

公告本

申請日期	91.5.5
案 號	91102295
類 別	C07C 233/64 C07D 213/56

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

A61K 31/163

A61P 1/00

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	醃化之氫茛基胺及其作為醫藥品之用途
	英 文	Acylated indanyl amines and their use as pharmaceuticals
二、發明 人	姓 名	1. 史哈默 Hartmut STROBEL 2. 溫帕斯 Paulus WOHLFART 3. 賽艾亞 Alena SAFAROVA 4. 華安敏 Armin WALSER 5. 蘇泰瑞 Teri SUZUKI 6. 施卡爾 Karl SCHONAFINGER 7. 戴瑞利 Ramalinga M DHARANIPRAGADA
	國 籍	1, 2 及 6 德國; 3. 捷克; 4, 5 及 7 美國 1, 2 及 6 Germany; 3. Czech Republic; 4, 5 及 7 USA
	住、居所	1. 德國利得奇城尹藍市 22 號 Erlenweg 22, 65835 Liederbach, Germany 2. 德國班漢城伯比瑞街 16c 號 Bertolt-Brecht-Ring 16c, 64625 Bensheim, Germany 3. 美國亞利桑那州圖克森市北森林大道 12431 號 12431 N. Forest Lake Way, Tucson, AZ 85737, USA 4. 美國亞利桑那州圖克森市坎莫北街 5900 號 5900 N. Camino Miraval, Tucson, AZ 85718, USA 5. 美國亞利桑那州圖克森市布萊恩北街 1509 號 1509 N. Blacklawn Ave., Tucson, AZ 85745, USA 6. 德國安茲歐城恆達格街 8 號 Holunderweg 8, 63755 Alzenau, Germany 7. 美國新澤西州貝爾莫得市坦特街 805 號 805 Taggart Dr., Belle Mead, NJ 08502-6413, USA
三、申請人	姓 名 (名稱)	德國阿凡提斯藥品德意志有限公司 Aventis Pharma Deutschland GmbH
	國 籍	德國(Germany)
	住、居所 (事務所)	德國法蘭克福城伯洛格街 50 號 Brüningsstraße 50, D-65926 Frankfurt am Main, Germany
	代 表 人 姓 名	吉瑪斯(Markus Jacobi) 費漢根(Hans-Jürgen Fischer)

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

歐洲 國 (地區) 申請專利，申請日期： 案號： ☐有 ☒無主張優先權
西元 2001 年 2 月 13 日 01 102 850.3

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱
背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

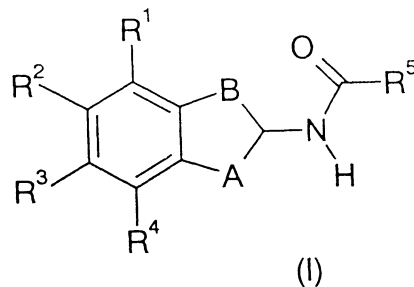
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(/)

本發明係關於通式(I)之醯化之氮茛基胺， R^1 至 R^5 及A與B之定義列在下文，任何其立體異構物形式或其在任何比例之混合物或其藥學上可接受之鹽類，及其作為醫藥品之用途。

5



- 10 內皮NO合成酶(eNOS、NOS-III)屬於三種同功酶之一種，其可經由氧化精胺酸而製造一氧化氮(NO)，內皮性釋放的NO在多種關鍵性心血管機制中非常重要，其具有血管擴張效應及抑制血小板聚集、白血球黏附至內皮及複製血管內膜平滑肌細胞。
- 15 內皮NO合成酶同時可在轉錄及轉錄後層次進行生理及病理調節，已經存在於內皮之酶可經由特定胺基酸之磷酸化作用而進行與鈣相關及與鈣無關的活化作用，但也可經由直接與特定蛋白質之相互作用，此之刺激物，通常是短暫的NO釋放，是細胞外精胺酸、 17β -雌激素及經由血液流動(剪切應力)作用在內皮管腔表面之機械刺激，後者還導致在轉錄層次調節eNOS，因此例如Sessa et al. (Circ. Research 74 (1994) 349-353)可經由運動訓練及增加與其相關的剪切應力而得到明顯增加ecNOS。
- 20

在轉錄後層次之調節是否與活體有關未經明白地證實

五、發明說明 (ㄣ)

，因此，例如用藥高精胺酸劑量後，只是在冠狀心臟病的病人中短暫改良與內皮相關的血管舒張作用。

反之，eNOS病人的上調節作用之重要性被科學性地接受，因此，有發現可以證明HMG-CoA還原酶抑制劑西
5 瓦司他丁(simvastatin)除了降低脂質以外也可以在活體內增加eNOS表達之保護性質(Endres et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998) 8880-8885)，還已知在日本人口中，在eNOS基因的5'-側翼區域之單點突變("eNOS促進劑")及降低與其相關的eNOS基因轉錄率，是與冠狀痙攣風險之增
10 加相關(Nakayama et al., Circulation 99 (1999) 2864-2870)。

因此目前的假設是eNOS調節作用之轉錄及轉錄後機制是嚴重地分佈在多種疾病中，尤其是在心血管疾病，即使在多種心血管疾病之非常早期階段中，也可在血管內皮中有此種功能障礙而導致生物活性NO之不足，其顯示成
15 可測量的病理及形態變化之疾病發展，因此，在早期動脈粥樣化形成之重要階段是加速降低內皮NO釋放，例如低密度脂蛋白脂氧化作用、在血管內膜單核細胞之募集及沈積、及血管內膜細胞之增生作用，動脈粥樣化形成之結果是在血管內形成斑片，其可經由減小剪切應力而導致進一步降低內皮NO釋放及進一步惡化病理，因為內皮NO也是一
20 種血管擴張劑，其降低經常也導致高血壓，其可成為獨立的風險因子並造成進一步的器官傷害。

因此，治療這些疾病之醫療趨向目標是經由增加內皮NO釋放而終止此事件鏈，在試管內的基因轉移實驗中，

五、發明說明(3)

在先前受傷的血管中過量釋放NO合成酶，事實上可抵抗上述發展且因此是此趨向的正確性之證明(Varenne et al., Hum. Gene Ther. 11 (2000) 1329)。

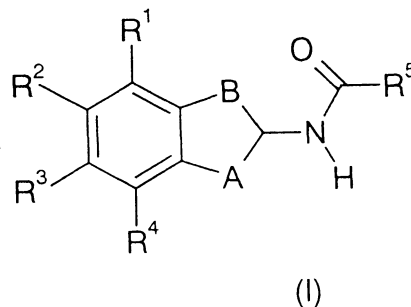
文獻中揭示部份低分子量的化合物可在細胞培養液中
5 導致對eNOS轉錄作用及表達之直接效應，但是已經提到的司他丁(statins)是目前在活體內以副作用顯示此增加eNOS之唯一物質，但是從此類物質的副作用之已知範圍，在毒理學上不會造成問題的劑量下，不了解此效應可存在之程度。

10 Liao et al.在WO 99/47153及WO 00/03746揭示rhoGTPase抑制劑及影響肌動蛋白細胞骨架的組織作用之藥劑用於在內皮細胞中增加eNOS及用於治療多種疾病例如中風或肺高血壓之用途，但是沒有指出達成此用途之特定方式。

15 因此，對於在內皮細胞中上調節eNOS表達之藥劑存有強烈需求，本發明之目的是提供顯示此能力之化合物。

此目的經由根據通式(I)之醯化之氫茛基胺在任何其立體異構物形式或其在任何比例之混合物或其藥學上可接受之鹽類達成。

20



五、發明說明 (4)

在上式中，

R^1 及 R^4 各獨立地選自包括下列基：H；未經取代及至少單取代之 C_1 - C_{10} -烷基、 C_2 - C_{10} -烯基及 C_2 - C_{10} -炔基，其取代基是選自包括F、OH、 C_1 - C_8 -烷氧基、(C_1 - C_8 -烷基)巰基、

- 5 CN、 $COOR^6$ 、 $CONR^7R^8$ ，及未經取代與至少單取代之苯基及雜芳基，其取代基是選自包括鹵基、假鹵基、 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基及 CF_3 ；未經取代與至少單取代之苯基及雜芳基，其取代基是選自包括鹵基、假鹵基、 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基及 CF_3 ； R^9CO ； $CONR^{10}R^{11}$ ； $COOR^{12}$
- 10 ； CF_3 ；鹵基；假鹵基； $NR^{13}R^{14}$ ； OR^{15} ； $S(O)_mR^{16}$ ； $SO_2NR^{17}R^{18}$ ；及 NO_2 ；

R^2 及 R^3 各獨立地選自包括下列基：H；鹵基；假鹵基；未經取代及至少單取代之 C_1 - C_{10} -烷基，其取代基是選自包括OH、苯基及雜芳基；OH； C_1 - C_{10} -烷氧基；苯氧基；

- 15 $S(O)_mR^{19}$ ； CF_3 ；CN； NO_2 ；(C_1 - C_{10} -烷基)胺基；二(C_1 - C_{10} -烷基)胺基；(C_1 - C_6 -烷基)-CONH-；未經取代與至少單取代之苯基-CONH-及苯基- SO_2 -O-，其取代基是選自包括鹵基、假鹵基、 CH_3 及甲氧基；(C_1 - C_6 -烷基) SO_2 -O-；未經取代與至少單取代之(C_1 - C_6 -烷基)CO，其取代基是選自包
- 20 括F、二(C_1 - C_3 -烷基)胺基、吡咯啉基及六氫吡啶基；及苯基-CO，其苯基部份可經一或多個選自包括 C_1 - C_3 -烷基、鹵基及甲氧基之取代基取代；

A是選自包括 CH_2 、CHOH及CH-(C_1 - C_3 -烷基)；

B是選自包括 CH_2 及CH-(C_1 - C_3 -烷基)；

五、發明說明(5)

- R^5 是Ar基或Hetar基，兩者都可未經取代或帶有一或多個選自下列之取代基：鹵基；假鹵基； NH_2 ；未經取代及至少單取代之 C_1-C_{10} -烷基、 C_2-C_{10} -烯基、 C_2-C_{10} -炔基、 C_1-C_{10} -烷氧基、 $(C_1-C_{10}$ -烷基)胺基、二 $(C_1-C_{10}$ -烷基)胺基，其
- 5 取代基是選自包括F、OH、 C_1-C_8 -烷氧基、芳氧基、 $(C_1-C_8$ -烷基)巰基、 NH_2 、 $(C_1-C_8$ -烷基)胺基及二 $(C_1-C_8$ -烷基)胺基； C_3-C_5 -烷二基；苯基；雜芳基：芳基-或雜芳基-取代之 C_1-C_4 -烷基； CF_3 ； NO_2 ；OH；苯氧基；苄氧基； $(C_1-C_{10}$ -烷基)COO； $S(O)_mR^{20}$ ；SH；苯基胺基；苄基胺基；
- 10 $(C_1-C_{10}$ -烷基)CONH-； $(C_1-C_{10}$ -烷基)-CON $(C_1-C_4$ -烷基)-；苯基-CONH-；苯基-CON $(C_1-C_4$ -烷基)-；雜芳基-CONH-；雜芳基-CON $(C_1-C_4$ -烷基)-； $(C_1-C_{10}$ -烷基)-CO；苯基-CO；雜芳基-CO； CF_3 -CO；-OCH₂O-；-OCF₂O-；-OCH₂CH₂O-；-CH₂CH₂O-；COOR²¹；CONR²²R²³；
- 15 CNH (NH_2) ；SO₂NR²⁴R²⁵；R²⁶SO₂NH-；R²⁷SO₂N $(C_1-C_6$ -烷基)-；及飽和或至少單不飽和的脂族單核5-至7-員含1至3個選自包括N、O及S的雜原子之雜環基，該雜環基可經一或多個選自包括鹵基、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、OH、酮基及 CF_3 之取代基取代，其中該雜環基可視需要縮合至
- 20 該Ar基或該Hetar基；其中全部的芳基、雜芳基、苯基、含芳基、含雜芳基及含苯基之基，其視需要存在於該Ar基或該Hetar基之該取代基中，可經一或多個選自包括鹵基、假鹵基、 C_1-C_3 -烷基、OH、 C_1-C_3 -烷氧基及 CF_3 之取代基取代；

五、發明說明(6)

R^6 是選自包括：H； C_1-C_{10} -烷基，其可經一或多個選自包括F、 C_1-C_8 -烷氧基及二(C_1-C_8 -烷基)胺基之取代基取代；芳基- $(C_1-C_4$ -烷基)及雜芳基- $(C_1-C_4$ -烷基)，其可經一或多個選自包括鹵基、 C_1-C_4 -烷氧基及二(C_1-C_6 -烷基)胺基之取

5 代基取代；

R^7 是選自包括：H； C_1-C_{10} -烷基，其可經一或多個選自包括F、 C_1-C_8 -烷氧基、二(C_1-C_8 -烷基)胺基及苯基之取代基取代；苯基；氫茛基及雜芳基；且其中各上述芳族基可未經取代或帶有一或多個選自包括鹵基、假鹵基、 C_1-C_3 -烷

10 基、 C_1-C_3 -烷氧基及 CF_3 之取代基；

R^8 是H或 C_1-C_{10} -烷基；

R^9 是選自包括： C_1-C_{10} -烷基，其可未經取代或帶有一或多個選自包括下列之取代基：F、 C_1-C_4 -烷氧基、二(C_1-C_3 -烷基)胺基；及未經取代與至少單取代之苯基及雜芳基，

15 其取代基是選自包括 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、鹵基、假鹵基及 CF_3 ；

R^{10} 獨立地具有相同於 R^7 之定義；

R^{11} 獨立地具有相同於 R^8 之定義；

R^{12} 獨立地具有相同於 R^6 之定義；

20 R^{13} 是選自包括：H； C_1-C_6 -烷基；未經取代及經取代之苯基、苄基、雜芳基、 $(C_1-C_6$ -烷基)-CO、苯基-CO及雜芳基-CO，其取代基是選自包括鹵基、假鹵基、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基及 CF_3 ，且其中可以存在一或多個這些取代基；

五、發明說明(7)

R^{14} 獨立地具有相同於 R^{13} 之定義；

R^{15} 是選自包括：H； C_1-C_{10} -烷基；(C_1-C_3 -烷氧基)- C_1-C_3 -烷基)；及經取代及未經取代之苺基、苯基及雜芳基，其取代基是選自包括鹵基、假鹵基、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷

5 氧基及 CF_3 ，且其中可以存在一或多個這些取代基；

R^{16} 是選自包括： C_1-C_{10} -烷基，其可經一或多個選自包括F、OH、 C_1-C_8 -烷氧基、芳氧基、(C_1-C_8 -烷基)巰基、(C_1-C_8 -烷基)胺基及二(C_1-C_8 -烷基)胺基之取代基取代； CF_3 ；及經取代與未經取代之苺基及雜芳基，其取代基是選自包

10 括鹵基、假鹵基、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基及 CF_3 ，且其中可以存在一或多個這些取代基；

R^{17} 獨立地具有相同於 R^7 之定義；

R^{18} 獨立地具有相同於 R^8 之定義；

R^{19} 獨立地具有相同於 R^{16} 之定義；

15 R^{20} 獨立地具有相同於 R^{16} 之定義；

R^{21} 獨立地具有相同於 R^6 之定義；

R^{22} 獨立地具有相同於 R^7 之定義；

R^{23} 獨立地具有相同於 R^8 之定義；

R^{24} 獨立地具有相同於 R^7 之定義；

20 R^{25} 獨立地具有相同於 R^8 之定義；

R^{26} 獨立地具有相同於 R^{16} 之定義；

R^{27} 獨立地具有相同於 R^{16} 之定義；

雜芳基是5-至10-員芳族單-或二環含一或多個選自包括N、O及S的雜原子之雜環基；

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(8)

Hetar基是5-至10-員芳族單-或二環含一或多個選自包括N、O及S的雜原子之雜環基；

芳基是苯基、萘-1-基或萘-2-基；

Ar基是苯基、萘-1-基或萘-2-基；

5 m是0、1或2；

條件是如果 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 都是氫， R^5 不是未經取代之苯基、未經取代之吡啶基、經鹵基單取代之苯基、5-氯-2-乙氧基苯基、5-氯-2-甲氧基苯基、5-溴-2-甲氧基苯基或喹啉-2-基；如果 R^5 是苯基，A不是CHOH， R^1 不是甲氧基或
10 甲基， R^2 不是甲基或B不是CHCH₃；如果 R^2 是NO₂， R^5 不是3-氯苯基。

在式(I)化合物中，如果基或取代基例如芳基、雜芳基、烷基等可存在數次，其全部都彼此獨立地具有上述之定義且可因此在各獨立情形下，彼此相同或不同，一個實例
15 是二(C₁-C₁₀-烷基)胺基其中烷基取代基可以相同或不同。

烷基、烯基及炔基可以是直鏈或支鏈、非環族或環族，此也可適用在當其是其他基之一部份時，例如在烷氧基、烷酯基或胺基，或當其經取代時。

烷基之實例是甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基
20 、庚基、辛基、壬基、癸基及這些基之正異構物、異丙基、異丁基、異戊基、第二丁基、第三丁基、新戊基、3,3-二甲基丁基，名詞烷基在此也包括含至少三個碳原子之環烷基及環烷基-烷基(烷基經環烷基取代)，此環烷基之實例是環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基，

五、發明說明(9)

全部環烷基可經一或多個相同或不同的(C₁-C₄-烷基)取代，尤其是經甲基取代，經取代的環烷基之實例是4-甲基環己基、4-第三丁基環己基或2,3-二甲基環戊基，而且，除非另外說明，名詞烷基在此也包括未經取代之烷基以及經一或多個取代基例如一、二、三或四個相同或不同的基例如芳基取代，在經取代之烷基中，例如芳烷基、羥基烷基例如-(C₁-C₃)-烷基-OH或烷氧基烷基例如-(C₁-C₃)-烷基-O-(C₁-C₄-烷基)，取代基可存在於任何所要的位置。

- 烯基及炔基之實例是乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、2-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-甲基-2-丁烯基、乙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、2-丁炔基或3-丁炔基，名詞烯基在此也包括含至少三個碳原子之環烯基及環烯基-烷基(烷基經環烯基取代)，環烯基之實例是環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基，全部環烯基可經一或多個相同或不同的(C₁-C₄-烷基)取代，尤其是經甲基取代，而且，除非另外說明，名詞烯基及炔基在此也包括未經取代之烯基及炔基以及經一或多個取代基例如一、二、三或四個相同或不同的基例如芳基取代之烯基及炔基，在經取代之烯基及炔基中，例如芳烯基、羥基烯基例如-(C₂-C₃)-烯基-OH或烷氧基烯基例如-(C₁-C₃)-烷基-O-(C₂-C₄-烯基)-，取代基可存在於任何所要的位置。

C₃-C₅-烷二基之實例是-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂-CH(CH₃)-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-及-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-基。

如果沒有另外說明，上述苯基、萘基及氫茚基及雜環

五、發明說明(10)

- 基(包括雜芳基)可以是未經取代或帶有一或多個例如一、二、三或四個可以在任何所要位置之上述定義之取代基，如果在式(I)化合物中硝基可存在為取代基，總共只有至多兩個硝基較宜存在於分子中，在單取代之苯基中，取代基
- 5 可以在2-位置、3-位置或4-位置，在二取代之苯基中，取代基可以在2,3-位置、2,4-位置、2,5-位置、2,6-位置、3,4-位置或3,5-位置，在三取代之苯基中，取代基可以在2,3,4-位置、2,3,5-位置、2,3,6-位置、2,4,5-位置、2,4,6-位置或3,4,5-位置，在四取代之苯基中，取代基可以在2,3,4,5-位置、2,3,4,6-位置或2,3,5,6-位置，甲苯基(=甲基苯基)可以是2-甲苯基、3-甲苯基或4-甲苯基，萘基可以是1-萘基或2-萘基，在單取代1-萘基中，取代基可以在2-位置、3-位置、4-位置、5-位置、6-位置、7-位置或8-位置，在單取代之2-萘基中，取代基可以在1-位置、3-位置、4-位置、5-位置、6-位置、7-位置或8-位置，在較高經取代之萘基中，例如1-萘基或2-萘基中，其可帶有二或三個取代基，取代基也可位在全部可能的位置，氫茛基包括氫茛-1-基及氫茛-2-基，其可以是未經取代或帶有一或多個所述之取代基，在氫茛基經取代之情形下，取代基或取代基群可
- 10 可以在任何可能的位置。
- 15 20

關於單價基之上述定義以及下列定義同樣適用於二價基伸苯基、伸萘基及伸雜芳基，這些二價基可經由任何環碳原子連接至相鄰的基，在伸苯基之情形下，這些可以在1,2-位置(鄰-伸苯基)、1,3-位置(間-伸苯基)或1,4-位置(

五、發明說明(//)

- 對-伸苯基), 在伸萘基之情形下, 自由鍵可以在1,2-位置(=1,2-伸萘基或1,2-萘二基)或在1,3-位置、1,4-位置、1,5-位置、1,6-位置、1,7-位置、1,8-位置、2,3-位置、2,6-位置或2,7-位置, 在含一個雜原子之5-員環芳基例如噻吩或呋喃之情形下, 兩個自由鍵可以在2,3-位置、2,4-位置、2,5-位置或3,4-位置, 衍生自吡啶之二價基可以是2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-吡啶二基, 在不對稱的二價基之情形下, 本發明包括全部位置之異構物, 也就是例如在2,3-吡啶二基時, 其包括化合物其中一個相鄰的基是存在於2-位置且其他相鄰的基是存在於3-位置, 以及化合物其中一個相鄰的基是存在於3-位置且其他相鄰的基是存在於2-位置。

- 除非另外說明, 雜芳基、伸雜芳基、雜環基及經由鍵結至氮之兩個基形成的環, 較宜衍生自雜環其含一、二、三或四個相同或不同的雜原子; 更宜其係衍生自雜環其含一、二或三尤其是一或二個相同或不同的雜原子, 除非另外說明, 雜環可以是單環或多環, 例如單環、二環或三環, 其較宜是單環或二環, 此環較宜是5-員環、6-員環或7-員環, 可以衍生出現在式(I)化合物中的基之單環及二環雜環系統之實例是吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,3-二氧戊環、1,3-噁唑(=噁唑)、1,2-噁唑(=異噁唑)、1,3-噻唑(=噻唑)、1,2-噻唑(=異噻唑)、四唑、吡啶、嗒吡、嘧啶、吡嗪、吡喃、硫吡喃、1,4-二氧芑、1,2-噁吡、1,3-噁吡、1,4-噁吡、1,2-噻吡、1,3-噻吡、

五、發明說明(ノ)

- 1,4-噻吡、1,2,3-三吡、1,2,4-三吡、1,3,5-三吡、1,2,4,5-四
 吡、吡庚因、1,2-二吡庚因、1,3-二吡庚因、1,4-二吡庚因
 、1,3-噁吡庚因、1,3-噻吡庚因、吡啉、苯並噻吩、苯並
 呋喃、苯並噻唑、苯並咪唑、苯並二氧戊環、噻啉、異噻
 5 啉、噻啉、噻唑啉、噻噁啉、酞吡、噻噁並噻吩、1,8-萘
 啶及其他萘啶、喋啶或吩噻吡，其各是在飽和形式(全氫
 形式)或在部份不飽和形式(例如在二氫形式或四氫形式)或
 在最大不飽和形式，各形式是已知且安定，在本文中使用的
 10 名詞“芳基”及名詞“雜芳基”包括二環基其中兩個環都是
 芳族以及二環基其中只有一個環是芳族，獨立地，同樣分
 別適用於名詞“Ar基”或名詞“Hetar基”，合適的雜環基包括
 例如飽和的雜環吡咯啶、六氫吡啶、六氫吡吡、嗎福啉及
 硫嗎福啉，雜環基之飽和度是表示於其各自定義中，不飽
 15 和的雜環在環系統中可含例如一、二或三個雙鍵，5-員環
 及6-員環可特別也是芳族。

- 可以衍生自這些雜環的取代基可經由任何合適的碳原
 子連接，衍生自氮雜環的基在環氮原子上可帶有氫原子或
 一個取代基，且實例包括吡咯、咪唑、吡咯啶、嗎福啉、
 六氫吡吡基等，這些氮雜環基也可經由環氮原子連接，尤
 20 其是如果各雜環基是鍵結至碳原子，例如噻吩基可存在為
 2-噻吩基或3-噻吩基，呋喃基可為2-呋喃基或3-呋喃基，
 吡啶基可為2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基，六氫吡啶基
 可為1-六氫吡啶基(=六氫吡啶基)、2-六氫吡啶基、3-六氫
 吡啶基或4-六氫吡啶基，(硫)嗎福啉基可為2-(硫)嗎福啉基

五、發明說明(13)

、3-(硫)嗎福啉基或4-(硫)嗎福啉基(=硫嗎福啉基)，經由碳原子連接從1,3-噻唑或咪唑衍生的基可經由2-位置、4-位置或5-位置連接。

- 如果雜環基是經取代，其可帶有一或多個例如一、二、三或四個相同或不同的取代基，在雜環基中的取代基可存在於任何所要的位置，例如2-噻吩基或2-呋喃基在3-位置及/或4-位置及/或5-位置，3-噻吩基或3-呋喃基在2-位置及/或4-位置及/或5-位置，2-吡啶基在3-位置及/或4-位置及/或5-位置及/或6-位置，3-吡啶基在23-位置及/或4-位置及/或5-位置及/或6-位置，4-吡啶基在2-位置及/或34-位置及/或5-位置及/或6-位置，合適的氮雜環也可存在為N-氧化物或成為衍生自藥學上可接受的酸之抗衡離子之四級鹽，例如吡啶基可存在為吡啶-N-氧化物。

鹵基是氟、氯、溴及碘，較宜是氟或氯。

- 15 假鹵基之實例是CN及N₃，較佳的假鹵基是CN。

- 本發明包括式(I)化合物之全部立體異構物形式，存在於式(I)化合物之不對稱中心全部都彼此獨立地具有S組態或R組態，本發明包括全部可能的對掌異構物及非對掌異構物以及二或多種立體異構物之混合物，例如對掌異構物及/或非對掌異構物在全部比例之混合物，據此，可存在為對掌異構物之根據本發明之化合物可存在為對掌異構性純的形式，包括左旋及右旋對映體、外消旋異構物形式及兩種對掌異構物在全部比例之混合物，在順/反異構物之情形下，本發明包括順形式及反形式以及這些形式在全部

五、發明說明(14)

比例之混合物，全部這些形式都是本發明之主題，進行製備各立體異構物如果需要時可經由慣用方法分離混合物，例如經由層析法或結晶法，經由使用立體化學性一致的起始物質用於合成或經由立體選擇性合成，視需要的衍生化作用可在分離立體異構物前進行，立體異構物混合物之分離可在式(I)化合物之階段或在合成過程的中間物階段進行，本發明也包括式(I)化合物之全部互變異構物形式。

如果根據式(I)之化合物含一或多個酸性或鹼性基，本發明也包括其對應的藥學或毒性學上可接受的鹽類，尤其是其藥學上可利用的鹽類，據此，含酸性基之式(I)化合物，可存在於這些基且可根據本發明作為鹼金屬鹽類、鹼土金屬鹽類或銨鹽使用，此種鹽類之更確定實例包括鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽或與氨或有機胺類例如乙胺、乙醇胺、三乙醇胺或胺基酸之鹽類，含一或多個鹼性基也就是可質子化的基之式(I)化合物，可以存在且可根據本發明在其與無機或有機酸之加成鹽形式使用，合適的酸實例包括氫氯酸、氫溴酸、磷酸、硫酸、硝酸、甲烷磺酸、對甲苯磺酸、苯二磺酸、草酸、醋酸、酒石酸、乳酸、水楊酸、苯甲酸、甲酸、丙酸、特戊酸、二乙基醋酸、丙二酸、琥珀酸、癸二酸、富馬酸、馬來酸、蘋果酸、胺基磺酸、苯基丙酸、葡糖酸、抗壞血酸、異菸鹼酸、檸檬酸、己二酸及從事此項技藝者已知的其他酸，如果式(I)化合物在分子中同時含酸性及鹼性基，本發明除了上述鹽形式以外，也包括內鹽或甜菜鹼(兩性離子)，根據式(I)之各鹽類可得自從事

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

訂

線

五、發明說明(15)

此項技藝者已知的慣用方法，例如經由使這些與有機或無機酸或鹼在溶劑或分散劑中接觸，或經由陰離子交換或陽離子交換其他鹽類，本發明也包括式(I)化合物之全部鹽類，其由於低生理相容性，不合適直接用於藥劑，但是可作為例如化學反應或製備藥學上可接受的鹽類之中間物使用。

