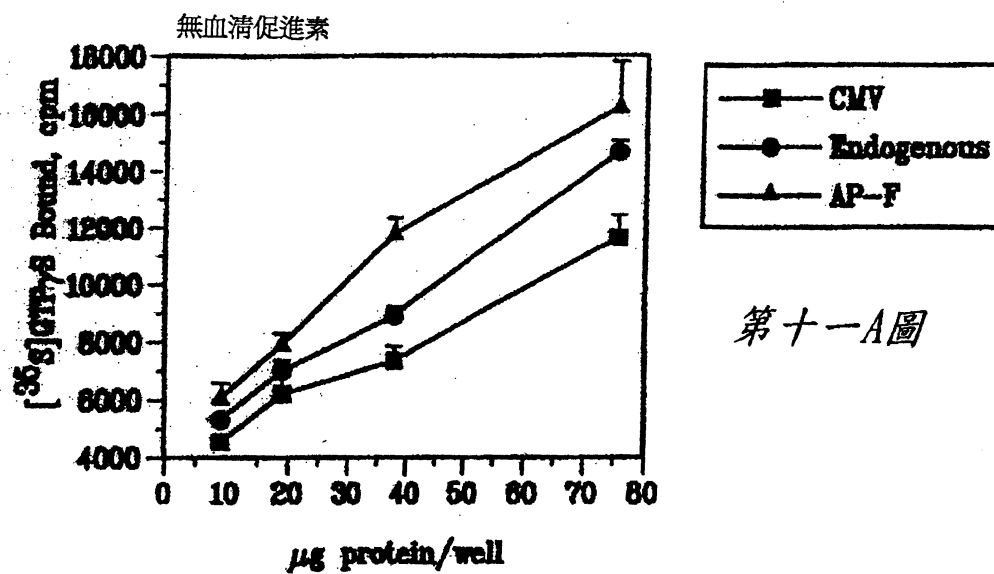
第 八 圖



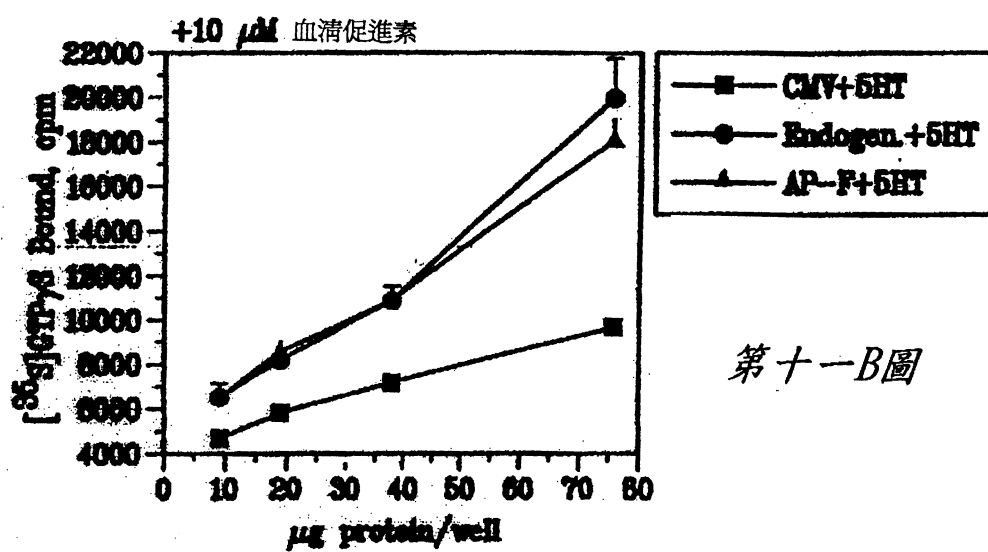
第九圖



第十圖

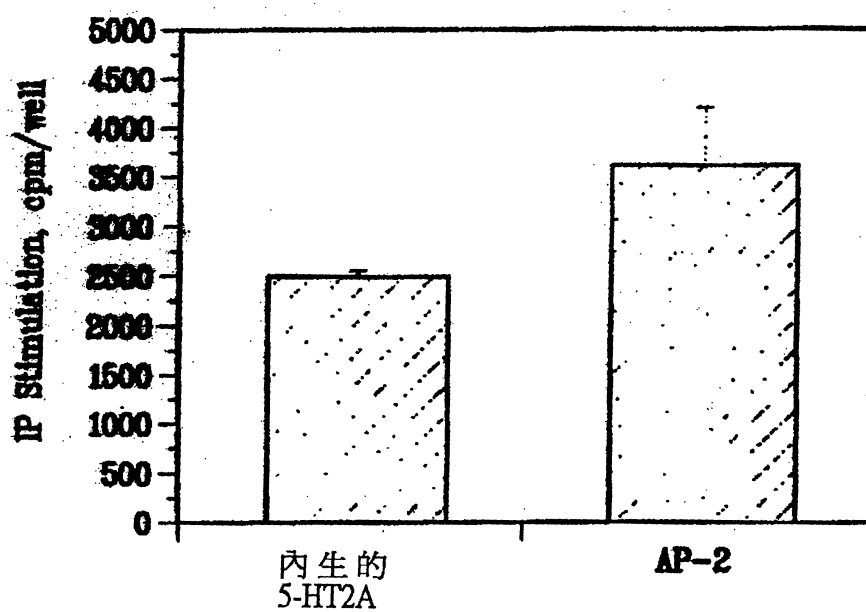


第十一A圖

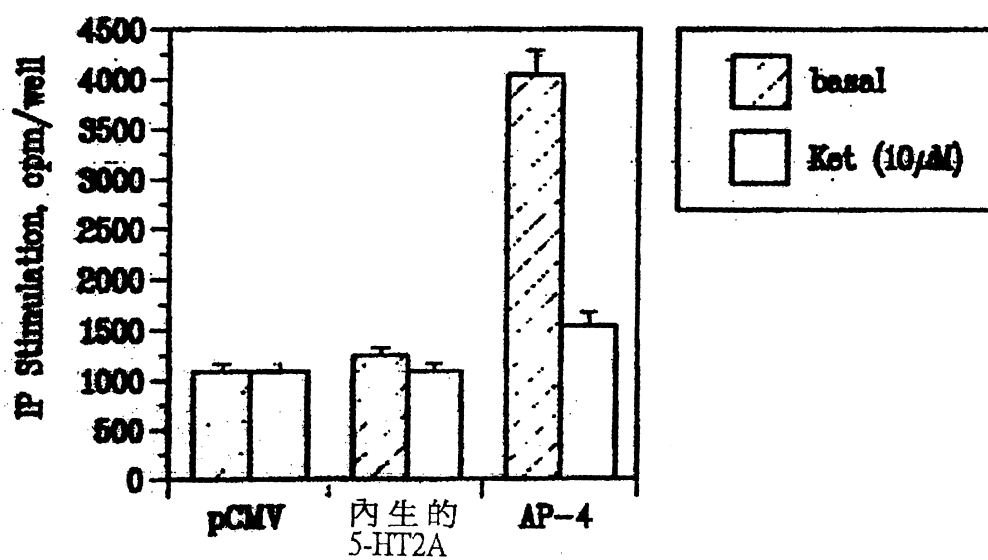


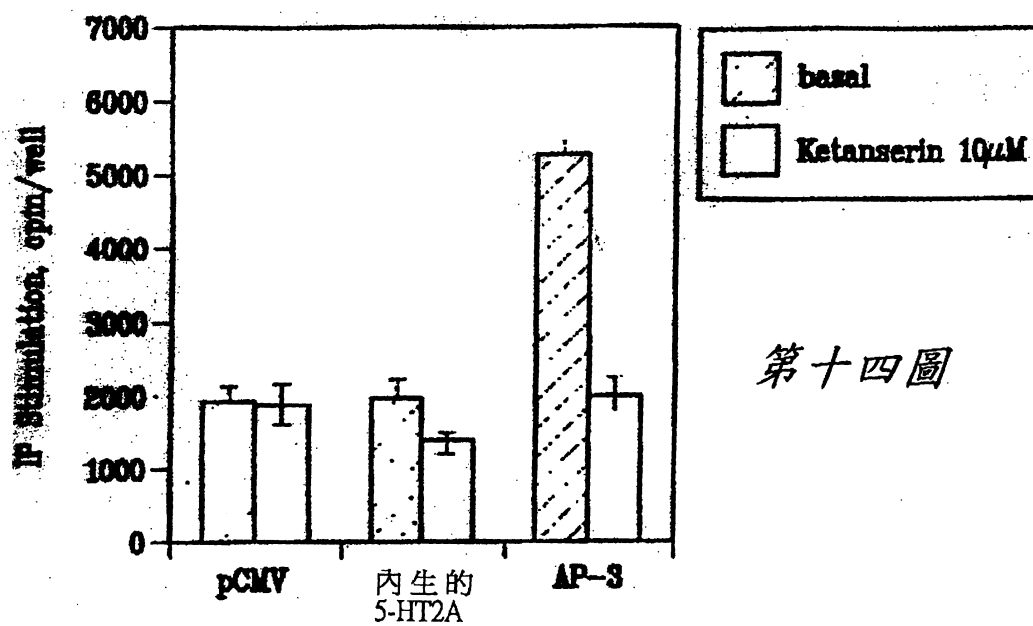
第十一B圖

第十二圖

