

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97121744

A61K 31/4745 (2006.01)

※申請日期：97年06月11日

※IPC分類：A61P 25/00 (2006.01)

一、發明名稱：

A61P 7/00 (2006.01)

(中) 用於治療神經變性疾病或血液學疾病之〔1，10〕-菲繞啉衍生物

(英) [1,10]-phenanthroline derivatives for the treatment of neurodegenerative or haematological diseases

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 諾西亞股份有限公司

(英) NOSCIRA, S.A.

代表人：(中) 1. 維拉孟迪 貝倫

(英) 1. VERAMENDI, BELEN SOPESEN

地 址：(中) 西班牙馬德里翠絲康特工業大道52號

(英) Avenida de la Industria 52, 28760 Tres Cantos (Madrid), Spain

國籍：(中英) 西班牙 SPAIN

三、發明人：(共 8 人)

1. 姓 名：(中) 亞那 馬汀尼斯吉爾

(英) MARTINEZ GIL, ANA

國 籍：(中) 西班牙

(英) SPAIN

2. 姓 名：(中) 亞那 凱斯特摩拉

(英) CASTRO MORERA, ANA

國 籍：(中) 西班牙

(英) SPAIN

3. 姓 名：(中) 米戈 梅第那帕迪拉

(英) MEDINA PADILLA, MIGUEL

國 籍：(中) 西班牙

(英) SPAIN

4.姓 名：(中) 喬治 聖奇奎沙達
(英) SANCHEZ-QUESADA, JORGE
國 籍：(中) 西班牙
(英) SPAIN

5.姓 名：(中) 馬西達 艾隆索卡斯康
(英) ALONSO CASCON, MERCEDES
國 籍：(中) 西班牙
(英) SPAIN

6.姓 名：(中) 羅拉 盧比艾瑞特
(英) RUBIO ARRIETA, LAURA
國 籍：(中) 西班牙
(英) SPAIN

7.姓 名：(中) 伊瑟 加西帕諾米羅
(英) GARCIA PALOMERO, ESTHER
國 籍：(中) 西班牙
(英) SPAIN

8.姓 名：(中) 派拉 優森吉
(英) USAN EGEA, PAOLA
國 籍：(中) 西班牙
(英) SPAIN

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲 ; 2007/06/11 ; 07380167.2 ☒ 有主張優先權

4.姓 名：(中) 喬治 聖奇奎沙達
(英) SANCHEZ-QUESADA, JORGE
國 籍：(中) 西班牙
(英) SPAIN

5.姓 名：(中) 馬西達 艾隆索卡斯康
(英) ALONSO CASCON, MERCEDES
國 籍：(中) 西班牙
(英) SPAIN

6.姓 名：(中) 羅拉 盧比艾瑞特
(英) RUBIO ARRIETA, LAURA
國 籍：(中) 西班牙
(英) SPAIN

7.姓 名：(中) 伊瑟 加西帕諾米羅
(英) GARCIA PALOMERO, ESTHER
國 籍：(中) 西班牙
(英) SPAIN

8.姓 名：(中) 派拉 優森吉
(英) USAN EGEA, PAOLA
國 籍：(中) 西班牙
(英) SPAIN

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲 ; 2007/06/11 ; 07380167.2 ☒ 有主張優先權

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關一些[1,10]-菲繞啉衍生物之用於治療和/或預防神經變性或血液學疾病或病況，特別是阿滋海默症(AD)，的用途。此外，本發明亦提供新穎的[1,10]-菲繞啉衍生物、此化合物之製法、及含彼之藥學組成物。

【先前技術】

AD 和巴金森氏症(PD)是最常見的進行性神經變性疾病，影響世界上數百萬人類。由於二種疾病中有相當比率的患者有共同臨床和病理的徵狀，似乎顯示存在有共同的病理機制。

氧化壓力(oxidative stress)已知涉及多種疾病，包含動脈硬化、巴金森氏症和 AD，且可能對老化也很重要。

活性氧物質(ROS)，例如氧自由基超氧化物($O_2^{\cdot-}$)或過氧化氫(H_2O_2)，係在一般代謝過程中產生，且執行數種有用的功能(*Reactive oxygen species and the central nervous system*, Halliwell B., *J. Neurochem.*; 1992, 59 859: 1609-1623)。細胞提供數種機制以控制這些氧化性試劑的濃度，例如過氧化物歧化酶(SOD)、穀胱甘肽或維生素 E。在一般生理狀況，ROS 和這些抗氧化機制間存在著平衡。ROS 的過量生成和抗氧化防禦效率的損失可能導致細胞的氧化壓力，及因而導致細胞的病理症狀和激起組織受損。此事件似乎更引人注意地發生在神經元，因為其代謝活性

速率高，因此似乎涉及一系列的退化過程、疾病和徵狀，
 例如 AD、PD、肌萎縮性側索硬化症(ALS)和精神分裂症
 (*Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration*,
 Schulz et al., *Eur. J. Biochem.*; 2000, 267, 4904-4911)。
 此外其他疾病或病理病況亦與氧化壓力有關聯，例如
 Huntington 氏舞蹈病(*Oxidative damage in Huntington's
 disease*, Segovia J. and Pérez-Severiano F, *Methods Mol.
 Biol.*; 2004; 207: 321-334)、腦部損傷，例如中風和局部
 缺血(*Oxidative Stress in the Context of Acute
 Cerebrovascular Stroke*, El Kossi et al., *Stroke*; 2000; 31:
 1889-1892)、糖尿病(*Oxidative stress as a therapeutic
 target in diabetes: revisiting the controversy*,
 Wiernsperger NF, *Diabetes Metab.*; 2003; 29, 579-85)、多
 發性硬化(*The role of oxidative stress in the pathogenesis
 of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant
 therapy*, Gilgun-Sherki Y. et al., *J. Neurol.*; 2004; 251
 (3): 261-8)、癲癇(*Oxidative injury in epilepsy: potential
 for antioxidant therapy?*, Costello D.J. and Delanty N.,
Expert. Rev. Neurother.; 2004; 4(3): 541-553)、動脈硬化
 (*The oxidative stress hypothesis of atherogenesis*, Iuliano
 L., *Lipids*; 2001; 36 suppl: S41-44)、Friedreich 氏運動失
 調症(*Oxidative stress mitochondrial dysfunction and
 cellular stress response in Friedreich's ataxia*, Calabrese
 et al., *J. Neurol. Sci.*; 2005)和心臟衰竭(*Oxygen*,

oxidative stress, hypoxia and heart failure, Giordano F.J., *J. Clin. Invest.*; 2005; 115 (3): 500-508)。增進抗氧化機制的治療可能減緩一些上述的疾病的發展。

另一種類型的細胞壓力是內質網(ER)壓力。ER 是一種以囊泡和微管所形成之廣大網絡表示之細胞內細胞器，且於所有真核細胞中由核被膜延伸至細胞表面。ER 扮演數種生命功能：粗面 ER 是蛋白質合成以及為使蛋白質摺疊正確之轉譯後修飾的位置，ER 是將蛋白質輸送至細胞內適當的位置之常見的運輸途徑，且其亦是 Ca^{2+} 儲藏所。ER 功能被干擾會導致未摺疊的蛋白質累積在 ER 中，引發通稱為 ER 壓力的病況。這些干擾不僅可為生化的失衡所造成，亦可為 ER Ca^{2+} 體內平衡被干擾所造成。一些研究 (*Glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β) mediates 6-hydroxydopamine-induced neuronal death*, Chen et al., *FASEB J.* 2004; 18(10): 1162-4)證實了 ER 壓力活化酵素糖原合成酶激酶 3 β (為一種涉及 AD 患者之神經變性過程之酵素)。

兒茶酚胺能神經毒素 6-羥基多巴胺 (6-OHDA) 是內源性生成於巴金森氏症患者體內。6-OHDA 有二種作用方式：其輕易地形成自由基，及其是粒線體呼吸鏈複合體 I 和 IV 之有效的抑制劑。6-羥基多巴胺 (6-OHDA) 模式係用於在產生一廣泛系列的神經化學和行為不足 (為人體內 DA 退化 (特別是 PD) 的特徵) (例如 Glinka Y et al, "Mechanism of 6-hydroxydopamine neurotoxicity", J

Neural Transm Suppl. 1997; 50: 55-66; Willis GL et al, "The implementation of acute versus chronic animal models for treatment discovery in Parkinson's disease" Rev Neurosci. 2004; 15(1): 75-87)。

神經變性疾病的一常見的徵兆是錯誤摺疊的蛋白質之累積和沉積，其影響數個訊息傳導途徑，最後導致神經元死亡。一些作者 (*ER stress and neurodegenerative diseases*, Lindholm et al., *Cell Death and Differentiation*; 2006; 13: 385-392)認為 ER 壓力涉及數種神經變性疾病，例如 PD、AD、ALS、和傳染性海綿狀腦病(TSE)。

基於上述，發展治療神經變性疾病用之新穎藥學化合物的一有趣的方法可為設計可抑制細胞氧化壓力之化合物。

β -澱粉樣蛋白($A\beta$)是一種多肽，為 AD 患者大腦中的澱粉樣蛋白斑之主要成份。類似的斑塊出現於 Lewy 體癡呆的一些變體及於包涵體肌炎(一種肌肉疾病)。 $A\beta$ 亦於腦澱粉樣血管病變中形成凝集體，包圍大腦血管。

$A\beta$ 係在 β -和 γ -分泌酶使澱粉樣蛋白前驅蛋白(APP)連續斷裂後形成。由斷裂發生的位置而決定產生 $A\beta_{42}$ 或 $A\beta_{40}$ 。APP 是一種穿膜醣蛋白。APP 中之常染色體顯性突變造成遺傳性早發的 AD，可能是由於經改變的蛋白質水解作用所導致。 $A\beta$ 總量的增加被認為與遺傳性和偶發性 AD 二者的發病均有關聯 [The American Journal of Pathology; Lue, L; 155(3):853-662 (1999)]。

根據大多數的研究者所接受的“澱粉樣蛋白假說”，斑塊是 AD 病變的原因。此疾病亦會發生 τ 蛋白質的細胞內沉積，可能彼此間有關聯性。澱粉樣蛋白途徑中所產生的寡聚物，不是成熟的纖維，可能是細胞毒性物質。

因此，發展 β -澱粉樣蛋白分泌的抑制劑是目前尋求治療涉及澱粉樣變性的疾病(例如 AD、PD、Huntington 氏舞蹈病、TSE、Prion 氏病、Creutzfeldt-Jakob 氏病和牛海綿狀腦病)之策略。

另一方面，鐵螯合劑用於治療一些血液學疾病，例如地中海貧血、貧血、再生障礙性貧血、骨髓發育不良症候群、糖尿病、Diamond-Blackfan 貧血、鎌狀細胞貧血症、需要定期紅血球輸血的血液學疾病、鐵引發的心臟功能障礙、和鐵引發的心臟衰竭。

例如鐵之金屬可進行氧化還原循環反應，其中金屬接受或供給單一個電子。此作用催化生成反應性自由基及可形成反應性氧物質之反應。最重要的反應可能是 Fenton 反應和 Haber-Weiss 反應，其中由還原的鐵與過氧化氫產生羥基自由基。接著羥基自由基可導致修飾胺基酸(例如由苯丙胺酸產生間酪胺酸和鄰酪胺酸)、碳水化合物、引發脂質的過氧化反應、和氧化核鹼基。大多數產生反應性氧物質的酵素含有一種此類金屬。此類金屬以未錯合的形態(不是於蛋白質或其他保護性的金屬錯合物的形態)存在於生物系統中，可顯著地增加氧化壓力的程度。因此，期盼根據本發明之治療用的螯合配位基展現對 Fe(II)優先於

Fe(III)之螯合作用。

鐵螯合劑 deferoxamine 和 deferiprone，分別自 1970 年代和 1980 晚期已應用於人類，且最近一種新藥 deferasirox 亦已應用於人類。Deferoxamine 已經證明有效於重度地中海型貧血、鐮狀細胞貧血症、和僅可以經皮下治療血液學疾病之其他血液學疾病 [Blood; Neufeld, E.L., 107(9): 3436-3441 (2006)]。於美國之由於輸血而造成的慢性鐵過度負荷試驗中，Deferasirox 已顯示有中等至良好的成功 [Hematology; Cohen, A.R., 42-47 (2006)]。deferiprone 和 deferoxamine 的組合治療亦已被應用。

然而，這些藥物的使用已產生副作用：deferiprone 經常造成胃腸道症狀、侵蝕性關節炎、嗜中性白血球減少和在某些情況產生粒性白血球缺乏症；deferiprone 治療需要每週的全血球計數及輸血用輔助器材，因而需要嚴密監視；deferoxamine 產生胃腸道症狀和關節痛；及 deferasirox 的成本高。因此，仍然存在有需要可以低成本且低副作用製造和應用之其他治療用鐵螯合劑以應用於上述這些血液學疾病。

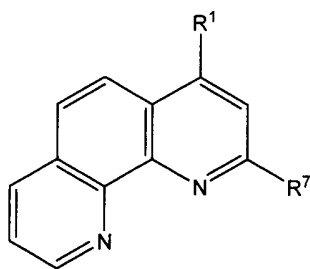
已知菲繞啉衍生物展現良好的鐵螯合性質。部份菲繞啉衍生物已見於專利 PL76345。高度建議尋求可展現改良的鐵金屬螯合性質之新的菲繞啉衍生物以提供較高治療血液學疾病的能力。

【發明內容】

發明總論

本發明的發明人已經發現新族群化合物，即如下式 (I) 所定義之 [1,10]-菲繞啉衍生物，其具有使免於氧化壓力 (特別是使免於過氧化氫-細胞死亡和 6-羥基多巴胺-細胞死亡)、具有抗 A β 毒性的神經保護作用、和抑制 A β 分泌的作用的性質。令人驚訝地，本發明的發明人已經發現本發明化合物可穿越血腦障壁 (brain blood barrier)。因此其可用於治療或預防神經變性疾病或病況。此外，這些化合物具有作為專一性鐵 (II) 螯合劑之特性，因此其亦可用於治療血液學疾病。

因此，根據第一方面，本發明係有關一種使用下式 (I) 所示化合物之於製備供治療或預防神經變性或血液學疾病或病況的藥物之用途：



(I)

其中

R¹ 係選自 -S-R³、-O-R⁴ 和鹵素；

R⁷ 係選自 -CH=N-OR⁸ 或 -CHO；

R³ 和 R⁴ 係各自獨立地選自 C₁-C₆ 烷基、C₆-C₁₅ 芳基和雜芳基，而其任意地經 C₁-C₆ 烷基、C₆-C₁₅ 芳基、鹵素 (較佳 1 至 6 個鹵素原子，更佳為 1 至 3 個)、-(C=O)NR⁵R⁶

、 $-(C=O)OR^5$ 、 C_1-C_6 烷氧基和 / 或 $-NR^5R^6$ 取代，

R^5 和 R^6 係各自獨立地選自氫和 C_1-C_6 烷基，

R^8 係選自氫和 C_1-C_6 烷基；

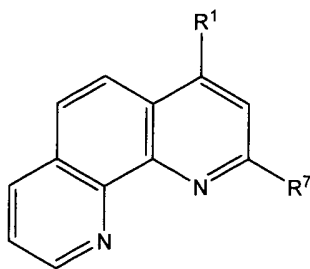
或其任何鹽類或溶劑化物或立體異構物或互變異構物。

因此，本發明之另一方面是用於治療或預防神經變性或血液學疾病或病況之如上所定義的式(I)所示化合物。

式(I)所示化合物可用於需要調節 β -澱粉樣蛋白分泌之生物分析。因此本發明之另一方面係有關如上所定義之式(I)所示化合物或其任何鹽類或溶劑化物之用途，其係作為生物分析的試劑，較佳作為藥動學分析、穿越血腦障壁(blood brain barrier)分析、整合分析、抗過氧化氫-引發的細胞死亡之保護分析、抗 6-OHDA-引發的細胞死亡之保護分析、抗 $A\beta$ 毒性的神經保護分析、和抑制 β -澱粉樣蛋白分泌的分析之反應物。

本發明之另一方面意指一種治療或預防疾病或病況的方法，該方法包括予需要治療的患者投服以治療有效量之至少一種如上所定義之式(I)所示化合物、其鹽類、溶劑化物或互變異構物、或其藥學組成物。

根據本發明之另一方面，本發明係有關式(I)所示化合物：



(I)

其中

R^1 係選自 $-S-R^3$ 、 $-O-R^4$ 和鹵素；

R^7 係選自 $-CH=N-OR^8$ 或 $-CHO$ ；

R^3 和 R^4 係各自獨立地選自 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{15} 芳基和雜芳基，而其任意地經 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{15} 芳基、鹵素、 $-(C=O)NR^5R^6$ 、 $-(C=O)OR^5$ 、 C_1-C_6 烷氧基和 / 或 $-NR^5R^6$ 取代，

R^5 和 R^6 係各自獨立地選自氫和 C_1-C_6 烷基，

R^8 係選自氫和 C_1-C_6 烷基；

或其任何鹽類或溶劑化物或立體異構物或互變異構物

,

其先決條件是當 R^1 是 Cl 時，則 R^7 不是 $-CHO$ 。

本發明之另一方面意指一種藥學組成物，其包括至少一種如上所定義之式 (I) 所示化合物，其鹽類或溶劑化物或立體異構物或互變異構物，和至少一種藥學上可接受之載體。

根據本發明之另一方面，本發明係有關作為藥物之如上所定義之式 (I) 所示化合物、其鹽類、溶劑化物或立體異構物或互變異構物。

根據本發明之另一方面，本發明係有關一種合成式 I

所示化合物、其鹽類或溶劑化物或立體異構物之方法。

發明之詳細說明

於上述式 (I) 所示化合物的定義中，下列用語的定義如下文所述：

“C₁-C₆ 烷基”意指由碳和氫原子組成之直鏈或支鏈烴基，不含未飽和基，具有 1 至 6 個碳原子，較佳 1 至 3 個碳原子，且以單鍵連結至分子的其餘部位，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、正戊基等。

“C₁-C₆ 烷氧基”意指式 -OR_a 所示的基團，其中 R_a 是如上所定義之“C₁-C₆ 烷基”，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基等。

