

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：96139514

※ 申請日期：96.10.22

※IPC 分類：C07D^{47/04} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎萸衍生物，含其之組合物及其用途

NOVEL FLUORENE DERIVATIVES, COMPOSITIONS CONTAINING
THEM AND USE THEREOF

C07D^{403/02} (2006.01)

C07D^{401/02} (2006.01)

A61K^{31/437} (2006.01)

A61P^{35/00} (2006.01)

A61P^{33/02} (2006.01)

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

法商賽諾菲-安萬特公司

SANOFI-AVENTIS

代表人：(中文/英文)

瑪麗亞 蘇利

SOULEAU, MARIA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國巴黎市法蘭西大道174號

174 AVENUE DE FRANCE, FR-75013 PARIS, FRANCE

國籍：(中文/英文)

法國 FRANCE

三、發明人：(共 11 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 法比安 湯普森
THOMPSON, FABIENNE
2. 派翠克 麥列特
MAILLIET, PATRICK
3. 真-馬利 魯克瑟
RUXER, JEAN-MARIE
4. 海倫 古拉奧克
GOULAOUIC, HÉLÈNE
5. 法蘭克伊斯 韋爾利
VALLEE, FRANÇOIS
6. 哈夫 米諾克斯
MINOUX, HERVÉ
7. 法比安 匹洛格
PILORGE, FABIENNE
8. 勒克 柏汀
BERTIN, LUC
9. 史戴芬 浩凱德
HOURCADE, STÉPHANE
10. 瑪利亞 曼德茲-派茲
MENDEZ-PEREZ, MARIA
11. 彼德 翰利
HAMLEY, PETER

國 籍：(中文/英文)

1. 法國 FRANCE
2. 法國 FRANCE
3. 法國 FRANCE

4. 法國 FRANCE
5. 法國 FRANCE
6. 法國 FRANCE
7. 法國 FRANCE
8. 法國 FRANCE
9. 法國 FRANCE
10. 西班牙 SPAIN
11. 英國 U.K.

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；2006年10月24日；0609331

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。

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、三環衍生物且更特定言之係關於呋唑、氮雜呋唑、啡啶、吩噻嗪、啡噁嗪及二苯并氮呋之新穎雜環衍生物、含其之組合物及其作為醫藥產品之用途。

更特定言之，根據第一態樣，本發明係關於呋唑、啡啶、吩噻嗪、啡噁嗪及二苯并氮呋之新穎雜環衍生物，其呈現抗癌活性，且尤其針對Hsp90伴隨蛋白之抑制活性，且更特定言之經由抑制Hsp90伴隨蛋白之ATPase型催化活性來展現彼等活性。

【先前技術】

伴隨蛋白：

根據分子量分類(Hsp27、Hsp70、Hsp90等)之熱休克蛋白種類(HSP)的分子伴隨蛋白係負責正確蛋白摺疊之細胞蛋白之合成與降解之間的平衡之關鍵要素。其在對細胞應力之反應中起重要作用。HSP且尤其Hsp90亦經由其與細胞增殖或細胞凋亡所涉及之各種客戶蛋白結合而與各種重要細胞功能之調節有關(Jolly C.及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., Molecular Chaperones in the Cell, 165-178，牛津大學出版社(Oxford University Press)2001)。

癌症治療中之Hsp90伴隨蛋白及Hsp90抑制劑：

最近已顯示佔細胞之蛋白含量之1至2%的Hsp90伴隨蛋白為抗癌療法中特別有前景之標靶(參看評述：Moloney A. 及 Workman P., Expert Opin. Biol. Ther. (2002), 2(1), 3-24；Chiosis等人，Drug Discovery Today (2004), 9, 881-888)。尤其對Hsp90與Hsp90之主要客戶蛋白之細胞質相互作用存在關注，如 Hanahan D. 及 Weinberg R.A.(Cell (2002), 100, 57-70)所定義，該等主要客戶蛋白與6種腫瘤進展機制有關，亦即：

- 在生長因子不存在下之增殖能力：EGFR-R/HER2、Src、Akt、Raf、MEK、Bcr-Abl、Flt-3等。
- 避開細胞凋亡之能力：突變形式之p53、Akt、生存素(survivin)等。
- 對增殖停止信號不敏感：Cdk4、Plk、Wee1等。
- 活化血管生成之能力：VEGF-R、FAK、HIF-1、Akt等。
- 無複製限制之增殖能力：hTert等。
- 侵入新組織及轉移之能力：c-Met。

在Hsp90之其他客戶蛋白中，諸如雌激素受體或雄激素受體之類固醇激素受體亦在抗癌療法方面相當受關注。

最近顯示 α 型之Hsp90亦經由其與金屬蛋白酶MMP-2之相互作用而具有細胞外作用，該酶自身與腫瘤侵入有牽連(Eustace B.K.等人，Nature Cell Biology (2004), 6, 507-514)。

Hsp90由兩個為高度帶電區域隔開之N末端及C末端域組

成。藉由核苷酸及共伴隨蛋白之固定所協調之此等兩個域之間的動態相互作用決定著伴隨蛋白及其活化狀態之構形。客戶蛋白之結合主要視共伴隨蛋白 Hsp70/Hsp40、Hop60等之性質而定，且視連接於Hsp90之N末端域之ADP或ATP核苷酸的性質而定。因此，ATP水解為ADP及ADP/ATP交換因子控制所有伴隨蛋白"機器"，且已顯示其足以防止ATP水解為ADP(Hsp90之ATPase活性)以將客戶蛋白釋放於細胞質中，接著其將降解為蛋白酶體(Neckers L及Neckers K, Expert Opin. Emerging Drugs (2002), 7, 277-288; Neckers L, Current Medicinal Chemistry, (2003), 10, 733-739; Piper P.W., Current Opin. Invest. New Drugs (2001), 2, 1606-1610)。

Hsp90及其抑制劑在除癌症外之病變中的作用：

各種人類病變為關鍵蛋白之錯誤摺疊的結果，尤其在特定蛋白聚集後導致神經退化性疾病，諸如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及亨丁頓氏舞蹈病(Huntington's disease)或與朊病毒相關之疾病(Tytell M.及Hooper P.L., Emerging Ther. Targets (2001), 5, 267-287)。在此等病變中，旨在抑制Hsp90以活化應力途徑(例如Hsp70)之方法可能為有益的(Nature Reviews Neuroscience 6: 11, 2005)。如下給出一些實例：

- i) **亨丁頓氏舞蹈病**：此神經退化性疾病係歸因於編碼蛋白亨丁頓蛋白(huntingtin)之基因外顯子1中之CAG三聯體的擴展。已顯示格爾德黴素(geldanamycin)抑

制由於Hsp70及Hsp40伴隨蛋白之過表現引起之此蛋白的聚集 (Human Molecular Genetic 10: 1307, 2001)。

- ii) 帕金森氏病 (Parkinson's disease)：此疾病係歸因於多巴胺能神經元之進行性損失且特徵為蛋白 α -突觸核蛋白 (synuclein) 之聚集。已顯示格爾德黴素能夠保護果蠅免受多巴胺能神經元上之 α -突觸核蛋白的毒性傷害。
- iii) 病灶性大腦局部缺血：在大鼠動物模型中顯示格爾德黴素經由Hsp90抑制劑刺激編碼"熱休克蛋白"之基因轉錄的效應來保護大腦以防大腦局部缺血。
- iv) 阿茲海默氏病及播散性硬化：此等疾病部分係歸因於腦中前發炎性細胞因子及可誘導形式之NOS(氧化氮合成酶)之表現，且此有害表現係藉由應力反應來抑制。詳言之，Hsp90抑制劑能夠積存此應力反應，且活體外已顯示格爾德黴素及17-AAG在大腦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：此神經退化性疾病係歸因於運動神經元之進行性損失。已顯示孤兒藥 (arimoclomol)，一種熱休克蛋白誘導物在動物模型中減緩疾病之發展 (Nature Medicine 10: 402, 2004)。因為Hsp90抑制劑亦為熱休克蛋白之誘導物 (Mol. Cell Biol. 19: 8033, 1999；Mol. Cell Biol. 18:

4949, 1998), 所以很有可能亦可能在此病變中獲得此類型之抑制劑的有益效應。

此外, Hsp90蛋白之抑制劑可能潛在地適用於除業已提及之癌症外的各種疾病, 諸如寄生蟲、病毒或真菌感染, 或神經退化性疾病(藉由直接作用於Hsp90及特定客戶蛋白)。一些實例如下提供:

vi) 瘧疾: 惡性瘧原蟲(*Plasmodium falciparum*)之Hsp90蛋白顯示與人類Hsp90蛋白59%一致性及69%相似性, 且已顯示格爾德黴素活體外抑制寄生蟲之生長(*Malaria Journal* 2: 30, 2003; *J. Biol. Chem.* 278: 18336, 2003; *J. Biol. Chem.* 279: 46692, 2004)。

vii) 布魯絲蟲病及班氏絲蟲病(***Brugian and bancroftian filariodes***): 此等絲蟲淋巴寄生蟲具有可潛在地藉由人類蛋白之抑制劑來抑制的Hsp90蛋白。事實上, 對於另一種類似寄生蟲, 彭亨布魯絲蟲(*Brugia pahangi*), 已顯示後者易由格爾德黴素抑制。彭亨布魯絲蟲序列及人類序列為80%一致及87%類似。(*Int. J. for Parasitology* 35: 627, 2005)。

viii) 弓形蟲病: 剛地弓形蟲(*Toxoplasma gondii*), 一種造成弓形蟲病之寄生蟲具有Hsp90伴隨蛋白, 對於其誘導已在對應於慢性感染轉變為活性弓形蟲病之速殖子-緩殖子轉換的過程中得到證明。此外, 格爾德黴素活體外阻斷此速殖子-緩殖子轉換(*J. Mol. Biol.* 350: 723, 2005)。

- ix) 對治療有抗性之真菌病：有可能Hsp90蛋白藉由允許發生新突變而加強抗藥性之發展。因此，Hsp90抑制劑單獨地或與另一種抗真菌治療相組合可能經證明適用於治療一些抗性菌株 (Science 309: 2185, 2005)。此外，由Neu Tec Pharma開發之抗Hsp90抗體顯示活體內抵抗白色念珠菌 (*C. albicans*) (對氟康唑 (fluconazole) 敏感及對氟康唑有抗性)、克柔念珠菌 (*C. krusei*)、熱帶念珠菌 (*C. tropicalis*)、光滑念珠菌 (*C. glabrata*)、葡萄牙念珠菌 (*C. lusitaniae*) 及近平滑念珠菌 (*C. parapsilosis*) 之活性 (Current Molecular Medicine 5: 403, 2005)。
- x) B型肝炎：Hsp90為在病毒複製循環期間與B型肝炎病毒之逆轉錄酶相互作用的宿主蛋白之一。已顯示格爾德黴素抑制病毒DNA之複製及病毒RNA之包膜 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 1060, 1996)。
- xi) C型肝炎：人類Hsp90蛋白藉由病毒蛋白酶參與NS2與NS3蛋白之間的裂解期。格爾德黴素及根赤殼菌素 (radicicol) 能夠活體外抑制此NS2/3裂解 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 13931, 2001)。
- xii) 疱疹病毒：格爾德黴素具有已證明以良好治療指數抑制活體外HSV-1病毒複製之活性 (Antimicrobial Agents and Chemotherapy 48: 867, 2004)。作者亦發現格爾德黴素具有抵抗其他病毒HSV-2、VSV、Cox B3、HIV-1及SARS冠狀病毒(資料未顯示)之活性。

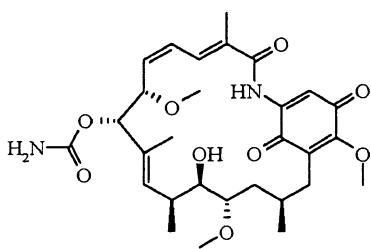
xiii)登革熱(或關節疹熱)：已顯示人類Hsp90蛋白參與病毒進入期，形成亦含有充當病毒受體之Hsp70之複合物。抗Hsp90抗體降低活體外病毒之傳染性(J. of Virology 79: 4557, 2005)。

xiv)脊髓延髓肌肉萎縮症(**Spinal and bulbar muscular atrophy, SBMA**)：遺傳性神經退化性疾病，其特徵為雄激素受體基因中CAG三聯體之擴展。已顯示17-AAG，一種格爾德黴素之衍生物，顯示對充當此疾病之實驗模型之轉殖基因動物的活體內活性(Nature Medicine 11: 1088, 2005)。

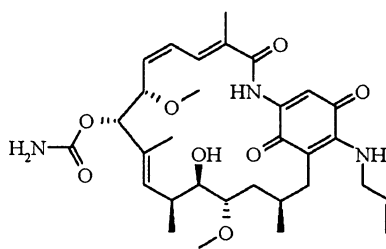
Hsp90抑制劑：

Hsp90之第一已知抑制劑為阿薩黴素(amsamycin)家族之化合物，尤其格爾德黴素(1)及除莠黴素(herbimycin)A。X射線研究已顯示格爾德黴素與Hsp90之N末端域之ATP位點結合，其中其抑制伴隨蛋白之ATPase活性(Prodromou C.等人，Cell (1997), 90, 65-75)。

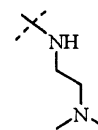
NIH及Kosan BioSciences目前投資17-AAG(2)，一種源自格爾德黴素(1)之Hsp90抑制劑之臨床開發，該抑制劑藉由與N末端ATP識別位點結合來阻斷Hsp90之ATPase活性。基於17-AAG(1)之I階段臨床試驗的結果，II階段試驗現已開始，但研究亦致力於更可溶之衍生物，諸如類似物3(來自Kosan BioSciences之17-DMAG)，其具有二甲基胺鏈以替代甲氧基殘基，且致力於17AAG之最優化調配物(來自Conforma Therapeutics之CNF1010)：



格爾德黴素 (1)



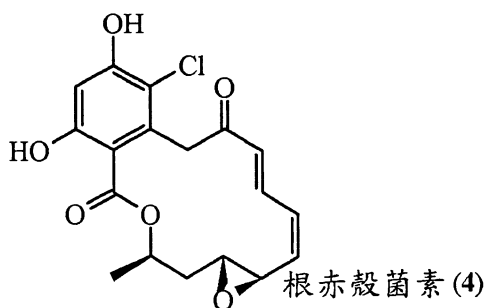
17- AAG (2)



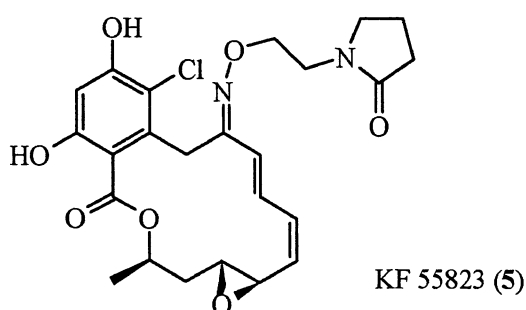
17-DMAG (3)

最近17-AAG之還原類似物(WO 2005063714/US 2006019941)亦已由公司Infinity Pharmaceuticals進入I階段臨床研究。格爾德黴素之新穎衍生物已在最近得以描述(WO 2006016773/US 6855705/US 2005026894/WO 2006/050477/US 2006205705)。

根赤殼菌素(4)亦為天然起源之Hsp90抑制劑(Roe S.M.等人, J. Med Chem. (1999), 42, 260-66)。然而, 儘管其到目前為止係最佳Hsp90活體外抑制劑, 但其關於含硫親核體之新陳代謝不穩定性使其難以在活體內使用。諸如KF 55823(5)或KF 25706之更穩定得多之肟衍生物已由公司Kyowa Hakko Kogyo開發(Soga等人, Cancer Research (1999), 59, 2931-2938)。



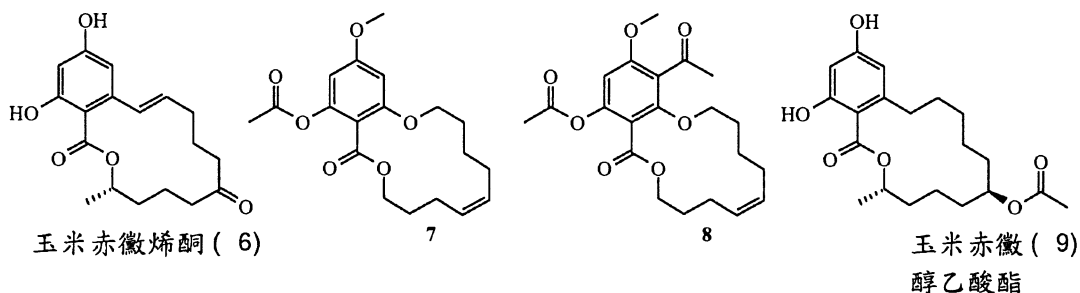
根赤殼菌素 (4)



KF 55823 (5)

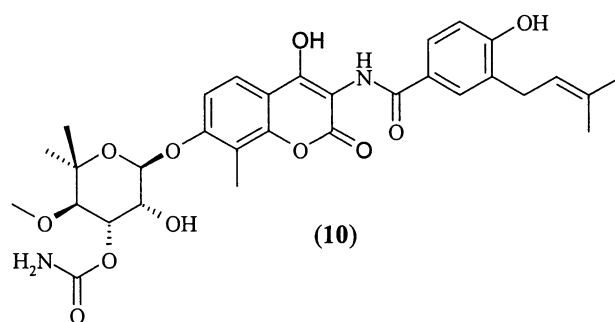
與根赤殼菌素有關之天然起源之結構亦已在最近得以描述, 諸如公司Conforma Therapeutics(WO 03041643)之玉米

赤黴烯酮(zearalenone)(6)或化合物(7-9)。



專利申請案 US2006089495 描述包含醌核(諸如阿薩黴素衍生物)及間苯二酚核(諸如根赤殼菌素之類似物)之混合化合物作為 Hsp90 抑制劑。

一種天然起源之 Hsp90 抑制劑，即新生黴素(novobiocin)(10)與位於蛋白之 C 末端域中之不同 ATP 位點結合(Itoh H. 等人，Biochem J. (1999), 343, 697-703)。最近，新生黴素之簡單化類似物已鑑定為比新生黴素自身更有效之 Hsp90 抑制劑(J. Amer. Chem. Soc. (2005), 127(37), 12778-12779)。



專利申請案 WO 2006/050501 主張新生黴素之類似物作為 Hsp90 抑制劑。

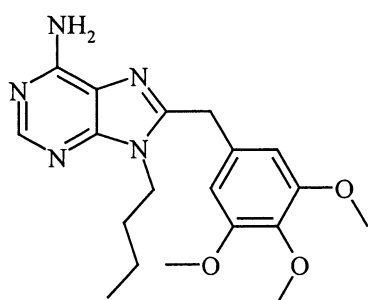
稱為皮帕拉酶素(Pipalamycin)或 ICI101 之縮肽亦已被描述為 Hsp90 之 ATP 位點之非競爭性抑制劑(J. Pharmacol.

Exp. Ther. (2004), 310, 1288-1295)。

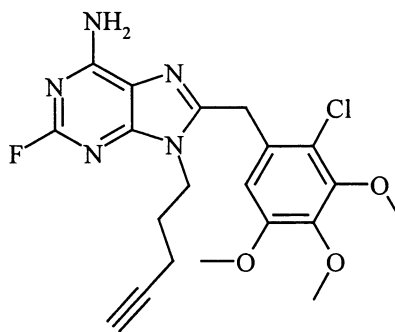
舍佩丁(sherperdine)，即九肽KHSSGCAFL模擬生存素之K79-K90序列(KHSSGCAFLSVK)之一部分且活體外阻斷IAP家族之蛋白與Hsp90之相互作用(WO 2006014744)。

包含奧托菲林(Otoferline)型序列(YSLPGYMKKLLGA)之小肽已在最近被描述為Hsp90抑制劑(WO 2005072766)。

諸如化合物PU3(11)(Chiosis等人，Chem. Biol. (2001), 8, 289-299)及PU24FC1(12)(Chiosis等人，Curr. Canc. Drug Targets (2003), 3, 371-376；WO 2002/036075)之嘌呤亦已描述為Hsp90抑制劑：

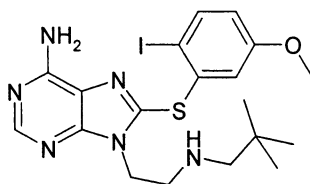


(11)



(12)

嘌呤衍生物CNF2024(13)最近由公司 Conforma Therapeutics 與 Sloan Kettering Memorial Institute for Cancer Research 合作引入臨床實踐中(WO 2006/084030)。



(13)

專利申請案FR2880540(Aventis)主張另一個嘌呤家族作

為 Hsp90 抑制劑。

專利申請案 WO2004/072080(Cellular Genomics)主張一個 8-雜芳基-6-苯基-咪唑并[1,2-a]吡嗪家族作為 Hsp90 活性之調節劑。

專利申請案 WO2005/028434(Conforma Therapeutics)主張胺基嘌呤、胺基吡咯并嘧啶、胺基吡唑并嘧啶及胺基三唑并嘧啶作為 Hsp90 抑制劑。

專利申請案 WO2004/050087(Ribotarget/Vernalis)主張一個可用於治療與抑制諸如 Hsp90 伴隨蛋白之熱休克蛋白相關之病變的吡唑家族。

專利申請案 WO2004/056782(Vernalis)主張一個可用於治療與抑制諸如 Hsp90 伴隨蛋白之熱休克蛋白相關之病變的新穎吡唑家族。

專利申請案 WO2004/07051(Vernalis)主張可用於治療與抑制諸如 Hsp90 伴隨蛋白之熱休克蛋白相關之病變的芳基異噁唑衍生物。

專利申請案 WO2004/096212(Vernalis)主張第三個可用於治療與抑制諸如 Hsp90 伴隨蛋白之熱休克蛋白相關之病變的吡唑家族。

一般而言，專利申請案 WO2005/00300(Vernalis)主張可用於治療與抑制諸如 Hsp90 伴隨蛋白之熱休克蛋白相關之病變的經芳基取代之 5 員雜環。

專利申請案 JP2005/225787(Nippon Kayaku)主張另一個吡唑家族作為 Hsp90 抑制劑。

申請案 WO2006/018082(Merck)主張另一個吡唑家族作為 Hsp90 抑制劑。

專利申請案 WO2005/00778(Kyowa Hakko Kogyo)主張一個適用於治療腫瘤之二苯甲酮衍生物家族作為 Hsp90 抑制劑。

專利申請案 WO2005/06322(Kyowa Hakko Kogyo)主張一個間苯二酚衍生物家族作為 Hsp90 抑制劑。

專利申請案 WO2005/051808(Kyowa Hakko Kogyo)主張一個間苯二酚基-苯甲酸衍生物家族作為 Hsp90 抑制劑。

專利申請案 WO2005/021552 、 WO2005/0034950 、 WO2006/08503 、 WO2006/079789 及 WO2006/090094 (Vernalis)主張可用於治療與抑制諸如 Hsp90 伴隨蛋白之熱休克蛋白相關之病變的嘧啶并噻吩或吡啶并噻吩家族。

申請案 WO2006/010595(Novartis)主張一個吡唑家族作為 Hsp90 抑制劑。

申請案 WO2006/010594(Novartis)主張一個二氫苯并咪唑酮家族作為 Hsp90 抑制劑。

專利申請案 WO2006/055760(Synta Pharma)主張一個二芳基-三唑家族作為 Hsp90 抑制劑。

專利申請案 WO2006/087077(Merck)主張一個(均三唑-3-基)酚家族作為 Hsp90 抑制劑。

專利申請案 FR2882361(Aventis)主張一個 3-芳基-1,2-苯并異噁唑家族作為 Hsp90 抑制劑。

專利申請案 WO2006/091963(Serenex)主張四氫吡啶酮及

四氫吡啶酮之家族作為Hsp90抑制劑。

專利申請案DE10200509440(Merck)主張一個噻吩并吡啶家族作為Hsp90抑制劑。

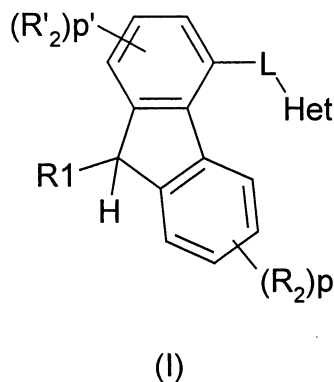
專利申請案WO2006/095783(Nippon Kayaku)主張一個三唑家族作為Hsp90抑制劑。

專利申請案WO2006101052(Nippon Kayaku)主張一個炔基衍生物家族作為Hsp90抑制劑。

專利申請案WO2006105372(Conforma Therapeutics)主張一個炔基吡咯并[2,3-d]嘧啶家族作為Hsp90抑制劑。

【發明內容】

本發明係關於一種式(I)產物：



其中：

Het表示具有5至11個環成員之二氫或四氫類型之單環或雙環芳族或部分不飽和雜環，其含有1至4個選自N、O或S之雜原子且視情況經一或多個如下文所述可為相同或不同之基團R取代，

R係來自包含H、鹵素、CF₃、硝基、氰基、烷基、羥基、巰基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、烷氧基、烷硫

