

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 95117762

※申請日期： 95.5.19

※IPC 分類：C07D 491/04

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎衍生物,包含彼等之組合物及彼等之用途

NOVEL DERIVATIVES OF FLUORENE, COMPOSITIONS

CONTAINING THEM AND USE THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

法商安萬特醫藥公司

AVENTIS PHARMA S.A.

代表人：(中文/英文)

瑪莉亞 索羅

SOULEAU, MARIA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國安東尼市雷蒙-亞倫道 20 號

20 AVENUE RAYMOND ARON, 92160 ANTONY, FRANCE

國 籍：(中文/英文)

法國 FRANCE

三、發明人：(共 10 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 派翠克 梅里特
MAILLIET, PATRICK
2. 魯克 本丁
BERTIN, LUC
3. 法比尼 湯普森
THOMPSON, FABIENNE
4. 珍-瑪莉 路塞爾
RUXER, JEAN-MARIE
5. 法比尼 派洛基
PILOGE, FABIENNE
6. 戴迪 伯納德
BENARD, DIDIER
7. 哈維 麥諾克斯
MINOUX, HERVE
8. 香緹爾 卡瑞茲
CARREZ, CHANTAL
9. 海蓮娜 辜勞克
GOULAOUIC, HELENE
10. 塞瑞 高原
GOUYON, THIERRY

國 籍：(中文/英文)

- 1-10.均 法國 FRANCE

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 法國；2005 年 05 月 19 日；0505037

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

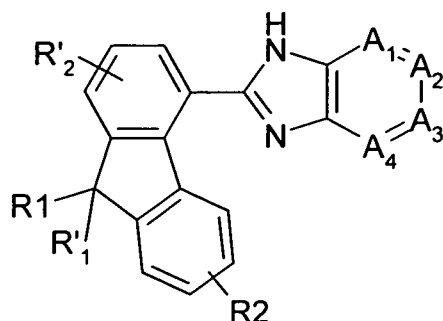
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明係關於新穎式(I)產物：



其中 A_1 , A_2 , A_3 及 A_4 表示 CRa 或 N；

R_1 與 R_1' 係致使其其中之一表示 H、Hal、 C_1C_3 -烷基、 C_1C_3 -烷氧基、烷基-OH、 CF_3 、氰基、羧基或羧鹽胺基；而另一個表示 H；Hal； CF_3 ；OH；SH；硝基；胺基；NH-OH；NH-CO-H；NH-CO-OH、NH-CO-O烷基、NH-CO-NH₂；羧基；CN；CO-NH₂；X-(CH₂)_m-烷基；X-(CH₂)_m-環烷基；X-(CH₂)_m-雜環烷基；X-(CH₂)_m-芳基或 X-(CH₂)_m-雜芳基，其中 X = 單鍵、CH₂、CH=CH、CH₂-O、CH₂-NH、CH₂-C(O)、CH₂-C(O)-O、CH₂-C(O)-NH、CH₂-NH-(CO)、CH₂-NH-S(O)、CH₂-NH-S(O)₂、O、S、NH、O-C(O)、C(O)-NH、-NH-C(O)、-NH-C(O)-C(O)-、-NH-C(O)-NH-；NH-CS、NH-S(O) 或 NH-S(O)₂；m = 0, 1 或 2；

R_1 與 R_1' 之任一個係和其所結合之 C 形成無論是 =O；=S；=N-OH；=N-NH₂；=N-NH-CO-NH₂、=CH-OH；=Y₁-(CH₂)_m-芳基或 =Y₁-(CH₂)_m-雜芳基，其中 Y₁ 表示 CH、CH-CO-、CH-CO-NH、N、N-O 或 N-NH-，其中 m = 0, 1 或 2，或環，

R_2 與 R_2' 表示 H、鹵素、 CF_3 、硝基、氰基、烷基、羥基、巰基、胺基、烷胺基、二烷胺基、烷氧基、烷硫基、自由態

或經酯化之羧基、羧醯胺、 CO-NH(烷基) 及 CON(烷基)_2 ， $p = 1$ 至3，且 $p' = 1$ 至4；

R_a 表示H；鹵素； CF_3 ；羥基；巰基；硝基；胺基； NH-OH ； NH-CO-H ； NH-CO-NH_2 ；羧基； CN ； CO-NH_2 ； $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-烷基}$ ； $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-環烷基}$ 、 $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-雜環烷基}$ 、 $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-芳基}$ 或 $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-雜芳基}$ ，其中 $\text{Y} = \text{O}$ 、 S 、 NH 、 O-C(O) 、 C(O)-NH 、 NH-C(O) 、 NH-S(O) 或 NH-S(O)_2 ，其中 $n = 0, 1, 2$ 或3，

所有烷基、烷氧基、烷硫基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基均視情況經取代，

該產物係呈所有互變異構與異構形式及鹽，作為醫藥產物。

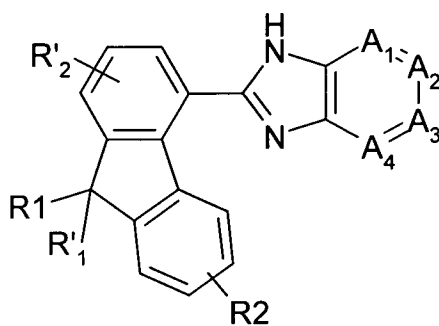
六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎化學化合物，其係為第之衍生物，而更特定言之，係關於4-(苯并咪唑-2-基)第或4-(氮苯并咪唑-2-基)第之新穎衍生物，含有彼等之組合物，及其作為醫藥產物之用途。

更特定言之，根據第一方面，本發明係關於4-(苯并咪唑-2-基)第或4-(氮苯并咪唑-2-基)第之新穎衍生物，其表現出抗癌活性，且特別是Hsp90 查伯酮(chaperone)蛋白質抑制活性，且更特別是經由Hsp90 查伯酮蛋白質之ATPase型催化活性之抑制。

【先前技術】

查伯酮蛋白質：

"熱震蛋白質"族群(HSP)之分子查伯酮，其係根據分子量分類(Hsp27、Hsp70、Hsp90等)，為在細胞蛋白質合成與降解間之平衡之關鍵元素，其係負責正確蛋白質折疊。其在回應細胞壓力上係扮演樞紐角色。HSP，且尤其是Hsp90，亦經由其與涉及細胞增生或細胞凋零之各種有關係蛋白質之締合，而涉及調節細胞之各種極重要功能(Jolly C. 與 Morimoto R.I., J. N. Cancer Inst. (2000), 92, 1564-72；Smith D.F. 等人, Pharmacological Rev. (1998), 50, 493-513；Smith D.F, 細胞中之分子查伯酮, 165-178, 牛津大學出版社2001)。

各種人類病理學疾病係為關鍵蛋白質不正確折疊之結果，顯著地導致神經變性疾病，此係由於某些蛋白質之聚

集所造成，譬如在阿耳滋海默氏疾病與亨丁頓氏疾病或與朊病毒有關聯之疾病中 (Tytell M. 與 Hooper P.L., *Emerging Ther. Targets* (2001), 5, 3788-3796)。在此等病理學疾病中，針對抑制 Hsp90 以活化壓力途徑 (例如 Hsp70) 為目的之處理方式可能是有利的。

於癌症治療上之 Hsp90 查伯酮與 Hsp90 抑制劑：

代表細胞之 1 至 2% 蛋白質含量之 Hsp90 查伯酮，最近已被証實為抗癌療法上之特別有希望標的 (關於回顧，可參閱：Moloney A. 與 Workman P., *Expert Opin. Biol. Ther.* (2002), 2(1), 3-24；Chosis 等人，*現代藥物發現* (2004), 9, 881-888)。此重要性係特別關於 Hsp90 與 Hsp90 之主要有關係蛋白質之細胞質交互作用，該蛋白質係涉及腫瘤進展之六種機制，如由 Hanahan D. 與 Weinberg R.A. (*Cell* (2002), 100, 57-70) 所定義者，意即：

- 於生長因子不存在下增生之能力：EGFR-R/HER2、Src、Akt、Raf、MEK、Bcr-Abl、Flt-3 等
- 迴避細胞凋零之能力：p53、Akt、存活素之突變形式
- 對停止增生之訊息之不敏感性：Cdk4、Plk、Wee1 等
- 使血管生成活化之能力：VEGF-R、FAK、HIF-1、Akt 等
- 增生而無複製極限之能力：hTert 等
- 侵入新組織與轉移之能力：c-Met

在 Hsp90 之其他有關係蛋白質中，類固醇激素受體，譬如雌激素受體或雄激素受體，在抗癌療法範圍內亦具有相當可觀重要性。

最近証實 Hsp90 之 α 形式亦經由其與金屬蛋白酶 MMP-2 之

交互作用，而具有胞外角色，該蛋白酶本身係涉及腫瘤侵入 (Eustace B.K. 等人, Nature Cell Biology (2004), 6, 507-514)。

Hsp90 係由兩個 N- 與 C- 末端功能部位所組成，被一個高度帶電區域分隔。於此兩個功能部位間之動態交互作用，藉由核苷酸之固定與共查伯酮之固定所協調，係決定查伯酮及其活化狀態之構形。有關係蛋白質之締合作用主要係依共查伯酮 Hsp70/Hsp40、Hop60 等之性質而定，及依結合至 Hsp90 之 N- 末端功能部位之 ADP 或 ATP 核苷酸性質而定。因此，ATP 水解成 ADP 與 ADP/ATP 交換因子係控制所有查伯酮"機制"，且已証實其係足以防止 ATP 水解成 ADP - Hsp90 之 ATPase 活性 - 以釋出有關係蛋白質於細胞質中，且此等將接著降解成蛋白質降解體 (Neckers L 與 Neckers K, Expert Opin. Emerging Drugs (2002), 7, 277-288; Neckers L, 現代醫藥化學 (2003), 10, 733-739; Piper P.W., Current Opin. Invest. New Drugs (2001), 2, 1606-1610)。

Hsp90 及其抑制劑在癌症以外之病理學疾病中之角色：

i) 亨丁頓氏病：此神經變性疾病係由於 CAG 三聯體在使亨丁素蛋白質編碼之基因之表現序列 1 中延伸所致。已証實吉丹那霉素 (geldanamycin) 會抑制此蛋白質之聚集，此係由於 Hsp70 與 Hsp40 查伯酮之過度表現所致 (人類分子遺傳學 10: 1307, 2001)。

ii) 巴金生氏病：此疾病係由於多巴胺能神經元之漸進損失所致，且其特徵為 α -合成核素蛋白質之聚集。已証實吉丹那霉素能夠保護蜂蠅屬抵抗 α -合成核素對於多巴胺能神

經元之毒性。

iii) 局部大腦絕血：在大白鼠動物模式中，已証實吉丹那霉素會保護腦部以抵抗大腦絕血，此係由於使熱震蛋白質編碼之基因之轉錄被Hsp90抑制劑刺激之作用所致。

iv) 阿耳滋海默氏疾病與多發性硬化：此等疾病係部份由於預發炎細胞活素及NOS (氧化氮合成酶)之可誘發形式在腦部中之表現所致，且此有害表現係藉由對壓力之回應而被壓抑。特定言之，Hsp90抑制劑係能夠貯藏此對於壓力之回應，且於活體外已証實吉丹那霉素與17-AAG係在腦部神經膠質細胞中顯示消炎活性(J. Neuroscience Res. 67: 461, 2002)。

v) 肌萎縮性側索硬化：此神經變性疾病係由於運動神經元之漸進損失所致。已証實阿利莫可莫(arimoclomol)，一種熱震蛋白質之誘發物，會延遲此疾病在動物模式中之展開(Nature Medicine 10: 402, 2004)。設若Hsp90抑制劑亦為熱震蛋白質之誘發物(Mol. Cell Biol. 19: 8033, 1999; Mol. Cell Biol. 18: 4949, 1998)，則可能情況是有利作用亦可能在關於此類型抑制劑之病理學疾病中獲得。

再者，Hsp90蛋白質之抑制劑可能潛在地可有用於上文所提及癌症以外之各種疾病上，譬如寄生物、病毒或真菌感染或神經變性疾病，經由直接作用於Hsp90與專一有關係蛋白質上。一些實例係於下文提出：

vi) 瘧疾：惡性瘧原蟲(Plasmodium falciparum)之Hsp90蛋白質顯示與人類Hsp90蛋白質之59%同一性與69%相似性，且已証實吉丹那霉素會抑制寄生物於活體外生長(瘧疾期刊2：

30, 2003 ; J. Biol. Chem. 278 : 18336, 2003 ; J. Biol. Chem. 279 : 46692, 2004) 。

vii) 布魯吉亞氏絲蟲病與磐克洛夫德氏絲蟲病：此等淋巴絲蟲寄生物具有Hsp90蛋白質，其可潛在地被人類蛋白質之抑制劑抑制。事實上，對另一種類似寄生物彭亨絲蟲(*Brugia pahangi*)已証實後者對於被吉丹那霉素抑制係為敏感的。彭亨絲蟲與人類順序係為80%相同且87%類似(Int. J. for Parasitology 35 : 627, 2005) 。

viii) 毒漿體病：鼠弓形體，負責毒漿體病之寄生物，具有Hsp90查伯酮蛋白質，因其已証實在快速體-徐緩體轉化期間誘發，相應於慢性感染之變遷朝向活性毒漿體病。再者，吉丹那霉素會在活體外阻斷此快速體-徐緩體轉化(J. Mol .Biol. 350 : 723, 2005) 。

ix) 治療抵抗性霉菌病：Hsp90蛋白質可能強化抗藥性之發展，其方式是允許新突變型發展。結果，Hsp90抑制劑，單獨或併用另一種抗真菌劑治療，可能証實可用於治療某些抗藥性菌種(Science 309: 2185, 2005)。再者，由Neu Tec Pharma所發展之抗-Hsp90抗體，証實於活體內抵抗對氟康唑(fluconazole)具敏感性與抗藥性之白假絲酵母、克魯斯假絲酵母、熱帶假絲酵母、光滑假絲酵母、葡萄牙假絲酵母及近平滑假絲酵母之活性(現代分子醫藥5 : 403, 2005) 。

x) B型肝炎：Hsp90為宿主蛋白質之一，其會在病毒複製循環期間，與B型肝炎病毒之反轉錄酶交互作用。已証實吉丹那霉素會抑制病毒DNA之複製，與病毒RNA之包覆

(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93 : 1060, 1996)。

xi) C 型肝炎：人類 Hsp90 蛋白質會參與包括 NS2 與 NS3 蛋白質之間藉由病毒蛋白酶分裂之步驟。吉丹那霉素與根生霉素係能夠於活體外抑制此 NS2/3 分裂 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98 : 13931, 2001)。

xii) 疱疹病毒：吉丹那霉素已証實於活體外對於 HSV-1 病毒複製之抑制活性，具有良好治療指數 (抗微生物劑與化學療法 48 : 867, 2004)。作者亦已發現吉丹那霉素對於其他病毒 HSV-2、VSV、Cox B3、HIV-1 及冠狀病毒 SARS 之活性 (數據未示出)。

xiii) 登革熱 (或熱帶流行性感冒)：已証實人類 Hsp90 蛋白質會參與病毒進入之步驟，其方式是形成亦含有 Hsp70 之複合物，其充作病毒之受體；抗-Hsp90 抗體會降低病毒於活體外之感染能力 (J. of Virology 79 : 4557, 2005)。

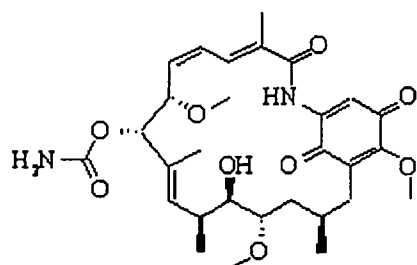
xiv) 椎骨與延髓肌肉萎縮 (SBMA)：一種遺傳神經變性疾病，其特徵為 CAG 三聯體在雄激素受體基因中之延長。已証實 17-AAG，一種吉丹那霉素衍生物，對於作為此疾病之實驗模式使用之轉基因動物，顯示活體內活性 (Nature Medicine 11 : 1088, 2005)。

Hsp90 抑制劑：

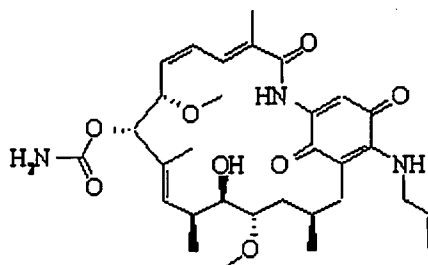
最初已知之 Hsp90 抑制劑為阿姆沙霉素 (amsamycin) 組群之化合物，特別是吉丹那霉素 (1) 與赫比霉素 (herbimycin) A。X-射線研究顯示吉丹那霉素會結合至 Hsp90 之 N-末端功能部位之 ATP 位置，此處其會抑制查伯酮之 ATPase 活性 (Prodromou

C. 等人, Cell (1997), 90, 65-75)。

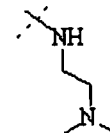
目前，NIH 與 Kosan 生物科技正提供 17AAG (2) 之臨床發展，其係為衍生自吉丹那霉素(1)之 Hsp90 抑制劑，其會阻斷 Hsp90 之 ATPase 活性，其方式是結合至 ATP 之 N- 末端辨識位置。17AAG (1) 第 I 期臨床試驗之結果，目前已引導至第 II 期試驗被起動，但研究亦正針對較具可溶性之衍生物，譬如類似物 (3) (Kosan BioSciences 之 17DMAG)，其帶有二甲胺鏈代替甲氧基殘基，及針對 17AAG 之最佳化配方 (Conforma 治療劑之 CNF1010)：



吉丹那霉素
(Geldanamycin) (1)

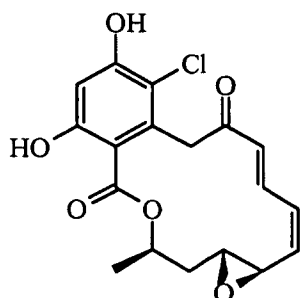


17 AAG (2)

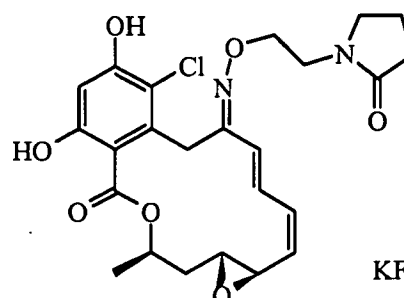


17DMAG (3)

根生霉素(4)亦為天然來源之 Hsp90 抑制劑 (Roe S.M. 等人, J. Med Chem. (1999), 42, 260-66)。但是，雖然後者顯然是 Hsp90 於活體外之最良好抑制劑，但其關於含硫親核劑之代謝不安定性，使其難以使用於活體內。遠較安定之肪衍生物，譬如 KF 55823 (5) 或 KF 25706，已被被 Kyowa Hakko Kogyo 公司發展 (Soga 等人, 癌症研究 (Cancer Research) (1999), 59, 2931-2938)

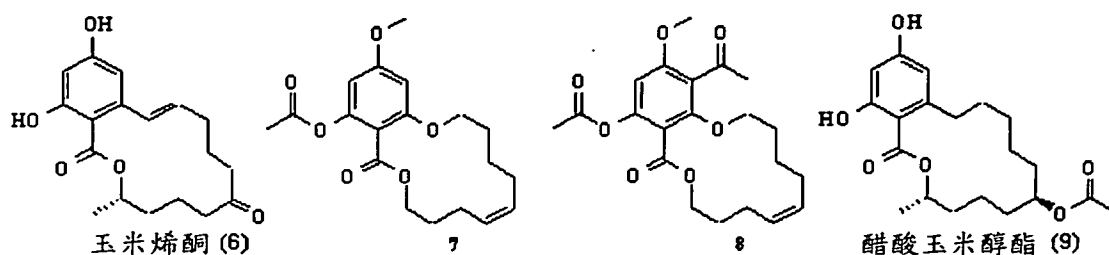


根生霉素 (4)



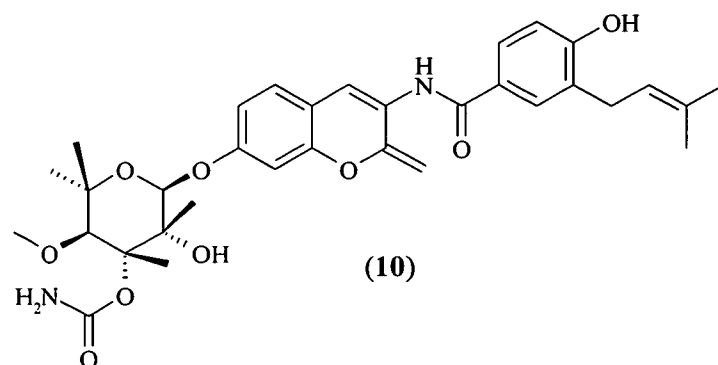
KF 55823 (5)

相關於根生霉素之天然來源之結構，亦已於最近經 Conforma 治療劑公司描述，譬如玉米烯酮 (6) (WO 03041643) 或化合物 (7-9)。



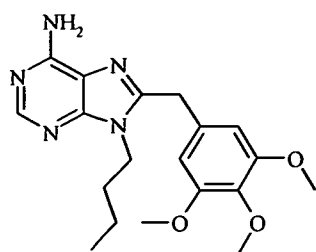
天然來源之 Hsp90 抑制劑，新生霉素 (10)，會結合至位於蛋白質 C-末端功能部位中之不同 ATP 位置 (Itoh H. 等人, Biochem J. (1999), 343, 697-703)。

一種縮肽，稱為皮巴霉素 (Pipalamycin) 或 ICI101，於最近係被描述為

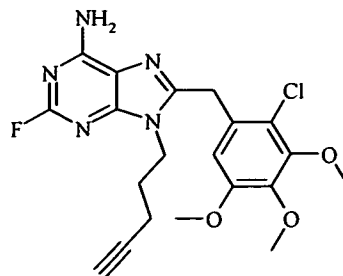


Hsp90 之 ATP 位置之非競爭性抑制劑 (J. Pharmacol. Exp. Ther. (2004), 310, 1288-1295)。

嘌呤類，譬如 PU3 (11) 化合物 (Chiosis 等人, Chem. Biol. (2001), 8, 289-299) 與 PU24FcI (12) (Chiosis 等人, Curr. Canc. Drug Targets (2003), 3, 371-376) 亦已被描述為 Hsp90 抑制劑：



(11)



(12)

專利申請案 WO 2004/072080 (Cellular Genomics) 係請求 8-雜芳基 -6-苯基 -咪唑并 [1,2-a]吡啶之組群作為 Hsp90 活性之調劑。

專利申請案 WO 2004/050087 (Ribotarget/Vernalis) 係請求吡啶之組群，其可用於治療與抑制熱震蛋白質譬如 Hsp90 查伯酮有關聯之病理學疾病。

專利申請案 WO 2004/056782 (Vernalis) 係請求吡啶之組群，其可用於治療與抑制熱震蛋白質譬如 Hsp90 查伯酮有關聯之病理學疾病。

專利申請案 WO 2004/07051 (Vernalis) 係請求芳基異噁唑之衍生物，其可用於治療與抑制熱震蛋白質譬如 Hsp90 查伯酮有關聯之病理學疾病。

專利申請案 WO 2004/096212 (Vernalis) 係請求第三組吡啶類，其可用於治療與抑制熱震蛋白質譬如 Hsp90 查伯酮有關聯之病理學疾病。

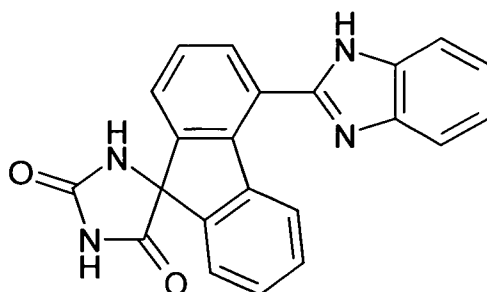
專利申請案 WO 2005/00300 (Vernalis) 係更一般性地請求 5-員雜環，被芳基取代，其可用於治療與抑制熱震蛋白質譬如 Hsp90 查伯酮有關聯之病理學疾病。

專利申請案 WO 2005/00778 (Kyowa Hakko Kogyo) 係請求二苯

甲酮衍生物之組群，作為Hsp90抑制劑，其可用於治療腫瘤。

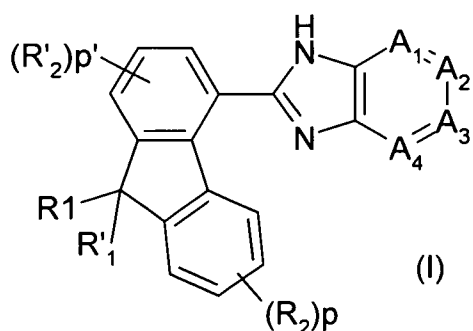
專利申請案 WO 2005/215528 (Vernalis) 係請求嘧啶并噻吩衍生物之組群，其可用於治療與抑制熱震蛋白質譬如 Hsp90 查伯酮有關聯之病理學疾病。

歐洲醫藥化學期刊 1988, 23(2), 165-172 係描述以下化合物 CAS 116792-62-2 之製備與醛醇還原酶抑制活性：



【發明內容】

本發明係關於式 (I) 之產物：



其中：

A1、A2、A3 及 A4，其可為相同或不同，表示 CRa 或 N 或 NRb；其中 Rb 表示烷基、烷氧基或 OH，

R₁ 與 R₁' 係致使：無論是 R₁ 與 R₁'，其可為相同或不同，係致使 R₁ 與 R₁' 之一表示氫或鹵原子，或一種基團，選自 C₁ C₃-烷基、C₁ C₃-烷氧基、烷基-OH、CF₃、氰基、羧基及羧醯胺基；

而 R_1 與 R_1' 之另一個係選自包括 H；鹵素； CF_3 ；羥基；巰基；硝基；胺基； $NH-OH$ ； $NH-CO-H$ ； $NH-CO-OH$ 、 $NH-CO-O$ 烷基、 $NH-CO-NH_2$ ；羧基； CN ； $CO-NH_2$ ； $X-(CH_2)_m$ -烷基； $X-(CH_2)_m$ -環烷基； $X-(CH_2)_m$ -雜環烷基； $X-(CH_2)_m$ -芳基或 $X-(CH_2)_m$ -雜芳基，其中 X = 單鍵、 CH_2 、 $CH=CH$ 、 CH_2-O 、 CH_2-NH 、 $CH_2-C(O)$ 、 $CH_2-C(O)-O$ 、 $CH_2-C(O)-NH$ 、 $CH_2-NH-(CO)$ 、 $CH_2-NH-S(O)$ 、 $CH_2-NH-S(O)_2$ 、 O 、 S 、 NH 、 $O-C(O)$ 、 $C(O)-NH$ 、 $-NH-C(O)$ 、 $-NH-C(O)-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-NH-$ ； $NH-CS$ 、 $NH-S(O)$ 或 $NH-S(O)_2$ 、 $-NH-CO-CH_2-O-$ ； $-NH-CO-CH_2-S-CH_2-CO-NH-$ ； $-NH-CO-(CH_2)_2-SO_2-$ ； $-NH-CO-CH_2-N(CH_3)-CO-$ ；其中 $m = 0, 1$ 或 2 ，所有烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況經取代，環烷基含有 3 至 10 個環員，芳基含有 6 至 10 個環員，而雜環烷基與雜芳基，視情況經取代，含有 4 至 10 個環員，包含 1 至 4 個選自 O 、 S 、 N 或 NR_3 之雜原子，其中 R_3 表示 H 或烷基，本身視情況經取代，

或 R_1 與 R_1' 和彼等所結合之碳原子一起形成 $=O$ ； $=S$ ； $=N-OH$ ； $=N-NH_2$ ； $=N-NH-CO-NH_2$ 、 $=CH-OH$ ； $=Y_1-(CH_2)_m$ -芳基或 $=Y_1-(CH_2)_m$ -雜芳基，其中 Y_1 表示 CH 、 $CH-CO-$ 、 $CH-CO-NH$ 、 N 、 $N-O$ 或 $N-NH-$ ，其中 $m = 0, 1$ 或 2 ，而其中芳基與雜芳基均如上文定義且視情況經取代，

或 R_1 與 R_1' 和彼等所結合之碳原子一起形成部份飽和環，由 4 至 6 個環員所組成且視情況含有 1 至 3 個選自 O 、 S 、 N 或 NR_4 之雜原子，其中 R_4 表示 H 或烷基，本身視情況經取代， R_2 與 R_2' ，其可為相同或不同，係獨立選自包括 H、鹵素、

CF₃、硝基、氰基、烷基、羥基、巰基、胺基、烷胺基、二烷胺基、烷氧基、烷硫基(甲硫基)、自由態羧基或被烷基酯化之羧基、羧醯胺、CO-NH(烷基)及CON(烷基)₂，所有烷基、烷氧基及烷硫基係視情況經取代，

p 與 p'，其可為相同或不同，個別表示整數 1 至 4 與 1 至 3；

Ra 係選自包括 H；鹵素；CF₃；羥基；OCF₃；SO₂-NH₂；SO₂-NH(烷基)、SO₂-N(烷基)₂；巰基；硝基；胺基；NH(烷基)；N(烷基)₂；

NH-OH；NH-CO-H；NH-CO-NH₂；自由態羧基或被烷基酯化之羧基，本身視情況經取代；CN；CO-NH₂；Y-(CH₂)_n-烷基；

Y-(CH₂)_n-環烷基、Y-(CH₂)_n-雜環烷基、Y-(CH₂)_n-芳基或 Y-(CH₂)_n-

雜芳基，其中 Y 表示單鍵，或者 = O、S、NH、O-C(O)、

C(O)-NH、-C(O)N(CH₃)-；CO；NH-C(O)、NH-S(O)或 NH-S(O)₂，

其中 n = 0, 1, 2 或 3，而在該基團中，烷基、環烷基、雜環烷基、

芳基及雜芳基係視情況經取代，環烷基含有 3 至 10 個環員，芳基含有 6 至 10 個環員，而雜環烷基與雜芳基，視情況

經取代，含有 4 至 10 個環員，包含 1 至 4 個選自 O、S、N 或

NR₃之雜原子，其中 R₃表示 H 或烷基，本身視情況經取代，

式(I)產物取代基之所有烷基、烷氧基、烷硫基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況經取代，

該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

因此，本發明係關於式(I)產物，其中：

A₁、A₂、A₃及 A₄，其可為相同或不同，表示 CRa 或 N 或 NRb，

其中 Rb 表示 CH_3 或 OH ；

Ra 係選自包括 H；鹵素； CF_3 ；羥基； OCF_3 ； $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ ； $\text{SO}_2\text{-NHCH}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{-N(CH}_3)_2$ ；巯基；硝基；胺基； $\text{NH(CH}_3)$ ； $\text{N(CH}_3)_2$ ； NH-OH ； NH-CO-H ； NH-CO-NH_2 ；自由態羧基或被烷基酯化之羧基，本身視情況經取代； $\text{CO}_2\text{-CH}_3$ ； $\text{CO}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-N(CH}_3)_2$ ； CN ； CO-NH_2 ； $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-烷基}$ ； $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-環烷基}$ 、 $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-雜環烷基}$ 、 $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-芳基}$ 或 $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-雜芳基}$ ，其中 Y 表示單鍵，或者 $=\text{O}$ 、 $-\text{C(O)-NH-}$ 、 $-\text{C(O)N(CH}_3)\text{-}$ ； CO ，其中 $n=0, 1, 2$, 或 3 ，且在該基團中，烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況經取代，環烷基含有 3 至 10 個環員，芳基含有 6 至 10 個環員，且雜環烷基與雜芳基，視情況經取代，含有 4 至 10 個環員，包含 1 至 4 個選自 O、S、N 或 NR_3 之雜原子，其中 R_3 表示 H 或烷基，本身視情況經取代，亦式 (I) 產物之其他取代基 R_1 、 R_1' 、 R_2 、 R_2' ，係選自任一個上文定義，

式 (I) 產物取代基之所有烷基、烷氧基、烷硫基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況經取代，

該式 (I) 產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式 (I) 產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

本發明係關於如上文定義之式 (I) 產物，其中：

A_1 、 A_2 、 A_3 及 A_4 ，其可為相同或不同，表示 CRa 或 N；

R_1 與 R_1' 係致使：

無論是 R_1 與 R_1' ，其可為相同或不同，係致使 R_1 與 R_1' 之一表

示氫或鹵原子，或一種基團，選自 C_1C_3 -烷基、 C_1C_3 -烷氧基、烷基-OH、 CF_3 、氰基、羧基及羧醯胺基；而 R_1 與 R_1' 之另一個係選自包括 H；鹵素； CF_3 ；羥基；巰基；硝基；胺基；NH-OH；NH-CO-H；NH-CO-OH、NH-CO-O烷基、NH-CO-NH₂；羧基；CN；CO-NH₂；X-(CH₂)_m-烷基；X-(CH₂)_m-環烷基；X-(CH₂)_m-雜環烷基；X-(CH₂)_m-芳基或 X-(CH₂)_m-雜芳基，其中 X = 單鍵、CH₂、CH=CH、CH₂-O、CH₂-NH、CH₂-C(O)、CH₂-C(O)-O、CH₂-C(O)-NH、CH₂-NH-(CO)、CH₂-NH-S(O)、CH₂-NH-S(O)₂、O、S、NH、O-C(O)、C(O)-NH、-NH-C(O)、-NH-C(O)-C(O)-、-NH-C(O)-NH-；NH-CS、NH-S(O) 或 NH-S(O)₂，其中 m = 0, 1 或 2，所有烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況經取代，環烷基含有 3 至 10 個環員，芳基含有 6 至 10 個環員，且雜環烷基與雜芳基，視情況經取代，含有 4 至 10 個環員，包含 1 至 4 個選自 O、S、N 或 NR₃ 之雜原子，其中 R₃ 表示 H 或烷基，本身視情況經取代，

或 R_1 與 R_1' 和彼等所結合之碳原子一起形成 =O；=S；=N-OH；=N-NH₂；=N-NH-CO-NH₂、=CH-OH；=Y₁-(CH₂)_m-芳基或 =Y₁-(CH₂)_m-雜芳基，其中 Y₁ 表示 CH、CH-CO-、CH-CO-NH、N、N-O 或 N-NH-，其中 m = 0, 1 或 2，而其中芳基與雜芳基均如上文定義且視情況經取代，

或 R_1 與 R_1' 和彼等所結合之碳原子一起形成部份飽和環，由 4 至 6 個環員所組成，且視情況含有 1 至 3 個選自 O、S、N 或 NR₄ 之雜原子，其中 R₄ 表示 H 或烷基，本身視情況經取代， R_2 與 R_2' ，其可為相同或不同，係獨立選自包括 H、鹵素、

CF₃、硝基、氰基、烷基、羥基、巰基、胺基、烷胺基、二烷胺基、烷氧基、烷硫基、自由態或經酯化之羧基、羧醯胺、CONH(烷基)與CON(烷基)₂，

p與p'，其可為相同或不同，個別表示整數1至4與1至3；

Ra係選自包括H；鹵素；CF₃；羥基；巰基；硝基；胺基；NH-OH；NH-CO-H；NH-CO-NH₂；羧基；CN；CO-NH₂；Y-(CH₂)_n-烷基；Y-(CH₂)_n-環烷基、Y-(CH₂)_n-雜環烷基、Y-(CH₂)_n-芳基或Y-(CH₂)_n-雜芳基，其中Y = O、S、NH、O-C(O)、C(O)-NH、NH-C(O)、NH-S(O)或NH-S(O)₂，其中n = 0, 1, 2或3，且在該基團中，烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況經取代，環烷基含有3至10個環員，芳基含有6至10個環員，且雜環烷基與雜芳基，視情況經取代，含有4至10個環員，包含1至4個選自O、S、N或NR₃之雜原子，其中R₃表示H或烷基，本身視情況經取代，

式(I)產物取代基之所有烷基、烷氧基、烷硫基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況經取代，

該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋物、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

在式(I)產物及後文中，所使用之術語具有下述意義：

- 鹵素一詞表示氟、氯、溴或碘之原子，且較佳為氟、氯或溴。

- 烷基一詞表示線性或分枝狀基團，含有至多12個碳原子，選自甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第

二-丁基、第三-丁基、戊基、異戊基、第二-戊基、第三-戊基、新-戊基、己基、異己基、第二-己基、第三-己基，且亦為庚基、辛基、壬基、癸基、十一基及十二基，以及其線性或分枝狀位置異構物。吾人可更特定地指出具有至多6個碳原子之烷基，且特別是下列基團：甲基、乙基、丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、第三丁基、線性或分枝狀戊基、線性或分枝狀己基。

-烯基一詞表示線性或分枝狀基團，含有至多12個碳原子，且較佳為4個碳原子，選自例如下列意義：乙烯基(ethenyl)或乙烯基(vinyl)、丙烯基或烯丙基、1-丙烯基、正-丁烯基、異-丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正-戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、環己基丁烯基及癸烯基，以及其線性或分枝狀位置異構物。在烯基意義中，吾人可更特定地指出烯丙基或丁烯基意義。

-炔基一詞表示線性或分枝狀基團，含有至多12個碳原子，且較佳為4個碳原子，選自例如下列意義：乙炔基、丙炔基或炔丙基、丁炔基、正-丁炔基、異-丁炔基、3-甲基丁-2-炔基、戊炔基或己炔基，以及其線性或分枝狀位置異構物。在炔基意義中，吾人可更特定地指出炔丙基意義。

-烷氧基一詞表示線性或分枝狀基團，含有至多12個碳原子，且較佳為6個碳原子，選自例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基，線性、第二或第三丁氧基、戊氧基、己氧基及庚氧基，以及其線性或分枝狀位置異構物。

-烷硫基或烷基-S-術語表示線性或分枝狀基團，含有至

多12個碳原子，且特別是表示甲硫基、乙硫基、異丙硫基及庚硫基。在含有硫原子之基團中，硫原子可被氧化成SO或S(O)₂基團。

-醯基或r-CO-術語，表示線性或分枝狀基團，含有至多12個碳原子，其中基團r表示氫原子、烷基、環烷基、環烯基、環炔基、雜環烷基或芳基，該基團具有上述意義且係視情況如所述經取代：吾人可指出例如甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基或苯甲醯基或戊醯基、己醯基、丙烯醯基、巴豆醯基或胺甲醯基。

-環烷基一詞表示單環狀或雙環狀碳環族基團，含有3至10個環員，特別是表示環丙基、環丁基、環戊基及環己基，

-環烷基烷基一詞表示一種基團，其中環烷基與烷基係選自上述意義：該基團因此表示例如環丙基甲基、環戊基甲基、環己基甲基及環庚基甲基。

-所謂醯氧基，吾人係意指醯基-O-基團，其中醯基具有上述意義：吾人可指出例如乙醯氧基或丙醯氧基。

-所謂醯基胺基，吾人係意指醯基-N-基團，其中醯基具有上述意義。

-芳基一詞表示不飽和基團，單環狀或由縮合環所組成，碳環狀。作為該芳基之實例，吾人可指出苯基或萘基。

-所謂芳烷基，吾人係意指由於將前文所指出而視情況經取代之烷基與亦於上文指出而視情況經取代之芳基合併所形成之基團：吾人可指出例如苄基、苯基乙基、2-苯乙基、三苯甲基或萘甲基。

- 雜環基一詞表示單環狀或雙環狀碳環族基團、飽和(雜環烷基)或部份或完全不飽和(雜芳基)，由4至10個環員所組成，被一或多個雜原子插入，其可為相同或不同，選自氧、氮或硫原子。

作為雜環烷基，吾人可特別地指出二氧伍圓、二氧陸圓、二硫伍圓、硫氧伍圓、硫氧陸圓、環氧乙烷基、氧伍圓基、二氧伍圓基、六氫吡咩基、六氫吡啶基、四氫吡咯基、四氫咪唑基、二氮七圓烯基、四氫咪唑-2,4-二酮、四氫吡唑基與嗎福啉基或四氫呋喃基、六氫哌喃、四氫噻吩基、吡基、二氫苯并呋喃基、二氫吲哚基、全氫哌喃基、吡二氫吲哚基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基或噻唑啶基，所有該基團係視情況經取代。

在雜環烷基中，吾人可特別地指出下列基團：視情況經取代之六氫吡咩基、N-甲基六氫吡咩基、視情況經取代之六氫吡啶基、視情況經取代之四氫吡咯基、四氫咪唑基、四氫吡唑基、嗎福啉基、六氫哌喃或噻唑啶基。

所謂雜環烷基烷基，吾人係意指其中雜環烷基與烷基殘基均具有上文所予意義之基團。

在5-員雜芳基中，吾人可指出2-呋喃基、3-呋喃基、2-吡咯基、3-吡咯基、四唑基、噻唑基、異噻唑基、二唑基、噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻三唑基、𠵽唑基、𠵽二唑基、異𠵽唑基、3-異𠵽唑基、4-異𠵽唑基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、2-噻吩基與3-噻吩基及三唑基。

在6-員雜芳基中，吾人可特別地指出吡啶基，譬如2-吡啶

基、3-吡啶基及4-吡啶基，嘧啶基，例如2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基，嗒咭基，吡咭基，例如3-吡咭基、4-吡咭基。

作為縮合雜芳基，含有至少一個選自硫、氮及氧之雜原子，吾人可指出例如苯并噻吩基，譬如3-苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并吡咯基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、硫基萘基、吲哚基、嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、氮吲哚基及噻啶基。

在縮合雜芳基中，吾人可更特定地指出以下基團，苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、噻啶基、吲唑基，喹啉基，譬如4-喹啉基、5-喹啉基、異喹啉基，氮吲哚基，譬如4-氮吲哚基、3-氮吲哚基，咪唑并(4,5)吡啶、吡啶基、吡咭基、噻啶基等，該基團係視情況如關於雜芳基所述經取代。

所謂烷基胺基，吾人係意指其中烷基係選自上文所指出烷基之基團。具有至多4個碳原子之烷基係為較佳，且吾人可指出例如以下基團：甲胺基、乙胺基、丙胺基或丁胺基，線性或分枝狀。

所謂二烷基胺基，吾人係意指一些基團，其中烷基可為相同或不同，選自上文所指出之烷基。如前文，具有至多4個碳原子之烷基係為較佳，且吾人可指出例如以下基團，二甲胺基、二乙胺基、甲基乙胺基，線性或分枝狀。

環狀胺一詞表示單環狀或雙環狀基團，含有3至10個環員，其中至少一個碳原子係被氮原子置換，且該環狀基團亦可含有一或多個其他雜原子，選自O、S、SO₂、N或NR₃，

其中 R_3 如上文定義；作為該環狀胺類之實例，吾人可指出例如吡咯基、咪唑基、吡啶基、六氫吡啶基、嗎福啉基、六氫吡嗪基、四氫吡咯基、二氫吡啶基、吡二氫吡啶基或四氫喹啉基。六氫吡啶基、嗎福啉基或六氫吡嗪基係為較佳。

病患一詞不僅表示人類，而且亦為其他哺乳動物。

"前體藥物"一詞表示一種產物，其可於活體內藉由代謝機制(譬如水解作用)被轉化成式(I)產物。例如，含有羥基之式(I)產物之酯可於活體內藉由水解作用被轉化成其母分子。或者，含有羧基之式(I)產物之酯可於活體內藉由水解作用被轉化成其個別母分子。

吾人可指出含有羥基之式(I)產物之酯類作為實例，譬如醋酸酯、檸檬酸酯、乳酸酯、酒石酸酯、丙二酸酯、草酸酯、柳酸酯、丙酸酯、琥珀酸酯、反丁烯二酸酯、順丁烯二酸酯、亞甲基-雙-b-羥基苯甲酸酯、龍膽酸酯、羥乙磺酸酯、二-對-甲苯甲磺基-酒石酸酯、甲烷磺酸酯、乙烷磺酸酯、苯磺酸酯、對-甲苯磺酸酯、環己基胺基磺酸酯及金雞納酸酯。

特別有用之含有羥基式(I)產物之酯類，可製自酸殘基，譬如由 Bundgaard 等人, J. Med. Chem., 1989, 32, 第 2503-2507 頁所述者：此等酯類特別包括經取代之(胺基甲基)-苯甲酸酯、二烷胺基-甲基苯甲酸酯，其中兩個烷基可被接合在一起，或可被氧原子或被視情況經取代之氮原子意即經烷基化之氮原子插入，或者，(嗎福啉基-甲基)苯甲酸酯，例如 3- 或 4-(嗎

福啉基甲基)-苯甲酸酯，及(4-烷基六氫吡啶-1-基)-苯甲酸酯，例如3-或4-(4-烷基六氫吡啶-1-基)苯甲酸酯。

式(I)產物之一或多個羧基可藉由熟諳此藝者已知之各種基團被鹽化或酯化，其中吾人可指出下列化合物作為非限制性實例。

-在鹽化之化合物中，無機鹼，例如鈉、鉀、鋰、鈣、鎂或銨之等效物，或有機鹼，例如甲胺、丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、N,N-二甲基-乙醇胺、參(羥甲基)胺基甲烷、乙醇胺、吡啶、甲基吡啶、二環己基胺、嗎福啉、苄胺、普魯卡因、離胺酸、精胺酸、組胺酸、N-甲基葡萄糖胺，

-在酯化之化合物中，烷基係用於形成烷氧羰基，例如甲氧羰基、乙氧羰基、第三-丁氧羰基或苄氧羰基，且該烷基可被選自例如鹵原子、羥基、烷氧基、鹼基、鹼氧基、烷硫基、胺基或芳基之基團取代，例如在氯基甲基、羥丙基、甲氧基-甲基、丙鹼氧基甲基、甲硫基甲基、二甲基-胺基乙基、苄基或苯乙基中。

所謂酯化之羧基，吾人係意指例如以下基團，譬如烷氧羰基，例如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、丁基或第三-丁氧羰基、環丁氧羰基、環戊氧羰基或環己氧羰基。

吾人亦可指出以易於分裂酯殘基形成之基團，譬如甲氧基甲基與乙氧基甲基；鹼氧基烷基，譬如三甲基乙鹼基氧基甲基、三甲基乙鹼基氧基乙基、乙鹼氧基-甲基或乙鹼氧基乙基；烷氧羰基氧基烷基，譬如甲氧羰基氧基甲基或乙基，及異丙氧羰基氧基甲基或乙基。

該酯基團之清單可參閱例如歐洲專利 EP 0 034 536。

所謂醯胺酸化之羧基，吾人係意指類型 $-\text{CONH}_2$ 之基團，其中氮原子係視情況被一或兩個烷基取代，以形成烷胺基或二烷胺基，其本身係視情況如上述或下述經取代，且該基團亦可和彼等所結合之氮原子形成如上文定義之環狀胺。

所謂鹽化之羧基，吾人係意指例如以鈉、鉀、鋰、鈣、鎂或銨之等效物形成之鹽。吾人亦可指出以有機鹼形成之鹽，譬如甲胺、丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺。鈉鹽為較佳。

當式 (I) 產物含有可被酸鹽化之胺基時，該酸類之鹽亦為本發明之一部份。吾人可指出例如以鹽酸或甲烷磺酸形成之鹽。式 (I) 產物以無機或有機酸類加成之鹽，可為例如以鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、硫酸、磷酸、丙酸、醋酸、三氟醋酸、甲酸、苯甲酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、琥珀酸、酒石酸、檸檬酸、草酸、乙醛酸、天門冬胺酸、抗壞血酸類，烷基單磺酸類，譬如甲烷磺酸、乙烷磺酸、丙烷磺酸，烷基二磺酸類，譬如甲烷二磺酸、 $\alpha\beta$ -乙烷二磺酸，芳基單磺酸類，譬如苯磺酸，及芳基二磺酸類所形成之鹽。

可回憶的是，立體異構現象可被廣義地定義為具有相同結構式，但其中各種基團以不同方式排列於空間中之化合物異構現象，譬如特別是在單取代環己烷類中，其中取代基可在軸向或赤道位置上，及乙烷衍生物之各種可能旋轉

構形。但是，有另一種類型之立體異構現象，由於固定取代基之不同空間排列所致，無論是在雙鍵上或在環上，其經常被稱為幾何異構現象或順式-反式異構現象。立體異構物一詞係以其最寬廣意義被使用於本申請案中，因此係關於所有上文所指出之化合物。

本發明係特別地關於上述式(I)產物，其中 A_1 、 A_2 、 A_3 及 A_4 ，其可為相同或不同，表示 CRa 或 N；Ra 係選自包括 H；鹵素；羥基；巰基；胺基； $Y-(CH_2)_n$ -烷基； $Y-(CH_2)_n$ -環烷基、 $Y-(CH_2)_n$ -雜環烷基、 $Y-(CH_2)_n$ -芳基或 $Y-(CH_2)_n$ -雜芳基，其中 $Y = O$ ，其中 $n = 0, 1, 2$ 或 3 ，其中所有烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況經取代之基團，且雜環烷基與雜芳基含有 4 至 10 個環員，包含 1 至 4 個選自 O、S、N 或 NR_3 之雜原子，其中 R_3 表示 H 或烷基，本身視情況經取代，

該式(I)產物之其他取代基 R_1 、 R_1' 、 R_2 、 R_2' 係選自任一個上文定義，

該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

本發明係特別地關於上述式(I)產物，其中 A_1 、 A_2 、 A_3 及 A_4 ，其可為相同或不同，表示 CRa 或 N；Ra 係選自包括 H；鹵素；羥基； $Y-(CH_2)_n$ -烷基； $Y-(CH_2)_n$ -環烷基、 $Y-(CH_2)_n$ -雜環烷基、 $Y-(CH_2)_n$ -芳基或 $Y-(CH_2)_n$ -雜芳基，其中 $Y = O$ ，且其中 $n = 2$ 或 3 ，所有烷基、環烷基、雜環烷

基、芳基及雜芳基係視情況經取代，且雜環烷基與雜芳基含有4至10個環員，包含1至4個選自O、S、N或NR₃之雜原子，其中R₃表示H或烷基，本身視情況經取代，

該式(I)產物之其他取代基R₁、R₁'、R₂、R₂'係選自任一個上文定義，

該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

本發明係特別地關於上述式(I)產物，其中

A₁、A₂、A₃及A₄係致使全部4個係表示CRa，或其中之一表示CRa，而另外三個，其可為相同或不同，表示N或CRa，其中Ra表示H；鹵素；羥基或烷氧基；

該式(I)產物之其他取代基R₁、R₁'、R₂、R₂'係選自任一個上文定義，

該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

當Ra表示烷氧基時，Ra特別表示甲氧基。

更特定言之，本發明係關於上述式(I)產物，其中A₂或A₃之一表示N，而A₂或A₃之另一個，以及A₁與A₄表示CH，該式(I)產物之其他取代基R₁、R₁'、R₂、R₂'係選自任一個上文定義，

該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有

機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

本發明係特別關於如上述之式(I)產物，其中 R_2 與 R_2' ，其可為相同或不同，係獨立選自包括H、鹵素、甲基、乙基、胺基、甲氧基、 CH_2-NH_2 、 CH_2-NH 烷基、 $CH_2-N(烷基)_2$ 、 CH_2-OH 、 CH_2-O 烷基，

p 與 p' ，其可為相同或不同，個別表示整數1至4與1至3；該式(I)產物之其他取代基 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 R_1 及 R_1' 係選自任一個上文定義，

該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

本發明係特別地關於上述式(I)產物，其中 R_2 與 R_2' ，其可為相同或不同，係獨立選自包括H、鹵素、甲基、乙基、胺基、甲氧基等，

p 與 p' ，其可為相同或不同，個別表示整數1至4與1至3；該式(I)產物之其他取代基 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 R_1 及 R_1' ，係選自任一個上文定義，

該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

本發明係特別地關於上述式(I)產物，其中 R_2 與 R_2' ，其可為相同或不同，係獨立選自包括H、甲基，

p 與 p' ，其可為相同或不同，個別表示整數1至4與1至3；該式(I)產物之其他取代基 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 R_1 及 R_1' 係選自

任一個上文定義，

該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

特別是在本發明之式(I)產物中， R_2 與 R_2' 可致使 R_2' 表示氫，而 R_2 係選自所有關於 R_2 與 R_2' 之意義。

特別是 R_2 與 R_2' 均表示氫。

本發明係特別地關於上述式(I)產物，其中 R_1 與 R_1' 係致使：

無論是 R_1 與 R_1' ，其可為相同或不同，係致使 R_1 與 R_1' 之一表示氫原子，

而 R_1 與 R_1' 之另一個係選自包括H；鹵素；羥基；胺基；NH-CO-H；NH-CO-OH、NH-CO-O烷基、NH-CO-NH₂；羧基；CO-NH₂；X-(CH₂)_m-烷基；X-(CH₂)_m-環烷基；X-(CH₂)_m-雜環烷基；X-(CH₂)_m-芳基及X-(CH₂)_m-雜芳基，其中X=單鍵、CH₂、CH=CH、CH₂-C(O)、NH、O-C(O)、C(O)-NH、-NH-C(O)、-NH-C(O)-C(O)-、-NH-C(O)-NH-；NH-CS、NH-S(O)或NH-S(O)₂，其中m=0，所有烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況經取代，環烷基含有3至10個環員，芳基含有6至10個環員，且雜環烷基與雜芳基，視情況經取代，含有4至10個環員，包含1至4個選自O、S、N或NR₃之雜原子，其中R₃表示H或烷基，本身視情況經取代，

或 R_1 與 R_1' 和彼等所結合之碳原子一起形成=O；=S；=N-OH；=N-NH₂；=N-NH-CO-NH₂、=CH-OH；=Y₁-(CH₂)_m-芳基或

$=Y_1-(CH_2)_m$ -雜芳基，其中 Y_1 表示 CH 、 $CH-CO-$ 、 $CH-CO-NH$ 、 N 、 $N-O$ 或 $N-NH-$ ，其中 $m = 0, 1$ 或 2 ，而其中芳基與雜芳基均如上文定義且視情況經取代，

或 R_1 與 R_1' 和彼等所結合之碳原子一起形成部份飽和雜環，由 5 至 6 個環員所組成，且含有 1 至 3 個選自 O 、 S 、 N 或 NR_4 之雜原子，其中 R_4 表示 H 或烷基，本身視情況經取代，該式 (I) 產物之其他取代基 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 R_2 及 R_2' 係選自任一個上文定義，

該式 (I) 產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式 (I) 產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

特別是在如上文定義之式 (I) 產物中，當 R_1 與 R_1' 係致使 R_1 與 R_1' 之一表示氫原子，而 R_1 與 R_1' 之另一個表示 $X-(CH_2)_m$ -環烷基； $X-(CH_2)_m$ -雜環烷基； $X-(CH_2)_m$ -芳基或 $X-(CH_2)_m$ -雜芳基時，則 X 特別是表示單鍵、 NH 、 $O-C(O)$ 、 $C(O)-NH$ 、 $-NH-C(O)$ 、 $-NH-C(O)-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-NH-$ ； $NH-CS$ 或 $NH-S(O)_2$ ，其中 $m = 0$ ，所有烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況經取代。

本發明係更特別地關於上述式 (I) 產物，其中 A_1 、 A_2 、 A_3 及 A_4 ，其可為相同或不同，表示 CRa 或 N 或 NRb ，其中 Rb 表示 CH_3 或 OH ；

Ra 係選自包括 H ； CH_3 ； CH_2-NH_2 ；鹵素； CF_3 ；羥基； OCF_3 ； SO_2-NH_2 ； $SO_2-N(CH_3)_2$ ；巰基；硝基；胺基； $NH(CH_3)$ ； $N(CH_3)_2$ ； $NH-OH$ ； $NH-CO-H$ ； $NH-CO-NH_2$ ；自由態羧基或被烷基酯化之

羧基，本身視情況經取代； $\text{CO}_2\text{-CH}_3$ ； $\text{CO}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-N(CH}_3)_2$ ； CN ； CO-NH_2 ； $\text{CO-N(CH}_3)_2$ ； CO-CH_3 、 $\text{CO-(CH}_2)_3\text{-O-CH}_3$)；嗎福啉基；六氫吡啶基 -CH_3 ；二氫咪唑基 -CH_3 ；二氮七圓 -CH_3 ； -CO-六氫吡啶基-CH_3 ； -CO-四氫吡咯基 ； $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-烷基}$ ； $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-環烷基}$ 、 $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-雜環烷基}$ 、 $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-芳基}$ 或 $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-雜芳基}$ ，其中Y表示單鍵，或者 $=\text{O}$ 、 -C(O)-NH- 、 $\text{-C(O)N(CH}_3)\text{-}$ ； CO ，其中 $n = 0, 1, 2$ 或 3 ，而在該基團中，烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況經取代，環烷基含有3至10個環員，芳基含有6至10個環員，且雜環烷基與雜芳基視情況經取代，含有4至10個環員，包含1至4個選自O、S、N或 NR_3 之雜原子，其中 R_3 表示H或烷基，本身視情況經取代，

R_1 與 R_1' 係致使： R_1 與 R_1' 之任一個表示氮原子，

而 R_1 與 R_1' 之另一個係選自包括 $\text{X-(CH}_2)_m\text{-雜環烷基}$ 、 $\text{X-(CH}_2)_m\text{-芳基}$ 及 $\text{X-(CH}_2)_m\text{-雜芳基}$ ，且特別是 $\text{X-(CH}_2)_m\text{-雜芳基}$ ，其中X表示 -O-C(O) 、 -NH-C(O) 或 NH-CS 、 $\text{-NH-CO-CH}_2\text{-O-}$ ； $\text{-NH-CO-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CO-NH-}$ ； $\text{-NH-CO-(CH}_2)_2\text{-SO}_2\text{-}$ ； $\text{-NH-CO-CH}_2\text{-N(CH}_3)\text{-CO-}$ ；且 $m = 0$ ，

或 R_1 與 R_1' 和彼等所結合之碳原子一起形成 $=\text{N-OH}$ 或 $=\text{N-NH}_2$ 基團，

R_2 與 R_2' ，其可為相同或不同，係獨立選自包括H、鹵素、甲基、乙基、胺基、甲氧基、 $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{-NH}$ 烷基、 $\text{CH}_2\text{-N(烷基)}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{-OH}$ 及 $\text{CH}_2\text{-O}$ 烷基，

p 與 p' ，其可為相同或不同，個別表示整數1至4與1至3；

式(I)產物取代基之所有烷基、烷氧基、烷硫基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況經取代，

該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

本發明係更特別地關於上述式(I)產物，其中 R_1 與 R_1' 係致使： R_1 與 R_1' 之任一個表示氫原子，而 R_1 與 R_1' 之另一個係選自包括 $X-(CH_2)_m$ -雜環烷基、 $X-(CH_2)_m$ -芳基及 $X-(CH_2)_m$ -雜芳基，而特別是 $X-(CH_2)_m$ -雜芳基，其中X表示 $-O-C(O)$ 、 $-NH-C(O)$ 或 $NH-CS$ ，且 $m = 0$ ，

或 R_1 與 R_1' 和彼等所結合之碳原子一起形成基團 $=N-OH$ 或 $=N-NH_2$ ，

所有雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況經取代，

該式(I)產物之其他取代基 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 R_2 及 R_2' 係選自任一個上文定義，

該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

在如上文與下文定義之式(I)產物中，所有烷基、烷氧基、烷硫基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況被一或多個基團取代，其可為相同或不同，選自鹵原子；下列基團：羥基；氰基；巯基硝基；羧基-自由態、經鹽化或酯化；四唑基； $-NH_2$ 、 $-NH(烷基)$ 、 $-N(烷基)(烷基)$ ； $-SO_2-NH-CO-NH-$ 烷基； $-SO_2-NH-CO-NH-$ 苯基； $-C(O)-NH_2$ ； $CO-$ 烷基、 $CONH_2$ 、

-C(O)-NH(烷基)；-C(O)-N(烷基)(烷基)、CO-NH-烷-O-烷基、-NH-C(O)-(烷基)、-N(烷基)-C(O)-(烷基)；-NH-COO-烷基、NH-CO-NH₂、烷基、醯基；烷硫基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、烷氧基及苯氧基，本身視情況被一或多個基團取代，取代基選自鹵原子與羥基、烷氧基、烷基、-NH₂、-NH(烷基)及-N(烷基)(烷基)。

特別是上文所定義之所有烷基、烷氧基、烷硫基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基可視情況被一或多個相同或不同取代基取代，取代基選自鹵素、OH、CN、SH、NH₂、NH烷基、N(烷基)₂、COOH、COO烷基、CONH₂、CO-NH-烷基、CO-NH-烷-O-烷基、CO烷基、NH-COO烷基、NH-CO-NH₂、NHCO烷基、烷基、羥烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。

特別是烷基係視情況被一或多個相同或不同取代基取代，取代基選自NH₂、COOH、COO烷基、CONH₂、CO烷基、NH-COO烷基、NH-CO-NH₂、芳基、雜芳基。

特別是雜芳基係視情況被一或多個相同或不同取代基取代，取代基選自鹵素、OH、CN、SH、NH₂、NHCO烷基、NH烷基、N(烷基)₂、烷基、羥烷基(CH₂OH)、烷氧基、COOH、COO烷基、CONH₂、CO-NH-烷基、CO-NH-烷-O-烷基、CO烷基、NH-COO烷基、NH-CO-NH₂、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基。

特別是雜芳基係視情況被一或多個相同或不同取代基取代，取代基選自F、Cl、Br、OH、NH₂、NHCO烷基(譬如

NHCOCH₃)、NH烷基、N(烷基)₂、烷基、羥烷基(譬如CH₂OH)或COO烷基。

本發明係更特別地關於上述式(I)產物，其中A₁, A₂, A₃及A₄，其可為相同或不同，表示CRa或N或NRb，其中Rb表示CH₃或OH；

Ra係選自包括H；CH₃；CH₂-NH₂；鹵素；CF₃；羥基；OCF₃；SO₂-NH₂；SO₂-N(CH₃)₂；巰基；硝基；胺基；NH(CH₃)；N(CH₃)₂；NH-OH；NH-CO-H；NH-CO-NH₂；自由態羧基或被烷基酯化之羧基，本身視情況經取代；CO₂-CH₃；CO₂-(CH₂)₃-N(CH₃)₂；CN；CO-NH₂；CO-N(CH₃)₂；CO-CH₃、CO-(CH₂)₃-O-CH₃)；嗎福啉基；六氫吡啶基-CH₃；二氫咪唑基-CH₃；二氮七圓-CH₃；-CO-六氫吡啶基-CH₃；-CO-四氫吡咯基；Y-(CH₂)_n-烷基；Y-(CH₂)_n-環烷基、Y-(CH₂)_n-雜環烷基、Y-(CH₂)_n-芳基或Y-(CH₂)_n-雜芳基，其中Y表示單鍵，或者=O、-C(O)-NH-、-C(O)N(CH₃)-；CO，其中n=0, 1, 2或3，且在該基團中，烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況經取代，環烷基含有3至10個環員，芳基含有6至10個環員，且雜環烷基與雜芳基，視情況經取代，含有4至10個環員，包含1至4個選自O、S、N或NR₃之雜原子，其中R₃表示H或烷基，本身視情況經取代，

R₁與R₁'係致使：R₁與R₁'之任一個表示氮原子，

而R₁與R₁'之另一個係選自包括X-(CH₂)_m-雜環烷基、X-(CH₂)_m-芳基及X-(CH₂)_m-雜芳基，且特別是X-(CH₂)_m-雜芳基，其中X表示-O-C(O)、-NH-C(O)、NH-CS、-NH-CO-CH₂-O-