“鹵素”意指溴、氯、碘或氟。

“芳基”意指具有 6 至 15 個，較佳 6 至 10 個碳原子的芳族烴，例如苯基或萘基。

“雜芳基”意指安定的 3-至 15-員環系統，其中至少一個環是芳族環，且由碳原子和 1 至 5 個，較佳 1 至 3 個選自氮、氧、和硫之雜原子所組成，較佳是具有 1 或多個雜原子之 4-至 8-員環，更較佳是具有 1 或多個雜原子之 5-或 6-員環，較佳具有 1 至 3 個雜原子。爲了本發明的目的，雜芳基可爲單環、雙環或三環的環系統，其可包含稠合環系統；及雜芳基中的碳、氮或硫原子可任意地被氧化；氮原子可任意地被四級化；此雜芳基的範例包含，但不限於，噻唑、噻二唑、苯並咪唑、苯並噻唑、呋喃、異噻

唑或咪唑。

式(I)所示化合物之用途

根據本發明之一體系，本發明係有關式(I)所示化合物之用途，其中

R^1 係選自 $-S-R^3$ 、 $-O-R^4$ 和鹵素；

R^7 係選自 $-CH=N-OR^8$ 或 $-CHO$ ；

R^3 和 R^4 各自獨立地為 C_1-C_6 烷基，而其任意地經 C_1-C_6 烷氧基和 / 或 $-NR^5R^6$ 取代，

R^5 和 R^6 係各自獨立地選自氫和 C_1-C_6 烷基，

R^8 係選自氫和 C_1-C_6 烷基。

在本發明的架構中，“神經變性疾病或病況”乙辭意指任何發生神經變性的疾病或病況。此類疾病或病況包含，但不限於，任何選自下列的疾病或病況：阿滋海默症、巴金森氏症、肌萎縮性側索硬化症(ALS)、精神分裂症、Huntington 氏舞蹈病、腦部損傷(例如中風和局部缺血)、多發性硬化、癲癇、Friedreich 氏運動失調症、海綿狀腦病、澱粉樣變性、血管性癡呆、tauopathies、進行性核上眼神經麻痺症、皮質基底核退化、額顳葉變性、亞急性硬化性全腦炎型巴金森氏症、腦炎後巴金森氏症、拳擊手腦炎、關島巴金森氏症癡呆綜合症、Pick 氏病、皮質基底核退化、額顳性癡呆、與 AIDS 相關的癡呆、多發性硬化、情緒失調症(例如抑鬱、精神分裂症和雙極性情感障礙)、中風和腦部損傷(特別是創傷性腦損傷)後之功能恢復的促

進。於本發明之一較佳方面中，該神經變性疾病或病況是阿滋海默症。

在本發明的架構中，“血液學疾病或病況”乙辭意指血液和形成血液的組織發生疾病之任何疾病或病況。於一較佳體系中，血液學疾病或病況係選自地中海貧血、貧血、再生障礙性貧血、Diamond-Blackfan 先天性純紅血球再生障礙性貧血、鎌狀細胞貧血症、需要定期紅血球輸血的血液學疾病、骨髓發育不良症候群、鐵引發的心臟功能障礙、鐵引發的心臟衰竭、和糖尿病，更佳係選自地中海貧血、貧血、再生障礙性貧血、骨髓發育不良症候群和糖尿病。

於一特殊方面，本發明所用的式(I)所示化合物係選自下列化合物：

4-甲氧基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-氯-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-氯-[1,10]菲繞啉-2-甲醛

4-甲硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-丙硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-乙氧基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-異丙硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-(2-甲氧基-乙氧基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-(2-胺基-乙氧基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-(2-二乙基胺基-乙氧基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-(2-甲氧基-乙硫基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

2-[2-(羥亞胺基-甲基)-[1,10]菲繞啉-4-基硫基]-N,N-
二甲基-乙醯胺

4-(2,2,2-三氟乙基硫基)-[1,10]菲繞啉-2-甲酰

[2-(羥亞胺基-甲基)-[1,10]菲繞啉-4-基硫基]-乙酸甲
酯

4-(噻唑-2-基硫基)-[1,10]菲繞啉-2-甲酰

[2-(羥亞胺基-甲基)-[1,10]菲繞啉-4-基硫基]-乙酸

4-(5-甲基-噻唑-2-基硫基)-[1,10]菲繞啉-2-甲酰

4-(5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基硫基)-[1,10]菲繞啉-2-
甲酰

4-([1,3,4]噻二唑-2-基硫基)-[1,10]菲繞啉-2-甲酰

4-甲硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲酰

4-丙硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲酰

4-丙硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲酰

4-乙氧基-[1,10]菲繞啉-2-甲酰

4-異丙硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲酰

4-(2-甲氧基-乙氧基)-[1,10]菲繞啉-2-甲酰

4-(2-二乙基胺基-乙氧基)-[1,10]菲繞啉-2-甲酰

或其鹽類、溶劑化物或立體異構物或互變異構物。

本發明所用的化合物可與至少一種其他的藥物併用以
得到組合治療。該至少一種其他的藥物可以形成同一組成
物的一部份，或可以獨立組成物的形式提供，以供在同一
時間或不同時間投服。

根據本發明之另一方面，本發明係有關一種治療或預防神經變性或血液學疾病或病況之方法，該方法包括予需要治療的患者投服以治療有效量之至少一種如上所定義之式(I)所示化合物、或其鹽類或溶劑化物或互變異構物、或其藥學組成物。

此說明書中，“治療”乙辭意指投服本發明之化合物調合物以預防、減輕或消除該疾病或與該疾病有關的一或多個症狀。“治療”亦包括預防、減輕或消除該疾病的生理後遺症。

須明白的是，本說明書中之“減輕”乙辭意指被治療的患者的狀況之任何的改善，在主觀方面(患者的感覺或對患者的感覺)或客觀方面(測量的參數)。

式 I 所示的化合物

本發明之一體系係有關式(I)所示化合物：

其中

R^1 係選自 $-S-R^3$ 、 $-O-R^4$ 和鹵素；

R^7 係選自 $-CH=N-OR^8$ 或 $-CHO$ ；

R^3 和 R^4 各自獨立地為 C_1-C_6 烷基，而其任意地經 C_1-C_6 烷氧基和 / 或 $-NR^5R^6$ 取代，

R^5 和 R^6 係各自獨立地選自氫和 C_1-C_6 烷基，

R^8 係選自氫和 C_1-C_6 烷基；

或其任何鹽類或溶劑化物或立體異構物，

其先決條件是當 R^1 是 Cl 或 OCH_3 時，則 R^7 不是 $-CHO$

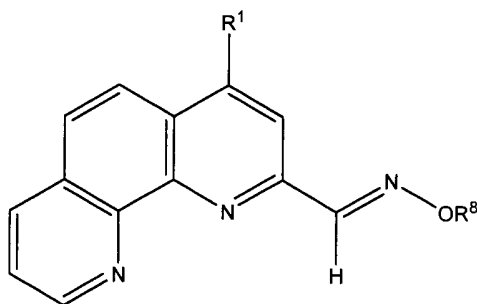
或 $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ 。

較佳的化合物為其中 R^7 是 $-\text{CH}=\text{N}-\text{OR}^8$ ，其中 R^8 係選自氫和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。更佳地， R^8 是氫。

其他較佳的化合物為其中 R^1 是 $-\text{S}-\text{R}^3$ ，其中 R^3 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，而其任意地經 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基和 / 或 NR^5R^6 取代，其中 R^5 和 R^6 各自獨立地選自氫和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。更佳的化合物為其中 R^3 係選自甲基、乙基、丙基和異丙基。

另一較佳的體系中， R^1 是 $-\text{O}-\text{R}^4$ ，其中 R^4 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，而其任意地經 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基和 / 或 NR^5R^6 取代，其中 R^5 和 R^6 各自獨立地選自氫和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。較佳地， R^4 係選自甲基和乙基。再更佳地， R^4 是經 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 或甲氧基取代的乙基，其中 R^5 和 R^6 各自獨立地選自氫和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在此較佳的體系中，胺 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 是一級或三級胺，更佳的是二乙基胺。

於另一較佳的體系中，肟基 $-\text{CH}=\text{NOR}^8$ 的雙鍵為 E-構形，如下所示：



根據另一體系， R^1 是氫。

根據另一體系， R^1 是 $-\text{S}-$ 雜芳基，其中該雜芳基是任意地經 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基 (較佳為 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基)、 $\text{C}_6\text{-C}_{15}$ 芳基、鹵素、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}^5$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基和 / 或 $-\text{NR}^5\text{R}^6$

取代。

根據另一體系， R^3 是經 $-(C=O)NR^5R^6$ 或 $-(C=O)OR^5$ 取代的 C_1-C_3 烷基。

根據一較佳的體系，式(I)所示化合物係選自下列化合物：

4-甲氧基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-甲硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-丙硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-乙氧基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-異丙硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-(2-甲氧基-乙氧基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-(2-胺基-乙氧基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-(2-二乙基胺基-乙氧基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-(2-甲氧基-乙硫基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

2-[2-(羥亞胺基-甲基)-[1,10]菲繞啉-4-基硫基]-N,N-二甲基-乙醯胺

4-(2,2,2-三氟乙基硫基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

[2-(羥亞胺基-甲基)-[1,10]菲繞啉-4-基硫基]-乙酸甲酯

4-(噻唑-2-基硫基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

[2-(羥亞胺基-甲基)-[1,10]菲繞啉-4-基硫基]-乙酸

4-(5-甲基-噻唑-2-基硫基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-(5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基硫基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-([1,3,4]噻二唑-2-基硫基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-甲硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛

4-丙硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛

4-丙硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-乙氧基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛

4-異丙硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛

4-(2-甲氧基-乙氧基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛

4-(2-二乙基胺基-乙氧基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛

及其鹽類或溶劑化物或立體異構物。

式(I)所示化合物可以鹽類的形態存在，較佳是藥學上可接受的鹽類，或以溶劑化物的形態存在。“藥學上可接受的鹽類”乙辭意指投服於患者時，可以(直接或間接)提供文中所述之化合物之任何鹽。然而，須明白的是非藥學上可接受的鹽類亦在本發明的範圍內，因為其可用於製備藥學上可接受的鹽類。較佳地，“藥學上可接受”意指當投服於患者時，分子個體和組成物具生理耐受性且不會典型地產生過敏或類似的不適應反應例如胃不適、頭昏眼花等。較佳地，本文中之“藥學上可接受”乙辭為聯邦或州政府的管理機關所認可或列示美國藥典或其他一般廣泛接受之動物用(特別是人類用)的藥典中者。

本發明之“溶劑化物”乙辭意指經由非共價鍵而連接有其他分子(最可能是極性溶劑)之本發明活性化合物的任何形態。溶劑化物的範例包含水合物和醇化物，例如甲醇化

物。較佳地，此溶劑化物是藥學上可接受的溶劑化物。

鹽類和溶劑化物的製備可利用先前技藝已知的方法製備。例如，本文中之化合物之藥學上可接受的鹽類係由含有鹼性基團的母體化合物利用傳統的化學方法而合成得到。通常，此種鹽類是，例如，由這些化合物的自由鹼形態與化學計量之適合的鹼或酸於水或有機溶劑或二者的混合物中反應而製得。通常，非水性介質，例如醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈是較佳的。酸加成鹽的範例包含無機酸加成鹽，例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽，及有機酸加成鹽，例如乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、草酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、蘋果酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽和對甲苯磺酸鹽。

一種較佳之藥學上可接受的形態是結晶形，包含此種形態於藥學組成物中。在鹽類和溶劑化物的情況，額外的離子和溶劑基團必須亦是無毒性的。本發明化合物可以不同的多晶形存在，本發明企圖涵蓋所有上述的形態。

本發明化合物亦欲包含彼此的差異性在於存在有一或多個同位素富含的原子之化合物。例如，具有本發明的結構式但一個氫被置換成氘或氚或一個碳被置換成 ^{13}C -或 ^{14}C -富含的碳或一個氮被置換成 ^{15}N -富含的氮之化合物均涵蓋在本發明的範圍內。

上述式(I)所示之本發明化合物可因對掌中心的存在而包含鏡像異構物，或可因多重鍵的存在而含有異構物(

例如 Z ， E)。單一異構物、鏡像異構物、或非鏡像異構物、和其混合物均涵蓋在本發明的範圍內。

藥學組成物

根據本發明之另一方面，本發明係有關一種藥學組成物，其包括至少一種如上所定義之式(I)所示化合物、其鹽類或溶劑化物或立體異構物或互變異構物、和至少一種藥學上可接受之載體。

“載體”乙辭意指可與活性成份一起投服之稀釋劑、佐劑、賦形劑、或載劑。所述之藥學載體可為無菌液體，例如水和油類，包含石油、動物、植物或合成來源的液體，例如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油等。較佳的是水或水溶液、食鹽水、和葡萄糖和甘醇水溶液用作為載體，特別是用作為注射溶液。適合的藥學載體揭示於“Remington's Pharmaceutical Sciences” by E.W. Martin, 1995。

較佳地，本發明的載體是為聯邦或州政府的主管機關的管理機關所認可或列示美國藥典或其他一般廣泛接受之動物用(特別是人類用)的藥典中者。

製造本發明藥學組成物之所欲的藥學投服形態所必須之載體和輔助物質，除了其他因素外，決定於所擇的藥學形態。所述之藥學組成物的藥學投服形態將根據熟悉此項技術人士所習知的傳統方法製備。不同活性成份的投服方法、可用的賦形劑、和彼之製造方法的評論可參見

“Tratado de Farmacia Galénica”, C. Faulí i Trillo, Luzán 5, S.A. de Ediciones, 1993。

藥學組成物的範例包含口服、局部投服或胃腸外投服用之任何固體組成物(錠劑、丸劑、膠囊、粒劑等)或液體組成物(溶液、懸浮液或乳化液)。

於一較佳體系中，藥學組成物是為口服形式。適合口服的形式可為錠劑和膠囊，且可含有先前技藝中已知的傳統賦形劑，例如結合劑，例如糖漿、金合歡膠、明膠、山梨糖醇、黃蓍膠、或聚乙烯吡咯烷酮；填充劑，例如乳糖、蔗糖、玉米澱粉、磷酸鈣、山梨糖醇、或甘胺酸；製錠潤滑劑，例如硬脂酸鎂；崩散劑，例如澱粉、聚乙烯吡咯烷酮、澱粉乙醇酸鈉或微晶纖維素；或藥學上可接受的潤濕劑，例如硫酸月桂酯鈉。

固態口服組成物可利用混合、填充或製錠之傳統方法而製備。重覆混合的操作步驟可用以將活性成份分散在含有大量填充劑之整個組成物中。此種操作步驟是先前技藝中慣用的。例如，錠劑可利用濕式或乾式造粒法製造，且可任意地以一般藥學實務習知的方法加以塗覆，特別是加腸衣。

藥學組成物可適用於胃腸外投服，例如呈適合的單位劑型之無菌溶液、懸浮液或冷凍乾燥產物。可使用適當的賦形劑，例如膨脹劑(bulking agent)、緩衝劑或表面活性劑。

所述之調合物將以標準方法製備，例如西班牙和美國

藥典及類似的教科書中所述及引用的方法。

本發明之化合物或組成物可利用任何適合的方法投服，例如靜脈注射、口服製劑、和腹膜內和靜脈內投服。口服是較佳的，因為對患者和許多待治療的慢性特質而言是較便利的。

通常，本發明化合物的有效投服量決定於所擇化合物的相對效力、待治療的疾病的嚴重程度、和患者的體重。然而，活性化合物將典型地每天投服一或多次，例如每天 1、2、3 或 4 次，典型的每日總劑量在 0.01 至 1000 mg/kg/天的範圍內。

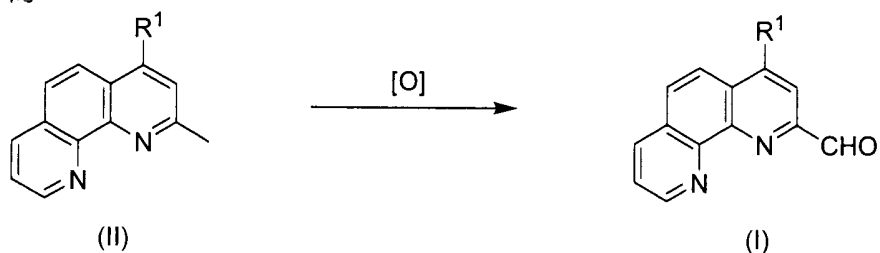
根據本發明之另一方面，本發明係有關作為藥物用之如上所定義的式(I)所示化合物、其鹽類或溶劑化物或立體異構物或互變異構物。

式 I 所示化合物的合成方法

本發明化合物可由數種先前技藝已知反應的組合而製得。

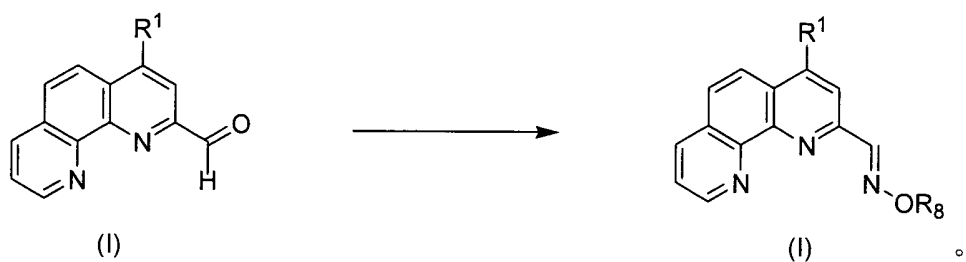
於一特別體系中，式(I)所示化合物可由包含下列步驟之方法製得：

a) 以氧化劑氧化式(II)所示化合物的甲基以形成式(I)所示化合物：



其中 R^1 係選自 $-SR^3$ 、 $-OR^4$ 和鹵素，其中 R^3 和 R^4 各自獨立地選自 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{15} 芳基和雜芳基，而其任意地經 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{15} 芳基、鹵素、 $-(C=O)NR^5R^6$ 、 $-(C=O)OR^5$ 、 C_1-C_6 烷氧基和 / 或 $-NR^5R^6$ 取代；和其中 R^5 和 R^6 各自獨立地選自氫和 C_1-C_6 -烷基，及，任意地

b) 在羥基胺或 $O-(C_1-C_6)$ 烷基羥基胺的存在下，將式 (I) 所示化合物中的醛基 $-CHO$ 轉換成肟基 $-CH=N-OR^8$ ，其中 R^8 係選自氫和 C_1-C_6 烷基：

