

發明專利說明書

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： P2104046 ※IPC 分類： C07D257/12
 ※ 申請日期： P21.2.26 A61K 31/395

壹、發明名稱

(中文) 作為抗腫瘤劑之新穎法呢烯基蛋白質轉移酶抑制劑

(英文) NOVEL FARNESYL PROTEIN TRANSFERASE INHIBITORS AS
ANTITUMOR AGENTS

貳、發明人 (共 20 人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文) 修 Y. 蘇

(英文) HUGH Y. ZHU

住居所地址：(中文) 美國新澤西州蘇格蘭平原市鄉村俱樂部路 38 號

(英文) 38 COUNTRY CLUB BOULEVARD, SCOTCH PLAINS,
NEW JERSEY 07076, U.S.A.

國籍：(中文) 中國

(英文) PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

參、申請人 (共 2 人)

申請人 1 (如申請人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文) 美國先靈大藥廠

(英文) SCHERING CORPORATION

住居所或營業所地址：(中文) 美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路 2000 號

(英文) 2000 GALLOPING HILL ROAD,
KENILWORTH, NEW JERSEY 07033, U.S.A.

國 籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

代表人：(中文) 艾德華 H. 梅哲

(英文) EDWARD H. MAZER

發明人 2

姓名：(中文) 鮑馬 聖珊娜

(英文) BAMA SANTHANAM

住居所地址：(中文) 美國新澤西州水橋市馬鞍路 10 號

(英文) 10 SOMERSET AVENUE, BRIDGEWATER, NEW
JERSEY 08807, U.S.A.

國籍：(中文) 印度

(英文) INDIA

發明人 3

姓名：(中文) F. 喬治 恩喬洛吉

(英文) F. GEORGE NJOROGÉ

住居所地址：(中文) 美國新澤西州華倫市軟木路 11 號

(英文) 11 SOFTWOOD WAY, WARREN, NEW JERSEY
07059, U.S.A.

國籍：(中文) 肯亞

(英文) KENYA

發明人 4

姓名：(中文) 派區克 A. 賓托

(英文) PATRICK A. PINTO

住居所地址：(中文) 美國新澤西州莫利斯平原市戰爭山脊路 34 號

(英文) 34 BATTLE RIDGE ROAD, MORRIS PLAINS, NEW
JERSEY 07950, U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人 5

姓名：(中文) 艾倫 B. 庫珀

(英文) ALAN B. COOPER

住居所地址：(中文) 美國新澤西州西凱德維爾市那坦利路 23 號

(英文) 23 NATALIE DRIVE, WEST CALDWELL, NEW
JERSEY 07006, U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人 6

姓名：(中文) 班恰 維布爾巴漢

(英文) BANCHHA VIBULBHAN

住居所地址：(中文) 美國新澤西州肯尼耳沃斯市第 24 北街 201 號

(英文) 201 NORTH 24TH STREET, KENILWORTH, NEW
JERSEY 07033, U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人 7

姓名：(中文) 泰摩士 古奇

(英文) TIMOTHY GUZI

住居所地址：(中文) 美國新澤西州賈汕市紅路 48 號

(英文) 48 RED ROAD, CHATHAM, NEW JERSEY 07928,
U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人 8

姓名：(中文) 卡迪克 M. 基爾堤卡

(英文) KARTIK M. KEERTIKAR

住居所地址：(中文) 美國新澤西州東溫德社市哥倫比亞路 24 號

(英文) 24 COLUMBIA AVENUE, EAST WINDSOR, NEW
JERSEY 07065, U.S.A.

國籍：(中文) 印度

(英文) INDIA

發明人 9

姓名：(中文) 迪那那斯 F. 瑞納

(英文) DINANATH F. RANE

住居所地址：(中文) 美國新澤西州摩根維爾市乾草地路 2 號

(英文) 2 HAYGROUND COURT, MORGANVILLE, NEW
JERSEY 07751, U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人 10

姓名：(中文) 卡門 S. 艾爾維瑞斯

(英文) CARMEN S. ALVAREZ

住居所地址：(中文) 美國新澤西州羅賽拉公園市戴爾頓街 117 號

(英文) 117 DALTON STREET, ROSELLE PARK, NEW JERSEY
07204, U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人 11

姓名：(中文) 凱斯 P. 麥諾

(英文) KEITH P. MINOR

住居所地址：(中文) 美國德州達拉斯市葛蘭維路 7916 號

(英文) 7916 GLENWAY DRIVE, DALLAS, TEXAS 75249,
U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人 12

姓名：(中文) W. 羅伯特 畢夏柏

(英文) W. ROBERT BISHOP

住居所地址：(中文) 美國新澤西州邦普頓平原市胡珀路 17 號

(英文) 17 HOPPER AVENUE, POMPTON PLAINS, NEW
JERSEY 07444, U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人 13

姓名：(中文) 羅納德 J. 杜爾

(英文) RONALD J. DOLL

住居所地址：(中文) 美國新澤西州康范特車站市康克路 8 號

(英文) 8 CONCORD LANE, CONVENT STATION, NEW
JERSEY 07960, U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人 14

姓名：(中文) 詹姆士 J-S 王

(英文) JAMES J-S WANG

住居所地址：(中文) 美國新澤西州西原野市憂納麥台地路 47 號

(英文) 47 UNAMI TERRACE, WESTFIELD, NEW JERSEY
07090, U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人 15

姓名：(中文) 范憂爾 穆皮爾 吉利佳法拉柏漢

(英文) VIYYOOR MOOPIL GIRIJAVALLABHAN

住居所地址：(中文) 美國新澤西州帕爾斯潘尼市楓樹木路 10 號

(英文) 10 MAPLEWOOD DRIVE, PARSIPPANY, NEW
JERSEY 07054. U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人 16

姓名：(中文) 賈格蒂西 A. 戴莎

(英文) JAGDISH A. DESAI

住居所地址：(中文) 美國新澤西州曼洛唐西普市森林公園台地路 3 號

(英文) 3 FOREST PARK TERRACE, MONROE TOWNSHIP,
NEW JERSEY 08831, U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人 17

姓名：(中文) 約翰 J. 包德溫

(英文) JOHN J. BALDWIN

住居所地址：(中文) 美國賓州格因那德谷市吉普西丘陵圓環 621 號

(英文) 621 GYPSY HILL CIRCLE, GWYNEDD VALLEY,
PENNSYLVANIA 19437, U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人 18

姓名：(中文) 格 李

(英文) GE LI

住居所地址：(中文) 中國大陸上海市盧寨蘇花園區濤凌路815號第7棟
201室(英文) ROOM 201, BUILDING 7, #815, TAOLIN ROAD,
LUJIAZUI GARDEN, SHANG HAI, 200135 CHINA

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人 19

姓名：(中文) 家育 黃

(英文) CHIA-YU HUANG

住居所地址：(中文) 美國新澤西州普蘭斯保羅市艾希弗德路 52 號

(英文) 52 ASHFORD DRIVE, PLAINSBORO, NEW JERSEY
08536, U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人 20

姓名：(中文) 睿 A. 詹姆士

(英文) RAY A. JAMES

住居所地址：(中文) 美國賓州布里斯托市瑞得可利夫街 1036 號

(英文) 1036 RADCLIFFE STREET, BRISTOL, PENNSYLVANIA
19007, U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

申請人 2

姓名或名稱： (中文) 美商法瑪柯培亞公司

(英文) PHARMACOEPIA, INC.

住居所或營業所地址： (中文) 美國新澤西州克蘭貝瑞市東公園大道3000號

(英文) 3000 EASTPARK BOULEVARD, CRANBURY,
NEW JERSEY 08512, U.S.A.

國 籍： (中文) 美國

(英文) U.S.A.

代表人： (中文) 麥克 G. 拉納漢

(英文) MICHAEL G. LENAHAHAN

捌、聲明事項

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為：_____

☒ 本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1.美國	2002/02/27	10/085,896
2.美國	2002/12/19	10/325,896
3.		

☒ 主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1.美國	2002/02/27	10/085,896
2.美國	2002/12/19	10/325,896
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		

☐ 主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1.	
2.	
3.	

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1.	
2.	
3.	

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1.	
2.	
3.	

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

(1)

玖、發明說明

(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

技術領域

本發明係提供可用於抑制法呢烯基蛋白質轉移酶(FPT)之化合物。

先前技術

1995年4月20日公告之WO 95/10516與1997年7月3日公告之WO 97/23478，揭示可用於抑制法呢烯基蛋白質轉移酶之三環化合物。

1998年12月10日公告之WO 98/54966揭示治療癌症之方法，其方式是投予至少兩種治療劑，選自包括一種抗腫瘤劑之化合物，與一種異戊烯基-蛋白質轉移酶之抑制劑(例如法呢烯基蛋白質轉移酶抑制劑)之化合物。

法呢烯基蛋白質轉移酶(FPT)抑制劑係為此項技藝中所已知，參閱例如1999年2月23日頒予之U.S. 5,874,442。藉由投予FPT抑制劑，且併用抗腫瘤劑及/或放射療法，以治療增生疾病(例如癌症)之方法亦為已知，參閱，例如2000年8月1日頒予之U.S. 6,096,757。

Shih等人，"法呢烯基蛋白質轉移酶抑制劑SCH66336，於活體外，會與紅豆杉烷類產生增效作用，及加強其在活體內之抗腫瘤活性"，Cancer Chemother Pharmacol (2000) 46：387-393，揭示SCH 66336與培克里他索(paclitaxel)，及SCH 66336與多謝他索(docetaxel)之組合對於某些癌細胞系之研究。

2001年6月28日公告之WO 01/45740揭示一種治療癌症(乳癌)之方法，其包括投予選擇性雌激素受體調節劑(SERM)及至少

一種法呢烯基轉移酶抑制劑 (FTI)。FTI-277 為舉例之 FTI。

網站 <http://www.osip.com/press/pr/07-25-01> 揭示 OSI 醫藥之出版物。此出版物宣告第 III 階段臨床試驗之起始，評估利用表皮生長因子抑制劑塔西發 (Tarceva)(TM) (OSI-774)，併用碳氯胺鉑 (Paraplatin®) 與培克里他索 (paclitaxel)(Taxol®)，用於治療非小細胞肺癌。

網站 <http://cancertrials.nci.nih.gov/types/lung/iressa12100.html> 在 12/14/00 郵寄之揭示內容中，揭示下列關於已進展 (第 IIIB 與 IV 期) 非小細胞肺癌之開放臨床試驗之清單，得自 NCI 之臨床試驗資料庫：

(1) ZD 1839 (IRESSA, 表皮生長因子抑制劑)，併用真西塔賓 (gemcitabine) 與順氯胺鉑，在患有第 IIIB 或 IV 期非小細胞肺癌之純化學療法病人中之第 III 階段隨機研究；與

(2) ZD 1839 (IRESSA, 表皮生長因子抑制劑)，併用培克里他索 (paclitaxel) 與碳氯胺鉑，在患有第 IIIB 或 IV 期非小細胞肺癌之純化學療法病人中之第 III 階段隨機研究。

2001 年 8 月 9 日公告之 WO 01/56552 揭示利用 FPT 抑制劑以製備用於治療已發展乳癌之醫藥組合物。此 FPT 抑制劑可併用一或多種用於已發展乳癌之其他治療藥品，尤其是內分泌療法，譬如抗雌激素劑，譬如雌激素受體拮抗劑 (例如他摩西吩 (tamoxifen)) 或選擇性雌激素受體調節劑或芳香酶抑制劑。可採用之其他抗癌劑，包括尤其是鉑配位化合物 (譬如順氯胺鉑或碳氯胺鉑)、紅豆杉烷類 (譬如培克里他索 (paclitaxel) 或多謝他索 (docetaxel))、抗腫瘤核苷衍生物 (譬如真西塔賓 (gemcitabine)) 及 HER2 抗體 (譬如催斯馬伯 (trastuzumab))。

2001年8月30日公告之WO 01/62234揭示一種治療哺乳動物腫瘤之治療方法與服藥使用法，其方式是法呢烯基轉移酶抑制劑之不連續投藥，歷經縮短之一至五天服藥時間表。所揭示者為一種服用法，其中法呢烯基蛋白質轉移酶抑制劑係於一至五天期間內投藥，接著至少兩週未治療。其係揭示，在先前研究中，當按照每日兩次服藥時間表投藥時，法呢烯基蛋白質轉移酶抑制劑已被証實會抑制哺乳動物腫瘤之生長。其進一步揭示，法呢烯基蛋白質轉移酶抑制劑，以單一劑量每日投藥，歷經一至五天，會產生腫瘤生長之顯著抑制，持續至少21天。其亦揭示FTI可與一或多種其他抗癌劑合併使用，譬如鉑配位化合物(例如順氯胺鉑或碳氯胺鉑)、紅豆杉烷化合物(例如培克里他索或多謝他索)、抗腫瘤核苷衍生物(例如真西塔賓)、HER2抗體(例如催斯馬伯)及雌激素受體拮抗劑，或選擇性雌激素受體調節劑(例如他摩西吩)。

2001年9月7日公告之WO 01/64199揭示特定FPT抑制劑與紅豆杉烷化合物(例如培克里他索或多謝他索)之組合，可用於治療癌症。

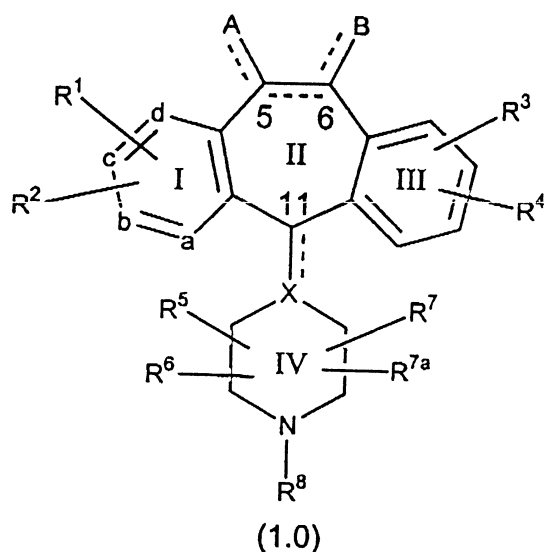
鑒於目前在法呢烯基蛋白質轉移酶抑制劑上之重要性，對此項技藝之一項受歡迎貢獻是可用於抑制法呢烯基蛋白質轉移酶之化合物。此種貢獻係藉由本發明提供。

發明內容

本發明係提供可用於抑制法呢烯基蛋白質轉移酶(FPT)之化合物。本發明之FPT抑制劑化合物係以下式表示：

(4)

發明說明續頁



或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

a、b、c及d之一係表示N或 N^+O^- ，而其餘a、b、c及d基團係表示碳，其中各碳具有結合至該碳之 R^1 或 R^2 基團；或

各a、b、c及d係為碳，其中各碳具有結合至該碳之 R^1 或 R^2 基團；

虛線(---)表示選用鍵結；

當該選用鍵結(至C11)不存在時，X表示N或CH，而當該選用鍵結(至C11)存在時，係表示C；

當該選用鍵結存在於碳原子5(意即C-5)與碳原子6(意即C-6)之間(意即有一個雙鍵在C-5與C-6之間)時，則只有一個A取代基結合至C-5，及只有一個B取代基結合至C-6，且A或B係不為H；

當該選用鍵結不存在於碳原子5與碳原子6之間(意即有一個單鍵在C-5與C-6之間)時，則有兩個A取代基結合至C-5，其中各A取代基係獨立經選擇，及兩個B取代基結合至C-6，其中各B取代基係獨立經選擇，且其中兩個A取代基之

至少一個或兩個 B 取代基之一係為 H，而其中兩個 A 取代基之至少一個或兩個 B 取代基之一係不為 H (意即當有一個單鍵在 C-5 與 C-6 之間時，四個取代基 (A、A、B 及 B) 之一為 H，而一個不為 H)；

A 與 B 係獨立選自包括：

- (1) -H；
- (2) $-R^9$ ；
- (3) $-R^9-C(O)-R^9$ ；
- (4) $-R^9-CO_2-R^{9a}$ ；
- (5) $-(CH_2)_p R^{26}$ ；
- (6) $-C(O)N(R^9)_2$ ，其中各 R^9 為相同或不同；
- (7) $-C(O)NHR^9$ ；
- (8) $-C(O)NH-CH_2-C(O)-NH_2$ ；
- (9) $-C(O)NHR^{26}$ ；
- (10) $-(CH_2)_p C(R^9)-O-R^{9a}$ ；
- (11) $-(CH_2)_{p-1}CH(R^9)_2$ ，其條件是 p 不為 0，且其中各 R^9 為相同或不同；
- (12) $-(CH_2)_p C(O)R^9$ ；
- (13) $-(CH_2)_p C(O)R^{27a}$ ；
- (14) $-(CH_2)_p C(O)N(R^9)_2$ ，其中各 R^9 為相同或不同；
- (15) $-(CH_2)_p C(O)NH(R^9)$ ；
- (16) $-(CH_2)_p C(O)N(R^{26})_2$ ，其中各 R^{26} 為相同或不同；
- (17) $-(CH_2)_p N(R^9)-R^{9a}$ ，(例如 $-CH_2-N(CH_2\text{-吡啶})-CH_2\text{-咪唑}$)；
- (18) $-(CH_2)_p N(R^{26})_2$ ，其中 R^{26} 為相同或不同 (例如 $-(CH_2)_p$ -

(6)

發明說明續頁

NH-CH₂-CH₃) ;(19) -(CH₂)_p NHC(O)R⁵⁰ ;(20) -(CH₂)_p NHC(O)₂ R⁵⁰ ;(21) -(CH₂)_p N(C(O)R^{27a})₂ , 其中各 R^{27a} 為相同或不同 ;(22) -(CH₂)_p NR⁵¹ C(O)R²⁷ ;

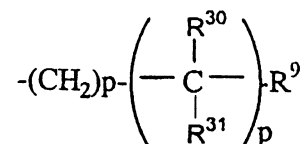
(23) -(CH₂)_p NR⁵¹ C(O)R²⁷ , 其中 R⁵¹ 不為 H , 且 R⁵¹ 與 R²⁷ 和彼等所結合之原子一起採用 , 形成 5 或 6 員雜環烷基環 , 包括 :

(24) -(CH₂)_p NR⁵¹ C(O)NR²⁷ ;

(25) -(CH₂)_p NR⁵¹ C(O)NR²⁷ , 其中 R⁵¹ 不為 H , 且 R⁵¹ 與 R²⁷ 和彼等所結合之原子一起採用 , 形成 5 或 6 員雜環烷基環 ;

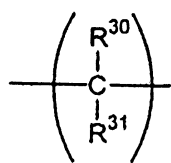
(26) -(CH₂)_p NR⁵¹ C(O)N(R^{27a})₂ , 其中各 R^{27a} 為相同或不同 ;(27) -(CH₂)_p NHSO₂ N(R⁵¹)₂ , 其中各 R⁵¹ 為相同或不同 ;(28) -(CH₂)_p NHCO₂ R⁵⁰ ;(29) -(CH₂)_p NC(O)NHR⁵¹ ;(30) -(CH₂)_p CO₂ R⁵¹ ;(31) -NHR⁹ ;

(32)



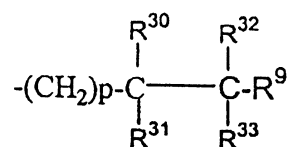
其中 R³⁰ 與 R³¹ 為相同或不同 , 且各 p 係獨立經選擇 ; 其條件是 , 對每一個

(7)



基團而言，當 R^{30} 或 R^{31} 之一係選自包括： $-OH$ 、 $=O$ 、 $-OR^{9a}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{9a}$ 、 $-N(R^{9a})_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHR^{9b}$ 及 $-N(R^{9a})R^{9b}$ 時，則其餘 R^{30} 或 R^{31} 係選自包括： H 、烷基、芳基（例如苯基）及芳烷基（例如苄基）；

(33)



其中 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 及 R^{33} 為相同或不同；其條件是當 R^{30} 或 R^{31} 之一係選自包括： $-OH$ 、 $=O$ 、 $-OR^{9a}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{9a}$ 、 $-N(R^{9a})_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHR^{9b}$ 及 $-N(R^{9a})R^{9b}$ 時，則其餘 R^{30} 或 R^{31} 係選自包括： H 、烷基、芳基（例如苯基）及芳烷基（例如苄基）；且其條件是當 R^{32} 或 R^{33} 之一係選自包括： $-OH$ 、 $=O$ 、 $-OR^{9a}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{9a}$ 、 $-N(R^{9a})_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHR^{9b}$ 及 $-N(R^{9a})R^{9b}$ 時，則其餘 R^{32} 或 R^{33} 係選自包括： H 、烷基、芳基（例如苯基）及芳烷基（例如苄基）；

(34) -烯基 $-CO_2 R^{9a}$ ；(35) -烯基 $-C(O)R^{9a}$ ；(36) -烯基 $-CO_2 R^{51}$ ；(37) -烯基 $-C(O)-R^{27a}$ ；(38) $(CH_2)_p$ -烯基 $-CO_2 -R^{51}$ ；(39) $-(CH_2)_p C=NOR^{51}$ ；及(40) $-(CH_2)_p$ -鄰苯二甲醯亞胺；

(8)

p 為 0、1、2、3 或 4；

各 R^1 與 R^2 係獨立選自包括：

- (1) H；
- (2) 鹵基；
- (3) $-CF_3$ ；
- (4) $-OR^{10}$ ；
- (5) $-COR^{10}$ ；
- (6) $-SR^{10}$ ；
- (7) $-S(O)_tR^{15}$ ，其中 t 為 0、1 或 2；
- (8) $-N(R^{10})_2$ ；
- (9) $-NO_2$ ；
- (10) $-OC(O)R^{10}$ ；
- (11) $-CO_2R^{10}$ ；
- (12) $-OCO_2R^{15}$ ；
- (13) $-CN$ ；
- (14) $-NR^{10}COOR^{15}$ ；
- (15) $-SR^{15}C(O)OR^{15}$ ；
- (16) $-SR^{15}N(R^{13})_2$ ，其條件是在 $-SR^{15}N(R^{13})_2$ 中之 R^{15} 不為 $-CH_2$ ，且其中各 R^{13} 係獨立選自包括：H 與 $-C(O)OR^{15}$ ；
- (17) 苯并三唑-1-基氧基；
- (18) 四唑-5-基硫基；
- (19) 經取代之四唑-5-基硫基；
- (20) 炔基；
- (21) 烯基；及

(9)

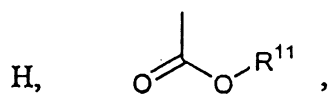
(22) 烷基

該烷基或烯基係視情況被鹵素、 $-OR^{10}$ 或 $-CO_2R^{10}$ 取代；

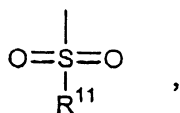
R^3 與 R^4 為相同或不同，且各獨立表示H，及 R^1 與 R^2 之任何取代基；

R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^{7a} 各獨立表示：H、 $-CF_3$ 、 $-COR^{10}$ 、烷基或芳基，該烷基或芳基係視情況被 $-S(O)_tR^{15}$ 、 $-NR^{10}COOR^{15}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 或 $-CO_2R^{10}$ 取代，或 R^5 係與 R^6 合併而表示 $=O$ 或 $=S$ ；

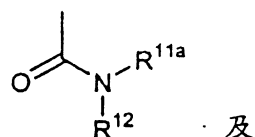
R^8 係選自包括：



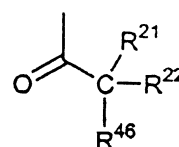
(2.0)



(3.0)



(4.0)



(5.0)

R^9 係選自包括：

- (1) 未經取代之雜芳基；
- (2) 經取代之雜芳基；
- (3) 芳基烷氧基；
- (4) 經取代之芳基烷氧基；
- (5) 雜環烷基；
- (6) 經取代之雜環烷基；
- (7) 雜環烷基烷基；
- (8) 經取代之雜環烷基烷基；
- (9) 未經取代之雜芳烷基；
- (10) 經取代之雜芳烷基；
- (11) 未經取代之雜芳基烯基；

(10)

(12) 經取代之雜芳基烯基；

(13) 未經取代之雜芳基炔基；及

(14) 經取代之雜芳基炔基；

其中該經取代之 R^9 基團係被一或多個(例如 1、2 或 3 個)取代基取代，取代基選自包括：

(1) -OH，其條件是當有超過一個 -OH 基團時，則各 -OH 基團係結合至不同碳原子(意即只有一個 -OH 基團可結合至一個碳原子)；

(2) $-CO_2 R^{14}$ ；(3) $-CH_2 OR^{14}$ ；

(4) 鹵素(例如 Br、Cl 或 F)；

(5) 烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基或第三-丁基)；

(6) 胺基；

(7) 三苯甲基；

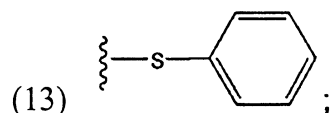
(8) 雜環烷基；

(9) 環烷基(例如環丙基或環己基)；

(10) 芳烷基；

(11) 雜芳基；

(12) 雜芳烷基，及



其中 R^{14} 係獨立選自：H；烷基；芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基；

R^9 係選自包括：烷基與芳烷基；

(11)

R^{9b} 係選自包括：

- (1) $-C(O)R^{9a}$ ；
- (2) $-SO_2R^{9a}$ ；
- (3) $-C(O)NHR^{9a}$ ；
- (4) $-C(O)OR^{9a}$ ；及
- (5) $-C(O)N(R^{9c})_2$ ；

各 R^{9c} 係獨立選自包括：H、烷基及芳烷基；

R^{10} 係選自包括：H；烷基；芳基及芳烷基；

R^{11} 係選自包括：

- (1) 烷基；
- (2) 經取代之烷基；
- (3) 未經取代之芳基；
- (4) 經取代之芳基；
- (5) 未經取代之環烷基；
- (6) 經取代之環烷基；
- (7) 未經取代之雜芳基；
- (8) 經取代之雜芳基；
- (9) 雜環烷基；
- (10) 經取代之雜環烷基；
- (11) 未經取代之烯基(例如 $-CH_2CH=CH_2$)；
- (12) $-N(\text{烷基})_2$ ，其中各烷基係獨立經選擇(例如 $-N(CH_3)_2$)；
- (13) 未經取代之芳烷基；及
- (14) 經取代之芳烷基；

其中該經取代之烷基 R^{11} 基團係被一或多個(例如 1、2 或 3

個)取代基取代，取代基選自包括：

(1) -OH，其條件是當有超過一個-OH基團時，則各-OH基團係結合至不同碳原子(意即只有一個-OH基團可結合至一個碳原子)；

(2) 鹵素(例如 Br、Cl 或 F)；及

(3) -CN；且

其中該經取代之環烷基與經取代之雜環烷基 R¹¹基團係被一或多個(例如 1、2 或 3 個)取代基取代，取代基選自包括：

(1) -OH，其條件是當有超過一個-OH基團時，則各-OH基團係結合至不同碳原子(意即只有一個-OH基團可結合至一個碳原子)；

(2) 鹵素(例如 Br、Cl 或 F)；及

(3) 烷基；且

其中該經取代之芳基、經取代之雜芳基及該經取代芳烷基 R¹¹基團之芳基部份基團，係被一或多個(例如 1、2 或 3 個)取代基取代，取代基獨立選自包括：

(1) -OH，其條件是當有超過一個-OH基團時，則各-OH基團係結合至不同碳原子(意即只有一個-OH基團可結合至一個碳原子)；

(2) 鹵素(例如 Br、Cl 或 F)；

(3) 烷基；

(4) -CF₃；

(5) -CN；及

(6) 烷氧基(例如 -OCH₃)；

R^{11a} 係選自包括：

- (1) H；
- (2) OH；
- (3) 烷基；
- (4) 經取代之烷基；
- (5) 芳基；
- (6) 經取代之芳基；
- (7) 未經取代之環烷基；
- (8) 經取代之環烷基；
- (9) 未經取代之雜芳基；
- (10) 經取代之雜芳基；
- (11) 雜環烷基；
- (12) 經取代之雜環烷基；
- (13) $-OR^{9a}$ ；
- (14) 未經取代之芳烷基；
- (15) 經取代之芳烷基；
- (16) 未經取代之烯基；
- (17) 未經取代之芳基鹽基(例如 $-C(O)$ 苯基)；及
- (18) 未經取代之雜芳烷基(例如 $-CH_2$ -吡啶基)；

其中該經取代之烷基 R^{11a} 基團係被一或多個(例如 1、2 或 3 個)取代基取代，取代基獨立選自包括：

- (1) -OH，其條件是當有超過一個 -OH 基團時，則各 -OH 基團係結合至不同碳原子(意即只有一個 -OH 基團可結合至一個碳原子)；

(14)

- (2) -CN；
- (3) -CF₃；
- (4) 鹵素(例如 Br、Cl 或 F)；
- (5) 環烷基；
- (6) 雜環烷基；
- (7) 芳烷基；
- (8) 雜芳烷基；及
- (9) 雜烯基；且

其中該經取代之環烷基與經取代之雜環烷基 R^{11a} 基團，係被一或多個(例如 1、2 或 3 個)取代基取代，取代基獨立選自包括：

(1) -OH，其條件是當有超過一個 -OH 基團時，則各 -OH 基團係結合至不同碳原子(意即只有一個 -OH 基團可結合至一個碳原子)；

- (2) -CN；
- (3) -CF₃；
- (4) 鹵素(例如 Br、Cl 或 F)；
- (5) 烷基；
- (6) 環烷基；
- (7) 雜環烷基；
- (8) 芳烷基；
- (9) 雜芳烷基；
- (10) 烯基；及
- (11) 雜烯基；且

其中該經取代之芳基、經取代之雜芳基及該經取代芳烷基 R^{11a} 基團之芳基部份基團，具有一或多個(例如 1、2 或 3 個)取代基，獨立選自包括：

(1) -OH，其條件是當有超過一個 -OH 基團時，則各 -OH 基團係結合至不同碳原子(意即只有一個 -OH 基團可結合至一個碳原子)；

(2) -CN；

(3) -CF₃；

(4) 鹵素(例如 Br、Cl 或 F)；

(5) 烷基；

(6) 環烷基；

(7) 雜環烷基；

(8) 芳烷基；

(9) 雜芳烷基；

(10) 烯基；

(11) 雜烯基；

(12) 芳氧基(例如 -O-苯基)；及

(13) 烷氧基(例如 -OCH₃)；

R^{12} 係選自包括：H、烷基、六氫吡啶環 V、環烷基及 -烷基 -(六氫吡啶環 V)(其中該六氫吡啶環 V 係如下文所述，參閱，例如在 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 之定義中之段落(8))；

R^{15} 係選自包括：烷基與芳基；

R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 係獨立選自包括：

(1) -H；

(16)

(2) 烷基 (例如甲基、乙基、丙基、丁基或第三-丁基);

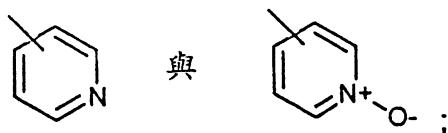
(3) 未經取代之芳基 (例如苯基);

(4) 被一或多個取代基取代之經取代芳基, 取代基獨立選自包括: 烷基、鹵素、 $-\text{CF}_3$ 及 OH ;

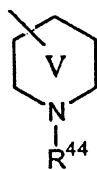
(5) 未經取代之環烷基 (例如環己基);

(6) 被一或多個取代基取代之經取代環烷基, 取代基獨立選自包括: 烷基、鹵素、 $-\text{CF}_3$ 及 OH ;

(7) 下式雜芳基



(8) 下式雜環烷基:

(意即六氫吡啶環 V), 其中 R^{44} 係選自包括:(a) $-\text{H}$;

(b) 烷基 (例如甲基、乙基、丙基、丁基或第三-丁基);

(c) 烷羰基 (例如 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$);(d) 烷氧羰基 (例如 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-t\text{-C}_4\text{H}_9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$);

(e) 鹵烷基 (例如三氟甲基); 及

(f) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^{51})$;(9) $-\text{NH}_2$, 其條件是 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 基團中只有一個可

(17)

發明說明續頁

為 -NH_2 ，且其條件是當 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 之一為 -NH_2 時，則其餘基團不為 -OH ；

(10) -OH ，其條件是 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 基團中只有一個可為 -OH ，且其條件是當 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 之一為 -OH 時，則其餘基團不為 -NH_2 ；及

(11) 被一或多個（例如 1-3 個或 1-2 個，且較佳為 1 個）取代基取代之烷基，取代基選自包括： -OH 與 -NH_2 ，其條件是只有一個 -OH 或一個 -NH_2 基團在經取代之碳上；

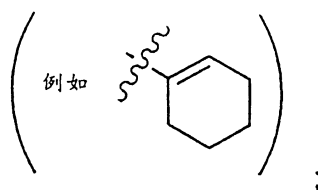
(12) 烷氧基（例如 -OCH_3 ）；或

(13) R^{21} 與 R^{22} 和彼等所結合之碳一起採用，形成環狀環，選自包括：

(a) 未經取代之環烷基（例如環丙基、環丁基、環戊基及環己基）；

(b) 被一或多個取代基取代之環烷基，取代基獨立選自包括：烷基、鹵素、 -CF_3 及 OH ；

(c) 未經取代之環烯基

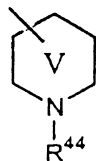


(d) 被一或多個取代基取代之環烯基，取代基獨立選自包括：烷基、鹵素、 -CF_3 及 OH ；

(e) 雜環烷基，例如下式六氫吡啶基環：

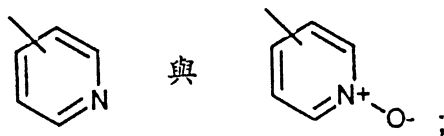
(18)

發明說明續頁



其中 R⁴⁴ 係選自包括：

- (1) -H；
- (2) 烷基 (例如 甲基、乙基、丙基、丁基或第三-丁基)；
- (3) 烷羰基 (例如 CH₃C(O)-)；
- (4) 烷氧羰基 (例如 -C(O)O-t-C₄H₉、-C(O)OC₂H₅ 及 -C(O)OCH₃)；
- (5) 鹵烷基 (例如 三氟甲基)；及
- (6) -C(O)NH(R⁵¹)；
- (f) 未經取代之芳基 (例如 苯基)；
- (g) 被一或多個取代基取代之芳基，取代基獨立選自包括：烷基 (例如 甲基)、鹵素 (例如 Cl、Br 及 F)、-CN、-CF₃、OH 及 烷氧基 (例如 甲氧基)；及
- (i) 雜芳基，選自包括：



R²⁶ 係選自包括：

- (1) -H；
- (2) 烷基 (例如 甲基、乙基、丙基丁基或第三-丁基)；
- (3) 烷氧基 (例如 甲氧基、乙氧基或丙氧基)；

(19)

(4) $-\text{CH}_2-\text{CN}$;(5) R^9 ;(6) $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$;(7) $-\text{C}(\text{O})$ 烷基 ; 及(8) CH_2CO_2 烷基 ; R^{27} 係選自包括 :(1) $-\text{H}$;(2) $-\text{OH}$;

(3) 烷基 (例如甲基、乙基、丙基或丁基) ; 及

(4) 烷氧基 ;

 R^{27a} 係選自包括 :

(1) 烷基 (例如甲基、乙基、丙基或丁基) ; 與

(2) 烷氧基 ;

 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 及 R^{33} 係獨立選自包括 :(1) $-\text{H}$;(2) $-\text{OH}$;(3) $=\text{O}$;

(4) 烷基 ;

(5) 芳基 (例如苯基) ;

(6) 芳烷基 (例如苄基) ;

(7) $-\text{OR}^{9a}$;(8) $-\text{NH}_2$;(9) $-\text{NHR}^{9a}$;(10) $-\text{N}(\text{R}^{9a})_2$, 其中各 R^{9a} 係獨立經選擇 ;

(20)

(11) $-N_3$ ；(12) $-NHR^{9b}$ ； 及(13) $-N(R^{9a})R^{9b}$ ； R^{50} 係選自包括：

(1) 烷基 ；

(2) 未經取代之雜芳基 ；

(3) 經取代之雜芳基 ； 及

(4) 胺基 ；

其中在該經取代 R^{50} 基團上之取代基係獨立選自包括：烷基(例如甲基、乙基、丙基及丁基)；鹵素(例如 Br、Cl 及 F)；及 -OH；

R^{51} 係選自包括：H 與烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基及第三-丁基)；且

其條件是：

(1) 鄰近經取代雜環烷基部份基團中之環雜原子之環碳原子，不會被雜原子或鹵原子取代；及

(2) 未鄰近經取代雜環烷基部份基團中之環雜原子之環碳原子，不會被超過一個雜原子取代；及

(3) 未鄰近經取代雜環烷基部份基團中之環雜原子之環碳原子，不會被雜原子與鹵原子取代；及

(4) 在經取代環烷基部份基團中之環碳，不會被超過一個雜原子取代；及

(5) 在經取代烷基部份基團中之碳原子，不會被超過一個雜原子取代；及

(6) 在經取代烷基部份基團中之相同碳原子，不會被雜原子與鹵原子兩者取代；及

(7) 當 A 與 B 係獨立選自包括取代基 (1) 至 (31) 及 (34) 至 (39) 時，則 R^8 不為 H；及

(8) 當 A 與 B 係選自包括取代基 (1) 至 (31) 及 (34) 至 (39)，且 R^8 為 (2.0) 時，則 R^{11} 係選自包括取代基 (11) 至 (14)；及

(9) 當 A 與 B 係選自包括取代基 (1) 至 (31) 及 (34) 至 (39)，且 R^8 為 (3.0) 時，則 R^{11} 係選自包括取代基 (11) 至 (14)；及

(10) 當 A 與 B 係選自包括取代基 (1) 至 (31) 及 (34) 至 (39)，且 R^8 為 (4.0) 時，則：(a) R^{11a} 係選自包括取代基 (13) 至 (18)，且 R^{12} 係如上文定義，或 (b) R^{11a} 係選自包括取代基 (1) 至 (12)，且 R^{12} 係選自包括：環烷基、六氫吡啶環 V 及烷基-(六氫吡啶環 V)，或 (c) R^{11a} 係選自包括取代基 (13) 至 (18)，且 R^{12} 係選自包括：環烷基、六氫吡啶環 V 及烷基-(六氫吡啶環 V)；及

(11) 當 A 與 B 係選自包括取代基 (1) 至 (31) 及 (34) 至 (39)，且 R^8 為 (5.0) 時，則 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 之至少一個係選自包括取代基 (8)(g)、(8)(h)、(9)、(10)、(11)、(12) 及 (13)；及

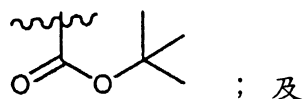
(12) 當至少一個 A 與 B (較佳為 B) 為取代基 (32) 或 (33) (較佳為 (32))，且 R^{30} 至 R^{33} 係選自包括取代基 (1) 至 (6) 時，則 R^8 係選自包括：

- (a) (2.0)，其中 R^{11} 係選自取代基 (11) 至 (14)，
- (b) (3.0)，其中 R^{11} 係選自取代基 (11) 至 (14)，
- (c) (4.0)，其中 (i) R^{11a} 係選自包括取代基 (13) 至 (18)，且 R^{12} 係如上文關於式 1.0 之定義，或 (ii) R^{11a} 係選自

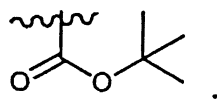
包括取代基 (1) 至 (12)，且 R^{12} 係選自包括：環烷基、六氫吡啶環 V 及烷基-(六氫吡啶環 V)，或 (iii) R^{11a} 係選自包括取代基 (13) 至 (18)，且 R^{12} 係選自包括：環烷基、六氫吡啶環 V 及烷基-(六氫吡啶環 V)，及

(d) (5.0)，其中 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 之至少一個係選自包括取代基 (8)(g)、(8)(h)、(9)、(10)、(11)、(12) 及 (13)；及

(13) 當 A 與 B 之至少一個 (較佳為 B) 為取代基 (32) 或 (33) (較佳為 (32))，及 R^{30} 至 R^{33} 之至少一個為 $-NH_2$ (意即取代基 (8))，且 R^8 為 (2.0) 時，則 R^8 不為



(14) 當 A 與 B 之至少一個 (較佳為 B) 為取代基 (32) 或 (33) (較佳為 (32))，及 R^{30} 至 R^{33} 之至少一個為 $-N_3$ (意即取代基 (11))，且 R^8 為 (2.0) 時，則 R^8 不為



本發明亦提供醫藥組合物，其包含有效量之本發明化合物 (例如式 1.0 化合物) 及藥學上可接受之載劑。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中，抑制法呢烯基蛋白質轉移酶之方法，其包括對該病患投予有效量之至少一種 (通常一種) 本發明化合物 (例如式 1.0 化合物)。

本發明亦提供在需要治療之病患中，治療 (或抑制) 腫瘤 (意即癌症) 之方法，其包括對該病患投予有效量之至少一種 (通常一種) 本發明化合物 (例如式 1.0 化合物)。

本發明亦提供在需要治療之病患中，治療(或抑制)腫瘤(意即癌症)之方法，其包括對該病患投予有效量之至少一種(通常一種)本發明化合物(例如式 1.0 化合物)，且併用至少一種化學治療劑(於此項技藝中亦稱為抗腫瘤劑或抗癌劑)。

本發明亦提供在需要治療之病患中，治療(或抑制)腫瘤(意即癌症)之方法，其包括對該病患投予有效量之至少一種(通常一種)本發明化合物(例如式 1.0 化合物)，且併用至少一種化學治療劑(於此項技藝中亦稱為抗腫瘤劑或抗癌劑)及 / 或放射。

本發明亦提供在需要治療之病患中，治療(或抑制)腫瘤(意即癌症)之方法，其包括對該病患投予有效量之至少一種(通常一種)本發明化合物(例如式 1.0 化合物)，且併用至少一種訊息轉導抑制劑。

於本發明之方法中，本發明化合物(例如式 1.0 化合物)可同時或相繼地(意即連續)伴隨著化學治療劑或訊息轉導抑制劑投藥。

發明詳述

當於本文中描述時，除非另有指出，否則在一特定期間(例如一週一次或每三週一次等)內使用藥物或化合物，係為每一治療循環。

當於本文中使用时，下列術語具有下述意義，除非另有說明：

AD HPLC 係為得自對掌性技術(Chiral Technologies)之 HPLC 管柱；

- AUC - 表示 " 曲線下方面積 " ；
- BOC - 表示 第三 - 丁 氧 羰 基 ；
- CBZ - 表示 $-C(O)OCH_2C_6H_5$ (意 即 苄 氧 羰 基) ；
- CH_2Cl_2 - 表示 二 氯 甲 烷 ；
- CIMS - 表示 化 學 電 離 質 譜 ；
- Cmpd - 表示 化 合 物 ；
- DBU - 表示 1,8-二 氮 雙 環 并 [5.4.0]十 一 -7-烯 ；
- DEAD - 表示 偶 氮 二 羧 酸 二 乙 酯 ；
- DEC - 表示 EDCI ， 其 表 示 1-(3-二 甲 基 -胺 基 丙 基)-3-乙 基 碳 化 二 亞 胺 鹽 酸 鹽 ；
- DMF - 表示 N,N- 二 甲 基 甲 醯 胺 ；
- DPPA - 表示 疊 氮 化 二 苯 基 磷 醯 ；
- Et - 表示 乙 基 ；
- Et_3N - 表示 TEA ， 其 表 示 三 乙 胺 ；
- EtOAc - 表示 醋 酸 乙 酯 ；
- EtOH - 表示 乙 醇 ；
- FAB - 表示 FABMS ， 其 表 示 快 速 原 子 撞 擊 質 譜 ；
- HOBT - 表示 1-羥 基 苯 并 三 唑 水 合 物 ；
- HRMS - 表示 高 解 析 質 譜 ；
- IPA - 表示 異 丙 醇 ；
- i-PrOH - 表示 異 丙 醇 ；
- Me - 表示 甲 基 ；
- MeOH - 表示 甲 醇 ；
- MH^+ - 表示 在 質 譜 中 之 分 子 離 子 加 上 分 子 之 氫 ；

MS - 表示質量光譜；

NMM - 表示 N- 甲基嗎福啉；

OD HPLC 為得自對掌性技術 (Chiral Technologies) 之 HPLC 管柱；

PPh₃ - 表示三苯膦；

Ph - 表示苯基；

Pr - 表示丙基；

SEM - 表示 2,2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基；

TBDMS - 表示第三-丁基二甲基矽烷基；

t-BUTYL - 表示 -C-(CH₃)₃；

TFA - 表示三氟醋酸；

THF - 表示四氫呋喃；

Tr - 表示三苯甲基；

Tf - 表示 SO₂CF₃；

至少一個 - 表示一或多個 - (例如 1-6 個)，更佳為 1-4 個，其中以 1、2 或 3 個為最佳；

烯基 - 表示直鏈與分枝狀碳鏈，具有至少一個碳對碳雙鍵，且含有 2-12 個碳原子，較佳為 2 至 6 個碳原子，且最佳為 3 至 6 個碳原子；

烷氧基 - 表示烷基部份基團，烷基如下文定義，經過氧原子共價結合至鄰近結構元素，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等；

烷基 - 表示直鏈與分枝狀碳鏈，且含有一至二十個碳原子，較佳為一至六個碳原子，更佳為一至四個碳原子；又更佳為一至兩個碳原子；

烷羰基 - 表示如上文定義之烷基，共價結合至羰基部份基團 (-CO-)，例如 -COCH₃；

烷氧羰基 - 表示如上文定義之烷基，經過氧原子共價結合至羰基部份基團 (-CO-)，例如 -C(O)-OC₂H₅；

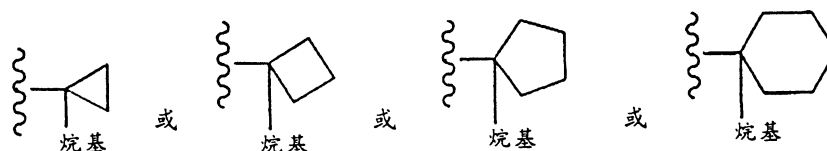
炔基 - 表示直鏈與分枝狀碳鏈，具有至少一個碳對碳參鍵，且含有 2-12 個碳原子，較佳為 2 至 6 個碳原子，且最佳為 2 至 4 個碳原子；

胺基 - 表示 -NH₂ 部份基團；

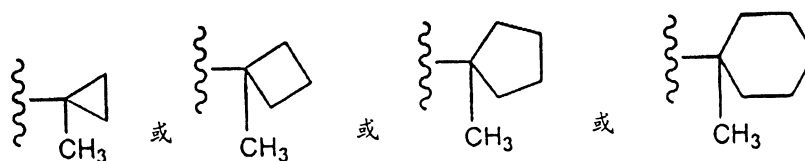
抗腫瘤劑 - 表示有效抵抗癌症之化學治療劑；

芳基 - 表示碳環族基團，含有 6 至 15 個碳原子在未經取代之碳環族基團中，且具有至少一個芳族環 (例如芳基為苯環)，其中碳環族基團之所有可採用之可取代碳原子係意欲作為該芳基之可能連接點，該芳基為未經取代或經取代，該經取代之芳基具有一或多個 (例如 1 至 3 個) 取代基，獨立選自包括：鹵基、烷基、羥基、烷氧基、苯氧基、CF₃、-C(O)N(R¹⁸)₂、-SO₂R¹⁸、-SO₂N(R¹⁸)₂、胺基、烷胺基、二烷胺基、-COOR²³ 及 -NO₂ (該取代基較佳係獨立選自包括：烷基 (例如 C₁-C₆ 烷基)、鹵素 (例如 Cl 與 Br)、-CF₃ 及 -OH)，其中各 R¹⁸ 係獨立選自包括：H、烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及環烷基，且其中 R²³ 係選自包括：烷基與芳基；芳烷基 - 表示如上文定義之烷基，被如上文定義之芳基取代；芳基雜烷基 - 表示如下文定義之雜烷基，被如上文定義之芳基取代；芳氧基 - 表示如上文定義之芳基部份基團，經過氧原子共價結合至鄰近結構元素，例如 -O-苯基 (意即苯氧基)

；化合物-參考抗腫瘤劑，包括作為抗體之藥劑；同時-表示(1)於時間上同時(例如，在相同時間下)，或(2)在共同治療時間表之過程期間，於不同時間下；連續-意謂一個接在另一個之後；環烯基-表示不飽和碳環族環，具有3至20個碳原子在未經取代之環中，較佳為3至7個碳原子，該環烯基環包含至少一個(通常一個)雙鍵，且該環烯基環為未經取代或經取代，該經取代之環烯基環具有一或多個(例如1、2或3個)取代基，獨立選自包括：烷基(例如甲基與乙基)、鹵素、 $-\text{CF}_3$ 及 $-\text{OH}$ ；環烷基-表示飽和碳環族環，具有3至20個碳原子在未經取代之環中，較佳為3至7個碳原子，該環烷基環為未經取代或經取代，該經取代之環烷基環具有一或多個(例如1、2或3個)取代基，獨立選自包括：烷基(例如甲基與乙基)、鹵素、 $-\text{CF}_3$ 及 $-\text{OH}$ ；例如1-取代之環烷基環，例如



其中該烷基一般為 C_1 - C_6 烷基，經常為 C_1 - C_2 烷基，且較佳為甲基；因此，在1-位置被甲基取代之環烷基環之實例，包括但不限於：



環烷基烷基-表示如上文定義之烷基，被如上文定義之

環烷基取代；

不同 - 當使用於 "不同抗腫瘤劑" 措辭中時，係意謂此等藥劑並非相同化合物或結構；較佳情況是，當使用於 "不同抗腫瘤劑" 措辭中時，"不同" 係意謂並非來自相同種類之抗腫瘤劑；例如一種抗腫瘤劑為紅豆杉烷，而另一種抗腫瘤劑為鉑配位化合物；

有效量 - 表示治療上有效量；例如化合物 (或藥物) 或放射之量會造成：(a) 一或多種因癌症所造成之病徵減少、緩和或消失，(b) 降低腫瘤大小，(c) 消除腫瘤，及 / 或 (d) 腫瘤之長期疾病安定化作用 (生長遏制)；例如，於肺癌 (例如非小細胞肺癌) 之治療中，治療上有效量係為緩和或消除咳嗽、呼吸短促及 / 或疼痛之量；亦例如治療上有效量之 FPT 抑制劑係為會造成法呢烯基化作用降低之量；於法呢烯基化作用上之降低，可藉由藥力標記物之分析，譬如 Prelamin A 與 HDJ-2 (DNAJ-2)，使用此項技藝中所習知之技術測得；

鹵基 (或鹵素) - 表示氟基、氯基、溴基或碘基；

鹵烷基 - 表示如上文定義之烷基，被鹵基取代；

雜原子 - 表示 O、N 或 S 原子；

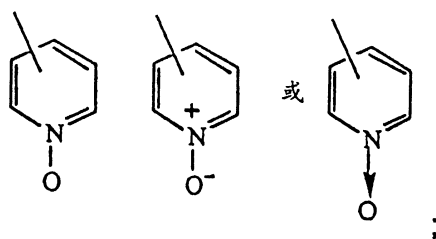
雜烯基 - 表示直鏈與分枝狀碳鏈，具有至少一個碳對碳雙鍵，且含有二至二十個碳原子，較佳為二至六個碳原子，被 1 至 3 個選自包括：-O-、-S- 及 -N- 之雜原子插入，其條件是當有超過一個雜原子時，該雜原子彼此不相鄰；

雜烷基 - 表示直鏈與分枝狀碳鏈，含有一至二十個碳原子，較佳為一至六個碳原子，被 1 至 3 個選自包括：-O-、-S-

及 -N- 之雜原子插入，其條件是當有超過一個雜原子時，雜原子彼此不相鄰；

雜炔基 - 表示直鏈與分枝狀碳鏈，具有至少一個碳對碳參鍵，且含有二至二十個碳原子，較佳為二至六個碳原子，被 1 至 3 個選自包括：-O-、-S- 及 -N- 之雜原子插入，其條件是當有超過一個雜原子時，雜原子彼此不相鄰；

雜芳基 - 表示未經取代或經取代之環狀基團，具有至少一個選自包括：O、S 或 N 之雜原子 (其條件是任何 O 與 S 原子彼此不相鄰)，該雜芳基包含 O 與 S 原子，該雜原子係插入碳環結構，且具有足夠數目之去定域化 π 電子，以提供芳族特性，其中未經取代之雜芳基較佳係含有 2 至 14 個碳原子，其中該經取代之雜芳基係被一或多個 (例如 1、2 或 3 個) 相同或不同 R^{3A} (如式 1.1 所定義) 基團取代，雜芳基之實例包括但不限於：例如 2- 或 3- 呋喃基、2- 或 3- 噻吩基、2-, 4- 或 5- 噻唑基、2-, 4- 或 5- 咪唑基、2-, 4- 或 5- 嘧啶基、2- 吡啶基、3- 或 4- 嗒吡基、3-, 5- 或 6-[1,2,4-三吡基]、3- 或 5-[1,2,4-噻二唑基]、2-, 3-, 4-, 5-, 6- 或 7- 苯并呋喃基、2-, 3-, 4-, 5-, 6- 或 7- 吲哚基、3-, 4- 或 5- 吡唑基、2-, 4- 或 5- 噁唑基、三唑基、2-, 3- 或 4- 吡啶基或 2-, 3- 或 4- 吡啶基 N-氧化物，其中吡啶基 N-氧化物可被表示為：

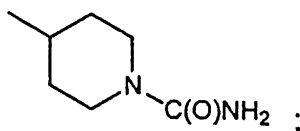


雜芳基烯基 - 表示如上文定義之烯基，被如下文定義之雜芳基取代；

雜芳烷基 - 表示如上文定義之烷基，被如上文定義之雜芳基取代；

雜環烷基烷基 - 表示如上文定義之烷基，被如下文定義之雜環烷基取代；

雜環烷基 - 表示飽和碳環族環，含有 3 至 15 個碳原子，較佳為 4 至 6 個碳原子，該碳環係被 1 至 3 個雜基團插入，雜基團選自包括： $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{24}$ ，其中 R^{24} 係選自包括： H 、烷基、芳基及 $-C(O)N(R^{18})_2$ ，其中 R^{18} 係如上文定義，雜環烷基之實例包括但不限於：2-或3-四氫呋喃基、2-或3-四氫噻吩基、2-,3-或4-六氫吡啶基、2-或3-四氫吡咯基、1-,2-,3-或4-六氫吡嗪基、2-或4-二氧陸圓基、嗎福啉基及



雜環烷基烷基 - 表示如上文定義之烷基，被如上述之雜環烷基取代；

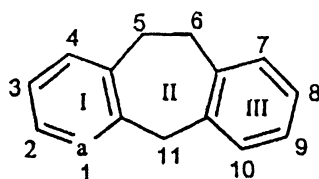
"伴隨著" - 關於本發明之組合療法，係意謂藥劑或成份係被同時或相繼地投藥；

病患 - 表示哺乳動物，譬如人類；

相繼地 - 表示 (1) 投予此方法之一種成份 ((a) 本發明之化合物，或 (b) 化學治療劑、訊息轉導抑制劑及 / 或放射療法)，接著投予一或多種其他成份；在投予一種成份後，下一

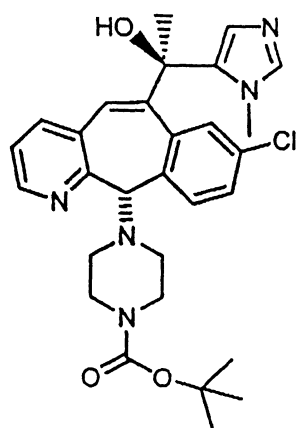
種成份可實質上立即在該第一種成份後投藥，或下一種成份可在該第一種成份後，於有效時期後投藥；有效時期為自第一種成份之投藥實現最大利益所特定之時間量。

於三環狀環系統中之位置係為：

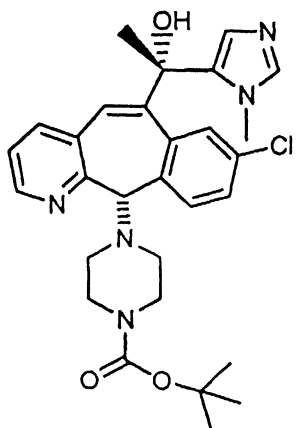
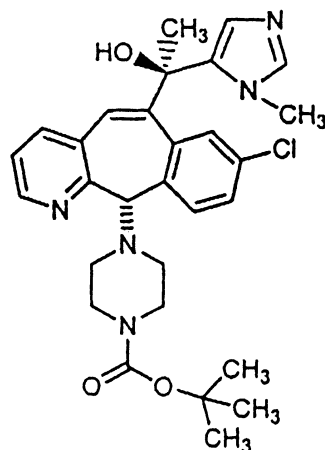


在下文化合物中，於環II中之"+"或"- "，係個別表示 "(+)-異構物" 或 "(-)-異構物"。

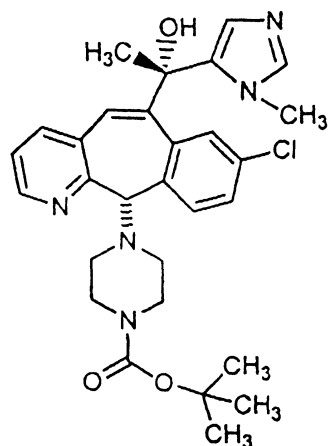
正如此項技藝中所習知，從特定原子畫出之鍵結，其中無部份基團被描繪於該鍵結之末端，係表示經過該鍵結結合至該原子之甲基。例如：



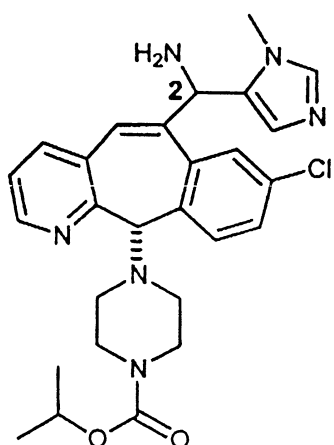
表示



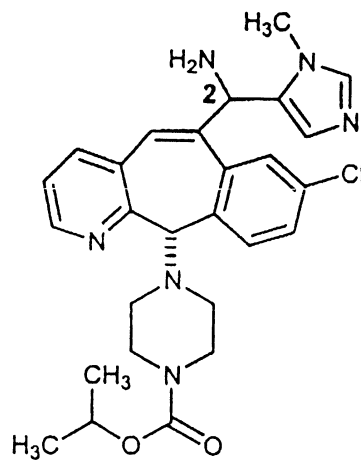
表示



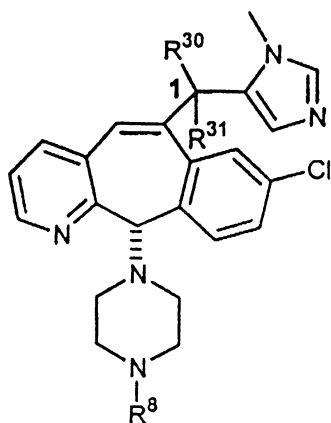
及



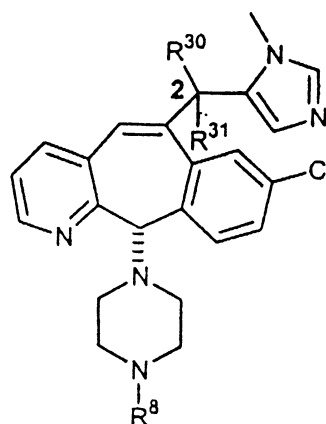
表示



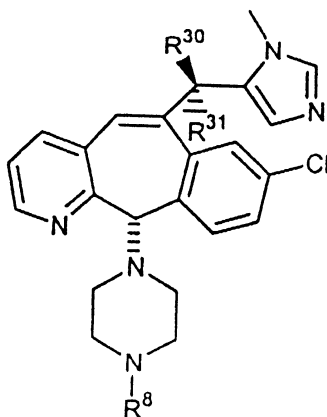
熟諳此藝者將明瞭在式中之數字 "1" 與 "2"，例如



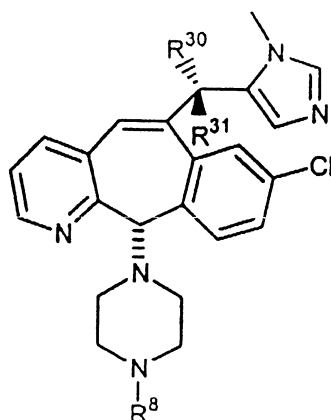
與



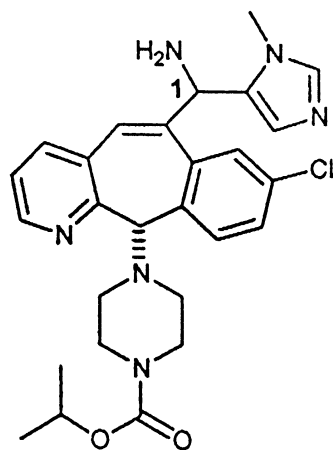
係個別表示異構物 1 與 2。異構物之一為



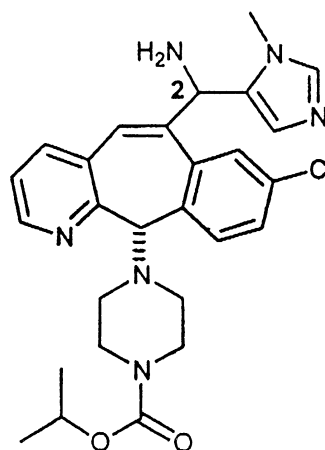
且異構物之一為：



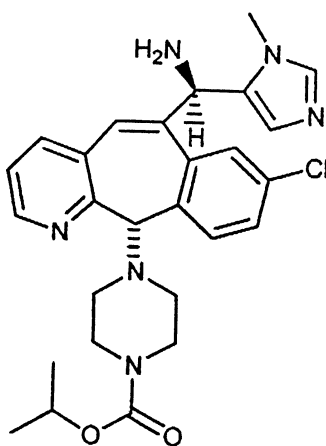
例如，對以下異構物而言，



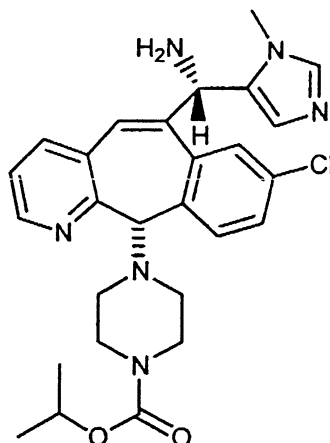
與



一種異構物為



且一種異構物為：



對本發明化合物而言，異構物 1 係意謂此化合物為欲得自用以分離非對映異構物混合物之分離管柱之第一種異構物（例如藉 HPLC 所獲得之第一種異構物）或為該第一種異構物之衍生物。異構物 2 係意謂此化合物為欲得自用以分離非對映異構物混合物之分離管柱之第二種異構物（例如藉 HPLC 所獲得之第二種異構物）或為該第二種異構物之衍生物。

在式 1.0 化合物之一項具體實施例中，當 A 與 B 之至少一個（較佳為 B）為取代基 (32) 或 (33)（較佳為 (32)）時，則 R^{30} 至 R^{33} 之至少一個係選自包括取代基 (7) 至 (13)。

在式 1.0 化合物之一項具體實施例中，當 A 與 B 之至少一個（較佳為 B）為取代基 (32) 或 (33)（較佳為 (32)）時，則 R^{30} 至 R^{33} 之至少一個係選自包括取代基 (7)、(9)、(10)、(12) 及 (13)。

在式 1.0 化合物之一項具體實施例中，當 A 與 B 之至少一個（較佳為 B）為取代基 (32) 或 (33)（較佳為 (32)），及 R^{30} 至 R^{33} 之至少一個為 $-NH_2$ ，且 R^8 為 (2.0) 時，則 R^{11} 係選自包括取代基 (3) 至 (10)。

在式 1.0 化合物之一項具體實施例中，當 A 與 B 之至少一個（較佳為 B）為取代基 (32) 或 (33)（較佳為 (32)），及 R^{30} 至 R^{33} 之至少一個為 $-NH_2$ ，且 R^8 為 (2.0) 時，則 R^{11} 係選自包括取代基 (11) 至 (14)。

在式 1.0 化合物之一項具體實施例中，當 A 與 B 之至少一個（較佳為 B）為取代基 (32) 或 (33)（較佳為 (32)），及 R^{30} 至 R^{33} 之至少一個為 $-N_3$ ，且 R^8 為 (2.0) 時，則 R^{11} 係選自包括取代基 (3) 至 (10)。

在式 1.0 化合物之一項具體實施例中，當 A 與 B 之至少一個（較佳為 B）為取代基 (32) 或 (33)（較佳為 (32)），及 R^{30} 至 R^{33} 之至少一個為 $-N_3$ ，且 R^8 為 (2.0) 時，則 R^{11} 係選自包括取代基 (11) 至 (14)。

在式 1.0 化合物之一項具體實施例中，當 A 與 B 之至少一個（較佳為 B）為取代基 (32) 或 (33)（較佳為 (32)），及 R^{30} 至 R^{33} 之至少一個為 $-NH_2$ ，且 R^8 為 (3.0) 時，則 R^{11} 係選自包括取代基 (1) 至 (14)。

在式 1.0 化合物之一項具體實施例中，當 A 與 B 之至少一個（較佳為 B）為取代基 (32) 或 (33)（較佳為 (32)），及 R^{30} 至 R^{33} 之至少一個為 $-NH_2$ ，且 R^8 為 (3.0) 時，則 R^{11} 係選自包括取代基 (3) 至 (14)。

在式 1.0 化合物之一項具體實施例中，當 A 與 B 之至少一個（較佳為 B）為取代基 (32) 或 (33)（較佳為 (32)），及 R^{30} 至 R^{33} 之至少一個為 $-NH_2$ ，且 R^8 為 (3.0) 時，則 R^{11} 係選自包括取代基 (11) 至 (14)。

在式 1.0 化合物之一項具體實施例中，當 A 與 B 之至少一個 (較佳為 B) 為取代基 (32) 或 (33) (較佳為 (32))，及 R^{30} 至 R^{33} 之至少一個為 $-N_3$ ，且 R^8 為 (3.0) 時，則 R^{11} 係選自包括取代基 (1) 至 (14)。

在式 1.0 化合物之一項具體實施例中，當 A 與 B 之至少一個 (較佳為 B) 為取代基 (32) 或 (33) (較佳為 (32))，及 R^{30} 至 R^{33} 之至少一個為 $-N_3$ ，且 R^8 為 (3.0) 時，則 R^{11} 係選自包括取代基 (3) 至 (14)。

在式 1.0 化合物之一項具體實施例中，當 A 與 B 之至少一個 (較佳為 B) 為取代基 (32) 或 (33) (較佳為 (32))，及 R^{30} 至 R^{33} 之至少一個為 $-N_3$ ，且 R^8 為 (3.0) 時，則 R^{11} 係選自包括取代基 (11) 至 (14)。

在式 1.0 化合物之一項具體實施例中，當 A 與 B 之至少一個 (較佳為 B) 為取代基 (32) 或 (33) (較佳為 (32))，及 R^{30} 至 R^{33} 之至少一個為 NH_2 ，且 R^8 為 (4.0) 時，則：(a) R^{11a} 係選自包括取代基 (1) 至 (4) 及 (7) 至 (12)，且 R^{12} 係如上文式 1.0 之定義，或 (b) R^{11a} 係選自包括取代基 (1) 至 (4) 及 (7) 至 (12)，且 R^{12} 係選自包括：環烷基、六氫吡啶環 V 及與烷基-(六氫吡啶環 V)。

在式 1.0 化合物之一項具體實施例中，當 A 與 B 之至少一個 (較佳為 B) 為取代基 (32) 或 (33) (較佳為 (32))，及 R^{30} 至 R^{33} 之至少一個為 NH_2 ，且 R^8 為 (4.0) 時，則：(a) R^{11a} 係選自包括取代基 (13) 至 (18)，且 R^{12} 係如上文式 1.0 之定義，或 (b) R^{11a} 係選自包括取代基 (1) 至 (12)，且 R^{12} 係選自包括：環烷基、六氫吡啶環 V 及與烷基-(六氫吡啶環 V)，或 (c) R^{11a} 係選自包括取代

基 (13) 至 (18)，且 R^{12} 係選自包括：環烷基、六氫吡啶環 V 及烷基-(六氫吡啶環 V)。

在式 1.0 化合物之一項具體實施例中，當 A 與 B 之至少一個 (較佳為 B) 為取代基 (32) 或 (33) (較佳為 (32))，及 R^{30} 至 R^{33} 之至少一個為 N_3 ，且 R^8 為 (4.0) 時，則：(a) R^{11a} 係選自包括取代基 (1) 至 (4) 及 (7) 至 (12)，且 R^{12} 係如上文式 1.0 之定義，或 (b) R^{11a} 係選自包括取代基 (1) 至 (4) 及 (7) 至 (12)，且 R^{12} 係選自包括：環烷基、六氫吡啶環 V 及烷基-(六氫吡啶環 V)。

在式 1.0 化合物之一項具體實施例中，當 A 與 B 之至少一個 (較佳為 B) 為取代基 (32) 或 (33) (較佳為 (32))，及 R^{30} 至 R^{33} 之至少一個為 N_3 ，且 R^8 為 (4.0) 時，則：(a) R^{11a} 係選自包括取代基 (13) 至 (18)，且 R^{12} 係如上文式 1.0 之定義，或 (b) R^{11a} 係選自包括取代基 (1) 至 (12)，且 R^{12} 係選自包括：環烷基、六氫吡啶環 V 及烷基-(六氫吡啶環 V)，或 (c) R^{11a} 係選自包括取代基 (13) 至 (18)，且 R^{12} 係選自包括：環烷基、六氫吡啶環 V 及烷基(六氫吡啶環 V)。

在式 1.0 化合物之一項具體實施例中，當 A 與 B 之至少一個 (較佳為 B) 為取代基 (32) 或 (33) (較佳為 (32))，及 R^{30} 至 R^{33} 之至少一個為 $-NH_2$ ，且 R^8 為 (5.0) 時，則 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 之至少一個係選自包括取代基 (8)(g)、(8)(h)、(9)、(10)、(11)、(12) 及 (13)。

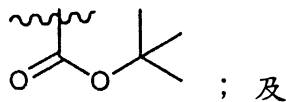
在式 1.0 化合物之一項具體實施例中，當 A 與 B 之至少一個 (較佳為 B) 為取代基 (32) 或 (33) (較佳為 (32))，及 R^{30} 至 R^{33} 之至少一個為 $-N_3$ ，且 R^8 為 (5.0) 時，則 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 之至少一個係選自包括取代基 (8)(g)、(8)(h)、(9)、(10)、(11)、(12) 及 (13)。

在式 1.0 之一項具體實施例中：

(1) 當 A 與 B 之至少一個 (較佳為 B) 為取代基 (32)，且 R^{30} 與 R^{31} 係選自包括取代基 (1) 至 (6) 時，則 R^8 係選自包括：

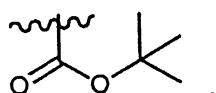
- (a) (2.0)，其中 R^{11} 係選自取代基 (11) 至 (14)，
- (b) (3.0)，其中 R^{11} 係選自取代基 (11) 至 (14)，
- (c) (4.0)，其中 (i) R^{11a} 係選自包括取代基 (13) 至 (18)，
且 R^{12} 係如上文式 1.0 之定義，或 (ii) R^{11a} 係選自包括
取代基 (1) 至 (12)，且 R^{12} 係選自包括：環烷基、
六氫吡啶環 V 及烷基-(六氫吡啶環 V)，或 (iii) R^{11a} 係
選自包括取代基 (13) 至 (18)，且 R^{12} 係選自包括：環
烷基、六氫吡啶環 V 及烷基-(六氫吡啶環 V)，及
- (d) (5.0)，其中 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 之至少一個係選自
包括取代基 (8)(g)、(8)(h)、(9)、(10)、(11)、(12) 及 (13)
；及

(2) 當 A 與 B 之至少一個 (較佳為 B) 為取代基 (32)，及 R^{30} 或 R^{31} 之至少一個為 $-NH_2$ (例如 R^{30} 為 $-NH_2$ ，且 R^{31} 為 H 或烷基 (例如 $-CH_3$))，且 R^8 為 (2.0) 時，則 R^8 不為



；及

(3) 當 A 與 B 之至少一個 (較佳為 B) 為取代基 (32)，及 R^{30} 或 R^{31} 之至少一個為 $-N_3$ (例如 R^{30} 為 $-N_3$ ，且 R^{31} 為 H 或烷基 (例如 $-CH_3$))，且 R^8 為 (2.0) 時，則 R^8 不為



在式 1.0 化合物之一項具體實施例中，當 A 與 B 之至少一個（較佳為 B）為取代基 (32) 時，則 R^{30} 或 R^{31} 之至少一個係選自包括取代基 (7)、(9)、(10)、(12) 及 (13)。

在式 1.0 化合物之一項具體實施例中，當 A 與 B 之至少一個（較佳為 B）為取代基 (32)，及 R^{30} 或 R^{31} 之至少一個為 $-NH_2$ （例如 R^{30} 為 $-NH_2$ ，且 R^{31} 為 H 或烷基（例如 $-CH_3$ ）），且 R^8 為 (2.0) 時，則 R^{11} 係選自包括取代基 (3) 至 (10)。

在式 1.0 化合物之一項具體實施例中，當 A 與 B 之至少一個（較佳為 B）為取代基 (32)，及 R^{30} 或 R^{31} 之至少一個為 $-NH_2$ （例如 R^{30} 為 $-NH_2$ ，且 R^{31} 為 H 或烷基（例如 $-CH_3$ ）），且 R^8 為 (2.0) 時，則 R^{11} 係選自包括取代基 (11) 至 (14)。

在式 1.0 化合物之一項具體實施例中，當 A 與 B 之至少一個（較佳為 B）為取代基 (32)，及 R^{30} 或 R^{31} 之至少一個為 $-N_3$ （例如 R^{30} 為 $-N_3$ ，且 R^{31} 為 H 或烷基（例如 $-CH_3$ ）），且 R^8 為 (2.0) 時，則 R^{11} 係選自包括取代基 (3) 至 (10)。

在式 1.0 化合物之一項具體實施例中，當 A 與 B 之至少一個（較佳為 B）為取代基 (32)，及 R^{30} 或 R^{31} 之至少一個為 $-N_3$ （例如 R^{30} 為 $-N_3$ ，且 R^{31} 為 H 或烷基（例如 $-CH_3$ ）），且 R^8 為 (2.0) 時，則 R^{11} 係選自包括取代基 (11) 至 (14)。

在式 1.0 化合物之一項具體實施例中，當 A 與 B 之至少一個（較佳為 B）為取代基 (32)，及 R^{30} 或 R^{31} 之至少一個為 $-NH_2$ （例如 R^{30} 為 $-NH_2$ ，且 R^{31} 為 H 或烷基（例如 $-CH_3$ ）），且 R^8 為 (3.0) 時，則 R^{11} 係選自包括取代基 (1) 至 (14)。

在式 1.0 化合物之一項具體實施例中，當 A 與 B 之至少一

個(較佳為B)為取代基(32)，及 R^{30} 或 R^{31} 之至少一個為 $-NH_2$ (例如 R^{30} 為 $-NH_2$ ，且 R^{31} 為H或烷基(例如 $-CH_3$))，且 R^8 為(3.0)時，則 R^{11} 係選自包括取代基(3)至(14)。

在式1.0化合物之一項具體實施例中，當A與B之至少一個(較佳為B)為取代基(32)，及 R^{30} 或 R^{31} 之至少一個為 $-NH_2$ (例如 R^{30} 為 $-NH_2$ ，且 R^{31} 為H或烷基(例如 $-CH_3$))，且 R^8 為(3.0)時，則 R^{11} 係選自包括取代基(11)至(14)。

在式1.0化合物之一項具體實施例中，當A與B之至少一個(較佳為B)為取代基(32)，及 R^{30} 或 R^{31} 之至少一個為 $-N_3$ (例如 R^{30} 為 $-N_3$ ，且 R^{31} 為H或烷基(例如 $-CH_3$))，且 R^8 為(3.0)時，則 R^{11} 係選自包括取代基(1)至(14)。

在式1.0化合物之一項具體實施例中，當A與B之至少一個(較佳為B)為取代基(32)，及 R^{30} 或 R^{31} 之至少一個為 $-N_3$ (例如 R^{30} 為 $-N_3$ ，且 R^{31} 為H或烷基(例如 $-CH_3$))，且 R^8 為(3.0)時，則 R^{11} 係選自包括取代基(3)至(14)。

在式1.0化合物之一項具體實施例中，當A與B之至少一個(較佳為B)為取代基(32)，及 R^{30} 或 R^{31} 之至少一個為 $-N_3$ (例如 R^{30} 為 $-N_3$ ，且 R^{31} 為H或烷基(例如 $-CH_3$))，且 R^8 為(3.0)時，則 R^{11} 係選自包括取代基(11)至(14)。

在式1.0化合物之一項具體實施例中，當A與B之至少一個(較佳為B)為取代基(32)，及 R^{30} 或 R^{31} 之至少一個為 $-NH_2$ (例如 R^{30} 為 $-NH_2$ ，且 R^{31} 為H或烷基(例如 $-CH_3$))，且 R^8 為(4.0)時，則：(a) R^{11a} 係選自包括取代基(1)至(4)及(7)至(12)，且 R^{12} 係如上文式1.0之定義，或(b) R^{11a} 係選自包括取代基(1)至(4)

及 (7) 至 (12)，且 R^{12} 係選自包括：環烷基、六氫吡啶環 V 及烷基-(六氫吡啶環 V)。

在式 1.0 化合物之一項具體實施例中，當 A 與 B 之至少一個 (較佳為 B) 為取代基 (32)，及 R^{30} 或 R^{31} 之至少一個為 $-NH_2$ (例如 R^{30} 為 $-NH_2$ ，且 R^{31} 為 H 或烷基 (例如 $-CH_3$))，且 R^8 為 (4.0) 時，則：(a) R^{11a} 係選自包括取代基 (13) 至 (18)，且 R^{12} 係如上文式 1.0 之定義，或 (b) R^{11a} 係選自包括取代基 (1) 至 (12)，且 R^{12} 係選自包括：環烷基、六氫吡啶環 V 及烷基-(六氫吡啶環 V)，或 (c) R^{11a} 係選自包括取代基 (13) 至 (18)，且 R^{12} 係選自包括：環烷基、六氫吡啶環 V 及烷基-(六氫吡啶環 V)。

在式 1.0 化合物之一項具體實施例中，當 A 與 B 之至少一個 (較佳為 B) 為取代基 (32)，及 R^{30} 或 R^{31} 之至少一個為 $-N_3$ (例如 R^{30} 為 $-N_3$ ，且 R^{31} 為 H 或烷基 (例如 $-CH_3$))，且 R^8 為 (4.0) 時，則：(a) R^{11a} 係選自包括取代基 (1) 至 (4) 及 (7) 至 (12)，且 R^{12} 係如上文式 1.0 之定義，或 (b) R^{11a} 係選自包括取代基 (1) 至 (4) 及 (7) 至 (12)，且 R^{12} 係選自包括：環烷基、六氫吡啶環 V 及烷基-(六氫吡啶環 V)。

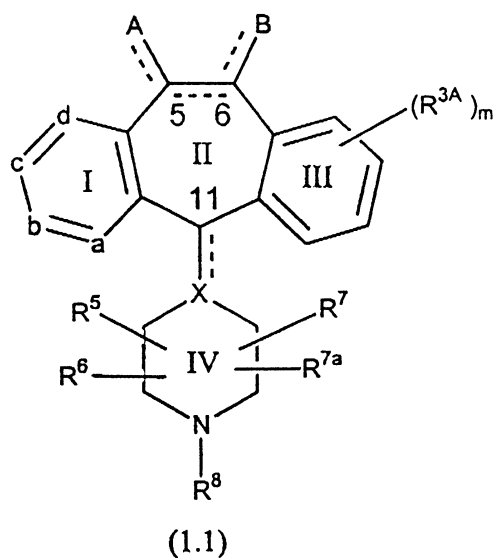
在式 1.0 化合物之一項具體實施例中，當 A 與 B 之至少一個 (較佳為 B) 為取代基 (32)，及 R^{30} 或 R^{31} 之至少一個為 $-N_3$ (例如 R^{30} 為 $-N_3$ ，且 R^{31} 為 H 或烷基 (例如 $-CH_3$))，且 R^8 為 (4.0) 時，則：(a) R^{11a} 係選自包括取代基 (13) 至 (18)，且 R^{12} 係如上文式 1.0 之定義，或 (b) R^{11a} 係選自包括取代基 (1) 至 (12)，且 R^{12} 係選自包括：環烷基、六氫吡啶環 V 及烷基-(六氫吡啶環 V)，或 (c) R^{11a} 係選自包括取代基 (13) 至 (18)，且 R^{12} 係選自包括：環

烷基、六氫吡啶環 V 及烷基-(六氫吡啶環 V)。

在式 1.0 化合物之一項具體實施例中，當 A 與 B 之至少一個(較佳為 B)為取代基 (32)，及 R^{30} 或 R^{31} 之至少一個為 $-NH_2$ (例如 R^{30} 為 $-NH_2$ ，且 R^{31} 為 H 或烷基 (例如 $-CH_3$))，且 R^8 為 (5.0) 時，則 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 之至少一個係選自包括取代基 (8)(g)、(8)(h)、(9)、(10)、(11)、(12) 及 (13)。

在式 1.0 化合物之一項具體實施例中，當 A 與 B 之至少一個(較佳為 B)為取代基 (32)，及 R^{30} 或 R^{31} 之至少一個為 $-N_3$ (例如 R^{30} 為 $-N_3$ ，且 R^{31} 為 H 或烷基 (例如 $-CH_3$))，且 R^8 為 (5.0) 時，則 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 之至少一個係選自包括取代基 (8)(g)、(8)(h)、(9)、(10)、(11)、(12) 及 (13)。

熟諳此藝者將明瞭式 1.0 化合物亦以式 1.1 化合物表示：



或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

(A) a、b、c 及 d 之一係表示 N 或 N^+O^- ，而其餘 a、b、c 及 d 基團係表示 CR^1 (意即具有 R^1 基團之碳)，其中在每一個碳上之各 R^1 基團係為相同或不同；或

(B) 各 a、b、c 及 d 基團係表示 CR^1 (意即具有 R^1 基團之碳)，其中在每一個碳上之各 R^1 基團係為相同或不同；

(C) 虛線 (---) 表示選用鍵結；

(D) 當該選用鍵結 (至 C11) 不存在時，X 表示 N 或 CH，而當該選用鍵結 (至 C11) 存在時，係表示 C；

(E) 當該選用鍵結存在於碳原子 5 (意即 C-5) 與碳原子 6 (意即 C-6) 之間 (意即有一個雙鍵在 C-5 與 C-6 之間) 時，則只有一個 A 取代基結合至 C-5，及只有一個 B 取代基結合至 C-6，且 A 或 B 係不為 H；

(F) 當該選用鍵結不存在於碳原子 5 與 6 之間 (意即有一個單鍵在 C-5 與 C-6 之間) 時，則：

(1) 有兩個 A 取代基結合至 C-5，其中各 A 取代基係獨立經選擇；及

(2) 有兩個 B 取代基結合至 C-6，其中各 B 取代基係獨立經選擇；及

(3) 兩個 A 取代基之至少一個或兩個 B 取代基之一為 H；及

(4) 兩個 A 取代基之至少一個或兩個 B 取代基之一不為 H；(意即當有一個單鍵在 C-5 與 C-6 之間時，四個取代基 (A、A、B 及 B) 之一為 H，且一個不為 H)；

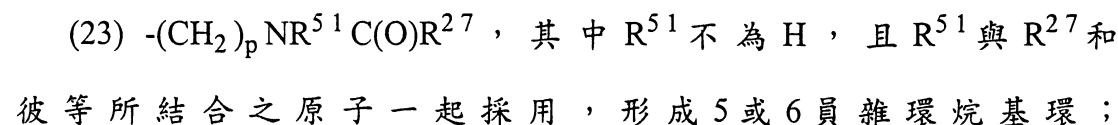
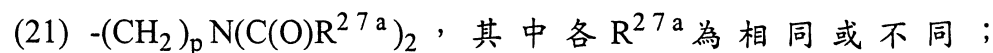
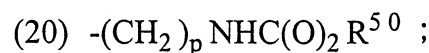
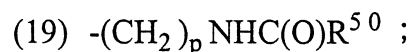
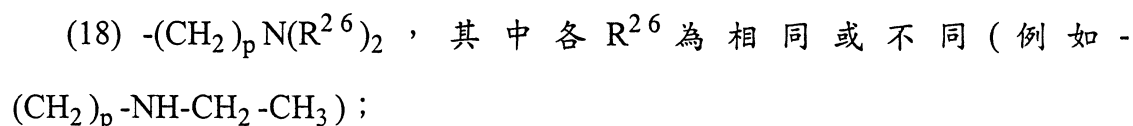
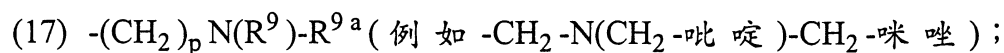
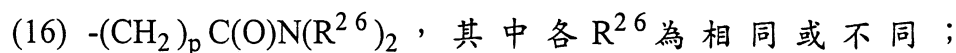
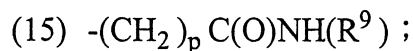
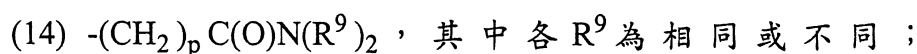
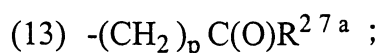
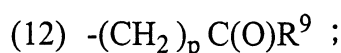
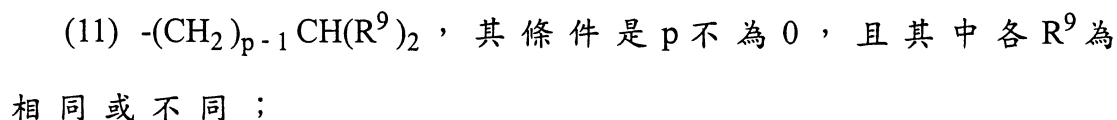
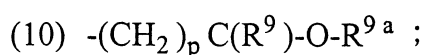
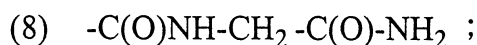
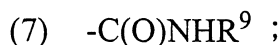
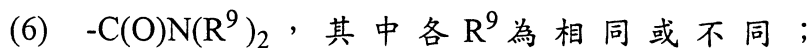
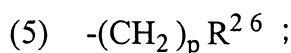
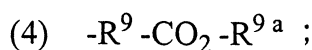
(G) A 與 B 係獨立選自包括：

(1) -H；

(2) $-R^9$ ；

(3) $-R^9-C(O)-R^9$ ；

(44)



(45)

發明說明續頁

(25) $-(\text{CH}_2)_p \text{NR}^{51} \text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}$ ，其中 R^{51} 不為 H，且 R^{51} 與 R^{27} 和彼等所結合之原子一起採用，形成 5 或 6 員雜環烷基環；

(26) $-(\text{CH}_2)_p \text{NR}^{51} \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{27a})_2$ ，其中各 R^{27a} 為相同或不同；

(27) $-(\text{CH}_2)_p \text{NH}\text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^{51})_2$ ，其中各 R^{51} 為相同或不同；

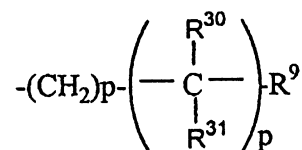
(28) $-(\text{CH}_2)_p \text{NH}\text{CO}_2 \text{R}^{50}$ ；

(29) $-(\text{CH}_2)_p \text{NC}(\text{O})\text{NHR}^{51}$ ；

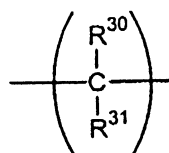
(30) $-(\text{CH}_2)_p \text{CO}_2 \text{R}^{51}$ ；

(31) $-\text{NHR}^9$ ；

(32)

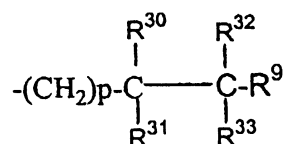


其中 R^{30} 與 R^{31} 為相同或不同，且各 p 係獨立經選擇；其條件是對每一個



基團而言，當 R^{30} 或 R^{31} 之一係選自包括： $-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{9a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{9a})_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NHR}^{9b}$ 及 $-\text{N}(\text{R}^{9a})\text{R}^{9b}$ 時，則其餘 R^{30} 或 R^{31} 係選自包括： H 、烷基、芳基（例如苯基）及芳烷基（例如苄基）；

(33)



其中 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 及 R^{33} 為相同或不同；其條件是當 R^{30} 或 R^{31} 之一係選自包括： $-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{9a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{9a})_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NHR}^{9b}$ 及 $-\text{N}(\text{R}^{9a})\text{R}^{9b}$ 時，則其餘 R^{30} 或 R^{31} 係選自包括： H 、烷基、芳基（例如苯基）及芳烷基（例如苄基）；且其條件是當 R^{32} 或 R^{33} 之一係選自包括： $-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{9a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{9a})_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NHR}^{9b}$ 及 $-\text{N}(\text{R}^{9a})\text{R}^{9b}$ 時，則其餘 R^{32} 或 R^{33} 係選自包括： H 、烷基、芳基（例如苯基）及與芳烷基（例如苄基）；

(34) -烯基 $-\text{CO}_2\text{R}^{9a}$ ；

(35) -烯基 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{9a}$ ；

(36) -烯基 $-\text{CO}_2\text{R}^{51}$ ；

(37) -烯基 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{27a}$ ；

(38) $(\text{CH}_2)_p$ -烯基 $-\text{CO}_2-\text{R}^{51}$ ；

(39) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}=\text{NOR}^{51}$ ；及

(40) $-(\text{CH}_2)_p$ -鄰苯二甲醯亞胺；

(H) p 為 0、1、2、3 或 4；

(I) R^1 係選自包括：

(1) H ；

(2) 鹵基；

(3) $-\text{CF}_3$ ；

(4) $-\text{OR}^{10}$ ；

(5) COR^{10} ；

(6) $-\text{SR}^{10}$ ；

(7) $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{15}$ ；

(47)

(8) $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$;(9) $-\text{NO}_2$;(10) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$;(11) CO_2R^{10} ;(12) $-\text{OCO}_2\text{R}^{15}$;(13) $-\text{CN}$;(14) $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{15}$;(15) $-\text{SR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$;

(16) $-\text{SR}^{15}\text{N}(\text{R}^{13})_2$, 其中各 R^{13} 係獨立選自包括 : H 與 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, 且其條件是在 $-\text{SR}^{15}\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 中之 R^{15} 不為 $-\text{CH}_2$;

(17) 苯并三唑-1-基氧基 ;

(18) 四唑-5-基硫基 ;

(19) 經取代之四唑-5-基硫基 ;

(20) 炔基 ;

(21) 烯基 ;

(22) 烷基 ;

(23) 被一或多個(例如 1、2 或 3 個)取代基取代之烷基 , 取代基獨立選自包括 : 鹵素、 $-\text{OR}^{10}$ 及 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$;

(24) 被一或多個(例如 1、2 或 3 個)取代基取代之烯基 , 取代基獨立選自包括 : 鹵素、 $-\text{OR}^{10}$ 及 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$;

(J) 各 R^{3A} 係獨立選自包括 :

(1) 鹵基 ;

(2) $-\text{CF}_3$;(3) $-\text{OR}^{10}$;

(48)

(4) COR^{10} ;(5) $-\text{SR}^{10}$;(6) $-\text{S(O)}_t\text{R}^{15}$;(7) $-\text{N(R}^{10})_2$;(8) $-\text{NO}_2$;(9) $-\text{OC(O)R}^{10}$;(10) CO_2R^{10} ;(11) $-\text{OCO}_2\text{R}^{15}$;(12) $-\text{CN}$;(13) $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{15}$;(14) $-\text{SR}^{15}\text{C(O)OR}^{15}$;

(15) $-\text{SR}^{15}\text{N(R}^{13})_2$, 其中各 R^{13} 係獨立選自包括 : H 與 $-\text{C(O)OR}^{15}$, 且其條件是在 $-\text{SR}^{15}\text{N(R}^{13})_2$ 中之 R^{15} 不為 $-\text{CH}_2$;

(16) 苯并三唑-1-基氧基 ;

(17) 四唑-5-基硫基 ;

(18) 經取代之四唑-5-基硫基 ;

(19) 炔基 ;

(20) 烯基 ;

(21) 烷基 ;

(22) 被一或多個(例如 1、2 或 3 個)取代基取代之烷基 , 取代基獨立選自包括 : 鹵素、 $-\text{OR}^{10}$ 及 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$; 及

(23) 被一或多個(例如 1、2 或 3 個)取代基取代之烯基 , 取代基獨立選自包括 : 鹵素、 $-\text{OR}^{10}$ 及 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$;

(K) m 為 0、1 或 2 ;

(49)

(L) t 為 0、1 或 2；(M) R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^{7a} 各獨立選自包括：

(1) H；

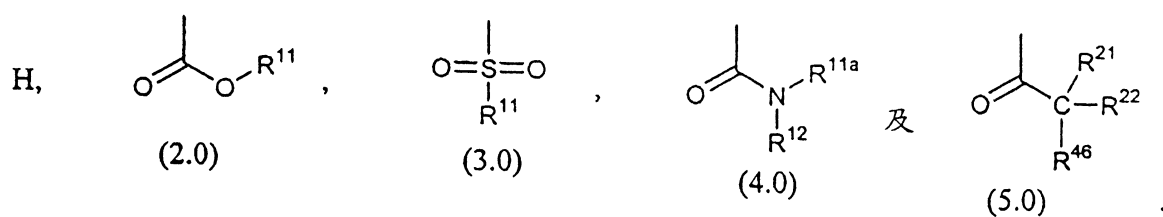
(2) $-\text{CF}_3$ ；(3) $-\text{COR}^{10}$ ；

(4) 烷基；

(5) 未經取代之芳基；

(6) 被一或多個(例如 1、2 或 3 個)基團取代之烷基，
取代基選自包括： $-\text{S}(\text{O})_t \text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{10} \text{COOR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 及 $-\text{CO}_2 \text{R}^{10}$ ；
及

(7) 被一或多個(例如 1、2 或 3 個)基團取代之芳基，
取代基選自包括： $-\text{S}(\text{O})_t \text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{10} \text{COOR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 及 $-\text{CO}_2 \text{R}^{10}$ ；
或

(N) R^5 與 R^6 一起表示 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$ ；(O) R^8 係選自包括：(P) R^9 係選自包括：

(1) 未經取代之雜芳基；

(2) 經取代之雜芳基；

(3) 未經取代之芳基烷氧基；

(4) 經取代之芳基烷氧基；

(50)

- (5) 雜環烷基；
- (6) 經取代之雜環烷基；
- (7) 雜環烷基烷基；
- (8) 經取代之雜環烷基烷基；
- (9) 未經取代雜芳烷基；
- (10) 經取代之雜芳烷基；
- (11) 未經取代之雜芳基烯基；
- (12) 經取代之雜芳基烯基；
- (13) 未經取代之雜芳基炔基及
- (14) 經取代之雜芳基炔基；

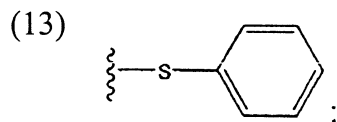
其中該經取代之 R^9 基團係被一或多個(例如 1、2 或 3 個)取代基取代，取代基獨立選自包括：

- (1) -OH，其條件是當有超過一個 -OH 基團時，則各 -OH 基團係結合至不同碳原子(意即只有一個 -OH 基團可結合至一個碳原子)；
- (2) $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ ；
- (3) $-\text{CH}_2\text{OR}^{14}$ ；
- (4) 鹵素(例如 Br、Cl 或 F)；
- (5) 烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基或第三-丁基)；
- (6) 胺基；
- (7) 三苯甲基；
- (8) 雜環烷基；
- (9) 環烷基(例如環丙基或環己基)；
- (10) 芳烷基；

(51)

(11) 雜芳基；

(12) 雜芳烷基，及



其中 R^{14} 係獨立選自包括：H；烷基；芳基、芳烷基、雜芳基及與雜芳烷基；

(Q) R^{9a} 係選自包括：烷基與芳烷基；

(R) R^{9b} 係選自包括：

(1) $-C(O)R^{9a}$ ；

(2) $-SO_2R^{9a}$ ；

(3) $-C(O)NHR^{9a}$ ；

(4) $-C(O)OR^{9a}$ ；及

(5) $-C(O)N(R^{9c})_2$ ；

(S) 各 R^{9c} 係獨立選自包括：H、烷基及芳烷基；

(T) R^{10} 係選自包括：H；烷基；芳基及芳烷基；

(U) R^{11} 係選自包括：

(1) 烷基；

(2) 經取代之烷基；

(3) 未經取代之芳基；

(4) 經取代之芳基；

(5) 未經取代之環烷基；

(6) 經取代之環烷基；

(7) 未經取代之雜芳基；

(8) 經取代之雜芳基；

(52)

(9) 雜環烷基；與

(10) 經取代之雜環烷基；

(11) 未經取代之烯基(例如 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)；(12) $-\text{N}(\text{烷基})_2$ ，其中各烷基係獨立經選擇(例如 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$)；

(13) 未經取代之芳烷基；及

(14) 經取代之芳烷基；

其中該經取代之烷基 R^{11} 基團係被一或多個(例如 1、2 或 3 個)取代基取代，取代基選自包括：

(1) $-\text{OH}$ ，其條件是當有超過一個 $-\text{OH}$ 基團時，則各 $-\text{OH}$ 基團係結合至不同碳原子(意即只有一個 $-\text{OH}$ 基團可結合至一個碳原子)；

(2) 鹵素(例如 Br、Cl 或 F)；及

(3) $-\text{CN}$ ；且

其中該經取代之環烷基與經取代之雜環烷基 R^{11} 基團係被一或多個(例如 1、2 或 3 個)取代基取代，取代基選自包括：

(1) $-\text{OH}$ ，其條件是當有超過一個 $-\text{OH}$ 基團時，則各 $-\text{OH}$ 基團係結合至不同碳原子(意即只有一個 $-\text{OH}$ 基團可結合至一個碳原子)；

(2) 鹵素(例如 Br、Cl 或 F)；及

(3) 烷基；且

其中該經取代之芳基、經取代之雜芳基及該經取代芳烷基 R^{11} 基團之芳基部份基團係被一或多個(例如 1、2 或 3 個)取代基取代，取代基獨立選自包括：

(1) $-\text{OH}$ ，其條件是當有超過一個 $-\text{OH}$ 基團時，則各 $-\text{OH}$

基團係結合至不同碳原子(意即只有一個-OH基團可結合至一個碳原子);

(2) 鹵素(例如 Br、Cl 或 F);

(3) 烷基;

(4) $-\text{CF}_3$;

(5) $-\text{CN}$; 及

(6) 烷氧基(例如 $-\text{OCH}_3$);

(V) R^{1a} 係選自包括:

(1) H;

(2) OH;

(3) 烷基;

(4) 經取代之烷基;

(5) 未經取代之芳基;

(6) 經取代之芳基;

(7) 未經取代之環烷基;

(8) 經取代之環烷基;

(9) 未經取代之雜芳基;

(10) 經取代之雜芳基;

(11) 雜環烷基;

(12) 經取代之雜環烷基;

(13) $-\text{OR}^{9a}$;

(14) 未經取代之芳烷基;

(15) 經取代之芳烷基;

(16) 未經取代之烯基;

(54)

發明說明續頁

(17) 未經取代之芳基醯基(例如 -C(O)苯基); 及

(18) 未經取代雜芳烷基(例如 -CH₂-吡啶基); 且

其中該經取代之烷基 R^{11a}基團係被一或多個(例如 1、2 或 3 個)取代基取代, 取代基獨立選自包括:

(1) -OH, 其條件是當有超過一個 -OH 基團時, 則各 -OH 基團係結合至不同碳原子(意即只有一個 -OH 基團可結合至一個碳原子);

(2) -CN;

(3) -CF₃;

(4) 鹵素(例如 Br、Cl 或 F);

(5) 環烷基;

(6) 雜環烷基;

(7) 芳烷基;

(8) 雜芳烷基; 及

(9) 雜烯基; 且

其中該經取代之環烷基與經取代之雜環烷基 R^{11a}基團係被一或多個(例如 1、2 或 3 個)取代基取代, 取代基獨立選自包括:

(1) -OH, 其條件是當有超過一個 -OH 基團時, 則各 -OH 基團係結合至不同碳原子(意即只有一個 -OH 基團可結合至一個碳原子);

(2) -CN;

(3) -CF₃;

(4) 鹵素(例如 Br、Cl 或 F);

(55)

發明說明續頁

- (5) 烷基；
- (6) 環烷基；
- (7) 雜環烷基；
- (8) 芳烷基；
- (9) 雜芳烷基；
- (10) 烯基，及
- (11) 雜烯基；且

其中該經取代之芳基、經取代之雜芳基及該經取代芳烷基 R^{11a} 基團之芳基部份基團，具有一或多個(例如 1、2 或 3 個)取代基，獨立選自包括：

(1) -OH，其條件是當有超過一個 -OH 基團時，則各 -OH 基團係結合至不同碳原子(意即只有一個 -OH 基團可結合至一個碳原子)；

- (2) -CN；
- (3) -CF₃；
- (4) 鹵素(例如 Br、Cl 或 F)；
- (5) 烷基；
- (6) 環烷基；
- (7) 雜環烷基；
- (8) 芳烷基；
- (9) 雜芳烷基；
- (10) 烯基；
- (11) 雜烯基；
- (12) 芳氧基(例如 -O-苯基)；及

(56)

發明說明續頁

(13) 烷氧基 (例如 $-\text{OCH}_3$) ;

(W) R^{12} 係選自包括 : H、烷基、六氫吡啶環 V、環烷基及 -烷基-(六氫吡啶環 V)(其中該六氫吡啶環 V 係如下文所述, 參閱例如 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 定義中之段落 (8)) ;

(X) R^{15} 係選自包括 : 烷基與芳基 ;

(Y) R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 係獨立選自包括 :

(1) H ;

(2) 烷基 (例如甲基、乙基、丙基、丁基或第三-丁基) ;

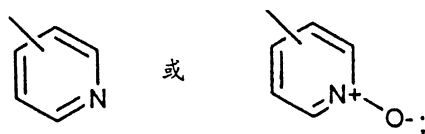
(3) 未經取代之芳基 (例如苯基) ;

(4) 被一或多個取代基取代之經取代芳基, 取代基獨立選自包括 : 烷基、鹵素、 CF_3 及 OH ;

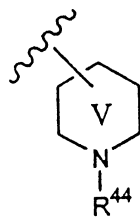
(5) 未經取代之環烷基 (例如環己基) ;

(6) 被一或多個取代基取代之經取代環烷基, 取代基獨立選自 : 烷基、鹵素、 CF_3 或 OH ;

(7) 下式雜芳基



(8) 六氫吡啶環 V :



其中 R^{44} 係選自包括 :

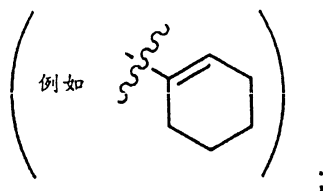
(57)

- (a) H;
 - (b) 烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基或第三-丁基);
 - (c) 烷羰基(例如 $\text{CH}_3\text{C(O)-}$);
 - (d) 烷氧羰基(例如 $-\text{C(O)O-t-C}_4\text{H}_9$ 、 $-\text{C(O)OC}_2\text{H}_5$ 及 $-\text{C(O)OCH}_3$);
 - (e) 鹵烷基(例如三氟甲基); 及
 - (f) $-\text{C(O)NH(R}^{51}\text{)}$;
- (9) $-\text{NH}_2$ ，其條件是 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 基團中只有一個可為 $-\text{NH}_2$ ，且其條件是當 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 之一為 $-\text{NH}_2$ 時，則其餘基團不為 $-\text{OH}$;
- (10) $-\text{OH}$ ，其條件是 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 基團中只有一個可為 $-\text{OH}$ ，且其條件是當 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 之一為 $-\text{OH}$ 時，則其餘基團不為 $-\text{NH}_2$; 及
- (11) 被一或多個(例如 1-3 個或 1-2 個，且較佳為 1 個)取代基取代之烷基，取代基選自包括： $-\text{OH}$ 與 $-\text{NH}_2$ ，且其條件是只有一個 $-\text{OH}$ 或一個 $-\text{NH}_2$ 基團在經取代之碳上;
- (12) 烷氧基(例如 $-\text{OCH}_3$); 或
- (13) R^{21} 與 R^{22} 和彼等所結合之碳一起採用，形成環狀環，選自包括：
- (a) 未經取代之環烷基(例如環丙基、環丁基、環戊基及環己基);
 - (b) 被一或多個取代基取代之環烷基，取代基獨立選自包括：烷基、鹵素、 CF_3 及 OH ;

(58)

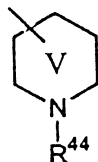
發明說明續頁

(c) 未經取代之環烯基



(d) 被一或多個取代基取代之環烯基，取代基獨立選自包括：烷基、鹵素、 CF_3 及 OH ；

(e) 雜環烷基，例如下式六氫吡啶基環：



其中 R^{44} 係選自包括：

(1) $-\text{H}$ ；

(2) 烷基 (例如甲基、乙基、丙基、丁基或第三-丁基)；

(3) 烷羰基 (例如 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$)；

(4) 烷氧羰基 (例如 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-t\text{-C}_4\text{H}_9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$)；

(5) 鹵烷基 (例如三氟甲基)；及

(6) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^{51})$ ；

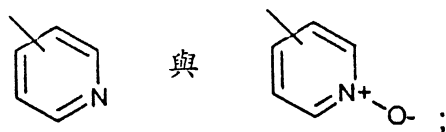
(f) 未經取代之芳基 (例如苯基)；

(g) 被一或多個取代基取代之芳基，取代基獨立選自包括：烷基 (例如甲基)、鹵素 (例如 Cl 、 Br 及 F)、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 OH 及烷氧基 (例如甲氧基)；及

(59)

發明說明續頁

(i) 雜芳基，選自包括：

(Z) R^{26} 係選自包括：

- (1) H；
- (2) 烷基 (例如甲基、乙基、丙基、丁基或第三-丁基)；
- (3) 烷氧基 (例如甲氧基、乙氧基、丙氧基)；
- (4) $-\text{CH}_2-\text{CN}$ ；
- (5) R^9 ；
- (6) $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ；
- (7) $-\text{C}(\text{O})$ 烷基，及
- (8) CH_2CO_2 烷基；

(AA) R^{27} 係選自包括：

- (1) H；
- (2) $-\text{OH}$ ；
- (3) 烷基 (例如甲基、乙基、丙基或丁基)，及
- (4) 烷氧基；

(AB) R^{27a} 係選自包括：

- (1) 烷基 (例如甲基、乙基、丙基或丁基)；與
- (2) 烷氧基；

(AC) R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 及 R^{33} 係獨立選自包括：

- (1) $-\text{H}$ ；
- (2) $-\text{OH}$ ；
- (3) $=\text{O}$ ；

(60)

- (4) 烷基；
- (5) 芳基(例如苯基)；
- (6) 芳烷基(例如苄基)；
- (7) $-OR^{9a}$ ；
- (8) $-NH_2$ ；
- (9) $-NHR^{9a}$ ；
- (10) $-N(R^{9a})_2$ ，其中各 R^{9a} 係獨立經選擇；
- (11) $-N_3$ ；
- (12) $-NHR^{9b}$ ；及
- (13) $-N(R^{9a})R^{9b}$ ；

(AD) R^{50} 係選自包括：

- (1) 烷基；
- (2) 未經取代之雜芳基；
- (3) 經取代之雜芳基；及
- (4) 胺基；

其中在該經取代雜芳基上之取代基，係獨立選自一或多個(例如 1、2 或 3 個)取代基，選自包括：烷基(例如甲基、乙基、丙基或丁基)；鹵素(例如 Br、Cl 或 F)；及 $-OH$ ；

(AE) R^{51} 係選自包括：H 與烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基及第三-丁基)；及

(AF) 其條件是

- (1) 鄰近經取代雜環烷基部份基團中之環雜原子之環碳原子，不會被雜原子或鹵原子取代；及
- (2) 未鄰近經取代雜環烷基部份基團中之環雜原子之

環碳原子，不會被超過一個雜原子取代；及

(3) 未鄰近經取代雜環烷基部份基團中之環雜原子之環碳原子，不會被雜原子與鹵原子取代；及

(4) 在經取代環烷基部份基團中之環碳，不會被超過一個雜原子取代；及

(5) 在經取代烷基部份基團中之碳原子，不會被超過一個雜原子取代；及

(6) 在經取代烷基部份基團中之相同碳原子，不會被雜原子與鹵原子兩者取代；及

(7) 當 A 與 B 係獨立選自包括取代基 (1) 至 (31) 及 (34) 至 (39) 時，則 R^8 不為 H；及

(8) 當 A 與 B 係選自包括取代基 (1) 至 (31) 及 (34) 至 (39)，且 R^8 為 (2.0) 時，則 R^{11} 係選自包括取代基 (11) 至 (14)；及

(9) 當 A 與 B 係選自包括取代基 (1) 至 (31) 及 (34) 至 (39)，且 R^8 為 (3.0) 時，則 R^{11} 係選自包括取代基 (11) 至 (14)；及

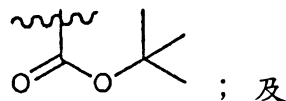
(10) 當 A 與 B 係選自包括取代基 (1) 至 (31) 及 (34) 至 (39)，且 R^8 為 (4.0) 時，則：(a) R^{11a} 係選自包括取代基 (13) 至 (18)，且 R^{12} 係如上文定義，或 (b) R^{11a} 係選自包括取代基 (1) 至 (12)，且 R^{12} 係選自包括：環烷基、六氫吡啶環 V 及烷基-(六氫吡啶環 V)，或 (c) R^{11a} 係選自包括取代基 (13) 至 (18)，且 R^{12} 係選自包括：環烷基、六氫吡啶環 V 及烷基-(六氫吡啶環 V)；及

(11) 當 A 與 B 係選自包括取代基 (1) 至 (31) 及 (34) 至 (39)，且 R^8 為 (5.0) 時，則 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 之至少一個係選自包括取代基 (8)(g)、(8)(h)、(9)、(10)、(11)、(12) 及 (13)；及

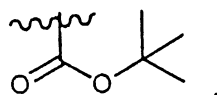
(12) 當 A 與 B 之至少一個 (較佳為 B) 為取代基 (32) 或 (33) (較佳為 (32))，且 R^{30} 至 R^{33} 係選自包括取代基 (1) 至 (6) 時，則 R^8 係選自包括：

- (a) (2.0)，其中 R^{11} 係選自取代基 (11) 至 (14)，
- (b) (3.0)，其中 R^{11} 係選自取代基 (11) 至 (14)，
- (c) (4.0)，其中 (i) R^{11a} 係選自包括取代基 (13) 至 (18)，且 R^{12} 係如上文式 1.0 之定義，或 (ii) R^{11a} 係選自包括取代基 (1) 至 (12)，且 R^{12} 係選自包括：環烷基、六氫吡啶環 V 及烷基-(六氫吡啶環 V)，或 (iii) R^{11a} 係選自包括取代基 (13) 至 (18)，且 R^{12} 係選自包括：環烷基、六氫吡啶環 V 及烷基-(六氫吡啶環 V)，及
- (d) (5.0)，其中 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 之至少一個係選自包括取代基 (8)(g)、(8)(h)、(9)、(10)、(11)、(12) 及 (13)；及

(13) 當 A 與 B 之至少一個 (較佳為 B) 為取代基 (32) 或 (33) (較佳為 (32))，及 R^{30} 至 R^{33} 之至少一個為 $-NH_2$ (意即取代基 (8))，且 R^8 為 (2.0) 時，則 R^8 不為



(14) 當 A 與 B 之至少一個 (較佳為 B) 為取代基 (32) 或 (33) (較佳為 (32))，及 R^{30} 至 R^{33} 之至少一個為 $-N_3$ (意即取代基 (11))，且 R^8 為 (2.0) 時，則 R^8 不為



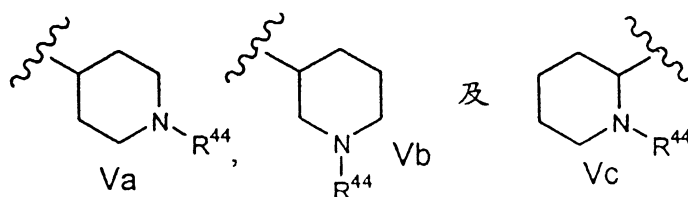
當有一個單鍵在 C-5 與 C-6 之間時，則有兩個 A 取代基結合至 C-5，及有兩個 B 取代基結合至 C-6，



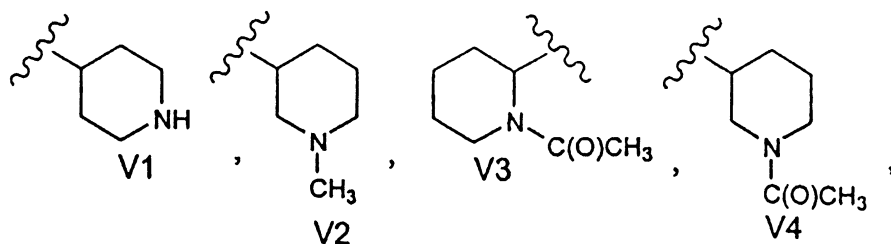
且各 A 與各 B 係獨立經選擇，及兩個 A 取代基之至少一個或兩個 B 取代基之一為 H，且兩個 A 取代基之至少一個或兩個 B 取代基之一不為 H (意即當有一個單鍵在 C-5 與 C-6 之間時，四個取代基 (A、A、B 及 B) 之一為 H，且一個不為 H)。

經取代之 R^9 基團可在具有可取代碳原子之基團之任何部份上經取代。例如，具有經結合至烴部份基團 (例如烷基、烯基或炔基) 之環部份基團 (例如雜環烷基或雜芳基環) 之基團，可在該環部份基團及 / 或該烴部份基團上被取代。因此，例如經取代之雜芳烷基可在該雜芳基部份基團及 / 或該烷基部份基團上經取代。

六氫吡啶環 V 包括以下環：

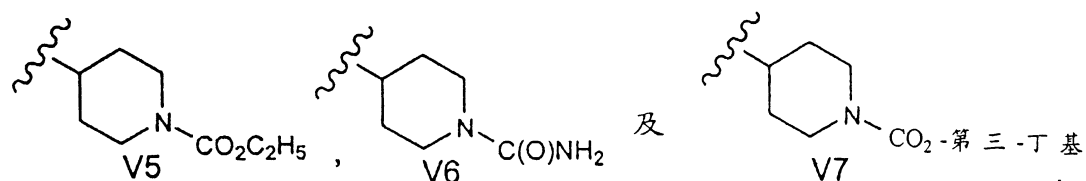


環 V 之實例包括但不限於：

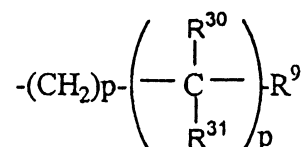


(64)

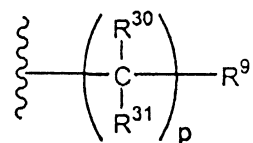
發明說明續頁



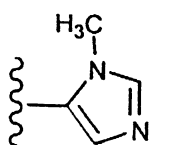
本發明之一項具體實施例係針對式 1.1 化合物，其中 C-5 至 C-6 雙鍵係存在，A 為 H，且 B 為以下基團：



其中該 B 基團之 $-(\text{CH}_2)_p$ -部份基團之 p 係為 0，且其中該 B 基團之部份基團之 p



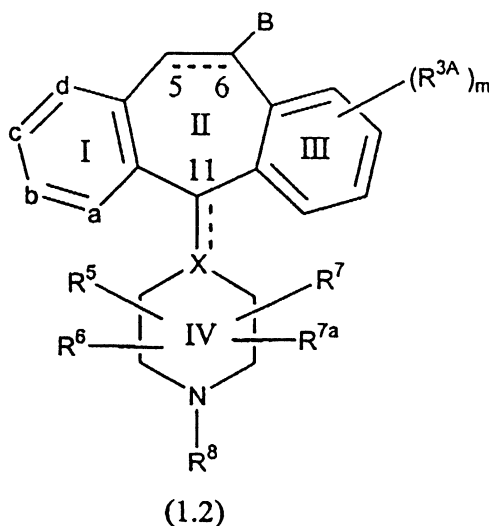
係為 1，且所有其他取代基均如式 1.1 之定義。較佳情況是， R^9 為未經取代之雜芳基（例如咪唑基）或經取代之雜芳基（例如經取代之咪唑基）。最佳情況是， R^9 為經取代之雜芳基，更佳為經取代之咪唑基，又更佳為 N-烷基咪唑基，且又更佳為



較佳情況是， R^{30} 係選自包括： $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{9a}$ （其中 R^{9a} 為 C_1 至 C_3 烷基）、 N_3 及 $-\text{NHR}^{9b}$ ，且 R^{31} 係選自包括： H 與烷基（例如甲基）。最佳情況是，(1) R^{30} 為 $-\text{OH}$ ，且 R^{31} 為 H ；(2) R^{30}

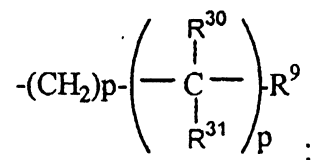
為 $-\text{NH}_2$ ，且 R^{31} 為 H；(3) R^{30} 為 $-\text{OR}^{9a}$ (其中 R^{9a} 為 C_1 至 C_3 烷基)，且 R^{31} 為 H 或烷基 (例如 C_1 - C_6 、 C_1 - C_4 、 C_1 - C_2 ，該烷基較佳為甲基)，及較佳為 H；(4) R^{30} 為 N_3 ，且 R^{31} 為 H 或烷基 (例如 C_1 - C_6 、 C_1 - C_4 、 C_1 - C_2 ，該烷基較佳為甲基)，及較佳為 H；或 (5) R^{30} 為 $-\text{NHR}^{9b}$ (其中 R^{9b} 係如式 1.1 之定義)，且 R^{31} 為 H 或烷基 (例如 C_1 - C_6 、 C_1 - C_4 、 C_1 - C_2 ，該烷基較佳為甲基)，及較佳為 H。更佳情況是， R^{30} 為 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHR}^{9b}$ ，且 R^{31} 為 H。又更佳情況是， R^{30} 為 $-\text{NH}_2$ ，且 R^{31} 為 H。較佳 X 為 N。較佳 a 為 N。較佳 b 為 CR^1 ，其中 R^1 為 H。較佳 c 為 CR^1 ，其中 R^1 為 H 或鹵基 (例如 Br 或 Cl)，且最佳為 H。較佳 d 為 CR^1 ，其中 R^1 為 H。較佳 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^{7a} 為 H。較佳 m 為 1，且 R^{3A} 為鹵基 (例如 Br 或 Cl)，且最佳為 Cl。當 m 為 1 時， R^{3A} 較佳係在 C-8 位置，意即較佳 R^{3A} 為 8-鹵基，且最佳為 8-Cl。 R^8 較佳為 2.0、3.0、4.0 或 5.0。當 R^8 為 2.0 時， R^{11} 較佳為烷基 (例如 C_1 至 C_4)，最佳為第三-丁基或異丙基，且更佳為異丙基。較佳 R^8 為 2.0。此具體實施例之化合物較佳係具有式 1.5A、1.6A 或 1.7A 中所示之立體化學。

本發明之一項具體實施例係針對具有下式之式 1.1 化合物：



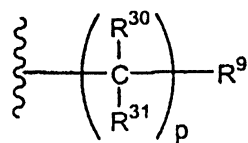
其中：

- (1) a、b、c、d、 R^{3A} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 及X均如關於式1.1之定義；
- (2) B為以下基團：



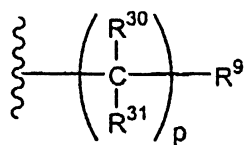
- (3) 於該B基團中：

- (a) $-(CH_2)_p$ -部份基團之p為0；
- (b) 以下部份基團之p



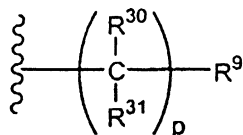
為1至3，較佳為1至2，最佳為1；

- (c) 對以下部份基團而言，當p為1時



則 R^{30} 係選自包括： $-OH$ 或 $-NH_2$ (較佳為 $-OH$)，且 R^{31} 為烷基，最佳為 C_1 - C_6 烷基，更佳為 C_1 - C_4 烷基，又更佳為 C_1 - C_2 烷基，且又更佳為甲基；

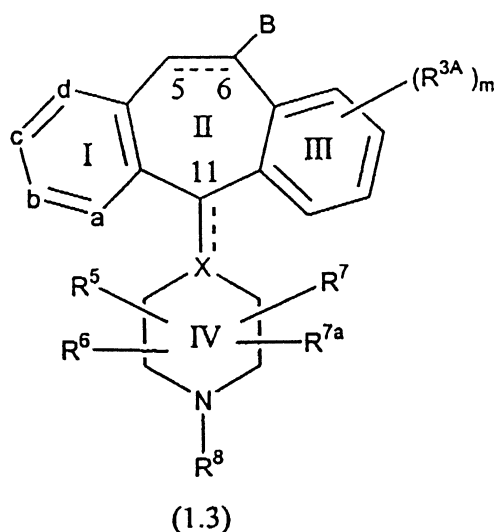
- (d) 對以下部份基團而言，當p為2或3時



則：(1) 對一個 $-\text{CR}^{30}\text{R}^{31}-$ 部份基團而言， R^{30} 係選自包括： $-\text{OH}$ 或 $-\text{NH}_2$ ，且 R^{31} 為烷基，最佳為 C_1 - C_6 烷基，更佳為 C_1 - C_4 烷基，又更佳為 C_1 - C_2 烷基，且又更佳為甲基；與(2)對其餘 $-\text{CR}^{30}\text{R}^{31}-$ 部份基團而言， R^{30} 與 R^{31} 為氫；及

(e) R^9 為未經取代之雜芳基(例如咪唑基)或經取代之雜芳基，較佳為經取代之雜芳基，最佳為被烷基(例如甲基)取代之雜芳基，更佳為經取代之咪唑基，又更佳為被烷基取代之咪唑基，又再更佳為被甲基取代之咪唑基，而又再更佳為在環氮上被甲基取代之咪唑基，其條件是當該雜芳基在環中含有氮時，則當 R^{30} 為 $-\text{OH}$ 或 $-\text{NH}_2$ 時，該雜芳基不藉由環氮結合至鄰近 $-\text{CR}^{30}\text{R}^{31}-$ 部份基團。

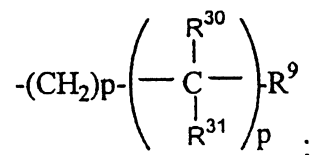
本發明之另一項具體實施例係針對具有下式之式 1.1 化合物：



其中：

(1) R^8 與 X 均如關於式 1.1 之定義；

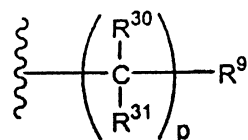
(2) B 為以下基團：



(3) 於該 B 基團中：

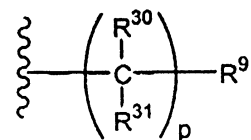
(a) $-(CH_2)_p$ - 部份基團之 p 為 0；

(b) 以下部份基團之 p



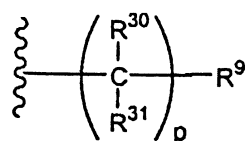
為 1 至 3，較佳為 1 至 2，最佳為 1；

(c) 對以下部份基團而言，當 p 為 1 時



則 R^{30} 係選自包括： $-OH$ 或 $-NH_2$ ，且 R^{31} 為烷基，最佳為 C_1 - C_6 烷基，更佳為 C_1 - C_4 烷基，又更佳為 C_1 - C_2 烷基，且又更佳為甲基；

(d) 對以下部份基團而言，當 p 為 2 或 3 時



則：(1)對一個 $-\text{CR}^{30}\text{R}^{31}-$ 部份基團而言， R^{30} 係選自包括： $-\text{OH}$ 或 $-\text{NH}_2$ ，且 R^{31} 為烷基，最佳為 C_1-C_6 烷基，更佳為 C_1-C_4 烷基，又更佳為 C_1-C_2 烷基，且又更佳為甲基；與(2)對其餘 $-\text{CR}^{30}\text{R}^{31}-$ 部份基團而言， R^{30} 與 R^{31} 為氫；及

(e) R^9 為未經取代之雜芳基(例如咪唑基)或經取代之雜芳基，較佳為經取代之雜芳基，最佳為被烷基(例如甲基)取代之雜芳基，更佳為經取代之咪唑基，又更佳為被烷基取代之咪唑基，又再更佳為被甲基取代之咪唑基，而又再更佳為在環氮上被甲基取代之咪唑基，其條件是當該雜芳基在環中含有氮時，則當 R^{30} 為 $-\text{OH}$ 或 $-\text{NH}_2$ 時，該雜芳基不藉由環氮結合至鄰近 $-\text{CR}^{30}\text{R}^{31}-$ 部份基團；

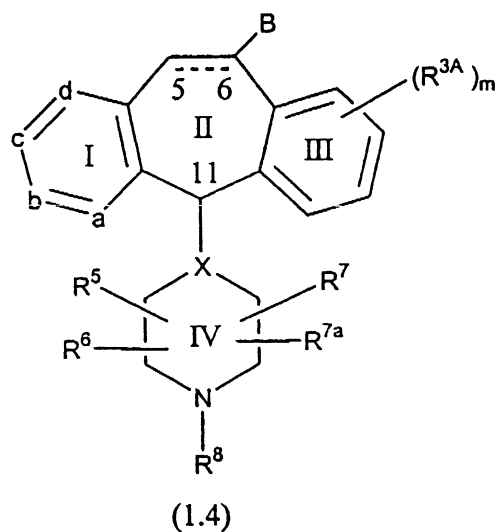
(4) a為N；

(5) b、c及d為 CR^1 基團，其中所有該 R^1 取代基均為H，或一個 R^1 取代基為鹵基(例如Br、Cl或F)，而其餘兩個 R^1 取代基為氫；

(6) m為1，且 R^{3A} 為鹵基(例如Br或Cl)，或m為2，且各 R^{3A} 為相同或不同鹵基(例如Br或Cl)；及

(7) R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^{7a} 為H。

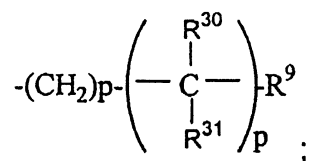
本發明之另一項具體實施例係針對具有下式之式1.1化合物：



其中：

(1) R^8 係如關於式 1.0 之定義；

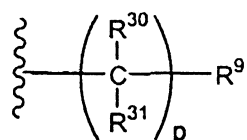
(2) B 為以下基團：



(3) 於該 B 基團中：

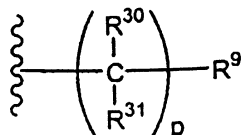
(a) $-(CH_2)_p$ - 部份基團之 p 為 0；

(b) 以下部份基團之 p



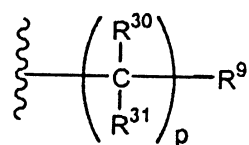
為 1 至 3，較佳為 1 至 2，最佳為 1；

(c) 對以下部份基團而言，當 p 為 1 時



則 R^{30} 係選自包括：-OH 或 $-NH_2$ ，且 R^{31} 為烷基，最佳為 C_1 - C_6 烷基，更佳為 C_1 - C_4 烷基，又更佳為 C_1 - C_2 烷基，且又更佳為甲基；

(d) 對以下部份基團而言，當 p 為 2 或 3 時



則：(1) 對一個 $-CR^{30}R^{31}$ - 部份基團而言， R^{30} 係選自包括：-OH 或 $-NH_2$ ，且 R^{31} 為烷基，最佳為 C_1 - C_6 烷基，更佳為 C_1 - C_4 烷基，又更佳為 C_1 - C_2 烷基，且又更佳為甲基；與 (2) 對其餘 $-CR^{30}R^{31}$ - 部份基團而言， R^{30} 與 R^{31} 為氫；及

(e) R^9 為未經取代之雜芳基 (例如咪唑基) 或經取代之雜芳基，較佳為經取代之雜芳基，最佳為被烷基 (例如甲基) 取代之雜芳基，更佳為經取代之咪唑基，又更佳為被烷基取代之咪唑基，又再更佳為被甲基取代之咪唑基，而又再更佳為在環氮上被甲基取代之咪唑基，其條件是當該雜芳基在環中含有氮時，則當 R^{30} 為 -OH 或 $-NH_2$ 時，該雜芳基不藉由環氮結合至鄰近 $-CR^{30}R^{31}$ - 部份基團；

(4) a 為 N；

(5) b 、 c 及 d 為 CR^1 基團，其中所有該 R^1 取代基均為 H，或一個 R^1 取代基為鹵基 (例如 Br、Cl 或 F)，而其餘兩個 R^1

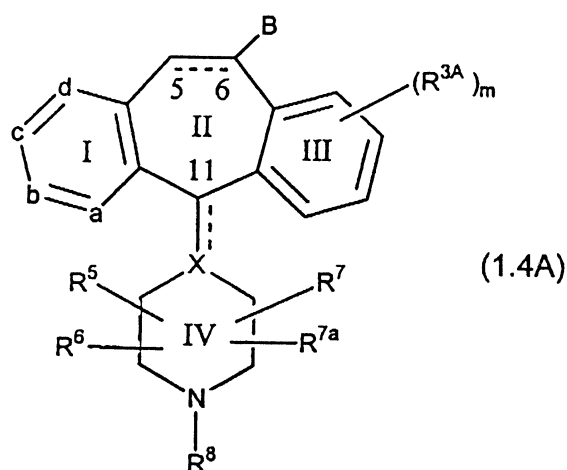
取代基為氫；

(6) m 為 1，且 R^{3A} 為鹵基（例如 Br 或 Cl），或 m 為 2，且各 R^{3A} 為相同或不同鹵基（例如 Br 或 Cl）；

(7) X 為 N 或 CH；及

(8) R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^{7a} 為 H。

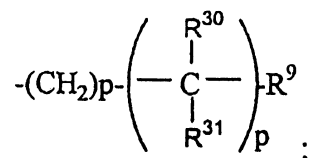
本發明之另一項具體實施例係針對具有下式之式 1.1 化合物：



其中：

(1) a 、 b 、 c 、 d 、 R^{3A} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 及 X 均如關於式 1.1 之定義；

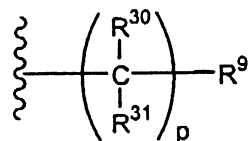
(2) B 為以下基團：



(3) 於該 B 基團中：

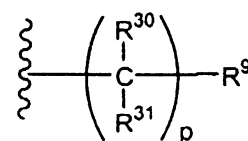
(a) $-(CH_2)_p$ - 部份基團之 p 為 0；

(b) 以下部份基團之 p



為 1 至 3，較佳為 1 至 2，最佳為 1；

(c) 對以下部份基團而言，當 p 為 1 時



則

(i) R^{30} 為 $-\text{OH}$ ，且 R^{31} 為 H ；或

(ii) R^{30} 為 $-\text{NH}_2$ ，且 R^{31} 為 H ；或

(iii) R^{30} 係選自包括：

(1) $-\text{OR}^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為 C_1 至 C_3 烷基，較佳為 C_1 - C_2 烷基，且更佳為甲基，例如 $-\text{OR}^{9a}$ 為 $-\text{OCH}_3$ ；

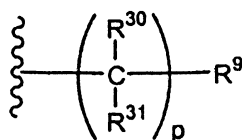
(2) $-\text{N}_3$ ；

(3) $-\text{NHR}^{9b}$ ，其中 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；及

(4) $-\text{N}(\text{R}^{9a})\text{R}^{9b}$ ，其中 R^{9a} 與 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；且

R^{31} 係選自包括： H 與烷基（例如 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_2 烷基及甲基）；

(d) 對以下部份基團而言，當 p 為 2 或 3 時



則：

(i) 對一個 $-\text{CR}^{30}\text{R}^{31}-$ 部份基團而言

(1) R^{30} 為 $-\text{OH}$ ，且 R^{31} 為 H ；或

(2) R^{30} 為 $-\text{NH}_2$ ，且 R^{31} 為 H ；或

(3) R^{30} 係選自包括：

(a) $-\text{OR}^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為 C_1 至 C_3 烷基，較佳為 C_1 - C_2 烷基，且更佳為甲基，例如 $-\text{OR}^{9a}$ 為 $-\text{OCH}_3$ ；

(b) $-\text{N}_3$ ；

(c) $-\text{NHR}^{9b}$ ，其中 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；及

(d) $-\text{N}(\text{R}^{9a})\text{R}^{9b}$ ，其中 R^{9a} 與 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；且

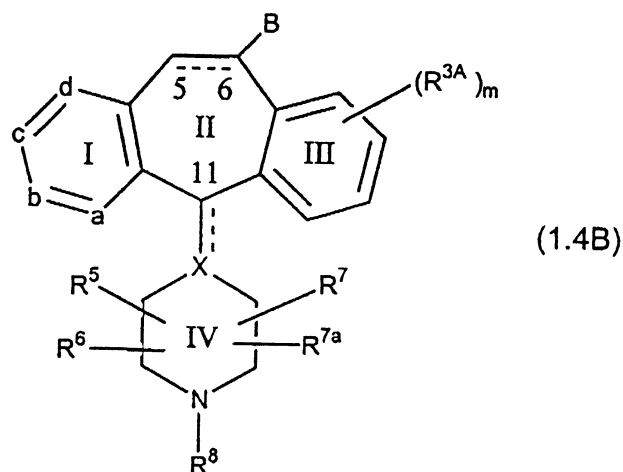
R^{31} 係選自包括： H 與烷基（例如 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_2 烷基及甲基）；及

(ii) 對其餘 $-\text{CR}^{30}\text{R}^{31}-$ 部份基團而言， R^{30} 與 R^{31} 為氮；及

(e) R^9 為未經取代之雜芳基（例如咪唑基）或經取代之雜芳基，較佳為經取代之雜芳基，最佳為被烷基（例如甲基）取代之雜芳基，更佳為經取代之咪唑基，又更佳為被烷基取代之咪唑基，又再更佳為被甲基取代之咪唑基，而又再更佳為在環氮上被甲基取代之咪唑基，其條件是當該雜芳基在環中含有氮時，則當 R^{30} 係選自包括： $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{9a}$ 、

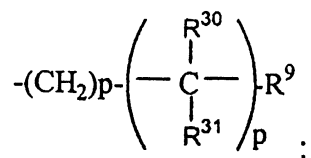
$-N^3$ 及 $-NHR^{9b}$ 時，該雜芳基不藉由環氮結合至鄰近 $-CR^{30}R^{31}$ - 部份基團。

本發明之另一項具體實施例係針對具有下式之式 1.1 化合物：



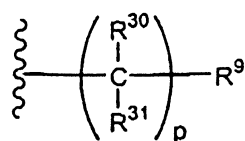
其中：

- (1) R^8 與 X 均如關於式 1.0 之定義；
- (2) B 為以下基團：



- (3) 於該 B 基團中：

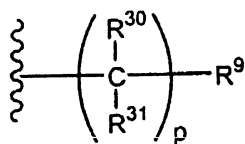
- (a) $-(CH_2)_p$ - 部份基團之 p 為 0；
- (b) 以下部份基團之 p



為 1 至 3，較佳為 1 至 2，最佳為 1；

(76)

(c) 對以下部份基團而言，當 p 為 1 時



則

(i) R^{30} 為 $-\text{OH}$ ，且 R^{31} 為 H ；或(ii) R^{30} 為 $-\text{NH}_2$ ，且 R^{31} 為 H ；或(iii) R^{30} 係選自包括：

(1) $-\text{OR}^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為 C_1 至 C_3 烷基，較佳為 C_1 - C_2 烷基，且更佳為甲基，例如 $-\text{OR}^{9a}$ 為 $-\text{OCH}_3$ ；

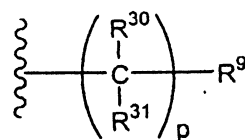
(2) $-\text{N}_3$ ；

(3) $-\text{NHR}^{9b}$ ，其中 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；及

(4) $-\text{N}(\text{R}^{9a})\text{R}^{9b}$ ，其中 R^{9a} 與 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；且

R^{31} 係選自包括： H 與烷基（例如 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_2 烷基及甲基）；

(d) 對以下部份基團而言，當 p 為 2 或 3 時



則：

(i) 對一個 $-\text{CR}^{30}\text{R}^{31}-$ 部份基團而言

(1) R^{30} 為 $-OH$ ，且 R^{31} 為 H ；或

(2) R^{30} 為 $-NH_2$ ，且 R^{31} 為 H ；或

(3) R^{30} 係選自包括：

(a) $-OR^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為 C_1 至 C_3 烷基，較佳為 C_1 - C_2 烷基，且更佳為甲基，例如 $-OR^{9a}$ 為 $-OCH_3$ ；

(b) $-N_3$ ；

(c) $-NHR^{9b}$ ，其中 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；及

(d) $-N(R^{9a})R^{9b}$ ，其中 R^{9a} 與 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；且

R^{31} 係選自包括： H 與烷基（例如 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_2 烷基及甲基）；及

(ii) 對其餘 $-CR^{30}R^{31}$ - 部份基團而言， R^{30} 與 R^{31} 為氫；及

(e) R^9 為未經取代之雜芳基（例如咪唑基）或經取代之雜芳基，較佳為經取代之雜芳基，最佳為被烷基（例如甲基）取代之雜芳基，更佳為經取代之咪唑基，又更佳為被烷基取代之咪唑基，又再更佳為被甲基取代之咪唑基，而又再更佳為在環氮上被甲基取代之咪唑基，其條件是當該雜芳基在環中含有氮時，則當 R^{30} 係選自包括： $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^{9a}$ 、 $-N_3$ 及 $-NHR^{9b}$ 時，該雜芳基不藉由環氮結合至鄰近 $-CR^{30}R^{31}$ - 部份基團；

(78)

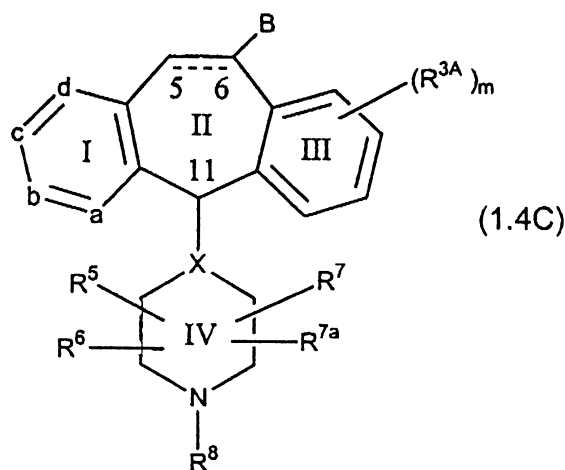
(4) a 為 N；

(5) b、c 及 d 為 CR^1 基團，其中所有該 R^1 取代基均為 H，或一個 R^1 取代基為鹵基（例如 Br、Cl 或 F），而其餘兩個 R^1 取代基為氫；

(6) m 為 1，且 R^{3A} 為鹵基（例如 Br 或 Cl），或 m 為 2，且各 R^{3A} 為相同或不同鹵基（例如 Br 或 Cl）；及

(7) R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^{7a} 為 H。

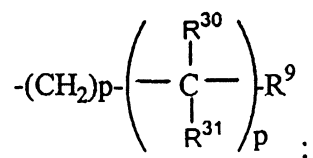
本發明之另一項具體實施例係針對具有下式之式 1.1 化合物：



其中：

(1) R^8 係如關於式 1.0 之定義；

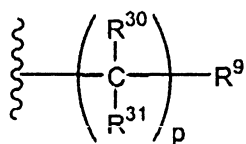
(2) B 為以下基團：



(3) 於該 B 基團中：

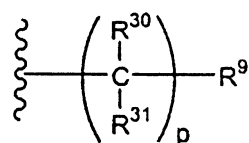
(a) $-(CH_2)_p$ -部份基團之 p 為 0；

(b) 以下部份基團之 p



為 1 至 3，較佳為 1 至 2，最佳為 1；

(c) 對以下部份基團而言，當 p 為 1 時



則

(i) R^{30} 為 $-\text{OH}$ ，且 R^{31} 為 H ；或

(ii) R^{30} 為 $-\text{NH}_2$ ，且 R^{31} 為 H ；或

(iii) R^{30} 係選自包括：

(1) $-\text{OR}^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為 C_1 至 C_3 烷基，較佳為 C_1 - C_2 烷基，且更佳為甲基，例如 $-\text{OR}^{9a}$ 為 $-\text{OCH}_3$ ；

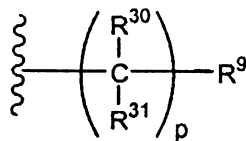
(2) $-\text{N}_3$ ；

(3) $-\text{NHR}^{9b}$ ，其中 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；及

(4) $-\text{N}(\text{R}^{9a})\text{R}^{9b}$ ，其中 R^{9a} 與 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；且

R^{31} 係選自包括： H 與烷基（例如 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_2 烷基及甲基）；

(d) 對以下部份基團而言，當 p 為 2 或 3 時



則：

(i) 對一個 $-\text{CR}^{30}\text{R}^{31}-$ 部份基團而言

(1) R^{30} 為 $-\text{OH}$ ，且 R^{31} 為 H ；或

(2) R^{30} 為 $-\text{NH}_2$ ，且 R^{31} 為 H ；或

(3) R^{30} 係選自包括：

(a) $-\text{OR}^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為 C_1 至 C_3 烷基，較佳為 C_1 - C_2 烷基，且更佳為甲基，例如 $-\text{OR}^{9a}$ 為 $-\text{OCH}_3$ ；

(b) $-\text{N}_3$ ；

(c) $-\text{NHR}^{9b}$ ，其中 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；及

(d) $-\text{N}(\text{R}^{9a})\text{R}^{9b}$ ，其中 R^{9a} 與 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；且

R^{31} 係選自包括： H 與烷基（例如 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_2 烷基及甲基）；及

(ii) 對其餘 $-\text{CR}^{30}\text{R}^{31}-$ 部份基團而言， R^{30} 與 R^{31} 為氫；及

(e) R^9 為未經取代之雜芳基（例如咪唑基）或經取代之雜芳基，較佳為經取代之雜芳基，最佳為被烷基（例如甲基）取代之雜芳基，更佳為經取代之咪唑基，又更佳為被烷基取代之咪唑基，又再更佳為被

甲基取代之咪唑基，而又再更佳為在環氮上被甲基取代之咪唑基，其條件是當該雜芳基在環中含有氮時，則當 R^{30} 係選自包括： $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^{9a}$ 、 $-N_3$ 及 $-NHR^{9b}$ 時，該雜芳基不藉由環氮結合至鄰近- $CR^{30}R^{31}$ -部份基團；

(4) a 為 N；

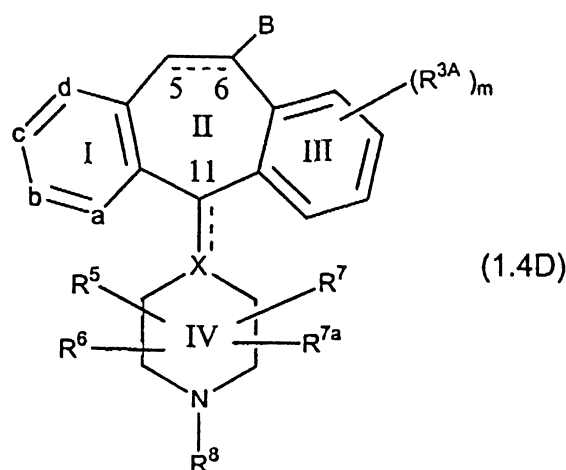
(5) b、c 及 d 為 CR^1 基團，其中所有該 R^1 取代基均為 H，或一個 R^1 取代基為鹵基（例如 Br、Cl 或 F），而其餘兩個 R^1 取代基為氫；

(6) m 為 1，且 R^{3A} 為鹵基（例如 Br 或 Cl），或 m 為 2，且各 R^{3A} 為相同或不同鹵基（例如 Br 或 Cl）；

(7) X 為 N 或 CH；及

(8) R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^{7a} 為 H。

本發明之另一項具體實施例係針對具有下式之式 1.1 化合物：



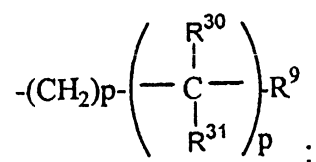
其中：

(1) a、b、c、d、 R^{3A} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 及 X 均如關

(82)

於式 1.1 之定義；

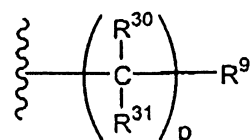
(2) B 為以下基團：



(3) 於該 B 基團中：

(a) $-(\text{CH}_2)_p$ - 部份基團之 p 為 0；

(b) 以下部份基團之 p



為 1；

(c)

(i) R^{30} 為 $-\text{OH}$ ，且 R^{31} 為 H ；或

(ii) R^{30} 為 $-\text{NH}_2$ ，且 R^{31} 為 H ；或

(iii) R^{30} 係選自包括：

(1) $-\text{OR}^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為 C_1 至 C_3 烷基，較佳為 C_1 - C_2 烷基，且更佳為甲基（例如 $-\text{OR}^{9a}$ 為 $-\text{OCH}_3$ ）；

(2) $-\text{N}_3$ ；

(3) $-\text{NHR}^{9b}$ ，其中 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；及

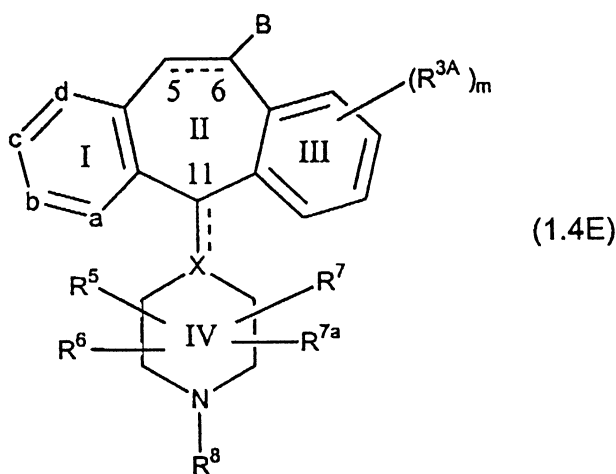
(4) $-\text{N}(\text{R}^{9a})\text{R}^{9b}$ ，其中 R^{9a} 與 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；且

R^{31} 係選自包括： H 與烷基（例如 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_2 烷基及甲基）；及

(d) R^9 為未經取代之雜芳基（例如咪唑基）或經取代之

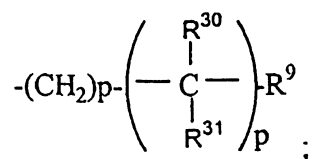
雜芳基，較佳為經取代之雜芳基，最佳為被烷基（例如甲基）取代之雜芳基，更佳為經取代之咪唑基，又更佳為被烷基取代之咪唑基，又再更佳為被甲基取代之咪唑基，而又再更佳為在環氮上被甲基取代之咪唑基，其條件是當該雜芳基在環中含有氮時，則當 R^{30} 係選自包括： $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^{9a}$ 、 $-N_3$ 及 $-NHR^{9b}$ 時，該雜芳基不藉由環氮結合至鄰近 $-CR^{30}R^{31}$ - 部份基團。

本發明之另一項具體實施例係針對具有下式之式 1.4E 化合物：



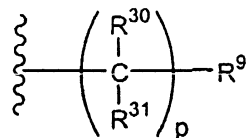
其中：

- (1) R^8 與 X 均如關於式 1.0 之定義；
- (2) B 為以下基團：



- (3) 於該 B 基團中：

(84)

(a) $-(CH_2)_p-$ 部份基團之 p 為 0；(b) 以下部份基團之 p 

為 1；

(c)

(i) R^{30} 為 $-OH$ ，且 R^{31} 為 H ；或(ii) R^{30} 為 $-NH_2$ ，且 R^{31} 為 H ；或(iii) R^{30} 係選自包括：(1) $-OR^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為 C_1 至 C_3 烷基，較佳為 C_1 - C_2 烷基，且更佳為甲基（例如 $-OR^{9a}$ 為 $-OCH_3$ ）；(2) $-N_3$ ；(3) $-NHR^{9b}$ ，其中 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；及(4) $-N(R^{9a})R^{9b}$ ，其中 R^{9a} 與 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；且 R^{31} 係選自包括： H 與烷基（例如 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_2 烷基及甲基）；及(e) R^9 為未經取代之雜芳基（例如咪唑基）或經取代之雜芳基，較佳為經取代之雜芳基，最佳為被烷基（例如甲基）取代之雜芳基，更佳為經取代之咪唑基，又更佳為被烷基取代之咪唑基，又再更佳為被甲基取代之咪唑基，而又再更佳為在環氮上被甲基取代之咪唑基，其條件是當該雜芳基在環中含有氮時，則當 R^{30} 係選自包括： $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^{9a}$ 、

(85)

$-N_3$ 及 $-NHR^{9b}$ 時，該雜芳基不藉由環氮結合至鄰近-
 $CR^{30}R^{31}$ -部份基團；

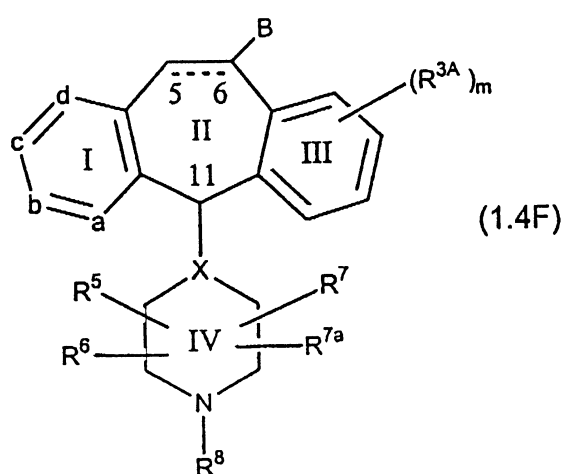
(4) a 為 N；

(5) b、c 及 d 為 CR^1 基團，其中所有該 R^1 取代基均為 H，或一個 R^1 取代基為鹵基（例如 Br、Cl 或 F），而其餘兩個 R^1 取代基為氫；

(6) m 為 1，且 R^{3A} 為鹵基（例如 Br 或 Cl），或 m 為 2，且各 R^{3A} 為相同或不同鹵基（例如 Br 或 Cl）；及

(7) R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^{7a} 為 H。

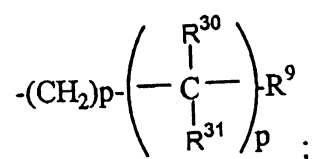
本發明之另一項具體實施例係針對具有下式之式 1.1 化合物：



其中：

(1) R^8 係如關於式 1.0 之定義；

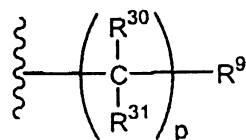
(2) B 為以下基團：



(3) 於該 B 基團中：

(a) $-(CH_2)_p$ - 部份基團之 p 為 0；

(b) 以下部份基團之 p



為 1；

(c)

(i) R^{30} 為 $-OH$ ，且 R^{31} 為 H ；或

(ii) R^{30} 為 $-NH_2$ ，且 R^{31} 為 H ；或

(iii) R^{30} 係選自包括：

(1) $-OR^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為 C_1 至 C_3 烷基，較佳為 C_1 - C_2

烷基，且更佳為甲基（例如 $-OR^{9a}$ 為 $-OCH_3$ ）；

(2) $-N_3$ ；

(3) $-NHR^{9b}$ ，其中 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；及

(4) $-N(R^{9a})R^{9b}$ ，其中 R^{9a} 與 R^{9b} 係如關於式 1.1 之

定義；且

R^{31} 係選自包括： H 與烷基（例如 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4

烷基、 C_1 - C_2 烷基及甲基）；及

(e) R^9 為未經取代之雜芳基（例如咪唑基）或經取代之

雜芳基，較佳為經取代之雜芳基，最佳為被烷基（

例如甲基）取代之雜芳基，更佳為經取代之咪唑基

，又更佳為被烷基取代之咪唑基，又再更佳為被

甲基取代之咪唑基，而又再更佳為在環氮上被甲

基取代之咪唑基，其條件是當該雜芳基在環中含

有氮時，則當 R^{30} 係選自包括： $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{N}_3$ 及 $-\text{NHR}^{9b}$ 時，該雜芳基不藉由環氮結合至鄰近- $\text{CR}^{30}\text{R}^{31}$ -部份基團；

(4) a 為 N；

(5) b、c 及 d 為 CR^1 基團，其中所有該 R^1 取代基均為 H，或一個 R^1 取代基為鹵基（例如 Br、Cl 或 F），而其餘兩個 R^1 取代基為氫；

(6) m 為 1，且 R^{3A} 為鹵基（例如 Br 或 Cl），或 m 為 2，且各 R^{3A} 為相同或不同鹵基（例如 Br 或 Cl）；

(7) X 為 N 或 CH；及

(8) R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^{7a} 為 H。

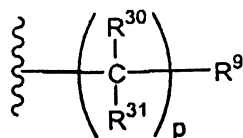
本發明之另一項具體實施例係針對式 1.2, 1.3, 1.4, 1.4A, 1.4B, 1.4C, 1.4D, 1.4E 及 1.4F 化合物，其中 X 為 CH。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.2, 1.3, 1.4, 1.4A, 1.4B, 1.4C, 1.4D, 1.4E 及 1.4F 化合物，其中 X 為 CH，且在 C5 與 C6 間之選用鍵結係存在（意即有一個雙鍵在 C5 與 C6 之間）。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.2, 1.3, 1.4, 1.4A, 1.4B, 1.4C, 1.4D, 1.4E 及 1.4F 化合物，其中 X 為 N。

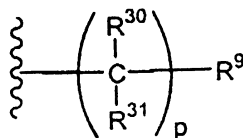
本發明之另一項具體實施例係針對式 1.2, 1.3, 1.4, 1.4A, 1.4B, 1.4C, 1.4D, 1.4E 及 1.4F 化合物，其中 X 為 N，且在 C5 與 C6 間之選用鍵結係存在（意即有一個雙鍵在 C5 與 C6 之間）。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4 化合物，其中對以下部份基團而言，p 為 1



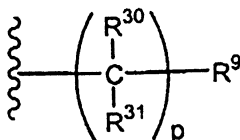
且 R^{30} 為 $-NH_2$ 。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4 化合物，其中對以下部份基團而言， p 為 1



R^{30} 為 $-NH_2$ ，且 X 為 N 。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D 化合物，其中對以下部份基團而言， p 為 1



R^{30} 為 $-NH_2$ ， R^{31} 為 $-CH_3$ ， X 為 N ，且在 $C5$ 與 $C6$ 間之選用鍵結係存在（意即有一個雙鍵在 $C5$ 與 $C6$ 之間）。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4A 化合物或式 1.4B 化合物或式 1.4C 化合物，其中 R^{30} 為 $-OH$ ，且 R^{31} 為 H 。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4A 化合物或式 1.4B 化合物或式 1.4C 化合物，其中 R^{30} 為 $-OH$ ， R^{31} 為 H ，且 X 為 N 。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4A 化合物或式 1.4B 化合物或式 1.4C 化合物，其中 R^{30} 為 $-OH$ ， R^{31} 為 H ， X 為 N ，且在 $C5$ 與 $C6$ 間之選用鍵結係存在（意即有一個雙鍵在 $C5$ 與 $C6$ 之間）。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4A 化合物或式 1.4B 化合物或式 1.4C 化合物，其中 R^{30} 為 $-NH_2$ ，且 R^{31} 為 H 。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4A 化合物或式 1.4B 化合物或式 1.4C 化合物，其中 R^{30} 為 $-NH_2$ ，及 R^{31} 為 H，且 X 為 N。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4A 化合物或式 1.4B 化合物或式 1.4C 化合物，其中 R^{30} 為 $-NH_2$ ，及 R^{31} 為 H，X 為 N，且在 C5 與 C6 間之選用鍵結係存在（意即有一個雙鍵在 C5 與 C6 之間）。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4A 化合物或式 1.4B 化合物或式 1.4C 化合物，其中 R^{30} 係選自包括：

- (1) $-OR^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為 C_1 至 C_3 烷基，較佳為 C_1 - C_2 烷基，且更佳為甲基（例如 $-OR^{9a}$ 為 $-OCH_3$ ）；
- (2) $-N_3$ ；
- (3) $-NHR^{9b}$ ，其中 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；及
- (4) $-NR^{9a}R^{9b}$ ，其中 R^{9a} 與 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；及 R^{31} 係選自包括：H 與烷基（例如 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_2 烷基及甲基）。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4A 化合物或式 1.4B 化合物或式 1.4C 化合物，其中 R^{30} 係選自包括：

- (1) $-OR^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為 C_1 至 C_3 烷基，較佳為 C_1 - C_2 烷基，且更佳為甲基（例如 $-OR^{9a}$ 為 $-OCH_3$ ）；
- (2) $-N_3$ ；
- (3) $-NHR^{9b}$ ，其中 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；及
- (4) $-NR^{9a}R^{9b}$ ，其中 R^{9a} 與 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；及 R^{31} 係選自包括：H 與烷基（例如 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_2

烷基及甲基)，且 X 為 N。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4A 化合物或式 1.4B 化合物或式 1.4C 化合物，其中 R^{30} 係選自包括：

(1) $-OR^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為 C_1 至 C_3 烷基，較佳為 C_1 - C_2 烷基，且更佳為甲基（例如 $-OR^{9a}$ 為 $-OCH_3$ ）；

(2) $-N_3$ ；

(3) $-NHR^{9b}$ ，其中 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；及

(4) $-NR^{9a}R^{9b}$ ，其中 R^{9a} 與 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；及 R^{31} 係選自包括：H 與烷基（例如 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_2 烷基及甲基），且 X 為 N，而在 C5 與 C6 間之選用鍵結係存在（意即有一個雙鍵在 C5 與 C6 之間）。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D 化合物，其中 R^{30} 為 $-OH$ ，且 R^{31} 為 H。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D 化合物，其中 R^{30} 為 $-OH$ ， R^{31} 為 H，且 X 為 N。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D 化合物，其中 R^{30} 為 $-OH$ ， R^{31} 為 H，X 為 N，且在 C5 與 C6 間之選用鍵結係存在（意即有一個雙鍵在 C5 與 C6 之間）。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D 化合物，其中 R^{30} 為 $-NH_2$ ，且 R^{31} 為 H。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D 化合物，其中 R^{30} 為 $-NH_2$ ，及 R^{31} 為 H，且 X 為 N。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D 化合物，其中 R^{30} 為 $-NH_2$ ，及 R^{31} 為 H，X 為 N，且在 C5 與 C6 間之選用鍵結

係存在(意即有一個雙鍵在C5與C6之間)。

本發明之另一項具體實施例係針對式1.4D化合物，其中 R^{30} 係選自包括：

(1) $-OR^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為 C_1 至 C_3 烷基，較佳為 C_1 - C_2 烷基，且更佳為甲基(例如 $-OR^{9a}$ 為 $-OCH_3$)；

(2) $-N_3$ ；

(3) $-NHR^{9b}$ ，其中 R^{9b} 係如關於式1.1之定義；及

(4) $-NR^{9a}R^{9b}$ ，其中 R^{9a} 與 R^{9b} 係如關於式1.1之定義；及

R^{31} 係選自包括：H與烷基(例如 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_2 烷基及甲基)。

本發明之另一項具體實施例係針對式1.4D化合物，其中 R^{30} 係選自包括：

(1) $-OR^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為 C_1 至 C_3 烷基，較佳為 C_1 - C_2 烷基，且更佳為甲基(例如 $-OR^{9a}$ 為 $-OCH_3$)；

(2) $-N_3$ ；

(3) $-NHR^{9b}$ ，其中 R^{9b} 係如關於式1.1之定義；及

(4) $-NR^{9a}R^{9b}$ ，其中 R^{9a} 與 R^{9b} 係如關於式1.1之定義；及

R^{31} 係選自包括：H與烷基(例如 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_2 烷基及甲基)，且X為N。

本發明之另一項具體實施例係針對式1.4D化合物，其中 R^{30} 係選自包括：

(1) $-OR^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為 C_1 至 C_3 烷基，較佳為 C_1 - C_2 烷基，且更佳為甲基(例如 $-OR^{9a}$ 為 $-OCH_3$)；

(2) $-N_3$ ；

(3) $-\text{NHR}^{9b}$ ，其中 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；及

(4) $-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ ，其中 R^{9a} 與 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；及 R^{31} 係選自包括：H 與烷基（例如 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_2 烷基及甲基），且 X 為 N，而在 C5 與 C6 間之選用鍵結係存在（意即有一個雙鍵在 C5 與 C6 之間）。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4E 化合物，其中 R^{30} 為 $-\text{OH}$ ，且 R^{31} 為 H。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4E 化合物，其中 R^{30} 為 $-\text{OH}$ ， R^{31} 為 H，且 X 為 N。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4E 化合物，其中 R^{30} 為 $-\text{OH}$ ， R^{31} 為 H，X 為 N，且在 C5 與 C6 間之選用鍵結係存在（意即有一個雙鍵在 C5 與 C6 之間）。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4E 化合物，其中 R^{30} 為 $-\text{NH}_2$ ，且 R^{31} 為 H。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4E 化合物，其中 R^{30} 為 $-\text{NH}_2$ ，及 R^{31} 為 H，且 X 為 N。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4E 化合物，其中 R^{30} 為 $-\text{NH}_2$ ，及 R^{31} 為 H，X 為 N，且在 C5 與 C6 間之選用鍵結係存在（意即有一個雙鍵在 C5 與 C6 之間）。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4E 化合物，其中 R^{30} 係選自包括：

(1) $-\text{OR}^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為 C_1 至 C_3 烷基，較佳為 C_1 - C_2 烷基，且更佳為甲基（例如 $-\text{OR}^{9a}$ 為 $-\text{OCH}_3$ ）；

(2) $-\text{N}_3$ ；

(93)

(3) $-\text{NHR}^{9b}$ ，其中 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；及

(4) $-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ ，其中 R^{9a} 與 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；及 R^{31} 係選自包括：H 與烷基（例如 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_2 烷基及甲基）。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4E 化合物，其中 R^{30} 係選自包括：

(1) $-\text{OR}^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為 C_1 至 C_3 烷基，較佳為 C_1 - C_2 烷基，且更佳為甲基（例如 $-\text{OR}^{9a}$ 為 $-\text{OCH}_3$ ）；

(2) $-\text{N}_3$ ；

(3) $-\text{NHR}^{9b}$ ，其中 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；及

(4) $-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ ，其中 R^{9a} 與 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；及 R^{31} 係選自包括：H 與烷基（例如 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_2 烷基及甲基），且 X 為 N。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4E 化合物，其中 R^{30} 係選自包括：

(1) $-\text{OR}^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為 C_1 至 C_3 烷基，較佳為 C_1 - C_2 烷基，且更佳為甲基（例如 $-\text{OR}^{9a}$ 為 $-\text{OCH}_3$ ）；

(2) $-\text{N}_3$ ；

(3) $-\text{NHR}^{9b}$ ，其中 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；及

(4) $-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ ，其中 R^{9a} 與 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；及 R^{31} 係選自包括：H 與烷基（例如 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_2 烷基及甲基），且 X 為 N，而在 C5 與 C6 間之選用鍵結係存在（意即有一個雙鍵在 C5 與 C6 之間）。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4F 化合物，其中 R^{30}

為 -OH，且 R^{31} 為 H。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4F 化合物，其中 R^{30} 為 -OH， R^{31} 為 H，且 X 為 N。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4F 化合物，其中 R^{30} 為 -OH， R^{31} 為 H，X 為 N，且在 C5 與 C6 間之選用鍵結係存在（意即有一個雙鍵在 C5 與 C6 之間）。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4F 化合物，其中 R^{30} 為 -NH₂，且 R^{31} 為 H。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4F 化合物，其中 R^{30} 為 -NH₂，及 R^{31} 為 H，且 X 為 N。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4F 化合物，其中 R^{30} 為 -NH₂，及 R^{31} 為 H，X 為 N，且在 C5 與 C6 間之選用鍵結係存在（意即有一個雙鍵在 C5 與 C6 之間）。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4F 化合物，其中 R^{30} 係選自包括：

- (1) -OR^{9a}，其中 R^{9a} 為 C₁ 至 C₃ 烷基，較佳為 C₁-C₂ 烷基，且更佳為甲基（例如 -OR^{9a} 為 -OCH₃）；
- (2) -N₃；
- (3) -NHR^{9b}，其中 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；及
- (4) -NR^{9a}R^{9b}，其中 R^{9a} 與 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；及 R^{31} 係選自包括：H 與烷基（例如 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₂ 烷基及甲基）。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4F 化合物，其中 R^{30} 係選自包括：

- (1) $-OR^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為 C_1 至 C_3 烷基，較佳為 C_1 - C_2 烷基，且更佳為甲基（例如 $-OR^{9a}$ 為 $-OCH_3$ ）；
- (2) $-N_3$ ；
- (3) $-NHR^{9b}$ ，其中 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；及
- (4) $-NR^{9a}R^{9b}$ ，其中 R^{9a} 與 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；及 R^{31} 係選自包括：H 與烷基（例如 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_2 烷基及甲基），且 X 為 N。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4F 化合物，其中 R^{30} 係選自包括：

- (1) $-OR^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為 C_1 至 C_3 烷基，較佳為 C_1 - C_2 烷基，且更佳為甲基（例如 $-OR^{9a}$ 為 $-OCH_3$ ）；
- (2) $-N_3$ ；
- (3) $-NHR^{9b}$ ，其中 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；及
- (4) $-NR^{9a}R^{9b}$ ，其中 R^{9a} 與 R^{9b} 係如關於式 1.1 之定義；及 R^{31} 係選自包括：H 與烷基（例如 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_2 烷基及甲基），且 X 為 N，而在 C5 與 C6 間之選用鍵結係存在（意即有一個雙鍵在 C5 與 C6 之間）。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D、1.4E 或 1.4F 化合物，其中 R^{30} 為 $-OR^{9a}$ ，且 R^{31} 為 H。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D、1.4E 或 1.4F 化合物，其中 R^{30} 為 $-OR^{9a}$ ， R^{31} 為 H，且 X 為 N。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D、1.4E 或 1.4F 化合物，其中 R^{30} 為 $-OR^{9a}$ ， R^{31} 為 H，X 為 N，且在 C5 與 C6 間之選用鍵結係存在（意即有一個雙鍵在 C5 與 C6 之間）。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D、1.4E 或 1.4F 化合物，其中 R^{30} 為 $-N_3$ ，且 R^{31} 為 H。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D、1.4E 或 1.4F 化合物，其中 R^{30} 為 $-N_3$ ， R^{31} 為 H，且 X 為 N。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D、1.4E 或 1.4F 化合物，其中 R^{30} 為 $-N_3$ ， R^{31} 為 H，X 為 N，且在 C5 與 C6 間之選用鍵結係存在（意即有一個雙鍵在 C5 與 C6 之間）。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D、1.4E 或 1.4F 化合物，其中 R^{30} 為 $-NHR^{9b}$ ，且 R^{31} 為 H。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D、1.4E 或 1.4F 化合物，其中 R^{30} 為 $-NHR^{9b}$ ， R^{31} 為 H，且 X 為 N。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D、1.4E 或 1.4F 化合物，其中 R^{30} 為 $-NHR^{9b}$ ， R^{31} 為 H，X 為 N，且在 C5 與 C6 間之選用鍵結係存在（意即有一個雙鍵在 C5 與 C6 之間）。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D、1.4E 或 1.4F 化合物，其中 R^{30} 為 $-NR^{9a}R^{9b}$ ，且 R^{31} 為 H。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D、1.4E 或 1.4F 化合物，其中 R^{30} 為 $-NR^{9a}R^{9b}$ ， R^{31} 為 H，且 X 為 N。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D、1.4E 或 1.4F 化合物，其中 R^{30} 為 $-NR^{9a}R^{9b}$ ， R^{31} 為 H，X 為 N，且在 C5 與 C6 間之選用鍵結係存在（意即有一個雙鍵在 C5 與 C6 之間）。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D、1.4E 或 1.4F 化合物，其中 R^{30} 為 $-OR^{9a}$ ，且 R^{31} 為烷基（例如甲基）。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D、1.4E 或 1.4F 化

合物，其中 R^{30} 為 $-OR^{9a}$ ， R^{31} 為烷基（例如甲基），且 X 為 N。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D、1.4E 或 1.4F 化合物，其中 R^{30} 為 $-OR^{9a}$ ， R^{31} 為烷基（例如甲基），X 為 N，且在 C5 與 C6 間之選用鍵結係存在（意即有一個雙鍵在 C5 與 C6 之間）。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D、1.4E 或 1.4F 化合物，其中 R^{30} 為 $-N_3$ ，且 R^{31} 為烷基（例如甲基）。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D、1.4E 或 1.4F 化合物，其中 R^{30} 為 $-N_3$ ， R^{31} 為烷基（例如甲基），且 X 為 N。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D、1.4E 或 1.4F 化合物，其中 R^{30} 為 $-N_3$ ， R^{31} 為烷基（例如甲基），X 為 N，且在 C5 與 C6 間之選用鍵結係存在（意即有一個雙鍵在 C5 與 C6 之間）。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D、1.4E 或 1.4F 化合物，其中 R^{30} 為 $-NHR^{9b}$ ，且 R^{31} 為烷基（例如甲基）。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D、1.4E 或 1.4F 化合物，其中 R^{30} 為 $-NHR^{9b}$ ， R^{31} 為烷基（例如甲基），且 X 為 N。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D、1.4E 或 1.4F 化合物，其中 R^{30} 為 $-NHR^{9b}$ ， R^{31} 為烷基（例如甲基），X 為 N，且在 C5 與 C6 間之選用鍵結係存在（意即有一個雙鍵在 C5 與 C6 之間）。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D、1.4E 或 1.4F 化合物，其中 R^{30} 為 $-NR^{9a}R^{9b}$ ，且 R^{31} 為烷基（例如甲基）。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D、1.4E 或 1.4F 化

合物，其中 R^{30} 為 $-NR^{9a}R^{9b}$ ， R^{31} 為烷基（例如甲基），且 X 為 N。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D、1.4E 或 1.4F 化合物，其中 R^{30} 為 $-NR^{9a}R^{9b}$ ， R^{31} 為烷基（例如甲基），X 為 N，且在 C5 與 C6 間之選用鍵結係存在（意即有一個雙鍵在 C5 與 C6 之間）。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D、1.4E 及 1.4F 化合物，其中 R^{30} 取代基 $-NHR^{9b}$ ， $9b$ 較佳為 $-C(O)R^{9a}$ ，且更佳為 $-C(O)R^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為烷基。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D、1.4E 及 1.4F 化合物，其中 R^{30} 取代基 $-NHR^{9b}$ ， $9b$ 較佳為 $-C(O)R^{9a}$ ，且更佳為 $-C(O)R^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為烷基；且 R^{31} 為 H。

本發明之另一項具體實施例係針對任何針對式 1.4D、1.4E 及 1.4F 之具體實施例，其中 R^8 為式 2.0，其中 R^{11} 係如關於式 1.0 之定義。

本發明之另一項具體實施例係針對任何針對式 1.4D、1.4E 及 1.4F 之具體實施例，其中 R^8 為式 3.0，其中 R^{11} 係如關於式 1.0 之定義。

本發明之另一項具體實施例係針對任何針對式 1.4D、1.4E 及 1.4F 之具體實施例，其中 R^8 為 4.0，其中 R^{11a} 與 R^{12} 均如關於式 1.0 之定義。

本發明之另一項具體實施例係針對任何針對式 1.4D、1.4E 及 1.4F 之具體實施例，其中 R^8 為 5.0，其中 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 均如關於式 1.0 之定義。

本發明之另一項具體實施例係針對任何針對式 1.4D、1.4E 及 1.4F 之具體實施例，其中 R^8 為式 2.0，其中 R^{11} 為烷基（例如異丙基或第三-丁基）。

本發明之另一項具體實施例係針對任何針對式 1.4D、1.4E 及 1.4F 之具體實施例，其中 R^8 為式 2.0，其中 R^{11} 為烷基（例如異丙基或第三-丁基，且較佳為異丙基）， R^{30} 為 $-NH_2$ ，且 R^{31} 為 H。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D、1.4E 及 1.4F 化合物，其中 R^{30} 取代基 $-NHR^{9b}$ ，9b 較佳為 $-C(O)R^{9a}$ ，且更佳為 $-C(O)R^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為烷基，且 R^8 為式 2.0，其中 R^{11} 為烷基（例如異丙基或第三-丁基）。

本發明之另一項具體實施例係針對式 1.4D、1.4E 及 1.4F 化合物，其中 R^{30} 取代基 $-NHR^{9b}$ ，9b 較佳為 $-C(O)R^{9a}$ ，且更佳為 $-C(O)R^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為烷基，及 R^{31} 為 H，且 R^8 為式 2.0，其中 R^{11} 為烷基（例如異丙基或第三-丁基）。

本發明之另一項具體實施例係針對任何針對式 1.4D、1.4E 及 1.4F 之具體實施例，其中在環 I 中之取代基 a 為 N，及在環 I 中之取代基 b、c 及 d 係為 CR^1 基團，且所有該 R^1 取代基均為 H。

本發明之另一項具體實施例係針對任何針對式 1.4D、1.4E 及 1.4F 之具體實施例，其中在環 I 中之取代基 a 係為 N，及在環 I 中之取代基 b、c 及 d 係為 CR^1 基團，且該 R^1 取代基在 C-3 係為鹵基，而該 R^1 取代基在 C-2 與 C-4 係為氫。

本發明之另一項具體實施例係針對任何針對式 1.4D、1.4E

及 1.4F 之具體實施例，其中 m 為 1，且 R^{3A} 為鹵基。

本發明之另一項具體實施例係針對任何針對式 1.4D、1.4E 及 1.4F 之具體實施例，其中 m 為 1，且 R^{3A} 為 Cl。

本發明之另一項具體實施例係針對任何針對式 1.4D、1.4E 及 1.4F 之具體實施例，其中 m 為 1，且 R^{3A} 為鹵基，在 C-8 位置。

本發明之另一項具體實施例係針對任何針對式 1.4D、1.4E 及 1.4F 之具體實施例，其中 m 為 1，且 R^{3A} 為 Cl，在 C-8 位置。

本發明之另一項具體實施例係針對任何針對式 1.4D、1.4E 及 1.4F 之具體實施例，其中 m 為 2，及各 R^{3A} 為相同或不同鹵基，且該鹵基取代係在 C-7 與 C-8 位置或 C-8 與 C-10 位置。

本發明之另一項具體實施例係針對任何針對式 1.4D、1.4E 及 1.4F 之具體實施例，其中 R^9 為未經取代之雜芳基或經取代之雜芳基。

本發明之另一項具體實施例係針對任何針對式 1.4D、1.4E 及 1.4F 之具體實施例，其中 R^9 為經取代之雜芳基。

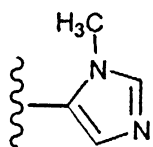
本發明之另一項具體實施例係針對任何針對式 1.4D、1.4E 及 1.4F 之具體實施例，其中 R^9 為經取代之雜芳基，其中該雜芳基係經單取代。

本發明之另一項具體實施例係針對任何針對式 1.4D、1.4E 及 1.4F 之具體實施例，其中 R^9 為未經取代之咪唑基或經取代之咪唑基。

本發明之另一項具體實施例係針對任何針對式 1.4D、1.4E 及 1.4F 之具體實施例，其中 R^9 為經取代之咪唑基。

本發明之另一項具體實施例係針對任何針對式 1.4D、1.4E 及 1.4F 之具體實施例，其中 R^9 為經取代之咪唑基，其中該咪唑基係經單取代，及取代基為烷基（例如 C_1 至 C_3 烷基或 C_1 至 C_2 烷基），且該取代基較佳為甲基。

本發明之另一項具體實施例係針對任何針對式 1.4D、1.4E 及 1.4F 之具體實施例，其中 R^9 為



於另一項具體實施例中， R^8 在式 1.2 中為 2.0，其中 R^{11} 係如關於式 1.0 之定義。

於另一項具體實施例中， R^8 在式 1.2 中為 3.0，其中 R^{11} 係如關於式 1.0 之定義。

於另一項具體實施例中， R^8 在式 1.2 中為 4.0，其中 R^{11a} 與 R^{12} 均如關於式 1.0 之定義。

於另一項具體實施例中， R^8 在式 1.2 中為 5.0，其中 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 均如關於式 1.0 之定義。

於另一項具體實施例中， R^8 在式 1.3 中為 2.0，其中 R^{11} 係如關於式 1.0 之定義。

於另一項具體實施例中， R^8 在式 1.3 中為 3.0，其中 R^{11} 係如關於式 1.0 之定義。

於另一項具體實施例中， R^8 在式 1.3 中為 4.0，其中 R^{11a} 與 R^{12} 均如關於式 1.0 之定義。

於另一項具體實施例中， R^8 在式 1.3 中為 5.0，其中 R^{21} 、 R^{22}

與 R^{46} 均如關於式 1.0 之定義。

於另一項具體實施例中， R^8 在式 1.4 中為 2.0，其中 R^{11} 係如關於式 1.0 之定義。

於另一項具體實施例中， R^8 在式 1.4 中為 3.0，其中 R^{11} 係如關於式 1.0 之定義。

於另一項具體實施例中， R^8 在式 1.4 中為 4.0，其中 R^{11a} 與 R^{12} 均如關於式 1.0 之定義。

於另一項具體實施例中， R^8 在式 1.4 中為 5.0，其中 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 均如關於式 1.0 之定義。

較佳情況是，在式 1.3 與 1.4 中，所有 R^1 取代基均為 H，或 R^1 在 C-3 為鹵基，而 R^1 在 C-2 與 C-4 為氫，最佳為所有 R^1 取代基均為氫。

較佳情況是，在式 1.3 與 1.4 中，當 m 為 1 時，則 R^{3A} 較佳為 Cl，在 C-8 位置。

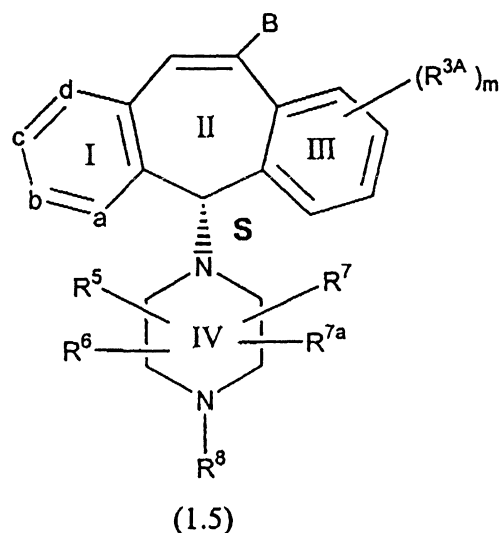
在式 1.3 與 1.4 中，當 m 為 2 時，則取代基為 7,8-二鹵基或 8,10-二鹵基。

較佳情況是，在式 1.3 與 1.4 中，在 C5 與 C6 間之選用雙鍵係存在，意即較佳係有一個雙鍵在 C5 與 C6 之間。

較佳情況是，在式 1.2 與 1.3 中，X 為 N。

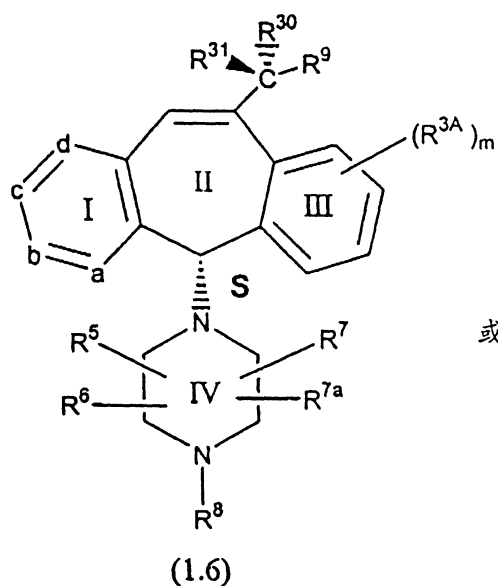
較佳情況是，在式 1.4 中，X 為 N。

本發明之另一項具體實施例係針對具有下式之式 1.4 化合物：

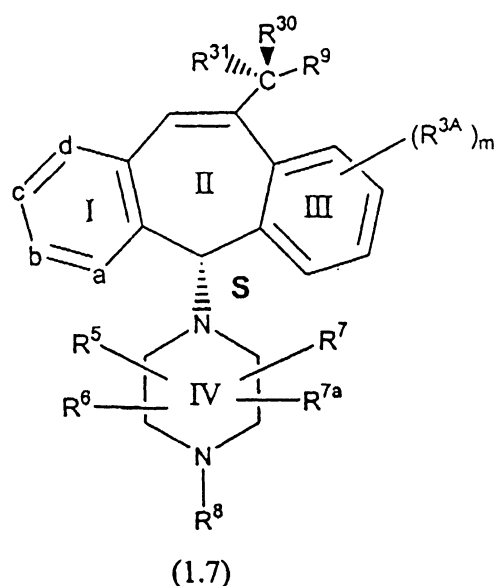


其中所有取代基均如關於式 1.4 之定義。R⁸較佳為 2.0，最佳為 2.0，其中 R¹¹為烷基，更佳為 2.0，其中 R¹¹為第三-丁基或異丙基，且又更佳為 2.0，其中 R¹¹為異丙基。

本發明之另一項具體實施例係針對具有下式之式 1.5 化合物：



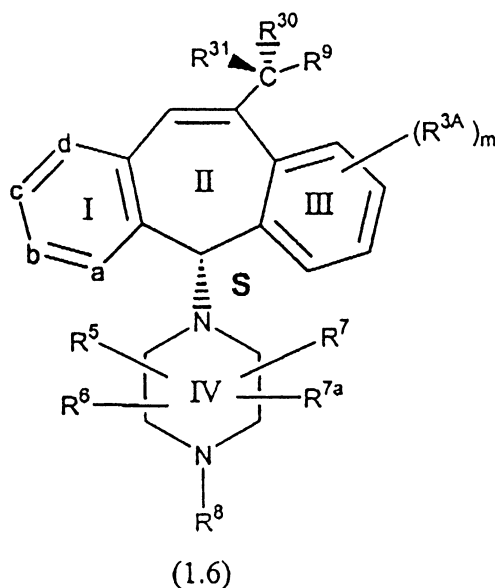
或



其中所有取代基均如關於式 1.4 之定義。R⁸較佳為 2.0，最佳為 2.0，其中 R¹¹為烷基，更佳為 2.0，其中 R¹¹為第三-丁基

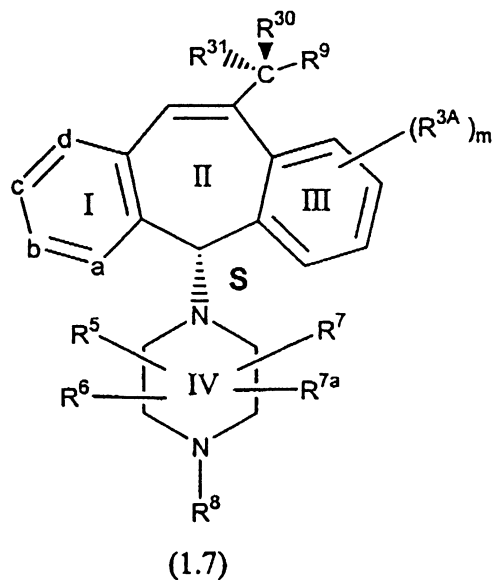
或異丙基，且又更佳為 2.0，其中 R^{11} 為異丙基。

因此，本發明之一項具體實施例係針對具有下式之式 1.5 化合物：



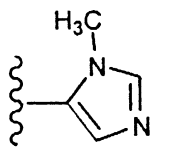
其中所有取代基均如關於式 1.4 之定義。 R^8 較佳為 2.0，最佳為 2.0，其中 R^{11} 為烷基，更佳為 2.0，其中 R^{11} 為第三-丁基或異丙基，且又更佳為 2.0，其中 R^{11} 為異丙基。

本發明之另一項具體實施例係針對具有下式之式 1.5 化合物：

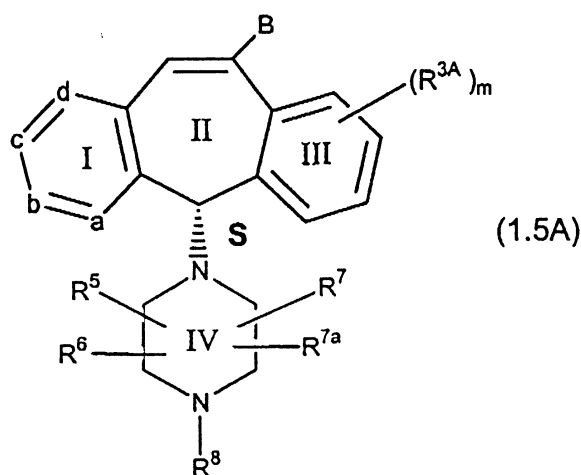


其中所有取代基均如關於式 1.4 之定義。R⁸ 較佳為 2.0，最佳為 2.0，其中 R¹¹ 為烷基，更佳為 2.0，其中 R¹¹ 為第三-丁基或異丙基，且又更佳為 2.0，其中 R¹¹ 為異丙基。

於式 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6 及 1.7 中，R⁹ 較佳為：

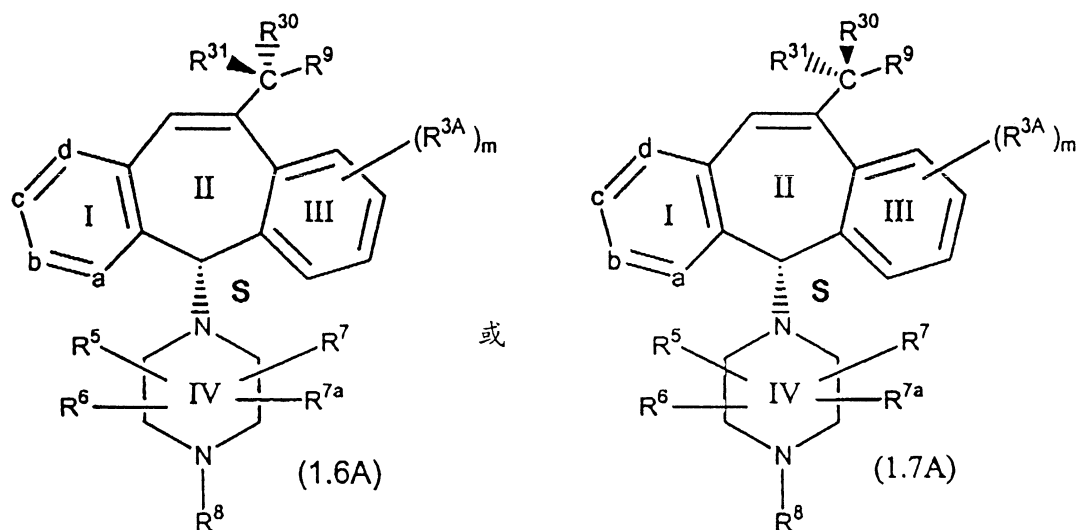


本發明之另一項具體實施例係針對具有下式之式 1.4D、1.4E 或 1.4F 化合物：



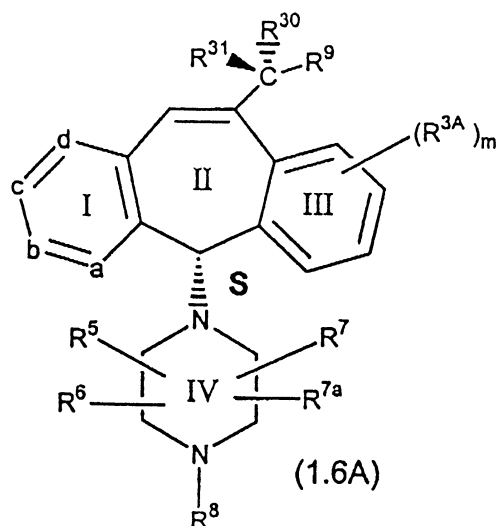
其中所有取代基均如關於式 1.4D、1.4E 或 1.4F 之定義。式 1.5A 化合物包括其中 R⁸ 為 2.0 之化合物，且包括其中 R⁸ 為 2.0，其中 R¹¹ 為烷基（例如 C₁ 至 C₄，譬如異丙基或第三-丁基）之化合物。R⁸ 較佳為 2.0，R¹¹ 為異丙基，R³⁰ 為 -NH₂，及 R³¹ 為 H。