-NH-CO-CH₂-S-CH₂-CO-NH-； -NH-CO-(CH₂)₂-SO₂-； -NH-CO-CH₂-N(CH₃)-CO-； 且 $m = 0$ ，

或 R₁ 與 R₁' 和彼等所結合之碳原子一起形成 =N-OH 或 =N-NH₂ 基團，

R₂ 與 R₂'，其可為相同或不同，係獨立選自包括 H、鹵素、甲基、乙基、胺基、甲氧基、CH₂-NH₂、CH₂-NH 烷基、CH₂-N(烷基)₂、CH₂-OH 及 CH₂-O 烷基，

p 與 p'，其可為相同或不同，個別表示整數 1 至 4 與 1 至 3；

式 (I) 產物取代基之所有烷基、烷氧基、烷硫基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況經取代，

該式 (I) 產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式 (I) 產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

本發明係更特別地關於上述式 (I) 產物，其中 R₁ 與 R₁' 係致使：R₁ 與 R₁' 之任一個表示氫原子，而 R₁ 與 R₁' 之另一個係選自包括 X-(CH₂)_m-雜環烷基、X-(CH₂)_m-芳基及 X-(CH₂)_m-雜芳基，且特別是 X-(CH₂)_m-雜芳基，其中 X 表示 -O-C(O)、-NH-C(O) 或 NH-CS，且 $m = 0$ ，

或 R₁ 與 R₁' 和彼等所結合之碳原子一起形成基團 =N-OH 或 =N-NH₂，

所有雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況經取代，

該式 (I) 產物之其他取代基 A₁、A₂、A₃、A₄、R₂ 及 R₂' 係選自任一個上文定義，

該式 (I) 產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、

對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

在如上文與下文定義之式(I)產物中，所有烷基、烷氧基、烷硫基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況被一或多個基團取代，取代基可為相同或不同，選自鹵原子；下列基團：羥基；氰基；巰基硝基；羧基-自由態、經鹽化或酯化；四唑基； $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ ； $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{烷基}$ ； $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{苯基}$ ； $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ ； $\text{CO}-\text{烷基}$ 、 CONH_2 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{烷基})$ ； $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $\text{CO}-\text{NH}-\text{烷基}-\text{O}-\text{烷基}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})-\text{C}(\text{O})-(\text{烷基})$ ； $-\text{NH}-\text{COO}-\text{烷基}$ 、 $\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、烷基、鹽基；烷硫基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、烷氧基及苯氧基，本身視情況被一或多個基團取代，取代基選自鹵原子與羥基、烷氧基、烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{烷基})$ 及 $-\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 。

特別是上文所定義之所有烷基、烷氧基、烷硫基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基可視情況被一或多個相同或不同取代基取代，取代基選自鹵素、 OH 、 CN 、 SH 、 NH_2 、 NH 烷基、 $\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 COOH 、 COO 烷基、 CONH_2 、 $\text{CO}-\text{NH}-\text{烷基}$ 、 $\text{CO}-\text{NH}-\text{烷基}-\text{O}-\text{烷基}$ 、 CO 烷基、 $\text{NH}-\text{COO}$ 烷基、 $\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 NHCO 烷基、烷基、羥烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。

特別是烷基係視情況被一或多個相同或不同取代基取代，取代基選自 NH_2 、 COOH 、 COO 烷基、 CONH_2 、 CO 烷基、 $\text{NH}-\text{COO}$ 烷基、 $\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、芳基、雜芳基。

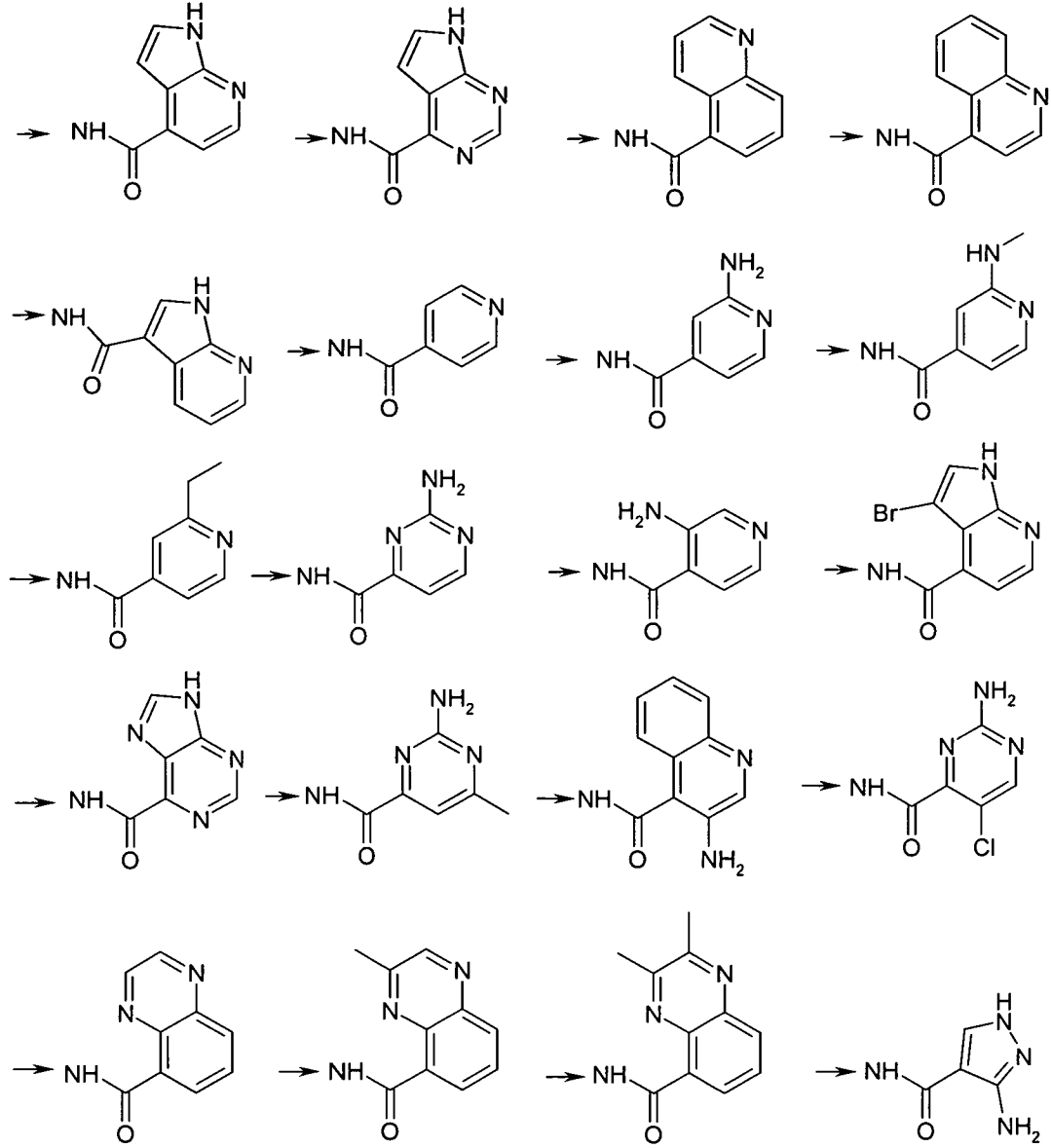
特別是雜芳基係視情況被一或多個相同或不同取代基取代，取代基選自鹵素、OH、CN、SH、NH₂、NHCO烷基、NH烷基、N(烷基)₂、烷基、羥烷基(CH₂OH)、烷氧基、COOH、COO烷基、CONH₂、CO-NH-烷基、CO-NH-烷-O-烷基、CO烷基、NH-COO烷基、NH-CO-NH₂、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基。

特別是雜芳基係視情況被一或多個相同或不同取代基取代，取代基選自F、Cl、Br、OH、NH₂、NHCO烷基(譬如NHCOCH₃)、NH烷基、N(烷基)₂、烷基、羥烷基(譬如CH₂OH)或COO烷基。

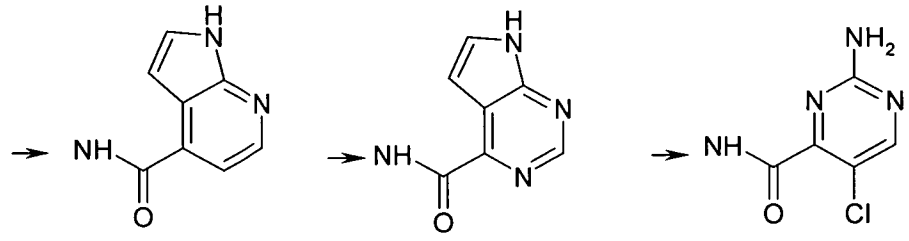
在上述式(I)產物中，特別是式(I)產物取代基之烷基、烷氧基、烷硫基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況被一或多個取代基取代，其可為相同或不同，選自鹵原子與烷基、OH、O烷基、NH₂、NH(烷基)及N(烷基)₂，以及苯基、六氫吡啶基及四氫吡咯基，本身視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵原子與烷基、OH、O烷基、NH₂、NH(烷基)及N(烷基)₂。

在上述式(I)產物中，特別是式(I)產物取代基之烷基、烷氧基、烷硫基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況被一或多個取代基取代，其可為相同或不同，選自鹵原子與CH₃、OH、OCH₃、NH₂、NH(CH₃)及N(CH₃)₂基團，以及苯基、六氫吡啶基及四氫吡咯基，本身視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵原子與CH₃、OH、OCH₃、NH₂、NH(CH₃)及N(CH₃)₂基團。

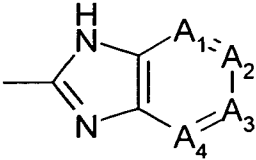
本發明係特別關於以下化合物，其中 R_1 與 R_1' 係致使 R_1 與 R_1' 之一表示氫原子，而另一個表示 $-X-(CH_2)_m$ -雜芳基，其中 X 表示 $-CO-NH-$ ，且 m 與雜芳基均具有上文所示之意義；作為實例，係指出下文 $X-(CH_2)_m$ -雜芳基：



本發明係特別關於下文 $-X-(CH_2)_m$ -雜芳基

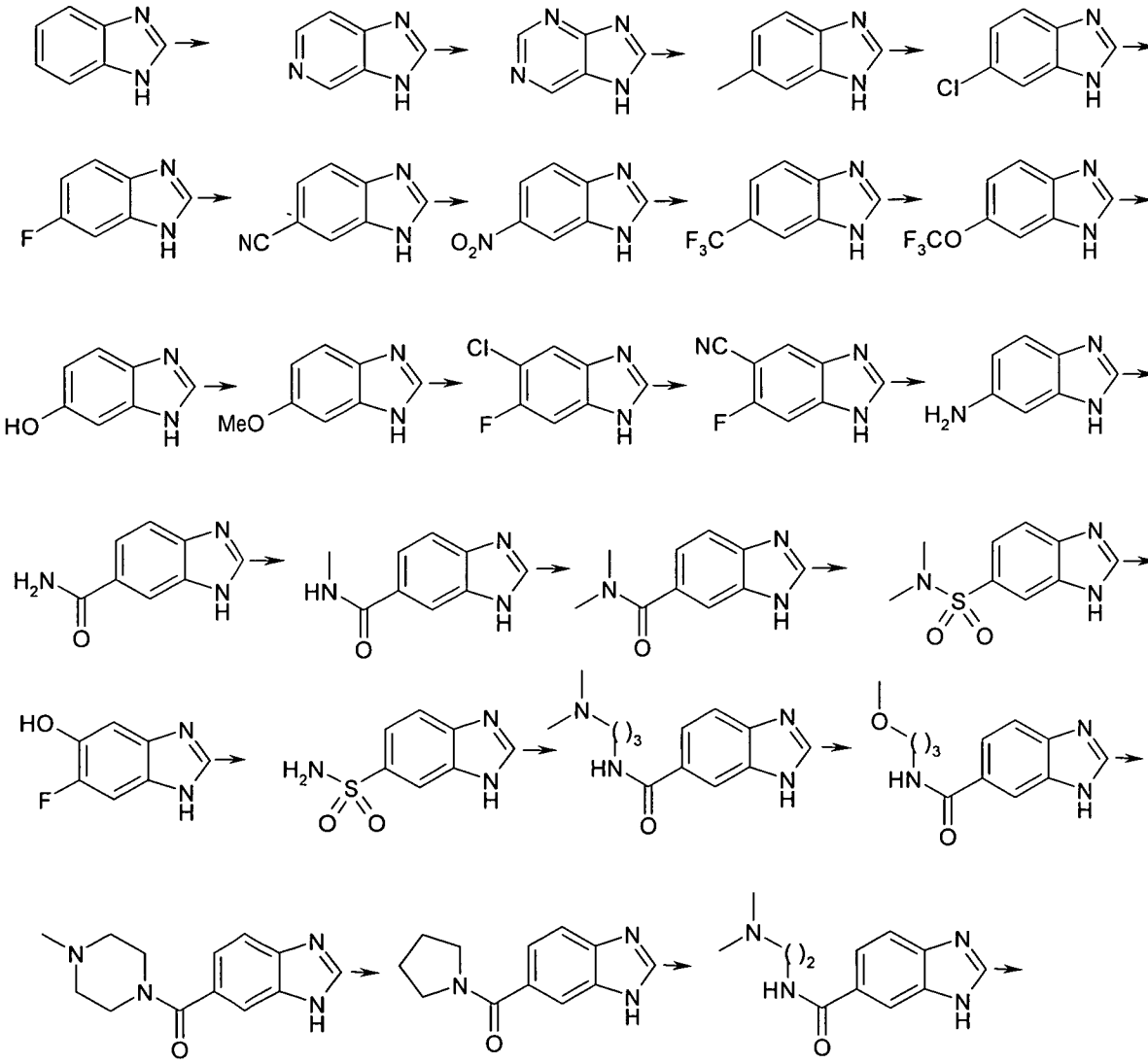


於另一方面，本發明亦特別關於以下化合物，其中基團

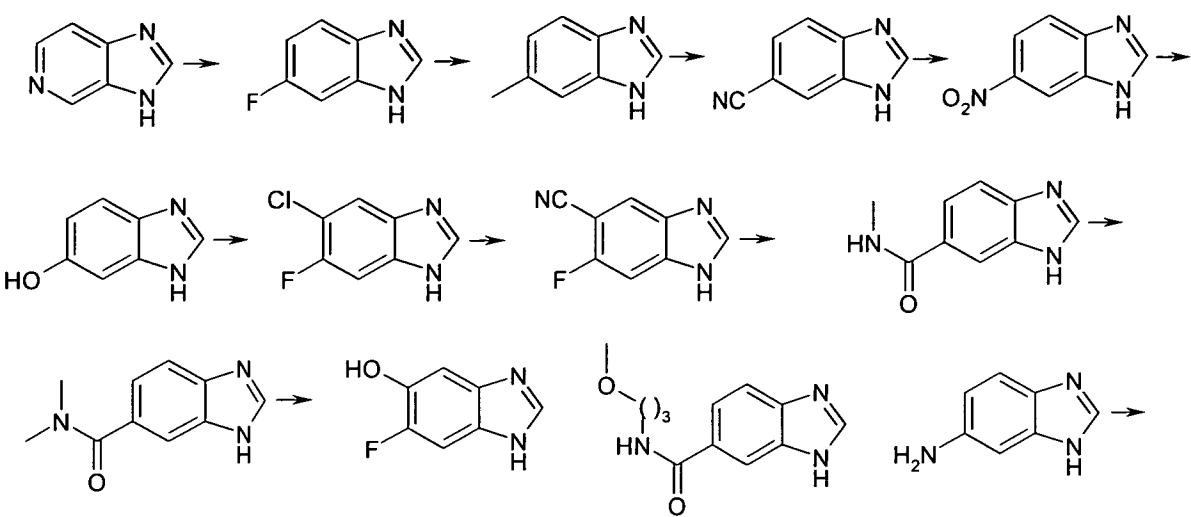


係表示無論是苯并咪唑基團，其中A₁、A₂、A₃及A₄，其可為相同或不同，係選自如上文定義之CRa意義，或氮苯并咪唑基團，其中一或兩個A₁、A₂、A₃及A₄表示N，而另外三個或另外兩個，其可為相同或不同，係選自如上文定義之CRa意義。

因此，作為實例，係指出下文苯并咪唑或氮苯并咪唑類型之基團：

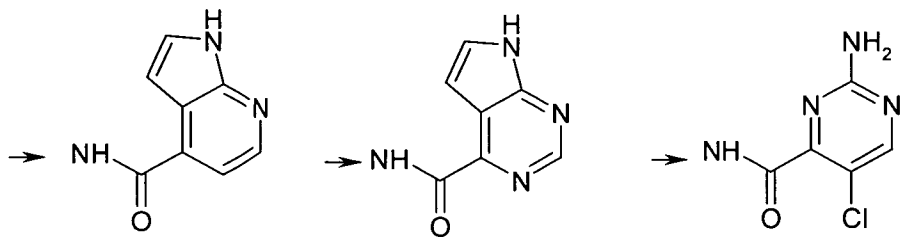


更特定地指出下文苯并咪唑或氮苯并咪唑類型之基團，
作為實例：



本發明係特別關於如上文定義之通式(I)產物，在任一項請求項中，其中 R_2' 表示氫原子，其中 p' 係等於3，且 R_2 表示氫原子或胺基，應明瞭的是，萸環之位置5、6及8係優先地被氫原子取代，而萸環之位置7係優先地被氫原子或胺基取代。

本發明係特別關於如上文定義之通式(I)產物，其中：
 R_2' 表示氫原子，其中 p' 等於3，且 R_2 表示氫原子或胺基，應明瞭的是，萸環之位置5、6及8係優先地被氫原子取代，而萸環之位置7係優先地被氫原子或胺基取代，
 R_1 與 R_1' 係致使 R_1 與 R_1' 之一表示氫原子，而另一個係選自包括：



Chemical reaction scheme showing the synthesis of various benzimidazole derivatives from 1H-benzimidazole. The scheme includes 11 steps with arrows indicating the progression. Substituents include fluorine, methyl, cyano, nitro, hydroxyl, chlorine, dimethylamino, methoxy, and amino groups.

本發明係特別地關於上述式(I)產物，具有下列名稱：

- (5)

- N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-琥珀醯胺
之三氟醋酸鹽
- 1H-苯并三唑-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之三氟醋酸鹽
- 1H-吡唑-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯-6-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 1H-吡咯-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 喹啉-5-碳硫代酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之三氟醋酸鹽
- 2-乙醯胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 喹啉-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 2-胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 2-乙基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 喹啉-5-羧酸之[4-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 2-氯-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸

鹼 鹼 胺

- 2-胺基-嘧啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]鹼 胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]鹼 胺

- 2-羥甲基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼 鹼 胺

- N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-3-甲基-異菸鹼 鹼 胺

- 1,8-萘啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]鹼 胺之鹽酸鹽

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]鹼 胺

- 1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]鹼 胺

- 2-溴-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼 鹼 胺

- 3-羥基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼 鹼 胺

- 3-胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼 鹼 胺

- 4-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基胺甲鹼基]-吡啶-2-羧酸之甲酯

- 1H-吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴

-9(R,S)-基]醯胺

- N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-2-甲胺基-異菸鹼醯胺

- N-[4-(6-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- 6-溴基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 異菸鹼酸之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9-基酯

- 2-第三-丁氧羰基胺基-異菸鹼酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 3-氯基-6-甲氧基-喹啉-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 3-羥基-喹啉-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 2-胺基-5-氯-嘧啶-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 3-溴基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之右旋對掌異構物

- 9H-嘌呤-6-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 5-胺基-3H-1,2,3-三唑-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 6-甲基-2-甲胺基-嘧啶-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 6-甲氧基-喹啉-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 3,5-二羥基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-苯甲醯胺
- 嘧啶-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 4-羥基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-苯甲醯胺
- 2,4-二羥基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-苯甲醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-氟基-6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 2-胺基-5-氯-嘧啶-4-羧酸之4-(1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 2-胺基-5-氯-嘧啶-4-羧酸之[4-(5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 2,3-二甲基-喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 3-胺基-1H-吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 2-胺基-5-氯-嘧啶-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之右旋對掌異構物
- 2-胺基-5-氯-嘧啶-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之左旋對掌異構物
- 3-甲基-喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(9H-嘌呤-8-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-Bb]-吡啶-4-羧酸之[4-(1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-三氟甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-甲氧羰基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-羧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(4-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-羧醯胺基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-胺磺醯基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-三氟甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-氰基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 2-(3-乙醯基-2,2-二甲基-環丁-1-基)醋酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之D非對映異構物
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-氟基-6-嗎福啉基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-氯基-5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[2-胺基-5-(1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-羥基-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-甲胺基羰基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-二甲氨基羰基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-5-(2-二甲氨基-乙基)氨基羰基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(4,5,6,7-四氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之4-[5-(3-甲氧基丙基)氨基羰基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之4-[5-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)羰基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-二甲基胺磺醯基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-[5-(四氫吡咯-1-基)羰基)-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 2-{9(R,S)-[(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羰基)-胺基]-9H-芴-4-基}-1H-苯并咪唑-5-羧酸之右旋對掌異構物
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{{4-[5-[2-(四氫吡咯-1-基)乙氨基羰基]-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}}醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-二甲氨基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{4-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}-醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-[6-(甲基-4(5)-二氫咪唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{{4-{5-[(3-二甲胺基-丙基)胺基羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-芴-9(R,S)-基}}-醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{4-[5-氟基-6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}-醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{{4-{5-[(3-二甲胺基-丙基)羰基氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-芴-9(R,S)-基}}-醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-胺基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{{4-{5-[(3-羥基-丙基)胺基羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-芴-9(R,S)-基}}-醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{4-[5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}-醯胺之右旋對掌異構物
- 7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-胺基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{4-[5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}-醯胺之右旋對掌異構物
- 2-{9(R,S)-[(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羰基)-胺基]-9H-芴-4-基}-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酸之甲酯
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-氟基-5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-氟基-5-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{4-[5-氟基-6-(3-甲氧基-丙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}-醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{4-[6-(3-二甲胺基-丙氧基)-5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}-醯胺

該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

本發明係特別地關於上述式(I)產物，具有下列名稱：

- 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9-酮肟(Z, E)

- N-[4-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-亞芴-9-基]-胍，E與Z異構物之60/40混合物

- 喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之右旋對掌異構物

- 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9-酮肟(E)

- 1H-吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之三氟醋酸鹽

- N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-琥珀醯胺之三氟醋酸鹽

- 1H-苯并三唑-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之三氟醋酸鹽

- 1H-吡啶-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡啶-6-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 1H-吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 喹啉-5-碳硫代酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之三氟醋酸鹽
- 2-乙醯胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 喹啉-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 2-胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 2-乙基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 喹啉-5-羧酸之[4-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 2-氯-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 2-胺基-嘧啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-

基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺

- 2-羥甲基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-3-甲基-異菸鹼醯胺

- 1,8-噻啉-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺之鹽酸鹽

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺

- 1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺

- 2-溴-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- 3-羥基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- 3-胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- 4-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基胺甲醯基]-吡啶-2-羧酸之甲酯

- 1H-吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺

- N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-2-甲胺基-異菸鹼醯胺

- N-[4-(6-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- 6-溴基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 異菸鹼酸之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9-基酯
該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

本發明係特別地關於上述式(I)產物，具有下列名稱：

- 喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之右旋對掌異構物

- 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9-酮肟(E)

- 1H-苯并三唑-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之三氟醋酸鹽

- N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- 喹啉-5-碳硫代酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之三氟醋酸鹽

- 2-乙醯胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- 喹啉-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 2-胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- 2-乙基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異

菸鹼醯胺

- 2-胺基-嘧啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 2-溴-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- 3-羥基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- 3-胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- 4-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基胺甲醯基]-吡啶-2-羧酸之甲酯

- 1H-吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 6-溴基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 異菸鹼酸之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基酯

該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

本發明係特別地關於上述式(I)產物，具有下列名稱：

- 喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 2-胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 2-乙基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 2-胺基-嘧啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 3-胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 6-溴基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

本發明亦關於製備如上文定義之式(I)產物之方法。

一般而言，根據本發明之通式(I)產物可藉由K. H. Wunsch與A. J. Boulton在雜環化學上之進展，第8卷，277-302中所述

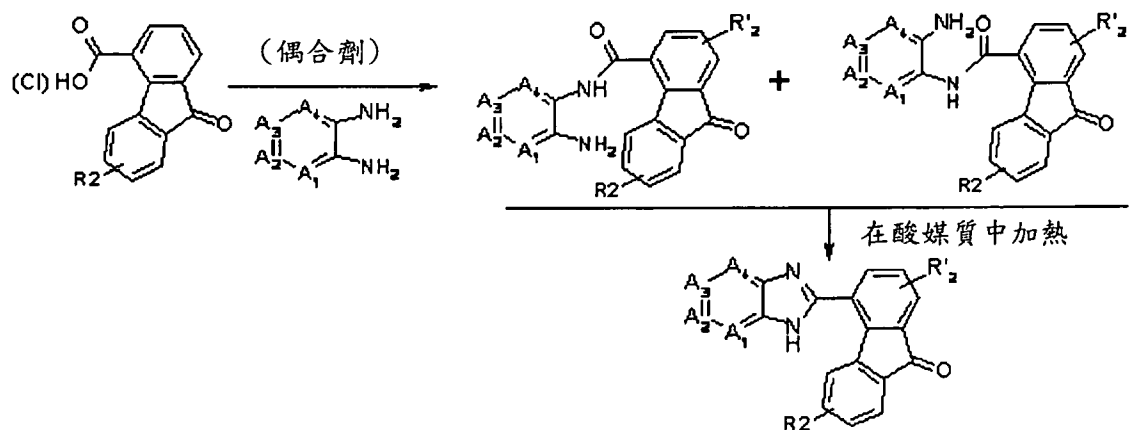
之各種方法製備。

一般而言，根據本發明之通式(I)產物可有利地藉由下文所指示四種一般合成方法之至少一種製備。

一般合成方法：

已發展第一種一般合成方法，自 9-H-萘-9-酮-4-羧酸或其氯化物 - 譬如市售 9-H-萘-9-酮-4-羧酸之氯化物 - 開始，其方式是形成苯并咪唑類型之環。在本發明範圍內，已發現特別有利地根據圖式 1，以兩個連續階段進行工作：

圖式 1



當使用萘-9-酮-4-羧酸時，係特別有利地使用熟諳此藝者已知之偶合劑，譬如 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺 (EDCI) 之鹽酸鹽，於 1-羥基苯并三唑 (HOBT) 存在下，使該酸活化。

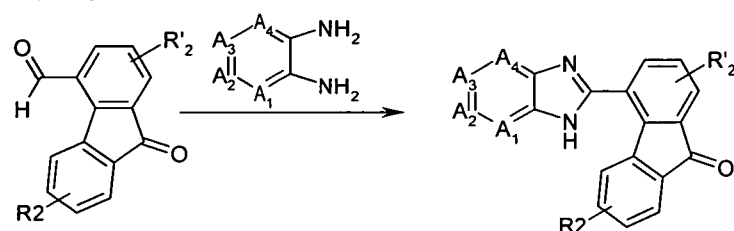
在本發明範圍內，可使用中間物醯胺類混合物之各種環化條件，譬如醋酸，或三氟醋酸與酞之混合物。於本發明之範圍內，亦特別有利地在酸環境中，藉由在微波反應器中加熱，進行此類型之熱環化作用。

此反應亦可藉由在譬如多磷酸或三氯化磷之作用劑中加

熱，於單一階段中進行。

在本發明範圍內有利之第二種一般合成方法，包括自 9-H-第-9-酮-4-羧醛 - 譬如 9-H-第-9-酮-4-羧醛開始，其可根據 Helv. Chim. Acta, 1972, 55, 1973-8 獲得 - 其方式是根據圖式 2 形成苯并咪唑或氮苯并咪唑類型之環：

圖式 2



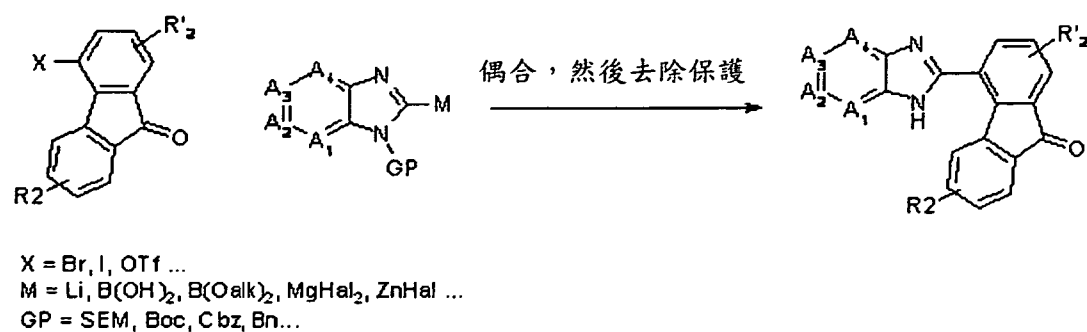
於此情況中，在本發明之範圍內，係特別有利地進行以下工作：

- 無論是以微波加熱，於矽膠存在下，根據 Tetrahedron Lett. 1998, 39, 4481-84；
- 或於二氯-二氯基-苯醌(DDQ)存在下，根據 Tetrahedron 1995, 51, 5813-18；
- 或於二氯化亞硫醯與吡啶之混合物存在下，根據 E.P. 511187；

於此情況中，在本發明之範圍內，係更特別有利地於氯化鐵存在下，根據 Eur. J. Med. Chem. 2006, 31, 635-42 進行工作。

第三種一般合成方法包括使 9H-4-鹵基第-9-酮 - 譬如 9H-4-溴-第-9-酮，其可根據 J. Amer. Chem. Soc. 1935, 2443-6 獲得，或 9H-4-碘-第-9-酮，其可根據 Helv. Chim. Acta, 1973, 3044-9 獲得 - 與苯并咪唑 - 或氮苯并咪唑之有機金屬衍生物 - 其中 NH 官能基係經保護，根據圖式 3 進行偶合：

圖式 3

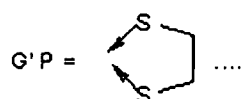
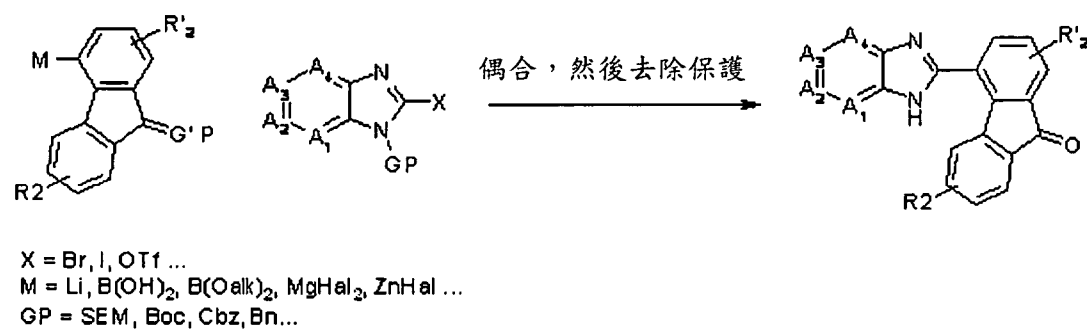


在本發明之範圍內，係特別有利地使用苄基(Bn)或(三甲基矽烷基乙基)氧基甲基(SEM)，以保護苯并咪唑衍生物。

在本發明之範圍內，係特別有利地使用無論是醇化鋰或二羥基硼烷，作為苯并咪唑之有機金屬衍生物。

在本發明之範圍內，係特別有利地於衍生自鈹(0)之觸媒存在下，在Suzuki類型之反應條件下進行偶合。

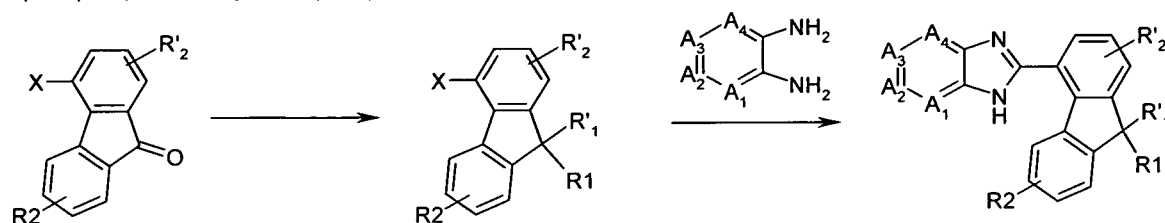
亦可設想到逆偶合，特別是使用2-碘-苯并咪唑之衍生物-或苯并咪唑之氮類似物-其中NH官能基係經保護，與第-9-酮之有機金屬衍生物-其中羰基官能基係經保護，根據圖式3'進行：



C=O基團之轉化成如在通式(I)中定義之CR₁R₁'基團，可根據熟諳此藝者所熟悉之一般方法進行，特別是在：綜合有機

化學，由 D. Barton 等人所著 (Pergamon 出版社)；高等有機化學，由 J. Marsh 所著 (Wiley Interscience) 中所述者。

第四種一般合成方法包括首先使 9-酮基-茚-4-羧酸酯之 C=O 基團轉化成如在通式 (I) 中定義之 CR_1R_1' 基團，然後形成苯并咪唑或氮苯并咪唑類型之基團，根據下文圖式：



在本發明之範圍內，係特別有利地形成苯并咪唑或氮苯并咪唑類型之基團，藉由以下反應：

- 無論是直接使用酯 ($X = CO_2Me$ 或 CO_2Et)，於三甲基鋁存在下，在溶劑譬如甲苯回流下工作；
- 或使該酯轉化成酸 ($X = CO_2H$) 或氯化醯 ($X = COCl$)，且在一般方法 1 中所述之條件下工作；
- 或使該酯轉化成醛 ($X = CHO$)，且在一般方法 2 中所述之條件下操作。

於後述情況中，在本發明之範圍內，係特別有利地以兩個階段工作：首先，使該酯還原成一級醇 ($X = CH_2OH$)，特別是使用氫化二異丙基鋁；然後，使所形成之一級醇再氧化成醛 ($X = CHO$)，特別是使用 2,2,6,6-四甲基六氫吡啶 N-氧化物。

被本發明所涵蓋之產物具有令人感興趣之藥理學性質：特別是已發現其具有對於查伯酮蛋白質之 ATPase 活性之抑制性質。

在此等查伯酮蛋白質中，吾人可特別指出 HSP90。

因此，相應於如上文定義通式(I)之產物，係顯示相當可觀之 Hsp90 查伯酮抑制活性。

於下文實驗段落中所予之試驗，係說明本發明產物針對該蛋白質之抑制活性。

因此，此等性質係意謂本發明之通式(I)產物，可作為醫藥產物用於治療惡性腫瘤。

式(I)產物亦可用於獸醫領域。

因此，本發明係關於藥學上可接受之通式(I)產物作為醫藥產物之應用。

本發明係特別關於具有下列名稱之產物作為醫藥產物之應用

- 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9-酮肟(Z, E)
- N-[4-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-亞第-9-基]-胍，E與Z異構物之 60/40 混合物
- 喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺
- 喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺之右旋對掌異構物
- 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9-酮肟(E)
- 1H-吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺之三氟醋酸鹽
- N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-琥珀醯胺之三氟醋酸鹽

- 1H-苯并三唑-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之三氟醋酸鹽
- 1H-吡唑-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯-6-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 1H-吡咯-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 喹啉-5-碳硫代酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之三氟醋酸鹽
- 2-乙醯胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 喹啉-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 2-胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 2-乙基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 喹啉-5-羧酸之[4-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 2-氯-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 2-胺基-嘧啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴

-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 2-羥甲基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-3-甲基-異菸鹼醯胺

- 1,8-萘啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之鹽酸鹽

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 2-溴-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- 3-羥基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- 3-胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- 4-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基胺甲醯基]-吡啶-2-羧酸之甲酯

- 1H-吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-2-甲胺基-

異菸鹼醯胺

- N-[4-(6-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 6-溴基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 異菸鹼酸之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基酯
- 2-第三-丁氧羰基胺基-異菸鹼酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 3-氯基-6-甲氧基-喹啉-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 3-羥基-喹啉-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 2-胺基-5-氯-嘧啶-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 3-溴基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之右旋對掌異構物
- 9H-嘌呤-6-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 5-胺基-3H-1,2,3-三唑-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-

基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 6-甲基-2-甲胺基-嘧啶-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶

-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 6-甲氧基-喹啉-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-

基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 3,5-二羥基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-

基]-苯甲醯胺

- 嘧啶-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴

-9(R,S)-基]醯胺

- 4-羥基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-苯

甲醯胺

- 2,4-二羥基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-

基]-苯甲醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-氟基-6-氟基-1H-苯并

咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 2-胺基-5-氯-嘧啶-4-羧酸之4-(1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴

-9(R,S)-基]醯胺

- 2-胺基-5-氯-嘧啶-4-羧酸之[4-(5-氟基-1H-苯并咪唑-2-

基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-氟基-1H-苯并咪唑-2-

基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 2,3-二甲基-喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-

基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 3-胺基-1H-吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-

第 -9(R,S)-基]醯胺

- 2-胺基 -5-氯 -嘧啶 -4-羧酸 之 N-[4-(3H-咪唑 并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-第 -9(R,S)-基]醯胺 之 右旋對掌異構物

- 2-胺基 -5-氯 -嘧啶 -4-羧酸 之 N-[4-(3H-咪唑 并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-第 -9(R,S)-基]醯胺 之 左旋對掌異構物

- 3-甲基 -喹啉 -5-羧酸 之 [4-(3H-咪唑 并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-第 -9(R,S)-基]醯胺

- 喹啉 -5-羧酸 之 [4-(3H-咪唑 并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-第 -9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯 并 [2,3-b]吡啶 -4-羧酸 之 [4-(9H-嘌呤 -8-基)-9H-第 -9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯 并 [2,3-b]-吡啶 -4-羧酸 之 [4-(1H-苯 并 咪唑 -2-基)-9H-第 -9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯 并 [2,3-b]吡啶 -4-羧酸 之 [4-(5-三氟甲基 -1H-苯 并 咪唑 -2-基)-9H-第 -9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯 并 [2,3-b]吡啶 -4-羧酸 之 [4-(5-甲氧羰基 -1H-苯 并 咪唑 -2-基)-9H-第 -9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯 并 [2,3-b]吡啶 -4-羧酸 之 [4-(5-羧基 -1H-苯 并 咪唑 -2-基)-9H-第 -9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯 并 [2,3-b]吡啶 -4-羧酸 之 [4-(4-甲基 -1H-苯 并 咪唑 -2-基)-9H-第 -9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯 并 [2,3-b]吡啶 -4-羧酸 之 [4-(5-羧醯胺基 -1H-苯 并 咪唑 -2-基)-9H-第 -9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯 并 [2,3-b]吡啶 -4-羧酸 之 [4-(6-胺磺醯基 -1H-苯 并 咪

唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-三氟甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 2-(3-乙醯基-2,2-二甲基-環丁-1-基)醋酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之D非對映異構物

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-氟基-6-嗎福啉基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-氟基-5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[2-胺基-5-(1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-羥基-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-甲胺基羰基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-二甲胺基羰基-1H-苯

并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-5-(2-二甲胺基-乙基)胺基羰基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(4,5,6,7-四氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之4-[5-(3-甲氧基丙基)胺基羰基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之4-[5-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)羰基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-二甲基胺磺醯基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-[5-(四氫吡咯-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 2-{9(R,S)-[(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羰基)-胺基]-9H-芴-4-基}-1H-苯并咪唑-5-羧酸之右旋對掌異構物

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{{4-[5-[2-(四氫吡咯-1-基)乙胺基羰基]-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}}醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-二甲胺基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{4-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}-醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-[6-(甲基-4(5)-二氫咪唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{{4-[5-[(3-二甲胺基-丙基)

胺基羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-芴-9(R,S)-基}}-醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{4-[5-氟基-6-(4-甲基-六氫吡
啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}}-醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{{4-{5-[(3-二甲胺基-丙基)
羰基氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-芴-9(R,S)-基}}}-醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-胺基-1H-苯并咪唑-2-
基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-
基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{{4-{5-[(3-羥基-丙基)胺基
羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-芴-9(R,S)-基}}}-醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{4-[5-氟基-1H-苯并咪唑-2-
基]-9H-芴-9(R,S)-基}}-醯胺之右旋對掌異構物

- 7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-
基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-胺基-1H-苯并咪唑-2-
基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{4-[5-氟基-1H-苯并咪唑-2-
基]-9H-芴-9(R,S)-基}}-醯胺之右旋對掌異構物

- 2-{9(R,S)-[(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羰基)-胺基]-9H-芴-4-
基}-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酸之甲酯

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-氟基-5-甲氧基-1H-苯
并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-氟基-5-羥基-1H-苯并

咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{4-[5-氟基-6-(3-甲氧基-丙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}-醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{4-[6-(3-二甲胺基-丙氧基)-5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}-醯胺

以及其前體藥物，該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類之藥學上可接受加成鹽。

本發明係更特別關於具有下列名稱之產物作為醫藥產物之應用：

- 喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之右旋對掌異構物

- 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9-酮肟(E)

- 1H-苯并三唑-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之三氟醋酸鹽

- N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- 喹啉-5-碳硫代酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之三氟醋酸鹽

- 2-乙醯胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- 喹啉-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-

基]醯胺

- 2-胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異

菸鹼醯胺

- 2-乙基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異

菸鹼醯胺

- 2-胺基-嘧啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 2-溴-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- 3-羥基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- 3-胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- 4-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基胺甲醯基]-吡啶-2-羧酸之甲酯

- 1H-吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 6-溴基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 異菸鹼酸之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-

基酯

以及其前體藥物，該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類之藥學上可接受加成鹽。

本發明係又更特別關於具有下列名稱之產物作為醫藥產物之應用：

- 喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]鹽胺

- N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼鹽胺

- 2-胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼鹽胺

- 2-乙基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼鹽胺

- 2-胺基-嘧啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]鹽胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]鹽胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]鹽胺

- 3-胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼鹽胺

- 6-溴基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]鹽胺

以及其前體藥物，該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類之藥學上可接受加成鹽。

此等產物可藉由非經腸、口腔、經舌、直腸或局部途徑投予。

本發明亦關於醫藥組合物，其特徵在於其含有至少一種通式(I)醫藥產物作為活性成份。

此等組合物可以可注射溶液或懸浮液，片劑、塗層片劑、膠囊、糖漿、栓劑、乳膏、軟膏及洗劑之形式呈現。此等醫藥形式係藉常用方法製備。活性成份可伴隨著經常被採用於此等組合物中之賦形劑一起摻入，譬如水性或非水性媒劑、滑石、阿拉伯膠、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、可可豆脂、動物或植物來源之脂肪類、石蠟衍生物、二醇類，各種潤濕、分散或乳化劑，及防腐劑。

常用劑量，其係依被治療病患與特定病症而改變，其在人類中可為例如每天10毫克至500毫克，藉由口腔途徑。

因此，本發明係關於如上文定義之式(I)產物或該式(I)產物之藥學上可接受鹽於醫藥產物製備上之用途，該產物係欲供抑制查伯酮蛋白質活性。

因此，本發明係特別關於如上文定義之式(I)產物或該式(I)產物之藥學上可接受鹽之用途，其中查伯酮蛋白質為HSP90。

本發明亦關於如上文定義之式(I)產物或該式(I)產物之藥

學上可接受鹽之用途，其中蛋白質激酶係在細胞培養物中，而且該用途係在哺乳動物中。

因此，本發明係關於如上文定義之式(I)產物或該式(I)產物之藥學上可接受鹽於醫藥產物製備上之用途，該產物係欲供預防或治療其特徵為蛋白質激酶活性失調之疾病，且特別是在哺乳動物中之此種疾病。

本發明係關於如上文定義之式(I)產物或該式(I)產物之藥學上可接受鹽於醫藥產物製備上之用途，該產物係欲供預防或治療下列中之疾病：血管之增生病症、纖維變性病、腎小球環間膜細胞之增生病症、代謝病症、過敏反應、氣喘、血栓形成、神經系統之疾病、視網膜病、牛皮癬、風濕性關節炎、糖尿病、肌肉退化、腫瘤學疾病、癌症。

因此，本發明係關於如上文定義之式(I)產物或該式(I)產物之藥學上可接受鹽於醫藥產物製備上之用途，該產物係欲供治療腫瘤學疾病。

本發明係特別關於如上文定義之式(I)產物或該式(I)產物之藥學上可接受鹽於醫藥產物製備上之用途，該產物係欲供治療癌症。

在此等癌症中，本發明係十分特別地關於固態腫瘤之治療及對細胞毒劑具抗藥性之癌症之治療。

因此，本發明係關於特別是如請求項任一項中所定義之式(I)產物或該式(I)產物之藥學上可接受鹽於醫藥產物製備上之用途，該產物係欲供治療癌症，包括肺臟、乳房及卵巢癌，神經膠質母細胞瘤、慢性髓樣白血病、急性淋巴胚

細胞白血病，前列腺、胰臟及結腸之癌症，轉移性黑色素瘤、甲狀腺腫瘤及腎癌。

因此，在Hsp90抑制劑之主要潛在適應徵中，吾人可非限制性地指出：

- 過度表現EGF-R或HER2之小細胞肺癌、乳癌、卵巢癌及神經膠質母細胞瘤；
- 過度表現Bcr-Abl之慢性髓樣白血病；
- 過度表現Flt-3之急性淋巴胚細胞白血病；
- 過度表現Akt之乳房、前列腺、肺臟、胰臟、結腸或卵巢之癌症；
- 過度表現B-Raf蛋白質突變形式之轉移性黑色素瘤與甲狀腺腫瘤；
- 雄激素依賴性及雄激素無關之前列腺癌症；
- 雌激素依賴性及雌激素無關之乳癌；
- 過度表現HIF-1a或突變c-met蛋白質之腎癌。

本發明係又更特別關於乳房、結腸及肺臟癌症之治療。

本發明亦關於如上文定義之式(I)產物或該式(I)產物之藥學上可接受鹽於醫藥產物製備上之用途，該產物係欲供癌症之化學療法用。

作為欲供癌症化學療法用之根據本發明醫藥產物，根據本發明之式(I)產物可單獨使用或併用化學療法或放射療法，或者併用其他治療劑。

本發明亦特別關於如上文定義之醫藥組合物，其另外含有其他供癌症化學療法用之醫藥產物之活性主要成份。

該治療劑可為常用抗腫瘤劑。

作為蛋白質激酶之已知抑制劑之實例，吾人可特別地指出丁內酯、黃酮吡啶醇、2-(2-羥乙基胺基)-6-苄胺基-9-甲基-嘌呤、歐洛姆新 (olomucine)、葛利維克 (Glivec) 及愛瑞沙 (Iressa)。

因此，根據本發明之式(I)產物亦可有利地與抗增生劑合併使用：作為該抗增生劑之實例，惟並非受限於此清單，吾人可指出芳香酶抑制劑、抗雌激素劑、拓撲異構酶I抑制劑、拓撲異構酶II抑制劑、作用於微管之藥劑、烷基化劑、組織蛋白脫乙酰酶抑制劑、法呢基轉移酶抑制劑、COX-2抑制劑、MMP抑制劑、mTOR抑制劑、抗贅瘤抗代謝物、鉑化合物、會造成蛋白質激酶活性降低之化合物與抗血管生成化合物、促性腺激素釋放因子催動劑、抗雄激素劑、印度大麻醯胺、雙膦酸鹽及搓史圖諸馬伯 (trastuzumab)。

作為實例，吾人因此可指出抗微管劑，譬如類紅豆杉物質與長春花植物鹼，烷基化劑，譬如環磷醯胺，DNA-插入劑，譬如順式-鉑，會與拓撲異構酶交互作用之藥劑，譬如喜樹鹼與衍生物，蔥環素，譬如亞德里亞霉素，抗代謝物，譬如5-氟尿嘧啶與衍生物及類似物。

因此，本發明係關於式(I)產物作為查伯酮蛋白質之抑制劑，該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類之藥學上可接受加成鹽，以及其前體藥物。

本發明係特別關於如上文定義之式(I)產物作為Hsp90抑

制劑。

根據本發明之式(I)產物可藉由應用或修改已知方法且特別是文獻中所述之方法而製成，例如由 R.C. Larock 在：綜合有機轉變，VCH 出版社，1989 中所述者。

在下文所述之反應中，可能必須保護反應性官能基，例如羥基、胺基、亞胺基、硫基或羧基，當後者為最後產物中所需要時，但當不想要其參與式(I)產物之合成反應中時。可根據常用標準實務使用習用保護基，譬如由 T.W. Greene 與 P.G.M. Wuts 在"有機化學中之保護基" John Wiley & Sons, 1991 中所述者。

下文實驗段落係給予起始產物之非限制性實例，其他起始產物係可市購而得，或可藉由熟諳此藝者已知之常用方法製備。

【實施方式】

說明本發明之實例：其製備係於下文給予之實例，係說明本發明，惟並非限制之。所述之實例全部藉由質子 NMR 光譜學與藉由質量光譜作特徵鑒定，及大部份此等實例亦藉由 IR 光譜學作特徵鑒定。

實例 1：4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9-酮之合成

階段 1：於 1-升三頸燒瓶中，使 6.75 克 3,4-二胺基-吡啶溶解在 500 毫升二氯甲烷中，然後於室溫下連續添加 11.49 毫升已預先於氫氧化鉀上乾燥之三乙胺，與 10 克第-9-酮-4-羧酸之氯化物。在室溫下攪拌 4 小時後，使所形成之沉澱物排乾，以碳酸氫鈉溶液，然後以水洗滌，並在 50° 下之火爐中乾燥

過夜。依此方式，吾人獲得 10.5 克等分子醯胺混合物，其係以本身使用於下一階段。

階段 2：於 100-W 微波反應器中，將 20 克先前獲得之醯胺混合物，在 40 毫升三氯醋酸酐、80 毫升 36% 鹽酸及 312 毫升三氯醋酸之混合物中之溶液，於 109°C 下加熱 20 分鐘，反應係以數個 50 毫升部份進行。於冷卻後，將各種操作合併，並添加 1 升水與 1 升二氯甲烷。分離有機相，然後藉由添加碳酸氫鉀之飽和溶液，使水相來到 pH = 8-9。使所形成之沉澱物排乾，以水洗滌，並在 50°C 下之火爐中乾燥。依此方式，吾人獲得 18.8 克 4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -2-基)-萸 -9-酮，呈黃色粉末形式，具有下列特徵：

Kofler 熔點 = 236-38°C

質譜 (E/I)：m/z = 297 (M⁺)

¹H-NMR 光譜 (300 MHz, δ (ppm), DMSO)：7.40 (td, J = 7.5 與 1.0 Hz, 1H)；7.49 (td, J = 7.5 與 1.0 Hz, 1H)；7.59 (t, J = 7.5 Hz, 1H)；7.62 至 7.73 (m, 3H)；7.82 (dd, J = 7.5 與 1.0 Hz, 1H)；7.90 (dd, J = 7.5 與 1.0 Hz, 1H)；8.41 (d 寬廣, J = 5.5 Hz, 1H)；9.08 (s 寬廣, 1H)；12.5 至 13.5 (m 極擴散開來, 1H)。

4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -2-基)-萸 -9-酮亦可在一個階段中獲得，無論是藉由將 3,4-二胺基-吡啶與萸 -4-酮 -9-羧酸之等分子混合物，在 200° 下，於多磷酸中加熱，或藉由在醋酸中，於 90 與 100°C 之間加熱。

實例 2：4-(1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -2-基)-9H-萸 -9(R,S)-羧酸之 (6-氯基吡啶 -3-基甲基)-醯胺之合成

於5-毫升毛玻璃管中，在氬大氣下，使100毫克實例29中獲得之4-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-羧酸之鹽酸鹽溶解在1毫升二氯甲烷中，接著連續添加46微升三乙胺、47微升N,N'-二異丙基碳化二亞胺及41毫克1-羥基苯并三唑，並攪拌10分鐘。然後，添加43毫克5-氨基甲基-2-氯吡啶在1毫升之溶液，並在室溫下攪拌6小時。將反應混合物傾倒至20毫升碳酸氫鈉飽和水溶液中，並以10毫升二氯甲烷萃取兩次，接著以10毫升醋酸乙酯萃取。合併有機相，並以水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在減壓下濃縮。於矽膠(40-63微米)上，以二氯甲烷與甲醇(95-5，然後90-10體積比)之混合物溶離，藉急驟式層析純化後，吾人獲得21毫克4-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-羧酸之(6-氯基吡啶-3-基甲基)-醯胺，呈米黃色泡沫物形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 451 (M^+)$

實例3：4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-醇之合成

於25-毫升圓底燒瓶中，在氬大氣下，使100毫克實例1中獲得之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-酮溶解在3毫升甲醇中。於冷卻至0°C後，以2份添加13毫克氫硼酸鈉，並攪拌15分鐘，直到完全溶解為止。將反應混合物傾倒至水中，然後以10毫升醋酸乙酯萃取兩次。合併有機相，並以水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，接著在減壓下濃縮。於最少之乙醚中藉結晶化作用純化後，吾人獲得88毫克4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-醇，呈淡黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 299 (M^+)$

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (300 MHz, δ (ppm), DMSO) : 5.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) ; 6.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) ; 7.19 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.31 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 2H) ; 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.58 至 7.70 (m, 3H) ; 7.80 (d 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 8.39 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H) ; 9.02 (s 寬廣, 1H) ; 13.4 (m, 1H).

實例 4 : 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-羧酸之(吡啶 -4-基 甲基)-醯胺之鹽酸鹽之合成

按照實例 2 中所使用之程序，自 100 毫克實例 29 中製成之 4-(1H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-羧酸之鹽酸鹽開始，但使用 31 微升 4-甲基吡啶胺。於矽膠 (40-63 微米) 上，以二氯甲烷與甲醇 (90-10 體積比) 之混合物溶離，藉層析純化後，吾人獲得 29 毫克 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-羧酸之(吡啶 -4-基 甲基)-醯胺之鹽酸鹽，呈米黃色泡沫物形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 453 (M^+)$

實例 5 : 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-芴 -9-酮肟 (Z,E) 之合成

於 500-毫升三頸燒瓶中，使 20 克實例 1 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-芴 -9-酮溶解在 328 毫升乙醇中，然後連續添加 14.02 克脛胺鹽酸鹽與 27.59 克無水醋酸鈉。於室溫下攪拌過夜後，以 328 毫升水稀釋。使所形成之沉澱物排乾，以水洗滌，並在 50° 下之火爐中乾燥。依此方式，吾人獲得 18.6 克 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-芴 -9-酮之 Z 與 E 肟類之等分子混合物，呈淡黃色粉末形式，具有 H-NMR 純度超過 95%，

具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 312 (M^+)$

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO) : 7.24 (m, 1H) ; 7.30 至 7.37 (m, 1H) ; 7.40 (m, 0.5H) ; 7.49 (m, 0.5H) ; 7.54 (t, $J = 7.5$ Hz, 0.5H) ; 7.49 (t, $J = 7.5$ Hz, 0.5H) ; 7.67 至 7.80 (m, 3H) ; 7.95 (m, 0.5H) ; 8.40 至 8.47 (m, 2H) ; 8.63 (m, 0.5H) ; 9.11 (s 寬廣, 1H) ; 12.7 至 12.8 (m 寬廣, 1H).

實例 6 : 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-胺之合成

於 211-毫升熱壓鍋中，使 6.99 克實例 5 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-酮之 Z 與 E 肟類之等分子混合物溶解在 30 毫升乙醇與 30 毫升四氫呋喃之混合物中，添加 108 毫克阮尼活化鎳，接著使其接受最初氫壓力為 1 巴，並於 60° 下之熱壓鍋加熱 20 小時。於冷卻後，被吸收之氫體積為 175 毫升。以氫滌氣後，打開熱壓鍋，添加 10 克矽藻土，然後過濾 (觸媒 + 矽藻土)。在減壓下濃縮濾液。依此方式，吾人獲得 5.15 克 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 298 (M^+)$

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, δ (ppm), CD_3OD) : 4.94 (s, 1H) ; 7.05 (d 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.14 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.31 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.51 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.72 (m, 2H) ; 7.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 8.40 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H) ; 8.99 (s, 1H).

實例 7 : 2-(9H-芴-4-基)-3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶之合成

階段 1 : 於 250-毫升三頸燒瓶中，將 40 毫升二氯化亞硫醯

中之 1.99 克第 -4-羧酸在室溫下攪拌 1 小時。在減壓下濃縮後，使所獲得之氯化醯溶解於 40 毫升二氯甲烷中，然後添加 1.55 克 3,4-二胺基吡啶與 2.65 毫升三乙胺。於室溫下攪拌過夜。使所形成之沉澱物排乾，並以二氯甲烷洗滌。依此方式，吾人獲得 3.08 克含有主要為等分子醯胺混合物之產物，其係以本身使用於下一階段。

階段 2：於 25-毫升三頸燒瓶中，使 1.3 克前述階段中獲得之醯胺混合物溶解在 50 毫升二氧陸圓與 5 毫升氯化磷醯中。然後，於 120°C 下攪拌 2 小時，接著添加另外 20 毫升氯化磷醯，並在 120°C 下再加熱 20 小時。於減壓下濃縮後，使殘留物於矽膠 (70-230 網目) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷、甲醇及氬 (95-5-0.2 體積比) 之混合物溶離。依此方式，吾人獲得 1.68 克 2-(9H-第 -4-基)-3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶，呈灰白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)：m/z = 283 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO)：4.06 (s, 2H)；7.18 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.31 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.37 (d 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.60 至 7.68 (m, 3H)；7.81 (d 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H)；8.39 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H)；9.03 (s 寬廣, 1H)。

實例 8：N-苄基-N'-[4-(1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-亞第-9-基]-胼之合成，E 與 Z 異構物之 55/45 混合物

於 10-毫升圓底燒瓶中，使 100 毫克實例 1 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-第-9-酮溶解在 3 毫升甲醇中，然後連續添加 197 毫克苄基胼二鹽酸鹽與 138 毫克無水醋酸鈉，並

於 50-55°C 下加熱 5 小時。將已冷卻之反應混合物傾倒至 10 毫升水中，以醋酸乙酯萃取，接著以二氯甲烷萃取兩次。合併有機相，以氯化鈉飽和水溶液洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，然後在減壓下濃縮。於矽膠(40-63 微米)上藉層析純化後，以二氯甲烷與甲醇(93-7 體積比)之混合物溶離，吾人獲得 37 毫克 N-苄基-N'-[4-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-亞第-9-基]-胍，呈黃色泡沫物形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 401 (M^+)$

實例 9：N-[4-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-亞第-9-基]-胍之合成，E 與 Z 異構物之 60/40 混合物

於 10-毫升圓底燒瓶中，使 100 毫克實例 1 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9-酮溶解在 3 毫升甲醇中，然後連續添加 96 微升胍水合物與 57.6 微升醋酸，接著於 50-55°C 下加熱 3 小時。將已冷卻之反應混合物傾倒至 10 毫升水中。過濾所形成之沉澱物，並再一次溶解於甲醇與二氯甲烷之混合物中。在以硫酸鈉脫水乾燥後，接著於減壓下濃縮，在最少量之乙醚中藉結晶化作用使殘留物純化。依此方式，吾人獲得 70 毫克 N-[4-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-亞第-9-基]-胍，為 Z 與 E 異構物之混合物，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 311 (M^+)$

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6)： 7.00 至 7.30 (m, 2H)； 7.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 0.5H)； 7.45 至 7.76 (m, 3H)； 7.88 (m, 0.5H)； 8.21 至 8.47 (m, 3H)； 9.06 (s 寬廣, 1H)； 13.1 至 13.7 (m 極擴散開來，

1H).

實例 10: 2-[9(R,S)-氟基-9H-芴-4-基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶之合成

於 10-毫升圓底燒瓶中，在氬大氣下，使 85 毫克實例 3 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9-醇溶解在 3 毫升二氯甲烷中。使所獲得之溶液冷卻至 -60°C ，然後使用注射器逐滴添加 41 微升二乙胺基三氟化硫(DAST)。留置以回復至室溫，並攪拌 45 分鐘，接著將反應混合物傾倒至具有 10% 碳酸氫鈉之水溶液中，並以二氯甲烷萃取兩次。合併有機相，以硫酸鈉脫水乾燥，並在減壓下濃縮。於矽膠(40-63 微米)上，以二氯甲烷與甲醇(95-5 體積比)之混合物溶離，藉層析純化後，吾人獲得 44 毫克 2-[9(R,S)-氟基-9H-芴-4-基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶，呈白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(E/I): $m/z = 301 (M^+)$

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(400 MHz, δ (ppm), DMSO-d_6): 6.60 (d, $J = 52.0$ Hz, 1H); 7.31 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.38 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.47 (d 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.57 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.67 (d 寬廣, $J = 5.5$ Hz, 1H); 7.70 (d 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.77 (d 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.78 (d 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H); 8.38 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H); 9.04 (s 寬廣, 1H); 13.2 至 13.6 (m 極擴散開來, 1H).

實例 11: O-(吡啶-3-基)甲基 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9-酮肟(Z,E)之合成

於 10-毫升圓底燒瓶中，使 100 毫克實例 1 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9-酮溶解在 3 毫升乙醇中，然後連續添加 66.2 毫克可根據 DE 2119012 獲得之[(吡啶-3-基)甲基]脛

胺二鹽酸鹽，與 276 毫克無水醋酸鈉。於室溫下攪拌過夜後，以 30 毫升水稀釋。使所形成之沉澱物排乾，以水洗滌，並在 50° 下之火爐中乾燥。依此方式，吾人獲得 43 毫克 O-(吡啶-3-基)甲基 4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-第-9-酮肟 (Z,E) 之 Z 與 E 異構物之等分子混合物，呈黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 476 (M^+)$.

實例 12 : N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-甲醯胺之合成

實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-第-9(R,S)-胺可經由以甲醇中之過量甲酸處理，以三甲酸酯結晶。使 65 毫克 4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-第-9(R,S)-胺之三甲酸酯溶解在 1.5 毫升二甲基甲醯胺與二氯甲烷 (50-50 體積比) 之混合物中，然後添加 43 毫克 EDCI、30 毫克 HOBT 及 200 微升二乙基異丙胺，並在室溫下攪拌 22 小時。將反應混合物傾倒至 5 毫升磷酸二氫鉀飽和水溶液中，接著以 10 毫升醋酸乙酯萃取 3 次。於 X-Terra 矽膠管柱上，以水 100% (經緩衝至 pH=9) 至乙腈 100% 進行梯度溶離，藉 HPLC/MS 純化，接著使含有預期質量產物之溶離份凍乾後，獲得 6 毫克 N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-甲醯胺，呈白色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 326 (M^+)$.

實例 13 : [4-(1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-亞第-(9)-基]-甲醇之合成，Z 與 E 異構物之等分子混合物

於 50-毫升圓底燒瓶中，在氬大氣下，使 200 毫克實例 7 中獲得之 2-(9H-第 -4-基)-3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶溶解在 10 毫升四氫呋喃中，並使溶液冷卻至 -10°C 。然後添加 2.83 毫升第三-丁酸鉀在四氫呋喃之一莫耳濃度溶液，接著是 628 毫克甲酸乙酯。於 -10°C 下攪拌 12 分鐘，然後添加一當量濃度鹽酸水溶液，直到 pH 值為中性，且最後是 20 毫升醋酸乙酯。傾析有機相，以水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓下濃縮。依此方式，吾人獲得 95 毫克 [4-(1H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-亞第 -(9)-基]-甲醇，Z 與 E 異構物之等分子混合物，呈黃色泡沫物形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 476 (M^+)$.

實例 14：喹啉-5-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第 -9(R,S)-基]醯胺之合成

於 50-毫升三頸燒瓶中，使 605 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-第 -9(R,S)-胺溶解在 30.17 毫升二甲基甲醯胺中，然後連續添加 530 毫克 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺 (EDCI) 之鹽酸鹽、373 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT) 及 319 毫克喹啉-5-羧酸，接著在室溫下攪拌 20 小時。然後添加 100 毫升水，使所形成之沉澱物排乾，並以水，接著以碳酸氫鈉飽和溶液洗滌。使所獲得之粗製固體於矽膠 (70-230 網目) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (95-5 體積比) 之混合物溶離。依此方式，吾人獲得 650 毫克 (78%) 喹啉-5-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第 -9(R,S)-基]醯胺，呈淡黃色粉末形式，具有下列特徵：

熔點 (Kofler) = 254-8°C (分解).