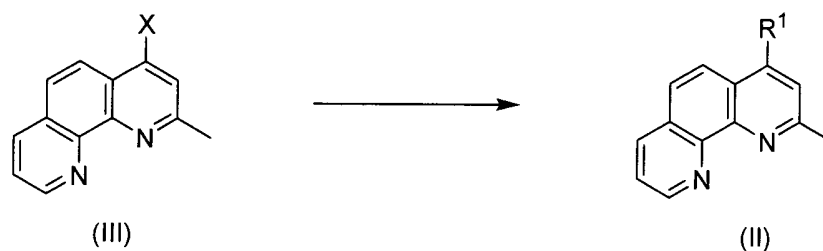


根據一較佳體系，步驟 a) 中的氧化反應係在熟悉此項技術人士習知的氧化劑的存在下進行。最適合試劑的選擇是取決於該熟悉此項技術人士的慣用實驗。然而，根據一較佳體系，氧化反應是在 SeO_2 的存在下進行。該步驟 a) 中所用的溶劑可為，但不限於，二噁烷。

根據另一較佳體系，步驟 b) 可於醇 (例如乙醇) 與水性鈉鹽 (例如氫氧化鈉) 的混合物中進行。

於另一方面，本發明意指一種製備式 (I) 所示化合物的方法，其包括下列步驟：

a) 令式 (III) 所示化合物與式 $-OR^3$ 或 $-OR^4$ 所示之對應的醇鹽或硫醇鹽的鈉鹽反應以得到式 (II) 所示化合物：



其中

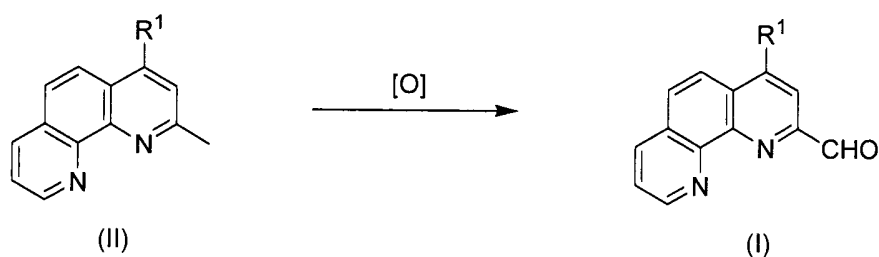
X 是鹵素；

R^1 係選自 $-S-R^3$ 、 $-O-R^4$ 和鹵素；

R^3 和 R^4 係各自獨立地選自 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{15} 芳基和雜芳基，而其任意地經 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{15} 芳基、鹵素、 $-(C=O)NR^5R^6$ 、 $-(C=O)OR^5$ 、 C_1-C_6 烷氧基和 / 或 $-NR^5R^6$ 取代；

其先決條件是當式 (II) 中的 R^1 是鹵素時，省略此步驟；

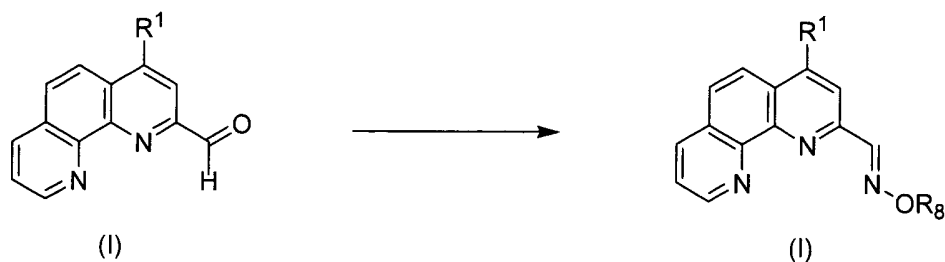
b) 以氧化劑氧化式 (II) 所示化合物的甲基以形成式 (I) 所示化合物：



其中 R^1 是如步驟 a) 中所定義；

及，任意地

c) 在羥基胺或 $O-(C_1-C_6)$ 烷基羥基胺的存在下，將式 (I) 所示化合物中的醛基 $-CHO$ 轉換成肟基 $-CH=N-OR^8$ ，其中 R^8 係選自氫和 C_1-C_6 烷基：



其中 R^1 是如步驟 a) 中所定義。

步驟 a) 中所定義之對應的醇鹽或硫醇鹽係由對應的醇或硫醇與適合的無機鈉鹽反應而得。於一較佳體系中，鈉鹽是乙醇鈉、2-丙硫醇鈉或 1-丙硫醇鈉。

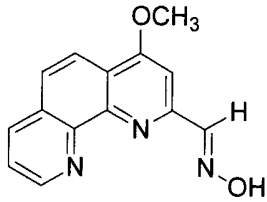
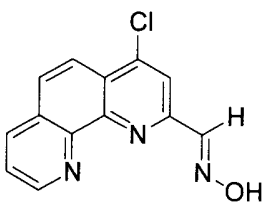
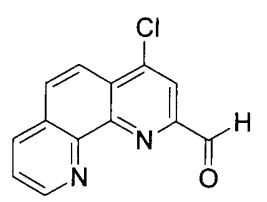
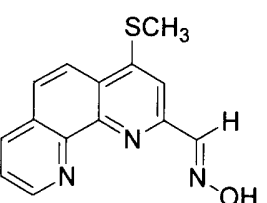
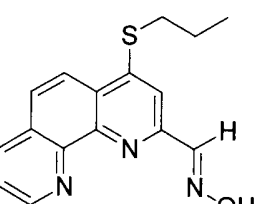
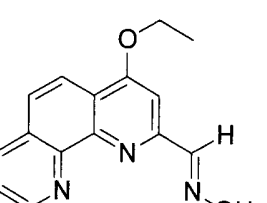
於此方法的另一較佳體系中，步驟 a) 是於作為溶劑的醇或四氫呋喃中進行。

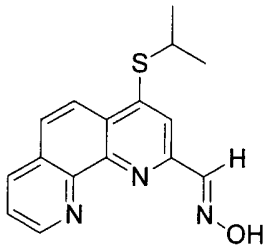
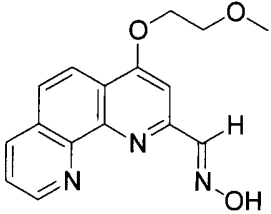
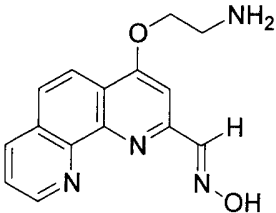
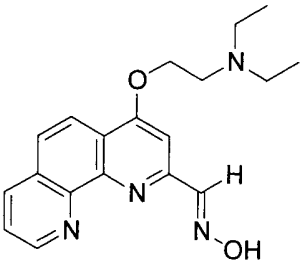
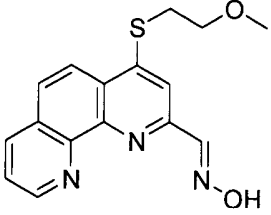
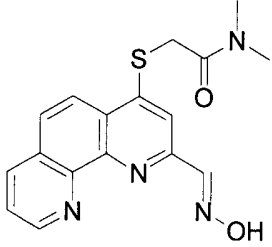
式 (III) 所示的起始化合物可利用熟悉此項技術人士習知的方法製備。例如其可利用下列方法合成得到：首先，根據 *Proc. R. Soc. N. S. W.* 1938, 71, 462-474 所述之方法，令化合物喹啉-8-基胺與乙醯基乙酸乙酯在作為觸媒的鹽酸之存在下反應，以形成 2-甲基-[1,10]菲繞啉-4-醇，接著，根據 *J. Med. Chem.*, 2003, 46, 4463-4476 所述之方法，令第一個反應中所得的菲繞啉進行鹵化反應，例如在 POCl_3 的存在下反應，以形成式 (III) 所示的化合物。

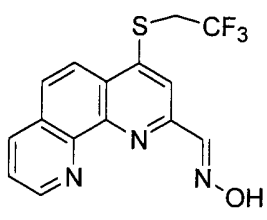
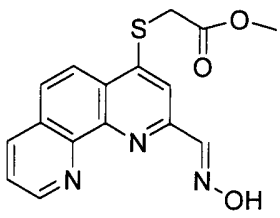
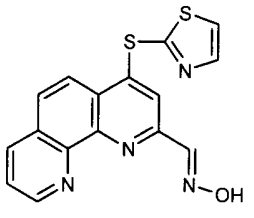
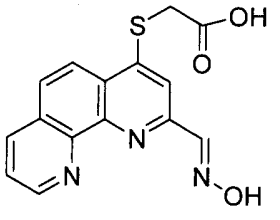
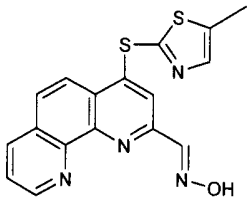
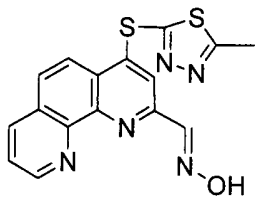
下文中，進一步以實施例說明本發明。須明白的是，這些實施例決不用於解釋為對申請專利範圍所定義之發明範圍的限制。

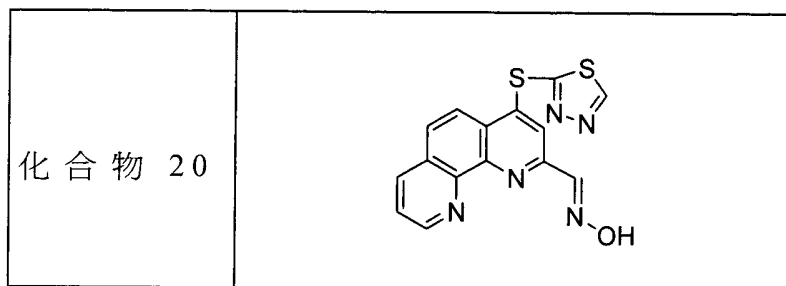
【實施方式】

各實例中，下列式(I)所示化合物的說明如下：

化 合 物 1	
化 合 物 2	
化 合 物 3	
化 合 物 4	
化 合 物 5	
化 合 物 6	

化合物 7	
化合物 8	
化合物 9	
化合物 10	
化合物 12	
化合物 13	

化合物 14	 <chem>OS=NC1=CC=C2C=C(C=C1)N3C=CC=CC=C3N2SCC(F)(F)F</chem>
化合物 15	 <chem>OS=NC1=CC=C2C=C(C=C1)N3C=CC=CC=C3N2SCCC(=O)OC</chem>
化合物 16	 <chem>OS=NC1=CC=C2C=C(C=C1)N3C=CC=CC=C3N2SCC1=CN=CS1</chem>
化合物 17	 <chem>OS=NC1=CC=C2C=C(C=C1)N3C=CC=CC=C3N2SCCC(=O)O</chem>
化合物 18	 <chem>OS=NC1=CC=C2C=C(C=C1)N3C=CC=CC=C3N2SCC1=CN(C)=CS1</chem>
化合物 19	 <chem>OS=NC1=CC=C2C=C(C=C1)N3C=CC=CC=C3N2SCC1=NN(C)=NS1</chem>



化 合 物 的 合 成

根據本發明之式(I)所示化合物係根據下列通用製備方法而製得。

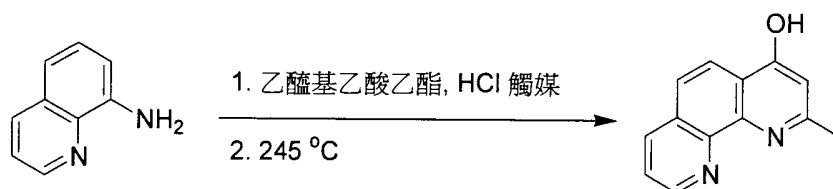
下文中，揭示化合物 4 至 10 的詳細合成方法，其結構式詳示於表 1。

化合物 4 至 10 係由下列製法中所述之共同中間物起始而合成得到。

中間物 4-氯-2-甲基-[1,10]菲繞啉的合成

1. 2-甲基-[1,10]菲繞啉-4-醇的製備

合成步驟係改編自 Hazlewood, S. J.; Hughes, G. K.; Lions F., *J. Proc. R. Soc. N. S. W.* **1938**, 71, 462-474。

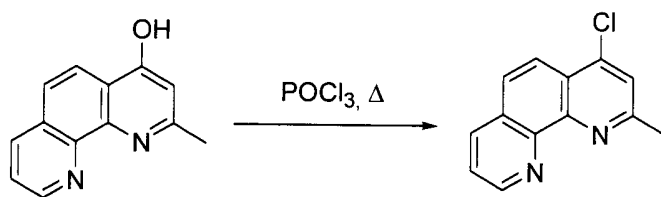


於 100 mL 圓底燒瓶中，8-胺基喹啉(15.00 g，104.0 mmol)和乙醯基乙酸乙酯(13.50 g，104.0 mmol)在催化量 1N HCl (10 滴)的存在下於 100℃ 下攪拌 24 小時。使反應混合物達到室溫，及加入甲苯(20 mL)，接著於旋轉蒸發

器中除去甲苯。以甲苯稀釋及除去溶劑的相同步驟重覆至少三次。將所得的深色粗質油狀烯胺溶於二苯醚 (20 mL)，及移轉至加液漏斗，而此加液漏斗連接有內含二苯醚 (100 mL) 的 250 mL 圓底燒瓶。使燒瓶加熱回流，緩緩加入烯胺溶液歷時 15 分鐘，及繼續回流 20 分鐘。反應混合物冷卻至室溫，及過濾所形成的晶狀物質，以乙醚沖洗和乾燥。得到淡棕色固體 (10.20 g，產率 47%)。

2. 4-氯-2-甲基-[1,10]菲繞啉的製備

合成步驟係改編自 Harrison R. J.; Cuesta J.; Chessari, G.; Read M. A.; Basra, S. K.; Reszka, A. P.; Morrell, J.; Gowan, S. M.; Incles, C. M.; Tanious, F. A.; Wilson, W. D.; Kelland, L. R.; Neidle, S., *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 4463-4476。

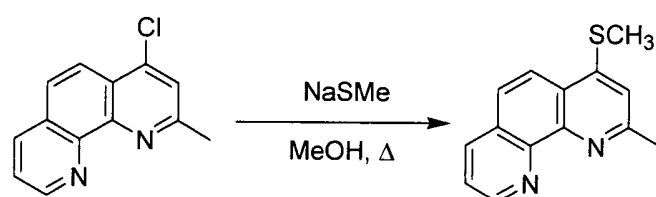


在配備回流冷凝管且內含有 2-甲基-[1,10]菲繞啉-4-醇 (10.20 g，48.5 mmol) 之 500 mL 圓底燒瓶內，緩緩加入三氯氧化磷 (200 mL)，及使混合物回流 3 小時。使反應燒瓶冷卻至室溫，及於旋轉蒸發器中除去溶劑。所得的固體經二氯甲烷 (200 mL) 與飽和 NaHCO_3 水溶液 (200 mL) 處理，及移到分液漏斗。水層再經二氯甲烷 (200 mL) 萃取，合併的有機層經鹽水 (200 mL) 沖洗、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾和

濃縮。所得的殘餘物經乙醚(100 mL)處理、過濾和乾燥，得淡棕色固體(9.00 g)。由母液得到 0.60 g 的第二批物質，為淡黃色固體，總產率為 9.60 g (產率 87%)。

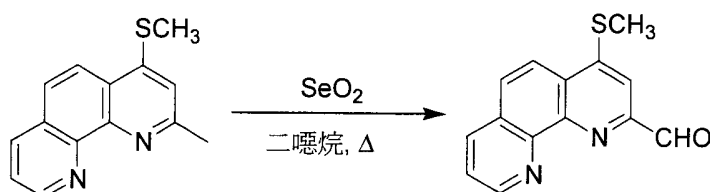
實例 1：4-甲硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟(化合物 4)的製備

1. 2-甲基-4-甲硫基-[1,10]菲繞啉的合成



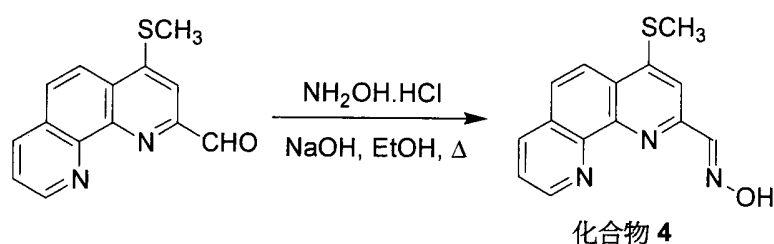
將甲硫醇鈉固體(3.30 g, 47.7 mmol)加至內含有由 4-氯-2-甲基-[1,10]菲繞啉(先前製得的中間物)(2.10 g, 9.4 mmol)於甲醇(50 mL)所形成的溶液之 100 mL 圓底燒瓶內。使反應混合物回流 18 小時，接著使冷卻至室溫。於旋轉蒸發器中除去溶劑，殘餘物經二氯甲烷(100 mL)和飽和 NaHCO_3 水溶液(100 mL)處理，及移到分液漏斗。有機層經鹽水(100 mL)沖洗、乾燥(Na_2SO_4)、過濾和真空下濃縮。固體殘餘物經乙醚處理、過濾和乾燥，得到 1.90 g 淡棕色固體(84%)。

2. 4-甲硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛的合成



SeO_2 (2.18 g, 19.6 mmol)於二噁烷(100 mL)和水(4 mL)的混合物所形成之溶液於 250 mL 二頸圓底燒瓶中加熱回流。利用加液漏斗添加由 2-甲基-4-甲硫基-[1,10]菲繞啉(1.89 g, 7.90 mmol)於熱二噁烷(100 mL)所形成的溶液歷時 1 小時，再使反應混合物回流 45 分鐘。在反應混合物仍然熱的時候進行過濾，以更多熱二噁烷(20 mL)沖洗殘餘物，及過濾。濾液真空下濃縮，所得的殘餘物再溶於熱水中，與脫色活性炭一起攪拌及過濾。使濾液達到室溫，及以飽和 NaHCO_3 水溶液鹼化直到沉澱出白色固體，過濾之，以冷水沖洗及在真空下乾燥。得到白色固體(0.80 g, 產率 41%)。