本發明之另一項具體實施例係針對具有下式之式 1.5A 化合物：



其中所有取代基均如關於式 1.4D、1.4E 或 1.4F 之定義。式 1.5A 化合物包括其中 R^8 為 2.0 之化合物，且包括其中 R^8 為 2.0，其中 R^{11} 為烷基（例如 C_1 至 C_4 ，譬如異丙基或第三-丁基）之化合物。 R^8 較佳為 2.0， R^{11} 為異丙基， R^{30} 為 $-NH_2$ ，及 R^{31} 為 H。

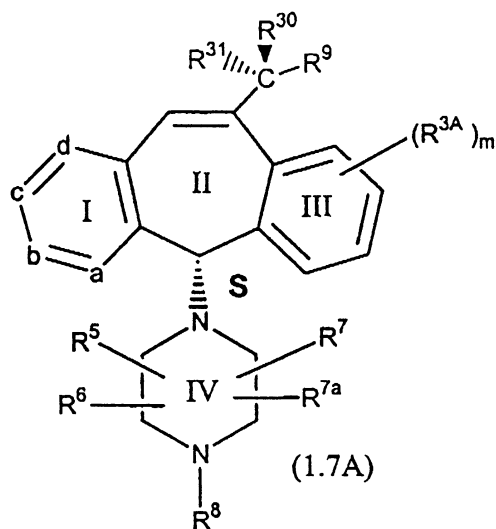
因此，本發明之一項具體實施例係針對具有下式之式 1.5A 化合物：



其中所有取代基均如關於式 1.4D、1.4E 或 1.4F 之定義。式 1.5A 化合物包括其中 R^8 為 2.0 之化合物，且包括其中 R^8 為 2.0，其

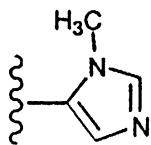
中 R^{11} 為烷基 (例如 C_1 至 C_4 , 譬如異丙基或第三-丁基) 之化合物。 R^8 較佳為 2.0, R^{11} 為異丙基, R^{30} 為 $-NH_2$, 及 R^{31} 為 H。

本發明之另一項具體實施例係針對具有下式之式 1.5A 化合物：

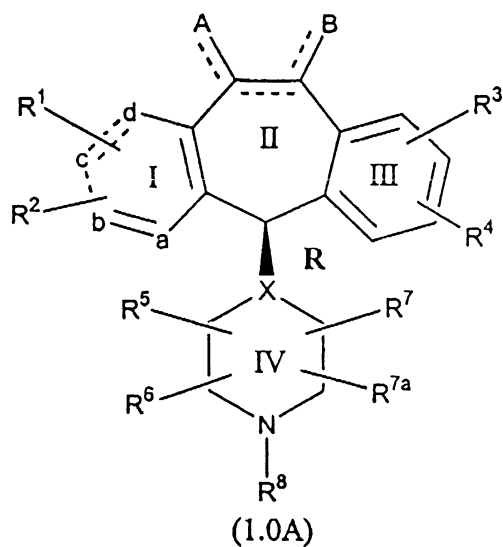


其中所有取代基均如關於式 1.4D、1.4E 或 1.4F 之定義。式 1.5A 化合物包括其中 R^8 為 2.0 之化合物, 且包括其中 R^8 為 2.0, 其中 R^{11} 為烷基 (例如 C_1 至 C_4 , 譬如異丙基或第三-丁基) 之化合物。 R^8 較佳為 2.0, R^{11} 為異丙基, R^{30} 為 $-NH_2$, 及 R^{31} 為 H。

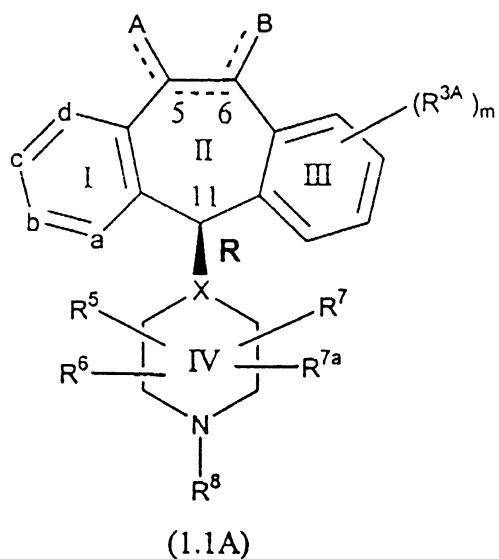
於式 1.4D, 1.4E, 1.4F, 1.5A, 1.6A 及 1.7A 中, R^9 較佳為：



式 1.0 化合物包括 R 異構物：



或



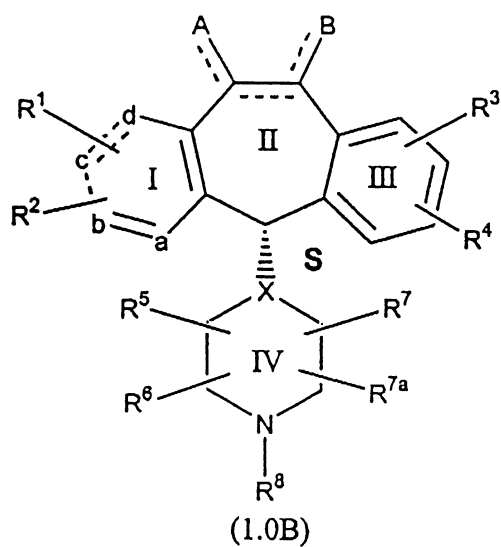
其中：

X 為 N 或 CH；

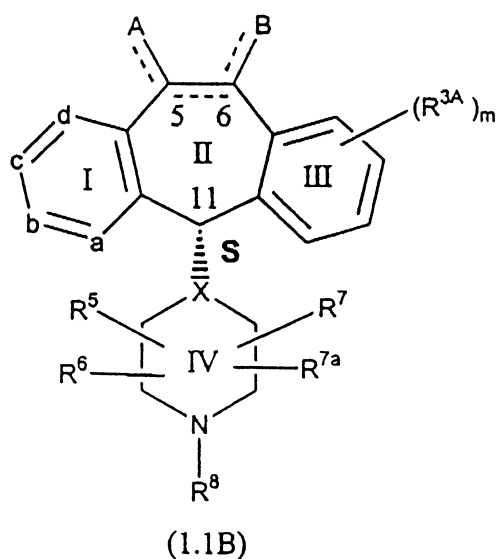
a 為 N 或 C (在 1.1A 中為 N 或 CR¹)；及

在 C-5 與 C-6 間之選用鍵結係存在，且 B 為 H，或在 C-5 與 C-6 間之選用鍵結係不存在，且各 B 為 H。

式 1.0 化合物亦包括 S 異構物：



或



其中：

X 為 N 或 CH (較佳為 N)；

a 為 N 或 C (在 1.1B 中, a 為 N 或 CR^1); 及

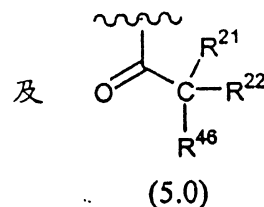
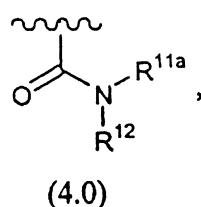
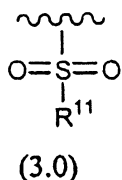
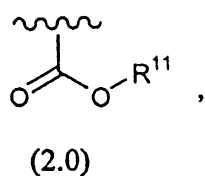
在 C-5 與 C-6 間之選用鍵結係存在, 且 A 為 H, 或在 C-5 與 C-6 間之選用鍵結係不存在, 且各 A 為 H (在 C-5 與 C-6 間之選用鍵結較佳係存在)。

於式 1.0 化合物之一項具體實施例中, R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係獨立選自包括: H 與鹵基, 更佳為 H、Br、F 及 Cl, 且又更佳為 H 與 Cl。代表性式 1.0 化合物包括二鹵基 (例如 3,8-二鹵基) 與單鹵基 (例如 8-鹵基) 取代之化合物, 例如: (a) 3-溴基-8-氯基, (b) 3,8-二氯基, (c) 3-溴基, (d) 3-氯基, (e) 3-氟基, (f) 8-氯基或 (g) 8-溴基。

於式 1.1 化合物之一項具體實施例中, 各 R^1 係獨立選自包括: H 與鹵基, 最佳為 H、Br、F 及 Cl, 且更佳為 H 與 Cl。各 R^3 係獨立選自包括: H 與鹵基, 最佳為 H、Br、F 及 Cl, 且更佳為 H 與 Cl。代表性式 1.1 化合物包括二鹵基 (例如 3,8-二鹵基) 與單鹵基 (例如 3-鹵基或 8-鹵基) 取代之化合物, 例如: (a) 3-溴基-8-氯基, (b) 3,8-二氯基, (c) 3-溴基, (d) 3-氯基, (e) 3-氟基, (f) 8-氯基或 (g) 8-溴基。

於本發明之一項具體實施例中, 在式 1.0 化合物中之取代基 a, 較佳為 C 或 N, 其中 N 為較佳, 而在式 1.1 化合物中之取代基 a 為 CR^1 或 N, 其中 N 為較佳。

於本發明之一項具體實施例中, 在式 1.0 化合物中之 R^8 係選自包括:



於本發明之一項具體實施例中，在式 1.0 化合物中之 R^8 為 2.0 或 4.0；且 R^8 較佳為 2.0。

於本發明之一項具體實施例中，對式 1.0 化合物而言， R^{11a} 係選自包括：烷基、經取代之烷基、未經取代之芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、未經取代之環烷基及經取代之環烷基，其中：

- (1) 該經取代之芳基與經取代之雜芳基 R^{11a} 基團係被一或多個（例如 1、2 或 3 個）取代基取代，取代基獨立選自包括：鹵基（較佳為 Cl）、氰基、 $-CF_3$ 及烷基；
- (2) 該經取代之環烷基 R^{11a} 基團係被一或多個（例如 1、2 或 3 個）取代基取代，取代基獨立選自包括：氰基、鹵基、 $-CF_3$ 及烷基；及
- (3) 該經取代之烷基 R^{11a} 基團係被一或多個（例如 1、2 或 3 個）取代基取代，取代基選自包括：氰基、鹵基及 CF_3 。

於本發明之一項具體實施例中，對式 1.0 化合物而言， R^{11a} 係選自包括：烷基、未經取代之芳基、經取代之芳基、未經取代環烷基及經取代之環烷基，其中：

- (1) 該經取代之芳基係被一或多個（例如 1、2 或 3 個）取代基取代，取代基獨立選自包括：鹵基、（較佳為 Cl）、 $-CN$ 及 CF_3 ；與
- (2) 該經取代之環烷基係被一或多個（例如 1、2 或 3 個）取代基取代，取代基獨立選自包括：氰基、 $-CN$ 及 CF_3 。

於本發明之一項具體實施例中，對 1.0 化合物而言， R^{11a}

係選自包括：甲基、第三-丁基、苯基、氰基苯基、氯苯基、氟苯基及環己基。於另一項具體實施例中， R^{11a} 係選自包括：第三-丁基、氰基苯基、氯苯基、氟苯基及環己基。於另一項具體實施例中， R^{11a} 為氰基苯基(例如對-氰基苯基)。

於本發明之一項具體實施例中，對式 1.0 化合物而言， R^{11} 係選自包括烷基、未經取代之環烷基及經取代之環烷基，其中該經取代之環烷基係被 1、2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自包括：氰基與烷基(較佳為甲基或第三-丁基)。 R^{11} 基團之實例包括：甲基、乙基、丙基、異丙基、第三-丁基、環己基或經取代之環己基。於本發明之一項具體實施例中， R^{11} 係選自包括：甲基、異丙基、第三-丁基、環己基及氟基環己基(較佳為對-氟基環己基)。於本發明之一項具體實施例中， R^{11} 係選自包括：甲基、異丙基、第三-丁基及環己基。於本發明之一項具體實施例中， R^{11} 為第三-丁基或環己基。於本發明之一項具體實施例中， R^{11} 對 2.0 為第三-丁基，而 R^{11} 對 3.0 為甲基。在本發明之一項具體實施例中， R^{11} 為異丙基。

於本發明之一項具體實施例中，對式 1.0 化合物而言， R^{12} 係選自包括：H 與甲基。於本發明之一項具體實施例中， R^{12} 為 H。

於本發明之一項具體實施例中，對式 1.0 化合物而言， R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^{7a} 為 H。

於本發明之一項具體實施例中，對式 1.0 化合物而言， R^9

係選自包括：

- (1) 未經取代之雜芳基；
- (2) 經取代之雜芳基；
- (3) 芳基烷氧基；
- (4) 經取代之芳基烷氧基；
- (5) 雜環烷基；
- (6) 經取代之雜環烷基；
- (7) 雜環烷基烷基；
- (8) 經取代之雜環烷基烷基；
- (9) 雜芳烷基；
- (10) 經取代之雜芳烷基；
- (11) 雜芳基烯基，及
- (12) 經取代之雜芳基烯基；

其中該經取代之 R^9 基團係被一或多個(例如 1、2 或 3 個)取代基取代，取代基獨立選自包括：

- (1) -OH；
- (2) $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ ，其中 R^{14} 係選自包括：H 與烷基(例如甲基與乙基)，較佳為烷基，最佳為甲基或乙基；
- (3) 被一或多個(例如 1、2 或 3 個，較佳為 1 個)-OH 基取代之烷基，例如 $-(\text{CH}_2)_q\text{OH}$ ，其中 q 為 1-4，其中 $q=1$ 為較佳；
- (4) 鹵基(例如 Br、F、I 或 Cl)；
- (5) 烷基，通常為 C_1 - C_6 烷基，較佳為 C_1 - C_4 烷基(例如甲基、乙基、丙基、異丙基、第三-丁基或丁基，較

(113)

佳為異丙基或第三-丁基)；

(6) 胺基；

(7) 三苯甲基；

(8) 雜環烷基；

(9) 芳烷基(例如苄基)；

(10) 雜芳基(例如吡啶基)，及

(11) 雜芳烷基；

於本發明之一項具體實施例中，對式 1.0 化合物而言， R^9 係選自包括：

(1) 雜環烷基；

(2) 經取代之雜環烷基；

(3) 雜環烷基烷基；

(4) 經取代之雜環烷基烷基；

(5) 未經取代之雜芳烷基；

(6) 經取代之雜芳烷基；

(7) 未經取代之雜芳基烯基及

(8) 經取代之雜芳基烯基；

其中該經取代之 R^9 基團係被一或多個(例如 1、2 或 3 個)取代基取代，取代基獨立選自包括：

(1) -OH；

(2) $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ ，其中 R^{14} 係選自包括：H 與烷基(例如甲基或乙基)，較佳為烷基，且最佳為甲基與乙基；

(3) 被一或多個(例如 1、2 或 3 個，較佳為 1 個)-OH 基取代之烷基，例如 $-(\text{CH}_2)_q\text{OH}$ ，其中 q 為 1-4，其中 $q=1$

為較佳；

(4) 鹵基 (例如 Br 或 Cl)；

(5) 烷基，通常為 C_1 - C_6 烷基，較佳為 C_1 - C_4 烷基 (例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基或第三-丁基，最佳為第三-丁基)；

(6) 胺基；

(7) 三苯甲基；

(8) 雜環烷基；

(9) 芳烷基；

(10) 雜芳基，及

(11) 雜芳烷基；

於本發明之一項具體實施例中，對式 1.0 而言， R^9 係選自包括：

(1) 雜環烷基；

(2) 經取代之雜環烷基；

(3) 雜環烷基烷基；

(4) 經取代之雜環烷基烷基；

(5) 未經取代之雜芳烷基；

(6) 經取代之雜芳烷基；

(7) 未經取代之雜芳基烯基，及

(8) 經取代之雜芳基烯基；

其中該經取代之 R^9 基團係被一或多個 (例如 1、2 或 3 個) 取代基取代，取代基獨立選自包括：

(1) 鹵基 (例如 Br 或 Cl)；

(2) 烷基，通常為 C_1 - C_6 烷基，較佳為 C_1 - C_4 烷基（例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基或第三-丁基，最佳為第三-丁基）；

(3) 被一或多個（意即 1、2 或 3 個，較佳為 1 個）-OH 基取代之烷基（例如 $-(CH_2)_q OH$ ，其中 q 為 1-4，其中 $q=1$ 為較佳）；

(4) 胺基；

(5) 三苯甲基；

(6) 芳烷基，及

(7) 雜芳烷基。

於本發明之一項具體實施例中， R^9 係選自包括：

(1) 雜環烷基烷基；

(2) 經取代之雜環烷基烷基；

(3) 未經取代之雜芳烷基，及

(4) 經取代之雜芳烷基；

其中該經取代之 R^9 基團係被一或多個（例如 1、2 或 3 個）取代基取代，取代基獨立選自包括：

(1) 鹵基（例如 Br 或 Cl）；

(2) 烷基，通常為 C_1 - C_6 烷基，較佳為 C_1 - C_4 烷基（例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基及第三-丁基，最佳為第三-丁基）；

(3) 胺基；及

(4) 三苯甲基。

於本發明之一項具體實施例中，對式 1.0 而言， R^9 係選自

包括：

- (1) 雜環烷基烷基；
- (2) 經取代之雜環烷基烷基；
- (3) 未經取代之雜芳烷基，及
- (4) 經取代之雜芳烷基；

其中該經取代之 R^9 基團係被一或多個(例如 1、2 或 3 個)取代基取代，取代基獨立選自包括：

- (1) 鹵基(例如 Br 或 Cl)；與
- (2) 烷基，通常為 C_1 - C_6 烷基，較佳為 C_1 - C_4 烷基(例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基或第三-丁基，最佳為第三-丁基)。

於本發明之一項具體實施例中，對式 1.0 而言， R^9 係選自包括：

- (1) 六氫吡啶基；
- (2) 六氫吡嗪基；
- (3) $-(CH_2)_p$ -六氫吡啶基；
- (4) $-(CH_2)_p$ -六氫吡嗪基；
- (5) $-(CH_2)_p$ -嗎福啉基，及
- (6) $-(CH_2)_p$ -咪唑基；

其中 p 為 0 至 1，且其中各 R^9 基團之環部份基團係視情況被一、二或三個取代基取代，取代基獨立選自包括：

- (1) 鹵基(例如 Br 或 Cl)；與
- (2) 烷基，通常為 C_1 - C_6 烷基，較佳為 C_1 - C_4 烷基(例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基或第三-丁基，最

佳為第三-丁基)。

於本發明之一項具體實施例中，對式 1.0 而言， R^9 係選自包括：

- (1) -六氫吡咩基；
- (2) $-(CH_2)_p$ -六氫吡啶基；
- (3) $-(CH_2)_p$ -咪唑基；及
- (4) $-(CH_2)_p$ -嗎福啉基；

其中 p 為 1 至 4，且各 R^9 基團之環部份基團係視情況被一、二或三個取代基取代，取代基獨立選自包括：甲基、乙基及異丙基。

於本發明之一項具體實施例中，對式 1.0 而言， R^9 係選自包括： $-(CH_2)$ -咪唑基，其中該咪唑基環係視情況被 1、2 或 3 個取代基取代，較佳為 1 個，取代基獨立選自包括：甲基或乙基。

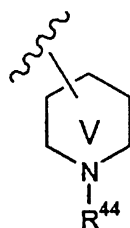
於本發明之一項具體實施例中，對式 1.0 而言， R^9 為 $-(CH_2)$ -(2-甲基)-咪唑基。

於本發明之一項具體實施例中，對式 1.0 而言， R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 之至少一個不為 H 或烷基。於本發明之一項具體實施例中， R^{21} 與 R^{22} 為 H，且 R^{46} 不為 H 或烷基。於本發明之一項具體實施例中， R^{21} 與 R^{22} 為 H，且 R^{46} 係選自包括：雜芳基與雜環烷基。

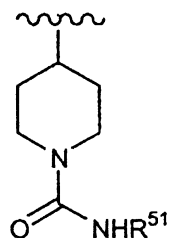
於本發明之一項具體實施例中，對式 1.0 而言，對該 R^{21} 、 R^{22} 或 R^{46} 之雜芳基係獨立選自包括：3-吡啶基、4-吡啶基、3-吡啶基-N-氧化物及 4-吡啶基-N-氧化物。於本發明之

一項具體實施例中，對該 R^{21} 、 R^{22} 或 R^{46} 之雜芳基係獨立選自包括：4-吡啶基與4-吡啶基-N-氧化物。於本發明之一項具體實施例中，對該 R^{21} 、 R^{22} 或 R^{46} 之雜芳基為4-吡啶基-N-氧化物。

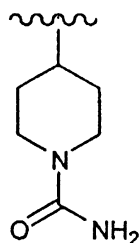
於本發明之一項具體實施例中，對式 1.0 而言，對 R^{21} 、 R^{22} 或 R^{46} 之雜環烷基係選自環 V 之六氫吡啶類：



其中 R^{44} 為 $-C(O)NHR^{51}$ 。於本發明之一項具體實施例中， R^{51} 為 $-C(O)NH_2$ 。於本發明之一項具體實施例中，六氫吡啶環 V 為：



且於本發明之一項具體實施例中，環 V 為：



因此，於本發明之一項具體實施例中，對式 1.0 而言， R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 係獨立選自包括：

(119)

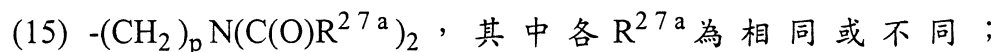
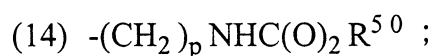
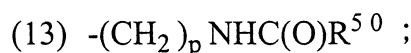
- (1) H；
- (2) 芳基(最佳為苯基)；
- (3) 雜芳基，及
- (4) 雜環烷基(意即六氫吡啶環V)，

其中 R^{21} 、 R^{22} 或 R^{46} 之至少一個不為 H，及在本發明之一項具體實施例中， R^{21} 與 R^{22} 為 H，且 R^{46} 不為 H，而在本發明之一項具體實施例中， R^{21} 與 R^{22} 為 H，且 R^{46} 係選自包括：雜芳基與雜環烷基，又在本發明之一項具體實施例中， R^{21} 與 R^{22} 為 H，且 R^{46} 為六氫吡啶環 V；其中雜芳基與六氫吡啶環 V 之定義係如上述。

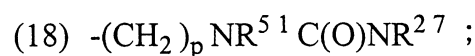
於本發明之一項具體實施例中，對式 1.0 而言，A 與 B 係獨立選自包括：

- (1) -H；
- (2) $-R^9$ ；
- (3) $-R^9-C(O)-R^9$ ；
- (4) $-R^9-CO_2-R^{9a}$ ；
- (5) $-C(O)NHR^9$ ；
- (6) $-C(O)NH-CH_2-C(O)-NH_2$ ；
- (7) $-C(O)NHR^{26}$ ；
- (8) $-(CH_2)_p(R^9)_2$ ，其中各 R^9 為相同或不同；
- (9) $-(CH_2)_p C(O)R^9$ ；
- (10) $-(CH_2)_p C(O)R^{27a}$ ；
- (11) $-(CH_2)_p C(O)N(R^9)_2$ ，其中各 R^9 為相同或不同；
- (12) $-(CH_2)_p C(O)NH(R^9)$ ；

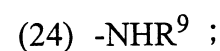
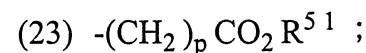
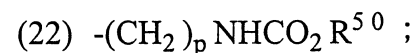
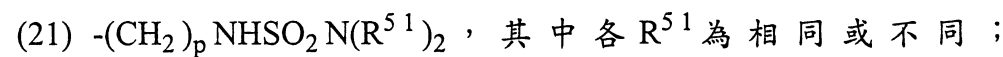
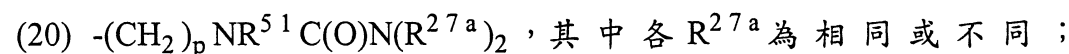
(120)



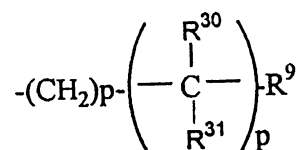
(17) $-(CH_2)_p NR^{51}C(O)R^{27}$, 其中 R^{51} 不為 H , 且 R^{51} 與 R^{27} 和彼等所結合之原子一起採用 , 形成 5 或 6 員雜環烷基環 ;



(19) $-(CH_2)_p NR^{51}C(O)NR^{27}$, 其中 R^{51} 不為 H , 且 R^{51} 與 R^{27} 和彼等所結合之原子一起採用 , 形成 5 或 6 員雜環烷基環 ;

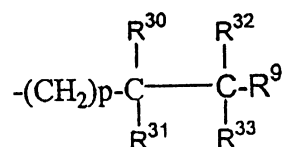


(25)



其中 R^{30} 與 R^{31} 為相同或不同 , 及

(26)

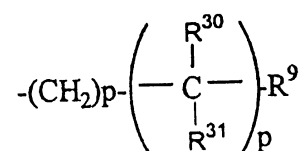


其中 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 及 R^{33} 為相同或不同。

於本發明之一項具體實施例中 , 對式 1.0 而言 , A 與 B 係

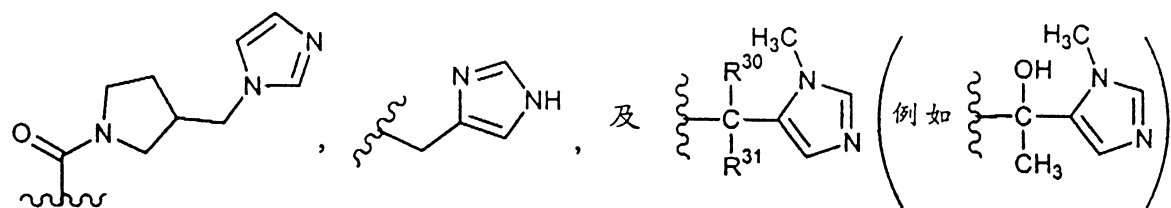
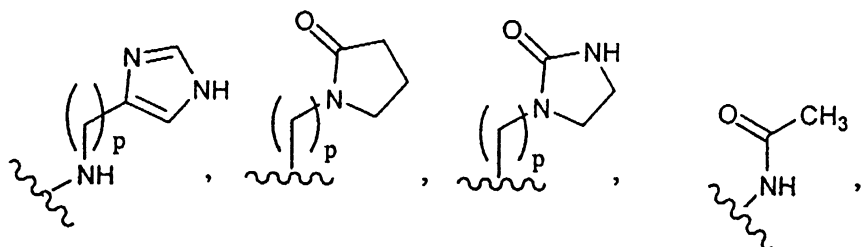
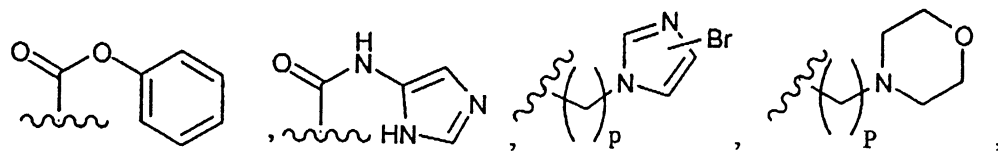
獨立選自包括：

- (1) -H；
- (2) -R⁹；
- (3) -R⁹-C(O)-R⁹；
- (4) -R⁹-CO₂-R^{9a}；
- (5) -C(O)NHR⁹；
- (6) -(CH₂)_p(R⁹)₂，其中各 R⁹ 為相同或不同；
- (7) -(CH₂)_pC(O)R⁹；
- (8) -(CH₂)_pC(O)N(R⁹)₂，其中各 R⁹ 為相同或不同；
- (9) -(CH₂)_pC(O)NH(R⁹)；
- (10) -(CH₂)_pNR⁵¹C(O)R²⁷；
- (11) -(CH₂)_pNR⁵¹C(O)R²⁷，其中 R⁵¹ 不為 H，且 R⁵¹ 與 R²⁷ 和彼等所結合之原子一起採用，形成 5 或 6 員雜環烷基環；
- (12) -(CH₂)_pNR⁵¹C(O)NR²⁷；
- (13) -(CH₂)_pNR⁵¹C(O)NR²⁷，其中 R⁵¹ 不為 H，且 R⁵¹ 與 R²⁷ 和彼等所結合之原子一起採用，形成 5 或 6 員雜環烷基環；
- (14) -NHR⁹；及
- (15)

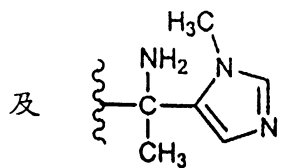
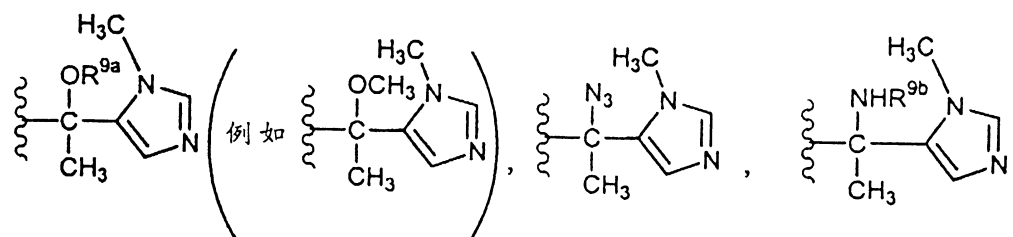


其中 R³⁰ 與 R³¹ 為相同或不同。

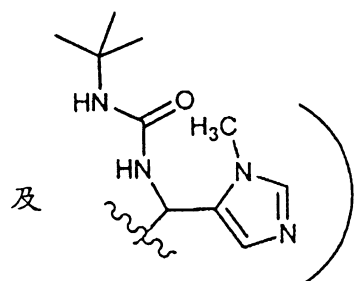
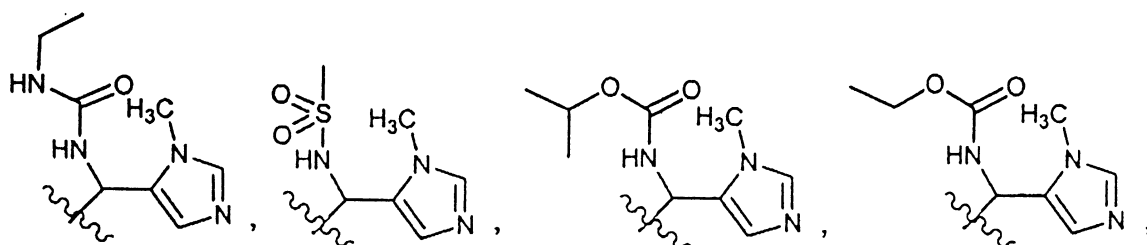
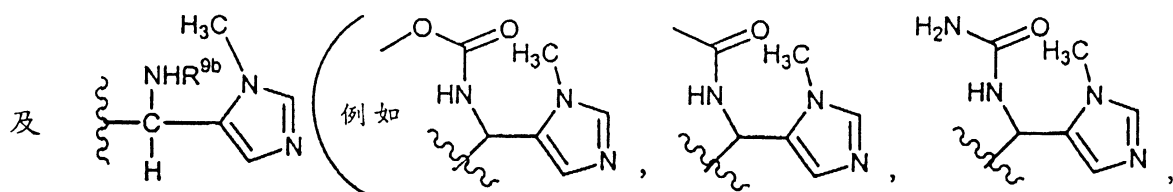
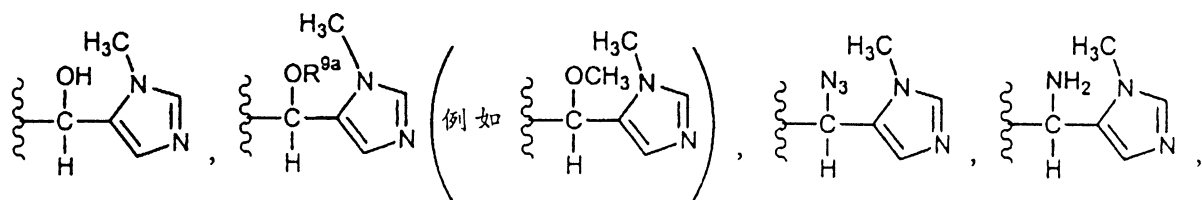
A 與 B 之實例包括但不限於：



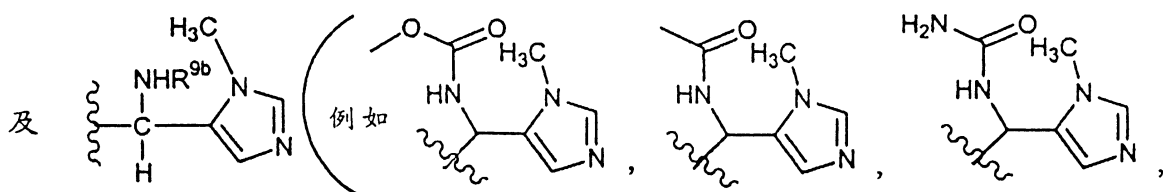
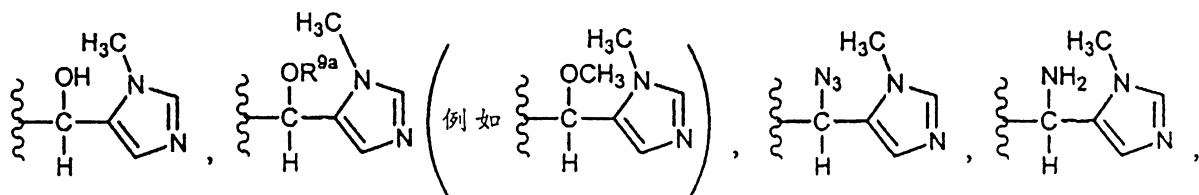
A與B之實例亦包括但不限於：

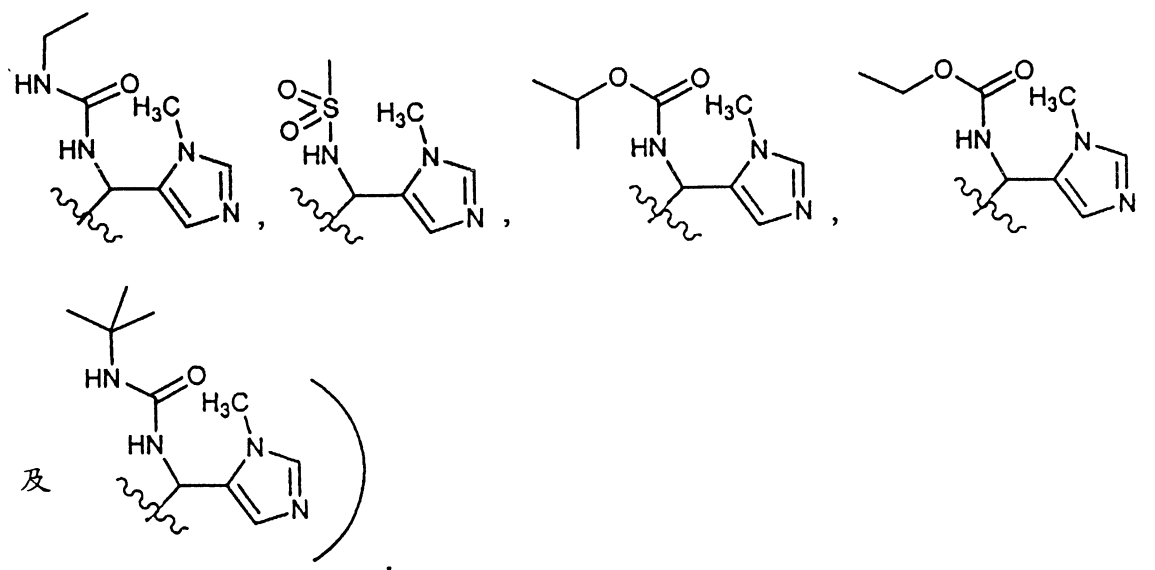


- 132 -

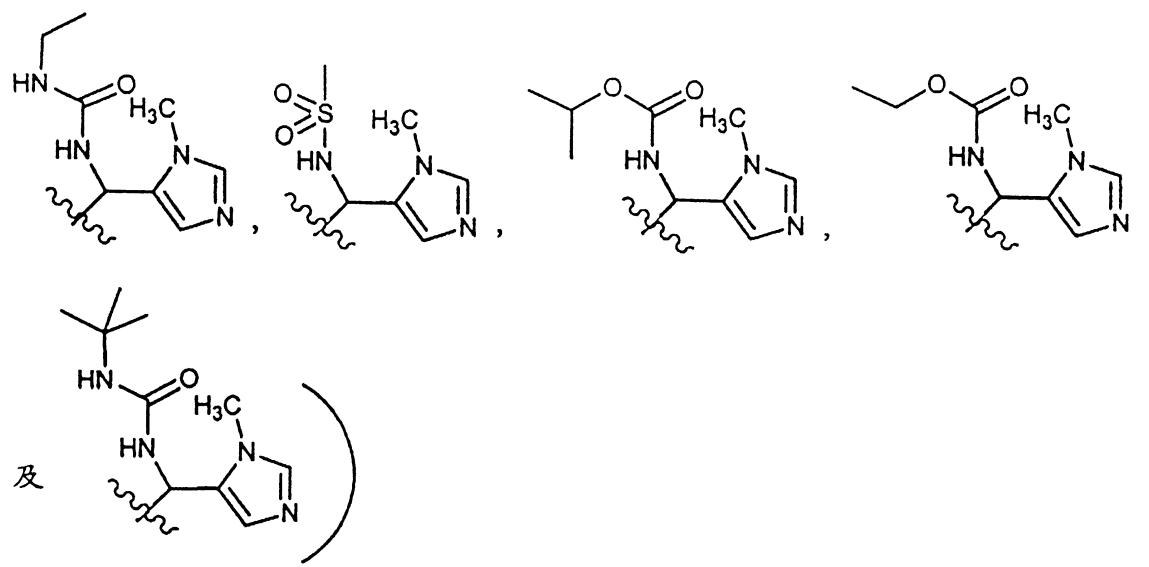
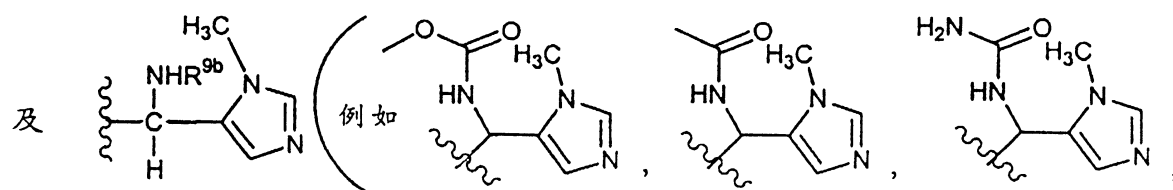
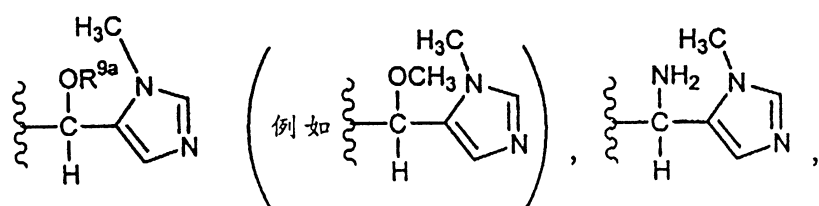


因此，B之實例包括但不限於：

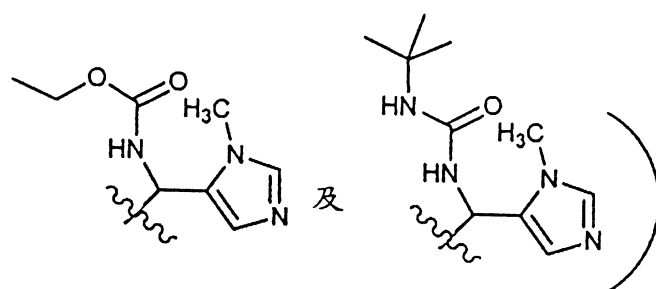
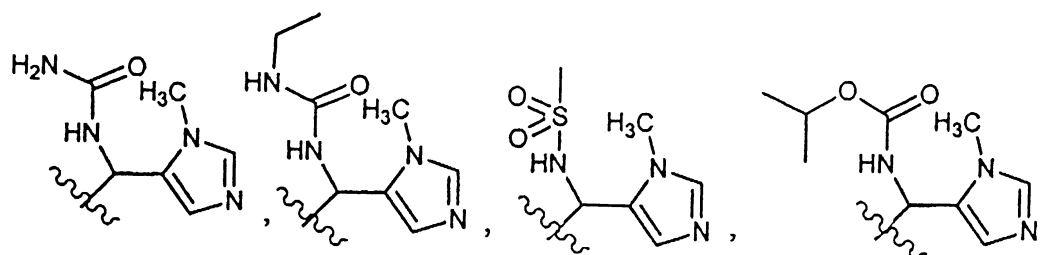
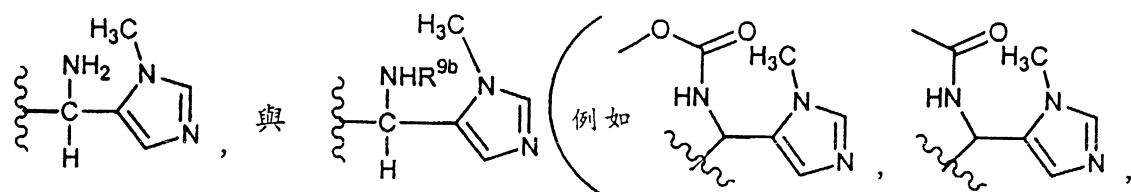




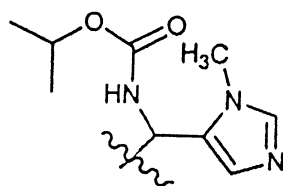
B之較佳實例包括：



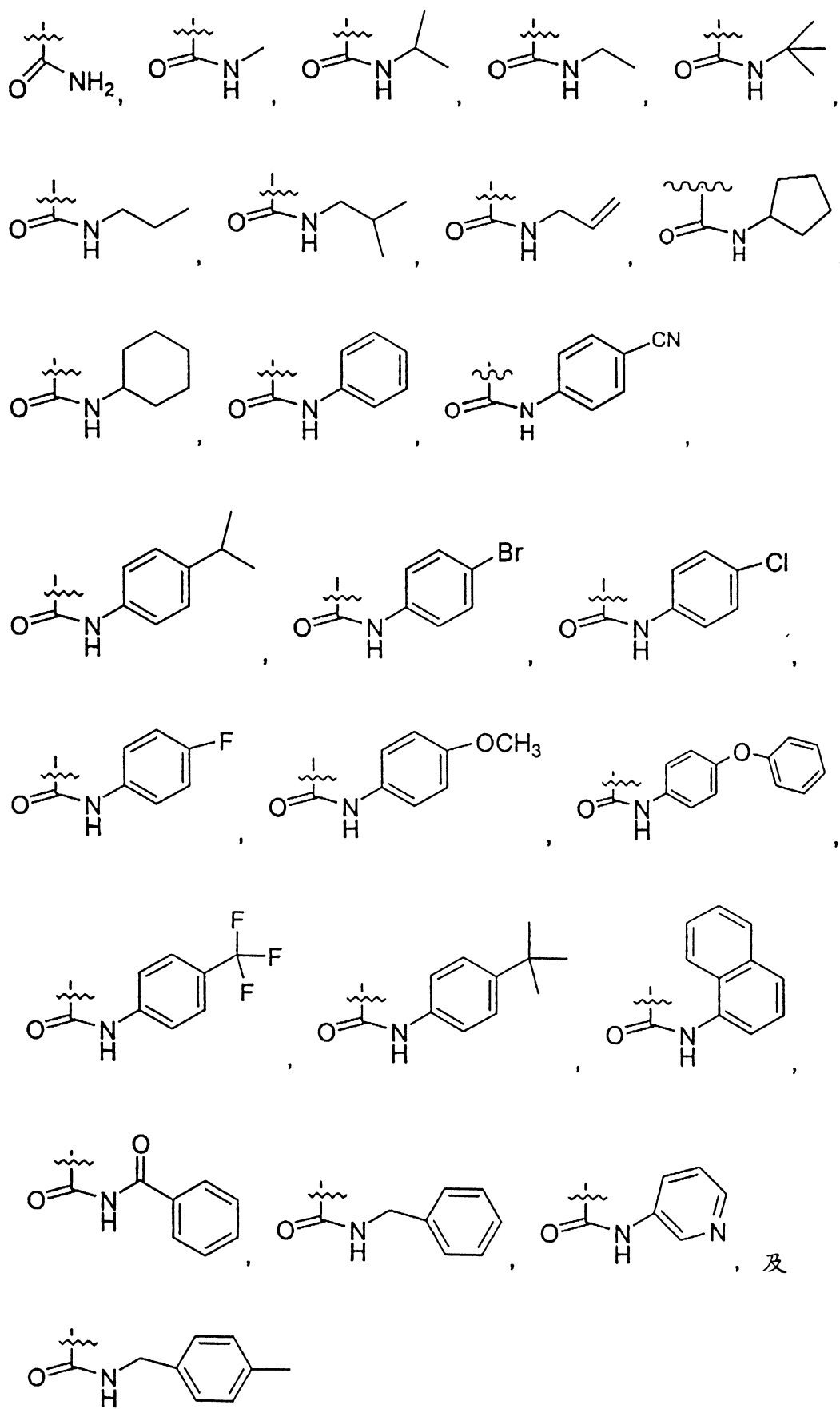
B之更佳實例包括：



B之最佳實例為：



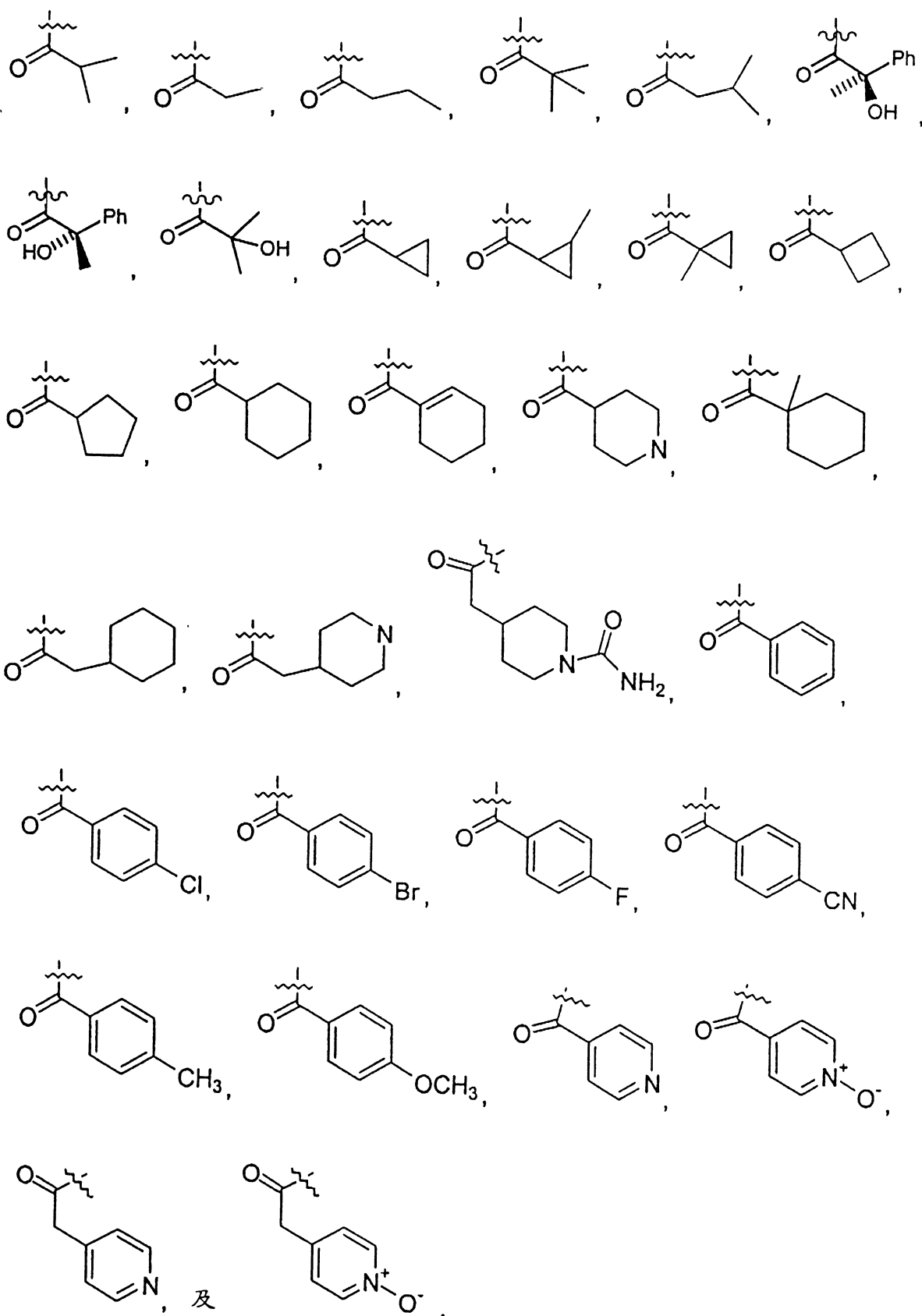
R⁸基團之實例包括但不限於：



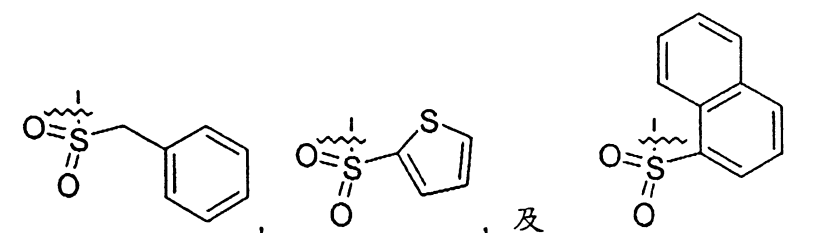
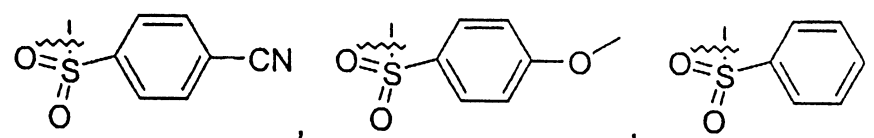
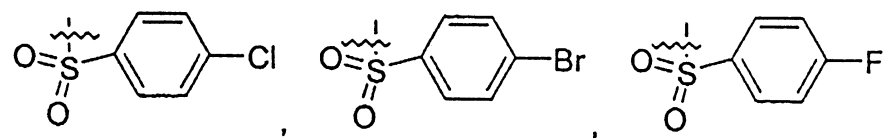
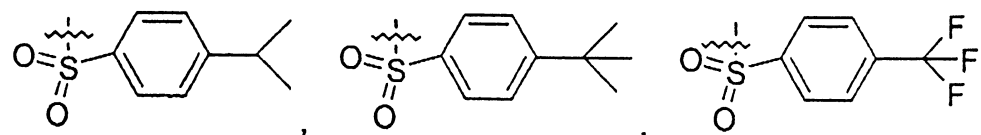
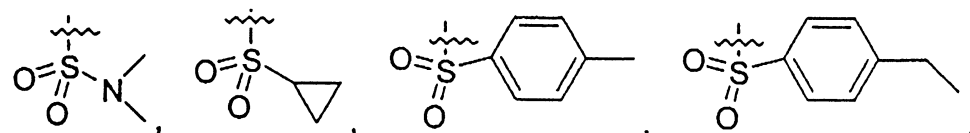
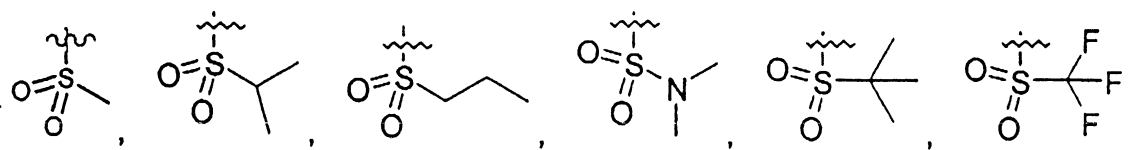
(127)

發明說明續頁

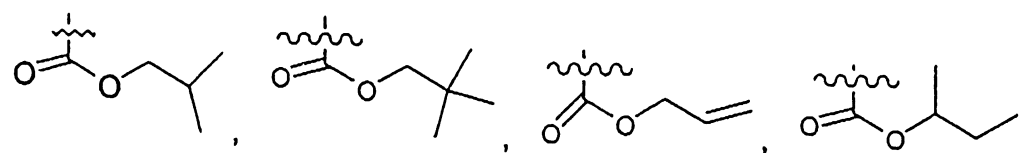
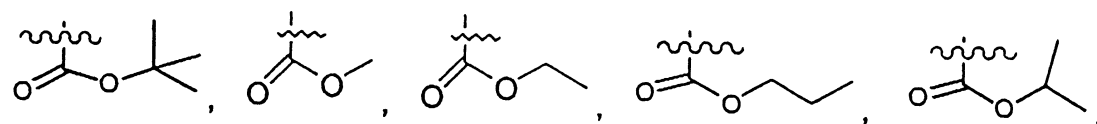
R⁸之實例亦包括但不限於：

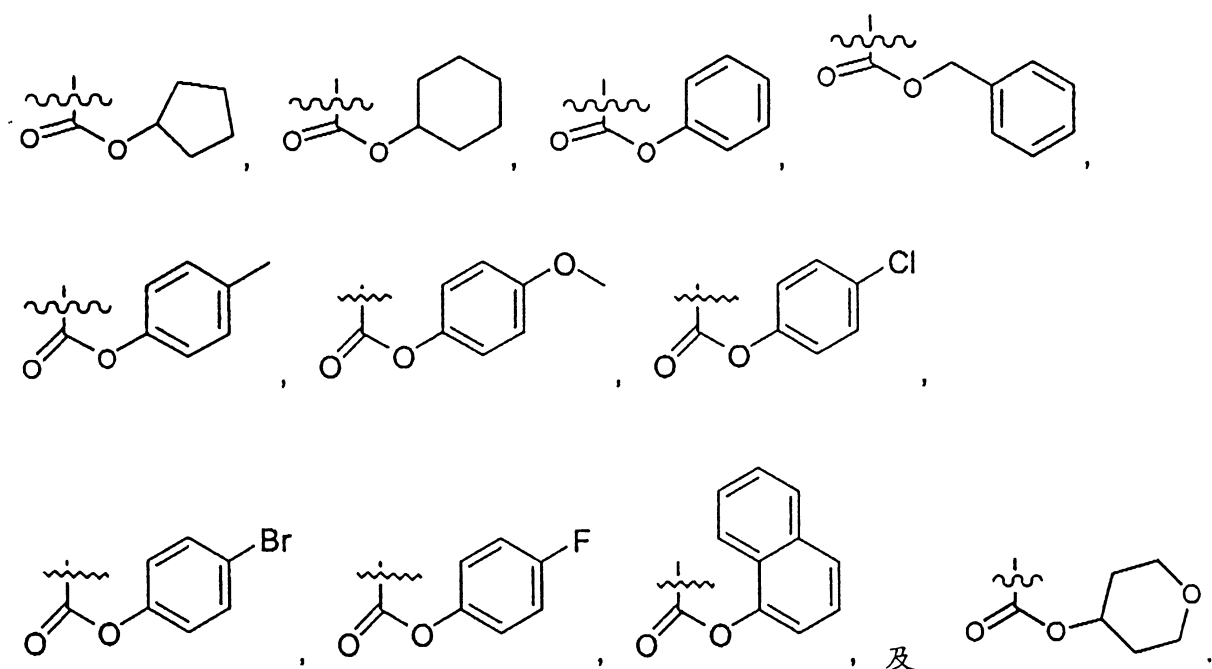


R⁸之實例亦包括但不限於：



R⁸之實例亦包括但不限於：





於本發明之一項具體實施例中，對式 1.0 而言，當在 C-5 與 C-6 間之選用鍵結存在時（意即有一個雙鍵在 C-5 與 C-6 之間），則 A 或 B 之一為 H，而另一個為 R⁹，且 R⁹ 係選自包括：

- (1) 雜芳基；
- (2) 經取代之雜芳基；
- (3) 芳烷基；
- (4) 經取代之芳烷基；
- (5) 芳基烷氧基；
- (6) 經取代之芳基烷氧基；
- (7) 雜環烷基；
- (8) 經取代之雜環烷基；
- (9) 雜環烷基烷基；
- (10) 經取代之雜環烷基烷基；
- (11) 未經取代之雜芳烷基；
- (12) 經取代之雜芳烷基；

(130)

(13) 烯基；

(14) 經取代之烯基；

(15) 未經取代之雜芳基烯基；及

(16) 經取代之雜芳基烯基，

其中該經取代之 R^9 基團係被一或多個(例如1、2或3個)取代基取代，取代基獨立選自包括：

(1) -OH；

(2) $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ ；(3) $-\text{CH}_2\text{OR}^{14}$ ；

(4) 鹵基；

(5) 烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基或第三-丁基)；

(6) 胺基；

(7) 三苯甲基；

(8) 雜環烷基；

(9) 芳烷基；

(10) 雜芳基，及

(11) 雜芳烷基，

其中 R^{14} 係獨立選自包括：H；與烷基，較佳為甲基與乙基。

於本發明之一項具體實施例中，對式1.0而言，當有一個雙鍵在C-5與C-6之間時，A為H，且B為 R^9 。於本發明之一項具體實施例中，對式1.0而言，當有一個雙鍵在C-5與C-6之間時，A為H，且B為 R^9 ，其中 R^9 係選自包括：

(1) 芳烷基；

(2) 經取代之芳烷基；

(131)

- (3) 芳基烷氧基；
- (4) 經取代之芳基烷氧基；
- (5) 雜環烷基；
- (6) 經取代之雜環烷基；
- (7) 雜環烷基烷基；
- (8) 經取代之雜環烷基烷基；
- (9) 未經取代之雜芳烷基；
- (10) 經取代之雜芳烷基；
- (11) 烯基；
- (12) 經取代之烯基；
- (13) 未經取代之雜芳基烯基；及
- (14) 經取代之雜芳基烯基，

其中該經取代之 R^9 基團係被一或多個(例如 1、2 或 3 個)取代基取代，取代基獨立選自包括：

- (1) -OH；
- (2) 鹵基(較佳為 Br)；
- (3) 烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基或第三-丁基)；
- (4) 胺基；及
- (5) 三苯甲基。

於本發明之一項具體實施例中，對式 1.0 而言，當有一個雙鍵在 C-5 與 C-6 之間時，A 為 H，且 B 為 R^9 ，其中 R^9 係選自包括：

- (1) 雜環烷基烷基；
- (2) 經取代之雜環烷基烷基；

(3) 未經取代之雜芳烷基；及

(4) 經取代之雜芳烷基；

其中對該經取代之 R^9 基團之取代基為相同或不同烷基(例如 C_1 - C_4 烷基)。

於本發明之一項具體實施例中，對式 1.0 而言，當有一個雙鍵在 C-5 與 C-6 之間時，A 為 H，且 B 為 R^9 ，其中 R^9 係選自包括：

(1) 未經取代之雜芳基 (C_1 - C_3) 烷基；與

(2) 經取代之雜芳基 (C_1 - C_3) 烷基；

其中對該經取代 R^9 基團之取代基均如上文定義。

於本發明之一項具體實施例中，對式 1.0 而言，當有一個雙鍵在 C-5 與 C-6 之間時，A 為 H，且 B 為 R^9 ，其中 R^9 係選自包括：

(1) 未經取代之雜芳基 (C_1 - C_3) 烷基，其中未經取代之雜芳基 $-CH_2-$ 係為較佳；與

(2) 經取代之雜芳基 (C_1 - C_3) 烷基，其中經取代之雜芳基 $-CH_2-$ 係為較佳；

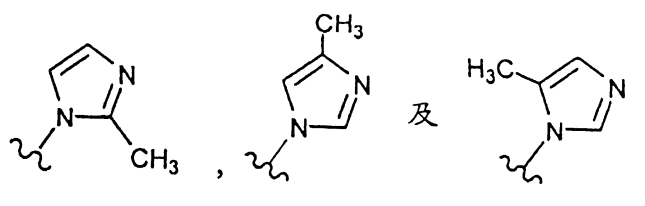
其中對該經取代之 R^9 基團之取代基係選自一或多個(例如 1、2 或 3 個，其中以一個較佳)相同或不同烷基(例如 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-C_3H_4$ ，其中 $-CH_3$ 為較佳)。

於本發明之一項具體實施例中，對式 1.0 而言，當有一個雙鍵在 C-5 與 C-6 之間時，A 為 H，且 B 為 R^9 ，其中 R^9 係選自包括：

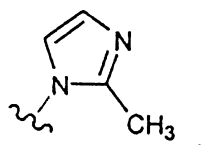
(1) $-CH_2-$ 咪唑基；

- (2) 經取代之咪唑基 -CH₂-;
- (3) -(CH₂)₂-咪唑基;
- (4) 經取代之咪唑基 -(CH₂)₂-;
- (5) -(CH₂)₃-咪唑基;
- (6) 經取代之咪唑基 -(CH₂)₃-;
- (7) -CH₂-六氫吡嗪基, 及
- (8) -CH₂-嗎福啉基;

其中該經取代 R⁹ 基團之取代基係選自一或多個 (例如 1、2 或 3 個, 其中以一個較佳) 相同或不同烷基 (例如 -CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇, 其中 -CH₃ 為較佳)。經取代之咪唑基較佳係選自包括:

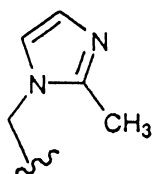


其中經取代之咪唑基:



係為最佳。

於本發明之一項具體實施例中, 對式 1.0 而言, 當有一個雙鍵在 C-5 與 C-6 之間時, A 為 H, 且 B 為 R⁹, 其中 R⁹ 為經取代之咪唑基 -CH₂-, 其中



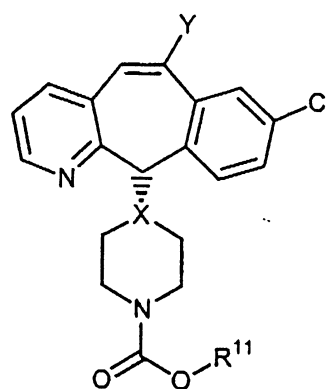
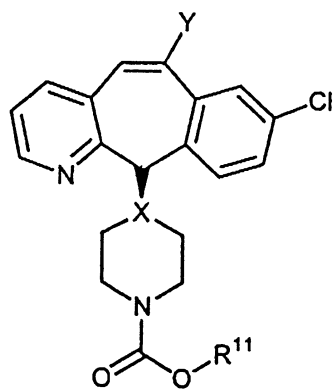
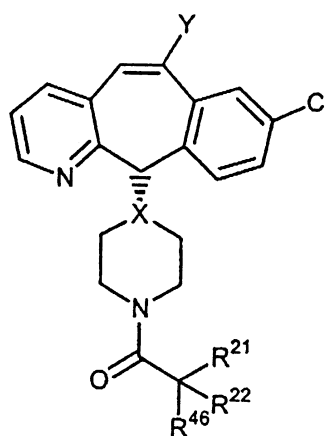
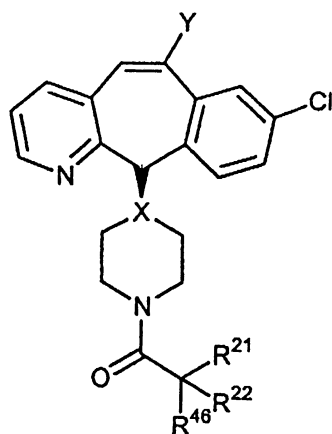
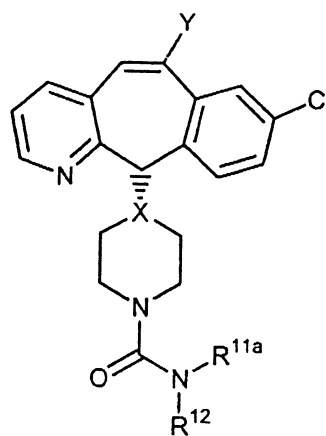
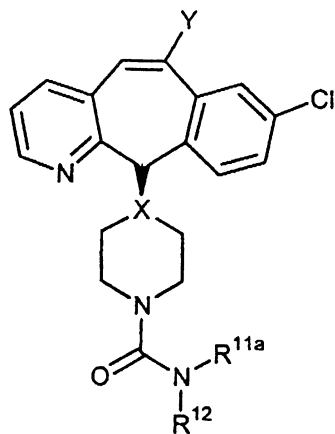
係為較佳。

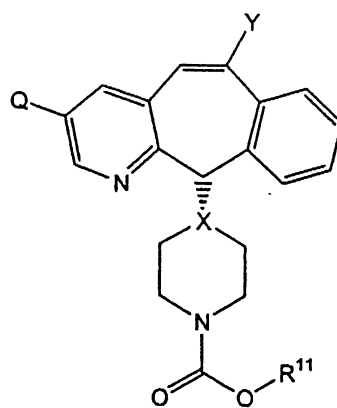
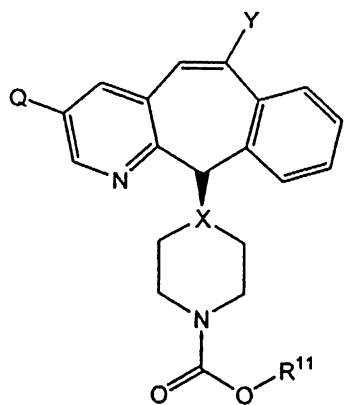
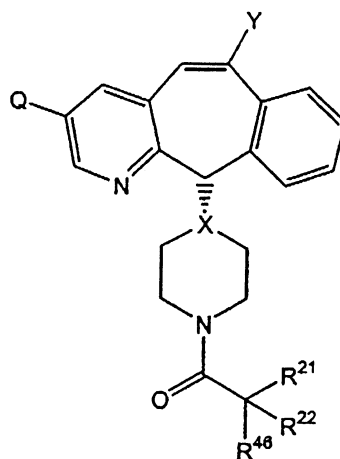
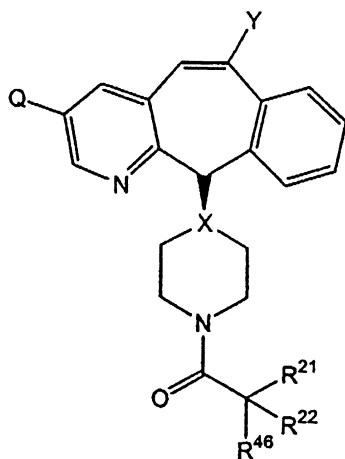
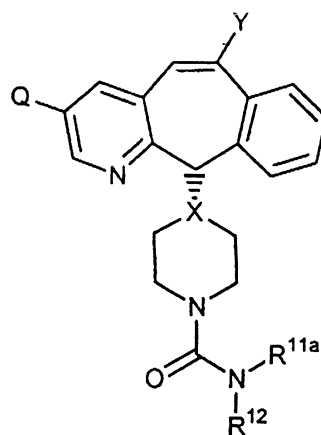
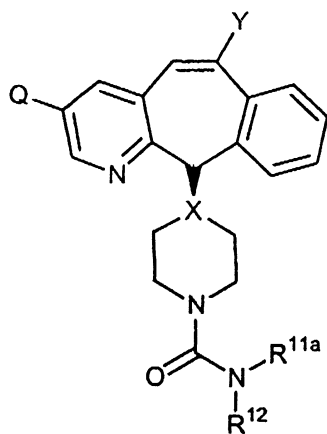
於本發明之一項具體實施例中，對式 1.0 而言，當 B 為 H，及 A 為 R^9 ，且有一個雙鍵在 C-5 與 C-6 之間時，對 A 之 R^9 基團係為上文關於 B 所述者。

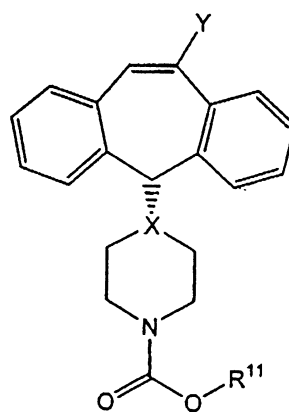
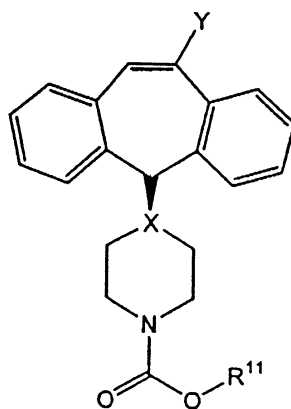
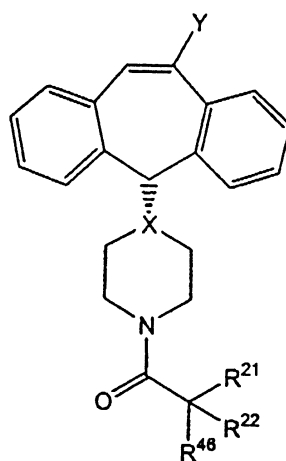
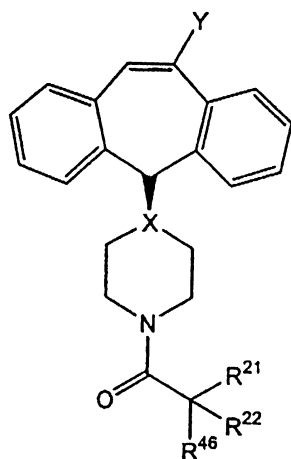
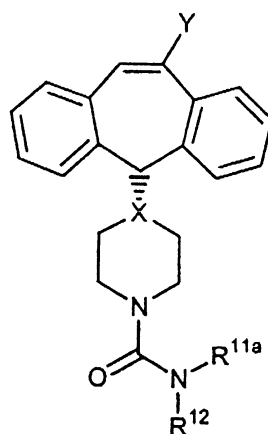
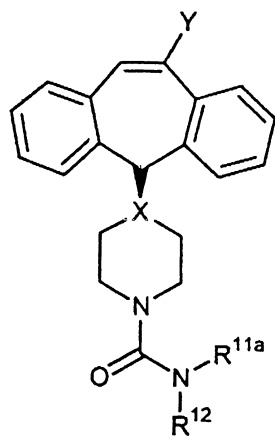
於本發明之一項具體實施例中，對式 1.0 而言，當在 C-5 與 C-6 間之選用鍵結不存在時（意即有單鍵在 C-5 與 C-6 之間），各 A 與各 B 係獨立經選擇，且 A 與 B 之定義係與上文所述當選用鍵結存在時相同，其條件是當有一個單鍵在 C-5 與 C-6 之間時，則兩個 A 取代基之一，或兩個 B 取代基之一為 H（意即當有一個單鍵在 C-5 與 C-6 之間時，四個取代基（A、A、B 及 B）之一必須為 H）。

於本發明之一項具體實施例中，對式 1.0 而言化合物，有一個雙鍵在 C-5 與 C-6 之間。

具有 C-11 R- 與 S- 立體化學之式 1.0 化合物包括：







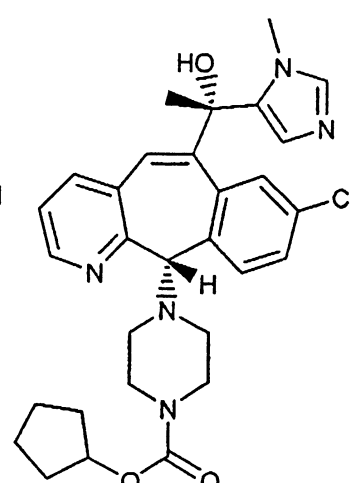
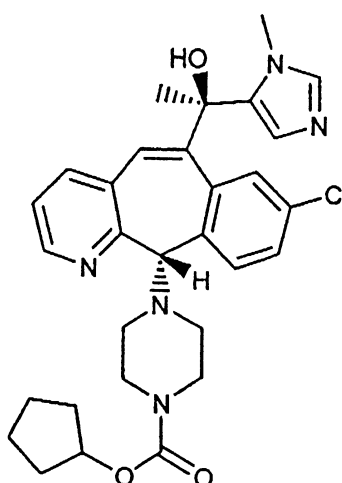
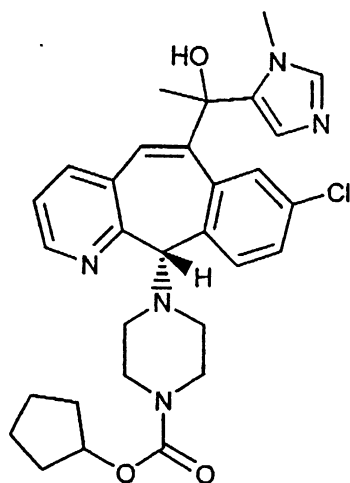
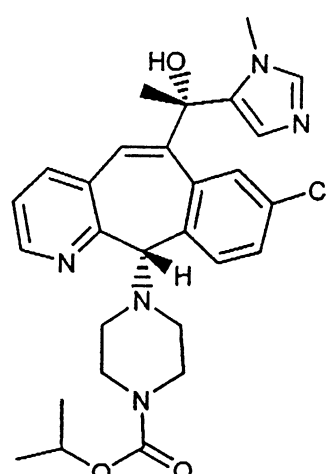
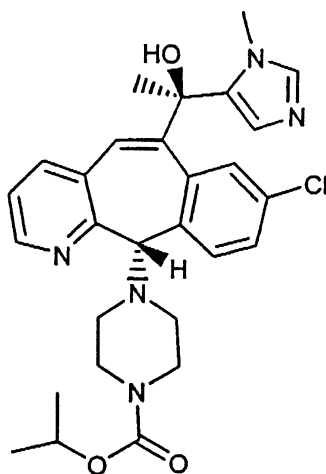
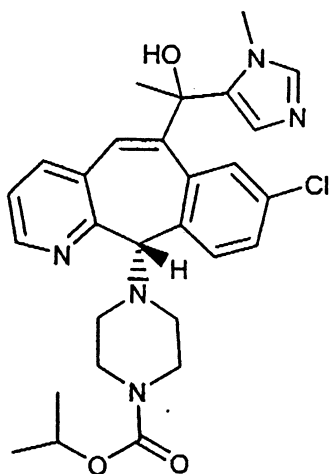
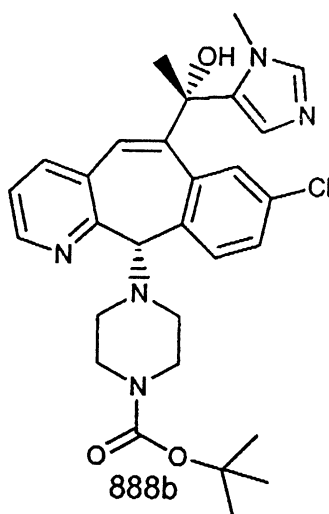
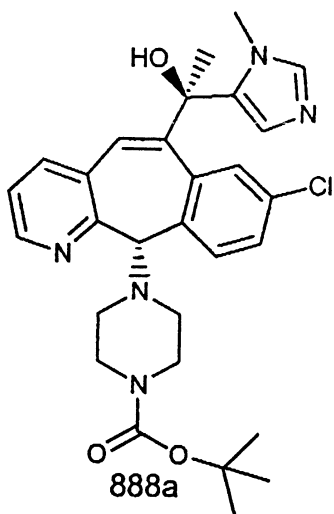
其中：

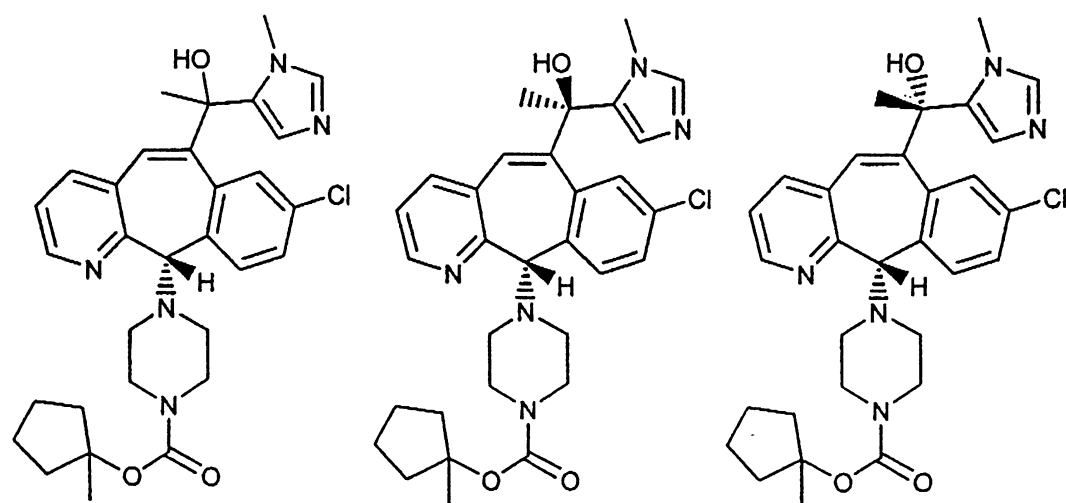
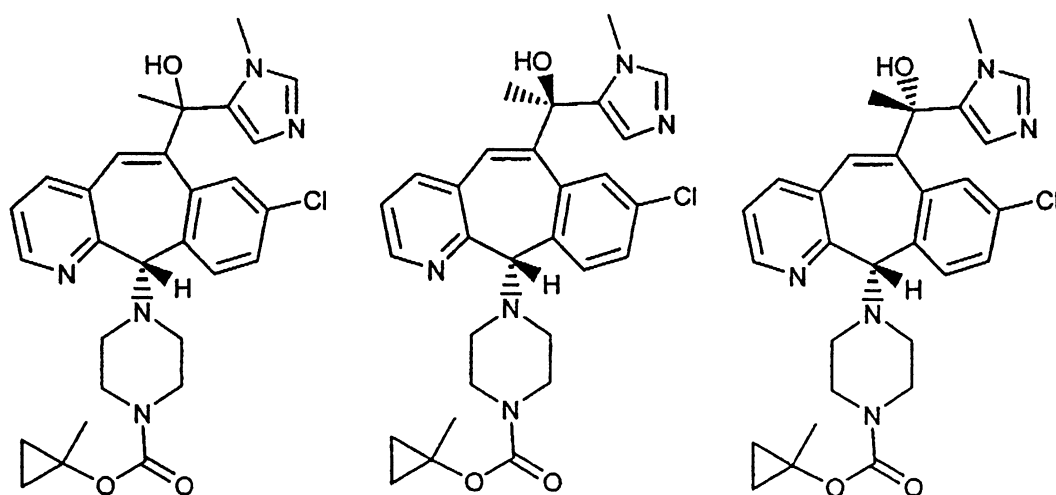
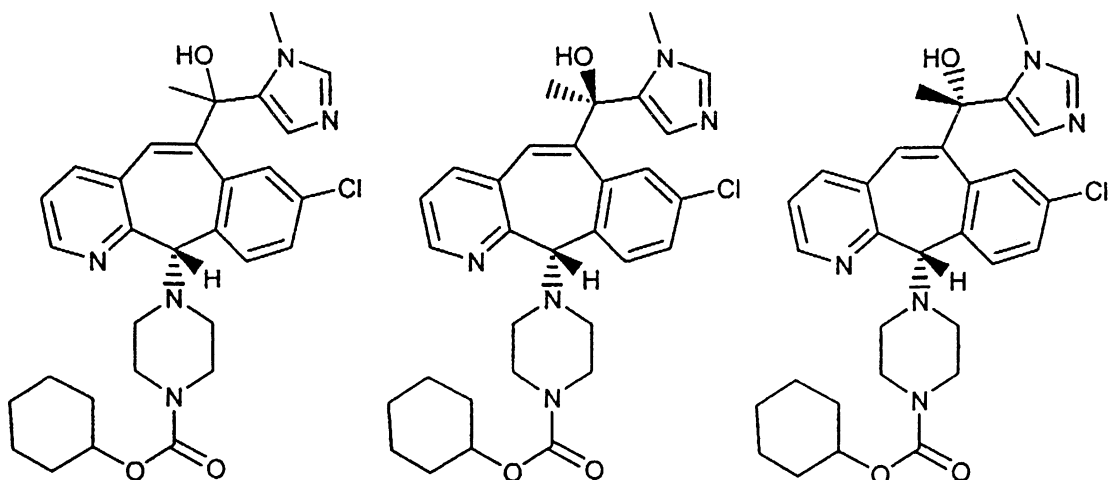
X 為 N 或 C；

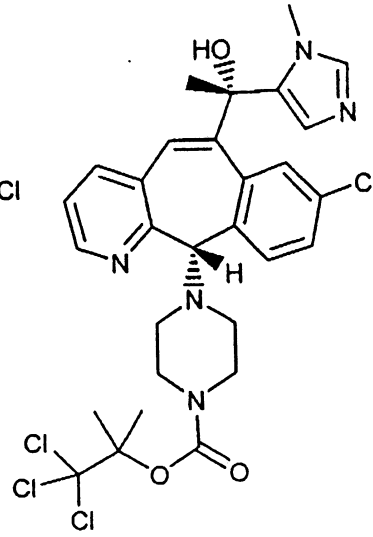
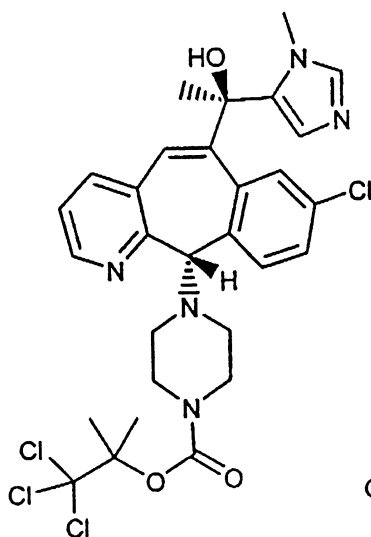
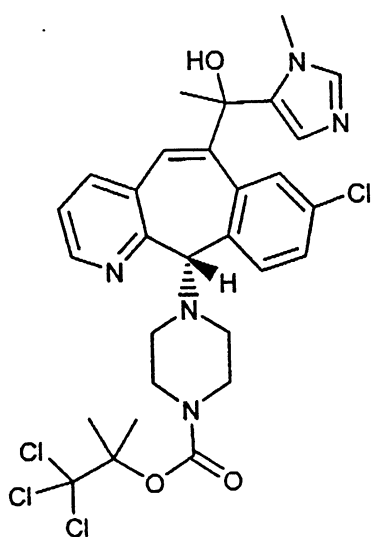
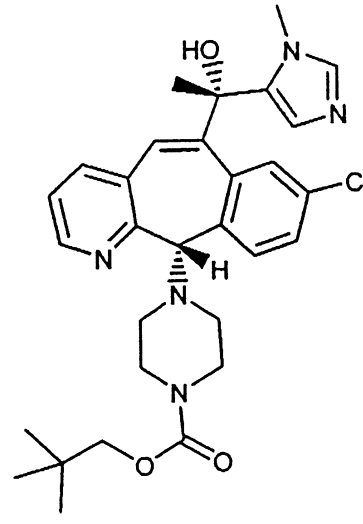
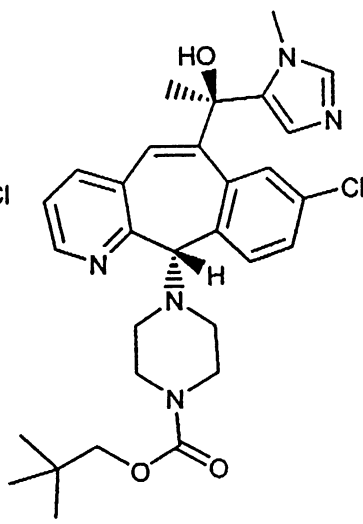
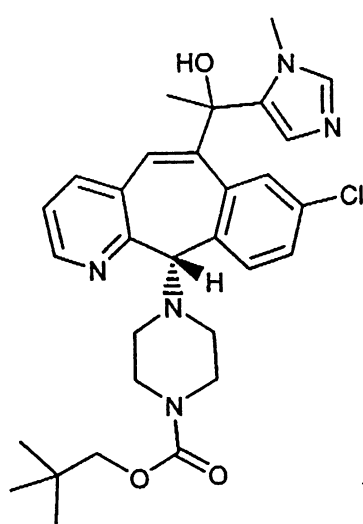
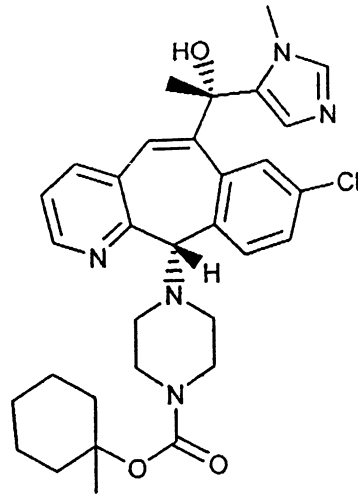
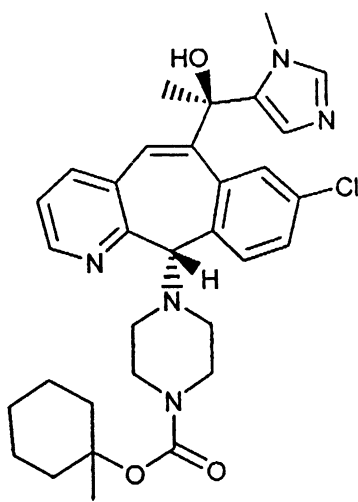
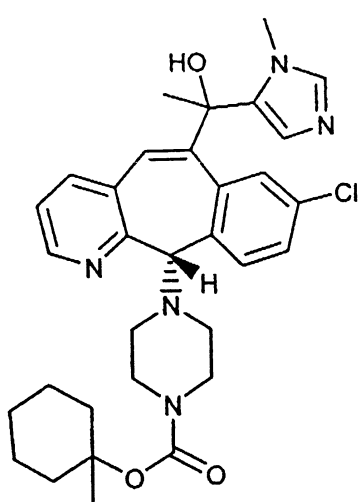
Q 為 Br 或 Cl；及

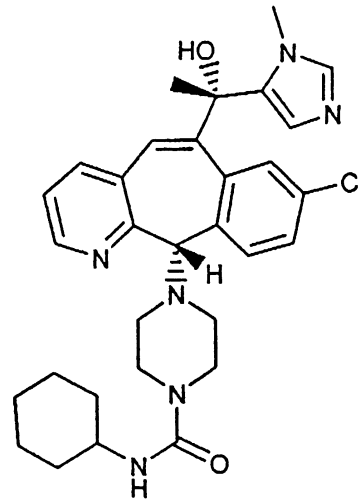
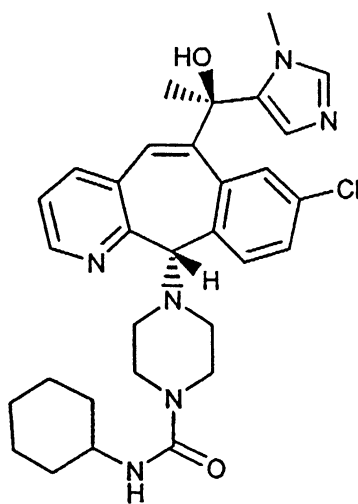
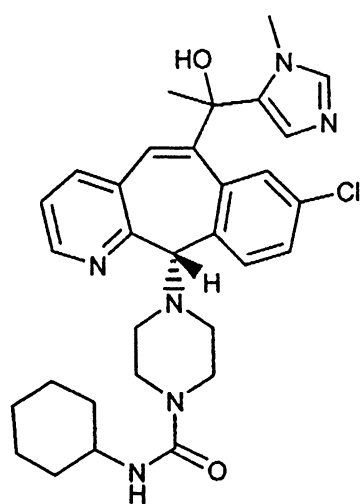
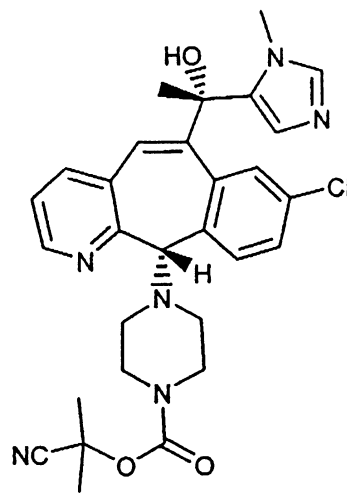
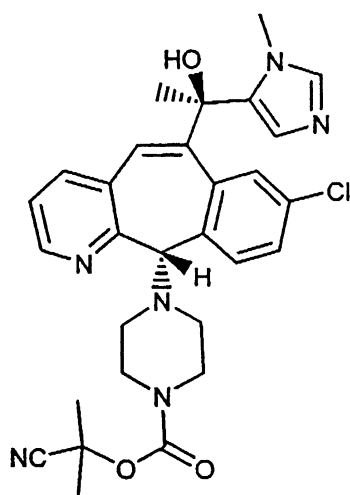
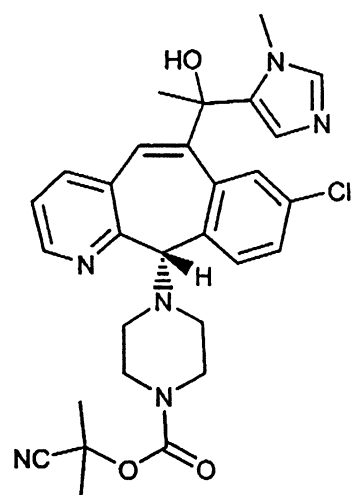
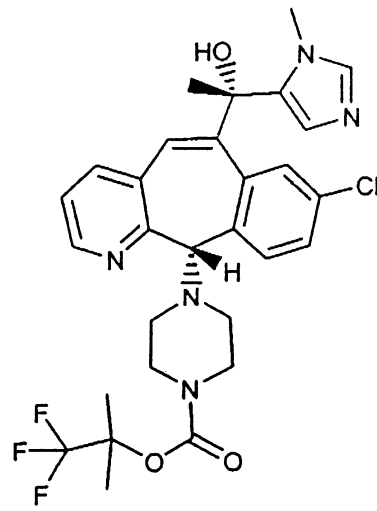
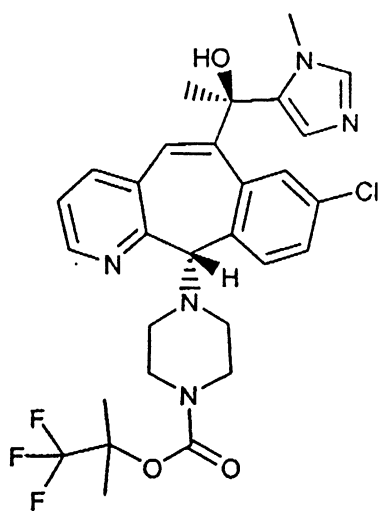
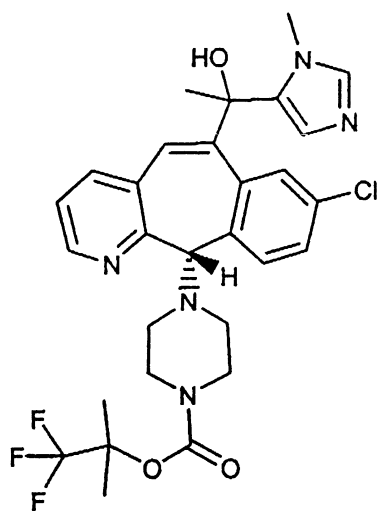
Y 為烷基、芳烷基或雜芳烷基。

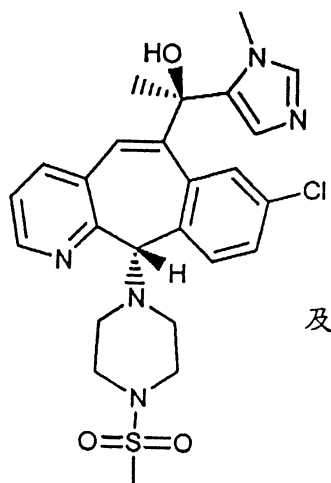
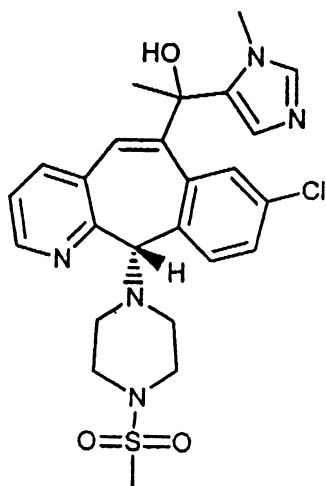
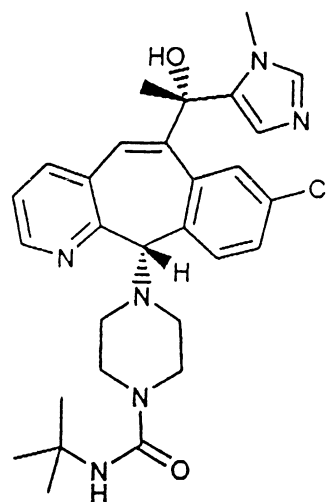
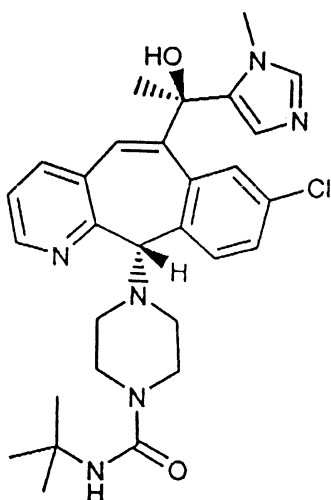
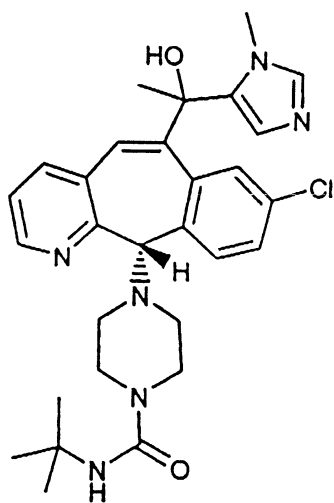
本發明亦針對選自包括以下之化合物：



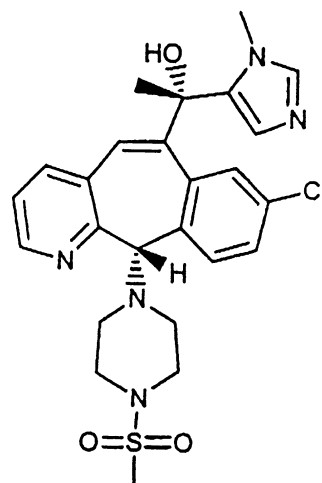




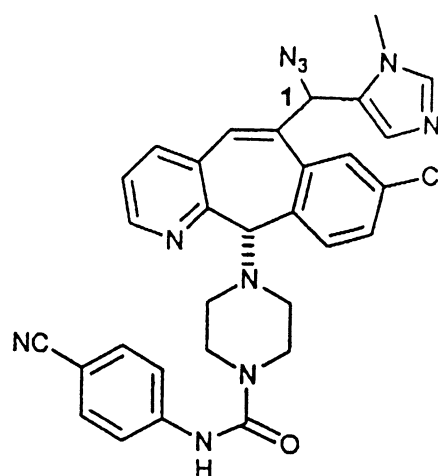
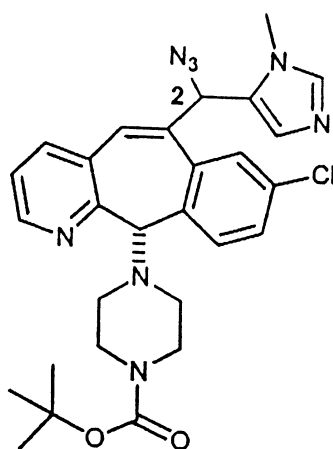
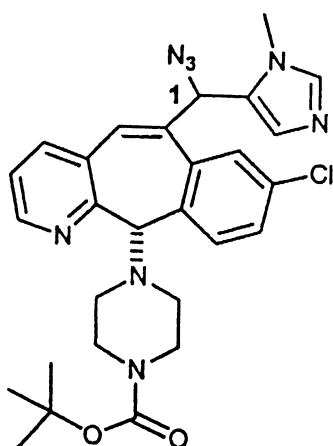


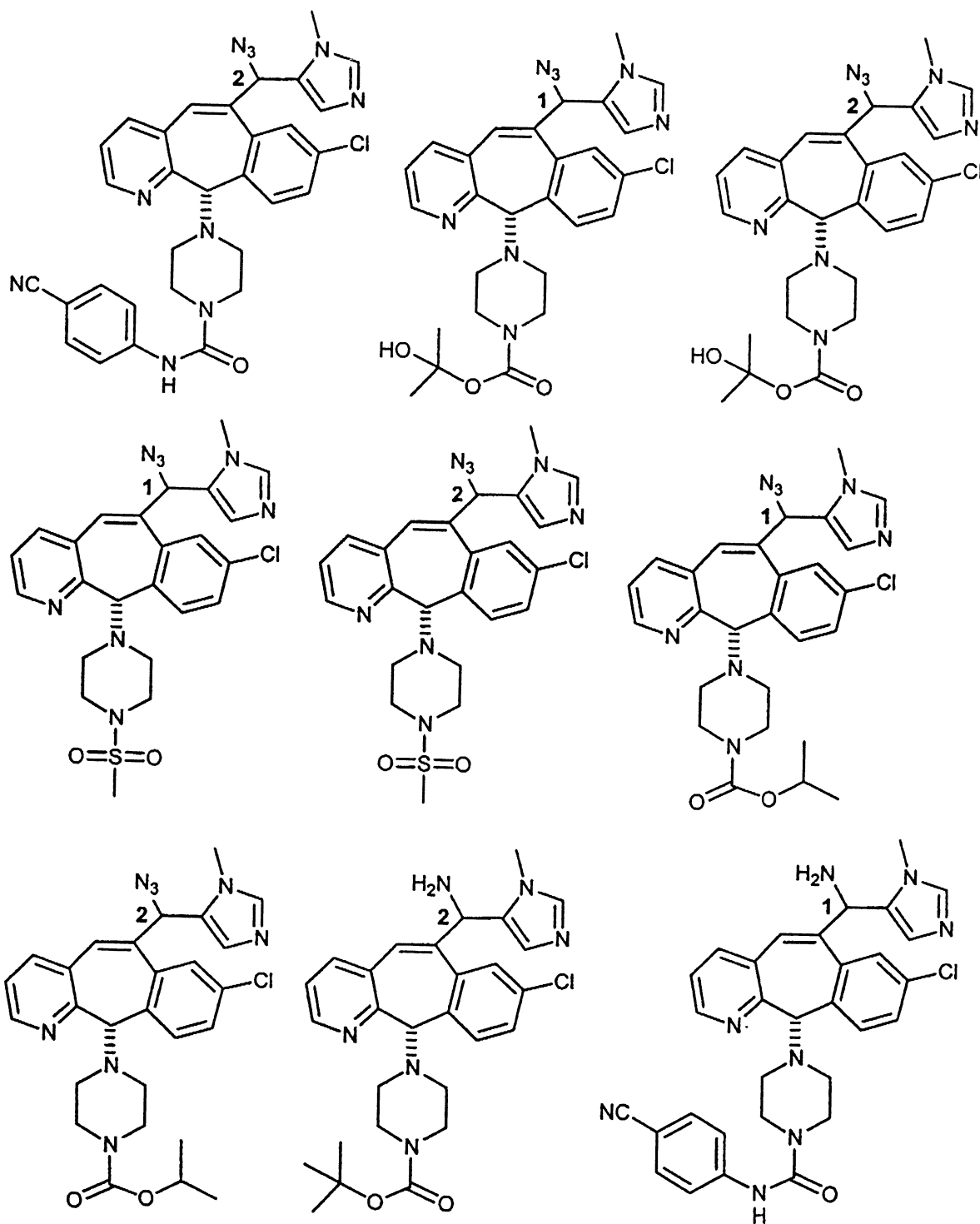


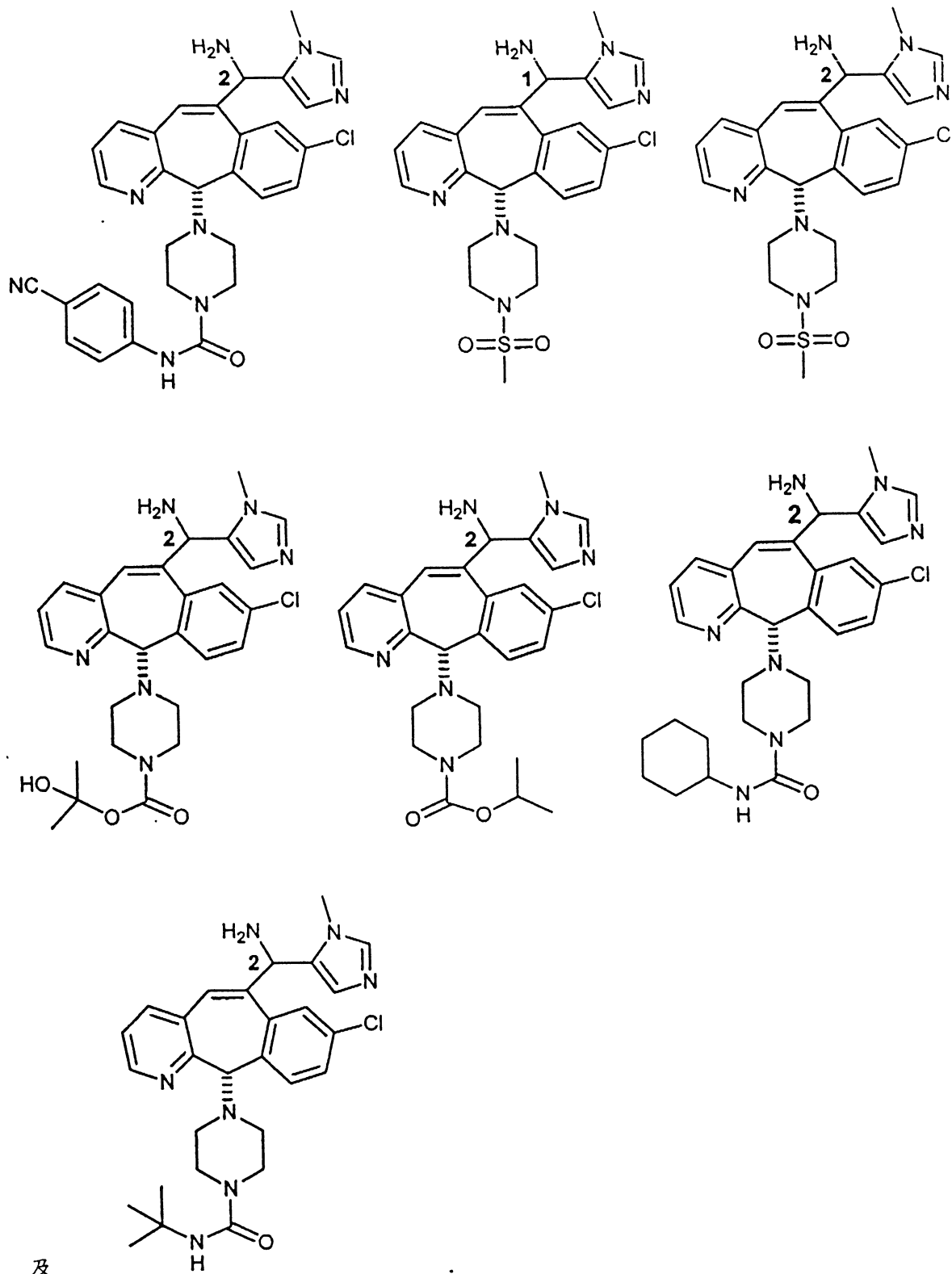
及



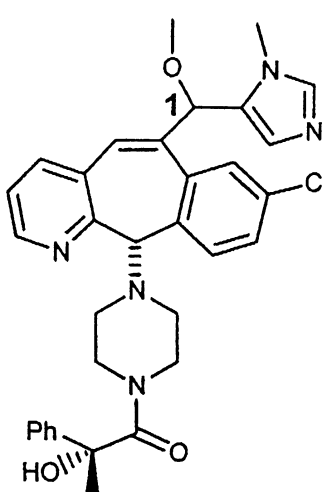
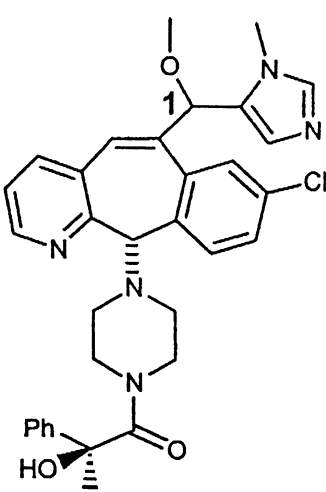
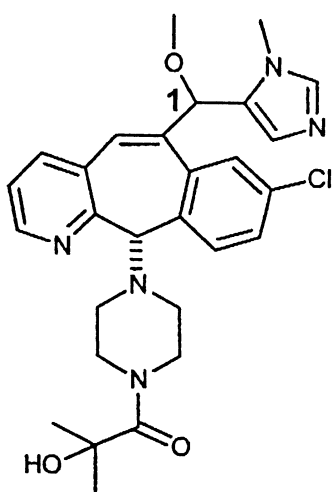
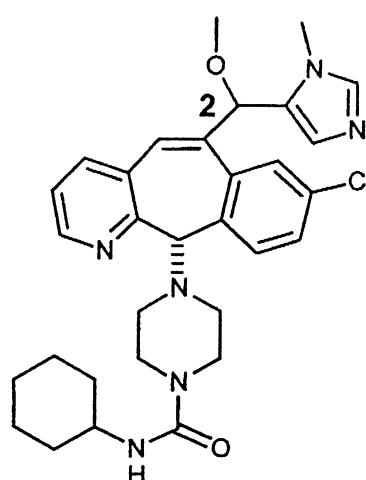
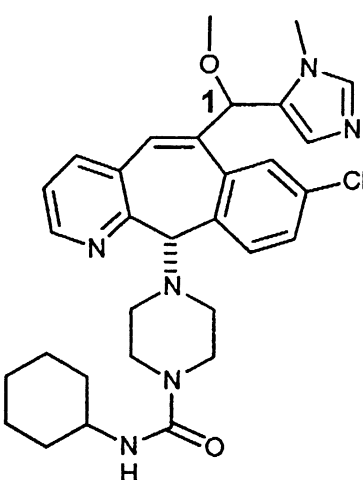
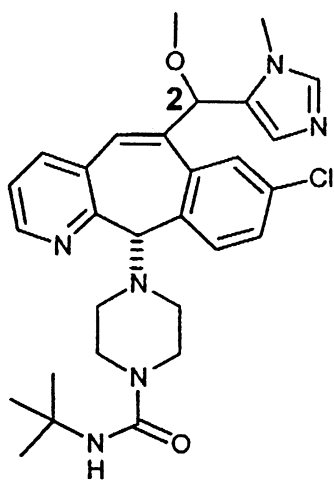
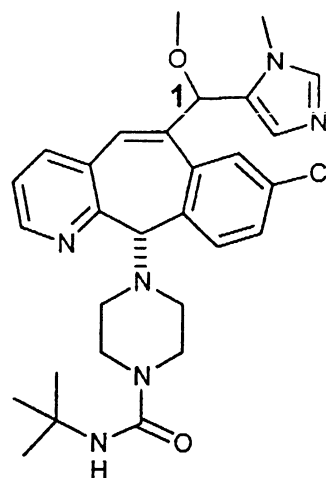
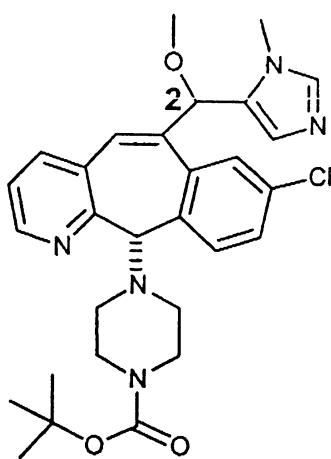
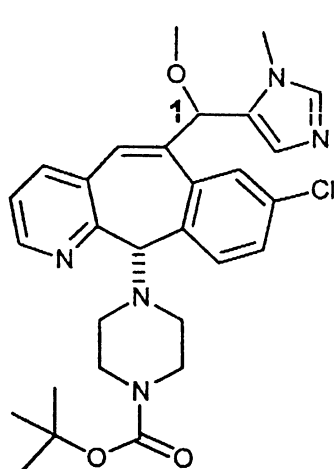
本發明亦針對選自包括以下之化合物：

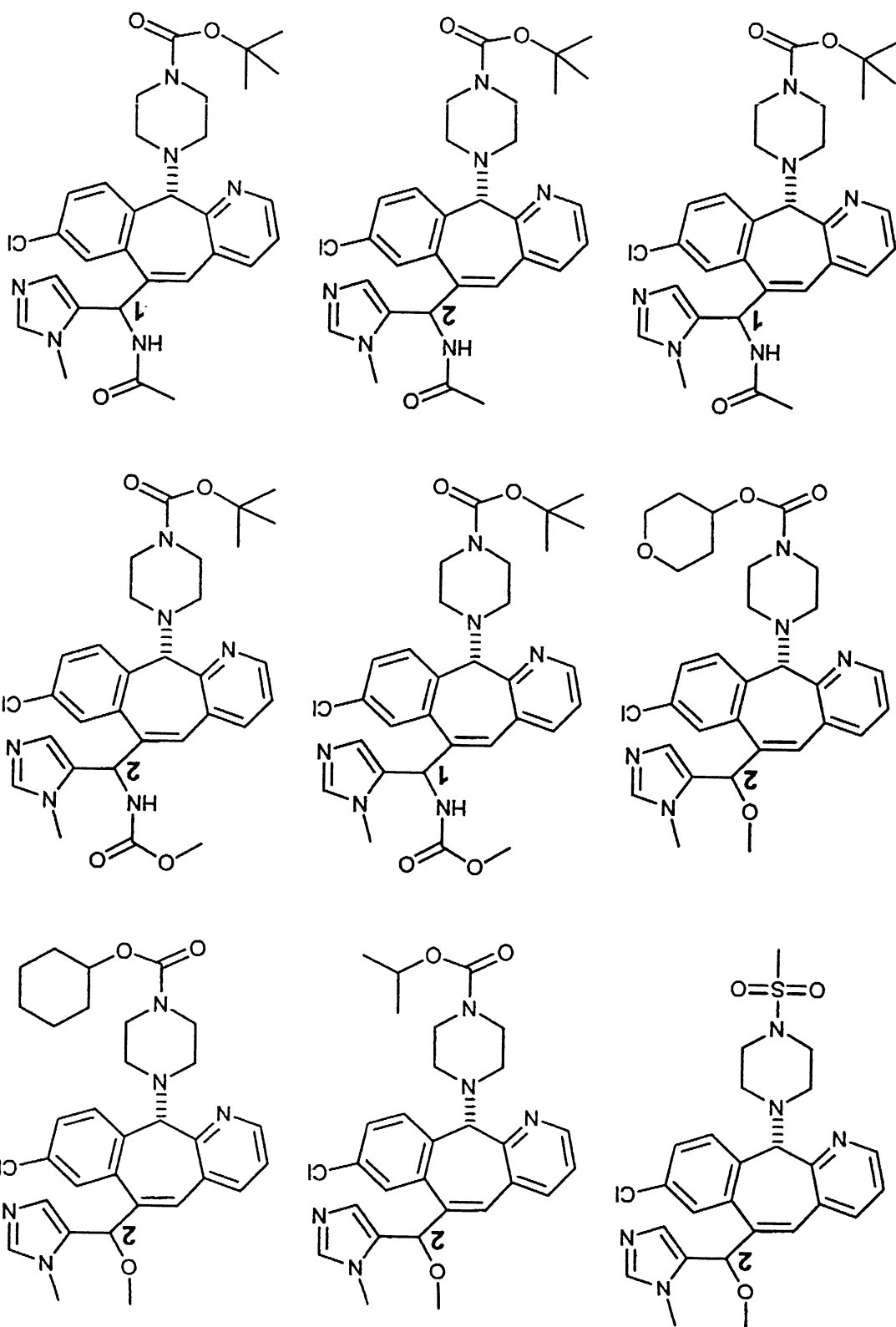


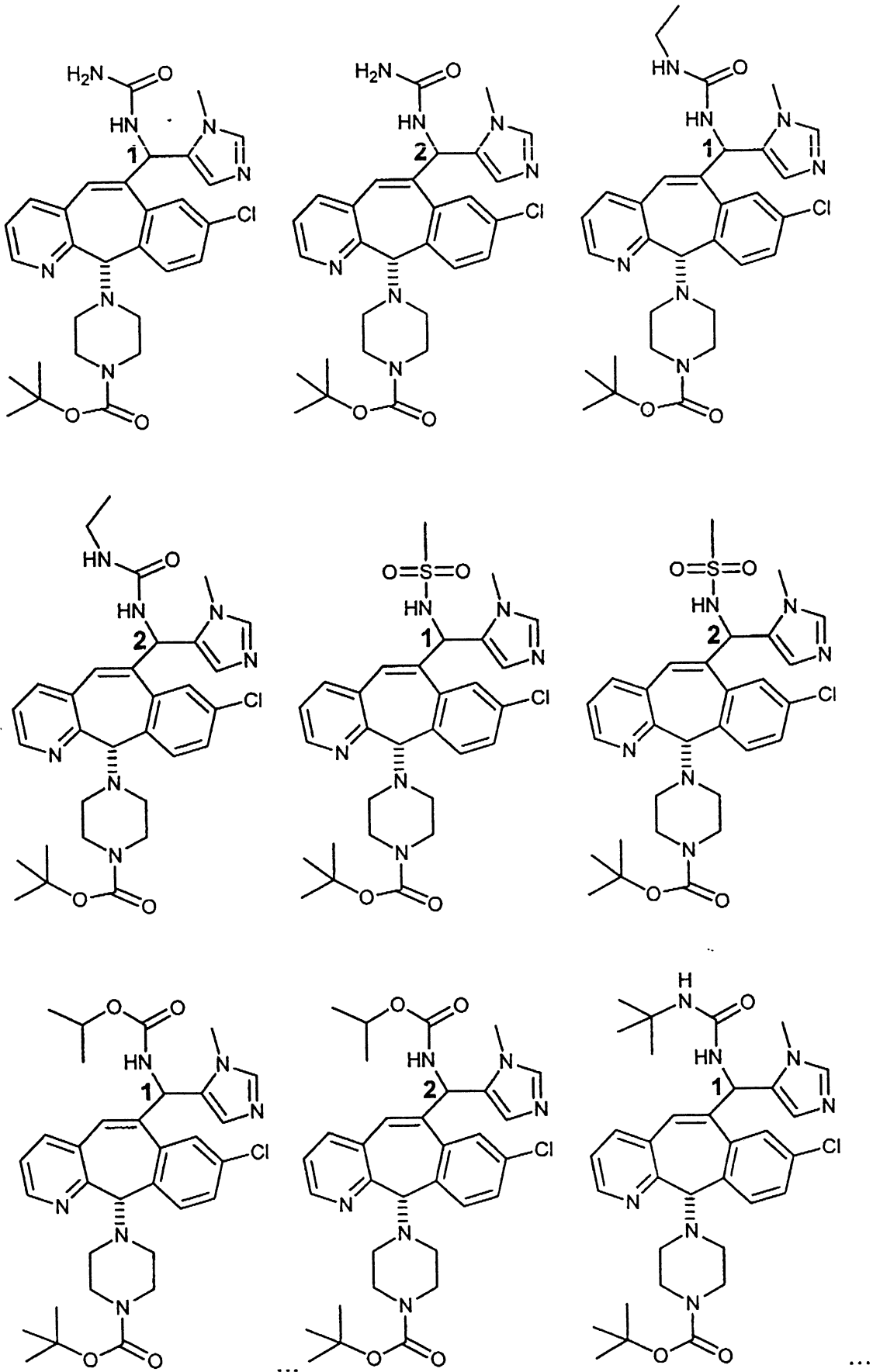


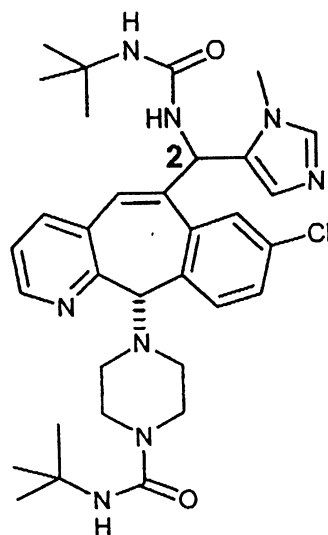
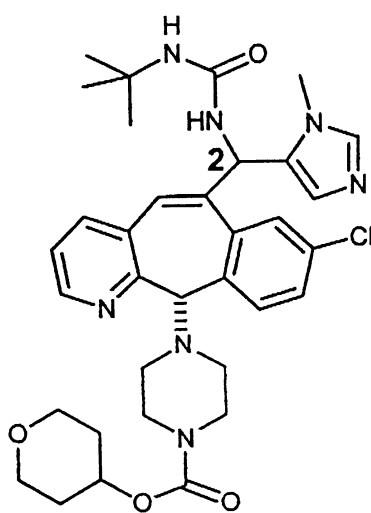
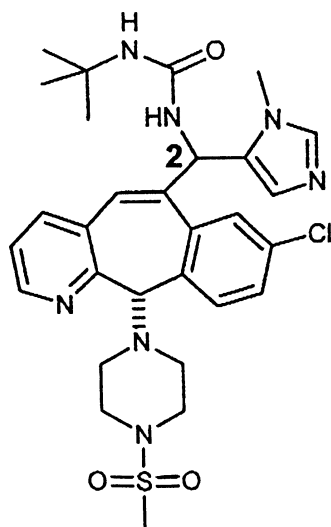
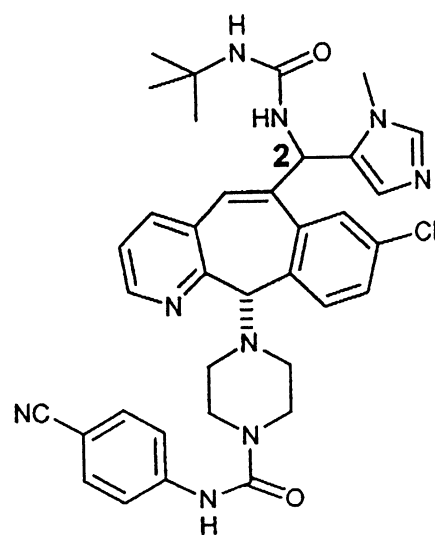
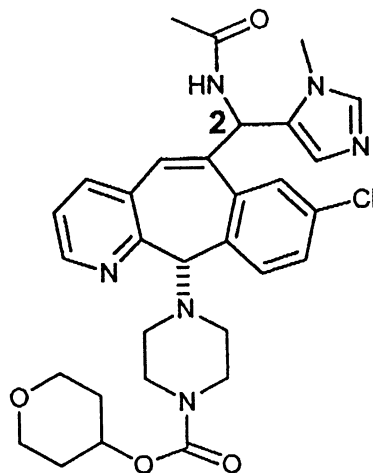
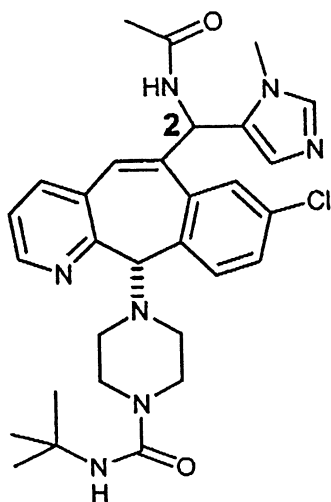
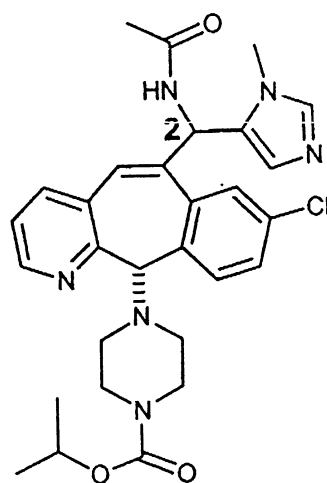
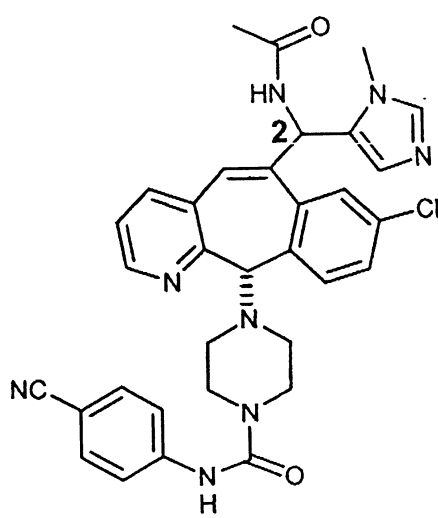
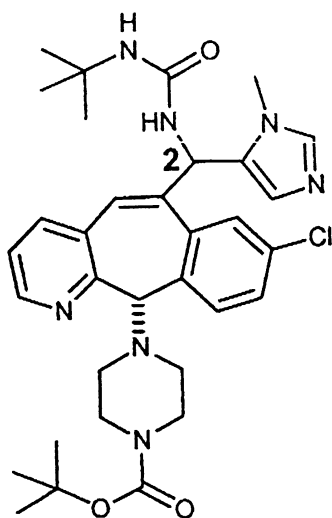


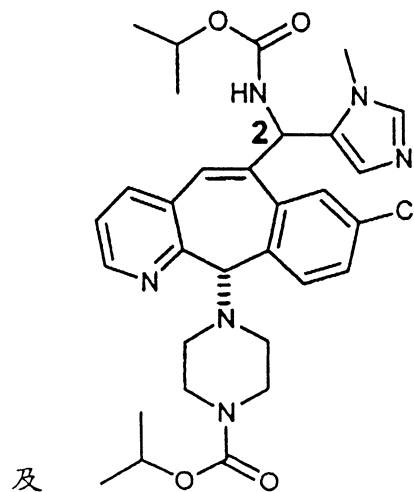
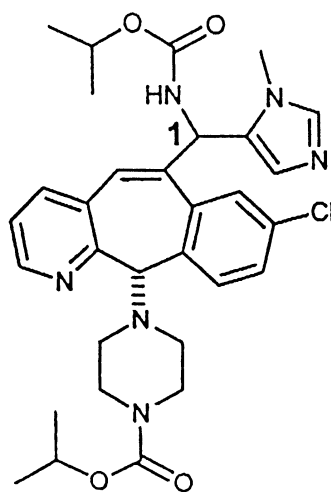
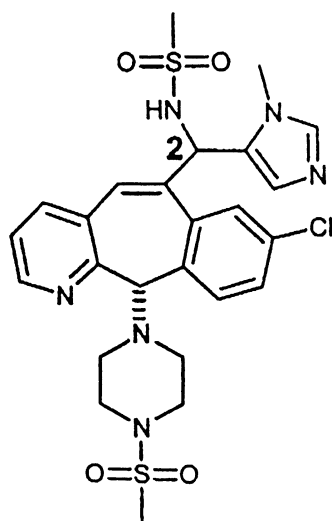
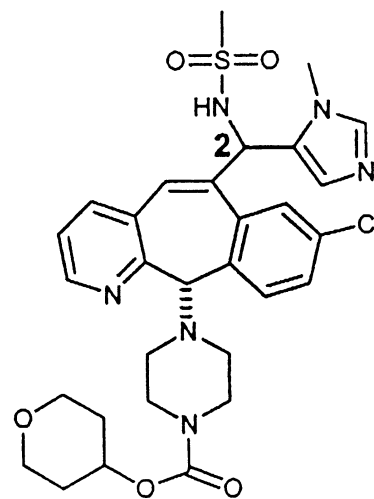
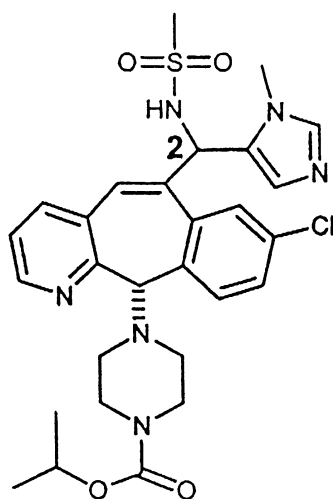
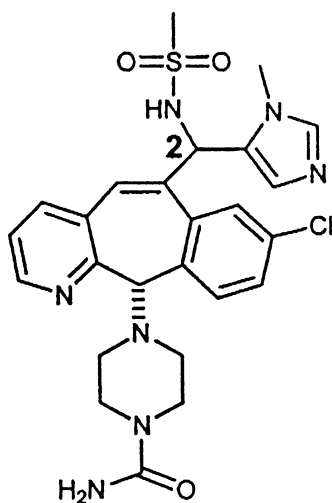
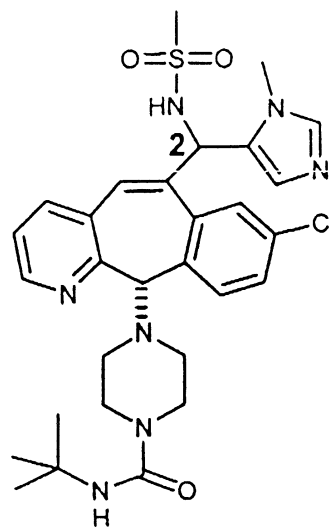
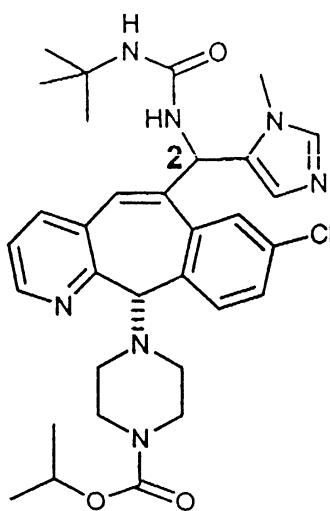
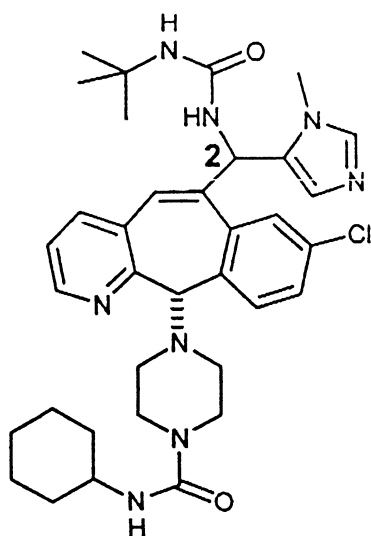
代表性式 1.0 化合物包括但不限於選自包括以下之化合物：





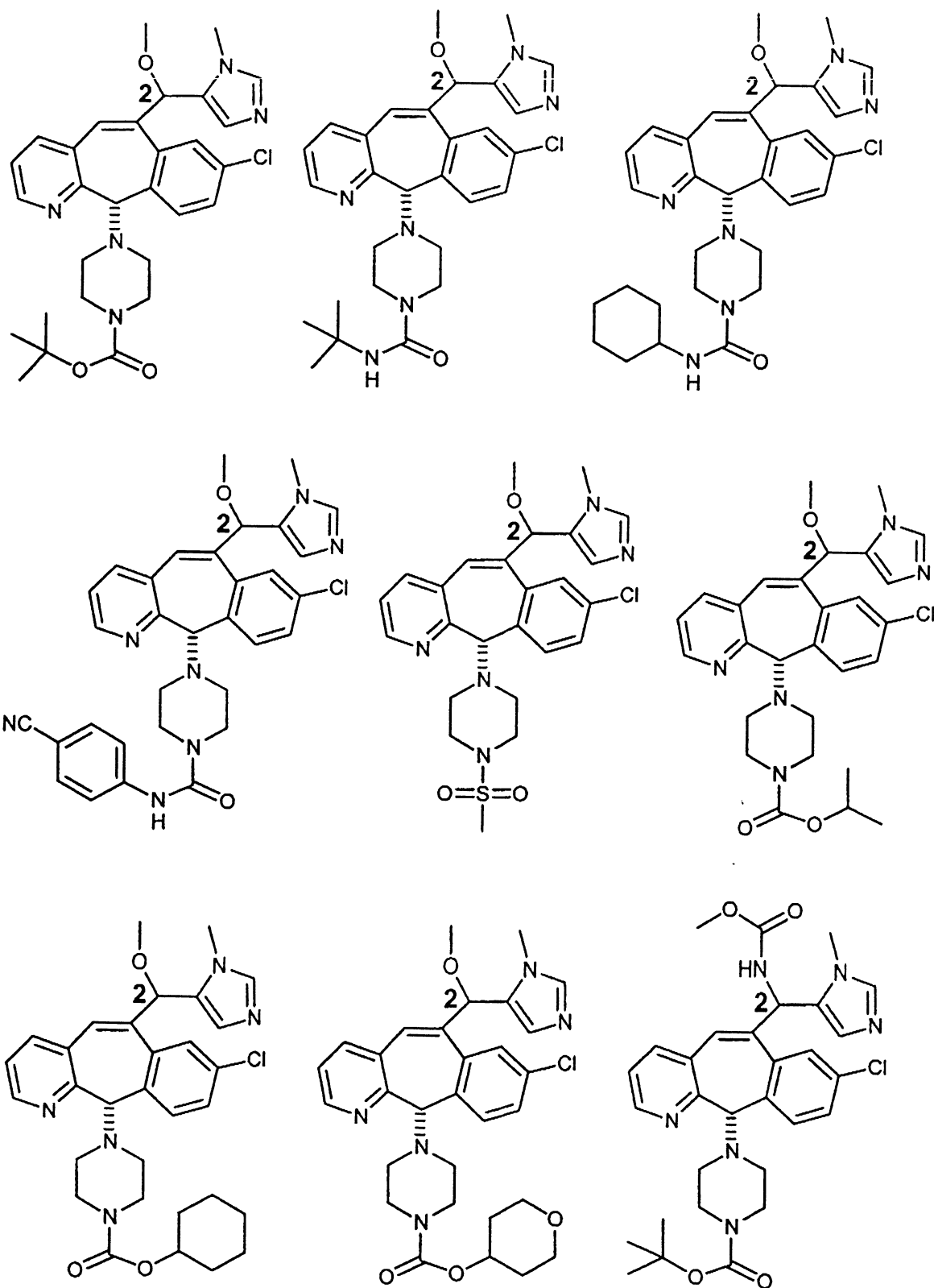


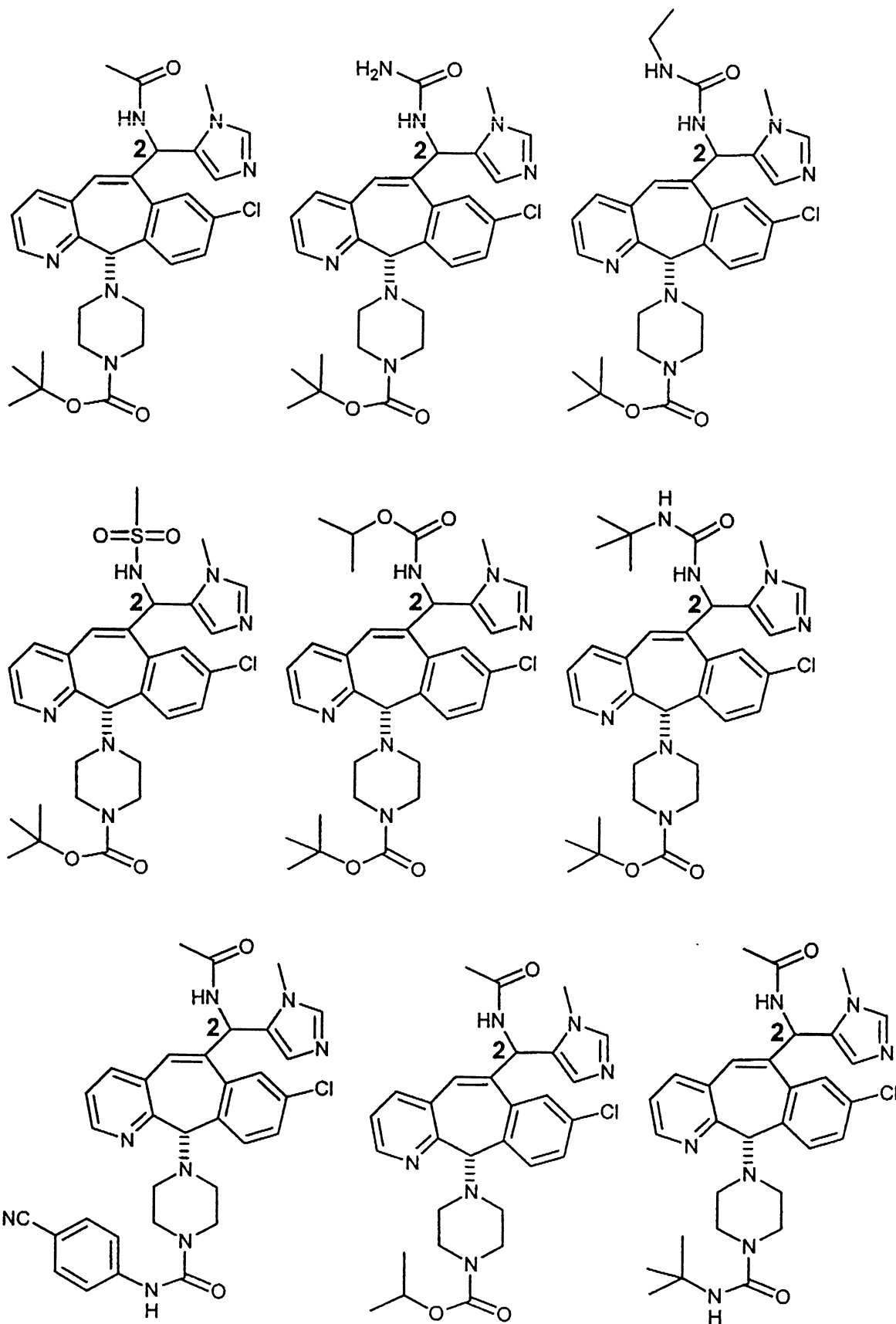


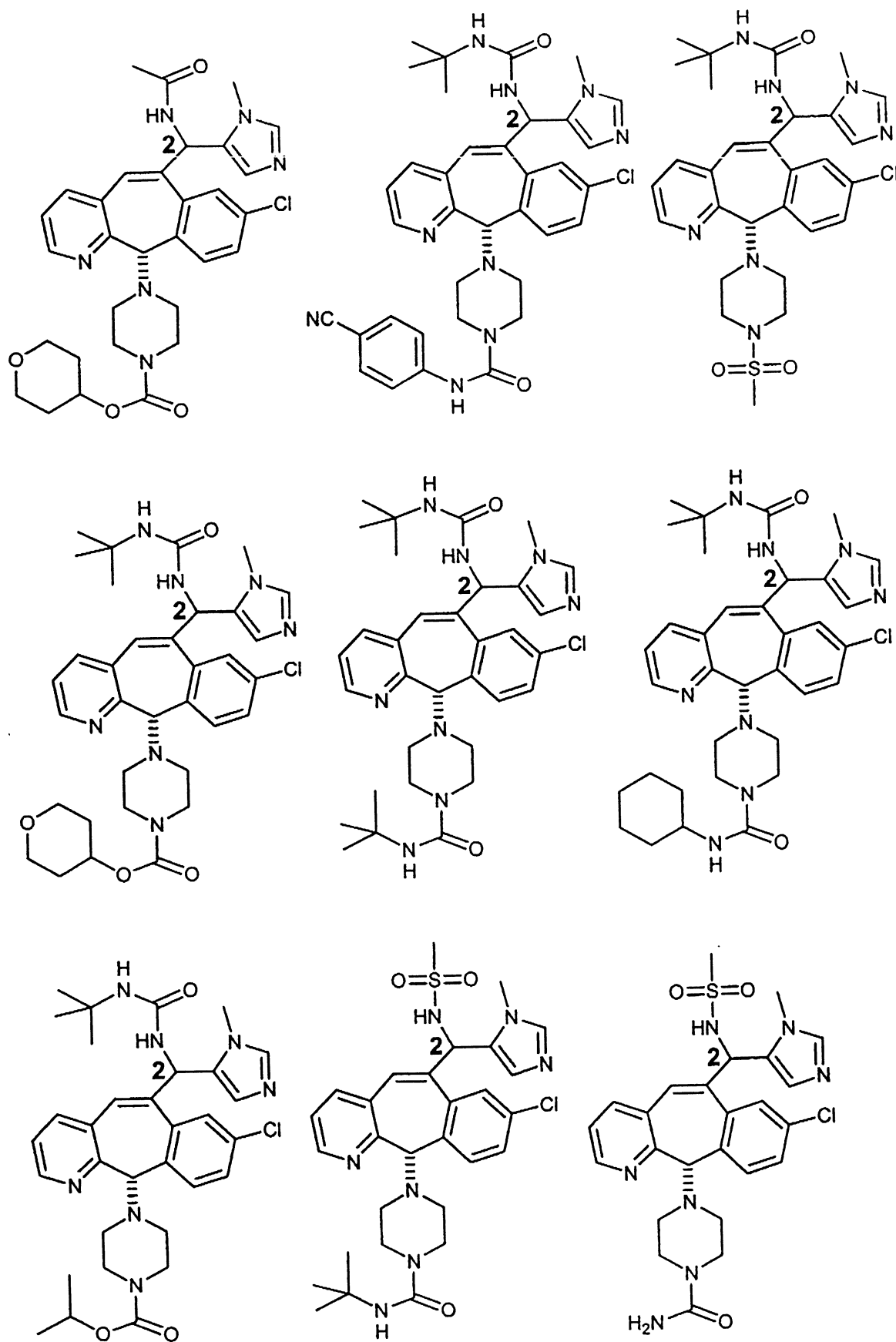


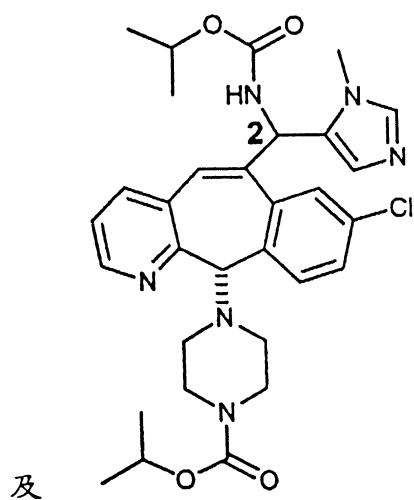
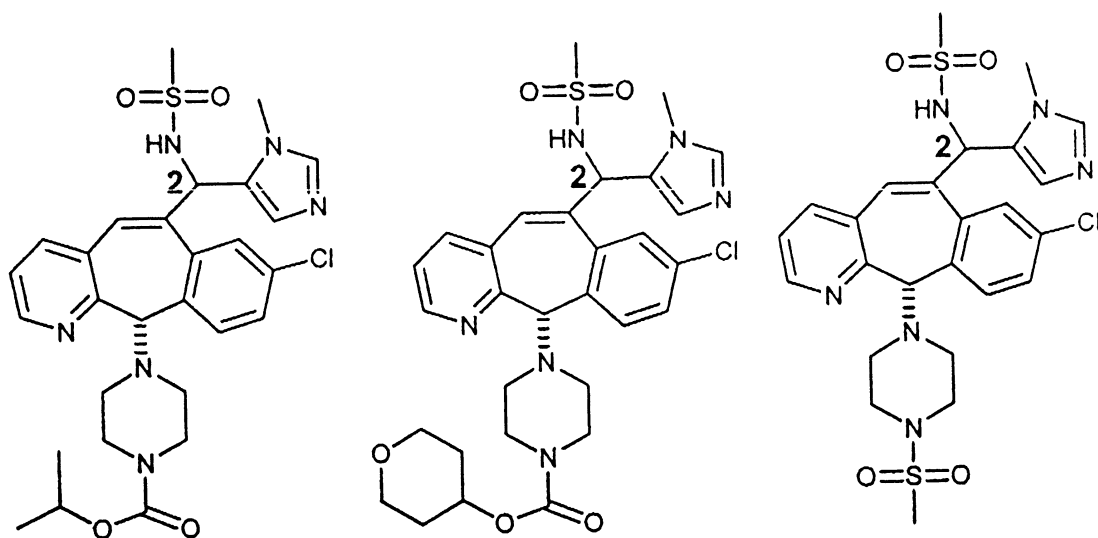
及

本發明之較佳化合物係選自包括：

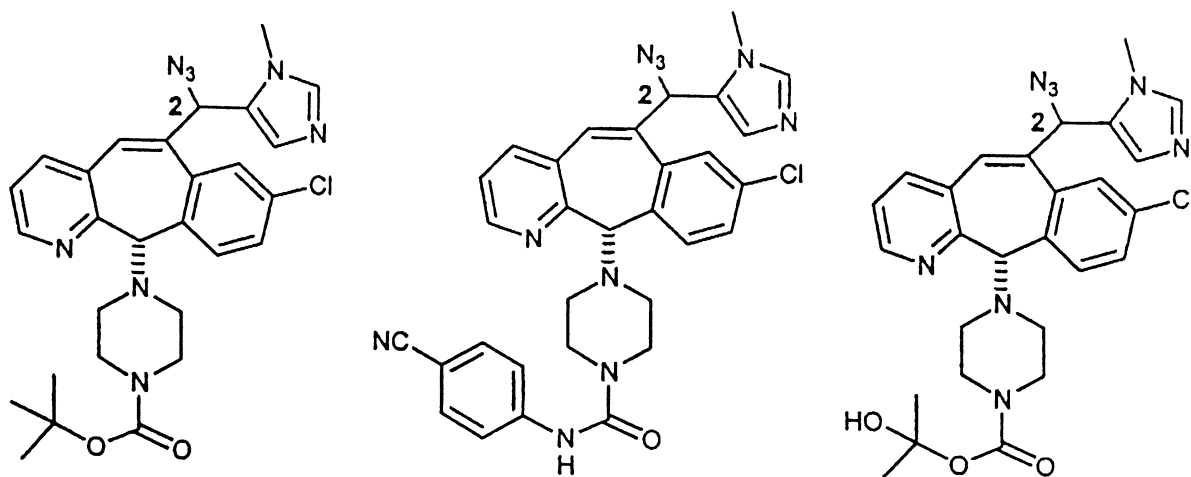


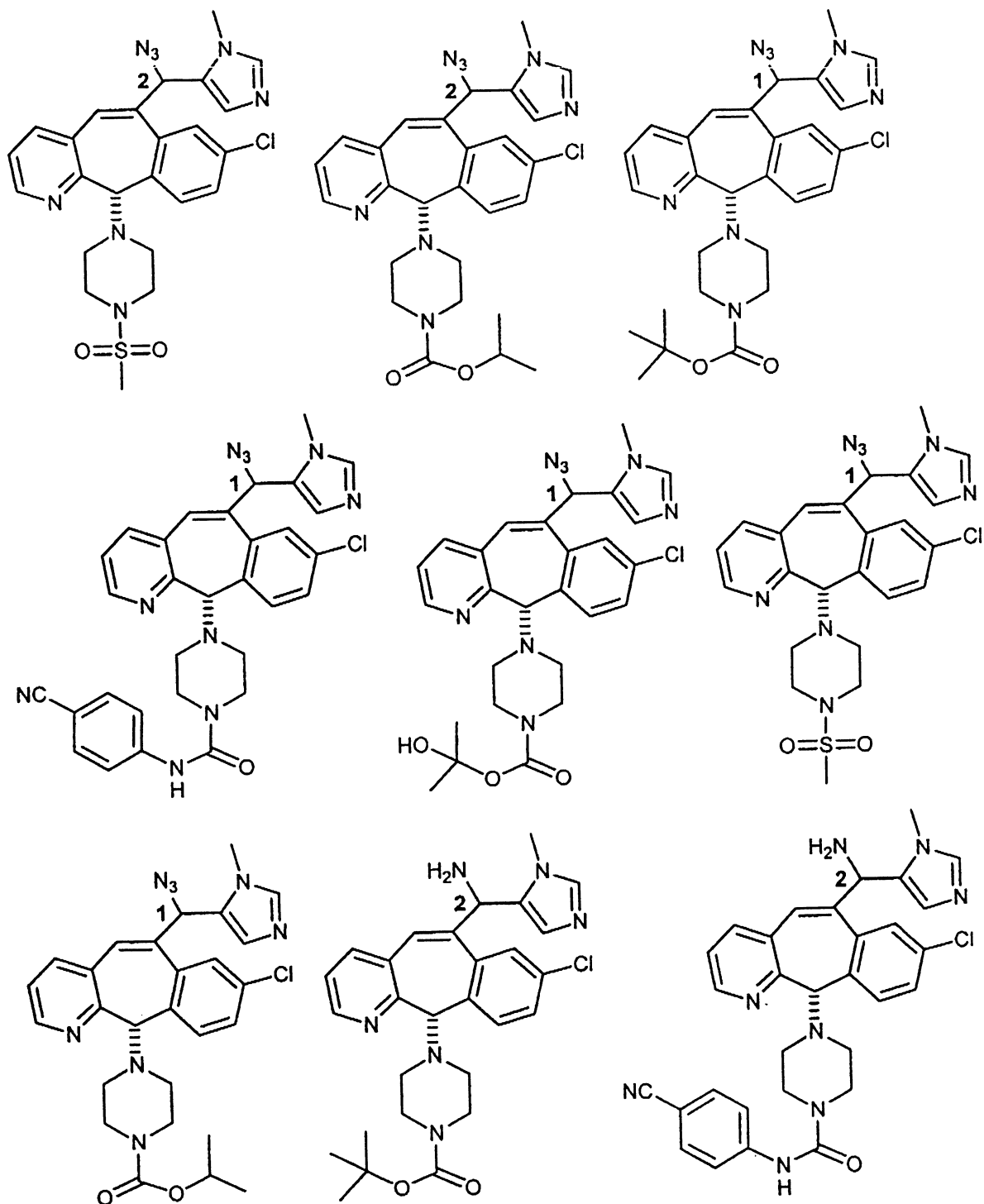


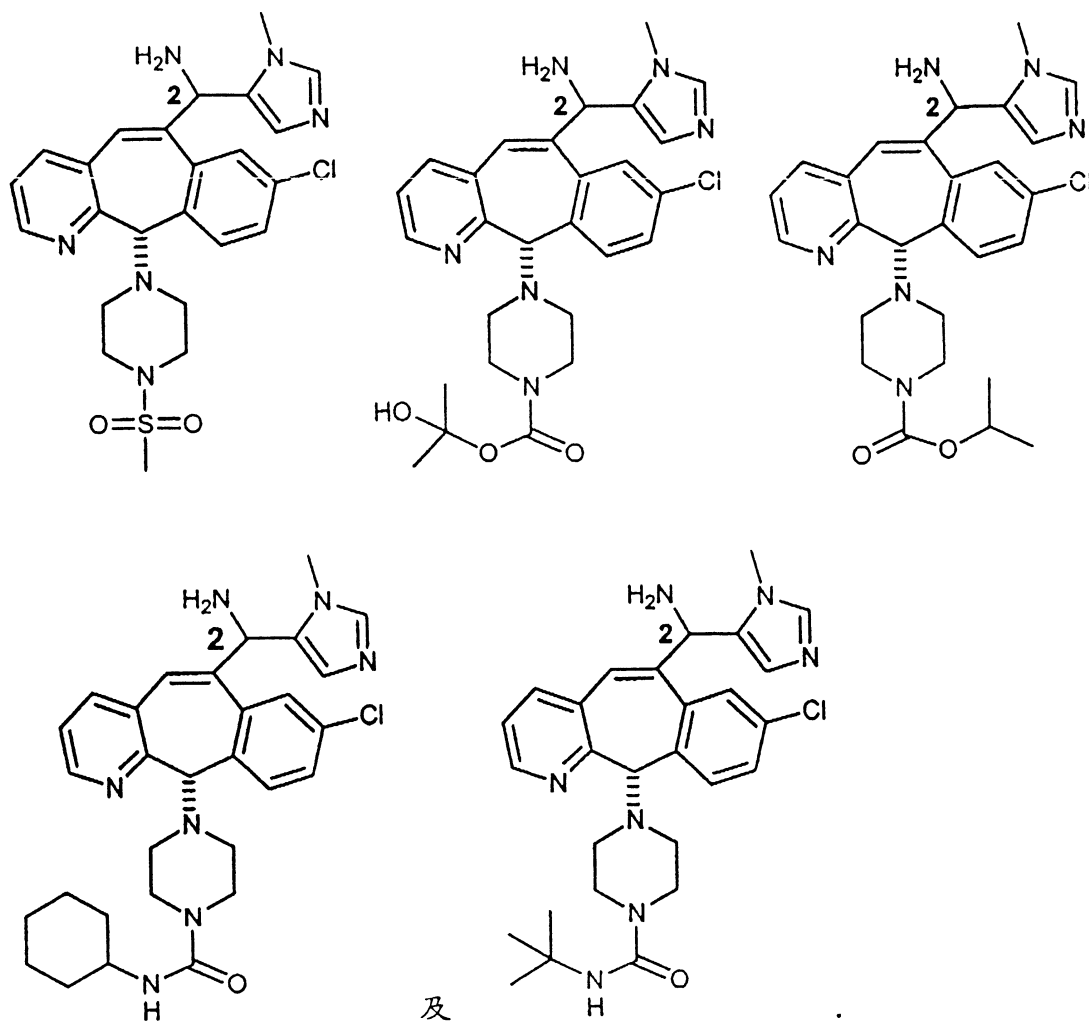




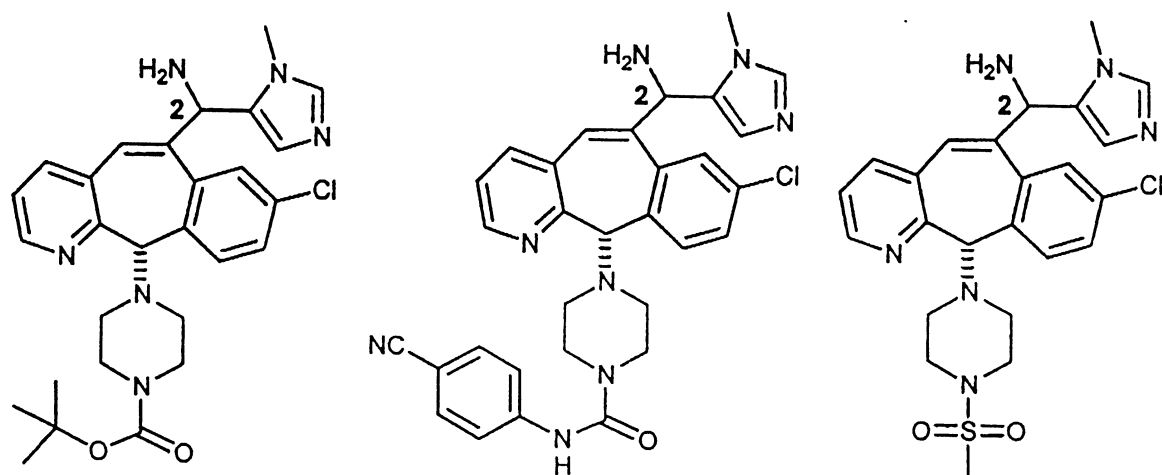
本發明之較佳化合物亦選自包括：

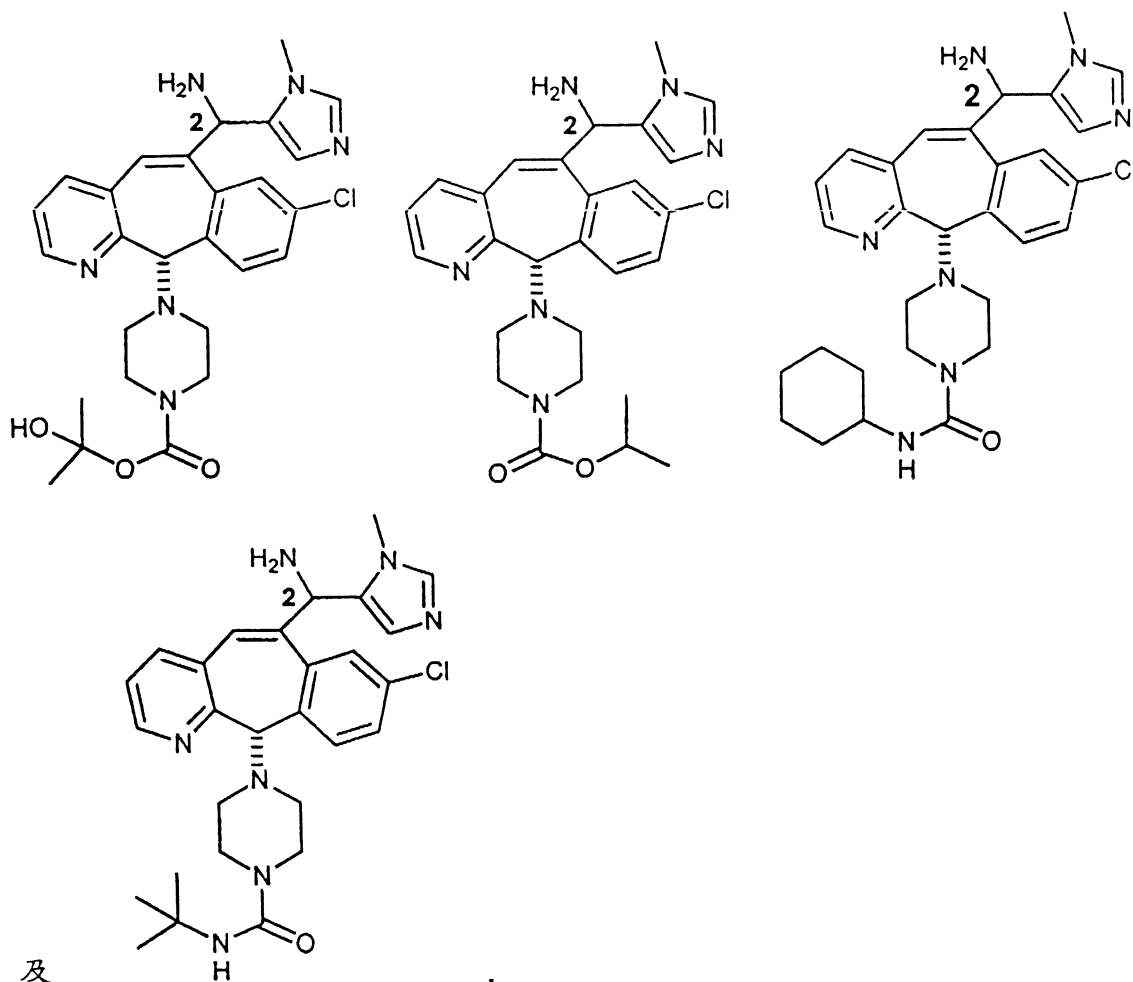




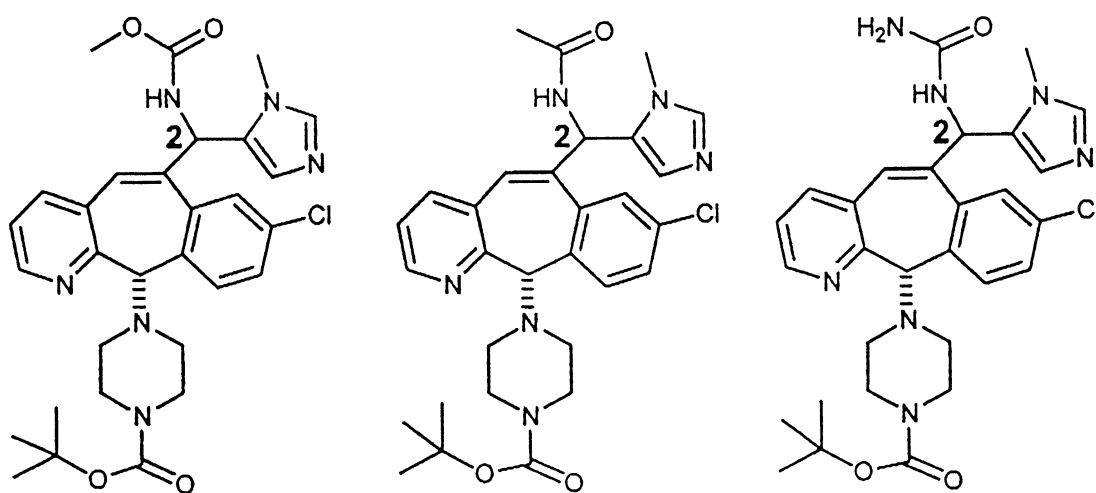


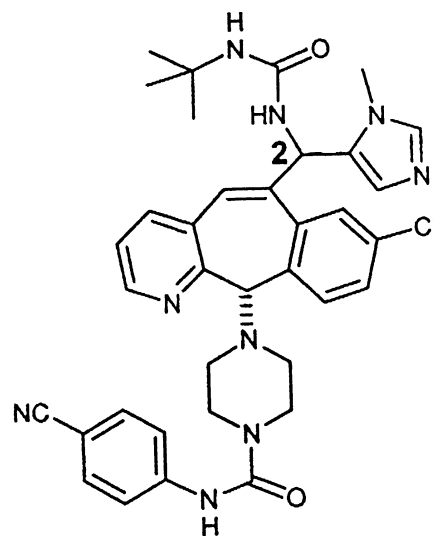
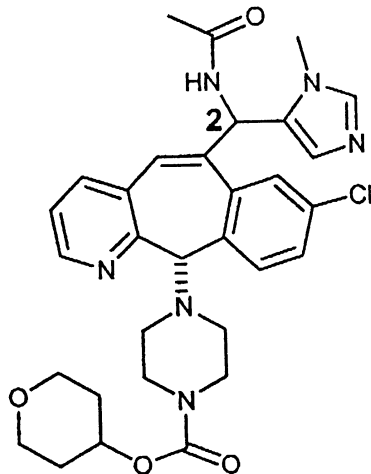
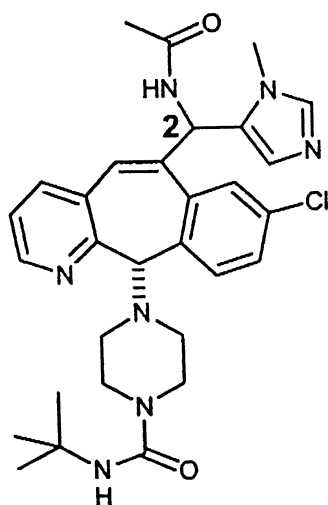
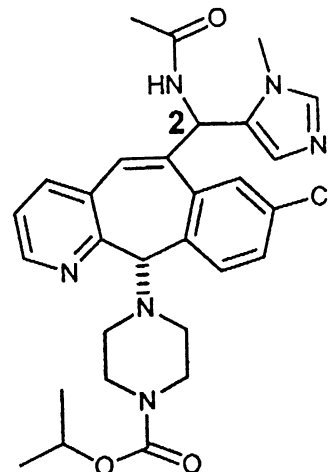
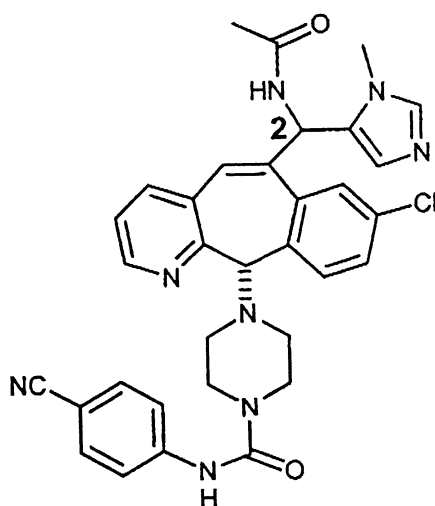
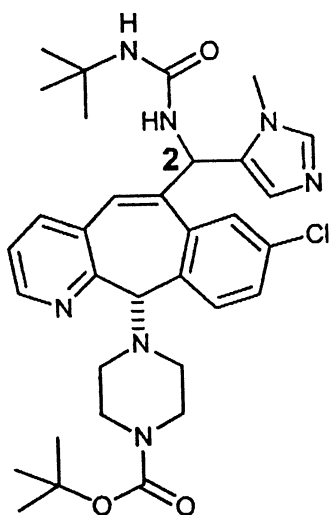
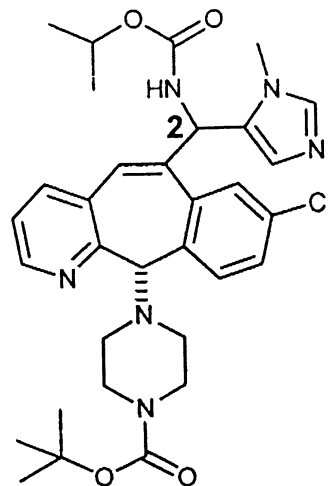
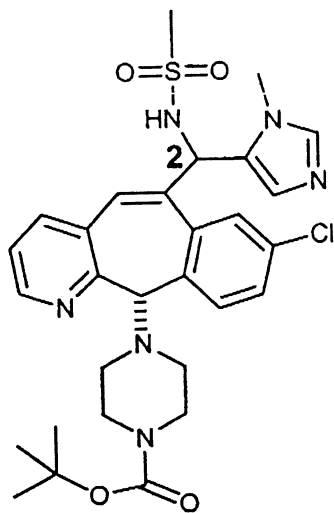
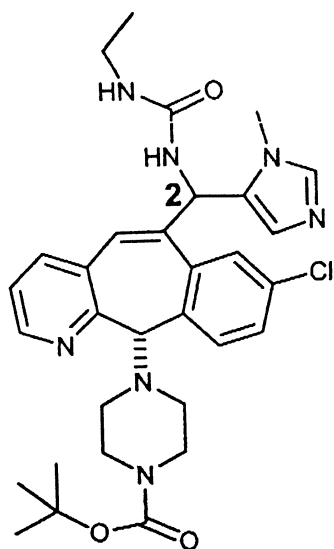
本發明之更佳化合物係選自包括：

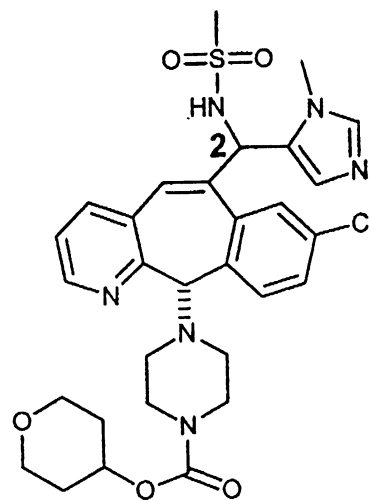
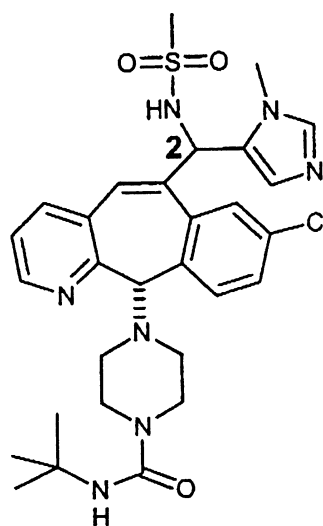
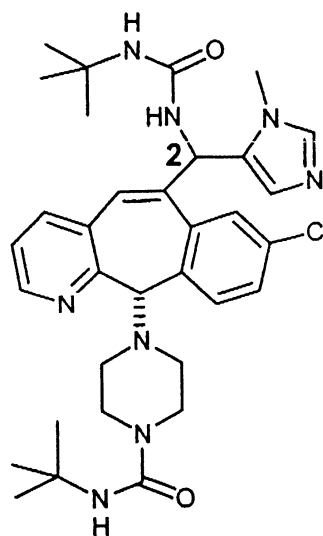


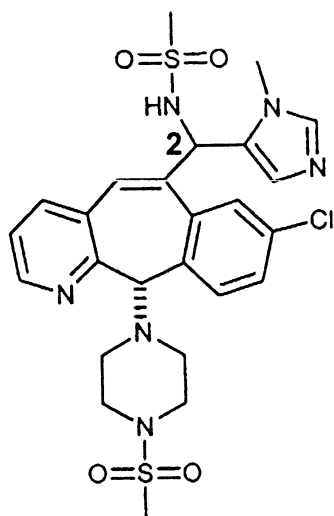


本發明之更佳化合物亦選自包括：

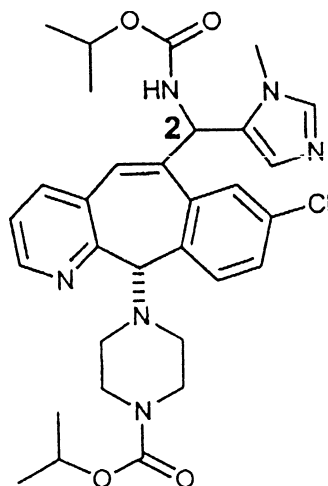




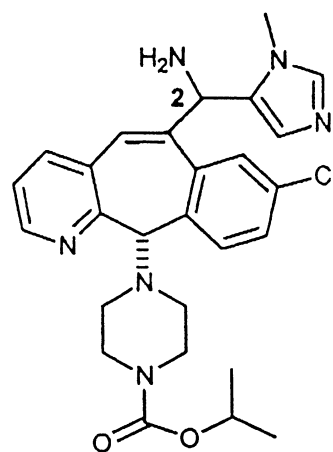
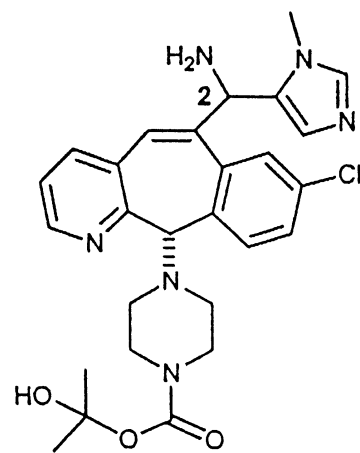
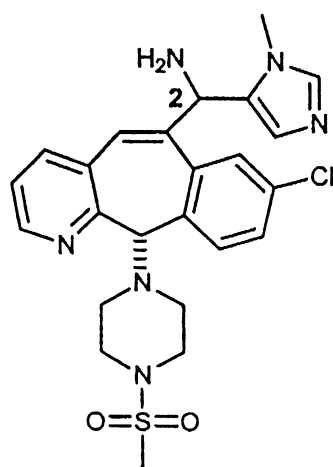
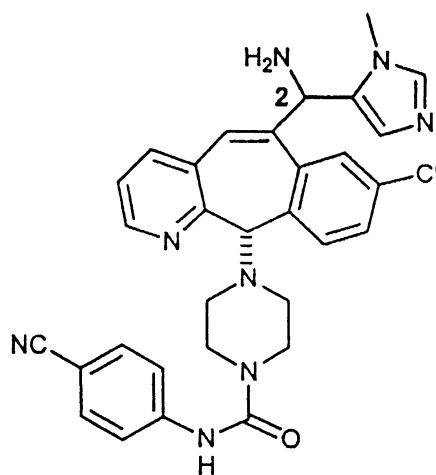
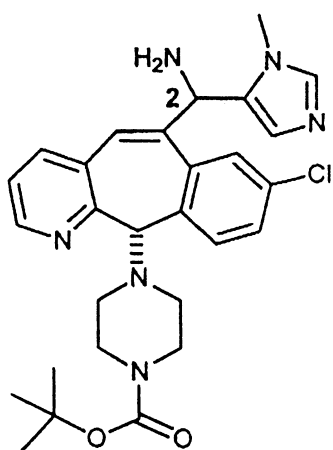


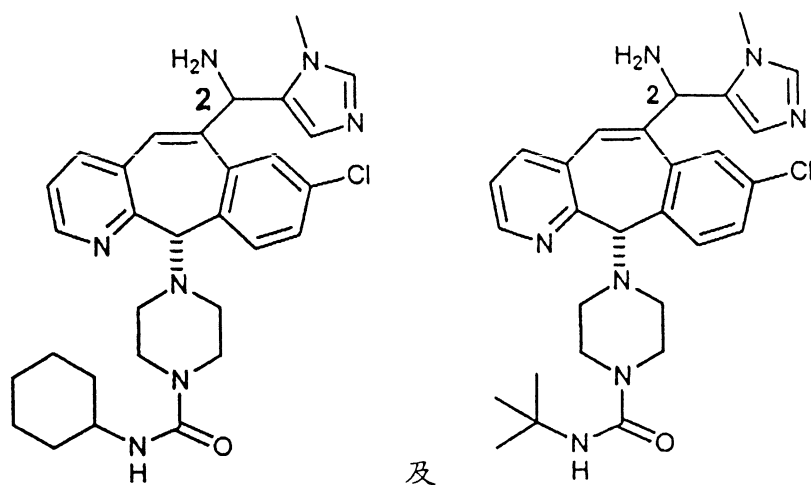


及

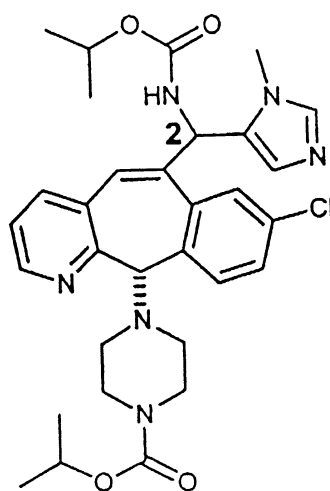


本發明之最佳化合物係選自包括：

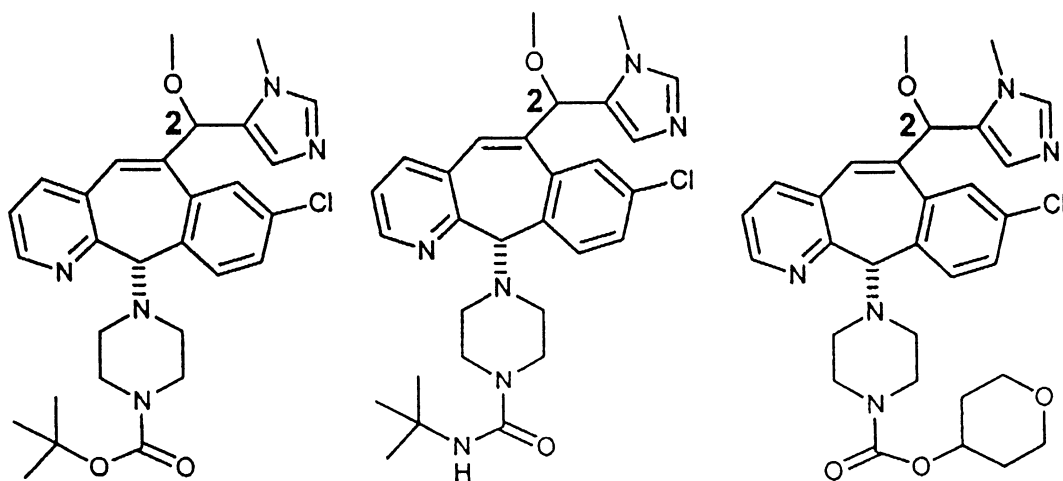


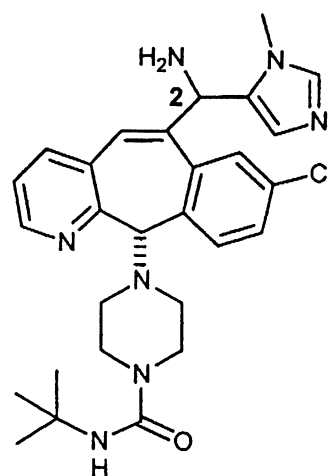
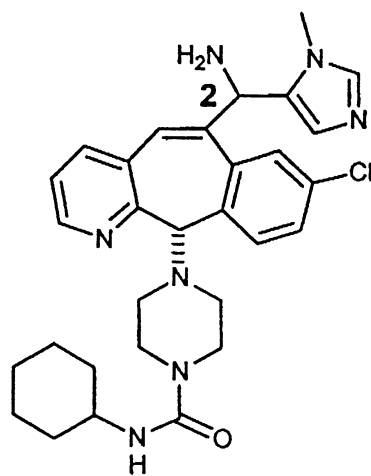
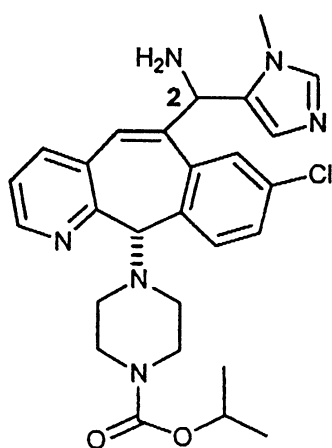
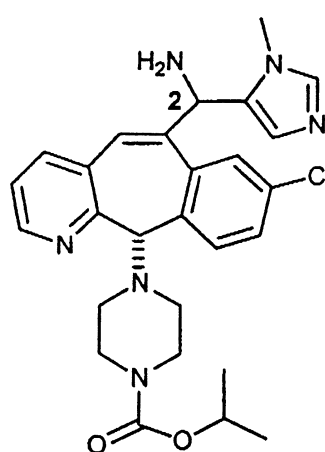
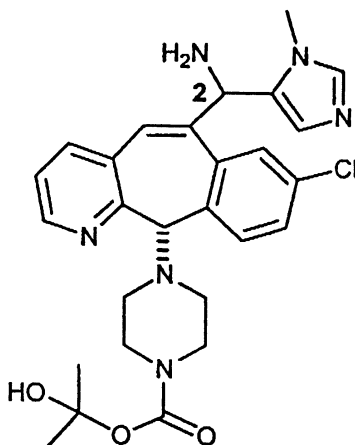
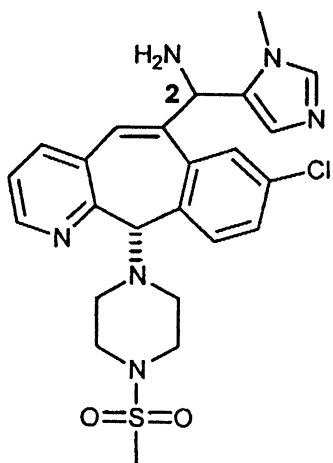
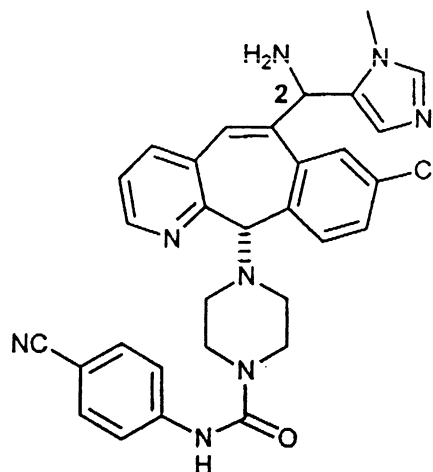
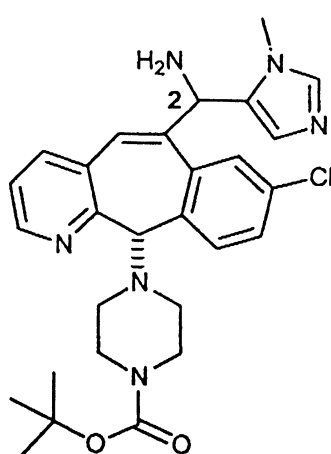
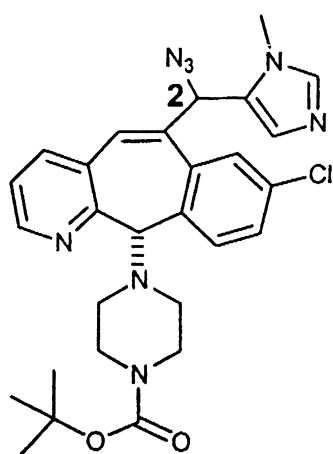


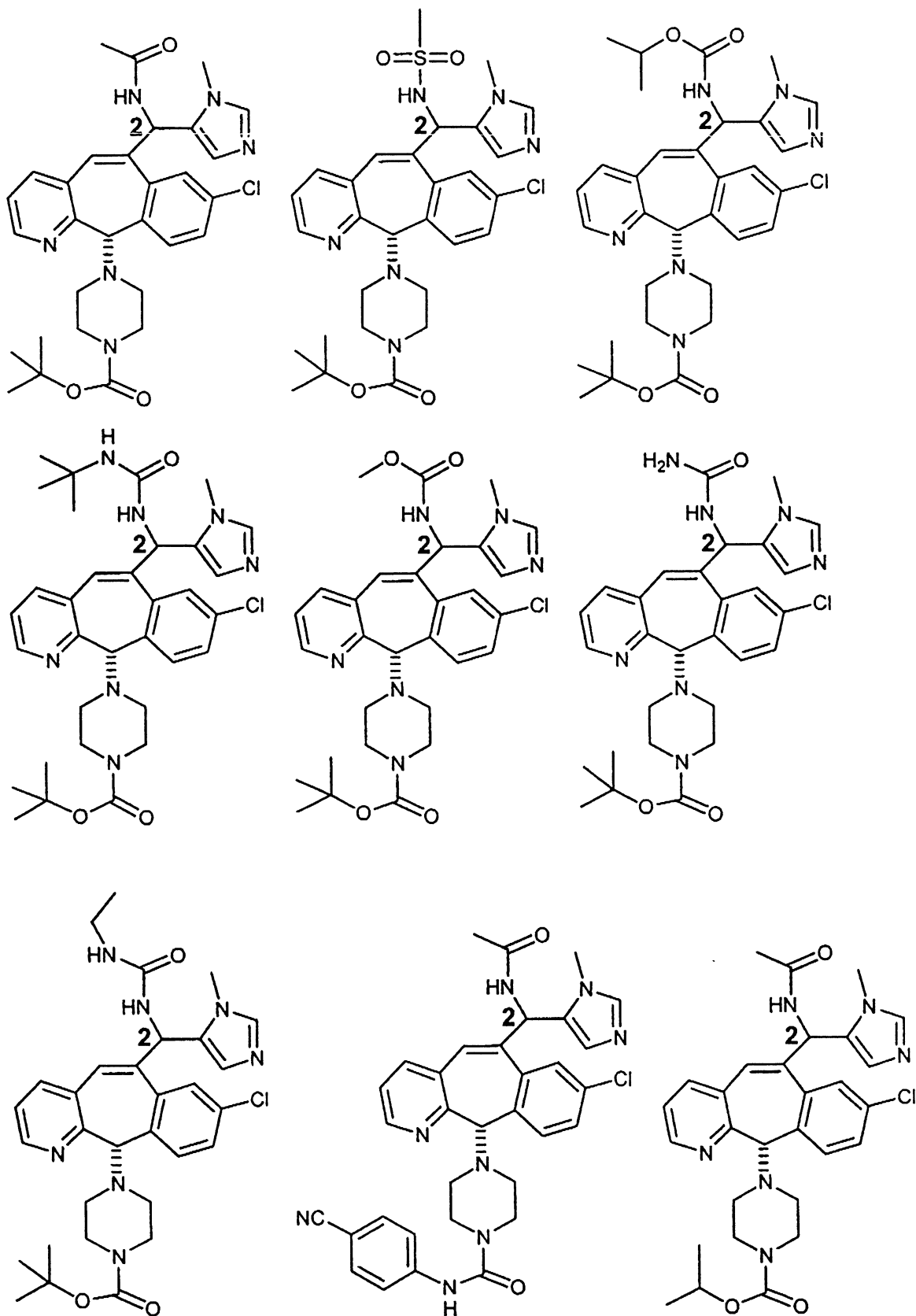
本發明之最佳化合物亦包括：

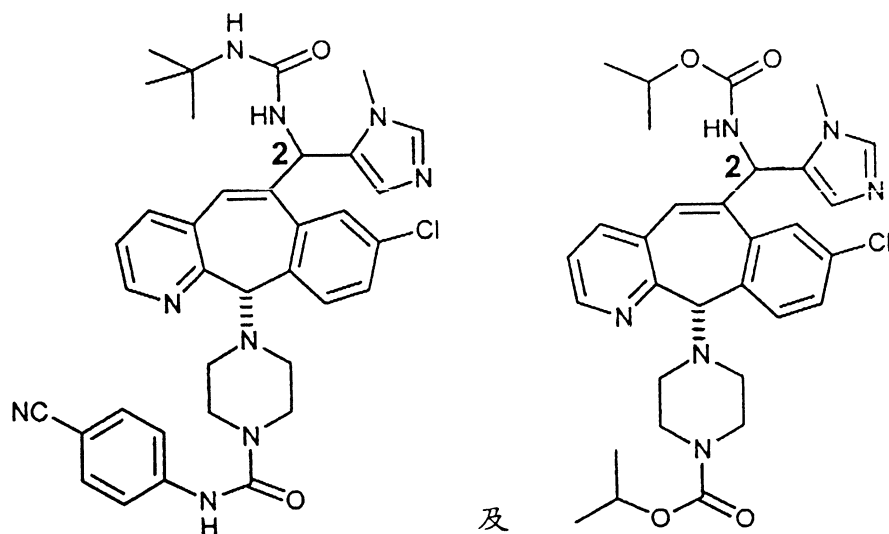


下式化合物：



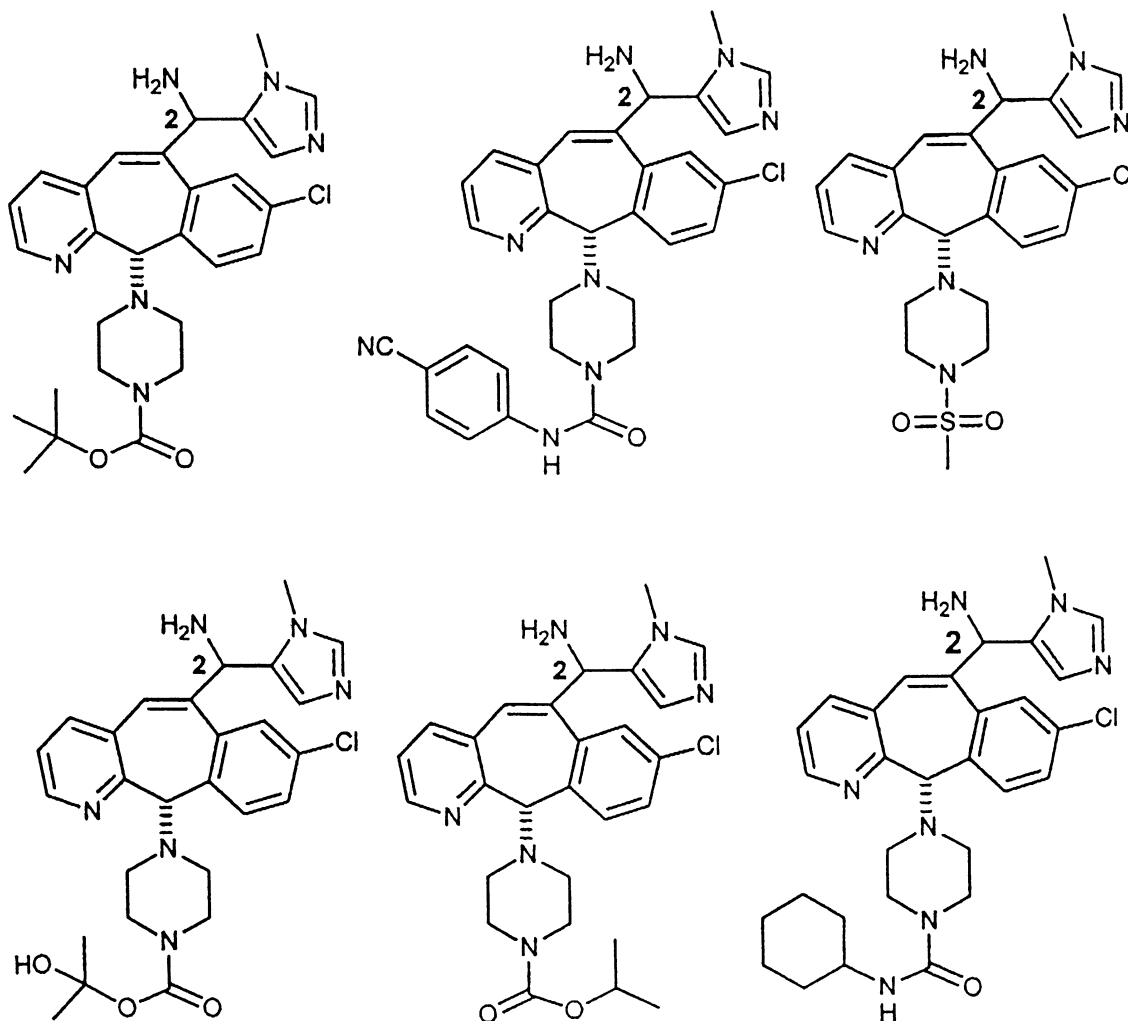


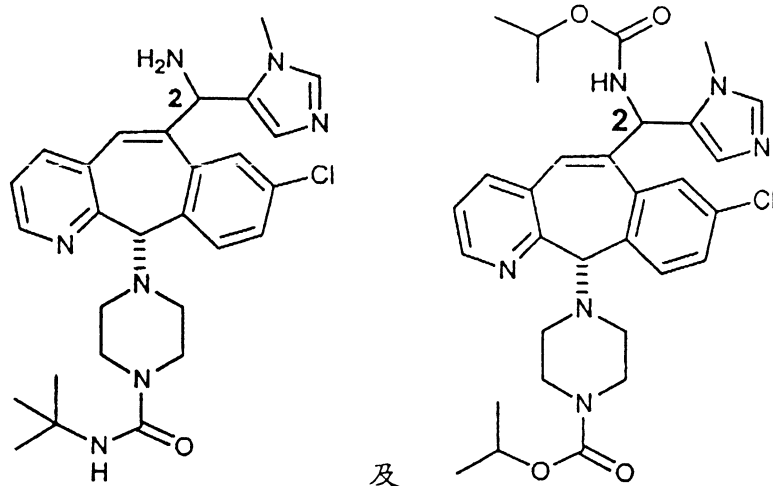




具有 FPT IC_{50} 在 <0.5 nM 至 7.9 nM 之範圍內，且軟性瓊脂 IC_{50} 在 <0.5 nM 至 18 nM 之範圍內。

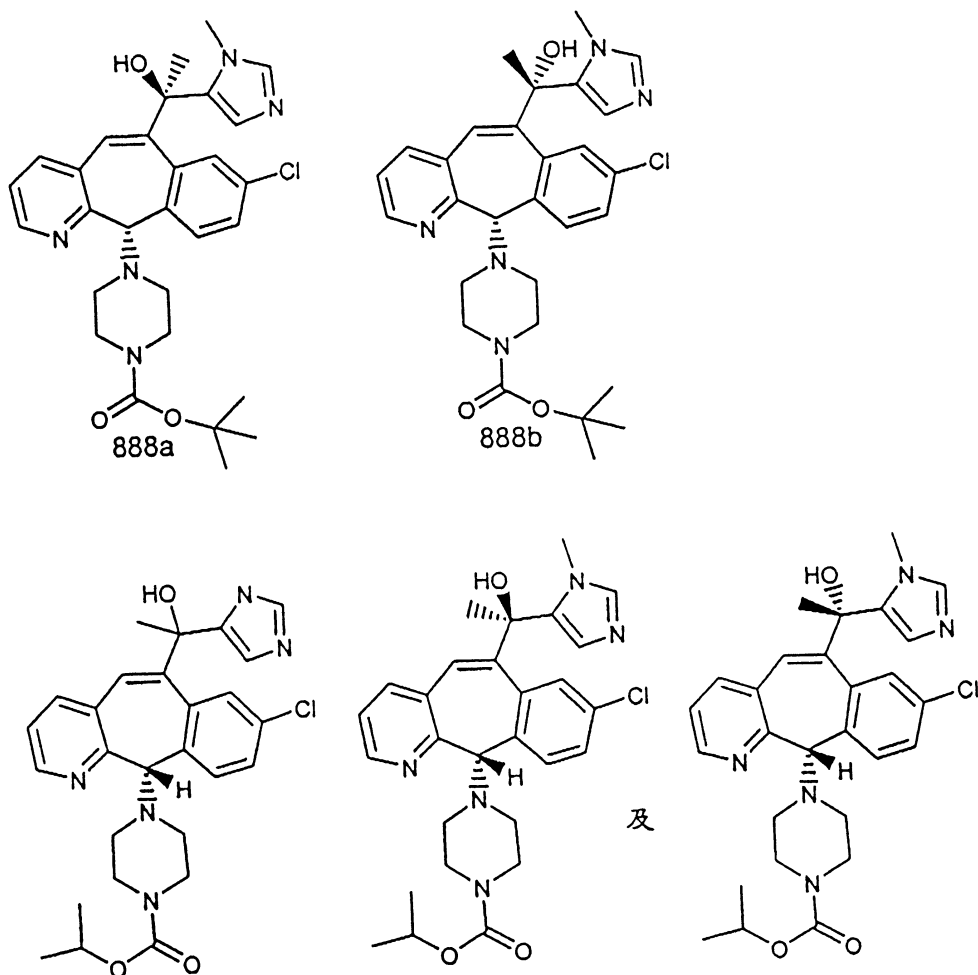
下式化合物：



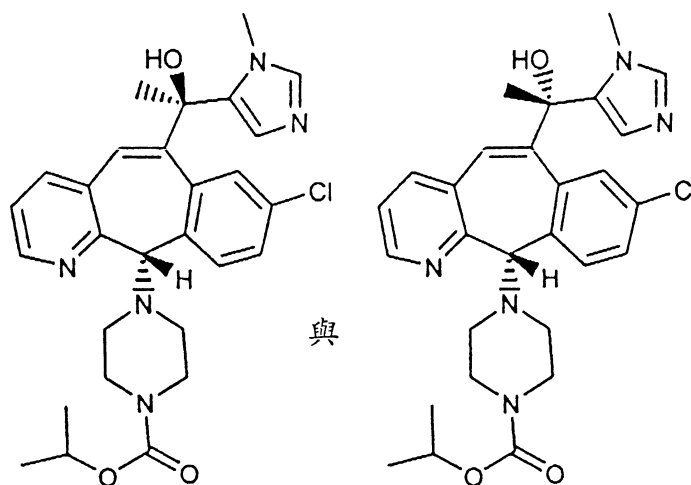


具有 FPT IC_{50} 在 0.18 nM 至 1.2 nM 之範圍內，且軟性瓊脂 IC_{50} 在 <0.5 nM 至 1 nM 之範圍內。

本發明之另一項具體實施例係針對選自包括以下之化合物：



本發明之另一項具體實施例係針對選自包括以下之化合物：



被畫至環系統中之線條，係表示所指示之鍵結可連接至任何可取代之環碳原子。

本發明之某些化合物可以不同異構物(例如對掌異構物、非對映異構物、非向性異構物)形式存在。本發明意欲涵蓋所有此種異構物，呈純形式及呈互混物，包括外消旋混合物。亦包括烯醇形式。

