

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 9514115#

※申請日期： 95.11.7

※IPC 分類： ~~C07D, A61K~~
C07D 231/18 (2006.01)
C07D 401/12
A61K 31/415 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於治療方法之化合物

COMPOUNDS USEFUL IN THERAPY

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

英商輝瑞大藥廠股份有限公司

PFIZER LIMITED

代表人：(中文/英文)

史戴芬 杜若寧

DROUIN, STEPHANE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

英國肯特郡三明治市蕾斯園路

RAMSGATE ROAD, SANDWICH, KENT, CT13 9NJ, UNITED

KINGDOM

國 籍：(中文/英文)

英國 U.K.

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 保羅 安東尼 布萊里
BRADLEY, PAUL ANTHONY
2. 凱文 尼爾 戴克
DACK, KEVIN NEIL
3. 派崔克 史帝芬 強森
JOHNSON, PATRICK STEPHEN
4. 莎拉 伊莉沙白 史凱瑞特
SKERRATT, SARAH ELIZABETH

國 籍：(中文/英文)

1. 英國 U.K.
2. 英國 U.K.
3. 英國 U.K.
4. 英國 U.K.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2005年11月08日；60/735,091

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於用於治療方法之新穎化合物及其衍生物以及其製備方法。本發明亦係關於用於製備該等化合物及衍生物之中間物、含有該等化合物及衍生物之組合物及其用途。

【先前技術】

子宮內膜異位為一種常見之婦科疾病，其會影響10至20%之育齡婦女並在功能性異位子宮內膜腺體及基質存在於子宮腔以外之位置時表現{Prentice, A. (2001). Bmj 323, 93-95.}。患有子宮內膜異位之患者可呈現多種不同症狀及嚴重程度。最常見症狀為痛經，但慢性骨盆痛、性交困難、大便困難、月經過多、下腹部或背部疼痛、不孕、胃氣脹及尿痛亦係子宮內膜異位之症狀組成部分的一部分。

如最初由 Von Rokitansky 在 1860 年 {Von Rokitansky, C. (1860). Ztsch K K Gesellsch der Aerzte zu Wien 37, 577-581.} 所述，子宮內膜異位之精確病因尚不清楚 {Witz, C. A. (1999). Clinical Obstetrics & Gynaecology 42, 566-585.; Witz, C. A. (2002). Gynaecologic & Obstetric Investigation 53, 52-62.}，但最廣泛接受之理論係植入或 Sampson 理論 {Sampson, J. A. (1927). American Journal of Obstetrics & Gynaecology 14, 422-429.}。Sampson 理論提出，子宮內膜異位之形成係內膜組織在月經期間退行性傳播及植入腹

膜腔之結果。附著後，子宮內膜之碎片恢復維管聯結並在局部及全身性荷爾蒙控制下經歷數個增殖及脫落之循環。在具有專屬輸卵管之婦女中，倒經似乎為一種普遍現象 {Liu, D. T. (Hitchcock, A.). *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 93, 859-862.}。該疾病常自身表現為直腸陰道子宮內膜異位或子宮肌腺病、卵巢囊腫子宮內膜瘤及最常見之腹膜子宮內膜異位。骨盆內附著及病變生長之主要部位係卵巢、闊韌帶及圓韌帶、輸卵管、子宮頸、陰道、腹膜及道格拉斯陷凹。在其最嚴重時，子宮內膜異位可引起腹膜腔之深度結構改變，包括多器官黏連及纖維化。

有症狀之子宮內膜異位可以醫藥及手術方式治療，其中目的係去除異位病變組織。手術干預可係保守的(旨在保持患者生殖潛力)或對於嚴重疾病比較激進(涉及泌尿道、腸及直腸陰道隔之解剖或經腹部子宮全切除術及雙側輸卵管卵巢切除術)。醫藥藥理學治療(例如雄激素療法，達那唑(danazol)及孕三烯酮(gestrinone)；GnRH激動劑組，布舍瑞林(buserelin)、戈舍瑞林(goserelin)、亮丙瑞林(leuprolide)、那法瑞林(nafarelin)及曲普瑞林(triptorelin)；GnRH拮抗劑，西曲瑞克(cetrorelix)及阿巴瑞克(abarelix)；以及孕激素類，包括乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate))可藉由抑制雌激素產生來誘發病變萎縮。此等方法具有有害之副作用；達那唑及孕三烯酮之副作用包括增重、多毛症、痤瘡、情緒變化及對心

血管系統之代謝效應。發現GnRH激動劑及拮抗劑組可引起雌激素之深度抑制，從而引起血管舒縮作用(潮紅)及骨礦物質密度之消耗，此將該組之使用限制在6個月之治療。孕激素類組(包括乙酸甲羥孕酮)可抑制促性腺激素類，但不會將卵巢雌激素產生下調至與GnRH類似物相同之程度。該等副作用包括不規則出血、胃氣脹、增重及對心血管系統之代謝效應。

子宮平滑肌瘤 {Flake, G. P. 等人(2003). *Environmental Health Perspectives* 111, 1037-1054.; Walker, C. L. (2002). *Recent Progress in Hormone Research* 57, 277-294.} 或纖維瘤為在婦女中發現之最常見的良性腫瘤且在大部分婦女直到絕經期時出現。儘管在美國子宮纖維瘤與子宮內膜異位一樣係子宮切除術的最常見之適應症，但對於該疾病之基本病理生理學特徵卻幾乎一無所知。與子宮內膜異位病變一樣，增大之子宮纖維瘤之存在係與異常子宮出血、痛經、骨盆痛及不育有關。除手術治療外，醫藥治療亦常用於子宮內膜異位，例如GnRH類似物或達那唑已顯示可藉由誘發可逆之雌激素過少狀態來抑制纖維瘤生長 {Chrisp, P. 及 Goa, K. L. (1990). *Drugs* 39, 523-551.; Chrisp, P. 及 Goa, K. L. (1991). *Drugs* 41, 254-288.; De Leo, V. 等人 (2002). *Drug Safety* 25, 759-779.; Ishihara, H. 等人 (2003). *Fertility & Sterility* 79, 735-742.}。然而，子宮纖維瘤及子宮內膜異位二者之未來疾病療法將依賴於較目前現有之藥劑更有效、耐受性更佳及更安全之藥劑的開發。

類固醇黃體酮(即，黃體酮受體激動劑)常用於婦女保健，例如用於避孕及荷爾蒙療法以及用於治療婦科病症。在婦女及非人類靈長類動物中進行之最新研究亦表明，黃體酮受體拮抗劑在避孕及生殖病症(例如纖維瘤及子宮內膜異位)治療中具有潛在應用。目前，所有臨床可用之黃體酮受體激動劑及拮抗劑均為類固醇化合物。因其會與其他類固醇受體發生功能性相互作用或因與其類固醇代謝物有關之作用而常常會引起各種副作用{Winneker, Richard C. 等人；Endocrinology and Reproductive Disorders Division, Women's Health Research Institute, Collegeville, PA, USA. Seminars in Reproductive Medicine (2005), 23(1), 46-57}。

黃體酮受體拮抗劑[抗黃體酮(AP)](包括該類之基本成員，米非司酮(mifepristone)(RU-486；Roussel UCLAF，Romainville，France)、奧那司酮(onapristone)(ZK 98 299；Schering AG)、ZK 137 316及ZK-230 211)係可結合黃體酮受體(PR)並阻礙黃體酮誘發之基因表現之化合物{Spitz, I. M. (2003). Steroids 68，981-993.}。作用於雌激素引發之子宮內膜時，黃體酮不但在內膜組織之分化及導管形態發生中起到必要作用，而且參與子宮肌層收縮之抑制及對胚胎植入及妊娠起關鍵作用之白血球Th1/Th2反應的極化。許多研究曾研究了抗黃體酮對子宮內膜異位{Grow, D. R.等人(1996). Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 81，1933-1939.；Kettel, L. M.等人(1996). Fertility & Sterility 65，23-28.；Kettel, L. M.等人(1998).

American Journal of Obstetrics & Gynaecology 178, 1151-1156.}及子宮纖維瘤 {Eisinger, S. H.等人(2003).Obstetrics & Gynaecology 101, 243-250.; Murphy, A. A.及 Castellano, P. Z. (1994). Current Opinion in Obstetrics & Gynaecology 6, 269-278.; Murphy, A. A.等人(1995). Fertility & Sterility 63, 761-766.; Steinauer, J., Pritts等人(2004). Obstetrics & Gynaecology 103, 1331-1336.; Yang, Y.等人(1996). Chinese. Chung-Hua Fu Chan Ko Tsa Chih [Chinese Journal of Obstetrics & Gynaecology] 31, 624-626.}之徵候及症狀之潛在有益作用。與 GnRH類似物及其他習用藥理學方法不同，抗黃體酮尤其為米非司酮似乎能夠減小病變或纖維瘤體積，同時保持卵巢雌激素分泌之滋補水平。該等抗黃體酮可誘發閉經及內膜緊密，且似乎亦可足以防止產生快速之雌激素依賴性骨質缺失 {Grow, D. R.等人(1996). Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 81, 1933-1939.}。相比之下，GnRH類似物可引起骨無機物密度之快速缺失，此種臨床特徵將 GnRH類似物之持續治療時間限制在6個月。儘管米非司酮為一種有效之抗黃體酮，但其亦具有等效之抗糖皮質激素活性。除用於庫欣氏症候群(Cushing's syndrome)之皮質醇增多症的姑息療法以外 {Chu, J. W.等人(2001). J Clin Endocrinol Metab 86, 3568-3573.; Sartor, O.及 Cutler, G. B., Jr. (1996). Clin Obstet Gynaecol 39, 506-510.; Spitz, I. M. (2003). Steroids 68, 981-993.; Van Look, P. F.及 von Hertzen, H.

(1995). Human Reproduction Update 1, 19-34.}, 該抗糖皮質激素活性為米非司酮之不期望特徵且可能為諸多類固醇類抗黃體酮之不期望特徵。

亦曾闡述另一類類固醇及非類固醇化合物，稱作黃體酮受體調節劑 (PRM 或內消旋黃體酮)，包括亞松寧尼 (asoprisnil)(J867、苯甲醛、4-[(11 β ,17 β)-17-甲氧基-17-(甲氧基甲基)-3-氧代雌-4,9-二烯-11-基]-,1-肟；Jenpharm, TAP)、J912、J956、J1042。除其在荷爾蒙替代及作為避孕藥之潛在用途外，此等種類之化合物會被視作可用於治療子宮內膜異位及子宮平滑肌瘤 {Chwalisz, K.等人(2004). Semin Reprod Med 22, 113-119.; Chwalisz, K.等人(2002). Annals of the New York Academy of Sciences 955, 373-388 ; discussion 389-393. ; DeManno, D. 等人 (2003). Steroids 68, 1019-1032.}。亞松寧尼及結構相關之PRM在動物模型中不同於抗黃體酮及黃體酮，例如在兔子宮內膜 (McPhail 檢驗 {McPhail, M. K. (1934). Journal of physiology 83, 145-156.})及豚鼠陰道中顯示具有部分孕激素活性。用亞松寧尼在靈長類中進行之臨床前研究曾顯示PRM可抑制內膜生長，且與黃體酮之作用不同，內膜ER及PR之表現未受到抑制 {Chwalisz, K.等人(2000). Steroids 65, 741-751. ; DeManno, D. 等人 (2003). Steroids 68, 1019-1032. ; Elger, W. 等人 (2000). Steroids 65, 713-723.}。

【發明內容】

已發現本發明之化合物具有有用之醫藥特性。其可用於

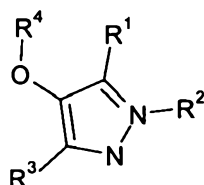
治療子宮內膜異位、子宮纖維瘤(平滑肌肉瘤)及月經過多、子宮肌腺病、原發性及繼發性痛經(包括性交困難、大便困難及慢性骨盆痛之症狀)、慢性骨盆痛症候群、性早熟、宮頸成熟、避孕(緊急避孕)、乳癌、卵巢癌、內膜癌、前列腺癌、肺癌、睪丸癌、胃癌、腦脊髓瘤、焦慮、經前症候群、經前焦慮症、酒濫用及獎賞刺激或夏-馬-圖三氏病(Charcot-Marie-Tooth disease)。

尤其感興趣者係下列疾病或病症：子宮內膜異位、子宮纖維瘤(平滑肌肉瘤)、月經過多、子宮肌腺病、原發性及繼發性痛經(包括性交困難、大便困難及慢性骨盆痛之症狀)及慢性骨盆痛症候群。

特定而言，本發明之化合物及衍生物展現出作為黃體酮受體拮抗劑之活性且可用於其中需要利用黃體酮受體拮抗作用之療法。

更特定而言，本發明之化合物及衍生物可用於治療子宮內膜異位及/或子宮纖維瘤(平滑肌肉瘤)。

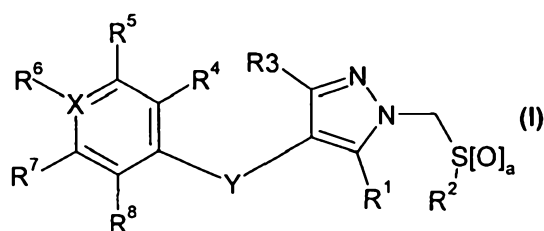
國際專利申請案第 WO 02/085860 號闡述下式之吡唑衍生物：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係如上述國際專利申請案中所述，該等衍生物係 HIV 逆轉錄酶之調節劑。

【實施方式】

根據本發明，提供一種式(I)之化合物，



或其一醫藥上可接受之衍生物，其中

R^1 及 R^3 獨立表示H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基或鹵素；

R^2 表示 C_{1-6} 烷基、 CF_3 或芳基；

a表示1或2；

R^4 、 R^5 、 R^7 及 R^8 獨立表示H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、CN或鹵素，或 R^4 及 R^5 或 R^7 及 R^8 連同與其相連之環形成一芳基或雜環稠合環系統；

X表示C或N；

Y表示 CH_2 或O；且

R^6 表示H、CN或鹵基，但在X表示N時 R^6 則不存在。

在上述定義中，除非另有說明，否則含有所需數目碳原子之烷基可無支鏈或有支鏈。實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。術語鹵素表式氟、氯、溴或碘。

芳基定義中涵蓋之芳環為苯基或萘基。

雜芳環定義中涵蓋之雜環為吡咯基、咪唑基、三唑基、

噻吩基、呋喃基、噻唑基、噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、嗒嗒基、吡嗒基、吡啶基、異吡啶基、喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、喹啉基、吡嗒基、苯并噁唑基及喹噁啉基、及其部分或完全飽和之形式、以及氮雜環丁基、吡咯啶基、六氮吡啶基、哌嗪基、高哌嗪基、氧氮雜環庚烷基及嗎啉基。

在本發明一實施例中， R^1 表示 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 環烷基。

在本發明另一實施例中， R^2 表示 C_{1-6} 烷基。

在本發明又一實施例中， R^3 表示 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 環烷基。

在本發明另一實施例中， R^4 表示H。

在本發明又一實施例中， R^5 表示H、 C_{1-6} 烷基或鹵素。

在本發明另一實施例中， R^4 及 R^5 一起表示同與其相連之環稠合之苯環或吡啶環。較佳地， R^4 及 R^5 一起表示同與其相連之環稠合之苯環。

在本發明又一實施例中， R^6 表示CN。

在本發明另一實施例中， R^7 表示H、 C_{1-6} 烷基或鹵素。

在本發明又一實施例中， R^8 表示H。

在本發明另一實施例中， R^7 及 R^8 一起表示同與其相連之環稠合之苯環或吡啶環。較佳地， R^7 及 R^8 一起表示同與其相連之環稠合之苯環。

在本發明又一實施例中，Y表示O。

在本發明另一實施例中，鹵素表示氟或氯。

本發明之較佳化合物係：

4-(3,5-二環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-苜
腈；

4-(3,5-二環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-2-
甲基-苜腈；

4-(3,5-二環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-
2,6-二甲基-苜腈；

2-氯-4-(3,5-二環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧
基)-苜腈；

4-(3,5-二環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-2-
氯-苜腈；

3-氯-4-(3,5-二環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧
基)-苜腈；

4-(3,5-二環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-3-
氯-苜腈；

4-(3,5-二環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-3-
甲氧基-苜腈；

4-(3,5-二環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-
萘-1-甲腈；

5-(3,5-二環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-喹
啉-8-甲腈；

4-(3,5-二環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-喹
啉；

4-(4-氯-3-氟-苯氧基)-3,5-二環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-
吡唑；

3,5-二環丙基-4-(3,4-二氟-苯氧基)-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑；

3,5-二環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-4-(3,4,5-三氟-苯氧基)-1H-吡唑；

3,5-二環丙基-4-(3,5-二氟-苯氧基)-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑；

3,5-二環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-4-(2,4,5-三氟-苯氧基)-1H-吡唑；

4-(3-環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-5-甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-2-甲基-苄腈；

4-(5-環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-3-甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-2-甲基-苄腈；

4-(3-環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-5-甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-2,6-二甲基-苄腈；

4-(5-環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-3-甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-2,6-二甲基-苄腈；

4-(1-甲烷磺醯基甲基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-2,6-二甲基-苄腈；

4-(3,5-二乙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-苄腈；

4-(3,5-二乙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-2,6-二甲基-苄腈；

4-(3,5-二第三丁基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-苄腈；

4-(3-第三丁基-1-甲烷磺酰基甲基-5-甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-苄腈；

4-(5-第三丁基-1-甲烷磺酰基甲基-3-甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-苄腈；

4-(3-氯-5-環丙基-1-甲烷磺酰基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-2,6-二甲基-苄腈；

4-(5-氯-3-環丙基-1-甲烷磺酰基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-2,6-二甲基-苄腈；

4-(3-環丙基-1-甲烷磺酰基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-2,6-二甲基-苄腈；

4-(5-環丙基-1-甲烷磺酰基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-2,6-二甲基-苄腈；

4-(3,5-二乙基-1-甲烷磺酰基甲基-1H-吡唑-4-基甲基)-苄腈；

4-(3,5-二環丙基-1-三氟甲烷磺酰基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-苄腈；

4-(3,5-二環丙基-1-乙烷磺酰基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-苄腈；

4-[3,5-二環丙基-1-(丙烷-2-磺酰基甲基)-1H-吡唑-4-基氧基]-苄腈；

4-[3,5-二環丙基-1-(2-甲基-丙烷-2-磺酰基甲基)-1H-吡唑-4-基氧基]-苄腈；

4-(1-苯磺酰基甲基-3,5-二環丙基-1H-吡唑-4-基氧基)-苄腈；

4-(3,5-二乙基-1-甲烩亞磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-
2,6-二甲基-苜腈；

4-(3,5-二乙基-1-甲烩亞磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-
2,6-二甲基-苜腈；

及其醫藥上可接受之衍生物。

本發明之上述實施例可與一或多個其他實施例組合，以便提供其中更具體地對兩個或兩個以上變量組合定義之進一步實施例。舉例而言，其中變量R1、R2及L皆具有在上述更具體實施例中指定給其的更受限定義之另一實施例涵蓋在本發明範圍內。所有上文所述及定義之更具體之實施例的該等組合均涵蓋在本發明之範圍內。

本發明式(I)之化合物的醫藥上可接受之衍生物包括其鹽、溶劑合物、錯合物、多晶型物及晶癖、式(I)之化合物之前藥、立體異構體、幾何異構體、互變異構體形式及同位素變體。較佳地，式(I)之化合物的醫藥上可接受之衍生物包括式(I)之化合物的鹽、溶劑合物、酯及醯胺。更佳地，式(I)之化合物的醫藥上可接受之衍生物係鹽及溶劑合物。

式(I)之化合物的醫藥上可接受之鹽包括其酸加成鹽及鹼式鹽。

適宜酸加成鹽係由可形成無毒鹽之酸形成。實例包括：乙酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苜甲酸鹽、苜磺酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環己基磺醯胺酸鹽、乙二磺酸鹽、乙磺酸

鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、羥苯醯苯酸鹽、氫氯酸鹽/氯化物、氫溴酸鹽/溴化物、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、苯酸鹽、2-苯磺酸鹽、煙鹼酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥苯酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、焦麩胺酸鹽、糖二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、鞣酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟乙酸鹽及羥苯甲酸鹽。

適宜鹼加成鹽係由可形成無毒鹽之鹼形成。實例包括鋁鹽、精胺酸鹽、苜蓿鹽、鈣鹽、膽鹼鹽、二乙胺鹽、二醇胺鹽、甘油鹽、離胺酸鹽、鎂鹽、葡胺鹽、醇胺鹽、鉀鹽、鈉鹽、胺基丁三醇鹽及鋅鹽。

亦可形成酸及鹼之半鹽，例如，半硫酸鹽及半鈣鹽。

有關適宜鹽之評述參見Stahl及Wermuth之"Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" (Wiley-VCH, 2002)。