本發明還包括式(I)化合物之全部溶劑化物，例如水合物或與醇類之加成物、式(II)化合物之活性代謝物、及式(I)化合物之衍生物及前驅藥，其含生理上可耐受且可分離的基，例如酯類、醯胺類及化合物其中在式(I)之N-H基被N-烷基例如N-甲基或N-烯基例如N-乙醯基或N-精胺醯基取代，包括在存在於N-醯基的官能基上形成的藥學上可接受的鹽類。

較佳的式(I)化合物是其中所含的一或多個基具有下列提供之定義，較佳取代基定義之全部組合是本發明之主題，關於全部的較佳式(I)化合物，本發明也包括立體異構物形式及其在全部比例之混合物，以及其藥學上可接受的鹽類。

在本發明之較佳具體實施例中，取代基 R^1 至 R^5 、A及B以及式(I)之芳基及雜芳基彼此獨立地具有下列定義，因此，一或多個取代基 R^1 至 R^5 、A、B、C及D可具有下列提供之較佳的定義、更佳的定義、再更佳的定義、最佳的定義、或特別較佳的定義。

R^1 較宜選自包括下列基：H； C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

訂

線

五、發明說明 (16)

氧基； CF_3 ；鹵基；假鹵基； $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})\text{-S(O)}_m$ -；及未經取代與至少單取代之苯基及雜芳基，其取代基是選自包括鹵基、假鹵基、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷氧基}$ 及 CF_3 ，其中雜芳基是選自包括5-及6-員含一或多個選自包括N、O及S的

5 雜原子之雜環基； R^1 更宜是H、鹵基或 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 。

R^2 較宜選自包括下列基：H；鹵基；假鹵基；及 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基}$ ； R^2 更宜是H。

R^3 較宜選自包括下列基：H；鹵基；假鹵基；及 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基}$ ； R^3 更宜是H。

10 R^4 較宜選自包括下列基：H； $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷氧基}$ ； CF_3 ；鹵基；假鹵基； $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})\text{-S(O)}_m$ -；及未經取代與至少單取代之苯基及雜芳基，其取代基是選自包括鹵基、假鹵基、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷氧基}$ 及 CF_3 ，其中雜芳基是選自包括5-及6-員含一或多個選自包括N、O及S的

15 雜原子之雜環基； R^4 更宜是H、鹵基或 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 。

R^1 至 R^4 尤其是各為H。

A較宜是選自包括 CH_2 及 CHOH ；A尤其是 CH_2 。

B較宜是選自包括 CH_2 及 CHCH_3 ；B尤其是 CH_2 。

R^5 較宜選自包括下列基：Ar基或Hetar基，兩者都可

20 未經取代或帶有一或多個選自包括下列之取代基：鹵基； CN ； NH_2 ；未經取代及至少單取代之 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_8\text{-烯基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_8\text{-炔基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-烷氧基}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-烷基})\text{胺基}$ 、二 $(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-烷基})\text{胺基}$ ，其取代基是選自包括F、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷氧基}$ 、苯氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})\text{巰基}$ 、 NH_2 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})\text{胺基}$ 及

五、發明說明(17)

- 二(C₁-C₆-烷基)胺基；C₃-C₅-烷二基；苯基；雜芳基：苯基-或雜芳基-取代之C₁-C₂-烷基；CF₃；OH；苯氧基；苄氧基；(C₁-C₆-烷基)COO；S(O)_m(C₁-C₆-烷基)；S(O)_m-苯基；S(O)_m-雜芳基；SH；苯基胺基；苄基胺基；(C₁-C₆-烷基
- 5)-CONH-；(C₁-C₆-烷基)-CON(C₁-C₄-烷基)-；苯基-CONH-；苯基-CON(C₁-C₄-烷基)-；雜芳基-CONH-；雜芳基-CON(C₁-C₄-烷基)-；(C₁-C₆-烷基)-CO；苯基-CO；雜芳基-CO；CF₃-CO；-OCH₂O-；-OCF₂O-；-OCH₂CH₂O-；-CH₂CH₂O-；COO(C₁-C₆-烷基)；-CONH₂；CONH(C₁-C₆-烷
- 10 基)；-CON(二(C₁-C₆-烷基))；CNH(NH₂)；-SO₂NH₂；-SO₂NH(C₁-C₆-烷基)；-SO₂NH(苯基)；-SO₂N(二(C₁-C₆-烷基))；(C₁-C₆-烷基)SO₂NH-；(C₁-C₆-烷基)SO₂N(C₁-C₆-烷基)-；苯基-SO₂NH-；苯基-SO₂N(C₁-C₆-烷基)-；雜芳基-SO₂NH-；雜芳基-SO₂N(C₁-C₆-烷基)-；及飽和或至少單不
- 15 飽和的脂族單核5-至7-員含1至3個選自包括N、O及S的雜原子之雜環基，該雜環基可經一或多個選自包括鹵基、C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基、OH、酮基及CF₃之取代基取代，其中該雜環基可視需要縮合至該Ar基或該Hetar基；其中全部的雜芳基、苯基、含雜芳基及含苯基之基，其視
- 20 需要存在於該Ar基或該Hetar基之該取代基中，可經一或多個選自包括鹵基、假鹵基、C₁-C₃-烷基、OH、C₁-C₃-烷氧基及CF₃之取代基取代；
- R⁵更宜選自包括下列基：苯基或Hetar基，兩者都可未經取代或帶有一或多個選自包括下列之取代基：鹵基；CN

五、發明說明(18)

- ；NH₂；未經取代及至少單取代之C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₁-C₃-烷氧基、(C₁-C₄-烷基)胺基、二(C₁-C₄-烷基)胺基，其取代基是選自包括F、C₁-C₃-烷氧基、(C₁-C₃-烷基)巰基及NH₂；C₃-C₅-烷二基；苯基；雜芳基：
- 5 苯基-或雜芳基-取代之C₁-C₂-烷基；CF₃；OH；(C₁-C₄-烷基)COO；S(O)_m(C₁-C₄-烷基)；(C₁-C₄-烷基)-CONH-；(C₁-C₄-烷基)-CON(C₁-C₄-烷基)-；(C₁-C₄-烷基)-CO；苯基-CO；雜芳基-CO；CF₃-CO；-OCH₂O-；-OCF₂O-；-OCH₂CH₂O-；-CH₂CH₂O-；COO(C₁-C₆-烷基)；-CONH₂
- 10 ；-CONH(C₁-C₄-烷基)；-CON(二(C₁-C₄-烷基))；CNH(NH₂)；-SO₂NH₂；-SO₂NH(C₁-C₄-烷基)；-SO₂NH(苯基)；-SO₂N(二(C₁-C₄-烷基))；(C₁-C₄-烷基)SO₂NH-；(C₁-C₄-烷基)SO₂N(C₁-C₄-烷基)-；及飽和或至少單不飽和的脂族單核5-至7-員含1至3個選自包括N、O及S的雜原子之雜
- 15 環基，該雜環基可經一或多個選自包括鹵基、C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基、OH、酮基及CF₃之取代基取代，其中該雜環基可視需要縮合至該苯基或該Hetar基；其中全部的雜芳基、苯基、含雜芳基及含苯基之基，其視需要存在於該苯基或該Hetar基之該取代基中，可經一或多個選自包
- 20 括鹵基、假鹵基、C₁-C₃-烷基、OH、C₁-C₃-烷氧基及CF₃之取代基取代；
- R⁵再更宜選自包括下列基：苯基或Hetar基，兩者都可未經取代或帶有一或多個選自包括下列之取代基：F；Cl；Br；C₁-C₃-烷基；C₁-C₃-烷氧基甲基；2-胺基-3,3,3-三氟丙

五、發明說明(19)

- 基-； CF_3 ； $\text{C}_3\text{-C}_5$ -烷基二基；苯基；雜芳基：苣基；雜芳基-甲基； OH ； $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基；苯氧基；三氟甲氧基；2,2,2-三氟乙氧基； $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})\text{COO}$ ； $(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基})$ 巰基；苯基巰基； $(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基})$ 磺醯基；苯基磺醯基； NH_2 ； $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 胺基；二 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 胺基； $(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基})\text{-CONH-}$ ； $(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基})\text{-SO}_2\text{NH-}$ ； $(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基})\text{-CO}$ ；苯基 -CO ； $\text{-OCH}_2\text{O-}$ ； $\text{-OCF}_2\text{O-}$ ； $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{O-}$ ； $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ ； -CONH_2 ； $\text{-CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ ； $\text{-CON}(\text{二}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}))$ ； CN ； $\text{-SO}_2\text{NH}_2$ ； $\text{-SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ ； $\text{-SO}_2\text{N}(\text{二}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}))$ ；
- 5 吡咯啉基；六氫吡啶基；嗎福啉基；及硫嗎福啉基；其中全部的雜芳基、苯基、含雜芳基及含苯基之基，其視需要存在於該苯基或該Hetar基之該取代基中，可經一或多個選自包括鹵基、假鹵基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基、 OH 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基及 CF_3 之取代基取代；
- 10 R^5 最宜選自包括下列基：4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4- $(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷氧基})$ -苯基、4-三氟甲氧基苯基、2-溴-4-氟苯基、2-氯-4-氟苯基、3,4-二甲基苯基、2,4-二甲基苯基、4-氯-2-甲基苯基、2-羥基-4-甲基苯基、2-羥基-4-乙氧基苯基、2-甲氧基-4-甲基苯基、4-苯氧基苯基、3-氟-4-甲基
- 15 苯基、苯並[1,3]二氧戊環-5-基、2,2-二氟-苯並[1,3]二氧戊環-5-基、2,3-二氫苯並呋喃-5-基、1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡啶-4-基、1-(4-氟-苯基)-3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基、1H-苯並三唑-5-基、1H-吡啶-4-基、1H-吡啶-6-基、1-異丙基-2-三氟甲基-1H-苯並咪唑-5-基、1-甲基-3-酮基-
- 20

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(> 0)

- 1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基、1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡啶-4-基、2-(2-羥基-吡啶-4-基)-1H-苯並咪唑-5-基、2-(4-氰基-苯基)-1H-苯並咪唑-5-基、2,4-二甲基-嘓啶-5-基、2,4-二甲基-嘓啶-5-基、2,4-二甲基-嘓啶-5-基、2,5-二甲基-1H-吡咯-3-基、2,5-二甲基-1-苯基-1H-吡咯-3-基、2,5-二甲基-1-吡啶-4-基-1H-吡啶基、2,5-二甲基-2H-吡啶-3-基、2,6-二氯-吡啶-3-基、2,6-二甲氧基-吡啶-3-基、2,6-二甲基-吡啶-3-基、2-胺基-4,6-二甲基-吡啶-3-基、2-胺基-6-氯-吡啶-3-基、2-胺基-吡啶-3-基、2-氯-6-甲基-吡啶-3-基、2-氯-吡啶-4-基、2-環丙基-4-甲基-嘓啶-5-基、2-二甲胺基-4-甲基-嘓啶-5-基、2-二甲胺基-吡啶-4-基、2-乙基-5-甲基-2H-吡啶-3-基、2-羥基-6-甲基-吡啶-3-基、2-甲基-1H-苯並咪唑-5-基、2-甲基-3H-苯並咪唑-5-基、2-甲基-吡啶-3-基、2-甲基-6-三氟甲基-吡啶-3-基、2-甲基-嘓啶-5-基、2-嗎福啉-4-基-吡啶-4-基、2-嗎福啉-4-基-嘓啶-5-基、2-吡咯啶-1-基-吡啶-4-基、3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基、3-胺基-5,6-二甲基-吡啶-2-基、3-胺基-5-甲基-吡啶-2-基、3-胺基-吡啶-2-基、3-二甲胺基-4-甲基-苯基、3-二甲胺基-苯基、3H-苯並咪唑-5-基、1H-苯並咪唑-5-基、3-甲烷磺醯基胺基-2-甲基-苯基、3-甲烷磺醯基胺基-苯基、3-甲基-異噓啶-4-基、3-嗎福啉-4-基-苯基、3-六氫吡啶-1-基-苯基、3-吡咯啶-1-基-苯基、4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基、4,6-二甲基-吡啶-3-基、4-胺基-2-乙基磺胺醯基-嘓啶-5-基、4-胺基-2-甲基-嘓啶-5-基、4-氯-3-甲烷磺醯基胺基-苯基、4-氯-3-胺

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

訂

線

五、發明說明(2/)

- 磺醯基-苯基、4-甲基-3-甲基胺基-苯基、4-甲基-噻唑-5-基、吡啶-2-基、5,6,7,8-四氫-喹啉-3-基、5-胺基-1-苯基-1H-吡唑-4-基、5-甲烷磺醯基-2-甲基-苯基、5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基、5-甲基-異噁唑-3-基、5-甲基-吡啶-3-基、
- 5 5-甲基-吡啶-2-基、6-氯-吡啶-3-基、6-氟基-吡啶-3-基、6-二甲胺基-吡啶-3-基、6-乙炔基-吡啶-3-基、6-甲氧基甲基-吡啶-3-基、6-甲氧基-吡啶-3-基、6-甲基-2-甲基胺基-吡啶-3-基、6-甲基胺基-吡啶-2-基、6-甲基-吡啶-3-基、6-嗎福啉-4-基-吡啶-3-基、6-吡咯啶-1-基-吡啶-3-基、咪唑並
- 10 [1,2-a]吡啶-2-基、6-三氟甲基-吡啶-3-基、嘧啶-4-基、4-甲基磺胺醯基苯基、4-乙基磺胺醯基苯基、3-甲酯基苯基、4-甲酯基苯基、3-乙酯基苯基、4-乙酯基苯基、2-溴-4-氯苯基、2,3-二氯苯基、3-氯-4-(丙烷-2-磺醯基)-噻吩-2-基、4-溴-2-氯苯基、4-甲氧基苯基、4-乙氧基苯基、3-甲氧基苯基、3-乙氧基苯基、2-甲基-噻吩-3-基、3-氯-4-甲基-噻吩-2-基、5-溴-噻吩-2-基、5-氯-噻吩-2-基、5-甲基-噻吩-2-基、4-甲基-噻吩-2-基、3-甲基-噻吩-2-基、5-乙醯基-噻吩-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、4-三氟甲基-苯基、4-乙胺基苯基、4-甲胺基本基、2-胺基苯基、4-溴-2-氟-苯基
- 15 2-氯-苯基、3-氯-4-甲基-苯基、4-氯-3-甲基-苯基、2-氯-3-甲基-苯基、2-甲基-苯基、2-乙醯氧基-4-甲基-苯基、2-乙醯氧基-4-乙氧基-苯基、2-乙醯氧基-4-甲氧基-苯基、4-三氟甲基磺胺醯基-苯基、萘-2-基、1,1-二甲基-氫茛-4-基、3-異丁醯基胺基-苯基、3-(2,2-二甲基丙醯基胺基)-苯基
- 20

五、發明說明 (22)

、2-溴苯基、2-氟苯基、3-溴-5-甲基-噻吩-2-基、3-氯-6-
 氟-苯並[b]噻吩-2-基、及3,4-二氯-苯並[b]噻吩-2-基。

- 雜芳基較宜是5-至10-員芳族單-或二環含一、二或三
 個選自包括N、O及S的雜原子之雜環基；雜芳基最宜是選
 5 自包括下列基：呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、異噻
 唑基、呋唑基、異呋唑基、吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡
 啶基、嘧啶基、苯並咪唑基、苯並噻唑基、苯並
 呋唑基、喹啉基、異喹啉基、喹呋啉基、喹唑啉基、吲哚
 基、苯並呋喃基、苯並二氧戊環基、苯並噻吩基、及吲唑
 10 基。

- Hetar基較宜是5-至10-員芳族單-或二環含一、二或三
 多個選自包括N、O及S的雜原子之雜環基；Hetar基最宜
 是選自包括下列基：呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基
 、異噻唑基、呋唑基、異呋唑基、吡唑基、咪唑基、噻吩
 15 基、吡啶基、嘧啶基、苯並咪唑基、苯並噻唑基
 、苯並呋唑基、喹啉基、異喹啉基、喹呋啉基、喹唑啉基
 、吲哚基、苯並呋喃基、苯並二氧戊環基、苯並噻吩基、
 及吲唑基。

- 芳基較宜是苯基。
 20 m較宜是0或2。

式(I)化合物其中部份或全部上述基具有上述定義之較
 佳的定義、更佳的定義、再更佳的定義、最佳的定義、或
 特別較佳的定義，也是本發明之主題。

根據通式(I)之最佳化合物，在任何其立體異構物形式

五、發明說明(23)

或其在任何比例之混合物或其在藥學上可接受的鹽類，是選自包括：

- N-氫茛-2-基-4-三氟甲基-苄醯胺、5-溴-噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醯胺、2-羥基-N-氫茛-2-基-4-甲基-苄醯胺、4-乙基磺
- 5 胺醯基-N-氫茛-2-基-苄醯胺、2,2-二氟-苯並[1,3]二氧戊環-5-羧酸氫茛-2-基醯胺、2,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-1H-吡咯-3-羧酸氫茛-2-基醯胺、2,3-二氫-苯並呋喃-5-羧酸氫茛-2-基醯胺、1H-吡啶-6-羧酸氫茛-2-基醯胺、醋酸2-(氫茛-2-基胺基甲醯基)-5-甲基-苯基酯、2-胺基-N-氫茛-2-
- 10 基-苄醯胺、2,5-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸氫茛-2-基醯胺、5-甲基-噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醯胺、3-氯-4-甲基-噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醯胺、3-甲基-噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醯胺、N-氫茛-2-基-4-甲胺基-苄醯胺、N-氫茛-2-基-4-甲基磺胺醯基-苄醯胺、3-氯-4-(丙烷-2-磺醯基)-噻吩-2-羧酸氫茛-2-基
- 15 醯胺、5-甲基-1-苯基-1H-吡啶-4-羧酸氫茛-2-基醯胺、5-乙醯基-噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醯胺、及2-氯-N-氫茛-2-基-6-甲基-菸鹼醯胺。

在本發明之另一個實施例中，根據式(I)之取代基 R^1 至 R^5 、A及B，及芳基與雜芳基具有下列定義。

- 20 R^1 及 R^4 各獨立地選自包括下列基：H；未經取代及至少單取代之 C_1 - C_{10} -烷基、 C_2 - C_{10} -烯基及 C_2 - C_{10} -炔基，其取代基是選自包括F、OH、 C_1 - C_6 -烷氧基、(C_1 - C_6 -烷基)巰基、CN、 $COOR^6$ 、 $CONR^7R^8$ ，未經取代與至少單取代之苯基及雜芳基，其取代基是選自包括鹵基、假鹵基、 C_1 - C_3 -烷

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(34)

基、 C_1-C_3 -烷氧基及 CF_3 ；未經取代與至少單取代之苯基及雜芳基，其取代基是選自包括鹵基、假鹵基、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基及 CF_3 ； R^9CO ； $CONR^{10}R^{11}$ ； $COOR^{12}$ ； CF_3 ；鹵基；假鹵基； $NR^{13}R^{14}$ ； OR^{15} ； $S(O)_mR^{16}$ ；

5 $SO_2NR^{17}R^{18}$ ；及 NO_2 ；

R^2 及 R^3 各獨立地選自包括下列基：H；鹵基；假鹵基；未經取代及至少單取代之 C_1-C_6 -烷基，其取代基是選自包括OH、苯基及雜芳基；OH； C_1-C_6 -烷氧基；苯氧基；

$S(O)_mR^{19}$ ； CF_3 ；CN； NO_2 ；(C_1-C_6 -烷基)胺基；二(C_1-C_6 -

10 烷基)胺基；(C_1-C_6 -烷基)-CONH-；未經取代與至少單取代之苯基-CONH及苯基- SO_2-O -，其取代基是選自包括鹵基、假鹵基、 CH_3 及甲氧基；(C_1-C_6 -烷基) SO_2-O -；未經取代與至少單取代之(C_1-C_6 -烷基)CO，其取代基是選自包括F、二(C_1-C_3 -烷基)胺基、吡咯啉基及六氫吡啶基；及苯

15 基-CO，其苯基部份可經一或多個選自包括 C_1-C_3 -烷基、鹵基及甲氧基之取代基取代；

A是 CH_2 、CHOH或 $CH-(C_1-C_3$ -烷基)；

B是 CH_2 或 $CH-(C_1-C_3$ -烷基)；

R^5 是芳基或雜芳基，其可未經取代或帶有一或多個選自下

20 列之取代基：鹵基；假鹵基； C_1-C_{10} -烷基； C_3-C_5 -烷二基；苯基；苯基取代之 C_1-C_4 -烷基； CF_3 ；OH； C_1-C_{10} -烷氧基；苯氧基；苄氧基； CF_3O ；(C_1-C_{10} -烷基)COO；

$S(O)_mR^{20}$ ；(C_1-C_{10} -烷基)胺基；二(C_1-C_{10} -烷基)胺基；(C_1-C_{10} -烷基)CONH-；(C_1-C_{10} -烷基)-CON(C_1-C_3 -烷基)-；(C_1-

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(25)

C_{10} -烷基)-CO; CF_3 -CO; $-OCH_2O-$; $-OCF_2O-$; -

OCH_2CH_2O- ; $-CH_2CH_2O-$; 苯基胺基: 苯基-CO: $COOR^{21}$

; $CONR^{22}R^{23}$; $SO_2NR^{24}R^{25}$; 及芳族或脂族單核5-至7-員

含1至3個選自包括N、O及S的雜原子之雜環基, 其可經一

- 5 或多個選自包括鹵基、 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基及 CF_3 之
取代基取代, 其中全部苯基及含苯基的基, 其視需要存在
於該芳基或該雜芳基之該取代基中, 可經一或多個選自包
括鹵基、假鹵基、 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基及 CF_3 之取代
基取代;

- 10 R^6 是H、 C_1 - C_6 -烷基或苄基;

R^7 是選自包括: H; C_1 - C_6 -烷基, 其可經苯基取代; 苯基
; 氫茛基及雜芳基; 且其中各上述芳族基可未經取代或帶
有一或多個選自包括鹵基、假鹵基、 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -
烷氧基及 CF_3 之取代基;

- 15 R^8 是H或 C_1 - C_6 -烷基;

R^9 是 C_1 - C_6 -烷基, 其可未經取代或帶有一或多個選自包括
下列之取代基: F、二(C_1 - C_3 -烷基)胺基; 及未經取代與至
少單取代之苯基及雜芳基, 其取代基是選自包括 C_1 - C_3 -烷
基、 C_1 - C_3 -烷氧基、鹵基、假鹵基及 CF_3 ;

- 20 R^{10} 獨立地具有相同於 R^7 之定義;

R^{11} 獨立地具有相同於 R^8 之定義;

R^{12} 獨立地具有相同於 R^6 之定義;

R^{13} 是選自包括: H; C_1 - C_6 -烷基; 及未經取代及經取代之
苯基、苄基、雜芳基、苯基-CO、及雜芳基-CO, 其取代

(請先閱讀背面之注意事項再填
本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(26)

基是選自包括鹵基、假鹵基、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基及 CF_3 ，且其中可以存在一或多個這些取代基；

R^{14} 是H或 C_1-C_6 -烷基；

R^{15} 是選自包括：H； C_1-C_6 -烷基；及經取代及未經取代之

- 5 苄基、苯基及雜芳基，其取代基是選自包括鹵基、假鹵基、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基及 CF_3 ，且其中可以存在一或多個這些取代基；

R^{16} 是選自包括： C_1-C_6 -烷基； CF_3 ；及經取代與未經取代之苯基及雜芳基，其取代基是選自包括鹵基、假鹵基、

- 10 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基及 CF_3 ，且其中可以存在一或多個這些取代基；

R^{17} 獨立地具有相同於 R^7 之定義；

R^{18} 獨立地具有相同於 R^8 之定義；

R^{19} 獨立地具有相同於 R^{16} 之定義；

- 15 R^{20} 獨立地具有相同於 R^{16} 之定義；

R^{21} 獨立地具有相同於 R^6 之定義；

R^{22} 獨立地具有相同於 R^7 之定義；

R^{23} 獨立地具有相同於 R^8 之定義；

R^{24} 獨立地具有相同於 R^7 之定義；

- 20 R^{25} 獨立地具有相同於 R^8 之定義；

雜芳基是5-至10-員單-或二環含一或多個選自包括N、O及S的雜原子之芳族雜環基；

芳基是苯基、萘-1-基或萘-2-基；

m是0、1或2，

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

訂

線

五、發明說明 (>7)

條件是如果 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 都是氫， R^5 不是苯基、5-氯-2-乙氧基苯基、5-氯-2-甲氧基苯基、5-溴-2-甲氧基苯基或喹啉-2-基；如果 R^5 是苯基，A不是CHOH， R^1 不是甲氧基或甲基， R^2 不是甲基或B不是CHCH₃；如果 R^2 是NO₂， R^5 不是3-氯苯基。

- 根據通式(I)之化合物及其前驅物可根據文獻中公告的方法或其各類似方法製備，經公告的合適方法是例如 Masui et al., Tetrahedron Lett. 39 (1998) 5195, Colette et al., Ann. Chim. (Paris) 1 (1976) 269, Cannon et al., J. Med. Chem. 10 15 (1972) 348, Cannon et al., J. Med. Chem. 25 (1982) 1442, US 4,192,888及Crooks, Chem. Ind. (London) 12 (1974) 495。
- 根據揭示方法製備之氫茛基胺可溶解在例如二氯甲烷、THF、甲苯或二噁烷之溶劑中並在鹼例如三乙胺存在下與適當的羧酸衍生物例如羧醯氯反應，此反應較宜在室溫進行，或者是，根據通式(I)之化合物是得自各氫茛基胺與酸 15 之偶合反應，該氫茛基胺及/或酸可在鹼例如二異丙基乙基胺存在下，並使用合適的偶合劑例如碳化二亞胺、HATU或TOTU進行取代及/或官能基化，如此所得的醯基氫茛基胺可隨後官能基化，以便得到根據通式(I)之其他所 20 要的化合物，導致上述醯基氫茛基胺之反應及用於官能基化之反應為從事此項技藝者已知。

用於合成根據式(I)之化合物之全部反應本身為熟諳此藝者所熟知且可根據或類似於文獻中揭示之方法在標準情形下進行，例如在Houben-Weyl, Methoden der

(請先閱讀背面之注意事項再填
本頁)

訂

線

五、發明說明(28)

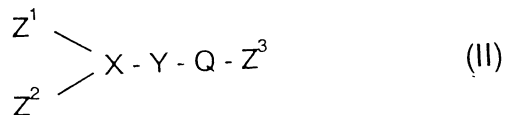
- Organishchen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Thieme-Verlag, Stuttgart或Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York, 決定於個別情形, 為了防止在合成式(I)化合物過程中的副反應, 需要或較宜暫時經由加入保護基而將官能基遮蔽, 並在合成之後續階段將其去除保護, 或加入前驅物基形式之官能基, 其在後續反應步驟中轉化成所要的官能基, 適用在各情形之這些合成策略及保護基與前驅物基為熟諳此藝者已知, 如果需要時, 式(I)化合物可經由慣用的純化方法純化, 例如經由再結晶法或層析法,
- 5 用於製備式(I)化合物之起始化合物是可得自商業化供應或可根據或類似於文獻中揭示之方法製備, 用上述合成方法所得的化合物是本發明之另一個主題。

- 一部份式(I)化合物揭示在文獻中, 但是其作為醫藥化合物之用途沒有揭示在任何這些文獻中, 這些化合物是揭示在例如Tetrahedron. Lett. (1998), 39(29), 5195-5198;
- 15 Tetrahedron. Lett. (1998), 39(5/6), 497-500; JP 09255592; WO 99/26927; WO 97/06158, US 5,583,221; WO 96/24588; Biorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(8), 973-978; WO 95/30640; EP-A 0 399 422; Helv. Chim. Acta (1977), 60(6), 2089-98; Ann. Chim. (Paris) (1976), 1(5), 269-76; Khim. Geterosikl. Soedin. (1974), (12), 1629-38; Chem: Ind (1974), (12), 495; Liebigs Ann. Chem. (1971), 743, 42-49; J. Org. Chem. (1970), 35(4), 1149-54;及ZA-A 6806875。
- 20

WO 00/51970揭示根據通式(II)之化合物及其用於提供

五、發明說明 (29)

膽鹼能活性之用途。



5 在上式中：

Z^1 及 Z^2 各是芳基或芳基(低碳)烷基，或一起形成低碳伸烷基或低碳伸烯基，其各可經芳基取代或可與視需要經低碳烷基、低碳烷氧基、芳基、芳氧基或鹵基取代之環狀烴縮合，

10 Z^3 是低碳烷基、低碳烷氧基、芳基、芳基胺基或芳氧基，其各可經低碳烷氧基或鹵基取代，吡啶基、或吡啶基胺基，

X是CH或N，

Y是一個單鍵或-NH-，且

15 Q是 $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$

關於式(II)中 Z^1 及 Z^2 之定義，較佳的低碳伸烷基是四亞甲基或五亞甲基，較佳的低碳伸烯基是伸丁烯基、伸戊烯基或甲基伸戊烯基，較佳的環狀烴是苯且較佳的芳基是
20 苯基。

