發明專利說明書

200524935

（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：93121066

※ 申請日期：93.7.15.　　※IPC 分類：C07D 487/04, A61K 31/519, A61P 25/00, 3/10

一、發明名稱：（中文/英文）

作為肝醣合成酶激酶 3 抑制劑之三唑並嘧啶衍生物(二)

TRIAZOLOPYRIMIDINE DERIVATIVES AS GLYCOGEN SYNTHASE KINASE 3 INHIBITORS

二、申請人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）（簽章）

比商健生藥品公司

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

□ 指定　　為應受送達人

代表人：（中文/英文）（簽章）

寇菲立/CORTE, FILIP DE

住居所或營業所地址：（中文/英文）

比利時國 B-2340 比爾斯市賓河街 30 號

Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

國　籍：（中文/英文）

比利時/Belgium

三、發明人：（共 7 人）

姓　名：（中文/英文）

1.法蘭尼/FREYNE, EDDY JEAN EDGARD

2.洛弗/LOVE, CHRISTOPHER JOHN

3.庫曼斯/COOYMANS, LUDWIG PAUL

4.安德曼/VANDERMAESEN, NELE

5.布斯特/BUIJNSTERS, PETER JACOBUS JOHANNES, ANTONIUS

6.威廉斯/WILLEMS, MARC

7.安布雷/EMBRECHTS, WERNER CONSTANT JOHAN

國　籍：(中文/英文)

1.、3.、4.、6.、7.皆為比利時/Belgium

2.為英國/Great Britain

5.為荷蘭/Netherlands

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：

專利合作條約（PCT）PC; 西元 2003 年 7 月 16 日; PCT/EP03/50310

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

7.安布雷/EMBRECHTS, WERNER CONSTANT JOHAN

國　籍：(中文/英文)

1.、3.、4.、6.、7.皆為比利時/Belgium

2.為英國/Great Britain

5.為荷蘭/Netherlands

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：

專利合作條約（PCT）PC; 西元 2003 年 7 月 16 日; PCT/EP03/50310

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎的化合物，其作為藥劑之用途，其用於製造藥劑供治療經由肝醣合成酶激酶 3 (GSK3)仲介的疾病之用途，特別是肝醣合成酶激酶 3α 及 3β，其製造方法及含彼之醫藥組成物。

【先前技術】

WO 00/62778 揭示環狀蛋白質酪胺酸激酶抑制劑，具體地說，其揭示含二環系統之噻唑基衍生物。

WO 01/44246 揭示二環嘧啶及吡啶基質的化合物具有 GSK3 抑制活性。

WO 99/65897 揭示嘧啶及吡啶基質的化合物具有 GSK3 抑制活性。

WO 02/04450 揭示嘌呤衍生物具有抑制形成澱粉樣 β 或刺激形成 sβ-澱粉樣前驅物蛋白質之活性。

WO 02/50073 揭示吡唑並[3,4-c]吡啶作為 GSK-3 抑制劑。

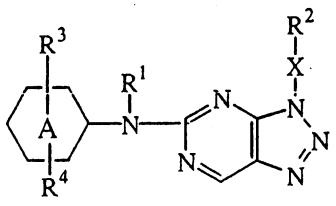
WO 2004/018473 是關於二-及三取代之 8-氮雜嘌呤衍生物作為環無關的激酶抑制劑。

JP 59062594 揭示 3,5-二取代之三唑並嘧啶化合物。

【發明內容】

本發明係關於化合物，其結構、藥理活性、功效、選擇性、溶解度、穿透性、代謝安定性不同於先前技藝。

本發明係關於式(I)之化合物



(I),

其 N-氧化物、藥學上可接受的加成鹽、四級胺及立體化學異構物形式，其中

環 A 代表苯基、吡啶基、嘧啶基、嗒吩基或吡吩基；

R^1 代表氫；芳基；甲醯基；C_{1-6} 烷基羰基；C_{1-6} 烷基；C_{1-6} 烷酯基；經甲醯基、C_{1-6} 烷基羰基、C_{1-6} 烷酯基、C_{1-6} 烷基羰基氧基取代之 C_{1-6} 烷基；或視需要經 C_{1-6} 烷酯基取代之 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基羰基；

X 代表一個直接鍵；$-(CH_2)_{n3}-$ 或 $-(CH_2)_{n4}-X_{1a}-X_{1b}-$；

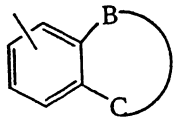
n3 代表 1、2、3 或 4 之整數；

n4 代表 1 或 2 之整數；

X_{1a} 代表 O、C(=O)或 NR^5；且

X_{1b} 代表一個直接鍵或 C_{1-2} 烷基；

R^2 代表 C_{3-7} 環烷基；苯基；含至少一個選自 O、S 或 N 的雜原子之 4、5、6-或 7-員單環雜環；苯並噁唑基或下式之基



(a-1)

其中-B-C-代表下式之二價基

$-CH_2-CH_2-CH_2-$ (b-1)，

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ (b-2)，

$-X_1-CH_2-CH_2-(CH_2)_n-$ (b-3)，

$-X_1-CH_2-(CH_2)_n-X_1-$ (b-4)，

$-X_1-(CH_2)_{n'}-CH=CH-$ (b-5)，

$-CH=N-X_1-$ (b-6)，

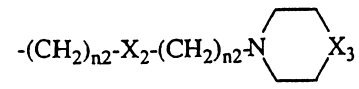
X_1 代表 O 或 NR^5；

n 代表 0、1、2 或 3 之整數；

n'代表 0 或 1 之整數；

其中該 R^2 取代基，在可能時，可視需要經至少一個選自鹵基；羥基；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基羰基、C_{1-4} 烷酯基、C_{1-4} 烷基羰基氧基、NR^6R^7、$-C(=O)-NR^6R^7$、$-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$、$-S(=O)_{n1}-R^8$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ 之取

代基取代之 C_{1-6} 烷基；C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，各視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基羰基、C_{1-4} 烷酯基、C_{1-4} 烷基羰基氧基、NR^6R^7、$-C(=O)-NR^6R^7$、$-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$、$-S(=O)_{n1}-R^8$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ 之取代基取代；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基羰基、C_{1-4} 烷酯基、C_{1-4} 烷基羰基氧基、NR^6R^7、$-C(=O)-NR^6R^7$、$-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$、$-S(=O)_{n1}-R^8$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ 之取代基取代之多鹵基 C_{1-6} 烷基；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基羰基、C_{1-4} 烷酯基、C_{1-4} 烷基羰基氧基、NR^6R^7、$-C(=O)-NR^6R^7$、$-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$、$-S(=O)_{n1}-R^8$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ 之取代基取代之 C_{1-6} 烷氧基；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基羰基、C_{1-4} 烷酯基、C_{1-4} 烷基羰基氧基、NR^6R^7、$-C(=O)-NR^6R^7$、$-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$、$-S(=O)_{n1}-R^8$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ 之取代基取代之多鹵基 C_{1-6} 烷氧基；C_{1-6} 烷硫基；多鹵基 C_{1-6} 烷硫基；C_{1-6} 烷酯基；C_{1-6} 烷基羰基氧基；C_{1-6} 烷基羰基；多鹵基 C_{1-6} 烷基羰基；氰基；羧基；NR^6R^7；$C(=O)NR^6R^7$；$-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$；$-NR^5-C(=O)-R^5$；$-S(=O)_{n1}-R^8$；$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$；-S-CN；$-NR^5-CN$；芳氧基；芳硫基；芳基羰基；芳基 C_{1-4} 烷基；芳基 C_{1-4} 烷氧基；含至少一個選自 O、S 或 N 的雜原子之 5-或 6-員單環雜環且該 5-或 6-員單環雜環視需要經至少一個選自 R^9 之

取代基取代；或  之取代基取代；

n2 代表 0、1、2、3 或 4 之整數；

X_2 代表 O、NR^5 或一個直接鍵；

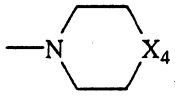
X_3 代表 O、CH_2、CHOH、$CH-N(R_5)_2$、NR^5 或 $N-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

R^3 代表鹵基；羥基；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基羰基、C_{1-4} 烷酯基、C_{1-4} 烷基羰基氧基、$NR^{6b}R^{7b}$、$-C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$、$-NR^5-C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$、$-S(=O)_{n1}-R^{8a}$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{8a}$ 之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，各視

需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基羰基、C_{1-4}烷酯基、C_{1-4}烷基羰基氧基、$NR^{6b}R^{7b}$、$-C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$、$-NR^5-C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$、$-S(=O)_{n1}-R^{8a}$或$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{8a}$之取代基取代；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氧基C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基羰基、C_{1-4}烷酯基、C_{1-4}烷基羰基氧基、$NR^{6b}R^{7b}$、$-C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$、$-NR^5-C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$、$-S(=O)_{n1}-R^{8a}$或$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{8a}$之取代基取代之多鹵基$C_{1-6}$烷基；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、$C_{1-4}$烷氧基、$C_{1-4}$烷基羰基、$C_{1-4}$烷酯基、$C_{1-4}$烷基羰基氧基、$NR^{6b}R^{7b}$、$-C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$、$-NR^5-C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$、$-S(=O)_{n1}-R^{8a}$或$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{8a}$之取代基取代之$C_{1-6}$烷氧基；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、$C_{1-4}$烷氧基、$C_{1-4}$烷氧基$C_{1-4}$烷氧基、$C_{1-4}$烷基羰基、$C_{1-4}$烷酯基、$C_{1-4}$烷基羰基氧基、$NR^{6b}R^{7b}$、$-C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$、$-NR^5-C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$、$-S(=O)_{n1}-R^{8a}$或$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{8a}$之取代基取代之多鹵基$C_{1-6}$烷氧基；$C_{1-6}$烷硫基；多鹵基$C_{1-6}$烷硫基；$C_{1-6}$烷酯基；$C_{1-6}$烷基羰基氧基；$C_{1-6}$烷基羰基；多鹵基$C_{1-6}$烷基羰基；氰基；羧基；芳氧基；芳硫基；芳基羰基；$NR^{6b}R^{7b}$；$C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$；$-NR^5-C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$；$-NR^5-C(=O)-R^5$；$-S(=O)_{n1}-R^{8a}$；$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{8a}$；-S-CN；$-NR^5-CN$；

R^4代表氫；鹵基；羥基；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基羰基、C_{1-4}烷酯基、C_{1-4}烷基羰基氧基、$NR^{10}R^{11}$、$-C(=O)-NR^{10}R^{11}$、$-NR^5-C(=O)-NR^{10}R^{11}$、$-S(=O)_{n1}-R^{12}$或$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{12}$之取代基取代之$C_{1-4}$烷基；$C_{2-4}$烯基或$C_{2-4}$炔基，各視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、$C_{1-4}$烷氧基、$C_{1-4}$烷氧基$C_{1-4}$烷氧基、$C_{1-4}$烷基羰基、$C_{1-4}$烷酯基、$C_{1-4}$烷基羰基氧基、$NR^{10}R^{11}$、$-C(=O)-NR^{10}R^{11}$、$-NR^5-C(=O)-NR^{10}R^{11}$、$-S(=O)_{n1}-R^{12}$或$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{12}$之取代基取代；多鹵基$C_{1-3}$烷基；視需要經羧基取代之$C_{1-4}$烷氧基；多鹵基$C_{1-3}$烷氧基；$C_{1-4}$烷硫基；多鹵基$C_{1-3}$烷硫基；$C_{1-4}$烷酯基；$C_{1-4}$烷基羰基氧基；$C_{1-4}$烷基羰基；多鹵基$C_{1-4}$烷基羰基；硝基；氰基；羧基；$NR^{10}R^{11}$；$C(=O)NR^{10}R^{11}$；$-NR^5-C(=O)NR^{10}R^{11}$；$-NR^5-C(=O)-R^5$；$-S(=O)_{n1}-R^{12}$；$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{12}$；-S-CN；或$-NR^5-CN$；

R^5 代表氫、C_{1-4} 烷基或 C_{2-4} 烯基；

R^6 及 R^7 各獨立地代表氫；氰基；視需要經 C_{1-4} 烷氧基或羧基取代之 C_{1-6} 烷基羰基；C_{1-6} 烷酯基；C_{3-7} 環烷基羰基；金剛烷基羰基；C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基；經 C_{1-4} 烷基-NR^5-取代之 C_{1-4} 烷基；視需要經至少一個選自鹵基、羥基、氰基、羧基、C_{1-4} 烷氧基、多鹵基 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、$NR^{6a}R^{7a}$、$C(=O)NR^{6a}R^{7a}$ 或  之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；

X_4 代表 O、CH_2、CHOH、$CH\text{-}N(R_5)_2$、NR^5 或 $N\text{-}C(=O)\text{-}C_{1-4}$ 烷基；

R^{6a} 及 R^{7a} 各獨立地代表氫；C_{1-4} 烷基；C_{1-4} 烷基羰基或含至少一個選自 O、S 或 N 的雜原子之 5-或 6-員單環雜環；

R^{6b} 及 R^{7b} 各獨立地代表氫；氰基；視需要經 C_{1-4} 烷氧基或羧基取代之 C_{1-6} 烷基羰基；C_{1-6} 烷酯基；C_{3-7} 環烷基羰基；金剛烷基羰基；C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基；經 C_{1-4} 烷基-NR^5-取代之 C_{1-4} 烷基；視需要經至少一個選自鹵基、羥基、氰基、羧基、C_{1-4} 烷氧基、多鹵基 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、$NR^{6c}R^{7c}$ 或 $C(=O)NR^{6c}R^{7c}$ 之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{6c} 及 R^{7c} 各獨立地代表氫；C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷基羰基；

R^8 代表視需要經羥基取代之 C_{1-4} 烷基；多鹵基 C_{1-4} 烷基或 NR^6R^7；

R^{8a} 代表視需要經羥基取代之 C_{1-4} 烷基；多鹵基 C_{1-4} 烷基或 $NR^{6b}R^{7b}$；

R^9 代表鹵基；羥基；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基羰基、C_{1-4} 烷酯基、C_{1-4} 烷基羰基氧基、NR^6R^7、$-C(=O)\text{-}NR^6R^7$、$-NR^5\text{-}C(=O)\text{-}NR^6R^7$、$-S(=O)_{n1}\text{-}R^8$ 或 $-NR^5\text{-}S(=O)_{n1}\text{-}R^8$ 之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，各視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基羰基、C_{1-4} 烷酯基、C_{1-4} 烷基羰基氧基、NR^6R^7、$-C(=O)\text{-}NR^6R^7$、$-NR^5\text{-}C(=O)\text{-}NR^6R^7$、$-S(=O)_{n1}\text{-}R^8$ 或 $-NR^5\text{-}S(=O)_{n1}\text{-}R^8$ 之取代基取代；多鹵基 C_{1-6} 烷基；視需要經羧基取代之 C_{1-6} 烷氧基；多鹵基 C_{1-6} 烷氧基；C_{1-6} 烷硫基；多鹵基 C_{1-6} 烷硫基；C_{1-6} 烷酯基；C_{1-6} 烷基羰基氧基；C_{1-6} 烷基羰基；多鹵基 C_{1-6} 烷基羰基；硝基；氰基；羧基；NR^6R^7；$C(=O)NR^6R^7$；$-NR^5\text{-}C(=O)\text{-}NR^6R^7$；$-NR^5\text{-}C(=O)\text{-}R^5$；$-S(=O)_{n1}\text{-}R^8$；$-NR^5\text{-}S(=O)_{n1}\text{-}R^8$；-S-CN；或$-NR^5$-CN；

R^{10}及R^{11}各獨立地代表氫；C_{1-6}烷基；氰基；C_{1-6}烷基羰基；C_{1-4}烷氧基C_{1-4}烷基；或經C_{1-4}烷基-NR^5-取代之C_{1-4}烷基；

R^{12}代表C_{1-4}烷基或$NR^{10}R^{11}$；

n1代表1或2之整數；

芳基代表苯基或經至少一個選自鹵基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、氰基、硝基、多鹵基C_{1-6}烷基或多鹵基C_{1-6}烷氧基之取代基取代之苯基。

本發明也關於式(I)化合物用於製造藥劑供預防或治療經由GSK3仲介的疾病之用途。

在本文使用的C_{1-3}烷基作為一個基或基的一部份是定義含從1至3碳原子之直鏈及支鏈飽和的烴基，例如甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基；C_{1-4}烷基作為一個基或基的一部份是定義含從1至4碳原子之直鏈及支鏈飽和的烴基，例如C_{1-3}烷基定義之基及丁基；C_{1-6}烷基作為一個基或基的一部份是定義含從1至6碳原子之直鏈及支鏈飽和的烴基，例如C_{1-4}烷基定義之基及苯基、己基、2-甲基丁基等；C_{2-4}烯基作為一個基或基的一部份是定義含從2至4碳原子並含一個雙鍵之直鏈及支鏈烴基，例如乙烯基、丙烯基、丁烯基等；C_{2-6}烯基作為一個基或基的一部份是定義含從2至6碳原子並含一個雙鍵之直鏈及支鏈烴基，例如C_{2-4}烯基定義之基及戊烯基、己烯基等；C_{2-4}炔基作為一個基或基的一部份是定義含從2至4碳原子並含一個參鍵之直鏈及支鏈烴基，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基等；C_{2-6}炔基作為一個基或基的一部份是定義含從2至6碳原子並含一個參鍵之直鏈及支鏈烴基，例如C_{2-4}炔基定義之基及戊炔基、己炔基等；C_{3-7}環烷基是泛指環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基；含至少一個選自O、S或N的雜原子之4、5、6-或7-員單環雜環包括含至少一個選自O、S或N的雜原子之飽和、部份飽和或芳族之4、5、6-或7-員單環雜環；飽和的雜環是只含單鍵之雜環；部份飽和的雜環是含至少一個雙鍵之雜環，條件是環系統不是芳族

環系統；名詞芳族是從事此藝者所熟知且係指 4n'+2 電子也就是 6、10、14 等 π-電子之環狀共軛系統(Hückel 規則，n'是 1、2、3 等)。

4、5、6-或 7-員飽和單環雜環之特定實例是吖丁啶基、噁坦基(oxetanyl)、四氫呋喃基、吡咯啶基、二氧戊環基、咪唑啶基、噻唑啶基、四氫噻嗯基、二氫噁唑基、異噻唑啶基、異噁唑啶基、噁二唑啶基、三唑啶基、噻二唑啶基、吡唑啶基、六氫吡啶基、六氫嘧啶基、六氫嗒吩基、環氧乙烷基、嗎福啉基、二噻烷基、硫嗎福啉基、六氫吡吩基、高六氫吡啶基(氮䓬基(azepanyl))、[1,3]二氮䓬基、高六氫吡吩基([1,4]二氮䓬基)、[1,2]二氮䓬基、氧䓬基(oxepanyl)、二氧䓬基。

5-或 6-員部份飽和的雜環之特定實例是吡咯啉基、咪唑啉基、吡唑啉基等。

4、5、6-或 7-員芳族單環雜環之特定實例是吡咯基、呋喃基、噻嗯基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡吩基、嗒吩基。

在本文之前使用的名詞(=O)形成羰基部份當連接至碳原子，亞碸基部份當連接至硫原子及碸基部份當兩個該名詞連接至硫原子。

名詞鹵基是泛指氟、氯、溴及碘基，在上文及下文使用時，多鹵基 C_{1-4}烷基及多鹵基 C_{1-6}烷基作為一個基或基的一部份是定義單-或多鹵基取代之 C_{1-4}烷基或 C_{1-6}烷基，例如經一或多個氟原子取代之甲基，例如二氟甲基或三氟甲基、1,1-二氟-乙基等，如果一個以上的鹵素原子連接至多鹵基 C_{1-4}烷基或多鹵基 C_{1-6}烷基定義之烷基時，其可以相同或不同。

在例如 R^2或 R^3定義中的名詞雜環係指包括雜環之全部可能的異構形式，例如吡咯基也包括 2H-吡咯基。

如果沒有另外說明，上述雜環可以經由任何環碳或適當的雜原

子連接至式(I)分子之其他部份，據此，例如，當5-或6-員雜環是咪唑基，其可以是1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基等。

當任何變數(例如R^6、R^7等)在任何組成出現一次以上時，各定義是獨立。

從取代基劃入環系統的線係指該鍵可以連接至該環系統之任何合適的環原子，例如式(a-1)之基，該基可以經由苯基之碳原子或經由-B-C-部份之碳原子或雜原子連接至式(I)化合物之其他部份。

對於醫療用途，式(I)化合物之鹽類式其中抗衡離子是藥學上可接受者，但是，非藥學上可接受的酸或鹼之鹽類也發現有用途，例如在製備或純化藥學上可接受的化合物，全部鹽類，不論是否為藥學上可接受，都包括在本發明之範圍內。

本文上述藥學上可接受的加成鹽係指包括式(I)化合物能形成的醫療活性無毒酸加成鹽形式，後者可以方便地得自用適當的酸處理鹼形式，例如無機酸例如氫鹵酸例如氫氯酸、氫溴酸等；硫酸；硝酸；磷酸等酸；或有機酸例如醋酸、丙酸、羥基醋酸、2-羥基丙酸、2-酮基丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、馬來酸、富馬酸、蘋果酸、酒石酸、2-羥基-1,2,3-丙三羧酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、4-甲基苯磺酸、環己胺基磺酸、2-羥基苯甲酸、4-胺基-2-羥基苯甲酸等酸類，相反地該鹽形式可經由用鹼處理成自由態鹼形式。

含酸性質子之式(I)化合物經由用適當的有機及無機鹼處理也可以轉化成其醫療活性無毒的金屬或胺加成鹽形式，適當的鹼鹽形式包括例如銨鹽、鹼金屬及鹼土金屬鹽類例如鋰、鈉、鉀、鎂、鈣鹽等，有機鹼的鹽例如一級、二級及三級脂族及芳族胺類例如甲胺、乙胺、丙胺、異丙胺、四丁胺異構物、二甲胺、二乙胺、二乙醇胺、二丙胺、二異丙胺、二正丁胺、吡咯啶、六氫吡啶、嗎福啉、三甲胺、三乙胺、三丙胺、奎寧環、吡啶、喹啉及異喹啉、乙二苄胺、N-甲基-D-葡糖胺、2-胺基-2-(羥基甲基)-1,3-丙二純、海巴胺鹽、及

胺基酸例如精胺酸、賴胺酸等鹽，相反地該鹽形式可經由用酸處理成自由態酸形式。

名詞加成鹽也包括式(I)化合物可以形成之水合物及溶劑加成形式，此種形式之實例是例如水合物、醇鹽等。

在上述中使用的名詞"四級胺"是定義式(I)化合物可以形成的四級銨鹽，其係經由式(I)化合物之鹼性氮與適當的四級化劑例如視需要經取代之烷基鹵化物、芳基鹵化物或芳烷基鹵化物例如甲基碘或苄基碘反應而形成，也可使用含優良釋離基之其他反應物，例如三氟甲基磺酸烷酯、甲磺酸烷酯及對甲苯磺酸烷酯，四級胺含正電荷的氮，藥學上可接受的抗衡離子包括氯、溴、碘、三氟醋酸根及醋酸根，選擇的抗衡離子可使用離子交換樹脂加入。

本化合物之 N-氧化物形式係指包括式(I)化合物其中一或數個氮原子經氧化成所謂的 N-氧化物。

在本文上述中使用之名詞"立體化學異構物形式"是定義式(I)化合物及其 N-氧化物、加成鹽類、四級胺類或生理功能衍生物可能具有的全部立體異構物形式，除非另外提到或指出，化合物之化學命名係指全部可能的立體化學異構物形式之混合物，該混合物含基本分子結構之全部非對掌異構物及對掌異構物以及式(I)及其 N-氧化物、鹽類、溶劑化物、或四級胺類之各異構物形式，實質上不含也就是混合低於 10%，較宜低於 5%，特別是低於 2%且最一低於 1%之其他異構物，更確定地說，立體中心可有 R-或 S-組態，在二價環狀(部份)飽和基上的取代基可有順-或反-組態，含雙鍵的化合物在該雙鍵可有 E 或 Z-立體化學，式(I)化合物之立體化學異構物形式明顯地式包含在本發明之範圍內。

部份式(I)化合物也可存在其互變異構物形式(例如酮-烯醇互變異構物)，此種形式雖然沒有在上式中明確指出，但也包括在本發明之範圍內。

下文不論何時，名詞"式(I)化合物"係指也包括其 N-氧化物形式、其鹽類、其四級胺類及其立體化學異構物形式，特別有價值的是純立體化學的式(I)化合物。

本發明之第一個具體實施例是彼等式(I)化合物，其中

環 A 代表苯基、吡啶基、嘧啶基、嗒吩基或吡吩基；

R^1 代表氫；芳基；甲醯基；C_{1-6} 烷基羰基；C_{1-6} 烷基；C_{1-6} 烷酯基；經甲醯基、C_{1-6} 烷基羰基、C_{1-6} 烷酯基、C_{1-6} 烷基羰基氧基取代之 C_{1-6} 烷基；或視需要經 C_{1-6} 烷酯基取代之 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基羰基；

X 代表一個直接鍵；$-(CH_2)_{n3}-$ 或 $-(CH_2)_{n4}-X_a-X_b-$；

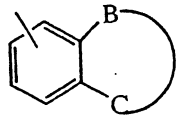
n3 代表 1、2、3 或 4 之整數；

n4 代表 1 或 2 之整數；

X_a 代表 O、C(=O)或 NR^5；且

X_b 代表一個直接鍵或 C_{1-2} 烷基；

R^2 代表 C_{3-7} 環烷基；苯基或含至少一個選自 O、S 或 N 的雜原子之 4、5、6-或 7-員單環雜環；或下式之基



(a-1)

其中-B-C-代表下式之二價基

$-CH_2-CH_2-CH_2-$ (b-1)，

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ (b-2)，

$-X_1-CH_2-CH_2-(CH_2)_n-$ (b-3)，

$-X_1-CH_2-(CH_2)_n-X_1-$ (b-4)，

$-X_1-(CH_2)_{n'}-CH=CH-$ (b-5)，

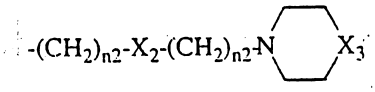
X_1 代表 O 或 NR^5；

n 代表 0、1、2 或 3 之整數；

n'代表 0 或 1 之整數；

其中該 R^2 取代基，在可能時，可視需要經至少一個選自鹵基；羥基；視需

要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基羰基、C_{1-4}烷酯基、C_{1-4}烷基羰基氧基、NR^6R^7、$-C(=O)-NR^6R^7$、$-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$、$-S(=O)_{n1}-R^8$或$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$之取代基取代之C_{1-6}烷基；C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，各視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基羰基、C_{1-4}烷酯基、C_{1-4}烷基羰基氧基、NR^6R^7、$-C(=O)-NR^6R^7$、$-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$、$-S(=O)_{n1}-R^8$或$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$之取代基取代；多鹵基C_{1-6}烷基；視需要經羧基取代之C_{1-6}烷氧基；多鹵基C_{1-6}烷氧基；C_{1-6}烷硫基；多鹵基C_{1-6}烷硫基；C_{1-6}烷酯基；C_{1-6}烷基羰基氧基；C_{1-6}烷基羰基；多鹵基C_{1-6}烷基羰基；氰基；羧基；NR^6R^7；$C(=O)NR^6R^7$；$-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$；$-NR^5-C(=O)-R^5$；$-S(=O)_{n1}-R^8$；$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$；-S-CN；$-NR^5-CN$；芳氧基；芳硫基；芳基羰基；芳基C_{1-4}烷基；芳基C_{1-4}烷氧基或含至少一個選自O、S或N的雜原子之5-或6-員單環雜環且該5-或6-員單環雜環視需要經至少一個選自R^9之取代基取代；或



之取代基取代；

n2代表0、1、2、3或4之整數；

X_2代表O、NR^5或一個直接鍵；

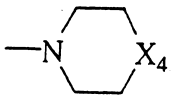
X_3代表O或NR^5；

R^3代表鹵基；羥基；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基羰基、C_{1-4}烷酯基、C_{1-4}烷基羰基氧基、$NR^{6b}R^{7b}$、$-C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$、$-NR^5-C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$、$-S(=O)_{n1}-R^{8a}$或$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{8a}$之取代基取代之$C_{1-6}$烷基；$C_{2-6}$烯基或$C_{2-6}$炔基，各視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、$C_{1-4}$烷氧基、$C_{1-4}$烷基羰基、$C_{1-4}$烷酯基、$C_{1-4}$烷基羰基氧基、$NR^{6b}R^{7b}$、$-C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$、$-NR^5-C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$、$-S(=O)_{n1}-R^{8a}$或$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{8a}$之取代基取代；多鹵基$C_{1-6}$烷基；視需要經羧基取代之$C_{1-6}$烷氧基；多鹵基$C_{1-6}$烷氧基；$C_{1-6}$烷硫基；多鹵基$C_{1-6}$烷硫基；$C_{1-6}$烷酯基；$C_{1-6}$烷基羰基氧基；$C_{1-6}$烷基羰基；多鹵基$C_{1-6}$烷基羰基；硝基；氰基；羧基；$NR^{6b}R^{7b}$；$C(=O)NR^{6b}R^{7b}$；

$-NR^5-C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$；$-NR^5-C(=O)-R^5$；$-S(=O)_{n1}-R^{8a}$；$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{8a}$；-S-CN；$-NR^5-CN$；

R^4代表氫；鹵基；羥基；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基羰基、C_{1-4}烷酯基、C_{1-4}烷基羰基氧基、$NR^{10}R^{11}$、$-C(=O)-NR^{10}R^{11}$、$-NR^5-C(=O)-NR^{10}R^{11}$、$-S(=O)_{n1}-R^{12}$或$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{12}$之取代基取代之$C_{1-4}$烷基；$C_{2-4}$烯基或$C_{2-4}$炔基，各視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、$C_{1-4}$烷氧基、$C_{1-4}$烷基羰基、$C_{1-4}$烷酯基、$C_{1-4}$烷基羰基氧基、$NR^{10}R^{11}$、$-C(=O)-NR^{10}R^{11}$、$-NR^5-C(=O)-NR^{10}R^{11}$、$-S(=O)_{n1}-R^{12}$或$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{12}$之取代基取代；多鹵基$C_{1-3}$烷基；視需要經羧基取代之$C_{1-4}$烷氧基；多鹵基$C_{1-3}$烷氧基；$C_{1-4}$烷硫基；多鹵基$C_{1-3}$烷硫基；$C_{1-4}$烷酯基；$C_{1-4}$烷基羰基氧基；$C_{1-4}$烷基羰基；多鹵基$C_{1-4}$烷基羰基；硝基；氰基；羧基；$NR^{10}R^{11}$；$C(=O)NR^{10}R^{11}$；$-NR^5-C(=O)NR^{10}R^{11}$；$-NR^5-C(=O)-R^5$；$-S(=O)_{n1}-R^{12}$；$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{12}$；-S-CN；或$-NR^5-CN$；

R^5代表氫或C_{1-4}烷基；

R^6及R^7各獨立地代表氫；氰基；C_{1-6}烷基羰基；C_{1-4}烷氧基C_{1-4}烷基；經C_{1-4}烷基$-NR^5-$取代之C_{1-4}烷基；視需要經羥基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氧基C_{1-4}烷氧基、$NR^{6a}R^{7a}$、$C(=O)NR^{6a}R^{7a}$或  取代之C_{1-6}烷基；X_4代表O或NR^5；

R^{6a}及R^{7a}各獨立地代表氫；C_{1-4}烷基；C_{1-4}烷基羰基或含至少一個選自O、S或N的雜原子之5-或6-員單環雜環；

R^{6b}及R^{7b}各獨立地代表氫；氰基；C_{1-6}烷基羰基；C_{1-4}烷氧基C_{1-4}烷基；經C_{1-4}烷基$-NR^5-$取代之C_{1-4}烷基；視需要經羥基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氧基C_{1-4}烷氧基、$NR^{6a}R^{7a}$或$C(=O)NR^{6a}R^{7a}$取代之C_{1-6}烷基；

R^8代表C_{1-4}烷基、多鹵基C_{1-4}烷基或NR^6R^7；

R^{8a}代表C_{1-4}烷基、多鹵基C_{1-4}烷基或$NR^{6b}R^{7b}$；

R^9代表鹵基；羥基；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基羰基、C_{1-4}烷酯基、C_{1-4}烷基羰基氧基、NR^6R^7、$-C(=O)-NR^6R^7$、

$-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$、$-S(=O)_{n1}-R^8$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ 之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，各視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基羰基、C_{1-4} 烷酯基、C_{1-4} 烷基羰基氧基、NR^6R^7、$-C(=O)-NR^6R^7$、$-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$、$-S(=O)_{n1}-R^8$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ 之取代基取代；多鹵基 C_{1-6} 烷基；視需要經羧基取代之 C_{1-6} 烷氧基；多鹵基 C_{1-6} 烷氧基；C_{1-6} 烷硫基；多鹵基 C_{1-6} 烷硫基；C_{1-6} 烷酯基；C_{1-6} 烷基羰基氧基；C_{1-6} 烷基羰基；氰基；羧基；NR^6R^7；$C(=O)NR^6R^7$；$-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$；$-NR^5-C(=O)-R^5$；$-S(=O)_{n1}-R^8$；$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$；-S-CN；或 $-NR^5-CN$；

R^{10} 及 R^{11} 各獨立地代表氫；C_{1-6} 烷基；氰基；C_{1-6} 烷基羰基；C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基；或經 C_{1-4} 烷基-NR^5-取代之 C_{1-4} 烷基；

R^{12} 代表 C_{1-4} 烷基或 $NR^{10}R^{11}$；

n1 代表 1 或 2 之整數；

芳基代表苯基或經至少一個選自鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 環烷基、C_{1-6} 烷氧基、氰基、硝基、多鹵基 C_{1-6} 烷基或多鹵基 C_{1-6} 烷氧基之取代基取代之苯基。

本發明之第二個具體實施例是彼等式(I)化合物，其中

環 A 代表苯基或吡啶基；

R^1 代表氫；

X 代表一個直接鍵或-$(CH_2)_{n3}$-；

R^2 代表苯基或式(b-4)之基其中該 R^2 可視需要經至少一個取代基取代，特別是 1、2 或 3 個取代基，選自鹵基；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、NR^6R^7、$-C(=O)NR^6R^7$、C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；C_{1-6} 烷氧基；C_{1-6} 烷酯基；C_{1-4} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基；氰基；羧基；$C(=O)NR^6R^7$；$-S(=O)_{n1}-R^8$；芳基 C_{1-4} 烷氧基；或含至少一個選自 O、S 或 N 的雜原子之 5-或 6-員雜環且該 5-或 6-員雜環視需要經至少一個選自 R^9 之取代基取代；

R^3 代表鹵基；羥基；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4} 烷氧基、$NR^{6b}R^{7b}$ 或 $C(=O)NR^{6b}R^{7b}$ 之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；視需要經至少一個選自羧基或 C_{1-4} 烷酯基取代之 C_{2-6} 烯基；多鹵基 C_{1-6} 烷氧基；視需

要經 C_{1-4} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷氧基；C_{1-6} 烷硫基；C_{1-6} 烷酯基；C_{1-6} 烷基羰基；氰基；羧基；$NR^{6b}R^{7b}$、$C(=O)NR^{6b}R^{7b}$、$-NR^5-C(=O)-R^5$、$-S(=O)_{n1}-R^{8a}$；$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{8a}$；或-S-CN；

R^4 代表氫；鹵基；C_{1-6} 烷基；氰基；羥基；C_{1-6} 烷酯基；C_{1-6} 烷氧基；羧基；或 NR^6R^7。

本發明第三個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物其中 R^5 代表氫或 C_{2-4} 烯基；

R^6、R^7、R^{6b} 及 R^{7b} 各獨立地代表氫；視需要經 C_{1-4} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基羰基；C_{1-6} 烷酯基；C_{3-7} 環烷基羰基；金剛烷基羰基；視需要經至少一個選自鹵基、羥基、氰基、羧基、C_{1-4} 烷氧基、多鹵基 C_{1-4} 烷基、$NR^{6a}R^{7a}$ 各 $NR^{6c}R^{7c}$、$C(=O)NR^{6a}R^{7a}$ 各 $C(=O)NR^{6c}R^{7c}$ 之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；

R^8 及 R^{8a} 各獨立地代表視需要經羥基或 NR^6R^7 各 $NR^{6b}R^{7b}$ 取代之 C_{1-4} 烷基。

本發明第四個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物其中 R^3 取代基是連接至 A 環相較於 NR^1 連接基之相間位置。

本發明第五個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物其中 R^3 取代基是連接至 A 環相較於 NR^1 連接基之相對位置。

本發明第六個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物其中 R^4 取代基是連接至 A 環相較於 NR^1 連接基之相對位置。

本發明第七個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物其中 $-X_1-R^2$ 取代基是未經取代或經 1、2 或 3 個取代基取代，具體地說 R^2 取代基是未經取代或經 1 或 2 個取代基取代，更具體地說 $-X_1-R^2$ 取代基是經 1 個取代基取代，且較宜該取代基是位在相較於 $-X_1-R^2$ 取代基與三唑嘧啶之三唑部份的氮連接之相間或相對位置，尤其是相間位置。

本發明第八個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物其中 R^3 代表 $R^{6b}R^{7b}$，更尤其是單甲胺基($NH(CH_3)$)或二甲胺基($N(CH_3)_2$)。

本發明第九個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物其中環 A 代表苯基或吡啶基；

R^1代表氫；

X代表一個直接鍵；

R^2代表苯基其中該R^2可視需要經至少一個取代基取代，特別是1、2或3個取代基，選自鹵基；視需要經一個選自羥基、氰基、NR^6R^7、$C(=O)NR^6R^7$、C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}烷氧基C_{1-4}烷氧基之取代基取代之C_{1-6}烷基；C_{1-6}烷氧基；C_{1-6}烷酯基；C_{1-4}烷氧基C_{1-6}烷氧基；$C(=O)NR^6R^7$；$-S(=O)_{n1}-R^8$；或含至少一個選自O、S或N的雜原子之5-或6-員雜環且該5-或6-員雜環視需要經至少一個選自R^9之取代基取代；

R^3代表鹵基；羥基；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4}烷氧基、$NR^{6b}R^{7b}$或$C(=O)NR^{6b}R^{7b}$之取代基取代之C_{1-6}烷基；視需要經至少一個選自羧基或C_{1-4}烷酯基取代之C_{2-6}烯基；多鹵基C_{1-6}烷氧基；視需要經C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-6}烷氧基；C_{1-6}烷硫基；C_{1-6}烷酯基；C_{1-6}烷基羰基；氰基；羧基；$NR^{6b}R^{7b}$、$C(=O)NR^{6b}R^{7b}$、$-S(=O)_{n1}-R^8$、$-NR^5-C(=O)-R^5$；或$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$；

R^4代表氫；鹵基；C_{1-6}烷基；羥基；C_{1-6}烷酯基；C_{1-6}烷氧基；羧基；或NR^6R^7。

本發明第十個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物其中

環A代表苯基；

R^1代表氫；

X代表一個直接鍵；

R^2代表苯基其中該R^2可視需要經至少一個取代基取代，特別是1個取代基，選自鹵基；視需要經一個選自羥基、氰基、NR^6R^7(特別是NH-C(=O)-環丙基)、$C(=O)NR^6R^7$(特別是$C(=O)NH_2$)、C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}烷氧基C_{1-4}烷氧基之取代基取代之C_{1-6}烷基；或$-S(=O)_{n1}-R^8$(特別是$S(=O)_2-NH_2$)；

R^3代表鹵基；羥基；視需要經羥基取代之C_{1-6}烷基；C_{1-6}烷氧基；C_{1-6}烷酯基；C_{1-6}烷基羰基；氰基；羧基；$NR^{6b}R^{7b}$(特別是NH_2)；$C(=O)NR^{6b}R^{7b}$(特別是$C(=O)NH_2$)；$-S(=O)_{n1}-R^8$(特別是$-S(=O)_2-CH_3$或$-S(=O)_2-NH_2$)；$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$(特別是$-NH-S(=O)_2-CH_3$)；或$NR^5-C(=O)-R^5$(特別是$-NH-C(=O)-CH_3$)；

R^4代表氫；鹵基；羥基；C_{1-6}烷酯基；C_{1-6}烷氧基；羧基；或NR^6R^7(特別是NH_2或NH-C(=O)-CH_3)。

本發明第十一個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物其中環A代表苯基或吡啶基；

R^1代表氫；

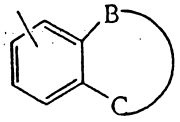
X代表一個直接鍵；

R^2代表苯基其中該R^2是經鹵基；NR^6R^7取代之C_{1-6}烷基；羥基取代之C_{1-6}烷基；氰基取代之C_{1-6}烷基；C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-6}烷基或C_{1-4}烷氧基C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-6}烷基取代；

R^3代表鹵基；羥基取代之C_{1-6}烷基；$NR^{6b}R^{7b}$取代之C_{1-6}烷基；C_{1-6}烷酯基；氰基；羧基；$C(=O)NR^{6b}R^{7b}$；$-S(=O)_{n1}-R^{8a}$；或$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{8a}$；

R^4代表氫或NR^6R^7。

本發明第十二個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物其中X代表一個直接鍵。

本發明第十三個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物其中R^2代表苯基；含至少一個選自O、S或N的雜原子之4、5、6-或7-員單環雜環；苯並噁唑基或式  之基，其中該R^2可視需要如上述定義經取代。

(a-1)

本發明第十四個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物其中R^2代表C_{3-7}環烷基；苯基；含至少一個選自O、S或N的雜原子之4、5、6-或7-員單環雜環；苯並噁唑基或式(a-1)之基，其中該R^2取代基經至少一個選自經NR^6R^7取代之C_{1-6}烷基；各經NR^6R^7取代之C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基；經NR^6R^7取代之多鹵基C_{1-6}烷基；經NR^6R^7取代之C_{1-6}烷氧基；經NR^6R^7取代之多鹵基C_{1-}烷氧基；或NR^6R^7之取代基取代。

本發明第十五個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物其中R^3代表經$NR^{6b}R^{7b}$取代之C_{1-6}烷基；各經$NR^{6b}R^{7b}$取代之C_{2-6}烯基

或 C_{2-6} 炔基；經 $NR^{6b}R^{7b}$ 取代之多鹵基 C_{1-6} 烷基；經 $NR^{6b}R^{7b}$ 取代之 C_{1-6} 烷氧基；經 $NR^{6b}R^{7b}$ 取代之多鹵基 C_{1-6} 烷氧基；或 $NR^{6b}R^{7b}$。