質譜 (E/I) : $m/z = 453 (M^+)$

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6) : 6.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 7.27 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.39 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.48 (m 寬廣, 1H); 7.57 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.60 至 7.85 (m, 5H); 7.87 (d 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.92 (d 寬廣, $J = 8.0$ Hz, 1H); 8.14 (d 寬廣, $J = 8.5$ Hz, 1H); 8.40 (d 寬廣, $J = 5.5$ Hz, 1H); 8.87 (d 寬廣, $J = 8.5$ Hz, 1H); 8.93 至 9.10 (m 擴散開來, 1H); 8.99 (dd, $J = 2.0$ 與 4.0 Hz, 1H); 9.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 13.3 至 13.5 (m 擴散開來, 1H).

實例 14A : 喹啉-5-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺之右旋對掌異構物之合成

將 103 毫克實例 14 中獲得之喹啉-5-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺注入含有 600 克矽膠 Chiracel OJ 之預備對掌性管柱中。以正-庚烷、甲醇、乙醇及三乙胺 (50-25-25-0.1 體積比) 之混合物溶離。藉由回收第一個流出之溶離份，並在減壓下濃縮，吾人獲得 41.8 毫克右旋對掌異構物，具有下列特徵：

$$\alpha^D_{20} = +131.1 \pm 1.8^\circ (c = 0.5; \text{MeOH}).$$

實例 14B : 喹啉-5-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺之左旋對掌異構物之合成

按照如實例 14A 中之相同程序，但回收第二個流出之溶離份，並在減壓下濃縮，吾人獲得 33.1 毫克左旋對掌異構物，具有下列特徵：

$$\alpha^D_{20} = -123.5 \pm 1.8^\circ (c = 0.5; \text{MeOH}).$$

實例 15：4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-第-9-酮 O-(4-溴基-3-羥苄基)-肼之合成

按照實例 11 中之程序，自 100 毫克實例 1 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9-酮，與 42 毫克可根據 J. Pharm. Exp. Ther. 1971, 179, 619-33 獲得之 (4-溴基-3-羥基-苄基)脒胺，在 3 毫升甲醇中開始。依此方式，吾人獲得 22 毫克 4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-第-9-酮 O-(4-溴基-3-羥基-苄基)-肼) 之 Z 與 E 異構物之 60/40 混合物，呈黃橘色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 496 (M^+)$.

實例 16：N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-苯乙基-胺之合成

於微波反應器中，將 81 微升 2-苯基-乙胺、18 微升二乙基異丙胺及 182 微升四異丙醇鈦添加至 84 毫克實例 1 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9-酮在 0.5 毫升乙醇中之溶液內。然後連續於 60°C 下加熱 5 分鐘，於 70°C 下 20 分鐘，於 100°C 下 15 分鐘，及最後於 130°C 下 30 分鐘。於冷卻至室溫後，添加 25 毫克氰基氫硼酸鈉，並在室溫下攪拌 16 小時。將反應混合物傾倒至 5 毫升磷酸二氫鉀飽和水溶液中，接著以 10 毫升二氯甲烷萃取 3 次。於矽膠上，以二氯甲烷與甲醇 (98-2，然後 96-4 體積比) 之混合物溶離純化後，吾人獲得 4.8 毫克 N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-苯乙基-胺，呈白色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 402 (M^+)$.

實例 17: 2-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-亞第-(9E,Z)-基]-N-吡啶-3-基-乙醯胺之合成

階段 1: 於 100-毫升三頸燒瓶中，使 594 毫克實例 1 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9-酮溶解在 15 毫升乙腈中，並連續添加 654 毫克第三-丁氧羰基酐與 12 毫克 4-二甲胺基-吡啶。將所獲得之溶液在室溫下攪拌 20 小時，然後將反應混合物傾倒至 100 毫升冰水中，並以醋酸乙酯萃取 3 次。合併有機相，並以水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓下濃縮。依此方式，吾人獲得 695 毫克 2-(9-酮基-9H-第-4-基)-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-羧酸之第三-丁酯，呈褐色結晶形式，其係以本身使用於下一階段。

階段 2: 於 25-毫升三頸燒瓶中，在氮大氣下，使 695 毫克前述階段中獲得之 2-(9-酮基-9H-第-4-基)-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-羧酸之第三-丁酯，溶解在 5 毫升無水四氫呋喃中，然後添加 126 毫克氫化鈉，並攪拌 10 分鐘。接著於 30 分鐘內，逐滴添加 588 毫克膦酸基醋酸三乙酯在 5 毫升無水四氫呋喃中之溶液，然後在室溫下攪拌 16 小時。於減壓下濃縮反應混合物，接著在水與醋酸乙酯之混合物中吸收。傾析有機相，以水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓下濃縮。於矽膠上，以二氯甲烷與醋酸乙酯 (90-10，然後 80-20，接著 70-30 體積比) 之混合物溶離純化後，吾人獲得 432 毫克 2-{9-[1-乙氧羰基-亞甲基]-9H-第-4-基}-3H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-羧酸之第三-丁酯，為 Z 與 E 異構物之等分子混合物，呈黏稠黃色油形式，其係以本身使用於下一階段。

階段 3：於 25-毫升三頸燒瓶中，將 400 毫克前述階段中獲得之 2-{9-[1-乙氧羰基-亞甲基]-9H-第-4-基}-3H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-羧酸之第三-丁酯在 10 毫升四氫呋喃中之溶液，於 2 毫升一當量濃度氫氧化鈉水溶液存在下，在室溫下攪拌 12 小時。在減壓下濃縮溶劑後，使殘留物溶於水與醋酸乙酯之混合物中。使水相酸化至 $\text{pH} = 2$ ，接著以醋酸乙酯萃取 4 次。合併有機相，並以水洗滌，及在減壓下濃縮。使所得之白色殘留物在二異丙基醚中結晶。依此方式，吾人獲得 60 毫克 [4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-亞第-9-基]-醋酸，為 Z 與 E 異構物之 40-60 混合物，呈白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 339 (M^+)$.

階段 4：按照實例 14 中之程序，自 45 毫克前述階段中獲得之 [4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-亞第-9-基]-醋酸，與 18.7 毫克 3-胺基吡啶開始，於 38.1 毫克 EDCI 與 30.5 毫克 HOBT 存在下，在水中藉沉澱作用純化後，吾人獲得 26 毫克 2-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-亞第-9-基]-N-吡啶-3-基-乙醯胺，為 Z 與 E 異構物之 40-60 混合物，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 415 (M^+)$.

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO)： 7.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.4H)； 7.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.30 至 7.49 (m, 3.6H)； 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 0.6H)； 7.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 0.4H)； 7.62 至 7.75 (m, 2H)； 7.92 (d 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 0.6H)； 8.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.4H)； 8.23 (m 寬廣, 1H)； 8.35 (s 寬廣, 1H)； 8.41 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H)； 8.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.4H)； 8.41 (s 寬廣, 1H)； 8.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.6 Hz)； 9.05 (s 寬廣,

1H); 10.89 (s, 0.4H); 10.91 (s, 0.6H); 13.2 至 13.6 (m 極擴散開來, 1H).

實例 18: N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基]-(1H-吲哚 -5-基 甲基)-胺之合成

於 5-毫升三頸燒瓶中，使 74 毫克以二鹽酸鹽單離之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-芴 -9(R,S)-胺溶解在 0.5 毫升乙醇中，添加 45 毫克 5-甲醯基吲哚與 70 微升二異丙基乙胺，並在室溫下攪拌 2 小時 30 分鐘。然後添加 28 毫克氫硼酸鈉，並於室溫下攪拌 18 小時。將反應混合物傾倒至 5 毫升磷酸二氫鉀飽和水溶液，接著以 10 毫升二氯甲烷萃取 3 次。於矽膠上，以二氯甲烷與甲醇 (98-2，然後 96-4 體積比) 之混合物溶離純化後，吾人獲得 34 毫克 N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基]-(1H-吲哚 -5-基 -甲基)-胺，呈白色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I): $m/z = 427 (M^+)$.

實例 19: 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-芴 -9-酮肟 (Z) 之合成

將 103 毫克實例 5 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-芴 -9-酮肟 (Z,E)，注入含有 700 克矽膠 Chiralpak AS (20 微米) 之預備對掌性管柱中。以正-庚烷、甲醇、異丙醇及三乙胺 (90-2.5-2.5-0.1 體積比) 之混合物溶離。回收第二個流出之溶離份，並在減壓下濃縮，吾人獲得 23.8 毫克肟 Z。

實例 20: [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基]-胺 甲基酸之乙酯之合成

於 25-毫升三頸燒瓶中，在氫大氣下，將 72 微升氯甲酸乙酯添加至 225 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-

基)-第-9(R,S)-胺在3毫升四氫呋喃與113微升三乙胺中之已冷卻至5°C之懸浮液內。將反應混合物攪拌1小時，使其回復至室溫，然後在減壓下濃縮。藉矽膠急驟式層析，以二氯甲烷與甲醇(96-4體積比)之混合物溶離純化後，吾人獲得138毫克[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-胺甲基酸之乙酯，呈淡黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)：m/z = 370 (M⁺).

實例 21：N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-2-(吡啶-3-基)-乙醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 85.2 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9(R,S)-胺，與 21 毫克(吡啶-3-基)醋酸開始，於 44 毫克 EDCI 與 31 毫克 HOBT 存在下，在 1 毫升二氯甲烷與 1 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。以 25 毫升水稀釋後，使所形成之沉澱物排乾，以水洗滌，並在減壓及 50°C 下乾燥。依此方式，吾人獲得 20 毫克 N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-2-(吡啶-3-基)-乙醯胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)：m/z = 417 (M⁺).

實例 22：N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-(1H-吡啶-6-基甲基)-胺之合成

進行如實例 18 中之程序，自 0.7 毫升乙醇中之 94 毫克 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9(R,S)-胺之二鹽酸鹽、55 毫克 6-甲醯基吡啶及 90 微升二異丙基乙胺開始，於室溫下歷經 2 小時，然後添加 28 毫克氫硼酸鈉，並在室溫下攪拌 1 小時。於

矽膠上，以二氯甲烷與甲醇(95-5體積比)之混合物溶離純化後，吾人獲得58毫克N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-(1H-吡啶-6-基甲基)-胺，呈淡粉紅色固體形式，具有下列特徵：

質譜(EI)： $m/z = 427 (M^+)$.

實例 23：4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9-酮肟(E)之合成

將103毫克實例5中獲得之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9-酮肟(Z,E)注入含有700克矽膠Chiralpak AS (20微米)之預備對掌性管柱中。以正-庚烷、甲醇、異丙醇及三乙胺(90-2.5-2.5-0.1體積比)之混合物溶離。回收第一個流出之溶離份，並在減壓下濃縮，吾人獲得37毫克肟E，其具有下列特徵：

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(300 MHz, δ (ppm), DMSO)：7.18 至 7.28 (m, 2H)；7.33 (m, 1H)；7.58 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.67 (m 擴散開來, 1H)；7.72 (d 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.76 (d 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H)；8.40 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H)；8.62 (d 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H)；9.04 (s 寬廣, 1H).

實例 24：2-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-乙醯胺之三氟醋酸鹽之合成

於10-毫升三頸燒瓶中，在氬大氣下，將210微升三甲基鋁在甲苯中之2M溶液添加至80毫克實例6中獲得之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺在2毫升甲苯中之懸浮液內，並於80°C下加熱20分鐘。再一次添加90微升三甲基鋁在甲苯中之2M溶液，且於80°C下再加熱10分鐘。添加45毫克(2-胺基-噻唑-4-基)醋酸之乙酯，並於80°C下連續加熱2小時。將反應混合物傾倒至5毫升磷酸二氫鉀飽和水溶液中，然後

以 10 毫升二氯甲烷萃取 3 次。於對稱性 C18 矽膠管柱 (5 微米) 上，以水 100% (含有 0.07% TFA) 至乙腈 100% (含有 0.07% TFA) 之梯度液溶離，藉 HPLC/MS 純化後，吾人獲得 7 毫克 2-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-乙醯胺之三氟醋酸鹽，呈白色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 438 (M^+)$.

實例 25 : 2-(6-氯基吡啶-3-基)-N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-乙醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 101.3 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-第-9(R,S)-胺，與 39 毫克 (2-氯基吡啶-5-基) 醋酸開始，於 65.4 毫克 EDCI 與 46.1 毫克 HOBT 存在下，在 1.8 毫升二氯甲烷與 1.8 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。自水藉結晶純化後，吾人獲得 16 毫克 2-(6-氯基吡啶-3-基)-N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-乙醯胺，呈黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 451 (M^+)$.

實例 26 : N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-喹啉-5-基-甲基胺之三氟醋酸鹽之合成

進行如實例 18 中之程序，自 100 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-第-9(R,S)-胺，與 59 毫克喹啉-5-羧醛，在 1 毫升乙醇中開始，在室溫下歷經 3 小時，然後添加 29 毫克氫硼酸鈉，並於室溫下攪拌 2 小時。於對稱性 C18 矽膠管柱 (5 微米) 上，以水 100% (含有 0.07% TFA) 至乙腈 100% (含有 0.07% TFA) 之梯度液溶離，藉 HPLC/MS 純化後，吾人獲得 49.5

毫克 N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-喹啉-5-基-甲基胺之三氟醋酸鹽，呈淡黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 439 (M^+)$.

實例 27：N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-2-(4-甲氧基-苯基)-乙醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 99.2 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 37 毫克 (4-甲氧基-苯基)醋酸開始，於 64 毫克 EDCI 與 45.1 毫克 HOBT 存在下，在 1.5 毫升二氯甲烷與 1.5 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。自水藉結晶純化後，吾人獲得 35 毫克 N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-2-(4-甲氧基-苯基)-乙醯胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 446 (M^+)$.

實例 28：[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-脲三氟醋酸鹽之合成

於 10-毫升三頸燒瓶中，在氬大氣下，將 210 微升三甲基鋁之 2M 溶液添加至 80 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺在 1 毫升無水甲苯中之懸浮液內。將所獲得之此懸浮液在室溫下攪拌 15 分鐘，接著於 80°C 下 15 分鐘。然後添加 30 毫克 2-氯-乙基胺基甲酸酯，並在 40°C 下攪拌 1 小時。添加 0.5 毫升水後，使所形成之沉澱物排乾。於對稱性 C18 矽膠管柱 (5 微米) 上，以水 100% (含有 0.07% TFA) 至乙腈 100% (含有 0.07% TFA) 之梯度液溶離，藉 HPLC/MS

純化，接著使含有預期質量產物之溶離份凍乾後，吾人獲得 18 毫克 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-脲三氟醋酸鹽，呈白色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 341 (M^+)$.

實例 29：4-(1H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-羧酸之鹽酸鹽之合成

階段 1：於 500-毫升三頸燒瓶中，在氬大氣下，使 1.4 克可根據 *Helv. Chim. Acta*, 1984, 67, 2009-16 獲得之芴-4-羧酸之第三-丁酯，溶解在 50 毫升四氫呋喃中。於冷卻至 -20°C 後，添加 1.18 克第三-丁酸鉀，接著於 -20°C 下攪拌 10 分鐘後，將 0.995 克氯甲酸甲酯添加至所獲得之紫色溶液中，並於 -20°C 下攪拌 1 小時。然後，將反應混合物以 200 毫升醋酸乙酯稀釋，並以磷酸二氫鈉飽和溶液洗滌。傾析有機相，以硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓下濃縮。於矽膠 (70-230 網目) 上，以二氯甲烷與正-庚烷 (66-34 體積比) 之混合物溶離純化後，吾人獲得 1.4 克芴-4,9,9-三羧酸之 4-第三-丁基 9,9-二甲酯，呈黏稠無色油形式，其係以本身使用於下一階段。

階段 2：於 500-毫升三頸燒瓶中，使 1.4 克前述階段中獲得之芴-4,9,9-三羧酸之 4-第三-丁基 9,9-二甲酯溶解在 10 毫升二氯甲烷中，然後於冷卻至 0°C 後，添加 10 毫升三氟醋酸，並在 0°C 下攪拌 1 小時。於減壓下濃縮後，吾人獲得 1.2 克芴-4,9,9-三羧酸之 9,9-二甲酯，呈白色粉末形式，其係以本身使用於下一階段。

階段 3：於 500-毫升三頸燒瓶中，將 1.2 克前述階段中獲得

之第-4,9,9-三羧酸之9,9-二甲酯在35毫升二氯化亞硫鹽中，於室溫下攪拌一小時又十五分鐘。於減壓下濃縮後，使所獲得之氯化鹽(1.33克)溶解在40毫升二氯甲烷中，然後添加0.6克3,4-二氨基吡啶，並在室溫下攪拌一小時又三十分鐘。於矽膠(70-230網目)上藉急驟式層析，以二氯甲烷與甲醇(96-4體積比)之混合物溶離純化後，吾人獲得1.3克4-(4-氨基-吡啶-3-基胺甲鹽基)-第-9,9-二羧酸之二甲酯與4-(3-氨基-吡啶-4-基胺甲鹽基)-第-9,9-二羧酸之二甲酯之等分子混合物，呈米黃色粉末形式，其係以本身使用於下一階段。

階段4：於25-毫升三頸燒瓶中，使1.3克前述階段中獲得之鹽胺混合物溶解在35毫升三氟醋酸、3.5毫升三氟醋酸酐及1.5毫升36%鹽酸中。然後，於90°C下攪拌2天，接著以三份添加8.5毫升36%鹽酸，並在90°C下再加熱60小時。於減壓下濃縮後，使殘留物在矽膠(70-230網目)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(95-5，然後90-10體積比)之混合物溶離。依此方式，吾人獲得1克4-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-羧酸之鹽酸鹽，呈灰白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 363 (M^+)$

實例 30：4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9-酮縮胺脲(Z,E)之三氟醋酸鹽之合成

於5-毫升三頸燒瓶中，將含有35毫克實例1中獲得之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9-酮、29毫克醋酸鈉及20毫克胺脲鹽酸鹽在0.4毫升50%乙醇水溶液中之懸浮液，在室溫下攪

拌6小時。然後，添加另外29毫克醋酸鈉與20毫克胺脲鹽酸鹽，接著於室溫下再攪拌18小時。添加2毫升水後，使所形成之沉澱物排乾，並以1毫升水洗滌兩次。於對稱性C18矽膠管柱(5微米)上，以水100% (含有0.07% TFA)至乙腈100% (含有0.07% TFA)之梯度液溶離，藉HPLC/MS純化後，吾人獲得5.5毫克4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9-酮縮胺脲(Z,E)之三氟醋酸鹽，呈白色固體形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 354 (M^+)$.

實例 31：2-羥基-喹啉-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺之合成

進行如實例14中之程序，自298毫克實例6中獲得之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9(R,S)-胺與189毫克2-羥基-喹啉-4-羧酸開始，於211毫克EDCI與149毫克HOBT存在下，在7毫升DMF中，歷經20小時。在水中藉沉澱作用純化，然後以碳酸氫鈉飽和溶液，接著以異丙醇連續洗滌後，吾人獲得450毫克2-羥基-喹啉-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺，呈褐色固體形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 469 (M^+)$.

實例 32：四氫吡喃-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺之合成

進行如實例14中之程序，自202毫克實例6中獲得之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9(R,S)-胺，與80毫克四氫吡喃-4-羧酸開始，於177毫克EDCI與125毫克HOBT存在下，在3.4毫升DMF中，歷經20小時。在水中藉沉澱作用純化，然後以碳

酸氫鈉飽和溶液、石油醚連續洗滌後，吾人獲得253毫克四氫-哌喃-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈白色結晶性固體形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 410 (M^+)$.

實例 33：4-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基胺甲醯基]-六氫吡啶-1-羧酸之第三-丁酯之合成

進行如實例 14 中之程序，自 208 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 145.4 毫克第三-丁氧羰基-六氫菸鹼酸開始，於 182 毫克 EDCI 與 128.5 毫克 HOBT 存在下，在 3.5 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。在水中藉沉澱作用純化，然後以碳酸氫鈉飽和溶液，接著以石油醚連續洗滌後，吾人獲得 195 毫克 4-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基胺甲醯基]-六氫吡啶-1-羧酸之第三-丁酯，呈米黃色結晶性固體形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 509 (M^+)$.

實例 34：6-羥基-萘-1-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之鹽酸鹽之合成

進行如實例 14 中之程序，自 208 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 119 毫克 6-羥基-萘-1-羧酸開始，於 182 毫克 EDCI 與 128.5 毫克 HOBT 存在下，在 3.5 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。於矽膠(70-230 M)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(95-5 體積比)之混合物溶離後，吾人獲得 100 毫克 6-羥基-萘-1-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之鹽酸鹽，呈白色結晶性固體形

式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 468 (M^+)$.

實例 35：異喹啉-5-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 208 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 110 毫克異喹啉-5-羧酸開始，於 182 毫克 EDCI 與 128.5 毫克 HOBT 存在下，在 10.5 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。於矽膠 (70-230 M) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (95-5 體積比) 之混合物溶離後，吾人獲得 106 毫克異喹啉-5-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺，呈黃色結晶性固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 453 (M^+)$.

實例 36：2-呋喃-3-基-N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-2-酮基-乙醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 351 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 150 毫克 3-呋喃基乙醛酸開始，於 308 毫克 EDCI 與 217 毫克 HOBT 存在下，在 5.9 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。於矽膠 (70-230 M) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (97.5-2.5 體積比) 之混合物溶離後，吾人獲得 96 毫克 2-呋喃-3-基-N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-2-酮基-乙醯胺，呈淡黃色結晶性固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 420 (M^+)$.

實例 37：N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S))-基]-2-吡啶-4-基-乙醯胺三氟醋酸鹽之合成

進行如實例 24 中之程序，但自 50 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺、300 微升三甲基鋁在甲苯中之 2M 溶液及 46 微升(4-吡啶基)醋酸之乙酯，在 2 毫升甲苯與 0.5 毫升 N-甲基四氫吡咯酮中開始，在室溫下歷經 10 分鐘，接著於 60°C 下，在微波反應器中 10 分鐘。於對稱性 C18 矽膠管柱(5 微米)上藉 HPLC/MS 純化，以水 100% (含有 0.07% TFA) 至乙腈 100% (含有 0.07% TFA) 之梯度液溶離後，吾人獲得 7.8 毫克 N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S))-基]-2-吡啶-4-基-乙醯胺三氟醋酸鹽，呈白色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)：m/z = 417 (M^+).

實例 38：2H-1-苯并呋喃-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺三氟醋酸鹽之合成

進行如實例 14 中之程序，自 74 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 39 毫克 2H-1-苯并呋喃-5-羧酸開始，於 57.5 毫克 EDCI、40.5 毫克 HOBT 及 70 微升二異丙基乙胺存在下，在 1 毫升 DMF 中，歷經 24 小時。於對稱性 C18 矽膠管柱(5 微米)上藉 HPLC/MS 純化，以水 100% (含有 0.07% TFA) 至乙腈 100% (含有 0.07% TFA) 之梯度液溶離後，吾人獲得 21 毫克 2H-1-苯并呋喃-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺三氟醋酸鹽，呈米黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 456 (M^+)$.

2H-1-苯并呋喃-5-羧酸可根據 WO2005012291 獲得。

實例 39 : 1H-吡唑-3-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺三氟醋酸鹽之合成

進行如實例 14 中之程序，自 75 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 42 毫克 1H-吡唑-4-羧酸開始，於 72 毫克 EDCI、51 毫克 HOBT 及 131 微升二異丙基乙胺存在下，在 1.25 毫升 DMF 與 1.25 毫升二氯甲烷中，歷經 24 小時。於對稱性 C18 矽膠管柱 (5 微米) 上藉 HPLC/MS 純化，以水 100% (含有 0.07% TFA) 至乙腈 100% (含有 0.07% TFA) 之梯度液溶離後，吾人獲得 58.5 毫克 1H-吡唑-3-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺三氟醋酸鹽，呈白色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 392 (M^+)$.

實例 40 : N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-琥珀醯胺三氟醋酸鹽之合成

進行如實例 14 中之程序，自 74.6 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 43.9 毫克醯胺丁酸開始，於 71.9 毫克 EDCI、50.7 毫克 HOBT 及 131 微升二異丙基胺存在下，在 1.25 毫升二氯甲烷與 1.25 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。於對稱性矽膠 C18 (5 微米) 上藉 HPLC/MS 純化後，按照實例 28 中所述之條件，吾人獲得 63 毫克 N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-琥珀醯胺三氟醋酸鹽，呈白色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 397 (M^+)$.

實例 41 : 1H-苯并三唑-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺三氟醋酸鹽之合成

進行如實例 14 中之程序，自 74.62 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 61.2 毫克可根據 Archiv. Pharm. 1989, 322, 457-59 獲得之 1H-苯并三唑-5-羧酸開始，於 71.9 毫克 EDCI、50.7 毫克 HOBT 及 131 微升二異丙基胺存在下，在 1.25 毫升二氯甲烷與 1.25 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。以實例 28 中所述之條件，藉 HPLC/MS 純化後，吾人獲得 66.5 毫克 1H-苯并三唑-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺三氟醋酸鹽，呈白色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 443 (M^+)$.

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (300 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6) : 6.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 7.27 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.38 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.54 至 7.67 (m, 3H); 7.77 (d 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.85 (d 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.88 至 8.13 (m 極擴散開來, 2H); 8.15 (d 寬廣, $J = 6.5$ Hz, 1H); 8.50 至 8.70 (m 極擴散開來, 1H); 8.64 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H); 9.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 9.53 (s 寬廣, 1H); 14.1 至 15.2 (m 極擴散開來, 1H); 15.7 至 16.3 (m 擴散開來, 1H).

實例 42 : N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-2-(5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-乙醯胺三氟醋酸鹽之合成

進行如實例 14 中之程序，自 75 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 44 毫克 (5-巯基-4H-1,2,4-

三唑-3-基)-醋酸開始，於72毫克EDCI、51毫克HOBT及131微升二異丙基乙胺存在下，在1.25毫升DMF與1.25毫升二氯甲烷中，歷經24小時。於對稱性C18矽膠管柱(5微米)上藉HPLC/MS純化，以水100%(含有0.07% TFA)至乙腈100%(含有0.07% TFA)之梯度液溶離後，吾人獲得67.5毫克N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-2-(5-巰基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-乙醯胺三氟醋酸鹽，呈淡黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)：m/z = 439 (M^+).

實例 43：2-酮基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

進行如實例14中之程序，自202毫克實例6中獲得之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與110毫克2-酮基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-羧酸開始，於177毫克EDCI與125毫克HOBT存在下，在5.9毫升DMF中，歷經20小時。於矽膠(70-230 M)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(95-5體積比)之混合物溶離後，吾人獲得139毫克2-酮基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈淡黃色結晶性固體形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)：m/z = 458 (M^+).

實例 44：6-氯基-1H-苯并咪唑-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

進行如實例14中之程序，自200毫克實例6中獲得之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與120毫克6-氯基-1H-苯并咪唑-4-羧酸開始，於175毫克EDCI與124毫克HOBT存在

下，在 5.8 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。於矽膠 (70-230 M) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (95-5 體積比) 之混合物溶離後，吾人獲得 40 毫克 6-氯基-1H-苯并咪唑-4-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺，呈淡黃色結晶性固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 476 (M^+)$.

實例 45：1H-吡啶-5-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 202 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 122.5 毫克 1H-吡啶-5-羧酸之鹽酸鹽開始，於 177 毫克 EDCI、124 毫克 HOBT 及 122 微升二異丙基胺存在下，在 5.8 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。於矽膠 (70-230 M) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (95-5 體積比) 之混合物溶離後，吾人獲得 87 毫克 1H-吡啶-5-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺，呈淡黃色結晶性固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 442 (M^+)$.

實例 46：1H-吡啶-6-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 204 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 100 毫克 1H-吡啶-6-羧酸開始，於 179 毫克 EDCI 與 126 毫克 HOBT 存在下，在 3 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。於矽膠 (70-230 M) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (90-10 體積比) 之混合物溶離後，吾

人獲得 54 毫克 1H-吡啶-6-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺，呈淡黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 441 (M^+)$.

實例 47：N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 208 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 78 毫克異菸鹼酸開始，於 182 毫克 EDCI 與 128 毫克 HOBT 存在下，在 3.5 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。於矽膠 (70-230 M) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (95-5 體積比) 之混合物溶離後，吾人獲得 90 毫克 N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺，呈白色結晶性固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 403 (M^+)$.

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (300 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6)： 6.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)； 7.26 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.34 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.48 至 7.60 (m, 3H)； 7.65 至 7.77 (m, 3H)； 7.87 (d 寬廣, $J = 6.0$ Hz, 2H)； 8.39 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H)； 8.75 (d 寬廣, $J = 6.0$ Hz, 2H)； 9.04 (s 寬廣, 1H)； 9.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)； 13.0 至 14.0 (m 極擴散開來, 1H).

實例 48：N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-菸鹼醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 208 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 78 毫克菸鹼酸開始，於 182 毫克 EDCI 與 128 毫克 HOBT 存在下，在 3.5 毫升 DMF 中，

歷經 20 小時。於矽膠 (70-230 M) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (95-5 體積比) 之混合物溶離後，吾人獲得 78 毫克 N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基]-菸鹼醯胺，呈淡綠色結晶性固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 403 (M^+)$ 。

實例 49：4-酮基-戊酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基] 醯胺之鹽酸鹽之合成

進行如實例 14 中之程序，自 208 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -2-基)-芴 -9(R,S)-胺，與 73.6 毫克乙醯丙酸開始，於 182 毫克 EDCI 與 128 毫克 HOBT 存在下，在 3.5 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。於矽膠 (70-230 M) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (95-5 體積比) 之混合物溶離後，吾人獲得 62 毫克 4-酮基-戊酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基] 醯胺之鹽酸鹽，呈白色結晶性固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 396 (M^+)$ 。

實例 50：3-羥基-N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基]-苯甲醯胺之鹽酸鹽之合成

進行如實例 14 中之程序，自 208 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -2-基)-芴 -9(R,S)-胺，與 87.5 毫克 3-羥苯甲酸開始，於 182 毫克 EDCI 與 128 毫克 HOBT 存在下，在 3.5 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。於矽膠 (70-230 M) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (95-5 體積比) 之混合物溶離後，吾人獲得 34 毫克 3-羥基-N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-

基]-苯甲醯胺之鹽酸鹽，呈淡綠色結晶性固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 418 (M^+)$.

實例 51：嗎福啉-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺三氟醋酸鹽之合成

於 10-毫升圓底燒瓶中，在氬大氣下，使 34 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺溶解在含有 9.5 微升吡啶之 0.5 毫升四氫呋喃中，然後添加 23 毫克氯甲酸對-硝基苯酯，並於 20°C 下攪拌 2 小時。接著添加 2 微升吡啶與另外 2.5 毫克氯甲酸對-硝基苯酯，且於室溫下再攪拌 2 小時。最後添加 70 微升嗎福啉在 0.5 毫升二氯甲烷中之溶液，並在室溫下攪拌 3 天。在減壓下濃縮反應混合物。以實例 28 中所述之條件，藉 HPLC/MS 純化後，吾人獲得 4.7 毫克嗎福啉-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺三氟醋酸鹽，呈黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 411 (M^+)$

實例 52：5-二甲胺基-萘-1-磺酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺三氟醋酸鹽之合成

於 10-毫升圓底燒瓶中，在氬大氣下，使 72 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺溶解在含有 40 微升三乙胺之 1.2 毫升四氫呋喃中，然後添加 72 毫克氯化丹磺醯，並在室溫下攪拌 3 天。在減壓下濃縮反應混合物。以實例 28 中所述之條件藉 HPLC/MS 純化後，吾人獲得 18.5 毫克 5-二甲胺基-萘-1-磺酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-

第-9(R,S)-基]醯胺三氟醋酸鹽，呈黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)：m/z = 531 (M⁺).

¹H-NMR 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO-d₆): 2.90 (s, 6H); 5.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 6.85 (d 寬廣, J = 7.5 Hz, 1H); 7.07 至 7.16 (m, 2H); 7.20 (d 寬廣, J = 8.0 Hz, 1H); 7.32 至 7.40 (m, 2H); 7.47 (d 寬廣, J = 8.0 Hz, 1H); 7.63 至 7.72 (m, 3H); 8.20 (m 擴散開來, 1H); 8.36 (d 寬廣, J = 8.0 Hz, 1H); 8.43 (d 寬廣, J = 8.0 Hz, 1H); 8.57 (d 寬廣, J = 8.5 Hz, 1H); 8.65 (d, J = 6.5 Hz, 1H); 8.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 9.55 至 9.64 (m 極擴散開來, 1H); 14.4 至 14.9 (m 極擴散開來, 1H).

實例 53：1H-吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 75 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9(R,S)-胺，與 60 毫克 1H-吡啶-4-羧酸開始，於 72 毫克 EDCI、51 毫克 HOBT 及 131 微升二異丙基乙胺存在下，在 1.25 毫升 DMF 與 1.25 毫升二氯甲烷中，歷經 24 小時。於對稱性 C18 矽膠管柱(5 微米)上藉 HPLC/MS 純化，以水 100% (含有 0.07% TFA) 至 乙腈 100% (含有 0.07% TFA) 之梯度液溶離後，接著於矽膠藥筒 SCX MegaBond Elut 上急驟式層析，以甲醇溶離，吾人獲得 54.5 毫克 1H-吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺，呈淡黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)：m/z = 441 (M⁺)

實例 54：6-胺基-萆-1-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-萆-9(R,S)-基]醯胺之合成

階段 1：進行如實例 14 中之程序，自 414 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-萆-9(R,S)-胺，與 274 毫克 6-硝基-萆-1-羧酸開始，於 363 毫克 EDCI 與 256 毫克 HOBt 存在下，在 3.5 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。於矽膠 (70-230 M) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (95-5 體積比) 之混合物溶離後，吾人獲得 300 毫克 6-硝基-萆-1-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-萆-9(R,S)-基]醯胺，呈黃色結晶性固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)：m/z = 497 (M^+).

階段 2：使 524 毫克按前述階段中獲得之 6-硝基-萆-1-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-萆-9(R,S)-基]醯胺，在 30 毫升乙醇與 40 毫升二甲基甲醯胺之溶液中，在室溫下，於熱壓鍋中，在 1 巴壓力下氫化 20 小時，於 16 毫克 10% 鈀/碳存在下。於矽藻土上過濾後，在減壓下濃縮濾液。於矽膠 (70-230 M) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (95-5 體積比) 之混合物溶離後，吾人獲得 176 毫克 6-胺基-萆-1-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-萆-9(R,S)-基]醯胺，呈白色結晶性固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)：m/z = 467 (M^+).

實例 55：喹啉-5-碳硫代酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-萆-9(R,S)-基]醯胺三氟醋酸鹽之合成

使 157 毫克按實例 14 中獲得之喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并

[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺溶解在10毫升二氧陸園中，並在溫度接近100°C下，於80毫克Lawesson氏試劑存在下加熱15小時。於冷卻後，在減壓下濃縮反應混合物。以實例28中所述之條件藉HPLC/MS純化後，吾人獲得42毫克喹啉-5-碳硫代酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺三氟醋酸鹽，呈黃色結晶性固體形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 469 (M^+)$

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (300 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6)：7.31 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.37 至 7.49 (m, 2H)；7.60 至 7.70 (m, 4H)；7.75 至 7.84 (m, 2H)；7.90 (d 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H)；8.06 (d 寬廣, $J = 8.0$ Hz, 1H)；8.11 (d 寬廣, $J = 8.0$ Hz, 1H)；8.22 (d 寬廣, $J = 6.5$ Hz, 1H)；8.64 至 8.73 (m, 2H)；8.96 (dd, $J = 2.0$ 與 4.0 Hz, 1H)；9.59 (s 寬廣, 1H)；11.32 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H)；14.2 至 15.0 (m 極擴散開來, 2H)。

實例 56：N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-1-氧基菸鹼醯胺之合成

進行如實例14中之程序，自212毫克實例6中獲得之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9(R,S)-胺，與90毫克菸鹼酸之N-氧化物開始，於186毫克EDCI與131毫克HOBT存在下，在5.2毫升DMF中，歷經20小時。於矽膠(70-230 M)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(95-5體積比)之混合物溶離後，吾人獲得109毫克N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-1-氧基菸鹼醯胺，呈淡綠色結晶性固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 419 (M^+)$.

實例 57 : {(S)-2-胺甲醯基-1-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基胺甲醯基]-乙基}-胺甲羧酸之第三-丁酯之合成

進行如實例 14 中之程序，自 212 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9(R,S)-胺，與 150 毫克 N-Boc-天冬素開始，於 186 毫克 EDCI 與 131 毫克 HOBT 存在下，在 5.2 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。在水中藉沉澱作用純化，然後以碳酸氫鈉飽和溶液，接著以石油醚連續洗滌後，吾人獲得 220 毫克 {(S)-2-胺甲醯基-1-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基胺甲醯基]-乙基}-胺甲羧酸之第三-丁酯，呈黃色結晶性固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 512 (M^+)$.

實例 58 : N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-2-脲基-乙醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 212 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9(R,S)-胺，與 76.4 毫克脲基乙酸開始，於 186 毫克 EDCI 與 131 毫克 HOBT 存在下，在 5.2 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。在水中藉沉澱作用純化，然後以碳酸氫鈉飽和溶液，接著以石油醚連續洗滌後，吾人獲得 161 毫克 N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-2-脲基-乙醯胺，呈黃色結晶性固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 398 (M^+)$.

實例 59 : {(R)-1-胺甲醯基-2-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基胺甲醯基]-乙基}-胺甲羧酸之第三-丁酯之合成

進行如實例 14 中之程序，自 297 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-第 -9(R,S)-胺，與 210 毫克 N-Boc-異天冬素開始，於 260 毫克 EDCI 與 183 毫克 HOBT 存在下，在 7.3 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。在水中藉沉澱作用純化後，然後以碳酸氫鈉飽和溶液，接著以甲醇，然後以石油醚連續洗滌，吾人獲得 176 毫克 {(R)-1-胺甲酯基 -2-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-第 -9(R,S)-基胺甲酯基]-乙基}-胺甲羧酸之第三-丁酯，呈淡黃色結晶性固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 512 (M^+)$.

實例 60：1-酮基-氫茛-4-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-第 -9(R,S)-基]酯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 183 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-第 -9(R,S)-胺，與 100 毫克氫茛酮-4-羧酸開始，於 163 毫克 EDCI 與 115 毫克 HOBT 存在下，在 4.6 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。於矽膠 (70-230 M) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (95-5 體積比) 之混合物溶離後，吾人獲得 84 毫克 1-酮基-氫茛-4-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-第 -9(R,S)-基]酯胺，呈白色結晶性固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 456 (M^+)$.

實例 61：{(R)-2-胺甲酯基 -1-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-第 -9(R,S)-基胺甲酯基]-乙基}-胺甲羧酸之第三-丁酯之合成

進行如實例 14 中之程序，自 212.3 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-第 -9(R,S)-胺，與 150 毫克 N-Boc-D-

天冬素開始，於186毫克EDCI與131毫克HOBT存在下，在5.2毫升DMF中，歷經20小時。於矽膠(70-230 M)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(95-5體積比)之混合物溶離後，吾人獲得280毫克{(R)-2-胺甲醯基-1-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基胺甲醯基]-乙基}-胺甲羧酸之第三-丁酯，呈白色結晶性固體形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 512 (M^+)$.

實例 62： (R)-2-胺基-N4-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-琥珀醯胺之合成

使144毫克實例59中獲得之{(R)-1-胺甲醯基-2-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基胺甲醯基]-乙基}-胺甲羧酸之第三-丁酯溶解在5毫升二氧陸園中，並添加1毫升鹽酸在二氧陸園中之4M溶液。於室溫下攪拌5小時後，使所形成之固體乾燥。在以碳酸氫鈉飽和水溶液，接著以二氯甲烷連續洗滌後，吾人獲得145毫克(R)-2-胺基-N4-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-琥珀醯胺，呈淡綠色結晶性固體形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 412 (M^+)$.

實例 63： (S)-2-胺基-N1-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-琥珀醯胺之鹽酸鹽之合成

使200毫克實例57中獲得之{(S)-2-胺甲醯基-1-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基胺甲醯基]-乙基}-胺甲羧酸之第三-丁酯溶解在5毫升二氧陸園與4毫升二氯甲烷中，然後添加0.87毫升鹽酸在二氧陸園中之4M溶液。於室溫下攪拌

15 小時後，使所形成之固體乾燥。在以二氯甲烷與甲醇(95-5 體積比)之混合物連續洗滌後，吾人獲得 54 毫克 (S)-2-胺基-N1-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-琥珀醯胺之鹽酸鹽，呈淡黃色結晶性固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 412 (M^+)$.

實例 64：異喹啉-1-羧酸之 [4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 202.5 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 106.8 毫克異喹啉-1-羧酸開始，於 177.4 毫克 EDCI 與 125 毫克 HOBT 存在下，在 5.9 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。於矽膠 (70-230 M) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(95-5 體積比)之混合物溶離後，吾人獲得 80 毫克異喹啉-1-羧酸之 [4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈淡黃色結晶性固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 453 (M^+)$.

實例 65：(R)-2-胺基-N1-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-琥珀醯胺之鹽酸鹽之合成

使 244 毫克實例 61 中獲得之 {(R)-2-胺甲醯基-1-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]胺甲醯基}-乙基}-胺甲羧酸之第三-丁酯溶解在 5 毫升二氯甲烷中，然後添加 1 毫升鹽酸在二氧陸圓中之 4M 溶液。於室溫下攪拌 5 小時後，使所形成之固體排乾，並以水洗滌。吾人獲得 160 毫克 (R)-2-胺基-N1-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-琥珀醯胺之

鹽酸鹽，呈淡黃色結晶性固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 412 (M^+)$.

實例 66：2-乙醯胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 212.3 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 116.6 毫克 2-乙醯胺基-異菸鹼酸開始，於 186 毫克 EDCI 與 131 毫克 HOBT 存在下，在 5.2 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。於矽膠 (70-230 M) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與乙醇 (95-5 體積比) 之混合物溶離後，吾人獲得 108 毫克 2-乙醯胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺，呈淡黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 460 (M^+)$.

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (300 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6): 2.12 (s, 3H); 6.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 7.25 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.34 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.48 至 7.59 (m, 4H); 7.62 至 7.76 (m, 3H); 8.37 至 8.44 (m, 2H); 8.55 (s 寬廣, 1H); 9.04 (s 寬廣, 1H); 8.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 10.6 (s 寬廣, 1H); 13.4 (m 極擴散開來, 1H).

實例 67：喹啉-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 212.3 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 112 毫克喹啉-4-羧酸開始，於 186 毫克 EDCI 與 131 毫克 HOBT 存在下，在 5.2 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。經由以碳酸氫鈉飽和水溶液，

接著以二氯甲烷連續洗滌而純化後，吾人獲得213毫克喹啉-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈淡黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 453 (M^+)$.

實例 68：4-(1H-苯并咪唑-2-基)-芴-9-酮肟(Z,E)之合成

階段1：進行如實例1階段1中之程序，自5毫升二氯甲烷中之2.01克鄰-苯二胺、3.4毫升三乙胺及3克芴-4-酮-9-羧酸之氯化物開始。於室溫下攪拌2小時又30分鐘後，將反應混合物傾倒至水中，並以二氯甲烷萃取。將有機相以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓下濃縮。藉由在乙醚中製造糊劑而純化後，吾人獲得3.4克9-酮基-9H-芴-4-羧酸之(2-胺基-苯基)醯胺，其係以本身使用於下一階段，具有下述特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 314 (M^+)$.

階段2：於50-毫升三頸燒瓶中，在氬大氣下，將3克前述階段中獲得之9-酮基-9H-芴-4-羧酸之(2-胺基-苯基)醯胺在150毫升醋酸中之溶液，於80°C下加熱2小時。於冷卻後，使所形成之沉澱物排乾。藉矽膠急驟式層析純化後，以二氯甲烷與醋酸乙酯(90-10，然後80-20及最後70-30體積比)之混合物溶離，吾人獲得1.73克4-(1H-苯并咪唑-2-基)-芴-9-酮，呈黃色粉末形式，其係以本身使用於下一階段，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 296 (M^+)$.

階段3：進行如實例5中之程序，自1.7克前述階段中獲得之4-(1H-苯并咪唑-2-基)-芴-9-酮、1.196克羥胺鹽酸鹽及2.53克

醋酸鈉開始，於60℃下，在30毫升乙醇中加熱3小時。於減壓下濃縮溶劑後，使殘留物連續溶於水中，然後是甲苯中，及最後在乙醚中製成糊劑，獲得1.62克4-(1H-苯并咪唑-2-基)-萸-9-酮肟，為Z與E異構物之50-50混合物，呈淡黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)：m/z = 311 (M^+).

實例 69：4-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-萸-9-酮之合成

階段1：進行如實例1階段1中之程序，自5毫升二氯甲烷中之2.34克4-氟-苯-1,2-二胺、3.445毫升三乙胺及3克萸-4-酮-9-羧酸之氯化物開始。於室溫下攪拌過夜後，吾人獲得3.37克(82%)等分子醯胺混合物，其係以本身使用於下一階段。

階段2：於50-毫升三頸燒瓶中，在氫大氣下，將3.37克前述階段中獲得之醯胺混合物在168毫升醋酸中之溶液，於100℃下加熱4小時。於冷卻後，使所形成之沉澱物排乾，然後以乙醚研製，及再一次排乾。在乙醚中洗滌後，接著在35℃下之火爐中，於減壓下乾燥，吾人獲得2.81克4-(1H-苯并咪唑-2-基)-萸-9-酮，呈黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)：m/z = 314 (M^+).

實例 70：4-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-萸-9-酮肟(Z,E)之合成

進行如實例5中之程序，自2.6克實例69中獲得之4-(1H-苯并咪唑-2-基)-萸-9-酮、1.744克羥胺鹽酸鹽及3.43克醋酸鈉開始，於室溫下，在45毫升乙醇中，歷經20小時。於減壓下濃縮溶劑後，使殘留物連續溶於水中，接著是甲苯中，且最後係在乙醚中製成糊劑，獲得1.94克4-(6-氟基-1H-苯并咪

唑-2-基)-第-9-酮肟，為Z與E異構物之40-60混合物，呈淡黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 329 (M^+)$.

實例 71：4-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-第-9(R,S)-基胺之合成

進行如實例6中之程序，自1.7克實例70中獲得之4-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-第-9-酮肟(Z,E)，與6毫克阮尼鎳，在90毫升乙醇與90毫升四氫呋喃中開始，於60°C及1巴之氫壓力下歷經4小時。藉由在二異丙基醚中製造糊劑而純化後，吾人獲得1.58克4-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-第-9(R,S)-基胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 315 (M^+)$.

熔點(Kofler) = 170-72°C.

實例 72 與 73：N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-乙醯胺與2-胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺之合成

進行如實例14中之程序，自300毫克實例6中獲得之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9(R,S)-胺，與153.3毫克2-胺基-異菸鹼酸開始，於319毫克EDCI與225毫克HOBt存在下，在17毫升DMF中，歷經20小時。於矽膠(70-230網目)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(90-10體積比)之混合物溶離後，吾人獲得：

a) 藉由回收第一個層析溶離份，22毫克N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-乙醯胺，呈白色泡沫物形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 340 (M^+)$.

b) 藉由回收第二個層析溶離份，30 毫克 2-胺基 -N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-第 -9(R,S)-基]-異菸鹼鹽胺，呈白色泡沫物形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 418 (M^+)$.

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (300 MHz, δ (ppm), DMSO-d_6) : 6.11 (s 寬廣, 2H) ; 6.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 6.90 至 6.95 (m, 2H) ; 7.24 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.33 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.45 至 7.57 (m, 3H) ; 7.62 (m 極擴散開來, 1H) ; 7.66 至 7.72 (m, 2H) ; 7.99 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H) ; 8.40 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H) ; 8.93 至 9.10 (m 擴散開來, 1H) ; 9.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 13.2 至 13.5 (m 極擴散開來, 1H).

實例 74 : 1-呋喃 -2-基 甲基 -3-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-第 -9(R,S)-基]-脲之合成

進行如實例 77 中之程序，自 75 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-第 -9(R,S)-胺，與 29 微升異氰酸呋喃甲酯，在含有 41 微升三乙胺之 1.25 毫升四氫呋喃中開始，於室溫下歷經 3 小時。使所得之殘留物溶於 5 毫升二氯甲烷中，然後排乾，並以二氯甲烷洗滌。依此方式，吾人獲得 90 毫克 1-呋喃 -2-基 甲基 -3-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-第 -9(R,S)-基]-脲，呈白色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 421 (M^+)$.

實例 75 : 1-(4-氟基苄基)-3-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-第 -9(R,S)-基]-脲之合成

進行如實例 77 中之程序，自 75 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-

咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9(R,S)-胺，與33.6微升異氰酸4-氟基苄酯，在含有41微升三乙胺之1.25毫升四氫呋喃中開始，於室溫下歷經3小時。使所得之殘留物溶於5毫升二氯甲烷中，然後排乾，並以二氯甲烷洗滌。依此方式，吾人獲得96毫克1-(4-氟基苄基)-3-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-脲，呈淡黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜(EI)： $m/z = 449 (M^+)$.

實例 76：1-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-3-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-脲之合成

進行如實例 77 中之程序，自 75 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9(R,S)-胺，與 36.5 毫克異氰酸 3,5-二甲基-異噁唑-4-基酯，在含有 41 微升三乙胺之 1.25 毫升四氫呋喃中開始，於室溫下歷經 3 小時。使所得之殘留物溶於 5 毫升二氯甲烷中，然後排乾，並以二氯甲烷洗滌。依此方式，吾人獲得 95 毫克 1-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-3-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-脲，呈白色固體形式，具有下列特徵：

質譜(EI)： $m/z = 436 (M^+)$.

實例 77：3-{3-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-脲基}-丙酸之乙酯之合成

將 35 微升 3-異氰酸基-丙酸乙酯添加至 75 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9(R,S)-胺在含有 41 微升三乙胺之 1.25 毫升四氫呋喃中之溶液內。將所獲得之白色懸浮液在室溫下攪拌 3 小時，然後於減壓下濃縮。使所得之殘

留物溶於5毫升二氯甲烷中，然後排乾，並以二氯甲烷洗滌。依此方式，吾人獲得80毫克3-{3-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-脲基}-丙酸之乙酯，呈白色固體形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)：m/z = 441 (M^+).

實例 78：{3-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-脲基}-醋酸之乙酯之合成

進行如實例 77 中之程序，自 75 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 33 微升異氰酸基醋酸乙酯開始。依此方式，吾人獲得 81 毫克 {3-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-脲基}-醋酸之乙酯，呈白色固體形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)：m/z = 427 (M^+).

實例 79：3-{3-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-脲基}-丙醯胺之三氟醋酸鹽之合成

階段 1：進行如實例 77 中之程序，自 75 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 41 微升 3-異氰酸基丙酸乙酯開始。依此方式，吾人獲得 80 毫克 3-{3-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-脲基}-丙酸之乙酯，呈白色固體形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)：m/z = 441 (M^+).

階段 2：15 毫克前述階段中獲得之 3-{3-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-脲基}-丙酸之乙酯，在 2 毫升甲醇中 7N 氨內之溶液，於密封管中，在 120°C 下之微波反應器

中，加熱 20 分鐘，然後於 130°C 下 35 分鐘。於濃縮後，接著於對稱性 C18 矽膠管柱 (5 微米) 上藉 HPLC/MS 純化，以水 100% (含有 0.07% TFA) 至 乙腈 100% (含有 0.07% TFA) 之梯度液溶離，吾人獲得 3.5 毫克 3-{3-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基]-脲基 }-丙醯胺之三氟醋酸鹽，呈白色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)：m/z = 412 (M^+).

實例 80：3-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基]-四氫咪唑 -2,4-二酮之合成

於微波裝置 (EmrgsTM Personal Chemistry) 中，將 15 毫克實例 78 中獲得之 {3-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基]-脲基 }-醋酸之乙酯，在 2 毫升氬在甲醇中之 7M 溶液內，於 120 °C 下加熱 15 分鐘。於減壓下濃縮後，使殘留物溶於最少量乙醚中，並排乾。依此方式，吾人獲得 13 毫克 3-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基]-四氫咪唑 -2,4-二酮，呈淡黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)：m/z = 381 (M^+).

¹H-NMR 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO-d₆)：3.80 至 4.20 (m 極擴散開來，2H)；6.02 至 6.23 (m 擴散開來，1H)；7.17 至 7.32 (m, 2H)；7.32 至 7.49 (m, 2H)；7.53 至 7.62 (m, 2H)；7.67 至 7.78 (m, 2H)；7.80 至 8.61 (m 極擴散開來，1H)；8.28 (d 寬廣，J = 5.5 Hz, 1H)；8.96 (s, 1H)；12.5 至 14.0 (m 極擴散開來，1H).

實例 81：N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基]-1-氧基異菸鹼醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 298 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-第 -9(R,S)-胺，與 139 毫克異菸鹼酸之 N-氧化物開始，於 211 毫克 EDCI 與 148.6 毫克 HOBT 存在下，在 7.2 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。經由以碳酸氫鈉飽和水溶液，接著以水及異丙醇連續洗滌而純化後，吾人獲得 45 毫克 N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-第 -9(R,S)-基]-1-氧基異菸鹼醯胺，呈米黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)：m/z = 419 (M^+).

實例 82：2-乙基-N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-第 -9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 298 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-第 -9(R,S)-胺，與 151.2 毫克可根據 J. Biol. Chem. 2002, 277, 12824-29 獲得之 2-乙基-異菸鹼酸開始，於 211 毫克 EDCI 與 148.6 毫克 HOBT 存在下，在 7.2 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。經由以碳酸氫鈉飽和水溶液，接著以水及異丙醇連續洗滌而純化後，吾人獲得 310 毫克 2-乙基-N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-第 -9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺，呈米黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)：m/z = 431 (M^+).

實例 83：喹啉 -5-羧酸之 [4-(1H-苯并咪唑 -2-基)-9H-第 -9(R,S)-基]醯胺之合成

階段 1：進行如實例 6 中之程序，自 1.57 克實例 68 中獲得之 4-(1H-苯并咪唑 -2-基)-第 -9-酮肟 (Z,E)，與 5.6 毫克阮尼鎳，在 80 毫升乙醇與 80 毫升四氫呋喃中開始，於 60°C 及 1 巴之氫

壓力下，歷經4小時。藉由在二異丙基醚中製造糊劑而純化後，吾人獲得1.31克4-(1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基胺，呈白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 297 (M^+)$.

階段2：進行如實例14中之程序，自200毫克前述階段中獲得之4-(1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基胺，與120毫克喹啉-5-羧酸開始，於193毫克EDCI與135毫克HOBT存在下，在2毫升DMF中，歷經20小時。藉矽膠急驟式層析純化後，以二氯甲烷與甲醇(95-5體積比)之混合物溶離，吾人獲得125毫克喹啉-5-羧酸之[4-(1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈淡黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 493 (M^+)$.

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(300 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6)： 6.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)； 7.21 至 7.33 (m, 3H)； 7.37 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.52 至 7.61 (m, 3H)； 7.65 至 7.90 (m, 7H)； 8.14 (d 寬廣, $J = 8.5$ Hz, 1H)； 8.87 (d 寬廣, $J = 8.5$ Hz, 1H)； 8.99 (dd, $J = 2.0$ 與 4.0 Hz, 1H)； 9.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)； 12.9 (s 寬廣, 1H).

實例 84：喹啉-5-羧酸之[4-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

進行如實例14中之程序，自200毫克實例71中獲得之4-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基胺，與113毫克喹啉-5-羧酸開始，於182.4毫克EDCI與128.5毫克HOBT存在下，在2毫升DMF中，歷經20小時。藉矽膠急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(95-5體積比)之混合物溶離後，吾人獲得134

毫克喹啉-5-羧酸之[4-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈淡黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 470 (M^+)$.

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6)：6.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)；7.14 (t 寬廣, $J = 10.0$ Hz, 1H)；7.26 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.38 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H)；7.35 至 7.61 (m 極擴散開來, 2H)；7.65 至 7.70 (m, 2H)；7.73 (d 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.80 (m, 1H)；7.86 至 7.90 (m, 2H)；8.14 (d 寬廣, $J = 8.5$ Hz, 1H)；8.86 (d 寬廣, $J = 8.5$ Hz, 1H)；8.99 (dd, $J = 2.0$ 與 4.0 Hz, 1H)；9.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)；13.1 (s 寬廣, 1H).

實例 85：2-環丙基-喹啉-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9-基]醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 364 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 286 毫克 2-環丙基-喹啉-4-羧酸開始，於 234 毫克 EDCI 與 165 毫克 HOBT 存在下，在 10 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。經由以碳酸氫鈉飽和水溶液，接著以水及二異丙基醚連續洗滌而純化後，吾人獲得 344 毫克 2-環丙基-喹啉-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9-基]醯胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 493 (M^+)$.

實例 86：嗒吡-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9-基]醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 298 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 124 毫克嗒吡-4-羧酸開

始，於 211 毫克 EDCI 與 148.6 毫克 HOBT 存在下，在 7.2 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。經由以碳酸氫鈉飽和水溶液，接著以水及異丙醇連續洗滌而純化後，吾人獲得 210 毫克嗒咩-4-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9-基]醯胺，呈褐色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 404 (M^+)$.

實例 87：2-氯-N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 298 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 157.6 毫克 2-氯-異菸鹼酸開始，於 211 毫克 EDCI 與 148.6 克 HOBT 存在下，在 7.2 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。經由以碳酸氫鈉飽和水溶液，接著以水及異丙醇連續洗滌而純化後，吾人獲得 405 毫克 2-氯-N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺，呈褐色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 437 (M^+)$.

實例 88：2,6-二羥基嘧啶-4-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9-基]醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 298 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 156 毫克 2,6-二羥基嘧啶-4-羧酸開始，於 211 毫克 EDCI 與 148.6 毫克 HOBT 存在下，在 7.2 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。經由以碳酸氫鈉飽和水溶液，接著以水及異丙醇連續洗滌而純化後，吾人獲得 365 毫克 2,6-二羥基嘧啶-4-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-

第-9-基]醯胺，呈褐色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 436 (M^+)$.

實例 89：2-羥基嘧啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9-基]醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 298 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9(R,S)-胺，與 140 毫克 2-羥基嘧啶-4-羧酸開始，於 211 毫克 EDCI 與 148.6 毫克 HOBT 存在下，在 7.2 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。經由以碳酸氫鈉飽和水溶液，接著以水及異丙醇連續洗滌而純化後，吾人獲得 195 毫克 2-羥基嘧啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9-基]醯胺，呈褐色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 420 (M^+)$.

實例 90：2-甲基-喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9-基]醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 200 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9(R,S)-胺，與 138 毫克可根據 J. Med. Chem. 2002, 4647 獲得之 2-甲基-喹啉-5-羧酸開始，於 128.4 毫克 EDCI 與 90.5 毫克 HOBT 存在下，在 5.5 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。經由以碳酸氫鈉飽和水溶液，接著以水及二異丙基醚連續洗滌而純化後，吾人獲得 70 毫克 2-甲基-喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9-基]醯胺，呈淡黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 467 (M^+)$.

實例 91：2-胺基-嘧啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-

基)-9H-第-9-基]醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 214.5 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9(R,S)-胺，與 100 毫克 2-胺基-嘧啶-4-羧酸開始，於 151.6 毫克 EDCI 與 107 毫克 HOBt 存在下，在 5 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。經由以碳酸氫鈉飽和水溶液，接著以水及異丙醇連續洗滌而純化後，吾人獲得 190 毫克 2-胺基-嘧啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9-基]醯胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)：m/z = 419 (M^+).

實例 92：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 300 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9(R,S)-胺，與 171 毫克 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸開始，於 212 毫克 EDCI 與 150 毫克 HOBt 存在下，在 10 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。經由以碳酸氫鈉飽和水溶液，接著以水及異丙醇連續洗滌而純化後，吾人獲得 245 毫克 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺，呈灰白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)：m/z = 442 (M^+).

熔點 (Kofler) = 236°C .

實例 93：6-羥基嘧啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9-基]醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 106.55 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9(R,S)-胺，與 50 毫克 6-羥基嘧

啖-4-羧酸開始，於75.3毫克EDCI與53毫克HOBT存在下，在2.5毫升DMF中，歷經20小時。經由以碳酸氫鈉飽和水溶液，接著以水及異丙醇連續洗滌而純化後，吾人獲得65毫克6-羥基嘧啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9-基]醯胺，呈褐色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(EI)： $m/z = 420 (M^+)$.

6-羥基嘧啶-4-羧酸可藉由6-羥基嘧啶-4-羧酸之甲酯之水解作用獲得，後者可根據J. Med. Chem. 2000, 43, 3995-4002獲得。

實例 94：2-羥甲基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺之合成

進行如實例14中之程序，自97.4毫克實例6中獲得之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與50毫克2-羥甲基-異菸鹼酸開始，於68.8毫克EDCI與48.5毫克HOBT存在下，在2.5毫升DMF中，歷經20小時。經由以碳酸氫鈉飽和水溶液，接著以水及異丙醇連續洗滌而純化後，吾人獲得70毫克2-羥甲基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(EI)： $m/z = 433 (M^+)$.

2-羥甲基-異菸鹼酸可藉由2-羥甲基-異菸鹼酸之甲酯之皂化作用獲得，後者可根據E.P. 533131獲得。

實例 95：2-氟-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺之合成

進行如實例14中之程序，自298.4毫克實例6中獲得之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與141毫克2-氟-異

菸鹼酸開始，於211毫克EDCI與148.65毫克HOBT存在下，在7毫升DMF中，歷經20小時。經由以碳酸氫鈉飽和水溶液，接著以水及異丙醇連續洗滌而純化後，吾人獲得290毫克2-氟-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)：m/z = 421 (M^+).

實例 96：N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-3-甲基-異菸鹼醯胺之合成

進行如實例14中之程序，自298.4毫克實例6中獲得之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與137毫克3-甲基-異菸鹼酸開始，於211毫克EDCI與148.6毫克HOBT存在下，在7毫升DMF中，歷經20小時。經由以碳酸氫鈉飽和水溶液，接著以水及異丙醇連續洗滌而純化後，吾人獲得290毫克N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-3-甲基-異菸鹼醯胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)：m/z = 417 (M^+).

實例 97：1,8-噻啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴(R,S)-9-基]醯胺之鹽酸鹽之合成

進行如實例14中之程序，自298.4毫克實例6中獲得之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與174.2毫克1,8-噻啶-4-羧酸之鹽酸鹽開始，於211毫克EDCI與148.6毫克HOBT存在下，在7毫升DMF中，歷經20小時。經由以碳酸氫鈉飽和水溶液，接著以水及異丙醇連續洗滌而純化後，吾人獲得435毫克1,8-噻啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-

第-9(R,S)-基]醯胺之鹽酸鹽，呈淡褐色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 4547 (M^+)$.

實例 98：3-溴-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 298.4 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9(R,S)-胺，與 202 毫克 3-溴-異菸鹼酸開始，於 211 毫克 EDCI 與 148.6 毫克 HOBT 存在下，在 7 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。經由以碳酸氫鈉飽和水溶液，接著以水及異丙醇連續洗滌而純化後，吾人獲得 435 毫克 3-溴-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺，呈褐色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 482 (M^+)$.

