

公告本

2013 年 3 月 4 日修正替換頁

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：97112087

※申請日期：97.4.2.

※IPC 分類：

C07D 235/18, 235/06, 285/44, 241/42
A61K 3/484, 3/433, 3/498.

一、發明名稱：(中文/英文)

咪唑蔥醌衍生物及其合成方法/Anthraimidazole derivatives
and the synthesis method thereof

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

國防醫學院/ National Defense Medical Center

代表人：(中文/英文)

張德明/Deh-Ming Chang

住居所或營業所地址：(中文/英文)

臺北市內湖區民權東路 6 段 161 號/ No.161, Section 6,
Min-Chuan East Road, Taipei 114, Taiwan, R.O.C.

國 籍：(中文/英文) 中華民國 / Taiwan, R.O.C.

三、發明人：(共 1 人)

姓 名：(中文/英文)

黃旭山/ Hsu-Shan Huang

國 籍：(中文/英文)

中華民國 / Taiwan, R.O.C.

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：

☐ 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】

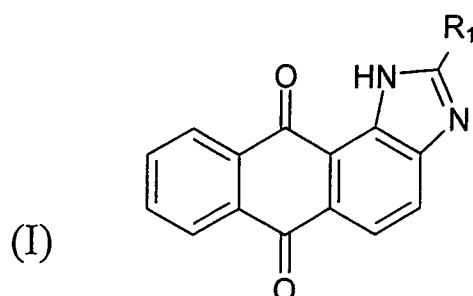
☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

101.年4月27日

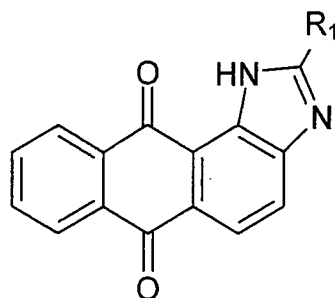
五、中文發明摘要：

一種下式 (I) 表示具有個別取代基之雜環基蒽醌 (heteroannulated anthraquinone) 衍生物，尤指包含該衍生物之製備，以及抑制癌細胞生長活性。



六、英文發明摘要：

A novel heteroannulated anthraquinone derivative having respective substituent groups is provided. The novel anthraquinone derivative having the potential for becoming an anticancer agent is presented by the following formula (I).

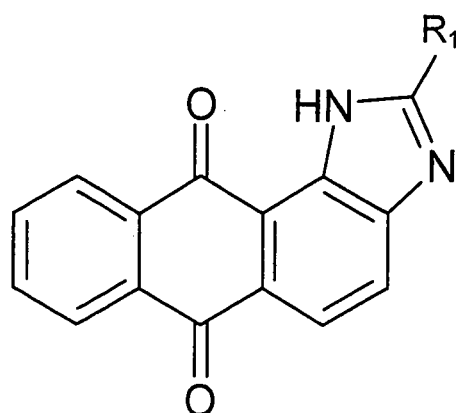


七、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具備抑制癌細胞增殖活性的一雜環基蒽醌(heteroannelated anthraquinone)衍生物，尤指該衍生物之系列取代基化合物及其合成方法。

【先前技術】

在正常的體細胞內，染色體末端的端粒在每一次的細胞分裂後會逐漸縮短，當端粒縮短到一定的程度之後，細胞無法繼續進行複製就會凋亡(apoptosis)。端粒酶(telomerase)是一種核糖蛋白(ribonucleoprotein)，它能作用在真核生物染色體末端的端粒上以延長或維持端粒的長度。端粒酶主要包含兩個部分：一個是具反轉錄活性的蛋白質次單元，亦稱為 hTERT(human telomerase reverse transcriptase)；另一個是用以合成端粒重複序列的 RNA 模板，其包含與端粒序列互補的單股 RNA 序列-1，亦稱為 hTR(human telomerase RNA component)。端粒酶的活性在人類正常體細胞中很少發現，在不斷分裂的細胞中(如：造血細胞、胚源細胞及幹細胞等)常可測得端粒酶之活性。而人體腫瘤細胞中，約有 85-90%的細胞有端粒酶的活性，這就是腫瘤細胞不斷分化，而不會像正常細胞一樣自然凋亡的原因(Urquidi *et al.*, 2000)。hTERT mRNA 表現量與細胞端粒酶活性，無論在細胞老化或癌化的過程中，均呈現平行增減之趨勢(Bestilny *et al.*, 1996)，此外，將 hTERT cDNA 送入體細胞中大量表現，可以在許多原本不具端粒酶活性之體細胞中重建端粒酶活性(Bodnar *et al.*, 1998)。

真核生物染色體末端的端粒富含 guanine，在正常的生理

狀態下，端粒部分的單股 DNA 會自然形成 G-quadruplex 的結構。G-quadruplex 的結構包含兩個部分：一是由 TTA 組成的小環；二是由四個 guanine 以環化氫鍵結所形成的 guanine-tetrad。為了達到抑制腫瘤細胞分化的目的，除了直接抑制端粒酶的活性外，穩定 G-quadruplex 的結構進而抑制其與互補單股 RNA (AAUCCC) 的作用亦可使端粒酶無法延長端粒的長度。將此方式應用在腫瘤細胞上面，可能可以抑制其染色體複製，進而直接或間接達到抗癌的效果 (Smogorzewska *et al.*, 2004)。

目前的研究報導指出，蒽醌 (anthraquinone) 類的化合物因具平面三環結構，在穩定 G-quadruplex 的結構方面有很好的效果。而由具有四環結構的 quindoline (10*H*-indolo[3,2-*b*]quinoline) 衍生物和非平面多環結構的小藥鹼 (berberine) 和其合成的類似物可知，芳香環的部分對於 G-quadruplex 的鍵結扮演著一個重要的作用。而已知癌基因的過量表達常誘發惡性腫瘤，亦與體內許多細胞增殖性疾病 (如慢性淋巴細胞性白血病、食管癌、骨髓瘤等) 的發病有關係。此外該等基因還參與體內炎症、免疫、凋亡、遷移、再塑、損傷等許多病理生理過程。許多實驗證明抑制癌基因的過量表達，是防治腫瘤的重要途徑。因而如加拿大第 2,428,206 號專利，已經將研發治療細胞增殖性疾病的藥物涵蓋到治療人類癌症。

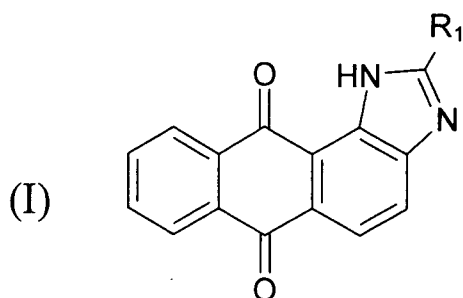
雜環基蒽醌衍生物的合成雖然已有文獻報導 (Peng *et al.*, 2005)，將起始物 1,2-diaminoanthraquinone 以醯化反應形成雙取代之衍生物，再縮合得到產物。但是該方法只揭示芳香環結構取代基部份，而且產率不高。

職是之故，申請人經悉心試驗與研究，並本一鍥而不捨之精神，保留蒽醌類衍生物平面三環結構的發色基團以及位在 9, 10 位置有較佳鍵結能力的羰基，把原本三環結構改變成四環結構，再以不同取代基做結構修飾變化，接上不同的側鏈基團，而合成雜環基蒽醌(heteroannelated anthraquinone)系列之衍生物，以構思出本案「細胞增殖抑制劑」，以下為本案之簡要說明。

【發明內容】

本案所提供具有雜環基蒽醌結構之之系列取代基化合物，具備抑制癌細胞增殖的活性，其對於癌細胞的研究與應用具有正面幫助。

本案之目的之一為提供一種化合物，其由一般式(I)所示：



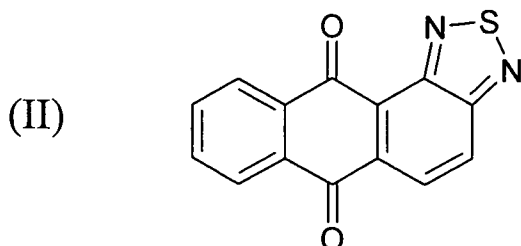
其中， R_1 係選自下列取代基所組成的群組：i) 氫基、硫基、胺基、硝基、羥基及氰基；ii) $(CH_2)_nX$ 、 $(CH_2)_n$ 之直鏈烷基、烷氧基或帶有支鏈取代之烷基，及 $C_3 \sim C_{12}$ 環烷基或環烷氧基，其中 $1 \leq n \leq 12$ 且該 X 係選自氟、氯、溴、碘之鹵族元素其中之一；iii) $C_1 \sim C_8$ 含單一雙鍵之直鏈烷基、烷氧基或帶有支鏈取代之烷基，及 $C_3 \sim C_8$ 環烷基；及 iv) $C_5 \sim C_{12}$ 碳數之雜環基團，其中在上述環烷基或上述雜環基團之鄰位、間位或對位更可選自下列取代基所組成的群組所單一或多取代：帶有 $C_1 \sim C_3$ 支鏈取

代之烷基、胺基、硝基、羥基、氰基及未取代或經鹵素取代之 $C_1\sim C_5$ 烷基、 $C_1\sim C_5$ 烷氧基或 $C_3\sim C_5$ 環烷氧基。

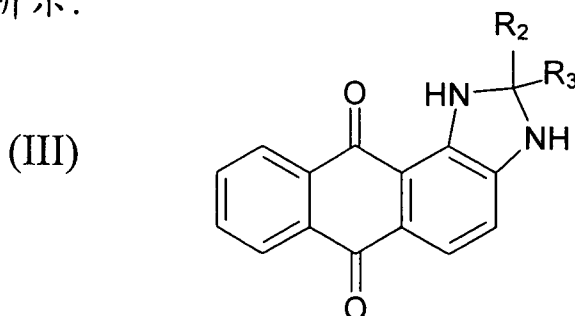
根據上述構想，其中該 R_1 選自取代基群組 ii) 包含：甲烷基、乙烷基、丙烷基、丁烷基、異丁烷基、戊烷基、異戊烷基、環戊烷基、庚烷基、異庚烷基、環庚烷基、辛烷基、異辛烷基、環辛烷基、經 $C_1\sim C_5$ 直鏈烷基支鏈所取代的直鏈或環烷基及上述取代基之烷氧基或鹵族基團。

根據上述構想，其中該 R_1 選自取代基群組 iii) 包含：乙烯基、丙烯基、丁烯基、異丁烯基、戊烯、異戊烯基、環戊烯、己烯、環己烯、庚烯基、環庚烯、經 $C_1\sim C_3$ 直鏈烷基支鏈所取代的直鏈或環烷基及上述取代基之烷氧基或鹵族基團。

本案之目的之一為提供另一種化合物，其由一般式(II)所示：



本案之目的之一為提供另一種化合物，其係由一般式(III)所示：



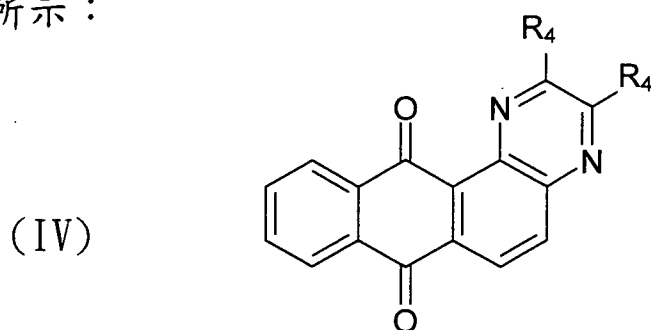
其中， R_2 、 R_3 分別或同時選自下列取代基所組成的群組：

(i) 氫、硫基；及(ii) $C_1\sim C_8$ 烷基、 $C_1\sim C_8$ 烷氧基、 $C_3\sim C_8$ 環

烷基、 $C_3\sim C_8$ 環烷氧基、於直鏈烷基或環烷基上帶有支鏈取代之烷基及上述取代基之鹵族基團。

根據上述構想，其中該 R_2 、 R_3 選自取代基群組 ii) 包含：甲基、乙基、丙基、丁基、異丁烷基、戊烷基、異戊烷基、環戊烷基、庚烷基、異庚烷基、環庚烷基、辛烷基、異辛烷基、環辛烷基、苯基、苯甲基、苯乙基、經 $C_1\sim C_3$ 直鏈烷基支鏈所取代的直鏈或環烷基及上述取代基之烷氧基或鹵族基團。

本案之目的之一為提供另一種化合物，其係由一般式 (IV) 所示：



其中， R_4 同時選自下列取代基所組成的群組：氫、 $C_1\sim C_4$ 烷基、 $C_1\sim C_4$ 烷氧基或酮基、經 $C_1\sim C_3$ 直鏈烷基支鏈所取代的直鏈烷基及經鹵素取代之 $C_1\sim C_4$ 烷基或 $C_1\sim C_4$ 烷氧基。