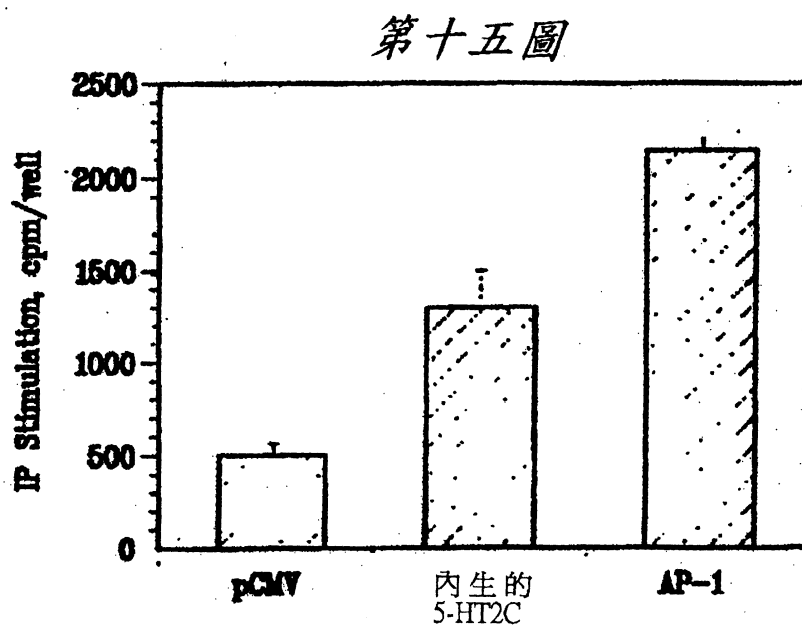


第十三圖

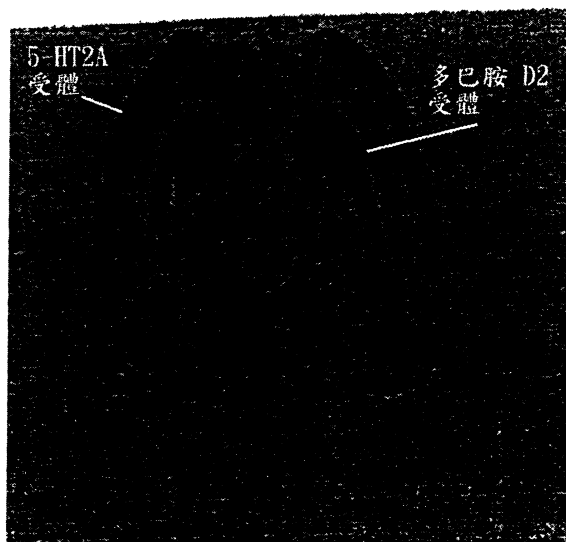




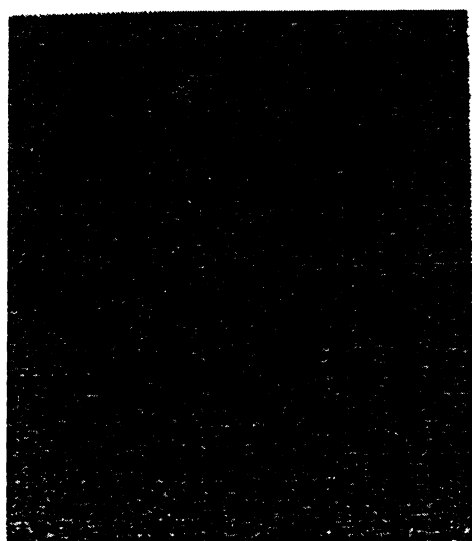
第十四圖



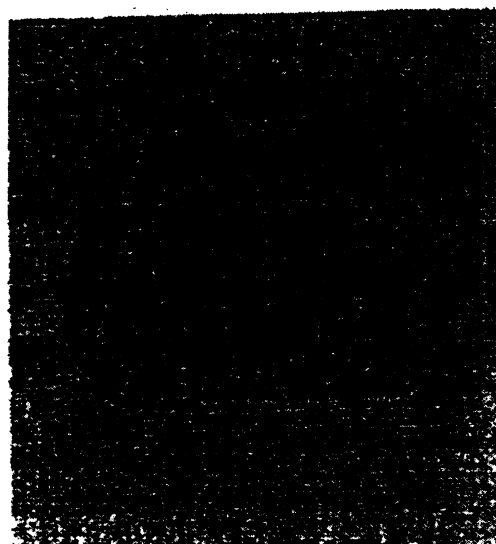
第十五圖



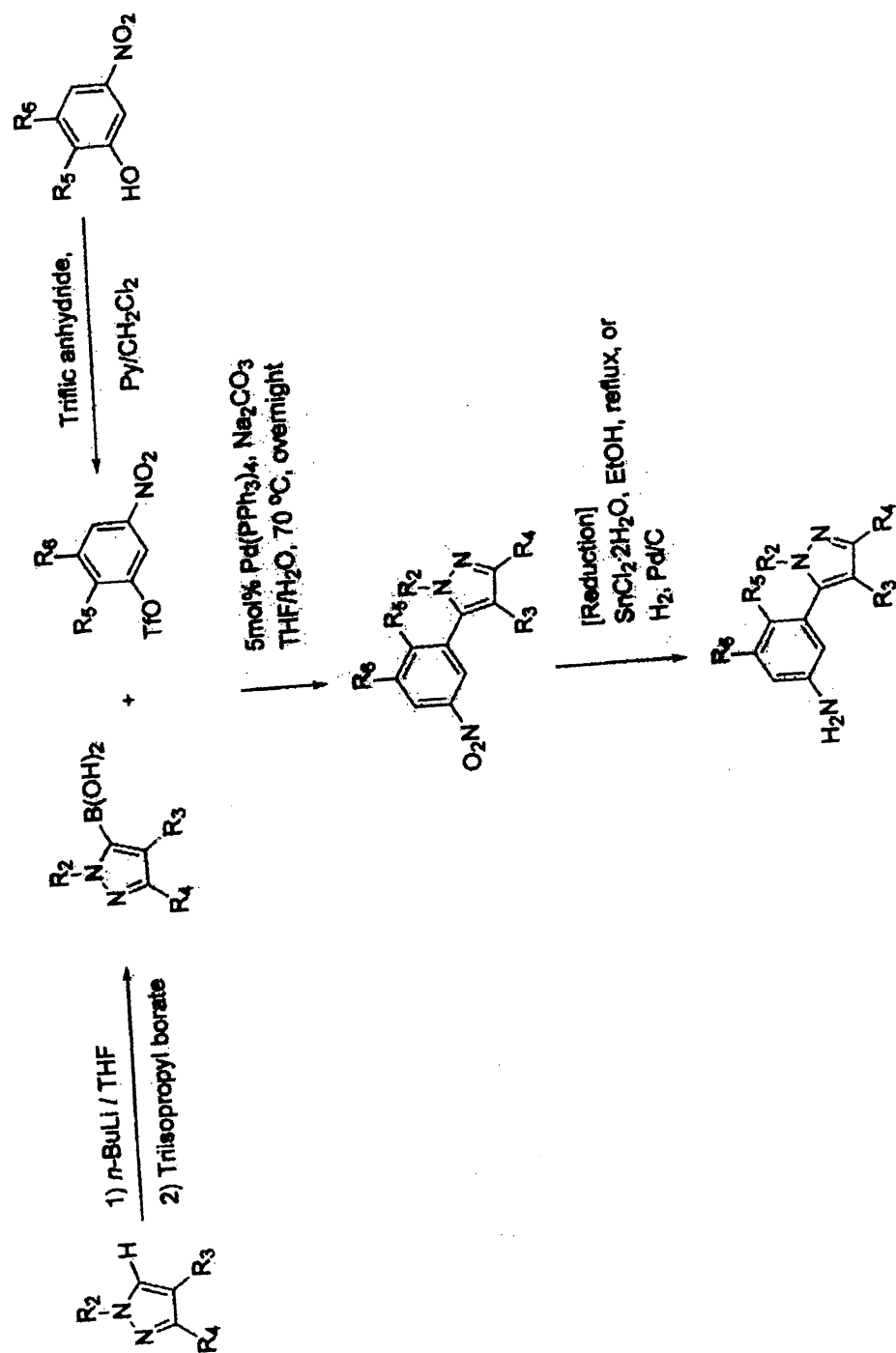
第十六A圖