實例 99：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第(R,S)-9-基]醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 298 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9(R,S)-胺，與 170 毫克之可根據 WO 04111048 製成 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸開始，於 287 毫克 EDCI 與 202 毫克 HOBT 存在下，在 5 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。藉矽膠急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(90-10 體積比)之混合物溶離後，吾人獲得 155 毫克 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第(R,S)-9-基]醯胺，呈白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 442 (M^+)$.

熔點 (Kofler) = 225°C (分解).

1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸可根據 WO 04111048 製成。

實例 100：N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-2(R,S)-(吡啶-3-基)-丙醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 200 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 138.3 毫克 2-(吡啶-3-基)丙酸之鹽酸鹽開始，於 128.4 毫克 EDCI、45.3 毫克 HOBT 及 104 微升三乙胺存在下，在 5 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。藉矽膠急驟式層析純化後，以二氯甲烷與甲醇(90-10 體積比)之混合物溶離，吾人獲得 444 毫克 N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-2(R,S)-(吡啶-3-基)-丙醯胺，呈黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)：m/z = 431 (M^+).

2-(吡啶-3-基)丙酸之鹽酸鹽可根據 WO 9510516 獲得。

實例 101：1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 298 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 185 毫克 1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸開始，於 287 毫克 EDCI 與 202 毫克 HOBT 存在下，在 5 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。藉矽膠急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(90-10 體積比)之混合物溶離後，吾人獲得 165 毫克 1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈灰白色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 456 (M^+)$.

熔點 (Kofler) = 204°C (分解).

1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸可根據 WO 9611929 獲得。

實例 102: 2-溴-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 298.4 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 202 毫克 2-溴-異菸鹼酸開始，於 211 毫克 EDCI 與 148.6 毫克 HOBT 存在下，在 7 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。經由以碳酸氫鈉飽和水溶液，接著以水及異丙醇連續洗滌而純化後，吾人獲得 345 毫克 2-溴-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺，呈褐色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 482 (M^+)$.

實例 103: 3-羥基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 400 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 196 毫克 3-羥基-異菸鹼酸開始，於 211 毫克 EDCI 與 148.6 毫克 HOBT 存在下，在 7 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。藉矽膠急驟式層析純化後，以二氯甲烷與甲醇(90-10 體積比)之混合物溶離，吾人獲得 250 毫克 3-羥基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺，呈米黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 419 (M^+)$.

實例 104：3-胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 298.4 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 138 毫克 3-胺基-異菸鹼酸開始，於 211 毫克 EDCI 與 148.6 毫克 HOBT 存在下，在 7 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。藉矽膠急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(95-5 體積比)之混合物溶離後，吾人獲得 176 毫克 3-胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺，呈淡黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)：m/z = 418 (M^+).

實例 105：2-氟基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 298.4 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 148 毫克 2-氟基-異菸鹼酸開始，於 211 毫克 EDCI 與 148.6 毫克 HOBT 存在下，在 7 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。經由以碳酸氫鈉飽和水溶液，接著以水及異丙醇連續洗滌而純化後，吾人獲得 388 毫克 2-氟基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺，呈褐色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)：m/z = 428 (M^+).

實例 106：N-[4-(6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺之合成

階段 1：進行如實例 1 階段 1 中之程序，自 150 毫升二氯甲烷中之 2.562 克 4-甲氧基-鄰-苯二胺、3.445 毫升三乙胺及 3 克

第-4-酮-9-羧酸之氯化物開始，於室溫下攪拌20小時。於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(98-2體積比)之混合物溶離後，吾人獲得2.97克區域異構性醯胺類之混合物，其係以本身使用於下一階段。

階段2：於500-毫升三頸燒瓶中，在氬大氣下，將2.97克前述階段中獲得之醯胺混合物在150毫升醋酸中之溶液，於100℃下加熱5小時。於冷卻後，使所形成之沉澱物排乾。於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(99-1體積比)之混合物溶離後，吾人獲得1.71克4-(6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-第-9-酮，呈褐色粉末形式，其係以本身使用於下一階段。

階段3：進行如實例5中之程序，自1克前述階段中獲得之4-(6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-第-9-酮、0.639克脛胺鹽酸鹽及1.257克醋酸鈉開始，於室溫下，在17毫升乙醇中攪拌20小時。藉由在二異丙基醚中製造糊劑純化後，吾人獲得959毫克4-(6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-第-9-酮肟，為Z與E異構物之50-50混合物，呈栗褐色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 341 (M^+)$.

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (300 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6): 3.92 (s, 3H); 6.78 (d 寬廣, $J = 8.5 \text{ Hz}, 0.5 \text{ Hz}$); 6.93 (d 寬廣, $J = 8.5 \text{ Hz}, 0.5 \text{ Hz}$); 7.25 至 7.52 (m, 4H); 7.59 至 7.72 (m, 1H); 7.79 至 7.92 (m, 2.5H); 8.08 (d 寬廣, $J = 8.5 \text{ Hz}, 0.5 \text{ Hz}$); 8.47 (d 寬廣, $J = 8.5 \text{ Hz}, 0.5 \text{ Hz}$); 8.73 (d 寬廣, $J = 8.5 \text{ Hz}, 0.5 \text{ Hz}$).

階段4：進行如實例6中之程序，自900毫克前述階段中獲得之4-(6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮肟(Z,E)，與1.55毫克阮尼鎳，在50毫升乙醇與50毫升四氫呋喃中開始，於60°C及1巴之氫壓力下，歷經16小時。藉由在二異丙基醚中製造糊劑而純化後，吾人獲得631毫克4-(6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基胺，呈褐色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 327 (M^+)$.

階段5：進行如實例14中之程序，自300毫克前述階段中獲得之4-(6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基胺，與118.6毫克異菸鹼酸開始，於263.4毫克EDCI與185.7毫克HOBT存在下，在3毫升DMF中，歷經20小時。於Isolute矽膠藥筒上藉連續急驟式層析純化，以醋酸乙酯與甲醇(99-1，然後98-2體積比)之混合物溶離後，吾人獲得9.1毫克N-[4-(6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼鹽胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 432 (M^+)$.

實例107：4-(6-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)-芴-9-酮肟(Z,E)之合成

階段1：於50-毫升三頸燒瓶中，在氫大氣下，使700毫克實例106階段2中獲得之4-(6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮溶解在10毫升二氯甲烷中，然後逐滴添加5.35毫升三溴化硼在二氯甲烷中之1M溶液，並在室溫下攪拌20小時。將反應混合物傾倒至50毫升水中。使所形成之沉澱物係排乾，並以水，接著以甲苯洗滌，且最後乾燥。藉矽膠急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(90-10體積比)之混合物溶

離後，吾人獲得 363 毫克 4-(6-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)-第-9-酮，呈褐色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 312 (M^+)$.

階段 2：進行如實例 5 中之程序，自 571 毫克前述階段中獲得之 4-(6-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)-第-9-酮、381 毫克羥胺鹽酸鹽及 750 毫克醋酸鈉開始，於室溫下，在 11 毫升乙醇中攪拌 20 小時。藉由在二異丙基醚中製造糊劑而純化後，吾人獲得 539 毫克 4-(6-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)-第-9-酮肟，為 Z 與 E 異構物之 50-50 混合物，呈栗褐色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 327 (M^+)$.

實例 108：4-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基胺甲醯基]-吡啶-2-羧酸之甲酯之合成

進行如實例 14 中之程序，自 597 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9(R,S)-胺，與 362 毫克吡啶-2,4-二羧酸之 2-甲酯開始，於 422 毫克 EDCI 與 297 毫克 HOBt 存在下，在 14 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。藉矽膠急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(90-10 體積比)之混合物溶離後，吾人獲得 610 毫克 4-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基胺甲醯基]-吡啶-2-羧酸之甲酯，呈米黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 461 (M^+)$.

吡啶-2,4-二羧酸之 2-甲酯可根據 EP 479177 獲得。

實例 109：4-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基胺甲醯基]-吡啶-2-羧酸之合成

於 50-毫升三頸燒瓶中，使 500 毫克實例 108 中獲得之 4-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基胺甲鹽基]-吡啶-2-羧酸之甲酯溶解在 20 毫升甲醇中，然後添加 60.8 毫克氫氧化鉀在 10 毫升水中之溶液，並於室溫下攪拌 20 小時。在減壓下濃縮反應混合物，再溶於 50 毫升水中，並以 50 毫升乙醚萃取兩次。藉由添加一當量濃度鹽酸水溶液使水相酸化至 $\text{pH} = 4$ 。使所形成之沉澱物排乾，以水，並以二異丙基醚洗滌。依此方式，吾人獲得 410 毫克 4-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基胺甲鹽基]-吡啶-2-羧酸，呈米黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 447 (M^+)$ 。

實例 110：N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-b]吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基]-異菸鹼鹽胺之合成

階段 1：進行如實例 1 階段 1 中之程序，自 150 毫升二氯甲烷中之 2.023 克 2,3-二胺基-吡啶、3.445 毫升三乙胺及 3 克芴-4-酮-9-羧酸之氯化物開始，於室溫下攪拌 20 小時。於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (98-2，然後 95-5 體積比) 之混合物溶離後，吾人獲得 1.495 克區域異構性鹽胺類之混合物，其係以本身使用於下一階段。

階段 2：於 250-毫升三頸燒瓶中，在氫大氣下，將 1.49 克前述階段中獲得之鹽胺混合物在 75 毫升醋酸中之溶液，於 100°C 下加熱 2 小時又 30 分鐘。於冷卻後，使所形成之沉澱物排乾。藉由在二異丙基醚中製造糊劑而純化後，吾人獲得 1.40 克 4-(3H-咪唑并 [4,5-b]吡啶 -2-基)-9H-芴 -9-酮，呈黃色粉末形

式，其係以本身使用於下一階段。

階段3：進行如實例5中之程序，自1.4克前述階段中獲得之4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-9H-芴-9-酮、1克羥胺鹽酸鹽及1.93克醋酸鈉開始，於室溫下，在25毫升乙醇中攪拌20小時。藉矽膠急驟式層析純化，以二氯甲烷與氯(以在甲醇中之7M溶液)(90-10，然後85-15體積比)之混合物溶離後，吾人獲得1.32克4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-9H-芴-9-酮肟，為Z與E異構物之50-50混合物，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 312 (M^+)$.

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(300 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6)：7.26 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 0.5H)；7.30 至 7.48 (m, 2H)；7.57 至 7.69 (m, 1.5H)；7.77 至 7.86 (m, 2.5H)；8.04 (d 寬廣, $J = 8.5$ Hz, 0.5H)；8.48 (d 寬廣, $J = 8.5$ Hz, 0.5H)；8.67 至 8.75 (m, 1.5H)；8.78 (d 寬廣, $J = 5.5$ Hz, 1H).

階段4：進行如實例6中之程序，自1.30克前述階段中獲得之4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-9H-芴-9-酮肟(Z,E)，與2.45毫克阮尼鎳，在65毫升乙醇與65毫升四氫呋喃中開始，於60°C及1巴之氫壓力下，歷經5小時。藉由在二異丙基醚中製造糊劑而純化後，吾人獲得1.06克4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基胺，呈白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 298 (M^+)$.

階段5：進行如實例14中之程序，自300毫克前述階段中獲得之4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基胺，與130毫克異菸鹼酸開始，於289.3毫克EDCI與204毫克HOBT存在

下，在3毫升DMF中，歷經20小時。藉由以碳酸氫鈉飽和水溶液，接著以水連續洗滌，並在二異丙基醚中製造糊劑而純化後，吾人獲得227毫克N-[4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 403 (M^+)$.

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(300 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6): 6.38 (s, 1H); 7.29 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.39 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.63 至 7.70 (m, 2H); 7.74 至 7.85 (m, 2H); 7.88 (d 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H); 8.34 (d 寬廣, $J = 6.0$ Hz, 2H); 8.67 (d 寬廣, $J = 8.5$ Hz, 1H); 8.77 (d 寬廣, $J = 5.0$ Hz, 1H); 9.04 (d 寬廣, $J = 6.0$ Hz, 2H).

實例 111：1H-吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自300毫克實例 6 中獲得之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與171毫克1H-吡啶-4-羧酸開始，於212毫克EDCI與150毫克HOBT存在下，在3毫升DMF中，歷經20小時。藉矽膠急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(90-10體積比)之混合物溶離後，吾人獲得154毫克1H-吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 442 (M^+)$.

熔點(Kofler) = 230-35°C .

實例 112：吡啶-2,4-二羧酸之4-{[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺}-2-[(3-甲氧基-丙基)-醯胺]之合成

進行如實例 14 中之程序，自 62.6 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-第-9(R,S)-胺，與 50 毫克吡啶-2,4-二羧酸之 2-[(3-甲氧基-丙基)-醯胺]開始，於 44.3 毫克 EDCI 與 31.2 毫克 HOBT 存在下，在 2 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。經由以碳酸氫鈉飽和水溶液，接著以水及異丙醇連續洗滌而純化後，吾人獲得 70 毫克吡啶-2,4-二羧酸之 4-{[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺}2-[(3-甲氧基-丙基)-醯胺]，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 518 (M^+)$.

實例 113：2-(呋喃-2-基)-喹啉-4-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 298.4 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-第-9(R,S)-胺，與 239 毫克 2-(呋喃-2-基)-喹啉-4-羧酸開始，於 211 毫克 EDCI 與 148.6 毫克 HOBT 存在下，在 7 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。經由以碳酸氫鈉飽和水溶液，接著以水及異丙醇連續洗滌而純化後，吾人獲得 440 毫克 2-(呋喃-2-基)-喹啉-4-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺，呈褐色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 519 (M^+)$.

實例 114：3-氟-N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 298.4 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-第-9(R,S)-胺，與 141 毫克 3-氟-異

菸鹼酸開始，於 211 毫克 EDCI 與 148.6 毫克 HOBT 存在下，在 7 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。經由以碳酸氫鈉飽和水溶液，接著以水及異丙醇連續洗滌而純化後，吾人獲得 350 毫克 3-氟-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺，呈褐色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 421 (M^+)$.

實例 115：3-胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-苯甲醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 300 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 137 毫克 3-胺基-苯甲酸開始，於 211 毫克 EDCI 與 148.6 毫克 HOBT 存在下，在 3 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。藉矽膠急驟式層析純化後，以二氯甲烷與甲醇(90-10 體積比)之混合物溶離，吾人獲得 230 毫克 3-胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-苯甲醯胺，呈淡黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 417 (M^+)$.

實例 116：N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-2-甲胺基-異菸鹼醯胺之合成

於 30-毫升熱壓鍋中，將 230 毫克實例 102 中獲得之 2-溴-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺在 6 毫升乙醇與 6 毫升甲胺中之溶液，於 90°C 下加熱 20 小時。在減壓下濃縮反應混合物，然後藉矽膠急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(97.5-2.5，然後 95-5 體積比)之混合物溶離。依此方式，以十分之一當量氫氧化鈉水溶液洗滌後，

吾人獲得 20 毫克 N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基]-2-甲胺基-異菸鹼醯胺，呈褐色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 432 (M^+)$.

實例 117： N-[4-(6-羥基 -1H-苯并咪唑 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺之合成

階段 1：進行如實例 6 中之程序，自 500 毫克實例 107 中獲得之 4-(6-羥基 -1H-苯并咪唑 -2-基)-芴 -9-酮肟 (Z,E)，與 5 毫克阮尼鎳在 25 毫升乙醇與 25 毫升四氫呋喃中開始，於 60°C 及 1 巴之氫壓力下，歷經 5 小時。藉由在二異丙基醚中製造糊劑而純化後，吾人獲得 385 毫克 4-(6-羥基 -1H-苯并咪唑 -2-基)-芴 -9(R,S)-基胺，呈褐色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 313 (M^+)$.

階段 2：進行如實例 14 中之程序，自 300 毫克前述階段中獲得之 4-(6-羥基 -1H-苯并咪唑 -2-基)-芴 -9(R,S)-基胺，與 130 毫克異菸鹼酸開始，於 275 毫克 EDCI 與 194 毫克 HOBT 存在下，在 3 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。藉由以碳酸氫鈉飽和水溶液，接著以水連續洗滌，並在二異丙基醚中製造糊劑而純化後，吾人獲得 87 毫克 N-[4-(6-羥基 -1H-苯并咪唑 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 418 (M^+)$.

實例 118： 6-溴基 -3H-咪唑并 [4,5-b]吡啶 -7-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基]醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 149 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-芴 -9(R,S)-胺，與 121 毫克 6-溴基 -3H-咪

唑并[4,5-b]吡啶-7-羧酸開始，於105.4毫克EDCI與74.3毫克HOBT存在下，在3.5毫升DMF中，歷經20小時。藉矽膠急驟式層析純化後，以二氯甲烷與甲醇(90-10體積比)之混合物溶離，吾人獲得100毫克6-溴基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈淡綠色固體形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)：m/z = 522 (M^+).

實例 119：2-六氫吡啶-1-基-喹啉-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 298.4 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 256.3 毫克 2-六氫吡啶-1-基-喹啉-4-羧酸(或 2-六氫吡啶基-金雞寧酸)開始，於 211 毫克 EDCI 與 148.6 毫克 HOBT 存在下，在 7 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。經由以碳酸氫鈉飽和水溶液，接著以水及異丙醇連續洗滌而純化後，吾人獲得 495 毫克 2-六氫吡啶-1-基-喹啉-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)：m/z = 536 (M^+).

實例 120：N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-2-四氫吡咯-1-基-異菸鹼醯胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 298.4 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 199.2 毫克 2-四氫吡咯-1-基-異菸鹼酸開始，於 211 毫克 EDCI 與 148.6 毫克 HOBT 存在下，在 7 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。經由以碳酸氫鈉飽

和水溶液，接著以水及異丙醇連續洗滌而純化後，吾人獲得 260 毫克 N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-2-四氫吡咯-1-基-異菸鹼鹽胺，呈黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 472 (M^+)$.

實例 121：2-羥基-N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-6-甲基-異菸鹼鹽胺之合成

進行如實例 14 中之程序，自 298.4 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與 153 毫克 2-羥基-6-甲基-異菸鹼酸開始，於 211 毫克 EDCI 與 148.6 毫克 HOBT 存在下，在 7 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。藉矽膠急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (90-10 體積比) 之混合物溶離後，吾人獲得 340 毫克 2-羥基-N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-6-甲基-異菸鹼鹽胺，呈米黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 433 (M^+)$.

實例 122：異菸鹼酸之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基酯之合成

於 25-毫升圓底燒瓶中，在氬大氣下，使 299.3 毫克實例 3 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-醇溶解在 5 毫升吡啶中。於此經冷卻至 0°C 之溶液中，添加 356 毫克異菸鹼酸之氯化物之鹽酸鹽；然後在室溫下攪拌 18 小時。使反應混合物濃縮，接著倒入 10 毫升水中。使所形成之沉澱物排乾，並連續以 10 毫升碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，以 10 毫

升水兩次，及以10毫升二異丙基醚兩次。依此方式，於減壓及50°C下乾燥後，吾人獲得335毫克異菸鹼酸之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基酯，呈淡黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 404 (M^+)$.

實例 123： 2-氯-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-6-甲基-異菸鹼醯胺之合成

按照實例14中所使用之程序，自400毫克實例6中獲得之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與241.6毫克2-氯-甲基-異菸鹼酸開始，於270毫克EDCI與91毫克HOBT存在下，在7毫升DMF中，歷經20小時。經由以碳酸氫鈉飽和水溶液，接著以水及異丙醇連續洗滌而純化後，吾人獲得332毫克2-氯-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-6-甲基-異菸鹼醯胺，呈米黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 433 (M^+)$.

熔點(Kofler) = 250°C.

實例 124： 5-喹啉羧酸之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基之合成

將347毫克5-喹啉羧酸、兩滴二甲基甲醯胺及15毫升二氯甲烷連續引進至50毫升圓底燒瓶中。於冷卻至0°C後，添加206微升氯化草醯，並在室溫下攪拌1小時。蒸離溶劑，然後添加按實例3中合成之300毫克4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)芴-9(R,S)-醇，在5毫升吡啶與2毫升二氯甲烷混合物中之溶液。於環境溫度下5分鐘後，添加1毫升水，接著蒸發出

溶劑。將糊狀反應媒質倒入 20 毫升飽和碳酸氫鈉水溶液中。濾出所獲得之固體，然後以水 (2 x 10 毫升) 及以二異丙基醚 (2 x 10 毫升) 連續洗滌。於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (95-05 體積比) 之混合物溶離後，吾人獲得 120 毫克 5-噁啉羧酸之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -2-基) -9H-第 -9(R,S)-基，呈灰白色泡沫物形式，具有下列特徵：

質譜 (LCMS) : $M=455$ (MH⁺).

¹H-NMR 光譜 (300 MHz, δ (ppm), DMSO-d₆) :

實例 125 : 2-第三 -丁氧羰基氨基異菸鹼酸之 N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -2-基) -9H-第 -9(R,S)-基] 醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 3.2 克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -2-基) 第 -9(R,S)-胺，與 2.6 克 2-第三 -丁氧羰基氨基異菸鹼酸開始，於 2.3 克 EDCI 與 1.6 克 HOBT 存在下，在 80 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。在以碳酸氫鈉飽和水溶液，以水，接著以異丙基醚連續洗滌後，吾人獲得 5.4 克 2-第三 -丁氧羰基氨基異菸鹼酸之 N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -2-基) -9H-第 -9(R,S)-基] 醯胺，呈米黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 518$ (M⁺).

2-第三 -丁氧羰基氨基異菸鹼酸可根據 WO 2001074788 獲得。

實例 126 : N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -2-基) -9H-第 -9(R,S)-基] 間苯二甲醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 325 毫克實例 6 中獲得之

4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)第-9(R,S)-胺，與180毫克間胺羧基苯酸開始，於230毫克EDCI與162毫克HOBT存在下，在8毫升DMF中，歷經20小時。在以碳酸氫鈉飽和水溶液，以水，然後以異丙基醚連續洗滌後，吾人獲得380毫克N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]間苯二甲醯胺，呈米黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜(EI)：m/z = 445 (M+).

間胺羧基苯酸可根據WO 2000021920獲得。

實例 127：N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-4-甲氧基苯甲醯胺之合成

按照實例14中所使用之程序，自400毫克實例6中獲得之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)第-9(R,S)胺，與200毫克4-甲氧基苯甲酸開始，於270毫克EDCI與91毫克HOBT存在下，在14毫升DMF中，歷經20小時。在以碳酸氫鈉飽和水溶液，然後以水連續洗滌後，使粗製混合物於矽膠上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(95-05體積比)之混合物溶離，吾人獲得78毫克N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-4-甲氧基苯甲醯胺，呈白色固體形式，具有下列特徵：

質譜(LC/MS)：m/z = 432 (M+).

熔點(Kofler) = 194°C.

實例 128：3-氯基-6-甲氧基喹啉-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺之合成

按照實例14中所使用之程序，自300毫克實例6中獲得之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-第-9(R,S)-胺，與238毫克3-氯基-6-

甲氧基喹啉-4-羧酸開始，於211毫克EDCI與148毫克HOBT存在下，在7毫升DMF中，歷經20小時。在以碳酸氫鈉飽和水溶液，然後以水連續洗滌後，使粗製混合物於矽膠上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與含氮甲醇之7N溶液(95-05體積比)之混合物溶離，吾人獲得310毫克3-氯基-6-甲氧基喹啉-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(EI)：m/z = 517 (M+).

實例 129：4-胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]苯甲醯胺鹽酸鹽之合成

階段1：按照實例14中所使用之程序，自800毫克實例6中獲得之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)芴-9(R,S)-胺，與640毫克4-第三-丁氧羰基胺基苯甲酸開始，於540毫克EDCI與180毫克HOBT存在下，在14毫克DMF中，歷經20小時。在以碳酸氫鈉飽和水溶液，然後以水連續洗滌後，使粗製混合物於矽膠上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(95-05體積比)之混合物溶離，吾人獲得168毫克4-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基胺甲醯基]苯基}-胺甲羧酸之第三-丁酯，呈白色固體形式，具有下列特徵：

質譜(LC/MS)：m/z = 517 (M+).

階段2：使88毫克階段1中獲得之4-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基胺甲醯基]苯基}-胺甲羧酸之第三-丁酯溶解在5毫升二氯甲烷中，並添加6毫升鹽酸在二氧陸園中之4M溶液。於室溫下攪拌20小時後，使所形成之固體排

乾。在以3毫升異丙基醚洗滌兩次，並乾燥後，吾人獲得89毫克4-胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]苯甲醯胺鹽酸鹽，呈白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(LC/MS)： $m/z = 417 (M^+)$.

實例 130：3-羥基喹啉-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

按照實例14中所使用之程序，自370毫克實例6中獲得之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9(R,S)-胺，與300毫克3-羥基喹啉-4-羧酸開始，於240毫克EDCI與84毫克HOBT存在下，在5毫升DMF中，歷經15小時。在以碳酸氫鈉飽和水溶液，然後以水連續洗滌後，使粗製混合物於矽膠上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與含氫甲醇之7N溶液(90-10體積比)之混合物溶離，吾人獲得73毫克3-羥基喹啉-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜(LC/MS)： $m/z = 511 (M^+)$.

熔點(Kofler) = 250°C.

3-羥基喹啉-4-羧酸可根據有機合成, 40, 54-60; 1960獲得。

實例 131：2-胺基-5-氯基嘧啶-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

按照實例14中所使用之程序，自8.6克實例6中獲得之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)芴-9(R,S)-胺，與5克2-胺基-5-氯基嘧啶-4-羧酸開始，於5.6克EDCI與1.9克HOBT存在下，在115毫升DMF中，歷經15小時。在以碳酸氫鈉飽和水溶液，然

後以水連續洗滌後，使粗製混合物於矽膠上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與含氯甲醇之 7N 溶液 (95-05 體積比) 之混合物溶離，吾人獲得 6.1 克 2-胺基-5-氯基嘧啶-4-羧酸之 N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺，呈白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 453$ (MH⁺).

熔點 (Kofler) = 216°C .

實例 132：3-溴基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺之合成

於 100 毫升圓底燒瓶中，使 700 毫克按實例 92 中獲得之 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺溶解在 15 毫升冰醋酸中。於冷卻至 10°C 後，添加 89.4 微升溴，並在室溫下攪拌 10 分鐘。添加水 (1 毫升)，接著使溶劑蒸離。將所獲得之固體以水、碳酸氫鈉飽和水溶液，然後以水連續洗滌。於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (90-10 體積比) 之混合物溶離後，吾人獲得 670 毫克 3-溴基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺，呈黃色泡沫物形式，具有下列特徵：

質譜 (LCMS) : $M=521$ (MH⁺).

實例 133 至 150：

實例 133 至 150 之產物係根據下述程序平行製成：

將 71 毫克 (0.370 毫莫耳，1.1 當量) EDCI 鹽酸鹽與 50 毫克 (0.370 毫莫耳，1.1 當量) HOBT 添加至 2.5 毫升 DMF 中之 100 毫

克(0.335 毫莫耳)胺與 x 毫克(0.335 毫莫耳，1.0 當量)酸內。當酸係呈鹽酸鹽之形式時，添加 47 微升(0.335 毫莫耳，1.0 當量) TEA。將反應媒質在室溫(25°C)下攪拌 20 小時，然後濃縮。

使固體或糊狀粗產物溶於 4 毫升水中，並過濾，且連續以 4 毫升水 2 次、4 毫升碳酸氫鈉飽和水溶液、4 毫升水，然後以 5 毫升異丙基醚洗滌 2 次。

於上述條件下單離之產物具有 LC/MS 純度大於 90%，於下列條件下：

管柱 Hypersil Gold C18 3x50 毫米(粒子直徑：3 微米)

U.V. 偵測 DAD (200< λ <400 毫微米)

溶劑 A(含有 0.1% 甲酸之水)與 B(乙腈)之梯度液，在 0.8 毫升 / 分鐘之流率下

時間(分鐘)	%A	%B
0	95	5
5	5	95
5.5	5	95
6.5	95	5
7	95	5

當補充純化為必須時，此純化之條件係描述於下表中，其亦含有所獲得之質量，及實例 133 至 150 化合物之特徵(質譜與滯留時間，藉 LC/MS 分析)

實例	所獲得之質量 (毫克)	質譜 (MH ⁺)	LC/MS 滯留時間 (分鐘)	補充純化條件
133	113	499	4.18	
134	72	435	3.69	
135	68	423	3.64	
136	112	504	3.33	
137	76	474	2.73	
138	75	439	2.51	
139	91	423	3	
140	104	475	3.36	
141	101	434	2.6	
142	40	447	3.43	0.5 毫米預備矽膠板 7N CH ₂ Cl ₂ / 在 MeOH 中之 NH ₃ 96/4
143	53	473	3.14	0.5 毫米預備矽膠板 7N CH ₂ Cl ₂ / 在 MeOH 中之 NH ₃ 96/4
144	45	495	2.6	自 80/20 CH ₂ Cl ₂ / MeOH 結晶
145	27	465	3.26	0.5 毫米預備矽膠板 7N CH ₂ Cl ₂ / 在 MeOH 中之 NH ₃ 96/4
146	74	512	2.78	自 80/20 CH ₂ Cl ₂ / MeOH 結晶
147	77	451	2.5	0.5 毫米預備矽膠板 7N CH ₂ Cl ₂ / 在 MeOH 中之 NH ₃ 95/5
148	100	528	2.59	0.5 毫米預備矽膠板 7N CH ₂ Cl ₂ / 在 MeOH 中之 NH ₃ 95/5
149	81	507	2.65	
150	95	475	2.67	

實例 145 化合物亦可藉由下列 NMR 光譜表現其特徵 (400 MHz- δ (ppm)-DMSO- d_6) : 0.80 (s, 3H) ; 1.33 (s, 3H) ; 1.80 (m, 1H) ; 1.89 (m, 1H) ; 2.00 (s, 3H) ; 2.17 (dd, $J = 8.5$ 與 14.0 Hz, 1H) ; 2.25 (dd, $J = 7.5$ 與 14.0 Hz, 1H) ; 2.40 (m, 1H) ; 2.96 (m, 1H) ; 6.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 7.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.44 至 7.53 (m, 3H) ; 7.59 至 7.69 (m, 3H) ; 8.37 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H) ; 8.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 9.02 (s, 1H) ; 13.4 (m 極擴散開來, 1H).

實例 151 : 吡啶-3-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基] 醯胺

按照實例 14 中所使用之程序，自 298 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)第-9(R,S)-胺，與 169 毫克吡啶-3-羧酸開始，於 211 毫克 EDCI 與 149 毫克 HOBT 存在下，在 5 毫升 DMF 中，歷經 72 小時。於矽膠 (15-40 微米) 上藉急驟式層析純化，以甲醇-二氯甲烷 (10/90 體積比) 之混合物溶離後，吾人回收 112 毫克吡啶-3-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基] 醯胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

熔點 (Kofler) = 210°C 分解。

^1H -NMR 光譜 (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 7.12 至 7.27 (m, 3H) ; 7.33 (dt, $J = 1.5$ 與 7.5 Hz, 1H) ; 7.41 至 7.72 (m, 6H) ; 7.75 (d 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 8.11 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H) ; 8.31 (m, 1H) ; 8.40 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H) ; 8.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 9.05 (s 寬廣, 1H) ; 11.55 (m 寬廣, 1H) ; 13.35 (m 寬廣, 1H)。

質譜 (ES) : $m/z = 442$ (MH $^{+}$).

實例 152：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]鹽胺之右旋對掌異構物之合成

使 8 克實例 92 中獲得之 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]鹽胺在超臨界相中，於含有 350 克 20 微米 Chiralcel 矽膠之直徑 5 公分預備對掌性管柱上純化，以 20 次連續注射。於 250 毫升/分鐘流率下，在作為共溶劑之 30% 甲醇與 0.1% 三乙胺存在下，以 100 巴二氧化碳溶離，藉由回收並在減壓下濃縮第一個流出之溶離份，吾人獲得 3.59 克右旋對掌異構物，呈白色粉末形式，具有下列特徵：

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (300 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm))：6.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)；6.90 (m, 1H)；7.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)；7.50 至 7.57 (m, 2H)；7.60 至 7.72 (m, 4H)；7.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)；8.29 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)；8.37 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H)；9.04 (s 寬廣, 1H)；9.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)；11.85 (s 寬廣, 1H)；13.35 (m 擴散開來, 1H).

$\alpha^D_{20} = +136.5 \pm 2^\circ$ ($c = 0.507$ ；DMSO).

實例 153：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]鹽胺之左旋對掌異構物之合成

按照如實例 153 之相同程序，但回收第二個流出之溶離份，並在減壓下濃縮，吾人獲得 3.53 克左旋對掌異構物，具有下列特徵：

$\alpha^D_{20} = -117.5 \pm 2^\circ$ ($c = 0.5$ ；DMSO).

實例 154：3-羥基-2-甲基喹啉-4-羧酸之 N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 200 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)芴-9(R,S)-胺，與 143 毫克 3-羥基-2-甲基喹啉-4-羧酸開始，於 135 毫克 EDCI 與 45 毫克 HOBT 存在下，在 2 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。在以碳酸氫鈉飽和水溶液，然後以水連續洗滌後，使粗製混合物於矽膠上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(95-05 體積比)之混合物溶離，且吾人獲得 16 毫克 3-羥基-2-甲基喹啉-4-羧酸之 N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜(LC/MS)：m/z = 483 (M+).

熔點(Kofler) = 240°C .

實例 155：N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-3,5-二甲氧基苯甲醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 150 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)芴-9(R,S)-胺，與 92 毫克 3,5-二甲氧基苯甲酸開始，於 98 毫克 EDCI 與 34 毫克 HOBT 存在下，在 2 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。在以碳酸氫鈉飽和水溶液，然後以水連續洗滌後，使粗製混合物於矽膠上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(95-05 體積比)之混合物溶離，且吾人獲得 18 毫克 N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-3,5-二甲氧基苯甲醯胺，呈白色泡沫物形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 462$ (M+).

實例 156: 溴基 -6-羥基 -2-喹啉 -4-羧酸 之 [4-(3H-咪唑 并 [4,5-c]吡啶 -2-基) -9H-芴 -9(R,S)-基] 鹽胺

按照實例 14 中所使用之程序，自 298 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑 并 [4,5-c]吡啶 -2-基) 芴 -9(R,S)-胺，與 282 毫克溴基 -6-羥基 -2-喹啉 -4-羧酸 開始，於 211 毫克 EDCI 與 149 毫克 HOBT 存在下，在 5 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。在真空下蒸乾後，以 100 毫升醋酸乙酯與 50 毫升飽和碳酸氫鈉溶液使殘留物溶解。於燒結玻璃上過濾此混合物，並使固體在真空及 40°C 下乾燥。吾人獲得 513 毫克溴基 -6-羥基 -2-喹啉 -4-羧酸 之 [4-(3H-咪唑 并 [4,5-c]吡啶 -2-基) -9H-芴 -9(R,S)-基] 鹽胺，呈米黃色固體形式，具有下列特徵：

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 6.72 (s, 1H) ; 7.22 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.26 至 7.34 (m, 2H) ; 7.42 (m, 2H) ; 7.64 (d 寬廣, $J = 8.0$ Hz, 1H) ; 7.68 (m 寬廣, 1H) ; 7.73 (dd, $J = 2.0$ 與 8.5 Hz, 1H) ; 7.84 (m 寬廣, 1H) ; 8.02 (m 寬廣, 1H) ; 8.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H) ; 8.27 (m 寬廣, 1H) ; 8.79 (s 寬廣, 1H) ; 9.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 12.2 (m 擴散開來, 2H).

質譜 (ES) : $m/z = 548$ (MH+).

實例 157: 9H-嘌呤 -6-羧酸 之 N-[4-(3H-咪唑 并 [4,5-c]吡啶 -2-基) -9H-芴 -9(R,S)-基] 鹽胺 之 合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 300 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑 并 [4,5-c]吡啶 -2-基) 芴 -9(R,S)-胺，與 182 毫克 9H-嘌呤 -6-羧酸 開始，於 212 毫克 EDCI 與 70 毫克 HOBT 存在下，在 4 毫

升 DMF 中，歷經 15 小時。在以碳酸氫鈉飽和水溶液，以水，然後以異丙基醚連續洗滌後，吾人獲得 400 毫克 9H-嘌呤-6-羧酸之 N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈白色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 444$ (M^+) .

實例 158：2-胺基-6-甲基嘧啶-4-羧酸之 N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 300 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)芴-9(R,S)-胺，與 170 毫克 2-胺基-6-甲基嘧啶-4-羧酸開始，於 212 毫克 EDCI 與 68 毫克 HOBT 存在下，在 4 毫升 DMF 中，歷經 4 小時。在以碳酸氫鈉飽和水溶液，然後以水連續洗滌後，使粗製混合物於矽膠上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與含氮甲醇之 7N 溶液 (95-05 體積比) 之混合物進行溶離，且吾人獲得 50 毫克 2-胺基-6-甲基嘧啶-4-羧酸之 N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈淡黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 433$ (M^+) .

熔點 (Kofler) = 210°C .

實例 159：2-乙基-6-羥基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]異菸鹼醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 300 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)芴-9(R,S)-胺，與 185 毫克 2-乙基-6-羥基異菸鹼酸開始，於 212 毫克 EDCI 與 68 毫克 HOBT 存在下，在 7 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。在以碳酸氫鈉飽和水溶

液，以水，然後以異丙基醚連續洗滌後，吾人獲得330毫克
2-乙基-6-羥基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]
異菸鹼醯胺，呈淡黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(LC/MS)： $m/z = 447$ (M+).

2-乙基-6-羥基異菸鹼酸可根據EP542059獲得。

實例 160：3,5-二氯-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-
基]異菸鹼醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 300 毫克實例 6 中獲得之
4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)芴-9(R,S)-胺，與 193 毫克 3,5-二氯
異菸鹼酸開始，於 212 毫克 EDCI 與 68 毫克 HOBT 存在下，在
10 毫升 DMF 中，歷經 15 小時。在以碳酸氫鈉飽和水溶液，
然後以水連續洗滌後，使粗製混合物於矽膠上藉急驟式層
析純化，以二氯甲烷與甲醇(90-10 體積比)之混合物溶離，
且吾人獲得 250 毫克 3,5-二氯-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-
基)-9H-芴-9(R,S)-基]異菸鹼醯胺，呈白色固體形式，具有下
列特徵：

質譜(LC/MS)： $m/z = 472$ (M+).

熔點(Kofler) = 240°C .

實例 161：5-胺基-3H-1,2,3-三唑-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡
啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 300 毫克實例 6 中獲得之
4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)芴-9(R,S)-胺，與 135 毫克 5-胺基
-3H-1,2,3-三唑-4-羧酸，在 3 毫升二甲基甲醯胺中開始，於 289
毫克 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)與

204 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT) 存在下，在室溫下歷經 20 小時。於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (9/1，然後 85/15 體積比) 之混合物溶離後，吾人獲得 100 毫克 5-胺基-3H-1,2,3-三唑-4-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺，呈淡黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (LCMS)： $m/z = 408$ (M+).

實例 162：6-甲基-2-甲胺基嘧啶-4-羧酸之 N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 90 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基) 芴-9(R,S)-胺，與 50 毫克 6-甲基-2-甲胺基嘧啶-4-羧酸開始，於 64 毫克 EDCI 與 20 毫克 HOBT 存在下，在 2 毫升 DMF 中，歷經 6 小時。在以碳酸氫鈉飽和水溶液，然後以水連續洗滌後，使粗製混合物於矽膠上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (90-10 體積比) 之混合物溶離，且吾人獲得 35 毫克 6-甲基-2-甲胺基-嘧啶-4-羧酸之 N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺，呈白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (LC/MS)： $m/z = 447$ (M+).

熔點 (Kofler) = 196°C .

6-甲基-2-甲胺基嘧啶-4-羧酸可藉由根據 Helvetica Chimica Acta 81(2), 231-235；1998 之其相應甲酯之水解作用而獲得。

實例 163：5-胺基-2,6-二羥基嘧啶-4-羧酸之 N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 300 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)第 -9(R,S)-胺，與 172 毫克 5-胺基 -2,6-二羥基嘧啶 -4-羧酸開始，於 212 毫克 EDCI 與 68 毫克 HOBT 存在下，在 15 毫升 DMF 中，歷經 15 小時。在以碳酸氫鈉飽和水溶液，然後以水連續洗滌後，使粗製混合物藉急驟式層析矽膠純化，以二氯甲烷與甲醇 (90-10 體積比) 之混合物溶離，且吾人獲得 210 毫克 5-胺基 -2,6-二羥基 -嘧啶 -4-羧酸之 N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-第 -9(R,S)-基]醯胺，呈白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (LC/MS)： $m/z = 451 (M^+)$.

實例 164：異菸鹼酸之 N-[4-(9H-嘌呤 -8-基)-9H-第 -9(R,S)-基]醯胺之合成

階段 1：按照實例 1 階段 1 中所使用之程序，自 150 毫升二氯甲烷中之 2 克 4,5-胺基嘧啶、3.4 毫升三乙胺及 3 克第 -4-酮 -9-氯化甲醯開始。於室溫下攪拌 20 小時後，將反應媒質傾倒在碳酸氫鈉飽和水溶液中，並以二氯甲烷萃取。將有機相以水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓下濃縮。於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (98/2，然後 95/5 體積比) 之混合物溶離後，吾人獲得 1.1 克 9-酮基 -9H-第 -4-羧酸之 (5-胺基嘧啶 -4-基)醯胺，其係以本身使用於下一階段，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 316 (M^+)$.

階段 2：於 250 毫升圓底燒瓶中，在氬大氣下，將 1.1 克前一步驟中獲得之 9-酮基 -9H-第 -4-羧酸之 (5-胺基嘧啶 -4-基)醯

胺在 55 毫升醋酸中之溶液，於 95°C 下加熱 5 小時。於冷卻後，在減壓下致使乾涸。於矽膠(40-63 微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(98/2 體積比)之混合物溶離，接著在異丙基醚中製造糊劑，且依此方式，吾人獲得 565 毫克 4-(9H-嘌呤-8-基)第-9-酮，呈淡黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(EI)： $m/z = 298$ (M+).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6)：7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.50 (dt, $J = 1.0$ 與 7.5 Hz, 1H)；7.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.67 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)；7.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)；9.00 (s, 1H)；9.25 (s, 1H)；14.5 (s 寬廣, 1H).

階段 3：按照實例 5 中所使用之程序，自 564 毫克前一步驟中獲得之 4-(9H-嘌呤-8-基)第-9-酮、394 毫克羥胺鹽酸鹽及 776 毫克醋酸鈉，在 12 毫升乙醇中開始，於室溫下歷經 20 小時。於減壓下濃縮溶劑後，使殘留物連續以水，然後以甲苯溶解，及最後以二異丙基醚製成糊劑，且依此方式，吾人獲得 502 毫克 4-(9H-嘌呤-8-基)第-9-酮肟(Z,E)，為 Z 與 E 異構物之 50-50 混合物，呈灰白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(LCMS)： $m/z = 313$ (M+).

階段 4：按照實例 6 中所使用之程序，在熱壓鍋中，自 450 毫克前述階段中獲得之 4-(9H-嘌呤-8-基)第-9-酮肟(Z,E)開始，在 25 毫升乙醇與 25 毫升四氫呋喃混合物之溶液中，於阮尼活化鎳存在下，在 1 巴之最初氫壓力及 60° 下，歷經 20 小時。在矽藻土上過濾觸媒後，並在減壓下濃縮濾液，依

此方式，吾人獲得 384 毫克 4-(9H-嘌呤-8-基)-9H-第-9(R,S)-胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (EI)： $m/z = 299$ (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6): 4.83 (s, 1H); 7.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.57 (d 寬廣, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.65 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.69 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 8.90 (s, 1H); 9.11 (s, 1H).

階段 5：按照實例 14 中所使用之程序，自 300 毫克前一步驟中獲得之 4-(9H-嘌呤-8-基)-9H-第-9(R,S)-胺，與 129 毫克異菸鹼酸，在 3 毫升二甲基甲醯胺中開始，於 288 毫克 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺 (EDCI) 與 204 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT) 存在下，在室溫下歷經 20 小時。於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (95/5，然後 9/1 體積比) 之混合物溶離後，吾人獲得 230 毫克異菸鹼酸之 N-[4-(9H-嘌呤-8-基)-9H-第-9(R,S)-基] 醯胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (EI/LCMS)： $m/z = 404$ (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6): 6.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 7.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.54 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.60 (m, 2H); 7.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.88 (d 寬廣, $J = 6.0$ Hz, 2H); 8.75 (d 寬廣, $J = 6.0$ Hz, 2H); 9.00 (s, 1H); 9.22 (s 寬廣, 1H); 9.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 13.95 (m 擴散開來, 1H).

實例 165：3-胺基喹啉-4-羧酸之 N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 300 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)第-9(R,S)-胺，與 189 毫克 3-胺基喹啉-4-羧酸開始，於 212 毫克 EDCI 與 68 毫克 HOBT 存在下，在 7 毫升 DMF 中，歷經 15 小時。在以碳酸氫鈉飽和水溶液，然後以水連續洗滌後，使粗製混合物於矽膠上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與含氫甲醇之 7N 溶液 (95-05 體積比) 之混合物溶離，且吾人獲得 230 毫克 3-胺基喹啉-4-羧酸之 N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺，呈白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)：m/z = 468 (M⁺).

熔點 (Kofler) = 234°C .

3-胺基喹啉-4-羧酸可根據雜環化學期刊, 17(3), 465-73; 1980 獲得。

實例 166：6-甲氧基喹啉-4-羧酸之 N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 300 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)第-9(R,S)-胺，與 300 毫克 6-甲氧基喹啉-4-羧酸開始，於 422 毫克 EDCI 與 297 毫克 HOBT 存在下，在 7 毫升 DMF 中，歷經 15 小時。在以碳酸氫鈉飽和水溶液，然後以水連續洗滌後，使粗製混合物於矽膠上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與含氫甲醇之 7N 溶液 (95-05 體積比) 之混合物溶離，且吾人獲得 180 毫克 6-甲氧基-喹啉-4-羧酸之

N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 483$ (M+).

實例 167 與 172：3,4-二氨基苯甲酸之 N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺與 4-氨基-3-羥苯甲酸之 N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

階段 1：按照實例 14 中所使用之程序，自 600 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)芴-9(R,S)-胺，與 424 毫克 3,4-二硝基苯甲酸開始，於 422 毫克 EDCI 與 300 毫克 HOBT 存在下，在 14 毫升 DMF 中，歷經 15 小時。在以碳酸氫鈉飽和水溶液，然後以水連續洗滌後，使粗製混合物於矽膠上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與含氮甲醇之 7N 溶液 (95-05 體積比) 之混合物溶離，且吾人獲得 215 毫克 3,4-二硝基苯甲酸之 N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 492$ (M+).

階段 2：於 45 毫升熱壓鍋中，使 365 毫克階段 1 中獲得之 3,4-二硝基苯甲酸之 N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺溶解在 60 毫升乙醇混合物中，添加 78 毫克 10% 鈹 / 炭，然後接受最初氫壓力為 1 巴，歷經 20 小時。於冷卻後，被吸收之氫體積為 100 毫升。以氫滌氣後，打開熱壓鍋，於矽藻土上過濾，並以乙醇沖洗。使濾液在減壓下濃縮，並於矽膠上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與含氮甲醇之 7N 溶液 (95-05 體積比) 之混合物溶離，且吾人獲得：

- 首先，70 毫克 3,4-二氨基苯甲酸之 N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基] 醯胺，呈黃色泡沫物形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)：m/z = 432 (M+)；

- 與，其次，150 毫克 4-氨基-3-羥苯甲酸之 N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基] 醯胺，呈黃色泡沫物形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)：m/z = 433 (M+).

實例 168：3,5-二羥基-N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基] 苯甲醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 300 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -2-基) 芴 -9(R,S)-胺，與 308 毫克 3,5-二羥苯甲酸開始，於 422 毫克 EDCI 與 297 毫克 HOBT 存在下，在 7 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。在以碳酸氫鈉飽和水溶液，然後以水連續洗滌後，使粗製混合物於 Kromasil C8 管柱上藉預備之 HPLC 純化，以具有 0.1% 三氟醋酸補充之水與甲醇 (80-20 體積比) 之混合物溶離，並獲得 170 毫克 3,5-二羥基-N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基] 苯甲醯胺，呈淡黃色泡沫物形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)：m/z = 483 (M+).

實例 169：1H-咪唑 -4-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基] 醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 300 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -2-基) 芴 -9(R,S)-胺，與 118 毫克 1H-咪唑

-4-羧酸，在3毫升二甲基甲醯胺中開始，於289毫克1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)與204毫克1-羥基苯并三唑(HOBT)存在下，在室溫下歷經20小時。於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇中之7N氨(95/5，然後9/1體積比)之混合物溶離後，吾人獲得52毫克1H-咪唑-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(EI/LCMS)： $m/z = 392 (M^+)$.

實例 170：5-胺基-2H-1,2,4-三唑-3-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

按照實例14中所使用之程序，自300毫克實例6中獲得之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)芴-9(R,S)-胺，與144毫克5-胺基-2H-1,2,4-三唑-3-羧酸，在5毫升二甲基甲醯胺中開始，於289毫克1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)與204毫克1-羥基-苯并三唑(HOBT)存在下，在室溫下歷經20小時。於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(9/1，然後8/2體積比)之混合物溶離後，吾人獲得124毫克5-胺基-2H-1,2,4-三唑-3-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈灰白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(EI/CI)： $m/z = 408 (M^+)$.

實例 171：2-甲基苯并呋唑-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

按照實例14中所使用之程序，自300毫克實例6中獲得之

4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)第-9(R,S)-胺，與178毫克2-甲基苯并呋唑-4-羧酸開始，於212毫克EDCI與68毫克HOBT存在下，在7毫升DMF中，歷經20小時。在以碳酸氫鈉飽和水溶液，以水，然後以異丙基醚連續洗滌後，吾人獲得310毫克2-甲基苯并-氮唑-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺，呈灰色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(LC/MS)：m/z = 457 (M⁺). 熔點(Kofler) = 200°C.

實例 172：4-胺基-3-羥苯甲酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺之合成

按照實例14中所使用之程序，自300毫克實例6中獲得之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)第-9(R,S)-胺，與153毫克4-胺基-3-羥苯甲酸，在5毫升二甲基甲醯胺中開始，於289毫克1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)與204毫克1-羥基苯并三唑(HOBT)存在下，在室溫下歷經20小時。於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(8/2，然後5/5體積比)之混合物溶離後，吾人獲得100毫克4-胺基-3-羥苯甲酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺，呈灰白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(EI/CI)：m/z = 433 (M⁺).

實例 173：2-胺甲醯基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]異菸鹼醯胺之合成

按照實例14中所使用之程序，自300毫克實例6中獲得之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)第-9(R,S)-胺，與175毫克胺甲醯基-2-異菸鹼酸開始，於210毫克EDCI與148毫克HOBT存在下，

在 7 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。在以碳酸氫鈉飽和水溶液，以水，接著以異丙醇連續洗滌後，吾人獲得 160 毫克 2-胺甲醯基 -N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基]異菸鹼醯胺，呈褐色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 446$ (M+).

實例 174：吡啶 -3,4-二羧酸 3-甲酯之 N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基]醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 300 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-芴 -9(R,S)-胺，與 183 毫克吡啶 -3,4-二羧酸 3-甲酯開始，於 212 毫克 EDCI 與 68 毫克 HOBT 存在下，在 7 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。在以碳酸氫鈉飽和水溶液，以水、醋酸乙酯，然後以異丙基醚連續洗滌後，吾人獲得 110 毫克吡啶 -3,4-二羧酸 3-甲酯之 N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基]醯胺，呈白色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 461$ (M+).

熔點 (Kofler) = 196°C .

實例 175：5-羥基 -4H-1,2,4-三唑 -3-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基]醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 330 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)芴 -9(R,S)-胺，與 150 毫克 5-羥基 -4H-1,2,4-三唑 -3-羧酸，在 3.3 毫升二甲基甲醯胺中開始，於 318 毫克 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) 與 224 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT) 存在下，在室溫下歷經 20 小時。於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷

與甲醇(9/1 體積比)之混合物溶離後，吾人獲得 164 毫克 5-羥基-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(EI)： $m/z = 409$ (M^+).

實例 176： 嘧啶-4-羧酸之 N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 300 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)芴-9(R,S)-胺，與 126 毫克嘧啶-4-羧酸開始，於 212 毫克 EDCI 與 68 毫克 HOBT 存在下，在 7 毫升 DMF 中，歷經 6 小時。在以碳酸氫鈉飽和水溶液，以水，然後以異丙基醚連續洗滌後，吾人獲得 90 毫克嘧啶-4-羧酸之 N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈褐色固體形式，具有下列特徵：

質譜(EI)： $m/z = 404$ (M^+).

熔點(Kofler) = 192°C .

實例 177： 1,3-二酮基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-羧酸之 N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 300 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)芴-9(R,S)-胺，與 192 毫克 1,3-二酮基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-羧酸開始，於 212 毫克 EDCI 與 150 毫克 HOBT 存在下，在 7 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。在以碳酸氫鈉飽和水溶液，以水，以甲醇，然後以異丙基醚連續洗滌後，吾人獲得 122 毫克 1,3-二酮基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-羧酸之 N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈

黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 471$ (M+).

熔點 (Kofler) = 258°C .

實例 178：4-羥基 -N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基]苯甲醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 300 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)芴 -9(R,S)-胺，與 139 毫克 4-羥苯甲酸開始，於 212 毫克 EDCI 與 150 毫克 HOBT 存在下，在 7 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。在以碳酸氫鈉飽和水溶液，然後以水連續洗滌後，使粗製混合物於矽膠上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與含氮甲醇之 7N 溶液 (90-10 體積比) 之混合物溶離，且吾人獲得 283 毫克 4-羥基 -N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基]苯甲醯胺，呈黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 418$ (M+)

實例 179：2,4-二羥基 -N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基]苯甲醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 300 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)芴 -9(R,S)-胺，與 155 毫克 2,4-二羥苯甲酸開始，於 212 毫克 EDCI 與 150 毫克 HOBT 存在下，在 7 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。在以碳酸氫鈉飽和水溶液，然後以水連續洗滌後，使粗製混合物於矽膠上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與含氮甲醇之 7N 溶液 (90-10 體積比) 之混合物溶離，且吾人獲得 168 毫克 2,4-二羥基 -N-[4-(3H-咪唑并

[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]苯甲醯胺，呈黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜(EI)： $m/z = 434$ (M+).

實例 180：6-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺

階段 1：將 2.9 毫升氯化三氯乙醯添加至 5.2 克氯化鋁在 4.5 毫升無水二氯甲烷中之懸浮液內。將混合物在室溫及氫氣下攪拌 30 分鐘，然後以少部份添加 2.0 克可根據合成 1992, 661 製成之 6-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶，並使混合物回流 3 小時。於冷卻至室溫後，將反應混合物傾倒在 80 克冰上。藉傾析回收糊狀固體，以 15 毫升水及 8 毫升 35% 氫氧化鈉溶解，接著在 90°C 下加熱 15 分鐘。於冷卻後，過濾反應媒質，使已被鹽酸酸化之濾液濃縮，並濾出固體，且風乾。依此方式，吾人獲得含有 50% 6-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸之米黃色固體，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz-DMSO- d_6) δ (ppm)：7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)；8.16 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H)；8.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)；12.35 (m 擴散開來, 1H)；12.6 (s 寬廣, 1H).

質譜(ES)： $m/z = 197$ (MH+).

階段 2：按照實例 14 中所使用之程序，自 298 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)第-9(R,S)-胺，與 216 毫克先前製成之粗製 6-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸開始，於 211 毫克 EDCI 與 149 毫克 HOBT 存在下，在 15 毫升 DMF 中，歷

經42小時。將反應媒質倒入75毫升水中，然後以35毫升二氯甲烷與甲醇(90/10體積比)之混合物萃取3次。將有機相以35毫升蒸餾水、35毫升飽和碳酸氫鈉溶液，及最後35毫升水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，並在真空下蒸發至乾涸。使殘留物於矽膠上層析，以二氯甲烷與甲醇(90/10體積比)之混合物溶離。於真空下蒸乾後，將殘留物以3.5毫升乙醚研製，並濾出固體，及在40°C及真空下乾燥。吾人獲得200毫克6-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]鹽胺，呈米黃色固體形式，具有下列特徵：

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(400 MHz-DMSO- d_6) δ (ppm): 6.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 7.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 7.33 (t 部份被遮蔽, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.50 (d 部份被遮蔽, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.63 (m 擴散開來, 1H); 7.69 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 8.26 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H); 8.40 (d 寬廣, $J = 5.5$ Hz, 1H); 8.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 8.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 9.07 (m 擴散開來, 1H); 12.35 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H); 13.45 (m 擴散開來, 1H).

質譜(ES): $m/z = 477$ (MH $^+$).

實例 181: 3-苄基異喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]鹽胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 280 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)芴-9(R,S)-胺，與 200 毫克 3-苄基異喹啉-5-羧酸，在 3 毫升二甲基甲醯胺中開始，於 270 毫克 1-(3-

二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)與190毫克1-羥基苯并三唑(HOBT)存在下，在室溫下歷經20小時。於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化後，以二氯甲烷與甲醇(95/5體積比)之混合物溶離，吾人獲得235毫克3-苄基異噁唑-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈白色粉末形式，具有下列特徵：

熔點(Kofler) = 192-194°C.

質譜(LCMS)：m/z = 485 (M+).

實例 182：5-(4-羥苯基)-3H-1,2,3-三唑-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

按照實例14中所使用之程序，自280毫克實例6中獲得之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)芴-9(R,S)-胺，與200毫克5-(4-羥苯基)-3H-1,2,3-三唑-4-羧酸，在3毫升二甲基甲醯胺中開始，於270毫克1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)與190毫克1-羥基苯并三唑(HOBT)存在下，在室溫下歷經20小時。於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(95/5，然後9/1體積比)之混合物，接著以二氯甲烷與甲醇中之7N氨(9/1體積比)之混合物，及最後以二氯甲烷與甲醇(8/2體積比)之混合物溶離後，吾人獲得163毫克5-(4-羥苯基)-3H-1,2,3-三唑-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(LCMS)：m/z = 485 (M+).

實例 183：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-氟基-6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

將 20 毫克可根據 WO 9926941A1 製成之 4,5-二氨基-2-氟基苯甲腈、40 毫克可按實例 234 階段 6 中獲得之 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-羧酸之 [4-甲醯基-9H-第-9(R,S)-基] 醯胺及 18 毫克三氯化鐵在 2 毫升二甲基甲醯胺中之溶液，於室溫下攪拌。60 小時後停止攪拌，並在減壓下蒸發溶劑。使所獲得之暗色油於矽膠上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇混合物之梯度液（從 100/0 至 90/10 體積比）溶離，以獲得 22 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-羧酸之 [4-(5-氟基-6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-第-9(R,S)-基] 醯胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (ESI⁺)： $m/z = 485$ (MH⁺) .

實例 184：2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基] 醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 300 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基) 第-9(R,S)-胺，與 167 毫克可根據 WO 2004/099156 獲得之 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸，在 3 毫升二甲基甲醯胺中開始，於 289 毫克 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) 與 204 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT) 存在下，在室溫下歷經 20 小時。於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (95/5，然後 9/1 體積比) 之混合物溶離後，吾人獲得 85.2 毫克 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基] 醯胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

熔點 (Kofler) = 224-226°C .

質譜 (EI) : $m/z = 438$ (M^+).

實例 185 : 2-胺基-5-氯基嘧啶-4-羧酸之 [4-(1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 300 毫克實例 83 中獲得之 4-(1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基胺，與 193 毫克 2-胺基-5-氯基嘧啶-4-羧酸，在 3 毫升二甲基甲醯胺中開始，於 213 毫克 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) 與 68 毫克 1-羥基苯并-三唑 (HOBT) 存在下，在室溫下歷經 20 小時。於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (98/2 體積比) 之混合物溶離後，吾人獲得 270 毫克 2-胺基-5-氯基嘧啶-4-羧酸之 [4-(1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺，呈淡黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (EI/LCMS) : $m/z = 452$ (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6) : 6.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 7.12 (s 寬廣, 2H); 7.21 至 7.33 (m, 3H); 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.51 至 7.60 (m, 4H); 7.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 7.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 8.39 (s, 1H); 9.31 (d, $J = 85$ Hz, 1H); 12.95 (s, 1H).

實例 186 : 2-胺基-5-氯基嘧啶-4-羧酸之 [4-(5-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 300 毫克實例 71 中獲得之 4-(6-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基胺，與 181 毫克 2-胺基-5-氯基嘧啶-4-羧酸，在 3 毫升二甲基甲醯胺中開始，於 200 毫克 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI)

與 64 毫克 1-羥基苯并-三唑 (HOBT) 存在下，在室溫下歷經 20 小時。於矽膠上 (40-63 微米) 藉連續急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (98/2 體積比) 之混合物溶離，然後於氧化鋁凝膠 90 上，以二氯甲烷與甲醇 (98/2 體積比) 之混合物溶離後，吾人獲得 186 毫克 2-胺基-5-氯基嘧啶-4-羧酸之 [4-(5-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (EI/LCMS)： $m/z = 470$ (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6)： 6.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)； 7.11 (s 寬廣, 2H)； 7.14 (m 部份被遮蔽, 1H)； 7.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.36 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.46 (m 擴散開來, 1H)； 7.50 至 7.58 (m, 3H)； 7.63 (m 擴散開來, 部份被遮蔽, 1H)； 7.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 8.39 (s, 1H)； 9.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)； 13.05 (m 擴散開來, 1H).

實例 187：嘧啶-5-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 300 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基) 芴-9(R,S)-胺，與 127 毫克嘧啶-5-羧酸開始，於 212 毫克 EDCI 與 68 毫克 HOBT 存在下，在 7 毫升 DMF 中，歷經 15 小時。在以碳酸氫鈉飽和水溶液，以水，然後以異丙基醚連續洗滌後，使粗製混合物於 Xterra RP 18, 5 微米管柱上藉預備之 HPLC 純化，以 35% 乙腈與 NH_4HCO_3 緩衝劑 (20 毫莫耳， $\text{pH} = 9$) 之混合物溶離，且吾人獲得 67 毫克嘧啶-5-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]

醯胺，呈米黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 404$ (M+).

熔點 (Kofler) = 192°C .

實例 188： 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 300 毫克實例 71 中獲得之 4-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基胺，與 170 毫克可根據 WO 2003/000688 獲得之 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸，在 3 毫升二甲基甲醯胺中開始，於 200 毫克 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) 與 64 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT) 存在下，在室溫下歷經 20 小時。於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化後，以二氯甲烷與甲醇 (98/2 體積比) 之混合物溶離，吾人獲得 243 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈灰白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (LCMS)： $m/z = 459$ (M+).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6)： 6.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)； 6.91 (dd, $J = 2.0$ 與 3.5 Hz, 1H)； 7.14 (m, 1H)； 7.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.38 (m 部份被遮蔽, 1H)； 7.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)； 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.55 至 7.67 (m, 4H)； 7.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.79 (m 部份被遮蔽, 1H)； 8.30 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)； 9.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)； 11.85 (s 寬廣, 1H)； 13.05 (s 寬廣, 1H).

實例 189： 異喹啉-4-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

按照實例 14 中所使用之程序，自 298 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)第 -9(R,S)-胺，與 173 毫克異喹啉 -4-羧酸開始，於 211 毫克 EDCI 與 68 毫克 HOBT 存在下，在 5 毫升 DMF 中，歷經 20 小時。於氧化鋁上藉急驟式層析純化，以甲醇與二氯甲烷 (5/95 體積比) 之混合物溶離，然後自 20 毫升異丙基醚結晶後，吾人獲得 40 毫克異喹啉 -4-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-第 -9(R,S)-基]醯胺，呈米黃色固體形式，具有下列特徵：

熔點 (Kofler) = 200°C .