本發明第十六個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物其中 R^2 代表 C_{3-7} 環烷基；苯基；含至少一個選自 O、S 或 N 的雜原子之 4、5、6-或 7-員單環雜環；苯並噁唑基或式(a-1)之基，其中該 R^2 取代基經至少一個選自經 NR^6R^7 取代之 C_{1-6} 烷基；各經 NR^6R^7 取代之 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；經 NR^6R^7 取代之多鹵基 C_{1-6} 烷基；經 NR^6R^7 取代之 C_{1-6} 烷氧基；經 NR^6R^7 取代之多鹵基 C_{1-6} 烷氧基；或 NR^6R^7 之取代基取代；且其中 R^3 代表經 $NR^{6b}R^{7b}$ 取代之 C_{1-6} 烷基；各經 $NR^{6b}R^{7b}$ 取代之 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；經 $NR^{6b}R^{7b}$ 取代之多鹵基 C_{1-6} 烷基；經 $NR^{6b}R^{7b}$ 取代之 C_{1-6} 烷氧基；經 $NR^{6b}R^{7b}$ 取代之多鹵基 C_{1-} 烷氧基；或 $NR^{6b}R^{7b}$。

本發明第十七個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物其中 R^1 是氫。

本發明第十八個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物其中 R^2 代表 C_{3-7} 環烷基；苯基；含至少一個選自 O、S 或 N 的雜原子之 4、5、6-或 7-員單環雜環；苯並噁唑基或式(a-1)之基，其中該 R^2 取代基經至少一個選自下列之取代基取代：鹵基，特別是至少一個氟原子；多鹵基 C_{1-6} 烷基，特別是經一至三個氟原子取代之 C_{1-6} 烷基，視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基羰基、C_{1-4} 烷酯基、C_{1-4} 烷基羰基氧基、NR^6R^7、$-C(=O)-NR^6R^7$、$-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$、$-S(=O)_{n1}-R^8$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ 之取代基取代；多鹵基 C_{1-6} 烷氧基，特別是經一至三個氟原子取代之 C_{1-6} 烷氧基，視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基羰基、C_{1-4} 烷酯基、C_{1-4} 烷基羰基氧基、NR^6R^7、$-C(=O)-NR^6R^7$、$-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$、$-S(=O)_{n1}-R^8$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ 之取代基取代。

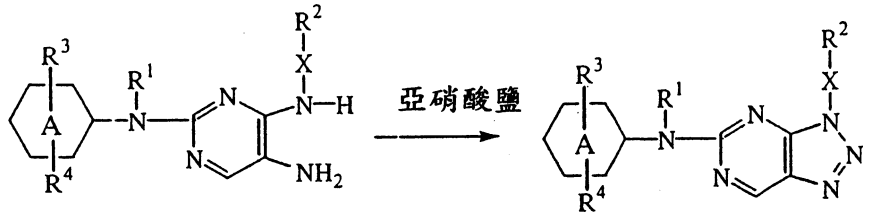
本發明第十九個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物其中 X-R^2 代表 3-氟苯基或 4-氟苯基。

較佳的式(I)化合物是列在下文表 1 之化合物 29、3、1、22、6、30、31、11、34、27、36、35、43、52、54、56、45、58、63、97、98、99、103、104、109、111、124、126、133、136、139、145、152、158、167、168、171、172、173、175、201、218、248、254、255、257、261、259、260、265、266、267、270、273、275、276、277、278、268、301、304、307、311、313、329、330、336、38、2、44、62、81、84、125、134、137、138、146、169、202、256、258、264、268、269、272、274、287 及 298，其 N-氧化物、藥學上可接受的加成鹽、四級胺及立體化學異構物形式。

更佳的式(I)化合物是列在下文表 1 之化合物 38、2、44、62、81、84、125、134、137、138、146、169、202、256、258、264、268、269、272、274、287 及 298，其 N-氧化物、藥學上可接受的加成鹽、四級胺及立體化學異構物形式。

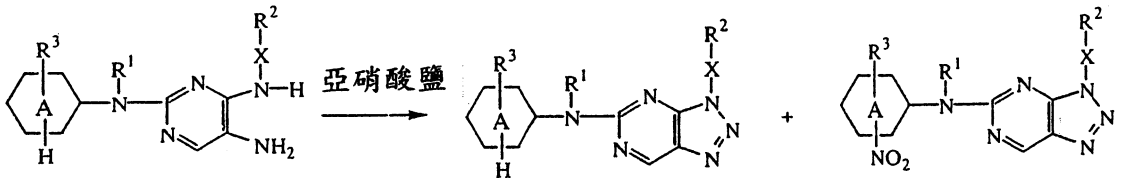
最佳的式(I)化合物是列在下文表 1 之化合物 32、79、101、125、146、202、214、269、285、287、293、313、316、334、339、306 及 340，其 N-氧化物、藥學上可接受的加成鹽、四級胺及立體化學異構物形式。

製備式(I)化合物可經由在亞硝酸鹽例如 $NaNO_2$、合適的酸例如氫氯酸例如 HCl 6N 或 HCl 1N、及/或醋酸等存在下，且視需要在合適的溶劑例如水存在下，環化式(II)中間物。



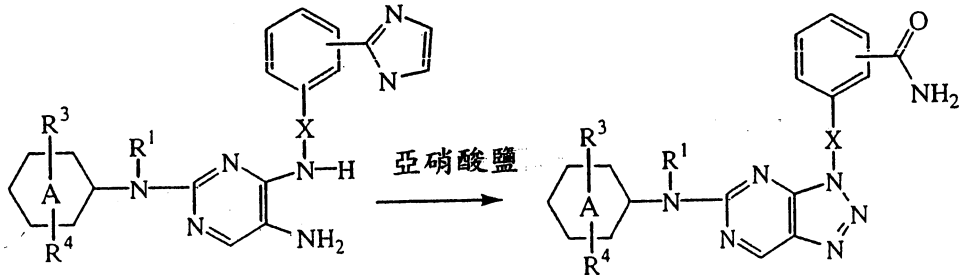
(II)　　(I)

上述反應也可用於製備式(I)化合物其中 R^4 代表氫或硝基，該化合物經由式(I-a)或(I-b)代表，從式(II)中間物其中 R^4 代表氫，該中間物經由式(II-a)代表。



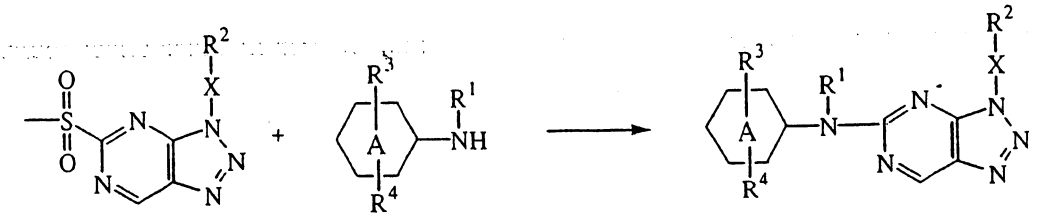
(II-a)　　(I-a)　　(I-b)

上述反應也可用於製備式(I)化合物其中 R^2 代表經胺基羰基取代之苯基環，該化合物經由式(I-c)代表，從式(II)中間物其中 R^2 代表經咪唑基取代之苯基環，該中間物經由式(II-b)代表。



(II-b)　　(I-c)

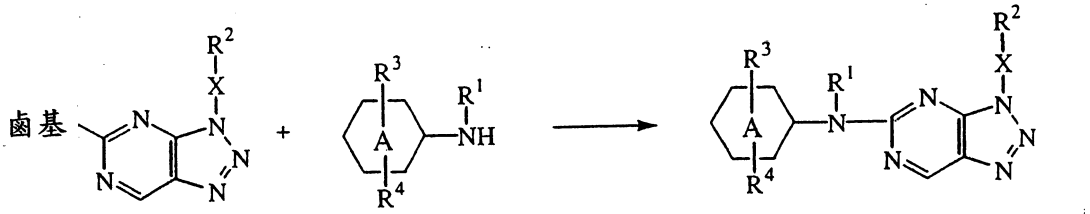
製備式(I)化合物也可在合適的溶劑例如 $(CH_3)_2N$-C(=O)H、二甲亞碸、CH_3-O-CH_2-CH_2-OH、醇例如 2-丙醇等存在下，視需要在合適的鹼例如 N,N-二異丙基乙基胺、NaH 或 2,6-二甲基吡啶存在下，經由式(III)中間物與式(IV)中間物反應。



(III)　　(IV)　　(I)

製備式(I)化合物也可在合適的溶劑例如 $(CH_3)_2N$-C(=O)H、二甲

亞碸、CH_3-O-CH_2-CH_2-OH、醇例如 2-丙醇等存在下，視需要在合適的鹼例如 N,N-二異丙基乙基胺、NaH 或 2,6-二甲基吡啶存在下，經由式(III')中間物與式(IV)中間物反應。



(III')　　(IV)　　(I)

在兩個上述反應中，所得的式(I)化合物可以分離，且如果需要時，根據此項技藝中一般已知的方法純化，例如萃取、結晶、蒸餾、碾製及層析法，如果式(I)化合物結晶出來，其可經由過濾分離，或者是，經由加入適當的溶劑例如水、乙腈、醇例如甲醇、及該溶劑之組合造成結晶，或者是，反應混合物也可蒸乾，隨後經由層析法純化殘留物(例如逆相 HPLC、快速層析法等)，反應混合物也可在沒有預先蒸發溶劑下經由層析法純化，分離式(I)化合物也可經由蒸發溶劑，隨後在適當的溶劑例如水、乙腈、醇例如甲醇、及該溶劑之組合中再結晶，從事此藝者將了解該使用哪一個方法、哪種溶劑最合適使用、或尋找最合適的分離方法是屬於例行的實驗。

式(I)化合物也可根據此項技藝中已知的基轉化反應，經由彼此轉化式(I)化合物而進一步製備。

根據此項技藝中用於轉化三價氮成為其 N-氧化物形式之已知方法，可將式(I)化合物轉化成對應的 N-氧化物形式，進行該 N-氧化反應通常可經由使式(I)起始物質與適當的有機或無機過氧化物反應，合適的無機過氧化物包括例如過氧化氫、鹼金屬或鹼土金屬過氧化物例如過氧化鈉、過氧化鉀；合適的有機過氧化物可包括過氧化酸例如苯過氧化酸或鹵基取代之苯過氧化酸例如 3-氯苯過氧化酸、過氧烷酸例如過氧醋酸、烷基過氧化氫例如第三丁基過氧化

氫，合適的溶劑是例如水、低碳醇類例如乙醇等、烴類例如甲苯、酮類例如 2-丁酮、鹵化烴類例如二氯甲烷，及這些溶劑之混合物。

式(I)化合物其中 R^2 是經鹵基例如溴取代之環系統，在 H^2 存在下及在合適的觸媒例如在碳上的鈀、合適的觸媒毒劑例如噻吩溶液、合適的鹼例如 N,N-二乙基乙胺及合適的溶劑例如四氫呋喃存在下，可以轉化成式(I)化合物其中該 R^2 取代基是未經取代。

式(I)化合物其中 R^3 是鹵基例如溴基，在參(二苄叉丙酮)二鈀、1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵及 N,N-二甲基乙醯胺存在下，經由與 Zn 及 $Zn(CN)_2$ 反應，可以轉化成化合物其中 R^3 是氰基。

式(I)化合物其中 R^3 是鹵基例如溴基，在 1,3-雙(二苯膦基)丙烷、$Pd(OAc)_2$、合適的鹼例如 N,N-二乙基乙胺及合適的溶劑例如四氫呋喃存在下，經由與視需要經 C_{1-6} 烷酯基取代之 C_{2-6} 烯反應，可以轉化成化合物其中 R^3 是視需要經 C_{1-6} 烷酯基取代之 C_{2-6} 烯基。

式(I)化合物其中 R^3 是經 C_{1-6} 烷酯基取代之 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基，在合適的溶劑例如四氫呋喃存在下，經由與合適的鹼例如氫氧化鈉反應，可以轉化成式(I)化合物其中 R^3 是經羧基取代之 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基。

式(I)化合物其中 R^3 是 -NH-C(=O)-R^5，在合適的溶劑例如醇例如乙醇等存在下，經由與合適的酸例如 HCl 反應，可以轉化成式(I)化合物其中 R^3 是 NH_2。

式(I)化合物其中 R^2 是經鹵基取代，在合適的溶劑例如 N,N-二甲亞碸存在下，經由與式鹼金屬 $^{+-}$S-C_{1-6} 烷基例如 Na^{+-}S-C_{1-6} 烷基之試劑反應，也可以轉化成式(I)化合物其中該 R^2 取代基是經 C_{1-6} 烷硫基取代，在合適的溶劑例如醇例如乙醇存在下，經由與合適的氧化劑例如過氧化物例如 3-氯苯過氧酸反應，可將後者化合物進一步轉化成式(I)化合物其中該 R^2 是經 C_{1-6} 烷基-S(=O)-取代。

式(I)化合物其中 R^3 是鹵基或其中 R^2 是經鹵基取代，在合適的

溶劑例如醇例如甲醇存在下，經由與醇鹽例如 $LiOC_{1-6}$ 烷基反應，可以轉化成式(I)化合物其中 R^3 是 C_{1-6} 烷氧基或其中 R^2 是經 C_{1-6} 烷氧基取代。

式(I)化合物其中 R^3 是鹵基或其中 R^2 是經鹵基取代，在合適的反應惰性溶劑例如 N,N-二甲亞碸存在下，經由與合適的羧酸鹽例如醋酸納反應，隨後將所得的反應產物用合適的鹼例如吡啶處理，可以轉化成式(I)化合物其中 R^3 是羥基或其中 R^2 是經羥基取代。

式(I)化合物其中 R^3 是鹵基或其中 R^2 是經鹵基取代，在合適的溶劑例如環丁碸存在下，經由與合適的氟化物鹽例如氟化鉀反應，可以轉化成式(I)化合物其中 R^3 是氟基或其中 R^2 是經氟基取代。

式(I)化合物其中 R^3 是 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-6} 烷基或其中 R^2 是經 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-6} 烷基取代，在合適的去烷基化劑例如三溴硼烷及合適的溶劑例如二氯甲烷存在下，經由將醚去烷基化，可以轉化成式(I)化合物其中 R^3 是羥基 C_{1-6} 烷基或其中 R^2 是經羥基 C_{1-6} 烷基取代。

式(I)化合物其中 R^3 是 C_{1-6} 烷酯基或其中 R^2 是經 C_{1-6} 烷酯基取代，視需要在合適的酸例如氫氯酸存在下，及在合適的溶劑例如醇例如甲醇、四氫呋喃、N,N-二異丙基乙胺存在下，經由與合適的試劑例如氨、$NH_2(C_{1-6}$ 烷基)、$AlCH_3[N(C_{1-6}$ 烷基$)_2]Cl$ 反應，可以轉化成式(I)化合物其中 R^3 是胺基羰基或其中 R^2 是經胺基羰基取代。

式(I)化合物其中 R^3 是 C_{1-6} 烷酯基或其中 R^2 是經 C_{1-6} 烷酯基取代，在合適的溶劑例如二噁烷或 N,N-二甲亞碸存在下，經由與合適的鹼例如氫氧化鈉反應，也可以轉化成式(I)化合物其中 R^3 是羧基或其中 R^2 是經羧基取代。

式(I)化合物其中 R^2 是未經取代，在合適的溶劑例如四氫呋喃、水、乙腈、氯仿存在下，及視需要在合適的鹼例如 N,N-二乙基乙胺存在下，經由與合適的鹵化劑例如 Br2 或 1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二偶氮二環[2,2,2]辛烷雙[四氟硼酸鹽]反應，也可以轉化成式(I)化

合物其中 R^2 是經鹵基取代。

式(I)化合物其中 R^3 是 C_{1-6} 烷酯基或其中 R^2 是經 C_{1-6} 烷酯基取代，經由與合適的還原劑例如 $LiAlH_4$ 反應，也可以轉化成式(I)化合物其中 R^3 是羥基甲基或其中 R^2 是經羥基甲基取代。

式(I)化合物其中 R^3 是硝基，在合適的觸媒例如在碳上的鈀、合適的觸媒毒劑例如噻吩溶液及合適的溶劑例如醇例如甲醇、乙醇等存在下，經由與合適的還原劑例如 H_2 反應，可以轉化成式(I)化合物其中 R^3 是胺基。

式(I)化合物其中 R^2 是經 NH_2 取代，在合適的溶劑例如 N,N-二甲基乙醯胺及合適的鹼例如 N,N-二乙基乙胺存在下，經由與 W_1-S(=O)$_2$-NR^6R^7 反應，其中 W_1 代表合適的釋離基例如鹵素原子，可以轉化成式(I)化合物其中 R^2 是經 NH-S(=O)$_2$-NR^6R^7 取代。

式(I)化合物其中 R^3 是經 NH-C(=O)-C_{1-6} 烷基、NH-C(=O)-O-C_{1-6} 烷基、經 NH-C(=O)-C_{1-6} 烷基或經 NH-C(=O)-O-C_{1-6} 烷基取代之 C_{1-6} 烷基取代，在合適的溶劑例如二噁烷或醇例如乙醇、甲氧基乙醇、2-丙醇存在下，經由與合適的酸例如 HCl 反應，可以轉化成式(I)化合物其中 R^3 是經 NH_2 或經 NH_2 取代之 C_{1-6} 烷基取代。

式(I)化合物其中 R^3 是 NH-S(=O)$_{n1}$-R^8 或其中 R^2 是經 NH-S(=O)$_{n1}$-R^8 取代，在 NaH 及合適的溶劑例如 N,N-二甲基甲醯胺存在下，經由與 C_{2-4} 烯基-W_1 反應，其中 W_1 代表合適的釋離基例如鹵基例如溴等，可以轉化成式(I)化合物其中 R^3 是 N(C_{2-4} 烯基)-S(=O)$_{n1}$-R^8 或其中 R^2 是經 N(C_{2-4} 烯基)-S(=O)$_{n1}$-R^8 取代。

式(I)化合物其中 R^3 代表 NH_2 或經 NH_2 取代之 C_{1-6} 烷基或其中 R^2 是經 NH_2 或經 NH_2 取代之 C_{1-6} 烷基取代，在 H_2、合適的觸媒例如在碳上的鈀、合適的觸媒毒劑例如噻吩溶液及合適的溶劑例如醇例如甲醇存在下，經由與 [-O-CH_2-]$_n$ 之還原性胺基化，可以轉化成式(I)化合物其中 R^3 代表 N(CH_3)$_2$ 或經 N(CH_3)$_2$ 取代之 C_{1-6} 烷基或其

中 R^2 是經 $N(CH_3)_2$ 或經 $N(CH_3)_2$ 取代之 C_{1-6} 烷基取代。

式(I)化合物其中 R^1 是氫，在合適的溶劑例如 N,N-二甲基甲醯胺存在下，經由與 N,N-二乙基胺反應，可以轉化成式(I)化合物其中 R^1 是乙基。

式(I)化合物其中 R^3 是 $C(=O)$-C_{1-6} 烷基，經由與 N,N-二甲基甲醯胺反應，可以轉化成式(I)化合物其中 R^3 是 $C(=O)$-$N(CH_3)_2$。

式(I)化合物其中 R^2 是經 $C(=O)$-C_{1-6} 烷基取代，經由與 N,N-二甲基甲醯胺反應，可以轉化成式(I)化合物其中 R^2 是經 $C(=O)$-$N(CH_3)_2$ 取代。

在本發明中的部份式(I)化合物及部份中間物可含立體化學異構物形式之混合物，該化合物及該中間物之純立體化學異構物形式可以得自施行此項技藝中已知的方法，例如非對掌異構物可經由物理方法例如選擇性結晶法或層析技術分離，例如逆流分布、液體層析等方法，對掌異構物可得自外消旋混合物先將該外消旋混合物用合適的解離劑例如對掌性酸轉化成非對掌異構性鹽類或化合物之混合物，然後經由例如選擇性結晶法或層析技術例如液體層析等方法，物理性分離該非對掌異構性鹽類或化合物之混合物，且最後將該分離的非對掌異構性鹽類或化合物之混合物轉化成對應的對掌異構物，純的立體化學異構物形式也可得自適當中間物及起始物質之純的立體化學異構物形式，條件是該轉化反應是立體專一性進行。

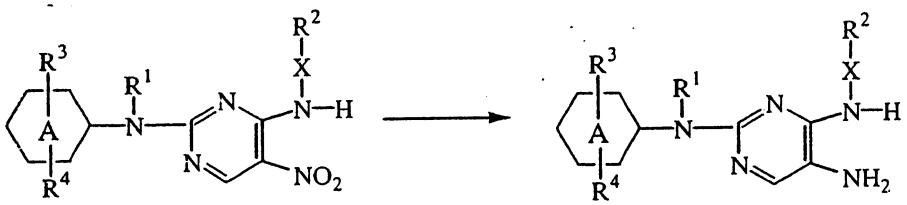
分離式(I)化合物及中間物的對掌異構物形式之替代方法牽涉液體層析法，特別是使用對掌性固相之液體層析法。

當然在上述或下列製備中，反應產物可以從反應介質分離，且如果需要時，可根據此項技藝中一般已知的方法進一步純化，例如萃取法、結晶法、蒸餾法、碾製法及層析法。

部份中間物及起始物質是已知的化合物且可商業化購買或根

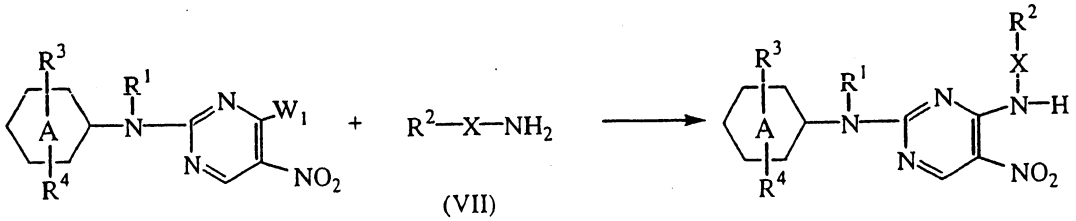
據此項技藝中已知的方法製備。

製備式(II)中間物可在合適的觸媒例如在碳上的鉑或在碳上的鈀存在下，視需要在合適的觸媒毒劑例如噻吩溶液存在下，視需要在 NH_2-NH_2 存在下，在合適的溶劑例如 N,N-二甲基乙醯胺、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺或合適的醇例如甲醇、乙醇等存在下，且視需要在合適的鹼例如 N,N-二乙基乙胺存在下，用合適的還原劑例如 H_2 還原式(V)中間物。



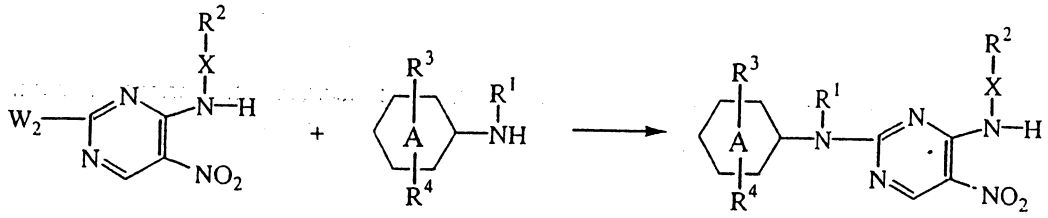
(V)　　(II)

製備式(V)中間物可在合適的溶劑例如 N,N-二甲基乙醯胺或醇例如乙醇等存在下，且視需要在合適的鹼例如 N,N-二異丙基乙胺存在下，使式(VI)中間物其中 W_1 代表合適的釋離基例如鹵基例如氯等，與式(VII)中間物反應。

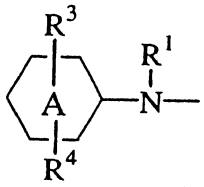


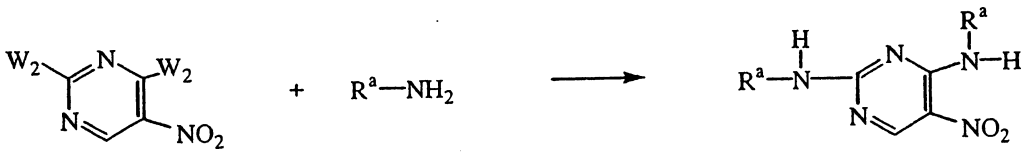
(VI)　　(VII)　　(V)

製備式(V)中間物也可在合適的鹼例如 N,N-二異丙基乙胺或 N,N-二乙基乙胺存在下，且視需要在合適的溶劑例如 N,N-二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、1,4-二噁烷存在下，使式(VIII)中間物其中 W_2 代表合適的釋離基例如鹵基例如氯等，與式(IV)中間物反應。



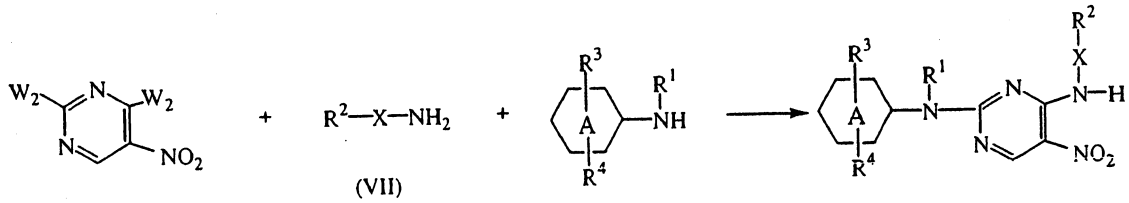
(VIII) (IV) (V)

製備式(V)中間物其中 R^2-X_1-NH-及  部份代表 R^1-NH-代表之相同取代基，該中間物經由式(V-a)代表，可在合適的鹼例如 N,N-二異丙基乙胺存在下，及合適的溶劑例如 N,N-二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺或 CH_2Cl_2 存在下，使式(IX)中間物其中 W_2 如上述之定義，與 R^1-NH_2 反應。



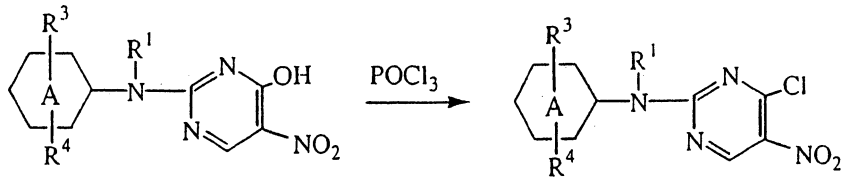
(IX) (V-a)

製備式(V)中間物也可在合適的溶劑例如 N,N-二甲基甲醯胺存在下，使式(IV)中間物與式(VII)中間物及式(IX)中間物反應。



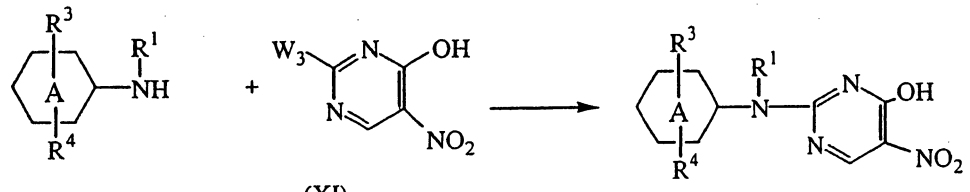
(IX) (VII) (IV) (V)

製備式(VI)中間物其中 W_1 代表氯基，該中間物經由式(VI-a)代表，可經由式(X)中間物與 $POCl_3$ 反應。



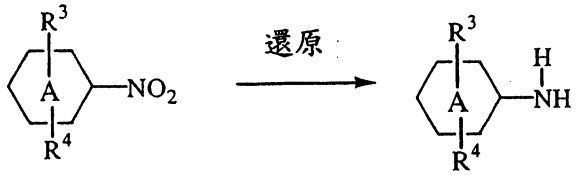
(X) (VI-a)

製備式(X)中間物也可在合適的溶劑例如四氫呋喃及水或 CH_3-O-$(CH_2)_2$-OH 存在下，且視需要在鹼例如 N,N-二異丙基乙胺存在下，使式(IV)中間物與式(XI)中間物反應，其中 W_3 代表合適的釋離基例如鹵基例如氯。



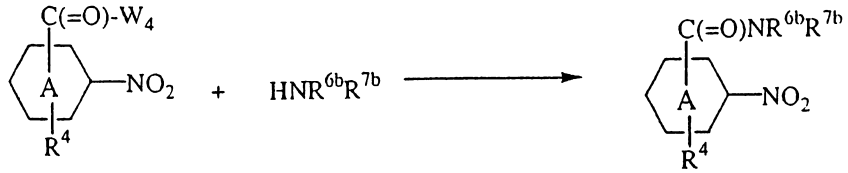
(IV) (XI) (X)

製備式(IV)中間物其中 R^1 代表氫，該中間物經由式(IV-a)代表，可在合適的觸媒例如在碳上的鉑或在碳上的鈀存在下，視需要在合適的觸媒毒劑例如噻吩溶液、合適的溶劑例如 N,N-二甲基乙醯胺、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺或合適的醇例如甲醇存在下，且視需要在合適的鹼例如 N,N-二乙基乙胺存在下，用合適的還原劑例如 H_2 還原式(IV-b)中間物。



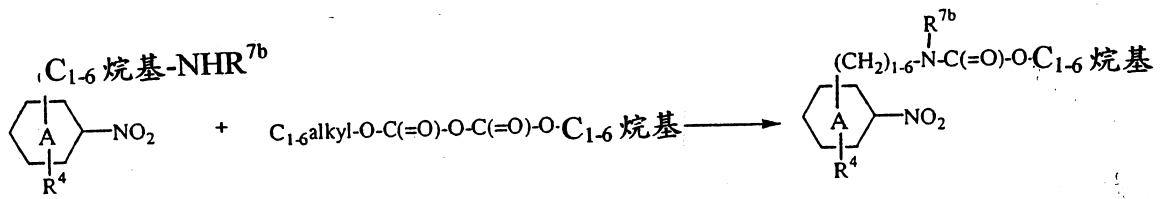
(IV-b) (IV-a)

製備式(IV-b)中間物其中 R^3 代表 C(=O)$NR^{6b}R^{7b}$，該中間物經由式(IV-b-1)代表，可在合適的溶劑例如丙酮等存在下，使式(IV-c)中間物其中 W_4 代表合適的釋離基例如鹵基例如氯基等與式(XV)反應。



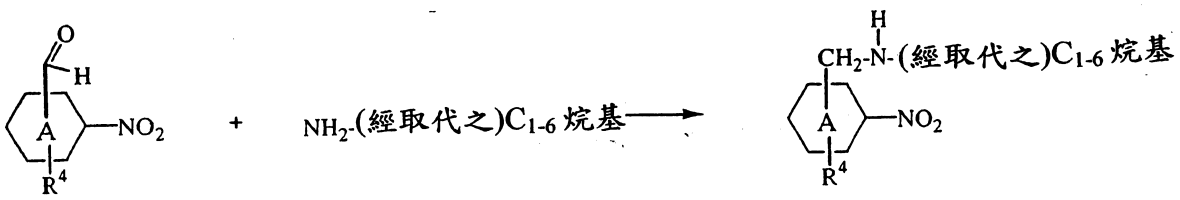
(IV-c) (XV) (IV-b-1)

製備式(IV-b)中間物其中 R^3 代表經 $NR^{6b}R^{7b}$ 取代之 C_{1-6} 烷基其中 R^{6b} 代表 C_{1-6} 烷酯基，該中間物經由式(IV-b-2)代表，可在合適的鹼例如 4-N,N-二甲胺-吡啶存在下，在合適的溶劑例如二氯甲烷存在下，使式(XVI)中間物與式(XVII)中間物反應。



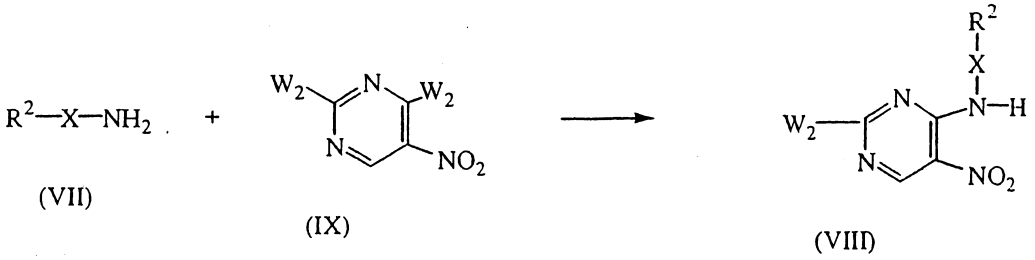
(XVI) (XVII) (IV-b-2)

製備式(IV-b)中間物其中 R^3 代表-CH_2-NH-視需要取代之 C_{1-6} 烷基(-CH_2-NH-(經取代之 C_{1-6} 烷基))，該中間物經由式(IV-b-3)代表，可在合適的還原劑例如 $NaBH(OAc)_3$、合適的酸例如醋酸及合適的溶劑例如二氯甲烷存在下，使式(XVIII)中間物與式(XIX)中間物反應。



(XVIII) (XIX) (IV-b-3)

製備式(VIII)中間物其中 X_2 代表 NR^1，該中間物經由式(IV-e)代表，可在合適的溶劑例如 N,N-二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、CH_2Cl_2 或 1,4-二噁烷存在下，且視需要在合適的鹼例如 N,N-二乙基乙胺存在下，使式(VII)中間物與式(IX)中間物反應。



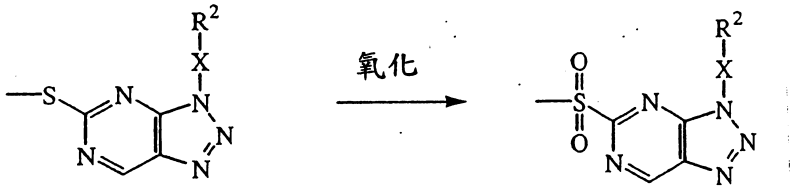
(VII) (IX) (VIII)

製備式(VII)中間物可在 Fe 及氯化銨溶液存在下，還原式(VII-a)中間物。

$$R^2\text{-}X_1\text{-}NO_2 \rightarrow R^2\text{-}X_1\text{-}NH_2$$

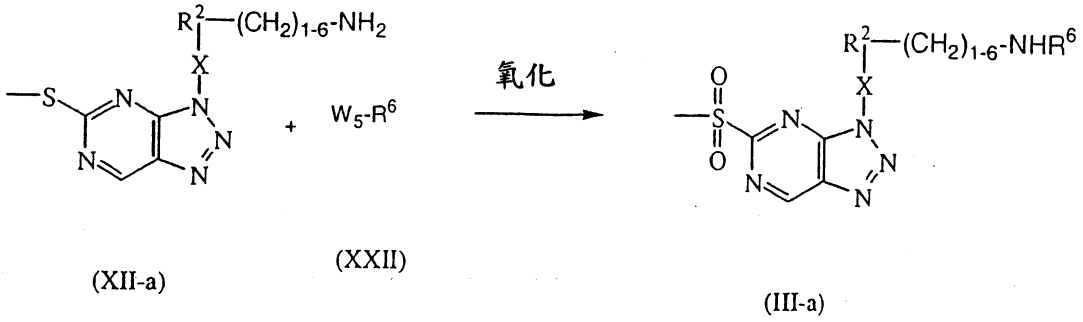
(VII-a) (VII)

製備式(III)中間物可在合適的溶劑例如水及合適的酸例如醋酸存在下，使式(XII)中間物與合適的氧化劑例如 $KMnO_4$ 反應，另一種合適的氧化劑是間-氯過苯甲酸，在合適的溶劑例如 CH_2Cl_2 及醇例如甲醇等，視需要在嗎福啉甲基聚苯乙烯 HL 樹脂及(聚苯乙烯甲基)三甲基銨碳酸氫鹽樹脂存在下進行。



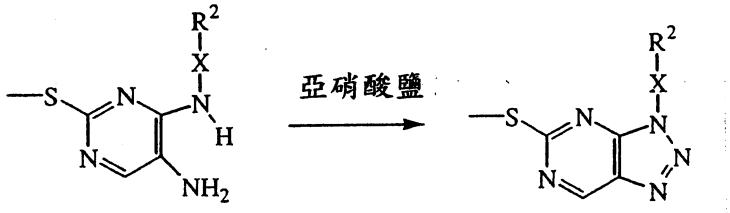
(XII) (III)

製備式(III)中間物其中 R^2 是經 NR^6H 取代之 C_{1-6} 烷基取代，該中間物經由式(III-a)代表，可在合適的氧化劑例如間-氯過苯甲酸、合適的溶劑例如 CH_2Cl_2 及醇例如甲醇等存在下，視需要在嗎福啉甲基聚苯乙烯 HL 樹脂及(聚苯乙烯甲基)三甲基銨碳酸氫鹽樹脂存在下，使式(XII)中間物其中 R^2 是經 NH_2 取代之 C_{1-6} 烷基取代，該中間物經由式(XII-a)代表，與式(XXII)中間物反應，其中 W_5 代表合適的釋離基例如鹵基例如氯。



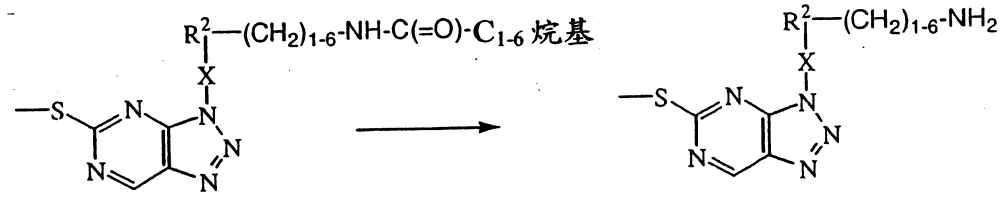
(XII-a)　　(XXII)　　(III-a)

製備式(XII)中間物可在合適的溶劑例如水及合適的酸例如氫氯酸 6N 或 1N 及/或醋酸等存在下，使式(XIII)中間物與亞硝酸鹽例如 $NaNO_2$ 反應。



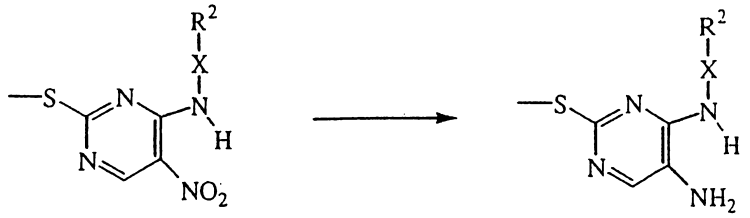
(XIII)　　(XII)

製備式(XII-a)中間物可在合適的溶劑例如水存在下，使式(XII-b)中間物與合適的酸例如 HCl 等反應。



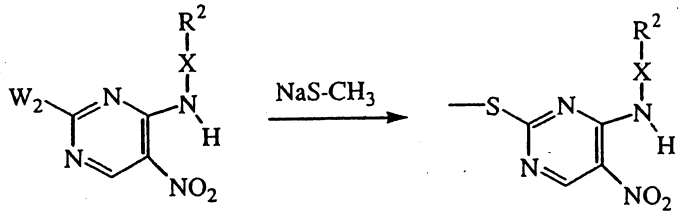
(XII-b)　　(XII-a)

製備式(XIII)中間物可在合適的觸媒例如在碳上的鉑或在碳上的鈀存在下，視需要在合適的觸媒毒劑例如噻吩溶液、合適的溶劑例如 N,N-二甲基乙醯胺、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺或合適的醇例如甲醇存在下，且視需要在合適的鹼例如 N,N-二乙基乙胺存在下，用合適的還原劑例如 H_2 還原式(XIV)中間物。



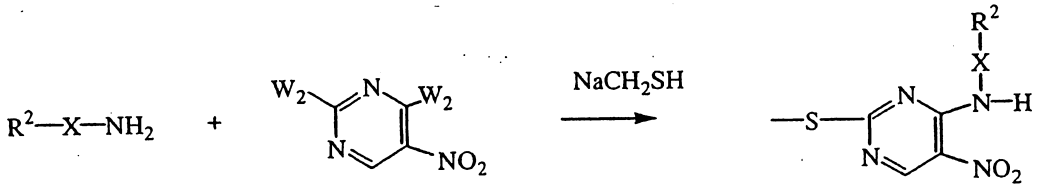
(XIV) (XIII)

製備式(XIV)中間物可在水中的 $NaS\text{-}CH_3$ 存在下，使式(VIII)中間物反應。



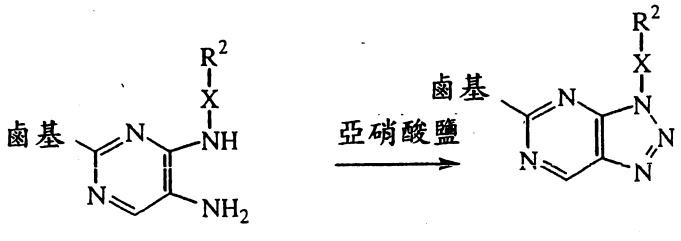
(VIII) (XIV)

製備式(XIV)中間物也可在 $NaCH_2SH$ 及合適的溶劑例如 N,N-二甲基甲醯胺存在下，使式(IX)中間物與式(VII)中間物反應。



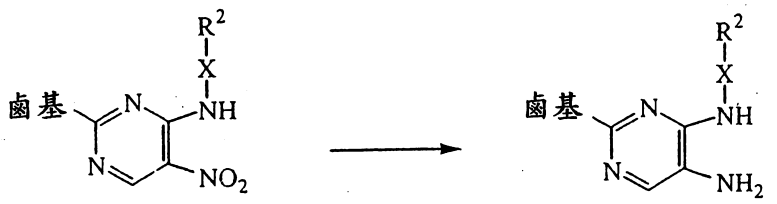
(VII) (IX) (XIV)

製備式(III')中間物可在亞硝酸鹽例如 $NaNO_2$、合適的酸例如氫氯酸也就是 HCl 6N 或 HCl 1N 及/或醋酸等存在下，且視需要在合適的溶劑例如水存在下，環化式(XXIII)中間物。



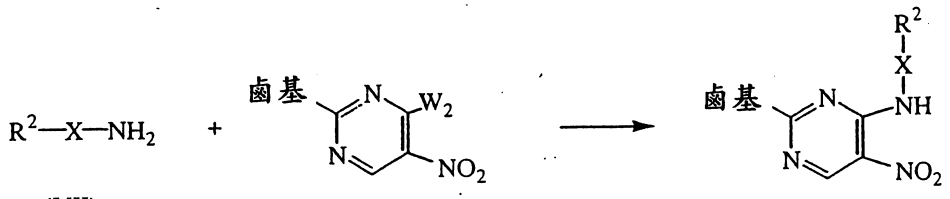
(XX) (III')