本案之另一目的為提供一種用於抑制癌細胞之醫藥組合物，其係含有上述任一化合物為有效成分搭配賦型劑，經由抑制端粒酶達到抑制癌細胞生長活性。

本案之另一目的為提供一種用於抑制細胞增殖性疾病之醫藥組合物，其係含有上述任一之化合物為有效成分搭配賦型劑，經由抑制端粒酶達到抑制細胞增殖性疾病之活性。

本案之另一目的為提供一種製備上述式 I 及式 II 化合物之方法，其步驟包含：a) 將一雙胺基蒽醌溶於一溶劑中，形成一溶液 A；b) 執行以下步驟其中之一：b1) 將一醯基氯化物加

入該溶液 A 中並使其溶解，形成一溶液 B；b2) 將一醛基化合物加入該溶液 A 中，形成一溶液 B；或 b3) 將一硫化物加入該溶液 A 中，形成一溶液 B；c) 攪拌該溶液 B 使反應進行；及 d) 降低該溶液 B 之溫度，使其析出該式 I 化合物。

根據上述構想，其中該溶劑係選自一二甲基甲醯胺溶液或一亞硫醯氯溶液。

根據上述構想，其中該步驟 b2) 更包含以下步驟：將一酸性溶液加入該溶液 B 中使其呈現酸性。

根據上述構想，其中該酸性溶液為一硫酸溶液。

根據上述構想，其中該硫化物是一二硫化碳。

根據上述構想，其中該步驟 c) 於一室溫下反應。

根據上述構想，其中該步驟 d) 更包含以下步驟：過濾該溶液 B 並收集沉澱，再以一醇類結晶該式 I 及式 II 化合物。

根據上述構想，其中該醇類為一乙醇。

根據上述構想，其中該步驟 d) 更包含以下步驟：以二氯甲烷萃取該溶液 B，抽乾後再以一醇類結晶該式 I 及式 II 化合物。

根據上述構想，其中該醇類為一乙醇。

本案之另一目的為提供第一種製備上述式 III 化合物之方法，其步驟包含：a) 將一雙胺基蔥醌溶於一溶劑中，形成一溶液 A；b) 將一酸性溶液加入該溶液 A 中以形成一溶液 B；c) 攪拌該溶液 B 使反應進行；d) 將該溶液 B 通入一鹼性管柱中並得到一溶液 C；及 e) 以一醇類處理該溶液 C 以結晶該式 III 化合物。

根據上述構想，其中該溶劑為一丙酮。

根據上述構想，其中該酸性溶液為一硫酸溶液。

根據上述構想，其中該步驟 c) 於一室溫下反應。

根據上述構想，其中該鹼性管柱為一碳酸鉀管柱。

根據上述構想，其中該步驟 d) 之後更包含一減壓濃縮步驟。

根據上述構想，其中該醇類為一甲醇。

本案之另一目的為提供第二種製備上述式 III 化合物之方法，其步驟包含：a) 將一雙胺基蔥醌溶於一溶劑中，形成一溶液 A；b) 將一酸性溶液加入該溶液 A 中以形成一溶液 B；c) 攪拌該溶液 B 使反應進行；及 d) 降低該溶液 B 之溫度，使其析出該式 III 化合物。

根據上述構想，其中該溶劑為一二甲基甲醯胺溶液。

根據上述構想，其中該酸性溶液為一硫酸溶液。

根據上述構想，其中該步驟 b) 更包含以下步驟：將一甲基乙烯基酮溶液或一苯乙酮溶液加入該溶液 A 中。

根據上述構想，其中該步驟 c) 於一室溫下反應。

根據上述構想，其中該步驟 d) 更包含以下步驟：過濾該溶液 B 並收集沉澱，再以一醇類結晶該式 III 化合物。

根據上述構想，其中該醇類為一乙醇。

本案之另一目的為提供製備上述式 IV 化合物之方法，其步驟包含：a) 將一雙胺基蔥醌溶於一溶劑中，形成一溶液 A；b) 將一醛基酒精溶液或一酸性溶液加入該溶液 A 中，形成一溶液 B；c) 進行一迴流反應；及 d) 降低該溶液 B 之溫度，使其析出該式 IV 化合物。

根據上述構想，其中該溶劑為一二甲基甲醯胺溶液。

根據上述構想，其中該酸性溶液包含一草酸溶液。

根據上述構想，其中該步驟 d)更包含以下步驟：過濾該溶液 B 並收集沉澱，再以一醇類結晶該式 III 化合物。

根據上述構想，其中該醇類為一乙醇。

於上述製備本發明化合物方法的某些步驟中，有取代方案；例如使用水分較少的溶劑，將有助於化合物產率的提昇。而產物純化的過程中，可以使用酒精做再結晶，也可以利用熱酒精去沖洗。水溶性好或是溶解度高的產物，可以使用酒精將其全部溶解後，做再結晶；溶解度不佳的化合物，就改用熱酒精去沖洗，把不要的起始物或反應過程中產生的雜質與副產物洗去，雖然會損失部分產物，但卻比再結晶來的容易取得純化合物。

本案得藉由下列詳細說明，俾得更深入之了解：

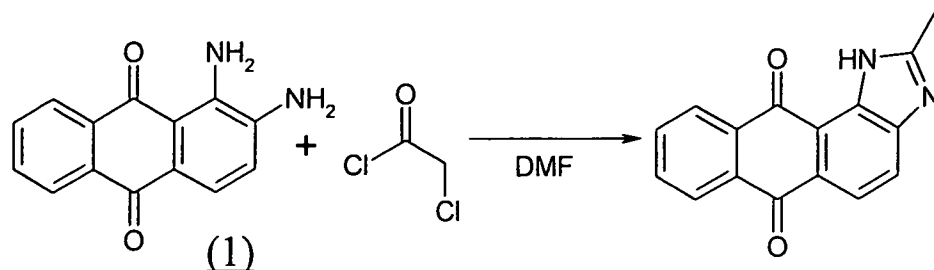
本發明之組合物必要時添加各種賦形劑、載體、或稀釋劑，例如依照習知之製劑方法於添加澱粉、羧酸甲基纖維素鈉等類黏合劑，調製成顆粒劑、錠劑，或是填充成膠囊。或以磷酸鹽類緩衝液調整酸鹼度使其 pH 值達適當程度以調製成注射劑型。亦可依習知之製劑方法或添加滲透促進劑，調製成經皮吸收劑型。

【實施方式】

本發明將藉由下述之較佳實施例及其實驗結果，做進一步之詳細說明。

具體而言本案之製備雜環基蔥醌衍生物方法，其步驟包含環化步驟以及縮合反應。

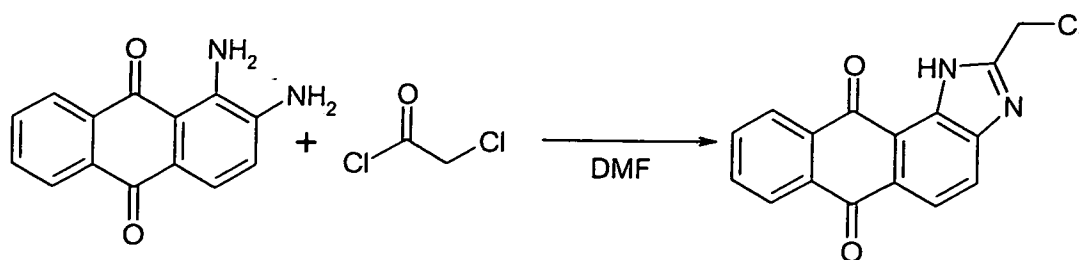
實施例 1. 2-甲基-1(3)*H*-蒽醌[1,2-*d*]咪唑-6,11-二酮
(2-Methyl-1(3)*H*-anthra[1,2-*d*]imidazole-6,11-dione, 2)



取化合物 1.19 g 1,2-雙胺基蒽醌 (1,2-diaminoanthraquinone, 5 mmol) 溶於 30 mL 二甲基甲醯胺 (N,N-dimethylformamide) 中，加入 0.5 mL 氯乙醯氯 (chloroacetyl chloride, 6 mmol)，迴流攪拌反應 10 小時之後，將反應完的混合液倒入冰水 (200 mL) 中，過濾收集沉澱，最後將沉澱物以熱酒精沖洗，得到黑色化合物 2。

化合物 2 具有以下特性：分子量 262.0724 (C₁₆H₉N₂O₂)；
R_f：0.79 (ethyl acetate: dichloromethane = 1: 4)；IR (KBr) cm⁻¹：
1667 (CO)；EI-MS m/z：262 (M⁺, 100 %)；¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm)：2.72 (3H, s, -CH₃), 7.75-7.82 (2H, m, Ar-H_{7,10}), 7.93 (1H, d, J=8.4Hz, Ar-H₅), 8.13 (1H, d, J=8.4Hz, Ar-H₄), 8.19-8.23 (1H, m, Ar-H_{8,9}), 11.01 (1H, br, -NH)；以及
¹³C-NMR (75MHz, DMSO-d₆) δ (ppm)：23.89, 120.23, 121.22, 125.29, 126.19, 126.75, 127.19, 128.17, 128.87, 132.98, 134.18, 134.42, 148.22, 158.09, 182.43 (CO), 185.13 (CO)。

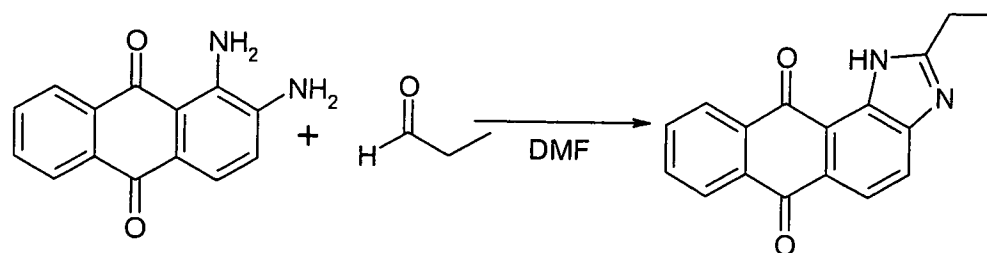
實施例 2. 2-氯甲基-1(3)*H*-蒽醌 [1,2-*d*]咪唑-6,11-二酮
(2-Chloromethyl-1(3)*H*-anthra[1,2-*d*]imidazole-6,11-dione, 3)



除了反應溫度控制在 50~60°C 以外，其他合成步驟與實施例 2 相同，即可得到土黃色化合物 3。

化合物 3 具有以下特性：分子量 296.0353 ($C_{16}H_9N_2O_2Cl$)； R_f ：0.5 (ethyl acetate: dichloromethane = 1: 4)；IR (KBr) cm^{-1} ：3359(NH), 1660 (CO)；HRMS (ESI-TOF) m/z ：calcd for $C_{16}H_{10}N_2O_2Cl^+$ $[M+H]^+$: 297.0425, found: 297.0426； ^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)：4.92 (2H, s, $-CH_2Cl$), 7.80-7.83 (2H, m, Ar- $H_{7,10}$), 8.08 (1H, d, $J=8.4Hz$, Ar- H_5), 8.24(1H, d, $J=8.4Hz$, Ar- H_4), δ 8.26-8.35(2H, m, Ar- $H_{8,9}$), δ 11.21(1H, br, -NH)；以及 ^{13}C -NMR (75MHz, DMSO) δ (ppm)：37.80, 119.35, 121.27, 125.95, 126.83, 127.40, 129.06, 132.35, 133.47, 133.64, 134.88, 135.10, 148.89, 156.93, 183.04 (CO), 183.83 (CO)。

實施例 3. 2-乙基-1(3)*H*-蒽醌 [1,2-*d*]咪唑-6,11-二酮 (2-Ethyl- 1(3)*H*-anthra[1,2-*d*]imidazole-6,11-dione, 4)



取化合物 1,2-diaminoanthraquinone (1.19 g, 5 mmol) 溶於 dimethylformamide (30 mL) 中，加入 0.29 g 正丙醛

(propionaldehyde, 5 mmol) , 再加入濃硫酸 (0.1 mL)催化, 室溫下攪拌反應 1 小時之後, 將反應完的混合液倒入冰水 (200 mL)中, 與二氯甲烷 (dichloromethane) 萃取後抽乾, 以酒精再結晶, 得到褐色化合物 4。

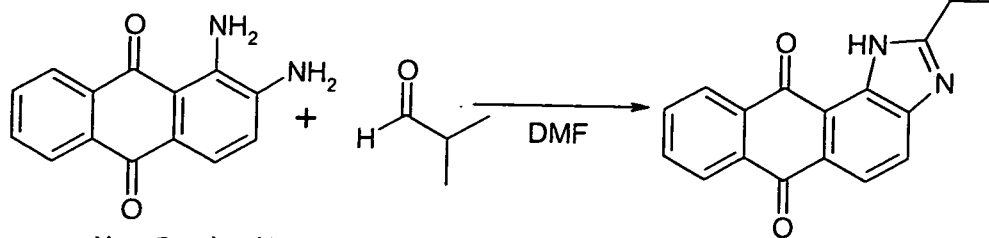
化合物 4 具有以下特性: 分子量 276.0899 ($C_{17}H_{12}N_2O_2$); 比移值 (R_f): 0.75 乙酸乙酯; 二氯甲烷 (ethyl acetate: dichloromethane = 1: 4);