3. 4-甲硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟的合成



在內含由 4-甲硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛(228.0 mg, 1.1 mmol)於乙醇(3.2 mL)所形成的溶液之 25 mL 圓底燒瓶中加入由羥基胺鹽酸鹽(707.0 mg, 10.2 mmol)於水(5.0 mL)所形成的溶液，繼之加入 10% NaOH ，直到形成沉澱物。將反應混合物加熱至 90°C ，約 30 分鐘，冷卻至室溫，過濾白色沉澱物，以冷水沖洗和乾燥。得到白色固體(240.0 mg, 100%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz):

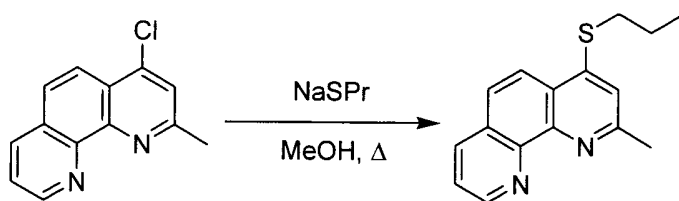
11.95 (s, 1H); 9.12 (dd, 1H, $J = 1.6, 4.2$ Hz); 8.50 (dd, 1H, $J = 1.6, 8.1$ Hz); 8.33 (s, 1H); 8.06 (AB 系統, 2H, $S_{AB} = 9.1$ Hz); 7.92 (s, 1H); 7.78 (dd, 1H, $J = 4.2, 8.1$ Hz); 2.72 (s, 3H)。

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz):

151.2; 150.3; 149.1; 148.5; 145.1; 144.2; 136.2; 128.4; 127.1; 125.3; 123.5; 121.1, 121.0; 112.5; 13.4。

實例 2：4-丙硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟(化合物 5)的合成

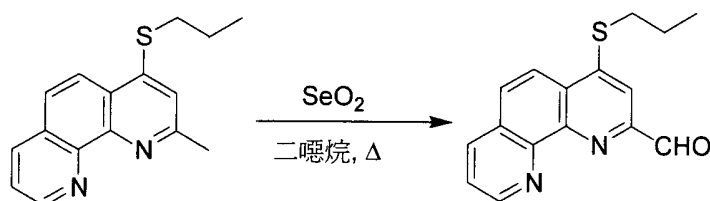
1. 2-甲基-4-丙硫基-[1,10]菲繞啉的合成



將 1-丙硫醇鈉固體 (2.35 g, 24.0 mmol) 加至內含由 4-氯-2-甲基-[1,10]菲繞啉 (1.10 g, 4.8 mmol) 於甲醇 (50 mL) 所形成的溶液之 100 mL 圓底燒瓶內。使反應混合物回流 18 小時，及使之達到室溫。於旋轉蒸發器中除去溶劑，殘餘物經二氯甲烷 (100 mL) 和飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 mL) 處理，移到分液漏斗。有機層經鹽水 (100 mL) 沖洗、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾和真空下濃縮。固體殘餘物經乙醚處

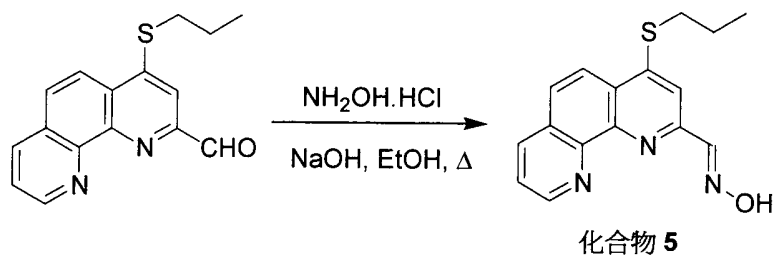
理、過濾、和乾燥，得 0.98 g 深橙色固體 (76%)。

2. 4-丙硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛的合成



SeO_2 (0.98 g, 8.8 mmol) 於二噁烷 (50 mL) 和水 (2 mL) 的混合物所形成之溶液在 250 mL 二頸圓底燒瓶中加熱回流。利用加液漏斗添加由 2-甲基-4-丙硫基-[1,10]菲繞啉 (0.95 g, 3.5 mmol) 於熱二噁烷 (50 mL) 所形成的溶液歷時 30 分鐘，使反應混合物再回流 1 小時。在反應混合物仍然熱的時候進行過濾，以更多熱二噁烷 (20 mL) 沖洗殘餘物，及過濾。合併濾液和在真空下蒸發，殘餘物經二氯甲烷 (100 mL) 和 10% K_2CO_3 水溶液 (100 mL) 處理。水層經二氯甲烷萃取數次 (3 x 100 mL)，合併的有機層經鹽水沖洗、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾和濃縮。粗產物經快速層析純化 (中性 Al_2O_3 , MeOH/DCM , 1:50 至 1:15) 得純產物，為棕色固體 (0.27 g, 27%)。

3. 4-丙硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟的合成



根據合成化合物 4 中所述之方法而進行得到化合物 5 的最後步驟。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) :

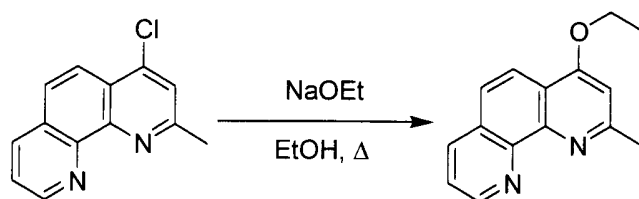
11.96 (s, 1H) ; 9.11 (dd, 1H, $J = 1.6, 4.0$ Hz) ; 8.49 (dd, 1H, $J = 1.6, 8.0$ Hz) ; 8.33 (s, 1H) ; 8.10 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz) ; 8.03 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz) ; 7.96 (s, 1H) ; 7.78 (dd, 1H, $J = 4.0, 8.0$ Hz) ; 3.23 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz) ; 1.79 (m, 2H) ; 1.08 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz) 。

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) :

151.09 ; 150.29 ; 149.14 ; 147.45 ; 145.17 ; 144.54 ; 136.20 ; 128.42 ; 127.09 ; 125.59 ; 123.50 ; 121.25 ; 113.31 ; 32.19 ; 21.00 ; 13.28 。

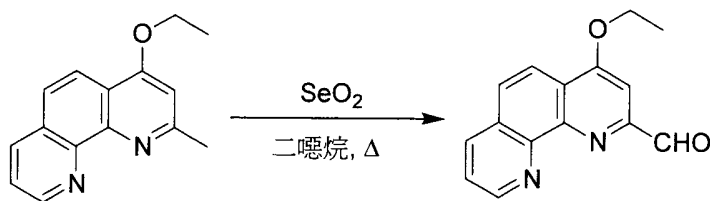
實例 3：4-乙氧基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟(化合物 6)的製備

1. 2-甲基-4-乙氧基-[1,10]菲繞啉的合成



將乙醇鈉固體 (2.97 g, 48.0 mmol) 加至內含由 4-氯-2-甲基-[1,10]菲繞啉 (1.10 g, 4.8 mmol) 於乙醇 (50 mL) 所形成的溶液之 100 mL 圓底燒瓶中。使反應混合物回流 18 小時。於旋轉蒸發器中除去溶劑，殘餘物經二氯甲烷 (100 mL) 和飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 mL) 處理，移到分液漏斗。有機層經鹽水 (100 mL) 沖洗、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾和真空下濃縮。固體殘餘物經乙醚處理、過濾、和乾燥，得 0.89 g 棕色固體 (78%)。

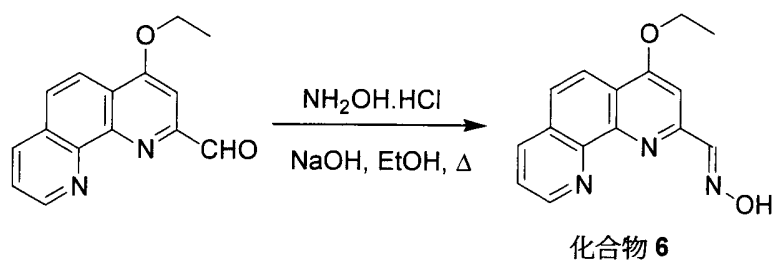
2. 4-乙氧基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛的合成



SeO_2 (1.01 g, 9.1 mmol) 於二噁烷 (50 mL) 和水 (2 mL) 的混合物所形成之溶液於 250 mL 二頸圓底燒瓶內加熱回流。利用加液漏斗添加由 2-甲基-4-乙氧基-[1,10]菲繞啉 (0.87 g, 3.6 mmol) 於熱二噁烷 (50 mL) 所形成的溶液歷時 30 分鐘，使反應混合物回流 1 小時。在反應混合物仍然熱的時候進行過濾，以更多熱二噁烷 (20 mL) 沖洗殘餘物，及過濾。合併濾液和真空下濃縮，殘餘物經二氯甲烷 (100 mL) 和 10% K_2CO_3 水溶液 (100 mL) 處理。水層經二氯甲烷 (3 x 100 mL) 萃取，合併的有機層經鹽水沖洗、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾和濃縮。粗產物經快速層析純化 (SiO_2 , MeOH/DCM , 1 : 30 至 1 : 15) 得純產物，為淡棕色固體

(0.15 g, 16%)。

3. 4-乙氧基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟的合成



根據合成化合物 4 中所述之方法而進行得到化合物 6 的最後步驟。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) :

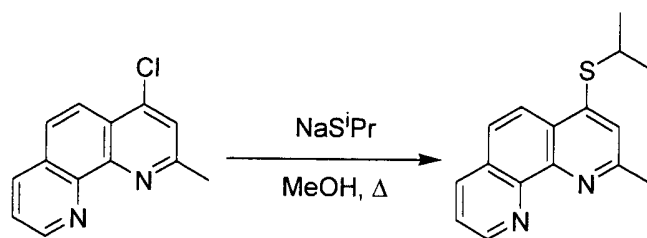
11.85 (s, 1H) ; 9.10 (dd, 1H, $J = 1.6, 4.0$ Hz) ; 8.48 (dd, 1H, $J = 1.6, 8.0$ Hz) ; 8.32 (s, 1H) ; 8.17 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz) ; 7.96 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz) ; 7.76 (dd, 1H, $J = 4.0, 8.0$ Hz) ; 7.57 (s, 1H) ; 4.39 (q, 2H, $J = 6.8$ Hz) ; 1.52 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz)。

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) :

160.85 ; 153.28 ; 149.96 ; 149.61 ; 146.06 ; 144.96 ;
136.15 ; 128.61 ; 126.05 ; 123.27 ; 120.27 ; 119.57 ;
99.11 ; 64.34 ; 14.22 。

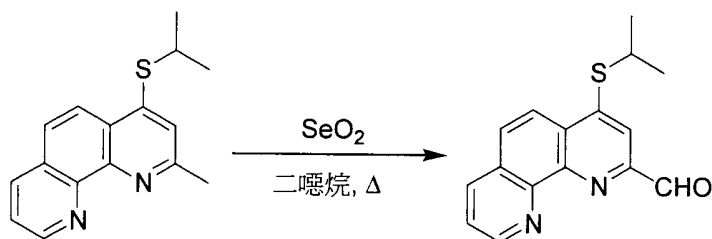
實例 4 : 4-異丙硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟(化合物 7)的製備

1. 2-甲基-4-異丙硫基-[1,10]菲繞啉的合成



將 2-丙硫醇鈉固體 (2.35 g, 24.0 mmol) 加至內含由 4-氯-2-甲基-[1,10]菲繞啉 (1.10 g, 4.8 mmol) 於甲醇 (50 mL) 所形成的溶液之 100 mL 圓底燒瓶內。使反應混合物回流 18 小時。於旋轉蒸發器中除去溶劑，殘餘物經二氯甲烷 (100 mL) 和飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 mL) 處理，移到分液漏斗。有機層經鹽水 (100 mL) 沖洗、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾和真空下濃縮。殘餘物經快速層析純化 (SiO_2 , MeOH/DCM , 1 : 80) 得純產物，為黃色油狀物 (1.03 g, 80%)。

2. 4-異丙硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛的合成

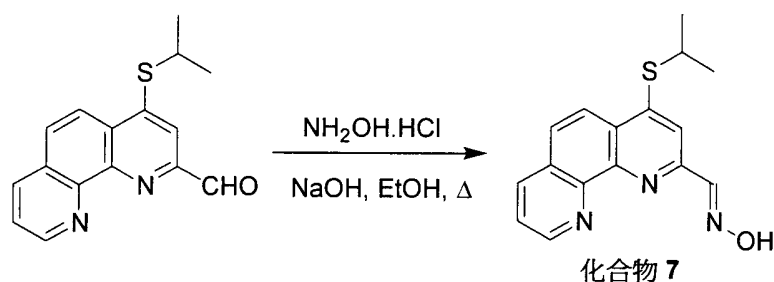


SeO_2 (1.06 g, 9.6 mmol) 於二噁烷 (50 mL) 和水 (2 mL) 的混合物所形成之溶液於 250 mL 二頸圓底燒瓶內加熱回流。利用加液漏斗添加由 2-甲基-4-異丙硫基-[1,10]菲繞啉 (1.03 g, 3.8 mmol) 於熱二噁烷 (50 mL) 所形成的溶液歷時 30 分鐘，及使反應混合物回流 1 小時。在反應混合物

仍然熱的時候進行過濾，以更多熱二噁烷 (20 mL) 沖洗殘餘物，及過濾。合併濾液和真空下濃縮，殘餘物經二氯甲烷 (100 mL) 和 10% K_2CO_3 水溶液 (100 mL) 處理。水層經二氯甲烷萃取數次 (3 x 100 mL)，合併的有機層經鹽水沖洗、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾和濃縮。粗產物經快速層析純化 (中性 Al_2O_3 ，MeOH/DCM，1:50 至 1:15) 得純產物，為淡黃色固體 (0.44 g，41%)。

3. 4-異丙硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟的合成

根據合成化合物 4 中所述之方法而進行得到化合物 7 的最後步驟。



1H NMR (DMSO- d_6 ，400 MHz)：

11.98 (s，1H)；9.12 (dd，1H， J = 1.6，4.0 Hz)；8.51 (dd，1H， J = 1.6，8.0 Hz)；8.35 (s，1H)；8.12 (d，1H， J = 9.2 Hz)；8.04 (d，1H， J = 9.2 Hz)；8.03 (s，1H)；7.79 (dd，1H， J = 4.0，8.0 Hz，1H)；3.89 (m，1H)；1.46 (d，6H， J = 6.4 Hz)。

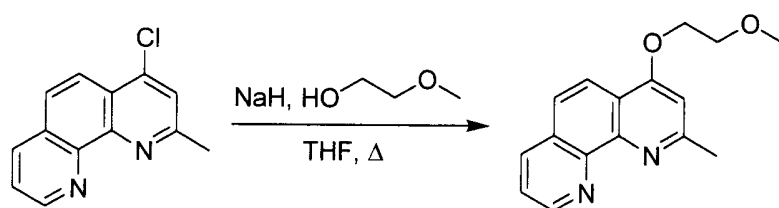
^{13}C NMR (DMSO- d_6 ，100 MHz)：

151.12；150.28；149.13；146.52；145.18；144.81；

136.19 ; 128.43 ; 127.11 ; 125.97 ; 123.52 ; 121.44 ;
114.84 ; 35.40 ; 22.27 。

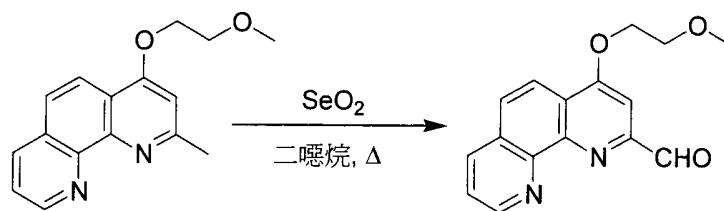
實例 5：4-(2-甲氧基-乙氧基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟(化合物 8)的製備

1. 4-(2-甲氧基-乙氧基)-2-甲基-[1,10]菲繞啉的合成



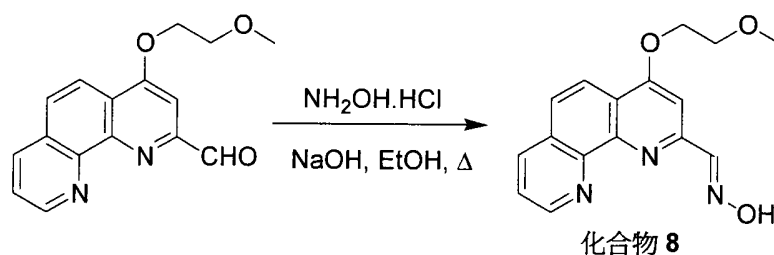
在氫化鈉(60%於礦油中，1.75 g，43.7 mmol)於 THF (30 mL)所形成的懸浮液中緩緩加入由 2-甲氧基乙醇(3.30 g，43.7 mmol)於無水 THF (10 mL)所形成的溶液。混合物在室溫下攪拌 20 分鐘，加入由 4-氯-2-甲基-[1,10]菲繞啉(2.00 g，8.8 mmol)於無水 THF (20 mL)所形成的溶液。使反應混合物回流 18 小時，於旋轉蒸發器中除去溶劑。殘餘物經二氯甲烷(100 mL)和飽和 NaHCO_3 水溶液(100 mL)處理，及移到分液漏斗。有機層經鹽水(100 mL)沖洗、乾燥(Na_2SO_4)、過濾和真空下濃縮。殘餘物經己烷沖洗和快速層析純化(SiO_2 ， MeOH/DCM ，1:30)得純產物，為淡黃色固體(1.17 g，50%)。

2. 4-(2-甲氧基-乙氧基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛的合成



SeO_2 (1.19 g, 10.8 mmol) 於二噁烷 (50 mL) 和水 (2 mL) 的混合物所形成之溶液於 250 mL 二頸圓底燒瓶內加熱回流。利用加液漏斗添加由 4-(2-甲氧基-乙氧基)-2-甲基-[1,10]菲繞啉 (1.16 g, 4.3 mmol) 於熱二噁烷 (30 mL) 所形成的溶液歷時 10 分鐘，及使反應混合物回流 30 分鐘。在真空下蒸發溶劑，殘餘物經二氯甲烷 (200 mL) 和飽和 NaHCO_3 水溶液 (200 mL) 處理。水層經二氯甲烷萃取數次 (3×100 mL)，合併的有機層經鹽水沖洗、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾和蒸發。粗產物經快速層析純化 (SiO_2 , MeOH/DCM , 1:40 至 1:20) 得純產物，為灰白色固體 (0.65 g, 53%)。