某些三環化合物在本性上係為酸性，例如具有羧基或酚性羥基之化合物。此等化合物可形成藥學上可接受之鹽。此種鹽之實例可包括鈉、鉀、鈣、鋁、金及銀鹽。亦意欲涵蓋在內者為與藥學上可接受之胺類所形成之鹽，該胺類譬如氨、烷基胺類、羥烷基胺類、N-甲基葡萄糖胺等。

某些鹼性三環化合物亦形成藥學上可接受之鹽，例如酸加成鹽。例如，吡啶并氮原子可與強酸形成鹽，而具有鹼性取代基譬如胺基之化合物，亦會與較弱酸形成鹽。供鹽形成之適當酸之實例，係為鹽酸、硫酸、磷酸、醋酸、檸檬酸、草酸、丙二酸、柳酸、蘋果酸、反丁烯二酸、琥珀

酸、抗壞血酸、順丁烯二酸、甲烷磺酸，及此項技藝中習知之其他礦酸與羧酸類。製備此等鹽，係經由使自由態鹼形式與足量之所要酸接觸，以習用方式產生鹽。自由態鹼形式可經由將此鹽以適當稀鹼水溶液，譬如 NaOH、碳酸鉀、氫及碳酸氫鈉之稀水溶液，處理而再生。此自由態鹼形式與其個別鹽形式，在某些物理性質上稍有不同，譬如在極性溶劑中之溶解度，但對本發明之目的而言，酸與鹼鹽係在其他方面相當於其個別自由態鹼形式。

所有此種酸與鹼鹽係意欲成為在本發明範圍內之藥學上可接受鹽，且對本發明之目的而言，所有酸與鹼鹽係被認為相當於相應化合物之自由態形式。

本發明化合物(例如式 1.0 化合物)可以未溶劑化合以及溶劑化合形式存在，包括水合形式，例如半水合物。一般而言，具有藥學上可接受之溶劑譬如水、乙醇等之溶劑化合形式，對本發明之目的而言，係相當於未溶劑化合形式。

本發明化合物：(i)係於活體外有效地抑制法呢烯基蛋白質轉移酶，但不會抑制香葉草基香葉草基蛋白質轉移酶 I；(ii)將藉由成為法呢烯基受體之轉變 Ras 形式，而非藉由經設計成為香葉草基香葉草基受體之轉變 Ras 形式所引致之表現型變化阻斷；(iii)阻斷 Ras 之胞內處理，該 Ras 係為法呢烯基受體，而非經設計成為香葉草基香葉草基受體之 Ras；及(iv)阻斷培養物中藉由轉變 Ras 所引致之異常細胞生長。

本發明化合物會抑制法呢烯基蛋白質轉移酶，與致癌基因蛋白質 Ras 之法呢烯基化作用。因此，本發明進一步提

供一種在哺乳動物，尤其是人類中，藉由投予有效量(例如治療上有效量)之一或多種(例如一種)本發明化合物，以抑制法呢烯基蛋白質轉移酶(例如 ras 法呢烯基蛋白質轉移酶)之方法。本發明化合物對病患之投藥，以抑制法呢烯基蛋白質轉移酶，可用於治療下文所述之癌症。

本發明係提供一種抑制或治療異常生長細胞包括經轉變細胞之方法，其方式是投予有效量(例如治療上有效量)之一或多種(例如一種)本發明化合物。細胞之異常生長係指與正常調節機制無關之細胞生長(例如接觸抑制之喪失)。這包括以下之異常生長：(1)表現經活化 Ras 致癌基因之腫瘤細胞(腫瘤)；(2)腫瘤細胞，其中 Ras 蛋白質係由於另一種基因中之致癌基因突變之結果而被活化；及(3)其中發生進行 Ras 活化作用之其他增生疾病之良性與惡性細胞。

本發明亦提供一種抑制或治療腫瘤(意即癌症)生長之方法，其方式是對需要此種治療之哺乳動物(例如人類)投予有效量(例如治療上有效量)之一或多種(例如一種)本發明化合物。特定言之，本發明係提供一種抑制或治療表現經活化 Ras 致癌基因之生長腫瘤之方法，其方式是投予有效量(例如治療上有效量)之上述化合物。

本發明亦提供一種治療增生疾病尤其是癌症(意即腫瘤)之方法，其包括對需要此種治療之哺乳動物(例如人類)投予有效量(例如治療上有效量)之一或多種(例如一種)本文中所述之本發明化合物，且併用有效量之至少一種抗癌劑(意即化學治療劑)及/或放射。

本發明亦提供一種治療增生疾病尤其是癌症(意即腫瘤)之方法,其包括對需要此種治療之哺乳動物(例如人類)投予有效量(例如治療上有效量)之一或多種(例如一種)本發明化合物,且併用有效量之至少一種訊息轉導抑制劑。

可被抑制或治療之增生疾病(腫瘤,意即癌症)之實例,包括但不限於:

(A) 肺癌(例如肺臟腺癌與非小細胞肺癌);

(B) 胰癌(例如胰癌瘤,例如外分泌胰癌瘤);

(C) 結腸癌(例如結腸直腸癌,例如結腸腺癌與結腸腺瘤);

(D) 髓樣白血病(例如急性骨髓性白血病(AML)、CML及CMML);

(E) 甲狀腺濾胞癌;

(F) 骨髓發育不良徵候簇(MDS);

(G) 膀胱癌;

(H) 表皮癌;

(I) 黑色素瘤;

(J) 乳癌;

(K) 前列腺癌;

(L) 頭部與頸部癌症(例如頭部與頸部之鱗狀細胞癌);

(M) 卵巢癌;

(N) 神經膠質瘤;

(O) 間葉來源之癌症(例如纖維肉瘤與橫紋肌肉瘤);

(P) 肉瘤;

(169)

- (Q) 四 癌 瘤 ；
- (R) 神 經 胚 細 胞 瘤 ；
- (S) 腎 臟 癌 ；
- (T) 肝 細 胞 瘤 ；
- (U) 非 霍 奇 金 (Hodgkin) 氏 淋 巴 瘤 ；
- (V) 多 發 性 骨 髓 瘤 ； 及
- (W) 造 形 甲 狀 腺 癌 。

例如，本發明之具體實施例包括治療癌症之方法，其中該癌症係選自包括：胰癌、肺癌、髓樣白血病、甲狀腺濾胞腫瘤、脊髓發育不良徵候簇、頭部與頸部癌症、黑色素瘤、乳癌、前列腺癌症、卵巢癌、膀胱癌、神經膠質瘤、表皮癌、結腸癌、非霍奇金 (Hodgkin) 氏淋巴瘤及多發性骨髓細胞瘤，其包括對該病患投予有效量之本發明化合物。

而且例如，本發明之具體實施例係包括治療癌症之方法，其中該癌症係選自包括：肺癌(例如非小細胞肺癌)、頭部與頸部癌症(例如頭部與頸部之鱗狀細胞癌)、膀胱癌、乳癌、前列腺癌與髓樣白血病(例如 CML 與 AML)、非霍奇金 (Hodgkin) 氏淋巴瘤及多發性骨髓瘤。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中，治療癌症之方法，其包括投予治療上有效量之一或多種(例如一種)本發明化合物，及治療上有效量之至少兩種不同抗腫瘤劑，選自：(1)紅豆杉烷類，(2)鉑配位化合物，(3)表皮生長因子(EGF)抑制劑，其係為抗體，(4)EGF抑制劑，其係為小分子，(5)血管內皮生長因子(VEGF)抑制劑，其係為抗體，(6)VEGF激

酶抑制劑，其係為小分子，(7)雌激素受體拮抗劑或選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，(8)抗腫瘤核苷衍生物，(9)艾波希酮(Epothilone)，(10)拓撲異構酶抑制劑，(11)長春花植物鹼，(12)抗體，其係為 $\alpha V\beta 3$ 整合素之抑制劑，(13)小分子，其係為 $\alpha V\beta 3$ 整合素之抑制劑，(14)葉酸鹽拮抗劑，(15)核糖核苷酸還原酶抑制劑，(16)蔥環素，(17)生物產品，(18)酞胺哌啶酮(或相關鹽亞胺)，及(19)葛里維克(Gleevec)。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中，治療癌症之方法，其包括投予治療上有效量之一或多種(例如一種)本發明化合物及抗腫瘤劑，選自：(1)EGF抑制劑，其係為抗體，(2)EGF抑制劑，其係為小分子，(3)VEGF抑制劑，其係為抗體，及(4)VEGF抑制劑，其係為小分子。放射療法亦可併用上述組合療法，意即，上述使用本發明化合物與抗腫瘤劑組合之方法，亦可包含投予治療上有效量之放射。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療白血病(例如急性髓樣白血病(AML)與慢性髓樣白血病(CML))之方法，其包括投予治療上有效量之一或多種(例如一種)本發明化合物，以及：(1)葛里維克(Gleevec)與干擾素，以治療CML；(2)葛里維克(Gleevec)與經PEG化之干擾素，以治療CML；(3)抗腫瘤核苷衍生物(例如Ara-C)，以治療AML；或(4)抗腫瘤核苷衍生物(例如Ara-C)且併用蔥環素，以治療AML。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中，治療非霍奇金(Hodgkin)氏淋巴瘤之方法，其包括投予治療上有效量之一或多種(例如一種)本發明化合物，以及：(1)一種生物產品

(例如利圖散(Rituxan))；(2)一種生物產品(例如利圖散)與抗腫瘤核苷衍生物(例如弗達拉賓(Fludarabine))；或(3)吉那仙思(Genasense)(對BCL-2反有意義)。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中，治療多發性骨髓瘤之方法，其包括投予治療上有效量之一或多種(例如一種)本發明化合物，以及：(1)蛋白體抑制劑(例如得自Millenium之PS-341)；或(2)酰胺吡啶酮(或相關鹽亞胺)。

本發明亦提供一種治療癌症之方法，其包括對需要此種治療之病患投予治療上有效量之以下物質：

(a) 本發明之FPT抑制劑(意即本發明化合物，例如式1.0化合物)；

(b) 至少兩種不同抗腫瘤劑，選自包括：

- (1) 紅豆杉烷類；
- (2) 鉑配位化合物；
- (3) EGF抑制劑，其係為抗體；
- (4) EGF抑制劑，其係為小分子；
- (5) VEGF抑制劑，其係為抗體；
- (6) VEGF激酶抑制劑，其係為小分子；
- (7) 雌激素受體拮抗劑或選擇性雌激素受體調節劑；
- (8) 抗腫瘤核苷衍生物；
- (9) 艾波希酮(Epothilone)；
- (10) 拓撲異構酶抑制劑；
- (11) 長春花植物鹼；
- (12) 抗體，其係為 $\alpha V\beta 3$ 整合素之抑制劑；

(172)

- (13) $\alpha V \beta 3$ 整合素之小分子抑制劑；
- (14) 葉酸鹽拮抗劑；
- (15) 核糖核苷酸還原酶抑制劑；
- (16) 蔥環素；
- (17) 生物產品；
- (18) 酞胺哌啶酮(或相關鹽亞胺)；及
- (19) 葛里維克(Gleevec)。

本發明亦提供一種治療癌症之方法，其包括對需要此種治療之病患投予治療上有效量之以下物質：將(a) 本發明之FPT抑制劑(意即本發明化合物，例如式1.0化合物)；

(b) 至少兩種不同抗腫瘤劑，選自包括：

- (1) 紅豆杉烷類；
- (2) 鉑配位化合物；
- (3) EGF抑制劑，其係為抗體；
- (4) EGF抑制劑，其係為小分子；
- (5) VEGF抑制劑，其係為抗體；
- (6) VEGF激酶抑制劑，其係為小分子；
- (7) 雌激素受體拮抗劑或選擇性雌激素受體調節劑；
- (8) 抗腫瘤核苷衍生物；
- (9) 艾波希酮(Epothilone)；
- (10) 拓撲異構酶抑制劑；
- (11) 長春花植物鹼；
- (12) 抗體，其係為 $\alpha V \beta 3$ 整合素之抑制劑；或
- (13) $\alpha V \beta 3$ 整合素之小分子抑制劑；

- (14) 葉酸鹽拮抗劑；
- (15) 核糖核苷酸還原酶抑制劑；
- (16) 蔥環素；
- (17) 生物產品；及
- (18) 酞胺哌啶酮(或相關鹽亞胺)。

本發明亦提供一種治療癌症之方法，其包括對需要此種治療之病患投予治療上有效量之以下物質：

(a) 本發明之 FPT 抑制劑(意即本發明化合物，例如式 1.0 化合物)；

(b) 至少兩種不同抗腫瘤劑，選自包括：

- (1) 紅豆杉烷類；
- (2) 鉑配位化合物；
- (3) EGF 抑制劑，其係為抗體；
- (4) EGF 抑制劑，其係為小分子；
- (5) VEGF 抑制劑，其係為抗體；
- (6) VEGF 激酶抑制劑，其係為小分子；
- (7) 雌激素受體拮抗劑或選擇性雌激素受體調節劑；
- (8) 抗腫瘤核苷衍生物；
- (9) 艾波希酮(Epothilone)；
- (10) 拓撲異構酶抑制劑；
- (11) 長春花植物鹼；
- (12) 抗體，其係為 $\alpha V \beta 3$ 整合素之抑制劑；或
- (13) $\alpha V \beta 3$ 整合素之小分子抑制劑；
- (14) 葉酸鹽拮抗劑；

(15) 核糖核苷酸還原酶抑制劑；

(16) 蔥環素；及

(17) 生物產品。

本發明亦提供一種治療癌症之方法，其包括對需要此種治療之病患投予治療上有效量之以下物質：

(a) 本發明之 FPT 抑制劑（意即本發明化合物，例如式 1.0 化合物）；

(b) 至少兩種不同抗腫瘤劑，選自包括：

(1) 紅豆杉烷類；

(2) 鉑配位化合物；

(3) EGF 抑制劑，其係為抗體；

(4) EGF 抑制劑，其係為小分子；

(5) VEGF 抑制劑，其係為抗體；

(6) VEGF 激酶抑制劑，其係為小分子；

(7) 雌激素受體拮抗劑或選擇性雌激素受體調節劑；

(8) 抗腫瘤核苷衍生物；

(9) 艾波希酮 (Epothilone)；

(10) 拓撲異構酶抑制劑；

(11) 長春花植物鹼；

(12) 抗體，其係為 $\alpha V\beta 3$ 整合素之抑制劑；及

(13) $\alpha V\beta 3$ 整合素之小分子抑制劑。

本發明亦提供一種治療非小細胞肺癌之方法，其包括對需要此種治療之病患投予治療上有效量之以下物質：

(a) 本發明之 FPT 抑制劑（意即本發明化合物，例如式

1.0 化合物)；

(b) 至少兩種不同抗腫瘤劑，選自包括：

- (1) 紅豆杉烷類；
- (2) 鉑配位化合物；
- (3) EGF 抑制劑，其係為抗體；
- (4) EGF 抑制劑，其係為小分子；
- (5) VEGF 抑制劑，其係為抗體；
- (6) VEGF 激酶抑制劑，其係為小分子；
- (7) 雌激素受體拮抗劑或選擇性雌激素受體調節劑；
- (8) 抗腫瘤核苷衍生物；
- (9) 艾波希酮 (Epothilone)；
- (10) 拓撲異構酶抑制劑；
- (11) 長春花植物鹼；
- (12) 抗體，其係為 $\alpha V \beta 3$ 整合素之抑制劑；及
- (13) $\alpha V \beta 3$ 整合素之小分子抑制劑。

本發明亦提供一種治療非小細胞肺癌之方法，包括對需要此種治療之病患投予治療上有效量之以下物質：

(a) 本發明之 FPT 抑制劑 (意即本發明化合物，例如式 1.0 化合物)；

(b) 至少兩種不同抗腫瘤劑，選自包括：

- (1) 紅豆杉烷類；
- (2) 鉑配位化合物；
- (3) 抗腫瘤核苷衍生物；
- (4) 拓撲異構酶抑制劑；及

(5) 長春花植物鹼。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中，治療非小細胞肺癌之方法，其包括投予治療上有效量之以下物質：

(a) 本發明之 FPT 抑制劑(意即本發明化合物，例如式 1.0 化合物)；

(b) 碳氯胺鉑；及

(c) 培克里他索(paclitaxel)。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中，治療非小細胞肺癌之方法，其包括投予治療上有效量之以下物質：

(a) 本發明之 FPT 抑制劑(意即本發明化合物，例如式 1.0 化合物)；

(b) 順氯胺鉑；及

(c) 真西塔賓(gemcitabine)。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中，治療非小細胞肺癌之方法，其包括投予治療上有效量之以下物質：

(a) 本發明之 FPT 抑制劑(意即本發明化合物，例如式 1.0 化合物)；

(b) 碳氯胺鉑；及

(c) 真西塔賓(gemcitabine)。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中，治療非小細胞肺癌之方法，其包括投予治療上有效量之以下物質：

(a) 本發明之 FPT 抑制劑(意即本發明化合物，例如式 1.0 化合物)；

(b) 碳氯胺鉑；及

(c) 多謝他索 (docetaxel)。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中，治療癌症之方法，其包括投予治療上有效量之以下物質：

(a) 本發明之 FPT 抑制劑 (意即本發明化合物，例如式 1.0 化合物)；

(b) 抗腫瘤劑，選自包括：

(1) EGF 抑制劑，其係為抗體；

(2) EGF 抑制劑，其係為小分子；

(3) VEGF 抑制劑，其係為抗體；及

(4) VEGF 激酶抑制劑，其係為小分子。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中，治療頭部與頸部鱗狀細胞癌之方法，其包括投予治療上有效量之以下物質：

(a) 本發明之 FPT 抑制劑 (意即本發明化合物，例如式 1.0 化合物)；

(b) 一或多種抗腫瘤劑，選自包括：

(1) 紅豆杉烷類；與

(2) 鉑配位化合物。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中，治療頭部與頸部鱗狀細胞癌之方法，其包括投予治療上有效量之以下物質：

(a) 本發明之 FPT 抑制劑 (意即本發明化合物，例如式 1.0 化合物)；

(b) 至少兩種不同抗腫瘤劑，選自包括：

- (1) 紅豆杉烷類；
- (2) 鉑配位化合物；及
- (3) 抗腫瘤核苷衍生物(例如 5-氟尿嘧啶)。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中，治療 CML 之方法，其包括投予治療上有效量之以下物質：

- (a) 本發明之 FPT 抑制劑(意即本發明化合物，例如式 1.0 化合物)；
- (b) 葛里維克(Gleevec)；及
- (c) 干擾素(例如 Intron-A)。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中，治療 CML 之方法，其包括投予治療上有效量之以下物質：

- (a) 本發明之 FPT 抑制劑(意即本發明化合物，例如式 1.0 化合物)；
- (b) 葛里維克(Gleevec)；及
- (c) 經 PEG 化之干擾素(例如 Peg-Intron 與 Pegasys)。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中，治療 AML 之方法，其包括投予治療上有效量之以下物質：

- (a) 本發明之 FPT 抑制劑(意即本發明化合物，例如式 1.0 化合物)；
- (b) 抗腫瘤核苷衍生物(例如阿糖胞苷(意即 Ara-C))。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中，治療 AML 之方法，其包括投予治療上有效量之以下物質：

- (a) 本發明之 FPT 抑制劑(意即本發明化合物，例如式 1.0 化合物)；

- (b) 抗腫瘤核苷衍生物(例如阿糖胞苷(意即 Ara-C)); 及
- (c) 蔥環素。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中，治療非霍奇金(Hodgkin)氏淋巴瘤之方法，其包括投予治療上有效量之以下物質：

- (a) 本發明之 FPT 抑制劑(意即本發明化合物，例如式 1.0 化合物)；

- (b) 利圖西馬伯(rituximab)(利圖散(Rituxan))。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中，治療非霍奇金(Hodgkin)氏淋巴瘤之方法，其包括投予治療上有效量之以下物質：

- (a) 本發明之 FPT 抑制劑(意即本發明化合物，例如式 1.0 化合物)；

- (b) 利圖西馬伯(rituximab)(利圖散(Rituxan)); 及

- (c) 抗腫瘤核苷衍生物(例如弗達拉賓(fludarabine)(意即 F-ara-A))。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中，治療非霍奇金(Hodgkin)氏淋巴瘤之方法，包括投予治療上有效量之以下物質：

- (a) 本發明之 FPT 抑制劑(意即本發明化合物，例如式 1.0 化合物)；

- (b) 吉那仙思(Genasense)(對 BCL-2 反有意義)。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中，治療多發性骨髓瘤之方法，其包括投予治療上有效量之以下物質：

(a) 本發明之 FPT 抑制劑 (意即本發明化合物，例如式 1.0 化合物)；

(b) 蛋白體抑制劑 (例如 PS-341 (Millenium))。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中，治療多發性骨髓瘤之方法，其包括投予治療上有效量之以下物質：

(a) 本發明之 FPT 抑制劑 (意即本發明化合物，例如式 1.0 化合物)；

(b) 酞胺哌啶酮或相關鹽亞胺。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中，治療多發性骨髓瘤之方法，其包括投予治療上有效量之以下物質：

(a) 本發明之 FPT 抑制劑 (意即本發明化合物，例如式 1.0 化合物)；

(b) 酞胺哌啶酮。

本發明亦針對治療本文中所述癌症，特別是上述癌症之方法，其中除了 FPT 抑制劑與抗腫瘤劑之投藥以外，亦在治療循環之前、期間或之後施行放射療法。

咸信本發明亦提供一種抑制或治療良性與惡性兩者之增生疾病之方法，其中 Ras 蛋白質係由於在其他基因中之致癌性突變之結果而以迷行方式活化 -- 意即 Ras 基因本身並未因突變而被活化成致癌基因形式 -- 其中該抑制或治療係經由對需要此種治療之哺乳動物 (例如人類)，投予有效量 (例如治療上有效量) 之一或多種 (例如一種) 本發明化合物而達成。例如，良性增生病症神經纖維瘤生成，或其中 Ras 係由於酪胺酸激酶致癌基因 (例如 neu、src、abl、lck 及 fyn)

之突變或過度表現而被活化之腫瘤，可藉由本文中所述之三環化合物而被抑制或治療。

可用於本發明方法中之本發明化合物，會抑制或治療細胞之異常生長。不希望被理論所束縛，咸信此等化合物可經由抑制 G-蛋白質功能，譬如 Ras p21，藉由阻斷 G-蛋白質異戊二烯基化作用而發揮功能，因此使其可用於增生疾病譬如腫瘤生長與癌症之治療。不希望被理論所束縛，咸信此等化合物會抑制 ras 法呢烯基蛋白質轉移酶，且因此顯示抵抗 ras 轉變細胞之抗增生活性。

根據本發明治療增生疾病(癌症，意即腫瘤)之方法，包括一種藉由同時或相繼投予有效量之本發明化合物與有效量之化學治療劑及 / 或放射，以治療(抑制)細胞(包括經轉變細胞)之異常生長之方法。

在較佳具體實施例中，本發明方法包括在需要治療之病患中，治療或抑制腫瘤生長之方法，其方式是同時或相繼投予(1)有效量之本發明化合物，與(2)有效量之至少一種抗腫瘤劑、微管影響劑及 / 或放射療法。例如，此等方法之一項具體實施例係針對一種治療選自包括：肺癌、前列腺癌及髓樣白血病之癌症之方法。

根據本發明治療增生疾病之方法，亦包括治療(抑制)良性與惡性兩者之增生疾病之方法，其中 Ras 蛋白質係由於在其他基因中之致癌性突變之結果，而以迷行方式被活化 - 意即 Ras 基因本身並未因突變成致癌基因形式而被活化。此方法包括對需要此種治療之病患，同時或相繼投予有效

量之本發明化合物與有效量之抗腫瘤劑及 / 或放射療法。此種可被治療之增生疾病之實例包括：良性增生病症神經纖維瘤生成，或其中 Ras 係由於酪胺酸激酶致癌基因 (例如 neu、src、abl、lck、lyn、fyn) 之突變或過度表現而被活化之腫瘤。

對放射療法而言， γ -放射為較佳。

根據本發明治療增生疾病 (癌症，意即腫瘤) 之方法，亦包括在需要此種治療之病患中治療 (抑制) 細胞 (包括經轉變細胞) 之異常生長之方法，其方式是同時或相繼投予有效量之本發明化合物與有效量之至少一種訊息轉導抑制劑。

典型訊息轉導抑制劑包括但不限於：

- (i) Bcr/abl 激酶抑制劑，例如 STI 571 (葛里維克 (Gleevec))；
- (ii) 表皮生長因子 (EGF) 受體抑制劑，例如激酶抑制劑 (愛瑞沙 (Iressa), OSI-774) 與抗體 (衣姆克隆 (Imclone)：C225 [Goldstein 等人 (1995), Clin Cancer Res. 1：1311-1318] 與亞伯堅尼斯 (Abgenix)：ABX-EGF)，及 (iii) HER-2/neu 受體抑制劑，例如 Herceptin[®] (搓史圖諸馬伯 (trastuzumab))。

本發明治療方法之具體實施例係針對使用藥物 (化合物) 之組合以治療癌症，意即本發明係針對用於治療癌症之組合療法。熟諳此藝者將明瞭藥物通常係個別地以醫藥組合物投藥。使用包含超過一種藥物之醫藥組合物，係在本發明之範圍內。

抗腫瘤劑通常係以熟練臨床家易於取得之劑量形式投藥，且通常係以其正常情況下開立之量投藥 (例如，在醫師

桌上參考資料，第 56 版，2002 年（由醫療經濟學公司 (Montvale, NJ 07645-1742) 出版，其揭示內容係併於本文供參考）中所述之量，或在關於藥劑使用之製造者文獻中所述之量）。

例如，FPT 抑制劑可以口服方式（例如，以膠囊）投藥，而抗腫瘤劑可以靜脈內方式投藥，通常以 IV 溶液。使用包含超過一種藥物之醫藥組合物，係在本發明之範圍內。

FPT 抑制劑與抗腫瘤劑係以治療上有效劑量投藥，以獲得臨床上可接受之結果，例如病徵或腫瘤之減少或消除。因此，FPT 抑制劑與抗腫瘤劑可於治療擬案中同時或連續投藥。抗腫瘤劑之投藥可根據此項技藝中已知之治療擬案施行。

FPT 抑制劑與抗腫瘤劑係以治療擬案投藥，其通常持續一至七週，且典型上係重複 6 至 12 次。一般而言，治療擬案係持續一至四週。亦可使用一至三週之治療擬案。亦可使用一至兩週之治療擬案。在此治療擬案或循環期間，FPT 抑制劑係每日投藥，而抗腫瘤劑係一週投藥一或多次。一般而言，FPT 抑制劑可每日投藥（意即每天一次），較佳為每天兩次，而抗腫瘤劑係一週投藥一次或每三週一次。例如，紅豆杉烷類（例如培克里他索 (paclitaxel)（例如 Taxol[®]）或多謝他索 (docetaxel)（例如 Taxotere[®]））可一週投藥一次或每三週一次。

但是，熟諳此藝者將明瞭此治療擬案可根據病患之需要而改變。因此，使用於本發明方法中之化合物（藥物）之組合，可以上述擬案之變型投藥。例如，在治療循環期間，

FPT抑制劑可不連續地而非連續地投藥。因此，例如在治療循環期間，FPT抑制劑可每日投藥，歷經一週，然後中斷一週，使用此投藥，於治療循環期間重複。或者，FPT抑制劑可每日投藥，歷經兩週，並中斷一週，使用此投藥，於治療循環期間重複。因此，FPT抑制劑可在循環期間每日投藥，歷經一或多週，並在循環期間中斷一或多週，使用此投藥型式，於治療循環期間重複。此不連續治療亦可以天數為基準，而非全週。例如，每日服藥1至6天，未服藥1至6天，使用此型式，於治療擬案期間重複。其中未服用FPT抑制劑之天(或週)數，未必等於其中服用FPT抑制劑之天(或週)數。通常，若使用不連續服藥擬案，則服用FPT抑制劑之天或週數係至少等於或大於未服用FPT抑制劑之天或週數。

抗腫瘤劑可藉由大丸劑或連續灌注給予。抗腫瘤劑可在治療循環期間每日至每週一次，或每兩週一次，或每三週一次，或每四週一次給予。若在治療循環期間每日投藥，則此每日服藥可不連續地涵蓋治療循環週數。例如，服藥一週(或多天)，未服藥一週(或多天)，使用此型式，於治療循環期間重複。

FPT抑制劑可以口服方式投藥，較佳係以固體劑量形式，更佳為膠囊，而同時總治療上有效日服劑量可以每天一至四份，或一至兩份分離劑量投藥，通常，此治療上有效劑量係一天給予一次或兩次，較佳為一天兩次。FPT抑制劑可以約50至約400毫克之量每天投藥一次，並可以約50至

約 300 毫克之量每天投藥一次。FPT 抑制劑一般係以約 50 至約 350 毫克之量一天投藥兩次，通常為 50 毫克至約 200 毫克一天兩次，較佳為約 75 毫克至約 125 毫克一天投藥兩次，且最佳為約 100 毫克一天投藥兩次。

若病患有所回應或很安定，則於治療循環完成後，可根據熟練臨床家之判斷，重複此治療循環。於治療循環完成時，病患可在治療擬案中所投予之相同劑量下，於 FPT 抑制劑上持續，或若此劑量低於 200 毫克一天兩次，則可提升此劑量至 200 毫克一天兩次。可持續此維持劑量，直到病患有所進展或已不再對劑量有耐藥性為止（於此種情況中，可降低劑量，且病患可持續在此降低劑量下）。

與 FPT 抑制劑一起使用之抗腫瘤劑，在治療循環期間係以其正常開立之劑量投藥（意即，抗腫瘤劑係根據此等藥物投藥之實施標準投藥）。例如：(a) 對紅豆杉烷類，約 30 至約 300 毫克 / 平方米；(b) 對順氯胺鉑，約 30 至約 100 毫克 / 平方米；(c) 對碳氯胺鉑，約 2 至約 8 AUC；(d) 對係為抗體之 EGF 抑制劑，約 2 至約 4 毫克 / 平方米；(e) 對係為小分子之 EGF 抑制劑，約 50 至約 500 毫克 / 平方米；(f) 對係為抗體之 VEGF 激酶抑制劑，約 1 至約 10 毫克 / 平方米；(g) 對係為小分子之 VEGF 抑制劑，約 50 至約 2400 毫克 / 平方米；(h) 對 SERM，約 1 至約 20 毫克；(i) 對於抗腫瘤核苷 5- 氟尿嘧啶、真西塔賓 (gemcitabine) 及卡配西塔賓 (capecitabine)，約 500 至約 1250 毫克 / 平方米；(j) 對於抗腫瘤核苷阿糖胞苷 (Ara-C)，100-200 毫克 / 平方米 / 天，每 3 至 4 週歷經 7 至 10 天，及對反拗白

血病與淋巴瘤為高劑量，意即 1 至 3 克 / 平方米，每 12 小時歷經一小時，每三至四週，服用 4-8 份劑量；(k) 對於抗腫瘤核苷弗達拉賓 (Fludarabine)(F-ara-A)，10-25 毫克 / 平方米 / 天，每 3 至 4 週；(l) 對於抗腫瘤核苷得西塔賓 (Decitabine)，30 至 75 毫克 / 平方米，每 6 週歷經三天，最高 8 次循環；(m) 對於抗腫瘤核苷氯基脫氧腺苷 (CdA, 2-CdA)，0.05-0.1 毫克 / 公斤 / 天，以連續灌注，每 3 至 4 週歷經至高 7 天；(n) 對艾波希酮 (Epothilone)，約 1 至約 100 毫克 / 平方米；(o) 對拓撲異構酶抑制劑，約 1 至約 350 毫克 / 平方米；(p) 對長春花植物鹼，約 1 至約 50 毫克 / 平方米；(q) 對葉酸鹽拮抗劑胺甲喋呤 (MTX)，20-60 毫克 / 平方米，藉由口服、IV 或 IM，每 3 至 4 週，中間劑量服用法為 80-250 毫克 / 平方米 IV，每 3 至 4 週歷經 60 分鐘，而高劑量服用法為 250-1000 毫克 / 平方米 IV，每 3 至 4 週以甲醯四氫葉酸給予；(r) 對葉酸鹽拮抗劑普美催得 (Premetrexed) (Alimta)，每 3 週 300-600 毫克 / 平方米 (第 1 天 10 分鐘 IV 灌注)；(s) 對核糖核苷酸還原酶抑制劑羥基脲 (HU)，20-50 毫克 / 公斤 / 天 (按需要致使血球計數下降)；(t) 對鉑配位化合物草酸鉑 (Eloxatin)，每 3 至 4 週 50-100 毫克 / 平方米 (較佳係用於固態腫瘤，譬如非小細胞肺癌、結腸直腸癌及卵巢癌)；(u) 對蒽環素道諾紅菌素，10-50 毫克 / 平方米 / 天 IV，每 3 至 4 週歷經 3-5 天；(v) 對蒽環素多克索紅菌素 (亞德里亞霉素)，50-100 毫克 / 平方米 IV 連續灌注，每 3 至 4 週歷經 1-4 天，或每週 10-40 毫克 / 平方米 IV；(w) 對蒽環素依達紅菌素，10-30 毫克 / 平方米，每日歷經 1-3 天，每 3 至 4 週以緩慢 IV

灌注，歷經 10-20 分鐘；(x) 對生物干擾素 (Intron-A, Roferon)，5 至 20 百萬 IU，每週三次；(y) 生物 PEG 化干擾素 (PEG-Intron, Pegasys)，3 至 4 微克 / 公斤 / 天慢性皮下 (直到復發或活性喪失為止)；及 (z) 生物利圖西馬伯 (Rituximab)(Rituxan)(用於非霍奇金 (Hodgkin) 氏淋巴瘤之抗體)，200-400 毫克 / 平方米 IV，每週歷經 4-8 週，共 6 個月。

葛里維克 (Gleevec) 可以口服方式使用，其量為約 200 至約 800 毫克 / 天。

酞胺哌啶酮 (及相關鹽亞胺) 可以口服方式使用，其量為約 200 至約 800 毫克 / 天，並可連續服藥或使用，直到復發或有毒性為止。參閱，例如 Mitsiades 等人，"在人類多發性骨髓瘤細胞中藉由免疫調節酞胺哌啶酮類似物所引致之細胞凋零發出訊息；治療關聯性"，Blood, 99 (12): 4525-30, 2002 年 6 月 15 日，其揭示內容係併於本文供其參考。

例如，培克里他索 (paclitaxel)(例如 Taxol[®]) 可以約 50 至約 100 毫克 / 平方米之量，每週投藥一次，其中約 60 至約 80 毫克 / 平方米為較佳。於另一項實例中，培克里他索 (例如 Taxol[®]) 可以約 150 至約 250 毫克 / 平方米之量，每三週投藥一次，其中約 175 至約 225 毫克 / 平方米為較佳。

於另一項實例中，多謝他索 (docetaxel)(例如 Taxotere[®]) 可以約 10 至約 45 毫克 / 平方米之量，每週投藥一次。於另一項實例中，多謝他索 (例如 Taxotere[®]) 可以約 50 至約 100 毫克 / 平方米之量，每三週投藥一次。

於另一項實例中，順氯氨鉑可以約 20 至約 40 毫克 / 平方

米之量，每週投藥一次。於另一項實例中，順氯胺鉑可以約 60 至約 100 毫克 / 平方米之量，每三週投藥一次。

於另一項實例中，碳氯胺鉑可以提供 AUC 約 2 至約 3 之量，每週投藥一次。於另一項實例中，碳氯胺鉑可以提供 AUC 約 5 至約 8 之量，每三週投藥一次。

因此，於一項實例中(例如治療非小細胞肺癌)：

(1) FPT 抑制劑係以約 50 毫克至約 200 毫克之量一天投藥兩次，較佳為約 75 毫克至約 125 毫克一天投藥兩次，且最佳為約 100 毫克一天投藥兩次；

(2) 培克里他索 (paclitaxel)(例如 Taxol[®]) 係以約 50 至約 100 毫克 / 平方米之量每週投藥一次，其中約 60 至約 80 毫克 / 平方米為較佳；及

(3) 碳氯胺鉑係以提供 AUC 約 2 至約 3 之量每週投藥一次。

於另一項實例中(例如治療非小細胞肺癌)：

(1) FPT 抑制劑係以約 50 毫克至約 200 毫克之量一天投藥兩次，較佳為約 75 毫克至約 125 毫克一天投藥兩次，且最佳為約 100 毫克一天投藥兩次；

(2) 培克里他索 (paclitaxel)(例如 Taxol[®]) 係以約 50 至約 100 毫克 / 平方米之量每週投藥一次，其中約 60 至約 80 毫克 / 平方米為較佳；及

(3) 順氯胺鉑係以約 20 至約 40 毫克 / 平方米之量每週投藥一次。

於另一項實例中(例如治療非小細胞肺癌)：

(1) FPT 抑制劑係以約 50 毫克至約 200 毫克之量一天投藥兩

次，較佳為約 75 毫克至約 125 毫克一天投藥兩次，且最佳為約 100 毫克一天投藥兩次；

(2) 多謝他索 (docetaxel)(例如 Taxotere[®]) 係以約 10 至約 45 毫克 / 平方米之量每週投藥一次；及

(3) 碳氯胺鉑係以提供 AUC 約 2 至約 3 之量每週投藥一次。

於另一項實例中(例如治療非小細胞肺癌)：

(1) FPT 抑制劑係以約 50 毫克至約 200 毫克之量一天投藥兩次，較佳為約 75 毫克至約 125 毫克一天投藥兩次，且最佳為約 100 毫克一天投藥兩次；

(2) 多謝他索 (docetaxel)(例如 Taxotere[®]) 係以約 10 至約 45 毫克 / 平方米之量每週投藥一次；及

(3) 順氯胺鉑係以約 20 至約 40 毫克 / 平方米之量每週投藥一次。

因此，於一項實例中(例如治療非小細胞肺癌)：

(1) FPT 抑制劑係以約 50 毫克至約 200 毫克之量一天投藥兩次，較佳為約 75 毫克至約 125 毫克一天投藥兩次，且最佳為約 100 毫克一天投藥兩次；

(2) 培克里他索 (paclitaxel)(例如 Taxol[®]) 係以約 150 至約 250 毫克 / 平方米之量每三週投藥一次，其中約 175 至約 225 毫克 / 平方米為較佳，且其中 175 毫克 / 平方米為最佳；及

(3) 碳氯胺鉑係以提供 AUC 約 5 至約 8 之量每三週投藥一次，且較佳為 6。

於治療非小細胞肺癌之一項較佳實例中：

(1) FPT 抑制劑係以 100 毫克之量一天投藥兩次；

(2) 培克里他索 (paclitaxel)(例如 Taxol[®]) 係以 175 毫克 / 平方米之量每三週投藥一次；及

(3) 碳氫胺鉑係以提供 AUC 為 6 之量每三週投藥一次。

於另一項實例中(例如治療非小細胞肺癌)：

(1) FPT 抑制劑係以約 50 毫克至約 200 毫克之量一天投藥兩次，較佳為約 75 毫克至約 125 毫克一天投藥兩次，且最佳為約 100 毫克一天投藥兩次；

(2) 培克里他索 (paclitaxel)(例如 Taxol[®]) 係以約 150 至約 250 毫克 / 平方米之量每三週投藥一次，其中約 175 至約 225 毫克 / 平方米為較佳；及

(3) 順氫胺鉑係以約 60 至約 100 毫克 / 平方米之量每三週投藥一次。

於另一項實例中(例如治療非小細胞肺癌)：

(1) FPT 抑制劑係以約 50 毫克至約 200 毫克之量一天投藥兩次，較佳為約 75 毫克至約 125 毫克一天投藥兩次，且最佳為約 100 毫克一天投藥兩次；

(2) 多謝他索 (docetaxel)(例如 Taxotere[®]) 係以約 50 至約 100 毫克 / 平方米之量每三週投藥一次；及

(3) 碳氫胺鉑係以提供 AUC 約 5 至約 8 之量每三週投藥一次。

於另一項實例中(例如治療非小細胞肺癌)：

(1) FPT 抑制劑係以約 50 毫克至約 200 毫克之量一天投藥兩次，較佳為約 75 毫克至約 125 毫克一天投藥兩次，且最佳為約 100 毫克一天投藥兩次；

(2) 多謝他索 (docetaxel)(例如 Taxotere[®]) 係以約 50 至約 100 毫克 /

平方米之量每三週投藥一次；及

(3) 順氯胺鉑係以約 60 至約 100 毫克 / 平方米之量每三週投藥一次。

在使用 FPT 抑制劑、多謝他索及碳氯胺鉑以治療非小細胞肺癌之一項較佳實例中：

(1) FPT 抑制劑係以約 50 毫克至約 200 毫克之量一天投藥兩次，較佳為約 75 毫克至約 125 毫克一天投藥兩次，且最佳為約 100 毫克一天投藥兩次；

(2) 多謝他索 (docetaxel)(例如 Taxotere®) 係以約 75 毫克 / 平方米之量每三週投藥一次；及

(3) 碳氯胺鉑係以提供 AUC 約 6 之量每三週投藥一次。

於上文實例中，多謝他索 (例如 Taxotere®) 與順氯胺鉑，多謝他索 (例如 Taxotere®) 與碳氯胺鉑，培克里他索 (例如 Taxol®) 與碳氯胺鉑，或培克里他索 (例如 Taxol®) 與順氯胺鉑，較佳係於同一天投藥。

於另一項實例中 (例如 CML)：

(1) FPT 抑制劑係以約 100 毫克至約 200 毫克之量一天投藥兩次；

(2) 葛里維克 (Gleevec) 係以口服方式投藥，其量為約 400 至約 800 毫克 / 天；及

(3) 干擾素 (Intron-A) 係以約 5 至約 20 百萬 IU 之量每週投藥三次。

於另一項實例中 (例如 CML)：

(1) FPT 抑制劑係以約 100 毫克至約 200 毫克之量一天投藥兩

次；

(2) 葛里維克 (Gleevec) 係以口服方式投藥，其量為約 400 至約 800 毫克 / 天；及

(3) 經 PEG 化之干擾素 (PEG-Intron 或 Pegasys) 係以約 3 至約 6 微克 / 公斤 / 天量投藥。

於另一項實例中 (例如非霍奇金 (Hodgkin) 氏淋巴瘤)：

(1) FPT 抑制劑係以約 50 毫克至約 200 毫克之量一天投藥兩次，較佳為約 75 毫克至約 125 毫克一天投藥兩次，且最佳為約 100 毫克一天投藥兩次；及

(2) 吉那仙思 (Genasense) (對 BCL-2 反有意義) 係以連續 IV 灌注投藥，於約 2 至約 5 毫克 / 公斤 / 天 (例如 3 毫克 / 公斤 / 天) 之劑量下，每 3 至 4 週歷經 5 至 7 天。

於另一項實例中 (例如多發性骨髓瘤)：

(1) FPT 抑制劑係以約 50 毫克至約 200 毫克之量一天投藥兩次，較佳為約 75 毫克至約 125 毫克一天投藥兩次，且最佳為約 100 毫克一天投藥兩次；及

(2) 蛋白體抑制劑 (例如 PS-341 - Millenium) 係以約 1.5 毫克 / 平方米之量每週投藥兩次，歷經連續兩週，與一週靜止期。

於另一項實例中 (例如多發性骨髓瘤)：

(1) FPT 抑制劑係以約 50 毫克至約 200 毫克之量一天投藥兩次，較佳為約 75 毫克至約 125 毫克一天投藥兩次，且最佳為約 100 毫克一天投藥兩次；及

(2) 酞胺哌啶酮 (或相關鹽亞胺) 係以口服方式投藥，其量為約 200 至約 800 毫克 / 天，其中係連續服藥，直到復發或

有 毒 性 為 止 。

於上文實例中，紅豆杉帖里 (taxotere) 與順氯胺鉑，紅豆杉帖里與碳氯胺鉑，紅豆杉醇與碳氯胺鉑，或紅豆杉醇與順氯胺鉑，較佳係於同一天投藥。

可與FPT抑制劑併用之抗腫瘤劑為：

(1) 紅豆杉烷類，譬如培克里他索 (Taxol[®]) 及 / 或多謝他索 (Taxotere[®])；

(2) 鉑配位化合物，例如碳氯胺鉑、順氯胺鉑及草酸鉑；

(3) EGF抑制劑，其係為抗體，譬如：HER2抗體(例如搓史圖諸馬伯 (trastuzumab)(Herceptin[®]), Genentech公司)、些圖西馬伯 (Cetuximab)(Erbix, IMC-C225, Imclone系統)、EMD 72000 (Merck KGaA)、抗-EGFR單株抗體ABX (Abgenix)、TheraCIM-h-R3(分子免疫學中心)、單株抗體425 (Merck KGaA)、單株抗體ICR-62 (ICR, Sutton, England)、赫吉姆 (Herzyme)(Elan醫藥技術與核糖酵素醫藥)、PKI 166 (Novartis)、EKB 569 (Wyeth-Ayerst)、GW 572016 (GlaxoSmithKline)、CI 1033 (Pfizer全球研究與發展)、搓史圖諸馬伯-美坦習諾 (maytansinoid) 共軛物 (Genentech公司)、米圖莫馬伯 (mitumomab) (Imclone系統與Merck KGaA) 及 Melvax II (Imclone系統與Merck KGaA)；

(4) EGF抑制劑，其係為小分子，譬如塔謝乏 (Tarceva)(TM) (OSI-774, OSI醫藥公司) 與愛瑞沙 (Iressa) (ZD 1839, Astra Zeneca)；

(5) VEGF抑制劑，其係為抗體，譬如：貝發西馬伯 (bevacizumab) (Genentech公司) 與 IMC-1C11 (Imclone系統)、DC 101 (一種KDR VEGF受體2，得自Imclone系統)；

(6) VEGF激酶抑制劑，其係為小分子，譬如 SU 5416 與 SU 6688 (

兩者係得自 Sugen 公司)；

(7) 雌激素受體拮抗劑或選擇性雌激素受體調節劑 (SERM)，譬如他摩西吩 (tamoxifen)、愛多西吩 (Idoxifene)、瑞洛西吩 (raloxifene)、反式 -2,3-二氫瑞洛西吩、列弗減西吩 (Levormeloxifene)、卓洛西吩 (droloxifene)、MDL 103,323 及阿可必吩 (acolbifene)(Schering 公司)；

(8) 抗腫瘤核苷衍生物，譬如 5-氟尿嘧啶、真西塔賓 (gemcitabine) 或卡配西塔賓 (capecitabine)；

(9) 艾波希酮 (Epothilone)，譬如 BMS-247550 (Bristol-Myers Squibb) 與 EPO906 (Novartis 醫藥)；

(10) 拓撲異構酶抑制劑，譬如拓波提肯 (topotecan)(Glaxo SmithKline) 與 坎普托薩 (camptosar)(Pharmacia)；

(11) 長春花植物鹼，譬如那威賓 (navelbine)(Anvar 與 Fabre, France)、長春新鹼及長春花鹼；及

(12) 抗體，其係為 $\alpha V \beta 3$ 整合素之抑制劑，譬如 LM-609 (參閱臨床癌症研究，第 6 卷，第 3056-3061 頁，2000 年 8 月，其揭示內容係併於本文供其參考)。

較佳抗腫瘤劑係選自：培克里他索、多謝他索、碳氯胺鉑、順氯胺鉑、真西塔賓、他摩西吩、賀西伯亭 (Herceptin)、些圖西馬伯 (Cetuximab)、塔謝乏 (Tarceva)、愛瑞沙 (Iressa)、貝發西馬伯 (bevacizumab)、那威賓 (navelbine)、IMC-1C11、SU5416 或 SU6688。

最佳抗腫瘤劑係選自：培克里他索、多謝他索、碳氯胺鉑、順氯胺鉑、那威賓、真西塔賓或賀西伯亭。

一般而言，當使用超過一種抗腫瘤劑於本發明方法中時，抗腫瘤劑係以其標準劑量形式，於同一天投藥，無論是同時或連續。例如，抗腫瘤劑通常係以靜脈內方式投藥，較佳係藉由 IV 滴注，使用此項技藝中所習知之 IV 溶液（例如等滲鹽水（0.9% NaCl）或右旋糖溶液（例如 5% 右旋糖））。

當使用兩種或多種抗腫瘤劑時，抗腫瘤劑通常係於同一天投藥；但是，熟諳此藝者將明瞭抗腫瘤劑可於不同天及在不同週投藥。熟練臨床家可根據來自抗腫瘤劑製造者所建議之劑量時間表投予該藥劑，並可根據病患之需求，調整該時間表，例如以病患對治療之回應為基礎。例如，當真西塔賓與鉑配位化合物例如順氯胺鉑合併使用，以治療肺癌時，真西塔賓與順氯胺鉑兩者係在治療循環之第一天，於同一天給予，然後真西塔賓係於第 8 天單獨給予，及在第 15 天再單獨給予一次。

因此，本發明之一項具體實施例係針對一種治療癌症之方法，其包括對需要此種治療之病患投予治療上有效量之 FPT 抑制劑、紅豆杉烷及鉑配位化合物。

本發明之另一項具體實施例係針對一種治療癌症之方法，其包括對需要此種治療之病患投予治療上有效量之 FPT 抑制劑、紅豆杉烷及鉑配位化合物，其中該 FPT 抑制劑係每天投藥，該紅豆杉烷係每循環每週投藥一次，及該鉑配位化合物係每循環每週投藥一次。此治療較佳係為每循環一至四週。

本發明之另一項具體實施例係針對一種治療癌症之方法

，其包括對需要此種治療之病患投予治療上有效量之FPT抑制劑、紅豆杉烷及鉑配位化合物，其中該FPT抑制劑係每天投藥，該紅豆杉烷係每循環每三週投藥一次，及該鉑配位化合物係每循環每三週投藥一次。此治療較佳係為每循環一至三週。

本發明之另一項具體實施例係針對一種治療癌症之方法，其包括對需要此種治療之病患投予治療上有效量之FPT抑制劑、培克里他索及碳氫胺鉑。較佳情況是，該FPT抑制劑係每天投藥，該培克里他索係每循環每週投藥一次，及該碳氫胺鉑係每循環每週投藥一次。此治療較佳係為每循環一至四週。

本發明之另一項具體實施例係針對一種治療癌症之方法，其包括對需要此種治療之病患投予治療上有效量之FPT抑制劑、培克里他索及碳氫胺鉑。較佳情況是，該FPT抑制劑係每天投藥，該培克里他索 (paclitaxel) 係每循環每三週投藥一次，及該碳氫胺鉑係每循環每三週投藥一次。此治療較佳係為每循環一至三週。

非小細胞肺癌較佳係以上述具體實施例中所述之方法治療。

本發明之另一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中，治療非小細胞肺癌之方法，其包括每日投予治療上有效量之FPT抑制劑，投予治療上有效量之碳氫胺鉑每循環一週一次，及投予治療上有效量之培克里他索每循環一週一次，其中治療係每循環給予一至四週。該FPT抑制劑

較佳係為每天投藥兩次。該碳氫胺鉑與該培克里他索較佳係於同一天投藥，而更佳為該碳氫胺鉑與該培克里他索係連續投藥，且最佳為該碳氫胺鉑係於該培克里他索之後投藥。

本發明之另一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中，治療非小細胞肺癌之方法，其包括每日投予治療上有效量之 FPT 抑制劑，投予治療上有效量之碳氫胺鉑每循環每三週一次，及投予治療上有效量之培克里他索每循環每三週一次，其中治療係給予一至三週。該 FPT 抑制劑較佳係為每天投藥兩次。該碳氫胺鉑與該培克里他索較佳係於同一天投藥，而更佳為該碳氫胺鉑與該培克里他索係連續投藥，且最佳為該碳氫胺鉑係於該培克里他索之後投藥。

本發明之另一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中，治療非小細胞肺癌之方法，其包括投予約 50 至約 200 毫克 FPT 抑制劑一天兩次，以提供 AUC 為約 2 至約 8 (較佳為約 2 至約 3) 之量投予碳氫胺鉑每循環每週一次，及每循環每週一次投予約 60 至約 300 毫克 / 平方米 (較佳為約 50 至 100 毫克 / 平方米，更佳為約 60 至約 80 毫克 / 平方米) 之培克里他索，其中治療係給予每循環一至四週。在一項更佳具體實施例中，該 FPT 抑制劑係以約 75 至約 125 毫克之量一天投藥兩次，其中約 100 毫克一天兩次係較佳。較佳為該碳氫胺鉑與該培克里他索係於同一天投藥，而更佳為該碳氫胺鉑與該培克里他索係連續投藥，且最佳為該碳氫胺鉑係於該培克里他索之後投藥。

於一項較佳具體實施例中，本發明係針對一種在需要治療之病患中，治療非小細胞肺癌之方法，其包括投予約 50 至約 200 毫克 FPT 抑制劑一天兩次，以提供 AUC 為約 2 至約 8 (較佳為約 5 至約 8，最佳為 6) 之量投予碳氯胺鉑每循環每三週一次，及每循環每三週一次投予約 150 至約 250 毫克 / 平方米 (較佳為約 175 至約 225 毫克 / 平方米，最佳為 175 毫克 / 平方米) 之培克里他索，其中治療係給予一至三週。在一項更佳具體實施例中，該 FPT 抑制劑係以約 75 至約 125 毫克之量一天投藥兩次，其中約 100 毫克一天兩次係較佳。較佳為該碳氯胺鉑與該培克里他索係於同一天投藥，而更佳為該碳氯胺鉑與該培克里他索係連續投藥，且最佳為該碳氯胺鉑係於該培克里他索之後投藥。

本發明之其他具體實施例係針對治療上述具體實施例中所述癌症之方法，惟替代培克里他索與碳氯胺鉑，一起使用於此等方法中之紅豆杉烷類與鉑配位化合物係為：(1) 多謝他索 (Taxotere®) 與順氯胺鉑；(2) 培克里他索與順氯胺鉑；及 (3) 多謝他索與碳氯胺鉑。於本發明方法中，順氯胺鉑較佳係以約 30 至約 100 毫克 / 平方米之量使用。於本發明方法中，多謝他索較佳係以約 30 至約 100 毫克 / 平方米之量使用。

於另一項具體實施例中，本發明係針對一種治療癌症之方法，其包括對需要此種治療之病患投予治療上有效量之 FPT 抑制劑、紅豆杉烷及作為抗體之 EGF 抑制劑。所使用之紅豆杉烷較佳為培克里他索，而 EGF 抑制劑較佳為 HER2 抗體 (更佳為賀西伯亭 (Herceptin)) 或些圖西馬伯 (Cetuximab)，且最

佳係使用賀西伯亭。治療長度，及FPT抑制劑與紅豆杉烷之量與投藥，均如上文具體實施例中所述。EGF抑制劑，其係為抗體，其係每循環一週投藥一次，而較佳係與紅豆杉烷在同一天投藥，且更佳係與紅豆杉烷連續投藥。例如，賀西伯亭係以約3至約5毫克/平方米(較佳為約4毫克/平方米)之負載劑量投藥，然後以約2毫克/平方米之維持劑量投藥，每循環每週一次，歷經此治療循環之其餘部份(此循環經常為1至4週)。經治療之癌症較佳為乳癌。

於另一項具體實施例中，本發明係針對一種治療癌症之方法，其包括對需要此種治療之病患投予治療上有效量之以下物質：

- (1) FPT抑制劑；
- (2) 紅豆杉烷；及
- (3) 抗腫瘤劑，選自：
 - (a) EGF抑制劑，其係為小分子；
 - (b) VEGF抑制劑，其係為抗體；或
 - (c) VEGF激酶抑制劑，其係為小分子。

較佳係使用紅豆杉烷培克里他索或多謝他索。抗腫瘤劑較佳係選自：塔謝乏(Tarceva)、愛瑞沙(Iressa)、貝發西馬伯(bevacizumab)、SU5416或SU6688。治療長度及FPT抑制劑與紅豆杉烷之量與投藥，均如上文具體實施例中所述者。VEGF激酶抑制劑係為抗體，其通常係每循環每週給予一次。EGF與VEGF抑制劑係為小分子，其通常係每循環每日給予。VEGF抑制劑係為抗體，其較佳係與紅豆杉烷於同一天給予，且

更佳係與紅豆杉烷同時投藥。當小分子之EGF抑制劑或小分子之VEGF抑制劑係與紅豆杉烷於同一天投藥時，此投藥較佳係與紅豆杉烷同時投藥。EGF或VEGF激酶抑制劑一般係以約10至約500毫克/平方米之量投藥。經治療之癌症較佳為非小細胞肺癌。

於另一項具體實施例中，本發明係針對一種治療癌症之方法，其包括對需要此種治療之病患投予治療上有效量之FPT抑制劑、抗腫瘤核苷衍生物及鉑配位化合物。

本發明之另一項具體實施例係針對一種治療癌症之方法，其包括對需要此種治療之病患投予治療上有效量之FPT抑制劑、抗腫瘤核苷衍生物及鉑配位化合物，其中該FPT抑制劑係每天投藥，該抗腫瘤核苷衍生物係每循環每週投藥一次，及該鉑配位化合物係每循環每週投藥一次。雖然此治療可為每循環一至四週，但此治療較佳為每循環一至七週。

本發明之另一項具體實施例係針對一種治療癌症之方法，其包括對需要此種治療之病患投予治療上有效量之FPT抑制劑、抗腫瘤核苷衍生物及鉑配位化合物，其中該FPT抑制劑係每天投藥，該抗腫瘤核苷衍生物係每循環每週投藥一次，及該鉑配位化合物係每循環每三週投藥一次。雖然此治療可為每循環一至四週，但此治療較佳為每循環一至七週。

本發明之另一項具體實施例係針對一種治療癌症之方法，其包括對需要此種治療之病患投予治療上有效量之FPT

抑制劑、真西塔賓及順氯胺鉑。較佳情況是，該 FPT 抑制劑係每天投藥，該真西塔賓係每循環每週投藥一次，及該順氯胺鉑係每循環每週投藥一次。此治療較佳係為每循環一至七週。

本發明之另一項具體實施例係針對一種治療癌症之方法，其包括對需要此種治療之病患投予治療上有效量之 FPT 抑制劑、真西塔賓及順氯胺鉑。較佳情況是，該 FPT 抑制劑係每天投藥，該真西塔賓係每循環每週投藥一次，及該順氯胺鉑係每循環每三週投藥一次。此治療較佳為一至七週。

本發明之另一項具體實施例係針對一種治療癌症之方法，其包括對需要此種治療之病患投予治療上有效量之 FPT 抑制劑、真西塔賓及碳氯胺鉑。較佳情況是，該 FPT 抑制劑係每天投藥，該真西塔賓係每循環每週投藥一次，及該碳氯胺鉑係每循環每週投藥一次。此治療較佳係為每循環一至七週。

本發明之另一項具體實施例係針對一種治療癌症之方法，其包括對需要此種治療之病患投予治療上有效量之 FPT 抑制劑、真西塔賓及碳氯胺鉑。較佳情況是，該 FPT 抑制劑係每天投藥，該真西塔賓係每循環每週投藥一次，及該碳氯胺鉑係每循環每三週投藥一次。此治療較佳係為每循環一至七週。

非小細胞肺癌較佳係於上述具體實施例中，在使用真西塔賓之方法中治療。

於上述使用真西塔賓之具體實施例中，FPT抑制劑與鉑配位化合物，係如上文關於使用紅豆杉烷類之具體實施例中所述進行投藥。真西塔賓係以約500至約1250毫克/平方米之量投藥。真西塔賓較佳係與鉑配位化合物於同一天投藥，而更佳係與鉑配位化合物連續投藥，且最佳為真西塔賓係於鉑配位化合物之後投藥。

本發明之另一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中，治療癌症之方法，其包括對該病患投予FPT抑制劑與抗腫瘤劑，選自：(1)EGF抑制劑，其係為抗體，(2)EGF抑制劑，其係為小分子，(3)VEGF抑制劑，其係為抗體，及(4)VEGF激酶抑制劑，其係為小分子，全部均如上述。此治療係為每循環一至七週，而一般為每循環一至四週。FPT抑制劑係以如上文關於本發明其他具體實施例所述之相同方式投藥。小分子抗腫瘤劑通常係每日投藥，而抗體抗腫瘤劑通常係每循環每週投藥一次。抗腫瘤劑較佳係選自：賀西伯亭、些圖西馬伯、塔謝乏、愛瑞沙、貝發西馬伯、IMC-1C11、SU5416或SU6688。較佳係治療非小細胞肺癌。

於本發明之具體實施例中，其中係使用鉑配位化合物以及至少一種其他抗腫瘤劑，且此等藥物係連續投藥，鉑配位化合物一般係於其他抗腫瘤劑已被投藥之後投藥。

本發明之其他具體實施例，除了在上述具體實施例中投予FPT抑制劑與抗腫瘤劑以外，包括對病患投予治療上有效量之放射。放射係根據熟諳此藝者習知之技術與擬案投藥。

本發明之另一項具體實施例係針對一種醫藥組合物，其包含至少兩種不同抗腫瘤劑，及供靜脈內投藥用之藥學上可接受載劑。此藥學上可接受之載劑較佳為等滲鹽水溶液(0.9% NaCl)或右旋糖溶液(例如5%右旋糖)。

本發明之另一項具體實施例係針對一種醫藥組合物，其包含FPT抑制劑與至少兩種不同抗腫瘤劑，及供靜脈內投藥用之藥學上可接受載劑。此藥學上可接受之載劑較佳為等滲鹽水溶液(0.9% NaCl)或右旋糖溶液(例如5%右旋糖)。

本發明之另一項具體實施例係針對一種醫藥組合物，其包含FPT抑制劑與至少一種抗腫瘤劑，及供靜脈內投藥用之藥學上可接受載劑。此藥學上可接受之載劑較佳為等滲鹽水溶液(0.9% NaCl)或右旋糖溶液(例如5%右旋糖)。

於治療具體實施例之方法中，及於醫藥組合物具體實施例中，FPT抑制劑較佳為一種化合物，選自式1.4, 1.4D, 1.4E, 1.4F, 1.5, 1.5A, 1.6, 1.6A, 1.7及1.7A之化合物。

熟諳此藝者將明瞭，使用於本發明方法中之化合物(藥物)，對熟練臨床家，可以醫藥組合物(劑量形式)得自製造商，並使用於此等組合物中。因此，於上述方法中之化合物或化合物種類之列舉，可以包含該特定化合物或化合物種類之醫藥組合物之列舉所取代。例如，針對治療癌症方法之具體實施例，其包括對需要此種治療之病患投予治療上有效量之FPT抑制劑、紅豆杉烷及鉑配位化合物，在其範圍內係包括一種治療癌症之方法，其包括對需要此種治療之病患投予治療上有效量之一種包含FPT抑制劑(1.0)之

醫藥組合物，一種包含紅豆杉烷之醫藥組合物，及一種包含鉑配位化合物之醫藥組合物。

所採用之實際劑量，可依病患之需要量及被治療症狀之嚴重性而改變。對特定狀況之適當劑量之決定，係在此項技藝之技術範圍內。

投予 FPT 抑制劑與抗腫瘤劑之量與頻率，係根據負責臨床師(醫師)之判斷作調整，考慮到一些因素，譬如病患之年齡、症狀及大小，以及被治療癌症之嚴重性。

抗腫瘤劑可根據此項技藝中所習知之治療提案投藥。熟諳此藝者將顯而易見的是，抗腫瘤劑之投藥可依被治療之癌症及抗腫瘤劑對該疾病之已知作用而改變。而且，根據熟練臨床家之知識，治療提案(例如投藥之劑量與次數)可鑒於所投予治療劑對病患所發現之作用，及鑒於癌症對所投藥治療劑所發現之回應而改變。

最初投藥可根據此項技藝中已知之已建立提案施行，然後以所發現之作用為基礎，可由熟練臨床家修改投藥之劑量、模式及投藥次數。

抗腫瘤劑之特定選擇，係依負責醫師之診斷及其對病患症狀之判斷與適當治療提案而定。

在治療提案期間，投藥順序與抗腫瘤劑投藥之重複數目之決定，於被治療癌症與病患症狀之評估後，係良好地在熟練醫師之知識範圍內。

因此，根據經驗與知識，當治療進行時，執行醫師可根據個別病患之需要，修改用以投予抗腫瘤劑之各提案。所

有此種修正均在本發明之範圍內。

負責臨床師，在判斷治療於所投予之劑量下是否有效中，係考量病患之一般福利，以及較明確之跡象，譬如癌症相關病徵(例如疼痛、咳嗽(對肺癌而言)及呼吸短促(對肺癌而言))之舒解，腫瘤生長之抑制，腫瘤之實際縮小或轉移之抑制。腫瘤之大小可藉由標準方法度量，譬如放射學研究，例如 CAT 或 MRI 掃描，並可使用連續度量法，以判斷腫瘤之生長是否已被減緩或甚至逆轉。疾病相關病徵譬如疼痛之舒解，及在整體症狀上之改善，亦可用以幫助判斷治療之有效性。

化學治療劑

可作為化學治療劑(抗腫瘤劑 / 微管影響劑)使用之化合物種類，包括但不限於：烷基化劑、抗代謝物、天然產物及其衍生物、激素與類固醇(包括合成類似物)及合成物質。在此等種類中之化合物實例，係示於下文中。

烷基化劑(包括氮芥末類、乙亞胺衍生物、烷基磺酸酯、亞硝基脲及三氮烯類)：尿嘧啶芥、氯甲川、環磷醯胺(Cytosan[®])、依發斯醯胺(ifosfamide)、苯丙胺酸氮芥、苯丁酸氮芥(Chlorambucil)、雙溴丙基哌啶、三乙烯-三聚氰胺、三乙烯硫代磷胺、白血福恩(Busulfan)、亞硝基脲氮芥、環己亞硝脲、鏈霉亞硝基素、氮烯咪胺及天莫洛醯胺(Temozolomide)。

抗代謝物(包括葉酸拮抗劑、嘧啶類似物、嘌呤類似物及腺苷脫胺酶抑制劑)：胺甲喋呤、5-氟尿嘧啶、5-氟脫氧尿苷、阿糖胞苷、6-巰基嘌呤、6-巰基鳥嘌呤、弗達拉賓

(Fludarabine) 磷酸鹽、戊托制菌素 (pentostatin) 及真西塔賓。

天然產物及其衍生物 (包括長春花植物鹼、抗腫瘤抗生素、酵素、淋巴細胞活素及表鬼白脂素): 長春花鹼、長春新鹼、長春花素、博來霉素、達克汀霉素、道諾紅菌素、多克索紅菌素、表紅菌素、依達紅菌素、培克里他索 (培克里他索可以 Taxol[®] 市購而得, 且更詳細地描述於下文標題為 "微管影響劑" 之分節中)、培克里他索衍生物 (例如紅豆杉帖里 (taxotere))、光神霉素、脫氧共間型霉素、絲裂霉素-C、L-天冬醯胺酶、干擾素 (尤其是 IFN- α)、衣托糖苷 (etoposide) 及天尼苷。

激素與類固醇 (包括合成類似物): 17 α -炔雌醇、二乙基己烯雌酚、甾酮、潑尼松、氟羥甲甾酮、卓莫史坦酮 (Dromostanolone) 丙酸鹽、甾丸內脂、甲地孕酮醋酸鹽、他摩西吩、甲基氫化潑尼松、甲基甾酮、氫化潑尼松、氟羥脫氫皮質甾醇、三對甲氧苯氣乙烯、羥孕甾酮、胺基導眠能、雌馬斯汀 (estramustine)、甲孕酮醋酸酯、留普內酯 (leuprolide)、弗如醯胺 (flutamide)、托里米吩 (toremifene)、卓拉地斯 (Zoladex)。

合成物質 (包括無機錯合物, 譬如鉑配位錯合物): 順氯胺鉑、碳氯胺鉑、羥基脲、阿姆薩素 (amsacrine)、甲基苄肼、米托坦、絲裂黃酮 (mitoxantrone)、左旋四咪唑及六甲蜜胺。

其他化學治療劑包括那威併 (Navelbene)、CPT-11、安那史唑 (Anastrozole)、列措唑 (letrozole)、卡佩塔賓比 (Capecitabine)、瑞羅沙吩 (Reloxafine) 及卓羅沙吩 (Droloxafine)。

特佳抗腫瘤劑係選自環磷醯胺、5-氟尿嘧啶、天莫洛醯

胺 (temozolomide)、長春新鹼、順氯胺鉑、碳氯胺鉑及真西塔賓。最佳抗腫瘤劑係選自真西塔賓、順氯胺鉑及碳氯胺鉑。

大部份此等化學治療劑之安全且有效投藥方法，係為熟諳此藝者所已知。此外，其投藥係描述於標準文獻中。例如，許多化學治療劑之投藥係描述於"醫師之桌上參考資料"(PDR)，例如1996版(醫療經濟學公司, Montvale, NJ 07645-1742, USA)；其揭示內容係併於本文供其參考。

微管影響劑

於本文中使用的微管影響劑(例如培克里他索、培克里他索衍生物或似培克里他索化合物)係為會干擾細胞有絲分裂之化合物，意即其具有抗有絲分裂作用，其方式是影響微管形成及/或作用。此種藥劑可為例如微管安定劑或會瓦解微管形成之藥劑。

可用於本發明中之微管影響劑，係為熟諳此藝者所習知，且包括但不限於別秋水仙素(NSC 406042)、哈利軟骨素B(NSC 609395)、秋水仙素(NSC 757)、秋水仙素衍生物(例如NSC 33410)、多拉制菌素10(NSC 376128)、美坦生(NSC 153858)、利坐素(rhizoxin)(NSC 332598)、培克里他索(Taxol[®], NSC 125973)、培克里他索衍生物(例如紅豆杉帖里, NSC 608832)、硫基秋水仙素(NSC 361792)、三苯甲基半胱胺酸(NSC 83265)、長春花鹼硫酸鹽(NSC 49842)、長春新鹼硫酸鹽(NSC 67574)、艾普西隆A、艾波希酮及迪斯可得內酯(discodermolide)(參閱, Serve (1996) Science, 274: 2009)、雌馬斯汀(estramustine)、諾可達唑(nocodazole)、MAP4等。此種藥劑之實例亦描述於科學與專利文獻中，

參閱，例如 Bulinski (1997) J. Cell Sci. 110： 3055-3064； Panda (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94： 10560-10564； Muhlradt (1997) Cancer Res. 57： 3344-3346； Nicolaou (1997) Nature 387： 268-272； Vasquez (1997) Mol. Biol. Cell. 8： 973985； Panda (1996) J. Biol. Chem. 271： 29807-29812。

特佳藥劑為具有似培克里他索活性之化合物。其包括但不限於培克里他索與培克里他索衍生物(似培克里他索化合物)及類似物。培克里他索及其衍生物(例如紅豆杉醇(taxol)與紅豆杉帖里(taxotere))係可市購而得。此外，製造培克里他索與培克里他索衍生物及類似物之方法，係為熟諳此藝者所習知(參閱，例如美國專利案號：5,569,729；5,565,478；5,530,020；5,527,924；5,508,447；5,489,589；5,488,116；5,484,809；5,478,854；5,478,736；5,475,120；5,468,769；5,461,169；5,440,057；5,422,364；5,411,984；5,405,972；及5,296,506)。

更明確言之，於本文中使用的"培克里他索"一詞，係指可以 Taxol[®](NSC 號碼：125973)市購而得之藥物。Taxol[®]會經由加強微管蛋白部份之聚合，成為不能夠重組成有絲分裂之適當結構之已安定化微管束，而抑制真核細胞複製。在許多可採用之化學治療藥物中，培克里他索已產生重要性，因其在臨床試驗中具有抵抗藥物反拗腫瘤之功效，包括卵巢與乳腺腫瘤(Hawkins (1992) 腫瘤學, 6：17-23, Horwitz (1992) Trends Pharmacol. Sci. 13：134-146, Rowinsky (1990) J. Natl. Canc. Inst. 82：1247-1259)。

其他微管影響劑可使用此項技藝中已知之許多此種檢測之一進行評估，例如半自動化檢測，其係度量培克里他索

類似物之微管蛋白聚合活性，且併用細胞檢測，以度量此等化合物阻斷有絲分裂中之細胞之可能性(參閱 Lopes (1997) Cancer Chemother. Pharmacol. 41: 37-47)。

一般而言，待測化合物之活性係經由使細胞與該化合物接觸，並測定細胞循環是否被瓦解，特別是經過有絲分裂情況之抑制而測得。此種抑制可藉由有絲分裂裝置之瓦解所媒介，例如正常紡錘體構造之瓦解。其中有絲分裂被中斷之細胞，可藉由經改變之形態學作特徵鑒定(例如微管緊密度、增加之染色體數目等)。

具有可能微管蛋白聚合活性之化合物，可於活體外篩選。例如，此等化合物係針對經培養之 WR21 細胞(衍生自細胞系 69-2 wap-ras 老鼠)，關於增生之抑制及 / 或經改變之細胞形態學，特別是微管緊密度，進行篩選。然後，陽性測試化合物之活體內篩選，可使用帶有 WR21 腫瘤細胞之無毛老鼠施行。此篩選方法之詳細擬案係由 Porter (1995) Lab. Anim. Sci., 45 (2): 145-150 描述。

其他篩選化合物以獲得所要活性之方法，係為熟諳此藝者所習知。典型上，此種檢測係涉及抑制微管組裝及 / 或分解之檢測。微管組裝之檢測，係由例如 Gaskin 等人 (1974) J. Molec. Biol., 89: 737-758 描述。美國專利 5,569,720 亦提供關於具有似培克里他索活性之化合物之活體外與活體內檢測。

關於安全且有效投予上文所提及微管影響劑之方法，係為熟諳此藝者所已知。此外，其投藥係描述於標準文獻中。例如，許多化學治療劑之投藥係描述於"醫師之桌上參

考資料"(上文引述)中。

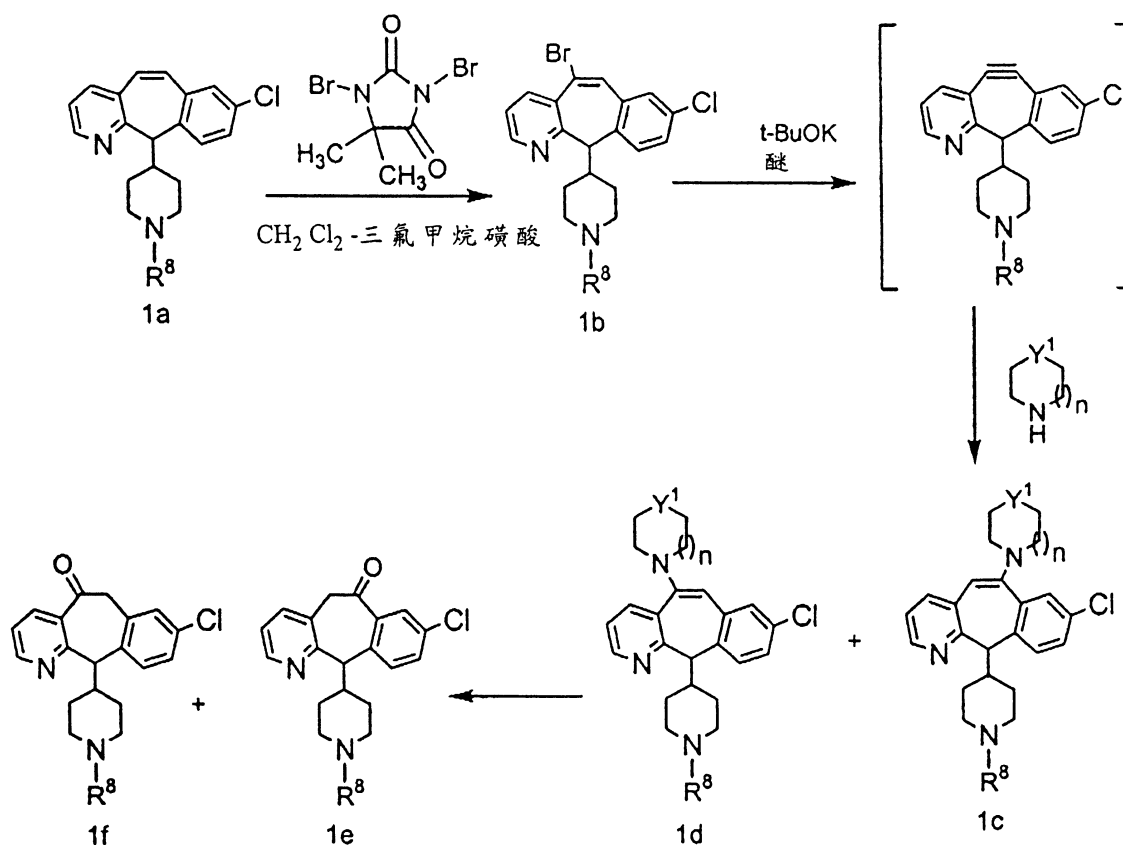
一般製備圖式

可採用下述方法以製造本發明化合物。

吡啶基三環化合物

熟諳此藝者將明瞭，以式1表示之本發明化合物，其中a、b、c或d之一為N或N⁺-O⁻，可根據下文圖式製備：

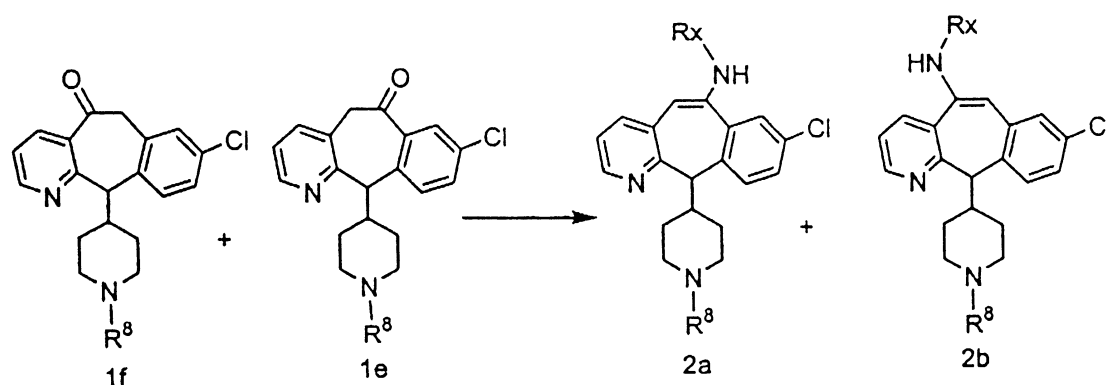
圖式1：



5-溴基三環化合物 1b 之合成，係由橋頭烯烴 1a (J. Med Chem (1998), 41, 1561-1567) 開始，將其在三氯甲烷磺酸媒質中，以二溴基二甲基乙內醯脲處理。於適當二級胺存在下，以第三-丁醇鉀進一步處理此溴化乙烯，獲得 5-與 6-取代之烯胺加

成物。Y¹表示 -CH₂-、-O- 或 -NH-。當 Y¹為 NH(六氫吡啶情況)時，可使用標準程序進行鹽化作用、磺鹽化作用及鹽胺形成。於適當溫度下，以 HCl(水溶液)處理此等胺加成物，會個別地造成 5 與 6 氮酮類，1f 與 1e 之形成。

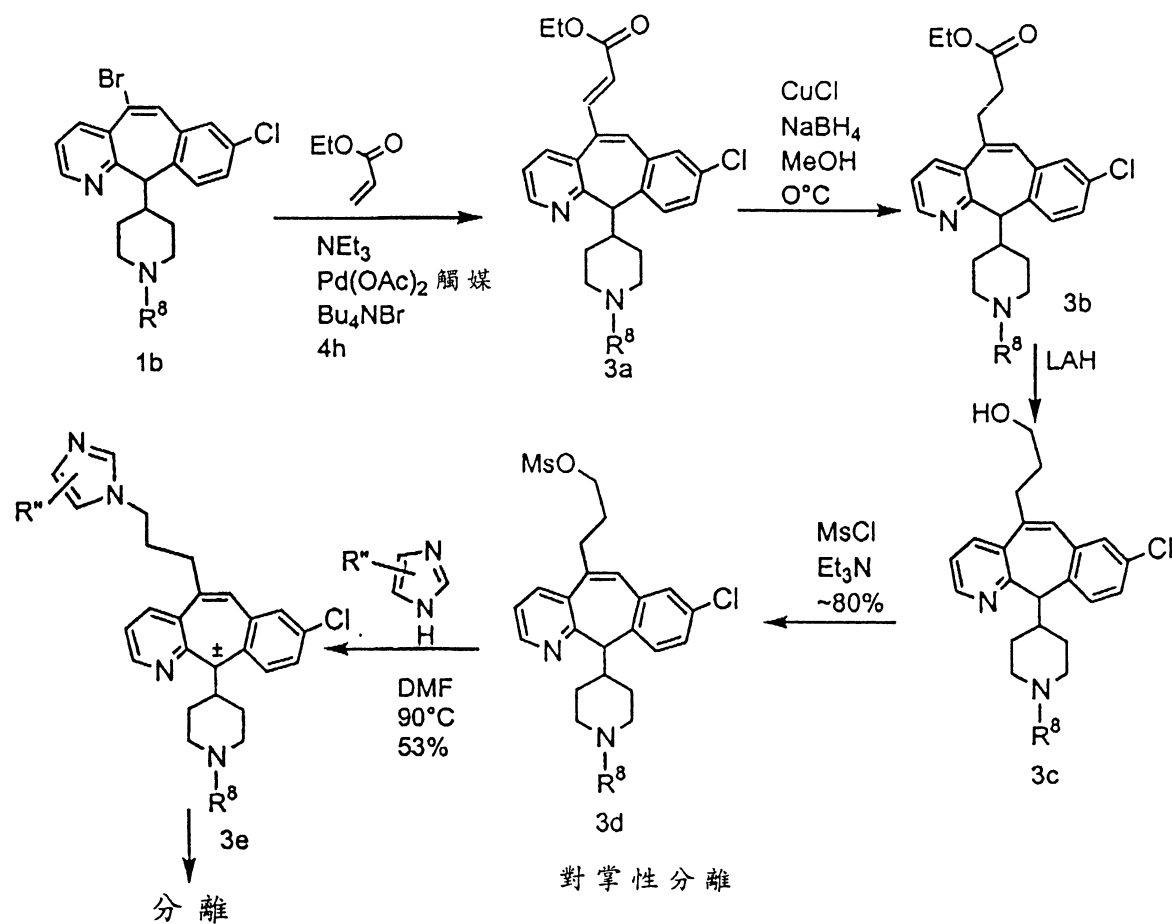
圖式 2：



(其中 Rx 表示 R⁹)

在需要二級烯胺類之情況中，係如圖式 2 中所概述，利用由 1f 與 1e 氮酮類之合成。因此，係在 Dean Stark 裝置中，於對-甲苯磺酸存在下，使適當酮與胺在甲苯中回流。

圖式 3：



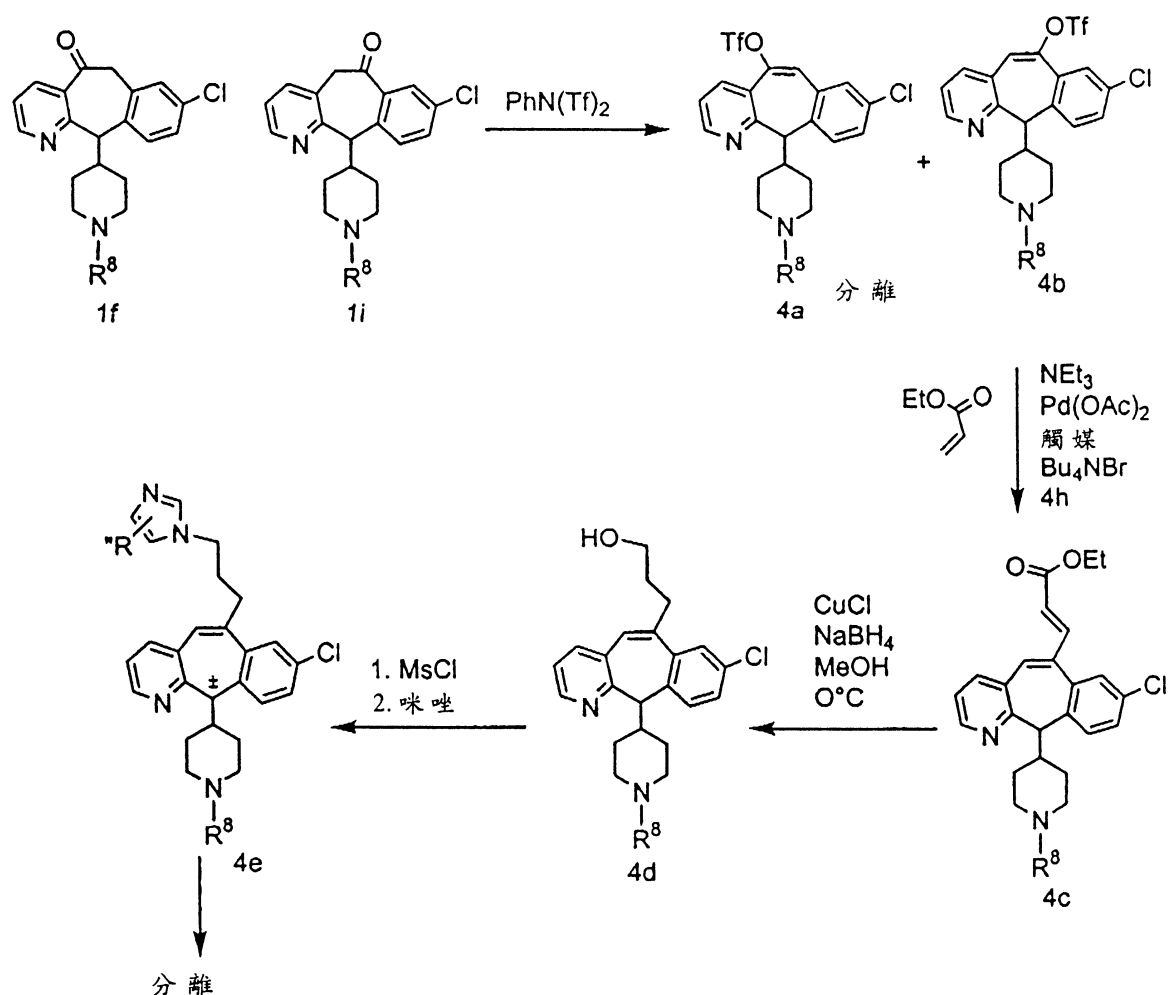
(其中 R'' 表示 H 或烷基 (例如 甲基與 乙基))

3-碳間隔類似物之合成，可如圖式 3 所概述而製成。因此，使三環狀乙烯基溴化物 **1b** 接受 Heck 類型反應，使用丙烯酸乙酯，並藉 Pd^0 催化，獲得 α - β 未飽和之酯 **3a**。共軛雙鍵之還原作用係使用氯化銅-硼氫化鈉還原試劑進行。使用氫化鋰鋁，使此酯進一步還原成醇。將此醇以氯化甲烷磺鹽，於適當非質子性溶劑中處理，接著以適當鈉鹽置換，造成所要之咪唑標的物。在大部份情況中，異構物之分離係於此時達成。在 **3e** 之 R^8 基團為 Boc 基團之情況中，使用 HCl -二氧陸園去除保護，獲得胺類之鹽酸鹽。使用標準化學，

使此等胺類轉化成脲類、胺基甲酸酯類、磺醯胺類及醯胺類。

熟諳此藝者將明瞭，當在圖式3中，於3d轉化成3e中，使用金屬氫化物，譬如NaH時，可發生C5-C6雙鍵之還原。此係舉例於製備實例59步驟B中。

圖式4：6-取代碳類似物之製備

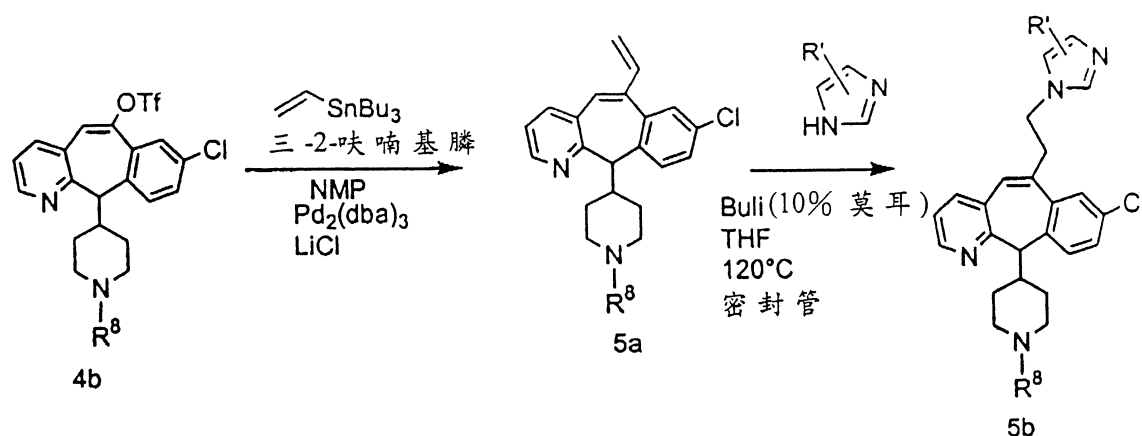


(其中R'表示H或烷基(例如甲基與乙基))

6-取代3-碳間隔咪唑化合物之製備，係按圖式4中概述進行。將酮類1f與1i之混合物以N-苯基三氟甲烷磺醯亞胺處理，而得5與6-三環狀三氟甲烷磺酸酯化合物之可分離混

合物。使用如概述於圖式3中關於5-溴基三環化合物所述之類似提案，使6-三氟甲烷磺酸酯加成物轉化成所要之3-碳間隔類似物。

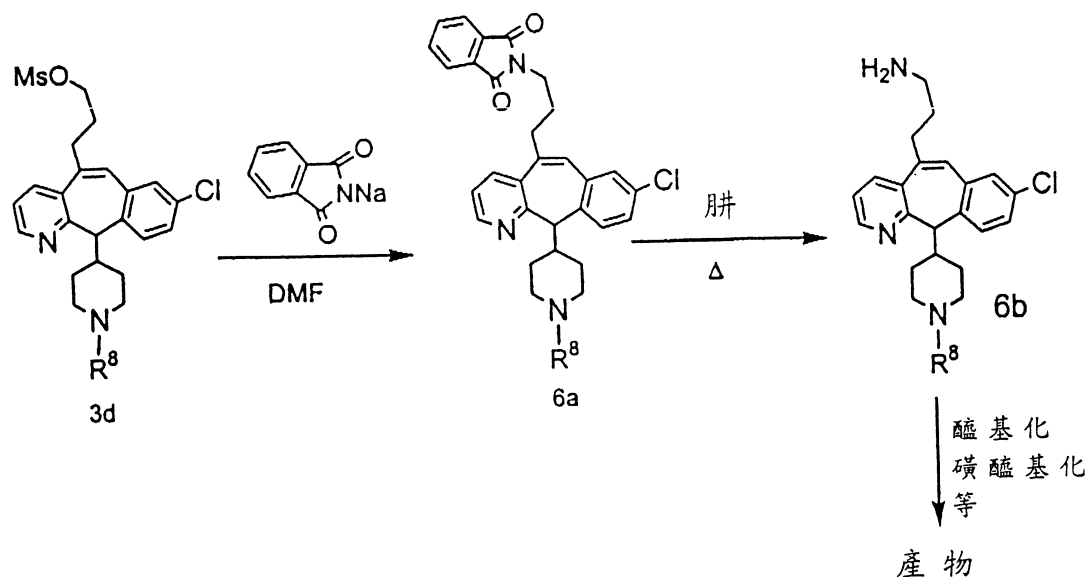
圖式5：2-碳間隔基類似物之合成



(其中 R' 表示 H 或烷基 (例如 甲基與乙基))

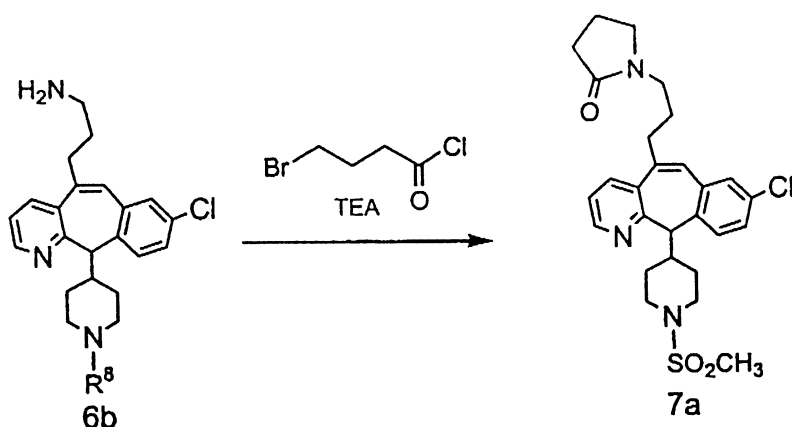
兩種碳間隔類似物係如圖式5中所概述而製成。因此，使三氟甲烷磺酸酯 4b 接受 Stille 化學，經由與錫酸三丁基乙烯酯反應，藉適當 Pd^0 催化，獲得三環狀乙烯基化合物 5b。2-碳間隔化合物係經由以適當咪唑處理該三環化合物而獲得，該咪唑已預先於密封管中，以 BuLi-THF 處理，並在 120°C 下回流。進一步官能基化作用，係如前文所述進行。環庚烷化合物係以類似方式製成。

圖式 6：



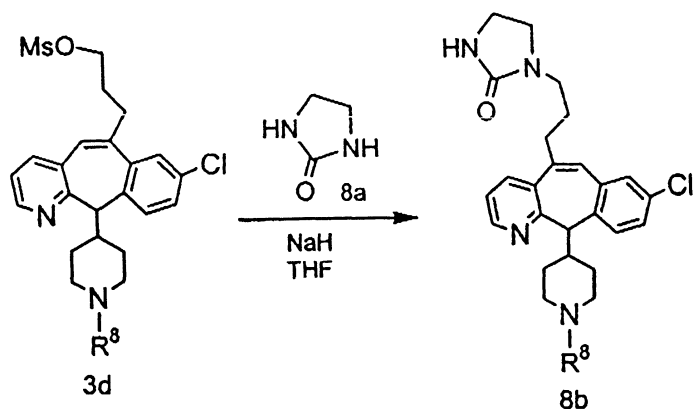
圖式 6 係說明經過甲磺酸酯之鄰苯二甲酰亞胺基置換，接著為鄰苯二甲酰亞胺基部份基團之腈水解，以製造胺 6b 之方法。可使胺 6b 轉化成具有鹵基、磺基、胺甲磺基及脲官能基之標的物。

圖式 7



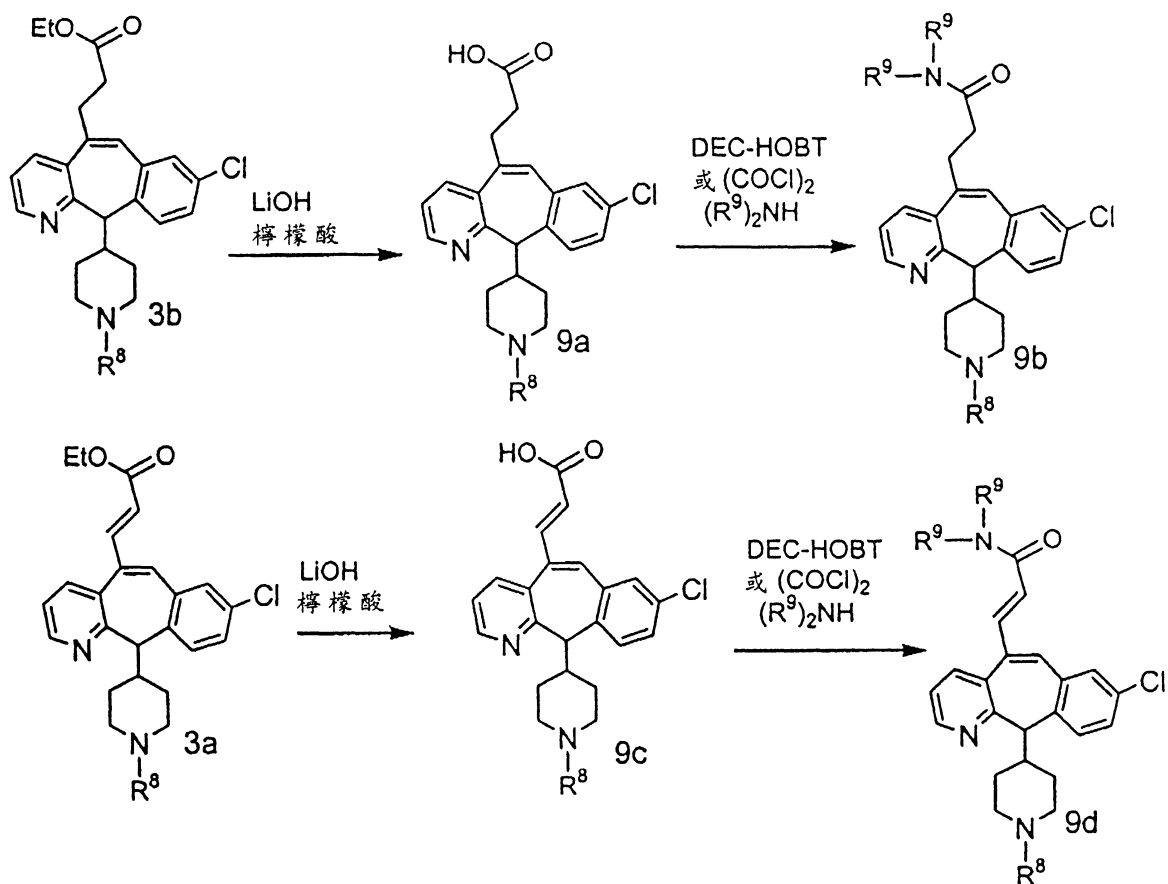
內酰胺 7a 可如圖式 7 中所概述，經由與氯化溴基丁酰反應，製自胺 6b。

圖式 8：環脲類之製備



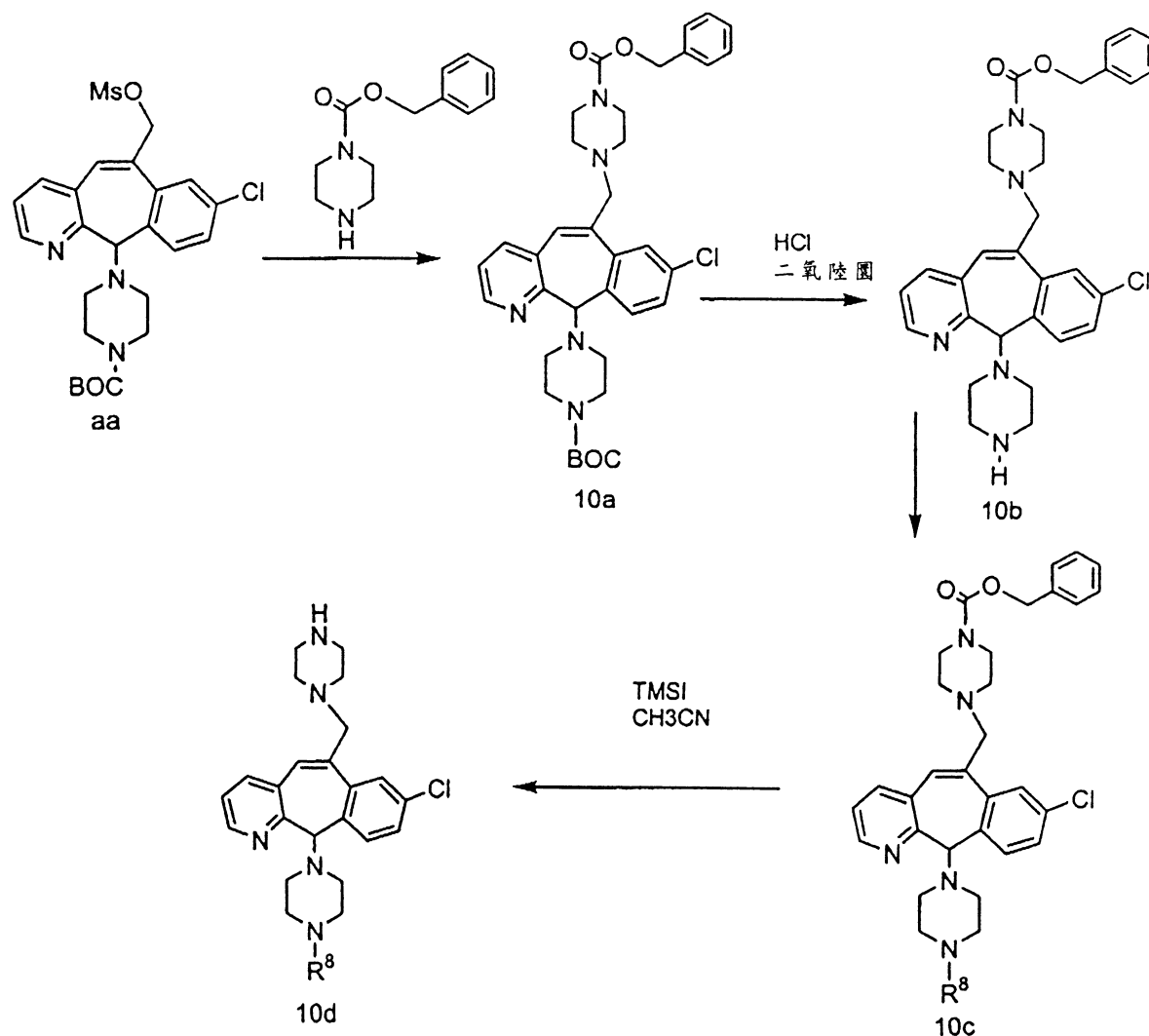
環脲可如圖式 8 中所概述，經由以環脲 8a 之鹽處理，製自上文所示之甲烷磺酸酯。

圖式 9：5-取代丙酸衍生物之製備：



得自 3- 碳間隔羧酸 9a 與 9c 之醯胺類，可如圖式 9 中所概述，使用無論是 DEC-HOBT 所媒介之擬案或適當氯化醯而製成。

圖式 10：

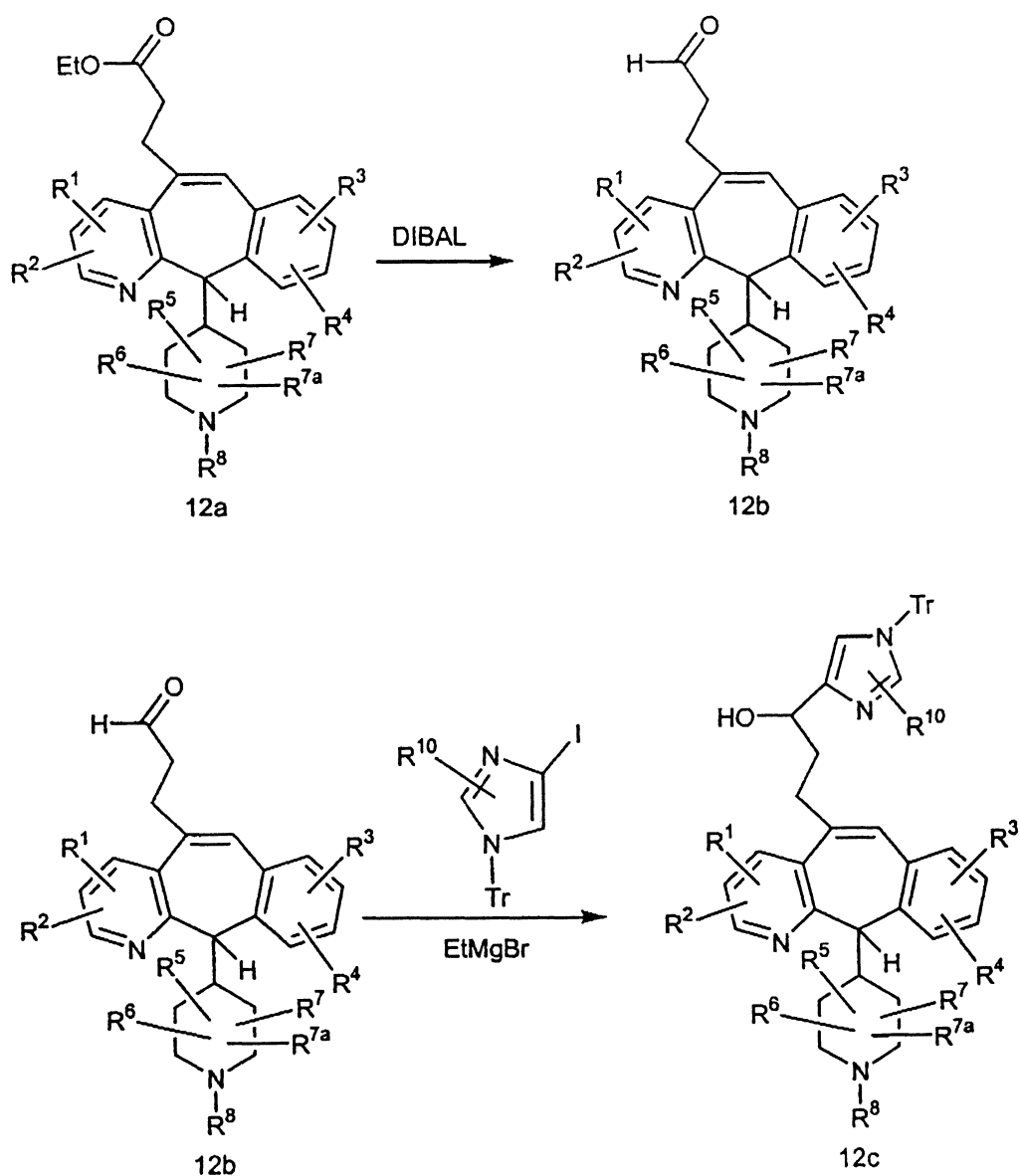


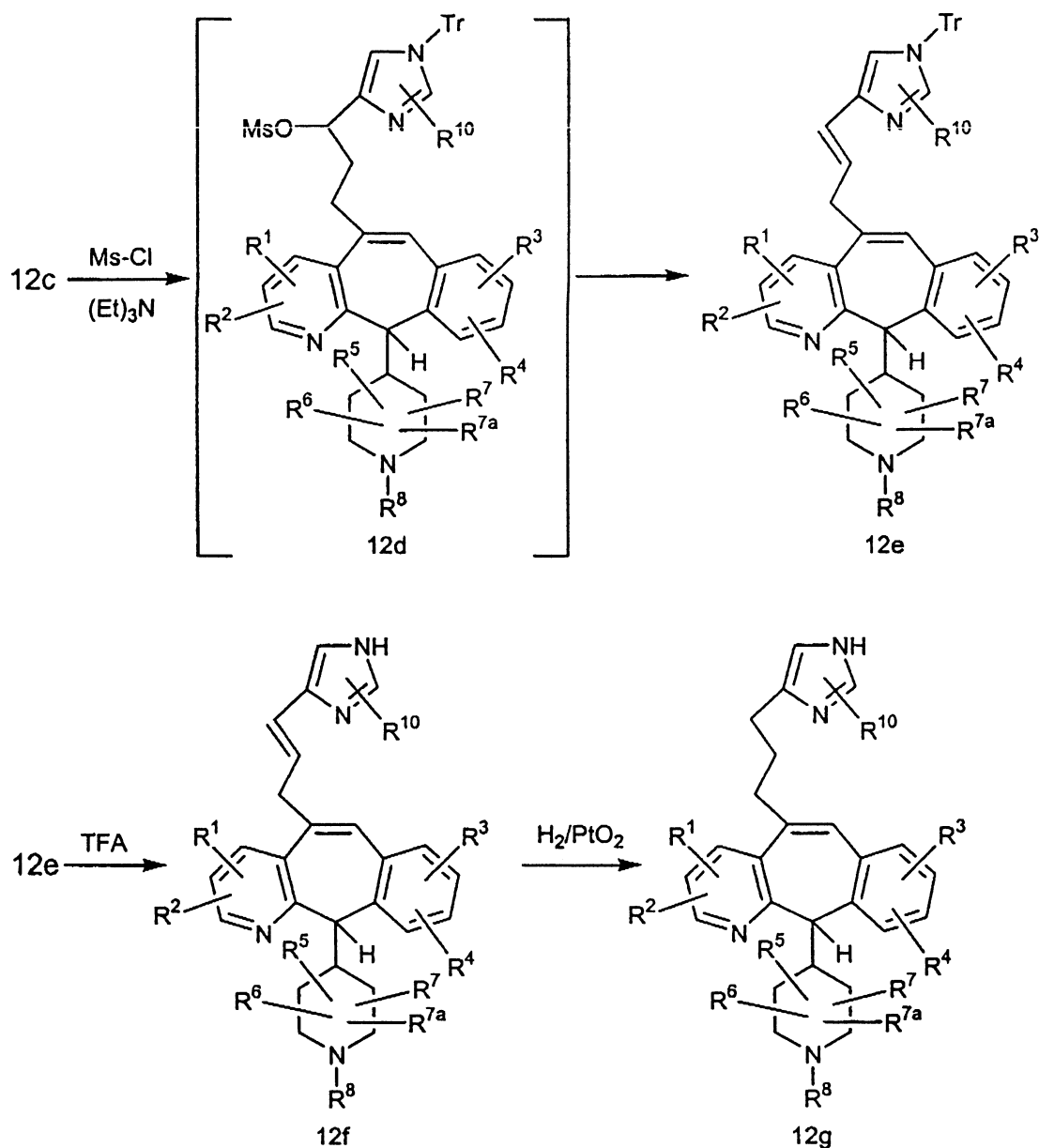
橋頭六氫吡啶化合物之製備，係由甲烷磺酸酯 aa 開始，使其與 CBZ-保護之六氫吡啶反應。然後，移除 BOC 基團，並使所形成之胺 10c 經適當地官能基化。六氫吡啶之 CBZ 基團之移除，係使用 TMSI 達成。

甲烷磺酸酯 aa 係以下述方式製成，首先使得自圖式 14 之化合物 H，於甲醇中使用 Pd⁰、三苯膦、一氧化碳、DBU，

進行羰基化，而得乙氧羰基產物。然後，以氫化鋰鋁使乙氧羰基產物還原，獲得所形成之醇。使用氯化甲烷磺醯與三乙胺，使此醇轉化成甲烷磺酸酯 aa。

圖式 11：C-取代之咪唑-3-亞甲基-六氫吡啶類



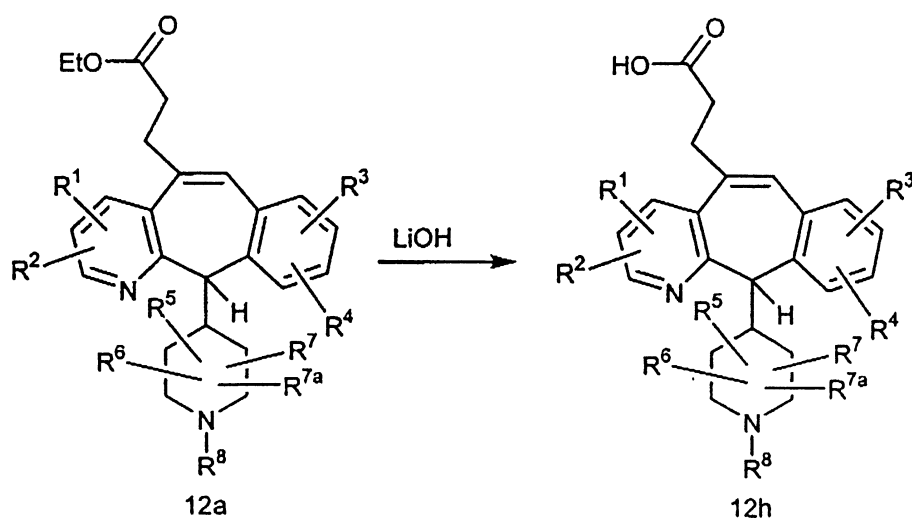


於惰性溶劑中，譬如甲苯或四氫呋喃，以 DIBAL 使化合物 12a 還原，於酸處理後，獲得 12b。於溴化乙基鎂存在下，在譬如二氯甲烷之溶劑中，於環境溫度下，以經過適當取代及三苯甲基化之咪唑碘化物處理 12b，產生加成物 12c。羥基之脫除，係使用氯化甲烷磺醯、氯化對-甲苯磺醯或二氯化亞硫醯，經由使羥基轉化成適當脫離基，譬如甲烷

磺酸酯、甲苯磺酸酯或鹵化物，接著使用適當鹼，譬如三乙胺，進行脫除，獲得 12e。以酸，譬如三氟醋酸或鹽酸，移除三苯甲基，獲得雙鍵化合物 12f，然後使用適當觸媒，譬如氧化鉑，於 1 至 55 psi 之氫下，在適當溶劑譬如乙醇中，使其氫化，獲得所要之產物 12g。

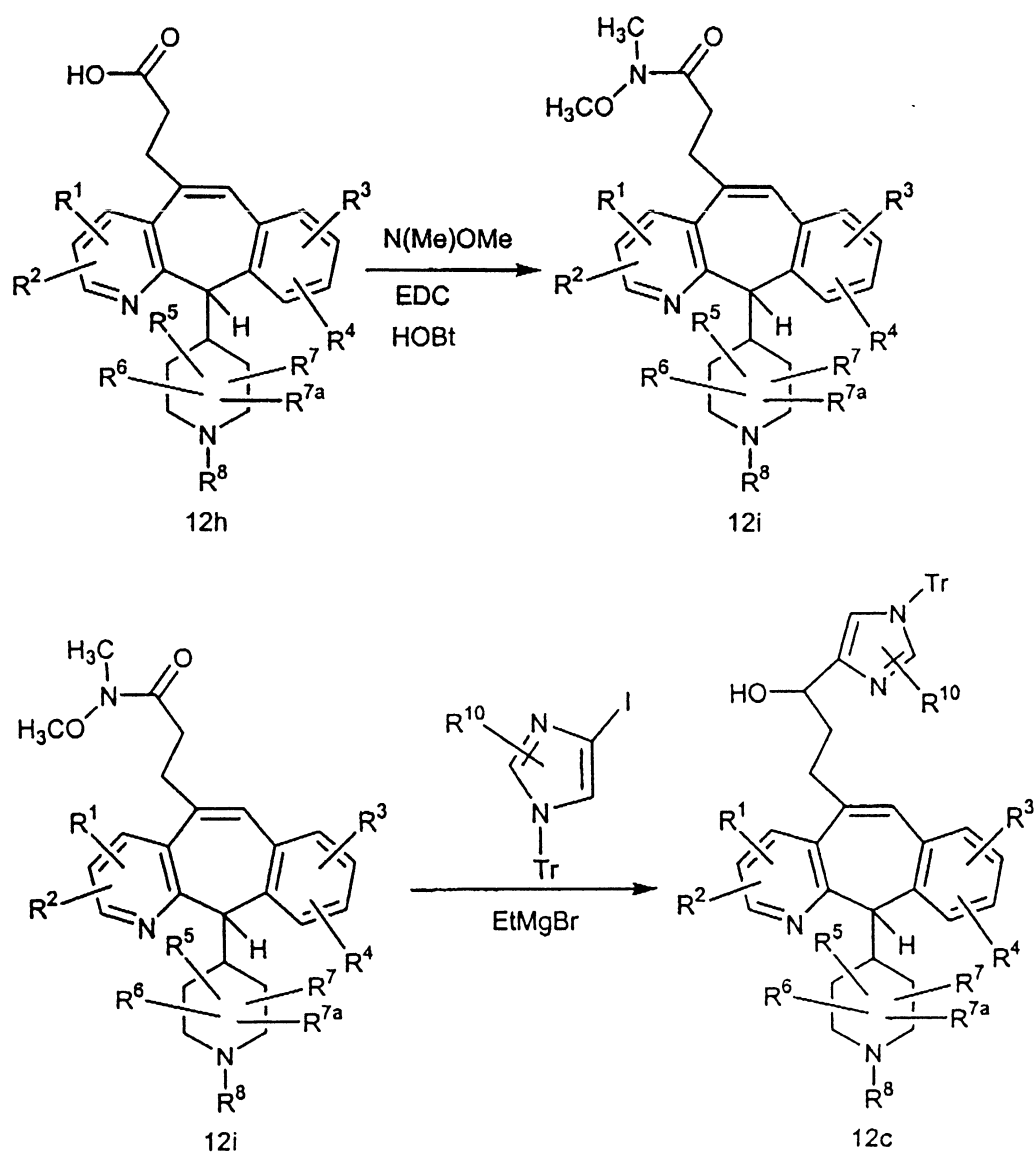
或者，可以適當鹼，譬如氫氧化鋰，使酯 12a 皂化，獲得酸 12h。使酸 12h 轉化成 "Weinreb 醯胺"，接著於溴化乙基鎂存在下，在譬如二氯甲烷之溶劑中，於環境溫度下，與經過適當取代及三苯甲基化之咪唑碘化物反應，產生加成物 12c (示於下文圖式 12 中)。

圖式 12：

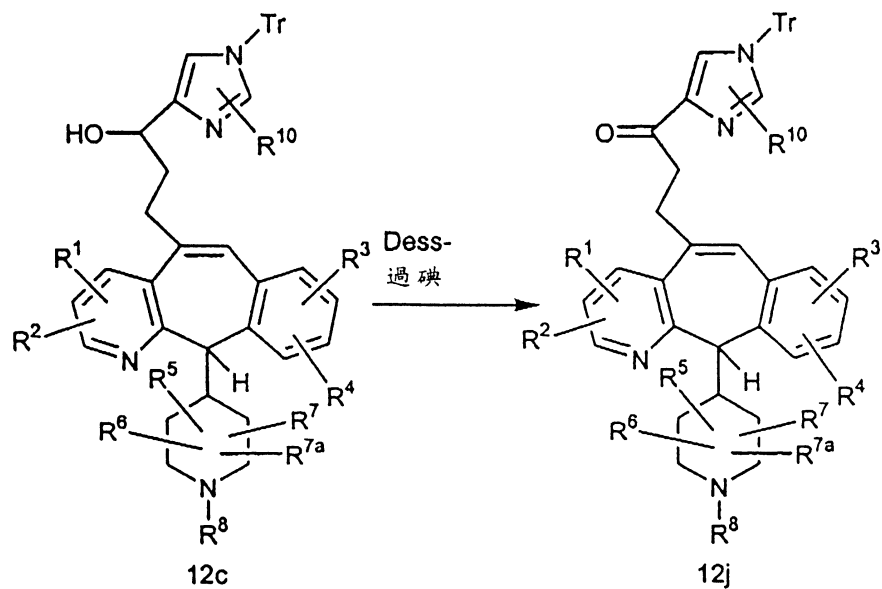


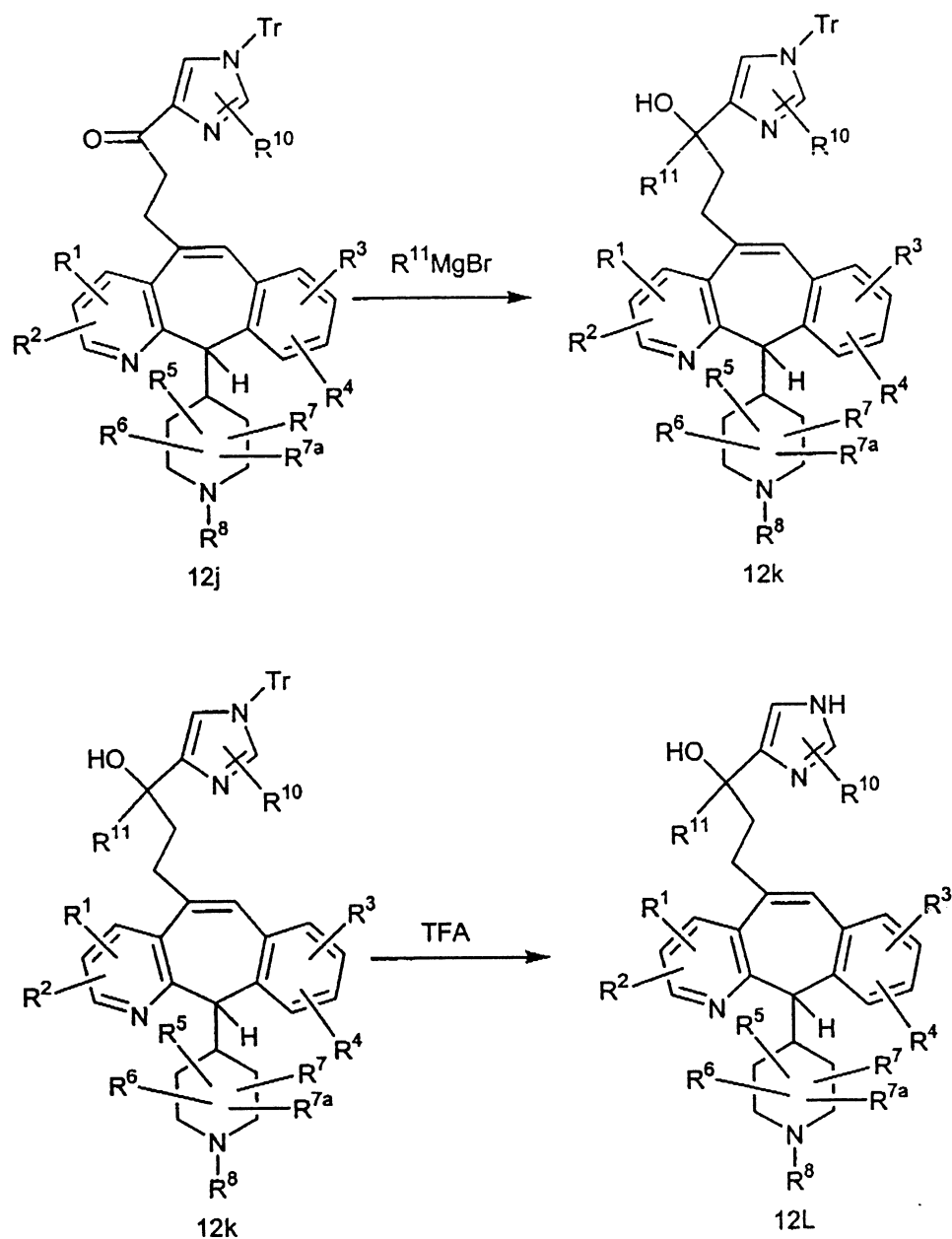
(221)

發明說明續頁



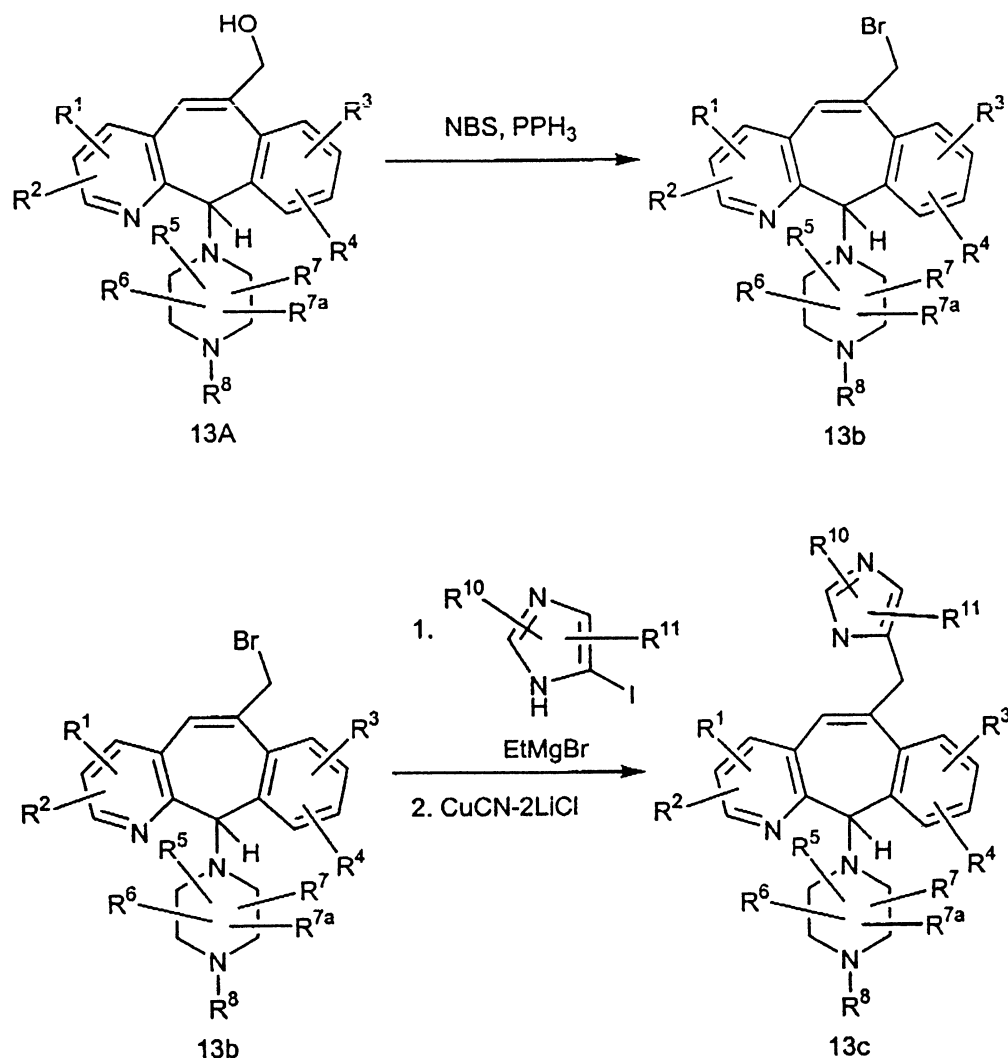
圖式 12a：





類型 12L 之化合物，係按上文所示製成。羥基化合物 12c 之氧化作用，可以 Dess Martin 過碘烷達成，獲得 12j。與 Grignard 試劑反應，獲得 12k。於上文所提及之標準條件下，移除三苯甲基，獲得所要之化合物 12L。

圖式 13：C-取代之咪唑單一亞甲基橋頭化合物



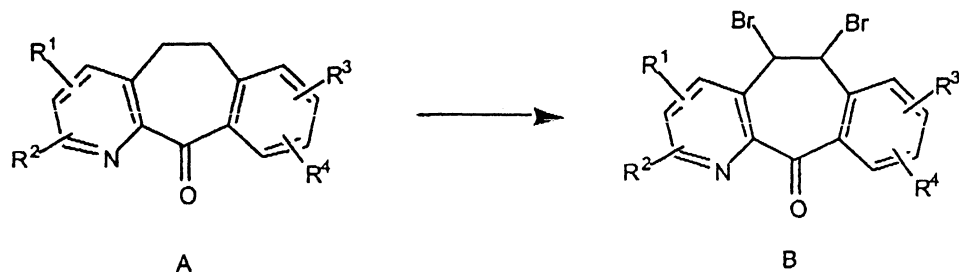
單一亞甲基橋頭C-咪唑衍生物(13c)係按上文所示製成。首先使化合物13a轉化成溴化物13b。以C-咪唑銅酸鹽(製自相應之碘基咪唑)處理化合物13b，產生加成物13c。

圖式 14：單亞甲基六氫吡咩之製備

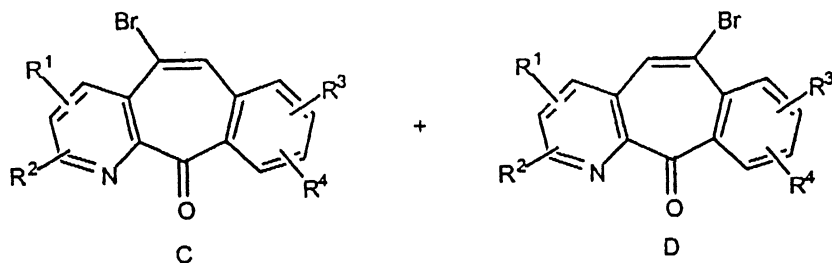
於譬如二氯甲烷之溶劑中，於高溫下，譬如80-100°C，以溴化試劑，譬如NBS，與少量活化劑，譬如過氧化二苯甲醯，使酮A溴化，而得二溴基化合物B。

(224)

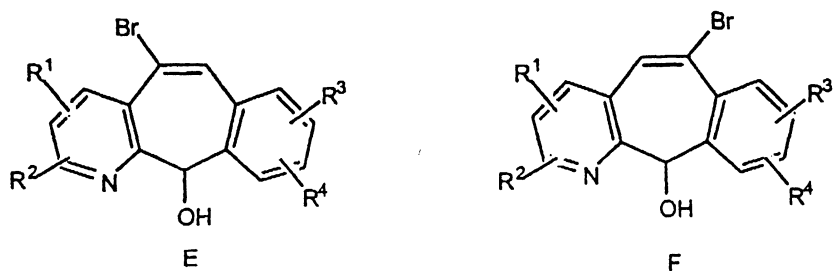
發明說明續頁



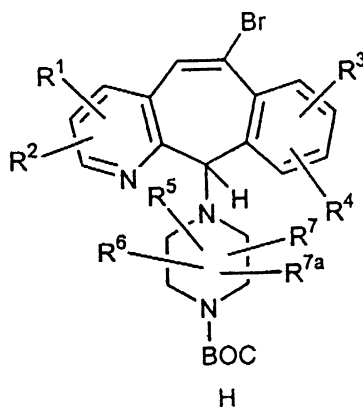
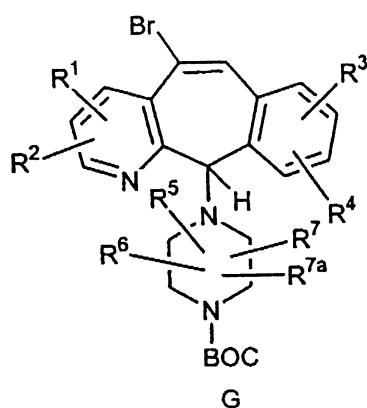
使二溴基化合物 B 與鹼，譬如 DBU，在溶劑中，譬如二氯甲烷，於 0°C 至室溫之溫度下反應，獲得乙烯基溴化物 C 與 D。將此等乙烯基溴化物藉層析，譬如矽膠急驟式層析，使用溶劑混合物，譬如醋酸乙酯與己烷，進行分離。或者，乙烯基溴化物 C 與 D 可自溶劑，譬如二氯甲烷，藉由結晶分離。



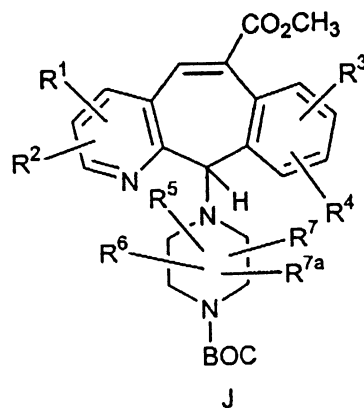
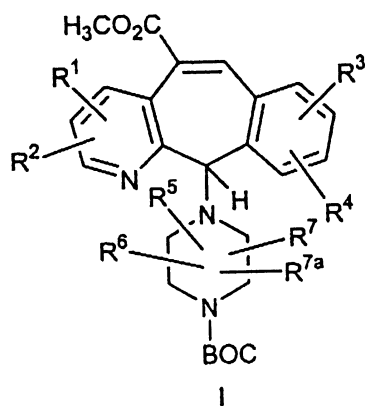
使用還原劑，譬如 NaBH_4 ，於溶劑中，譬如甲醇或乙醇，在 0°C 至室溫之溫度下，使已分離之乙烯基溴化物 C 與 D 之酮基還原成其相應醇類 E 與 F。



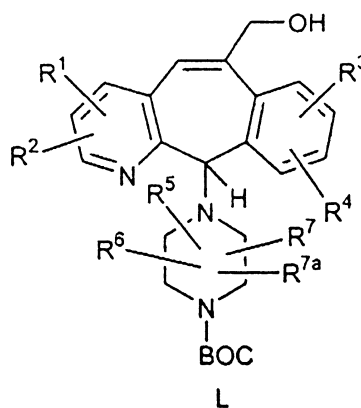
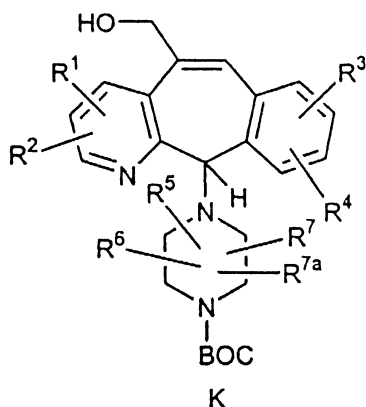
使用試劑，譬如 SOCl_2 ，於溶劑中，譬如二氯甲烷中，含有鹼，譬如 2,6-二甲基吡啶，使 E 與 F 之所形成醇官能基轉化成脫離基，譬如鹵化物，並在 0°C 至室溫下進行此反應。使所形成之中間鹵化物，無需純化，與六氫吡啶或經保護之六氫吡啶，譬如 BOC-六氫吡啶，在溶劑譬如二氯甲烷中，於室溫下反應，獲得中間物 G 與 H。



於約 100 psi 之壓力及 80°C 至 100°C 之溫度下，使用鈀觸媒，譬如 PdCl_2 與三苯膦，在甲苯中，且含有 DBU，及譬如甲醇之醇中，以 CO 氣體使乙烯基鹵化物中間物羧基化。若使用甲醇，則獲得甲酯 I 與 J。

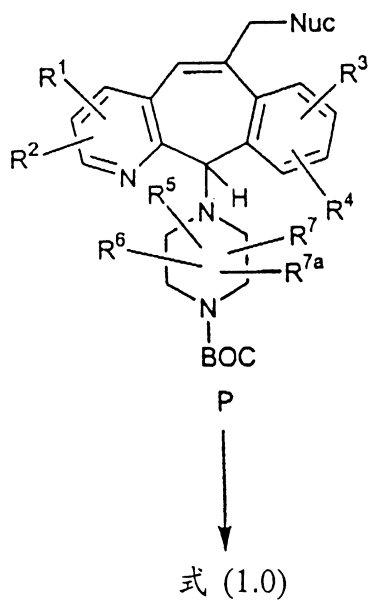
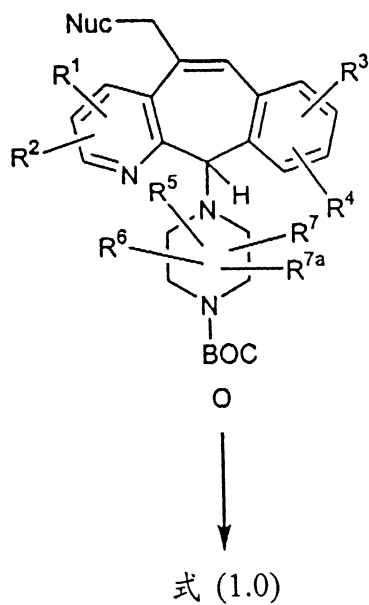


使 I 與 J 之酯官能基還原成 K 與 L 之羥甲基官能基。這可直接以下述方式達成，首先以 TFA 或 HCl-二氧陸園移除保護 BOC 基團，然後以還原劑譬如 DIBAL-H 還原，接著以二碳酸二-第三-丁酯再引進 BOC 基團。或者，以 LiOH 與水使酯官能基水解，接著以檸檬酸中和。然後，使所形成之羧酸轉化成易被還原之官能基，譬如混合酐或醯基咪唑。此係以下述方式達成，使所形成之碳環族酸與氯甲酸酯反應，以形成混合酐，或與羰基二咪唑反應，以形成醯基咪唑 (Synlett. (1995), 839)。使所形成之經活化羧酸，於溶劑譬如甲醇、乙醇或 THF 水溶液中，使用 NaBH_4 還原。

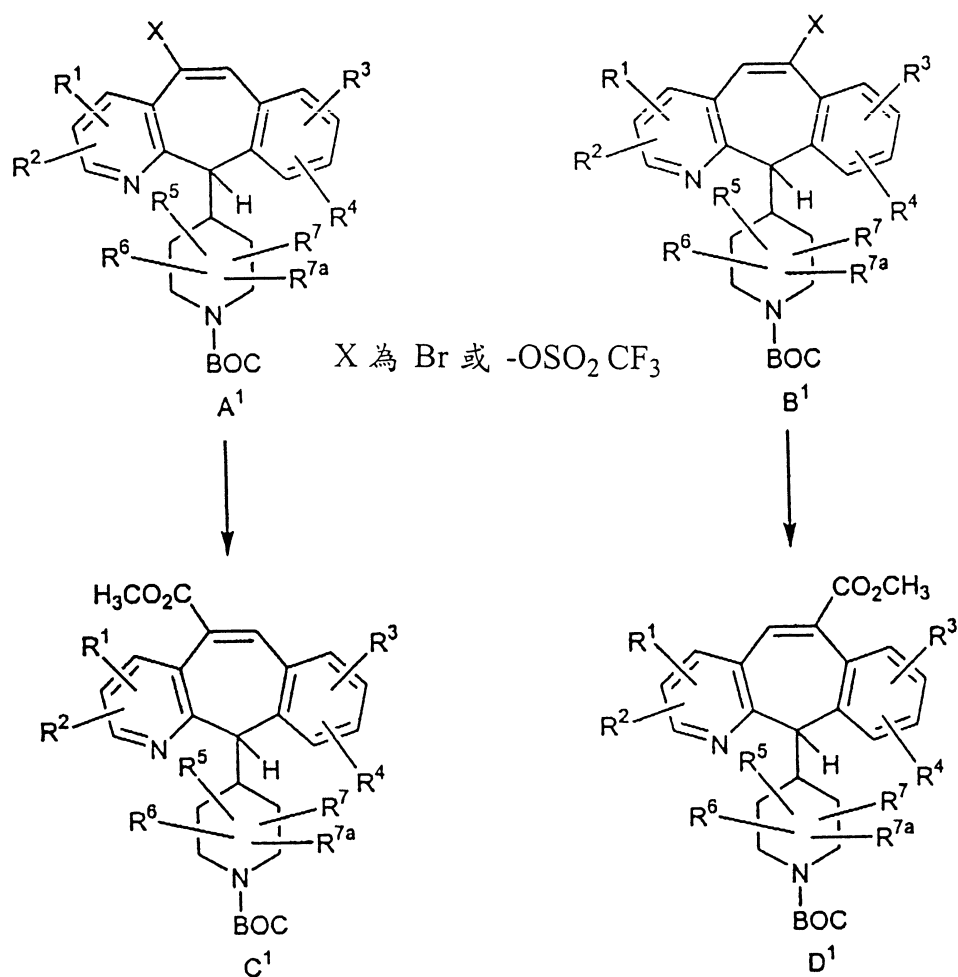


使 K 與 L 之羥基官能基轉化成脫離基，譬如甲烷磺酸酯，或芳基磺酸酯，譬如甲苯磺酸酯，其方式是與適當氯化磺鹽，在含有鹼譬如三乙胺之二氯甲烷中反應。此磺酸酯脫離基可被親核劑譬如胺類置換。親核劑 (於下文結構 O 與 P 中之 Nuc) 亦可為鹼性雜環類，譬如咪唑或經取代之咪唑。在咪唑之情況中，咪唑之陰離子係首先以 NaH 在 DMF 中形成，然後與上述磺酸酯反應。以親核劑置換此磺酸酯，獲

得 O 與 P，其可被轉化成本發明化合物 1.0，其方式是首先移除 BOC 保護基，然後藉此項技藝中所習知之方法，形成所要之鹽胺、脲、胺基甲酸酯或磺鹽胺於所形成之胺上。

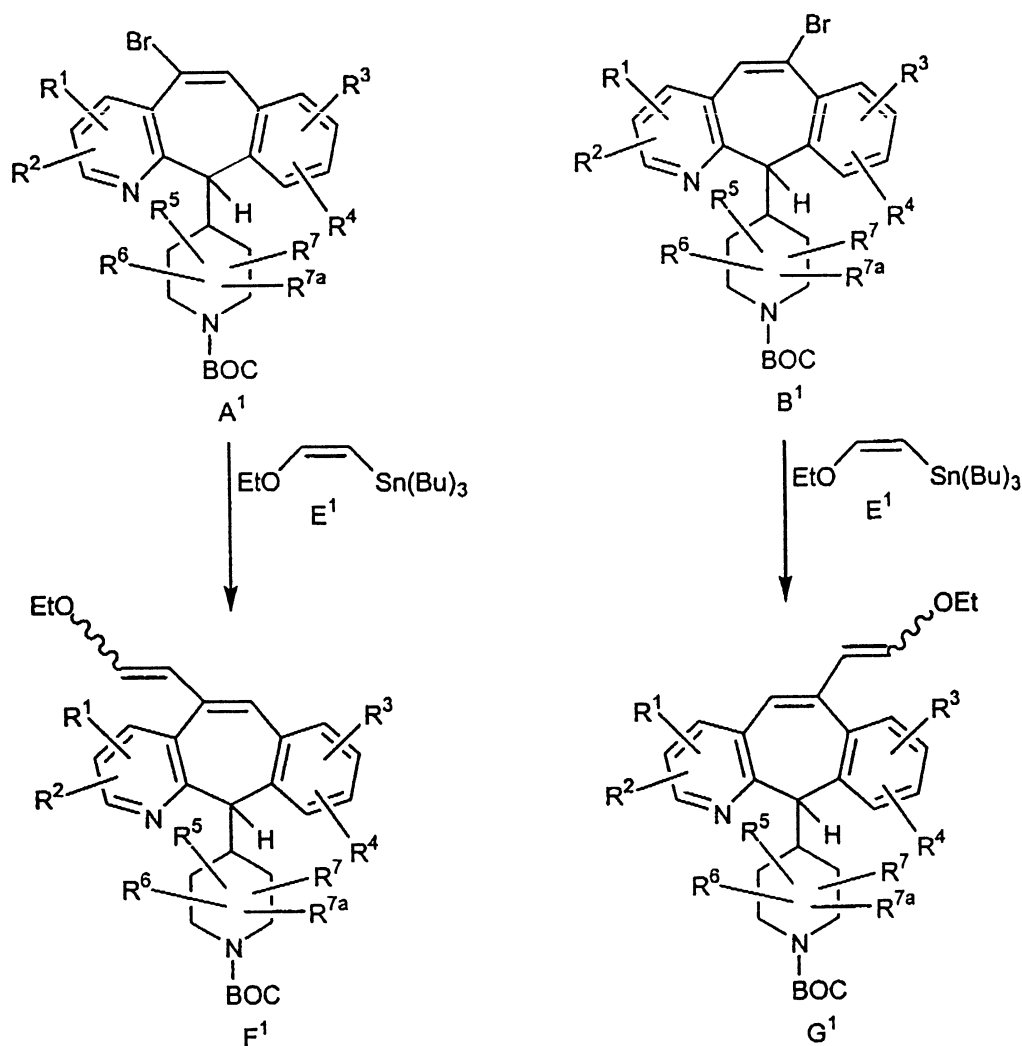


圖式 15：單亞甲基六氫吡啶之製備



於約 100 psi 之壓力及 80°C 至 100°C 之溫度下，使用鈰觸媒，譬如 PdCl_2 與三苯膦，在甲苯中，且含有 DBU，及譬如甲醇之醇中，以 CO 氣體，使乙烯基鹵化物或三氟甲烷磺酸乙烯酯中間物 A¹ 與 B¹ (圖式 10) 羰基化。若使用甲醇，則獲得甲酯 C¹ 與 D¹。按照基本上如圖式 14 之相同程序，使中間物 C¹ 與 D¹ 反應，中間物 I¹ 與 J¹ (參閱下文圖式 15a) 亦然，產生本發明之式 1.0 化合物。

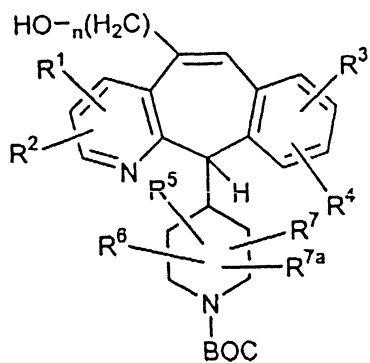
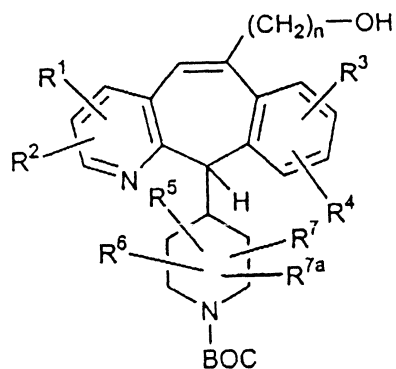
圖式 15a :



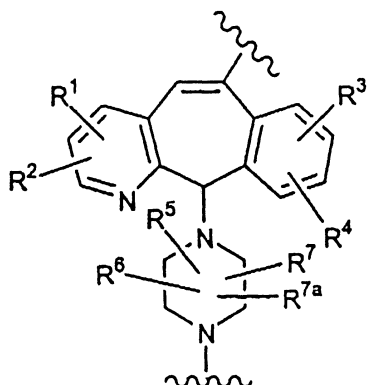
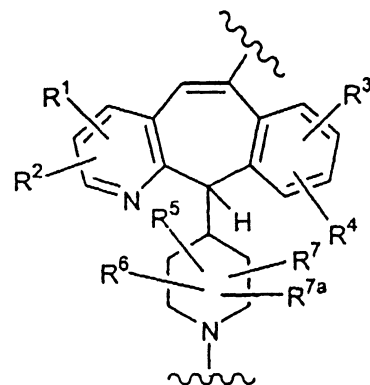
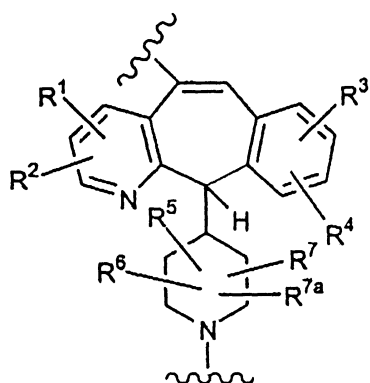
或者，中間物 A¹ 與 B¹ 可與錫乙烯基醚 E¹，於 PdCl₂ 存在下，按 Tetrahedron, (1991), 47, 1877 中所述反應，產生乙烯基醚 F¹ 與 G¹ (圖式 15a)。使 F¹ 與 G¹ 靜置，直到醛可藉由 NMR 見及為止 (至少兩週)，然後與 Hg(OAc)₂、KI，接著與 NaBH₄ 反應，按 J. Chem. Soc., Perkin Trans., (1984), 1069 與 Tet. Lett., (1988), 6331 中所述進行，產生混合物 H¹、I¹ 與 J¹ 及 K¹。按照基本上如圖式 14 之相同程序，使中間物 H¹ 與 J¹ 分離並反應，中間物 K¹ 與 L¹ 亦然，產生本發明之式 1.0 化合物。

(230)

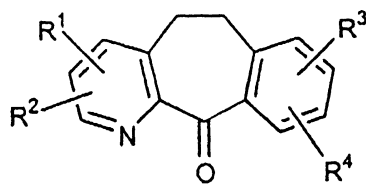
發明說明續頁

 $H^1: n = 1$ $I^1: n = 2$  $J^1: n = 1$ $K^1: n = 2$

熟諳此藝者將明瞭，使用例如具有以下部份基團（相關於式 1.0）之反應物之圖式 11、12、12a、13、14、15 及 15a



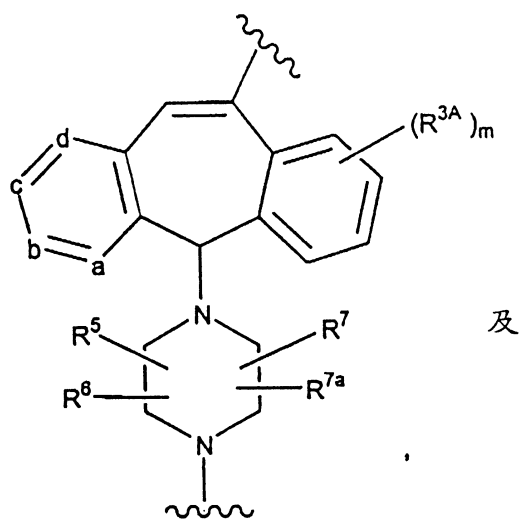
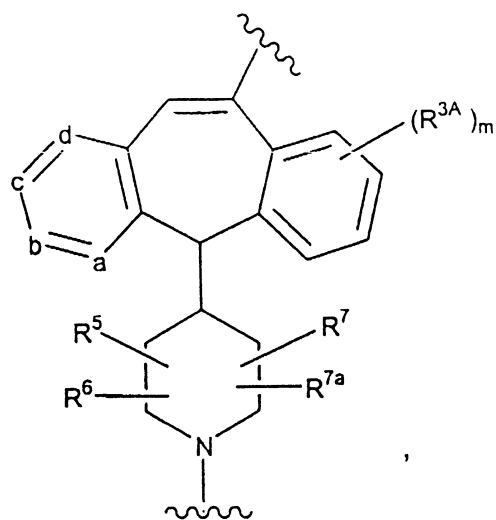
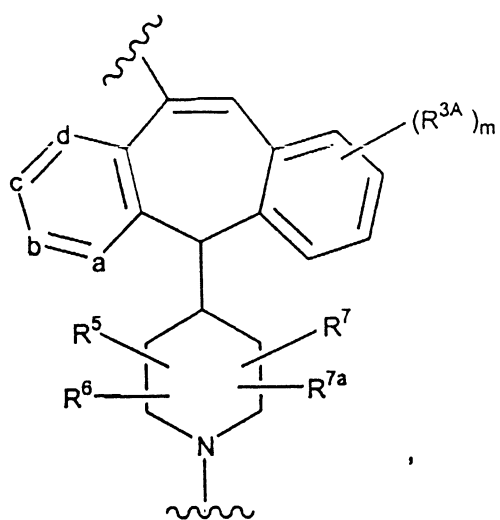
及



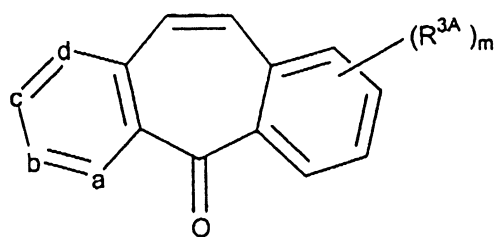
亦為具有以下部份基團之反應物之代表例：

(231)

發明說明續頁

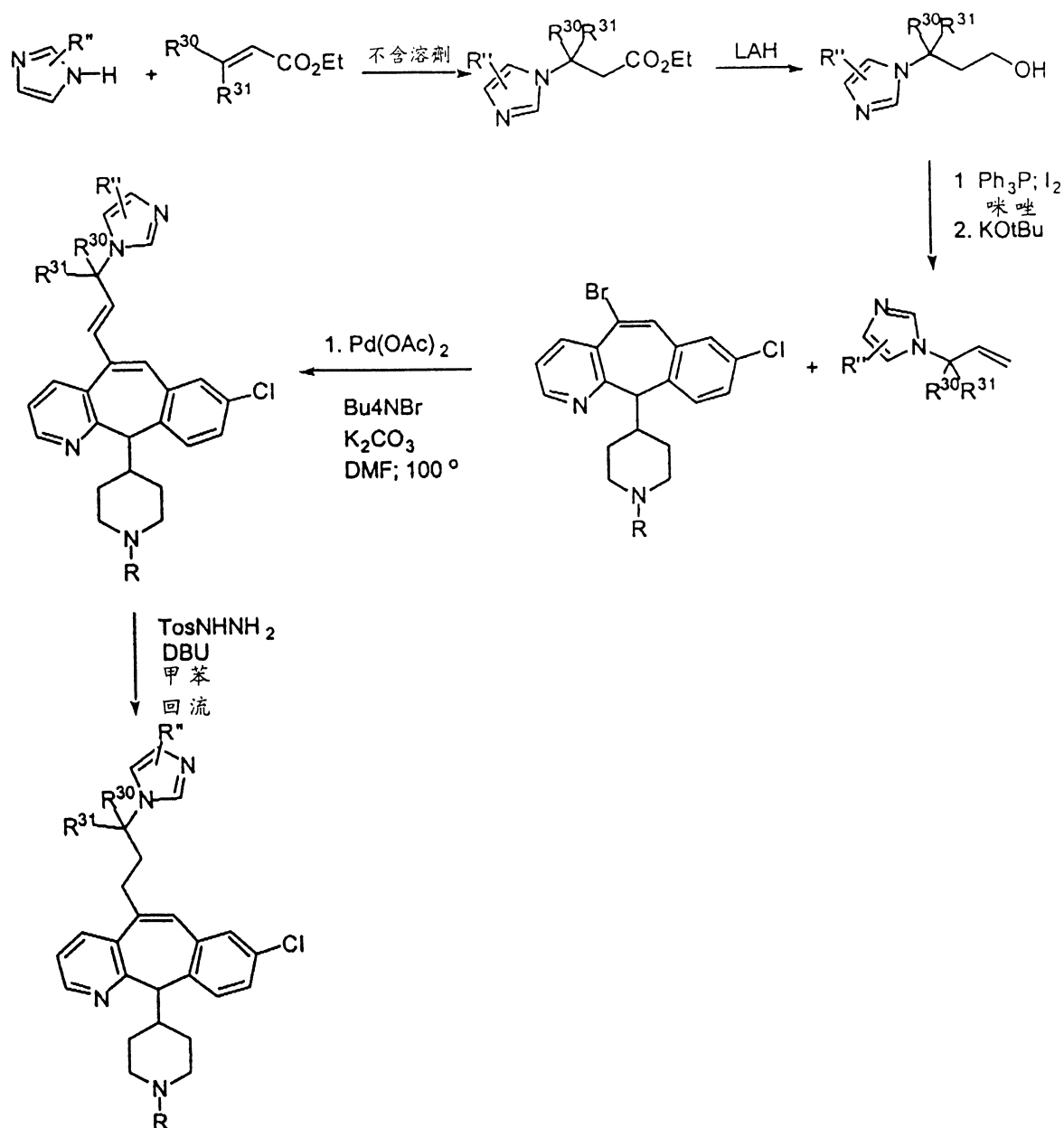


及



(相關於式 1.1 化合物)。

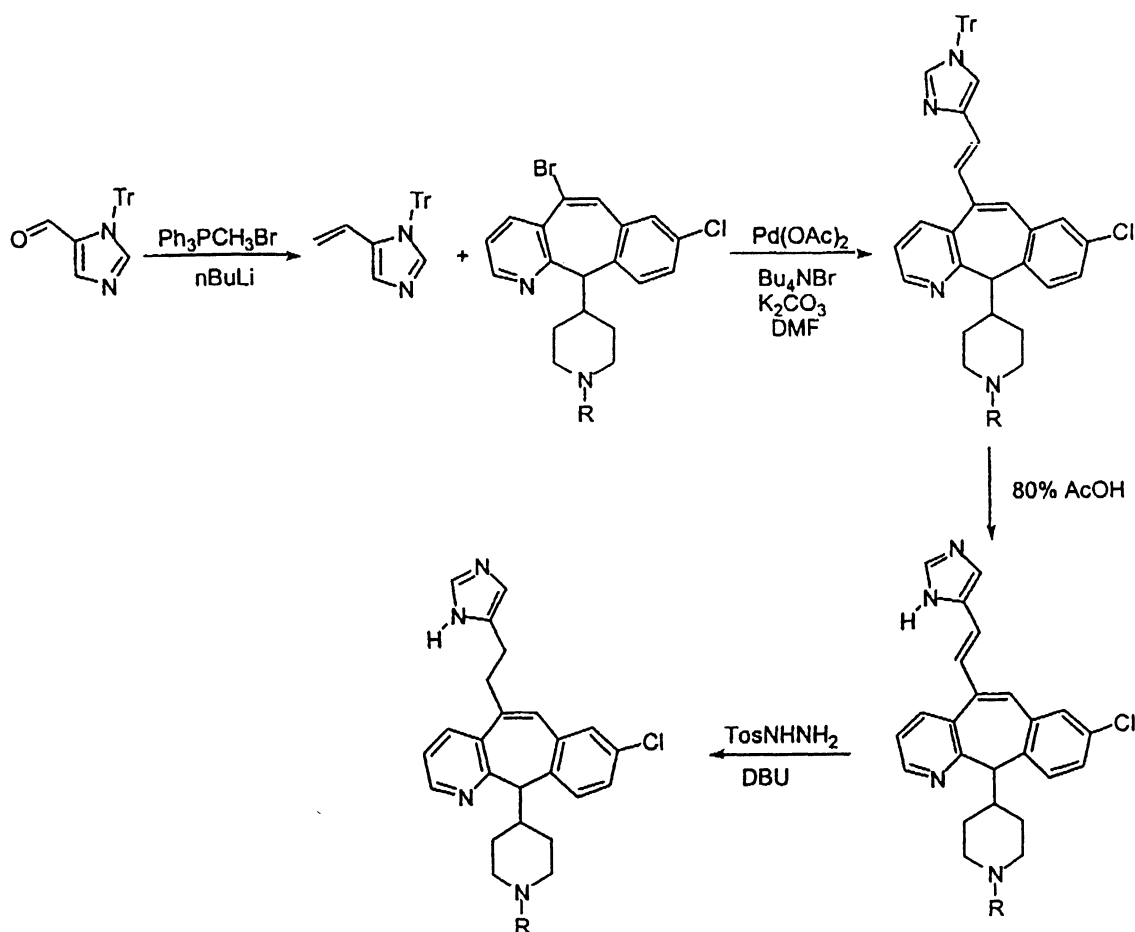
圖式 16：於亞甲基鏈上之分歧



(其中 R 表示 R^8 ，且 R'' 表示 R^{10})

在圖式 16 中，具有沿著鏈之取代基之化合物，可以經取代之丙烯酸乙酯衍生物開始合成。添加咪唑越過烯烴，接著還原，獲得末端烯烴，可於 Heck 反應條件下，將其添加至經適當取代之乙烯基溴化物中。二取代烯烴之選擇性還原，獲得飽和衍生物。

圖式 17: C-連結之咪唑



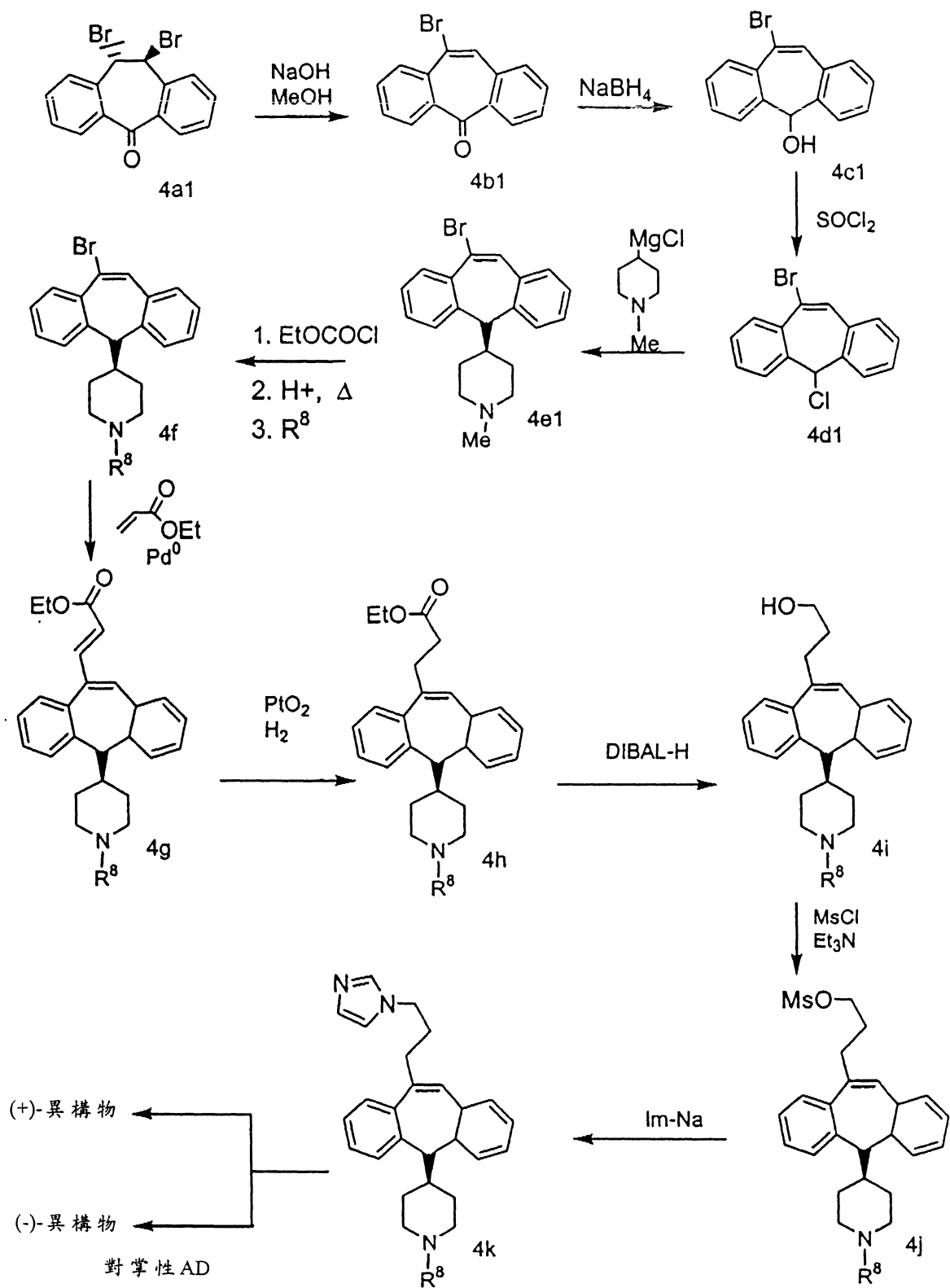
(其中 R 表示 R^8)

在圖式 17 中，C-連結咪唑之合成，係經過適當取代之乙烯基咪唑與適當乙烯基溴化物之 Heck 反應進行。所形成二取代烯烴之選擇性還原，獲得標的化合物。可以有差別之 N-取代咪唑進行類似程序，而得 N-烷基咪唑衍生物。

辛二醯基化合物

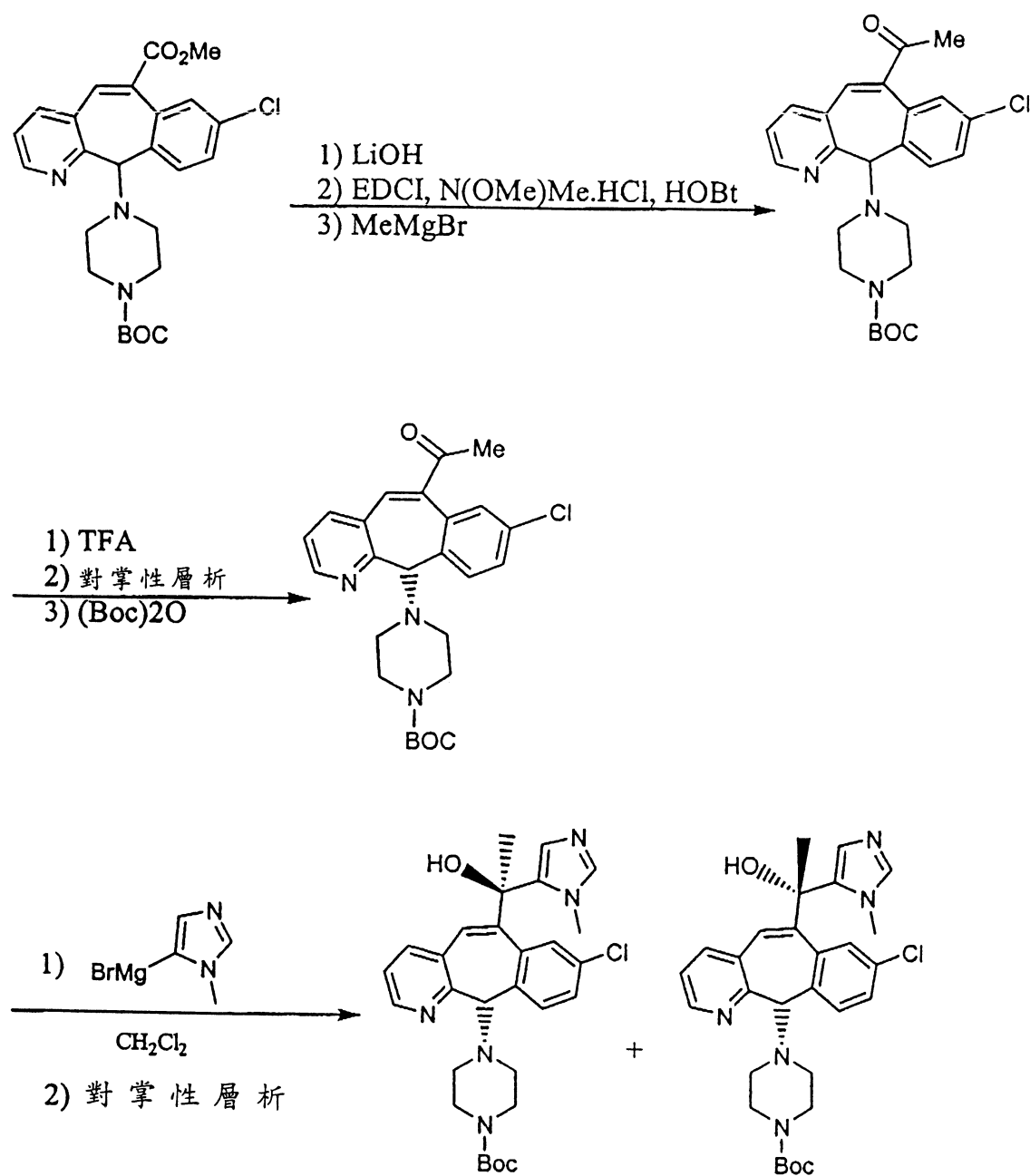
熟諳此藝者將明瞭，以式 1.0 表示之本發明化合物，其中 a、b、c 及 d 為 C (或於式 1.1 中，a、b、c 及 d 為 CR^1) 可根據圖式 18 製成：

圖式 18：辛二醯基類似物之製備

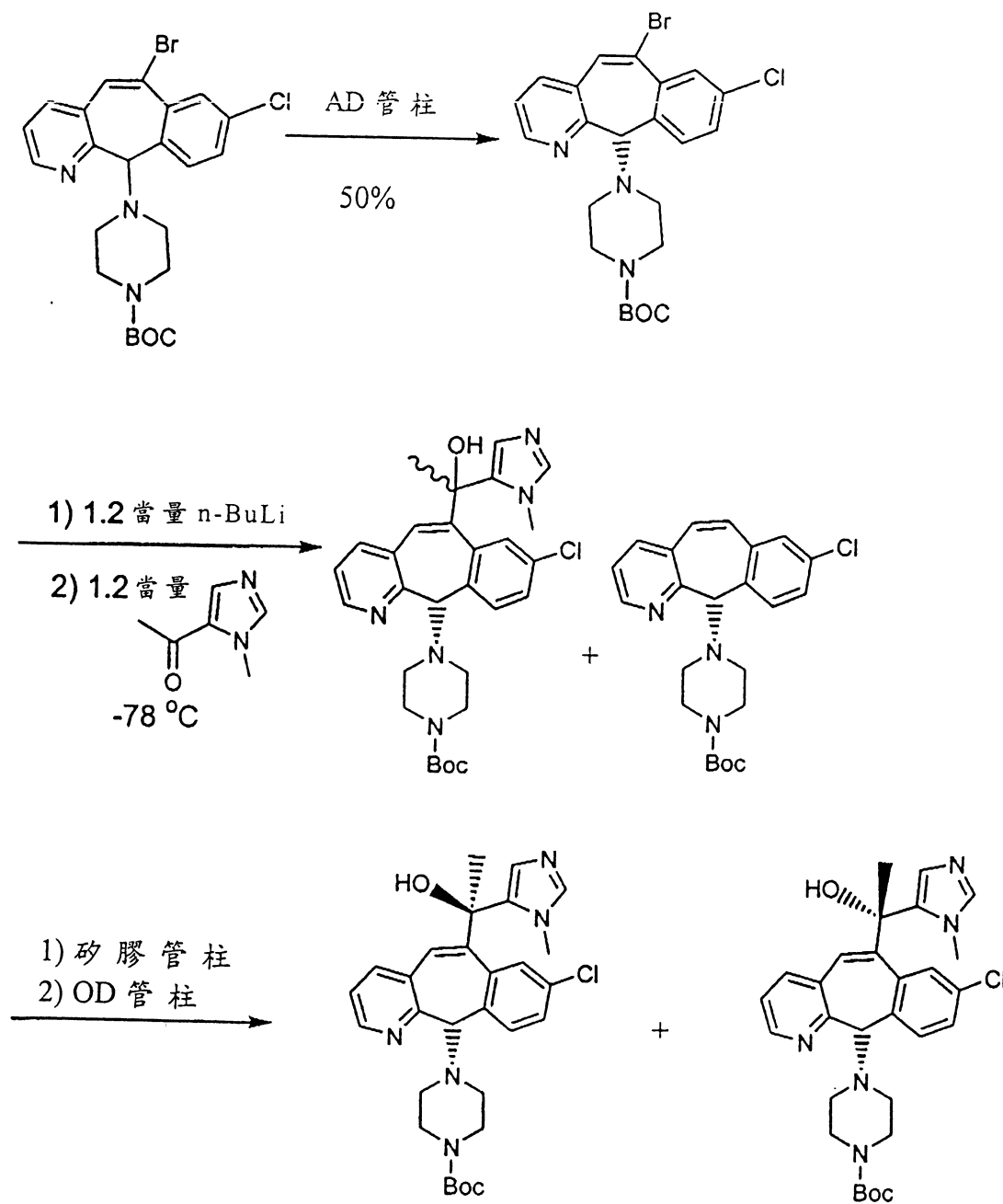


三環狀乙烯基溴化物氮酮 4b，係按 Rupard 等人 (J. Med. Chem. 1989, 32, 2261-2268) 所述製成。酮還原成醇 4c 係以 NaBH_4 進行。使醇轉化成氯化物 4d，然後以 N-甲基六氫吡啶 Grignard 試劑處理，獲得六氫吡啶衍生物 4e。脫甲基作用係以氯甲酸乙酯，接著酸水解，及後續之衍化作用（意即磺醯化作用、醯化作用及羰基化作用等）而達成。具有 3-碳取代之咪唑部份基團於環庚烷三環橋頭上之化合物，其製備係以圖式 3 中所述之類似方式進行。

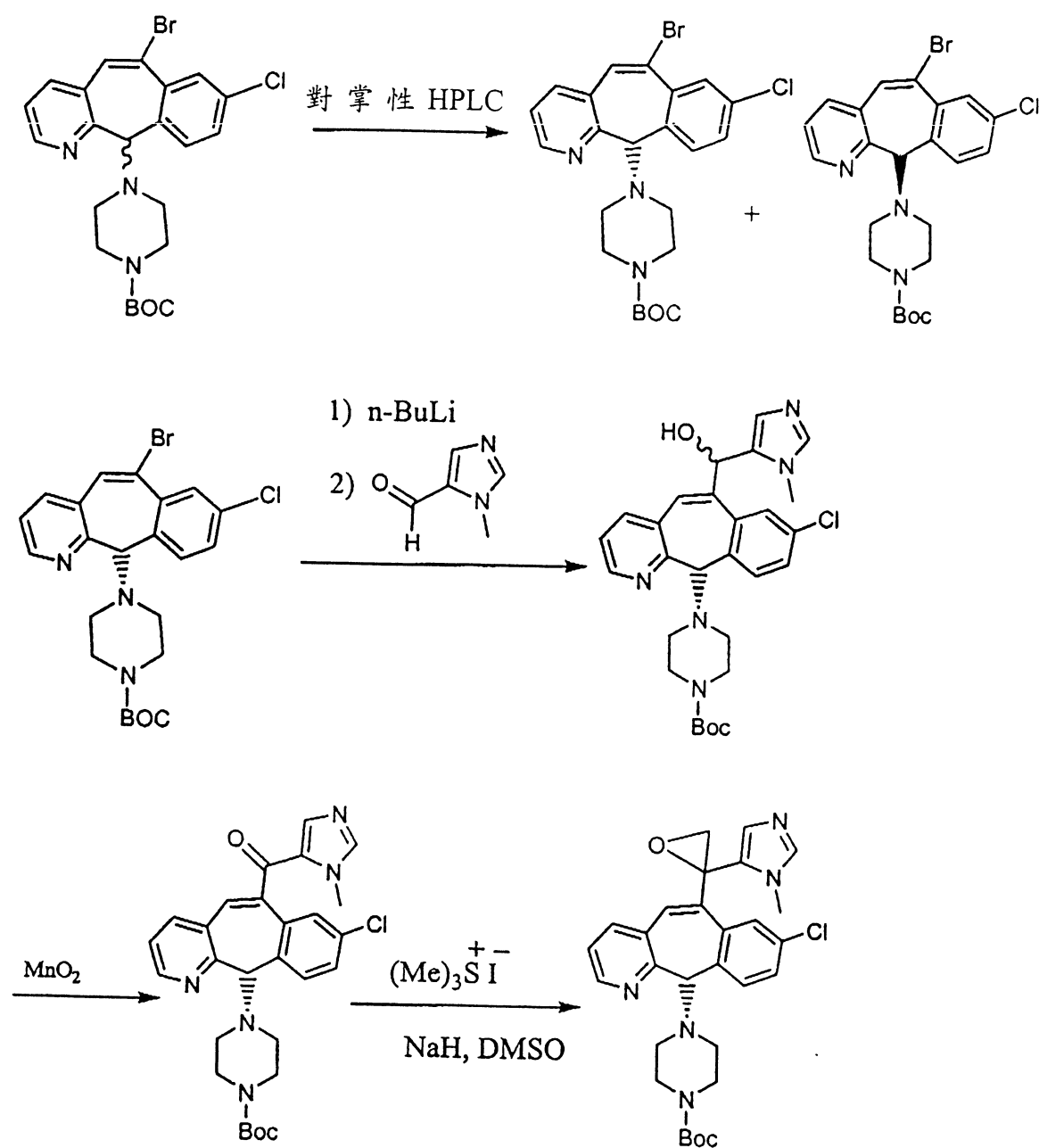
圖式 19：

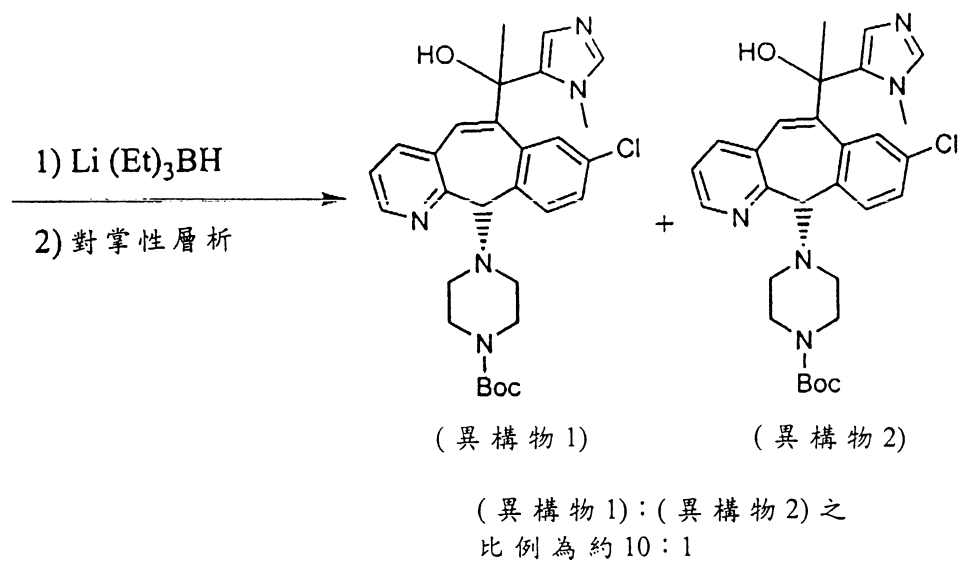


圖式 20:

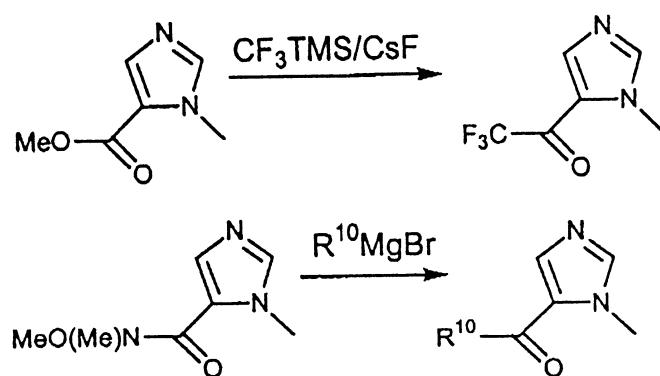


圖式 21：

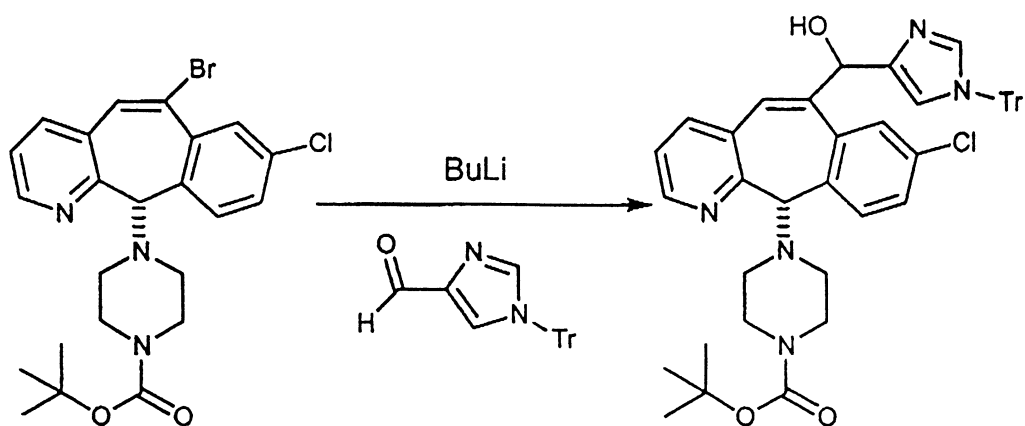




經取代 5-乙醯基-咪唑之製備

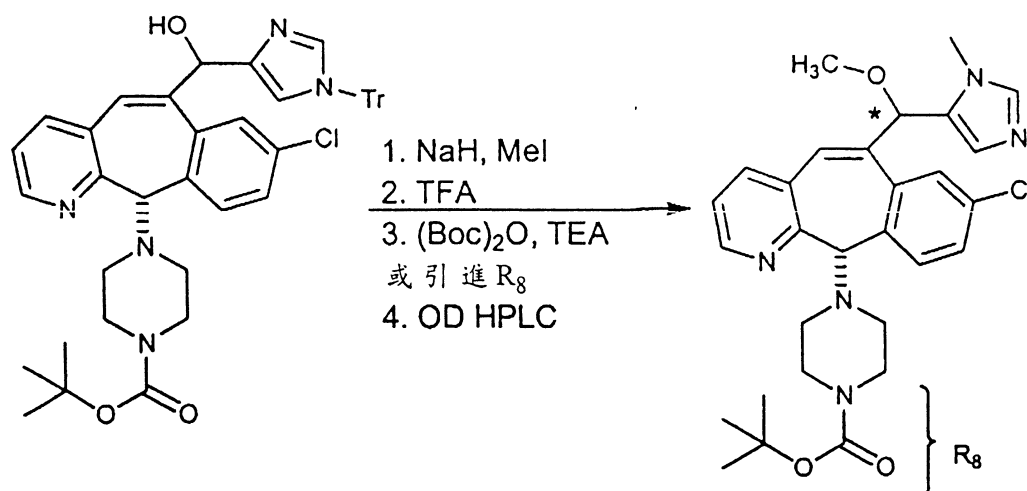


圖式 22:



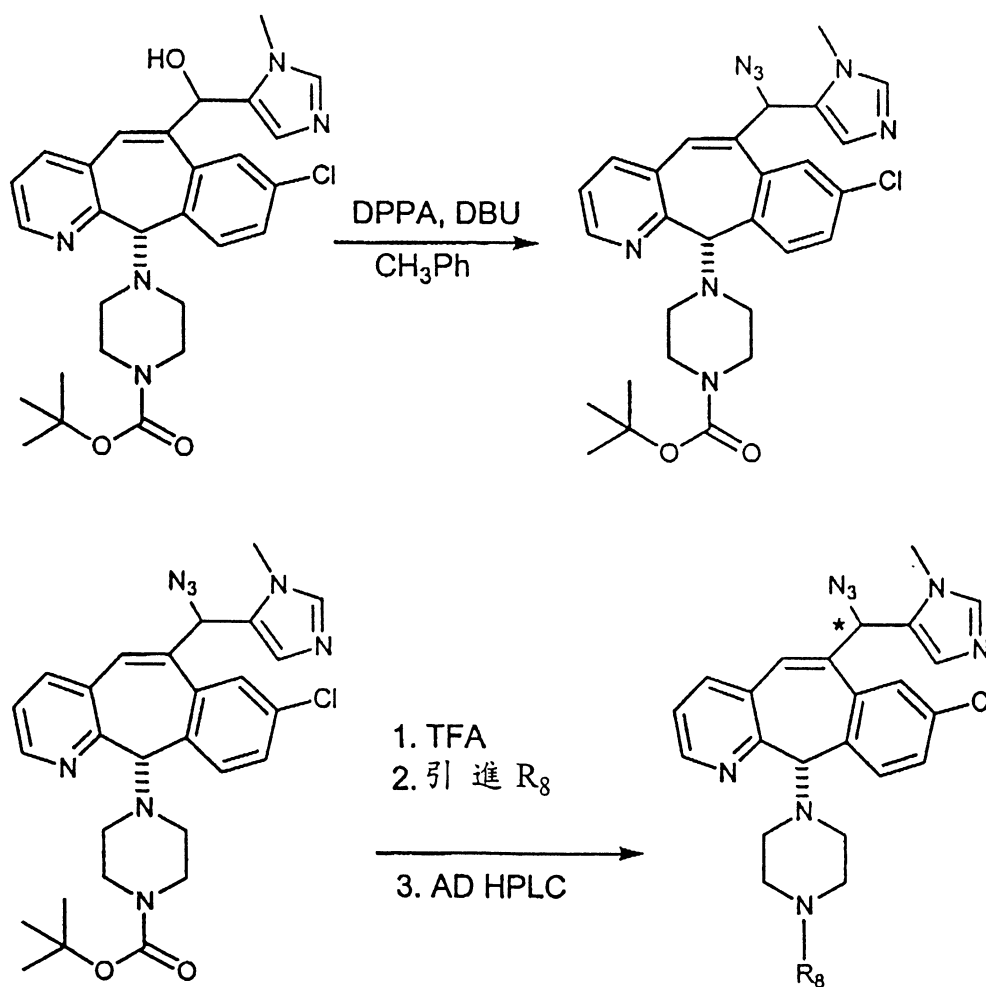
(240)