製備式(XX)中間物可在合適的觸媒例如在碳上的鉑存在下，在合適的觸媒毒劑例如噻吩溶液存在下，在合適的溶劑例如 N,N-二甲基乙醯胺、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺或合適的醇例如甲醇、乙醇等存在下，且在合適的鹼例如 N,N-二乙基乙胺存在下，用合適的還原劑例如 H_2 還原式(XXI)中間物。



(XXI) (XX)

製備式(XXI)中間物可在合適的溶劑例如二氯甲烷及合適的鹼例如 N,N-二甲基苯胺存在下，使式(VII)中間物與式(IX)中間物反應，其中 W_2 代表鹵基，該中間物經由式(IX-a)代表。



(VII) (IX-a) (XXI)

式(I)化合物抑制肝醣合成酶激酶 3 (GSK3)，特別是肝醣合成酶激酶 3α (GSK3α)及/或肝醣合成酶激酶 3β (GSK3β)，其是選擇性肝醣合成酶激酶 3 抑制劑，專一抑制性的化合物是優越的醫療劑因為其特徵是由於其專一性而有較大的功效及較低的毒性，GSK3 之同義字是 τ 蛋白質激酶 I (TPK I)、FA (因子 A)激酶、激酶 FA 及 ATP-檸檬酸鹽賴胺酸鹽激酶(ACLK)。

肝醣合成酶激酶 3 (GSK3)，其如同上述存在兩種異構物，也就是 GSK3α 及 GSK3β，是一種原先鑑定為酶的脯胺酸-導向的絲胺酸/蘇胺酸激酶其磷酸化肝醣合成酶，但是，經證明 GSK3 在試管

內磷酸化多種蛋白質例如肝醣合成酶、磷酸酶抑制劑 I-2、cAMP-依賴性蛋白質激酶之 II-型次單元、磷酸酶-1 之 G-次單元、ATP-檸檬酸鹽裂解酶、乙醯基輔酶 A 羧化酶、骨髓磷脂鹼性蛋白質、聯合微管的蛋白質、神經絲蛋白質、N-CAM 細胞黏附分子、神經生長因子受體、c-Jun 轉錄因子、JunD 轉錄因子、c-Myb 轉錄因子、c-Myc 轉錄因子、L-Myc 轉錄因子、腺瘤息肉病大腸腫瘤抑制蛋白質、τ蛋白質及β-卡丁素(catenin)。

可經由 GSK3 磷酸化之上述多種蛋白質顯示 GSK3 在細胞中參與多種代謝及調節作用。

GSK3 抑制劑因此可用於預防或治療經由 GSK3 活性仲介之疾病，例如雙相性情感障礙(特別是狂躁抑鬱)、糖尿病、阿爾茲海默氏症、白血病、FTDP-17 (與巴金森氏症相關的額-顳癡呆)、皮質-基底變性、持續性核上麻痺、多重系統萎縮、Pick 氏症、C 型 Niemann Pick 氏症、拳擊家癡呆、只有纏結之癡呆、纏結及鈣化之癡呆、唐氏症候群、肌強直性營養不良、Guam 之巴金森氏症-癡呆併發症、愛滋病相關的癡呆、腦炎後的巴金森氏症、纏結之朊病毒病、亞急性硬化全腦炎、額葉退化(FLD)、嗜銀穀物症、亞急性硬化全腦炎(SSPE)(中樞神經系統病毒感染之末期併發症)、發炎性疾病、抑鬱、癌症、皮膚障礙例如禿髮、神經保護、精神分裂症、疼痛特別是神經變性疼痛，GSK3 抑制劑也可用於抑制精蟲活動且因此可作為男性避孕藥，具體地說，本發明化合物可用於預防或治療阿爾茲海默氏症、糖尿病尤其是 2 型糖尿病(非胰島素依賴的糖尿病)、雙相性情感障礙、癌症、疼痛特別是神經變性疼痛、抑鬱、發炎性疾病，更確定地說，本發明化合物可用於預防或治療糖尿病尤其是 2 型糖尿病(非胰島素依賴的糖尿病)、疼痛特別是神經變性疼痛、抑鬱、發炎性疾病。

在阿爾茲海默氏症之主要神經病理學標記是神經元損失、澱粉

狀蛋白纖維及成對螺旋絲(PHF)之沈積或神經纖維纏結(NFT)，纏結形成顯然是變體磷酸化的τ蛋白質聚集之結果，此變體磷酸化使神經元細胞骨架不穩定，其導致降低軸突輸送、功能不足且最終神經元死亡，神經纖維纏結之密度經證明與阿爾茲海默氏症之期間及嚴重度平行，減低τ磷酸化程度可提供神經保護且可預防或治療阿爾茲海默氏症或可減緩疾病進展，如上所述，GSK3 磷酸化τ蛋白質，因此對GSK3具有抑制活性之化合物可用於預防或治療阿爾茲海默氏症。

胰島素調節儲存多醣肝醣之合成，在肝醣合成中的速率限制步驟經由酶肝醣合成酶催化，咸信肝醣合成酶是經由磷酸化抑制且胰島素經由造成此酶磷酸化之淨降低而刺激肝醣合成酶，據此，為了活化肝醣合成酶，胰島素必須活化磷酸酶或抑制激酶，或兩者。

咸信肝醣合成酶是肝醣合成酶激酶 3 之作用物且胰島素減活化 GSK3 因而促進肝醣合成酶之去磷酸化。

除了 GSK3 在胰島素誘發的肝醣合成之角色以外，GSK3 也參與胰島素抵抗，咸信 GSK3 依賴性胰島素受體作用物-1 磷酸化促進胰島素抵抗。

因此，GSK3 抑制作用可導致增加肝醣沈積且伴隨著降低血糖，據此減低胰島素之低血糖效應，GSK3 抑制作用提供常見於非胰島素依賴性糖尿病及肥胖之管理胰島素抵抗之替代醫療，GSK3 抑制劑可據此提供用於治療 1 型及 2 型糖尿病之新穎治療方法。

GSK3 抑制劑也適用於預防或治療疼痛，特別是神經變性疼痛。

軸突切開或慢性阻塞傷害後，神經元細胞經由脫噬通道死亡且形態學變化與開始痛覺過敏及/或異常性疼痛相關。

誘發脫噬可能噬經由減少供應神經營養因子引發，因為神經元損失可經由用藥神經營養素而正向改變，GSK 經證明參與引發脫噬級聯且營養因子取消刺激 GSK3 脫噬通道，鑑於上述，GSK3 抑制

劑將降低神經變性疼痛之訊號或甚至可以預防。

由於其 GSK3 抑制性質，式(I)化合物、其 N-氧化物、藥學上可接受的加成鹽類、四級胺類及立體化學異構物形式，可用於預防或治療 GSK3 仲介之疾病，例如雙相性情感障礙(特別是狂躁抑鬱)、糖尿病、阿爾茲海默氏症、白血病、FTDP-17 (與巴金森氏症相關的額-顳癡呆)、皮質-基底變性、持續性核上癱瘓、多重系統萎縮、Pick 氏症、C 型 Niemann Pick 氏症、拳擊家癡呆、只有纏結之癡呆、纏結及鈣化之癡呆、唐氏症候群、肌強直性營養不良、Guam 之巴金森氏症-癡呆併發症、愛滋病相關的癡呆、腦炎後的巴金森氏症、纏結之朊病毒病、亞急性硬化全腦炎、額葉退化(FLD)、嗜銀穀物症、亞急性硬化全腦炎(SSPE)(中樞神經系統病毒感染之末期併發症)、發炎性疾病、抑鬱、癌症、皮膚障礙例如禿髮、神經保護、精神分裂症、疼痛特別是神經變性疼痛，本發明化合物也可作為男性避孕藥使用，一般而言，本發明化合物可用於治療患有經由 GSK3 仲介的疾病之溫血動物，或其可用於預防溫血動物患有經由 GSK3 仲介的疾病，更確定地說，本發明化合物可用於治療患有阿爾茲海默氏症、糖尿病尤其是 2 型糖尿病、癌症、發炎性疾病、雙相性情感障礙、抑鬱、疼痛特別是神經變性疼痛之溫血動物，再更確定地說，本發明化合物可用於治療患有糖尿病尤其是 2 型糖尿病、發炎性疾病、抑鬱、疼痛特別是神經變性疼痛之溫血動物。

鑑於上述藥理性質，式(I)化合物或任何其次族、其 N-氧化物、藥學上可接受的加成鹽類、四級胺類及立體化學異構物形式，可作為藥劑使用，具體地說，本發明化合物可用於製造藥劑供治療或預防經由 GSK3 仲介之疾病，更確定地說，本發明化合物可用於製造藥劑供治療或預防阿爾茲海默氏症、糖尿病尤其是 2 型糖尿病、癌症、發炎性疾病、雙相性情感障礙、抑鬱、疼痛特別是神經變性疼痛，再更確定地說，本發明化合物可用於製造藥劑供治療或預防糖

尿病尤其是2型糖尿病、發炎性疾病、抑鬱、疼痛特別是神經變性疼痛。

鑑於式(I)化合物之用途，提供一種方法治療患有經由GSK3仲介的疾病之包括人類之溫血動物或預防包括人類之溫血動物患有經由GSK3仲介的疾病，更確定地說，一種治療或預防阿爾茲海默氏症、糖尿病尤其是2型糖尿病、癌症、發炎性疾病、雙相性情感障礙、抑鬱、疼痛特別是神經變性疼痛之方法，再更確定地說，糖尿病尤其是2型糖尿病、發炎性疾病、抑鬱、疼痛特別是神經變性疼痛，該方法包括將有效量之式(I)化合物、其N-氧化物、藥學上可接受的加成鹽類、四級胺類或可能的立體異構物形式用藥較宜是口服用藥至包括人類之溫血動物。

本發明也提供用於預防或治療經由GSK3仲介的疾病之組成物，其含有效醫療量之式(I)化合物、其N-氧化物、藥學上可接受的加成鹽類、四級胺類及立體化學異構物形式，及藥學上可接受的載劑或稀釋劑。

本發明化合物或任何其次族可以調製成不同的藥劑形式供用藥目的，至於適當的組成物是一般用於全身用藥藥劑之全部組成物，製備本發明之醫藥組成物，是將作為活性成份之有效量的特定化合物，視需要是加成鹽形式，與藥學上可接受的載劑密切混合，決定於所要用藥的製劑之形式，該載劑有多種不同的形式，這些醫藥組成物合適為單元給藥形式，特別是用於口服、直腸、皮下或不經腸道注射用藥，例如製備口服給藥形式之組成物時，在液體製劑例如懸浮液、漿劑、酏劑及溶液之情形下可以使用任何常用的醫藥介質，例如水、二醇類、油、醇等，或在粉劑、丸劑、膠囊劑及片劑之情形下可以使用固態載劑例如澱粉、糖、高嶺土、潤滑劑、黏著劑、分解劑等，因為其用藥方便，片劑及膠囊劑代表最合適的口服給藥單元形式，在此情形下明顯是使用固態載劑，對於不經腸道

的組成物，載劑通常包括無菌水，至少是大部分，雖然可以使用其他成份例如促進溶解度，例如可以製備注射溶液其中載劑包括鹽水溶液、葡萄糖溶液或鹽水及葡萄糖溶液之混合物，也可製備注射懸浮液其中可以使用合適的液體載劑、懸浮劑等，在合適用於皮膚用藥之組成物中，載劑視需要包括促進穿透劑及/或合適的溼化劑，視需要結合少量任何本質的適當添加劑，該添加劑對皮膚不會有明顯的損害效應，該添加劑可促進用藥至皮膚及/或幫助製備所要的組成物，這些組成物可以在多種方式下用藥，例如作為經皮貼布、作為點劑、作為軟膏，本發明之化合物也可藉由此項技藝中經由此方式使用的方法及調製物經由吸入或吹入用藥，據此，一般而言，本發明之化合物可以在溶液、懸浮液、或乾燥粉末之形式用藥至肺，經由口或鼻吸入或吹入而輸送溶液、懸浮液、或乾燥粉末所發展之任何系統合適用藥本發明化合物。

特別有利於在單元給藥形式下調製上述醫藥組成物供用藥方便及劑量一致性，在本文說明及專利申請範圍中使用的給藥單元形式係指合適作為單元劑量之形體上分開的單元，各單元含計算用於產生所要的醫療效應之預先決定量之活性成份及所需的醫藥載劑，此種給藥單元形式之實例是片劑(包括刻線或包衣片劑)、膠囊劑、丸劑、粉劑包裝、糯米劑、注射溶液或懸浮液、茶匙劑、湯匙劑等，及其分離的多重份。

本發明化合物式口服活性化合物，且較宜口服用藥。

從事此藝者熟知實際劑量、有效醫療量及用藥頻率決定於使用的特定式(I)化合物、治療之特定情形、治療情形之嚴重度、特定病人之年齡、體重、性別、疾病程度及一般身體情形以及病人可能服用的其他藥劑，而且，明顯地該有效每日量可以降低或增加，決定於被治療病人的回應及/或決定於開立本發明化合物的醫生之評估。

當作為藥劑使用供預防或治療阿爾茲海默氏症時，式(I)化合物可以結合使用對抗阿爾茲海默氏症之其他傳統藥劑，例如加蘭他敏、多尼比(donepezil)、瑞瓦丁明(rivastigmine)或 9-胺基四氫吖啶，據此，本發明也關於式(I)化合物及可預防或治療阿爾茲海默氏症的其他藥劑之組合物，該組合物可作為藥劑使用，本發明也關於含(a)式(I)化合物及(b)可預防或治療阿爾茲海默氏症的其他藥劑之產品，作為組合製劑供同時、分開或依序使用供預防或治療阿爾茲海默氏症，不同的藥劑可以與藥學上可接受的載劑一起混合成單一製劑。

當作為藥劑使用供預防或治療第 2 型糖尿病時，式(I)化合物可以結合使用對抗第 2 型糖尿病之其他傳統藥劑，例如優降糖、氯普醯胺(chlorpropamide)、甲磺雙環脲、吡磺環己脲、格立東(gliquidon)、甲苯磺丁脲、二甲雙胍、阿卡波(acarbose)、米格力特(miglitol)、納格力丁(nateglinide)、瑞巴利丁(raoaglinide)、乙醯苯磺環己脲、格利美(glimepiride)、優降糖、多樂醯胺(tolazaimde)、特格利宗(troglitazone)、洛格利宗(rosiglitazone)、比格利宗(pioglitazone)、依薩格利宗(isaglitazone)。

據此，本發明也關於式(I)化合物及可用於預防或治療第 2 型糖尿病的其他藥劑之組合，該組合可作為藥劑使用，本發明也關於含(a)式(I)化合物及(b)可預防或治療第 2 型糖尿病的其他藥劑之產品，作為組合製劑供同時、分開或依序使用供預防或治療第 2 型糖尿病，不同的藥劑可以與藥學上可接受的載劑一起混合成單一製劑。

當作為藥劑使用供預防或治療癌症時，式(I)化合物可以結合使用對抗癌症之其他傳統藥劑，例如氯氨鉑配位化合物例如氯氨鉑或卡波布蘭丁(carboplatin)；達山(taxan)化合物例如巴利特(paclitaxel)或多賽特(docetaxel)；喜樹鹼化合物例如依瑞諾地肯(irinotecan)或多普地肯(topotecan)；抗腫瘤長春花鹼例如長春花鹼、常春新鹼或

維諾冰(viborelbine)；抗腫瘤核苷衍生物例如 5-氟尿嘧啶、吉西特冰(gemcitabine)或凱普西特冰(capecitabine)；氮芥子或亞硝基脲烷基化劑例如磷醯胺、瘤可寧、雙氯乙基亞硝脲、環己亞硝脲；抗腫瘤蒽環類抗生素衍生物例如柔毛黴素、阿黴素或依達黴素(idarubicin)；HER2 抗體例如特斯如馬(trastzunab)；及抗腫瘤鬼臼脂素甙衍生物例如鬼臼乙叉甙或表鬼臼毒噻吩糖甙；及抗雌激素劑包括雌激素受體拮抗劑或選擇性雌激素受體調節劑較宜是三苯氧胺，或者是多瑞芬(toremifene)、多樂芬(droloxifene)、法樂德(faslodex)及瑞洛芬(raloxifene)；芳香酶抑制劑例如依美特(exemestane)、阿涅特(anastrozole)、利特洛(letrazole)及瓦洛(vorozole)；分化劑例如瑞丁諾(retinoids)、維他命 D 及 DNA 甲基轉移酶抑制劑例如氮雜胞嘧啶核苷；激酶抑制劑例如氟雷多(flavoperidol)及依馬丁(imatinib)甲磺醯酯或金合歡基轉移酶抑制劑例如 R115777。

據此，本發明也關於式(I)化合物及可用於預防或治療癌症的其他藥劑之組合，該組合可作為藥劑使用，本發明也關於含(a)式(I)化合物及(b)可預防或治療癌症的其他藥劑之產品，作為組合製劑供同時、分開或依序使用供預防或治療癌症，不同的藥劑可以與藥學上可接受的載劑一起混合成單一製劑。

當作為藥劑使用供預防或治療雙相性情感障礙時，式(I)化合物可以結合使用對抗雙相性情感障礙之其他傳統藥劑，例如精神抑制劑、非典型的抗精神病劑、抗癲癇劑、苯並三䓬、鋰鹽，例如歐蘭䓬(olanzapine)、瑞派立東(risperidone)、胺甲醯苯䓬、丙戊酸鹽、多普瑞美(topiramate)。

據此，本發明也關於式(I)化合物及可用於預防或治療雙相性情感障礙的其他藥劑之組合，該組合可作為藥劑使用，本發明也關於含(a)式(I)化合物及(b)可預防或治療雙相性情感障礙的其他藥劑之

產品，作為組合製劑供同時、分開或依序使用供預防或治療雙相性情感障礙，不同的藥劑可以與藥學上可接受的載劑一起混合成單一製劑。

當作為藥劑使用供預防或治療發炎性疾病時，式(I)化合物可以結合使用對抗發炎性疾病的其他藥劑之組合，例如類固醇、環氧酶-2抑制劑、非類固醇抗發炎劑、TNF-α抗體乙醯基水楊酸、布芬麥(bufexamac)、二克芬(diclofenac)、蘇林德(sulindac)、二克芬鈉(diclofenac sodium)、酮洛克(ketorolac)、緩血酸胺、多美丁(tolmetine)、布洛勞、萘普生、萘普生鈉、地普芬酸(tiaprofen acid)、氟比普芬(flurbiprofen)、美芬那酸(mefenamic acid)、尼氟酸(nifluminic acid)、美克芬(meclofenamata)、消炎痛、普路美(proglumetacine)、酮苯丙酸、拿布美酮(nabumetone)、撲熱息痛、比洛克(piroxicam)、地諾克(tenoxicam)、尼美蘇(nimesulide)、芬尼宗(fenylbutazon)、特馬多(tramadol)、雙丙酸倍氯米松、倍他米松、倍克美松(beclamethasone)、布地松(budesonide)、氟地克松(fluticasone)、莫美特松(momestasone)、三甲基醋酸地塞米松、氫化可的松、甲基潑尼松龍、潑尼松龍、潑尼松、去炎松、塞立克(celecoxib)、洛芬克(rofecoxib)、英福美(infliximab)、列福諾(leflunomide)、依坦塞(etanercept)、CPH 82、氨甲喋呤、柳氮磺胺吡啶。

據此，本發明也關於式(I)化合物及可用於預防或治療發炎性疾病的其他藥劑之組合，該組合可作為藥劑使用，本發明也關於含(a)式(I)化合物及(b)可預防或治療發炎性疾病的其他藥劑之產品，作為組合製劑供同時、分開或依序使用供預防或治療發炎性疾病，不同的藥劑可以與藥學上可接受的載劑一起混合成單一製劑。

當作為藥劑使用供預防或治療抑鬱症時，式(I)化合物可以結合使用對抗抑鬱症的其他藥劑之組合，例如去甲腎上腺素再攝取抑制

劑、選擇性血清素再攝取抑制劑(SSRI's)、單胺氧化酶抑制劑(MAOI's)、單胺氧化酶的可逆性抑制劑(RIMA's)、血清素及正腎上腺素再攝取抑制劑(SNRI's)、正腎上腺素能及專一性血清素能抗抑鬱劑(NaSSA's)、促皮質素釋放因子(CRF)拮抗劑、α-腎上腺受體拮抗劑及非典型的抗抑鬱劑。

去甲腎上腺素再攝取抑制劑之合適實例包括阿密替林、氯丙咪嗪、多慮平、丙咪嗪、三甲丙咪嗪、阿莫平(amoxapine)、去鬱散、麥普替林、去甲替林、普魯替林、瑞波丁(reboxetine)及其藥學上可接受的鹽類。

選擇性血清素再攝取抑制劑之合適實例包括氟苯氧丙胺、氟瓦胺(fluvaxamine)、巴洛丁(paroxetine)、塞特林(sertraline)及其藥學上可接受的鹽類。

單胺氧化酶抑制劑之合適實例包括悶可樂、苯乙肼、苯環丙胺、塞利林(selegiline)及其藥學上可接受的鹽類。

單胺氧化酶的可逆性抑制劑之合適實例包括莫克本(moclobemide)及其藥學上可接受的鹽類。

血清素及正腎上腺素再攝取抑制劑之合適實例包括煩樂芬及其藥學上可接受的鹽類。

合適的非典型抗抑鬱劑包括布普平(bupropion)、鋰、涅發東(nefazodone)、特洛東(trazodone)、維洛新(viloxazine)、西布特胺(sibutramine)及其藥學上可接受的鹽類。

其他合適抗抑鬱劑包括阿丁那(adinazolam)、阿拉普(alaprolate)、阿密丁(amineptine)、阿密替林/甲氨二氮䓬組合、阿替唑(atipamezole)、阿唑密(azamianserin)、巴新平(bazinaprine)、倍福拉林(befuraline)、必芬蘭(bifemelane)、必諾大林(binodaline)、必那莫(bipenamol)、普費明(brofaromine)、布普平(bupropion)、卡唑宗(caroxazone)、塞蘭明(cericlamine)、塞諾明(cianopramine)、西莫

多(cimoxatone)、西大普(citalopram)、西美普(clemeprol)、克瓦明(clovoxamine)、大唑尼(dazepinil)、笛諾(deanol)、笛美替林(demexiptiline)、笛本平(dibenzepin)、多塞平(dothiepin)、多德巴(droxidopa)、依尼芬(enefexine)、依是特蘭(estazolam)、依多倍冬(etoperidone)、費莫丁(femoxetine)、分格冰(fengabine)、芬是明(fezolamine)、福特新(fluotracen)、依達新(idazoxan)、英達平(indalpine)、英樂新(indeloxazine)、胺丙吲哚、里瓦普林(levoprotiline)、里多林(litoxetine)、樂芬普明(lofepramine)、美地福明(medifoxamine)、美他普平(metapramine)、美特林多(metralindole)、米賽靈(mianserin)、米那普(milnacipran)、米那平(minaprine)、米特平(mirtazapine)、莫尼林(monirelin)、尼倍特(nebracetam)、尼芬普(nefopam)、異氨甲苄肼、諾米分新(nomifensine)、諾福丁(norfluoxetine)、歐洛林(orotirelin)、歐福賽(oxaflozane)、俾納平(pinazepam)、比林多(pirlindone)、必士地林(pizotyline)、瑞大新(ritanserin)、洛林普(rolipram)、賽樂明(sercloremine)、賽替林(setiptiline)、西布特明(sibutramine)、薩布地明(sulbutiamine)、薩必瑞(sulpiride)、地尼洛新(teniloxazine)、賽士林(thozalinone)、賽莫靈(thymoliberin)、地尼丁(tianeptine)、地福卡平(tiflucarbine)、多芬納新(tofenacin)、多賽平(tofisopam)、多拉冬(toloxatone)、多莫丁(tomoxetine)、凡瑞必(veralipride)、維克林(viqualine)、新美丁(zimelidine)及洛美平(zometapine)及其藥學上可接受的鹽類，及 St. Hone's wort herb 或 *Hypericum perforatum* 或其萃取物。

據此，本發明也關於式(I)化合物及可用於預防或治療抑鬱的其他藥劑之組合，該組合可作為藥劑使用，本發明也關於含(a)式(I)化合物及(b)可預防或治療抑鬱的其他藥劑之產品，作為組合製劑供同時、分開或依序使用供預防或治療抑鬱，不同的藥劑可以與藥

學上可接受的載劑一起混合成單一製劑。

當作為藥劑使用供預防或治療疼痛時，式(I)化合物可以結合使用對抗疼痛的其他藥劑之組合，例如非類固醇的抗發炎藥劑(NSAIDS)、中樞作用的止痛劑。

合適的非類固醇抗發炎藥劑包括水楊酸鹽類，例如乙醯基水楊酸、依賽醯胺(ethenzamide)、水楊醯胺；對胺基酚衍生物，例如撲熱息痛、普特莫(propacetamol)、非尼丁；鄰胺基苯甲酸類例如依多芬美(etofenamate)、福芬納酸(flufenamic acid)、美克芬納酸(meclofenamic acid)、美芬納酸(mefenamic acid)、尼福密酸(niflumic acid)；芳基醋酸，例如阿賽美素(acemetacin)、布芬麥、二克芬、英多美素(indomethacin)、羅納克(lonazolac)、蘇林克(sulindac)、多美丁(tolmetin)、拿布美酮；芳基丙酸類，例如氟比普芬、依布普芬(ibuprofen)、酮普芬(ketoprofen)、納普芬(naproxen)、地普芬酸；吡唑啉酮衍生物，例如美特密(metamizol)、普必芬士酮(propyphenazone)；吡唑啉丁-3,5-二酮類，例如克布酮(kebuzone)、莫芬布特酮(mofebutazone)、羥基保泰松、保泰松；芳基磺醯胺類，例如異賽克(isoxicam)、羅諾克(lornoxicam)、必洛克(piroxicam)、地諾克(tenoxicam)；酮洛克(ketorolac)；噁普新(oxaprozine)；Cox-2抑制劑，例如賽利克(celecoxib)、依特多克(etodolac)、美樂克(meloxicam)、尼美硫(nimesulfide)、洛芬克(rofecoxib)。

合適的中樞作用止痛劑包括類鴉片興奮劑，例如嗎啡及嗎啡衍生物例如嗎啡、可待因、乙基嗎啡、二乙醯基嗎啡、二氫可待因、依托芬、氫可酮、氫化嗎啡酮、左嗎喃、氧可酮、羥二氫氧嗎啡酮，例如六氫吡啶衍生物，例如哌替啶、酮基必密酮(ketobemidone)、芬太尼、歐芬太尼(alfentanil)、瑞密芬太尼(remifentanil)、蘇芬太尼(sufentanil)；例如美沙酮及肯吉納(congeners)，例如左美沙酮(levomethadone)、左美沙酮醋酸鹽(levomethadone acetate)、嗎散痛、

丙氧吩、苯乙哌啶、羅普醯胺(loperamide)、必瑞特醯胺(piritramide)；地利丁(tilidine)；特嗎多(tramadol)；維密諾(viminol)。

合適的中樞作用止痛劑包括混合的類鴉片興奮劑-拮抗劑及部份新份劑，例如叔丁啡、丁啡喃、地羅素(dezocine)、美特諾(meptazinol)、納丁啡、丙烯嗎啡、鎮痛新；類鴉片的拮抗劑，例如 1-烯基-3-羥基嗎啡烷、納洛酮、納特酮(naltrexone)；非類鴉片的化合物，例如退痛、克羅丁(clonidine)、福必丁(flupirtine)、鎮痛醚。

據此，本發明也關於式(I)化合物及可用於預防或治療疼痛的其他藥劑之組合，該組合可作為藥劑使用，本發明也關於含(a)式(I)化合物及(b)可預防或治療疼痛的其他藥劑之產品，作為組合製劑供同時、分開或依序使用供預防或治療疼痛，不同的藥劑可以與藥學上可接受的載劑一起混合成單一製劑。

下列實例說明本發明。

【實施方式】

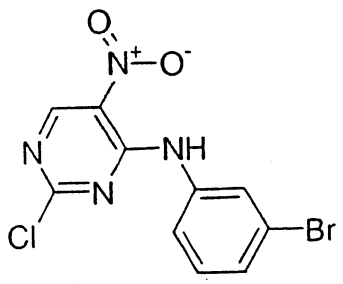
實驗部份

在下文中，"DMF"是定義為 N,N-二甲基甲醯胺，"DIPE"是定義為二異丙醚，"DMSO"是定義為二甲亞碸，"THF"是定義為四氫呋喃，"DMA"是定義為 N,N-二甲基乙醯胺。

A. 中間化合物之製備

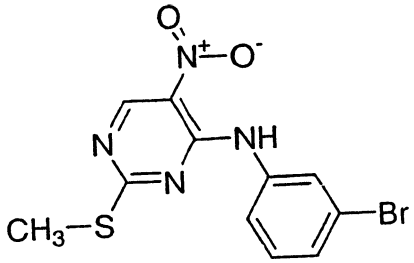
實例 A1

a.製備中間物 1



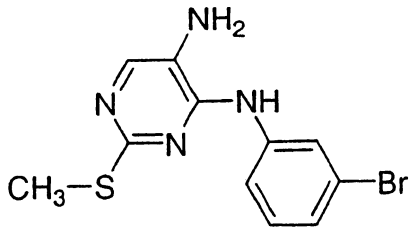
將 2,4-二氯-5-硝基嘧啶(0.05 莫耳)在 DMA (400 毫升)之混合物冷卻至-20℃並加入 N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺(0.05 莫耳)，然後在-20℃逐滴加入 3-硝基-苯胺(0.05 莫耳)在 DMA (200 毫升)之混合物，將反應混合物在-20℃攪拌 2 小時，將此反應混合物用在下一個反應步驟。

b.製備中間物 2



將 21%在水中的 $NaSCH_3$ (0.05 莫耳)逐滴添加至中間物 1 (0.05 莫耳)並將反應混合物在室溫攪拌 1.5 小時，然後將混合物小心倒入水中，將所得的沈澱物攪拌整個週末，過濾，清洗並乾燥(真空)，產量 15.73 克(92.5%)，使產物從 CH_3CN 結晶，然後將所得的沈澱物過濾，清洗並乾燥(真空)，使產物從 CH_3CN 結晶，然後將所得的沈澱物過濾，清洗並乾燥(真空)，得到中間物 2。

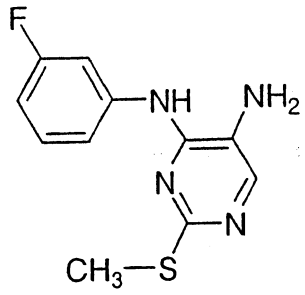
c.製備中間物 3

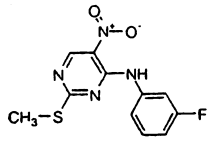


將中間物 2 (0.028 莫耳)在 CH_3OH (250 毫升)中的混合物用 Pt/C 5% (2 克)作為觸媒在噻吩於 DIPE 之溶液(4%，1 毫升)存在下氫化，消耗 H_2 (3 當量)後，將觸媒過濾並將過濾液蒸發，使殘留物從 CH_3CN 結晶，然後將所得的沈澱物過濾，得到 5.2 克中間物 3。

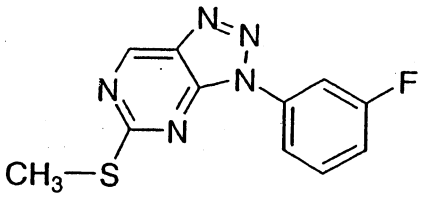
實例 A2

a.製備中間物 4



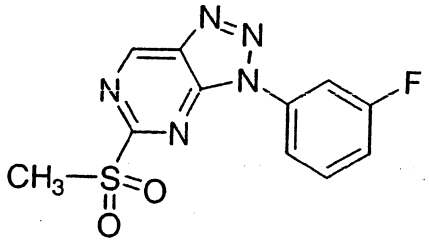
將  (根據 A1.b 製備)(0.07 莫耳)及 Et_3N (10 克)於 THF (250 毫升)之混合物用 Pd/C 10% (5 克)作為觸媒在噻吩於 DIPE 之溶液(4%，5 毫升)存在下氫化，消耗 H_2 (3 當量)後，將觸媒過濾並將過濾液蒸發，將殘留物在含少量 CH_3CN 之 DIPE 中攪拌，將沈澱物過濾並乾燥，，得到 12.3 克中間物 4 (70.2%)，將過濾液用 HCl/2-丙醇酸化並攪拌，將混合物攪拌 30 分鐘，將所得的沈澱物過濾並乾燥，，得到 5.17 克中間物 4 (25.7%)。

b.製備中間物 5



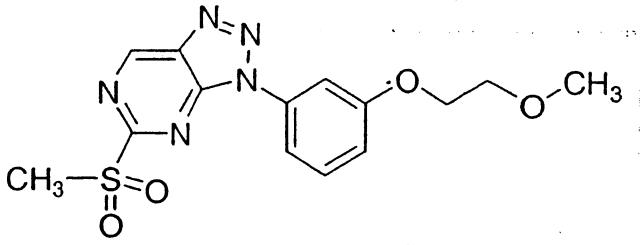
將中間物 4 (0.08 莫耳)溶解在 6N HCl (400 毫升)及 HOAc p.a. (400 毫升)之混合物並將整體冷卻至 0-5℃，逐滴加入 $NaNO_2$ (0.1 莫耳)在 H_2O (40 毫升)之溶液歷時 30 分鐘，然後在冰-欲中冷卻將反應混合物攪拌 30 分鐘，然後將混合物在室溫攪拌過夜，將所得的沈澱物過濾，依序用水、2-丙酮、DIPE 清洗並乾燥，得到 18.14 克中間物 5 (87%)。

c-1.製備中間物 6

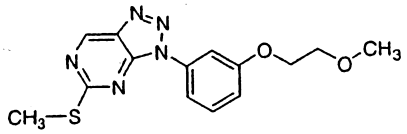


將中間物 5 (15 克，0.058 莫耳)在 HOAc (700 毫升)中攪拌並在冰-浴中冷卻，在冰-浴中冷卻下逐滴加入 $KMnO_4$, p.a. (24 克，0.15 莫耳)在去離子水(300 毫升)中的溶液歷時 60 分鐘，將混合物在冰-浴中攪拌 1 小時，然後在室溫攪拌 2 小時，加入硫酸氫納直到顏色發生變化，加入 EtOAc (相同品質)並激烈攪拌一段時間，將混合物放置過夜，將混合物體積濃縮至～50 毫升，將水性濃縮物攪拌一段時間並將所得的沈澱物過濾並乾燥，得到 11.023 克中間物 6 (64.8%)。

c-2.製備中間物 34

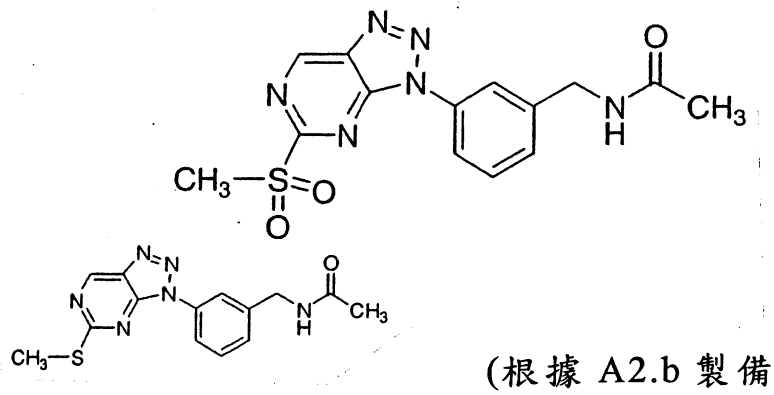


將 3-氯苯過氧酸(0.0125 莫耳，無水)在 CH_2Cl_2 (100 毫升)之混合物乾燥($MgSO_4$)，過濾並將過濾液逐滴添加至中間物 33



(根據 A2.b 製備)(0.0063 莫耳)於 CH_2Cl_2 (100 毫升)之溶液，然後將反應混合物在室溫攪拌過夜並在 $NaHCO_3/H_2O$ 溶液中清洗，將有機層分離，乾燥($MgSO_4$)，過濾並將溶劑蒸發，將殘留物懸浮在 DIPE/CH_3CN，然後將所得的產物過濾，清洗並乾燥(真空)，得到 1.9 克中間物 34。

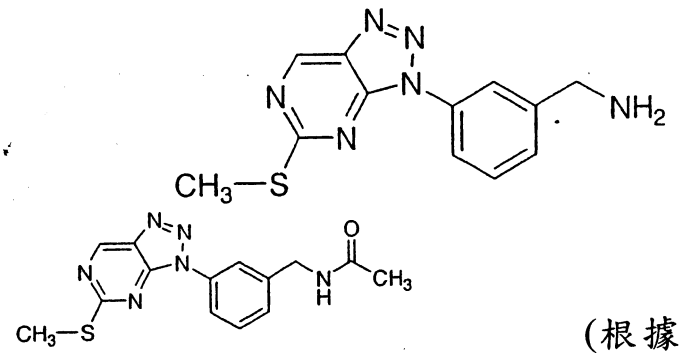
c-3.製備中間物 36



將中間物 35 (根據 A2.b 製備)

(0.02 莫耳)在 CH_2Cl_2, p.a. (250 毫升)及甲醇, p.a. (50 毫升)之混合物在室溫攪拌直到完全溶解，然後逐滴加入氯苯過氧酸(0.04 莫耳，70%)，將反應混合物在室溫攪拌 2 小時，加入額外的氯苯過氧酸(2x2.5 克，每半小時)，將所得的混合物在室溫攪拌過夜並用計算的 $NaHCO_3/H_2O$ 溶液清洗，將有機層分離，乾燥($MgSO_4$)，過濾並將溶劑蒸發，將殘留物從 CH_3CN 結晶，然後將所得的沈澱物過濾並乾燥，將過濾液蒸發並將殘留物經由快速管柱層析法純化(流洗液；CH_2Cl_2/CH_3OH 98/2)，將產物流洗份收集並將溶劑蒸發，使殘留物從含少量 H_2O 之 CH_3OH 結晶，然後將所得的沈澱物過濾並乾燥，得到 1.984 克中間物 36 (29%)。

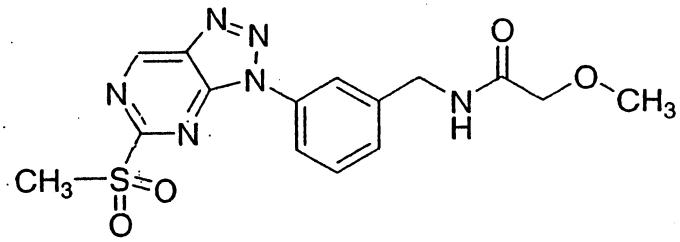
c-4a.製備中間物 38



將中間物 35 (根據 A2.b 製

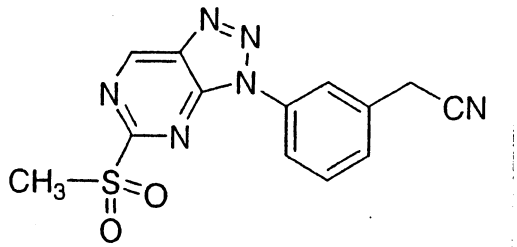
備)(0.020 莫耳)在 12N HCl, p.a. (100 毫升)及 H_2O (去離子化)(200 毫升)中的混合物攪拌並迴流 6 小時，然後將反應混合物在室溫攪拌整個週末，將所得的沈澱物過濾並乾燥，得到 3.61 克中間物 38 (58.5%，熔點：>260℃)。

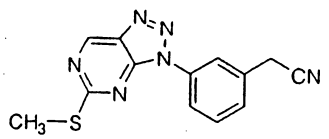
c-4b.製備中間物 39



將中間物 38 (根據 A2.c-4a 製備)(0.001 莫耳)及 Et_3N (0.0025 莫耳)在 CH_2Cl_2, p.a. (15 毫升)之混合物在室溫攪拌並逐滴加入甲氧基乙醯氯(0.0012 莫耳)在 CH_2Cl_2, p.a. (1 毫升)之混合物，然後將反應混合物在室溫攪拌過夜並用 H_2O 清洗，將有機層分離，乾燥，過濾並將溶劑蒸發，將殘留物溶解在 CH_2Cl_2 (15 毫升)並加入 3-氯苯過氧酸(0.002 莫耳，70%)，將所得的混合物在室溫攪拌 2 小時後用 $NaHCO_3$ 溶液清洗，將有機層分離，乾燥，過濾並將溶劑蒸發，將殘留物在 DIPE 中攪拌過夜，將所得的沈澱物過濾並乾燥，得到 0.392 克中間物 39 (100%)。

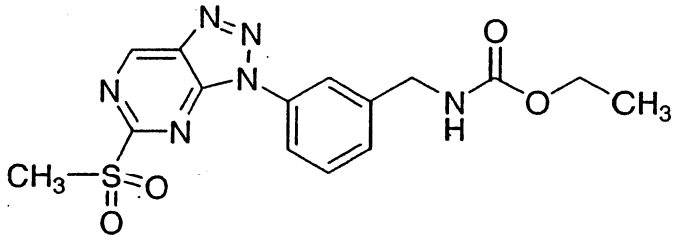
c-5.製備中間物 41



將中間物 40  (根據 A2.b 製備)(0.010 莫耳)在 CH_2Cl_2 (80 毫升)及甲醇(20 毫升)之混合物在室溫攪拌並逐滴

加入 3-氯苯過氧酸(0.024 莫耳)，將反應混合物在室溫攪拌 3 小時後加入 $NaHCO_3$ (0.025 莫耳)在 H_2O 之混合物，並將所得的混合物穩定地攪拌，當停止產生氣體後，將液層分離，將有機層乾燥($MgSO_4$)，過濾並將溶劑蒸發，將殘留物在含少量 CH_3CN 之 DIPE 中攪拌，將沈澱物過濾並乾燥，得到 1.218 克中間物 41 (39%)。