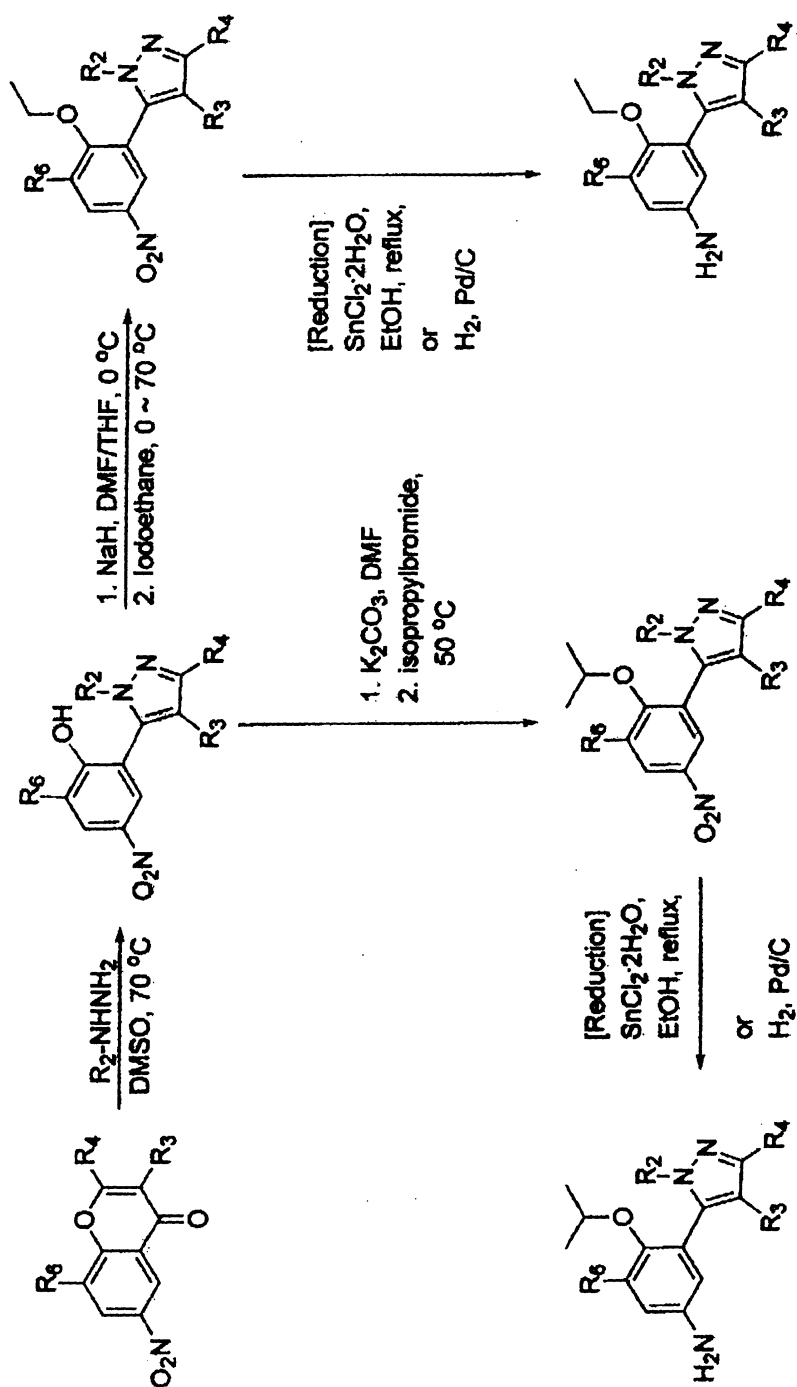
第十六B圖



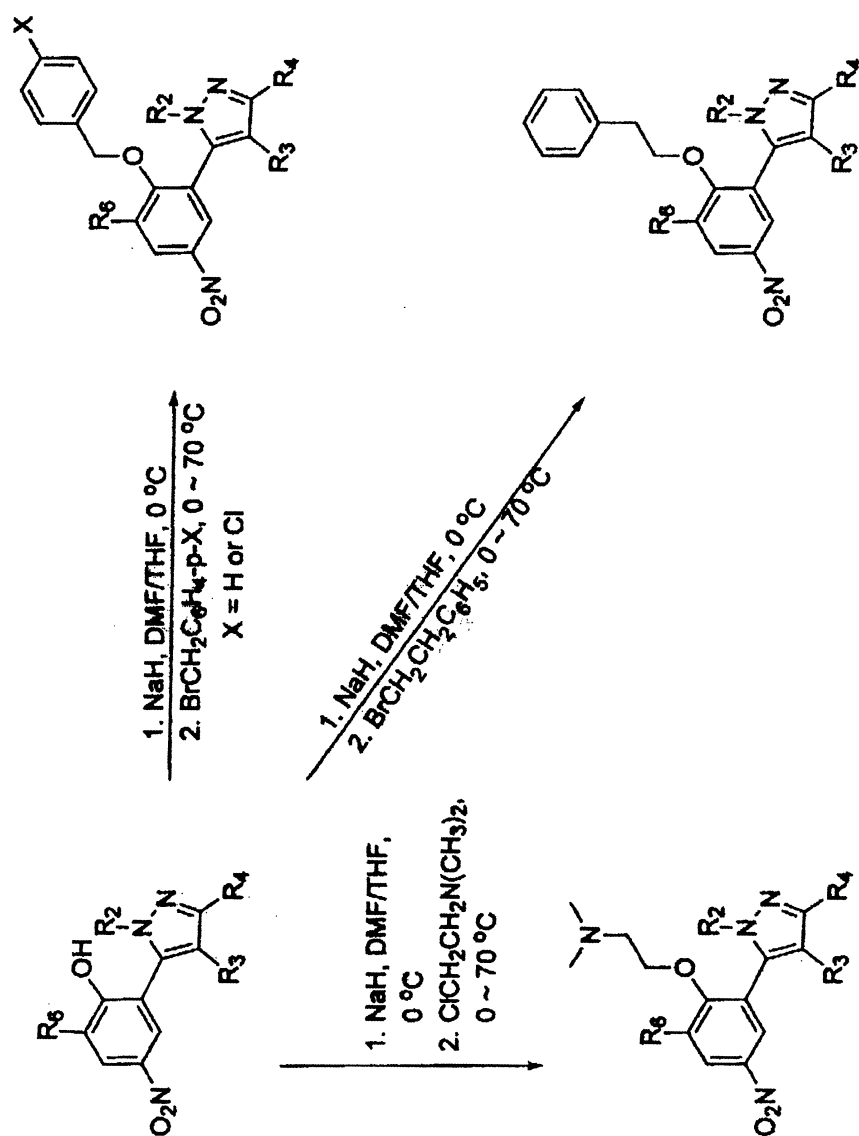
第十六C圖



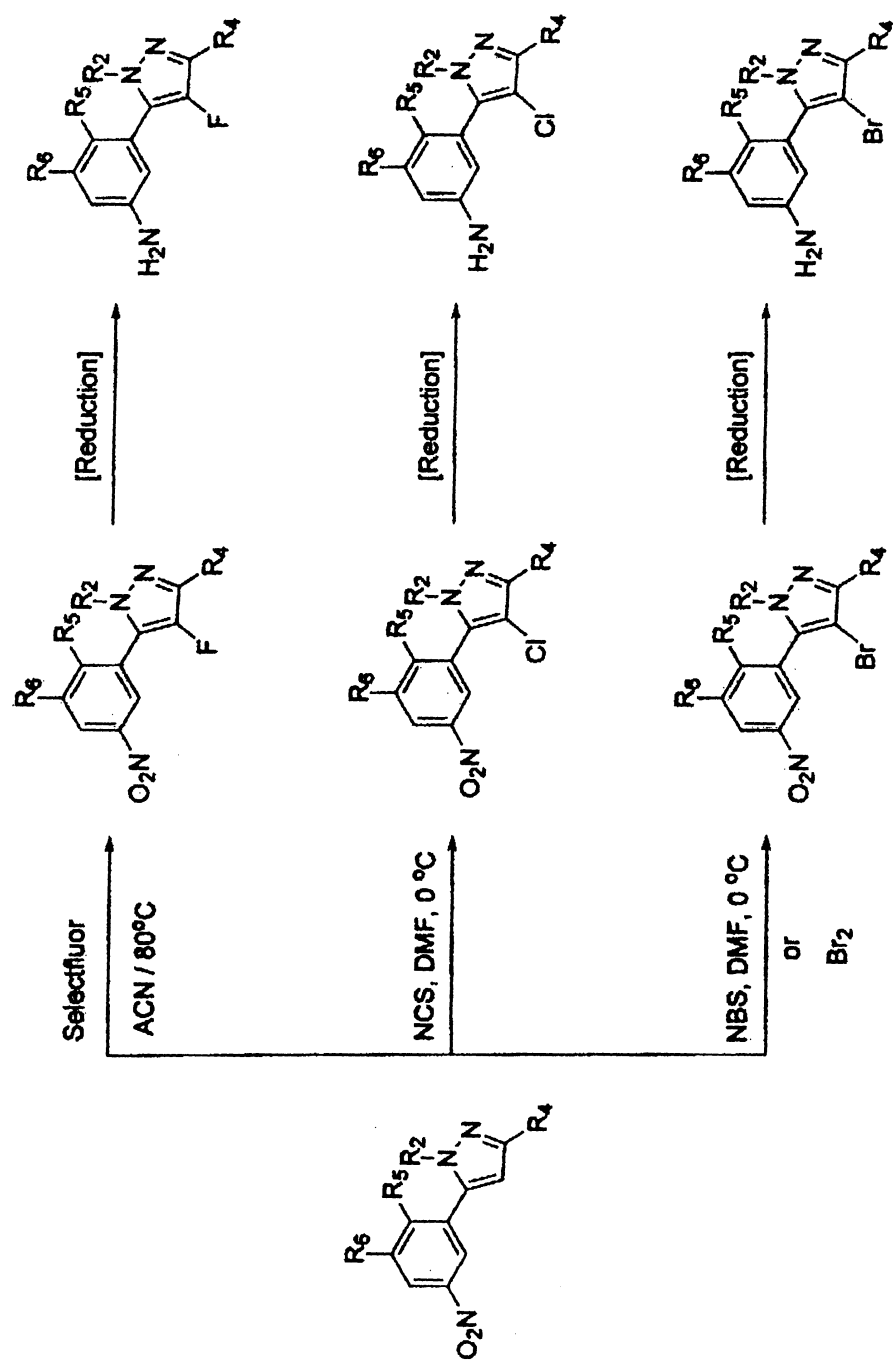
第十七圖



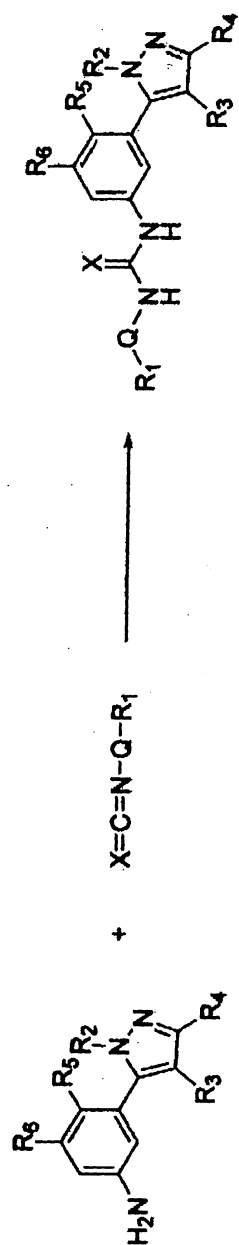
第十八圖



第十九圖

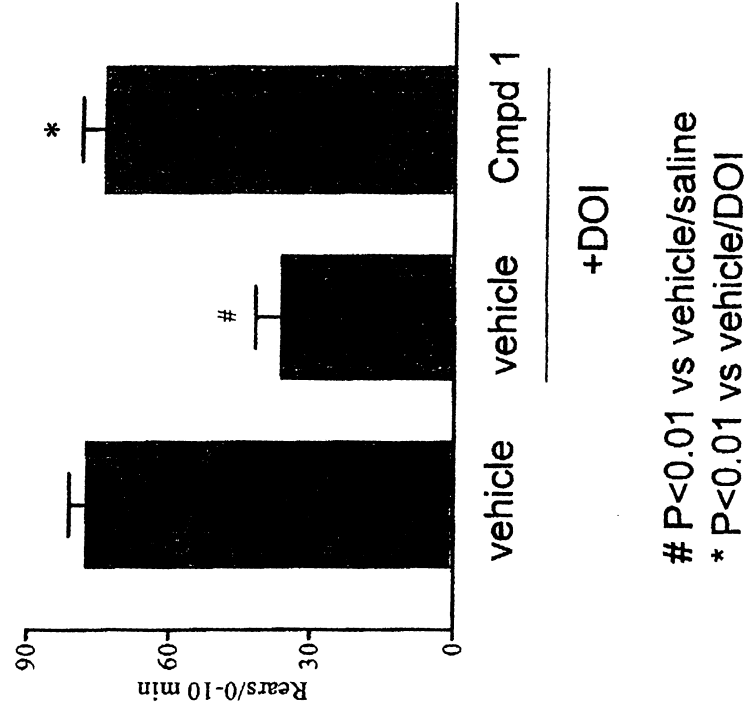


第二十圖