發明說明續頁

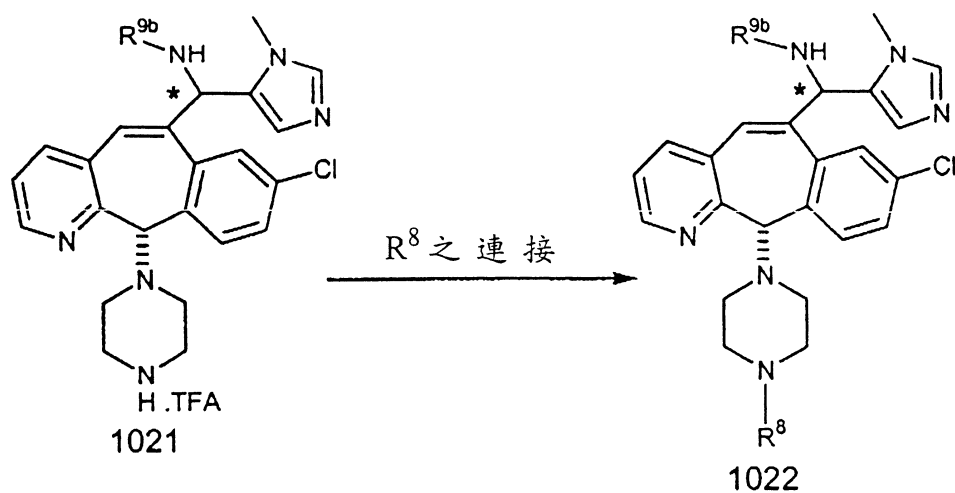


*對掌中心，化學式表示異構物 1 或異構物 2

圖式 23：



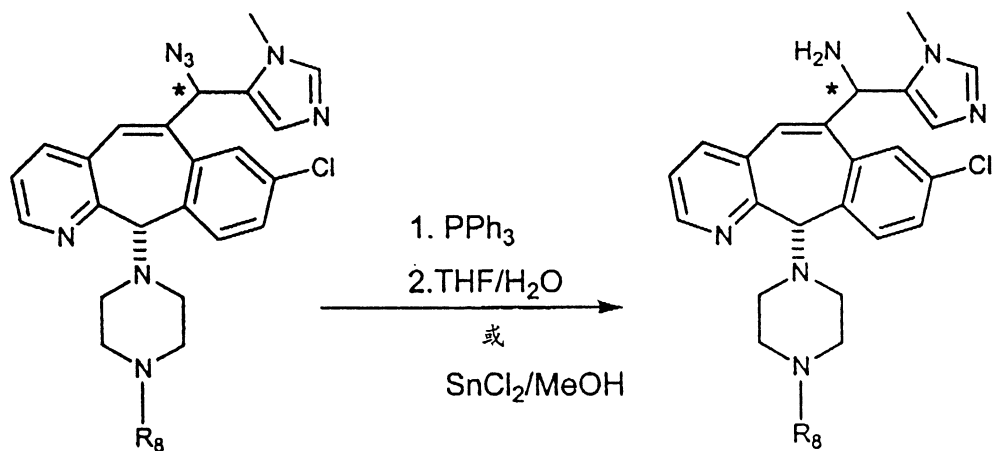
*對掌中心，化學式表示異構物 1 或異構物 2

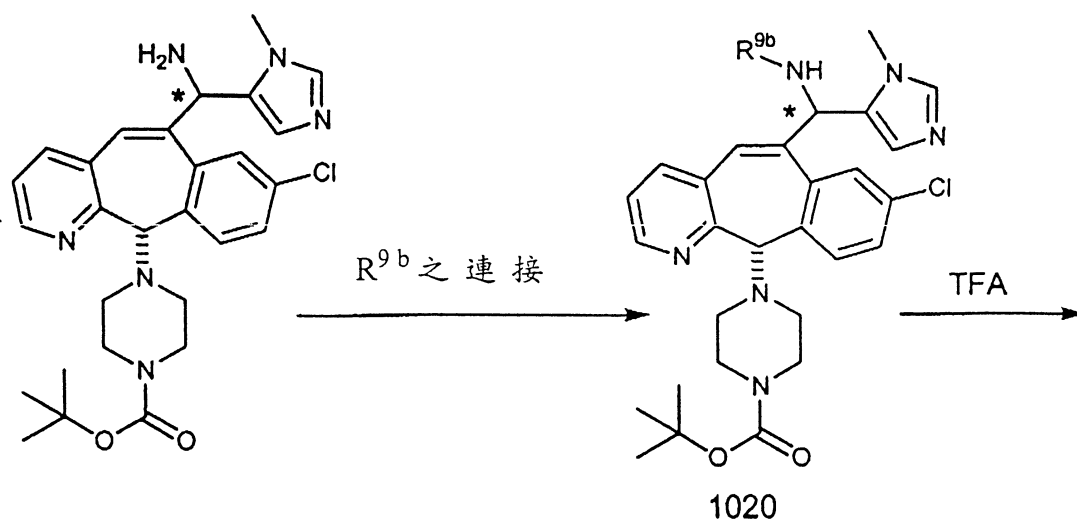


*對掌中心，化學式表示異構物1或異構物2，

其中胺之異構物1係得自疊氮化物之異構物1，而胺之異構物2係得自疊氮化物之異構物2

圖式 24：



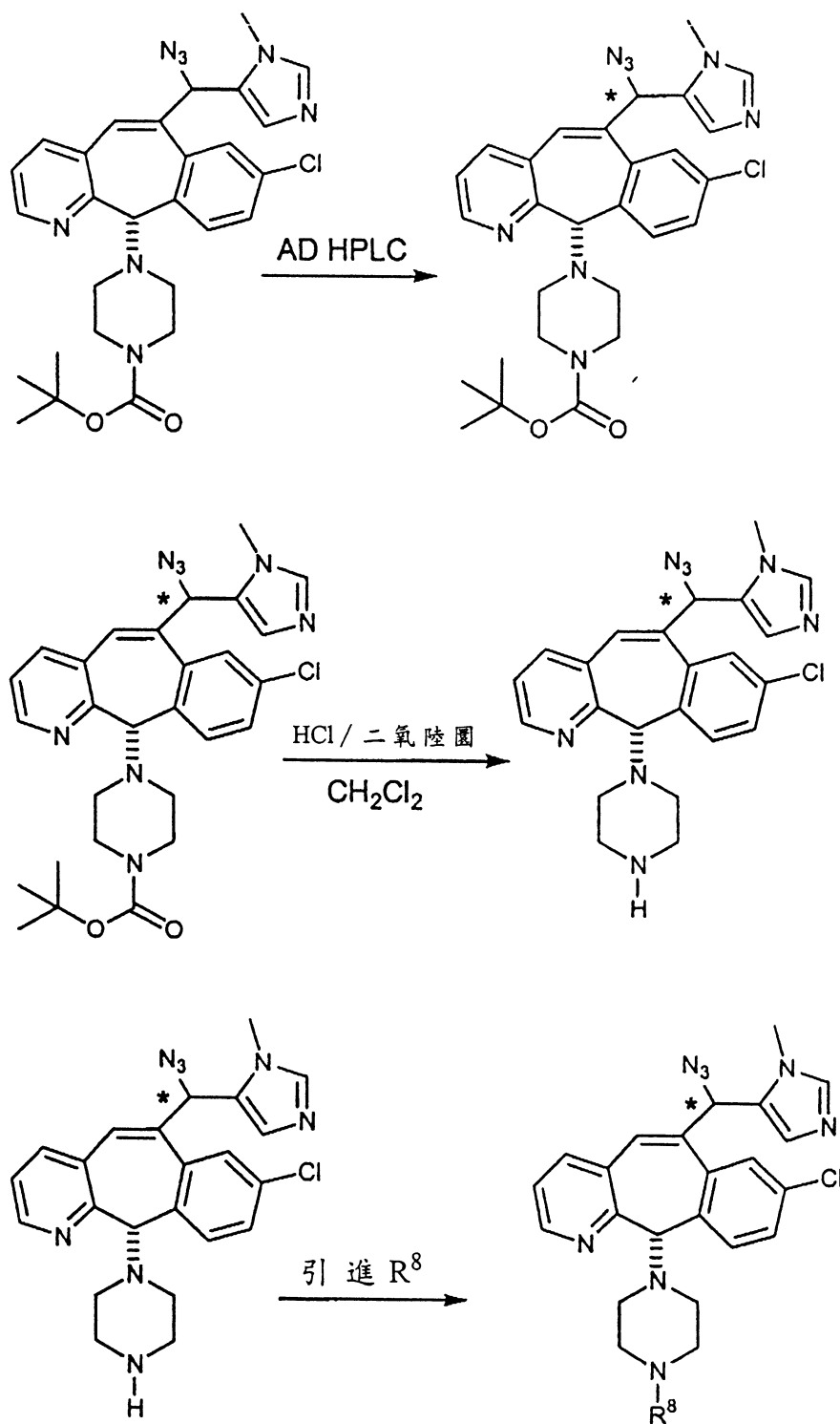


*對掌中心，化學式表示異構物 1 或異構物 2，

其中 1022 之異構物 1 係得自起始胺之異構物 1，而 1022 之異構物 2 係得自起始胺之異構物 2

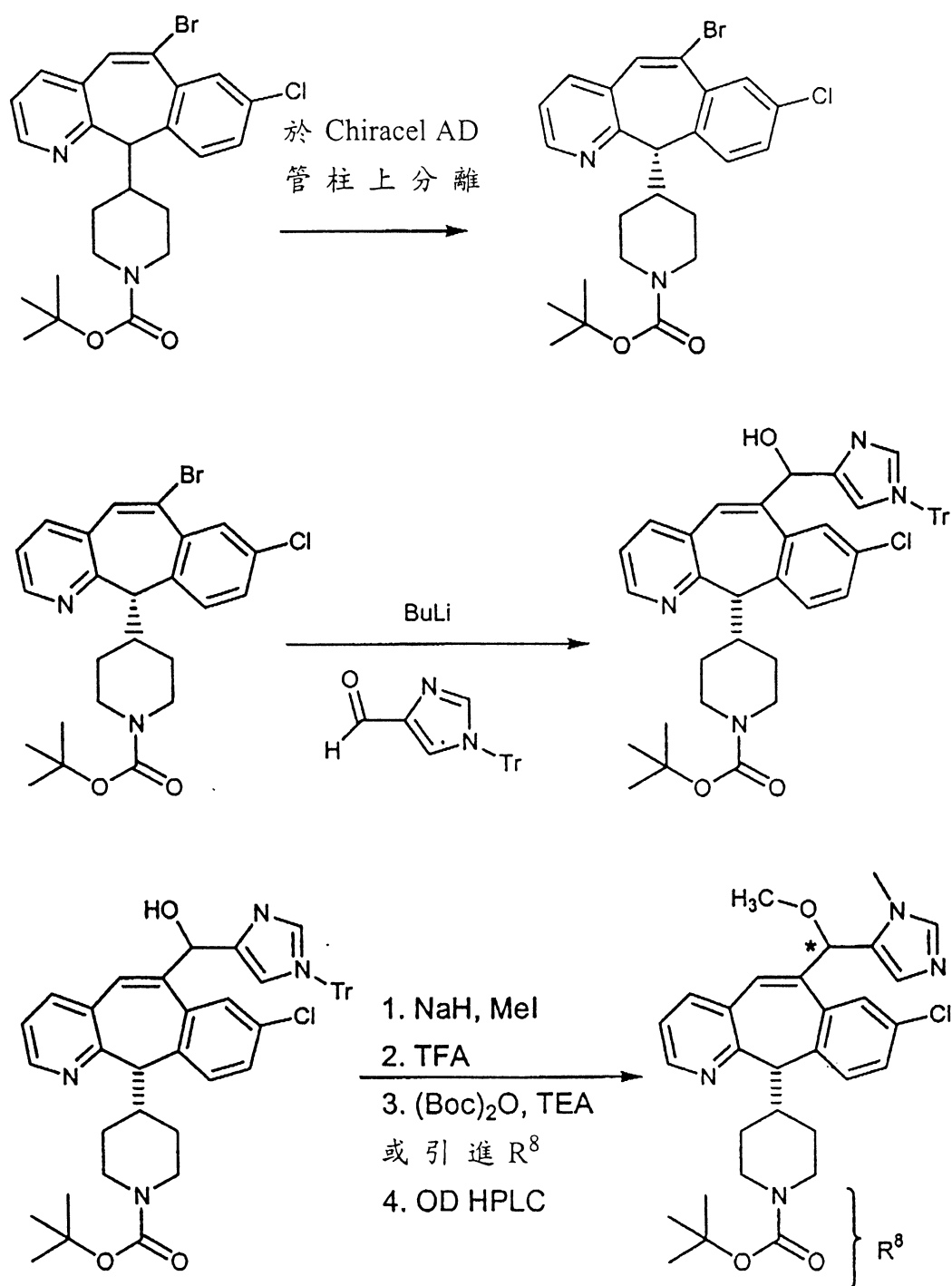
使起始胺之各異構物(異構物 1 與異構物 2)與氯化鹽或酞反應，獲得鹽胺基，與異氰酸酯獲得脲，與氯碳酸酯獲得胺基甲酸酯，與氯化磺鹽獲得磺鹽胺，在適當溶劑中，譬如二氯甲烷，及等當量鹼，譬如三乙胺，獲得所要之產物化合物 1020。然後，可將化合物 1020 以三氟醋酸處理，獲得化合物 1021。接著可使化合物 1021 與氯化鹽或酞反應，獲得鹽胺基，與異氰酸酯獲得脲，與氯碳酸酯獲得胺基甲酸酯，與氯化磺鹽獲得磺鹽胺，在適當溶劑中，譬如二氯甲烷，及等當量鹼，譬如三乙胺，獲得所要之產物化合物 1022。

圖式 25：



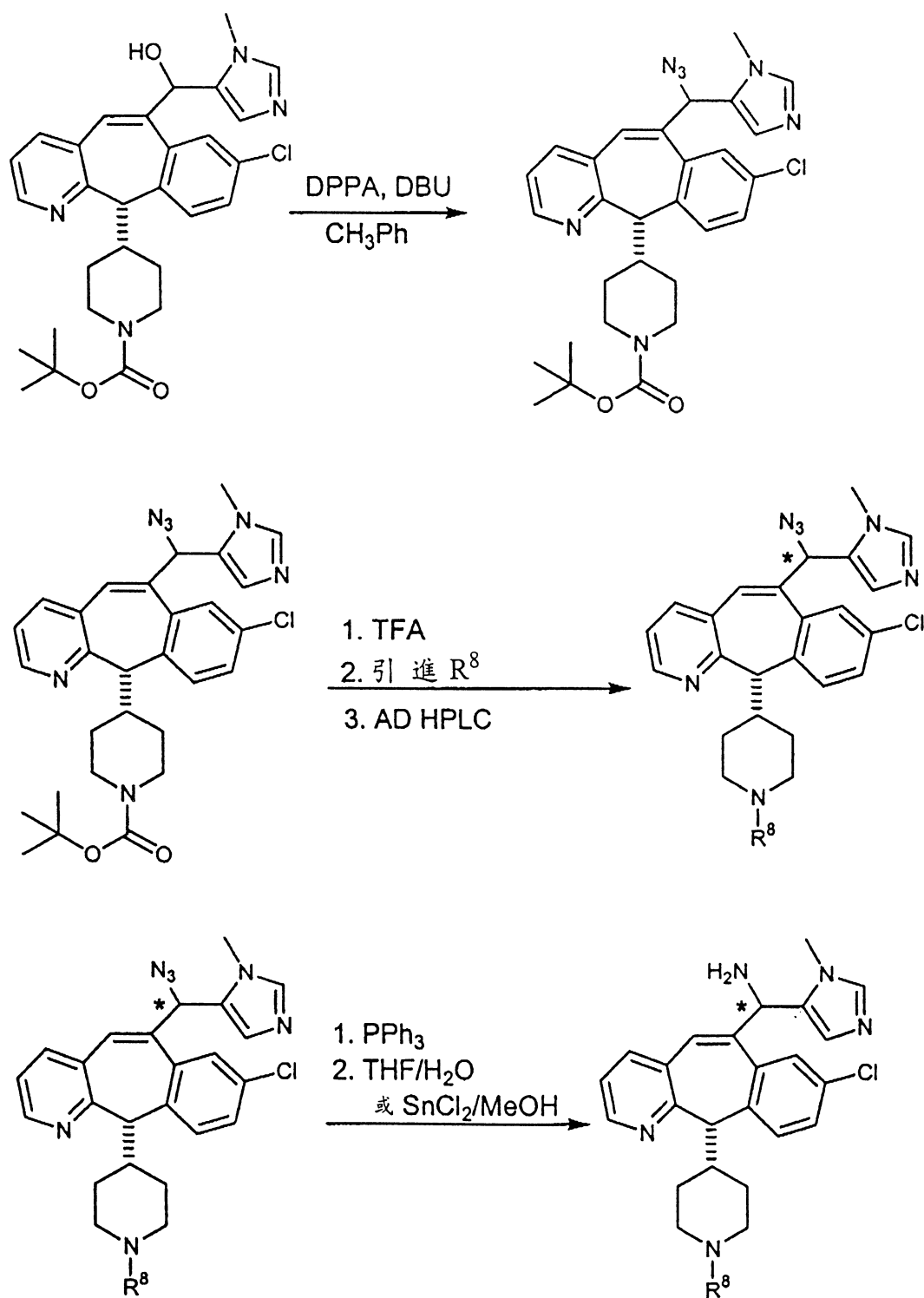
*對掌中心，化學式表示異構物 1 或異構物 2

圖式 26：

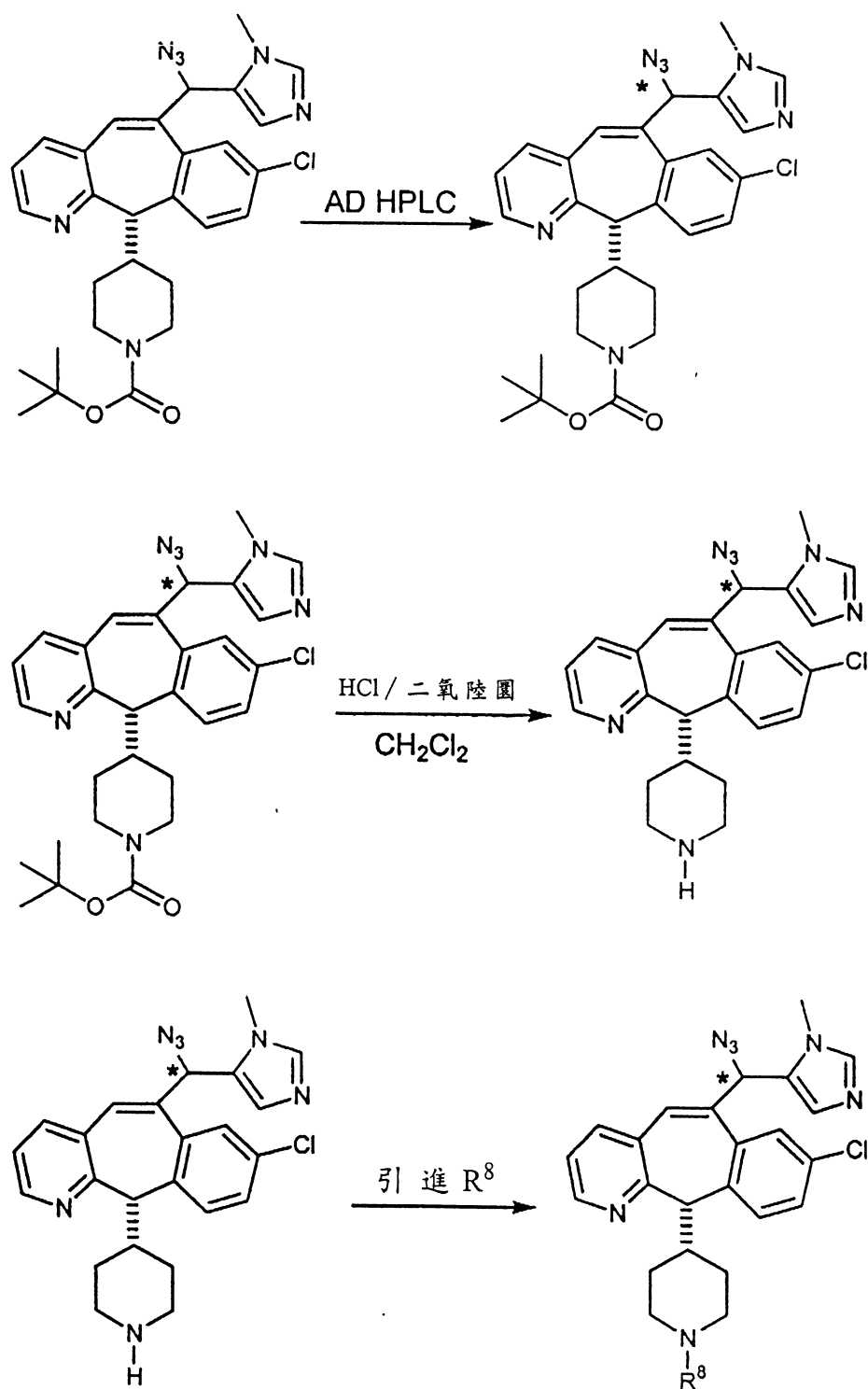


*對掌中心，化學式表示異構物 1 或異構物 2

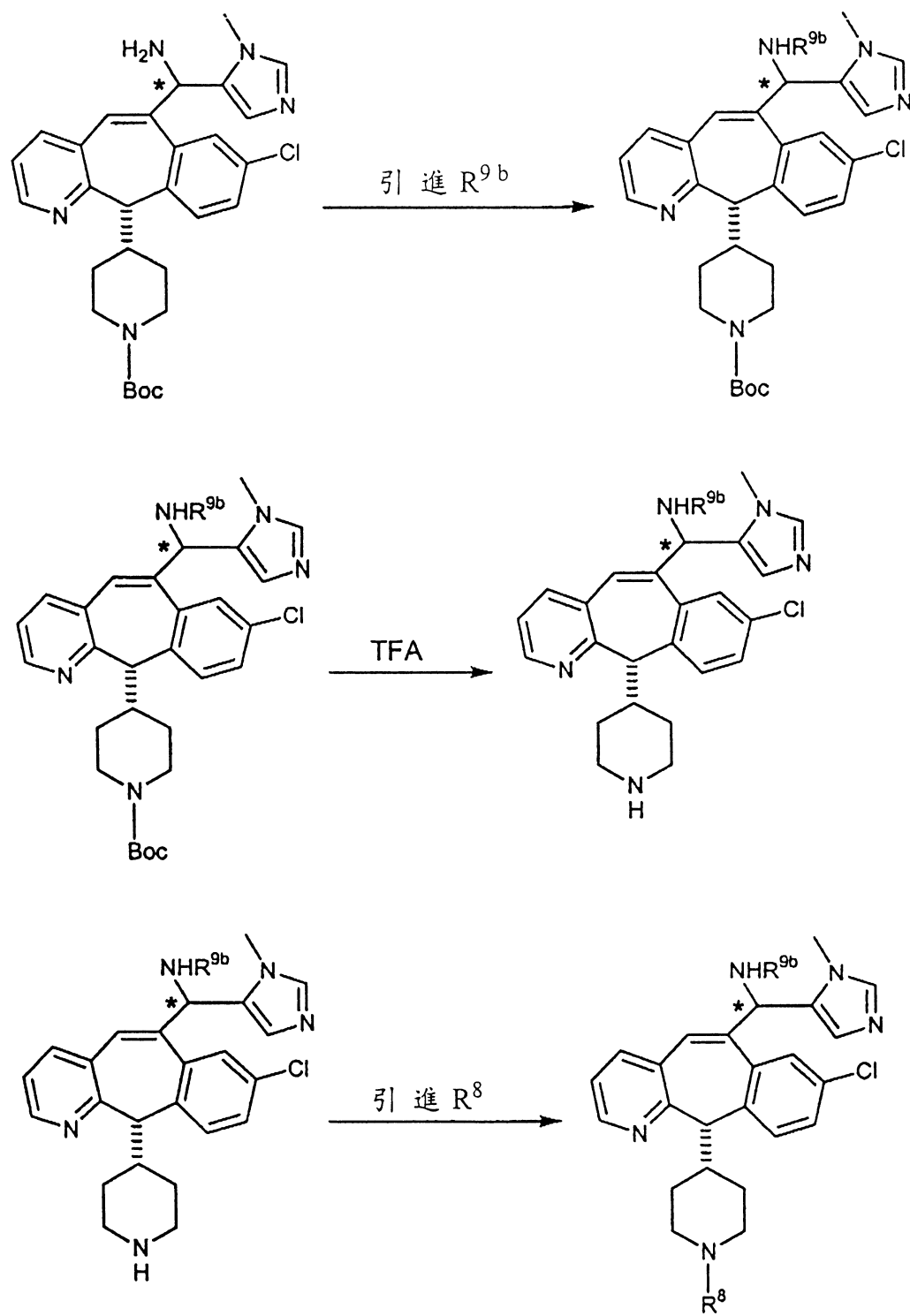
圖式 27：



圖式 28：



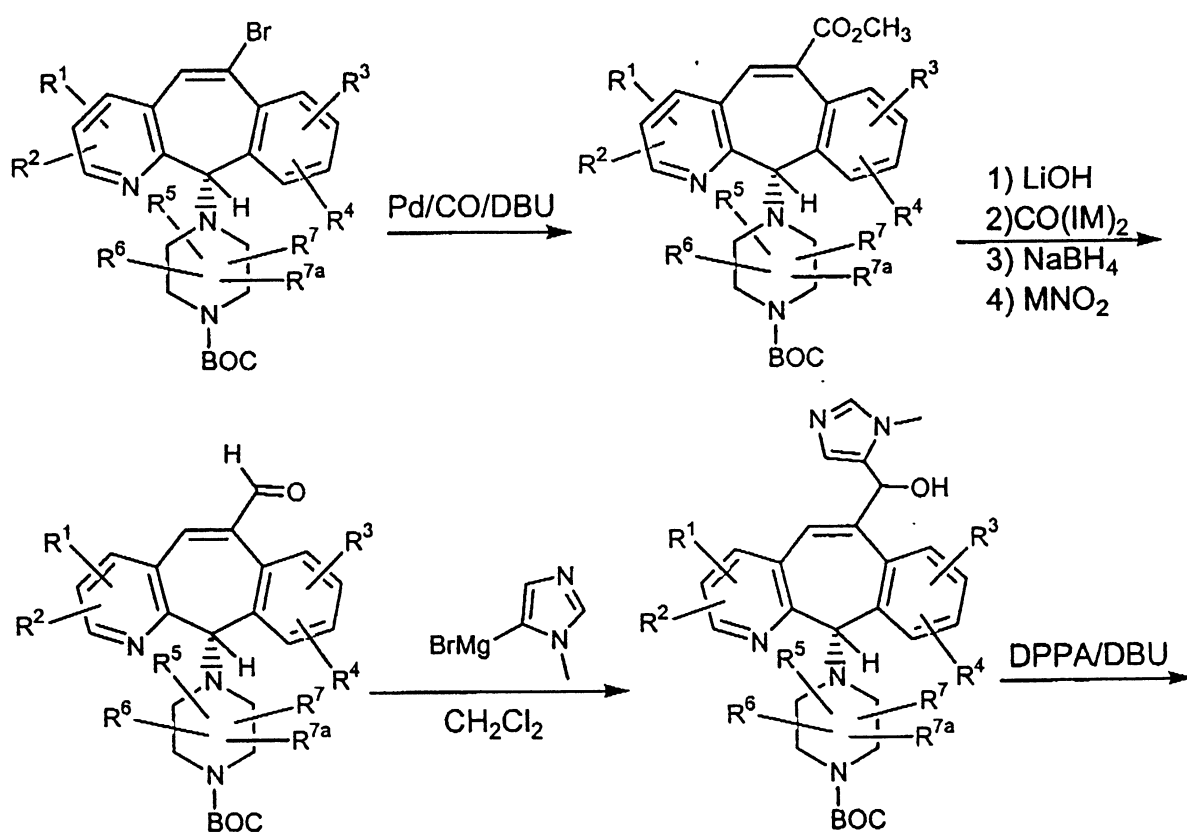
圖式 29：



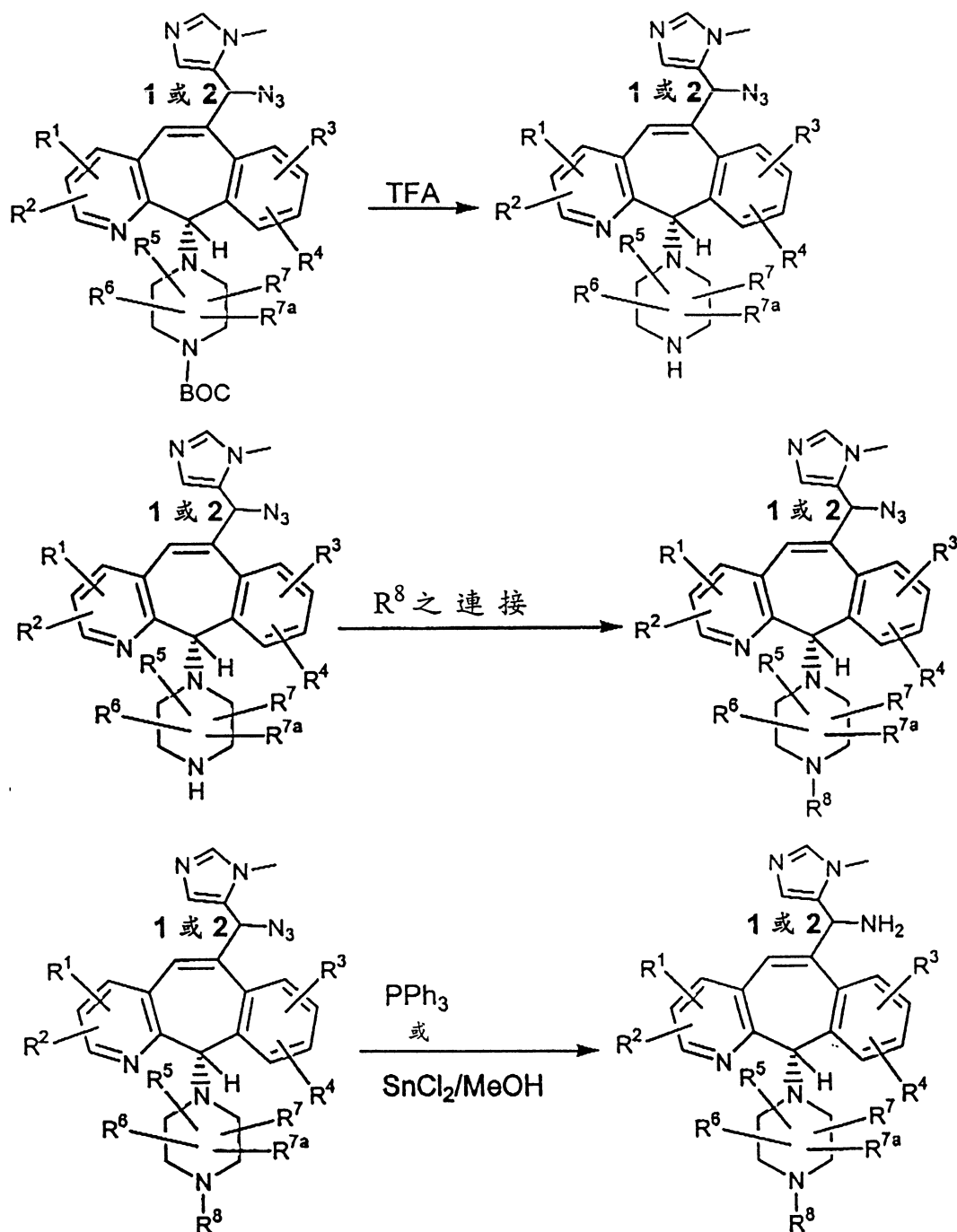
*對掌中心，化學式表示異構物 1 或異構物 2

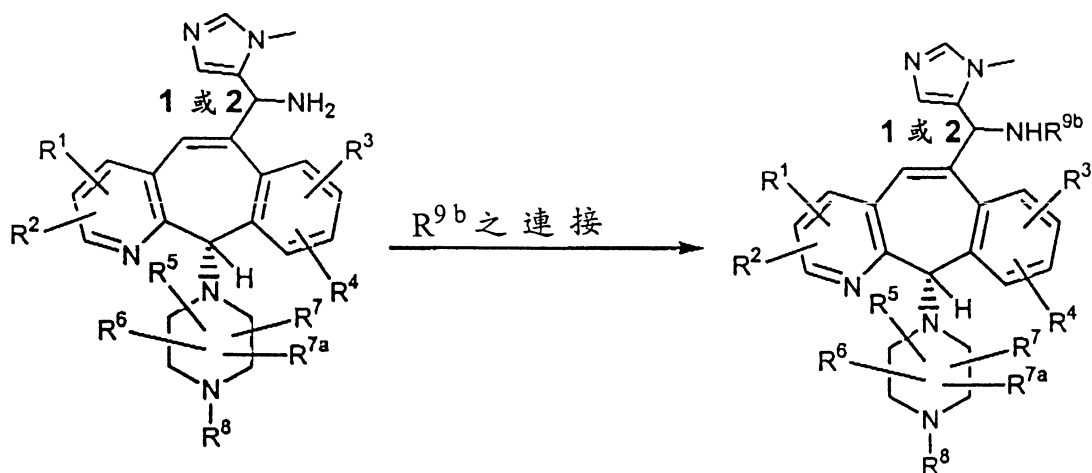
為獲得具有 R^{9b} 基團之化合物，使胺(起始反應物)與氯化醯或酐反應，獲得醯胺基，與異氰酸酯獲得脲，與氯甲酸酯獲得胺基甲酸酯，或與氯化磺醯獲得磺醯胺，在適當溶劑中，譬如二氯甲烷，及等當量鹼，譬如三乙胺，以獲得具有所要 R^{9b} 取代基之化合物。然後，可將 R^{9b} 取代之化合物以三氟醋酸處理，移除 BOC 基團，而得具有未經取代氮之六氫吡啶化合物。為引進所要之 R^8 基團，可使具有未經取代氮之六氫吡啶化合物與氯化醯或酐反應，獲得醯胺基，與異氰酸酯獲得脲，與氯甲酸酯獲得胺基甲酸酯，或與氯化磺醯獲得磺醯胺，在適當溶劑中，譬如二氯甲烷，及等當量鹼，譬如三乙胺，獲得具有所要 R^8 取代基之化合物。

圖式 30



圖式 31





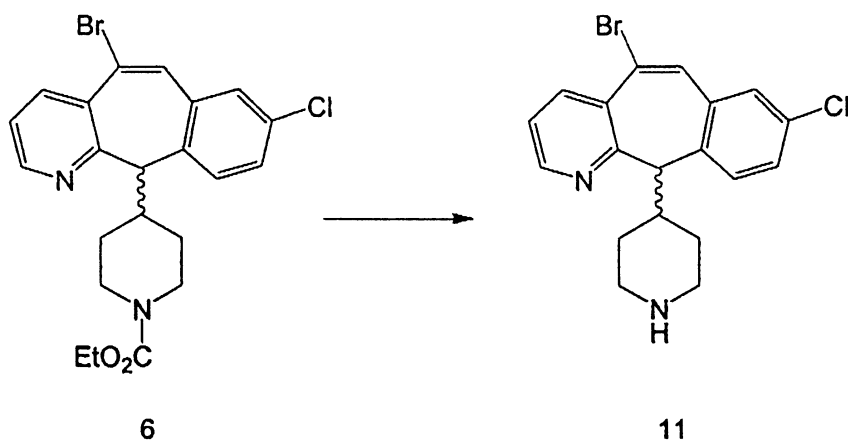
其中 R⁸ 基團係使用欲被連接基團之相應異氰酸酯、氯甲酸酯、氯化磺醯或氯化醯連接，且其中 R^{9b} 基團係使用欲被連接基團之相應異氰酸酯、氯甲酸酯、氯化磺醯或氯化醯連接。

本發明化合物係舉例於下述實例中，其不應被解釋為限制本揭示內容之範圍。在本發明範圍內之替代機制途徑與類似結構，對於熟諳此藝者而言，可為顯而易見。本發明化合物可根據本文中所述之程序及在 2002 年 3 月 7 日公告之 WO 02/18368 A1 中所述者製成。

實施方式

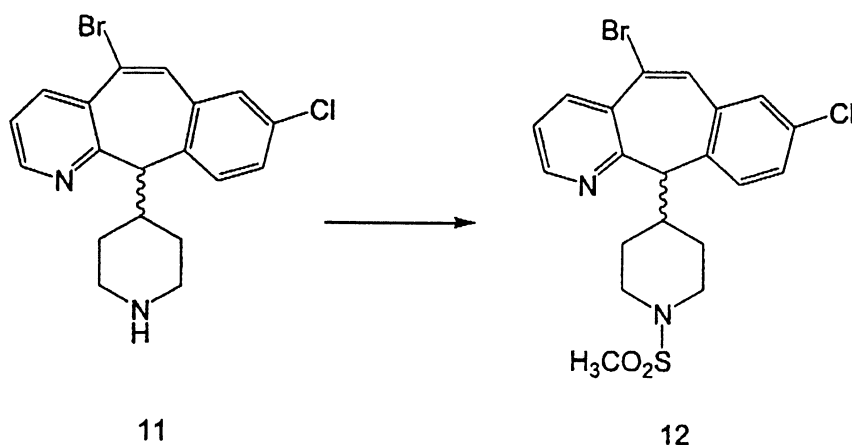
製備實例 2

步驟 A

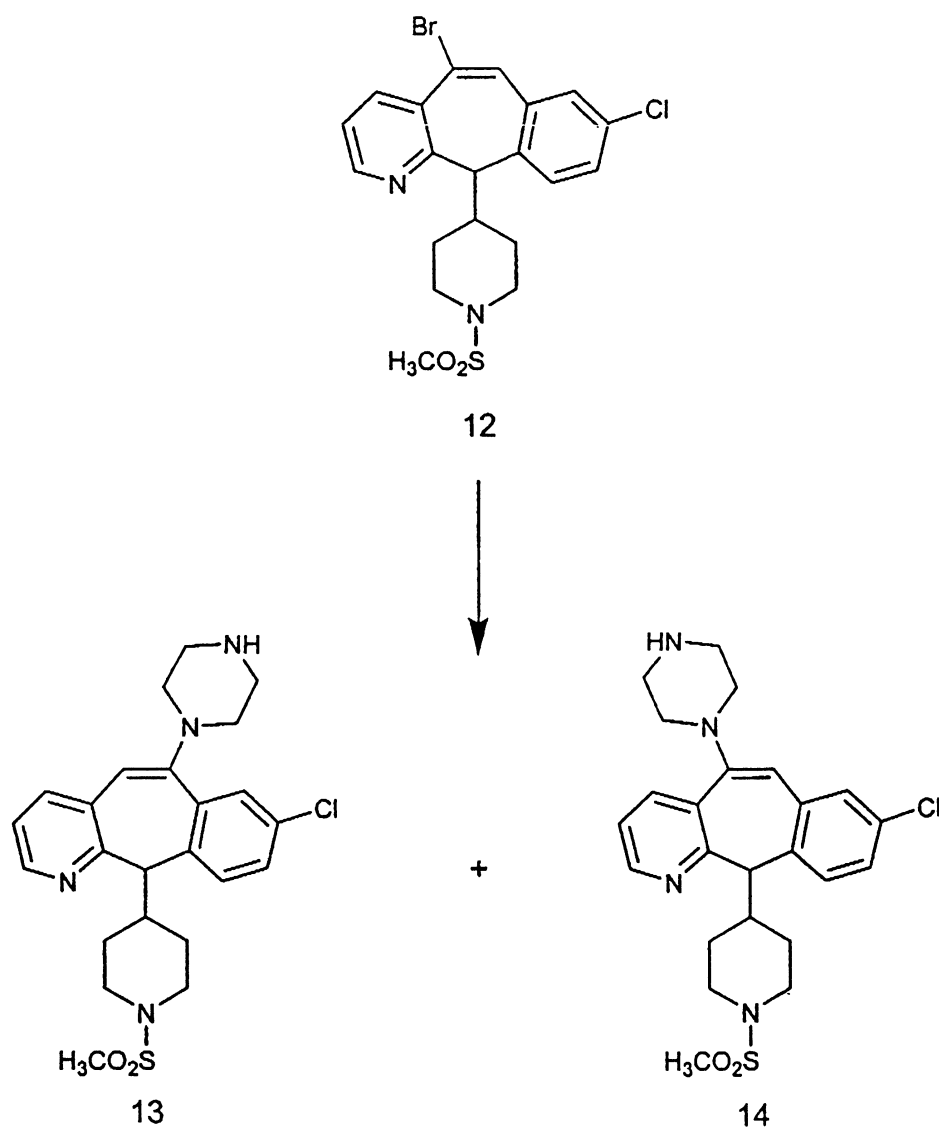


使得自 WO 02/18368 A1 之製備實例 1 步驟 D 之化合物 6 (10 克，21.7 毫莫耳)，按 WO 02/18368 A1 之製備實例 1 步驟 A 中所述之相同方式水解，而得標題化合物 (11)。MH⁺ = 389.

步驟 B

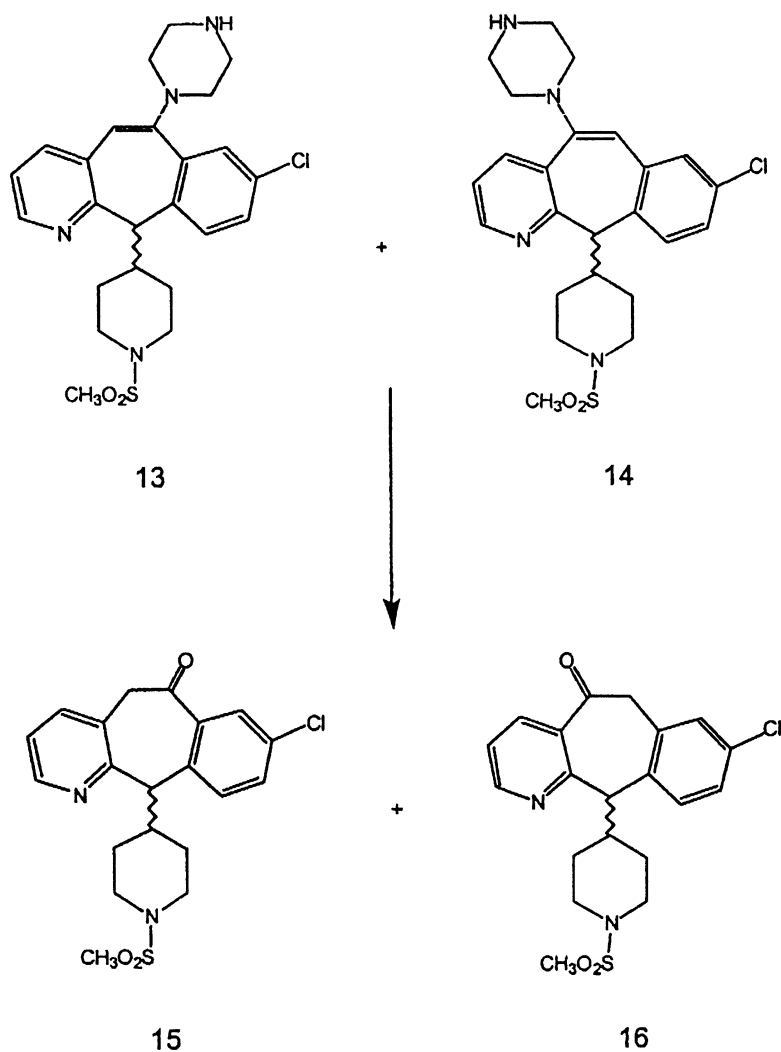


在已溶於無水二氯甲烷 (100 毫升) 中之得自製備實例 2 步驟 A 之胺產物 (20 克，0.5 莫耳) 與三乙胺 (10.4 克，14.4 毫升，1.02 莫耳) 內，添加氯化甲烷磺鹽 (8.8 克，6 毫升，0.7 莫耳)。在室溫下攪拌過夜後，將此溶液以二氯甲烷稀釋，以飽和 NaHCO₃ 洗滌，並以無水硫酸鎂脫水乾燥。在真空中過濾與濃縮，獲得粗產物，使其於矽膠管柱上藉急驟式層析純化，以 1% CH₃ OH (以氨飽和) - CH₂ Cl₂ 溶離，而得標題化合物 (12)。MS (FAB) m/z 469 (MH⁺).

步驟 C

將得自製備實例 2 步驟 B 之產物 (21.25 克，45.3 毫莫耳)，按 WO 42/18368 A1 之製備實例 1 步驟 E 中所述之相同方式處理，而得 22.2 克化合物 (13) 與 (14) 之混合物。MS (473)(MH⁺).

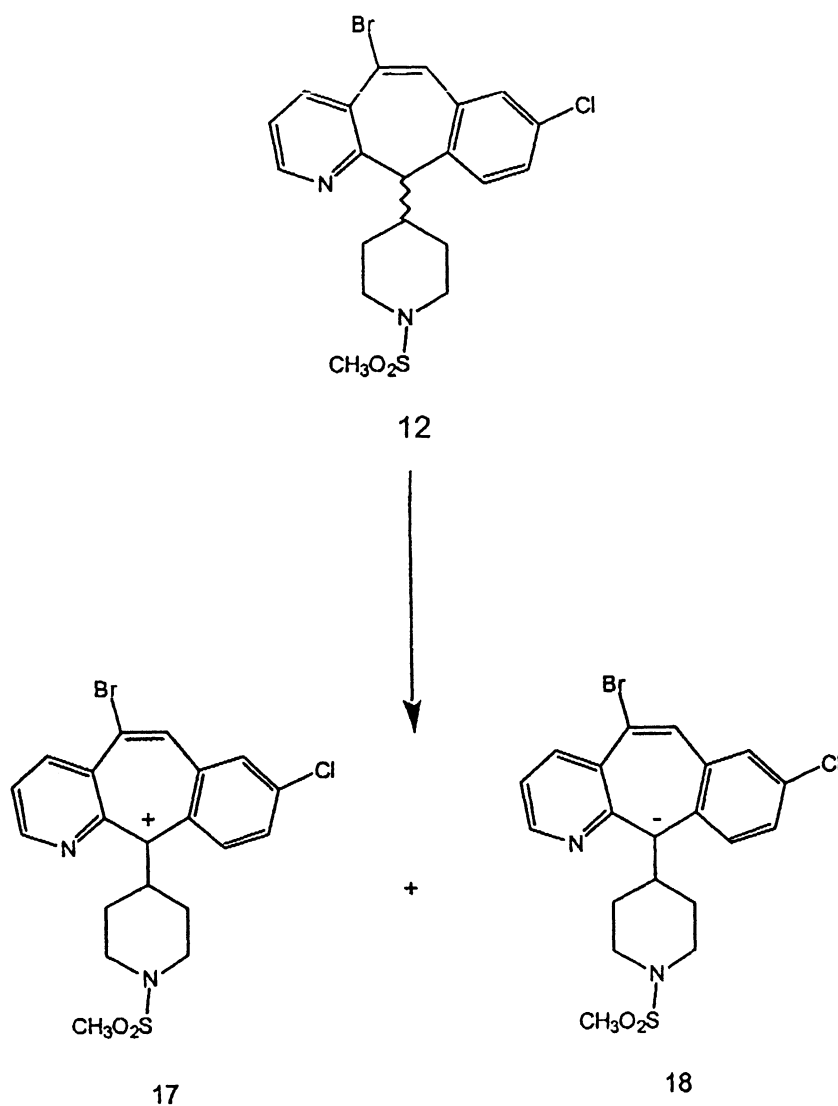
步驟 D



使得自製備實例 2 步驟 C 之產物 (22.5 克) 溶於 150 毫升濃 HCl 中，並攪拌 16 小時。將反應混合物倒入冰中，以濃 NH₄OH 鹼化，然後以 CH₂Cl₂ 萃取，獲得化合物 (15) 與 (16) 之混合物。MS (FAB) m/z 405 (MH⁺).

製備實例 2A

步驟 A

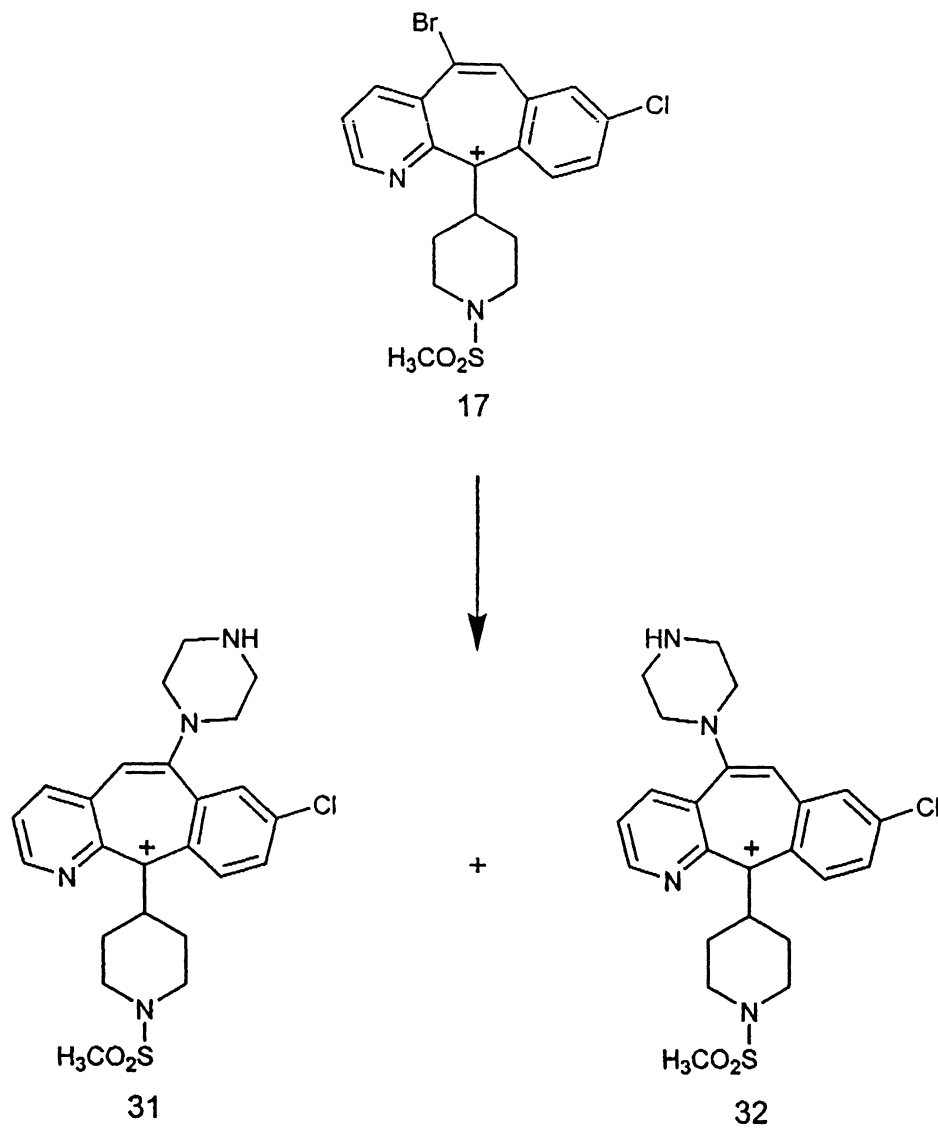


藉 HPLC 分離製備實例 2 步驟 B 之化合物，使用 Chiralpack AD 管柱，以 40-50% 異丙醇：60-50% 己烷 -0.2% 二乙胺溶離，獲得對掌異構物胺類 (17) 與 (18)。

化合物 17：熔點 = 118-119； $[\alpha]_D^{22} = +136.9^\circ$ (9.00 毫克 / 2 毫升，MeOH)；MS (FAB) m/z 469 (MH^+)。

化合物 18：熔點 = 119-120； $[\alpha]_D^{22} = -178.2^\circ$ (9.90 毫克 / 2 毫升，MeOH)；MS (FAB) m/z 469 (MH^+)。

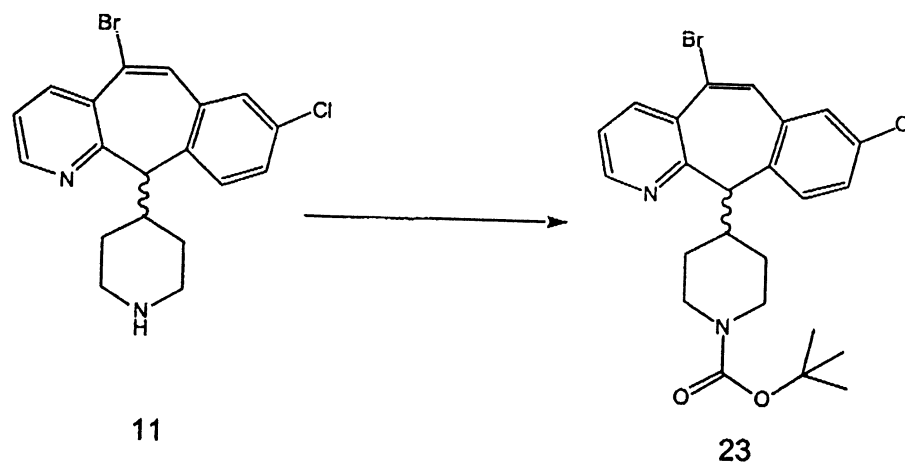
步驟 B



將得自製備實例 2A 步驟 A 之產物 17 (21.25 克，45.3 毫莫耳)，按 WO 02/18368 A1 之製備實例 1 步驟 E 中所述之相同方式處理，而得 22.2 克化合物 (31) 與 (32) 之混合物。MS (473)(MH⁺)。

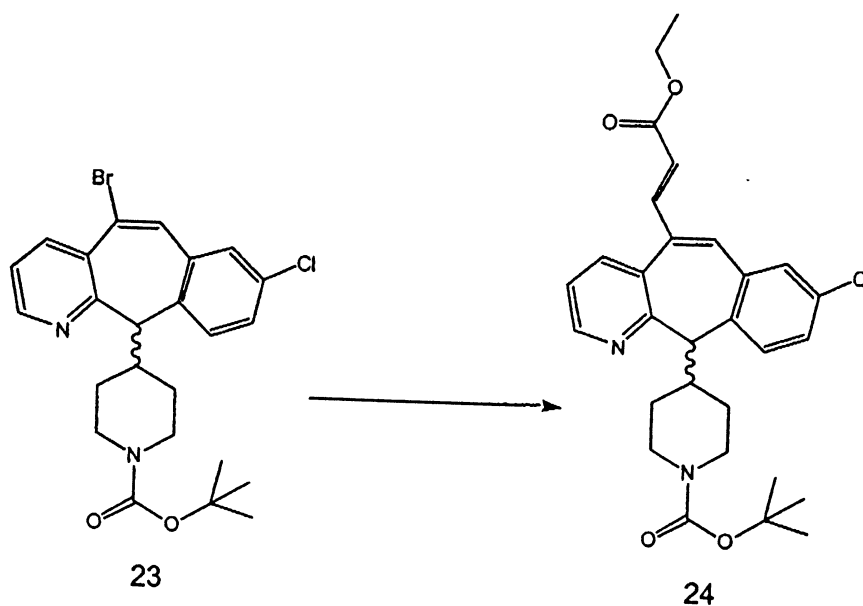
製備實例 4

步驟 A



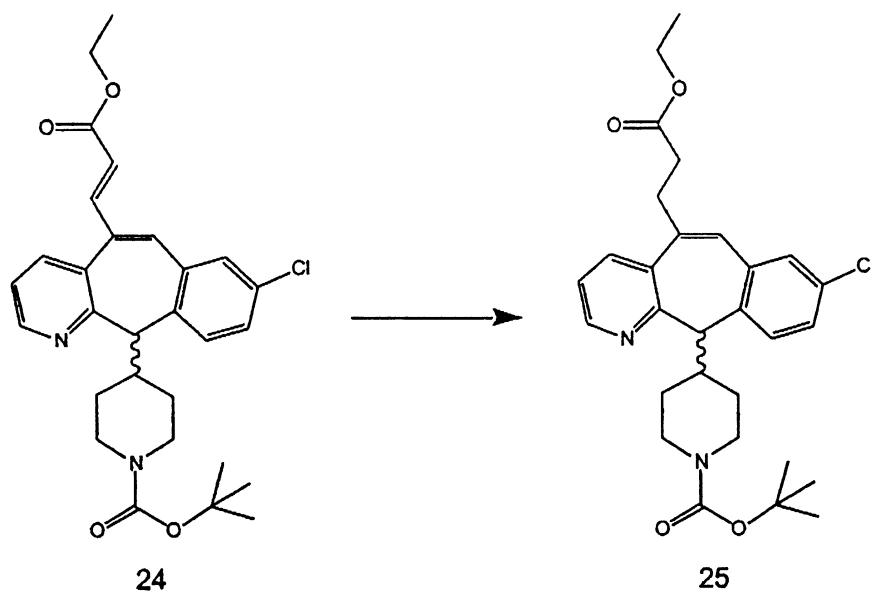
於得自製備實例 2 步驟 A 之標題化合物 (11)(20 克，51.32 毫莫耳) 在 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (400 毫升，50:1) 中之溶液內，添加二碳酸二-第三-丁酯 (16.8 克，77.0 毫莫耳)。將 pH 值調整至 9，並將混合物攪拌 4 小時。移除溶劑，然後添加水。將混合物以 CH_2Cl_2 萃取。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾及濃縮至乾涸，獲得標題化合物 (23)。MS 491 (MH^+)。

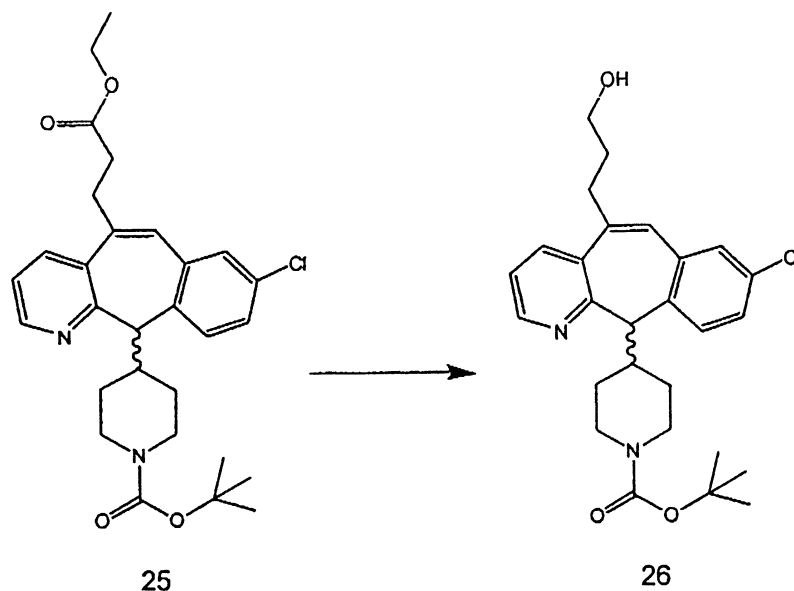
步驟 B



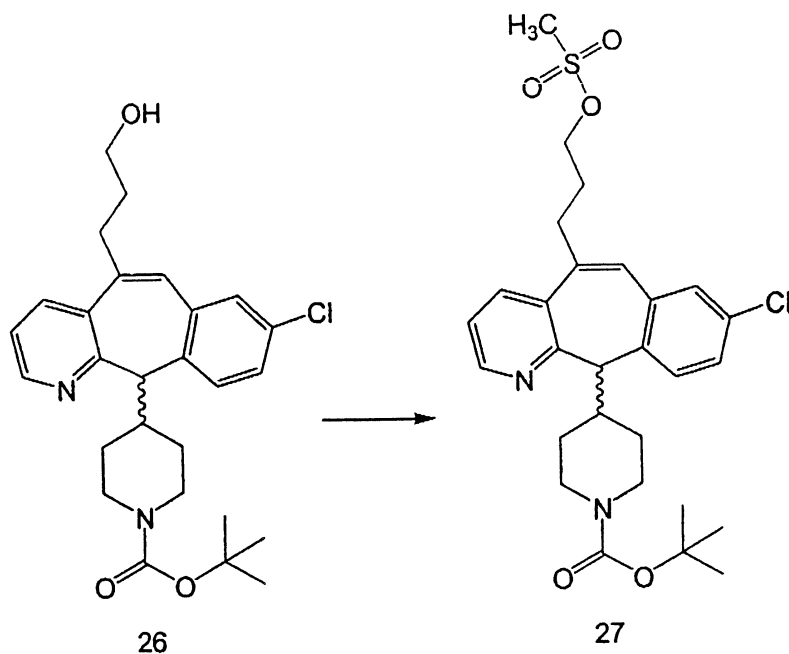
按照如 WO 02/18368 A1 製備實例 3 步驟 A 之類似程序，製備標題化合物 (24)。MS 509 (MH⁺).

步驟 C

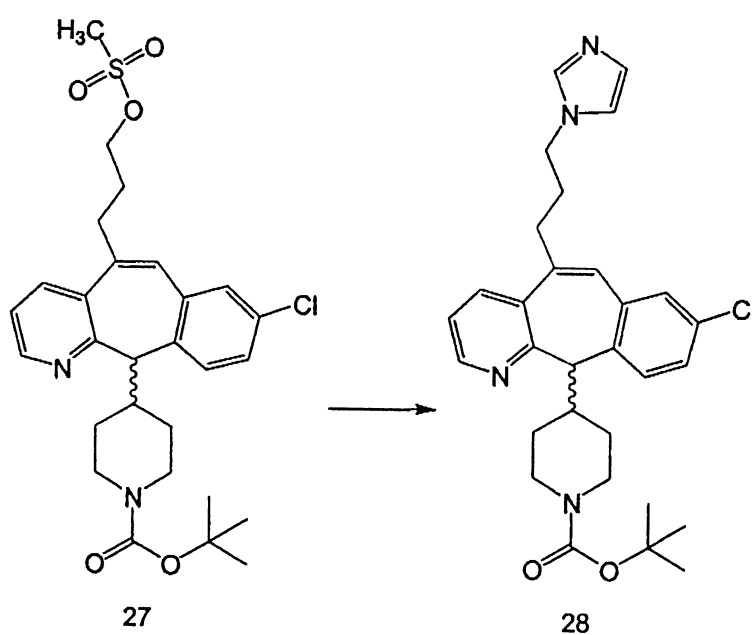


步驟 D

使得自製備實例 4 步驟 C 之產物 (2.0 克, 3.9 毫莫耳) 溶於 THF (30 毫升) 中, 並在冰浴中冷卻至 0°C。於反應物中添加氫化二異丁基鋁 (7.8 毫升, 7.8 毫莫耳)。將反應物攪拌及回復至室溫過夜。反應並未完成。於冰浴 (0°C) 中使混合物冷卻, 並添加新的氫化二異丁基鋁 / 甲苯 (7.8 毫升)。將反應物再攪拌 4 小時後, 其仍然未完成。使反應混合物冷卻至 0°C, 並添加另外 3.9 毫升氫化二異丁基鋁。將反應物再攪拌 3 小時。然後, 將粗製反應混合物以醋酸乙酯: 10% 檸檬酸及 1.0 N NaOH 萃取。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾及濃縮至乾涸, 而得所要之標題化合物 (26)。MS 471 (MH⁺)。

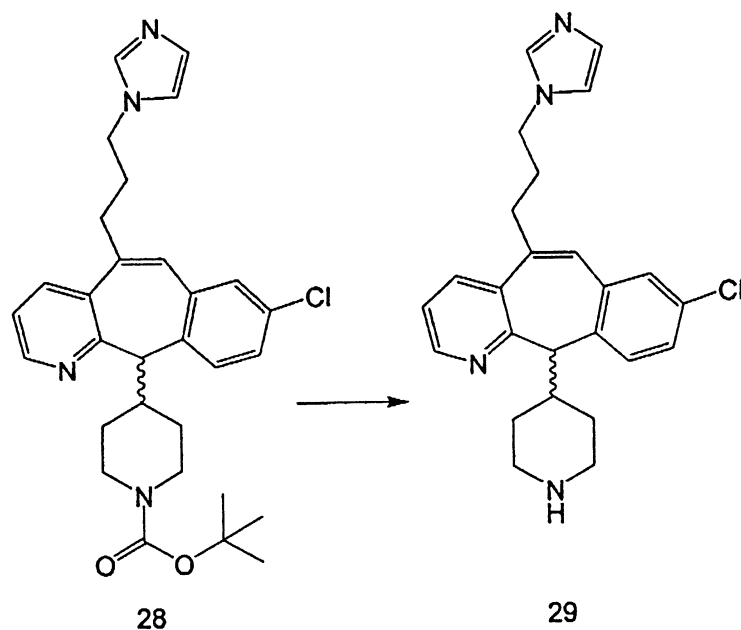
步驟 E

按照 WO 02/18368 A1 之製備實例 3 步驟 C 中所述之類似程序，製備標題化合物 (27)。MS 549 (MH^+)。

步驟 F

於得自製備實例 4 步驟 E 之標題化合物 (1.6 克, 3.01 毫莫耳) 在 DMF (50 毫升) 中之溶液內, 添加咪唑基鈉 (Aldrich) (0.407 克, 4.52 毫莫耳)。將反應混合物加熱至 90°C, 歷經 2 小時。使反應物冷卻, 並移除 DMF。添加飽和碳酸氫鈉, 並將混合物以 CH_2Cl_2 萃取。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾及濃縮至乾涸。使粗產物藉管柱層析純化, 以 2% CH_3OH : 以氫飽和之 CH_2Cl_2 溶離, 而得標題化合物 (28)。MS 519 (MH^+)。

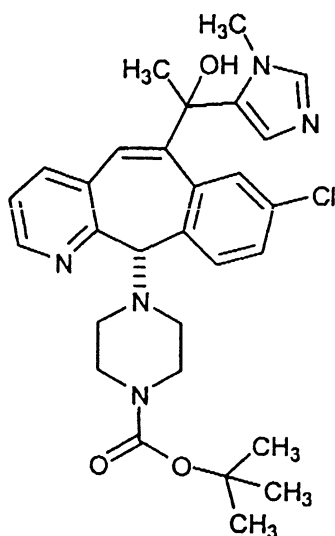
步驟 G



使得自製備實例 4 步驟 F 之產物 (0.55 克, 1.08 毫莫耳) 溶於 4 N 二氧陸園 / HCl (20 毫升) 中。將反應混合物於室溫下攪拌 3 小時, 然後濃縮至乾涸, 而得標題化合物 (29), 為淡黃色固體。HRMS 419 (MH^+)。

實例 506

得自 WO 02/18368 A1 實例 489 步驟 B 之產物 (795.1):



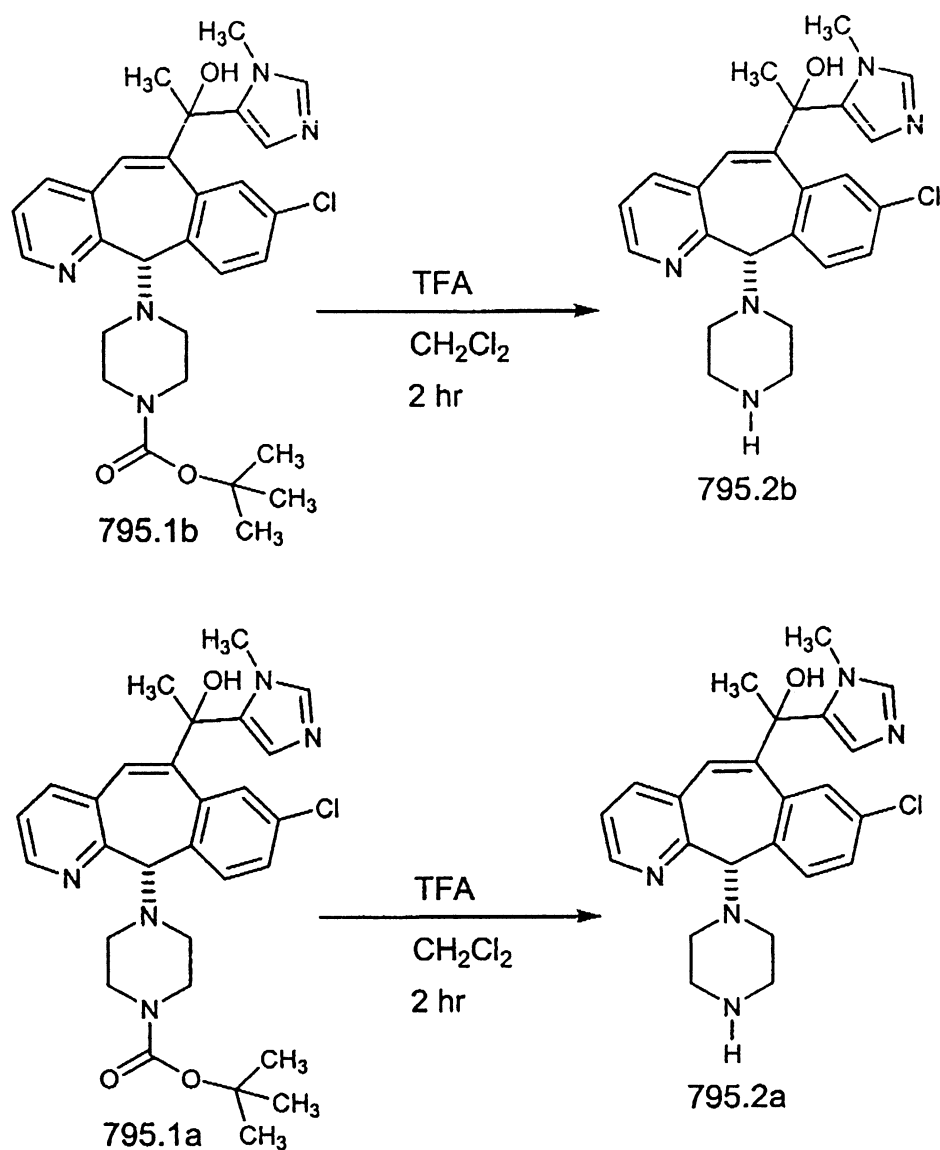
795.1

其非對映異構物分離係藉由預備之 HPLC 達成，使用預備之 Chiralcel OD 管柱，並以 20% IPA / 己烷 + 0.2% DEA (最初流動相)，然後以 25% IPA / 己烷 + 0.2% DEA (最後流動相) 溶離，獲得 795.1 異構物 -1 (意即 795.1a) 與 795.1 異構物 -2 (意即 795.1b)。

異構物 -1 - $MH^+ = 536.1$ ($CDCl_3$, 400 MHz) 8.437 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.21 (br, s, 4H), 2.24 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.41 (s, 9H). 熔點 195-197°C。

異構物 -2 - $MH^+ = 536.1$ ($CDCl_3$, 400 MHz) 8.47 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.8 (d, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.23 (寬廣 s, 4H), 2.23 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.41 (s, 9H). 熔點 206-208°C。

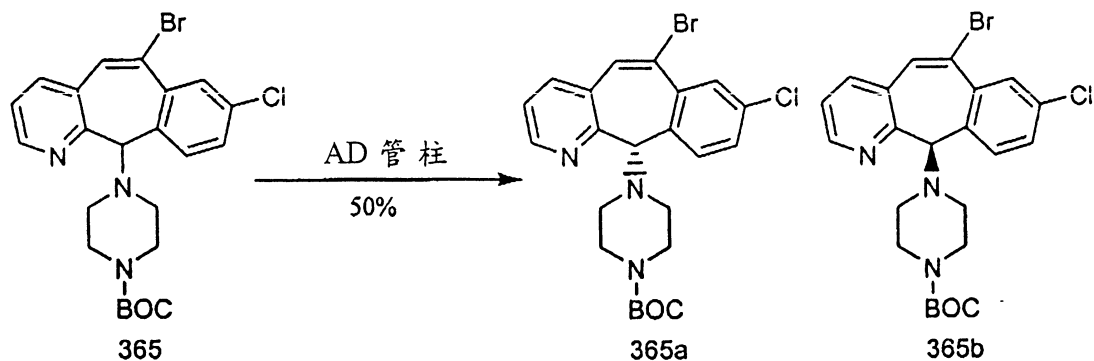
實例 507



經由在室溫及 N₂ 下，使化合物 795.1b (異構物 2, 0.093 克, 0.173 毫莫耳) 與 CH₂Cl₂ (5.0 毫升) / TFA (1.0 毫升) 反應，使其轉化成 795.2b。

使用相同程序，從 795.1a 製備 795.2a (異構物 1)。

實例 508



對掌異構物 365a 與 365b 之分離，係藉對掌性 HPLC，使用 Chiralpak AD 管柱，並以 IPA (20%) 己烷 (80%) + 0.2% DEA 溶離而達成。

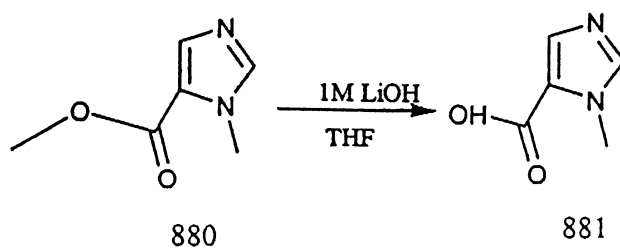
異構物 365a：滯留時間 = 7.65 分鐘； $MH^+ = 492$ 。

異構物 365b：滯留時間 = 12.16 分鐘； $MH^+ = 492$ ，熔點 95-100°C。

(關於化合物 365，參閱 WO 02/18368 A1)。

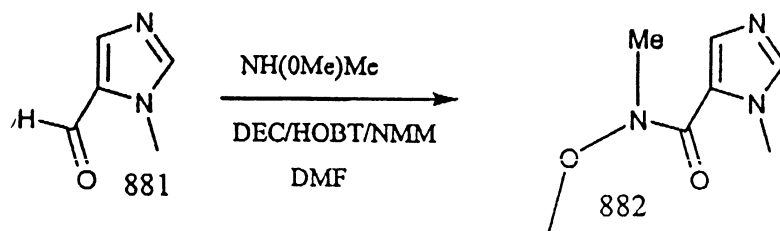
製備實例 73

步驟 A



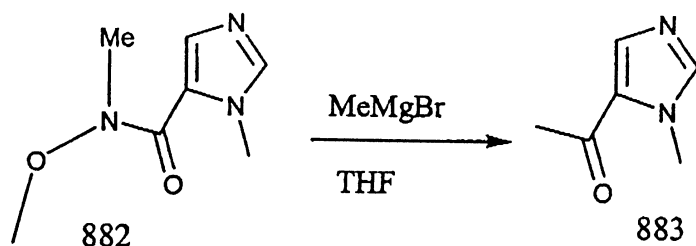
使 (880) (2 當量，14.2 毫莫耳) 溶於 THF (20 毫升) 中，添加 1M LiOH (16 毫升)，並在室溫下攪拌 1 小時或直到反應完成為止。蒸發至乾涸，然後以甲苯蒸發 3x，獲得粗製 (881)，為固體。

步驟 B



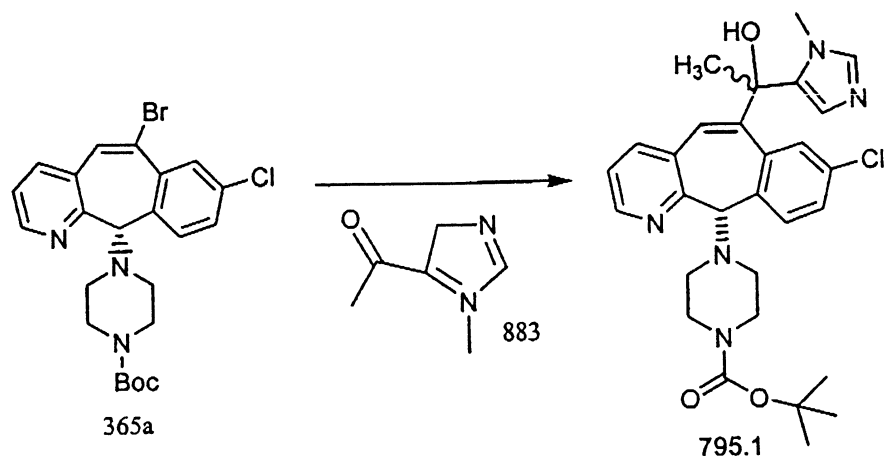
採用得自步驟 A 之粗製物 (881)，並溶於 DMF (60 毫升) 中，及添加 NH(OMe)Me (3.14 克)、 DEC (6.14 克)、 HOBT (2.16 克)、 NMM (11 毫升)，且在室溫下攪拌過夜。添加 1.0 N HCl 直到呈酸性 ($\text{pH}=2$) 為止，以乙醚洗滌。添加 K_2CO_3 ，同時攪拌，直到鹼性 $\sim\text{pH}=8$ 為止，以 NaCl 飽和，並以 CH_2Cl_2 萃取 (4x)。以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾並蒸發，獲得產物 (882)(3.23 克)。

步驟 C



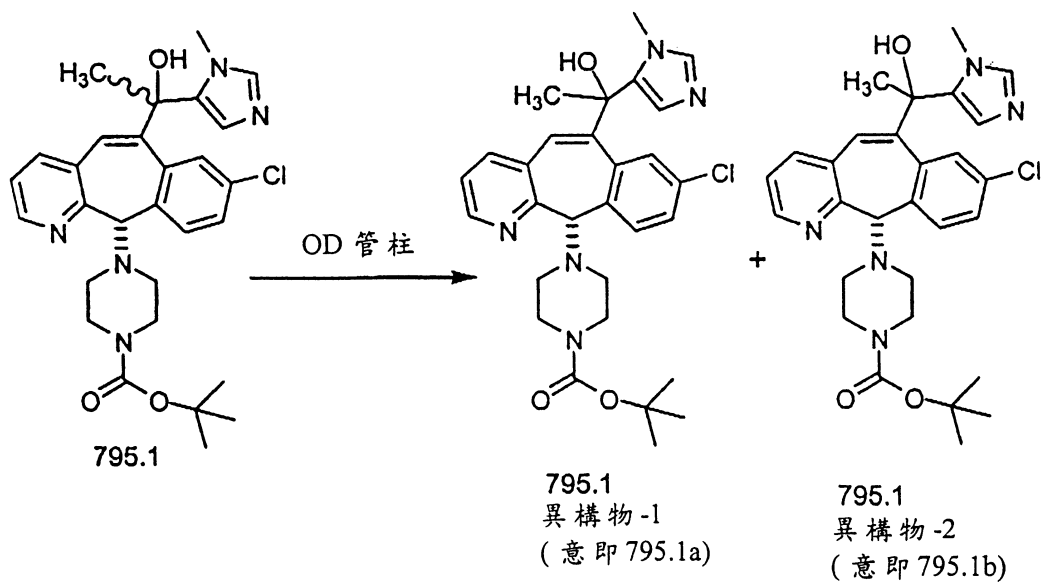
採用粗製物 (882)(14.2 毫莫耳)，並溶於 THF (100 毫升) 中。在冰浴中冷卻，並在 10 分鐘內，於 N_2 下，逐滴添加 MeMgBr (3 毫莫耳濃度，於乙醚中)(22.2 毫升)。使其溫熱至 40°C ，並攪拌 4 小時或直到反應完成為止。於冰浴中冷卻，並添加飽和 NH_4Cl 。以醋酸乙酯萃取，然後以 CH_2Cl_2 萃取 3x。以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾及蒸發。在真空下儲存，獲得晶體 (883)(1.78 克，74%)。

步驟 D



使 365 (0.24 克，0.49 毫莫耳) 溶於 THF (2.5 毫升) 中。於 N_2 下冷卻至 $-78^\circ C$ ，添加 (1)(BuLi，2.5M，0.2 毫升)，並將所形成之深褐色溶液攪拌 15 分鐘。使得自步驟 C 之 883 (0.116 克) 溶於 0.5 毫升 THF 中，並添加至反應物中，及在 $-78^\circ C$ 下攪拌 3 小時。將反應混合物添加至鹽水中，並以醋酸乙酯萃取 (2x)。以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾及蒸發，獲得黃色固體。藉由預備板層析法使粗製物 (0.29 克) 純化，而得 0.015 克，42% 產率之所要產物 (795.1)。

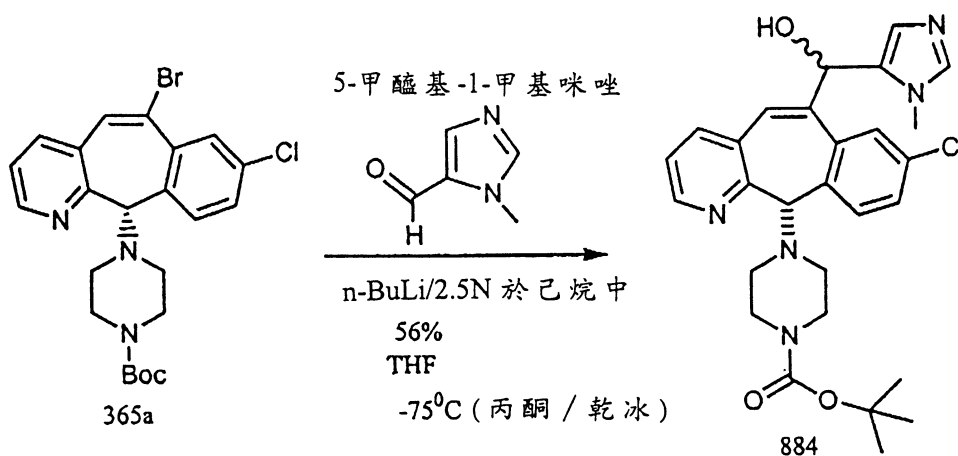
實例 509



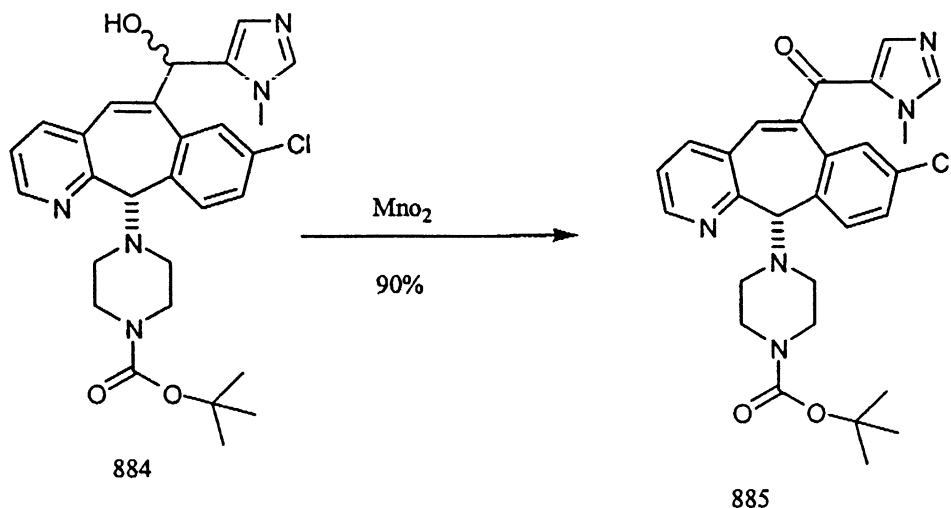
按實例 506 中所述，藉對掌性 HPLC，使用 Chiralpak OD 管柱，並使用 IPA (20%) 己烷 (80%) + 0.2% DEA，將化合物 795.1 分離成兩種非對映異構物 (異構物 -1 與異構物 -2)。

實例 510

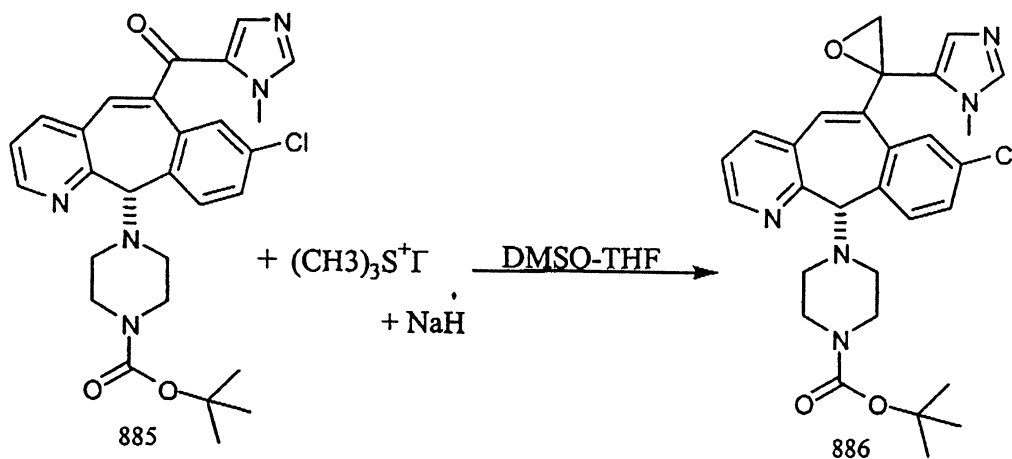
步驟 A



使 365a [0.9 克，1.83 毫莫耳] 溶於無水 THF (15 毫升) 中，並冷卻至 -75°C (乾冰 / 丙酮浴)。於 -75°C 下逐滴添加 (n-BuLi) [(2.5N，於己烷中)；0.24 克，1.5 毫升，3.74 毫莫耳]，並攪拌約 20 分鐘。快速添加 5-甲醯基-1-甲基咪唑 (0.3 克，2.75 毫莫耳，於 2 毫升 THF 中)，並於 -75°C 下攪拌 3 小時。以 (H₂O-醋酸乙酯) 進行 TLC。反應完成。進行處理，其方式是添加 10 毫升 H₂O，並以醋酸乙酯萃取，及以鹽水洗滌，以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾並蒸發，而得粗產物。使粗製物藉急驟式層析純化 (矽膠管柱)，使用 CH₂Cl₂/5% CH₃OH (15% NH₄OH)，獲得 0.54 克化合物 884，56% 產率。

步驟 B

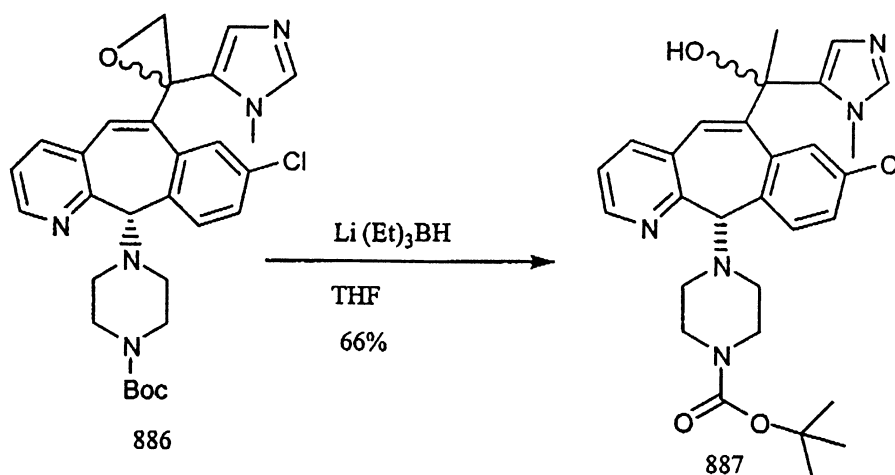
使起始物質 884 (0.54 克) 溶於 CH_2Cl_2 中，並添加 MnO_2 (5 克)，及在室溫下攪拌過夜。在 75% CH_2Cl_2 /25% EtOAc/5% MeOH (15% NH_4OH) 中進行 TLC。濾出無機物質，並蒸發至乾涸，而得 0.49 克 885，90% 產率。

步驟 C

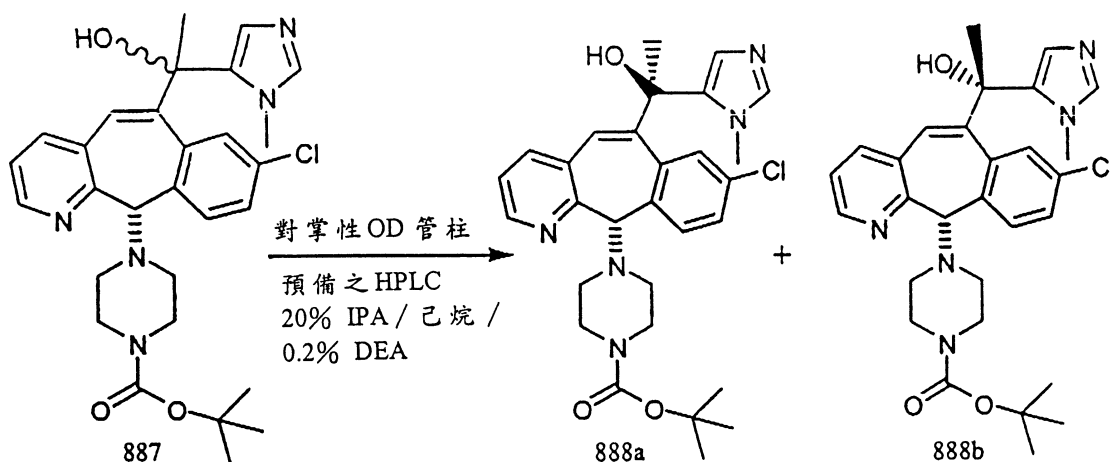
使 0.35 克，1.71 毫莫耳 $(\text{CH}_3)_3\text{S}^+\text{I}^-$ 溶於無水 DMSO (5 毫升) 與 THF (5 毫升) 中。添加氫化鈉 (0.068 克，1.71 毫莫耳)，攪拌 10 分鐘。使混合物冷卻至 0°C 。添加 (DMSO-THF 1:1, 5 毫升) 中之

起始物質 885 (0.3 克, 0.577 毫莫耳), 並於 0°C 下攪拌 6 小時, 然後在冷藏室中儲存 18 小時。以 H₂O 使反應淬滅。以醋酸乙酯萃取, 並以鹽水洗滌, 以 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾並蒸發, 而得 0.310 克產物 886。

步驟 D



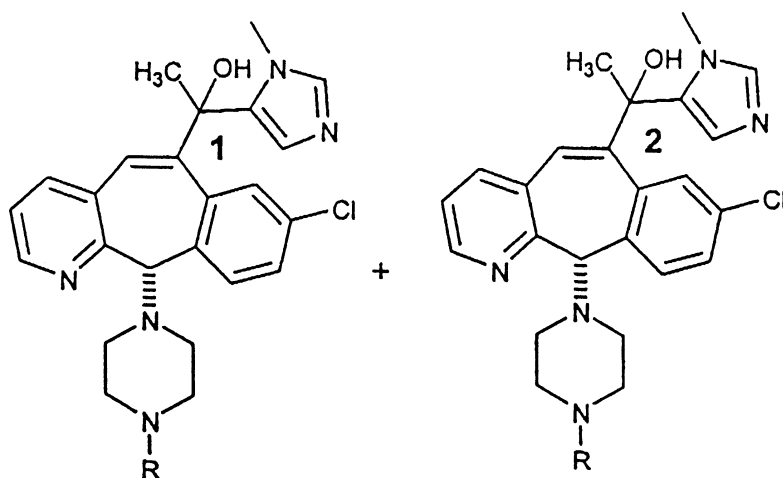
步驟 E



藉由對掌性預備之 HPLC，使用對掌性技術之 OD 管柱，並以 20% 異丙醇 / 己烷 / 0.2% DEA 溶離，分離 887，獲得化合物；888a 與 888b。

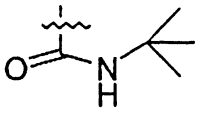
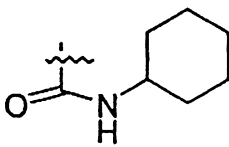
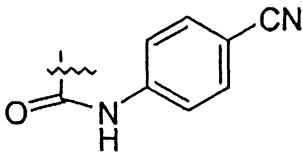
實例 511-513

使得自實例 507 之各異構物 795.2a 與 795.2b 溶於 CH_2Cl_2 中，以相應之異氰酸酯處理，並於室溫下攪拌過夜。使粗產物藉矽膠預備之薄層層析法或矽膠層析法直接純化，而得下式化合物：



其中 R 係定義於表 55 中，且在化學式中之數字 1 與 2，係個別表示異構物 1 與 2。

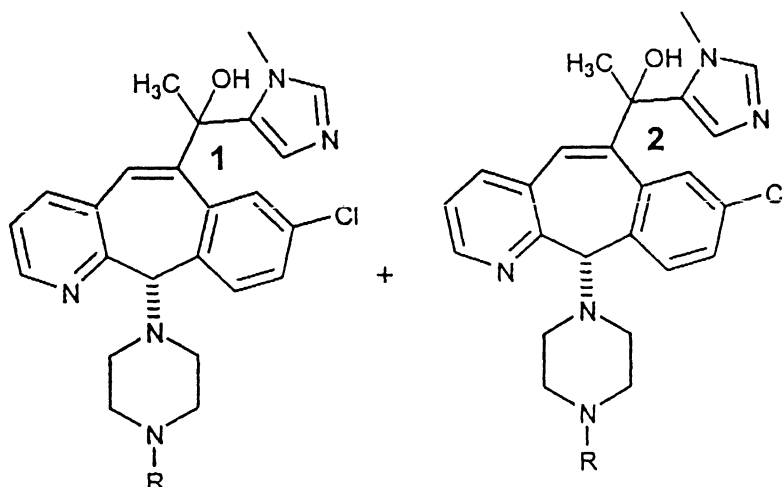
表 55

實例	R	異構物 1 數據	異構物 2 數據
511		m.p. 200-202 °C	m.p. 197-200 °C
512		m.p. 185-190 °C	m.p. 200-205 °C
513		m.p. 210-214 °C	m.p. 185-190 °C

實例 536

使得自實例 507 之各異構物 795.2a 與 795.2b 在室溫及氮氣下，溶於無水 DMF 中，接著添加相應之羧酸類與適當試劑：EDC、HOBT 及 NMM。然後，將反應物於室溫下攪拌過夜。經由迴轉式蒸發器移除溶劑，產生油狀殘留物。使殘留物溶於二氯甲烷中，並以 1.0 N NaOH 洗滌。以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾及濃縮。使粗產物藉預備之 TLC 純化，使用二氯甲烷 / 甲醇，獲得下式化合物：

(272)



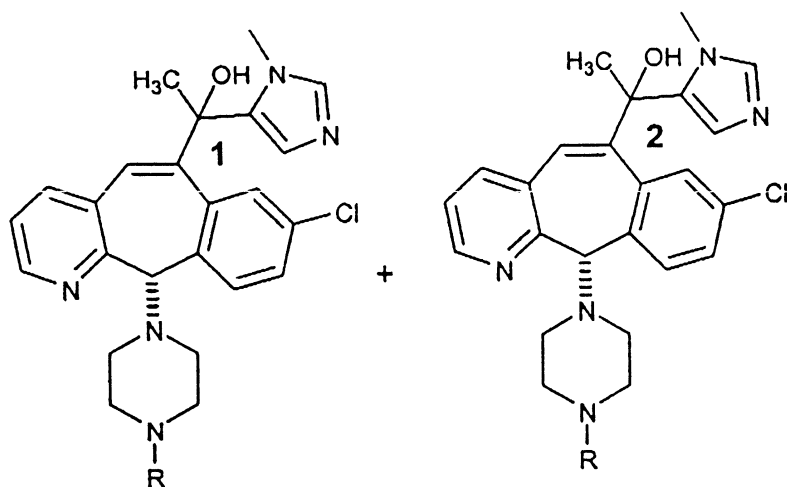
其中 R 係定義於表 57 中，且在化學式中之數字 1 與 2 係個別表示異構物 1 與 2。

表 57

實例	R	異構物 1 數據	異構物 2 數據
536		m.p. 175-180 °C	-----

實例 566-567

使得自實例 507 之各異構物 795.2a 與 795.2b 溶於無水 CH_2Cl_2 中，接著溶於 Et_3N 中。然後，將反應物以其相應之氯化磺醯處理，並於室溫下攪拌過夜。以 1.0 N NaOH 使反應淬滅，並以 CH_2Cl_2 萃取。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾及濃縮。藉管柱層析純化，以甲醇- CH_2Cl_2 溶離，獲得下式化合物：



其中 R 係定義於表 59 中，且在化學式中之數字 1 與 2 係個別表示異構物 1 與 2。

表 59

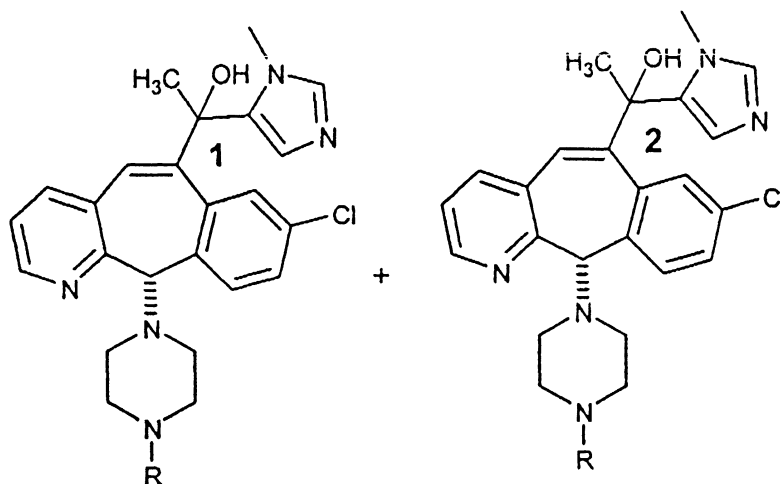
實例	R	數據 異構物 1	數據 異構物 2
566		mp = 215.4-217.5 °C	m.p. 185-188 °C
567		*	mp = 182-186 °C

*若吾人按照所述程序，則將獲得實例 567 之異構物 1。

實例 590-603

使得自實例 507 之各異構物 795.2a 與 795.2b 在室溫下溶於無水二氯甲烷中。使反應物冷卻至 0°C，並添加 TEA。然後，逐滴添加個別氯甲酸酯，並將反應物於 0°C 下攪拌，直到完成為止。以 1.0 N NaOH 使反應物鹼化至 pH = 8-10，接著以二氯甲烷萃取。合併有機層，以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾及濃

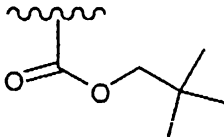
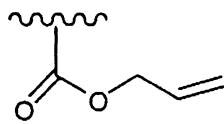
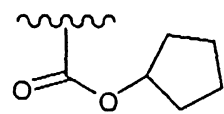
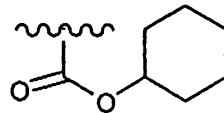
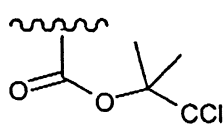
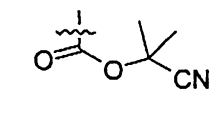
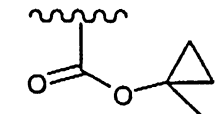
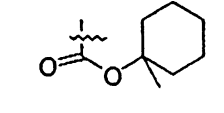
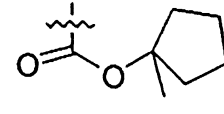
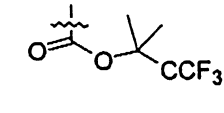
縮，而產生粗產物。藉預備之 TLC 純化，使用二氯甲烷 / 丙酮 (95% / 5%)，獲得化合物：



其中 R 係定義於表 61 中，且在化學式中之數字 1 與 2 係個別表示異構物 1 與 2。

表 61

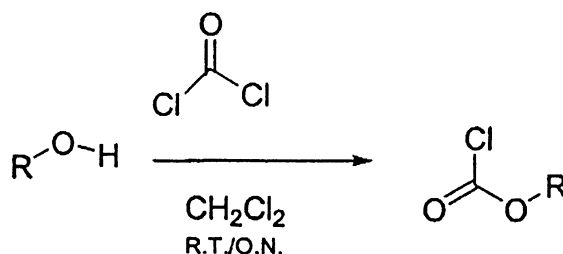
實例	R	數據 異構物 1	數據 異構物 2
590		-----	-----
591		*	179.8-182.4 °C
592		195-200 °C	193.5-197.5 °C
593		*	165.9-167.9 °C

594		163.8-186.6 °C	mp = 173 – 175 °C
595		*	173.9-176.2 °C
596		180-182 °C	172-174 °C
597		165-170 °C	185-188.5 °C
598		184.3-186.6 °C	191.2-192.9 °C
599		*	179.8-182.5 °C
600		175-180 °C	175-178 °C
601		175-177 °C	173-176 °C
602		177-180 °C	175-177 °C
603		169.4-173.2 °C	164.4-167.2 °C

*若吾人按照所述程序，則將獲得此等實例之異構物 1。

實例 592, 異構物 1 之 PMR 數據 (CD_3Cl) 8.44 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.25 (br s, 4H), 2.26 (br s, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.21 (d, 6H).

製備實例 74

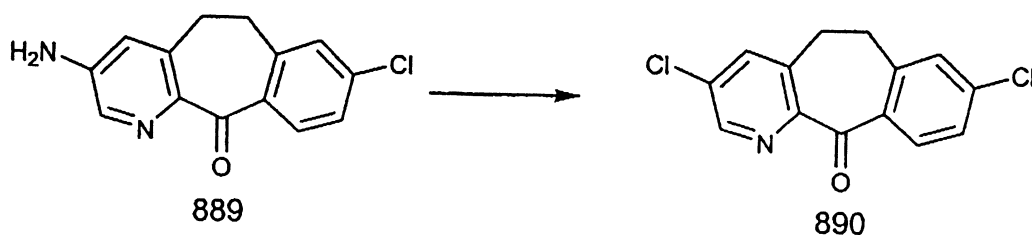


(其中 R 為烷基 (例如 乙基) 或環烷基 (例如 環己基))

使光氣 (3 毫升, 1.93 M, 於 甲苯中) 溶於無水乙醚中, 並冷卻至 0°C 。逐滴添加環己基醇 (200 毫克, 2 毫莫耳) 與吡啶 (0.18 毫升, 2.2 毫莫耳) 在乙醚 (4 毫升) 中之混合物。於添加後, 使反應物溫熱至室溫, 同時攪拌過夜。然後, 將 MgSO_4 添加至反應物中, 並將混合物攪拌 5 分鐘。在過濾後, 使 N_2 起泡進入溶液中, 歷經 30 分鐘。然後, 使其濃縮至 0.5 毫升, 以 CH_3Ph (10 毫升) 稀釋, 並以儲備溶液儲存於 4°C 下。

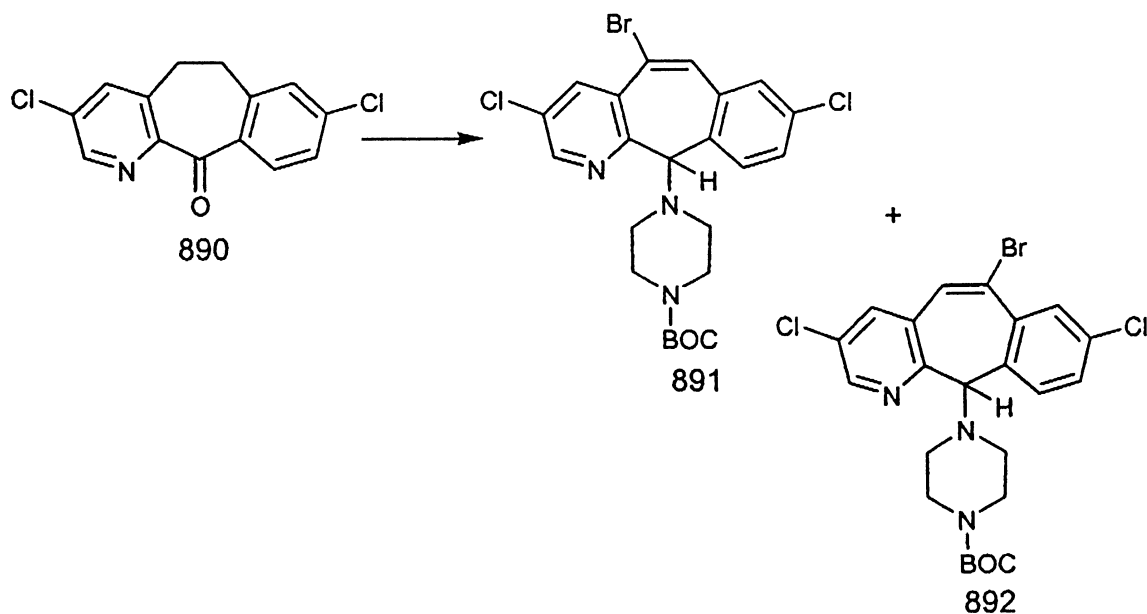
製備實例 75

步驟 A



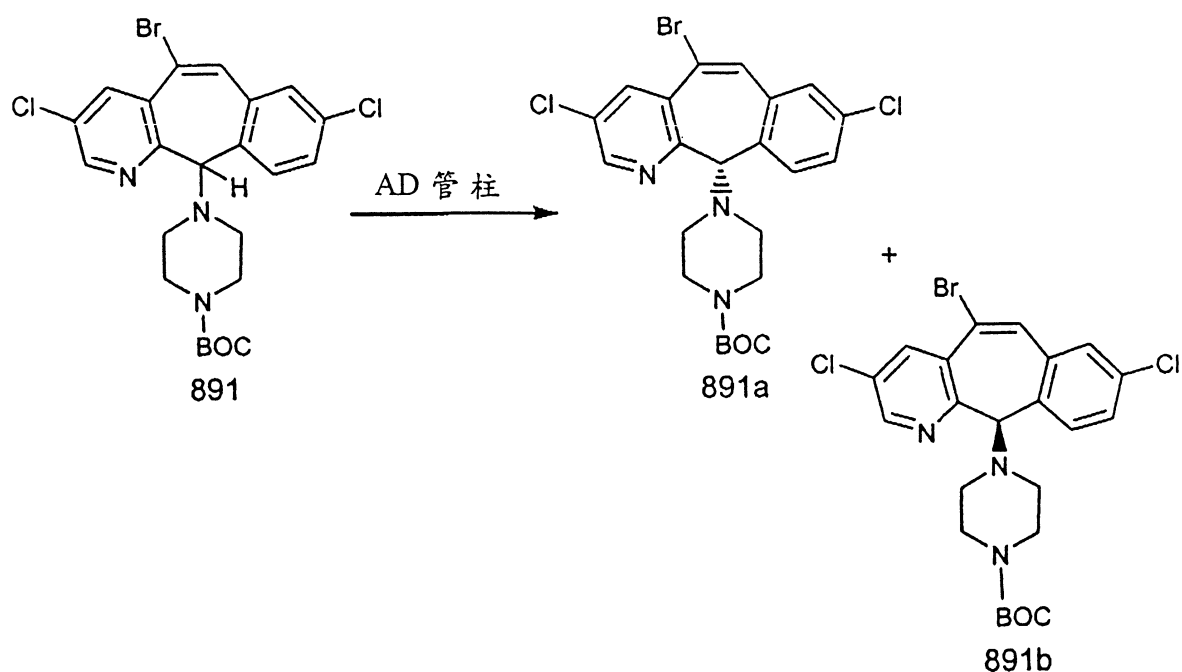
將 15.4 克 (115 毫莫耳) CuCl_2 與 17 毫升 (144 毫莫耳) 亞硝酸第三-丁酯添加至 400 毫升無水 CH_3CN 中。使反應混合物冷卻至 0°C ，並添加 25 克酮 (564)。使反應物溫熱至室溫，並攪拌兩天。使混合物於真空下濃縮。然後，將 1N HCl 添加至殘留物中，直到 pH 值為中性，接著添加 NH_4OH ，直到 pH 值為鹼性。以醋酸乙酯萃取後，使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，及在真空下濃縮，而得化合物 890。或者，889 之相應醇可按上述反應，接著以 MnO_2 在 CH_2Cl_2 中氧化，獲得化合物 890。

步驟 B

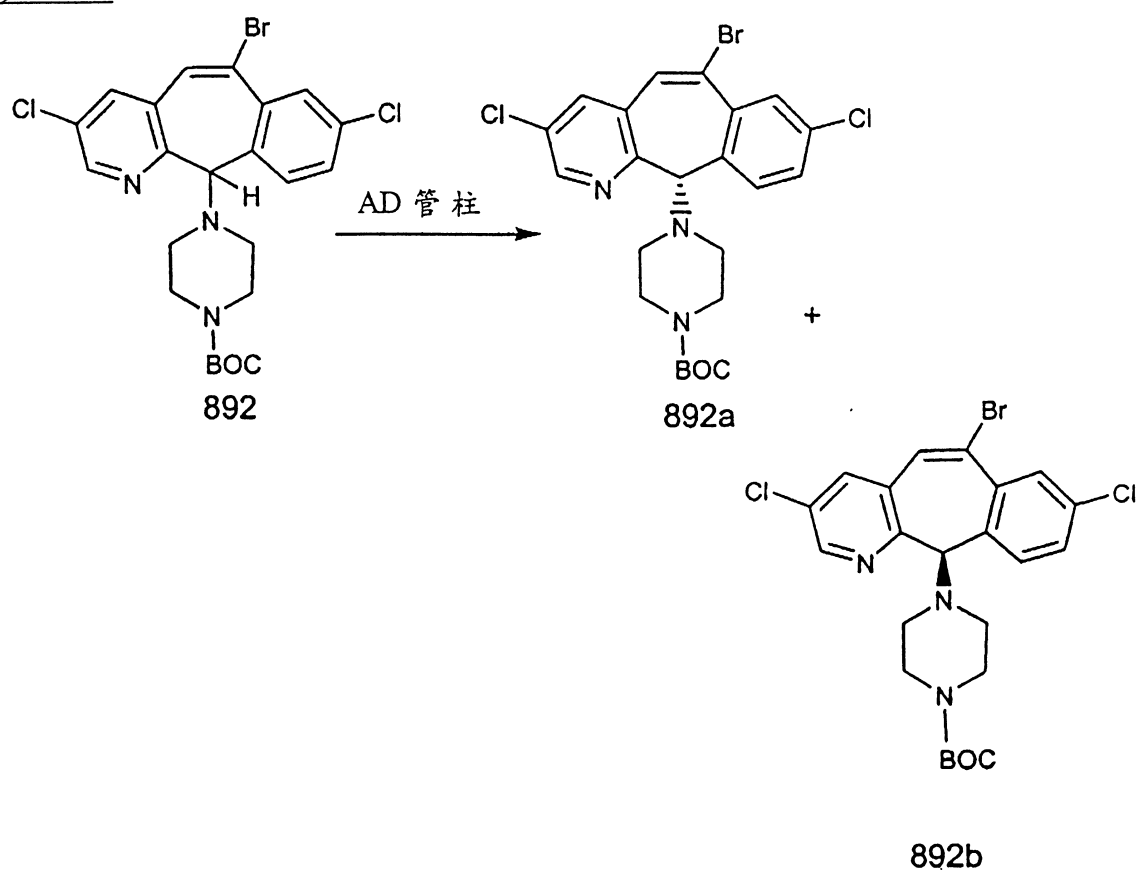


以基本上如 WO 02/18368 製備實例 23 步驟 A-D 之相同方式，使得自上述步驟 A 之化合物 890 反應，獲得化合物 891 與 892。

(278)

步驟 C

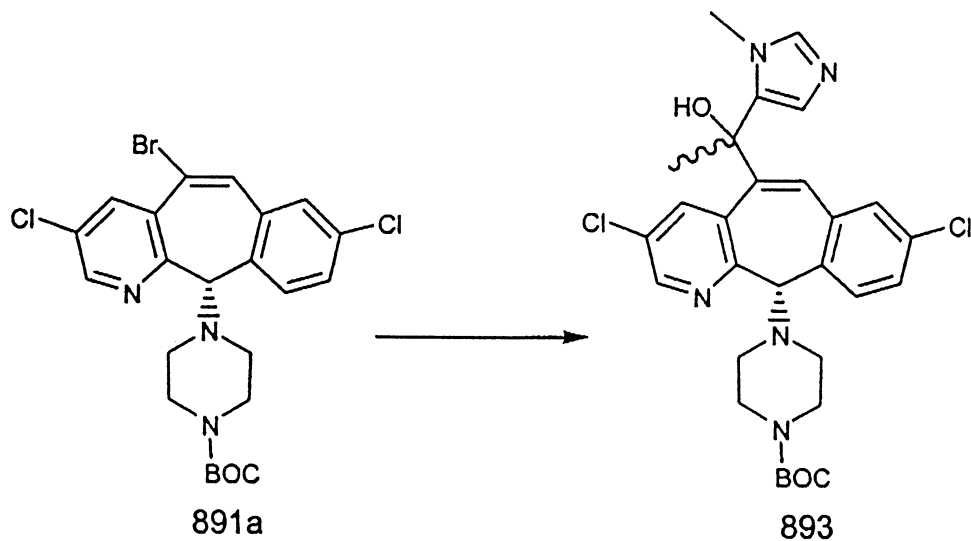
按實例 508 中所述，將 891 分離成個別對掌異構物 891a 與 891b，使用對掌性 AD 預備之 HPLC 管柱。

步驟 D

按 507 實例中所述，將 6-溴基取代之化合物 892 分離成對掌異構物 892a 與 892b，使用對掌性 AD 預備之 HPLC 管柱。

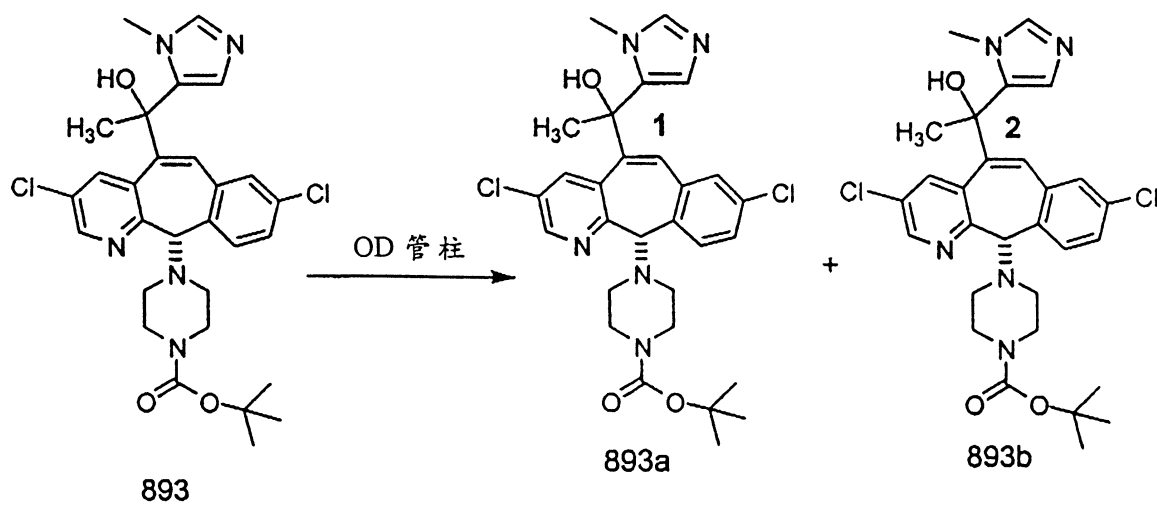
製備實例 76

步驟 A



使用基本上如實例 510 中之相同程序，使 891a 與製備實例 73 之產物反應，獲得 893。

步驟 B

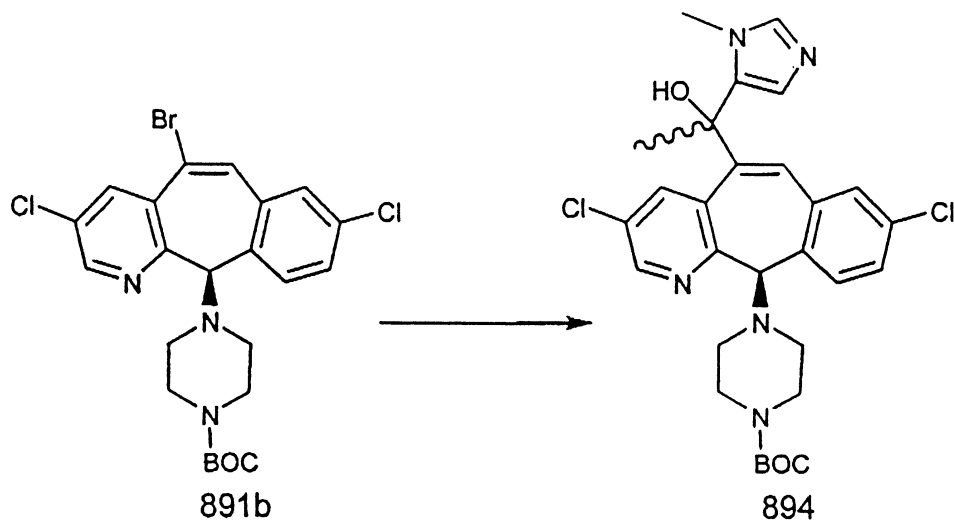


使 893 藉對掌性 HPLC 層析，使用 Chiralcel OD 管柱，並以 IPA (20

%) 與具有 0.2% DEA 之己烷 (80%) 溶離，獲得 893a (意即異構物 1) 與 893b (意即異構物 2)。

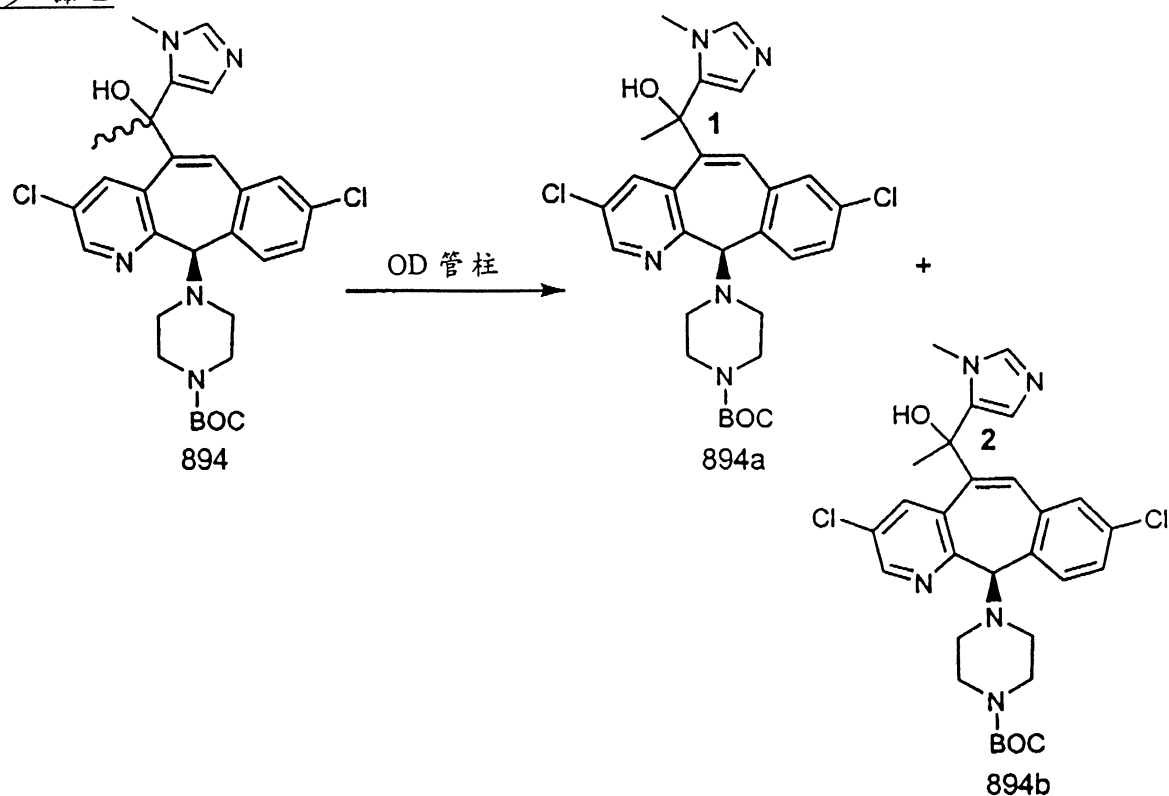
製備實例 77

步驟 A



使用基本上如實例 510 中之相同程序，使 891b 與製備實例 73 之產物反應，獲得 893。

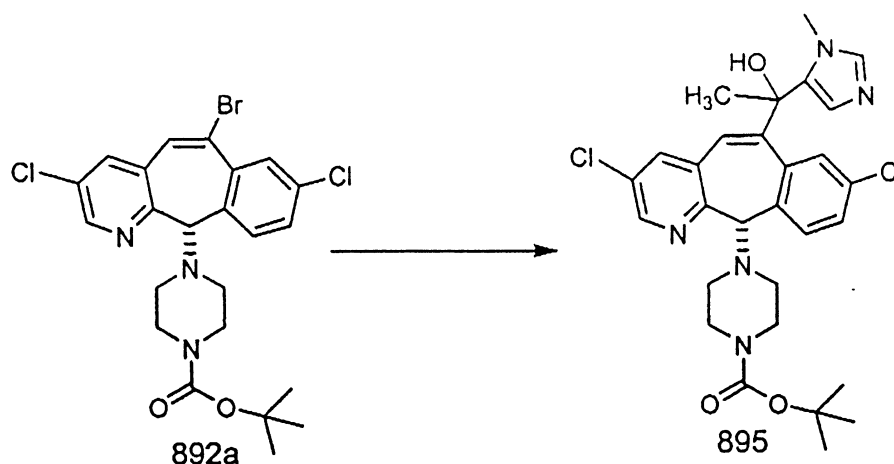
步驟 B



使 894 藉對掌性 HPLC 層析，使用 Chiralcel OD 管柱，並以 IPA (20%) 與具有 0.2% DEA 之己烷 (80%) 溶離，獲得 894a (意即異構物 1) 與 894b (意即異構物 2)。

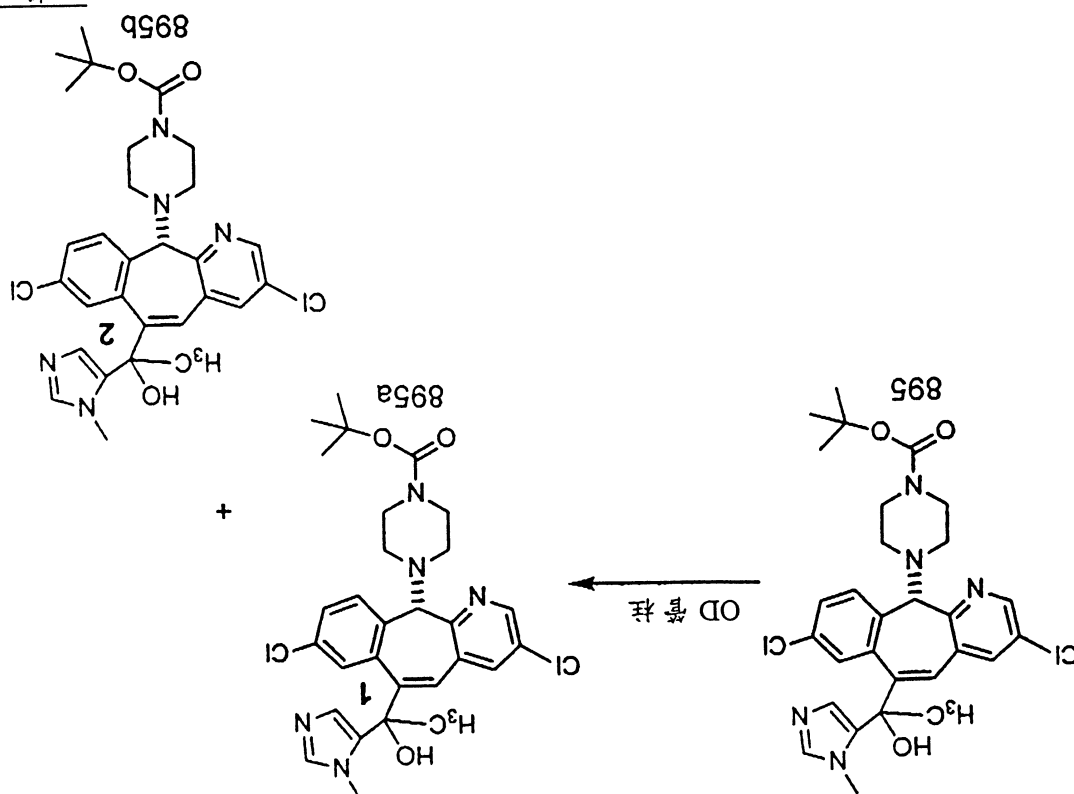
製備實例 78

步驟 A



使用基本上如實例 510 中之相同程序，使 892a 與製備實例 73 之產物反應，獲得 895。

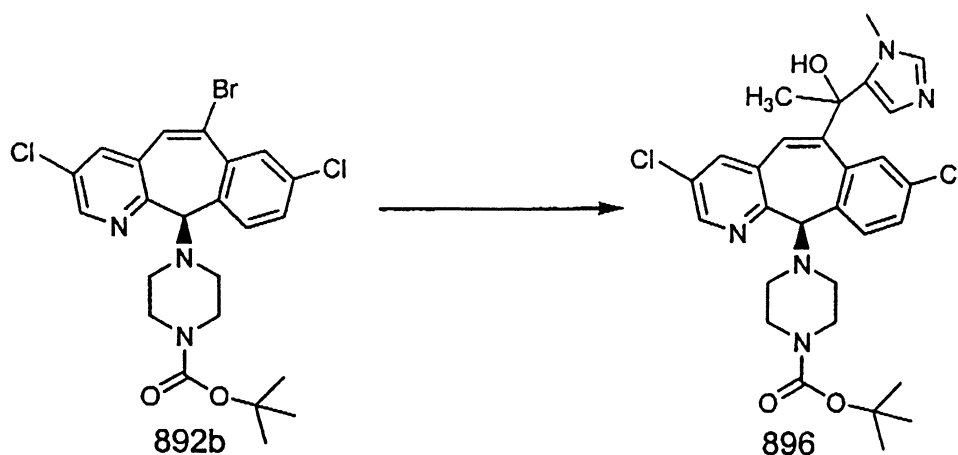
步驟 B



使化合物 895 藉對掌性 HPLC 層析，使用 Chiralcel OD 管柱，並以 IPA (20%) 與具有 0.2% DEA 之己烷 (80%) 溶離，獲得 895a (意即異構物 1) 與 895b (意即異構物 2)。

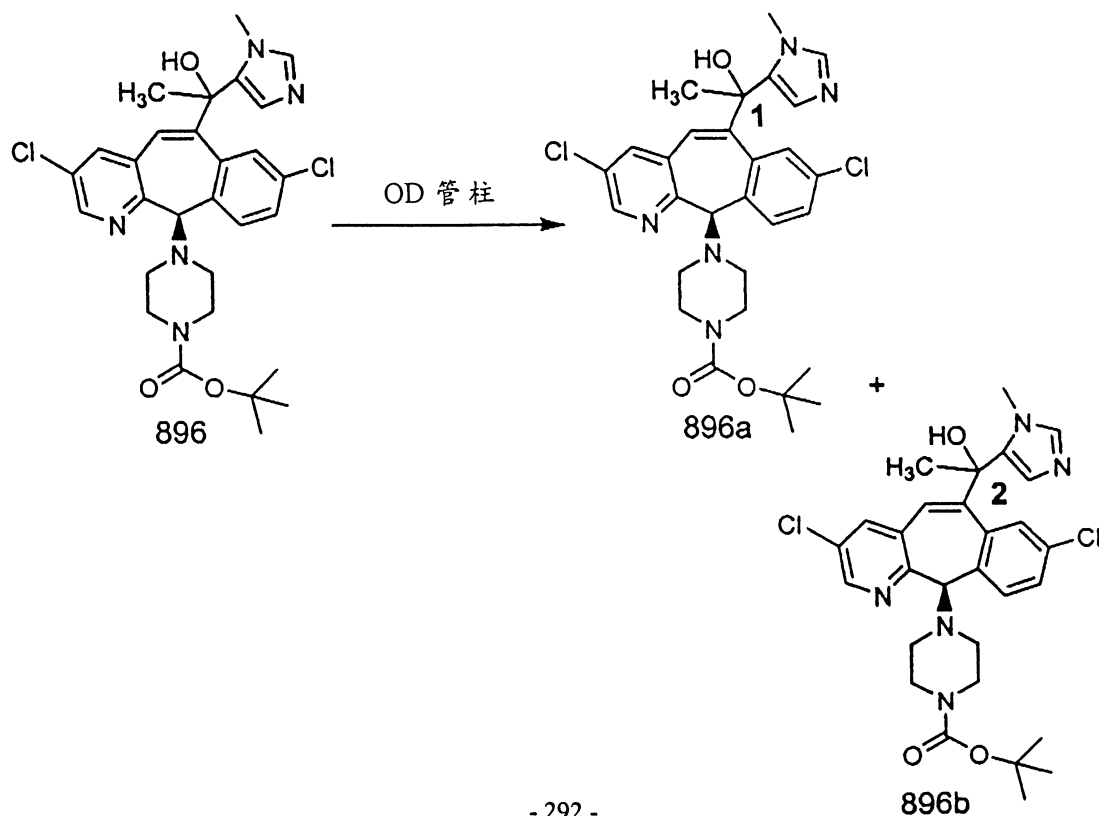
製備實例 79

步驟 A



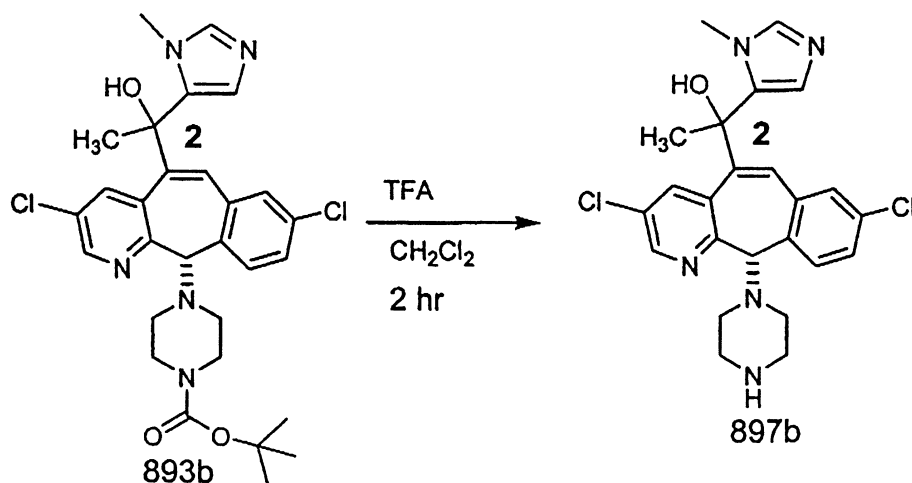
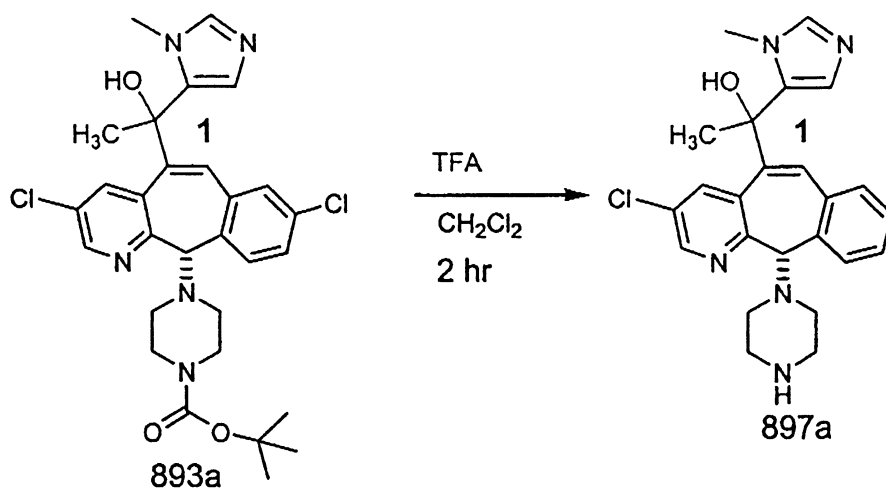
使用基本上如實例 510 中之相同程序，使 892b 與製備實例 73 之產物反應，獲得 896。

步驟 B



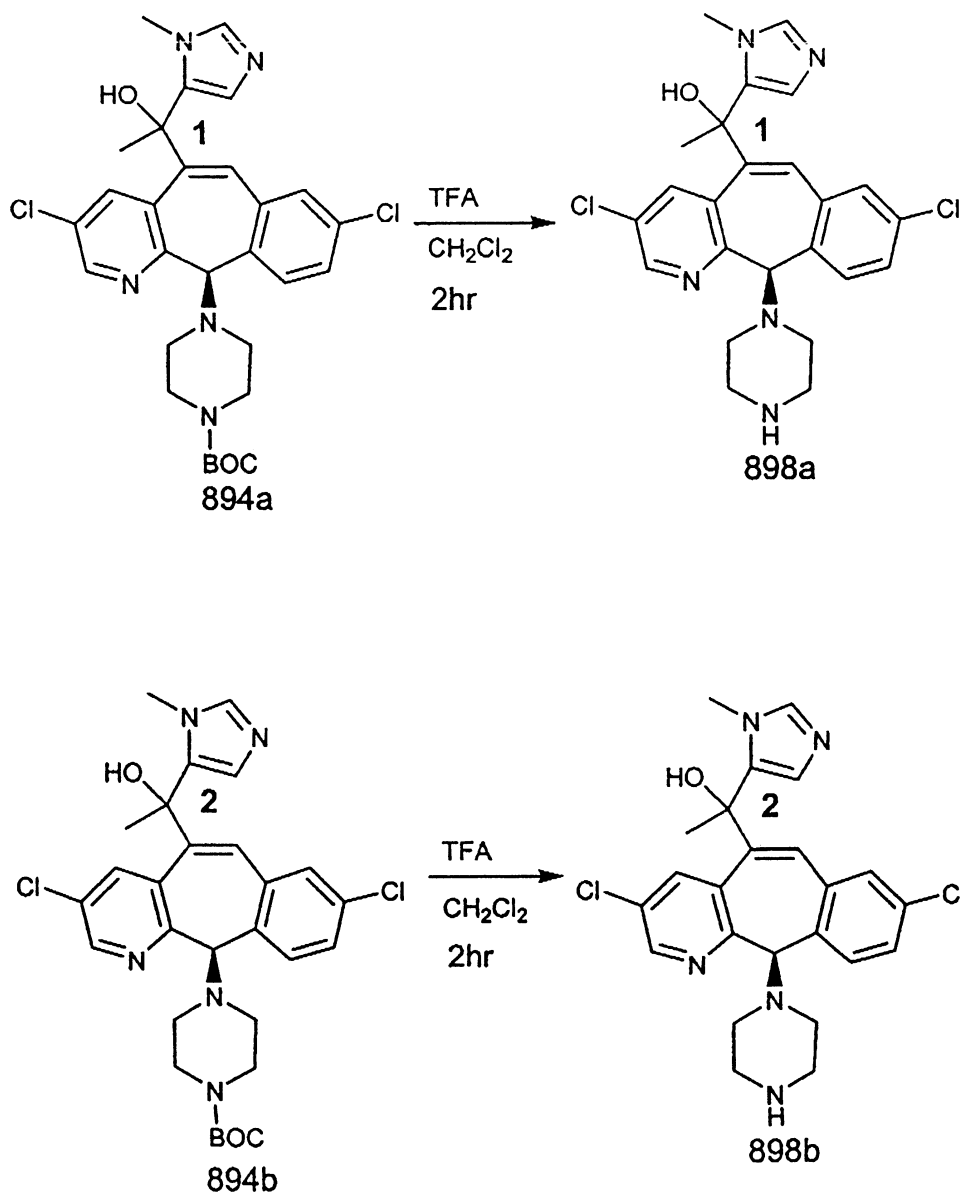
使 896 藉對掌性 HPLC 層析，使用 Chiralcel OD 管柱，並以 IPA (20%) 與具有 0.2% DEA 之己烷 (80%) 溶離，獲得 896a (意即異構物 1) 與 896b (意即異構物 2)。

製備實例 80



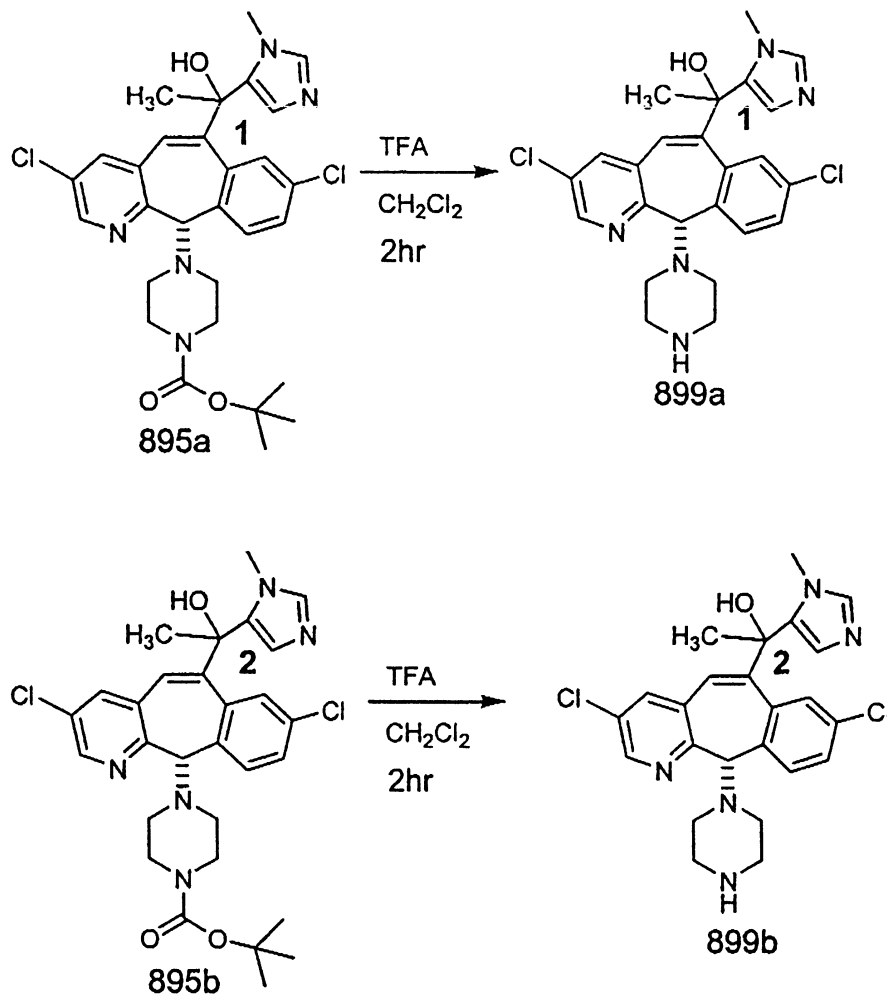
使化合物 893a 與 893b 轉化成 897a 與 897b，其方式是在室溫及 N_2 下，使其與 CH_2Cl_2 /TFA 反應 2 小時。於真空下濃縮。使殘留物溶於 CH_2Cl_2 中，並以 1.0 NaOH 洗滌。以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾及濃縮，獲得 897a (意即異構物 1) 與 897b (意即異構物 2)。

2)。

製備實例 81

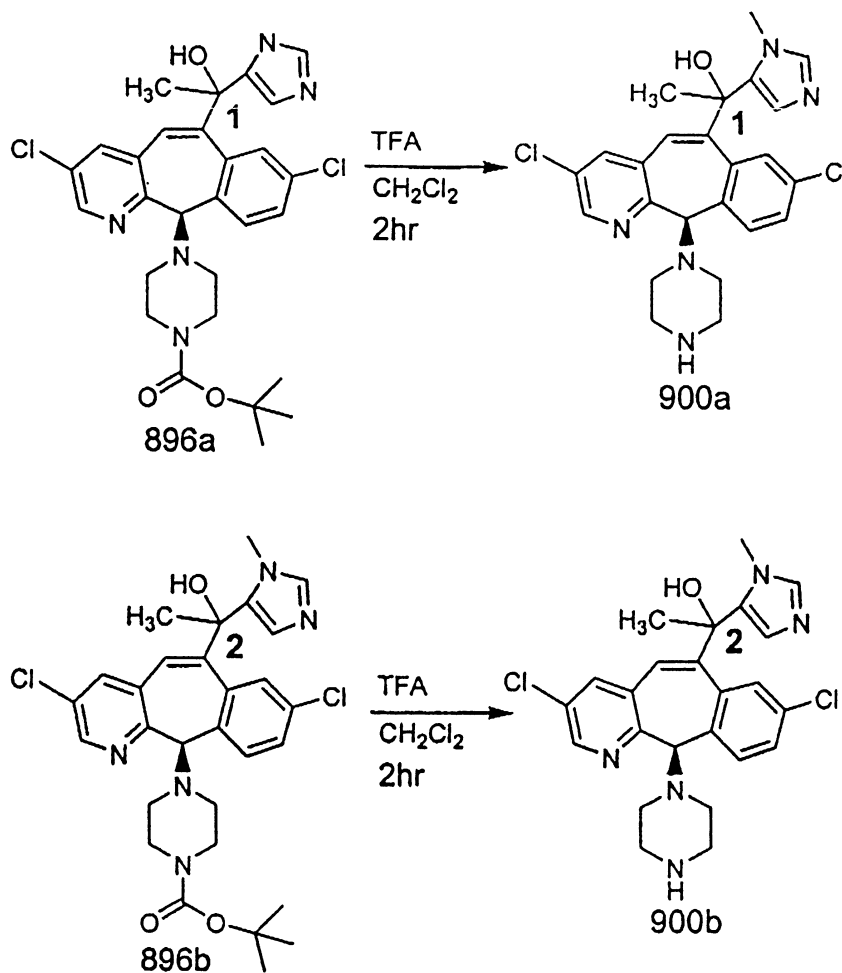
按照基本上如製備實例 80 中之相同程序，於室溫及 N₂ 下，使化合物 894a 與 894b 個別和 TFA/CH₂Cl₂ 反應 2 小時，獲得化合物 898a (意即異構物 1) 與 898b (意即異構物 2)。

製備實例 82



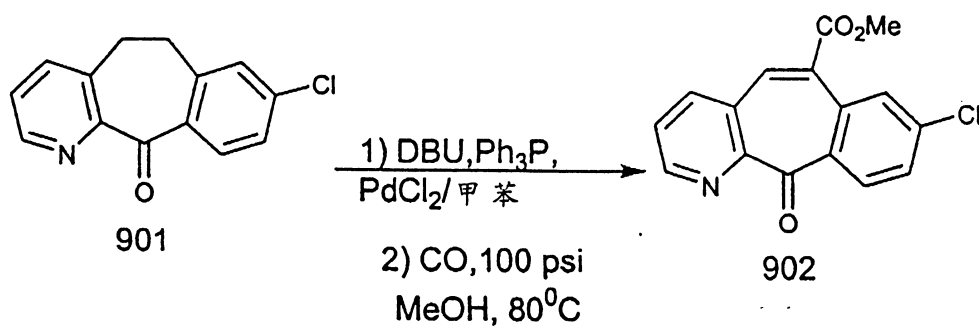
使用基本上如製備實例 80 中之相同程序，於室溫及 N₂ 下，使 895a 與 895b 個別和 TFA/CH₂Cl₂ 反應 2 小時，獲得化合物：899a (意即異構物 1) 與 899b (意即異構物 899b)。

製備實例 83



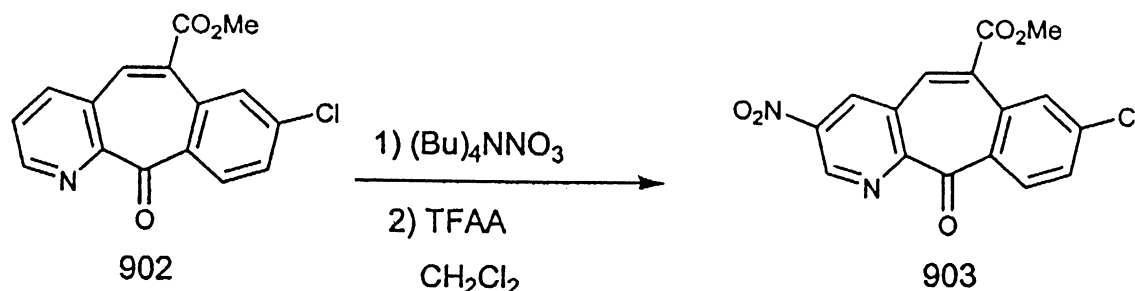
使用基本上如製備實例 80 中之相同程序，於室溫及 N₂ 下，使 896a 與 896b 個別和 TFA/CH₂Cl₂ 反應 2 小時，獲得化合物：900a (意即異構物 1) 與 900b (意即異構物 2)。

製備實例 84



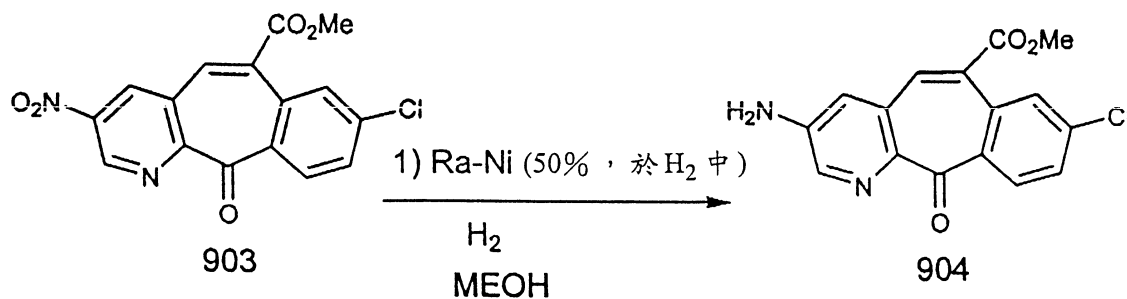
將起始物質 901 (25 克, 78 毫莫耳) 與 DBU (15.7 毫升, 105.3 毫莫耳, 1.35 當量); Ph_3P (9.44 克, 0.39 毫莫耳, 0.5 當量); PdCl_2 (1.38 克, 7.8 毫莫耳, 0.1 當量); MeOH (50 毫升) / 甲苯 (200 毫升) 於燒瓶中合併, 並在帕爾振盪器中, 於 CO 100 psi 及 80°C 下反應。當完成時, 將反應物以 H_2O 處理, 並以醋酸乙酯萃取。以 MgSO_4 脫水乾燥並蒸發, 獲得黑色漿液。(71 克) 管柱層析 (矽膠), 並以己烷, 然後以 20% 醋酸乙酯 / 己烷至 40% E/H 溶離, 而得產物 902 (39 克)。

製備實例 85



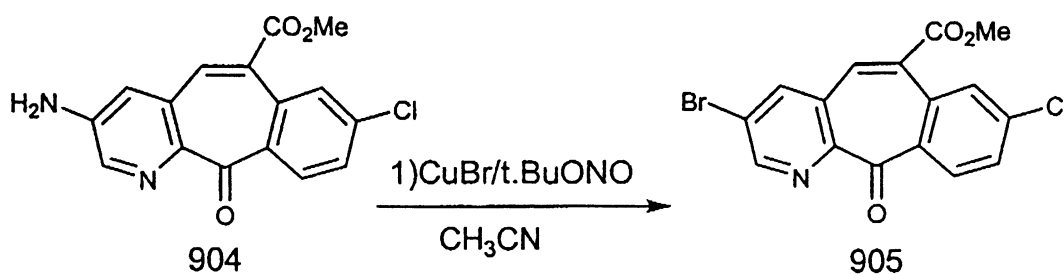
使 $(\text{Bu})_4\text{NNO}_3$ (21.15 克) 溶於 CH_2Cl_2 (220 毫升) 中, 並在冰浴中, 於 N_2 下冷卻, 及滴加 TFAA (9.8 毫升), 且攪拌 15 分鐘。將所形成之黃色溶液慢慢添加至起始物質 902 (18.97 克) 在 CH_2Cl_2 (200 毫升) 中之溶液內, 同時於冰浴中冷卻 (0°C)。於 0°C 下攪拌 15-20 分鐘, 然後使其溫熱至室溫, 歷經 3 小時。將反應物以飽和 NaHCO_3 處理, 並以 CH_2Cl_2 萃取。分離有機層, 並以 MgSO_4 脫水乾燥, 蒸發至乾涸, 獲得產物, 為漿液。使粗製物於 SiO_2 上層析 (兩次), 使用己烷, 然後以 20% 與 40% 醋酸乙酯 / 己烷溶離。30-40% 產率之產物 903 (7.89 克)。

製備實例 86



將 Ra-Ni ((50% , 於 H_2O 中) , 50 克) 以 EtOH 洗滌 (5X , 然後傾析) , 以 MeOH 洗滌 (3X) , 接著添加至 MeOH (80 毫升) 中之起始物質 903 (7.89 克) 內 , 將所形成之混合物於 H_2 (氣瓶) 下攪拌過夜。藉 TLC 監控反應。添加另外之 RaNi (25 克 , 以 EtOH 洗滌 5X , 然後以 MeOH 3X) 。當完成時 , 過濾反應物 , 將不溶性暗色固體以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 洗滌 , 直到洗液顏色變淡為止 , 合併濾液 , 並蒸發至乾涸 , 獲得褐色固體 904 (3.88 克產物) 。

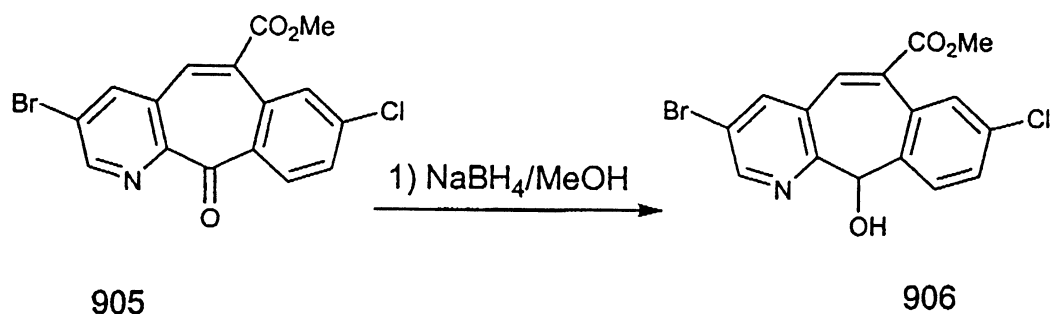
製備實例 87



使起始物質 904 (0.5 克) 懸浮於 CH_3CN (20 毫升) 中 , 添加 CuBr (0.42 克) , 並於冰浴中 , 在 N_2 下冷卻。添加 $t\text{-BuONO}$ (0.28 克) , 並將其攪拌及溫熱至室溫。於 75°C 下攪拌 2 小時後 , 攪拌約 2 小時。反應完成後 , 添加反應物至 1N HCl 中並攪拌。然

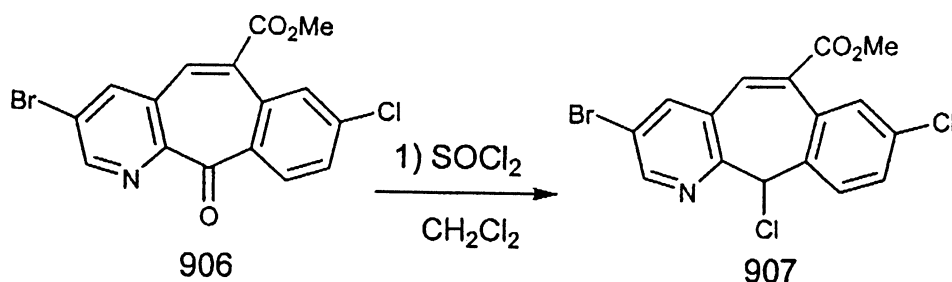
後，添加濃 NH_4OH ，直到藍色(鹼性)為止。以 CH_2Cl_2 萃取，分離有機層，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾及濃縮，而得產物 905。

製備實例 88



將起始物質 905 (3 克，7.92 毫莫耳) 在 MeOH (100 毫升) 中，於 0°C 下，在冰 / H_2O 浴中攪拌，然後將 NaBH_4 分次添加至冷溶液中。於 0°C 下攪拌 1 小時，接著在室溫下 1 小時。添加 (20 毫升) 1.0 N HCl ，攪拌 10 分鐘，以飽和 NaHCO_3 鹼化，添加至鹽水中，以醋酸乙酯萃取，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾並蒸發至乾涸，而得 3.6 克化合物 906。

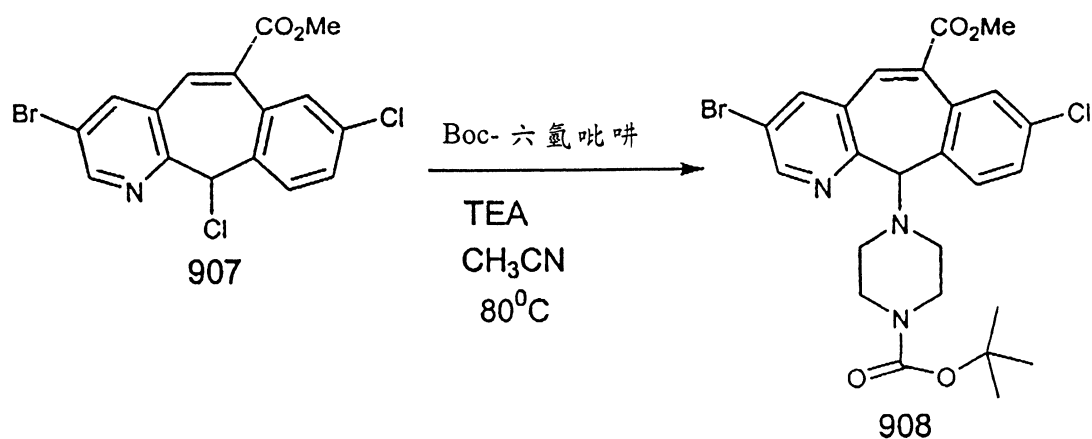
製備實例 89



將 SOCl_2 (2.1 毫升) 添加至 906 (3.5 克) 在 CH_2Cl_2 (50 毫升) 中之溶液內，於室溫下攪拌 5 小時。添加另外 (1.0 毫升) SOCl_2 ，攪拌 2 小時，然後過夜。藉 TLC 監控反應進展。使反應混合物

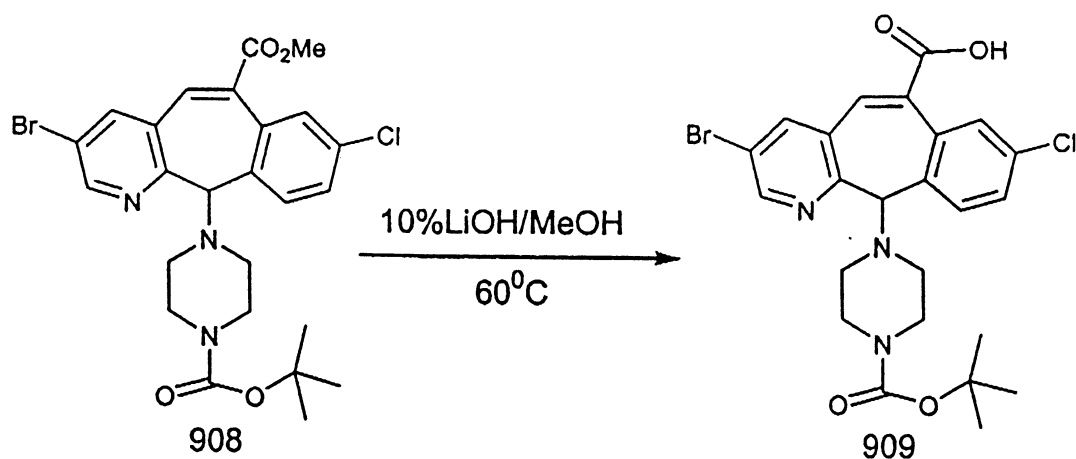
蒸發至乾涸，及在真空下乾燥，獲得 3.6 克粗產物 907。

製備實例 90



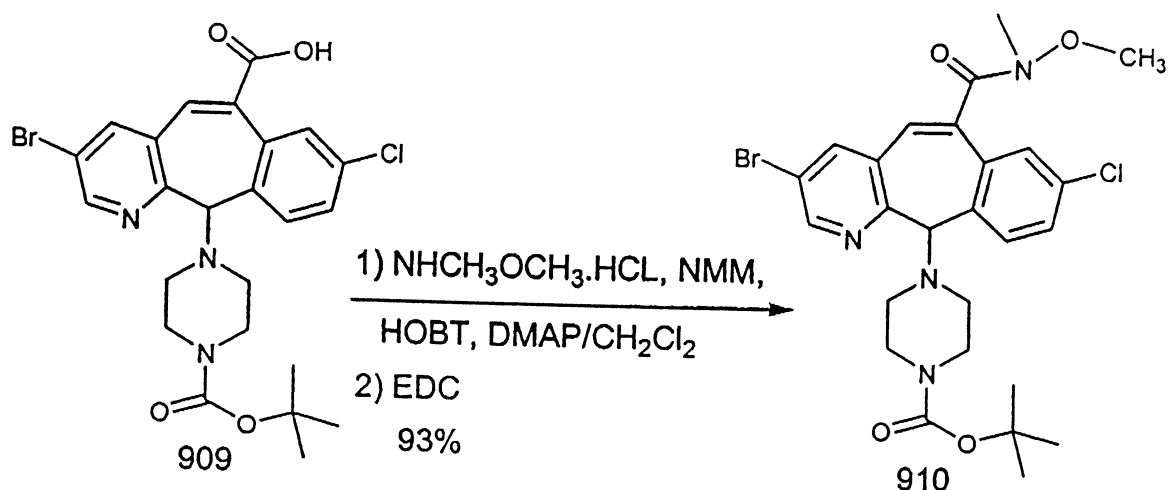
將 Boc-六氫吡啶 (2.2 克，2.5 當量) 添加至起始物質 907 (1.78 克，4.68 毫莫耳) 與 TEA (1.9 毫升，3 當量) 在 CH₃CN (100 毫升) 中攪拌之混合物內，於 N₂ 下加熱至 80°C，歷經 5 小時。TLC，然後在 80°C 下攪拌度過週末。將反應物以 1.0N HCl 處理，並以醋酸乙酯萃取，以鹽水，接著以 1.0N NaOH 洗滌，以 MgSO₄ 脫水乾燥。過濾，並使反應物蒸發至乾涸，而得粗製 908 (62 % 產率)。

製備實例 91



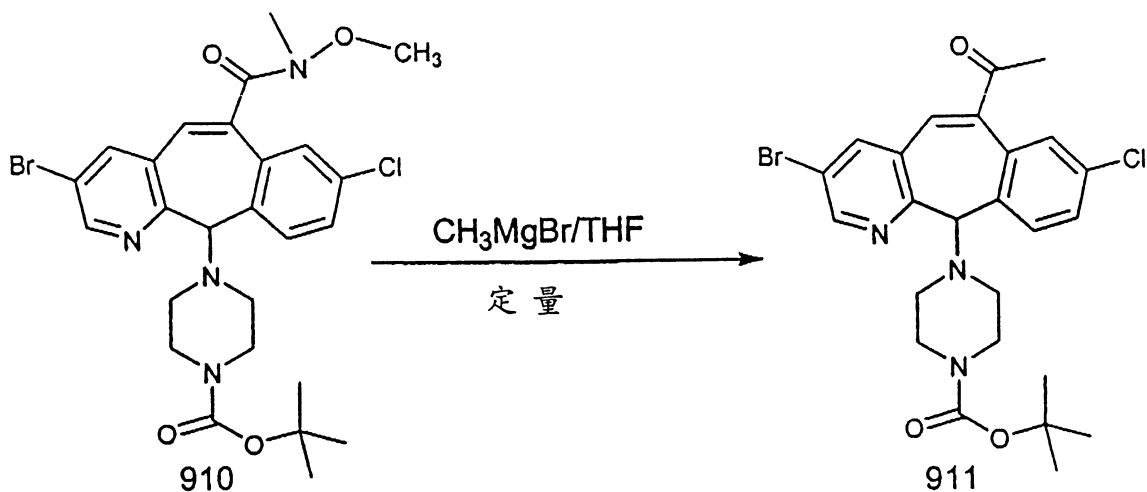
將 12 毫升 10% LiOH 溶液 (約 4M) 添加至起始物質 908 (1.6 克) 在 MeOH (50 毫升) 中之溶液內，並將反應物於 60°C 下攪拌。固體沉澱析出。將混合物攪拌過夜。反應物變成透明黃色溶液。將反應物以 10% K_2HPO_4 處理，並以醋酸乙酯萃取，以鹽水洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，並蒸發至乾涸，獲得 1.5 克化合物 909。

製備實例 92



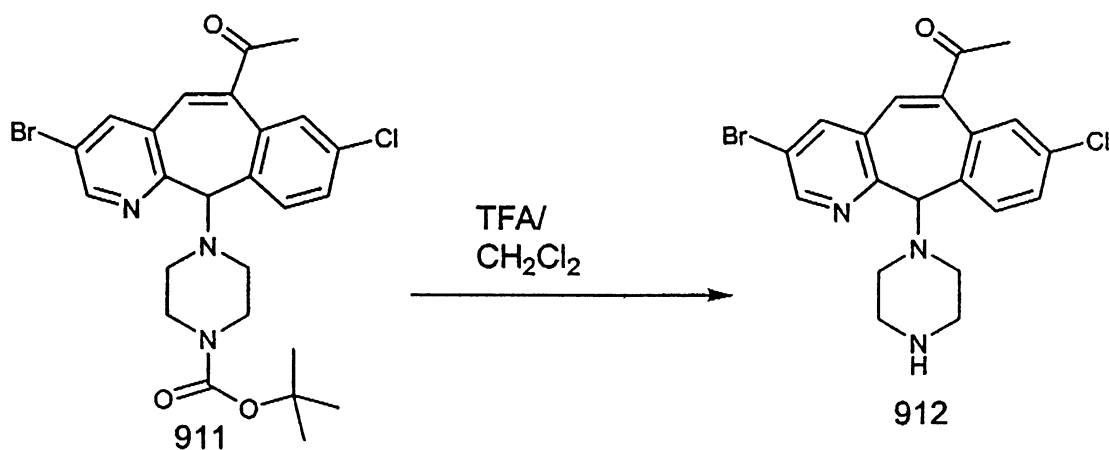
將起始物質 909 (1.5 克，~7.8 毫莫耳)； $NHCH_3OCH_3 \cdot HCl$ ；NMM；HOBT；& DMAP 在 CH_2Cl_2 (20 毫升) 中合併，並攪拌 10 分鐘，然後添加 EDC (0.64 克，1.2 當量)，及在室溫下攪拌過夜。將反應物以 1N HCl 處理，以醋酸乙酯萃取，以鹽水，接著以 1N NaOH 洗滌。以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，並蒸發濾液至乾涸，而得 (1.45 克) 粗製化合物 910。

製備實例 93



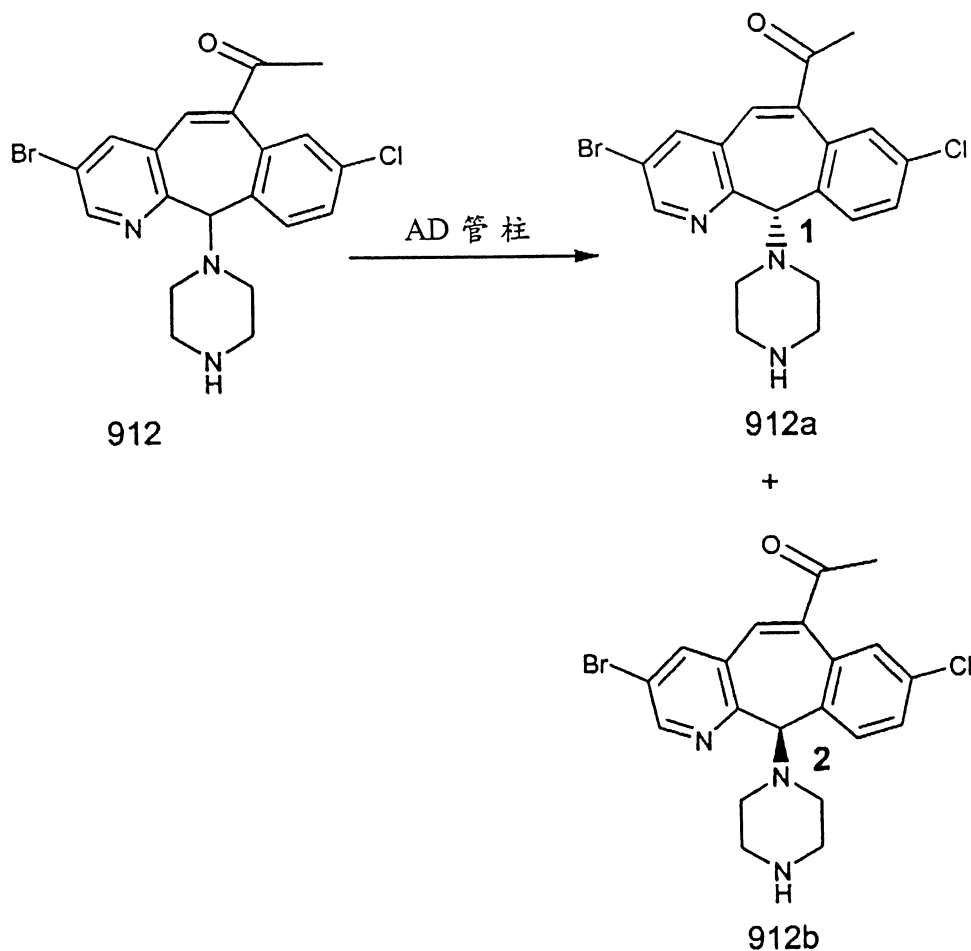
將 CH_3MgBr / 醚 (3.8 毫升，4.5 當量) 之 3M 溶液逐滴添加至 910 (1.45 克，2.5 毫莫耳) 在 THF (50 毫升) 中之溶液內，造成深褐色溶液。將反應物於 N_2 及室溫下攪拌 2 小時。然後，將反應物以飽和 NH_4Cl 溶液處理，並以醋酸乙酯萃取。以鹽水洗滌，並以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾並蒸發至乾涸，獲得黃色固體化合物，其在管柱層析後，獲得 1.33 克化合物 911，為外消旋混合物。

製備實例 94



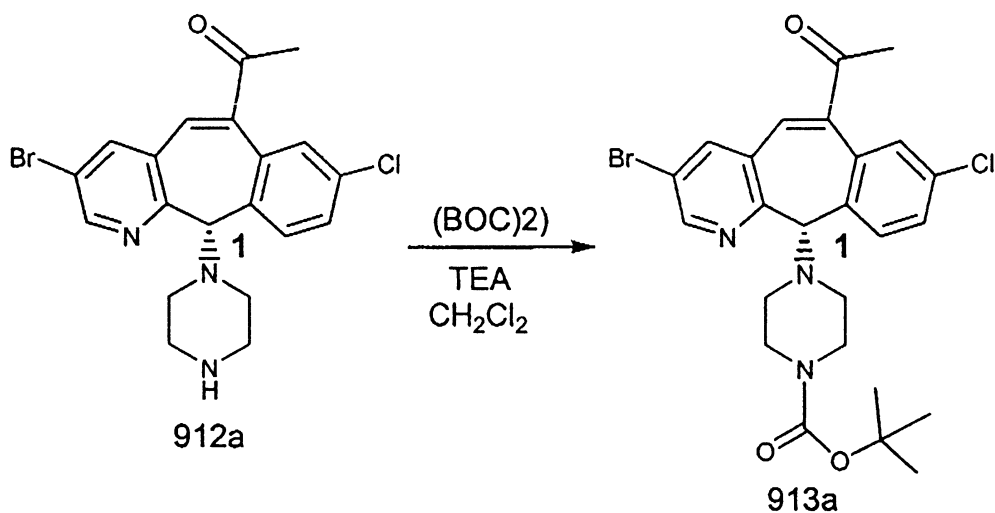
使起始物質 911 (0.90 克) 溶於 CH_2Cl_2 (35 毫升) 與 TFA (35 毫升) 中，並在室溫下攪拌過夜。以 1.0 N NaOH 洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾並蒸發至乾涸，而得化合物 912。

製備實例 95

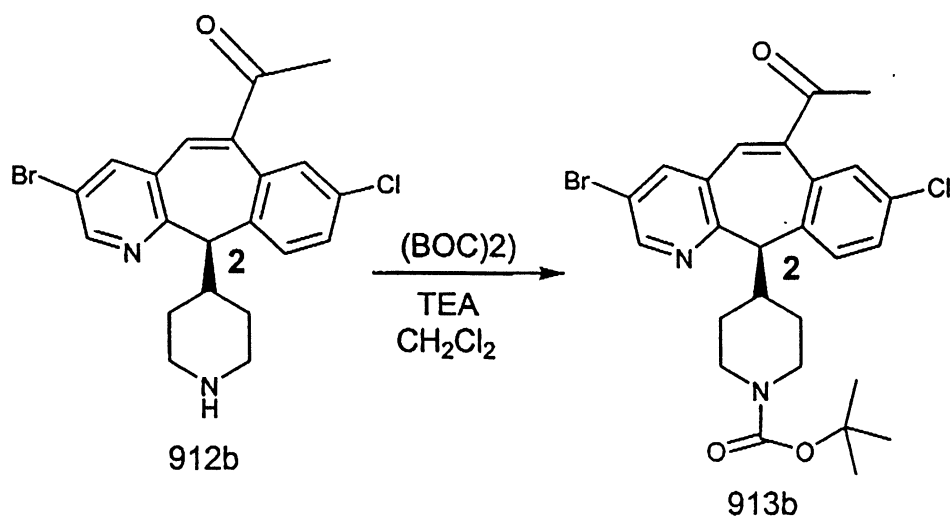


藉對掌性預備之 HPLC，使用對掌性 AD 管柱，並以 10% IPA/90% 己烷 + 0.2% DEA 溶離，將 912 分離成其對掌異構物，獲得化合物 912a 與 912b。

(294)

製備實例 96

使起始物質 912a (0.284 克，0.656 毫莫耳) 溶於 CH_2Cl_2 (5 毫升)、TEA (1.83 毫升，2.0 當量) 及 $(\text{BOC})_2\text{O}$ (0.215 克，1.5 當量) 中，並在室溫下攪拌過夜。使反應物蒸發，並使粗製物藉管柱層析純化，使用 10% & 25 醋酸乙酯 / 己烷，而得 0.3 克化合物 913a。

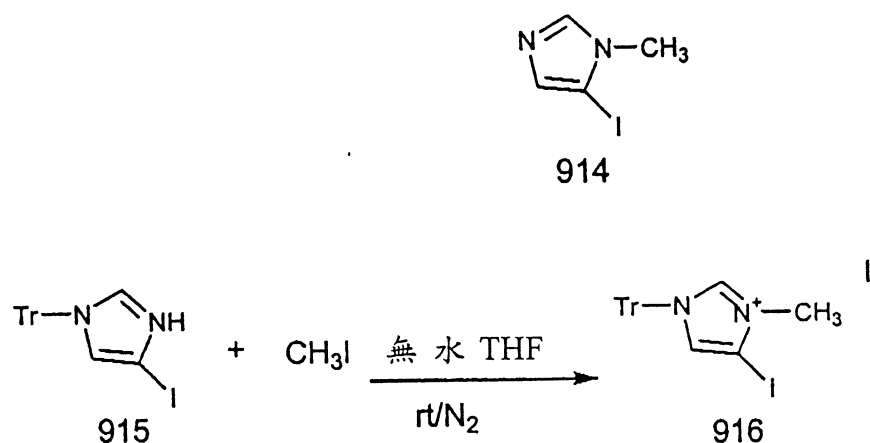
製備實例 97

使起始物質 912b (0.254 克 0.587 毫莫耳) 溶於 CH_2Cl_2 (5 毫升)、

TEA (1.64 毫升, 2.0 當量) 及 $(\text{BOC})_2\text{O}$ (0.192 克, 1.5 當量) 中, 並在室溫下攪拌過夜。使反應物蒸發, 並使粗製物藉管柱層析純化, 使用 10% & 25 醋酸乙酯 / 己烷, 獲得 0.255 克化合物 913b。

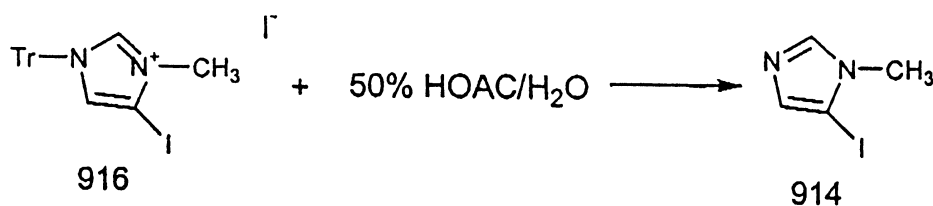
製備實例 98

步驟 A



使市購可得 (得自 Acros) 之 915 (30 克, 68.8 毫莫耳) 在乾燥 N_2 下, 懸浮於無水 THF (600 毫升) 中。於室溫及 N_2 下攪拌, 直到其形成透明溶液為止。在室溫及乾燥 N_2 下, 逐滴添加 CH_3I (50 毫升, 114 克, 803.2 毫莫耳)。將此懸浮液於室溫及 N_2 下攪拌 4 天, 接著為 TLC- (10% MeOH -2M NH_3 / CH_2Cl_2)。將此懸浮液過濾, 以無水 THF 洗滌固體。使固體於罩框真空下, 在 40°C 下乾燥, 而得 31.11 克褐色固體化合物 916。

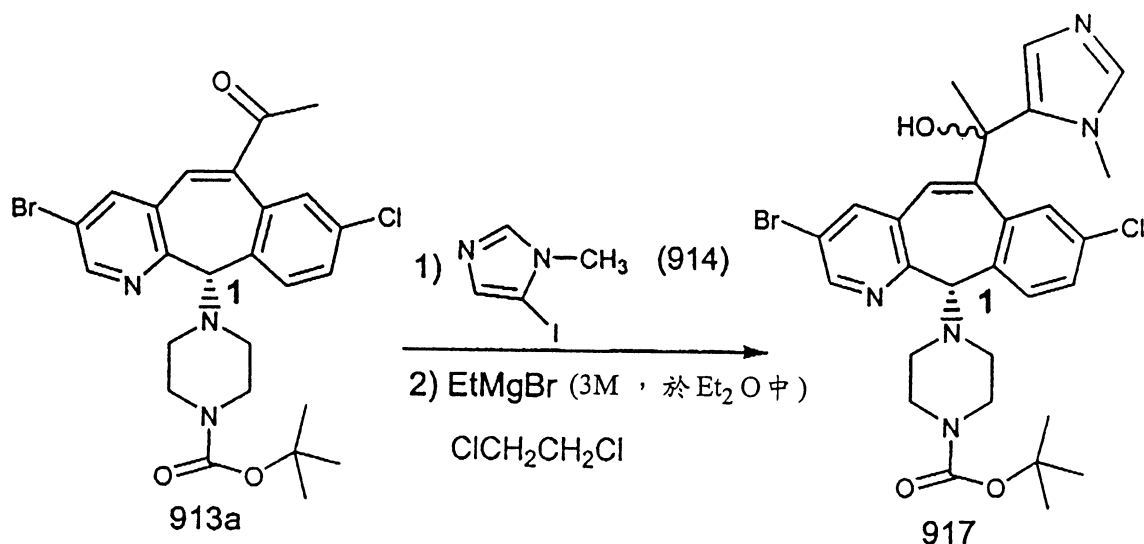
步驟 B



使 916 (31.1 克, 53.79 毫莫耳) 懸浮於 200 毫升 50% HOAC/H₂O 中, 並在回流下加熱過夜。接著為 TLC。當完成時, 使其冷卻至室溫, 過濾所形成之懸浮液。以 50% HOAC/H₂O 洗滌。蒸發至乾涸。使固體懸浮於 CH₂Cl₂ 中。以 1N NaOH 鹼化至 pH 10-11。分離 CH₂Cl₂ 層, 並將水相以 CH₂Cl₂ 萃取 3x。合併有機層, 並以飽和 NaCl 溶液洗滌。以 MgSO₄ 脫水乾燥, 蒸發至乾涸, 獲得 914 (8.68 克灰白色固體)。

製備實例 99

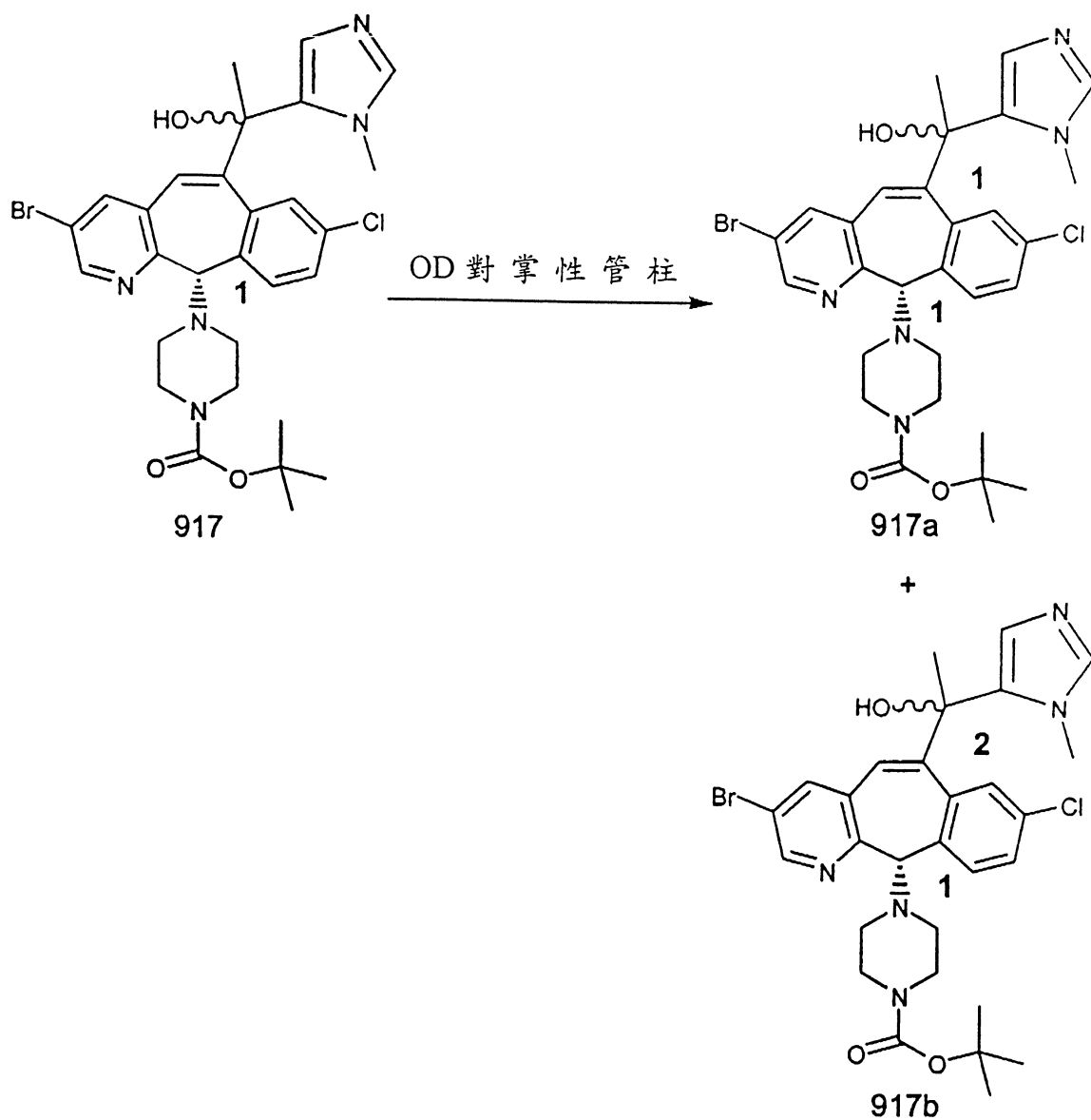
步驟 A



將 EtMgBr (3 毫莫耳濃度, 於 Et₂O 中) 溶液 (2.89 毫莫耳, 963 微升, 5.5 當量) 滴入 914 (0.656 克, 3.15 毫莫耳, 6 當量) 在 ClCH₂CH₂Cl (6 毫升) 中之溶液內, 歷經 30 分鐘。於此白色懸浮混合物中, 接著添加 913a (0.280 克, 0.525 毫莫耳), 並在 60 °C 下攪拌 3 小時。在 0 °C 下, 將反應物以飽和 NH₄Cl 處理, 其方式是將反應物傾倒至冷 NH₄Cl 中。以醋酸乙酯萃取, 以 MgSO₄ 脫水乾燥, 並蒸發至乾涸。管柱層析 (SiO₂), 以 1%、

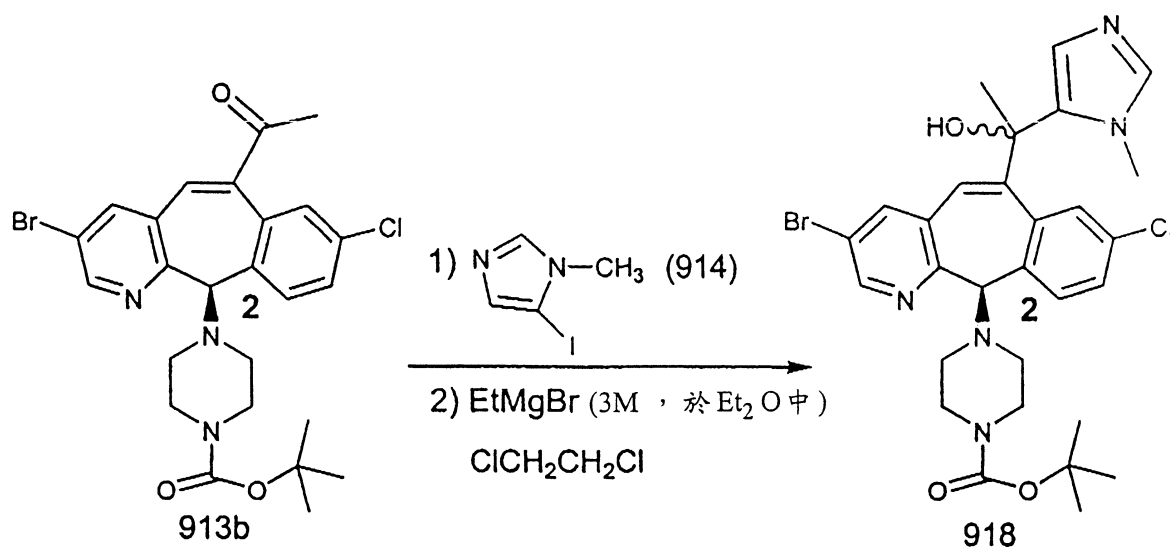
2% 及 3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶離，獲得 0.054 克化合物 917。

步驟 B



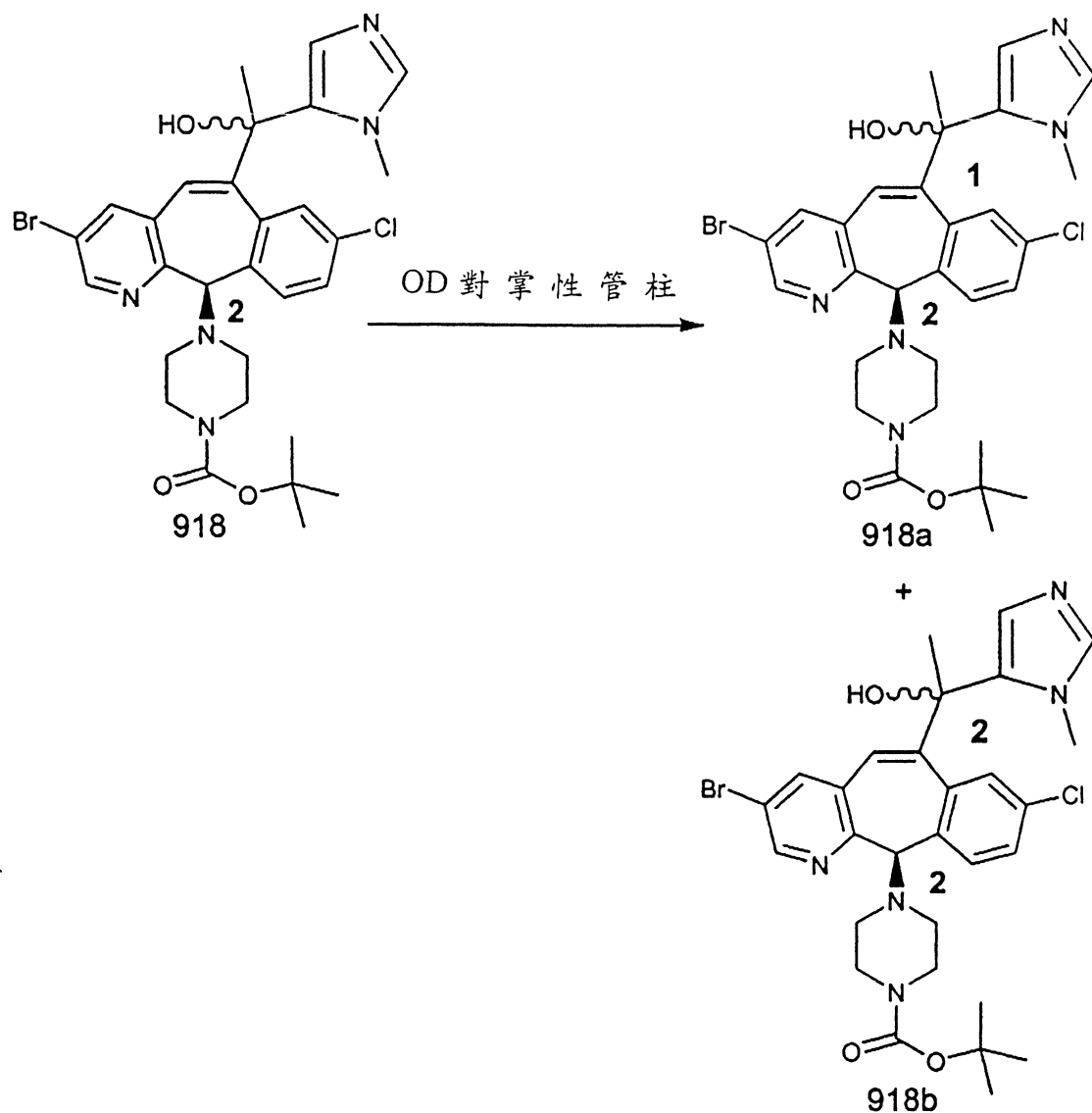
藉 HPLC，使用對掌性 OD 管柱，並以 20% IPA / 己烷溶離，將 917 分離，而得 917a (異構物 1) 與 917b (異構物 2)。

製備實例 100



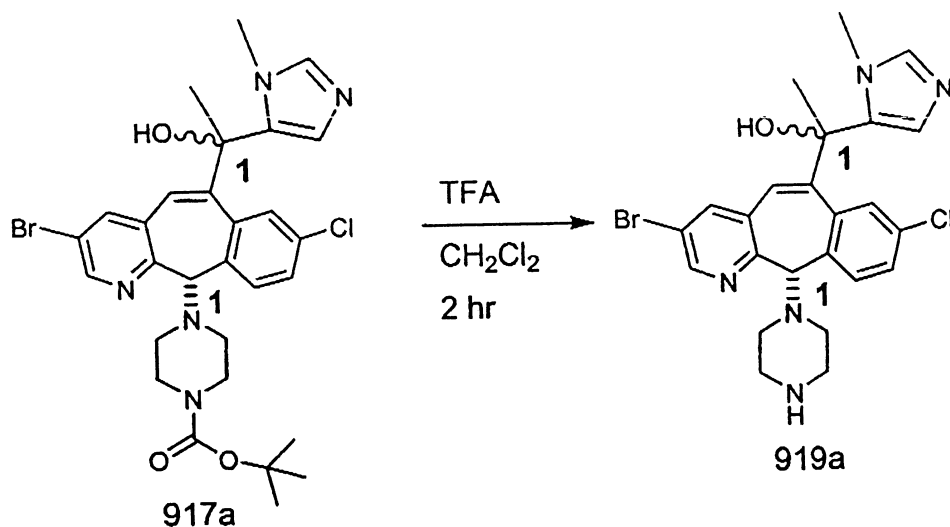
將 EtMgBr (3 莫耳濃度，於 Et₂O 中) 溶液 (791 微升) 滴入 914 (0.518 克，3.15 毫莫耳，6 當量) 在 ClCH₂CH₂Cl (6 毫升) 中之溶液內，歷經 30 分鐘。於此白色懸浮混合物中，接著添加 913b (0.280 克，0.525 毫莫耳)，並在 60°C 下攪拌 3 小時。在 0°C 下，將反應物以飽和 NH₄Cl 處理，其方式是將反應物傾倒至冷 NH₄Cl 中。以醋酸乙酯萃取，以 MgSO₄ 脫水乾燥，並蒸發至乾涸。管柱層析 (SiO₂)，以 1%、2% 及 3% MeOH/CH₂Cl₂ 溶離，獲得 0.054 克化合物 918。