而且，根據通式(II)之較佳化合物是其中 Z^1 及 Z^2 一起形成之低碳伸烯基可經芳基取代或與視需要經低碳烷氧基、芳基或芳基胺基取代之苯縮合， Z^3 是吡啶基、或吡啶基胺基，其各可鹵基取代，X是CH或N，Y是一個單鍵或-

五、發明說明(30)

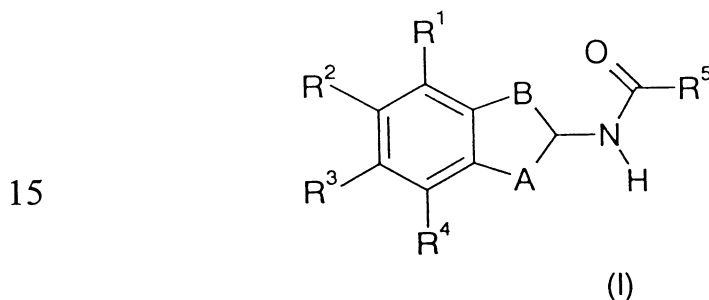
NH-, 且Q是 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$

- 根據通式(II)之更佳化合物是其中Z¹及Z²一起形成與
 5 氧基取代之苯縮合之甲基伸戊烯基、伸丁烯基，或與視需要經低碳烷
 氧基取代之苯縮合之伸戊烯基。

可列舉之實例是4-氟-N-(氫茛-2-基)苺醯胺。

此經WO 00/51970明確地揭示之化合物不是本發明之
 主題。

- 本發明之主題也關於根據通式(I)之醯化之氫茛基胺，
 10 任何其立體異構物形式及其在任何比例之混合物及其藥學
 上可接受的鹽類作為醫藥品之用途。



在上式(I)中

- R¹及R⁴各獨立地選自包括下列基：H；未經取代及至少單
 20 取代之C₁-C₁₀-烷基、C₂-C₁₀-烯基及C₂-C₁₀-炔基，其取代基
 是選自包括F、OH、C₁-C₈-烷氧基、(C₁-C₈-烷基)巰基、
 CN、COOR⁶、CONR⁷R⁸，及未經取代與至少單取代之苯
 基及雜芳基，其取代基是選自包括鹵基、假鹵基、C₁-C₃-
 烷基、C₁-C₃-烷氧基及CF₃；未經取代與至少單取代之苯

五、發明說明(3/)

基及雜芳基，其取代基是選自包括鹵基、假鹵基、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基及 CF_3 ； R^9CO ； $CONR^{10}R^{11}$ ； $COOR^{12}$ ； CF_3 ；鹵基；假鹵基； $NR^{13}R^{14}$ ； OR^{15} ； $S(O)_mR^{16}$ ； $SO_2NR^{17}R^{18}$ ；及 NO_2 ；

- 5 R^2 及 R^3 各獨立地選自包括下列基：H；鹵基；假鹵基；未經取代及至少單取代之 C_1-C_{10} -烷基，其取代基是選自包括OH、苯基及雜芳基；OH； C_1-C_{10} -烷氧基；苯氧基； $S(O)_mR^{19}$ ； CF_3 ；CN； NO_2 ；(C_1-C_{10} -烷基)胺基；二(C_1-C_{10} -烷基)胺基；(C_1-C_6 -烷基)-CONH-；未經取代與至少單
- 10 取代之苯基-CONH-及苯基- SO_2-O -，其取代基是選自包括鹵基、假鹵基、 CH_3 及甲氧基；(C_1-C_6 -烷基) SO_2-O -；未經取代與至少單取代之(C_1-C_6 -烷基)CO，其取代基是選自包括F、二(C_1-C_3 -烷基)胺基、吡咯啉基及六氫吡啶基；及苯基-CO，其苯基部份可經一或多個選自包括 C_1-C_3 -烷基、
- 15 鹵基及甲氧基之取代基取代；
- A是選自包括 CH_2 、CHOH及CH-(C_1-C_3 -烷基)；
- B是選自包括 CH_2 及CH-(C_1-C_3 -烷基)；
- R^5 是Ar基或Hetar基，兩者都可未經取代或帶有一或多個選自下列之取代基：鹵基；假鹵基； NH_2 ；未經取代及至少單取代之 C_1-C_{10} -烷基、 C_2-C_{10} -烯基、 C_2-C_{10} -炔基、 C_1-C_{10} -烷氧基、(C_1-C_{10} -烷基)胺基、二(C_1-C_{10} -烷基)胺基，其
- 20 取代基是選自包括F、OH、 C_1-C_8 -烷氧基、芳氧基、(C_1-C_8 -烷基)巰基、 NH_2 、(C_1-C_8 -烷基)胺基及二(C_1-C_8 -烷基)胺基； C_3-C_5 -烷二基；苯基；雜芳基：芳基-或雜芳基-取代

(請先閱讀背面之注意事項再填
本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(32)

- 之C₁-C₄-烷基；CF₃；NO₂；OH；苯氧基；苄氧基；(C₁-C₁₀-烷基)COO；S(O)_mR²⁰；SH；苯基胺基；苄基胺基；(C₁-C₁₀-烷基)CONH-；(C₁-C₁₀-烷基)-CON(C₁-C₄-烷基)-；苯基-CONH-；苯基-CON(C₁-C₄-烷基)-；雜芳基-CONH-；
- 5 雜芳基-CON(C₁-C₄-烷基)-；(C₁-C₁₀-烷基)-CO；苯基-CO；雜芳基-CO；CF₃-CO；-OCH₂O-；-OCF₂O-；-OCH₂CH₂O-；-CH₂CH₂O-；COOR²¹；CONR²²R²³；CNH(NH₂)；SO₂NR²⁴R²⁵；R²⁶SO₂NH-；R²⁷SO₂N(C₁-C₆-烷基)-；及飽和或至少單不飽和的脂族單核5-至7-員含1至3
- 10 個選自包括N、O及S的雜原子之雜環基，該雜環基可經一或多個選自包括鹵基、C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基、OH、酮基及CF₃之取代基取代，其中該雜環基可視需要縮合至該Ar基或該Hetar基；其中全部的芳基、雜芳基、苯基、含芳基、含雜芳基及含苯基之基，其視需要存在於該Ar
- 15 基或該Hetar基之該取代基中，可經一或多個選自包括鹵基、假鹵基、C₁-C₃-烷基、OH、C₁-C₃-烷氧基及CF₃之取代基取代；
- R⁶是選自包括：H；C₁-C₁₀-烷基，其可經一或多個選自包括F、C₁-C₈-烷氧基及二(C₁-C₈-烷基)胺基之取代基取代；
- 20 芳基-(C₁-C₄-烷基)及雜芳基-(C₁-C₄-烷基)，其可經一或多個選自包括鹵基、C₁-C₄-烷氧基及二(C₁-C₆-烷基)胺基之取代基取代；
- R⁷是選自包括：H；C₁-C₁₀-烷基，其可經一或多個選自包括F、C₁-C₈-烷氧基、二(C₁-C₈-烷基)胺基及苯基之取代基

五、發明說明(33)

取代；苯基；氫茛基及雜芳基；且其中各上述芳族基可未經取代或帶有一或多個選自包括鹵基、假鹵基、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基及 CF_3 之取代基；

R^8 是H或 C_1-C_{10} -烷基；

- 5 R^9 是選自包括： C_1-C_{10} -烷基，其可未經取代或帶有一或多個選自包括下列之取代基：F、 C_1-C_4 -烷氧基、二(C_1-C_3 -烷基)胺基；及未經取代與至少單取代之苯基及雜芳基，其取代基是選自包括 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、鹵基、假鹵基及 CF_3 ；

- 10 R^{10} 獨立地具有相同於 R^7 之定義；

R^{11} 獨立地具有相同於 R^8 之定義；

R^{12} 獨立地具有相同於 R^6 之定義；

R^{13} 是選自包括：H； C_1-C_6 -烷基；未經取代及經取代之苯基、苄基、雜芳基、(C_1-C_6 -烷基)-CO、苯基-CO及雜芳基-

- 15 CO，其取代基是選自包括鹵基、假鹵基、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基及 CF_3 ，且其中可以存在一或多個這些取代基；

R^{14} 獨立地具有相同於 R^{13} 之定義；

R^{15} 是選自包括：H； C_1-C_{10} -烷基；(C_1-C_3 -烷氧基)- C_1-C_3 -

- 20 烷基)；及經取代及未經取代之苄基、苯基及雜芳基，其取代基是選自包括鹵基、假鹵基、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基及 CF_3 ，且其中可以存在一或多個這些取代基；

R^{16} 是選自包括： C_1-C_{10} -烷基，其可經一或多個選自包括F、OH、 C_1-C_8 -烷氧基、芳氧基、(C_1-C_8 -烷基)巰基、(C_1 -

五、發明說明 (34)

C₈-烷基)胺基及二(C₁-C₈-烷基)胺基之取代基取代；CF₃；
及經取代與未經取代之苯基及雜芳基，其取代基是選自包括鹵基、假鹵基、C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基及CF₃，且其中可以存在一或多個這些取代基；

- 5 R¹⁷獨立地具有相同於R⁷之定義；
R¹⁸獨立地具有相同於R⁸之定義；
R¹⁹獨立地具有相同於R¹⁶之定義；
R²⁰獨立地具有相同於R¹⁶之定義；
R²¹獨立地具有相同於R⁶之定義；
- 10 R²²獨立地具有相同於R⁷之定義；
R²³獨立地具有相同於R⁸之定義；
R²⁴獨立地具有相同於R⁷之定義；
R²⁵獨立地具有相同於R⁸之定義；
R²⁶獨立地具有相同於R¹⁶之定義；
- 15 R²⁷獨立地具有相同於R¹⁶之定義；
雜芳基是5-至10-員芳族單-或二環含一或多個選自包括N、O及S的雜原子之雜環基；
Hetar基是5-至10-員芳族單-或二環含一或多個選自包括N、O及S的雜原子之雜環基；
- 20 芳基是苯基、萘-1-基或萘-2-基；
Ar基是苯基、萘-1-基或萘-2-基；
m是0、1或2；
關於用於製造藥劑之根據通式(I)化合物在上文中提供之定義，上文中列出的相同說明也適用在此化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填
本頁)

訂

線

五、發明說明(35)

式(I)化合物作為醫藥品使用，其中一或多個包括全部之上述基具有上述較佳的定義、更佳的定義、再更佳的定義、最佳的定義、或特別較佳的定義，也是本發明之主題。

- 5 在其他具體實施例中，本發明之主題是得自式(I)化合物作為醫藥品使用，其中取代基 R^1 至 R^5 、A及B及芳基與雜芳基具有下列之定義。
- R^1 及 R^4 各獨立地選自包括下列基：H；未經取代及至少單取代之 C_1 - C_{10} -烷基、 C_2 - C_{10} -烯基及 C_2 - C_{10} -炔基，其取代基
- 10 是選自包括F、OH、 C_1 - C_6 -烷氧基、(C_1 - C_6 -烷基)巰基、CN、 $COOR^6$ 、 $CONR^7R^8$ ，未經取代與至少單取代之苯基及雜芳基，其取代基是選自包括鹵基、假鹵基、 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基及 CF_3 ；未經取代與至少單取代之苯基及雜芳基，其取代基是選自包括鹵基、假鹵基、 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基及 CF_3 ； R^9CO ； $CONR^{10}R^{11}$ ； $COOR^{12}$ ； CF_3 ；鹵基；假鹵基； $NR^{13}R^{14}$ ； OR^{15} ； $S(O)_mR^{16}$ ； $SO_2NR^{17}R^{18}$ ；及 NO_2 ；
- 15 R^2 及 R^3 各獨立地選自包括下列基：H；鹵基；假鹵基；未經取代及至少單取代之 C_1 - C_6 -烷基，其取代基是選自包括OH、苯基及雜芳基；OH； C_1 - C_6 -烷氧基；苯氧基； $S(O)_mR^{19}$ ； CF_3 ；CN； NO_2 ；(C_1 - C_6 -烷基)胺基；二(C_1 - C_6 -烷基)胺基；(C_1 - C_6 -烷基)-CONH-；未經取代與至少單取代之苯基-CONH及苯基- SO_2 -O-，其取代基是選自包括鹵基、假鹵基、 CH_3 及甲氧基；(C_1 - C_6 -烷基) SO_2 -O-；未經取

五、發明說明 (36)

代與至少單取代之(C_1 - C_6 -烷基)CO，其取代基是選自包括F、二(C_1 - C_3 -烷基)胺基、吡咯啉基及六氫吡啶基；及苯基-CO，其苯基部份可經一或多個選自包括 C_1 - C_3 -烷基、鹵基及甲氧基之取代基取代；

5 A是 CH_2 、CHOH或 CH -(C_1 - C_3 -烷基)；

B是 CH_2 或 CH -(C_1 - C_3 -烷基)；

R^5 是芳基或雜芳基，其可未經取代或帶有一或多個選自下列之取代基：鹵基；假鹵基； C_1 - C_{10} -烷基； C_3 - C_5 -烷二基；苯基；苯基取代之 C_1 - C_4 -烷基； CF_3 ；OH； C_1 - C_{10} -烷氧

10 基；苯氧基；苄氧基； CF_3O ；(C_1 - C_{10} -烷基)COO；

$S(O)_mR^{20}$ ；(C_1 - C_{10} -烷基)胺基；二(C_1 - C_{10} -烷基)胺基；(C_1 - C_{10} -烷基)CONH-；(C_1 - C_{10} -烷基)-CON(C_1 - C_3 -烷基)-；(C_1 - C_{10} -烷基)-CO； CF_3 -CO；-OCH₂O-；-OCF₂O-；-

OCH₂CH₂O-；-CH₂CH₂O-；苯基胺基；苯基-CO；COOR²¹

15 ；CONR²²R²³；SO₂NR²⁴R²⁵；及芳族或脂族單核5-至7-員含1至3個選自包括N、O及S的雜原子之雜環基，其可經一或多個選自包括鹵基、 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基及 CF_3 之取代基取代，其中全部苯基及含苯基的基，其視需要存在於該芳基或該雜芳基之該取代基中，可經一或多個選自包括鹵基、假鹵基、 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基及 CF_3 之取代基取代；

R^6 是H、 C_1 - C_6 -烷基或苄基；

R^7 是選自包括：H； C_1 - C_6 -烷基，其可經苯基取代；苯基；氫茛基及雜芳基；且其中各上述芳族基可未經取代或帶

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

訂

線

五、發明說明(37)

有一或多個選自包括鹵基、假鹵基、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基及 CF_3 之取代基；

R^8 是H或 C_1-C_6 -烷基；

R^9 是 C_1-C_6 -烷基，其可未經取代或帶有一或多個選自包括

- 5 下列之取代基：F、二(C_1-C_3 -烷基)胺基；及未經取代與至少單取代之苯基及雜芳基，其取代基是選自包括 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、鹵基、假鹵基及 CF_3 ；

R^{10} 獨立地具有相同於 R^7 之定義；

R^{11} 獨立地具有相同於 R^8 之定義；

- 10 R^{12} 獨立地具有相同於 R^6 之定義；

R^{13} 是選自包括：H； C_1-C_6 -烷基；及未經取代及經取代之苯基、苄基、雜芳基、苯基-CO、及雜芳基-CO，其取代基是選自包括鹵基、假鹵基、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基及 CF_3 ，且其中可以存在一或多個這些取代基；

- 15 R^{14} 是H或 C_1-C_6 -烷基；

R^{15} 是選自包括：H； C_1-C_6 -烷基；及經取代及未經取代之苄基、苯基及雜芳基，其取代基是選自包括鹵基、假鹵基、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基及 CF_3 ，且其中可以存在一或多個這些取代基；

- 20 R^{16} 是選自包括： C_1-C_6 -烷基； CF_3 ；及經取代與未經取代之苯基及雜芳基，其取代基是選自包括鹵基、假鹵基、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基及 CF_3 ，且其中可以存在一或多個這些取代基；

R^{17} 獨立地具有相同於 R^7 之定義；

(請先閱讀背面之注意事項再填
本頁)

訂

線

五、發明說明(38)

R^{18} 獨立地具有相同於 R^8 之定義；

R^{19} 獨立地具有相同於 R^{16} 之定義；

R^{20} 獨立地具有相同於 R^{16} 之定義；

R^{21} 獨立地具有相同於 R^6 之定義；

5 R^{22} 獨立地具有相同於 R^7 之定義；

R^{23} 獨立地具有相同於 R^8 之定義；

R^{24} 獨立地具有相同於 R^7 之定義；

R^{25} 獨立地具有相同於 R^8 之定義；

雜芳基是5-至10-員單-或二環含一或多個選自包括N、O及

10 S的雜原子之芳族雜環基；

芳基是苯基、萘-1-基或萘-2-基；

m是0、1或2。

式(I)化合物可用於上調節表達內皮NO合成酶且是用
於治療多種疾病之重要醫藥化合物，在本發明文中，治療
15 包括各疾病之治療以及預防。

可用根據本發明化合物(I)治療之疾病實例包括心血管
疾病例如安定及不安定的心絞痛、冠狀心臟病、
Prinzmetal絞痛(痙攣)、急性冠狀徵候群、心臟衰竭、心肌
梗塞、中風、血栓形成、末梢動脈閉合症(PAOD)、內皮
20 功能障礙、動脈粥樣硬化症、再閉合、PTCA後的內皮傷
害、高血壓包括原發性高血壓、肺高血壓及繼發性高血壓
(腎血管高血壓、腎血管慢性血管球性腎炎)、勃起障礙、
心律不整，及降低停經後或服用避孕藥的女性之心血管風
險。

五、發明說明(39)

式(I)化合物還可用於治療及預防糖尿病與糖尿病併發症(腎病變、視網膜病變)、血管生成、支氣管氣喘、慢性腎衰竭、肝硬化、骨質疏鬆症、限制性記憶表現或限制性學習能力。

- 5 較佳的適應症是安定的心絞痛、冠狀心臟病、高血壓、內皮功能障礙、動脈粥樣硬化症及糖尿病併發症。

根據式(I)之化合物也可結合其他醫藥活性化合物使用，較佳的化合物是可增強根據式(I)化合物之效應，此種化合物之實例包括：司他丁；ACE-抑制劑；AT1-拮抗劑；

- 10 精胺酸酶-抑制劑；PDE V-抑制劑；Ca-拮抗劑； α -阻斷劑； β -阻斷劑；美地馬士(metimazol)及類似化合物；精胺酸；四氫生物喋呤；維他命，尤其是維他命C及維他命B6；菸草酸。

- 式(I)化合物及其藥學上可接受的鹽類，視需要結合其
15 他藥學活性化合物，可在本身、含其他化合物之混合物或醫藥製劑之形式下作為藥劑用藥至動物，較宜是哺乳動物，且尤其是人類，本發明之另一個主題是式(I)化合物及其藥學上可接受的鹽類作為醫藥品之用途，其用圖式作為轉錄刺激劑用於內皮NO合成酶且尤其是用於醫療及預防上
20 述徵候群之用途以及其用於製備藥劑供這些目的之用途，本發明之另一個主題是醫藥製劑(或醫藥組成物)，其中含有效劑量之式(I)化合物及/或其藥學上可接受的鹽類及藥學上可接受的載劑，也就是一或多種藥學上可接受的載體物質及/或添加劑。

五、發明說明(40)

根據本發明之藥劑可口服用藥，例如是丸劑、片劑、塗漆片劑、糖衣片劑、粒劑、硬及軟質明膠膠囊劑、水性、醇系或油性溶液、糖漿劑、乳液或懸浮液之形式，或直腸用藥，例如是栓劑之形式，也可不經腸道進行用藥，例如皮下、肌肉內或靜脈內以用於注射或灌注之溶液形式進行，其他合適的用藥形式是例如經皮或局部用藥，例如是軟膏、酊劑、噴霧劑或經皮醫療系統之形式，或在鼻噴劑或氣溶膠混合物之形式例如微膠囊、植入物或桿劑下吸入用藥，較佳的用藥形式是決定在例如治療之疾病及其嚴重度。

式(I)化合物及/或其藥學上可接受的鹽類在醫藥製劑中的量通常是每劑量從0.2至800毫克，較宜從0.5至500毫克，尤其是從1至200毫克，但是決定於醫藥製劑之種類其也可更高，此醫藥製劑通常含0.5至90重量%之式(I)化合物，製備此醫藥製劑可在本身已知之方式下進行，關於此點，一或多種式(I)化合物及/或其藥學上可接受的鹽類以及一或多種固體或液體藥學載體物質及/或添加劑(或輔助物質)，且如果需要時結合其他具有醫療或預防活性之醫藥活性化合物，可製成合適的用藥形式或給藥形式，然後在人類或動物醫療中作為藥劑使用。

對於製造丸劑、片劑、糖衣片劑及硬及軟質明膠膠囊劑，可以使用例如乳糖、澱粉例如玉米澱粉或澱粉衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽類等，用於軟質明膠膠囊劑及栓劑之載劑是例如脂肪、蠟、半固體及液體多元醇類、天然或

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

訂

線

五、發明說明(41)

硬化油類等，用於製備溶液例如用於注射之溶液、乳液或糖漿劑之合適載劑是例如水、生理氯化鈉溶液、醇類例如乙醇、甘油、多元醇類、蔗糖、轉化糖、葡萄糖、甘露醇、植物油等，也可以冷凍乾燥式(I)化合物及其藥學上可接受的鹽類並使用所得的冷凍乾燥物，例如用於製備用於注射或灌注之製劑，用於微膠囊劑、植入物或桿劑之合適載劑是例如乙醇酸及乳酸之共聚物。

- 除了根據本發明之化合物或化合物群及載劑以外，此醫藥製劑也可含添加劑、例如填充劑、分解劑、黏著劑、
10 乳化劑、溼化劑、安定劑、乳化劑、分散劑、防腐劑、甜化劑、染劑、調味劑、芳香劑、增稠劑、稀釋劑、緩衝物質、溶劑、溶解劑、用於達到沈積效應之藥劑、用於改變滲透壓力之鹽類、包衣劑或抗氧化劑。

- 式(I)化合物及/或其藥學上可接受的鹽類之用藥量是
15 決定於個別情形，且通常根據個別情形調整使達到最佳化效應，據此，其決定於需要治療的疾病之本質及嚴重度，以及需要治療的人類或動物之性別、年齡、體重及個別回應、化合物(I)之作用期間、治療是急性或慢性或預防、除了式(I)化合物以外是否用藥其他活性化合物，通常，每日
20 給藥量約0.01至100毫克/公斤，較宜是0.1至10毫克/公斤，尤其是0.3至5毫克/公斤(在各情形是毫克每公斤體重)合適用藥至體重約75公斤之成人使得到所要的結果，每日給藥量可以在單次劑量下用藥，特別當大量用藥時，可以分成數個例如二、三或四個獨立給藥量用藥，在部份情形下

五、發明說明(42)

，決定於個別回應，可能需要向下或向上偏離給定之每日給藥量。

根據式(I)之化合物也可用在上述之外的其他目的，非限制性的實例包括診斷目的，作為生化工具之用途，及作為製備其他化合物例如醫藥活性化合物之中間物。

現在將在下列實例中說明本發明：

實例：

實例1：4-氟-N-(4-甲基-氫茛-2-基)-苄醯胺

將370毫克(2.52毫莫耳)的2-胺基-4-甲基氫茛及257毫克(2.52毫莫耳)的三乙胺溶解在5毫升二噁烷，加入400毫克(2.52毫莫耳)的4-氟苯甲醯氯，並將混合物在室溫(RT)攪拌2小時。

然後將所得的混合物倒入冰/HCl-混合物，用醋酸乙酯萃取並濃縮，將如此所得的殘留物用製備性HPLC分離(RP18,乙腈/水，0.1%三氟醋酸)，產量：370毫克(87%)，熔點：154°C。

^1H (d_6 -DMSO, 300 MHz): 2.20 (s, 3H, CH_3), 2.80-3.00 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.16-3.30 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4.69 (五裂峰, 1H, $\text{CH}-\text{N}$), 6.92-7.10 (m, 3H, H^5 , H^6 , H^7), 7.39 (t, 2H, $\text{H}^{3'}$, $\text{H}^{5'}$), 7.94 (dd, 2H, $\text{H}^{2'}$, $\text{H}^{6'}$), 8.67 (d, 1H, NH)。

對掌異構物經由製備性HPLC分離(Chiralpeak AD, 洗劑正庚烷：異丙醇10:1)：

a) (-)-4-氟-N-(4-甲基-氫茛-2-基)-苄醯胺

滯留時間：8.69

五、發明說明(43)

b) (+)-4-氟-N-(4-甲基-氫茛-2-基)-苄醯胺

滯留時間：9.46

下列化合物是得自類似的方法：

實例2：4-氟-N-(5-甲氧基-氫茛-2-基)-苄醯胺

5 熔點：160°C

實例3：4-氟-N-(5,6-二甲氧基-氫茛-2-基)-苄醯胺

熔點：160°C

實例4：4-氟-N-(5-氟-氫茛-2-基)-苄醯胺

熔點：144°C

10 實例5：4-氟-N-(5-甲基-氫茛-2-基)-苄醯胺

熔點：143°C

實例6：醋酸5-乙氧基-2-(氫茛-2-基胺基甲醯基)苯基酯

熔點：139°C

實例7：醋酸2-(氫茛-2-基胺基甲醯基)-5-甲基-苯基酯

15 熔點：116°C

實例8：4-氟-N-(反-1-羥基-氫茛-2-基)-苄醯胺

熔點：247°C

實例9：苯並[1,3]二氧戊環-5-羧酸(5-硝基-氫茛-2-基)-醯胺

熔點：229°C

20 實例10：苯並[1,3]二氧戊環-5-羧酸(6-氯-1-羥基-氫茛-2-基)-醯胺

熔點：255°C

實例11：4-氟-N-(4-氟-氫茛-2-基)-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：274

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

訂

線

五、發明說明(44)

滯留時間：4.91

實例12：4-氟-N-(4-羥基-氫茛-2-基)-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：272

滯留時間：4.37

5 實例13：4-氟-N-(4-異丙基-氫茛-2-基)-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：314

滯留時間：5.21

實例14：N-(5,6-二氯-氫茛-2-基)-4-氟-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：324

10 滯留時間：5.01

實例15A：N-(4-氯-氫茛-2-基)-4-氟-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：290

滯留時間：4.94 (在製備性HPLC之Rf (Chiralpeak AD, 溶劑

乙腈：異丙醇9:1))

15 實例15B：N-(4-氯-氫茛-2-基)-4-氟-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：290

滯留時間：16.79 (在製備性HPLC之Rf (Chiralpeak AD, 溶

劑乙腈：異丙醇9:1))

其中一個實例15A及15B之化合物是R對掌異構物且

20 另一個是S對掌異構物。

實例16A：N-(5-氯-氫茛-2-基)-4-氟-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：290

滯留時間：7.21 (在製備性HPLC之Rf (Chiralpeak AD, 溶劑

乙腈：異丙醇9:1))

五、發明說明 (45)

實例16B：N-(5-氯-氫茛-2-基)-4-氟-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：290

滯留時間：20.12 (在製備性HPLC之Rf (Chiralpeak AD, 溶劑乙腈：異丙醇9:1))

- 5 其中一個實例16A及16B之化合物是R對掌異構物且另一個是S對掌異構物。

實例17：N-(4,7-二甲氧基-氫茛-2-基)-4-氟-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：316

滯留時間：4.81

- 10 實例18：4-氟-N-(2-甲基-氫茛-2-基)-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：270

滯留時間：2.49

條件：b

實例19：2-胺基-N-(2-甲基-氫茛-2-基)-菸鹼醯胺

- 15 [M+H⁺]測量值：268

滯留時間：1.75

條件：b

實例20：2,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-1H-吡咯-3-羧酸(2-甲基-氫茛-2-基)-醯胺

- 20 [M+H⁺]測量值：360

滯留時間：1.89

條件：b

實例21：4-氟-N-(氫茛-2-基)-苄醯胺

將43.70克(258毫莫耳)的2-胺基氫茛鹽酸鹽及53.43克

五、發明說明 (46)

(528毫莫耳)的三乙胺添加至250毫升四氫呋喃，加入42.89克(270毫莫耳)的4-氟苯甲醯氯，並將混合物在室溫攪拌2小時。

- 5 然後將所得的混合物倒入冰/HCl-混合物，將所得的沈澱戊過濾，用NaHCO₃-溶液及水清洗並在真空乾燥，將粗產物從甲醇結晶，得到47.8克(73%)之白色晶狀產物。熔點：167°C。