式I之化合物的醫藥上可接受之鹽可藉由以下三種方法中的一種或多種製備：

- (i) 藉由使式(I)之化合物與期望酸或鹼起反應；
- (ii) 藉由使用期望的酸或鹼自式(I)之化合物的適宜前體中去除酸不穩定或鹼不穩定的保護基團或開環適宜環狀前體(例如，內酯或內醯胺)；或
- (iii) 藉由與適宜酸或鹼起反應或藉助適宜離子交換管柱將

式(I)之化合物之一種鹽轉變成另一種鹽。

全部三種反應通常均在溶液中實施。所得鹽可經沉澱析出並藉由過濾收集或藉由蒸發掉溶劑而重新得到。所得鹽之離子化程度可在完全離子化至幾乎未離化之間變化。

本發明之化合物可以自完全非晶形至完全結晶之連續固體狀態存在。術語"非晶形"指一種材料狀態，在此狀態下，該材料在分子水平缺乏長程有序，並可端視溫度而展示固體或液體之物理特性。通常，該等材料不給出明顯的X-射線繞射圖，並且當其展示固體之特性時，在形態上更多時候描述為液體。藉由加熱，可發生自固體特性向液體特性之轉變，其特徵在於狀態轉變，通常為二級轉變("玻璃化轉變")。術語"結晶"指固體相，在此固體相下，該材料在分子水平具有有序的內部結構並給出明顯的具有確定峰之X-射線繞射圖。該等材料當經充分加熱時亦會展示液體之特性，但該自固體至液體之變化的特徵在於相變，通常為一級相變("熔點")。

本發明之化合物亦可以未溶合及溶合形式存在。本文所用術語"溶劑合物"指一包含本發明之化合物及一或多種醫藥上可接受之溶劑合物分子(例如，乙醇)之分子複合物。當溶劑為水時，使用術語"水合物"。

當前公認之有機水合物分類系統係一定義孤立位點水合物、通道水合物或金屬離子配位水合物之系統-參見K. R. Morris的"Polymorphism in Pharmaceutical Solids" (H. G. Brittain編輯，Marcel Dekker，1995)。孤立位點水合物係

其中水分子係藉由插入有機分子間而經分隔相互間不直接接觸的水合物。在通道水合物中，水分子位於晶格通道中，在晶格通道上水分子相互毗鄰。在金屬離子配位水合物中，水分子鍵結至金屬離子上。

當溶劑或水係緊密結合時，該複合物會具有明確之不依賴於濕度的化學計量。然而，當溶劑或水係微弱鍵結時(如在通道水合物及吸濕化合物中)，水/溶劑含量將會取決於濕度及乾燥狀況。在該等情況下，非化學計量係正常的。

本發明之範圍亦涵蓋多組份錯合物(不同於鹽及溶劑合物)，其中藥物及至少一種其他組份係以化學計量或非化學計量量存在。此類型之錯合物包括晶籠化合物(藥物-宿主包含錯合物)及共晶體。通常將後者定義為藉由非共價相互作用鍵合在一起之中性分子組份之結晶錯合物，但亦可為中性分子與鹽之錯合物。共晶體可藉由熔融結晶、自溶劑中重結晶或一起物理研磨各組份製備-參見 O. Almarsson及 M. J. Zaworotko的 Chem Commun, 17, 1889-1896, (2004)。有關此等多組份錯合物之綜合評述參見 Haleblan的 J Pharm Sci, 64(8), 1269-1288(1975年8月)。

在經受適宜條件時，本發明之化合物亦可以介晶態(介晶相或液晶)存在。介晶態係介於真晶態與真液態(熔融物或溶液)之間的中間狀態。將因溫度變化出現之介晶現象描述為"正溫"且將由第二組份(例如水或另一溶劑)之加入引起之介晶現象描述為"液向性"。將有潛力形成液向性介

晶相之化合物描述為"兩親性"且其由具有離子性(例如 $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ 、 $-\text{COO}^-\text{K}^+$ 或 $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$)或非離子性(例如 $-\text{N}^-\text{N}^+$ $(\text{CH}_3)_3$)極性首基之分子構成。對於更多資訊,參見N. H. Hartshorne 及 A. Stuart 的 *Crystals and the Polarizing Microscope*, 第4版(Edward Arnold, 1970)。

下文中所有對式(I)之化合物之提及包括提及其鹽、溶劑合物、多組份錯合物及液晶以及其鹽之溶劑合物、多組份錯合物及液晶。

如所指出,所謂式(I)之化合物的"前藥"亦涵蓋於本發明之範圍內。因此,式(I)之化合物的某些衍生物本身稍有或不具有藥理活性,但當將其投予至身體內部或表面上時可藉由(例如)水解解離將其轉化成具有期望活性之式I化合物。將此等衍生物稱作"前藥"。有關前藥使用的進一步資訊可在"Pro-drugs as Novel Delivery Systems", 第14卷, ACS Symposium Series(T. Higuchi 及 W. Stella)與"Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987(E. B. Roche編輯, American Pharmaceutical Association)中找到。

舉例而言,本發明之前藥可藉由用為熟習此項技術者所已知的某些部分(如 H Bundgaard之"Design of Prodrugs"(Elsevier, 1985)中所述之"前體部分")取代存在於式(I)之化合物中之適宜官能團來產生。

本發明前藥的一些實例包括:

(i) 在式(I)之化合物含有一醇官能團($-\text{OH}$)時,包括其之

醚，例如，其中式(I)之化合物之醇官能團的氫由(C₁-C₆)烷醯基氧基甲基取代之化合物；及

- (ii) 在式(I)之化合物含有一級或二級胺基官能團(-NH₂或-NHR，其中R≠H)時，包括其醯胺，例如，其中式(I)之化合物之胺基官能團的一或兩個氫視情況經(C₁-C₁₀)烷醯基取代之化合物。

可在前述參考文獻中找到合乎上述實例及其他前藥類型實例之取代基的其他實例。

此外，某些式(I)之化合物本身可作為其他式(I)之化合物之前藥。

本發明之範圍亦涵蓋式(I)之化合物的代謝物，即，在投予該藥物時於活體內形成之化合物。因此，本發明之範圍涵蓋在活體內形成之式(I)之化合物的代謝物。

含有一或多個不對稱碳原子之式(I)之化合物可以兩種或兩種以上立體異構體之形式存在。在式(I)之化合物含有烯基或伸烯基基團時，可存在幾何順式/反式(或Z/E)異構體。在結構異構體可經由低能屏障互換時，會出現互變異構現象("互變現象")。此可在含有(例如)亞胺基、酮基或肟基之式(I)之化合物中採取質子互變現象之形式，或在含有芳族部分之化合物中採取所謂化合價互變現象之形式。其遵循：單個化合物可存在不止一種類型之異構現象。

涵蓋於本發明範圍者係式I之化合物的所有立體異構體、幾何異構體及互變異構體，包括顯示不止一種的類型之異構現象之化合物及其一或多種之混合物。亦涵蓋酸加

成鹽或鹼式鹽，其中抗衡離子具旋光活性，例如，*d*-乳酸鹽或*l*-離胺酸，或具外消旋性，例如，*dl*-酒石酸鹽或*dl*-精胺酸。

可藉由熟悉此項技術者所熟知的習用技術(例如，層析法和分段結晶)分立順式/反式異構體。

用於製備/分離單個對映異構體之習用技術包括由適宜旋光純前體進行對掌合成或使用(例如)對掌高壓液相層析法(HPLC)進行外消旋異構體(或鹽或衍生物之外消旋異構體)的解析。

或者，外消旋物(或外消旋前體)可與適宜旋光活性化合物(例如，醇)反應，或在式(I)之化合物包含酸性或鹼性部分之情況下可與酸或鹼(例如1-苯乙胺或酒石酸)反應。所得非對映異構混合物可藉由層析法及/或分段結晶分離且可藉由熟習此項技術者所熟知的方法將非對映異構體的一或兩個轉化成相應的純對映異構體。

可藉由使用由烴(通常為庚烷或己烷)構成含有0至50體積%之異丙醇(通常為2至20%)及0至5體積%之烷基胺(通常為0.1%之二乙胺)的流動相在不對稱樹脂上實施層析法(通常為HPLC)來獲得呈對映異構體富集形式的本發明對掌化合物(及其對掌前體)。濃縮溶洗物可得到經富集之混合物。

在所有外消旋物均結晶時，可能形成兩種不同類型之晶體。第一類為上文指出之外消旋化合物(真外消旋物)，其中產生一均質形式之晶體，其含有兩種等莫耳量之對映異

構體。第二類係外消旋混合物或聚集物，其中產生等莫耳量的兩種形式之晶體，每一種均含有單一對映異構體。

儘管以外消旋混合物形式存在之兩種晶體形式具有相同之物理特性，但其可具有不同於真外消旋物之物理特性。外消旋混合物可藉由熟習此項技術者習知的習用技術分離 - 例如參見，E. L. Eliel 及 S. H. Wilen 編輯之 "Stereochemistry of Organic Compounds" (Wiley, 1994)。

本發明包括所有醫藥上可接受的同位素標記之式(I)之化合物，其中一或多個原子由具有相同原子數但具有與在自然界中佔優勢之原子量或質量數不同之原子量或質量數的原子取代。

適合納入本發明化合物中之同位素之實例包括：氫的同位素(例如 ^2H 及 ^3H)、碳的同位素(例如 ^{11}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C)、氯的同位素(例如 ^{36}Cl)、氟的同位素(例如 ^{18}F)、碘的同位素(例如 ^{123}I 及 ^{125}I)、氮的同位素(例如 ^{13}N 及 ^{15}N)、氧的同位素(例如 ^{15}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O)、磷的同位素(例如 ^{32}P)及硫的同位素(例如 ^{35}S)。

某些同位素標記之式(I)之化合物，例如納入放射性同位素者，可用於藥物及/或底物組織分佈研究。放射性同位素氚(即 ^3H)及碳-14(即 ^{14}C)因易於納入且容易檢測而尤其可用於此目的。

用較重同位素(例如氘，即 ^2H)進行取代具有更強之代謝穩定性從而能夠提供某些治療優勢，例如，活體內半衰期增加或劑量需要量減少，因而在某些情況下較佳。

用正電子發射同位素(例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N)進行取代可在正電子發射斷層掃描(PET)研究中用來檢測底物受體佔據情況。

同位素標記之式(I)之化合物通常可藉由熟習此項技術者習知的常用技術來製備或可藉由與彼等闡述於隨附實例及製備方法中者相類似之製程使用適宜同位素標記試劑代替先前採用之非標記試劑製備。

本發明醫藥上可接受之溶劑合物包括彼等其中結晶化溶劑可經同位素取代者，例如， D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -DMSO。

應評定式(I)之化合物之諸如溶解性及溶液穩定性(在不同pH下)、滲透性等生物醫藥學特性，以選擇最適宜的劑型及投予途徑來治療預定適應症。

欲用於醫藥應用的本發明之化合物可以晶體或非晶形產品形式投予。其可藉由(例如)沉澱、結晶化、凍乾、噴霧乾燥或蒸發乾燥以(例如)固體栓劑、粉劑或薄膜形式獲得。微波或射頻乾燥法可用於此目的。

本發明之化合物可單獨投予，或與一或多種本發明之其他化合物組合投予，或與一或多種其他藥物組合投予(或以其任一組合形式)。

本發明之化合物可與COX抑制劑組合投予。因此，在本發明另一態樣中，提供一種含有黃體酮受體拮抗劑及一或多種COX抑制劑之醫藥產品，其呈組合製劑形式以同時、分開或依序用於子宮內膜異位之治療。

可與本發明之化合物組合使用之COX抑制劑包括(但不

限於)：

- (i) 布洛芬 (ibuprofen)、萘普生 (naproxen)、苯噁洛芬 (benoxaprofen)、氟比洛芬 (flurbiprofen)、非諾洛芬 (fenoprofen)、芬布芬 (fenbufen)、酮基布洛芬 (ketoprofen)、吲哚洛芬 (indoprofen)、吡洛芬 (pirprofen)、卡洛芬 (carprofen)、奧沙普秦 (oxaprozin)、普拉洛芬 (prapoprofen)、咪洛芬 (miroprofen)、硫噁洛芬 (tioxaprofen)、舒洛芬 (suprofen)、阿明洛芬 (alminoprofen)、噻洛芬酸 (tiaprofenic acid)、氟洛芬 (fluprofen)、布氯酸 (bucloxic acid)、吲哚美辛 (indomethacin)、舒林酸 (sulindac)、托美汀 (tolmetin)、佐美酸 (zomepirac)、雙氯芬酸 (diclofenac)、芬克洛寧 (fenclofenec)、阿氯芬酸 (alclofenac)、異丁芬酸 (ibufenac)、伊索克酸 (isoxepac)、呋羅芬酸 (furofenac)、硫平酸 (tiopinac)、齊多美辛 (zidometacin)、乙醯水楊酸 (乙醯基 salicylic acid)、吲哚美辛 (indometacin)、吡羅昔康 (piroxicam)、替諾昔康 (tenoxicam)、萘丁美酮 (nabumetone)、酮咯酸 (ketorolac)、阿紫丙宗 (azapropazone)、甲芬那酸 (mefenamic acid)、托芬那酸 (tolfenamic acid)、雙氟尼酸 (diflunisal)、鬼臼毒素 (podophyllotoxin) 衍生物、阿西美辛 (acemetacin)、屈噁昔康 (droxicam)、夫洛非寧 (floctafenine)、羥布宗 (氧基 phenbutazone)、保泰松 (phenylbutazone)、丙谷

- 美辛 (proglumetacin)、阿西美辛 (acemetacin)、芬替酸 (fentiazac)、環氯節酸 (clidanac)、羥平鈉 (oxipinac)、甲芬那酸 (mefenamic acid)、甲氯芬那酸 (meclofenamic acid)、氟芬那酸 (flufenamic acid)、尼氟酸 (niflumic acid)、氟苯柳 (flufenisal)、舒多昔康 (sudoxicam)、依託度酸 (etodolac)、哌丙呋羅 (piprofen)、水楊酸 (salicylic acid)、三水楊酸膽鹼鎂 (choline magnesium trisalicylate)、水楊酸酯 (salicylate)、撲炎痛 (benorylate)、芬替酸 (fentiazac)、氯吡酸 (clopinac)、非普拉宗 (feprazone)、伊索昔康 (isoxicam) 及 2-氟-a-甲基[1,1'-聯苯基]-4-乙酸、4-(硝基氧基)丁酯 (參見 Wenk 等人, *Europ. J. Pharmacol.* 453:319-324(2002)) ;
- (ii) 美洛昔康 (meloxicam) (CAS 註冊號 71125-38-7 ; 闡述於美國專利第 4,233,299 號), 或其一醫藥上可接受之鹽或前藥 ;
- (iii) 塞來考昔 (celecoxib) (美國專利第 5,466,823 號)、伐地考昔 (valdecoxib) (美國專利第 5,633,272 號)、地拉考昔 (deracoxib) (美國專利第 5,521,207 號)、羅非考昔 (rofecoxib) (美國專利第 5,474,995 號)、依託考昔 (etoricoxib) (國際專利申請公開案第 WO 98/03484 號)、JTE-522 (日本專利申請公開案第 9052882 號) 或其一醫藥上可接受之鹽或前藥 ;
- (iv) 帕瑞考昔 (Parecoxib) (闡述於美國專利第 5,932,598

號)，其為三環 Cox-2 選擇性抑制劑伐地考昔 (valdecoxib)(闡述於美國專利第 5,633,272 號)之有療效前藥，尤其為帕瑞考昔鈉鹽；

(v) ABT-963(闡述於國際專利申請公開案第 WO 00/24719 號)；

(vi) 尼美舒利 (Nimesulide)(闡述於美國專利第 3,840,597 號)、氟舒胺 (flosulide)(論述於 J. Carter, Exp. Opin. Ther. Patents, 8(1), 21-29(1997))、NS-398(揭示於美國專利第 4,885,367 號)、SD 8381(闡述於美國專利第 6,034,256 號)、BMS-347070(闡述於美國專利第 6,180,651 號)、S-2474(闡述於歐洲專利公開案第 595546 號)及 MK-966(闡述於美國專利第 5,968,974 號)；

(vii) 達布非酮 (darbufelone)(Pfizer)、CS-502(Sankyo)、LAS 34475(Almirall Profesfarma)、LAS 34555(Almirall Profesfarma)、S-33516(Servier)、SD 8381(Pharmacia, 闡述於美國專利第 6,034,256 號)、BMS-347070(Bristol Myers Squibb, 闡述於美國專利第 6,180,651 號)、MK-966(Merck)、L-783003(Merck)、T-614(Toyama)、D-1367(Chiroscience)、L-748731(Merck)、CT3(Atlantic Pharmaceutical)、CGP-28238(Novartis)、BF-389(Biofor/Scherer)、GR-253035(Glaxo Wellcome)、6-二氧代-9H-嘌呤-8-基-肉桂酸(Glaxo Wellcome)、及 S-2474(Shionogi)。

本發明之化合物可與PDE5抑制劑組合投予。因此在本發明另一態樣中，提供一種含有黃體酮受體拮抗劑及一或多種PDEV抑制劑之醫藥產品，其呈組合製劑之形式以同時、分開或依序用於子宮內膜異位之治療。

可與本發明之化合物組合使用之PDEV抑制劑包括(但不限於)：

- (i) 較佳為5-[2-乙氧基-5-(4-甲基-1-哌嗪基磺醯基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(昔多芬(sildenafil)，例如作為Viagra®出售者)亦稱作1-[[3-(6,7-二氫-1-甲基-7-氧代-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-4-乙氧基苯基]磺醯基]-4-甲基哌嗪(參見歐洲專利第EP-A-0463756號)；5-(2-乙氧基-5-嗎啉基乙醯基苯基)-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(參見歐洲專利第EP-A-0526004號)；3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺醯基)-2-正丙氧基苯基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(參見WO 98/49166)；3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺醯基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(參見WO 99/54333)；(+)-3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺醯基)-2-(2-甲氧基-1(R)-甲基乙氧基)吡啶-3-基]-2-甲基-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮，亦稱作3-乙基-5-{5-[4-乙基哌嗪-1-基磺醯基]-2-[(1R)-2-甲氧基-1-甲基乙基]氧基)吡啶-3-基}-2-甲基-2,6-二氫-7H-

吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(參見 WO 99/54333)；5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺醯基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮，亦稱作1-{6-乙氧基-5-[3-乙基-6,7-二氫-2-(2-甲氧基乙基)-7-氧代-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基]-3-吡啶基磺醯基}-4-乙基哌嗪(參見 WO 01/27113，實例8)；5-[2-異丁氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺醯基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(參見 WO 01/27113，實例15)；5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺醯基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-苯基-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(參見 WO 01/27113，實例66)；5-(5-乙醯基-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-異丙基-3-氮雜環丁基)-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(參見 WO 01/27112，實例124)；5-(5-乙醯基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮雜環丁基)-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(參見 WO 01/27112，實例132)；(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-六氫-2-甲基-6-(3,4-亞甲基二氧基苯基)吡嗪并[2',1':6,1]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮(犀利士(tadalafil)，IC-351，Cialis[®])，即公開之國際申請案第 WO 95/19978號之實例78及95的化合物，以及實例1、3、7及8之化合物；2-[2-乙氧基-5-(4-乙基-哌嗪-1-基-1-磺醯基)-苯基]-5-甲基-7-丙基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(伐地那非(vardenafil)LEVITRA[®])亦

稱作 1-[[3-(3,4-二氫-5-甲基-4-氧代-7-丙基咪唑并[5,1-f]-as-三嗪-2-基)-4-乙氧基苯基]磺醯基]-4-乙基哌嗪，即公開之國際申請案第 WO 99/24433 號之實例 20、19、337 及 336 之化合物；公開之國際申請案第 WO 93/07124 號之實例 11 之化合物 (EISAI)；來自 Rotella D P, *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 1257 之化合物 3 及 14；4-(4-氯苄基)胺基-6,7,8-三甲氧基喹啉；N-[[3-(4,7-二氫-1-甲基-7-氧代-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]-嘧啶-5-基)-4-丙氧基苯基]磺醯基]-1-甲基-2-吡咯啉丙醯胺 ["DA-8159" (實例 68 of WO 00/27848)]；及 7,8-二氫-8-氧代-6-[2-丙氧基苯基]-1H-咪唑并[4,5-g]喹啉及 1-[3-[1-[(4-氟苄基)甲基]-7,8-二氫-8-氧代-1H-咪唑并[4,5-g]喹啉-6-基]-4-丙氧基苯基]甲醯胺；4-[(3-氯-4-甲氧基苄基)胺基]-2-[(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基]-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-甲醯胺 (TA-1790)；3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氫-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-N-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙基]-4-丙氧基苯磺醯胺 (DA 8159) 及其醫藥上可接受之鹽。