步驟 B



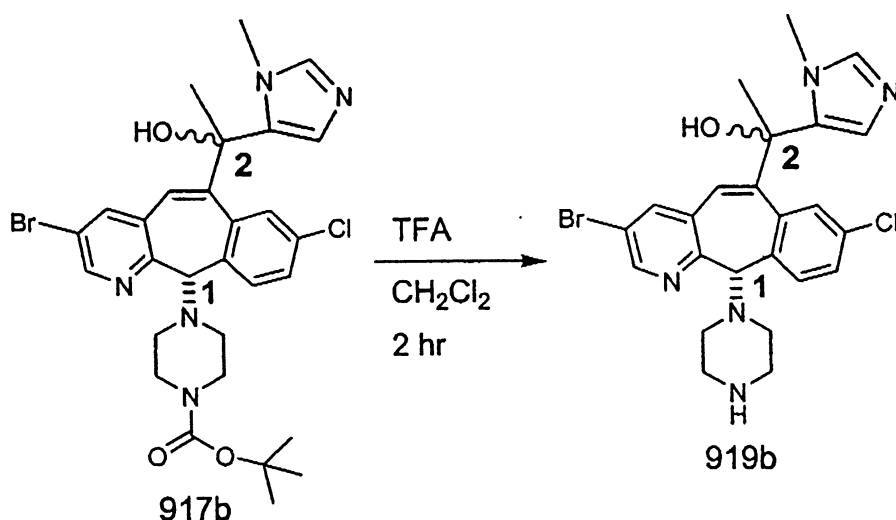
藉 HPLC，使用對掌性 OD 管柱，並以 20% IPA / 己烷溶離，將 918 分離，而得異構物 918a ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 1.419 (s, 9H), 1.457 (s, 1H), 1.894 (s, 3H), 2.05-1.87 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 2H), 3.214 (寬廣, 1H), 3.540 (s, 1H), 3.738 (s, 1H), 3.760 (s, 1H), 3.888 (s, 3H), 4.540 (s, 1H), 6.479 (s, 1H), 7.128 (s, 1H), 7.260 (d, 1H), 7.340 (s, 2H), 7.627 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.221 (s, 1H), 8.486 (d, $J=2.8$ Hz, 1H). (21) 熔點 = 188-190°C，與 918b。

製備實例 101



在室溫及 N_2 下，經由與 CH_2Cl_2 /TFA 反應 2 小時，使化合物 917a 轉化成 919a。然後，使反應物濃縮，並使殘留物溶於 CH_2Cl_2 中，及以 1.0 NaOH 洗滌。使已分離之有機物質以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾及濃縮，而得化合物 919a。

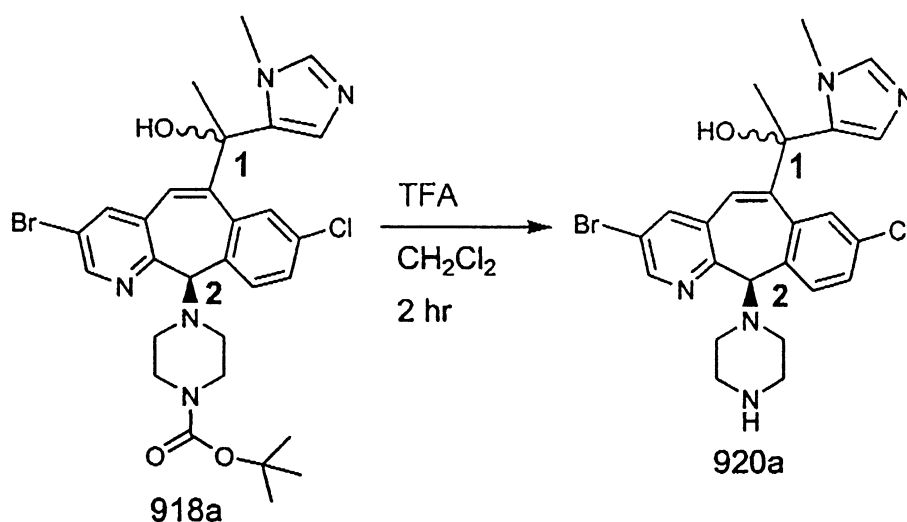
製備實例 102



在室溫及 N_2 下，經由與 CH_2Cl_2 /TFA 反應 2 小時，使化合物 Carmen 917b 轉化成 919b。然後，使反應物濃縮，並使殘留物

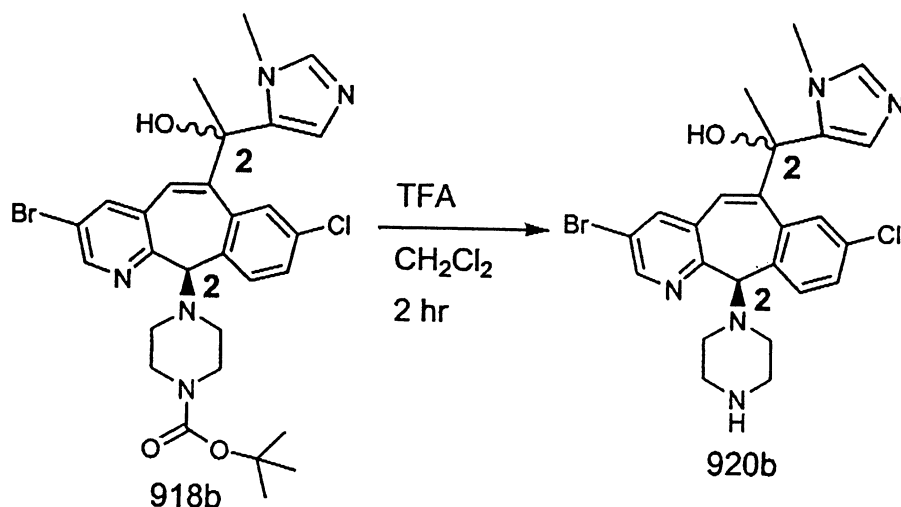
溶於 CH_2Cl_2 中，及以 1.0 NaOH 洗滌。使已分離之有機物質以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾及濃縮，而得化合物 919b。

製備實例 103



在室溫及 N_2 下，經由與 CH_2Cl_2 /TFA 反應 2 小時，使化合物 918a 轉化成 920a。然後，使反應物濃縮，並使殘留物溶於 CH_2Cl_2 中，及以 1.0 NaOH 洗滌。使已分離之有機物質以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾及濃縮，而得化合物 920a。

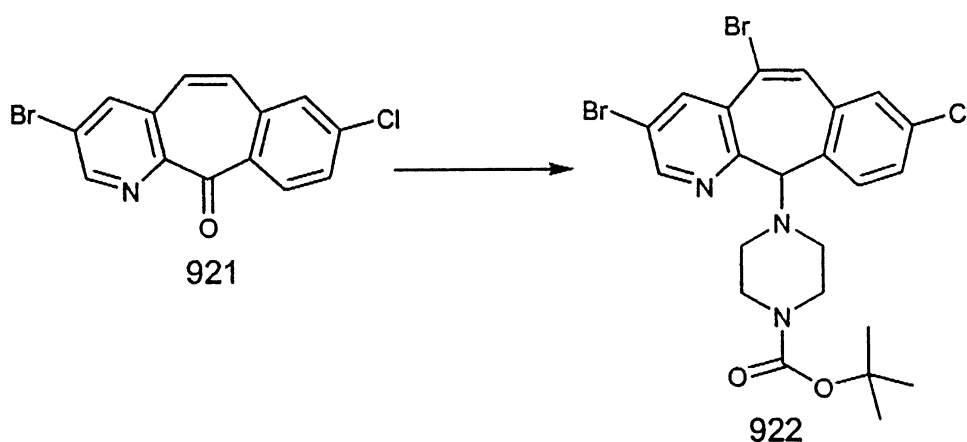
製備實例 104



在室溫及 N_2 下，經由與 CH_2Cl_2 /TFA 反應 2 小時，使化合物 918b 轉化成 920b。然後，使反應物濃縮，並使殘留物溶於 CH_2Cl_2 中，及以 1.0 N NaOH 洗滌。使已分離之有機物質以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾及濃縮，而得化合物 920b。

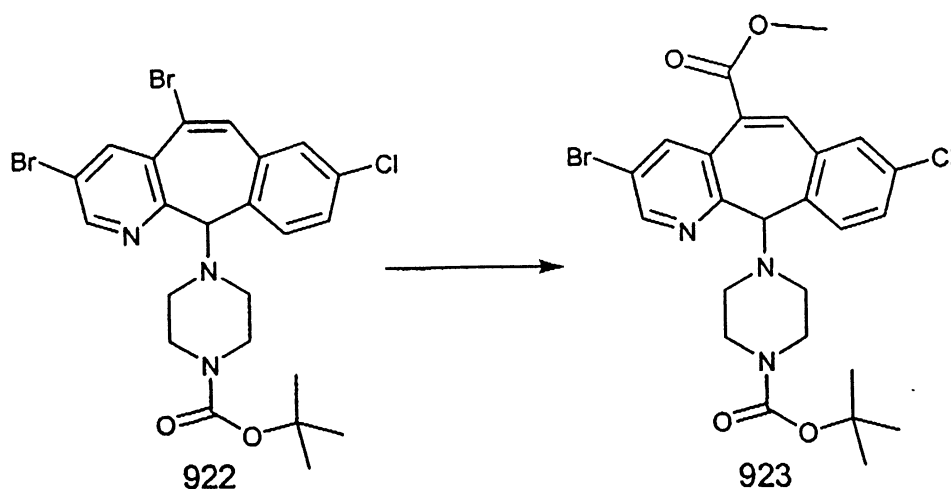
製備實例 105

步驟 A



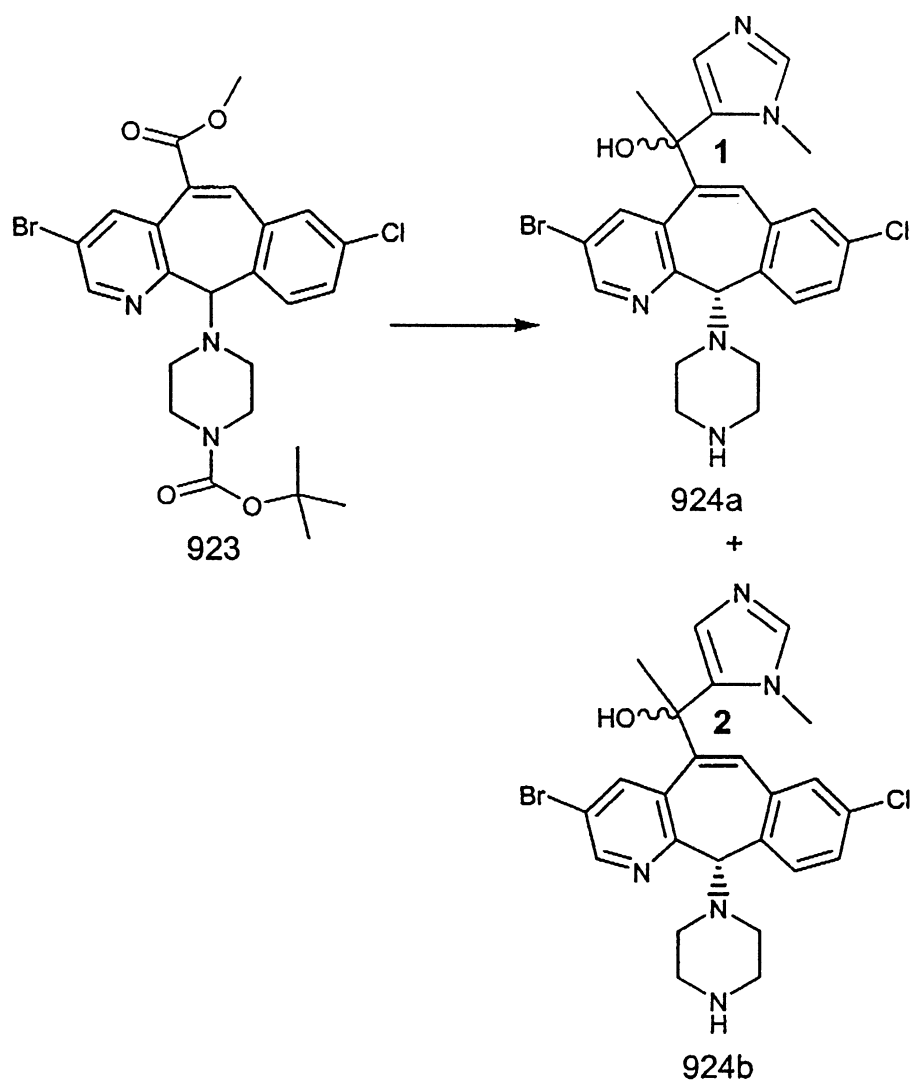
以基本上如 WO 02/18368 製備實例 23 步驟 D 中之相同方式，使化合物 921 反應，獲得化合物 922。

步驟 B

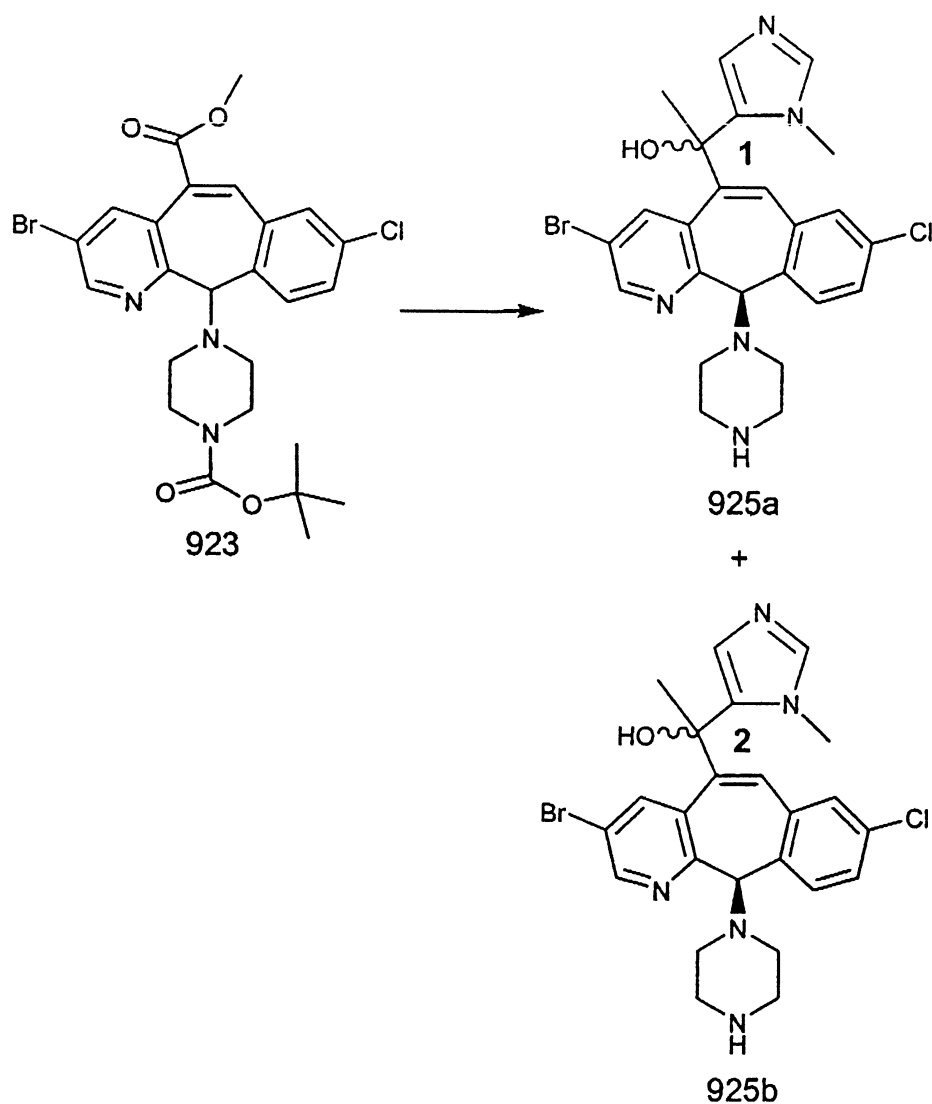


以基本上如 WO02/18368 製備實例 42 步驟 A 中之相同方式，使用 922 作為起始物質，製成化合物 923。

製備實例 106



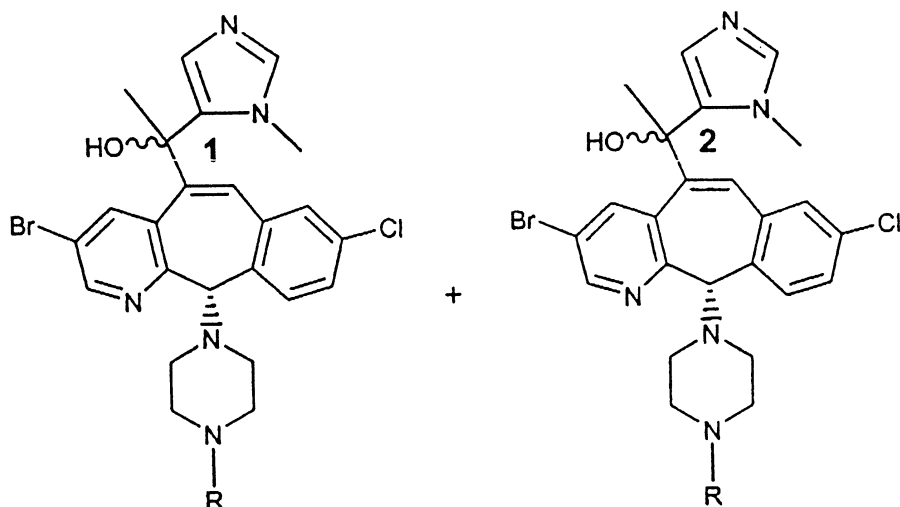
以基本上如製備實例 91-104 中之相同方式，使得自製備實例 105 步驟 B 之化合物 923 反應，獲得 924a (意即異構物 1) 與 924b (意即異構物 2)。

製備實例 107

以基本上如製備實例 91-104 中之相同方式，使得自製備實例 105 步驟 B 之化合物 923 反應，獲得 925a (意即異構物 1) 與 925b (意即異構物 2)。

實例 1295

按照基本上如實例 590-603 之相同程序 (其中氯基甲酸酯係按照製備實例 74 中之程序製成)，使用下式 924a 與 924b 化合物：



進行製備，其中 R 係定義於表 91 中，且在化學式中之數字 1 與 2 係個別表示異構物 1 與 2。

表 91

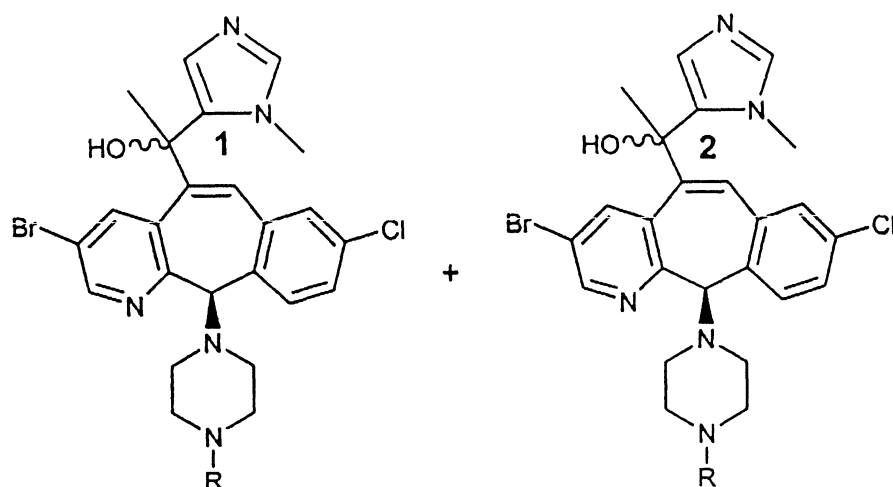
實例	R	異構物 1	異構物 2
1295		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , TMS) δ 1.417 (s, 9H), 1.454 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 1.857 (s, 3H), 2.20-2.05 (m, 4H), 3.205 (寬廣, 1H), 3.432 (s, 1H), 3.612 (s, 1H), 3.731 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.853 (s, 3H), 4.575 (s, 1H), 6.538 (s, 1H), 7.086 (s, 1H), 7.114 (s, 1H), 7.262 (d, 2H), 7.540 (s, 1H), 8.530 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.876 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H).	mp= 184-185 $^{\circ}\text{C}$

實例 1314

按照基本上如實例 590-603 之相同程序 (其中氯基甲酸酯係按照製備實例 74 中之程序製成)，使用下式 924a 與 924b 化合物：

(306)

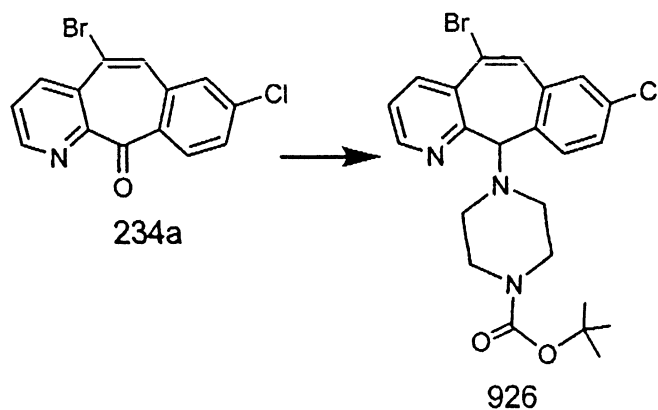
發明說明續頁



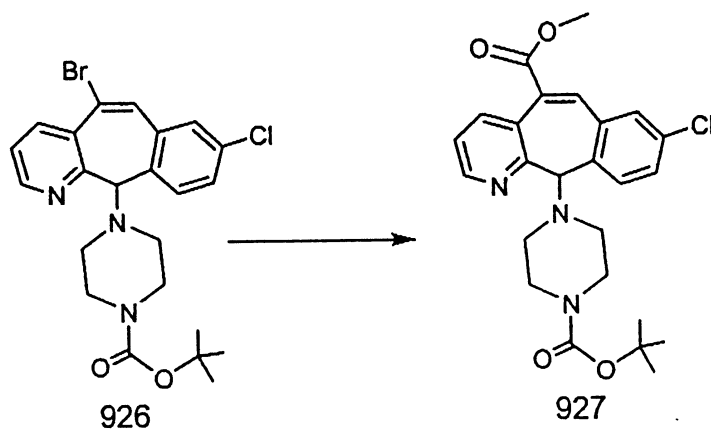
進行製備，其中R係定義於表93中，且在化學式中之數字1與2係個別表示異構物1與2。

表 93

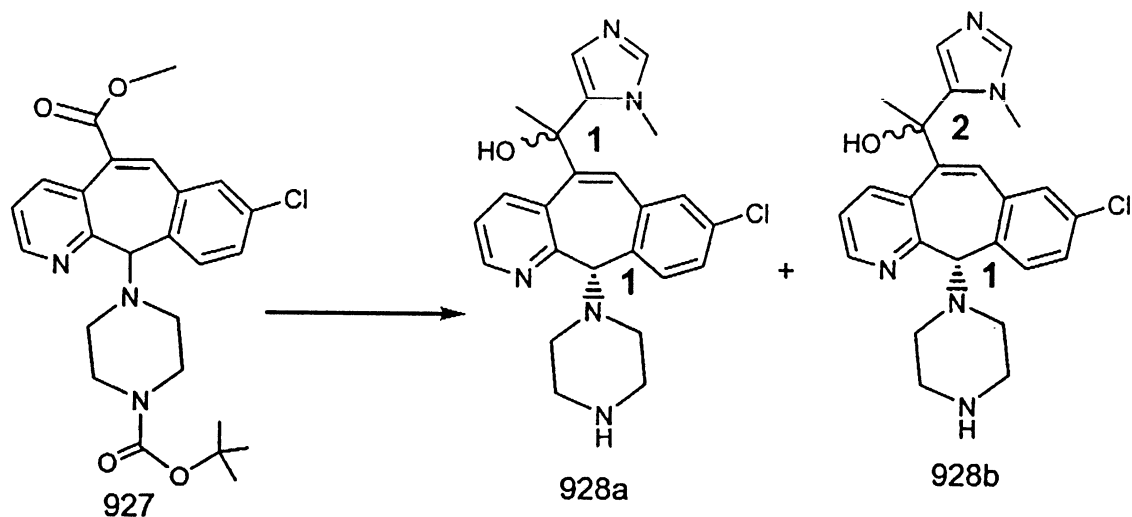
實例	R	異構物 1	異構物 2
1314		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃ , TMS) δ 1.418 (s, 9H), 1.456 (s, 1H), 1.859 (s, 3H), 2.20-2.05 (m, 4H), 3.205 (寬廣, 1H), 3.612 (s, 1H), 3.692 (s, 1H), 3.740 (s, 1H), 3.854 (s, 3H), 4.576 (s, 1H), 6.541 (s, 1H), 7.090 (s, 1H), 7.116 (s, 1H), 7.262 (d, 2H), 7.548 (s, 1H), 8.530 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.864 (d, J=2.0Hz, 1H)	mp= 183-184 °C

製備實例 108步驟 A

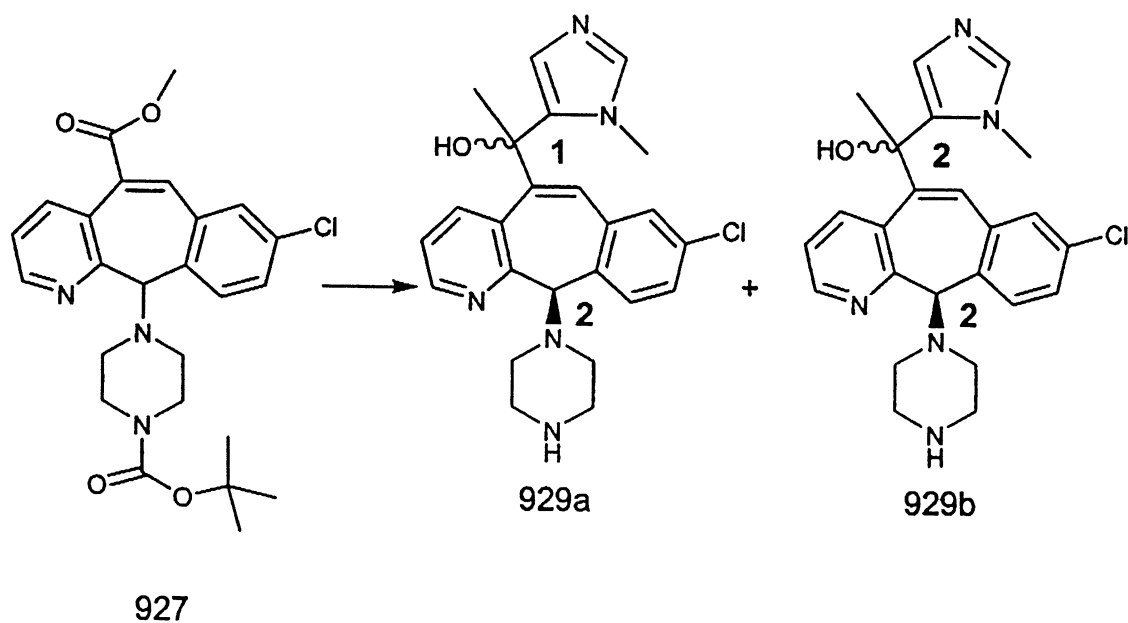
以基本上如 WO 02/18368 製備實例 23 步驟 A-D 之相同方式，使用化合物 234a (得自步驟 B) 製備 926。

步驟 B

以基本上如 WO 02/18368 製備實例 42 步驟 A 之相同方式，使用 926 製備 927。

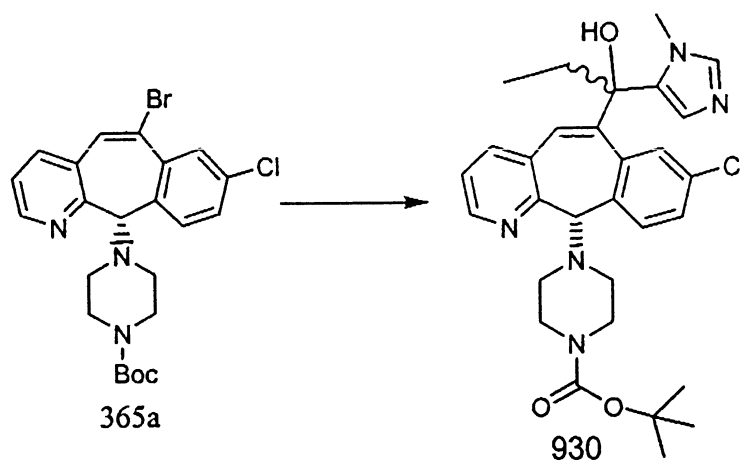
步驟 C

以基本上如製備實例 91-104 中之相同方式，使得自步驟 B 之化合物 927 反應，獲得化合物 928a 與 928b。

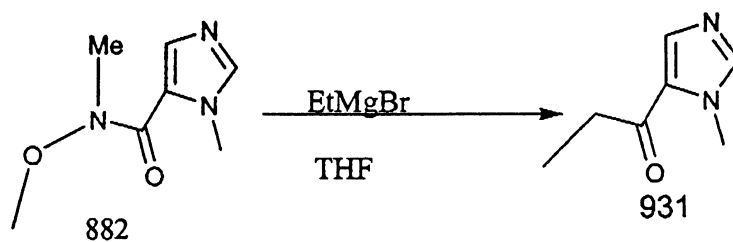
步驟 D

以基本上如製備實例 91-104 中之相同方式，使得自步驟 B 之化合物 927 反應，獲得化合物 929a 與 929b。

實例 1573

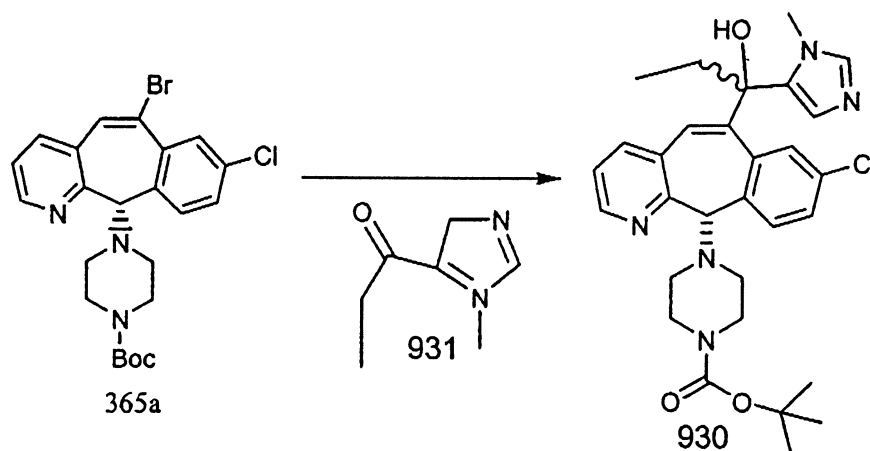


步驟 A



按照在製備實例 73 步驟 C 中所述之程序，使得自製備實例 73 步驟 B 之 882 與溴化乙基鎂反應。

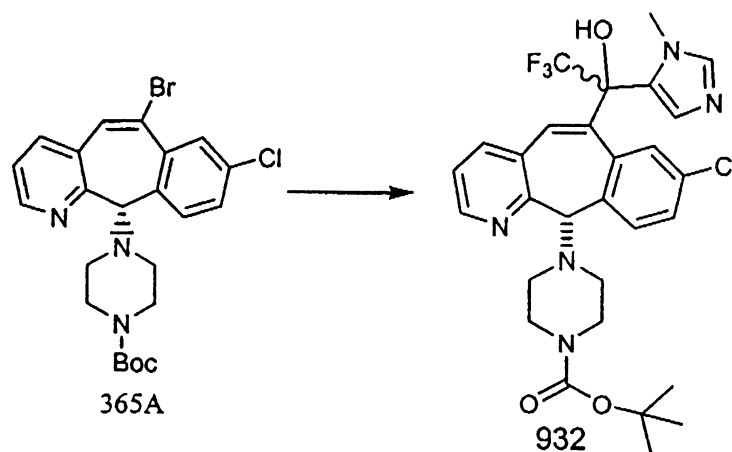
步驟 B



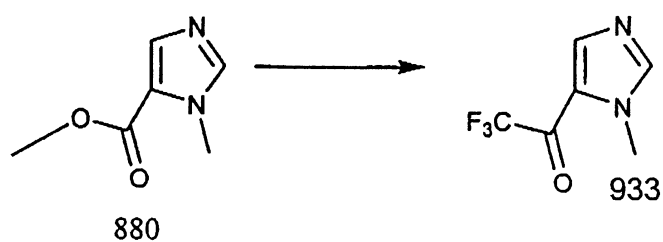
按照基本上如製備實例 73 步驟 D 中之相同程序，使 365a 與

931 (得自步驟 A) 反應，而得 930，為白色固體，熔點 = 163-165 °C。

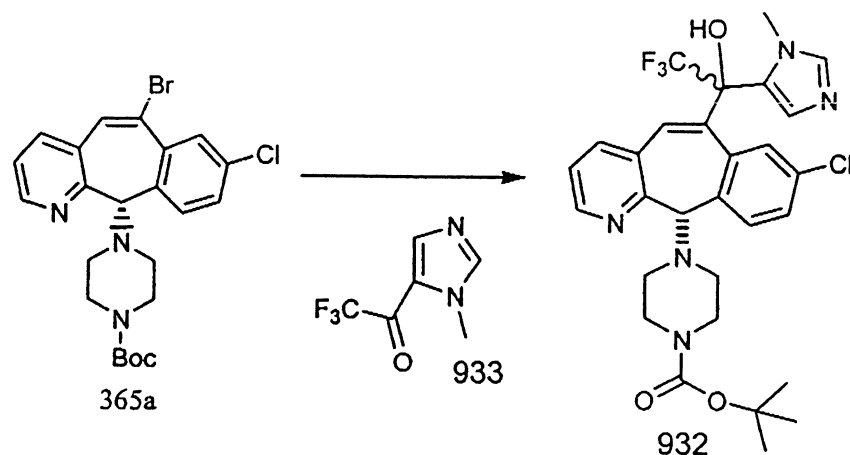
實例 1574



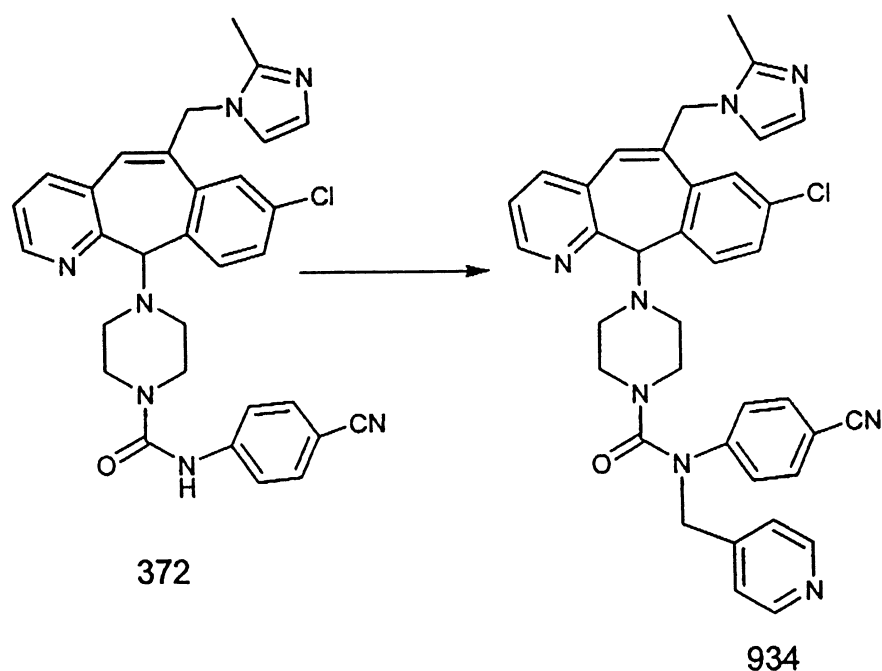
步驟 A



使 880 (1.4 克，10 毫耳)、CF₃TMS (1.46 克，10.25 毫耳) 及 CsF (15.2 毫克，0.1 毫耳) 溶於 15 毫升 THF 中。在室溫下攪拌過夜，然後於真空下濃縮。使殘留物於矽膠上急驟式層析，使用二氯甲烷中之 0.5% -1% 甲醇，獲得 933。

步驟 B

按照基本上如製備實例 73 步驟 D 中之相同程序，使 365a 與 933 (得自步驟 A) 反應，而得 932，熔點 = 189.9-190.1°C。

實例 1575

使 372 (WO 02/18368 之實例 167)(0.06 克，0.097 毫莫耳) 與 5 當量 (0.019 克，0.48 毫莫耳) NaH (60%，於油中) 在 2 毫升無水 THF 中，於 0°C 下反應 5 分鐘。添加 0.027 克 (0.11 毫莫耳) 4-(溴基甲基)

吡啶。提升溫度至 60-65°C，並持續添加 NaH 與 4-(溴基甲基)吡啶，直到藉 TLC (在 CH_2Cl_2 中之 5% CH_3OH ，含有 NH_4OH) 得知反應完成為止。於醋酸乙酯與鹽水之間作分液處理。以 Na_2SO_4 使有機層脫水乾燥，濃縮，並於矽膠上層析，以在含有 NH_4OH 之 CH_2Cl_2 中之 1% -4% CH_3OH 溶離，獲得 934，為淡黃色固體。

實例 1576

按照基本上如實例 1575 中之相同程序，使化合物 372 與 2-(溴基甲基)吡啶·HBr 反應，而得在下表 105 中確認之化合物 935。

實例 1577

按照基本上如實例 1575 中之相同程序，使化合物 372 與 3-(溴基甲基)吡啶·HBr 反應，而得在下表 105 中確認之化合物 936。

實例 1578

按照基本上如實例 1575 中之相同程序，使化合物 372 與溴化苄反應，而得在下表 105 中確認之化合物 937。

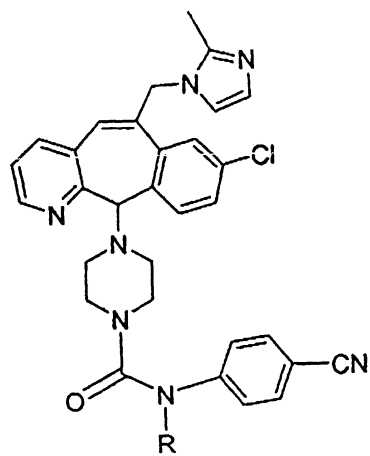
實例 1579

按照基本上如實例 1575 中之相同程序，使化合物 372 與 CH_3I 反應，而得在下表 105 中確認之化合物 938。

(313)

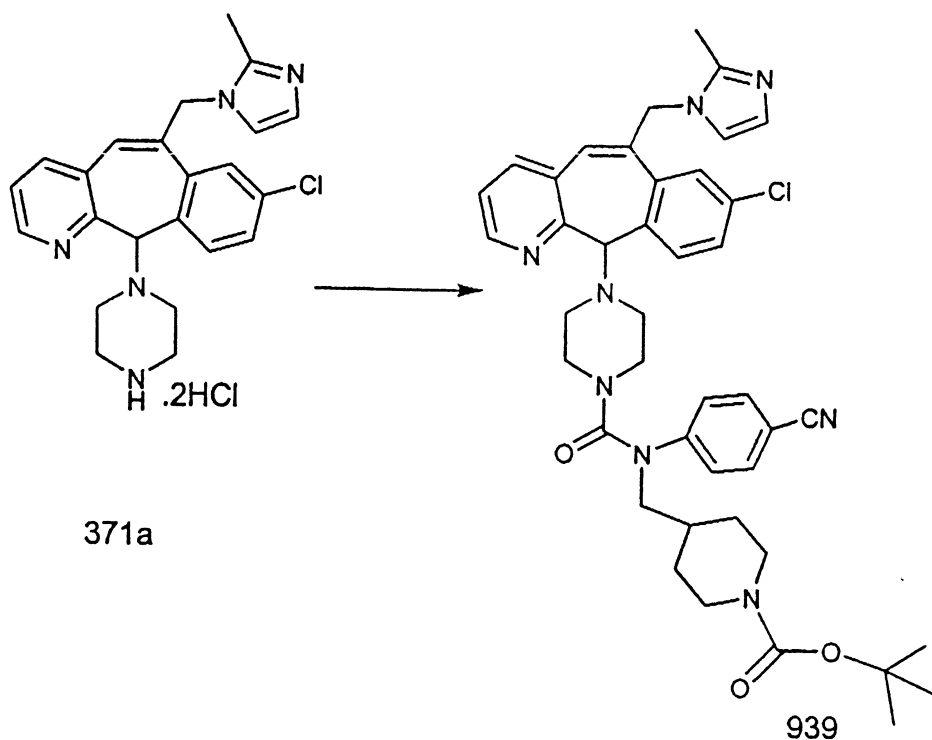
發明說明書

表 105

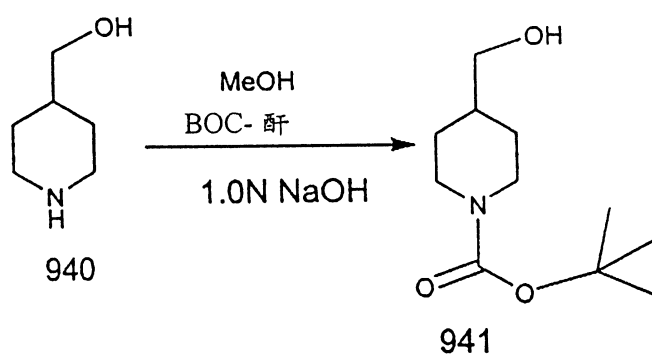


實例	R=	化合物	物理數據
1575		934	MH ⁺ = 641
1576		935	MH ⁺ = 641
1577		936	MH ⁺ = 641
1578		937	MH ⁺ = 640
1579		938	MH ⁺ = 564

實例 1580



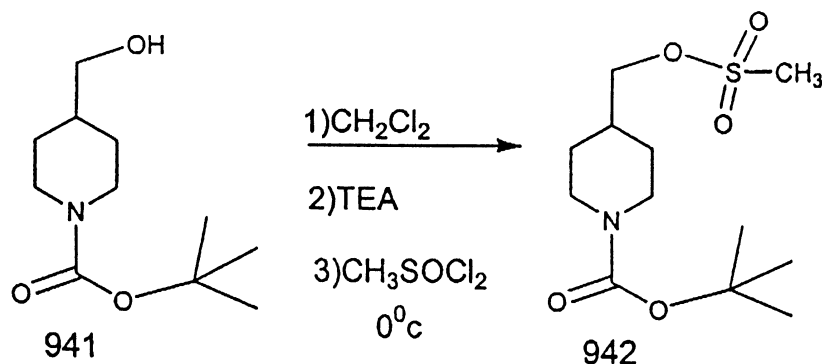
步驟 A



於 125 毫升燒瓶中，添加 4-羥甲基六氫吡啶 (940) (1 克，8.68 毫莫耳) 與 20 毫升 MeOH，冷卻至 0°C，然後添加 Boc-酐 (2.84 克，13.02 毫莫耳，1.5 當量)，並於 1 小時內，以 13 毫升，13.0 毫莫耳，1.5 當量 1.0 N NaOH，調整至 pH 8.5-9.5。使反應物溫熱至室溫，並攪拌 1 小時。TLC，使用 20% EtOAc/CH₂Cl₂。經

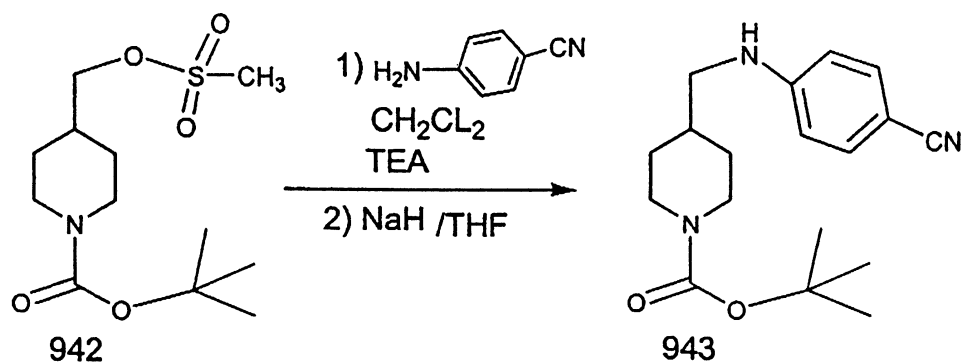
由蒸發移除大部份 MeOH。添加 CH_2Cl_2 ，並以 H_2O 、鹽水洗滌，及經過 Na_2SO_4 過濾。蒸發溶劑，獲得 1.82 克透明油。在靜置時，使油狀產物結晶，而得白色固體產物 941。

步驟 B



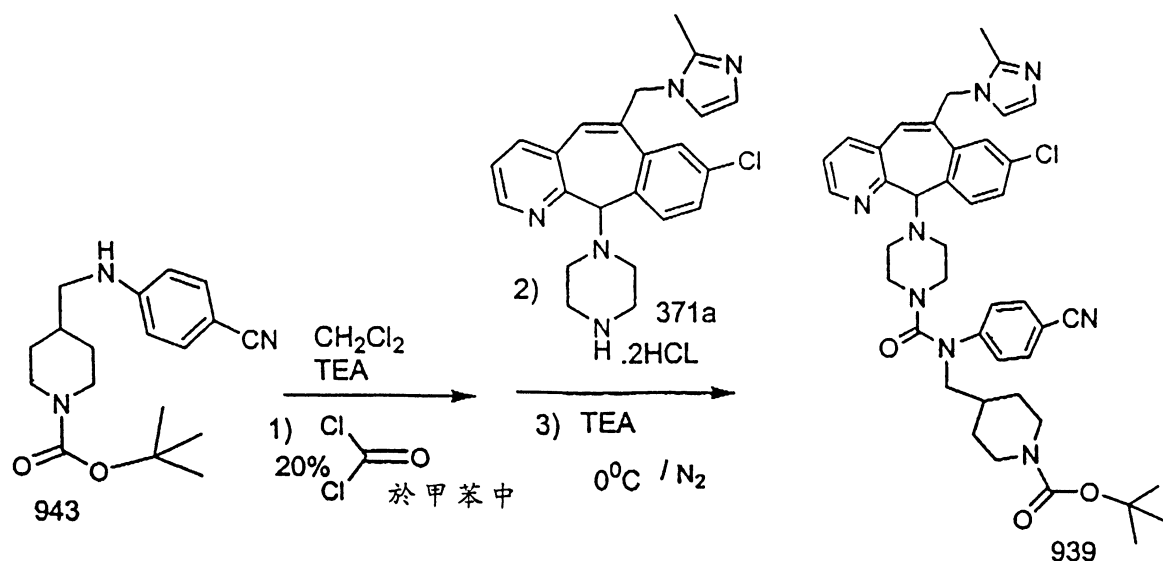
將 941 (0.3 克，1.395 毫莫耳) 轉移至燒瓶中，並溶於無水 CH_2Cl_2 中。冷卻至 0°C 。添加 129 微升，1.67 毫莫耳，1.2 當量氯化甲烷磺醯與三乙胺 (129 微升，2.09 毫莫耳，1.5 當量)。使其溫熱至室溫，同時攪拌 1 小時。TLC，使用 20% EtOAc/ CH_2Cl_2 。添加飽和 NaHCO_3 ，並攪拌 3-4 分鐘，分離 CH_2Cl_2 層，以 H_2O 、鹽水洗滌，及經過 Na_2SO_4 過濾。蒸發溶劑，獲得 0.423 克透明油，化合物 942。

步驟 C



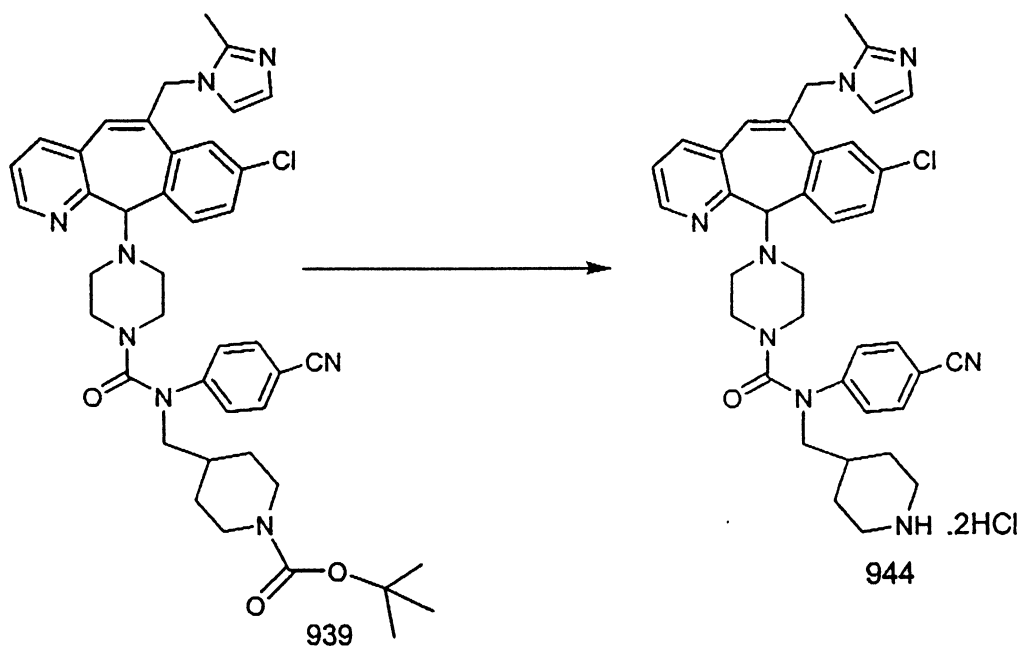
將 942 (0.1 克, 3.413 毫莫耳) 轉移至反應燒瓶中, 並添加無水 CH_2Cl_2 (1 毫升), 接著添加 (1) 4-胺基苯甲腈 (0.040 克, 3.4 毫莫耳) 與三乙胺 (61 微升, 4.4 毫莫耳, 1.3 當量), 及在室溫下攪拌 10 分鐘。TLC, 使用 10% EtOAc/ CH_2Cl_2 , 得知反應仍未完成。攪拌 1 1/2 小時, 再一次 TLC, 停止反應。移除溶劑至乾涸。於室溫下, 將 (1 毫升) 無水 THF 添加至殘留物中, 然後添加 0.0136 克, 3.4 毫莫耳 NaH (60%, 於油分散液中)。令其攪拌 1/2 小時, 接著藉 TLC 測定反應進展。將另外之 NaH (0.0136 克, 3.4 毫莫耳) 添加至反應混合物中, 攪拌 1/2 小時, 藉 TLC 監控反應, 然後於油浴中, 將反應混合物加熱至 60°C , 歷經 45 分鐘, 接著過夜。在真空下, 於迴轉式蒸發器中移除溶劑。使殘留物溶於 CH_2Cl_2 中, 並以 H_2O , 然後以鹽水洗滌。經過 Na_2SO_4 過濾, 移除溶劑至乾涸, 而得 0.125 克粗產物。使粗製物藉急驟式層析純化, 使用 (矽膠), 並以 CH_2Cl_2 , 接著以 1-5% EtOAc/ CH_2Cl_2 溶離。分離 0.035 克產物, 943。

步驟 D



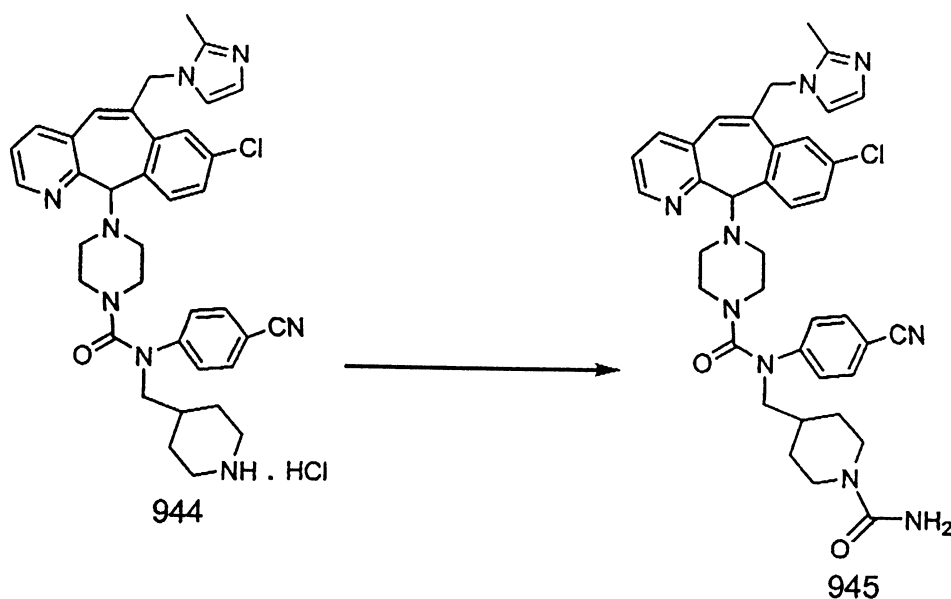
將 943 (0.034 克, 0.11 毫莫耳) 轉移至反應燒瓶中, 並溶於 CH_2Cl_2 (3 毫升) 中, 及冷卻至 0°C 。添加 TEA (60 微升, 0.43 毫莫耳, 4 當量), 接著是 (213 微升, 0.0427 克, 0.43 毫莫耳, 4 當量) 20% 光氣 / 甲苯溶液。將反應物在 0°C 下攪拌 1 1/2 小時。於 1 1/2 小時後, 使 N_2 起泡進入反應物中, 歷經約 10 分鐘, 然後添加 0.056 克, 0.12 毫莫耳, 1.1 當量起始物質 (2)- 化合物 371a (WO 02/18368 製備實例 42 步驟 F), 接著是 1 毫升 CH_2Cl_2 中之三乙胺 (33 微升, 0.24 毫莫耳, 2.2 當量)。將其在 0°C 下攪拌 1 1/2 小時。將反應混合物以 NaHCO_3 , 然後以 H_2O , 接著以鹽水洗滌, 並使有機層經過 Na_2SO_4 過濾。移除溶劑至乾涸, 獲得 0.083 克粗產物。於急驟式矽膠管柱上純化, 以 2、4、6、8% (10% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶離。分離產物, 獲得 0.039 克 939, $\text{MH}^+ = 747$ 。

實例 1581



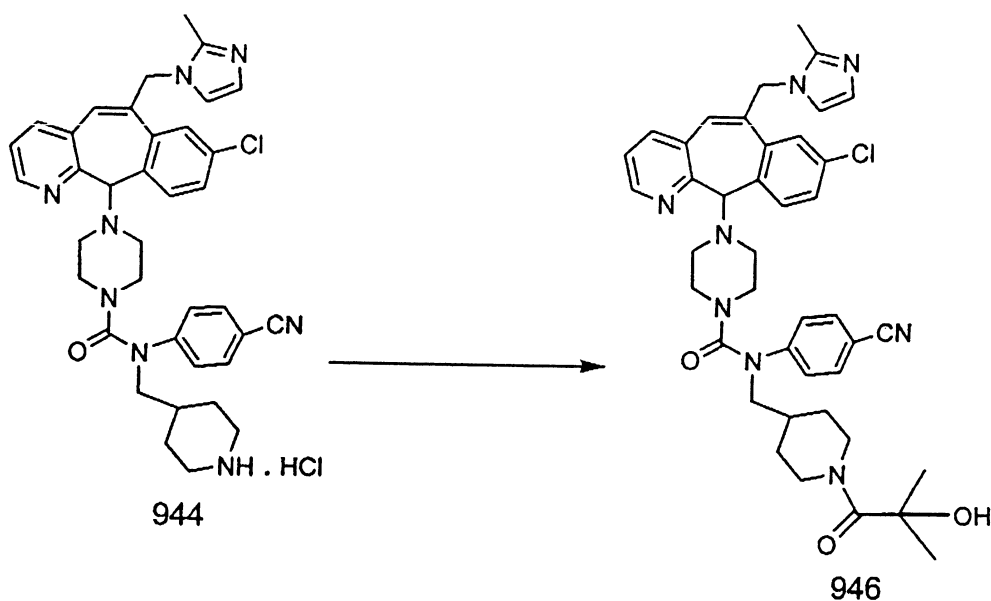
以如同化合物 360a (WO 02/02/18368 製備 實例 40 步驟 G) 之相同方式，使用 (0.118 克，0.25 毫莫耳) 939 與 (5 毫升) 4N HCl 在二氧陸園中，使 939 反應，而得 0.252 克 944， $MH^+ = 647$ 。

實例 1582



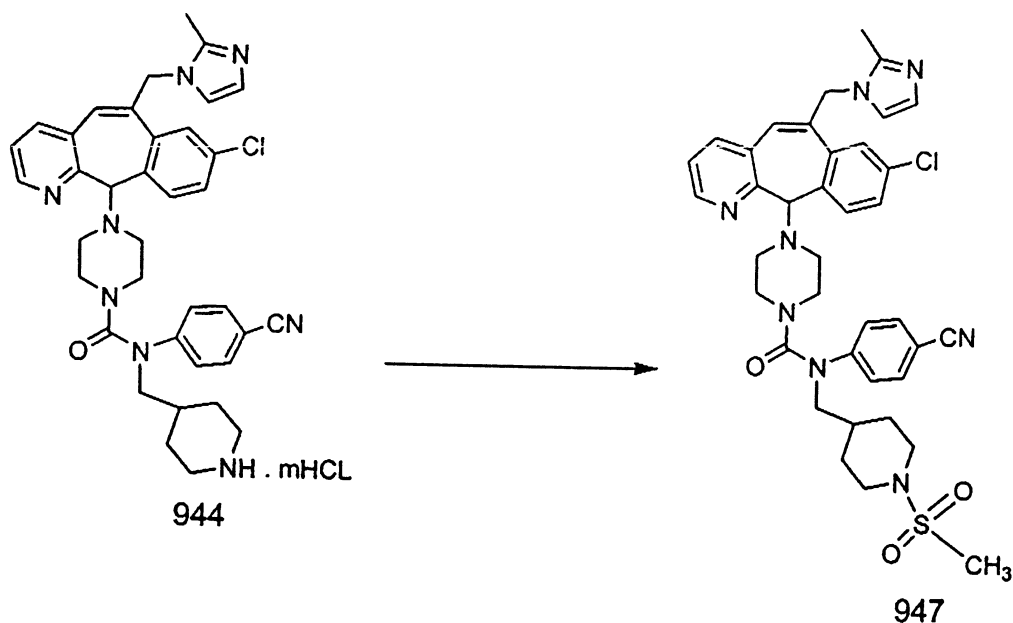
於 100 毫升燒瓶中，添加 944 (0.073 克，0.067024 毫莫耳) 與 5 毫升無水 CH_2Cl_2 並攪拌，接著添加 TEA (37 微升，4 當量) 與異氰酸三甲基矽烷酯 (90 微升，0.07 毫莫耳，10 當量)。將反應物於室溫下攪拌 1 小時。TLC，使用 7% (10% NH_4OH/CH_3OH)/ CH_2Cl_2 。攪拌 1 1/2 小時，然後添加飽和 $NaHCO_3$ ，並攪拌 10 分鐘，分離 CH_2Cl_2 層，並以 H_2O 、鹽水洗滌，且以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮濾液至乾涸，獲得 0.056 克粗產物。於急驟式矽膠管柱上純化，以 CH_2Cl_2 ，然後以 1-7% (10% NH_4OH/CH_3OH)/ CH_2Cl_2 溶離。分離 0.038 克所要之產物 945， $MH^+ = 690$ 。

實例 1583



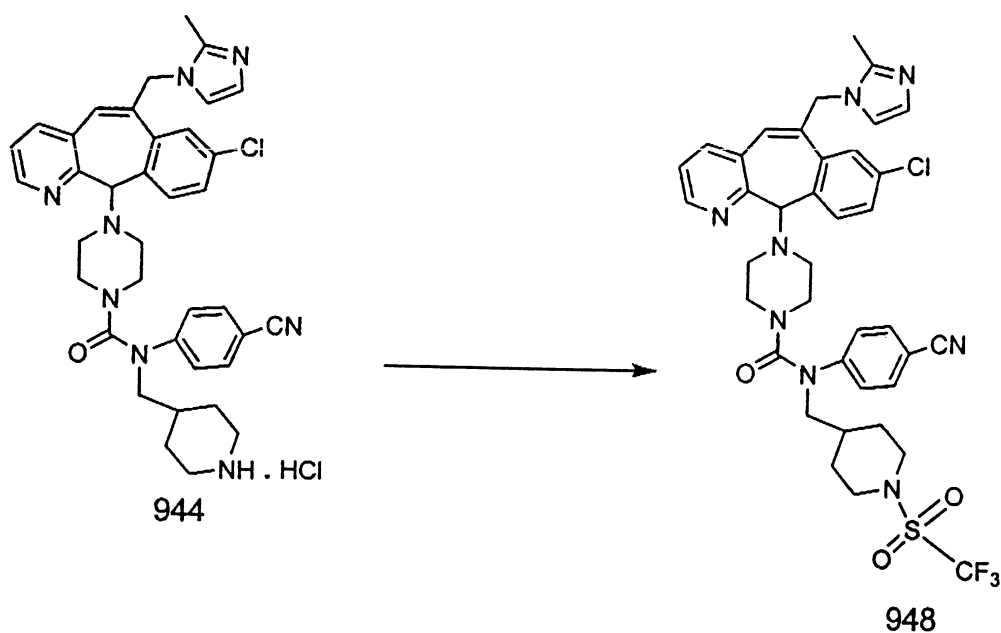
於 50 毫升反應燒瓶中，添加 1 毫升無水 DMF 與 1 毫升無水 CH_2Cl_2 中之 (0.0092 克，0.0882 毫莫耳，1.05 當量) 2-羥基異丁酸 [CAS 594-61-6]，接著添加 NMM (46 微升，0.42 毫莫耳，5 當量)；HOBT (0.0178 克，0.11 毫莫耳，1.3 當量)、DEC (0.024 克，0.13 毫莫耳，1.5 當量)。將反應混合物在室溫下攪拌約 10 分鐘，然後添加 1 毫升 DMF 與 1 毫升 CH_2Cl_2 中之 944 (0.084 克，0.08 毫莫耳，1 當量)。將反應物於室溫下攪拌過夜。在迴轉式蒸發器中移除溶劑，添加 EtOAc，並以飽和 NaHCO_3 ，接著以 H_2O 3(X)，然後以鹽水洗滌。使有機層經過 Na_2SO_4 過濾，蒸發濾液至乾涸，獲得 0.087 克粗產物。使粗製物於急驟式矽膠管柱上純化，以 CH_2Cl_2 -1-5% (10% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH})/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶離，而得 0.048 克白色固體化合物 946， $\text{MH}^+ = 733$ 。

實例 1584



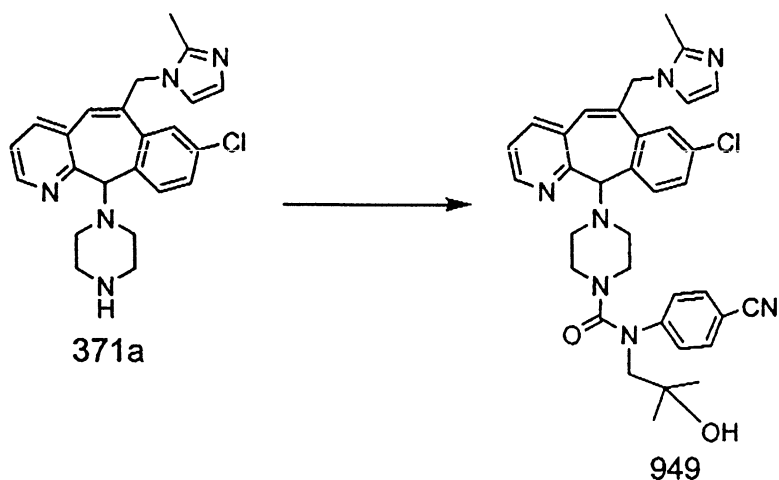
將 (0.084 克， 0.084 毫莫耳) 944 與 2 毫升無水 CH_2Cl_2 轉移至 50 毫升燒瓶中，接著添加三乙胺 (50 微升， 4.2 毫莫耳， 5 當量) 與氯化甲烷磺鹽 (7.8 微升， 0.10 毫莫耳， 1.2 當量)。將反應物於室溫下攪拌過夜。TLC，使用 5% (10% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 。添加飽和 NaHCO_3 ，並激烈攪拌 5-10 分鐘。分離 CH_2Cl_2 層，並以 H_2O 、鹽水洗滌，及經過 Na_2SO_4 過濾。蒸發濾液至乾涸，獲得 0.080 克粗產物。使粗製物於急驟式矽膠管柱上純化，以 CH_2Cl_2 - 1-4% (10% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶離，而得 0.041 克 - 化合物 947， $\text{MH}^+ = 725$ 。

實例 1585

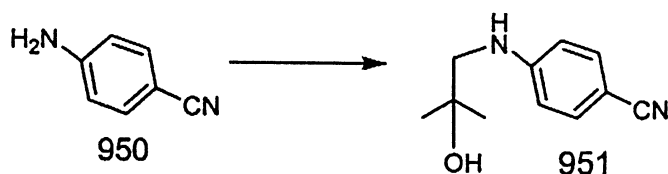


將 (0.084 克， 0.084 毫莫耳) 944 與 2 毫升無水 CH_2Cl_2 轉移至 50 毫升燒瓶中，接著添加三乙胺 (58 微升， 4.2 毫莫耳， 5 當量) 與三氟甲烷磺酐 (16.9 微升， 0.1008 毫莫耳， 1.2 當量)。將反應物於室溫下攪拌過夜。TLC，使用 5% (10% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}$)/ CH_2Cl_2 。添加飽和 NaHCO_3 ，並激烈攪拌 5-10 分鐘。分離 CH_2Cl_2 層，並以 H_2O 、鹽水洗滌，及經過 Na_2SO_4 過濾。蒸發濾液至乾涸，獲得 0.065 克粗產物。使粗製物於急驟式矽膠管柱上純化，以 CH_2Cl_2 - 1-4% (10% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}$)/ CH_2Cl_2 溶離，而得 0.028 克 - 化合物 948， $\text{MH}^+ = 779$ 。

實例 1586

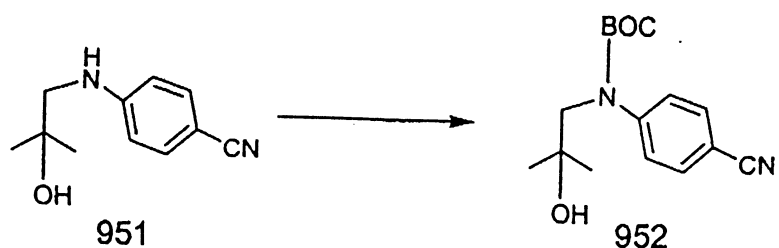


步驟 A



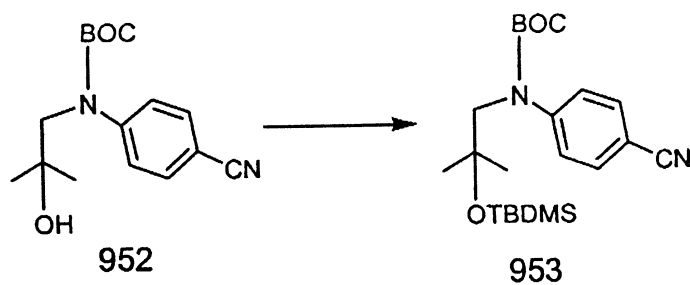
使 4-氨基苯甲腈 (0.1 克, 0.85 毫莫耳) 溶於 (5 毫升) CH_2Cl_2 中。於此溶液中, 添加環氧異丁烷 (61 毫克, 0.85 毫莫耳) 與 1 克矽膠。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。添加環氧異丁烷 (0.75 微升, 8 毫莫耳), 並將反應物加熱至 60°C , 歷經 16 小時。添加 4-氨基苯甲腈 (200 毫克, 1.6 毫莫耳) 與環氧異丁烷 (0.75 微升, 8 毫莫耳), 並使反應物再回流 7 小時。蒸發揮發性溶劑, 並使此物質於矽膠管柱上層析, 以 1-9% 醋酸乙酯 / CH_2Cl_2 溶離, 獲得 295 毫克所要之產物 - 951。

步驟 B



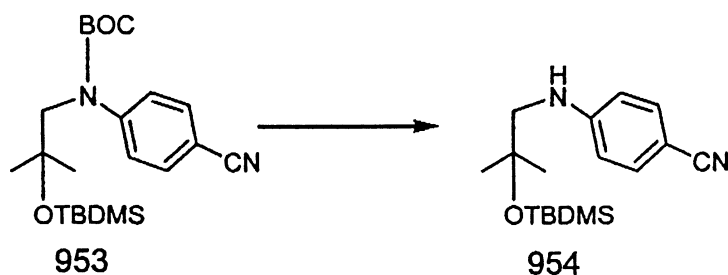
將得自步驟 A 之化合物 951，使用標準條件，以 Boc 基團進行 N-保護，而得 952。

步驟 C



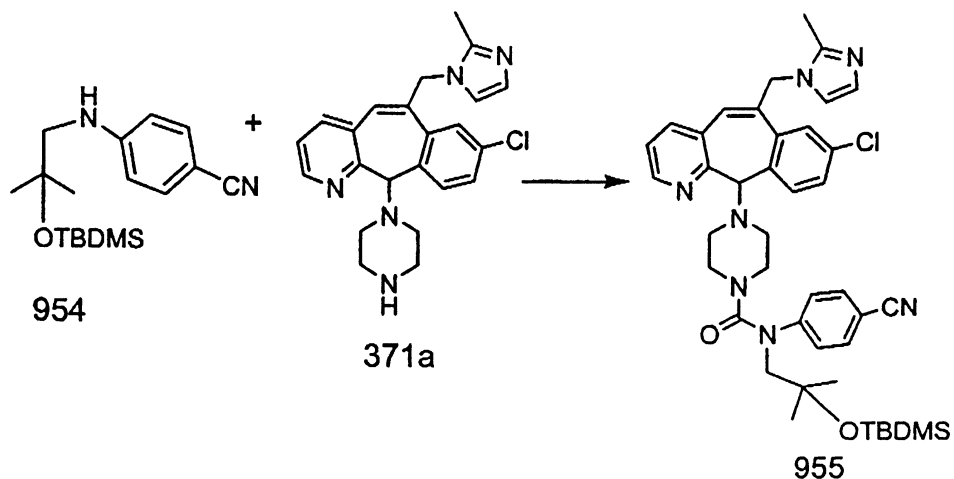
將得自步驟 B 之化合物 952，使用四丁基二甲基矽烷基 (TBDMS) 進行 O-保護，獲得 953。

步驟 D



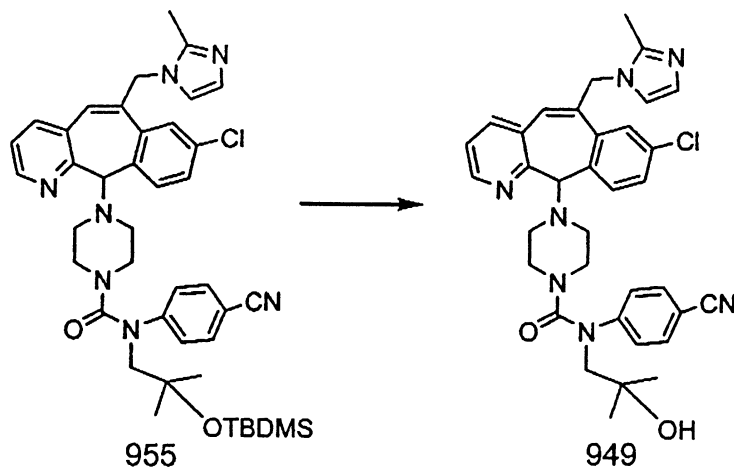
將 953 步驟 C 之 Boc 基團，使用 HCl-二氧陸園去除保護，而得 954。

步驟 E



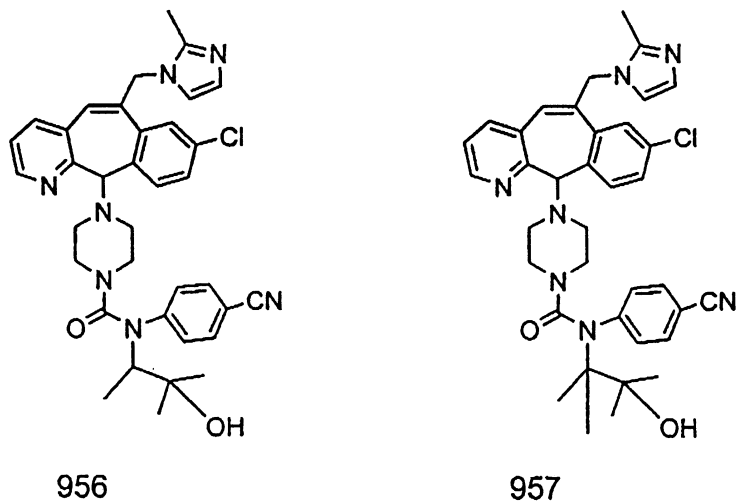
將得自步驟 D 之化合物 954，以類似實例 1580 步驟 D 化合物之方式處理，獲得 955。

步驟 F



經由以氟化四丁基銨 (TBAF) 處理，使得自步驟 E 之化合物 955 去除保護，而得標題化合物 949。

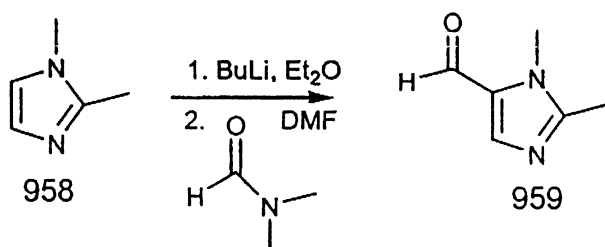
實例 1587



956 與 957 係以 949 之類似方式，使用經適當取代之起始環氧化物製成。

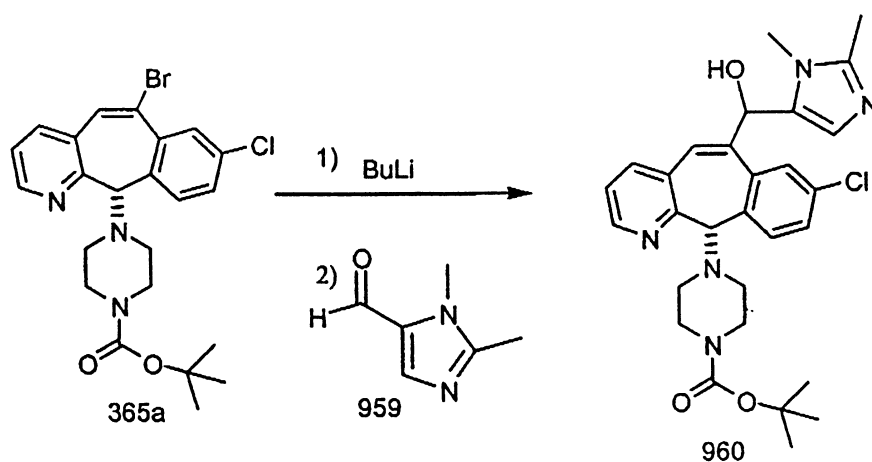
製備實例 109

步驟 A



於 1,2-二甲基咪唑、化合物 958 (1.92 克，1 當量，20 毫莫耳) 在 50 毫升 Et₂O 中之經攪拌溶液內，添加 BuLi (2.5M，在己烷中，1 當量，20 毫莫耳，8 毫升)，並於室溫下攪拌，造成黃色懸浮液。攪拌 1.5 小時，形成更多沉澱物。將反應混合物以 3.5 毫升 DMF 處理，攪拌 2-5 小時，或直到反應完成為止。以 NH₄Cl 溶液使反應淬滅，並以 CH₂Cl₂ 萃取，將有機物以鹽水洗滌 3x。分離有機物，並蒸發至乾涸，獲得產物，為粗製物。自預備之板層析法，以 10:1 CH₂Cl₂: MeOH: 2N NH₃ 純化，獲得 0.52 克化合物 959，約 21%。

步驟 B



按照基本上如實例 510 (步驟 A) 之相同程序，但使用化合

發明說明續頁

發明說明續頁

發明說明續頁

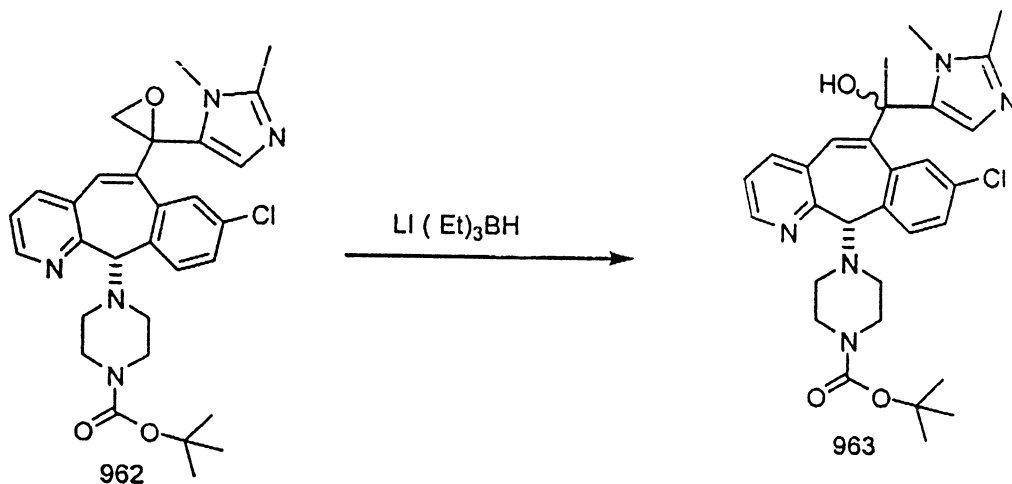


發明說明續頁

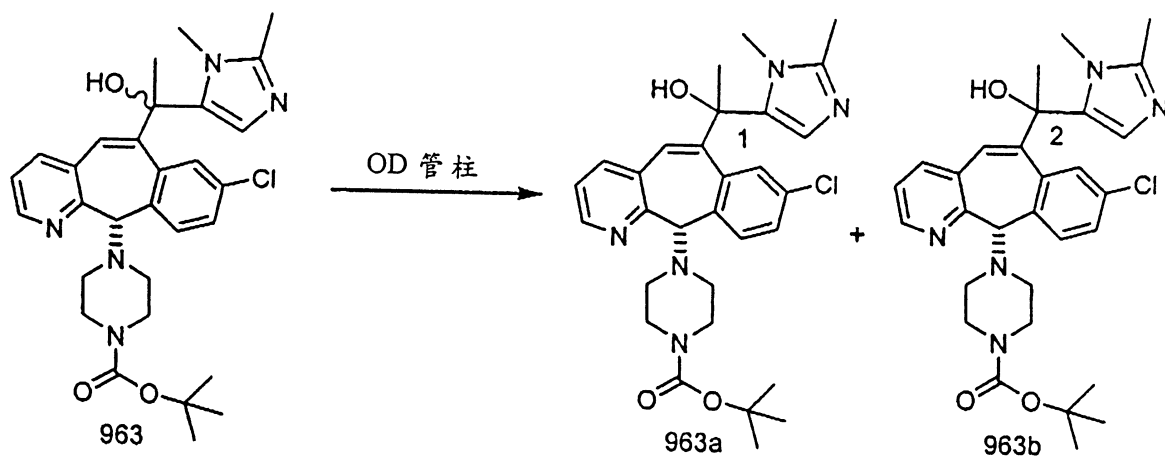
發明說明續頁



發明說明續頁

步驟 E

按照基本上如實例 510 (步驟 D) 之相同程序，但使用化合物 962 (0.5 毫莫耳) 作為起始物質，製備化合物 963 (0.18 克)。

步驟 F

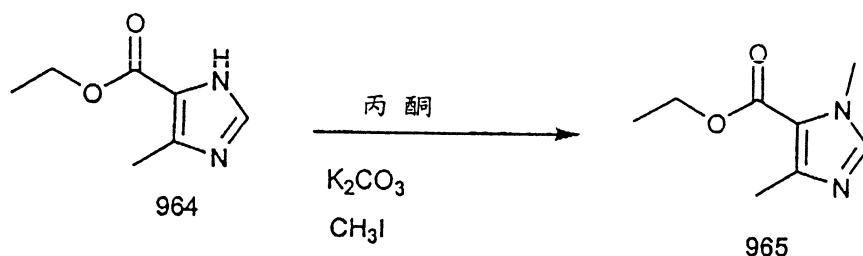
按照基本上如實例 510 (步驟 E) 之相同程序，藉對掌性 HPLC 將化合物 963 分離，而得化合物 963a 與 963b。對掌性 OD 預備之 HPLC 管柱，以 IPA (10%) 己烷 (80%) + 0.2% DEA 溶離

異構物 1, 化合物 963a: 滯留時間 = 7.61 分鐘

異構物 2, 化合物 963b: 滯留時間 = 10.56 分鐘

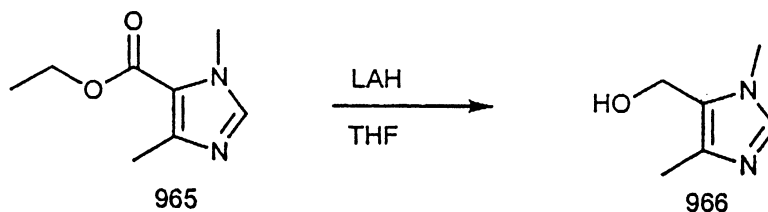
製備實例 110

步驟 A



於 964 (4-甲基-5-咪唑羧酸乙酯，7.7 克，50 毫莫耳) 在 100 毫升丙酮中之經攪拌溶液內，在室溫下，分次添加 K_2CO_3 (6.9 克，50 毫莫耳)。於室溫下攪拌 25 分鐘，添加 MeI (5 毫升，80 毫莫耳)，攪拌 2 1/2 小時 (藉 TLC 監控反應)。添加另外之 K_2CO_3 (3.09 克，22 毫莫耳) 與 MeI (3 毫升)。將反應物攪拌 16 小時，然後過濾反應混合物，並以丙酮 (80 毫升) 沖洗。獲得透明濾液。蒸發濾液，並使殘留物層析 (溶離劑二氯甲烷 / 甲醇 (60 : 1))，而得 1.8 克固體。使此固體藉預備之板層析法 ((20 : 1) CH_2Cl_2 : $MeOH \cdot NH_3$) 純化，化合物仍然不純。進行另一次管柱層析 ((50 : 1) CH_2Cl_2 : $MeOH \cdot NH_3$)，而得 383 毫克所要之產物化合物 965。

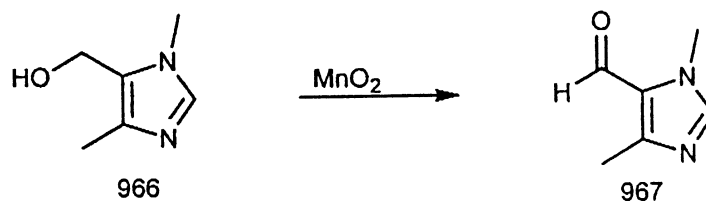
步驟 B



於化合物 965 (680 毫克) 在 10 毫升 THF 中之經攪拌溶液內，在 $-78^\circ C$ 下，逐滴添加 THF 中之 1.0M LAH (5.0 毫升)。攪拌反應

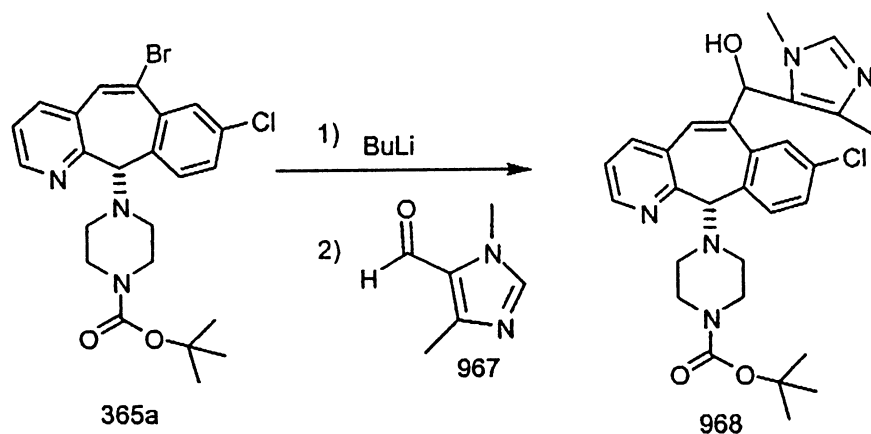
物，並使其溫熱至室溫過夜。使反應混合物冷卻至 0°C，然後逐滴添加 5 毫升 H₂O。使反應物溫熱至室溫，同時攪拌 1 小時。經過矽藻土過濾，並以 20 毫升 THF/40 毫升 H₂O 沖洗。獲得透明濾液。過濾，提供化合物 966。

步驟 C



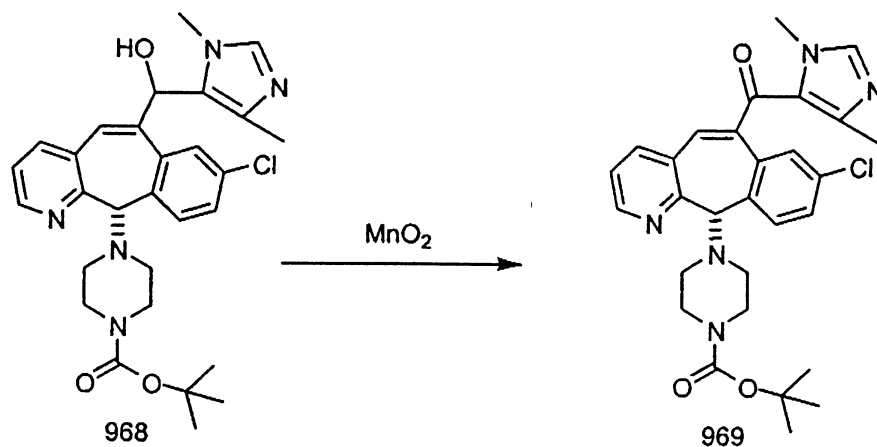
於化合物 966 (約 4 毫莫耳) 之經攪拌溶液中，在室溫下，添加 (3.0 克) MnO₂，造成懸浮液。將反應混合物加熱至溫和回流，歷經 18 小時。添加另外之 MnO₂/THF (6.0 克 / 20 毫升)。於回流下攪拌 24 小時。冷卻至室溫，經過矽藻土過濾，並以 50 毫升 MeOH 沖洗。蒸發溶劑，並使殘留物與甲苯共沸，而得粗產物。使粗製物藉管柱層析純化 (20:1 CH₂Cl₂/MeOH)，然後是 (8:1 CH₂Cl₂: MeOH)，溶離出所要之產物，為白色固體，化合物 967。

步驟 D



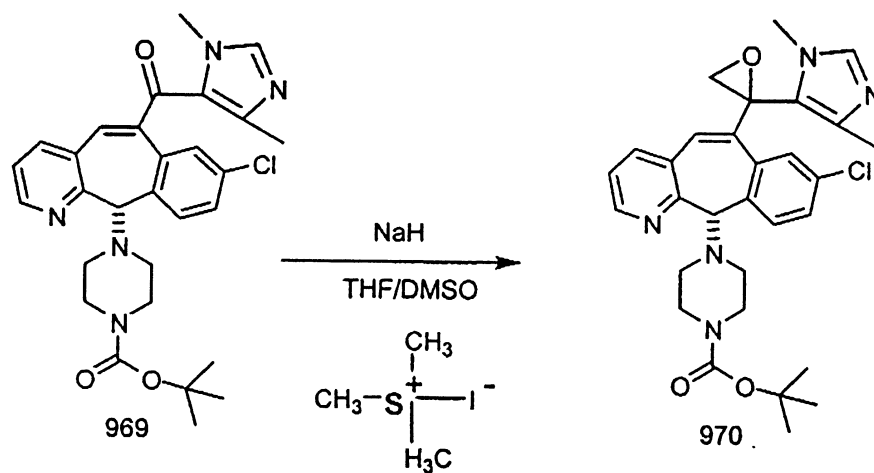
若吾人按照基本上如實例 510 (步驟 A) 之相同程序，但使用化合物 967 作為中間物，則可製備化合物 968。

步驟 E

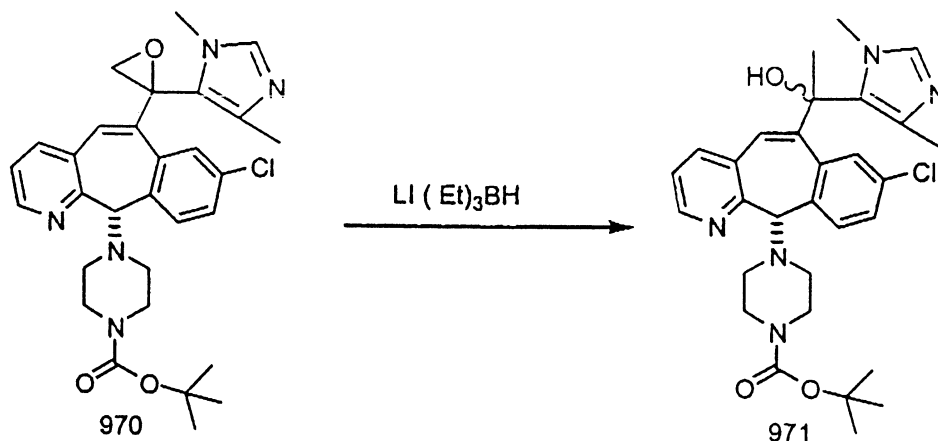


若吾人按照基本上如實例 510 (步驟 B) 之相同程序，但使用化合物 968 作為起始物質，則可製備化合物 969。

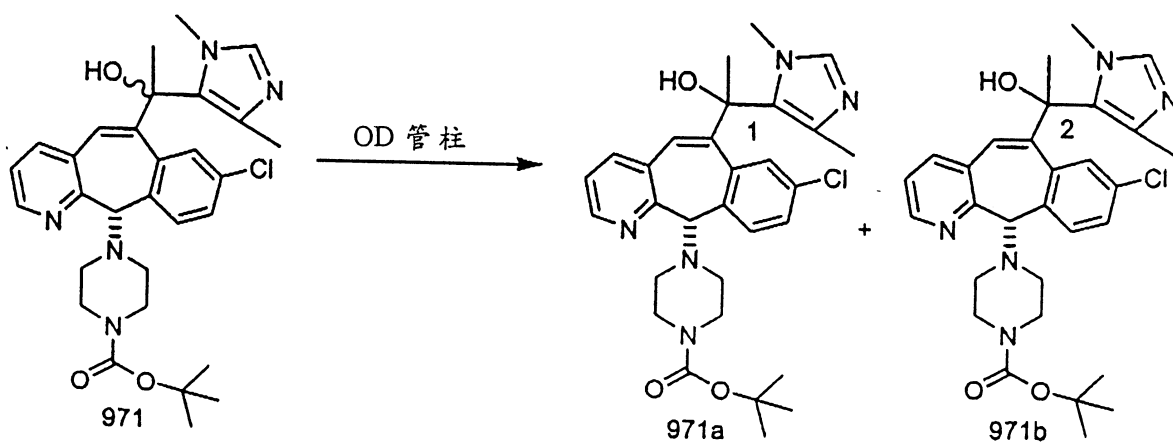
步驟 F



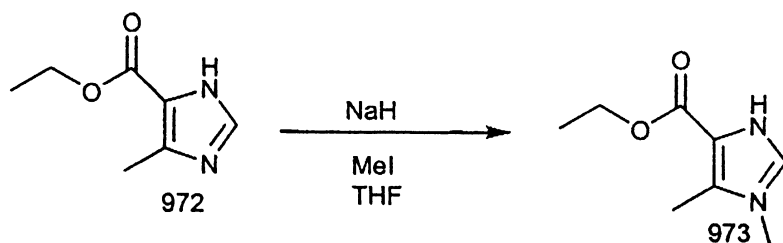
若吾人按照基本上如實例 510 (步驟 C) 之相同程序，但使用化合物 969 作為起始物質，則可製備化合物 970。

步驟 G

若吾人按照基本上如實例 510(步驟 D)之相同程序，但使用化合物 970 作為起始物質，則可製備化合物 971。

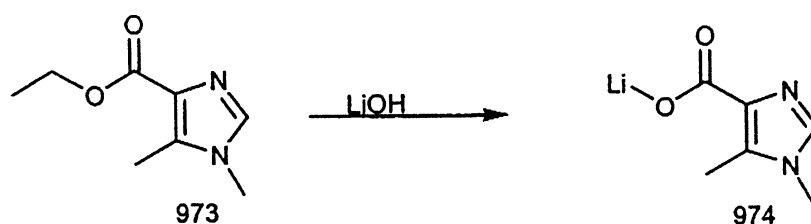
步驟 H

若吾人按照基本上如實例 510(步驟 E)之相同程序，則化合物 971 可藉對掌性 HPLC 分離，而得化合物 971a 與 971b。

製備實例 111步驟 A

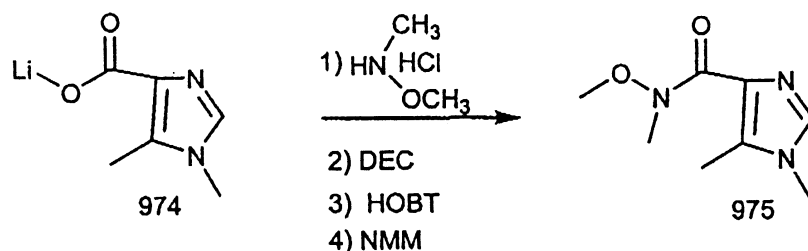
於 972 (4-甲基-5-咪唑羧酸乙酯，3.08 克，20 毫莫耳) 在 30 毫升 THF 中之經攪拌溶液內，於室溫下，分次添加 NaH (0.8 克，20 毫莫耳)。於室溫下攪拌 10 分鐘，然後冷卻至 0°C。添加 MeI (1.5 毫升，24 毫莫耳)，攪拌 2 小時，以飽和 NH₄Cl 使反應淬滅，以醋酸乙酯萃取 (2x)，並以鹽水洗滌。使粗製物藉管柱層析純化，使用 20:1 CH₂Cl₂: MeOH，而得產物化合物 973。

步驟 B



於化合物 973 (0.9 克) 在 15 毫升 THF 中之經攪拌溶液內，添加 3 毫升 10% LiOH 溶液，並將反應物攪拌 2 天。蒸發溶劑，與甲苯共沸一次，蒸發溶劑，而得產物化合物 974。

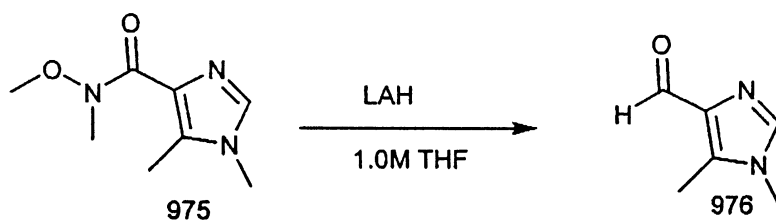
步驟 C



於化合物 974 (約 5.4 毫莫耳) 在 40 毫升無水 DMF 中之經攪拌溶液內，於室溫及 N₂ 下，添加 1.05 克，10.8 毫莫耳 (1)；2.07 克，10.8 毫莫耳 (2)；0.729 克，5.4 毫莫耳 (3)；及 5.5 毫升，50 毫莫耳

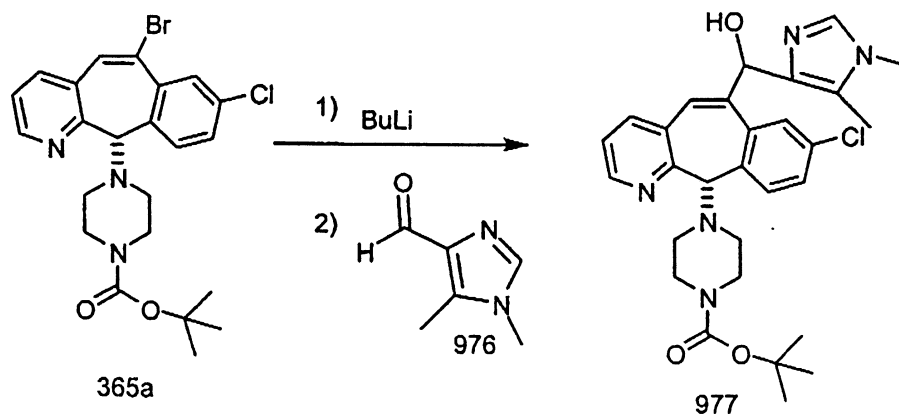
耳(4)。將反應混合物於室溫下攪拌5小時。藉TLC監控反應進展。添加1NHCl，直到pH<5為止，以乙醚萃取(2x)，冷卻至0°C，然後以飽和NaHCO₃鹼化，以CH₂Cl₂萃取，以MgSO₄脫水乾燥。蒸發溶劑，而得0.6克化合物975，褐色油。

步驟D



於5毫升甲苯中之化合物975(0.590克，3.2毫莫耳)內，在-70°C下，逐滴添加(3.6毫升，3.6毫莫耳LAH(1M，於THF中))。將反應混合物在-70°C至-50°C之溫度範圍下，攪拌30分鐘。以4毫升鹽水使反應淬滅，並於室溫下攪拌20分鐘。使反應物經過矽藻土餅，以醋酸乙酯/CH₂Cl₂溶離。使濾液乾燥，蒸發溶劑，而得0.162克產物(黃色油)，化合物976。

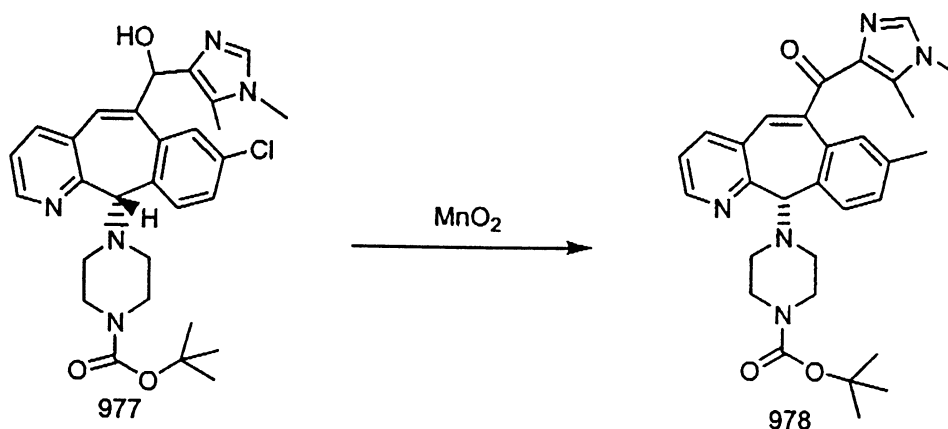
步驟E



按照基本上如實例510(步驟A)之相同程序，使化合物365a

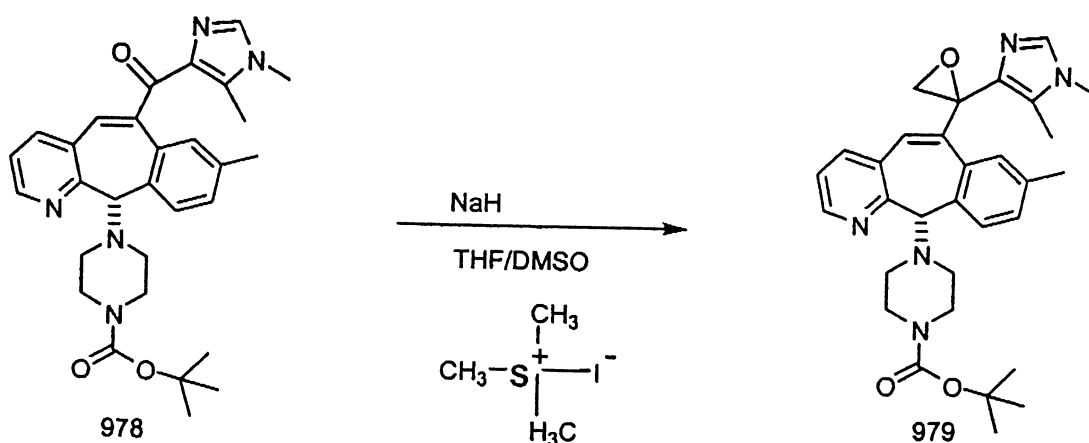
(0.612 克，1.25 毫莫耳)反應，但使用化合物 976(0.152 克)作為中間物，製備化合物 977。(黃色固體 0.408 克)。

步驟 F

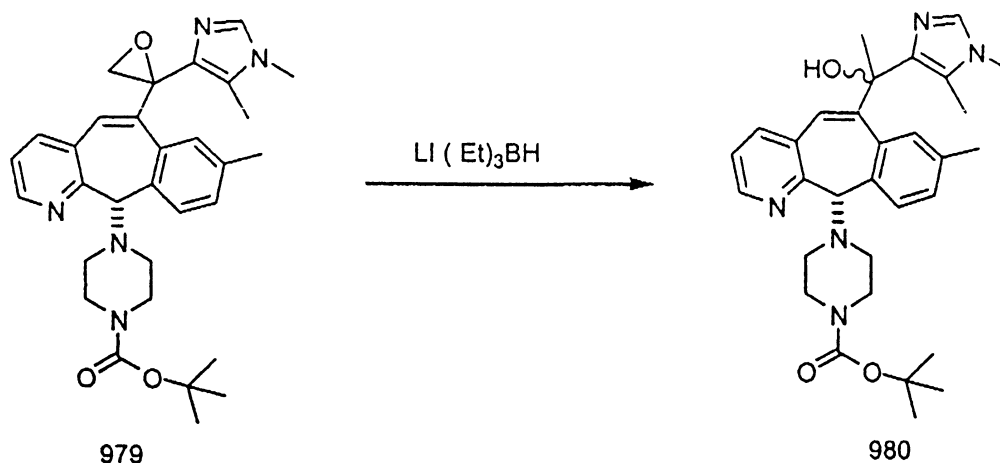


若吾人按照基本上如實例 510(步驟 B)之相同程序，但使用化合物 977 作為起始物質，則可製備化合物 978。

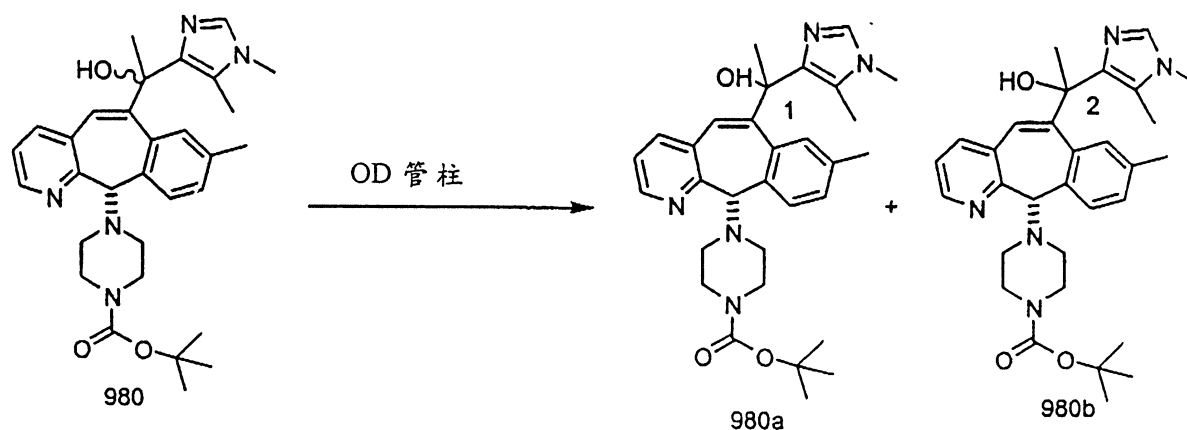
步驟 G



若吾人按照基本上如實例 510(步驟 C)之相同程序，但使用化合物 978 作為起始物質，則可製備化合物 979。

步驟 H

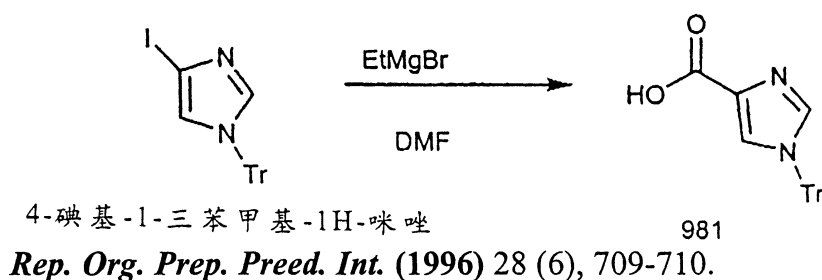
若吾人按照基本上如實例 510(步驟 D)之相同程序，但使用化合物 979 作為起始物質，則可製備化合物 980。

步驟 I

若吾人按照基本上如實例 510(步驟 E)之相同程序，則化合物 980 可藉對掌性 HPLC 分離，使用對掌性 OD 預備之 HPLC 管柱，而得化合物 980a 與 980b。

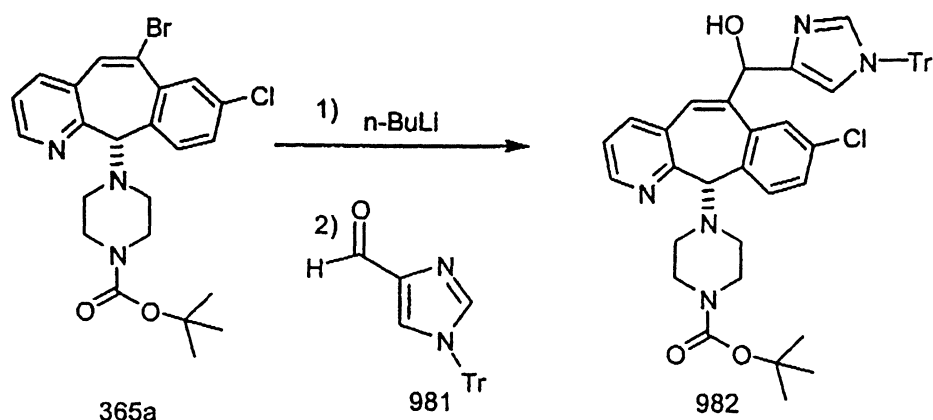
製備實例 112

步驟 A



於 4-碘基-1-三苯甲基-1H-咪唑 (4.36 克，10 毫莫耳) 在 THF (100 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加 EtMgBr (4 毫升，12 毫莫耳)，並攪拌 30 分鐘。添加 DMF (0.93 毫升，12 毫莫耳)，並攪拌 1 小時。將反應物倒入飽和氯化銨中，並以 EtOAc 萃取。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮，而得 3.5 克淡黃色固體。

步驟 B



按照基本上如實例 510 (步驟 A) 之相同程序，但使用化合物 981 (0.72 克) 作為中間物，及 MgBr•Et₂O (2.58 克，於 50 毫升 THF 中，7.5 毫升)，獲得粗製化合物 982。使粗製物質經由預備

發明說明續頁

發明說明續頁

發明說明續頁

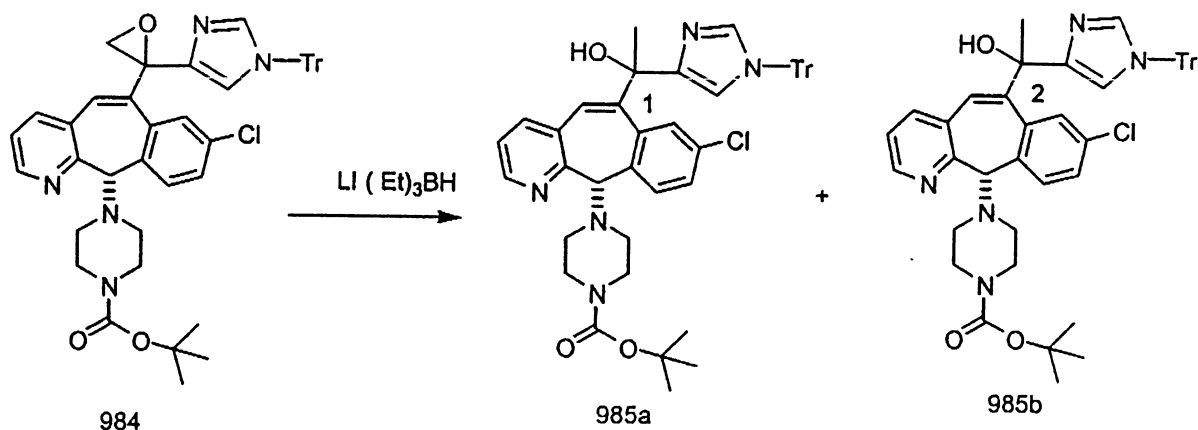


發明說明續頁

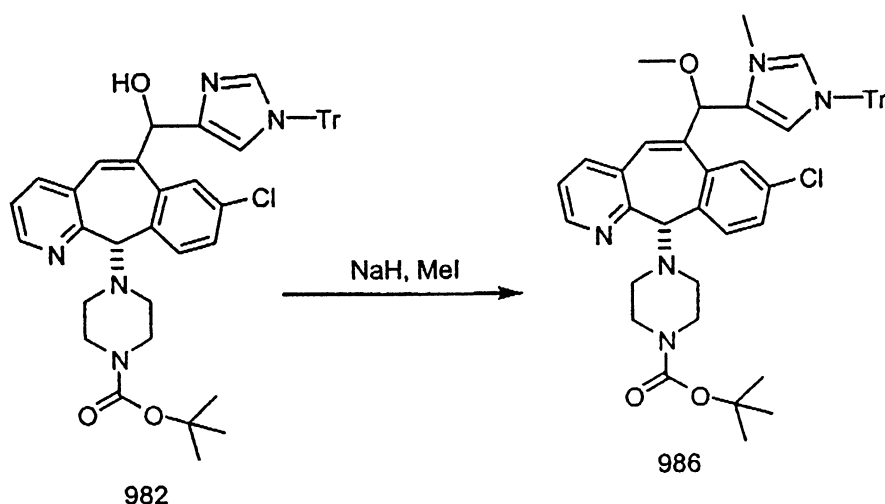
發明說明續頁



發明說明續頁

步驟 E

按照基本上如實例 510(步驟 D)之相同程序，但使用化合物 984(0.2 克)作為起始物質，製成粗製異構物 985a 與 985b。使異構物經由預備之板層析法純化及分離(5% MeOH 與 $\text{NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)，獲得 0.16 克純 985a 與 0.06 克純 985b。

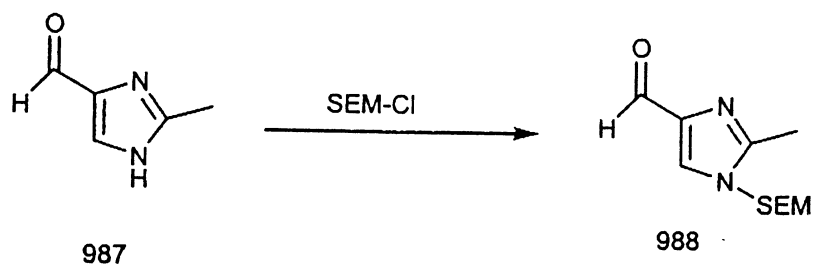
製備實例 113

在已溶於 THF(3 毫升)中之化合物 982(390 毫克)內，添加 NaH (60%，於礦油中，28 毫克)。5 分鐘後，添加碘甲烷，並攪拌數小時。使反應物於真空下濃縮，並將粗製物繼續進行

下一反應。

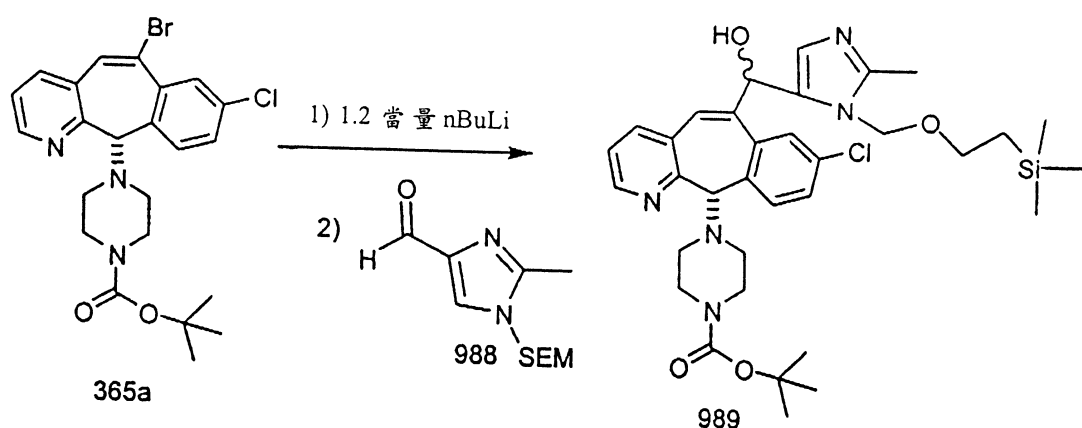
製備實例 114

步驟 A



於 987 (2-甲基-1H-咪唑-4-羧醛，1 克，9.09 毫莫耳) 在 10 毫升 DMF 中之經攪拌溶液內，於 0°C 下，分次添加 NaH (60%，於礦油中 (0.36 克))。將混合物攪拌 1/2 小時，然後添加 SEM-Cl (2.02 毫升，9.9 毫莫耳)。攪拌反應物，直到完成為止。將反應混合物添加至鹽水中，並以 CH₂Cl₂ 萃取 (3x)。蒸發溶劑，獲得油。管柱層析 (CH₂Cl₂ (100% -2% MeOH • NH₃ / CH₂Cl₂))，獲得 1.68 克產物，化合物 988 (77%)。

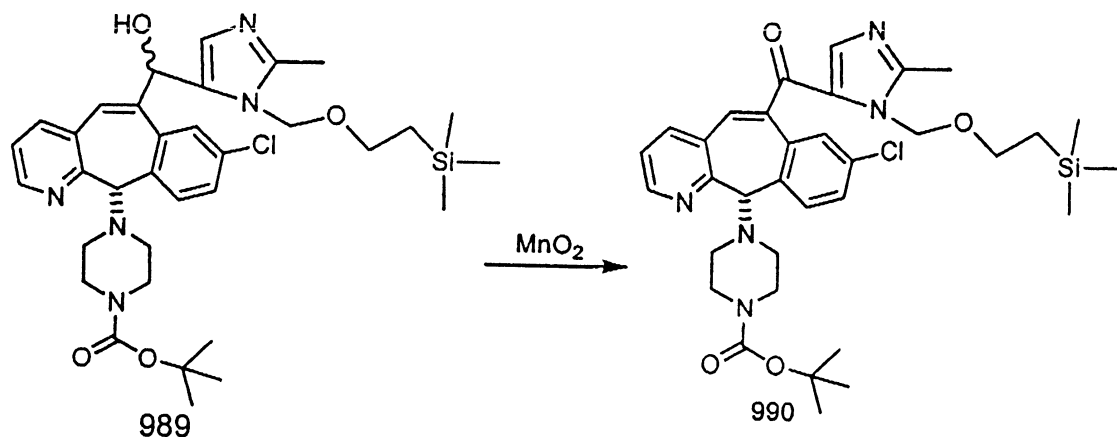
步驟 B



按照基本上如實例 510 (步驟 A) 之相同程序，使化合物 365a (0.12 克，0.25 毫莫耳) 反應，但使用化合物 988 (0.1 克) 作為中

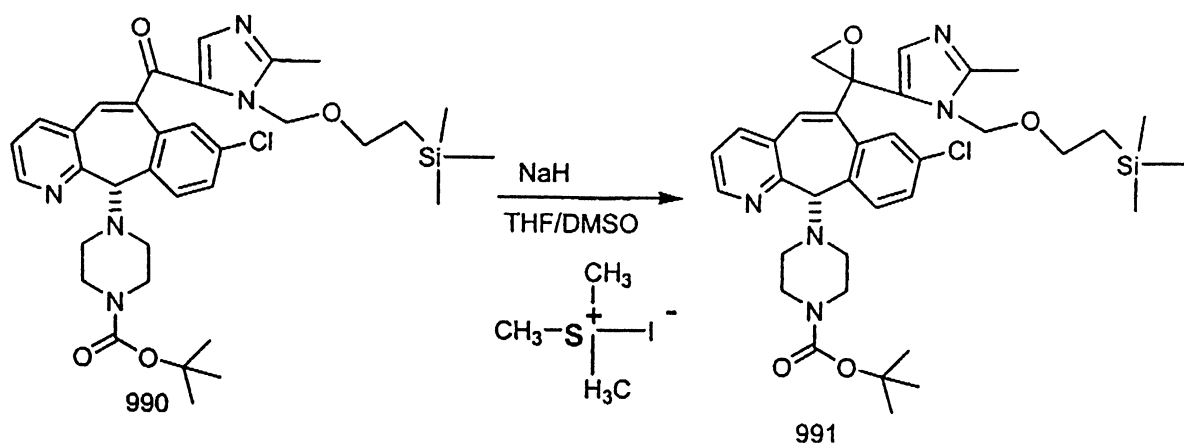
間物，製備化合物 989 (96 毫克，56%)。

步驟 C

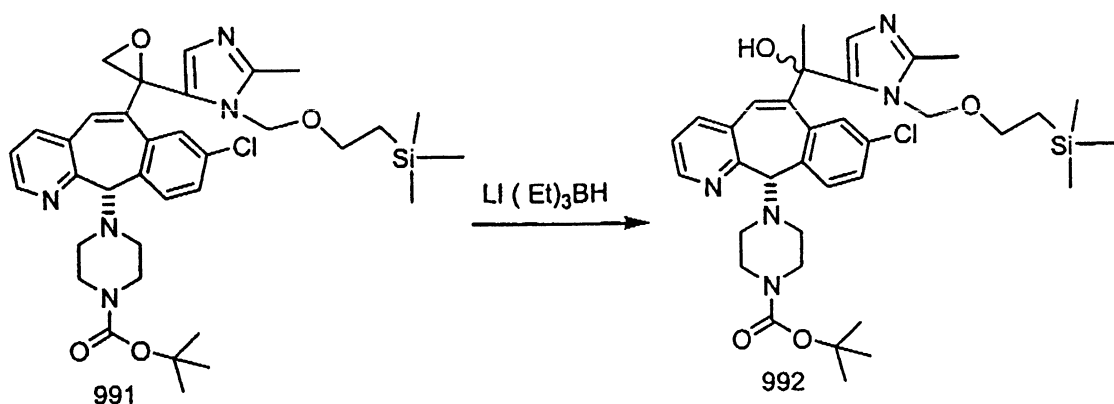


按照基本上如實例 510 (步驟 B) 之相同程序，但使用化合物 989 (0.52 克，0.79 毫莫耳) 作為起始物質，製備化合物 990。

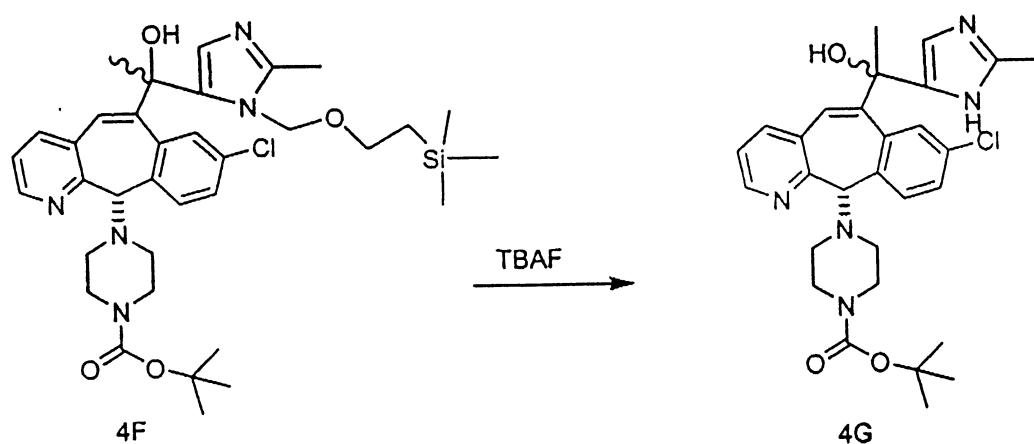
步驟 D



按照基本上如實例 510 (步驟 C) 之相同程序，但使用化合物 990 (0.51 克，0.79 毫莫耳) 作為起始物質，製備化合物 991。

步驟 E

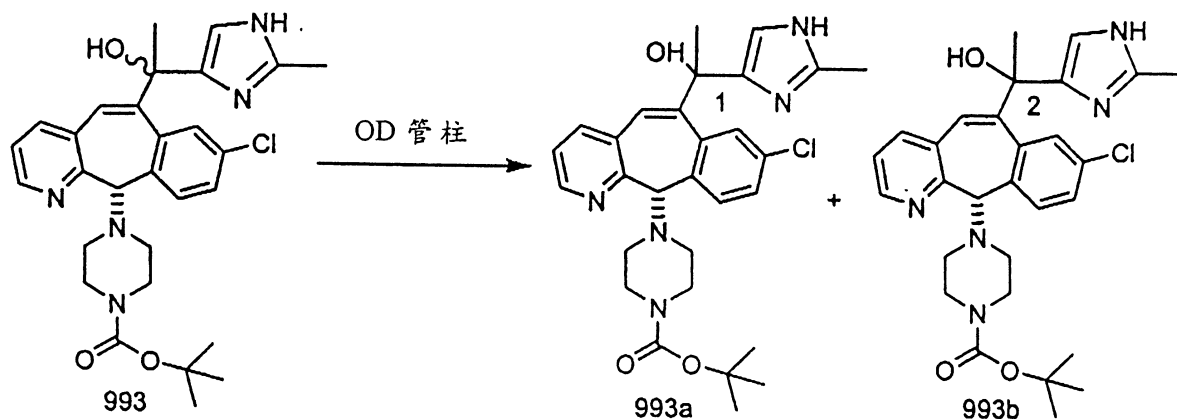
按照基本上如實例 510 (步驟 D) 之相同程序，但使用化合物 991 (0.79 毫莫耳) 作為起始物質，製備化合物 992。

步驟 F

在已溶於 THF (5 毫升) 中之化合物 992 (0.1 克) 內，於室溫及 N_2 下，添加 THF (TBAF) 中之 0.2 毫升氟化四丁基銨 1M 溶液。將反應物攪拌 2 小時。添加另外之 TBAF (0.2 毫升)，藉 TLC 監控反應。4 小時後沒有反應。將反應物以 0.5 毫升 TBAF 處理，並加熱至 85°C 。2 小時後，反應完成。使反應物冷卻，並添加至鹽水中，及以 CH_2Cl_2 萃取 (3x)，以 MgSO_4 使有機物脫水

乾燥，過濾，且蒸發溶劑，而得粗產物。藉預備之板層析法純化，使用 95% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} \cdot \text{NH}_3$ (5%)，獲得 0.12 克產物，化合物 993。

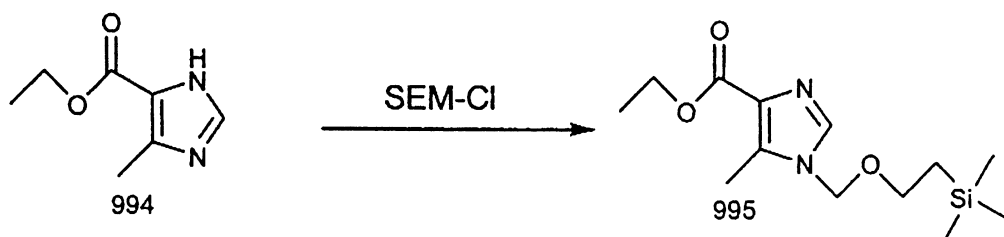
步驟 G



若吾人按照基本上如實例 510 (步驟 E) 之相同程序，則化合物 993 可藉對掌性 HPLC 分離，使用對掌性 OD 預備之 HPLC 管柱，而得化合物 993a 與 993b。

製備實例 115

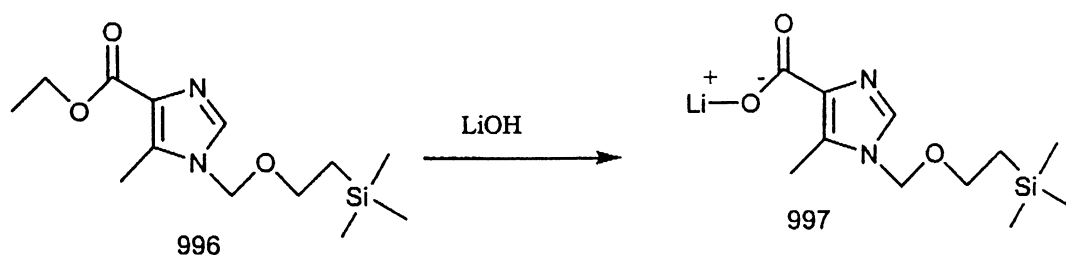
步驟 A



於 994 (3.08 克，20 毫莫耳) 在 15 毫升 DMF 中之經攪拌溶液內，於 0°C 下，分次添加 NaH (60%，於礦油中，0.80 克)。在攪拌數分鐘後，添加 SEM-Cl (3.54 毫升，20 毫莫耳)，並將反應物攪拌過夜。將鹽水添加至反應物中，並以 EtOAc 萃取。

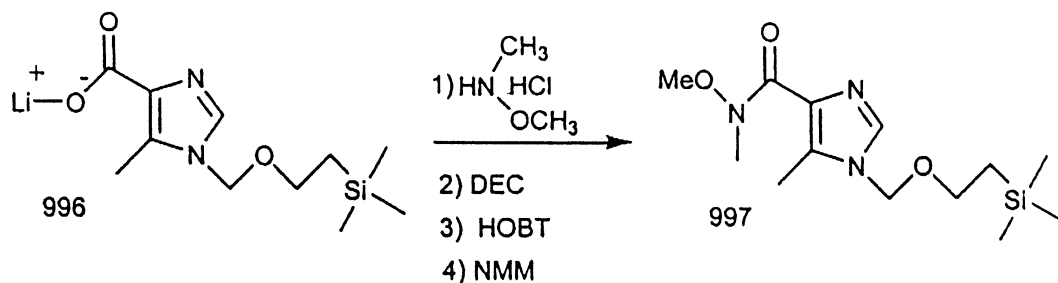
將有機層以水及鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。藉急驟式溶離管柱層析純化 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ，50：1 至 20：1)，而得 4.54 克黃色油，化合物 995。

步驟 B

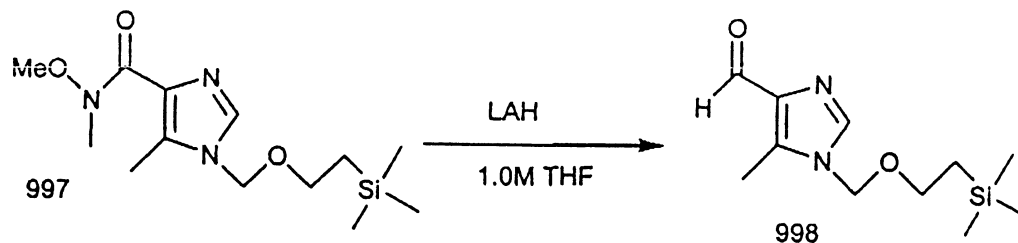


於化合物 995 (3.5 克) 在 THF (50 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加 LiOH 溶液 (1M，24 毫升)，並攪拌 2 天。反應並未完成；因此，添加 25 毫升 MeOH 與另外 10 毫升 LiOH 溶液，並將反應物加熱至 40°C ，歷經 2 小時。使反應物於真空下濃縮，與甲苯共沸一次，並蒸發至乾涸，而得化合物 996，將其直接繼續使用，無需進一步純化。

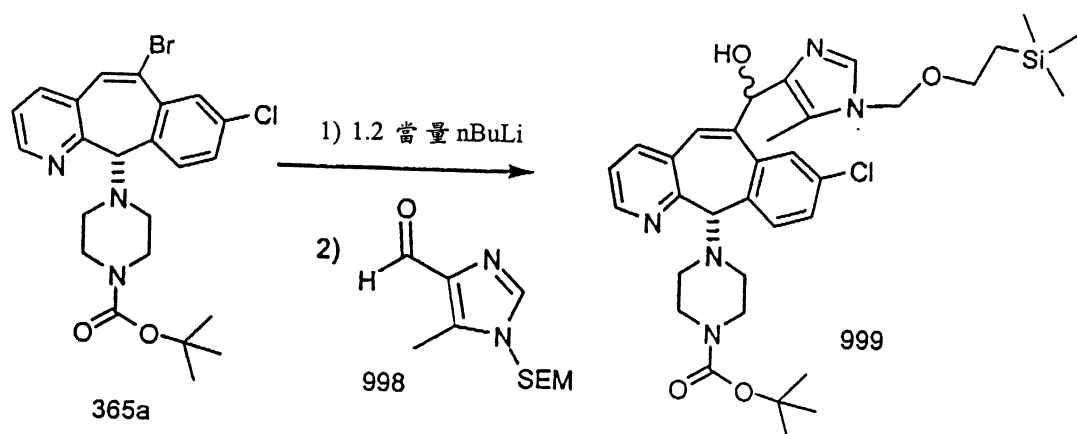
步驟 C



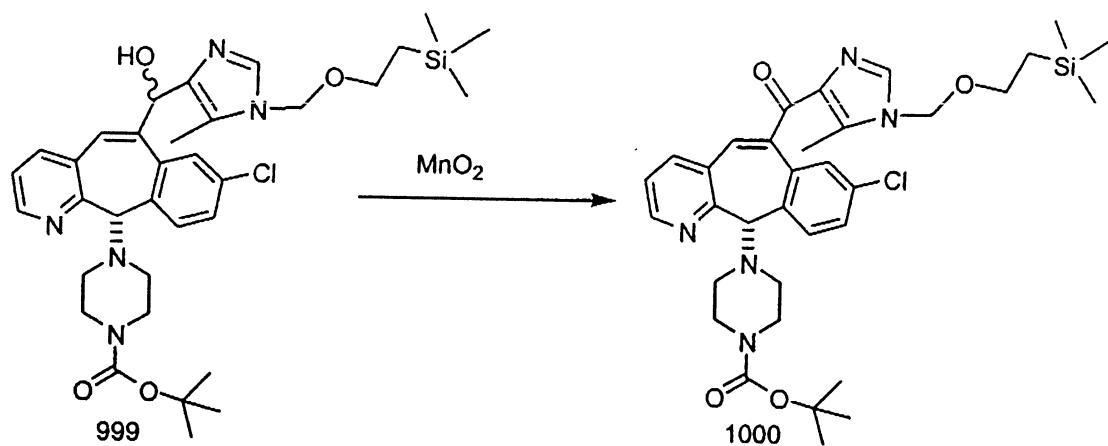
按照製備實例 111 步驟 C 中所述之類似程序，但使用化合物 996，製備化合物 997 (5.37 克粗製物)。

步驟 D

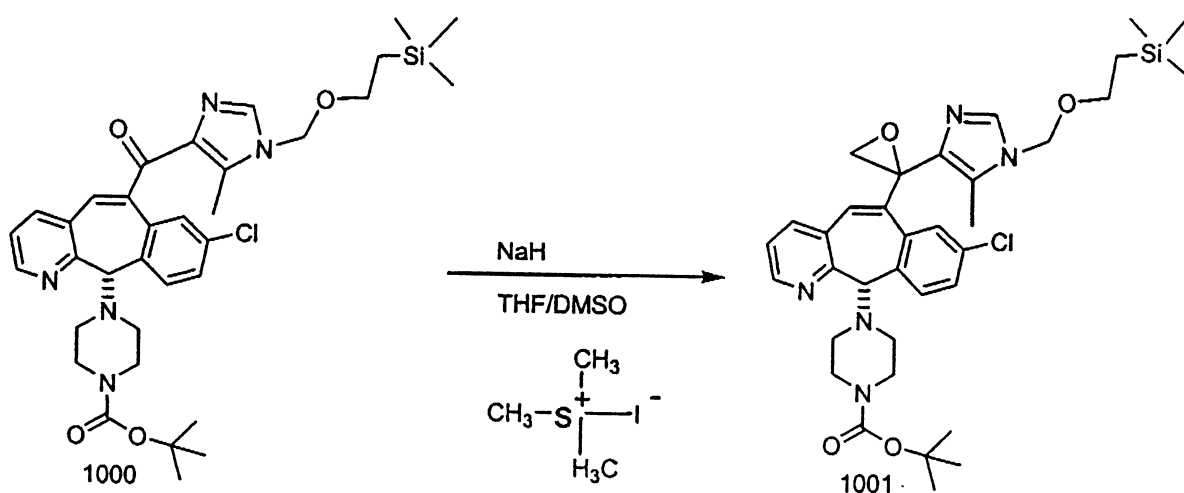
按照製備實例 111 步驟 D 中所述之類似程序，但使用化合物 997 (4.2 克)，製備化合物 998。

製備實例 116步驟 A

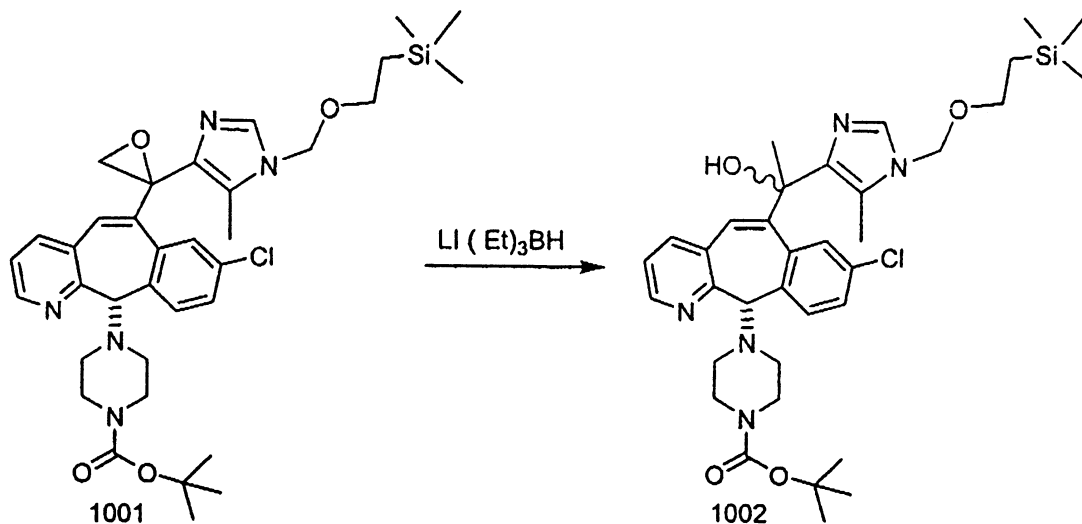
若吾人按照如實例 510 (步驟 A) 中所述之類似程序，但使用化合物 998 作為中間物，則可製備化合物 999。

步驟 B

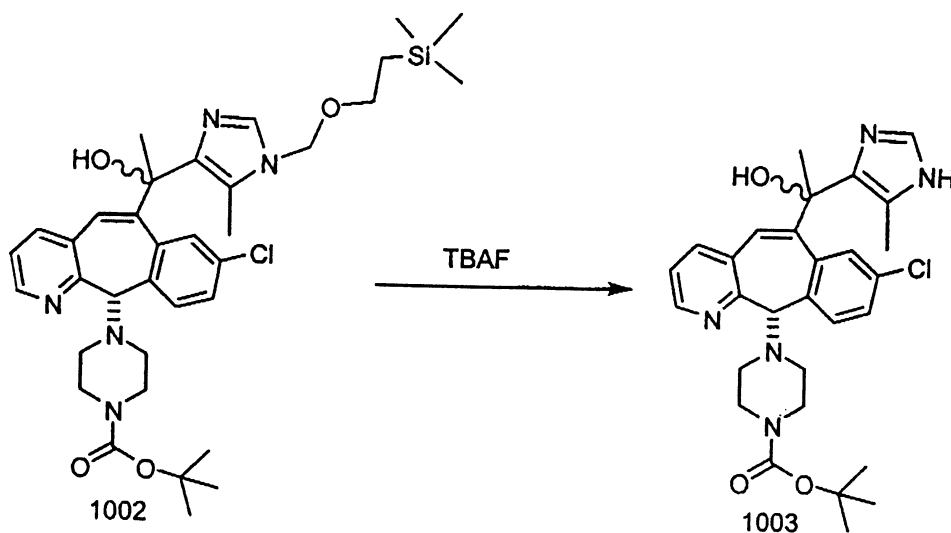
若吾人按照如實例 510 (步驟 B) 中所述之類似程序，但使用化合物 999，則可獲得化合物 1000。

步驟 C

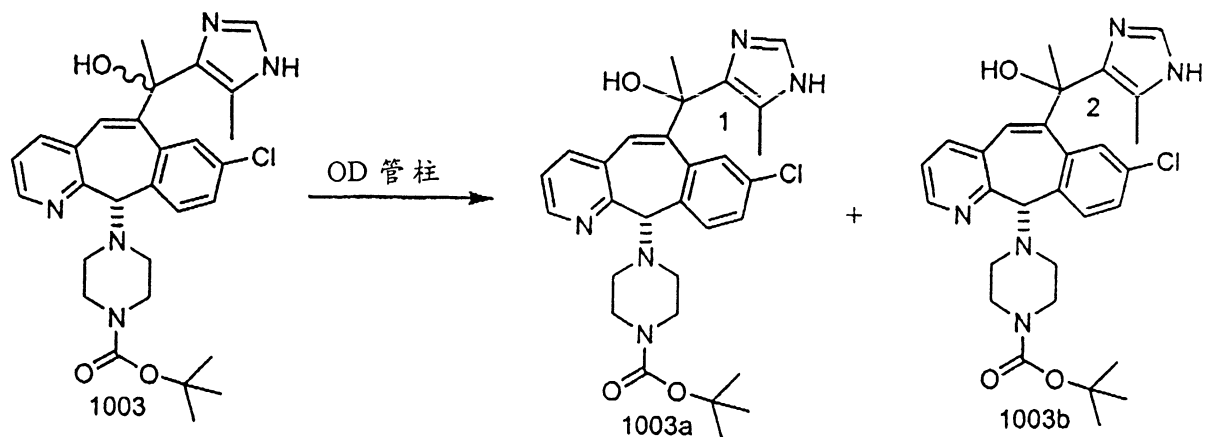
若吾人按照如實例 510 (步驟 C) 中所述之類似程序，但使用化合物 1000 作為起始物質，則可製備化合物 1001。

步驟 D

若吾人按照如實例 510(步驟 D)中所述之類似程序，但使用化合物 1001，則可獲得化合物 1002。

步驟 E

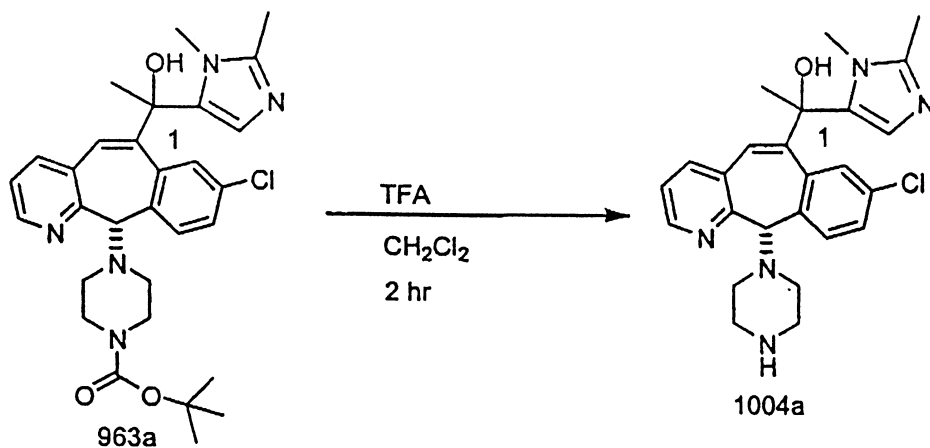
若吾人按照如製備實例 114(步驟 F)中所述之類似程序，但使用化合物 1002，則可獲得化合物 1003。

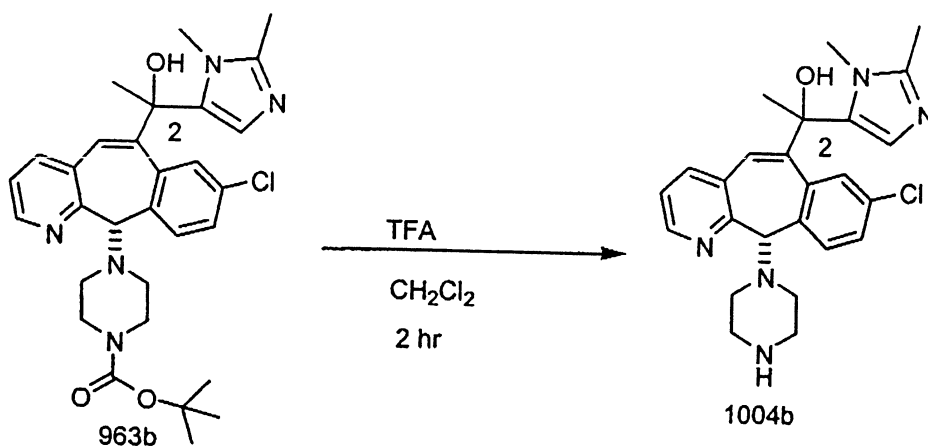
步驟 F

若吾人按照如實例 510 (步驟 E) 中所述之類似程序，則化合物 1003 可藉對掌性 HPLC 分離，獲得化合物 1003a 與 1003b。

實例 1588

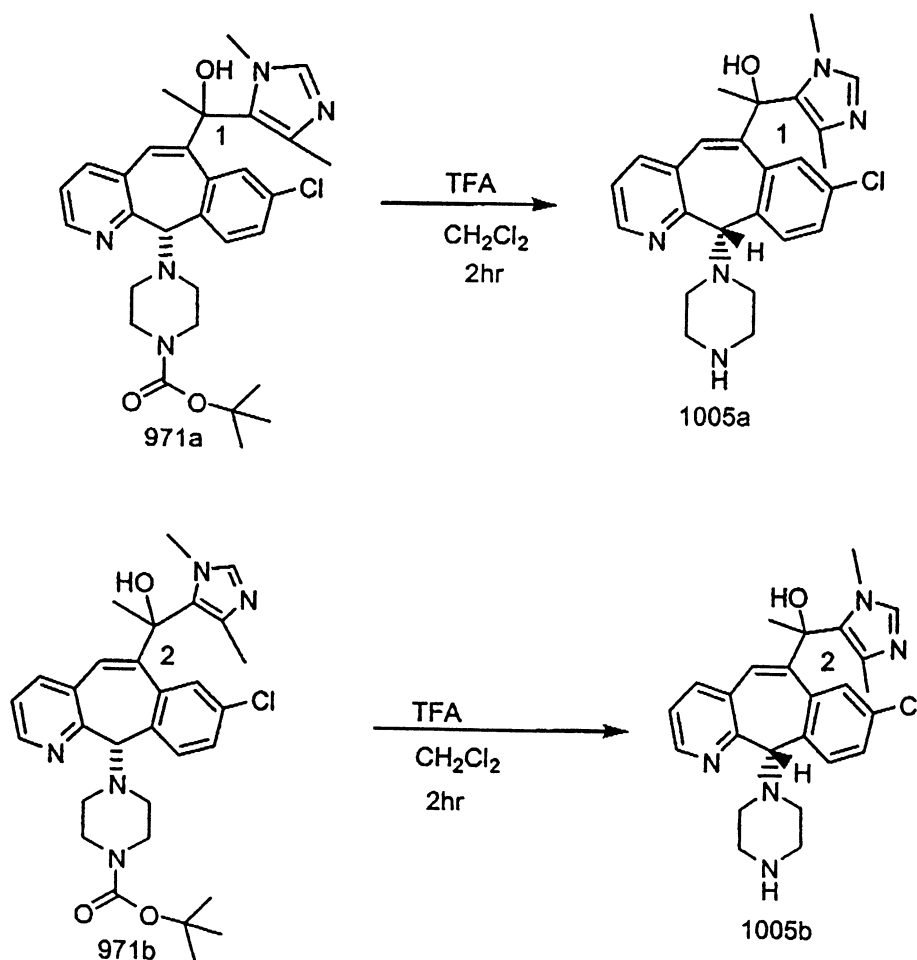
按照如實例 507 中所述之類似程序，使化合物 963a (異構物 1) 與化合物 963b (異構物 2) 轉化成化合物 1004a 與化合物 1004b。





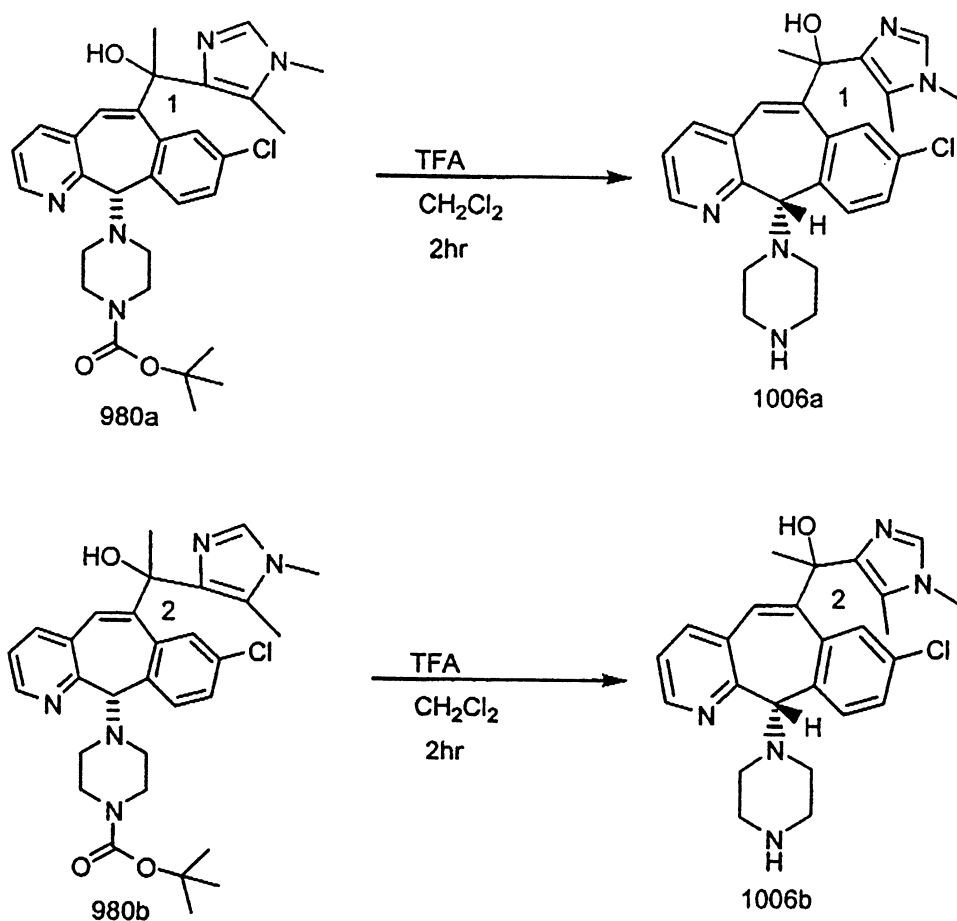
實例 1589

按照如實例 507 中所述之類似程序，使化合物 971a(異構物 1)與化合物 971b(異構物 2)轉化成化合物 1005a與化合物 1005b。



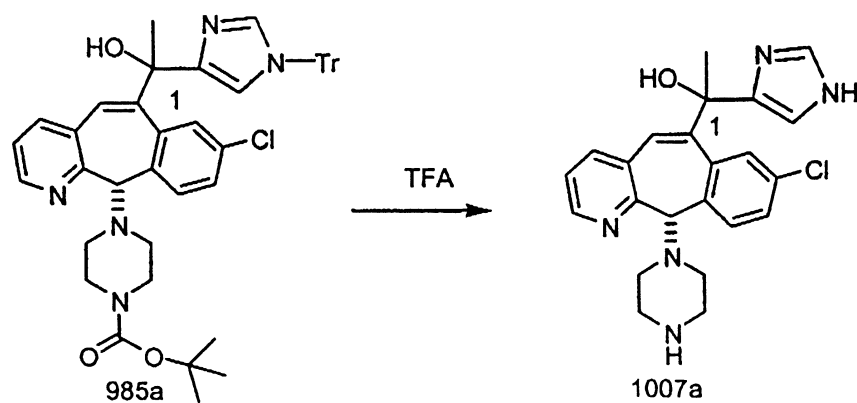
實例 1590

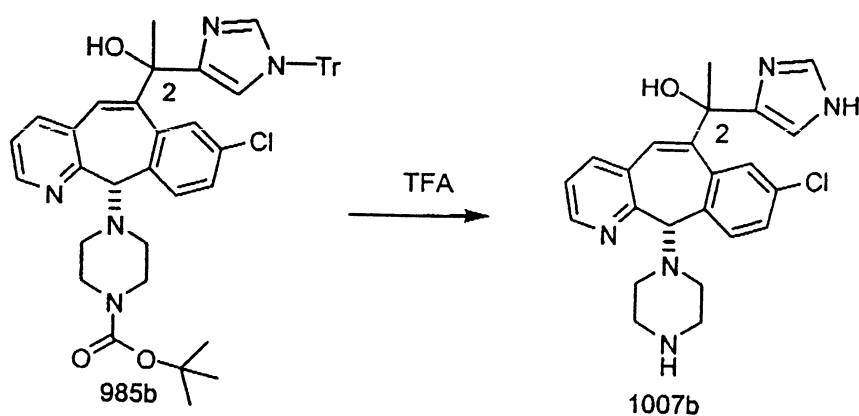
按照如實例 507 中所述之類似程序，使化合物 980a(異構物 1)與化合物 980b(異構物 2)轉化成化合物 1006a與化合物 1006b。



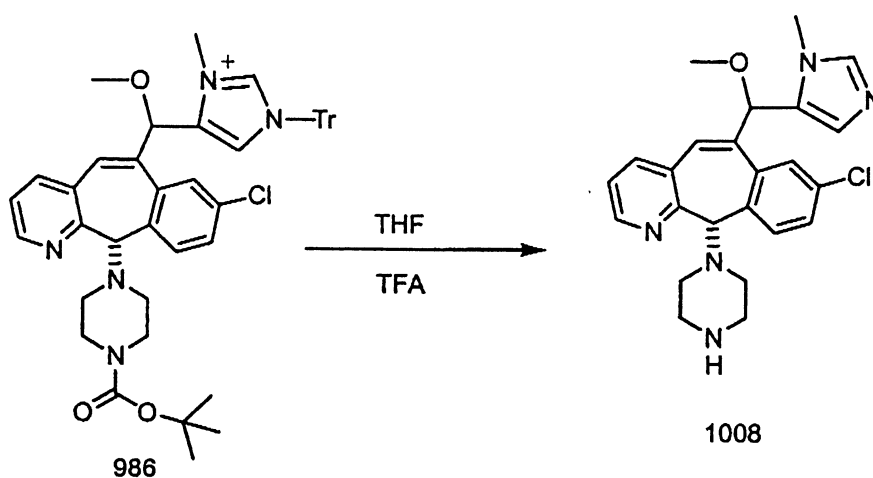
實例 1591

按照如實例 507 中所述之類似程序，使異構物 985a與 985b轉化成化合物 1007a與化合物 1007b。



實例 1592

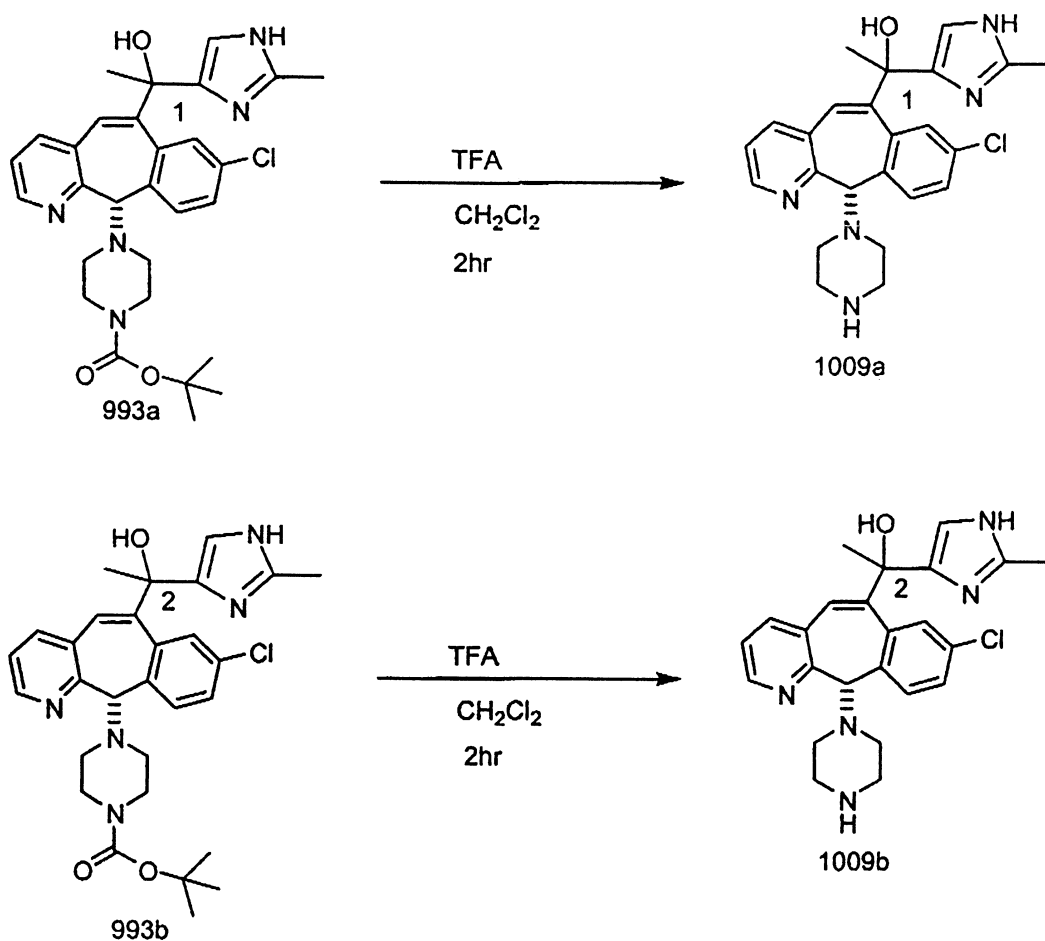
在得自製備實例 113 而已溶於 CH_2Cl_2 (5 毫升) 中之產物內，添加三氟醋酸 (1 毫升)，並攪拌 1 小時。使反應物於真空下濃縮，並將粗製物繼續進行至下一反應。

實例 1593

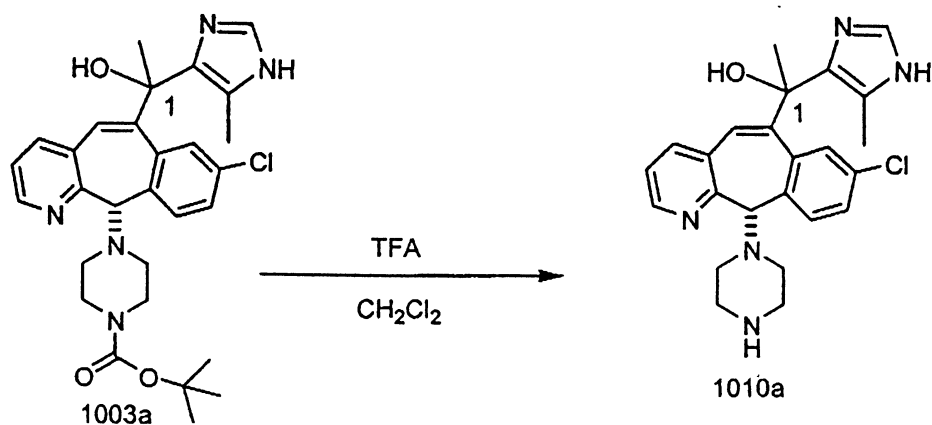
按照如實例 507 之類似程序，使化合物 993a (異構物 1) 與化合物 993b (異構物 2) 轉化成化合物 1009a 與化合物 1009b。

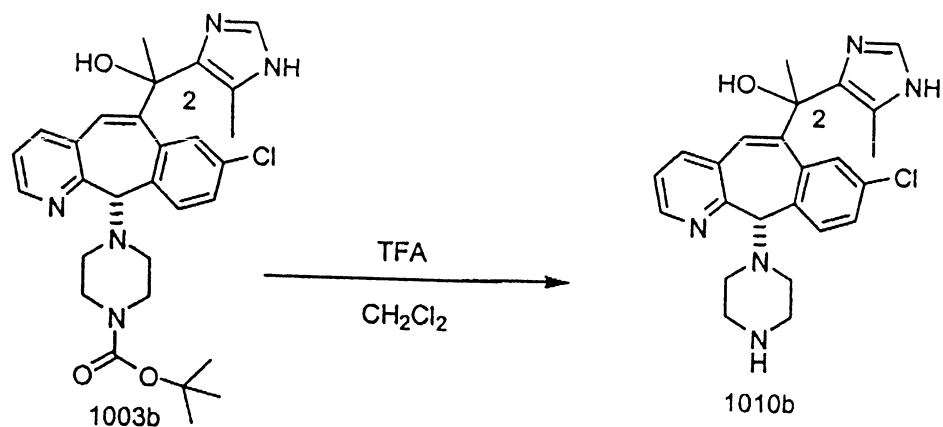
(351)

發明說明書頁

實例 1594

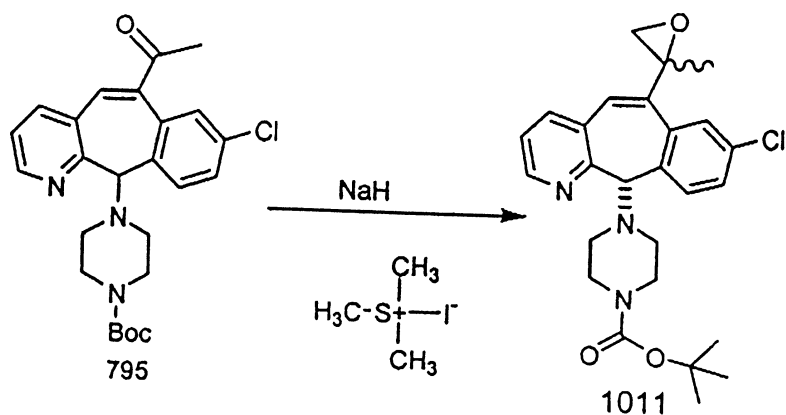
若吾人按照如實例 507 中所述之類似程序，則化合物 1003a (異構物 1) 與化合物 1003b (異構物 2) 可轉化成化合物 1010a 與化合物 1010b。





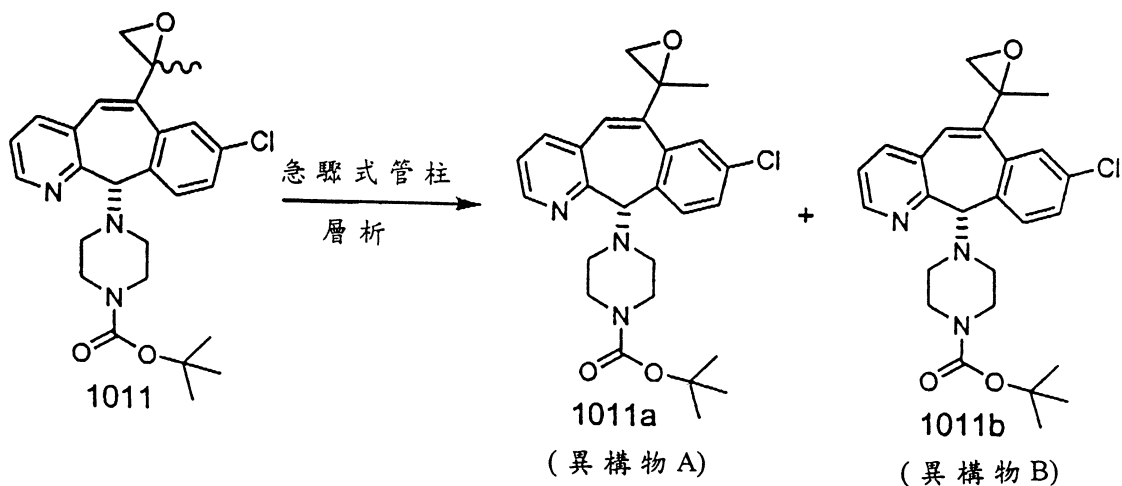
製備實例 117

步驟 A



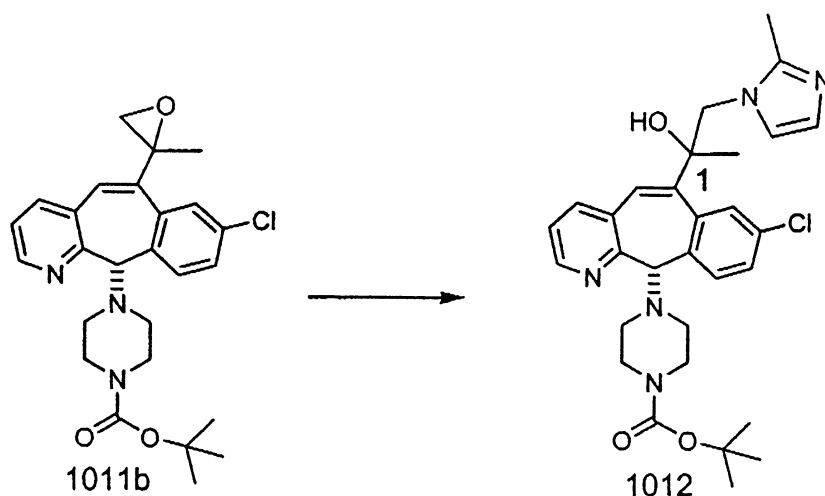
按照如實例 510 步驟 C 中所述之相同程序，但使用得自 WO 02/18368 實例 489 之化合物 795 (3 克)，獲得所要之粗產物 (3.3 克)。

步驟 B

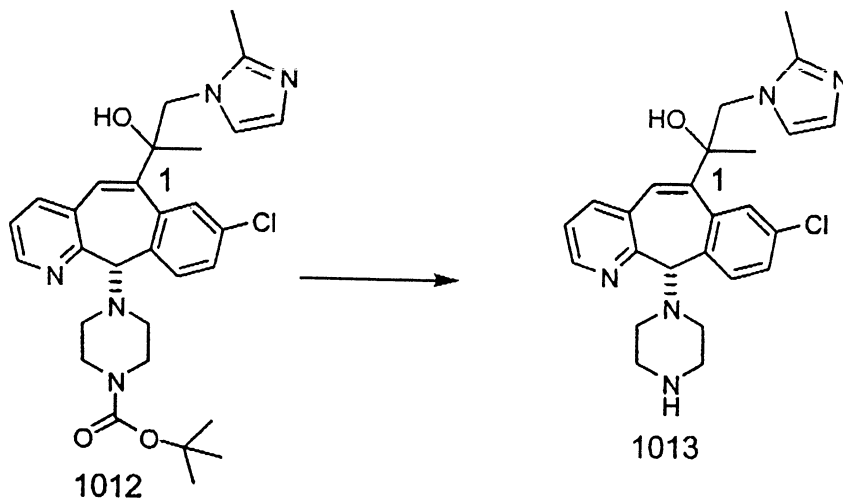


藉急驟式管柱層析 (40% EtOAc / 己烷) 分離上述粗製物質 (1011), 而得純異構物 A (1011a) (1.23 克) 與不純異構物 B (1011b) (1.64 克)。將不純異構物 B 於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 中滴定, 並過濾, 獲得純異構物 1011b (0.7 克)。

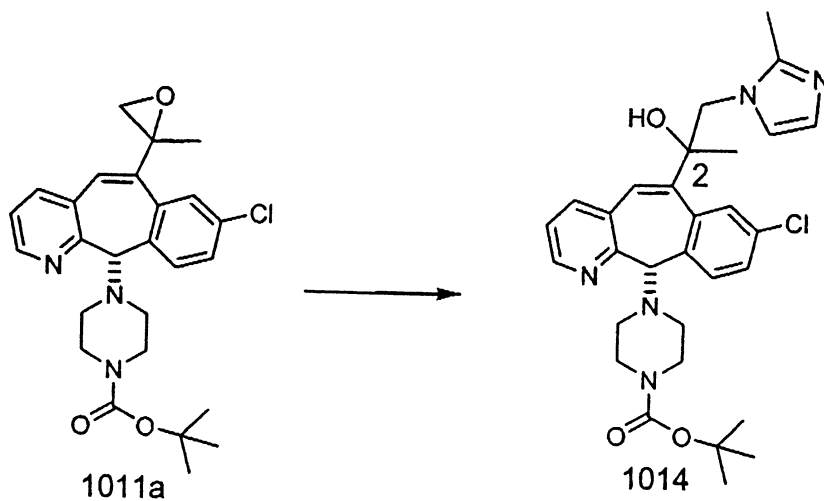
步驟 C



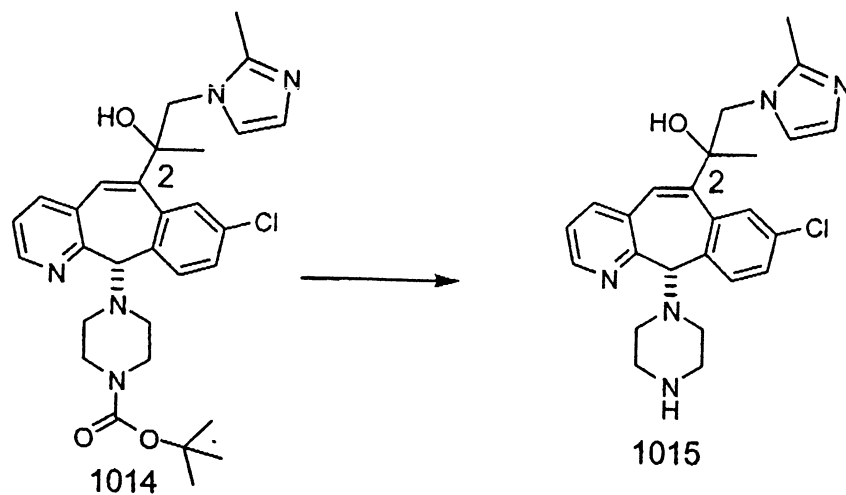
使 2-甲基咪唑 (1.1 克) 溶於無水 DMF (15 毫升) 中, 接著添加 NaH (60%, 於礦油中, 300 毫克)。在攪拌 20 分鐘後, 添加化合物 1011b (1.2 克), 並將此溶液加熱至 90°C , 歷經 4 小時。使反應物於真空下濃縮, 溶於 CH_2Cl_2 中, 並以鹽水洗滌。使有機層脫水乾燥, 在真空下濃縮, 並經由急驟式管柱層析純化 (6% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{NH}_4\text{OH}$), 而得所要之產物 (1.47 克)。

步驟 D

按照實例 507 中提出之程序，使化合物 1012 (1.4 克) 轉化成化合物 1013 (1.09 克)。

製備實例 118步驟 A

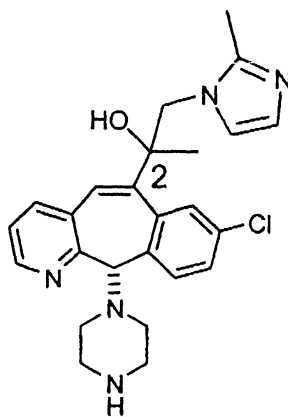
按照如製備實例 117 步驟 C 中所述之相同程序，但使用化合物 1011a (696 毫克)，獲得所要之化合物 (903 毫克)。

步驟 B

按照實例 507 中提出之程序，使化合物 1014 (0.9 克) 轉化成化合物 1015 (0.58 克)。

實例 3157-3162

使得自製備實例 118 步驟 B 之化合物 1015

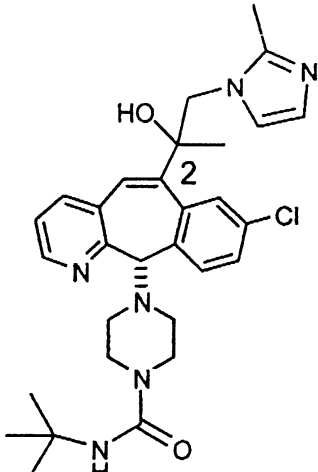
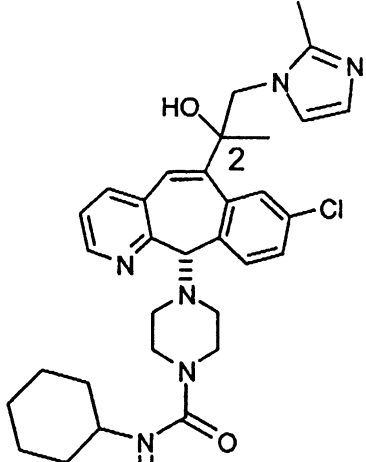
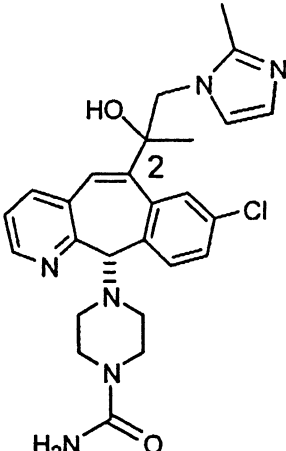


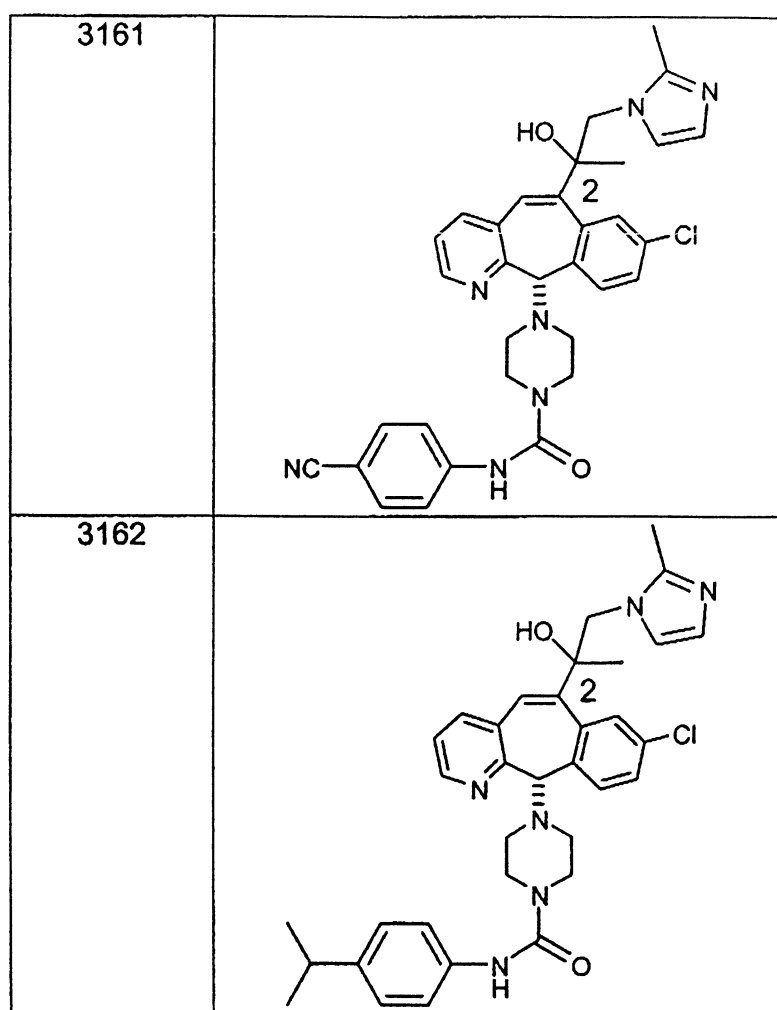
1015

以基本上如實例 511-513 之相同方式反應，而得表 134 中之化合物。

表 134

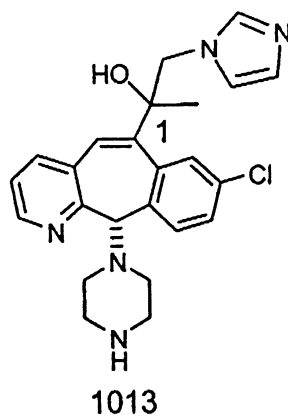
實例	化合物
3157	

3158	
3159	
3160	



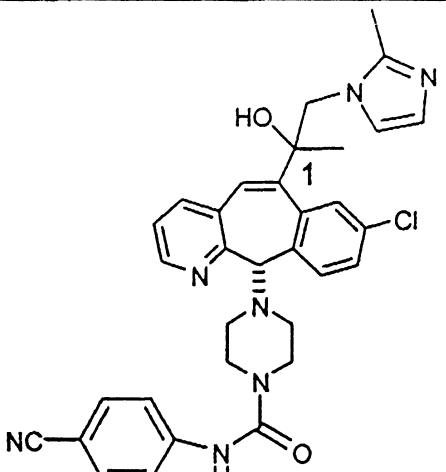
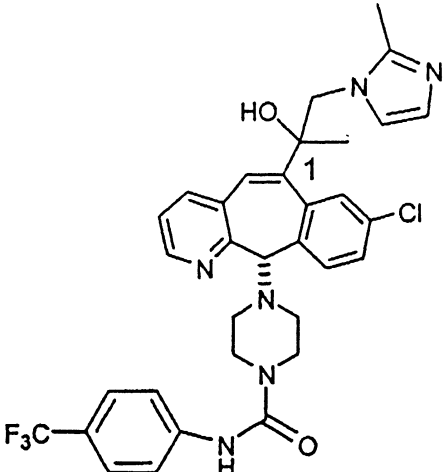
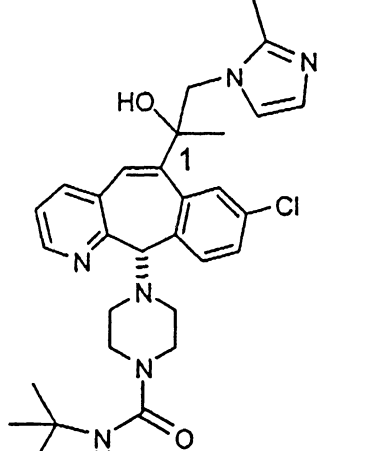
實例 3163-3168

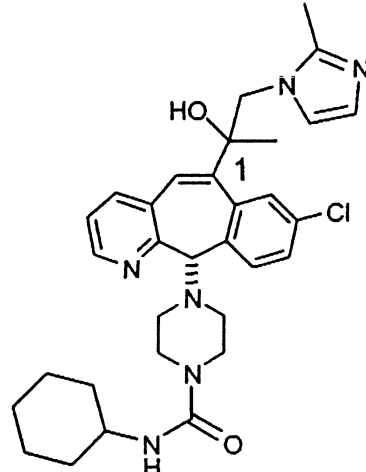
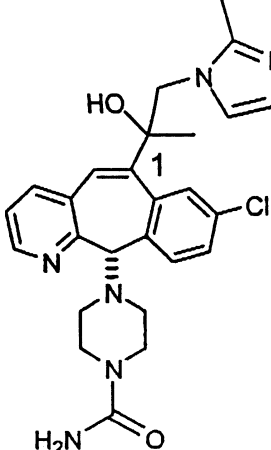
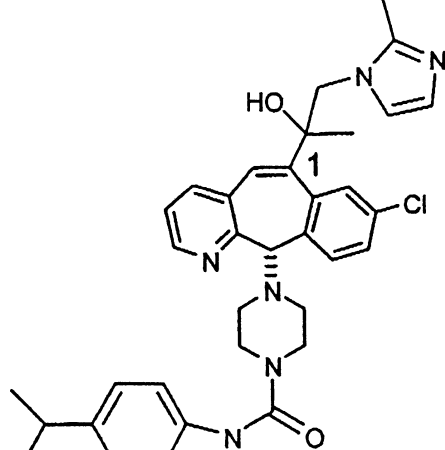
使得自製備實例 117 步驟 D 之化合物 1013



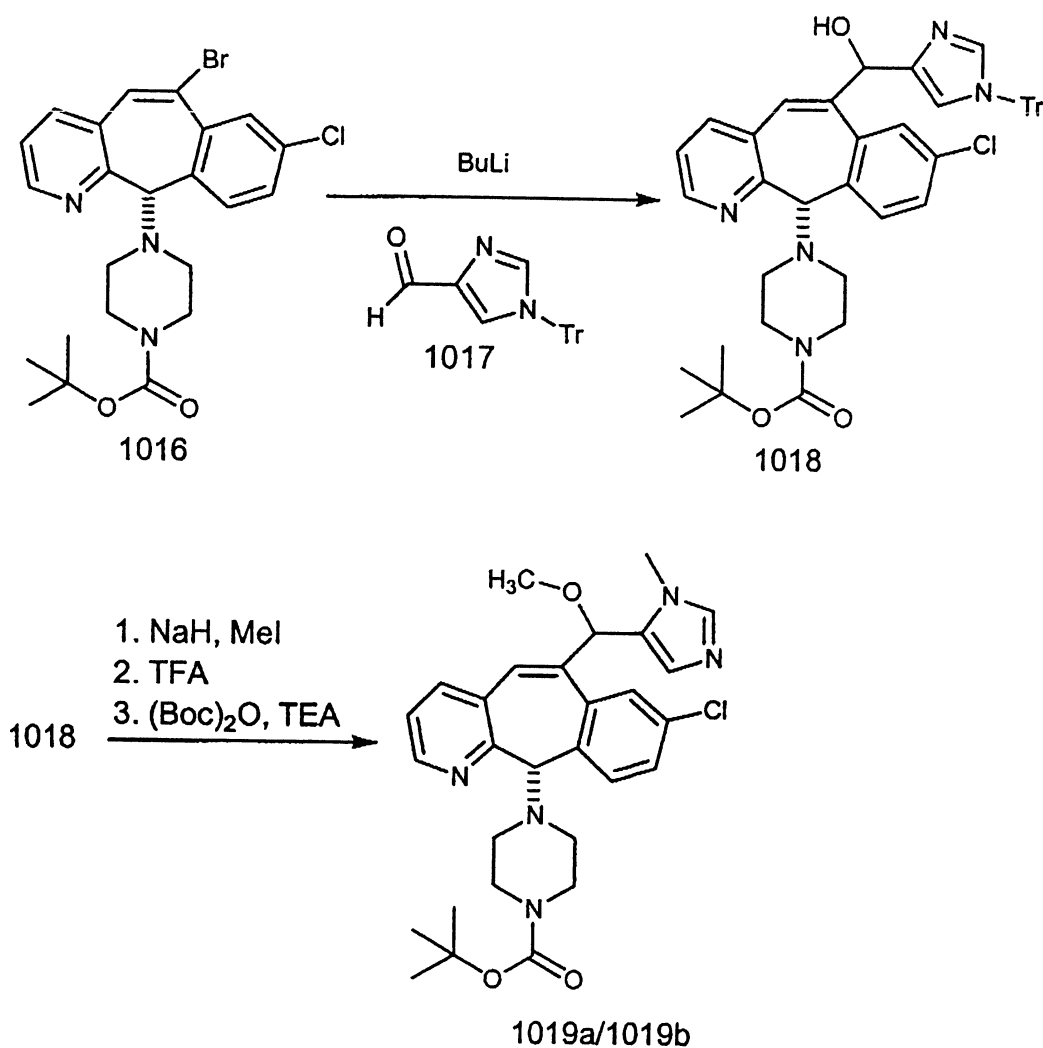
以基本上如實例 511-513 中之相同方式反應，而得表 135 中之化合物。

表 135

實例	化合物
3163	
3164	
3165	

3166	
3167	
3168	

實例 3256

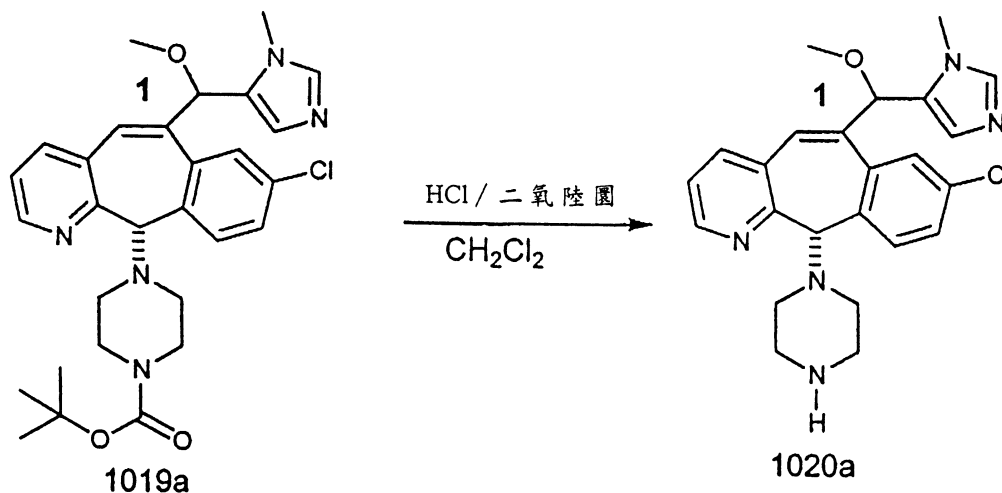


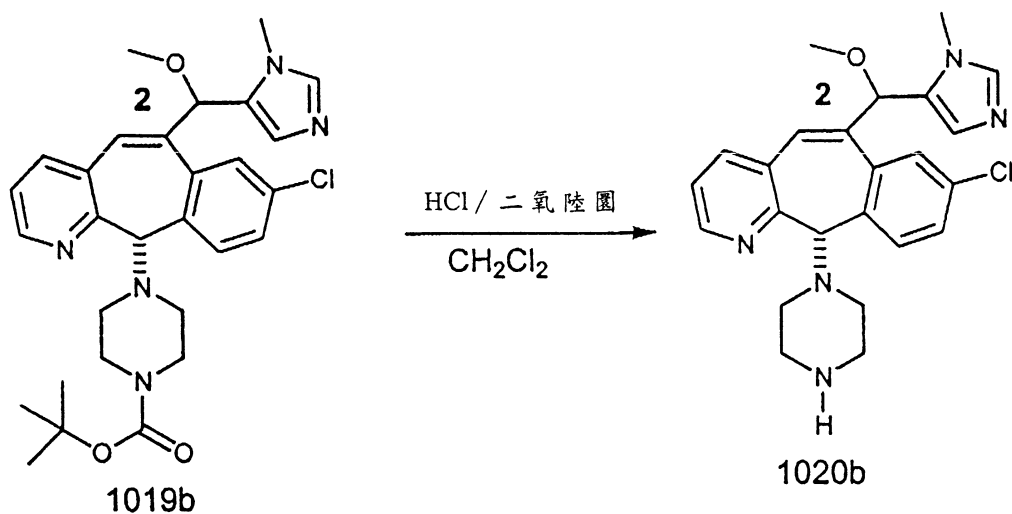
於保持在 -78°C 下之 1016 (980 毫克，2 毫莫耳) 之 THF (剛蒸餾，10 毫升) 溶液中，逐滴添加 BuLi (1.6 毫升，2.5 M 己烷溶液，4 毫莫耳)。15 分鐘後，添加 1017 (676 毫克，2 毫莫耳) 之 THF (6 毫升) 溶液。於 -78°C 下攪拌 1.5 小時後，在室溫下，使反應混合物於醋酸乙酯與鹽水之間作分液處理。將水層以醋酸乙酯萃取一次。使合併之醋酸乙酯層脫水乾燥，及在真空中濃縮。使所形成之粗製物使用矽膠管柱純化，以甲醇 /

二氯甲烷(2% -5%)溶離。獲得化合物 1018(834 毫克)，為淡黃色固體。

在室溫下，使化合物 1018(390 毫克，0.52 毫莫耳)溶於 THF(3 毫升)中。添加 NaH(28 毫克，60% 於礦油中，0.7 毫莫耳)，5 分鐘後，接著添加 MeI(1.0 毫升)。在攪拌 20 小時後，於真空中，使混合物蒸發至乾涸。使所形成之粗製物溶於 CH_2Cl_2 (5 毫升)中，並添加 TFA(1 毫升)。一小時後，使混合物蒸發至乾涸。使粗製物再溶於 CH_2Cl_2 中，並藉由添加三乙胺(約 0.6 毫升)，使得 $\text{PH} > 8$ 。然後，添加 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (320 毫克，1.5 毫莫耳)。攪拌 30 分鐘後，於真空中移除溶劑，並使殘留物於 CH_2Cl_2 及 H_2O 之間作分液處理。使有機層脫水乾燥及濃縮。使用預備之 TLC 層板，使粗製物純化，使用 10% 甲醇(2M NH_3) / CH_2Cl_2 ，而得淡黃色固體(121 毫克)。將產物藉半預備之 OD HPLC 管柱分離，以 30% IPA / 己烷 / 0.2% DEA 溶離，獲得純異構物 1019a(44.8 毫克，異構物 1， $\text{MH}^+ = 536$)與 1019b(53.6 毫克，異構物 2， $\text{MH}^+ = 536$)。

實例 3257



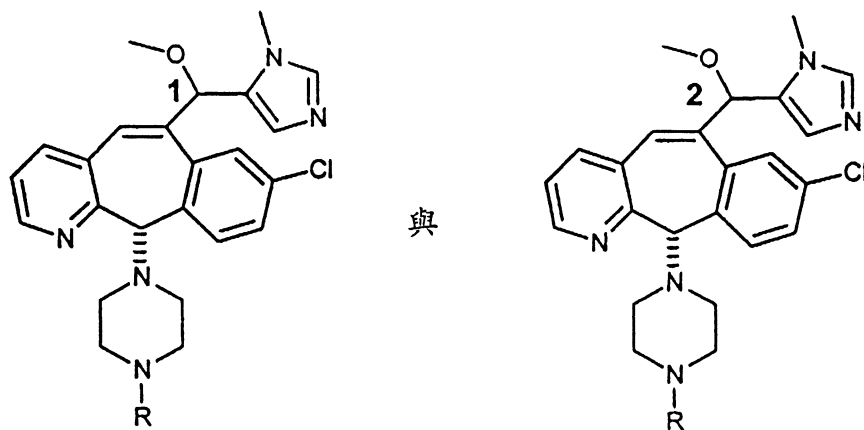


經由在室溫及 N_2 下，與 20% 4M HCl (二氧陸園) / CH_2Cl_2 反應過夜，使化合物 1019b (異構物 2) 轉化成 1020b。

使用相同程序從 1019a 製備 1020a (異構物 1)。

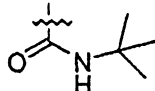
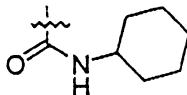
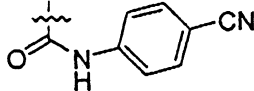
實例 3258-3260

使得自實例 3257 之各異構物 1020a 與 1020b 溶於 CH_2Cl_2 中。添加 TEA，直到 $\text{PH} > 8$ 為止，接著添加相應之異氰酸酯。一旦 TLC 顯示起始物質完全消耗，立即使溶劑於真空中濃縮。使殘留物藉矽膠預備之薄層層析法或矽膠層析法純化，而得下式化合物：



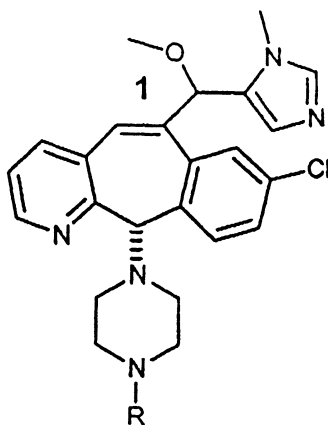
其中 R 係定義於表 140 中，且在化學式中之數字 1 與 2 係個別表示異構物 1 與 2。

表 140

實例	R	異構物 1 數據	異構物 2 數據
3258		MH ⁺ 535	MH ⁺ 535
3259		MH ⁺ 561	MH ⁺ 561
3260		MH ⁺ 580	MH ⁺ 580

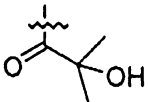
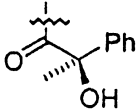
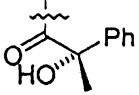
實例 3261-3263

使得自實例 3257 之異構物 1020a 在室溫及氮氣下溶於 CH₂Cl₂ 中，接著添加相應之羧酸與適當試劑：EDC、HOBT 及 NMM。接著，將反應物攪拌過夜，並添加 1N HCl 直到 pH=2 為止。攪拌 5 分鐘後，接著以飽和 NaHCO₃ 使其鹼化，然後以 CH₂Cl₂ 萃取。使有機溶劑於真空中濃縮，然後使殘留物藉矽膠管柱純化，獲得下式化合物：