MS: [M+H⁺]: 256.1

- ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): 2.96 (dd, 2H, H1/3), 3.25 (dd, 2H, H3/1), 4.71 (七裂峰, 1H, H2), 7.12-7.19 (m, 2H, H4,7/5,6), 7.20-7.28 (m, 2H, H5,6/4,7), 7.30 (t, 2H, H3', H5'), 7.95 (dd, 2H, H2', H6'), 8.68 (d, 1H, NH)。
- 10

氫茛菪基胺與多種芳族羧酸之偶合

方法A：

- 15 將0.5毫莫耳(96毫克)的1-乙基-3-(3-(二甲胺基)丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽及0.5毫莫耳(87微升)的二異丙基乙基胺(DIPEA)溶解在2.5毫升二氯甲烷，添加至0.5毫莫耳各酸在2.5毫升二氯甲烷(DCM)之溶液並在室溫攪拌10分鐘，然後得到0.7毫莫耳各氫茛菪基胺並持續攪拌過夜。

- 20 然後將所得的溶液用2當量濃度HCl清洗兩次並用飽和的KHCO₃-溶液清洗一次，經由MgSO₄乾燥，過濾並將蒸乾後所得的殘留物從醋酸乙酯/己烷或MeOH-乙醚-混合物結晶或用HPLC純化。

提供的滯留時間是得自Beckmann HPLC系統，使用

五、發明說明(47)

YMC ODS-AM 4.6x250毫米管柱及乙腈/水/0.1%TFA-梯度
(0%乙腈至80%乙腈於40分鐘),流速是1毫升/分鐘(除非
另外說明)。

實例22: 2-羥基-N-氫茛-2-基-4-甲基-苄醯胺

5 熔點: 163°C

實例23: 4-乙氧基-2-羥基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

熔點: 163°C

實例24: 3-氟-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值: 256.2

10 滯留時間: 15.48

實例25: 3-乙氧基-4-甲氧基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值: 312.2

滯留時間: 15.38

實例26: 4-乙氧基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

15 [M+H⁺]測量值: 282.2

滯留時間: 16.62

實例27: 4-氯-3-甲基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值: 286.2

滯留時間: 17.60

20 實例28: 4-異丙氧基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值: 296.2

滯留時間: 17.96

實例29: 3,4-二甲基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值: 266.2

(請先閱讀背面之注意事項再填
本頁)

訂

線

五、發明說明(48)

滯留時間：17.71

實例30：4-丁氧基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：310.2

滯留時間：20.83

5 實例31：3-氯-4-甲氧基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：302.2

滯留時間：17.27

實例32：4-苯氧基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：330.2

10 滯留時間：20.54

實例33：3-溴-4-氯-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：334.2

滯留時間：18.71

實例34：3-氯-4-甲基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

15 [M+H⁺]測量值：286.2

滯留時間：19.23

實例35：3-氯-4-甲氧基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：286.2

滯留時間：15.75

20 實例36：3,4-二甲氧基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：298.2

滯留時間：13.93

實例37：3-氯-4-氯-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：290.2

(請先閱讀背面之注意事項再填
本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (49)

滯留時間：18.26

實例38：2,4-二甲基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：266.2

滯留時間：16.84

5 實例39：3,4-二氟-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：274.2

滯留時間：16.47

實例40：4-苄氧基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：344.2

10 滯留時間：20.38

實例41：5-溴-噻吩-2-羧酸-氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：322.2

滯留時間：18.14

¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 2.90-2.98 (m, 2H, H-1/H-3), 3.21-

15 3.29 (m, 2H, H-3/H-1), 4.63 (六裂峰, 1H, H-2), 7.13-7.19 (m, 2H, H-4, H-7或H-5, H-6), 7.22-7.28 (m, 3H, H-4, H-7或H-5, H-6及H3'或H4'), 7.64 (d, 1H, H4'或H3'), 8.73 (d, 1H, NH)。

實例42：3-苄氧基-4-甲氧基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：374.2

20 滯留時間：19.62

實例43：4-氟-萘基-1-羧酸-氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：306.2

滯留時間：18.47

實例44：5-氯-噻吩-2-羧酸-氫茛-2-基醯胺

五、發明說明 (50)

[M+H⁺]測量值：278.2

滯留時間：17.74

實例45：4-氯-3-甲基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：286.2

5 滯留時間：19.14

實例46：4-氯-3-甲氧基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：302.2

滯留時間：18.42

實例47：3-甲氧基-4-甲基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

10 [M+H⁺]測量值：282.2

滯留時間：18.20

實例48：2-氯-4,5-二甲氧基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：332.2

滯留時間：15.27

15 實例49：2-甲氧基-4-甲基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：282.2

滯留時間：18.10

實例50：4-三氟甲氧基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：322.2

20 滯留時間：19.90

實例51：3-氯-4-甲基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：270.2

滯留時間：18.09

實例52：4-甲氧基-3-甲基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填
本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(51)

[M+H⁺]測量值：282.2

滯留時間：17.73

實例53：4-丙氧基-N-氫茛-2-基-苺醯胺

[M+H⁺]測量值：296.2

5 滯留時間：19.60

實例54：3,4-二乙氧基-N-氫茛-2-基-苺醯胺

[M+H⁺]測量值：326.2

滯留時間：17.67

實例55：4-(環己-2-烯氧基)-N-氫茛-2-基-苺醯胺

10 [M+H⁺]測量值：334.2

滯留時間：21.53

實例56：2,3-二氫-苯並呋喃-5-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：280.2

滯留時間：15.67

15 實例57：4-氟-2-三氟甲基-N-氫茛-2-基-苺醯胺

[M+H⁺]測量值：324.2

滯留時間：16.54

實例58：3-氟-2-甲基-N-氫茛-2-基-苺醯胺

[M+H⁺]測量值：270.2

20 滯留時間：16.54

實例59：4-氟-3-甲氧基-N-氫茛-2-基-苺醯胺

[M+H⁺]測量值：286.2

滯留時間：16.65

實例60：3,5-二氟-N-氫茛-2-基-苺醯胺

五、發明說明 (52)

[M+H⁺]測量值：274.2

滯留時間：17.76

實例61：2-溴-4-氟-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：334.2

5 滯留時間：16.73

實例62：4-氟-3-三氟甲基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：324.2

滯留時間：20.31

實例63：5-乙醯基-噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

10 [M+H⁺]測量值：286.2

滯留時間：14.20

實例64：5-甲基-噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：258.2

滯留時間：15.67

15 實例65：2-氯-4-氟-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：290.2

滯留時間：15.70

實例66：2,2-二氟-苯並[1,3]二氧戊環-5-羧酸氫茛-2-基醯胺

20 [M+H⁺]測量值：318.2

滯留時間：18.73

熔點：147.5°C

¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 2.91-2.99 (m, 2H, H-1/H-3), 3.22-3.30 (m, 2H, H-3/H-1), 4.69 (六裂峰, 1H, H-2), 7.13-7.19 (m,

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(53)

2H, H-4, H-7或H-5, H-6), 7.21-7.28 (m, 2H, H-4, H-7或H-5, H-6), 7.50 (d, 1H, H-6'/H7'), 7.80 (d, 1H, H-7'/H6), 7.88 (s, 1H, H4'), 8.71 (d, 1H, NH)。

實例67：2-苯氧基-N-氫茛-2-基-苺醯胺

5 [M+H⁺]測量值：330.2

滯留時間：20.77

實例68：2,4-二氟-N-氫茛-2-基-苺醯胺

[M+H⁺]測量值：274.2

滯留時間：15.93

10 實例69：4-氯-N-氫茛-2-基-苺醯胺

[M+H⁺]測量值：272.2

滯留時間：17.00

實例70：4-氯-2-羥基-N-氫茛-2-基-苺醯胺

[M+H⁺]測量值：288.2

15 滯留時間：20.87

實例71：2-羥基-N-氫茛-2-基-苺醯胺

[M+H⁺]測量值：254.1

滯留時間：17.15

實例72：N,N'-二-氫茛-2-基-酞醯胺

20 [M+H⁺]測量值：3970.2

滯留時間：16.89

實例73：2-胺基-N-氫茛-2-基-苺醯胺

[M+H⁺]測量值：253.1

滯留時間：19.26

(請先閱讀背面之注意事項再填
本頁)

訂

線

五、發明說明(5k)

實例74：2-(氫茛-2-基胺基羰基)-苯甲酸

[M+H⁺]測量值：282.2

滯留時間：18.48

實例75：2-乙醯基胺基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

5 [M+H⁺]測量值：295.2

滯留時間：13.39

實例76：苯並[1,3]二氧戊環-5-羧酸氫茛-2-基醯胺

熔點：175.4°C

方法B：

- 10 將0.75毫莫耳的各酸及271微升(1.575毫莫耳)的二異丙基乙基胺(DIPEA)在5毫升四氫呋喃中加入271毫克(0.825毫莫耳)的O-[(氰基乙酯基亞甲基)-胺基]-N,N,N',N'-四甲基鎂四氟硼酸鹽(TOTU)(溶解在1毫升DMF)，在室溫攪拌15分鐘後，加入0.900毫莫耳的各胺鹽酸鹽及172微升
- 15 (1.000毫莫耳)的DIPEA在1毫升DMF之混合物，攪拌6小時後，將混合物過濾並蒸發，將殘留物溶解在醋酸乙酯並依序用20毫升1當量濃度HCl及20毫升5%碳酸氫鈉溶液清洗，將所得的有機層蒸發並經由製備性HPLC純化(RP 18, 乙腈/水)。
- 20 提供的滯留時間是得自HPLC-MS-系統(HP 1100, 偵測器：HP DAD G1315A)，使用Merck Lichro CART 55-2 Purosphere STAR RP 18e 3μ, 乙腈/水+0.1%甲酸(B)梯度(95%B至5%B於1.25分鐘，5%B經3.5分鐘，5%B至95%B於0.25分鐘，及95%B於0.5分鐘，流速是0.75毫升/分鐘)。

五、發明說明(55)

實例77：2,5-二氟-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：274

滯留時間：3.13

實例78：2,6-二氟-N-氫茛-2-基-苄醯胺

5 [M+H⁺]測量值：274

滯留時間：3.09

實例79：2-氟-6-氟-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：290

滯留時間：3.18

10 實例80：N-氫茛-2-基-2-苯基胺基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：329

滯留時間：3.45

實例81：N-氫茛-2-基-2,3-二甲氧基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：298

15 滯留時間：3.17

實例82：N-氫茛-2-基-2,3,4-三甲氧基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：328

滯留時間：3.32

實例83：N-氫茛-2-基-2,4-二甲氧基-苄醯胺

20 [M+H⁺]測量值：298

滯留時間：3.17

實例84：N-氫茛-2-基-2,6-二甲氧基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：298

滯留時間：3.01

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(56)

實例85：2-乙氧基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：282

滯留時間：3.31

實例86：聯苯基-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

5 [M+H⁺]測量值：314

滯留時間：3.24

實例87：N-氫茛-2-基酞酸甲酯

[M+H⁺]測量值：296

滯留時間：3.01

10 實例88：2-(4-氟-苯甲醯基)-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：360

滯留時間：3.29

實例89：2-乙醯基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：280

15 滯留時間：3.10

實例90：N-氫茛-2-基-2,3-二甲基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：266

滯留時間：3.18

實例91：N-氫茛-2-基-2,6-二甲基-苄醯胺

20 [M+H⁺]測量值：266

滯留時間：3.20

實例92：2-苄基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：328

滯留時間：3.28

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

訂

線

五、發明說明(57)

實例93：N-氫茛-2-基-2-(2-苯乙基)-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：342

滯留時間：3.36

實例94：3-溴-N-氫茛-2-基-4-甲基-苄醯胺

5 [M+H⁺]測量值：331

滯留時間：3.32

實例95：N-氫茛-2-基-3,4,5-三甲氧基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：328

滯留時間：3.10

10 實例96：N-氫茛-2-基-3-三氟甲基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：306

滯留時間：3.27

實例97：4-氟基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：263

15 滯留時間：3.06

實例98：4-乙醯胺基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：295

滯留時間：2.88

實例99：4-乙基磺胺基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

20 [M+H⁺]測量值：298

滯留時間：3.25

實例100：N-氫茛-2-基-對酞酸甲酯

[M+H⁺]測量值：296

滯留時間：3.12

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(58)

- 實例101：4-苯甲醯基-N-氫茛-2-基-苄醯胺
[M+H⁺]測量值：342
滯留時間：3.25
- 實例102：4-乙醯基-N-氫茛-2-基-苄醯胺
5 [M+H⁺]測量值：280
滯留時間：3.02
- 實例103：5-氟-1H-吡啶-2-羧酸氫茛-2-基醯胺
[M+H⁺]測量值：295
滯留時間：3.14
- 10 實例104：1H-吡啶-3-羧酸氫茛-2-基醯胺
[M+H⁺]測量值：277
滯留時間：3.06
- 實例105：1H-吡啶-5-羧酸氫茛-2-基醯胺
[M+H⁺]測量值：277
- 15 滯留時間：3.05
- 實例106：1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸氫茛-2-基醯胺
[M+H⁺]測量值：291
滯留時間：3.29
- 實例107：吡嗪-2-羧酸氫茛-2-基醯胺
- 20 [M+H⁺]測量值：240
滯留時間：2.92
- 實例108：2-氯-N-氫茛-2-基-菸鹼醯胺
[M+H⁺]測量值：273
滯留時間：2.95

五、發明說明 (59)

實例109：2-羥基-N-氫茛-2-基-6-甲基-菸鹼醯胺

[M+H⁺]測量值：269

滯留時間：2.86

實例110：吡啶-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

5 [M+H⁺]測量值：239

滯留時間：3.14

實例111：5-丁基-吡啶-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：295

滯留時間：3.49

10 實例112：2-苯基-喹啉-4-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：365

滯留時間：3.40

實例113：喹啉-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：289

15 滯留時間：3.30

實例114：喹啉-4-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：289

滯留時間：2.98

實例115：N-氫茛-2-基-4-甲烷磺醯基-苄醯胺

20 [M+H⁺]測量值：316

滯留時間：2.99

實例116：N-氫茛-2-基-4-胺磺醯基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：317

滯留時間：2.98

五、發明說明(60)

實例117：2-羥基-N-氫茛-2-基-菸鹼醯胺

[M+H⁺]測量值：255

滯留時間：2.80

實例118：N-氫茛-2-基-2-甲氧基-4-甲基磺胺醯基-苄醯胺

5 [M+H⁺]測量值：314

滯留時間：3.33

實例119：1H-苯並咪唑-5-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：278

滯留時間：2.51

10 實例120：1H-苯並三唑-5-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：279

滯留時間：2.89

實例121：2,4,5-三氟-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：292

15 滯留時間：3.21

實例122：N-氫茛-2-基-N'-(S)-1-苯基-乙基)-酞醯胺

[M+H⁺]測量值：385

滯留時間：3.13

實例123：N-氫茛-2-基-2-(4-甲基-苯甲醯基)-苄醯胺

20 [M+H⁺]測量值：356

滯留時間：3.29

實例124：3-(2-氯-苯基)-5-甲基-異噁唑-4-羧酸氫茛-2-基

醯胺

[M+H⁺]測量值：353

(請先閱讀背面之注意事項再填
本頁)

訂

線

五、發明說明(61)

滯留時間：3.16

實例125：4-乙醯基-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：297

5 滯留時間：2.93

實例126：4-環己基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：320

滯留時間：3.48

實例127：4-溴-N-氫茛-2-基-2-甲基-苄醯胺

10 [M+H⁺]測量值：330

滯留時間：3.21

實例128：N-氫茛-2-基-3-三氟甲氧基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：322

滯留時間：3.23

15 實例129：2,4,6-三氟-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：292

滯留時間：3.01

實例130：4-氯-2-氟-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：290

20 滯留時間：3.21

實例131：N-氫茛-2-基-酞酸第三丁酯

[M+H⁺]測量值：281 (-第三丁基)

滯留時間：3.14

實例132：3-氯-噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

五、發明說明(6>)

[M+H⁺]測量值：278

滯留時間：3.25

實例133：N-氫茛-2-基-2-吡咯-1-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：303

5 滯留時間：3.18

實例134：5-甲基-2-苯基-2H-[1,2,3]三唑-4-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：319

滯留時間：3.42

10 實例135：3,5-二甲基-異噁唑-4-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：257

滯留時間：2.98

實例136：2-乙基磺胺醯基-N-氫茛-2-基-菸鹼醯胺

[M+H⁺]測量值：299

15 滯留時間：3.11

實例137：2-(2,3-二甲基-苯基胺基)-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：357

滯留時間：3.68

實例138：4-二甲胺基-萘基-1-羧酸氫茛-2-基醯胺

20 [M+H⁺]測量值：331

滯留時間：3.20

實例139：2-乙醯基胺基-6-氯-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：329

滯留時間：2.97

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

訂

線

五、發明說明(63)

實例140：2-氯-N-氫茛-2-基-6-甲基-異菸鹼醯胺

[M+H⁺]測量值：287

滯留時間：3.11

實例141：5-氯-6-羥基-N-氫茛-2-基-菸鹼醯胺

5 [M+H⁺]測量值：289

滯留時間：2.80

實例142：7-甲氧基-苯並呋喃-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：308

滯留時間：3.20

10 實例143：2-氟-N-氫茛-2-基-5-三氟甲基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：324

滯留時間：3.29

實例144：5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：318

15 滯留時間：3.14

實例145：5-甲基-吡咩-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：254

滯留時間：2.97

實例146：2-(2-氰基-苯基磺胺醯基)-N-氫茛-2-基-苄醯胺

20 [M+H⁺]測量值：371

滯留時間：3.23

實例147：N-氫茛-2-基-2,6-二甲氧基-菸鹼醯胺

[M+H⁺]測量值：299

滯留時間：3.23

(請先閱讀背面之注意事項再填
本頁)

訂

線

五、發明說明 (64)

實例148：2-氯-4,5-二氯-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：308

滯留時間：3.20

實例149：N-氫茛-2-基-4-吡咯-1-基-苄醯胺

5 [M+H⁺]測量值：303

滯留時間：3.20

實例150：3,5-二第三丁基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：351

滯留時間：3.62

10 實例151：2-氯-N-氫茛-2-基-6-甲基-菸鹼醯胺

[M+H⁺]測量值：287

滯留時間：3.01

實例152：3-苯甲醯基-吡啶-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：343

15 滯留時間：3.21

實例153：1H-吡啶-6-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：277

滯留時間：3.00

實例154：1H-吡啶-3-羧酸氫茛-2-基醯胺

20 [M+H⁺]測量值：278

滯留時間：3.02

實例155：5-(4-氯-苯基)-呋喃-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：338

滯留時間：3.40

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(65)

實例156：2,6-二氯-N-氫茛-2-基-異菸鹼醯胺

[M+H⁺]測量值：307

滯留時間：3.22

實例157：N-氫茛-2-基-4-甲胺基-苄醯胺

5 [M+H⁺]測量值：267

滯留時間：3.55

實例158：4-丁胺基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：309

滯留時間：6.06

10 實例159：4-二甲胺基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：281

滯留時間：5.44

實例160：聯苯基-4-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：314

15 滯留時間：3.94

實例161：N-氫茛-2-基-4-三氟甲基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：306

滯留時間：3.36

實例162：4-乙基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

20 [M+H⁺]測量值：266

滯留時間：3.19

實例163：1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：241

滯留時間：3.00

(請先閱讀背面之注意事項再填
本頁)

訂

線

五、發明說明 (66)

實例164： 5-溴-呋喃-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：306

滯留時間：3.08

實例165： 2-乙氧基-萘基-1-羧酸氫茛-2-基醯胺

5 [M+H⁺]測量值：332

滯留時間：3.19

實例166： 1H-吡咯-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：227

滯留時間：2.88

10 實例167： 3-甲基-噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：258

滯留時間：3.08

實例168： 噻吩-3-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：244

15 滯留時間：2.96

實例169： N-氫茛-2-基-1-氧基-異菸鹼醯胺

[M+H⁺]測量值：255

滯留時間：2.51

實例170： 6-羥基-N-氫茛-2-基-菸鹼醯胺

20 [M+H⁺]測量值：255

滯留時間：2.60

實例171： 2-胺基-N-氫茛-2-基-菸鹼醯胺

[M+H⁺]測量值：254

滯留時間：1.55

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(67)

實例172：6-胺基-N-氫茛-2-基-菸鹼鹽胺

[M+H⁺]測量值：254

滯留時間：1.62

實例173：N-氫茛-2-基-6-甲基-菸鹼鹽胺

5 [M+H⁺]測量值：253

滯留時間：2.43

實例174：N-氫茛-2-基-菸鹼鹽胺

[M+H⁺]測量值：239

滯留時間：2.63

10 實例175：N-氫茛-2-基-異菸鹼鹽胺

[M+H⁺]測量值：239

滯留時間：2.56

實例176：N-氫茛-2-基-2-甲基-菸鹼鹽胺

[M+H⁺]測量值：253

15 滯留時間：1.59

實例177：3-乙醯基胺基-N-氫茛-2-基-苳鹽胺

[M+H⁺]測量值：295

滯留時間：2.83

實例178：N-氫茛-2-基-4-戊氧基-苳鹽胺

20 [M+H⁺]測量值：324

滯留時間：3.41

實例179：N-氫茛-2-基-4-丙基-苳鹽胺

[M+H⁺]測量值：280

滯留時間：3.28

五、發明說明(68)

實例180：3-氯-苯並[B]噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：328

滯留時間：3.44

實例181：N-氫茛-2-基-苯氧基-菸鹼醯胺

5 [M+H⁺]測量值：331

滯留時間：3.20

實例182：2-二甲胺基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：281

滯留時間：2.86

10 實例183：N-氫茛-2-基-2,4,6-三甲氧基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：328

滯留時間：2.98

實例184：N-氫茛-2-基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二羥基-乙基)-苄醯胺

15 [M+H⁺]測量值：352

滯留時間：3.01

實例185：3-胺基-吡啶-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：255

滯留時間：4.71

20 條件：a

實例186：4-甲基-2-苯基-噻唑-5-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：335

滯留時間：5.32

條件：a

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

訂

線

五、發明說明(69)

實例187：2-胺基-N-氫茛-2-基-4,6-二甲基-菸鹼鹽胺

[M+H⁺]測量值：282

滯留時間：3.85

條件：a

5 實例188：6-氰基-N-氫茛-2-基-菸鹼鹽胺

[M+H⁺]測量值：264

滯留時間：4.31

條件：a

實例189：N-氫茛-2-基-4,6-二甲基-菸鹼鹽胺

10 [M+H⁺]測量值：267

滯留時間：3.43

條件：a

實例190：N-氫茛-2-基-1-氧基-菸鹼鹽胺

[M+H⁺]測量值：255

15 滯留時間：1.44

條件：c

實例191：喹啉-3-羧酸氫茛-2-基鹽胺

[M+H⁺]測量值：289

滯留時間：1.71

20 條件：c

實例192：吡啉-4-羧酸氫茛-2-基鹽胺

[M+H⁺]測量值：290

滯留時間：1.64

條件：c

(請先閱讀背面之注意事項再填
本頁)

訂

線

五、發明說明()

實例193：5-溴-N-氫茛-2-基-菸鹼鹽胺

[M+H⁺]測量值：317

滯留時間：1.74

條件：c

5 實例194：N-氫茛-2-基-2-甲基磺胺鹽基-菸鹼鹽胺

[M+H⁺]測量值：285

滯留時間：1.68

條件：c

實例195：N-氫茛-2-基-2-巰基-菸鹼鹽胺

10 [M+H⁺]測量值：271

實例196：1H-吡唑-4-羧酸氫茛-2-基鹽胺

[M+H⁺]測量值：228

滯留時間：1.54

條件：c

15 實例197：喹啉-2-羧酸氫茛-2-基鹽胺

[M+H⁺]測量值：290

滯留時間：1.82

條件：c

實例198：[1,2,3]噻二唑-4-羧酸氫茛-2-基鹽胺

20 [M+H⁺]測量值：246

滯留時間：1.70

條件：c

實例199：N-氫茛-2-基-2-對甲苯基磺胺鹽基-菸鹼鹽胺

[M+H⁺]測量值：361

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(7/)

滯留時間：1.87

條件：c

實例200：5-甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸氫茛-2-基醯胺

5 [M+H⁺]測量值：3871

滯留時間：1.93

條件：c

實例201：4-苯基-[1,2,3]噁二唑-5-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：322

10 滯留時間：1.84

條件：c

實例202：5,6-二氯-N-氫茛-2-基-菸鹼醯胺

[M+H⁺]測量值：307

滯留時間：1.73

15 條件：c

實例203：2,6-二氯-N-氫茛-2-基-菸鹼醯胺

[M+H⁺]測量值：307

滯留時間：1.61

條件：c

20 實例204：1H-咪唑-4-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：288

滯留時間：0.62

條件：c

實例205：N-氫茛-2-基-4-三氟甲基-菸鹼醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明()

[M+H⁺]測量值：307

滯留時間：1.57

條件：c

實例206：N-氫茛-2-基-2-甲氧基-菸鹼醯胺

5 [M+H⁺]測量值：269

滯留時間：1.64

條件：c

實例207：5-甲基-1H-吡咯-3-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：242

10 滯留時間：1.47

條件：c

實例208：4-甲基-2-吡啶-2-基-噻唑-5-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：337

滯留時間：1.65

15 條件：c

實例209：5-甲基-1-苯基-1H-吡咯-3-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：318

滯留時間：1.75

條件：c

20 實例210：2-乙基-5-甲基-2H-吡咯-3-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：270

滯留時間：1.62

條件：c

實例211：2,5-二甲基-2H-吡咯-3-羧酸氫茛-2-基醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫)

訂

線

五、發明說明(23)

[M+H⁺]測量值：256

滯留時間：1.64

條件：c

實例212：4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羧酸氫茛-2-基醯胺

5 [M+H⁺]測量值：260

滯留時間：1.60

條件：c

實例213：N-氫茛-2-基-5-苯基乙炔基-菸鹼醯胺

[M+H⁺]測量值：339

10 滯留時間：1.90

條件：c

實例214：3-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：305

實例215：N-氫茛-2-基-6-巰基-菸鹼醯胺

15 [M+H⁺]測量值：271

滯留時間：1.59

條件：c

實例216：2,5-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：255

20 滯留時間：1.64

條件：c

實例217：3-甲基-5-三氟甲基-異噁唑-4-羧酸氫茛-2-基醯

胺

[M+H⁺]測量值：311

(請先閱讀背面之注意事項再填
本頁)

訂

線

五、發明說明 (>4)

滯留時間：1.80

條件：c

實例218：2-甲基-咪唑並[1,2-A]吡啶-3-羧酸氫茛-2-基醯胺

5 [M+H⁺]測量值：292

滯留時間：1.42

條件：c

實例219：2,6-二氯-5-氟-N-氫茛-2-基-菸鹼醯胺

[M+H⁺]測量值：325

10 滯留時間：1.81

條件：c

實例220：1H-吡咯-3-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：227

滯留時間：0.87

15 條件：c

實例221：N-氫茛-2-基-5-甲基-菸鹼醯胺

[M+H⁺]測量值：253

滯留時間：1.53

條件：c

20 實例222：5-己-1-炔基-N-氫茛-2-基-菸鹼醯胺

[M+H⁺]測量值：319

滯留時間：1.91

條件：c

實例223：5-甲基-2-(4-甲基-苄基)-2H-吡唑-3-羧酸氫茛-2-

五、發明說明 (>5)

基醯胺

[M+H⁺]測量值：346

滯留時間：1.91

條件：c

- 5 實例224：5-甲基-1-(4-甲基-苄基)-1H-吡唑-3-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：346

滯留時間：1.93

條件：c

- 10 實例225：2-(4-氟-苯氧基)-N-氫茛-2-基-菸鹼醯胺

[M+H⁺]測量值：349

滯留時間：1.92

條件：c

實例226：5-甲基-異噁唑-4-羧酸氫茛-2-基醯胺

- 15 [M+H⁺]測量值：243

滯留時間：1.69

條件：c

實例227：3-甲基-異噁唑-4-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：243

- 20 滯留時間：1.68

條件：c

實例228：1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：291

滯留時間：1.79

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (>6)

條件：c

實例229：N-氫茛-2-基-6-(222-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-菸鹼鹽胺

[M+H⁺]測量值：405

5 滯留時間：1.93

條件：c

實例230：2,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-1H-吡咯-3-羧酸氫茛-2-基鹽胺

[M+H⁺]測量值：346

10 滯留時間：1.52

條件：c

實例231：N-氫茛-2-基-2-甲氧基-4,6-二甲基-菸鹼鹽胺

[M+H⁺]測量值：297

滯留時間：1.65

15 條件：c

實例232：5-甲基-3-苯基-異噁唑-4-羧酸氫茛-2-基鹽胺

[M+H⁺]測量值：319

滯留時間：1.83

條件：c

20 實例233：2,4-二甲基-噁唑-5-羧酸氫茛-2-基鹽胺

[M+H⁺]測量值：273

滯留時間：4.18

條件：a

實例234：2-甲基-4-三氟甲基-噁唑-5-羧酸氫茛-2-基鹽胺

五、發明說明(77)