基、游離羧基或經烷基酯化之羧基、羧醯胺基團、 CO-NH(烷基) 及 CON(烷基)_2 、 NH-CO-烷基 、 $\text{NH-SO}_2\text{-烷基}$ 及雜環烷基之群，所有該等烷基、烷氧基、烷硫基及雜環烷基視情況經取代，

R_1 係選自包含 $\text{X-(A-B)}_n\text{-CONH}_2$ 、 $\text{X-(A-B)}_n\text{-O-CONH}_2$ 、 $\text{X-(A-B)}_n\text{-NH-CONH}_2$ 、 $\text{X-(CH}_2\text{)}_m\text{-雜環烷基}$ 、 $\text{X-(CH}_2\text{)}_m\text{-芳基}$ 及 $\text{X-(CH}_2\text{)}_m\text{-雜芳基}$ 之群，其中X表示 -O-C(O) 、 -NH-C(O) 、 -NH-CS 、 $\text{-NH-CO-CH}_2\text{-O-}$ 、 $\text{-NH-CO-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CO-NH-}$ 、 $\text{-NH-CO-(CH}_2\text{)}_2\text{-SO}_2\text{-}$ 、 $\text{-NH-CO-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CO-}$ ；A及B可為相同或不同且獨立地表示單鍵、 CH_2 、 CH-烷基 、 CH-芳烷基 ， $n=1, 2$ 且 $m=0, 1$ ，

R_2 及 R'_2 可為相同或不同且係獨立地選自包含H、鹵素、 CF_3 、硝基、氰基、烷基、羥基、巰基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、烷氧基、烷硫基(甲硫基)、游離羧基或經烷基酯化之羧基、羧醯胺基團、 CO-NH(烷基) 及 NH-CO-烷基 之群，所有該等烷基、烷氧基及烷硫基視情況經取代，

p 及 p' 可為相同或不同且分別表示整數1至4及1至3；

L係選自單鍵、 CH_2 、 C(O) 、O、S或NH，

該等式(I)產物呈所有可能互變異構及異構形式：外消旋體、對映異構體及非對映異構體，以及該等式(I)產物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼之加成鹽。

本發明尤其係關於如上文所定義之式(I)產物，其中：

Het表示具有5至10個環成員之單環或雙環雜環，其含有

1至3個選自N、O或S之雜原子且視情況經一或多個如下文所述可為相同或不同之基團R取代，

R係來自包含H、鹵素、 CF_3 、硝基、氰基、烷基、羥基、巰基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、烷氧基、甲硫基、游離羧基或經烷基酯化之羧基、羧醯胺基團、 CO-NH(烷基) 及 CON(烷基)_2 、 NH-CO-烷基 、 $\text{NH-SO}_2\text{-烷基}$ 及雜環烷基之群，所有該等烷基、烷氧基、烷硫基及雜環烷基視情況經取代；

R1表示 $\text{NH-(CH}_2)_2\text{-O-CONH}_2$ 、 $\text{NH-(CH}_2)_3\text{-O-CONH}_2$ 、 $\text{NH-(CH}_2)_3\text{CONH}_2$ 、 $\text{NH-(CH}_2)_4\text{-CONH}_2$ ；或

R1表示基團 $\text{-X-(CH}_2)_m\text{-雜芳基}$ ，其中X表示 -O-C(O)- 、 -NH-C(O)- 、 NH-CS- 、 $\text{-NH-CO-CH}_2\text{-O-}$ 、 $\text{-NH-CO-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CO-NH-}$ 、 $\text{-NH-CO-(CH}_2)_2\text{-SO}_2\text{-}$ 或 $\text{-NH-CO-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CO-}$ 且 $m=0、1$ ，此等雜芳基視情況經一或多個可為相同或不同且選自鹵素原子、羥基、含有1至4個碳原子之烷基及 NH_2 、 NHalk 及 CONH_2 基團的基團取代；

R_2 及 R'_2 可為相同或不同且係獨立地選自包含H、鹵素原子及胺基之群；

p 及 p' 可為相同或不同且分別表示整數1；

L表示單鍵及 C(O) ，

該等式(I)產物呈所有可能互變異構及異構形式：外消旋體、對映異構體及非對映異構體，以及該等式(I)產物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼之加成鹽。

在如上文及下文所定義之式(I)產物中，所有烷基、烷氧

基、烷硫基、環烷基、雜環烷基、芳基、苯基及雜芳基視情況經一或多個可為相同或不同且選自以下基團的基團取代：鹵素原子；羥基；氰基；巰基；硝基；游離、鹽化或酯化羧基；四唑基； $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{alk})$ 、 $-\text{N}(\text{alk})(\text{alk})$ ； $-\text{SO}_2\text{-NH-CO-NH-}$ 烷基； $-\text{SO}_2\text{-NH-CO-NH-}$ 苯基；CO烷基、 CONH_2 、 O-C(O)-NH_2 、 O-C(O)-alk 、 $-\text{C(O)-NH(alk)}$ ； $-\text{C(O)-N(alk)(alk)}$ 、 CO-NH-alk-O-alk 、 $-\text{NH-C(O)-(alk)}$ 、 $-\text{N(alk)-C(O)-(alk)}$ ； $-\text{NH-COO}$ 烷基、 NH-CO-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，該等基團自身視情況經一或多個選自鹵素原子及羥基、烷氧基、烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH(alk)}$ 及 $-\text{N(alk)(alk)}$ 基團之基團取代。

在式(I)產物及下文中，所用之術語具有以下意義：

- 術語鹵素表示氟、氯、溴或碘之原子且較佳為氟、氯或溴之原子。
- 術語烷基表示含有至多12個碳原子之直鏈或支鏈基團，其係選自甲基、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、第三己基以及庚基、辛基、壬基、癸基、十一基及十二基，以及其直鏈或支鏈位置異構體。更特定言之，吾人可能提及具有至多6個碳原子之烷基及尤其甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、直鏈或支鏈戊基、直鏈或支鏈己基。

- 術語烷氧基表示含有至多12個碳原子且較佳6個碳原子之直鏈或支鏈基團，其係例如選自甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基；直鏈、第二或第三丁氧基；戊氧基、己氧基及庚氧基，以及其直鏈或支鏈位置異構體。
- 術語烷硫基或烷基-S-表示含有至多12個碳原子之直鏈或支鏈基團且尤其表示甲硫基、乙硫基、異丙硫基及庚硫基。在具有硫原子之基團中，該硫原子可經氧化為SO或S(O)₂基團。
- 術語鹽基或r-CO-基團表示含有至多12個碳原子之直鏈或支鏈基團，其中該基團r表示氫原子、烷基、環烷基、環烯基、環炔基、雜環烷基或芳基，此等基團具有上述涵義且視情況如所指經取代：吾人可能提及例如甲鹽基、乙鹽基、丙鹽基、丁鹽基或苯甲鹽基、或戊鹽基、己鹽基、丙烯鹽基、巴豆鹽基或胺甲鹽基。
- 術語環烷基表示含有3至10個環成員之單環或雙環碳環基團且尤其表示環丙基、環丁基、環戊基及環己基。
- 術語環烷基烷基表示其中環烷基及烷基係選自上述涵義之基團：因此此基團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。
- 藉由鹽氧基，吾人意謂鹽基-O-基團，其中鹽基具有上述意義：吾人可能提及例如乙鹽氧基或丙鹽氧基。
- 藉由鹽基胺基，吾人意謂鹽基-N-基團，其中鹽基具有上述意義。
- 術語芳基表示呈單環或包含稠環、呈碳環之不飽和基

團。作為該等芳基之實例，吾人可能提及苯基或萘基。

- 藉由芳烷基，吾人意謂由先前提及之視情況經取代之烷基與上文亦提及之視情況經取代之芳基的組合產生之基團：吾人可能提及例如苯甲基、苯基乙基、2-苯乙基、三苯基甲基或萘甲基。

- 術語雜環基表示飽和(雜環烷基)或部分或完全不飽和(雜芳基)之碳環基團，其包含4至10個穿插一或多個可為相同或不同且選自氧、氮或硫原子之雜原子的環成員。

作為雜環烷基，吾人可能尤其提及二氧雜環戊烷、二噁烷、二硫雜環戊烷、噻克索酮(thioxolone)、噻噁烷、氧吡喃、氧雜環戊烷基、二氧雜環戊烷基、哌嗪基、哌啶基、吡咯啉基、咪唑啉基、咪唑啉-2,4-二酮、吡唑啉基、嗎啉基或四氫呋喃基、六氫哌喃、四氫噻吩基、吡嗪基、二氫苯并呋喃基、吡啶基、全氫哌喃基、吡咯并吡啶基(pyrindoliny)l、四氫喹啉基、四氫異喹啉基或噻唑啉基，所有該等基團視情況經取代。

在該等雜環烷基中，吾人可能尤其提及視情況經取代之哌嗪基、正甲基哌嗪基、視情況經取代之哌啶基、視情況經取代之吡咯啉基、咪唑啉基、吡唑啉基、嗎啉基、六氫哌喃或噻唑啉基。

藉由雜環烷基烷基，吾人意謂其中雜環烷基及烷基殘基具有先前所述之意義的基團；

在具有5個環成員之雜芳基中，吾人可能提及呋喃基、吡咯基、四唑基、噻唑基、異噻唑基、二唑基、噻二唑

基、噻三唑基、噁唑基、噁二唑基、異噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、三唑基。

在具有6個環成員之雜芳基中，吾人可能尤其提及諸如2-吡啶基、3-吡啶基及4-吡啶基之吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基。

作為含有至少一個選自硫、氮及氧之雜原子的縮合雜芳基，吾人可能提及例如苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并吡咯基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、嘌呤基、吡咯并嘧啶基、吡咯并吡啶基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、硫代萘基、吡烯基、吡嗪基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、吡啶基、吡啶基、喹啉基、喹啉基、喹啉基及喹啉基。

藉由烷基胺基，吾人意謂其中烷基係選自上文所提及之烷基的基團。具有至多4個碳原子之烷基為較佳，且吾人可能提及例如甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基或丁基胺基(直鏈或支鏈)。

藉由二烷基胺基，吾人意謂其中烷基可為相同或不同且係選自上文所提及之烷基的基團。如先前所述，具有至多4個碳原子之烷基為較佳，且吾人可能提及例如二甲基胺基、二乙基胺基、甲基乙基胺基(直鏈或支鏈)。

術語患者表示人類及其他哺乳動物兩者。

術語"前藥"表示可在活體內藉由代謝機制(諸如水解)轉化為式(I)產物之產物。舉例而言，含有羥基之式(I)產物之酯可在活體內藉由水解而轉化為其母分子；或含有羧基之

式(I)產物之酯可在活體內藉由水解而轉化為其母分子。

吾人可能提及(例如)含有羥基之式(I)產物之酯，諸如乙酸酯、檸檬酸酯、乳酸酯、酒石酸酯、丙二酸酯、草酸酯、水楊酸酯、丙酸酯、丁二酸酯、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、樟腦磺酸酯、苯磺酸酯、對甲苯磺酸酯、環己基-胺基磺酸酯及奎尼酸酯(quininate)。

特別適用的含有羥基之式(I)產物之酯可由酸殘基製備，諸如由Bundgaard等人，J. Med. Chem., 1989, 32, 第2503-2507頁所述之彼等者：此等酯尤其包括：經取代之(胺基甲基)-苯甲酸酯及二烷基胺基-甲基苯甲酸酯，其中兩個烷基可連接在一起或可穿插氧原子或視情況經取代之氮原子，亦即烷基化氮原子；或(嗎啉基-甲基)苯甲酸酯，例如3-(嗎啉基甲基)-苯甲酸酯或4-(嗎啉基甲基)-苯甲酸酯；及(4-烷基哌嗪-1-基)苯甲酸酯，例如3-(4-烷基哌嗪-1-基)苯甲酸酯或4-(4-烷基哌嗪-1-基)苯甲酸酯。

式(I)產物之羧基可經熟習此項技術者已知之各種族群鹽化或酯化，其中作為非限制性實例，吾人可能提及以下化合物。

- 在鹽化作用之化合物中，無機鹼，諸如鈉、鉀、鋰、鈣、鎂或銨之等效物；或有機鹼，諸如甲基胺、丙基胺、三甲基胺、二乙基胺、三乙基胺、N,N-二甲基乙醇胺、參(羥基甲基)胺基甲烷、乙醇胺、吡啶、甲基吡啶、二環己

基胺、嗎啉、苯甲胺、普魯卡因(procaine)、離胺酸、精胺酸、組胺酸、正甲基葡糖胺，

- 在酯化作用之化合物中，形成烷氧基羰基之烷基，該等烷氧基羰基諸如甲氧羰基、乙氧羰基、第三丁氧基-羰基或苯甲氧羰基，且該等烷基可經例如選自鹵素原子、羥基、烷氧基、醯基、醯氧基、烷硫基、胺基或芳基，例如選自氯甲基、羥基丙基、甲氧基甲基、丙醯氧基甲基、甲基硫甲基、二甲基-胺基乙基、苯甲基或苯乙基之基團取代。

藉由酯化羰基，吾人意謂(例如)諸如烷氧基羰基之基團，例如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、丁氧羰基或第三丁氧羰基、環丁氧羰基、環戊氧羰基或環己氧羰基。

吾人亦可能提及與容易分解之酯殘基形成的基團，諸如甲氧基甲基、乙氧基甲基；醯氧基烷基，諸如特戊醯氧基甲基、特戊醯氧基乙基、乙醯氧基甲基或乙醯氧基乙基；烷氧基羰氧基烷基，諸如甲氧基羰氧基甲基或甲氧基羰氧基乙基、異丙氧基羰氧基甲基或異丙氧基羰氧基乙基。

該等酯基團之清單係例如於歐洲專利EP 0 034 536中給出。

藉由醯胺化羰基，吾人意謂-CONH₂類型之基團，其氮原子視情況經一或兩個烷基取代以形成烷基胺基或二烷基胺基，其自身視情況如上下文所述經取代，且該等基團亦可與其所連接之氮原子形成如上文所定義之環胺。

藉由鹽化羰基，吾人意謂例如與鈉、鉀、鋰、鈣、鎂或

銨之等效物形成之鹽。吾人亦可能提及與諸如甲基胺、丙基胺、三甲基胺、二乙基胺、三乙基胺之有機鹼形成的鹽。鈉鹽為較佳。

當式(I)產物具有可藉由酸鹽化之胺基時，該等酸之鹽當然亦形成本發明之部分。吾人可能提及以例如鹽酸或甲烷磺酸提供之鹽。

式(I)產物與無機酸或有機酸之加成鹽可例如為與以下酸形成之鹽：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、硫酸、磷酸、丙酸、乙酸、三氟乙酸、甲酸、苯甲酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、丁二酸、酒石酸、檸檬酸、草酸、乙醛酸、天冬胺酸、抗壞血酸；烷基單磺酸，例如甲烷磺酸、乙烷磺酸、丙烷磺酸；烷基二磺酸，例如甲烷二磺酸、 α -乙烷二磺酸、 β -乙烷二磺酸；芳基單磺酸，諸如苯磺酸；及芳基二磺酸。

應想到立體異構可被廣泛地定義為具有相同結構式但各基團空間排列不同之化合物的異構，諸如尤其在取代基可處於軸或赤道位置之單取代環己烷及乙烷衍生物之各種可能旋轉構形中。然而，存在另一個類型之立體異構，其由連接於雙鍵或環之取代基之不同空間排列產生，此常常被稱為幾何異構或順反異構。術語立體異構體在本申請案中係以其最廣泛意義使用且因此係關於所有上述化合物。

本發明尤其係關於如上文所定義之式(I)產物，其中Het係選自咪唑基、苯并咪唑基、喹啉基、吡啶基、吡咯基、苯并噁唑基、嘧啶基、三唑并吡啶基、苯并噁嗪基、喹啶

啉基、吡啶基、吡咯并吡啶基、四氫-1,8-萘啶基、咪唑并吡啶基；該等基團視情況經一或多個可為相同或不同且選自鹵素原子及氫基及嗎啉基的基團R取代；

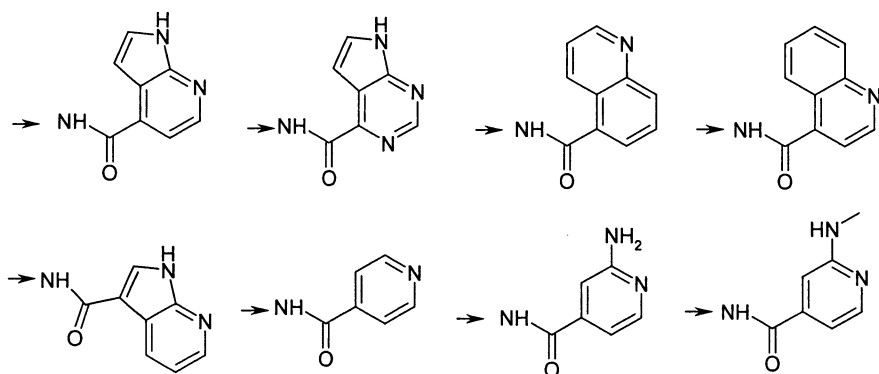
R₁表示基團-NH-C(O)-雜芳基，其中雜芳基係選自喹啉基、吡啶基、嘌呤、喹啶、吡啶、嘧啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶、吡咯并[2,3-c]嘧啶、咪唑并[4,5-b]吡啶，此等雜芳基視情況經一或多個可為相同或不同且選自鹵素原子、甲基、乙基、NH₂、NHalk及NH-Me基團之基團取代，

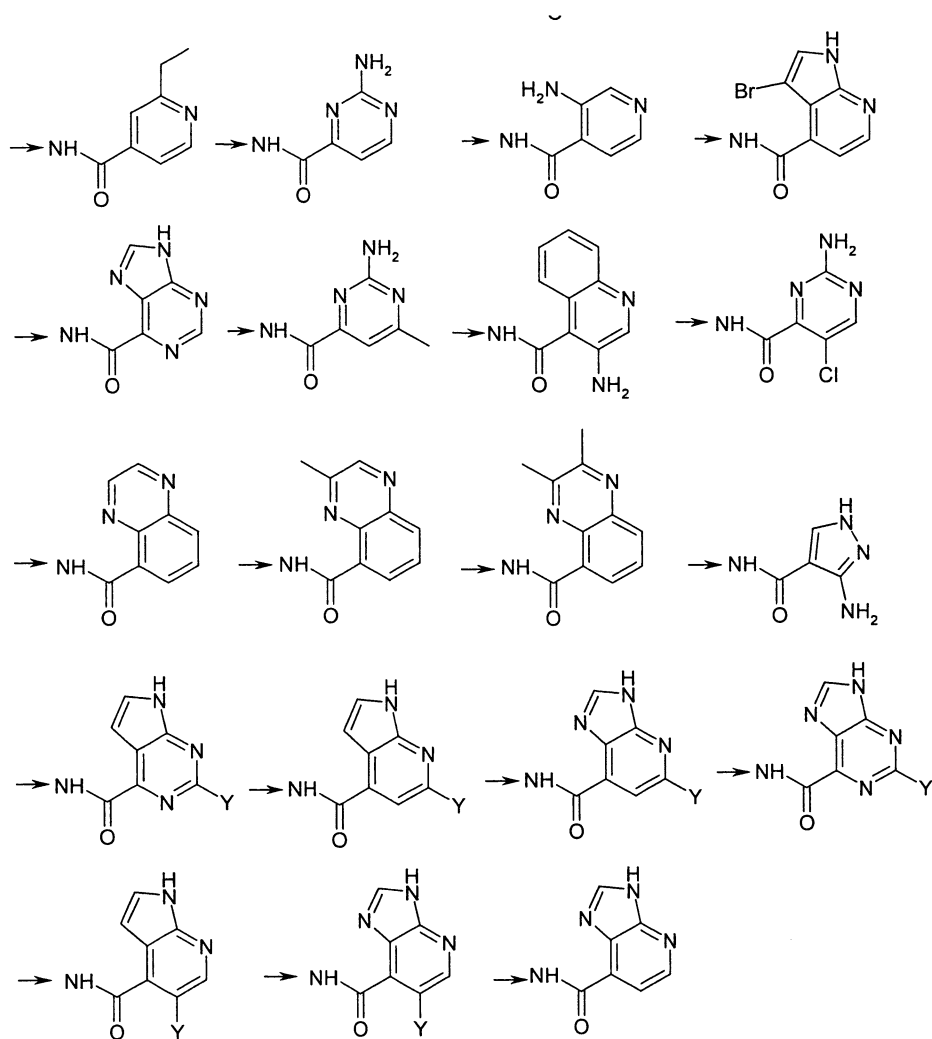
R₂及R'₂表示H，

L表示單鍵或C(O)，

該等式(I)產物呈所有可能互變異構及異構形式：外消旋體、對映異構體及非對映異構體，以及該等式(Ib)產物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼之加成鹽。

因此，更特定言之，本發明係關於如上文所定義之式(I)產物，其中Het、R₂、R'₂、p、p'及L具有上文所定義之意義中的任一意義且R₁係選自以下基團：





其中Y表示鹵素原子或甲基或乙基，

該等式(I)產物呈所有可能互變異構及異構形式：外消旋體、對映異構體及非對映異構體，以及該等式(I)產物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼之加成鹽。

本發明相當尤其係關於如上文所定義之具有以下名稱的式(I)產物：

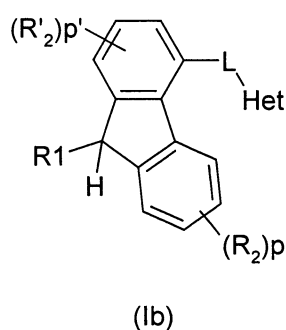
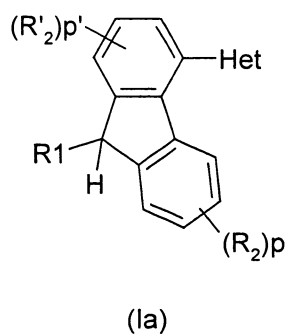
- 2-氨基-5-氯-嘓啶-4-甲酸之[4-(1H-咪唑-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-鹽胺、
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(苯并呋喃-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-鹽胺、

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(喹啉-3-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺、
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(6-氟-吡啶-3-基)-9H-芴-9-(R,S)-基]-醯胺、
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(1H-吡啶-2-基)-9H-芴-9-(R,S)-基]-醯胺、
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(苯并噁唑-2-基)-9H-芴-9-(R,S)-基]-醯胺、
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(嘧啶-5-基)-9H-芴-9-(R,S)-基]-醯胺、
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(喹啉-2-基)-9H-芴-9-(R,S)-基]-醯胺、
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之(4-[1.2.4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基-9H-芴-9(R,S)-基)-醯胺、
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(1,4-苯并噁嗪-2H-3-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺、
- 7H-吡咯并[2,3-c]嘧啶-4-甲酸之[4-(喹啉-3-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺、
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(喹啶-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺、
- 6-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酸之[4-(喹啉-3-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺、
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(2-嗎啶基-吡啶-5-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺、

- 2-胺基-5-氯-嘓啶-4-甲酸之[4-(喹啉-3-基)-9H-第-9(R,S)-基]-醯胺、
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(呔唑-1-羰基)-9H-第-9(R,S)-基]-醯胺、
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-9H-第-9(R,S)-基]-醯胺、
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啗啶-3-基)-9H-第-9(R,S)-基]-醯胺、
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之4-{呔唑并[1,2-a]吡啶-2-基}-9H-第-9-(R,S)-基-醯胺、
- 6-溴-3H-呔唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酸之[4-(喹啉-3-基)-9H-第-9(R,S)-基]-醯胺的右旋對映異構體；

該等式(I)產物呈所有可能異構形式：外消旋體、對映異構體及非對映異構體，以及與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼之加成鹽。

因此，本發明係關於如下呈現之對應於其中L表示單鍵之式(Ia)的式(I)產物及對應於其中L表示CH₂、C(O)、O、S或NH之式(Ib)的式(I)產物：



其中 Het、R₁、R₂、R'₂、p 及 p' 具有上文對於式 (I) 產物所定義之涵義，

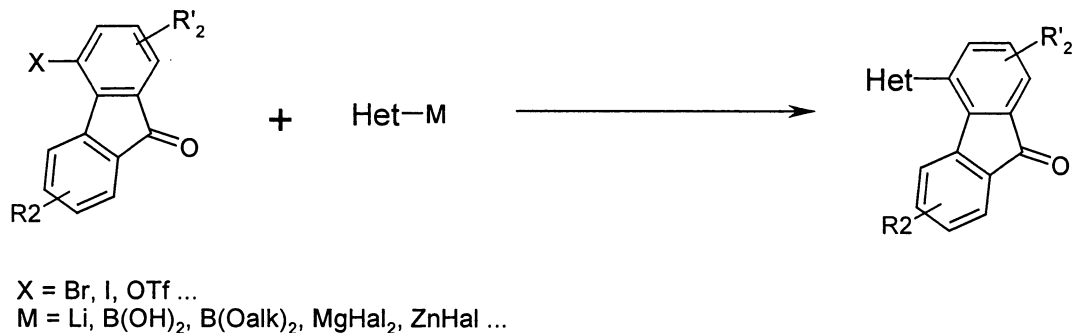
該等式 (Ia) 或式 (Ib) 之產物呈所有可能互變異構及異構形式：外消旋體、對映異構體及非對映異構體，以及該等式 (Ia) 或式 (Ib) 之產物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼之加成鹽。