- (ii) 4-溴-5-(吡啶基甲基胺基)-6-[3-(4-氯苄基)-丙氧基]-3(2H)噻嗪酮；1-[4-[(1,3-苯并間二氧環戊烯-5-基甲基)胺基]-6-氯-2-喹啉基]-4-六氫吡啶-甲酸單鈉鹽；(+)-順式-5,6a,7,9,9,9a-六氫-2-[4-(三氟甲基)-苯基甲基-5-甲基-環戊-4,5]咪唑并[2,1-b]噻吩-4(3H)酮；呋

喃西林 (furazlocillin) ; 順式 -2- 己基 -5- 甲基 -3,4,5,6a,7,8 , 9,9a-八氫環戊[4,5]-咪唑并[2,1-b]噻吩-4-酮 ; 3-乙醯基-1-(2-氯苄基)-2-丙基吡啶-6-甲酸酯 ; 3-乙醯基-1-(2-氯苄基)-2-丙基吡啶-6-甲酸酯 ; 4-溴-5-(3-吡啶基甲基氨基)-6-(3-(4-氯苄基)丙氧基)-3-(2H)噻嗪酮 ; 1-甲基-5(5-嗎啉基乙醯基-2-正丙氧基苄基)-3-正丙基-1,6-二氫-7H-吡啶并(4,3-d)嘧啶-7-酮 ; 1-[4-[(1,3-苯并間二氧環戊烯-5-基甲基)氨基]-6-氯-2-噻唑啉基]-4-六氫吡啶甲酸單鈉鹽 ; 醫藥專案 (Pharmaprojects) 第 4516 號 (Glaxo Wellcome) ; 醫藥專案第 5051 號 (Bayer) ; 醫藥專案第 5064 號 (Kyowa Hakko ; 參見 WO 96/26940) ; 醫藥專案第 5069 號 (Schering Plough) ; GF-196960 (Glaxo Wellcome) ; E-8010 及 E-4010 (Eisai) ; Bay-38-3045 及 38-9456 (Bayer) ; FR229934 及 FR226807 (Fujisawa) ; 及 Sch-51866 。

較佳地，PDEV 抑制劑係選自昔多芬、犀利士，伐地那非、DA-8159 及 5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺醯基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氫-7H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮。最佳地，PDE5 抑制劑係昔多芬及其醫藥上可接受之鹽。昔多芬檸檬酸鹽係較佳鹽。

本發明之化合物可與 V1a 拮抗劑組合投予。因此，在本發明另一態樣中，提供一種含有黃體酮受體拮抗劑及一或多種 V1a 拮抗劑之醫藥產品，其呈組合製劑之形式以同

時、分開或依序用於子宮內膜異位之治療。

適宜加壓素 V1a 受體拮抗劑為(例如)(4-[4-苄基-5-(4-甲氧基-六氫吡啶-1-基甲基)-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基]-3,4,5,6-四氫-2*H*-[1,2']聯吡啶)，其係 WO 2004/37809 中之實例 26。適宜加壓素 V1a 受體拮抗劑之進一步實例係 8-氯-5-甲基-1-(3,4,5,6-四氫-2*H*-[1,2']聯吡啶-4-基)-5,6-二氫-4*H*-2,3,5,10*b*-四氮雜-苯并[e]甘菊環，或其一醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其係 WO 04/074291 中之實例。

可與本發明一起使用之加壓素 V1a 受體拮抗劑的進一步實例係：SR49049(Relcovaptan)、阿托西班(atosiban)(Tractocile[®])、考尼伐坦(conivaptan)(YM-087)、VPA-985、CL-385004 及加壓催產素(Vasotocin)及 OPC21268。此外，闡述於 WO 01/58880 之 V1a 受體拮抗劑適用於本發明。

本發明之化合物可與 α 腎上腺素能受體拮抗劑(亦稱作 α -腎上腺素受體阻滯劑、 α -受體阻滯劑或 α -阻滯劑)組合投予。因此，在本發明另一態樣中，提供一種含有黃體酮受體拮抗劑及一或多種 α 腎上腺素能受體拮抗劑之醫藥產品，其呈組合製劑之形式以同時、分開或依序用於子宮內膜異位之治療。

可用於本發明之 α_1 -腎上腺素能受體拮抗劑包括(但不限於)特拉唑嗪(terazosin)(美國專利第 4,026,894 號)、多沙唑嗪(doxazosin)(美國專利第 4,188,390 號)、哌唑嗪(prazosin)(美國專利第 3,511,836 號)、布那唑嗪(bunazosin)

(美國專利第3,920,636號)、阿夫唑嗪(alfuzosin)(美國專利第4,315,007號)、萘哌地爾(naftopidil)(美國專利第3,997,666號)、坦索羅辛(tamsulosin)(美國專利第4,703,063號)、絲羅多辛(silodosin)(美國專利第5,387,603號)、酚妥拉明(phentolamine)及甲磺酸酚妥拉明(美國專利第2,503,059號)、曲唑酮(trazodone)(美國專利第3,381,009號)、吲哚拉明(indoramin)(美國專利第3,527,761號)、酚苄明(phenoxybenzamine)(美國專利第2,599,000號)、蘿芙木鹼(rauWO lfa alkaloids)(來自灌木蛇根木(RauWO lfa serpentine)之天然產物)、Recordati 15/2739(WO 93/17007)、SNAP 1069(WO 94/08040, 實例3, 化合物9, 第77頁及表3, 第86頁)、SNAP 5089(WO 94/10989)、RS17053(美國專利第5,436,264號)、SL 89.0591(歐洲專利第435749號)及阿巴諾喹(abanoquil)(歐洲專利第100200號); 揭示於國際申請公開案第WO 03/076427號之化合物, 尤其為5-環丙基-7-甲氧基-2-(2-嗎啉-4-基甲基-7,8-二氫[1,6]-嘧啶-6(5H)-基)-4(3H)-喹唑啉酮(實例11)、及揭示於國際申請公開案第WO 98/30560號之化合物, 尤其為4-胺基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲烷磺醯胺基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹唑啉(實例19); 及其醫藥上可接受之衍生物。較佳 α -腎上腺素能受體拮抗劑係多沙唑嗪、5-環丙基-7-甲氧基-2-(2-嗎啉-4-基甲基-7,8-二氫[1,6]-嘧啶-6(5H)-基)-4(3H)-喹唑啉酮及4-胺基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲烷磺醯胺基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹唑啉

及其醫藥上可接受之衍生物。4-胺基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲烷磺醯胺基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹啉之甲磺酸鹽特別受關注(參見WO 01/64672)。

適用於本發明之 α_2 -腎上腺素能受體拮抗劑包括氯乙雙苄胺(dibenamine)(德國專利第824208號)、妥拉唑林(tolazoline)(美國專利第2,161,938號)、曲馬唑嗪(trimazosin)(美國專利第3,669,968號)、依法克生(efaroxan)(歐洲專利第71368號)、育亨賓(yohimbine)(MR Goldberg等人, Pharmacol. Rev. 35, 143-180(1987))、依達唑烷(idazoxan)(歐洲專利第33655號)、及可樂定(clonidine)(美國專利第3,202,660號)。

適用於本發明之非選擇性 α -腎上腺素能受體拮抗劑包括達哌唑(dapiprazole)(美國專利第4,252,721號)。

本發明之化合物可與5- α 還原酶抑制劑組合投予。因此,在本發明另一態樣中,提供一種含有黃體酮受體拮抗劑及一或多種5- α 還原酶抑制劑之醫藥產品,其呈組合製劑之形式以同時、分開或依序用於子宮內膜異位之治療。

5- α 還原酶抑制劑包括5- α 還原酶同工酶2之抑制劑。適用於本發明之化合物係PROSCAR[®](亦稱作非那雄胺(finasteride),美國專利第4,377,584號及第4,760,071號)、闡述於WO 93/23420、歐洲專利第0572166號、WO 93/23050、WO 93/23038、WO 93/23048、WO 93/23041、WO 93/23040、WO 93/23039、WO 93/23376、WO 93/23419、歐洲專利第0572165號及WO 93/23051之化合

物。

本發明之化合物可與可降低雌激素水平或對抗雌激素受體之作用劑組合投予。因此，在本發明另一態樣中，提供一種含有黃體酮受體拮抗劑及一或多種可降低雌激素水平或對抗雌激素受體之作用劑的醫藥產品，其呈組合製劑之形式以同時、分開或依序用於子宮內膜異位之治療。

可降低雌激素水平之作用劑包括促性腺激素釋放荷爾蒙 (GnRH) 激動劑、GnRH拮抗劑及雌激素合成抑制劑。可對抗雌激素受體之作用劑，即雌激素受體拮抗劑包括抗雌激素。

適用於本發明之 GnRH 激動劑包括亮丙瑞林 (Prostap-Wyeth)、布舍瑞林 (Suprefact-Shire)、戈舍瑞林 (Zoladex-Astra Zeneca)、曲普瑞林 (De-capeptyl-Ipsen)、那法瑞林 (Synarel-Searle)、地洛瑞林 (deslorelin)(Somagard-Shire)、及組胺瑞林 / 醋酸組胺瑞林 (histrelin/supprelin)(Ortho Pharmaceutical Corp/Shire)。

適用於本發明之 GnRH 拮抗劑包括替維瑞克 (teverelix)(亦稱作安雷利克斯 (antarelix))、阿巴瑞克 (Plenaxis-Praecis Pharmaceuticals 公司)、西曲瑞克 (Cetrotide-ASTA Medica) 及加尼瑞克 (ganirelix) (Orgalutran-Organon)。

適用於本發明之抗雌激素包括他莫昔芬 (tamoxifen)、發洛得克 (Faslodex)(Astra Zeneca)、艾多昔芬 (idoxifene)(參見 Coombes 等人 (1995) Cancer Res. 55, 1070-1074)、雷洛

昔芬 (raloxifene) 或 EM-652(Labrie, F 等人, (2001) J steroid Biochem Mol Biol, 79, 213)。

適用於本發明之雌激素合成抑制劑包括芳香酶抑制劑。芳香酶抑制劑之實例包括福美司坦(Formestane)(4-羥基雄烯二酮)、依西美坦(Exemestane)、阿那曲唑(Anastrozole)(瑞寧得(Arimidex))及來曲唑(Letroxole)。

本發明之化合物可與 α -2- δ 配體組合投予。因此，在本發明另一態樣中，提供一種含有黃體酮受體拮抗劑及一或多種 α -2- δ 配體之醫藥產品，其呈組合製劑之形式以同時、分開或依序用於子宮內膜異位之治療。

用於本發明之 α -2- δ 配體之實例係如下化合物或其醫藥上可接受之鹽，一般而言或具體而言揭示於美國專利第4024175號，尤其為加巴噴丁(gabapentin)、歐洲專利第641330號，尤其為普加巴林(pregabalin)、美國專利第5563175號、WO-A-97/33858、WO-A-97/33859、WO-A-99/31057、WO-A-99/31074、WO-A-97/29101、WO-A-02/085839，尤其為([(1R,5R,6S)-6-(胺基甲基)二環[3.2.0]庚-6-基]乙酸、WO-A-99/31075，尤其為(3-(1-胺基甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮及C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-環庚基]-甲胺、WO-A-99/21824，尤其為(3S,4S)-(1-胺基甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙酸、WO-A-01/90052、WO-A-01/28978，尤其為(1 α ,3 α ,5 α)(3-胺基-甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、歐洲專利第0641330號、WO-A-98/17627、WO-A-00/76958，尤其為(3S,5R)-3-胺基甲基-5-甲基-辛

酸、WO-A-03/082807，尤其為(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-壬酸及(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-辛酸、WO-A-2004/039367，尤其為(2S,4S)-4-(3-氟-苯氧基甲基)-吡咯啉-2-甲酸、(2S,4S)-4-(2,3-二氟-苄基)-吡咯啉-2-甲酸、(2S,4S)-4-(3-氯苯氧基)脯胺酸及(2S,4S)-4-(3-氯苄基)脯胺酸、歐洲專利第1178034號、歐洲專利第1201240號、WO-A-99/31074、WO-A-03/000642、WO-A-02/22568、WO-A-02/30871、WO-A-02/30881、WO-A-02/100392、WO-A-02/100347、WO-A-02/42414、WO-A-02/32736及WO-A-02/28881，所有上述專利案均以引用方式併入本文中。

用於本發明之組合之較佳 α -2- δ 配體包括：加巴噴丁、普加巴林、[(1R,5R,6S)-6-(胺基甲基)二環[3.2.0]庚-6-基]乙酸、3-(1-胺基甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-環庚基]-甲胺、(3S,4S)-(1-胺基甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙酸、(1 α ,3 α ,5 α)(3-胺基-甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-辛酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-壬酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-辛酸、(2S,4S)-4-(3-氯苯氧基)脯胺酸及(2S,4S)-4-(3-氯苄基)脯胺酸或其醫藥上可接受之鹽。

用於本發明之組合的進一步較佳 α -2- δ 配體係(3S,5R)-3-胺基-5-甲基辛酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基壬酸、(3R,4R,5R)-3-胺基-4,5-二甲基庚酸及(3R,4R,5R)-3-胺基-

4,5-二甲基辛酸、及其醫藥上可接受之鹽。

用於本發明之組合之尤佳 α -2- δ 配體係選自加巴噴丁、普加巴林、(1 α ,3 α ,5 α)(3-胺基-甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、(2*S*,4*S*)-4-(3-氯苯氧基)脯胺酸及(2*S*,4*S*)-4-(3-氟苄基)脯胺酸或其醫藥上可接受之鹽。

本發明之化合物可與催產素受體拮抗劑組合投予。因此，在本發明另一態樣中，提供一種含有黃體酮受體拮抗劑及一或多種催產素拮抗劑之醫藥產品，其呈組合製劑之形式以同時、分開或依序用於子宮內膜異位之治療。

適用於本發明之催產素受體拮抗劑之實例係阿托西班(atosiban)(Ferring AB)、巴魯西班(barusiban)(Ferring AB)、TT-235(Northwestern University)及AS-602305(Serono SA)。

上文提及之公開之專利申請案之內容且尤其為申請專例範圍之治療活性化合物及其中例示性化合物之通式均以引用方式全部併入本文中。

本發明之化合物亦可與下列中的一或多種組合投予：

- (i) 芳香酶抑制劑；
- (ii) 雌激素受體激動劑；
- (iii) 血管發生抑制劑；
- (iv) VEGF抑制劑；
- (v) 激酶抑制劑；
- (vi) 蛋白質法尼基轉移酶抑制劑；
- (vii) 雄激素受體調節劑；

- (viii) 雄激素受體激動劑；
- (ix) 雄激素受體拮抗劑；
- (x) 類前列腺素受體激動劑；
- (xi) 類前列腺素受體拮抗劑；
- (xii) 前列腺素合成酶抑制劑；
- (xiii) 生物類黃酮；
- (xiv) 烷化劑；
- (xv) 微管調節劑，例如微管穩定劑；
- (xvi) 拓撲異構酶I抑制劑；
- (xvii) 金屬蛋白酶抑制劑；或
- (xviii) 黃體酮調節劑。

因此，在本發明另一態樣中，提供一種含有黃體酮受體拮抗劑及下列中任一種或多種之醫藥產品：

- (i) 芳香酶抑制劑；
- (ii) 雌激素受體激動劑；
- (iii) 血管發生抑制劑；
- (iv) VEGF抑制劑；
- (v) 激酶抑制劑；
- (vi) 蛋白質法尼基轉移酶抑制劑；
- (vii) 雄激素受體調節劑；
- (viii) 雄激素受體激動劑；
- (ix) 雄激素受體拮抗劑；
- (x) 類前列腺素受體激動劑；
- (xi) 類前列腺素受體拮抗劑；

- (xii) 前列腺素合成酶抑制劑；
- (xiii) 生物類黃酮；
- (xiv) 烷化劑；
- (xv) 微管調節劑，例如微管穩定劑；
- (xvi) 拓撲異構酶I抑制劑；
- (xvii) 金屬蛋白酶抑制劑；或
- (xviii) 黃體酮調節劑，

其呈組合製劑之形式以同時、分開或依序用於子宮內膜異位之治療。

一般而言，本發明之化合物將以與一或多種醫藥上可接受之賦形劑聯合之調配物形式投予。本文所用術語"賦形劑"係描述除本發明之化合物外的任一成份。對賦形劑之選擇極大程度係取決於(例如)以下因素：投予之具體方式、賦形劑對溶解性及穩定性之影響及劑型之性質。

適於遞送本發明化合物之醫藥組合物及用於製備其之方法易於為熟習此項技術者所瞭解。此等組合物及用於製備其之方法可在(例如)"Remington's Pharmaceutical Sciences"，第19版(Mack Publishing公司，1995)中找到。

本發明之化合物可口服投予。口服投予可包括吞嚥(因此，該化合物可進入胃腸道)及/或口腔、舌或舌下投予(藉此，該化合物可直接自口腔進入血流)。

適合口服投予之調配物包括固體、半固體及液體系統，例如，錠劑；包含多粒子或奈米粒子、液體或粉劑之軟質或硬質膠囊；含錠(包括填充有液體的)；咀嚼錠；凝膠

劑；快速釋放劑型；薄膜劑；陰道錠；噴霧劑；及口腔/黏膜黏貼片。

液體調配物包括懸浮液、溶液、糖漿及酏劑。該等調配物可用作為軟質或硬質膠囊(例如，由明膠或羥丙基甲基纖維素製成)內的填充物並通常包含一載劑，例如，水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素或一適宜油，及一或多種乳化劑及/或懸浮劑。液體調配物亦可藉由(例如)裝在藥袋中的固體重配所製備。

本發明之化合物亦可用於快速溶解、快速崩解劑型中，例如彼等闡述於Liang及Chen所著之Expert Opinion in Therapeutic Patents (11(6)，981-986 (2001))中者。

對於錠劑劑型，端視劑量而定，該藥物可佔該劑型之1重量%至80重量%，更佳佔該劑型之5重量%至60重量%。除該藥物外，錠劑中通常包含一崩解劑。崩解劑之實例包括羥乙酸澱粉鈉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、克洛帕維酮、聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素、微晶纖維素、經低碳數烷基取代的羥丙基纖維素、澱粉、預膠凝澱粉及藻酸鈉。一般而言，該崩解劑應佔劑型之1重量%至25重量%，較佳5重量%至20重量%。

黏合劑通常用來將黏著特性賦予一錠劑調配物。適宜黏合劑包括微晶纖維素、明膠、糖、聚乙二醇、天然及合成樹膠、聚乙烯吡咯啉酮、預膠凝澱粉、羥丙基纖維素及羥丙基甲基纖維素。錠劑亦可包含稀釋劑，例如乳糖(單水合物、經噴霧乾燥之單水合物、無水物及例如此類)、甘

露醇、木糖醇、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、微晶纖維素、澱粉及二水合磷酸氫鈣。

錠劑亦可視情況包含表面活性劑，例如月桂基硫酸鈉及聚山梨醇酯 80，及助流劑，例如二氧化矽及滑石粉。當含有時，表面活性劑可佔錠劑之 0.2 重量%至 5 重量%，助流劑可佔錠劑之 0.2 重量%至 1 重量%。

錠劑通常亦包含潤滑劑，例如，硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂基富馬酸鈉、及硬脂酸鎂與月桂基硫酸鈉之混合物。潤滑劑通常佔錠劑之 0.25 重量%至 10 重量%，較佳 0.5 重量%至 3 重量%。

其他可能的成份包括抗氧化劑、著色劑、矯味劑、保存劑及遮味劑。

例示性錠劑包含至多約 80% 之藥物、約 10 重量%至約 90 重量%之黏結劑、約 0 重量%至約 85 重量%之稀釋劑、約 2 重量%至約 10% 之崩解劑、及約 0.25 重量%至約 10 重量%之潤滑劑。

錠劑摻合物可直接或藉由輥子壓縮來形成錠劑。或者，錠劑摻合物或摻合物之部分在製錠前可經濕-、乾-、或熔融-粒化、熔融凝結或擠出。最終調配物可包含一或多層，並可經塗覆或不經塗覆；其甚至可裝入膠囊中。

錠劑調配物論述於 "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets"，第 1 卷，H. Lieberman 及 L. Lachman 著 (Marcel Dekker, New York, 1980)。

經口可消耗性薄膜劑通常係柔軟的水溶性或水可潤脹之

薄膜劑型，其可迅速溶解或具黏膜黏附性，並通常包含式(I)之化合物、成膜聚合物、黏結劑、溶劑、潤濕劑、增塑劑、穩定劑或乳化劑、黏度改良劑及溶劑。該調配物之某些組份可執行一種以上的功能。

該成膜聚合物可選自天然多糖、蛋白質或合成的水膠體，並且其含量通常介於0.01至99重量%之間、更通常介於30至80重量%之間。

其他可能之成份包括抗氧化劑、著色劑、矯味劑及增味劑、保存劑、催涎劑、冷卻劑、共溶劑(包括油)、潤膚劑、膨脹劑、消泡劑、表面活性劑及遮味劑。

依照本發明之膜劑通常係藉由對塗覆至一可剝離襯底支持物或紙上的水性薄膜實施蒸發乾燥而製備。此可在一乾燥烘箱或管道(通常為一組合的塗覆乾燥器)中實施，或藉由凍乾或利用真空乾燥器實施。