紅外光譜 (IR, KBr) cm^{-1} : 1669 (CO); HRMS (ESI-TOF) m/z : calcd for $C_{17}H_{13}N_2O_2^+ [M+H]^+$: 277.0971, found: 277.0975 calcd for $C_{17}H_{12}N_2O_2Na^+ [M+Na]^+$: 299.0971, found: 299.0794;

氫-核磁共振光譜 (^1H -NMR, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.51 (3H, t, $J=7.5Hz$, $-CH_3$), 3.05 (2H, q, $J=7.5Hz$, $-CH_2-$), 7.73-7.81 (2H, m, Ar- $H_{7,10}$), 7.99 (1H, d, $J=8.4Hz$, Ar- H_5), δ 8.16(1H, d, $J=8.4Hz$, Ar- H_4), δ 8.21-8.23(1H, m, Ar- H_9), δ 8.27-8.31(1H, m, Ar- H_8), δ 10.85(1H, br, $-NH$); 以及

碳-核磁共振光譜 (^{13}C -NMR, 75MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 11.87, 22.89, 117.74, 121.50, 125.21, 126.47, 127.55, 128.21, 132.72, 133.24, 133.72, 133.99, 134.37, 148.90, 161.64, 182.81 (CO), 185.15 (CO)。

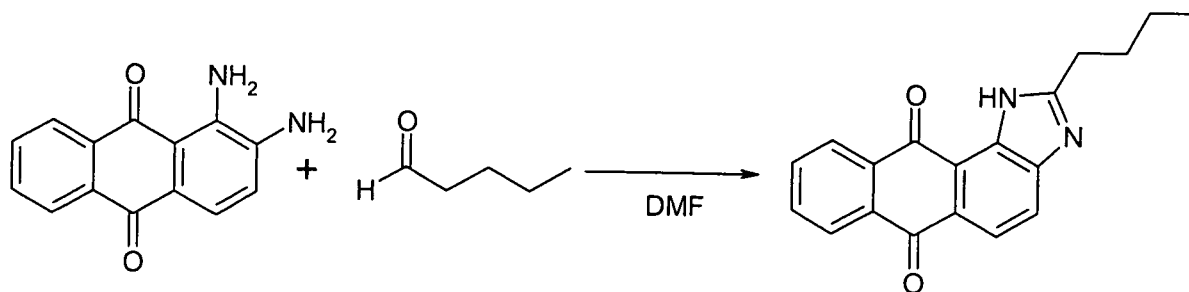
實施例 4. 2-異丙基-1(3)*H*-蒽醌 [1, 2-*d*]咪唑-6, 11-二酮
(2-Isopropyl- 1(3)*H*-anthra[1,2-*d*]imidazole-6,11-dione, 5)



將反應物 propionaldehyde 替換成 0.41 g 異丁醛 (isobutyraldehyde, 5 mmol)，其他步驟與實施例 3 相同，即可得到黃色化合物 5。

化合物 5 具有以下特性：分子量 290.1055 ($C_{18}H_{14}N_2O_2$)； R_f ：0.7 (ethyl acetate: dichloromethane = 1: 4)；IR (KBr) cm^{-1} ：3445 (NH), 1662 (CO)；HRMS (ESI-TOF) m/z ：calcd for $C_{18}H_{15}N_2O_2^+ [M+H]^+$: 291.1120, found: 291.1123； ^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)： δ 1.56(6H, d, $J=6.6Hz$, $-CH_3$), δ 3.40(1H, sp, $J=6.6Hz$, $-CH-$), δ 7.78-7.85(2H, m, Ar-H_{7,10}), δ 8.11(1H, d, $J=8.4Hz$, Ar-H₅), δ 8.23(1H, d, $J=8.4Hz$, Ar-H₄), δ 8.25-8.36(2H, m, Ar-H_{8,9}), δ 10.88(1H, s, $-NH$)；以及 ^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)：21.15, 29.21, 117.66, 121.36, 125.21, 126.32, 127.42, 128.05, 132.49, 133.10, 133.61, 133.86, 134.24, 148.71, 165.35, 181.05(CO), 182.73(CO)。

實施例 5. 2-丁基-1(3)*H*-蒽醌 [1,2-*d*]咪唑-6,11-二酮
(2-Butyl-1(3)*H*- anthra[1,2-*d*]imidazole-6,11-dione, 6)

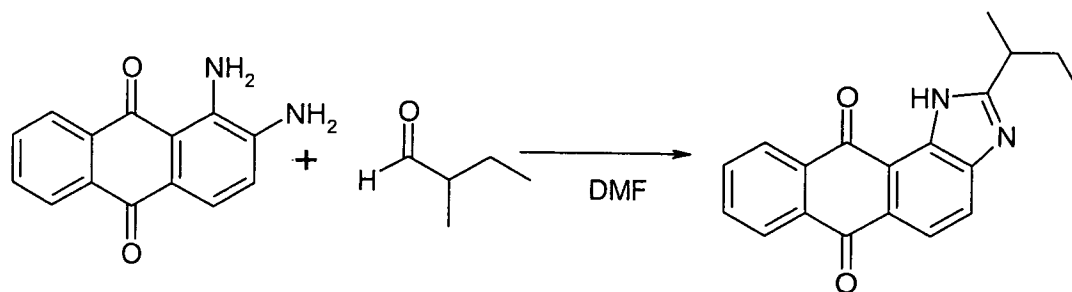


將反應物 propionaldehyde 替換成 0.45 g 戊醛 (pentanal, 5

mmol)，其他步驟與實施例 3 相同，即可得到褐色化合物 6。

化合物 6 具有以下特性：分子量 304.1212 ($C_{19}H_{16}N_2O_2$)； R_f : 0.65 (ethyl acetate: dichloromethane = 1: 4)；IR (KBr) cm^{-1} : 1669 (CO)；HRMS (ESI-TOF) m/z : calcd for $C_{19}H_{17}N_2O_2^+$ $[M+H]^+$: 305.1276, found: 305.1282 calcd for $C_{19}H_{15}N_2O_2^-$ $[M-H]^-$: 303.1131, found: 303.1135； ^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): δ 1.00(3H, t, $J=7.2Hz$, $-CH_3$), δ 1.50(2H, sx, $J=7.5Hz$, $-CH_2-$), δ 1.93(2H, qt, $J=7.8Hz$, $-CH_2-$), δ 3.04(2H, t, $J=7.5Hz$, $-CH_2-$), δ 7.62-7.83(2H, m, Ar- $H_{7,10}$), δ 8.03(1H, d, $J=8.4Hz$, Ar- H_5), δ 8.20, 1H, d, $J=8.1Hz$, Ar- H_4), δ 8.24-8.35(2H, m, Ar- $H_{8,9}$), δ 10.83(1H, s, $-NH$)；以及 ^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 12.98, 21.78, 28.60, 29.27, 117.32, 121.07, 124.64, 125.98, 127.08, 127.83, 132.17, 132.84, 133.20, 133.61, 133.86, 148.25, 160.29, 182.31(CO), 184.78(CO)。

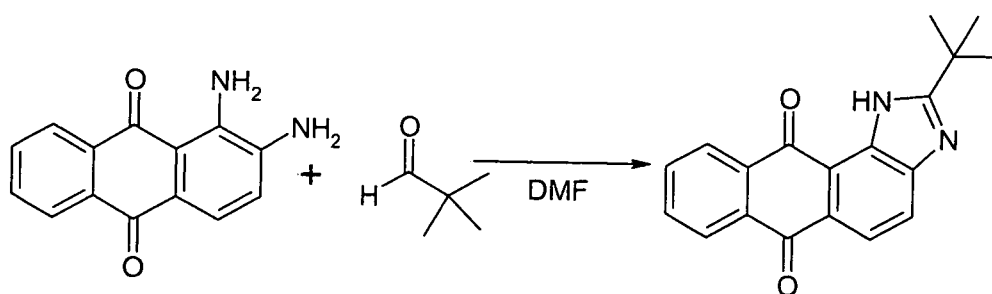
實施例 6. 2-仲丁基-1(3)*H*-蒽醌 [1,2-*d*]咪唑-6,11-二酮 (2-*sec*- Butyl-1(3)*H*-anthra[1,2-*d*]imidazole-6,11-dione, 7)



將反應物 propionaldehyde 替換成 0.46 g 甲基丁醛 (methylbutyraldehyde, 5 mmol)，其他步驟與實施例 3 相同，即可得到黃色化合物 7。

化合物 7 具有以下特性：分子量 304.1212 ($C_{19}H_{16}N_2O_2$)； R_f ：0.57 (ethyl acetate: dichloromethane = 1: 4)；IR (KBr) cm^{-1} ：1665 (CO)；HRMS (ESI-TOF) m/z ：calcd for $C_{19}H_{17}N_2O_2^+$ $[M+H]^+$ ：305.1276, found: 305.1280 calcd for $C_{19}H_{15}N_2O_2^-$ $[M-H]^-$ ：303.1131, found: 303.1137； ^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)： δ 1.00(3H, t, $J=7.2Hz$, $-CH_3$), δ 1.52(3H, d, $J=6.9Hz$, $-CH_3$), δ 1.82-2.02(2H, m, $-CH_2-$), δ 3.04(1H, sx, $J=7.2Hz$, $-CH-$), δ 7.62-7.83(2H, m, Ar- $H_{7,10}$), δ 8.03(1H, d, $J=8.4Hz$, Ar- H_5), δ 8.20(1H, d, $J=8.1Hz$, Ar- H_4), δ 8.24-8.35(2H, m, Ar- $H_{8,9}$), δ 10.83(1H, s, $-NH$)；以及 ^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)：11.09, 18.09, 28.40, 35.71, 117.39, 121.07, 124.75, 125.95, 127.09, 127.84, 131.92, 132.83, 133.22, 133.59, 133.87, 148.06, 164.30, 182.31(CO), 184.82(CO)。

實施例 7. 2-叔丁基-1(3)*H*-蒽醌 [1,2-*d*]咪唑-6,11-二酮 (2-*tert*-Butyl- 1(3)*H*-anthra[1,2-*d*]imidazole-6,11-dione, 8)

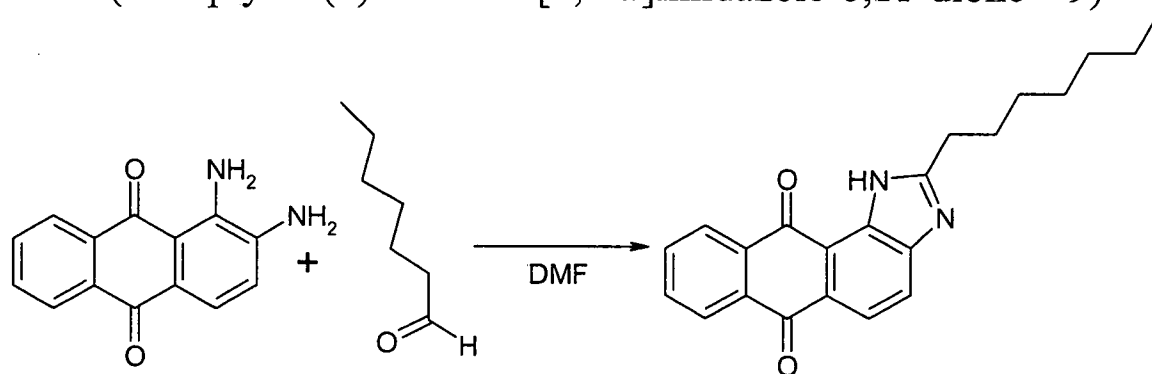


將反應物 propionaldehyde 替換成 0.46 g 三甲基乙醛 (trimethylacetaldehyde, 5 mmol)，其他步驟與實施例 3 相同，即可得到黃色化合物 8。

化合物 8 具有以下特性：分子量 304.1212 ($C_{19}H_{16}N_2O_2$)；

R_f : 0.8 (ethyl acetate: dichloromethane = 1: 4); IR (KBr) cm^{-1} : 3568(NH), 1664 (CO); HRMS (ESI-TOF) m/z : calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 305.1276, found: 305.1283 calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2^-$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 303.1131, found: 303.1136; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): δ 1.58 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), δ 7.77-7.84 (2H, m, Ar-H_{7,10}), δ 8.08 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$, Ar-H₅), δ 8.21 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$, Ar-H₄), δ 8.25-8.28 (1H, m, Ar-H₈), δ 8.33-8.36 (1H, m, Ar-H₉), δ 10.83 (1H, s, $-\text{NH}$); 以及 ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 29.24, 117.79, 121.47, 125.41, 126.39, 127.56, 128.17, 132.70, 133.23, 133.74, 133.96, 134.37, 148.73, 168.00, 182.77(CO), 185.26(CO)。

實施例 8. 2-庚基-1(3)*H*-蒽醌 [1,2-*d*]咪唑-6,11-二酮
(2-Heptyl- 1(3)*H*-anthra [1,2-*d*]imidazole-6,11-dione, 9)