[M+H⁺]測量值：327

滯留時間：4.61

條件：a

實例235：5-三氟甲基-噁噁並[3,2-B]吡啶-6-羧酸氫茛-2-

5 基醯胺

[M+H⁺]測量值：363

滯留時間：4.69

條件：a

實例236：N-氫茛-2-基-6-三氟甲基-菸鹼醯胺

10 [M+H⁺]測量值：307

滯留時間：4.67

條件：a

實例237：N-氫茛-2-基-2-甲基-6-三氟甲基-菸鹼醯胺

[M+H⁺]測量值：321

15 滯留時間：4.67

條件：a

實例238：4'-丙基-聯苯基-4-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：356

滯留時間：3.54

20 條件：c

實例239：3,5-二溴-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：408

滯留時間：3.50

條件：c

(請先閱讀背面之注意事項再填
本頁)

訂

線

五、發明說明 (>8)

實例240：3-溴-N-氫茛-2-基-4-甲氧基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：346

滯留時間：3.09

條件：c

5 實例241：5-溴-1H-吡啶-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：355

滯留時間：3.18

條件：c

10 實例242：4-(1,3-二氧-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：383

實例243：N-氫茛-2-基-異酞酸甲酯

[M+H⁺]測量值：296

滯留時間：3.01

15 條件：c

實例244：4,5-二溴-噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：400

滯留時間：3.31

條件：c

20 實例245：2-(2,6-二氟-苯基)-N-氫茛-2-基-乙醯胺

[M+H⁺]測量值：288

滯留時間：3.02

條件：c

實例246：N-氫茛-2-基-4-三氟甲基磺胺醯基-苄醯胺

五、發明說明 (>9)

[M+H⁺]測量值：338

滯留時間：3.25

條件：c

實例247：2-氟-N-氫茛-2-基-3-三氟甲基-苄醯胺

5 [M+H⁺]測量值：324

滯留時間：3.16

條件：c

實例248：5-氟-N-氫茛-2-基-2-甲基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：270

10 滯留時間：3.04

條件：c

實例249：2-氟-N-氫茛-2-基-3-甲基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：270

滯留時間：3.10

15 條件：c

實例250：3-氯-2-氟-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：290

滯留時間：3.10

條件：c

20 實例251：3-甲基-1H-茛-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：290

滯留時間：3.15

條件：c

實例252：7-硝基-1H-吡啶-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(80)

[M+H⁺]測量值：322

滯留時間：3.10

條件：c

實例253：3-溴-N-氫茛-2-基-2-甲氧基-苄醯胺

5 [M+H⁺]測量值：346

滯留時間：3.07

條件：c

實例254：5-甲基-1H-吡啶-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：291

10 滯留時間：3.11

條件：c

實例255：7-甲基-1H-吡啶-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：291

滯留時間：3.11

15 條件：c

實例256：N-氫茛-2-基-4-(2,2,2-三氟-乙醯基)-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：334

滯留時間：2.88

條件：c

20 實例257：3-氯-N-氫茛-2-基-2-甲基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：286

滯留時間：3.09

條件：c

實例258：N-氫茛-2-基-2,4,6-三異丙基-苄醯胺

五、發明說明 (8/)

[M+H⁺]測量值：356

實例259：2,3,5-三氯-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：340

滯留時間：3.21

5 條件：c

實例260：5-乙基-1H-吡啶-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：305

滯留時間：3.18

條件：c

10 實例261：1-苄基-5-丙基-1H-吡啶-4-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：346

滯留時間：3.13

條件：c

實例262：2,4-二氯-5-氯-N-氫茛-2-基-苄醯胺

15 [M+H⁺]測量值：324

滯留時間：3.13

條件：c

實例263：4-氯-2,5-二氯-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：308

20 滯留時間：3.17

條件：c

實例264：2-氯-N-氫茛-2-基-3-甲基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：286

滯留時間：1.95

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (82)

條件：c

實例265：3-氯-4-(丙烷-2-磺醯基)-噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：385

5 滯留時間：3.04

條件：c

實例266：2-氟-N-氫茛-2-基-5-甲基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：270

滯留時間：3.08

10 條件：c

實例267：3-乙醯胺基-2-氯-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：329

滯留時間：2.75

條件：c

15 實例268：4-乙胺基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：281

滯留時間：2.94

條件：c

實例269：N,N-二乙基-3,6-二氟-N'-氫茛-2-基-酞醯胺

20 [M+H⁺]測量值：373

滯留時間：2.98

條件：c

實例270：吡啶-9-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：339

五、發明說明(83)

滯留時間：2.87

條件：c

實例271：9-氧-9H-芴基-4-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：340

5 滯留時間：3.09

條件：c

實例272：2-溴-N-氫茛-2-基-芴醯胺

[M+H⁺]測量值：316

滯留時間：2.98

10 條件：c

實例273：2-氟-N-氫茛-2-基-芴醯胺

[M+H⁺]測量值：256

滯留時間：3.00

條件：c

15 實例274：2,3,6-三氟-N-氫茛-2-基-芴醯胺

[M+H⁺]測量值：292

滯留時間：2.99

條件：c

實例275：2-氯-N-氫茛-2-基-芴醯胺

20 [M+H⁺]測量值：272

滯留時間：2.97

條件：c

實例276：2,3-二氯-N-氫茛-2-基-芴醯胺

[M+H⁺]測量值：306

(請先閱讀背面之注意事項再填
本頁)

訂

線

五、發明說明(84)

滯留時間：3.11

條件：c

實例277：2,4-二氯-N-氫茛-2-基-苺醯胺

[M+H⁺]測量值：306

5 滯留時間：3.07

條件：c

實例278：5-溴-2-氯-N-氫茛-2-基-苺醯胺

[M+H⁺]測量值：351

滯留時間：3.12

10 條件：c

實例279：2,5-二氯-N-氫茛-2-基-苺醯胺

[M+H⁺]測量值：306

滯留時間：3.11

條件：c

15 實例280：2,6-二氯-N-氫茛-2-基-苺醯胺

[M+H⁺]測量值：306

滯留時間：3.04

條件：c

實例281：N-氫茛-2-基-2-甲基-苺醯胺

20 [M+H⁺]測量值：252

滯留時間：2.97

條件：c

實例282：N-氫茛-2-基-2,4,6-三甲基-苺醯胺

[M+H⁺]測量值：280

五、發明說明 (85)

滯留時間：3.09

條件：c

實例283：3-氯-N-氫茛-2-基-苺醯胺

[M+H⁺]測量值：272

5 滯留時間：3.08

條件：c

實例284：3-氰基-N-氫茛-2-基-苺醯胺

[M+H⁺]測量值：263

滯留時間：2.94

10 條件：c

實例285：3,5-二氯-N-氫茛-2-基-苺醯胺

[M+H⁺]測量值：306

滯留時間：3.28

條件：c

15 實例286：N-氫茛-2-基-3-苯氧基-苺醯胺

[M+H⁺]測量值：330

滯留時間：3.23

條件：c

實例287：3-苯甲醯基-N-氫茛-2-基-苺醯胺

20 [M+H⁺]測量值：342

滯留時間：3.12

條件：c

實例288：N-氫茛-2-基-3-甲基-苺醯胺

[M+H⁺]測量值：252

五、發明說明(86)

滯留時間：3.02

條件：c

實例289：4-溴-N-氫茛-2-基-苺醯胺

[M+H⁺]測量值：316

5 滯留時間：3.09

條件：c

實例290：4-二乙胺基-N-氫茛-2-基-苺醯胺

[M+H⁺]測量值：309

滯留時間：3.03

10 條件：c

實例291：N-氫茛-2-基-4-甲氧基-苺醯胺

[M+H⁺]測量值：2.96

滯留時間：c

實例292：N-氫茛-2-基-4-甲基磺胺醯基-苺醯胺

15 [M+H⁺]測量值：284

滯留時間：3.04

條件：c

實例293：N-氫茛-2-基-4-戊基-苺醯胺

[M+H⁺]測量值：308

20 滯留時間：3.41

條件：c

實例294：萘-1-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：288

滯留時間：3.09

(請先閱讀背面之注意事項再填
本頁)

訂

線

五、發明說明(87)

條件：c

實例295： 萘-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：288

滯留時間：3.22

5 條件：c

實例296： 呋喃-3-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：228

滯留時間：2.84

條件：c

10 實例297： 噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：244

滯留時間：2.94

條件：c

實例298： 5-甲氧基-1H-吡啶-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

15 [M+H⁺]測量值：307

滯留時間：3.00

條件：c

實例299： 4-羥基-7-三氟甲基-喹啉-3-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：373

20 滯留時間：3.07

條件：c

實例300： 2-氯-N-氫茛-2-基-5-甲基磺胺醯基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：318

滯留時間：3.09

(請先閱讀背面之注意事項再填
本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(88)

條件：c

實例301：4'-乙基-聯苯基-4-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：342

滯留時間：3.41

5 條件：c

實例302：2,3-二氟-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：274

滯留時間：3.03

條件：c

10 實例303：N-氫茛-2-基-2-(3-三氟甲基-苯基胺基)-菸鹼醯胺

[M+H⁺]測量值：398

滯留時間：3.54

條件：c

15 實例304：2-溴-5-氯-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：350

滯留時間：3.10

條件：c

實例305：4-己氧基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

20 [M+H⁺]測量值：338

滯留時間：3.45

條件：c

實例306：3-乙氧基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：282

五、發明說明(89)

滯留時間：3.06

條件：c

實例307：N-氫茛-2-基-4-甲基磺胺醯基-3-硝基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：329

5 滯留時間：3.15

條件：c

實例308：4-羥基-喹啉-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：305

滯留時間：2.81

10 條件：c

實例309：4-(4,6-二甲基-嘓啉-2-基胺基)-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：359

滯留時間：3.03

15 條件：c

實例310：4-[(4,6-二甲基-嘓啉-2-基)-甲基-胺基]-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：373

滯留時間：3.07

20 條件：c

實例311：4,6-二氯-1H-吡啉-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：345

滯留時間：3.30

條件：c

(請先閱讀背面之注意事項再填寫此頁)

訂

線

五、發明說明(90)

實例312：2-氯-N-氫茛-2-基-甲烷磺醯基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：350

滯留時間：2.88

條件：c

- 5 實例313：2-甲基-1-苯基-1H-苯並咪唑-5-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：368

滯留時間：2.86

條件：c

- 10 實例314：3,4-二氯-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：306

滯留時間：3.20

條件：c

實例315：5-氯-1H-吡啶-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

- 15 [M+H⁺]測量值：311

滯留時間：3.14

條件：c

實例316：2,5-二溴-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：394

- 20 滯留時間：3.13

條件：c

實例317：4-溴-2-氯-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：350

滯留時間：3.12

五、發明說明(91)

條件：c

實例318：5-苄氧基-1H-吡啶-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：383

滯留時間：3.23

5 條件：c

實例319：3-甲基-苯並呋喃-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：292

滯留時間：3.25

條件：c

10 實例320：2,3,4-三氟-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：292

滯留時間：3.07

條件：c

實例321：3-氯-4-甲磺醯基-噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

15 [M+H⁺]測量值：356

滯留時間：2.92

條件：c

實例322：1-(4-氯-苯基)-5-丙基-1H-吡啶-4-羧酸氫茛-2-基醯胺

20 [M+H⁺]測量值：381

滯留時間：3.27

條件：c

實例323：4-二己胺基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：422

五、發明說明(92)

滯留時間：4.26

條件：c

實例324：3-氯-6-氟-苯並[B]噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：346

5 滯留時間：3.40

條件：c

實例325：2,6-二溴-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：394

滯留時間：3.06

10 條件：c

實例326：5-(氫茛-2-基胺基甲醯基)-異酞酸二乙酯

[M+H⁺]測量值：382

滯留時間：3.22

條件：c

15 實例327：4-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：331

滯留時間：3.21

條件：c

實例328：4-咪唑-1-基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

20 [M+H⁺]測量值：304

滯留時間：2.37

條件：c

實例329：3,4-二氯-苯並[B]噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：362

五、發明說明(93)

滯留時間：3.49

條件：c

實例330：5-氯-2-氯-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：291

5 滯留時間：3.12

條件：c

實例331：2-溴-4-氯-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：350

滯留時間：3.12

10 條件：c

實例332：3-氯-6-甲基-苯並[B]噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：342

滯留時間：3.52

條件：c

15 實例333：5-氯-7-三氟甲基-噻吩並[3,2-B]吡啶-3-羧酸氫
茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：397

滯留時間：3.49

條件：c

20 實例334：3,6-二氯-苯並[B]噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：362

滯留時間：3.56

條件：c

實例335：1,1-二甲基-氫茛-4-羧酸氫茛-2-基醯胺

五、發明說明(94)

[M+H⁺]測量值：306

滯留時間：3.27

條件：c

實例336：1-(3-氟-苯基)環戊羧酸氫茛-2-基醯胺

5 [M+H⁺]測量值：324

滯留時間：3.26

條件：c

實例337：2-(2-氟-聯苯-4-基)-N-氫茛-2-基-丙醯胺

[M+H⁺]測量值：360

10 滯留時間：3.27

條件：c

實例338：3-苯基-6-三氟甲基-噻吩並[3,2-B]吡啶-2-羧酸
氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：439

15 滯留時間：3.42

條件：c

實例339：5,6-二甲氧基-1H-吡啶-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：337

滯留時間：2.91

20 條件：c

實例340：5-溴-N-氫茛-2-基-2,3-二甲氧基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：376

滯留時間：3.20

條件：c

五、發明說明 (95)

實例341：1-(4-氯-苯基)-5-甲基-1H-吡唑-4-羧酸氫茛-2-基
醯胺

[M+H⁺]測量值：353

滯留時間：3.10

5 條件：c

實例342：3-氯-4-甲基-噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：292

滯留時間：3.20

條件：c

10 實例343：1-異丙基-2-三氟甲基-1H-苯並咪唑-5-羧酸氫
茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：388

滯留時間：3.10

條件：c

15 實例344：3-氯-2,6-二氟-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：308

滯留時間：3.05

條件：c

實例345：2,6-二氟-N-氫茛-2-基-3-甲基-苄醯胺

20 [M+H⁺]測量值：288

滯留時間：3.02

條件：c

實例346：2-氯-6-氟-N-氫茛-2-基-3-甲基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：304

(請先閱讀背面之注意事項再填
本頁)

訂

線

五、發明說明(96)

滯留時間：3.06

條件：c

實例347：6-氯-2-氯-N-氫茛-2-基-3-甲基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：304

5 滯留時間：3.06

條件：c

實例348：N-氫茛-2-基-2,5-二甲基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：266

滯留時間：3.07

10 條件：c

實例349：4-己胺基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：337

滯留時間：3.31

條件：c

15 實例350：4-溴-2-氯-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：334

滯留時間：3.17

條件：c

實例351：1-(4-硝基-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羧酸氫

20 茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：417

滯留時間：3.13

條件：c

實例352：2,3-二氫-苯並[1,4]二噁烷-5-羧酸氫茛-2-基醯胺

五、發明說明(97)

[M+H⁺]測量值：296

滯留時間：3.01

條件：c

實例353：5-三氟甲氧基-1H-吡啶-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

5 [M+H⁺]測量值：361

滯留時間：3.21

條件：c

實例354：5-氯-3-苯基-1H-吡啶-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：387

10 滯留時間：3.56

條件：c

實例355：2,5-二氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[E][1,4]二吡庚
因-8-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：336

15 滯留時間：2.64

條件：c

實例356：3-吡啶-2-基-6-三氟甲基-噻吩並[3,2-B]吡啶-2-
羧酸氫茛-2-基醯胺三氟醋酸鹽

[M+H⁺]測量值：440

20 滯留時間：3.41

條件：c

實例357：2-乙醯胺基-5-氯-噻吩-3-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：335

滯留時間：3.20

五、發明說明 (98)

條件：c

實例358：2-溴-6-氟-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：334

滯留時間：3.01

5 條件：c

實例359：2-(2,4-二氯-5-氟-苯基)-N-氫茛-2-基-乙醯胺

[M+H⁺]測量值：338

滯留時間：3.17

條件：c

10 實例360：2-氯-3,6-二氟-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：308

滯留時間：3.04

條件：c

實例361：N-氫茛-2-基-2-甲基-3-三氟甲基-苄醯胺

15 [M+H⁺]測量值：320

滯留時間：3.14

條件：c

實例362：2-氯-5-磺醯胺基-噻吩-3-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：357

20 滯留時間：2.85

條件：c

實例363：2-氰基-噻吩-3-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：269

滯留時間：2.90

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(99)

條件：c

實例364：3-溴-5-甲基-噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：336

滯留時間：3.24

5 條件：c

實例365：2-甲基-噻吩-3-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：258

滯留時間：3.01

條件：c

10 實例366：2-乙基-噻吩-3-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：272

滯留時間：3.12

條件：c

實例367：2-甲基亞硫醯基-噻吩-3-羧酸氫茛-2-基醯胺

15 [M+H⁺]測量值：306

滯留時間：2.77

條件：c

實例368：2,5-二甲基-噻吩-3-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：272

20 滯留時間：3.09

條件：c

實例369：4-(4-庚基-苄基胺基)-N-氫茛-2-基-苄醯胺三氟

醋酸鹽

[M+H⁺]測量值：441

五、發明說明(100)

滯留時間：3.28

條件：c

實例370：1-(4-氟-苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸氫茛-2-基醯胺

5 [M+H⁺]測量值：350

滯留時間：3.01

條件：c

實例371：3-(4-氟-苯甲醯基胺基)-苯甲酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：375

10 滯留時間：3.02

條件：c

實例372：N-氫茛-2-基-3-異丁醯基胺基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：323

滯留時間：2.93

15 條件：c

實例373：N-氫茛-2-基-3-(2-苯氧基-乙醯基胺基)-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：387

滯留時間：3.04

條件：c

20 實例374：N-氫茛-2-基-3-苯基乙醯基胺基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：371

實例375：3-異丁醯基胺基-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：323

滯留時間：2.93

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

訂

線

五、發明說明(101)

條件：c

實例376：3-(環丙烷羰基-胺基)-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：321

滯留時間：2.89

5 條件：c

實例377：N-[3-(氫茛-2-基胺基甲醯基)-苄基]-菸鹼醯胺

[M+H⁺]測量值：358

滯留時間：2.81

條件：c

10 實例378：3-(3-甲基-苄甲醯基胺基)-苄甲酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：371

滯留時間：3.08

條件：c

實例379：呋喃-2-羧酸[3-(氫茛-2-基胺基甲醯基)-苄基]-醯

15 胺

[M+H⁺]測量值：347

滯留時間：2.92

條件：c

實例380：3-(2,2-二甲基-丙醯基胺基)-N-氫茛-2-基-苄醯胺

20 [M+H⁺]測量值：337

滯留時間：3.00

條件：c

實例381：3-(4-甲基-苄甲醯基胺基)-苄甲酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：371

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (102)

滯留時間：3.06

條件：c

實例382：3-溴-N-氫茛-2-基-苄醯胺

Rf(DIP)=0.38; MS (CI): 316 (M+1)⁺

5 [M+H⁺]測量值：316

實例383：2,2-二甲基-3-氧-3,4-二氫-2H-苯並[1,4]二噁烷-6-羧酸氫茛-2-基醯胺

Rf(DIP)=0.48; MS (ES-): 335

[M+H⁺]測量值：337

10 實例384：3-(4-氟-苯磺醯基胺基)-N-氫茛-2-基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：411

實例385：5-(氫茛-2-基胺基甲醯基)-菸鹼醯胺

[M+H⁺]測量值：283

滯留時間：1.80

15 條件：b

實例386：吡啶-3,5-二羧酸雙-氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：398

滯留時間：2.32

條件：b

20 實例386A：5-胺基-1-吡啶-2-基-1H-吡唑-4-羧酸氫茛-2-基醯胺

[M+H⁺]測量值：320

實例386B：N-氫茛-2-基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：336

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(103)

RF(DIP)=0.20

實例387：6-氯-N-氫茛-2-基-菸鹼醯胺

[M+H⁺]測量值：273

滯留時間：2.19

5 條件：b

實例388：N-氫茛-2-基-3-甲烷磺醯基胺基-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：331

實例389：4-氯-N-(5-硝基-氫茛-2-基)-苄醯胺

在5.0克(19.6毫莫耳)4-氯-N-(氫茛-2-基)-苄醯胺中在
10 5-10°C加入10毫升濃硝酸及12毫升濃硫酸之硝基化混合物，隨後在室溫攪拌3小時，混合物處理是經由倒入冰/水混合物，用醋酸乙酯萃取，將有機層用碳酸氫鈉溶液清洗，乾燥並蒸乾，如此所得的殘留物從醋酸乙酯/庚烷結晶，產量：3.2克(54%)，熔點：167°C。

15 實例390：N-(5-胺基-氫茛-2-基)-4-氯苄醯胺

在室溫下將1.20克(4.0毫莫耳)4-氯-N-(5-硝基-氫茛-2-基)-苄醯胺在100毫升乙醇中用Pd/C觸媒氫化。

去除觸媒後，得到955毫克(約88%)產物，其不再有進一步純化而用在下一個反應步驟。

20 實例391：N-(5-苯甲醯基胺基-氫茛-2-基)-4-氯苄醯胺

將100毫克(0.37毫莫耳)N-(5-胺基-氫茛-2-基)-4-氯苄醯胺及41.2毫克(0.41毫莫耳)三乙胺溶解在2.5毫升THF，加入57.2毫克(0.41毫莫耳)苯甲醯氯，並在室溫攪拌6小時，然後將混合物倒入冰/HCl混合物中，將沈澱過濾並經

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (104)

由製備性HPLC純化(RP 18, 乙腈/水, 1%三氟醋酸), 產量
: 80毫克(58%)。

[M+H⁺]測量值: 375.1

滯留時間: 4.92 (95% H_2O (0.05%TFA)至95%乙腈, 4分
5 鐘, 95%乙腈1.5分鐘, Merck Porospher 3 μ , 2x55毫米)

下列化合物是在類似方法下獲得:

實例392: N-(5-乙醯基胺基-氫茛-2-基)-4-氟苄醯胺

[M+H⁺]測量值: 313.1

滯留時間: 4.30 (95% H_2O (0.05%TFA)至95%乙腈, 4分
10 鐘, 95%乙腈1.5分鐘, Merck Porospher 3 μ , 2x55毫米)

實例393: 4-氟-N-(5-(2-甲基丙醯基胺基)-氫茛-2-基)苄醯
胺

[M+H⁺]測量值: 341.1

滯留時間: 4.68 (95% H_2O (0.05%TFA)至95%乙腈, 4分
15 鐘, 95%乙腈1.5分鐘, Merck Porospher 3 μ , 2x55毫米)

實例394: 4-氟-N-(5-甲氧基醯基胺基-氫茛-2-基)苄醯胺

[M+H⁺]測量值: 349.2

滯留時間: 4.47 (95% H_2O (0.05%TFA)至95%乙腈, 4分
鐘, 95%乙腈1.5分鐘, Merck Porospher 3 μ , 2x55毫米)

20 實例395: N-(5-苯基醯基胺基-氫茛-2-基)-4-氟苄醯胺

[M+H⁺]測量值: 411.2

滯留時間: 4.89 (95% H_2O (0.05%TFA)至95%乙腈, 4分
鐘, 95%乙腈1.5分鐘, Merck Porospher 3 μ , 2x55毫米)

實例396: N-(4-溴-氫茛-2-基)-4-氟-苄醯胺及N-(5-溴-氫

五、發明說明(105)

節-2-基)-4-氟-苄醯胺

- 將8.0克(31.3毫莫耳)N-(氫節-2-基)-4-氟-苄醯胺溶解在125毫升DMF，加入926毫克(3.1毫莫耳)Fe(III)-氯，然後逐滴加入5.26克(32.9毫莫耳)溴，在室溫攪拌3天後，將
- 5 混合物倒入冰中並用醋酸乙酯萃取，乾燥及蒸發後，得到6.2克晶狀產物，經由製備性HPLC-分離此混合物(矽膠，庚烷/醋酸乙酯)後得到兩種異構物。

實例396A：N-(4-溴-氫節-2-基)-4-氟-苄醯胺(對掌異構物I)
熔點：169°C

- 10 實例396B：N-(5-溴-氫節-2-基)-4-氟-苄醯胺(對掌異構物II)
熔點：140°C

實例397：N-(5,6-二溴-氫節-2-基)-4-氟-苄醯胺

此化合物是在實例396A及B之合成中以副產物獲得。

- 15 [M+H⁺]測量值：412

滯留時間：5.17

條件：a

實例398A：4-氟-N-[5-(4-氟苯基)-氫節-2-基]-苄醯胺

- 將251毫克(1.8毫莫耳)4-氟苯硼酸、500毫克(1.5毫莫耳)N-(4-溴-氫節-2-基)-4-氟-苄醯胺(相對量20%)及N-(5-溴-氫節-2-基)-4-氟-苄醯胺(相對量80%)之混合物、708毫克(2.24毫莫耳)氫氧化鋇八水合物及50毫克肆(三苯基膦)-鈹在氬氣壓下懸浮在10毫升水及10毫升二甲氧基乙烷，並在80°C攪拌2小時，將混合物倒入冰水中，將形成的沈澱
- 20

五、發明說明(106)

物過濾並從醋酸乙酯/己烷結晶，得到170毫克(27%) 4-氟-N-[5-(4-氟苯基)-氫茛-2-基]-苄醯胺，熔點：193°C。

實例398B：4-氟-N-[4-(4-氟苯基)-氫茛-2-基]-苄醯胺

從實例398A之母液，經由製備性HPLC(RP 18, 乙腈/水，1%三氟醋酸)得到71毫克(11%) 4-氟-N-[4-(4-氟苯基)-氫茛-2-基]-苄醯胺，熔點：157°C。

實例399：N-(5-乙醯基-氫茛-2-基)-4-氟-苄醯胺

將2.87克(21.6毫莫耳)三氯化鋁懸浮在10毫升1,2-二氯乙烷，加入500毫克(4.9毫莫耳)醋酸酐及1.0克N-(氫茛-2-基)-4-氟-苄醯胺，並在室溫攪拌2小時，將所得的混合物倒入冰水/HCl，用二氯甲烷萃取，將有機層用Na₂SO₄乾燥並蒸發，產量：1.0克(85%)，熔點：148°C。

下列化合物是在類似方法下獲得：

實例400：N-(5-苯甲醯基-氫茛-2-基)-4-氟-苄醯胺

15 熔點：65°C

實例401：N-[5-(3-二甲胺基-丙醯基)-氫茛-2-基]-4-氟苄醯胺三氟醋酸鹽

將340毫克(0.58毫莫耳) N-(5-乙醯基-氫茛-2-基)-4-氟-苄醯胺溶解在20毫升無水乙醇，加入0.1毫升濃HCl及150毫克(1.74毫莫耳)N,N-二甲基亞甲基-氯化銨，然後將混合物在迴流下加熱8小時，將如此所得的混合物倒入水中，用醋酸乙酯萃取，並將蒸發後所得的殘留物經由製備性HPLC(RP 18, 乙腈/水，1%三氟醋酸)分離。

產量：90毫克無色油(17%)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (107)

^1H (d_6 -DMSO, 300MHz): 2.86 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.0-3.1 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.3-3.4 (m, 2H, CH_2-), 3.4-3.5 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.5-3.58 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4.75 (六裂峰, 1H, $\text{CH}-\text{N}$), 7.3 (t, 2H, $\text{H}^{\text{Phenylen}}$), 7.45 (d, 1H, H^7), 7.85 (d, 1H, H^6), 7.90 (s, 1H, H^4),

5 7.90-8.00 (m, 2H, $\text{H}^{\text{phenylen}}$)

實例402: 4-氟-N-[5-(1-羥基-乙基)-氫茛-2-基]-苄醯胺

將400毫克(1.35毫莫耳) N-(5-乙醯基-氫茛-2-基)-4-氟-苄醯胺溶解在10毫升甲醇，然後加入100毫克(2.7毫莫耳) 氫硼化鈉，混合物處理是經由滴入冰/HCl，將所得的固體

10 過濾。

產量: 300毫克(74%)，熔點: 135°C

下列化合物是在類似方法下獲得:

實例403: 4-氟-N-[5-(羥基-苯基-甲基)-氫茛-2-基]-苄醯胺
熔點: 70°C

15 實例404: 4-氟-N-(5-羥基-氫茛-2-基)-苄醯胺

將1.45克(5.08毫莫耳) 4-氟-N-(5-甲氧基-氫茛-2-基)-苄醯胺溶解在50毫升二氯甲烷，加入13毫升(12.7毫莫耳) 三溴化硼(1莫耳濃度於二氯甲烷中)，在室溫攪拌30分鐘，將所得的混合物倒入200毫升冰水中，將有機層用水清洗兩次，乾燥，蒸發並將所得的殘留物在矽膠上用二氯甲烷/甲醇98:2之混合物進行層析。

20 洗兩次，乾燥，蒸發並將所得的殘留物在矽膠上用二氯甲烷/甲醇98:2之混合物進行層析。

產量: 200毫克(16%)，熔點: 199°C

實例405: 苯磺酸2-(4-氟苄甲醯基胺基)-氫茛-5-基酯

將95毫克(0.35毫莫耳) 4-氟-N-(5-羥基-氫茛-2-基)-苄

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

訂

線

五、發明說明(108)

醯胺溶解在2毫升吡啶，加入120毫克(0.72毫莫耳)苯磺醯氯並將混合物在70°C攪拌5小時。

將混合物滴入冰水中，用醋酸乙酯萃取，用Na₂SO₄乾燥後所得的殘留物在矽膠上用二氯甲烷/甲醇98:2之混合物進行層析。

產量：40毫克(41%)

¹H (d₆-DMSO, 300MHz): 2.91 (dd, 2H, -CH₂-), 3.22 (dd, 2H, -CH₂-), 4.70 (六裂峰, 1H, CH-N), 6.75 (dd, 1H, H⁶), 6.95 (d, 1H, H⁴), 7.20 (d, 1H, H⁷), 7.28 (t, 2H, H^{Phenyl}), 7.68 (t, 2H, H^{Phenyl}), 7.80-7.95 (m, 4H, H^{phenyl}及H^{Phenyl}), 8.68 (d, NH)

實例407：4-羥基甲基-2-氧基-呋咱-3-羧酸氫茛-2-基醯胺
將500毫克(2.95毫莫耳)2-胺基氫茛鹽酸鹽、514毫克(2.95毫莫耳)4-羥基甲基-2-氧基呋咱-3-羧酸乙酯及298毫克(2.95毫莫耳)三乙胺在40°C之5毫升甲醇中攪拌4小時，
將反應混合物倒入20克冰/稀釋的HCl中並經由過濾收集所得的沈澱物，得到495毫克4-羥基甲基-2-氧基-呋咱-3-羧酸氫茛-2-基醯胺之白色固體。

熔點：158°C

[M+H⁺]測量值：276

20 滯留時間：4.71

條件：a

實例408：4-氟-N-(4-碘-氫茛-2-基)-苄醯胺

將500毫克(1.96毫莫耳)N-氫茛-2-基-4-氟-苄醯胺、336毫克(2.74毫莫耳)三氯化鋁及2080毫克(5.97毫莫耳)苄

五、發明說明(109)

基三甲基銨二氯碘酸鹽在室溫之25毫升無水二氯甲烷中攪拌18小時，隨後將反應混合物倒入40克冰中，將水層用二氯甲烷萃取，並將合併的有機層蒸乾，在矽膠上使用正庚烷/醋酸乙酯6:1作為流洗液經由層析法達成分離兩種異構

- 5 物，分離物1：4-氟-N-(4-碘-氫茛-2-基)-苄醯胺，分離物2：4-氟-N-(5-碘-氫茛-2-基)-苄醯胺。

[M+H⁺]測量值：382

滯留時間：0.33

條件：c

- 10 實例409：4-氟-N-(5-碘-氫茛-2-基)-苄醯胺

根據實例408得到此化合物。

[M+H⁺]測量值：382

滯留時間：0.29

條件：d

- 15 實例410：4-氟-N-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙烯基]-氫茛-2-基}-苄醯胺

將150毫克(0.45毫莫耳)4-溴-N-氫茛-2-基-4-氟-苄醯胺、1毫克醋酸鈹(II)、3.4毫克三鄰甲苯基磷及88毫克(0.72毫莫耳)對氯苯乙烯在2毫升三乙胺中混合並在迴流下攪拌9小時，然後將反應混合物倒入冰及稀釋的HCl之混合物中，將混合物用醋酸乙酯萃取並將所得的溶液乾燥及蒸乾，將殘留的油使用製備性HPLC層析法純化(RP 18, 乙腈/水, 1%三氟醋酸)，得到152毫克(90%)4-氟-N-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙烯基]-氫茛-2-基}-苄醯胺。

五、發明說明(110)

[M+H⁺]測量值：376

滯留時間：5.59

條件：a

下列化合物是在類似方法下獲得：

- 5 實例411：N-[4-(2-二甲基胺基甲醯基-乙烯基)-氫茛-2-基]-4-氟-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：353

滯留時間：3.57

條件：a

- 10 實例412：4-氟-N-[4-(3-嗎福啉-4-基-3-氧-丙烯基)-氫茛-2-基]-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：395

滯留時間：4.53

條件：a

- 15 實例413：N-{4-[2-(4-氟-苯基胺基甲醯基)-乙烯基]-氫茛-2-基}-4-氟-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：435

滯留時間：5.33

條件：a

- 20 實例414：4-氟-N-[4-(3-三氟甲基-苯基)-氫茛-2-基]-苄醯胺

將150毫克(0.45毫莫耳)4-溴-N-氫茛-2-基-4-氟-苄醯胺、102毫克(0.54毫莫耳)3-三氟甲基苯硼酸、211毫克(0.67毫莫耳)氫氧化鋇八水合物及20毫克肆-三苯基磷-鈹

五、發明說明(111)

懸浮在10毫升1,2-二甲氧基乙烷及10毫升水並在迴流下加熱7小時，然後將反應混合物蒸乾，將殘留物溶解在二氯甲烷並用水萃取兩次，將有機層蒸發後殘留的油使用製備性HPLC層析法純化(RP 18, 乙腈/水, 1%三氟醋酸)，得到

- 5 80毫克(45%)標題化合物。

[M+H⁺]測量值：400

滯留時間：5.36

條件：a

下列化合物是在類似方法下獲得：

- 10 實例415：N-[4-(3,5-二氯-苯基)-氫茛-2-基]-4-氟-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：400

滯留時間：5.58

條件：a

實例416：4-氟-N-(4-噁吩-3-基-氫茛-2-基)-苄醯胺

- 15 [M+H⁺]測量值：338

滯留時間：5.06

條件：a

實例417：N-[4-(5-氯-噁吩-2-基)-氫茛-2-基]-4-氟-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：372

- 20 滯留時間：2.98

條件：b

實例418：N-[4-(2-氯-苯基)-氫茛-2-基]-4-氟-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：366

滯留時間：2.85

五、發明說明 (112)

條件：b

實例419：4-氟-N-(4-吡啶-3-基-氫茛-2-基)-苄醯胺三氟醋酸鹽

[M+H⁺]測量值：333

5 滯留時間：1.78

條件：b

實例420：4-氟-N-(4-吡啶-4-基-氫茛-2-基)-苄醯胺三氟醋酸鹽

[M+H⁺]測量值：333

10 滯留時間：1.77

條件：b

實例421：N-[4-(2,3-二氟-苯基)-氫茛-2-基]-4-氟-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：400

滯留時間：2.96

15 條件：b

實例422：N-[4-(3,5-二氟-苯基)-氫茛-2-基]-4-氟-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：368

滯留時間：2.85

條件：b

20 實例423：N-[4-(3-氟基-苯基)-氫茛-2-基]-4-氟-苄醯胺

[M+H⁺]測量值：357

滯留時間：2.65

條件：b

實例424：N-[4-(2,3-二氟-苯基)-氫茛-2-基]-4-氟-苄醯胺

五、發明說明 (1/3)

[M+H⁺]測量值：368

滯留時間：2.79

條件：b

實例425：N-[4-(3-胺基甲醯基苯基)-氫茛-2-基]-4-氟-苄醯

5 胺

[M+H⁺]測量值：375

滯留時間：4.38

條件：a

實例426：5-氧-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-羧酸氫茛-2-基

10 醯胺

根據方法B製備

[M+H⁺]測量值：320

Rf(MTB)=0.3; (甲基第三丁基醚=MTB)

實例427：5-胺基-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-羧酸氫茛-2-

15 基醯胺

根據方法B製備

[M+H⁺]測量值：319

Rf(MTB/DIP 1:1)=0.2

實例428：N-(4-乙基-氫茛-2-基)-4-氟-苄醯胺

- 20 將300毫克(0.87毫莫耳)4-溴-N-氫茛-2-基-4-氟-苄醯胺、20毫克肆-三苯基磷-鈹、微量2,6-二-第三丁基-4-甲基酚及310毫克(0.95毫莫耳)三丁基乙烯基錫烷在7.5毫升甲苯中加熱迴流4小時，隨後加入1毫升吡啶及55毫克吡啶氫氟酸複合物(70%HF)並將混合物攪拌16小時，將所得的混合

五、發明說明(114)

物用甲基第三丁基醚稀釋，用水、1當量濃度HCl及飽和的碳酸氫鈉萃取，將有機層乾燥並將蒸發後殘留的油使用製備性HPLC層析法純化(RP 18, 乙腈/水, 0.1%三氟醋酸)

- 5, 得到108毫克(44%) 4-氟-N-(4-乙烯基-氫茛-2-基)-苄醯胺，將後者在乙醇中用Pd/C (10%, 無水)氫化，製備性HPLC層析法純化(RP 18, 乙腈/水, 1%三氟醋酸)後而得到45毫克(40%) N-(4-乙基-氫茛-2-基)-4-氟-苄醯胺。

[M+H⁺]測量值：284

滯留時間：5.22

- 10 條件：a

實例429：N-(4,7-二碘-氫茛-2-基)-4-氟-苄醯胺

- 將3.0克4-氟-N-氫茛-2-基-苄醯胺溶解在10毫升三氟甲烷磺酸，冷卻至0°C並分三份加入2.6克N-碘代琥珀醯亞胺，在環境溫度持續攪拌45分鐘，將混合物倒入冰中，使用飽和的Na₂CO₃水溶液中和化並加入50毫升Na₂SO₃水溶液，將所得的混合物用150毫升醋酸乙酯萃取兩次，使用MgSO₄乾燥並在減壓下將溶劑去除，在矽膠上使用醋酸乙酯/正庚烷1:4層析，得到200毫克所要的化合物之無定形固體，R_f=0.11。
- 15

- 20 [M+H⁺]測量值：508

實例430：3-胺基-1-苯基-1H-吡唑-4-羧酸氫茛-2-基醯胺

a) 3-胺基-1-苯基-1H-吡唑-4-羧酸：將300毫克3-胺基-1-苯基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯溶解在6毫升乙醇/THF 1:1並加入1.95毫升NaOH水溶液，在環境溫度持續攪拌2天並在減壓

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

訂

線

五、發明說明(115)

下將溶劑去除，將產物懸浮在5毫升水中並用HCl水溶液調整至pH=6，將產物過濾並在減壓下乾燥，得到200毫克無色晶體，熔點208-210°C(分解)；Rf(醋酸乙酯/甲醇 10:1)=0.53；MS (CI) 204 (M+1)⁺

- 5 b)使用方法B)製備3-胺基-1-苯基-1H-吡唑-4-羧酸氫茛-2-基醯胺，Rf(CH₂Cl₂/DIP/MTB 5:5:2)=0.23。

[M+H⁺]測量值：319

實例431：4-胺基-5-氧-1-苯基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-羧酸氫茛-2-基醯胺

- 10 a) 根據上述方法(實例430)得到4-胺基-5-氧-1-苯基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-羧酸。

b) Rf(DIP)=0.08，然後使用方法B得到此化合物。

[M+H⁺]測量值：334

實例432：N-氫茛-2-基-3-吡啶-3-基-苄醯胺

- 15 將100毫克3-溴-N-氫茛-2-基-苄醯胺、88毫克雙-(頻哪醇)基-二硼、93毫克醋酸鉀及48毫克PdCl(dppf)溶解在6毫升DMF並在80°C攪拌2小時，使溶液冷卻至環境溫度並加入100毫克3-溴-吡啶，然後再加入24毫克PdCl(dppf)並將混合物在80°C攪拌3.5小時，使混合物冷卻至環境溫度
- 20 並用20毫升醋酸乙酯稀釋，將粗混合物用5毫升飽和的Na₂CO₃水溶液清洗三次，經由MgSO₄乾燥並在減壓下將溶劑去除，在矽膠上使用MTB層析，得到60毫克黏狀油，Rf(MTB)=0.2。

[M+H⁺]測量值：315

五、發明說明(116)

在類似方法下得到下列化合物：

實例433：N-氫茛-2-基-3-吡啶-2-基-苄醯胺三氟醋酸鹽

[M+H⁺]測量值：315

滯留時間：1.88

5 條件：b

實例434：N-氫茛-2-基-3-吡啶-4-基-苄醯胺三氟醋酸鹽

[M+H⁺]測量值：315

滯留時間：1.74

條件：b

10 實例435：N-氫茛-2-基-4-吡啶-3-基-苄醯胺三氟醋酸鹽

[M+H⁺]測量值：315

滯留時間：1.75

條件：b

實例436：N-氫茛-2-基-4-吡啶-2-基-苄醯胺三氟醋酸鹽

15 [M+H⁺]測量值：315

滯留時間：1.86

條件：b

實例437：N-氫茛-2-基-4-吡啶-4-基-苄醯胺三氟醋酸鹽

[M+H⁺]測量值：315

20 滯留時間：1.73

條件：b

實例438：N-氫茛-2-基-2-吡啶-4-基-苄醯胺三氟醋酸鹽

[M+H⁺]測量值：315

滯留時間：1.59

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (117)

條件：b

實例439：4-氟-N-(4-三氟甲基-氫茛-2-基)-苄醯胺三氟醋酸鹽

- a) 4-三氟甲基-氫茛-1-酮：將4.5克3-(2-三氟甲基-苯基)-丙
5 酸溶解在15毫升 SOCl_2 並將溶液迴流2小時，在減壓下將揮
發性物質去除並將殘留物溶解在50毫升無水 CH_2Cl_2 ，再度
在減壓下將揮發性物質去除，將殘留物用100毫升無水
 CH_2Cl_2 溶解並分成10等分，各份用20毫升無水 CH_2Cl_2 稀釋
，冷卻至 -70°C 並加入160微升三氟甲烷磺酸，緩慢溫熱經
10 4小時後在環境溫度下攪拌18小時，將分離的反應混合物
合併在200毫升飽和的 Na_2CO_3 水溶液並用100毫升 CH_2Cl_2
萃取三次，將溶液經由 MgSO_4 乾燥並在減壓下將溶劑去除
，在矽膠上使用醋酸乙酯/正庚烷1:8作為流洗液經由層析
法純化殘留物，得到300毫克無色油， $R_f=0.2$ ；MS (CI):
15 $201 (\text{M}+1)^+$ 。
b) 4-三氟甲基-氫茛-1,2-二酮2-肟：將33微升甲醇、1.5毫
升 CH_2Cl_2 及2.6毫升正庚烷混合並在 0°C 加入47微升乙醯氯
，隨後在 0°C 逐滴加入在2毫升 CH_2Cl_2 中的520毫克4-三氟
甲基-氫茛-1-酮，然後加入335毫克3-甲基-丁基亞硝酸鹽
20 ，在 0°C 持續攪拌2小時，然後將粗的反應混合物用10毫升
正庚烷稀釋，在減壓下去除 CH_2Cl_2 ，將產物過濾並在減壓
下乾燥，得到270毫克淡黃色晶體，熔點 $185-187^\circ\text{C}$ ，MS
(CI): $230 (\text{M}+1)^+$ 。
c) 4-三氟甲基-氫茛-2-基胺：將460毫克4-三氟甲基-氫茛-

(請先閱讀背面之注意事項再填
本頁)

訂

線

五、發明說明 (118)

1,2-二酮2-肟溶解在15毫升醋酸，加入500微升 H_2SO_4 (濃)及200毫克Pd/C (10%)，將混合物氫化24小時(5巴 H_2)，然後經由過濾將觸媒去除，在減壓下將醋酸去除並將混合物用30毫升水稀釋，用飽和的 Na_2CO_3 水溶液調整至pH=9，

- 5 用30毫升醋酸乙酯萃取三次，將溶液經由 $MgSO_4$ 乾燥並在減壓下將溶劑去除，產量200毫克， R_f (醋酸乙酯/甲醇 10:1)=0.1; MS (CI): 202 ($M+1$)⁺。

d) 使用方法B)得到4-氟-N-(4-三氟甲基-氫茛-2-基)-苄醯胺，產量57毫克； R_f (DIP)=0.28; MS (CI): 324 ($M+1$)⁺。

- 10 $[M+H]^+$ 測量值：324

實例440：5-胺基-1-(6-乙氧基-嗒吡-3-基)-1H-吡唑-4-羧酸氫茛-2-基醯胺

a) 5-胺基-1-(6-乙氧基-嗒吡-3-基)-1H-吡唑-4-羧酸：將1.0克5-胺基-1-(6-乙氧基-嗒吡-3-基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯溶解

- 15 在6毫升乙醇並加入4.5毫升1當量濃度NaOH水溶液，將混合物迴流2小時，然後在減壓下將溶劑去除，將20毫升水添加至殘留物並用HCl水溶液調整至pH=6，將水溶液用100毫升醋酸乙酯萃取三次，將溶液經由 $MgSO_4$ 乾燥並在減壓下將溶劑去除，產量200毫克，黏性油， R_f

- 20 (DIP)=0.11; MS (CI): 250 ($M+1$)⁺。

b) 使用方法B)得到5-胺基-1-(6-乙氧基-嗒吡-3-基)-1H-吡唑-4-羧酸氫茛-2-基醯胺， R_f (MTB/DIP 1:1)=0.26。

$[M+H]^+$ 測量值：365

實例441：1-吡啶-2-基-1H-苯並咪唑-5-羧酸氫茛-2-基醯胺

五、發明說明(119)

- a) 3-吡啶-2-基-3H-苯並咪唑-5-羧酸甲酯與1-吡啶-2-基-1H-苯並咪唑-5-羧酸甲酯之混合物：將1.0克苯並咪唑-5-羧酸甲酯、1.1克2-氟吡啶及3.7克 Cs_2CO_3 溶解在60毫升無水DMF，將混合物在120°C攪拌8小時，冷卻至環境溫度後
- 5 將混合物倒入200毫升水中並在環境溫度攪拌1小時，將沈澱的產物過濾並在減壓下乾燥，產量500毫克，淡黃色油油， $R_f(\text{MTB})=0.13$ ；MS (ES⁺): 254 (M+1)⁺。
- b) 3-吡啶-2-基-3H-苯並咪唑-5-羧酸與1-吡啶-2-基-1H-苯並咪唑-5-羧酸之混合物：將400毫克酯類a)之混合物溶解在5
- 10 毫升甲醇並加入1.9毫升1當量濃度NaOH水溶液，將混合物迴流2小時，在減壓下將溶劑去除，將10毫升水添加至殘留物並用HCl水溶液調整至pH=6，將沈澱的產物過濾並在減壓下乾燥，產量280毫克，無定形固體， $R_f(\text{EE})=0.14$ ；MS (CI): 240 (M+1)⁺。
- 15 c) 使用方法B)合成3-吡啶-2-基-3H-苯並咪唑-5-羧酸氫茛-2-基醯胺及1-吡啶-2-基-1H-苯並咪唑-5-羧酸氫茛-2-基醯胺之混合物， $R_f(\text{EE})=0.13$ ；MS (ES⁺): 355 (M+1)⁺。
[M+H⁺]測量值：355

上述實例之層析條件(HPLC)

20

(除非另外說明)

條件a	Merck Porospher 55 x 2毫米, 5 μ , 梯度: 95% H ₂ O (0.05% TFA)至95%乙腈, 4分鐘, 95%乙 腈, 1.5分鐘, 0.5毫升/分鐘
條件b	YMC J'Spher ODS H80, 33 x 2.1毫米, 3 μ , 梯

五、發明說明 (120)

條件c	度:90% H ₂ O (0.05%TFA)至95%乙腈, 2.5分鐘, 95%乙腈, 0.8分鐘, 1毫升/分鐘 LiChroCart 55-2, PuroSpher STAR; RP 18e (MERCK), 溶劑A: 乙腈/水(90:10)+0.5%甲酸; 溶劑B: 乙腈/水(10:90)+0.5%甲酸; 梯度: 95% B 0.5分鐘, 95% B至5% B於1.75分鐘, 5% B 2.5分鐘; 1毫升/分鐘
條件d	TLC, Silicagel 60, F254 (Merck), 溶劑: 正庚烷: 醋酸乙酯=1:1

滯留時間是以分鐘表示(用於各條件)

測量eNOS轉錄作用之活化作用

- 根據詳細揭示在Li et al. "Activation of protein kinase C alpha and/or epsilon enhances transcription of the human endothelial nitric oxide synthase gene", Mol. Pharmacol. 1998; 53: 630-637測量eNOS轉錄作用之活化作用。

- 簡要地說, 將eNOS基因之起始密碼子之3,5kB長片段5'複製、序列化並複製在螢火蟲螢光素酶表達質體以監測eNOS促進劑經由報告者(reporter)基因活性之活化作用, 穩定轉染及表達此促進劑-報告者構造之人類內皮細胞系用於化合物測試, 將細胞用化合物(I)培養18小時。

- 先將化合物溶解在無菌DMSO中, 容許0.5% DMSO在完成介質中的最終濃度, 根據製造商的說明, 使用標準螢光素酶測試系統(Promega, Cat. No E150)測量報告者基因表達在這些細胞之誘發作用, 在用化合物(I)培養的細胞

五、發明說明 (12/1)

之螢光素酶誘發作用與單獨用溶劑培養者比較，兩種活性之比例(轉錄誘發比例，TIR)繪製成化合物濃度之函數，通常，比例是1之在低濃度之TIR值表示無化合物效應，且延伸至最大TIR值 $TIR_{(max)}$ 表示增加eNOS轉錄作用，從

5 圖形決定是化合物濃度函數之轉錄誘發比例之 EC_{50} 值。

化合物在eNOS-轉錄作用之效應在根據eNOS蛋白質偵測之第二個測試法中證實，根據標準發法將原發性人類臍靜脈索內皮細胞(HUVEC)分離並培養，將融合的細胞用化合物培養18小時並經由定量西方印漬法測定在eNOS
10 蛋白質表達之效應，經化合物培養後，將HUVEC溶解在含10毫莫耳濃度Tris-HCl, pH 8.0、1% SDS及蛋白酶抑制劑之冰冷溶解緩衝液中，將細胞溶解產物進行標準變性聚丙烯醯胺膠電泳並吸乾至硝基纖維素膜，使用特定原發性單克隆抗體(Transduction Laboratories, UK)及鹼性磷酸酶
15 標示的繼發性抗體(Jackson Labs)，目視到特定eNOS蛋白質頻帶並根據化學螢光偵測法定量。

結果列在下表。

化合物編號	EC_{50} 值 (微莫耳濃度)	$TIR_{(max)}$
1a	6.0	2.80
1b	0.2	3.00
4	3.0	2.95
5	30	2.50
6	1.2	2.55

五、發明說明 (122)

化合物編號	EC ₅₀ 值 (微莫耳濃度)	TIR _(max)
7	0.1	2.57
8	8.0	2.20
21	0.8	4.10
22	7.0	2.10
23	5.0	2.20
24	2.5	2.88
25	12	2.70
26	0.9	3.80
27	0.2	3.60
28	2.5	4.40
29	0.8	3.80
30	3.0	2.94
31	6.0	3.05
32	1.7	4.00
33	4.0	3.30
34	1.7	3.40
41	0.18	2.4
61	0.7	2.60
66	0.14	2.7
69	0.4	4.20
73	0.7	4.00

五、發明說明 (123)

化合物編號	EC ₅₀ 值 (微莫耳濃度)	TIR _(max)
185	27	2.4
187	4.4	2.5
189	10	2.2
203	16	2.7
216	0.7	2.8
230	0.820	4
233	13	2.5
236	22	2
237	7.7	2.5
243	0.110	2.8
246	0.670	2.5
248	7.8	2.8
249	15	2.5
250	58	2.5
251	13	2.6
253	13	2.2
256	11	2.5
257	4.3	2.7
262	5.8	2.8
263	13	2.5
264	0.580	2.9

五、發明說明 (124)

化合物編號	EC ₅₀ 值 (微莫耳濃度)	TIR _(max)
265	0.183	2.7
266	22	2.5
267	2.8	2.5
268	0.485	3
272	1.6	2.9
273	2.6	2.8
274	21	
275	0.559	3
276	0.157	3
277	4.1	3
281	0.684	3
282	16	2.3
283	15	2.5
286	26	2.6
287	13	2.9
289	0.142	2.6
291	0.238	2.8
292	0.039	2.9
293	14	1.7
294	14	2.2
295	0.846	2.4

五、發明說明 (125)

化合物編號	EC ₅₀ 值 (微莫耳濃度)	TIR _(max)
296	13	2.5
302	27	2.8
306	0.263	2.7
312	16	2.2
314	12	2.2
315	16	2.2
317	0.197	2.9
319	25	2.4
320	12	3
321	9.6	2.5
322	23	2.3
324	2.1	1.7
327	2.6	2.5
328	24	2.4
329	2.2	1.5
330	12	2.2
331	0.147	2.8
332	4.0	2
335	0.943	2.7
341	22	2.5
342	0.287	3

五、發明說明 (126)

化合物編號	EC ₅₀ 值 (微莫耳濃度)	TIR _(max)
346	26	2.6
350	0.523	2.9
358	4.7	2.5
360	10	2.6
361	21	2.5
364	2.1	2.9
365	0.250	3
366	37	2.5
368	17	2.5
372	1.6	2.7
375	8.0	2.3
376	5.3	2.4
380	2.3	2.6
381	12	2.5
382	21	2.5
386A	5.1	3.3
386B	0.309	2.5
387	32	2.6
388	1.1	2.4
396A	0.6	3.55
397	30	1.7

五、發明說明 (12)

化合物編號	EC ₅₀ 值 (微莫耳濃度)	TIR _(max)
398B	30	3.46
404	12	3.50
405	30	2.80
408	11	2.5
411	2.0	2.5
412	1.0	2.5
413	8.5	2.5
427	3.7	2.5
428	0.841	2.8
429	0.6	2.8
432	9.6	2.5
433	19	2.6
435	14	2.5
436	18	2.6
439	8.9	2.6

動物模式

全部動物實驗是根據德國動物保護法及US National Institutes of Health的the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals提供的用於實驗動物之指引進行。

5 動物及治療(實驗A-C)

使用ApoE及eNOS缺乏的小白鼠(C57BL/6J本底, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me), 全部動物之年齡是

五、發明說明 (128)

10-12週且體重是22至28克，手術前3天將小白鼠分成4組 (apoE對照組，n=10-12; apoE及化合物(I)，n=10-12; eNOS對照組，n=10-12; eNOS及化合物(I)，n=10-12)並接受標準鼠類食物(含4%脂肪及0.001%膽固醇；在下文中稱為安慰劑組)或標準鼠類食物+化合物(I) (10或30毫克/公斤，口服)。

A 在ApoE壓倒性的小白鼠之抗高血壓效應

使用電腦化的尾-掌打系統(Visitech Systems, Apex, Nc)測量有知覺的小白鼠之血壓，用測試化合物治療ApoE缺乏的小白鼠及eNOS缺乏的小白鼠後，將其血壓與用安慰劑治療所得的結果比較。

對於化合物21，ApoE缺乏的小白鼠經4個月治療後，在30毫克/公斤/天組之血壓明顯($p < 0.05$)低於安慰劑治療組 (92 ± 5 毫米汞柱對 115 ± 2 毫米汞柱)，在eNOS缺乏的小白鼠類似給藥經4週治療後沒有觀察到血壓下降。

B 抑制神經血管內膜形成及動脈粥樣硬化(股動脈環帶)

用各化合物治療ApoE缺乏的小白鼠經3天後(10毫克/公斤/天壓在食物中)，在腹膜內注射戊巴比妥(60毫克/公斤)將動物麻醉後經由肌肉注射甲苯噻嗪(2毫克/公斤)並根據Moroi et al. (J Clin Invest. 101:1225-32, 1998)之揭示將環帶放在股動脈周圍，簡要地說，將左股動脈解剖，將用PE-50管(內徑0.56毫米，外徑0.965毫米，Becton Dickinson, Mountain View, Ca)製成的非閉塞性2.0毫米聚乙烯環帶放在動脈周圍並用兩條7-0縫線綁在該處，將右

五、發明說明 (1-9)