口服投予之固體調配物可調配成能直接釋放及/或以改良方式釋放。以改良方式釋放調配物包括延時釋放、持續釋放、脈動釋放、受控釋放、靶向釋放及程式性釋放。

適用於本發明目的的以改良方式釋放調配物闡述於美國專利第6,106,864號中。其他適宜釋放技術(例如高能分散液及滲透性經塗覆粒子)之詳細資料參見"Pharmaceutical Technology On-line", 25(2), 1-14, Verma等人著(2001)。使用咀嚼膠達成受控釋放闡述於WO 00/35298中。

本發明之化合物亦可直接投予至血流、肌肉或內部器官中。適合非經腸投予之方式包括靜脈內、動脈內、腹膜腔

內、鞘內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌內、滑囊腔內及皮下投予。適用於非經腸投予之裝置包括針式(包括微型針)注射器、無針式注射器及輸注技術。

非經腸調配物通常係水性溶液，可包含賦形劑(例如鹽、碳水化合物)及緩衝劑(較佳至一3至9之pH值)，但對於某些應用，其可能更適合調配為一無菌非水性溶液或調配為一乾燥形式以同一適宜媒劑(例如無菌、無致熱源的水)組合使用。

非經腸調配物在無菌條件下之製備(例如藉由冷凍乾燥法)可容易地使用熟習此項技術者所熟知的標準醫藥技術完成。用於製備非經腸溶液之式(I)之化合物的溶解性可藉助適當調配技術(例如納入增溶劑)來增強。

非經腸投予之調配物可經調配而能直接釋放及/或以改良方式釋放。以改良方式釋放調配物包括延時釋放、持續釋放、脈動釋放、受控釋放、靶向釋放及程式性釋放。因此，本發明之化合物可調配成一懸浮液或一固體、半固體或觸變液體，以植入的儲積物形式投予來提供活性化合物之改良釋放。該等調配物之實例包括藥物塗覆支架及包含載有藥物的聚(*dl*-乳酸-共乙醇酸)(PGLA)微球體之半固體及懸浮液。

本發明之化合物亦可經局部、皮(內)或經皮投予至皮膚或黏膜。用於此目的之典型調配物包括凝膠、水凝膠、洗劑、溶液、乳霜、軟膏、撒施粉、敷料、發泡體、膜劑、

皮膚貼片、糯米紙囊劑、植入物、海綿、纖維、繃帶及微型乳劑。亦可使用脂質體。典型載劑包括乙醇、水、礦物油、液體凡士林、白色凡士林、甘油、聚乙二醇及丙二醇。亦可納入增滲劑-參見(例如)J Pharm Sci(88(10), 955-958, Finnin及Morgan, 1999年10月)。

其他局部投予方式包括藉由電穿孔、離子電滲法、聲透法、超音促滲法及微型針或無針(例如, Powderject™、Bioject™等)注射。

局部投予之調配物可經調配而能直接釋放及/或以改良方式釋放。以改良方式釋放調配物包括延時釋放、持續釋放、脈動釋放、受控釋放、靶向釋放及程式性釋放。

本發明之化合物亦可經鼻內投予或藉由吸入投予, 該等投予之典型形式為: 來自乾粉吸入器之乾燥粉劑(或單獨的, 以一混合物形式(例如, 與乳糖的乾燥摻合物), 或以混合的組份粒子形式(例如, 與磷脂(如磷脂醯膽鹼)混合)), 以來自加壓容器、幫浦、噴射器、霧化器(較佳係一使用電流體動力之霧化器以生成一細霧)或噴霧器之噴霧劑形式(其中使用或未使用一適宜推進劑, 例如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷), 或以滴鼻劑形式。對於鼻內使用, 該粉劑可包含一生物黏附劑, 例如, 脫乙酰殼多糖或環糊精。

加壓容器、幫浦、噴射器、霧化器或噴霧器含有由(例如)乙醇、乙醇水溶液或用於活性物質分散、增溶或延長釋放的適宜作用劑及(視情況)表面活性劑(例如三油酸山梨

醇酐酯、油酸或寡聚乳酸)構成的本發明之化合物的溶液或懸浮液。

於乾燥粉劑或懸浮液調配物中使用之前，將該藥品微米尺寸化至適宜藉由吸入遞送之尺寸(通常小於5微米)。此可藉由任一適當粉末化方法(例如螺旋噴射研磨、流化床噴射研磨、超臨界流體處理)來形成奈米粒子、高壓均化或噴霧乾燥而達成。

用於一吸入器或吹藥器中之膠囊(例如藉由明膠或羥丙基甲基纖維素製成的)、泡罩及藥筒可經調配而包含本發明之化合物之粉末混合物、適宜粉末基質(例如乳糖或澱粉)及性能改良劑(例如L-白胺酸、甘露醇或硬脂酸鎂)。乳糖可為無水的或以單水合物之形式，較佳為後者。其他適宜賦形劑包括葡聚糖、葡萄糖、麥芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖及海藻糖。

適合用於使用電流體動力學以生成細霧之噴霧器中的溶液調配物每次噴射可包含1微克至20毫克本發明之化合物，並且該噴射體積可在1微升至100微升間變化。典型調配物可包含式(I)之化合物、丙二醇、無菌水、乙醇及氯化鈉。可用於替代丙二醇之替代溶劑包括甘油及聚乙二醇。

適宜矯味劑(例如薄荷腦及左薄荷腦)或增甜劑(例如糖精或糖精鈉)可添加至彼等欲以吸入/鼻內方式投予的本發明調配物中。

吸入/鼻內方式投予之調配物可使用(例如)PGLA調配成能直接釋放及/或以改良方式釋放。以改良方式釋放調配

物包括延時釋放、持續釋放、脈動釋放、受控釋放、靶向釋放及程式性釋放。

本發明之化合物可經直腸或陰道(例如以栓劑、陰道栓或灌腸劑之形式)投予。可可油係習用栓劑基質，但適當時可使用多種替代物。

經直腸或陰道投予之調配物可經調配而能直接釋放及/或以改良方式釋放。以改良方式釋放調配物包括延時釋放、持續釋放、脈動釋放、受控釋放、靶向釋放及程式性釋放。

本發明之化合物可與可溶性大分子體(例如，環糊精及其適宜衍生物或包含聚乙二醇的聚合物)聯合使用，以改善其在以任一上述投予方式使用時之溶解度、溶解速率、遮味情況、生物利用度及/或穩定性。

發現藥物-環糊精複合物(舉例而言)可廣泛用於大多數劑型及投予途徑。包含複合物及不包含複合物皆可使用。以與藥物直接複合的替代形式，環糊精可用作輔助添加劑，即作為載劑、稀釋劑或增溶劑。最經常用於該等目的者係 α -、 β -、及 γ -環糊精，其實例可參見國際專利申請案第WO 91/11172號、第WO 94/02518號及第WO 98/55148號。

由於理想情況係投予活性化合物之組合，舉例而言，出於治療特定疾病或病症之目的，本發明涵蓋：兩種或兩種以上醫藥組合物(其中至少一種包含本發明之化合物)可方便地組合成適宜同時投予該等組合物之套組形式。

因此，本發明之套組包含兩種或兩種以上分開之醫藥組

合物(其中至少一種包含本發明之式(I)之化合物)及用於分別保存該等組合物之裝置(例如容器、分開式瓶子或分開式箔片組)。此一套組之實例係用於錠劑、膠囊及例如此類之包裝的常見泡罩包裝。

本發明套組尤其適用於投予不同劑型(例如，經口及非經腸)、適用於以不同劑量間隔投予單獨的組合物或適用於相互滴定分析單獨的組合物。為有助於依從性，該套組通常包含用藥說明，並可能提供有所謂的記憶輔助物件。

對於投予給人類患者，本發明之化合物的總日劑量通常介於<1毫克至1000毫克之間，當然需視投予方式而定。舉例而言，口服投予會需要<1毫克至1000毫克之總日劑量，而靜脈內劑量可僅需<1毫克至500毫克。該總日劑量可以單個劑量或分開之多個劑量投予，且可根據醫師判斷超出本文所給定之典型範圍以外。

此等劑量係基於具有約60公斤至70公斤重量之平均人類受試者。醫師能夠易於確定用於體重超出此範圍之受試者(例如嬰兒及老年人)的劑量。

本文中所用術語"治療(treating及to treat)"意指減輕症狀或暫時或永久地消除誘因，或防止或減緩症狀之出現。術語"治療"包括誘因之減輕、消除(暫時性或永久性)，或與子宮內膜異位及/或子宮平滑肌瘤有關之症狀及病症的預防。該治療可以為預治療以及症狀發作時進行之治療。

本發明之化合物可在下文列示之篩選中加以測試：

1.0 黃體酮受體(PR)拮抗作用之活體外功能分析

PR拮抗作用之該分析利用廣泛報導之人類胸腺T47D乳癌細胞中鹼性磷酸酶(AP)表現之調節{Beck, D. P. 等人(1993). The progesterone antagonist RU486 acquires agonist activity upon stimulation of cAMP signalling pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90, 4441-4445; Fensome 等人(2002). New progesterone receptor antagonists: 3,3-disubstituted-5-aryloxindoles. *Bioorg Med Chem Lett* 12, 3487-3490; Zhang等人, (2002a). 6-Aryl-1,4-dihydro-benzo d 1,3 oxazin- 2-ones: a novel class of potent, selective, and orally active nonsteroidal progesterone receptor antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry* 45, 4379-4382; Zhang等人, (2003). Novel 6-aryl-1,4-dihydrobenzo d oxazine-2-thiones as potent, selective, and orally active nonsteroidal progesterone receptor agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 13, 1313-1316; Zhang等人, (2002b). Potent nonsteroidal progesterone receptor agonists: synthesis and SAR study of 6-aryl benzoxazines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12, 787-790; Zhang, Z.等人, (2000). In vitro characterization of trimegestone: a new potent and selective progestin. *Steroids* 65, 637-643.}。在黃體酮存在下，在T47D細胞中誘發內源AP表現並用具有PR拮抗活性之化合物對其加以抑制。在黃體酮不存在下，亦觀察到作為AP活性之誘發的任何激動劑活性。藉由以兩種形式

(+/-黃體酮(P4))運行該分析，可鑑別出作為PR拮抗劑、激動劑或部分激動劑之化合物。

使T47D細胞生長及實施黃體酮誘發之AP分析所需之材料歸納於表1中。

試劑	供應商	目錄號
T47D人類乳癌細胞	American tissue culture collections ; http://www.atcc.org/	HTB-133
二甲基亞砷(DMSO)	Sigma	D2650
杜貝克氏改良鷹氏培養基(DMEM)	Gibco	21969-035
不含酚紅之DMEM	Gibco	31053-028
L-Glutamax , 200 mM	Gibco	35050-038
活性炭處理之胎牛血清(CS-FCS)	Globepharm	
磷酸緩衝鹽溶液(PBS)	Gibco	14190-094
胎牛血清(FBS)	Sigma	F-7524
BD Great EscAPe SEAP化學發光檢測套組	Fisher	K2041-1
黃體酮(P4)	Sigma	P-6149
Pluronic-F127	Molecular Probes	P6867
RU486(米非司酮)	Sigma	M-8046

表 1.

分析培養基(激動劑形式)：不含酚紅之DMEM+5% CS-FCS+2 mM Glutamax。

分析培養基(拮抗劑形式)：不含酚紅之DMEM+5% CS-FCS+2 mM Glutamax+10 nM P4。

簡言之，藉由在DMEM+10% FBS+2 mM Glutamax中於37℃ /5% CO₂下傳代來培養T47D細胞。在80至90%匯合

時，將培養基更換為不含酚紅之DMEM+5% CS-FCS(分析培養基)並在37°C /5% CO₂下進一步培育24小時。然後以 2.5×10^4 細胞/孔將T47D細胞鋪至存於足夠之96孔板的100微升分析培養基中供分析使用，每一條件下一式三份。舉例而言，對一種化合物之5點IC₅₀曲線而言，此相當於36個孔(2×18個孔，±P4)。然後將此等板在37°C /5% CO₂下培育24小時，加入200微升PBS藉此將外側孔作為空白。

在DMSO中製備10 mM之化合物儲液(以10微升等份保存在-20°C)。使用RU486之10 mM DMSO儲液作為標準純淨之PR拮抗劑。將處於研究中之化合物加入分析培養基或0.05%普流羅尼酸存於PBS之混合物(± 10 nM P4)中以得到20 μM之終濃度(即，將10微升之10 mM儲液加至5微升分析培養基± 10 nM P4)。將各試樣充分混合並在96孔板中加入10 μM至0.1 nM之化合物的連續稀釋液，其如下製備：

將外側各孔作為空白。在板的一半孔中即第3至8列(-P4)中加入分析培養基(225微升)，並在該板的另一半孔中加入分析培養基+10 nM P4。在第2列中加入250微升最高濃度之化合物(20 μM±10 nM P4)。移出來自第2列之25微升之20 mM儲液並將其加至第3列中的225微升分析培養基±10 nM P4中並充分混合。該過程沿板重複下去直至第7列以得到連續稀釋液。將媒劑對照加以調整以使其含有0.1% DMSO(即20微升至10毫升分析培養基±10 nM P4，以得到濃度為0.2%之DMSO，在第8列中加入250微升)。

將來自稀釋液平板之100微升試劑轉移至含有存於100微

升分析培養基之T47D細胞的對應孔中，得到終濃度為10 μM 至0.1 nM之化合物(5 nM P4拮抗劑形式)。將細胞在37 $^{\circ}\text{C}$ /5% CO_2 下培育20小時，然後移出培養基，細胞用PBS(200微升)洗滌並藉由將細胞置於-80 $^{\circ}\text{C}$ 下15分鐘並在室溫解凍來將其裂解。重複該冷凍-解凍裂解，然後在各孔中加入PBS(50微升)。5分鐘後，在各孔中加入30微升之CSPD化學發光底物溶液(終濃度0.06125 mM、1.25 mM底物溶液 $\times$ 20稀釋液，含有化學發光增強劑，Great EscAPe SEAP化學發光檢測套組)並混合。將各板在室溫培育30分鐘並在光度計(VICTOR，Wallac)上量測發光。

	A	B	C	D	E	F	G	H
1								
2		20 μM - P4			20 μM - P4			
3		2 μM			2 μM			
4		200 nM			200 nM			
5		20 nM			20 nM			
6		2 nM			2 nM			
7		0.2 nM			0.2 nM			
8		0 nM 媒劑			0 nM 媒劑			
9								

該分析按一式三份實施，在激動劑形式(無外源P4)中將該等結果之S形擬合表示為由測試化合物達成之鹼性磷酸酶誘發(發光，任意單位或%(最大黃體酮反應 $\times$ 100%))。在此形式中，將 EC_{50} 值定義為與單獨5 nM相比產生AP活性之50%誘發所需之藥物濃度。以此方式放棄具有激動作用或部分激動作用(即僅次於P4所誘發AP活性之AP活性誘發)之化合物。在拮抗劑形式(5 nM P4)中，曲線擬合該等結

果，將其表示為由測試化合物達成之鹼性磷酸酶抑制。在此形式中，將 IC_{50} 值定義為與單獨5 nM相比產生AP活性之50%抑制所需之藥物濃度。就本文所例示之化合物而言， IC_{50} 值係小於5 μ M。在一較佳實施例中， IC_{50} 值係小於500 nM。在一更佳實施例中， IC_{50} 係小於50 nM。

2.0 糖皮質激素活性(GR)之活體外功能分析

在此分析中用經全長GR構造及小鼠乳癌病毒(MMTV)-螢光素酶(Luc)報告基因穩定轉染之SW1353細胞系實施糖皮質激素活性之活體外功能分析。培養SW1353-MMTV-GR-Luc細胞及實施該分析所需之材料如下所述或歸納於表1中。

以體積為30微升之 0.5×10^4 個細胞/孔(黑色組織培養透明底384孔板(Greiner目錄編號781091))使用Multidrop Micro分液器對生長在含有10% FBS、2 mM glutamax及G418(0.5毫克/毫升，Gibco目錄編號10131-027)之DMEM中的SW1353-MMTV-GR-Luc細胞實施鋪板並在37°C 5% CO_2 下過夜培育。在投予前至少4小時時將培養基更換為分析培養基(30微升；DMEM-酚紅，其含有1毫克/公升胰島素、2克/公升乳清蛋白水解物及抗壞血酸鹽(0.5毫克/公升)，在使用前加入)。該分析係以兩種形式實施，拮抗劑形式(其中評定測試化合物阻斷20 nM地塞米松對螢光素酶活性之作用的能力)及激動劑形式。使用分開之384孔板評定兩種形式中之化合物。

利用Genesis自動裝置稀釋含有4 mM儲液濃度待檢測化

合物之96孔板並自其標示 $\frac{1}{2}$ log單位(11點)劑量反應(以1 μ M終濃度開始；16個化合物/384孔板)。將處於研究中之化合物在分析培養基+3.75% DMSO或0.05%普流羅尼存於PBS之混合物中加以稀釋。由濃縮之儲液製備地塞米松及RU-486(1 μ M之終濃度)陽性對照。使用MATRIX Platemate將10微升經稀釋之化合物轉移至各板及10微升培養基或標準品中，以使分析物之終體積為50微升。將細胞及化合物在37°C 5% CO₂下培養過夜。然後重新構造Steady-Glo LuciLite試劑(Promega目錄編號E2520)並在每孔中加入30微升，將其置於暗處5分鐘且隨後在Wallac發光計數器上讀數。所有數據點均按一式兩份量測。

在激動劑形式中，得到表示為由測試化合物達成之螢光素酶誘發(最大地塞米松反應之%)的結果之S形擬合併確定EC₅₀值。在拮抗劑形式中，將結果表示為由測試化合物達成之螢光素酶抑制並確定IC₅₀值。

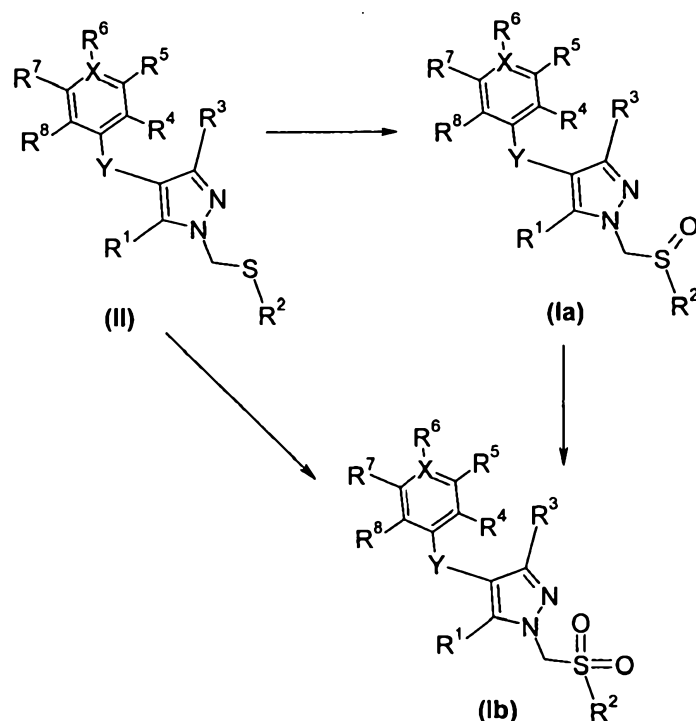
3.0 利用McPhail分析進行之黃體酮受體拮抗作用的活體內評定

孕激素活性之經典定量評定為在幼兔中實施之McPhail分析(McPhail, 1934)。

所有式(I)之化合物可藉由習用途徑(例如下文呈現之一般方法中所述之程序)或藉由實例部分闡述之具體方法或藉由與之類似之方法製備。除其中所使用之所有新穎中間物外，本發明亦涵蓋用於製備式(I)之化合物的此等方法中的任何一種或多種。