對應於根據本發明之式 (Ia) 或式 (Ib) 之式 (I) 產物可根據熟習此項技術者已知之方法製備且尤其根據下文所述之方法製備：因此，本發明亦係關於根據本發明之式 (Ia) 或式 (Ib) 之產物的合成方法及尤其下文所給出之流程中所述之通用合成方法。

通式 (Ia) 產物之通用合成方法：

自 4-鹵基-第-9-酮起始之偶合反應：

第一通用合成方法包含根據流程 1 使 9H-4-鹵基-第-9-酮 (諸如 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) 或 9-H-4-羥基-第-9-酮之三氟甲磺酸酯與雜環之有機金屬衍生物偶合：



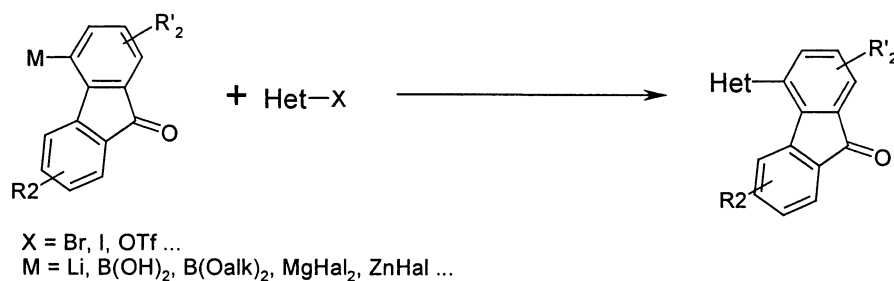
流程 1

在本發明之範疇內，尤其宜使用酮酸作為雜環之有機金屬衍生物。

在本發明之範疇內，尤其宜在源自鈹(0)之催化劑存在下，在Suzuki類型之反應條件下進行該偶合。

自第-9-酮-4-基之有機金屬衍生物起始的偶合反應：

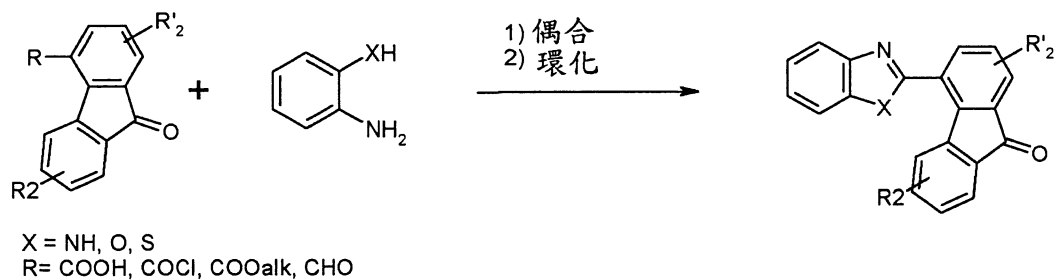
在第二通用合成方法中，可根據流程2，詳言之使用含溴或含碘雜環及第-9-酮之有機金屬衍生物(諸如9-側氧基-第-4-酮酸或其酯之一)設計逆相偶合。



流程 2

由第-9-酮-4-基之酸或醛衍生物形成雜環：

在第三通用合成方法中，當該雜環為在位置2處連接於第衍生物之苯并咪唑、苯并噁唑或苯并噻唑類型時，尤其宜根據流程3，藉由使鄰苯二胺或鄰胺基酚或鄰胺基硫酚之衍生物與酸、鹽基氯或醛在第-9-酮之位置4處偶合，接著環化而形成該雜環。



流程 3

當使用第-9-酮-4-甲酸時，尤其宜借助於熟習此項技術者已知之偶合劑(諸如1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽(EDCI))在1-羥基苯并三唑(HOBT)存在下活化此酸。

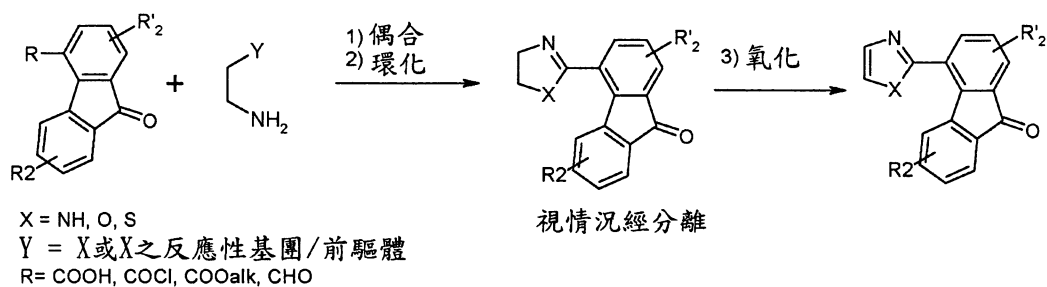
在本發明之範疇內可使用環化中間物醯胺之混合物之各種條件，諸如乙酸或三氟乙酸與酸酐之混合物。在本發明之範疇內亦尤其宜在酸性環境中藉由在微波反應器中加熱來進行此類型之熱環化。

當使用第-9-酮-4-甲醛之衍生物時，在本發明之範疇內宜如下進行：

- Tetrahedron Lett. 1998, 39, 4481-84，藉由在二氧化矽存在下微波加熱來進行；
- 或根據Tetrahedron 1995, 51, 5813-18，在二氯-二氫基-苯醌(DDQ)存在下進行；
- 或根據E.P. 511187，在亞硫醯氯與吡啶之混合物存在下進行；
- 或根據Eur. J. Med. Chem. 2006, 31, 635-42，在氯化鐵存在下進行。

當該雜環為在位置2處連接於第衍生物之咪唑、噁唑或

噻唑類型時，尤其宜在第-9-酮之位置4處由酸、鹽基氯、酯或醛形成該雜環，此根據流程4進行。



流程 4

在本發明之範疇內，尤其宜如下進行：

1. 該雜環為咪唑或咪唑啉之情況下：

- Tetrahedron, 47(38), 1991, 8177-94，由2-疊氮基-乙基胺進行，
- 根據 Biorg. Med. Chem. Lett. 12(3), 2002, 471-75，由乙二胺進行，
- 根據 J. Med. Chem., 46(25), 2003, 5416-27，由乙二醛及由氮進行；

2. 該雜環為噁唑或噁唑啉之情況下：

- 根據 J. Org. Chem., 61(7), 1996, 2487-96，由2-疊氮基-乙醇進行，
- 根據 J. Med. Chem. 47(8), 2004, 1969-86 或 Khim. Geterotsikl. Soed. 1984(7), 881-4，由2-胺基乙醇進行，
- 根據 Heterocycles, 39(2), 1994, 767-78，由2-胺基乙醛之二乙基縮醛進行；

3. 該雜環為噻唑或噻唑啉之情況下：

- 根據 *Helv. Chim. Acta*, 88(2), 2005, 187-95, 由 2-氯-乙基胺及勞森試劑 (Lawesson reagent) 進行,

- 根據 *J. Org. Chem.* 69(3), 2004, 811-4 或 *Tetrahedron Lett.*, 41(18), 2000, 3381-4, 由 2-胺基乙硫醇進行。

更一般而言，在本發明之範疇內，宜藉由熟習此項技術者已知之合成方法中的任一者在第-9-酮之位置4處由酸、醯基氯、酯或醛形成任何雜環，該等方法諸如 D. Barton 等人之 *Comprehensive Organic Chemistry* (Pergamon Press) 或 *Advances in Heterocyclic Chemistry* (Academic Press) 或 *Heterocyclic Compounds* (Wiley Interscience) 中所述之彼等者。

C=O 基團轉化為如通式 (Ia) 中所定義之 CHR1 基團可根據熟習此項技術者已知之通用方法，尤其 D. Barton 等人之 *Comprehensive Organic Chemistry* (Pergamon Press)、J. Marsh 之 *Advanced Organic Chemistry* (Wiley Interscience) 或 *Compendium of Organic Synthetic Methods* (Wiley Interscience) 中所述之彼等方法實現。

自在位置9處經CHR1基團取代之第-4-基之溴化或有機金屬衍生物起始的偶合反應：第四通用合成方法包含首先使在位置4處經鹵素、三氟甲磺酸酯、醯酸酯或醯酸9-側氧基-第-4-甲酸取代之第-9-酮衍生物的C=O基團轉化為如通式 (Ia) 中所定義之CHR1基團，接著使由適當地經鹵素、醯

酸酯或酮酸取代之雜環衍生物獲得的衍生物偶合。

由在位置9處經CHR1基團取代之第-4-基之酸或醛衍生物形成雜環：第五通用合成方法包含繼先前在第核之位置4處針對酸、酯、醯基氯或醛引入CHR1基團後形成雜環。

當該雜環為在位置2處連接於第衍生物之苯并咪唑、苯并噁唑或苯并噻唑類型時，宜首先使在位置4處經羧酸衍生物(酸、醯基氯或酯)或經醛取代之第-9-酮衍生物的C=O基團轉化為如通式(I)中所定義之CHR1基團，接著根據先前所述之條件，由所得衍生物與鄰苯二胺或鄰胺基酚或鄰胺基硫酚之衍生物偶合。

當該雜環為在位置2處連接於第衍生物之咪唑、噁唑或噻唑類型時，宜首先使在位置4處經羧酸衍生物(酸、醯基氯或酯)或經醛取代之第-9-酮衍生物的C=O基團轉化為如通式(I)中所定義之CHR1基團，且接著根據先前所述之方法形成雜環。

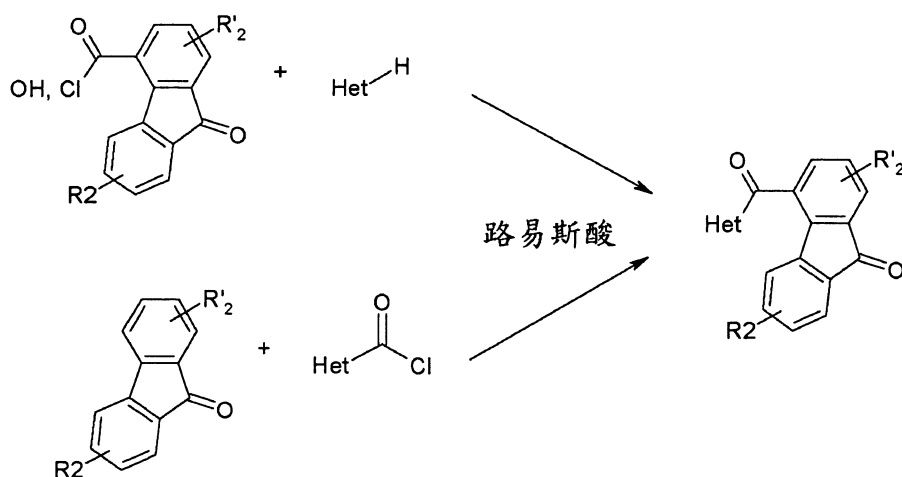
更一般而言，在本發明之範疇內，宜藉由熟習此項技術者已知之任一合成方法，以位置9處經CHR1基團取代之第核中位置4處之酸、醯基氯、酯或醛起始形成任何雜環，該等方法諸如 D. Barton 等人之 Comprehensive Organic Chemistry(Pergamon Press) 或 Advances in Heterocyclic Chemistry(Academic Press) 或 Heterocyclic Compounds(Wiley Interscience)中所述之彼等者。

其中 L=CO 之通式 (Ib) 化合物之製備

其中 L=CO 且雜環 Het 係經由碳原子連接之通式 (Ib) 化合

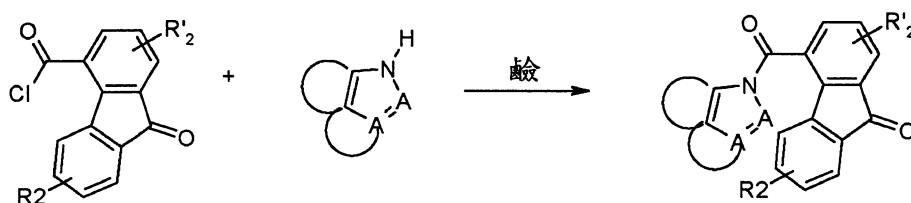
物宜根據流程6藉由弗瑞德-克來福特(Friedel-Crafts)類型之反應如下來製備：

- 根據Eur. J. Med. Chem 1988, 23(2), 165-72中所述之方法，藉由第-9-酮-4-甲酸或醯基氯與富含足量電子之雜環反應來製備；
- 或藉由使雜環醯基氯作用於第-9-酮之衍生物來製備。



流程 6

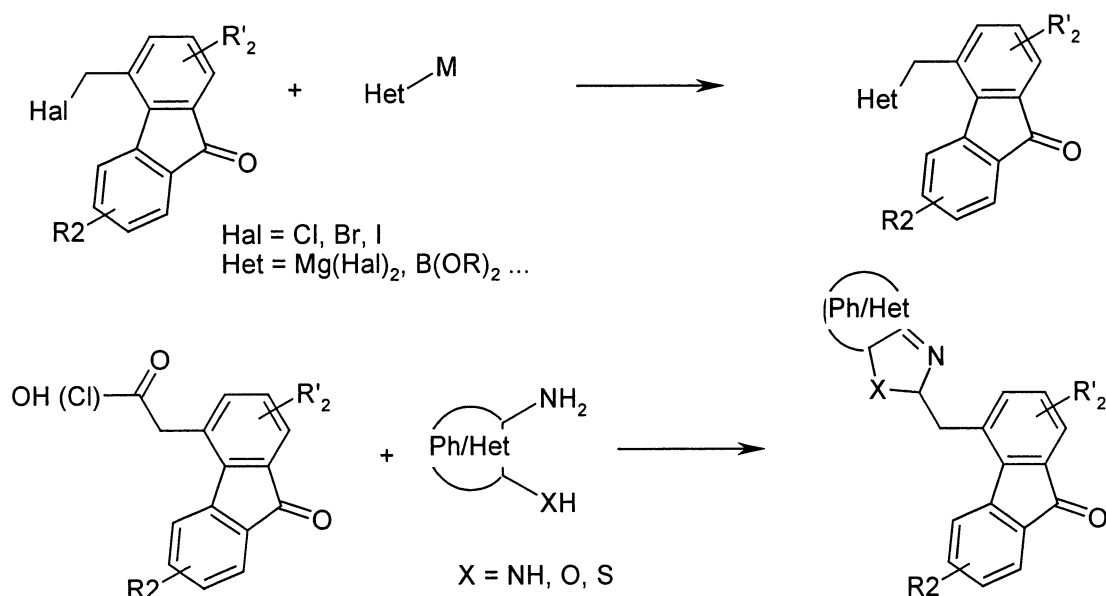
其中 $L=CO$ 且雜環 Het 係經由氮原子連接 (諸如吡咯、吡唑、咪唑、吡啶、異吡啶、吡嗪、苯并咪唑或咪唑并[4,3-c]吡啶類型之雜環) 之通式 (Ib) 化合物宜根據流程7藉由使源自該雜環之陰離子與第-9-酮-4-甲醯基氯偶合來製備：



流程 7

其中 $L=CH_2$ 之通式 (Ib) 化合物宜根據流程 8 中所述之通用方法中的一者來製備，

- 4-鹵甲基-萸-9-酮之衍生物與雜環有機化合物之間的偶合來製備；
- 或藉由(萸-9-酮-4-基)乙酸之衍生物與芳族或雜芳族鄰二取代之核之間的環化來製備：



流程 8

其中 $L=O$ 之通式 (Ib) 化合物可根據熟習此項技術者已知之芳基(雜芳基)醚之通用合成方法中的任一者，尤其使用碘化亞銅之催化作用的彼等方法，自以下各物起始來製備：

- 4-鹵基-萸-9-酮及羥基-雜環之鹼性鹽；
- 或 4-羥基-萸-9-酮之鹼性鹽及雜芳基鹵化物。

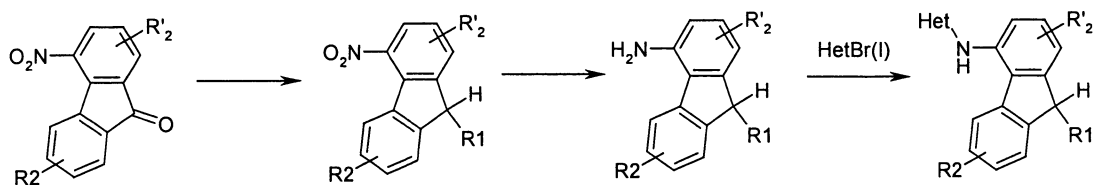
其中 $L=S$ 之通式 (Ib) 化合物可根據熟習此項技術者已知之芳基(雜芳基)硫醚之通用合成方法中的任一者，尤其使

用乙酸鈹之催化作用的彼等方法，自以下各物起始來製備：

- 4-鹵基-第-9-酮及巰基-雜環之鹼性鹽；
- 或4-巰基-第-9-酮之鹼性鹽及雜芳基鹵化物。

使C=O基團轉化為如其中L=CO、CH₂、O及S之通式(Ib)中所定義之CHR₁基團可根據流程9根據熟習此項技術者已知之通用方法，尤其D. Barton等人之Comprehensive Organic Chemistry(Pergamon Press)、J. Marsh之Advanced Organic Chemistry(Wiley Interscience)或Compendium of Organic Synthetic Methods(Wiley Interscience)中所述之彼等方法實現。

對於製備其中L=NH之通式(Ib)化合物，在本發明之範疇內，尤其宜顛倒反應之順序，根據通用流程10，首先自4-硝基-第-9-酮之衍生物將C=O基團轉化為CHR₁基團，接著將硝基還原為第一胺官能，且最後在鈹(0)存在下，在Hartwig-Buchwald反應條件下進行該第一胺與雜環溴化物或碘化物之雜芳基化：



通用流程10

上文所述之反應可根據下文所給出之實例之製備中所述的條件且亦根據熟習此項技術者已知之通用方法，尤其D.

Barton 等人之 Comprehensive Organic Chemistry(Pergamon Press)、J. Marsh 之 Advanced Organic Chemistry(Wiley Interscience)中所述之彼等方法來進行。

根據本發明之產物具有引起關注之藥理學特性：尤其，據發現其具有抑制伴隨蛋白之活性且尤其伴隨蛋白 ATPase 活性之特性。

在此等伴隨蛋白中，吾人可能尤其提及人類伴隨蛋白 HSP90。

因此，對應於如上文所定義之通式(I)的產物展現對 Hsp90伴隨蛋白之顯著抑制作用。

下文實驗章節中所給出之測試說明本發明之產物對於該等伴隨蛋白之抑制活性。

因此，此等特性意謂本發明之通式(I)產物可用作用以治療惡性腫瘤之醫藥產品。

式(I)產物亦可用於獸醫領域。

因此，本發明係關於通式(I)之醫藥學上可接受之產物作為醫藥產品的應用。

本發明尤其係關於如上文所定義具有以下名稱之式(I)產物作為醫藥產品的應用：

- 2-胺基-5-氯-嘧啶-4-甲酸之[4-(1H-咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺、
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(苯并呋喃-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺、
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(喹啉-3-基)-9H-

第-9(R,S)-基)]-醯胺、

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(6-氟-吡啶-3-基)-9H-

第-9-(R,S)-基)]-醯胺、

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(1H-吡啶-2-基)-9H-

第-9-(R,S)-基)]-醯胺、

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(苯并噁唑-2-基)-9H-

第-9-(R,S)-基)]-醯胺、

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(嘧啶-5-基)-9H-

第-9-(R,S)-基)]-醯胺、

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(喹啉-2-基)-9H-

第-9-(R,S)-基)]-醯胺、

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之(4-[1.2.4]三唑并[1,5-a]

吡啶-2-基-9H-第-9(R,S)-基)]-醯胺、

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(1,4-苯并噁嗪-2H-3-

基)-9H-第-9(R,S)-基)]-醯胺、

- 7H-吡咯并[2,3-c]嘧啶-4-甲酸之[4-(喹啉-3-基)-9H-

第-9(R,S)-基)]-醯胺、

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(喹啉-2-基)-9H-

第-9(R,S)-基)]-醯胺、

- 6-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酸之[4-(喹啉-3-基)-9H-

第-9(R,S)-基)]-醯胺、

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(2-嗎啉基-吡啶-5-

基)-9H-第-9(R,S)-基)]-醯胺、

- 2-胺基-5-氯-嘧啶-4-甲酸之[4-(喹啉-3-基)-9H-第-9(R,S)-

基]-醯胺、

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(吡啶-1-羰基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺、

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺、

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之4-(5,6,7,8-四氫-1,8-萘啶-3-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺、

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之4-{咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺、

- 6-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酸之[4-(喹啉-3-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺的右旋對映異構體；

以及其前藥，該等式(I)產物呈所有可能異構形式：外消旋體、對映異構體及非對映異構體，以及該等式(I)產物與醫藥學上可接受之無機酸及有機酸或無機鹼及有機鹼之加成鹽。

該等產物可藉由非經腸、口服、經舌、直腸或局部途徑投予。

本發明亦係關於醫藥組合物，其特徵在於其含有作為活性成分之通式(I)之醫藥產品中的至少一者。

此等組合物可以可注射溶液或懸浮液、錠劑、包衣錠劑、膠囊、糖漿、栓劑、乳膏、軟膏及洗劑之形式提供。此等醫藥形式係藉由常用方法製備。可將活性成分併入通常用於此等組合物中之賦形劑中，諸如水性或非水性媒劑、滑石粉、阿拉伯膠、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、可可

脂、動物或植物來源之脂肪、石蠟族衍生物、二醇類、各種濕潤劑、分散劑或乳化劑、防腐劑。

視所治療之受檢者及所述病症而變化之常用劑量對於人類可例如為每日10 mg至500 mg，藉由口服途徑投予。

因此，本發明係關於如上文所定義之式(I)產物或該等式(I)產物之醫藥學上可接受之鹽用於製備意欲抑制伴隨蛋白且尤其Hsp90之活性之醫藥產品的用途。

因此，本發明尤其係關於如上文所定義之式(I)產物或該等式(I)產物之醫藥學上可接受之鹽的用途，其中該伴隨蛋白為HSP90。

因此，本發明係關於如上文所定義之式(I)產物或該等式(I)產物之醫藥學上可接受之鹽用於製備意欲防止或治療特徵為Hsp90類型之伴隨蛋白之活性失調的疾病且尤其哺乳動物之此類疾病之醫藥產品的用途。

本發明係關於如上文所定義之式(I)產物或該等式(I)產物之醫藥學上可接受之鹽用於製備意欲防止或治療屬於以下群之疾病之醫藥產品的用途：神經退化性疾病，諸如亨丁頓氏舞蹈病、帕金森氏病、病灶性大腦局部缺血、阿茲海默氏病、播散性硬化及肌萎縮性側索硬化；瘧疾、布魯絲蟲病及班氏絲蟲病、弓形蟲病、對治療有抗性之真菌病、B型肝炎、C型肝炎、疱疹病毒、登革熱(或關節疹熱)、脊髓延髓肌肉萎縮症、腎小球膜細胞增殖之病症、血栓形成、視網膜病、牛皮癬、肌肉退化、腫瘤疾病、癌症。

因此，本發明係關於如上文所定義之式(I)產物或該等式

(I)產物之醫藥學上可接受之鹽用於製備意欲治療腫瘤疾病之醫藥產品的用途。

本發明尤其係關於如上文所定義之式(I)產物或該等式(I)產物之醫藥學上可接受之鹽用於製備意欲治療癌症之醫藥產品的用途。

在此等癌症中，本發明相當尤其係關於固體腫瘤之治療及對細胞毒性劑有抗性之癌症的治療。

因此，本發明尤其係關於如上文所定義之式(I)產物或該等式(I)產物之醫藥學上可接受之鹽用於製備意欲治療包括以下疾病之癌症之醫藥產品的用途：肺癌、乳癌及卵巢癌、神經膠母細胞瘤、慢性骨髓白血病、急性淋巴母細胞白血病、前列腺癌、胰腺癌及結腸癌、轉移性黑色素瘤、甲狀腺腫瘤及腎癌瘤。

因此，在Hsp90抑制劑之主要潛在適應症中，吾人可能非限制性地提及：

- 過表現EGF-R或HER2之非小細胞肺癌、乳癌、卵巢癌及神經膠母細胞瘤；
- 過表現Bcr-Abl之慢性骨髓白血病；
- 過表現Flt-3之急性淋巴母細胞白血病；
- 過表現Akt之乳癌、前列腺癌、肺癌、胰腺癌、結腸癌或卵巢癌；
- 過表現突變形式之B-Raf蛋白的轉移性黑色素瘤及甲狀腺腫瘤；
- 雄激素依賴性及雄激素非依賴性前列腺癌；