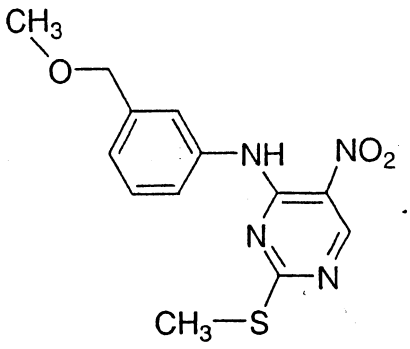
c-6.製備中間物 42



將中間物 38 (根據 A2.c-4a 製備)(0.005 莫耳)在 CH_2Cl_2 (50 毫升)之混合物在室溫攪拌並加入嗎福啉基甲基聚苯乙烯 HL 樹脂(填充 4 毫莫耳/克)(200-400 篩目)(0.020 莫耳/Novabiochem)，然後在室溫逐滴加入氫氯酸乙酯(0.006 莫耳)在 CH_2Cl_2 (20 毫升)之混合物，將反應混合物在室溫攪拌整個週末，將混合物經由玻璃濾紙過濾並用 CH_2Cl_2/CH_3OH (30 毫升； 80/20)清洗，在過濾液中加入 3-氯苯過氧酸(0.015 莫耳，70%)，將所得的混合物攪拌過夜，加入額外 3-氯苯過氧酸(1 克)並將混合物攪拌 8 小時，然後加入(聚苯乙烯基甲基)三甲基碳酸氫銨清除劑(0.045 莫耳； 填充：3.7 毫莫耳/克； 20-50 篩目； Novabiochem)並將反應混合物在室溫攪拌過夜，將清除劑過濾並將過濾液蒸發，得到中間物 42。

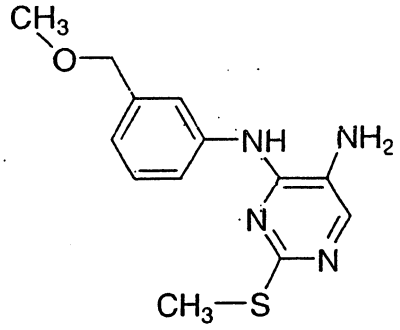
實例 A2a

a.製備中間物 20



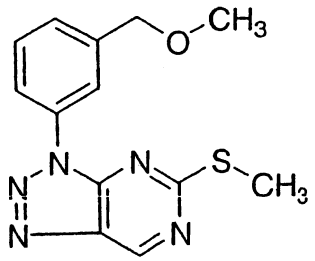
將 2,4-二氯-5-硝基嘧啶(0.047 莫耳)在 DMF (100 毫升)之溶液冷卻至-50℃並逐滴加入 3-(甲氧基甲基)苯胺(0.047 莫耳)在 DMF (50 毫升)之混合物，然後將混合物在-50℃攪拌 4 小時並逐滴加入 $NaSCH_3$ (0.1 莫耳)，將反應混合物在室溫攪拌整個週末並將所得的沈澱物過濾，用 H_2O 清洗並乾燥(真空)，得到中間物 20。

b.製備中間物 21



將中間物 20 (根據 A2a.a 製備)(0.029 莫耳)在甲醇(150 毫升)及 THF (100 毫升)中的混合物用 Pd/C 10%(2 克)作為觸媒在噻吩溶液(2 毫升)存在下氫化，消耗 H_2 (3 當量，2181 毫升)後，將觸媒過濾並將過濾液蒸發，得到 9 克中間物 21。

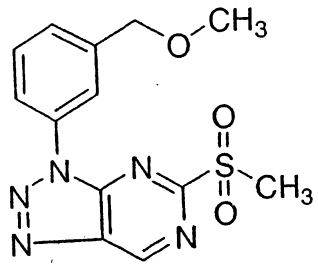
c.製備中間物 22



將中間物 21 (根據 A2a.b 製備)(0.029 莫耳)在室溫下在醋酸 p.a. (100 毫升)中攪拌並加入 1N HCl, p.a. (30 毫升)，然後逐滴加入 $NaNO_2$ (0.3 莫耳)在 H_2O (20 毫升)之混合物並將反應混合物在室溫攪拌 1 小時，加入 H_2O (200 毫升)及飽和的 NaCl 溶液(50 毫升)並將混合物用 EtOAc 萃取 3 次，將有機層蒸發並在矽膠上純化(流洗梯度：CH_2Cl_2/己烷從 50/50 至 100/0)，收集產物流洗份並將溶劑蒸

發，得到 5 克中間物 22 (60%)。

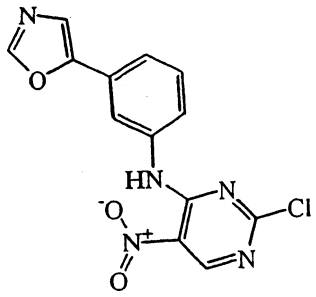
d.製備中間物 23



將中間物 22 (根據 A2a.c 製備)(0.017 莫耳)在 CH_2Cl_2(200 毫升)中的混合物攪拌並在室溫下加入 3-氯苯過氧酸(0.04 莫耳)，然後將反應混合物在室溫攪拌並用計算的 $NaHCO_3/H_2O$ 溶液清洗，將有機層乾燥($MgSO_4$)，過濾並將溶劑蒸發，使殘留物從 CH_3CN 結晶並將所得的沈澱物過濾及乾燥，得到 3.04 克(56%)中間物 23，將過濾液蒸發並使殘留物從 H_2O/CH_3OH 結晶，將沈澱物過濾及乾燥，得到 1.086 克中間物 23 (20%)。

實例 A2b

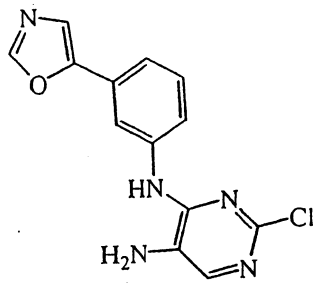
a.製備中間物 51



將 2,4-二氯-5-硝基嘧啶(5 毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (20 毫升)之混合物在-30℃/-40℃攪拌，或者是，逐滴加入 3-(5-噁唑基)-苯胺(5 毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (10 毫升)之溶液及 N,N-二乙基苯胺(5 毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (10 毫升)之溶液歷時 1 小時，隨後在-20℃/-30℃攪拌 2 小時，使混合物到達室溫並攪拌，將混合物用 50 毫升 CH_2Cl_2 稀釋並加入 50 毫升冰水，將沈澱物過濾並乾燥，得到 490 毫克中間物 41，對於

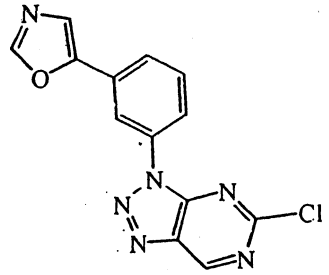
過濾液，將液層分離並將有機層乾燥，過濾並蒸發，將殘留物在 CH_3CN 中攪拌，將沈澱物過濾並乾燥，得到 305 毫克中間物 51。

b.製備中間物 52



將中間物 51 (1 毫莫耳)在 THF (50 毫升)中的混合物用 Pt/C 5% (0.2 克)作為觸媒在噻吩於 DIPE 中的溶液(4% v/v, 0.5 毫升)存在下及三乙胺(等莫耳量)存在下氫化，消耗氫氣後，將觸媒過濾並將過濾液蒸發，得到 300 毫克中間物 52。

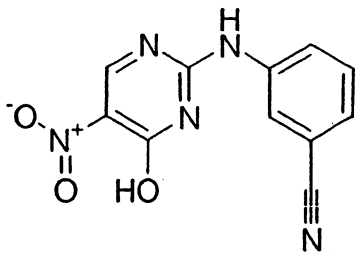
c.製備中間物 45



將中間物 52 (根據 A2b.b 製備)(0.001 莫耳)及 HCl 1N (0.002 莫耳)於醋酸(20 毫升)中的混合物在室溫攪拌，然後逐滴加入 $NaNO_2$ (0.001 莫耳)在 H_2O (2 毫升)之混合物並將反應混合物在室溫攪拌過夜，將溶劑蒸發並將殘留物在 CH_3CN 中攪拌，將所得的沈澱物過濾並乾燥，得到 0.190 克中間物 45。

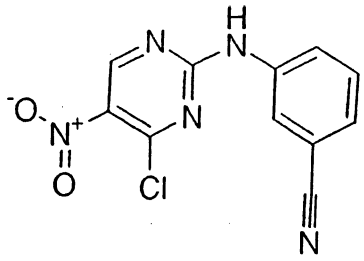
實例 A3

a.製備中間物 7



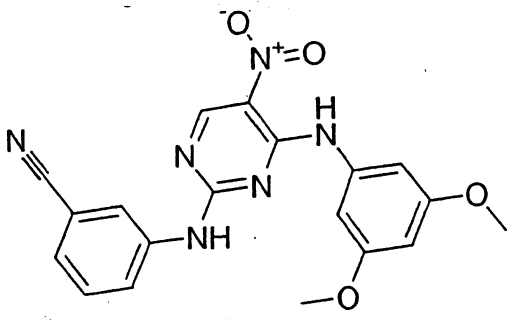
將 2-氯-5-硝基-4(1H)-嘧啶酮(0.005 莫耳)及 3-胺基苄腈(0.005 莫耳)在 2-甲氧基乙醇(25 毫升，p.a.)之混合物在 100-110℃攪拌 3 小時，將溶劑蒸發並將殘留物在含少量 CH_3OH 之 CH_3CN 中攪拌，將所得的沈澱物過濾並乾燥，得到 1.300 克中間物 7 (100%)。

b.製備中間物 8



將中間物 7 (0.006 莫耳)在 $POCl_3$ (15 毫升)中的混合物在 95℃攪拌 2 小時，然後將反應混合物在室溫攪拌過夜，將溶劑蒸發並將殘留物在 2-丙醇/H_2O/CH_3OH 中攪拌，將所得的沈澱物過濾並乾燥，得到 1.143 克中間物 8 (69%)。

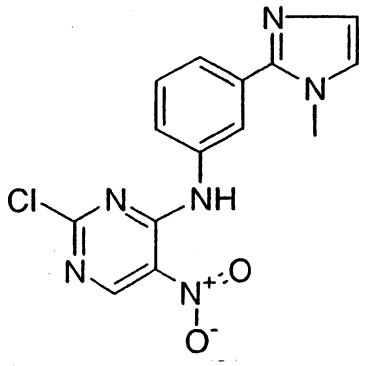
c.製備中間物 9



將 3,5-二甲氧基苯胺(0.001 莫耳)及中間物 8 (0.001 莫耳)在乙醇(20 毫升)中的混合物加熱至迴流(±10 分鐘)並將反應混合物在室溫攪拌過夜，將所得的沈澱物過濾並乾燥，得到 0.327 克中間物 9 (83%)。

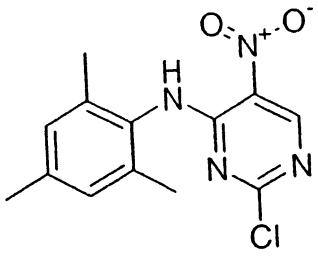
實例 A4

a.製備中間物 10



將 2,4-二氯-5-硝基嘧啶(0.0127 莫耳)在 DMF (60 毫升)中的溶液在 0℃攪拌，加入 N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺(0.0127 莫耳)，逐滴加入 3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯胺(0.0127 莫耳)在 DMF (20 毫升)中的溶液並將所得的反應混合物在 0℃攪拌 1 小時，然後在室溫過夜，將含中間物 10 之此反應混合物用在下一個步驟。

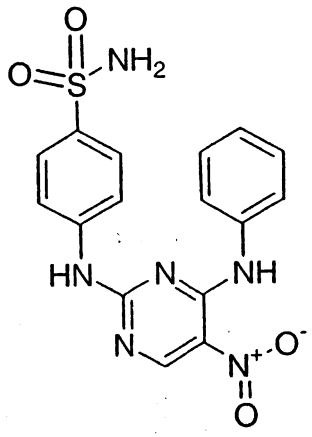
b.製備中間物 11



將 2,4,6-三甲基苯胺(0.0259 莫耳)、2,4-二氯-5-硝基嘧啶(0.0259 莫耳)及 1,4-二噁烷(25 毫升)在配備攪拌棒及迴流冷凝管在 Ar 氣壓下之 RB 燒瓶中混合並在迴流下加熱 16 小時，在矽膠上經由旋轉蒸發將樣本濃縮，並經由管柱層析法兩次純化(Biotage 40M, 1:1 己烷:二氯甲烷，第二次純化：流洗液：25%→40%在己烷中的二氯甲烷)而得到中間物 11。

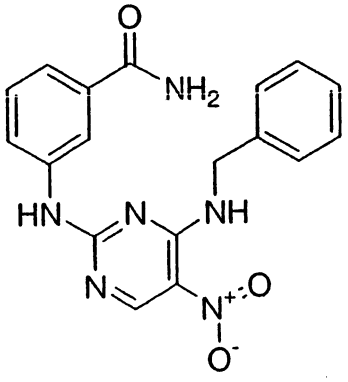
實例 A5

a.製備中間物 12



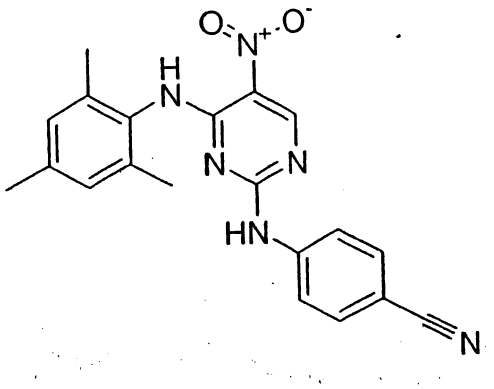
將 4-胺基苯磺醯胺(0.046 莫耳)添加至 N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺(6 克)在 2-氯-5-硝基-N-苯基-4-嘧啶胺(153 毫升)之溶液並將反應混合物在 60℃加熱過夜，然後將混合物逐滴加入冰-水(500 毫升)，將所得的固體過濾並在 60℃之真空爐乾燥，然後懸浮在 DIPE/CH_3OH，使懸浮液從二乙二醇二甲醚再結晶並收集所得的固體，得到 4.7 克中間物 12。

b.製備中間物 13



將 2-氯-5-硝基-N-(苯基甲基)-4-嘧啶胺(0.012 莫耳)、3-胺基苯醯胺(0.012 莫耳)及 N,N-二乙基乙胺(0.012 莫耳)在 DMF (50 毫升)之溶液在 60℃攪拌 2 小時，使混合物冷卻至室溫並加入甲醇(10 毫升)，將混合物攪拌 10 分鐘並將所得的沈澱物過濾，清洗並乾燥，得到 3.3 克中間物 13 (77%)。

c.製備中間物 14

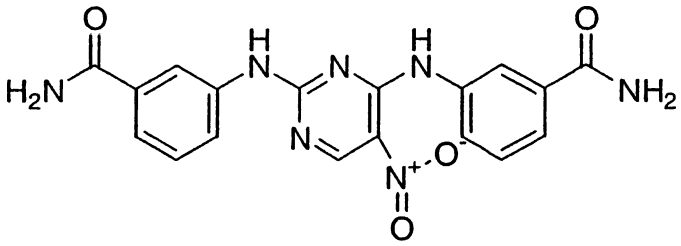


將中間物 11 (0.0547 莫耳)、4-胺基苄腈(0.01367 莫耳)及 1,4-二噁烷(30 毫升)混合並在 60℃加熱 4 天，經由旋轉蒸發將 1,4-二噁烷去除，使用 1N NaOH 將反應混合物之 pH 調整至>10，在反應混

合物中加入 CH_2Cl_2，將所得的乳化液過濾並將黃色固體用大量二氯甲烷清洗而得到中間物 14。

實例 A6

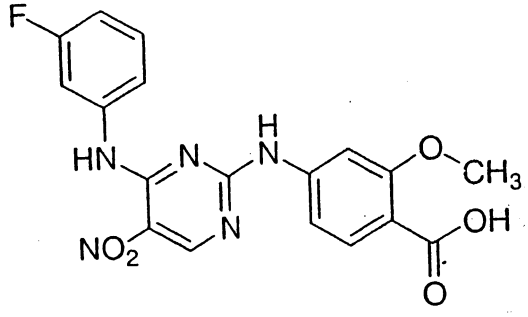
製備中間物 15



將 2,4-二氯-5-硝基嘧啶(0.038 莫耳)在 CH_2Cl_2(100 毫升)之混合物冷卻至 0℃並加入 N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺(0.038 莫耳)，逐滴加入 3-胺基苯醯胺(0.038 莫耳)在 DMF (30 毫升)中的溶液，然後使反應混合物溫熱至室溫並攪拌整個週末，將形成的沈澱物過濾並清洗，將過濾液濃縮，得到 2.7 克中間物 15。

實例 A6a

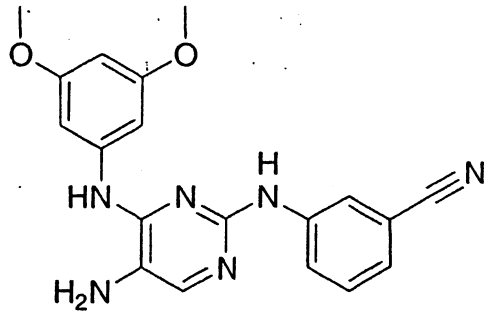
製備中間物 24



將 2,4-二氯-5-硝基嘧啶(0.005 莫耳)在 DMF (25 毫升)之溶液冷卻至-60℃，然後緩慢逐滴加入 3-氟苯胺(0.005 莫耳)在 DMF (12.5 毫升)之混合物並將混合物在-40 至-60℃攪拌 2 小時，在-50℃緩慢逐滴加入 4-胺基-2-甲氧基苯甲酸(0.005 莫耳)在 DMF (12.5 毫升)之混合物並將混合物攪拌過夜，加入 H2O 及 CH_3CN，然後將所得的沈澱物過濾，清洗並乾燥(真空)，得到中間物 24。

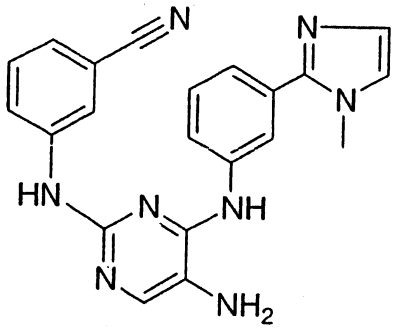
實例 A7

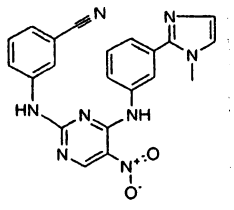
a.製備中間物 16



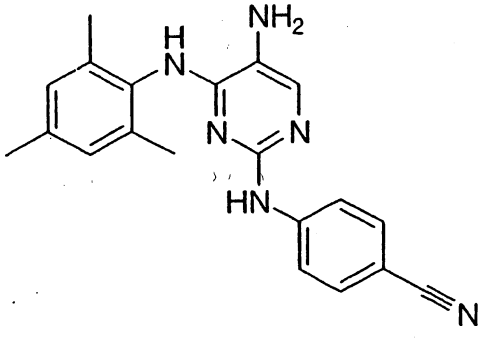
將中間物 9 (0.0008 莫耳)在乙醇(40 毫升)中的混合物用 Pd/C 5%(0.050 克)作為觸媒在噻吩於 DIPE 之溶液(4% v/v, 0.05 毫升)存在下氫化，消耗 H_2 (3 當量)後，將觸媒過濾並將過濾液蒸發，得到 10.5 克中間物 16 (100%)。

b.製備中間物 17



將  (0.0127 莫耳；根據 A5a.-A5b.從中間物 10 (A4a)製備)在 DMF (80 毫升)在室溫用 Pd/C 10%(2 克)作為觸媒在噻吩於 DIPE 之溶液(4% v/v, 2 毫升)存在下氫化，消耗 H_2 (3 當量)後，將觸媒過濾並將溶劑蒸發，得到中間物 17。

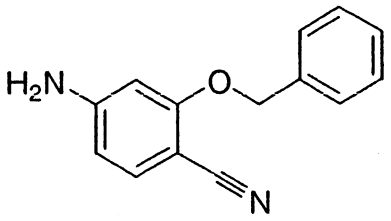
c.製備中間物 18



將中間物 14 (0.001 莫耳)、Pd/C 10%(0.025 克)、乙醇(20 毫升)及 NH_2-NH_2 (0.030 莫耳)混合而形成稠漿並在室溫攪拌 16 小時，經由旋轉蒸發將溶劑去除，將殘留物溶解在 THF (20 毫升)及甲醇(1 毫升)，加入第二份 NH_2-NH_2 (0.5 克)，並將反應在室溫攪拌 16 小時，加入第三份 NH_2-NH_2 (0.5 毫升)並將反應在室溫攪拌 16 小時，在矽膠(1 克)上經由旋轉蒸發將樣本濃縮並經由快速層析法純化 (Biotage 40S，流洗液：0.5、1、2% 10% (NH_4OH 於 CH_3OH)於 CH_2Cl_2)而得到固體，用多種溶劑進行碾製並將各部份合併且經由製備性 HPLC 純化，將合併的 HPLC 流洗份冷凍乾燥後得到最終固體，得到 0.24 克中間物 18 (70%)。

實例 A8

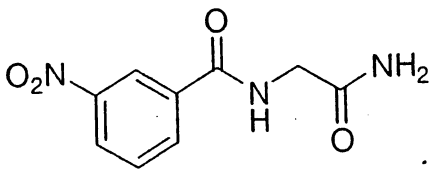
製備中間物 19



將 Fe (0.12 莫耳)在 0.78N NH_4Cl 溶液(70 毫升)中的混合物在迴流溫度下攪拌，在少量下加入 4-硝基-2-(苯基甲氧基)苄腈(0.047 莫耳)，將所得的反應混合物攪拌並迴流 4 小時，然後冷卻，過濾並將殘留物在 Soxhelt 用甲苯萃取，將萃取液的溶劑蒸發，將殘留物在真空乾燥，得到 8.2 克中間物 19 (78%)。

實例 A9

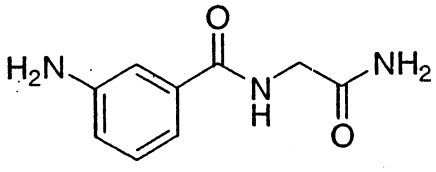
a.製備中間物 25



將 3-硝基苯甲醯氯(18.6 克，0.10 莫耳)在丙酮(100 毫升)中的

溶液逐滴添加至甘胺醯胺氫氯酸(11.1 克，0.10 莫耳)及碳酸氫鈉(16.8 克，0.20 莫耳)在水(50 毫升)在室溫的攪拌溶液，將反應再攪拌 2 小時，然後經由旋轉蒸發將溶劑去除，將殘留物在水中碾製，並在真空乾燥，得到 18.2 克中間物 25 (82%)。

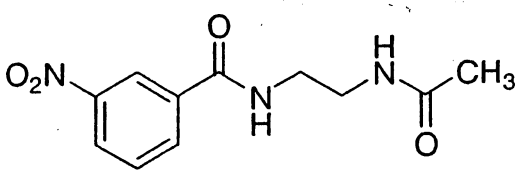
b.製備中間物 26



將中間物 25 (根據 A9.a 製備)(18.2 克，0.082 莫耳)在甲醇(250 毫升)中的溶液在氫氣壓下與 Pd/C (5%，2 克)攪拌 16 小時，將混合物經由矽藻土過濾，並將矽藻土用甲醇清洗，經由旋轉蒸發將溶劑去除，並將殘留物在乙醚中碾製，將殘留物在真空乾燥，得到 14.4 克中間物 26。

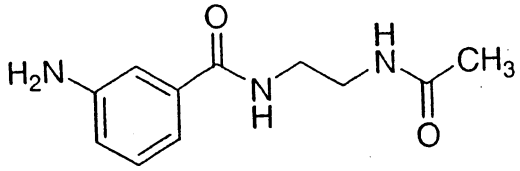
實例 A10

a.製備中間物 27



將 3-硝基苯甲醯氯(18.6 克，0.10 莫耳)在丙酮(100 毫升)中的溶液逐滴添加至 2-乙醯基胺基乙基胺(11.1 克，0.10 莫耳)及碳酸氫鈉(8.4 克，0.10 莫耳)在水(50 毫升)在室溫的攪拌溶液，將反應再攪拌 2 小時，然後經由旋轉蒸發將溶劑去除，將殘留物在水中碾製，並在真空乾燥，得到 14.2 克中間物 27 (57%)。

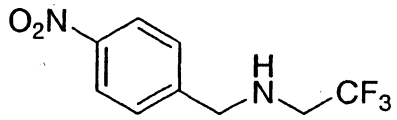
b.製備中間物 28



將中間物 27 (根據 A10.a 製備)(14.2 克,0.082 莫耳)在甲醇(250 毫升)中的溶液在氫氣壓下與 Pd/C (5%, 2 克)攪拌 16 小時，將混合物經由矽藻土過濾，並將矽藻土用甲醇清洗，經由旋轉蒸發將溶劑去除，並將殘留物在乙醚中碾製，將殘留物在真空乾燥，得到 10.6 克中間物 28 (85%)。

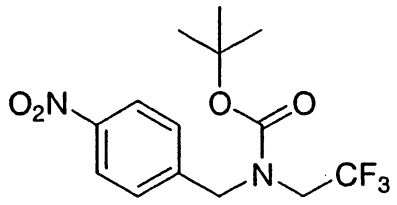
實例 A11

a.製備中間物 29



將 4-硝基苯甲醛(0.045 莫耳)、2,2,2-三氟乙胺(0.050 莫耳)、HOAc (q.s.)及分子篩(q.s.)在 CH_2Cl_2 (q.s.)中的混合物在 20℃ 攪拌 1 小時，然後加入 $NaBH(OAc)_3$ (q.s.)並將反應混合物攪拌 48 小時，將混合物經由矽藻土過濾並將過濾液分配在 EtOAc 及飽和的 $NaHCO_3$ 水溶液，將有機層用水及鹽水清洗，然後乾燥($MgSO_4$)並將溶劑蒸發，得到 10 克中間物 29。

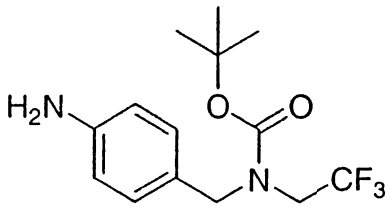
b.製備中間物 30



將雙(1,1-二甲基乙基)二碳酸酯(0.043 莫耳)逐滴添加至中間物 29 (根據 A11.a 製備)(0.043 莫耳)在 CH_2Cl_2 (500 毫升)在冰-水浴中的溶液，然後使反應混合物到達 20℃ 並攪拌 16 小時，加入額外的雙(1,1-二甲基乙基)二碳酸酯(9 克)，隨後加入 N,N-二甲基-4-吡啶胺(1 克)並將所得的混合物攪拌 24 小時，再度加入額外的雙(1,1-二甲基乙基)二碳酸酯(5 克)及 N,N-二甲基-4-吡啶胺(2 克)且攪拌 24

小時後，將混合物冷卻至 0℃，加入 NH_3/CH_3OH (7M)(淬火殘留的雙(1,1-二甲基乙基)二碳酸酯)並將混合物用 80%飽和的 $NaHCO_3$ 水溶液、水及鹽水清洗，將有機層分離，乾燥($MgSO_4$)並將溶劑蒸發，將殘留物經由矽膠過濾(流洗液：CH_2Cl_2)並收集所得的殘留物，得到 12 克中間物 30。

c.製備中間物 31

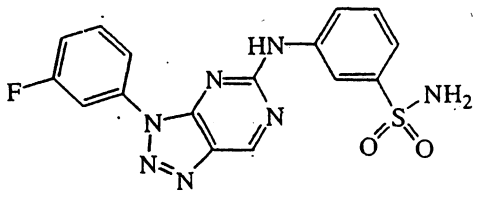


將中間物 30 (根據 A11.b 製備)(0.036 莫耳)在甲醇(250 毫升)中的混合物在 50℃用 Pd/C 10%(2 克)作為觸媒在噻吩於 DIPE 之溶液(4% ，1 毫升)存在下氫化，消耗 H_2 (3 當量)後，將觸媒過濾並將過濾液蒸發，將殘留物經由快速層析法(流洗液梯度：CH_2Cl_2/CH_3OH 100/0 至 98.5/1.5)，收集產物流洗份並將溶劑蒸發，得到 10 克中間物 31 (91%)。

B.製備最終化合物

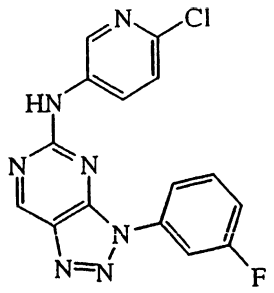
實例 B1

a-1.製備化合物 1



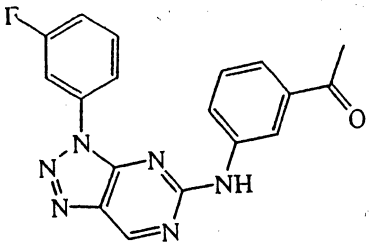
將中間物 6 (根據 A2.c-1 製備)(0.00034 莫耳)及 3-胺基苯磺醯胺(0.00034 莫耳)在 DMSO (2 毫升)之混合物在 100℃攪拌過夜，然後加入 H_2O 及 CH_3CN 並溫熱反應混合物，將所得的沈澱物過濾，清洗並乾燥(真空)，得到 0.032 克化合物 1 (熔點：177℃)。

a-2.製備化合物 32



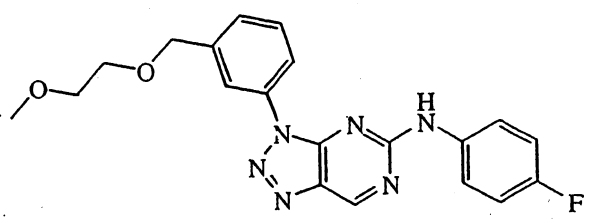
將中間物 6 (根據 A2.c-1 製備)(0.0001 莫耳)及 6-氯-3-吡啶胺(0.0002 莫耳)在 DMSO (0.5 毫升)之混合物在 100℃攪拌 3 小時，然後使反應混合物冷卻並經由逆相 LCNS 純化，收集產物流洗份並將溶劑蒸發，得到化合物 32。

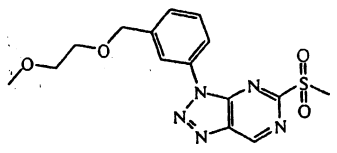
b-1)製備化合物 2



將中間物 6 (根據 A2.c-1 製備)(0.001 莫耳)及 1-(3-胺基苯基)乙酮(0.002 莫耳)在 2-甲氧基乙醇(10 毫升)之混合物攪拌並迴流 16 小時並將溶液冷卻，將所得的沈澱物過濾，用 EtOH/DIPE 清洗並乾燥，得到 0.250 克化合物 2 (72%，熔點：220-224℃)，將過濾液蒸發並將殘留物在 CH_3CN/CH_3OH (2 毫升/2 毫升)中攪拌，將混合物攪拌一段時間，然後將沈澱物過濾並乾燥，得到 0.098 克化合物 2 (28%)。

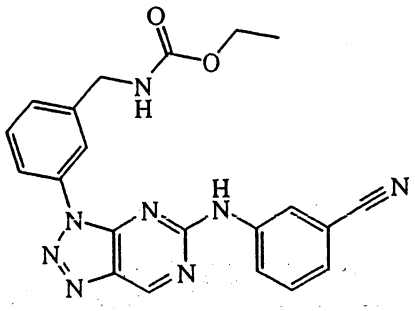
b-2)製備化合物 287





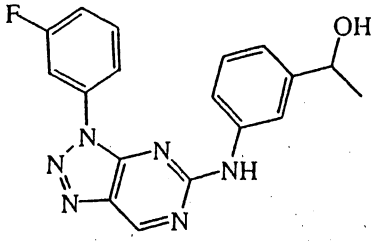
將中間物 49 (根據 A2a.d 製備)(0.00028 莫耳)及 4-氟苯胺(0.00055 莫耳)在 2-甲氧基乙醇(2 毫升)之混合物在 100℃攪拌過夜並將反應混合物冷卻至室溫，然後加入 H_2O 及 CH_3CN，結晶後，將所得的沈澱物過濾，清洗並乾燥(真空)，得到 0.0739 克化合物 287 (熔點：148℃)。

b-3)製備化合物 214



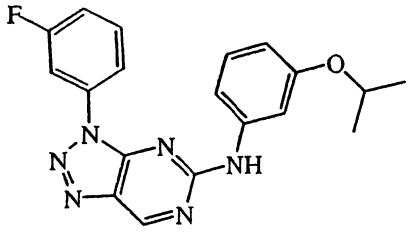
將中間物 42 (根據 A2.c-6 製備)(0.0002 莫耳)及 3-胺基苄腈(0.0004 莫耳)在 2-甲氧基乙醇(2 毫升)之混合物在 120℃攪拌 20 小時，然後將粗混合物經由高效能液相層析法純化，收集純的產物流洗份並將溶劑蒸發，將所得的殘留物溶解在 CH_3OH 並將溶劑蒸發，得到 0.006 克化合物 214。

b-4)製備化合物 27



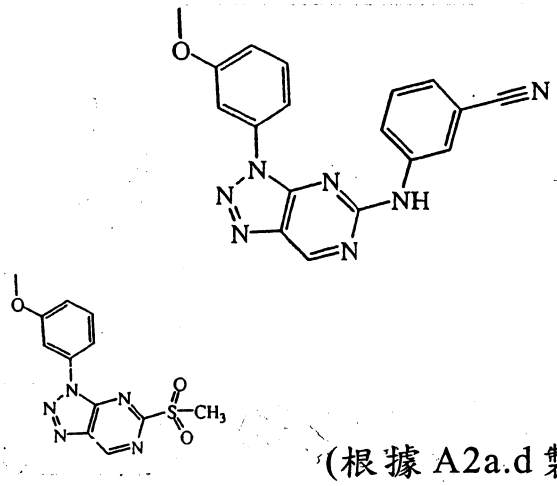
將中間物 6 (根據 A2.c-1 製備)(0.0005 莫耳)及 3-胺基-a-甲基苯甲醇(0.001 莫耳)在 2-甲氧基乙醇(2 毫升)之混合物在 80℃攪拌 30 分鐘，然後將溶劑蒸發，使殘留物從 CH_3CN 結晶，將所得的沈澱物過濾並乾燥，得到 0.155 克化合物 27 (熔點：150-154℃)。

b-5)製備化合物 28



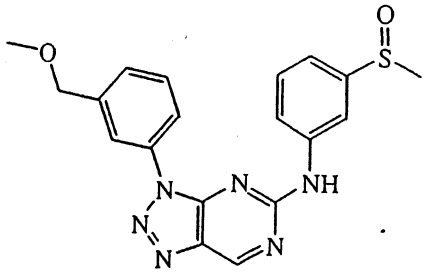
將中間物 6 (根據 A2.c-1 製備)(0.0005 莫耳)及 3-(1-甲基乙氧基)苯胺(0.001 莫耳)在 2-甲氧基乙醇(2 毫升, p.a.)之混合物在 80℃攪拌 30 分鐘，然後使反應混合物冷卻並在 N_2 下吹至 1/2 最初體積，將濃縮物用 CH_3OH (2 毫升)稀釋並將混合物再度結晶，將所得的沈澱物過濾並將溶劑蒸發，得到 0.134 克化合物 28 (74%, 熔點：142-146℃)。

b-6)製備化合物 55



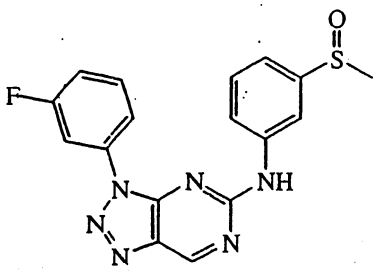
將中間物 50 (根據 A2a.d 製備)(0.0005 莫耳)及 3-胺基苄腈(0.0005 莫耳)在 2-甲氧基乙醇(2 毫升)之混合物在 100℃攪拌 10 小時，然後在 70℃攪拌 48 小時，將反應混合物用 CH_3OH (2 毫升)稀釋並在室溫攪拌，將所得的沈澱物過濾並從 CH_3CN (3 毫升)、EtOH (2 毫升)及從 DMF (1 毫升)結晶，最後將所得的沈澱物過濾並乾燥，得到 0.068 克化合物 55 (40%, 熔點：228-231℃)。

b-7a)製備化合物 148



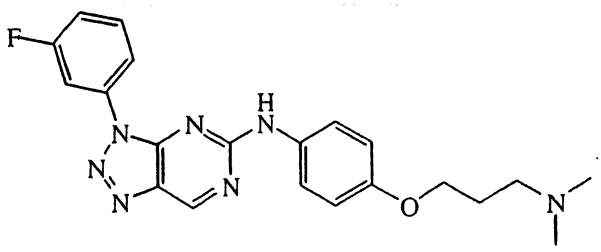
將中間物 23 (根據 A2a.d 製備)(0.0003 莫耳)、3-(甲基亞硫醯基)苯胺(0.0003 莫耳)及 N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺(0.0003 莫耳)在 2-丙醇(3 毫升)之混合物在 80℃攪拌 16 小時後將溶劑蒸發，將殘留物溶解在 H_2O 並將混合物用 CH_2Cl_2 萃取，將有機層分離，乾燥，過濾並將溶劑蒸發，將殘留物經由快速管柱層析法(流洗液：CH_2Cl_2/CH_3OH 98/2)純化，收集產物流洗份並將溶劑蒸發，使殘留物從含少量 H_2O 之 CH_3CN 結晶，然後將所得的沈澱物過濾並乾燥，得到 0.037 克化合物 148 (31%，熔點：142-146℃)。

b-7b)製備化合物 152



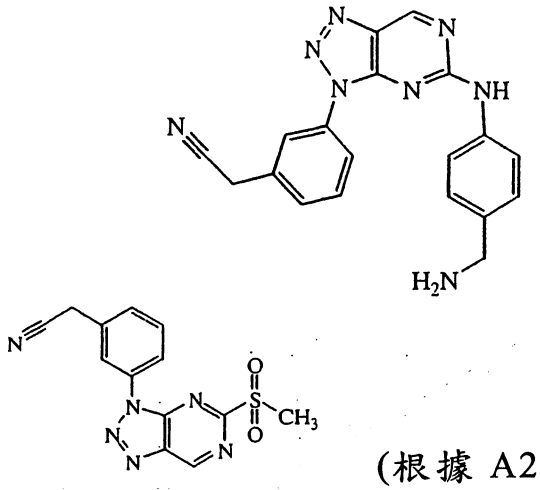
將中間物 6 (根據 A2.c-1 製備)(0.0005 莫耳)及 3-(甲基亞硫醯基)苯胺(0.0005 莫耳)在 2-甲氧基乙醇(3 毫升，p.a.)之混合物攪拌並加入 N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺(0.005 莫耳)，然後將反應混合物在 80℃攪拌 16 小時後將溶劑蒸發，將殘留物在矽膠上經由管柱層析法(流洗液梯度：CH_2Cl_2/CH_3OH 100/0 至 98/2)純化，收集產物流洗份並將溶劑蒸發，使殘留物從 CH_3CN 結晶，然後將所得的沈澱物過濾並乾燥，得到 0.102 克化合物 152 (55%，熔點：168-172℃)。

b-8)製備化合物 297



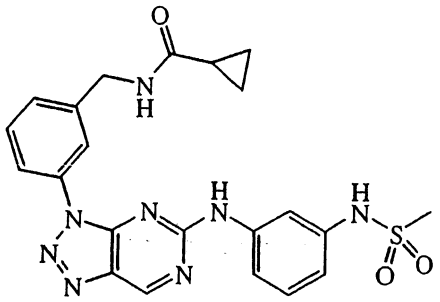
將中間物 6 (根據 A2.c-1 製備)(0.00025 莫耳)及 4-[3-(二甲胺基)丙氧基]苯胺(0.0005 莫耳)在 2-甲氧基乙醇(2 毫升)之混合物在 100℃攪拌 90 分鐘後將溶劑蒸發，將殘留物經由高效能液相層析法純化，將所要的流洗份在 Genevac 蒸發並將各殘留的流洗份溶解在 CH3OH，然後將流洗份合併並將溶劑蒸發，得到 0.0388 克化合物 297 (熔點：137℃)。

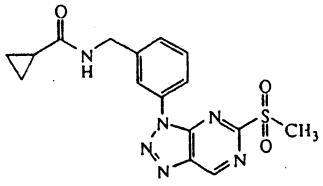
b-9)製備化合物 313



將中間物 32 (根據 A2a.d 製備)(0.00040 莫耳)及[(4-胺基苯基)甲基]胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯(0.00060 莫耳)在 2-甲氧基乙醇(0.8 毫升)之混合物在溫和加熱下搖動至完全溶解，然後將反應混合物在 100℃搖動 1 小時，冷卻後，將混合物過濾並用 CH_3CN 及 DIPE 清洗，將所得的殘留物溶解在 2-甲氧基乙醇(q.s.)並將溶液加熱至 60℃，加入在 2-丙醇中的 HCl, 6M (0.5 毫升)並將所得的混合物在攪拌下冷卻至 20℃經 16 小時，將溶劑蒸發並將所得的殘留物在 CH_3CN 碾製，然後將所要的產物過濾，用 CH_3CN 及 DIPE 清洗並在真空爐內乾燥 16 小時，得到化合物 313。

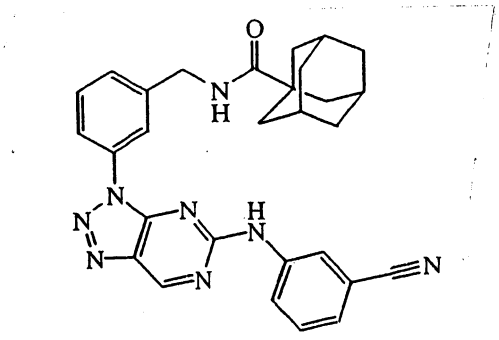
b-10)製備化合物 202

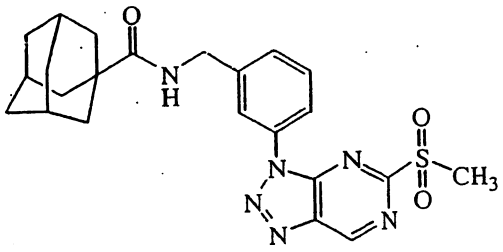




將中間物 43 (根據 A2.c-6 製備)(0.0002 莫耳)、N-(3-胺基苯基)甲磺醯胺(0.0004 莫耳)在 2-甲氧基乙醇(2 毫升)之混合物在至少 80℃攪拌至少過夜，然後將粗混合物經由高效能液相層析法純化，收集產物流洗份並將溶劑蒸發(Genevac)，將所得的殘留物溶解在 CH_3OH 並將溶劑蒸發(Genevac)，得到化合物 202。

b-11).製備化合物 231

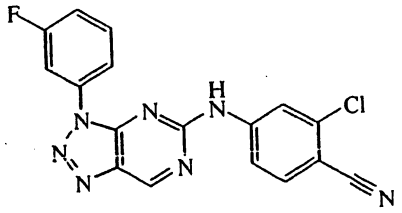




將中間物 44 (0.0002 莫耳)及 3-胺基苄腈(0.0004 莫耳)在 2-甲氧基乙醇(2 毫升)之混合物在 120℃攪拌至少 48 小時，將粗混合物經由高效能液相層析法純化，將純產