在下列一般方法中，除非另有說明，否則 R^1 至 R^8 、 X 、 Y 及 a 係如前文對式 (I) 之化合物所定義。

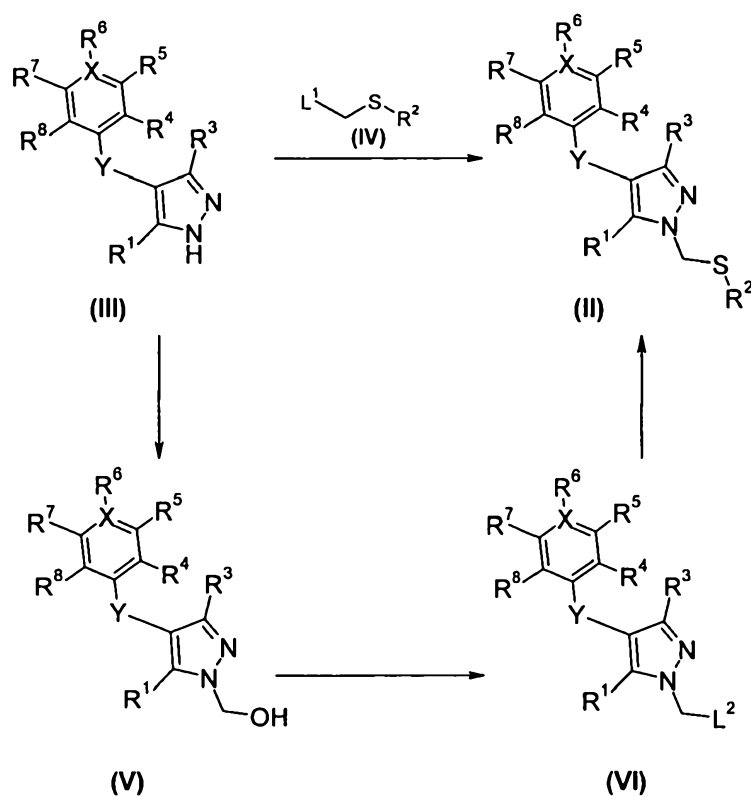
在下方反應圖 1 中，式 (I) 之化合物可藉由氧化式 (II) 之化合物製備。該氧化繼續進行，經由亞磺 (Ia) ($a=1$) 直至得到磺 (Ib) ($a=2$)：



反應圖 1

諸多適宜氧化劑及氧化條件可在用於將硫醚轉化成亞磺及磺之科學文獻中獲得。特定而言，較佳方法係在如甲醇與水等溶劑混合物中於環境溫度至回流溫度之間的溫度下與 Oxone[®] 反應。

在下方反應圖 2 中，式 (II) 之硫醚可藉由用式 (IV) 之化合物 (其中 L^1 係一離去基團，例如氯) 及適宜鹼 (例如第三丁醇鉀) 在適宜溶劑 (例如二甲氧基乙烷) 中於環境溫度至回流溫度之間的溫度下烷基化式 (III) 之吡唑製備。

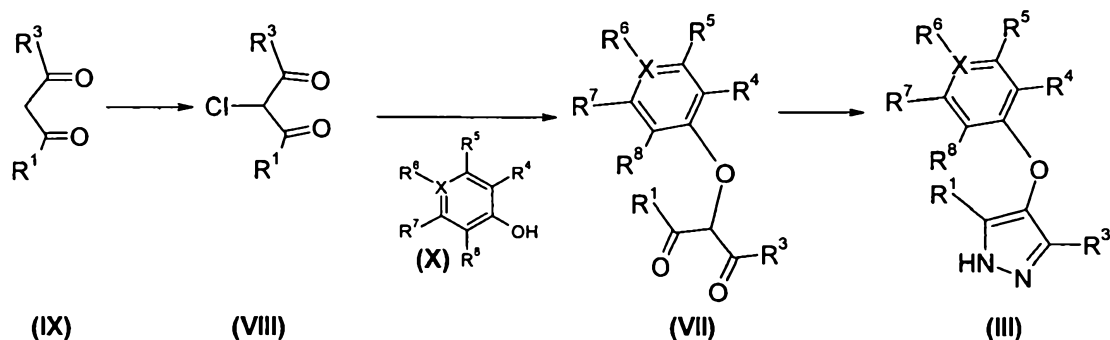


反應圖 2

另一選擇為，式(II)之硫醚可藉由式(VI)之化合物(其中 L^2 係一離去基團，例如氯)與式 R^2SM^+ 之硫醇鹽(其中 M^+ 係一陽離子，例如 Na^+ 、 K^+ 或 Cu^+)在適宜溶劑(例如1,4-二噁烷、二甲基甲醯胺或四氫呋喃)中反應來製備。式(IV)之化合物可藉由活化式(V)之化合物的羥基形成一離去基團 L^2 來製備。較佳地，在 L^2 為氯時，此可用亞硫醯氯在二氯甲烷中達成。式(V)之化合物可藉由式(III)之化合物與甲醛源(例如甲醛水溶液)反應製備。在式(III)之化合物中 $\text{R}^1 \neq \text{R}^3$ 時，則所得之式(II)、(V)及(VI)化合物可以其中 R^1 與 R^3 换位之視情況分開的區域異構體形式存在。

在下方反應圖3中，式(III)之化合物在Y係O時可藉由式(VII)之化合物與胍或其鹽或水合物視情況在酸或鹼存在下縮合製備。該鹼較佳為四級胺鹼，例如三乙胺。該酸較佳

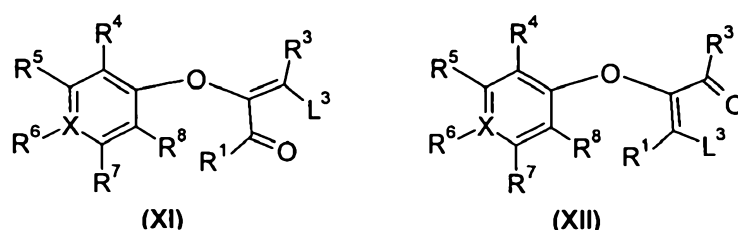
為乙酸。在一典型程序中，用胍或其鹽或水合物及(使用時)適宜酸或鹼在介於室溫至該溶劑之回流溫度之間的溫度下處理式(VII)之化合物溶於適宜溶劑(例如乙醇)之溶液。在一較佳程序中，在回流下加熱存於乙醇及乙酸中之反應混合物。



反應圖 3

式(VII)之化合物可藉由式(VIII)之化合物與式(X)之化合物及適宜鹼(例如碳酸鉍)在溶劑(例如丙酮)中反應製備。式(VIII)之化合物可購得或可藉由式(IX)之化合物與氯化劑反應製備。在一典型程序中，首先用四丁基溴化銨及氯三甲基矽烷處理且隨後用無水二甲基亞碲處理式(IV)之化合物溶於適宜溶劑(例如乙腈)之經冷卻之溶液。

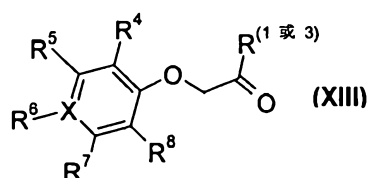
式(VII)之化合物的功能等效物亦可用於此反應。此等包括下方式(XI)或(XII)之化合物，其中 L^3 係一適宜離去基團；較佳為 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ ，更佳為 $-N(CH_3)_2$ 。



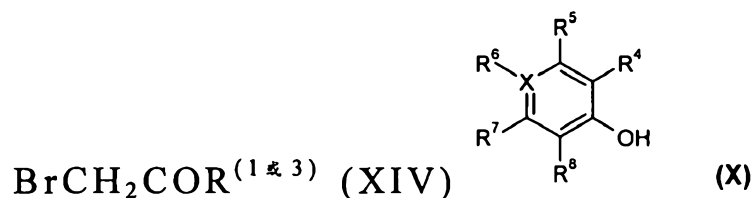
因此，式(III)之化合物可藉由式(XI)或(XII)之化合物與

肼或其鹽或水合物視情況在酸或鹼(該鹼較佳為四級胺鹼，例如三乙胺，且該酸較佳為乙酸)存在下縮合製備。在一典型程序中，用肼或其鹽或水合物及(使用時)適宜酸或鹼在介於室溫至該溶劑之回流溫度之間的溫度下處理式(XI)或(XII)之化合物溶於適宜溶劑(例如乙醇)之溶液。在一較佳程序中，在回流下加熱該反應混合物。式(XI)或(XII)之化合物特別適用於合成式(I)之化合物，其中 R^1 或 R^3 分別表示H。

其中 R^1 為H之式(XI)之化合物及其中 R^3 為H且 L^3 為二甲基胺基之式(XII)之化合物可藉由下方式(XIII)之化合物與二甲基甲醯胺二甲基縮醛在高溫(較佳在約 100°C)下反應製備。



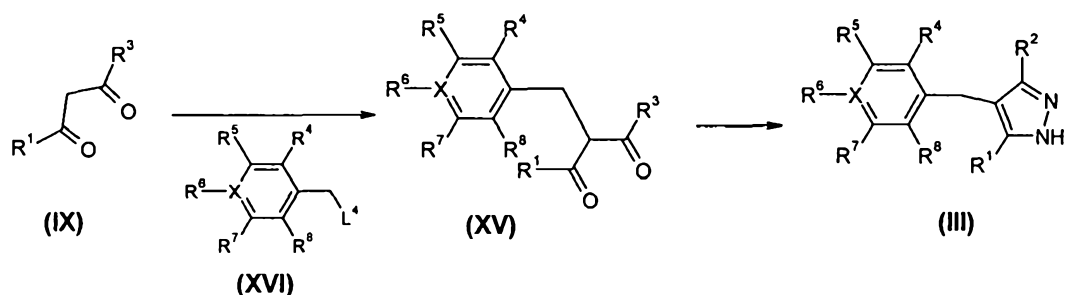
式(XIII)之化合物可購得或可藉由式(XIV)之化合物與式(X)之酚反應製備：



在一典型程序中，式(XIV)之化合物溶於適宜溶劑(例如丙酮)之溶液用適宜鹼(例如碳酸鉍)及式(X)之化合物處理。在一較佳程序中，在(例如)回流下加熱該反應混合物。視情況，可加入親核觸媒，例如碘化鈉或四丁基碘化

銨。

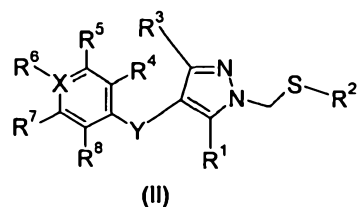
在下方反應圖4中，其中Y表示CH₂之式(III)之化合物可以類似於闡述反應圖3中所述之方法藉由式(XV)之化合物與肼之縮合製備。式(XV)之化合物可藉由用式(XVI)之化合物(其中L⁴係一離去基團(例如氯、溴或碘))及適宜鹼(例如氫化鈉或第三丁醇鉀)於適宜溶劑(例如四氫呋喃或2-丁酮)中在環境溫度至回流溫度之間的溫度下烷基化式(IX)之化合物製備。



反應圖4

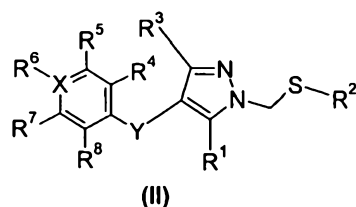
熟習此項技術者會瞭解，在許多情形下，可藉由官能團轉換將式(I)之化合物轉化成其他式(I)之化合物。

因此，根據本發明另一態樣，提供一種用於製備a=1之式(I)之化合物的方法，該方法包括氧化式(II)之化合物：



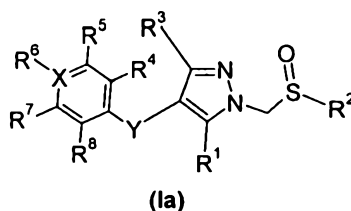
其中R¹至R⁸、X及Y係如上文所定義。

此外，提供一種用於製備a=2之式(I)之化合物的方法，該方法包括氧化式(II)之化合物：



其中 R^1 至 R^8 、X 及 Y 係如上文所定義。

此外，提供一種用於製備 $a=2$ 之式 (I) 之化合物的方法，該方法包括氧化式 (Ia) 之化合物：



其中 R^1 至 R^8 、X 及 Y 係如上文所定義。

本發明之範圍亦涵蓋如下文所定義之式 (II) 之化合物、如前文對式 (I) 之化合物定義之其所有鹽、溶劑合物及錯合物及其鹽的所有溶劑合物及錯合物。本發明包括上述物質的所有多晶型物及其晶癖。

在根據本發明製備式 (I) 之化合物時，熟習此項技術者會瞭解可按常規選擇可提供用於此目的之最佳特徵組合之式 (II) 之化合物的形式。此等特徵包括該中間物形式之熔點、溶解度、加工性能及產率以及在產物分離時實施純化之容易性。

本發明之化合物可具有該優點，以使其較先前技術之化合物更有效、具有更長之作用時間、具有更廣泛之活性範圍、更穩定、具有更少之副作用或更具選擇性或具有其他更有用之特性。

因此本發明提供：

- (i) 一種式(I)之化合物或其一醫藥上可接受之衍生物；
- (ii) 一種用於製備式(I)之化合物或其一醫藥上可接受之衍生物的方法；
- (iii) 一種含有式(I)之化合物或其一醫藥上可接受之衍生物連同一醫藥上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥調配物；
- (iv) 一種可用作藥物之式(I)之化合物或其一醫藥上可接受之衍生物或組合物；
- (v) 式(I)之化合物或其一醫藥上可接受之衍生物或組合物之用途，其可用於製造治療子宮內膜異位、子宮纖維瘤(平滑肌肉瘤)、月經過多、子宮肌腺病、原發性及繼發性痛經(包括性交困難、大便困難及慢性骨盆痛之症狀)、慢性骨盆痛症候群之藥物；
- (vi) 如(v)中之用途，其中該疾病或病症係子宮內膜異位及/或子宮纖維瘤(平滑肌肉瘤)；
- (vii) 一種治療哺乳動物以治療子宮內膜異位、子宮纖維瘤(平滑肌肉瘤)、月經過多、子宮肌腺病、原發性及繼發性痛經(包括性交困難、大便困難及慢性骨盆痛之症狀)、慢性骨盆痛症候群之方法，該方法包括用有效量之式(I)之化合物或用其一醫藥上可接受之衍生物或組合物治療該哺乳動物；
- (viii) 一種如(vii)中之方法，其中該疾病或病症係子宮內膜異位及/或子宮纖維瘤(平滑肌肉瘤)；
- (ix) 式(II)之中間物。

下列製備方法及實例舉例說明式(I)之化合物的製備。

^1H 核磁共振(NMR)譜在任何情況下皆與預期結構相一致。特徵性化學位移(δ)係以距四甲基甲矽烷之百萬分率低場給出，並使用慣用縮寫詞來指明主峰，例如，s，單峰；d，雙峰；t，三峰；q，四峰；m，多峰；br，峰寬。

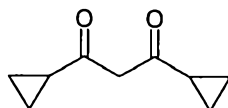
已一直採用以下縮寫詞：

HRMS	高分辨質譜法；
LRMS	低分辨質譜法；
hplc	高效液相色譜法；
nOe	核歐沃豪斯效應；
m.p	熔點；
CDCl_3	含氘氯仿；
$\text{D}_6\text{-DMSO}$	含氘二甲基亞砜；
CD_3OD	含氘甲醇。

隨附製備方法及實例僅舉例說明本發明但不欲以任何方式限制本發明。所有起始材料可購得或闡述於文獻中。所有溫度之單位均為 $^{\circ}\text{C}$ 。使用Merck矽膠60(9385)實施快速管柱層析法。薄層層析法(TLC)係在Merck矽膠60板(5729)上實施。 R_f 表示化合物遷移之距離除以溶劑前沿在TLC板上遷移之距離。熔點使用Gallenkamp MPD350裝置確定且未經校正。NMR使用Varian-Unity Inova 400 MHz NMR光譜儀或Varian Mercury 400 MHz NMR光譜儀實施。質譜分析使用Finnigan Navigator單四極電噴射質譜儀或Finnigan aQa APCI質譜儀實施。

在指出以對先前製備方法或實例所述之方式製備化合物時，熟練技術者會瞭解，反應時間、試劑當量數及反應溫度可針對每一具體反應加以修改，並瞭解採用不同之整理或純化條件仍然為必要或合意的。

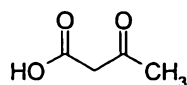
製備方法 1：1,3-二環丙基-丙烷-1,3-二酮



將環丙烷甲酸甲酯(20.2毫升，286.3毫莫耳)加入1-環丙基乙酮(9毫升，152.4毫莫耳)溶於二甲基亞碲(25毫升)之經攪拌之溶液中。加入甲醇鈉粉末(10.8克，200毫莫耳)，並將反應物在55°C下攪拌8小時。將該反應混合物冷卻，用甲苯洗滌，用6 M氫氯酸中和，且隨後用甲苯萃取。合併之萃取物用碳酸鈉洗滌，經由硫酸鎂乾燥並於真空中蒸發，得到標題化合物(14.9克，78%)，其為2:1之烯醇：酮形式混合物。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ =0.79-0.87 (m, 4H), 0.98-1.01 (m, 4H), 1.46-1.51 (m, 2H-烯醇), 1.93-1.97 (m, 2H-酮), 3.70 (s, 2H-酮), 5.65 (s, 1H-烯醇); LRMS: APCI⁺: m/z 153 [MH^+] ; APCI⁻ m/z 151 [M-H^-]

製備方法 2：3-氧代丁酸

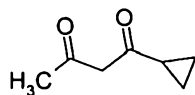


將氫氧化鈉(37.9克，947毫莫耳)溶於水(770毫升)並在室溫下將其於20分鐘內加入3-氧代-丁酸甲酯(100克，861

毫莫耳)之溶液中。將該反應混合物攪拌18小時，此段時間後用硫酸銨(700克)將其淬滅並緩慢地用濃氫氯酸(21.5毫升)溶於水(250毫升)之溶液將其酸化，期間以冰進行冷卻。然後該反應混合物用二乙醚(6×200毫升)萃取且合併之有機萃取物經由硫酸鎂乾燥，且在減壓下濃縮，得到淺黃色油狀之標題化合物(58.2克，60%)，其為酮：烯醇互變異構體之混合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ =2.00 (s, 3H-烯醇), 2.30 (s, 3H-酮), 3.51 (s, 2H-酮), 5.02 (s, 1H-烯醇)。

製備方法3：1-環丙基-1,3-丁二酮

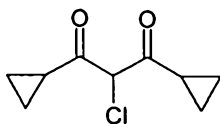


將懸浮於甲醇(145毫升)之鎂粉(3.04克，125毫莫耳)在氮氣下加熱至回流持續1小時，然後冷卻至室溫並逐滴加入來自製備方法2溶於甲醇(25毫升)之 β -酮酸(25.5克，250毫莫耳)中，期間以冰冷卻。將該反應混合物在室溫下攪拌1小時，且隨後在減壓下去除溶劑，得到該酸之鎂鹽。同時，將環丙烷-甲酸(9.91毫升，125毫莫耳)溶於二甲基甲醯胺(200毫升)中。然後在氮氣下於 0°C 下逐份加入羰基二咪唑(22.4克，138毫莫耳)。將此反應混合物攪拌1.5小時，且隨後在 0°C 下以溶於 N,N -二甲基甲醯胺(100毫升)之溶液形式加入來自上述步驟之鎂鹽。將該反應混合物在室溫下攪拌92小時，且隨後將其倒入2 M氫氯酸水溶液(85毫升)，之後用水(170毫升)稀釋。該混合物用二乙醚(6×200

毫升)萃取，且隨後合併之有機萃取物用鹽水(3×200毫升)洗滌，經由硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮。所得橙色油藉由矽膠上進行之快速層析法純化，其中用戊烷:二乙醚(100:0，之後90:10，之後80:20，以體積計)溶洗，得到黃色油狀之標題化合物(7.39克，24%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ =0.83-0.95 (m, 2H), 1.06-1.10 (m, 2H), 1.54-1.63 (m, 1H), 2.00 (s, 3H); LRMS (電噴射): m/z 149 [MNa^+]。

製備方法4：2-氯-1,3-二環丙基-1,3-丙二酮



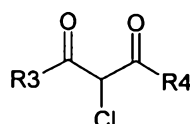
在室溫下將氯三甲基矽烷(36毫升，296毫莫耳)於氮氣下逐滴加入四丁基溴化銨(1.54克，5毫莫耳)溶於無水乙腈(100毫升)之經攪拌之溶液。將所得溶液在冰中冷卻，且逐滴加入呈溶於乙腈(30毫升)之溶液形式之製備方法1之二酮(15克，98.7毫莫耳)，之後加入無水二甲基亞砷(20毫升，296毫莫耳)。使該反應物緩慢升溫至室溫並攪拌18小時。該混合物用水洗滌，攪拌10分鐘且隨後用二乙醚(50毫升)萃取。分離各層，且水性層再次用二乙醚萃取。將有機層合併，經由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮。該粗製產物藉由矽膠上進行之管柱層析法純化，其中用戊烷:二乙醚(20:1，以體積計)溶洗，得到呈酮:烯醇互變異構體之2:7混合物形式之標題化合物(12.1克，66%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ =1.01-1.07 (m, 4H), 1.16-

1.21 (m, 4H), 2.23-2.28 (m, 2H-酮), 2.39-2.44 (m, 2H-烯醇),
5.07 (s, 1H-酮); LRMS: APCI⁺: m/z 187 [MH⁺]; APCI⁻
m/z 185 [M-H]⁻

製備方法5至8

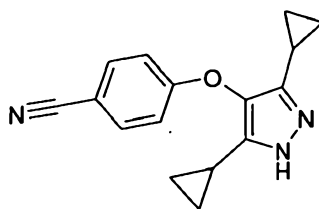
具有該通式之下列製備方法之化合物:



係藉由類似於製備方法4之方法使用適宜二酮作為起始材料製備。

製備方法編號	R3、R4	分析數據
5	Me, cPr	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ=1.01-1.04 (m, 2H), 1.14-1.20 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.43 (m, 1H); LRMS: APCI ⁺ : m/z 161 [MH ⁺]; APCI ⁻ m/z 159 [M-H] ⁻ ; (62%產率)。
6	Et, Et	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ=1.12 (t, 6H), 2.59 (q, 4H), 4.77 (s, 0.2H, 二酮), 15.50 (s, 0.8H, 烯醇); LRMS (熱噴射): m/z 180 [MNH ₄ ⁺]; (15%產率)。
7	tBu, tBu	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ=1.25 (brs, 18H), 5.65 (s, 1H); LRMS APCI ⁻ m/z 217 [M-H] ⁻ ; (95%產率)。
8	Me, tBu	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ=1.25 (brs, 9H), 2.25 (s, 3H), 5.65 (s, 1H); LRMS: APCI ⁺ : m/z 177 [MH ⁺]; APCI ⁻ m/z 159 [M-H] ⁻ ; (70%產率)。

製備方法9: 4-(3,5-二環丙基-1H-吡唑-4-基氧基)-苄腈

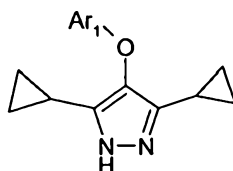


步驟1：將來自製備方法4之氯二酮(48.2克，258毫莫耳)、4-氯基酚(37克，310毫莫耳)、碳酸鉍(101克，310毫莫耳)及丙酮(1200毫升)之混合物在回流下加熱4小時。然後將溶劑在減壓下蒸發且使剩餘物分配在二乙醚(1000毫升)與水(300毫升)之間。分離各層且有機層用水(2×500毫升)洗滌。有機層經由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮。該粗製產物藉由矽膠上進行之管柱層析法純化，其中用比為1:1之戊烷:二氯甲烷溶洗直至產物開始溶洗，且隨後用比為1:2之戊烷:二氯甲烷溶洗直至溶洗完成。將溶劑蒸發，得到固體狀之中間物4-(1-環丙烷羧基-2-環丙基-2-氧代-乙氧基)-苄腈(44.1克)。[NB-此中間物可視情況藉由矽膠上進行之層析法純化，其中用乙酸乙酯:戊烷混合物溶洗或以粗製二酮之形式應用於步驟2]

步驟2：將4-(1-環丙烷羧基-2-環丙基-2-氧代-乙氧基)-苄腈(44克，162毫莫耳)溶於乙酸(500毫升)。隨後在室溫下加入水合肼(8.7毫升，179毫莫耳)溶於乙醇(50毫升)之溶液且將反應混合物加熱至90℃持續約3小時。然後將溶劑在減壓下蒸發且使剩餘物分配在二乙醚(600毫升)與稀氫氧化銨水溶液(25毫升濃氫氧化銨溶於500毫升水)之間，並分離各層。水性層進一步用二乙醚(3×200毫升)萃取且合併之有機層用水(2×50毫升)洗滌，經由硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將該固體在二異丙醚(50毫升)中製成漿液，過濾且用二異丙醚(2×30毫升)及戊烷(2×100毫升)漂洗，得到無色固體狀之標題化合物(39.5克，58%)。

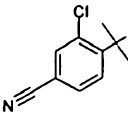
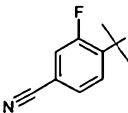
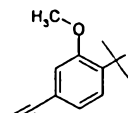
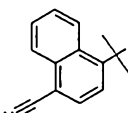
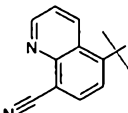
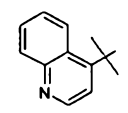
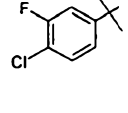
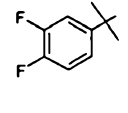
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : $\delta=0.76-0.81$ (m, 8H), 1.59-1.65 (m, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.60 (d, 2H) ; LRMS : APCI^+ : m/z 266 $[\text{MH}^+]$; APCI^- : m/z 264 $[\text{M-H}]^-$ 。

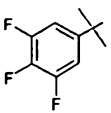
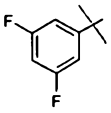
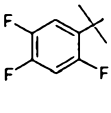
製備方法：10至24



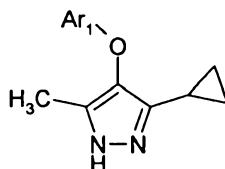
上方所列通式之化合物係藉由類似於製備方法9之方法使用來自製備方法4之氯二酮及適宜酚(Ar_1OH 可購得，或來自製備方法42或45)作為起始材料製備。

製備方法編號	Ar_1-	分析數據
10		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : $\delta=0.75-0.86$ (m, 8H), 1.59-1.66 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 6.81 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.52 (d, 1H) ; LRMS : APCI^+ : m/z 280 $[\text{MH}^+]$; APCI^- : m/z 278 $[\text{M-H}]^-$ (45%產率)
11		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : $\delta=0.75-0.81$ (m, 8H), 1.60-1.66 (m, 2H), 2.48 (s, 6H), 6.67 (s, 2H) ; LRMS : APCI^+ : m/z 294 $[\text{MH}^+]$; APCI^- : m/z 292 $[\text{M-H}]^-$ 。(55%產率)
12		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : $\delta=0.76-0.79$ (m, 4H), 0.82-0.85 (m, 4H), 1.59-1.64 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.60 (d, 1H) ; LRMS : APCI^+ : m/z 300 $[\text{MH}^+]$; APCI^- : m/z 298 $[\text{M-H}]^-$ 。(50%產率)
13		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : $\delta=0.76-0.87$ (m, 8H), 1.63 (m, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H) ; LRMS : APCI^+ : m/z 284 $[\text{MH}^+]$; APCI^- : m/z 282 $[\text{M-H}]^-$ 。(48%產率)

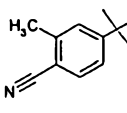
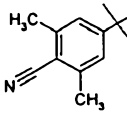
製備 方法 編號	Ar ₁ -	分析數據
14		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=0.76-0.85 (m, 8H), 1.63 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 300 [MH ⁺] ; APCI ⁻ : m/z 298 [M-H] ⁻ . (35%產率)
15		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=0.74-0.85 (m, 8H), 1.63 (m, 2H), 6.85 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 284 [MH ⁺] ; APCI ⁻ : m/z 282 [M-H] ⁻ . (38%產率)
16		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=0.77-0.81 (m, 8H), 1.64 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 6.75 (d, 1H), 7.20 (m, 2H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 296 [MH ⁺] . (25%產率)
17		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=0.73-0.79 (m, 8H), 1.63 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 7.67 (t, 2H), 7.76 (dd, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.50 (d, 1H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 316 [MH ⁺] ; APCI ⁻ : m/z 314 [M-H] ⁻ . (25%產率)
18		¹ H-NMR (400 MHz, d-6 acetone) : δ=0.72-0.80 (m, 8H), 1.69 (m, 2H), 2.81 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.93 (dd, 1.76 Hz, 1H), 9.13 (dd, 1H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 317 [MH ⁺] ; APCI ⁻ : m/z 315 [M-H] ⁻ . (22%產率)
19		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=0.77 (d, 8H), 1.63 (m, 2H), 6.66 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.72 (d, 1H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 292 [MH ⁺] ; APCI ⁻ : m/z 290 [M-H] ⁻ . (35%產率)
20		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=0.74-0.85 (m, 8H), 1.63 (m, 2H), 6.7-6.8 (m, 2H), 7.30 (d, 1H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 293 [MH ⁺] ; APCI ⁻ : m/z 291 [M-H] ⁻ . (43%產率)
21		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=0.74-0.85 (m, 8H), 1.63 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 7.07 (m, 1H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 277 [MH ⁺] ; APCI ⁻ : m/z 275 [M-H] ⁻ . (46%產率)

製備方法編號	Ar ₁ -	分析數據
22		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=0.75-0.86 (m, 8H), 1.64 (m, 2H), 6.57 (m, 2H), 8.96 (s, 1H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 295 [MH ⁺] ; APCI ⁻ : m/z 293 [M-H] ⁻ 。 (40%產率)
23		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=0.74-0.85 (m, 8H), 1.63 (m, 2H), 6.48 (m, 3H), 7.4 (brs, 1H) LRMS : APCI ⁺ : m/z 277 [MH ⁺] ; APCI ⁻ : m/z 275 [M-H] ⁻ 。 (41%產率)
24		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=0.75-0.86 (m, 8H), 1.64 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 7.02 (m, 1H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 295 [MH ⁺] ; APCI ⁻ : m/z 293 [M-H] ⁻ 。 (41%產率)

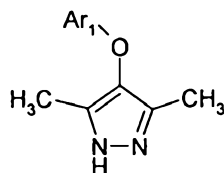
製備方法：25至26



上方所列通式之化合物係藉由類似於製備方法9之方法使用來自製備方法5之氯二酮及適宜酚(Ar₁OH可購得，或來自製備方法42)作為起始材料製備。

製備方法編號	Ar ₁ -	分析數據
25		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=0.77-0.81 (m, 4H), 1.66 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 6.77 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.52 (d, 1H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 254 [MH ⁺] ; APCI ⁻ : m/z 252 [M-H] ⁻ ; (71%產率)
26		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=0.76-0.82 (m, 4H), 1.67 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.47 (s, 6H), 6.64 (s, 2H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 268 [MH ⁺] ; APCI ⁻ : m/z 266 [M-H] ⁻ ; (62%產率)

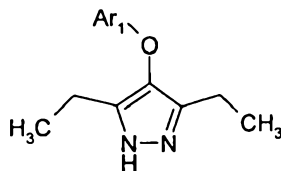
製備方法27



上方所列通式之化合物係藉由類似於製備方法9之方法使用市售3-氯-2,4-戊二酮及適宜酚(Ar_1OH)作為起始材料製備。

製備方法編號	Ar_1 -	分析數據
27		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ =2.12 (s, 6H), 2.47 (s, 6H), 6.62 (s, 2H) ; LRMS : APCI^+ : m/z 242 [MH^+] ; APCI^- : m/z 240 [M-H^-] 。 (55%產率)

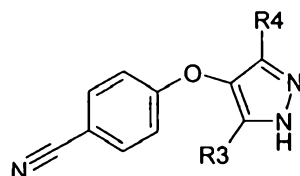
製備方法：28至29



上方所列通式之化合物係藉由類似於製備方法9之方法使用來自製備方法6之氯二酮及適宜酚(Ar_1OH)作為起始材料製備。

製備方法編號	Ar_1 -	分析數據
28		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ =1.14 (t, 6H), 2.48 (q, 4H), 6.95 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 10.31 (brs, 1H) ; LRMS : APCI^+ : m/z 242 [MH^+] ; APCI^- : m/z 240 [M-H^-] ; (45%產率)
29		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ =1.17 (t, 6H), 2.47-2.50 (m, 10H), 6.62 (s, 2H) ; LRMS : APCI^+ : m/z 270 [MH^+] ; APCI^- : m/z 268 [M-H^-] 。 (49%產率)

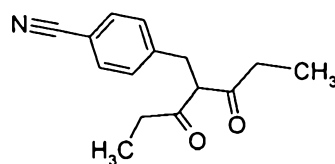
製備方法：30至31



上方所列通式之化合物係藉由類似於對製備方法9所述之方法使用4-氰基酚及闡述於製備方法7及8之適宜氯二酮作為起始材料製備。

製備方法編號	R3、R4	分析數據
30	tBu, tBu	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : $\delta=1.2$ (s, 18H), 6.95 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 10.0 (brs, 1H) ; LRMS : APCI^+ : m/z 298 [MH^+] ; APCI^- : m/z 296 [M-H^-] ; (37%產率)
31	Me, tBu	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : $\delta=1.25$ (s, 9H), 2.0 (s, 3H), 6.95 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.0 (brs, 1H) ; LRMS : APCI^+ : m/z 256 [MH^+] ; APCI^- : m/z 254 [M-H^-] ; (44%產率)

製備方法32：4-(3-氧代-2-丙醯基戊基)苄腈

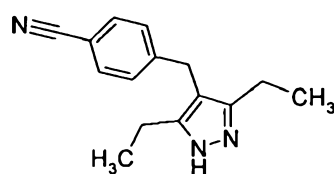


將氫化鈉(60%存於油之分散液，3.43克，86毫莫耳)在氮氣下加入3,5-庚二酮(10克，78毫莫耳)溶於2-丁酮(200毫升)之溶液。在氣體逸出期間觀察到輕微放熱。隨後加入碘化鈉(11.7克，78毫莫耳)，接著加入存於2-丁酮(20毫升)之4-氰基苄基溴(15.29克，78毫莫耳)並形成沉澱物。將該反應混合物在回流下加熱16小時。然後將其過濾以去除沉澱物且在減壓下濃縮。將剩餘物在二氯甲烷(100毫升)中攪

拌且藉由過濾去除固體溴化鈉。然後將二氯甲烷濾液用水(100毫升)及鹽水(100毫升)洗滌。收集有機層，經由硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮，得到橙色固體。將此在二乙醚中製成漿液並過濾，得到淺黃色固體狀之標題化合物(11.01克，58%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ =0.98 (t, 6H), 2.29-2.35 (m, 2H), 2.42-2.52 (m, 2H), 3.19 (d, 2H), 3.97 (t, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.56 (d, 2H); LRMS: APCI⁻: m/z 242 [M-H]。

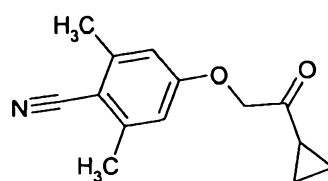
製備方法 33: 4-[(3,5-二乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]苄腈



標題化合物(4.9克，45%)係藉由類似於製備方法 9 步驟 2 之方法使用來自製備方法 32 之二酮及肼作為起始材料製備。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ =1.16 (t, 6H), 2.51 (q, 4H), 3.82 (s, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.55 (d, 2H); LRMS: APCI⁺: m/z 240 [MH⁺]。

製備方法 34: 4-(2-環丙基-2-氧代乙氧基)-2,6-二甲基苄腈



在 10 分鐘內將溴(12.84 毫升，250 毫莫耳)在氮氣下逐滴

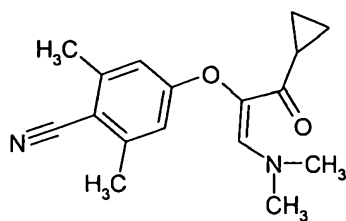
加入環丙基甲基酮(21克, 250毫莫耳)溶於甲醇(150毫升)之經冰冷卻之溶液中。使該反應在內部溫度保持在10℃以下之條件下進行, 直至觀察到脫色。然後將該反應混合物在室溫下進一步攪拌30分鐘。加入水(75毫升)並將此反應混合物進一步攪拌15分鐘。該混合物用水(225毫升)稀釋並用二乙醚(4×250毫升)萃取4次。合併有機層, 用10%碳酸氫鈉水溶液(250毫升)洗滌, 接著用水(250毫升)隨後用鹽水(250毫升)洗滌, 然後經由硫酸鎂乾燥, 過濾且在減壓下濃縮, 得到2-溴-1-環丙基乙酮。

將碳酸鉍(30.7克, 111.16毫莫耳)加入4-羥基-2,6-二甲基苄腈(15.27克, 101.89毫莫耳)溶於丙酮(377毫升)之溶液中。然後在5分鐘內將存於丙酮(100毫升)之2-溴-1-環丙基乙酮(15.1克, 62.6毫莫耳)逐滴加入該懸浮液中並將反應混合物回流加熱1.5小時。然後將該反應混合物在減壓下濃縮且使剩餘物分配在飽和碳酸鉀水溶液(300毫升)與二氯甲烷(300毫升)之間。分離有機層並用鹽水(250毫升)洗滌, 經由硫酸鎂乾燥, 過濾且隨後在減壓下濃縮。該粗製產物藉由矽膠上進行之快速層析法純化, 其中係用二氯甲烷:戊烷(50:50至80:20, 以體積計)進行溶洗, 得到固體狀之標題化合物(13.5克, 64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ =0.97-1.01 (m, 2H), 1.12-1.15 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.47 (s, 6H), 4.71 (s, 2H), 6.61 (s, 2H); LRMS: APCI⁺: 230 [MH^+]

製備方法35: 4-{[(*E/Z*)-1-(環丙基羰基)-2-

(二甲基胺基)乙烯基]氧基}-2,6-二甲基苄腈

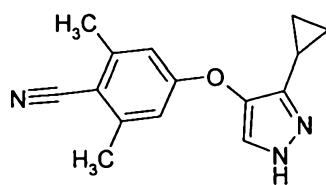


將製備方法 34 之苄腈 (11.8 克，51.46 毫莫耳) 及 *N,N*-二甲基甲醯胺二甲基乙縮醛 (13.7 毫升，102.93 毫莫耳) 在 105°C 下加熱 12 小時。然後於減壓下濃縮該反應混合物。該粗製產物藉由矽膠上進行之快速層析法純化，其中用二氯甲烷：戊烷 (50:50，之後 80:20，之後 100:0，以體積計) 溶洗，得到白色固體狀之標題化合物 (11.19 克，76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ =0.63 (brs, 2H), 0.91 (brs, 2H), 1.93 (m, 1H), 2.44 (s, 6H), 2.96 (s, 6H), 6.69 (s, 2H); LRMS: APCI $^+$: 285 [MH^+]。

製備方法 36: 4-[(3-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氧基]-

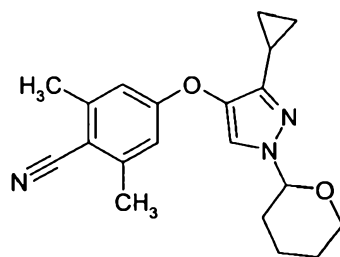
2,6-二甲基苄腈



將製備方法 35 之苄腈 (11.19 克，39.3 毫莫耳) 溶於乙酸 (62 毫升)。加入水合肼 (2.11 毫升，43.6 毫莫耳)，並在室溫下將該混合物於氮氣下攪拌 12 小時。將該反應混合物在減壓下濃縮，且使剩餘物分配在水 (150 毫升) 與二乙醚 (200 毫升) 之間。有機層經由硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到固體狀之標題化合物 (9.71 克，98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ =0.82-0.88 (m, 4H), 1.73 (m, 1H), 2.47 (s, 6H), 6.70 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 10.5 (brs, 1H) ; LRMS : APCI^+ : m/z 254 [MH^+] ; APCI^- : m/z 252 [M-H^-] .