- 雌激素依賴性及雌激素非依賴性乳癌；
- 過表現HIF-1 α 或突變c-met蛋白之腎癌瘤。

更特定言之，本發明進一步係關於乳癌、結腸癌及肺癌之治療。

本發明亦係關於如上文所定義之式(I)產物或該等式(I)產物之醫藥學上可接受之鹽用於製備意欲用於癌症化學療法之醫藥產品的用途。

作為根據本發明意欲用於癌症化學療法之醫藥產品，根據本發明之式(I)產物可單獨使用或與化學療法或放射線療法組合或者與其他治療劑組合使用。

因此，本發明尤其係關於如上文所定義之另外含有用於化學療法抗癌之其他醫藥產品之活性成分的醫藥組合物。

該等治療劑可通常用作抗腫瘤劑。

作為蛋白激酶之已知抑制劑的實例，吾人可能尤其提及丁內酯、黃酮吡醇(flavopiridol)、2-(2-羥基乙基胺基)-6-苯甲基胺基-9-甲基嘌呤、奧羅木辛(olomucin)、格列衛(Glivec)及易瑞沙(Iressa)。

因此，根據本發明之式(I)產物亦宜與抗增殖劑組合使用：作為該等抗增殖劑之實例，但不限於此清單，吾人可能提及芳香酶抑制劑、抗雌激素、拓撲異構酶I之抑制劑、拓撲異構酶II之抑制劑、對微管起作用之藥劑、烷基化劑、組蛋白脫乙酰基酶抑制劑、法呢基(farnesyl)轉移酶、COX-2抑制劑、MMP抑制劑、mTOR抑制劑、抗贅生性抗代謝物、鉑化合物、蛋白酶體抑制劑(諸如硼替佐米

(Bortezomib))、組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)之抑制劑(諸如 SAHA)及尤其HDAC6之抑制劑、引起蛋白激酶之活性下降之化合物以及抗血管生成化合物、戈那瑞林(gonadorelin)促效劑、抗雄激素、苯胍麥(bengamide)、雙膦酸鹽及曲妥珠單抗(trastuzumab)。

因此，作為實例，吾人可能提及：抗微管劑，諸如紫杉醇(taxoid)、埃坡黴素(epothilone)、長春花生物鹼(Vinca alkaloid)；烷基化劑，諸如環磷醯胺(cyclophosphamide)；DNA 嵌入劑，諸如順鉑(cis-platinum)及奧賽力鉑(oxaliplatin)；與拓撲異構酶相互作用之藥劑，諸如喜樹鹼(camptothecin)及其衍生物；蒽環黴素(anthracycline)，諸如阿黴素(Adriamycin)；抗代謝物，諸如5-氟尿嘧啶及衍生物及類似物。

根據本發明之式(I)產物可藉由應用或採用已知方法及尤其文獻中所述之方法，例如 R.C. Larock 於 Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989 中所述之彼等方法來製備。

在下文所述之反應中，當反應性官能基為最終產物中需要的，但其之參與為合成式(I)產物之反應中不需要的時候，可能必需保護該等反應性官能基，諸如羥基、胺基、亞胺基、硫基或羧基。習知保護基可根據常用標準規範使用，諸如彼等例如由 T.W. Greene 及 P.G.M. Wuts 於 "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley 及 Sons, 1991 中所述之規範。

【實施方式】

下文提供之實驗章節給出起始產物之非限制性實例：其他起始產物可為市售的或可藉由熟習此項技術者已知之常用方法來製備。

說明本發明之實例：下文給出製備之該等實例說明本發明，但不限制本發明。

所描述之所有實例係藉由質子NMR光譜法及質譜法表徵，且此等實例大多數亦藉由紅外光譜法表徵。

實例 1：合成 2-胺基-5-氯-嘓啶-4-甲酸之[4-(1H-嘓啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-醯胺

第 1 階段：在 250 mL 三頸燒瓶中，將 1.5 g 可根據 Tetrahedron, 47(38), 1991, 8177-8194 製備之 2-疊氮基-乙基胺及 3.5 g 第-4-酮-9-甲酸之氯化物溶解於 100 mL 二氯甲烷及 4 mL 三乙基胺中。於室溫下攪拌 20 小時後，將反應混合物傾倒於水中且用二氯甲烷萃取。用飽和碳酸氫鈉水溶液且接著用水洗滌有機相，經硫酸鎂乾燥且於減壓下濃縮。用二異丙基氧化物使殘餘物變成糊狀物，過濾且於 35°C 下在乾燥器中乾燥。吾人由此獲得 3.65 g 呈黃色粉末形式之 9-側氧基-9H-第-4-甲酸之(2-疊氮基-乙基)-醯胺，其在一階段中按照原樣使用，且具有以下特徵：

質譜 (E/I): $m/z=292$ (M+)。

第 2 階段：在 250 mL 燒瓶中於氬氣氛下，於室溫下將 3.65 g 前一階段獲得之 9-側氧基-9H-第-4-甲酸之(2-疊氮基-乙基)-醯胺、4 g 二第三丁基二碳酸酯及 1.5 g 二甲基胺基吡

淀於55 mL四氫呋喃中的溶液攪拌隔夜。將反應混合物傾倒於水中且用乙酸乙酯萃取。用磷酸二氫鈉水溶液，接著用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機相，經硫酸鎂乾燥且於減壓下濃縮。吾人由此獲得5.25 g呈橙色油狀物形式之(2-疊氮基-乙基)-(9-側氧基-9H-芴-4-羰基)胺基甲酸第三丁基酯，其在下一階段中按照原樣使用，且具有以下特徵：

質譜(LCMS): $m/z=392$ (M^+)。

第3階段：在250 mL燒瓶中於氬氣氛下，於室溫下將4.4 g前一階段獲得之(2-疊氮基-乙基)-(9-側氧基-9H-芴-4-羰基)胺基甲酸第三丁基酯及2.9 g三苯基膦於52 mL甲苯與13 mL二氯甲烷之混合物中的溶液攪拌20小時。於減壓下蒸乾。藉由矽膠(40-63 μm)急驟層析法，用二氯甲烷與乙酸乙酯(95/5，接著9/1體積比)之混合物溶離來純化，獲得1.29 g呈黃色粉末形式之(4,5-二氫-咪唑)-2-(9-側氧基-9H-芴-4-基)-1-甲酸第三丁基酯，其在下一階段中按照原樣使用，且具有以下特徵：

^1H NMR光譜(400 MHz, $\delta(\text{ppm})$, $\text{DMSO}-d_6$): 0.93 (s, 9H); 4.00 (s寬, 4H); 7.36 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.39至7.46 (m, 2H); 7.53 (dd, $J=1.5$ 及7.5 Hz, 1H); 7.61 (dt, $J=1.5$ 及7.5 Hz, 1H); 7.66至7.70 (m, 2H)。

第4階段：在50 mL燒瓶中於氬氣氛下，將1.29 g前一階段獲得之(4,5-二氫-咪唑)-2-(9-側氧基-9H-芴-4-基)-1-甲酸第三丁基酯於20 mL二氯甲烷中的溶液冷卻至 0°C 且逐滴添加8.5 mL三氟乙酸。使其回至室溫且攪拌20小時。於減壓

下蒸發至乾。添加甲苯且於減壓下蒸發至乾。用二異丙基氧化物使獲得之殘餘物變成糊狀物，過濾且於35°C下在乾燥器中乾燥。吾人獲得1.65 g(100%)呈黃色粉末形式之4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-第-9-酮酸之三氟乙酸酯，其在下一階段中按照原樣使用，且具有以下特徵：

質譜(EI/CI): $m/z=362$ (M^+)。

第5階段：在100 mL三頸燒瓶中於氬氣氛下，將0.65 mL乙二醯氯於5 mL二氯甲烷中的溶液冷卻至-65°C，接著以3A分子篩逐滴添加0.94 mL二甲亞砷。攪拌10分鐘，接著逐滴添加1.65 g 4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-第-9-酮酸之三氟乙酸酯於15 mL二氯甲烷中的溶液，接著為5 mL三乙基胺。於-65°C下攪拌1小時，接著使其回至室溫且攪拌2小時。將反應混合物傾倒於水中，且用二氯甲烷萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機相，經硫酸鎂乾燥且於減壓下蒸發至乾。在藉由矽膠(40-63 μm)急驟層析法，用二氯甲烷與甲醇(98/2體積比)之混合物溶離來純化後，吾人獲得560 mg呈黃色粉末形式之4-(1H-咪唑-2-基)-第-9-酮，其在下一階段中按照原樣使用，且具有以下特徵：

^1H NMR光譜(400 MHz, $\delta(\text{ppm})$, $\text{DMSO}-d_6$): 7.13至7.33 (m展開, 2H); 7.37 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.45至7.53 (m, 2H); 7.64 (d寬, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.69 (d, $J=7.5$ Hz, 2H); 7.83 (d寬, $J=7.5$ Hz, 1H); 12.65 (s寬, 1H)。

第6階段：按照實例5之第2階段中的程序，於室溫下自於12 mL乙醇中之560 mg前一階段獲得之4-(1H-咪唑-2-

基)-第-9-酮、474 mg 羥胺鹽酸鹽及933 mg 乙酸钠起始，歷時20小時。於減壓下濃縮溶劑後，將殘餘物依次溶解於水，接著甲苯中且最後於二異丙基氧化物中使其變成糊狀物。吾人由此獲得449 mg呈Z與E異構體之50-50混合物的4-(1H-咪唑-2-基)-第-9-酮肟(Z,E)，其為淺黃色粉末且具有以下特徵：

質譜(EI): $m/z=261$ (M^+)。

第7階段：如實例5之第3階段在高壓釜中進行，於60℃下在阮尼鎳(Raney nickel)存在下，於1巴之初始氫壓力下，自於25 mL乙醇與25 mL四氫呋喃之混合物中的449 mg前一階段獲得之4-(1H-咪唑-2-基)-第-9-酮肟之Z與E異構體的等分子混合物起始，歷時3小時。以矽藻土過濾催化劑後，於減壓下濃縮濾液且藉由用二異丙基氧化物使其變成糊狀物來純化，吾人獲得367 mg呈白色粉末形式、具有以下特徵之4-(1H-咪唑-2-基)-9H-第-9(R,S)-胺：

質譜(EI): $m/z=247$ (M^+)。

^1H NMR光譜(400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6): 2.29 (m展開, 2H); 4.76 (s, 1H); 7.14 (s寬, 1H); 7.16 (t部分遮蔽, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.28 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.31 (s寬, 1H); 7.36至7.42 (m, 3H); 7.65 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.74 (m, 1H); 12.4 (s寬, 1H)。

第8階段：按照實例5之第4階段中的程序，於室溫下在116 mg 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺之鹽酸鹽(EDCI)及82 mg 1-羥基苯并三唑(HOBT)存在下，自於2

mL 二甲基甲醯胺中之 100 mg 前一階段獲得之 4-(1H-咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-胺及 74 mg 2-胺基-5-氯-嘓啉-4-甲酸起始，歷時 20 小時。在藉由矽膠 (40-63 μm) 急驟層析法，用二氯甲烷與甲醇 (98/2，接著 95/5 體積比) 之混合物溶離來純化後，吾人獲得 52 mg 呈灰白色粉末形式、具有以下特徵之 2-胺基-5-氯-嘓啉-4-甲酸之 [4-(1H-咪唑-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺：

質譜 (EI/CI/LCMS): $m/z=402$ (M^+)。

^1H NMR 光譜 (400 MHz, $\delta(\text{ppm})$, $\text{DMSO}-d_6$): 6.20 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 7.10 (s 寬, 2H); 7.17 (s 寬, 1H); 7.27 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.34 (m, 2H); 7.45 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.48 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.54 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.60 (m, 2H); 8.38 (s, 1H); 9.25 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 12.45 (s 寬, 1H)。

實例 2：合成 1H-吡咯并 [2,3-b] 嘓啉-4-甲酸之 [4-(苯并呋喃-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺

第 1 階段：將 5 g 9-芴酮-4-甲酸、22 g 二乙酸碘苯、17 g 雙重昇華碘及 450 mL 四氯化碳依次引入含有 125 W 燈之光化學反應器中。於 78°C 、輻射下加熱 20 小時後，添加 300 mL 10% 硫代硫酸鈉水溶液且攪拌 15 分鐘。移除沈澱物 (未反應之起始產物) 且藉由矽膠 (20-40 μm) 急驟層析法，用環己烷與乙酸乙酯 (90-10 體積比) 之混合物溶離來純化濾液之有機相。吾人由此獲得 1.59 g 呈黃色固體形式、具有以下特徵之 4-碘-芴-9-酮：

質譜 (E/I): $m/z=306$ (M^+)。

^1H NMR 光譜 (400 MHz, $\delta(\text{ppm})$, $\text{DMSO}-d_6$): 7.14 (t, $J=8.0$ Hz, 1H); 7.48 (d 寬, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.66 (dd, $J=1.0$ 及 7.5 Hz, 1H); 7.69 (d 寬, $J=8.0$ Hz, 1H); 7.74 (dt, $J=1.0$ 及 7.5 Hz, 1H); 8.05 (dd, $J=1.0$ 及 7.5 Hz, 1H); 8.59 (d 寬, $J=8.0$ Hz, 1H)。

第2階段：在微波管中，將 1.2 g 第1階段獲得之 4-碘-萸-9-酮溶解於 30 mL 乙醇中，接著依次添加 0.52 g 氯化雙(三苯基膦)鈀(II)、0.6 g 苯并呋喃-2-酮酸及 0.5 mL 三乙基胺。於 140°C 下反應 6 分鐘後，濃縮至乾，溶解於二氯甲烷及水中，用 2×20 mL 二氯甲烷萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮至乾。藉由矽膠 (20-40 μm) 急驟層析法，用環己烷與乙酸乙酯 (98-02 體積比) 之混合物溶離來純化獲得之粗製固體。吾人由此獲得 0.64 g 呈黃色固體形式之 4-(苯并呋喃-2-基)-萸-9-酮，其在下一階段中按照原樣使用且具有以下特徵：

質譜 (E/I): $m/z=296$ (M^+)。

^1H NMR 光譜 (400 MHz, $\delta(\text{ppm})$, $\text{DMSO}-d_6$): 7.27 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); 7.34 至 7.46 (m, 4H); 7.49 至 7.56 (m, 2H); 7.71 (m, 2H); 7.78 (m, 2H); 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)。

第3階段：在 100 mL 三頸燒瓶中，將 0.64 g 第2階段獲得之 4-(苯并呋喃-2-基)-萸-9-酮溶解於 20 mL 乙醇中，接著依次添加 0.45 g 羥胺鹽酸鹽及 0.88 g 無水乙酸鈉。於室溫下攪拌隔夜後，濃縮至乾，且添加 20 mL 水。排出形成之沈澱物，用水洗滌且在爐罩下乾燥。吾人由此獲得 0.58 g 呈黃

色粉末形式、具有以下特徵之4-(苯并呋喃-2-基)-萸-9-酮之Z與E肟的等分子混合物：

熔點(Kofler): 188°C

質譜(E/I): $m/z=311$ (M+)。

第4階段：在100 mL高壓釜中，將0.58 g第3階段獲得之4-(苯并呋喃-2-基)-萸-9-酮之Z與E異構體的等分子混合物溶解於24 mL乙醇與24 mL四氫呋喃之混合物中，添加刮勺尖端量之阮尼鎳，接著經受1巴之初始氫壓力且於60°C下將高壓釜加熱3小時。冷卻後，於減壓下濃縮濾液。吾人由此獲得0.4 g呈半固體形式之4-(苯并呋喃-2-基)-9H-萸-9(R,S)-基)-胺，其在下一階段中按照原樣使用，具有以下特徵：

質譜(E/I): $m/z=297$ (M+)。

第5階段：在25 mL三頸燒瓶中，將400 mg第4階段獲得之4-(苯并呋喃-2-基)-9H-萸-9(R,S)-基)-胺溶解於9 mL二甲基甲醯胺中，接著依次添加283 mg 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺之鹽酸鹽(EDCI)、90 mg 1-羥基苯并三唑(HOBT)及218 mg 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸，接著於室溫下攪拌20小時。接著添加50 mL水，排出形成之沈澱物且用水且接著用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。藉由矽膠(20-40 μm)急驟層析法，用二氯甲烷與甲醇(90-10體積比)之混合物溶離來純化獲得之粗製固體。吾人由此獲得59 mg呈米色固體形式、具有以下特徵之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(苯并呋喃-2-基)-9H-萸-9(R,S)-

基)]-醯胺：

熔點 (Kofler) > 260 °C

質譜 (E/I): $m/z = 441$ (M+).

^1H NMR 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6): 6.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 6.90 (s 寬, 1H); 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.28 (t 部分遮蔽, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.32 至 7.53 (m, 5H); 7.62 (m, 3H); 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 8.29 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H); 9.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 11.85 (m 寬, 1H)。

實例 3：合成 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-甲酸之 [4-(喹啉-3-基)-9H-芴-9(R,S)-基)]-醯胺

第 1 階段：在微波管中，將 1.1 g 實例 2 之第 1 階段中獲得之 4-碘-芴-9-酮溶解於 25 mL 乙醇中，接著依次添加 0.46 g 氯化(三苯基膦)鉀(II)、0.57 g 喹啉-3-酮及 0.9 mL 三乙基胺。於 140 °C 下反應 8 分鐘後，濃縮至乾，溶解於二氯甲烷及水中，用 2×20 mL 二氯甲烷萃取，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮至乾。藉由矽膠 (20-40 μm) 急驟層析法，用環己烷與乙酸乙酯 (90-10 體積比) 之混合物溶離來純化獲得之粗製固體。吾人由此獲得 0.53 g 呈黃色固體形式之 4-(喹啉-3-基)-芴-9-酮，其在下一階段中按照原樣使用，且具有以下特徵：

質譜 (E/I): $m/z = 307$ (M+).

第 2 階段：在 50 mL 三頸燒瓶中，將 0.53 g 第 1 階段獲得之 4-(喹啉-3-基)-芴-9-酮溶解於 15 mL 乙醇中，接著依次添加

0.36 g 羥胺鹽酸鹽及 0.7 g 無水乙酸鈉。於室溫下攪拌隔夜後，濃縮至乾，且添加 20 mL 水。排出形成之沈澱物，用水洗滌且在爐罩下乾燥。吾人由此獲得 0.51 g (92%) 呈黃色粉末形式之 4-(喹啉-3-基)-萸-9-酮之 Z 與 E 肟的等分子混合物，其在下一階段中按照原樣使用，且具有以下特徵：

熔點 (Kofler): 204°C

質譜 (E/I): $m/z=322$ (M^+)。

第 3 階段：在 100 mL 高壓釜中，將 0.51 g 第 2 階段獲得之 4-(喹啉-3-基)-萸-9-酮之 Z 與 E 異構體的等分子混合物溶解於 20 mL 乙醇與 20 mL 四氫呋喃之混合物中，添加刮勺尖端量之阮尼鎳，接著經受 1 巴之初始氫壓力且於 60°C 下將高壓釜加熱 8 小時。冷卻後，以矽藻土過濾催化劑。於減壓下濃縮濾液。在藉由矽膠 (20-40 μm) 急驟層析法，用二氯甲烷與甲醇 (95-05 體積比) 之混合物溶離來純化後，吾人由此獲得 0.18 g 呈白色蛋糖霜形式、具有以下特徵之 [4-(喹啉-3-基)-9H-萸-9(R,S)-基]-胺：

質譜 (E/I): $m/z=308$ (M^+)。

第 4 階段：在 25 mL 三頸燒瓶中，將 180 mg 第 3 階段獲得之 [4-(喹啉-3-基)-9H-萸-9(R,S)-基]-胺溶解於 4 mL 二甲基甲醯胺中，接著依次添加 123 mg 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺之鹽酸鹽 (EDCI)、40 mg 1-羥基苯并三唑 (HOBT) 及 104 mg 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-甲酸，接著於室溫下攪拌 20 小時。接著添加 30 mL 水，排出形成之沈澱物且用水且接著用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。藉由矽膠

(20-40 μm)急驟層析法，用二氯甲烷與甲醇(90-10體積比)之混合物溶離來純化獲得之粗製固體。吾人由此獲得130 mg呈白色固體形式、具有以下特徵之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(喹啉-3-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-鹽胺：

熔點(Kofler)>260°C

質譜(E/I): $m/z=452$ (M^+)。

^1H NMR 光譜(400 MHz, $\delta(\text{ppm})$, $\text{DMSO}-d_6$): 6.43 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 6.74 (dt, $J=8.0$ Hz, 1H); 6.92 (dd, $J=2.0$ 及3.5 Hz, 1H); 7.12 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.29 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.43 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.47 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); 7.49 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.60至7.67 (m, 2H); 7.70至7.75 (m, 2H); 7.88 (t寬, $J=7.5$ Hz, 1H); 8.12 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 8.17 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 8.30 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); 8.53 (m展開, 1H); 9.01 (m展開, 1H); 9.26 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 11.85 (m寬, 1H)。

實例4：合成1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(6-氟-吡啶-3-基)-9H-芴-9-(R,S)-基]-鹽胺

第1階段：在微波管中，將0.6 g實例2之第1階段中獲得之4-碘-芴-9-酮溶解於12 mL乙醇中，接著依次添加0.28 g氯化雙(三苯基膦)鈹(II)、0.29 g 2-氟吡啶-5-酮酸及0.55 mL三乙基胺。於140°C下反應6分鐘後，濃縮至乾，溶解於二氯甲烷及水中，用2次20 mL二氯甲烷萃取，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮至乾。藉由矽膠(20-40 μm)急驟層析法，用環己烷與乙酸乙酯(95-05體積比)之混合物溶離來純化獲

得之粗製固體。吾人由此獲得 0.28 g 呈黃色固體形式、具有以下特徵之 4-(6-氟-吡啶-3-基)-萸-9-酮且：

熔點 (Kofler): 138 °C

質譜 (E/I): $m/z=275$ (M^+)。

第2階段：在 50 mL 三頸燒瓶中，將 0.28 g 第1階段獲得之 4-(6-氟-吡啶-3-基)-萸-9-酮溶解於 10 mL 乙醇中，接著依次添加 0.21 g 羥胺鹽酸鹽及 0.41 g 無水乙酸鈉。於室溫下攪拌 4 小時後，濃縮至乾，且添加 100 mL 水。排出形成之沈澱物，用水洗滌且在爐罩下乾燥。吾人由此獲得 0.27 g 呈淺黃色固體形式之 4-(6-氟-吡啶-3-基)-萸-9-酮之 Z 與 E 肟的等分子混合物，其在下一階段中按照原樣使用且具有以下特徵：

質譜 (E/I): $m/z=290$ (M^+)。

第3階段：在 50 mL 高壓釜中，將 0.27 g 第2階段中獲得之 4-(6-氟-吡啶-3-基)-萸-9-酮之 Z 與 E 異構體的等分子混合物溶解於 10 mL 乙醇與 10 mL 四氫呋喃之混合物中，添加刮勺尖端量之阮尼鎳，接著經受 1 巴之初始氫壓力且於 60 °C 下將高壓釜加熱 3 小時。冷卻後，於減壓下濃縮。吾人由此獲得 0.23 g 呈黃色漆形式之 4-(6-氟-吡啶-3-基-9H-)-萸-9(R,S)-基]-胺，其按照原樣使用且具有以下特徵：

質譜 (E/I): $m/z=276$ (M^+)。

第4階段：在 25 mL 三頸燒瓶中，將 230 mg 第3階段中獲得之 4-(6-氟-吡啶-3-基-9H-)-萸-9(R,S)-基]-胺溶解於 7 mL 二甲基甲醯胺中，接著依次添加 175 mg 1-(3-二甲基胺基

丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺之鹽酸鹽(EDCI)、57 mg 1-羥基苯并三唑(HOBT)及149 mg 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸，接著於室溫下攪拌20小時。接著添加30 mL水，排出形成之沈澱物且用水且接著用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。藉由矽膠(20-40 μm)急驟層析法，用二氯甲烷與乙醇(95-05體積比)之混合物溶離來純化獲得之粗製固體。吾人由此獲得184 mg呈粉紅色固體形式、具有以下特徵之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(6-氟-吡啶-3-基)-9H-芴-9-(R,S)-基]-醯胺：

熔點(Kofler) $>260^{\circ}\text{C}$

質譜(E/I): $m/z=420$ (M^{+})。

^1H NMR光譜(400 MHz, $\delta(\text{ppm})$, $\text{DMSO}-d_6$): 6.40 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 6.80 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); 6.91 (dd, $J=2.0$ 及 3.5 Hz, 1H); 7.21 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.29至7.34 (m, 2H); 7.41 (dd, $J=2.5$ 及 8.5 Hz, 1H); 7.55 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); 7.56 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.61 (m, 2H); 7.65 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); 8.11 (m展開, 1H); 8.28 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); 8.35 (m展開, 1H); 9.23 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 11.85 (m寬, 1H)。

實例 5：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(1H-吡啶-2-基)-9H-芴-9-(R,S)-基]-醯胺