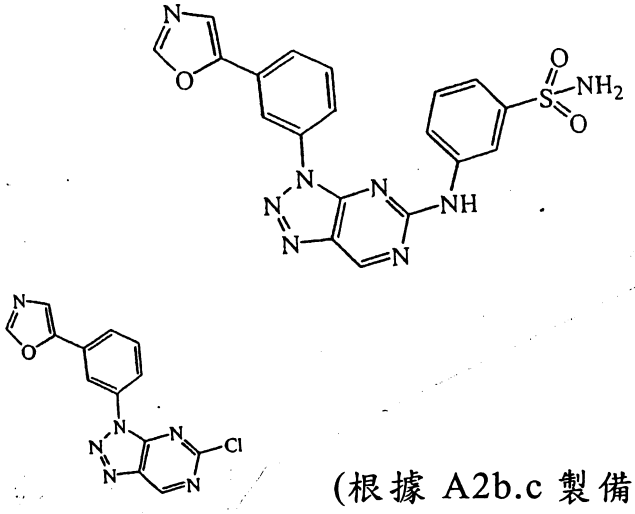
物流洗份收集並將溶劑蒸發，將所得的殘留物溶解在 EtOH 並將溶劑蒸發，得到 0.017 克化合物 231。

c).製備化合物 3



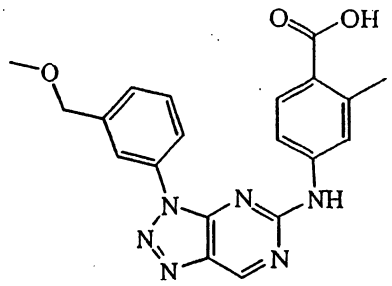
將 4-胺基-2-氯苄腈(0.00034 莫耳)及 NaH (0.00034 莫耳)在 N,N-二甲基甲醯胺(3 毫升)之混合物在室溫攪拌 1 小時並加入中間物 6 (0.00034 莫耳)，然後將反應混合物在室溫攪拌過夜，加入 H_2O 及 CH_3CN 並將混合物加熱至完全溶解，然後在室溫攪拌數小時，將所得的沈澱物過濾，清洗並乾燥(真空)，得到 0.0275 克最終化合物 3 (熔點：>260℃)。

d).製備化合物 57



將中間物 45 (根據 A2b.c 製備)(0.0002 莫耳)及 3-胺基苯磺醯胺(0.0004 莫耳)在 2-甲氧基乙醇(2 毫升)之混合物在 100℃攪拌 1 小時，然後將反應混合物在沸騰的 CH_3CN (1 毫升)及 EtOH (1 毫升)中攪拌並將混合物攪拌過夜，將所得的沈澱物過濾並乾燥，得到 0.043 克化合物 57 (49%，熔點：>250℃)。

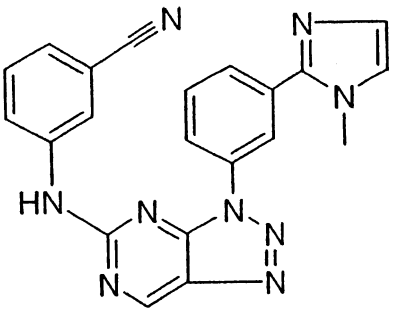
e).製備化合物 249



將中間物 23 (根據 A2a.d 製備)(0.0002 莫耳)、4-胺基-2-甲基苯甲酸(0.0004 莫耳)及 2,6-二甲基吡啶(0.0006 莫耳)在 DMF, p.a. (2 毫升)之混合物在 60℃攪拌 20 小時並將溶劑蒸發，將殘留物經由高效能液相層析法純化並收集所要的流洗份，將溶劑蒸發並使殘留物從 H_2O 結晶，然後將所得的沈澱物過濾並乾燥，得到 0.011 克化合物 249。

實例 B2

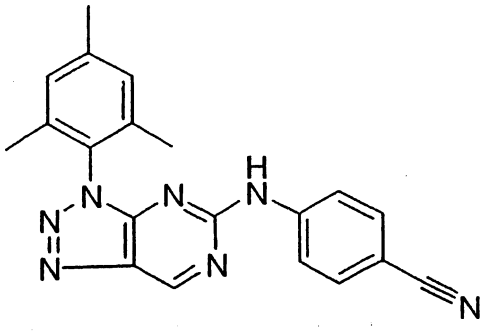
a.製備化合物 4



將中間物 17 (根據 A7 .b 製備)(0.0127 莫耳)在 HCl 6N (50 毫升)冷卻至 0℃，逐滴加入在水(10 毫升)中的亞硝酸鈉(0.015 莫耳)，將混合物在室溫攪拌 18 小時，然後用 NaOH 溶液中和，將形成的沈澱物過濾，清洗並乾燥，將此部份溶解在 MeOH/HCl/H_2O，將沈澱物過濾，將過濾液經由高效能液相層析法在 Hyperprep C18 BDS (流洗液：(0.5% NH_4OAc 於 H_2O)/CH_3CN)/MeOH/CH_3CN 75/25/0; 0/50/50;0/0/100)純化，收集所要的流洗份並將溶劑蒸發，將殘留物在 DIPE 中攪拌，將沈澱物過濾，清洗並乾燥(真空，50℃)，得到

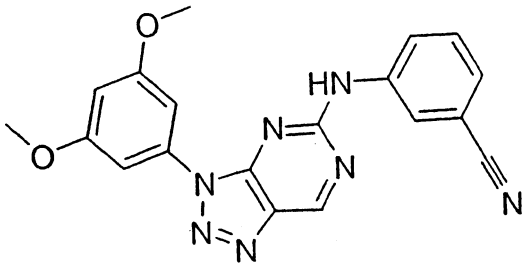
0.22 克化合物 4。

b.製備化合物 5



將亞硝酸鈉(0.00290 莫耳)添加至在濃 HCl (60 毫升)之中間物 18 (根據 A7 .c 製備)(0.00290 莫耳)，將混合物在室溫攪拌 4 小時，將樣本在冰浴中冷卻且用固體 NaOH 鹼化，經由過濾收集固體，將此固體空氣吹乾經 2.5 天，將樣本吸附在矽膠(2.0 克)並經由管柱層析法(Biotage 40 M，流洗液 10%、50%、60%EtOAc 在己烷)純化，將所要的流洗份旋轉蒸發成固體，將其在室溫下的真空乾燥經 18 小時，得到 0.56 克化合物 5 (54%)。

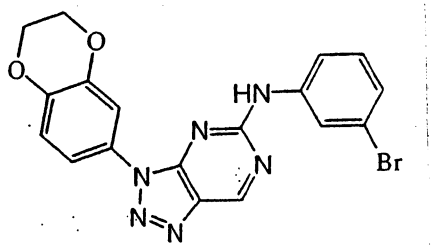
c.製備化合物 6

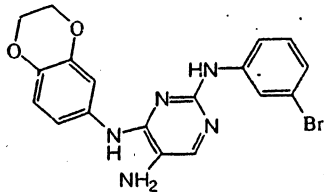


½ $C_2H_4O_2$

將中間物 16 (根據 A7 .a 製備)(0.0008 莫耳)在 HCl 6N (10 毫升)及醋酸(10 毫升)中在室溫攪拌，逐滴加入在水(1 毫升)中的亞硝酸鈉(0.0010 莫耳)並將反應混合物攪拌 1 小時，將沈澱物過濾，用 H_2O、CH_3OH 及 DIPE 清洗並乾燥，得到 0.184 克化合物 6 (62%，熔點：228-232℃)。

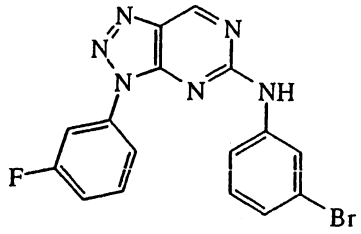
d-1.製備化合物 46

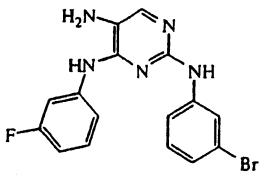




將中間物 46 (根據 A7 .a 製備)(0.00022 莫耳)懸浮在 HOAc (5 毫升)，加入 HCl 6N (1.1 毫升；30 當量)並將混合物冷卻至 0℃，緩慢逐滴加入 $NaNO_2$ (0.000275 莫耳；1.25 當量)在水(0.5 毫升)中的溶液，將反應混合物在 0℃攪拌 1 小時，然後在室溫 1 小時，將混合物蒸發，將殘留物在水及部份 2-丙酮中碾製，在漏斗上用水清洗，得到 0.060 克化合物 46 (64%)。

d-2.製備化合物 7

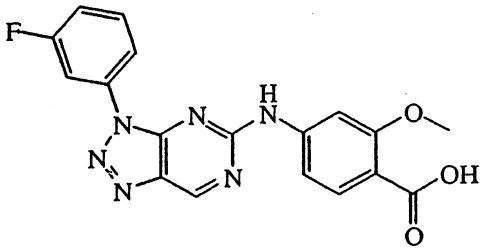




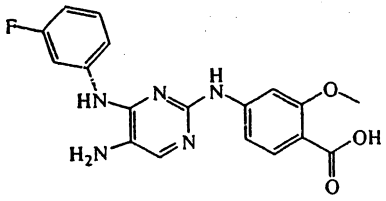
將 6N HCl (0.144 莫耳)添加至中間物 47 (根據 A7 製備) (0.0048 莫耳)在醋酸(24 毫升)之溶液並將所得的黏稠懸浮液冷卻至 0℃，然後緩慢逐滴加入 $NaNO_2$ (0.006 莫耳)在 H_2O (6 毫升)中的溶液，添加一半後，加入額外的醋酸(10 毫升)及 H_2O (10 毫升)，加入額外的醋酸(70 毫升)且在完成添加 $NaNO_2$ 溶液後，將反應混合物在 0℃攪拌 1 小時後在室溫攪拌過夜，將所得的固體過濾並用 H_2O 清洗，然後在漏斗上經由 2-丙酮/H_2O 碾製，並再度用

H_2O 清洗，將粗固體(HCl-鹽)溶解在 DMF 並加入飽和的 NH_4OH 溶液(1 毫升)將溶液鹼化，加入 H_2O，將所得的沈澱物過濾，然後用 H_2O 清洗並乾燥(真空)，得到 1.67 克化合物 7 (90%；熔點 212-213 ℃)。

e.製備化合物 298



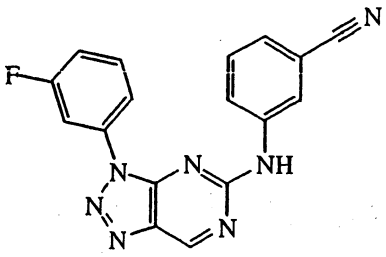
將 1N HCl (0.00027 莫耳)添加至中間物 48



(根據 A2a.b 製備) (0.00027 莫耳)在醋酸(2.7 毫升)之溶液，然後逐滴加入 $NaNO_2$ (0.0003 莫耳)在 H_2O (0.30 毫升)中的溶液並將反應混合物在室溫攪拌過夜，將溶劑蒸發並將殘留物經由 Biotage 管柱層析法(流洗液梯度：CH_2Cl_2/CH_3OH 100/0 至 95/5)純化，收集產物流洗份並將溶劑蒸發，將所得的殘留物懸浮在 DIPE，過濾，清洗並乾燥(真空)，得到 0.0020 克化合物 298 (熔點 232℃)。

實例 B3

製備化合物 8

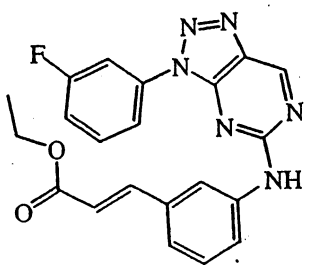


將中間物 7 (根據 B2.d-2 製備) (0.00052 莫耳)、$Pd_2(dba)_3$ (0.025 克)、1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵(0.033 克)及 $Zn+Zn(CN)_2$ (0.012 克

+0.105 克)在 DMA (10 毫升)之混合物根據下列步驟反應，將反應混合物再 150℃之微波爐中反應 15 分鐘，然後將混合物經由矽藻土過濾並用 DMF 充分清洗，將溶劑蒸發並將殘留物在 CH_3CN 中攪拌，將所得的沈澱物過濾並乾燥，將此部份經由矽膠純化(流洗液：CH_2Cl_2/CH_3OH 98/2)，收集產物流洗份並將溶劑蒸發，將此殘留物在 DIPE/CH_3CN (1/1)中攪拌，然後將所得的沈澱物過濾並乾燥，得到 0.127 克化合物 8 (73%，熔點：228-230℃)。

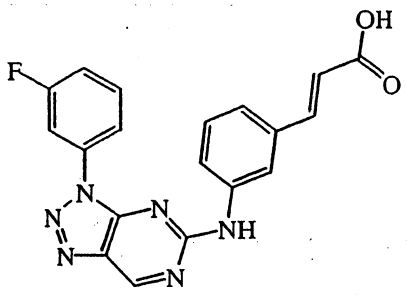
實例 B4

a).製備化合物 9



將中間物 7 (根據 B2.d-2 製備) (0.0013 莫耳)、2-丙烯酸乙酯 (0.025 莫耳)、$Pd(OAc)_2$ (0.0002 莫耳)及 1,3-雙(二苯膦基)丙烷 (0.0004 莫耳)在 Et_3N (3 毫升)及 THF (100 毫升)之混合物在 125℃之壓熱器內攪拌 16 小時，將溶劑蒸發並將殘留物在沸騰的 CH_3CN 中攪拌，將沈澱物過濾並乾燥，得到 0.374 克化合物 9 (71%，熔點：214-218.1℃)。

b).製備化合物 10

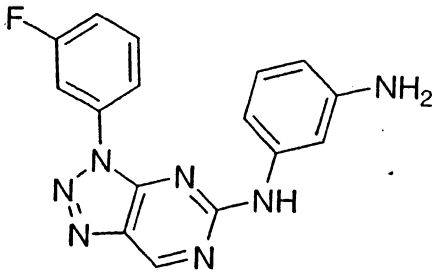


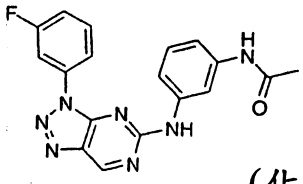
將中間物 9 (根據 B4.a 製備) (0.001 莫耳)及 NaOH (1N) (0.015 莫耳)在 THF, p.a. (35 毫升)之混合物在室溫攪拌 20 小時，然後將

反應混合物在 60℃攪拌 4 小時後將溶液在室溫攪拌過夜，將有機溶劑(THF)蒸發，將水性濃縮物用 H_2O (20 毫升)稀釋並用 HCl (15 毫升，1N)中和，將混合物攪拌數小時並將所得的沈澱物過濾，將此部份溶解在 H_2O/DMSO 並加入 NaOH (10 毫升，1N)，然後將混合物溫熱至完全溶解，經由濾紙過濾並冷卻，將殘留物用 EtOAc 清洗 5 次並將水層用 HCl (10 毫升，1N)中和，將混合物攪拌過夜然後將所得的沈澱物過濾並乾燥(真空)，得到 0.202 克化合物 10 (54%，熔點：>250℃)。

實例 B5

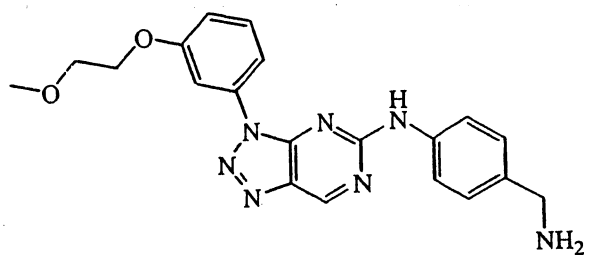
a).製備化合物 12





將 (化合物 11 且根據 B1.b-2 製備) (0.00019 莫耳)在 HCl 12N (2 毫升)及乙醇(3 毫升)之混合物在 90℃攪拌 2 小時，然後使反應混合物冷卻並將溶劑蒸發，使殘留物從 CH_3OH 結晶，將所得的沈澱物過濾並乾燥，得到 0.027 克化合物 12 (熔點：224℃)。

b).製備化合物 305

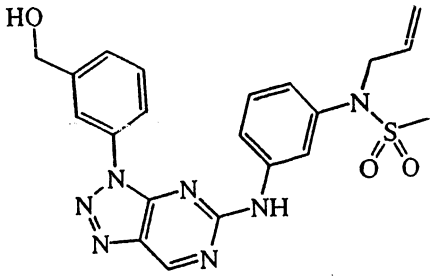


將中間物 302 (根據 B1.b-2 製備) (0.0002 莫耳)添加至 2-甲氧基

乙醇(3 毫升)並加熱至完全溶解，然後在溶液中加入 HCl/2-丙醇(數滴)並將反應混合物在 80℃攪拌 2 小時，在室溫攪拌過夜後，加入 H2O 及數滴 1M NaOH，將所得的沈澱物過濾，清洗並乾燥(真空)，得到化合物 305 (熔點：157℃)。

實例 B6

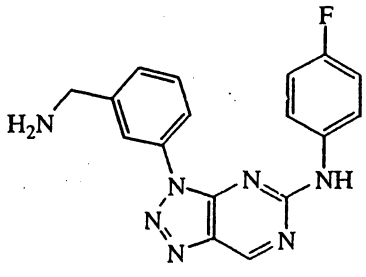
製備化合物 69



將化合物 62 (根據 B1.b-2 製備) (0.0003 莫耳)在 DMF, p.a. (5 毫升)之混合物攪拌並在 N_2 氣壓下加入 NaH (60%)(0.0003 莫耳)，然後使反應混合物在室溫攪拌 30 分鐘並逐滴加入 3-溴-1-丙烯 (0.0003 莫耳)在 DMF, p.a. (1 毫升)之混合物，將反應混合物在室溫攪拌 2 小時，然後將混合物倒入冰-水中並用 CH_2Cl_2 萃取 3 次，將有機層乾燥($MgSO_4$)，過濾並將溶劑蒸發，將殘留物在含少量 CH_3CN 之 DIPE 中攪拌並將所得的沈澱物過濾後乾燥，將過濾液蒸發並將殘留物在矽膠上經由管柱層析法純化(流洗液：CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3) 98/2)，收集產物流洗份並將溶劑蒸發，使殘留物從 CH_3OH 結晶，然後將所得的沈澱物過濾並乾燥，得到 0.067 克化合物 69 (50%，熔點：158-162℃)。

實例 B7

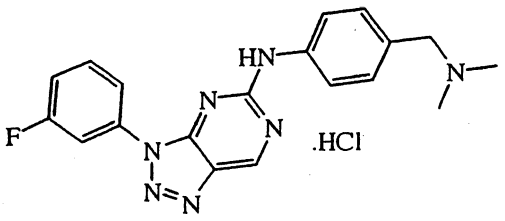
製備化合物 279



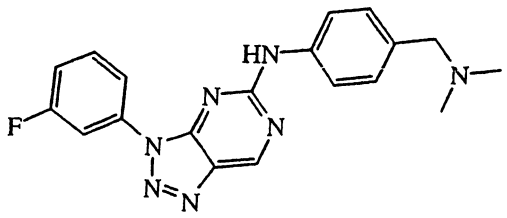
將化合物 270 (根據 B1.b-1 製備) (0.00015 莫耳)在 2-丙醇/HCl (6M) (1 毫升)及二噁烷/HCl (4M) (3 毫升)之混合物在室溫攪拌 20 小時，然後將所得的沈澱物過濾並乾燥，得到化合物 279。

實例 B8

製備化合物 322 及 323



化合物 322

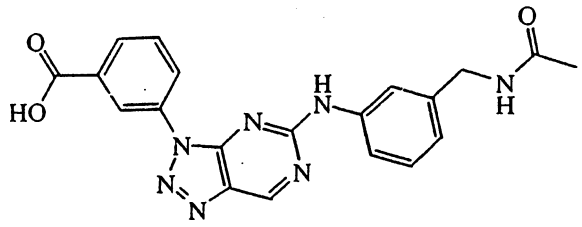


化合物 323

將化合物 295 (根據 B5.b 製備)溶解在(少量水)/CH_3OH/KOAc，將此混合物用 CH_2Cl_2 萃取，將有機層分離，用 80% $NaHCO_3/H_2O$ 清洗，乾燥($MgSO_4$)，過濾並將溶劑蒸發後得到自由態鹼殘留物 A*，將混合物 A* (0.000388 莫耳)及聚(氧甲撐)(0.2 克)在甲醇(50 毫升)中在 50℃ 用 Pd/C 10% (0.1 克)作為觸媒在噻吩溶液 4%於 DIPE (0.1 毫升)存在下氫化 16 小時，消耗 H_2 (2 當量)後，將觸媒過濾並將溶劑蒸發，將殘留物溶解在 CH_2Cl_2 (100 毫升)並用 80%飽和的 Na_2CO_3 溶液(水溶液)清洗，然後乾燥($MgSO_4$)並將粗產物在 Redisep 筒經由快速層析法純化，將產物流洗份收集並將溶劑蒸發，將殘留物在 CH_3CN/DIPE 中碾製並收集所要的流洗份，產量：份 1：最終化合物 323 (熔點：192-196℃)，產量：份 2：0.061 克最終化合物 322 (39%)。

實例 B9

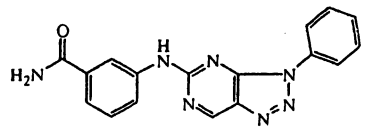
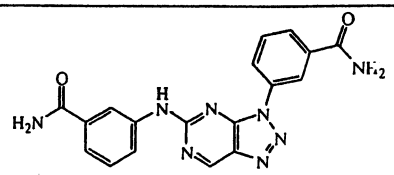
製備化合物 76

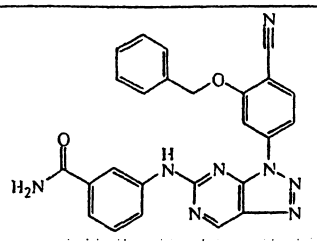
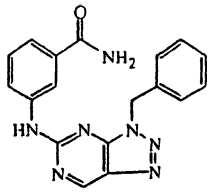
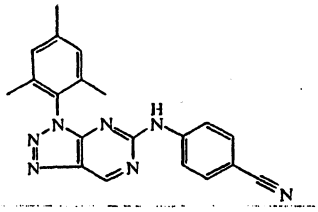
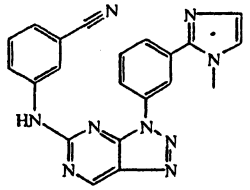
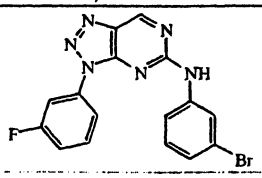
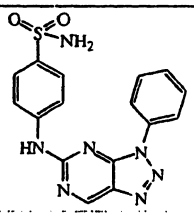
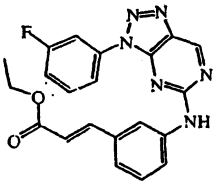
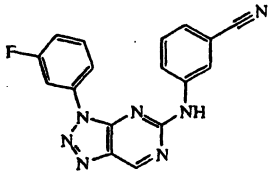
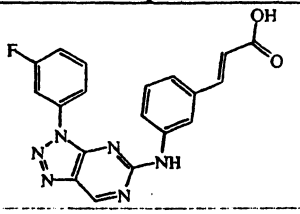
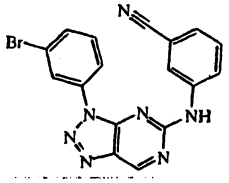
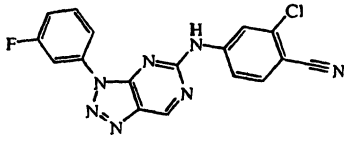
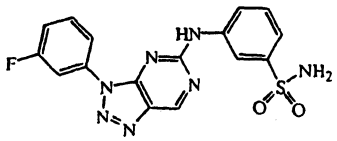
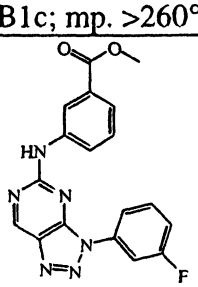


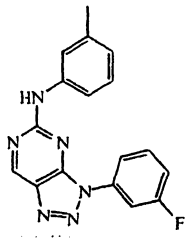
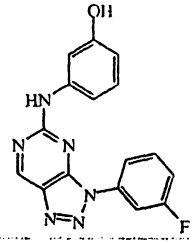
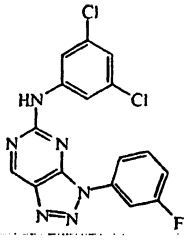
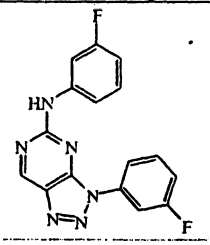
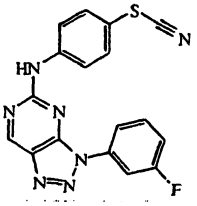
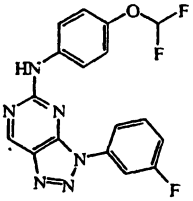
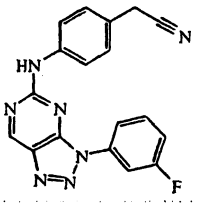
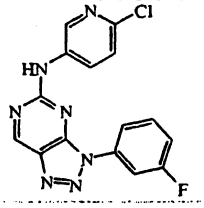
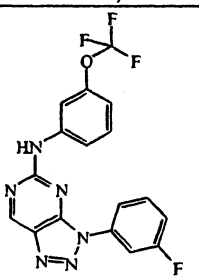
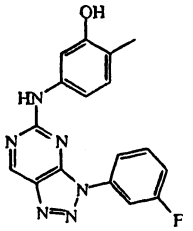
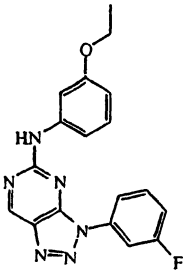
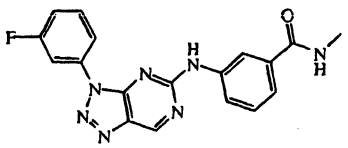
將化合物 74 (根據 B1.b-1 製備) (0.00016 莫耳)及 NaOH (1N, p.a.) (0.005 莫耳)在二㗁烷, p.a. (3.5 毫升)及 DMSO, p.a. (0.5 毫升)之混合物在室溫攪拌 24 小時並將溶劑蒸發，然後將殘留物在 H_2O 中攪拌並將混合物用 HCl (1N, 0.5 毫升)中和，將所得的沈澱物過濾並乾燥，得到 0.013 克化合物 76 (20%，熔點：>260℃)。

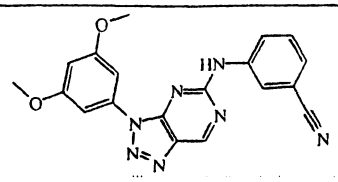
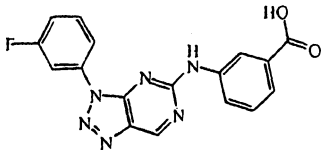
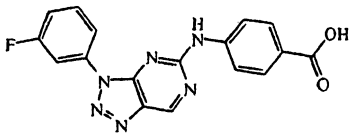
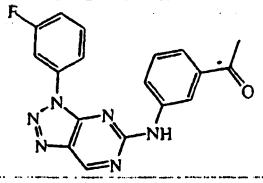
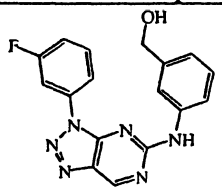
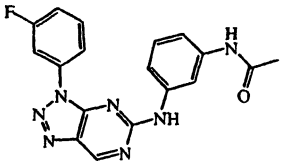
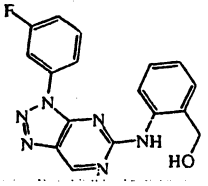
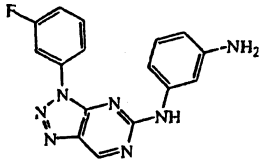
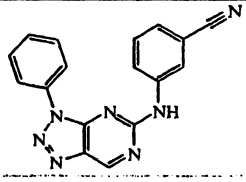
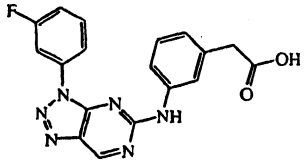
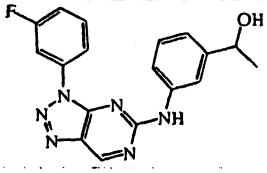
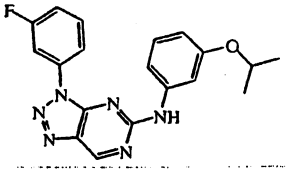
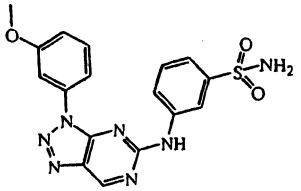
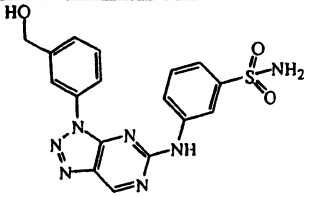
表 1 列出根據其中一個上述實例製備之化合物。

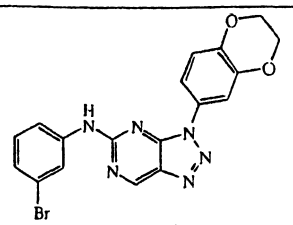
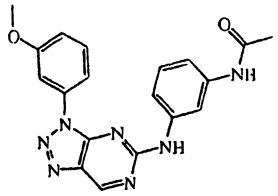
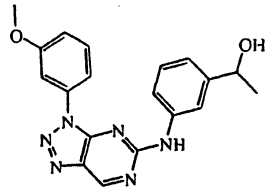
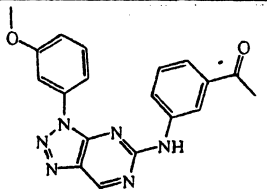
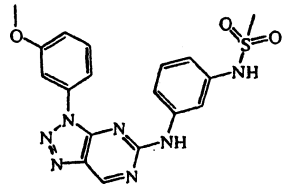
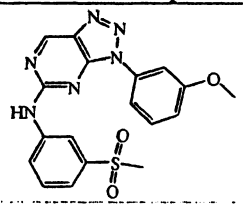
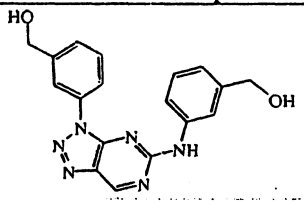
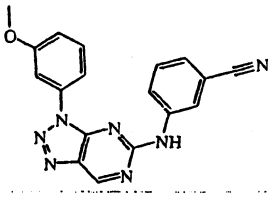
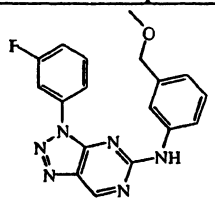
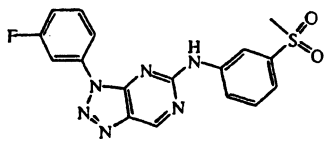
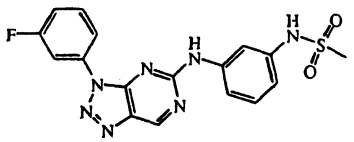
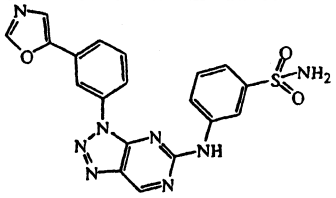
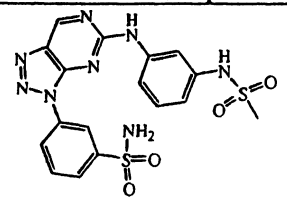
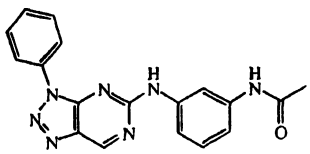
表 1

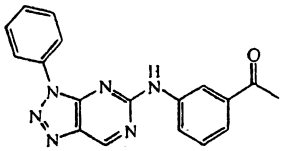
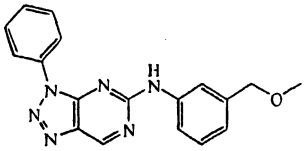
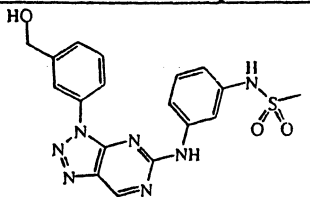
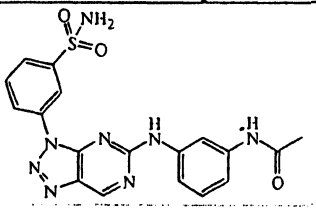
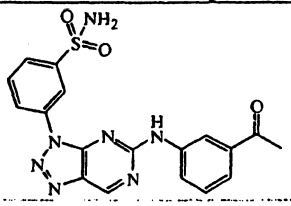
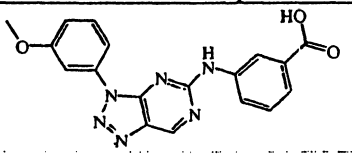
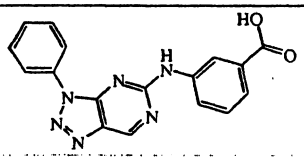
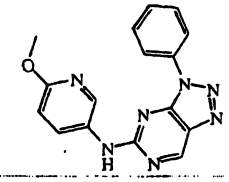
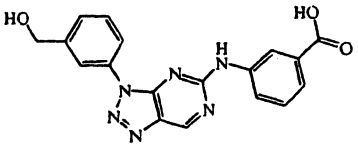
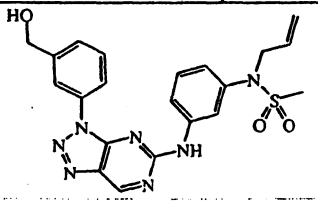
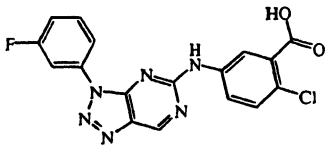
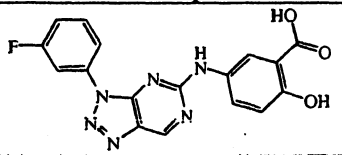
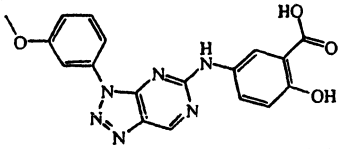
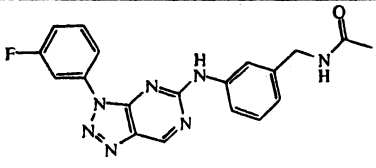
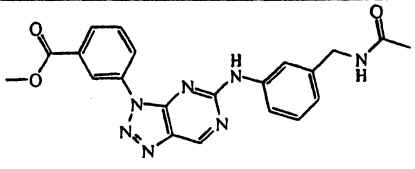
 Co. No. 38; Ex. B2c;	 Co. No. 39; Ex. B2c;

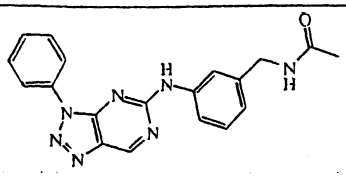
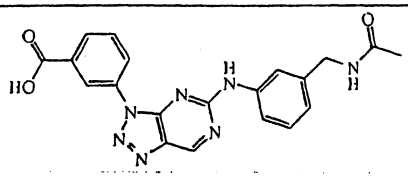
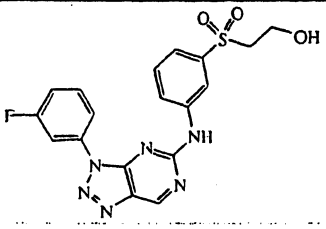
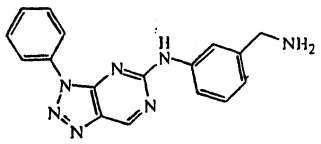
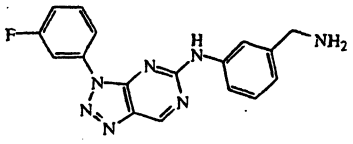
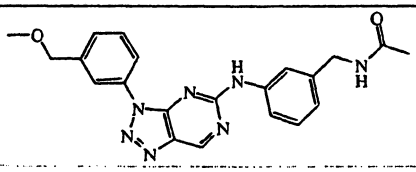
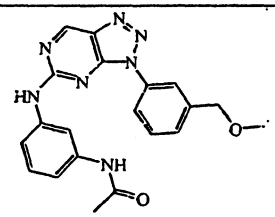
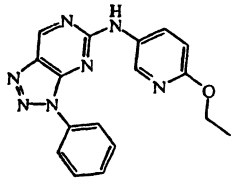
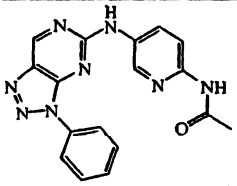
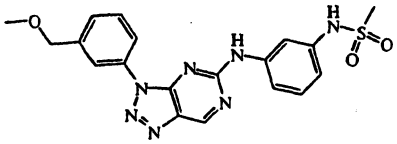
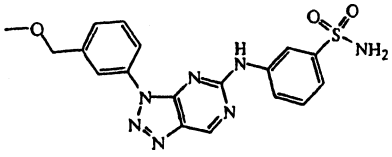
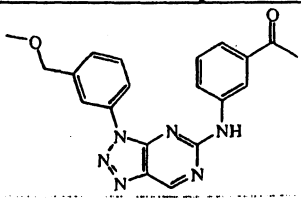
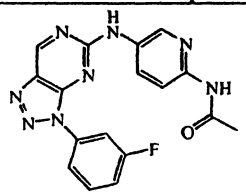
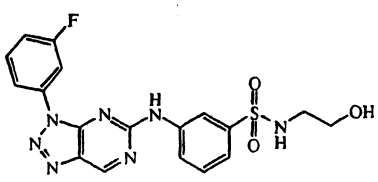
	
Co. No. 40; Ex. B2c;	Co. No. 41; Ex. B2c;
	
Co. No. 5; Ex. B2b;	Co. No. 4; Ex. B2a;
	
	Co. No. 7; Ex. B2d-2; mp. 212°C;
	
Co. No. 37; Ex. B2c; mp. 286°C;	Co. No. 9; Ex. B4a; mp. 214°C;
	
Co. No. 8; Ex. B3; mp. 228°C;	Co. No. 10; Ex. B4b; mp. >250°C;
	
Co. No. 33; Ex. B1a-1; mp. 252°C;	Co. No.3; Ex. B1c; mp. >260°C;
	

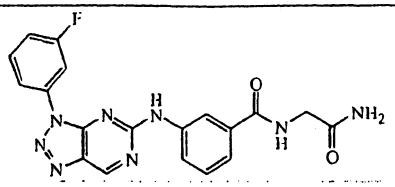
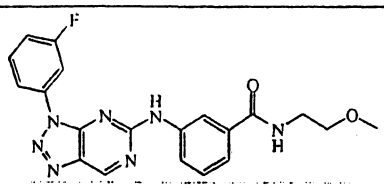
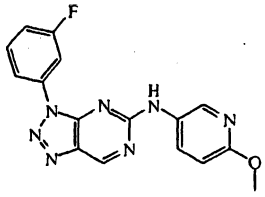
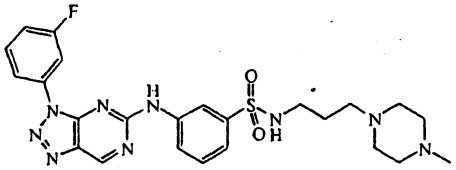
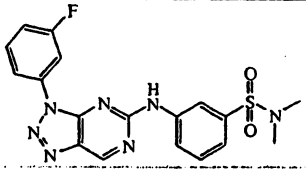
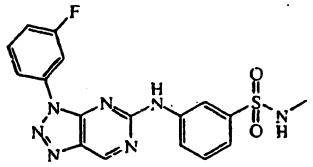
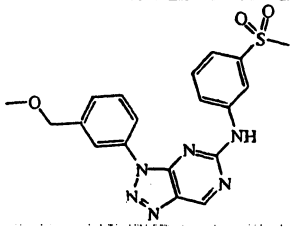
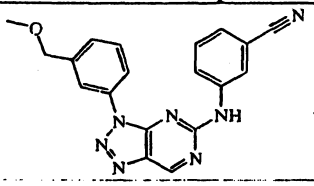
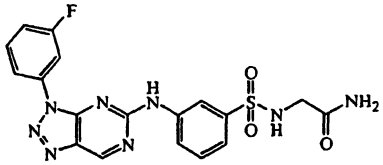
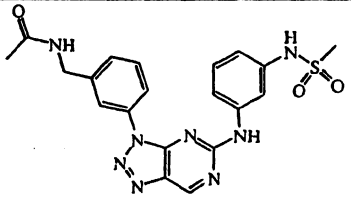
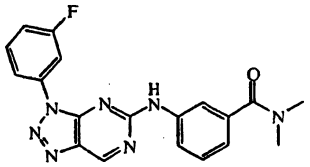
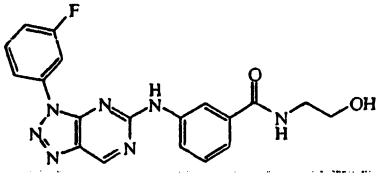
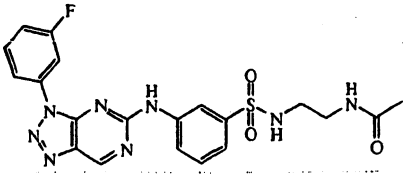
 Co. No. 14; Ex. B1a-2;	 Co. No. 15; Ex. B1a-2; mp. >260°C;
 Co. No. 16; Ex. B1a-2;	 Co. No. 17; Ex. B1a-2; mp. 192°C;
 Co. No. 18; Ex. B1a-2;	 Co. No. 19; Ex. B1a-2;
 Co. No. 20; Ex. B1a-2;	 Co. No. 32; Ex. B1a-2;
 Co. No. 22; Ex. B1a-2;	 Co. No. 21; Ex. B1a-2; mp. 174°C;
 Co. No. 23; Ex. B1a-2; mp. 167°C;	 Co. No. 24; Ex. B1a-1;