¹H-NMR 光譜 (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.57 (t, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.67 (d 寬廣, J = 5.5 Hz, 1H) ; 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.78 (m, 2H) ; 7.95 (m, 2H) ; 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 8.39 (d, J = 5.5 Hz, 1H) ; 8.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 8.75 (s, 1H) ; 9.04 (s, 1H) ; 9.42 (s, 1H) ; 9.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 13.4 (m 擴散開來, 1H).

質譜 (ES) : m/z = 454 (MH⁺).

實例 190 : 2,3-二甲基喹啉 -5-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-第 -9(R,S)-基]醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 300 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)第 -9(R,S)-胺，與 24 毫克 2,3-二甲基喹啉 -5-羧酸，在 3 毫升二甲基甲醯胺中開始，於 212 毫克 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) 與 68 毫克 1-羥基苯并 -三唑 (HOBT) 存在下，在室溫下歷經 20 小時。

於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化後，以二氯甲烷與甲醇(95/5體積比)之混合物溶離，吾人獲得295毫克2,3-二甲基-喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈淡黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(EI)： $m/z = 482 (M^+)$.

實例 191：3-胺基-1H-吡唑-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

按照實例14中所使用之程序，自300毫克實例6中獲得之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)芴-9(R,S)-胺，與141毫克3-胺基-1H-吡唑-4-羧酸，在3毫升二甲基-甲醯胺中開始，於289毫克1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)與204毫克1-羥基苯并-三唑(HOBT)存在下，在室溫下歷經20小時。於5微米XTERRA矽膠RP18管柱(30x150毫米)上藉HPLC純化，以乙腈與緩衝劑pH = 9(氨水/甲酸銨，20毫莫耳)之混合物(75/25)溶離後，吾人獲得8毫克3-胺基-1H-吡唑-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈白色固體形式，具有下列特徵：

質譜(EI/LCMS)： $m/z = 407 (M^+)$.

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(300 MHz; DMSO- d_6 ; δ (ppm))：6.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)；7.10 (s 寬廣, 2H)；7.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.48 至 7.59 (m, 3H)；7.65 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H)；7.68 至 7.74 (m, 2H)；8.37 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H)；8.39 (s, 1H)；9.01 (s, 1H)；9.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H).

實例 192: 2-胺基-5-氯-嘓啶-4-羧酸之 N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺之右旋對掌異構物之合成

將 150 毫克實例 131 中獲得之 2-胺基-5-氯基嘓啶-4-羧酸之 N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺注入含有 300 克之 10 微米 Whelk 01 RR 矽膠之預備對掌性管柱中。以正-庚烷、甲醇、乙醇及三乙胺 (60-10-30-0.2 體積比) 之混合物進行溶離。藉由回收第一個流出之溶離份，並在減壓下濃縮，吾人獲得 70.9 毫克右旋對掌異構物，具有下列特徵：

$$\alpha^D_{20} = +117.3 \pm 2^\circ (c = 0.5; \text{MeOH}).$$

實例 193: 2-胺基-5-氯-嘓啶-4-羧酸之 N-[4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺之左旋對掌異構物之合成

使用實例 192 中之程序，但回收第二個流出之溶離份，並在減壓下濃縮，吾人獲得 68.7 毫克左旋對掌異構物，具有下列特徵： $\alpha^D_{20} = -77 \pm 2^\circ (c = 0.3; \text{MeOH})$ 。

實例 194: 1H-苯并咪唑-4-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 300 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-第-9(R,S)-胺，與 179 毫克 1H-苯并咪唑-4-羧酸，在 3 毫升二甲基甲醯胺中開始，於 212 毫克 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) 與 68 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT) 存在下，在室溫下歷經 20 小時。於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (95/5，然後 9/1 體積比) 之混合物溶離後，依此方式，吾人獲得 144 毫克 1H-苯并咪唑-4-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-

基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺，呈灰白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (EI)： $m/z = 442$ (M^+).

實例 195：3-甲基喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 300 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)第-9(R,S)-胺、200 毫克 3-甲基喹啉-5-羧酸、212 毫克 1-(3-二甲基-胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) 及 68 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT)，在 3 毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經 20 小時。使二甲基甲醯胺乾燥，添加水，並使所形成之沉澱物排乾，然後以水，接著以 10% 碳酸氫鈉飽和溶液，且再一次以水洗滌。使所獲得之粗製固體乾燥，然後於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (95/5 體積比) 之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲 308 毫克 (65%) 3-甲基喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

熔點 (Kofler) = $>260^{\circ}\text{C}$.

質譜 (LCMS)： $m/z = 468$ (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6): 2.59 (s, 3H); 6.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.47 (d 寬廣, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.57 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.67 (m 寬廣, 1H); 7.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.94 (t, $J = 7.5$ Hz,

1H); 7.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 8.25 (d 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H); 8.39 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H); 8.55 (d 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H); 8.95 (s, 1H); 9.04 (s 寬廣, 1H); 10.6 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 13.4 (m 擴散開來, 1H).

實例 196: 喹喏啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 300 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)第-9(R,S)-胺、192 毫克喹喏啉-5-羧酸、212 毫克 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) 及 68 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT)，在 3 毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經 20 小時。使二甲基甲醯胺乾燥，添加水，然後使所形成之沉澱物排乾，接著以水，然後以 10% 碳酸氫鈉飽和溶液，並再一次以水洗滌。使所獲得之粗製固體乾燥，接著於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (95/5 體積比) 之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 294 毫克喹喏啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺，呈淡黃色固體形式，具有下列特徵：

熔點 (Kofler) = $>260^{\circ}\text{C}$.

質譜 (EI/LC/MS): $m/z = 454$ (M^{+}).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6): 6.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.46 (d 寬廣, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.67 (d 寬廣, $J = 5.5$ Hz, 1H); 7.71 (m, 2H); 7.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 8.05 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 8.32 (d 寬廣, $J = 8.0$ Hz, 1H); 8.40 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H); 8.62 (d 寬廣, $J = 7.5$

Hz, 1H); 8.97 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H); 9.04 (m 寬廣, 2H); 10.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 13.4 (m 擴散開來, 1H).

實例 197: 2-呋喃-2-基-3H-苯并咪唑-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 300 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)芴-9(R,S)-胺、253 毫克 2-呋喃-2-基-3H-苯并咪唑-4-羧酸、212 毫克 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) 及 68 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT)，在 3 毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經 20 小時。使二甲基甲醯胺乾燥，添加水，並使所形成之沉澱物排乾，接著以水，然後以 10% 碳酸氫鈉飽和溶液，及再一次以水洗滌。使所獲得之粗製固體乾燥，接著於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與氨 (以在甲醇中之 7N 溶液) (9/1 體積比) 之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 195 毫克 2-呋喃-2-基-3H-苯并咪唑-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

熔點 (Kofler) = 252°C .

質譜 (LC/MS): $m/z = 508$ (M^{+}).

實例 198: 2-噻吩-2-基-3H-苯并咪唑-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，自 300 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)芴-9(R,S)-胺、270 毫克 2-噻吩-2-基-3H-苯并咪唑-4-羧酸、212 毫克 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳

化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) 及 68 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT)，在 3 毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經 20 小時。使二甲基甲醯胺乾燥，添加水，並使所形成之沉澱物排乾，然後以水，接著以 10% 碳酸氫鈉飽和溶液，且再一次以水洗滌。使所獲得之粗製固體乾燥，然後於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與氨 (以在甲醇中之 7N 溶液) (95/5，然後 9/1 體積比) 之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 347 毫克 2-噻吩-2-基-3H-苯并咪唑-4-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺，呈灰白色粉末形式，具有下列特徵：

熔點 (Kofler) = $>260^{\circ}\text{C}$.

質譜 (LCMS) : $m/z = 524$ (M^{+}).

實例 199：噻吩-6-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，但自 300 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-胺、193 毫克噻吩-6-羧酸、212 毫克 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) 及 68 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT)，在 3 毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經 20 小時。使二甲基甲醯胺乾燥，添加水，並使所形成之沉澱物排乾，接著以水，然後以 10% 碳酸氫鈉飽和溶液，且再一次以水洗滌。使所獲得之粗製固體乾燥，接著於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (95/5，然後 9/1 體積比) 之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得

306 毫克喹啉-6-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺，呈灰白色粉末形式，具有下列特徵：

熔點 (Kofler) = $>260^{\circ}\text{C}$.

質譜 (LC/MS) : $m/z = 454$ (M+).

實例 200 : 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(9H-嘌呤-8-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，但自 100 毫克實例 164 中獲得之 4-(9H-嘌呤-8-基)-第-9(R,S)-胺、60 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸、70 毫克 1-(3-二甲胺基-丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) 及 23 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT)，在 1 毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經 20 小時。使二甲基甲醯胺乾燥，添加水，並使所形成之沉澱物排乾，接著以水，然後以 10% 碳酸氫鈉飽和溶液，且再一次以水洗滌。使所獲得之粗製固體乾燥，接著於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (98/2，然後 95/5 體積比) 之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 53.3 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(9H-嘌呤-8-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

熔點 (Kofler) = $>260^{\circ}\text{C}$.

質譜 (LCMS) : $m/z = 443$ (M+).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (300 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6) : 6.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 6.91 (dd, $J = 2.0$ 與 3.5 Hz, 1H) ; 7.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H) ; 7.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.58

至 7.66 (m, 3H) ; 7.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H) ; 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H) ; 8.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H) ; 9.00 (s, 1H) ; 9.22 (s, 1H) ; 9.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 11.85 (m 寬廣, 1H) ; 13.95 (m 擴散開來, 1H).

實例 201 : 2-羥基喹唑啉-4-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺之合成

按照實例 14 中所使用之程序，但自 400 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)芴-9(R,S)-胺、283 毫克 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI)、91 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT) 及 255 毫克 2-羥基-喹唑啉-4-羧酸，在 10 毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經 20 小時。然後添加 100 毫升水，並使所形成之沉澱物排乾，接著以水，然後以碳酸氫鈉飽和溶液洗滌。使所獲得之粗製固體於矽膠 (70-230 網目) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與氬 (於 7N 下，在甲醇中) (90/10 體積比) 之混合物溶離。依此方式，吾人獲得 50 毫克 2-羥基喹唑啉-4-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺，呈淡黃色粉末形式，具有下列特徵：

熔點 (Kofler) > 260°C .

質譜 (LCMS) : m/z = 470 (M+).

實例 202 : 6-(2-胺基乙胺基)菸鹼酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺之鹽酸鹽之合成

階段 1 : 按照實例 14 中所使用之程序，但自 645 毫克實例 6 中獲得之 4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)芴-9(R,S)-胺、456 毫克 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI)、146 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT) 及 608 毫克 6-(2-第三-丁氧羰基胺基

乙胺基)菸鹼酸，在15毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經20小時。然後添加50毫升水，並使所形成之沉澱物排乾，接著以水，然後以碳酸氫鈉飽和溶液洗滌。使所獲得之粗製固體於矽膠(70-230網目)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(90/10體積比)之混合物溶離。依此方式，吾人獲得540毫克6-(2-第三-丁氧羰基胺基乙胺基)菸鹼酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(LCMS)： $m/z = 561$ (M^+).

階段2：使320毫克上述獲得之6-(2-第三-丁氧羰基胺基乙胺基)菸鹼酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺溶解在10毫升二氧陸圓中，然後添加2毫升鹽酸在二氧陸圓中之4M溶液。於室溫下攪拌20小時後，使所形成之固體排乾，並以乙醇，接著以乙醚洗滌。依此方式，吾人獲得280毫克6-(2-胺基乙胺基)菸鹼酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之鹽酸鹽，呈淡黃色粉末形式，具有下列特徵：

熔點(Kofler) $> 260^{\circ}\text{C}$.

質譜(LCMS)： $m/z = 571$ (M^+).

實例 203：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

於室溫下，按照使用於實例14中之程序，但自300毫克實例83中獲得之4-(1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基胺、180毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸、213毫克1-(3-二甲胺基丙基)-3-

乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) 及 68 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT)，在 3 毫升二甲基甲醯胺中開始，歷經 20 小時。致使二甲基甲醯胺乾燥，添加水，且排乾所形成之沉澱物，然後以水，接著以 10% 碳酸氫鈉飽和溶液，及再一次以水洗滌。使所獲得之粗製固體乾燥，然後在矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (98/2 體積比) 之混合物，接著以二氯甲烷與氨 (以在甲醇中之 7N 溶液) (95/5 體積比) 之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 202 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-羧酸之 4-(1H-苯并咪唑 -2-基) -9H-芴 -9(R,S)-基] 醯胺，呈灰白色粉末形式，具有下列特徵：

熔點 (Kofler) = 220°C。

質譜 (EI) : $m/z = 441$ (M^+).

NMR 光譜 (300 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6) : 6.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 6.91 (m 寬廣, 1H) ; 7.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.28 (m 寬廣, 2H) ; 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.47 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H) ; 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.58 至 7.64 (m, 4H) ; 7.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.76 (m 擴散開來部份被遮蔽, 1H) ; 8.30 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H) ; 9.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 11.85 (m 寬廣, 1H) ; 12.95 (m 寬廣, 1H).

實例 204 : 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-羧酸之 [4-(5-三氟甲基 -1H-苯并咪唑 -2-基) -9H-芴 -9(R,S)-基] 醯胺之合成

階段 1 : 按照使用於實例 1 階段 1 中之程序，但自 85 毫升二氯甲烷中之 2.6 克 3,4-二胺基苯并三氟甲基、3.4 毫升三乙胺及 3 克 芴 -4-酮 -9-氯化甲醯開始。於室溫下攪拌 20 小時後，

將反應媒質倒入水中，並以二氯甲烷萃取。將有機相以 10% 碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓下濃縮。於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷，然後以二氯甲烷與甲醇 (98/2 體積比) 之混合物溶離後，依此方式，吾人獲得 2.6 克 9-酮基-9H-第-4-羧酸之 (2-胺基-5-三氟甲基苯基) 醯胺，呈黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜 (LC/MS)： $m/z = 382$ (M^+).

階段 2：按照使用於實例 68 中之程序。於 500 毫升圓底燒瓶中，將先前階段中獲得之 9-酮基-9H-第-4-羧酸之 2.6 克 (2-胺基-5-三氟甲基苯基) 醯胺，在 130 毫升醋酸中之溶液，於 120 °C 及氫大氣下，加熱 1 小時又 15 分鐘。於冷卻後，使其在減壓下乾燥。於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (98/2 體積比) 之混合物，然後，以二氯甲烷與氨 (在甲醇中之 7N 溶液) 之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，吾人獲得 2.1 克 4-(5-三氟甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-第-9-酮，呈橘色樹脂形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜 (EI/LC/MS)： $m/z = 364$ (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (300 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6): 7.40 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.50 (dt, $J = 1.5$ 與 7.5 Hz, 1H); 7.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.61 至 7.71 (m, 3H); 7.83 (d 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.88 (m, 2H); 8.08 (s 寬廣, 1H); 13.5 (m 極擴散開來, 1H).

階段 3：於室溫下，按照使用於實例 5 中之程序，但自 2.1

克先前階段中獲得之4-(5-三氟甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮、1.2克羥胺鹽酸鹽及2.4克醋酸鈉開始，在100毫升乙醇中，歷經20小時。於減壓下濃縮溶劑後，連續以水，然後以甲苯使殘留物溶解，使其乾燥，且最後於二異丙基醚中製成糊劑，過濾，並洗滌兩次。依此方式，吾人獲得2.3克4-(5-三氟甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮肟(Z,E)，為Z與E異構物之50-50混合物，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(LCMS)： $m/z = 379$ (M+).

階段4：按照使用於實例6中之程序。於528毫升熱壓鍋中，使2.2克先前階段中獲得之4-(5-三氟甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮肟(Z,E)，溶解於80毫升乙醇與80毫升四氫呋喃之混合物中，添加一刮勺之阮尼活化鎳，然後使其接受1巴之最初氫壓力，並將熱壓鍋於60°C下加熱4小時。於冷卻後，被吸收之氫之體積為412毫升。在經過矽藻土過濾觸媒後，於減壓下濃縮。依此方式，吾人獲得1.73克4-(5-三氟甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-胺，呈灰色泡沫物形式，具有下列特徵：

質譜(LC/MS)： $m/z = 365$ (M+).

階段5：於室溫下，按照使用於實例14中之程序，但自365毫克先前階段中獲得之4-(5-三氟甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-胺、178毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸、210毫克1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)，及68毫克1-羥基苯并三唑(HOBT)，在3.6毫升二甲基甲醯胺中開

始，歷經20小時。使二甲基甲醯胺至乾燥，添加水，並排乾所形成之沉澱物，然後以水，接著以10%碳酸氫鈉飽和溶液，且再一次以水洗滌。使所獲得之粗製固體乾燥，然後於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(98/2，然後為95/5體積比)之混合物溶離。以含有少量二氯甲烷之二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得221毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之4-(5-三氟甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

熔點(Kofler) = 220°C。

質譜(LC/MS)：m/z = 509 (M+).

¹H-NMR 光譜(400 MHz, δ (ppm), DMSO-d₆)：6.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H)；6.91 (dd, J = 2.0 與 3.5 Hz, 1H)；7.26 (t, J = 7.5 Hz, 1H)；7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H)；7.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H)；7.54 (t, J = 7.5 Hz, 1H)；7.55 至 7.64 (m, 4H)；7.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H)；7.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H)；7.86 (m 擴散開來, 1H)；8.05 (m 擴散開來, 1H)；8.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H)；9.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H)；11.85 (m 寬廣, 1H)；13.4 (m 擴散開來, 1H).

實例 205：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-甲氧羰基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

階段1：按照使用於實例1階段1中之程序，但自170毫升二氯甲烷中之4.9克3,4-二氨基苯甲酸甲酯、6.9毫升三乙胺及6克芴-4-酮-9-氯化甲醯開始。於室溫下攪拌20小時後，將所形成之沉澱物濾出，以水，然後以10%碳酸氫鈉飽和水

溶液，且再一次以水洗滌。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 6.5 克 (2-胺基-5-甲氧羰基-苯基) 醯胺 9-酮基-9H-芴-4-羧酸，呈黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜 (LC/MS)： $m/z = 372$ (M+).

階段 2：按照使用於實例 68 中之程序。在 1 升圓底燒瓶中，將先前階段中獲得之 9-酮基-9H-芴-4-羧酸之 6.5 克 (2-胺基-5-甲氧羰基-苯基) 醯胺，在 320 毫升醋酸中之溶液，於 135°C 及氫大氣下加熱 2 小時。於冷卻後，使其在減壓下乾燥。在以二異丙基醚形成糊劑後，吾人獲得 6.1 克甲酯 2-(9H-芴-9-酮-4-基) 苯并咪唑-4-羧酸，呈黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜 (EI)： $m/z = 354$ (M+).

NMR 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO-d₆)： 3.90 (s, 3H)； 7.40 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.50 (dt, $J = 1.5$ 與 7.5 Hz, 1H)； 7.59 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.69 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)； 7.82 (dd, $J = 1.0$ 與 7.5 Hz, 1H)； 7.90 (dd, $J = 1.0$ 與 8.0 Hz, 1H)； 7.94 (dd, $J = 1.5$ 與 8.5 Hz, 1H)； 8.31 (s 寬廣, 1H)； 13.1 (m 極擴散開來, 1H).

階段 3：按照使用於實例 5 中之程序，但自 6.1 克先前階段中獲得之 2-(9H-芴-9-酮-4-基) 苯并咪唑-4-羧酸之甲酯、3.6 克羥胺鹽酸鹽開始，並於室溫下，將 300 毫升乙醇中之 7 克醋酸鈉攪拌 4 小時，然後在 80°C 下 2 小時。在減壓下濃縮溶劑後，連續以水，接著以甲苯使殘留物溶解，使其乾燥，且最後

在二異丙基醚中製成糊劑。依此方式，吾人獲得6.1克2-(9H-第-9-羥亞胺基-4-基)苯并咪唑-4-羧甲酸，為Z與E異構物之50-50混合物，呈淡黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(EI/CI)： $m/z = 369$ (M+).

階段4：按照使用於實例6中之程序。於955毫升熱壓鍋中，使6.1克先前階段中獲得之2-(9H-第-9-羥亞胺基-4-基)苯并咪唑-4-羧酸之甲酯，溶解於230毫升乙醇與230毫升四氫呋喃之混合物中。添加一刮勺之阮尼活化鎳，然後使其接受1巴之最初氫壓力，且將熱壓鍋於60°下加熱6小時。於冷卻後，被吸收氫之體積為979毫升。在經過矽藻土過濾觸媒後，於減壓下濃縮濾液。將所獲得之粗製固體以二異丙基醚製成糊劑，並依此方式，吾人獲得5.7克甲基2-(9H-第-9(R,S)-胺基-4-基)苯并咪唑-4-羧酸，呈米黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LC/MS)： $m/z = 355$ (M+).

階段5：於室溫下，按照使用於實例14中之程序，但自2.5克先前階段中獲得之2-(9H-第-9(R,S)-胺基-4-基)苯并咪唑-4-羧酸之甲酯、1.25克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸、1.48克1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)及475毫克1-羥基苯并-三唑(HOBT)，在25毫升二甲基甲醯胺中開始，歷經20小時。致使二甲基甲醯胺乾燥，添加水，並使所形成之沉澱物排乾，然後以水，接著以10%碳酸氫鈉飽和溶液，並再一次以水洗滌。使所獲得之粗製固體乾燥，然後在矽

膠(40-63 微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(98/2，接著為95/5體積比)之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得2.35克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-甲氧羰基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

熔點(Kofler) = 222-226°C。

質譜(LC/MS)：m/z = 499 (M+).

¹H-NMR 光譜(400 MHz, δ (ppm), DMSO-d₆)：對此化合物，發現互變異構物之50%-50%混合物，其具有：3.91 (s, 3H)；6.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H)；6.91 (dd, J = 2.0 與 3.5 Hz, 1H)；7.26 (t, J = 7.5 Hz, 1H)；7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H)；7.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H)；7.54 (m, 1.5H)；7.63 (m, 2.5H)；7.70 (m, 1.5H)；7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H)；7.84 至 7.99 (m, 1.5H)；8.19 (s 寬廣, 0.5H)；8.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H)；8.38 (s 寬廣, 0.5H)；9.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H)；11.85 (m 寬廣, 1H)；13.35 (m 寬廣, 1H).

實例 206：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-羧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

於30毫升圓底燒瓶中，於氫氣下，使500毫克實例205中獲得之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-甲氧羰基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，溶解於10毫升甲醇內，然後，添加2.4毫升1.25 M 氫氧化鋰水溶液，接著回流20小時。使反應媒質冷卻，並以1M鹽酸水溶液使其酸化至pH 4-5。使粗製固體乾燥，然後在矽膠(40-63 微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(9/1，然後為8/2體積比)之混合物

溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 210 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(5-羧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈白色粉末形式，具有下列特徵：

熔點 (Kofler) = $>260^{\circ}\text{C}$ 。

質譜 (LC/MS)： $m/z = 485$ (M⁺)。

¹H-NMR 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO-d₆)：對此化合物，發現互變異構物之 50%-50% 混合物：6.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)；6.91 (dd, $J = 2.0$ 與 3.5 Hz, 1H)；7.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)；7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.56 至 7.67 (m, 3.5H)；7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)；7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)；7.82 (m, 0.5H)；7.87 至 7.97 (m, 1H)；8.17 (s 寬廣, 0.5H)；8.30 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)；8.35 (s 寬廣, 0.5H)；9.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)；11.85 (m 寬廣, 1H)；12.7 (m 極擴散開來, 1H)；13.25 (m 寬廣, 1H)。

實例 207：1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(4-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

階段 1：按照使用於實例 1 階段 1 中之程序，但自 2.932 克 2,3-二甲苯胺、5.622 毫升三乙胺及 4.85 克 芴-4-酮-9-氯化甲醯，在 100 毫升二氯甲烷中開始。於室溫下攪拌 20 小時後，將所形成之沉澱物濾出，以二氯甲烷，以水，接著以 10% 碳酸氫鈉飽和水溶液，且最後以水洗滌。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 5 克 9-酮基-9H-芴-4-羧酸之 (2-胺基-6-甲基苯基)醯胺，呈橘色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜 (LC/MS/ES/+/-) : $m/z = 328$ (M^+).

階段 2 : 按照使用於實例 68 中之程序。於 250 毫升圓底燒瓶中，使 5 克先前階段中獲得之 9-酮基 -9H-第 -4-羧酸之 (2-胺基 -6-甲基苯基) 醯胺在 100 毫升醋酸中之懸浮液，於氬大氣下回流 6 小時。於冷卻後，使其在減壓下乾燥。使殘留物溶於 25 毫升水中，然後藉由添加碳酸氫鈉飽和水溶液，使其來到 $pH = 8$ 。將所形成之沉澱物濾出，以水洗滌，並以二異丙基醚製成糊劑，並依此方式，吾人獲得 4.7 克 4-(4-甲基 -1H-苯并咪唑 -2-基) -9H-第 -9-酮，呈橘色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜 (EI) : $m/z = 310$ (M^+).

階段 3 : 按照使用於實例 5 中之程序，但自 4.7 克先前階段中獲得之 4-(4-甲基 -1H-苯并咪唑 -2-基) -9H-第 -9-酮、3.16 克羥胺鹽酸鹽及 6.21 克醋酸鈉，在 65 毫升乙醇中開始，於室溫下攪拌 20 小時。於減壓下濃縮溶劑後，連續以水使殘留物溶解，過濾，以水洗滌，及以二異丙基醚製成糊劑。依此方式，吾人獲得 4 克 4-(4-甲基 -1H-苯并咪唑 -2-基) -9H-第 -9-酮肟 (Z,E)，為 Z 與 E 異構物之 60-40 混合物，呈米黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段。

階段 4 : 按照使用於實例 6 中之程序，但自 4 克先前階段中獲得之 4-(4-甲基 -1H-苯并咪唑 -2-基) -9H-第 -9-酮肟 (Z,E)，與 100 毫升乙醇中之 0.7 克阮尼鎳，及 100 毫升四氫呋喃開始，在最初一巴之氬壓力及 $60^{\circ}C$ 下，歷經 10 小時。於過濾觸媒後，接著藉由在二異丙基醚中形成糊劑而純化，依此方式，

吾人獲得 2.7 克 4-(4-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基胺，呈米黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段。

階段 5：按照使用於實例 14 中之程序，但自 311 毫克先前階段中獲得之 4-(4-甲基-1H-苯并咪唑并-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基胺、162 毫克 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸、211 毫克 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) 及 148 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT) 開始，在 7 毫升二甲基甲醯胺中，於室溫下歷經 20 小時。於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (95/5 體積比) 之混合物溶離後，然後，以二氯甲烷形成糊劑，依此方式，吾人獲得 255 毫克 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(4-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺，呈灰白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (LC/MS/ES+/-)： $m/z = 455$ (M+).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6)：對此化合物，發現互變異構物之 50%-50% 混合物，其具有：2.55 (s, 1.5H)；2.62 (s, 1.5H)；6.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)；6.90 (d 寬廣, $J = 3.5$ Hz, 1H)；7.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.24 (m 寬廣, 1H)；7.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.39 (m 寬廣, 0.5H)；7.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)；7.51 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.51 (m 被遮蔽, 0.5H)；7.55 至 7.64 (m, 2.5H)；7.67 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.70 至 7.78 (m, 1.5H)；8.30 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)；9.28 (d 寬廣, $J = 8.5$ Hz, 1H)；11.85 (m 寬廣, 1H)；13.4 (m 寬廣, 1H).

實例 208：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(5-羧醯胺基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺之合成

於 10 毫升圓底燒瓶中，使 300 毫克實例 206 中獲得之 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(5-羧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺，溶解在 3.5 毫升二甲基甲醯胺內，然後連續添加 66 毫克氯化銨、480 毫克六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基參四氫吡咯基磷 (PYBOP)、125 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT) 及 0.41 毫升 N,N-二異丙基乙胺 (DIPEA)，接著於室溫下攪拌 20 小時。致使二甲基甲醯胺乾燥，並添加水與醋酸乙酯，及過濾所形成之沉澱物，然後，以水，接著以 10% 碳酸氫鈉飽和溶液，且再一次以水洗滌。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 100 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(5-羧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺，呈灰白色粉末形式，具有下列特徵：

熔點 (Kofler) = $>260^{\circ}\text{C}$ 。

質譜 (LC/MS)：m/z = 484 (M⁺)。

實例 209：環己-3-酮-4(R,S)-羧酸之 N-[4-(1H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺之合成

按照使用於實例 14 中之程序，但自 100 毫克實例 6 中獲得之 (1H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基胺、47 毫克環己-3-酮-4(R,S)-羧酸、71 毫克 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) 及 50 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT)，在 2.5 毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經 20 小時。於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (98/2 體積比) 之混合物溶離後，依此方式，吾人獲得 123 毫克環己-3-酮-4(R,S)-羧酸之 N-[4-(1H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-

基]醯胺，呈白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(EI)： $m/z = 422$ (M+).

實例 210: 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5,7-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)]-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

階段 1：按照使用於實例 1 階段 1 中之程序，但自 2.1 克 1,2-二胺基-3,5-二氟苯、3.4 毫升三乙胺及 3 克芴-4-酮-9-氯化甲醯在 85 毫升二氯甲烷中開始。在室溫下攪拌 20 小時後，濾出沉澱物，且以二氯甲烷，以水，然後以 10% 碳酸氫鈉飽和水溶液，及再一次以水洗滌。於乾燥後，接著以二異丙基醚形成糊劑，依此方式，吾人獲得 2.8 克 9-酮基-9H-芴-4-羧酸之(2-胺基-3,5-二氟苯基)醯胺，呈淡黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(EI)： $m/z = 350$ (M+).

階段 2：按照使用於實例 68 中之程序。於 500 毫升圓底燒瓶中，將 2.8 克先前階段中獲得之 9-酮基-9H-芴-4-羧酸之(2-胺基-3,5-二氟苯基)醯胺，在 140 毫升醋酸中之溶液，於 135 °C 及氫大氣下加熱 10 小時。於冷卻後，使其在減壓下乾燥。在以二異丙基醚形成糊劑後，吾人獲得 2.6 克 4-(5,7-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮，呈淡綠色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(EI)： $m/z = 332$ (M+).

階段 3：按照使用於實例 5 中之程序，但自 2.6 克先前階段中獲得之 4-(5,7-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮、1.6 克羥胺鹽酸鹽及 3.2 克醋酸鈉開始，在 130 毫升乙醇中，在室溫下攪

拌 20 小時。於減壓下濃縮溶劑後，連續以水，然後以甲苯使殘留物溶解，使其乾燥，且最後在二異丙基醚中製成糊劑。依此方式，吾人獲得 1.85 克 4-(5,7-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮肟(Z,E)，為 Z 與 E 異構物之 50-50 混合物，呈米黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(EI/CI/LC/MS)： $m/z = 347$ (M+).

階段 4：按照使用於實例 6 中之程序。於 211 毫升熱壓鍋中，使 1.85 克先前階段中獲得之 4-(5,7-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮肟(Z,E)，溶解在 70 毫升乙醇與 70 毫升四氫呋喃之混合物中，添加一刮勺之阮尼活化鎳，然後使其接受 1 巴之最初氫壓力，並於 60°下將熱壓鍋加熱 6 小時。於冷卻後，被吸收氫之體積為 342 毫升。在過濾觸媒後，使濾液在減壓下濃縮，接著溶於具有少量甲醇之二氯甲烷之混合物中，並以硫酸鎂脫水乾燥，及以二異丙基醚將所獲得之粗製固體製成糊劑。依此方式，吾人獲得 1.32 克 4-(5,7-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-胺，呈灰色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(EI)： $m/z = 333$ (M+).

階段 5：按照使用於實例 14 中之程序，但自 330 毫克先前階段中獲得之 4-(5,7-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-胺、177 毫克 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸、209 毫克 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)及 67 毫克 1-羥基苯并三唑(HOBT)在 3.3 毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經

20 小時。使二甲基甲醯胺乾燥，添加水，然後，使所形成之沉澱物排乾，接著，以水，然後以 10% 碳酸氫鈉飽和溶液，並再一次以水洗滌。使所獲得之粗製固體乾燥，然後於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (98/2，然後為 95/5 體積比) 之混合物溶離。在二異丙基醚中形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 280 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-羧酸之 4-(5,7-二氟 -1H-苯并咪唑 -2-基) -9H-芴 -9(R,S)-基] 醯胺，呈灰白色粉末形式，具有下列特徵：

熔點 (Kofler) = 238-240°C。

質譜 (EI) : $m/z = 477$ (M⁺) .

¹H-NMR 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO-d₆) : 6.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 6.91 (m 寬廣, 1H) ; 7.16 (t 寬廣, $J = 10.5$ Hz, 1H) ; 7.23 至 7.41 (m 被遮蔽, 1H) ; 7.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H) ; 7.52 (m, 2H) ; 7.62 (m, 2H) ; 7.67 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 8.30 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H) ; 9.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 11.85 (m 寬廣, 1H) ; 13.4 (m 擴散開來, 1H).

實例 211 : 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-羧酸之 [4-(6-胺磺醯基 -1H-苯并咪唑 -2-基) -9H-芴 -9(R,S)-基] 醯胺

階段 1 : 於 250 毫升圓底燒瓶中，使 0.94 克 4-磺醯胺基苯 -1,2-二胺溶解在 15 毫升四氫呋喃內，然後在 0°C 下，連續添加 1.21 克 芴 -4-酮 -9-氯化甲醯與 0.42 克碳酸氫鈉。在室溫下攪拌 1 小時後，使混合物達到 40°C，歷經 2 小時。添加 10 毫升水，然後為 10 毫升 1M 鹽酸水溶液，接著以乙醚萃取。使水相傾析，然後，藉由添加 1M 氫氧化鈉水溶液，使達到 pH = 10，

及以 20 毫升醋酸乙酯萃取 3 次。於濃縮醋酸乙酯至乾燥後，依此方式，吾人獲得 80 毫克粗製混合物，其主要含有 9-酮基-9H-第-4-羧酸之(2-胺基-4-胺磺醯基苯基)醯胺。

階段 2：於 10 毫升圓底燒瓶中，將先前階段中獲得之混合物，在 15 毫升醋酸中加熱至 110°C，歷經 2 小時。於冷卻並濃縮溶劑後，添加 5 毫升水，且藉由添加碳酸氫鉀飽和溶液，使水相來到 pH = 8-9。將所獲得之粗製固體於矽膠(40-63 微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與氨(於 7N 下，在甲醇中)(90/10 體積比)之混合物溶離，依此方式，吾人獲得 58 毫克 2-(9-酮基-9H-第-4-基)-1H-苯并咪唑-5-磺醯胺，呈黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(EI)：m/z = 376 (M+).

階段 3：按照使用於實例 5 中之程序，但自 56 毫克先前階段中獲得之 2-(9-酮基-9H-第-4-基)-1H-苯并咪唑-5-磺醯胺、31 毫克脛胺鹽酸鹽及 62 毫克醋酸鈉在 5 毫升乙醇中開始，於室溫下攪拌 1 小時，然後於 80°C 下 3 小時。在減壓下濃縮溶劑後，連續以水，然後以甲苯使殘留物溶解，使其乾燥，且最後在二異丙基醚中製成糊劑。依此方式，吾人獲得 50 毫克 2-[9(Z,E)-脛亞胺基-9H-第-4-基]-1H-苯并咪唑-5-磺醯胺，為 Z 與 E 異構物之 50-50 混合物，呈琥珀色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(EI/CI)：m/z = 391 (M+).

階段 4：按照使用於實例 6 中之程序。於 25 毫升熱壓鍋中，使 50 毫克先前階段中獲得之 2-[9(Z,E)-脛亞胺基-9H-第-4-

基]-1H-苯并咪唑-5-磺醯胺，溶解在5毫升乙醇與5毫升四氫呋喃之混合物中，添加一刮勺之阮尼活化鎳，然後使其接受1巴之最初氫壓力，並將熱壓鍋於60°C下加熱12小時。於冷卻後，被吸收氫之體積為20毫升。在過濾觸媒後，於減壓下濃縮溶劑，並藉由以二異丙基醚形成糊劑而純化，依此方式，吾人獲得45毫克2-[9(R,S)-胺基-9H-芴-4-基]-1H-苯并咪唑-5-磺醯胺，呈米黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LC/MS)： $m/z = 377 (M^+)$.

階段5：按照使用於實例14中之程序，但自35毫克先前階段中獲得之2-[9(R,S)-胺基-9H-芴-4-基]-1H-苯并咪唑-5-磺醯胺、16毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸、20毫克1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)及14毫克1-羥基苯并三唑(HOBT)在5毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經20小時。於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與氨(於7N下，在甲醇中)(90/10體積比)之混合物溶離後，依此方式，吾人獲得19毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-胺磺醯基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈琥珀色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(LC/MS)： $m/z = 521 (M^+)$.

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6)：對此化合物，發現互變異構物之50/50混合物，其具有：6.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 6.91 (m 寬廣, 1H); 7.23 至 7.38 (m, 4H); 7.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H); 7.49 至 7.66 (m, 4H); 7.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.73 至 7.86 (m, 4H);

8.15 (m 擴散開來, 1H); 8.29 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H); 9.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 11.85 (m 寬廣, 1H); 13.4 (m 擴散開來, 1H).

實例 212: 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之4-(4,5-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

階段 1: 按照使用於實例 1 階段 1 中之程序, 但自 0.793 克 1,2-二胺基-3,4-二氟苯、1.406 毫升三乙胺及 1.213 克芴-4-酮-9-氯化甲醯在 25 毫升二氯甲烷中開始。於室溫下攪拌 20 小時後, 將所形成之沉澱物濾出, 並以水, 然後以 10% 碳酸氫鈉飽和水溶液, 且最後以水洗滌。在以二異丙基醚形成糊劑後, 依此方式, 吾人獲得 1.7 克 9-酮基-9H-芴-4-羧酸之(6-胺基-2,3-二氟苯基)醯胺, 呈橘色粉末形式, 其係以本身使用於下述階段, 具有下列特徵:

質譜(LC/MS/ES/+/-): $m/z = 350$ (M+).

階段 2: 按照使用於實例 68 中之程序。於 100 毫升圓底燒瓶中, 將 1.7 克先前階段中獲得之 9-酮基-9H-芴-4-羧酸之(6-胺基-2,3-二氟苯基)醯胺在 35 毫升醋酸中之懸浮液, 於 115°C 及氫大氣下加熱 6 小時。於冷卻後, 使其在減壓下乾燥。使殘留物溶於水中, 並藉由添加 10% 碳酸氫鈉飽和水溶液與水, 使其來到 $\text{pH} = 8$ 。將所形成之沉澱物濾出, 以水洗滌, 及以二異丙基醚沖洗。依此方式, 吾人獲得 1.5 克 4-(4,5-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮, 呈橘色粉末形式, 其係以本身使用於下述階段, 具有下列特徵:

質譜(EI): $m/z = 332$ (M+).

階段 3: 按照使用於實例 5 中之程序, 但自 1.5 克先前階段

中獲得之 4-(4,5-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮、0.941 克羥胺鹽酸鹽及 1.85 克醋酸鈉在 25 毫升乙醇中開始，於室溫下攪拌 20 小時。於減壓下濃縮溶劑後，以水使殘留物溶解，過濾，以水洗滌，且以二異丙基醚製成糊劑。依此方式，吾人獲得 1.5 克 4-(4,5-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮肟 (Z,E)，為 Z 與 E 異構物之 50-50 混合物，呈米黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段。

階段 4：按照使用於實例 6 中之程序，但自 4 克先前階段中獲得之 4-(4,5-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮肟 (Z,E) 與 35 毫升乙醇中之 0.27 克阮尼鎳，及 35 毫升四氫呋喃開始，於 60°C 下歷經 10 小時，於一巴之最初氫壓力下。在過濾觸媒，並藉由在二異丙基醚中形成糊劑而純化後，依此方式，吾人獲得 1 克 4-(4,5-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基胺，呈米黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段。

階段 5：按照使用於實例 14 中之程序，但自 333 毫克先前階段中獲得之 4-(4,5-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基胺、162 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-羧酸、211 毫克 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) 及 148 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT) 在 7 毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經 20 小時。於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與 7N 含氮甲醇 (97.5/2.5 體積比) 之混合物溶離後，然後，以二氯甲烷形成糊劑，依此方式，吾人獲得 296 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-羧酸之 [4-(4,5-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺，呈灰白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (LC/MS/ES+/-) : $m/z = 477$ (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6) : 6.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 6.91 (dd, $J = 2.0$ 與 3.5 Hz, 1H) ; 7.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.33 (m 部份被遮蔽, 1H) ; 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.44 (m 擴散開來, 1H) ; 7.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H) ; 7.50 (d 部份被遮蔽, $J = 8.0$ Hz, 1H) ; 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.63 (m, 2H) ; 7.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 8.30 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H) ; 9.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 11.85 (m 寬廣, 1H) ; 13.4 (m 擴散開來, 1H).

實例 213 : 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(5-三氟甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺之合成

階段 1 : 按照使用於實例 1 階段 1 中之程序，但自 1 克 1,2-二氨基-4-(三氟甲氧基)苯、1.3 毫升三乙胺及 1.15 克芴-4-酮-9-氯化甲醯在 30 毫升二氯甲烷中開始。於室溫下攪拌 20 小時後，將所形成之沉澱物濾出，並以二氯甲烷，以水，然後以 10% 碳酸氫鈉飽和水溶液，且最後以水洗滌。於乾燥，並在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 485 毫克 9-酮基-9H-芴-4-羧酸之 (2-氨基-4-三氟-甲氧基苯基) 醯胺，呈黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜 (EI) : $m/z = 350$ (M^+).

階段 2 : 按照使用於實例 68 中之程序。於 250 毫升圓底燒瓶中，將 1.12 克先前階段中獲得之 9-酮基-9H-芴-4-羧酸之 (2-氨基-4-三氟甲氧基苯基) 醯胺，在 50 毫升醋酸中之溶液，於 135°C 及氬大氣下加熱 2 小時。於冷卻後，使其在減壓下乾燥。使粗產物於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以

二氯甲烷與甲醇(95/5 體積比)之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，吾人獲得 550 毫克 4-(5-三氟-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮，呈淡黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(EI)： $m/z = 380$ (M^+).

階段 3：按照使用於實例 5 中之程序，但自 1 克先前階段中獲得之 4-(5-三氟甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮、580 毫克脛胺鹽酸鹽及 1.1 克醋酸鈉在 50 毫升乙醇中開始，於室溫下攪拌 20 小時。於減壓下濃縮溶劑後，連續以水，然後以甲苯使殘留物溶解，並使其乾燥。將粗產物於矽膠(40-63 微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(98/2 體積比)之混合物溶離。依此方式，吾人獲得 730 毫克 4-(5-三氟甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮肟(Z,E)，為 Z 與 E 異構物之 50-50 混合物，呈淡黃色泡沫物形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(EI/LC/MS)： $m/z = 395$ (M^+).

階段 4：按照使用於實例 6 中之程序。於 111 毫升熱壓鍋中，使 730 毫克先前階段中獲得之 4-(5-三氟甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮肟(Z,E)，溶解在 25 毫升乙醇與 25 毫升四氫呋喃之混合物中，添加一刮勺之阮尼活化鎳，然後使其接受 1 巴之最初氫壓力，並將熱壓鍋於 60° 下加熱 4 小時。於冷卻後，被吸收氫之體積為 122 毫升。在經過矽藻土過濾觸媒後，使濾液於減壓下濃縮，然後溶於二氯甲烷中，並以硫酸鎂脫水乾燥。依此方式，吾人獲得 640 毫克 4-(5-三氟甲氧

基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)胺，呈米黃色泡沫物形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LC/MS)： $m/z = 381$ (M+).

階段5：按照使用於實例14中之程序，但自300毫克先前階段中獲得之4-(5-三氟甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-胺、140毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸、166毫克1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)及53毫克1-羥基苯并三唑(HOBT)在3毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經20小時。使二甲基甲醯胺乾燥，添加水，並使所形成之沉澱物排乾，然後，以水，接著以10%碳酸氫鈉飽和溶液，及再一次以水洗滌。使所獲得之粗製固體乾燥，然後於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(98/2，然後為95/5體積比)之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得213毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-三氟甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈白色粉末形式，具有下列特徵：

熔點(Kofler) = 204-206°C。

質譜(LC/MS)： $m/z = 525$ (M+).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6)：對此批次，發現互變異構物之混合物，其具有：6.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)；6.91 (dd, $J = 2.0$ 與 3.5 Hz, 1H)；7.26 (m, 2H)；7.35 (dt, $J = 1.5$ 與 7.5 Hz, 1H)；7.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)；7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.57 至 7.80 (m, 7H)；8.30 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)；9.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)；11.86 (m 寬廣, 1H)；13.3 (m 擴散開來, 1H).

實例 214、215、217 及 218：2-(3-乙醯基-2,2-二-甲基環丁-1-基) 醋酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺之 4 種對掌異構物之分離

階段 1：非對映異構物對之分離

使 180 毫克按實例 145 中獲得之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺 of 2-(3-乙醯基-2,2-二-甲基環丁-1-基) 醋酸於 20 微米 Chiralpak AD 矽膠 (35 公分長與 8 公分直徑) 管柱上層析，於 150 毫升/分鐘流率下，以正-庚烷、乙醇及甲醇 (85/10/5 體積比) 之混合物溶離。藉由回收第一個所溶離之溶離份，依此方式，吾人獲得 82.6 毫克非對映異構物 A 與 C 對。藉由回收第二個所溶離之溶離份，依此方式，吾人獲得 85 毫克非對映異構物 B 與 D 對。

階段 2：非對映異構物對之分解

個別地使 82.6 毫克非對映異構物 A 與 C 對，及 85 毫克非對映異構物 B 與 D 對，於 Chiralpak OJ-H 矽膠管柱上，25 公分長與 2 公分直徑，以包含二氧化碳、乙醇及三氟醋酸 (70/30/0.1 體積比) 之超臨界流動相溶離，於 100 毫升/分鐘流率及 126 巴壓力下層析。依此方式，吾人獲得：

42.3 毫克非對映異構物 A (實例 217)： $\alpha_{D20} = +104 \pm 2^\circ$ (c = 0.5；DMSO).

37.6 毫克非對映異構物 C (實例 215)： $\alpha_{D20} = -81.2 \pm 1.8^\circ$ (c = 0.5；DMSO).

42.3 毫克非對映異構物 B (實例 214)： $\alpha_{D20} = +102.3 \pm 2^\circ$ (c = 0.5；DMSO).

36.4 毫克非對映異構物 D (實例 218): $\alpha_{D20} = -91 \pm 2.1^\circ$ (c = 0.5; DMSO).

實例 216: 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

階段 1: 按照使用於實例 1 階段 1 中之程序, 但自 2.4 克 3,4-二氨基苯甲腈, 與 30 毫升四氫呋喃、4.6 毫升三乙胺及 4 克芴-4-酮-9-氯化甲醯在 115 毫升二氯甲烷中開始。於室溫下攪拌 20 小時後, 將所形成之沉澱物濾出, 並以二氯甲烷, 以水, 然後以 10% 碳酸氫鈉飽和水溶液, 且最後以水洗滌。在以二異丙基醚形成糊劑後, 依此方式, 吾人獲得 3.8 克 9-酮基-9H-芴-4-羧酸之(2-氨基-5-氟基苯基)醯胺, 呈米黃色粉末形式, 其係以本身使用於下述階段, 具有下列特徵:

質譜 (EI): $m/z = 339$ (M^+).

階段 2: 按照使用於實例 68 中之程序。於 500 毫升圓底燒瓶中, 將 3.8 克先前階段中獲得之 9-酮基-9H-芴-4-羧酸之(2-氨基-5-氟基苯基)醯胺在 190 毫升醋酸中之溶液, 於 135°C 及氫大氣下加熱 4 小時。於冷卻後, 使其在減壓下乾燥。在以二異丙基醚形成糊劑後, 吾人獲得 3.7 克 4-(5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮, 呈米黃色粉末形式, 其係以本身使用於下述階段, 具有下列特徵:

質譜 (EI/LC/MS): $m/z = 321$ (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6): 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.49 (dt, $J = 1.5$ 與 7.5 Hz, 1H); 7.58 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.65 至 7.72 (m, 3H); 7.83 (m, 2H); 7.90 (d 寬廣, $J = 8.0$ Hz, 1H); 8.26 (s

寬廣, 1H); 13.0 (m 極擴散開來, 1H).

階段3: 按照使用於實例5中之程序, 但自3.7克先前階段中獲得之4-(5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮、2.4克羥胺鹽酸鹽及4.7克醋酸鈉在185毫升乙醇中開始, 於室溫下攪拌20小時。於減壓下濃縮溶劑後, 連續以水, 然後以甲苯使殘留物溶解, 並使其乾燥。將粗產物於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化, 以二氯甲烷與氬(98/2, 然後為95/5體積比)(在甲醇中之7N溶液)之混合物溶離。依此方式, 吾人獲得2.11克4-(5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮肟(Z,E), 為Z與E異構物之50-50混合物, 呈米黃色固體形式, 其係以本身使用於下述階段, 具有下列特徵:

質譜(LC/MS/ES+/-): $m/z = 336$ (M+).

階段4: 於100毫升圓底燒瓶中, 在氬大氣及室溫下, 使1.58克先前階段中獲得之4-(5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮肟(Z,E)之等莫耳混合物溶解在10毫升乙醇與10毫升水及10毫升醋酸之混合物中, 以三個階段添加1.2克鋅, 且在各添加之間, 攪拌大約一小時至兩小時。添加矽藻土並過濾。使濾液於壓力下濃縮。將粗產物於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化, 以二氯甲烷與甲醇(9/1體積比)之混合物, 然後, 以二氯甲烷與氬(以在甲醇中之7N溶液)(95/5體積比)之混合物溶離。依此方式, 吾人獲得1.4克4-(5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-胺, 呈白色粉末形式, 其係以本身使用於下述階段。

階段5: 按照使用於實例14中之程序, 但自1.4克先前階

段中獲得之4-(5-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-胺、720毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸、850毫克1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)及300毫克1-羥基苯并三唑(HOBT)在15毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經20小時。使二甲基甲醯胺乾燥，添加水，且使所形成之沉澱物排乾，然後以水，接著以10%碳酸氫鈉飽和溶液，及再一次以水洗滌。使所獲得之粗製固體乾燥，然後於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(98/2，然後為95/5體積比)之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得1.6克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈略帶粉紅色粉末形式，具有下列特徵：

熔點(Kofler) = $>260^{\circ}\text{C}$ 。

質譜(LC/MS/ES+/-)： $m/z = 466$ (M+).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6)： 6.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)； 6.91 (dd, $J = 2.0$ 與 3.5 Hz, 1H)； 7.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)； 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.57 至 7.67 (m, 4H)； 7.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.81 (d 寬廣, $J = 8.5$ Hz, 1H)； 8.22 (s 寬廣, 1H)； 8.30 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)； 9.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)； 11.85 (m 寬廣, 1H)； 13.5 (m 極擴散開來, 1H).

實例 219：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之(6-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺：

階段 1：於2.84克氯基-4-二氨基-1,2-苯與5.6毫升三乙胺在

80 毫升二氯甲烷中之混合物中，於室溫及氫氣下逐滴添加 4.35 克 9-萸酮-4-氯化甲醯，歷經 30 分鐘期間。將反應媒質於室溫及氫氣下攪拌過夜。攪拌半小時後，發現沉澱物之出現。隔天，過濾反應媒質，並將固體以 50 毫升二氯甲烷、50 毫升水、50 毫升飽和碳酸氫鈉溶液(兩次)及最後為 50 毫升水連續洗滌。使黃色固體以 100 毫升甲苯溶解，並使全部於真空下蒸發至乾燥。將殘留物在 150 毫升二異丙基醚中研製，過濾，且在 40°C 及真空下乾燥過夜。依此方式，吾人獲得 3.05 克 9-酮基-9H-萸-4-羧酸之(2-胺基-4-氯苯基)醯胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

熔點 (Kofler) = 226°C。

TLC (SiO₂) R_f = 0.6 (甲醇-二氯甲烷 10/90 體積比)。

階段 2：使 3.0 克 9-酮基-9H-萸-4-羧酸之(2-胺基-4-氯苯基)醯胺在 120 毫升冰醋酸中之混合物，回流 2.5 小時。使混合物回復至室溫，並於真空下蒸發反應媒質至乾燥。以 75 毫升二氯甲烷使殘留物溶解，並將有機相以 50 毫升飽和碳酸氫鈉溶液洗滌兩次，且以 50 毫升飽和溶液氯化鈉洗滌。以硫酸鎂脫水乾燥後，使有機相在真空下蒸發至乾燥。依此方式，吾人獲得 3.12 克 4-(6-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-萸-9-酮，呈米黃色泡沫物形式，具有下列特徵：

TLC (SiO₂) R_f = 0.6 (甲醇-二氯甲烷 10/90 體積比)。

階段 3：於室溫及氫氣下，將 2.0 克 4-(6-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-萸-9-酮、1.26 克羥胺鹽酸鹽及 2.48 克醋酸鈉在 100 毫升乙醇中之混合物攪拌。隔天，於真空下使反應媒質蒸發至

乾燥，以 100 毫升二氯甲烷使殘留物溶解，並以 100 毫升水洗滌。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，並於真空下蒸發至乾涸。於 40°C 及真空下乾燥後，吾人獲得 1.88 克 4-(6-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮肟 (Z,E)，呈米黃色固體形式，具有下列特徵：

熔點 (Kofler) = 200°C (分解)。

TLC (SiO₂) R_f = 0.4 (甲醇-二氯甲烷 10/90 體積比)。

¹H-NMR 光譜 (400 MHz - δ (ppm) - DMSO-d₆)：對此批次，吾人發現異構物之 50%/50% 混合物，其具有：7.21 至 7.41 (m, 3.5H)；7.51 (t, J = 7.5 Hz, 0.5H)；7.52 (d 寬廣, J = 8.0 Hz, 0.5H)；7.56 (t, J = 7.5 Hz, 0.5H)；7.63 至 7.77 (m, 3.5H)；7.91 (d 寬廣, J = 7.5 Hz, 0.5H)；8.43 (d 寬廣, J = 7.5 Hz, 0.5H)；8.60 (d 寬廣, J = 8.0 Hz, 0.5H)；12.5 至 13.5 (m 擴散開來, 2H)。

階段 4：於室溫下，將 345 毫克 4-(6-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮肟 (Z,E) 之混合物，在 2 毫升醋酸、2 毫升乙醇及 2 毫升水之混合物中，於 65 毫克粉末狀鋅存在下攪拌。於 1 小時與 3 小時之後，每次添加另外 65 毫克粉末狀鋅，且保持攪拌大約 4 小時。添加矽藻土，於燒結玻璃上過濾，且將沉澱物以甲醇與二氯甲烷 (20/80 體積比) 之 200 毫升混合物洗滌。使濾液在真空下蒸發至乾燥，添加 50 毫升甲苯兩次，且每次於真空下再蒸發至乾燥。將殘留物於矽膠上層析，以二氯甲烷-氯在甲醇中之 7N 溶液 (90/10 體積比) 之混合物溶離，依此方式，吾人獲得 275 毫克 4-(6-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-胺，呈米黃色泡沫物形式，具有下列特徵：

TLC (SiO_2) $R_f = 0.5$ (甲醇 - 二氯甲烷 20/80 體積比)。

階段 5：將 238 毫克 4-(6-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-胺、152 毫克 1-(3-二甲基-胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI)、106 毫克 1-羥基-苯并三唑 (HOBT) 及 128 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸，在 5 毫升無水二甲基甲醯胺中之混合物，於室溫下攪拌。2 小時後，於真空下使反應媒質蒸發至乾燥，以 50 毫升飽和碳酸氫鈉溶液使殘留物溶解，研製此懸浮液，且於燒結玻璃上過濾沉澱物。將固體以 80 毫升飽和碳酸氫鈉溶液，然後以 80 毫升水洗滌。使固體溶於 75 毫升甲苯中，並使全部在真空下蒸發至乾燥。將固體於矽膠上層析，以甲醇與二氯甲烷 (7.5/92.5 體積比) 之混合物溶離。依此方式，吾人獲得 180 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 (6-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈米黃色泡沫物形式，具有下列特徵：

熔點 (Kofler) = 212°C (分解)。

TLC (SiO_2) $R_f = 0.3$ (甲醇 - 二氯甲烷 10/90 體積比)。

NMR 光譜 (400 MHz - δ (ppm) - DMSO- d_6) 6.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 6.91 (dd, $J = 2.0$ 與 3.5 Hz, 1H); 7.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.31 (dd, $J = 2.0$ 與 8.5 Hz, 1H); 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H); 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.62 (m, 2H); 7.64 至 7.78 (m 擴散開來, 2H); 7.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 8.29 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H); 9.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 11.85 (m 寬廣, 1H); 13.15 (m 擴散開來, 1H)。

實例 220：1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 (6-溴基-1H-苯并咪

唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺：

階段 1：於 2 克 溴基-4-二胺基-1,2-苯與 3.0 毫升三乙胺在 60 毫升二氯甲烷中之混合物內，在室溫及氫氣下，以少量分次添加 2.36 克 9-芴酮-4-氯化甲醯，歷經 20 分鐘期間。將反應媒質於室溫及氫氣下攪拌過夜。於攪拌半小時後，發現沉澱物出現。隔天，過濾反應媒質，並將固體以 50 毫升二氯甲烷、50 毫升水、50 毫升飽和碳酸氫鈉溶液(兩次)及最後以 50 毫升水連續洗滌。將黃色固體在 100 毫升二異丙基醚中研製，過濾，且在 40°C 及真空下乾燥過夜。依此方式，吾人獲得 1.61 克 9-酮基-9H-芴-4-羧酸之(2-胺基-4-溴苯基)醯胺，呈淡黃色固體形式，具有下列特徵：

熔點 (Kofler) = 252°C。

TLC (SiO₂) R_f = 0.5 (甲醇-二氯甲烷 10/90 體積比)。

階段 2：使 1.61 克 9-酮基-9H-芴-4-羧酸之(2-胺基-4-溴苯基)醯胺在 80 毫升冰醋酸中之混合物，回流 2.5 小時。使其回復至環境溫度，並於真空下使反應媒質蒸發至乾燥。以 50 毫升二氯甲烷使殘留物溶解，並將有機相以 50 毫升飽和碳酸氫鈉溶液洗滌兩次，且以 50 毫升飽和氯化鈉溶液洗滌。以硫酸鎂脫水乾燥後，使有機相於真空下蒸發至乾燥。將殘留物於矽膠上層析，以甲醇與二氯甲烷(5/95 體積比)之混合物溶離。依此方式，吾人獲得 1.5 克 4-(6-溴基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮，具有下列特徵：

TLC (SiO₂) R_f = 0.6 (甲醇-二氯甲烷 10：90 體積比)。

¹H-NMR 光譜 (400 MHz - δ (ppm) - DMSO-d₆)：7.39 (dt, J = 1.0

與 7.5 Hz, 1H); 7.44 (dd, $J = 2.0$ 與 8.5 Hz, 1H); 7.49 (dt, $J = 1.0$ 與 7.5 Hz, 1H); 7.57 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.63 至 7.70 (m, 3H); 7.81 (dd, $J = 1.0$ 與 7.5 Hz, 1H); 7.86 (dd, $J = 1.0$ 與 7.5 Hz, 1H); 7.90 (d 寬廣, $J = 2.0$ Hz, 1H); 13.2 (m 擴散開來, 1H).

階段 3：將 1.13 克 4-(6-溴基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮、0.628 克羥胺鹽酸鹽及 1.24 克醋酸鈉，在 50 毫升乙醇中之混合物，於室溫及氫氣下攪拌。隔天，於真空下使反應媒質蒸發至乾燥，以 100 毫升水使殘留物溶解，濾出固體，然後將其以 100 毫升水洗滌。於 40°C 及真空下乾燥後，吾人獲得 1.17 克 4-(6-溴基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮肟 (Z,E)，具有下列特徵：

TLC (SiO_2) $R_f = 0.4$ (甲醇-二氯甲烷 10/90 體積比)。

階段 4：於環境溫度下，將 390 毫克 4-(6-溴基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮肟 (Z,E) 混合物，在 2 毫升醋酸、2 毫升乙醇及 2 毫升水之混合物中，於 65 毫克粉末狀鋅存在下攪拌。於半小時後，添加另外之 65 毫克粉末狀鋅，並保持攪拌大約 3 小時。添加矽藻土，於燒結玻璃上過濾，且以甲醇與二氯甲烷 (20/80 體積比) 之 200 毫升混合物洗滌。於真空下蒸發濾液至乾燥，添加 50 毫升甲苯兩次，且每次於真空下再蒸發至乾燥。將殘留物於矽膠上層析，以二氯甲烷與氫在甲醇中之 7N 溶液 (90/10 體積比) 之混合物溶離，依此方式，吾人獲得 69 毫克 4-(6-溴基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-胺，呈米黃色泡沫物形式，具有下列特徵：

TLC (SiO_2) $R_f = 0.5$ (甲醇-二氯甲烷 20/80 體積比)。

階段 5：將 220 毫克 4-(6-溴基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-胺、123 毫克 1-(3-二甲胺基-丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI)、87 毫克 1-羥基-苯并三唑 (HOBT) 及 105 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸，在 5 毫升無水二甲基甲醯胺中之混合物，於室溫下攪拌。1.5 小時後，於真空下使反應媒質蒸發至乾燥，以 50 毫升飽和碳酸氫鈉溶液使殘留物溶解，研製此懸浮液，且於燒結玻璃上過濾沉澱物。將固體以 75 毫升飽和碳酸氫鈉溶液，然後以 100 毫升水洗滌。使固體溶於甲苯中，並使全部於真空下蒸發至乾燥。將固體於矽膠上層析，以甲醇與二氯甲烷 (5/95 體積比) 之混合物溶離。依此方式，吾人獲得 214 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 (6-溴基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈灰白色固體形式，具有下列特徵：

熔點 (Kofler) = 206°C (分解)。

TLC (SiO₂) R_f = 0.4 (甲醇-二氯甲烷 10/90 體積比)。

NMR 光譜 (400 MHz - δ (ppm) - DMSO-d₆)：6.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H)；6.91 (dd, J = 2.0 與 3.5 Hz, 1H)；7.26 (t 寬廣, J = 7.5 Hz, 1H)；7.35 (d 寬廣, J = 7.5 Hz, 1H)；7.42 (dd, J = 2.0 與 8.5 Hz, 1H)；7.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H)；7.51 (t, J = 7.5 Hz, 1H)；7.56 (d 寬廣, J = 7.5 Hz, 1H)；7.60 至 7.69 (m, 4H)；7.76 (d 寬廣, J = 7.5 Hz, 1H)；7.87 (m 擴散開來, 1H)；8.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H)；9.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H)；10.85 (m 寬廣, 1H)；13.15 (m 擴散開來, 1H)。

實例 221：1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 4-(5-氟基-6-嗎福啉基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

階段1：按照使用於實例1階段1中之程序，但自50毫升二氯-甲烷中之1.5克1,2-二胺基-4-氟基-5-嗎福啉基-苯與15毫升四氫呋喃、1.95毫升三乙胺及1.7克第-4-酮-9-氯化甲醯開始。於室溫下攪拌20小時後，將所形成之沉澱物濾出，並以二氯甲烷，以水，然後以10%碳酸氫鈉飽和水溶液，及最後以水洗滌。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得2.2克9-酮基-9H-第-4-羧酸之(2-胺基-5-氟基-4-嗎福啉基苯基)醯胺，呈橘色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES/+/−)： $m/z = 417$ (M+).