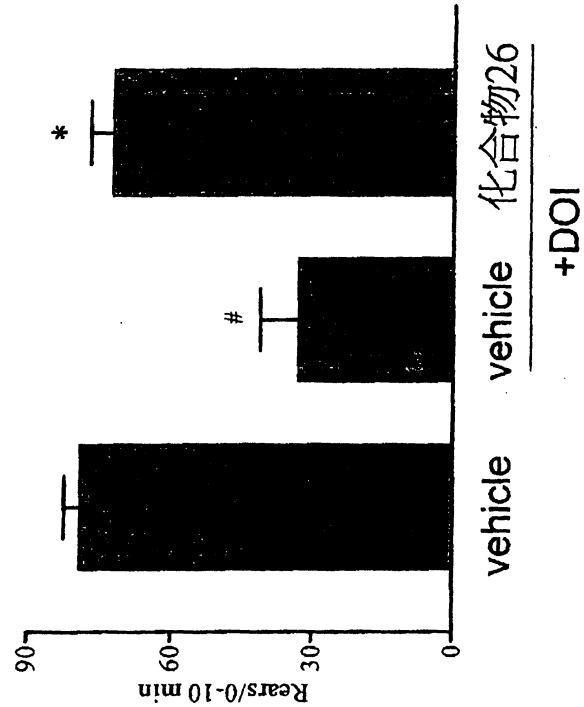
第二十一圖

大鼠由 DOI 引發之少動現象的調節



第二十二圖

大 鼠 由 DOI 引 發 之 少 動 現 象 的 調 節



P<0.01 vs vehicle/saline
* P<0.01 vs vehicle/DOI

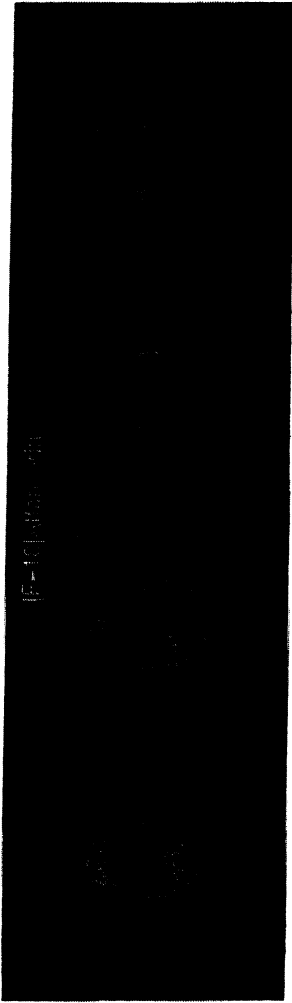
第二十三圖

5HT_{2A} 占有率：
以獼猴為實驗對象的研究方法

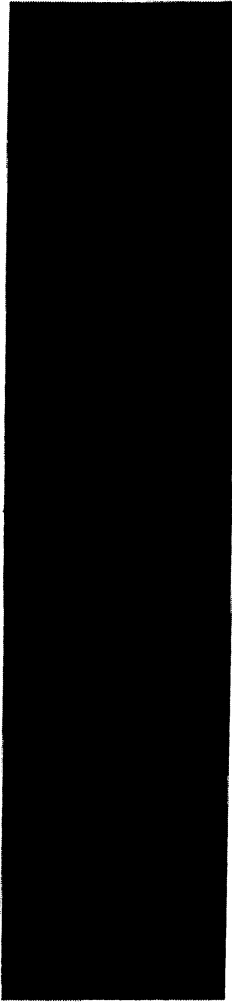
	Pretreatment 預行處理	Pretreatment Time 預行處理時刻	PET Scan Time PET掃描時刻	[F-18]Altanserin Activity
基礎值	Baseline PET	—	16:38	1.90 mCi
8小時研究程序	0.5mg/kg 化合物 1	8:39 AM	16:21	2.10 mCi
24小時研究程序	0.5mg/kg 化合物 1	16:01 Day 1	16:15 Day 2	2.10 mCi