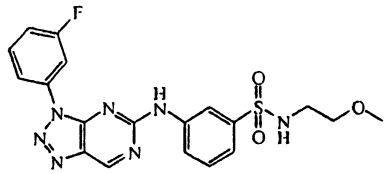
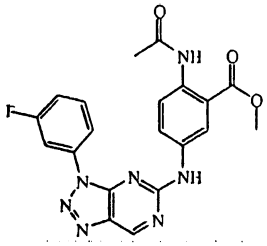
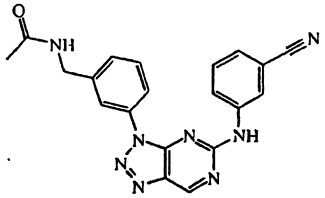
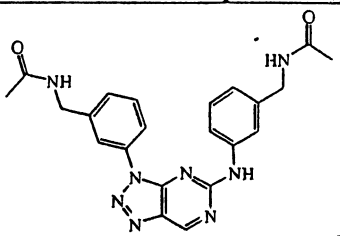
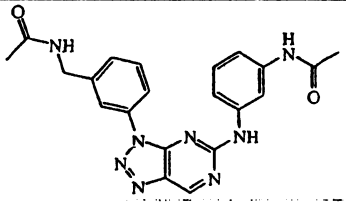
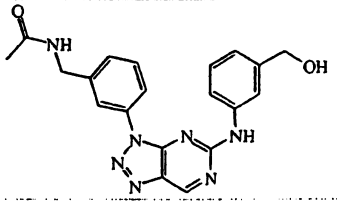
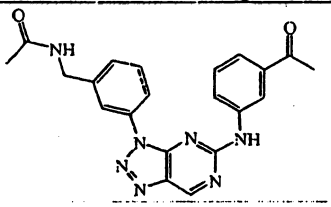
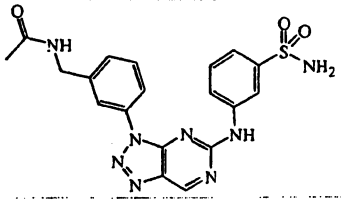
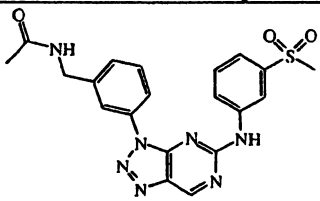
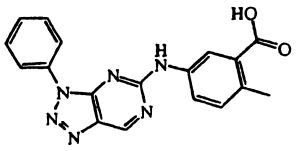
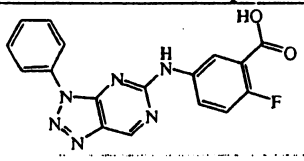
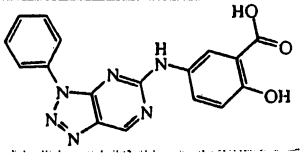
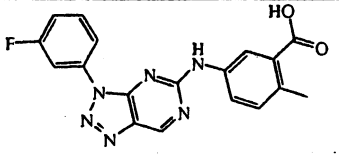
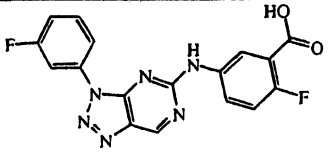
 Co. No. 6; Ex. B2c; mp. 228°C; .0.5$C_2H_4O_2$	 Co. No. 29; Ex. B1a-1/B1b-1; mp. >260°C
 Co. No. 30; Ex. B1a-1; mp. >260°C;	 Co. No. 2; Ex. B1b-1; mp. 220°C;
 Co. No. 31; Ex. B1a-1/B1b-1; mp. 188°C;	 Co. No. 11; Ex. B1b-2; mp. 238°C
 Co. No. 26; Ex. B1b-3; mp. 232°C	 Co. No. 12; Ex. B5; mp. 222°C .HCl
 Co. No. 34; Ex. B2c; mp. 190°C	 Co. No. 25; Ex. B1b-1; mp. 238°C
 Co. No. 27; Ex. B1b-4; mp. 150°C	 Co. No. 28; Ex. B1b-5; mp. 142°C
 Co. No. 35; Ex. B1b-4; mp. 220°C	 Co. No. 36; Ex. B2c; mp. 222°C

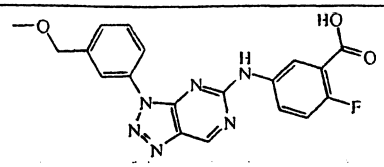
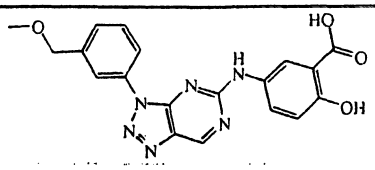
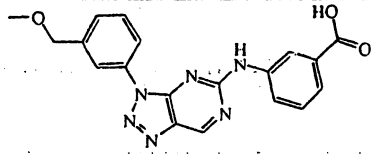
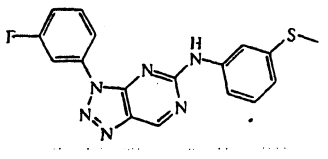
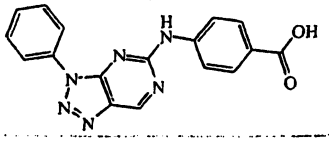
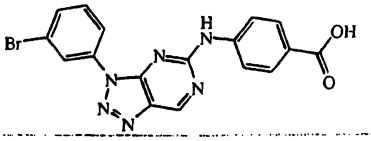
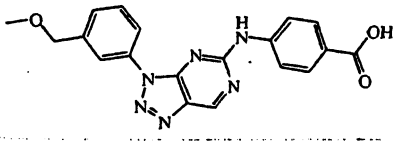
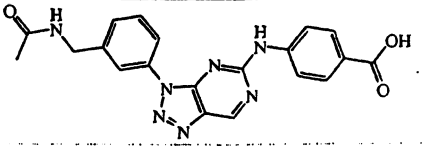
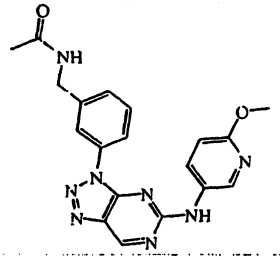
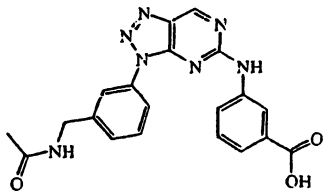
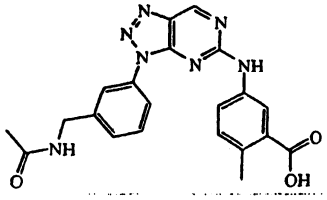
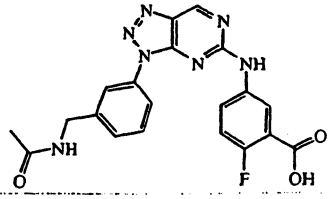
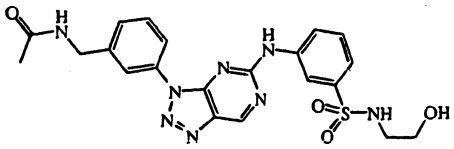
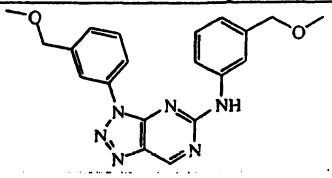
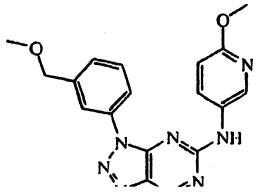
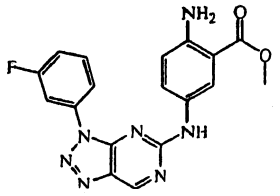
 Co. No. 46; Ex. B2d;	 Co. No. 42; Ex. B1b-4; mp. 214°C
 Co. No.43; Ex. B1b-4; mp. 126°C	 Co. No. 51; Ex. B1b-4; mp. 186°C
 Co. No. 52; Ex. B1b-4; mp. 214°C	 Co. No. 53; Ex. B1b-4; mp. 212°C
 Co. No. 54; Ex. B2c; mp. 172°C	 Co. No. 55; Ex. B1b-6; mp. 228°C
 Co. No. 56; Ex. B1b-2; mp. 160°C	 Co. No. 44; Ex. B1b-1; mp. 216°C
 Co. No. 45; Ex. B1a-1; mp. 216°C	 Co. No. 57; Ex. B1d; mp. >260°C
 Co. No. 58; Ex. B1b-2; mp. 263°C	 Co. No. 59; Ex. B1b-1; mp. 250°C

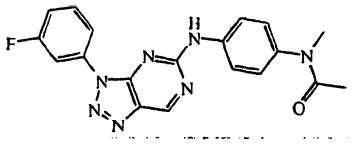
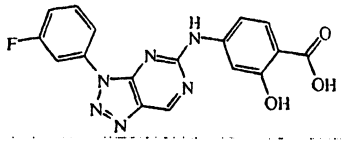
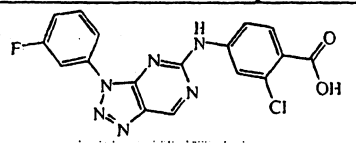
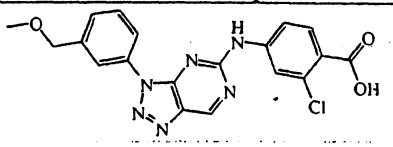
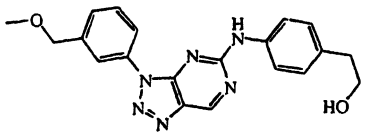
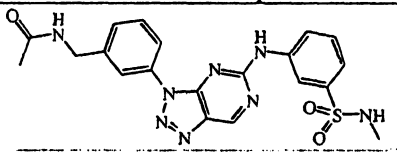
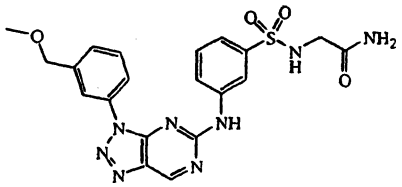
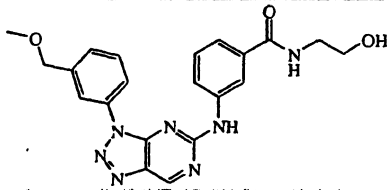
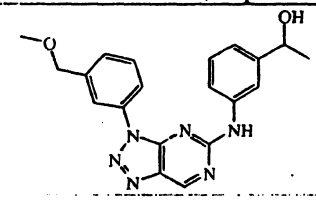
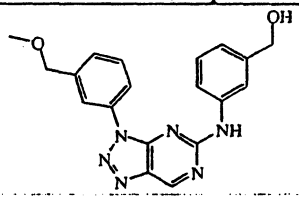
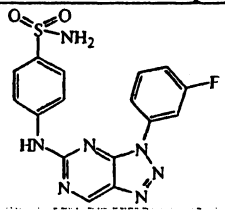
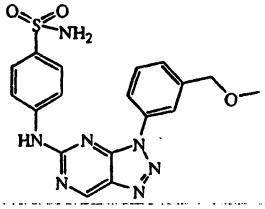
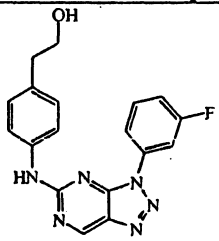
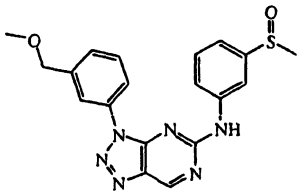
 Co. No. 60; Ex. B1b-4; mp. 186°C	 Co. No. 61; Ex. B1b-4; mp. 140°C
 Co. No. 62; Ex. B1b-3; mp. 178°C	 Co. No. 63; Ex. B1b-1; mp. 251°C
 Co. No. 64; Ex. B1b-4; mp. 185°C	
 Co. No. 66; Ex. B1b-1; mp. >260°C	 Co. No. 67; Ex. B1b-1; mp. >260°C
 Co. No. 47; Ex. B1b-1; mp. 202°C	 Co. No. 68; Ex. B1b-2; mp. 256°C
 Co. No. 69; Ex. B6; mp. 158°C	 Co. No. 70; Ex. B1b-1; mp. >260°C
 Co. No. 71; Ex. B1b-2; mp. >260°C	 Co. No. 72; Ex. B1b-1; mp. >260°C
	

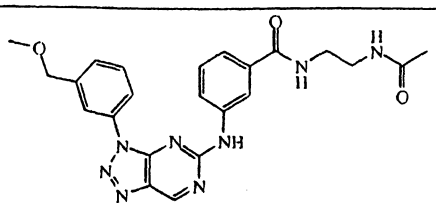
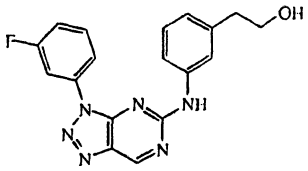
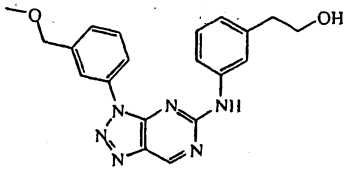
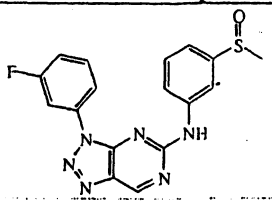
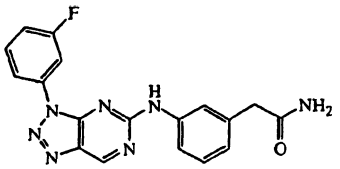
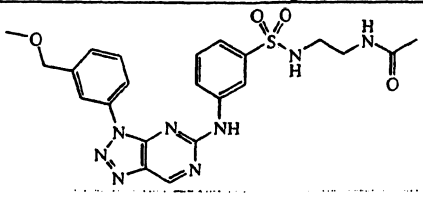
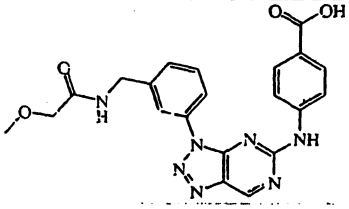
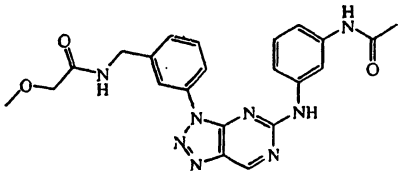
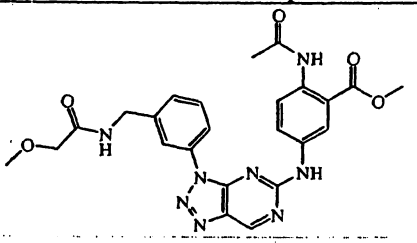
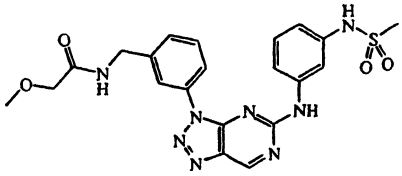
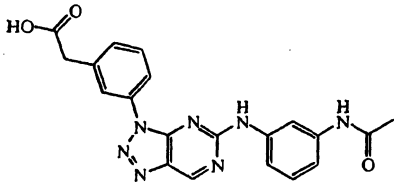
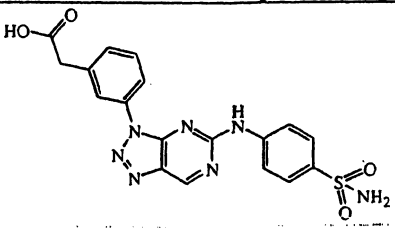
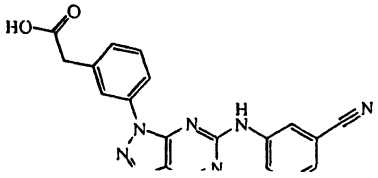
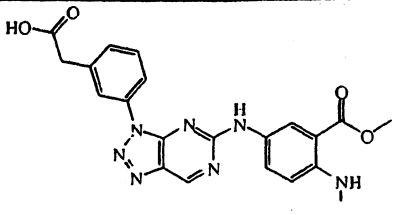
 Co. No. 75; Ex. B1b-2; mp. 212°C	 Co. No. 76; Ex. B9; mp. >260°C
 Co. No. 77; Ex. B1b-4; mp. 210°C	 Co. No. 78; Ex. B5a; mp. >260°C .HCl
 Co. No. 79; Ex. B5a; mp. >260°C .HCl	 Co. No. 80; Ex. B1b-4; mp. 154°C
 Co. No. 81; Ex. B1b-4; mp. 184°C	 Co. No. 82; Ex. B1b-2; mp. 190°C
 Co. No. 83; Ex. B1b-2; mp. 234°C	 Co. No. 84; Ex. B1b-3; mp. 174°C
 Co. No. 85; Ex. B1b-4; mp. 198°C	 Co. No. 86; Ex. B1b-3; mp. 138°C
 Co. No. 87; Ex. B1b-2; mp. >260°C	 Co. No. 88; Ex. B1b-2; mp. 209°C

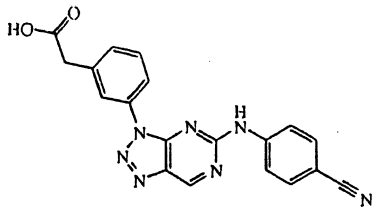
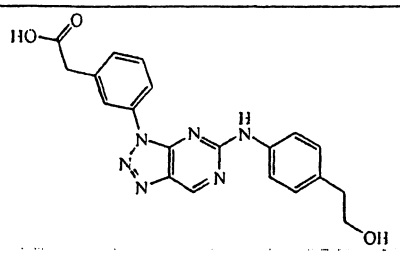
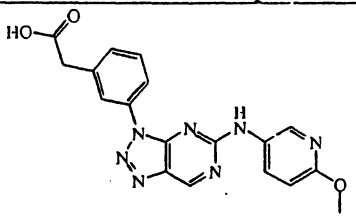
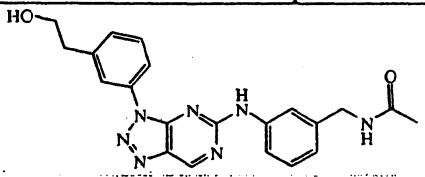
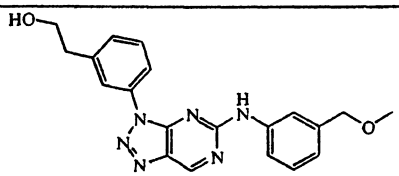
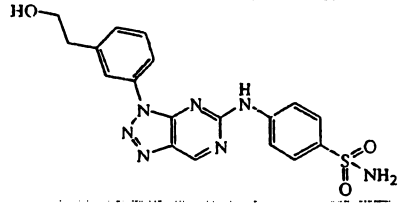
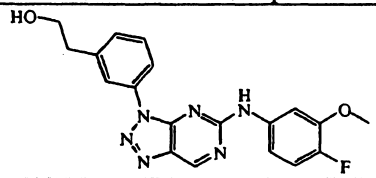
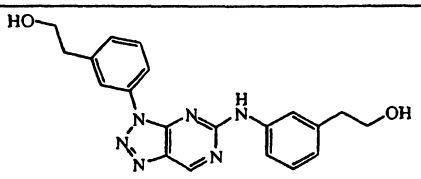
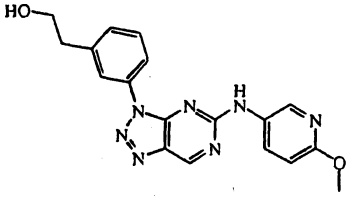
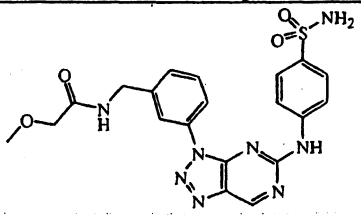
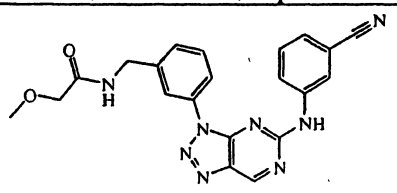
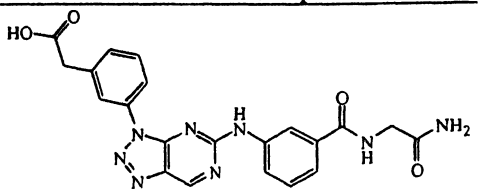
 Co. No. 89; Ex. B1b-2; mp. >260°C	 Co. No. 90; Ex. B1b-2; mp. 205°C
 Co. No. 91; Ex. B1b-2; mp. 180°C	 Co. No. 92; Ex. B1b-2; mp. 119°C
	 Co. No. 94; Ex. B1b-2; mp. 200°C
 Co. No. 95; Ex. B1b-2; mp. 236°C	 Co. No. 96; Ex. B1b-3; mp. 178°C
 Co. No. 97; Ex. B1b-3; mp. 174°C	 Co. No. 98; Ex. B1b-2; mp. 262°C
 Co. No. 99; Ex. B1b-4; mp. 208°C	 Co. No. 100; Ex. B1b-2; mp. 198°C
 Co. No. 101; Ex. B1b-2; mp. 222°C	 Co. No. 102; Ex. B1b-2; mp. 247°C

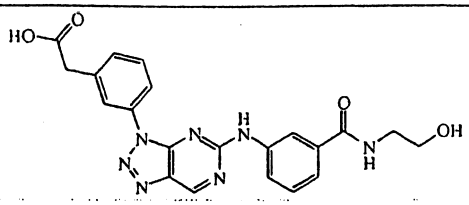
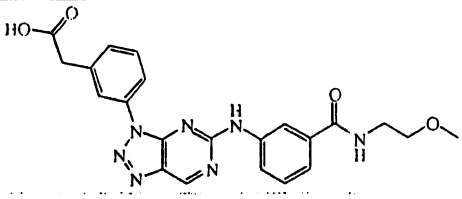
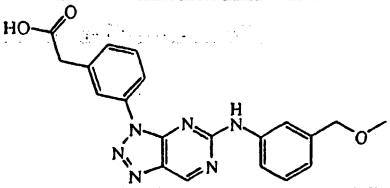
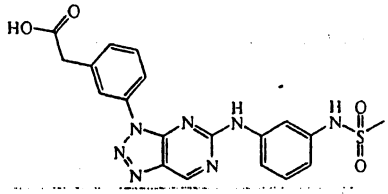
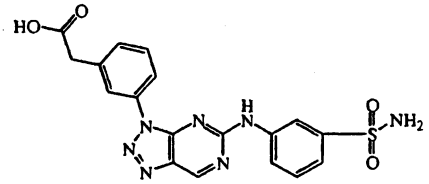
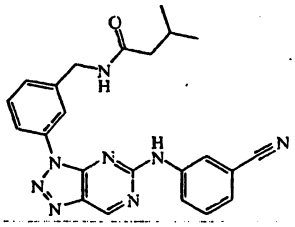
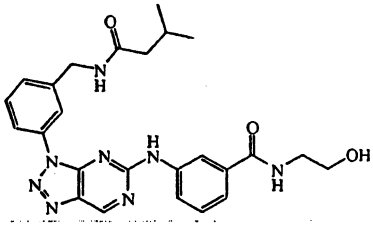
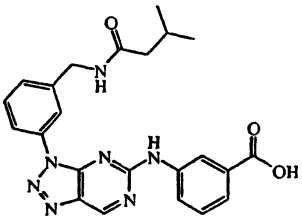
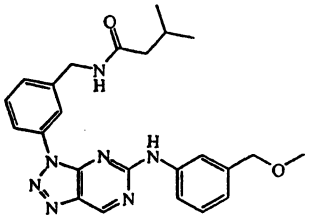
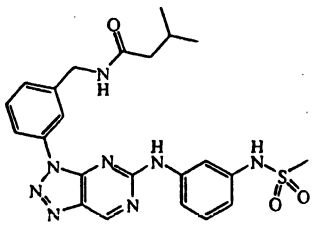
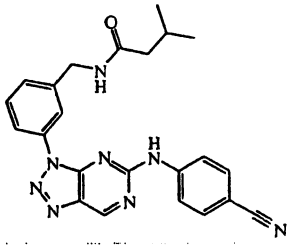
 Co. No. 103; Ex. B1b-2; mp. 196°C	 Co. No. 104; Ex.B1b-1; mp. >260°C
 Co. No. 107; Ex. B1b-2; mp. 238°C	 Co. No. 108; Ex. B1b-2; mp. 212°C
 Co. No. 109; Ex. B1b-2; mp. >260°C	 Co. No. 110; Ex. B1b-2; mp. 224°C
 Co. No. 111; Ex. B1b-2; mp. 226°C	 Co. No. 112; Ex. B1b-2; mp. 240°C
 Co. No. 113; Ex. B1b-2; mp. 190°C	 Co. No. 114; Ex. B1b-1; mp. >280°C
 Co. No. 115; Ex. B1b-1; mp. >280°C	 Co. No. 116; Ex. B1b-1; mp. >280°C
 Co. No. 117; Ex. B1b-1; mp. >280°C	 Co. No. 118; Ex. B1b-1; mp. >280°C

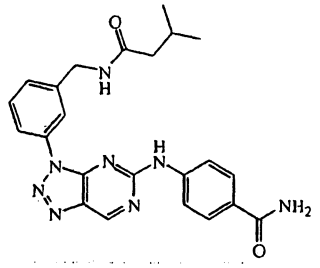
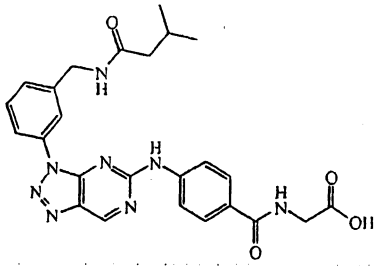
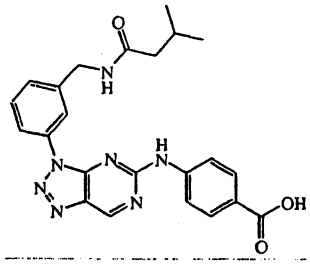
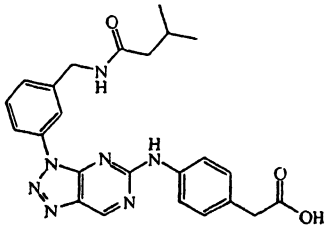
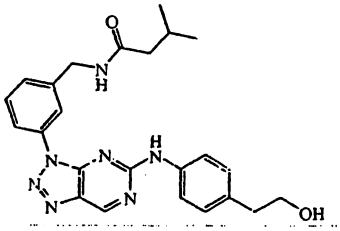
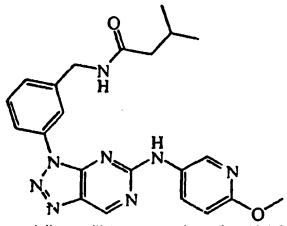
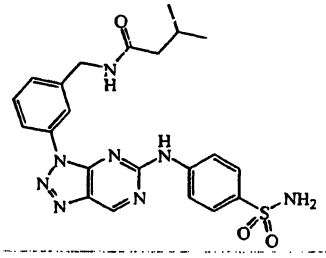
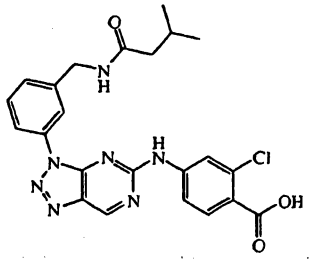
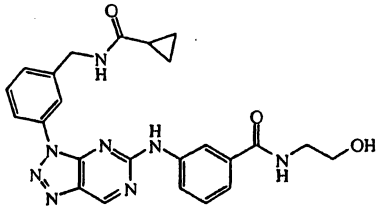
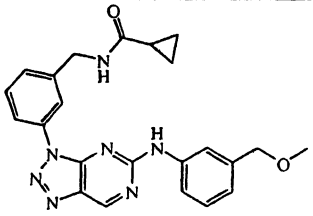
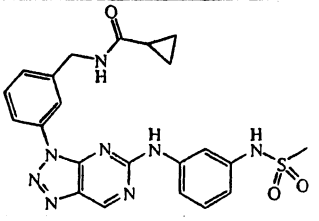
 Co. No. 119; Ex. B1b-1; mp. 266°C	 Co. No. 120; Ex. B1b-1; mp. >280°C
 Co. No. 121; Ex. B1b-1; mp. 226°C	 Co. No. 122; Ex. B1b-1; mp. 186°C
 Co. No. 123; Ex. B1b-1; mp. >280°C	 Co. No. 124; Ex. B1b-1; mp. >280°C
 Co. No. 125; Ex. B1b-1; mp. >280°C	 Co. No. 126; Ex. B1b-1; mp. >280°C
 Co. No. 127; Ex. B1b-1; mp. 234°C	 Co. No. 128; Ex. B1b-1; mp. 266°C
 Co. No. 129; Ex. B1b-1; mp. 260°C	 Co. No. 130; Ex. B1b-1; mp. 250°C
 Co. No. 131; Ex. B1b-1; mp. 230°C	 Co. No. 132; Ex. B1b-2; mp. 120°C
	

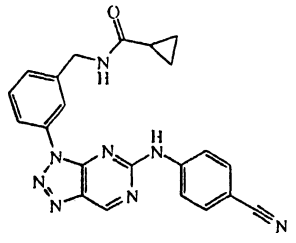
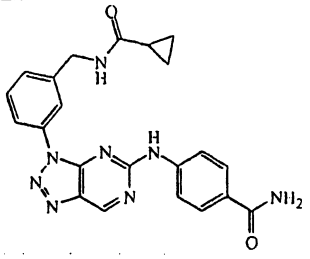
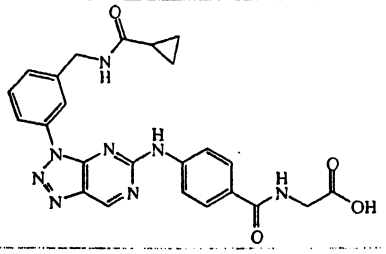
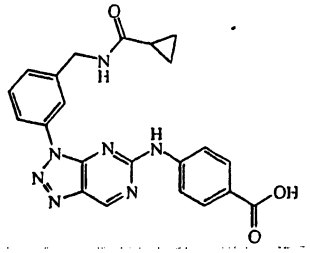
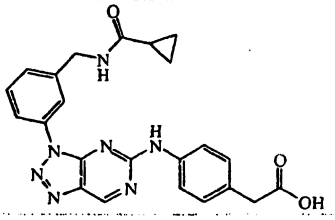
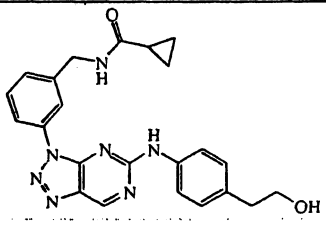
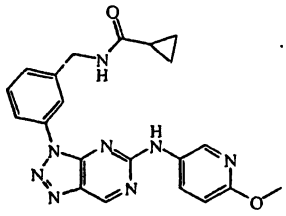
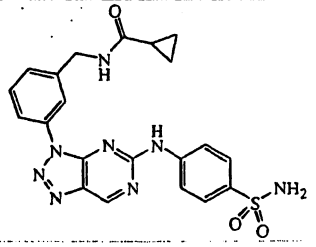
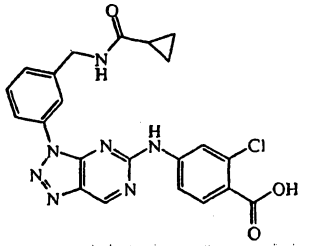
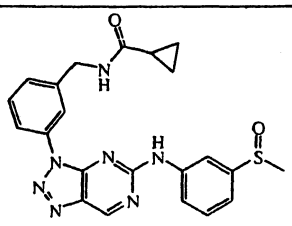
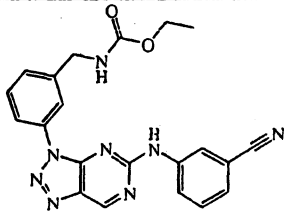
	.0.5H_2O.1.4HCl
	
Co. No. 135; Ex. B1b-1; mp. 248°C	Co. No. 136; Ex. B1b-1; mp. >280°C
	
Co. No. 137; Ex. B1b-1; mp. >280°C	Co. No. 138; Ex. B1b-1; mp. >270°C
	
Co. No. 139; Ex. B1b-1; mp. 170°C	Co. No. 140; Ex. B1b-1; mp. 230°C
	
Co. No. 141; Ex. B1b-2; mp. 224°C	Co. No. 142; Ex. B1b-2; mp. 174°C
	
Co. No. 143; Ex. B1b-2; mp. 118°C	Co. No. 144; Ex. B1b-2; mp. 112°C
	
Co. No. 145; Ex. B1b-1; mp. 270°C	Co. No. 146; Ex. B1b-1; mp. 194°C
	
Co. No. 147; Ex. B1b-1; mp. 196°C	Co. No. 148; Ex. B1b-7a; mp. 142°C

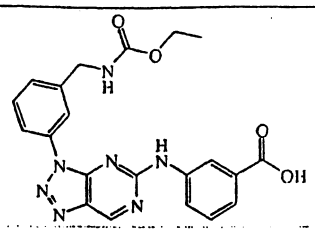
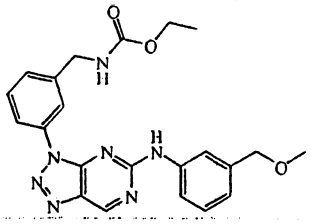
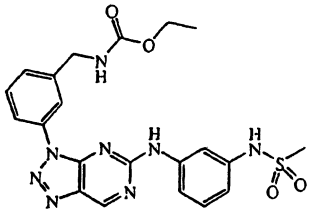
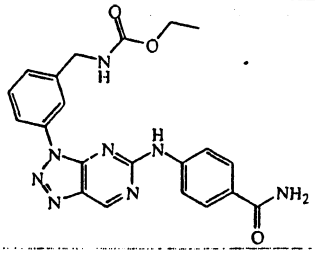
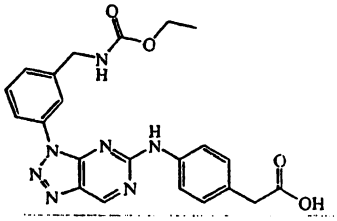
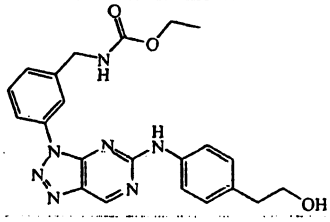
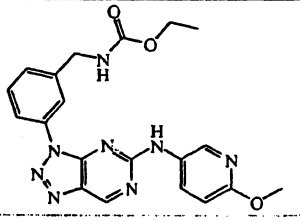
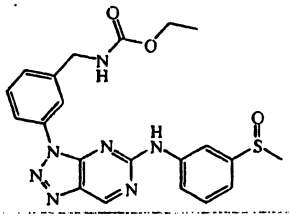
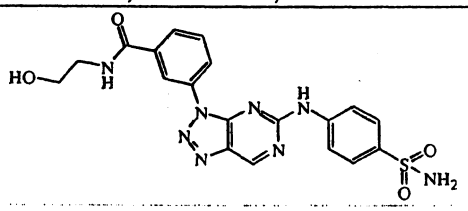
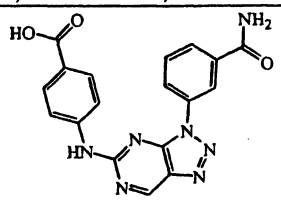
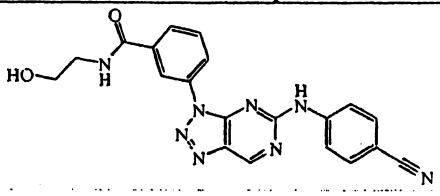
 Co. No. 149; Ex. B1b-2; mp. 210°C	 Co. No. 150; Ex. B1b-2; mp. 148°C
 Co. No. 151; Ex. B1b-2; mp. 120°C	 Co. No. 152; Ex. B1b-7b; mp. 168°C
 Co. No. 153; Ex. B1b-2; mp. 232°C	 Co. No. 154; Ex. B1b-2; mp. 202°C
 Co. No. 155; Ex. B1b-1; mp. >260°C	 Co. No. 156; Ex. B1b-4; mp. 212°C
 Co. No. 157; Ex. B1b-4; mp. 226°C	 Co. No. 158; Ex. B1b-4; mp. 146°C
 Co. No. 159; Ex. B1b-2; mp. >260°C	 Co. No. 160; Ex. B1a-1; mp. 166°C
	

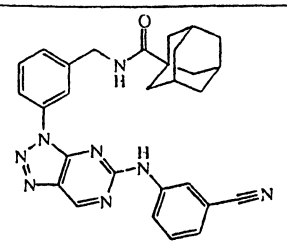
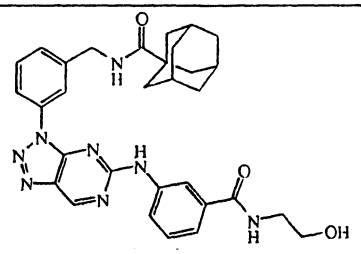
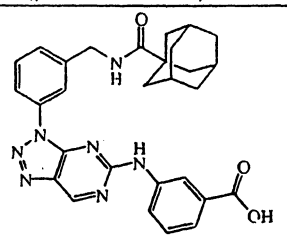
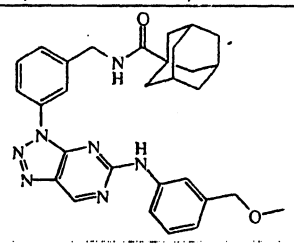
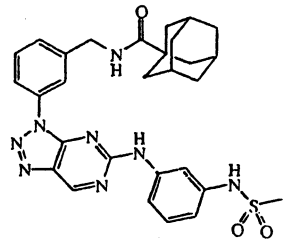
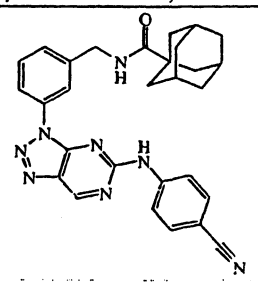
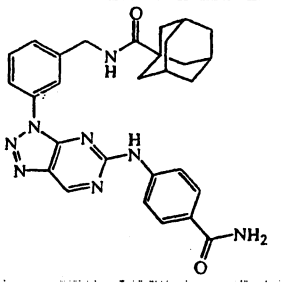
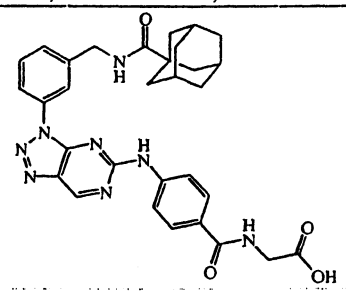
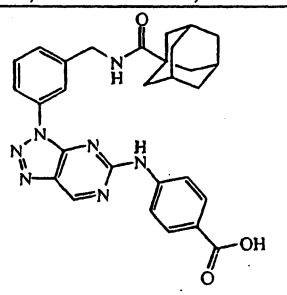
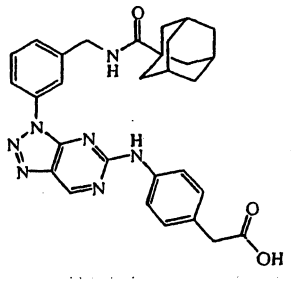
 Co. No. 163; Ex. B1a-1; mp. >260°C	 Co. No. 164; Ex. B1a-1; mp. 226°C
 Co. No. 165; Ex. B1a-1; mp. 225°C	
 Co. No. 167; Ex. B1b-2; mp. 139°C	 Co. No. 168; Ex. B1b-2; mp. 140°C
 Co. No. 169; Ex. B1b-2; mp. 213°C	
 Co. No. 171; Ex. B1b-2; mp. 168°C	 Co. No. 172; Ex. B1b-2; mp. 186°C
 Co. No. 173; Ex. B1b-2; mp. 172°C	 Co. No. 174; Ex. B1b-3; mp. 216°C
 Co. No. 175; Ex. B1b-3; mp. 208°C	 Co. No. 176; Ex. B1a-1; mp. 249°C

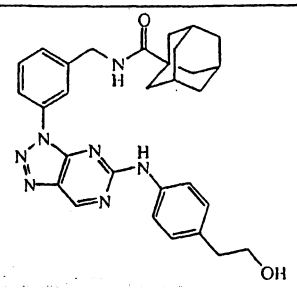
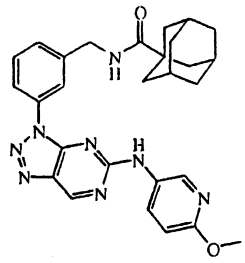
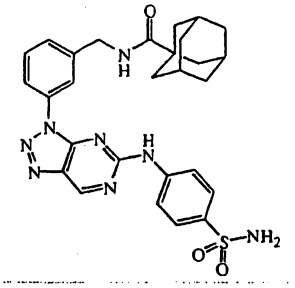
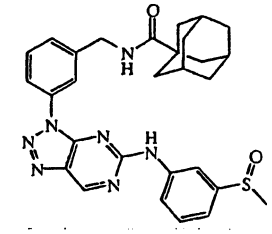
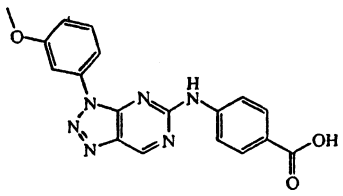
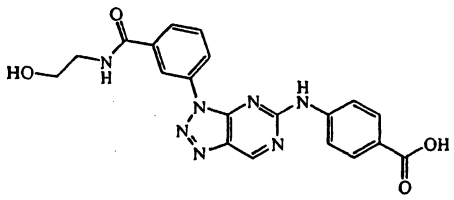
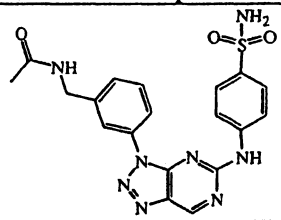
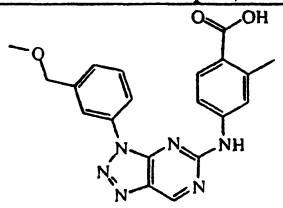
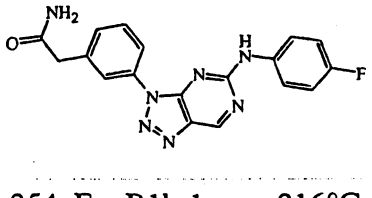
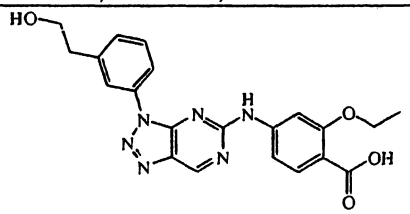
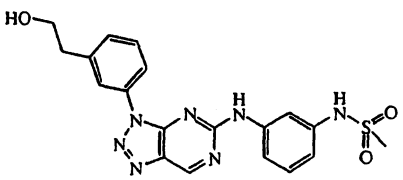
 Co. No. 177 Ex. B1a-1; mp. 234°C	 Co. No. 178; Ex. B1a-1; mp. 236°C
 Co. No. 179; Ex. B1a-1; mp. 231°C	 Co. No. 180; Ex. B1a-1; mp. 262°C
 Co. No.181; Ex. B1a-1; mp. 262°C	
 Co. No. 185; Ex. B1b-10;	 Co. No. 186; Ex. B1b-10;
 Co. No. 187; Ex. B1b-10;	 Co. No. 188; Ex. B1b-10;
 Co. No. 189; Ex. B1b-10;	 Co. No. 190; Ex. B1b-10;