第1階段：在100 mL三頸燒瓶中於氬氣氛下，依次引入0.59 g實例2之第1階段中獲得之4-碘-芴-9-酮、0.22 g肆(三苯基膦)鈰(0)、0.6 g碳酸鈉、0.5 g 1-(第三丁氧基羰基)-吡啶-2-酮酸、2.8 mL及25 mL二噁烷。於 100°C 下加熱1 h 30

min後，冷卻，接著添加二氯甲烷及水，用3×30 mL水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮至乾。藉由矽膠(20-40 μm)急驟層析法，用環己烷與乙酸乙酯(98-02體積比)之混合物溶離來純化獲得之粗製固體。吾人由此獲得0.44 g呈黃色固體形式、具有以下特徵之2-(9-側氧基-9H-芴-4-基)-吡啶-1-甲酸之第三丁基酯：

熔點(Kofler): 170°C

質譜(E/I): $m/z=395$ (M^+)。

第2階段：在50 mL單頸燒瓶中，將0.44 g第1階段獲得之2-(9-側氧基-9H-芴-4-基)-吡啶-1-甲酸之第三丁基酯溶解於10 mL乙醇中，接著依次添加0.23 g羥胺鹽酸鹽及0.45 g無水乙酸鈉。於室溫下攪拌20小時後，濃縮至乾，且添加100 mL水。排出形成之沈澱物，用石油醚洗滌且在爐罩下乾燥。吾人由此獲得0.4 g呈淺黃色固體形式之2-(9-側氧基-9H-芴-4-基)-吡啶-1-甲酸之第三丁基酯之Z與E型的等分子混合物，其在下一階段中按照原樣使用，且具有以下特徵：

熔點(Kofler): 130°C

質譜(E/I): $m/z=410$ (M^+)。

第3階段：在100 mL高壓釜中，將0.4 g第2階段獲得之2-(9-側氧基-9H-芴-4-基)-吡啶-1-甲酸之第三丁基酯之Z與E異構體的等分子混合物溶解於12 mL乙醇與12 mL四氫呋喃之混合物中，添加刮勺尖端量之阮尼鎳，接著經受1巴之初始氫壓力且於60°C下將高壓釜加熱8小時。冷卻後，以

矽藻土過濾催化劑。於減壓下濃縮濾液。吾人由此獲得 0.38 g 呈白色漆形式之 2-[9(R,S)-胺基-9H-萸-4-基]-吡啶-1-甲酸之第三丁基酯，其按照原樣使用且具有以下特徵：

質譜(E/I): $m/z=396$ (M+)。

第4階段：在 25 mL 三頸燒瓶中，將 375 mg 第3階段獲得之 2-[9(R,S)-胺基-9H-萸-4-基]-吡啶-1-甲酸之第三丁基酯溶解於 8 mL 二甲基甲醯胺中，接著依次添加 200 mg 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺之鹽酸鹽(EDCI)、65 mg 1-羥基苯并三唑(HOBT)及 169 mg 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸，接著於室溫下攪拌 20 小時。接著添加 200 mL 水，排出形成之沈澱物且用水洗滌，用飽和碳酸氫鈉溶液且接著用石油醚洗滌。吾人由此獲得 400 mg 呈淺黃色固體形式之 2-{(R,S)-9-[(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羰基)-胺基]-9H-萸-4-基}-吡啶-1-甲酸之第三丁基酯，其按照原樣使用且具有以下特徵：

質譜(E/I): $m/z=540$ (M+)。

第5階段：將 85 mg 第4階段獲得之 2-{(R,S)-9-[(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羰基)-胺基]-9H-萸-4-基}-吡啶-1-甲酸之第三丁基酯溶解於 2 mL 二氯甲烷中且添加 0.2 mL 三氟乙酸。於室溫下攪拌 20 小時後，濃縮至乾，接著用碳酸氫鈉溶液洗滌，且藉由矽膠(20-40 μm)急驟層析法，用二氯甲烷與甲醇(95-05體積比)之混合物溶離來純化粗製產物。吾人由此獲得 35 mg 呈白色粉末形式、具有以下特徵之 1H-吡

咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(1H-吡啶-2-基)-9H-芴-9-(R,S)-基]-醯胺：

質譜(LC/MS): $m/z=440$ (M+)。

^1H NMR 光譜 (400 MHz, δ (ppm), DMSO- d_6): 6.41 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 6.59 (s 寬, 1H); 6.91 (d 寬, $J=3.5$ Hz, 1H); 7.02 至 7.11 (m, 2H); 7.13 至 7.22 (m, 2H); 7.31 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.41 至 7.51 (m, 4H); 7.57 至 7.69 (m, 4H); 8.29 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); 9.24 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 11.55 (m 寬, 1H); 11.85 (m 寬, 1H)。

實例 6：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(苯并噁唑-2-基)-9H-芴-9-(R,S)-基]-醯胺

第1階段：在 500 mL 三頸燒瓶中，將 2.5 g 2-胺基-酚溶解於 120 mL 二氯甲烷中，接著於室溫下依次添加 2.8 mL 三乙基胺及 2.5 g 芴-4-酮-9-甲酸之氯化物。於室溫下攪拌 20 小時後，倒入 150 mL 水中，用 20 mL 二氯甲烷萃取，用碳酸氫鈉溶液洗滌，接著用水洗滌，且在經硫酸鎂乾燥及藉由矽膠(40-63 μm)急驟層析法，用二氯甲烷與甲醇(98-2 體積比)之混合物溶離來純化，吾人獲得 1.8 g 9-側氧基-9H-芴-4-甲酸之(2-羥基-苯基)-醯胺，其在下一階段中按照原樣使用。

質譜(E/I): $m/z=315$ (M+)。

第2階段：在微波反應器中，於 200°C 下將 1.5 g 前一階段獲得之 9-側氧基-9H-芴-4-甲酸之(2-羥基-苯基)-醯胺於 80 mL 乙酸中之溶液加熱 30 分鐘。冷卻後，於旋轉蒸發器中

濃縮且藉由矽膠(40-63 μm)急驟層析法，用二氯甲烷溶離來純化殘餘物。吾人由此獲得0.2 g呈黃色固體形式、具有以下特徵之(4-苯并噁唑-2-基)-9H-芴-9-酮：

質譜(E/I): $m/z=297(\text{M}^+)$ 。

第3階段：按照實例2之第3階段中的程序，自280 mg前一階段獲得之(4-苯并噁唑-2-基)-9H-芴-9-酮、196 mg羥胺鹽酸鹽及386 mg乙酸鈉起始，於室溫下於12 mL乙醇中攪拌48小時。在用水及用石油醚洗滌所形成之沈澱物後，過濾及乾燥後吾人獲得220 mg呈Z與E異構體之50-50混合物之(4-苯并噁唑-2-基)-9H-芴-9-酮肟，其為灰白色固體形式，具有以下特徵：

熔點(Kofler): 206°C

質譜(E/I): $m/z=312(\text{M}^+)$ 。

第4階段：在50 mL高壓釜中，將0.22 g第3階段獲得之4-(苯并噁唑-2-基)-芴-9-酮之Z與E異構體的等分子混合物溶解於12 mL乙醇與12 mL四氫呋喃之混合物中，添加刮勺尖端量之阮尼鎳，接著經受1巴之初始氫壓力且於 60°C 下將高壓釜加熱2小時。冷卻後，以矽藻土過濾催化劑。於減壓下濃縮濾液。吾人由此獲得0.21 g呈棕色漆形式之[4-(苯并噁唑-2-基)-9H-芴-9-(R,S)-基]-胺，其按照原樣使用且具有以下特徵：

質譜(E/I): $m/z=298(\text{M}^+)$ 。

第5階段：按照實例5之第3階段中的程序，在145 mg EDCI及47 mg HOBT存在下於6 mL DMF中，自205 mg第4

階段獲得之[4-(苯并噁唑-2-基)-9H-芴-9-(R,S)-基]-胺及123 mg 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸起始，歷時6小時。將反應混合物傾倒於50 mL水中且排出形成之沈澱物，用水，接著用飽和碳酸氫鈉溶液且再用水洗滌。藉由矽膠(40-63 μm)急驟層析法，用二氯甲烷與甲醇(95/05體積比)之混合物溶離來純化獲得之固體。於真空下蒸發至乾後，於石油醚中濕磨所獲得之固體，過濾且於真空、40°C下乾燥。吾人由此獲得129 mg呈米色固體形式、具有以下特徵之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(苯并噁唑-2-基)-9H-芴-9-(R,S)-基]-醯胺：

熔點(Kofler)>260°C

^1H NMR光譜(400 MHz-DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 6.42 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 6.91 (d寬, $J=3.5$ Hz, 1H); 7.35至7.45 (m, 2H); 7.47 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); 7.48至7.56 (m, 2H); 7.59 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.63 (t, $J=3.5$ Hz, 1H); 7.66 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.86 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.88 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.97 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); 8.01 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); 8.25至8.35 (m, 2H); 9.29 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 11.85 (m寬, 1H)。

實例 7：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(嘧啶-5-基)-9H-芴-9-(R,S)-基]-醯胺

第1階段：在微波管中，將0.5 g可根據J. Amer. Chem. Soc, 57, 2443-6, 1935獲得之4-溴-芴-9-酮溶解於12 mL乙醇中，接著依次添加0.27 g氯化雙(三苯基膦)鈹(II)、0.25 g嘧啶并-5-酮酸及0.54 mL三乙基胺。於140°C下反應18分鐘

後，濃縮至乾，溶解於二氯甲烷及水中，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮至乾。藉由矽膠(20-40 μm)急驟層析法，用環己烷與乙酸乙酯(80-20體積比)之混合物溶離來純化獲得之粗製固體。吾人由此獲得0.3 g呈黃色固體形式之4-(嘧啶-5-基)-第-9-酮，其在下一階段中按照原樣使用且具有以下特徵：

熔點(Kofler): 188°C。

第2階段：按照實例5之第2階段中的程序，自300 mg前一階段獲得之4-(嘧啶-5-基)-第-9-酮、242 mg脛胺鹽酸鹽及477 mg乙酸鈉起始，於室溫下於10 mL乙醇中攪拌24小時。於減壓下濃縮溶劑後，將殘餘物溶解於水中且排出形成之沈澱物，接著用戊烷沖洗。吾人由此獲得310 mg呈Z與E異構體之50-50混合物之4-(嘧啶-5-基)-第-9-酮肟，其為黃色固體形式，具有以下特徵：

熔點(Kofler): 222°C

質譜(E/I): $m/z=273$ (M^+)。

第3階段：在50 mL高壓釜中，將0.31 g第2階段獲得之4-(嘧啶-5-基)-第-9-酮之Z與E異構體的等分子混合物溶解於15 mL乙醇與15 mL四氫呋喃之混合物中，添加刮勺尖端量之阮尼鎳，接著經受1巴之初始氫壓力且於60°C下將高壓釜加熱2小時。冷卻後，以矽藻土過濾催化劑。於減壓下濃縮濾液。吾人由此獲得0.3 g呈棕色漆形式之4-(嘧啶-5-基)-9H-第-9-(R,S)-基-胺，其按照原樣使用且具有以下特徵：

質譜(E/I): $m/z=259$ (M+)。

第4階段：按照實例5之第4階段中的程序，在236 mg EDCI及77 mg HOBt存在下於15 mL DMF中，自290 mg第4階段獲得之4-(嘧啶-5-基)-9H-芴-9-(R,S)-基-胺及200 mg 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸起始，歷時48小時。將反應混合物傾倒於50 mL水中且排出形成之沈澱物，用水，接著用飽和碳酸氫鈉溶液且再用水洗滌。藉由矽膠(40-63 μm)急驟層析法，用二氯甲烷與甲醇(95/05體積比)之混合物溶離來純化獲得之固體。吾人由此獲得195 mg呈白色固體形式、具有以下特徵之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(嘧啶-5-基)-9H-芴-9-(R,S)-基]-醯胺：

熔點(Kofler) $>260^{\circ}\text{C}$

質譜(E/I): $m/z=403$ (M+)。

^1H NMR光譜(400 MHz-DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 6.40 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 6.78 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); 6.91 (d寬, $J=3.5$ Hz, 1H); 7.21 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.32 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.38 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.47 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); 7.50 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.62 (m, 2H); 7.72 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); 8.29 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); 8.98 (s, 2H); 9.23 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 9.39 (s, 1H); 11.85 (m寬, 1H)。

實例8：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(喹啉-2-基)-9H-芴-9-(R,S)-基]-醯胺

第1階段：在250 mL三頸燒瓶中，依次引入2 g可根據J. Amer. Chem. Soc. 57, 2443-6 (1935)獲得之4-溴-芴-9-酮、

175 mg 乙酸鈮(II)、3.8 g 乙酸鉀、4.8 g 4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-2,2'-二[1,3,2-二氧雜硼口東基]及150 mL二甲基甲醯胺。使氫流通入所獲得之溶液中歷時1小時，接著於約70°C下加熱1小時。冷卻後，以矽藻土過濾混合物，將200 mL水添加至濾液中，用3×50 mL乙酸乙酯萃取，經硫酸鎂乾燥且於減壓下濃縮。藉由矽膠(40-63 μm)急驟層析法，用環己烷與乙酸乙酯之混合物(95/05體積比)溶離來純化獲得之固體。吾人由此獲得2 g呈黃色固體形式之4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼口東-2-基)-第-9-酮，其在下一階段中按照原樣使用，且具有以下特徵：

質譜(E/I): $m/z=306$ (M^+)。

^1H NMR 光譜 (400 MHz-DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 1.40 (s, 12H); 7.39 (t寬, $J=7.5$ Hz, 2H); 7.59至7.66 (m, 2H); 7.71 (d寬, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.87 (dd, $J=1.0$ 及7.5 Hz, 1H); 8.47 (d寬, $J=7.5$ Hz, 1H)。

第2階段：在250 mL三頸燒瓶中，於氫氣氛下依次引入2 g前一階段獲得之4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼口東-2-基)-第-9-酮、1 g肆(三苯基膦)鈮(0)、2.2 g碳酸鉍、0.96 g根據Tetrahedron Letters, 40, (1999), 7477-78獲得之2-溴-喹啉及60 mL無水二甲基甲醯胺。於80°C下加熱5 h 30 min，冷卻，接著傾倒於200 mL水中，用3×50 mL乙酸乙酯萃取，經硫酸鎂乾燥，過濾且於減壓下濃縮。藉由矽膠(20-40 μm)急驟層析法，用環己烷與乙酸乙酯(90-10體積比)之混合物溶離來純化獲得之粗製固體。吾人由此獲得

0.95 g 呈黃色固體形式、具有以下特徵之4-(喹啉-2-基)-
萆-9-酮：

熔點 (Kofler): 155°C

質譜 (E/I): $m/z=307$ (M+)。

第3階段：按照實例5之第2階段中的程序，自940 mg前一階段獲得之4-喹啉-2-基-萆-9-酮、640 mg 羥胺鹽酸鹽及1.25 g 乙酸鈉起始，於室溫下於26 mL 乙醇中攪拌24小時。於減壓下濃縮溶劑後，將殘餘物溶解於水中且過濾形成之沈澱物，接著用戊烷沖洗。吾人由此獲得910 mg 呈Z與E異構體之50-50混合物之4-(喹啉-2-基)-萆-9-酮肟，其為白色固體形式，具有以下特徵：

熔點 (Kofler): 260°C

質譜 (E/I): $m/z=322$ (M+)。

第4階段：在100 mL 高壓釜中，將0.9 g 第3階段獲得之4-(喹啉-2-基)-萆-9-酮肟之Z與E異構體的等分子混合物溶解於40 mL 乙醇與40 mL 四氫呋喃之混合物中，添加刮勺尖端量之阮尼鎳，接著經受1巴之初始氫壓力且於60°C下將高壓釜加熱2小時。冷卻後，以矽藻土過濾催化劑且於減壓下濃縮濾液。在藉由矽膠(20-40 μm)急驟層析法，用二氯甲烷與甲醇(95-05體積比)之混合物溶離來純化後，吾人獲得0.72 g 呈白色蛋糖霜形式、具有以下特徵之4-(喹啉-2-基)-9H-萆-9-(R,S)-基-胺：

質譜 (E/I): $m/z=308$ (M+)。

第5階段：按照實例5之第4階段中的程序，在137 mg

EDCI及45 mg HOBt存在下於6 mL DMF中，自200 mg第4階段獲得之4-(喹啉-2-基)-9H-芴-9-(R,S)-基-胺及116 mg 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸起始，歷時20小時。將反應混合物傾倒於60 mL水中且排出形成之沈澱物，用6×20 mL水，接著用飽和碳酸氫鈉溶液，再用水且接著用異丙醚洗滌。吾人由此獲得185 mg呈帶粉紅色白色固體形式、具有以下特徵之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(喹啉-2-基)-9H-芴-9-(R,S)-基]-醯胺：

熔點(Kofler)=260°C

質譜(E/I): $m/z=452$ (M^+)。

^1H NMR光譜(400 MHz-DMSO- d_6) δ (ppm): 6.43 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 6.82 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); 6.92 (s, 1H); 7.08 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.28 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.44至7.54 (m, 3H); 7.57至7.65 (m, 2H); 7.62至7.75 (m, 2H); 7.78 (t, $J=8.0$ Hz, 1H); 7.86 (t, $J=8.0$ Hz, 1H); 8.06 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); 8.13 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); 8.30 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); 8.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); 9.26 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 11.9 (s, 1H)。

實例 9：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之(4-[1.2.4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基-9H-芴-9(R,S)-基)-醯胺

第1階段：在微波反應器中，將165 mg實例8之第1階段中獲得的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼口東-2-基)-芴-9-酮、109 mg肆(三苯基膦)鈹(0)、230 mg碳酸鈹、93 mg 2-溴-[1.2.4]三唑并[1,5-a]吡啶依次引入2 mL無水二甲基甲醯胺中。於140°C下加熱18分鐘後，傾倒於50 mL水

中，過濾形成之沈澱物且接著將其溶解於二氯甲烷與甲醇之20 mL混合物中，經硫酸鎂乾燥且於減壓下濃縮。藉由25 g矽膠(20-40 μm)急驟層析法，用環己烷與乙酸乙酯(70-30體積比)之混合物溶離來純化獲得之粗製固體。吾人由此獲得70 mg呈黃色固體形式、具有以下特徵之4-{[1.2.4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-萸-9-酮：

質譜(E/I): $m/z=297$ (M^+)。

2-溴-[1.2.4]三唑并[1,5-a]吡啶可藉由山德邁耳-蓋特曼(Sandmeyer-Gattermann)重氮基-溴化反應，自[1.2.4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺獲得，而[1.2.4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺係根據Monatsh. Chem. 1983, 114, 789製備。

第2階段：按照實例5之第2階段中的程序，自65 mg前一階段獲得之4-{[1.2.4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-萸-9-酮、45.6 mg羥胺鹽酸鹽及89.7 mg乙酸鈉起始，於26 mL乙醇中於室溫下攪拌2小時，接著於回流下攪拌9小時又30分鐘。於減壓下濃縮溶劑後，將殘餘物溶解於水中且過濾形成之沈澱物，接著於真空、50°C下乾燥。吾人由此獲得67 mg呈Z與E異構體之50-50混合物之4-{[1.2.4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-萸-9-酮肟，其為白色粉末形式，在下一階段中按照原樣使用，且具有以下特徵：

質譜(E/I): $m/z=312$ (M^+)。

第3階段：在25 mL三頸燒瓶中，將67 mg第2階段獲得之4-{[1.2.4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-萸-9-酮肟之Z與E異構體的等分子混合物溶解於2 mL乙醇、1 mL乙酸及1 mL水

之混合物中，接著添加 56 mg 鋅且於室溫下攪拌 1 小時。以矽藻土過濾過量鋅後，用乙醇沖洗且於減壓下濃縮至乾，將殘餘物溶解於 50 mL 水中。藉由添加 1 N 氫氧化鈉水溶液將 pH 值調節至 12 且排出形成之沈澱物，接著溶解於二氯甲烷與甲醇之 50 mL 混合物中，攪拌 15 分鐘且最後過濾。吾人由此獲得 54 mg 呈灰白色粉末形式之 4-{[1.2.4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-9H-第-9-(R,S)-基-胺，其在下一階段中按照原樣使用，且具有以下特徵：

質譜(E/I): $m/z=298$ (M+)。

第4階段：按照實例 5 之第 4 階段中的程序，在 33.9 mg EDCI 及 12.3 mg HOBT 存在下於 1 mL DMF 中，自 48 mg 第 3 階段獲得之 4-{[1.2.4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-9H-第-9-(R,S)-基-胺及 28.7 mg 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸起始，歷時 2 小時。將反應混合物傾倒於 7 mL 水中且排出形成之沈澱物，用 10 mL 水洗滌，接著用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌 3 次且接著用水洗滌。於真空、50°C 下乾燥後，吾人獲得 65 mg 呈淡米色固體形式、具有以下特徵之 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之(4-[1.2.4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基)-醯胺：

質譜(E/I): $m/z=452$ (M+)。

實例 10：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(1,4-苯并噁嗪-2H-3-基)-9H-第-9(R,S)-基]-醯胺

第 1 階段：在微波反應器中，將 410 mg 實例 8 之第 1 階段中獲得的 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼口東-2-基)-

第-9-酮、535 mg肆(三苯基膦)鈀(0)、535 mg碳酸銨及555 mg正第三丁氧羰基-3-碘-1,4-苯并噁嗪依次引入10 mL無水二甲基甲醯胺中。於140℃下加熱12分鐘後，傾倒於60 mL水中，且用2×30 mL乙酸乙酯萃取。經硫酸鎂乾燥且於減壓下濃縮後，藉由25 g矽膠(40-60 μm)急驟層析法，用環己烷且接著用環己烷與乙酸乙酯(90-10體積比)之混合物溶離來純化獲得之粗製固體。吾人由此獲得421 mg呈米色固體形式、具有以下特徵之4-(N-第三丁氧羰基-1,4-苯并噁嗪-3-基)-第-9-酮：

質譜(E/I): $m/z=411$ (M+)。

N-第三丁氧羰基-3-碘-1,4-苯并噁嗪可按照根據Tetrahedron Lett. (1998), 39(32), 5763-4之程序獲得。

第2階段：按照實例5之第2階段中的程序，自374 mg前一階段獲得之4-(正第三丁氧羰基-1,4-苯并噁嗪-3-基)-第-9-酮、189.5 mg脛胺鹽酸鹽及373 mg乙酸鈉起始，於室溫下於15 mL乙醇中攪拌3天。於減壓下濃縮溶劑後，將殘餘物溶解於水中；排出形成之沈澱物，用石油醚洗滌，接著於空氣中乾燥。吾人由此獲得340 mg呈Z與E異構體之50-50混合物之4-(N-第三丁氧羰基-1,4-苯并噁嗪-3-基)-第-9-酮肟，其為黃色粉末形式，在下一階段中按照原樣使用，具有以下特徵：

質譜(E/I): $m/z=323$ (M+)。

熔點(Kofler)=223℃。

第3階段：在25 mL三頸燒瓶中，將190 mg第2階段獲得

之4-(N-第三丁氧羰基-1,4-苯并噁嗪-3-基)-第-9-酮肟之Z與E異構體的等分子混合物溶解於4 mL乙醇、2 mL乙酸及2 mL水之混合物中，接著添加116.5 mg鋅且於室溫下攪拌2小時。以矽藻土過濾過量鋅後，用二氯甲烷，接著用乙醇沖洗，且於減壓下濃縮至乾。藉由25 g矽膠(40-60 μm)急驟層析法，用二氯甲烷，接著用二氯甲烷與含氮甲醇0.7 N(98-2體積比)之混合物溶離來純化獲得之粗製固體。吾人由此獲得134 mg呈黏性黃色油狀物形式之4-(N-第三丁氧羰基-1,4-苯并噁嗪-3-基)-9H-第-9-(R,S)-基-胺，其在下一階段中按照原樣使用，且具有以下特徵：

質譜(E/I): $m/z=412$ (M^+)。

第4階段：按照實例5之第4階段中的程序，在107.34 mg EDCI及34.96 mg HOBt存在下於4 mL DMF中，自210 mg第3階段中獲得之4-(N-第三丁氧羰基-1,4-苯并噁嗪-3-基)-9H-第-9-(R,S)-基-胺及90.89 mg 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸起始，歷時20小時。將反應混合物傾倒於7 mL水中且排出形成之沈澱物，用10 mL水洗滌，接著用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌3次，接著用水洗滌。在藉由25 g矽膠(40-60 μm)急驟層析法，用二氯甲烷，接著用二氯甲烷與甲醇(98-2體積比)之混合物溶離來純化後，吾人獲得195 mg呈黃色固體形式、具有以下特徵之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(N-第三丁氧羰基-1,4-苯并噁嗪-3-基)-9H-第-9-(R,S)-基]-醯胺：

質譜(E/I): $m/z=556$ (M^+)。

第5階段：在25 mL燒瓶中，將180 mg前一階段獲得之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(N-第三丁氧羰基-1,4-苯并噁嗪-3-基)-9H-芴-9-(R,S)-基]-醯胺溶解於10 mL二氯甲烷中，接著緩慢添加鹽酸於二噁烷中之1 mL 4 N溶液且於室溫下攪拌隔夜。濃縮至乾後，將殘餘物溶解於20 mL 7 N含氮甲醇溶液中且再濃縮至乾。在藉由25 g矽膠(20-40 μm)急驟層析法，用二氯甲烷，接著用二氯甲烷與甲醇(98-2體積比)之混合物溶離來純化後，吾人獲得80 mg呈黃色固體形式、具有以下特徵之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(1,4-苯并噁嗪-2H-3-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺：