第二十四圖

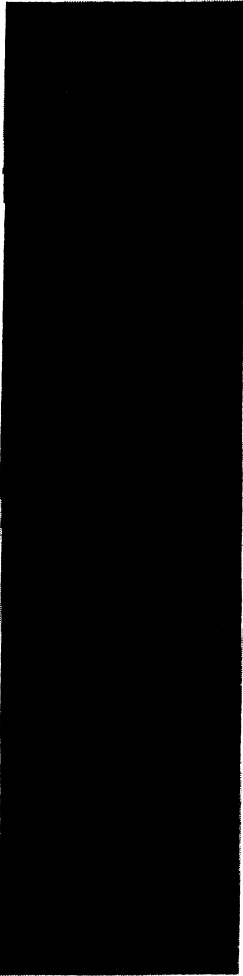
獼猴 [F-18]Altanserin Baseline



獼猴 [F-18]Altanserin : 0.5mg/kg 化合物1, t=-8hrs

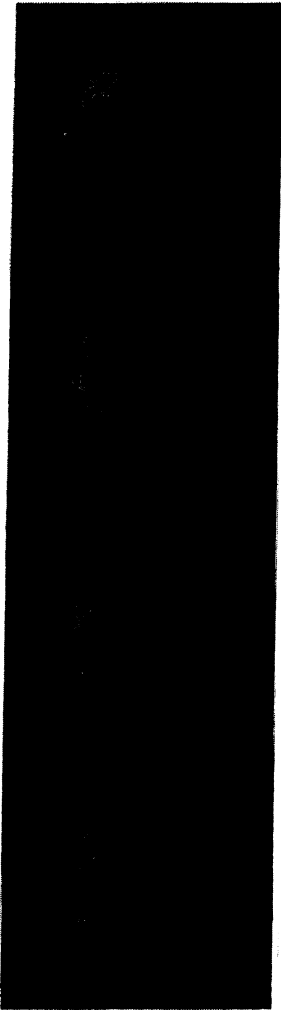


獼猴 [F-18]Altanserin : 0.5mg/kg 化合物1, t=-24hrs

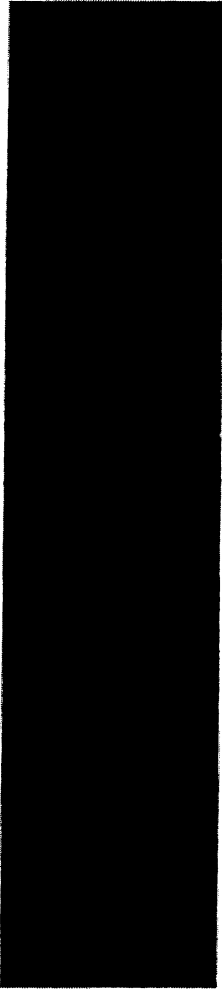


第二十五圖

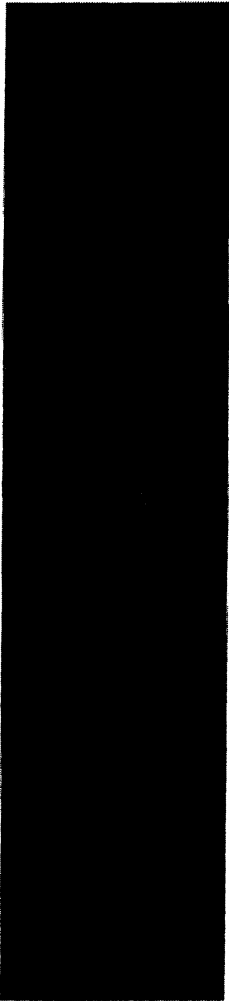
獼猴 [F-18]Altanserin Baseline



獼猴 [F-18]Altanserin : 0.5mg/kg 化合物1, t=-8hrs



獼猴 [F-18]Altanserin : 0.5mg/kg 化合物1, t=-24hrs



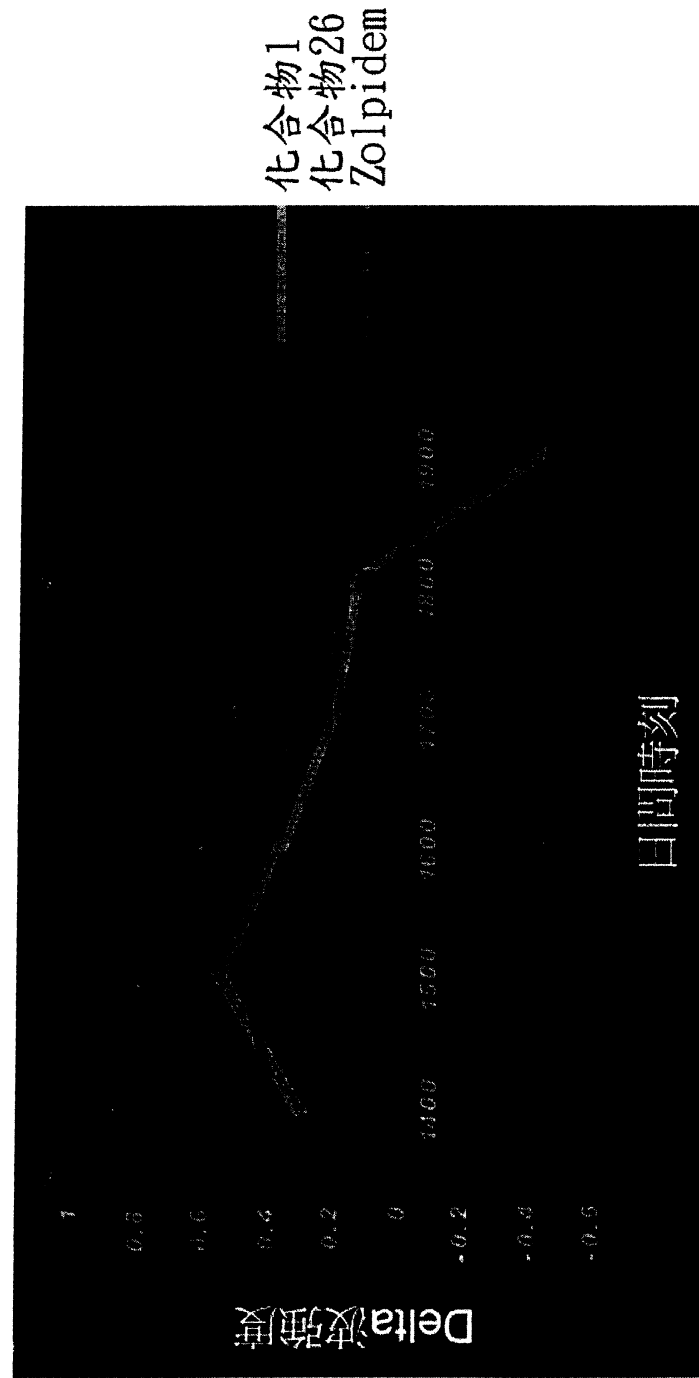
第二十六圖

5HT_{2A} 對於化合物 1 的佔有率

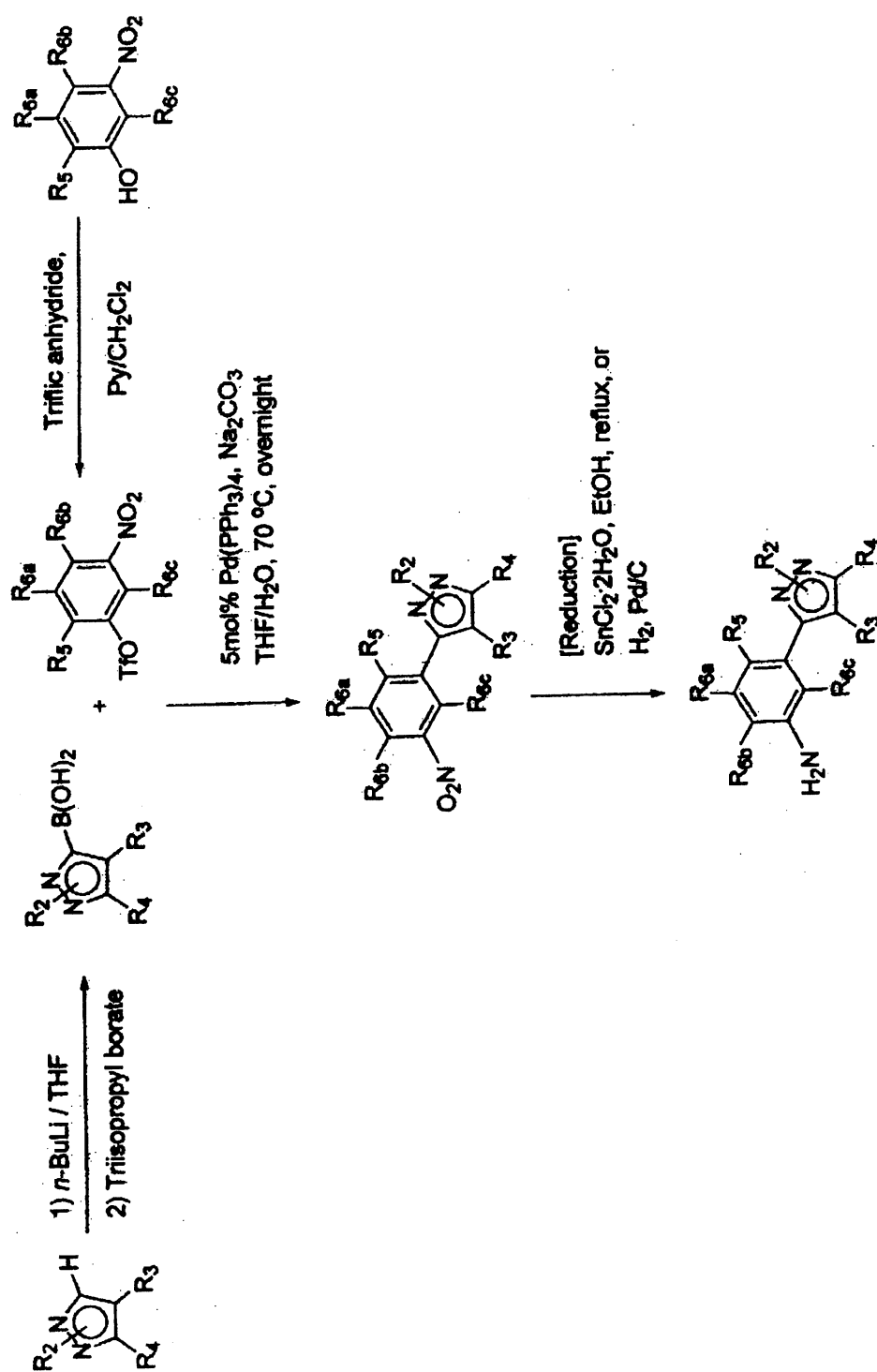
區域	Monkey Baseline DVR	0.5 mg/kg Cmpd 1		% Occupancy	
		-8 hrs	-24 hrs	-8 hr	-24 hr
枕葉區 皮質	2.59	1.25	1.36	84%	77%
額葉區 皮質	2.22	1.11	1.21	91%	83%
前帶區 扣質皮	2.59	1.16	1.27	90%	83%
顳葉區 皮質	2.27	1.19	1.27	85%	79%
紋狀體	1.58	1.16	1.12	72%	79%