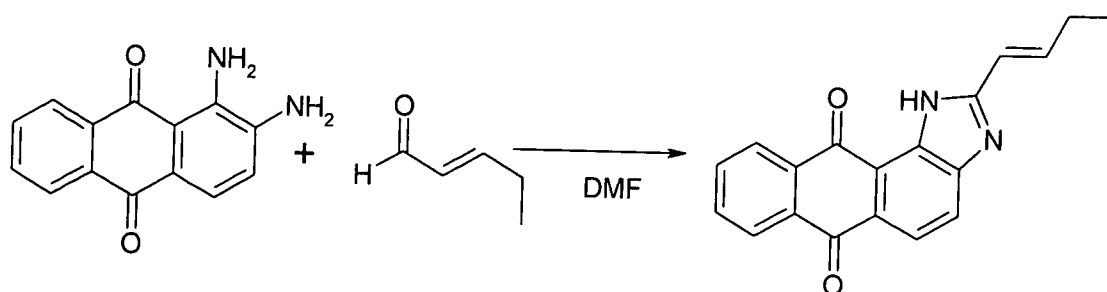


將反應物 propionaldehyde 替換成 0.29 g 辛醛 (octanal, 5 mmol)，其他步驟與實施例 3 相同，即可得到褐色化合物 9。

化合物 9 具有以下特性：分子量 346.1681 ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$)； R_f : 0.85 (ethyl acetate: dichloromethane = 1: 4); IR (KBr) cm^{-1} : 3447(NH), 1664 (CO); HRMS (ESI-TOF) m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 347.1754, found: 347.1752; ^1H -NMR (300

MHz, CDCl_3) δ (ppm) : $\delta 0.87\text{-}0.91$ (3H, m, $-\text{CH}_3$), $\delta 1.26\text{-}1.35$ (6H, m, $-\text{CH}_2-$), $\delta 1.56$ (2H, sx, $J=7.0\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-$), $\delta 2.36$ (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-$), $\delta 2.71$ (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-$), $\delta 7.75\text{-}7.81$ (2H, m, Ar- $\text{H}_{7,10}$), $\delta 8.04$ (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$, Ar- H_5), $\delta 8.17$ (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$, Ar- H_4), $\delta 8.23\text{-}8.25$ (1H, m, Ar- H_8), $\delta 8.31\text{-}8.33$ (1H, m, Ar- H_9), $\delta 10.93$ (1H, s, $-\text{NH}$) ; 以及 ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 14.08, 22.63, 27.99, 28.79, 29.24, 29.46, 31.79, 117.49, 121.66, 125.28, 126.37, 127.54, 130.56, 133.27, 133.67, 134.06, 134.31, 137.37, 149.40, 158.89, 182.69(CO), 185.25(CO)。

實施例 9. 2-(1-丁烯基)-1(3)*H*-蒽醌[1,2-*d*]咪唑-6,11-二酮
((*E*)-2-(But-1-enyl)-1(3)*H*-anthra[1,2-*d*]imidazole-6,11-dione, 10)

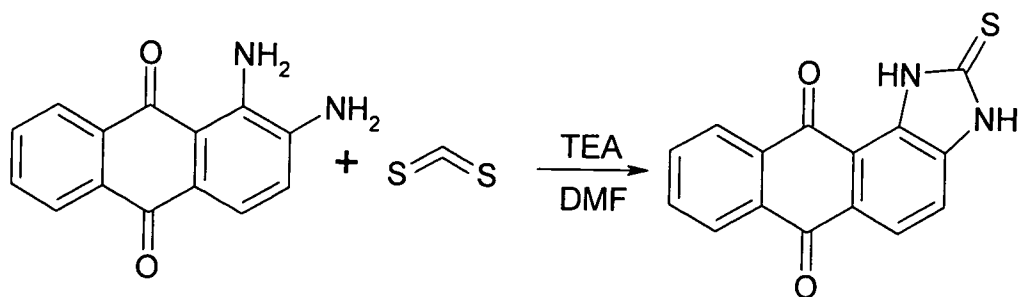


將反應物 propionaldehyde 替換成 0.46 g 反式-2-戊烯醛 (trans-2-pentenal, 5 mmol), 其他步驟與實施例 3 相同, 即可得到褐色化合物 10。

化合物 10 具有以下特性: 分子量 302.1055 ($\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$); R_f : 0.57 (ethyl acetate: dichloromethane = 1: 4); IR (KBr) cm^{-1} : 1664 (CO); EI-MS m/z : 302 (M^+ , 100 %); ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): $\delta 0.98$ (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$, $-\text{CH}_3$), $\delta 1.94\text{-}1.98$ (2H,

CDCl₃) δ (ppm) : δ 0.98(3H, t, $J=6.9\text{Hz}$, $-\text{CH}_3$), δ 1.94-1.98(2H, m, $-\text{CH}_2-$), δ 6.16-6.29(1H, m, $-\text{CH}-$), δ 6.51(1H, d, $J=18\text{Hz}$, $-\text{CH}-$), δ 7.68(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$, Ar-H₅), δ 7.82-7.89(2H, m, Ar-H_{7,10}), δ 8.14(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$, Ar-H₄), δ 8.27-8.35(2H, m, Ar-H_{8,9}), δ 10.74(1H, s, $-\text{NH}$) ; 以及 ¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14.39, 27.40, 117.37, 120.03, 121.07, 124.75, 125.95, 127.09, 127.84, 131.92, 132.83, 133.22, 133.59, 133.87, 134.90, 135.37, 149.06, 182.73(CO), 185.18(CO)。

實施例 10. 2-硫酮-1(3)*H*-蒽醌[1,2-*d*]咪唑-6,11-二酮
(2-Thione-1(3)*H*-anthra[1,2-*d*]imidazole-6,11-dione, 23)

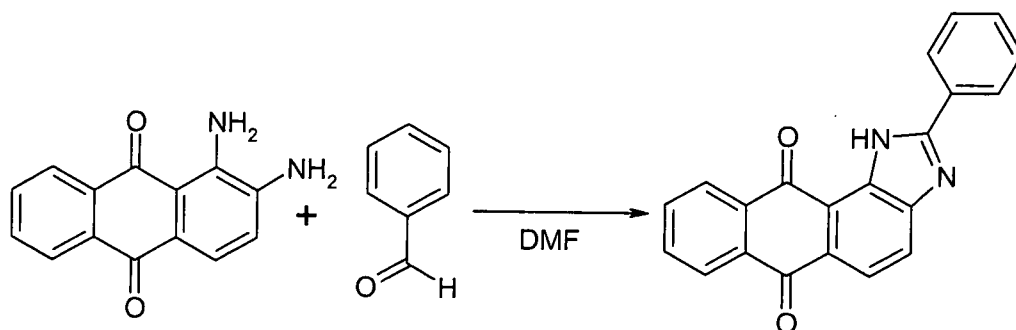


取化合物 1,2-diaminoanthraquinone (1.19 g, 5 mmol) 溶於 N,N-dimethylformamide (30 mL) 中，加入 0.4 g 二硫化碳 (carbon disulfide, 5 mmol)，再加入 3 mL 三乙基胺 (triethylamine)，室溫下充分攪拌後，迴流 10 小時，將反應完的混合液倒入冰水 (200 mL) 中，過濾收集沉澱，最後將沉澱物以熱酒精沖洗，得到土紅色化合物 23 (熔點 407-409°C)，產率 80。

化合物 23 具有以下特性：分子量 280.0306 (C₁₅H₈N₂O₂S)；
R_f : 0.80 (ethyl acetate: dichloromethane = 1: 4)；IR (KBr) cm⁻¹ :

3221(NH), 3192(NH), 1665(CO) ; HRMS (ESI-TOF) m/z : calcd for $C_{15}H_9N_2O_2S^+ [M+H]^+$: 281.0379, found: 281.0389 ; ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : δ 7.54(1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H₅), δ 8.02 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H₄), δ 7.91-7.94 (2H, m, Ar-H_{7,10}), δ 8.18-8.22 (2H, m, Ar-H_{8,9}), δ 12.73 (1H, s, -NH), δ 13.29 (1H, s, -NH) ; 以及 ^{13}C -NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 113.89, 115.27, 122.41, 126.26, 126.76, 126.88, 130.95, 132.89, 133.06, 134.25, 134.47, 138.19, 172.89, 181.79(CO), 182.46(CO)。

實施例 11. 2-苯基-1(3)*H*-蒽醌 [1,2-*d*]咪唑-6,11-二酮
(2-Phenyl- 1(3)*H*-anthra[1,2-*d*]imidazole-6,11-dione, 11)

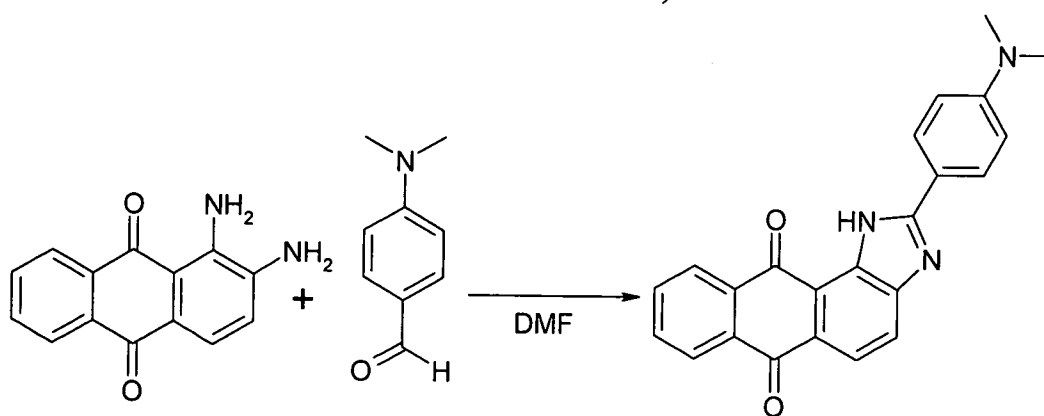


取化合物 1,2-diaminoanthraquinone (1.19 g, 5 mmol) 溶於 dimethylformamide (30 mL) 中，加入 0.6 mL 苯甲醛 (benzaldehyde, 5 mmol)，再加入濃硫酸 (0.1 mL) 催化，室溫下攪拌反應 1 小時之後，將反應完的混合液倒入冰水 (200 mL) 中，過濾收集沉澱，最後將沉澱物以熱酒精沖洗，得到土黃色化合物 11。

化合物 11 具有以下特性：分子量 324.0899 ($C_{21}H_{12}N_2O_2$) ; R_f : 0.55 (ethyl acetate: dichloromethane = 1: 4) ; IR (KBr) cm^{-1} : 3296(NH), 1660 (CO) ; EI-MS m/z : 324(M^+ , 100.00 %),

325(19%); HRMS (ESI-TOF) m/z : calcd for $C_{21}H_{13}N_2O_2^+$ $[M+H]^+$: 325.0971, found: 325.0973; ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): δ 7.57(3H, t, $J=3$ Hz, Ar'-H_{3,4,5}), δ 7.89(2H, m, Ar-H_{7,10}), δ 8.03(1H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-H₅), δ 8.08(1H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-H₄), δ 8.16(2H, m, Ar-H_{8,9}), δ 8.40(2H, dd, $J=6,3$ Hz, Ar'-H_{2,6}); 以及 ^{13}C -NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 119.62, 121.72, 125.06, 126.85, 127.42, 128.79, 128.86, 129.41, 129.50, 131.72, 133.72, 133.77, 134.92, 135.07, 149.26, 158.25, 183.06(CO), 183.79(CO)。

實施例 12. 2-(4-N,N-二甲胺基)苯基-1(3)*H*-蒽醌 [1,2-*d*]咪唑-6,11-二酮 (2-(4-N,N-Dimethylamino)phenyl-1(3)*H*-anthra[1,2-*d*]imidazole-6,11-dione, 12)

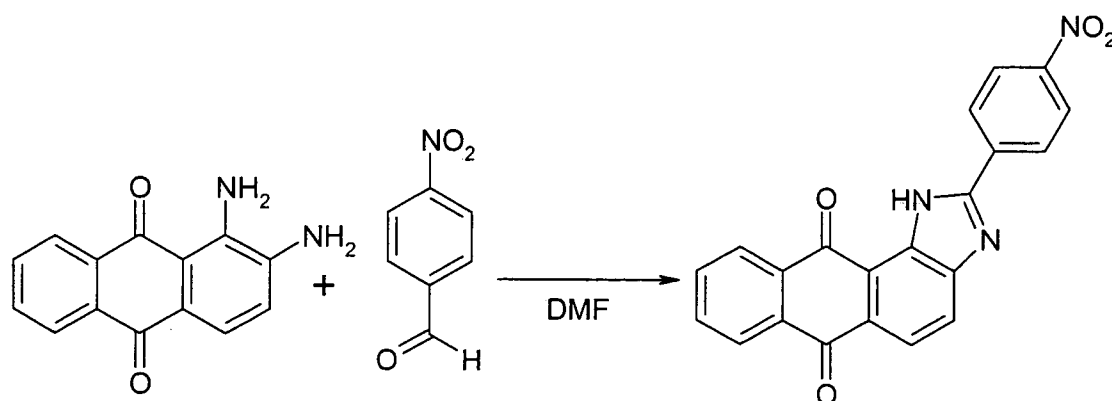


將反應物 benzaldehyde 替換成 0.77g 對二甲胺基苯甲醛 (4-dimethylaminobenzaldehyde, 5 mmol), 其他合成步驟與實施例 11 相同, 即可得到暗褐色化合物 12。