質譜(E/I): $m/z=456$ (M^+)。

^1H NMR 光譜 (400 MHz-DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 5.00 (d, $J=16.0$ Hz, 1H); 5.14 (d, $J=16.0$ Hz, 1H); 6.39 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); 6.90 (d, $J=3.5$ Hz, 1H); 7.05 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); 7.09 (t, $J=8.0$ Hz, 1H); 7.28 (t, $J=8.0$ Hz, 1H); 7.33至7.42 (m, 3H); 7.44 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); 7.48 (t, $J=8.0$ Hz, 1H); 7.54 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); 7.62 (m, 2H); 7.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); 7.87 (m, 1H); 8.29 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); 9.21 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); 11.85 (s寬, 1H)。

實例 11：7H-吡咯并[2,3-c]嘧啶-4-甲酸之[4-(喹啉-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺

在50 mL三頸燒瓶中於氬氣氛下，於室溫下將於32 mL四氫呋喃中之308.4 mg實例3之第3階段中獲得的4-(喹啉-3-基)-9H-芴-9-(R,S)-基-胺及239 mg 7H-吡咯并[2,3-c]

嘧啶-4-甲酸之乙酯攪拌10分鐘。將三甲基鋁於四氫呋喃中之1 mL 2 M溶液添加至由此獲得之棕色懸浮液中且於室溫下攪拌1小時。將此操作再重複兩次：添加三甲基鋁於四氫呋喃中之1 mL 2 M溶液，接著於室溫下攪拌1小時。接著添加100 mL 0.1 N鹽酸水溶液及50 mL乙酸乙酯。輕輕倒出有機相，接著再用2×50 mL乙酸乙酯萃取水相。用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌組合之有機相，經硫酸鎂乾燥且於減壓下濃縮至乾。在藉由50 g矽膠(20-40 μm)急驟層析法，用二氯甲烷與甲醇(97.5-2.5體積比)之混合物溶離來純化後，吾人獲得90 mg呈淡米色固體形式、具有以下特徵之7H-吡咯并[2,3-c]嘧啶-4-甲酸之[4-(喹啉-3-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺：

質譜(E/I): $m/z=453$ (M⁺)。

¹H NMR光譜(400 MHz-DMSO-d₆) δ (ppm): 6.31 (d, J=8.5 Hz, 1H)；6.73 (d, J=8.0 Hz, 1H)；7.11 (t, J=8.0 Hz, 1H)；7.13 (d, J=3.5 Hz, 1H)；7.26 (t, J=8.0 Hz, 1H)；7.41 (d, J=8.0 Hz, 1H)；7.48 (d, J=8.0 Hz, 1H)；7.57 (d, J=8.0 Hz, 1H)；7.67 (d, J=8.0 Hz, 1H)；7.71 (t, J=8.0 Hz, 1H)；7.79 (d, J=3.5 Hz, 1H)；7.88 (t寬, J=8.0 Hz, 1H)；8.11 (d, J=8.0 Hz, 1H)；8.19 (d, J=8.0 Hz, 1H)；8.53 (s寬, 1H)；8.82 (s, 1H)；9.05 (d, J=2.0 Hz, 1H)；9.41 (d, J=8.5 Hz, 1H)；12.4 (s寬, 1H)。

實例 12：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(喹啉-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺

第1階段：在微波反應器中，將284 mg實例8之第1階段中獲得的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼口東-2-基)-第-9-酮、280 mg肆(三苯基磷)鈰(0)、443.5 mg碳酸鈹及150 mg 2-氯喹啉依次引入5 mL無水二甲基甲醯胺中。於140℃下加熱30分鐘後，傾倒於60 mL水中，且用2×30 mL乙酸乙酯萃取。經硫酸鎂乾燥且於減壓下濃縮後，藉由25 g矽膠(40-60 μm)急驟層析法，用環己烷且接著用環己烷與乙酸乙酯(80-20體積比)之混合物溶離來純化獲得之粗製固體。吾人由此獲得175 mg呈黃色固體形式、具有以下特徵之4-(喹啉-2-基)-第-9-酮：

質譜(E/I): $m/z=308$ (M+)。

第2階段：按照實例2之第3階段中的程序，自170 mg前一階段獲得之4-(喹啉-2-基)-第-9-酮、115 mg羥胺鹽酸鹽及226 mg乙酸鈉起始，於8 mL乙醇中於室溫下攪拌20小時，接著於回流下攪拌3小時。於減壓下濃縮溶劑後，將殘餘物溶解於水中；過濾形成之沈澱物，用石油醚洗滌且接著於空氣中乾燥。吾人由此獲得175 mg呈Z與E異構體之50-50混合物之4-(喹啉-2-基)第-9-酮肟，其為灰色粉末形式，在下一階段中按照原樣使用，且具有以下特徵：

質譜(E/I): $m/z=323$ (M+)。

第3階段：在25 mL三頸燒瓶中，將175 mg第2階段獲得之4-(喹啉-2-基)第-9-酮肟之Z與E異構體的等分子混合物溶解於2.5 mL乙醇、2.5 mL乙酸及5 mL水之混合物中，接著添加141.5 mg鋅且於室溫下攪拌5小時。以矽藻土過濾

過量鋅且用乙醇沖洗後，添加氨於甲醇中之20 mL 7 N溶液且於減壓下濃縮至乾。藉由25 g矽膠(40-60 μm)急驟層析法，用二氯甲烷且接著用二氯甲烷與甲醇(98-2體積比)之混合物溶離來純化獲得之粗製固體。吾人由此獲得30 mg呈黃色蛋糖霜形式之4-(喹啉-2-基)-9H-芴-9-(R,S)-基-胺，其在下一階段中按照原樣使用，且具有以下特徵：

質譜(E/I): $m/z=309$ (M^+)。

第4階段：按照實例5之第4階段中的程序，在20.4 mg EDCI及6.6 mg HOBt存在下於1 mL DMF中，自30 mg第3階段獲得之4-(喹啉-2-基)-9H-芴-9-(R,S)-基-胺及17.3 mg 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸起始，歷時7小時。將反應混合物傾倒於7 mL水中且排出形成之沈澱物，用10 mL水洗滌，接著用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌3次，接著用水洗滌。在藉由25 g矽膠(40-60 μm)急驟層析法，用二氯甲烷且接著用二氯甲烷與甲醇(98-2體積比)之混合物溶離來純化後，吾人獲得15 mg呈白色固體形式、具有以下特徵之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(喹啉-2-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺：

質譜(E/I): $m/z=453$ (M^+)。

^1H NMR光譜(400 MHz-DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 6.43 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 6.85 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); 6.92 (dd, $J=2.0$ 及3.5 Hz, 1H); 7.13 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.31 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.48 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); 7.55 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.60至7.68 (m, 3H); 7.79 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.98 (m, 2H); 8.17 (m,

1H) ; 8.26 (m, 1H) ; 8.30 (d, J=5.0 Hz, 1H) ; 9.22 (s, 1H) ; 9.28 (d, J=8.5 Hz, 1H) ; 11.85 (s寬, 1H)。

實例 13： 6-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酸之[4-(喹啉-3-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺

按照實例 5 之第 4 階段中的程序，在 246 mg EDCI 及 173.5 mg HOBT 存在下於 12 mL DMF 中，自 400 mg 實例 8 之第 4 階段中獲得的 4-(喹啉-3-基)-9H-芴-9(R,S)-基-胺及 282.4 mg 6-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酸起始，歷時 20 小時。將反應混合物傾倒於 60 mL 水中且排出形成之沈澱物，用 6×20 mL 水，接著用飽和碳酸氫鈉溶液，再用水且接著用異丙醚洗滌。在藉由 50 g 矽膠 (20-40 μm) 急驟層析法，用二氯甲烷與甲醇 (97.5-2.5 體積比) 之混合物溶離來純化後，吾人獲得 245 mg 呈米色固體形式、具有以下特徵之 6-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酸之[4-(喹啉-3-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺：

質譜 (E/I): m/z=532 (M+)。

¹H NMR 光譜 (500 MHz-DMSO-d₆) δ(ppm): 6.43 (d, J=8.5 Hz, 1H) ; 6.71 (d, J=7.5 Hz, 1H) ; 7.13 (t, J=7.5 Hz, 1H) ; 7.33 (t, J=7.5 Hz, 1H) ; 7.43 (d, J=7.5 Hz, 1H) ; 7.55 (t, J=7.5 Hz, 1H) ; 7.71 (t, J=7.5 Hz, 1H) ; 7.80 (m寬, 1H) ; 7.88 (t, J=7.5 Hz, 1H) ; 7.91 (m寬, 1H) ; 8.10 (d, J=7.5 Hz, 1H) ; 8.17 (d, J=7.5 Hz, 1H) ; 8.49 (m寬, 1H) ; 8.53 (s, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.00 (m展開, 1H) ; 9.47 (d寬, J=8.5 Hz, 1H) ; 13.4 (m展開, 1H)。

實例 14： 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(2-嗎啉基-吡啶-5-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺

第1階段：在 50 mL 三頸燒瓶中，將 864 mg 可根據 J. Amer. Chem. Soc. 57, 2443-6 (1935) 獲得之 4-溴-芴-9-酮、1 g 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼口東-2-基)-2-嗎啉基-吡啶、773 mg 肆(三苯基膦)鈀(0)及 1.635 g 碳酸鉀依次引入 21 mL 無水二甲基甲醯胺中。於 120°C 下加熱 20 小時後，傾倒於 25 mL 水中，且用 2×30 mL 乙酸乙酯萃取。在經硫酸鎂乾燥且於減壓下濃縮後，藉由 100 g 矽膠(40-60 μm)急驟層析法，用環己烷且接著用環己烷與乙酸乙酯(80-20 體積比)之混合物溶離來純化獲得之粗製固體。吾人由此獲得 1 g 呈黃色固體形式、具有以下特徵之 4-(2-嗎啉基-吡啶-5-基)-芴-9-酮：

質譜(E/I): $m/z=342$ (M+)。

第2階段：按照實例 2 之第 3 階段中的程序，自 1 g 前一階段獲得之 4-(2-嗎啉基-吡啶-5-基)-芴-9-酮、609 mg 羥胺鹽酸鹽及 1.198 g 乙酸鈉起始，於室溫下於 27 mL 乙醇中攪拌 20 小時。於減壓下濃縮溶劑後，將殘餘物溶解於水中；過濾形成之沈澱物，用戊烷洗滌且接著於空氣中乾燥。吾人由此獲得 1 g 呈 Z 與 E 異構體之 50-50 混合物之 4-(2-嗎啉基-吡啶-5-基)-芴-9-酮肟，其為黃色粉末形式，在下一階段中按照原樣使用，且具有以下特徵：

質譜(E/I): $m/z=357$ (M+)。

第3階段：在 100 mL 高壓釜中，將 1 g 第 2 階段獲得之

4-(2-嗎啉基-吡啶-5-基)-第-9-酮肟之Z與E異構體的等分子混合物溶解於25 mL乙醇與25 mL四氫呋喃之混合物中，接著添加175 mg阮尼鎳且於1巴之氫壓力、60℃下攪拌10小時。在過濾催化劑且用乙醇洗滌後，於減壓下濃縮至乾。藉由於二異丙基氧化物中形成糊狀物來純化獲得之粗製固體。吾人由此獲得960 mg呈淡綠色固體形式之4-(2-嗎啉基-吡啶-5-基)第-9(R,S)-基-胺，其在下一階段中按照原樣使用，且具有以下特徵：

質譜(E/I): $m/z=343$ (M^+)。

第4階段：按照實例5之第4階段中的程序，在211 mg EDCI及148.6 mg HOBt存在下於10 mL DMF中，自343 mg第3階段獲得之4-(2-嗎啉基-吡啶-5-基)第-9(R,S)-基-胺及162 mg 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸起始，歷時20小時。將反應混合物傾倒於7 mL水中且排出形成之沈澱物，用10 mL水洗滌，接著用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌3次，接著用水洗滌。在藉由50 g矽膠(40-60 μm)急驟層析法，用二氯甲烷與甲醇(97.5-2.5體積比)之混合物溶離來純化後，吾人獲得240 mg呈米色固體形式、具有以下特徵之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(2-嗎啉基-吡啶-5-基)-9H-第-9(R,S)-基]-醯胺：

質譜(E/I): $m/z=487$ (M^+)。

^1H NMR 光譜 (500 MHz-DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 3.55 (m, 4H); 3.87 (m, 4H); 6.39 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 6.90 (dd, $J=2.0$ 及 3.0 Hz, 1H); 7.02 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.08 (d,

J=7.5 Hz, 1H); 7.23 (m, 2H); 7.30 (t, J=7.5 Hz, 1H); 7.40 (t, J=7.5 Hz, 1H); 7.46 (d, J=5.0 Hz, 1H); 7.60 (m, 2H); 7.62 (t, J=3.0 Hz, 1H); 7.70 (m展開, 1H); 8.22 (s寬, 1H); 8.29 (d, J=5.0 Hz, 1H); 9.22 (d, J=8.5 Hz, 1H); 11.9 (s寬, 1H)。

實例 15：2-胺基-5-氯-嘧啶-4-甲酸之[4-(喹啉-3-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺

按照實例 5 之第 4 階段中的程序，在 211 mg EDCI 及 148.6 mg HOBt 存在下於 10 mL DMF 中，自 308 mg 實例 8 之第 4 階段中獲得之 4-(喹啉-3-基)-9H-芴-9(R,S)-基-胺及 173.6 mg 2-胺基-5-氯-嘧啶-4-甲酸起始，歷時 3 天。將反應混合物傾倒於 60 mL 水中且排出形成之沈澱物，用 6×20 mL 水，接著用飽和碳酸氫鈉溶液，再用水且接著用異丙醚洗滌。依次藉由 25 g 矽膠 (20-40 μm) 急驟層析法，用二氯甲烷與甲醇 (97.5-2.5 體積比) 之混合物溶離，接著藉由 Kromasil C18 10 μm 管柱 (長度 35 cm，直徑 8 cm) 之 HPLC，用含有 0.1% 三氟乙酸之水與乙腈 (65/35 體積比) 之混合物溶離來純化粗製產物。吾人由此獲得 106 mg 呈白色晶體形式、具有以下特徵之 2-胺基-5-氯-嘧啶-4-甲酸之[4-(喹啉-3-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺：

質譜 (E/I): m/z=463 (M+)。

¹H NMR 光譜 (400 MHz-DMSO-d₆) δ(ppm): 6.28 (d, J=8.5 Hz, 1H); 6.71 (d, J=7.5 Hz, 1H); 7.09 (s, 2H); 7.11 (t, J=7.5 Hz, 1H); 7.30 (t, J=7.5 Hz, 1H); 7.42 (d, J=7.5 Hz,

1H) ; 7.52 (t, J=7.5 Hz, 1H) ; 7.58 (d, J=7.5 Hz, 1H) ; 7.68 (d, J=7.5 Hz, 1H) ; 7.72 (t, J=7.5 Hz, 1H) ; 7.88 (t寬, J=7.5 Hz, 1H) ; 8.10 (d寬, J=7.5 Hz, 1H) ; 8.17 (d, J=7.5 Hz, 1H) ; 8.39 (s, 1H) ; 8.51 (s寬, 1H) ; 8.99 (s寬, 1H) ; 9.28 (d, J=8.5 Hz, 1H)。

實例 16：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(吡啶-1-羰基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺

第1階段：在50 mL三頸燒瓶中，於氬氣氛下將243.4 mg 吡啶溶解於10 mL無水二甲基甲醯胺中，接著以每次一部分添加99 mg氫化鈉，且攪拌30分鐘，直至其完全溶解。接著添加500 mg芴-9-酮-4-甲酸之氯化物於7 mL二甲基甲醯胺中的溶液。於室溫下攪拌1 h 30 min後，於70℃下加熱1小時，接著持續攪拌隔夜。傾倒於100 mL水中，排出形成之沈澱物且接著用石油醚洗滌，且於空氣中乾燥。吾人由此獲得385 mg呈黃色固體形式、具有以下特徵之4-(吡啶-1-羰基)-芴-9-酮：

質譜(E/I): $m/z=324$ (M+)。

第2階段：按照實例2之第3階段中的程序，自385 mg前一階段獲得之4-(吡啶-1-羰基)-芴-9-酮、318 mg羥胺鹽酸鹽及318 mg乙酸鈉起始，於20 mL乙醇中於室溫下攪拌3小時，接著於回流下攪拌1小時。於減壓下濃縮溶劑後，將殘餘物溶解於水中；過濾形成之沈澱物，用石油醚洗滌且接著於空氣中乾燥。吾人由此獲得364 mg呈Z與E異構體之50-50混合物之4-(吡啶-1-羰基)-芴-9-酮肟，其為黃色粉末

形式，在下一階段中按照原樣使用，且具有以下特徵：

質譜 (E/I): $m/z=339$ (M+)。

第3階段：在 25 mL 三頸燒瓶中，將 360 mg 第2階段獲得之 4-(吡啶-1-羰基)-第-9-酮肟之 Z 與 E 異構體的等分子混合物溶解於 9.5 mL 乙醇、4.5 mL 乙酸及 4.5 mL 水之混合物中，接著添加 277.5 mg 鋅且於室溫下攪拌 1 h 30 min。以矽藻土過濾過量鋅且用乙醇沖洗後，添加氨於甲醇中之 20 mL 7 N 溶液且於減壓下濃縮至乾。藉由 25 g 矽膠 (15-40 μm) 急驟層析法，用二氯甲烷與甲醇 (95-5 體積比) 之混合物溶離來純化獲得之粗製固體。吾人由此獲得 239 mg 呈白色固體形式之 4-(吡啶-1-羰基)-第-9(R,S)-基-胺，其在下一階段中按照原樣使用且具有以下特徵：

質譜 (E/I): $m/z=325$ (M+)。

第4階段：按照實例 5 之第4階段中的程序，在 152.2 mg EDCI 及 49.8 mg HOBT 存在下於 5 mL DMF 中，自 235 mg 第3階段獲得之 4-(吡啶-1-羰基)-第-9(R,S)-基-胺及 128.8 mg 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-甲酸起始，隔夜。將反應混合物傾倒於 7 mL 水中且排出形成之沈澱物，用 10 mL 水洗滌，接著用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌 3 次且接著用水洗滌。在藉由 25 g 矽膠 (20-40 μm) 急驟層析法，用二氯甲烷，接著用二氯甲烷與甲醇 (98-2 接著 95-5 體積比) 之混合物溶離來純化後，吾人獲得 122 mg 呈白色固體形式、具有以下特徵之 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-甲酸之 [4-(吡啶-1-羰基)-9H-第-9(R,S)-基]-醯胺：

熔點 (Kofler)=220°C

質譜 (E/I): $m/z=453$ (M+)。

^1H NMR 光譜 (400 MHz-DMSO- d_6) δ (ppm): 6.41 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 6.92 (dd, $J=2.0$ 及 3.0 Hz, 1H); 7.09 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.20 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.31 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.48 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); 7.50 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.58 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.60 至 7.69 (m, 3H); 7.80 (m, 2H); 7.99 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); 8.29 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); 8.43 (s, 1H); 8.60 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); 9.30 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 11.85 (s 寬, 1H)。

實例 17：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺

第 1 階段：在 50 mL 三頸燒瓶中，將 1.062 g 可根據 J. Amer. Chem. Soc. 57, 2443-6 (1935) 獲得之 4-溴-芴-9-酮、1 g 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼口東-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、947 mg 肆(三苯基膦)鈀(0)及 2.003 g 碳酸鉀依次引入 32 mL 無水二甲基甲醯胺中。於 120°C 下加熱 20 小時後，於減壓下濃縮二甲基甲醯胺且接著將其傾倒於 25 mL 水中，且用 2×30 mL 乙酸乙酯萃取。在經硫酸鎂乾燥且於減壓下濃縮後，藉由 100 g 矽膠(40-60 μm)急驟層析法，用環己烷且接著用環己烷與乙酸乙酯(70-30 體積比)之混合物溶離來純化所獲得之粗製固體。吾人由此獲得 455 mg 呈淺棕色固體形式、具有以下特徵之 4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-芴-9-酮：

質譜 (E/I): $m/z=296$ (M^+)。

第2階段：按照實例2之第3階段中的程序，自450 g前一階段獲得之4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-萸-9-酮、317 mg羥胺鹽酸鹽及623 mg乙酸鈉起始，於室溫下於14 mL乙醇中攪拌20小時。於減壓下濃縮溶劑後，將殘餘物溶解於水中；過濾形成之沈澱物，用飽和碳酸氫鈉溶液，接著用戊烷洗滌且接著於空氣中乾燥。吾人由此獲得450 mg呈Z與E異構體之50-50混合物之4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-萸-9-酮肟，其為黃色粉末形式，在下一階段中按照原樣使用，且具有以下特徵：

質譜 (E/I): $m/z=311$ (M^+)。

第3階段：在100 mL高壓釜中，將450 mg第2階段獲得之4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-萸-9-酮肟之Z與E異構體的等分子混合物溶解於12 mL乙醇與12 mL四氫呋喃之混合物中，接著添加90 mg阮尼鎳且於1巴之氫壓力、60°C下攪拌10小時。在過濾催化劑且用乙醇洗滌後，於減壓下濃縮至乾。藉由於二異丙基氧化物中形成糊狀物來純化獲得之粗製固體。吾人由此獲得400 mg呈帶綠色固體形式之4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-萸-9(R,S)-基-胺，其在下一階段中按照原樣使用，且具有以下特徵：

質譜 (E/I): $m/z=297$ (M^+)。

第4階段：按照實例5之第4階段中的程序，在284 mg EDCI及200 mg HOBt存在下於13.5 mL DMF中，自400 mg第3階段獲得之4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-萸-9(R,S)-

基-胺及 218 mg 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸起始，歷時 20 小時。將反應混合物傾倒於 7 mL 水中且排出形成之沈澱物，用 10 mL 水洗滌，接著用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌 3 次且接著用水洗滌。在藉由 25 g 矽膠 (40-60 μm) 急驟層析法，用二氯甲烷與甲醇 (97.5-2.5 體積比) 之混合物溶離來純化後，吾人獲得 175 mg 呈米色固體形式、具有以下特徵之 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之 [4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺：

質譜 (E/I): $m/z=441$ (M^+)。

^1H NMR 光譜 (400 MHz-DMSO- d_6) δ (ppm): 6.41 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 6.55 (dd, $J=2.0$ 及 3.0 Hz, 1H); 6.73 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); 6.92 (dd, $J=2.0$ 及 3.0 Hz, 1H); 7.10 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.26 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.31 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.44 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.48 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); 7.55 至 7.68 (m, 4H); 8.02 (m 展開, 1H); 8.27 (m 展開, 1H); 8.29 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); 9.21 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 11.8 (s 寬, 1H); 11.85 (s 寬, 1H)。

實例 18： 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之 4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啶-3-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺

第 1 階段：在微波反應器中，將 916 mg 實例 8 之第 1 階段中獲得的 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼口東-2-基)-芴-9-酮、671 mg 肆(三苯基膦)鈹(0)、1.42 g 碳酸銨及 1 g N8-特戊醯基-3-碘-5,6,7,8-四氫-1,8-啞啶依次引入 20 mL 無水二甲基甲醯胺中。於 120°C 下加熱 20 小時後，傾倒於 60

mL水中，且用2×30 mL乙酸乙酯萃取。在經硫酸鎂乾燥且於減壓下濃縮後，藉由100 g矽膠(40-60 μm)急驟層析法，用環己烷且接著用環己烷與乙酸乙酯(70-30體積比)之混合物溶離來純化獲得之粗製固體。吾人由此獲得1.1 g呈黃色蛋糖霜形式、具有以下特徵之4-(N8-特戊醯基-5,6,7,8-四氫-1,8-啉啉-3-基)-第-9-酮：

質譜(E/I): $m/z=396$ (M+)。

第2階段：按照實例2之第3階段中的程序，自950 mg前一階段獲得之4-(N8-特戊醯基-5,6,7,8-四氫-1,8-啉啉-3-基)-第-9-酮、500 mg羥胺鹽酸鹽及983 mg乙酸鈉起始，於22 mL乙醇中於室溫下攪拌20小時，接著於回流下攪拌3小時。於減壓下濃縮溶劑後，將殘餘物溶解於水中；過濾形成之沈澱物，用戊烷洗滌且接著於空氣中乾燥。吾人由此獲得750 mg呈Z與E異構體之50-50混合物之4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啉啉-3-基)-第-9-酮肟，其為灰色粉末形式，在下一階段中按照原樣使用，且具有以下特徵：

質譜(E/I): $m/z=327$ (M+)。

第3階段：在250 mL高壓釜中，將750 mg第2階段獲得之4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啉啉-3-基)-第-9-酮肟之Z與E異構體的等分子混合物溶解於23 mL乙醇與23 mL四氫呋喃之混合物中，接著添加143 mg阮尼鎳且於1巴之氫壓力、60℃下攪拌8小時。在過濾催化劑且用乙醇洗滌後，於減壓下濃縮至乾。藉由於二異丙基氧化物中形成糊狀物來純化所獲得之粗製固體。吾人由此獲得700 mg呈帶綠色膠狀物形式之