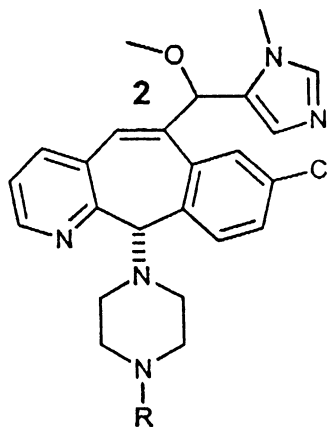
其中 R 係定義於表 141 中，且式中之數字 1 表示異構物 1。

表 141

實例	R	異構物 1 數據
3261		MH ⁺ 522
3262		MH ⁺ 584
3263		MH ⁺ 584

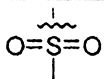
實例 3264

使得自實例 3257 之異構物 1020b 在室溫及氮氣下溶於 CH₂Cl₂ 中，接著添加二異丙基乙胺至 pH>8。然後，將反應物以其相應之氯化磺醯處理，並於室溫下攪拌，直到 TLC 顯示反應完成為止。以鹽水使反應淬滅，並以 CH₂Cl₂ 萃取。使有機層脫水乾燥及濃縮。使殘留物藉矽膠管柱純化，而得下式化合物：



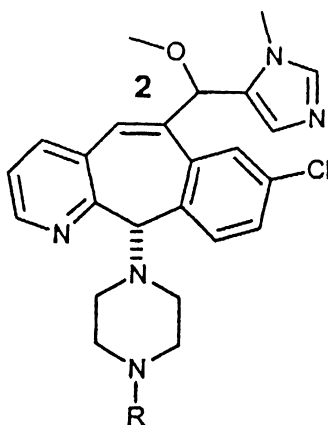
其中 R 係定義於表 142 中，且式中之數字 2 表示異構物 2。

表 142

實例	R	異構物 2 數據
3264		MH ⁺ 514

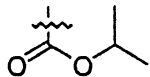
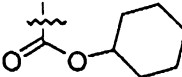
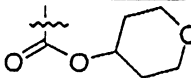
實例 3265-3267

使得自實例 3257 之異構物 1020b 在室溫及氮氣下，溶於 CH₂Cl₂ 中，接著添加 TEA。然後，將反應物以個別之氯基甲酸酯（根據製備實例 74，製自其相應之醇類）處理，並於室溫下攪拌，直到 TLC 顯示反應完成。以鹽水使反應淬滅，並以 CH₂Cl₂ 萃取。使有機層脫水乾燥及濃縮。使殘留物藉矽膠管柱純化，獲得下式化合物：

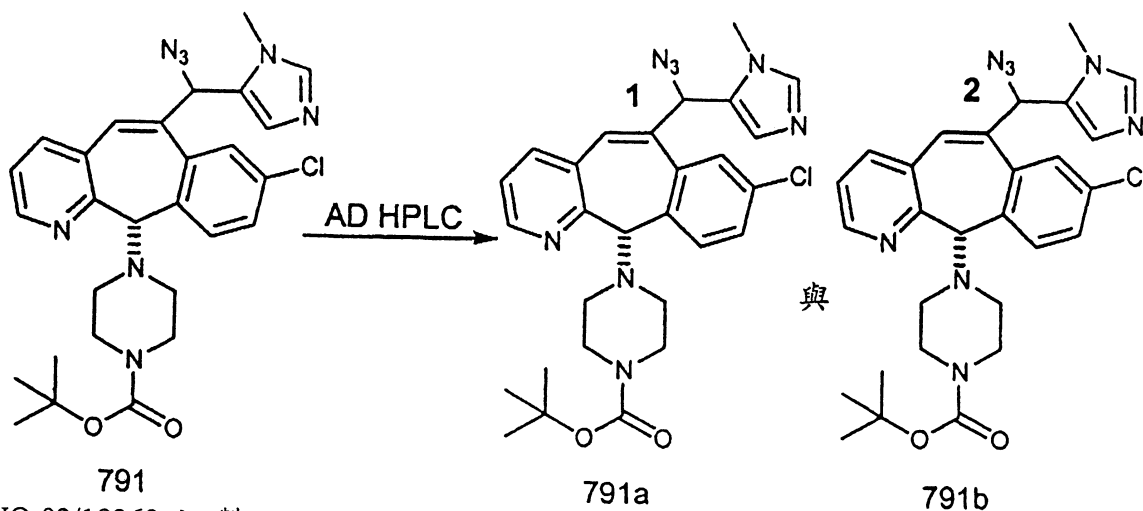


其中 R 係定義於表 142 中，且式中之數字 2 表示異構物 2。

表 142

實 例	R	異 構 物 2 數 據
3265		MH ⁺ 522
3266		MH ⁺ 562
3267		MH ⁺ 564

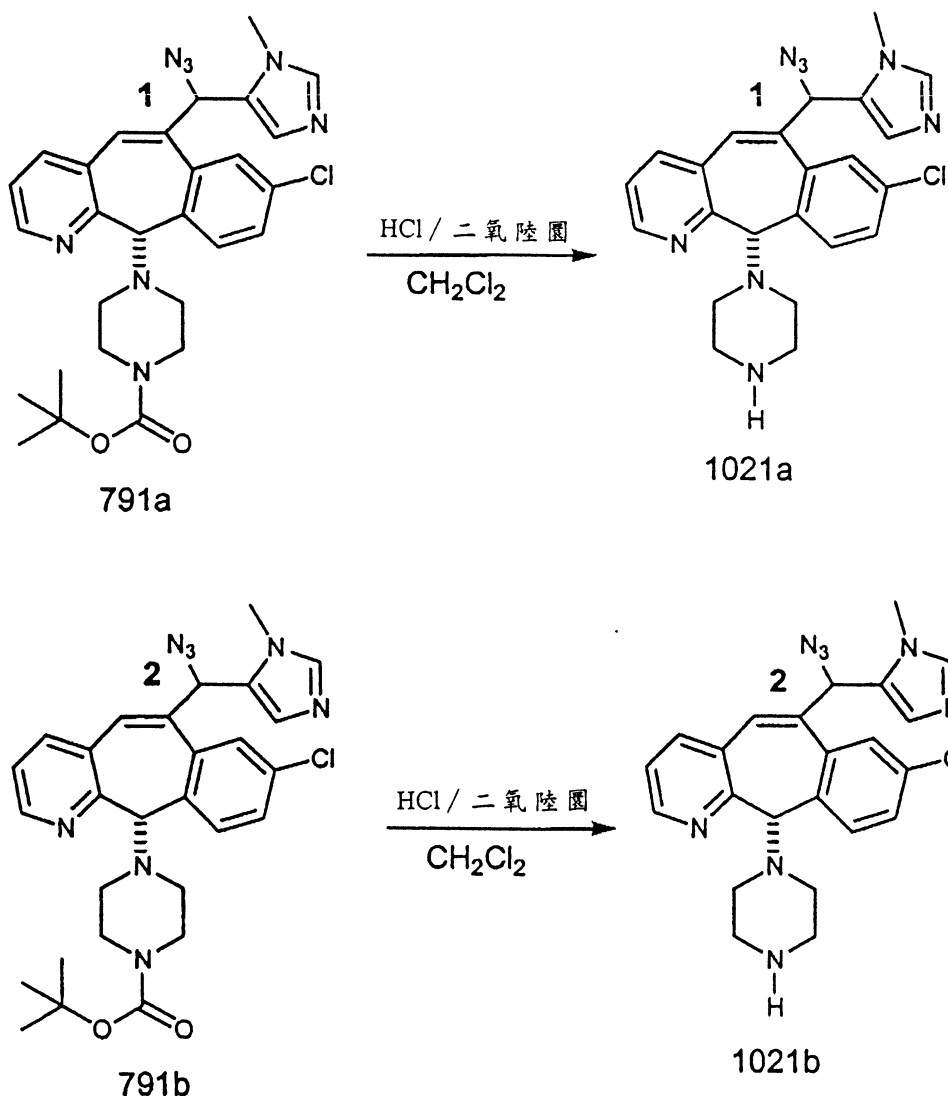
實 例 3268



(WO 02/18368 之製
備實例 65)

將化合物 791 藉 AD HPLC 管柱分離，以 15% -30% IPA / 己烷 /
0.2% DEA 溶離，而得純異構物 791a (異構物 1, MH⁺ = 547.1) 與 791b
(異構物 2, MH⁺ = 547.1)。

實例 3269

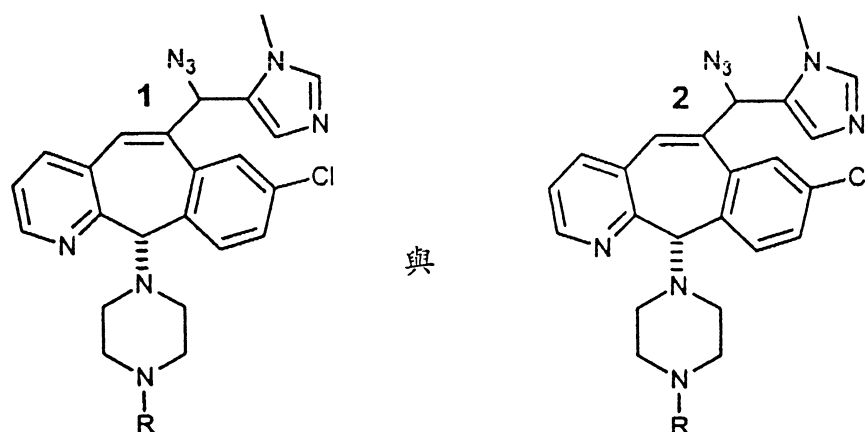


經由在室溫及 N₂ 下，與 20% 4M HCl (二氧陸園) / CH₂Cl₂ 反應過夜，使化合物 791b (異構物 2) 轉化成 1021b。使用相同程序從 791a 製備 1021a (異構物 1)。

實例 3270

使得自實例 3269 之各異構物 1021a 與 1021b 溶於 CH₂Cl₂ 中。添加 TEA 直到 PH>8，接著是其相應之異氰酸酯。一旦 TLC 顯示起始物質完全消耗，立即使溶劑於真空中濃縮。使殘留物

藉矽膠預備之薄層層析法或矽膠層析法純化，獲得下式化合物



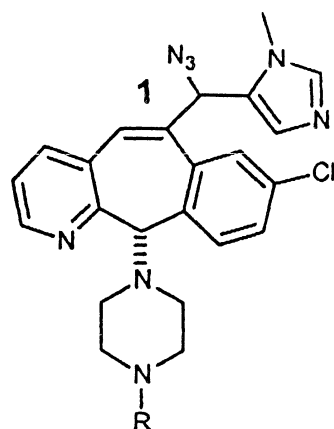
其中 R 係定義於表 144 中，且在化學式中之數字 1 與 2 係個別表示異構物 1 與 2。

表 144

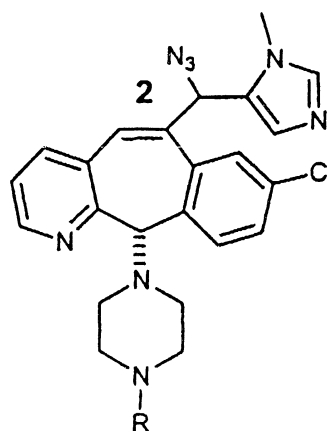
實例	R	異構物 1 數據	異構物 2 數據
3270		MH ⁺ 591	MH ⁺ 591

實例 3271

使得自實例 3269 之各異構物 1021a 與 1021b，在室溫及氮氣下，溶於 CH₂Cl₂ 中，接著添加相應之羧酸與適當試劑：EDC、HOBT 及 NMM。接著將反應物攪拌過夜，並添加 1N HCl，直到 pH=2 為止。攪拌 5 分鐘後，然後以飽和 NaHCO₃ 使其鹼化，接著以 CH₂Cl₂ 萃取。使有機溶劑於真空中濃縮，然後使殘留物藉矽膠管柱純化，獲得下式化合物：



與



其中 R 係定義於表 145 中，且在化學式中之數字 1 與 2 係個別表示異構物 1 與 2。

表 145

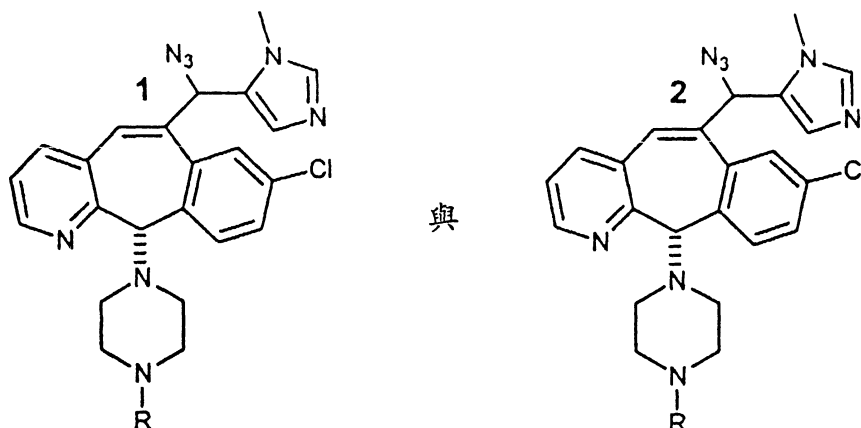
實 例	<u>R</u>	異 構 物 1 數 據	異 構 物 2 數 據
3271		MH ⁺ 533	MH ⁺ 533

實例 3272

使得自實例 3269 之各異構物 1021a 與 1021b 在室溫及氮氣下，溶於 CH_2Cl_2 中，接著添加二異丙基乙胺至 $\text{PH} > 8$ 。然後，將反應物以其相應之氯化磺醯處理，並於室溫下攪拌，直到 TLC 顯示反應完成為止。以鹽水使反應淬滅，並以 CH_2Cl_2 萃取。使有機層脫水乾燥及濃縮。使殘留物藉矽膠管柱純化，而得下式化合物：

(371)

發明說明書



其中 R 係定義於表 146 中，且在化學式中之數字 1 與 2 係個別表示異構物 1 與 2。

表 146

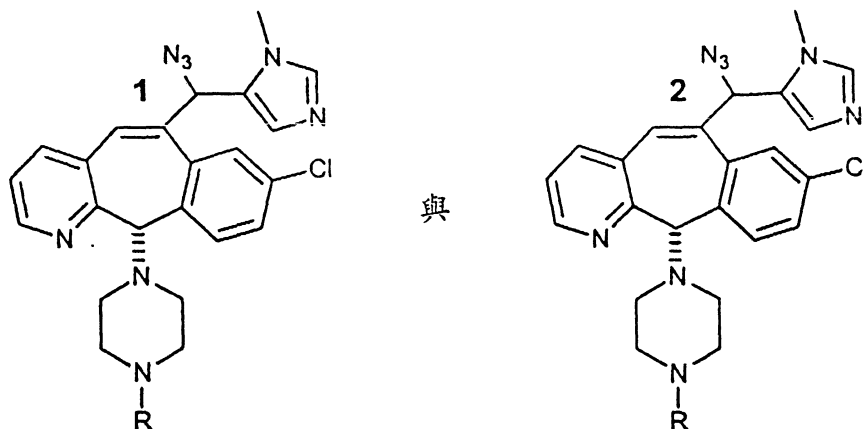
實例	R	異構物 1 數據	異構物 2 數據
3272	$\begin{array}{c} \sim \\ \\ \text{O}=\text{S}=\text{O} \\ \\ \sim \end{array}$	MH ⁺ 525	MH ⁺ 525

實例 3273

使得自實例 3269 之各異構物 1021a 與 1021b，在室溫及氮氣下，溶於 CH₂Cl₂ 中，接著添加 TEA。然後，將反應物以個別之氯甲酸酯（根據製備實例 74，製自其相應之醇類）處理，並於室溫下攪拌，直到 TLC 顯示反應完成為止。以鹽水使反應淬滅，並以 CH₂Cl₂ 萃取。使有機層脫水乾燥及濃縮。使殘留物藉矽膠管柱純化，獲得下式化合物：

(372)

發明說明書頁

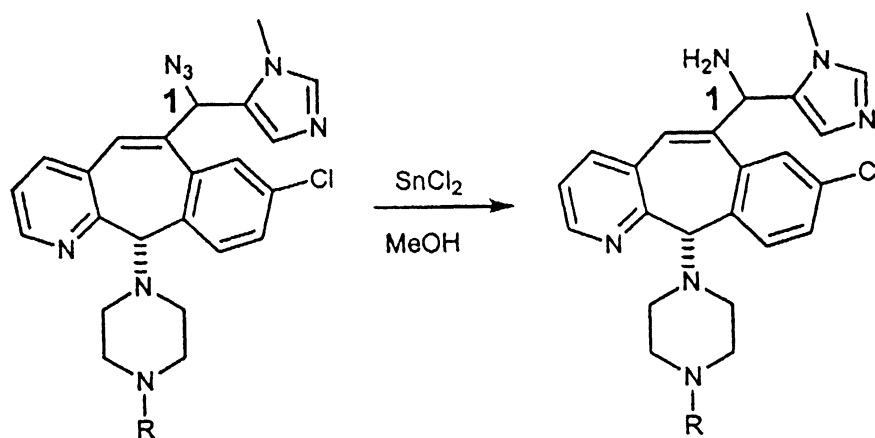


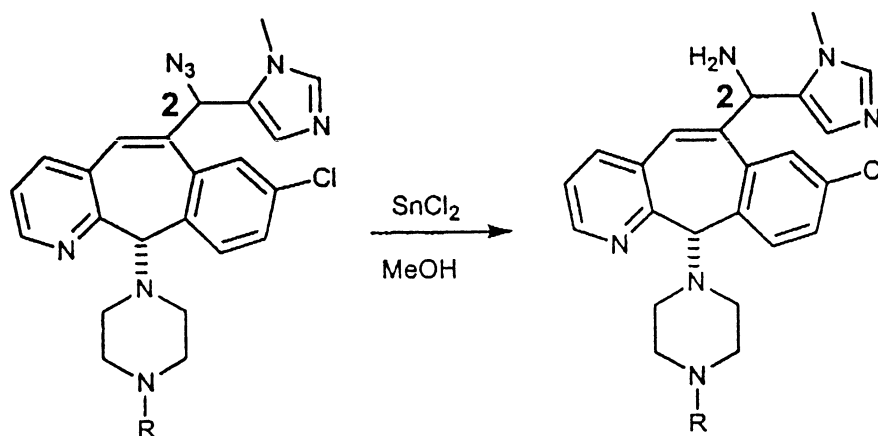
其中R係定義於表147中，且在化學式中之數字1與2係個別表示異構物1與2。

表 147

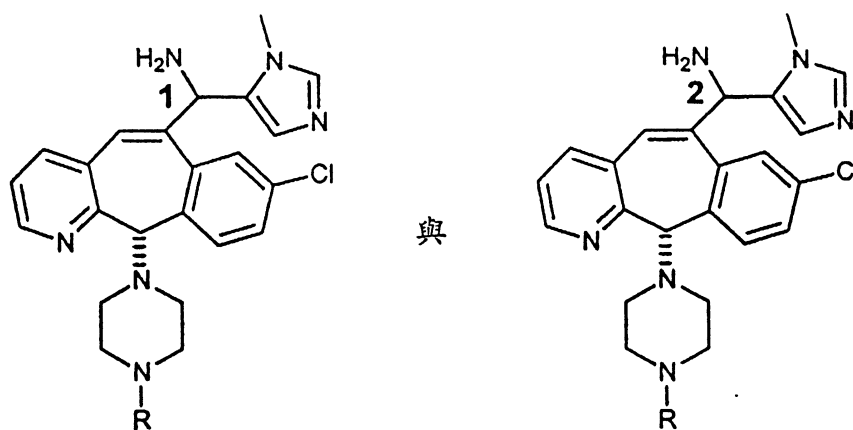
實例	R	異構物1 數據	異構物2 數據
3273		MH ⁺ 533	MH ⁺ 533

實例 3274-3277



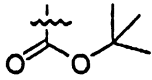
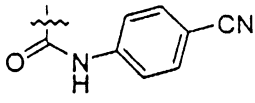
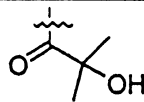


使得自實例 3268 與 3270-3273 之各異構物，在室溫及氮氣下，溶於 MeOH 中，接著添加過量 SnCl_2 。將反應物於室溫下攪拌過夜，然後在真空中濃縮。將殘留物於 1N NaOH 與醋酸乙酯之混合物中攪拌 30 分鐘。以醋酸乙酯萃取數次，並將有機層以鹽水洗滌。使有機層脫水乾燥並蒸發至乾涸。使粗製物藉矽膠管柱純化，而得下式化合物：



其中 R 係定義於表 148 中，且在化學式中之數字 1 與 2 係個別表示異構物 1 與 2。

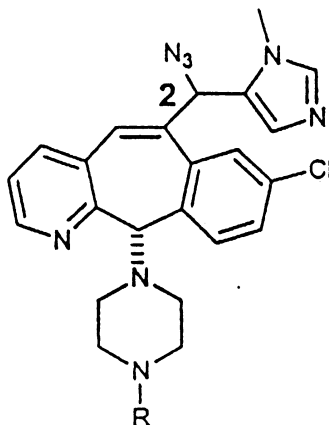
表 148

實例	R	異構物 1 數據	異構物 2 數據
3274		MH ⁺ 521	MH ⁺ 521
3275		MH ⁺ 565	MH ⁺ 565
3276		MH ⁺ 499	MH ⁺ 499
3277		—*	MH ⁺ 507

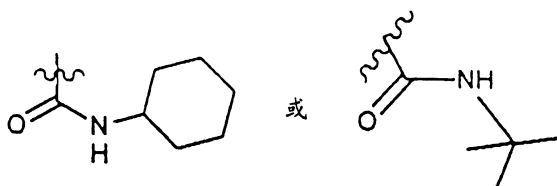
* 實例 3277 之異構物 1 並未製成。

實例 3278-3279

按照類似實例 3270 之程序，製成疊氮化物



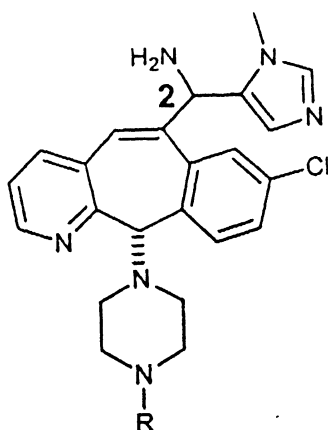
其中 R 為



且式中之數字 2 表示異構物 2。

(375)

然後，按照類似實例 3274 至 3278 之程序，自疊氮化物製備下式胺基化合物：

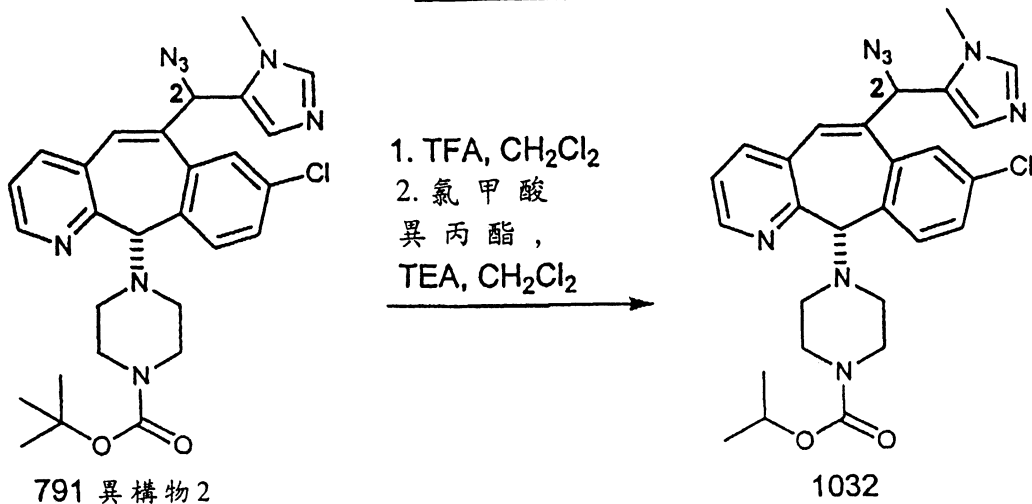


其中 R 係定義於表 149 中，且式中之數字 2 表示異構物 2。

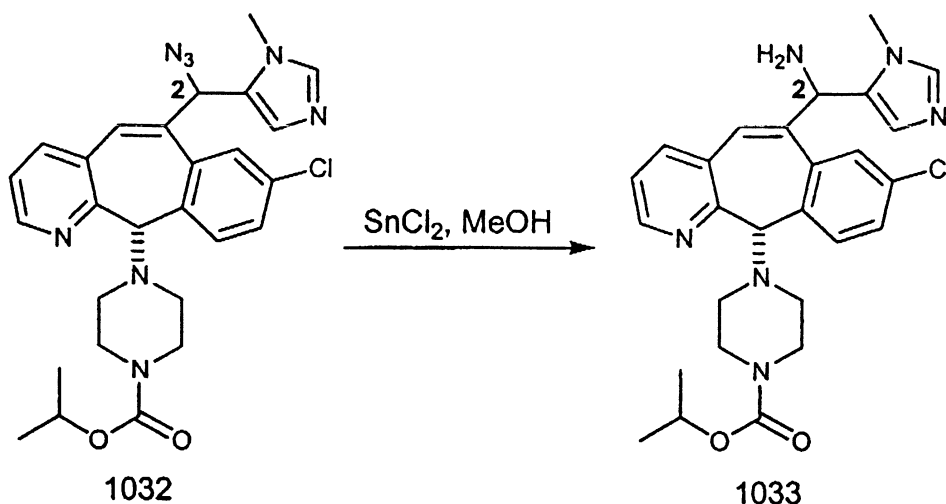
表 149

實例	R	異構物 2 數據
3278		MH+ 547
3279		MH+ 521

實例 3280



(376)

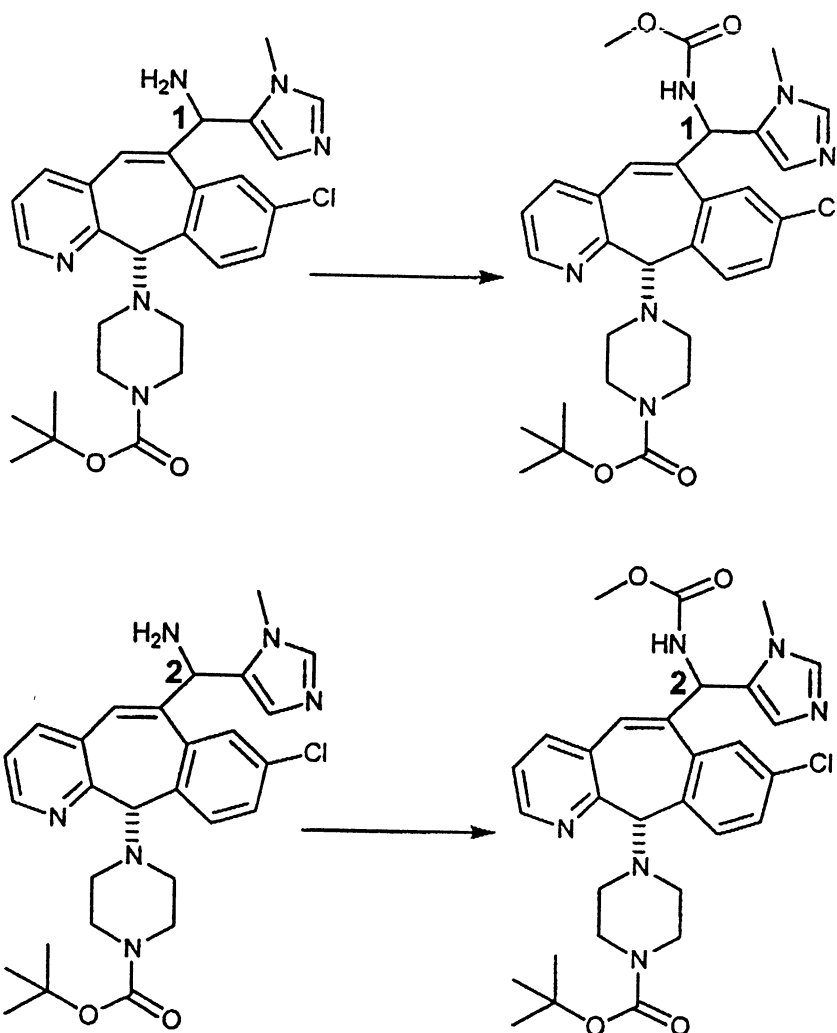


使化合物 791 之異構物 2 (70 毫克，0.13 毫莫耳) 在室溫下，溶於 CH_2Cl_2 (5 毫升) 中。添加 TFA (1 毫升)。在將反應混合物於 N_2 下攪拌 1 小時之後，以 CH_3Ph 使其蒸發至乾涸。使殘留物再溶於 CH_2Cl_2 (5 毫升) 中，並藉由添加三乙胺 (約 0.2 毫升)，使溶液成為 $\text{pH} > 8$ 。然後，逐滴添加氯甲酸異丙酯 (0.13 毫升，1.0 M，於 CH_3Ph 中)。攪拌 1 小時後，以水使反應淬滅，並將混合物以 CH_2Cl_2 萃取兩次。使有機層脫水乾燥及濃縮。使粗製物以預備之 TLC 層板純化，使用 10% 甲醇 (2M NH_3) / CH_2Cl_2 ，獲得化合物 1032，為淡黃色固體 (50 毫克)。MS $\text{M}+1$ 533.

使化合物 1032 (160 毫克, 0.3 毫莫耳) 在室溫下, 溶於 MeOH (5 毫升) 中, 並添加 SnCl_2 (150 毫克, 0.79 毫莫耳)。3 小時後, 於真空中移除大部份溶劑。於殘留物中, 添加 30 毫升 1N NaOH 與 20 毫升醋酸乙酯。在攪拌 20 分鐘後, 混濁溶液變成透明。將水層以醋酸乙酯萃取一次。使合併之有機層脫水乾燥及濃縮。使粗製物藉預備之 TLC 層板純化, 使用 10% 甲醇 (2M NH_3)/ CH_2Cl_2 , 而得化合物 1033, 為淡黃色固體 (90.0 毫克)

。 熔點 132-135°C 。 MS M+1507.

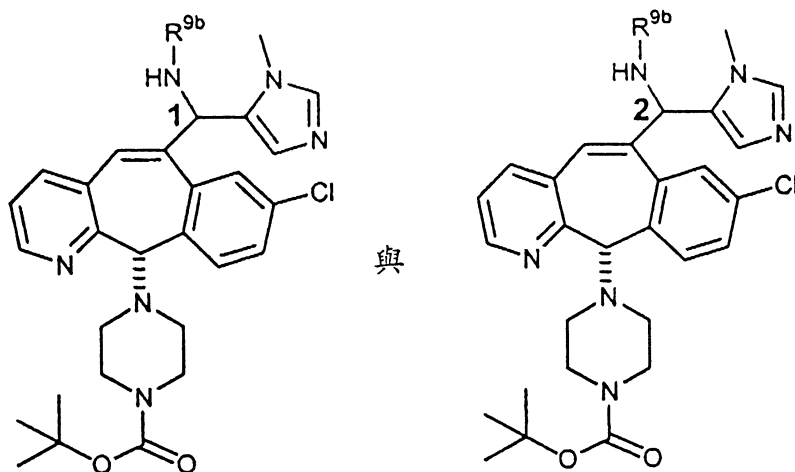
實例 3281



於化合物 792 (WO 02/18368 之實例 486)(0.052 克，0.1 毫莫耳)在 5 毫升無水二氯甲烷中之溶液內，添加 0.02 克三乙胺與 0.01 克氯甲酸甲酯。攪拌兩小時後，於乾燥氮下，將反應混合物以鹽水洗滌，並分離有機相，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾並蒸發，獲得粗製混合物。使粗製混合物於矽膠上層析，使用 10% 甲醇 / 二氯甲烷作為溶離劑，獲得 0.019 克最後產物。MH+ 579 (異構物 1) 與 MH+ 579 (異構物 2)。

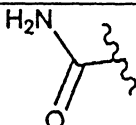
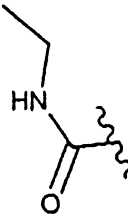
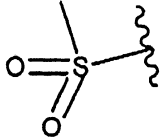
實例 3282-3287f

按照類似實例 3281 中之程序，但使用 R^{9b} 取代基之相應氯化磺醯、異氰酸酯、氯甲酸酯或氯化醯，製備下式化合物：



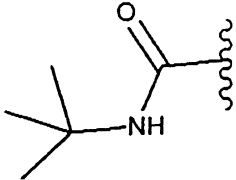
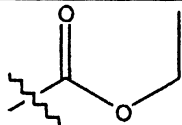
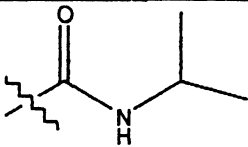
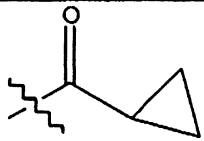
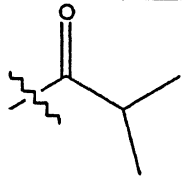
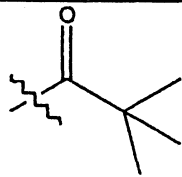
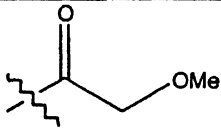
其中 R^{9b} 係定義於表 150 中，且在化學式中之數字 1 與 2 係個別表示異構物 1 與 2。

表 150

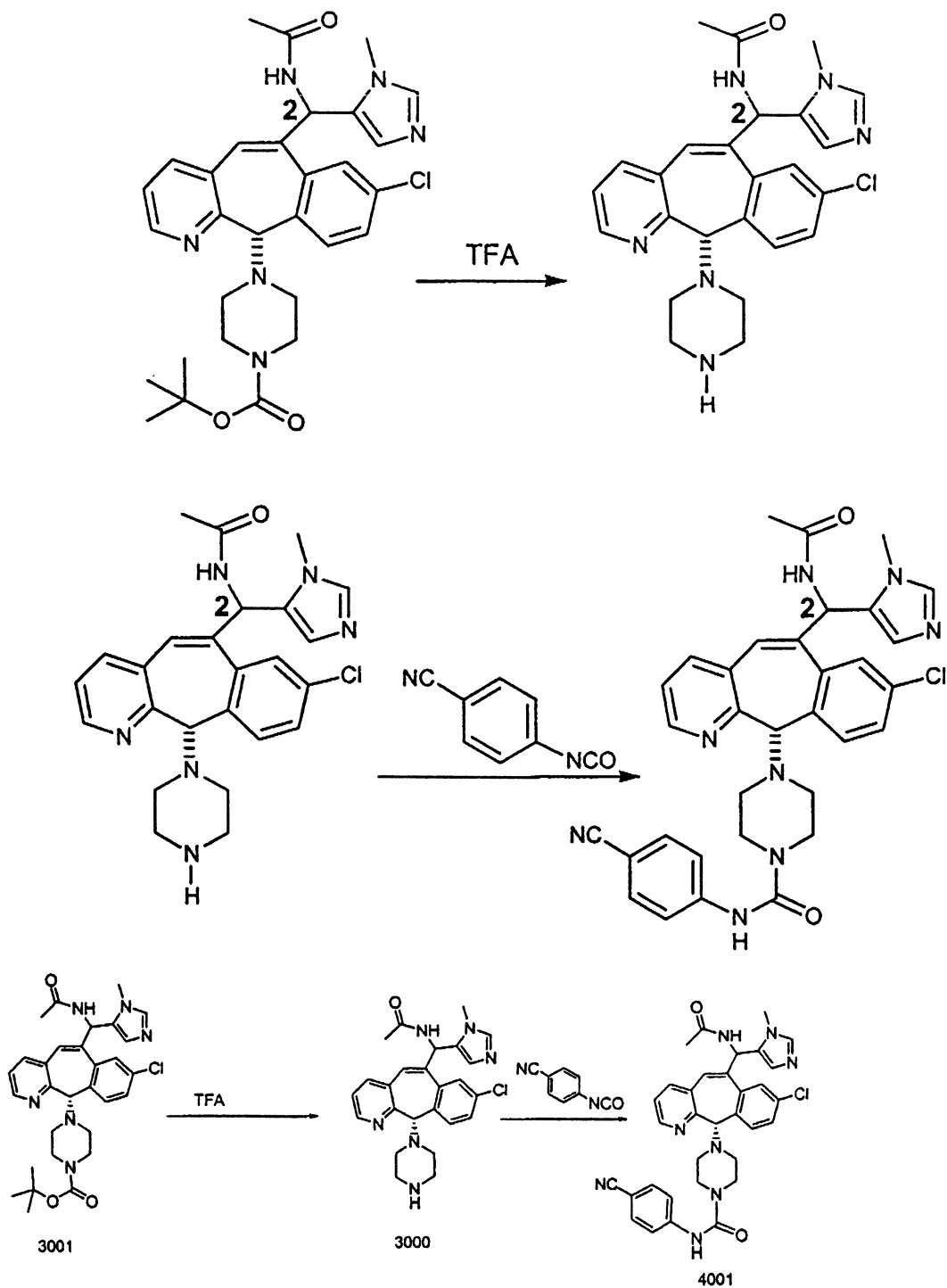
實 例	R ^{9b}	異 構 物 1 數 據	異 構 物 2 數 據
3282		MH+ 563	MH+ 563
3283		MH+ 564	MH+ 564
3284		MH+ 592	MH+ 592
3285		MH+ 599	MH+ 599
3286		MH+ 607	MH+ 607

(380)

發明說明續頁

3287		MH+ 620	MH+ 620
3287a		-----	MH+ 593.1
3287b			MH+ 606.1
3287c			MH+ 589.1
3287d			MH+ 591.3
3287e			MH+ 605.1
3287f			MH+ 593.3

實例 3288

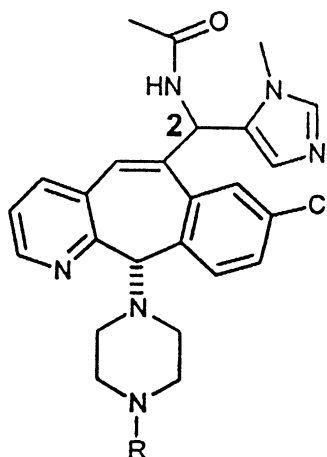


於實例 3282 化合物 (異構物 2)(150 毫克)之溶液中，添加 10 毫升二氯甲烷與 2 毫升三氟醋酸。將混合物攪拌 1.5 小時，然後蒸發至乾涸。使混合物與二氯甲烷共沸兩次，並再溶

於 15 毫升二氯甲烷與 0.5 毫升三乙胺中。於 0.08 毫莫耳所形成之化合物中，添加 15 毫克異氰酸 4-氯基苯酯。將反應物攪拌 1 小時，然後濃縮。使殘留物於矽膠上層析，使用 10 % 甲醇 / 二氯甲烷，獲得 0.033 克產物。MH+ 607 (異構物 2)。

實例 3289-3291

按照類似實例 3288 中之程序，製備下式化合物：



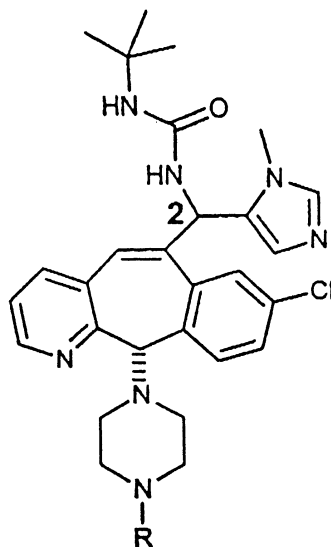
使用取代基 R 之相應氯甲酸酯或異氰酸酯，其中 R 係定義於表 151 中，且式中之數字 2 係表示異構物 2。

表 151

實例	R	異構物 2 數據
3289		MH+ 549
3290		MH+ 562
3291		MH+ 591

實例 3292-3297

使用實例 3287 之化合物 (異構物 2)，並按照類似實例 3288 中之程序，製備下式化合物：



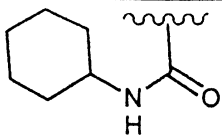
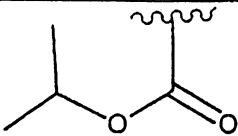
使用取代基 R 之相應異氰酸酯、氯化磺醯或氯甲酸酯，其中 R 係定義於表 152 中，且式中之數字 2 表示異構物 2。

表 152

實例	R	異構物 2 數據
3292		MH+ 664
3293		MH+598
3294		MH+648
3295		MH+619

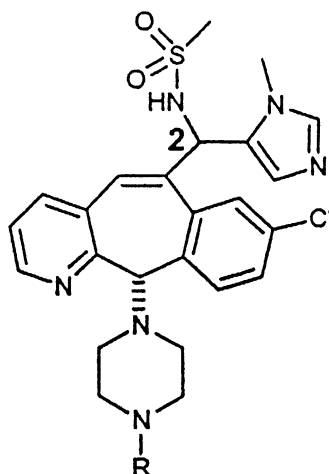
(384)

發明說明續頁

3296		MH+645
3297		MH+606

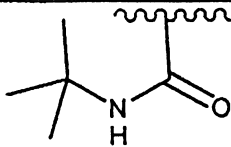
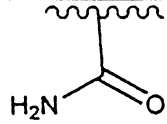
實例 3298-3302

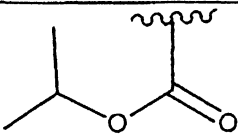
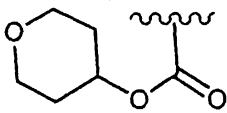
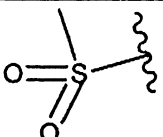
使用實例 3285 之化合物 (異構物 2)，並按照類似實例 3288 中之程序，製備下式化合物：



使用取代基 R 之相應異氰酸酯、氯化磺醯或氯甲酸酯，其中 R 係定義於表 153 中，且式中之數字 2 表示異構物 2。

表 153

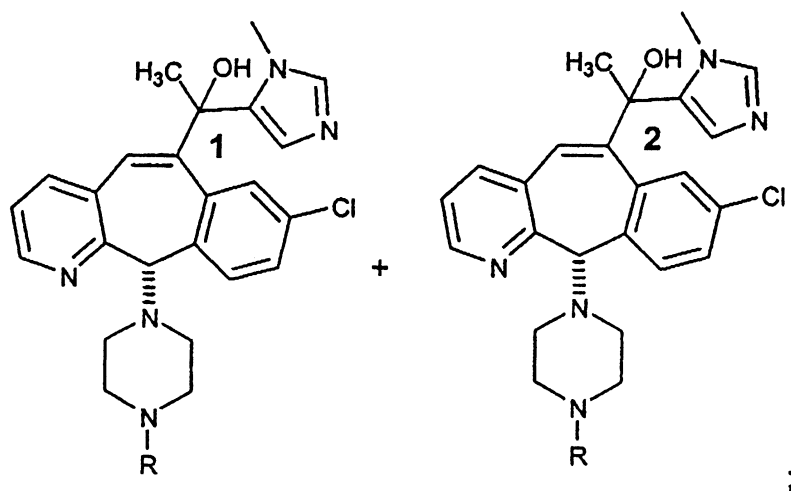
實例	R	異構物 2 數據
3298		MH+ 598
3299		MH+ 542

3300		MH+ 585
3301		MH+ 627
3302		MH+ 577

實例 514-3255

若吾人按照類似實例 511-513，或 536，或 566-567 或 590-603 之程序，則將獲得下文所述化學式之化合物，其中 R 係定義於表 153A 中，且式中之數字 1 與 2 係個別表示異構物 1 與 2：

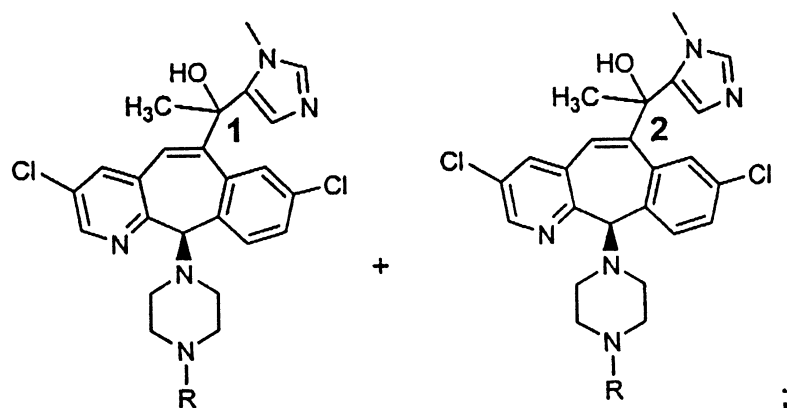
(1) 實例 514-535、537-544、546-565、568、570-573、575-589 及 604-614，此等實例之化合物係具有以下化學式：



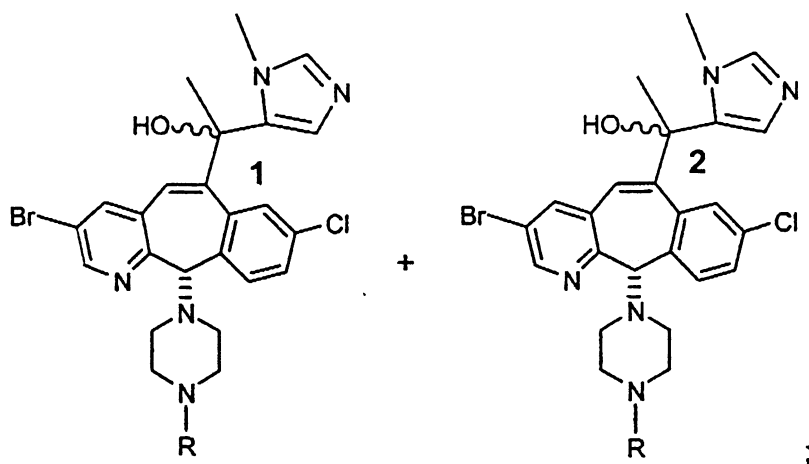
(2) 得自異構物 897a 與 897b：實例 615-639、715-732 (參閱製備實例 74 關於氯基甲酸酯之製備)、787-814、899、900、902-905、907-913 及 915-922，此等實例之化合物係具有以下化學式：

Chemical structures of compounds 1 and 2 are shown. Both structures feature a 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene core. Compound 1 has a 4-chloro-1-methyl-1H-imidazol-2-yl group at position 1, a 4-chloro-1H-pyridin-2-yl group at position 2, and a piperidine ring at position 3. Compound 2 has a 4-chloro-1-methyl-1H-imidazol-2-yl group at position 1, a 4-chloro-1H-pyridin-2-yl group at position 2, and a piperidine ring at position 3. Both structures have an R group on the piperidine nitrogen.

(5) 得自異構物 900a 與 900b：實例 690-714、769-786 (參閱製備實例 74 關於氯基甲酸酯之製備)、871-898、971、973-977、979-985、987 及 989-995，此等實例之化合物係具有以下化學式：

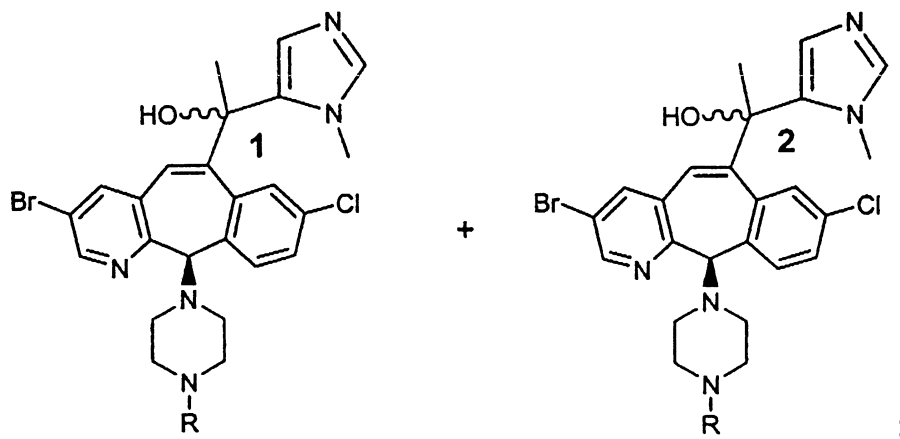


(6) 得自異構物 919a 與 919b：實例 996-1020、1046-1073、1103-1121 (參閱製備實例 74 關於氯基甲酸酯之製備)、1140、1141、1143、1144-1146、1148-1154 及 1156-1163，此等實例之化合物係具有以下化學式：

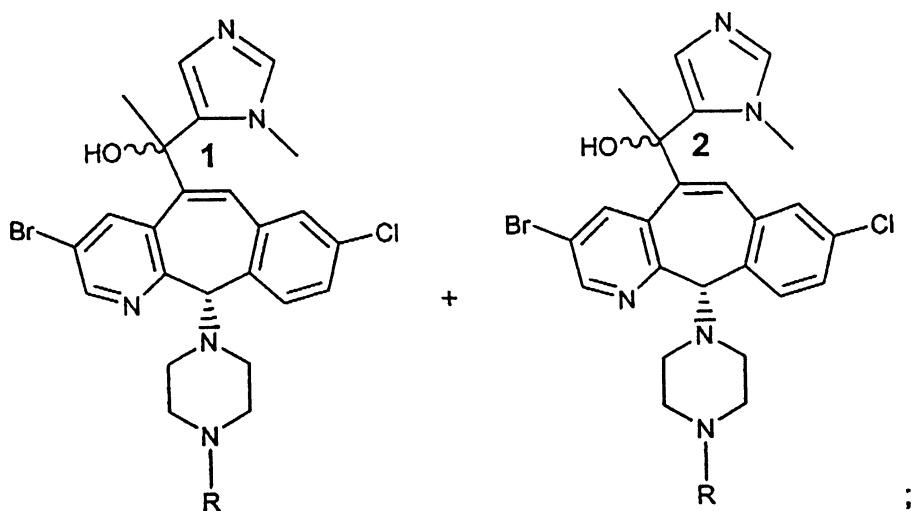


(7) 得自異構物 920a 與 920b：實例 1021-1045、1075-1102、1122-1139 (參閱製備實例 74 關於氯基甲酸酯之製備)、1164-1165、1167-1170、1172-1178 及 1180-1187，此等實例之化合物係具有以

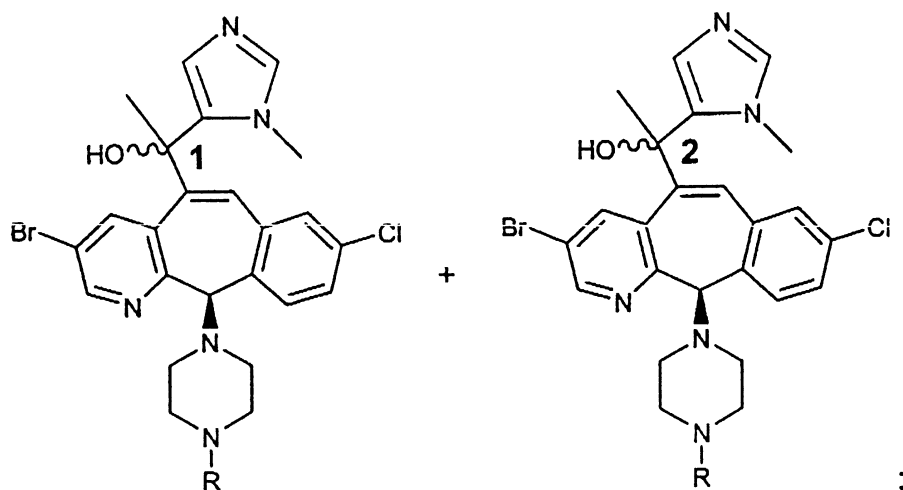
下化學式：



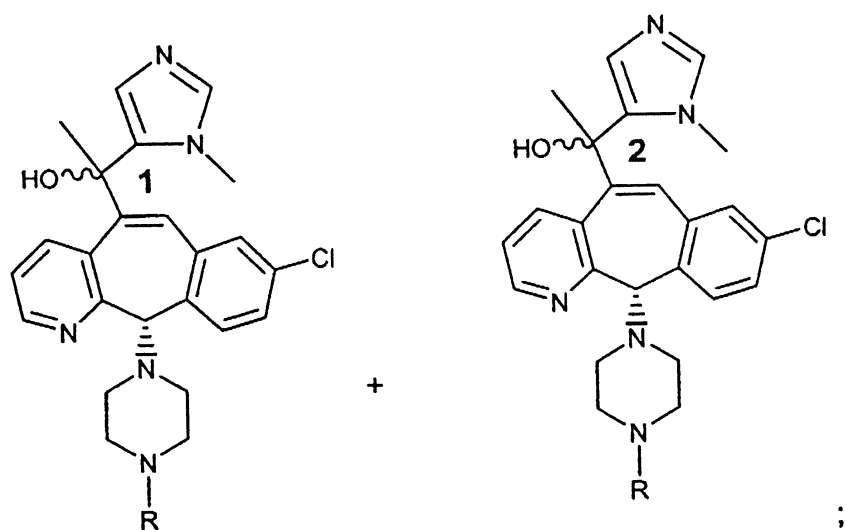
(8) 得自異構物 924a 與 924b：實例 1188-1212、1239-1266、1296-1313 (參閱製備實例 74 關於氯基甲酸酯之製備)、1333-1334、1336-1339、1341-1347 及 1349-1356，此等實例之化合物係具有以下化學式：



(9) 得自異構物 925a 與 925b：實例 1213-1221、1223-1238、1267-1294、1315-1332 (參閱製備實例 74 關於氯基甲酸酯之製備)、1357-1358、1360-1363、1365-1371 及 1373-1380，此等實例之化合物係具有以下化學式：

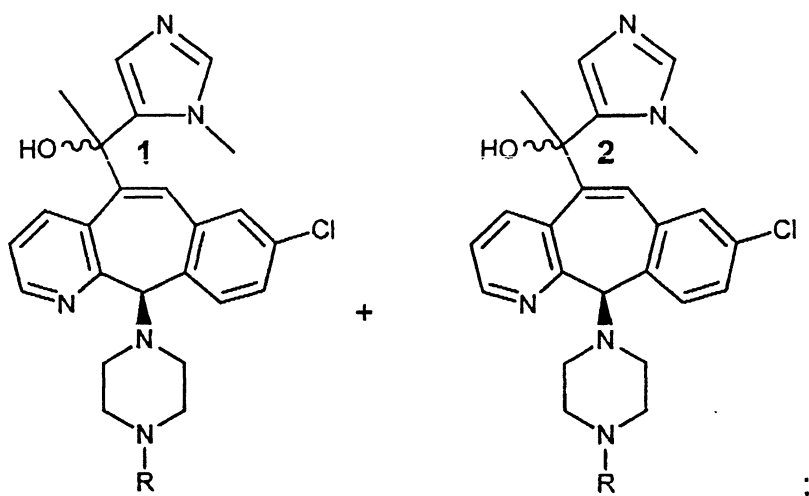


(10) 得自異構物 928a 與 928b：實例 1381-1405、1432-1459、1432-1459、1488-1505 (參閱製備實例 74 關於氯基甲酸酯之製備)、1525-1529、1531、1533-1539 及 1541-1548，此等實例之化合物係具有以下化學式：

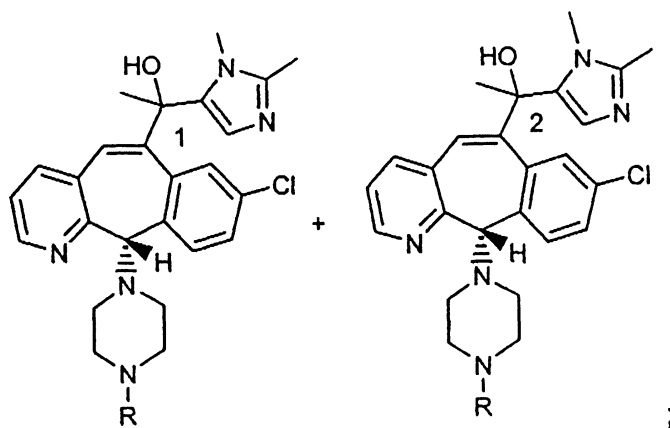


(11) 得自異構物 929a 與 929b：實例 1406-1409 與 1411-1431、1460-1487、1506-1524 (參閱製備實例 74 關於氯基甲酸酯之製備)、1549-1550、1552-1555、1557-1563 及 1565-1572，此等實例之化合物係具有以下化學式：

(390)



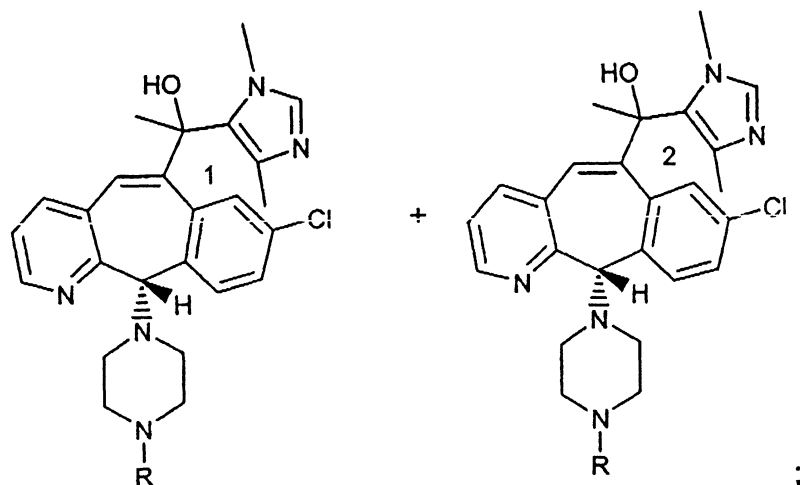
(12) 得自異構物 1004a 與 1004b：實例 1595-1619、1620-1647、1648、1650-1654、1656-1660、1662-1671 及 1672-1690 (參閱製備實例 74 關於氯基甲酸酯之製備)，此等實例之化合物係具有以下化學式：



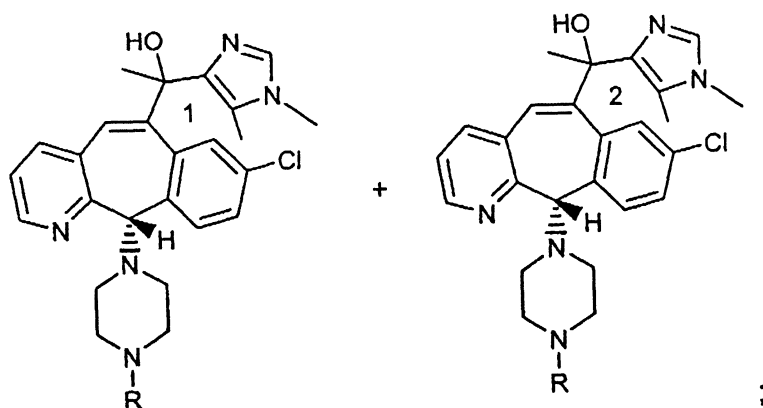
(13) 得自異構物 1005a 與 1005b：實例 1691-1715、1716-1743、1744-1745、1747-1750、1752-1758、1760-1767 及 1768-1786 (參閱製備實例 74 關於氯基甲酸酯之製備)，此等實例之化合物係具有以下化學式：

(391)

發明說明書頁



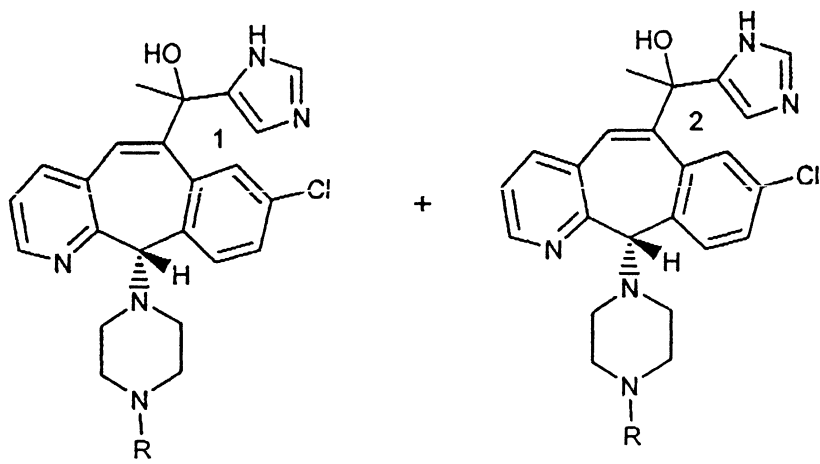
(14) 得自異構物 1006a 與 1006b：實例 1787 與 1788-1811、1812-1839、1840-1845、1847-1861 及 1862-1880 (參閱製備實例 74 關於氯基甲酸酯之製備)，此等實例之化合物係具有以下化學式：



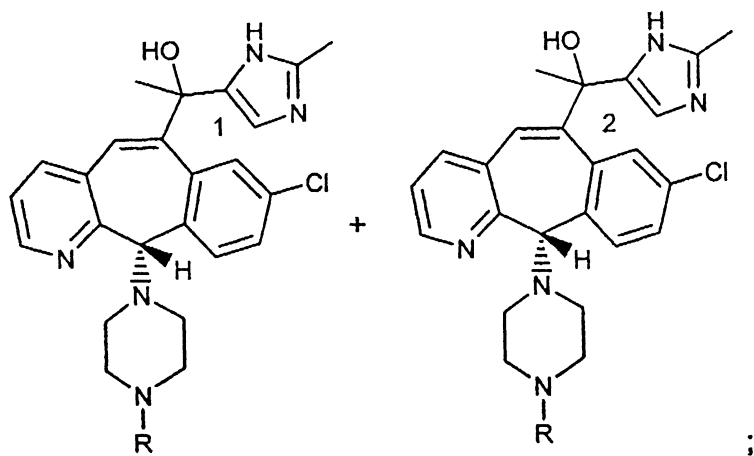
(15) 得自異構物 1007a 與 1007b：實例 1881-1905、1906-1933、1935-1940、1942-1956 及 1957-1975 (參閱關於製備氯基甲酸酯之製備實例 74)，此等實例之化合物係具有以下化學式：

(392)

發明說明續頁



(16) 得自異構物 1009a 與 1009b：實例 1976-2000、2001-2028、2028a、2029-2033、2035-2049 及 2050-2068 (參閱製備實例 74 關於氯基甲酸酯之製備)，此等實例之化合物係具有以下化學式：



(17) 得自異構物 1010a 與 1010b：實例 2069-2093、2094-2099、3000-3021、3022-3027、3029-3043 及 3044-3062 (參閱製備實例 74 關於氯基甲酸酯之製備)，此等實例之化合物係具有以下化學式：

發明說明續頁



(394)

發明說明續頁

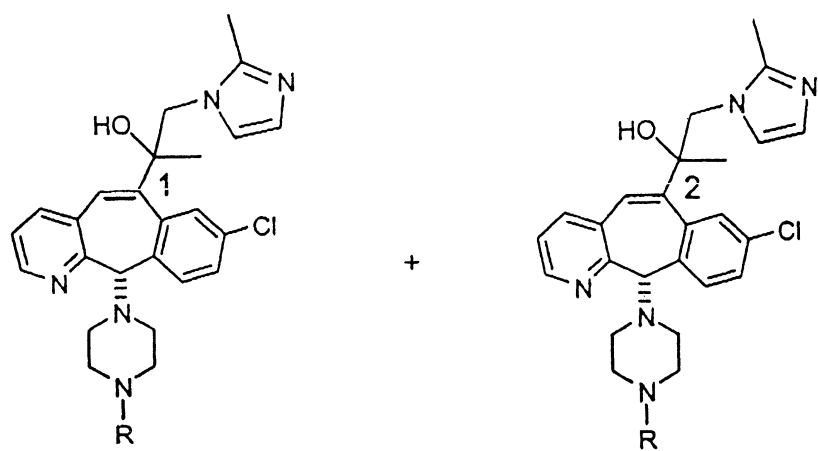
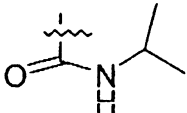
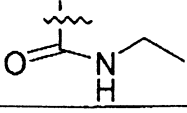
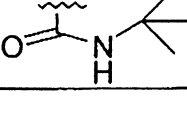
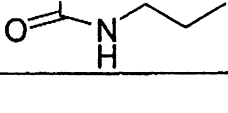
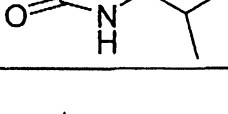
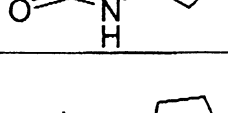
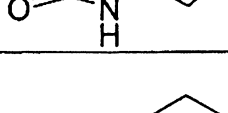
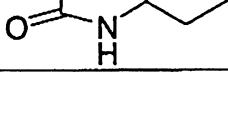
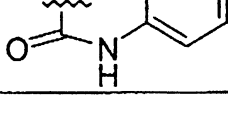
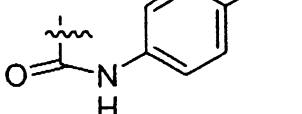
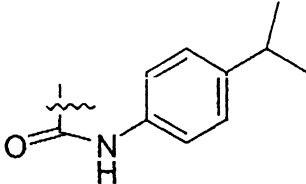
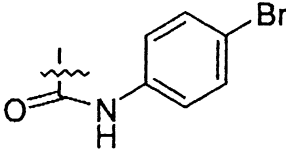
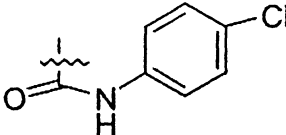
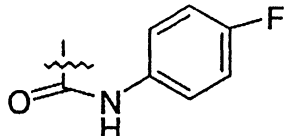
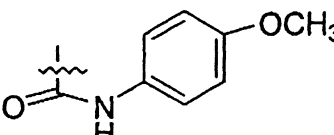
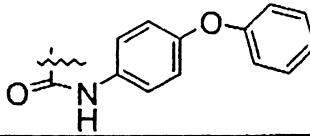
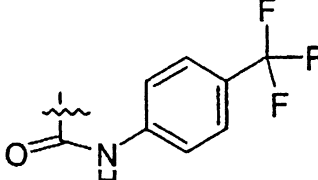
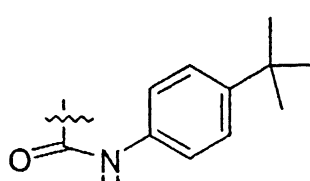
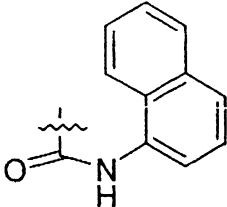
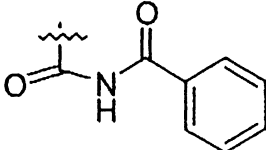
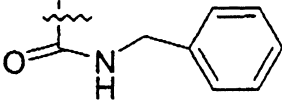
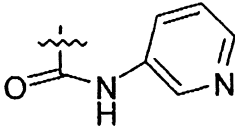
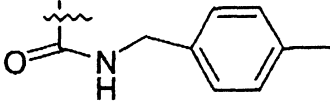
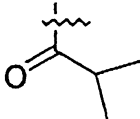
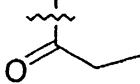
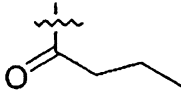
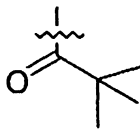
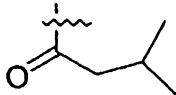


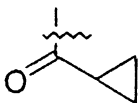
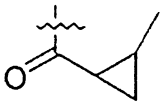
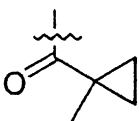
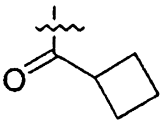
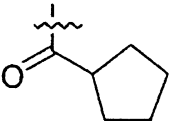
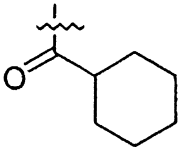
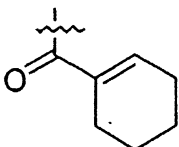
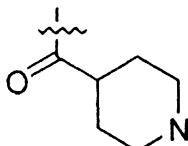
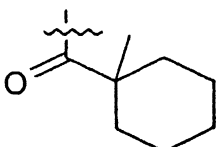
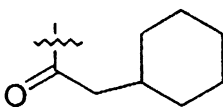
表 153A

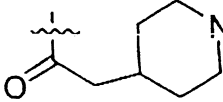
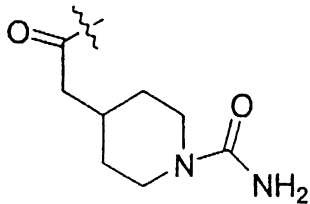
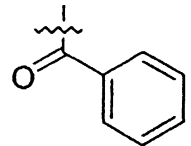
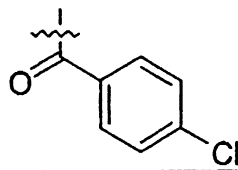
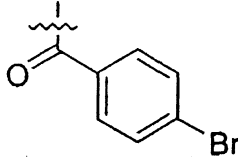
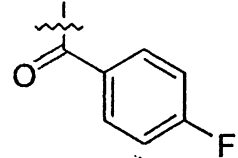
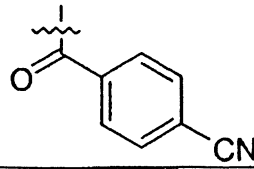
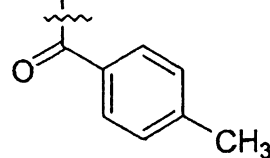
實 例	R 異構物 1 與 異構物 2
514, 615, 640, 665, 690, 996, 1021, 1188, 1213, 1381, 1406, 1595, 1691, 1787, 1881, 1976, 2069, 3063,	
515, 616, 641, 666, 691, 997, 1022, 1189, 1214, 1382, 1407, 1596, 1692, 1788, 1882, 1977, 2070, 3064, 3169	

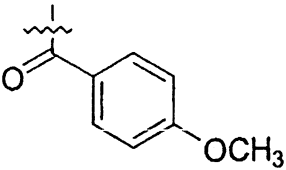
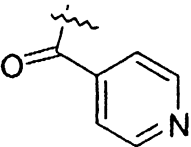
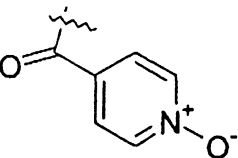
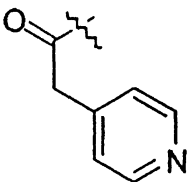
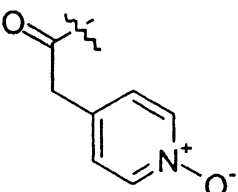
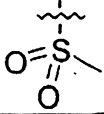
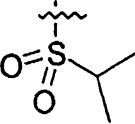
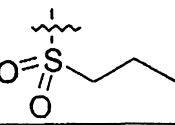
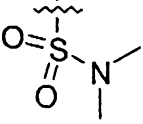
516, 617, 642, 667, 692, 998, 1023, 1190, 1215, 1383, 1408, 1597, 1693, 1789, 1883, 1978, 2071, 3065, 3170	
517, 618, 643, 668, 693, 999, 1024, 1191, 1216, 1384, 1409, 1598, 1694, 1790, 1884, 1979, 2072, 3066, 3171	
619, 644, 669, 694, 1000, 1025, 1192, 1217, 1385, 1411, 1599, 1695, 1791, 1885, 1980, 2073, 3067	
518, 620, 645, 670, 695, 1001, 1026, 1193, 1218, 1386, 1412, 1600, 1696, 1792, 1886, 1981, 2074, 3068, 3172	
519, 621, 646, 671, 696, 1002, 1027, 1194, 1219, 1387, 1413, 1601, 1697, 1793, 1887, 1982, 2075, 3069, 3173	
520, 622, 647, 672, 697, 1003, 1028, 1195, 1220, 1388, 1414, 1602, 1698, 1794, 1888, 1983, 2076, 3070, 3174	
521, 623, 648, 673, 698, 1004, 1029, 1196, 1221, 1389, 1415, 1603, 1699, 1795, 1889, 1984, 2077, 3071, 3175	
624, 649, 674, 699, 1005, 1030, 1197, 1223, 1390, 1416, 1604, 1700, 1796, 1890, 1985, 2078, 3072	
522, 625, 650, 675, 700, 1006, 1031, 1198, 1224, 1391, 1417, 1605, 1701, 1797, 1891, 1986, 2079, 3073, 3176	
626, 651, 676, 701, 1007, 1032, 1199, 1225, 1392, 1418, 1606, 1702, 1798, 1892, 1987, 2080, 3074	

523, 627, 652, 677, 702, 1008, 1033, 1200, 1226, 1393, 1419, 1607, 1703, 1799, 1893, 1988, 2081, 3075	
524, 628, 653, 678, 703, 1009, 1034, 1201, 1227, 1394, 1420, 1608, 1704, 1800, 1894, 1989, 2082, 3076, 3177	
525, 629, 654, 679, 704, 1010, 1035, 1202, 1228, 1395, 1421, 1609, 1705, 1801, 1895, 1990, 2083, 3077, 3178	
526, 630, 655, 680, 705, 1011, 1036, 1203, 1229, 1396, 1422, 1610, 1706, 1802, 1896, 1991, 2084, 3078, 3179	
527, 631, 656, 681, 706, 1012, 1037, 1204, 1230, 1397, 1423, 1611, 1707, 1803, 1897, 1992, 2085, 3079, 3180	
528, 632, 657, 682, 707, 1013, 1038, 1205, 1231, 1398, 1424, 1612, 1708, 1804, 1898, 1993, 2086, 3080, 3181	
529, 633, 658, 683, 708, 1014, 1039, 1206, 1232, 1399, 1425, 1613, 1709, 1805, 1899, 1994, 2087, 3081	
530, 634, 659, 684, 709, 1015, 1040, 1207, 1233, 1400, 1426, 1614, 1710, 1806, 1900, 1995, 2088, 3082, 3182	

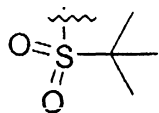
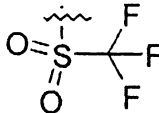
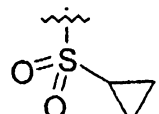
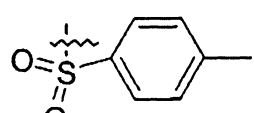
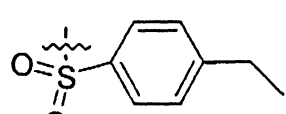
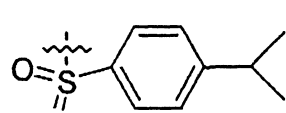
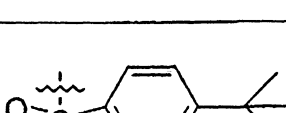
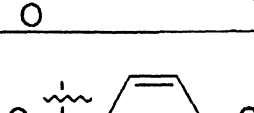
531, 635, 660, 685, 710, 1016, 1041, 1208, 1234, 1401, 1427, 1615, 1711, 1807, 1901, 1996, 2089, 3083, 3183	
532, 636, 661, 686, 711, 1017, 1042, 1209, 1235, 1402, 1428, 1616, 1712, 1808, 1902, 1997, 2090, 3084, 3184	
533, 637, 662, 687, 712, 1018, 1043, 1210, 1236, 1403, 1429, 1617, 1713, 1809, 1903, 1998, 2091, 3085, 3185	
534, 638, 663, 688, 713, 1019, 1044, 1211, 1237, 1404, 1430, 1618, 1714, 1810, 1904, 1999, 2092, 3086, 3186	
535, 639, 664, 689, 714, 1020, 1045, 1212, 1238, 1405, 1431, 1619, 1715, 1811, 1905, 2000, 2093, 3087, 3187	
537, 787, 815, 843, 871, 1046, 1075, 1239, 1267, 1432, 1460, 1620, 1716, 1812, 1906, 2001, 2094, 3088, 3188	
538, 788, 816, 844, 872, 1047, 1076, 1240, 1268, 1433, 1461, 1621, 1717, 1813, 1907, 2002, 2095, 3089, 3189	
539, 789, 817, 845, 873, 1048, 1077, 1241, 1269, 1434, 1462, 1622, 1718, 1814, 1908, 2003, 2096, 3090, 3190	
540, 790, 818, 846, 874, 1049, 1078, 1242, 1270, 1435, 1463, 1623, 1719, 1815, 1909, 2004, 2097, 3091, 3191	
541, 791, 819, 847, 875, 1050, 1079, 1243, 1271, 1436, 1464, 1624, 1720, 1816, 1910, 2005, 2098, 3092, 3192	

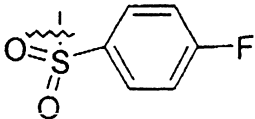
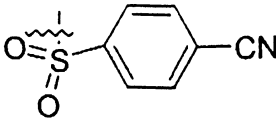
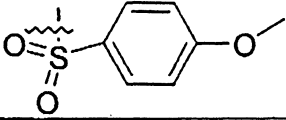
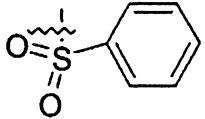
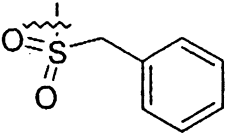
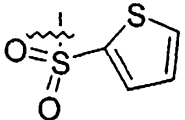
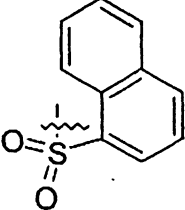
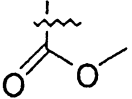
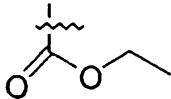
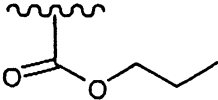
542, 792, 820, 848, 876, 1051, 1080, 1244, 1272, 1437, 1465, 1625, 1721, 1817, 1911, 2006, 2099, 3093, 3193	
543, 793, 821, 849, 877, 1052, 1081, 1245, 1273, 1438, 1466, 1626, 1722, 1818, 1912, 2007, 3000, 3094, 3194	
544, 794, 822, 850, 878, 1053, 1082, 1246, 1274, 1439, 1467, 1627, 1723, 1819, 1913, 2008, 3001, 3095, 3195	
546, 795, 823, 851, 879, 1054, 1083, 1247, 1275, 1440, 1468, 1628, 1724, 1820, 1914, 2009, 3002, 3096, 3196	
547, 796, 824, 852, 880, 1055, 1084, 1248, 1276, 1441, 1469, 1629, 1725, 1821, 1915, 2010, 3003, 3097, 3197	
548, 797, 825, 853, 881, 1056, 1085, 1249, 1277, 1442, 1470, 1630, 1726, 1822, 1916, 2011, 3004, 3098, 3198	
549, 798, 826, 854, 882, 1057, 1086, 1250, 1278, 1443, 1471, 1631, 1727, 1823, 1917, 2012, 3005, 3099, 3199	
550, 799, 827, 855, 883, 1058, 1087, 1251, 1279, 1444, 1472, 1632, 1728, 1824, 1918, 2013, 3006, 3100, 3200	
551, 800, 828, 856, 884, 1059, 1088, 1252, 1280, 1445, 1473, 1633, 1729, 1825, 1919, 2014, 3007, 3101, 3201	
552, 801, 829, 857, 885, 1060, 1089, 1253, 1281, 1446, 1474, 1634, 1730, 1826, 1920, 2015, 3008, 3102, 3202	

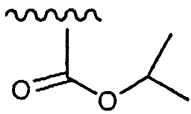
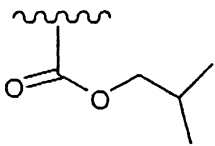
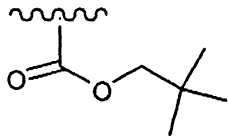
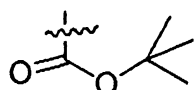
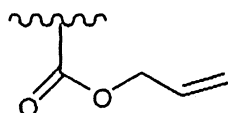
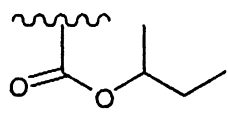
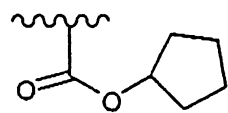
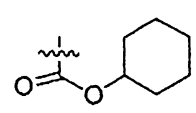
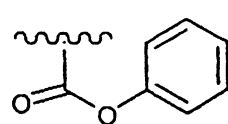
553, 802, 830, 858, 886, 1061, 1090, 1254, 1282, 1447, 1475, 1635, 1731, 1827, 1921, 2016, 3009, 3103, 3203	
554, 803, 831, 859, 887, 1062, 1091, 1255, 1283, 1448, 1476, 1636, 1732, 1828, 1922, 2017, 3010, 3104, 3204	
555, 804, 832, 860, 888, 1063, 1092, 1256, 1284, 1449, 1477, 1637, 1733, 1829, 1923, 2018, 3011, 3105, 3205	
556, 805, 833, 861, 889, 1064, 1093, 1257, 1285, 1450, 1478, 1638, 1734, 1830, 1924, 2019, 3012, 3106, 3206	
557, 806, 834, 862, 890, 1065, 1094, 1258, 1286, 1451, 1479, 1639, 1735, 1831, 1925, 2020, 3013, 3107, 3207	
558, 807, 835, 863, 891, 1066, 1095, 1259, 1287, 1452, 1480, 1640, 1736, 1832, 1926, 2021, 3014, 3108, 3208	
559, 808, 836, 864, 892, 1067, 1096, 1260, 1288, 1453, 1481, 1641, 1737, 1833, 1927, 2022, 3015, 3109, 3209	
560, 809, 837, 865, 893, 1068, 1097, 1261, 1289, 1454, 1482, 1642, 1738, 1834, 1928, 2023, 3016, 3110, 3210	

561, 810, 838, 866, 894, 1069, 1098, 1262, 1290, 1455, 1483, 1643, 1739, 1835, 1929, 2024, 3017, 3111, 3211	
562, 811, 839, 867, 895, 1070, 1099, 1263, 1291, 1456, 1484, 1644, 1740, 1836, 1930, 2025, 3018, 3112, 3212	
563, 812, 840, 868, 896, 1071, 1100, 1264, 1292, 1457, 1485, 1645, 1741, 1837, 1931, 2026, 3019, 3113, 3213	
564, 813, 841, 869, 897, 1072, 1101, 1265, 1293, 1458, 1486, 1646, 1742, 1838, 1932, 2027, 3020, 3114, 3214	
565, 814, 842, 870, 898, 1073, 1102, 1266, 1294, 1459, 1487, 1647, 1743, 1839, 1933, 2028, 3021, 3115, 3215	
899, 923, 947, 971, 1140, 1164, 1333, 1357, 1525, 1549, 1648, 1744, 1840, 1935, 2028a, 3022, 3116, 3216	
568, 900, 924, 948, 973, 1141, 1165, 1334, 1358, 1526, 1550, 1650, 1745, 1841, 1936, 2029, 3023, 3117, 3217	
570, 902, 926, 950, 974, 1143, 1167, 1360, 1528, 1552, 1651, 1747, 1842, 1937, 2030, 3024, 3118, 3218	
571, 903, 927, 951, 975, 1144, 1168, 1336, 1337, 1361, 1529, 1553, 1652, 1748, 1843, 1938, 2031, 3025, 3119, 3219	

(401)

572, 904, 928, 952, 976, 1145, 1169, 1338, 1362, 1527, 1554, 1653, 1749, 1844, 1939, 2032, 3026, 3120, 3220	
573, 905, 929, 953, 977, 1146, 1170, 1339, 1363, 1531, 1555, 1654, 1750, 1845, 1940, 2033, 3027, 3121, 3221	
575, 907, 931, 955, 978, 1148, 1172, 1341, 1365, 1533, 1557, 1656, 1752, 1847, 1942, 2035, 3029, 3123, 3223	
576, 908, 932, 956, 980, 1149, 1173, 1342, 1366, 1534, 1558, 1657, 1753, 1848, 1943, 2036, 3030, 3124, 3224	
577, 909, 933, 957, 981, 1150, 1174, 1343, 1367, 1535, 1559, 1658, 1754, 1849, 1944, 2037, 3031, 3125, 3225	
578, 910, 934, 958, 982, 1151, 1175, 1344, 1368, 1536, 1560, 1659, 1755, 1850, 1945, 2038, 3032, 3126, 3226	
579, 911, 935, 959, 983, 1152, 1176, 1345, 1369, 1537, 1561, 1660, 1756, 1851, 1946, 2039, 3033, 3127, 3227	
580, 913, 937, 961, 985, 1154, 1178, 1346, 1371, 1539, 1563, 1662, 1758, 1852, 1947, 2040, 3034, 3128, 3228	
581, 912, 936, 960, 984, 1153, 1177, 1347, 1370, 1538, 1562, 1663, 1757, 1853, 1948, 2041, 3035, 3129, 3229	
582, 915, 939, 963, 987, 1156, 1180, 1349, 1373, 1541, 1565, 1664, 1760, 1854, 1949, 2042, 3036, 3130, 3230	

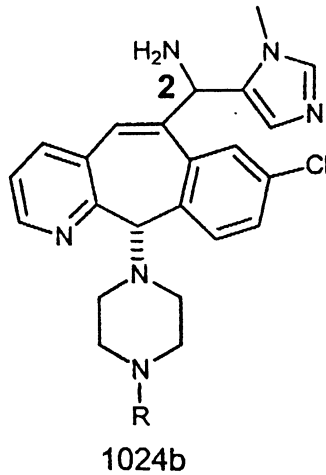
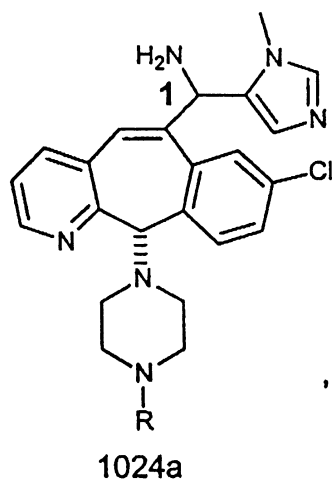
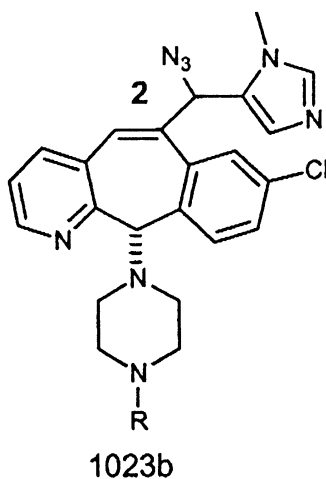
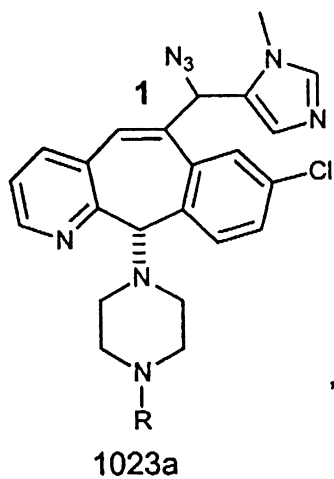
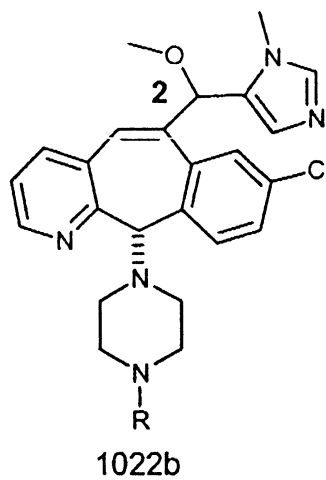
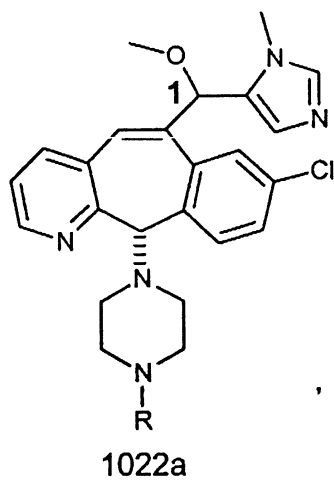
583, 916, 940, 964, 989, 1157, 1181, 1350, 1374, 1542, 1566, 1665, 1761, 1855, 1950, 2043, 3037, 3131, 3231	
584, 917, 941, 965, 990, 1158, 1182, 1351, 1375, 1543, 1567, 1666, 1762, 1856, 1951, 2044, 3038, 3132, 3232	
585, 918, 942, 966, 991, 1159, 1183, 1352, 1376, 1544, 1568, 1667, 1763, 1857, 1952, 2045, 3039, 3133, 3233	
586, 919, 943, 967, 992, 1160, 1184, 1353, 1377, 1545, 1569, 1668, 1764, 1858, 1953, 2046, 3040, 3134, 3234	
587, 920, 944, 968, 993, 1161, 1185, 1354, 1378, 1546, 1570, 1669, 1765, 1859, 1954, 2047, 3041, 3135, 3235	
588, 921, 945, 969, 994, 1162, 1186, 1355, 1379, 1547, 1571, 1670, 1766, 1860, 1955, 2048, 3042, 3136, 3236	
589, 922, 946, 970, 995, 1163, 1187, 1356, 1380, 1548, 1572, 1671, 1767, 1861, 1956, 2049, 3043, 3137, 3237	
604, 715, 733, 751, 769, 1103, 1122, 1296, 1315, 1488, 1506, 1673, 1769, 1863, 1958, 2051, 3045, 3139, 3238	
716, 734, 752, 770, 1104, 1123, 1297, 1316, 1489, 1507, 1674, 1770, 1864, 1959, 2052, 3046, 3140, 3239	
605, 717, 735, 753, 771, 1105, 1124, 1298, 1317, 1490, 1508, 1675, 1771, 1865, 1960, 2053, 3047, 3141, 3240	

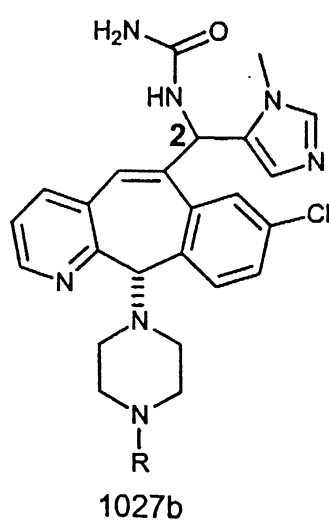
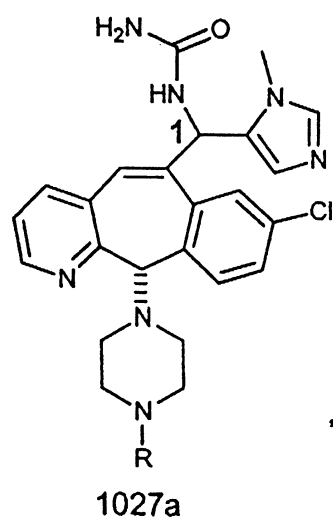
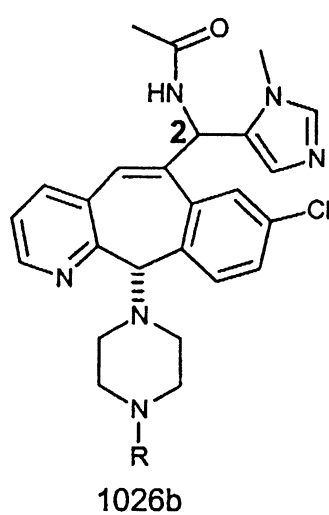
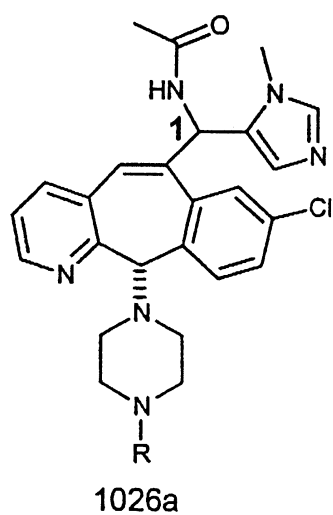
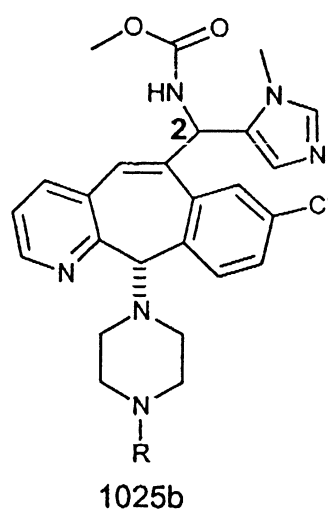
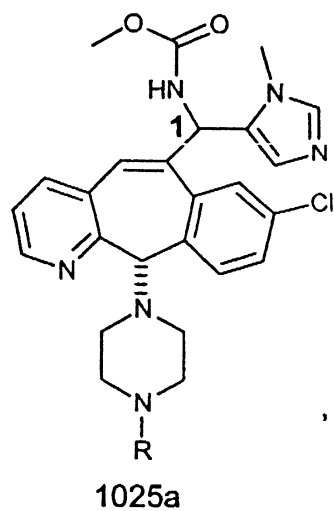
718, 736, 754, 772, 1106, 1125, 1299, 1318, 1491, 1509, 1676, 1772, 1866, 1961, 2054, 3048, 3142, 3241	
719, 737, 755, 773, 1107, 1126, 1300, 1319, 1492, 1511, 1677, 1773, 1867, 1962, 2055, 3049, 3143, 3242	
720, 738, 756, 774, 1108, 1127, 1301, 1320, 1493, 1512, 1678, 1774, 1868, 1963, 2056, 3050, 3144, 3243	
1109, 1510, 1672, 1768, 1862, 1957, 2050, 3044, 3138, 3237a	
721, 739, 757, 775, 1111, 1128, 1303, 1321, 1494, 1513, 1679, 1775, 1869, 1964, 2057, 3051, 3145, 3244	
606, 722, 740, 758, 776, 1110, 1129, 1302, 1322, 1495, 1514, 1680, 1776, 1870, 1965, 2058, 3052, 3146, 3245	
723, 741, 759, 777, 1112, 1130, 1304, 1323, 1496, 1515, 1681, 1777, 1871, 1966, 2059, 3053, 3147, 3246	
724, 742, 760, 778, 1113, 1131, 1305, 1324, 1497, 1516, 1682, 1778, 1872, 1967, 2060, 3054, 3148, 3247	
607, 725, 743, 761, 779, 1120, 1132, 1306, 1331, 1498, 1517, 1683, 1779, 1873, 1968, 2061, 3055, 3149, 3248	

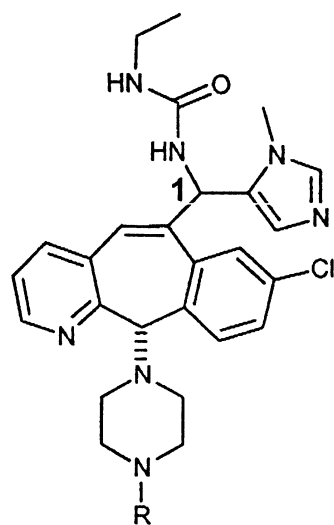
608, 726, 744, 762, 780, 1114, 1133, 1307, 1325, 1499, 1518, 1684, 1780, 1874, 1969, 2062, 3056, 3150, 3249	
609, 727, 745, 763, 781, 1115, 1134, 1308, 1326, 1500, 1519, 1685, 1781, 1875, 1970, 2063, 3057, 3151, 3250	
610, 728, 746, 764, 782, 1116, 1135, 1309, 1327, 1501, 1520, 1686, 1782, 1876, 1971, 2064, 3058, 3152, 3251	
611, 729, 747, 766, 783, 1117, 1136, 1310, 1328, 1502, 1521, 1687, 1783, 1877, 1972, 2065, 3059, 3153, 3252	
612, 730, 749, 765, 784, 1119, 1137, 1311, 1329, 1503, 1522, 1688, 1784, 1878, 1973, 2066, 3060, 3154, 3253	
613, 731, 748, 767, 785, 1118, 1138, 1312, 1330, 1504, 1523, 1689, 1785, 1879, 1974, 2067, 3061, 3155, 3254	
614, 732, 750, 768, 786, 1121, 1139, 1313, 1332, 1505, 1524, 1690, 1786, 1880, 1975, 2068, 3062, 3156, 3255	

實例 3303-4618

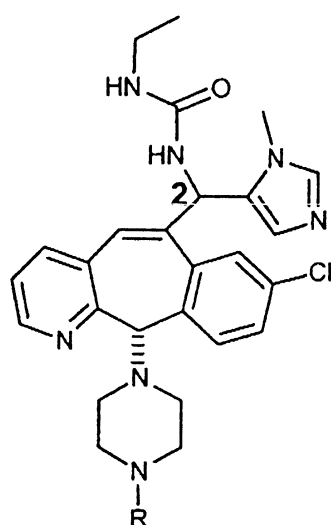
若吾人按照實例 3258-3267、3270-3302 之程序，使用被定義於表 154 中之取代基 R 之相應異氰酸酯、氯化醯、氯化磺醯或氯基甲酸酯，則將獲得下式化合物：



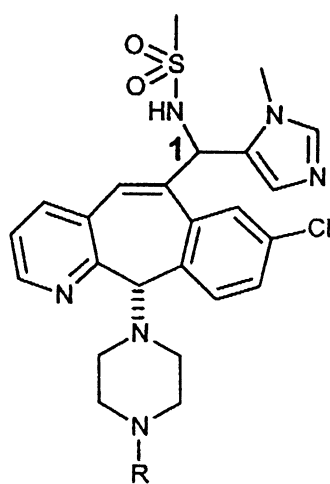




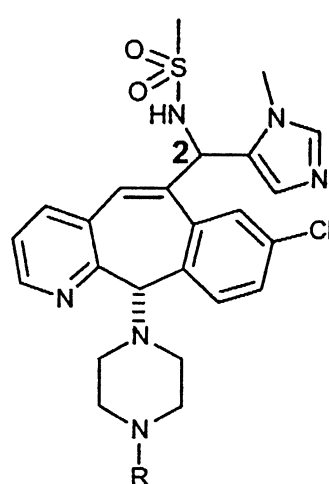
1028a



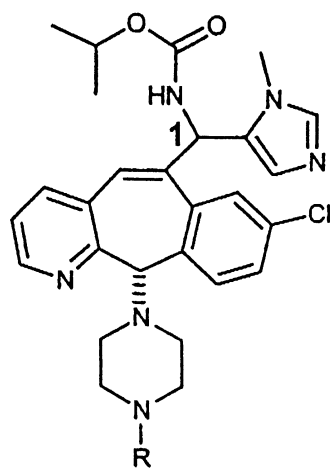
1028b



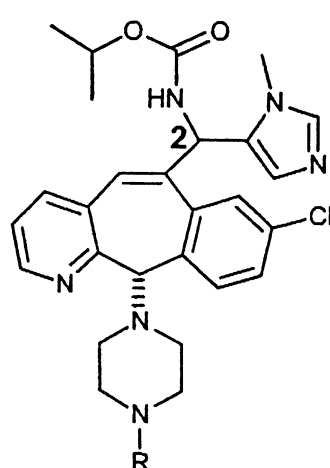
1029a



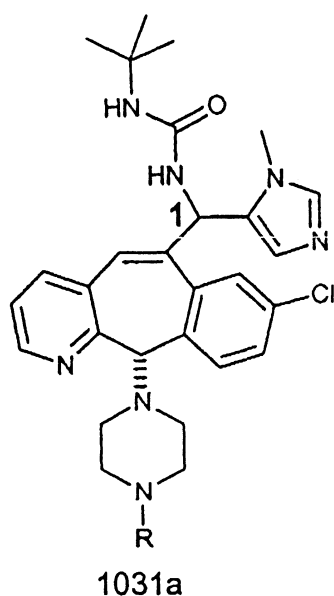
1029b



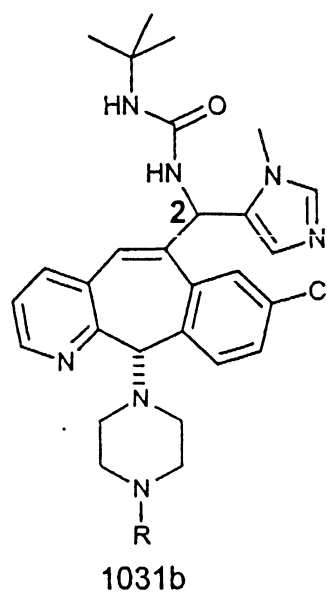
1030a



1030b



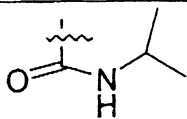
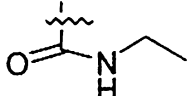
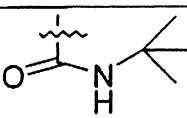
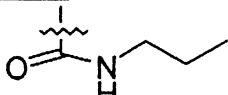
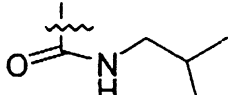
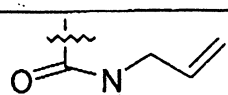
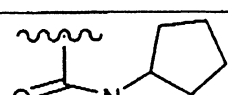
及

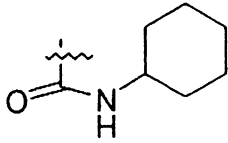
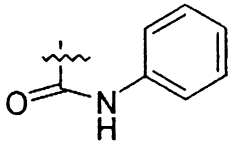
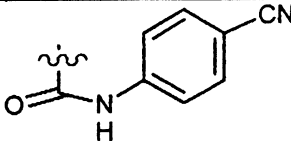
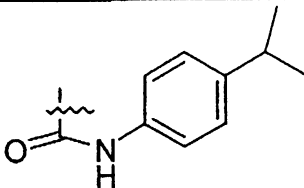
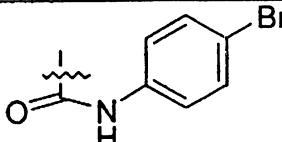
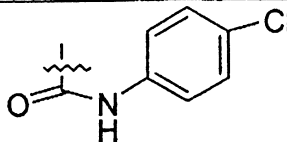
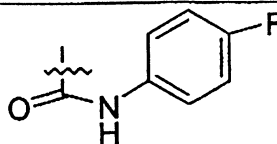


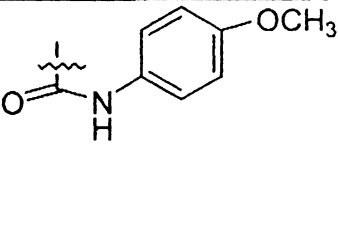
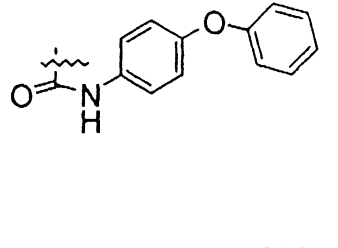
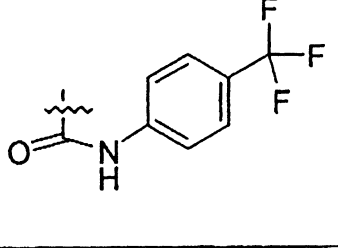
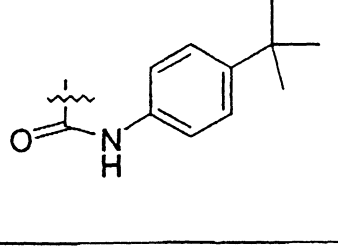
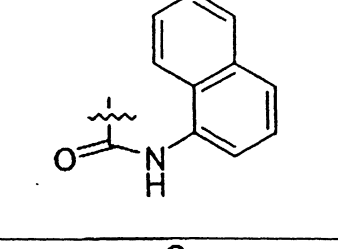
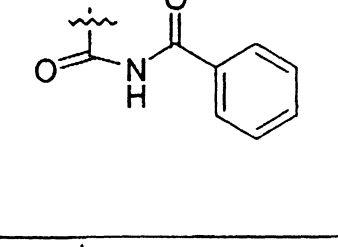
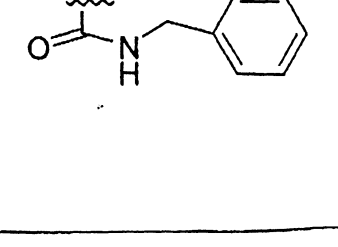
其中 R 係定義於表 154 中，且在化學式中之數字 1 與 2 係個別表示異構物 1 與 2。於表中，"Ex." 表示 "實例"，而 "Compd." 表示 "化合物"。

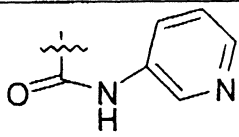
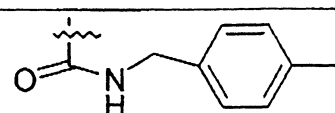
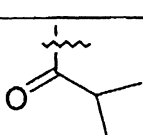
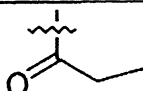
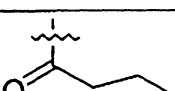
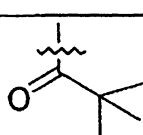
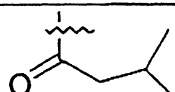
表 154

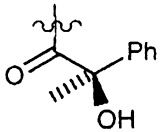
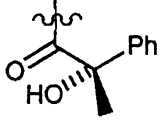
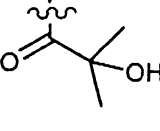
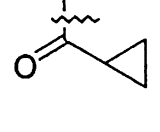
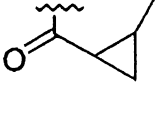
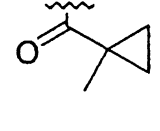
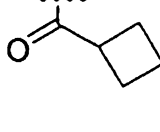
實例	化合物	實例	化合物	實例	化合物	R
3303	1022a	3309	1025a	3316	1028b	
3304	1022b	3310	1025b	3317	1029a	
3305	1023a	3311	1026a	3318	1030a	
3306	1023b	3312	1026b	3319	1030b	
3307	1024a	3313	1027a	3320	1031a	
3308	1024b	3314	1027b	3321	1031b	
		3315	1028a			
3322	1022a	3328	1025a	3335	1028b	
3323	1022b	3329	1025b	3336	1029a	
3324	1023a	3330	1026a	3337	1029b	
3325	1023b	3331	1026b	3338	1030a	
3326	1024a	3332	1027a	3339	1030b	
3327	1024b	3333	1027b	3340	1031a	
		3334	1028a	3341	1031b	

3342	1022a	3348	1025a	3355	1028b	
3343	1022b	3349	1025b	3356	1029a	
3344	1023a	3350	1026a	3357	1029b	
3345	1023b	3351	1026b	3358	1030a	
3346	1024a	3352	1027a	3359	1030b	
3347	1024b	3353	1027b	3360	1031a	
		3354	1028a	3361	1031b	
3362	1022a	3368	1025a	3375	1028b	
3363	1022b	3369	1025b	3376	1029a	
3364	1023a	3370	1026a	3377	1029b	
3365	1023b	3371	1026b	3378	1030a	
3366	1024a	3372	1027a	3379	1030b	
3367	1024b	3373	1027b	3380	1031a	
		3374	1028a	3381	1031b	
3382	1023a	3386	1026a	3391	1028b	
3383	1023b	3387	1027a	3392	1029a	
3384	1025a	3388	1027b	3393	1030a	
3385	1025b	3389	1028a	3394	1030b	
		3390	1028b	3395	1031a	
3396	1022a	3402	1025a	3409	1028b	
3397	1022b	3403	1025b	3410	1029a	
3398	1023a	3404	1026a	3411	1029b	
3399	1023b	3405	1026b	3412	1030a	
3400	1024a	3406	1027a	3413	1030b	
3401	1024b	3407	1027b	3414	1031a	
		3408	1028a	3415	1031b	
3416	1022a	3422	1025a	3429	1028b	
3417	1022b	3423	1025b	3430	1029a	
3418	1023a	3424	1026a	3431	1029b	
3419	1023b	3425	1026b	3432	1030a	
3420	1024a	3426	1027a	3433	1030b	
3421	1024b	3427	1027b	3434	1031a	
		3428	1028a	3435	1031b	
3436	1022a	3442	1025a	3449	1028b	
3437	1022b	3443	1025b	3450	1029a	
3438	1023a	3444	1026a	3451	1029b	
3439	1023b	3445	1026b	3452	1030a	
3440	1024a	3446	1027a	3453	1030b	
3441	1024b	3447	1027b	3454	1031a	
		3448	1028a	3455	1031b	
3456	1022a	3462	1025a	3469	1028b	
3457	1022b	3463	1025b	3470	1029a	
3458	1023a	3464	1026a	3471	1029b	
3459	1023b	3465	1026b	3472	1030a	
3460	1024a	3466	1027a	3473	1030b	
3461	1024b	3467	1027b	3474	1031a	
		3468	1028a	3475	1031b	

3476	1022a	3482	1025a	3489	1028b	
3477	1022b	3483	1025b	3490	1029a	
3478	1023a	3484	1026a	3491	1029b	
3479	1023b	3485	1026b	3492	1030a	
3480	1024a	3486	1027a	3493	1030b	
3481	1024b	3487	1027b	3494	1031a	
		3488	1028a			
3495	1022a	3501	1025a	3508	1028b	
3496	1022b	3502	1025b	3509	1029a	
3497	1023a	3503	1026a	3510	1029b	
3498	1023b	3504	1026b	3511	1030a	
3499	1024a	3505	1027a	3512	1030b	
3500	1024b	3506	1027b	3513	1031a	
		3507	1028a	3514	1031b	
3515	1022a	3521	1025a	3527	1028b	
3516	1022b	3522	1025b	3528	1029a	
3517	1023a	3523	1026a	3529	1029b	
3518	1023b	3524	1027a	3530	1030a	
3519	1024a	3525	1027b	3531	1030b	
3520	1024b	3526	1028a	3532	1031a	
3533	1022a	3539	1025a	3546	1028b	
3534	1022b	3540	1025b	3547a	1029a	
3535	1023a	3541	1026a	3547	1029b	
3536	1023b	3542	1026b	3548	1030a	
3537	1024a	3543	1027a	3549	1030b	
3538	1024b	3544	1027b	3550	1031a	
		3545	1028a	3551	1031b	
3552	1022a	3558	1025a	3565	1028b	
3553	1022b	3559	1025b	3566	1029a	
3554	1023a	3560	1026a	3567	1029b	
3555	1023b	3561	1026b	3568	1030a	
3556	1024a	3562	1027a	3569	1030b	
3557	1024b	3563	1027b	3570	1031a	
		3664	1028a	3571	1031b	
3572	1022a	3578	1025a	3585	1028b	
3573	1022b	3579	1025b	3586	1029a	
3574	1023a	3580	1026a	3587	1029b	
3575	1023b	3581	1026b	3588	1030a	
3576	1024a	3582	1027a	3589	1030b	
3577	1024b	3583	1027b	3590	1031a	
		3584	1028a	3591	1031b	
3592	1022a	3598	1025a	3605	1028b	
3593	1022b	3599	1025b	3606	1029a	
3594	1023a	3600	1026a	3607	1029b	
3595	1023b	3601	1026b	3608	1030a	
3596	1024a	3602	1027a	3609	1030b	
3597	1024b	3603	1027b	3610	1031a	
		3604	1028a	3611	1031b	

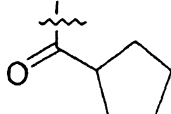
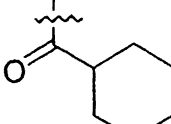
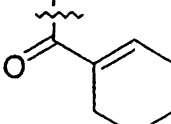
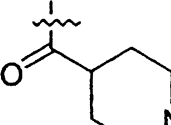
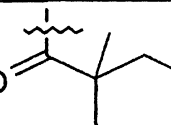
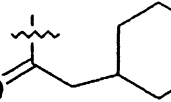
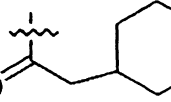
3612	1022a	3618	1025a	3625	1028b	
3613	1022b	3619	1025b	3626	1029a	
3614	1023a	3620	1026a	3627	1029b	
3615	1023b	3621	1026b	3628	1030a	
3616	1024a	3622	1027a	3629	1030b	
3617	1024b	3623	1027b	3630	1031a	
		3624	1028a	3631	1031b	
3632	1022a	3638	1025a	3645	1028b	
3633	1022b	3639	1025b	3646	1029a	
3634	1023a	3640	1026a	3647	1029b	
3635	1023b	3641	1026b	3648	1030a	
3636	1024a	3642	1027a	3649	1030b	
3637	1024b	3643	1027b	3650	1031a	
		3644	1028a	3651	1031b	
3652	1022a	3658	1025a	3665	1028b	
3653	1022b	3659	1025b	3666	1029a	
3654	1023a	3660	1026a	3667	1029b	
3655	1023b	3661	1026b	3668	1030a	
3656	1024a	3662	1027a	3669	1030b	
3657	1024b	3663	1027b	3670	1031a	
		3664	1028a	3671	1031b	
3672	1022a	3678	1025a	3685	1028b	
3673	1022b	3679	1025b	3686	1029a	
3674	1023a	3680	1026a	3687	1029b	
3675	1023b	3681	1026b	3688	1030a	
3676	1024a	3682	1027a	3689	1030b	
3677	1024b	3683	1027b	3690	1031a	
		3684	1028a	3691	1031b	
3692	1022a	3698	1025a	3705	1028b	
3693	1022b	3699	1025b	3706	1029a	
3694	1023a	3700	1026a	3707	1029b	
3695	1023b	3701	1026b	3708	1030a	
3696	1024a	3702	1027a	3709	1030b	
3697	1024b	3703	1027b	3710	1031a	
		3704	1028a	3711	1031b	
3712	1022a	3718	1025a	3725	1028b	
3713	1022b	3719	1025b	3726	1029a	
3714	1023a	3720	1026a	3727	1029b	
3715	1023b	3721	1026b	3728	1030a	
3716	1024a	3722	1027a	3729	1030b	
3717	1024b	3723	1027b	3730	1031a	
		3724	1028a	3731	1031b	
3732	1022a	3738	1025a	3745	1028b	
3733	1022b	3739	1025b	3746	1029a	
3734	1023a	3740	1026a	3747	1029b	
3735	1023b	3741	1026b	3748	1030a	
3736	1024a	3742	1027a	3749	1030b	
3737	1024b	3743	1027b	3750	1031a	
		3744	1028a	3751	1031b	

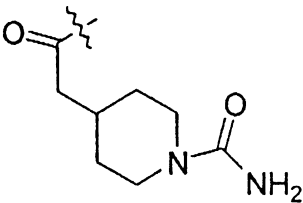
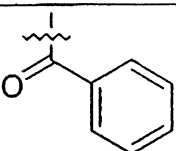
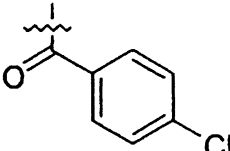
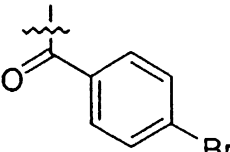
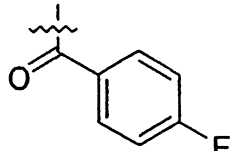
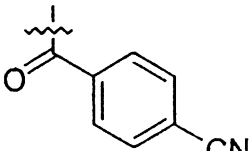
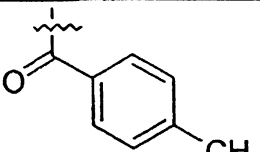
3752	1022a	3758	1025a	3765	1028b	
3753	1022b	3759	1025b	3766	1029a	
3754	1023a	3760	1026a	3767	1029b	
3755	1023b	3761	1026b	3768	1030a	
3756	1024a	3762	1027a	3769	1030b	
3757	1024b	3763	1027b	3770	1031a	
		3764	1028a	3771	1031b	
3772	1022a	3778	1025a	3785	1028b	
3773	1022b	3779	1025b	3786	1029a	
3774	1023a	3780	1026a	3787	1029b	
3775	1023b	3781	1026b	3788	1030a	
3776	1024a	3782	1027a	3789	1030b	
3777	1024b	3783	1027b	3790	1031a	
		3784	1028a	3791	1031b	
3792	1022a	3798	1025a	3805	1028b	
3793	1022b	3799	1025b	3806	1029a	
3794	1023a	3800	1026a	3807	1029b	
3795	1023b	3801	1026b	3808	1030a	
3796	1024a	3802	1027a	3809	1030b	
3797	1024b	3803	1027b	3810	1031a	
		3804	1028a	3811	1031b	
3812	1022a	3818	1025a	3825	1028b	
3813	1022b	3819	1025b	3826	1029a	
3814	1023a	3820	1026a	3827	1029b	
3815	1023b	3821	1026b	3828	1030a	
3816	1024a	3822	1027a	3829	1030b	
3817	1024b	3823	1027b	3830	1031a	
		3824	1028a	3831	1031b	
3832	1022a	3838	1025a	3845	1028b	
3833	1022b	3839	1025b	3846	1029a	
3834	1023a	3840	1026a	3847	1029b	
3835	1023b	3841	1026b	3848	1030a	
3836	1024a	3842	1027a	3849	1030b	
3837	1024b	3843	1027b	3850	1031a	
		3844	1028a	3851	1031b	
3852	1022a	3858	1025a	3865	1028b	
3853	1022b	3859	1025b	3866	1029a	
3854	1023a	3860	1026a	3867	1029b	
3855	1023b	3861	1026b	3868	1030a	
3856	1024a	3862	1027a	3869	1030b	
3857	1024b	3863	1027b	3870	1031a	
		3864	1028a	3871	1031b	
3872	1022a	3878	1025a	3885	1028b	
3873	1022b	3879	1025b	3886	1029a	
3874	1023a	3880	1026a	3887	1029b	
3875	1023b	3881	1026b	3888	1030a	
3876	1024a	3882	1027a	3889	1030b	
3877	1024b	3883	1027b	3890	1031a	
		3884	1028a	3891	1031b	

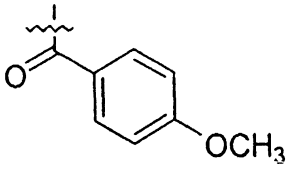
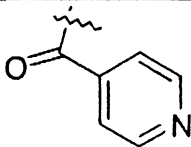
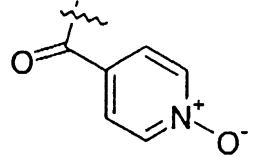
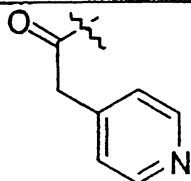
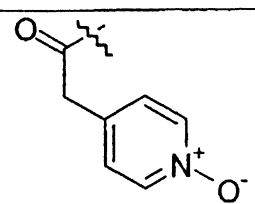
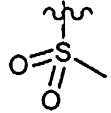
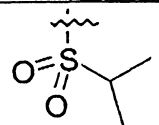
3892	1022b	3897	1025a	3904	1028b	
3893	1023a	3898	1025b	3905	1029a	
3894	1023b	3899	1026a	3906	1029b	
3895	1024a	3900	1026b	3907	1030a	
3896	1024b	3901	1027a	3908	1030b	
		3902	1027b	3909	1031a	
		3903	1028a	3910	1031b	
3911	1022b	3916	1025a	3923	1028b	
3912	1023a	3917	1025b	3924	1029a	
3913	1023b	3918	1026a	3925	1029b	
3914	1024a	3919	1026b	3926	1030a	
3915	1024b	3920	1027a	3927	1030b	
		3921	1027b	3928	1031a	
		3922	1028a	3929	1031b	
3930	1022b	3935	1026b	3941	1029a	
3931	1024a	3936	1027a	3942	1029b	
3932	1025a	3937	1027b	3943	1030a	
3933	1025b	3938	1028a	3944	1030b	
3934	1026a	3940	1028b	3945	1031a	
					1031b	
3946	1022a	3952	1025a	3959	1028b	
3947	1022b	3953	1025b	3960	1029a	
3948	1023a	3954	1026a	3961	1029b	
3949	1023b	3955	1026b	3962	1030a	
3950	1024a	3956	1027a	3963	1030b	
3951	1024b	3957	1027b	3964	1031a	
		3958	1028a	3965	1031b	
3966	1022a	3972	1025a	3979	1028b	
3967	1022b	3973	1025b	3980	1029a	
3968	1023a	3974	1026a	3981	1029b	
3969	1023b	3975	1026b	3982	1030a	
3970	1024a	3976	1027a	3983	1030b	
3971	1024b	3977	1027b	3984	1031a	
		3978	1028a	3985	1031b	
3986	1022a	3992	1025a	3999	1028b	
3987	1022b	3993	1025b	3400.1	1029a	
3988	1023a	3994	1026a	3401.1	1029b	
3989	1023b	3995	1026b	3402.1	1030a	
3990	1024a	3996	1027a	3403.1	1030b	
3991	1024b	3997	1027b	3404.1	1031a	
		3998	1028a	3405.1	1031b	
3406.1	1022a	3412.1	1025a	3419.1	1028b	
3407.1	1022b	3413.1	1025b	3420.1	1029a	
3408.1	1023a	3414.1	1026a	3421.1	1029b	
3409.1	1023b	3415.1	1026b	3422.1	1030a	
3410.1	1024a	3416.1	1027a	3423.1	1030b	
3411.1	1024b	3417.1	1027b	3424.1	1031a	
		3418.1	1028a	3425.1	1031b	

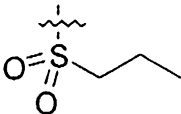
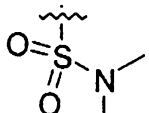
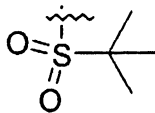
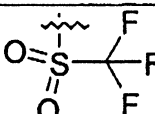
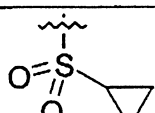
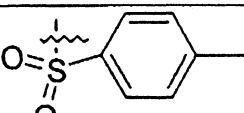
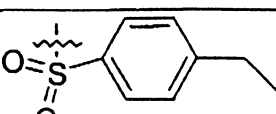
(414)

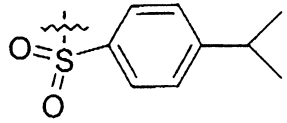
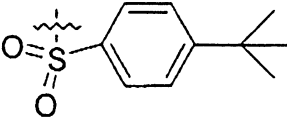
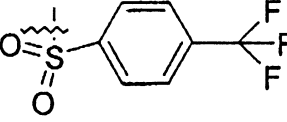
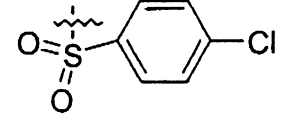
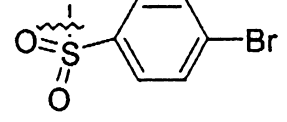
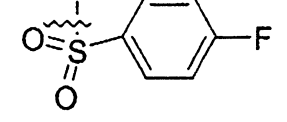
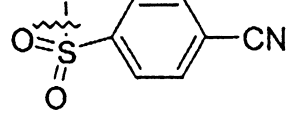
發明說明續頁

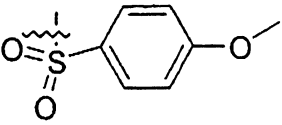
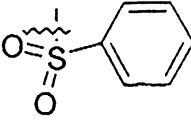
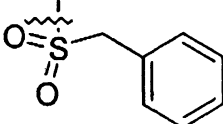
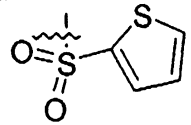
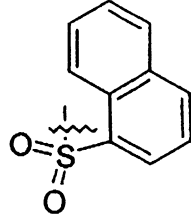
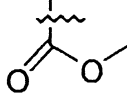
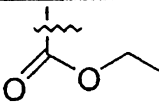
3426.1	1022a	3432.1	1025a	3439.1	1028b	
3427.1	1022b	3433.1	1025b	3440.1	1029a	
3428.1	1023a	3434.1	1026a	3441.1	1029b	
3429.1	1023b	3435.1	1026b	3442.1	1030a	
3430.1	1024a	3436.1	1027a	3443.1	1030b	
3431.1	1024b	3437.1	1027b	3444.1	1031a	
		3438.1	1028a	3445.1	1031b	
3446.1	1022a	3452.1	1025a	3459.1	1028b	
3447.1	1022b	3453.1	1025b	3460.1	1029a	
3448.1	1023a	3454.1	1026a	3461.1	1029b	
3449.1	1023b	3455.1	1026b	3462.1	1030a	
3450.1	1024a	3456.1	1027a	3463.1	1030b	
3451.1	1024b	3457.1	1027b	3464.1	1031a	
		3458.1	1028a	3465.1	1031b	
3466.1	1022a	3472.1	1025a	3479.1	1028b	
3467.1	1022b	3473.1	1025b	3480.1	1029a	
3468.1	1023a	3474.1	1026a	3481.1	1029b	
3469.1	1023b	3475.1	1026b	3482.1	1030a	
3470.1	1024a	3476.1	1027a	3483.1	1030b	
3471.1	1024b	3477.1	1027b	3484.1	1031a	
		3478.1	1028a	3485.1	1031b	
3486.1	1022a	3492.1	1025a	3499.1	1028b	
3487.1	1022b	3493.1	1025b	3500.1	1029a	
3488.1	1023a	3494.1	1026a	3501.1	1029b	
3489.1	1023b	3495.1	1026b	3502.1	1030a	
3490.1	1024a	3496.1	1027a	3503.1	1030b	
3491.1	1024b	3497.1	1027b	3504.1	1031a	
		3498.1	1028a	3505.1	1031b	
3506.1	1022a	3512.1	1025a	3519.1	1028b	
3507.1	1022b	3513.1	1025b	3520.1	1029a	
3508.1	1023a	3514.1	1026a	3521.1	1029b	
3509.1	1023b	3515.1	1026b	3522.1	1030a	
3510.1	1024a	3516.1	1027a	3523.1	1030b	
3511.1	1024b	3517.1	1027b	3524.1	1031a	
		3518.1	1028a	3525.1	1031b	
3526.1	1022a	3532.1	1025a	3539.1	1028b	
3527.1	1022b	3533.1	1025b	3540.1	1029a	
3528.1	1023a	3534.1	1026a	3541.1	1029b	
3529.1	1023b	3535.1	1026b	3542.1	1030a	
3530.1	1024a	3536.1	1027a	3543.1	1030b	
3531.1	1024b	3537.1	1027b	3544.1	1031a	
		3538.1	1028a	3545.1	1031b	
3546.1	1022a	3552.1	1025a	3559.1	1028b	
3547.1	1022b	3553.1	1025b	3560.1	1029a	
3548.1	1023a	3554.1	1026a	3561.1	1029b	
3549.1	1023b	3555.1	1026b	3562.1	1030a	
3550.1	1024a	3556.1	1027a	3563.1	1030b	
3551.1	1024b	3557.1	1027b	3564.1	1031a	
		3558.1	1028a	3565.1	1031b	

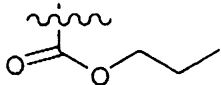
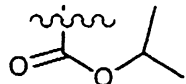
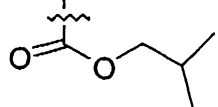
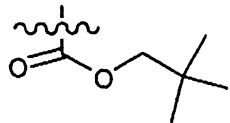
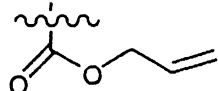
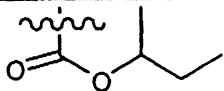
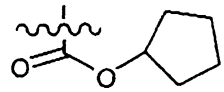
3566.1	1022a	3572.1	1025a	3579.1	1028b	
3567.1	1022b	3573.1	1025b	3580.1	1029a	
3568.1	1023a	3574.1	1026a	3581.1	1029b	
3569.1	1023b	3575.1	1026b	3582.1	1030a	
3570.1	1024a	3576.1	1027a	3583.1	1030b	
3571.1	1024b	3577.1	1027b	3584.1	1031a	
		3578.1	1028a	3585.1	1031b	
3586.1	1022a	3592.1	1025a	3599.1	1028b	
3587.1	1022b	3593.1	1025b	3600.1	1029a	
3588.1	1023a	3594.1	1026a	3601.1	1029b	
3589.1	1023b	3595.1	1026b	3602.1	1030a	
3590.1	1024a	3596.1	1027a	3603.1	1030b	
3591.1	1024b	3597.1	1027b	3604.1	1031a	
		3598.1	1028a	3605.1	1031b	
3606.1	1022a	3612.1	1025a	3619.1	1028b	
3607.1	1022b	3613.1	1025b	3620.1	1029a	
3608.1	1023a	3614.1	1026a	3621.1	1029b	
3609.1	1023b	3615.1	1026b	3622.1	1030a	
3610.1	1024a	3616.1	1027a	3623.1	1030b	
3611.1	1024b	3617.1	1027b	3624.1	1031a	
		3618.1	1028a	3625.1	1031b	
3626.1	1022a	3632.1	1025a	3639.1	1028b	
3627.1	1022b	3633.1	1025b	3640.1	1029a	
3628.1	1023a	3634.1	1026a	3641.1	1029b	
3629.1	1023b	3635.1	1026b	3642.1	1030a	
3630.1	1024a	3636.1	1027a	3643.1	1030b	
3631.1	1024b	3637.1	1027b	3644.1	1031a	
		3638.1	1028a	3645.1	1031b	
3646.1	1022a	3652.1	1025a	3659.1	1028b	
3647.1	1022b	3653.1	1025b	3660.1	1029a	
3648.1	1023a	3654.1	1026a	3661.1	1029b	
3649.1	1023b	3655.1	1026b	3662.1	1030a	
3650.1	1024a	3656.1	1027a	3663.1	1030b	
3651.1	1024b	3657.1	1027b	3664.1	1031a	
		3658.1	1028a	3665.1	1031b	
3666.1	1022a	3672.1	1025a	3679.1	1028b	
3667.1	1022b	3673.1	1025b	3680.1	1029a	
3668.1	1023a	3674.1	1026a	3681.1	1029b	
3669.1	1023b	3675.1	1026b	3682.1	1030a	
3670.1	1024a	3676.1	1027a	3683.1	1030b	
3671.1	1024b	3677.1	1027b	3684.1	1031a	
		3678.1	1028a	3685.1	1031b	
3686.1	1022a	3692.1	1025a	3699.1	1028b	
3687.1	1022b	3693.1	1025b	3700.1	1029a	
3688.1	1023a	3694.1	1026a	3701.1	1029b	
3689.1	1023b	3695.1	1026b	3702.1	1030a	
3690.1	1024a	3696.1	1027a	3703.1	1030b	
3691.1	1024b	3697.1	1027b	3704.1	1031a	
		3698.1	1028a	3705.1	1031b	

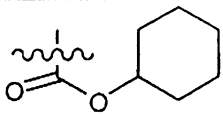
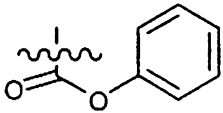
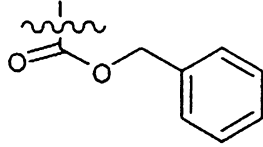
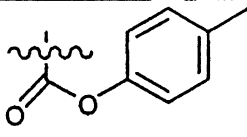
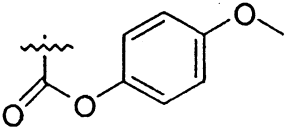
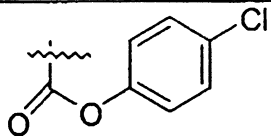
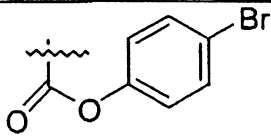
3706.1	1022a	3712.1	1025a	3719.1	1028b	
3707.1	1022b	3713.1	1025b	3720.1	1029a	
3708.1	1023a	3714.1	1026a	3721.1	1029b	
3709.1	1023b	3715.1	1026b	3722.1	1030a	
3710.1	1024a	3716.1	1027a	3723.1	1030b	
3711.1	1024b	3717.1	1027b	3724.1	1031a	
		3718.1	1028a	3725.1	1031b	
3726.1	1022a	3732.1	1025a	3739.1	1028b	
3727.1	1022b	3733.1	1025b	3740.1	1029a	
3728.1	1023a	3734.1	1026a	3741.1	1029b	
3729.1	1023b	3735.1	1026b	3742.1	1030a	
3730.1	1024a	3736.1	1027a	3743.1	1030b	
3731.1	1024b	3737.1	1027b	3744.1	1031a	
		3738.1	1028a	3745.1	1031b	
3746.1	1022a	3752.1	1025a	3759.1	1028b	
3747.1	1022b	3753.1	1025b	3760.1	1029a	
3748.1	1023a	3754.1	1026a	3761.1	1029b	
3749.1	1023b	3755.1	1026b	3762.1	1030a	
3750.1	1024a	3756.1	1027a	3763.1	1030b	
3751.1	1024b	3757.1	1027b	3764.1	1031a	
		3758.1	1028a	3765.1	1031b	
3766.1	1022a	3772.1	1025a	3779.1	1028b	
3767.1	1022b	3773.1	1025b	3780.1	1029a	
3768.1	1023a	3774.1	1026a	3781.1	1029b	
3769.1	1023b	3775.1	1026b	3782.1	1030a	
3770.1	1024a	3776.1	1027a	3783.1	1030b	
3771.1	1024b	3777.1	1027b	3784.1	1031a	
		3778.1	1028a	3785.1	1031b	
3786.1	1022a	3792.1	1025a	3799.1	1028b	
3787.1	1022b	3793.1	1025b	3800.1	1029a	
3788.1	1023a	3794.1	1026a	3801.1	1029b	
3789.1	1023b	3795.1	1026b	3802.1	1030a	
3790.1	1024a	3796.1	1027a	3803.1	1030b	
3791.1	1024b	3797.1	1027b	3804.1	1031a	
		3798.1	1028a	3805.1	1031b	
3806.1	1022a	3812.1	1025a	3818.1	1028a	
3807.1	1022b	3813.1	1025b	3819.1	1028b	
3808.1	1023a	3814.1	1026a	3820.1	1029a	
3809.1	1023b	3815.1	1026b	3821.1	1030a	
3810.1	1024a	3816.1	1027a	3822.1	1030b	
3811.1	1024b	3817.1	1027b	3823.1	1031a	
3824.1	1022a	3830.1	1025a	3837.1	1028b	
3825.1	1022b	3831.1	1025b	3838.1	1029a	
3826.1	1023a	3832.1	1026a	3839.1	1029b	
3827.1	1023b	3833.1	1026b	3840.1	1030a	
3828.1	1024a	3834.1	1027a	3841.1	1030b	
3829.1	1024b	3835.1	1027b	3842.1	1031a	
		3836.1	1028a	3843.1	1031b	

3844.1	1022a	3850.1	1025a	3857.1	1028b	
3845.1	1022b	3851.1	1025b	3858.1	1029a	
3846.1	1023a	3852.1	1026a	3859.1	1029b	
3847.1	1023b	3853.1	1026b	3860.1	1030a	
3848.1	1024a	3854.1	1027a	3861.1	1030b	
3849.1	1024b	3855.1	1027b	3862.1	1031a	
		3856.1	1028a	3863.1	1031b	
3864.1	1022a	3870.1	1025a	3877.1	1028b	
3865.1	1022b	3871.1	1025b	3878.1	1029a	
3866.1	1023a	3872.1	1026a	3879.1	1029b	
3867.1	1023b	3873.1	1026b	3880.1	1030a	
3868.1	1024a	3874.1	1027a	3881.1	1030b	
3869.1	1024b	3875.1	1027b	3882.1	1031a	
		3876.1	1028a	3883.1	1031b	
3884.1	1022a	3890.1	1025a	3897.1	1028b	
3885.1	1022b	3891.1	1025b	3898.1	1029a	
3886.1	1023a	3892.1	1026a	3899.1	1029b	
3887.1	1023b	3893.1	1026b	3900.1	1030a	
3888.1	1024a	3894.1	1027a	3901.1	1030b	
3889.1	1024b	3895.1	1027b	3902.1	1031a	
		3896.1	1028a	3903.1	1031b	
3904.1	1022a	3910.1	1025a	3917.1	1028b	
3905.1	1022b	3911.1	1025b	3918.1	1029a	
3906.1	1023a	3912.1	1026a	3919.1	1029b	
3907.1	1023b	3913.1	1026b	3920.1	1030a	
3908.1	1024a	3914.1	1027a	3921.1	1030b	
3909.1	1024b	3915.1	1027b	3922.1	1031a	
		3916.1	1028a	3923.1	1031b	
3944.1	1022a	3950.1	1025a	3957.1	1028b	
3945.1	1022b	3951.1	1025b	3958.1	1029a	
3946.1	1023a	3952.1	1026a	3959.1	1029b	
3947.1	1023b	3953.1	1026b	3960.1	1030a	
3948.1	1024a	3954.1	1027a	3961.1	1030b	
3949.1	1024b	3955.1	1027b	3962.1	1031a	
		3956.1	1028a	3963.1	1031b	
3964.1	1022a	3970.1	1025a	3977.1	1028b	
3965.1	1022b	3971.1	1025b	3978.1	1029a	
3966.1	1023a	3972.1	1026a	3979.1	1029b	
3967.1	1023b	3973.1	1026b	3980.1	1030a	
3968.1	1024a	3974.1	1027a	3981.1	1030b	
3969.1	1024b	3975.1	1027b	3982.1	1031a	
		3976.1	1028a	3983.1	1031b	
3984.1	1022a	3990.1	1025a	3997.1	1028b	
3985.1	1022b	3991.1	1025b	3998.1	1029a	
3986.1	1023a	3992.1	1026a	3999.1	1029b	
3987.1	1023b	3993.1	1026b	4000	1030a	
3988.1	1024a	3994.1	1027a	4001	1030b	
3989.1	1024b	3995.1	1027b	4002	1031a	
		3996.1	1028a	4003	1031b	

4004	1022a	4010	1025a	4017	1028b	
4005	1022b	4011	1025b	4018	1029a	
4006	1023a	4012	1026a	4019	1029b	
4007	1023b	4013	1026b	4020	1030a	
4008	1024a	4014	1027a	4021	1030b	
4009	1024b	4015	1027b	4022	1031a	
		4016	1028a	4023	1031b	
4024	1022a	4030	1025a	4037	1028b	
4025	1022b	4031	1025b	4038	1029a	
4026	1023a	4032	1026a	4039	1029b	
4027	1023b	4033	1026b	4040	1030a	
4028	1024a	4034	1027a	4041	1030b	
4029	1024b	4035	1027b	4042	1031a	
		4036	1028a	4043	1031b	
4044	1022a	4050	1025a	4057	1028b	
4045	1022b	4051	1025b	4058	1029a	
4046	1023a	4052	1026a	4059	1029b	
4047	1023b	4053	1026b	4060	1030a	
4048	1024a	4054	1027a	4061	1030b	
4049	1024b	4055	1027b	4062	1031a	
		4056	1028a	4063	1031b	
4064	1022a	4070	1025a	4077	1028b	
4065	1022b	4071	1025b	4078	1029a	
4066	1023a	4072	1026a	4079	1029b	
4067	1023b	4073	1026b	4080	1030a	
4068	1024a	4074	1027a	4081	1030b	
4069	1024b	4075	1027b	4082	1031a	
		4076	1028a	4083	1031b	
4084	1022a	4090	1025a	4097	1028b	
4085	1022b	4091	1025b	4098	1029a	
4086	1023a	4092	1026a	4099	1029b	
4087	1023b	4093	1026b	4100	1030a	
4088	1024a	4094	1027a	4101	1030b	
4089	1024b	4095	1027b	4102	1031a	
		4096	1028a	4103	1031b	
4104	1022a	4110	1025a	4117	1028b	
4105	1022b	4111	1025b	4118	1029a	
4106	1023a	4112	1026a	4119	1029b	
4107	1023b	4113	1026b	4120	1030a	
4108	1024a	4114	1027a	4121	1030b	
4109	1024b	4115	1027b	4122	1031a	
		4116	1028a	4123	1031b	
4124	1022a	4130	1025a	4137	1028b	
4125	1022b	4131	1025b	4138	1029a	
4126	1023a	4132	1026a	4139	1029b	
4127	1023b	4133	1026b	4140	1030a	
4128	1024a	4134	1027a	4141	1030b	
4129	1024b	4135	1027b	4142	1031a	
		4136	1028a	4143	1031b	

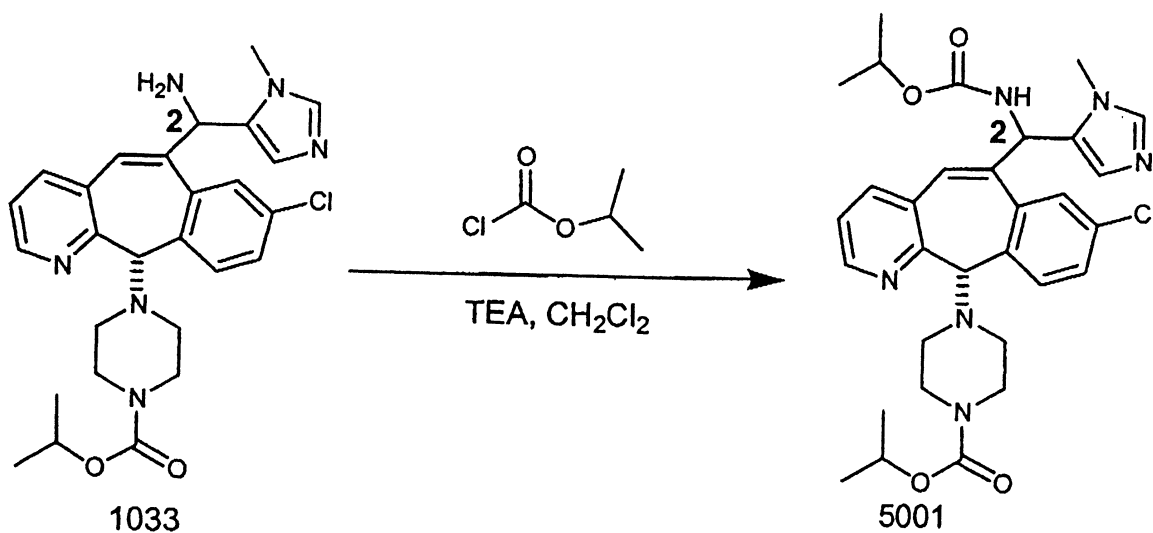
4144	1022a	4150	1025a	4157	1028b	
4145	1022b	4151	1025b	4158	1029a	
4146	1023a	4152	1026a	4159	1029b	
4147	1023b	4153	1026b	4160	1030a	
4148	1024a	4154	1027a	4161	1030b	
4149	1024b	4155	1027b	4162	1031a	
		4156	1028a	4163	1031b	
4164	1022a	4170	1025a	4177	1028b	
4165	1022b	4171	1025b	4178	1029a	
4166	1023a	4172	1026a	4179	1029b	
4167	1023b	4173	1026b	4180	1030a	
4168	1024a	4174	1027a	4181	1030b	
4169	1024b	4175	1027b	4182	1031a	
		4176	1028a	4183	1031b	
4184	1022a	4190	1025a	4197	1028b	
4185	1022b	4191	1025b	4198	1029a	
4186	1023a	4192	1026a	4199	1029b	
4187	1023b	4193	1026b	4200	1030a	
4188	1024a	4194	1027a	4201	1030b	
4189	1024b	4195	1027b	4202	1031a	
		4196	1028a	4203	1031b	
4204	1022a	4210	1025a	4217	1028b	
4205	1022b	4211	1025b	4218	1029a	
4206	1023a	4212	1026a	4219	1029b	
4207	1023b	4213	1026b	4220	1030a	
4208	1024a	4214	1027a	4221	1030b	
4209	1024b	4215	1027b	4222	1031a	
		4216	1028a	4223	1031b	
4224	1022a	4230	1025a	4237	1028b	
4225	1022b	4231	1025b	4238	1029a	
4226	1023a	4232	1026a	4239	1029b	
4227	1023b	4233	1026b	4240	1030a	
4228	1024a	4234	1027a	4241	1030b	
4229	1024b	4235	1027b	4242	1031a	
		4236	1028a	4243	1031b	
4244	1022a	4250	1025a	4257	1028b	
4245	1022b	4251	1025b	4258	1029a	
4246	1023a	4252	1026a	4259	1029b	
4247	1023b	4253	1026b	4260	1030a	
4248	1024a	4254	1027a	4261	1030b	
4249	1024b	4255	1027b	4262	1031a	
		4256	1028a	4263	1031b	
4264	1022a	4270	1025a	4277	1028b	
4265	1022b	4271	1025b	4278	1029a	
4266	1023a	4272	1026a	4279	1029b	
4267	1023b	4273	1026b	4280	1030a	
4268	1024a	4274	1027a	4281	1030b	
4269	1024b	4275	1027b	4282	1031a	
		4276	1028a	4283	1031b	

4284	1022a	4290	1025a	4297	1028b	
4285	1022b	4291	1025b	4298	1029a	
4286	1023a	4292	1026a	4299	1029b	
4287	1023b	4293	1026b	4300	1030a	
4288	1024a	4294	1027a	4301	1030b	
4289	1024b	4295	1027b	4302	1031a	
		4296	1028a	4303	1031b	
4304	1022a	4310	1025a	4316	1028b	
4305	1022b	4311	1025b	4317	1029a	
4306	1023a	4312	1026a	4317a	1030a	
4307	1023b	4313	1027a	4320	1031a	
4308	1024a	4314	1027b			
4309	1024b	4315	1028a			
4321	1022a	4327	1025a	4334	1028b	
4322	1022b	4328	1025b	4335	1029a	
4323	1023a	4329	1026a	4336	1029b	
4324	1023b	4330	1026b	4337	1030a	
4325	1024a	4331	1027a	4338	1030b	
4326	1024b	4332	1027b	4339	1031a	
		4333	1028a	4340	1031b	
4341	1022a	4347	1025a	4354	1028b	
4342	1022b	4348	1025b	4355	1029a	
4343	1023a	4349	1026a	4356	1029b	
4344	1023b	4350	1026b	4357	1030a	
4345	1024a	4351	1027a	4358	1030b	
4346	1024b	4352	1027b	4359	1031a	
		4353	1028a	4360	1031b	
4361	1022a	4367	1025a	4374	1028b	
4362	1022b	4368	1025b	4375	1029a	
4363	1023a	4369	1026a	4376	1029b	
4364	1023b	4370	1026b	4377	1030a	
4365	1024a	4371	1027a	4378	1030b	
4366	1024b	4372	1027b	4379	1031a	
		4373	1028a	4380	1031b	
4381	1022a	4387	1025a	4394	1028b	
4382	1022b	4388	1025b	4395	1029a	
4383	1023a	4389	1026a	4396	1029b	
4384	1023b	4390	1026b	4397	1030a	
4385	1024a	4391	1027a	4398	1030b	
4386	1024b	4392	1027b	4399	1031a	
		4393	1028a	4400	1031b	
4401	1022a	4407	1025a	4414	1028b	
4402	1022b	4408	1025b	4415	1029a	
4403	1023a	4409	1026a	4416	1029b	
4404	1023b	4410	1026b	4417	1030a	
4405	1024a	4411	1027a	4418	1030b	
4406	1024b	4412	1027b	4419	1031a	
		4413	1028a	4420	1031b	

4421	1022a	4427	1025a	4434	1028b	
4422	1022b	4428	1025b	4435	1029a	
4423	1023a	4429	1026a	4436	1029b	
4424	1023b	4430	1026b	4437	1030a	
4425	1024a	4431	1027a	4438	1030b	
4426	1024b	4432	1027b	4439	1031a	
		4433	1028a	4440	1031b	
4441	1022a	4447	1025a	4454	1028b	
4442	1022b	4448	1025b	4455	1029a	
4443	1023a	4449	1026a	4456	1029b	
4444	1023b	4450	1026b	4457	1030a	
4445	1024a	4451	1027a	4458	1030b	
4446	1024b	4452	1027b	4459	1031a	
		4453	1028a	4460	1031b	
4461	1022a	4467	1025a	4474	1028b	
4462	1022b	4468	1025b	4475	1029a	
4463	1023a	4469	1026a	4476	1029b	
4464	1023b	4470	1026b	4477	1030a	
4465	1024a	4471	1027a	4478	1030b	
4466	1024b	4472	1027b	4479	1031a	
		4473	1028a	4480	1031b	
4481	1022a	4487	1025a	4494	1028b	
4482	1022b	4488	1025b	4495	1029a	
4483	1023a	4489	1026a	4496	1029b	
4484	1023b	4490	1026b	4497	1030a	
4485	1024a	4491	1027a	4498	1030b	
4486	1024b	4492	1027b	4499	1031a	
		4493	1028a	4500	1031b	
4501	1022a	4507	1025a	4514	1028b	
4502	1022b	4508	1025b	4515	1029a	
4503	1023a	4509	1026a	4516	1029b	
4504	1023b	4510	1026b	4517	1030a	
4505	1024a	4511	1027a	4518	1030b	
4506	1024b	4512	1027b	4519	1031a	
		4513	1028a	4520	1031b	
4521	1022a	4527	1025a	4534	1028b	
4522	1022b	4528	1025b	4535	1029a	
4523	1023a	4529	1026a	4536	1029b	
4524	1023b	4530	1026b	4537	1030a	
4525	1024a	4531	1027a	4538	1030b	
4526	1024b	4532	1027b	4539	1031a	
		4533	1028a	4540	1031b	
4541	1022a	4547	1025a	4554	1028b	
4542	1022b	4548	1025b	4555	1029a	
4543	1023a	4549	1026a	4556	1029b	
4544	1023b	4550	1026b	4557	1030a	
4545	1024a	4551	1027a	4558	1030b	
4546	1024b	4552	1027b	4559	1031a	
		4553	1028a	4560	1031b	

4561	1022a	4567	1025a	4574	1028b	
4562	1022b	4568	1025b	4575	1029a	
4563	1023a	4569	1026a	4576	1029b	
4564	1023b	4570	1026b	4577	1030a	
4565	1024a	4571	1027a	4578	1030b	
4566	1024b	4572	1027b	4579	1031a	
		4573	1028a	4580	1031b	
4581	1022a	4587	1025a	4594	1028b	
4582	1022b	4588	1025b	4595	1029a	
4583	1023a	4589	1026a	4596	1029b	
4584	1023b	4590	1026b	4597	1030a	
4585	1024a	4591	1027a	4598	1030b	
4586	1024b	4592	1027b	4599	1031a	
		4593	1028a	4600	1031b	
4601	1022a	4607	1025a	4613	1028b	
4602	1022b	4608	1025b	4614	1029a	
4603	1023a	4609	1026a	4615	1030a	
4604	1023b	4610	1027a	4616	1030b	
4605	1024a	4611	1027b	4617	1031a	
4606	1024b	4612	1028a	4618	1031b	

實例 4619



於化合物 **1033** (實例 3280)(35 毫克, 0.07 毫莫耳)之 CH₂Cl₂(5 毫升)溶液中, 添加 0.03 毫升三乙胺, 接著是氯甲酸異丙酯(0.084 毫升, 1.0 M, 於 CH₃Ph 中, 0.084 毫莫耳)。將反應物在室溫及 N₂下攪拌 1 小時。然後, 以飽和 NaHCO₃ 溶液使反應淬滅

，並以 CH_2Cl_2 萃取數次。使合併之有機溶液脫水乾燥 (MgSO_4)，並蒸發至乾涸。使殘留物藉預備之 TLC 層板純化，使用 10% 甲醇 (2M NH_3)/ CH_2Cl_2 ，獲得化合物 **5001**，為灰白色固體 (15.0 毫克)。熔點 $152-155^\circ\text{C}$ (分解)。MS $\text{M}+1$ 593。

檢測

FPT 活性係藉由度量 [^3H] 法呢烯基從焦磷酸 [^3H] 法呢烯酯轉移至衍生自 H-ras 之 C-末端之生物素化肽 (生物素-CVLS) 而測得。反應混合物含有：50 mM Tris pH7.7, 5 mM MgCl_2 , 5 $\mu\text{M Zn}^{++}$, 5 mM DTT, 0.1% Triton-X, 0.05 μM 肽, 0.03 nM 經純化人類法呢烯基蛋白質轉移酶, 0.180 μM 焦磷酸 [^3H] 法呢烯酯，加上所指示濃度之三環化合物或媒劑對照物，總體積為 100 微升。將反應物於 Vortemp 振盪培養器中，在 37°C 下，45 RPM，培養 60 分鐘，並以含有 0.5% BSA 與 1.3 毫克 / 毫升鏈黴胺基酸 SPA 珠粒之 150 微升 0.25 M EDTA 使其停止。放射活性係於 Wallac 1450 Microbeta 液體閃爍計數器中度量。抑制百分比係相對於媒劑對照組計算而得。

COS 細胞 IC_{50} (以細胞為基礎之檢測) 係按照 1995 年 4 月 20 日公告之 WO 95/10516 中所述之檢測程序測得。GGPT IC_{50} (香葉草基香葉草基蛋白質轉移酶之抑制，活體外酶檢測)、細胞墊生物化學檢測及抗腫瘤活性 (活體內抗腫瘤研究) 可藉由 WO 95/10516 中所述之檢測程序測得。WO 95/10516 之揭示內容係併於本文供其參考。

將各種腫瘤細胞 (5×10^5 至 8×10^6) 以皮下方式接種至 5-6 週大無胸腺 nu/nu 雌性老鼠之腰窩中。使用三種腫瘤細胞模式：

以 H-Ras 轉變之老鼠纖維母細胞；HTB-177 人類非小細胞肺癌細胞或 LOX 人類黑色素瘤細胞。將動物只以 β 環糊精媒劑或於媒劑中之化合物處理，一天兩次 (BID) 或一天一次 (QD)，每週 7 天，歷經 1 (x1)、2 (x2) 或 3 (x3) 週。相對於媒劑對照組之腫瘤生長抑制百分比，係藉由腫瘤度量測得。其結果係報告於表 155 中。

表 155

化合物編號	腫瘤	劑量 (MPK)	途徑與時間表	腫瘤抑制之平均 %
(372)	H-Ras 纖維母細胞	40	po, BID, x2	92
"	H-Ras 纖維母細胞	10	po, BID, x2	70
"	H-Ras 纖維母細胞	80	po, QD, x2	91
"	H-Ras 纖維母細胞	20	po, QD, x2	55
"	H-Ras 纖維母細胞	60	po, BID, x2	98
"	H-Ras 纖維母細胞	20	po, BID, x2	59
"	H-Ras 纖維母細胞	6.6	po, BID, x2	19
"	HTB-177	60	po, BID, x3	87
"	HTB-177	20	po, BID, x3	43
"	HTB-177	120	po, QD, x3	54
"	HTB-177	40	po, QD, x3	11
"	HTB-177	80	po, BID, x3	96
"	HTB-177	40	po, BID, x3	79
"	HTB-177	20	po, BID, x3	47
"	LOX	15	po, BID, x1	20.9
"	LOX	30	po, BID, x1	54.8
"	LOX	60	po, BID, x1	90.3

(例如，"po, BID, x3" 之時間表，係意謂口服，一天兩次，經過 7 天 (每週 14 次)，歷經 3 週)。

軟性瓊脂檢測：

固著獨立生長係為生瘤細胞系之特徵。可使人類腫瘤細胞懸浮於含有 0.3% 瓊脂糖及所指示濃度之法呢烯基轉移酶抑制劑之生長培養基中。可於此溶液上覆蓋生長培養基，其已使用含有相同濃度之法呢烯基轉移酶抑制劑之 0.6% 瓊脂糖作為頂層而被固化。在頂層經固化後，可將此板於 37℃ 及 5% CO₂ 下，培養 10-16 天，以允許菌落向外生長。於培養後，可經由以 MTT (溴化 3-[4,5-二甲基-噻唑-2-基]-2,5-二苯基四鎢，噻唑基藍) 之溶液 (1 毫克 / 毫升，於 PBS 中) 覆蓋瓊脂，使菌落染色。可計數菌落，並可測定 IC₅₀。

有些本發明化合物具有 FPT IC₅₀ 在 0.05 nM 至 100 nM 之範圍內，且軟性瓊脂 IC₅₀ 在 <0.5 nM 至 50 nM 之範圍內。

實例 4916 化合物具有 FPT IC₅₀ 為 1.2 nM，且軟性瓊脂 IC₅₀ 為 <0.5 nM。

對於從本發明所述化合物以製備醫藥組合物而言，惰性藥學上可接受之載劑可為無論是固體或液體。固體形式製劑包括粉末、片劑、可分散顆粒、膠囊、扁囊劑及栓劑。粉末與片劑可包含約 5 至約 95 百分比之活性成份。適當固體載劑係為此項技藝中已知，例如碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖或乳糖。片劑、粉末、扁囊劑及膠囊，可作為適於口服投藥之固體劑量形式使用。藥學上可接受載劑之實例，及各種組合物之製法，可參閱 A. Gennaro (編著), Remington：製藥科學與實務，第 20 版 (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD。

液體形式製劑包括溶液、懸浮液及乳化液。可指出下述作為實例，水或水-丙二醇溶液用於非經腸注射，或添加增甜劑與遮光劑，用於口服溶液、懸浮液及乳化液。液體形式製劑亦可包括供鼻內投藥之溶液。

適用於吸入之氣溶膠製劑，可包括溶液及呈粉末形式之固體，其可併用藥學上可接受之載劑，譬如惰性壓縮氣體，例如氮。

亦包括固體形式製劑，其係意欲在使用之前不久，被轉化成液體形式製劑，無論是供口服或非經腸投藥。此種液體形式包括溶液、懸浮液及乳化液。

本發明化合物亦可以經皮方式傳輸。經皮組合物可採取乳膏、洗劑、氣溶膠及 / 或乳化液之形式，並可被包含在基質或儲器型之經皮貼藥中，其係為此項技藝中對此項目的所習用者。

此化合物較佳係以口服方式投藥。

此醫藥製劑較佳係呈單位劑量形式。於此種形式中，製劑係被再分成適當大小之單位劑量，含有適當量之活性成份，例如為達成所要目的之有效量。

活性化合物在單位劑量製劑中之量，可以改變或調整，從約 0.01 毫克至約 1000 毫克，較佳為約 0.01 毫克至約 750 毫克，更佳為約 0.01 毫克至約 500 毫克，且最佳為約 0.01 毫克至約 250 毫克，根據特定應用而定。

所採用之實際劑量可依病患之需要量及被治療症狀之嚴重性而改變。對特定狀況之適當劑量服用法之測定，係在

此項技藝之技術範圍內。為方便起見，可將總日服劑量區分，並在一天期間內分次投予，按需要而定。

本發明化合物及 / 或其藥學上可接受鹽之投藥量與頻率，係根據負責臨床師之判斷作調整，考慮到一些因素，譬如病患之年齡、症狀及大小，以及被治療病徵之嚴重性。對口服投藥之典型建議每日劑量服用法，其範圍可為約 0.04 毫克 / 天至約 4000 毫克 / 天，在二至四份分離劑量中。

化學治療劑及 / 或放射療法可伴隨著本發明化合物一起投藥，根據醫師桌上參考資料 (PDR) 中之許可藥劑產物資訊單中所列示之劑量與投藥時間表，以及此項技藝中所習知之治療提案進行。劑量與劑量服用法係舉例於本發明之具體實施例中。可用於本發明之化學治療劑之劑量與劑量服用法之其他實例，係示於表 156 中。

表 156

舉例之化學治療劑之劑量與劑量服用法

順氯胺鉑：	50 - 100 毫克 / 平方米，每 4 週 (IV)*
碳氯胺鉑：	300 - 360 毫克 / 平方米，每 4 週 (IV)
紅豆杉帖里：	60 - 100 毫克 / 平方米，每 3 週 (IV)

*(IV)- 靜脈內方式

熟諳此藝者將顯而易見的是，化學治療劑及 / 或放射療法之投藥，可依被治療之疾病，及化學治療劑及 / 或放射療法對該疾病之已知作用而改變。而且，根據熟練臨床家之知識，治療提案 (例如投藥之劑量與次數) 可鑒於所投予化學治療劑 (意即抗腫瘤劑或放射) 對病患所發現之作用，

及鑒於疾病對所投予治療劑之所發現回應而改變。

於治療胰癌之組合療法實例中，本發明 FPT 抑制劑（意即本發明化合物，例如式 (1.0) 化合物）係以口服方式投藥，在 50 至 400 毫克 / 天之範圍內，於兩個分離劑量中，伴隨著抗腫瘤劑真西塔賓 (gemcitabine)，其係在 750 至 1350 毫克 / 平方米之劑量下投藥，每週，在治療過程期間歷經四週中之三週。

於治療肺癌之組合療法實例中，本發明 FPT 抑制劑（意即本發明化合物，例如式 (1.0) 化合物）係以口服方式投藥，在 50 至 400 毫克 / 天之範圍內，於兩個分離劑量中，伴隨著抗腫瘤劑培克里他索 (paclitaxel)，其係在 65 至 175 毫克 / 平方米之劑量下投藥，每三週一次。

於治療神經膠瘤之組合療法實例中，本發明 FPT 抑制劑（意即本發明化合物，例如式 (1.0) 化合物）係以口服方式投藥，在 50 至 400 毫克 / 天之範圍內，於兩個分離劑量中；伴隨著抗腫瘤劑天莫洛醯胺 (temozolomide)，其係在 100 至 250 毫克 / 平方米之劑量下投藥。

於治療癌症之組合療法之另一項實例中，本發明 FPT 抑制劑（意即本發明化合物，例如式 (1.0) 化合物）係以口服方式投藥，在 50 至 400 毫克 / 天之範圍內，於兩個分離劑量中，伴隨著抗腫瘤劑順氣胺鉑，其係以靜脈內方式投藥，在 50 至 100 毫克 / 平方米之範圍內，每四週一次。

於治療癌症之組合療法之另一項實例中，本發明 FPT 抑制劑（意即本發明化合物，例如式 (1.0) 化合物）係以口服方式投藥，在 50 至 400 毫克 / 天之範圍內，於兩個分離劑量中

，伴隨著抗腫瘤劑碳氯胺鉑，其係以靜脈內方式投藥，在 300-360 毫克 / 平方米之範圍內，每四週一次。

於治療癌症之組合療法之另一項實例中，本發明 FPT 抑制劑(意即本發明化合物，例如式(1.0)化合物)係以口服方式投藥，在 50 至 400 毫克 / 天之範圍內，於兩個分離劑量中，伴隨著化學治療劑碳氯胺鉑，其係以靜脈內方式投藥，在 300 至 360 毫克 / 平方米之範圍內，每四週一次，及化學治療劑培克里他索 (paclitaxel)，其係在 65 至 175 毫克 / 平方米之劑量下投藥，每三週一次。

於治療癌症之組合療法之另一項實例中，本發明 FPT 抑制劑(意即本發明化合物，例如式(1.0)化合物)係以口服方式投藥，在 50 至 400 毫克 / 天之範圍內，於兩個分離劑量中，伴隨著化學治療劑順氯胺鉑，其係以靜脈內方式投藥，在 50 至 100 毫克 / 平方米之範圍內，每四週一次，及化學治療劑真西塔賓 (gemcitabine)，其係在 65 至 175 毫克 / 平方米之劑量下投藥，每三週一次。

訊息轉導抑制療法可根據醫師桌上參考資料 (PDR) 中經許可藥劑之產物資訊單中所列示之劑量與投藥時間表，以及此項技藝中所習知之治療擬案進行投藥。一些訊息轉導抑制劑之劑量與劑量服用法範圍之實例，係示於下表 157 中。

表 157

舉例之訊息轉導抑制劑之劑量與劑量服用法

愛瑞沙 (Iressa) (ZD1839)-EGF 受體 激酶抑制劑：	150-700 毫克 / 天 (口服)
OSI-774-EGF 受體激酶抑制劑：	100-1000 毫克 / 天 (口服)

賀西伯亭(Herceptin)-HER-2/neu 抗體： 100-250 毫克 / 平方米 / 週 (IV)*
 C225-EGF 受體抗體： 200-500 毫克 / 平方米 / 週 (IV)
 ABX-EGF-EGF 受體抗體： 0.2-2 毫克 / 公斤 每 2 週 (IV)
 葛里維克 (Gleevec) (STI-571)-bcr/abl 300-1000 毫克 / 天 (口服)
 激酶抑制劑：

*(IV)- 靜脈內方式

熟諳此藝者將顯而易見的是，訊息轉導抑制劑之投藥可依被治療之疾病，及訊息轉導抑制劑療法對該疾病之已知作用而改變。而且，根據熟練臨床家之知識，治療提案(例如投藥之劑量與次數)，可鑒於所投予訊息轉導抑制劑對病患所發現之作用，及鑒於該疾病對所投予治療劑所發現之回應而改變。

於治療癌症之組合療法之另一項實例中，本發明 FPT 抑制劑(意即本發明化合物，例如式(1.0)化合物)係以口服方式投藥，在 50 至 400 毫克 / 天之範圍內，於兩個分離劑量中，伴隨著訊息轉導抑制劑 EGF 受體激酶抑制劑愛瑞沙(Iressa)(ZD1839)，其係以口服方式投藥，在 150-700 毫克 / 天之範圍內。

本發明 FPT 抑制劑(意即本發明化合物，例如式(1.0)化合物)、化學治療劑、訊息轉導抑制劑及 / 或放射，可藉由不同途徑投藥。例如，FPT 抑制劑可以口服方式投藥，而化學治療劑可以靜脈內方式投藥。最初投藥可根據此項技藝中已知之已建立提案施行，然後以所發現之作用為基礎，可由熟練臨床家修改劑量、投藥模式及投藥次數。

與本發明 FPT 抑制劑一起使用之化學治療劑、訊息轉導

抑制劑及 / 或放射之特定選擇，係依負責醫師之診斷及其對病患症狀之判斷與適當治療擬案而定。

本發明 FPT 抑制劑 (意即本發明化合物，例如式 (1.0) 化合物)、化學治療劑、訊息轉導抑制劑及 / 或放射，可同時地 (例如同時，就在相同治療擬案之前或之後，或在其期間內) 或相繼地投藥。投藥順序之決定可由熟練臨床家測定。熟練臨床家可用以決定治療擬案之一些因素，係為增生疾病之性質，病患之症狀，及欲與 FPT 抑制劑合併投藥 (意即在單一治療擬案內) 之化學治療劑、訊息轉導抑制劑及 / 或放射之實際選擇。

若本發明之 FPT 抑制劑 (意即本發明化合物，例如式 (1.0) 化合物)、化學治療劑、訊息轉導抑制劑及 / 或放射，並非同時投藥，則 FPT 抑制劑可首先投藥，接著投予化學治療劑、訊息轉導抑制劑及 / 或放射，或化學治療劑、訊息轉導抑制劑及 / 或放射可首先投藥，接著投予 FPT 抑制劑。此交替投藥可在單一治療擬案期間重複，直到完成該治療擬案為止。在治療擬案期間，各治療劑之投藥順序與投藥重複次數之決定，於評估被治療之疾病與病患之症狀後，係良好地在熟練醫師之知識範圍內。

因此，根據經驗與知識，當治療進行時，執行醫師可根據個別病患之需要，修改用於投予治療成份 (治療劑 - 意即本發明之 FPT 抑制劑 (意即本發明化合物，例如式 (1.0) 化合物)、化學治療劑、訊息轉導抑制劑或放射) 之各擬案。

負責臨床師，在所投予之劑量下判斷治療是否有效時，

將考量病患之一般福利，以及較明確之跡象，譬如疾病相關病徵之舒解、腫瘤生長之抑制、腫瘤之實際縮小或轉移之抑制。腫瘤之大小可藉由標準方法度量，譬如放射線學研究，例如 CAT 或 MRI 掃描，及可使用連續度量法以判斷腫瘤之生長是否已被減緩或甚至逆轉。疾病相關病徵譬如疼痛之舒解，及整體症狀之改善，亦可用以幫助判斷治療之有效性。

本發明具體實施例之其他醫藥與治療方法，係敘述於下文中。

本發明之一項具體實施例係針對一種醫藥組合物，其包含有效量之本發明化合物，且併用藥學上可接受之載劑。

本發明之一項具體實施例係針對一種醫藥組合物，其包含有效量之式 1.0 化合物，且併用藥學上可接受之載劑。

本發明之一項具體實施例係針對一種醫藥組合物，其包含有效量之式 1.4 化合物，且併用藥學上可接受之載劑。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療細胞異常生長之方法，其包括對該病患投予有效量之本發明化合物(例如式 1.0 化合物)。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療腫瘤之方法，其包括對該病患投予有效量之本發明化合物(例如式 1.0 化合物)。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療表現經活化 ras 致癌基因之腫瘤之方法，其包括對該病患投予有效量之本發明化合物(例如式 1.0 化合物)。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療腫瘤之方法，其中該腫瘤係選自包括：胰腫瘤、肺臟腫瘤、髓樣白血病、甲狀腺濾胞腫瘤、脊髓發育不良徵候簇、頭部與頸部腫瘤、黑色素瘤、乳房腫瘤、前列腺腫瘤、卵巢腫瘤、膀胱腫瘤、神經膠瘤、表皮腫瘤及結腸腫瘤，其包括對該病患投予有效量之本發明化合物(例如式 1.0 化合物)。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中抑制 ras 法呢烯基蛋白質轉移酶之方法，其包括對該病患投予有效量之本發明化合物(例如式 1.0 化合物)。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療腫瘤之方法，其中 Ras 蛋白質係由於 Ras 基因以外之基因中之致癌性突變之結果而被活化，其包括對該病患投予有效量之本發明化合物(例如式 1.0 化合物)。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療腫瘤之方法，其包括對該病患同時或相繼投予有效量之本發明化合物(例如式 1.0 化合物)，且併用有效量之至少一種化學治療劑及 / 或放射。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療腫瘤之方法，其包括對該病患同時或相繼投予有效量之本發明化合物(例如式 1.0 化合物)，且併用有效量之至少一種化學治療劑及 / 或放射，其中該腫瘤係選自包括：胰腫瘤、肺臟腫瘤、髓樣白血病、甲狀腺濾胞腫瘤、脊髓發育不良徵候簇、頭部與頸部腫瘤、黑色素瘤、乳房腫瘤

、前列腺腫瘤、卵巢腫瘤、膀胱腫瘤、神經膠瘤、表皮腫瘤及結腸腫瘤。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療腫瘤之方法，其包括對該病患同時或相繼投予有效量之本發明化合物(例如式 1.0 化合物)，且併用有效量之至少一種化學治療劑及 / 或放射，其中該腫瘤係選自包括肺癌、頭部與頸部癌、膀胱癌、乳癌、前列腺癌及髓樣白血病。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療腫瘤之方法，其包括對該病患同時或相繼投予有效量之本發明化合物(例如式 1.0 化合物)，且併用有效量之至少一種化學治療劑及 / 或放射，其中該化學治療劑為抗腫瘤劑選自：尿嘧啶芥、氯甲川、環磷醯胺、依發斯醯胺(ifosfamide)、苯丙胺酸氮芥、苯丁酸氮芥(Chlorambucil)、雙溴丙基哌啶、三乙烯三聚氰胺、三乙烯硫代磷胺、白血福恩、亞硝基脲氮芥、環己亞硝脲、鏈黴亞硝基素、氮烯咪胺、天莫洛醯胺(temozolomide)、胺甲喋呤、5-氟尿嘧啶、5-氟脫氧尿苷、阿糖胞苷、6-巰基嘌呤、6-巰基鳥嘌呤、弗達拉賓(fludarabine)磷酸鹽、戊托制菌素(pentostatin)、真西塔賓(gemcitabine)、長春花鹼、長春新鹼、長春花素、博來霉素、達克汀霉素、道諾紅菌素、多克索紅菌素、表紅菌素、依達紅菌素、紅豆杉醇、紅豆杉帖里、光神霉素、脫氧共間型霉素、絲裂霉素-C、L-天冬醯胺酶、干擾素、衣托糖苷(etoposide)、天尼苷 17 α -炔雌醇、己烯雌酚、甾酮、潑尼

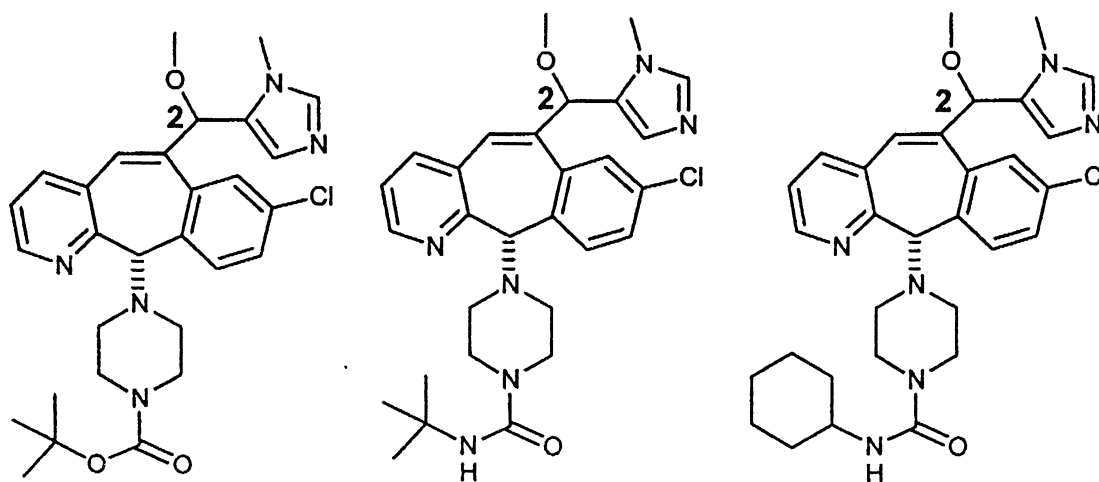
松、氟羥甲甾酮、卓莫史坦酮 (Dromostanolone) 丙酸鹽、甾丸內脂、甲地孕酮醋酸酯、他摩西吩 (tamoxifen)、甲基氫化潑尼松、甲基甾酮、氫化潑尼松、氟羥脫氫皮質甾醇、三對甲氧苯氧乙烯、羥孕甾酮、胺基導眠能、雌馬斯汀 (estramustine)、甲孕酮醋酸酯、留普內酯 (leuprolide)、弗如醯胺 (flutamide)、托里米吩 (toremifene)、郭捨瑞林 (goserelin)、順氯胺鉑、碳氯胺鉑、羥基脲、阿姆薩素 (amsacrine)、甲基苄肼、米托坦、絲裂黃酮 (mitoxantrone)、左旋四咪唑、那威併 (Navelbene)、CPT-11、安那史唑 (Anastrozole)、列措唑 (letrozole)、卡配西塔賓 (capecitabine)、瑞羅沙吩 (Reloxafine)、卓羅沙吩 (Droloxafine) 及六甲蜜胺。

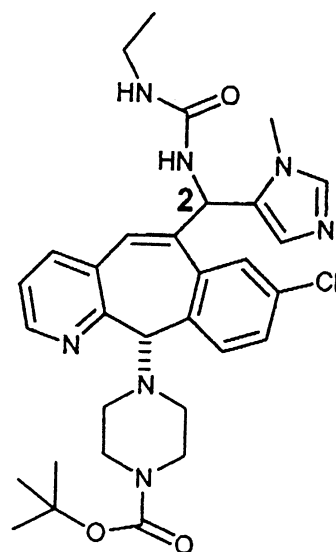
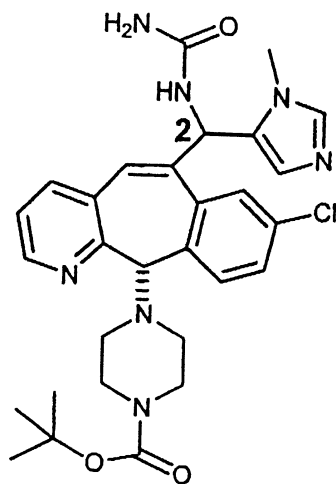
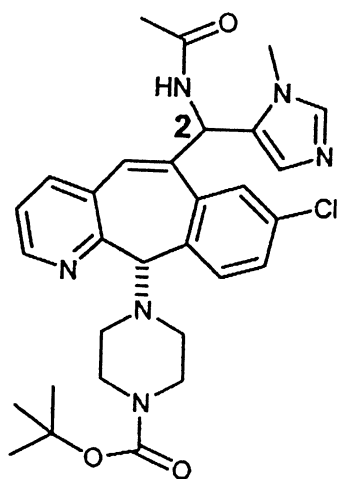
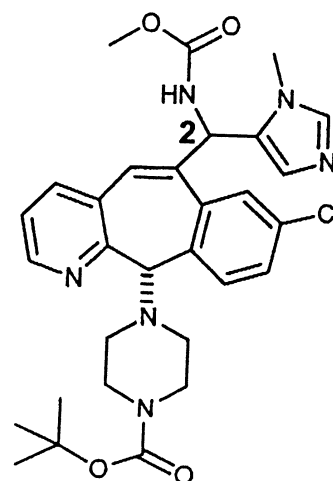
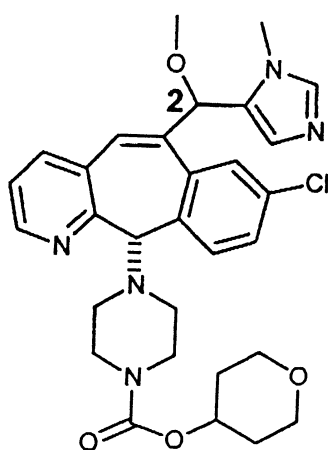
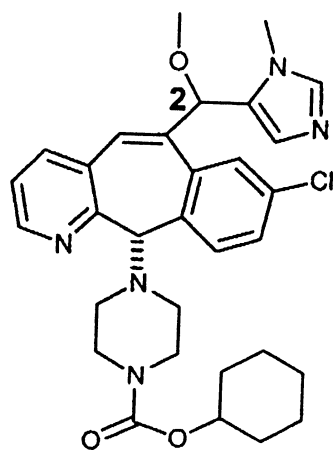
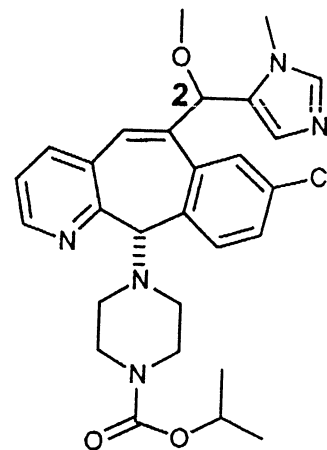
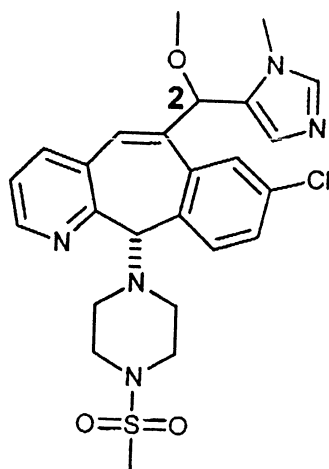
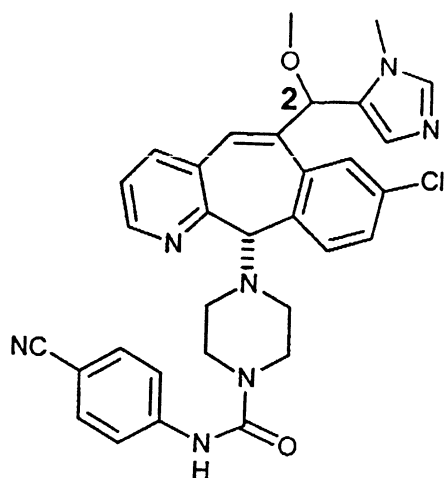
本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療腫瘤之方法，其包括對該病患同時或相繼投予有效量之本發明化合物 (例如式 1.0 化合物)，且併用有效量之至少一種化學治療劑及 / 或放射，其中該化學治療劑為微管影響劑，選自別秋水仙素、哈利軟骨素 B、秋水仙素、秋水仙素衍生物、多拉制菌素 10、美坦生、利坐素 (rhizoxin)、培克里他索 (paclitaxel)、培克里他索衍生物、紅豆杉帖里、硫基秋水仙素、三苯甲基半胱胺酸、長春花鹼硫酸鹽、長春新鹼硫酸鹽、艾普西隆 A、艾波希酮 (Epothilone)、迪斯可得內酯 (discodermolide)、雌馬斯汀 (estramustine)、諾可達唑 (nocodazole) 及 MAP4。

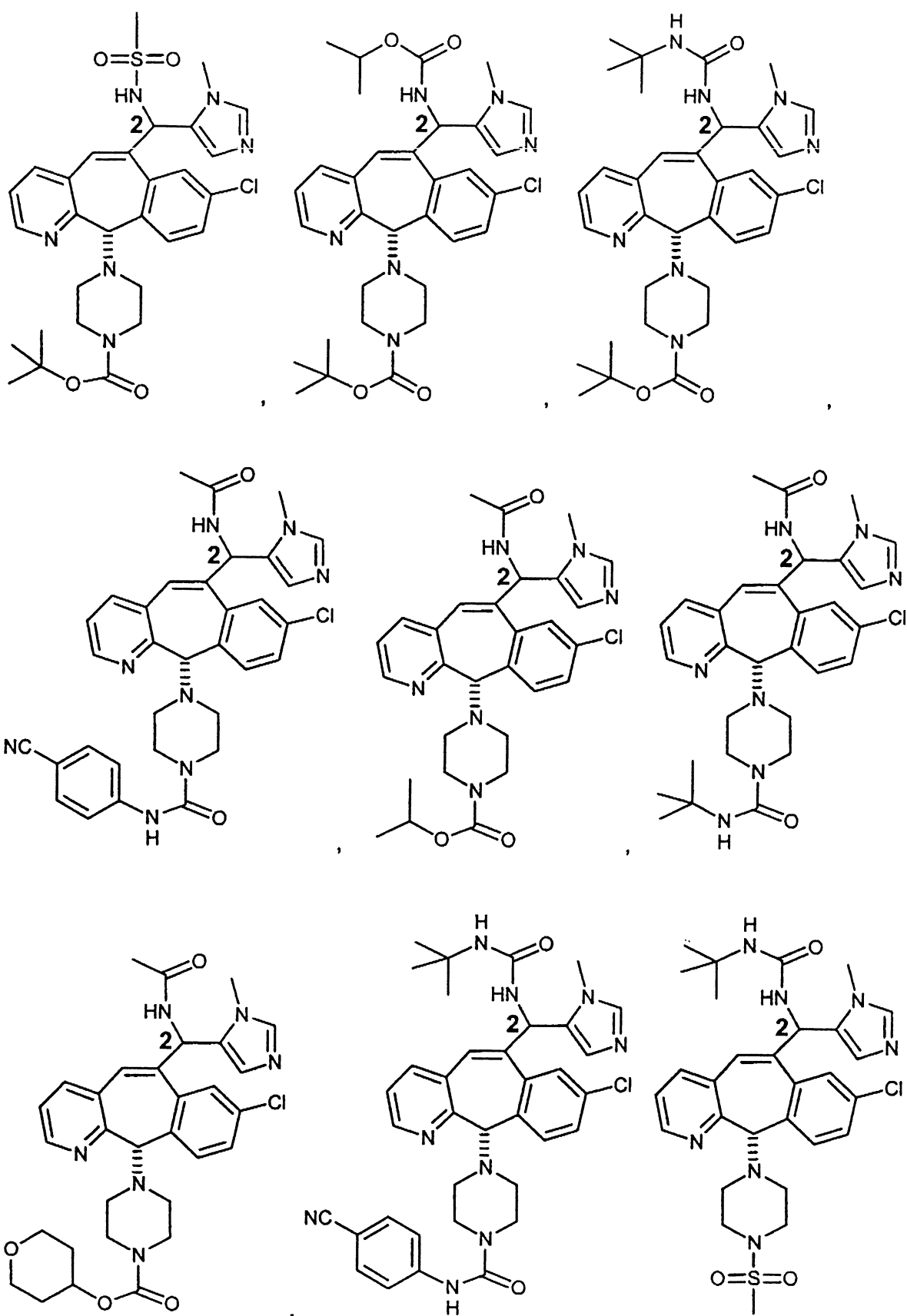
本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療腫瘤之方法，其包括對該病患同時或相繼投予有效量之本發明化合物 (例如式 1.0 化合物)，且併用有效量之至

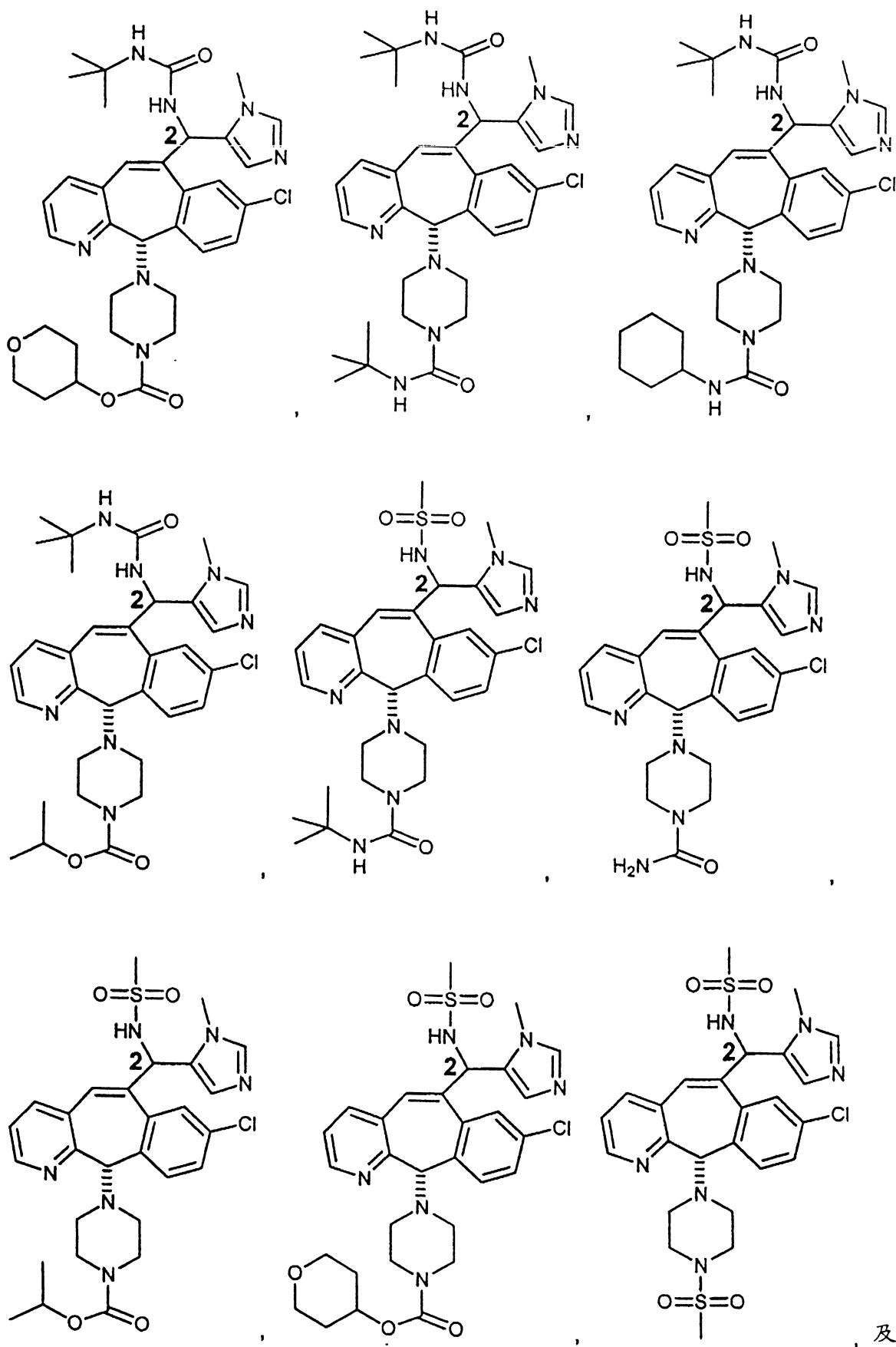
少一種化學治療劑及 / 或放射，其中該化學治療劑係選自真西塔賓、順氯胺鉑、碳氯胺鉑、培克里他索、培克里他索衍生物及紅豆杉帖里。

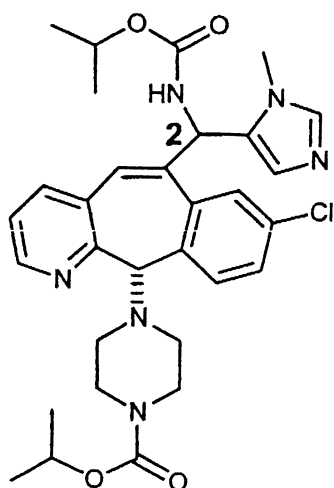
本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療腫瘤之方法，其包括對該病患同時或相繼投予有效量之式 1.0 化合物，且併用有效量之至少一種化學治療劑及 / 或放射，其中式 1.0 化合物係選自包括：