化合物 12 具有以下特性: 分子量 367.1321 ($C_{23}H_{17}N_3O_2$); R_f : 0.6 (ethyl acetate: dichloromethane = 1: 4); IR(KBr) cm^{-1} : 3404(NH), 1659(CO); EI-MS m/z : 366(27%), 367(M^+ , 100.00 %),

368(20%); HRMS (ESI-TOF) m/z : calcd for $C_{23}H_{18}N_3O_2^+$ $[M+H]^+$: 368.1393, found: 368.1393; ^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): δ 3.09 (6H, s, $-N(CH_3)_2$), δ 6.81 (2H, d, Ar-H), δ 7.79~7.82 (3H, m, Ar-H), δ 8.03-8.22 (3H, m, Ar-H), δ 8.27~8.36 (2H, m, Ar-H), δ 11.10 (1H, br, -NH); 以及 ^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 39.95, 111.65, 115.23, 117.13, 121.83, 124.24, 126.33, 127.37, 127.44, 128.27, 133.27, 133.45, 133.54, 134.12, 150.11, 152.10, 157.59, 182.47(CO), 185.09(CO)。

實施例 13. 2-(4-硝基苯基)-1(3)*H*-蒽醌 [1,2-*d*]咪唑-6,11-二酮 (2-(4-Nitrophenyl)-1(3)*H*-anthra[1,2-*d*]imidazole-6,11-dione, 13)

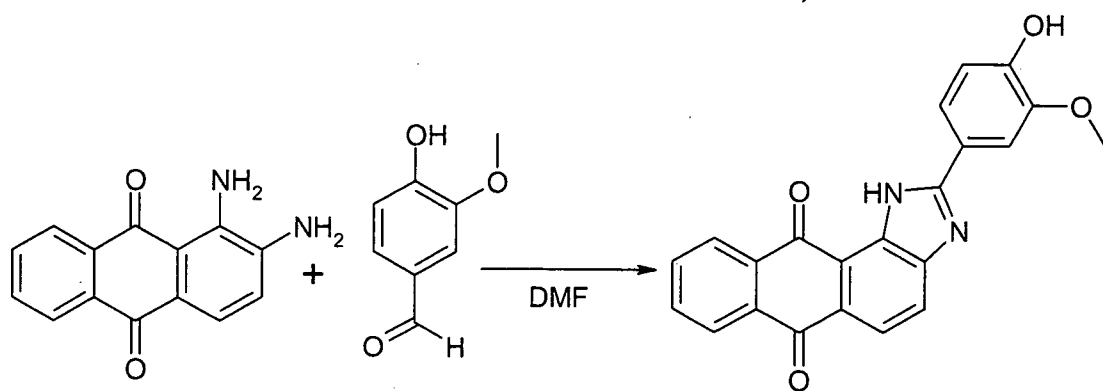


將反應物 benzaldehyde 替換成 0.78g 對硝基苯甲醛 (4-nitrobenzaldehyde, 5 mmol)，其他合成步驟與實施例 11 相同，即可得到紅棕色化合物 13。

化合物 13 具有以下特性：分子量 369.0750 ($C_{21}H_{11}N_3O_4$)； R_f : 0.6 (ethyl acetate: dichloromethane = 1: 4)；IR (KBr) cm^{-1} : 3460(NH), 1657(CO), 1517, 1345(NO_2)；EI-MS m/z : 249(100%), 369(M^+ , 35%)；HRMS (ESI-TOF) m/z : calcd for $C_{21}H_{12}N_3O_4^+$

$[M+H]^+$: 370.0822, found: 370.0823 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : δ 7.79-7.82 (3H, m, Ar-H_{7,10}), δ 7.14 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$, Ar-H₄), δ 8.23 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$, Ar-H₅), δ 8.23-8.32 (2H, m, Ar-H_{8,9}), δ 8.39 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$, Ar'-H_{2,6}), δ 8.58 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$, Ar'-H_{3,5}), δ 10.15 (1H, br, -NH) ; 以及 $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 117.81, 122.43, 123.62, 125.24, 125.88, 126.10, 127.92, 133.22, 133.36, 134.53, 143.08, 146.39, 146.77, 155.89, 172.18, 178.35, 179.40, 183.20(CO), 185.56(CO)。

實施例 14. 2-(4-羥基-3-甲氧基苯基)-1(3)*H*-蒽醌 [1,2-*d*]咪唑-6,11-二酮 (2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1(3)*H*-anthra[1,2-*d*]imidazole-6,11-dione, 14)

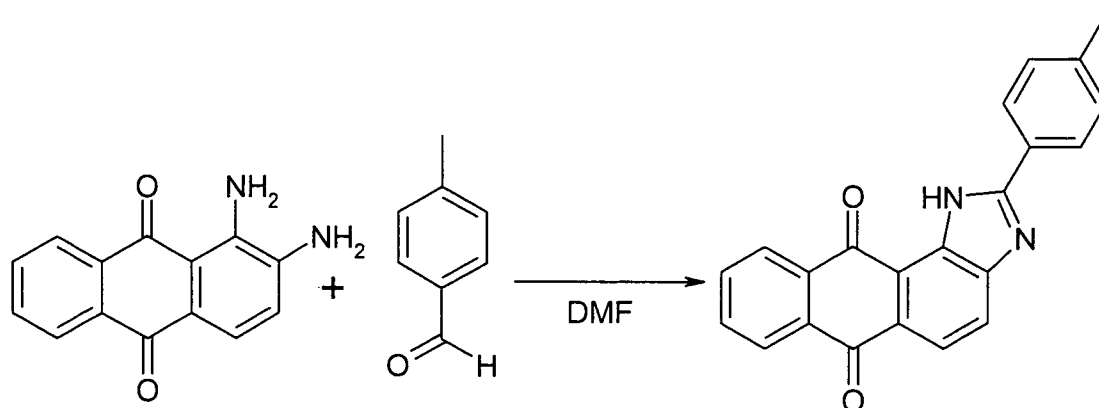


取化合物 1,2-diaminoanthraquinone (1.19 g, 5 mmol) 溶於 dimethylformamide (30 mL) 中，加入 0.77g 香草醛 (vanillin, 5 mmol)，之後再加入濃硫酸 (0.1 mL) 催化，室溫下攪拌反應 1 小時之後，將反應完的混合液倒入冰水 (200 mL) 中，過濾收集沉澱，最後將沉澱物以熱酒精再結晶，得到褐色化合物 14。

化合物 14 具有以下特性：分子量 370.0954 ($\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$)； R_f : 0.2 (ethyl acetate: dichloromethane = 1: 4)；IR (KBr) cm^{-1} :

3411(OH), 3411(NH), 1664(CO); EI-MS m/z : 369(57%), 370(M^+ , 100%) HRMS (ESI-TOF) m/z : calcd for $C_{22}H_{15}N_2O_4^+$ [$M+H$] $^+$: 370.1026, found: 370.1025; ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): δ 3.91(3H, s, $-OCH_3$), δ 6.90(1H, d, $J=8.4$ Hz, Ar'-H₅), δ 7.81-7.88(3H, m, Ar-H_{7,10}, Ar'-H₂), δ 7.92-7.96(3H, m, Ar-H_{4,5}, Ar'-H₆), δ 7.99(1H, s, $-NH$), δ 8.11(2H, td, $J=$ Hz, Ar-H_{8,9}), δ 9.78(1H, br, $-OH$); 以及 ^{13}C -NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 56.57, 112.72, 116.37, 119.21, 119.65, 122.05, 122.95, 123.88, 126.81, 127.41, 128.42, 133.50, 133.64, 134.87, 135.09, 148.48, 150.87, 158.33, 182.85(CO), 183.79(CO)。

實施例 15 2-對甲苯基-1(3)*H*-蒽醌 [1,2-*d*]咪唑-6,11-二酮 (2-*p*-Tolyl-1(3)*H*-anthra[1,2-*d*]imidazole-6,11-dione, 15)

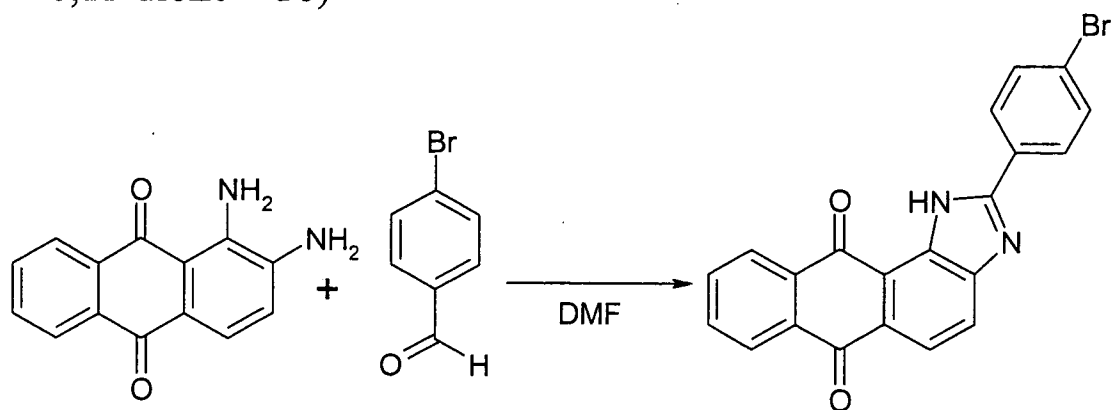


將反應物 vanillin 替換成 0.7 ml 對甲基苯甲醛 (*p*-tolualdehyde, 5 mmol)，其他步驟與實施例 14 相同，即可得到黃褐色化合物 15。

化合物 15 具有以下特性：分子量 338.1055 ($C_{22}H_{14}N_2O_4$)； R_f : 0.65 (ethyl acetate: dichloromethane = 1: 4)；IR (KBr) cm^{-1} : 3397(NH), 1659(CO)；EI-MS m/z : 338(M^+ , 100%), 339(24%)

HRMS (ESI-TOF) m/z : calcd for $C_{22}H_{15}N_2O_4^+$ $[M+H]^+$: 339.1128, found: 339.1128; ^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): δ 2.46(3H, s, $Ar'-CH_3$), δ 7.37(2H, d, $J=8.1$ Hz, $Ar'-H_{3,5}$), δ 7.79(2H, t, $J=3.6$ Hz, $Ar-H_{7,10}$), δ 8.03(2H, d, $J=7.8$ Hz, $Ar'-H_{2,6}$), δ 8.08(1H, d, $J=8.4$ Hz, $Ar-H_5$), δ 8.21(1H, d, $J=8.4$ Hz, $Ar-H_4$), δ 8.24-8.34(2H, m, $Ar-H_{8,9}$), δ 11.21(1H, s, $-NH$); 以及 ^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 21.58, 117.89, 121.96, 125.44, 125.75, 126.46, 127.00, 127.58, 128.43, 130.00, 133.20, 133.26, 133.72, 133.99, 134.38, 142.05, 149.50, 156.86, 182.60(CO), 185.16(CO)。

實施例 16. 2-(4-溴基苯基)-1(3)*H*-蒽醌 [1,2-*d*]咪唑-6,11-二酮 (2-(4-Bromophenyl)-1(3)*H*-anthra[1,2-*d*]imidazole-6,11-dione, 16)

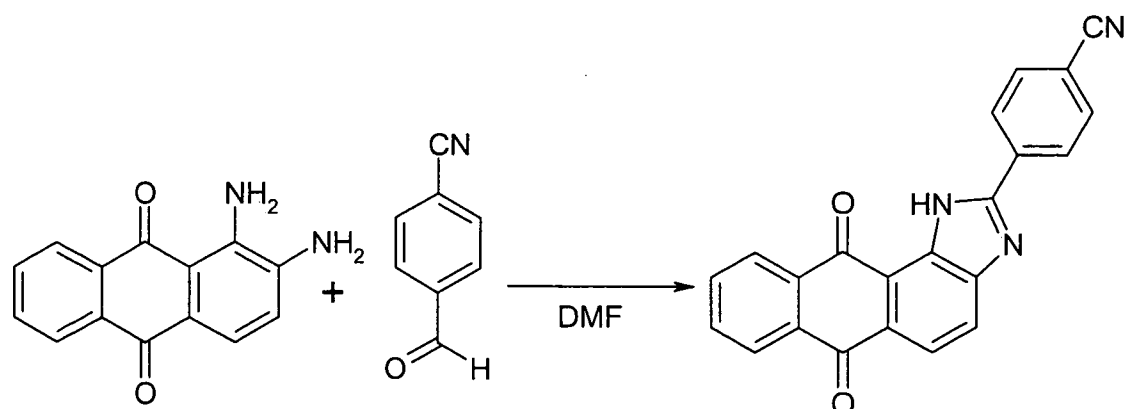


將反應物 vanillin 替換成 0.93 g 4-溴基苯甲醛 (4-bromobenzaldehyde, 5 mmol)，其他合成步驟與實施例 14 相同，即可得到紅棕色化合物 16。

化合物 16 具有以下特性：分子量 402.0004 ($C_{21}H_{11}N_2O_2Br$)； R_f : 0.4 (ethyl acetate: dichloromethane = 1: 4)；