3. 4-(2-甲氧基-乙氧基)-[1,10]菲繞啉-2-甲酰肟的合成



根據合成化合物 4 中所述之方法而進行得到化合物 8 的最後步驟。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz):

11.94 (s, 1H); 9.06 (dd, 1H, $J = 1.6, 4.0$ Hz); 8.46

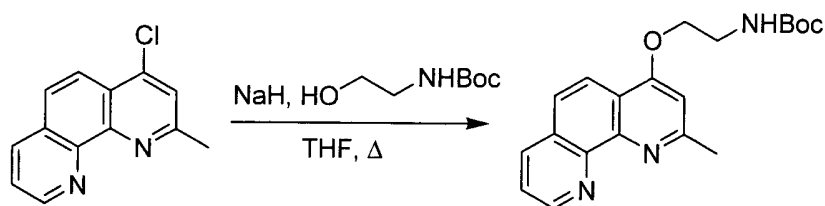
(dd, 1H, $J = 1.2, 8.0$ Hz); 8.35 (s, 1H); 8.13 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz); 7.95 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz); 7.75 (dd, 1H, $J = 4.4, 8.0$ Hz); 7.57 (s, 1H); 4.43 (t, 2H, $J = 4.4$ Hz); 3.83 (t, 2H, $J = 4.4$ Hz); 3.36 (s, 3H)。

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz):

161.3; 153.5; 150.3; 150.0; 146.1; 145.0; 136.6; 128.9; 126.4; 123.7; 120.5; 119.9; 99.7; 70.2; 68.4; 58.6。

實例 6：4-(2-胺基-乙氧基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟(化合物 9)的製備

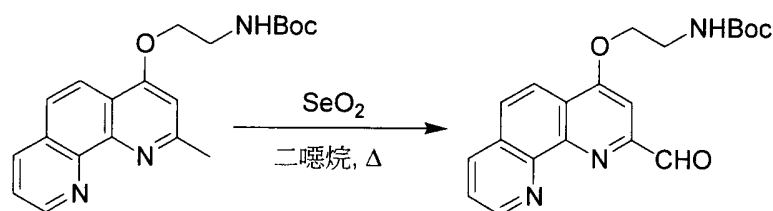
1. [2-(2-甲基-[1,10]菲繞啉-4-基氧基)-乙基]-胺基甲酸第三丁酯的合成



在氫化鈉(60%於礦油中, 0.87 g, 21.8 mmol)於 THF (15 mL)所形成的懸浮液中緩緩加入由 N-Boc-2-羥基乙胺 (1.75 g, 21.8 mmol)於無水 THF (5 mL)所形成的溶液。混合物在室溫下攪拌 20 分鐘, 緩緩加入由 4-氯-2-甲基-[1,10]菲繞啉 (1.00 g, 4.4 mmol)於無水 THF (20 mL)所形成的溶液。使反應混合物回流 18 小時, 於旋轉蒸發器中除去溶劑。殘餘物經二氯甲烷(100 mL)和飽和 NaHCO_3 水

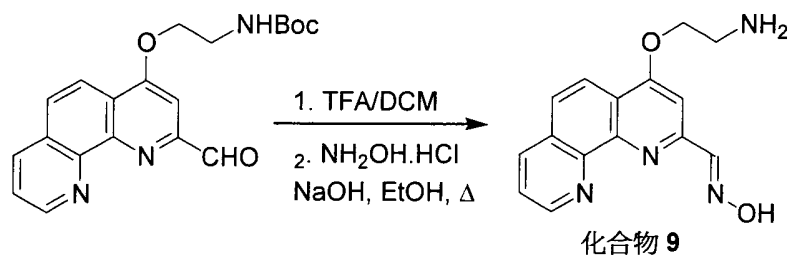
溶液 (100 mL) 處理，及移到分液漏斗。有機層經鹽水 (100 mL) 沖洗、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾和真空下濃縮。殘餘物經己烷沖洗和快速層析純化 (SiO_2 , MeOH/DCM, 1:40) 得純產物，為灰白色固體 (0.72 g, 46%)。

2. [2-(2-甲醯基-[1,10]菲繞啉-4-基氧基)-乙基]胺基甲酸第三丁酯的合成



SeO_2 (0.56 g, 5.1 mmol) 於二噁烷 (25 mL) 和水 (2 mL) 的混合物所形成之溶液於 100 mL 二頸圓底燒瓶內加熱回流。利用加液漏斗添加由 [2-(2-甲基-[1,10]菲繞啉-4-基氧基)-乙基]-胺基甲酸第三丁酯 (0.72 g, 2.0 mmol) 於熱二噁烷 (20 mL) 所形成的溶液歷時 15 分鐘，及使反應混合物回流 45 分鐘。在真空下蒸發溶劑，殘餘物經二氯甲烷 (100 mL) 和飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 mL) 處理。水層經二氯甲烷萃取 (3×100 mL)，合併的有機層經鹽水沖洗、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾和濃縮。得到粗產物，為黃色固體 (0.52 g, 69%)，其純度足以用於進一步的合成步驟，無須進行其他純化步驟。

3. 4-(2-胺基-乙氧基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛的合成



[2-(2-甲醯基-[1,10]菲繞啉-4-基氧基)-乙基]-胺基甲酸第三丁酯 (0.52 g, 1.4 mmol) 於三氟乙酸 (5 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 的混合物所形成之溶液在室溫下攪拌 1 小時。除去溶劑，殘餘物經乾燥及再溶解於乙醇 (5 mL) 中。添加由羥基胺鹽酸鹽 (0.88 g, 12.7 mmol) 於水 (7 mL) 所形成的溶液，繼之添加 10% NaOH，直到形成白色沉澱物。使混合物加熱回流 1 小時，冷卻至室溫，及過濾白色沉澱物，以冷水沖洗，及乾燥之。單離出標題化合物，為灰白色固體 (37.0 mg, 9%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz):

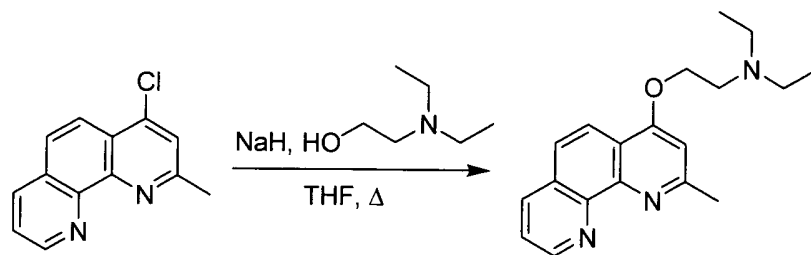
12.13 (s, 1H); 9.09 (dd, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 4.0$ Hz); 8.50 (dd, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 8.0$ Hz); 8.40 (m, 2H); 7.97 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz); 7.81 (dd, 1H, $J = 4.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz); 7.26 (s, 1H); 3.73 (d, 2H, $J = 9.2$ Hz); 3.52 (d, 2H, $J = 9.2$ Hz)。

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz):

152.72, 150.00, 146.82, 136.29, 128.51, 124.69, 124.00, 120.02, 116.91, 104.21, 96.79, 58.68, 45.62。

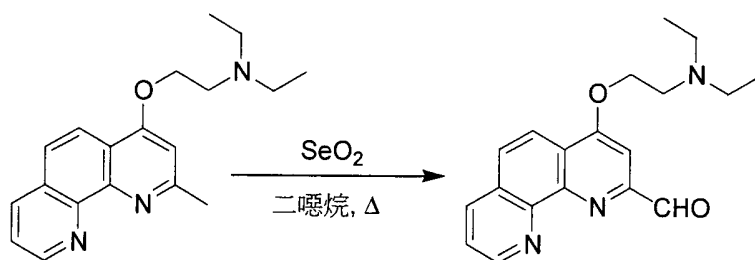
實例 7：4-(2-二乙基胺基-乙氧基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟
(化合物 10)的製備

1. 二乙基-[2-(2-甲基-[1,10]菲繞啉-4-基氧基)-乙基]胺
的合成



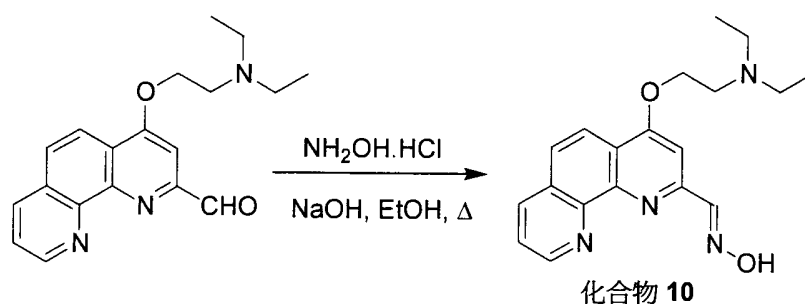
在氫化鈉 (60%於礦油中，5.25 g，131.1 mmol)於無水 THF (90 mL)所形成的懸浮液中緩緩加入由 N,N-二乙基-2-羟基乙胺 (15.30 g，131.1 mmol)於無水 THF (60 mL)所形成的溶液。混合物在室溫下攪拌 20 分鐘，緩緩加入由 4-氯-2-甲基-[1,10]菲繞啉 (6.00 g，26.2 mmol)於無水 THF (90 mL)所形成的溶液。使反應混合物回流 18 小時，接著使冷卻至室溫，加入 1N HCl 使反應驟停，及蒸發。殘餘物再溶解於 1N NaOH (150 mL)中，及以二氯甲烷 (3×200 mL)萃取。合併的有機層經乾燥 (Na₂SO₄)、過濾和真空下濃縮。殘餘物經己烷沖洗和快速層析純化 (SiO₂，MeOH/DCM，1：40)，得純質產物，為橙色油狀物 (5.1 g，63%)。

2. 4-(2-二乙基胺基-乙氧基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛的合成



SeO_2 (0.83 g, 7.5 mmol) 於二噁烷 (38 mL) 和水 (3 mL) 的混合物所形成之溶液於 100 mL 二頸圓底燒瓶內加熱回流。利用加液漏斗添加由二乙基-[2-(2-甲基-[1,10]菲繞啉-4-基氧基)-乙基]胺 (0.93 g, 3.0 mmol) 於熱二噁烷 (20 mL) 所形成的溶液歷時 15 分鐘，使反應混合物回流 45 分鐘。在真空下蒸發溶劑，殘餘物經二氯甲烷 (100 mL) 和飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 mL) 處理。水層經二氯甲烷 (3×100 mL) 萃取，合併的有機層經鹽水沖洗、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾和濃縮。粗產物經快速層析純化 (SiO_2 , MeOH/DCM , 1 : 40)，得純物質，為棕色固體 (0.19 g, 19%)。

3. 4-(2-二乙基胺基-乙氧基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟的合成



根據合成化合物 4 中所述之方法而進行得到化合物 10 的最後步驟。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) :

11.85 (s, 1H); 9.09 (dd, 1H, $J = 2.0, 4.4$ Hz); 8.46 (dd, 1H, $J = 1.0, 8.0$ Hz); 8.31 (s, 1H); 8.13 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz); 7.96 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz); 7.92 (s, 1H); 7.75 (dd, 1H, $J = 4.4, 8.0$ Hz); 4.36 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz); 2.96 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz); 2.60 (q, 4H, 7.2 Hz); 1.01 (t, 6H, $J = 7.2$ Hz)。

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz):

161.0; 153.3; 150.0; 149.6; 146.1; 145.0; 136.2; 128.6; 126.1; 123.3; 120.3; 119.5; 99.3; 67.5; 50.8; 47.1; 12.0。

生物學

實例 8

毒性

利用乳酸脫氫酶(LDH)活性釋出之定量，於 SH-SY5Y 人類神經母細胞瘤細胞中，對待分析的化合物進行細胞存活力的潛在功效之分析。將 SH-SY5Y 人類神經母細胞瘤細胞以 10^4 細胞/井的量植入 96-井培養盤中。接著除去培養基，使細胞與不同濃度的化合物一起培育 24 小時。為了得到化合物產生毒性之最低濃度，於新鮮培養基中，由 1 μM 開始增加化合物濃度至最大濃度 1 Mm 以測試化合物。24 小時後，除去培養基，在室溫下添加 50 μl 之 Krebs-Hepes; Triton X-100 1% 歷時 5 分鐘，以溶解黏著

於井底的細胞。爲了定量 LDH 的釋出，使用 Roche 細胞毒性檢測套組 (Cat. No. 11 644 793 001)。對照波長 620 nm，利用在 492 nm 的吸收而測量 LDH 活性。

表 1 中，各個化合物之毒性測量的最大濃度顯示於第二欄中。於第三欄中，顯示在此最高濃度時化合物是否具有毒性。所有化合物，除了化合物 3 以外，均發現在展現活性時之濃度下是不具毒性的，在大部份的情況，即使在 1000-倍的濃度下亦是不具毒性的。因此，所述之化合物可視爲無毒性的。

表 1

化合物編號	毒性試驗的 最高濃度	是/否
化合物 1	1 mM	是
化合物 2	1 mM	是
化合物 3	10 μ M	是
化合物 4	1 mM	是
化合物 5	1 mM	是
化合物 6	1 mM	是
化合物 7	1 mM	是
化合物 8	1 mM	否
化合物 9	10 μ M	否
化合物 10	1 μ M	是
化合物 12	1000 μ M	否
化合物 13	1000 μ M	否
化合物 14	1000 μ M	是
化合物 15	100 μ M	是
化合物 16	10 μ M	是
化合物 17	1000 μ M	是
化合物 18	10 μ M	是
化合物 19	10 μ M	是
化合物 20	10 μ M	是

實例 9

抗過氧化氫-引發的細胞死亡之保護作用

此分析的目標是測量當人類神經母細胞瘤細胞曝露於由過氧化氫引發的氧化壓力時，式(I)所示化合物之神經保護作用，過氧化氫非常有害於細胞，且其累積會造成細胞標的(例如 DNA、蛋白質、和脂質)的氧化而導致突變和細胞死亡。

將 SH-SY5Y 人類神經母細胞瘤細胞以 10^4 細胞/井的密度植入 96-井培養盤中。使細胞曝露於不同濃度的化合物 1 小時後，接著以 H_2O_2 100 μM 處理 24 小時。使用 5 mM N-乙醯基半胱胺酸(NAC) (一種已知的抗氧化劑)作為正對照組，預培育 1 小時後，以 H_2O_2 處理。24 小時後，除去培養基，在室溫下添加 50 μl 之 Triton X-100 1%於 Krebs-Hepes 中歷時 5 分鐘以溶解黏著於井底的細胞。為了定量 LDH 的釋出，使用 Roche 細胞毒性檢測套組 (Cat. No. 11 644 793 001)。

測得抗 H_2O_2 的保護作用之化合物 1-10 的最低濃度示於表 2 中。

表 2

化合物編號	抗 H ₂ O ₂ 的保護作用
化合物 1	0.05 μ M
化合物 2	0.05 μ M
化合物 3	10 μ M
化合物 4	0.05 μ M
化合物 5	5 nM
化合物 6	5 nM
化合物 7	0.05 μ M
化合物 8	50 nM
化合物 9	5 μ M
化合物 10	50 nM
化合物 12	0.1 μ M
化合物 13	0.5 μ M
化合物 14	0.05 μ M
化合物 15	0.5 μ M
化合物 16	0.05 μ M
化合物 17	5 μ M
化合物 18	0.05 μ M
化合物 19	0.5 μ M
化合物 20	0.5 μ M

抗 6-OHDA-引發的細胞死亡之保護作用

此實驗的目標是測量式(I)所示化合物之對抗由 6-

OHDA 引發的毒性之神經保護作用。此毒素會引發類似於巴金森氏症發生之細胞死亡：破壞多巴胺能神經元 (“*MPTP and 6-hydroxydopamine-induced neurodegeneration as models for Parkinson's disease: neuroprotective strategies*”; Grunblatt E, et al.; J Neurol. 2000 Apr; 247 Suppl 2: II95-102)。

進行實驗前之二或三天，將 SH-SY5Y 人類神經母細胞瘤細胞以 10^4 細胞/井的密度植入 96-井培養盤中。使細胞曝露於 6-OHDA 的處理，及任意地，最後，利用 LDH 定量法測量細胞死亡。使用 NAC 作為正對照組。

此分析係於二種不同的實驗條件下進行：

實例 10

A) NAC 和式(I)所示化合物預培育 2 小時後，以 75 μ M 6-OHDA 處理 16 小時。於含有 10%牛胎血清的培養基中進行分析。

對抗由 6-OHDA 引發的細胞死亡之神經保護結果示於表 3。對於各個化合物，表中列示的是式(I)所示化合物展現神經保護作用之最低濃度。

表 3

化合物編號	抗 6-OHDA (+ FBS)的保護作用
化合物 1	0.5 μ M
化合物 2	0.5 μ M
化合物 4	0.05 μ M
化合物 5	0.05 μ M
化合物 6	0.05 μ M
化合物 7	0.05 μ M
化合物 8	0.05 μ M
化合物 9	5 μ M
化合物 10	0.05 μ M
化合物 12	0.1 μ M
化合物 13	0.5 μ M
化合物 14	0.5 μ M
化合物 16	0.5 μ M
化合物 18	0.05 μ M

實例 11

B) NAC 和式(I)所示化合物預培育 1 小時後，以 50 μ M 6-OHDA 處理 24 小時。於不含任何牛胎血清的培養基中進行分析。

對抗由 6-OHDA 引發的細胞死亡之神經保護結果示於表 4。對於各個化合物，表中列示的是式(I)所示化合物展現神經保護作用之最低濃度。

表 4

化合物編號	抗 6-OHDA (- FBS)的保護作用
化合物 1	0.5 μ M
化合物 2	0.5 μ M
化合物 3	10 μ M
化合物 4	0.5 μ M
化合物 5	0.5 μ M
化合物 6	0.5 μ M
化合物 7	0.5 μ M
化合物 8	0.5 μ M
化合物 9	5 μ M
化合物 10	0.5 μ M
化合物 12	0.5 μ M
化合物 13	5 μ M
化合物 14	0.5 μ M
化合物 16	10 μ M
化合物 18	10 μ M