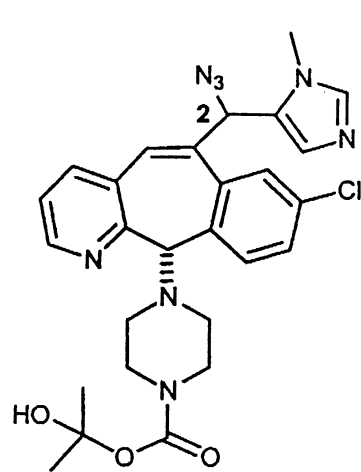
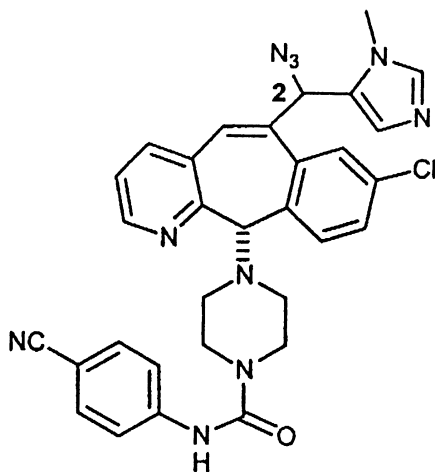
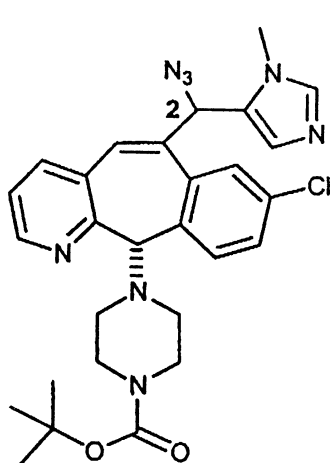


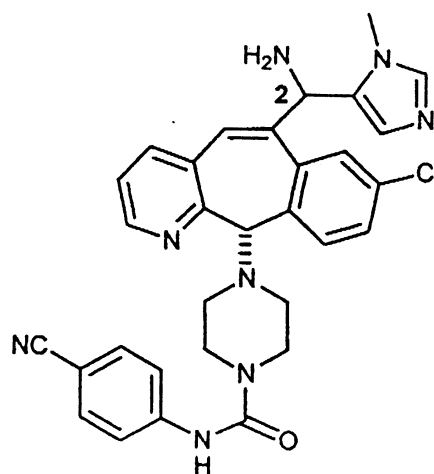
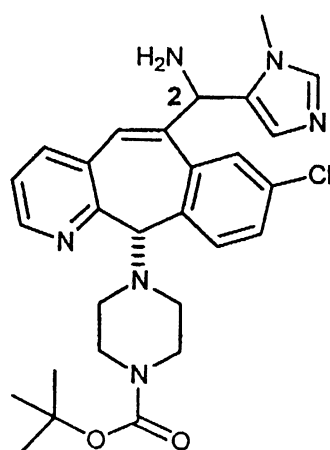
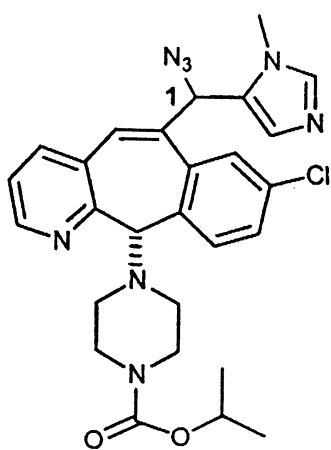
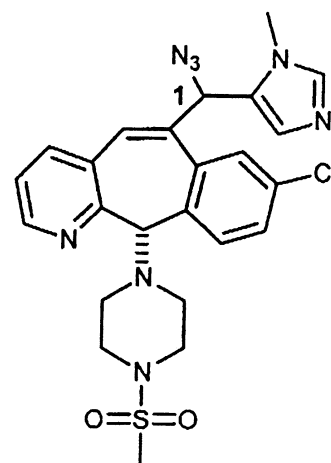
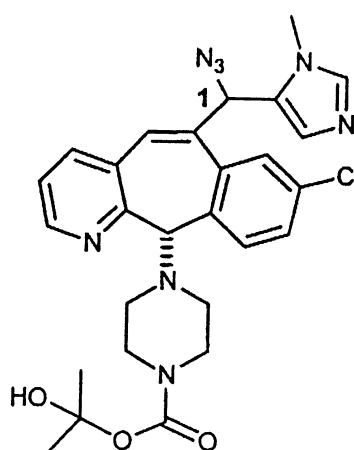
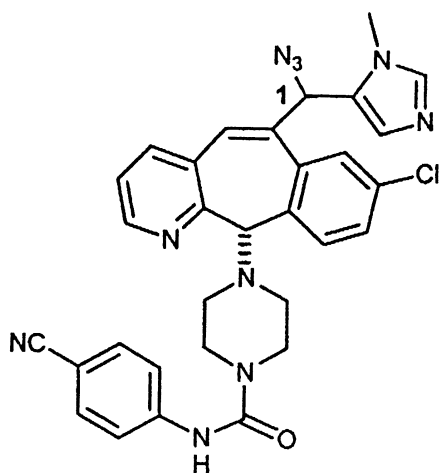
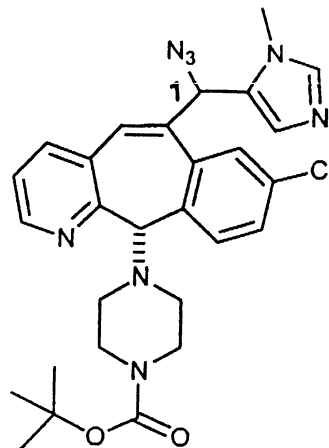
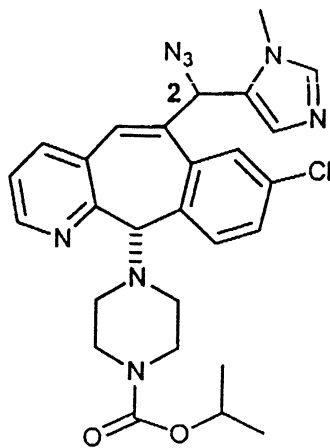
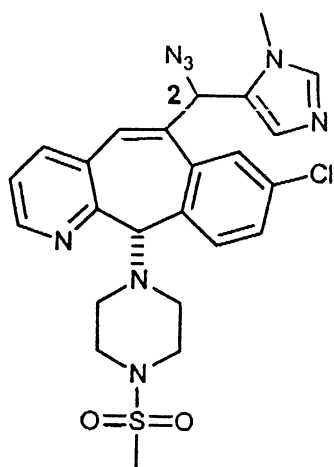


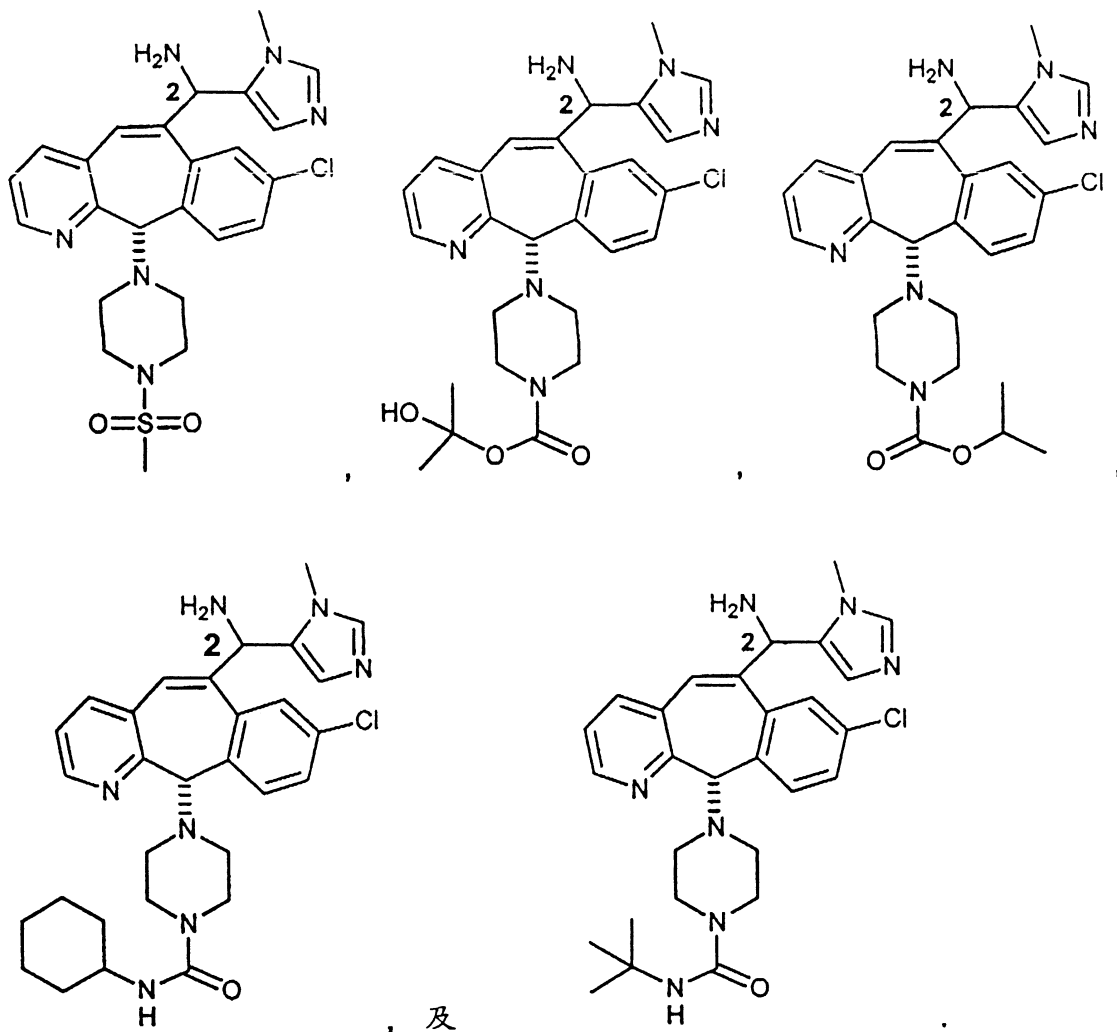




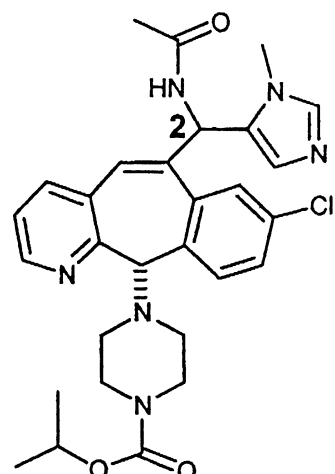
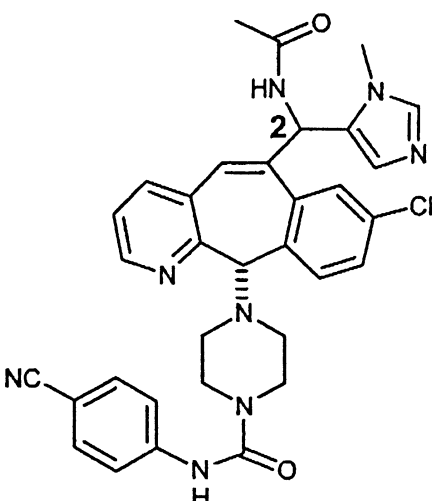
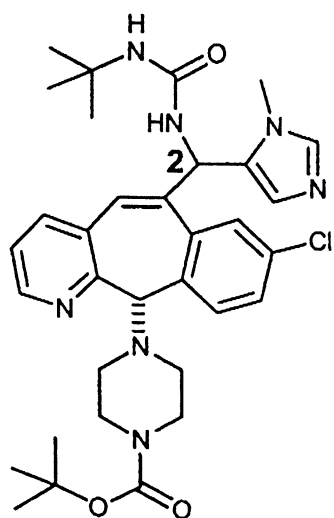
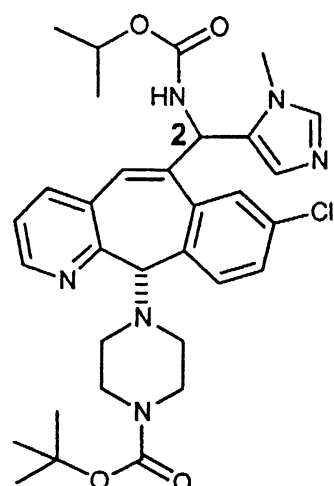
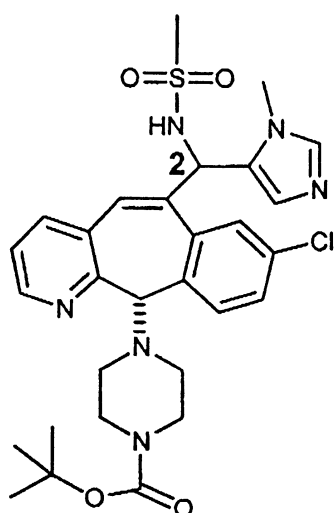
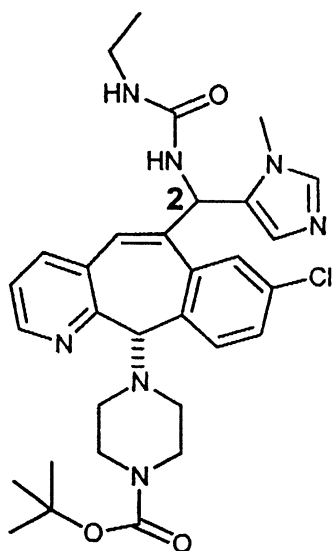
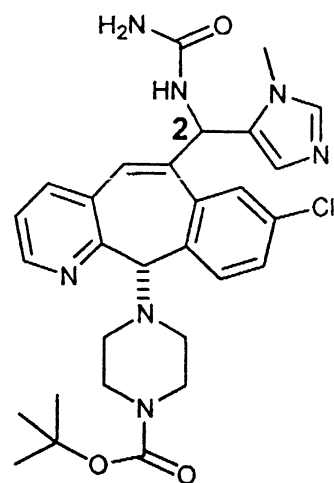
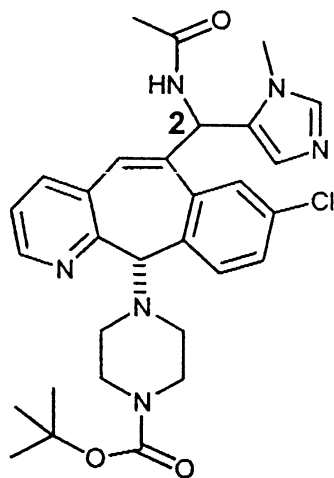
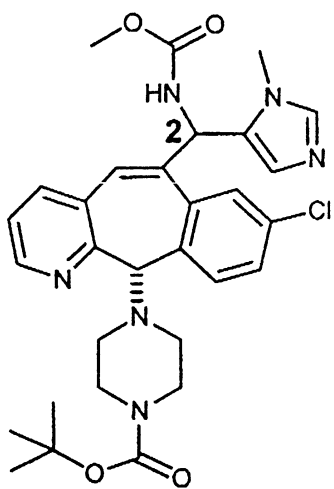
本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療腫瘤之方法，其包括對該病患同時或相繼投予有效量之本發明化合物，且併用有效量之至少一種化學治療劑及／或放射，其中本發明之化合物係選自包括：

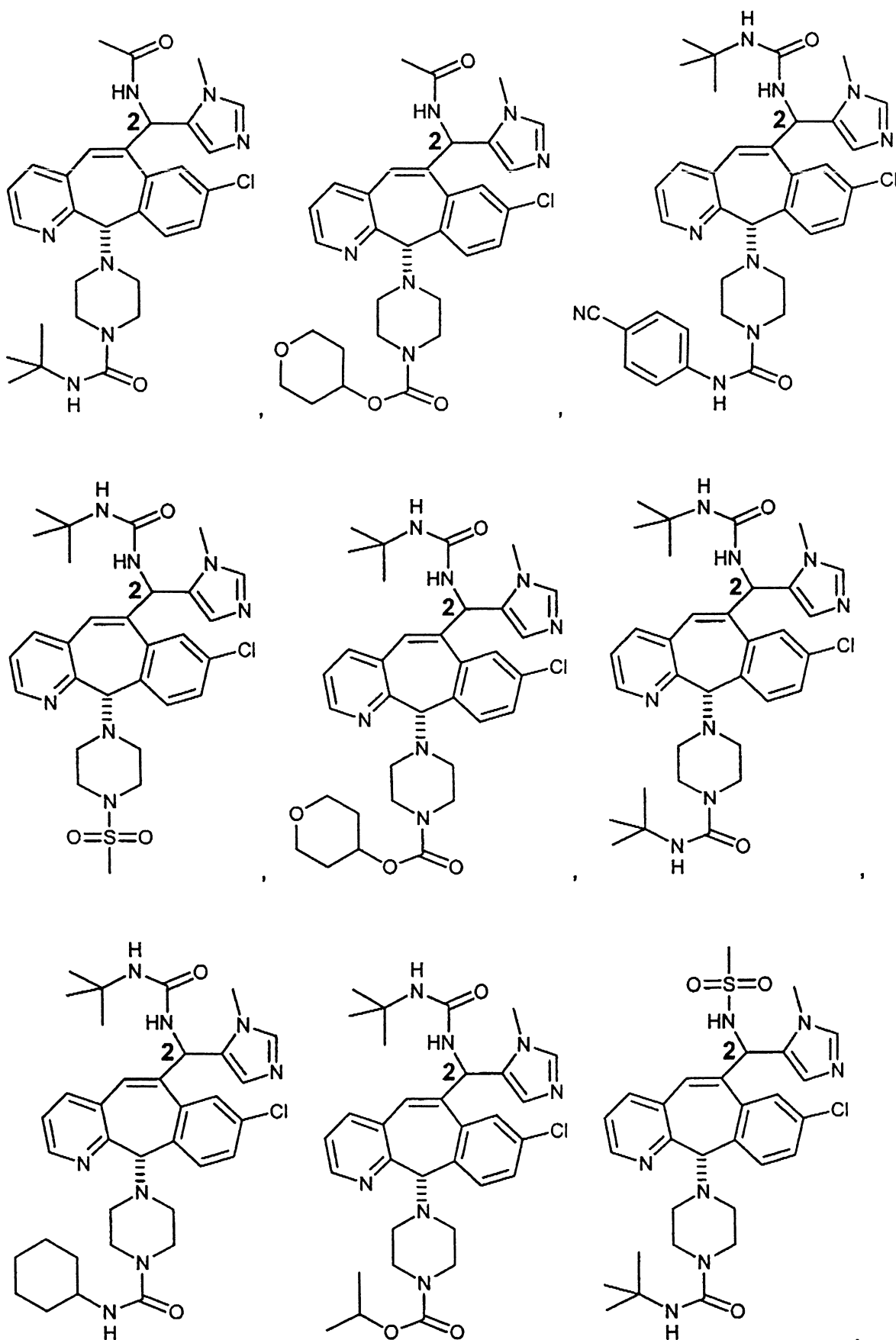


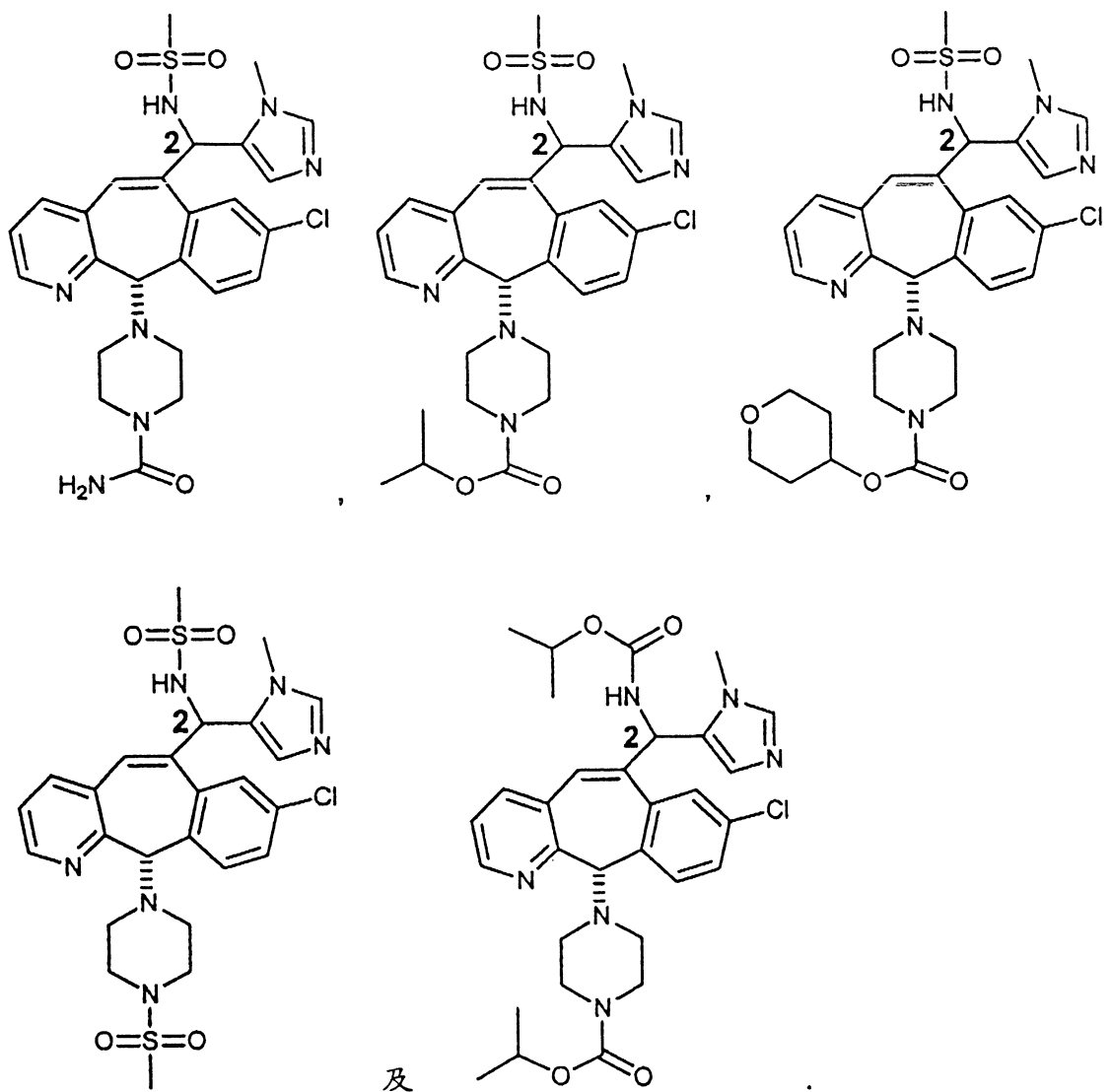




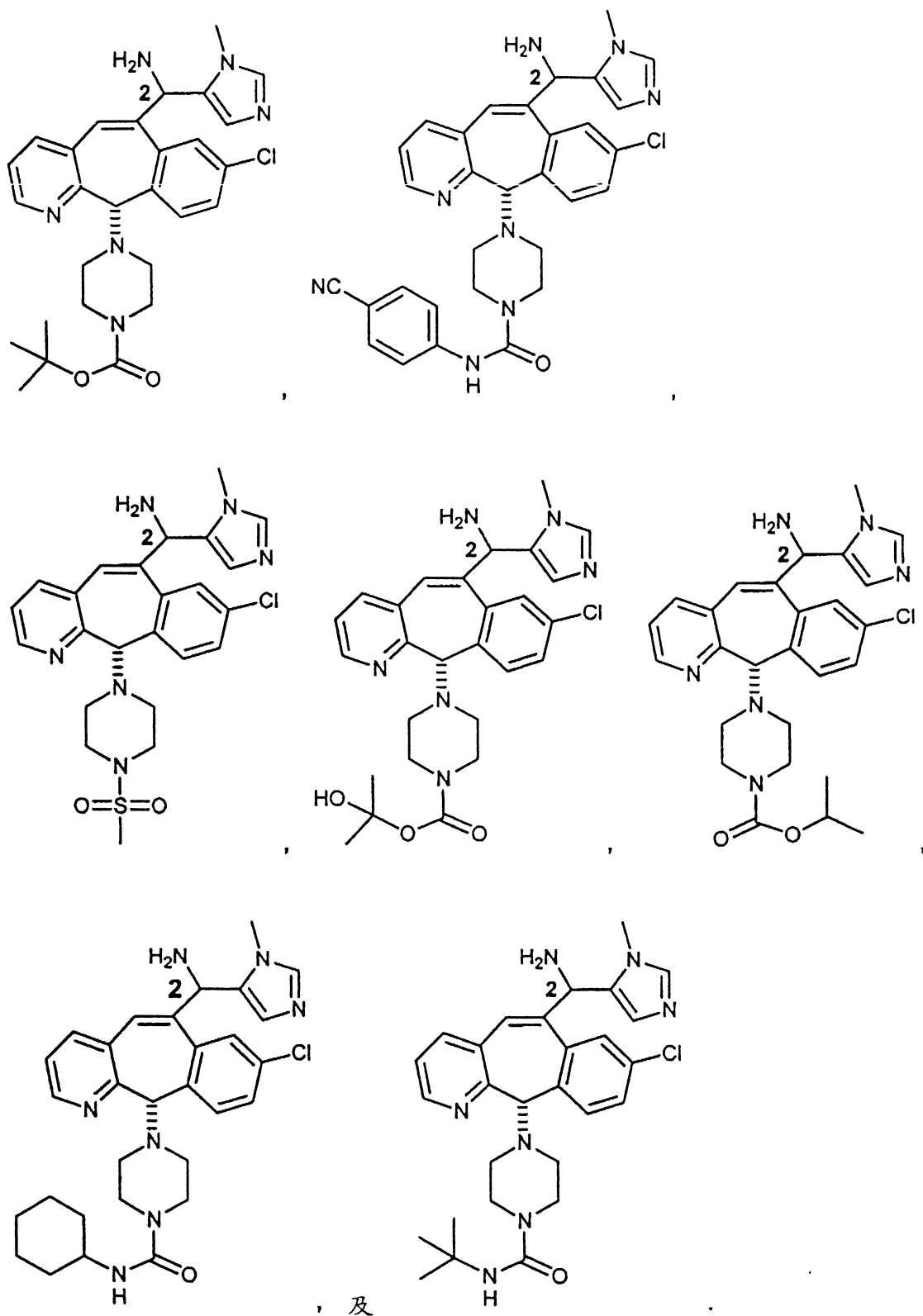
本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療腫瘤之方法，其包括對該病患同時或相繼投予有效量之式 1.0 化合物，且併用有效量之至少一種化學治療劑及 / 或放射，其中式 1.0 化合物係選自包括：





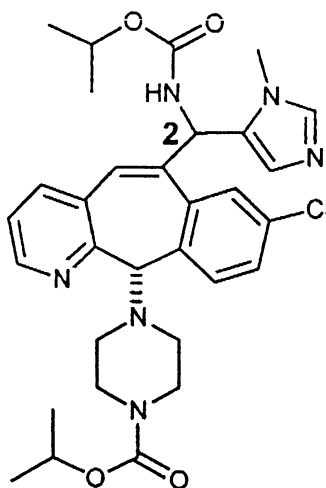


本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療腫瘤之方法，其包括對該病患同時或相繼投予有效量之式 1.0 化合物，且併用有效量之至少一種化學治療劑及 / 或放射，其中式 1.0 化合物係選自包括：



本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療腫瘤之方法，其包括對該病患同時或相繼投予有效

量之式 1.0 化合物，且併用有效量之至少一種化學治療劑及 / 或放射，其中式 1.0 化合物係選自包括：



本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療腫瘤之方法，其包括對該病患同時或相繼投予有效量之本發明化合物（例如式 1.0 化合物），且併用有效量之至少一種化學治療劑及 / 或放射，其中經治療之腫瘤係選自包括：肺癌、頭部與頸部癌、膀胱癌、乳癌、前列腺癌及髓樣白血病；其中化學治療劑係選自包括：培克里他索、培克里他索衍生物、紅豆杉帖里、環磷醯胺、5-氟尿嘧啶、天莫洛醯胺、長春新鹼、順氯胺鉑、碳氯胺鉑及真西塔賓。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療肺癌之方法，其包括對該病患同時或相繼投予有效量之本發明化合物（例如式 1.0 化合物），且併用有效量之至少一種化學治療劑及 / 或放射，其中化學治療劑係選自包括：碳氯胺鉑、紅豆杉醇及紅豆杉帖里。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療肺癌之方法，其包括對該病患同時或相繼投予有效量之本發明化合物(例如式 1.0 化合物)，且併用有效量之至少一種化學治療劑及 / 或放射，其中化學治療劑係選自包括：真西塔賓與順氯胺鉑。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療腫瘤之方法，其包括對該病患同時或相繼投予有效量之本發明化合物(例如式 1.0 化合物)，且併用有效量之紅豆杉醇及 / 或放射，其中經治療之腫瘤係選自包括：肺癌、頭部與頸部癌、膀胱癌、乳癌、前列腺癌及髓樣白血病。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療腫瘤之方法，其包括對該病患同時或相繼投予有效量之本發明化合物(例如式 1.0 化合物)，且併用有效量之至少一種訊息轉導抑制劑。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療腫瘤之方法，其包括對該病患同時或相繼投予有效量之本發明化合物(例如式 1.0 化合物)，且併用有效量之至少一種訊息轉導抑制劑，其中腫瘤係選自包括：胰腫瘤、肺臟腫瘤、髓樣白血病、甲狀腺濾胞腫瘤、脊髓發育不良徵候簇、頭部與頸部腫瘤、黑色素瘤、乳房腫瘤、前列腺腫瘤、卵巢腫瘤、膀胱腫瘤、神經膠瘤及結腸腫瘤。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療腫瘤之方法，其包括對該病患同時或相繼投予有效量之本發明化合物(例如式 1.0 化合物)，且併用有效量之至

少一種訊息轉導抑制劑，其中訊息轉導抑制劑係選自包括：bcr/abl激酶抑制劑、表皮生長因子受體抑制劑及HER-2/neu受體抑制劑。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療腫瘤之方法，其包括對該病患同時或相繼投予有效量之本發明化合物(例如式1.0化合物)，且併用有效量之至少一種訊息轉導抑制劑，其中訊息轉導抑制劑係選自包括：葛里維克(Gleevec)、愛瑞沙(Iressa)、OSI-774、衣姆克隆(Imclone) C225、亞伯堅尼斯(Abgenix) ABX-EGF及賀西伯亭(Herceptin)。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療腫瘤之方法，其包括對該病患同時或相繼投予有效量之本發明化合物(例如式1.0化合物)，且併用有效量之至少一種訊息轉導抑制劑，其中經治療之腫瘤係選自包括：肺臟腫瘤、頭部與頸部腫瘤、膀胱腫瘤、乳房腫瘤、前列腺腫瘤及髓樣白血病；且訊息轉導抑制劑係選自包括：葛里維克(Gleevec)、愛瑞沙(Iressa)、OSI-774、衣姆克隆(Imclone) C225、亞伯堅尼斯(Abgenix) ABX-EGF及賀西伯亭(Herceptin)。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量式1.4F之FPT抑制劑化合物(例如1.4F，其中X為N)，及至少兩種不同抗腫瘤劑，選自包括：

- (1) 紅豆杉烷類；
- (2) 鉑配位化合物；
- (3) EGF抑制劑，其係為抗體；

- (4) EGF 抑制劑，其係為小分子；
- (5) VEGF 抑制劑，其係為抗體；
- (6) VEGF 激酶抑制劑，其係為小分子；
- (7) 雌激素受體拮抗劑或選擇性雌激素受體調節劑；
- (8) 抗腫瘤核苷衍生物；
- (9) 艾波希酮 (Epothilone)；
- (10) 拓撲異構酶抑制劑；
- (11) 長春花植物鹼；
- (12) 抗體，其係為 $\alpha V \beta 3$ 整合素之抑制劑；或
- (13) $\alpha V \beta 3$ 整合素之小分子抑制劑；
- (14) 葉酸鹽拮抗劑；
- (15) 核糖核苷酸還原酶抑制劑；
- (16) 蔥環素；
- (17) 生物產品；
- (18) 酞胺哌啶酮(或相關鹽亞胺)；及
- (19) 葛里維克 (Gleevec)。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物(例如 1.4F，其中 X 為 N)，及至少兩種不同抗腫瘤劑，選自包括：

- (1) 紅豆杉烷類；
- (2) 鉑配位化合物；
- (3) EGF 抑制劑，其係為抗體；
- (4) EGF 抑制劑，其係為小分子；

- (5) VEGF 抑制劑，其係為抗體；
- (6) VEGF 激酶抑制劑，其係為小分子；
- (7) 雌激素受體拮抗劑或選擇性雌激素受體調節劑；
- (8) 抗腫瘤核苷衍生物；
- (9) 艾波希酮 (Epothilone)；
- (10) 拓撲異構酶抑制劑；
- (11) 長春花植物鹼；
- (12) 抗體，其係為 $\alpha V \beta 3$ 整合素之抑制劑；或
- (13) $\alpha V \beta 3$ 整合素之小分子抑制劑；
- (14) 葉酸鹽拮抗劑；
- (15) 核糖核苷酸還原酶抑制劑；
- (16) 蔥環素；
- (17) 生物產品；及
- (18) 酞胺哌啶酮 (或相關鹽亞胺)。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物 (例如 1.4F，其中 X 為 N)，及至少兩種不同抗腫瘤劑，選自包括：

- (1) 紅豆杉烷類；
- (2) 鉑配位化合物；
- (3) EGF 抑制劑，其係為抗體；
- (4) EGF 抑制劑，其係為小分子；
- (5) VEGF 抑制劑，其係為抗體；
- (6) VEGF 激酶抑制劑，其係為小分子；

- (7) 雌激素受體拮抗劑或選擇性雌激素受體調節劑；
- (8) 抗腫瘤核苷衍生物；
- (9) 艾波希酮 (Epothilone)；
- (10) 拓撲異構酶抑制劑；
- (11) 長春花植物鹼；
- (12) 抗體，其係為 $\alpha V \beta 3$ 整合素之抑制劑；或
- (13) $\alpha V \beta 3$ 整合素之小分子抑制劑；
- (14) 葉酸鹽拮抗劑；
- (15) 核糖核苷酸還原酶抑制劑；
- (16) 蔥環素；及
- (17) 生物產品。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物（例如 1.4F，其中 X 為 N），及至少兩種不同抗腫瘤劑，選自包括：

- (1) 紅豆杉烷類；
- (2) 鉑配位化合物；
- (3) EGF 抑制劑，其係為抗體；
- (4) EGF 抑制劑，其係為小分子；
- (5) VEGF 抑制劑，其係為抗體；
- (6) VEGF 激酶抑制劑，其係為小分子；
- (7) 雌激素受體拮抗劑或選擇性雌激素受體調節劑；
- (8) 抗腫瘤核苷衍生物；
- (9) 艾波希酮 (Epothilone)；

- (10) 拓撲異構酶抑制劑；
- (11) 長春花植物鹼；
- (12) 抗體，其係為 $\alpha V\beta 3$ 整合素之抑制劑；及
- (13) $\alpha V\beta 3$ 整合素之小分子抑制劑。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物（例如 1.4F，其中 X 為 N），及兩種抗腫瘤劑，其中一種抗腫瘤劑為紅豆杉烷，而另一種抗腫瘤劑為鉑配位化合物。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物（例如 1.4F，其中 X 為 N），及兩種抗腫瘤劑，其中一種抗腫瘤劑為紅豆杉烷，而另一種抗腫瘤劑為鉑配位化合物，其中該紅豆杉烷係選自培克里他索或多謝他索，而該鉑配位化合物係選自碳氯胺鉑或順氯胺鉑。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物（例如 1.4F，其中 X 為 N），及兩種抗腫瘤劑，其中一種抗腫瘤劑為紅豆杉烷，而另一種抗腫瘤劑為鉑配位化合物，其中該紅豆杉烷係為培克里他索，而該鉑配位化合物為碳氯胺鉑。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物（例如 1.4F，其中 X 為 N），及兩種抗腫瘤劑

，其中一種抗腫瘤劑為紅豆杉烷，而另一種抗腫瘤劑為鉑配位化合物，其中該紅豆杉烷為培克里他索，而該鉑配位化合物係為順氯胺鉑。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物（例如 1.4F，其中 X 為 N），及兩種抗腫瘤劑，其中一種抗腫瘤劑為紅豆杉烷，而另一種抗腫瘤劑為鉑配位化合物，其中該紅豆杉烷為多謝他索，而該鉑配位化合物為順氯胺鉑。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物（例如 1.4F，其中 X 為 N），及兩種抗腫瘤劑，其中一種抗腫瘤劑為紅豆杉烷，而另一種抗腫瘤劑為鉑配位化合物，其中該紅豆杉烷為多謝他索，而該鉑配位化合物為碳氯胺鉑。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物（例如 1.4F，其中 X 為 N），及兩種抗腫瘤劑，其中一種抗腫瘤劑為紅豆杉烷，而另一種抗腫瘤劑為鉑配位化合物，其中該紅豆杉烷為培克里他索，以約 150 毫克至約 250 毫克 / 平方米之量每循環每三週投藥一次，而該鉑配位化合物為碳氯胺鉑，以提供 AUC 約 5 至約 8 之量每循環每三週投藥一次。

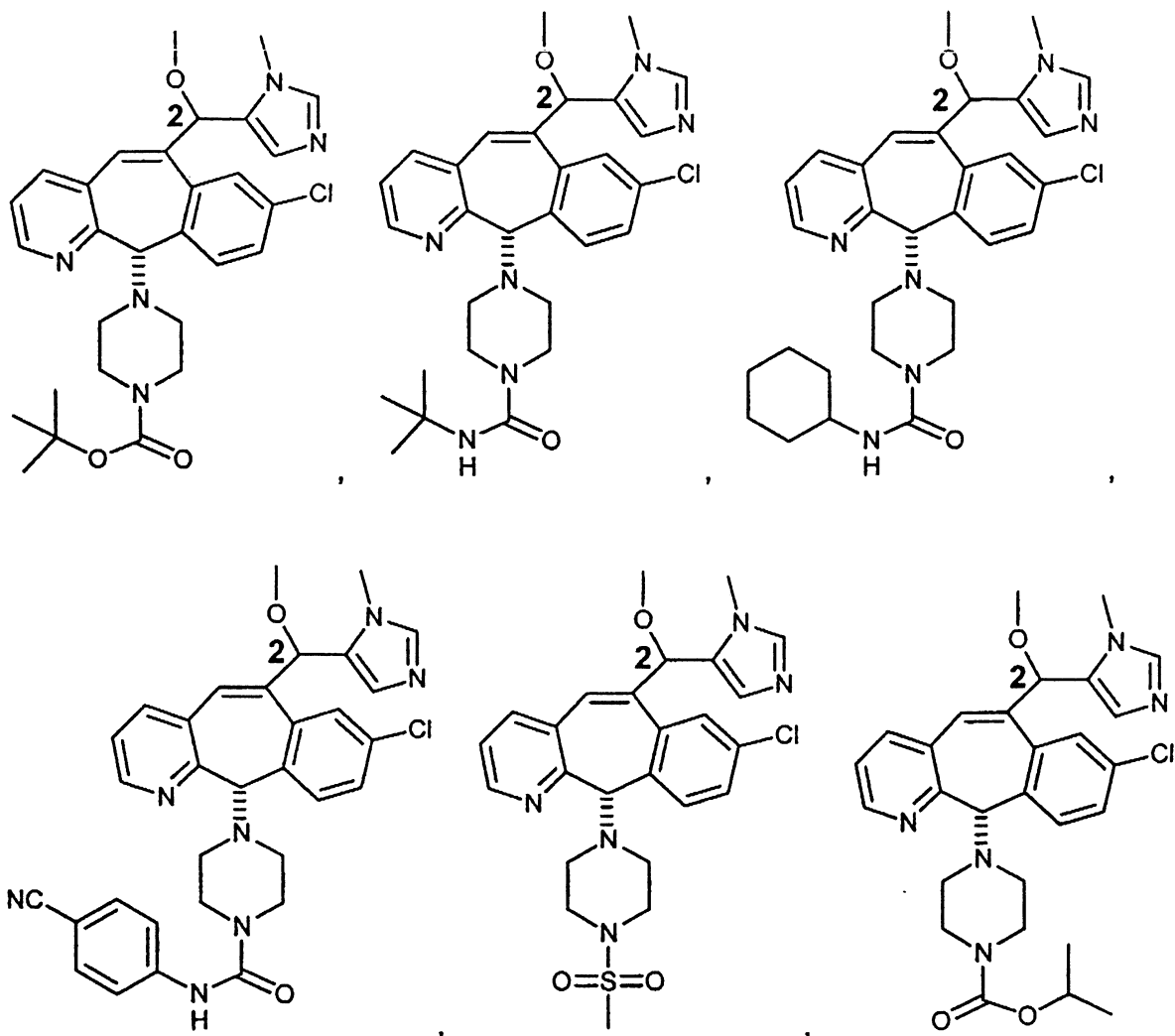
本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患

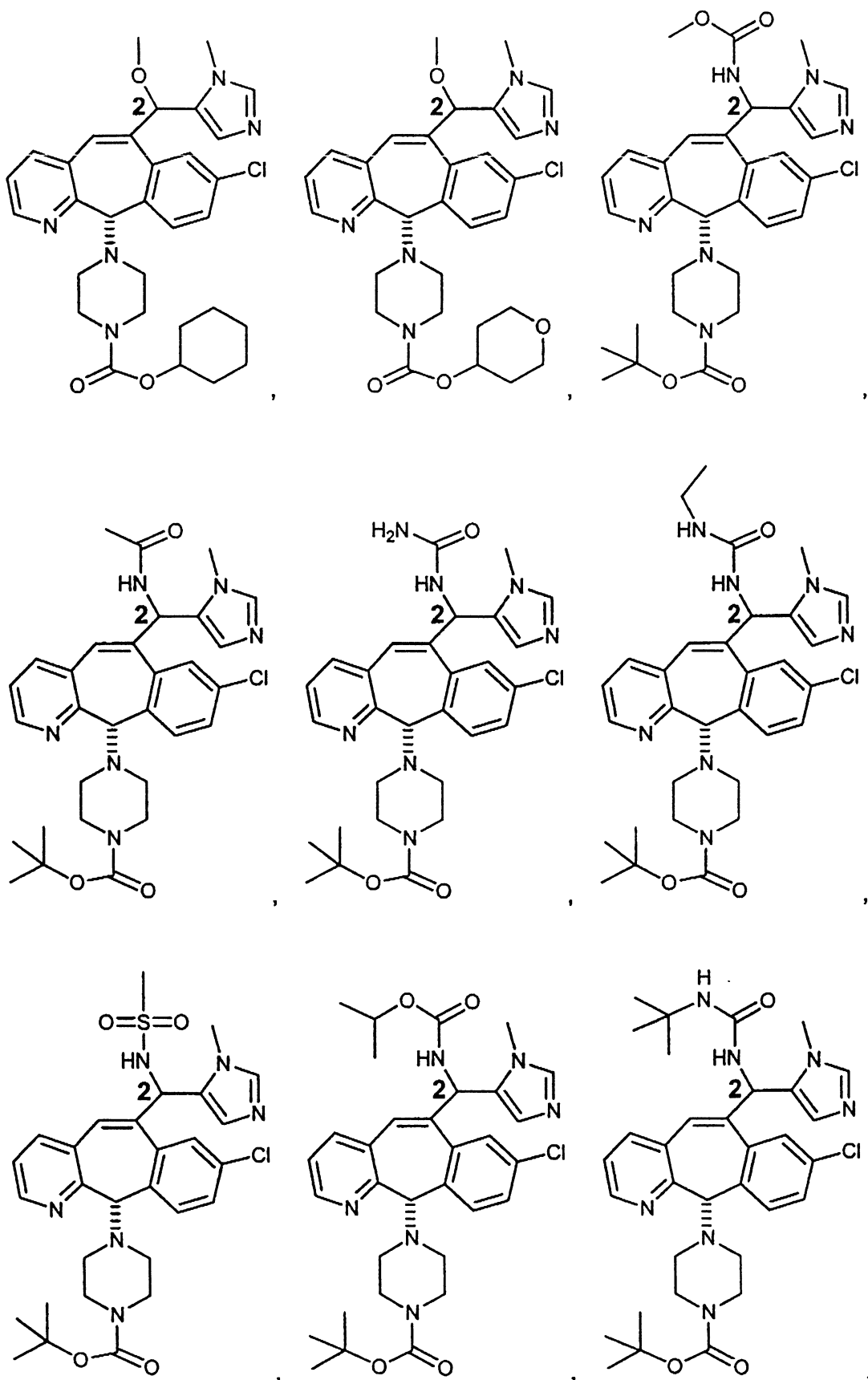
中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物（例如 1.4F，其中 X 為 N），及兩種抗腫瘤劑，其中一種抗腫瘤劑為紅豆杉烷，而另一種抗腫瘤劑為鉑配位化合物，其中該紅豆杉烷為多謝他索，以約 50 毫克至約 100 毫克 / 平方米之量每循環每三週投藥一次，而該鉑配位化合物為順氯胺鉑，以約 60 毫克至約 100 毫克 / 平方米之量每循環每三週投藥一次。

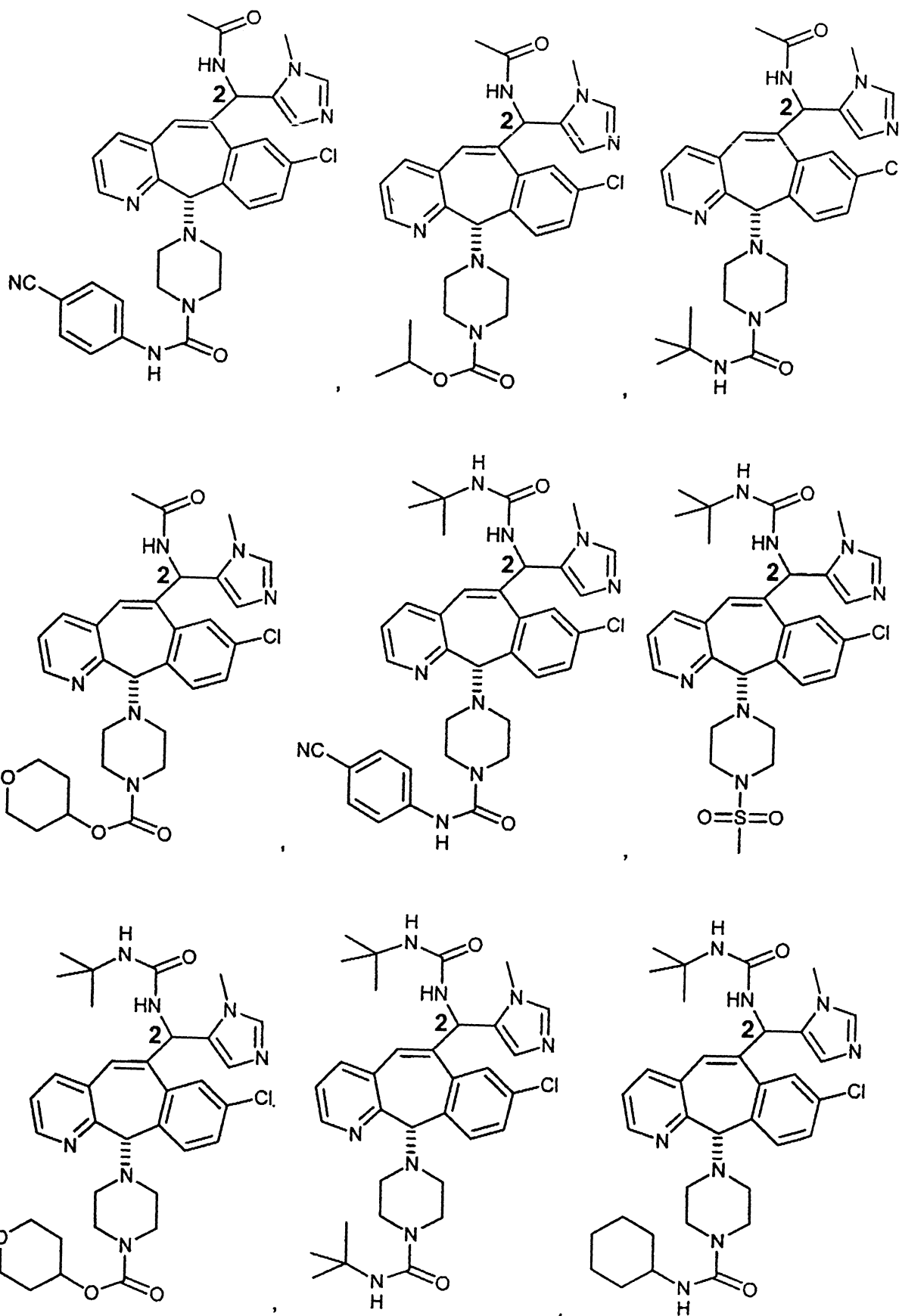
本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物（例如 1.4F，其中 X 為 N），及兩種抗腫瘤劑，其中一種抗腫瘤劑為紅豆杉烷，而另一種抗腫瘤劑為鉑配位化合物，其中該 FPT 抑制劑係以約 50 毫克至約 200 毫克之量一天投藥兩次。

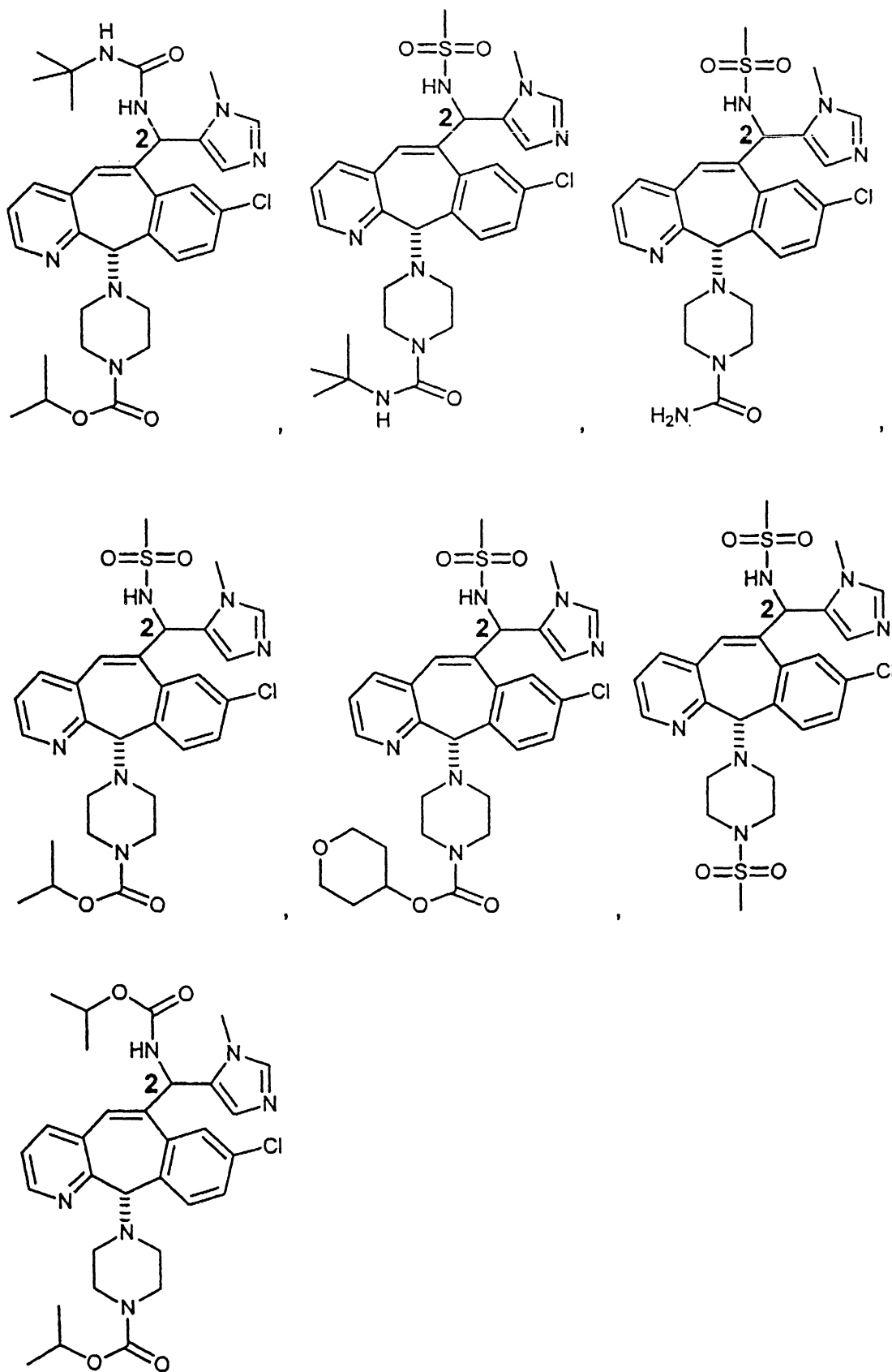
本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物（例如 1.4F，其中 X 為 N），及兩種抗腫瘤劑，其中一種抗腫瘤劑為紅豆杉烷，而另一種抗腫瘤劑為鉑配位化合物，其中該 FPT 抑制劑係以約 75 毫克至約 125 毫克之量一天投藥兩次。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物（例如 1.4F，其中 X 為 N），及兩種抗腫瘤劑，其中一種抗腫瘤劑為紅豆杉烷，而另一種抗腫瘤劑為鉑配位化合物，其中該 FPT 抑制劑係選自包括：



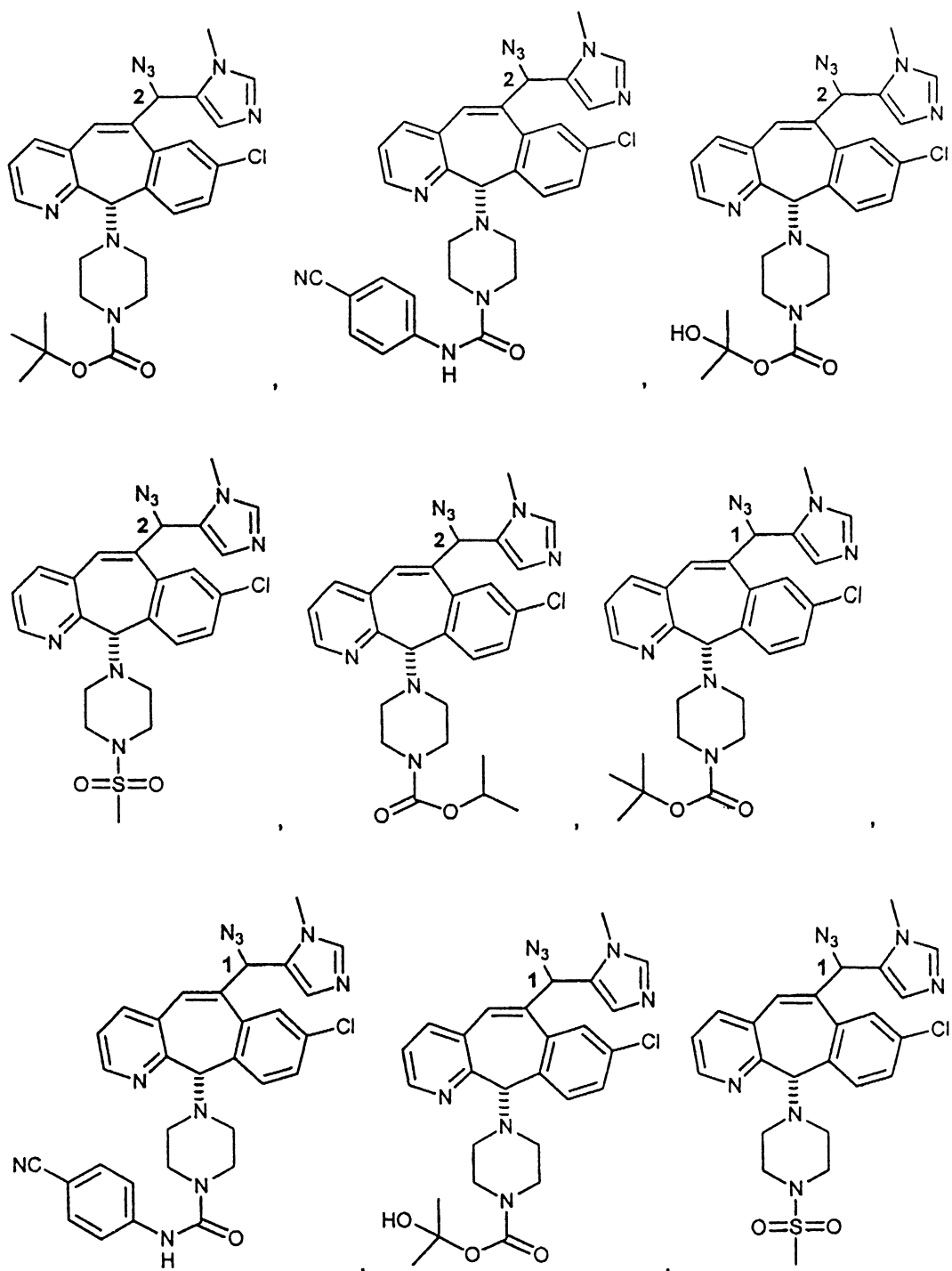


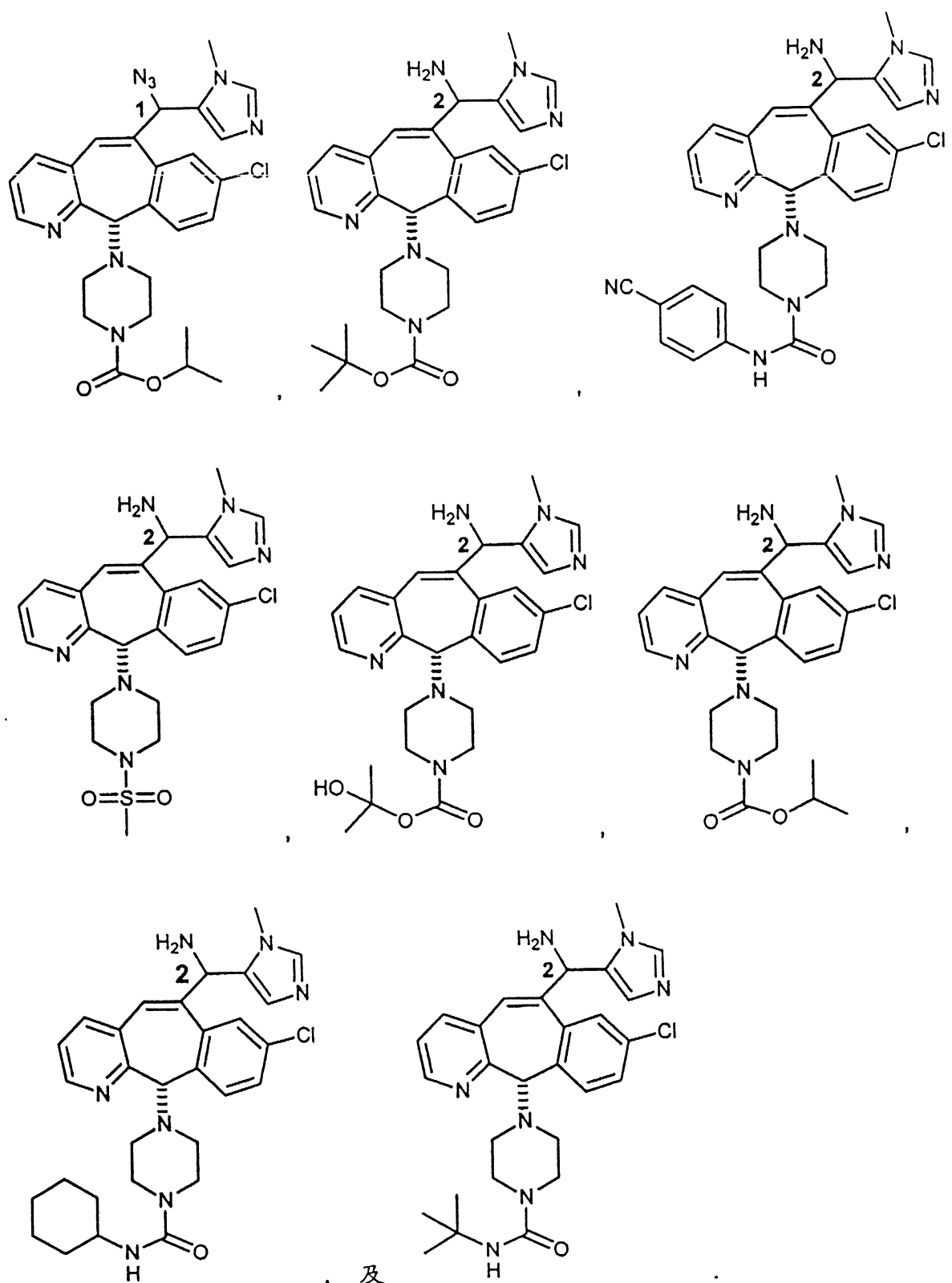




及

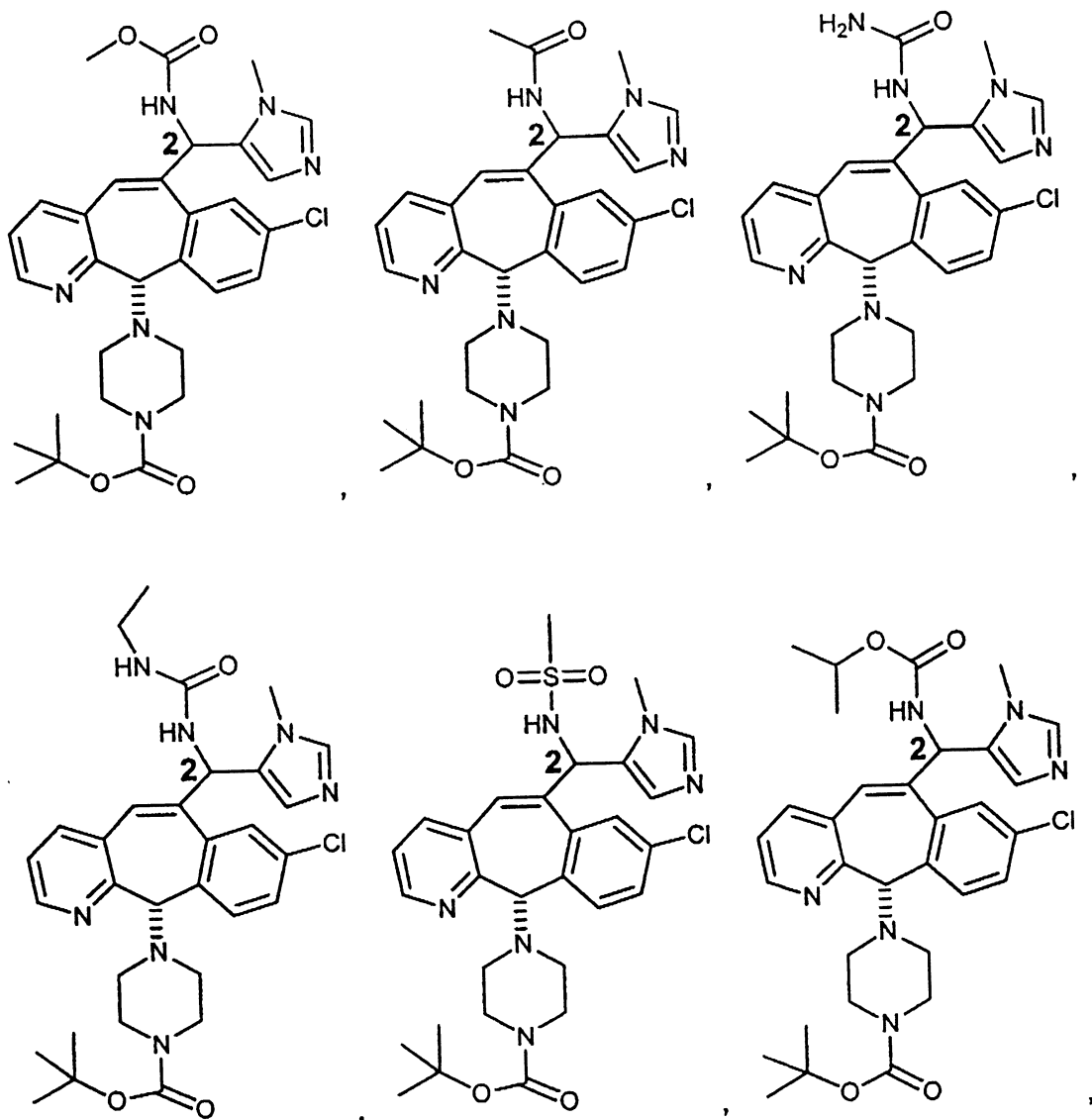
本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量之本發明 FPT 抑制劑化合物，及兩種抗腫瘤劑，其中一種抗腫瘤劑為紅豆杉烷，而另一種抗腫瘤劑為鉑配位化合物，其中該 FPT 抑制劑係選自包括：

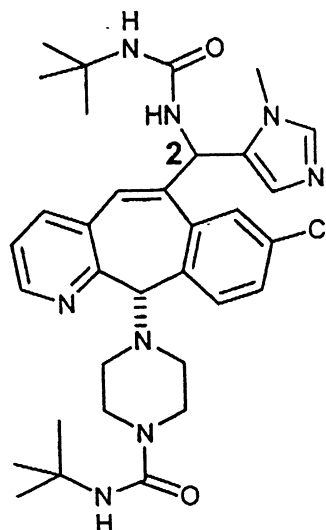
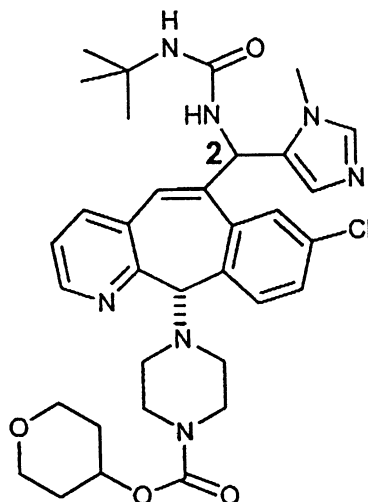
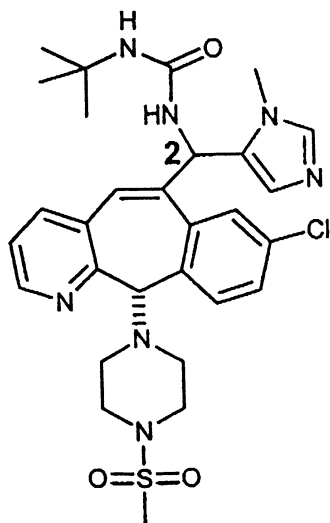
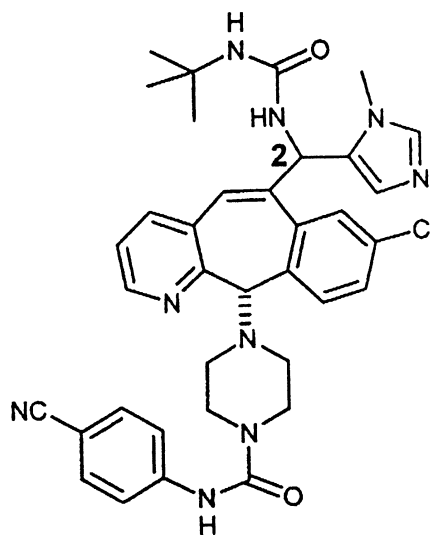
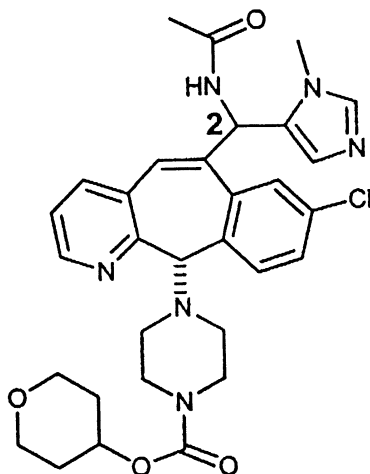
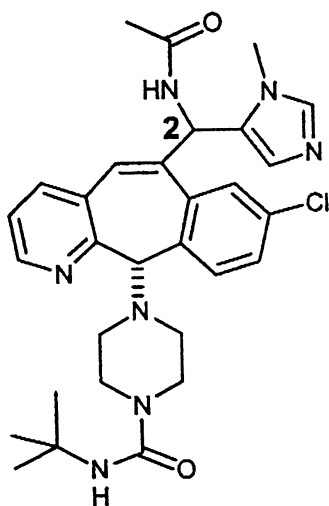
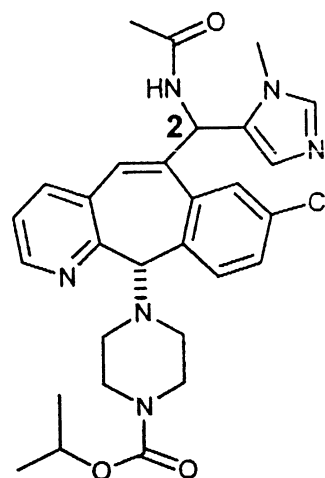
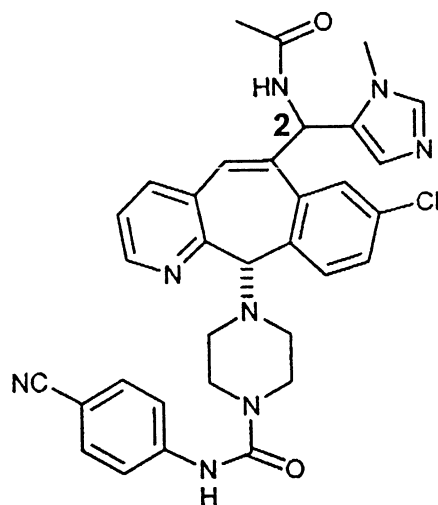
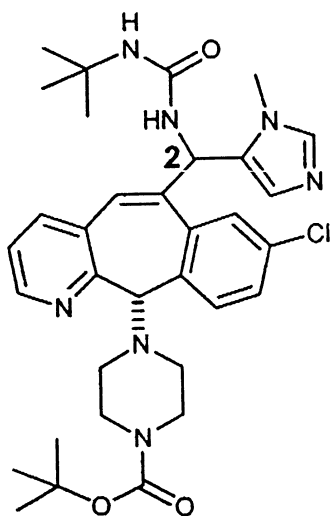


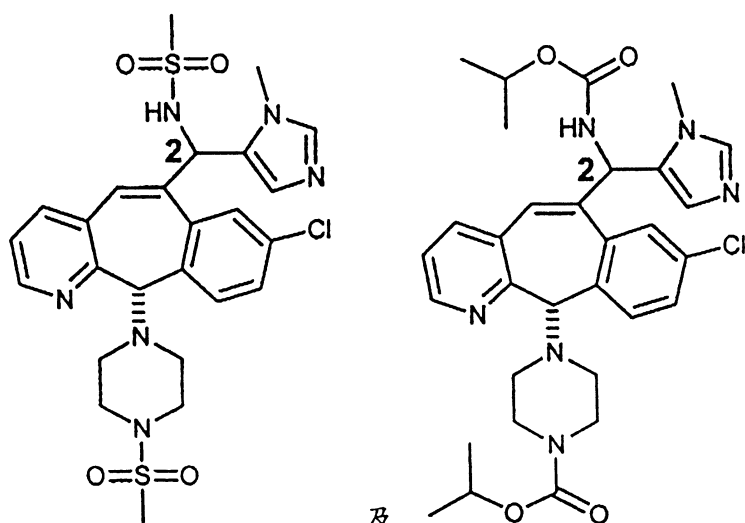
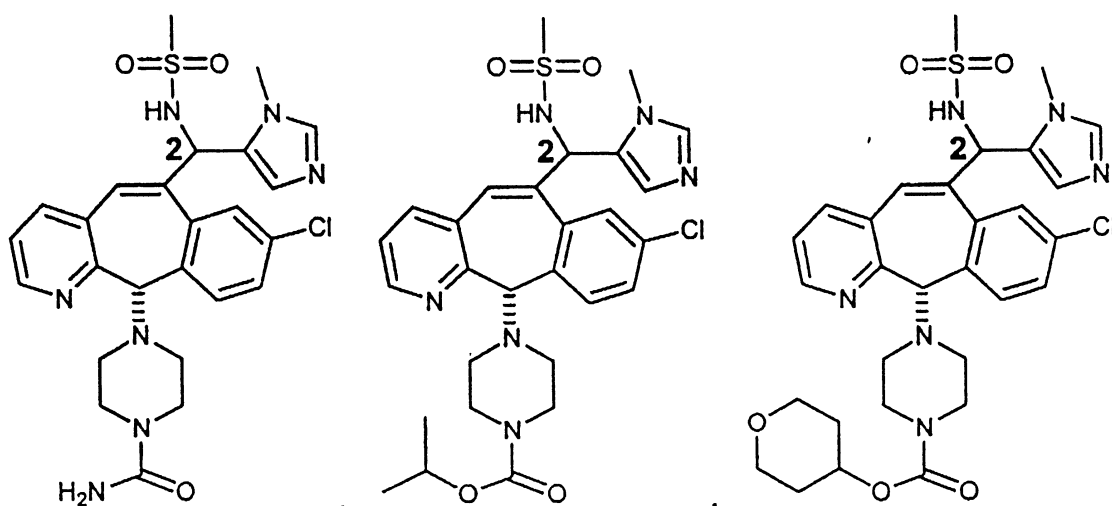
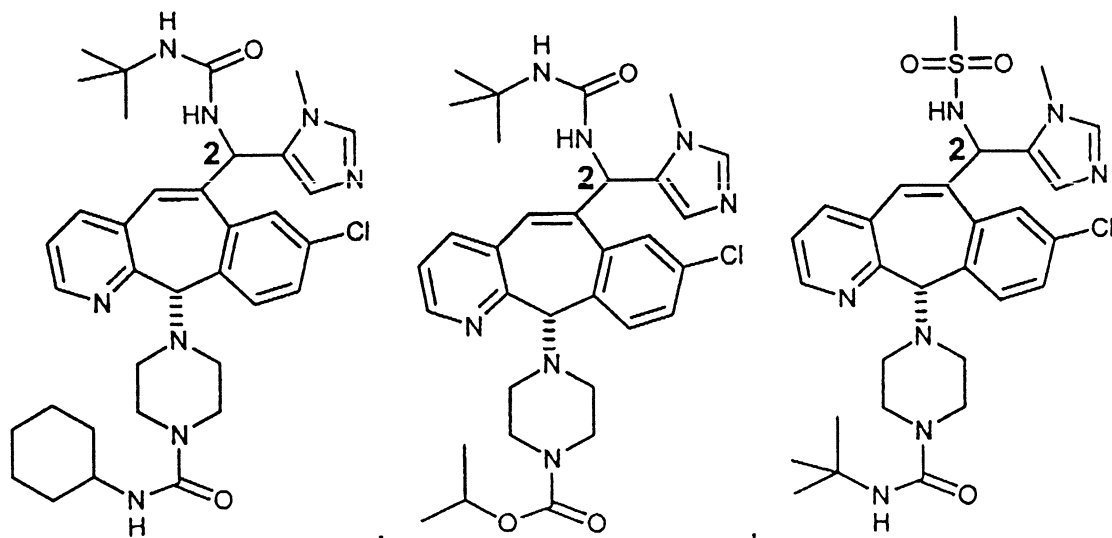


本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量式 1.4F 之

FPT 抑制劑化合物 (例如 1.4F, 其中 X 為 N), 及兩種抗腫瘤劑, 其中一種抗腫瘤劑為紅豆杉烷, 而另一種抗腫瘤劑為鉑配位化合物, 其中該 FPT 抑制劑係選自包括:

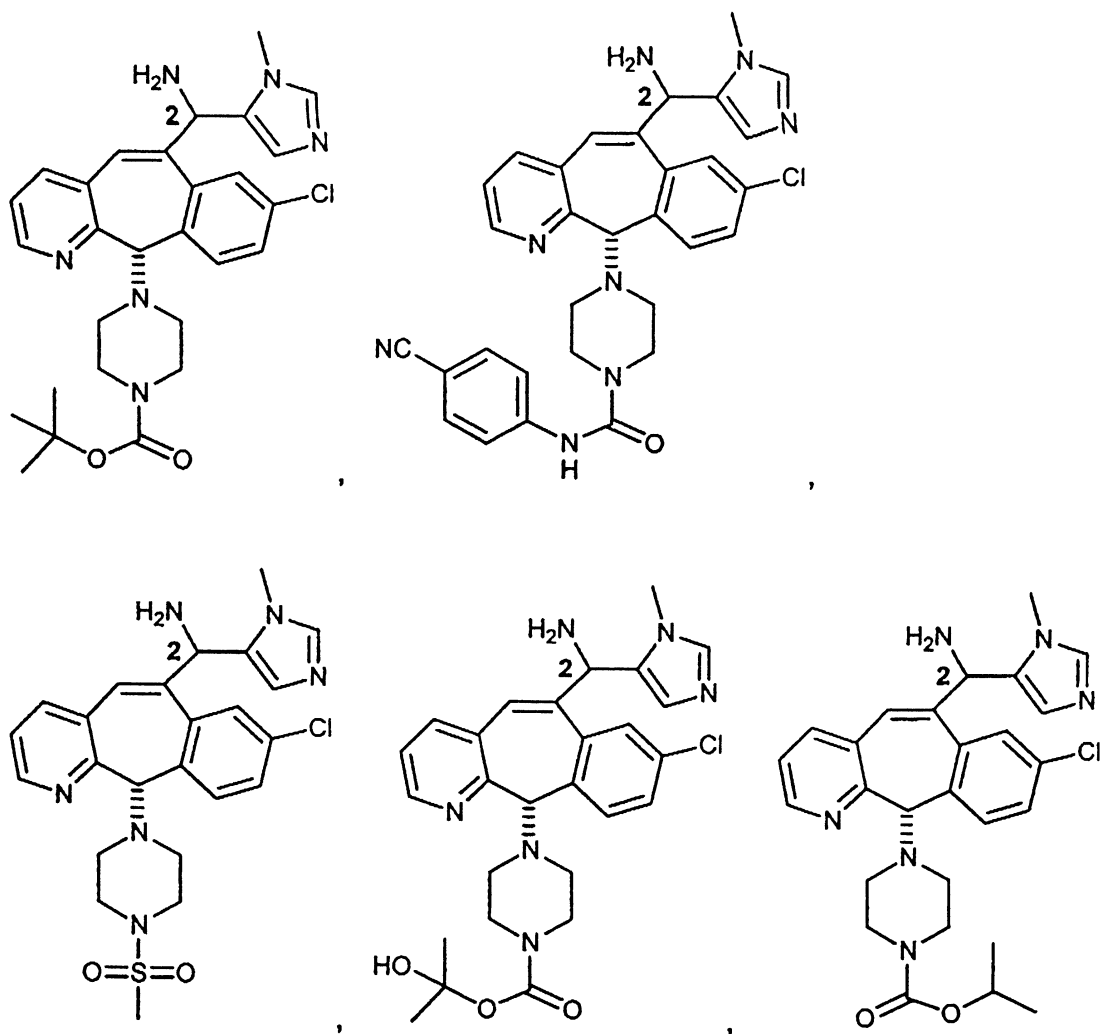


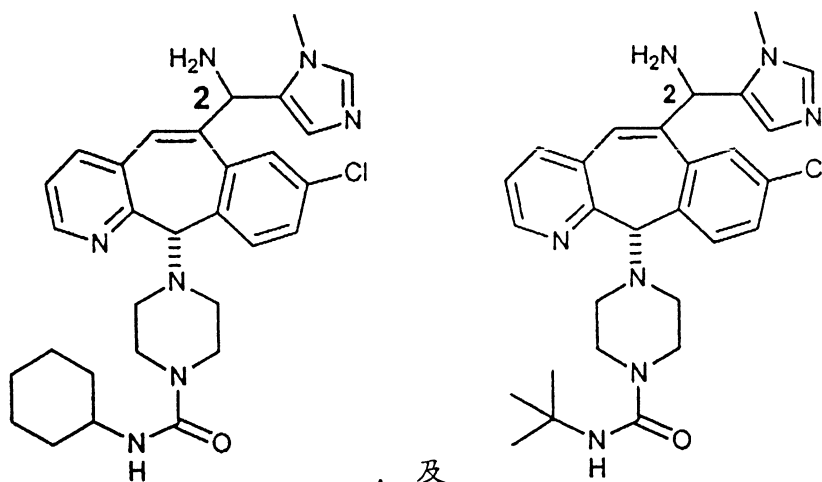




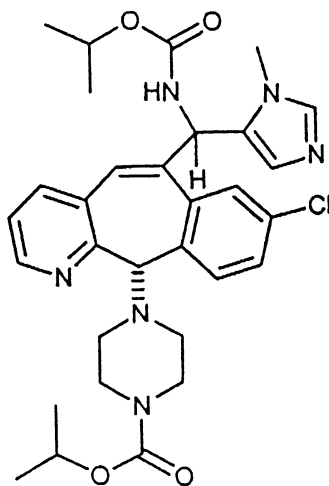
及

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量之本發明 FPT 抑制劑化合物，及兩種抗腫瘤劑，其中一抗腫瘤劑為紅豆杉烷，而另一種抗腫瘤劑為鉑配位化合物，其中該 FPT 抑制劑係選自包括：



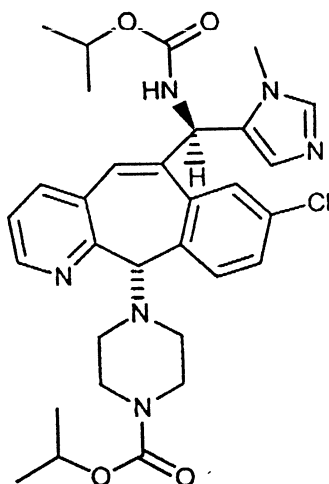


本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物（例如 1.4F，其中 X 為 N），及兩種抗腫瘤劑，其中一種抗腫瘤劑為紅豆杉烷，而另一種抗腫瘤劑為鉑配位化合物，其中該 FPT 抑制劑係為：

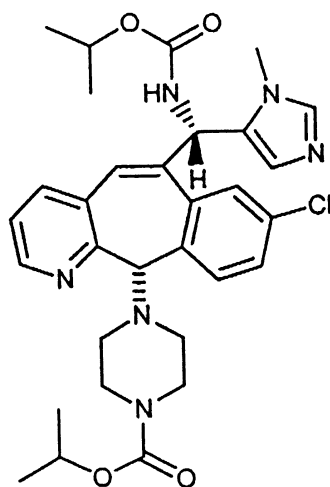


本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物（例如 1.4F，其中 X 為 N），及兩種抗腫瘤劑

，其中一抗腫瘤劑為紅豆杉烷，而另一種抗腫瘤劑為鉑配位化合物，其中該 FPT 抑制劑係為：



本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物（例如 1.4F，其中 X 為 N），及兩種抗腫瘤劑，其中一種抗腫瘤劑為紅豆杉烷，而另一種抗腫瘤劑為鉑配位化合物，其中該 FPT 抑制劑為：



本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患

中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物（例如 1.4F，其中 X 為 N），及兩種抗腫瘤劑，其中一種抗腫瘤劑為紅豆杉烷，而另一種抗腫瘤劑為鉑配位化合物，其中治療係每循環給予一至四週。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物（例如 1.4F，其中 X 為 N），及兩種抗腫瘤劑，其中一種抗腫瘤劑為紅豆杉烷，而另一種抗腫瘤劑為鉑配位化合物，其中係治療非小細胞肺癌。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物（例如 1.4F，其中 X 為 N），及兩種抗腫瘤劑，其中一種抗腫瘤劑為紅豆杉烷，而另一種抗腫瘤劑為 EGF 抑制劑，其係為抗體。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物（例如 1.4F，其中 X 為 N），及兩種抗腫瘤劑，其中一種抗腫瘤劑為紅豆杉烷，而另一種抗腫瘤劑為 EGF 抑制劑，其係為抗體，其中該紅豆杉烷為培克里他索，而該 EGF 抑制劑為賀西伯亭 (Herceptin)。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物（例如 1.4F，其中 X 為 N），及兩種抗腫瘤劑，其中一種抗腫瘤劑為抗核苷衍生物，而另一種抗腫瘤劑

為鉑配位化合物。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物（例如 1.4F，其中 X 為 N），及兩種抗腫瘤劑，其中一種抗腫瘤劑為抗核苷衍生物，而另一種抗腫瘤劑為鉑配位化合物，其中該抗核苷衍生物為真西塔賓，而該鉑配位化合物為順氯胺鉑。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物（例如 1.4F，其中 X 為 N），及兩種抗腫瘤劑，其中一種抗腫瘤劑為抗核苷衍生物，而另一種抗腫瘤劑為鉑配位化合物，其中該抗核苷衍生物為真西塔賓，而該鉑配位化合物為碳氯胺鉑。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療非小細胞肺癌之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之以下物質：

- (a) 式 1.4F 之 FPT 抑制劑（例如 1.4F，其中 X 為 N）；與
- (b) 碳氯胺鉑；及
- (c) 培克里他索。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療非小細胞肺癌之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之以下物質：

- (a) 式 1.4F 之 FPT 抑制劑（例如 1.4F，其中 X 為 N）；與
- (b) 碳氯胺鉑；及

(c) 培克里他索，

其中該 FPT 抑制劑係一天投藥兩次，該碳氯胺鉑係每循環每三週投藥一次，而該培克里他索係每循環每三週投藥一次，該治療係每循環給予一至四週。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療非小細胞肺癌之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之以下物質：

(a) 式 1.4F 之 FPT 抑制劑 (例如 1.4F，其中 X 為 N)；與

(b) 碳氯胺鉑；及

(c) 培克里他索，

其中該 FPT 抑制劑係以約 50 毫克至約 200 毫克之量一天投藥兩次，該碳氯胺鉑係以提供 AUC 約 5 至約 8 之量每循環每三週投藥一次，該培克里他索係以約 150 至約 250 毫克 / 平方米之量每循環每三週投藥一次，其中該碳氯胺鉑與該培克里他索係於同一天投藥，且該治療係每循環給予一至四週。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療非小細胞肺癌之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之以下物質：

(a) 式 1.4F 之 FPT 抑制劑 (例如 1.4F，其中 X 為 N)；與

(b) 碳氯胺鉑；及

(c) 培克里他索，

其中該 FPT 抑制劑係以約 75 毫克至約 125 毫克之量一天投藥兩次，該碳氯胺鉑係以提供 AUC 約 5 至約 8 之量每循環每三週投藥一次，該培克里他索係以約 150 至約 250 毫克 / 平方

米之量每循環每三週投藥一次，該碳氯胺鉑與該培克里他索係於同一天投藥，且該治療係每循環給予一至四週。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療非小細胞肺癌之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之以下物質：

- (a) 式 1.4F 之 FPT 抑制劑 (例如 1.4F，其中 X 為 N)；與
- (b) 碳氯胺鉑；及
- (c) 培克里他索，

其中該 FPT 抑制劑係以約 100 毫克之量一天投藥兩次，該碳氯胺鉑係以提供 AUC 約 5 至約 8 之量每循環每三週投藥一次，該培克里他索係以約 150 至約 250 毫克 / 平方米之量每循環每三週投藥一次，其中該碳氯胺鉑與該培克里他索係於同一天投藥，且該治療係每循環給予一至四週。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療非小細胞肺癌之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之以下物質：

- (a) 式 1.4F 之 FPT 抑制劑 (例如 1.4F，其中 X 為 N)；與
- (b) 碳氯胺鉑；及
- (c) 培克里他索，

其中該 FPT 抑制劑係以約 100 毫克之量一天投藥兩次，該碳氯胺鉑係以提供 AUC 約 5 至約 8 之量每循環每三週投藥一次，該培克里他索係以約 175 至約 225 毫克 / 平方米之量每循環每三週投藥一次，其中該碳氯胺鉑與該培克里他索係於同一天投藥，且該治療係每循環給予一至四週。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療非小細胞肺癌之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之以下物質：

- (a) 式 1.4F 之 FPT 抑制劑 (例如 1.4F，其中 X 為 N)；與
- (b) 碳氯胺鉑；及
- (c) 培克里他索，

其中該 FPT 抑制劑係以約 100 毫克之量一天投藥兩次，該碳氯胺鉑係以提供 AUC 約 6 之量每循環每三週投藥一次，該培克里他索係以約 175 毫克 / 平方米之量每循環每三週投藥一次，其中該碳氯胺鉑與該培克里他索係於同一天投藥，且該治療係每循環給予一至四週。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療非小細胞肺癌之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之以下物質：

- (a) 式 1.4F 之 FPT 抑制劑 (例如 1.4F，其中 X 為 N)；與：
- (b) 順氯胺鉑；及
- (c) 真西塔賓。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療非小細胞肺癌之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之以下物質：

- (a) 式 1.4F 之 FPT 抑制劑 (例如 1.4F，其中 X 為 N)；與：
- (b) 順氯胺鉑；及
- (c) 真西塔賓，

其中該 FPT 抑制劑係為一天投藥兩次，該順氯胺鉑係每循

環每三或四週投藥一次，而該真西塔賓係每循環一週投藥一次，該治療係每循環給予一至七週。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療非小細胞肺癌之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之以下物質：

(a) 式 1.4F 之 FPT 抑制劑 (例如 1.4F，其中 X 為 N)；與：

(b) 順氯胺鉑；及

(c) 真西塔賓，

其中該 FPT 抑制劑係以約 50 毫克至約 200 毫克之量一天投藥兩次，該順氯胺鉑係以約 60 至約 100 毫克 / 平方米之量每循環每三或四週投藥一次，該真西塔賓係以約 750 至約 1250 毫克 / 平方米之量每循環一週投藥一次，且該治療係每循環給予一至七週。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療非小細胞肺癌之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之以下物質：

(a) 式 1.4F 之 FPT 抑制劑 (例如 1.4F，其中 X 為 N)；與：

(b) 順氯胺鉑；及

(c) 真西塔賓，

其中該 FPT 抑制劑係以約 75 毫克至約 125 毫克之量一天投藥兩次，該順氯胺鉑係以約 60 至約 100 毫克 / 平方米之量每循環每三或四週投藥一次，該真西塔賓係以約 750 至約 1250 毫克 / 平方米之量每循環一週投藥一次，且該治療係每循環給予一至七週。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療非小細胞肺癌之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之以下物質：

(a) 式 1.4F 之 FPT 抑制劑 (例如 1.4F，其中 X 為 N)；與：

(b) 順氯胺鉑；及

(c) 真西塔賓，

其中該 FPT 抑制劑係以約 100 毫克之量一天投藥兩次，該順氯胺鉑係以約 60 至約 100 毫克 / 平方米之量每循環每三或四週投藥一次，及該真西塔賓係以約 750 至約 1250 毫克 / 平方米之量每循環一週投藥一次，且該治療係每循環給予一至七週。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療非小細胞肺癌之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之以下物質：

(a) 式 1.4F 之 FPT 抑制劑 (例如 1.4F，其中 X 為 N)；與

(b) 碳氯胺鉑；及

(c) 真西塔賓。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療非小細胞肺癌之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之以下物質：

(a) 式 1.4F 之 FPT 抑制劑 (例如 1.4F，其中 X 為 N)；與

(b) 碳氯胺鉑；及

(c) 真西塔賓，

其中該 FPT 抑制劑係一天投藥兩次，該碳氯胺鉑係每循環

每三週投藥一次，及該真西塔賓係每循環一週投藥一次，該治療係每循環給予一至七週。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療非小細胞肺癌之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之以下物質：

- (a) 式 1.4F 之 FPT 抑制劑 (例如 1.4F，其中 X 為 N)；與
- (b) 碳氯胺鉑；及
- (c) 真西塔賓，

其中該 FPT 抑制劑係以約 50 毫克至約 200 毫克之量一天投藥兩次，該碳氯胺鉑係以提供 AUC 約 5 至約 8 之量每循環每三週投藥一次，該真西塔賓係以約 750 至約 1250 毫克 / 平方米之量每循環一週投藥一次，且該治療係每循環給予一至七週。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療非小細胞肺癌之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之以下物質：

- (a) 式 1.4F 之 FPT 抑制劑 (例如 1.4F，其中 X 為 N)；與
- (b) 碳氯胺鉑；及
- (c) 真西塔賓，

該治療係每循環給予一至七週，其中該 FPT 抑制劑係以約 75 毫克至約 125 毫克之量一天投藥兩次，該碳氯胺鉑係以提供 AUC 約 5 至約 8 之量每循環每三週投藥一次，及該真西塔賓係以約 750 至約 1250 毫克 / 平方米之量每循環一週投藥一次，且該治療係每循環給予一至七週。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療非小細胞肺癌之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之以下物質：

- (a) 式 1.4F 之 FPT 抑制劑 (例如 1.4F，其中 X 為 N)；與
- (b) 碳氯胺鉑；及
- (c) 真西塔賓，

其中該 FPT 抑制劑係以約 100 毫克之量一天投藥兩次，該碳氯胺鉑係以提供 AUC 約 5 至約 8 之量每循環每三週投藥一次，該真西塔賓係以約 750 至約 1250 毫克 / 平方米之量每循環一週投藥一次，且該治療係每循環給予一至七週。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予治療上有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物 (例如 1.4F，其中 X 為 N) 與抗腫瘤劑，選自包括：

- (1) EGF 抑制劑，其係為抗體；
- (2) EGF 抑制劑，其係為小分子；
- (3) VEGF 抑制劑，其係為抗體；或
- (4) VEGF 激酶抑制劑，其係為小分子。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予治療上有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物 (例如 1.4F，其中 X 為 N) 與抗腫瘤劑，選自包括：賀西伯亭 (Herceptin)、些圖西馬伯 (Cetuximab)、塔西發 (Tarceva)、愛瑞沙 (Iressa)、貝發西馬伯 (bevacizumab)、IMC-1C11、SU5416 及 SU6688。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予治療上有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物（例如 1.4F，其中 X 為 N）與抗腫瘤劑，選自包括：

- (1) EGF 抑制劑，其係為抗體；
- (2) EGF 抑制劑，其係為小分子；
- (3) VEGF 抑制劑，其係為抗體；或
- (4) VEGF 激酶抑制劑，其係為小分子，

其中 FPT 抑制劑係一天投藥兩次，該抗腫瘤劑，其係為抗體，係每循環一週投藥一次，及該抗腫瘤劑，其係為小分子，係每日投藥，該治療係每循環給予一至四週。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予治療上有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物（例如 1.4F，其中 X 為 N）與抗腫瘤劑，選自包括：

- (1) EGF 抑制劑，其係為抗體；
- (2) EGF 抑制劑，其係為小分子；
- (3) VEGF 抑制劑，其係為抗體；或
- (4) VEGF 激酶抑制劑，其係為小分子，

其中該 FPT 抑制劑係以約 50 毫克至約 200 毫克之量一天投藥兩次，與該抗腫瘤劑，其係為抗體，係以約 2 至約 10 毫克 / 平方米之量每循環一週投藥一次，及該抗腫瘤劑，其係為小分子，係以約 50 至約 2400 毫克 / 平方米之量每日投藥，且該治療係每循環給予一至四週。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予治療上有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物（例如 1.4F，其中 X 為 N）與抗腫瘤劑，選自包括：

- (1) EGF 抑制劑，其係為抗體；
- (2) EGF 抑制劑，其係為小分子；
- (3) VEGF 抑制劑，其係為抗體；或
- (4) VEGF 激酶抑制劑，其係為小分子，

其中該 FPT 抑制劑係以約 75 毫克至約 125 毫克之量一天投藥兩次，與該抗腫瘤劑，其係為抗體，係以約 2 至約 10 毫克 / 平方米之量每循環一週投藥一次，及該抗腫瘤劑，其係為小分子，係以約 50 至約 2400 毫克 / 平方米之量每日投藥，且該治療係每循環給予一至四週。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予治療上有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物（例如 1.4F，其中 X 為 N）與抗腫瘤劑，選自包括：

- (1) EGF 抑制劑，其係為抗體；
- (2) EGF 抑制劑，其係為小分子；
- (3) VEGF 抑制劑，其係為抗體；或
- (4) VEGF 激酶抑制劑，其係為小分子，

該治療係每循環給予一至四週，其中該 FPT 抑制劑係以約 100 毫克之量一天投藥兩次，與該抗腫瘤劑，其係為抗體，係以約 2 至約 10 毫克 / 平方米之量每循環一週投藥一次

，及該抗腫瘤劑，其係為小分子，係以約 50 至約 2400 毫克 / 平方米之量每日投藥，且該治療係每循環給予一至四週。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物 (例如 1.4F，其中 X 為 N)，及兩種抗腫瘤劑，其中一種抗腫瘤劑為紅豆杉烷，而另一種抗腫瘤劑為鉑配位化合物，其中該紅豆杉烷為培克里他索，以約 150 毫克至約 250 毫克 / 平方米之量每循環一週投藥一次，而該鉑配位化合物為碳氯胺鉑，以提供 AUC 約 5 至約 8 之量每循環一週投藥一次。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量式 1.4F 之 FPT 抑制劑化合物 (例如 1.4F，其中 X 為 N)，及兩種抗腫瘤劑，其中一種抗腫瘤劑為紅豆杉烷，而另一種抗腫瘤劑為鉑配位化合物，其中該紅豆杉烷為多謝他索，以約 50 毫克至約 100 毫克 / 平方米之量每循環一週投藥一次，而該鉑配位化合物為順氯胺鉑，以約 60 毫克至約 100 毫克 / 平方米之量投藥。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療非小細胞肺癌之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之以下物質：

- (a) 式 1.4F 之 FPT 抑制劑 (例如 1.4F，其中 X 為 N)；與
- (b) 碳氯胺鉑；及
- (c) 多謝他索。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療頭部與頸部鱗狀細胞癌之方法，其包括投予治療上有效量之以下物質：

(a) 式 1.4F 之 FPT 抑制劑 (例如 1.4F，其中 X 為 N)；與

(b) 一或多種抗腫瘤劑，選自包括：

(1) 紅豆杉烷類；與

(2) 鉑配位化合物。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療頭部與頸部鱗狀細胞癌之方法，其包括投予治療上有效量之以下物質：

(a) 式 1.4F 之 FPT 抑制劑 (例如 1.4F，其中 X 為 N)；

(b) 至少兩種不同抗腫瘤劑，選自包括：

(1) 紅豆杉烷類；

(2) 鉑配位化合物；及

(3) 抗腫瘤核苷衍生物 (例如 5-氟尿嘧啶)。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療 CML 之方法，其包括投予治療上有效量之以下物質：

(a) 式 1.4F 之 FPT 抑制劑 (例如 1.4F，其中 X 為 N)；

(b) 葛里維克 (Gleevec)；及

(c) 干擾素 (例如 Intron-A)。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療 CML 之方法，其包括投予治療上有效量之以下物質：

(a) 式 1.4F 之 FPT 抑制劑 (例如 1.4F，其中 X 為 N)；

(b) 葛里維克 (Gleevec)；及

(c) 經 PEG 化之干擾素 (例如 PEG-Intron 與 Pegasys)。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療 AML 之方法，其包括投予治療上有效量之以下物質：

(a) 式 1.4F 之 FPT 抑制劑 (例如 1.4F，其中 X 為 N)；

(b) 抗腫瘤核苷衍生物 (例如阿糖胞苷 (意即 Ara-C))。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療 AML 之方法，其包括投予治療上有效量之以下物質：

(a) 式 1.4F 之 FPT 抑制劑 (例如 1.4F，其中 X 為 N)；

(b) 抗腫瘤核苷衍生物 (例如阿糖胞苷 (意即 Ara-C))；及

(c) 蔥環素。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療非霍奇金 (Hodgkin) 氏淋巴瘤之方法，其包括投予治療上有效量之以下物質：

(a) 式 1.4F 之 FPT 抑制劑 (例如 1.4F，其中 X 為 N)；

(b) 利圖西馬伯 (rituximab)(Rituxan)。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療非霍奇金 (Hodgkin) 氏淋巴瘤之方法，其包括投予治療上有效量之以下物質：

(a) 式 1.4F 之 FPT 抑制劑 (例如 1.4F，其中 X 為 N)；

(b) 利圖西馬伯 (Rituxan)；及

(c) 抗腫瘤核苷衍生物 (例如弗達拉賓 (fludarabine)(意即 F-ara-A))。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療非霍奇金 (Hodgkin) 氏淋巴瘤之方法，其包括投予治

療上有效量之以下物質：

(a) 式 1.4F 之 FPT 抑制劑 (例如 1.4F，其中 X 為 N)；

(b) 吉那仙思 (Genasense)(對 BCL-2 反有意義)。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療多發性骨髓瘤之方法，其包括投予治療上有效量之以下物質：

(a) 式 1.4F 之 FPT 抑制劑 (例如 1.4F，其中 X 為 N)；

(b) 蛋白體抑制劑 (例如 PS-341 (Millenium))。

本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療多發性骨髓瘤之方法，其包括投予治療上有效量之以下物質：

(a) 式 1.4F 之 FPT 抑制劑 (例如 1.4F，其中 X 為 N)；

(b) 酞胺哌啶酮或相關鹽亞胺。

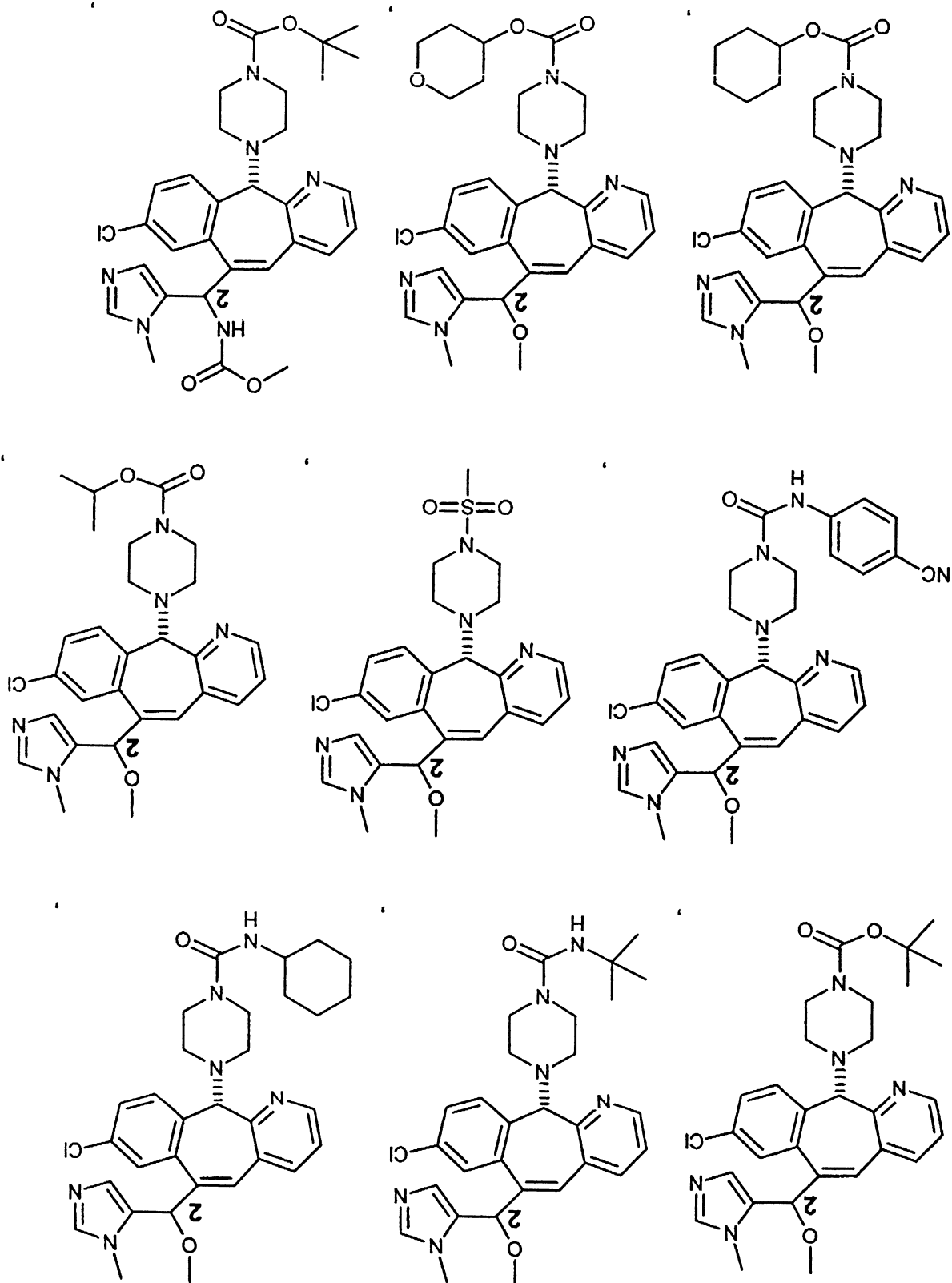
本發明之一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療多發性骨髓瘤之方法，其包括投予治療上有效量之以下物質：

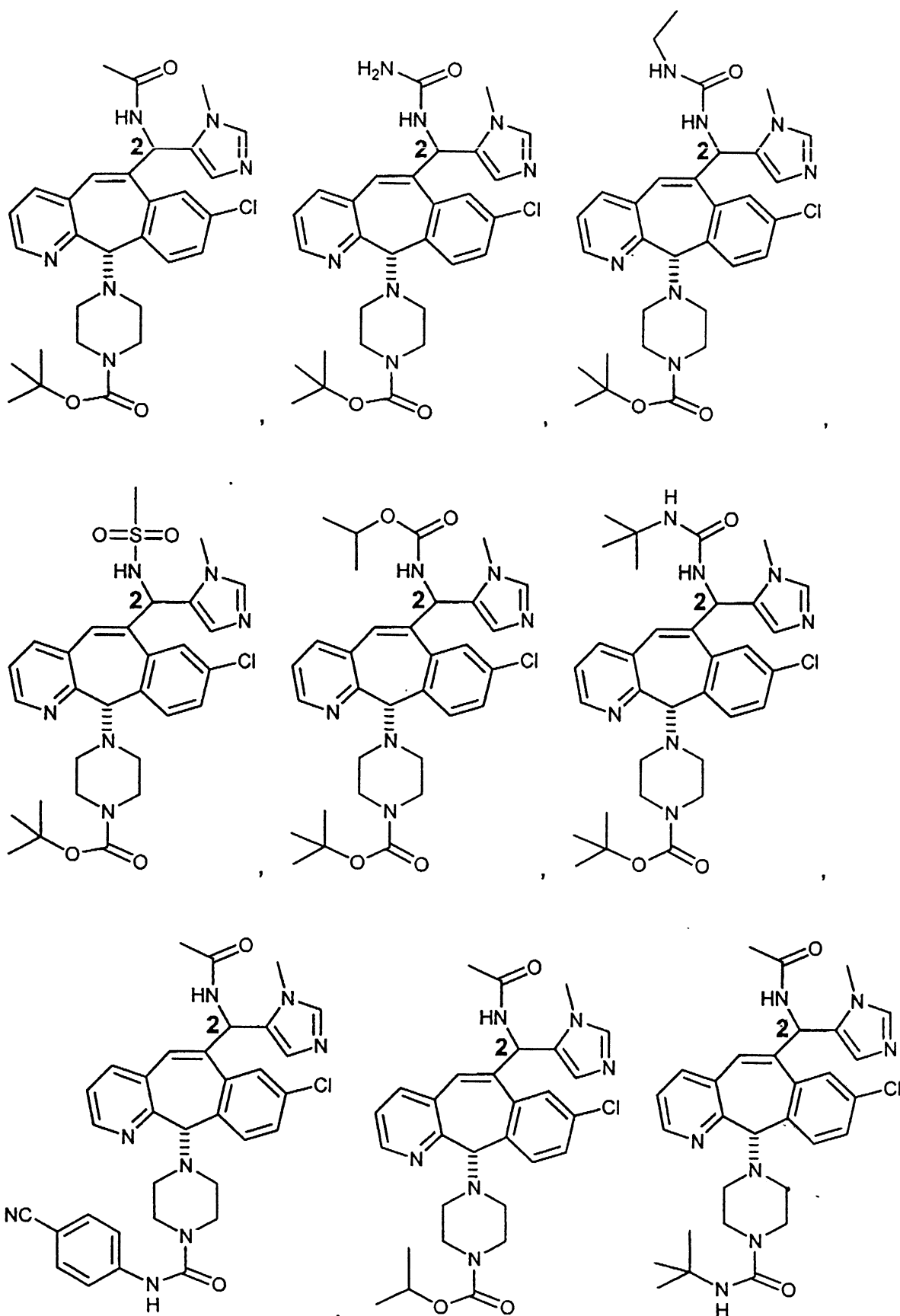
(a) 式 1.4F 之 FPT 抑制劑 (例如 1.4F，其中 X 為 N)；

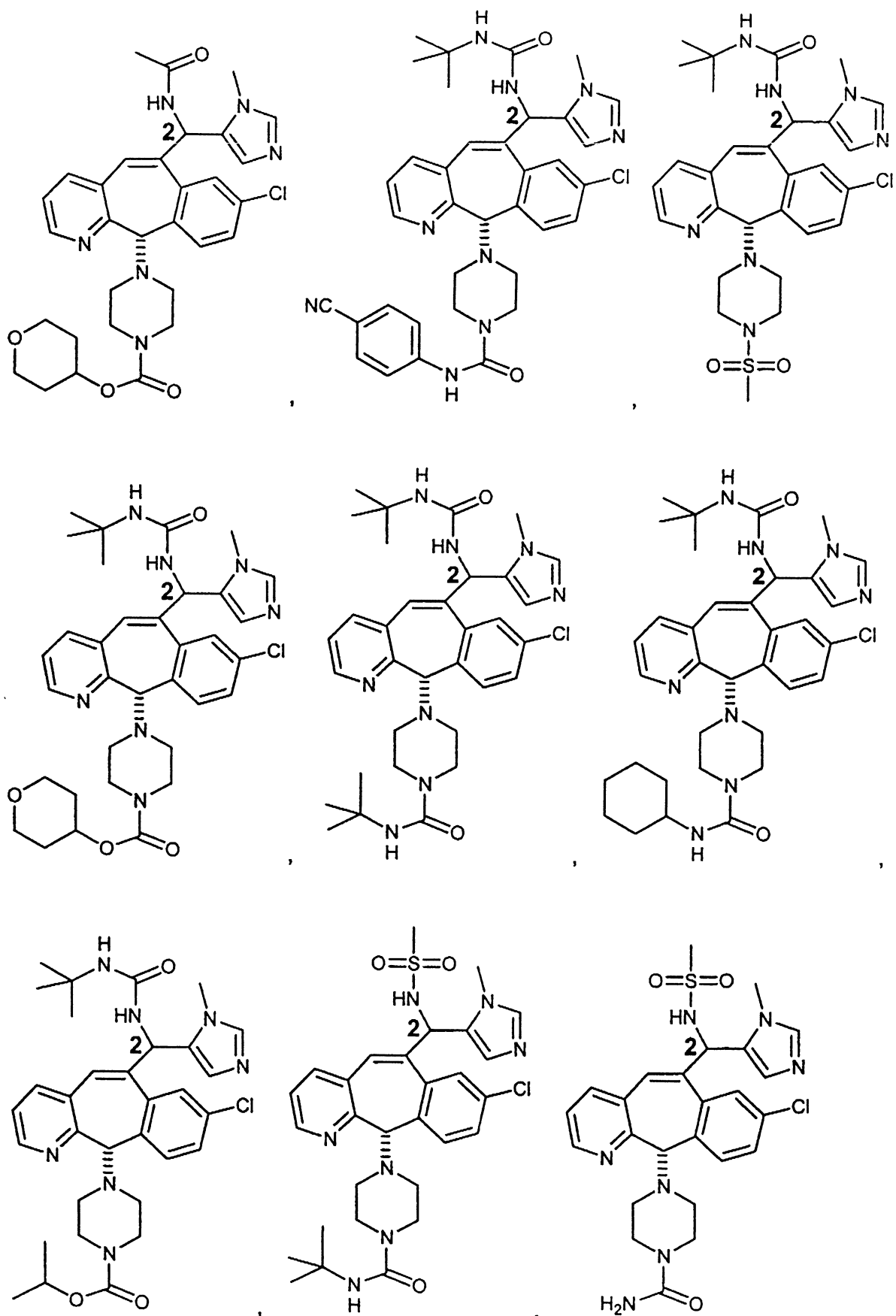
(b) 酞胺哌啶酮。

本發明之其他具體實施例係針對上述使用式 1.4F 之 FPT 抑制劑 (例如 1.4F，其中 X 為 N) 之具體實施例，其中除了投予 FPT 抑制劑與抗腫瘤劑以外，亦在治療循環之前、期間或之後，投予放射療法。

對使用式 1.4F 化合物 (例如 1.4F，其中 X 為 N) 之本發明具體實施例而言，式 1.4F 化合物較佳係選自包括：

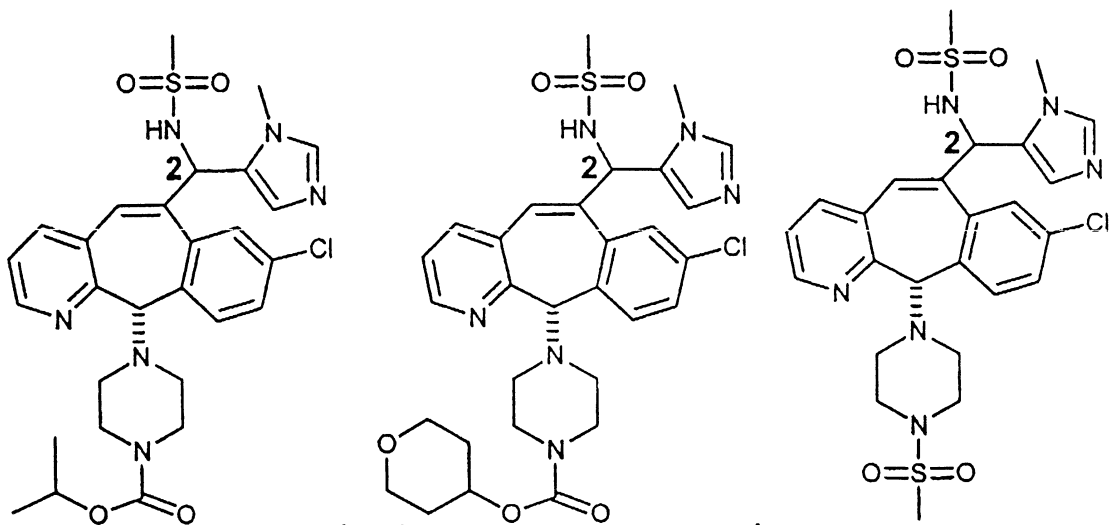




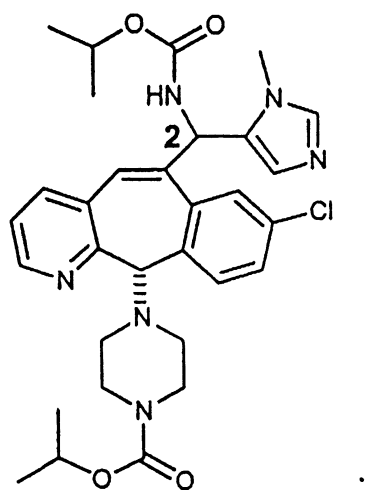


(486)

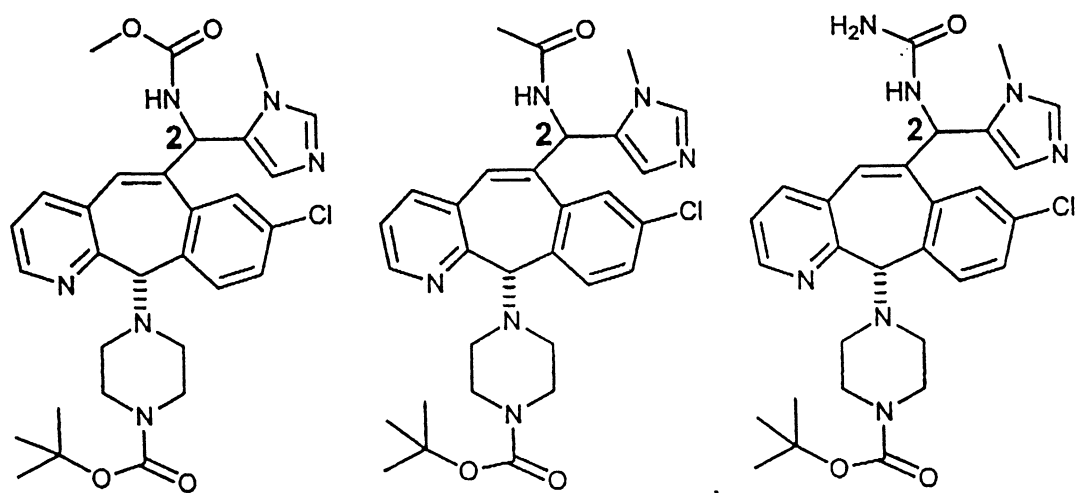
發明說明續頁



及

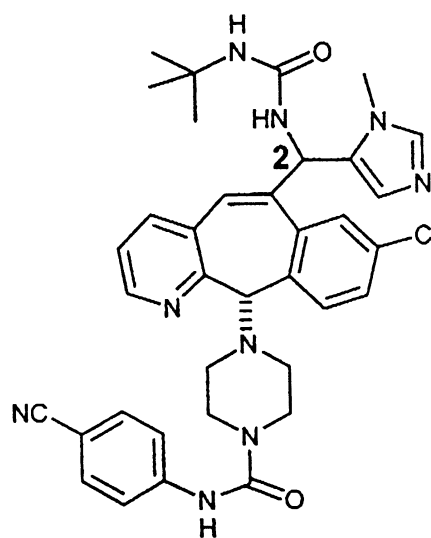
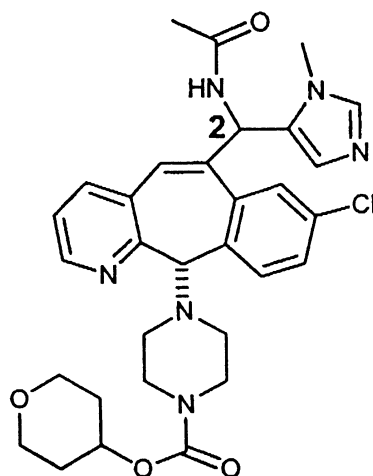
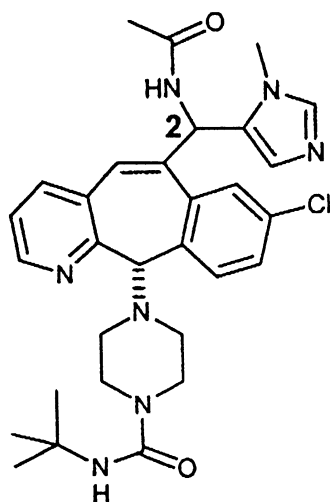
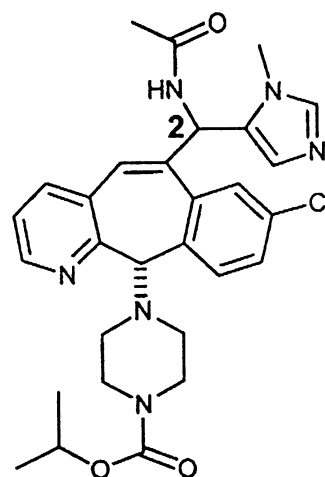
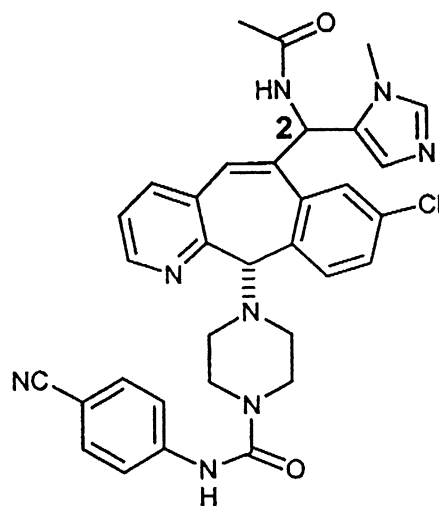
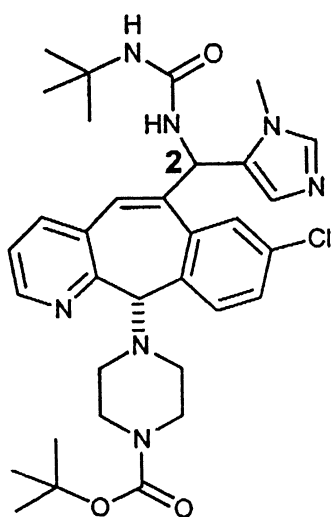
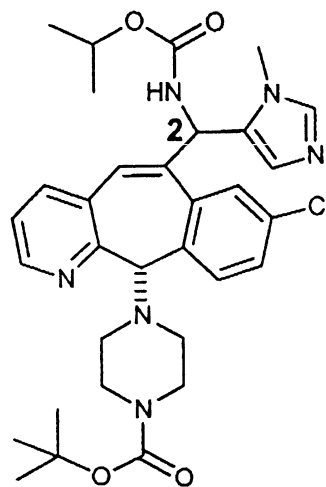
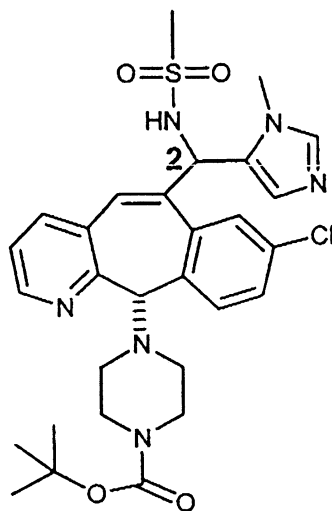
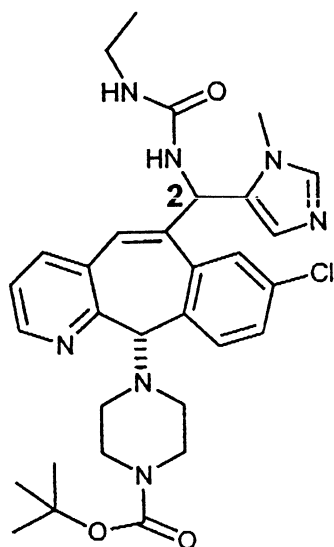


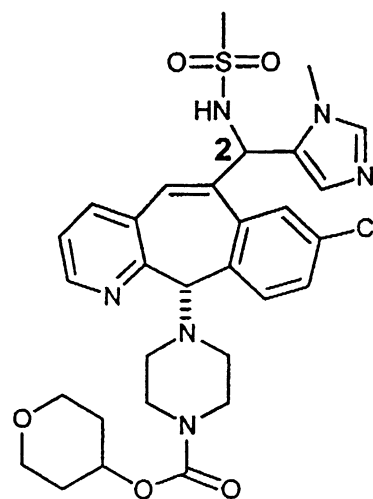
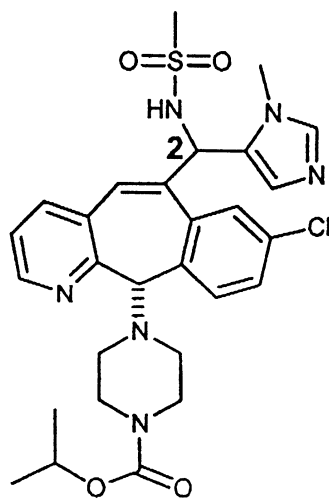
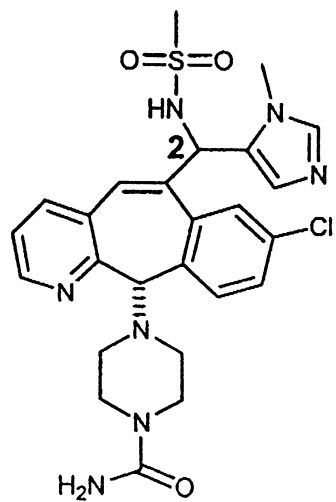
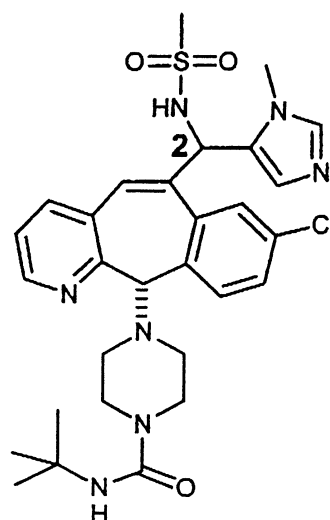
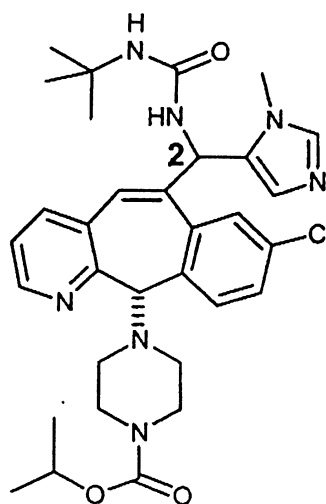
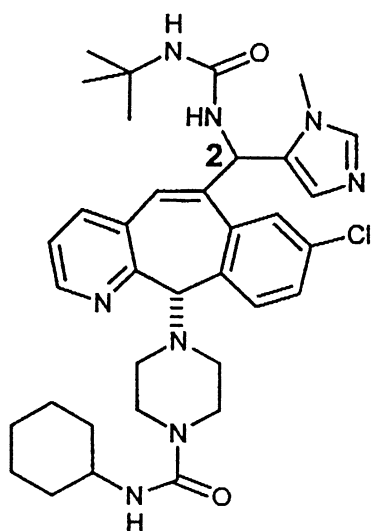
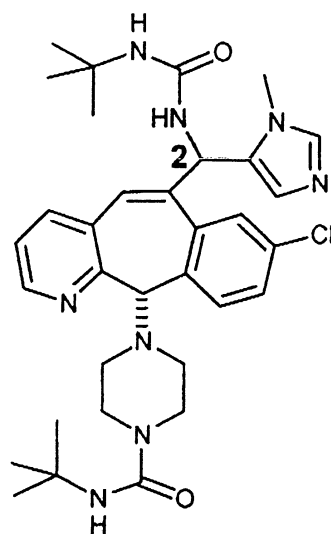
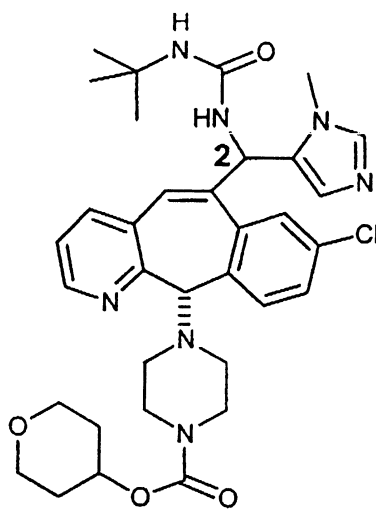
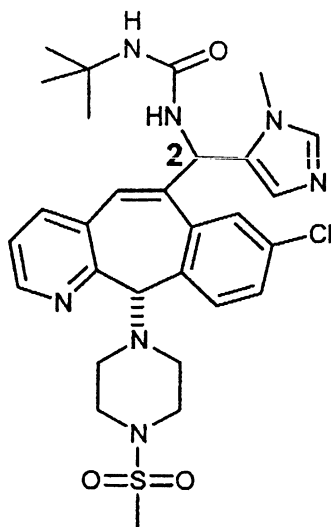
更佳係選自包括：

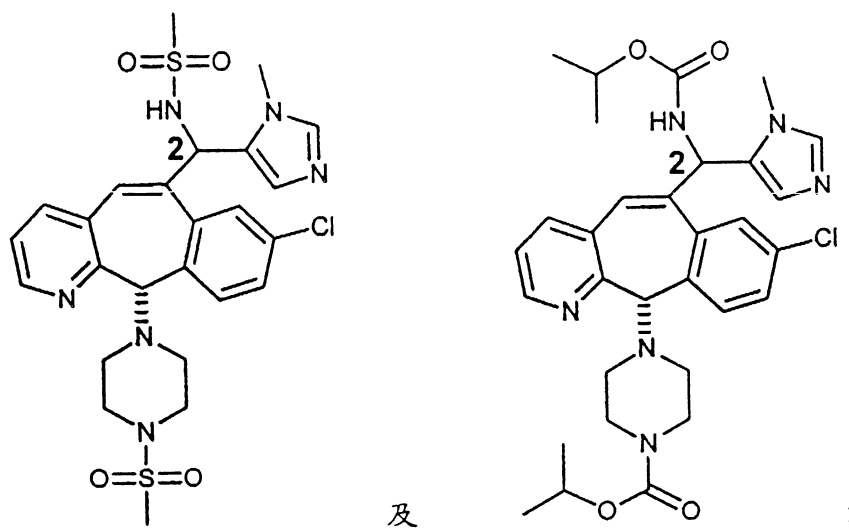


(487)

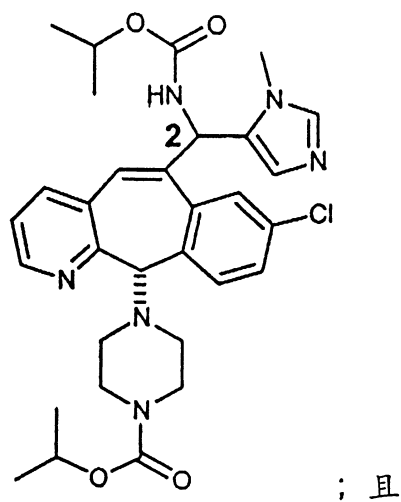
發明說明續頁



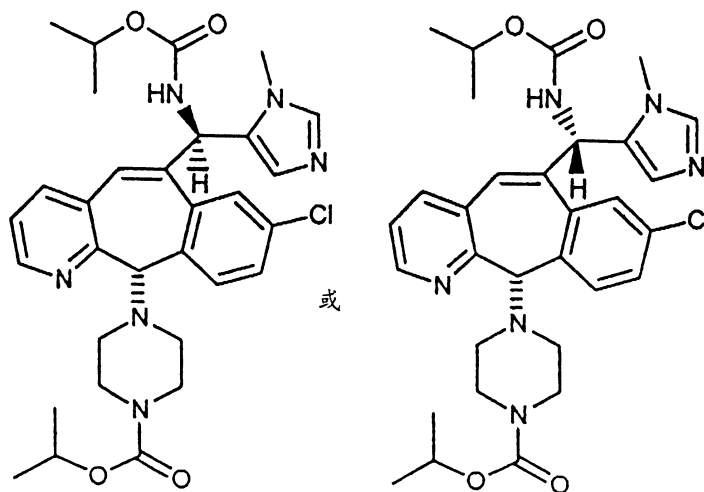




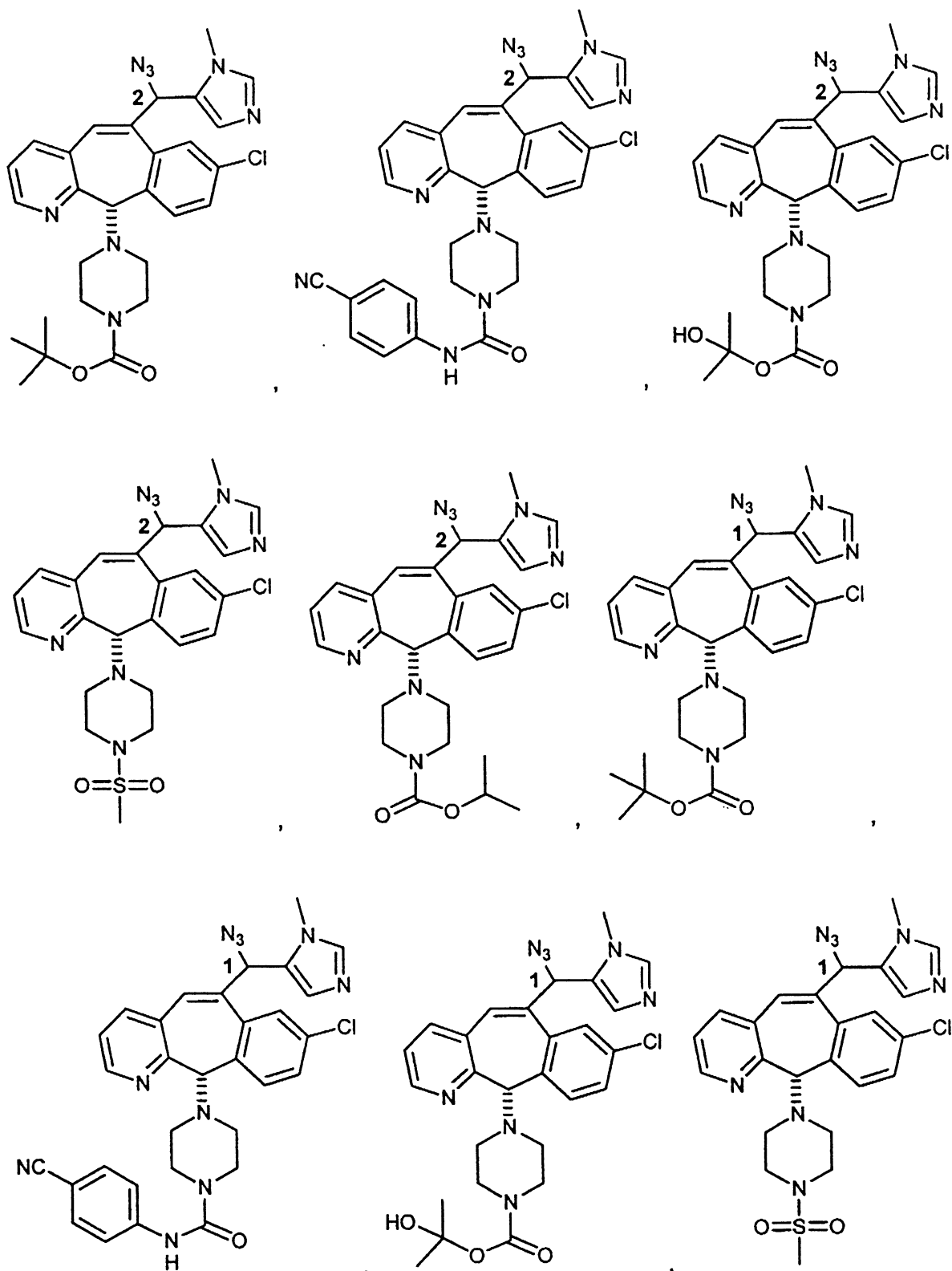
最佳為：

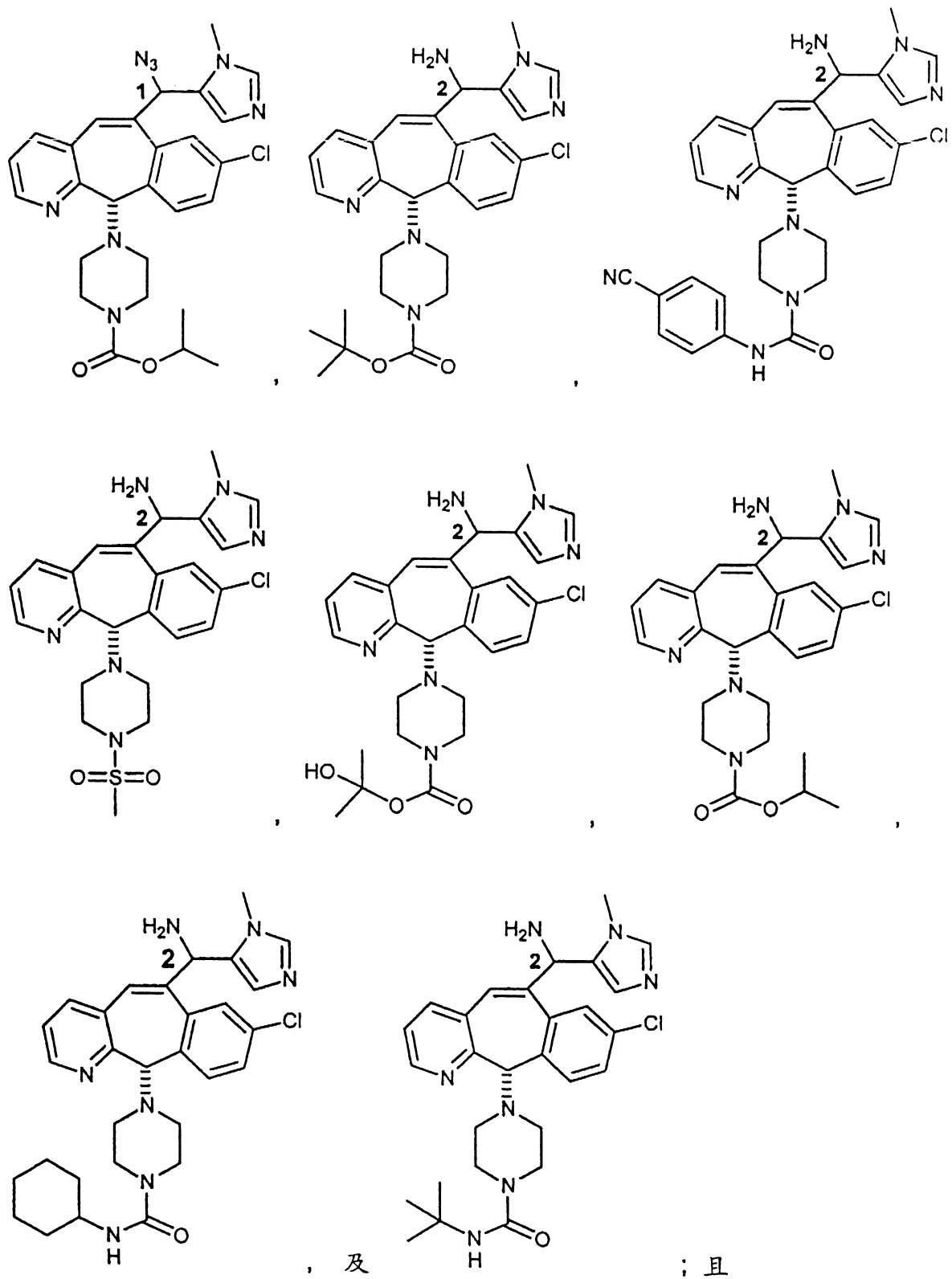


又更佳為



在本發明之其他具體實施例中，式 1.4F 以外之本發明化合物，係以關於使用式 1.4F 化合物所述之相同方式使用，在此等其他具體實施例中，化合物較佳係選自包括：

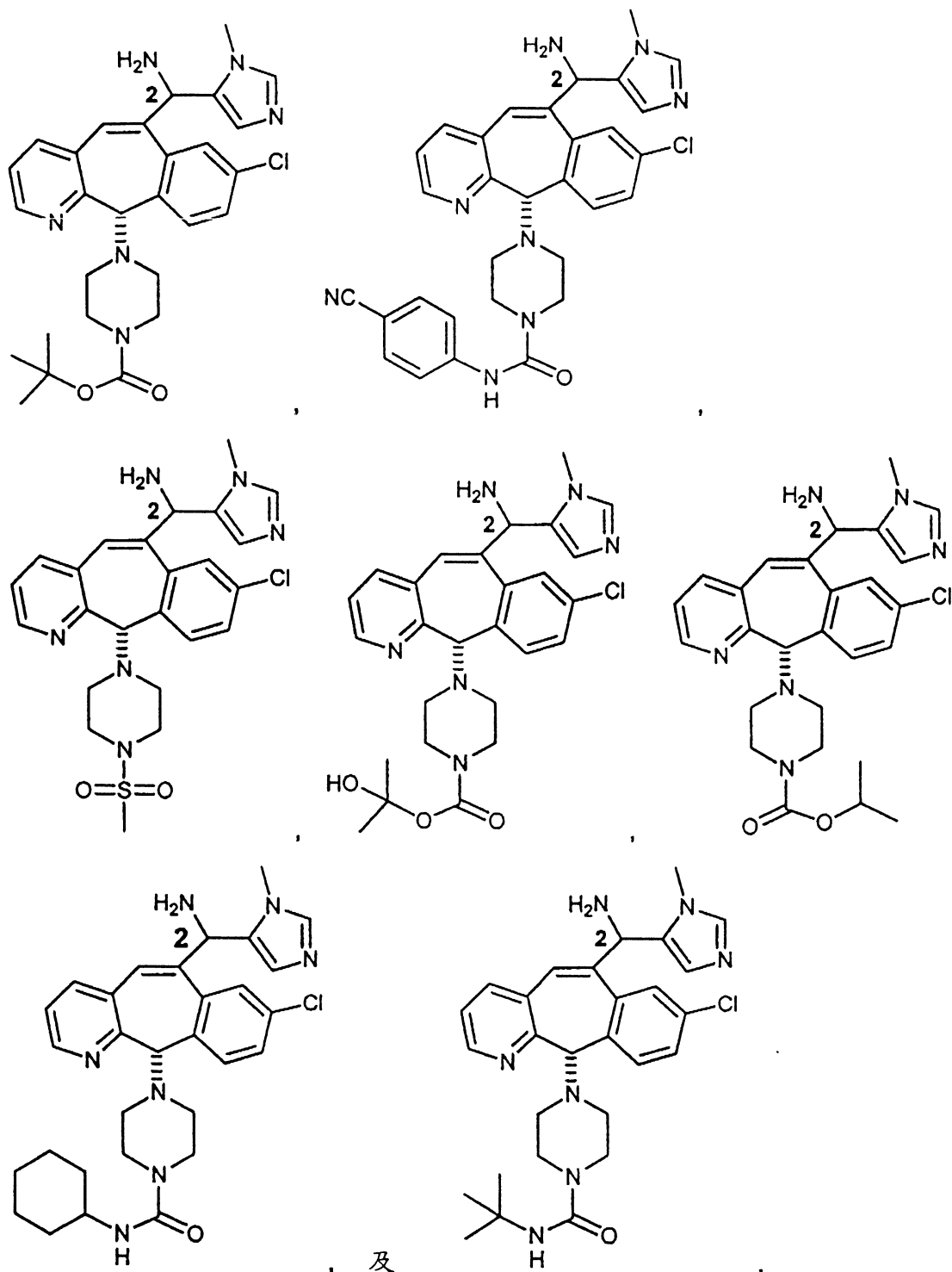




更佳係選自包括：

(492)

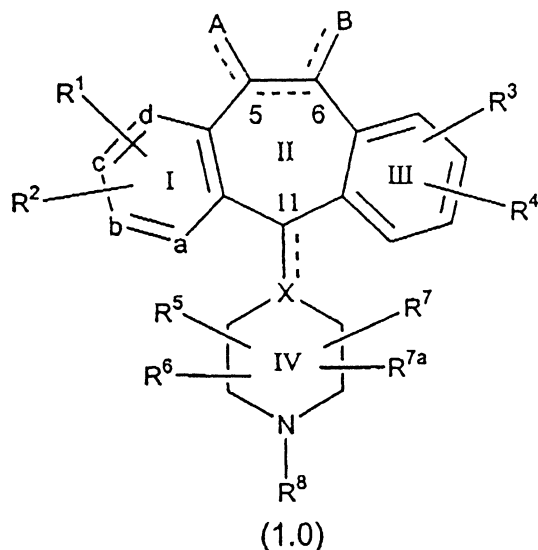
發明說明續頁



雖然本發明已伴隨上文提出之特殊具體實施例加以描述，但其許多替代方式、修正及變型，對一般熟諳此項技藝者將顯而易見。所有此種替代方式、修正及變異，係意欲落在本發明之精神與範圍內。

肆、中文發明摘要

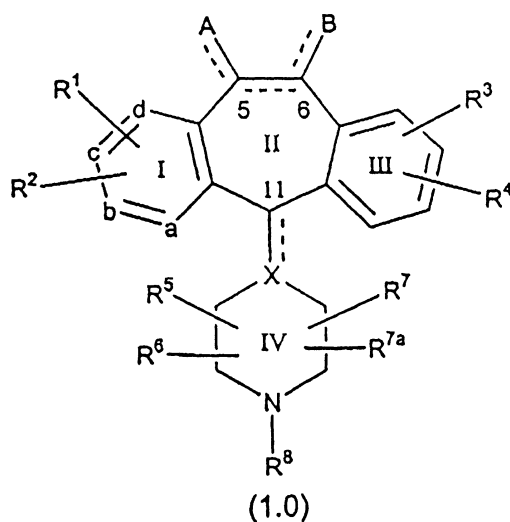
所揭示者為以式 (1.0) 表示之新穎三環化合物：



及其藥學上可接受之鹽或溶劑合物。此化合物可用於抑制法呢烯基蛋白質轉移酶。亦揭示包含式 1.0 化合物之醫藥組合物。亦揭示使用式 1.0 化合物治療癌症之方法。

伍、英文發明摘要

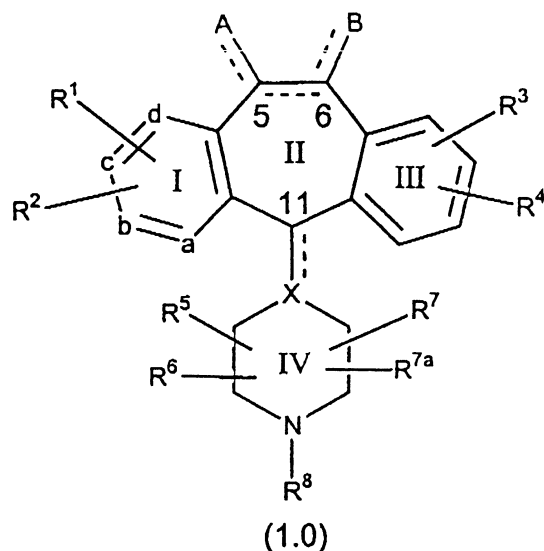
Disclosed are novel tricyclic compounds represented by the formula (1.0):



and a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. The compounds are useful for inhibiting farnesyl protein transferase. Also disclosed are pharmaceutical compositions comprising compounds of formula 1.0. Also disclosed are methods of treating cancer using the compounds of formula 1.0.

拾、申請專利範圍

1. 一種下式化合物：



或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

a、b、c及d之一表示N或 N^+O^- ，而其餘a、b、c及d基團表示碳，其中各碳具有 R^1 或 R^2 基團結合至該碳；或

各a、b、c及d係為碳，其中各碳具有 R^1 或 R^2 基團結合至該碳；

虛線(---)表示選用鍵結；

當該選用鍵結(至C11)不存在時，X表示N或CH，而當該選用鍵結(至C11)存在時，係表示C；

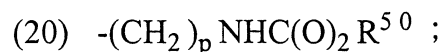
當該選用鍵結存在於碳原子5(意即C-5)與碳原子6(意即C-6)之間時，則只有一個A取代基結合至C-5，及只有一個B取代基結合至C-6，且A或B係不為H；

當該選用鍵結不存在於碳原子5與碳原子6之間時，則有兩個A取代基結合至C-5，其中各A取代基係獨立經選擇，及兩個B取代基結合至C-6，其中各B取代基係獨立

立經選擇，且其中兩個A取代基之至少一個或兩個B取代基之一係為H，而其中兩個A取代基之至少一個或兩個B取代基之一係不為H；

A與B係獨立選自包括：

- (1) -H；
- (2) $-R^9$ ；
- (3) $-R^9-C(O)-R^9$ ；
- (4) $-R^9-CO_2-R^{9a}$ ；
- (5) $-(CH_2)_p R^{26}$ ；
- (6) $-C(O)N(R^9)_2$ ，其中各 R^9 為相同或不同；
- (7) $-C(O)NHR^9$ ；
- (8) $-C(O)NH-CH_2-C(O)-NH_2$ ；
- (9) $-C(O)NHR^{26}$ ；
- (10) $-(CH_2)_p C(R^9)-O-R^{9a}$ ；
- (11) $-(CH_2)_{p-1}CH(R^9)_2$ ，其條件是p不為0，且其中各 R^9 為相同或不同；
- (12) $-(CH_2)_p C(O)R^9$ ；
- (13) $-(CH_2)_p C(O)R^{27a}$ ；
- (14) $-(CH_2)_p C(O)N(R^9)_2$ ，其中各 R^9 為相同或不同；
- (15) $-(CH_2)_p C(O)NH(R^9)$ ；
- (16) $-(CH_2)_p C(O)N(R^{26})_2$ ，其中各 R^{26} 為相同或不同；
- (17) $-(CH_2)_p N(R^9)-R^{9a}$ ；
- (18) $-(CH_2)_p N(R^{26})_2$ ，其中 R^{26} 為相同或不同；
- (19) $-(CH_2)_p NHC(O)R^{50}$ ；

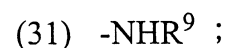
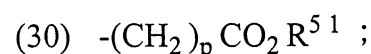
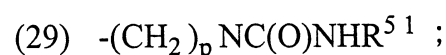
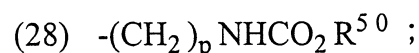
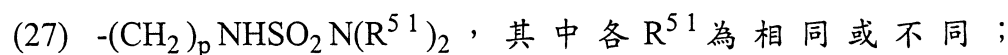


(23) $-(\text{CH}_2)_p \text{NR}^{51} \text{C(O)}\text{R}^{27}$, 其中 R^{51} 不為 H , 且 R^{51} 與 R^{27} 和彼等所結合之原子一起採用 , 形成 5 或 6 員雜環烷基環 , 其包括 ;

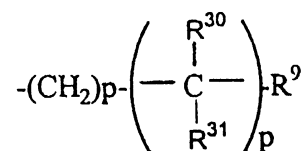


(25) $-(\text{CH}_2)_p \text{NR}^{51} \text{C(O)}\text{NR}^{27}$, 其中 R^{51} 不為 H , 且 R^{51} 與 R^{27} 和彼等所結合之原子一起採用 , 形成 5 或 6 員雜環烷基環 ;

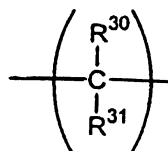
(26) $-(\text{CH}_2)_p \text{NR}^{51} \text{C(O)}\text{N}(\text{R}^{27a})_2$, 其中各 R^{27a} 為相同或不同 ;



(32)

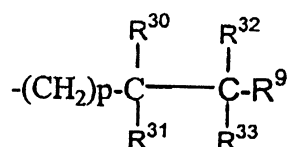


其中 R^{30} 與 R^{31} 為相同或不同 , 且各 p 係獨立經選擇 ; 其條件是對每一個



基團而言，當 R^{30} 或 R^{31} 之一係選自包括： $-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{9a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{9a})_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NHR}^{9b}$ 及 $-\text{N}(\text{R}^{9a})\text{R}^{9b}$ 時，則其餘 R^{30} 或 R^{31} 係選自包括： H 、烷基、芳基及芳烷基；

(33)



其中 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 及 R^{33} 為相同或不同；其條件是當 R^{30} 或 R^{31} 之一係選自包括： $-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{9a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{9a})_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NHR}^{9b}$ 及 $-\text{N}(\text{R}^{9a})\text{R}^{9b}$ 時，則其餘 R^{30} 或 R^{31} 係選自包括： H 、烷基、芳基及芳烷基；且其條件是當 R^{32} 或 R^{33} 之一係選自包括： $-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{9a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{9a})_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NHR}^{9b}$ 及 $-\text{N}(\text{R}^{9a})\text{R}^{9b}$ 時，則其餘 R^{32} 或 R^{33} 係選自包括： H 、烷基、芳基及芳烷基；

(34) -烯基 $-\text{CO}_2\text{R}^{9a}$ ；

(35) -烯基 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{9a}$ ；

(36) -烯基 $-\text{CO}_2\text{R}^{51}$ ；

(37) -烯基 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{27a}$ ；

(38) $(\text{CH}_2)_p$ -烯基 $-\text{CO}_2-\text{R}^{51}$ ；

(39) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}=\text{NOR}^{51}$ ；及

(40) $-(\text{CH}_2)_p$ -鄰苯二甲鹽亞胺；

p 為 0、1、2、3 或 4；

各 R^1 與 R^2 係獨立選自包括：

(1) H ；

(2) 鹵基；

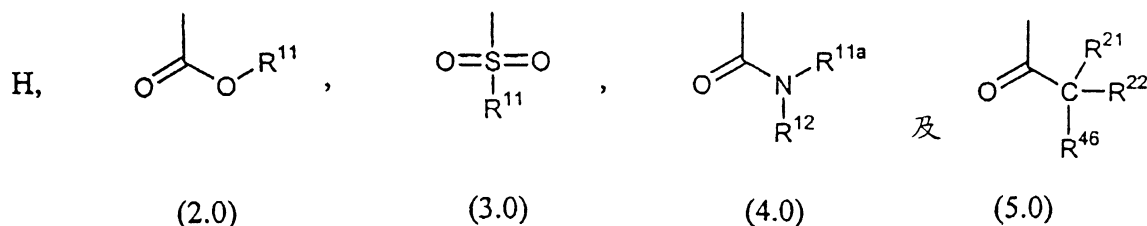
- (3) $-\text{CF}_3$;
- (4) $-\text{OR}^{10}$;
- (5) $-\text{COR}^{10}$;
- (6) $-\text{SR}^{10}$;
- (7) $-\text{S(O)}_t\text{R}^{15}$, 其中 t 為 0、1 或 2 ;
- (8) $-\text{N(R}^{10})_2$;
- (9) $-\text{NO}_2$;
- (10) $-\text{OC(O)R}^{10}$;
- (11) $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$;
- (12) $-\text{OCO}_2\text{R}^{15}$;
- (13) $-\text{CN}$;
- (14) $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{15}$;
- (15) $-\text{SR}^{15}\text{C(O)OR}^{15}$;
- (16) $-\text{SR}^{15}\text{N(R}^{13})_2$, 其條件是 $-\text{SR}^{15}\text{N(R}^{13})_2$ 中之 R^{15} 不為 $-\text{CH}_2$, 且其中各 R^{13} 係獨立選自包括 : H 與 $-\text{C(O)OR}^{15}$;
- (17) 苯并三唑-1-基氧基 ;
- (18) 四唑-5-基硫基 ;
- (19) 經取代之四唑-5-基硫基 ;
- (20) 炔基 ;
- (21) 烯基 ; 及
- (22) 烷基 ,

該烷基或烯基係視情況被鹵素、 $-\text{OR}^{10}$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 取代 ;

R^3 與 R^4 為相同或不同 , 且各獨立表示 H , 及 R^1 與 R^2 之任何取代基 ;

R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^{7a} 各獨立表示： H 、 $-CF_3$ 、 $-COR^{10}$ 、烷基或芳基，該烷基或芳基係視情況被 $-S(O)_tR^{15}$ 、 $-NR^{10}COOR^{15}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 或 $-CO_2R^{10}$ 取代，或 R^5 係與 R^6 合併表示 $=O$ 或 $=S$ ；

R^8 係選自包括：



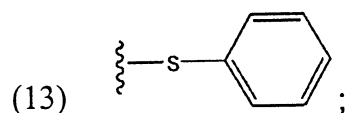
R^9 係選自包括：

- (1) 未經取代之雜芳基；
- (2) 經取代之雜芳基；
- (3) 芳基烷氧基；
- (4) 經取代之芳基烷氧基；
- (5) 雜環烷基；
- (6) 經取代之雜環烷基；
- (7) 雜環烷基烷基；
- (8) 經取代之雜環烷基烷基；
- (9) 未經取代之雜芳烷基；
- (10) 經取代之雜芳烷基；
- (11) 未經取代之雜芳基烯基；
- (12) 經取代之雜芳基烯基；
- (13) 未經取代之雜芳基炔基；及
- (14) 經取代之雜芳基炔基；

其中該經取代之 R^9 基團係被一或多個取代基取代，取代

基選自包括：

- (1) -OH，其條件是當有超過一個 -OH 基團時，則各 -OH 基團係結合至不同碳原子；
- (2) $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ ；
- (3) $-\text{CH}_2\text{OR}^{14}$ ；
- (4) 鹵素；
- (5) 烷基；
- (6) 胺基；
- (7) 三苯甲基；
- (8) 雜環烷基；
- (9) 環烷基；
- (10) 芳烷基；
- (11) 雜芳基；
- (12) 雜芳烷基，及



其中 R^{14} 係獨立選自：H；烷基；芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基；

R^{9a} 係選自包括：烷基與芳烷基；

R^{9b} 係選自包括：

- (1) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{9a}$ ；
- (2) $-\text{SO}_2\text{R}^{9a}$ ；
- (3) $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{9a}$ ；
- (4) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9a}$ ；及

(5) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{9\text{c}})_2$;

各 $\text{R}^{9\text{c}}$ 係獨立選自包括 : H、烷基及芳烷基 ;

R^{10} 係選自包括 : H ; 烷基 ; 芳基及芳烷基 ;

R^{11} 係選自包括 :

- (1) 烷基 ;
- (2) 經取代之烷基 ;
- (3) 未經取代之芳基 ;
- (4) 經取代之芳基 ;
- (5) 未經取代之環烷基 ;
- (6) 經取代之環烷基 ;
- (7) 未經取代之雜芳基 ;
- (8) 經取代之雜芳基 ;
- (9) 雜環烷基 ;
- (10) 經取代之雜環烷基 ;
- (11) 未經取代之烯基 ;
- (12) $-\text{N}(\text{烷基})_2$, 其中各烷基係獨立經選擇 ;
- (13) 未經取代之芳烷基 ; 及
- (14) 經取代之芳烷基 ;

其中該經取代之烷基 R^{11} 基團係被一或多個取代基取代 , 取代基選自包括 :

- (1) $-\text{OH}$, 其條件是當有超過一個 $-\text{OH}$ 基團時 , 則各 $-\text{OH}$ 基團係結合至不同碳原子 ;
- (2) 鹵素 ; 及
- (3) $-\text{CN}$; 且

其中該經取代之環烷基與經取代之雜環烷基 R^{11} 基團係被一或多個取代基取代，取代基選自包括：

- (1) -OH，其條件是當有超過一個 -OH 基團時，則各 -OH 基團係結合至不同碳原子；
- (2) 鹵素；及
- (3) 烷基；且

其中該經取代之芳基、經取代之雜芳基及該經取代芳烷基 R^{11} 基團之芳基部份基團，係被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括：

- (1) -OH，其條件是當有超過一個 -OH 基團時，則各 -OH 基團係結合至不同碳原子；
- (2) 鹵素；
- (3) 烷基；
- (4) -CF₃；
- (5) -CN；及
- (6) 烷氧基；

R^{11a} 係選自包括：

- (1) H；
- (2) OH；
- (3) 烷基；
- (4) 經取代之烷基；
- (5) 芳基；
- (6) 經取代之芳基；
- (7) 未經取代之環烷基；

- (8) 經取代之環烷基；
- (9) 未經取代之雜芳基；
- (10) 經取代之雜芳基；
- (11) 雜環烷基；
- (12) 經取代之雜環烷基；
- (13) $-OR^{9a}$ ；
- (14) 未經取代之芳烷基；
- (15) 經取代之芳烷基；
- (16) 未經取代之烯基；
- (17) 未經取代之芳基醯基；及
- (18) 未經取代之雜芳烷基；

其中該經取代之烷基 R^{11a} 基團係被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括：

- (1) $-OH$ ，其條件是當有超過一個 $-OH$ 基團時，則各 $-OH$ 基團係結合至不同碳原子；
- (2) $-CN$ ；
- (3) $-CF_3$ ；
- (4) 鹵素；
- (5) 環烷基；
- (6) 雜環烷基；
- (7) 芳烷基；
- (8) 雜芳烷基；及
- (9) 雜烯基；且

其中該經取代之環烷基與經取代之雜環烷基 R^{11a} 基團係

被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括：

- (1) -OH，其條件是當有超過一個 -OH 基團時，則各 -OH 基團係結合至不同碳原子；
- (2) -CN；
- (3) -CF₃；
- (4) 鹵素；
- (5) 烷基；
- (6) 環烷基；
- (7) 雜環烷基；
- (8) 芳烷基；
- (9) 雜芳烷基；
- (10) 烯基；及
- (11) 雜烯基；且

其中該經取代之芳基、經取代之雜芳基及該經取代芳烷基 R^{11a} 基團之芳基部份基團，具有一或多個取代基，獨立選自包括：

- (1) -OH，其條件是當有超過一個 -OH 基團時，則各 -OH 基團係結合至不同碳原子；
- (2) -CN；
- (3) -CF₃；
- (4) 鹵素；
- (5) 烷基；
- (6) 環烷基；
- (7) 雜環烷基；

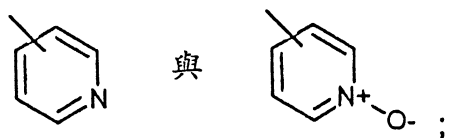
- (8) 芳烷基；
- (9) 雜芳烷基；
- (10) 烯基；
- (11) 雜烯基；
- (12) 芳氧基；及
- (13) 烷氧基；

R^{12} 係選自包括：H、烷基、六氫吡啶環 V、環烷基及-烷基-(六氫吡啶環 V)(其中該六氫吡啶環 V 係如下文所述)；

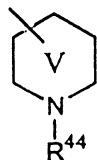
R^{15} 係選自包括：烷基與芳基；

R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 係獨立選自包括：

- (1) -H；
- (2) 烷基；
- (3) 未經取代之芳基；
- (4) 被一或多個取代基取代之經取代芳基，取代基獨立選自包括：烷基、鹵素、 $-CF_3$ 及 OH；
- (5) 未經取代之環烷基；
- (6) 被一或多個取代基取代之經取代環烷基，取代基獨立選自包括：烷基、鹵素、 $-CF_3$ 及 OH；
- (7) 下式雜芳基：



- (8) 下式雜環烷基：



其中 R^{44} 係選自包括：

- (a) -H；
- (b) 烷基；
- (c) 烷羰基；
- (d) 烷氧羰基；
- (e) 鹵烷基；及
- (f) $-C(O)NH(R^{51})$ ；

(9) $-NH_2$ ，其條件是 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 基團中只有一個可為 $-NH_2$ ，且其條件是當 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 之一為 $-NH_2$ 時，則其餘基團不為 $-OH$ ；

(10) $-OH$ ，其條件是 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 基團中只有一個可為 $-OH$ ，且其條件是當 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 之一為 $-OH$ 時，則其餘基團不為 $-NH_2$ ；及

(11) 被一或多個取代基取代之烷基，取代基選自包括： $-OH$ 與 $-NH_2$ ，其條件是只有一個 $-OH$ 或一個 $-NH_2$ 基團於經取代之碳上；

(12) 烷氧基；或

(13) R^{21} 與 R^{22} 和彼等所結合之碳一起採用，形成環狀環，選自包括：

- (a) 未經取代之環烷基；
- (b) 被一或多個取代基取代之環烷基，取代基獨立選自包括：烷基、鹵素、 $-CF_3$ 及 OH ；
- (c) 未經取代之環烯基；
- (d) 被一或多個取代基取代之環烯基，取代基

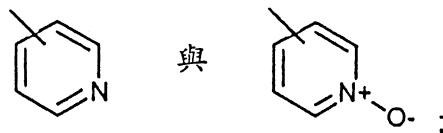
獨立選自包括：烷基、鹵素、 $-\text{CF}_3$ 及 OH ；

(e) 雜環烷基；

(f) 未經取代之芳基；

(g) 被一或多個取代基取代之芳基，取代基獨立選自包括：烷基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 OH 及烷氧基；及

(i) 雜芳基，選自包括：



R^{26} 係選自包括：

- (1) $-\text{H}$ ；
- (2) 烷基；
- (3) 烷氧基；
- (4) $-\text{CH}_2-\text{CN}$ ；
- (5) R^9 ；
- (6) $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ；
- (7) $-\text{C}(\text{O})$ 烷基；及
- (8) CH_2CO_2 烷基；

R^{27} 係選自包括：

- (1) $-\text{H}$ ；
- (2) $-\text{OH}$ ；
- (3) 烷基；及
- (4) 烷氧基；

R^{27a} 係選自包括：

(1) 烷基；與

(2) 烷氧基；

R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 及 R^{33} 係獨立選自包括：

(1) -H；

(2) -OH；

(3) =O；

(4) 烷基；

(5) 芳基；

(6) 芳烷基；

(7) -OR^{9a}；

(8) -NH₂；

(9) -NHR^{9a}；

(10) -N(R^{9a})₂，其中各R^{9a}係獨立經選擇；

(11) -N₃；

(12) -NHR^{9b}；及

(13) -N(R^{9a})R^{9b}；

R^{50} 係選自包括：

(1) 烷基；

(2) 未經取代之雜芳基；

(3) 經取代之雜芳基；及

(4) 胺基；

其中在該經取代 R^{50} 基團上之取代基，係獨立選自包括：
：烷基；鹵素；及-OH；

R^{51} 係選自包括：H與烷基；且

其條件是：

(1) 鄰近經取代雜環烷基部份基團中之環雜原子之環碳原子，不會被雜原子或鹵原子取代；及

(2) 未鄰近經取代雜環烷基部份基團中之環雜原子之環碳原子，不會被超過一個雜原子取代；及

(3) 未鄰近經取代雜環烷基部份基團中之環雜原子之環碳原子，不會被雜原子與鹵原子取代；及

(4) 在經取代環烷基部份基團中之環碳，不會被超過一個雜原子取代；及

(5) 在經取代烷基部份基團中之碳原子，不會被超過一個雜原子取代；及

(6) 在經取代烷基部份基團中之相同碳原子，不會被雜原子與鹵原子兩者取代；及

(7) 當 A 與 B 係獨立選自包括取代基 (1) 至 (31) 及 (34) 至 (39) 時，則 R^8 不為 H；及

(8) 當 A 與 B 係選自包括取代基 (1) 至 (31) 及 (34) 至 (39)，且 R^8 為 (2.0) 時，則 R^{11} 係選自包括取代基 (11) 至 (14)；及

(9) 當 A 與 B 係選自包括取代基 (1) 至 (31) 及 (34) 至 (39)，且 R^8 為 (3.0) 時，則 R^{11} 係選自包括取代基 (11) 至 (14)；及

(10) 當 A 與 B 係選自包括取代基 (1) 至 (31) 及 (34) 至 (39)，且 R^8 為 (4.0) 時，則：(a) R^{11a} 係選自包括取代基 (13) 至 (18)，且 R^{12} 係如上文定義，或 (b) R^{11a} 係選自包括取代基 (1) 至 (12)，且 R^{12} 係選自包括：環烷基、六氫吡啶環 V 及烷基-(六氫吡啶環 V)，或 (c) R^{11a} 係選自包括取代基 (13) 至 (18)，且 R^{12}

係選自包括：環烷基、六氫吡啶環 V 及烷基-(六氫吡啶環 V)；及

(11) 當 A 與 B 係選自包括取代基 (1) 至 (31) 及 (34) 至 (39)，且 R^8 為 (5.0) 時，則 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 之至少一個係選自包括取代基 (8)(g)、(8)(h)、(9)、(10)、(11)、(12) 及 (13)；及

(12) 當至少一個 A 與 B (較佳為 B) 為取代基 (32) 或 (33) (較佳為 (32))，且 R^{30} 至 R^{33} 係選自包括取代基 (1) 至 (6) 時，則 R^8 係選自包括：

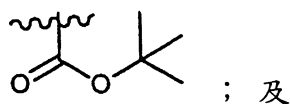
(a) (2.0)，其中 R^{11} 係選自取代基 (11) 至 (14)，

(b) (3.0)，其中 R^{11} 係選自取代基 (11) 至 (14)，

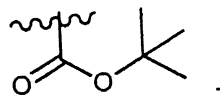
(c) (4.0)，其中 (i) R^{11a} 係選自包括取代基 (13) 至 (18)，且 R^{12} 係如上文關於式 1.0 之定義，或 (ii) R^{11a} 係選自包括取代基 (1) 至 (12)，且 R^{12} 係選自包括：環烷基、六氫吡啶環 V 及烷基-(六氫吡啶環 V)，或 (iii) R^{11a} 係選自包括取代基 (13) 至 (18)，且 R^{12} 係選自包括：環烷基、六氫吡啶環 V 及烷基-(六氫吡啶環 V)，及

(d) (5.0)，其中 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 之至少一個係選自包括取代基 (8)(g)、(8)(h)、(9)、(10)、(11)、(12) 及 (13)；及

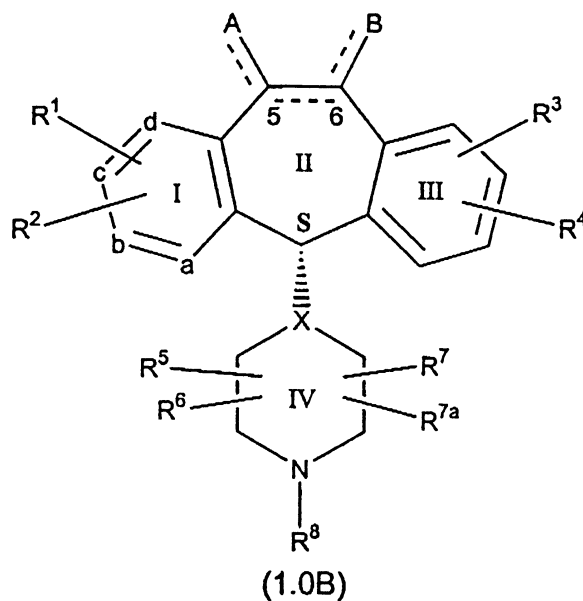
(13) 當 A 與 B 之至少一個 (較佳為 B) 為取代基 (32) 或 (33) (較佳為 (32))，及 R^{30} 至 R^{33} 之至少一個為 $-NH_2$ (意即取代基 (8))，且 R^8 為 (2.0) 時，則 R^8 不為



(14) 當 A 與 B 之至少一個 (較佳為 B) 為取代基 (32) 或 (33) (較佳為 (32))，及 R^{30} 至 R^{33} 之至少一個為 $-N_3$ (意即取代基 (11))，且 R^8 為 (2.0) 時，則 R^8 不為



2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有以下結構：



其中：

$X = N$ ；及

A 為 H，且選用鍵結係存在於 C-5 與 C-6 之間。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 至 R^4 各獨立選自 H 或鹵基。
4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^{7a} 為 H。
5. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 a 為 N，而其餘 b、c 及 d 取代基為碳。
6. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 a、b、c 及 d 為

碳。

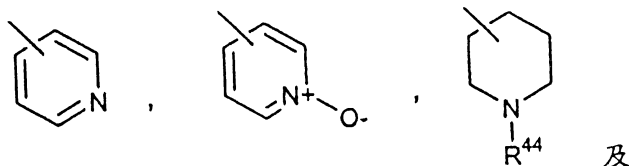
7. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中在C-5與C-6間之選用鍵結係存在。
8. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中在C-5與C-6間之選用鍵結係不存在。
9. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^8 為基團2.0或4.0。
10. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中在C-5與C-6間之雙鍵係存在，A為H，且B為 R^9 。
11. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中：

(1) R^{11} 係選自包括：烷基、環烷基及經取代之環烷基，其中取代基係選自包括：鹵基、烷基及胺基；

(2) R^{11a} 係選自：烷基、未經取代之芳基、經取代之芳基、環烷基或經取代之環烷基，其中於該經取代基團上之取代基係選自包括：鹵基、-CN或 CF_3 ；

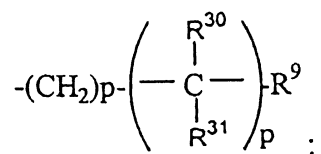
(3) R^{12} 、 R^{21} 及 R^{22} 為H；及

(4) R^{46} 係選自包括：未經取代之芳基、



經取代之芳基，其中取代基係選自包括：烷基、烷羰基及鹵烷基，且其中 R^{44} 係選自包括：H或 $-C(O)NH_2$ 。

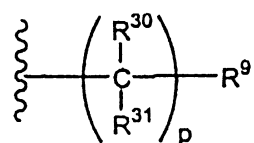
12. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中A為H，在C-5與C-6間之雙鍵係存在，及B為以下基團：



且於該 B 基團中：

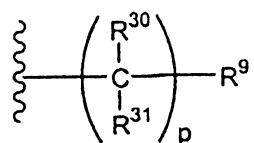
(1) $-(\text{CH}_2)_p$ - 部份基團之 p 為 0；

(2) 以下部份基團之 p



為 1 至 3；

(3) 對以下部份基團而言，當 p 為 1 時



則

(a) R^{30} 為 $-\text{OH}$ ，且 R^{31} 為 H ；或

(b) R^{30} 為 $-\text{NH}_2$ ，且 R^{31} 為 H ；或

(c) R^{30} 係選自包括：

(i) $-\text{OR}^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為 C_1 至 C_3 烷基；

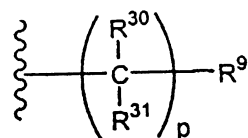
(ii) $-\text{N}_3$ ；

(iii) $-\text{NHR}^{9b}$ ；及

(iv) $-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ ；且

R^{31} 係選自包括： H 與烷基；

(4) 對以下部份基團而言，當 p 為 2 或 3 時



則：

(a) 對一個 $-\text{CR}^{30}\text{R}^{31}$ - 部份基團而言

(i) R^{30} 為 $-\text{OH}$ ，且 R^{31} 為 H ；或

(ii) R^{30} 為 $-\text{NH}_2$ ，且 R^{31} 為 H ；或

(iii) R^{30} 係選自包括：

(1) $-\text{OR}^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為 C_1 至 C_3 烷基；

(2) $-\text{N}_3$ ；

(3) $-\text{NHR}^{9b}$ ；及

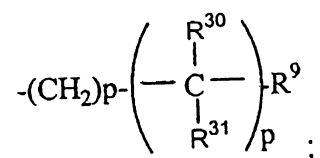
(4) $-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ ；且

R^{31} 係選自包括： H 與烷基；與

(b) 對其餘 $-\text{CR}^{30}\text{R}^{31}$ - 部份基團而言， R^{30} 與 R^{31} 為氫；及

(5) R^9 為未經取代之雜芳基或經取代之雜芳基，其條件是當該雜芳基含有氮在環中時，則當 R^{30} 係選自包括： $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{N}_3$ 及 $-\text{NHR}^{9b}$ 時，該雜芳基不藉由環氮結合至鄰近 $-\text{CR}^{30}\text{R}^{31}$ - 部份基團。

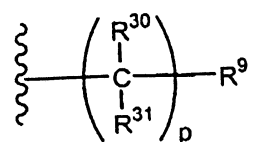
13. 根據申請專利範圍第 12 項之化合物，其中 B 為以下基團：



其中在該 B 基團中：

(1) $-(\text{CH}_2)_p$ - 部份基團之 p 為 0；

(2) 以下部份基團之 p



為 1；

(3)

(a) R^{30} 為 $-OH$ ，且 R^{31} 為 H ；或

(b) R^{30} 為 $-NH_2$ ，且 R^{31} 為 H ；或

(c) R^{30} 係選自包括：

(1) $-OR^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為 C_1 至 C_3 烷基；

(2) $-N_3$ ；

(3) $-NHR^{9b}$ ；及

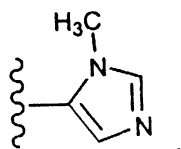
(4) $-NR^{9a}R^{9b}$ ；且

R^{31} 係選自包括： H 與烷基；及

(4) R^9 為未經取代之雜芳基或經取代之雜芳基，其條件是當該雜芳基含有氮在環中時，則當 R^{30} 係選自包括： $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^{9a}$ 、 $-N_3$ 及 $-NHR^{9b}$ 時，該雜芳基不藉由環氮結合至鄰近 $-CR^{30}R^{31}$ - 部份基團。

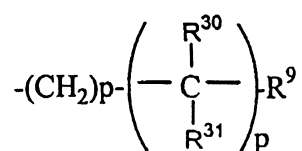
14. 根據申請專利範圍第 13 項之化合物，其中 R^9 為經取代之咪唑基。

15. 根據申請專利範圍第 14 項之化合物，其中該經取代之咪唑基為：



16. 根據申請專利範圍第 15 項之化合物，其中： X 為 N 。

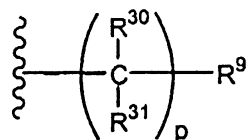
17. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 A 為 H ，在 $C-5$ 與 $C-6$ 間之雙鍵係存在，且 B 為以下基團：



其中在該 B 基團中：

(1) $-(CH_2)_p-$ 部份基團之 p 為 0；

(2) 以下部份基團之 p



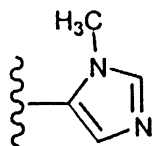
為 1；

(3) R^{30} 係選自包括： $-OH$ 與 $-NH_2$ ，且 R^{31} 為 C_1-C_2 烷基；

及

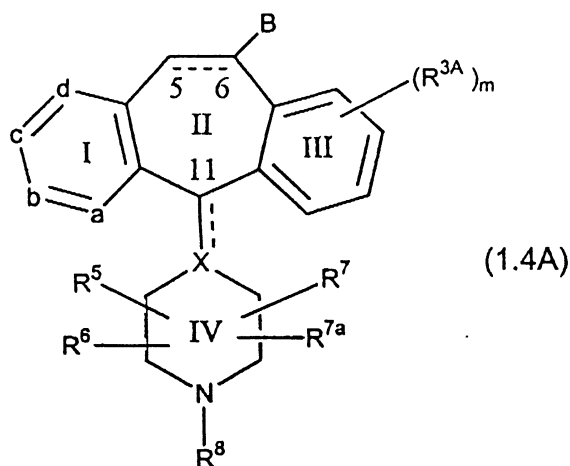
(4) R^9 為經取代之咪唑基，其中取代基為烷基，其條件是該咪唑基不藉由環氮結合至鄰近 $-CR^{30}R^{31}-$ 部份基團。

18. 根據申請專利範圍第 17 項之化合物，其中該經取代之咪唑基為：



19. 根據申請專利範圍第 18 項之化合物，其中：X 為 N。

20. 一種下式化合物：



或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

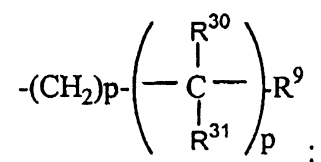
(A) a、b、c及d之一表示N或N⁺O⁻，而其餘a、b、c及d基團表示CR¹，其中在每一個碳上之各R¹基團係為相同或不同；或

(B) 各a、b、c及d基團表示CR¹，其中在每一個碳上之各R¹基團係為相同或不同；

(C) 虛線(---)表示選用鍵結；

(D) 當該選用鍵結(至C11)不存在時，X表示N或CH，而當該選用鍵結(至C11)存在時，係表示C；

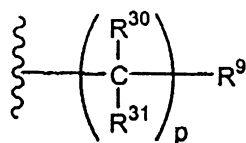
(E) B為以下基團：



且於該B基團中：

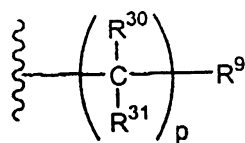
(1) $-(\text{CH}_2)_p$ -部份基團之p為0；

(2) 以下部份基團之p



為1至3，較佳為1至2，最佳為1；

(3) 對以下部份基團而言，當p為1時



則

(a) R³⁰為-OH，且R³¹為H；或

(b) R^{30} 為 $-NH_2$ ，且 R^{31} 為 H；或

(c) R^{30} 係選自包括：

(i) $-OR^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為 C_1 至 C_3 烷基；

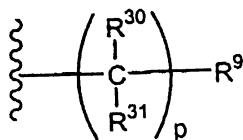
(ii) $-N_3$ ；

(iii) $-NHR^{9b}$ ，其中 R^{9b} ；及

(iv) $-N(R^{9a})R^{9b}$ ，其中 R^{9a} 與 R^{9b} ；且

R^{31} 係選自包括：H 與烷基；

(4) 對部份基團而言，當 p 為 2 或 3 時



則：

(a) 對一個 $-CR^{30}R^{31}$ - 部份基團而言

(i) R^{30} 為 $-OH$ ，且 R^{31} 為 H；或

(ii) R^{30} 為 $-NH_2$ ，且 R^{31} 為 H；或

(iii) R^{30} 係選自包括：

(1) $-OR^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為 C_1 至 C_3 烷基；

(2) $-N_3$ ；

(3) $-NHR^{9b}$ ；及

(4) $-N(R^{9a})R^{9b}$ ，其中 R^{9a} 與 R^{9b} ；且

R^{31} 係選自包括：H 與烷基；與

(b) 對其餘 $-CR^{30}R^{31}$ - 部份基團而言， R^{30} 與 R^{31} 為氫；及

(5) R^9 為未經取代之雜芳基或經取代之雜芳基，其條件是當該雜芳基含有氮在環中時，則當 R^{30} 係

選自包括： $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{N}_3$ 及 $-\text{NHR}^{9b}$ 時，
該雜芳基不藉由環氮結合至鄰近 $-\text{CR}^{30}\text{R}^{31}$ -部份
基團；

(F) R^1 係選自包括：

- (1) H ；
- (2) 鹵基；
- (3) $-\text{CF}_3$ ；
- (4) $-\text{OR}^{10}$ ；
- (5) COR^{10} ；
- (6) $-\text{SR}^{10}$ ；
- (7) $-\text{S(O)}_t\text{R}^{15}$ ；
- (8) $-\text{N(R}^{10})_2$ ；
- (9) $-\text{NO}_2$ ；
- (10) $-\text{OC(O)R}^{10}$ ；
- (11) CO_2R^{10} ；
- (12) $-\text{OCO}_2\text{R}^{15}$ ；
- (13) $-\text{CN}$ ；
- (14) $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{15}$ ；
- (15) $-\text{SR}^{15}\text{C(O)OR}^{15}$ ；
- (16) $-\text{SR}^{15}\text{N(R}^{13})_2$ ，其中各 R^{13} 係獨立選自包括： H 與
 $-\text{C(O)OR}^{15}$ ，且其條件是 $-\text{SR}^{15}\text{N(R}^{13})_2$ 中之 R^{15} 不為 $-\text{CH}_2$ ；
- (17) 苯并三唑-1-基氧基；
- (18) 四唑-5-基硫基；
- (19) 經取代之四唑-5-基硫基；

(20) 炔基；

(21) 烯基；

(22) 烷基；

(23) 被一或多個取代基取代之烷基，取代基獨立選自包括：鹵素、 $-OR^{10}$ 及 $-CO_2R^{10}$ ；

(24) 被一或多個取代基取代之烯基，取代基獨立選自包括：鹵素、 $-OR^{10}$ 及 $-CO_2R^{10}$ ；

(G) 各 R^{3A} 係獨立選自包括：

(1) 鹵基；

(2) $-CF_3$ ；

(3) $-OR^{10}$ ；

(4) COR^{10} ；

(5) $-SR^{10}$ ；

(6) $-S(O)_tR^{15}$ ；

(7) $-N(R^{10})_2$ ；

(8) $-NO_2$ ；

(9) $-OC(O)R^{10}$ ；

(10) CO_2R^{10} ；

(11) $-OCO_2R^{15}$ ；

(12) $-CN$ ；

(13) $-NR^{10}COOR^{15}$ ；

(14) $-SR^{15}C(O)OR^{15}$ ；

(15) $-SR^{15}N(R^{13})_2$ ，其中各 R^{13} 係獨立選自包括：H與 $-C(O)OR^{15}$ ，且其條件是 $-SR^{15}N(R^{13})_2$ 中之 R^{15} 不為 $-CH_2$ ；

(16) 苯并三唑-1-基氧基；

(17) 四唑-5-基硫基；

(18) 經取代之四唑-5-基硫基；

(19) 炔基；

(20) 烯基；

(21) 烷基；

(22) 被一或多個取代基取代之烷基，取代基獨立選自包括：鹵素、 $-OR^{10}$ 及 $-CO_2R^{10}$ ；及

(23) 被一或多個取代基取代之烯基，取代基獨立選自包括：鹵素、 $-OR^{10}$ 及 $-CO_2R^{10}$ ；

(H) m 為 0、1 或 2；

(I) t 為 0、1 或 2；

(J) R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^{7a} 各獨立選自包括：

(1) H；

(2) $-CF_3$ ；

(3) $-COR^{10}$ ；

(4) 烷基；

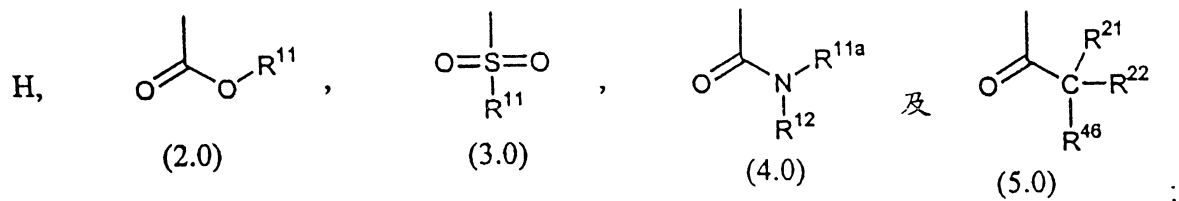
(5) 未經取代之芳基；

(6) 被一或多個基團取代之烷基，該基團選自包括： $-S(O)_tR^{15}$ 、 $-NR^{10}COOR^{15}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 及 $-CO_2R^{10}$ ；及

(7) 被一或多個(例如 1、2 或 3 個)基團取代之芳基，該基團選自包括： $-S(O)_tR^{15}$ 、 $-NR^{10}COOR^{15}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 及 $-CO_2R^{10}$ ，或

(K) R^5 與 R^6 一起表示 $=O$ 或 $=S$ ；

(L) R^8 係選自包括：



(M) R^{9a} 係選自包括：烷基與芳烷基；

(N) R^{9b} 係選自包括：

- (1) $-C(O)R^{9a}$ ；
- (2) $-SO_2R^{9a}$ ；
- (3) $-C(O)NHR^{9a}$ ；
- (4) $-C(O)OR^{9a}$ ；及
- (5) $-C(O)N(R^{9c})_2$ ；

(O) 各 R^{9c} 係獨立選自包括：H、烷基及芳烷基；

(P) R^{10} 係選自包括：H；烷基；芳基及芳烷基；

(Q) R^{11} 係選自包括：

- (1) 烷基；
- (2) 經取代之烷基；
- (3) 未經取代之芳基；
- (4) 經取代之芳基；
- (5) 未經取代之環烷基；
- (6) 經取代之環烷基；
- (7) 未經取代之雜芳基；
- (8) 經取代之雜芳基；
- (9) 雜環烷基；與

- (10) 經取代之雜環烷基；
- (11) 未經取代之烯基；
- (12) -N(烷基)₂，其中各烷基係獨立經選擇；
- (13) 未經取代之芳烷基；及
- (14) 經取代之芳烷基；

其中該經取代之烷基 R¹¹ 基團係被一或多個取代基取代，取代基選自包括：

- (1) -OH，其條件是當有超過一個 -OH 基團時，則各 -OH 基團係結合至不同碳原子；
- (2) 鹵素；及
- (3) -CN；且

其中該經取代之環烷基與經取代之雜環烷基 R¹¹ 基團係被一或多個取代基取代，取代基選自包括：

- (1) -OH，其條件是當有超過一個 -OH 基團時，則各 -OH 基團係結合至不同碳原子；
- (2) 鹵素；及
- (3) 烷基；且

其中該經取代之芳基、經取代之雜芳基及該經取代芳烷基 R¹¹ 基團之芳基部份基團，係被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括：

- (1) -OH，其條件是當有超過一個 -OH 基團時，則各 -OH 基團係結合至不同碳原子；
- (2) 鹵素；
- (3) 烷基；

(4) $-\text{CF}_3$ ；

(5) $-\text{CN}$ ； 及

(6) 烷氧基 ；

(R) R^{11a} 係選自包括：

(1) H ；

(2) OH ；

(3) 烷基 ；

(4) 經取代之烷基 ；

(5) 未經取代之芳基 ；

(6) 經取代之芳基 ；

(7) 未經取代之環烷基 ；

(8) 經取代之環烷基 ；

(9) 未經取代之雜芳基 ；

(10) 經取代之雜芳基 ；

(11) 雜環烷基 ；

(12) 經取代之雜環烷基 ；

(13) $-\text{OR}^{9a}$ ；

(14) 未經取代之芳烷基 ；

(15) 經取代之芳烷基 ；

(16) 未經取代之烯基 ；

(17) 未經取代之芳基鹽基 ； 及

(18) 未經取代之雜芳烷基 ； 且

其中該經取代之烷基 R^{11a} 基團係被一或多個取代基取代，
取代基獨立選自包括：

(1) -OH，其條件是當有超過一個 -OH 基團時，則各 -OH 基團係結合至不同碳原子；

(2) -CN；

(3) -CF₃；

(4) 鹵素；

(5) 環烷基；

(6) 雜環烷基；

(7) 芳烷基；

(8) 雜芳烷基；及

(9) 雜烯基；且

其中該經取代之環烷基與經取代之雜環烷基 R^{11a} 基團係被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括：