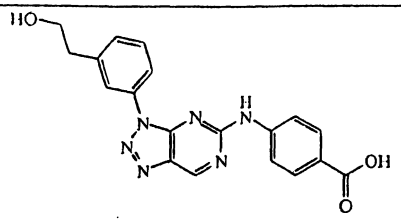
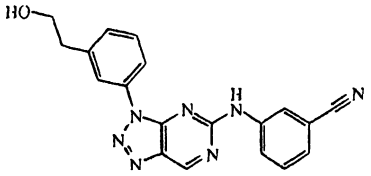
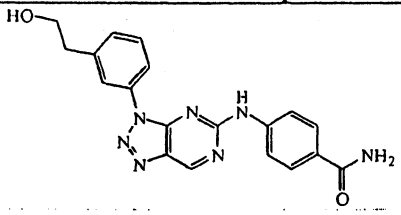
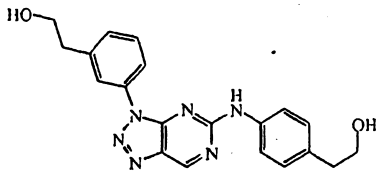
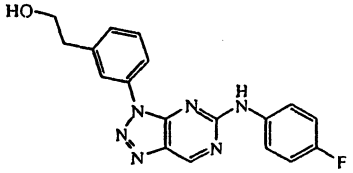
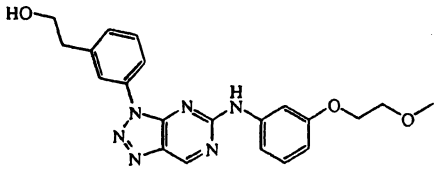
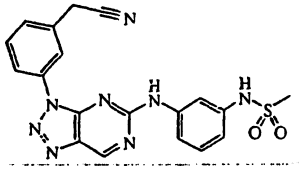
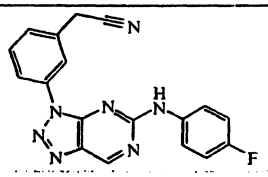
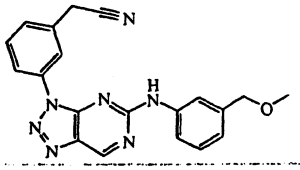
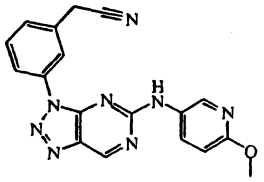
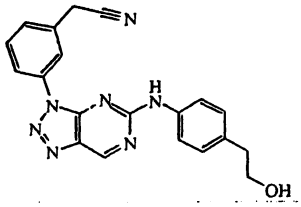
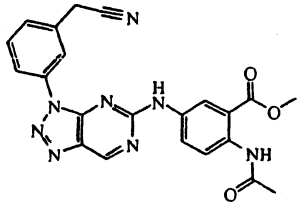
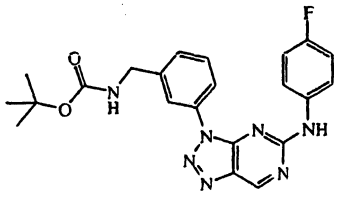
	
Co. No. 191; Ex. B1b-10;	Co. No. 192; Ex. B1b-10;
	
Co. No. 193; Ex. B1b-10; mp. °C	Co. No. 194; Ex. B1b-10; mp. °C
	
Co. No. 195; Ex. B1b-10;	Co. No. 196; Ex. B1b-10;
	
Co. No. 197; Ex. B1b-10;	
	
Co. No. 199; Ex. B1b-10;	Co. No. 200; Ex. B1b-10;
	

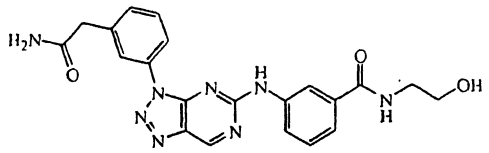
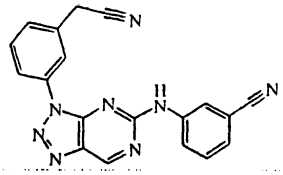
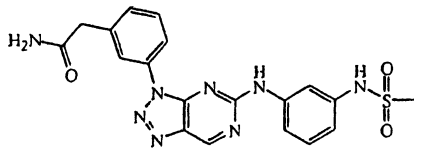
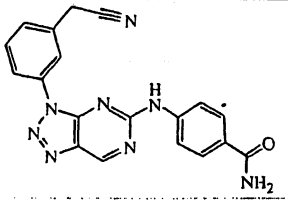
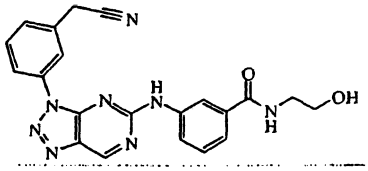
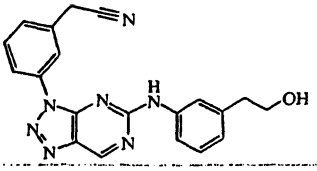
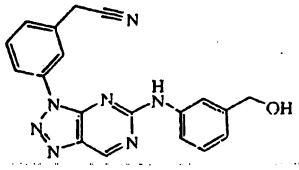
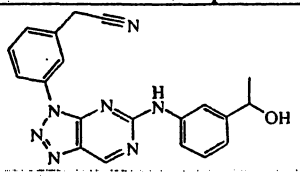
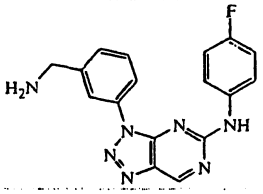
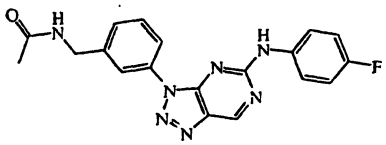
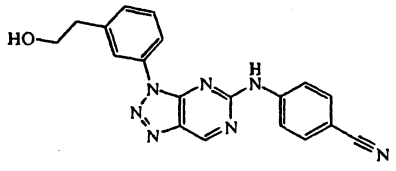
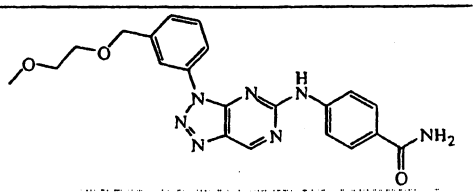
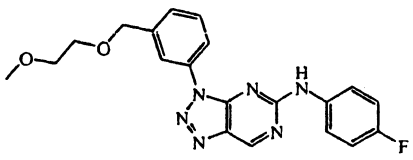
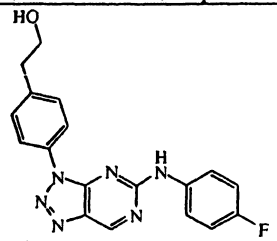
 Co. No. 203; Ex. B1b-10;	 Co. No. 204; Ex. B1b-10;
 Co. No. 205; Ex. B1b-10;	 Co. No. 206; Ex. B1b-10;
 Co. No. 207; Ex. B1b-10;	 Co. No. 208; Ex. B1b-10;
 Co. No. 209; Ex. B1b-10;	 Co. No. 210; Ex. B1b-10;
	 Co. No. 212; Ex. B1b-10;
 Co. No. 213; Ex. B1b-10;	 Co. No. 214; Ex. B1b-3;

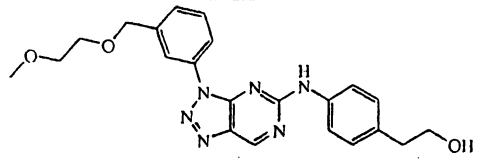
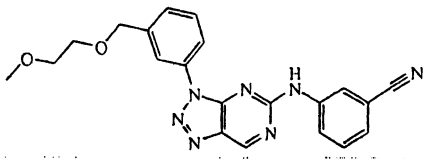
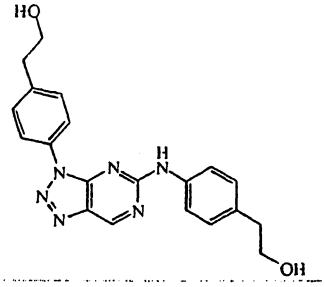
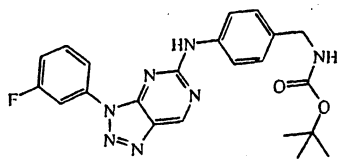
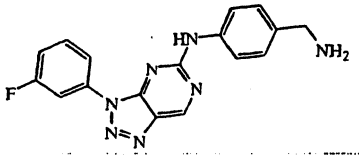
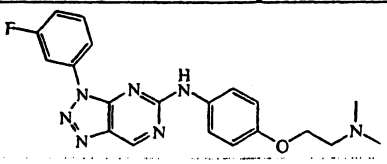
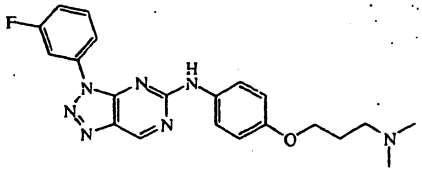
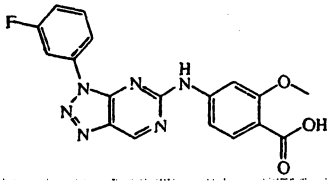
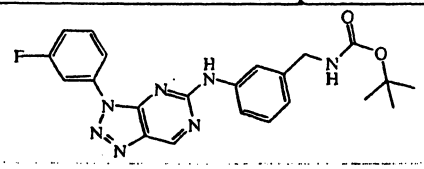
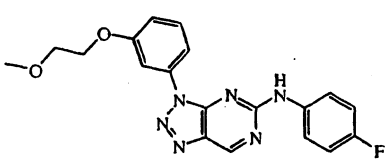
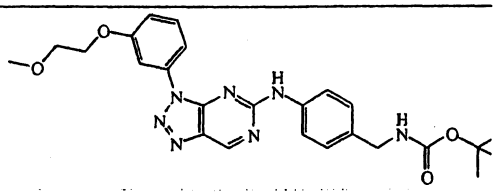
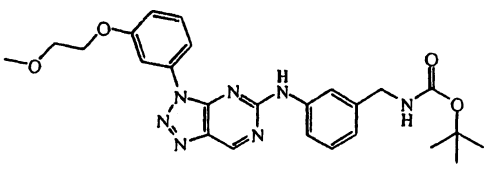
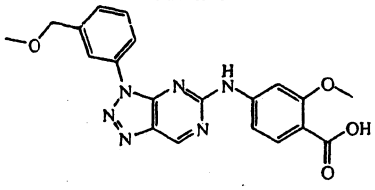
 Co. No. 215; Ex. B1b-3;	 Co. No. 216; Ex. B1b-3;
 Co. No. 217; Ex. B1b-3; mp. 202°C	 Co. No. 218; Ex. B1b-3;
 Co. No. 219; Ex. B1b-3;	 Co. No. 220; Ex. B1b-3;
 Co. No. 221; Ex. B1b-3;	 Co. No. 223; Ex. B1b-3;
 Co. No. 227; Ex. B2c; mp. 216°C	 Co. No. 228; Ex. B2c; mp. >260°C
 Co. No. 229; Ex. B2c; mp. 242°C	

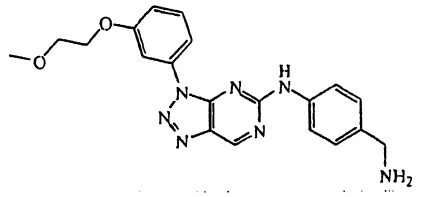
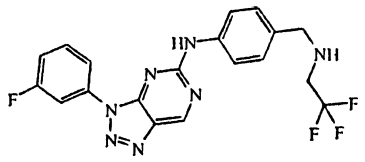
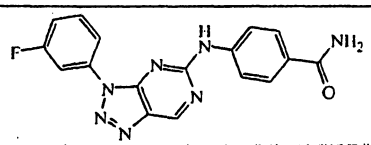
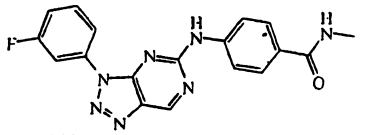
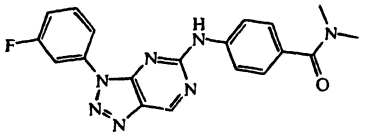
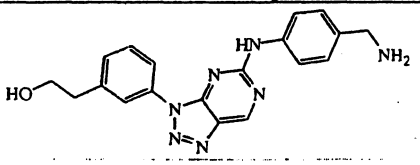
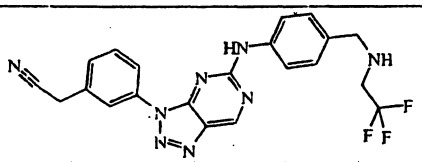
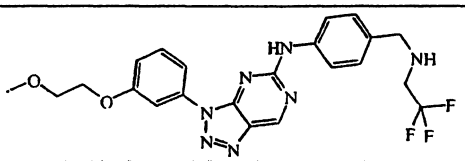
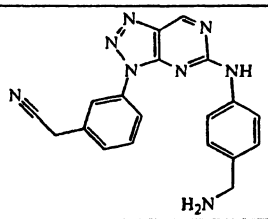
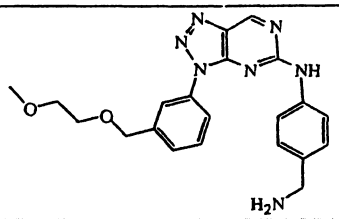
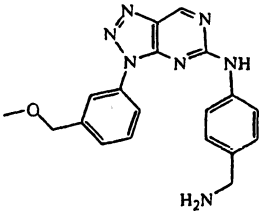
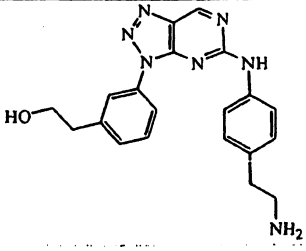
 Co. No. 231; Ex. B1b-11;	 Co. No. 232; Ex. B1b-11;
 Co. No. 233; Ex. B1b-11;	 Co. No. 234; Ex. B1b-11;
 Co. No. 235; Ex. B1b-11;	 Co. No. 236; Ex. B1b-11;
 Co. No. 237; Ex. B1b-11;	 Co. No. 238; Ex. B1b-11;
 Co. No. 239; Ex. B1b-11;	 Co. No. 240; Ex. B1b-11;

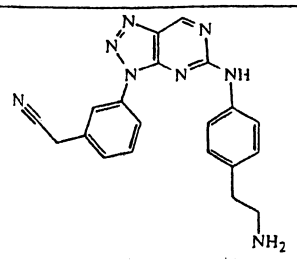
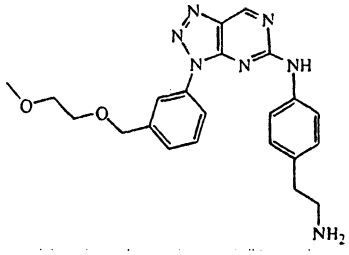
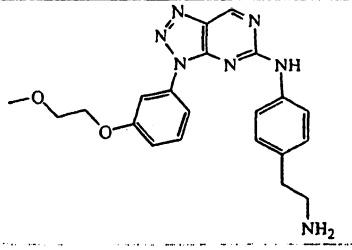
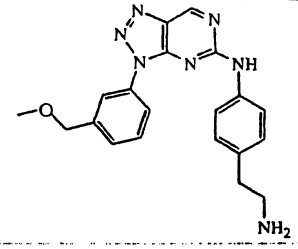
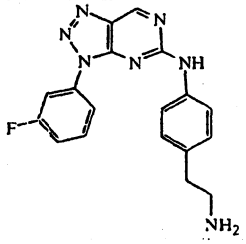
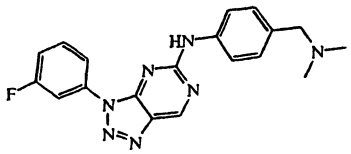
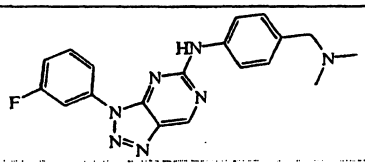
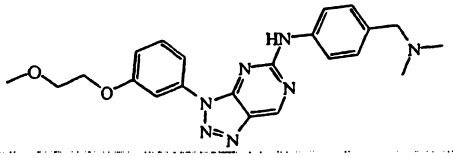
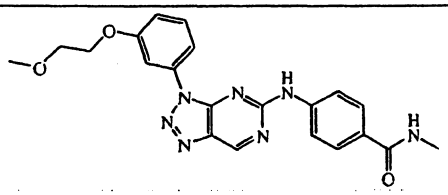
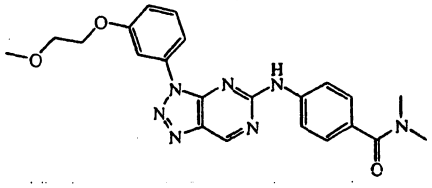
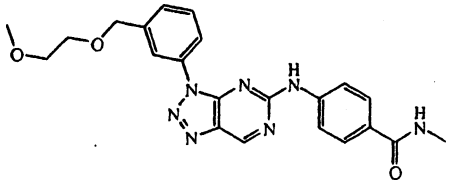
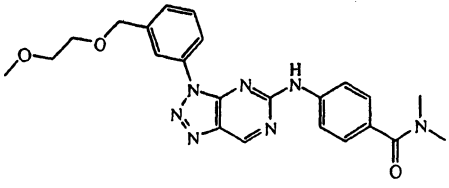
	
Co. No. 241; Ex. B1b-11;	Co. No. 242; Ex. B1b-11;
	
Co. No. 243; Ex. B1b-11;	
	
Co. No. 245; Ex. B1b-11;	Co. No. 246; Ex. B2c; mp. >260°C
	
Co. No. 247; Ex. B2c; mp. >260°C	Co. No. 248; Ex. B1b-1;
	
Co. No. 249; Ex. B1e;	Co. No. 254; Ex. B1b-1; mp. 216°C
	
Co. No. 255; Ex. B2c; mp. 170°C	Co. No. 256; Ex. B1b-2; mp. 205°C

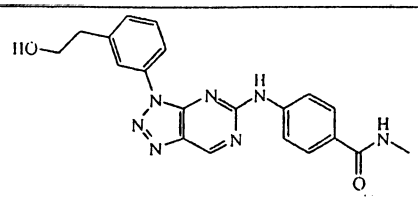
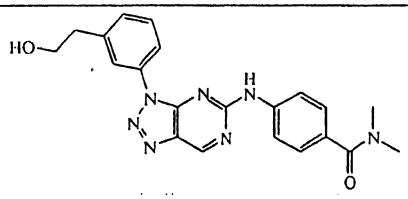
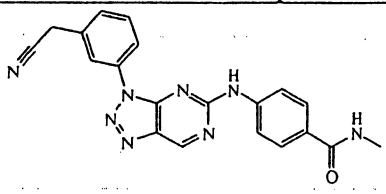
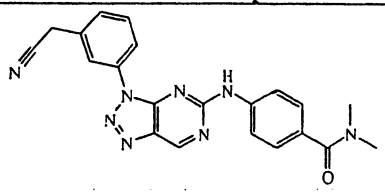
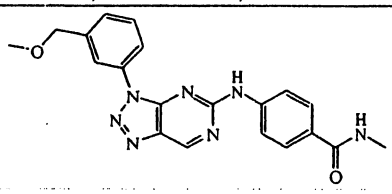
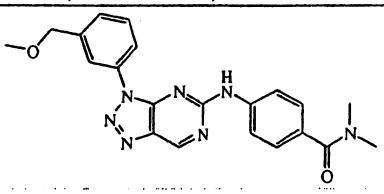
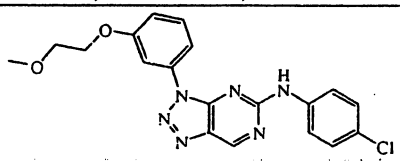
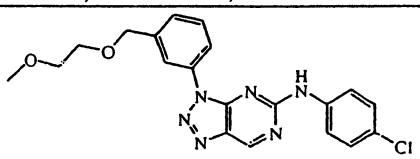
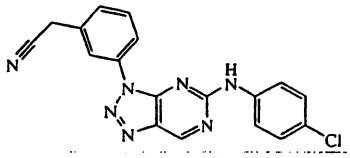
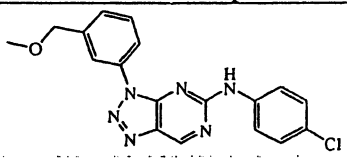
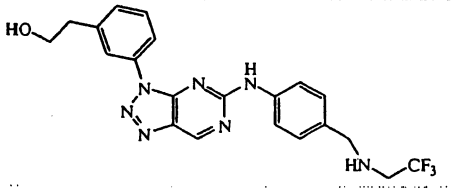
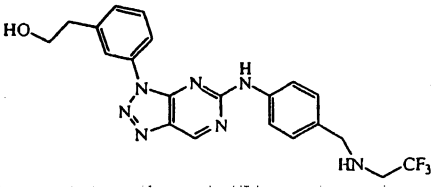
 Co. No. 257; Ex. B1b-2; mp. >260°C	 Co. No. 258; Ex. B1b-2; mp. 177°C
 Co. No. 259; Ex. B1b-2; mp. 234°C	 Co. No. 260; Ex. B1b-2; mp. 184°C
 Co. No. 261; Ex. B1b-2; mp. 150°C	 Co. No. 262; Ex. B1b-2; mp. 114°C
	 Co. No. 264; Ex. B1b-1; mp. >260°C
 Co. No. 265; Ex. B1b-2; mp. 246°C	 Co. No. 266; Ex. B1b-2; mp. 158°C
 Co. No. 267; Ex. B1b-2; mp. 208°C	 Co. No. 268; Ex. B1b-1; mp. 192°C
 Co. No. 269; Ex. B1b-1; mp. 242°C	 Co. No. 270; Ex. B1b-1; mp. 194°C

 Co. No. 271; Ex. B1b-2; mp. 210°C	 Co. No. 272; Ex. B1b-1; mp. 216°C
 Co. No. 273; Ex. B1b-2; mp. 242°C	 Co. No. 274; Ex. B1b-1; mp. 250°C
 Co. No. 275; Ex. B1b-2; mp. 242°C	 Co. No. 276; Ex. B1b-4; mp. 162°C
 Co. No. 277; Ex. B1b-2; mp. 143°C	 Co. No. 278; Ex. B1b-2; mp. 193°C
 Co. No. 279; Ex. B7; .2HCl	 Co. No. 280; Ex. B1b-1; mp. 220°C
 Co. No. 285; Ex. B1b-2; mp. 204°C	 Co. No. 286; Ex. B1b-2; mp. 226°C
 Co. No. 287; Ex. B1b-2; mp. 148°C	 Co. No. 291; Ex. B1b-2; mp. 202°C

 Co. No. 289; Ex. B1b-2; mp. 159°C	 Co. No. 290; Ex. B1b-2; mp. 158°C
 Co. No. 293; Ex. B1b-2; mp. 215°C	 Co. No. 294; Ex. B1b-1; mp. 174°C
 Co. No. 295; Ex. B5b; mp. >260°C .HCl	 Co. No. 296; Ex. B1b-8; mp. 156°C
 Co. No. 297; Ex. B1b-8; mp. 137°C	 Co. No. 298; Ex. B2e; mp. 232°C
 Co. No. 299; Ex. B1b-1; mp. 196°C	
 Co. No. 301; Ex. B1b-2; mp. 154°C	 Co. No. 302; Ex. B1b-2; mp. 176°C
 Co. No. 303; Ex. B1b-2; mp. 125°C	 Co. No. 304; Ex. B2e; mp. 210°C

 Co. No. 305; Ex. B5b; mp. 157°C	 Co. No. 306; Ex. B5b; mp. 208°C .HCl
 Co. No. 307; Ex. B1b-1; mp. >270°C	 Co. No. 308; Ex. B1b-1; mp. 270°C
 Co. No. 309; Ex. B1b-1; mp. 226°C	 Co. No. 310; Ex. B1b-9; mp. 255°C .HCl
 Co. No. 311; Ex. B1b-9; mp. 215 (decomposition)°C .HCl	 Co. No. 312; Ex. B1b-9; mp. 188 (decomposition)°C .HCl
 Co. No. 313; Ex. B1b-9; mp. >270°C .HCl	 Co. No. 314; Ex. B1b-9; mp. 246°C .HCl
 Co. No. 315; Ex. B1b-9; mp. 270°C .HCl	 Co. No. 316; Ex. B1b-9; mp. >270°C .HCl

 Co. No. 317; Ex. B1b-9; mp. 246°C .HCl	 Co. No. 318; Ex. B1b-9; mp. 244°C .HCl
 Co. No. 319; Ex. B1b-9; mp. 264°C .HCl	 Co. No. 320; Ex. B1b-9; mp. 246°C .HCl
 Co. No. 321; Ex. B1b-9; mp. >270°C .HCl	 Co. No. 322; Ex. B8; mp. 260 (decomposition)°C .HCl
 Co. No. 323; Ex. B8; mp. 192°C	 Co. No. 324; Ex. B8; mp. 184°C .HCl
 Co. No. 325; Ex. B1a-1;	 Co. No. 326; Ex. B1a-1; mp. 174°C
	

 Co. No. 329; Ex. B1a-1; mp. 152°C	 Co. No. 330; Ex. B1a-1; mp. 138°C
 Co. No. 331; Ex. B1a-1;	 Co. No. 332; Ex. B1a-1;
 Co. No. 333; Ex. B1a-1;	 Co. No. 334; Ex. B1a-1;
 Co. No. 335; Ex. B1a-1; mp. 164°C	 Co. No. 336; Ex. B1a-1; mp. 134°C
 Co. No. 337; Ex. B1a-1; mp. 218°C	 Co. No. 338; Ex. B1a-1; mp. 180°C
 Co.No. 339; Ex. B1b-3	 Co.No. 340; Ex. B1b-3 .HCl

C.分析數據

化合物之質量是用 LCMS (液相層析質譜儀)記錄，使用下文說明之兩種方法，數據集中在下文表 2 及 3。

LCMS 條件

方法 BM001

HPLC 梯度是經由配備設定在 45℃ 的管柱加熱器之 Waters 600 系統供應，從管柱之流動分流至 Waters 996 光二極體陣列(PDA)偵測器及配備在正游離模式操作的電子噴霧游離源之 Waters-

Micromass LCT 質譜儀，逆相 HPLC 是在流速是 1.6 毫升/分鐘之 Xterra MS C18 管柱(3.5 毫米，4.6x100 毫米)進行，使用三種流動相(流動相 A：95% 25 毫莫耳濃度醋酸銨+5%乙腈；流動相 B：乙腈；流動相 C：甲醇)操作梯度條件從 100% A 至 35% B 及 35% C 在 3 分鐘，至 50% B 及 50% C 在 3.5 分鐘，至 100% B 在 0.5 分鐘，100% B 經 1 分鐘且用 100% A 再度平衡經 1.5 分鐘，使用 10 微升之注射體積，經由從 100 至 1200 掃描而得到質譜，毛細管針電壓是 3kV 且源溫是維持在 120℃，使用氮氣作為噴霧器體，正游離模式之錐電壓是 10 V，使用 Waters-Micromass MassLynx-Openlynx 數據系統進行數據取得。

表 2：LCMS 母峰及滯留時間值

化合物編號	滯留時間 (分鐘)	LCMS [M+H] 方法 BM001
185	7.69	427
186	5.71	489
187	5.15	446
188	6.55	446
189	5.76	495
190	6.24	427
191	8.69	445
192	5.27	503
193	5.09	446
194	8.24	460
195	6.06	446
196	6.11	433
197	5.61	481

化合物編號	滯留時間 (分鐘)	LCMS [M+H] 方法 BM001
199	5.29	480
200	5.44	473
201	6.26	430
202	5.51	479
203	5.96	411
204	8.39	429
205	5.02	487
206	4.83	430
207	7.94	444
208	5.77	430
209	5.83	417
210	5.34	465
212	5.02	464
213	5.41	448
214	6.42	415
215	5.11	434
216	6.52	434
217	5.73	483
218	5.72	433
219	5.32	448
220	6.01	434
221	6.11	421
223	5.66	452
231	7.53	505

232	6.57	567
233	5.94	525
234	7.59	524
235	6.64	573
236	7.24	505
237	6.64	523
238	6.02	581
239	5.91	524
240	6.2	538
241	6.95	524
242	7.13	511
243	6.44	559
245	6.64	542

方法 B1001

HPLC 梯度是經由配備設定在 40℃的管柱加熱器之 Waters Alliance HT 2790 系統供應，從管柱之流動分流至 Waters 996 光二極體陣列(PDA)偵測器及配備在正及負游離模式操作的電子噴霧游離源之 Waters- Micromass ZQ 質譜儀，逆相 HPLC 是在流速是 1.6 毫升/分鐘之 Xterra MS C18 管柱(3.5 毫米，4.6x100 毫米)進行，使用三種流動相(流動相 A：95% 25 毫莫耳濃度醋酸銨+5%乙腈；流動相 B：乙腈；流動相 C：甲醇)操作梯度條件從 100% A 至 50% B 及 50% C 在 6.5 分鐘，至 100% 在 1 分鐘，100% B 經 1 分鐘且用 100% A 再度平衡經 1.5 分鐘，使用 10 微升之注射體積，經由使用 0.1 秒的閉模時間在 1 秒從 100 至 1000 掃描而得到質譜，毛細管針電壓是 3kV 且源溫是維持在 140℃，使用氮氣作為噴霧器體，正游離模式之錐電壓是 10 V 且負游離模式是 20 V，使用 Waters-

Micromass MassLynx-Openlynx 數據系統進行數據取得。

表 3：LCMS 母峰及滯留時間值

化合物編號	滯留時間 (分鐘)	LCMS [M+H] 方法 BM001
13	6.1	365
14	6.41	321
15	5.26	323
16	6.97	375
17	6.19	325
18	6.16	364
19	6.11	373
20	5.58	346
32	5.83	342
21	5.72	337
22	6.58	391
23	6.36	351
325	4.63	420
326	4.87	434
327	4.58	434
328	4.82	448
329	4.08	390
330	4.31	404
331	4.19	385
332	4.44	399
333	4.57	390
334	4.88	404

D.藥理實例

使用下列測試法檢視本發明化合物之藥理活性。

在室溫下在含 10 毫莫耳濃度 $MgCl_2 \cdot 6H_2O$、1 毫莫耳濃度 DTT、0.1 毫克/毫升 BSA、5%甘油並含 5.7 毫微克/微升 GSK3β、5 微莫耳濃度生物磷酸化 CREB 肽、1 微莫耳濃度 ATP、0.85 微 Ci/毫升 ATP-P33 及適量式(I)測試化合物之 100 微升反應體積之 25 毫莫耳濃度 Tris (pH 7.4)進行 GSK3β 測試法，經 1 小時後，經由加入 70 微升 Stop 混合物(0.1 毫莫耳濃度 ATP、5 毫克/毫升 streptavidin 塗

覆之 PVT SPA 珠 pH 11.0)終止反應，使連結磷酸化 CREB 肽之珠沈澱過夜並在微滴定盤閃爍計數器中計數珠之放射性，與對照組實驗(不存在測試化合物)所得的結果比較以便測定 GSK3β 抑制之百分比，IC_{50} 值，也就是 50%之 GSK3β 經抑制之測試化合物濃度(M)，是從在不同量的測試化合物存在下進行上述 GSK3β 測試法所得的劑量回應曲線計算。

相同於上述 GSK3β 測試法，除了 GSK3α 之濃度是 0.25 毫微克/微升，進行 GSK3α 測試法。

表 4 列出本發明化合物在上述測試法中所得的 pIC_{50} 值(-log IC_{50} (M))之範圍(也就是 pIC_{50}>8；pIC_{50} 範圍在 7 及 8 之間；pIC_{50}<7)。

表 4

Co. No.	pIC_{50} (GSK3beta)	pIC_{50} (GSK3alpha)
38	> 8	> 8
39	> 8	> 8
4	> 8	7-8
7	> 8	> 8
37	> 8	> 8
9	> 8	> 8
8	> 8	> 8
10	> 8	> 8
33	> 8	> 8
3	> 8	> 8
1	> 8	> 8
13	7-8	nd
14	7-8	> 8
15	8	> 8
17	7-8	> 8

Co. No.	pIC_{50} (GSK3beta)	pIC_{50} (GSK3alpha)
18	7-8	7-8
19	7-8	> 8
20	7-8	> 8
32	> 8	> 8
21	> 8	> 8
22	> 8	> 8
23	> 8	> 8
24	> 8	> 8
6	> 8	> 8
29	7-8	> 8
30	> 8	> 8
2	> 8	> 8
31	> 8	> 8
11	> 8	> 8
12	> 8	7-8
34	> 8	> 8
25	7-8	> 8
27	> 8	> 8
28	> 8	> 8
35	> 8	> 8
36	> 8	> 8
42	> 8	> 8
43	> 8	> 8
51	> 8	> 8
52	> 8	> 8
53	> 8	> 8
54	> 8	> 8
55	> 8	> 8
56	> 8	> 8
44	> 8	> 8
45	> 8	> 8
57	> 8	> 8
58	> 8	> 8

Co. No.	pIC_{50} (GSK3beta)	pIC_{50} (GSK3alpha)
60	> 8	> 8
61	> 8	> 8
62	> 8	> 8
63	> 8	> 8
64	> 8	> 8
66	7-8	7-8
47	> 8	> 8
68	7	7-8
69	> 8	8
70	7	7-8
71	7-8	> 8
72	7-8	> 8
73	> 8	> 8
74	8	> 8
75	7-8	> 8
77	> 8	> 8
78	7-8	7-8
79	7-8	7-8
80	> 8	> 8
81	> 8	> 8
82	7-8	> 8
83	7-8	7-8
84	> 8	> 8
85	7-8	> 8
86	> 8	> 8
87	7-8	> 8
88	> 8	> 8
89	> 8	> 8
90	> 8	> 8
91	> 8	> 8
94	> 8	> 8
95	> 8	> 8

Co. No.	pIC_{50} (GSK3beta)	pIC_{50} (GSK3alpha)
98	> 8	> 8
99	> 8	> 8
100	> 8	> 8
101	> 8	> 8
102	> 8	> 8
103	< 9	> 8
104	> 8	> 8
107	> 8	> 8
108	> 8	> 8
109	> 8	> 8
110	> 8	> 8
111	> 8	> 8
112	> 8	> 8
113	> 8	> 8
121	7-8	7-8
122	> 8	> 8
123	> 8	> 8
124	> 8	> 8
125	> 8	> 8
126	> 8	> 8
127	> 8	> 8
131	7-8	7-8
132	> 8	> 8
133	> 8	> 8
134	> 8	> 8
135	> 8	> 8
136	> 8	> 8
137	> 8	> 8
138	> 8	> 8
139	> 8	> 8
140	> 8	> 8
141	7-8	7-8

Co. No.	pIC_{50} (GSK3beta)	pIC_{50} (GSK3alpha)
144	> 8	> 8
145	> 8	> 8
146	> 8	> 8
147	> 8	> 8
148	> 8	> 8
149	7-8	> 8
150	> 8	> 8
151	> 8	> 8
152	> 8	> 8
153	> 8	> 8
154	7-8	7-8
155	7-8	> 8
156	> 8	> 8
157	> 8	> 8
158	> 8	> 8
160	7-8	7-8
167	> 8	> 8
168	> 8	> 8
169	> 8	> 8
171	> 8	> 8
172	> 8	> 8
173	> 8	> 8
174	> 8	> 8
175	> 8	> 8
176	7-8	7-8
177	7	7-8
180	7-8	7-8
185	> 8	> 8
186	7-8	> 8
188	> 8	> 8
189	> 8	> 8
190	8	> 8

Co. No.	pIC_{50} (GSK3beta)	pIC_{50} (GSK3alpha)
193	7-8	7-8
194	7-8	> 8
195	7-8	> 8
197	> 8	> 8
200	7-8	> 8
201	> 8	> 8
202	> 8	> 8
203	7- 8	> 8
205	> 8	> 8
206	> 8	> 8
207	> 8	> 8
208	> 8	> 8
209	7-8	7-8
210	> 8	> 8
212	> 8	> 8
214	> 8	> 8
216	> 8	> 8
217	> 8	> 8
218	> 8	> 8
219	> 8	> 8
220	> 8	> 8
221	> 8	> 8
223	> 8	> 8
227	7-8	> 8
228	> 8	> 8
229	> 8	> 8
235	7-8	> 8
237	7-8	8
238	> 8	> 8
239	7-8	8
240	7-8	7-8
241	7-8	7-8

Co. No.	pIC_{50} (GSK3beta)	pIC_{50} (GSK3alpha)
247	7-8	> 8
248	> 8	> 8
249	> 8	> 8
254	> 8	> 8
255	> 8	> 8
256	> 8	> 8
257	> 8	> 8
258	> 8	> 8
259	> 8	> 8
260	> 8	> 8
261	> 8	> 8
262	> 8	> 8
264	> 8	> 8
265	> 8	> 8
266	> 8	> 8
267	> 8	> 8
268	> 8	> 8
269	> 8	> 8
270	> 8	> 8
271	> 8	> 8
272	> 8	> 8
273	> 8	> 8
274	> 8	> 8
275	> 8	> 8
276	> 8	> 8
277	> 8	> 8
278	> 8	> 8
279	7-8	7-8
285	> 8	> 8
286	> 8	> 8
287	> 8	> 8
289	> 8	> 8

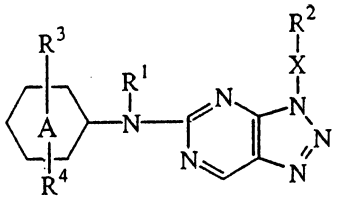
Co. No.	pIC_{50} (GSK3beta)	pIC_{50} (GSK3alpha)
293	<7	>8
294	> 8	> 8
295	8	> 8
296	7-8	7-8
297	7-8	7-8
298	> 8	> 8
301	7-8	> 8
302	7-8	> 8
303	7-8	> 8
304	> 8	> 8
305	7-8	> 8
306	> 8	> 8
307	> 8	> 8
308	> 8	> 8
309	> 8	> 8
310	> 8	> 8
311	> 8	> 8
312	7-8	> 8
313	> 8	> 8
314	7-8	7-8
315	> 8	> 8
316	> 8	> 8
317	> 8	> 8
318	7-8	7-8
319	7-8	7-8
320	7-8	7-8
321	7-8	7-8
325	7-8	> 8
326	7-8	7-8
327	> 8	> 8
328	> 8	> 8
329	> 8	> 8

Co. No.	pIC_{50} (GSK3beta)	pIC_{50} (GSK3alpha)
332	> 8	> 8
333	> 8	> 8
334	> 8	> 8
335	7-8	7-8
336	> 8	> 8
337	> 8	> 8
338	> 8	> 8

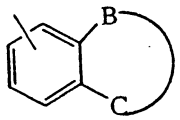
nd=未測定

五、中文發明摘要：

本發明係關於下式化合物


(I),

其 N-氧化物、藥學上可接受的加成鹽、四級胺及立體化學異構物形式，其中環 A 代表苯基、吡啶基、嘧啶基、嗒吡基或吡吡基；R^1 代表氫；芳基；甲醯基；C_{1-6} 烷基羰基；C_{1-6} 烷基；C_{1-6} 烷酯基；經甲醯基、C_{1-6} 烷基羰基、C_{1-6} 烷酯基、C_{1-6} 烷基羰基氧基取代之 C_{1-6} 烷基；或視需要經 C_{1-6} 烷酯基取代之 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基羰基；X 代表一個直接鍵；$-(CH_2)_{n3}-$ 或 $-(CH_2)_{n4}-X_{1a}-X_{1b}-$；$R^2$ 代表 C_{3-7} 環烷基；苯基；含至少一個選自 O、S 或 N 的雜原子之 4、5、6-或 7-員單環雜環；苯並哼唑基或下式之基


(a-1)

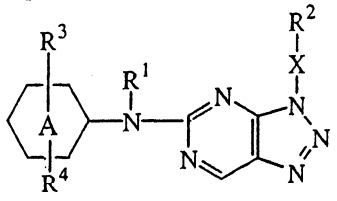
其中該 R^2 取代基可視需要經取代；R^3 代表鹵基；羥基；視需要經取代之 C_{1-6} 烷基；C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，各視需要經取代；視需要經取代之多鹵基 C_{1-6} 烷基；視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基；視需要經取代之多鹵基 C_{1-6} 烷氧基；C_{1-6} 烷硫基；多鹵基 C_{1-6} 烷硫基；C_{1-6} 烷酯基；C_{1-6} 烷基羰基氧基；C_{1-6} 烷基羰基；多鹵基 C_{1-6} 烷基羰基；氰基；羧基；芳氧基；芳硫基；芳基羰基；$NR^{6b}R^{7b}$；$C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$；$-NR^5-C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$；$-NR^5-C(=O)-R^5$；$-S(=O)_{n1}-R^{8a}$；$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{8a}$；-S-CN；$-NR^5-CN$；$R^4$ 代表氫；鹵基；羥基；視需要經取代之 C_{1-4} 烷基；C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基，各視需要經取代；多鹵基 C_{1-3} 烷基；視需要經取代之 C_{1-4} 烷氧基；多鹵基 C_{1-3} 烷氧基；C_{1-4} 烷硫基；多鹵基 C_{1-3} 烷硫基；C_{1-4} 烷酯基；C_{1-4} 烷基羰基氧基；C_{1-4} 烷基羰基；多鹵基 C_{1-4} 烷基羰基；硝基；氰基；羧基；$NR^{10}R^{11}$；$C(=O)NR^{10}R^{11}$；$-NR^5-C(=O)-NR^{10}R^{11}$；$-NR^5-C(=O)-R^5$；$-S(=O)_{n1}-R^{12}$；$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{12}$；

-S-CN；-NR^5-CN；其用途、含彼之醫藥組成物及其製法。

六、英文發明摘要：

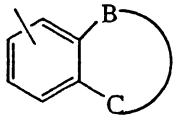
TRIAZOLOPYRIMIDINE DERIVATIVES AS GLYCOGEN SYNTHASE KINASE 3 INHIBITORS

This invention concerns a compound of formula



(I),

a *N*-oxide, a pharmaceutically acceptable addition salt, a quaternary amine and a stereochemically isomeric form thereof, wherein ring A represents phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl or pyrazinyl; R^1 represents hydrogen; aryl; formyl; C_{1-6}alkylcarbonyl; C_{1-6}alkyl; C_{1-6}alkyloxycarbonyl; C_{1-6}alkyl substituted with formyl, C_{1-6}alkylcarbonyl, C_{1-6}alkyloxycarbonyl, C_{1-6}alkylcarbonyloxy; or C_{1-6}alkyloxyC_{1-6}alkylcarbonyl optionally substituted with C_{1-6}alkyloxycarbonyl; X represents a direct bond; -$(CH_2)_{n3}$-or -$(CH_2)_{n4}$-X_{1a}-X_{1b}-; R^2 represents C_{3-7}cycloalkyl; phenyl; a 4, 5, 6- or 7-membered monocyclic heterocycle containing at least one heteroatom selected from O, S or N; benzoxazolyl or a radical of formula

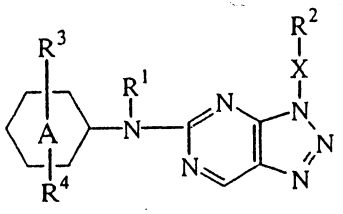


(a-1)

wherein said R^2 substituent may optionally be substituted; R^3 represents halo; hydroxy; optionally substituted C_{1-6}alkyl; C_{2-6}alkenyl or C_{2-6}alkynyl, each optionally substituted; optionally substituted polyhaloC_{1-6}alkyl; optionally substituted C_{1-6}alkyloxy; optionally substituted polyhaloC_{1-6}alkyloxy; C_{1-6}alkylthio; polyhaloC_{1-6}alkylthio; C_{1-6}alkyl-oxycarbonyl; C_{1-6}alkylcarbonyloxy; C_{1-6}alkylcarbonyl; polyhaloC_{1-6}alkylcarbonyl; cyano; carboxyl; aryloxy; arylthio; arylcarbonyl; $NR^{6b}R^{7b}$; $C(=O)$-$NR^{6b}R^{7b}$; -NR^5-$C(=O)$-$NR^{6b}R^{7b}$; -NR^5-$C(=O)$-R^5; -$S(=O)_{n1}$-R^{8a}; –NR^5-$S(=O)_{n1}$-R^{8a}; -S-CN; -NR^5-CN; R^4 represents hydrogen; halo; hydroxy; optionally substituted C_{1-4}alkyl; C_{2-4}alkenyl or C_{2-4}alkynyl, each optionally substituted; polyhaloC_{1-3}alkyl; optionally substituted C_{1-4}alkyloxy; polyhalo-C_{1-3}alkyloxy; C_{1-4}alkylthio; polyhaloC_{1-3}alkylthio; C_{1-4}alkyloxycarbonyl; C_{1-4}alkylcarbonyloxy; C_{1-4}alkylcarbonyl; polyhaloC_{1-4}alkyl-carbonyl; nitro; cyano; carboxyl; $NR^{10}R^{11}$; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; -NR^5-$C(=O)$-$NR^{10}R^{11}$; -NR^5-$C(=O)$-R^5; -$S(=O)_{n1}$-R^{12}; –NR^5-$S(=O)_{n1}$-R^{12}; -S-CN; -NR^5-CN; their use, pharmaceutical compositions comprising them and processes for their preparation.