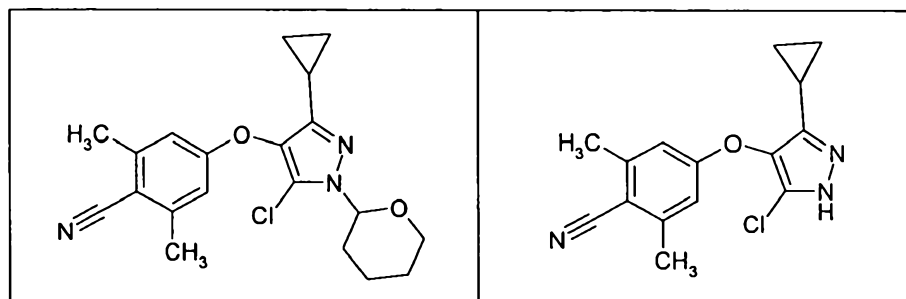
製備方法 37 : 4-[(3-環丙基-1-四氫-2H-吡喃-2-基-1H-吡唑-4-基)氧基]-2,6-二甲基苄腈



將對甲苯磺酸(20毫克, 0.12毫莫耳)加入製備方法 36(1克, 3.94毫莫耳)之苄腈溶於四氫呋喃(30毫升)之溶液中。隨後在室溫下逐滴加入3,4-二氫-2H-吡喃(664毫克, 7.9毫莫耳)。將該反應混合物在室溫下於氮氣下攪拌15小時。然後將其在減壓下蒸發且使剩餘物分配在乙酸乙酯(100毫升)與水性碳酸氫鈉(100毫升)之間。有機層用鹽水(50毫升)洗滌, 經由硫酸鈉乾燥, 過濾且在減壓下濃縮, 得到標題化合物(1.33克, 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ =0.74-0.79 (m, 2H), 0.83-0.87 (m, 2H), 1.54-1.76 (m, 5H), 1.85 (m, 1H), 2.47 (s, 6H), 3.51 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 6.70 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 污染有一定程度之3,4-二氫-2H-吡喃 ; LRMS : APCI^+ : m/z 338 [MH^+]及 m/z 254 [M-THP]。

製備方法 38 及 39：4-[(5-氯-3-環丙基-1-四氫-2H-吡喃-2-基-1H-吡唑-4-基)氧基]-2,6-二甲基苄腈及 4-[(5-氯-3-環丙基-1H-吡唑-4-基)氧基]-2,6-二甲基苄腈



將 N-氯琥珀醯亞胺 (764 毫克，5.71 毫莫耳) 加入製備方法 37 (1.33 克，3.9 毫莫耳) 之吡唑溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (30 毫升) 之溶液中。然後將該反應混合物在 50°C 下加熱 15 小時。然後將其在減壓下蒸發，且使剩餘物分配在二氯甲烷 (50 毫升) 與水 (50 毫升) 之間。各有機層經由硫酸鈉乾燥，過濾，且隨後於減壓下濃縮。該粗製產物藉由矽膠上進行之快速層析法純化，其中溶洗用乙酸乙酯：戊烷 (梯度由 2:98 至 30:70，以體積計)，得到首先經溶洗之製備方法 38 之化合物 (388 毫克，18%)。

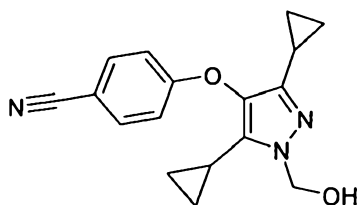
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ =0.65 (m, 1H), 0.84-0.92 (m, 3H), 1.60-1.63 (m, 2H), 1.68-1.73 (m, 3H), 1.94 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.48 (s, 7H), 3.67 (t, 1H), 5.50 (d, 1H), 6.62 (s, 2H) ; LRMS : APCI⁺ : m/z 288 [(M-THP)H⁺]。

進一步溶洗得到製備方法 39 之化合物 (325 毫克，20%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ =0.80-0.82 (m, 2H), 0.86-0.94 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 2.49 (s, 6H), 6.65 (s, 2H) ;

LRMS : APCI⁺ : m/z 288 [MH⁺] ; APCI⁻ : m/z 286 [M-H] 。

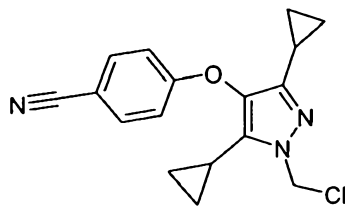
製備方法 40 : 4-(3,5-二環丙基-1-羥基甲基-1H-吡唑-4-基
氧基)-苄腈



將來自製備方法 9 之吡唑 (2.9 克, 10.9 毫莫耳) 與水性甲醛 (溶於水之 37 重量 % 溶液, 40 毫升) 之混合物加熱至 60°C 持續 4 小時。將該混合物冷卻並分配在乙酸乙酯 (100 毫升) 與飽和氯化銨水溶液 (50 毫升) 之間, 且分離各層。有機層用飽和氯化銨水溶液 (3×30 毫升) 洗滌且隨後用鹽水 (30 毫升) 洗滌, 經由硫酸鎂乾燥, 過濾且在減壓下濃縮, 得到半固體狀之粗製標題化合物 (4.6 克, >100%, 因雜質所致)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ=0.78-0.82 (m, 8H), 1.6 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.6 (d, 2H) ; LRMS : APCI⁺ : m/z 296 [MH⁺] 。

製備方法 41 : 4-(1-氯甲基-3,5-二環丙基-1H-吡唑-4-基
氧基)-苄腈

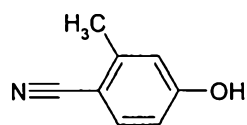


將亞硫醯氯 (1.14 毫升, 15.2 毫莫耳) 加入來自製備方法

40之粗製羥基甲基吡唑(約10.9毫莫耳，粗製物)溶於二氯甲烷(50毫升)之溶液中。將該混合物在室溫下攪拌24小時且隨後加入另一份亞硫醯氯(1.14毫升，15.2毫莫耳)並繼續攪拌額外90分鐘。將該混合物在減壓下蒸發並與甲苯(5×30毫升)共沸，得到固體狀之粗製標題化合物(3.8克)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ =0.78-0.82 (m, 8H), 1.55 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 5.9 (s, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.6 (d, 2H)。

製備方法42：4-羥基-2-甲基苄腈

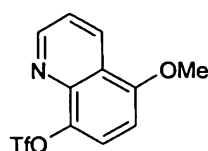


在 -78°C 下將三氯化硼(1 M，存於二氯甲烷，747毫升，747毫莫耳)在氮氣下於40分鐘內逐滴加入市售4-甲氧基-2-甲基-苄腈(44克，298毫莫耳)及四丁基碘化銨(121克，327毫莫耳)存於二氯甲烷(750毫升)之懸浮液中。完成添加後，使該該黃色溶液升溫至室溫並在室溫攪拌16小時。然後藉由逐滴加入水來淬滅該反應混合物，期間使內部溫度保持在 10°C 以下。將該混合物過濾過ArbocelTM並分離各層。水性層再用二氯甲烷(250毫升)萃取。合併有機層，用硫代硫酸鈉溶液(150毫升)洗滌，經由硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到濃稠之黃色油。將該油在二氯甲烷中研磨，之後過濾，得到第一份白色固體狀之標題化合物(10.8克，27%)。將濾液蒸發並藉由矽膠上進行之快速層析法純化，其中用戊烷：乙酸乙酯(70:30，以體積計)溶

洗，得到更多之白色固體狀之標題化合物(14.4克，36%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ =2.46 (s, 3H), 6.68 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.45 (d, 1H); LRMS: APCI $^-$: m/z 132 [M-H] $^-$ 。

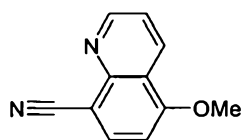
製備方法 43：三氟甲烷磺酸 5-甲氧基-喹啉-8-基酯



在 0°C 下於氮氣下將三氟甲烷磺酸酐(12毫升，77.0毫莫耳)在約5分鐘內緩慢加入 5-甲氧基-喹啉-8-醇 (Synth. Commun. 1997, 27(20), 3573-3579)(1.5克，8.6毫莫耳)及吡啶(5.5毫升，68.5毫莫耳)溶於二氯甲烷(34毫升)之經攪拌之溶液中。使所得混合物升溫至室溫並進一步攪拌16小時。然後使該混合物分配在二氯甲烷(100毫升)與飽和氯化銨水溶液(100毫升)之間。有機萃取物進一步用水(100毫升)洗滌，經由硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗製黃色固體。藉由矽膠上進行之快速層析法純化，其中用5%乙酸乙酯、95%戊烷溶洗，得到淺黃色固體狀之標題化合物(2.62克，99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ =4.02 (s, 3 H), 6.79 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 8.58 (dd, 1H), 9.03 (dd, 1 H); LRMS: APCI $^+$: m/z 308 [MH^+]。

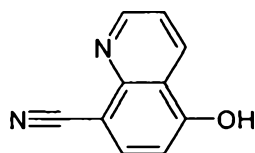
製備方法 44：5-甲氧基-喹啉-8-甲腈



將氰化鈉(835毫克，17.0毫莫耳)、四(三苯基膦)鈀(492毫克，0.42毫莫耳)、碘化銅(I)(162毫克，0.85毫莫耳)及來自製備方法43之產物(2.62克，8.52毫莫耳)在一250毫升圓底燒瓶中混合並用氮氣沖掃。加入乙腈(43毫升)且將所得混合物在氮氣下加熱至回流持續2小時。然後將該混合物用乙酸乙酯(200毫升)洗滌並過濾過Arbocel™。濾液用水(100毫升)洗滌，經由硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。該粗製產物藉由矽膠上進行之快速層析法純化，其中用乙酸乙酯:戊烷(梯度由10:90至30:70，以體積計)溶洗，得到淺黃色固體狀之標題化合物(1290毫克，82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ =4.08 (d, 3H), 6.90 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.62 (dd, 1H), 9.09 (dd, 1H); LRMS: APCI⁺: m/z 185 [MH^+]。

製備方法45: 5-羥基-喹啉-8-甲腈

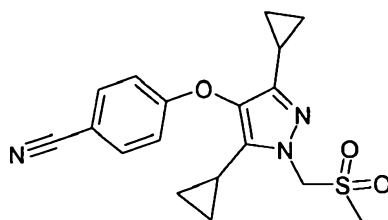


在室溫下於氮氣下，向來自製備方法44之甲腈(750毫克，4.1毫莫耳)溶於1-甲基吡咯啉酮(20毫升)之經攪拌之溶液中以一份加入苯硫酚鈉(673毫克，6.1毫莫耳)。將所得混合物加熱至200°C持續14小時。然後使該混合物分配在二乙醚(100毫升)與1 N水性NaOH(50毫升)之間。水性層

用 1 N HCl (~50 毫升) 酸化並用二乙醚 (2×50 毫升) 萃取，且有機萃取物經由硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到黃色固體狀之標題化合物 (210 毫克，30%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d-6 丙酮) : δ = 7.15 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.70 (d, 1H), 9.07 (m, 1H), 9.09 (dd, 1H); LRMS : APCI $^+$: m/z 171 [MH^+]。

實例 1 : 4-(3,5-二環丙基-1-甲烷磺基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-苄腈



步驟 1 :

將來自製備方法 9 之吡唑 (10 克，37.7 毫莫耳) 溶於二甲氧基乙烷 (200 毫升)。在此溶液中加入第三丁醇鉀 (4.65 克，42 毫莫耳) 且隨後使該混合物在 30 分鐘內升溫至 60°C。加入氯甲基-甲基硫醚 (4 克，42 毫莫耳) 並將反應溫度保持在 60°C 持續 2 小時。TLC 分析指示反應不完全，因此加入額外份之第三丁醇鉀 (2 克，18 毫莫耳) 及氯甲基-甲基硫醚 (2 克，21 毫莫耳)。再過 90 分鐘後，將反應物冷卻並使之分配在二乙醚 (500 毫升) 與 2 N 水性氫氧化鈉 (200 毫升) 之間。分離各層且水性層用二乙醚 (100 毫升) 萃取。合併有機萃取物且用鹽水 (100 毫升) 洗滌，經由硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發，得到黃色油狀之粗製中間物 (4-(3,5-二環丙基-1-甲基

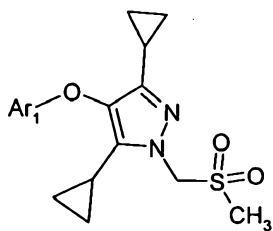
硫基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-苄腈)。[NB-此中間物可視情況藉由矽膠上進行之層析法純化，其中用乙酸乙酯：戊烷混合物溶洗，或作為粗製硫醚應用於步驟2]

步驟2：

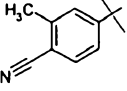
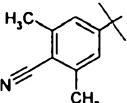
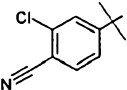
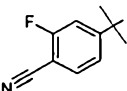
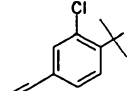
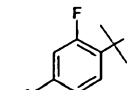
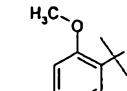
將 Oxone[®] (30克，49毫莫耳) 加入來自步驟1之中間物溶於甲醇(500毫升)與水(40毫升)之溶液中。將該反應混合物在60℃下攪拌18小時且加入另一份 Oxone[®] (10克，16毫莫耳)。在60℃下保持額外2小時後，使該混合物分配在二乙醚(800毫升)與1 N水性氫氧化鈉(300毫升)之間。分離各層且水性層用二乙醚(2×100毫升)萃取兩次。合併有機萃取物且用鹽水(100毫升)洗滌，經由硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發，得到黃色固體。該固體藉由矽膠上之層析法純化，其中用乙酸乙酯：戊烷(1:1)溶洗，得到標題化合物(7.4克)。將此固體自乙醇中結晶，得到純淨標題化合物(5.4克，40%)。

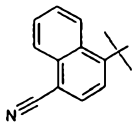
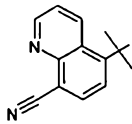
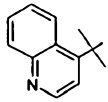
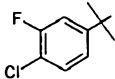
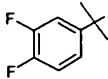
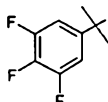
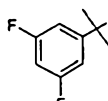
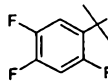
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ=0.71 (m, 2H), 0.78-0.85 (m, 6H), 1.58 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.61 (d, 2H) ; LRMS : APCI⁺ : m/z 358 [MH⁺] ; mpt. 141.5至142.5℃。

實例：2至16

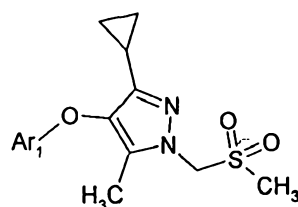


上方給出之通式之化合物係藉由用類似於實例1之方法
使用來自製備方法10至24之吡唑製備。

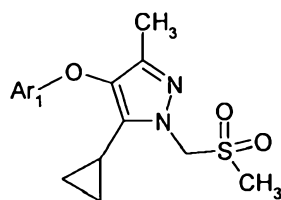
實例 編號	Ar ₁ -	分析數據
2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=0.69-0.72 (m, 2H), 0.78-0.81 (m, 4H), 0.85-0.87 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.54 (d, 1H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 372 [MH ⁺] ; Mp=140.7至141.3°C ; (72%產率)
3		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=0.69-0.73 (m, 2H), 0.78-0.81 (m, 4H), 0.83-0.88 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 2.48 (s, 6H), 3.02 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.64 (s, 2H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 386 [MH ⁺] ; (75%產率)
4		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=0.69-0.72 (m, 2H), 0.78-0.83 (m, 4H), 0.87-0.90 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.61 (d, 1H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 392 [MH ⁺] ; (85%產率)
5		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=0.71(m, 2H), 0.79-0.89 (m, 6H), 1.57 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.79 (m, 2H), 7.56 (m, 1H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 376 [MH ⁺] ; (88%產率)
6		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=0.81 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 3.03 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 392 [MH ⁺] ; (75%產率)
7		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=0.72-0.89 (m, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.71(m, 1H), 3.02 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.86 (t, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 376 [MH ⁺] ; (85%產率)
8		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=0.72-0.85 (m, 8H), 1.59 (m, 1H), 1.73 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.72 (d, 1H), 7.20 (m, 2H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 388 [MH ⁺] ; (70%產率)

實例 編號	Ar ₁ -	分析數據
9		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=0.65-0.74 (m, 8H), 1.51 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 6.63 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.42 (d, 1H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 408 [MH ⁺] ; (90%產率)
10		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=0.72-0.77 (m, 8H), 1.50 (m, 1H), 1.71 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.72 (dd, 1H), 9.11 (dd, 1H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 409 [MH ⁺] ; (85%產率)
11		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=0.69-0.87 (m, 8H), 1.58 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 6.61 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.72 (d, 1H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 384 [MH ⁺] ; (69%產率)
12		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=0.65-0.74 (m, 8H), 1.59 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 7.30 (m, 1H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 385/387 [MH ⁺] ; (80%產率)
13		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=0.65-0.74 (m, 8H), 1.59 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 7.08 (m, 1H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 369 [MH ⁺] ; (75%產率)
14		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=0.73 (m, 2H), 0.81 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 1.13 (d, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.55 (dd, 2H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 387 [MH ⁺] ; (50%產率)
15		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=0.65-0.74 (m, 8H), 1.59 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.40-6.55 (m, 3H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 369 [MH ⁺] ; (77%產率)
16		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=0.65-0.74 (m, 8H), 1.59 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.65 (m, 1H), 7.04 (m, 1H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 387 [MH ⁺] ; (78%產率)

實例：17至20



區域異構體 1

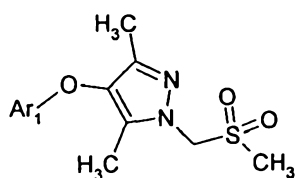


區域異構體 2

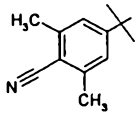
上方所列通式之化合物係藉由類似於實例 1 之方法使用來自製備方法 25 至 26 之吡唑製備。該等區域異構體係使用矽膠中進行之層析法分離，其中區域異構體 1 在區域異構體 2 之前溶洗。

實例 編號	Ar ₁ -	分析數據
17 , 18		區域異構體 1 : ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ=0.78-0.82 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.53 (d, 1H) ; LRMS : APCI⁺ : m/z 346 [MH⁺] ; (35%產率) 區域異構體 2 : ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ=0.70-0.73 (m, 2H), 0.85-0.89 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.53 (d, 1H) ; LRMS : APCI⁺ : m/z 346 [MH⁺] ; (25%產率)
19 , 20		區域異構體 1 : ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ=0.80-0.83 (m, 4H), 1.63 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.48 (s, 6H), 2.97 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 6.63 (s, 2H) ; LRMS : APCI⁺ : m/z 360 [MH⁺] 。 (30%產率) 區域異構體 2 : ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ=0.71-0.73 (m, 2H), 0.85-0.88 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.47 (s, 6H), 3.05 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 6.59 (s, 2H) ; LRMS : APCI⁺ : m/z 360 [MH⁺] 。 (22%產率)

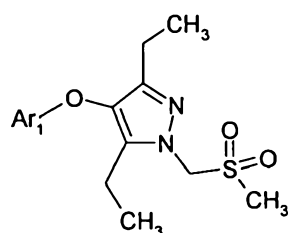
實例：21



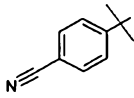
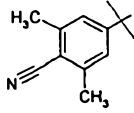
上方所列通式之化合物係藉由類似於實例1之方法使用
來自製備方法27之吡唑製備。

實例 編號	Ar ₁ -	分析數據
21		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=2.06 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.48 (s, 6H), 3.00 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.60 (s, 2H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 334 [MH ⁺] 。 (86%產率)

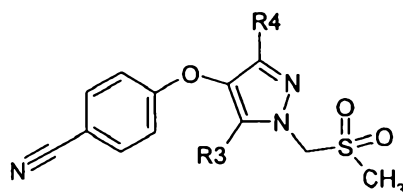
實例：22至23



上方所列通式之化合物係藉由類似於實例1之方法使用
來自製備方法28至29之吡唑製備。

實例 編號	Ar ₁ -	分析數據
22		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=1.12 (t, 6H), 2.40 (q, 2H), 2.64 (q, 2H), 3.02 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.60 (d, 2H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 334 [MH ⁺] 。 (88%產率)
23		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=1.13 (t, 6H), 2.41 (q, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.64 (q, 2H), 3.01 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.61 (s, 2H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 362 [MH ⁺] ; (90%產率)

實例：24至26

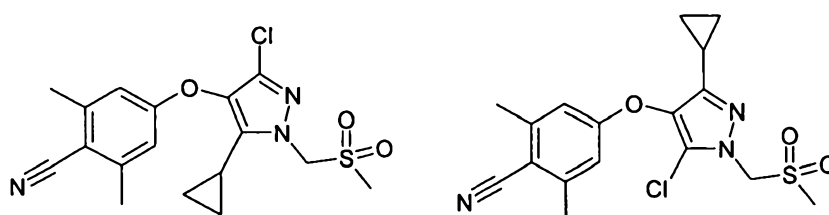


上方所列通式之化合物係藉由類似於實例1之方法使用

來自製備方法 30 至 31 之吡唑製備。區域異構體 25 及 26 係藉由層析法分離，其中 25 在 26 之前溶洗。

實例編號	R3、R4	分析數據
24	tBu, tBu	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : $\delta=1.15$ (s, 9H), 1.3 (s, 9H), 3.2 (s, 3H), 5.4 (s, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.60 (d, 2H) ; LRMS : APCI^+ : m/z 390 $[\text{MH}^+]$ 。(50%產率)。
25	Me, tBu	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : $\delta=1.2$ (s, 9H), 2.1 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.60 (d, 2H) ; LRMS : APCI^+ : m/z 348 $[\text{MH}^+]$ 。(10%產率)。
26	tBu, Me	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : $\delta=1.4$ (s, 9H), 1.95 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 5.4 (s, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.60 (d, 2H) ; LRMS : APCI^+ : m/z 348 $[\text{MH}^+]$ 。(5%產率)

實例 27 及 28 : 4-(3-氯-5-環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-2,6-二甲基-苄腈及 4-(5-氯-3-環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-2,6-二甲基-苄腈

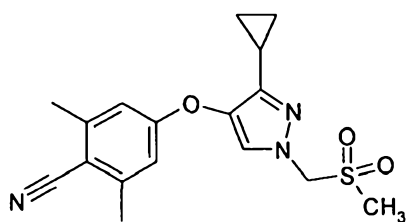


實例 27 及 28 係藉由類似於實例 1 之方法使用來自製備方法 39 之吡唑製備，但該等區域異構體係以 40:60 混合物之形式得到分離。

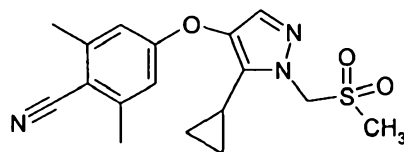
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : $\delta=0.78$ -0.80 (m, 2H, 主要區域異構體 A), 0.84-0.88 (m, 4H, 次要區域異構體 B), 0.93-0.96 (m, 2H, A), 1.69 (m, 1H, A), 1.79 (m, 1H, B), 2.50 (s, 6H, A+B), 3.04 (s, 3H, B), 3.10 (s, 3H, A), 5.19 (s, 2H, B), 5.31 (s, 2H, A), 6.62 (s, 2H, A), 6.67 (s, 2H, B) ; LRMS :