(1) -OH，其條件是當有超過一個 -OH 基團時，則各 -OH 基團係結合至不同碳原子；

(2) -CN；

(3) -CF₃；

(4) 鹵素；

(5) 烷基；

(6) 環烷基；

(7) 雜環烷基；

(8) 芳烷基；

(9) 雜芳烷基；

(10) 烯基，及

(11) 雜烯基；且

其中該經取代之芳基、經取代之雜芳基及該經取代芳烷基 R^{11a} 基團之芳基部份基團，具有一或多個取代基，獨立選自包括：

- (1) -OH，其條件是當有超過一個 -OH 基團時，則各 -OH 基團係結合至不同碳原子；
- (2) -CN；
- (3) -CF₃；
- (4) 鹵素；
- (5) 烷基；
- (6) 環烷基；
- (7) 雜環烷基；
- (8) 芳烷基；
- (9) 雜芳烷基；
- (10) 烯基；
- (11) 雜烯基；
- (12) 芳氧基；及
- (13) 烷氧基；

(S) R^{12} 係選自包括：H、烷基、六氫吡啶環 V、環烷基及 -烷基-(六氫吡啶環 V)(其中該六氫吡啶環 V 係如下文所述)；

(T) R^{15} 係選自包括：烷基與芳基；

(U) R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 係獨立選自包括：

- (1) H；
- (2) 烷基；

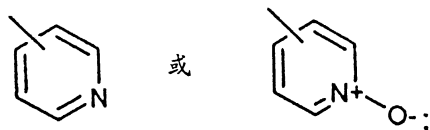
(3) 未經取代之芳基；

(4) 被一或多個取代基取代之經取代之芳基，取代基獨立選自包括：烷基、鹵素、 CF_3 及OH；

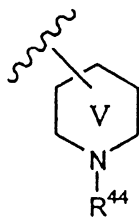
(5) 未經取代之環烷基；

(6) 被一或多個取代基取代之經取代環烷基，取代基獨立選自：烷基、鹵素、 $-\text{CF}_3$ 或OH；

(7) 下式雜芳基



(8) 六氫吡啶環 V:



其中 R^{44} 係選自包括：

(a) H；

(b) 烷基 (例如甲基、乙基、丙基、丁基或第三-丁基)；

(c) 烷羰基；

(d) 烷氧羰基；

(e) 鹵烷基；

(f) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^{51})$ ；及

(9) $-\text{NH}_2$ ，其條件是 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 中只有一個可為 $-\text{NH}_2$ ，且其條件是當 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 之一為 $-\text{NH}_2$ 時，則

其餘基團不為 -OH；

(10) -OH，其條件是 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 中只有一個可為 -OH，且其條件是當 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 之一為 -OH 時，則其餘基團不為 -NH₂；

(11) 被一或多個取代基取代之烷基，取代基選自包括：-OH 與 -NH₂，且其條件是只有一個 -OH 或一個 -NH₂ 基團於經取代之碳上；及

(12) 烷氧基；或

(13) R^{21} 與 R^{22} 和彼等所結合之碳一起採用，形成環狀環，選自包括：

(a) 未經取代之環烷基；

(b) 被一或多個取代基取代之環烷基，取代基獨立選自包括：烷基、鹵素、CF₃ 及 OH；

(c) 未經取代之環烯基；

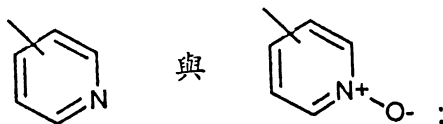
(d) 被一或多個取代基取代之環烯基，取代基獨立選自包括：烷基、鹵素、CF₃ 及 OH；

(e) 雜環烷基；

(f) 未經取代之芳基；

(g) 被一或多個取代基取代之芳基，取代基獨立選自包括：烷基、鹵素、-CN、-CF₃、OH 及烷氧基；及

(i) 雜芳基，選自包括：



(V) R^{51} 係選自包括：H與烷基；及

(W) 其條件是：

(1) 鄰近經取代雜環烷基部份基團中之環雜原子之環碳原子，不會被雜原子或鹵原子取代；及

(2) 未鄰近經取代雜環烷基部份基團中之環雜原子之環碳原子，不會被超過一個雜原子取代；及

(3) 未鄰近經取代雜環烷基部份基團中之環雜原子之環碳原子，不會被雜原子與鹵原子取代；及

(4) 在經取代環烷基部份基團中之環碳，不會被超過一個雜原子取代；及

(5) 在經取代烷基部份基團中之碳原子，不會被超過一個雜原子取代；及

(6) 在經取代烷基部份基團中之相同碳原子，不會被雜原子與鹵原子兩者取代；及

(7) 當 R^{30} 至 R^{33} 係選自包括取代基(1)至(6)時，則 R^8 係選自包括：

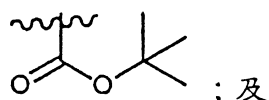
(a) (2.0)，其中 R^{11} 係選自取代基(11)至(14)，

(b) (3.0)，其中 R^{11} 係選自取代基(11)至(14)，

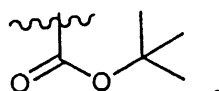
(c) (4.0)，其中 (i) R^{11a} 係選自包括取代基(13)至(18)，且 R^{12} 係如上文定義，或 (ii) R^{11a} 係選自包括取代基(1)至(12)，且 R^{12} 係選自包括：環烷基、六氫吡啶環V及烷基-(六氫吡啶環V)，或 (iii) R^{11a} 係選自包括取代基(13)至(18)，且 R^{12} 係選自包括：環烷基、六氫吡啶環V及烷基-(六氫吡啶環V)，及

(d) (5.0)，其中 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 之至少一個係選自包括取代基 (8)(g)、(8)(h)、(9)、(10)、(11)、(12) 及 (13)；及

(13) 當 R^{30} 至 R^{33} 之至少一個為 $-NH_2$ ，且 R^8 為 (2.0) 時，則 R^8 不為



(14) 當 R^{30} 至 R^{33} 之至少一個為 $-N_3$ ，且 R^8 為 (2.0) 時，則 R^8 不為



21. 根據申請專利範圍第 20 項之化合物，其中：

- (1) a 為 N；
- (2) b、c 及 d 為 CR^1 基團，其中所有該 R^1 取代基係為 H，或一個 R^1 取代基為鹵基，而其餘兩個 R^1 取代基為氫；
- (3) m 為 1，且 R^{3A} 為鹵基，或 m 為 2，且各 R^{3A} 為相同或不同鹵基；
- (4) R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^{7a} 為 H；及
- (5) X 為 N 或 CH。

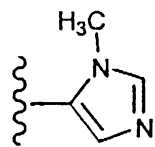
22. 根據申請專利範圍第 21 項之化合物，其中在 C-5 與 C-6 間之選用鍵結係存在。

23. 根據申請專利範圍第 21 項之化合物，其中：X 為 N。

24. 根據申請專利範圍第 23 項之化合物，其中在 C-5 與 C-6 間之選用鍵結係存在。

25. 根據申請專利範圍第 24 項之化合物，其中 R^9 為經取代之咪唑基。

26. 根據申請專利範圍第 25 項之化合物，其中該經取代之咪唑基為：



27. 根據申請專利範圍第 26 項之化合物，其中 m 為 1，且 R^{3A} 為鹵基。

28. 根據申請專利範圍第 27 項之化合物，其中該鹵基為 Cl。

29. 根據申請專利範圍第 28 項之化合物，其中該 Cl 係結合至 C-8。

30. 根據申請專利範圍第 29 項之化合物，其中 b 、 c 及 d 為 CR^1 基團，其中所有該 R^1 取代基為 H。

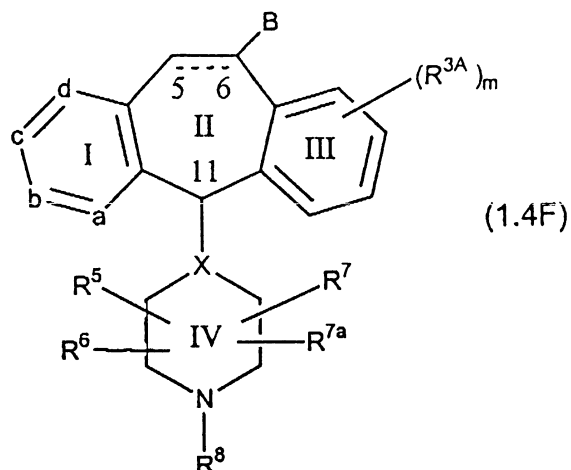
31. 根據申請專利範圍第 30 項之化合物，其中 R^8 為 2.0。

32. 根據申請專利範圍第 31 項之化合物，其中 R^{11} 為烷基。

33. 根據申請專利範圍第 32 項之化合物，其中該烷基係選自包括：異丙基與第三-丁基。

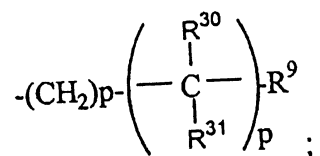
34. 根據申請專利範圍第 33 項之化合物，其中該烷基為異丙基。

35. 一種下式化合物：



或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

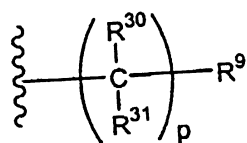
(A) B 為以下基團：



其中在該 B 基團中：

(1) $-(\text{CH}_2)_p$ - 部份基團之 p 為 0；

(2) 以下部份基團之 p



為 1；

(3)

(a) R^{30} 為 $-\text{OH}$ ，且 R^{31} 為 H ；或

(b) R^{30} 為 $-\text{NH}_2$ ，且 R^{31} 為 H ；或

(c) R^{30} 係選自包括：

(1) $-\text{OR}^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為 C_1 至 C_3 烷基；

(2) $-\text{N}_3$ ；

(3)-NHR^{9b}；及

(4)-NR^{9a}R^{9b}；且

R³¹係選自包括：H與烷基；及

(4) R⁹為未經取代之雜芳基或經取代之雜芳基，其條件是當該雜芳基含有氮在環中時，則當R³⁰係選自包括：-OH、-NH₂、-OR^{9a}、-N₃及-NHR^{9b}時，該雜芳基不藉由環氮結合至鄰近-CR³⁰R³¹-部份基團；

(B) a為N；

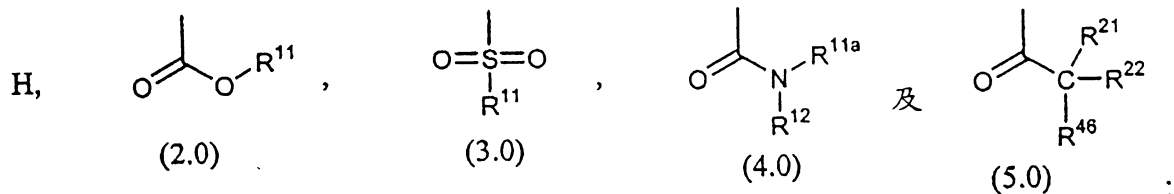
(C) b、c及d為CR¹基團，其中所有該R¹取代基係為H，或一個R¹取代基為鹵基，而其餘兩個R¹取代基為氫；

(D) m為1，且R^{3A}為鹵基，或m為2，且各R^{3A}為相同或不同鹵基；

(E) X為N或CH；

(F) R⁵、R⁶、R⁷及R^{7a}為H；

(G) R⁸係選自包括：



(H) R^{9a}係選自包括：烷基與芳烷基；

(I) R^{9b}係選自包括：

(1) -C(O)R^{9a}；

- (2) $-\text{SO}_2\text{R}^{9a}$;
- (3) $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{9a}$;
- (4) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9a}$; 及
- (5) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{9c})_2$;

(J) 各 R^{9c} 係獨立選自包括 : H、烷基及芳烷基 ;

(K) R^{11} 係選自包括 :

- (1) 烷基 ;
- (2) 經取代之烷基 ;
- (3) 未經取代之芳基 ;
- (4) 經取代之芳基 ;
- (5) 未經取代之環烷基 ;
- (6) 經取代之環烷基 ;
- (7) 未經取代之雜芳基 ;
- (8) 經取代之雜芳基 ;
- (9) 雜環烷基 ; 與
- (10) 經取代之雜環烷基 ;
- (11) 未經取代之烯基 ;
- (12) $-\text{N}(\text{烷基})_2$, 其中各烷基係獨立經選擇 ;
- (13) 未經取代之芳烷基 ; 及
- (14) 經取代之芳烷基 ;

其中該經取代之烷基 R^{11} 基團係被一或多個取代基取代 , 取代基選自包括 :

- (1) $-\text{OH}$, 其條件是當有超過一個 $-\text{OH}$ 基團時 , 則各 $-\text{OH}$ 基團係結合至不同碳原子 ;

(2) 鹵素；及

(3) -CN；且

其中該經取代之環烷基與經取代之雜環烷基 R^{11} 基團係被一或多個取代基取代，取代基選自包括：

(1) -OH，其條件是當有超過一個 -OH 基團時，則各 -OH 基團係結合至不同碳原子；

(2) 鹵素；及

(3) 烷基；且

其中該經取代之芳基、經取代之雜芳基及該經取代芳烷基 R^{11} 基團之芳基部份基團係被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括：

(1) -OH，其條件是當有超過一個 -OH 基團時，則各 -OH 基團係結合至不同碳原子；

(2) 鹵素；

(3) 烷基；

(4) -CF₃；

(5) -CN；及

(6) 烷氧基；

(L) R^{11a} 係選自包括：

(1) H；

(2) OH；

(3) 烷基；

(4) 經取代之烷基；

(5) 未經取代之芳基；

- (6) 經取代之芳基；
- (7) 未經取代之環烷基；
- (8) 經取代之環烷基；
- (9) 未經取代之雜芳基；
- (10) 經取代之雜芳基；
- (11) 雜環烷基；
- (12) 經取代之雜環烷基；
- (13) $-OR^{9a}$ ；
- (14) 未經取代之芳烷基；
- (15) 經取代之芳烷基；
- (16) 未經取代之烯基；
- (17) 未經取代之芳基醯基；及
- (18) 未經取代之雜芳烷基；且

其中該經取代之烷基 R^{11a} 基團係被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括：

- (1) $-OH$ ，其條件是當有超過一個 $-OH$ 基團時，則各 $-OH$ 基團係結合至不同碳原子；
- (2) $-CN$ ；
- (3) $-CF_3$ ；
- (4) 鹵素；
- (5) 環烷基；
- (6) 雜環烷基；
- (7) 芳烷基；
- (8) 雜芳烷基；及

(9) 雜烯基；且

其中該經取代之環烷基與經取代之雜環烷基 R^{11a} 基團係被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括：

(1) -OH，其條件是當有超過一個 -OH 基團時，則各 -OH 基團係結合至不同碳原子；

(2) -CN；

(3) -CF₃；

(4) 鹵素；

(5) 烷基；

(6) 環烷基；

(7) 雜環烷基；

(8) 芳烷基；

(9) 雜芳烷基；

(10) 烯基，及

(11) 雜烯基；且

其中該經取代之芳基、經取代之雜芳基及該經取代芳烷基 R^{11a} 基團之芳基部份基團，具有一或多個取代基，獨立選自包括：

(1) -OH，其條件是當有超過一個 -OH 基團時，則各 -OH 基團係結合至不同碳原子；

(2) -CN；

(3) -CF₃；

(4) 鹵素；

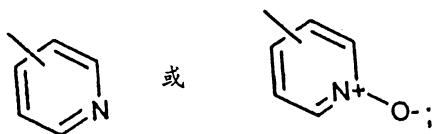
(5) 烷基；

- (6) 環烷基；
- (7) 雜環烷基；
- (8) 芳烷基；
- (9) 雜芳烷基；
- (10) 烯基；
- (11) 雜烯基；
- (12) 芳氧基；及
- (13) 烷氧基；

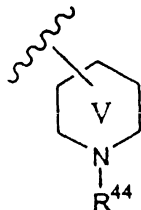
(M) R^{12} 係選自包括：H、烷基、六氫吡啶環 V、環烷基及 -烷基-(六氫吡啶環 V)(其中該六氫吡啶環 V 係如下文所述)；

(N) R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 係獨立選自包括：

- (1) H；
- (2) 烷基；
- (3) 未經取代之芳基；
- (4) 被一或多個取代基取代之經取代之芳基，取代基獨立選自包括：烷基、鹵素、 CF_3 及 OH；
- (5) 未經取代之環烷基；
- (6) 被一或多個取代基取代之經取代之環烷基，取代基獨立選自：烷基、鹵素、 $-CF_3$ 或 OH；
- (7) 下式雜芳基



(8) 六氫吡啶環 V:



其中 R^{44} 係選自包括：

(a) H；

(b) 烷基 (例如甲基、乙基、丙基、丁基或第三-丁基)；

(c) 烷羰基；

(d) 烷氧羰基；

(e) 鹵烷基；

(f) $-C(O)NH(R^{51})$ ；及

(9) $-NH_2$ ，其條件是 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 中只有一個可為 $-NH_2$ ，且其條件是當 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 之一為 $-NH_2$ 時，則其餘基團不為 $-OH$ ；

(10) $-OH$ ，其條件是 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 中只有一個可為 $-OH$ ，且其條件是當 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 之一為 $-OH$ 時，則其餘基團不為 $-NH_2$ ；

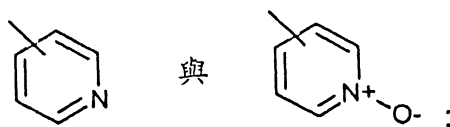
(11) 被一或多個取代基取代之烷基，取代基選自包括： $-OH$ 與 $-NH_2$ ，且其條件是只有一個 $-OH$ 或一個 $-NH_2$ 基團於經取代之碳上；及

(12) 烷氧基；或

(13) R^{21} 與 R^{22} 和彼等所結合之碳一起採用，形成環

狀環，選自包括：

- (a) 未經取代之環烷基；
- (b) 被一或多個取代基取代之環烷基，取代基獨立選自包括：烷基、鹵素、 CF_3 及 OH ；
- (c) 未經取代之環烯基；
- (d) 被一或多個取代基取代之環烯基，取代基獨立選自包括：烷基、鹵素、 CF_3 及 OH ；
- (e) 雜環烷基；
- (f) 未經取代之芳基；
- (g) 被一或多個取代基取代之芳基，取代基獨立選自包括：烷基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 OH 及烷氧基；及
- (i) 雜芳基，選自包括：



(O) R^{51} 係選自包括：H與烷基；及

(P) 其條件是：

- (1) 鄰近經取代雜環烷基部份基團中之環雜原子之環碳原子，不會被雜原子或鹵原子取代；及
- (2) 未鄰近經取代雜環烷基部份基團中之環雜原子之環碳原子，不會被超過一個雜原子取代；及
- (3) 未鄰近經取代雜環烷基部份基團中之環雜原子之環碳原子，不會被雜原子與鹵原子取代；及

(4) 在經取代環烷基部份基團中之環碳，不會被超過一個雜原子取代；及

(5) 在經取代烷基部份基團中之碳原子，不會被超過一個雜原子取代；及

(6) 在經取代烷基部份基團中之相同碳原子，不會被雜原子與鹵原子兩者取代；及

(7) 當 R^{30} 至 R^{33} 係選自包括取代基 (1) 至 (6) 時，則 R^8 係選自包括：

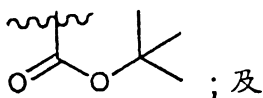
(a) (2.0)，其中 R^{11} 係選自取代基 (11) 至 (14)，

(b) (3.0)，其中 R^{11} 係選自取代基 (11) 至 (14)，

(c) (4.0)，其中 (i) R^{11a} 係選自包括取代基 (13) 至 (18)，且 R^{12} 係如上文定義，或 (ii) R^{11a} 係選自包括取代基 (1) 至 (12)，且 R^{12} 係選自包括：環烷基、六氫吡啶環 V 及烷基-(六氫吡啶環 V)，或 (iii) R^{11a} 係選自包括取代基 (13) 至 (18)，且 R^{12} 係選自包括：環烷基、六氫吡啶環 V 及烷基-(六氫吡啶環 V)，及

(d) (5.0)，其中 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 之至少一個係選自包括取代基 (8)(g)、(8)(h)、(9)、(10)、(11)、(12) 及 (13)；及

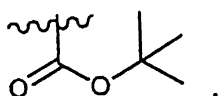
(13) 當 R^{30} 至 R^{33} 之至少一個為 $-NH_2$ ，且 R^8 為 (2.0) 時，則 R^8 不為



；及

(14) 當 R^{30} 至 R^{33} 之至少一個為 $-N_3$ ，且 R^8 為 (2.0) 時，

則 R^8 不為



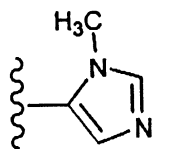
36. 根據申請專利範圍第 35 項之化合物，其中 R^{30} 係選自包括 $-OR^{9a}$ 、 $-NHR^{9b}$ 及 $-NR^{9a}R^{9b}$ 。

37. 根據申請專利範圍第 35 項之化合物，其中：X 為 N。

38. 根據申請專利範圍第 37 項之化合物，其中 R^9 為經取代之咪唑基。

39. 根據申請專利範圍第 38 項之化合物，其中 R^{30} 係選自包括 $-OR^{9a}$ 、 $-NHR^{9b}$ 及 $-NR^{9a}R^{9b}$ 。

40. 根據申請專利範圍第 38 項之化合物，其中該經取代之咪唑基為：



41. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其中 m 為 1，且 R^{3A} 為鹵基。

42. 根據申請專利範圍第 41 項之化合物，其中該鹵基為 Cl。

43. 根據申請專利範圍第 42 項之化合物，其中該 Cl 係結合至 C-8。

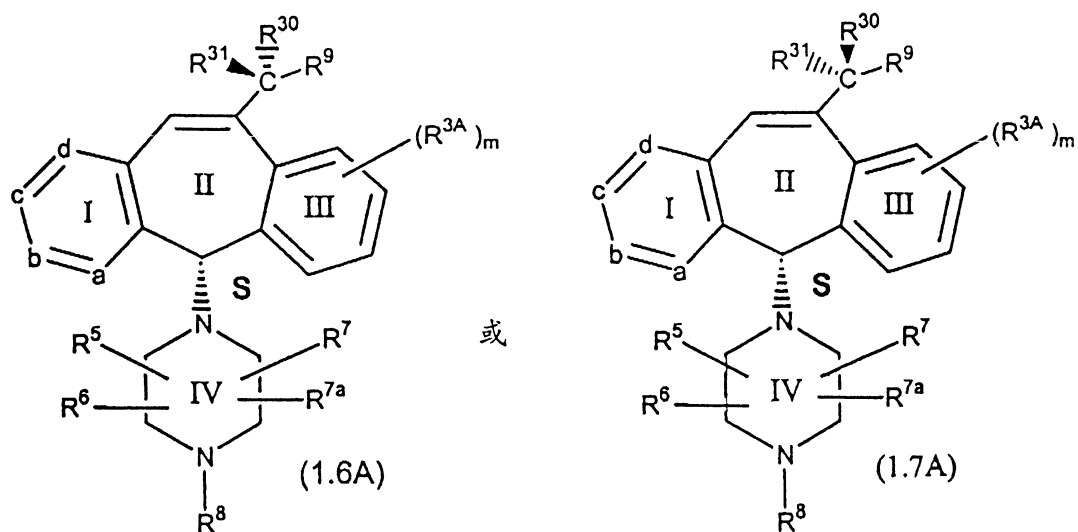
44. 根據申請專利範圍第 42 項之化合物，其中 b、c 及 d 為 CR^1 基團，其中所有該 R^1 取代基為 H。

45. 根據申請專利範圍第 44 項之化合物，其中 R^{30} 係選自包括 $-OR^{9a}$ 、 $-NHR^{9b}$ 及 $-NR^{9a}R^{9b}$ 。

46. 根據申請專利範圍第 44 項之化合物，其中 R^8 為 2.0。

47. 根據申請專利範圍第 46 項之化合物，其中 R^{30} 係選自包括 $-OR^{9a}$ 、 $-NHR^{9b}$ 及 $-NR^{9a}R^{9b}$ 。
48. 根據申請專利範圍第 46 項之化合物，其中 R^{11} 為烷基。
49. 根據申請專利範圍第 48 項之化合物，其中 R^{30} 係選自包括 $-OR^{9a}$ 、 $-NHR^{9b}$ 及 $-NR^{9a}R^{9b}$ 。
50. 根據申請專利範圍第 48 項之化合物，其中該烷基係選自包括：異丙基與第三-丁基。
51. 根據申請專利範圍第 50 項之化合物，其中該烷基為異丙基。
52. 根據申請專利範圍第 49 項之化合物，其中 R^{30} 為 $-NHR^{9b}$ 。
53. 根據申請專利範圍第 52 項之化合物，其中 R^{9b} 為 $-C(O)OR^{9a}$ ，其中 R^{9a} 為烷基。
54. 根據申請專利範圍第 53 項之化合物，其中 R^{31} 為 H。
55. 根據申請專利範圍第 54 項之化合物，其中 R^{11} 為異丙基。
56. 根據申請專利範圍第 35 項之化合物，其中 R^{30} 係選自包括 $-NH_2$ 或 $-NHR^{9b}$ ，且 R^{31} 為 H。
57. 根據申請專利範圍第 48 項之化合物，其中 R^{30} 係選自包括 $-NH_2$ 或 $-NHR^{9b}$ ，且 R^{31} 為 H。
58. 根據申請專利範圍第 35 項之化合物，其中 R^{30} 為 $-NH_2$ ，且 R^{31} 為 H。
59. 根據申請專利範圍第 48 項之化合物，其中 R^{30} 為 $-NH_2$ ，且 R^{31} 為 H。
60. 根據申請專利範圍第 48 項之化合物，其中 R^{30} 為 $-NHR^{9b}$ ，且 R^{31} 為 H。

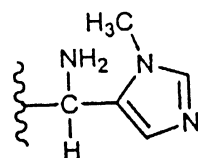
61. 根據申請專利範圍第 42 項之化合物，其具有以下結構：



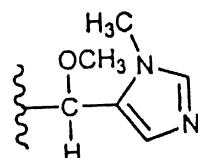
62. 根據申請專利範圍第 35 項之化合物，其中 B 係選自包括：



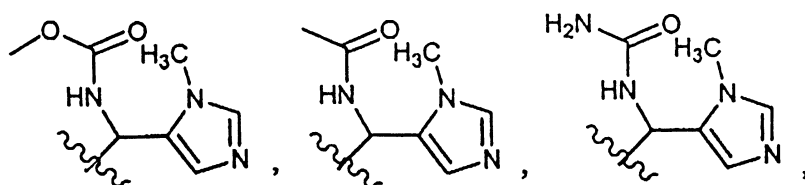
63. 根據申請專利範圍第 35 項之化合物，其中 B 為：

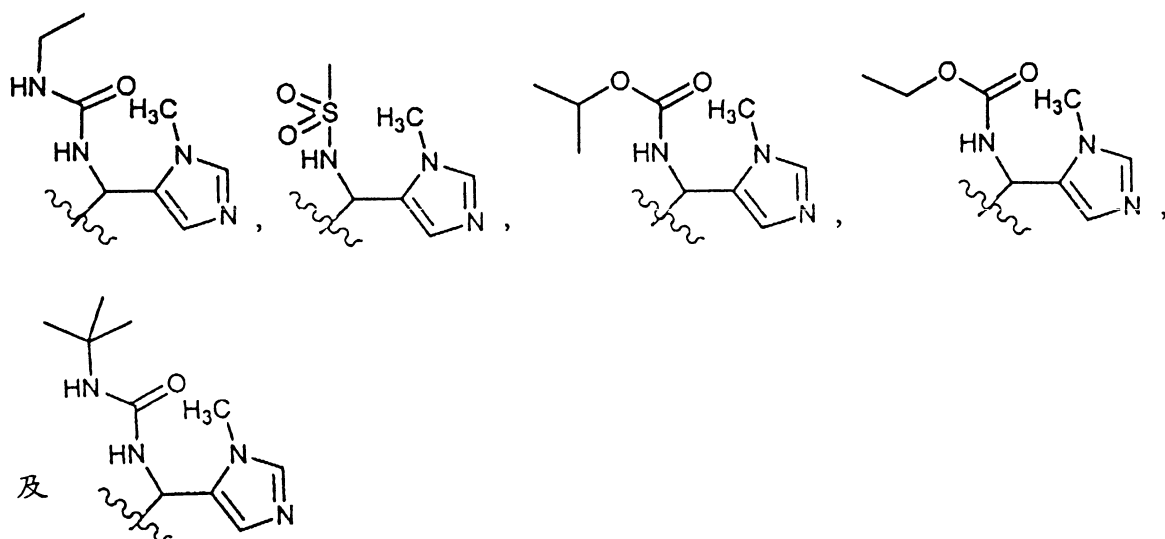


64. 根據申請專利範圍第 35 項之化合物，其中 B 為：

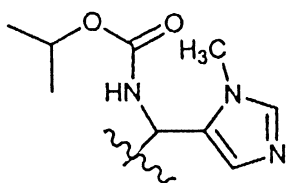


65. 根據申請專利範圍第 35 項之化合物，其中 B 係選自包括：

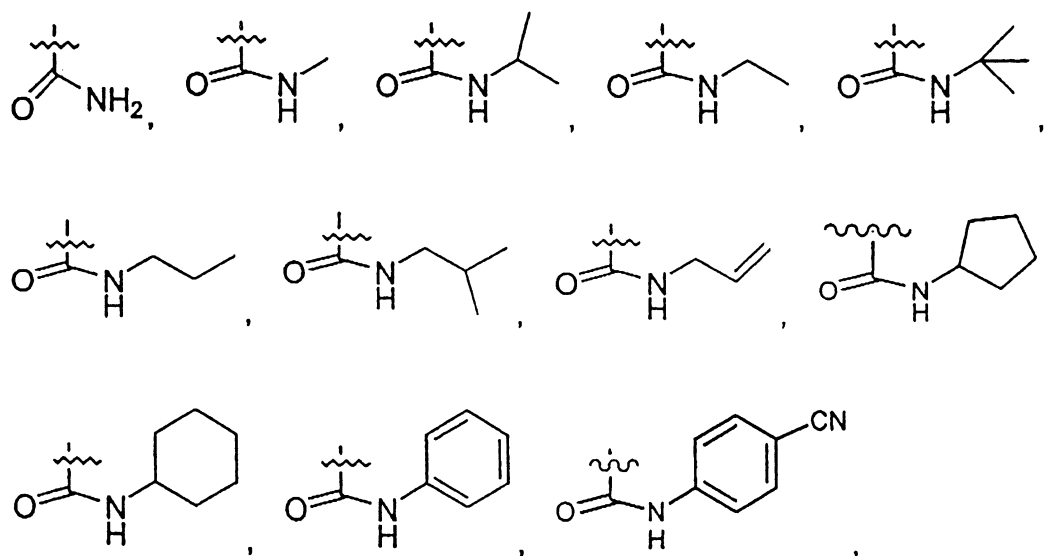


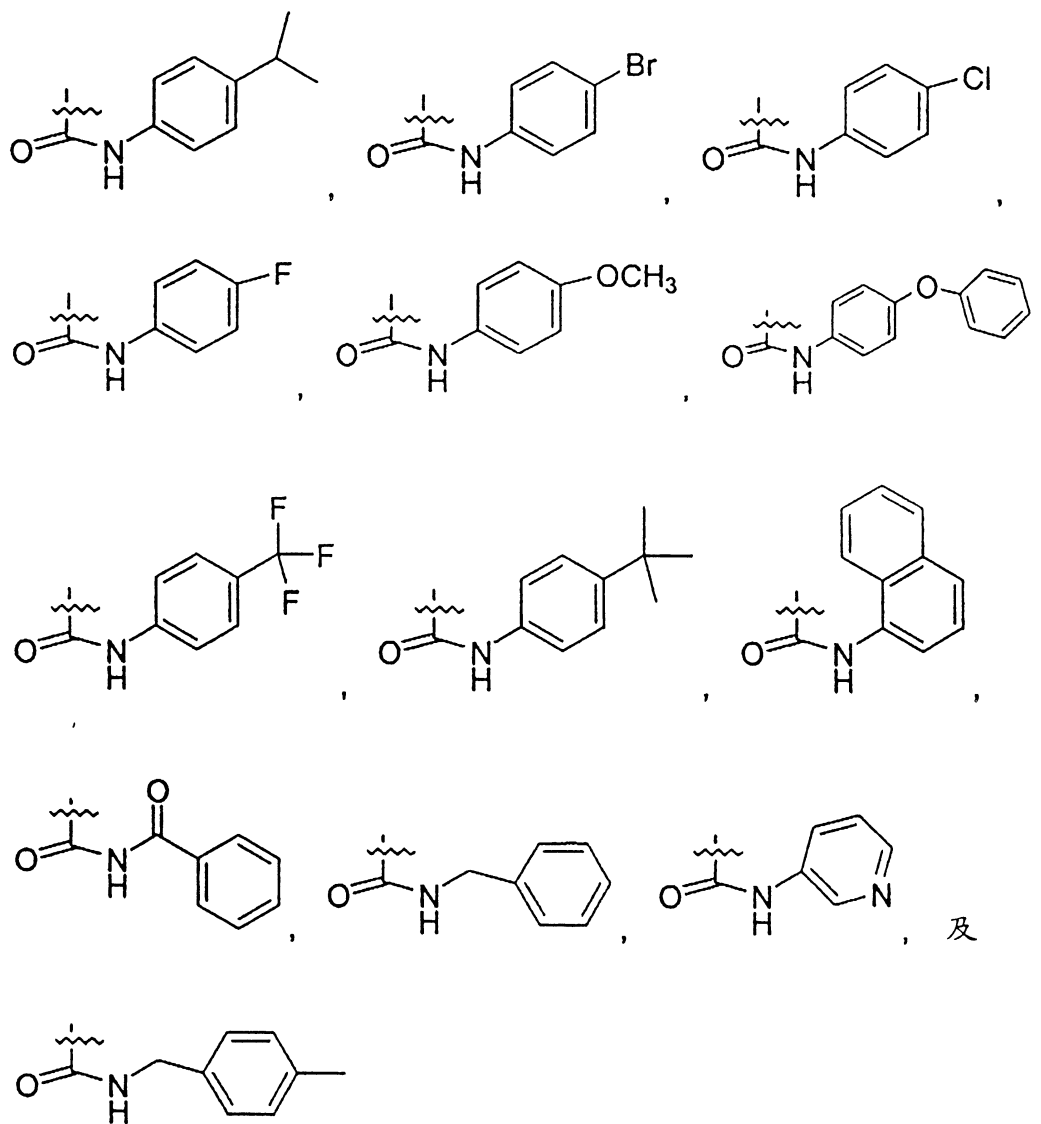


66. 根據申請專利範圍第 35 項之化合物，其中 B 為：

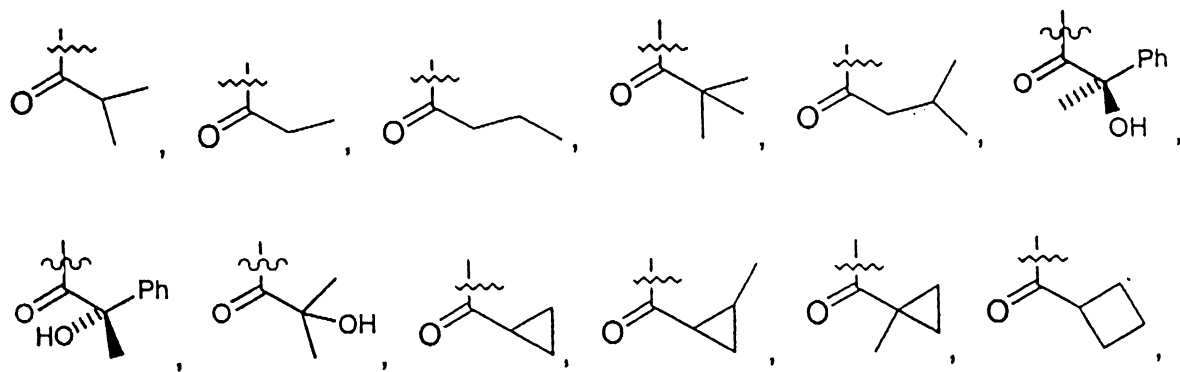


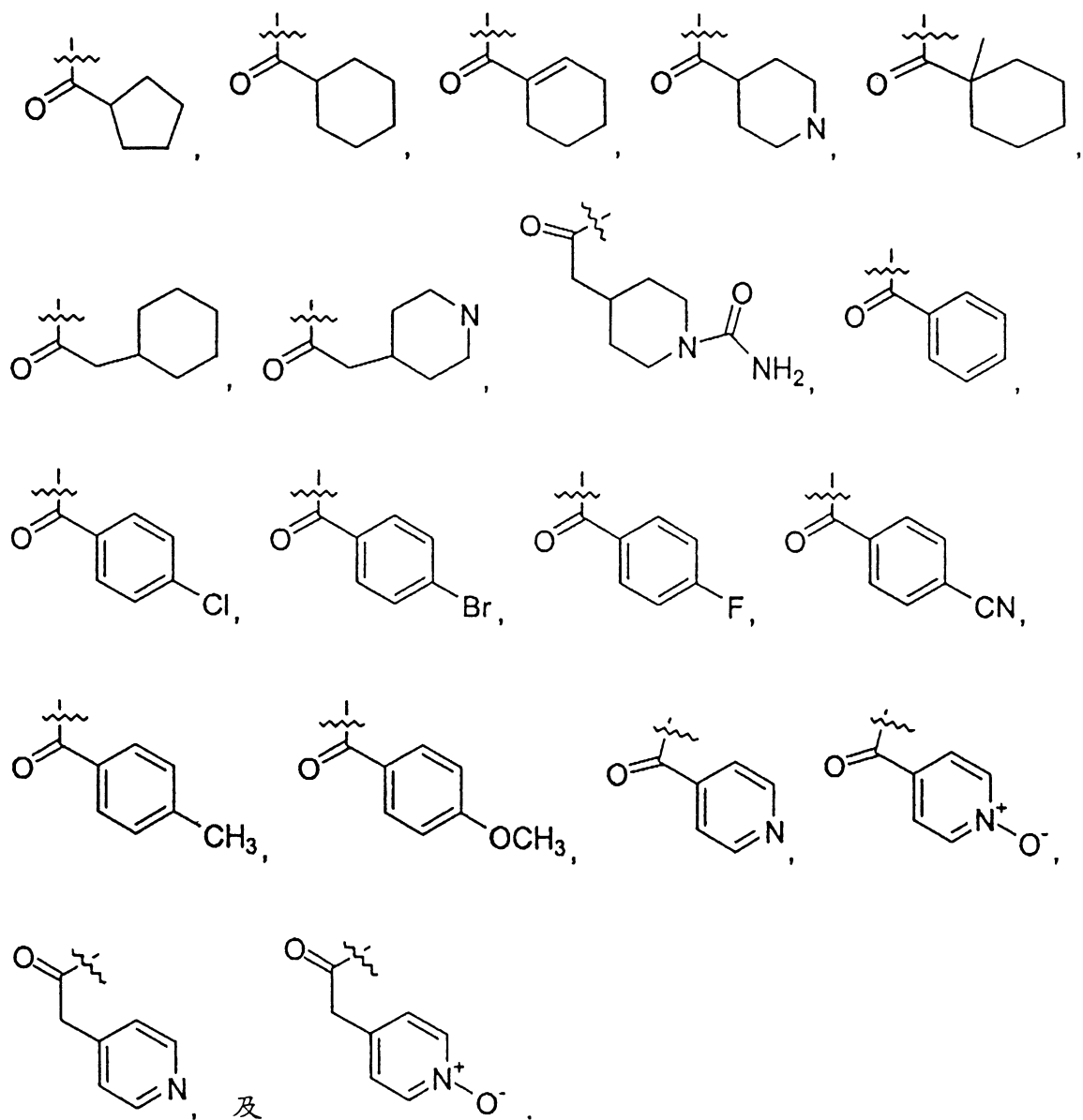
67. 根據申請專利範圍第 1 或 35 項之化合物，其中 R⁸係選自
包括：



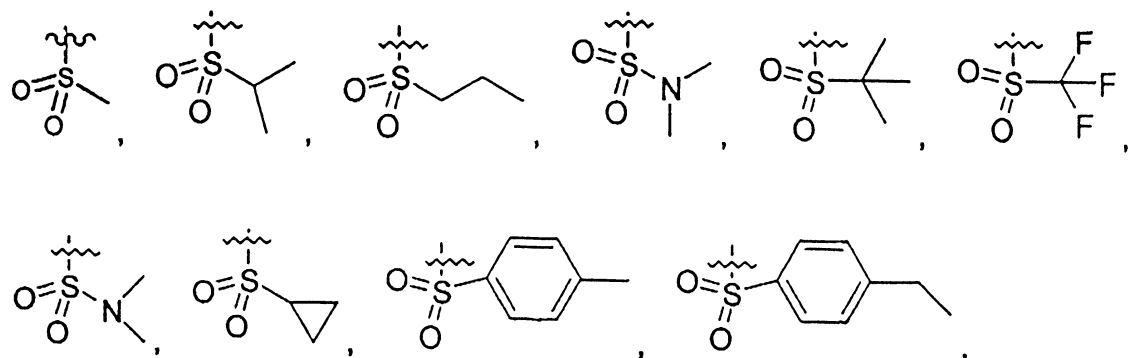


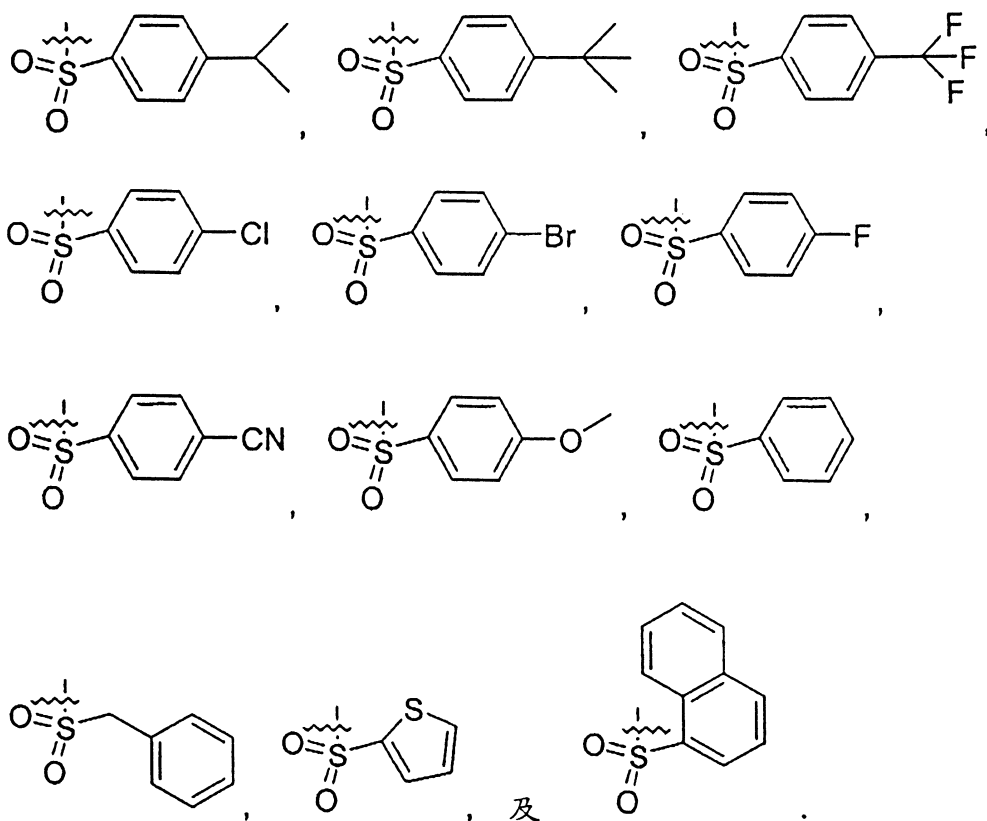
68. 根據申請專利範圍第 1 或 35 項之化合物，其中 R^8 係選自包括：



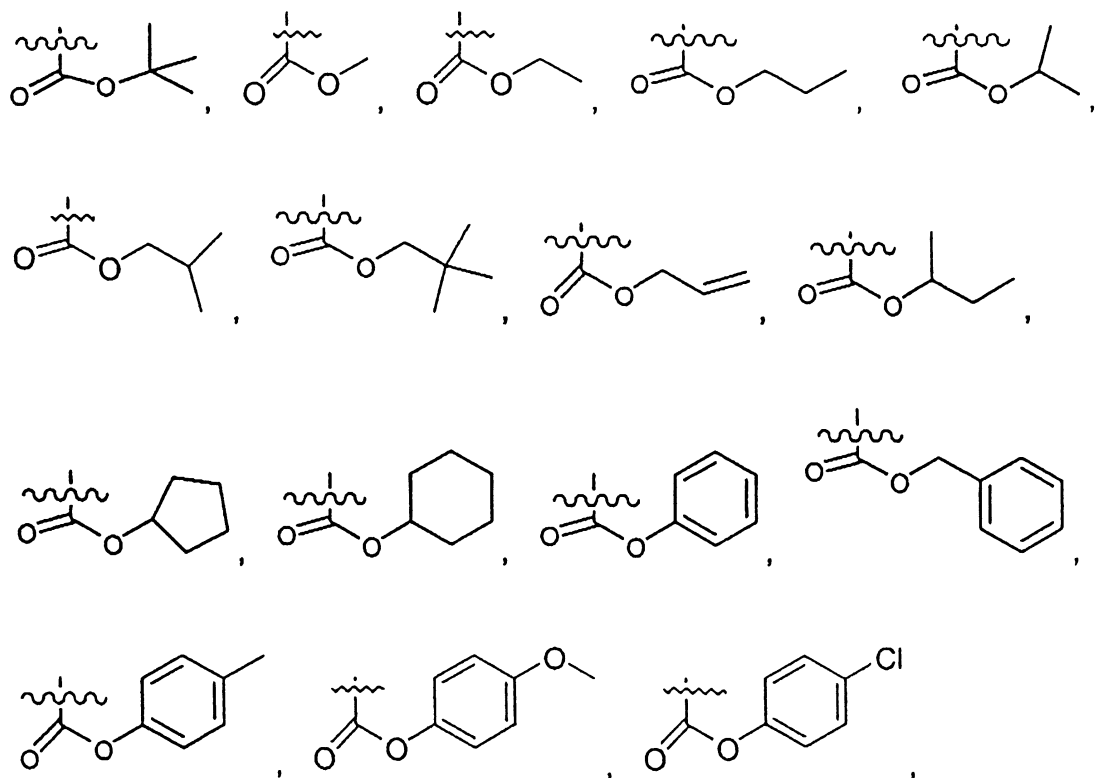


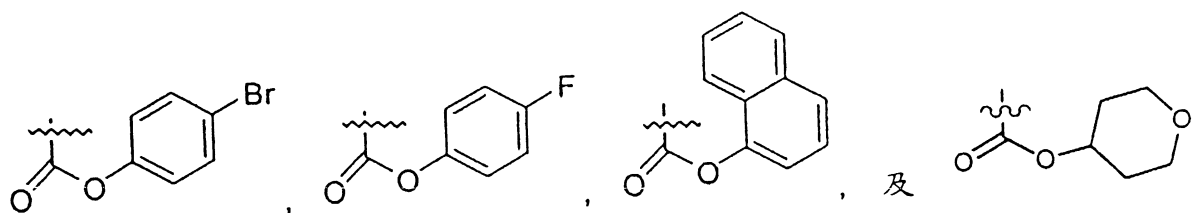
69. 根據申請專利範圍第 1 或 35 項之化合物，其中 R^8 係選自包括：



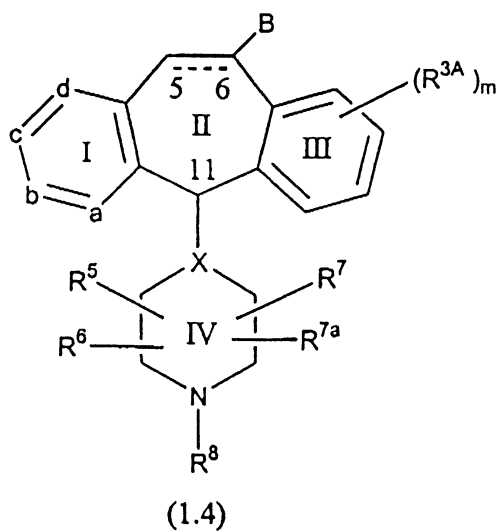


70. 根據申請專利範圍第 1 或 35 項之化合物，其中 R⁸係選自包括：



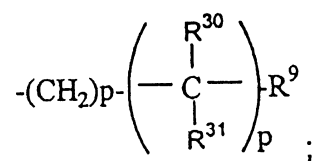


71. 一種下式化合物：



或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

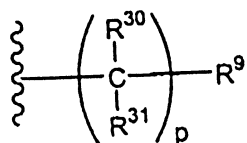
(A) B為以下基團：



(B) 於該 B 基團中：

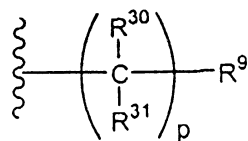
(1) $-(\text{CH}_2)_p$ - 部份基團之 p 為 0；

(2) 以下部份基團之 p



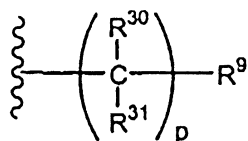
為 1 至 3；

(3) 對以下部份基團而言，當 p 為一時



則 R^{30} 係選自包括： $-\text{OH}$ 與 $-\text{NH}_2$ ，且 R^{31} 為烷基；

(d) 對以下部份基團而言，當 p 為 2 或 3 時



則：(1) 對一個 $-\text{CR}^{30}\text{R}^{31}-$ 部份基團而言， R^{30} 係選自包括： $-\text{OH}$ 與 $-\text{NH}_2$ ，且 R^{31} 為烷基；與 (2) 對其餘 $-\text{CR}^{30}\text{R}^{31}-$ 部份基團而言， R^{30} 與 R^{31} 為氫；及

(e) R^9 為未經取代之雜芳基或經取代之雜芳基，其條件是當該雜芳基含有氮在環中時，則當 R^{30} 為 $-\text{OH}$ 或 $-\text{NH}_2$ 時，該雜芳基不藉由環氮結合至鄰近 $-\text{CR}^{30}\text{R}^{31}-$ 部份基團；

(C) a 為 N ；

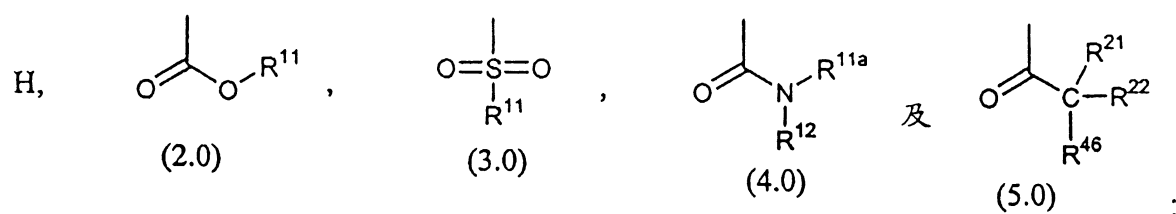
(D) b 、 c 及 d 為 CR^1 基團，其中所有該 R^1 取代基係為 H ，或一個 R^1 取代基為鹵基，而其餘兩個 R^1 取代基為氫；

(E) m 為 1，且 R^{3A} 為鹵基，或 m 為 2，且各 R^{3A} 為相同或不同鹵基；

(F) X 為 N 或 CH ；

(G) R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^{7a} 為 H ；

(H) R^8 係選自包括：



(I) R¹¹ 係選自包括：

- (1) 烷基；
- (2) 經取代之烷基；
- (3) 未經取代之芳基；
- (4) 經取代之芳基；
- (5) 未經取代之環烷基；
- (6) 經取代之環烷基；
- (7) 未經取代之雜芳基；
- (8) 經取代之雜芳基；
- (9) 雜環烷基；與
- (10) 經取代之雜環烷基；
- (11) 未經取代之烯基；
- (12) -N(烷基)₂，其中各烷基係獨立經選擇；
- (13) 未經取代之芳烷基；及
- (14) 經取代之芳烷基；

其中該經取代之烷基 R¹¹ 基團係被一或多個取代基取代，取代基選自包括：

- (1) -OH，其條件是當有超過一個 -OH 基團時，則各 -OH 基團係結合至不同碳原子；
- (2) 鹵素；及
- (3) -CN；且

其中該經取代之環烷基與經取代之雜環烷基 R^{11} 基團係被一或多個取代基取代，取代基選自包括：

(1) -OH，其條件是當有超過一個 -OH 基團時，則各 -OH 基團係結合至不同碳原子；

(2) 鹵素；及

(3) 烷基；且

其中該經取代之芳基、經取代之雜芳基及該經取代芳烷基 R^{11} 基團之芳基部份基團，係被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括：

(1) -OH，其條件是當有超過一個 -OH 基團時，則各 -OH 基團係結合至不同碳原子；

(2) 鹵素；

(3) 烷基；

(4) -CF₃；

(5) -CN；及

(6) 烷氧基；

(J) R^{11a} 係選自包括：

(1) H；

(2) OH；

(3) 烷基；

(4) 經取代之烷基；

(5) 未經取代之芳基；

(6) 經取代之芳基；

(7) 未經取代之環烷基；

- (8) 經取代之環烷基；
- (9) 未經取代之雜芳基；
- (10) 經取代之雜芳基；
- (11) 雜環烷基；
- (12) 經取代之雜環烷基；
- (13) $-\text{OR}^{9a}$ ；
- (14) 未經取代之芳烷基；
- (15) 經取代之芳烷基；
- (16) 未經取代之烯基；
- (17) 未經取代之芳基鹽基；及
- (18) 未經取代之雜芳烷基；且

其中該經取代之烷基 R^{11a} 基團係被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括：

- (1) $-\text{OH}$ ，其條件是當有超過一個 $-\text{OH}$ 基團時，則各 $-\text{OH}$ 基團係結合至不同碳原子；
- (2) $-\text{CN}$ ；
- (3) $-\text{CF}_3$ ；
- (4) 鹵素；
- (5) 環烷基；
- (6) 雜環烷基；
- (7) 芳烷基；
- (8) 雜芳烷基；及
- (9) 雜烯基；且

其中該經取代之環烷基與經取代之雜環烷基 R^{11a} 基團係

被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括：

- (1) -OH，其條件是當有超過一個 -OH 基團時，則各 -OH 基團係結合至不同碳原子；
- (2) -CN；
- (3) -CF₃；
- (4) 鹵素；
- (5) 烷基；
- (6) 環烷基；
- (7) 雜環烷基；
- (8) 芳烷基；
- (9) 雜芳烷基；
- (10) 烯基，及
- (11) 雜烯基；且

其中該經取代之芳基、經取代之雜芳基及該經取代芳烷基 R^{11a} 基團之芳基部份基團，具有一或多個取代基獨立選自包括：

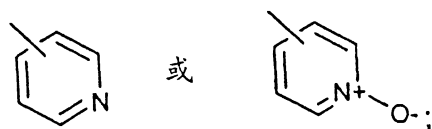
- (1) -OH，其條件是當有超過一個 -OH 基團時，則各 -OH 基團係結合至不同碳原子；
- (2) -CN；
- (3) -CF₃；
- (4) 鹵素；
- (5) 烷基；
- (6) 環烷基；
- (7) 雜環烷基；

- (8) 芳烷基；
- (9) 雜芳烷基；
- (10) 烯基；
- (11) 雜烯基；
- (12) 芳氧基；及
- (13) 烷氧基；

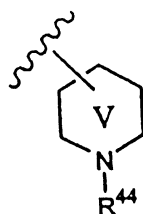
(K) R^{12} 係選自包括：H、烷基、六氫吡啶環 V、環烷基及 -烷基-(六氫吡啶環 V)(其中該六氫吡啶環 V 係如下文所述)；

(L) R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 係獨立選自包括：

- (1) H；
- (2) 烷基；
- (3) 未經取代之芳基；
- (4) 被一或多個取代基取代之經取代之芳基，取代基獨立選自包括：烷基、鹵素、 CF_3 及 OH；
- (5) 未經取代之環烷基；
- (6) 被一或多個取代基取代之經取代之環烷基，取代基獨立選自：烷基、鹵素、 $-CF_3$ 或 OH；
- (7) 下式雜芳基，



- (8) 六氫吡啶環 V：



其中 R^{44} 係選自包括：

- (a) H；
 - (b) 烷基（例如甲基、乙基、丙基、丁基或第三-丁基）；
 - (c) 烷羰基；
 - (d) 烷氧羰基；
 - (e) 鹵烷基；
 - (f) $-C(O)NH(R^{51})$ ；及
- (9) $-NH_2$ ，其條件是 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 中只有一個可為 $-NH_2$ ，且其條件是當 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 之一為 $-NH_2$ 時，則其餘基團不為 $-OH$ ；
- (10) $-OH$ ，其條件是 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 中只有一個可為 $-OH$ ，且其條件是當 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 之一為 $-OH$ 時，則其餘基團不為 $-NH_2$ ；
- (11) 被一或多個取代基取代之烷基，取代基選自包括： $-OH$ 與 $-NH_2$ ，且其條件是只有一個 $-OH$ 或一個 $-NH_2$ 基團於經取代之碳上；及
- (12) 烷氧基；或
- (13) R^{21} 與 R^{22} 和彼等所結合之碳一起採用，形成環狀環，選自包括：
- (a) 未經取代之環烷基；
 - (b) 被一或多個取代基取代之環烷基，取代基獨立選自包括：烷基、鹵素、 CF_3 及 OH ；
 - (c) 未經取代之環烯基；

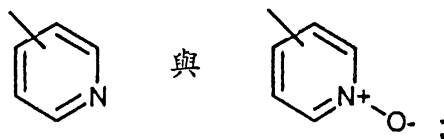
(d) 被一或多個取代基取代之環烯基，取代基獨立選自包括：烷基、鹵素、 CF_3 及OH；

(e) 雜環烷基；

(f) 未經取代之芳基；

(g) 被一或多個取代基取代之芳基，取代基獨立選自包括：烷基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、OH及烷氧基；及

(i) 雜芳基，選自包括：



(M) R^{51} 係選自包括：H與烷基；及

(N) 其條件是：

(1) 鄰近經取代雜環烷基部份基團中之環雜原子之環碳原子，不會被雜原子或鹵原子取代；及

(2) 未鄰近經取代雜環烷基部份基團中之環雜原子之環碳原子，不會被超過一個雜原子取代；及

(3) 未鄰近經取代雜環烷基部份基團中之環雜原子之環碳原子，不會被雜原子與鹵原子取代；及

(4) 在經取代環烷基部份基團中之環碳，不會被超過一個雜原子取代；及

(5) 在經取代烷基部份基團中之碳原子，不會被超過一個雜原子取代；及

(6) 在經取代烷基部份基團中之相同碳原子，不會被雜原子與鹵原子兩者取代；及

(7) 當 R^{30} 至 R^{33} 係選自包括取代基 (1) 至 (6) 時，則 R^8 係選自包括：

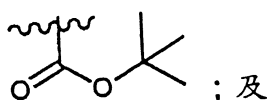
(a) (2.0)，其中 R^{11} 係選自取代基 (11) 至 (14)，

(b) (3.0)，其中 R^{11} 係選自取代基 (11) 至 (14)，

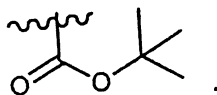
(c) (4.0)，其中 (i) R^{11a} 係選自包括取代基 (13) 至 (18)，且 R^{12} 係如上文定義，或 (ii) R^{11a} 係選自包括取代基 (1) 至 (12)，且 R^{12} 係選自包括：環烷基、六氫吡啶環 V 及烷基-(六氫吡啶環 V)，或 (iii) R^{11a} 係選自包括取代基 (13) 至 (18)，且 R^{12} 係選自包括：環烷基、六氫吡啶環 V 及烷基-(六氫吡啶環 V)，及

(d) (5.0)，其中 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 之至少一個係選自包括取代基 (8)(g)、(8)(h)、(9)、(10)、(11)、(12) 及 (13)；及

(13) 當 R^{30} 至 R^{33} 之至少一個為 $-NH_2$ ，且 R^8 為 (2.0) 時，則 R^8 不為



(14) 當 R^{30} 至 R^{33} 之至少一個為 $-N_3$ ，且 R^8 為 (2.0) 時，則 R^8 不為



72. 一種化合物，選自包括實例 506 至 1573、1579 至 1582、1588 至 1591、1593 至 3062 及 3157 至 3255 之最後化合物。

73. 一種化合物，選自包括實例 1574 至 1578、1583 至 1587 之最

後化合物。

74. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自包括實例1592、3063至3156及3256至3267之最後化合物。

75. 一種化合物，選自包括實例3268至3280與3303至4618之最後化合物。

76. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自以下實例之最後化合物，實例3281至3302，及

3303	3309	3316	3396	3402	3409
3304	3310	3317	3397	3403	3410
	3311	3318		3404	3411
	3312	3319		3405	3412
	3313	3320		3406	3413
	3314	3321		3407	3414
	3315			3408	3415
3322	3328	3335	3416	3422	3429
3323	3329	3336	3417	3423	3430
	3330	3337		3424	3431
	3331	3338		3425	3432
	3332	3339		3426	3433
	3333	3340		3427	3434
	3334	3341		3428	3435

3342	3348	3355	3436	3442	3449
3343	3349	3356	3437	3443	3450
	3350	3357		3444	3451
	3351	3358		3445	3452
	3352	3359		3446	3453
	3353	3360		3447	3454
	3354	3361		3448	3455
3362	3368	3375	3456	3462	3469
3363	3369	3376	3457	3463	3470
	3370	3377		3464	3471
	3371	3378		3465	3472
	3372	3379		3466	3473
	3373	3380		3467	3474
	3374	3381		3468	3475
	3386	3391	3476	3482	3489
3384	3387	3392	3477	3483	3490
3385	3388	3393		3484	3491
	3389	3394		3485	3492
	3390	3395		3486	3493
				3487	3494
				3488	
3495	3501	3508	3632	3638	3645
3496	3502	3509	3633	3639	3646
	3503	3510		3640	3647
	3504	3511		3641	3648
	3505	3512		3642	3649
	3506	3513		3643	3650
	3507	3514		3644	3651
3515	3521	3527	3652	3658	3665
3516	3522	3528	3653	3659	3666
	3523	3529		3660	3667
	3524	3530		3661	3668
	3525	3531		3662	3669
	3526	3532		3663	3670
				3664	3671
3533	3539	3546	3672	3678	3685
3534	3540	3547a	3673	3679	3686
	3541	3547		3680	3687
	3542	3548		3681	3688
	3543	3549		3682	3689
	3544	3550		3683	3690
	3545	3551		3684	3691

3552	3558	3565	3692	3698	3705
3553	3559	3566	3693	3699	3706
	3560	3567		3700	3707
	3561	3568		3701	3708
	3562	3569		3702	3709
	3563	3570		3703	3710
	3664	3571		3704	3711
3572	3578	3585	3712	3718	3725
3573	3579	3586	3713	3719	3726
	3580	3587		3720	3727
	3581	3588		3721	3728
	3582	3589		3722	3729
	3583	3590		3723	3730
	3584	3591		3724	3731
3592	3598	3605	3732	3738	3745
3593	3599	3606	3733	3739	3746
	3600	3607		3740	3747
	3601	3608		3741	3748
	3602	3609		3742	3749
	3603	3610		3743	3750
	3604	3611		3744	3751
3612	3618	3625	3752	3758	3765
3613	3619	3626	3753	3759	3766
	3620	3627		3760	3767
	3621	3628		3761	3768
	3622	3629		3762	3769
	3623	3630		3763	3770
	3624	3631		3764	3771
3772	3778	3785	3911	3916	3923
3773	3779	3786		3917	3924
	3780	3787		3918	3925
	3781	3788		3919	3926
	3782	3789		3920	3927
	3783	3790		3921	3928
	3784	3791		3922	3929
3792	3798	3805	3930	3935	3941
3793	3799	3806		3936	3942
	3800	3807	3932	3937	3943
	3801	3808	3933	3938	3944
	3802	3809	3934	3940	3945
	3803	3810			
	3804	3811			

3812	3818	3825	3946	3952	3959
3813	3819	3826	3947	3953	3960
	3820	3827		3954	3961
	3821	3828		3955	3962
	3822	3829		3956	3963
	3823	3830		3957	3964
	3824	3831		3958	3965
3832	3838	3845	3966	3972	3979
3833	3839	3846	3967	3973	3980
	3840	3847		3974	3981
	3841	3848		3975	3982
	3842	3849		3976	3983
	3843	3850		3977	3984
	3844	3851		3978	3985
3852	3858	3865	3986	3992	3999
3853	3859	3866	3987	3993	3400.1
	3860	3867		3994	3401.1
	3861	3868		3995	3402.1
	3862	3869		3996	3403.1
	3863	3870		3997	3404.1
	3864	3871		3998	3405.1
3872	3878	3885	3406.1	3412.1	3419.1
3873	3879	3886	3407.1	3413.1	3420.1
	3880	3887		3414.1	3421.1
	3881	3888		3415.1	3422.1
	3882	3889		3416.1	3423.1
	3883	3890		3417.1	3424.1
	3884	3891		3418.1	3425.1
3892	3897	3904	3426.1	3432.1	3439.1
	3898	3905	3427.1	3433.1	3440.1
	3899	3906		3434.1	3441.1
	3900	3907		3435.1	3442.1
	3901	3908		3436.1	3443.1
	3902	3909		3437.1	3444.1
	3903	3910		3438.1	3445.1
3446.1	3452.1	3459.1	3586.1	3592.1	3599.1
3447.1	3453.1	3460.1	3587.1	3593.1	3600.1
	3454.1	3461.1		3594.1	3601.1
	3455.1	3462.1		3595.1	3602.1
	3456.1	3463.1		3596.1	3603.1
	3457.1	3464.1		3597.1	3604.1
	3458.1	3465.1		3598.1	3605.1
3466.1	3472.1	3479.1	3606.1	3612.1	3619.1
3467.1	3473.1	3480.1	3607.1	3613.1	3620.1
	3474.1	3481.1		3614.1	3621.1
	3475.1	3482.1		3615.1	3622.1
	3476.1	3483.1		3616.1	3623.1
	3477.1	3484.1		3617.1	3624.1
	3478.1	3485.1		3618.1	3625.1

3486.1	3492.1	3499.1	3626.1	3632.1	3639.1
3487.1	3493.1	3500.1	3627.1	3633.1	3640.1
	3494.1	3501.1		3634.1	3641.1
	3495.1	3502.1		3635.1	3642.1
	3496.1	3503.1		3636.1	3643.1
	3497.1	3504.1		3637.1	3644.1
	3498.1	3505.1		3638.1	3645.1
3506.1	3512.1	3519.1	3646.1	3652.1	3659.1
3507.1	3513.1	3520.1	3647.1	3653.1	3660.1
	3514.1	3521.1		3654.1	3661.1
	3515.1	3522.1		3655.1	3662.1
	3516.1	3523.1		3656.1	3663.1
	3517.1	3524.1		3657.1	3664.1
	3518.1	3525.1		3658.1	3665.1
3526.1	3532.1	3539.1	3666.1	3672.1	3679.1
3527.1	3533.1	3540.1	3667.1	3673.1	3680.1
	3534.1	3541.1		3674.1	3681.1
	3535.1	3542.1		3675.1	3682.1
	3536.1	3543.1		3676.1	3683.1
	3537.1	3544.1		3677.1	3684.1
	3538.1	3545.1		3678.1	3685.1
3546.1	3552.1	3559.1	3686.1	3692.1	3699.1
3547.1	3553.1	3560.1	3687.1	3693.1	3700.1
	3554.1	3561.1		3694.1	3701.1
	3555.1	3562.1		3695.1	3702.1
	3556.1	3563.1		3696.1	3703.1
	3557.1	3564.1		3697.1	3704.1
	3558.1	3565.1		3698.1	3705.1
3566.1	3572.1	3579.1	3706.1	3712.1	3719.1
3567.1	3573.1	3580.1	3707.1	3713.1	3720.1
	3574.1	3581.1		3714.1	3721.1
	3575.1	3582.1		3715.1	3722.1
	3576.1	3583.1		3716.1	3723.1
	3577.1	3584.1		3717.1	3724.1
	3578.1	3585.1		3718.1	3725.1
3726.1	3732.1	3739.1	3864.1	3870.1	3877.1
3727.1	3733.1	3740.1	3865.1	3871.1	3878.1
	3734.1	3741.1		3872.1	3879.1
	3735.1	3742.1		3873.1	3880.1
	3736.1	3743.1		3874.1	3881.1
	3737.1	3744.1		3875.1	3882.1
	3738.1	3745.1		3876.1	3883.1
3746.1	3752.1	3759.1	3884.1	3890.1	3897.1
3747.1	3753.1	3760.1	3885.1	3891.1	3898.1
	3754.1	3761.1		3892.1	3899.1
	3755.1	3762.1		3893.1	3900.1
	3756.1	3763.1		3894.1	3901.1
	3757.1	3764.1		3895.1	3902.1
	3758.1	3765.1		3896.1	3903.1

3766.1	3772.1	3779.1	3904.1	3910.1	3917.1
3767.1	3773.1	3780.1	3905.1	3911.1	3918.1
	3774.1	3781.1		3912.1	3919.1
	3775.1	3782.1		3913.1	3920.1
	3776.1	3783.1		3914.1	3921.1
	3777.1	3784.1		3915.1	3922.1
	3778.1	3785.1		3916.1	3923.1
3786.1	3792.1	3799.1	3944.1	3950.1	3957.1
3787.1	3793.1	3800.1	3945.1	3951.1	3958.1
	3794.1	3801.1		3952.1	3959.1
	3795.1	3802.1		3953.1	3960.1
	3796.1	3803.1		3954.1	3961.1
	3797.1	3804.1		3955.1	3962.1
	3798.1	3805.1		3956.1	3963.1
3806.1	3812.1	3818.1	3964.1	3970.1	3977.1
3807.1	3813.1	3819.1	3965.1	3971.1	3978.1
	3814.1	3820.1		3972.1	3979.1
	3815.1	3821.1		3973.1	3980.1
	3816.1	3822.1		3974.1	3981.1
	3817.1	3823.1		3975.1	3982.1
				3976.1	3983.1
3824.1	3830.1	3837.1	3984.1	3990.1	3997.1
3825.1	3831.1	3838.1	3985.1	3991.1	3998.1
	3832.1	3839.1		3992.1	3999.1
	3833.1	3840.1		3993.1	4000
	3834.1	3841.1		3994.1	4001
	3835.1	3842.1		3995.1	4002
	3836.1	3843.1		3996.1	4003
3844.1	3850.1	3857.1	4004	4010	4017
3845.1	3851.1	3858.1	4005	4011	4018
	3852.1	3859.1		4012	4019
	3853.1	3860.1		4013	4020
	3854.1	3861.1		4014	4021
	3855.1	3862.1		4015	4022
	3856.1	3863.1		4016	4023
4024	4030	4037	4164	4170	4177
4025	4031	4038	4165	4171	4178
	4032	4039		4172	4179
	4033	4040		4173	4180
	4034	4041		4174	4181
	4035	4042		4175	4182
	4036	4043		4176	4183
4044	4050	4057	4184	4190	4197
4045	4051	4058	4185	4191	4198
	4052	4059		4192	4199
	4053	4060		4193	4200
	4054	4061		4194	4201
	4055	4062		4195	4202
	4056	4063		4196	4203

4064	4070	4077	4204	4210	4217	
4065	4071	4078	4205	4211	4218	
	4072	4079		4212	4219	
	4073	4080		4213	4220	
	4074	4081		4214	4221	
	4075	4082		4215	4222	
	4076	4083		4216	4223	
4084	4090	4097	4224	4230	4237	
4085	4091	4098	4225	4231	4238	
	4092	4099		4232	4239	
	4093	4100		4233	4240	
	4094	4101		4234	4241	
	4095	4102		4235	4242	
	4096	4103		4236	4243	
4104	4110	4117	4244	4250	4257	
4105	4111	4118	4245	4251	4258	
	4112	4119		4252	4259	
	4113	4120		4253	4260	
	4114	4121		4254	4261	
	4115	4122		4255	4262	
	4116	4123		4256	4263	
4124	4130	4137	4264	4270	4277	
4125	4131	4138	4265	4271	4278	
	4132	4139		4272	4279	
	4133	4140		4273	4280	
	4134	4141		4274	4281	
	4135	4142		4275	4282	
	4136	4143		4276	4283	
4144	4150	4157	4284	4290	4297	
4145	4151	4158	4285	4291	4298	
	4152	4159		4292	4299	
	4153	4160		4293	4300	
	4154	4161		4294	4301	
	4155	4162		4295	4302	
	4156	4163		4296	4303	
4304	4310	4316	4441	4447	4454	4581
4305	4311	4317	4442	4448	4455	4582
	4312	4317a		4449	4456	
	4313	4320		4450	4457	
	4314			4451	4458	
	4315			4452	4459	
				4453	4460	
4321	4327	4334	4461	4467	4474	4587
4322	4328	4335	4462	4468	4475	4588
	4329	4336		4469	4476	4589
	4330	4337		4470	4477	4590
	4331	4338		4471	4478	4591
	4332	4339		4472	4479	4592
	4333	4340		4473	4480	4593

4341	4347	4354	4481	4487	4494	4594
4342	4348	4355	4482	4488	4495	4595
	4349	4356		4489	4496	4596
	4350	4357		4490	4497	4597
	4351	4358		4491	4498	4598
	4352	4359		4492	4499	4599
	4353	4360		4493	4500	4600
4361	4367	4374	4501	4507	4514	4601
4362	4368	4375	4502	4508	4515	4602
	4369	4376		4509	4516	
	4370	4377		4510	4517	
	4371	4378		4511	4518	
	4372	4379		4512	4519	
	4373	4380		4513	4520	
4381	4387	4394	4521	4527	4534	4607
4382	4388	4395	4522	4528	4535	4608
	4389	4396		4529	4536	4609
	4390	4397		4530	4537	4610
	4391	4398		4531	4538	4611
	4392	4399		4532	4539	4612
	4393	4400		4533	4540	
4401	4407	4414	4541	4547	4554	4613
4402	4408	4415	4542	4548	4555	4614
	4409	4416		4549	4556	4615
	4410	4417		4550	4557	4616
	4411	4418		4551	4558	4617
	4412	4419		4552	4559	及
	4413	4420		4553	4560	4618.
4421	4427	4434	4561	4567	4574	
4422	4428	4435	4562	4568	4575	
	4429	4436		4569	4576	
	4430	4437		4570	4577	
	4431	4438		4571	4578	
	4432	4439		4572	4579	
	4433	4440		4573	4580	

77. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自包括以下
實例之最後化合物：

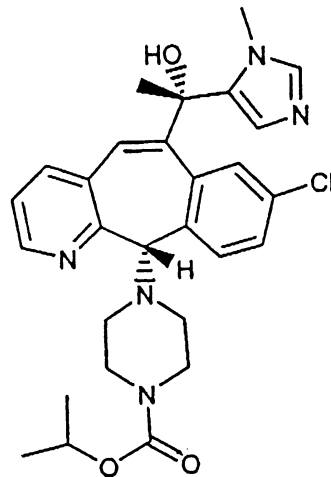
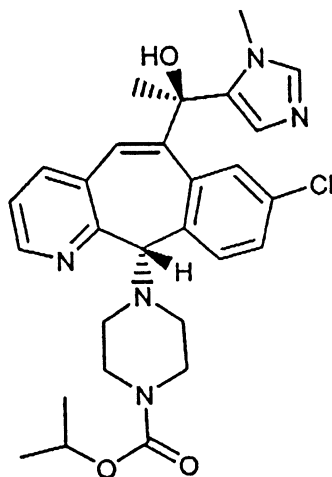
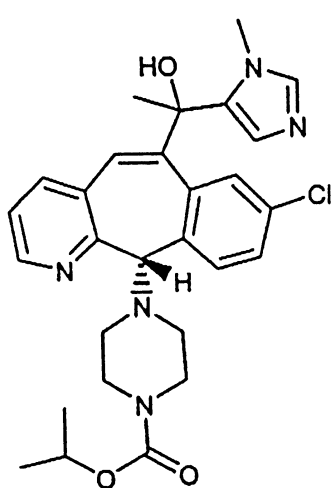
3305	3478	3654	3834	3408.1	3588.1	3768.1	3966.1	4146	4323
3306	3479	3655	3835	3409.1	3589.1	3769.1	3967.1	4147	4324
3307	3480	3656	3836	3410.1	3590.1	3770.1	3968.1	4148	4325
3308	3481	3657	3837	3411.1	3591.1	3771.1	3969.1	4149	4326
3324	3497	3674	3854	3428.1	3608.1	3788.1	3986.1	4166	4343
3325	3498	3675	3855	3429.1	3609.1	3789.1	3987.1	4167	4344
3326	3499	3676	3856	3430.1	3610.1	3790.1	3988.1	4168	4345
3327	3500	3677	3857	3431.1	3611.1	3791.1	3989.1	4169	4346
3344	3517	3694	3874	3448.1	3628.1	3808.1	4006	4186	4363
3345	3518	3695	3875	3449.1	3629.1	3809.1	4007	4187	4364
3346	3519	3696	3876	3450.1	3630.1	3810.1	4008	4188	4365
3347	3520	3697	3877	3451.1	3631.1	3811.1	4009	4189	4366
3364	3535	3714	3893	3468.1	3648.1	3826.1	4026	4206	4383
3365	3536	3715	3894	3469.1	3649.1	3827.1	4027	4207	4384
3366	3537	3716	3895	3470.1	3650.1	3828.1	4028	4208	4385
3367	3538	3717	3896	3471.1	3651.1	3829.1	4029	4209	4386
3382									
3383	3554	3734	3912	3488.1	3668.1	3846.1	4046	4226	4403
	3555	3735	3913	3489.1	3669.1	3847.1	4047	4227	4404
	3556	3736	3914	3490.1	3670.1	3848.1	4048	4228	4405
	3557	3737	3915	3491.1	3671.1	3849.1	4049	4229	4406
3398	3574	3754	3931	3508.1	3688.1	3866.1	4066	4246	4423
3399	3575	3755		3509.1	3689.1	3867.1	4067	4247	4424
3400	3576	3756		3510.1	3690.1	3868.1	4068	4248	4425
3401	3577	3757		3511.1	3691.1	3869.1	4069	4249	4426
					3708.1				
3418	3594	3774	3948	3528.1	3709.1	3886.1	4086	4266	4443
3419	3595	3775	3949	3529.1	3710.1	3887.1	4087	4267	4444
3420	3596	3776	3950	3530.1	3711.1	3888.1	4088	4268	4445
3421	3597	3777	3951	3531.1		3889.1	4089	4269	4446
					3728.1				
3438	3614	3794	3968	3548.1	3729.1	3906.1	4106	4286	4463
3439	3615	3795	3969	3549.1	3730.1	3907.1	4107	4287	4464
3440	3616	3796	3970	3550.1	3731.1	3908.1	4108	4288	4465
3441	3617	3797	3971	3551.1		3909.1	4109	4289	4466
3458	3634	3814	3988	3568.1	3748.1	3946.1	4126	4306	4483
3459	3635	3815	3989	3569.1	3749.1	3947.1	4127	4307	4484
3460	3636	3816	3990	3570.1	3750.1	3948.1	4128	4308	4485
3461	3637	3817	3991	3571.1	3751.1	3949.1	4129	4309	4486

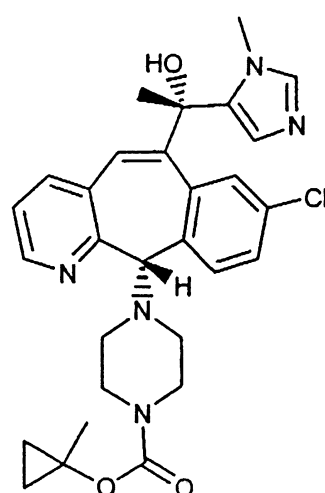
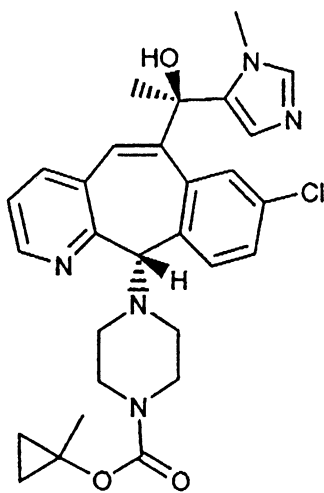
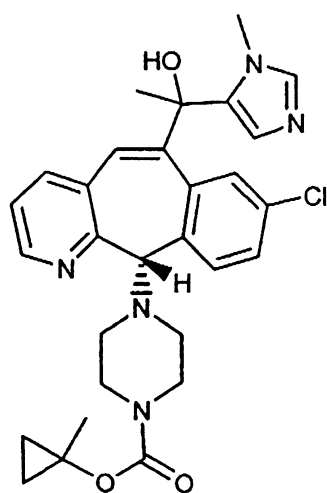
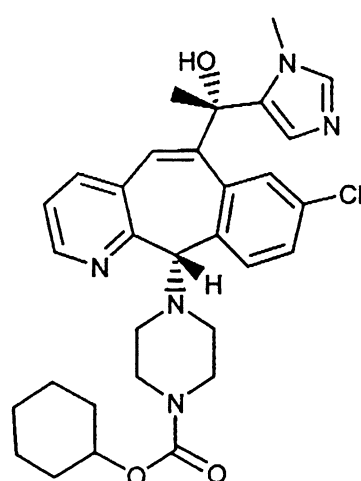
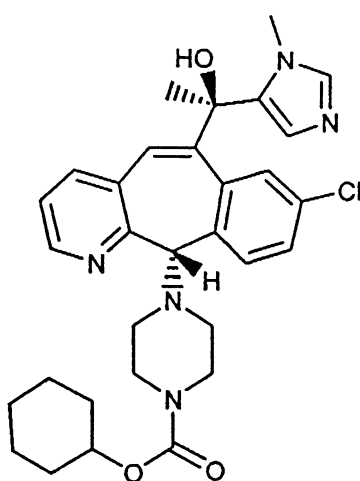
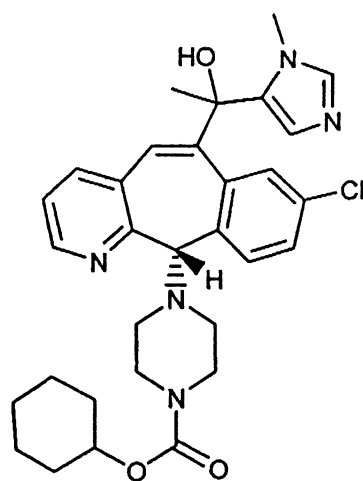
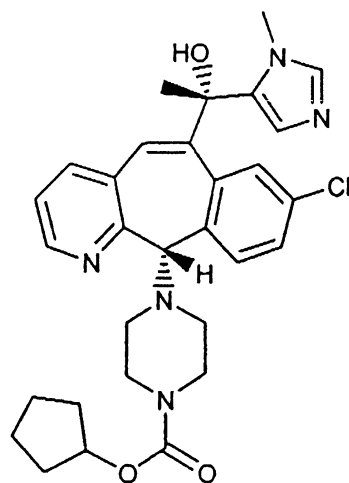
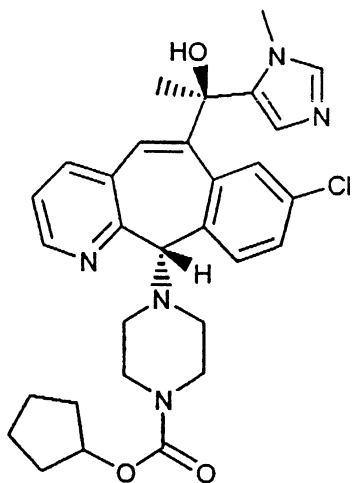
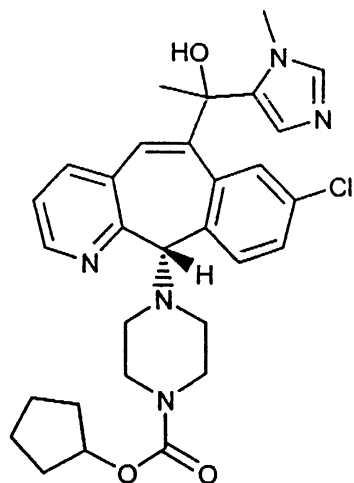
4503 4563
 4504 4564
 4505 4565
 4506 4566

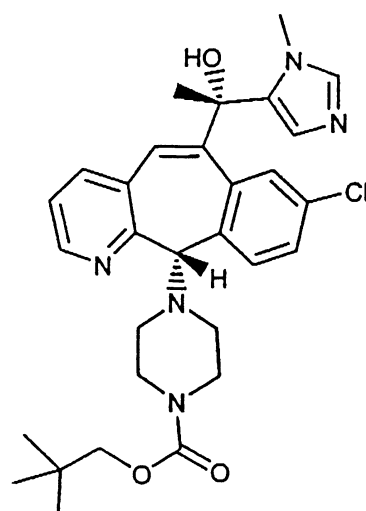
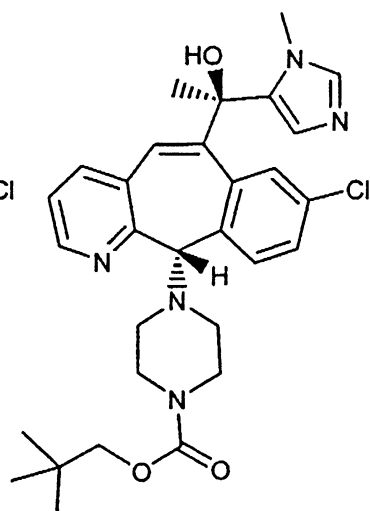
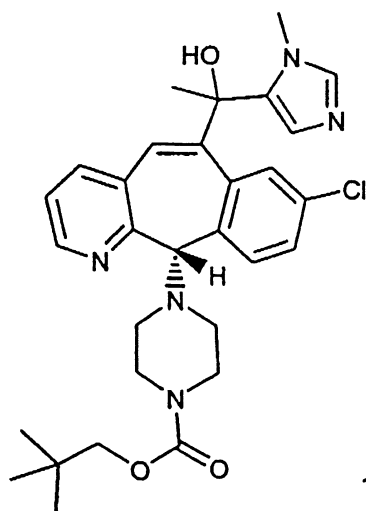
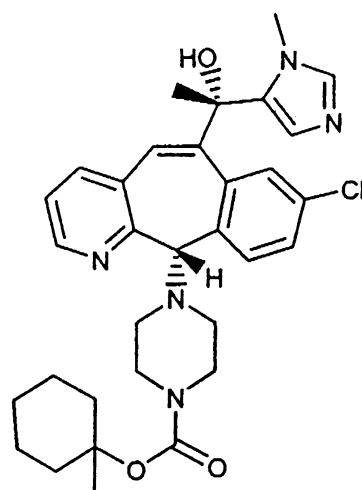
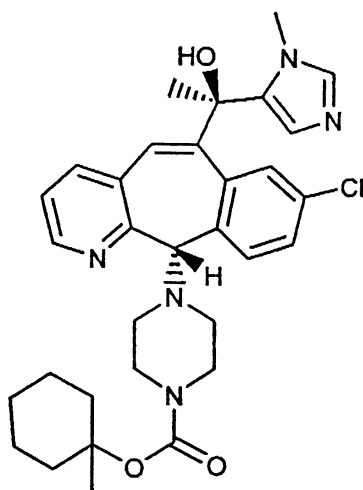
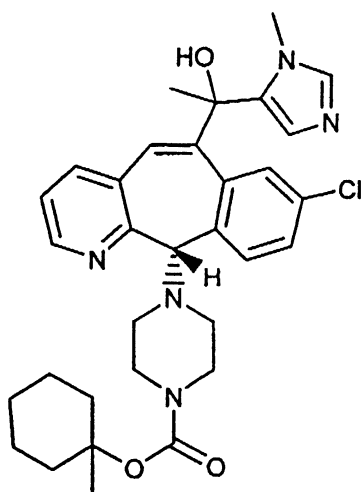
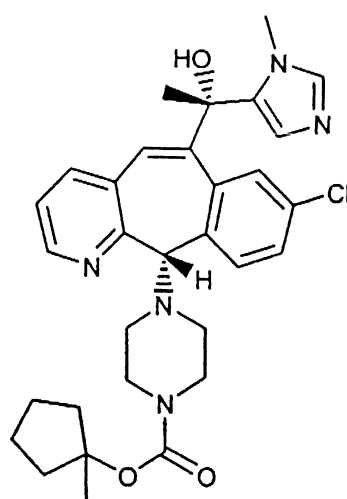
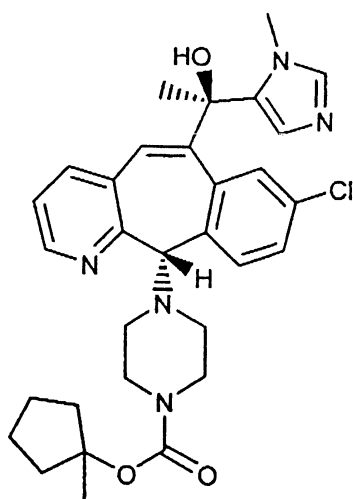
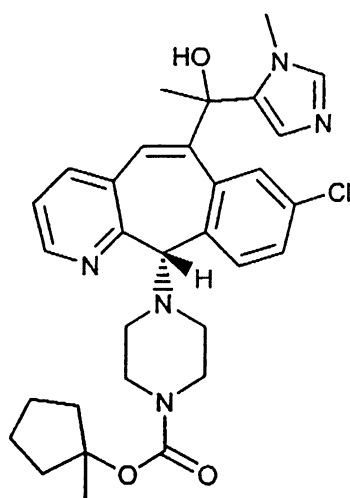
4523 4583
 4524 4584
 4525 4585
 4526 4586

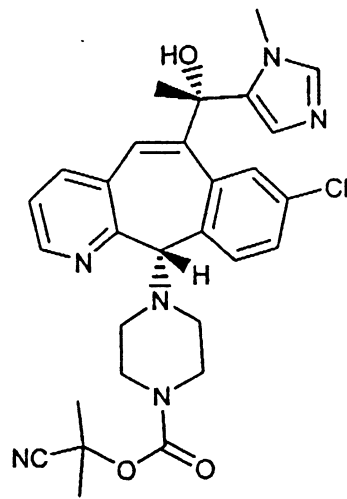
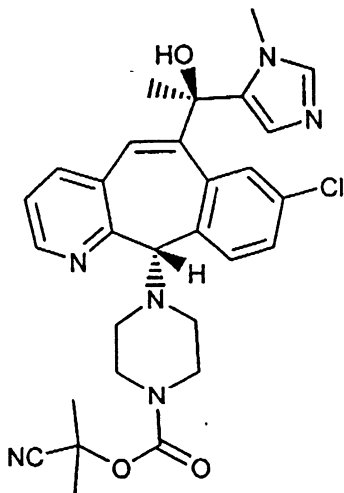
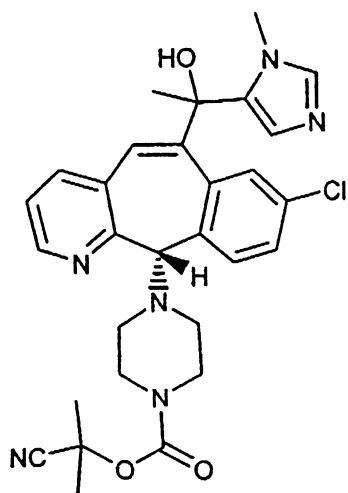
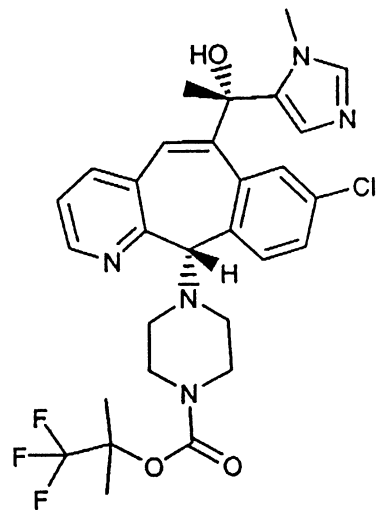
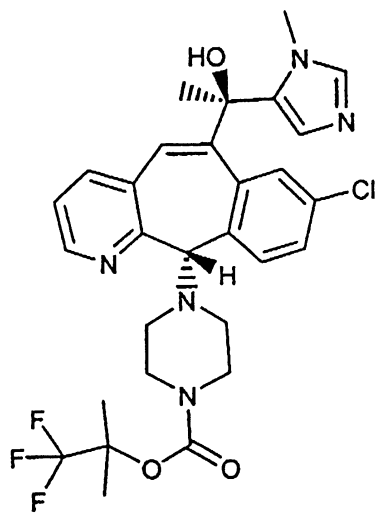
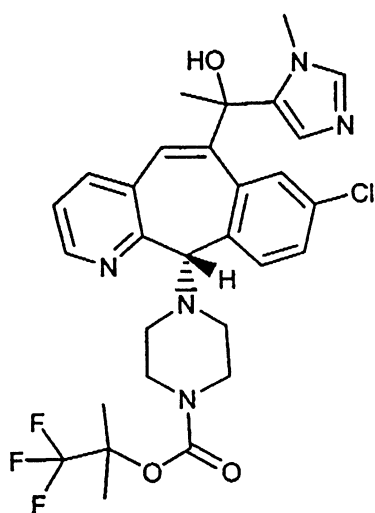
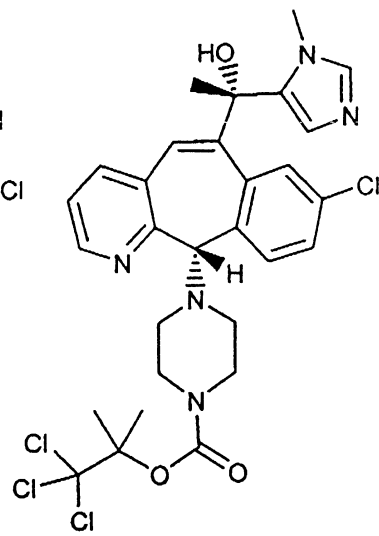
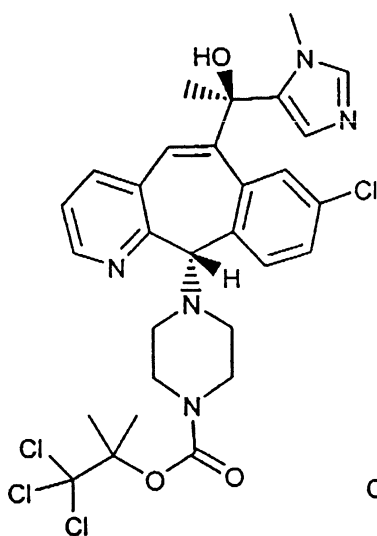
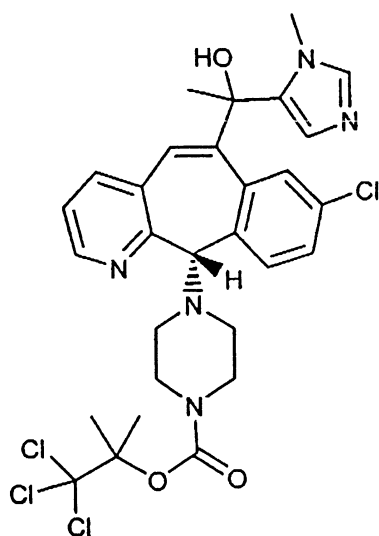
4543 4603
 4544 4604
 4545 4605
 4546 及
 4606.

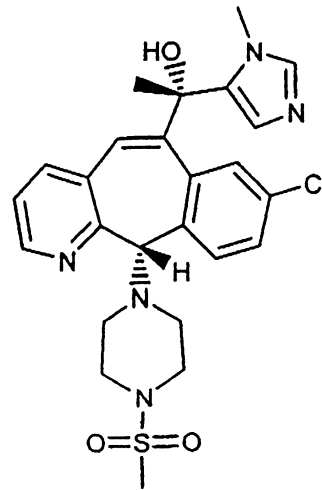
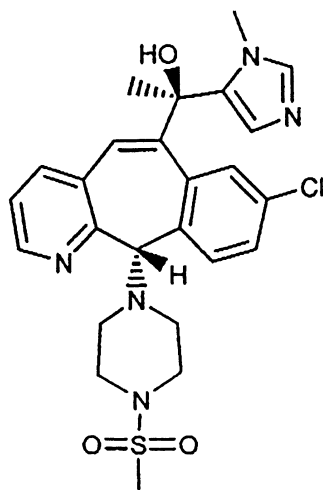
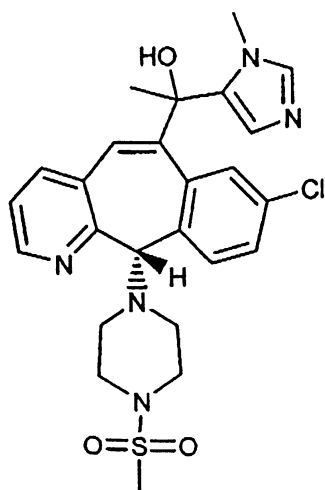
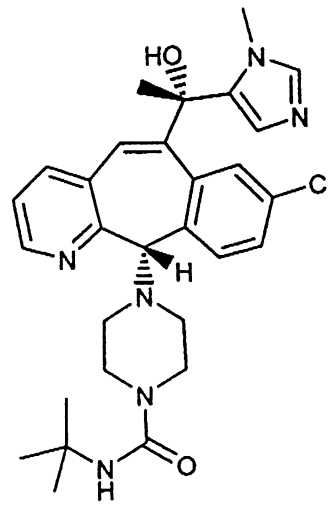
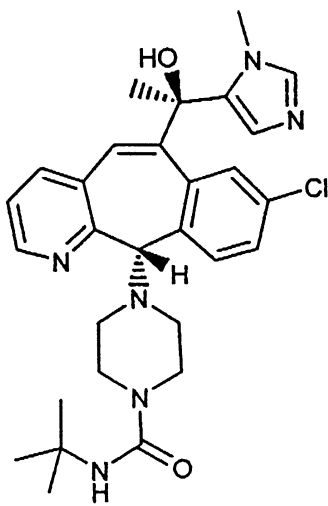
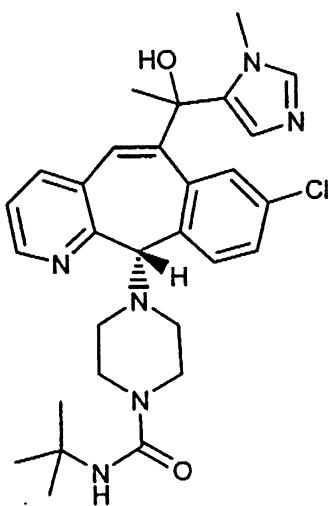
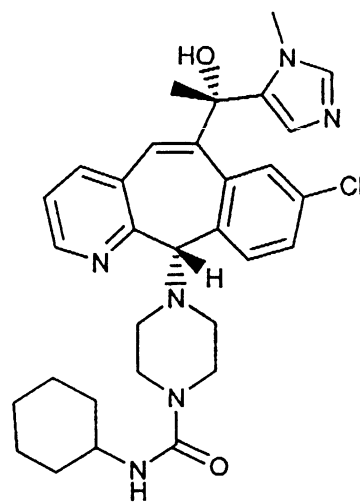
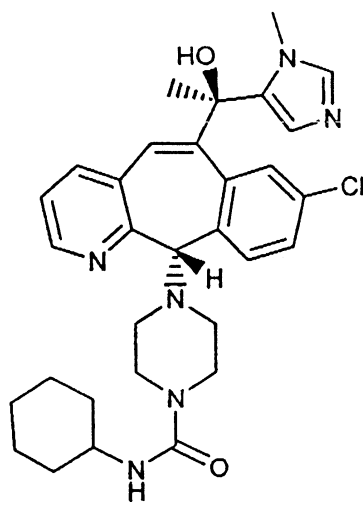
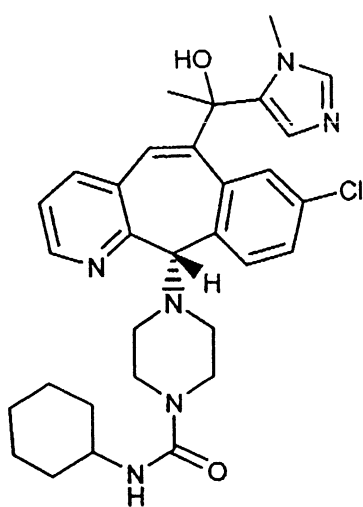
78. 一種化合物，其係選自包括：



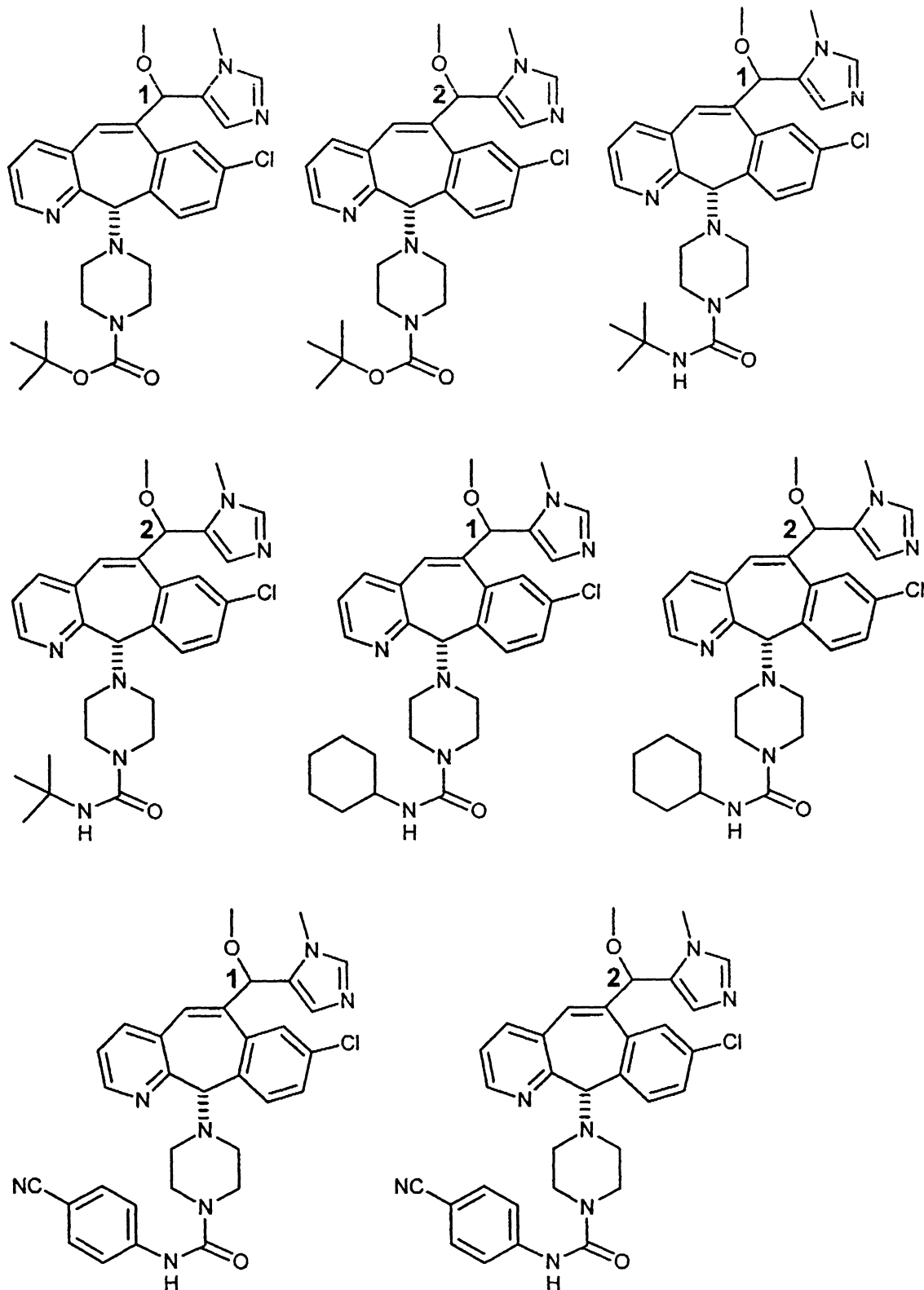


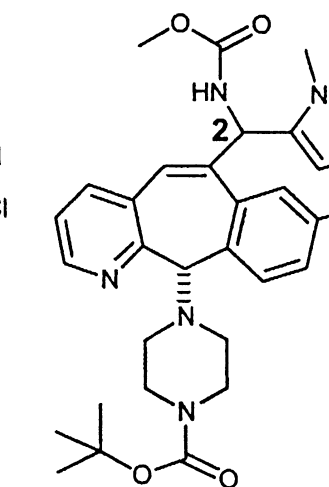
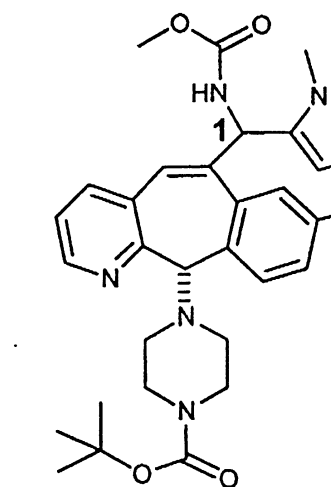
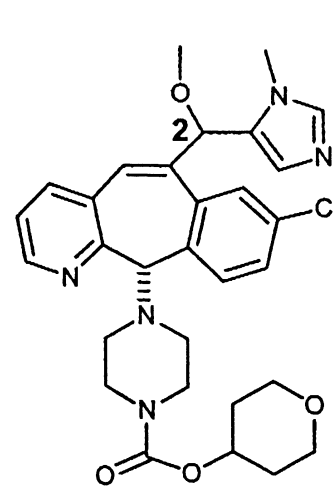
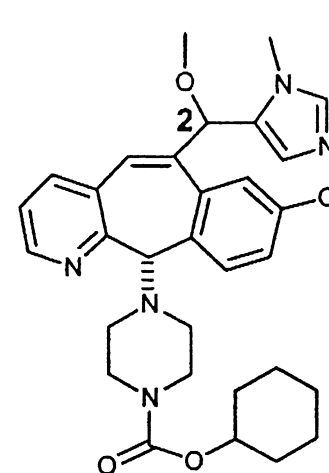
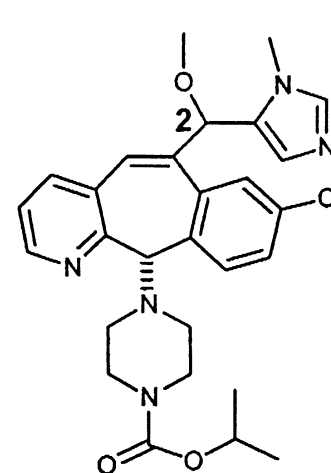
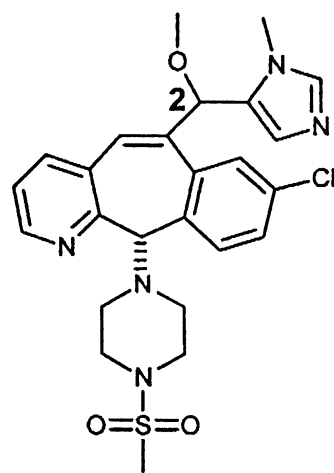
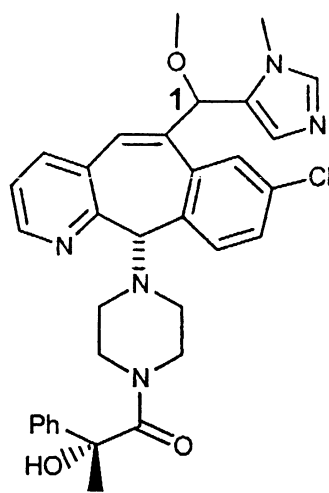
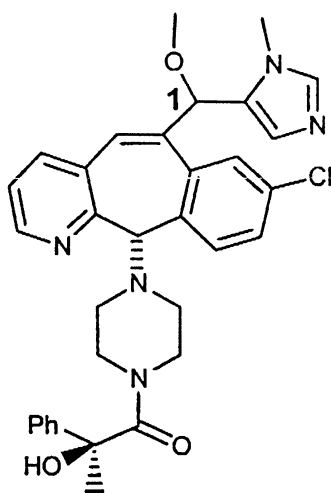
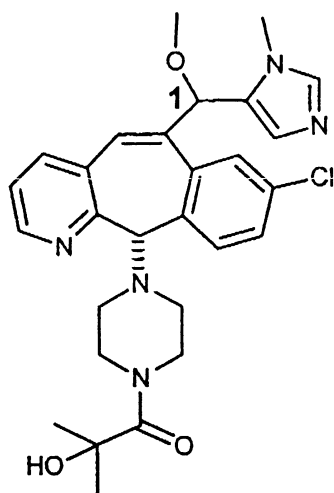


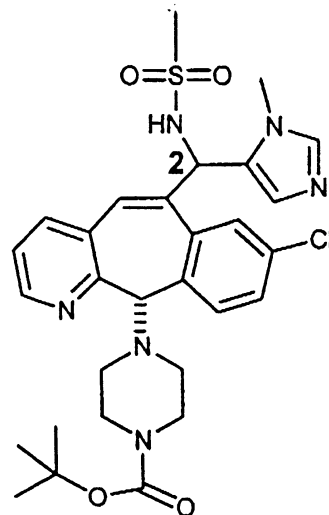
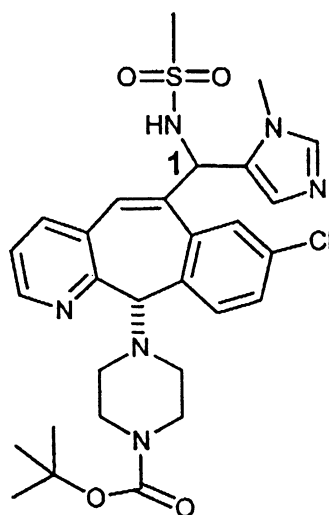
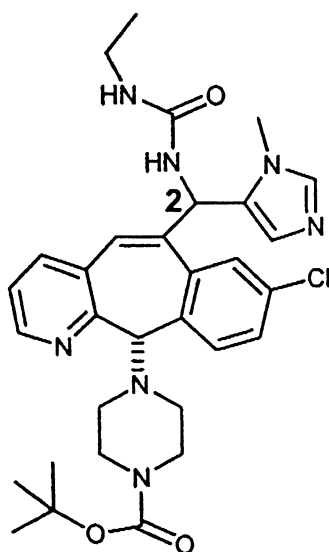
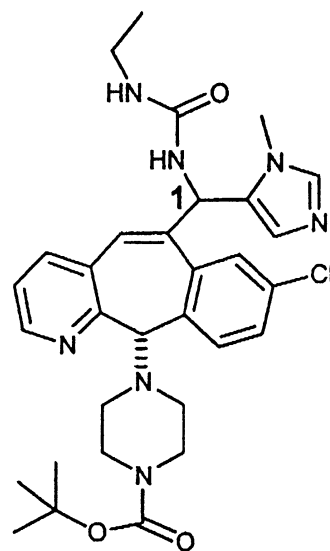
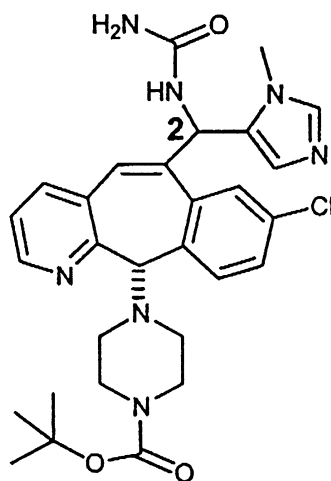
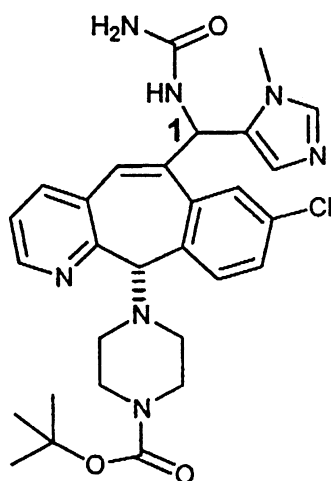
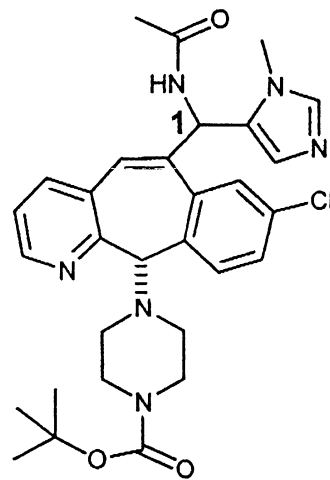
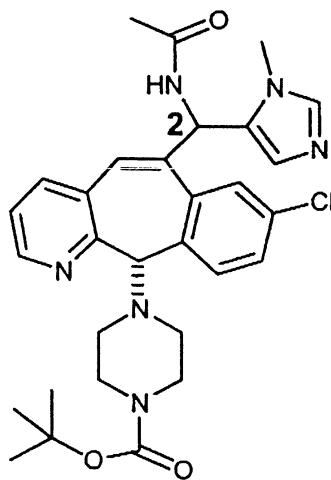
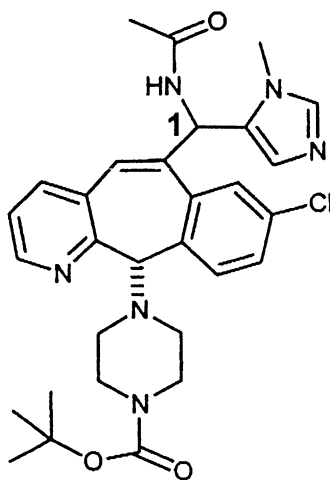


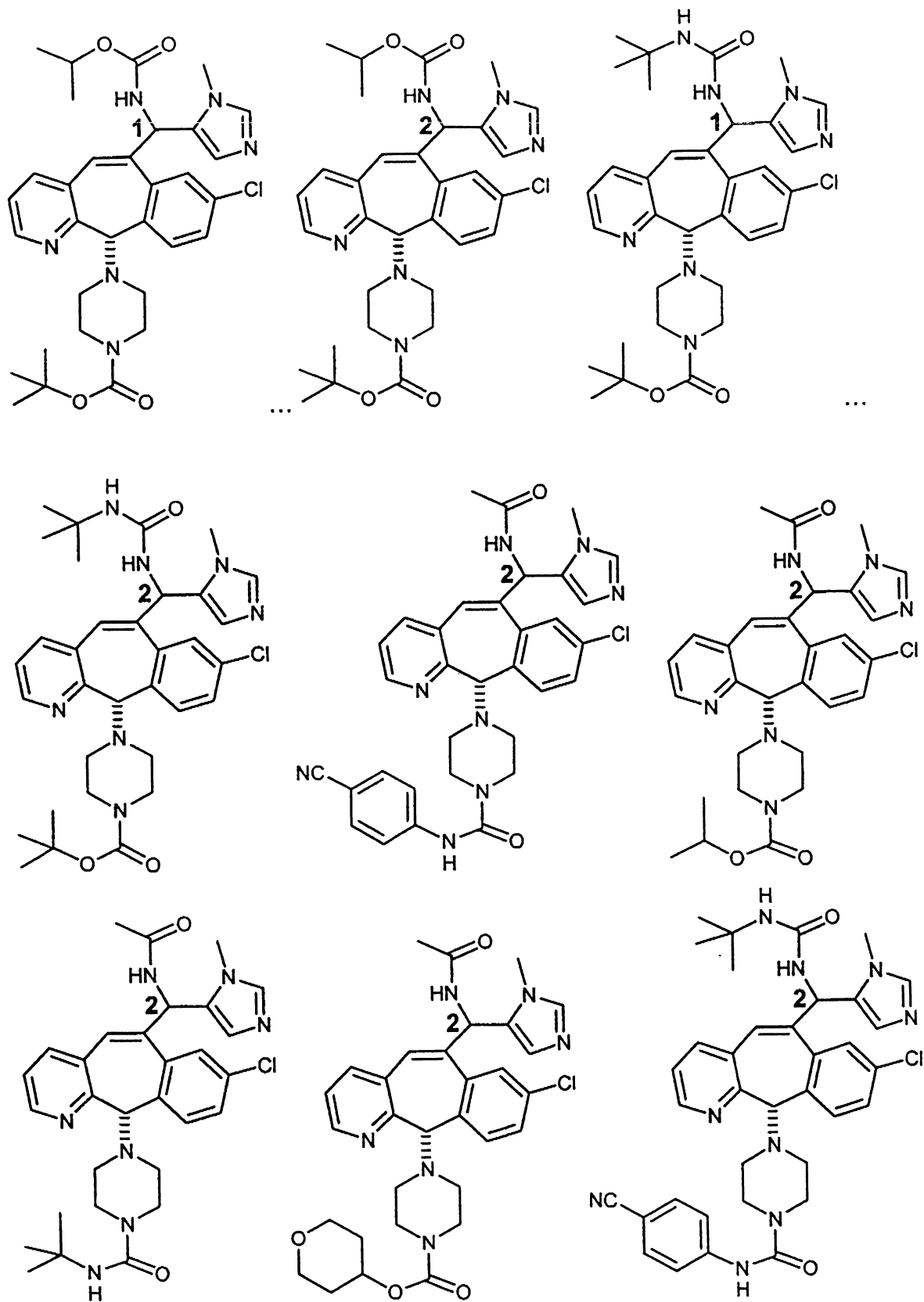


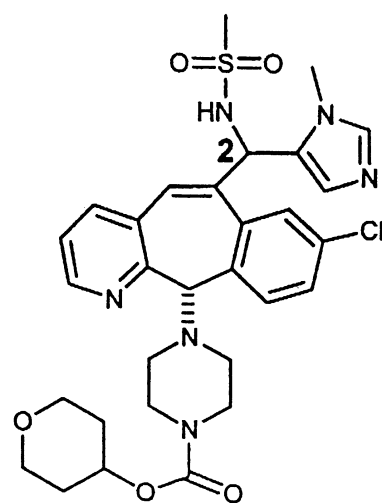
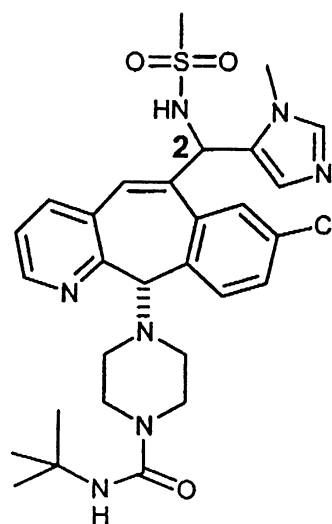
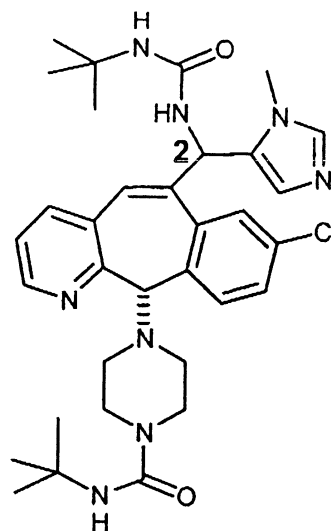
79. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自包括：

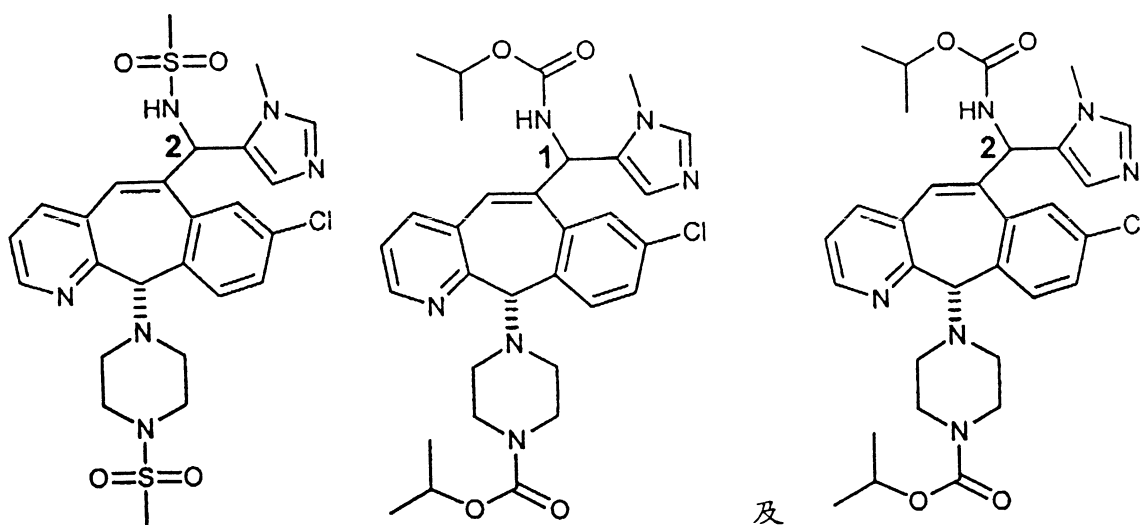




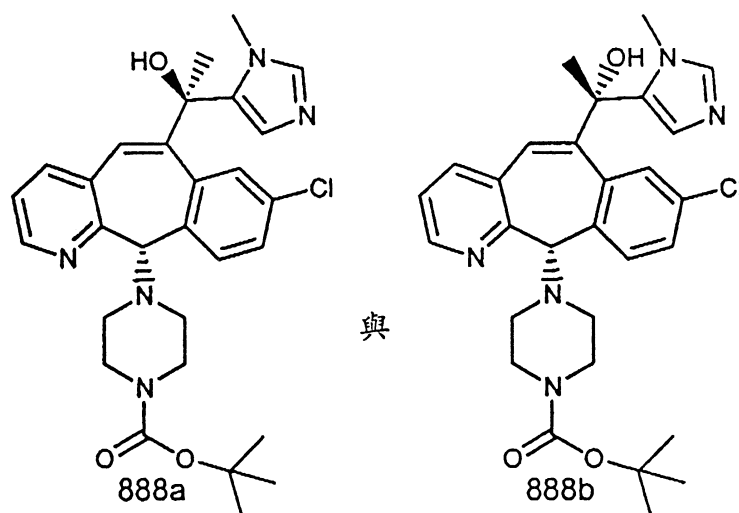




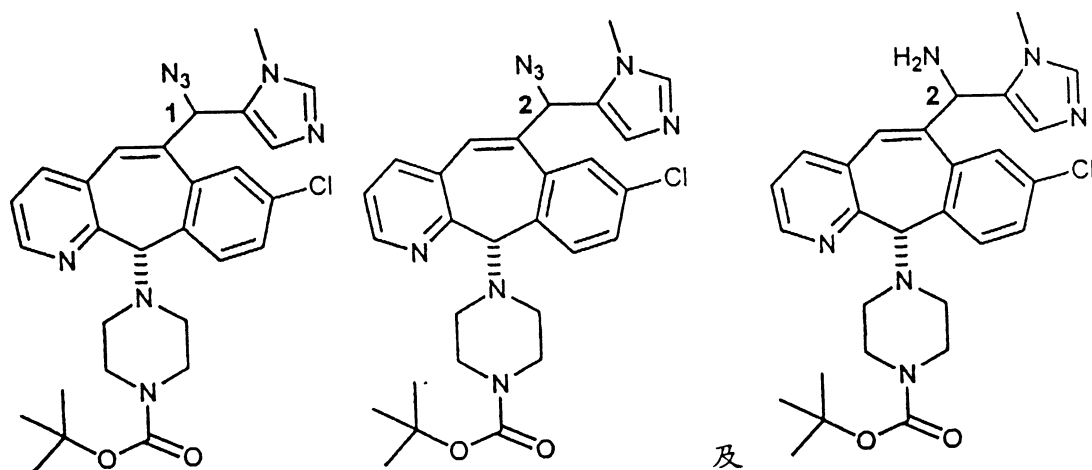




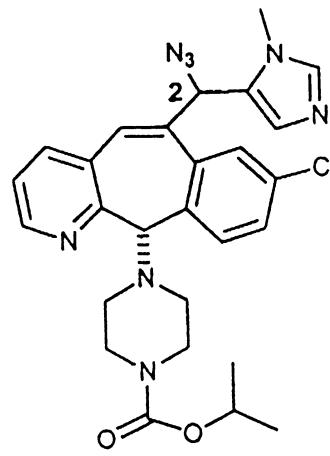
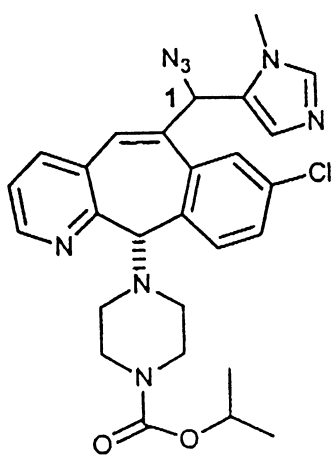
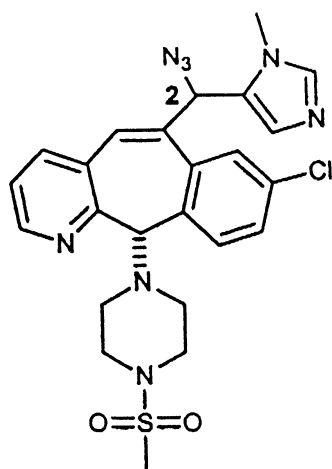
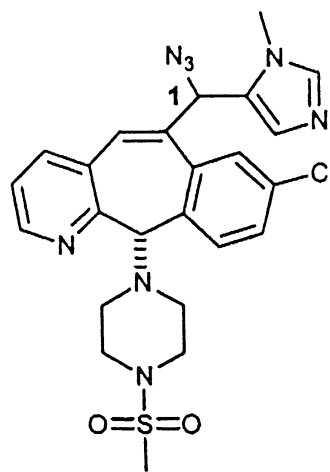
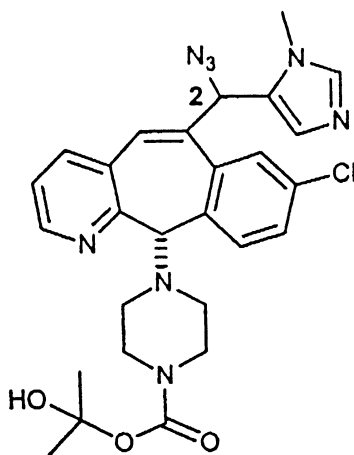
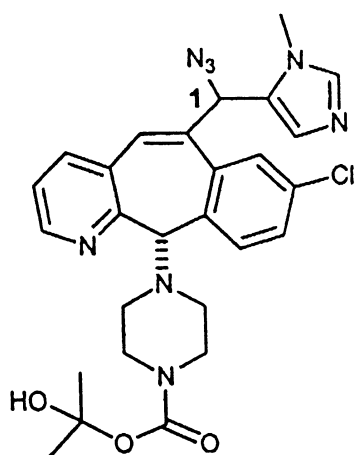
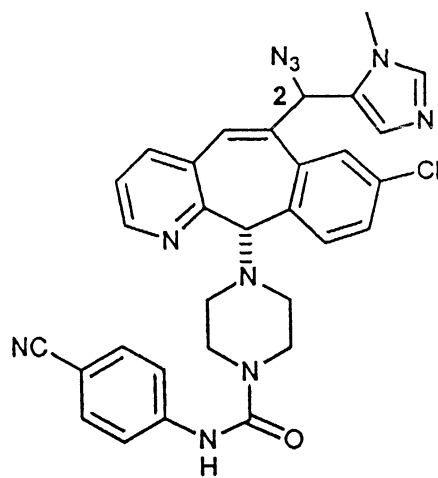
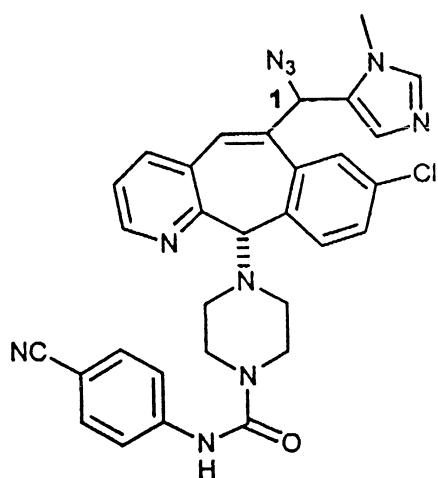
80. 一種化合物，其係選自包括：



81. 一種化合物，其係選自包括：

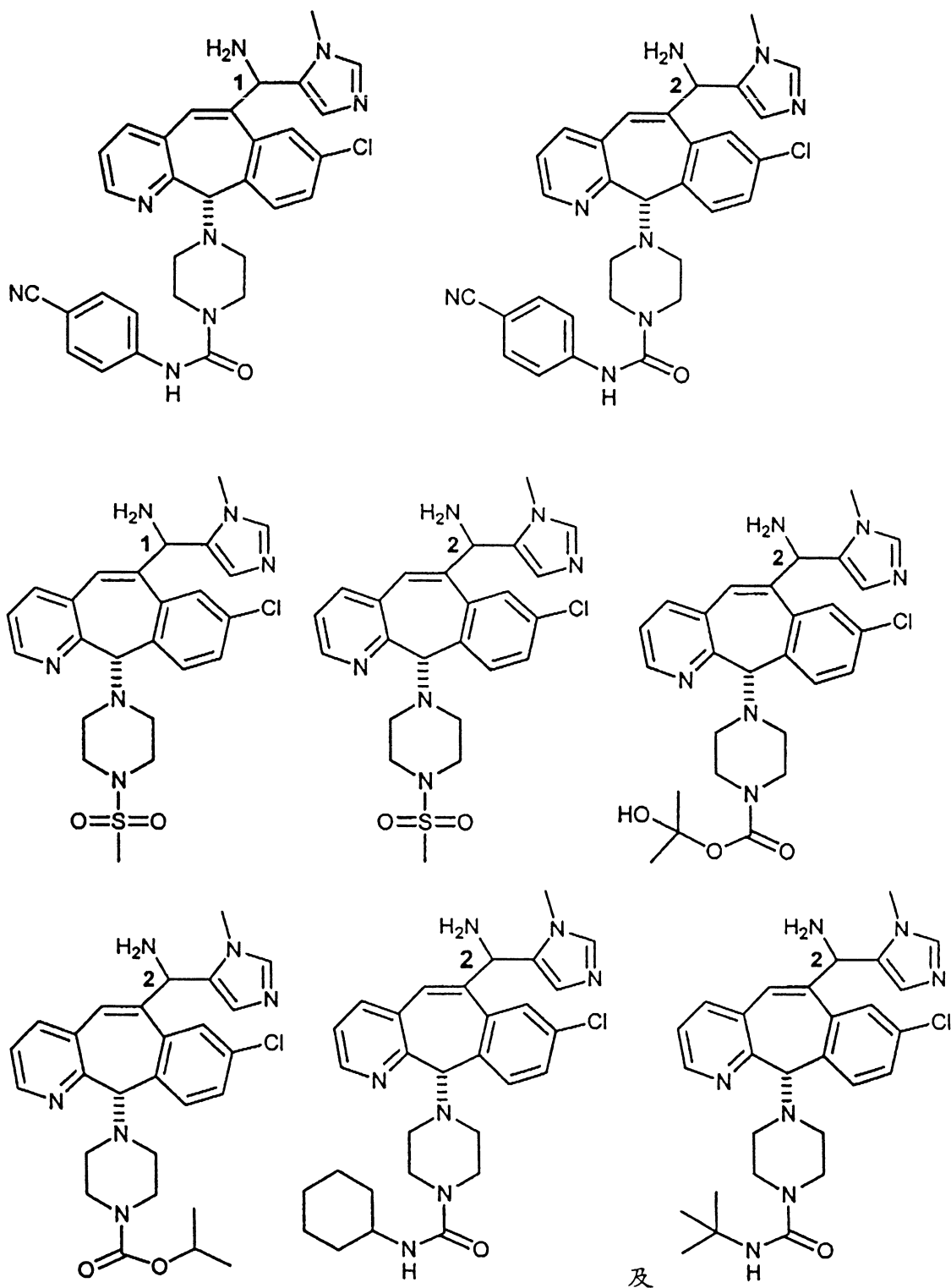


82. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自包括：



及

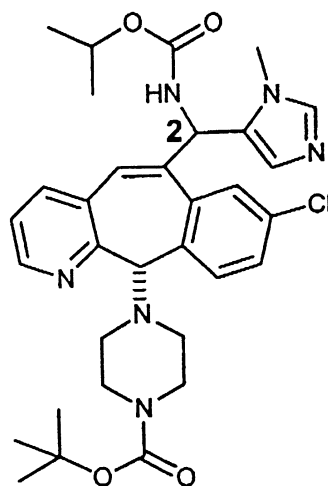
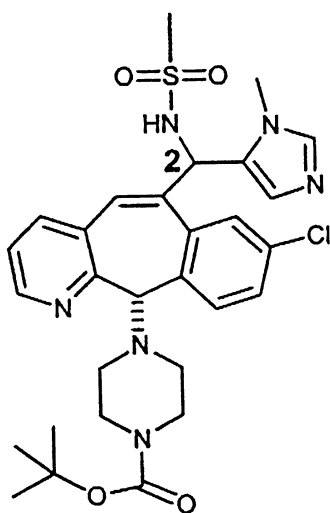
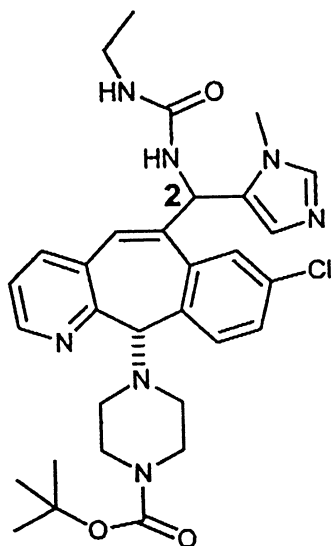
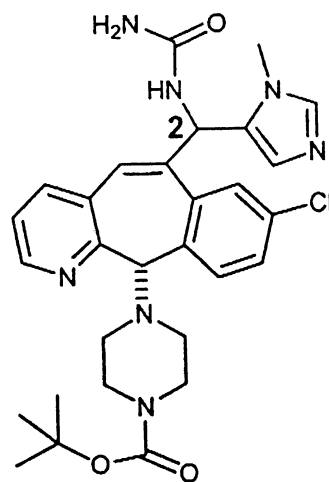
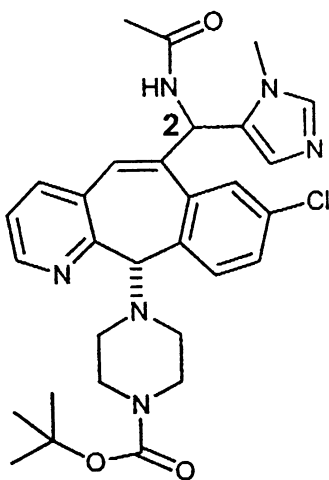
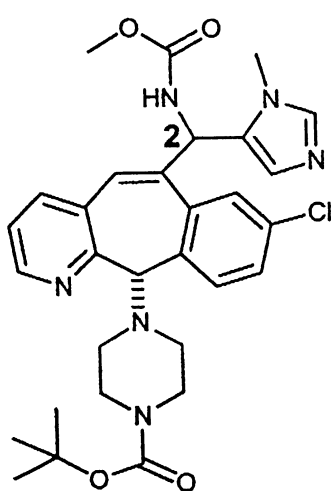
83. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自包括：

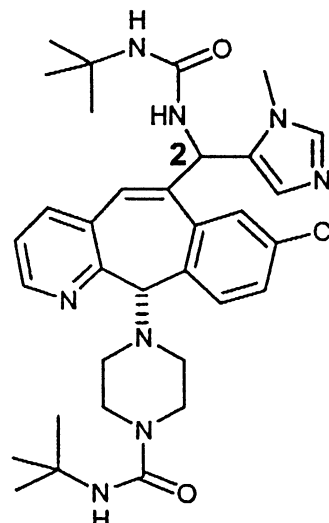
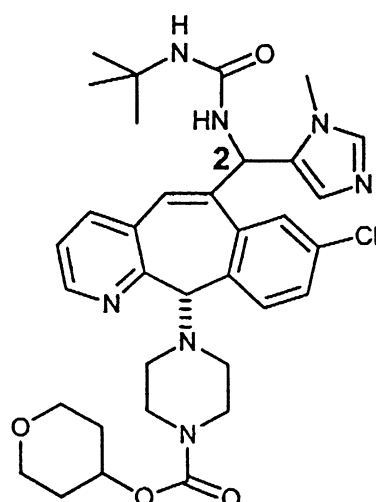
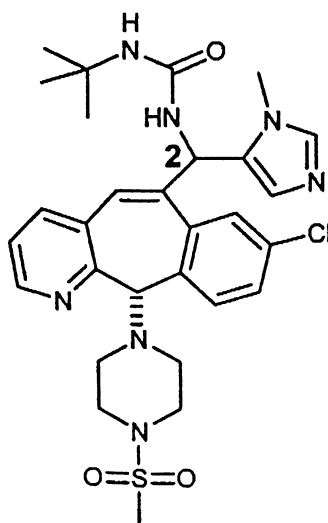
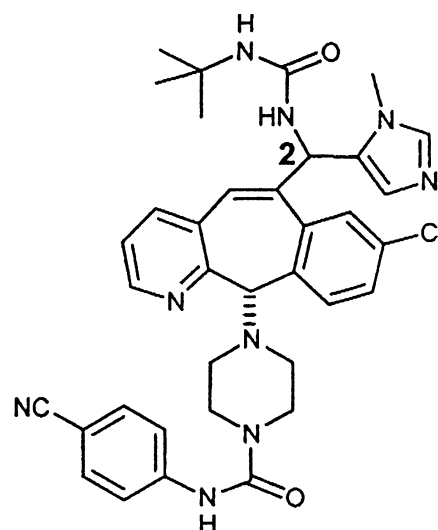
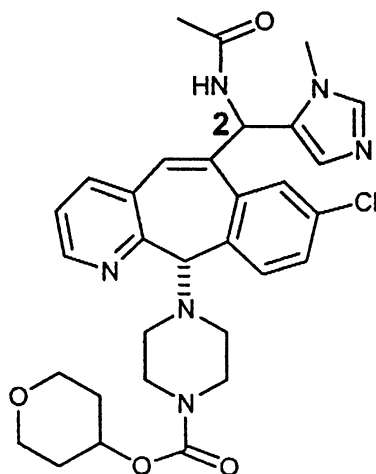
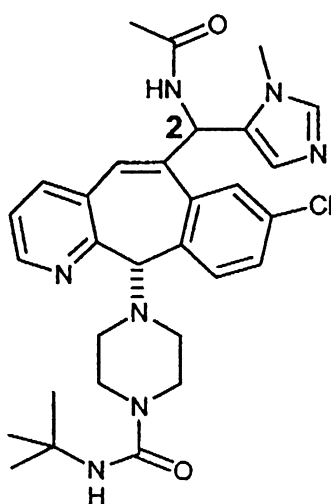
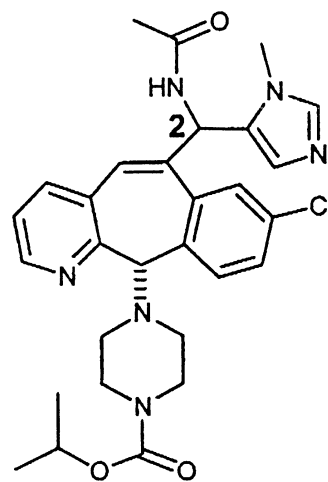
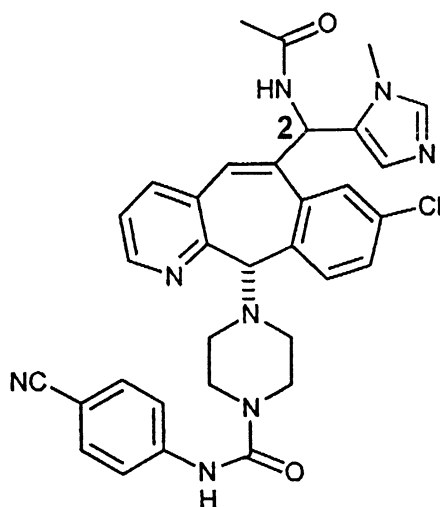
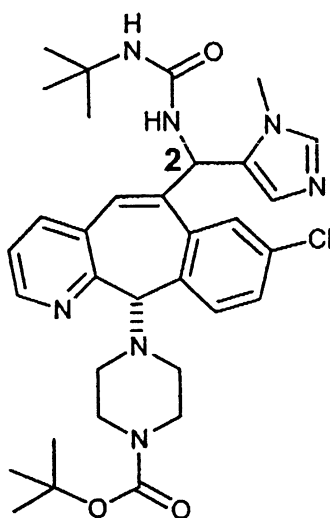


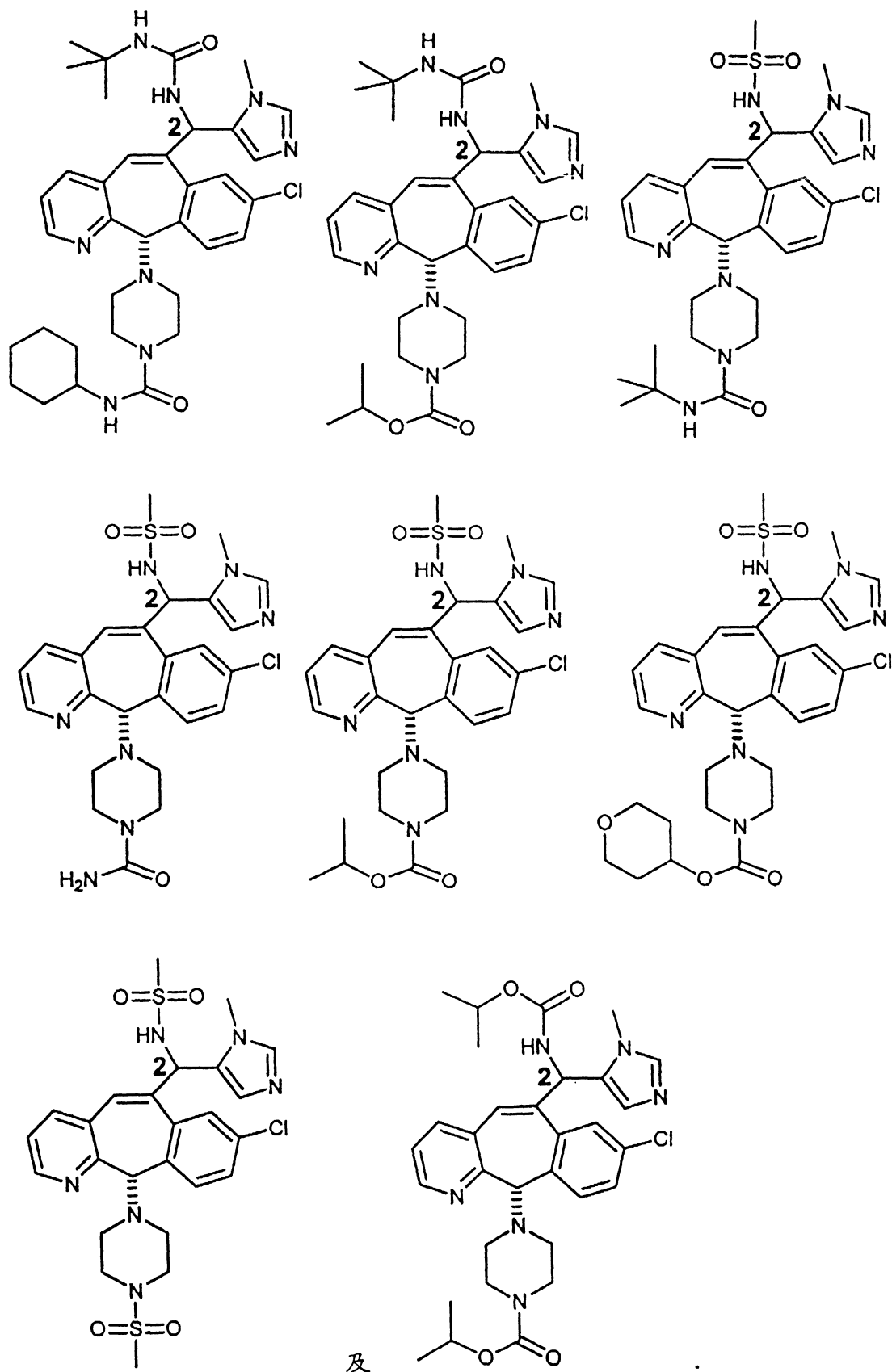
84. 根據申請專利範圍第 83 項之化合物，其中化合物係選自包括異構物 2 之化合物。

85. 根據申請專利範圍第 79 項之化合物，其中化合物係選自包括異構物 2 之化合物。

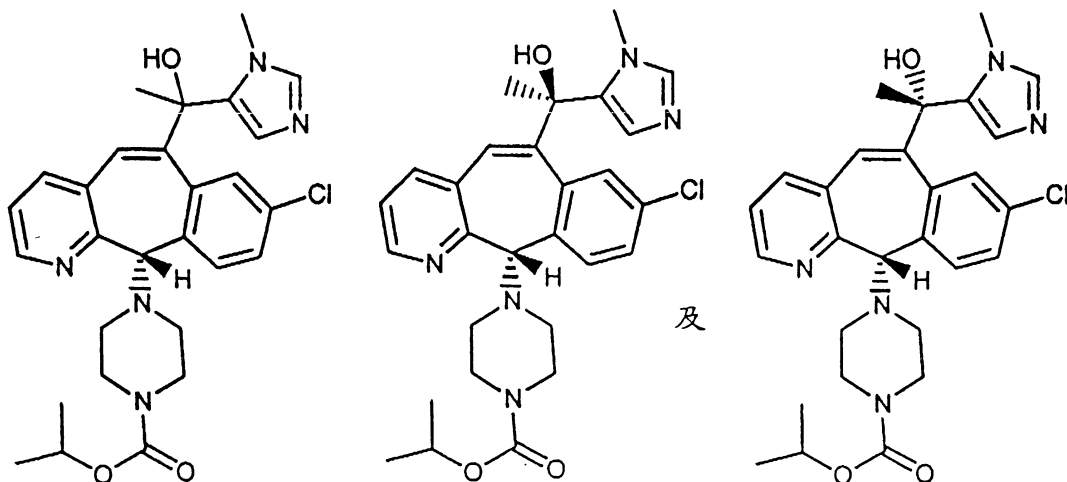
86. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自包括：



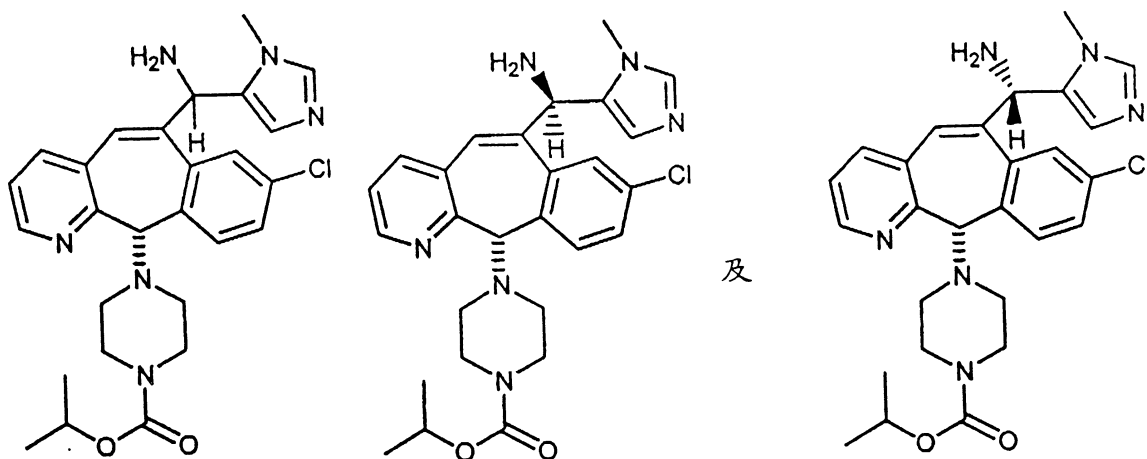




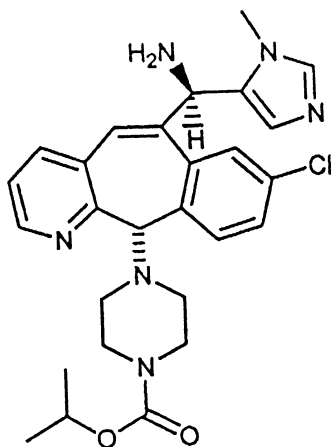
87. 根據申請專利範圍第 78 項之化合物，其係選自包括：



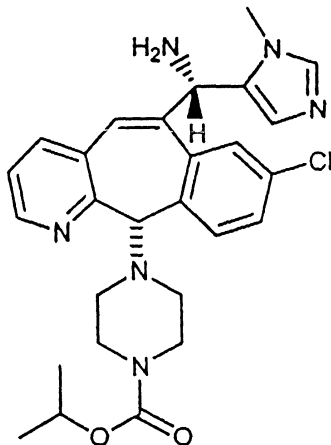
88. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自包括



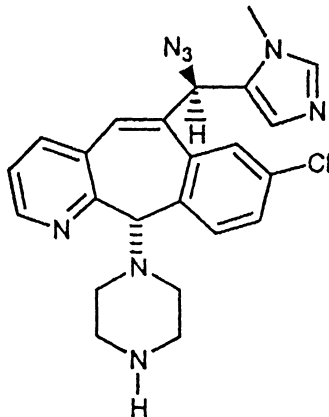
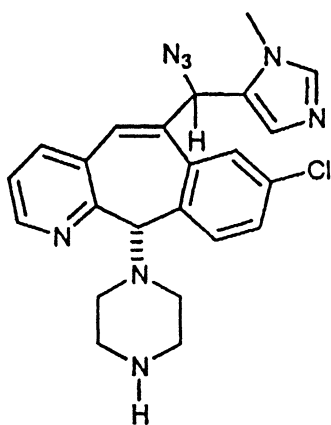
89. 根據申請專利範圍第 88 項之化合物，其具有下式：



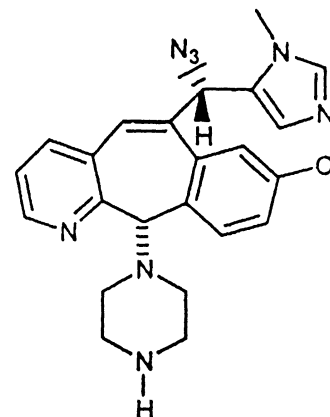
90. 根據申請專利範圍第 88 項之化合物，其具有下式：



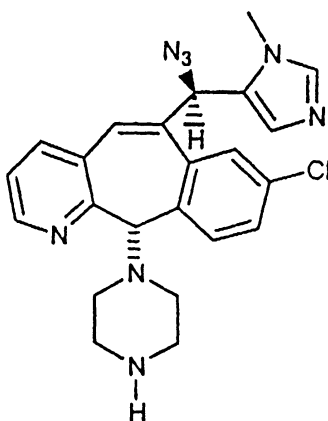
91. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自包括：



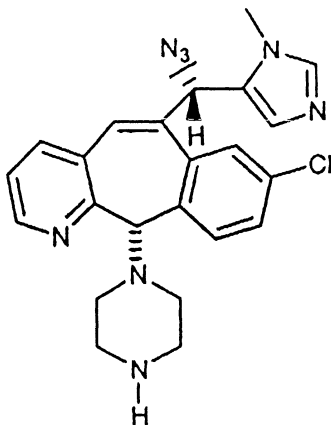
及



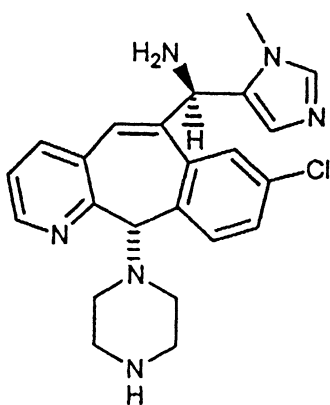
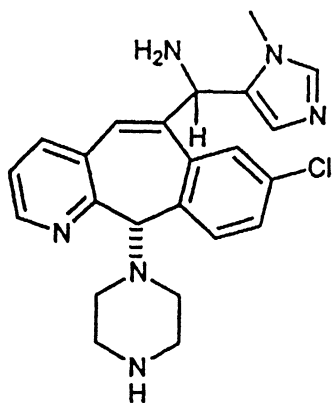
92. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有下式：



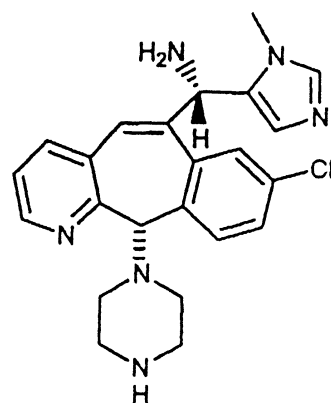
93. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其具有下式：



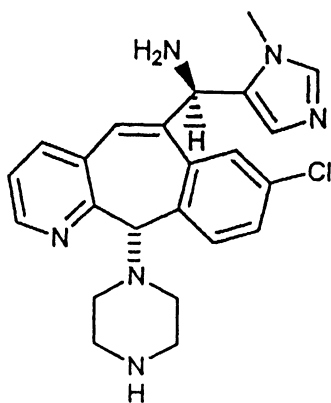
94. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自包括：



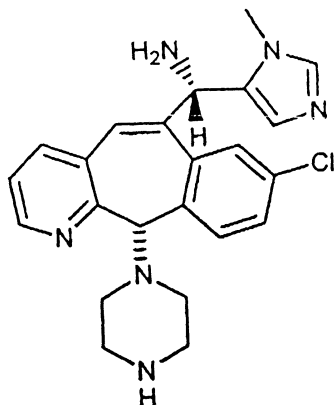
及



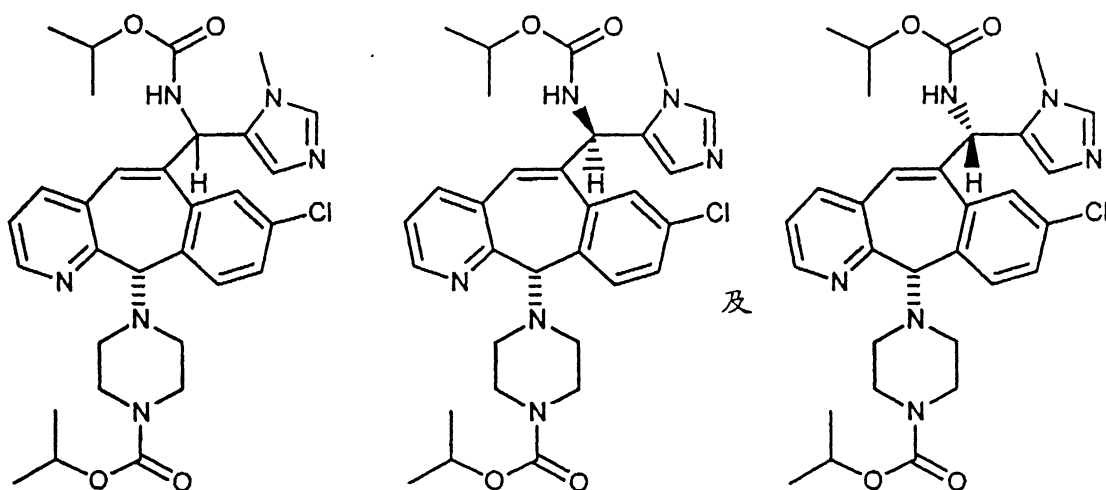
95. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其具有下式：



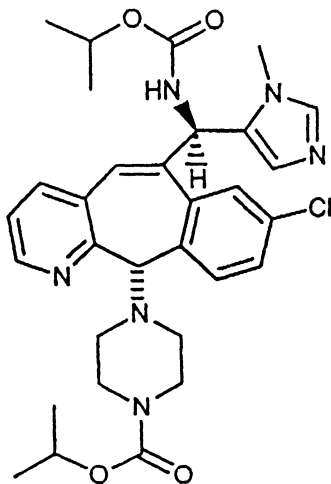
96. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其具有下式：



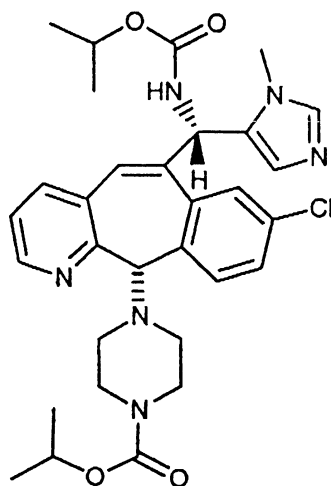
97. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自包括：



98. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其具有下式：



99. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其具有下式：



100. 一種醫藥組合物，其包含有效量之根據申請專利範圍第1至99項中任一項之化合物，且併用藥學上可接受之載劑。

101. 一種醫藥組合物，其包含有效量之根據申請專利範圍第35項之化合物，且併用藥學上可接受之載劑。

102. 一種醫藥組合物，其包含有效量之根據申請專利範圍第91至93項中任一項之化合物，且併用藥學上可接受之載劑。

103. 一種根據申請專利範圍第1至99項中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於：

- (A) 在需要治療之病患中，治療細胞之異常生長；或
- (B) 在需要治療之病患中，治療表現經活化之ras致癌基因之腫瘤；或

(C) 在需要治療之病患中，治療其中Ras蛋白質係由於Ras基因以外之基因中之致癌性突變之結果而被活化

之癌症。

104.一種根據申請專利範圍第1至99項中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在需要治療之病患中治療癌症。

105.一種根據申請專利範圍第1至99項中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在需要治療之病患中用於治療癌症，其中該癌症係選自包括：胰癌、肺癌、髓樣白血病、甲狀腺濾胞腫瘤、脊髓發育不良徵候簇、頭部與頸部癌症、黑色素瘤、乳癌、前列腺癌症、卵巢癌、膀胱癌、神經膠瘤、表皮癌症、結腸癌、非霍奇金(Hodgkin)氏淋巴瘤及多發性瘤。

106.一種根據申請專利範圍第1至99項中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑在需要治療之病患中抑制ras法呢烯基蛋白質轉移酶。

107.一種根據申請專利範圍第1至99項中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在需要治療之病患中用於治療癌症，該治療包括對該病患同時或相繼投予有效量之該藥劑，且併用有效量之至少一種化學治療劑及/或放射。

108.根據申請專利範圍第107項之用途，其中被治療之癌症為肺癌，且：

(a) 化學治療劑係選自包括：碳氯胺鉑、紅豆杉醇及紅豆杉帖里；或

(b) 化學治療劑係選自包括：真西塔賓與順氯胺鉑。

109. 根據申請專利範圍第 107 項之用途，其中化學治療劑為紅豆杉醇。

110. 一種根據申請專利範圍第 1 至 99 項中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在需要治療之病患中用於治療癌症，其包括對該病患同時或相繼投予有效量之該藥劑，且併用有效量之至少一種訊息轉導抑制劑。

111. 根據申請專利範圍第 110 項之用途，其中訊息轉導抑制劑係選自包括：葛里維克 (Gleevec)、愛瑞沙 (Iressa)、OSI-774、衣姆克隆 (Imclone) C225、亞伯堅尼斯 (Abgenix) ABX-EGF 及賀西伯亭 (Herceptin)。

112. 一種根據申請專利範圍第 1 至 99 項中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在需要治療之病患中用於治療癌症，其包括對該病患投予有效量之該藥劑及至少兩種不同抗腫瘤劑，選自：

- (1) 紅豆杉烷類；
- (2) 鉑配位化合物；
- (3) EGF 抑制劑，其係為抗體；
- (4) EGF 抑制劑，其係為小分子；
- (5) VEGF 抑制劑，其係為抗體；
- (6) VEGF 激酶抑制劑，其係為小分子；
- (7) 雌激素受體拮抗劑或選擇性雌激素受體調節劑；
- (8) 抗腫瘤核苷衍生物；
- (9) 艾波希酮 (Epothilone)；
- (10) 拓撲異構酶抑制劑；

- (11)長春花植物鹼；
- (12) 抗體，其係為 $\alpha V \beta 3$ 整合素之抑制劑；與
- (13) $\alpha V \beta 3$ 整合素之小分子抑制劑；
- (14) 葉酸鹽拮抗劑；
- (15) 核糖核苷酸還原酶抑制劑；
- (16) 蔥環素；
- (17) 生物產品；
- (18) 酞胺哌啶酮(或相關鹽亞胺)；及
- (19) 葛里維克(Gleevec)。

113.根據申請專利範圍第 112 項之用途，其中係使用兩種抗腫瘤劑，其中一種抗腫瘤劑為紅豆杉烷，而另一種抗腫瘤劑為鉑配位化合物。

114.根據申請專利範圍第 113 項之用途，其中：

- (a) 該紅豆杉烷為培克里他索(paclitaxel)，而該鉑配位化合物為碳氯胺鉑；或
- (b) 該紅豆杉烷為培克里他索，而該鉑配位化合物為順氯胺鉑；或
- (c) 該紅豆杉烷為多謝他索(docetaxel)，而該鉑配位化合物為順氯胺鉑；或
- (d) 該紅豆杉烷為多謝他索，而該鉑配位化合物為碳氯胺鉑。

115.根據申請專利範圍第 113 項之用途，其中：

- (a) 該紅豆杉烷為培克里他索，以約 150 毫克至約 250 毫克 / 平方米之量每循環每三週投藥一次，而該鉑配位

化合物為碳氯胺鉑，以提供 AUC 約 5 至約 8 之量每循環每三週投藥一次；或

(b) 該紅豆杉烷為多謝他索，以約 50 毫克至約 100 毫克 / 平方米之量每循環每三週投藥一次，而該鉑配位化合物為順氯胺鉑，以約 60 毫克至約 100 毫克 / 平方米之量每循環每三週投藥一次。

116. 申請專利範圍第 115 項之用途，其中該藥劑係以約 50 毫克至約 200 毫克之量一天投藥兩次。

117. 一種根據申請專利範圍第 78 至 99 項中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在需要治療之病患中用於治療癌症，其包括對該病患投予有效量之該藥劑及至少兩種不同抗腫瘤，其中一種抗腫瘤劑為紅豆杉烷，而另一種抗腫瘤劑為鉑配位化合物。

118. 一種根據申請專利範圍第 97 至 99 項中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在需要治療之病患中用於治療癌症，其包括對該病患投予有效量之該藥劑及至少兩種不同抗腫瘤，其中一種抗腫瘤劑為紅豆杉烷，而另一種抗腫瘤劑為鉑配位化合物。

119. 根據申請專利範圍第 113 項之用途，其中係治療非小細胞肺癌。

120. 申請專利範圍第 112 項之用途，其中係使用兩種抗腫瘤劑：

(A) 其中一種抗腫瘤劑為紅豆杉烷，而另一種抗腫瘤劑為 EGF 抑制劑，其係為抗體；或

(B) 其中一種抗腫瘤劑為抗核苷衍生物，而另一種抗腫瘤劑為鉑配位化合物。

121. 根據申請專利範圍第 112 項之用途，其中係治療非小細胞肺癌，該治療包括對該病患投予治療上有效量之以下物質：

- (a) 該藥劑；與
- (b) 碳氯胺鉑；及
- (c) 培克里他索。

122. 根據申請專利範圍第 121 項之用途，其中該藥劑係一天投藥兩次，該碳氯胺鉑係每循環每三週投藥一次，及該培克里他索係每循環每三週投藥一次，該處理係每循環給予一至四週。

123. 根據申請專利範圍第 122 項之方法，其中該藥劑係以約 50 毫克至約 200 毫克之量一天投藥兩次，該碳氯胺鉑係以提供 AUC 約 5 至約 8 之量每循環每三週投藥一次，該培克里他索係以約 150 至約 250 毫克 / 平方米之量每循環每三週投藥一次，且其中該碳氯胺鉑與該培克里他索係於同一天投藥。

124. 根據申請專利範圍第 112 項之用途，其中係治療非小細胞肺癌，該治療包括對該病患投予治療上有效量之以下物質：

- (A) 該藥劑與順氯胺鉑及真西塔賓；或
- (B) 該藥劑與碳氯胺鉑及真西塔賓。

125. 根據申請專利範圍第 124 項之用途，其中在 (A) 中，該藥

劑係以約 50 毫克至約 200 毫克之量一天投藥兩次，該順氯胺鉑係以約 60 至約 100 毫克 / 平方米之量每循環每三或四週投藥一次，及該真西塔賓係以約 750 至約 1250 毫克 / 平方米之量每循環一週投藥一次，該治療係每循環給予一至七週；而在 (B) 中，該藥劑係以約 50 毫克至約 200 毫克之量一天投藥兩次，該碳氯胺鉑係以提供 AUC 約 5 至約 8 之量每循環每三週投藥一次，及該真西塔賓係以約 750 至約 1250 毫克 / 平方米之量每循環一週投藥一次，該治療係每循環給予一至七週。

126. 一種根據申請專利範圍第 1 至 99 項中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在需要治療之病患中用於治療癌症，其包括對該病患投予治療上有效量之該藥劑與抗腫瘤劑，選自包括：

- (1) EGF 抑制劑，其係為抗體；
- (2) EGF 抑制劑，其係為小分子；
- (3) VEGF 抑制劑，其係為抗體；或
- (4) VEGF 激酶抑制劑，其係為小分子。

127. 根據申請專利範圍第 126 項之方法，其中該抗腫瘤劑係選自：賀西伯亭 (Herceptin)、些圖西馬伯 (Cetuximab)、塔西發 (Tarceva)、愛瑞沙 (Iressa)、貝發西馬伯 (bevacizumab)、IMC-1C11、SU5416 或 SU6688。

128. 根據申請專利範圍第 113 項之用途，其中：

(A) 該紅豆杉烷為培克里他索，以約 150 毫克至約 250 毫克 / 平方米之量每循環一週投藥一次，而該鉑配位化

合物為碳氯胺鉑，以提供 AUC 約 5 至約 8 之量每循環一週投藥一次；或

(B) 該紅豆杉烷為多謝他索，以約 50 毫克至約 100 毫克 / 平方米之量每循環一週投藥一次，而該鉑配位化合物為順氯胺鉑，以約 60 毫克至約 100 毫克 / 平方米之量每循環一週投藥一次。

129. 根據申請專利範圍第 107 項之用途，其中被治療之癌症為頭部與頸部之鱗狀細胞癌，且該治療包括投予治療上有效量之以下物質：

(A) (1) 該藥劑，與 (2) 一或多種抗腫瘤劑，選自包括：
(a) 紅豆杉烷類與 (b) 鉑配位化合物；或

(B) (1) 該藥劑，與 (2) 至少兩種不同抗腫瘤劑，選自包括：(a) 紅豆杉烷類；(b) 鉑配位化合物；及 (c) 抗腫瘤核苷衍生物。

130. 根據申請專利範圍第 107 項之用途，其中被治療之癌症為 CML，且該治療包括投予治療上有效量之以下物質：

(A) 該藥劑、葛里維克及干擾素；或

(B) 該藥劑、葛里維克及經 PEG 化之干擾素。

131. 根據申請專利範圍第 107 項之用途，其中被治療之癌症為 AML，且該治療包括投予治療上有效量之以下物質：

(A) 該藥劑與抗腫瘤核苷衍生物；或

(B) 該藥劑、抗腫瘤核苷衍生物及蔥環素。

132. 根據申請專利範圍第 107 項之方法，其中被治療之癌症為非霍奇金 (Hodgkin) 氏淋巴瘤，且該治療包括投予治療

上有效量之以下物質：

- (A) 該藥劑與利圖西馬伯 (rituximab)；或
- (B) 該藥劑、利圖西馬伯及抗腫瘤核苷衍生物；或
- (C) 該藥劑與吉那仙思 (Genasense)。

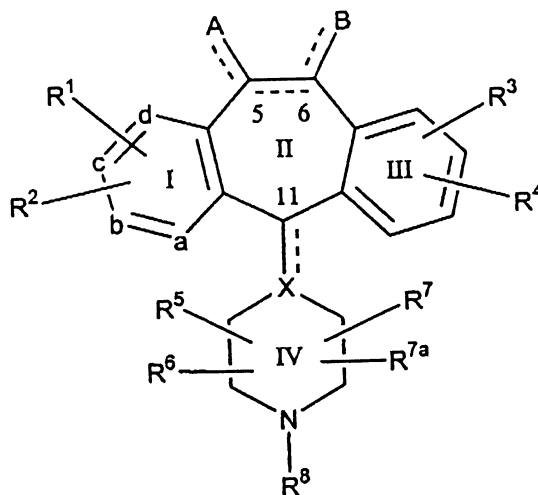
133. 根據申請專利範圍第 107 項之用途，其中被治療之癌症為多發性骨髓瘤，且該治療包括投予治療上有效量之以下物質：

- (A) 該藥劑與蛋白體抑制劑；或
- (B) 該藥劑與酞胺哌啶酮或相關鹽亞胺；或
- (C) 該藥劑與酞胺哌啶酮。

134. 根據申請專利範圍第 102 至 133 項中任一項之用途，其中用於製造該藥劑之化合物係為根據申請專利範圍第 35 項之化合物。

135. 根據申請專利範圍第 102 至 133 項中任一項之用途，其中用於製造該藥劑之化合物係為根據申請專利範圍第 97 至 99 項中任一項之化合物。

136. 一種下式化合物：



(1.0)

或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

a、b、c及d之一表示N或 N^+O^- ，而其餘a、b、c及d基團表示碳，其中各碳具有 R^1 或 R^2 基團結合至該碳；或

各a、b、c及d為碳，其中各碳具有 R^1 或 R^2 基團結合至該碳；

虛線(---)表示選用鍵結；

當該選用鍵結不存在時，X係表示N或CH，而當該選用鍵結存在時，係表示C；

當該選用鍵結存在於碳原子5與碳原子6之間時，則只有一個A取代基結合至C-5，及只有一個B取代基結合至C-6，且A或B不為H；

當該選用鍵結不存在於碳原子5與碳原子6之間時，則有兩個取代基結合至C-5，其中各A取代基係獨立經選擇，且兩個B取代基結合至C-6，其中各B取代基係獨立經選擇，且其中兩個A取代基之至少一個或兩個B取代基之一為H，且其中兩個A取代基之至少一個或兩個B取代基之一不為H；

A與B係獨立選自包括：

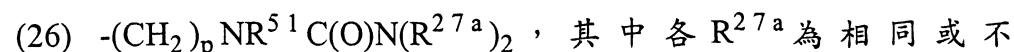
- (1) -H；
- (2) $-R^9$ ；
- (3) $-R^9-C(O)-R^9$ ；
- (4) $-R^9-CO_2-R^{9a}$ ；
- (5) $-(CH_2)_pR^{26}$ ；
- (6) $-C(O)N(R^9)_2$ ，其中各 R^9 為相同或不同；

- (7) $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^9$;
- (8) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$;
- (9) $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{26}$;
- (10) $-(\text{CH}_2)_p \text{C}(\text{R}^9)-\text{O}-\text{R}^{9a}$;
- (11) $-(\text{CH}_2)_p (\text{R}^9)_2$, 其中各 R^9 為相同或不同 ;
- (12) $-(\text{CH}_2)_p \text{C}(\text{O})\text{R}^9$;
- (13) $-(\text{CH}_2)_p \text{C}(\text{O})\text{R}^{27a}$;
- (14) $-(\text{CH}_2)_p \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$, 其中各 R^9 為相同或不同 ;
- (15) $-(\text{CH}_2)_p \text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^9)$;
- (16) $-(\text{CH}_2)_p \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{26})_2$, 其中各 R^{26} 為相同或不同 ;
- (17) $-(\text{CH}_2)_p \text{N}(\text{R}^9)-\text{R}^{9a}$;
- (18) $-(\text{CH}_2)_p \text{N}(\text{R}^{26})_2$, 其中 R^{26} 為相同或不同 ;
- (19) $-(\text{CH}_2)_p \text{NHC}(\text{O})\text{R}^{50}$;
- (20) $-(\text{CH}_2)_p \text{NHC}(\text{O})_2 \text{R}^{50}$;
- (21) $-(\text{CH}_2)_p \text{N}(\text{C}(\text{O})\text{R}^{27a})_2$, 其中各 R^{27a} 為相同或不同 ;
- (22) $-(\text{CH}_2)_p \text{NR}^{51} \text{C}(\text{O})\text{R}^{27}$;
- (23) $-(\text{CH}_2)_p \text{NR}^{51} \text{C}(\text{O})\text{R}^{27}$, 其中 R^{51} 不為 H , 且 R^{51} 與 R^{27}

和彼等所結合之原子一起採用 , 形成 5 或 6 員雜環烷基環 , 包括 ;



和彼等所結合之原子一起採用 , 形成 5 或 6 員雜環烷基環 ;



同；

(27) $-(\text{CH}_2)_p \text{NH}\text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^{51})_2$ ，其中各 R^{51} 為相同或不同；

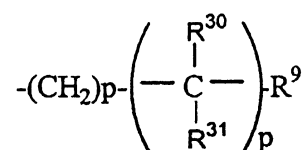
(28) $-(\text{CH}_2)_p \text{NH}\text{CO}_2 \text{R}^{50}$ ；

(29) $-(\text{CH}_2)_p \text{NC}(\text{O})\text{NHR}^{51}$ ；

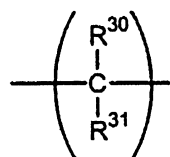
(30) $-(\text{CH}_2)_p \text{CO}_2 \text{R}^{51}$ ；

(31) $-\text{NHR}^9$ ；

(32)

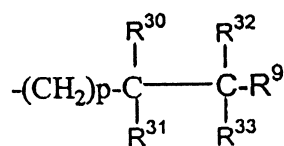


其中 R^{30} 與 R^{31} 為相同或不同，且各 p 係獨立經選擇；其條件是對每一個以下基團而言



當 R^{30} 或 R^{31} 之一係選自包括： $-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{9a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{9a})_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NHR}^{9b}$ 及 $-\text{N}(\text{R}^{9a})\text{R}^{9b}$ 時，則其餘 R^{30} 或 R^{31} 係選自包括： H 、烷基、芳基及芳烷基；

(33)



其中 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 及 R^{33} 為相同或不同；其條件是當 R^{30} 或 R^{31} 之一係選自包括： $-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{9a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{9a})_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NHR}^{9b}$ 及 $-\text{N}(\text{R}^{9a})\text{R}^{9b}$ 時，則其餘 R^{30} 或 R^{31} 係選自包括： H 、烷基、芳基及芳烷基；且其條件是當 R^{32} 或 R^{33} 之一係選自包括： $-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{9a}$

、 $-\text{N}(\text{R}^{9a})_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NHR}^{9b}$ 及 $-\text{N}(\text{R}^{9a})\text{R}^{9b}$ 時，則其餘 R^{32} 或 R^{33} 係選自包括：H、烷基、芳基及芳烷基；

(34) -烯基 $-\text{CO}_2\text{R}^{9a}$ ；

(35) -烯基 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{9a}$ ；

(36) -烯基 $-\text{CO}_2\text{R}^{51}$ ；

(37) -烯基 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{27a}$ ；

(38) $(\text{CH}_2)_p$ -烯基 $-\text{CO}_2-\text{R}^{51}$ ；

(39) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}=\text{NOR}^{51}$ ；及

(40) $-(\text{CH}_2)_p$ -鄰苯二甲鹽亞胺；

p 為 0、1、2、3 或 4；

各 R^1 與 R^2 係獨立選自包括：

(1) H；

(2) 鹵基；

(3) $-\text{CF}_3$ ；

(4) $-\text{OR}^{10}$ ；

(5) $-\text{COR}^{10}$ ；

(6) $-\text{SR}^{10}$ ；

(7) $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{15}$ ，其中 t 為 0、1 或 2；

(8) $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ ；

(9) $-\text{NO}_2$ ；

(10) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ ；

(11) $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ ；

(12) $-\text{OCO}_2\text{R}^{15}$ ；

(13) $-\text{CN}$ ；

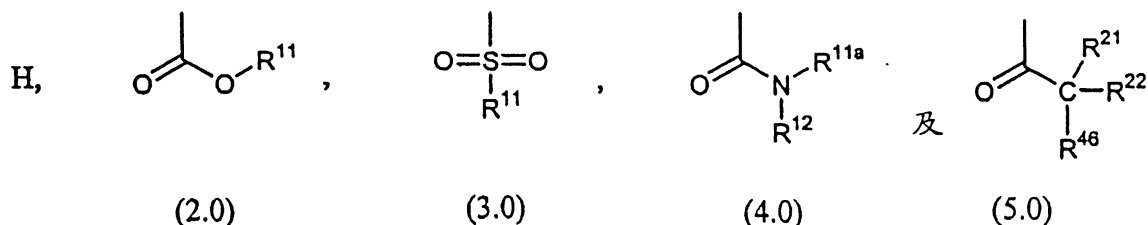
- (14) $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{15}$;
- (15) $-\text{SR}^{15}\text{C(O)OR}^{15}$;
- (16) $-\text{SR}^{15}\text{N(R}^{13})_2$, 其條件是 $-\text{SR}^{15}\text{N(R}^{13})_2$ 中之 R^{15} 不為 $-\text{CH}_2$, 且其中各 R^{13} 係獨立選自包括 : H 與 $-\text{C(O)OR}^{15}$;
- (17) 苯并三唑-1-基氧基 ;
- (18) 四唑-5-基硫基 ;
- (19) 經取代之四唑-5-基硫基 ;
- (20) 炔基 ;
- (21) 烯基 ; 及
- (22) 烷基 ,

該烷基或烯基係視情況被鹵素、 $-\text{OR}^{10}$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 取代 ;

R^3 與 R^4 為相同或不同 , 且各獨立表示 H , 及 R^1 與 R^2 之任何取代基 ;

R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^{7a} 各獨立表示 : H 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、烷基或芳基 , 該烷基或芳基係視情況被 $-\text{S(O)}_t\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{15}$ 、 $-\text{C(O)R}^{10}$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 取代 , 或 R^5 係與 R^6 合併表示 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$;

R^8 係選自包括 :



R^9 係選自包括 :

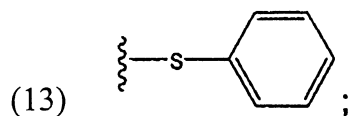
- (1) 未經取代之雜芳基 ;
- (2) 經取代之雜芳基 ;

- (3) 芳基烷氧基；
- (4) 經取代之芳基烷氧基；
- (5) 雜環烷基；
- (6) 經取代之雜環烷基；
- (7) 雜環烷基烷基；
- (8) 經取代之雜環烷基烷基；
- (9) 未經取代之雜芳烷基；
- (10) 經取代之雜芳烷基；
- (11) 未經取代之雜芳基烯基；
- (12) 經取代之雜芳基烯基；
- (13) 未經取代之雜芳基炔基；及
- (14) 經取代之雜芳基炔基；

其中該經取代之 R^9 基團係被一或多個取代基取代，取代基選自包括：

- (1) -OH，其條件是當有超過一個 -OH 基團時，則各 -OH 基團係結合至不同碳原子；
- (2) $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ ；
- (3) $-\text{CH}_2\text{OR}^{14}$ ；
- (4) 鹵素；
- (5) 烷基；
- (6) 胺基；
- (7) 三苯甲基；
- (8) 雜環烷基；
- (9) 環烷基；

- (10) 芳烷基；
- (11) 雜芳基；
- (12) 雜芳烷基，及



其中 R^{14} 係獨立選自：H；烷基；芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基；

R^{9a} 係選自包括：烷基與芳烷基；

R^{9b} 係選自包括：

- (1) $-C(O)R^{9a}$ ；
- (2) $-SO_2 R^{9a}$ ；
- (3) $-C(O)NHR^{9a}$ ；
- (4) $-C(O)OR^{9a}$ ；及
- (5) $-C(O)N(R^{9c})_2$ ；

各 R^{9c} 係獨立選自包括：H、烷基及芳烷基；

R^{10} 係選自包括：H；烷基；芳基及芳烷基；

R^{11} 係選自包括：

- (1) 烷基；
- (2) 經取代之烷基；
- (3) 未經取代之芳基；
- (4) 經取代之芳基；
- (5) 未經取代之環烷基；
- (6) 經取代之環烷基；
- (7) 未經取代之雜芳基；

- (8) 經取代之雜芳基；
- (9) 雜環烷基；及
- (10) 經取代之雜環烷基；

其中該經取代之烷基、經取代之環烷基及經取代之雜環烷基 R^{11} 基團係被一或多個取代基取代，取代基選自包括：

- (1) -OH，其條件是當有超過一個 -OH 基團時，則各 -OH 基團係結合至不同碳原子；
- (2) 氟基；及
- (3) 烷基；且

其中該經取代之芳基與經取代之雜芳基 R^{11} 基團係被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括：

- (1) -OH，其條件是當有超過一個 -OH 基團時，則各 -OH 基團係結合至不同碳原子；
- (2) 鹵素；及
- (3) 烷基；

R^{11a} 係選自包括：

- (1) H；
- (2) OH；
- (3) 烷基；
- (4) 經取代之烷基；
- (5) 芳基；
- (6) 經取代之芳基；
- (7) 未經取代之環烷基；

- (8) 經取代之環烷基；
- (9) 未經取代之雜芳基；
- (10) 經取代之雜芳基；
- (11) 雜環烷基；
- (12) 經取代之雜環烷基；及
- (13) $-\text{OR}^{9a}$ ；

其中該經取代之烷基、經取代之環烷基及經取代之雜環烷基 R^{11a} 基團係被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括：

- (1) $-\text{OH}$ ，其條件是當有超過一個 $-\text{OH}$ 基團時，則各 $-\text{OH}$ 基團係結合至不同碳原子(意即只有一個 $-\text{OH}$ 基團可結合至一個碳原子)；
- (2) $-\text{CN}$ ；
- (3) $-\text{CF}_3$ ；
- (4) 氟基；
- (5) 烷基；
- (6) 環烷基；
- (7) 雜環烷基；
- (8) 芳烷基；
- (9) 雜芳烷基；
- (10) 烯基，及
- (11) 雜烯基；且

其中該經取代之芳基與經取代之雜芳基 R^{11a} 基團具有一或多個取代基，獨立選自包括：

(1) -OH，其條件是當有超過一個 -OH 基團時，則各 -OH 基團係結合至不同碳原子；

(2) -CN；

(3) -CF₃；

(4) 鹵素；

(5) 烷基；

(6) 環烷基；

(7) 雜環烷基；

(8) 芳烷基；

(9) 雜芳烷基；

(10) 烯基；及

(11) 雜烯基；

R¹²係選自包括：H、烷基、六氫吡啶環 V、環烷基及 -烷基 -(六氫吡啶環 V)；

R¹⁵係選自包括：烷基與芳基；

R²¹、R²²及 R⁴⁶係獨立選自包括：

(1) -H；

(2) 烷基；

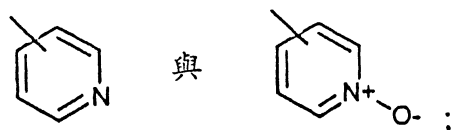
(3) 未經取代之芳基；

(4) 被一或多個取代基取代之經取代芳基，取代基獨立選自包括：烷基、鹵素、CF₃及 OH；

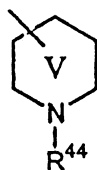
(5) 未經取代之環烷基；

(6) 被一或多個取代基取代之經取代環烷基，取代基獨立選自包括：烷基、鹵素、CF₃及 OH；

(7) 下式雜芳基，



(8) 下式雜環烷基：



其中 R^{44} 係選自包括：

- (a) -H；
- (b) 烷基；
- (c) 烷羰基；
- (d) 烷氧羰基；
- (e) 鹵烷基；及
- (f) $-C(O)NH(R^{51})$ ；

(9) $-NH_2$ ，其條件是 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 中只有一個可為 $-NH_2$ ，且其條件是當 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 之一為 $-NH_2$ 時，則其餘基團不為 $-OH$ ；

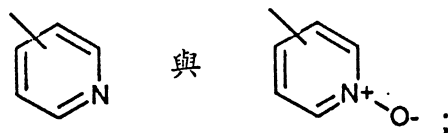
(10) $-OH$ ，其條件是 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 中只有一個可為 $-OH$ ，且其條件是當 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{46} 之一為 $-OH$ 時，則其餘基團不為 $-NH_2$ ；及

(11) 被一或多個取代基取代之烷基，取代基選自包括： $-OH$ 與 $-NH_2$ ，且其條件是只有一個 $-OH$ 或一個 $-NH_2$ 基團於經取代之碳上；或

(12) R^{21} 與 R^{22} 和彼等所結合之碳一起採用，形成環

狀環，選自包括：

- (a) 未經取代之環烷基；
- (b) 被一或多個取代基取代之環烷基，取代基獨立選自包括：烷基、鹵素、 CF_3 及 OH ；
- (c) 未經取代之環烯基；
- (d) 被一或多個取代基取代之環烯基，取代基獨立選自包括：烷基、鹵素、 CF_3 及 OH ；
- (e) 雜環烷基；
- (f) 未經取代之芳基；
- (g) 被一或多個取代基取代之芳基，取代基獨立選自包括：烷基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 及烷氧基；及
- (i) 雜芳基，選自包括：



R^{26} 係選自包括：

- (1) $-\text{H}$ ；
- (2) 烷基；
- (3) 烷氧基；
- (4) $-\text{CH}_2-\text{CN}$ ；
- (5) R^9 ；
- (6) $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ；
- (7) $-\text{C}(\text{O})$ 烷基；及
- (8) CH_2CO_2 烷基；

R^{27} 係選自包括：

- (1) -H；
- (2) -OH；
- (3) 烷基；及
- (4) 烷氧基；

R^{27a} 係選自包括：

- (1) 烷基；與
- (2) 烷氧基；

R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 及 R^{33} 係獨立選自包括：

- (1) -H；
- (2) -OH；
- (3) =O；
- (4) 烷基；
- (5) 芳基；
- (6) 芳烷基；
- (7) $-OR^{9a}$ ；
- (8) $-NH_2$ ；
- (9) $-NHR^{9a}$ ；
- (10) $-N(R^{9a})_2$ ，其中各 R^{9a} 係獨立經選擇；
- (11) $-N_3$ ；
- (12) $-NHR^{9b}$ ；及
- (13) $-N(R^{9a})R^{9b}$ ；

R^{50} 係選自包括：

- (1) 烷基；

(2) 未經取代之雜芳基；

(3) 經取代之雜芳基；及

(4) 胺基；

其中在該經取代 R^{50} 基團上之取代基，係獨立選自包括：
烷基；鹵素；及 -OH；

R^{51} 係選自包括：H 與烷基；且

其條件是，鄰近經取代雜環烷基部份基團中之環雜原子之環碳原子，不會被雜原子或鹵原子取代；及

其條件是，未鄰近經取代雜環烷基部份基團中之環雜原子之環碳原子，不會被超過一個雜原子取代；及

其條件是，未鄰近經取代雜環烷基部份基團中之環雜原子之環碳原子，不會被雜原子與鹵原子取代；及

其條件是，於經取代環烷基部份基團中之環碳，不會被超過一個雜原子取代；及

其條件是，於經取代環烷基部份基團中之碳原子，不會被超過一個雜原子取代；及

其條件是，於經取代烷基部份基團中之相同碳原子，不會被雜原子與鹵原子兩者取代。

陸、(一)、本案指定代表圖為：第_____圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