階段2：按照使用於實例68中之程序。於500毫升圓底燒瓶中，在氬大氣下，將2.2克先前階段中獲得之9-酮基-9H-第-4-羧酸之(2-胺基-5-氟基-4-嗎福啉基苯基)醯胺，在110毫升醋酸中之溶液，於135°C下加熱4小時。於冷卻後，使其在減壓下乾燥。將所獲得之粗製固體於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與氬(98/2體積比)(在甲醇中之7N溶液)之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，吾人獲得1.8克4-(5-氟基-6-嗎福啉基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-第-9-酮，呈黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES/+/−)： $m/z = 399$ (M+).

階段3：按照使用於實例5中之程序，但自1.8克先前階段中獲得之4-(5-氟基-6-嗎福啉基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-第-9-酮、956毫克羥胺鹽酸鹽及1.9克醋酸鈉，在95毫升乙醇中開

始，於室溫下攪拌20小時，然後在60°C下加熱2小時。於減壓下濃縮溶劑後，連續以水，然後以甲苯使殘留物溶解，使其乾燥。將粗產物於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(98/2體積比)之混合物，然後，以二氯甲烷與氨在甲醇中之7N溶液(98/2，然後為95/5體積比)之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得1.7克4-(5-氟基-6-嗎福啉基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-第-9-酮肟(Z,E)，為Z與E異構物之50-50混合物，呈淡黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES+/-)： $m/z = 414$ (M+).

階段4：按照使用於實例6中之程序。於211毫升熱壓鍋中，使1.7克先前階段中獲得之4-(5-氟基-6-嗎福啉基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-第-9-酮肟(Z,E)，溶解在58毫升乙醇與58毫升四氫呋喃之混合物中，添加一刮勺之阮尼活化鎳，然後使其接受1巴之最初氫壓力，且將熱壓鍋於60°下加熱5小時。於冷卻後，被吸收氫之體積為250毫升。以矽藻土過濾後，使濾液於減壓下濃縮，然後溶於二氯甲烷中，並以硫酸鎂脫水乾燥。將粗產物於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與氨在甲醇中之7N溶液(9/1體積比)之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得732毫克4-(5-氟基-6-嗎福啉基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-第-9(R,S)-胺，呈白色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(EI/CI)： $m/z = 400$ (M+).

階段 5：按照使用於實例 14 中之程序，但自 350 毫克先前階段中獲得之 4-(5-氟基-6-嗎福啉基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-胺、156 毫克 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸、184 毫克 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) 及 59 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT)，在 3.5 毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經 20 小時。致使二甲基甲醯胺乾燥，添加水，且使所形成之沉澱物排乾，然後，以水，接著以 10% 碳酸氫鈉飽和溶液，及再一次以水洗滌。使所獲得之粗製固體乾燥，然後於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (95/5，然後為 9/1 體積比) 之混合物溶離，接著以二氯甲烷與氨在甲醇中之 7N 溶液 (9/1，然後為 85/15 體積比)。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 127 毫克 1H-吡咯并[2,3-Bb]-吡啶-4-羧酸之 [4-(5-氟基-6-嗎福啉基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺，呈白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (LC/MS/ES+/-)：m/z = 544 (M+).

¹H-NMR 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO-d₆)：對此化合物，發現互變異構物之混合物，具有：3.05 (m, 4H)；3.81 (m, 4H)；6.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H)；6.91 (m 寬廣, 1H)；7.10 至 7.66 (m, 9H)；7.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H)；7.74 (d 寬廣, J = 7.5 Hz, 1H)；8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H)；9.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H)；11.85 (m 寬廣, 1H)；12.85 (m 寬廣, 1H).

實例 222：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之 4-(6-氟基-5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺之合成

階段 1：按照使用於實例 1 階段 1 中之程序，但自 1 克 1,2-

二胺基-4-氯基-5-氟基苯、1.75 毫升三乙胺及 1.5 克第-4-酮-9-氯化甲鹽，在 45 毫升二氯-甲烷中開始。於室溫下攪拌 20 小時後，將所形成之沉澱物濾出，及以二氯甲烷，以水，然後以 10% 碳酸氫鈉飽和水溶液，且最後以水洗滌。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 1.5 克 9-酮基-9H-第-4-羧酸之(2-胺基-5-氯基-4-氟苯基)鹽胺，呈黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES/+/-)： $m/z = 366$ (M+).

階段 2：按照使用於實例 68 中之程序。於 500 毫升圓底燒瓶中，將 1.5 克先前階段中獲得之 9-酮基-9H-第-4-羧酸之(2-胺基-5-氯基-4-氟苯基)鹽胺，在 75 毫升醋酸中之溶液，於 135 °C 及氬大氣下加熱 4 小時。於冷卻後，使其在減壓下乾燥。在以二異丙基醚形成糊劑後，吾人獲得 1.3 克 4-(6-氯基-5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-第-9-酮，呈黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(EI)： $m/z = 348$ (M+).

¹H-NMR 光譜(400 MHz, δ (ppm), DMSO-d₆)：7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H)；7.49 (t, J = 7.5 Hz, 1H)；7.57 (t, J = 7.5 Hz, 1H)；7.67 (m, 2H)；7.74 (d, J = 9.5 Hz, 1H)；7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H)；7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H)；7.91 (d, J = 7.0 Hz, 1H)；13.0 (m 極擴散開來, 1H).

階段 3：按照使用於實例 5 中之程序，但自 1.3 克先前階段中獲得之 4-(6-氯基-5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-第-9-酮、800 毫克羥胺鹽酸鹽及 1.6 克醋酸鈉，在 70 毫升乙醇中開始，於室溫下攪拌 20 小時。於減壓下濃縮溶劑後，連續以水，然

後以甲苯使殘留物溶解，使其乾燥。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 1.1 克 4-(6-氯基-5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮肟 (Z,E)，為 Z 與 E 異構物之 50-50 混合物，呈灰白色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜 (LC/MS/EI)： $m/z = 363$ (M^+).

階段 4：按照使用於實例 216 中之程序。於 100 毫升圓底燒瓶中，在室溫及氬大氣下，使 1.1 克先前階段中獲得之 4-(6-氯基-5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮肟 (Z,E) 溶解在 6.7 毫升乙醇與 6.7 毫升水及 6.7 毫升醋酸之混合物中，以三階段添加 782 毫克鋅，並在各添加之間，攪拌大約一至二小時。添加矽藻土，並過濾。使濾液於壓力下濃縮。將粗產物於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與氬在甲醇中之 7N 溶液 (9/1 體積比) 之混合物溶離，在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 860 毫克 4-(6-氯基-5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-胺，呈灰白色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜 (LC/MS/ES/+/-)： $m/z = 349$ (M^+).

階段 5：按照使用於實例 14 中之程序，但自 350 毫克先前階段中獲得之 4-(6-氯基-5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-胺、178 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-羧酸、211 毫克 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) 及 67 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT)，在 3.5 毫升二甲亞砷中開始，於室溫下歷經 20 小時。添加水，使所形成之沉澱物排乾，然後以

水，接著以10%碳酸氫鈉飽和溶液，及再一次以水洗滌。使所獲得之粗製固體乾燥，然後於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(98/2，然後為95/5體積比)之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得296毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之4-(6-氯基-5-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈灰白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES+/-)： $m/z = 493$ (M+).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6)： 6.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)； 6.91 (dd, $J = 2.0$ 與 3.5 Hz, 1H)； 7.26 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.35 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)； 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.57 (d 寬廣, $J = 8.0$ Hz, 1H)； 7.62 (m, 2H)； 7.66 (d 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.72 (d 寬廣, $J = 9.5$ Hz, 1H)； 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)； 7.88 (m 擴散開來, 1H)； 8.30 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)； 9.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)； 11.85 (m 寬廣, 1H)； 13.25 (m 極擴散開來, 1H).

實例 223：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-基]-醯胺

階段1：按照使用於實例1階段1中之程序，但自100毫升二氯甲烷中之1.29克順式-環己烷-1,2-二胺、1.52克三乙胺及1.82克芴-4-酮-9-氯化甲醯開始，於室溫下歷經20小時。按實例1階段1處理後，吾人獲得700毫克9-酮基-9H-芴-4-羧酸之(2-胺基環己基)醯胺，呈黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES+/-)： $m/z = 321$ (M+).

階段 2：於 25 毫升圓底燒瓶中，將 0.68 克先前階段中獲得之 9-酮基-9H-芴-4-羧酸之(2-胺基環己基)醯胺在 5 毫升多磷酸(PPA)中，於 150°C 下加熱 30 分鐘。於冷卻後，藉由添加 38% 氫氧化鈉水溶液使其中和至 pH = 6。將所形成之沉澱物過濾，然後於矽膠(40-63 微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(90/10 體積比)之混合物溶離。依此方式，吾人獲得 0.36 克 4-(3a,4,5,6,7,7a-六氫-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮，呈黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES/+/-)：m/z = 303 (M+).

階段 3：於 20 毫升密封管中，使 330 毫克先前階段中獲得之 4-(3a,4,5,6,7,7a-六氫-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮，溶解在 12 毫升二甲亞砜內，然後於 200°C 下加熱一小時。於冷卻後，添加 30 毫升水，接著以 100 毫升醋酸乙酯萃取 3 次。將所獲得之粗製固體於矽膠(40-63 微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(97/3 體積比)之混合物溶離。依此方式，吾人獲得 210 毫克 4-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮，呈黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES/+/-)：m/z = 301 (M+).

階段 4：按照使用於實例 5 中之程序，但自 200 毫克先前階段中獲得之 4-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮、139 毫克羥胺鹽酸鹽及 273 毫克醋酸鈉，在 22 毫升乙醇中開始，於室溫下攪拌 1 小時，然後於 80°C 下 3 小時。於減壓下濃縮

溶劑後，連續以水，然後以甲苯使殘留物溶解，使其乾燥，且最後以二異丙基醚製成糊劑。依此方式，吾人獲得44毫克4-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮肟(Z,E)，為Z與E異構物之50-50混合物，呈琥珀色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(EI/CI)： $m/z = 316$ (M+).

階段5：按照使用於實例6中之程序。於25毫升熱壓鍋中，使43毫克先前階段中獲得之4-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮肟(Z,E)，溶解在4毫升乙醇與4毫升四氫呋喃之混合物中，添加一刮勺之阮尼活化鎳，然後，使其接受1巴之氫壓力，並將熱壓鍋於60°下加熱12小時。於冷卻後，被吸收氫之體積為12毫升。在過濾觸媒後，於減壓下濃縮至乾燥，且藉由以二異丙基醚形成糊劑而純化，依此方式，吾人獲得40毫克4-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基胺，呈米黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LC/MS)： $m/z = 302$ (M+).

階段6：按照使用於實例14中之程序，但自35毫克先前階段中獲得之4-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基胺、20毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸、26毫克1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)及18毫克1-羥基苯并三唑(HOBT)，在4毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經20小時。於矽膠(70-230網目)上藉急驟式層析純化後，以二氯甲烷與氫(於7N下，在甲醇中)(90/10體積比)之混合物

溶離，依此方式，吾人獲得 19 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-基] 醯胺，呈琥珀色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (LC/MS)： $m/z = 446$ (M+).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO-d6)：

1.83 (m, 4H)； 2.55 至 2.67 (m 寬廣, 4H)； 6.34 (d, $J = 85$ Hz, 1H)； 6.90 (dd, $J = 1.5$ 與 3.5 Hz, 1H)； 7.26 至 7.35 (m, 2H)； 7.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.44 至 7.49 (m, 2H)； 7.50 至 7.60 (m, 2H)； 7.61 (dd, $J = 2.0$ 與 3.5 Hz, 1H)； 8.10 (d 寬廣, $J = 8.0$ Hz, 1H)； 8.28 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)； 9.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)； 11.85 (m 寬廣, 1H)； 12.0 (s, 1H).

實例 224：1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 4-(5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺之合成

階段 1：按照使用於實例 1 階段 1 中之程序，但自 1 克 1,2-二氨基-4,5-二氟苯、1.9 毫升三乙胺及 1.7 克芴-4-酮-9-氯化甲醯，在 50 毫升二氯甲烷中開始。於室溫下攪拌 20 小時後，將所形成之沉澱物濾出，並以二氯甲烷，以水，然後以 10% 碳酸氫鈉飽和水溶液，且最後以水洗滌。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 1.4 克 9-酮基-9H-芴-4-羧酸之 (2-氨基-4,5-二氟苯基) 醯胺，呈黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜 (LC/MS/ES/+/-)： $m/z = 350$ (M+).

階段 2：按照使用於實例 68 中之程序。於 250 毫升圓底燒瓶中，在氬大氣下，將 1.4 克先前階段中獲得之 9-酮基-9H-芴-4-羧酸之 (2-氨基-4,5-二氟苯基) 醯胺，在 70 毫升醋酸中之

溶液，於 135°C 下加熱 4 小時。於冷卻後，使其在減壓下乾燥。將所獲得之粗製固體於矽膠(40-63 微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與氬在甲醇中之 7N 溶液(98/2 體積比)之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，吾人獲得 1.1 克 4-(5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮，呈黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES/+/ -): $m/z = 332$ (M+).

階段 3：按照使用於實例 5 中之程序，但自 1.1 克先前階段中獲得之 4-(5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮、690 毫克脛胺鹽酸鹽及 1.4 克醋酸鈉，在 60 毫升乙醇中開始，於室溫下攪拌 20 小時。於減壓下濃縮溶劑後，連續以水，然後以甲苯使殘留物溶解，且使其乾燥。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 830 毫克 4-(5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮肟(Z,E)，為 Z 與 E 異構物之 50-50 混合物，呈米黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES/+/ -): $m/z = 347$ (M+).

階段 4：按照使用於實例 216 中之程序。於 100 毫升圓底燒瓶中，在氬大氣下，使 830 毫克先前階段中獲得之 4-(5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮肟(Z,E)，溶解在 5.5 毫升乙醇與 5.5 毫升水及 5.5 毫升醋酸之混合物中，於室溫下，以三階段添加 624 毫克鋅，並在各添加之間，攪拌大約一小時至兩小時。添加矽藻土，並過濾。使濾液於壓力下濃縮。將粗產物於矽膠(40-63 微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與

氨在甲醇中之7N溶液(98/2體積比)之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得653毫克4-(5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-胺，呈白色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES+/-)： $m/z = 333$ (M+).

階段5：按照使用於實例14中之程序，但自330毫克先前階段中獲得之4-(5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-胺、178毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸、211毫克1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)及67毫克1-羥基苯并三唑(HOBT)，在3.5毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經20小時。致使二甲基甲醯胺乾燥，添加水，且使所形成之沉澱物排乾，然後以水，接著以10%碳酸氫鈉飽和溶液，及最後以水洗滌。使所獲得之粗製固體乾燥，然後於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(98/2，然後為95/5體積比)之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得259毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之4-(5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺，呈白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES+/-)： $m/z = 477$ (M+).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6)： 6.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)； 6.91 (d 寬廣, $J = 3.5$ Hz, 1H)； 7.25 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.35 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)； 7.51 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.54 至 7.79 (m, 7H)； 8.29 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)； 9.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)； 11.85 (m 寬廣, 1H)； 13.2 (m 擴散開來, 1H).

實例 225：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-甲基-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9-基]醯胺之合成

於5毫升單頸圓底燒瓶中，使442毫克實例92中所獲得之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9-基]醯胺，溶解在4毫升二甲基甲醯胺內。將62微升碘化甲烷在1毫升二甲基甲醯胺中之溶液，逐滴添加至所獲得之黃色溶液中。於室溫下攪拌過夜之後，反應媒質之TLC與LC/MS分析顯示，起始產物已完全被用盡。於減壓下蒸發溶劑後所獲得之褐色油係於矽膠管柱上藉急驟式層析純化(梯度液CH₂Cl₂/MeOH：100/0至80/20)。依此方式，吾人獲得343毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-甲基-5H-咪唑并-[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9-基]醯胺，呈灰白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(EI)：m/z = 456 (M⁺).

NMR光譜(400 MHz, δ (ppm), DMSO-d₆)：4.29 (s, 3H)；6.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H)；6.91 (dd, J = 2.0 與 3.5 Hz, 1H)；7.21 (t 寬廣, J = 7.5 Hz, 1H)；7.31 (t 寬廣, J = 7.5 Hz, 1H)；7.44 (t 部份被遮蔽, J = 7.5 Hz, 1H)；7.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H)；7.58 (d 寬廣, J = 8.0 Hz, 1H)；7.62 (t 寬廣, J = 3.5 Hz, 1H)；7.67 (d 寬廣, J = 8.0 Hz, 1H)；7.85 (d, J = 7.0 Hz, 1H)；7.91 (d 寬廣, J = 8.0 Hz, 1H)；8.15 (d 寬廣, J = 7.0 Hz, 1H)；8.25 (d 寬廣, J = 8.0 Hz, 1H)；8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H)；9.09 (s 寬廣, 1H)；9.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H)；11.85 (m 寬廣, 1H).

實例 226：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[2-胺基-5-(1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

階段 1：於 50 毫升三頸燒瓶中，1.615 克 7-硝基 -9-酮基 -9H-第 -4-羧酸，其可根據 WO2003057145 獲得，將其放置在 30 毫升二氯甲烷中之懸浮液內，然後連續添加 567 微升氯化草醯與 1 滴二甲基甲醯胺。在室溫下攪拌 4 小時後，添加 0.779 克 1,2-二氨基苯與 1.686 毫升三乙胺。於室溫下攪拌 20 小時後，將所形成之沉澱物濾出，並以水，然後以 10% 碳酸氫鈉飽和水溶液，且最後以水洗滌。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 1.6 克 7-硝基 -9-酮基 -9H-第 -4-羧酸之 (2-氨基苯基)醯胺，呈橘色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜 (LC/MS/ES/+/-)： $m/z = 359$ (M+).

階段 2：按照使用於實例 68 中之程序。於 100 毫升圓底燒瓶中，在氫大氣下，將 1.6 克先前階段中獲得之 7-硝基 -9-酮基 -9H-第 -4-羧酸之 (2-氨基苯基)醯胺，在 30 毫升醋酸中之懸浮液，於 130°C 下加熱 4 小時。於冷卻後，將所形成之不溶性物質濾出，並以水，以碳酸氫鈉飽和水溶液，然後以水連續洗滌。於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化後，以二氯甲烷與 7N 含氮甲醇 (9/1 體積比) 之混合物溶離，然後在二異丙基醚中形成糊劑，依此方式，吾人獲得 550 毫克 5-(1H-苯并咪唑 -2-基) -2-硝基 -9H-第 -9-酮，呈黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜 (EI)： $m/z = 341$ (M+).

NMR 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO-d₆+TFAd) 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.67 (m, 2H); 7.84 (t, J = 7.5 Hz, 1H); 7.96 (m, 2H); 8.10 (d

寬廣, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H); 7.33 至 7.39 (m, 2H).

階段 3: 於 100 毫升圓底燒瓶中, 在氫氣及回流下, 將 550 毫克先前階段中獲得之 5-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-硝基-9H-芴-9-酮, 於 2.513 克鐵與 313 微升 37% 鹽酸水溶液存在下, 在 3.2 毫升水與 25 毫升乙醇中攪拌 2 小時。於冷卻後, 經過矽藻土過濾不溶性物質, 然後以水, 以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。接著, 使此不溶性物質溶於二甲基甲醯胺中。於減壓下濃縮二甲基甲醯胺之後, 將所獲得之粗產物於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化, 以二氯甲烷與 7N 含氮甲醇 (95/5 體積比) 之混合物溶離。依此方式, 吾人獲得 0.45 克 2-胺基-5-(1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮, 呈褐色粉末形式, 其係以本身使用於下述階段。

質譜 (EI): $m/z = 311 (M^+)$.

階段 4: 於 100 毫升圓底燒瓶中, 在室溫及氫氣下, 將 0.3 克先前階段中獲得之 2-胺基-5-(1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮, 於 0.631 克二碳酸第三-丁酯與 11.8 毫克 4-二甲胺基吡啶存在下, 在 10 毫升乙腈中攪拌 20 小時。於減壓下濃縮溶劑後, 使殘留物溶於 50 毫升醋酸乙酯中, 然後將有機相以水洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 及於減壓下濃縮至乾涸。將所獲得之粗製固體於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化, 以醋酸乙酯與二氯甲烷 (5/95 體積比) 之混合物溶離。依此方式, 吾人獲得 0.3 克 5-[1-(第三-丁氧羰基)苯并咪唑-2-基]-7-(第三-丁氧基-羰基胺基)-9H-芴-9-酮, 呈黃色泡沫物形式, 其係以本身使用於下述階段。

質譜 (EI) : $m/z = 511$ (M^+).

階段 5: 按照使用於實例 5 中之程序，但自 300 毫克先前階段中獲得之 5-[1-(第三-丁氧羰基)苯并咪唑-2-基]-7-(第三-丁氧羰基-胺基)-9H-芴-9-酮、122 毫克羥胺鹽酸鹽及 240 毫克醋酸鈉在 4 毫升乙醇中開始，於室溫下攪拌 20 小時。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 250 毫克 5-[1-(第三-丁氧羰基)-苯并咪唑-2-基]-7-(第三-丁氧羰基胺基)-9H-芴-9-酮肟 (Z,E)，為 Z 與 E 異構物之 50/50 混合物，呈橘色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜 (EI) : $m/z = 526$ (M^+).

階段 6: 按照使用於實例 6 中之程序，但自 250 毫克先前階段中獲得之 5-[1-(第三-丁氧羰基)苯并咪唑-2-基]-7-(第三-丁氧羰基-胺基)-9H-芴-9-酮肟 (Z,E)，與 4 毫升乙醇及 4 毫升四氫呋喃中之 29 毫克阮尼鎳開始，於 60°C 及一巴之最初氫壓力下，歷經 10 小時。在過濾觸媒，並藉由在二異丙基醚中形成糊劑而純化後，依此方式，吾人獲得 250 毫克 5-[1-(第三-丁氧羰基)苯并咪唑-2-基]-7-(第三-丁氧羰基胺基)-9H-芴-9-(R,S)-基胺，呈橘色粉末形式，其係以本身使用於下述階段。

階段 7: 按照使用於實例 14 中之程序，但自 250 毫克先前階段中獲得之 5-[1-(第三-丁氧羰基)苯并咪唑-2-基]-7-(第三-丁氧羰基-胺基)-9H-芴-9-(R,S)-基胺、79 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-羧酸、103 毫克 1-(3-二甲基-胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) 及 72 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT) 在 3.5 毫升二甲

基甲醯胺中開始，於室溫下歷經72小時。藉由以二異丙基醚形成糊劑而純化後，依此方式，吾人獲得300毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{5-[1-(第三-丁氧羰基)-苯并咪唑-2-基]-7-(第三-丁氧羰基胺基)-9H-第-9(R,S)-基}醯胺，呈橘色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES+/-)： $m/z = 656 (M^+)$.

階段8：於100毫升圓底燒瓶中，在氫氣下，使300毫克先前階段中獲得之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{5-[1-(第三-丁氧羰基)-苯并咪唑-2-基]-7-(第三-丁氧羰基胺基)-9H-第-9(R,S)-基}醯胺，溶解在1.5毫升二氧陸圓中，然後使1.45毫升4N鹽酸溶液逐滴流入該二氧陸圓中，並於室溫下攪拌20小時。於減壓下濃縮溶劑後，使反應媒質溶於水中，並藉由添加碳酸氫鈉飽和水溶液達到pH=8。使所形成之沉澱物排乾，然後藉由於矽膠(40-63微米)上急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(95/5體積比)之混合物溶離。依此方式，吾人獲得15毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[2-胺基-5-(1H-苯并咪唑-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺，呈黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES+/-)： $m/z = 456 (M^+)$.

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6)： 5.39 (s 寬廣, 2H)； 6.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)； 6.39 (dd, $J = 2.0$ 與 8.5 Hz, 1H)； 6.81 (s 寬廣, 1H)； 6.93 (dd, $J = 2.0$ 與 3.5 Hz, 1H)； 7.20 至 7.35 (m, 4H)； 7.48 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)； 7.51 至 7.64 (m, 4H)； 7.75 (m 寬廣, 1H)； 8.29 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)； 9.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)； 11.85 (m 寬廣, 1H)； 12.8 (m

寬廣, 1H).

實例 227: 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(5-甲基-4,5,6,7-四氫-3H-咪唑并 [4,5-c]-吡啶-2-基)-9H-芴-9-基]醯胺之合成

於室溫及氫氣下，將 174 毫克硼氫化鈉添加至 70 毫克實例 225 中獲得之 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(5-甲基-5H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9-基]醯胺，在 7 毫升無水甲醇中之懸浮液內。於室溫下攪拌 1 小時後，藉 TLC 發現起始產物消失。添加 2 毫升飽和氯化銨溶液，使其能夠中和過量氫化物。在減壓下蒸發溶劑後，將固體殘留物於矽膠管柱上藉急驟式層析純化 (梯度液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 100/0 至 70/30)。吾人獲得 70 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(5-甲基-4,5,6,7-四氫-3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9-基]醯胺，呈白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (ESI⁺): $m/z = 461$ (MH⁺).

¹H-NMR 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO-d₆): 2.90 (s, 3H); 3.04 (m 寬廣, 2H); 3.50 (m 寬廣, 2H); 4.24 (m 寬廣, 2H); 6.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 6.89 (m 寬廣, 1H); 7.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H); 7.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.61 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H); 7.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.92 (d 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H); 8.28 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H); 9.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 11.95 (m 寬廣, 1H); 12.8 (m 擴散開來, 1H).

實例 228: 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 4-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

階段 1：按照使用於實例 1 階段 1 中之程序，但自 10 克 1,2-二氨基-4-甲氧基苯、20 毫升三乙胺及 17 克第-4-酮-9-氯化甲鹽在 600 毫升二氯甲烷中開始。於室溫下攪拌 20 小時後，將所形成之沉澱物濾出，並以二氯甲烷，以水，然後以 10% 碳酸氫鈉飽和水溶液，且最後以水洗滌。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 6.2 克 9-酮基-9H-第-4-羧酸之(2-氨基-4-甲氧基)鹽胺，呈褐色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜 (EI)： $m/z = 344$ (M^+).

階段 2：按照使用於實例 68 中之程序。於 1 升圓底燒瓶中，在氬大氣下，將 6.2 克先前階段中獲得之 9-酮基-9H-第-4-羧酸之(2-氨基-4-甲氧基)鹽胺在 300 毫升醋酸中之溶液，於 110 °C 下加熱 5 小時。於冷卻後，使其在減壓下乾燥。將所獲得之粗製固體於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (99/1，然後為 98/2 體積比) 之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，吾人獲得 5.1 克 4-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-第-9-酮，呈黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜 (EI)： $m/z = 326$ (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6)： 3.84 (s, 3H)； 6.92 (dd, $J = 2.0$ 與 8.5 Hz, 1H)； 7.15 (m 寬廣, 1H)； 7.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.49 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.59 (m 寬廣, 1H)； 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)； 7.74 至 7.79 (m, 2H)； 7.83 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 12.9 (m 擴散開來, 1H).

階段3：按照使用於實例5中之程序，但自1克先前階段中獲得之4-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮、640毫克脛胺鹽酸鹽及1.3克醋酸鈉，在17毫升乙醇中開始，於室溫下攪拌20小時。於減壓下濃縮溶劑後，連續以水，然後以甲苯使殘留物溶解，使其乾燥。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得890毫克4-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮肟(Z,E)，為Z與E異構物之50-50混合物，呈米黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(EI)： $m/z = 341$ (M+).

階段4：按照使用於實例216中之程序。於100毫升圓底燒瓶中，在氬大氣下，使890毫克先前階段中獲得之4-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮肟(Z,E)，溶解在5.9毫升乙醇與5.9毫升水及5.9毫升醋酸之混合物中，於環境溫度下，以三階段添加682毫克鋅，並在各添加之間攪拌大約一小時至兩小時。添加矽藻土，並過濾。使濾液於壓力下濃縮。將粗產物於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與氬在甲醇中之7N溶液(95/5體積比)之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得716毫克4-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-胺，呈米黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES/+/-)： $m/z = 327$ (M+).

階段5：按照使用於實例14中之程序，但自330毫克先前階段中獲得之4-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-

胺、180 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸、213 毫克 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) 及 68 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT)，在 3.5 毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經 20 小時。使二甲基甲醯胺乾燥，添加水，並使所形成之沉澱物排乾，然後以水，接著以 10% 碳酸氫鈉飽和溶液，及最後以水洗滌。使所獲得之粗製固體乾燥，然後於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (95/5 體積比) 之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 278 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 4-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈灰白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (LC/MS/ES+/-)： $m/z = 471$ (M^+)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6)：對此化合物，發現互變異構物之 50%-50% 混合物，具有：3.84 (s, 3H)；6.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)；6.85 至 6.95 (m, 2H)；7.05 (d, $J = 2.5$ Hz, 0.5H)；7.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.30 (d, $J = 2.5$ Hz, 0.5H)；7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.44 至 7.53 (m, 2.5H)；7.59 至 7.67 (m, 4.5H)；7.74 (d 寬廣, $J = 8.0$ Hz, 1H)；8.29 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)；9.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)；11.85 (m 寬廣, 1H)；12.75 (s, 0.5H)；12.8 (s, 0.5H)。

實例 229：1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(5-羥基-5H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9-基]醯胺之合成

於 5 毫升單頸圓底燒瓶中，使 2 毫克三甲基氧鎂溶解在 1 毫升二甲基甲醯胺中。添加 147 微升 30% 過氧化氫，並於室溫下攪拌 15 分鐘。於所獲得之黃色溶液中，逐滴添加 160 毫

克實例 92 中獲得之 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 -4-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-芴 -9-基]醯胺，在 1 毫升二甲基甲醯胺中之溶液。在室溫下攪拌一小時後，轉化率達到 50%，且不再改變。於減壓下蒸發溶劑，獲得橘色油，其係於矽膠管柱上藉急驟式層析純化 (梯度液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 100/0 至 70/30)。吾人獲得 83 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 -4-羧酸之 [4-(5-羥基 -5H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基)-9H-芴 -9-基]醯胺，呈淡黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (ESI+) : $m/z = 459$ (MH+).

NMR 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO-d_6) : 6.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 6.91 (m 寬廣, 1H) ; 7.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.48 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H) ; 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) ; 7.63 (m, 2H) ; 7.68 (m, 2H) ; 7.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 8.10 (dd, $J = 2.0$ 與 7.0 Hz, 1H) ; 8.29 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H) ; 8.70 (m 寬廣, 1H) ; 9.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 11.9 (m 寬廣, 1H) ; 13.5 (m 極擴散開來, 1H).

實例 230 : 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 -4-羧酸之 4-(5-羥基 -1H-苯并咪唑 -2-基)-9H-芴 -9(R,S)-基]醯胺之合成

階段 1 : 於 50 毫升圓底燒瓶中，在氬氣下，使 1 克於實例 228 階段 2 中獲得之 4-(5-甲氧基 -1H-苯并咪唑 -2-基)-9H-芴 -9-酮溶解在 15 毫升二氯甲烷中，經冷卻至 0°C ，及以在二氯甲烷中之 1M 溶液添加 7.7 毫升三溴化硼。於攪拌 20 小時後，將反應媒質倒入水中，並使不溶性物質排乾，以水洗滌，然後乾燥。將粗產物於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (98/2，然後為 95/5 體積比) 之混合物溶

離。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得360毫克4-(5-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮，呈黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES/+/−)：m/z = 312 (M+).

¹H-NMR 光譜(400 MHz, δ (ppm), DMSO-d₆)：對此化合物，發現互變異構物之70%-30%混合物，具有：6.77 (d 寬廣, J = 8.5 Hz, 1H)；6.90 (s 寬廣, 0.7H)；7.07 (s 寬廣, 0.3H)；7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H)；7.45 至 7.61 (m 被遮蔽, 1H)；7.50 (t, J = 7.5 Hz, 1H)；7.55 (t, J = 7.5 Hz, 1H)；7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H)；7.75 (m 被遮蔽, 0.3H)；7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H)；7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H)；7.85 (m 寬廣, 部份被遮蔽, 0.7H)；9.10 (s 寬廣, 0.3H)；9.32 (s 寬廣, 0.7H)；12.65 (s 寬廣, 0.7H)；12.75 (s 寬廣, 0.3H).

階段2：按照使用於實例5中之程序，但自360毫克先前階段中獲得之4-(5-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮、240毫克羥胺鹽酸鹽及470毫克醋酸鈉，在18毫升乙醇中開始，於室溫下攪拌20小時。於減壓下濃縮溶劑後，連續以水，然後以甲苯使殘留物溶解，使其乾燥。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得358毫克4-(5-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮肟(Z,E)，為Z與E異構物之50-50混合物，呈褐色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES/+/−)：m/z = 327 (M+).

步驟3：按照使用於實例216中之程序。於50毫升圓底燒瓶中，在室溫及氬大氣下，使355毫克先前階段中獲得之4-(5-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮肟(Z,E)之等分子混合物，

溶解在 2.5 毫升乙醇與 2.5 毫升水及 2.5 毫升醋酸之混合物中，以三階段添加 283 毫克鋅，並在各添加之間攪拌大約一小時至兩小時。添加矽藻土，並過濾。使濾液於壓力下濃縮。將粗產物於矽膠(40-63 微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與氨在甲醇中之 7N 溶液(9/1 體積比)之混合物溶離，在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 232 毫克 4-(5-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-胺，呈灰白色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES/+/-)： $m/z = 313$ (M+).

階段 4：按照使用於實例 14 中之程序，但自 230 毫克先前階段中獲得之 4-(5-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-胺、131 毫克 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸、155 毫克 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)及 49 毫克 1-羥基苯并三唑(HOBT)，在 5 毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經 20 小時。致使二甲基甲醯胺乾燥，添加水，並使所形成之沉澱物排乾，然後以水洗滌。使所獲得之粗製固體乾燥，接著於矽膠(40-63 微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(95/5，然後為 9/1 體積比)之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 220 毫克 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之 4-(5-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈灰白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES/+/-)： $m/z = 457$ (M+).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6)：對此化合物，發現互變異構物之 70%-30% 混合物，具有：6.39 (d, $J = 8.5$ Hz,

1H); 6.75 (d 寬廣, $J = 9.0\text{Hz}$ 0.7H); 6.80 (d 寬廣, $J = 9.0\text{Hz}$ 0.3H); 6.90 (m 寬廣, 部份被遮蔽, 0.7H); 6.91 (dd, $J = 2.0$ 與 3.5 Hz , 1H); 7.07 (m 寬廣, 0.3H); 7.25 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H); 7.33 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H); 7.35 (m 寬廣, 部份被遮蔽, 0.7H); 7.44 (m 寬廣, 部份被遮蔽, 0.3H); 7.46 (d, $J = 5.0\text{ Hz}$, 1H); 7.49 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H); 7.54 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 0.6H); 7.58 至 7.66 (m, 3H); 7.72 (d 寬廣, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1.4H); 8.29 (d, $J = 5.0\text{ Hz}$, 1H); 9.05 (m 寬廣, 0.3H); 9.26 (m 寬廣, 部份被遮蔽, 0.7H); 9.27 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1H); 11.85 (m 寬廣, 1H); 12.5 (s 寬廣, 0.7H); 12.6 (s 寬廣, 0.3H).

實例 231: 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(5-甲胺基羰基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

按照使用於實例 208 中之程序，但自 200 毫克實例 206 中獲得之 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(5-羰基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺、55 毫克甲胺鹽酸鹽、321 毫克六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參-四氫吡咯基磷 (PYBOP)、83 毫克 1-羥基-苯并三唑 (HOBT) 及 272 微升 N,N-二異丙基乙胺 (DIPEA)，在 2 毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經 20 小時。致使二甲基甲醯胺乾燥，添加水，排乾所形成之沉澱物，然後以水，接著以 10% 碳酸氫鈉飽和溶液，及最後以水洗滌。使所獲得之粗製固體乾燥，然後於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (95/5，然後為 9/1 體積比) 之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 129 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(5-甲胺基羰基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈

灰白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES/+/-)： $m/z = 498$ (M+).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (300 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6)： 2.84 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H)； 6.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)； 6.91 (dd, $J = 2.0$ 與 3.5 Hz, 1H)； 7.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)； 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.57 至 7.77 (m, 5H)； 7.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.82 (d 寬廣, $J = 8.0$ Hz, 1H)； 8.21 (m 擴散開來, 1H)； 8.30 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)； 8.46 (q 寬廣, $J = 5.0$ Hz, 1H)； 9.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)； 11.85 (m 寬廣, 1H)； 13.2 (m 擴散開來, 1H).

實例 232： 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(5-二甲胺基羰基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

按照使用於實例 208 中之程序，但自 200 毫克實例 206 中獲得之 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(5-羰基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺、67 毫克二甲胺鹽酸鹽、321 毫克六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參-四氫吡咯基磷(PYBOP)、83 毫克 1-羥基-苯并三唑 (HOBT) 及 272 微升 N,N-二異丙基乙胺 (DIPEA)，在 2.5 毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經 20 小時。致使二甲基甲醯胺乾燥，添加水，排乾所形成之沉澱物，然後以水，接著以 10% 碳酸氫鈉飽和溶液，及最後以水洗滌。使所獲得之粗製固體乾燥，然後於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (95/5，然後為 9/1 體積比) 之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 126 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(5-二甲胺基羰基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，

呈灰白色粉末形式，具有下列特徵：

熔點 (Kofler) = 220°C。

質譜 (EI/CI) : $m/z = 512$ (M+).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6): 3.03 (s, 3H); 3.04 (s, 3H); 6.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 6.91 (dd, $J = 2.0$ 與 3.5 Hz, 1H); 7.20 至 7.35 (m, 3H); 7.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H); 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.56 至 7.67 (m, 4H); 7.68 (d 寬廣, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.77 至 7.82 (m, 2H); 8.30 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H); 9.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 11.85 (m 寬廣, 1H); 13.15 (m 寬廣, 1H).

實例 233: 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 4-[5-(2-二甲氨基乙基)氨基羰基-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

於 10 毫升圓底燒瓶中，使 200 毫克於實例 206 中獲得之 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(5-羧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，溶解在 2.5 毫升二甲基甲醯胺中，然後連續添加 100 微升 N,N-二甲基乙二胺、79 毫克 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) 及 28 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT)，且接著於室溫下攪拌 20 小時。致使二甲基甲醯胺乾燥，添加水，並使所形成之沉澱物排乾，然後以水，接著以 10% 碳酸氫鈉飽和溶液，及最後以水洗滌。使所獲得之粗製固體乾燥，然後於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與氦在甲醇中之 7N 溶液 (95/5，然後為 9/1 體積比) 之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 103 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 4-[5-(2-二甲氨基乙基)氨基羰基-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴

-9(R,S)-基]醯胺，呈灰白色粉末形式，具有下列特徵：

熔點 (Kofler) = >260°C。

質譜 (LC/MS/ES+/-)： $m/z = 555$ (M+).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6): 2.21 (s, 6H); 2.45 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H); 3.41 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H); 6.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 6.91 (dd, $J = 2.0$ 與 3.5 Hz, 1H); 7.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.43 至 7.86 (m, 2H); 7.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H); 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.62 (m, 2H); 7.69 (d 寬廣, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.82 (d 寬廣, $J = 8.0$ Hz, 1H); 8.20 (m 擴散開來, 1H); 8.30 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H); 8.42 (t 寬廣, $J = 6.5$ Hz, 1H); 9.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 11.85 (m 寬廣, 1H); 13.2 (m 擴散開來, 1H).

實例 234：1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(4,5,6,7-四氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

階段 1：按照使用於實例 1 階段 1 中之程序，但自 16.7 毫升甲醇、22.98 毫升三乙胺及 20 克 9H-芴-9-酮-4-氯化甲醯，在 750 毫升二氯甲烷中開始。於室溫下攪拌 20 小時後，添加 150 毫升水。將有機相傾析，以水，然後以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓下濃縮。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 18 克芴-9-酮-4-羧酸之甲酯，呈黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜 (LC/MS/ES+/-)： $m/z = 238$ (M+).

階段 2：按照使用於實例 5 中之程序，但自 20 克先前階段中獲得之 9H-芴-9-酮-4-羧酸之甲酯、17.5 克羥胺鹽酸鹽及

34.45 克醋酸鈉，在 350 毫升乙醇中開始，在室溫下攪拌 20 小時。於減壓下濃縮溶劑後，使反應媒質溶於 1000 毫升醋酸乙酯中，以水，然後以氯化鈉飽和水溶液洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓下濃縮。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 22 克 4-(甲氧羰基)-9H-芴-9-酮肟(Z,E)，為 Z 與 E 異構物之 50/50 混合物，呈黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段。

階段 3：按照使用於實例 6 中之程序，但自 22 克先前階段中獲得之 4-(甲氧羰基)-9H-芴-9-酮肟(Z,E) 及 5 克阮尼鎳，在 900 毫升乙醇與 900 毫升四氫呋喃中開始，於 60°C 及一巴之最初氫壓力下，歷經 6 小時。在過濾觸媒，於減壓下濃縮後，並以二異丙基醚形成糊劑，吾人獲得 20 克 9(R,S)-胺基-9H-芴-4-羧酸之甲酯，呈綠色固體形式，其係以本身使用於下述階段。

階段 4：按照使用於實例 14 中之程序，但自 10 克先前階段中獲得之 9(R,S)-胺基-9H-芴-4-羧酸之甲酯、6.44 克 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸、8.37 克 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) 及 5.9 克 1-羥基苯并三唑 (HOBT)，在 150 毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經 20 小時。藉由在二異丙基醚中形成糊劑而純化後，吾人獲得 12.4 克 9(R,S)-[(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羰基)胺基]-9H-芴-4-羧酸之甲酯，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (LC/MS/ES+/-)： $m/z = 383$ (M+).

NMR 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO-d₆)： 3.99 (s, 3H)； 6.33 (d, J

= 8.5 Hz, 1H); 6.88 (m 寬廣, 1H); 7.38 至 7.49 (m, 4H); 7.62 (m, 2H); 7.78 (m, 2H); 8.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 8.28 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H); 9.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 11.85 (m 擴散開來, 1H).

階段 5：於 100 毫升三頸燒瓶中，在氫氣下，使 1 克先前階段中獲得之 9(R,S)-[(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 -4-羰基)胺基]-9H-第 -4-羧酸之甲酯之懸浮液，在 50 毫升無水四氫呋喃內回流，然後逐滴添加 7.825 毫升氫化二異丙基鋁 (DIBAL-H) 在甲苯中之 20% 溶液。於回流下攪拌 15 分鐘後，添加另一份 2.6 毫升上述溶液 DIBAL-H，且保持再回流 15 分鐘。於冷卻至室溫後，使反應媒質逐滴流入 25 毫升氯化銨飽和水溶液中，然後，以 25 毫升醋酸乙酯萃取 3 次。將合併之有機相以硫酸鎂脫水乾燥，並於減壓下濃縮至乾涸。於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化後，以二氯甲烷與甲醇 (97.5/2.5 體積比) 之混合物溶離，接著以二異丙基醚形成糊劑，依此方式，吾人獲得 200 毫克 9(R,S)-[(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 -4-羰基)胺基]-9H-第 -4-甲醇，呈米黃色固體形式，將其使用，具有下列特徵：

質譜 (LC/MS/ES+/-)： $m/z = 355$ (M+).

階段 6：於 100 毫升三頸燒瓶中，將 440 毫克 2,2,6,6-四甲基-六氫吡啶 N-氧化物 (TEMPO) 與 278.6 毫克氯化亞鐵，添加至 500 毫克於先前階段製成之 9(R,S)-[(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 -4-羰基)胺基]-9H-第 -4-甲醇在 40 毫升二甲基甲醯胺中之溶液內，並於室溫下攪拌 6 小時，使空氣慢慢起泡進入反應媒質中。然後，添加另一份 220 毫克 TEMPO 與 139.8 毫克氯化亞鐵，及

保持再攪拌20小時，同時使空氣起泡通過。以50毫升水稀釋後，藉由添加5M鹽酸水溶液使其來到 $\text{pH} = 2$ ，並以醋酸乙酯萃取3次。將合併之有機相以水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓下濃縮至乾涸。藉由在二異丙基醚中形成糊劑而純化後，依此方式，吾人獲得380毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-甲醯基-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈淡褐色固體形式，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES+/-)： $m/z = 353$ (M^+).

NMR光譜(300 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6): 6.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 6.89 (dd, $J = 2.0$ 與 3.5 Hz, 1H); 7.44 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H); 7.45 至 7.53 (m, 2H); 7.56 至 7.70 (m, 3H); 7.89 (d 寬廣, $J = 8.0$ Hz, 1H); 8.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 8.29 (d 寬廣, $J = 5.0$ Hz, 1H); 8.61 (m, 1H); 9.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 10.6 (s, 1H); 11.85 (m 擴散開來, 1H).

階段7：於100毫升圓底燒瓶中，在室溫及氬氣下，將100毫克先前階段中獲得之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-甲醯基-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺、51毫克1,2-二胺基-3,4,5,6-四氟基苯及2.35毫克氯化鐵，在6毫升甲醇與2毫升二甲基甲醯胺中之懸浮液，攪拌20小時。於減壓下濃縮溶劑後，使反應媒質溶於水與二氯甲烷之混合物中。將有機相以水，然後以氯化鈉飽和溶液洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓下濃縮至乾涸。於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化後，以二氯甲烷與甲醇(95/5體積比)之混合物溶離，接著以二異丙基醚形成糊劑，依此方式，吾人獲得15毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(4,5,6,7-四氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴

-9(R,S)-基]醯胺，呈褐色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (LC/MS/ES+/-)： $m/z = 513$ (M+).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6)： 6.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)； 6.91 (m 寬廣, 1H)； 7.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)； 7.51 (m 寬廣, 部份被遮蔽, 1H)； 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.62 (m, 2H)； 7.70 (d 寬廣, $J = 8.0$ Hz, 1H)； 7.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 8.30 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)； 9.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)； 11.85 (m 寬廣, 1H)； 14.2 (m 擴散開來, 1H).

實例 235：1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 4-[5-(3-甲氧基丙基)胺基羧基-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

按照使用於實例 233 中之程序，但自 200 毫克實例 206 中獲得之 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(5-羧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺、84 微升 3-甲氧基丙胺、79 毫克 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) 及 28 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT)，在 2.5 毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經 20 小時。致使二甲基甲醯胺乾燥，添加水，並使所形成之沉澱物排乾，然後以水，接著以 10% 碳酸氫鈉飽和溶液，及最後以水洗滌。使所獲得之粗製固體乾燥，然後於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (95/5，然後為 9/1 體積比) 之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 153 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 4-[5-(3-甲氧基丙基)胺基羧基-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈灰白色粉末形式，具有下列特徵：

熔點 (Kofler) = 234-236°C。

質譜 (LC/MS/ES+/-) : $m/z = 556$ (M+).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6) : 1.81 (m, 2H) ; 3.26 (s, 3H) ; 3.36 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H) ; 3.42 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H) ; 6.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 6.91 (dd, $J = 2.0$ 與 3.5 Hz, 1H) ; 7.23 (m 擴散開來, 部份被遮蔽, 1H) ; 7.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.40 至 7.90 (m 被遮蔽, 1H) ; 7.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H) ; 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.62 (m, 2H) ; 7.69 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.83 (d 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 8.15 (m 擴散開來, 1H) ; 8.30 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H) ; 8.51 (t 寬廣, $J = 6.5$ Hz, 1H) ; 9.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 11.85 (m 寬廣, 1H) ; 13.2 (m 擴散開來, 1H).

實例 236 : 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 4-[5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-第-9(R,S)-基]醯胺之合成

按照使用於實例 233 中之程序，但自 200 毫克實例 206 中獲得之 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(5-羰基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺、50 微升 1-甲基六氫吡啶、79 毫克 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) 及 28 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBt)，在 2.5 毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經 20 小時。致使二甲基甲醯胺乾燥，添加水，並使所形成之沉澱物排乾，然後以水，接著以 10% 碳酸氫鈉飽和溶液，及最後以水洗滌。使所獲得之粗製固體乾燥，然後於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與氨在甲醇中之溶液 (95/5，然後為 9/1 體積比) 之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 129

毫克 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之4-[5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈灰白色粉末形式，具有下列特徵：

熔點 (Kofler) = >260°C。

質譜 (LC/MS/ES+/-)：m/z = 567 (M+).

¹H-NMR 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO-d₆)：2.22 (s, 3H)；2.36 (m 寬廣, 4H)；3.56 (m 寬廣, 4H)；6.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H)；6.91 (dd, J = 2.0 與 3.5 Hz, 1H)；7.27 (t, J = 7.5 Hz, 1H)；7.31 (m 擴散開來, 部份被遮蔽, 1H)；7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H)；7.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H)；7.53 (t, J = 7.5 Hz, 1H)；7.57 至 7.83 (m, 5H)；7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H)；7.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H)；8.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H)；9.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H)；11.85 (m 寬廣, 1H)；13.15 (m 擴散開來, 1H).

實例 237：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-二甲基胺磺醯基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

於微波裝置 (Biotage) 中，在 220°C 下，將 20 毫克實例 234 階段 6 中獲得之 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-甲醯基-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，與 1.5 毫升硝基苯中之 13.4 毫克 4-N,N-二甲基磺醯胺基苯-1,2-二胺，加熱 1 小時。回復至室溫後，添加 2 毫升水，並以 15 毫升醋酸乙酯萃取 3 次。使合併之有機相於減壓下濃縮至乾涸，並使殘留物於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與氨 (在 7N 下，於甲醇中) (90/10 體積比) 之混合物溶離。依此方式，吾人獲得 2 毫克 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-二甲基胺磺醯基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈琥珀色粉末形式，具有下列特

徵：

質譜 (LC/MS)： $m/z = 549$ (M^+).

實例 238：1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 4-[5-(四氫吡咯-1-基)羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

按照使用於實例 233 中之程序，但自 143 毫克實例 206 中獲得之 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(5-羰基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺、27 微升四氫吡咯、56 毫克 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) 及 20 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT)，在 1.5 毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經 20 小時。致使二甲基甲醯胺乾燥，添加水，並使所形成之沉澱物排乾，然後以水，接著以 10% 碳酸氫鈉飽和溶液，及再一次以水洗滌。使所獲得之粗製固體乾燥，然後於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (95/5，然後為 9/1 體積比) 之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 89.5 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 4-[5-(四氫吡咯-1-基)羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

熔點 (Kofler) = $>260^{\circ}\text{C}$ 。

質譜 (LC/MS/ES+/-)： $m/z = 538$ (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6)：1.88 (m 寬廣, 4H)；3.52 (t 寬廣, $J = 6.5$ Hz, 4H)；6.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)；6.91 (dd, $J = 2.0$ 與 3.5 Hz, 1H)；7.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)；7.47 (m 部份被遮蔽, 1H)；7.53 (t, $J = 7.5$ Hz,

1H)；7.58 至 7.95 (m, 5H)；7.68 (d 寬廣, $J = 8.0$ Hz, 1H)；7.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)；8.30 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)；9.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)；11.85 (m 寬廣, 1H)；13.1 (m 擴散開來, 1H)。

實例 239 與 240：2-{9(R,S)-[(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羰基)胺基]-9H-芴-4-基}-1H-苯并咪唑-5-羧酸甲酯之對掌異構物之解析

按照使用於實例 153 中之程序，自 200 毫克按實例 205 中獲得之 2-{9(R,S)-[(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羰基)胺基]-9H-芴-4-基}-1H-苯并咪唑-5-羧酸之甲酯開始，但使用 Pirkle Whelk 01 SS 型之對掌性管柱，以 50% 正-庚烷/50% EtOH/0.1% TEA 之混合物溶離，且藉由 UV 光譜學，在 254 毫微米下偵測經溶離之產物，藉由回收第一個經溶離之溶離份，及在減壓下濃縮，吾人獲得 63.4 毫克 2-{9(R,S)-[(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羰基)胺基]-9H-芴-4-基}-1H-苯并咪唑-5-羧酸之右旋對掌異構物，呈非晶質淡黃色固體形式，具有下列特徵：

$$\alpha_{D20} = +168.8 \pm 2.2^\circ (c = 0.5; \text{DMSO})。$$

藉由回收第二個經溶離之溶離份，及在減壓下濃縮，吾人獲得 78.9 毫克 2-{9(R,S)-[(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羰基)胺基]-9H-芴-4-基}-1H-苯并咪唑-5-羧酸之左旋對掌異構物，含有大約 1% 右旋對掌異構物，呈非晶質淡黃色固體形式，具有下列特徵：

$$\alpha_{D20} = -155.75 \pm 2.1^\circ (c = 0.5; \text{DMSO})。$$

實例 241：1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之{{4-{5-[2-(四氫吡咯-1-基)乙胺基羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-芴-9(R,S)-基}}鹽胺之合成

階段 1：於 50 毫升圓底燒瓶中，在氫氣下，使 1 克按實例 205 階段 2 中獲得之 [4-(5-甲氧羰基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮，溶解在 15 毫升甲醇中，然後添加 5.9 毫升 1.2M 氫氧化鋰水溶液，且回流 24 小時。於減壓下使其乾燥，添加水，冷卻至 10°C，接著，以 1M 鹽酸水溶液使其酸化至 pH 4-5。將粗產物過濾，以水洗滌，然後乾燥。將所獲得之固體以二異丙基醚製成糊劑，過濾與沖洗。依此方式，吾人獲得 919 毫克 4-(5-羧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮，呈黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜 (LC/MS/ES/+/-)：m/z = 340 (M+).

階段 2：按照使用於實例 234 之程序，但自 380 毫克先前階段中獲得之 [4-(5-羧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮、140 毫克 N-(2-氨基乙基)四氫吡咯、214 毫克 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) 及 75 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT)，在 4 毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經 20 小時。在粗產物已以二異丙基醚被製成糊劑後，過濾與沖洗，依此方式，吾人獲得 472 毫克 4-{5-[2-(四氫吡咯-1-基)乙氨基羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-芴-9-酮，呈黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜 (LC/MS/ES+/-)：m/z = 436 (M+).

階段 3：按照使用於實例 5 中之程序，但自 380 毫克先前階段中獲得之 4-{5-[2-(四氫吡咯-1-基)乙氨基羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-芴-9-酮、225 毫克羥胺鹽酸鹽及 442 毫克醋酸鈉，在 6 毫升乙醇中開始，於室溫下攪拌 20 小時。於矽膠 (40-63 微

米)上藉急驟式層析純化後，以二氯甲烷與氨在甲醇中之7N溶液(95/5，然後為9/1體積比)之混合物溶離，然後，以二異丙基醚形成糊劑，過濾與沖洗。依此方式，吾人獲得303毫克4-{5-[2-(四氫吡咯-1-基)乙胺基羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-芴-9-酮肟(Z,E)，呈灰白色固體形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES/+/-)：m/z = 451 (M+).

階段4：按照使用於實例216中之程序。於20毫升圓底燒瓶中，在室溫及氬大氣下，使303毫克先前階段中獲得之4-{5-[2-(四氫吡咯-1-基)乙胺基羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-芴-9-酮肟(Z,E)，溶解在1.5毫升乙醇與1.5毫升水及1.5毫升醋酸之混合物中。以三階段添加175毫克鋅，並於各添加之間攪拌大約一小時至兩小時。添加矽藻土，並過濾。使濾液在減壓下濃縮。於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與氨在甲醇中之7N溶液(9/1體積比)之混合物溶離後，接著以二異丙基醚形成糊劑，依此方式，吾人獲得257毫克4-{5-[2-(四氫吡咯-1-基)乙胺基羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-芴-9(R,S)-胺，呈米黃色固體形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(EI/CI)：m/z = 437 (M+).

階段5：按照使用於實例14中之程序，但自257毫克先前階段中獲得之4-{5-[2-(四氫吡咯-1-基)乙胺基羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-芴-9(R,S)-胺、95毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸、112毫克1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽

(EDCI) 及 40 毫克 1-羥基苯并三唑(HOBT)，在 2.5 毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經 20 小時。於矽膠(40-63 微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與氨在甲醇中之 7N 溶液(95/5，然後為 9/1 體積比)之混合物溶離後，並以二異丙基醚形成糊劑，依此方式，吾人獲得 196 毫克 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{{4-{5-[2-(四氫吡咯-1-基)-乙胺基羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-芴-9(R,S)-基}}醯胺，呈淡黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES+/-)：m/z = 581 (M+).

¹H-NMR 光譜(400 MHz, δ (ppm), DMSO-d₆)：1.69 (m, 4H)；2.61 (t, J = 7.0 Hz, 2H)；3.31 (m 被遮蔽, 4H)；3.43 (m, 2H)；6.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H)；6.91 (dd, J = 2.0 與 3.5 Hz, 1H)；7.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H)；7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H)；7.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H)；7.50 至 7.89 (m, 4H)；7.53 (t, J = 7.5 Hz, 1H)；7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H)；7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H)；7.83 (d 寬廣, J = 8.0 Hz, 1H)；8.19 (m 擴散開來, 1H)；8.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H)；8.47 (t 寬廣, J = 6.0 Hz, 1H)；9.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H)；11.85 (m 寬廣, 1H)；13.2 (m 擴散開來, 1H).

實例 242：1H-吡咯并[2,3-Bb]-吡啶-4-羧酸之{4-[5-氟基-6-(4-甲基全氫-1,4-二氮七園-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}醯胺之合成

階段 1：按照使用於實例 1 階段 1 中之程序，但自 2.86 克 4-氟基-5-(4-甲基全氫-1,4-二氮七園-1-基)苯-1,2-二胺，其可根據 J. Het. Chem. 2005, 42(1), 67-71 製成，2.81 毫升三乙胺及 2.427 克 9H-芴-9-酮-4-氯化甲醯，在 50 毫升二氯甲烷中開始，於室溫

下歷經 20 小時。於矽膠(40-63 微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(95/5 體積比)之混合物溶離後，接著以二異丙基醚形成糊劑，依此方式，吾人獲得 950 毫克 9-酮基-9H-第-4-羧酸之[2-胺基-5-氟基-4-(4-甲基全氫-1,4-二氮七園-1-基)苯基]醯胺，呈橘色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES/+/-)： $m/z = 444$ (M+).

階段 2：按照使用於實例 68 中之程序。於 100 毫升圓底燒瓶中，在氫大氣下，使 950 毫克先前階段中獲得之 9-酮基-9H-第-4-羧酸之[2-胺基-5-氟基-4-(4-甲基全氫-1,4-二氮七園-1-基)苯基]-醯胺，在 15 毫升醋酸中之懸浮液，回流 6 小時。藉由以二異丙基醚形成糊劑而純化後，依此方式，吾人獲得 950 毫克 4-[5-氟基-6-(4-甲基-全氫-1,4-二氮七園-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-第-9-酮，呈橘色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LCMS)： $m/z = 426$ (M+).

階段 3：按照使用於實例 5 中之程序，但自 950 毫克先前階段中獲得之 4-[5-氟基-6-(4-甲基全氫-1,4-二氮七園-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-第-9-酮、464 毫克羥胺鹽酸鹽及 914 毫克醋酸鈉，在 45 毫升乙醇中開始，於室溫下攪拌 20 小時。於減壓下濃縮溶劑後，連續以水使殘留物溶解，過濾，以水洗滌，以二異丙基醚沖洗，且再溶解於甲苯中。於減壓下濃縮至乾燥後，依此方式，吾人獲得 950 毫克 4-[5-氟基-6-(4-甲基全氫-1,4-二氮七園-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-第-9-酮肟(Z,E)，

為Z與E異構物之50-50混合物，呈褐色粉末形式，其係以本身使用於下述階段。

質譜(LCMS)： $m/z = 441 (M^+)$ 。

階段4：按照使用於實例6中之程序，自950毫克先前階段中獲得之4-[5-氟基-6-(4-甲基全氫-1,4-二氮七園-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9-酮肟(Z,E)與135毫克阮尼鎳，在20毫升乙醇與20毫升四氫呋喃中開始，於60°C及一巴之最初氫壓力下，歷經16小時。在過濾觸媒後，於減壓下濃縮至乾燥，然後藉由以二異丙基醚形成糊劑而純化，依此方式，吾人獲得700毫克4-[5-氟基-6-(4-甲基全氫-1,4-二氮七園-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基胺，呈橘色粉末形式，其係以本身使用於下述階段。

質譜(LCMS)： $m/z = 427 (M^+)$ 。

階段5：按照使用於實例14中之程序，但自700毫克先前階段中獲得之4-[5-氟基-6-(4-甲基全氫-1,4-二氮七園-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基胺、162毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸、211毫克1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)及148毫克1-羥基苯并三唑(HOBT)，在7毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經20小時。於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化後，以二氯甲烷與7N含氮甲醇(95/5體積比)之混合物溶離，接著以甲醇形成糊劑，依此方式，吾人獲得255毫克1H-吡咯并[2,3-b]-吡啶-4-羧酸之{4-[5-氟基-6-(4-甲基全氫-1,4-二氮七園-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}醯胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (LC/MS/ES+/-) : $m/z = 571$ (M+).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (300 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6) : 1.96 (m, 2H) ; 2.32 (s, 3H) ; 2.63 (m, 2H) ; 2.73 (m, 2H) ; 3.36 (t 寬廣, $J = 5.5$ Hz, 4H) ; 6.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 6.90 (d 寬廣, $J = 3.5$ Hz, 1H) ; 7.05 (m 擴散開來, 1H) ; 7.20 至 7.80 (m 被遮蔽, 1H) ; 7.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H) ; 7.49 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.57 至 7.68 (m, 4H) ; 7.72 (d 寬廣, $J = 8.0$ Hz, 1H) ; 8.29 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H) ; 9.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 11.85 (m 寬廣, 1H) ; 12.7 (m 擴散開來, 1H).

實例 243 與 244 : 2-溴基 -5-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基) -9H-第 -9-酮與 2,7-二溴基 -5-(3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶 -2-基) -第 -9-酮之合成 :

階段 1 : 於裝有機械攪拌之 100 毫升三頸圓底燒瓶中, 將 4.48 克 9-第 9-酮 -4-羧酸在 40 毫升三氟醋酸與 12 毫升濃硫酸之懸浮液中攪拌。於此暗反應混合物中, 添加 5.33 克 N-溴基琥珀醯亞胺, 歷經 9 小時期間。起始產物之轉化率係藉 LC/MS 追蹤, 而當其在 75% 形成平坦時, 使反應停止。將所形成之黃色沉澱物於燒結玻璃上過濾, 以 20 毫升三氟醋酸洗滌 3 次, 且以 50 毫升水 6 次, 接著於強真空下, 在 50°C 烘箱中乾燥。吾人獲得 6.6 克黃色粉末, 由 2-溴基 -9H-第 -9-酮 -4-羧酸與 2,7-二溴基 -9H-第 -9-酮 -4-羧酸之 55/45 混合物組成, 其係以本身使用於下述階段。

階段 2 : 於 10 毫升圓底燒瓶中, 將階段 1 中獲得之 150 毫克混合物放置在 2 毫升二氯甲烷內, 於其中已添加 50 微升二甲基甲醯胺。添加 70 毫克氯化草醯, 並將反應混合物在室溫

下攪拌 30 分鐘。以 10 毫升二氯甲烷稀釋後，並於氫氣下，將所獲得之溶液逐滴添加至 61 毫克 3,4-二氨基吡啶與 102 毫克三乙胺在 2 毫升二氯甲烷中之懸浮液內，歷經 20 分鐘。將所獲得之沉澱物濾出，並以 20 毫升二氯甲烷洗滌 3 次，以獲得 110 毫克 7-溴基-9-酮基-9H-芴-4-羧酸之(3-氨基吡啶-4-基)醯胺與 2,7-二溴基-9-酮基-9H-芴-4-羧酸之(3-氨基吡啶-4-基)醯胺之 65/35 混合物，呈黃色粉末形式。

階段 3：使 80 毫克階段 2 中獲得之混合物在 2 毫升醋酸中之懸浮液，回流 45 分鐘。將 30 毫升水添加至反應媒質中，然後，藉由添加 1N 氫氧化鈉水溶液使其達到 pH = 9。將所形成之黃色沉澱物濾出，以 20 毫升水洗滌 3 次，並在 50°C 烘箱中，於真空下乾燥 4 小時。所獲得之黃色粉末係於矽膠上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇之混合物之梯度液溶離 (100/0 至 90/10 體積比)，獲得：

- 29 毫克 2-溴基-5-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9-酮 (實例 243)，呈黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (EI)：m/z = 376 (M⁺).