APCI⁺ : m/z 380 [MH⁺]。

實例：29及30



區域異構體 1



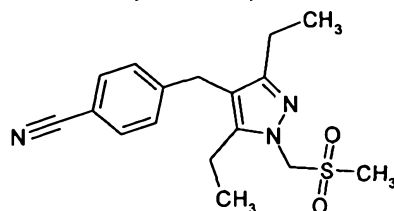
區域異構體 2

上方所列通式之化合物係藉由類似於實例1之方法使用來自製備方法36之吡唑製備。該等區域異構體係藉由矽膠中進行之層析法製備，其中區域異構體1在區域異構體2之前溶洗。

實例編號	分析數據
29	區域異構體1： ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=0.85 (m, 4H), 1.66 (m, 1H), 2.48 (s, 6H), 2.90 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 7.48 (s, 1H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 346 [MH ⁺] ; (32%產率)
30	區域異構體2： ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=0.75 (m, 2H), 0.91 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 2.48 (m, 6H), 3.05 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 7.39 (s, 1H) ; LRMS : APCI ⁺ : m/z 346 [MH ⁺] ; (4%產率)

實例31：4-({3,5-二乙基-1-[(甲基磺醯基)甲基]-1*H*-吡唑-4-

基}甲基)苄腈

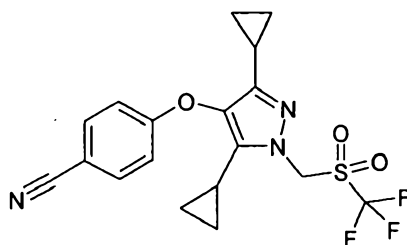


標題化合物(123毫克，87%)係藉由類似於實例1之方法使用來自製備方法33之吡唑製備。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ=1.04-1.12 (m, 6H), 2.40 (q, 2H), 2.67 (q, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 5.20 (s, 2H),

7.19 (d, 2H), 7.56 (d, 2H) ; LRMS : APCI⁺ : m/z 332 [MH⁺]。

實例 32 : 4-(3,5-二環丙基-1-三氟甲烷磺酰基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-苄腈



步驟 1 :

將 CuSCF₃ (0.21 克, 1.28 毫莫耳) 加入製備方法 41 之氯甲基吡唑 (0.2 克, 0.64 毫莫耳) 溶於二甲基甲醯胺 (10 毫升) 之溶液中並在室溫下攪拌 3 天。該混合物用水 (30 毫升) 洗滌並用乙酸乙酯 (2×20 毫升) 萃取。合併之有機萃取物用水 (3×30 毫升) 洗滌, 經由硫酸鎂乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。剩餘物係藉由矽膠上之層析法純化, 其中用乙酸乙酯: 戊烷 (10:90) 溶洗, 得到硫醚中間物 (75 毫克, 31%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ=0.78-0.82 (m, 8H), 1.25 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.6 (d, 2H)。LRMS : APCI⁺ : m/z 380 [MH⁺]。

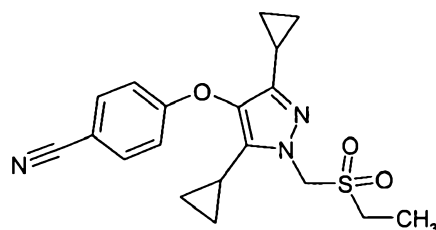
步驟 2 :

將 Oxone[®] (610 毫克, 1 毫莫耳) 加入來自上述步驟 1 之中間物硫醚 (75 毫克) 溶於甲醇 (10 毫升) 與水 (2 毫升) 之溶液中。將該反應混合物在室溫下攪拌 18 小時並加入另一份 Oxone[®] (244 毫克, 0.2 毫莫耳)。額外 24 小時後, 使該混合

物分配在二乙醚(30毫升)與水(30毫升)之間。分離各層且水性層用二乙醚(2×10毫升)萃取兩次。合併有機萃取物並用鹽水(10毫升)洗滌，經由硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發，得到褐色剩餘物。該剩餘物藉由矽膠上之層析法純化，其中用存於戊烷之5至10%二氯甲烷梯度溶洗，得到標題化合物(16毫克，20%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ =0.65-0.90 (m, 8H), 1.55 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 5.4 (s, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.6 (d, 2H);
LRMS: APCI⁺: m/z 412 [MH^+].

實例 33: 4-(3,5-二環丙基-1-乙烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-苄腈



步驟 1:

將乙基硫醇鈉(54毫克，0.64毫莫耳)加入製備方法 41(0.2克，0.64毫莫耳)之氯甲基吡唑溶於1,4-二噁烷(5毫升)之溶液中並在室溫下攪拌18小時。該混合物用水(30毫升)洗滌並用二乙醚(2×20毫升)萃取。合併之有機萃取物用水(3×30毫升)洗滌，經由硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。該剩餘物藉由矽膠上之層析法純化，其中用乙酸乙酯:戊烷(10:90)溶洗，得到固體狀之硫醚中間物(135毫克，70%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ =0.65-0.82 (m, 8H), 1.2 (t,

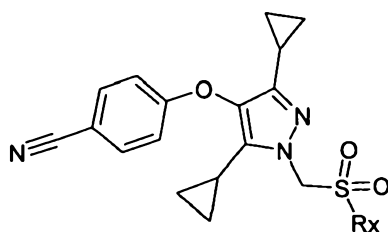
3H), 1.5 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 2.65 (q, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.6 (d, 2H)。LRMS : APCI⁺ : m/z 340 [MH⁺]。

步驟 2 :

將 Oxone[®] (732 毫克, 12 毫莫耳) 加入來自上述步驟 1 之中間物硫醚 (135 毫克) 溶於甲醇 (10 毫升) 與水 (2 毫升) 之溶液中。將該反應混合物在室溫下攪拌 18 小時且使之分在二乙醚 (30 毫升) 與水 (30 毫升) 之間配。分離各層且水性層用二乙醚 (2×10 毫升) 萃取兩次。合併有機萃取物且用鹽水 (10 毫升) 洗滌, 經由硫酸鎂乾燥, 過濾並蒸發, 得到固體剩餘物。該剩餘物藉由矽膠上之層析法純化, 其中用存於戊烷 5 至 10% 二氯甲烷之梯度溶洗, 得到無色固體狀之標題化合物 (59 毫克, 40%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ=0.7-0.9 (m, 8H), 1.4 (t, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 3.1 (q, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.6 (d, 2H)。LRMS : APCI⁺ : m/z 372 [MH⁺]。

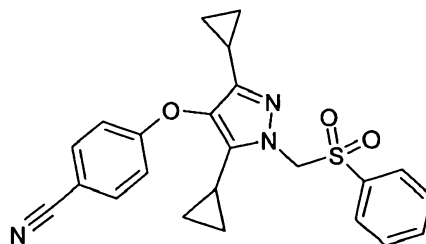
實例 : 34 及 35



上方所列通式之化合物係藉由類似於實例 33 之方法使用適宜烷基硫醇鈉然後用 Oxone[®] 氧化製備。

實例編號	Rx-	分析數據
34	-CH(CH ₃) ₂	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ=0.7-0.9 (m, 8H), 1.4 (d, 6H), 1.55 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.6 (d, 2H); LRMS : APCI ⁺ : m/z 386 [MH ⁺]。 (31%整體產率)
35	-C(CH ₃) ₃	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ= 0.70 (m, 2H), 0.79 (m, 4H), 0.87 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.56 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 5.39 (s, 2H) 6.96 (d, 2H), 7.6 (d, 1H) ; LRMS (電噴射) : m/z 422 [MNa ⁺]。 (29%整體產率)

實例 36：4-(1-苯磺醯基甲基-3,5-二環丙基-1H-吡唑-4-基
氧基)-苄腈

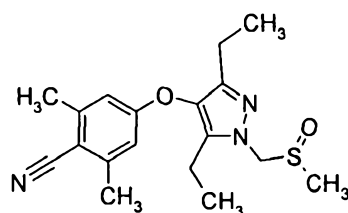


標題化合物(275毫克，66%產率)係藉由類似於實例1之方法使用來自製備方法9之吡唑(265毫克，1毫莫耳)且用氯甲基苯基硫醚代替步驟1之氯甲基甲基硫醚，隨後藉由類似於步驟2之方法用 OXONE[®] 氧化製備。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ=0.45 (m, 2H), 0.60-0.70 (m, 4H), 0.88 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.6 (d, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.78 (m, 2H) ; RMS(電噴射) : m/z 420 [MH⁺]。 (66%整體產率)

藉由控制 Oxone[®] 在硫醚在硫醚向磺之氧化過程中的當量，有可能分離到亞磺中間物。此藉由下列實例37及38舉例說明。

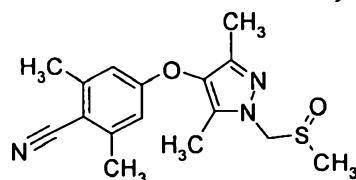
實例 37：4-({3,5-二乙基-1-[(甲基亞磺基)甲基]-1*H*-吡
啶-4-基}氧基)-2,6-二甲基苄腈



將 Oxone[®](0.5 當量；120 毫克，0.2 毫莫耳)加入一份實例 23 步驟 1 後形成之硫醚(130 毫克，0.39 毫莫耳)溶於甲醇(10 毫升)與水(2 毫升)之溶液中。將該反應混合物在室溫下攪拌 3 小時，此段時間後將其於真空中蒸發且使剩餘物分配在水(10 毫升)與二氯甲烷(15 毫升)之間。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且隨後蒸發。所得粗製產物藉由矽膠上進行之快速層析法純化，其中用乙酸乙酯：戊烷(1:1，以體積計)溶洗，得到標題化合物(100 毫克，73%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)：δ=1.09-1.14 (m, 6H), 2.40 (q, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.62-2.66 (m, 5H), 5.02 (d, 1H), 5.16 (d, 1H), 6.61 (s, 2H)；LRMS：APCI⁺：m/z 346 [MH⁺]

實例 38：4-({3,5-二甲基-1-[(甲基亞磺基)甲基]-1*H*-吡
啶-4-基}氧基)-2,6-二甲基苄腈



標題化合物(145 毫克，63%)係藉由類似於實例 37 之方法使用一份實例 21 步驟 1 後形成之硫醚及 Oxone(0.5 當量)作為起始材料製備。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ =2.06 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.47 (s, 6H), 2.64 (s, 3H), 4.98 (d, 1H), 5.16 (d, 1H), 6.60 (s, 2H) ; LRMS : APCI $^+$: m/z 318 [MH^+]

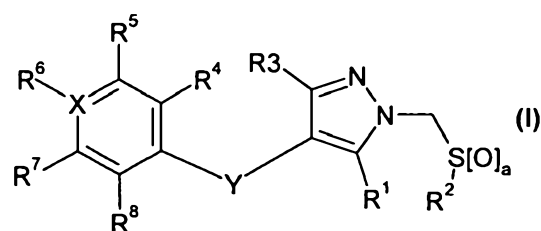
實例 39

在如上所述用於功能黃體酮拮抗作用之篩選 1.0 中測試之具體化合物的實例列示於下表中：

實例編號	IC_{50} (nM)
3	8
5	44
17	22
19	7
20	15
23	6

五、中文發明摘要：

本發明係關於式(I)之化合物，



或其一醫藥上可接受之衍生物，其中 R^1 及 R^3 獨立表示H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基或鹵素； R^2 表示 C_{1-6} 烷基、 CF_3 或芳基；a表示1或2； R^4 、 R^5 、 R^7 及 R^8 獨立表示H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、CN或鹵素，或 R^4 及 R^5 或 R^7 及 R^8 連同與其相連之環形成一芳基或雜環稠合環系統；X表示C或N；Y表示 CH_2O ； R^6 表示H、CN或鹵基，但在X表示N時 R^6 則不存在；該化合物或其一醫藥上可接受之衍生物可用於治療子宮內膜異位、子宮纖維瘤(平滑肌肉瘤)、月經過多、子宮肌腺病、原發性及繼發性痛經(包括性交困難、大便困難及慢性骨盆痛之症狀)或慢性骨盆痛症候群。

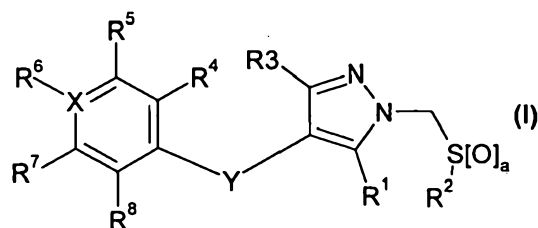
六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

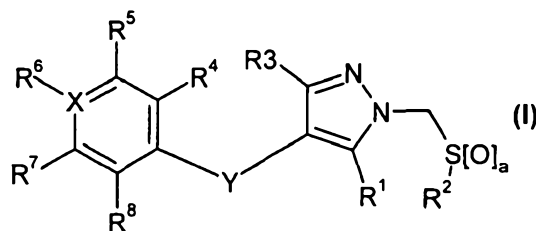
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



十、申請專利範圍：

公告本

1. 一種式(I)之化合物，



或其醫藥上可接受之鹽，其中

R^1 及 R^3 獨立表示H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基或鹵素；

R^2 表示 C_{1-6} 烷基、 CF_3 或芳基；

a 表示1或2；

R^4 、 R^5 、 R^7 及 R^8 獨立表示H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、
CN或鹵素，或 R^4 及 R^5 或 R^7 及 R^8 連同與其相連之環形成一
芳基或雜環稠合環系統；

X 表示C或N；

Y 表示 CH_2 或O；且

R^6 表示H、CN或鹵基，但在 X 表示N時 R^6 則不存在。

2. 如請求項1之化合物，其中 R^1 表示 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 環烷基。
3. 如請求項1或2之化合物，其中 R^2 表示 C_{1-6} 烷基。
4. 如請求項1或2之化合物，其中 R^3 表示 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 環烷基。
5. 如請求項1或2之化合物，其中 R^4 表示H。
6. 如請求項1或2之化合物，其中 R^5 表示H、 C_{1-6} 烷基或鹵素。

7. 如請求項1或2之化合物，其中 R^4 及 R^5 一起表示同與其相連之環稠合之苯環或吡啶環。
8. 如請求項1或2之化合物，其中 R^6 表示CN。
9. 如請求項1或2之化合物，其中 R^7 表示H、 C_{1-6} 烷基或鹵素。
10. 如請求項1或2之化合物，其中 R^8 表示H。
11. 如請求項1或2之化合物，其中Y表示O。
12. 如請求項1之化合物，其係選自：

4-(3,5-二環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-苄腈；

4-(3,5-二環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-2-甲基-苄腈；

4-(3,5-二環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-2,6-二甲基-苄腈；

2-氯-4-(3,5-二環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-苄腈；

4-(3,5-二環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-2-氟-苄腈；

3-氯-4-(3,5-二環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-苄腈；

4-(3,5-二環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-3-氟-苄腈；

4-(3,5-二環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-3-甲氧基-苄腈；

4-(3,5-二環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-萘-1-甲腈；

5-(3,5-二環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-喹啉-8-甲腈；

4-(3,5-二環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-喹啉；

4-(4-氯-3-氟-苯氧基)-3,5-二環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑；

3,5-二環丙基-4-(3,4-二氟-苯氧基)-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑；

3,5-二環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-4-(3,4,5-三氟-苯氧基)-1H-吡唑；

3,5-二環丙基-4-(3,5-二氟-苯氧基)-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑；

3,5-二環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-4-(2,4,5-三氟-苯氧基)-1H-吡唑；

4-(3-環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-5-甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-2-甲基-苄腈；

4-(5-環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-3-甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-2-甲基-苄腈；

4-(3-環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-5-甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-2,6-二甲基-苄腈；

4-(5-環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-3-甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-2,6-二甲基-苄腈；

4-(1-甲烷磺醯基甲基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-
2,6-二甲基-苄腈；

4-(3,5-二乙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-
苄腈；

4-(3,5-二乙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-
2,6-二甲基-苄腈；

4-(3,5-二第三丁基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧
基)-苄腈；

4-(3-第三丁基-1-甲烷磺醯基甲基-5-甲基-1H-吡唑-4-
基氧基)-苄腈；

4-(5-第三丁基-1-甲烷磺醯基甲基-3-甲基-1H-吡唑-4-
基氧基)-苄腈；

4-(3-氯-5-環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧
基)-2,6-二甲基-苄腈；

4-(5-氯-3-環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧
基)-2,6-二甲基-苄腈；

4-(3-環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-
2,6-二甲基-苄腈；

4-(5-環丙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-
2,6-二甲基-苄腈；

4-(3,5-二乙基-1-甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基甲基)-
苄腈；

4-(3,5-二環丙基-1-三氟甲烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基
氧基)-苄腈；

4-(3,5-二環丙基-1-乙烷磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-苜腈；

4-[3,5-二環丙基-1-(丙烷-2-磺醯基甲基)-1H-吡唑-4-基氧基]-苜腈；

4-[3,5-二環丙基-1-(2-甲基-丙烷-2-磺醯基甲基)-1H-吡唑-4-基氧基]-苜腈；

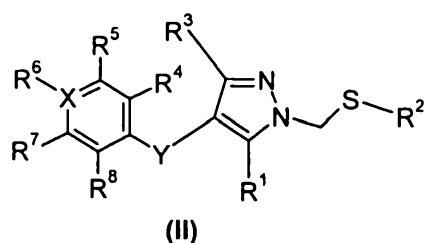
4-(1-苯磺醯基甲基-3,5-二環丙基-1H-吡唑-4-基氧基)-苜腈；

4-(3,5-二乙基-1-甲烷亞磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-2,6-二甲基-苜腈；

4-(3,5-二乙基-1-甲烷亞磺醯基甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-2,6-二甲基-苜腈；

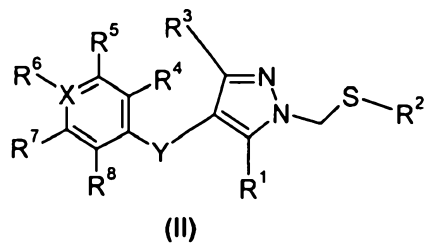
及其醫藥上可接受之鹽。

13. 一種用於製備a表示1之如請求項1之化合物的方法，其包括氧化式(II)之化合物：



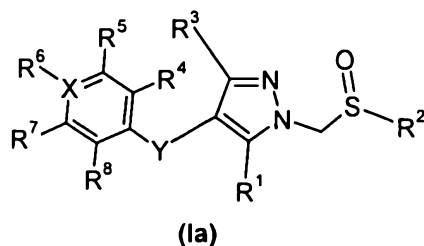
其中R¹至R⁸、X及Y係如請求項1中之定義。

14. 一種用於製備a表示2之如請求項1之化合物的方法，其包括氧化式(II)之化合物：



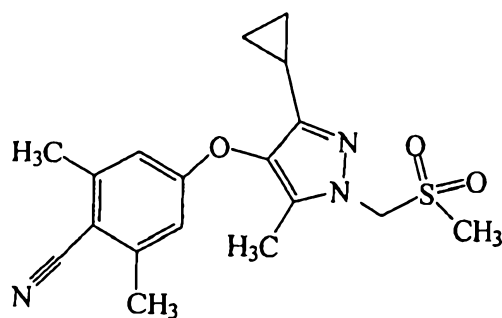
其中 R^1 至 R^8 、X 及 Y 係如請求項 1 中之定義。

15. 一種用於製備 a 表示 2 之如請求項 1 之化合物的方法，其包括氧化式 (Ia) 之化合物；



其中 R^1 至 R^8 、X 及 Y 係如上文所定義。

16. 一種下式化合物，



17. 一種醫藥調配物，其含有如請求項 1 至 12 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽連同一醫藥上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。
18. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽可用作藥物。
19. 一種如請求項 1 至 12 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或組合物之用途，其可用於製造治療子宮內膜異

位、子宮纖維瘤(平滑肌肉瘤)、月經過多、子宮肌腺病、原發性及繼發性痛經(包括性交困難、大便困難及慢性骨盆痛之症狀)或慢性骨盆痛症候群之藥物。

20. 如請求項19之用途，其中該疾病或病症為子宮內膜異位及/或子宮纖維瘤(平滑肌肉瘤)。

21. 一種含有如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組合物，其可用於哺乳動物之治療以治療子宮內膜異位、子宮纖維瘤(平滑肌肉瘤)、月經過多、子宮肌腺病、原發性及繼發性痛經(包括性交困難、大便困難及慢性骨盆痛之症狀)或慢性骨盆痛症候群。

22. 如請求項21之醫藥組合物，其中該疾病或病症係子宮內膜異位及/或子宮纖維瘤(平滑肌肉瘤)。