4-(5,6,7,8-四氫-1,8-噻啉-3-基)-第-9(R,S)-基-胺，其在下一階段中按照原樣使用，且具有以下特徵：

質譜(E/I): $m/z=313$ (M+)。

第4階段：按照實例5之第4階段中的程序，在471 mg EDCI及332 mg HOBt存在下於23 mL DMF中，自700 mg第3階段獲得之4-(5,6,7,8-四氫-1,8-噻啉-3-基)-第-9(R,S)-基-胺及362 mg 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸起始，歷時20小時。將反應混合物傾倒於7 mL水中且排出形成之沈澱物，用10 mL水洗滌，接著用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌3次且接著用水洗滌。在藉由100 g矽膠(40-60)急驟層析法，用二氯甲烷與甲醇(97.5-2.5體積比)之混合物溶離來純化後，吾人獲得510 mg呈白色固體形式、具有以下特徵之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之4-(5,6,7,8-四氫-1,8-噻啉-3-基)-9H-第-9(R,S)-基]-醯胺：

質譜(E/I): $m/z=457$ (M+)。

^1H NMR 光譜 (400 MHz-DMSO- d_6) δ (ppm): 1.85 (m, 2H); 2.77 (m, 2H); 3.48 (m, 2H); 6.37 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 6.61 (s寬, 1H); 6.91 (dd, $J=2.0$ 及 3.0 Hz, 1H); 7.15至7.33 (m, 5H); 7.38 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.47 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); 7.51至7.67 (m, 3H); 7.84 (s寬, 1H); 8.29 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); 9.19 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 11.85 (s寬, 1H)。

實例 19：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之4-{咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}-9H-第-9-(R,S)-基-醯胺

第1階段：在含有溶解於150 mL蒸餾水中之30 g一氯乙

酸的 1 L 燒瓶中，以小份添加 24.1 g 碳酸鉀。攪拌 15 分鐘後，此添加結束(冒泡結束)後，添加 30 g 2-氨基吡啶且將反應混合物回流 6 小時。使其回至室溫隔夜。過濾帶粉紅色的懸浮液，用蒸餾水洗滌固體，接著於真空、40℃ 下乾燥。吾人獲得 15 g 米色固體之 2-羥基-咪唑并[1,2-a]吡啶。

第 2 階段：在含有 1 g 前一階段獲得之 2-羥基-咪唑并[1,2-a]吡啶及 60 mL 甲苯的 500 mL 燒瓶中，添加 2.6 g N-苯基-雙(三氟甲烷磺醯亞胺)及 1 mL 三乙基胺且接著於回流下加熱。回流 2 小時及 4 小時後，分別添加 2.5 mL 及 5 mL 三乙基胺，接著繼續回流 8 小時。冷卻後添加 50 mL 蒸餾水，輕輕倒出水相且用 3×50 mL 乙酸乙酯再萃取水相。用 3×50 mL 蒸餾水、1×50 mL 飽和氯化鈉溶液洗滌組合之有機相且接著經硫酸鎂乾燥。於真空下蒸發至乾後，對油性殘餘物進行矽膠(40-63 μm)層析，用二氯甲烷溶離。吾人獲得 0.3 g 呈白色晶體形式、具有以下特徵之 2-三氟甲烷磺醯基氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶：

質譜(LC/MS): $m/z=266$ (M^+)。

第 3 階段：在 100 mL 燒瓶中，於 120℃、氬氣氛下將 178 mg 實例 8 第 1 階段中獲得之 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼口東-2-基)-第-9-酮、150 mg 前一階段獲得之 2-三氟甲烷磺醯基氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶、130 mg 肆(三苯基磷)鉍(0)、276 mg 碳酸鉍於 20 mL 無水二甲基甲醯胺中之混合物加熱 3 小時。於真空下將反應混合物蒸發至乾後，將殘餘物溶解於 20 mL 蒸餾水中且用 8×15 mL 乙酸乙酯萃取。用

2×15 mL蒸餾水、15 mL飽和氯化鈉溶液洗滌組合之有機相，且接著經硫酸鈉乾燥。於真空下蒸發至乾後，對油性殘餘物進行矽膠(40-63 μm)層析，用乙酸乙酯與環己烷(4:6)之混合物溶離。吾人獲得120 mg呈黃色晶體形式、具有以下特徵之4-{咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}-萸-9-酮：

質譜(LC/MS): $m/z=296$ (M^+)。

第4階段：在100 mL燒瓶中，於氬氣氛、室溫下攪拌於5 mL乙醇中之120 mg前一階段獲得之4-{咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}-萸-9-酮、84 mg羥胺鹽酸鹽及160 mg乙酸鈉。於真空下將反應混合物蒸發至乾。將殘餘物溶解於10 mL蒸餾水中且過濾沈澱物，用3×1.5 mL蒸餾水、2×1.5 mL飽和碳酸氫鈉溶液、3×1.5 mL蒸餾水洗滌，且接著於真空下乾燥。吾人獲得48 mg呈Z與E異構體之等分子混合物之4-{咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}-萸-9-酮肟，其為米色固體形式，具有以下特徵：

質譜(LC/MS): $m/z=311$ (M^+)。

第5階段：在25 mL燒瓶中，於室溫下將於0.6 mL乙酸、0.6 mL蒸餾水及0.6 mL乙醇之混合物中的102 mg前一階段獲得之4-{咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}-萸-9-酮肟及86 mg鋅粉攪拌隔夜。添加矽藻土後，過濾反應混合物且用3×1.5 mL乙醇洗滌沈澱物。於真空下將濾液蒸發至乾且對殘餘物進行矽膠(40-63 μm)層析，用二氯甲烷-乙醇-氨7 N於甲醇中(90/10/0.5體積比)之混合物溶離。吾人獲得95 mg呈米色蛋糖霜形式、具有以下特徵之4-{咪唑并[1,2-a]吡啶-2-

基}-9H-第-9(R,S)-基-胺：

質譜(LC/MS): $m/z=297$ (M^+)。

第6階段：在50 mL燒瓶中，於氫氣氛、室溫下將於10 mL DMF中之94 mg前一階段獲得之4-{咪唑[1,2-a]吡啶-2-基}-9H-第-9(R,S)-基-胺、51 mg 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸、61 mg EDCI及21 mg HOBt攪拌隔夜。於真空下將反應混合物蒸發至乾後，將殘餘物溶解於15 mL蒸餾水中且用3×15 mL乙酸乙酯萃取。用10 mL飽和碳酸氫鈉溶液、2×10 mL蒸餾水、10 mL飽和氯化鈉溶液洗滌組合之有機相，且經硫酸鎂乾燥。於真空下蒸發至乾後，對殘餘物進行矽膠(40-63 μm)層析，用二氯甲烷-乙醇(92.5:7.5)之混合物溶離。吾人由此獲得38 mg呈白色晶體形式、具有以下特徵之1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之4-{咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}-9H-第-9-(R,S)-基-醯胺：

熔點(Kofler): 270°C

質譜(LC/SM): m/z 441 (M^+)。

^1H NMR光譜(400 MHz-DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 6.39 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 6.91 (dd., $J=2.0$ 及3.5 Hz, 1H); 7.00 (dt, $J=1.5$ 及7.5 Hz, 1H); 7.21 (dt, $J=1.5$ 及7.5 Hz, 1H); 7.28至7.39 (m, 2H); 7.42 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.47 (d, $J=5.5$ Hz, 1H); 7.50 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.59 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.62 (m, 3H); 7.69 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); 8.20 (s, 1H); 8.29 (d, $J=5.5$ Hz, 1H); 8.63 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); 9.26 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 11.9 (s寬, 1H)。

實例 20 及 21： 6-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酸之[4-(喹啉-3-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺之左旋對映異構體及右旋對映異構體

藉由高效液相層析法，於填有二氧化矽 Chiralpak 50801 20 μm 之長度 350 mm及直徑 50 mm之管柱上，用乙腈與甲醇(90/10體積比)之混合物溶離，以 50 mL/min之流動速率，拆分實例 13 中獲得之 95 mg 6-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酸之[4-(喹啉-3-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺，藉由 254 nm下之 UV 偵測來監測分離。

回收第二溶離份(滯留時間 9.86 分鐘)且於減壓下濃縮，吾人獲得 38.9 mg 呈白色蛋糖霜形式、具有以下特徵之 6-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酸之[4-(喹啉-3-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺的左旋對映異構體：

$$\alpha_{20}^D = -109.4 \pm 1.6^\circ \text{ (c=0.47 ; DMSO)}。$$

回收第二溶離份(滯留時間 16.91 分鐘)且於減壓下濃縮，吾人獲得 31.1 mg 呈白色蛋糖霜形式、具有以下特徵之 6-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酸之[4-(喹啉-3-基)-9H-芴-9(R,S)-基]-醯胺的右旋對映異構體：

$$\alpha_{20}^D = +87.5 \pm 1.5^\circ \text{ (c=0.41 ; DMSO)}。$$

實例 22： 醫藥組合物：

用以下配方製備錠劑：

來自實例 1 之產物	0.2 g
------------	-------

給予一個錠劑之賦形劑	1 g
------------	-----

(賦形劑之詳情：乳糖、滑石粉、澱粉、硬脂酸鎂)。

實例 23：醫藥組合物

用以下配方製備錠劑：

來自實例 16 之產物 0.2 g

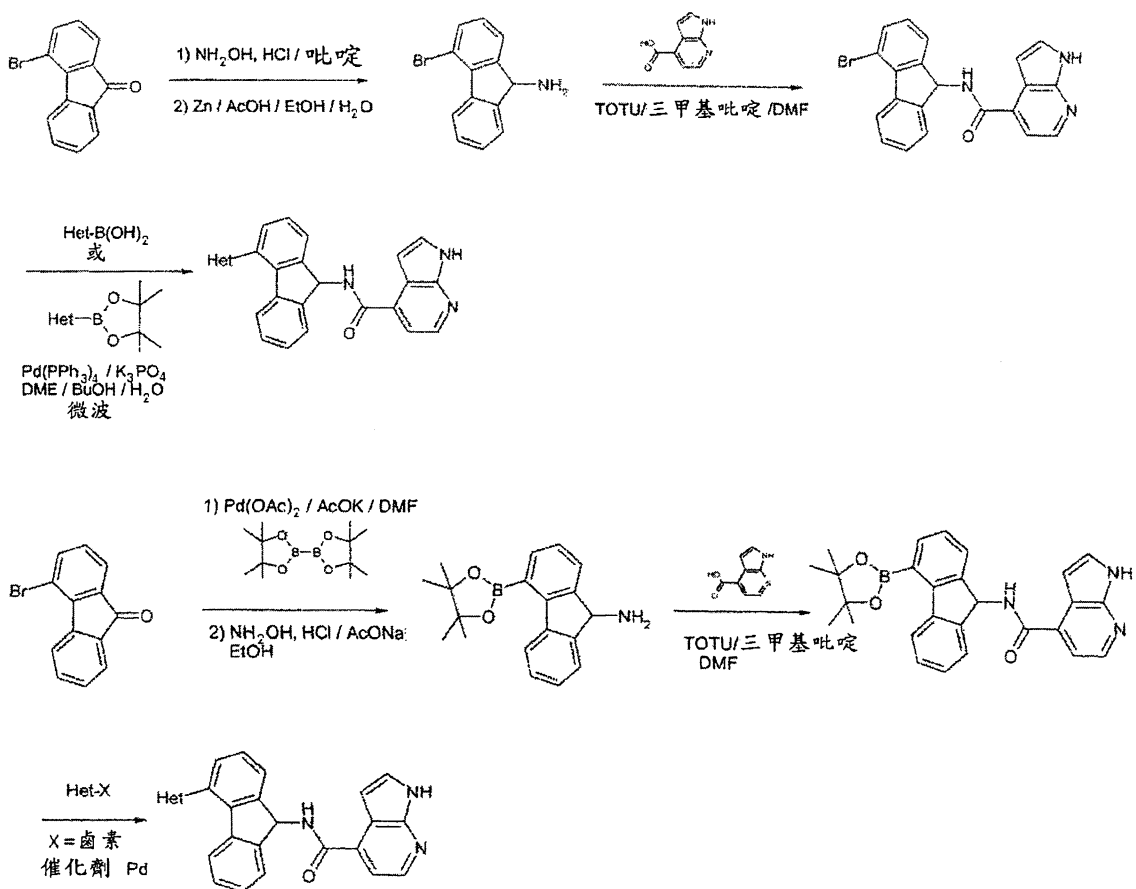
給予一個錠劑之賦形劑 1 g

(賦形劑之詳情：乳糖、滑石粉、澱粉、硬脂酸鎂)。

本發明亦包含用根據本發明之任何式(I)產物製備的所有醫藥組合物。

實例 24-01 至 24-106：

藉由根據先前所述之通用方法且更具體而言根據以下兩個流程中之一者進行，

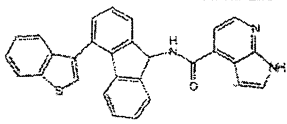
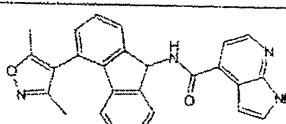
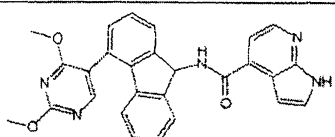
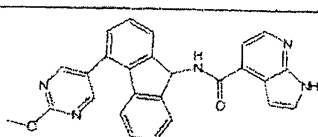
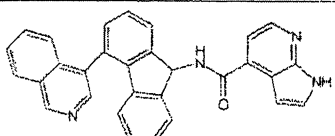
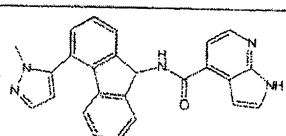
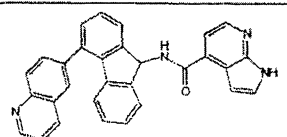
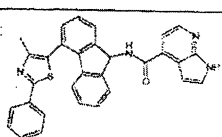
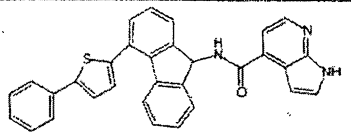
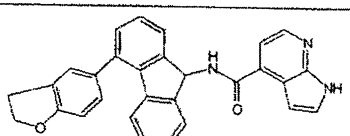
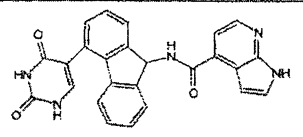
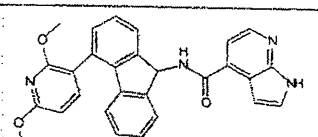
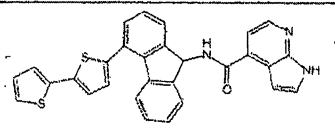
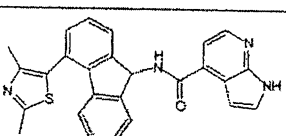
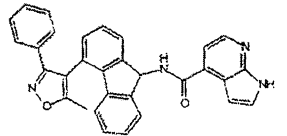
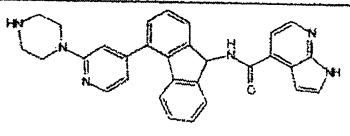
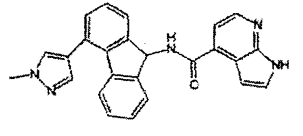
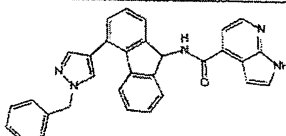
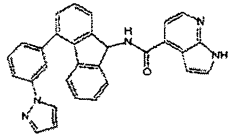
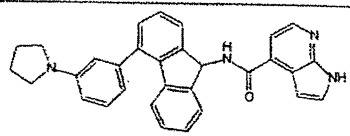


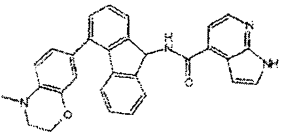
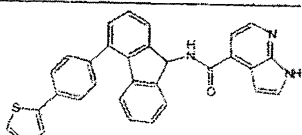
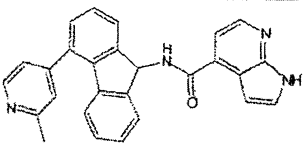
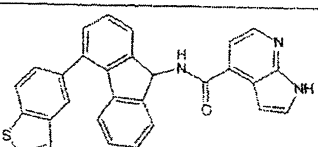
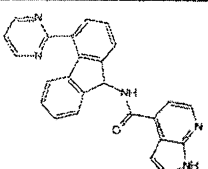
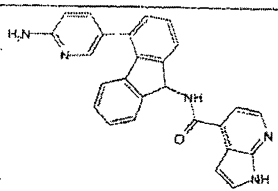
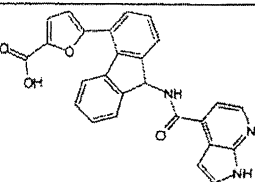
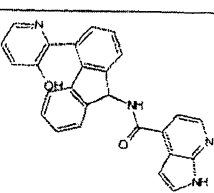
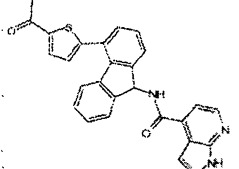
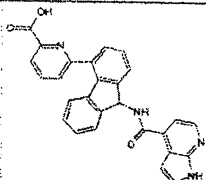
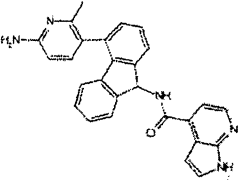
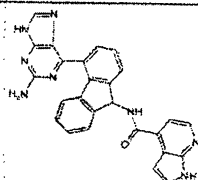
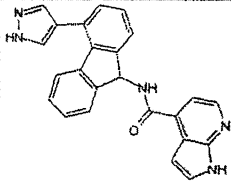
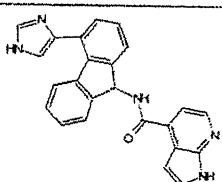
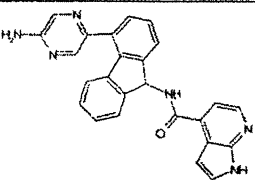
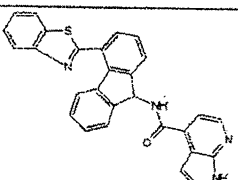
獲得以下表 1 之化合物 (適當時使存在之保護基去保護)

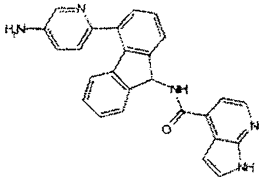
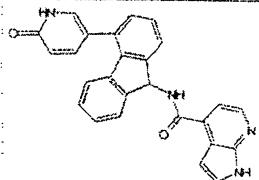
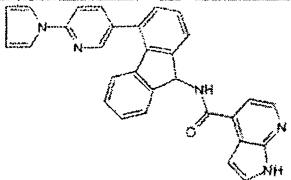
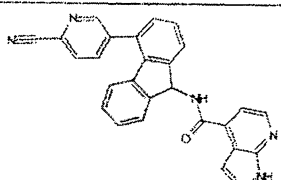
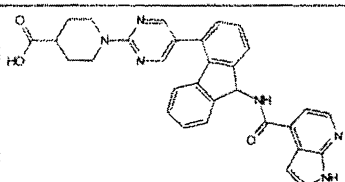
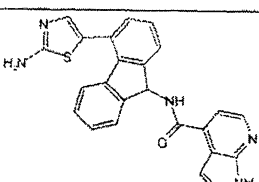
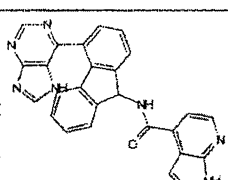
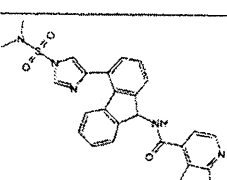
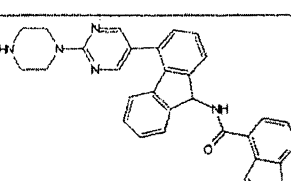
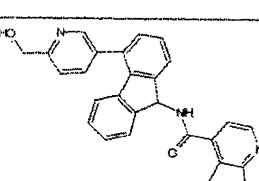
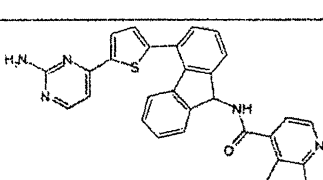
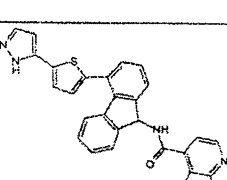
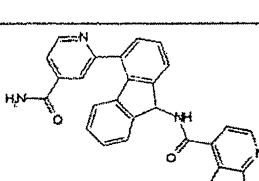
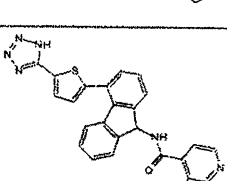
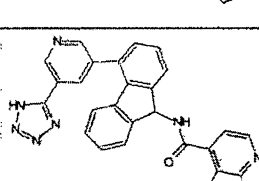
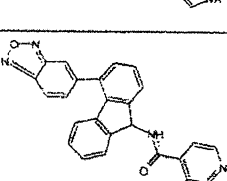
後)，該等化合物亦構成本發明之例示性實施例。

表 1：實例 24-01 至 24-106

實例	結構	實例	結構
24-01		24-02	
24-03		24-04	
24-05		24-06	
24-07		24-08	
24-09		24-10	
24-11		24-12	
24-13		24-14	
24-15		24-16	

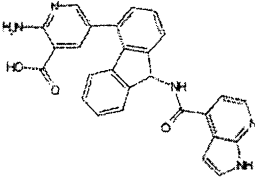
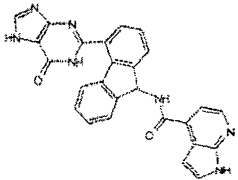
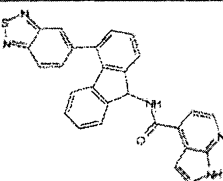
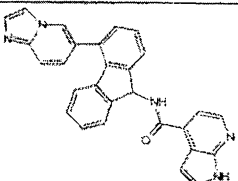
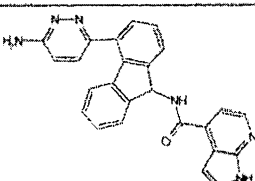
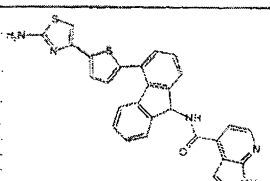
24-17		24-18	
24-19		24-20	
24-21		24-22	
24-23		24-24	
24-25		24-26	
24-27		24-28	
24-29		24-30	
24-31		24-32	
24-33		24-34	
24-35		24-36	

24-37		24-38	
24-39		24-40	
24-41		24-42	
24-43		24-44	
24-45		24-46	
24-47		24-48	
24-49		24-50	
24-51		24-52	

24-53		24-54	
24-55		24-56	
24-57		24-58	
24-59		24-60	
24-61		24-62	
24-63		24-64	
24-65		24-66	
24-67		24-68	

24-69		24-70	
24-71		24-72	
24-73		24-74	
24-75		24-76	
24-77		24-78	
24-79		24-80	
24-81		24-82	
24-83		24-84	

24-85		24-86	
24-87		24-88	
24-89		24-90	
24-91		24-92	
24-93		24-94	
24-95		24-96	
24-97		24-98	
24-99		24-100	

24-101		24-102	
24-103		24-104	
24-105		24-106	

針對本發明之產物之生物學特性的生物測試：

藉由孔雀石綠(Malachite Green)方法將在藉由 Hsp82之 ATPase活性水解 ATP期間釋放之無機磷酸鹽定量化。在此試劑存在下，形成無機磷酸鹽-鉬酸鹽-孔雀石綠複合物，其於 620 nm之波長下吸收。

以 30 μ l之反應體積，在 1 μ m Hsp82及 250 μ m受質(ATP)存在下，於包含 50 mM Hepes-NaOH(pH 7.5)、1 mM DTT、5 mM $MgCl_2$ 及 50 mM KCl之緩衝液中，於 37°C下將測試產物培養 60 min。並行地，於相同緩衝液中製備介於 1 μ m與 40 μ m之間的一系列無機磷酸鹽。接著藉由添加 60 μ l試劑 Biomol Green(Tebu)來顯示 ATPase活性。於室溫下培養 20 min後，借助於微量培養板讀取器於 620 nm下量測不同孔之吸光度。接著根據校準曲線計算每一樣品中無機磷酸鹽之濃度。Hsp82之 ATPase活性係表示為 60 min內產生之無機磷酸鹽的濃度。各種所測試產物之效應係表示為