第二十七圖

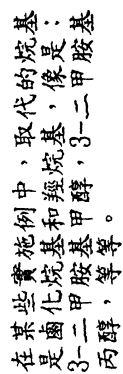
5HT_{2A} 化合物對於 Delta 波強度的效果



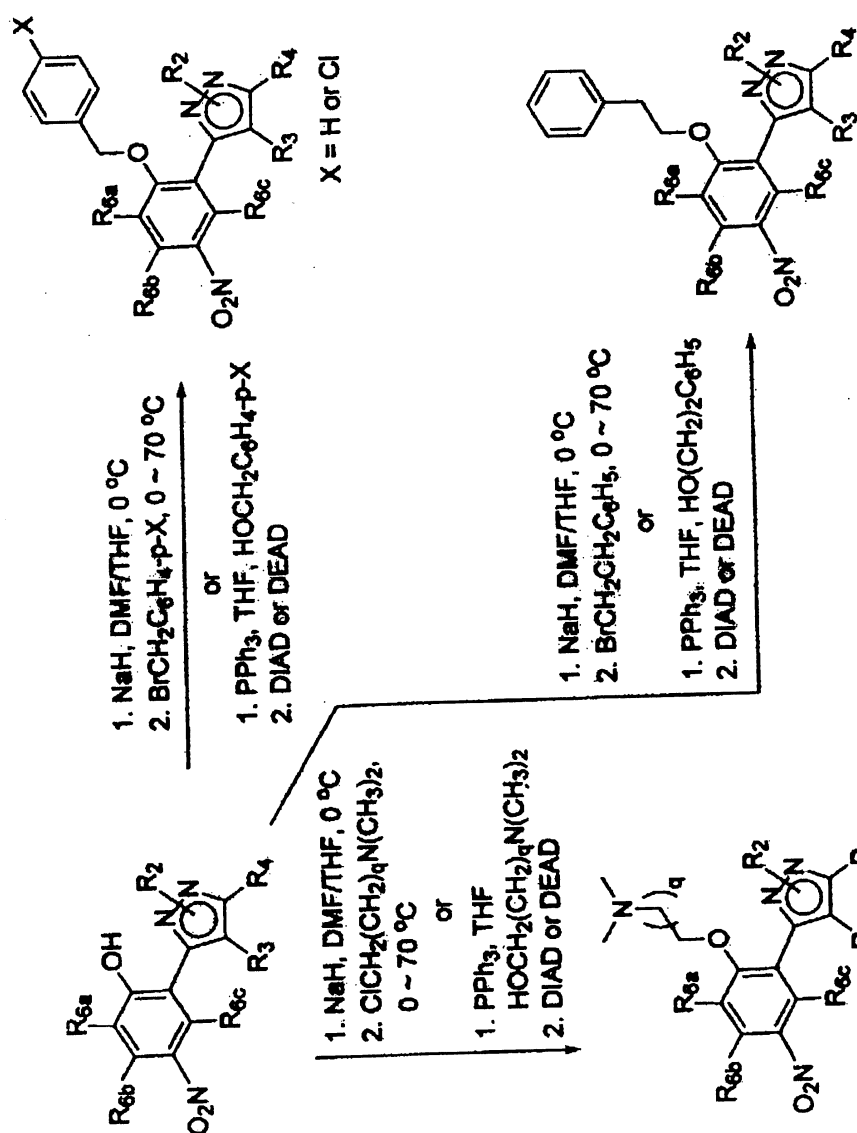
第二十八圖



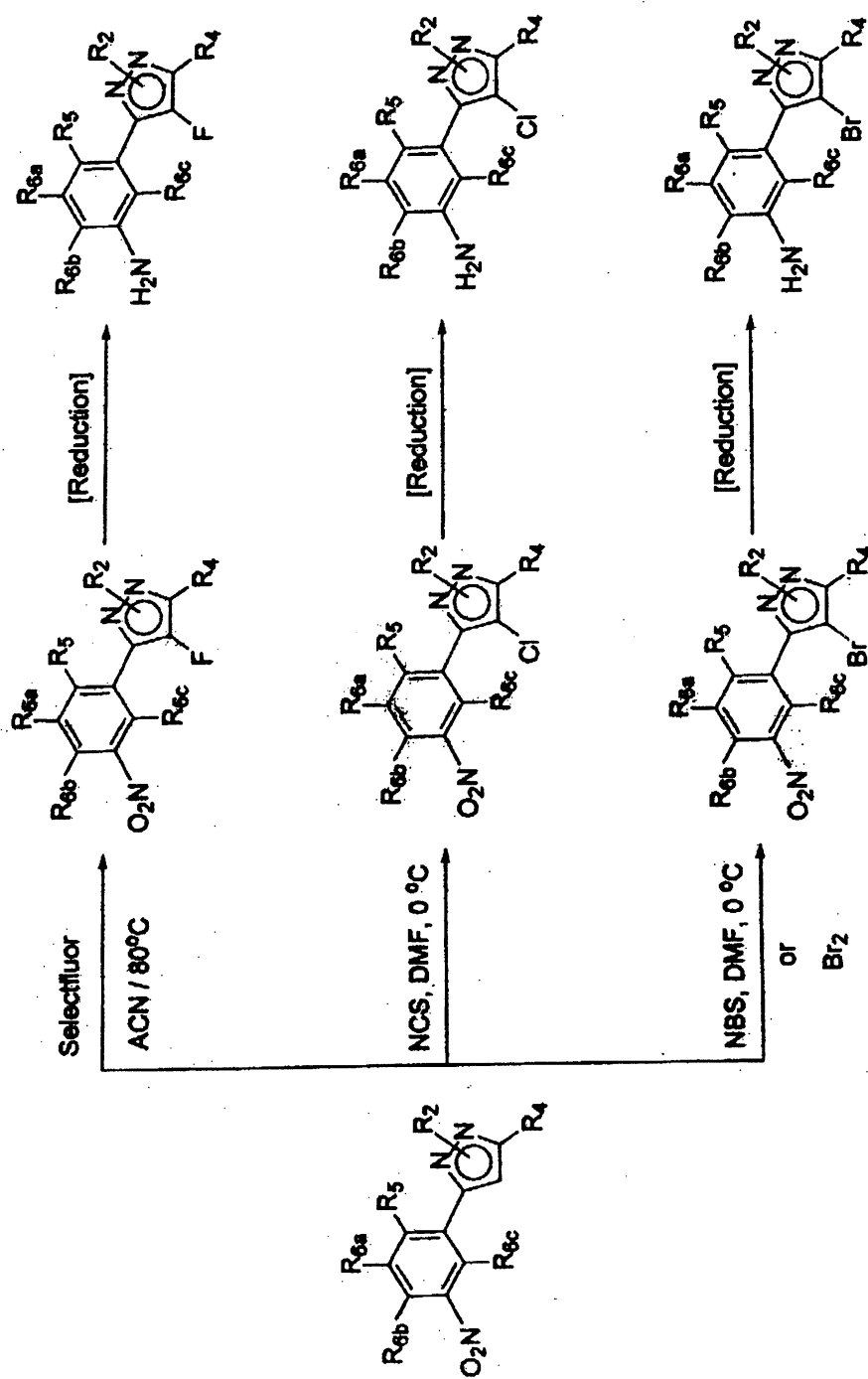
第二十九圖



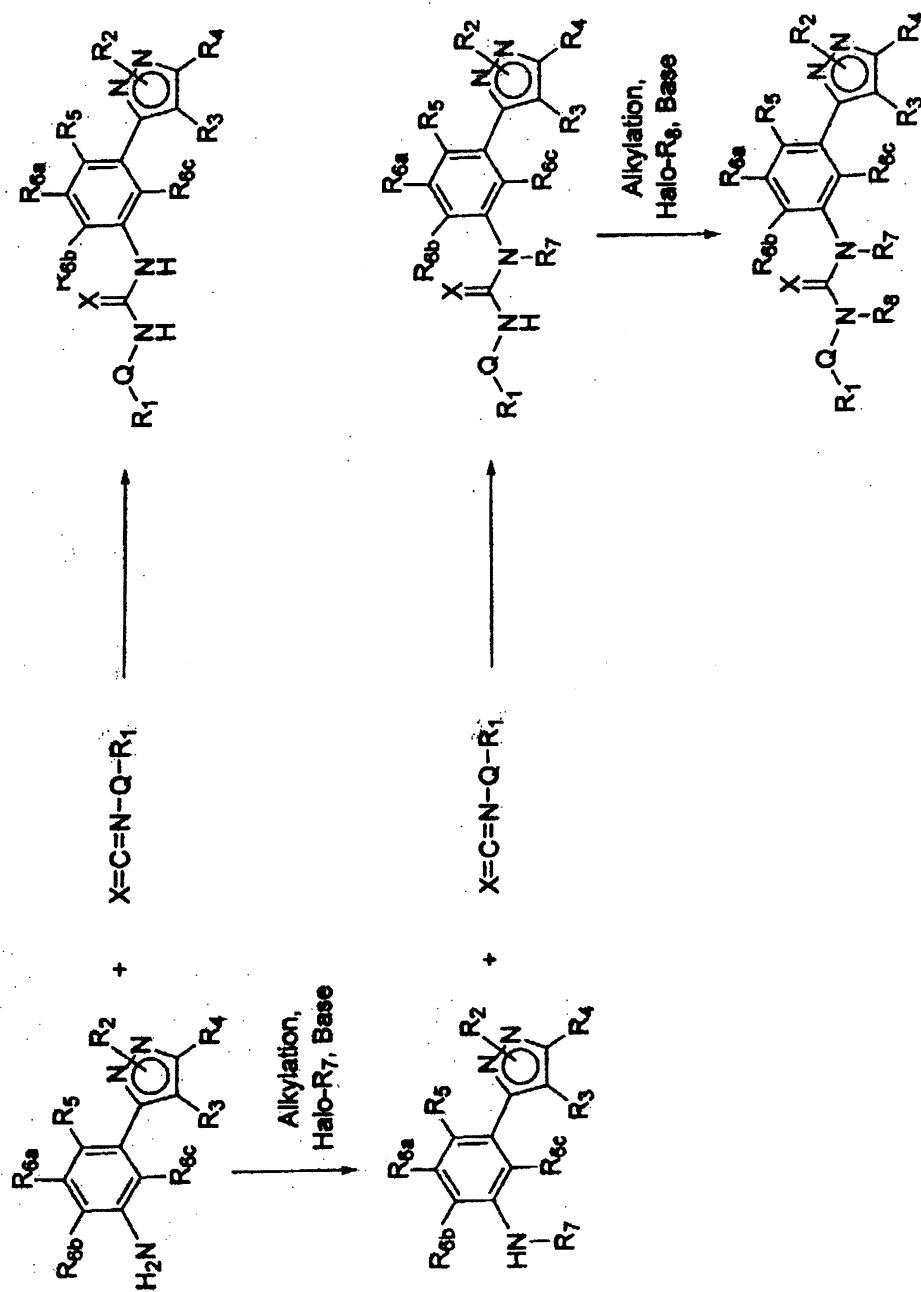