實例 12

抗 A β 毒性之神經保護作用

爲了評估化合物之潛在的神經保護作用，以不同濃度的化合物預處理於 96-井盤中培育的 SH-SY5Y 細胞 1 小時，接著曝露於 200 μ M A β_{25-35} (Neosystem) 24 小時以引發大量的氧化壓力和細胞死亡。接著使用 LDH 比色分析法

，藉由測量細胞內 LDH 而評估化合物對抗此毒性之保護能力。

一般認為 $A\beta$ 的神經毒性存在於胺基酸 25-35 (參見例如 Yankner BA et al., (1990) Neurotrophic and neurotoxic effects of amyloid β protein: reversal by tachykinin neuropeptides; Science 250: 279-282)。

表 5 中，列示的是受測化合物顯現抗 $A\beta_{25-35}$ 毒性之神經保護作用的最低濃度。

表 5

化合物編號	抗 β -澱粉樣蛋白 ₂₅₋₃₅ 的保護作用
化合物 1	5 μ M
化合物 2	10 μ M
化合物 4	0.5 μ M
化合物 6	10 μ M
化合物 8	0.5 μ M
化合物 9	5 μ M
化合物 10	0.5 μ M
化合物 12	10 μ M
化合物 13	5 μ M
化合物 14	10 μ M
化合物 16	5 μ M
化合物 18	10 μ M

實例 13

 $A\beta(1-40)$ 分泌之抑制作用

爲了定量 $A\beta$ 分泌，使用以 ELISA 爲基礎的方法。此分析包括利用選擇性單株抗- $A\beta$ 抗體在抗原之二個不同抗原決定部位形成“三明治型錯合物”而檢測抗原，此利用比色測量法而檢測，因爲與過氧化酶（催化受質或色原體 (TMB)轉換成有色產物)結合的二級抗體之鍵結直接正比於樣品中之多肽的含量。使用商業比色套組：Immunoassay Kit Human β Amyloid 1-40 (Biosource)，利用 ELISA 分析 $A\beta$ 的生成。

由細胞上清液定量 $A\beta(1-40)$ 。實驗中使用 APP-轉染的細胞系：CHO7W (經人類 APP₇₅₁ wt cDNA 穩定地轉染)。細胞於由下列組成的培養基中生長：DMEM，補充以 2%牛胎血清、1%青黴素-鏈黴素、1% L-穀胺醯胺和 200 $\mu\text{g/ml}$ G418。以 5000 細胞/井的量將細胞植入 96-井微量培養盤，植入後，以不同濃度之不同化合物處理 24 小時。

於所有 $A\beta$ 分泌試驗中，使用 OM99-2 (H-5108, Bachem) (一種 BACE 抑制劑)作爲 $A\beta$ 分泌減少正對照組。以 3 μM 濃度的化合物處理細胞，在 24 小時收集培養基。在此濃度下，OM99-2 顯示 $A\beta$ 釋出的抑制百分比爲 20 至 60%。

表 6 中，顯示各個受測化合物之抑制 β -澱粉樣蛋白的最低濃度。

表 6

化合物編號	β -澱粉樣蛋白分泌之抑制作用
化合物 1	0.01 mM
化合物 2	1 mM
化合物 4	0.05 mM
化合物 5	1 nM
化合物 6	10 nM
化合物 7	1 nM
化合物 8	1mM
化合物 9	10 mM
化合物 10	1mM
化合物 12	1 μ M
化合物 13	10 μ M
化合物 14	0.01 μ M
化合物 15	10 μ M
化合物 16	1 μ M
化合物 17	10 μ M
化合物 18	0.1 μ M
化合物 19	1 μ M
化合物 20	10 μ M

實例 14

篩選藥動學研究

此研究的目的是評估經口和靜脈投服後之口服生物吸

收率及血漿和大腦藥動學參數，因而測量式(I)所示化合物是否可以穿越血腦障壁(blood brain barrier, BBB)。爲了測量式(I)所示化合物於血漿和大腦中的含量，予小鼠(C57BL6/J，雄性 8 週大)靜脈投服一次(1 mg/kg)和口服二次(20 mg/kg 和 200 mg/kg)不同的化合物。各個化合物溶解於適當的賦形劑中。於口服的情況中，利用連結針筒的口服餵食器投服化合物。對於靜脈投服的動物，利用配備 30 G 號針的針筒以單次注射投服予測試對象。

在每個選擇的取樣時間(即投服後 30 分鐘、1 小時、2 小時、4 小時、6 小時、8 小時、和 24 小時)殺死二隻動物(根據內部標準操作程序且遵照動物處理和福利準則)，及自各個動物取得大腦和血液樣品。利用離心血液樣品而萃取出血漿。各個取樣時間表示由二隻雄性小鼠取得樣品的時間。

血漿和大腦樣品之分析方法包括利用蛋白質沉澱法或固體相萃取法由生物基質單離出分析物及繼之利用 LC-MS/MS 進行分析。這些化合物的定量限制是在 2 至 10 ng/mL 量級。使用 Winnonlin 專業級 5.2 版軟體計算藥動學參數。

結果

下列表中，各個縮寫的定義如下所述：

AUC = 曲線下涵蓋的面積

$T_{1/2}$ = 半生期

T_{max} = 投服藥物後，當吸收速率等於消失速率時，達到最高血漿濃度的時間

C_{max} = 藥物之最高血漿濃度

V. Adm. 和 Vol. Adm. = 投服體積

1. 1-2 mg/kg 靜脈投服途徑組

表 7

化合物 編號	V. Adm. (ml/Kg)	劑量 (mg/Kg)	C_{max} 血漿 (ng/ml)	$T_{1/2}$ (h)	T_{max}	AUC
化合物 4	2	1.00	78.70	0.22	0.25	36
化合物 7	1	1.20	104.2	4.47	1.00	319
化合物 8	2	1.00	689.5	1.11	0.25	243.7
化合物 10	2	2.00	136.50	8.10	0.08	148

表 8

化合物 編號	劑量 (mg/Kg)	C_{max} 大腦 (ng/g)	$T_{1/2}$ (h)	T_{max}	AUC	% C_{max}	%AUC
化合物 4	1.00	104.40	0.39	0.25	45.80	132.66	127.22
化合物 7	1.20	386.10	NC	0.08	330.50	370.54	103.61
化合物 8	1.00	36.10	0.18	0.25	10.70	5.24	4.39
化合物 10	2.00	18.7	2.60	0.08	33.90	13.70	22.91

2. 20 mg/kg 口服途徑組

表 9

化合物 編號	V. Adm. (ml/Kg)	C _{max} 血漿 (ng/ml)	T _{1/2} (h)	T _{max}	AUC	生物吸收率
化合物 4	4	20.75	0.30	0.25	7.24	1.01
化合物 7	4	106.50	1.66	0.30	378.10	7.11
化合物 8	4	396.40	3.90	0.25	325.20	6.67
化合物 10	4	149.20	4.00	1.00	184.40	12.46

表 10

化合物 編號	劑量 (mg/g)	C _{max} 大 腦(ng/g)	T _{1/2} (h)	T _{max}	AUC	%C _{max}	%AUC
化合物 4	20	15.40	0.66	0.25	20.00	74.22	276.24
化合物 7	20	19.62	0.73	4.00	23.90	41.66	27.76
化合物 8	20	24.60	1.80	0.25	13.60	6.21	4.18
化合物 10	20	13.07	NC	1.00	22.00	8.76	11.93

3. 200 mg/kg 口服途徑組

表 11

化合物 編號	Vol. Adm. (ml/Kg)	C _{max} 血漿 (ng/ml)	T _{1/2} (h)	T _{max}	AUC	生物吸收率
化合物 4	4	930.70	0.92	0.50	1375.70	19.11
化合物 7	4	1205.20	-	0.50	1696.80	3.19
化合物 8	-	-	-	-	-	-
化合物 10	4	3950.70	3.79	0.50	11478.90	77.56

表 12

化合物 編號	劑量 (mg/g)	C _{max} 大腦 (ng/g)	T _{1/2} (h)	T _{max}	AUC	%C _{max}	%AUC
化合物 4	200	1394.40	0.94	0.50	1537.90	149.82	111.79
化合物 7	200	-	-	-	-	-	-
化合物 8	200	-	-	-	-	-	-
化合物 10	200	7751.80	-	2.00	95478.00	196.21	831.77

結 論

關於上述表(7-12)所顯示的結果，所有受測的式(I)所示化合物均可以穿越血腦障壁因為其可於大腦中被檢測到。在低劑量時之口服生物吸收率的範圍為 7 至 10%，而在高劑量時口服生物吸收率顯著地提升。

實 例 15

一些式(I)所示化合物與 Fe(II)的螯合能力之評估

在螯合配位基化合物 4、化合物 7、化合物 8 和化合物 10 存在下進行的分析證實配位基可以與 Fe(II)錯合，因為各個配位基與鐵的混合物所得的光譜不同於個別單獨光譜的總和(參見圖 2、3、4 和 5)。

實 例 16

a) 一些式(I)所示化合物與 Fe(III)的螯合能力之評估

在 Fe(III)的存在下進行的分析證實式(I)所示化合物均無法與此金屬錯合，因為在 Fe(III)的存在下之配位基的吸收光譜未觀察到有改變；如圖 1 之化合物 4、7、8 和

10 所示。只觀察列一條譜線，因為光譜均重疊(參見圖 1)

。

b) 一些式(I)所示化合物與 Cu(II)的螯合能力之評估

在螯合配位基化合物 4、化合物 7、化合物 8 和化合物 10 存在下進行的分析證實配位基均無法與 Cu(II)錯合，因為各個配位基與銅的混合物所得的光譜與個別單獨光譜的總和相符合(參見圖 6 和 7)。

c) 一些式(I)所示化合物與 Zn(II)的螯合能力之評估

化合物 4、7、8 和 10 均與 Zn(II)有限度地錯合，然而具有相當低的生成常數和相當高的解離等級，因此顯示錯合物不是非常安定(參見圖 8、9、10 和 11)。

結果總論

金屬離子和螯合基(quelatn)間形成錯合物時，生成常數越高且解離等級越低，則錯合物越安定。因此，可以觀察到：相對於其他受測的金屬離子，式(I)所示化合物對 Fe(II)具有較高的親和力。

表 13

金屬	配位基 (化合物 編號)	預期時間	pH	化學計量	解離等級	生成常數	$\epsilon_{\text{approx.}}$ ($\text{l mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$)
Cu(II)	10	2 小時	7.4	1: 1 (ML)	3.8 ± 0.4	$4.4 \pm 0.6 \cdot 10^6$ (l/mol)	400
Zn(II)	4	24 小時	7.4	1: 1 (ML)	46 ± 7	$2.2 \pm 0.6 \cdot 10^4$ (l/mol)	1000
	7	24 小時	7.4	1: 2 (ML ₂)	13.4 ± 0.7	$2.2 \pm 0.6 \cdot 10^{10}$ (l^2/mol^2)	840
	8	4 小時	7.4	1: 2 (ML ₂)	7.7 ± 0.6	$1.4 \pm 0.6 \cdot 10^{11}$ (l^2/mol^2)	7100
	10	4 小時	7.4	1: 2 (ML ₂)	3.7 ± 0.6	$1.7 \pm 0.4 \cdot 10^{13}$ (l^2/mol^2)	9400
Fe (II)	4	30 分	8*	1: 3 (ML ₃)	0.147 ± 0.002	$8.2 \pm 0.5 \cdot 10^{12}$	$1.8 \cdot 10^3$
	7	60 分	8*	1: 3 (ML ₃)	0.023 ± 0.002	$2.0 \pm 0.6 \cdot 10^{15}$	$2.8 \cdot 10^2$
	8	立即	7.4	1: 3 (ML ₃)	0.022 ± 0.006	$4.0 \pm 1.3 \cdot 10^{17}$	$1.6 \cdot 10^3$
	10	立即	7.4	1: 3 (ML ₃)	0.019 ± 0.004	$5.0 \pm 1.0 \cdot 10^{17}$	$6.7 \cdot 10^3$

【圖式簡單說明】

圖 1 是化合物 4、7、8 和 10 在無和有 Fe(III)存在下之吸收光譜。PBS 10 mM，pH 7.4，配位基和 Fe(III)的濃度，200 μM 。

圖 2 是錯合物 Fe(II)-化合物 4 之吸收光譜。Fe(II)和化合物 4 的濃度，200 μM ，PBS 10 mM，pH 8。

圖 3 是錯合物 Fe(II)-化合物 7 之吸收光譜。Fe(II)和化合物 7 的濃度，400 μM ，PBS 10 mM，pH 8。

圖 4 是錯合物 Fe(II)-化合物 8 之吸收光譜。Fe(II)和

化合物 8 的濃度， $200\mu\text{M}$ ，PBS 10 mM，pH 7.4。

圖 5 是錯合物 Fe(II)-化合物 10 之吸收光譜。Fe(II) 和化合物 10 的濃度， $100\mu\text{M}$ ，PBS 10 mM，pH 7.4。

圖 6 描述 Cu(II)與各個螯合配位基(quelating ligand) (化合物 4、化合物 7、化合物 8)的混合物及配位基 Cu(II) 之吸收光譜。所有化合物的濃度均為 $200\mu\text{M}$ ，PBS 10 mM，pH 7.4。

圖 7 是錯合物 Cu(II)-化合物 10 之吸收光譜。濃度 $200\mu\text{M}$ ，PBS 10 mM，pH 7.4。

圖 8 表示錯合物 Zn(II)-化合物 4 之吸收光譜。濃度 $200\mu\text{M}$ ，PBS 10 mM，pH 7.4。

圖 9 顯示錯合物 Zn(II)-化合物 7 之吸收光譜。濃度 $180\mu\text{M}$ ，PBS 10 mM，pH 7.4。

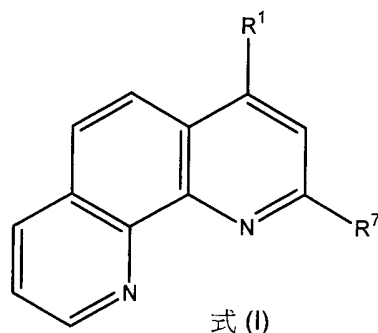
圖 10 顯示錯合物 Zn(II)-化合物 8 之吸收光譜。濃度 $100\mu\text{M}$ ，PBS 10 mM，pH 7.4。

圖 11 顯示錯合物 Zn(II)-化合物 10 之吸收光譜。濃度 $20\mu\text{M}$ ，PBS 10 mM，pH 7.4。

五、中文發明摘要

發明之名稱：用於治療神經變性疾病或血液學疾病之
[1,10]-菲繞啉衍生物

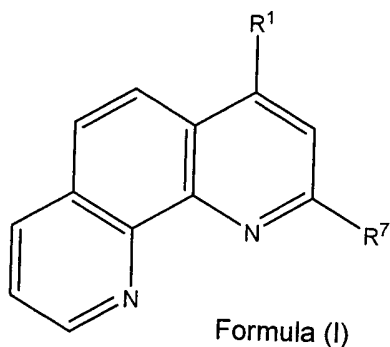
本發明係有關一新族群之式(I)所示的[1,10]-菲繞啉衍生物，其可用於治療或預防神經變性或血液學疾病或病況，其作為藥物之用途，特別是用於治療神經變性或血液學疾病或病況，及含該化合物之藥學組成物。



六、英文發明摘要

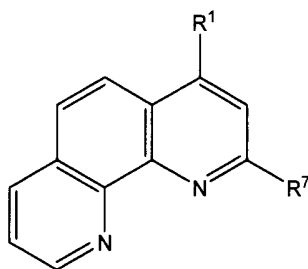
發明之名稱： [1,10]-PHENANTHROLINE DERIVATIVES FOR THE
TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE OR
HAEMATOLOGICAL DISEASES

The present invention relates to a new family of [1,10]-phenanthroline derivatives of formula (I), which are useful for the treatment or profilaxis of a neurodegenerative or haematological disease or condition, their use as a medicament, especially for treating a treatment neurodegenerative or haematological disease or condition, and a pharmaceutical composition comprising the compounds.