- 股動脈從周圍組織分離但是沒有放置環帶，手術後用各化合物持續治療14天，然後將動物殺死，取出主動脈經由定量西方印漬法測量血管NOS表達，兩個股動脈都採集，固定在福馬林並埋入石蠟中，從左股動脈之環帶部份及從右
- 5 動脈之對應部份切下20個截面(10微米)，將截面進行標準蘇木精及伊紅染色，使用鏡像分析電腦程式(LeicaQWin, Leica Imaging Systems, Cambridge, GB)進行形態分析，對於各截面測量腔之區域、神經血管內膜及血管中層，關於此點，神經血管內膜定義為腔與內彈性層之間的區域，且
- 10 血管中層定義為內與外彈性層之間的區域，神經血管內膜區域與血管中層區域之比例表示為神經血管內膜/血管中層比例。

- 根據本發明之化合物在此模式中可降低非適應性神經血管內膜形成，化合物21在係數是2之下降低非適應性神經血管內膜形成，降低神經血管內膜對血管中層比例從安慰劑組之 0.39 ± 0.07 至化合物組之 0.170 ± 0.04 ，同時，血管eNOS表達經由2.1之係數強化，使用eNOS缺乏的小白鼠代替ApoE壓倒性的小白鼠無法在類似架構下顯示根據本發明化合物之效應。

20 C 在慢性治療中預防動脈粥樣硬化斑形成

用壓在食物中的各化合物治療ApoE缺乏的小白鼠經精16週且最後將其殺死，從各小白鼠取出主動脈，固定在福馬林並埋入石蠟中，經由在主動脈之脂質傷害形成(從主動脈弓至膈)並經由油紅O染色分析而測量斑形成，在

五、發明說明 (130)

此實驗中使用股動脈定量各化合物在血管eNOS表達之效應。

- 根據本發明之化合物明顯地減少斑形成，對於化合物21，斑形成明顯地降低($5.2 \pm 1\%$ 相對於安慰劑組之 13.3 ± 2.6 ，以全部斑大小在總面積之百分比值表示)，在治療組發現血管eNOS表達是1.75倍上調節。

D 改進生病的ApoE缺乏的小白鼠之冠狀功能

- 在實驗中使用年老雄性野生型C57BL/6J小白鼠(Charles River Wiga GmbH, Sulzfeld)及6個月大且體重是28至36克之apoE缺乏的小白鼠(C57BL/6J本底, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me)，將小白鼠分成3組(C57BL/6, n=8; apoE 對照組, n=8; apoE及化合物(I), n=8)並接受標準鼠類食物(含4%脂肪及0.001%膽固醇)或標準鼠類食物+各化合物(30毫克/公斤，口服)。

- 15 用戊巴比酮鈉(100毫克/公斤，腹膜內)將小白鼠麻醉並快速取出心臟及放入冰冷的灌流緩衝液內，將主動脈插管並連接至灌流裝置(HUGO SACHS ELECTRONICS, Freiburg, Germany)其在60毫米汞柱之固定灌流壓力下立即啟動，使用經由95%O₂及5%CO₂平衡化並維持在37.5°C之改良Kreb碳酸氫鹽緩衝液在逆行方式下灌流心臟。

20 將斜角化的小管(PE 50)經由肺靜脈通入左心室並拉伸穿過心室壁，並經由凹槽端固定在頂點，並連接至尖端-微量測壓計(Millar 1.4 French)，將左心房經由相同的肺靜脈插管並用10毫米汞柱之固定前負荷壓力及60毫米汞柱

五、發明說明 (/ > /)

- 之後負荷壓力將心臟調至運作模式，使用超音波流動探針 (HSE/Transonic Systems Inc.) 連續測量主動脈外流動 (outflow) 及心房內流動 (inflow)，根據心房流動及主動脈流動之差異計算冠狀流動，在 1000 Hz 之取樣速率下將全部
- 5 血液動力學數據數位化並使用特殊軟體 (HEM, Notocord) 用 PC 記錄。

使心臟穩定 30 分鐘，在穩定狀態期間及體積-與壓力負荷期間測量全部功能性血液動力學數據數。

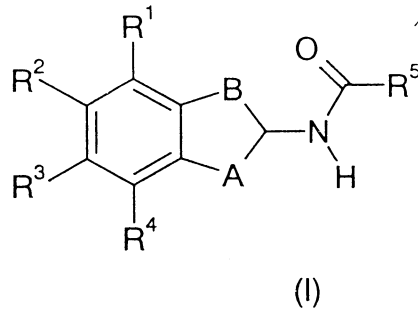
- 經由改變前負荷壓力而建立左心室功能曲線，為了得
- 10 到前負荷曲線，將後負荷設定在 60 毫米汞柱且在 5 至 25 毫米汞柱範圍內以 5 毫米汞柱階段調整前負荷，使心臟在壓力-及體積-負荷之間的基線情形下穩定化。

- 與 C57B16 野生型小白鼠比較，從 ApoE 缺乏的動物分離的心臟在此實驗中顯示較低的冠狀流動 (3.6 毫升/分鐘相
- 15 對於 4.95 毫升/分鐘)，根據本發明用化合物 (I) 治療 ApoE 缺乏的動物可增加冠狀流動，其也可改進前負荷相關的冠狀流動並降低發生心律不整而作為抗缺血效應之指示劑，對於化合物 21，冠狀流動改進至 5 毫升/分鐘並與沒有生病的野生型小白鼠相當，同時也觀察到改進前負荷相關的冠狀
- 20 流動並降低發生心律不整。

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

醃化之氫茛基胺及其作為醫藥品之用途

本發明係關於根據通式(I)之醃化之氫茛基胺



- 10 其中 R^1 - R^4 具有發明說明中提供之定義，A是 CH_2 、 $CHOH$ 或 $CH-(C_1-C_3\text{-烷基})$ ，B是 CH_2 或 $CH-(C_1-C_3\text{-烷基})$ ，且 R^5 是芳基或雜芳基，可能經列在發明說明中的取代基取代。

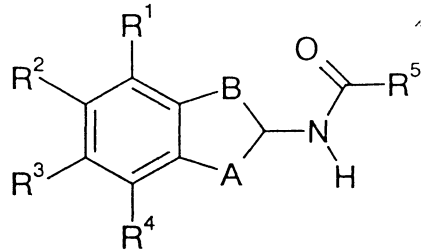
- 這些化合物可用於上調節內皮氧化氮合成酶(eNOS)，且可因此用於製造藥劑供治療心血管疾病、安定及不安定的心絞痛、冠狀心臟病、Prinzmetal絞痛、急性冠狀徵候群、心臟衰竭、心肌梗塞、中風、血栓形成、末梢動脈閉合症、內皮功能障礙、動脈粥樣硬化症、PTCA後的內皮傷害、高血壓、原發性高血壓、肺高血壓、繼發性高血壓、腎血管高血壓、腎血管慢性血管球性腎炎、勃起障礙、
- 15 心律不整、糖尿病或糖尿病併發症、腎病變、視網膜病變、血管生成、支氣管氣喘、慢性腎衰竭、肝硬化、骨質疏鬆症、限制性記憶表現、限制性學習能力，或降低停經後或服用避孕藥的女性之心血管風險。
- 20

四、英文發明摘要 (發明之名稱：

)

Acylated indanyl amines and their use as pharmaceuticals

- 5 The present invention relates to acylated indanyl amines according to the general formula (I)



(I)

- 10 wherein R^1 - R^4 have the meanings given in the description, A is CH_2 , CHOH or $\text{CH}-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alkyl})$, B is CH_2 or $\text{CH}-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alkyl})$, and R^5 is an aryl or heteroaryl group, possibly substituted by the substituents listed in the description.

- 15 These compounds are useful in the upregulation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS), and may therefore be useful for the manufacture of medicaments for the treatment of cardiovascular diseases, stable or unstable angina pectoris, coronary heart disease, Prinzmetal angina, acute coronary syndrome, heart failure, myocardial infarction, stroke, thrombosis, peripheral artery occlusive disease, endothelial dysfunction, atherosclerosis, restenosis, endothel damage after PTCA, hypertension, essential hypertension, pulmonary
- 20 hypertension, secondary hypertension, renovascular hypertension, chronic glomerulonephritis, erectile dysfunction, ventricular arrhythmia, diabetes or diabetes complications, nephropathy or retinopathy, angiogenesis, asthma bronchiale, chronic renal failure, cirrhosis of the liver, osteoporosis, restricted memory performance, a restricted ability to learn, or for the lowering of cardiovascular risk of postmenopausal women or
- 25 after intake of contraceptiva.

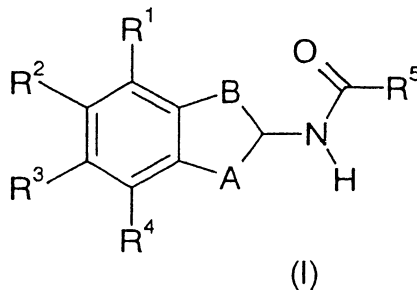
六、申請專利範圍

專利申請案第 91102295 號
ROC Patent Appln. No.91102295
修正後無劃線之申請專利範圍中文本 - 附件(二)
Amended Claims in Chinese - Encl.(II)
(民國 94 年 2 月 18 日送呈)
(Submitted on February 18, 2005)

5

1. 一種根據通式(I)之醯化之氮茛基胺，在任何其立體異
構物形式或其在任何比例之混合物或其藥學上可接受
之鹽類，

10



15

其中

R^1 及 R^4 各獨立地選自包括下列基：H；未經取代及至少單取代之 C_1 - C_{10} -烷基及 C_2 - C_{10} -烯基，其取代基是選自包括 F、 $CONR^7R^8$ ，及未經取代與至少單取代之苯基，其取代基是選自包括鹵基；未經取代與至少單取代之苯基及雜芳基，其取代基是選自包括鹵基、CN、 C_1 - C_3 -烷基、及 CF_3 ；鹵基；及 OR^{15} ；

20

R^2 及 R^3 各獨立地選自包括下列基：H；鹵基；假鹵基；未經取代及至少單取代之 C_1 - C_{10} -烷基，其取代基是選自包括 OH 及苯基；OH； C_1 - C_{10} -烷氧基； NO_2 ；(C_1 - C_6 -烷基)-CONH-；苯基-CONH-；苯基-SO₂-O-；(C_1 - C_6 -烷基)SO₂-O-；未經取代與至少單取代之(C_1 - C_6 -烷基

25

六、申請專利範圍

-)CO，其取代基是選自包括二(C₁-C₃-烷基)胺基；及苯基-CO；
- A 是 CH₂ 或 CHOH；
- B 是 CH₂；
- 5 R⁵ 是 Ar 基或 Hetar 基，兩者都可未經取代或帶有一或多個選自下列之取代基：鹵基；CN；NH₂；未經取代及至少單取代之 C₁-C₁₀-烷基、C₂-C₁₀-炔基、C₁-C₁₀-烷氧基、(C₁-C₁₀-烷基)胺基及二(C₁-C₁₀-烷基)胺基，其取代基是選自包括 F 及 OH；C₃-C₅-烷二基；苯基；雜芳基；芳基-或雜芳基-取代之 C₁-C₄-烷基；CF₃；NO₂；
- 10 OH；苯氧基；苄氧基；(C₁-C₁₀-烷基)COO；S(O)_mR²⁰；SH；苯基胺基；苄基胺基；(C₁-C₁₀-烷基)CONH-；苯基-CONH-；雜芳基-CONH-；(C₁-C₁₀-烷基)-CO；苯基-CO；CF₃-CO；-OCH₂O-；-OCF₂O-；-OCH₂CH₂O-；-
- 15 CH₂CH₂O-；COOR²¹；CONR²²R²³；SO₂NR²⁴R²⁵；R²⁶SO₂NH-；及飽和或至少單不飽和的脂族單核 5-至 7-員含 1 至 3 個選自包括 N、O 及 S 的雜原子之雜環基，該雜環基可經一或多個選自包括鹵基、C₁-C₃-烷基及酮基之取代基取代，其中該雜環基可視需要縮合至該
- 20 Ar 基或該 Hetar 基；其中全部的芳基、雜芳基、苯基、含芳基、含雜芳基及含苯基之基，其視需要存在於該 Ar 基或該 Hetar 基之該取代基中，可經一或多個選自包括鹵基、C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基及 CF₃ 之取代基取代；

六、申請專利範圍

R^6 是選自包括：H 及 C_1 - C_{10} -烷基；

R^7 是選自包括：H； C_1 - C_{10} -烷基，其可經一或多個選自包括苯基及氫茛基之取代基取代；且其中各上述芳族基可未經取代或帶有一或多個選自包括鹵基之取代基；

R^8 是 H 或 C_1 - C_{10} -烷基；

R^{15} 是選自包括：H 及 C_1 - C_{10} -烷基； R^{16} 是選自包括： C_1 - C_{10} -烷基，其可經一或多個選自包括 F、之取代基取代； CF_3 ；及經取代與未經取代之苯基，其取代基是選自包括鹵基及 C_1 - C_3 -烷基；

R^{20} 獨立地具有相同於 R^{16} 之定義；

R^{21} 獨立地具有相同於 R^6 之定義；

R^{22} 獨立地具有相同於 R^7 之定義；

R^{23} 獨立地具有相同於 R^8 之定義；

R^{24} 獨立地具有相同於 R^7 之定義；

R^{25} 獨立地具有相同於 R^8 之定義；

R^{26} 獨立地具有相同於 R^{16} 之定義；

雜芳基是 5-至 10-員芳族單-或二環含一或多個選自包括 N、O 及 S 的雜原子之雜環基；

Hetar 基是 5-至 10-員芳族單-或二環含一或多個選自包括 N、O 及 S 的雜原子之雜環基；

芳基是苯基、萘-1-基或萘-2-基；

Ar 基是苯基；

m 是 0、1 或 2；

六、申請專利範圍

條件是若 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 均為 H 且 A 及 B 為 CH_2 ， R^5 不為 2-氯-6H-噻嚕並[2,3-b]吡咯-5-基或 2,3-二氯-4H-噻嚕並[3,2-b]吡咯-5-基；若 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 均為 H， R^5 不為未經取代之苯基、未經取代之吡啶基、經鹵素單取代之苯基、5-氯-2-乙氧基苯基、5-氯-2-甲氧基苯基、5-溴-2-甲氧基苯基或喹啉-2-基；若 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 均為 H，B 為 CH_2 且 A 為 $CHOH$ ， R^5 不為 2-氯-6H-噻嚕並[2,3-b]吡咯-5-基或 2,3-二氯-4H-噻嚕並[3,2-b]吡咯-5-基；若 R^1 、 R^2 及 R^4 均為 H， R^3 為 F，B 為 CH_2 且 A 為 $CHOH$ ， R^5 不為 2,3-二氯-4H-噻嚕並[3,2-b]吡咯-5-基；若 R^5 為苯基，A 不為 $CHOH$ ， R^1 不為甲氧基或甲基， R^2 不為甲基或 B 不為 $CH-CH_3$ ；若 R^2 為 NO_2 且 A 與 B 為 CH_2 ， R^5 不為 3-溴苯基、4-己基苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、2-甲基苯基或 4-苯基苯基。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之鹽化之氫茛菪基胺，在任何其立體異構物形式或其在任何比例之混合物或其藥學上可接受之鹽類，其中在式(I)中

R^1 是選自包括下列基：H； C_1 - C_4 -烷基； CF_3 ；鹵基；及未經取代與至少單取代之苯基及雜芳基，其取代基是選自包括鹵基、CN、 C_1 - C_3 -烷基、及 CF_3 ，其中雜芳基是選自包括 5-及 6-員含一或多個選自包括 N、O 及 S 的雜原子之雜環基；

R^2 及 R^3 是獨立地選自包括下列基：H；鹵基；及 C_1 -

六、申請專利範圍

C₃-烷基；

R⁴ 是獨立地具有相同於 R¹ 之定義；

A 是選自包括 CH₂ 及 CHOH；

B 是 CH₂；

- 5 R⁵ 是 Ar 基或 Hetar 基，兩者都可未經取代或帶有一或多個選自包括下列之取代基：鹵基；CN；NH₂；未經取代及至少單取代之 C₁-C₈-烷基、C₂-C₈-炔基、C₁-C₈-烷氧基、(C₁-C₈-烷基)胺基及二(C₁-C₈-烷基)胺基，其取代基是選自包括 F、(C₁-C₆-烷基)胺基及二(C₁-C₆-烷基)胺基；
- 10 C₃-C₅-烷二基；苯基；雜芳基：苯基-或雜芳基-取代之 C₁-C₂-烷基；CF₃；OH；苯氧基；苄氧基；(C₁-C₆-烷基)COO；S(O)_m(C₁-C₆-烷基)；S(O)_m-苯基；SH；苯基胺基；苄基胺基；(C₁-C₆-烷基)-CONH-；苯基-CONH-；雜芳基-CONH-；(C₁-C₆-烷基)-CO；苯基-CO
- 15 ；CF₃-CO；-OCH₂O-；-OCF₂O-；-OCH₂CH₂O-；-CH₂CH₂O-；COO(C₁-C₆-烷基)；-CONH₂；CONH(C₁-C₆-烷基)；-CON(二(C₁-C₆-烷基))；-SO₂NH₂；-SO₂NH(C₁-C₆-烷基)；-SO₂NH(苯基)；-SO₂N(二(C₁-C₆-烷基))；(C₁-C₆-烷基)SO₂NH-；(C₁-C₆-烷基)SO₂N(C₁-C₆-烷基)-；
- 20 苯基-SO₂NH-；苯基-SO₂N(C₁-C₆-烷基)-；及飽和或至少單不飽和的脂族單核 5-至 7-員含 1 至 3 個選自包括 N、O 及 S 的雜原子之雜環基，該雜環基可經一或多個選自包括鹵基、C₁-C₃-烷基及酮基之取代基取代，其中該雜環基可視需要縮合至該 Ar 基或該

六、申請專利範圍

Hetar 基；其中全部的雜芳基、苯基、含雜芳基及含苯基之基，其視需要存在於該 Ar 基或該 Hetar 基之該取代基中，可經一或多個選自包括鹵基、C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基及 CF₃ 之取代基取代；

- 5 雜芳基是 5-至 10-員芳族單-或二環含一、二或三個選自包括 N、O 及 S 的雜原子之雜環基；

Hetar 基是 5-至 10-員芳族單-或二環含一、二或三多個選自包括 N、O 及 S 的雜原子之雜環基；

Ar 基是苯基、萘-1-基或萘-2-基；

- 10 m 是 0 或 2。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醯化之氫茛基胺，在任何其立體異構物形式或其在任何比例之混合物或其藥學上可接受之鹽類，其中在式(I)中

R¹ 是 H、鹵基或 C₁-C₄-烷基；

- 15 R² 及 R³ 各是 H；

R⁴ 獨立地具有相同於 R¹ 之定義；

A 是 CH₂；

R⁵ 是苯基或 Hetar 基，兩者都可未經取代或帶有一或多個選自包括下列之取代基：鹵基；CN；NH₂；未經取代及至少單取代之 C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-炔基、C₁-C₃-烷氧基、(C₁-C₄-烷基)胺基及二(C₁-C₄-烷基)胺基，其取代基是選自包括 F；C₃-C₅-烷二基；苯基；雜芳基：苯基-或雜芳基-取代之 C₁-C₂-烷基；CF₃；OH；(C₁-C₄-烷基)COO；S(O)_m(C₁-C₄-烷基)；(C₁-C₄-烷基)-CONH-；

20

六、申請專利範圍

- (C₁-C₄-烷基)-CO；苯基-CO；CF₃-CO；-OCH₂O-；-OCF₂O-；-OCH₂CH₂O-；-CH₂CH₂O-；COO(C₁-C₆-烷基)；-CONH₂；-CONH(C₁-C₄-烷基)；-CON(二(C₁-C₄-烷基))；-SO₂NH₂；-SO₂NH(C₁-C₄-烷基)；-SO₂NH(苯基)；-
- 5 SO₂N(二(C₁-C₄-烷基))；(C₁-C₄-烷基)SO₂NH-；(C₁-C₄-烷基)SO₂N(C₁-C₄-烷基)-；及飽和或至少單不飽和的脂族單核 5-至 7-員含 1 至 3 個選自包括 N、O 及 S 的雜原子之雜環基，該雜環基可經一或多個選自包括鹵基、C₁-C₃-烷基及酮基之取代基取代，其中該雜環基可視
- 10 需要縮合至該苯基或該 Hetar 基；其中全部的雜芳基、苯基、含雜芳基及含苯基之基，其視需要存在於該苯基或該 Hetar 基之該取代基中，可經一或多個選自包括鹵基、C₁-C₃-烷基、OH、C₁-C₃-烷氧基及 CF₃ 之取代基取代；
- 15 雜芳基是 5-至 10-員芳族單-或二環含一、二或三個選自包括 N、O 及 S 的雜原子之雜環基；
- Hetar 基是 5-至 10-員芳族單-或二環含一、二或三多個選自包括 N、O 及 S 的雜原子之雜環基；
- m 是 0 或 2。
- 20 4. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醯化之氫茛基胺，在任何其立體異構物形式或其在任何比例之混合物或其藥學上可接受之鹽類，其中在式(I)中
- R¹ 是 H、鹵基或 C₁-C₄-烷基；
- R² 及 R³ 各是 H；
- 25 R⁴ 獨立地具有相同於 R¹ 之定義；

六、申請專利範圍

A 及 B 各是 CH_2 ；

- R^5 是苯基或 Hetar 基，兩者都可未經取代或帶有一或多個選自包括下列之取代基：F；Cl；Br； C_1 - C_3 -烷基； CF_3 ； C_3 - C_5 -烷二基；苯基；雜芳基：呋基；雜芳基-甲基；OH； C_1 - C_3 -烷氧基；苯氧基；三氟甲氧基；2,2,2-三氟乙氧基； $(\text{C}_1$ - C_4 -烷基)COO； $(\text{C}_1$ - C_4 -烷基)胺基；二
5 $(\text{C}_1$ - C_4 -烷基)胺基； $(\text{C}_1$ - C_3 -烷基)-CONH-； $(\text{C}_1$ - C_3 -烷基)-CO；苯基-CO； $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ； $-\text{OCF}_2\text{O}-$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ； $\text{COO}(\text{C}_1$ - C_4 -烷基)； $-\text{CONH}_2$ ； $-\text{CONH}(\text{C}_1$ - C_4 -烷基)；
10 $\text{CON}(\text{二}(\text{C}_1$ - C_4 -烷基))； $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ； $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1$ - C_4 -烷基)； $-\text{SO}_2\text{N}(\text{二}(\text{C}_1$ - C_4 -烷基))；吡咯啉基；六氫吡啶基；嗎福啉基；及硫嗎福啉基；其中全部的雜芳基、苯基、含雜芳基及含苯基之基，其視需要存在於該苯基或該 Hetar 基之該取代基中，可經一或多個選自包括鹵基、
15 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基及 CF_3 之取代基取代；

雜芳基是選自包括下列基：呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、嘧啶基、異嘧啶基、吡啶基、咪唑基、嗒吡基、吡吡基、吡啶基、嘧啶基、苯並咪唑基、
20 苯並噻唑基、苯並嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、喹唑啉基、喹啉基、吡啶基、苯並呋喃基、苯並二氧戊環基、苯並噻吩基、及吡啶基；

Hetar 基是選自包括下列基：呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、嘧啶基、異嘧啶基、吡啶基、咪唑基、嗒吡基、吡吡基、吡啶基、嘧啶基、苯並咪唑基、
25 苯並噻唑基、苯並嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、

六、申請專利範圍

喹啉基、喹啉基、吲哚基、苯並呋喃基、苯並二氧戊環基、苯並噻吩基、及吲哚基。

5. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醯化之氫茛基胺，在
5 任何其立體異構物形式或其在任何比例之混合物或其
藥學上可接受之鹽類，其中在式(I)中

R^1 是 H、鹵基或 C_1 - C_4 -烷基；

R^2 、 R^3 及 R^4 各是 H；

A 及 B 各是 CH_2 ；

- 10 R^5 是選自包括下列基：4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、
4-(C_1 - C_3 -烷氧基)-苯基、4-三氟甲氧基苯基、2-溴-4-
氟苯基、2-氯-4-氟苯基、3,4-二甲基苯基、2,4-二甲基
苯基、4-氯-2-甲基苯基、2-羥基-4-甲基苯基、2-羥基-
4-乙氧基苯基、2-甲氧基-4-甲基苯基、4-苯氧基苯基、
3-氟-4-甲基苯基、苯並[1,3]二氧戊環-5-基、2,2-二氟-
15 苯並[1,3]二氧戊環-5-基、2,3-二氫苯並呋喃-5-基、1-
(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡啶-4-基、1-(4-氯-苯基)-
3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基、1H-苯並三唑-5-基、1H-
吲哚-4-基、1H-吲哚-6-基、1-異丙基-2-三氟甲基-1H-苯
並咪唑-5-基、1-甲基-3-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基
20 、1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡啶-4-基、2-(2-羥基-吡啶-4-
基)-1H-苯並咪唑-5-基、2-(4-氟基-苯基)-1H-苯並咪唑-
5-基、2,4-二甲基-喹啉-5-基、2,4-二甲基-嘧啶-5-基、
2,4-二甲基-噻唑-5-基、2,5-二甲基-1H-吡咯-3-基、2,5-
二甲基-1-苯基-1H-吡咯-3-基、2,5-二甲基-1-吡啶-4-基

六、申請專利範圍

- 甲基-1H-吡咯基、2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基、2,6-二氯-
 吡啶-3-基、2,6-二甲氧基-吡啶-3-基、2,6-二甲基-吡啶-
 3-基、2-胺基-4,6-二甲基-吡啶-3-基、2-胺基-6-氯-吡啶-
 3-基、2-胺基-吡啶-3-基、2-氯-6-甲基-吡啶-3-基、2-
 5 氯-吡啶-4-基、2-環丙基-4-甲基-噻唑-5-基、2-二甲胺
 基-4-甲基-噻唑-5-基、2-二甲胺基-吡啶-4-基、2-乙基-
 5-甲基-2H-吡唑-3-基、2-羥基-6-甲基-吡啶-3-基、2-甲
 基-1H-苯並咪唑-5-基、2-甲基-3H-苯並咪唑-5-基、2-甲
 基-吡啶-3-基、2-甲基-6-三氟甲基-吡啶-3-基、2-甲基-
 10 噻唑-5-基、2-嗎福啉-4-基-吡啶-4-基、2-嗎福啉-4-基-
 嘧啶-5-基、2-吡咯啶-1-基-吡啶-4-基、3,5-二甲基-1H-
 吡唑-4-基、3-胺基-5,6-二甲基-吡啶-2-基、3-胺基-5-甲
 基-吡啶-2-基、3-胺基-吡啶-2-基、3-二甲胺基-4-甲基-
 苯基、3-二甲胺基-苯基、3H-苯並咪唑-5-基、1H-苯並
 15 咪唑-5-基、3-甲烷磺醯基胺基-2-甲基-苯基、3-甲烷磺
 醯基胺基苯基、3-甲基-異噁唑-4-基、3-嗎福啉-4-基-苯
 基、3-六氫吡啶-1-基-苯基、3-吡咯啶-1-基-苯基、4-
 (2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基、4,6-二甲基-吡啶-3-基、4-胺
 基-2-乙基磺胺醯基-嘧啶-5-基、4-胺基-2-甲基-嘧啶-5-
 20 基、4-氯-3-甲烷磺醯基胺基-苯基、4-氯-3-胺磺醯基-苯
 基、4-甲基-3-甲基胺基-苯基、4-甲基-噻唑-5-基、吡
 啶-2-基、5,6,7,8-四氫-喹啉-3-基、5-胺基-1-苯基-1H-吡
 唑-4-基、5-甲烷磺醯基-2-甲基-苯基、5-甲基-1-苯基-
 1H-吡唑-4-基、5-甲基-異噁唑-3-基、5-甲基-吡啶-3-基