第三十圖



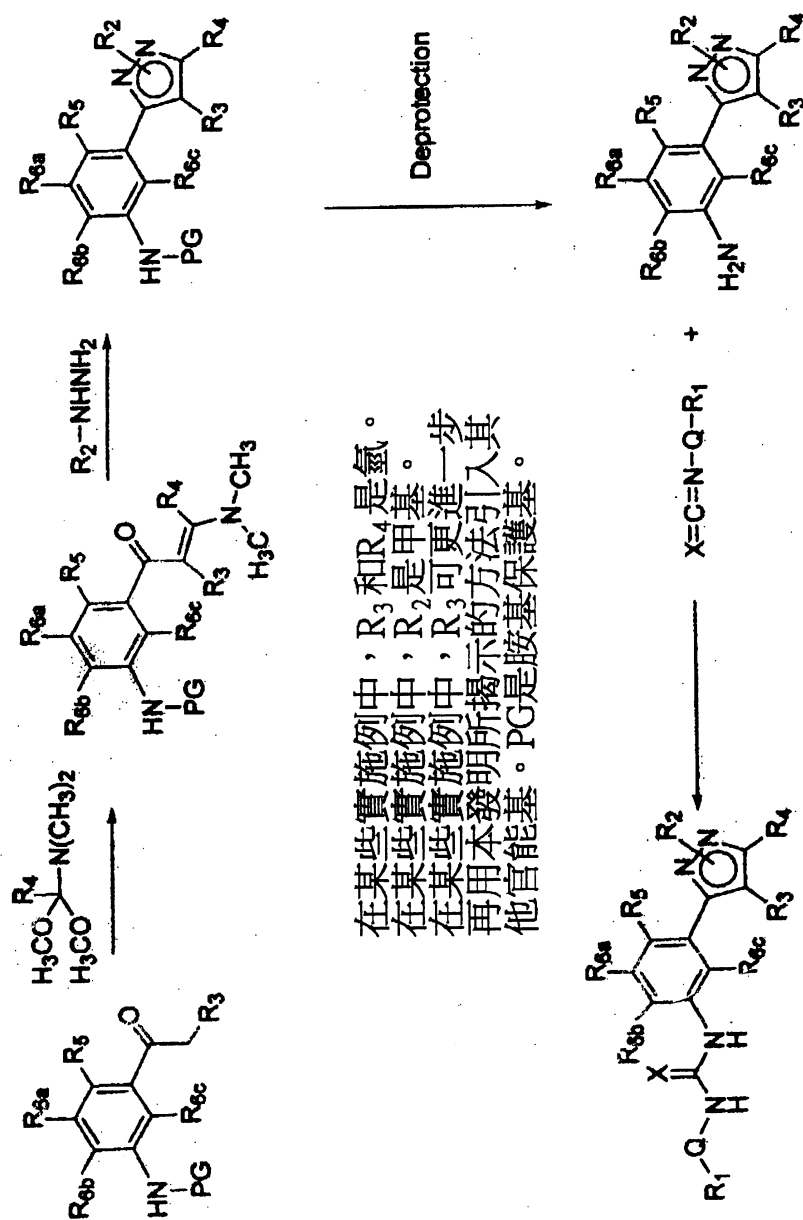
第三十一圖



第三十二圖



第三十三圖



圖四十三

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 一 ）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