十、申請專利範圍

1. 一種使用下式 (I) 所示化合物於製備供治療或預防神經變性或血液學疾病或病況的藥物之用途：



(I)

其中

R^1 係選自 $-S-R^3$ 、 $-O-R^4$ 和鹵素；

R^7 係選自 $-CH=N-OR^8$ 或 $-CHO$ ；

R^3 和 R^4 係各自獨立地選自 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{15} 芳基和雜芳基，而其任意地經 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{15} 芳基、鹵素、 $-(C=O)NR^5R^6$ 、 $-(C=O)OR^5$ 、 C_1-C_6 烷氧基和 / 或 $-NR^5R^6$ 取代，

R^5 和 R^6 係各自獨立地選自氫和 C_1-C_6 烷基，

R^8 係選自氫和 C_1-C_6 烷基；

或其任何鹽類或溶劑化物或立體異構物或互變異構物。

2. 如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 所示化合物的用途，
其中

R^1 係選自 $-S-R^3$ 、 $-O-R^4$ 和鹵素；

R^7 係選自 $-CH=N-OR^8$ 或 $-CHO$ ；

R^3 和 R^4 各自獨立地為 C_1-C_6 烷基，而其任意地經 C_1-

C₆ 烷氧基和 / 或 -NR⁵R⁶ 取代，

R⁵ 和 R⁶ 係各自獨立地選自氫和 C₁-C₆ 烷基，

R⁸ 係選自氫和 C₁-C₆ 烷基。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該神經變性疾病係選自阿滋海默症、巴金森氏症、肌萎縮性側索硬化症 (ALS)、精神分裂症、Huntington 氏病、腦部損傷 (例如中風和局部缺血)、多發性硬化、癲癇、Friedreich 氏運動失調症、海綿狀腦病、澱粉樣變性、血管性癡呆、tauopathies、進行性核上眼神經麻痺症、皮質基底核退化、額顳葉變性、亞急性硬化性全腦炎型巴金森氏症、腦炎後巴金森氏症、拳擊手腦炎、關島巴金森氏症癡呆綜合症、Pick 氏病、額顳性癡呆、與 AIDS 相關的癡呆、多發性硬化、情緒失調症 (例如抑鬱、精神分裂症和雙極性情感障礙)、中風和腦部損傷 (特別是創傷性腦損傷) 後之功能恢復的促進。

4. 如申請專利範圍第 3 項之用途，其中該神經變性疾病是阿滋海默症。

5. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該血液學疾病係選自地中海貧血、貧血、再生障礙性貧血、Diamond-Blackfan 先天性純紅血球再生障礙性貧血、鐮狀細胞貧血症、需要定期紅血球輸血的血液學疾病、骨髓發育不良症候群、鐵引發的心臟功能障礙、鐵引發的心臟衰竭、和糖尿病。

6. 如申請專利範圍第 5 項之用途，其中該血液學疾病

係選自地中海貧血、貧血、再生障礙性貧血、骨髓發育不良症候群和糖尿病。

7.如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該式(I)所示化合物係選自下列化合物：

4-甲氧基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-氯-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-氯-[1,10]菲繞啉-2-甲脒

4-甲硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-丙硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-乙氧基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-異丙硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-(2-甲氧基-乙氧基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-(2-胺基-乙氧基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-(2-二乙基胺基-乙氧基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-(2-甲氧基-乙硫基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

2-[2-(羥亞胺基-甲基)-[1,10]菲繞啉-4-基硫基]-N,N-二甲基-乙醯胺

4-(2,2,2-三氟乙基硫基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

[2-(羥亞胺基-甲基)-[1,10]菲繞啉-4-基硫基]-乙酸甲酯

4-(噻唑-2-基硫基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

[2-(羥亞胺基-甲基)-[1,10]菲繞啉-4-基硫基]-乙酸

4-(5-甲基-噻唑-2-基硫基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-(5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基硫基)-[1,10]菲繞啉-2-

甲 醛 肟

4-([1,3,4]噻二唑-2-基硫基)-[1,10]菲繞啉-2-甲 醛 肟

4-甲 硫 基-[1,10]菲繞啉-2-甲 醛

4-丙 硫 基-[1,10]菲繞啉-2-甲 醛

4-丙 硫 基-[1,10]菲繞啉-2-甲 醛 肟

4-乙 氧 基-[1,10]菲繞啉-2-甲 醛

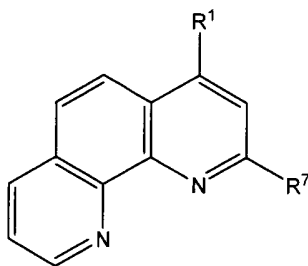
4-異 丙 硫 基-[1,10]菲繞啉-2-甲 醛

4-(2-甲 氧 基-乙 氧 基)-[1,10]菲繞啉-2-甲 醛

4-(2-二 乙 基 胺 基-乙 氧 基)-[1,10]菲繞啉-2-甲 醛

或其鹽類、溶劑化物或互變異構物。

8.一種式(I)所示化合物：



(I)

其 中

R^1 係選自 $-S-R^3$ 、 $-O-R^4$ 和 鹵 素 ；

R^7 係選自 $-CH=N-OR^8$ 或 $-CHO$ ；

R^3 和 R^4 係各自獨立地選自 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{15} 芳基和雜芳基，而其任意地經 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{15} 芳基、鹵素、 $-(C=O)NR^5R^6$ 、 $-(C=O)OR^5$ 、 C_1-C_6 烷氧基和 / 或 $-NR^5R^6$ 取代，

R^5 和 R^6 係各自獨立地選自 氫 和 C_1-C_6 烷基，

R^8 係選自氫和 C_1-C_6 烷基；

或其任何鹽類或溶劑化物或立體異構物或互變異構物

其先決條件是當 R^1 是 Cl 時，則 R^7 不是 -CHO。

9.如申請專利範圍第 8 項之式(I)所示化合物，其中：

R^1 係選自 -S- R^3 、-O- R^4 和鹵素；

R^7 係選自 -CH=N-OR⁸ 或 -CHO；

R^3 和 R^4 各自獨立地為 C_1-C_6 烷基，而其任意地經 C_1-C_6 烷氧基和 / 或 -NR⁵R⁶ 取代，

R^5 和 R^6 係各自獨立地選自氫和 C_1-C_6 烷基，

R^8 係選自氫和 C_1-C_6 烷基；

或其任何鹽類或溶劑化物或立體異構物或互變異構物

其先決條件是當 R^1 是 Cl 或 OCH₃ 時，則 R^7 不是 -CHO 或 -CH=N-OH。

10.如申請專利範圍第 8 或 9 項之化合物，其中 R^7 是 -CH=N-OR⁸。

11.如申請專利範圍第 10 項之化合物，其中 R^8 是氫

12.如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 R^1 是 -S- R^3

13.如申請專利範圍第 12 項之化合物，其中 R^3 係選自甲基、乙基、丙基或異丙基。

14.如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 R^1 是 -O-

R⁴。

15.如申請專利範圍第 14 項之化合物，其中 R⁴ 係選自甲基和乙基。

16.如申請專利範圍第 15 項之化合物，其中 R⁴ 是經 -NR⁵R⁶ 或甲氧基取代的乙基，其中 R⁵ 和 R⁶ 各自獨立地選自氫和 C₁-C₆ 烷基。

17.如申請專利範圍第 16 項之化合物，其中該胺是一級胺或三級胺。

18.如申請專利範圍第 17 項之化合物，其中該三級胺是二乙基胺。

19.如申請專利範圍第 10 項之化合物，其中該肟基 -CH=NOR⁸ 的雙鍵為 E 構形。

20.如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 R¹ 是氫。

21.如申請專利範圍第 12 項之化合物，其中 R¹ 是 -S- 雜芳基，其中該雜芳基是任意地經 C₁-C₆ 烷基、C₆-C₁₅ 芳基、鹵素、-(C=O)NR⁵R⁶、-(C=O)OR⁵、C₁-C₆ 烷氧基和 / 或 -NR⁵R⁶ 取代。

22.如申請專利範圍第 21 項之化合物，其中該雜芳基是經 C₁-C₃ 烷基取代。

23.如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 R³ 是經 -(C=O)NR⁵R⁶ 或 -(C=O)OR⁵ 取代的 C₁-C₃ 烷基。

24.如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中該式 (I) 所示化合物係選自下列：

4-甲氧基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟

4-甲硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟
 4-丙硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟
 4-乙氧基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟
 4-異丙硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟
 4-(2-甲氧基-乙氧基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟
 4-(2-胺基-乙氧基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟
 4-(2-二乙基胺基-乙氧基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟
 4-(2-甲氧基-乙硫基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟
 2-[2-(羥亞胺基-甲基)-[1,10]菲繞啉-4-基硫基]-N,N-
 二甲基-乙醯胺
 4-(2,2,2-三氟乙基硫基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟
 [2-(羥亞胺基-甲基)-[1,10]菲繞啉-4-基硫基]-乙酸甲
 酯
 4-(噻唑-2-基硫基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟
 [2-(羥亞胺基-甲基)-[1,10]菲繞啉-4-基硫基]-乙酸
 4-(5-甲基-噻唑-2-基硫基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟
 4-(5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基硫基)-[1,10]菲繞啉-2-
 甲醛肟
 4-([1,3,4]噻二唑-2-基硫基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟
 4-甲硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛
 4-丙硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛
 4-丙硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛肟
 4-乙氧基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛
 4-異丙硫基-[1,10]菲繞啉-2-甲醛

4-(2-甲氧基-乙氧基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛

4-(2-二乙基胺基-乙氧基)-[1,10]菲繞啉-2-甲醛

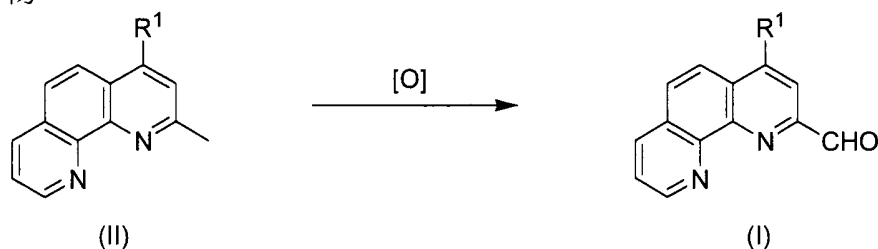
或其鹽類、溶劑化物或互變異構物。

25.如申請專利範圍第 8 項之式(I)所示化合物，或其鹽類或溶劑化物或互變異構物，其係用作為藥物。

26.一種藥學組成物，其包括至少一種如申請專利範圍第 8 至 24 項中任一項之式(I)所示化合物，或其鹽類或溶劑化物或互變異構物，和至少一種藥學上可接受之載體。

27.一種製備如申請專利範圍第 9 至 20 項中任一項之式(I)所示化合物的方法，其包括下列步驟：

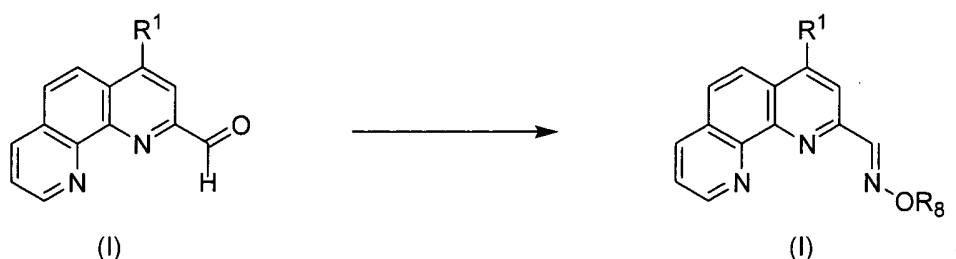
a) 以氧化劑氧化式(II)所示化合物的甲基以形成式(I)所示化合物：



其中 R^1 係選自 $-SR^3$ 、 $-OR^4$ 和鹵素，其中 R^3 和 R^4 各自獨立地選自 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{15} 芳基和雜芳基，而其任意地經 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{15} 芳基、鹵素、 $-(C=O)NR^5R^6$ 、 $-(C=O)OR^5$ 、 C_1-C_6 烷氧基和/或 $-NR^5R^6$ 取代；和其中 R^5 和 R^6 各自獨立地選自氫和 C_1-C_6 -烷基，及，任意地

b) 在羥基胺或 $O-(C_1-C_6)$ 烷基羥基胺的存在下，將式(I)所示化合物中的醛基 $-CHO$ 轉換成肟基 $-CH=N-OR^8$ ，其中

R^8 係選自氫和 C_1-C_6 烷基：

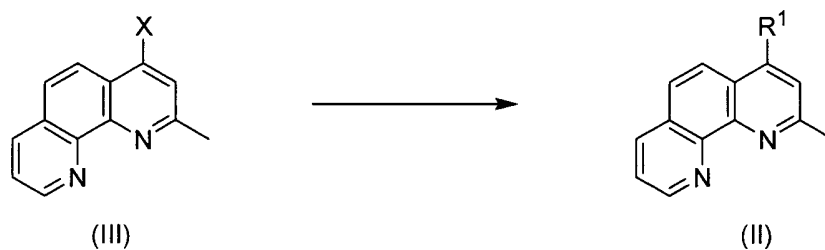


28. 如申請專利範圍第 27 項之方法，其中該氧化劑是 SeO_2 。

29. 如申請專利範圍第 27 項之方法，其中任意的步驟 b) 係於乙醇和水性氫氧化鈉的混合物中進行。

30. 一種製備如申請專利範圍第 9 至 20 項中任一項之式 (I) 所示化合物的方法，其包括下列步驟：

a) 令式 (III) 所示化合物與對應之醇鹽或硫醇鹽的鈉鹽反應以得到式 (II) 所示化合物；



其中

X 是鹵素；

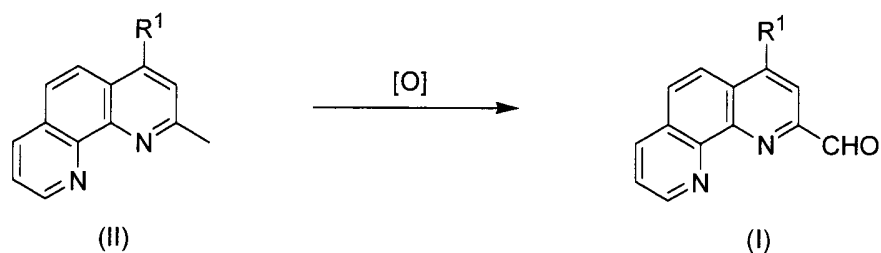
R^1 係選自 $-S-R^3$ 、 $-O-R^4$ 和鹵素；

R^3 和 R^4 係各自獨立地選自 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{15} 芳基和雜芳基，而其任意地經 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{15} 芳基、鹵素、 $-(C=O)NR^5R^6$ 、 $-(C=O)OR^5$ 、 C_1-C_6 烷氧基和 / 或 $-NR^5R^6$ 取代；

其先決條件是當式(II)中的 R^1 是鹵素時，省略此步驟

；

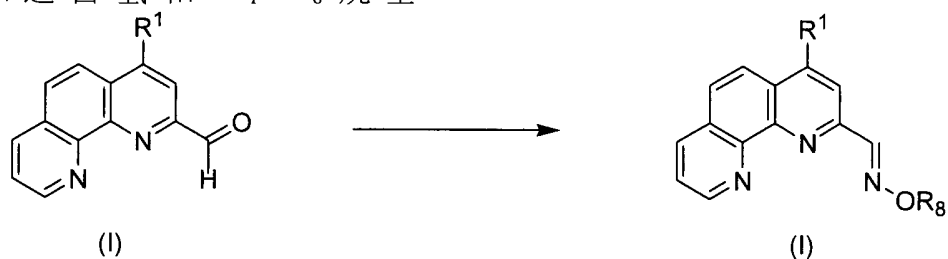
b) 以氧化劑氧化式(II)所示化合物的甲基以形成式(I)所示化合物：



其中 R^1 是如步驟 a)中所定義；

及，任意地

c) 在羥基胺或 $O-(C_1-C_6)$ 烷基羥基胺的存在下，將式(I)所示化合物中的醛基 $-CHO$ 轉換成肟基 $-CH=N-OR^8$ ，其中 R^8 係選自氫和 C_1-C_6 烷基：



31.如申請專利範圍第 30 項之方法，其中步驟 a)中所用的鈉鹽是乙醇鈉、2-丙硫醇鈉或 1-丙硫醇鈉。

32.如申請專利範圍第 30 或 31 項之方法，其中步驟 a)是於作為溶劑的醇或四氫呋喃中進行。

33.一種如申請專利範圍第 8 至 24 項中任一項之式(I)所示化合物或其任何鹽類或溶劑化物之用途，其係作為生物分析的試劑，較佳作為藥動學分析、穿越血腦障壁 (blood brain barrier)交叉分析、螯合分析、抗過氧化氫-