IR (KBr) cm^{-1} : 3391(NH), 1658(CO); EI-MS m/z : 402(M^+ , 100%), 404(97%), HRMS (ESI-TOF) m/z : calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}^+$ [$M+H$] $^+$: 403.0085, found: 403.0073 calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}^-$ [$M-H$] $^-$: 400.9939, found: 400.9923; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): δ 7.72(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$, Ar'-H_{3,5}), δ 7.80-7.83(2H, m, Ar-H_{7,10}), δ 8.06(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$, Ar'-H_{2,6}), δ 8.13(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$, Ar-H₄), δ 8.25(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$, Ar-H₅), δ 8.27-8.36(2H, m, Ar-H_{8,9}), δ 11.29(1H, s, -NH); 以及 ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 122.18, 125.86, 126.11, 126.57, 127.64, 127.69, 128.50, 128.89, 132.61, 133.20, 133.35, 133.87, 134.01, 134.57, 149.40, 155.62, 182.63(CO), 185.25(CO)。

實施例 17. 2-(4-氰基苯基)-1(3)*H*-蒽醌 [1,2-*d*]咪唑-6,11-二酮 (2-(4-Cyanophenyl)-1(3)*H*-anthra[1,2-*d*]imidazole-6,11-dione, 17)

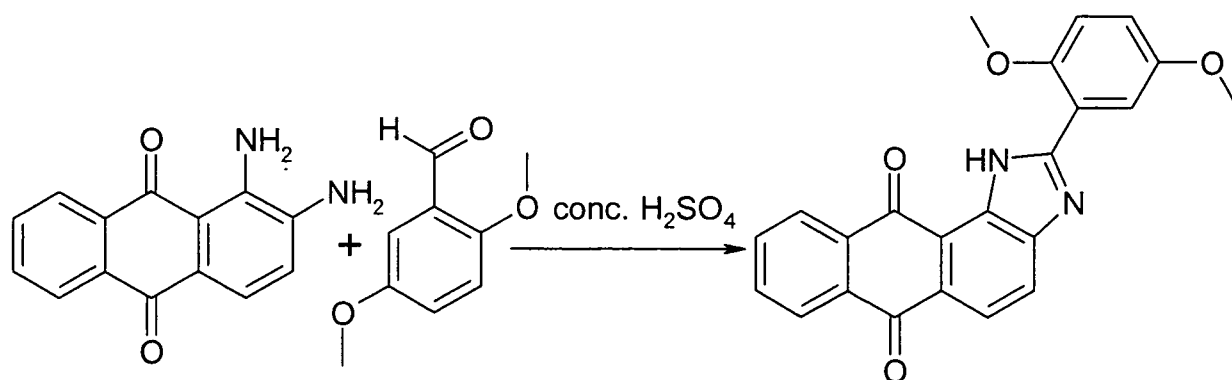


將反應物 vanillin 替換成 0.67 g 對氰基苯甲醛 (4-cyanobenzaldehyde, 5 mmol)，其他合成步驟與實施例 14 相同，即可得到土黃色化合物 17。

化合物 17 具有以下特性：分子量 349.0851 ($\text{C}_{22}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$)；

R_f : 0.65 (ethyl acetate: dichloromethane = 1: 4); IR (KBr) cm^{-1} : 3341(NH), 2229(CN), 1667(CO); HRMS (ESI-TOF) m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 350.0924, found: 350.0925; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): δ 7.80-7.85(2H, m, Ar-H_{7,10}), δ 8.06(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$, Ar-H_{3,5}), δ 8.18(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$, Ar-H₅), δ 8.27-8.32(4H, m, Ar-H_{4,8,2,6}), δ 8.35-8.38(1H, m, Ar-H₉), δ 11.46(1H, s, -NH); 以及 ^{13}C -NMR (75MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 114.71, 118.04, 118.52, 122.39, 126.39, 126.63, 127.57, 127.75, 129.45, 132.76, 133.04, 133.11, 133.34, 133.93, 133.99, 134.70, 149.17, 154.25, 182.56(CO), 185.21(CO)。

實施例 18. 2-(2,5-二甲氧基苯基)-1(3)*H*-蒽醌 [1,2-*d*]咪唑-6,11-二酮 (2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1(3)*H*-anthra[1,2-*d*]imidazole-6,11-dione, 18)

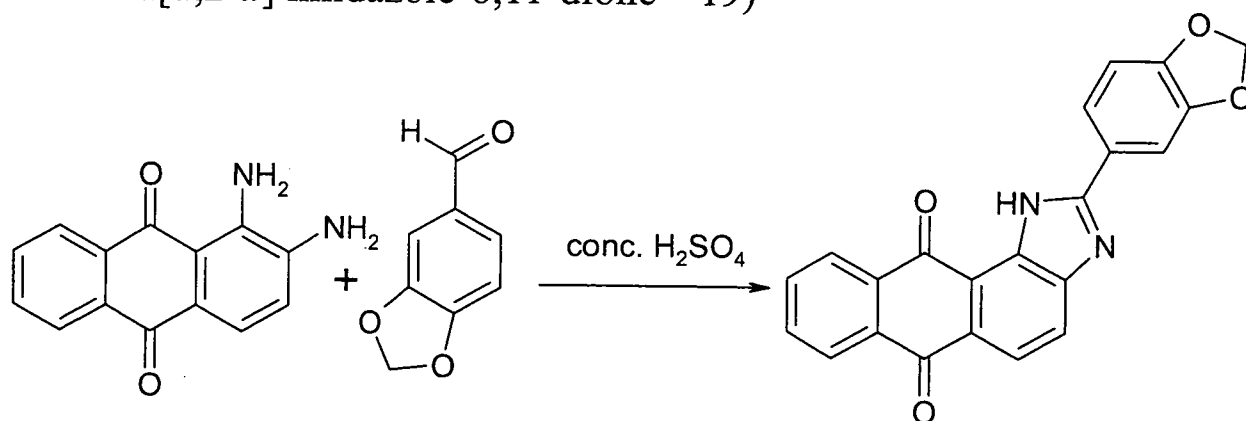


將反應物 vanillin 替換成 0.89 g 2,5-二甲氧基苯甲醛 (2,5-dimethoxybenzaldehyde, 5 mmol)，其他合成步驟與實施例 14 相同，即可得到紅棕色化合物 18。

化合物 18 具有以下特性：分子量 384.1110 ($\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$)；

R_f : 0.4 (ethyl acetate: dichloromethane = 1: 4); IR (KBr) cm^{-1} : 3417(NH), 1660(C=O), 1226(C-O); HRMS (ESI-TOF) m/z : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$ $^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 385.1183, found: 385.1181; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): δ 3.93(3H, s, $\text{Ar}5' - \text{OCH}_3$), δ 4.21(H, s, $\text{Ar}_2 - \text{OCH}_3$), δ 7.09(2H, d, $J=1.2\text{Hz}$, $\text{Ar}-\text{H}_{3,4}$), δ 7.79-7.82(2H, m, $\text{Ar}-\text{H}_{7,10}$), δ 8.13(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$, $\text{Ar}-\text{H}_5$), δ 8.13(1H, s, $\text{Ar}-\text{H}_6$), δ 8.25(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$, $\text{Ar}-\text{H}_4$), δ 8.29-8.36(2H, m, $\text{Ar}-\text{H}_{8,9}$), δ 12.37(1H, s, $-\text{NH}$); 以及 ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 56.08, 56.69, 113.13, 113.36, 116.86, 118.14, 119.98, 121.92, 124.92, 126.46, 127.54, 129.92, 132.57, 133.43, 133.70, 134.06, 134.24, 135.39, 152.20, 154.23, 155.18, 182.82(CO), 184.88(CO)。

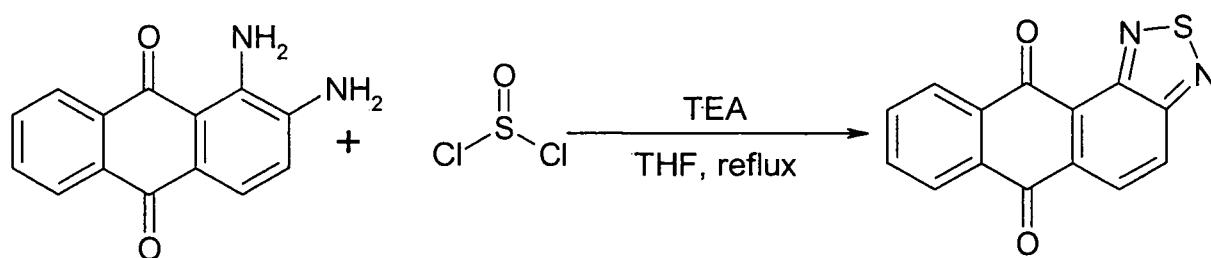
實施例 19. 2-(苯並[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-蒽醌
[1,2-*d*]咪唑-6,11-二酮 (2-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-1(3)*H*-anthra[1,2-*d*]imidazole-6,11-dione, 19)



將反應物 vanillin 替換成 0.77 g 胡椒醛 (piperonal, 5 mmol), 其他合成步驟依據本案實施例 14 的方法, 即可得到紅棕色化合物 19。

化合物 19 具有以下特性：分子量 368.0797 ($C_{22}H_{12}N_2O_4$)； R_f ：0.45 (ethyl acetate: dichloromethane = 1: 4)；IR (KBr) cm^{-1} ：3444(NH), 1670(C=O), 1257(C-O), 1210(C-O)；HRMS (ESI-TOF) m/z ：calcd for $C_{22}H_{13}N_2O_4^+$ $[M+H]^+$ ：369.0867, found: 369.0887； ^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)： δ 6.11(2H, s, $-OCH_2O-$), δ 7.00(1H, d, $J=7.8Hz$, Ar-H₅), δ 7.67(1H, s, Ar-H₂), δ 7.79-7.82(2H, m, Ar-H_{7,10}), δ 8.13(1H, d, $J=8.1Hz$, Ar-H₅), δ 8.24(1H, d, $J=7.8Hz$, Ar-H₆), δ 8.25(1H, d, $J=8.1Hz$, Ar-H₄), δ 8.29-8.36(2H, m, Ar-H_{8,9}), δ 11.18(1H, s, $-NH$)；以及 ^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)：101.93, 107.37, 108.96, 117.86, 121.83, 122.05, 122.78, 125.35, 126.52, 127.62, 128.40, 133.27, 133.43, 133.76, 134.08, 134.44, 148.71, 149.62, 150.56, 156.55, 182.66(CO), 185.27(CO)。

實施例 20. 蔥醌[2,1-*c*][1,2,5]噻二唑-6,11-二酮
(Anthra[2,1-*c*][1,2,5]thiadiazole-6,11-dione, 22)

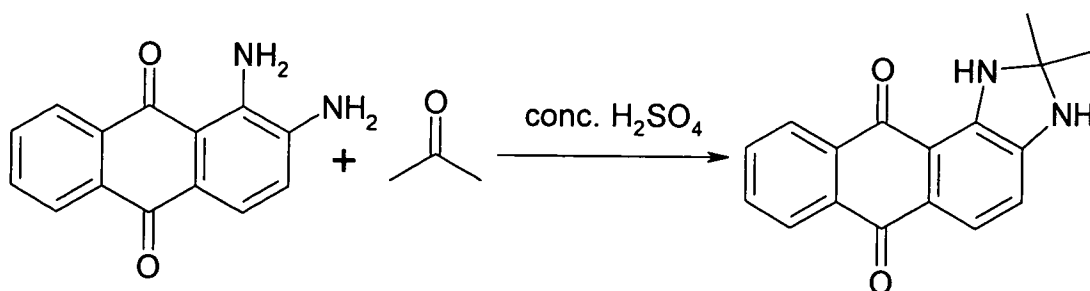


取化合物 1,2-diaminoanthraquinone (1.19 g, 5 mmol) 溶於 30 mL 四氫呋喃 (THF) 中，滴加 0.15 g 亞硫醯氯(thionyl chloride, 20 mmol)，之後再加入 3 mL 三乙基胺 (triethylamine) 催化，室溫下攪拌反應 1 小時之後，將反應完的混合液倒入冰

水 (200 mL) 中，過濾收集沉澱，最後將沉澱物以熱酒精再結晶(熔點 227-228 °C)，得到黃色化合物 22，產率 74 %。

化合物 22 具有以下特性：分子量 266.0150 (C₁₄H₆N₂O₂S)；R_f：0.8 (ethyl acetate: dichloromethane = 1: 4)；IR (KBr) cm⁻¹：1671(CO)；EI-MS m/z：210(57%), 238(64%), 266(M⁺, 100%), HRMS (ESI-TOF) m/z：calcd for C₁₄H₇N₂O₂S⁺ [M+H]⁺: 267.0223, found: 267.0226；¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)：δ7.84(1H, dd, J=12.15,6.9Hz, Ar-H₇), δ7.85(1H, dd, J=13.2,7.5Hz, Ar-H₁₀), δ8.33(1H, dd, J=22.5, 7.2Hz, Ar-H₈), δ8.33(1H, dd, J=22.5, 7.2Hz, Ar-H₉), δ8.41(1H, d, J=9.3Hz, Ar-H₅), δ8.56(1H, d, J=9.3Hz, Ar-H₄)；以及 ¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃) δ (ppm)：125.07, 126.35, 126.99, 127.34, 127.61, 132.08, 133.47, 134.15, 134.75, 135.16, 150.93, 157.99, 181.97(CO), 183.31(CO)。