NMR 光譜 (300 MHz, δ (ppm), DMSO-d₆)：7.62 (t, J = 7.5 Hz, 1H)；7.69 (d 寬廣, J = 5.5 Hz, 1H)；7.72 (dd 部份被遮蔽, J = 2.0 與 8.5 Hz, 1H)；7.79 至 7.86 (m, 3H)；7.95 (d 寬廣, J = 7.5 Hz, 1H)；8.39 (d, J = 5.5 Hz, 1H)；9.05 (s 寬廣, 1H)；13.5 (m 極擴散開來, 1H).

- 與 14 毫克 2,7-二溴基-5-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9-酮 (實例 244)，呈黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (EI)：m/z = 454 (M⁺).

實例 245：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-二甲氨基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

於 20 毫升單頸燒瓶中，在氫大氣下，連續引進 23 毫克 N4,N4-二甲苯-1,2,4-三胺（其可於 10% 鈀 / 炭存在下，在 20°C 及 5 巴之最初氫壓力下，藉由 N4,N4-二甲基-2-硝基苯-1,4-二胺之催化氫化作用獲得）、53 毫克按實例 234 階段 6 中製成之 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之(4-甲醯基-9H-芴-9(R,S)-基)醯胺，及 24 毫克氯化鐵與 2 毫升二甲基甲醯胺。於 20°C 下攪拌 3 小時後，在減壓下濃縮溶液，然後使所獲得之殘留物溶於 4 毫升水中。使所形成之不溶性物質於多孔性板上排乾，以 2 毫升醋酸乙酯洗滌，及風乾後，依此方式，吾人獲得 41 毫克 1H-吡咯并[2,3-b]-吡啶-4-羧酸之[4-(6-二甲氨基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈紫色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)：m/z = 487 (M⁺).

¹H-NMR 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO)：3.08 (s 寬廣, 6H)；6.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H)；6.89 (m 寬廣, 1H)；6.95 至 7.34 (m 擴散開來, 3H)；7.31 (t, J = 7.5 Hz, 1H)；7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H)；7.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H)；7.60 (t, J = 7.5 Hz, 1H)；7.63 (d, J = 3.0 Hz, 1H)；7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H)；7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H)；7.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H)；7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H)；8.31 (d, J = 5.0 Hz, 1H)；9.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H)；11.9 (m 寬廣, 1H)；14.8 (m 擴散開來, 1H).

實例 246：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{4-[6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}醯胺之合成

階段 1：按照使用於實例 1 階段 1 中之程序，但自 2.06 克 4-(4-

甲基六氫吡啶-1-基)苯-1,2-二胺、2.85 毫升三乙胺及 2.43 克 9H-第-9-酮-4-氯化甲鹽，在 50 毫升二氯甲烷中開始，於室溫下歷經 20 小時。於矽膠(40-63 微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(95/5 體積比)之混合物溶離後，接著以二異丙基醚形成糊劑，依此方式，吾人獲得 4 克 9-酮基-9H-第-4-羧酸之[2-胺基-4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基]鹽胺，呈橘色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES/+/-)： $m/z = 412$ (M+).

階段 2：按照使用於實例 68 中之程序。於 250 毫升圓底燒瓶中，在氬大氣下，使 4 克先前階段中獲得之 9-酮基-9H-第-4-羧酸之[2-胺基-4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基]鹽胺，在 64 毫升醋酸中之懸浮液回流 6 小時。藉由以二異丙基醚形成糊劑而純化後，依此方式，吾人獲得 2.5 克 4-[6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-第-9-酮，呈橘色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LCMS)： $m/z = 394$ (M+).

階段 3：按照使用於實例 5 中之程序，但自 2.5 克先前階段中獲得之 4-[6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-第-9-酮、1.32 克羥胺鹽酸鹽及 2.6 克醋酸鈉，在 130 毫升乙醇中開始，於室溫下攪拌 20 小時。藉由以二異丙基醚形成糊劑而純化後，依此方式，吾人獲得 1.5 克 4-[6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-第-9-酮肟(Z,E)，為 Z 與 E 異構物之 50-50 混合物，呈褐色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜 (LCMS) : $m/z = 409$ (M+).

階段 4 : 按照使用於實例 6 中之程序，但自 1.5 克先前階段中獲得之 4-[6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-第-9-酮肟 (Z,E) 與 229 毫克阮尼鎳，在 35 毫升乙醇與 35 毫升四氫呋喃中開始，於 60°C 及一巴之最初氫壓力下，歷經 48 小時。在過濾觸媒後，於減壓下濃縮至乾燥，且藉由在二異丙基醚中形成糊劑而純化，依此方式，吾人獲得 1.3 克 4-[6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-第-9(R,S)-基胺，呈橘色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜 (LCMS) : $m/z = 427$ (M+).

階段 5 : 按照使用於實例 14 中之程序，但自 416 毫克先前階段中獲得之 4-[6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-第-9(R,S)-基胺、162 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-羧酸、211 毫克 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) 及 148 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT)，在 7 毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經 20 小時。於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與 7N 含氮甲醇 (97.5/2.5 體積比) 之混合物溶離後，接著以二異丙基醚形成糊劑，依此方式，吾人獲得 250 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-羧酸之 {4-[6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-第-9(R,S)-基} 醯胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (LC/MS/ES+/-) : $m/z = 539$ (M+).

¹H-NMR 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO-d₆) : 對此化合物，發現互變異構物之 50%-50% 混合物，具有：2.25 (s, 3H); 2.51 (m

部份被遮蔽, 4H); 3.15 (m, 4H); 6.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 6.91 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H); 6.93 至 7.10 (m 擴散開來, 1.5H); 7.15 至 7.70 (m 擴散開來, 部份被遮蔽, 1.5H); 7.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H); 7.49 (t 部份被遮蔽, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.57 至 7.64 (m, 3H); 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 7.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 8.29 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H); 9.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 11.85 (m 寬廣, 1H); 12.6 (m 擴散開來, 0.5H); 12.65 (m 擴散開來, 0.5H).

實例 247: 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[[6-(甲基-4(5)(R,S)-二氫咪唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-第-9(R,S)-基]醯胺

於室溫及氫氣下，將 94 毫克按實例 234 階段 6 中製成之 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之(4-甲醯基-9H-第-9(R,S)-基)醯胺、60 毫克 2-(3,4-二胺基苯基)-4(5)(R,S)-甲基-2-二氫咪唑鹽酸鹽，其可根據專利 DE 2,804,835 製成，及 43 毫克三氯化鐵，在 3 毫升無水 DMF 中之混合物攪拌。50 小時後，蒸發反應媒質至乾燥，並將殘留物於矽膠上藉急驟式層析純化，以甲醇與二氯甲烷(10/90 體積比)之混合物溶離。依此方式，吾人獲得 105 毫克 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[[6-(甲基-4(5)(R,S)-二氫咪唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-第-9(R,S)-基]醯胺，呈米黃色泡沫物形式，具有下列特徵：

TLC (SiO_2) $R_f = 0.3$ (甲醇-二氯甲烷 20:80 體積比)。

NMR 光譜(400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6): 1.41 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); 3.62 (dd, $J = 8.0$ 與 11.0 Hz, 1H); 4.16 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H); 4.50 (m, 1H); 6.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 6.90 (dd, $J = 2.0$ 與 3.5 Hz, 1H); 7.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.43 至 7.68 (m 被遮蔽,

1H); 7.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H); 7.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.60 至 7.66 (m, 2H); 7.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.85 至 7.98 (m 擴散開來, 2H); 8.30 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H); 8.46 (m 擴散開來, 1H); 9.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 10.6 (m 擴散開來, 2H); 11.9 (m 寬廣, 1H); 13.6 (m 擴散開來, 1H).

實例 248: 1H-吡咯并[2,3-b]-吡啶-4-羧酸之{{4-{5-[(3-二甲胺基丙基)胺基羧基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-芴-9(R,S)-基}}醯胺之合成

階段 1: 按照使用於實例 233 中之程序, 但自 400 毫克實例 241 階段 1 獲得之[4-(5-羧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮、220 微升 N,N-二甲基-1,3-丙烷二胺、225 毫克 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) 及 79 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT), 在 4 毫升二甲基甲醯胺中開始, 於室溫下歷經 20 小時。於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化, 以二氯甲烷與氬在甲醇中之 7N 溶液 (95/5, 然後為 9/1 體積比) 之混合物溶離後, 接著以二異丙基醚形成糊劑, 依此方式, 吾人獲得 273 毫克 4-{5-[(3-二甲胺基丙基)胺基羧基]-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9-酮, 呈黃色固體形式, 其係以本身使用於下述階段, 具有下列特徵:

質譜 (LC/MS/ES+/-): $m/z = 424$ (M+).

階段 2: 按照使用於實例 5 中之程序, 自 273 毫克先前階段中獲得之 4-[5-(3-二甲胺基丙胺基羧基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9-酮、134 毫克羥胺鹽酸鹽及 264 毫克醋酸鈉, 在 10 毫升乙醇中開始, 於室溫下攪拌 20 小時。於減壓下濃縮溶劑後, 將殘留物倒入含有數毫升氬 (以在甲醇中之 7N 溶液) 之水

中，然後以醋酸乙酯萃取。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，並於減壓下乾燥。將粗產物以二異丙基醚製成糊劑，過濾與沖洗。依此方式，吾人獲得229毫克4-{5-[(3-二甲氨基丙基)胺基羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-芴-9-酮肟(Z,E)，呈淡黃色固體形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES/+/-)： $m/z = 439$ (M+).

階段3：按照使用於實例216中之程序。於10毫升圓底燒瓶中，在氬大氣下，使229毫克先前階段中獲得之4-{5-[(3-二甲氨基丙基)胺基羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-芴-9-酮肟(Z,E)，溶解在1.2毫升乙醇、1.2毫升水及1.2毫升醋酸之混合物中。於室溫下，以三階段添加136毫克鋅。於各添加之間攪拌大約一小時至兩小時。添加矽藻土，並過濾。使濾液於壓力下濃縮。將粗產物於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與氨在甲醇中之7N溶液(9/1體積比)之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得150毫克4-{5-[(3-二甲氨基丙基)胺基羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-芴-9(R,S)-胺，呈灰白色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(EI/CI)： $m/z = 425$ (M+).

階段4：按照使用於實例14中之程序，但自150毫克先前階段中獲得之4-{5-[(3-二甲氨基)丙胺基羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-芴-9(R,S)-胺、57毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸、68毫克1-(3-二甲氨基-丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)及24毫克1-羥基苯并三唑(HOBT)，在2.5毫升二甲基甲醯胺中

開始，於室溫下歷經20小時。於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與氨在甲醇中之7N溶液(9/1，然後為85/15體積比)之混合物溶離後，接著以二異丙基醚形成糊劑，依此方式，吾人獲得32毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{{4-[5-[(3-二甲氨基丙基)胺基羰基]-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}}鹽胺，呈灰白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES+/-)：m/z = 569 (M+).

¹H-NMR 光譜(400 MHz, δ (ppm), DMSO-d₆)：1.70 (m, 2H)；2.16 (s, 6H)；2.30 (t, J = 7.0 Hz, 2H)；3.32 (m 部份被遮蔽, 2H)；6.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H)；6.91 (dd, J = 2.0 與 3.5 Hz, 1H)；7.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H)；7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H)；7.42 至 7.88 (m 被遮蔽, 1H)；7.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H)；7.53 (t, J = 7.5 Hz, 1H)；7.62 (m, 2H)；7.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H)；7.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H)；7.81 (m 擴散開來, 1H)；8.05 至 8.35 (m 擴散開來, 1H)；8.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H)；8.55 (m 擴散開來, 1H)；9.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H)；11.85 (m 寬廣, 1H)；13.2 (m 擴散開來, 1H).

實例 249：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{4-[5-氟基-6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}鹽胺之合成

階段1：按照使用於實例1階段1中之程序，但自2.69克4-氟基-5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯-1,2-二胺，其可根據J. Het. Chem. 2005, 42(1), 67-71製成，2.82毫升三乙胺及2.43克9H-芴-9-酮-4-氯化甲鹽，在50毫升二氯甲烷中開始，於室溫下歷經20小時。於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化，以二氯

甲烷與甲醇(95/5 體積比)之混合物溶離後，接著以二異丙基醚形成糊劑，依此方式，吾人獲得1克9-酮基-9H-第-4-羧酸之[2-胺基-4-氟基-5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基]醯胺，呈橘色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES/+/-)： $m/z = 430$ (M+).

吾人亦獲得1克9-酮基-9H-第-4-羧酸之[2-胺基-5-氟基-4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺，呈橘色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES/+/-)： $m/z = 430$ (M+).

階段2：按照使用於實例68中之程序。於250毫升圓底燒瓶中，在氫大氣下，使1克9-酮基-9H-第-4-羧酸之[2-胺基-5-氟基-4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基]醯胺，與1克先前階段中獲得之9-酮基-9H-第-4-羧酸之[2-胺基-4-氟基-5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基]醯胺，在30毫升醋酸中之懸浮液，回流6小時。藉由以二異丙基醚形成糊劑而純化後，依此方式，吾人獲得1.9克4-[5-氟基-6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-第-9-酮，呈橘色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LCMS)： $m/z = 412$ (M+).

階段3：按照使用於實例5中之程序，但自1.9克先前階段中獲得之4-[5-氟基-6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-第-9-酮、960毫克羥胺鹽酸鹽及1.89克醋酸鈉，在95毫升乙醇中開始，於室溫下攪拌20小時。藉由以二異丙基醚形成糊劑而純化後，依此方式，吾人獲得1.95克4-[5-氟基

-6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9-酮肟 (Z,E)，為Z與E異構物之50-50混合物，呈橘色粉末形式，其係以本身使用於下述階段。

質譜(LCMS)： $m/z = 427$ (M+).

階段4：按照使用於實例6中之程序，自1.95克先前階段中獲得之4-[5-氟基-6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9-酮肟 (Z,E)，與285毫克阮尼鎳，在40毫升乙醇與40毫升四氫呋喃中開始，於60°C及一巴之最初氬壓力下，歷經16小時。在過濾觸媒後，於減壓下濃縮至乾燥，及藉由以二異丙基醚形成糊劑而純化，依此方式，吾人獲得1.7克4-[5-氟基-6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基胺，呈橘色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LCMS)： $m/z = 413$ (M+).

此化合物含有大約50% N-乙醯化類似物，其不能在此階段中被分離。

階段5：按照使用於實例14中之程序，但自689毫克先前階段中獲得之4-[5-氟基-6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基胺(為具有N-乙醯化類似物之50%混合物)、162毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸、211毫克1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)及148毫克1-羥基苯并三唑(HOBT)，在7毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經20小時。於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與7N含氮甲醇(97.5/2.5體積比)之混合物溶離

後，然後以二異丙基醚形成糊劑，依此方式，吾人獲得 175 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 {4-[5-氟基-6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基} 醯胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (LC/MS/ES+/-)： $m/z = 557 (M^+)$.

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6)： 2.26 (s, 3H)； 2.54 (m 部份被遮蔽, 4H)； 3.06 (m, 4H)； 6.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)； 6.91 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H)； 7.10 至 7.80 (m 被遮蔽, 2H)； 7.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)； 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 7.59 至 7.66 (m, 4H)； 7.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)； 8.29 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)； 9.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)； 11.9 (m 寬廣, 1H)； 12.85 (m 擴散開來, 1H).

實例 250：N-{4-[5-氟基-6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基} 乙醯胺之合成

在實例 249 階段 5 中之產物藉急驟式層析純化期間，吾人係單離副產物。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 135 毫克 N-{4-[5-氟基-6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基} 乙醯胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (LC/MS/ES+/-)： $m/z = 455 (M^+)$.

實例 251：1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 {{4-{5-[(3-二甲胺基丙基)羰基氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-芴-9(R,S)-基}} 醯胺之合成

階段 1：按照使用於實例 233 中之程序，但自 500 毫克實例 241 階段 1 中獲得之 4-(5-羧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮、

261 微升 3-二甲氨基丙醇、280 毫克 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI)、50 毫克 N,N-二甲氨基吡啶 (DMAP)，在 4 毫升二氯甲烷、2 毫升四氫呋喃及 1 毫升二甲基甲醯胺之混合物中開始，於室溫下歷經 20 小時。於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (9/1 體積比) 之混合物，接著以二氯甲烷與氨在甲醇中之 7N 溶液 (9/1 體積比) 溶離後，依此方式，吾人獲得 582 毫克 4-{5-[(3-二甲氨基丙基)羰基氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-第-9-酮，呈黃色樹脂形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜 (LC/MS/ES+/-)： $m/z = 425$ (M+).

階段 2：按照使用於實例 5 中之程序，但自 582 毫克先前階段中獲得之 4-{5-[(3-二甲氨基丙基)羰基氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-第-9-酮、283 毫克羥胺鹽酸鹽及 561 毫克醋酸鈉，在 30 毫升乙醇中開始，於室溫下攪拌 20 小時。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 468 毫克 4-{5-[(3-二甲氨基丙基)羰基氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-第-9-酮肟 (Z,E)，呈淡黃色固體形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜 (LC/MS/ES/+/-)： $m/z = 440$ (M+).

階段 3：按照使用於實例 216 中之程序。於 20 毫升圓底燒瓶中，在室溫及氬大氣下，使 468 毫克先前階段中獲得之 4-{5-[(3-二甲氨基丙基)羰基氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-第-9-酮肟 (Z,E)，溶解在 2.5 毫升乙醇、2.5 毫升水及 2.5 毫升醋酸之

混合物中。以三階段添加 278 毫克鋅。於各添加之間攪拌大約一小時至兩小時。添加矽藻土 545，並過濾。使濾液於壓力下濃縮。於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與氨在甲醇中之 7N 溶液 (9/1 體積比) 之混合物溶離後，接著以二異丙基醚形成糊劑，依此方式，吾人獲得 327 毫克 4-{5-[(3-二甲胺基丙基)-羰基氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-芴-9(R,S)-胺，呈灰白色固體形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜 (LC/MS/ES+/-)： $m/z = 426$ (M+).

階段 4：按照使用於實例 14 中之程序，但自 327 毫克先前階段中獲得之 4-{5-[(3-二甲胺基丙基)-羰基氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-芴-9(R,S)-胺、124 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-羧酸、147 毫克 1-(3-二甲胺基-丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI) 及 52 毫克 1-羥基苯并三唑 (HOBT)，在 3.5 毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經 20 小時。於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與氨在甲醇中之 7N 溶液 (95/5，然後為 9/1 體積比) 之混合物溶離後，接著以二異丙基醚形成糊劑，依此方式，吾人獲得 258 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-羧酸之 {4-{5-[(3-二甲胺基丙基)-羰基氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-芴-9(R,S)-基} 醯胺，呈灰白色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (LC/MS/ES+/-)： $m/z = 570$ (M+).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6)： 1.90 (m, 2H)； 2.17 (s, 6H)； 2.39 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H)； 4.35 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H)； 6.42 (d, $J =$

8.5 Hz, 1H); 6.91 (m 寬廣, 1H); 7.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H); 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.57 至 7.64 (m, 3H); 7.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.75 (m 擴散開來, 1H); 7.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 8.28 (m 擴散開來, 1H); 8.30 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H); 9.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 11.85 (m 寬廣, 1H); 13.3 (m 擴散開來, 1H).

實例 252: 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(6-硝基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺之合成

於 20 毫升單頸燒瓶中，在氬大氣下，連續引進 23 毫克 4-硝基苯-1,2-二胺、53 毫克按實例 234 階段 6 中製成之 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 (4-甲醯基-9H-芴-9-基) 醯胺、24 毫克氯化鐵及 2 毫升二甲基甲醯胺。於 20°C 下攪拌 16 小時後，在減壓下濃縮溶液，然後使所獲得之殘留物溶於 5 毫升水中。使所形成之不溶性物質於多孔性板上排乾後，以 2 毫升水洗滌 4 次，並於 40°C 及減壓下乾燥，吾人獲得 72 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(6-硝基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺，呈紫色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I): $m/z = 486$ (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (300 MHz, δ (ppm), DMSO): 對此化合物，發現旋轉異構物之 70%-30% 混合物，具有：6.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 6.91 (s 寬廣, 1H); 7.00 至 8.00 (m 擴散開來, 被遮蔽, 1H); 7.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H); 7.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.58 (d 寬廣, $J = 8.5$ Hz, 1H); 7.63 (m, 2H); 7.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 8.22 (m 寬廣, 1H); 8.30

(d, $J = 5.0$ Hz, 1H); 8.45 (m 寬廣, 0.3H); 8.68 (m 寬廣, 0.7H); 9.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 11.86 (m 寬廣, 1H); 13.7 (m 擴散開來, 1H).

實例 253: 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 4-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

階段 1: 按照使用於實例 1 階段 1 中之程序, 但自 5 克 1,2-二胺基-4-甲苯、12 毫升三乙胺及 10 克芴-4-酮-9-氯化甲醯, 在 300 毫升二氯甲烷中開始。於室溫下攪拌 20 小時後, 將反應混合物以水洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 及在減壓下濃縮至乾涸。使殘留物於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化, 以二氯甲烷與甲醇 (95/5 體積比) 之混合物溶離。依此方式, 吾人獲得 11.5 克 9-酮基-9H-芴-4-羧酸之 (2-胺基-4-甲基苯基)-醯胺, 呈橘色固體形式, 其係以本身使用於下述階段, 具有下列特徵:

質譜 (EI): $m/z = 328$ (M^+).

階段 2: 按照使用於實例 68 中之程序。於 500 毫升圓底燒瓶中, 在氬大氣下, 將 11.5 克先前階段中獲得之 9-酮基-9H-芴-4-羧酸之 (2-胺基-4-甲基苯基) 醯胺, 在 300 毫升醋酸中之溶液, 於 110°C 下加熱 6 小時。於冷卻後, 致使其在減壓下乾燥。將所獲得之粗製固體於矽膠 (40-63 微米) 上藉急驟式層析純化, 以二氯甲烷與甲醇 (99/1 體積比) 之混合物溶離。依此方式, 吾人獲得 5.3 克 4-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮, 呈黃色粉末形式, 其係以本身使用於下述階段, 具有下列特徵:

質譜 (EI): $m/z = 310$ (M^+).

階段3：按照使用於實例5中之程序，但自1克先前階段中獲得之4-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮、672毫克脛胺鹽酸鹽及1.3克醋酸鈉，在45毫升乙醇中開始，於室溫下攪拌20小時。於減壓下濃縮溶劑後，使殘留物連續以水溶解，過濾，及以異丙基醚沖洗。依此方式，吾人獲得1克(95%) 4-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮肟(Z,E)，為Z與E異構物之50-50混合物，呈米黃色固體形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(EI)： $m/z = 325$ (M+).

階段4：按照使用於實例6中之程序。於100毫升熱壓鍋中，使1克先前階段中獲得之4-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮肟(Z,E)，溶解在40毫升乙醇與40毫升四氫呋喃之混合物中，添加一刮勺之阮尼活化鎳，然後，使其接受1巴之最初氫壓力，且將熱壓鍋於60°C下加熱3小時。於冷卻後，被吸收氫之體積為142毫升。在經過矽藻土過濾觸媒後，使濾液於減壓下濃縮，接著溶於石油醚中，及過濾。依此方式，吾人獲得720毫克4-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-胺，呈米黃色固體形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LC/MS)： $m/z = 311$ (M+).

階段5：按照使用於實例14中之程序，但自370毫克先前階段中獲得之4-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-胺、162毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸、210毫克1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)及148毫克1-羥基苯并

三唑(HOBT)，在7毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經20小時。致使二甲基甲醯胺乾燥，添加水，並使所形成之沉澱物排乾，然後以水，接著以10%碳酸氫鈉飽和溶液，及最後以水洗滌。使所獲得之粗製固體乾燥，然後於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(95/5體積比)之混合物溶離。依此方式，吾人獲得290毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之4-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈米黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜(LC/MS)： $m/z = 455 (M^+)$.

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6)：對此化合物，發現旋轉異構物之50%-50%混合物，具有：2.47至2.51 (s被遮蔽, 3H)；6.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)；6.91 (dd, $J = 1.5$ 與 3.5 Hz, 1H)；7.10 (m, 1H)；7.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.30至7.37 (m, 2H)；7.43至7.67 (m, 7H)；7.74 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)；8.29 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)；9.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)；11.85 (m 寬廣, 1H)；12.7 (m 寬廣, 0.5H)；12.8 (m 寬廣, 0.5H).

實例 254：5-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-溴基-9H-芴-9-酮之合成：

階段1：於裝有機械攪拌之100毫升三頸圓底燒瓶中，將4.48克9H-芴-9-酮-4-羧酸，在40毫升三氟醋酸與12毫升濃硫酸中之懸浮液攪拌。於此暗反應混合物中，添加5.33克N-溴基琥珀醯亞胺，歷經9小時期間。將所形成之黃色沉澱物於燒結玻璃上過濾，以20毫升三氟醋酸洗滌3次，且以50毫升水6次，然後於強真空下，在50°C烘箱中乾燥。吾人獲得6.6克黃色粉末，由2-溴基-9-酮基-9H-芴-4-羧酸與2,7-二溴基

-9-酮基-9H-芴羧酸之55/45混合物所組成，其係以本身使用於下述階段。

階段2：於250毫升圓底燒瓶中，將階段1中獲得之3.80克混合物在100毫升二氯甲烷中攪拌，於其中已添加1毫升二甲基甲醯胺。添加1.93克氯化草醯，並將反應混合物於環境溫度下攪拌30分鐘。將所獲得之黃色溶液於氫氣下，逐滴添加至1.78克鄰-苯二胺與3.12克三乙胺在100毫升二氯甲烷中之溶液內，歷經20分鐘。將所形成之沉澱物濾出，並以50毫升二氯甲烷洗滌兩次，與50毫升水洗滌，於50°C及真空下，在烘箱中乾燥後，而得4.90克7-溴基-9-酮基-9H-芴-4-羧酸之2-胺基苯甲醯胺與2,7-二溴基-9-酮基-9H-芴-4-羧酸之2-胺基苯甲醯胺之60/40混合物，呈黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段。

階段3：使階段2中獲得之4.30克混合物在200毫升醋酸中之懸浮液回流1小時30分鐘。在減壓下蒸發醋酸，獲得黃色糊劑，使其溶於250毫升水中。藉由添加5N氫氧化鈉水溶液，使上層清液之pH值來到9。於燒結玻璃上過濾所獲得之黃色沉澱物，以水洗滌，並於50°C及真空下，在烘箱中乾燥。自100毫升二甲基甲醯胺再結晶後，在80°C下，藉過濾單離產物，依此方式，吾人獲得1.57克5-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-溴基-9H-芴-9-酮，呈黃色結晶形式，具有下列特徵：

質譜(EI)： $m/z = 375$ (M^+).

NMR 光譜(400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6): 7.30 (m, 2H); 7.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.69 (m, 2H); 7.73 (dd, $J = 2.0$ 與 8.0 Hz, 1H); 7.80 (d,

$J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H); 7.81 (d 寬廣, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H); 7.90 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H); 7.92 (d 寬廣, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H); 13.0 (m 擴散開來, 1H).

實例 255: 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{{4-{5-[(3-羥丙基)胺基羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-芴-9(R,S)-基}}醯胺之合成

於 30 毫升圓底燒瓶中，在氫氣下，使 300 毫克實例 205 中獲得之 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-甲氧羰基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，溶解在 5 毫升 3-胺丙醇中，然後於 170°C 下加熱 2 小時 30 分鐘。將反應媒質倒入水中，其含有以在氯化鈉甲醇中之 7N 溶液之數毫升氫，以醋酸乙酯萃取混合物，然後將有機相以氯化鈉飽和溶液洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓下使其乾燥。將所獲得之粗製固體於矽膠(40-63 微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(95/5，然後為 9/1 體積比)之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 38 毫克 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{{4-{5-[(3-羥丙基)胺基羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-芴-9(R,S)-基}}醯胺，呈灰白色粉末形式，具有下列特徵：

熔點 (Kofler) $>260^{\circ}\text{C}$ 。

質譜 (LC/MS/ES+/-) : $m/z = 542 \text{ (M}^+)$.

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6) : 1.73 (m, 2H); 3.38 (q, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H); 3.50 (m, 2H); 4.49 (t, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H); 6.41 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H); 6.91 (dd, $J = 1.5$ 與 3.5 Hz , 1H); 7.25 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H); 7.35 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H); 7.47 (d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H); 7.49 至 7.71 (m 被遮蔽, 1H); 7.53 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H); 7.62 (m, 3H); 7.69 (d, $J = 7.5$

Hz, 1H); 7.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.82 (m 寬廣, 1H); 8.00 至 8.39 (m 擴散開來, 1H); 8.30 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H); 8.48 (t 寬廣, $J = 6.5$ Hz, 1H); 9.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 11.85 (m 寬廣, 1H); 13.15 (m 擴散開來, 1H).

實例 256: 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之4-[5-胺基甲基-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}醯胺之合成

於 67 毫升熱壓鍋中，使 425 毫克實例 216 中獲得之 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，溶解在 15 毫升乙醇與 15 毫升四氫呋喃之混合物中。添加一刮勺之阮尼活化鎳，然後使其接受 1 巴之最初氫壓力，且將熱壓鍋於 60° 下加熱 10 小時。於冷卻後，被吸收氫之體積為 69 毫升。在經過矽藻土過濾觸媒後，使濾液於減壓下濃縮，並將所獲得之粗製固體於矽膠(40-63 微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與氫在甲醇中之 7N 溶液(95/5，然後為 9/1 體積比)之混合物溶離。在以二異丙基醚形成糊劑後，依此方式，吾人獲得 220 毫克 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之4-[5-胺基甲基-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}醯胺，呈白色固體形式，具有下列特徵：

熔點 (Kofler) = $>260^{\circ}\text{C}$ 。

質譜 (LC/MS/ES+/-): $m/z = 470$ (M^{+}).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6): 3.93 (s 寬廣, 2H); 6.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 6.91 (dd, $J = 1.5$ 與 3.5 Hz, 1H); 7.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.31 (m 被遮蔽, 1H); 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.42 至 7.57 (m 被遮蔽, 1H); 7.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H); 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz,

1H)；7.58 至 7.78 (m, 4H)；7.70 至 7.81 (m, 2H)；8.30 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)；9.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)；11.85 (m 寬廣, 1H)；12.85 (m 寬廣, 1H).

實例 257 與 258：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之4-[5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}醯胺之對掌異構物之解析

藉由按照使用於實例 153 中之程序，自 422 毫克按實例 216 中獲得之 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之4-[5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}醯胺開始，但使用 Chiralcel OJ20 微米型，25 公分長與 5 公分直徑之對掌性管柱，以二氧化碳、乙醇及三氟醋酸 (75/25/0.1) 所組成之超臨界流動相溶離，在 150 毫升/分鐘之流率下，並於 124 巴之壓力下，及藉由 UV 光譜學，在 254 毫微米下偵測所溶離之產物，藉由回收第一個所溶離之溶離份，並在減壓下濃縮，吾人獲得 205 毫克 1H-吡咯并[2,3-b]-吡啶-4-羧酸之4-[5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}醯胺之右旋對掌異構物，呈非晶質白色固體形式，具有下列特徵：

$$\alpha_{D20} = +157 \pm 2.3^\circ (c = 0.468; \text{DMSO}).$$

藉由回收第二個所溶離之溶離份，並在減壓下濃縮，吾人獲得 206 毫克 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之4-[5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}醯胺之左旋對掌異構物，含有大約 1.2% 右旋對掌異構物，呈非晶質白色固體形式，具有下列特徵：

$$\alpha_{D20} = -156.7 \pm 2.2^\circ (c = 0.56; \text{DMSO}).$$

實例 259：7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

階段1：於1升三頸燒瓶中，引進11.8克4-氯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶與137毫升甲苯，然後為16.11克氯化4-甲基-苯磺醯與5.2克四-正-丁基硫酸氫銨，接著逐滴流入含有30.7克氫氧化鈉之275毫升水溶液中，並攪拌。於室溫下30分鐘後，添加200毫升醋酸乙酯與200毫升水。使有機相傾析，以硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓下濃縮。於矽膠上藉急驟式層析純化後，以二氯甲烷溶離，吾人獲得22.6克4-氯基-7-(4-甲基磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶，呈白色固體形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 307$ (M+).

階段2：於熱壓鍋中，連續引進1克先前階段中獲得之4-氯基-7-(4-甲基磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶、0.18克1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵、0.073克醋酸鈹(II)、0.53克醋酸鈉及20毫升乙醇。於100°C及20巴之一氧化碳壓力下攪拌24小時。於蒸發溶劑且在矽膠上急驟式層析後，以醋酸乙酯與二氯甲烷(95/5體積比)之混合物溶離，吾人獲得0.78克7-(4-甲基磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶-4-羧酸之乙酯，呈白色固體形式，具有下列特徵：

質譜(E/I)： $m/z = 345$ (M+).

階段3：使0.16克先前階段中獲得之7-(4-甲基磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-羧酸之乙酯溶解在10毫升四氫呋喃中；然後，流入氯化四-正-丁基銨在四氫呋喃中之1.38毫升莫耳濃度溶液內，於20°C下歷經20分鐘。於20°C下2小時後，使反應媒質以10毫升水與20毫升醋酸乙酯溶解。傾析

後，將有機相以水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓下濃縮至乾燥。吾人獲得 70 毫克 7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4-羧酸之乙酯，呈帶白色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I) : $m/z = 191$ (M⁺).

NMR 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO-d₆) : 1.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ; 4.44 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H) ; 6.89 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H) ; 7.80 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H) ; 8.90 (s, 1H) ; 12.5 (m 擴散開來, 1H).

階段 4 : 於 100 毫升三頸燒瓶中，使 100 毫克實例 6 中獲得之 4-(1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -2-基)-9H-第 -9(R,S)-基胺與 64 毫克先前階段中獲得之 7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4-羧酸之乙酯，溶解在 10 毫升四氫呋喃中；然後，逐滴流入三甲基鋁在甲苯中之 6 毫升 2.0M 溶液內，且於 20°C 下攪拌 5 小時。使反應媒質以 50 毫升水與 50 毫升醋酸乙酯溶解。傾析後，將有機相以水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，且於 30°C 及減壓下濃縮，吾人獲得 133 毫克殘留物，使其再懸浮於 5 毫升醋酸乙酯中。使所形成之沉澱物排乾，以 2 毫升醋酸乙酯洗滌兩次，並乾燥，且依此方式，吾人獲得 93 毫克 7H-吡咯并 [2,3-d]-嘧啶 -4-羧酸之 [4-(3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -2-基)-9H-第 -9(R,S)-基] 醯胺，呈灰色粉末形式，具有下列特徵：

熔點 (Kofler) = 260°C 。

質譜 (E/I) : $m/z = 443$ (M⁺).

¹H-NMR 光譜 (300 MHz, δ PPM, ppm, DMSO) : 6.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 7.10 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H) ; 7.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.31 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.51 (m 被遮蔽, 1H) ; 7.56 (d,

$J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H); 7.67 (m 被遮蔽, 1H); 7.68 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H); 7.73 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H); 7.78 (d, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 1H); 8.40 (d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H); 8.83 (s, 1H); 9.04 (s, 1H); 9.51 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H); 12.4 (m 寬廣, 1H); 13.4 (m 擴散開來, 1H).

實例 260: 2-{9-[(Z_Ee)-羥亞胺基]-9H-第-4-基}-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酸之甲酯之合成

階段 1: 於 500 毫升圓底燒瓶中, 在氫大氣下, 使 3 克 4-胺基-5-硝基吡啶-2-羧酸單水合物在 300 毫升甲醇中之懸浮液, 於 6 毫升 98% 濃硫酸存在下回流 24 小時。於冷卻後, 使其在減壓下乾燥。於 200 毫升水中捕獲殘留物, 於冰浴中冷卻, 且以碳酸氫鈉飽和水溶液中中和至 $\text{pH} = 8$ 。將所形成之沉澱物濾出, 以水洗滌, 及以二異丙基醚沖洗。依此方式, 吾人獲得 2.5 克 4-胺基-5-硝基吡啶-2-羧酸之甲酯, 呈米黃色粉末形式, 其係以本身使用於下述階段, 具有下列特徵:

質譜 (LC/MS/ES/+/-): $m/z = 197 \text{ (M}^+)$.

階段 2: 於熱壓鍋中, 使 2.5 克先前階段中獲得之 4-胺基-5-硝基吡啶-2-羧酸之甲酯, 溶解在 300 毫升乙醇中, 並於 179 毫克 10% 鈀/炭存在下, 在 60°C 及一巴之最初氫壓力下, 攪拌 6 小時。在過濾觸媒後, 於減壓下濃縮濾液, 並以二異丙基醚形成糊劑, 依此方式, 吾人獲得 2.1 克 4,5-二胺基吡啶-2-羧酸之甲酯, 呈米黃色粉末形式, 其係以本身使用於下述階段, 具有下列特徵:

質譜 (LC/MS/ES/+/-): $m/z = 167 \text{ (M}^+)$.

階段 3: 按照使用於實例 1 階段 1 中之程序, 但自 2.1 克 4,5-

二氨基吡啶-2-羧酸之甲酯、3.55 毫升三乙胺及 3.05 克第-9-酮-4-氯化甲鹽，在 50 毫升二氯甲烷中開始，於室溫下歷經 20 小時。於矽膠(40-63 微米)上藉急驟式層析純化後，以二氯甲烷與甲醇(95/5 體積比)之混合物溶離，然後以二異丙基醚形成糊劑，依此方式，吾人獲得 2.5 克 5-氨基-4-[(9-酮基-9H-第-4-基)羧鹽胺基]吡啶-2-羧酸之甲酯，呈橘色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES/+/-)： $m/z = 373$ (M+).

階段 4：按照使用於實例 68 中之程序。於 250 毫升圓底燒瓶中，在氬大氣下，使 2.5 克先前階段中獲得之 5-氨基-4-[(9-酮基-9H-第-4-基)羧鹽胺基]吡啶-2-羧酸之甲酯在 44 毫升醋酸中之懸浮液，回流 30 小時。於冷卻後，使其在減壓下乾燥。以水使殘留物溶解，並藉由添加碳酸氫鈉飽和水溶液中和至 $\text{pH} = 8$ 。將所形成之沉澱物濾出，以水洗滌，及以二異丙基醚沖洗。使粗產物自二氯甲烷與甲醇(7/3 體積比)之混合物再結晶。吾人獲得 1.5 克 2-(9-酮基-9H-第-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酸之甲酯，呈黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LCMS)： $m/z = 355$ (M+).

階段 5：按照使用於實例 5 中之程序，但自 1.35 克先前階段中獲得之 2-(9-酮基-9H-第-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酸之甲酯、792 毫克羥胺鹽酸鹽及 1.55 克醋酸鈉，在 80 毫升乙醇中開始，於室溫下攪拌 20 小時。於矽膠(40-63 微米)上藉急驟式層析純化後，以二氯甲烷與甲醇(95/5 體積比)之混合

物溶離，然後以二異丙基醚形成糊劑，依此方式，吾人獲得 950 毫克 2-{9-[(Z,E)-羥亞胺基]-9H-第-4-基}-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酸之甲酯，為 Z 與 E 異構物之 50-50 混合物，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (LCMS)： $m/z = 370$ (M+).

NMR 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO-d₆)：對此化合物，發現 Z 與 E 異構物之 50%-50% 混合物，具有：3.92 (s, 3H)；7.24 (m, 1H)；7.31 至 7.36 (m, 1H)；7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 0.5H)；7.49 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.5H)；7.54 (t, $J = 7.5$ Hz, 0.5H)；7.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 0.5H)；7.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.5H)；7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.5H)；7.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.5H)；7.96 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.5H)；8.36 (s 寬廣, 1H)；8.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.5H)；8.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.5H)；9.11 (s 寬廣, 1H)；12.78 (s, 0.5H)；12.82 (s, 0.5H)；13.8 (m 擴散開來, 1H).

實例 261：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之 4-(6-胺基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺

於氫化熱壓鍋中，連續引進 3 毫克 10% 鈀 / 炭、20 毫克按實例 252 中獲得之 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(6-硝基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺及 10 毫升乙醇。於 15 °C 及 1 巴之最初氫壓力下，攪拌 18 小時。在過濾觸媒後，接著於減壓下濃縮至乾燥，於 40 °C 烘箱中乾燥後，吾人獲得 15 毫克 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(6-胺基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺，呈米黃色固體形式，具有下列特徵：

質譜 (E/I)： $m/z = 456$ (M+).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (300 MHz, δ (ppm), DMSO) : 6.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 7.10 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H) ; 7.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.31 (t 寬廣, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.51 (m 被遮蔽, 1H) ; 7.56 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.67 (m 被遮蔽, 1H) ; 7.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H) ; 7.78 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H) ; 8.40 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H) ; 8.83 (s, 1H) ; 9.04 (s, 1H) ; 9.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 12.4 (m 寬廣, 1H) ; 13.4 (m 擴散開來, 1H).

實例 262 : 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [5-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-溴基-9H-芴-9(R,S)-基] 鹽胺之合成 :

階段 1 : 按照使用於實例 5 中之程序，但自按實例 254 中獲得之 5-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-溴基-9H-芴-9-酮、285 毫克羥胺鹽酸鹽及 560 毫克醋酸鈉，在 30 毫升乙醇中開始，於回流下 14 小時。使在減壓下蒸發溶劑後所獲得之黃色粉末溶於 80 毫升水中，過濾，以 50 毫升水洗滌兩次，並於真空下，在 50°C 烘箱中乾燥，且依此方式，吾人獲得 530 毫克 5-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-溴基-9H-芴-9-酮肟，為 Z 與 E 異構物之 50/50 混合物，呈灰白色粉末形式，其係以本身使用於下述階段。

階段 2 : 將 500 毫克 5-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-溴基-9H-芴-9-酮肟 (Z,E) 放置在 3.5 毫升水、7 毫升乙醇及 3.5 毫升醋酸之混合物中，形成懸浮液。添加 335 毫克粉末狀鋅，並於室溫下攪拌 19 小時。將不溶性殘留物於燒結玻璃上過濾，並以乙醇沖洗。在減壓下蒸發溶劑，為無色泡沫物，使其溶於 100 毫升水中，形成懸浮液。然後，藉由添加 1N 氫氧化鈉水溶液，使上層清液之 pH 值來到 9，且將持續沉澱物濾出，及以 50

毫升水洗滌3次，與100毫升異丙基醚兩次。於真空下，在50°C烘箱中乾燥後，依此方式，吾人獲得1.08克5-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-溴基-9H-芴-9(R,S)-胺，呈白色粉末形式，其係以本身使用於下述階段。

階段3：按照使用於實例14中之程序，但自500毫克先前階段中獲得之5-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-溴基-9H-芴-9(R,S)-胺、237毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸、280毫克1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)及203毫克羥基苯并三唑水合物(HOBT)，在10毫升二甲基甲醯胺中開始，歷經1小時30分鐘。於矽膠管柱上藉急驟式層析純化後，以二氯甲烷與甲醇(100/0至90/10體積比)之混合物之梯度液溶離，依此方式，吾人獲得169毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[5-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-溴基-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈灰白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜(ESI)： $m/z = 520$ (MH⁺).

NMR光譜(400 MHz, δ (ppm), DMSO-d₆)：6.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)；6.91 (dd, $J = 1.5$ 與 3.5 Hz, 1H)；7.29 (m 寬廣, 2H)；7.48 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)；7.49 (m 被遮蔽, 1H)；7.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.60 (m 擴散開來, 1H)；7.63 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H)；7.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)；7.72 至 7.80 (m, 4H)；8.30 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H)；9.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)；11.9 (m 寬廣, 1H)；12.95 (m 寬廣, 1H).

實例 263 與 264：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之4-[5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}醯胺之對掌異構物之解析

按照使用於實例153中之程序，自2.65克按實例188中獲得

之 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 4-[5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}鹽胺開始，但使用 Chiralcel OJ20 微米型，35 公分長與 5 公分直徑之對掌性管柱，以二氧化碳與甲醇 (70/30) 所組成之超臨界流動相溶離，在 250 毫升/分鐘流率及 120 巴之壓力下，以 16 次連續注射，且藉由 UV 光譜學，在 254 毫微米下偵測所溶離之產物，藉由回收第一個所溶離之溶離份，及在減壓下濃縮，吾人獲得 1.15 克 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 4-[5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}鹽胺之右旋對掌異構物，呈非晶質白色固體形式，具有下列特徵：

$$\alpha_{D20} = +146.2 \pm 1.9^\circ (c = 0.51; \text{ 甲醇 })。$$

藉由回收第二個所溶離之溶離份，及在減壓下濃縮，吾人獲得 1.01 克 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 4-[5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}鹽胺之左旋對掌異構物，呈非晶質白色固體形式，具有下列特徵：

$$\alpha_{D20} = -159.3 \pm 2.1^\circ (c = 0.48; \text{ 甲醇 })。$$

實例 265: 2-{9(R,S)-[(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧基)胺基]-9H-芴-4-基}-1H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-6-羧酸之甲酯之合成

階段 1：按照使用於實例 6 中之程序，自 800 毫克實例 260 中獲得之 2-{9-[(Z,E)-羥亞胺基]-9H-芴-4-基}-1H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-6-羧酸之甲酯與 135 毫克阮尼鎳，在 21 毫升乙醇與 21 毫升四氫呋喃中開始，於 60°C 及一巴之最初氫壓力下歷經 8 小時。在過濾觸媒後，於減壓下濃縮濾液，且藉由在二異丙基醚中形成糊劑而純化，依此方式，吾人獲得 700 毫克

2-(9(R,S)-胺基-9H-第-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酸之甲酯，呈橘色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LCMS)： $m/z = 356$ (M+).

階段2：按照使用於實例14中之程序，但自700毫克先前階段中獲得之2-(9(R,S)-胺基-9H-第-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酸之甲酯、319毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸、414毫克1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)及292毫克1-羥基苯并三唑(HOBT)，在14毫升二甲基甲醯胺中開始，於室溫下歷經20小時。於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化後，以二氯甲烷與甲醇(95/5體積比)之混合物溶離，且在二異丙基醚中形成糊劑，吾人獲得650毫克米黃色固體，其含有所期望產物之甲酯與乙酯之混合物。於Kromasil C8 20微米，35公分長度與8公分直徑管柱上之另一次層析，以醋酸銨水溶液緩衝劑(pH = 4.9)與乙腈(65/35)混合物之液相，在70毫升/分鐘之流率下溶離，且藉由UV光譜學，在254毫微米下偵測所溶離之產物後，吾人獲得87毫克2-{9(R,S)-[(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羰基)胺基]-9H-第-4-基}-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酸之甲酯，呈白色固體形式，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES+/-)： $m/z = 500$ (M+).

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6): 3.88 (s, 3H); 6.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 6.91 (s, 1H); 7.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.36 至 7.51 (m, 2H); 7.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.62 (s, 1H);

7.69 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 8.01 (m 擴散開來, 1H); 8.28 (s, 1H); 8.29 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H); 8.94 (s, 1H); 9.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 11.85 (m 寬廣, 1H); 12.9 (m 寬廣, 1H).

實例 266: 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[5-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氰基-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

階段 1: 將 250 毫克實例 254 階段 3 中獲得之 5-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-溴基-9H-芴-9-酮與 179 毫克氰化銅, 在 15 毫升 N-甲基四氫吡咯酮中之懸浮液, 於 220°C 及微波下, 在密封管中攪拌 50 分鐘。將反應混合物傾倒在 250 毫升冰上。在室溫下攪拌 15 分鐘後, 將所形成之綠色沉澱物濾出, 以 50 毫升水洗滌 3 次, 然後於真空下, 在 50°C 烘箱中乾燥。使如此獲得之綠色粉末溶於 50 毫升二甲基甲醯胺中, 並使此懸浮液回流 30 分鐘。將不溶性殘留物於熱狀態下過濾, 並以 50 毫升沸騰之二甲基甲醯胺洗滌。蒸發濾液, 獲得 210 毫克橘色粉末, 使其溶於二氯甲烷與甲醇(90/10 體積比)之 50 毫升混合物中。使此懸浮液回流 30 分鐘。將持續之沉澱物濾出, 並以 25 毫升二氯甲烷洗滌兩次, 且以異丙基醚洗滌。依此方式, 吾人獲得 140 毫克 5-(1H-苯并咪唑-2-基)-9-酮基-9H-芴-2-甲腈, 呈黃色粉末形式, 使用之而無需任何其他純化。

階段 2: 將 136 毫克先前階段中獲得之 5-(1H-苯并咪唑-2-基)-9-酮基-9H-芴-2-甲腈在 3 毫升 N-甲基四氫吡咯酮中之液懸浮攪拌, 並添加 88 毫克羥胺鹽酸鹽與 173 毫克醋酸鈉。將混合物於 60°C 下加熱 1 小時 30 分鐘。將所獲得之淡黃色溶液倒入 100 毫升冰冷水中。將所形成之黃色沉澱物濾出, 以水洗

滌，然後於真空下，在 50°C 烘箱中乾燥 18 小時。依此方式，吾人獲得 83 毫克黃色粉末，其 LC/MS 分析，顯示有大約 30% 5-(1H-苯并咪唑-2-基)-9(Z,E)-羥亞胺基-9H-芴-2-甲腈存在，並於下述階段中使用之而無需純化。

階段 3：使先前階段中獲得之混合物溶於 2 毫升乙醇、1 毫升水及 1 毫升醋酸之混合物中。添加 58 毫克粉末狀鋅，並將反應混合物於室溫下攪拌 1 小時 30 分鐘。以矽藻土過濾過量鋅，並以乙醇洗滌。在減壓下蒸發濾液，獲得白色粉末，使其溶於 50 毫升碳酸氫鈉飽和水溶液，與二氯甲烷與甲醇 (90/10 體積比) 之 50 毫升混合物中。濾出不溶性物質，且將濾液之水相以二氯甲烷與甲醇 (90/10 體積比) 之 50 毫升混合物萃取 3 次。將有機相合併，以硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓下蒸發至乾涸。依此方式，吾人獲得 33 毫克白色粉末，其係以本身使用於下述階段。

階段 4：使先前階段中獲得之粉末溶於 3 毫升二甲基甲醯胺中，然後，連續添加 16 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b]-吡啶-4-羧酸、13 毫克羥基苯并三唑水合物 (HOBT) 及 19 毫克 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI)。將反應混合物在室溫下攪拌 17 小時。於減壓下蒸發溶劑，為黃色油，使其在矽膠上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇 (100/0 至 90/10 體積比) 之混合物之梯度液溶離。依此方式，吾人獲得 19 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-羧酸之 [5-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氰基-9H-芴-9(R,S)-基] 醯胺，呈淡米黃色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (ESI+): $m/z = 467$ (MH+).

實例 267: 2-{9(R,S)-[(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羰基)胺基]-9H-芴-4-基}-1H-苯并咪唑-5-羧酸之(3-二乙胺基丙基)醯胺之合成

階段 1: 使 500 毫克按實例 241 階段 1 獲得之 4-(5-羧基-1H-苯并咪唑-2-基)-芴-9-酮溶解在 10 毫升二甲基甲醯胺中。連續添加 191 毫克 3-二乙胺基丙胺、225 毫克羥基苯并三唑水合物 (HOBT) 及 281 毫克 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI)。將所獲得之溶液在室溫下攪拌 17 小時。使在減壓下蒸發溶劑後所獲得之黃色糊劑，溶於 50 毫升水與 50 毫升碳酸氫鈉飽和水溶液之混合物中，並以 90 毫升二氯甲烷與 10 毫升 7N 含氮甲醇所組成之 100 毫升溶液萃取 4 次。將合併之有機相以硫酸鎂脫水乾燥。使在減壓下蒸發溶劑後所獲得之黃色油，於矽膠上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與氮在甲醇中之 7N 溶液 (100/0 至 90/10 體積比) 之梯度液溶離，吾人獲得 457 毫克 2-(9-酮基-9H-芴-4-基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸之(3-二乙胺基丙基)醯胺，呈黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段。

階段 2: 使 340 毫克先前階段中獲得之 2-(9-酮基-9H-芴-4-基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸之(3-二乙胺基丙基)醯胺，溶解在 20 毫升乙醇中。將 308 毫克醋酸鈉與 156 毫克羥胺鹽酸鹽添加至所獲得之黃色溶液中。將此懸浮液在室溫下攪拌 17 小時。使乙醇於減壓下蒸發出來，並使所獲得之白色粉末溶於 100 毫升水中，然後以 90 毫升二氯甲烷與 10 毫升 7N 含氮甲醇所組成之 100 毫升溶液萃取 3 次。接著，使合併之有機相

以硫酸鎂脫水乾燥。於減壓下蒸發溶劑後，吾人獲得346毫克2-{9(Z,E)-[羥亞胺基]-9H-第-4-基}-1H-苯并咪唑-5-羧酸之(3-二乙胺基丙基)醯胺，為Z與E異構物之50/50混合物，呈灰白色粉末形式。

階段3：使333毫克先前階段中獲得之2-{9(Z,E)-[羥亞胺基]-9H-第-4-基}-1H-苯并咪唑-5-羧酸之(3-二乙胺基丙基)醯胺，溶解在2毫升水、4毫升乙醇及1.9毫升醋酸之混合物中。將186毫克粉末狀鋅添加至所獲得之無色溶液中。將此懸浮液於室溫下攪拌2小時。使在減壓下蒸發溶劑後所獲得之略帶粉紅色油，溶解在90毫升二氯甲烷與10毫升7N含氮甲醇中。將此溶液以100毫升碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌。將水相分離，並以90毫升二氯甲烷與10毫升7N含氮甲醇所組成之100毫升溶液再萃取兩次。將有機相合併，並以硫酸鎂脫水乾燥。於減壓下蒸發溶劑後，吾人獲得330毫克2-(9(R,S)-胺基-9H-第-4-基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸之(3-二乙胺基丙基)-醯胺，呈輕微帶藍色粉末形式，其係以本身使用於下述階段。

階段4：使330毫克先前階段中獲得之2-(9(R,S)-胺基-9H-第-4-基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸之(3-二乙胺基丙基)醯胺，溶解在6毫升二甲基甲醯胺中。添加118毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸、56毫克羥基苯并三唑水合物(HOBT)及139毫克1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)。將所獲得之黃色溶液於室溫下攪拌1小時30分鐘。使在減壓下蒸發溶劑後所獲得之黃色膠質，溶於100毫升碳酸氫鈉飽和水溶液、90毫升二氯甲烷及10毫升7N含氮甲醇之混合物中。將所形

成之沉澱物濾出，並以水，然後以二氯甲烷，及以甲醇洗滌，於真空下，在 50°C 烘箱中乾燥 16 小時後，而得 112 毫克 2-{9(R,S)-[(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羰基)胺基]-9H-芴-4-基}-1H-苯并咪唑-5-羧酸之(3-二乙胺基丙基)醯胺，呈白色粉末形式，具有下列特徵：

質譜 (ESI⁺)： $m/z = 598$ (MH⁺).

¹H-NMR 光譜 (400 MHz, δ (ppm) DMSO-d₆): 3.93 (s, 3H); 6.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 6.91 (dd, $J = 1.5$ 與 3.5 Hz, 1H); 7.23 (m 被遮蔽, 1H); 7.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H); 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.57 (m 擴散開來, 1H); 7.62 (m, 4H); 7.74 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 8.30 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H); 9.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 11.85 (m 寬廣, 1H); 12.9 (m 寬廣, 1H).

實例 268： 1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-羧酸之 [4-(6-氟基-5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

階段 1：按照使用於實例 1 階段 1 中之程序，自 1 克 4-氟基-5-甲氧基-2-硝基苯基胺，其可根據 Chem Pharm Bull 37(6), 1517-1523, 1989 製備，在 20 毫升二氯甲烷與 10 毫升四氫呋喃、1.5 毫升三乙胺及 1.3 克芴-4-酮-9-氯化甲醯中開始，於室溫下歷經 20 小時，然後於回流下 5 小時，且最後在室溫下 72 小時。藉由以二異丙基醚形成糊劑而純化後，依此方式，吾人獲得 700 毫克 9-酮基-9H-芴-4-羧酸之(4-氟基-5-甲氧基-2-硝基苯基)醯胺，呈黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜 (LC/MS)： $m/z = 392$ (M⁺).

階段2：於100毫升圓底燒瓶中，在氬大氣下，將700毫克先前階段中獲得之9-酮基-9H-第-4-羧酸之(4-氟基-5-甲氧基-2-硝基苯基)醯胺，與300毫克鐵之溶液，在45毫升乙醇、5毫升水及70微升37%鹽酸水溶液中之混合物，於90°C下加熱4小時。於冷卻後，藉由添加碳酸鈉飽和水溶液，調整至pH=9，過濾不溶性物質，將其以碳酸氫鈉飽和水溶液，然後以水洗滌，且於減壓下使其乾燥。將水相以醋酸乙酯萃取兩次。將有機相以水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓下使其乾燥。藉由以二異丙基醚形成糊劑而純化後，吾人獲得200毫克9-酮基-9H-第-4-羧酸之(2-胺基-4-氟基-5-甲氧基苯基)醯胺，呈黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(EI)： $m/z = 362$ (M⁺).

階段3：按照使用於實例68中之程序。於25毫升圓底燒瓶中，在氬大氣下，將200毫克先前階段中獲得之9-酮基-9H-第-4-羧酸之(2-胺基-4-氟基-5-甲氧基苯基)醯胺，在9毫升醋酸中之溶液，於140°C下加熱1小時。於冷卻後，使其在減壓下乾燥。藉由以二異丙基醚形成糊劑而純化後，吾人獲得170毫克4-(5-氟基-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-第-9-酮，呈淡黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(EI)： $m/z = 344$ (M⁺).

階段4：按照使用於實例5中之程序，自170毫克先前階段中獲得之4-(5-氟基-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-第-9-酮、

103 毫克羥胺鹽酸鹽及 203 毫克醋酸鈉，在 3 毫升乙醇中開始，於室溫下攪拌 20 小時。於減壓下濃縮溶劑後，使殘留物連續以水，然後以甲苯溶解，且使其乾燥。依此方式，吾人獲得 141 毫克 4-(5-氟基-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-第-9-酮肟(Z,E)，為 Z 與 E 異構物之 50-50 混合物，呈米黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(EI/CI)： $m/z = 359$ (M+).

階段 5：按照使用於實例 216 階段 4 中之程序。於 30 毫升圓底燒瓶中，在氬大氣下，使 140 毫克先前階段中獲得之 4-(5-氟基-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-第-9-酮肟(Z,E) 之等分子混合物，溶解在 0.7 毫升乙醇、0.7 毫升水及 0.7 毫升醋酸之混合物中。於室溫下，以三階段添加 100 毫克鋅，並在各添加之間攪拌大約一小時至兩小時。於矽膠(40-63 微米)上藉急驟式層析純化後，以二氯甲烷與氨在甲醇中之 7N 溶液(95/5 體積比)之混合物溶離，依此方式，吾人獲得 127 毫克 4-(5-氟基-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-第-9(R,S)-胺，呈米黃色樹脂形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LC/MS)： $m/z = 345$ (M+).

階段 6：按照使用於實例 14 中之程序。於 10 毫升圓底燒瓶中，使 127 毫克先前階段中獲得之 4-(5-氟基-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-第-9(R,S)-胺、60 毫克 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸、70 毫克 1-(3-二甲胺基-丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)及 25 毫克 1-羥基苯并三唑(HOBT)，溶解在 2 毫升二甲基甲醯胺中，於室溫下歷經 20 小時。於矽膠(40-63 微米)上

藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與甲醇(98/2，然後為95/5體積比)之混合物溶離後，接著以二異丙基醚形成糊劑，依此方式，吾人獲得95.5毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-氟基-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈米黃色粉末形式，具有下列特徵：

熔點(Kofler) = 200-210°C (黏性)。

質譜(LC/MS)： $m/z = 489$ (M+).

實例 269：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-氟基-5-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之合成

階段1：按照使用於實例230階段1中之程序。於50毫升圓底燒瓶中，在氫氣下，使1.07克實例268階段3中獲得之4-(5-氟基-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮，溶解在20毫升二氯甲烷中，冷卻至0°C，並添加三溴化硼在二氯甲烷中之7.8毫升莫耳濃度溶液。於攪拌20小時後，將反應混合物倒入水中，並使不溶性物質排乾，以水洗滌，然後乾燥。藉由以二異丙基醚形成糊劑而純化後，依此方式，吾人獲得914毫克4-(5-氟基-6-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮，呈褐色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LC/MS/ES/+/-)： $m/z = 330$ (M+).

階段2：按照使用於實例5中之程序，但自914毫克先前階段中獲得之4-(5-氟基-6-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮、580毫克羥胺鹽酸鹽及1.1克醋酸鈉，在17毫升乙醇中開始，於室溫下攪拌20小時。於減壓下濃縮溶劑後，使殘留物連續以水，然後以甲苯溶解，且使其乾燥。於矽膠(40-63微米)

上藉急驟式層析純化後，以二氯甲烷與甲醇(95/5，然後為9/1體積比)之混合物溶離，然後以二異丙基醚形成糊劑，依此方式，吾人獲得667毫克4-(5-氟基-6-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮肟(Z,E)，為Z與E異構物之50-50混合物，呈米黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(EI/CI)： $m/z = 345$ (M+).

階段3：按照使用於實例216階段4中之程序。於30毫升圓底燒瓶中，在氬大氣下，使667毫克先前階段中獲得之4-(5-氟基-6-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9-酮肟(Z,E)之等分子混合物，溶解在3.5毫升乙醇與3.5毫升水及3.5毫升醋酸之混合物中；於室溫下，以三階段添加500毫克鋅。於各添加之間攪拌大約一小時至兩小時。於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化後，以二氯甲烷與氬在甲醇中之7N溶液(9/1，然後為85/15體積比)之混合物溶離，依此方式，吾人獲得456毫克4-(5-氟基-6-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-胺，呈米黃色粉末形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LC/MS)： $m/z = 331$ (M+).

階段4：按照使用於實例14中之程序，但自450毫克先前階段中獲得之4-(5-氟基-6-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-胺、220毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸、260毫克1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)及92毫克1-羥基苯并三唑(HOBT)，在7毫升二甲基甲醯胺中開始，於室

溫下歷經20小時。於矽膠(40-63微米)上藉急驟式層析純化後，以二氯甲烷與甲醇中之7N氯(95/5，然後為9/1體積比)之混合物溶離，接著以二異丙基醚形成糊劑，依此方式，吾人獲得492毫克1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-氟基-6-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺，呈白色粉末形式，具有下列特徵：

熔點(Kofler) = $>260^{\circ}\text{C}$ 。

質譜(LC/MS)： $m/z = 475$ (M+).

實例 270：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{4-[5-氟基-6-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}醯胺之合成

階段1：於250毫升三頸燒瓶中，在氬大氣下，使20毫升四氫呋喃中之1克3-甲氧基-1-丙醇使用冰浴冷卻至 0°C ，然後，將450毫克於50%液體礦脂膠凍中之氫化鈉以數份引進。於 0°C 下攪拌15分鐘後，添加1.5克4,5-二氟-2-硝基苯胺在20毫升四氫呋喃中之溶液，歷經5分鐘，接著，在 70°C 區域中加熱1小時30分鐘。將反應混合物倒入200毫升水中，並以50毫升醋酸乙酯萃取三次。將合併之有機相以硫酸鎂脫水乾燥，並於減壓下使其乾燥。於矽膠(15-20微米)上藉急驟式層析純化後，以環己烷與醋酸乙酯(80/20體積比)之混合物溶離，依此方式，吾人獲得1克4-氟基-5-(3-甲氧基丙氧基)-2-硝基苯基胺，呈紅色固體形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜(LCMS)： $m/z = 244$ (M+).