十、申請專利範圍：

1.一種下式之化合物



(I),

其 N-氧化物、藥學上可接受的加成鹽、四級胺及立體化學異構物形式，其中

環 A 代表苯基、吡啶基、嘧啶基、嗒吩基或吡吩基；

R^1 代表氫；芳基；甲醯基；C_{1-6} 烷基羰基；C_{1-6} 烷基；C_{1-6} 烷酯基；經甲醯基、C_{1-6} 烷基羰基、C_{1-6} 烷酯基、C_{1-6} 烷基羰基氧基取代之 C_{1-6} 烷基；或視需要經 C_{1-6} 烷酯基取代之 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基羰基；

X 代表一個直接鍵；$-(CH_2)_{n3}-$ 或 $-(CH_2)_{n4}-X_{1a}-X_{1b}-$；

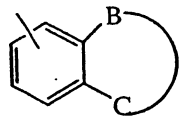
n3 代表 1、2、3 或 4 之整數；

n4 代表 1 或 2 之整數；

X_{1a} 代表 O、C(=O)或 NR^5；且

X_{1b} 代表一個直接鍵或 C_{1-2} 烷基；

R^2 代表 C_{3-7} 環烷基；苯基；含至少一個選自 O、S 或 N 的雜原子之 4、5、6-或 7-員單環雜環；苯並唠唑基或下式之基



(a-1)

其中-B-C-代表下式之二價基

$-CH_2-CH_2-CH_2-$ (b-1),

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ (b-2),

$-X_1-CH_2-CH_2-(CH_2)_n-$ (b-3),

$-X_1-CH_2-(CH_2)_n-X_1-$ (b-4),

$-X_1-(CH_2)_{n'}-CH=CH-$ (b-5),

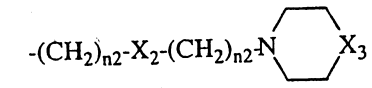
$-CH=N-X_1-$ (b-6)，

X_1 代表 O 或 NR^5；

n 代表 0、1、2 或 3 之整數；

n'代表 0 或 1 之整數；

其中該 R^2 取代基，在可能時，可視需要經至少一個選自鹵基；羥基；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基羰基、C_{1-4} 烷酯基、C_{1-4} 烷基羰基氧基、NR^6R^7、$-C(=O)-NR^6R^7$、$-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$、$-S(=O)_{n1}-R^8$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ 之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，各視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基羰基、C_{1-4} 烷酯基、C_{1-4} 烷基羰基氧基、NR^6R^7、$-C(=O)-NR^6R^7$、$-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$、$-S(=O)_{n1}-R^8$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ 之取代基取代；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基羰基、C_{1-4} 烷酯基、C_{1-4} 烷基羰基氧基、NR^6R^7、$-C(=O)-NR^6R^7$、$-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$、$-S(=O)_{n1}-R^8$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ 之取代基取代之多鹵基 C_{1-6} 烷基；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基羰基、C_{1-4} 烷酯基、C_{1-4} 烷基羰基氧基、NR^6R^7、$-C(=O)-NR^6R^7$、$-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$、$-S(=O)_{n1}-R^8$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ 之取代基取代之 C_{1-6} 烷氧基；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基羰基、C_{1-4} 烷酯基、C_{1-4} 烷基羰基氧基、NR^6R^7、$-C(=O)-NR^6R^7$、$-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$、$-S(=O)_{n1}-R^8$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ 之取代基取代之多鹵基 C_{1-6} 烷氧基；C_{1-6} 烷硫基；多鹵基 C_{1-6} 烷硫基；C_{1-6} 烷酯基；C_{1-6} 烷基羰基氧基；C_{1-6} 烷基羰基；多鹵基 C_{1-6} 烷基羰基；氰基；羧基；NR^6R^7；$C(=O)NR^6R^7$；$-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$；$-NR^5-C(=O)-R^5$；$-S(=O)_{n1}-R^8$；$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$；-S-CN；$-NR^5-CN$；芳氧基；芳硫基；芳基羰基；芳基 C_{1-4} 烷基；芳基 C_{1-4} 烷氧基；含至少一個選自 O、S 或 N 的雜原子之 5-或 6-員單環雜環且該 5-或 6-員單環雜環視需要經至少一個選自 R^9 之

取代基取代；或  之取代基取代；

n2 代表 0、1、2、3 或 4 之整數；

X_2 代表 O、NR^5 或一個直接鍵；

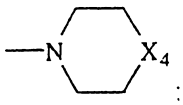
X_3 代表 O、CH_2、CHOH、$CH\text{-}N(R_5)_2$、NR^5 或 $N\text{-}C(=O)\text{-}C_{1\text{-}4}$ 烷基；

R^3 代表鹵基；羥基；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、$C_{1\text{-}4}$ 烷氧基、$C_{1\text{-}4}$ 烷氧基 $C_{1\text{-}4}$ 烷氧基、$C_{1\text{-}4}$ 烷基羰基、$C_{1\text{-}4}$ 烷酯基、$C_{1\text{-}4}$ 烷基羰基氧基、$NR^{6b}R^{7b}$、$-C(=O)\text{-}NR^{6b}R^{7b}$、$-NR^5\text{-}C(=O)\text{-}NR^{6b}R^{7b}$、$-S(=O)_{n1}\text{-}R^{8a}$ 或 $-NR^5\text{-}S(=O)_{n1}\text{-}R^{8a}$ 之取代基取代之 $C_{1\text{-}6}$ 烷基；$C_{2\text{-}6}$ 烯基或 $C_{2\text{-}6}$ 炔基，各視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、$C_{1\text{-}4}$ 烷氧基、$C_{1\text{-}4}$ 烷基羰基、$C_{1\text{-}4}$ 烷酯基、$C_{1\text{-}4}$ 烷基羰基氧基、$NR^{6b}R^{7b}$、$-C(=O)\text{-}NR^{6b}R^{7b}$、$-NR^5\text{-}C(=O)\text{-}NR^{6b}R^{7b}$、$-S(=O)_{n1}\text{-}R^{8a}$ 或 $-NR^5\text{-}S(=O)_{n1}\text{-}R^{8a}$ 之取代基取代；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、$C_{1\text{-}4}$ 烷氧基、$C_{1\text{-}4}$ 烷氧基 $C_{1\text{-}4}$ 烷氧基、$C_{1\text{-}4}$ 烷基羰基、$C_{1\text{-}4}$ 烷酯基、$C_{1\text{-}4}$ 烷基羰基氧基、$NR^{6b}R^{7b}$、$-C(=O)\text{-}NR^{6b}R^{7b}$、$-NR^5\text{-}C(=O)\text{-}NR^{6b}R^{7b}$、$-S(=O)_{n1}\text{-}R^{8a}$ 或 $-NR^5\text{-}S(=O)_{n1}\text{-}R^{8a}$ 之取代基取代之多鹵基 $C_{1\text{-}6}$ 烷基；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、$C_{1\text{-}4}$ 烷氧基、$C_{1\text{-}4}$ 烷基羰基、$C_{1\text{-}4}$ 烷酯基、$C_{1\text{-}4}$ 烷基羰基氧基、$NR^{6b}R^{7b}$、$-C(=O)\text{-}NR^{6b}R^{7b}$、$-NR^5\text{-}C(=O)\text{-}NR^{6b}R^{7b}$、$-S(=O)_{n1}\text{-}R^{8a}$ 或 $-NR^5\text{-}S(=O)_{n1}\text{-}R^{8a}$ 之取代基取代之 $C_{1\text{-}6}$ 烷氧基；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、$C_{1\text{-}4}$ 烷氧基、$C_{1\text{-}4}$ 烷氧基 $C_{1\text{-}4}$ 烷氧基、$C_{1\text{-}4}$ 烷基羰基、$C_{1\text{-}4}$ 烷酯基、$C_{1\text{-}4}$ 烷基羰基氧基、$NR^{6b}R^{7b}$、$-C(=O)\text{-}NR^{6b}R^{7b}$、$-NR^5\text{-}C(=O)\text{-}NR^{6b}R^{7b}$、$-S(=O)_{n1}\text{-}R^{8a}$ 或 $-NR^5\text{-}S(=O)_{n1}\text{-}R^{8a}$ 之取代基取代之多鹵基 $C_{1\text{-}6}$ 烷氧基；$C_{1\text{-}6}$ 烷硫基；多鹵基 $C_{1\text{-}6}$ 烷硫基；$C_{1\text{-}6}$ 烷酯基；$C_{1\text{-}6}$ 烷基羰基氧基；$C_{1\text{-}6}$ 烷基羰基；多鹵基 $C_{1\text{-}6}$ 烷基羰基；氰基；羧基；芳氧基；芳硫基；芳基羰基；$NR^{6b}R^{7b}$；$C(=O)\text{-}NR^{6b}R^{7b}$；$-NR^5\text{-}C(=O)\text{-}NR^{6b}R^{7b}$；$-NR^5\text{-}C(=O)\text{-}R^5$；$-S(=O)_{n1}\text{-}R^{8a}$；$-NR^5\text{-}S(=O)_{n1}\text{-}R^{8a}$；-S-CN；$-NR^5\text{-}CN$；

R^4 代表氫；鹵基；羥基；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、$C_{1\text{-}4}$ 烷氧基、$C_{1\text{-}4}$ 烷基羰基、$C_{1\text{-}4}$ 烷酯基、$C_{1\text{-}4}$ 烷基羰基氧基、$NR^{10}R^{11}$、$-C(=O)\text{-}NR^{10}R^{11}$、$-NR^5\text{-}C(=O)\text{-}NR^{10}R^{11}$、$-S(=O)_{n1}\text{-}R^{12}$ 或 $-NR^5\text{-}S(=O)_{n1}\text{-}R^{12}$ 之取代基取代之 $C_{1\text{-}4}$ 烷基；$C_{2\text{-}4}$ 烯基或 $C_{2\text{-}4}$ 炔基，各視需要經至少一個

選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氧基C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基羰基、C_{1-4}烷酯基、C_{1-4}烷基羰基氧基、$NR^{10}R^{11}$、$-C(=O)-NR^{10}R^{11}$、$-NR^5-C(=O)-NR^{10}R^{11}$、$-S(=O)_{n1}-R^{12}$或$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{12}$之取代基取代；多鹵基$C_{1-3}$烷基；視需要經羧基取代之$C_{1-4}$烷氧基；多鹵基$C_{1-3}$烷氧基；$C_{1-4}$烷硫基；多鹵基$C_{1-3}$烷硫基；$C_{1-4}$烷酯基；$C_{1-4}$烷基羰基氧基；$C_{1-4}$烷基羰基；多鹵基$C_{1-4}$烷基羰基；硝基；氰基；羧基；$NR^{10}R^{11}$；$C(=O)NR^{10}R^{11}$；$-NR^5-C(=O)NR^{10}R^{11}$；$-NR^5-C(=O)-R^5$；$-S(=O)_{n1}-R^{12}$；$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{12}$；-S-CN；或$-NR^5-CN$；

R^5代表氫、C_{1-4}烷基或C_{2-4}烯基；

R^6及R^7各獨立地代表氫；氰基；視需要經C_{1-4}烷氧基或羧基取代之C_{1-6}烷基羰基；C_{1-6}烷酯基；C_{3-7}環烷基羰基；金剛烷基羰基；C_{1-4}烷氧基C_{1-4}烷基；經C_{1-4}烷基$-NR^5-$取代之C_{1-4}烷基；視需要經至少一個選自鹵基、羥基、氰基、羧基、C_{1-4}烷氧基、多鹵基C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基C_{1-4}烷氧基、$NR^{6a}R^{7a}$、$C(=O)NR^{6a}R^{7a}$或  之取代基取代之C_{1-6}烷基；X_4代表O、CH_2、CHOH、$CH-N(R_5)_2$、NR^5或$N-C(=O)-C_{1-4}$烷基；

R^{6a}及R^{7a}各獨立地代表氫；C_{1-4}烷基；C_{1-4}烷基羰基或含至少一個選自O、S或N的雜原子之5-或6-員單環雜環；

R^{6b}及R^{7b}各獨立地代表氫；氰基；視需要經C_{1-4}烷氧基或羧基取代之C_{1-6}烷基羰基；C_{1-6}烷酯基；C_{3-7}環烷基羰基；金剛烷基羰基；C_{1-4}烷氧基C_{1-4}烷基；經C_{1-4}烷基$-NR^5-$取代之C_{1-4}烷基；視需要經至少一個選自鹵基、羥基、氰基、羧基、C_{1-4}烷氧基、多鹵基C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基C_{1-4}烷氧基、$NR^{6c}R^{7c}$或$C(=O)NR^{6c}R^{7c}$之取代基取代之C_{1-6}烷基；

R^{6c}及R^{7c}各獨立地代表氫；C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷基羰基；

R^8代表視需要經羥基取代之C_{1-4}烷基；多鹵基C_{1-4}烷基或NR^6R^7；

R^{8a}代表視需要經羥基取代之C_{1-4}烷基；多鹵基C_{1-4}烷基或$NR^{6b}R^{7b}$；

R^9代表鹵基；羥基；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基羰基、C_{1-4}烷酯基、C_{1-4}烷基羰基氧基、NR^6R^7、$-C(=O)-NR^6R^7$、$-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$、$-S(=O)_{n1}-R^8$或$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$之取代基取代之C_{1-6}

烷基；C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，各視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基羰基、C_{1-4}烷酯基、C_{1-4}烷基羰基氧基、NR^6R^7、$-C(=O)-NR^6R^7$、$-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$、$-S(=O)_{n1}-R^8$或$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$之取代基取代；多鹵基C_{1-6}烷基；視需要經羧基取代之C_{1-6}烷氧基；多鹵基C_{1-6}烷氧基；C_{1-6}烷硫基；多鹵基C_{1-6}烷硫基；C_{1-6}烷酯基；C_{1-6}烷基羰基氧基；C_{1-6}烷基羰基；多鹵基C_{1-6}烷基羰基；硝基；氰基；羧基；NR^6R^7；$C(=O)NR^6R^7$；$-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$；$-NR^5-C(=O)-R^5$；$-S(=O)_{n1}-R^8$；$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$；-S-CN；或$-NR^5-CN$；

R^{10}及R^{11}各獨立地代表氫；C_{1-6}烷基；氰基；C_{1-6}烷基羰基；C_{1-4}烷氧基C_{1-4}烷基；或經C_{1-4}烷基$-NR^5-$取代之C_{1-4}烷基；

R^{12}代表C_{1-4}烷基或$NR^{10}R^{11}$；

n1代表1或2之整數；

芳基代表苯基或經至少一個選自鹵基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、氰基、硝基、多鹵基C_{1-6}烷基或多鹵基C_{1-6}烷氧基之取代基取代之苯基。

2.根據申請專利範圍第1項之化合物，其中

X代表一個直接鍵；$-(CH_2)_{n3}-$或$-(CH_2)_{n4}-X_a-X_b-$；

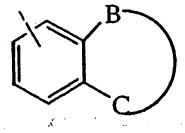
n3代表1、2、3或4之整數；

n4代表1或2之整數；

X_a代表O、C(=O)或NR^5；且

X_b代表一個直接鍵或C_{1-2}烷基；

R^2代表C_{3-7}環烷基；苯基或含至少一個選自O、S或N的雜原子之4、5、6-或7-員單環雜環；或下式之基



(a-1)

其中-B-C-代表下式之二價基

$-CH_2-CH_2-CH_2-$ (b-1)，

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ (b-2)，

$-X_1-CH_2-CH_2-(CH_2)_n-$ (b-3)，

$-X_1-CH_2-(CH_2)_n-X_1-$ (b-4)，

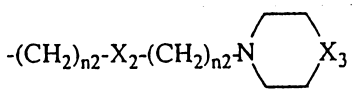
$-X_1-(CH_2)_{n'}-CH=CH-$ (b-5)，

X_1 代表 O 或 NR^5；

n 代表 0、1、2 或 3 之整數；

n'代表 0 或 1 之整數；

其中該 R^2 取代基，在可能時，可視需要經至少一個選自鹵基；羥基；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基羰基、C_{1-4} 烷酯基、C_{1-4} 烷基羰基氧基、NR^6R^7、$-C(=O)-NR^6R^7$、$-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$、$-S(=O)_{n1}-R^8$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ 之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，各視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基羰基、C_{1-4} 烷酯基、C_{1-4} 烷基羰基氧基、NR^6R^7、$-C(=O)-NR^6R^7$、$-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$、$-S(=O)_{n1}-R^8$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ 之取代基取代；多鹵基 C_{1-6} 烷基；視需要經羧基取代之 C_{1-6} 烷氧基；多鹵基 C_{1-6} 烷氧基；C_{1-6} 烷硫基；多鹵基 C_{1-6} 烷硫基；C_{1-6} 烷酯基；C_{1-6} 烷基羰基氧基；C_{1-6} 烷基羰基；多鹵基 C_{1-6} 烷基羰基；氰基；羧基；NR^6R^7；$C(=O)NR^6R^7$；$-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$；$-NR^5-C(=O)-R^5$；$-S(=O)_{n1}-R^8$；$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$；-S-CN；$-NR^5-CN$；芳氧基；芳硫基；芳基羰基；芳基 C_{1-4} 烷基；芳基 C_{1-4} 烷氧基或含至少一個選自 O、S 或 N 的雜原子之 5-或 6-員單環雜環且該 5-或 6-員單環雜環視需要經至少一個選自 R^9 之取代基取代；或



之取代基取代；

n2 代表 0、1、2、3 或 4 之整數；

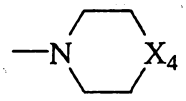
X_2 代表 O、NR^5 或一個直接鍵；

X_3 代表 O 或 NR^5；

R^3 代表鹵基；羥基；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基羰基、C_{1-4} 烷酯基、C_{1-4} 烷基羰基氧基、$NR^{6b}R^{7b}$、$-C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$、$-NR^5-C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$、$-S(=O)_{n1}-R^{8a}$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{8a}$

之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，各視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基羰基、C_{1-4} 烷酯基、C_{1-4} 烷基羰基氧基、$NR^{6b}R^{7b}$、$-C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$、$-NR^5-C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$、$-S(=O)_{n1}-R^{8a}$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{8a}$ 之取代基取代；多鹵基 C_{1-6} 烷基；視需要經羧基取代之 C_{1-6} 烷氧基；多鹵基 C_{1-6} 烷氧基；C_{1-6} 烷硫基；多鹵基 C_{1-6} 烷硫基；C_{1-6} 烷酯基；C_{1-6} 烷基羰基氧基；C_{1-6} 烷基羰基；多鹵基 C_{1-6} 烷基羰基；硝基；氰基；羧基；$NR^{6b}R^{7b}$；$C(=O)NR^{6b}R^{7b}$；$-NR^5-C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$；$-NR^5-C(=O)-R^5$；$-S(=O)_{n1}-R^{8a}$；$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{8a}$；-S-CN；$-NR^5-CN$；

R^5 代表氫或 C_{1-4} 烷基；

R^6 及 R^7 各獨立地代表氫；氰基；C_{1-6} 烷基羰基；C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基；經 C_{1-4} 烷基-NR^5-取代之 C_{1-4} 烷基；視需要經羥基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、$NR^{6a}R^{7a}$、$C(=O)NR^{6a}R^{7a}$ 或  取代之 C_{1-6} 烷基；X_4 代表 O 或 NR^5；

R^{6a} 及 R^{7a} 各獨立地代表氫；C_{1-4} 烷基；C_{1-4} 烷基羰基或含至少一個選自 O、S 或 N 的雜原子之 5-或 6-員單環雜環；

R^{6b} 及 R^{7b} 各獨立地代表氫；氰基；C_{1-6} 烷基羰基；C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基；經 C_{1-4} 烷基-NR^5-取代之 C_{1-4} 烷基；視需要經羥基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、$NR^{6a}R^{7a}$ 或 $C(=O)NR^{6a}R^{7a}$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

R^8 代表 C_{1-4} 烷基、多鹵基 C_{1-4} 烷基或 NR^6R^7；

R^{8a} 代表 C_{1-4} 烷基、多鹵基 C_{1-4} 烷基或 $NR^{6b}R^{7b}$。

3.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中環 A 代表苯基或吡啶基；R^1 代表氫；X 代表一個直接鍵或-$(CH_2)_{n3}$-；R^2 代表苯基或式(b-4)之基其中該 R^2 可視需要經至少一個取代基取代，特別是 1、2 或 3 個取代基，選自鹵基；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、NR^6R^7、$-C(=O)NR^6R^7$、C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；C_{1-6} 烷氧基；C_{1-6} 烷酯基；C_{1-4} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基；氰基；羧基；$C(=O)NR^6R^7$；$-S(=O)_{n1}-R^8$；芳基 C_{1-4} 烷氧基；或含至少一個選自 O、S 或 N 的雜原子之

5-或 6-員雜環且該 5-或 6-員雜環視需要經至少一個選自 R^9 之取代基取代；R^3 代表鹵基；羥基；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4} 烷氧基、$NR^{6b}R^{7b}$ 或 $C(=O)NR^{6b}R^{7b}$ 之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；視需要經至少一個選自羧基或 C_{1-4} 烷酯基取代之 C_{2-6} 烯基；多鹵基 C_{1-6} 烷氧基；視需要經 C_{1-4} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷氧基；C_{1-6} 烷硫基；C_{1-6} 烷酯基；C_{1-6} 烷基羰基；氰基；羧基；$NR^{6b}R^{7b}$、$C(=O)NR^{6b}R^{7b}$、$-NR^5-C(=O)-R^5$、$-S(=O)_{n1}-R^{8a}$；$-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{8a}$；或-S-CN；

R^4 代表氫；鹵基；C_{1-6} 烷基；氰基；羥基；C_{1-6} 烷酯基；C_{1-6} 烷氧基；羧基；或 NR^6R^7。

4.根據申請專利範圍第 1 或 3 項之化合物，其中環 A 代表苯基或吡啶基；R^1 代表氫；X 代表一個直接鍵；R^2 代表苯基其中該 R^2 可視需要經至少一個取代基取代，特別是 1、2 或 3 個取代基，選自鹵基；經一個選自羥基、氰基、NR^6R^7、$C(=O)NR^6R^7$、C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；C_{1-6} 烷氧基；C_{1-6} 烷酯基；C_{1-4} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基；$C(=O)NR^6R^7$；$-S(=O)_{n1}-R^8$；或含至少一個選自 O、S 或 N 的雜原子之 5-或 6-員雜環且該 5-或 6-員雜環視需要經至少一個選自 R^9 之取代基取代；R^3 代表鹵基；羥基；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4} 烷氧基、$NR^{6b}R^{7b}$ 或 $C(=O)NR^{6b}R^{7b}$ 之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；視需要經至少一個選自羧基或 C_{1-4} 烷酯基取代之 C_{2-6} 烯基；多鹵基 C_{1-6} 烷氧基；視需要經 C_{1-4} 烷氧基或 $NR^{6b}R^{7b}$ 取代之 C_{1-6} 烷氧基；C_{1-6} 烷硫基；C_{1-6} 烷酯基；C_{1-6} 烷基羰基；氰基；羧基；$NR^{6b}R^{7b}$；$C(=O)NR^{6b}R^{7b}$；$-S(=O)_{n1}-R^8$；$-NR^5-C(=O)-R^5$；或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$；R^4 代表氫；鹵基；C_{1-6} 烷基；羥基；C_{1-6} 烷酯基；C_{1-6} 烷氧基；羧基；或 NR^6R^7。

5.根據申請專利範圍第 1 至 4 項任一項之化合物，其中 R^3 取代基是連接至 A 環相較於 NR^1 連接基之相間位置。

6.根據申請專利範圍第 1 至 4 項任一項之化合物，其中 R^3 取代基是連接至 A 環相較於 NR^1 連接基之相對位置。

7.根據申請專利範圍第 1 至 6 項任一項之化合物，其中 R^3 代表 $NR^{6b}R^{7b}$。

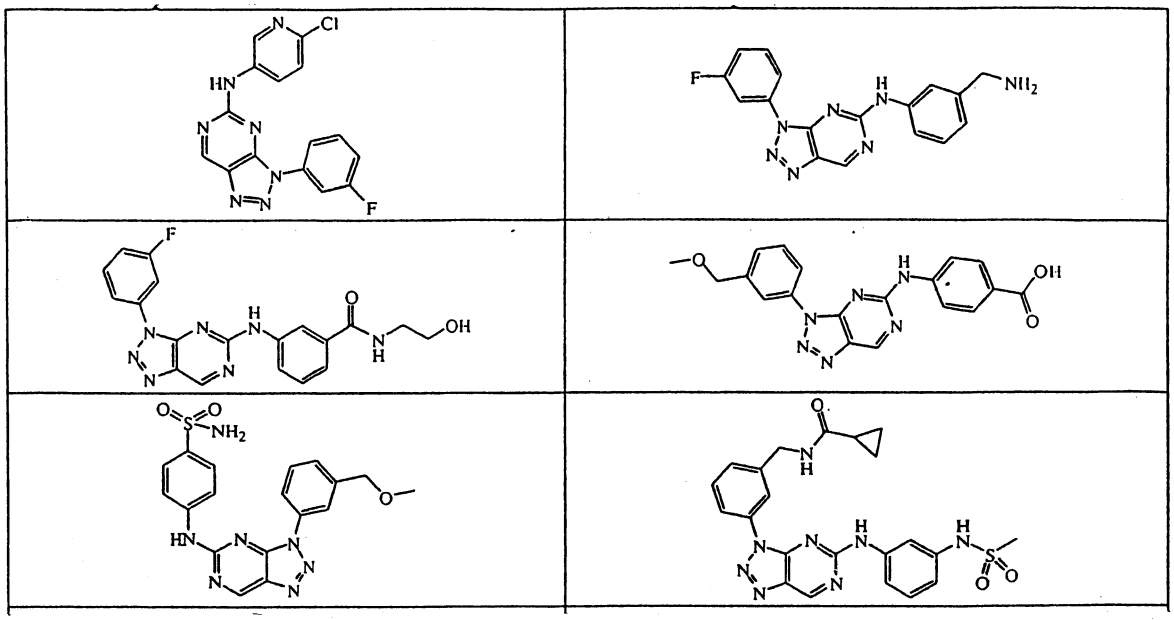
8.根據申請專利範圍第 1 至 7 項任一項之化合物，其中 X 代表一個直接鍵。

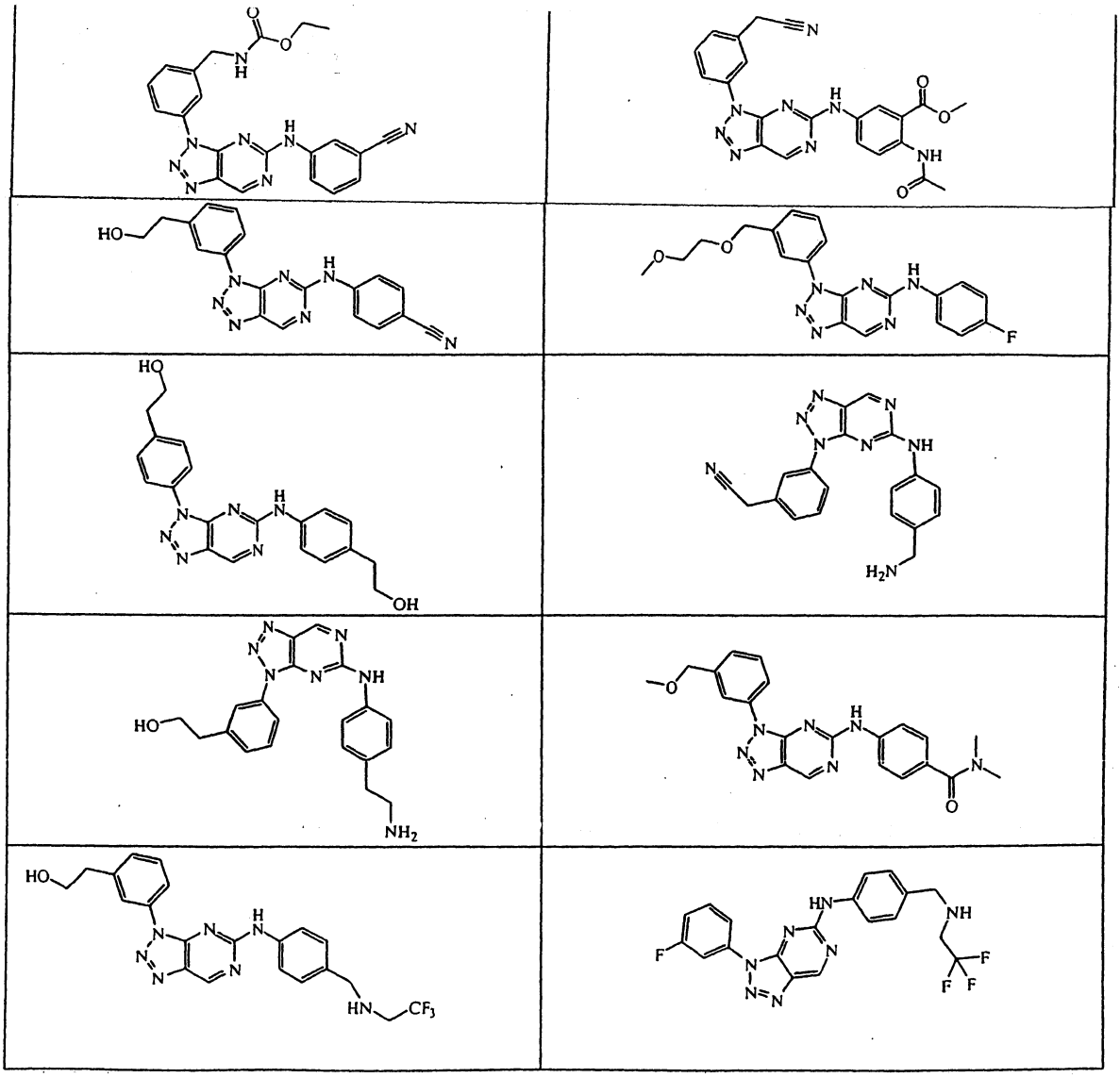
9.根據申請專利範圍第 1、5 至 8 項任一項之化合物，其中 R^2 代表 C_{3-7} 環烷基；苯基；含至少一個選自 O、S 或 N 的雜原子之 4、5、6-或 7-員單環雜環；苯並噁唑基或式(a-1)之基其中該 R^2 取代基是經至少一個選自經 NR^6R^7 取代之 C_{1-6} 烷基；各經 NR^6R^7 取代之 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；經 NR^6R^7 取代之多鹵基 C_{1-6} 烷基；經 NR^6R^7 取代之 C_{1-6} 烷氧基；經 NR^6R^7 取代之多鹵基 C_{1-6} 烷氧基；或 NR^6R^7 之取代基取代。

10.根據申請專利範圍第 1、5、6、8 或 9 項任一項之化合物，其中 R^3 代表經 $NR^{6b}R^{7b}$ 取代之 C_{1-6} 烷基；各經 $NR^{6b}R^{7b}$ 取代之 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；經 $NR^{6b}R^{7b}$ 取代之多鹵基 C_{1-6} 烷基；經 $NR^{6b}R^{7b}$ 取代之 C_{1-6} 烷氧基；經 $NR^{6b}R^{7b}$ 取代之多鹵基 C_{1-6} 烷氧基；或 $NR^{6b}R^{7b}$。

11.根據申請專利範圍第 1、5、6、7、8 或 10 項任一項之化合物，其中 R^2 代表 C_{3-7} 環烷基；苯基；含至少一個選自 O、S 或 N 的雜原子之 4、5、6-或 7-員單環雜環；苯並噁唑基或式(a-1)之基其中該 R^2 取代基是經至少一個選自鹵基；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基羰基、C_{1-4} 烷酯基、C_{1-4} 烷基羰基氧基、NR^6R^7、$-C(=O)-NR^6R^7$、$-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$、$-S(=O)_{n1}-R^8$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ 之取代基取代之多鹵基 C_{1-6} 烷基；視需要經至少一個選自羥基、氰基、羧基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基羰基、C_{1-4} 烷酯基、C_{1-4} 烷基羰基氧基、NR^6R^7、$-C(=O)-NR^6R^7$、$-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$、$-S(=O)_{n1}-R^8$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ 之取代基取代之多鹵基 C_{1-6} 烷氧基之取代基取代。

12.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物是選自





其 N-氧化物、藥學上可接受的加成鹽、四級胺及立體化學異構物形式。

13.根據申請專利範圍第 1 至 12 項任一項之化合物作為藥劑使用。

14.根據申請專利範圍第 1 至 12 項任一項定義之化合物用於製造藥劑供預防或治療經由 GSK3 仲介的疾病之用途。

15.根據申請專利範圍第 1 至 12 項任一項定義之化合物用於製造藥劑供預防或治療雙相性情感障礙(特別是狂躁抑鬱)、糖尿病、阿爾茲海默氏症、白血病、FTDP-17 (與巴金森氏症相關的額-顳癡呆)、皮質-基底變性、持續性核上癱瘓、多重系統萎縮、Pick 氏症、C 型 Niemann Pick 氏症、拳擊家癡呆、只有纏結之癡呆、纏結及鈣化之癡呆、唐氏症候群、肌強直性營養不良、Guam 之巴金森氏症-癡呆併發症、愛滋病相關的癡呆、腦炎後的巴金森氏症、纏結之肌病毒病、亞急性硬化全腦炎、額葉退化(FLD)、嗜銀穀物症、亞急性硬化全腦炎(SSPE)(中樞神經系統病毒感染之末期併發症)、發炎性疾

病、抑鬱、癌症、皮膚障礙例如禿髮、神經保護、精神分裂症、疼痛之用途。

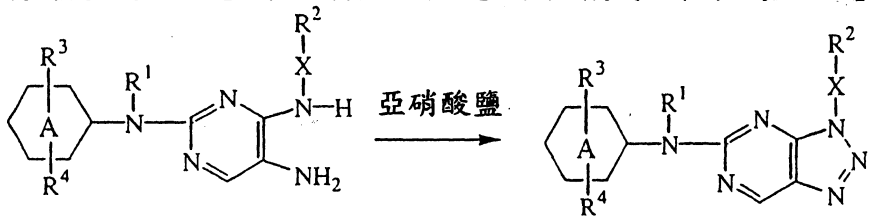
16.根據申請專利範圍第 14 項之化合物用於預防或治療阿爾茲海默氏症；糖尿病；癌症；發炎性疾病；雙相性情感障礙；抑鬱；疼痛之用途。

17.一種醫藥組成物，其含藥學上可接受的載劑及作為活性成份的有效醫療量根據申請專利範圍第 1 至 12 項任一項之化合物。

18.一種用於製備根據申請專利範圍第 17 項的醫藥組成物之方法，其特徵是將有效醫療量根據申請專利範圍第 1 至 12 項任一項之化合物與藥學上可接受的載劑密切混合。

19.一種用於製備根據申請專利範圍第 1 項的化合物之方法，其特徵是

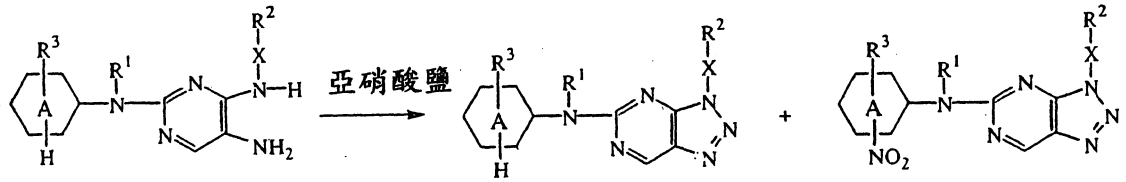
a) 在亞硝酸鹽、合適的溶劑及合適的酸存在下，環化式(II)中間物，



(II) (I)

其中環 A、R^1 至 R^4 及 X 是相同於根據申請專利範圍第 1 項之定義；

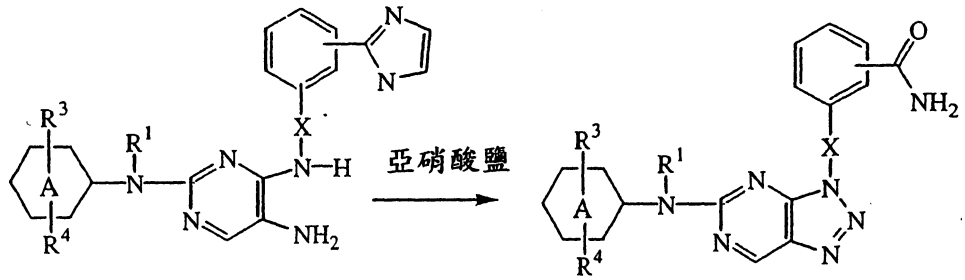
b)在亞硝酸鹽、合適的溶劑及合適的酸存在下，環化式(II-a)中間物，



(II-a) (I-a) (I-b)

其中環 A、R^1 至 R^3 及 X 是相同於根據申請專利範圍第 1 項之定義；

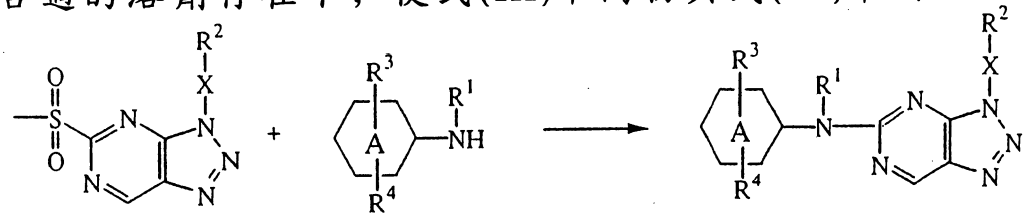
c)在亞硝酸鹽、合適的溶劑及合適的酸存在下，環化式(II-b)中間物，



(II-b) (I-c)

其中環A、R^1、R^3、R^4及X是相同於根據申請專利範圍第1項之定義；

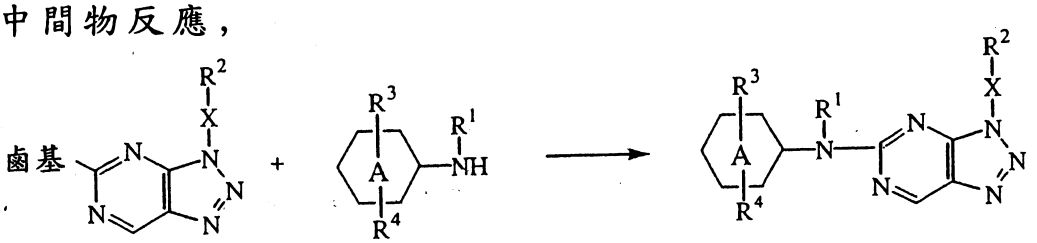
d)在合適的溶劑存在下，使式(III)中間物與式(IV)中間物反應，



(III)　　(IV)　　(I)

其中環A、R^1至R^4及X是相同於根據申請專利範圍第1項之定義；

e)在合適的溶劑及視需要在合適的鹼存在下，使式(III')中間物與式(IV)中間物反應，



(III')　　(IV)　　(I)

或，如果需要時，可根據此項技藝中已知的轉化方法將式(I)化合物彼此轉化，且另外如果需要時，經由用酸處理將式(I)化合物轉化成醫學活性無毒的酸加成鹽，或經由用鹼處理轉化成醫學活性無毒的鹼加成鹽，或相反地，經由用鹼處理將酸加成鹽形式轉化成自由態鹼，或經由用酸處理將鹼加成鹽轉化成自由態酸，且如果需要時，製備其立體化學異構物形式、四級胺類或N-氧化物。

(一)、本案指定代表圖爲：第＿＿圖 無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無