六、申請專利範圍

- 、5-甲基-吡咩-2-基、6-氯-吡咩-3-基、6-氟基-吡咩-3-基、6-二甲胺基-吡咩-3-基、6-乙炔基-吡咩-3-基、6-甲氧基甲基-吡咩-3-基、6-甲氧基-吡咩-3-基、6-甲基-2-甲基胺基-吡咩-3-基、6-甲基胺基-吡咩-2-基、6-甲基-吡咩-3-基、6-嗎福啉-4-基-吡咩-3-基、6-吡咯咩-1-基-吡咩-3-基、咪唑並[1,2-a]吡咩-2-基、6-三氟甲基-吡咩-3-基、噻咩-4-基、4-甲基磺胺鹽基苯基、4-乙基磺胺鹽基苯基、3-甲酯基苯基、4-甲酯基苯基、3-乙酯基苯基、4-乙酯基苯基、2-溴-4-氯苯基、2,3-二氯苯基、3-氯-4-(丙烷-2-磺鹽基)-噻吩-2-基、4-溴-2-氯苯基、4-甲氧基苯基、4-乙氧基苯基、3-甲氧基苯基、3-乙氧基苯基、2-甲基-噻吩-3-基、3-氯-4-甲基-噻吩-2-基、5-溴-噻吩-2-基、5-氯-噻吩-2-基、5-甲基-噻吩-2-基、4-甲基-噻吩-2-基、3-甲基-噻吩-2-基、5-乙鹽基-噻吩-2-基、吡咩-3-基、吡咩-4-基、4-三氟甲基-苯基、4-乙胺基苯基、4-甲胺基本基、2-胺基苯基、4-溴-2-氯-苯基、2-氯-苯基、3-氯-4-甲基-苯基、4-氯-3-甲基-苯基、2-氯-3-甲基-苯基、2-甲基-苯基、2-乙鹽氧基-4-甲基-苯基、2-乙鹽氧基-4-乙氧基-苯基、2-乙鹽氧基-4-甲氧基-苯基、4-三氟甲基磺胺鹽基-苯基、萘-2-基、1,1-二甲基-氫茛-4-基、3-異丁鹽基胺基-苯基、3-(2,2-二甲基丙鹽基胺基)-苯基、2-溴苯基、2-氟苯基、3-溴-5-甲基-噻吩-2-基、3-氯-6-氟-苯並[b]噻吩-2-基、及 3,4-二氯-苯並[b]噻吩-2-基。

六、申請專利範圍

6. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醃化之氫茛基胺，在任何其立體異構物形式或其在任何比例之混合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^5 係選自於 4-氟苯基、2,2-二氟-苯並[1,3]二噁-5-基、2-溴-噻吩-2-基、4-溴-2-氯-苯基及 2-溴-4-氯-苯基。
7. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醃化之氫茛基胺，在任何其立體異構物形式或其在任何比例之混合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 之任一基團為 H 且 A 及 B 之任一基團為 CH_2 。
8. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醃化之氫茛基胺，在任何其立體異構物形式或其在任何比例之混合物或其藥學上可接受之鹽類，其係選自包括：
- N-氫茛-2-基-4-三氟甲基-苄醃胺、5-溴-噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醃胺、2-羥基-N-氫茛-2-基-4-甲基-苄醃胺、4-乙基磺胺醃基-N-氫茛-2-基-苄醃胺、2,2-二氟-苯並[1,3]二氧戊環-5-羧酸氫茛-2-基醃胺、2,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-1H-吡咯-3-羧酸氫茛-2-基醃胺、2,3-二氫-苯並呋喃-5-羧酸氫茛-2-基醃胺、1H-吡啶-6-羧酸氫茛-2-基醃胺、醋酸 2-(氫茛-2-基胺基甲醃基)-5-甲基-苯基酯、2-胺基-N-氫茛-2-基-苄醃胺、2,5-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸氫茛-2-基醃胺、5-甲基-噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醃胺、3-氯-4-甲基-噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醃胺、3-甲基-噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醃胺、N-氫茛-2-基-4-甲胺基-苄醃胺、N-氫茛-2-基-4-甲基磺胺醃基-苄醃胺、3-氯-4-(丙烷-2-

六、申請專利範圍

磺醯基)-噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醯胺、5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-羧酸氫茛-2-基醯胺、5-乙醯基-噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醯胺、及 2-氯-N-氫茛-2-基-6-甲基-菸鹼醯胺。

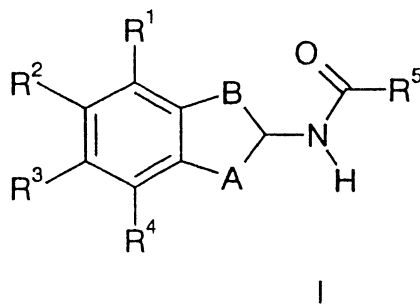
5 9. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醯化之氫茛基胺，其係選自於 4-溴-2-氯-N-氫茛-2-基苯並醯胺與 2-溴-4-氯-N-氫茛-2-基苯並醯胺所組成之群組。

10. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醯化之氫茛基胺，其為 2,2-二氯-苯並[1,3]二噁-5-羧酸氫茛-2-基醯胺。

10 11. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醯化之氫茛基胺，其為 5-溴-噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醯胺。

12. 一種調高 eNOS-表現之醫藥組成物，其包含一有效劑量之至少一通式(I)化合物

15



20

其中

R^1 及 R^4 各獨立地選自包括下列基：H；未經取代及至少單取代之 C_1 - C_{10} -烷基及 C_2 - C_{10} -烯基，其取代基是選自包括 F、 $CONR^7R^8$ ，及未經取代與至少單取代之苯基，其取代基是選自包括鹵基；未經取代與至少單取代

六、申請專利範圍

之苯基及雜芳基，其取代基是選自包括鹵基、CN、C₁-C₃-烷基、及 CF₃；CF₃；鹵基；及 OR¹⁵；

- 5 R² 及 R³ 各獨立地選自包括下列基：H；鹵基；假鹵基；未經取代及至少單取代之 C₁-C₁₀-烷基，其取代基是選自包括 OH 及苯基；OH；C₁-C₁₀-烷氧基；NO₂；(C₁-C₆-烷基)-CONH-；苯基-CONH-；苯基-SO₂-O-；(C₁-C₆-烷基)SO₂-O-；未經取代與至少單取代之(C₁-C₆-烷基)CO，其取代基是選自包括二(C₁-C₃-烷基)胺基；及苯基-CO；

- 10 A 是 CH₂ 或 CHOH；

B 是 CH₂；

- R⁵ 是 Ar 基或 Heter 基，兩者都可未經取代或帶有一或多個選自下列之取代基：鹵基；CN；NH₂；未經取代及至少單取代之 C₁-C₁₀-烷基、C₂-C₁₀-炔基、C₁-C₁₀-烷氧基、(C₁-C₁₀-烷基)胺基及二(C₁-C₁₀-烷基)胺基，其取代基是選自包括 F 及 OH；C₃-C₅-烷二基；苯基；雜芳基；芳基-或雜芳基-取代之 C₁-C₄-烷基；CF₃；NO₂；OH；苯氧基；苄氧基；(C₁-C₁₀-烷基)COO；S(O)_mR²⁰；SH；苯基胺基；苄基胺基；(C₁-C₁₀-烷基)CONH-；苯基-CONH-；雜芳基-CONH-；(C₁-C₁₀-烷基)-CO；苯基-CO；CF₃-CO；-OCH₂O-；-OCF₂O-；-OCH₂CH₂O-；-CH₂CH₂O-；COOR²¹；CONR²²R²³；SO₂NR²⁴R²⁵；R²⁶SO₂NH-；及飽和或至少單不飽和的脂族單核 5-至 7-員含 1 至 3 個選自包括 N、O 及 S 的雜原子之雜環基

六、申請專利範圍

- ，該雜環基可經一或多個選自包括鹵基、 C_1-C_3 -烷基及酮基之取代基取代，其中該雜環基可視需要縮合至該 Ar 基或該 Hetar 基；其中全部的芳基、雜芳基、苯基、含芳基、含雜芳基及含苯基之基，其視需要存在於
- 5 該 Ar 基或該 Hetar 基之該取代基中，可經一或多個選自包括鹵基、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基及 CF_3 之取代基取代；
- R^6 是選自包括：H 及 C_1-C_{10} -烷基；
- R^7 是選自包括：H； C_1-C_{10} -烷基，其可經一或多個選自
- 10 包括苯基及氫茛基之取代基取代；且其中各上述芳族基可未經取代或帶有一或多個選自包括鹵基之取代基；
- R^8 是 H 或 C_1-C_{10} -烷基；
- R^{15} 是選自包括：H 及 C_1-C_{10} -烷基；
- 15 R^{16} 是選自包括： C_1-C_{10} -烷基，其可經一或多個選自包括 F 之取代基取代； CF_3 ；及經取代與未經取代之苯基，其取代基是選自包括鹵基及 C_1-C_3 -烷基；
- R^{20} 獨立地具有相同於 R^{16} 之定義；
- R^{21} 獨立地具有相同於 R^6 之定義；
- 20 R^{22} 獨立地具有相同於 R^7 之定義；
- R^{23} 獨立地具有相同於 R^8 之定義；
- R^{24} 獨立地具有相同於 R^7 之定義；
- R^{25} 獨立地具有相同於 R^8 之定義；
- R^{26} 獨立地具有相同於 R^{16} 之定義；

六、申請專利範圍

雜芳基是 5-至 10-員芳族單-或二環含一或多個選自包括 N、O 及 S 的雜原子之雜環基；

Hetar 基是 5-至 10-員芳族單-或二環含一或多個選自包括 N、O 及 S 的雜原子之雜環基；

5 芳基是苯基、萘-1-基或萘-2-基；

Ar 基是苯基；

m 是 0、1 或 2。

13. 根據申請專利範圍第 12 項之醫藥組成物，其中在式(I)中

10 R^1 是選自包括下列基：H； C_1 - C_4 -烷基； CF_3 ；鹵基；及未經取代與至少單取代之苯基及雜芳基，其取代基是選自包括鹵基、CN、 C_1 - C_3 -烷基、及 CF_3 ，其中雜芳基是選自包括 5-及 6-員含一或多個選自包括 N、O 及 S 的雜原子之雜環基；

15 R^2 及 R^3 是獨立地選自包括下列基：H；鹵基；及 C_1 - C_3 -烷基；

R^4 是獨立地具有相同於 R^1 之定義；

A 是選自包括 CH_2 及 $CHOH$ ；

B 是 CH_2 ；

20 R^5 是 Ar 基或 Hetar 基，兩者都可未經取代或帶有一或多個選自包括下列之取代基：鹵基；CN； NH_2 ；未經取代及至少單取代之 C_1 - C_8 -烷基、 C_2 - C_8 -炔基、 C_1 - C_8 -烷氧基、(C_1 - C_8 -烷基)胺基及二(C_1 - C_8 -烷基)胺基，其取代基是選自包括 F、(C_1 - C_6 -烷基)胺基及二(C_1 - C_6 -烷基)

六、申請專利範圍

- 胺基；C₃-C₅-烷基；苯基；雜芳基：苯基-或雜芳基-
取代之 C₁-C₂-烷基；CF₃；OH；苯氧基；苄氧基；(C₁-
C₆-烷基)COO；S(O)_m(C₁-C₆-烷基)；S(O)_m-苯基；SH；
5 苯基胺基；苄基胺基；(C₁-C₆-烷基)-CONH-；苯基-
CONH-；雜芳基-CONH-；(C₁-C₆-烷基)-CO；苯基-CO
；CF₃-CO；-OCH₂O-；-OCF₂O-；-OCH₂CH₂O-；-
CH₂CH₂O-；COO(C₁-C₆-烷基)；-CONH₂；CONH(C₁-
C₆-烷基)；-CON(二(C₁-C₆-烷基))；-SO₂NH₂；-
SO₂NH(C₁-C₆-烷基)；-SO₂NH(苯基)；-SO₂N(二(C₁-C₆-
10 烷基))；(C₁-C₆-烷基)SO₂NH-；(C₁-C₆-烷基)SO₂N(C₁-
C₆-烷基)-；苯基-SO₂NH-；苯基-SO₂N(C₁-C₆-烷基)-；
及飽和或至少單不飽和的脂族單核 5-至 7-員含 1 至 3
個選自包括 N、O 及 S 的雜原子之雜環基，該雜環基
可經一或多個選自包括鹵基、C₁-C₃-烷基及酮基之取代
15 基取代，其中該雜環基可視需要縮合至該 Ar 基或該
Hetar 基；其中全部的雜芳基、苯基、含雜芳基及含苯
基之基，其視需要存在於該 Ar 基或該 Hetar 基之該取
代基中，可經一或多個選自包括鹵基、C₁-C₃-烷基、
C₁-C₃-烷氧基及 CF₃之取代基取代；
20 雜芳基是 5-至 10-員芳族單-或二環含一、二或三個選
自包括 N、O 及 S 的雜原子之雜環基；
Hetar 基是 5-至 10-員芳族單-或二環含一、二或三多個
選自包括 N、O 及 S 的雜原子之雜環基；
Ar 基是苯基、萘-1-基或萘-2-基；

六、申請專利範圍

m 是 0 或 2。

14. 根據申請專利範圍第 12 或 13 項之醫藥組成物，其中在式(I)中

R^1 是 H、鹵基或 C_1 - C_4 -烷基；

5 R^2 及 R^3 各是 H；

R^4 獨立地具有相同於 R^1 之定義；

A 是 CH_2 ；

R^5 是苯基或 Heter 基，兩者都可未經取代或帶有一或多個選自包括下列之取代基：鹵基；CN； NH_2 ；未經取代及至少單取代之 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_3 -烷氧基、(C_1 - C_4 -烷基)胺基及二(C_1 - C_4 -烷基)胺基，其取代基是選自包括 F； C_3 - C_5 -烷二基；苯基；雜芳基：苯基-或雜芳基-取代之 C_1 - C_2 -烷基； CF_3 ；OH；(C_1 - C_4 -烷基)COO； $S(O)_m$ (C_1 - C_4 -烷基)；(C_1 - C_4 -烷基)-CONH-；
10 (C_1 - C_4 -烷基)-CO；苯基-CO； CF_3 -CO；-OCH₂O-；-OCF₂O-；-OCH₂CH₂O-；-CH₂CH₂O-；COO(C_1 - C_6 -烷基)；-CONH₂；-CONH(C_1 - C_4 -烷基)；-CON(二(C_1 - C_4 -烷基))；-SO₂NH₂；-SO₂NH(C_1 - C_4 -烷基)；-SO₂NH(苯基)；-SO₂N(二(C_1 - C_4 -烷基))；(C_1 - C_4 -烷基)SO₂NH-；(C_1 - C_4 -烷基)SO₂N(C_1 - C_4 -烷基)-；及飽和或至少單不飽和的脂族單核 5-至 7-員含 1 至 3 個選自包括 N、O 及 S 的雜原子之雜環基，該雜環基可經一或多個選自包括鹵基、 C_1 - C_3 -烷基及酮基之取代基取代，其中該雜環基可視
15 需要縮合至該苯基或該 Heter 基；其中全部的雜芳基、
20

六、申請專利範圍

苯基、含雜芳基及含苯基之基，其視需要存在於該苯基或該 Hetar 基之該取代基中，可經一或多個選自包括鹵基、C₁-C₃-烷基、OH、C₁-C₃-烷氧基及 CF₃ 之取代基取代；

- 5 雜芳基是 5-至 10-員芳族單-或二環含一、二或三個選自包括 N、O 及 S 的雜原子之雜環基；

Hetar 基是 5-至 10-員芳族單-或二環含一、二或三多個選自包括 N、O 及 S 的雜原子之雜環基；

m 是 0 或 2。

- 10 15.根據申請專利範圍第 12 或 13 項之醫藥組成物，其中在式(I)中

R¹ 是 H、鹵基或 C₁-C₄-烷基；

R² 及 R³ 各是 H；

R⁴ 獨立地具有相同於 R¹ 之定義；

- 15 A 及 B 各是 CH₂；

R⁵ 是苯基或 Hetar 基，兩者都可未經取代或帶有一或多個選自包括下列之取代基：F；Cl；Br；C₁-C₃-烷基；CF₃；C₃-C₅-烷二基；苯基；雜芳基；苺基；雜芳基-甲基；OH；C₁-C₃-烷氧基；苯氧基；三氟甲氧基；2,2,2-三氟乙氧基；(C₁-C₄-烷基)COO；(C₁-C₄-烷基)胺基；二(C₁-C₄-烷基)胺基；(C₁-C₃-烷基)-CONH-；(C₁-C₃-烷基)-CO；苯基-CO；-OCH₂O-；-OCF₂O-；-CH₂CH₂O-；COO(C₁-C₄-烷基)；-CONH₂；-CONH(C₁-C₄-烷基)；-CON(二(C₁-C₄-烷基))；-SO₂NH₂；-SO₂NH(C₁-C₄-烷基)

20

六、申請專利範圍

- ；-SO₂N(二(C₁-C₄-烷基))；吡咯啉基；六氫吡啶基；嗎福啉基；及硫嗎福啉基；其中全部的雜芳基、苯基、含雜芳基及含苯基之基，其視需要存在於該苯基或該Hetar基之該取代基中，可經一或多個選自包括鹵基、
- 5 C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基及CF₃之取代基取代；
- 雜芳基是選自包括下列基：呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、嘔唑基、異嘔唑基、吡唑基、咪唑基、噻吡基、吡吡基、吡啶基、嘧啶基、苯並咪唑基、
- 10 苯並噻唑基、苯並嘔唑基、喹啉基、異喹啉基、喹嘔啉基、喹唑啉基、吲哚基、苯並呋喃基、苯並二氧戊環基、苯並噻吩基、及吲唑基；
- Hetar基是選自包括下列基：呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、嘔唑基、異嘔唑基、吡唑基、咪唑基、噻吡基、吡吡基、吡啶基、嘧啶基、苯並咪唑基、
- 15 苯並噻唑基、苯並嘔唑基、喹啉基、異喹啉基、喹嘔啉基、喹唑啉基、吲哚基、苯並呋喃基、苯並二氧戊環基、苯並噻吩基、及吲唑基。
- 16.根據申請專利範圍第 12 或 13 項之醫藥組成物，其中在式(I)中
- 20 R¹是H、鹵基或C₁-C₄-烷基；
- R²、R³及R⁴各是H；
- A及B各是CH₂；
- R⁵是選自包括下列基：4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-(C₁-C₃-烷氧基)-苯基、4-三氟甲氧基苯基、2-溴-4-

六、申請專利範圍

- 氟苯基、2-氯-4-氟苯基、3,4-二甲基苯基、2,4-二甲基
 苯基、4-氯-2-甲基苯基、2-羥基-4-甲基苯基、2-羥基-
 4-乙氧基苯基、2-甲氧基-4-甲基苯基、4-苯氧基苯基、
 3-氟-4-甲基苯基、苯並[1,3]二氧戊環-5-基、2,2-二氟-
 5 苯並[1,3]二氧戊環-5-基、2,3-二氫苯並呋喃-5-基、1-
 (4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡啶-4-基、1-(4-氟-苯基)-
 3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基、1H-苯並三唑-5-基、1H-
 吡啶-4-基、1H-吡啶-6-基、1-異丙基-2-三氟甲基-1H-苯
 並咪唑-5-基、1-甲基-3-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基
 10 、1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡啶-4-基、2-(2-羥基-吡啶-4-
 基)-1H-苯並咪唑-5-基、2-(4-氟基-苯基)-1H-苯並咪唑-
 5-基、2,4-二甲基-吡啶-5-基、2,4-二甲基-嘧啶-5-基、
 2,4-二甲基-噻唑-5-基、2,5-二甲基-1H-吡咯-3-基、2,5-
 二甲基-1-苯基-1H-吡咯-3-基、2,5-二甲基-1-吡啶-4-基
 15 甲基-1H-吡咯基、2,5-二甲基-2H-吡啶-3-基、2,6-二氯-
 吡啶-3-基、2,6-二甲氧基-吡啶-3-基、2,6-二甲基-吡啶-
 3-基、2-胺基-4,6-二甲基-吡啶-3-基、2-胺基-6-氯-吡啶-
 3-基、2-胺基-吡啶-3-基、2-氯-6-甲基-吡啶-3-基、2-
 氯-吡啶-4-基、2-環丙基-4-甲基-噻唑-5-基、2-二甲胺
 20 基-4-甲基-噻唑-5-基、2-二甲胺基-吡啶-4-基、2-乙基-
 5-甲基-2H-吡啶-3-基、2-羥基-6-甲基-吡啶-3-基、2-甲
 基-1H-苯並咪唑-5-基、2-甲基-3H-苯並咪唑-5-基、2-甲
 基-吡啶-3-基、2-甲基-6-三氟甲基-吡啶-3-基、2-甲基-
 噻唑-5-基、2-嗎福啉-4-基-吡啶-4-基、2-嗎福啉-4-基-

六、申請專利範圍

- 嘧啶-5-基、2-吡咯啉-1-基-吡啶-4-基、3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基、3-胺基-5,6-二甲基-吡啶-2-基、3-胺基-5-甲基-吡啶-2-基、3-胺基-吡啶-2-基、3-二甲胺基-4-甲基-苯基、3-二甲胺基-苯基、3H-苯並咪唑-5-基、1H-苯並咪唑-5-基、3-甲烷磺醯基胺基-2-甲基-苯基、3-甲烷磺醯基胺基苯基、3-甲基-異喹啉-4-基、3-嗎福啉-4-基-苯基、3-六氫吡啶-1-基-苯基、3-吡咯啉-1-基-苯基、4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基、4,6-二甲基-吡啶-3-基、4-胺基-2-乙基磺胺醯基-嘧啶-5-基、4-胺基-2-甲基-嘧啶-5-基、4-氯-3-甲烷磺醯基胺基-苯基、4-氯-3-胺磺醯基-苯基、4-甲基-3-甲基胺基-苯基、4-甲基-噻唑-5-基、吡啶-2-基、5,6,7,8-四氫-喹啉-3-基、5-胺基-1-苯基-1H-吡啶-4-基、5-甲烷磺醯基-2-甲基-苯基、5-甲基-1-苯基-1H-吡啶-4-基、5-甲基-異喹啉-3-基、5-甲基-吡啶-3-基、5-甲基-吡啶-2-基、6-氯-吡啶-3-基、6-氟基-吡啶-3-基、6-二甲胺基-吡啶-3-基、6-乙炔基-吡啶-3-基、6-甲氧基甲基-吡啶-3-基、6-甲氧基-吡啶-3-基、6-甲基-2-甲基胺基-吡啶-3-基、6-甲基胺基-吡啶-2-基、6-甲基-吡啶-3-基、6-嗎福啉-4-基-吡啶-3-基、6-吡咯啉-1-基-吡啶-3-基、咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基、6-三氟甲基-吡啶-3-基、嘧啶-4-基、4-甲基磺胺醯基苯基、4-乙基磺胺醯基苯基、3-甲酯基苯基、4-甲酯基苯基、3-乙酯基苯基、4-乙酯基苯基、2-溴-4-氯苯基、2,3-二氯苯基、3-氯-4-(丙烷-2-磺醯基)-噻吩-2-基、4-溴-2-氯苯基、4-甲氧基

六、申請專利範圍

- 5 苯基、4-乙氧基苯基、3-甲氧基苯基、3-乙氧基苯基、2-甲基-噻吩-3-基、3-氯-4-甲基-噻吩-2-基、5-溴-噻吩-2-基、5-氯-噻吩-2-基、5-甲基-噻吩-2-基、4-甲基-噻吩-2-基、3-甲基-噻吩-2-基、5-乙醯基-噻吩-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、4-三氟甲基-苯基、4-乙胺基苯基、4-甲胺基本基、2-胺基苯基、4-溴-2-氟-苯基、2-氯-苯基、3-氯-4-甲基-苯基、4-氯-3-甲基-苯基、2-氯-3-甲基-苯基、2-甲基-苯基、2-乙醯氧基-4-甲基-苯基、2-乙醯氧基-4-乙氧基-苯基、2-乙醯氧基-4-甲氧基-苯基、4-三氟甲基磺胺醯基-苯基、萘-2-基、1,1-二甲基-氫茛-4-基、3-異丁醯基胺基-苯基、3-(2,2-二甲基丙醯基胺基)-苯基、2-溴苯基、2-氟苯基、3-溴-5-甲基-噻吩-2-基、3-氯-6-氟-苯並[b]噻吩-2-基、及 3,4-二氯-苯並[b]噻吩-2-基。

- 15 17.根據申請專利範圍第 12 或 13 項之醫藥組成物，其係選自包括：

- 20 N-氫茛-2-基-4-三氟甲基-苄醯胺、5-溴-噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醯胺、2-羥基-N-氫茛-2-基-4-甲基-苄醯胺、4-乙基磺胺醯基-N-氫茛-2-基-苄醯胺、2,2-二氟-苯並[1,3]二氧戊環-5-羧酸氫茛-2-基醯胺、2,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-1H-吡咯-3-羧酸氫茛-2-基醯胺、2,3-二氫-苯並呋喃-5-羧酸氫茛-2-基醯胺、1H-吡啶-6-羧酸氫茛-2-基醯胺、醋酸 2-(氫茛-2-基胺基甲醯基)-5-甲基-苯基酯、2-胺基-N-氫茛-2-基-苄醯胺、2,5-二甲基-1H-吡咯-3-羧

六、申請專利範圍

5 酸氫茛-2-基醯胺、5-甲基-噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醯胺、
3-氯-4-甲基-噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醯胺、3-甲基-噻吩-
2-羧酸氫茛-2-基醯胺、N-氫茛-2-基-4-甲胺基-苄醯胺、
N-氫茛-2-基-4-甲基磺胺醯基-苄醯胺、3-氯-4-(丙烷-2-
磺醯基)-噻吩-2-羧酸氫茛-2-基醯胺、5-甲基-1-苯基-
1H-吡唑-4-羧酸氫茛-2-基醯胺、5-乙醯基-噻吩-2-羧酸
氫茛-2-基醯胺、及 2-氯-N-氫茛-2-基-6-甲基-菸鹼醯胺
。

10 18.一種調高 eNOS-表現之醫藥組成物，其包含一有效劑
量之根據申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之式(I)化
合物，其係在任何其立體異構物形式或其在任何比例
之混合物及/或其藥學上可接受之鹽類，與一藥學上可
接受之載劑。

15 19.一種供治療心血管疾病、安定及不安定的心絞痛、冠
狀心臟病、Prinzmetal 絞痛、急性冠狀徵候群、心臟衰
竭、心肌梗塞、中風、血栓形成、末梢動脈閉合症、
內皮功能障礙、動脈粥樣硬化症、再閉合、PTCA 後的
內皮傷害、高血壓、原發性高血壓、肺高血壓、繼發
性高血壓、腎血管高血壓、腎血管慢性血管球性腎炎
20 、勃起障礙、心律不整、糖尿病、糖尿病併發症、腎
病變、視網膜病變、血管生成、支氣管氣喘、慢性腎
衰竭、肝硬化、骨質疏鬆症、限制性記憶表現、限制
性學習能力，或降低停經後或服用避孕藥的女性之心
血管風險之醫藥組成物，其包含一有效劑量之根據申

六、申請專利範圍

請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之式(I)化合物，其係在任何其立體異構物形式或其在任何比例之混合物或其藥學上可接受之鹽類，與一藥學上可接受之載劑。

20. 根據申請專利範圍第 19 項之醫藥組成物，其係供治療
- 5 心血管疾病、安定及不安定的心絞痛、冠狀心臟病、Prinzmetal 絞痛、急性冠狀徵候群、心臟衰竭、心肌梗塞、血栓形成、末梢動脈閉合症、內皮功能障礙、動脈粥樣硬化症、再閉合、PTCA 後的內皮傷害、高血壓、原發性高血壓、肺高血壓、繼發性高血壓、腎血管
- 10 高血壓、腎血管慢性血管球性腎炎、勃起障礙、心律不整、糖尿病、糖尿病併發症、腎病變、視網膜病變、血管生成、支氣管氣喘、慢性腎衰竭、肝硬化、骨質疏鬆症、或降低停經後或服用避孕藥的女性之心血管風險。
- 15 21. 根據申請專利範圍第 19 項之醫藥組成物，其係用於治療安定及不安定的心絞痛、冠狀心臟病、急性冠狀徵候群、心臟衰竭、心肌梗塞、血栓形成、末梢動脈閉合症、內皮功能障礙、動脈粥樣硬化症、再閉合、PTCA 後的內皮傷害、高血壓或糖尿病併發症。
- 20 22. 根據申請專利範圍第 19 項之醫藥組成物，其係用於治療冠狀心臟病。
23. 根據申請專利範圍第 19 項之醫藥組成物，其係用於治療動脈粥樣硬化症。
24. 根據申請專利範圍第 19 項之醫藥組成物，其係用於治

六、申請專利範圍

療心臟衰竭。

- 25.根據申請專利範圍第 18 項之醫藥組成物，該醫藥組成物之形式是丸劑、塗漆片劑、糖衣片劑、粒劑、硬及軟質明膠膠囊劑、水性、醇系或油性溶液、糖漿劑、
5 乳液或懸浮液、栓劑、用於注射或灌注之溶液、軟膏、酏劑、噴霧劑、經皮醫療系統、鼻噴劑、氣溶膠混合物、微膠囊、植入物或桿劑。
- 26.一種用於合成根據申請專利範圍第 1 至 11 項任一項式
10 (I)化合物之方法，該方法包括各氫茛基胺與適當的酸或鹼基氯在適當的鹼及/或適當的偶合劑存在下的偶合化反應，視需要隨後將如此所得的化合物官能基化。

裝

訂

線