引發的細胞死亡之保護分析、抗 6-OHDA-引發的細胞死亡之保護分析、抗 A β 毒性的神經保護分析、和抑制 β -澱粉樣蛋白分泌的分析之反應物。

圖1

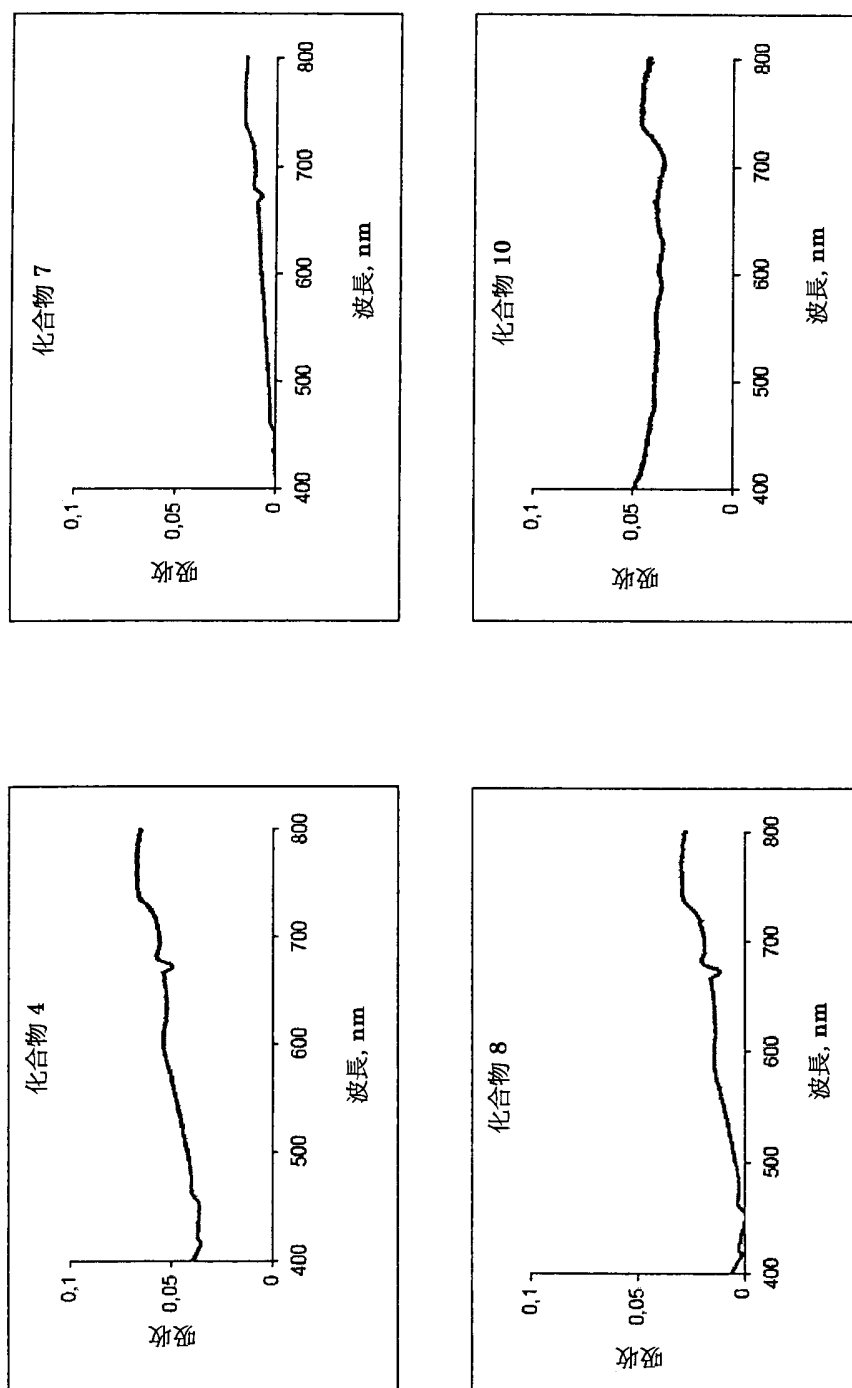


圖2

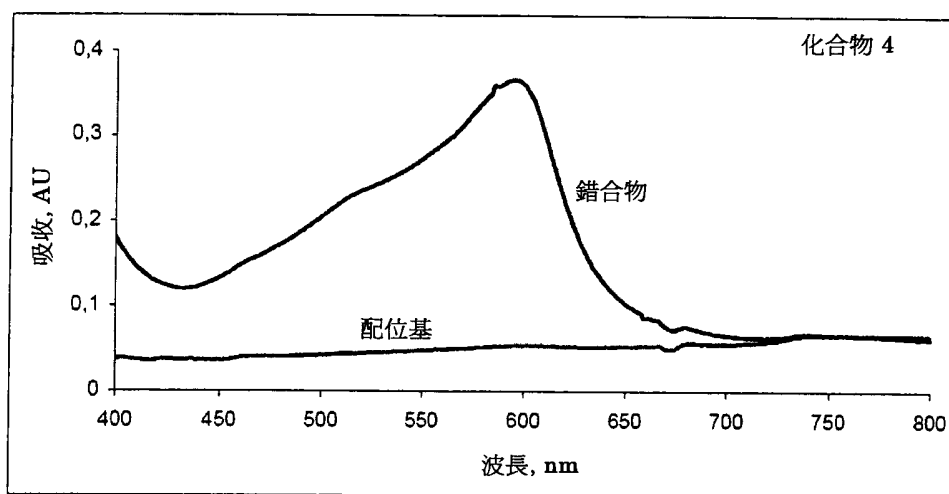


圖3

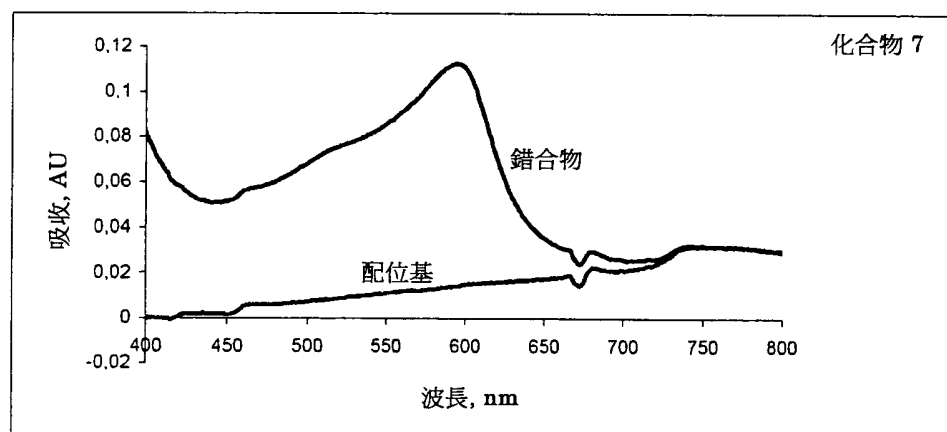


圖4

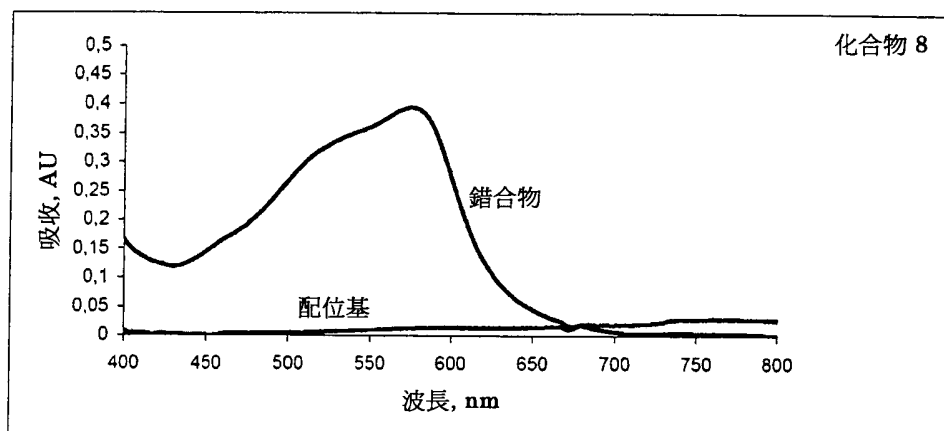


圖5

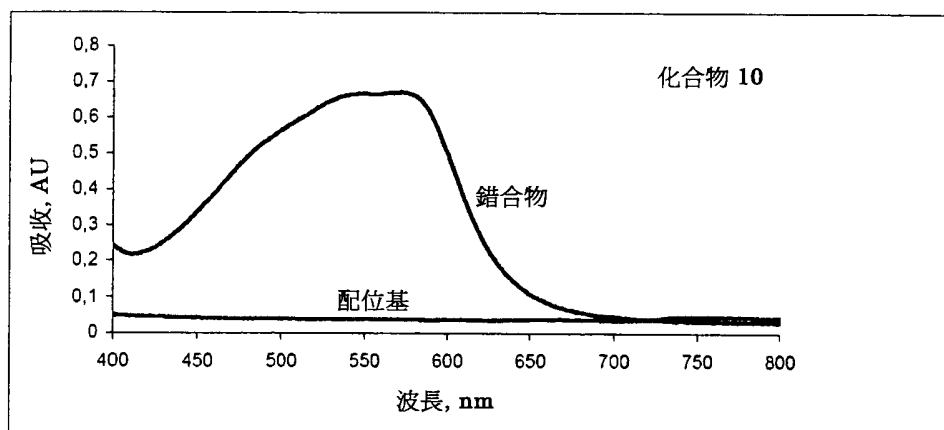


圖6

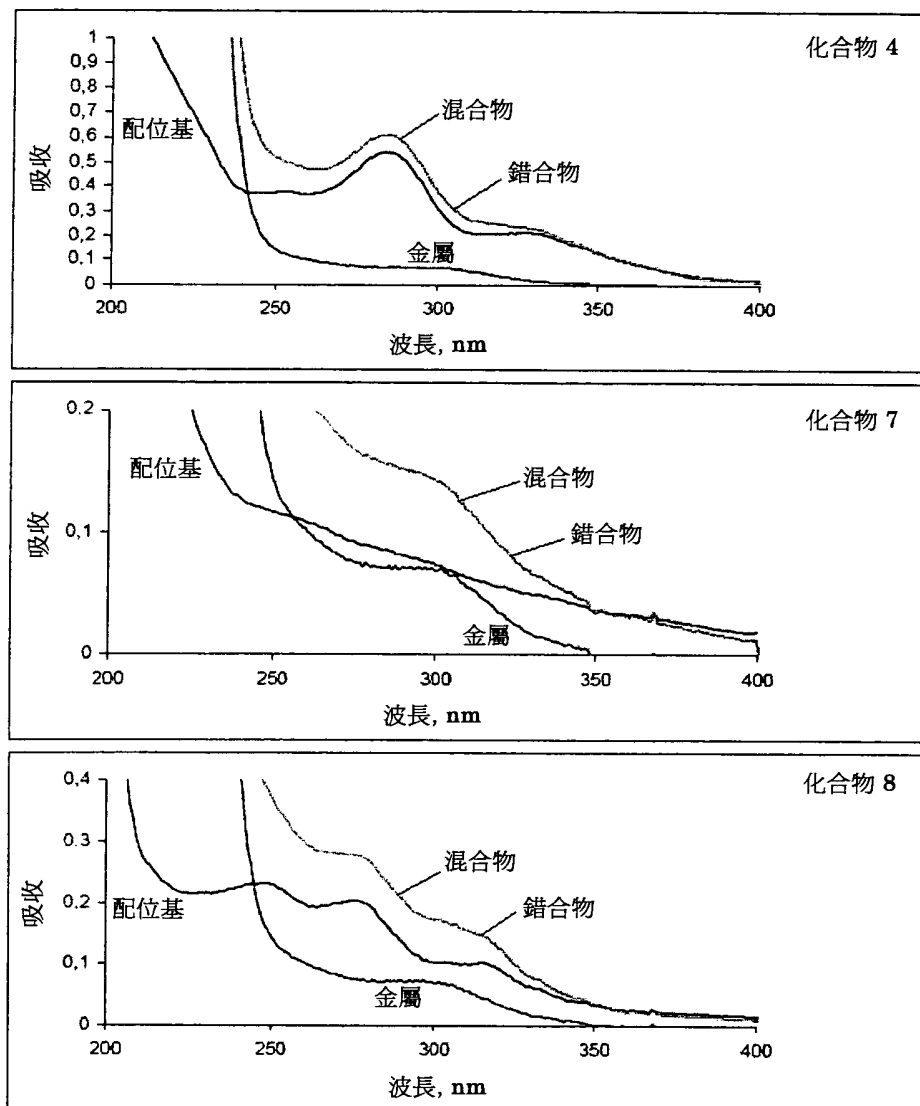


圖7

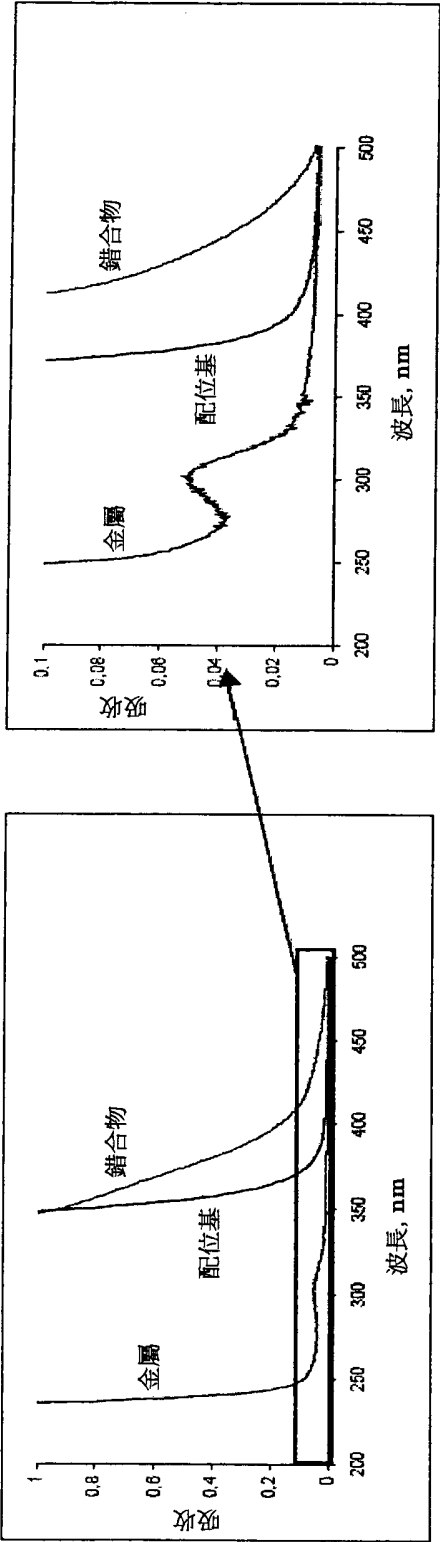


圖 8

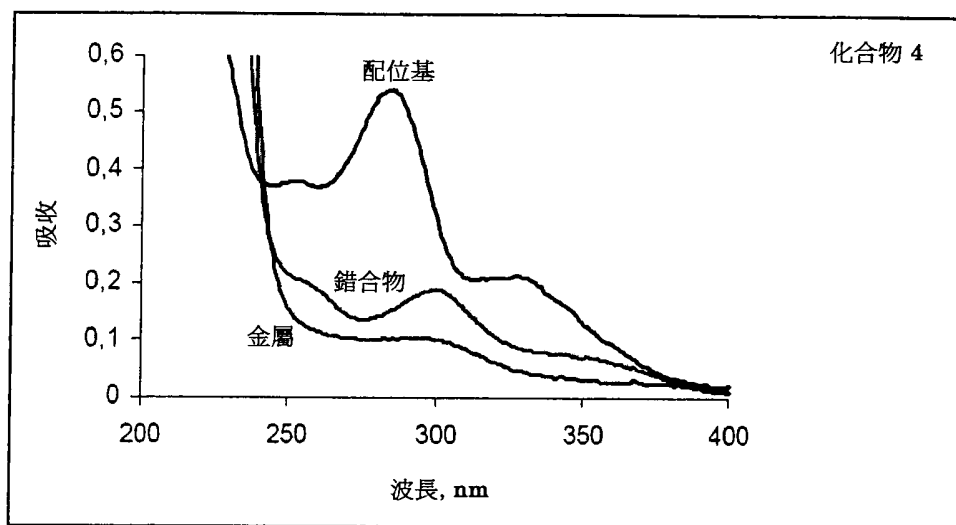


圖 9

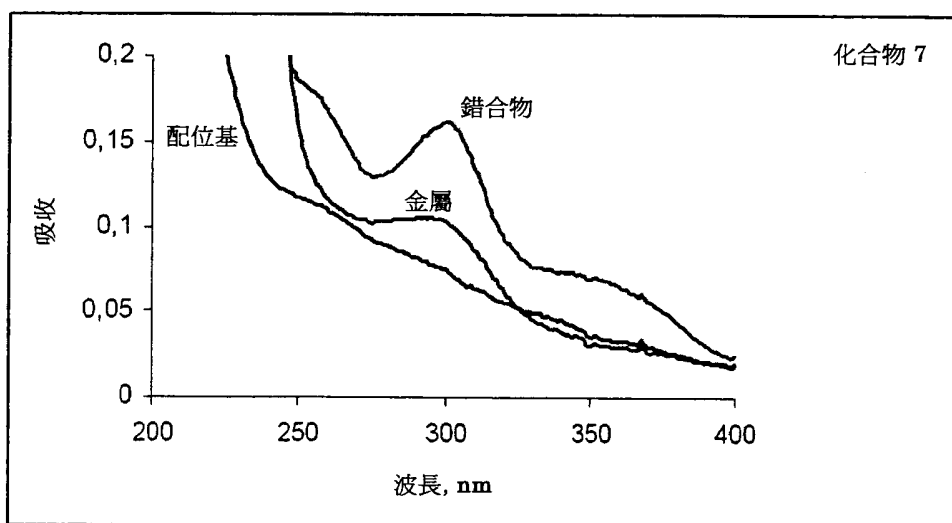


圖 10

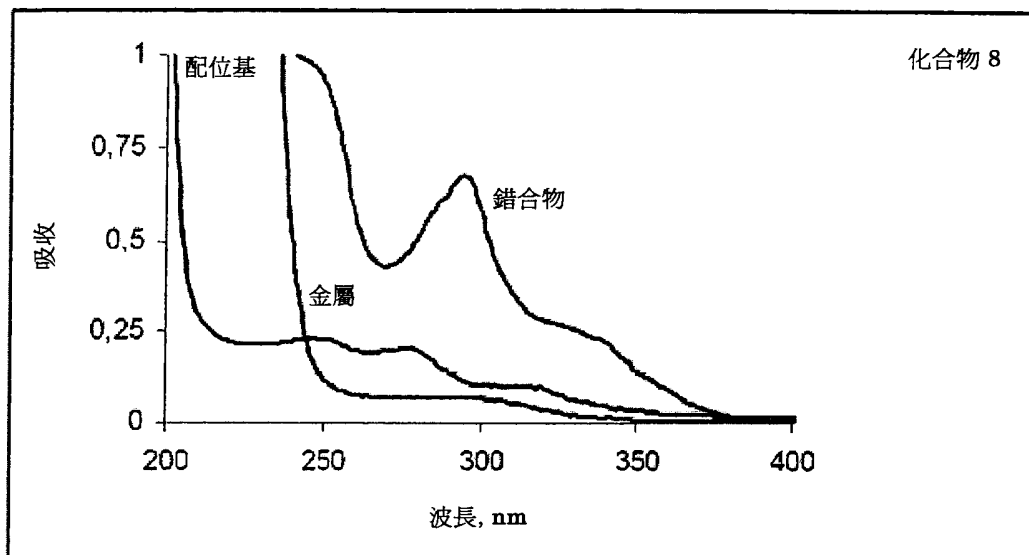
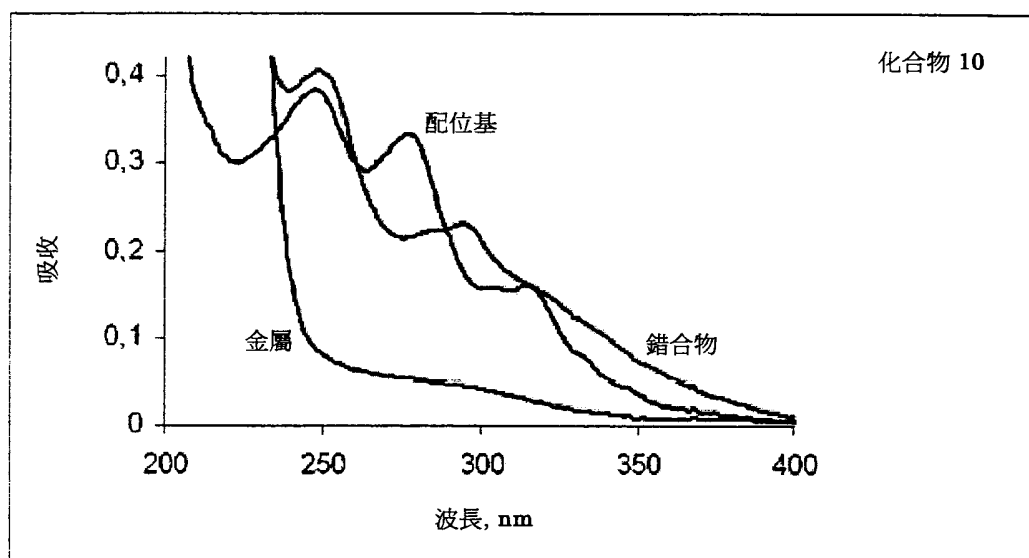


圖 11



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：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