階段2：於25毫升熱壓鍋中，使330毫克先前階段中獲得

之 4-氟基-5-(3-甲氧基丙氧基)-2-硝基苯基胺，溶解在 20 毫升乙醇中，添加 40 毫克 10% 鈦 / 炭，然後於 20°C 下，使其接受 1 巴之最初氫壓力，歷經 16 小時。於冷卻後，被吸收氫之體積為 91 毫升。在過濾觸媒後，接著於減壓下濃縮至乾燥，吾人獲得 290 毫克 4-氟基-5-(3-甲氧基丙氧基)苯-1,2-二胺，呈黏稠黑色油形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜 (EI)： $m/z = 214$ (M^+).

階段 3：於室溫及氫氣下，將 100 毫克按實例 234 中製備之 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-羧酸之 (4-甲醯基-9H-芴-9(R,S)-基) 醯胺、60 毫克先前階段製備之 4-氟基-5-(3-甲氧基丙氧基)-苯-1,2-二胺及 46 毫克三氯化鐵在 5 毫升無水 DMF 中之混合物攪拌。48 小時後，使反應媒質蒸發至乾燥，並將殘留物於矽膠 (20-40 微米) 上藉急驟式層析純化，以甲醇與二氯甲烷 (10/90 體積比) 之混合物溶離。依此方式，吾人獲得 58 毫克 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-羧酸之 {4-[5-氟基-6-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基} 醯胺，呈橘色固體形式，具有下列特徵：

熔點 (Kofler)： $>260^{\circ}\text{C}$ 。

質譜 (EI)： $m/z = 547$ (M^+).

實例 271：1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-羧酸之 {4-[6-(3-二甲胺基丙氧基)-5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基} 醯胺

階段 1：於 250 毫升三頸燒瓶中，在氫大氣下，使 5.3 克 3-二甲胺基-1-丙醇在 100 毫升四氫呋喃中之溶液，使用冰浴冷

卻至 0°C，然後引進 2.3 克 50% 液體礦脂膠凍中之氫化鈉。於 0°C 下攪拌 1 小時後，迅速添加 3 克 4,5-二氟-2-硝基苯胺在 100 毫升四氫呋喃中之溶液，接著在 70°C 區域中加熱 1 小時。將反應混合物倒入 100 毫升水中，並以 100 毫升醋酸乙酯萃取三次。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，並於減壓下使其乾燥。將所獲得之固體以戊烷洗滌，過濾，並於通風櫥下乾燥。依此方式，吾人獲得 3.5 克 5-(3-二甲氨基丙氧基)-4-氟基-2-硝基苯基胺，呈黃色固體形式，具有下列特徵：

熔點 (Kofler)：128°C。

質譜 (LCMS)：m/z = 257 (M⁺)。

階段 2：於 25 毫升熱壓鍋中，使 350 毫克先前階段中獲得之 5-(3-二甲氨基丙氧基)-4-氟基-2-硝基苯基胺，溶解在 20 毫升乙醇中，添加 40 毫克 10% 鈰/炭，然後於 20°C 下，使其接受 1 巴之最初氫壓力，歷經 16 小時。於冷卻後，被吸收氫之體積為 123 毫升。在過濾觸媒後，接著於減壓下濃縮至乾燥，吾人獲得 280 毫克 4-(3-二甲氨基丙氧基)-5-氟基苯-1,2-二胺，呈黏稠黑色油形式，其係以本身使用於下述階段，具有下列特徵：

質譜 (EI)：m/z = 227 (M⁺)。

階段 3：於室溫及氫氣下，將 100 毫克按實例 234 中製備之 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-羧酸之 (4-甲醯基-9H-第-9(R,S)-基) 醯胺、65 毫克前述階段中製備之 4-(3-二甲氨基丙氧基)-5-氟基苯-1,2-二胺及 46 毫克三氯化鐵，在 5 毫升無水二甲基甲醯胺中之混合物攪拌。48 小時後，使反應媒質蒸發至乾燥，然

後，將殘留物於矽膠(20-40微米)上藉急驟式層析純化，以二氯甲烷與氨在甲醇中之7N溶液(95/5，然後為9/1體積比)之混合物溶離。依此方式，吾人獲得42毫克{4-[6-(3-二甲胺基丙氧基)-5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}醯胺 1H-吡咯并[2,3-b]-吡啶-4-羧酸，呈黃色固體形式，具有下列特徵：

熔點(Kofler)：226°C。

質譜(EI)：m/z = 560 (M+).

實例 272：醫藥組合物：

片劑係根據下列配方製備：

實例 87 之產物0.2 克

供最後完成片劑用之賦形劑1 克

(詳細賦形劑：乳糖、滑石、澱粉、硬脂酸鎂)。

實例 273：醫藥組合物

片劑係根據下列配方製備：

實例 92 之產物0.2 克

供最後完成片劑用之賦形劑1 克

(詳細賦形劑：乳糖、滑石、澱粉、硬脂酸鎂)。

供本發明產物之生物學特徵鑑定之生物學試驗：

在 ATP 被 Hsp82 之 ATPase 活性之水解作用期間釋出之無機磷酸鹽，係藉由孔雀綠方法定量。於此試劑存在下，有無機磷酸鹽-鉬酸鹽-孔雀綠複合物形成，其會在 620 毫微米之波長下吸收。

將欲被評估之產物於 30 微升反應體積中，於 1 μ M Hsp82 與 250 μ M 受質(ATP)存在下，在由 50 mM Hepes-NaOH (pH 7.5),

1 mM DTT, 5 mM MgCl_2 及 50 mM KCl 所組成之緩衝劑中，在 37°C 下培養 60 分鐘。比較上而言，將一範圍之無機磷酸鹽，從 1 至 $40\ \mu\text{M}$ ，構成此相同緩衝劑。然後，藉由添加 60 微升 Biomol 綠色試劑 (Tebu)，偵測 ATPase 活性。在室溫下培養 20 分鐘後，使用微板讀取器，於 620 毫微米下度量不同井之吸光率。然後，自校準曲線計算無機磷酸鹽於各試樣中之濃度。Hsp82 之 ATPase 活性係以 60 分鐘內產生之無機磷酸鹽之濃度表示。所測試各種產物之作用係以 ATPase 活性之百分比抑制表示。

在上述試驗中，化合物 A000187458 具有 50% 抑制濃度 (IC_{50}) 等於 $2.5\ \mu\text{M}$ 。

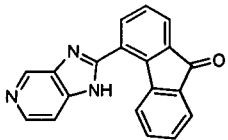
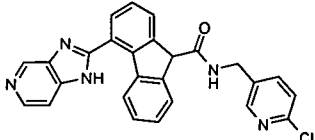
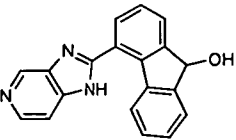
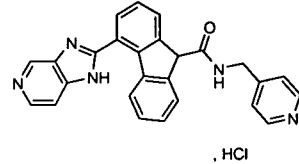
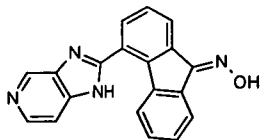
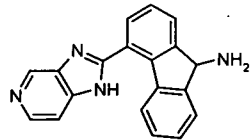
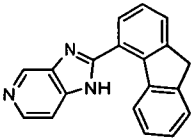
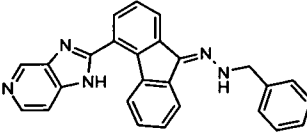
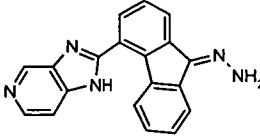
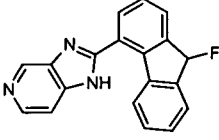
由於 Hsp82 之 ATPase 活性之 ADP 形成，係被利用以發展另一種評估此酵素之酵素活性之方法，其方式是應用酵素偶合系統，採用丙酮酸激酶 (PK) 與乳酸脫氫酶 (LDH)。在此動力學類型之分光光度測定方法中，PK 會催化 ATP 與丙酮酸酯形成，自磷醯基烯醇-丙酮酸酯 (PEP) 及藉由 HSP82 產生之 ADP 開始。然後，使所形成之丙酮酸酯，一種 LDH 受質，於 NADH 存在下轉化成乳酸酯。於此情況中，降低 NADH 之濃度，藉由降低 340 毫微米波長下之吸光率度量而得，係與藉由 HSP82 所產生之 ADP 濃度成正比。

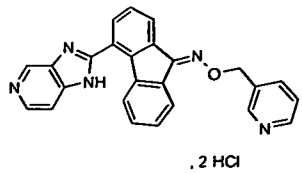
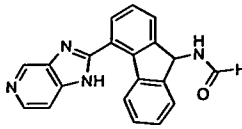
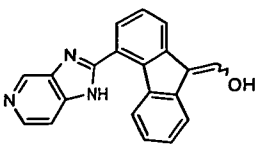
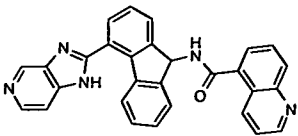
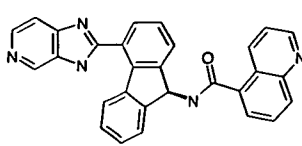
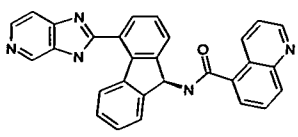
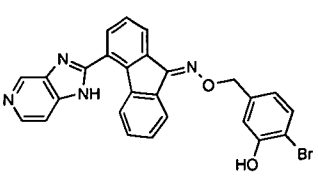
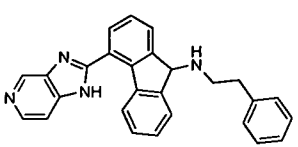
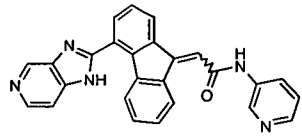
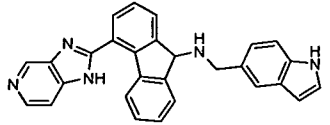
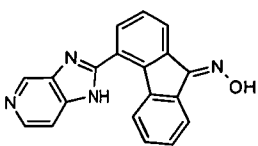
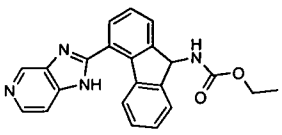
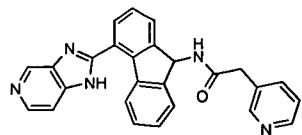
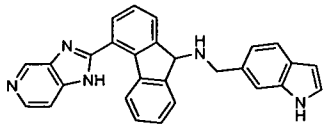
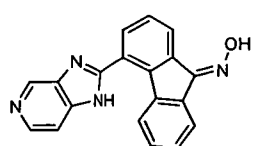
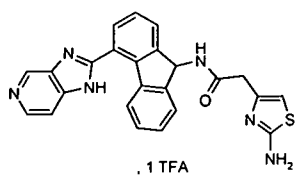
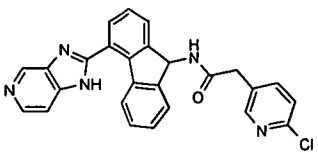
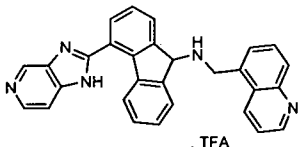
將所測試之產物在 100 微升緩衝劑之反應體積中培養，其係由 100 mM Hepes-NaOH (pH 7.5), 5 mM MgCl_2 , 1 mM DTT, 150 mM KCl, 0.3 mM NADH, 2.5 mM PEP 及 $250\ \mu\text{M}$ ATP 所組成。在添加 3.77 單位 LDH 與 3.77 單位 PK 之前，將此混合物在 37°C 下預培

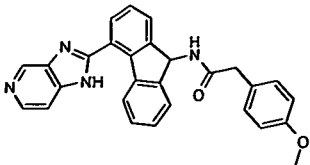
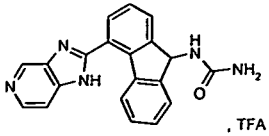
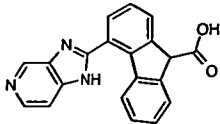
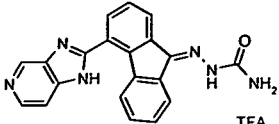
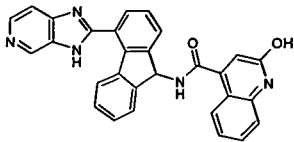
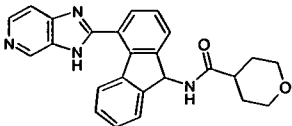
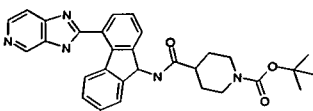
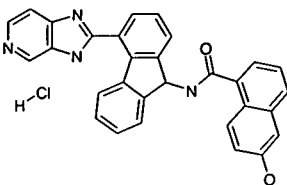
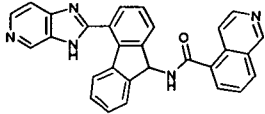
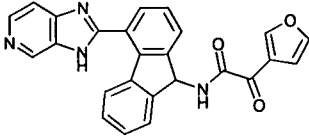
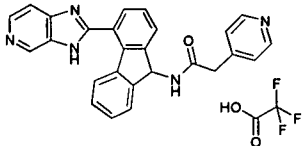
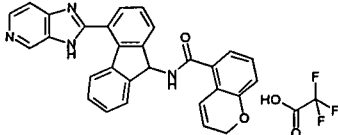
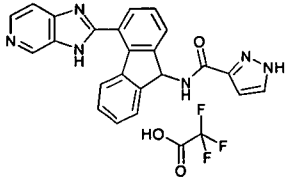
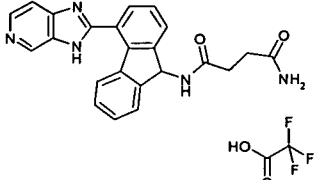
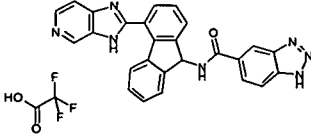
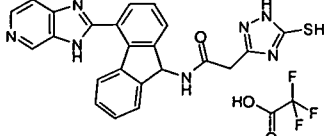
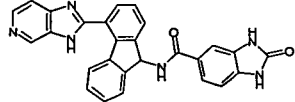
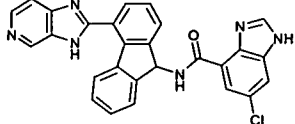
養30分鐘。藉由添加欲被評估之產物，以可變濃度，及1 μM濃度下之Hsp82，使反應開始。然後，在微板讀取器中，於37℃下，在340毫微米波長下，連續度量Hsp82之酵素活性。藉由在所記錄曲線之原點，度量切線之斜率，發現最初反應速率。酵素活性係以每分鐘形成之ADP之 μM表示。所測試各種產物之作用係以ATPase活性之抑制百分比表示，使用下列代碼：

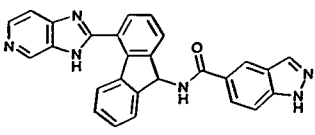
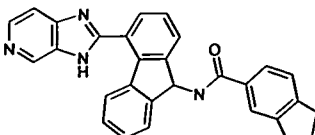
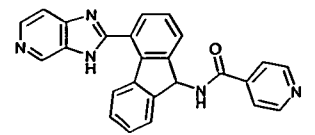
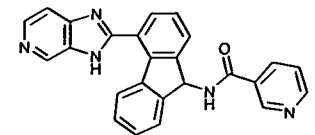
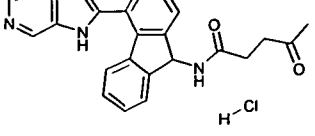
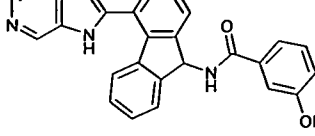
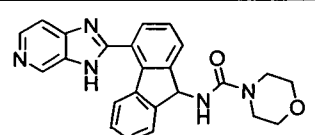
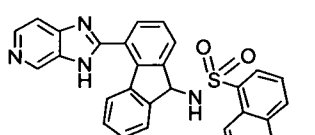
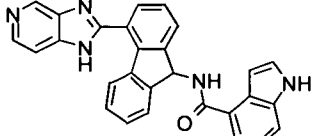
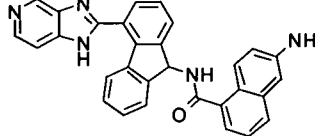
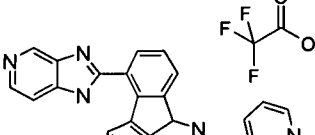
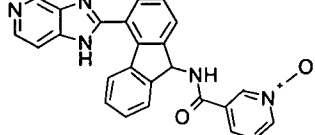
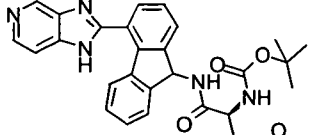
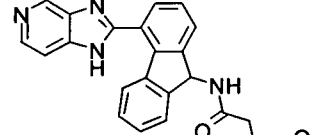
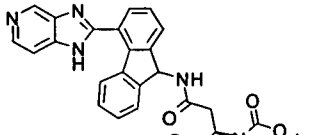
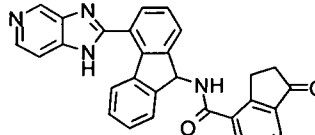
- A：IC₅₀ < 1 μM
- B：1 μM < IC₅₀ < 10 μM
- C：10 μM < IC₅₀ < 100 μM

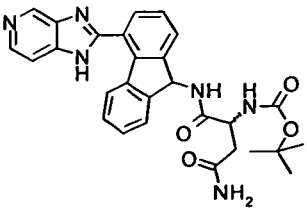
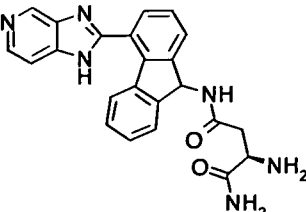
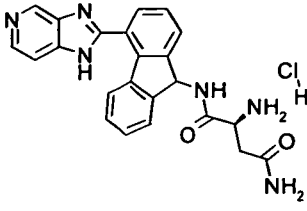
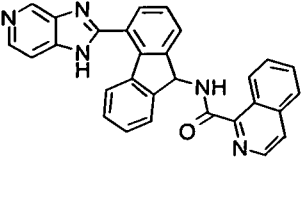
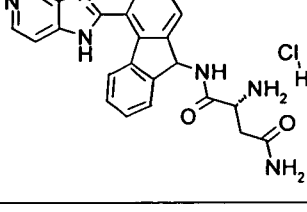
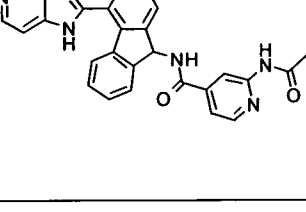
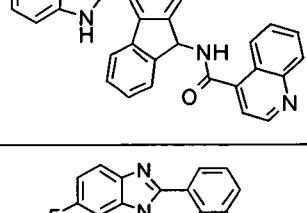
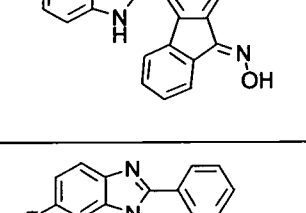
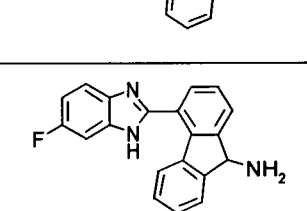
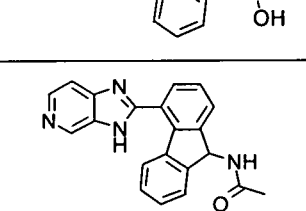
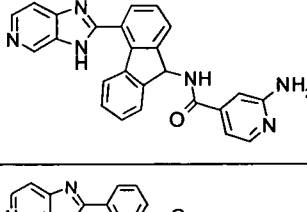
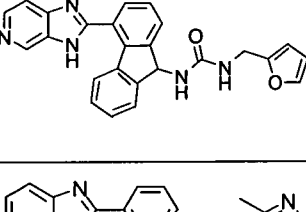
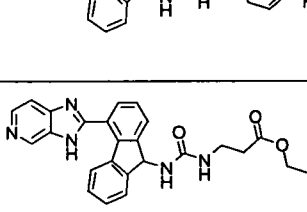
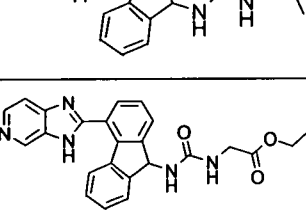
結果表

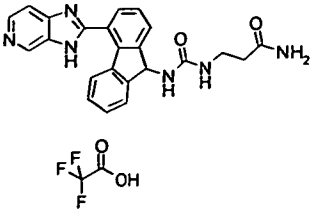
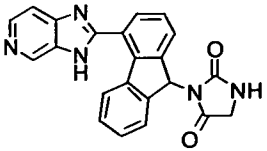
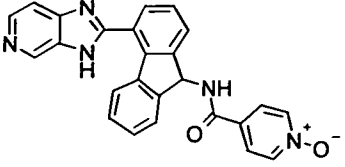
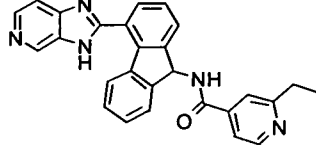
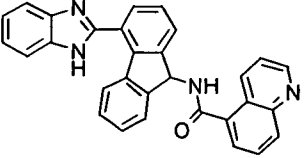
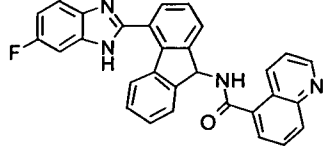
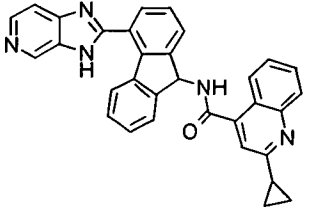
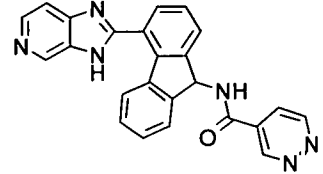
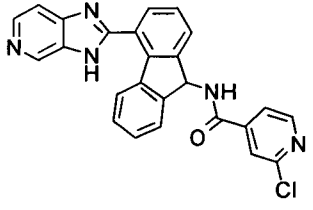
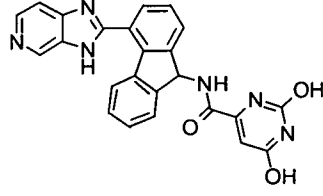
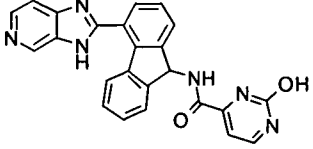
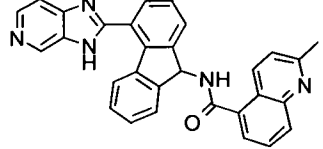
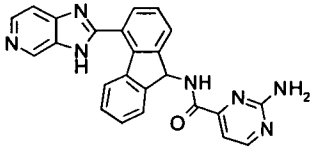
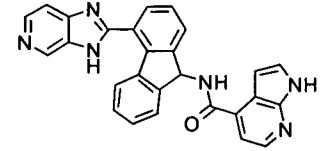
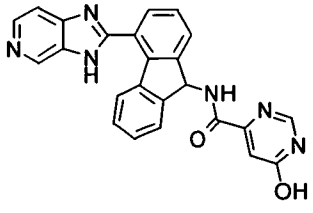
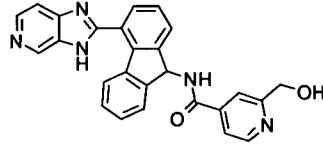
實例	結構	Hsp82 ATPase IC ₅₀ μM	實例	結構	Hsp82 ATPase IC ₅₀ μM
1		B	2		C
3		C	4		C
5		B	6		C
7		C	8		B
9		B	10		B

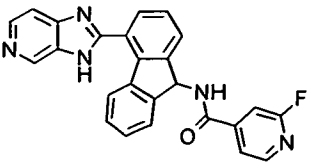
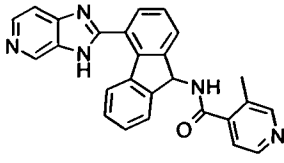
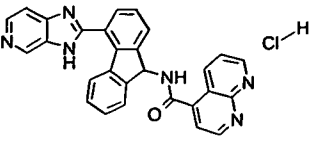
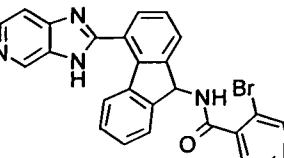
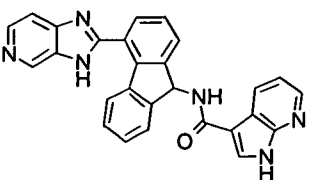
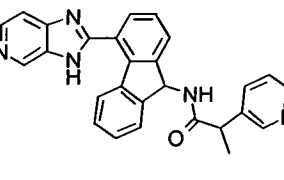
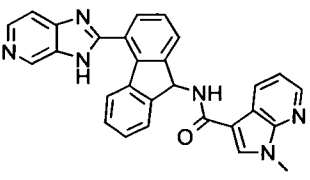
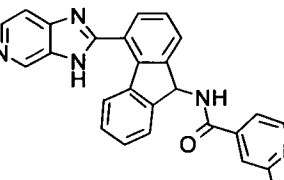
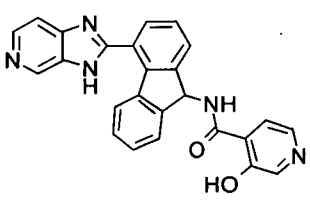
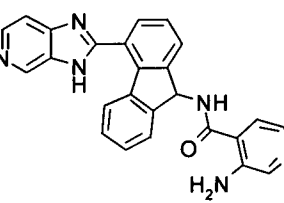
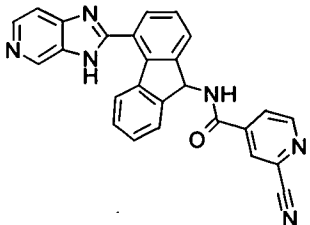
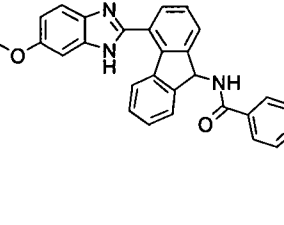
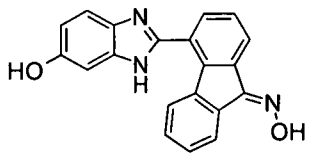
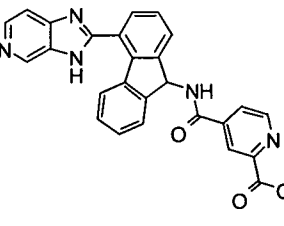
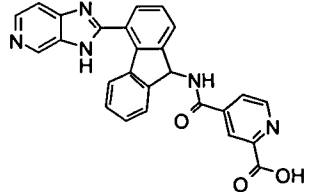
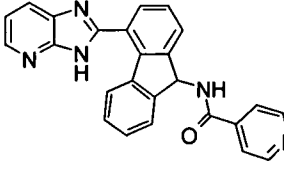
11	 2 HCl	B	12		C
13		C	14		A
14A	 右旋對掌異構物	A	14B	 左旋對掌異構物	C
15		B	16		C
17		B	18		C
19		B	20		B
21		B	22		C
23		A	24	 1 TFA	B
25		B	26	 TFA	B

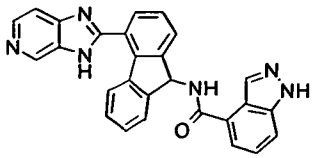
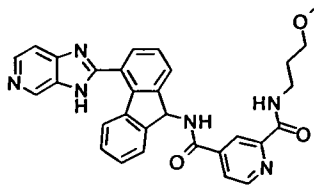
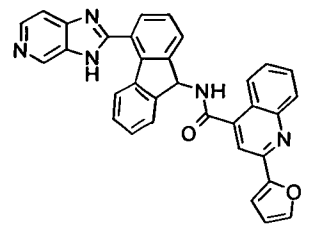
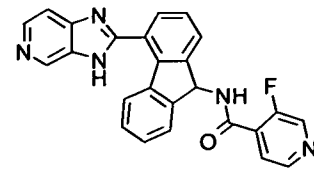
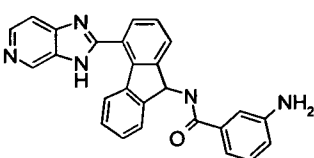
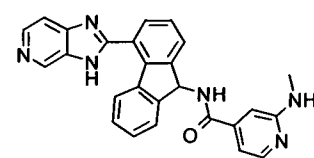
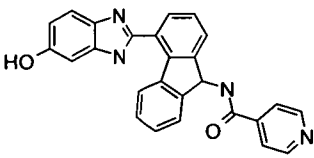
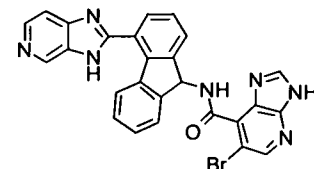
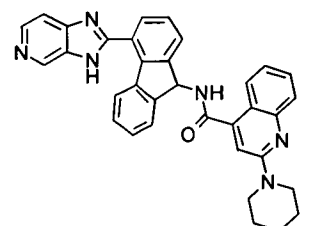
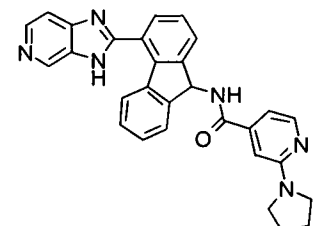
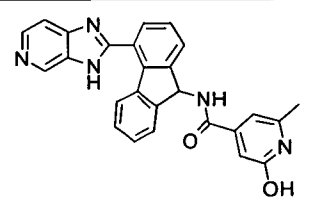
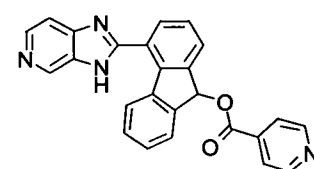
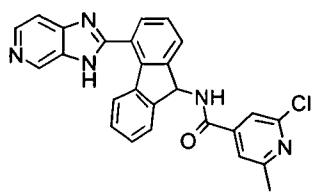
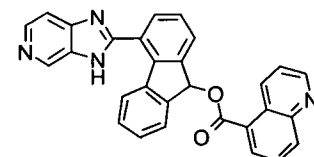
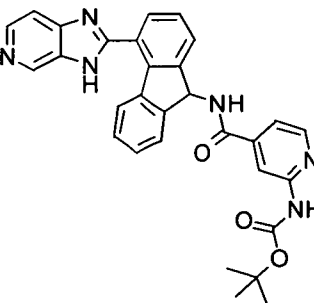
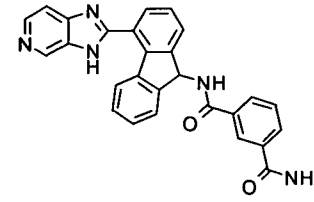
27		B	28	 , TFA	C
29	 , HCl	C	30	 , TFA	C
31		B	32		C
33		B	34	 H-Cl	B
35		C	36		B
37		B	38		B
39		B	40		B
41		A	42		B
43		C	44		B

45		B	46		B
47		A	48		B
49		C	50		B
51		B	52		C
53		B	54		B
55		A	56		B
57		B	58		B
59		B	60		B

61		B	62		B
63		B	64		C
65		B	66		A
67		A	68		C
69		C	70		B
71		C	72		B
73		A	74		C
75		C	76		C
77		B	78		C

79		C	80		C
81		B	82		A
83		C	84		B
85		B	86		B
87		B	88		B
89		B	90		B
91		A	92		A
93		B	94		B

95		B	96		B
97		B	98		B
99		A	100		C
101		B	102		A
103		A	104		A
105		B	106		B
107		C	108		A
109		C	110		C

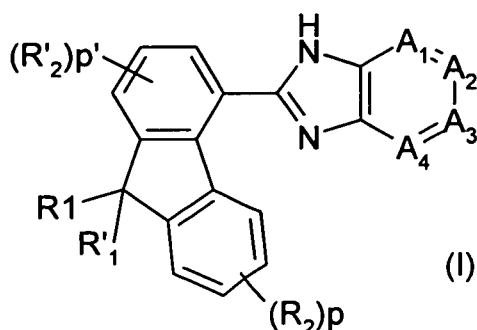
111		A
112		B
113		B
114		B
115		C
116		B
117		B
118		A
119		B
120		B
121		B
122		A
123		B
124		B
125		A
126		B

十、申請專利範圍：

101年 7月 1日修正本

公告本

1. 一種式(I)產物：



其中：

A_1 、 A_2 、 A_3 及 A_4 ，其可為相同或不同，全部表示CRa，或其中之一或二表示N或NRb，而另外三個或另外兩個，其可為相同或不同，表示CRa；其中Rb表示烷基、烷氧基或OH，

R_1 與 R_1' 係致使： R_1 與 R_1' 之任一個，其可為相同或不同，係致使 R_1 與 R_1' 之一表示氫或鹵原子，或一種基團，選自 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基、烷基-OH、 CF_3 、氰基、羧基及羧鹽胺基；

而 R_1 與 R_1' 之另一個係選自包括H；鹵素； CF_3 ；羥基；巰基；硝基；胺基；NH-OH；NH-CO-H；NH-CO-OH、NH-CO-O-烷基、NH-CO-NH₂；羧基；CN；CO-NH₂；X-(CH₂)_m-烷基；X-(CH₂)_m-環烷基；X-(CH₂)_m-雜環烷基；X-(CH₂)_m-芳基或X-(CH₂)_m-雜芳基，其中X = 單鍵、CH₂、CH=CH、CH₂-O、CH₂-NH、CH₂-C(O)、CH₂-C(O)-O、CH₂-C(O)-NH、CH₂-NH-(CO)、CH₂-NH-S(O)、CH₂-NH-S(O)₂、O、S、NH、O-C(O)、C(O)-NH、-NH-C(O)、-NH-C(O)-C(O)-、-NH-C(O)-NH-；NH-CS、NH-S(O)或NH-S(O)₂、-NH-CO-CH₂-O-；-NH-CO-CH₂-S-CH₂-CO-NH-；

-NH-CO-(CH₂)₂-SO₂-; -NH-CO-CH₂-N(CH₃)-CO-; 其中 m = 0, 1 或 2, 所有烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況經取代, 環烷基含有 3 至 10 個環員, 芳基含有 6 至 10 個環員, 且雜環烷基與雜芳基, 視情況經取代, 含有 4 至 10 個環員, 包含 1 至 4 個選自 O、S、N 或 NR₃ 之雜原子, 其中 R₃ 表示 H 或烷基, 本身視情況經取代,

或 R₁ 與 R₁' 和彼等所結合之碳原子一起形成 =O; =S; =N-OH; =N-NH₂; =N-NH-CO-NH₂; =CH-OH; =Y₁-(CH₂)_m-芳基或 =Y₁-(CH₂)_m-雜芳基, 其中 Y₁ 表示 CH、CH-CO-、CH-CO-NH、N、N-O 或 N-NH-, 其中 m = 0, 1 或 2, 而其中芳基, 視情況經取代, 含有 6 至 10 個環員, 且雜芳基, 視情況經取代, 含有 4 至 10 個環員, 包含 1 至 4 個選自 O、S、N 或 NR₃ 之雜原子, 其中 R₃ 表示 H 或烷基, 本身視情況經取代,

或 R₁ 與 R₁' 和彼等所結合之碳原子一起形成部份飽和環, 由 4 至 6 個環員所組成, 且視情況含有 1 至 3 個選自 O、S、N 或 NR₄ 之雜原子, 其中 R₄ 表示 H 或烷基, 本身視情況經取代,

R₂ 與 R₂', 其可為相同或不同, 係獨立選自包括 H、鹵素、CF₃、硝基、氰基、烷基、羥基、巰基、胺基、烷胺基、二烷胺基、烷氧基、烷硫基(甲硫基)、自由態羧基或被烷基酯化之羧基、羧醯胺、CO-NH(烷基)及 CON(烷基)₂, 所有烷基、烷氧基及烷硫基係視情況經取代,

p 與 p', 其可為相同或不同, 個別表示整數 1 至 4 與 1 至 3;

Ra 係選自包括 H; 鹵素; CF₃; 羥基; OCF₃; SO₂-NH₂; SO₂-NH(烷

基)、 $\text{SO}_2\text{-N(烷基)}_2$ ；巯基；硝基；胺基； NH(烷基) ； N(烷基)_2 ； NH-OH ； NH-CO-H ； NH-CO-NH_2 ；自由態羧基或被烷基酯化之羧基，本身視情況經取代； CN ； CO-NH_2 ； $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-烷基}$ ； $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-環烷基}$ 、 $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-雜環烷基}$ 、 $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-芳基}$ 或 $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-雜芳基}$ ，其中Y表示單鍵，或者 $=\text{O}$ 、 S 、 NH 、 O-C(O) 、 C(O)-NH 、 $\text{-C(O)N(CH}_3\text{)-}$ ； CO ； NH-C(O) 、 NH-S(O) 或 NH-S(O)_2 ，其中 $n=0, 1, 2$ 或 3 ，而在該基團中，烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況經取代，環烷基含有3至10個環員，芳基含有6至10個環員，且雜環烷基與雜芳基，視情況經取代，含有4至10個環員，包含1至4個選自 O 、 S 、 N 或 NR_3 之雜原子，其中 R_3 表示 H 或烷基，本身視情況經取代，

式(I)產物取代基之所有烷基、烷氧基、烷硫基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況經取代，

該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

2. 如請求項1之式(I)產物，其中

A_1 、 A_2 、 A_3 及 A_4 ，其可為相同或不同，全部表示 CRa ，或其中之一或二表示 N 或 NRb ，而另外三個或另外兩個，其可為相同或不同，表示 CRa ，其中 Rb 表示 CH_3 或 OH ；

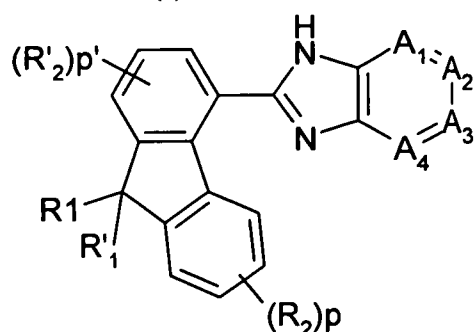
Ra 係選自包括 H ；鹵素； CF_3 ；羥基； OCF_3 ； $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ ； $\text{SO}_2\text{-NHCH}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{-N(CH}_3)_2$ ；巯基；硝基；胺基； $\text{NH(CH}_3)$ ；

$\text{N}(\text{CH}_3)_2$; NH-OH ; NH-CO-H ; NH-CO-NH_2 ; 自由態羧基或被烷基酯化之羧基，本身視情況經取代； $\text{CO}_2\text{-CH}_3$; $\text{CO}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-N}(\text{CH}_3)_2$; CN ; CO-NH_2 ; $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-烷基}$; $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-環烷基}$ 、 $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-雜環烷基}$ 、 $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-芳基}$ 或 $\text{Y-(CH}_2)_n\text{-雜芳基}$ ，其中Y表示單鍵，或者 $=\text{O}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{-NH-}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{-}$ ； CO ，其中 $n=0, 1, 2$,或 3 ，而在該基團中，烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況經取代，環烷基含有3至10個環員，芳基含有6至10個環員，且雜環烷基與雜芳基，視情況經取代，含有4至10個環員，包含1至4個選自O、S、N或 NR_3 之雜原子，其中 R_3 表示H或烷基，本身視情況經取代，

式(I)產物取代基之所有烷基、烷氧基、烷硫基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況經取代，

該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

3. 一種式(I)產物：



其中：

A_1 、 A_2 、 A_3 及 A_4 ，其可為相同或不同，全部表示 CRa ，或

其中之一或二表示 N，而另外三個或另外兩個，其可為相同或不同，表示 CRa；

R_1 與 R_1' 係致使： R_1 與 R_1' 之任一個，其可為相同或不同，係致使 R_1 與 R_1' 之一表示氫或鹵原子，或一種基團，選自 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基、烷基-OH、 CF_3 、氰基、羧基及羧鹽胺基；

而 R_1 與 R_1' 之另一個係選自包括 H；鹵素； CF_3 ；羥基；巰基；硝基；胺基；NH-OH；NH-CO-H；NH-CO-OH、NH-CO-O-烷基、NH-CO-NH₂；羧基；CN；CO-NH₂；X-(CH₂)_m-烷基；X-(CH₂)_m-環烷基；X-(CH₂)_m-雜環烷基；X-(CH₂)_m-芳基或 X-(CH₂)_m-雜芳基，其中 X = 單鍵、CH₂、CH=CH、CH₂-O、CH₂-NH、CH₂-C(O)、CH₂-C(O)-O、CH₂-C(O)-NH、CH₂-NH-(CO)、CH₂-NH-S(O)、CH₂-NH-S(O)₂、O、S、NH、O-C(O)、C(O)-NH、-NH-C(O)、-NH-C(O)-C(O)-、-NH-C(O)-NH-；NH-CS、NH-S(O)或 NH-S(O)₂，其中 m = 0, 1 或 2，所有烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況經取代，環烷基含有 3 至 10 個環員，芳基含有 6 至 10 個環員，且雜環烷基與雜芳基，視情況經取代，含有 4 至 10 個環員，包含 1 至 4 個選自 O、S、N 或 NR₃ 之雜原子，其中 R₃ 表示 H 或烷基，本身視情況經取代，

或 R_1 與 R_1' 和彼等所結合之碳原子一起形成 =O；=S；=N-OH；=N-NH₂；=N-NH-CO-NH₂、=CH-OH；=Y₁-(CH₂)_m-芳基或 =Y₁-(CH₂)_m-雜芳基，其中 Y₁ 表示 CH、CH-CO-、CH-CO-NH、N、N-O 或 N-NH-，其中 m = 0, 1 或 2，而其中芳基，視情況

經取代，含有6至10個環員，且雜芳基，視情況經取代，含有4至10個環員，包含1至4個選自O、S、N或NR₃之雜原子，其中R₃表示H或烷基，本身視情況經取代，

或R₁與R₁'和彼等所結合之碳原子一起形成部份飽和環，由4至6個環員所組成，且視情況含有1至3個選自O、S、N或NR₄之雜原子，其中R₄表示H或烷基，本身視情況經取代，

R₂與R₂'，其可為相同或不同，係獨立選自包括H、鹵素、CF₃、硝基、氰基、烷基、羥基、巰基、胺基、烷胺基、二烷胺基、烷氧基、烷硫基(甲硫基)、自由態或經酯化之羧基、羧醯胺、CONH(烷基)及CON(烷基)₂，

p與p'，其可為相同或不同，個別表示整數1至4與1至3；

Ra係選自包括H；鹵素；CF₃；羥基；巰基；硝基；胺基；NH-OH；NH-CO-H；NH-CO-NH₂；羧基；CN；CO-NH₂；Y-(CH₂)_n-烷基；Y-(CH₂)_n-環烷基、Y-(CH₂)_n-雜環烷基、Y-(CH₂)_n-芳基或Y-(CH₂)_n-雜芳基，其中Y=O、S、NH、O-C(O)、C(O)-NH、NH-C(O)、NH-S(O)或NH-S(O)₂，其中n=0, 1, 2或3，其中烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況經取代之基團，環烷基含有3至10個環員，芳基含有6至10個環員，且雜環烷基與雜芳基，視情況經取代，含有4至10個環員，包含1至4個選自O、S、N或NR₃之雜原子，其中R₃表示H或烷基，本身視情況經取代，

式(I)產物取代基之所有烷基、烷氧基、烷硫基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況經取代，

該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

4. 如請求項1之式(I)產物，其中

A_1 、 A_2 、 A_3 及 A_4 ，其可為相同或不同，全部表示CRa，或其中之一或二表示N，而另外三個或另外兩個，其可為相同或不同，表示CRa；

Ra係選自包括H；鹵素；羥基；巰基；胺基； $Y-(CH_2)_n$ -烷基； $Y-(CH_2)_n$ -環烷基、 $Y-(CH_2)_n$ -雜環烷基、 $Y-(CH_2)_n$ -芳基或 $Y-(CH_2)_n$ -雜芳基，其中 $Y=O$ ，其中 $n=0, 1, 2$ 或 3 ，其中所有烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況經取代之基團，且雜環烷基與雜芳基含有4至10個環員，包含1至4個選自O、S、N或 NR_3 之雜原子，其中 R_3 表示H或烷基，本身視情況經取代，

該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

5. 如請求項1至4中任一項所定義之式(I)產物，其中

A_1 、 A_2 、 A_3 及 A_4 ，其可為相同或不同，全部表示CRa，或其中之一或二表示N，而另外三個或另外兩個，其可為相同或不同，表示CRa；

Ra係選自包括H；鹵素；羥基； $Y-(CH_2)_n$ -烷基； $Y-(CH_2)_n$ -環烷基、 $Y-(CH_2)_n$ -雜環烷基、 $Y-(CH_2)_n$ -芳基或 $Y-(CH_2)_n$ -雜芳基，具有 $Y=O$ ，且具有 $n=2$ 或 3 ，所有烷基、環烷基、雜環烷

基、芳基及雜芳基係視情況經取代，且雜環烷基與雜芳基含有4至10個環員，包含1至4個選自O、S、N或NR₃之雜原子，其中R₃表示H或烷基，本身視情況經取代，

該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

6. 如請求項1至4中任一項所定義之式(I)產物，其中

A₁、A₂、A₃及A₄係致使無論是全部4個均表示CRa，或其中之一或二表示N，而另外三個或另外兩個，其可為相同或不同，表示CRa，其中Ra表示H；鹵素；羥基或烷氧基；該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

7. 如請求項1至4中任一項所定義之式(I)產物，其中

R₂與R₂'，其可為相同或不同，係獨立選自包括H、鹵素、甲基、乙基、胺基、甲氧基、CH₂-NH₂、CH₂-NH烷基、CH₂-N(烷基)₂、CH₂-OH及CH₂-O烷基，

p與p'，其可為相同或不同，個別表示整數1至4與1至3；

該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

8. 如請求項1至4中任一項所定義之式(I)產物，其中

R₂與R₂'，其可為相同或不同，係獨立選自包括H、鹵素、甲基、乙基、胺基、甲氧基，

p 與 p' ，其可為相同或不同，個別表示整數 1 至 4 與 1 至 3；
該式 (I) 產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、
對掌異構物及非對映異構物，以及該式 (I) 產物以無機與有
機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

9. 如請求項 1 至 4 中任一項所定義之式 (I) 產物，其中

R_2 與 R_2' ，其可為相同或不同，係獨立選自包括 H、甲基，
 p 與 p' ，其可為相同或不同，個別表示整數 1 至 4 與 1 至 3；
該式 (I) 產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、
對掌異構物及非對映異構物，以及該式 (I) 產物以無機與有
機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

10. 如請求項 1 至 4 中任一項所定義之式 (I) 產物，其中：

R_1 與 R_1' 係致使： R_1 與 R_1' 之任一個，其可為相同或不同，
係致使 R_1 與 R_1' 之一表示氫原子，而 R_1 與 R_1' 之另一個係選
自包括 H；鹵素；羥基；胺基；NH-CO-H；NH-CO-OH、NH-CO-O
烷基、NH-CO-NH₂；羧基；CO-NH₂；X-(CH₂)_m-烷基；X-(CH₂)_m-
環烷基；X-(CH₂)_m-雜環烷基；X-(CH₂)_m-芳基及 X-(CH₂)_m-雜
芳基，其中 X = 單鍵、CH₂、CH=CH、CH₂-C(O)、NH、O-C(O)、
C(O)-NH、-NH-C(O)、-NH-C(O)-C(O)-、-NH-C(O)-NH-；NH-CS、
NH-S(O) 或 NH-S(O)₂，其中 $m = 0$ ，所有烷基、環烷基、雜環
烷基、芳基及雜芳基係視情況經取代，環烷基含有 3 至 10
個環員，芳基含有 6 至 10 個環員，且雜環烷基與雜芳基，
視情況經取代，含有 4 至 10 個環員，包含 1 至 4 個選自 O、
S、N 或 NR₃ 之雜原子，其中 R₃ 表示 H 或烷基，本身視情況
經取代，

或 R_1 與 R_1' 和彼等所結合之碳原子一起形成 $=O$; $=S$; $=N-OH$; $=N-NH_2$; $=N-NH-CO-NH_2$; $=CH-OH$; $=Y_1-(CH_2)_m$ -芳基或 $=Y_1-(CH_2)_m$ -雜芳基，其中 Y_1 表示 CH 、 $CH-CO-$ 、 $CH-CO-NH$ 、 N 、 $N-O$ 或 $N-NH-$ ，其中 $m = 0, 1$ 或 2 ，而其中芳基，視情況經取代，含有 6 至 10 個環員，且雜芳基，視情況經取代，含有 4 至 10 個環員，包含 1 至 4 個選自 O 、 S 、 N 或 NR_3 之雜原子，其中 R_3 表示 H 或烷基，本身視情況經取代，

或 R_1 與 R_1' 和彼等所結合之碳原子一起形成部份飽和雜環，由 5 至 6 個環員所組成，且含有 1 至 3 個選自 O 、 S 、 N 或 NR_4 之雜原子，其中 R_4 表示 H 或烷基，本身視情況經取代，

該式 (I) 產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式 (I) 產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

11. 如請求項 1 之式 (I) 產物，其中：

A_1 、 A_2 、 A_3 及 A_4 ，其可為相同或不同，全部表示 CRa ，或其中之一或二表示 N 或 NRb ，而另外三個或另外兩個，其可為相同或不同，表示 CRa ，其中 Rb 表示 CH_3 或 OH ；

Ra 係選自包括 H ； CH_3 ； CH_2-NH_2 ；鹵素； CF_3 ；羥基； OCF_3 ； SO_2-NH_2 ； $SO_2-N(CH_3)_2$ ；巯基；硝基；胺基； $NH(CH_3)$ ； $N(CH_3)_2$ ； $NH-OH$ ； $NH-CO-H$ ； $NH-CO-NH_2$ ；自由態羧基或被烷基酯化之羧基，本身視情況經取代； CO_2-CH_3 ； $CO_2-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$ ； CN ； $CO-NH_2$ ； $CO-N(CH_3)_2$ ； $CO-CH_3$ 、 $CO-(CH_2)_3-O-CH_3$ ；嗎

福啉基；六氫吡咩基 $-\text{CH}_3$ ；二氫咪唑基 $-\text{CH}_3$ ；二氮七園 $-\text{CH}_3$ ； $-\text{CO}$ -六氫吡咩基 $-\text{CH}_3$ ； $-\text{CO}$ -四氫吡咯基； $\text{Y}-(\text{CH}_2)_n$ -烷基； $\text{Y}-(\text{CH}_2)_n$ -環烷基、 $\text{Y}-(\text{CH}_2)_n$ -雜環烷基、 $\text{Y}-(\text{CH}_2)_n$ -芳基或 $\text{Y}-(\text{CH}_2)_n$ -雜芳基，其中 Y 表示單鍵，或者 $=\text{O}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$ ；CO，其中 $n = 0, 1, 2$ 或 3 ，而在該基團中，烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況經取代，環烷基含有 3 至 10 個環員，芳基含有 6 至 10 個環員，且雜環烷基與雜芳基，視情況經取代，含有 4 至 10 個環員，包含 1 至 4 個選自 O、S、N 或 NR_3 之雜原子，其中 R_3 表示 H 或烷基，本身視情況經取代，

R_1 與 R_1' 係致使： R_1 與 R_1' 之任一個表示氫原子，

而 R_1 與 R_1' 之另一個係選自包括 $\text{X}-(\text{CH}_2)_m$ -雜環烷基、 $\text{X}-(\text{CH}_2)_m$ -芳基及 $\text{X}-(\text{CH}_2)_m$ -雜芳基，

其中 X 表示 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{NH}-\text{CS}$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$ ； $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{SO}_2-$ ； $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-$ ；且 $m = 0$ ，

或 R_1 與 R_1' 和彼等所結合之碳原子一起形成 $=\text{N}-\text{OH}$ 或 $=\text{N}-\text{NH}_2$ 基團，

R_2 與 R_2' ，其可為相同或不同，係獨立選自包括 H、鹵素、甲基、乙基、胺基、甲氧基、 CH_2-NH_2 、 CH_2-NH 烷基、 $\text{CH}_2-\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 CH_2-OH 及 CH_2-O 烷基，

p 與 p' ，其可為相同或不同，個別表示整數 1 至 4 與 1 至 3；

式 (I) 產物取代基之所有烷基、烷氧基、烷硫基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況經取代，

該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

12. 如請求項1至4及11中任一項所定義之式(I)產物，其中：

R_1 與 R_1' 係致使： R_1 與 R_1' 之任一個表示氫原子，而 R_1 與 R_1' 之另一個係選自包括 $X-(CH_2)_m$ -雜環烷基、 $X-(CH_2)_m$ -芳基及 $X-(CH_2)_m$ -雜芳基，且特別是 $X-(CH_2)_m$ -雜芳基，其中X表示-O-C(O)、-NH-C(O)或NH-CS，且 $m = 0$ ，

或 R_1 與 R_1' 和彼等所結合之碳原子一起形成基團=N-OH或=N-NH₂，

雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況經取代，

該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

13. 如請求項1至4及11中任一項之式(I)產物，其具有下列名稱：

- 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9-酮肟(Z, E)
- N-[4-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-亞第-9-基]-胍，E與Z異構物之60/40混合物
- 喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺
- 喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺之右旋對掌異構物
- 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9-酮肟(E)

- 1H-吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺之三氟醋酸鹽
- N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-琥珀醯胺之三氟醋酸鹽
- 1H-苯并三唑-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺之三氟醋酸鹽
- 1H-吡啶-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡啶-6-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺
- N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 1H-吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺
- 喹啉-5-碳硫代酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺之三氟醋酸鹽
- 2-乙醯胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 喹啉-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]醯胺
- 2-胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 2-乙基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- 喹啉-5-羧酸之[4-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 2-氯-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 2-胺基-嘧啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 2-羥甲基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-3-甲基-異菸鹼醯胺
- 1,8-萘啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之鹽酸鹽
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 2-溴-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 3-羥基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 3-胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- 4-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基胺甲酯基]-吡啶-2-羧酸之甲酯
- 1H-吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-2-甲胺基-異菸鹼醯胺
- N-[4-(6-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 6-溴基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 異菸鹼酸之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基酯
- 2-第三-丁氧羰基胺基-異菸鹼酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 3-氯基-6-甲氧基-喹啉-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 3-羥基-喹啉-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 2-胺基-5-氯-嘧啶-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 3-溴基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之右旋對掌異構物

- 9H-嘌呤-6-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 2-氨基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 5-氨基-3H-1,2,3-三唑-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 6-甲基-2-甲氨基-嘧啶-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 6-甲氧基-喹啉-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 3,5-二羥基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-苯甲醯胺
- 嘧啶-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 4-羥基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-苯甲醯胺
- 2,4-二羥基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-苯甲醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-氟基-6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 2-氨基-5-氟-嘧啶-4-羧酸之4-(1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 2-氨基-5-氟-嘧啶-4-羧酸之[4-(5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 2,3-二甲基-喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 3-氨基-1H-吡唑-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 2-氨基-5-氯-嘧啶-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之右旋對掌異構物
- 2-氨基-5-氯-嘧啶-4-羧酸之N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之左旋對掌異構物
- 3-甲基-喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(9H-嘌呤-8-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-Bb]-吡啶-4-羧酸之[4-(1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-三氟甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-甲氧羰基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-羧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(4-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-羧醯胺基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-胺磺醯基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-三氟甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 2-(3-乙醯基-2,2-二甲基-環丁-1-基)醋酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之D非對映異構物
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-氟基-6-嗎福啉基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-氟基-5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(4,5,6,7-四氫-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[2-胺基-5-(1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-羥基-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-甲胺基羰基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(5-二甲胺基羰基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-5-(2-二甲胺基-乙基)胺基羰基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(4,5,6,7-四氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之4-[5-(3-甲氧基丙基)胺基羰基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之4-[5-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)羰基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-二甲基胺磺醯基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-[5-(四氫吡咯-1-基)羰基)-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 2-{9(R,S)-[(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羰基)-胺基]-9H-芴-4-基}-1H-苯并咪唑-5-羧酸之右旋對掌異構物
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{{4-[5-[2-(四氫吡咯-1-基)乙胺基羰基]-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}}醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-二甲胺基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{4-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}-醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[[6-(甲基-4(5)-二氫咪唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{{4-{5-[(3-二甲胺基-丙基)胺基羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-芴-9(R,S)-基}}-醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{4-[5-氟基-6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}-醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{{4-{5-[(3-二甲胺基-丙基)羰基氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-芴-9(R,S)-基}}-醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-胺基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{{4-{5-[(3-羥基-丙基)胺基羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-9H-芴-9(R,S)-基}}-醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{4-[5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}-醯胺之右旋對掌異構物
- 7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-胺基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{4-[5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}-醯胺之右旋對掌異構物

- 2-{9(R,S)-[(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧基)-胺基]-9H-芴-4-基}-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酸之甲酯
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-氟基-5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(6-氟基-5-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{4-[5-氟基-6-(3-甲氧基-丙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}-醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之{4-[6-(3-二甲胺基-丙氧基)-5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基]-9H-芴-9(R,S)-基}-醯胺

該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

14. 如請求項1至4及11中任一項之式(I)產物，其具有下列名稱：

- 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9-酮肟(Z, E)
- N-[4-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-亞芴-9-基]-胍，E與Z異構物之60/40混合物
- 喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之右旋對掌異構物
- 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9-酮肟(E)
- 1H-吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴

-9(R,S)-基]醯胺之三氟醋酸鹽

- N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-琥珀醯

胺之三氟醋酸鹽

- 1H-苯并三唑-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-

芴-9(R,S)-基]醯胺之三氟醋酸鹽

- 1H-吡唑-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴

-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯-6-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴

-9(R,S)-基]醯胺

- N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼

醯胺

- 1H-吡咯-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴

-9(R,S)-基]醯胺

- 喹啉-5-碳硫代酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴

-9(R,S)-基]醯胺之三氟醋酸鹽

- 2-乙醯胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-

基]-異菸鹼醯胺

- 喹啉-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴

-9(R,S)-基]醯胺

- 2-胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-

異菸鹼醯胺

- 2-乙基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-

異菸鹼醯胺

- 喹啉-5-羧酸之[4-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴

-9(R,S)-基]醯胺

- 2-氯-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- 2-胺基-嘧啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 2-羥甲基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-3-甲基-異菸鹼醯胺

- 1,8-萘啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴(R,S)-9-基]醯胺之鹽酸鹽

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴(R,S)-9-基]醯胺

- 1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴(R,S)-9-基]醯胺

- 2-溴-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- 3-羥基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- 3-胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- 4-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]胺甲醯

基]-吡啶-2-羧酸之甲酯

- 1H-吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴(R,S)-9-基]醯胺

- N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-2-甲胺基-異菸鹼醯胺

- N-[4-(6-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- 6-溴基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 異菸鹼酸之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9-基酯

該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

15. 如請求項1至4及11中任一項之式(I)產物，其具有下列名稱：

- 喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之右旋對掌異構物

- 4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-芴-9-酮肟(E)

- 1H-苯并三唑-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之三氟醋酸鹽

- N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- 喹啉-5-碳硫代酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺之三氟醋酸鹽
- 2-乙醯胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 喹啉-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 2-胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 2-乙基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 2-胺基-嘧啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴(R,S)-9-基]醯胺
- 2-溴-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 3-羥基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 3-胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺
- 4-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]胺甲醯基]-吡啶-2-羧酸之甲酯

- 1H-咪唑-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴(R,S)-9-基]醯胺

- 6-溴基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 異菸鹼酸之4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9-基酯
該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

16. 如請求項1至4及11中任一項之式(I)產物，其具有下列名稱：

- 喹啉-5-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- 2-胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- 2-乙基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼醯胺

- 2-胺基-嘧啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]醯胺

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴(R,S)-9-基]醯胺

- 3-胺基-N-[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-異菸鹼鹽胺

- 6-溴基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-羧酸之[4-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]鹽胺

該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類加成之鹽。

17. 一種包含如請求項1至12中任一項所定義之式(I)產物之醫藥產物，該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類之藥學上可接受加成鹽。
18. 一種包含如請求項13至16中任一項所定義之式(I)產物之醫藥產物，該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類之藥學上可接受加成鹽。
19. 一種醫藥組合物，其含有至少一種如請求項17與18中任一項所定義之醫藥產物作為活性成份。
20. 如請求項19中所定義之醫藥組合物，其另外含有其他醫藥產物之活性主要成份，供癌症化學療法用。
21. 如請求項19及20中任一項之醫藥組合物，其特徵在於其係作為醫藥產物使用，特別是供癌症之化學療法用。
22. 一種如請求項1至16中任一項之式(I)產物或該式(I)產物之

藥學上可接受鹽之用途，其係用於製備抑制HSP90蛋白質之活性之醫藥產物。

23. 如請求項22之用途，其中HSP90蛋白質係在細胞培養物中。

24. 如請求項22之用途，其中HSP90蛋白質係在哺乳動物中。

25. 一種如請求項1至16中任一項之式(I)產物或該式(I)產物之藥學上可接受鹽之用途，其係用於製備治療其特徵為HSP90蛋白質活性失調之疾病之醫藥產物。

26. 如請求項25之用途，其中欲被治療之疾病係在哺乳動物中。

27. 一種如請求項1至16中任一項之式(I)產物或該式(I)產物之藥學上可接受鹽之用途，其係用於製備治療下列組群中之疾病之醫藥產物：血管之增生病症、纖維變性病症、腎小球環間膜細胞之增生病症、代謝病症、過敏反應、氣喘、血栓形成、神經系統之疾病、視網膜病、牛皮癬、風濕性關節炎、糖尿病、肌肉退化、腫瘤學疾病、癌症。

28. 一種如請求項1至16中任一項之式(I)產物或該式(I)產物之藥學上可接受鹽之用途，其係用於製備治療癌症之醫藥產物。

29. 如請求項27之用途，其中欲被治療之疾病為固態或液態腫瘤之癌症。

30. 如請求項27之用途，其中欲被治療之疾病為對細胞毒劑具抗藥性之癌症。

31. 一種如請求項1至16中任一項之式(I)產物或該式(I)產物之藥學上可接受鹽之用途，其係用於製備治療癌症，包括肺

臟、乳房及卵巢癌，神經膠質母細胞瘤、慢性髓樣白血病、急性淋巴胚細胞白血病，前列腺、胰臟及結腸之癌症，轉移性黑色素瘤、甲狀腺腫瘤及腎癌之醫藥產物。

32. 一種如請求項1至16中任一項之式(I)產物或該式(I)產物之藥學上可接受鹽之用途，其係用於製備供癌症之化學療法用之醫藥產物。

33. 一種如請求項1至16中任一項之式(I)產物或該式(I)產物之藥學上可接受鹽之用途，其係用於製備供癌症之化學療法用，單獨或合併使用之醫藥產物。

34. 一種如請求項1至16中任一項之式(I)產物或該式(I)產物之藥學上可接受鹽之用途，其係用於製備意欲單獨或與化學療法或放射療法合併使用，或者與其他治療劑合併使用之醫藥產物。

35. 如請求項34之用途，其中治療劑可為常用抗腫瘤劑。

36. 如請求項1至4及11中任一項之式(I)產物，其係作為HSP90蛋白質抑制劑，該式(I)產物係呈所有可能互變異構與異構形式：外消旋、對掌異構物及非對映異構物，以及該式(I)產物以無機與有機酸類或以無機與有機鹼類之藥學上可接受加成鹽。