實施例 21. 2,2-二甲基-2,3-二氫基蒽醌[1,2-*d*]咪唑-6,11-二酮
(2,2-Dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-anthra[1,2-*d*]imidazole-6,11-dione, 20)

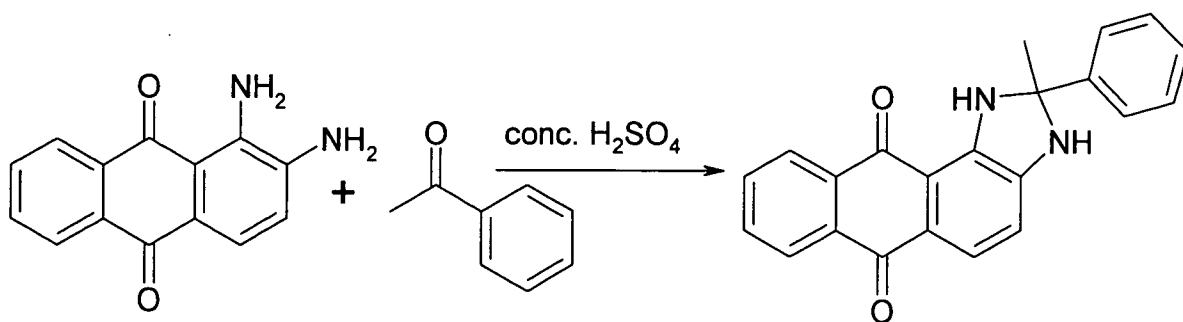


取化合物 1,2-diaminoanthraquinone (1.19 g, 5 mmol) 溶於 100 mL 脫水丙酮 (dry acetone) 中，加入濃硫酸 (0.1 mL)，在室溫下攪拌反應 48 小時之後，將反應完的混合液直接通到碳

酸鉀管柱中，收集後，用甲醇再結晶，得到紫色化合物 20，產率 31%。在本實施例的純化過程中，以一般萃取方法除去酸將會使產率大量降低，用鹼性的管柱來去除粗萃取物內的酸將使化合物的產量提高。

化合物 20 具有以下特性：熔點 235-237°C；分子量 278.1055 ($C_{17}H_{14}N_2O_2$)； R_f ：0.5 (ethyl acetate: dichloromethane = 1: 4)；IR (KBr) cm^{-1} ：3419(NH), 3239(NH), 1639 (CO)；EI-MS m/z ：263(100%), 278(M^+ , 8.6%), HRMS (ESI-TOF) m/z ：calcd for $C_{17}H_{15}N_2O_2^+$ $[M+H]^+$: 279.1128, found: 279.1133； ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm)： δ 1.48(6H, s, $-CH_3$), δ 6.26(1H, d, $J=7.8Hz$, Ar- H_4), δ 7.37(1H, d, $J=7.8Hz$, Ar- H_5), δ 7.73-7.76(m, 2H, Ar- $H_{7,10}$), δ 8.05(s, 1H, $-NHC-$), δ 8.08-8.12(m, 2H, Ar- $H_{8,9}$), δ 8.79(s, 1H, $-CNH-$)；以及 ^{13}C -NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ (ppm)：30.18, 81.70, 104.02, 108.04, 120.99, 123.54, 126.32, 127.07, 133.41, 133.54, 134.79, 135.46, 143.05, 148.12, 179.89(CO), 182.47(CO)。

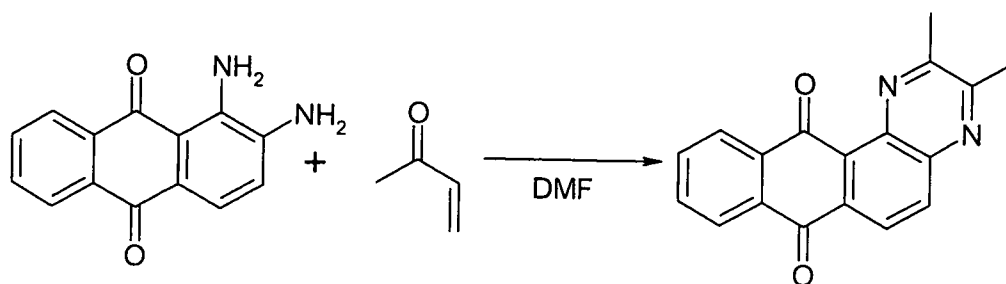
實施例 22. 2-甲基-2-苯基-2,3-二氫基)-蒽醌[1,2- d]咪唑-6,11-二酮 (2-Methyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-anthra[1,2- d]imidazole-6,11-dione, 21)



取化合物 1,2-diaminoanthraquinone (1.19 g, 5 mmol) 溶於 N,N-dimethylformamide (30 mL) 中，加入 0.5 ml 苯乙酮 (acetophenone, 6 mmol)，再加入濃硫酸 (0.1 mL) 室溫攪拌反應 72 小時之後，將反應完的混合液倒入冰水 (200 mL) 中，過濾收集沉澱，最後將沉澱物以熱酒精再結晶，得到黑色化合物 21，產率 28%。

化合物 21 具有以下特性：熔點 368-371°C；分子量 340.1212 ($C_{22}H_{16}N_2O_2$)； R_f ：0.8 (ethyl acetate: dichloromethane = 1: 4)；IR (KBr) cm^{-1} ：3348(NH), 1671 (CO)；HRMS (ESI-TOF) m/z ：calcd for $C_{22}H_{17}N_2O_2^+ [M+H]^+$: 341.1284, found: 341.1033； ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm)： δ 1.22(3H, s, $-CH_3$), δ 7.56-7.62(3H, m, Ar' - $H_{2,4,6}$), δ 7.90-7.94(2H, m, Ar- $H_{7,10}$), δ 8.08(1H, d, $J=8.1Hz$, Ar- H_5), δ 8.22(1H, d, $J=8.1Hz$, Ar- H_4), δ 8.18-8.22(2H, m, Ar' - $H_{3,5}$), δ 8.40-8.42(2H, m, Ar- $H_{8,9}$)；以及 ^{13}C -NMR (75MHz, DMSO) δ (ppm)：28.79, 83.56, 103.62, 109.74, 119.13, 121.35, 124.03, 126.20, 1267.76, 128.32, 128.77, 131.31, 132.99, 134.30, 134.45, 143.05, 157.25, 182.60(CO), 182.89(CO)。

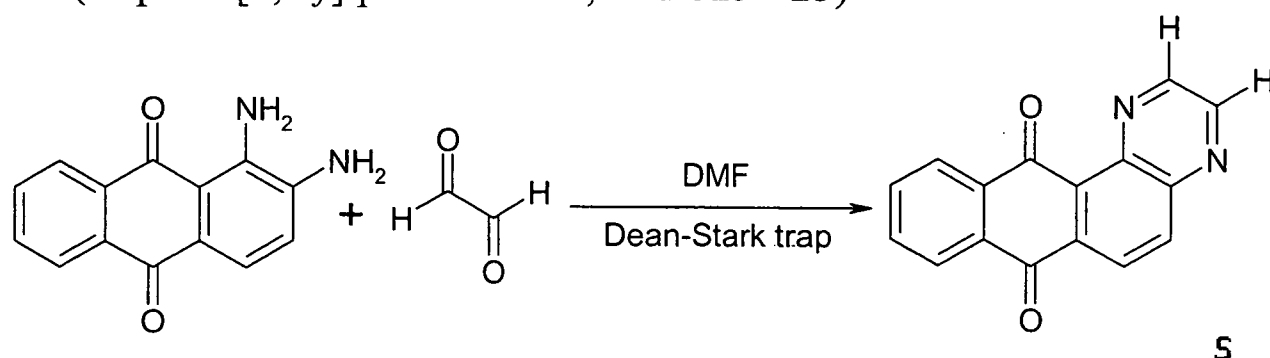
實施例 23. 2,3-二甲基-萘并[2,3-*f*]喹啉-7,11-二酮
(2,3-dimethylnaphtho[2,3-*f*]quinoxaline-7,12-dione, 24)



取化合物 1,2-diaminoanthraquinone (1.19 g, 5 mmol) 溶於 N,N-dimethylformamide (30 mL) 中，加入 0.36 g 甲基乙烯基酮 (methyl vinyl ketone, 5 mmol) 以及濃硫酸 (0.1 mL)，室溫攪拌反應 72 小時之後，將反應完的混合液倒入冰水 (200 mL) 中，過濾收集沉澱，最後將沉澱物以熱酒精再結晶，得到黑色化合物 24，產率 25%。

化合物 24 具有以下特性：熔點 $>400^{\circ}\text{C}$ ；分子量 288.0899 ($\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$)； R_f : 0.6 (ethyl acetate: dichloromethane = 1: 4)；IR (KBr) cm^{-1} : 1671 (CO)；HRMS (ESI-TOF) m/z : calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 289.0988, found: 289.0970； ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): δ 2.72(3H, s, $-\text{CH}_3$), δ 2.88(3H, s, $-\text{CH}_3$), δ 7.91-7.94(2H, m, Ar-H_{8,11}), δ 8.07(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$, Ar-H₅), δ 8.16(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$, Ar-H₄), δ 8.19-8.21(2H, m, Ar-H_{9,10})；以及 ^{13}C -NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 14.91, 30.74, 120.19, 125.46, 126.21, 126.26, 127.16, 128.18, 128.87, 133.01, 133.10, 134.19, 134.27, 134.42, 158.87, 162.28, 182.49(CO), 183.37(CO)。

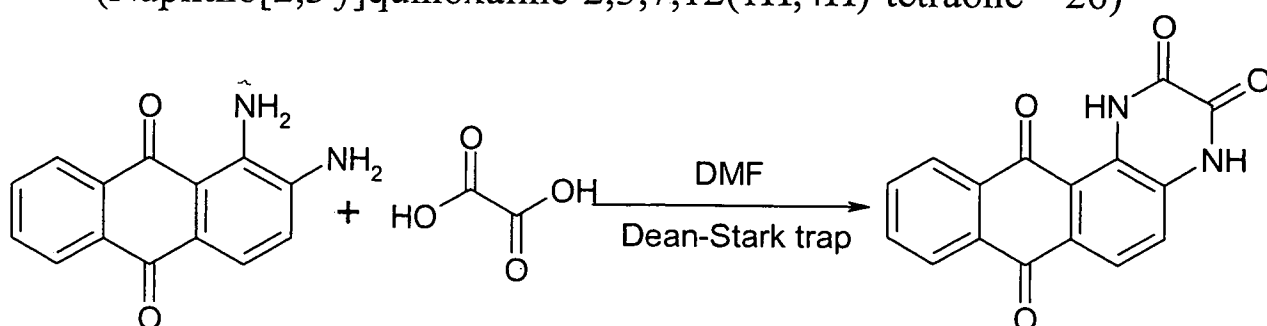
實施例 24. 萘并 [2,3-*f*] 喹喔啉 -7,11- 二酮 (Naphtho[2,3-*f*]quinoxaline-7,12-dione, 25)



取化合物 1,2-diaminoanthraquinone (1.19 g, 5 mmol) 溶於 N,N-dimethylformamide (30 mL) 中，加入溶於 50 mL 乙醇 (EtOH) 之 0.8g 40% 乙二醛 (glyoxal, 5 mmol)，迴流反應 16 小時並將水蒸出。將反應完的混合液倒入冰水 (200 mL) 中，過濾收集沉澱，最後將沉澱物以熱酒精與 dichloromethane 反覆沖洗，得到黑色化合物 25，產率 23%。

化合物 25 具有以下特性：熔點 270-272°C；分子量 260.0586 ($C_{16}H_8N_2O_2$)； R_f : 0.45 (ethyl acetate: dichloromethane = 1: 4)；IR (KBr) cm^{-1} : 3413(NH), 3365(NH), 1626 (CO)；EI-MS m/z : 150(54%), 238(73%), 260(M^+ , 100%)；HRMS (ESI-TOF) m/z : calcd for $C_{16}H_9N_2O_2^+ [M+H]^+$: 261.0659, found: 261.0663； ^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): δ 7.82-7.87 (2H, m, Ar-H_{8,11}), δ 8.29-8.36 (2H, m, Ar-H_{9,10}), δ 8.48 (1H, d, $J=8.7Hz$, Ar-H₅), δ 8.72 (1H, d, $J=8.7Hz$, Ar-H₆), δ 8.99 (1H, d, $J=1.5Hz$, -N=CH-), δ 9.25 (1H, d, $J=1.5Hz$, -CH=N-)；以及 ^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 126.72, 127.05, 127.46, 130.05, 131.98, 133.77, 134.76, 135.18, 135.88, 135.93, 136.03, 145.42, 146.40, 147.77, 183.21(CO), 183.61(CO)。

實施例 25. 萘并[2,3-*f*]喹喔啉-2,3,7,12(1H,4H)-四酮 (Naphtho[2,3-*f*]quinoxaline-2,3,7,12(1H,4H)-tetraone, 26)