ATPase活性之抑制百分比。

在上述測試中，化合物 A000187458 具有等於 2.5 μM 之 50% 抑制濃度 (IC_{50})。

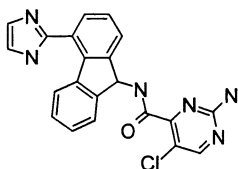
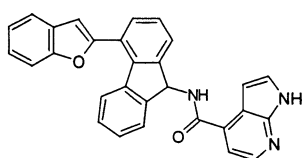
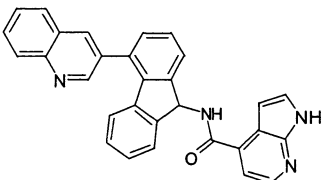
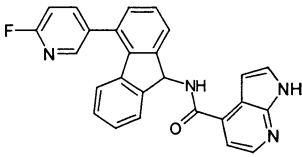
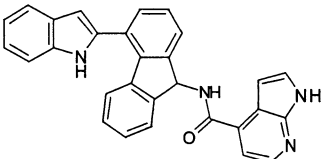
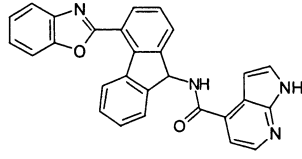
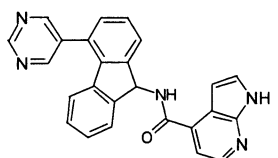
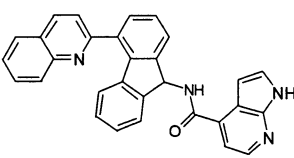
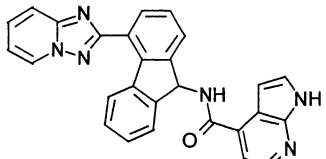
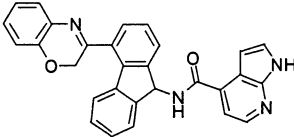
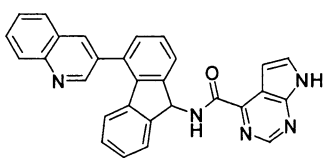
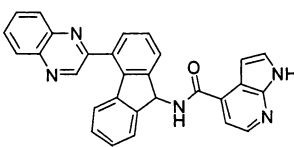
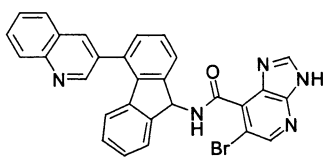
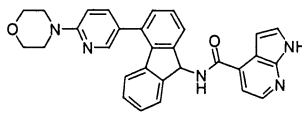
利用由 Hsp82 之 ATPase 活性引起之 ADP 的形成開發另一種藉由應用涉及丙酮酸激酶 (PK) 及乳酸脫氫酶 (LDH) 之酶促偶合系統來評估此酶之酶促活性的方法。在此動力學類型之光譜測定法中，PK 催化自磷酸烯醇-丙酮酸鹽 (PEP) 及 ADP (由 HSP82 產生) 形成 ATP 及丙酮酸鹽。接著在 NADH 存在下將所形成之丙酮酸鹽，即一種 LDH 之受質轉化為乳酸鹽。在該種狀況下，於 340 nm 之波長下自吸光度之降低量測之 NADH 濃度的降低與由 HSP82 產生之 ADP 的濃度成正比。

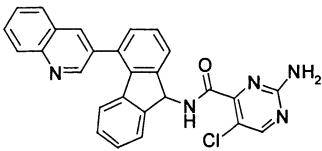
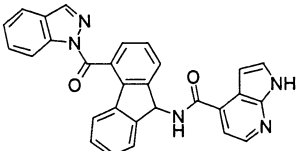
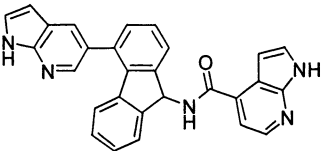
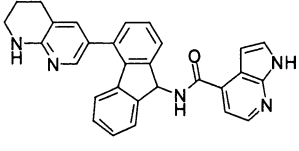
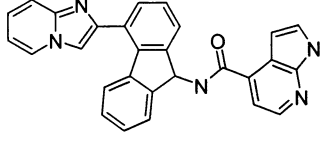
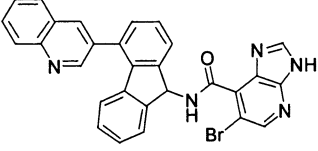
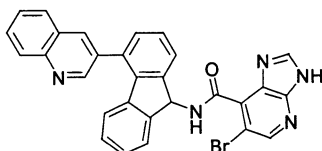
將測試產物培養於 100 μl 之反應體積之緩衝液中，該緩衝液包含 100 mM Hepes-NaOH (pH 7.5)、5 mM MgCl_2 、1 mM DTT、150 mM KCl、0.3 mM NADH、2.5 mM PEP 及 250 μM ATP。於 37°C 下將此混合物預培養 30 min，隨後添加 3.77 單位之 LDH 及 3.77 單位之 PK。藉由添加各種濃度之待評估之產物及 1 μM 濃度之 Hsp82 來起始反應。接著於 37°C 下，於 340 nm 之波長下，於微量培養板讀取器中連續執行 Hsp82 之酶促活性之量測。藉由量測所記錄之曲線起點處切線之梯度來得到反應之初始速率。酶促活性係以每分鐘形成之 ADP 的微莫耳量來表示。各種所測試產物之效應係根據以下代碼表示為 ATPase 活性之抑制百分比：

A : $\text{IC}_{50} < 1 \mu\text{M}$

B : $1 \mu\text{M} < \text{IC}_{50} < 10 \mu\text{M}$ C : $10 \mu\text{M} < \text{IC}_{50} < 100 \mu\text{M}$

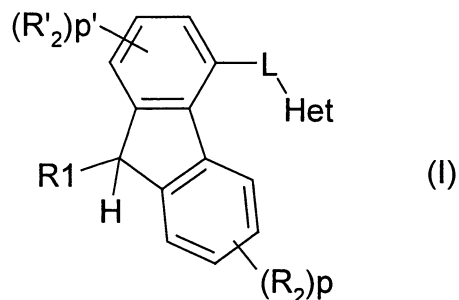
結果之表

實例	結構	Hsp82 ATPase $\text{IC}_{50} \mu\text{M}$	實例	結構	Hsp82 ATPase $\text{IC}_{50} \mu\text{M}$
1		B	2		B
3		B	4		B
5		A	6		A
7		A	8		B
9		B	10		B
11		A	12		B
13		A	14		B

15		A	16		B
17		A	18		B
19		A	20		C
21	 對映異構體(+)	A			

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種作為醫藥產品之新穎式(I)產物：



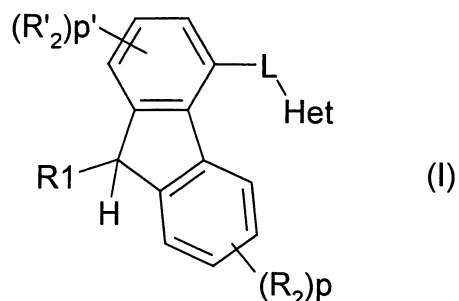
其中 Het 表示視情況經取代之具有 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的單環或雙環雜環；

R1 表示 $X-(A-B)_n-\text{CONH}_2$ 、 $X-(A-B)_n-\text{O}-\text{CONH}_2$ 、 $X-(A-B)_n-\text{NH}-\text{CONH}_2$ 、 $X-(\text{CH}_2)_m$ -雜環烷基、 $X-(\text{CH}_2)_m$ -芳基及 $X-(\text{CH}_2)_m$ -雜芳基，其中 X 表示 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{NH}-\text{CS}$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-$ ；A 及 B 表示單鍵、 CH_2 、 CH -烷基、 CH -芳烷基， $n=1, 2$ 且 $m=0, 1$ ； R_2 及 R'_2 表示 H、鹵素、 CF_3 、硝基、氰基、烷基、羥基、巰基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、烷氧基、烷硫基、游離羧基或經烷基酯化之羧基、羧醯胺基團、 $\text{CO}-\text{NH}(\text{烷基})$ 及 $\text{NH}-\text{CO}-\text{烷基}$ ； $p=1$ 至 4 且 $p'=1$ 至 3；L 表示單鍵、 CH_2 、 $\text{C}(\text{O})$ 、O、S 或 NH，所有此等基團視情況經取代；

及此等產物之所有異構形式及鹽。

六、英文發明摘要：

The invention relates to the novel products of formula (I):



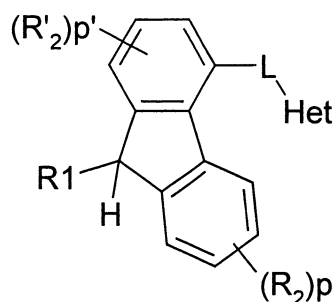
in which Het represents a mono or bicyclic heterocycle, with 1 to 4 heteroatoms selected from N, O or S, optionally substituted ;

R1 represents $X-(A-B)_n-\text{CONH}_2$, $X-(A-B)_n-\text{O}-\text{CONH}_2$, $X-(A-B)_n-\text{NH}-\text{CONH}_2$, $X-(\text{CH}_2)_m\text{-heterocycloalkyl}$, $X-(\text{CH}_2)_m\text{-aryl}$ and $X-(\text{CH}_2)_m\text{-heteroaryl}$ with X representing $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $\text{NH}-\text{CS}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$; $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{SO}_2-$; $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-$; A and B represent a single bond, CH_2 , CH-alkyl , CH-aralkyl , $n=1, 2$ and $m=0, 1$; R_2 and R'_2 represent H, halogen, CF_3 , nitro, cyano, alkyl, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, alkylthio, carboxy free or esterified by an alkyl, carboxamide, $\text{CO}-\text{NH}(\text{alkyl})$ and $\text{NH}-\text{CO}-\text{alkyl}$ radical ; $p=1$ to 4 and $p'=1$ to 3 ; L represents a single bond, CH_2 , $\text{C}(\text{O})$, O, S or NH, all these radicals being optionally substituted ;

these products being in all isomeric forms and salts, as medicinal products.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)產物：



(I)

其中：

Het表示具有5至11個環成員之二氫或四氫類型之單環或雙環芳族或部分不飽和雜環，其含有1至4個選自N、O或S之雜原子且視情況經一或多個如下文所述可為相同或不同之基團R取代，

R係來自包含H、鹵素、 CF_3 、硝基、氰基、烷基、羥基、巰基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、烷氧基、烷硫基、游離羧基或經烷基酯化之羧基、羧醯胺基團、 CO-NH (烷基)及 CON (烷基) $_2$ 、 NH-CO- 烷基、 NH-SO_2 -烷基及雜環烷基之群，所有該等烷基、烷氧基、烷硫基及雜環烷基視情況經取代，

R1係選自包含 $\text{X-(A-B)}_n\text{-CONH}_2$ 、 $\text{X-(A-B)}_n\text{-O-CONH}_2$ 、 $\text{X-(A-B)}_n\text{-NH-CONH}_2$ 、 $\text{X-(CH}_2)_m\text{-雜環烷基}$ 、 $\text{X-(CH}_2)_m\text{-芳基}$ 及 $\text{X-(CH}_2)_m\text{-雜芳基}$ 之群，其中X表示 $-\text{O-C(O)}$ 、 $-\text{NH-C(O)}$ 、 NH-CS 、 $-\text{NH-CO-CH}_2\text{-O-}$ 、 $-\text{NH-CO-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CO-NH-}$ 、 $-\text{NH-CO-(CH}_2)_2\text{-SO}_2\text{-}$ 、 $-\text{NH-CO-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CO-}$ ；A

及B可為相同或不同且獨立地表示單鍵、 CH_2 、 CH -烷基、 CH -芳烷基， $n=1、2$ 且 $m=0、1$ ，

R_2 及 R'_2 可為相同或不同且係獨立地選自包含H、鹵素、 CF_3 、硝基、氰基、烷基、羥基、巰基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、烷氧基、烷硫基(甲硫基)、游離羧基或經烷基酯化之羧基、羧醯胺基團、 CO-NH (烷基)及 NH-CO- 烷基之群，所有該等烷基、烷氧基及烷硫基視情況經取代，

p 及 p' 可為相同或不同且分別表示整數1至4及1至3；

L係選自單鍵、 CH_2 、 C(O) 、O、S或NH，

該等式(I)產物呈所有可能互變異構及異構形式：外消旋體、對映異構體及非對映異構體，以及該等式(I)產物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼之加成鹽。

2. 如請求項1之式(I)產物，其中Het表示具有5至10個環成員之單環或雙環雜環，其含有1至3個選自N、O或S之雜原子且視情況經一或多個如下文所述可為相同或不同之基團R取代，

R係來自包含H、鹵素、 CF_3 、硝基、氰基、烷基、羥基、巰基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、烷氧基、甲硫基、游離羧基或經烷基酯化之羧基、羧醯胺基團、 CO-NH (烷基)及 $\text{CON}(\text{烷基})_2$ 、 NH-CO- 烷基、 NH-SO_2 -烷基及雜環烷基之群，所有該等烷基、烷氧基、烷硫基及雜環烷基視情況經取代；

R_1 表示 $\text{NH-(CH}_2)_2\text{-O-CONH}_2$ 、 $\text{NH-(CH}_2)_3\text{-O-CONH}_2$ 、

$\text{NH}-(\text{CH}_2)_3\text{CONH}_2$ 、 $\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{CONH}_2$ ；或

R_1 表示基團 $-\text{X}-(\text{CH}_2)_m$ -雜芳基，其中 X 表示 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{NH}-\text{CS}$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{SO}_2-$ 或 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-$ 且 $m=0$ 、 1 ，該等雜芳基視情況經一或多個可為相同或不同且選自鹵素原子、羥基、含有1至4個碳原子之烷基及 NH_2 、 NHalk 及 CONH_2 基團的基團取代；

R_2 及 R'_2 可為相同或不同且係獨立地選自包含 H 、鹵素原子及胺基之群；

p 及 p' 可為相同或不同且分別表示整數1；

L 表示單鍵及 $\text{C}(\text{O})$ ，

該等式(I)產物呈所有可能互變異構及異構形式：外消旋體、對映異構體及非對映異構體，以及該等式(I)產物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼之加成鹽。

3. 如前述請求項中任一項之式(I)產物，其中 Het 係選自咪唑基、苯并呋喃基、喹啉基、吡啶基、吡咯基、苯并噁唑基、嘧啶基、三唑并吡啶基、苯并噁嗪基、喹啉基、吡啶基、吡咯并吡啶基、四氫-1,8-萘啶基、咪唑并吡啶基；該等基團視情況經一或多個可為相同或不同且選自鹵素原子及氰基及嗎啉基的基團 R 取代；

R_1 表示基團 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})$ -雜芳基，該雜芳基係選自喹啉基、吡啶基、嘌呤、喹啉、吡唑、嘧啶基、吡咯并[2,3-*b*]吡啶、吡咯并[2,3-*c*]嘧啶、咪唑并[4,5-*b*]吡啶，此等雜芳基視情況經一或多個可為相同或不同且選自鹵

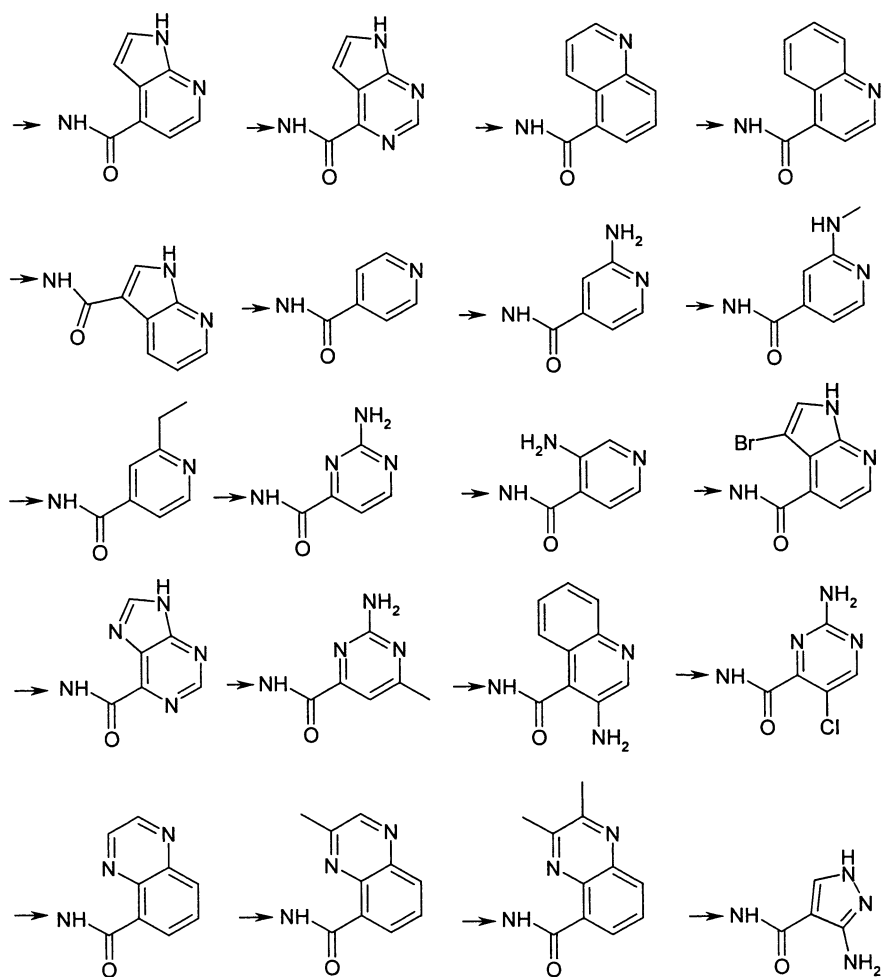
素原子、甲基、乙基、 NH_2 、 Nhal 及 NH-Me 基團之基團取代，

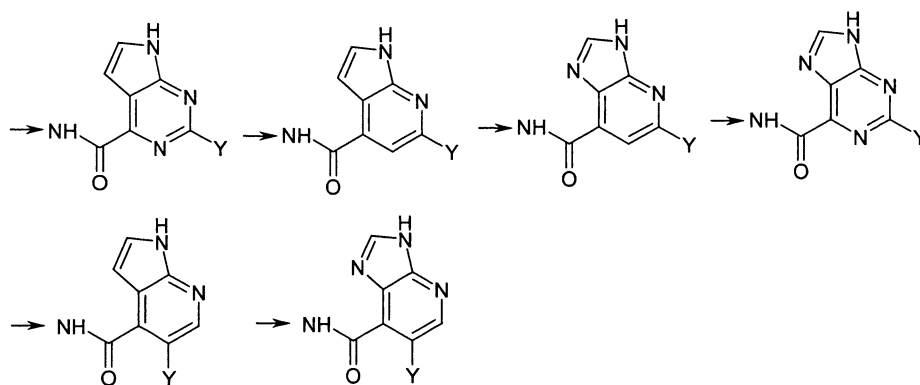
R_2 及 R'_2 表示 H ，

L 表示單鍵或 C(O) ，

該等式(I)產物呈所有可能互變異構及異構形式：外消旋體、對映異構體及非對映異構體，以及該等式(Ib)產物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼之加成鹽。

4. 如前述請求項中任一項之式(I)產物，其中 Het 、 R_2 、 R'_2 、 p 、 p' 及 L 具有如前述請求項中任一項所定義之意義且 R_1 係選自以下基團：





其中Y表示鹵素原子或甲基或乙基，

該等式(I)產物呈所有可能互變異構及異構形式：外消旋體、對映異構體及非對映異構體，以及該等式(I)產物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼之加成鹽。

5. 如前述請求項中任一項之式(I)產物，其具有以下名稱：

- 2-胺基-5-氯-嘓啶-4-甲酸之[4-(1H-咪唑-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-醯胺、
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(苯并呋喃-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]]-醯胺、
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(喹啉-3-基)-9H-第-9(R,S)-基]]-醯胺、
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(6-氟-吡啶-3-基)-9H-第-9(R,S)-基]-醯胺、
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(1H-吡啶-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-醯胺、
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(苯并噁唑-2-基)-9H-第-9(R,S)-基]-醯胺、
- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(嘓啶-5-基)-9H-

第-9-(R,S)-基]-醯胺、

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(喹啉-2-基)-9H-

第-9-(R,S)-基]-醯胺、

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之(4-[1.2.4]三唑并

[1,5-a]吡啶-2-基-9H-第-9(R,S)-基)-醯胺、

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(1,4-苯并噁

嗪-2H-3-基)-9H-第-9(R,S)-基]-醯胺、

- 7H-吡咯并[2,3-c]嘧啶-4-甲酸之[4-(喹啉-3-基)-9H-

第-9(R,S)-基]-醯胺、

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(喹啉-2-基)-9H-

第-9(R,S)-基]-醯胺、

- 6-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酸之[4-(喹啉-3-

基)-9H-第-9(R,S)-基]-醯胺、

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(2-嗎啉基-吡啶-5-

基)-9H-第-9(R,S)-基]-醯胺、

- 2-胺基-5-氯-嘧啶-4-甲酸之[4-(喹啉-3-基)-9H-

第-9(R,S)-基]-醯胺、

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(吡唑-1-羰基)-9H-

第-9(R,S)-基]-醯胺、

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之[4-(1H-吡咯并[2,3-b]

吡啶-5-基)-9H-第-9(R,S)-基]-醯胺、

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之4-(5,6,7,8-四氫-1,8-萘

啶-3-基)-9H-第-9(R,S)-基]-醯胺、

- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸之4-{咪唑并[1,2-a]吡

啖-2-基}-9H-第-9-(R,S)-基-醯胺、

- 6-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酸之[4-(喹啉-3-基)-9H-第-9(R,S)-基]-醯胺的右旋對映異構體；

該等式(I)產物呈所有可能異構形式：外消旋體、對映異構體及非對映異構體，以及與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼之加成鹽。

6. 如請求項1至5之式(I)產物以及其前藥，其作為醫藥產品，該等式(I)產物呈所有可能異構形式：外消旋體、對映異構體及非對映異構體，以及該等式(I)產物與醫藥學上可接受之無機酸及有機酸或無機鹼及有機鹼之加成鹽。
7. 如請求項5之式(I)產物以及其前藥，其作為醫藥產品，該等式(I)產物呈所有可能異構形式：外消旋體、對映異構體及非對映異構體，以及該等式(I)產物與醫藥學上可接受之無機酸及有機酸或無機鹼及有機鹼之加成鹽。
8. 一種醫藥組合物，其含有作為活性成分之如請求項6及7之醫藥產品中的至少一者。
9. 如前述請求項之醫藥組合物，其另外含有用於癌症化學療法之其他醫藥產品之活性成分。
10. 如前述請求項中任一項之醫藥組合物，其特徵在於其係用作醫藥產品，尤其用於癌症化學療法。
11. 一種如前述請求項中任一項之式(I)產物或該等式(I)產物之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製備意欲抑制伴隨蛋白且尤指Hsp90之活性的醫藥產品。

12. 一種如前述請求項中任一項之式(I)產物或該等式(I)產物之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製備意欲防止或治療特徵為Hsp90類型之伴隨蛋白的活性失調之疾病之醫藥產品。
13. 一種如前述請求項中任一項之式(I)產物或該等式(I)產物之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製備意欲防止或治療屬於以下群之疾病之醫藥產品：神經退化性疾病，諸如亨丁頓氏舞蹈病(Huntington's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、病灶性大腦局部缺血、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、播散性硬化及肌萎縮性側索硬化；瘧疾、布魯絲蟲病及班氏絲蟲病(brugian and bancroftian filarioses)、弓形蟲病、對治療有抗性之真菌病、B型肝炎、C型肝炎、疱疹病毒、登革熱(或關節疹熱)、脊髓延髓肌肉萎縮症、腎小球膜細胞增殖之病症、血栓形成、視網膜病、牛皮癬、肌肉退化、腫瘤疾病、癌症。
14. 一種如前述請求項中任一項之式(I)產物或該等式(I)產物之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製備意欲治療癌症之醫藥產品。
15. 如前述請求項之式(I)產物的用途，其中該待治療之疾病為固體或液體腫瘤之癌症。
16. 如前述請求項之式(I)產物的用途，其中該待治療之疾病為對細胞毒性劑有抗性之癌症。
17. 一種如前述請求項中任一項之式(I)產物或該等式(I)產物

之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製備意欲治療包括以下疾病之癌症之醫藥產品：肺癌、乳癌及卵巢癌、神經膠母細胞瘤、慢性骨髓白血病、急性淋巴母細胞白血病、前列腺癌、胰腺癌及結腸癌、轉移性黑色素瘤、甲狀腺腫瘤及腎癌瘤。

18. 一種如前述請求項中任一項之式(I)產物或該等式(I)產物之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製備意欲用於癌症化學療法之醫藥產品。
19. 一種如前述請求項中任一項之式(I)產物或該等式(I)產物之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製備意欲用於癌症化學療法之單獨使用或組合使用之醫藥產品。
20. 一種如前述請求項中任一項之式(I)產物或該等式(I)產物之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製備意欲單獨使用或與化學療法或放射線療法組合或者與其他治療劑組合使用之醫藥產品。
21. 如前述請求項之式(I)產物的用途，其中該等治療劑可通常用作抗腫瘤劑。
22. 如前述請求項中任一項之式(I)產物，其作為Hsp90抑制劑，該等式(I)產物呈所有可能異構形式：外消旋體、對映異構體及非對映異構體，以及該等式(I)產物與醫藥學上可接受之無機酸及有機酸或無機鹼及有機鹼之加成鹽以及其前藥。

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：