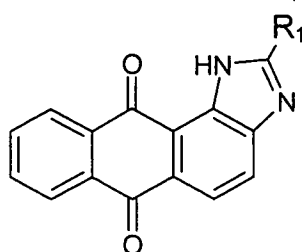
取化合物 1,2-diaminoanthraquinone (1.19 g, 5 mmol) 溶於 N,N-dimethylformamide (30 mL) 中，加入 0.46 g 乙二酸 (oxalic acid, 5 mmol) 及濃硫酸 (0.1 mL)，迴流攪拌反應 16 小時之後，將反應完的混合液倒入冰水 (200 mL) 中，過濾收集沉澱，最後將沉澱物以熱酒精沖洗，得到黑色化合物 26，產率 30%。

化合物 26 具有以下特性：熔點 245-246°C；分子量 292.0484 ($C_{16}H_8N_2O_4$)； R_f ：0.25 (ethyl acetate: dichloromethane = 1: 4)；IR (KBr) cm^{-1} ：1710 (CO), 1671 (CONH)；EI-MS m/z ：248(100%), 292(M^+)；HRMS (ESI-TOF) m/z ：calcd for $C_{16}H_9N_2O_4^+ [M+H]^+$: 293.0557, found: 293.0568； ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm)： δ 7.71 (1H, d, $J=8.0Hz$, Ar-H₅), δ 7.93-7.98 (2H, m, Ar-H_{8,11}), δ 8.04 (1H, d, $J=8.0Hz$, Ar-H₆), δ 8.17-8.24 (2H, m, Ar-H_{9,10}), δ 8.99 (1H, d, $J=1.5Hz$, -NH-), δ 9.25 (1H, d, $J=1.5Hz$, -NH-)；以及 ^{13}C -NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ (ppm)：118.08, 120.52, 122.87, 126.26, 126.34, 126.78, 127.71, 128.17, 129.58, 134.48, 134.55, 135.07, 154.64(NHCO), 154.73(NHCO), 180.08(CO), 181.07(CO)。

以上式(I)系列之雜環基蒽醌衍生物之結構式、產率及熔點如表一所示，而式(II)、式(III)及式(IV)系列之雜環基蒽醌衍生物之結構式、產率及熔點，分別於標註於各實施例。

表一為本發明式(I)系列之化合物之結構式、產率及熔點。

表一



表一

化合物 No.	R1	熔點(°C)	產率(%)
2	—CH ₃	>400	67
3	—CH ₂ Cl	272-273	86
4	—CH ₂ CH ₃	193-194	39
5	—CH (CH ₃) ₂	199-200	41
6	—(CH ₂) ₃ CH ₃	192-193	36
7	—CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	118-119	40
8	—CH(CH ₃) ₃	209-210	37
9	—(CH ₂) ₆ CH ₃	85-87	38
10	—CH=CHCH ₂ CH ₃	117-119	33
11	—C ₆ H ₅	232-233	74
12	— C ₆ H ₄ - <i>p</i> -N (CH ₃) ₂	239-241	79
13	— C ₆ H ₄ - <i>p</i> -NO ₂	342-343	89
14	— C ₆ H ₃ - <i>p</i> -OH- <i>m</i> -OCH ₃	230-231	47
15	— C ₆ H ₄ - <i>p</i> -CH ₃	256-257	76
16	— C ₆ H ₄ - <i>p</i> -Br	302-303	75
17	— C ₆ H ₄ - <i>p</i> -CN	353-354	77
18	— C ₆ H ₃ - <i>o,m</i> -(OCH ₃) ₂	251-252	74
19	3,4-benzdioxole	300-301	81

本發明利用端粒序列複製法(Telomeric repeat amplification protocol, TRAP)來偵測本發明合成的雜環基蒽醌衍生物對端粒酶活性的抑制效果。該方法的第一階段是利用端粒酶在 90 °C 10 分鐘，72°C 3 分鐘，50°C 60 秒，94°C 30 秒的反應條件下

延長帶有端粒序列的寡核酸(TSG4 primer：序列 2)；第二階段則在端粒酶產物中加入不同化合物，利用聚合酶連鎖反應(PCR)大量複製端粒酶產物(CX primer: 序列 3)，當化合物有抑制端粒酶活性時，將無法再做端粒序列的複製。PCR 的反應條件為 50°C 30 秒、72°C 60 秒進行 39 次 PCR 循環反應，緊隨著以 94°C 30 秒、50°C 30 秒、72°C 30 秒、72°C 1 分鐘的條件進行 1 個循環反應，最後在 4°C 終止整個反應。PCR 的反應產物以 10% 的 acrylamide 膠體電泳做分析，在本發明的膠體電泳結果中，陽性對照組(P)是以滅菌三次水來代替化合物進行分析，陰性對照組(N)是以 5 μ l 0.1 mg/ mL RNase A (CLONTECH) 來代替化合物進行分析。陽性對照組(P)會製造出許多的端粒片段，陰性對照組(N)則無。本發明之化合物可經由穩定 G-quadruplex 結構，使端粒酶無法與端粒作用，進而達到抑制端粒酶的作用，或是直接抑制端粒酶來達到抑制端粒增長的效果。由本實驗可以發現，本發明中實施例 5 及 6 的端粒酶抑制效果較佳。

另外，經由美國癌症研究中心之藥物研發計畫(development therapeutics program)活體外試驗可知，本發明合成的雜環基蔥醌衍生物在 1.0×10^{-5} 莫爾濃度下對不同種類的癌細胞株的生長有不同程度的抑制作用(請參閱表二)，例如本發明的實施例 3 對於乳癌細胞 HS 578T 的生長有抑制的影響等。其中，又以實施例 22 對於不同癌細胞的抑制效果最為全面性及顯著。因此，本發明合成的雜環基蔥醌衍生物日後十分有潛力作為癌細胞的抑制藥物。

表二為本發明之化合物對不同種類之癌細胞株生長的影

S

表二為本發明之化合物對不同種類之癌細胞株生長的影響。

表二

	22	4	20	25	26
非小細胞肺癌細胞					
HOP-62	-100.00	97.73	XXX	XXX	XXX
HOP-92	XXX	41.43	5.10	XXX	-15.08
大腸癌細胞					
HCC-2998	-50.00	67.67	136.96	-7.15	77.59
乳癌細胞					
HS 578T	-7.40	-18.58	XXX	XXX	XXX
MCF7	-50.74	69.82	83.58	39.68	85.17
MDA-MB-435	-87.88	84.39	124.56	102.03	144.42
MDA-MB-468	-73.17	XXX	77.25	75.28	38.35
T-47D	-45.52	63.05	82.96	85.19	87.10
卵巢癌細胞					
IGROV1	-88.34	XXX	-2.80	3.44	13.36
OVCAR-4	-94.43	48.81	80.14	94.22	103.31
血癌細胞					
MOLT-4	-40.09	64.17	116.41	22.91	121.52
腎癌細胞					
ACHN	-94.31	24.97	50.17	46.52	81.33
SN12C	-73.27	68.53	91.98	64.65	94.07
UO-31	-79.30	23.94	30.65	51.45	61.43
皮膚癌細胞					
LOX IMV1	-50.6	39.98	61.88	44.18	96.94
MALME-3M	-71.54	56.94	155.47	180.88	149.83
SK-MEL-2	-73.16	40.07	8.04	6.66	21.96
UACC-257	-83.07	39.69	118.22	91.06	118.21
UACC-62	-82.32	51.35	67.58	90.47	95.25
CNS 癌細胞					
SF-539	-47.11	83.16	93.56	40.72	101.16
U251	-89.26	60.13	87.84	63.47	95.92

Mean	2.68	58.42	80.41	69.36	100.83
Delta	102.68	77.00	83.21	76.51	115.91
Range	230.09	120.88	158.27	188.03	289.23

xxx 未測定

綜上所述，藉由該等實施例當可說明具有上述雜環基蔥醌衍生物之細胞增長抑制劑確有抑制端粒增長之功效，進而可以作為抗癌藥物之應用。然而，必須說明的是，上述實施例僅用以說明本發明之較佳實施方式，然而本發明之範圍當不受限於該上述之各項具體實施方式；且本發明得由熟悉技藝之人任施匠思而為諸般修飾，然不脫如附申請範圍所欲保護者。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

引用文獻

Bestilny, L. J.; Brown, C. B.; Miura, Y.; Robertson, L. D.; Riabowol, K. T. Selective inhibition of telomerase activity during terminal differentiation of immortal cell lines. *Cancer Res.* 1996, 56, 3796-802.

Bodnar, A. G.; Ouellette, M.; Frolkis, M.; Holt, S. E.; Chiu, C. P.; Morin, G. B.; Harley, C. B.; Shay, J. W.; Lichtsteiner, S.; Wright, W. E. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science.* 1998, 279, 349-52.

Urquidi, V.; Tarin, D.; Goodison, S. Role of telomerase in cell

senescence and oncogenesis. *Annu. Rev. Med.* 2000, 51, 65-79.

Smogorzewska, A.; de Lange, T. Regulation of telomerase by telomeric proteins. *Annu. Rev. Biochem.* 2004, 73, 177-208.

Peng, X.; Wu, Y.; Fan, J.; Tian, M.; Han, K. Colorimetric and ratiometric fluorescence sensing of fluoride: tuning selectivity in proton transfer. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 10524-31.

序列表

<110> 國防醫學院
<120> 雜環基蒽醌衍生物及其合成方法
<140> 97112087
<141> 97.4.2
<160> 3

<210> 1
<211> 6
<212> RNA
<213>人類

<220>
<223> Human telomerase RNA component

<400> 1
aauc6

<210> 2
<211> 23
<212> DNA
<213>人類

<220>
<223> TSG4 primer 序列

<400> 2
gggattggga ttgggattgg gtt23

<210> 3
<211> 24
<212> DNA
<213>人類

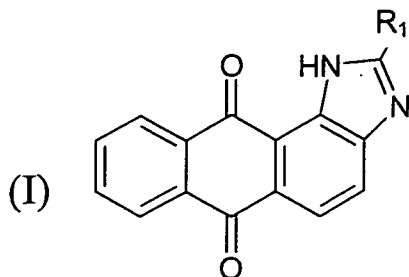
<220>
<223> CX primer 序列

<400> 3

ccctaccct taccctacc ctaa

十、申請專利範圍：

1. 一種化合物，其係由一般式(I)所示：



其中， R_1 係選自下列取代基所組成的群組：

- i) 氫基、胺基、硝基、羥基及氰基；
- ii) $C_1 \sim C_{12}$ 之直鏈或支鏈烷基、 $C_1 \sim C_{12}$ 之烷氧基、 $C_3 \sim C_{12}$ 環烷基、 $C_3 \sim C_{12}$ 環烷氧基，或 $(CH_2)_nX$ 其中 $1 \leq n \leq 12$ 且該 X 係選自氟、溴、碘之鹵族元素其中之一；
- iii) $C_2 \sim C_8$ 含單一雙鍵之直鏈烯基；
- iv) 苯環或含有 O、S、N 雜原子之 $C_9 \sim C_{12}$ 雙環基團，其中之一為苯環；及

其中在上述環烷基或苯基更可選自下列取代基所組成的群組所單一或多取代：帶有 $C_1 \sim C_{12}$ 之烷基、胺基、硝基、羥基、氰基、未取代或經鹵素取代之 $C_1 \sim C_5$ 烷基、未取代或經鹵素取代之 $C_1 \sim C_5$ 烷氧基及未取代或經鹵素取代之 $C_3 \sim C_5$ 環烷氧基。

- 2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R_1 係選自下列取代基所組成的群組 ii)，該群組可選自包含：乙烷基、丙烷基、丁烷基、異丁烷基、戊烷基、異戊烷基、環戊烷基、庚烷基、異庚烷基、環庚烷基、辛烷基、異辛烷基、環辛烷基。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R_1 係選自下列取代基所組成的群組 iii)，該群組可選自包含：乙烯基、丙烯基、丁烯基、異丁烯基、戊烯、異戊烯基、環戊烯、己烯、環己烯、庚烯基、環庚烯。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R_1 係選自下列取代基所組成的群組 iv)，該苯環之鄰位、間位或對位更可選自下列取代基所組成的群組所單一或多取代：帶有 $C_1 \sim C_{12}$ 直鏈或支鏈取代之烷基、胺基、硝基、羥基、氟基。
5. 一種用於抑制細胞端粒增長之醫藥組合物，其係以申請專利範圍第 1~4 項中任一項之化合物為有效成分搭配賦型劑。
6. 如申請專利範圍第 5 項所述之醫藥組合物，其係以申請專利範圍第 1~4 項中任一項之化合物為有效成分搭配賦型劑，製備成用於抑制癌細胞之組合物。
7. 一種製備如申請專利範圍第 1 項所示式(I)化合物之方法，其步驟包含：
 - a) 將一雙胺基蒽醌溶於一二甲基甲醯胺溶液中，形成一溶液 A；
 - b) 將一苯甲醛加入該溶液 A 中並使其溶解，形成一溶液 B；
 - c) 以一濃硫酸溶液催化反應，之後將該溶液 B 倒入冰水中，形成一溶液 C；
 - d) 過濾該溶液 C 得一沉澱；以及
 - e) 以一乙醇沖洗該沉澱以得到該式 I 化合物。