



(21)申請案號：104141658

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 12 月 11 日

(51)Int. Cl.：

C07D403/06 (2006.01)

A61K31/4166(2006.01)

(30)優先權：2014/12/11 中國大陸

201410764426.4

2014/12/11 中國大陸

201410767595.3

2015/01/20 美國

62/105,462

2015/01/20 美國

62/105,475

(71)申請人：哈佛大學校長及研究員協會(美國) PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE (US)

美國

中國科學院上海有機化學研究所(中國大陸) SHANGHAI INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES (CN)

中國大陸

(72)發明人：袁 鈞瑛 YUAN, JUNYING (US)；周藝軍 ZHOU, YIJUN (CN)；錢珊 QIAN, SHAN (CN)；馬大為 MA, DAWEI (CN)

(74)代理人：洪澄文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：54 項 圖式數：1 共 126 頁

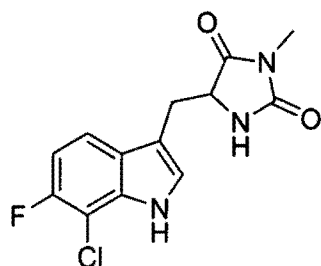
(54)名稱

細胞壞死抑制劑與相關方法

INHIBITORS OF CELLULAR NECROSIS AND RELATED METHODS

(57)摘要

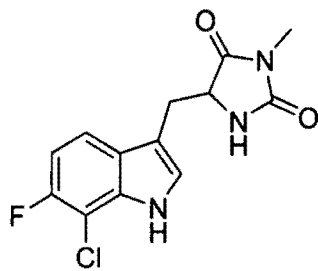
本發明提供具有以下結構(I)之化合物或其在醫藥上可接受之鹽、前驅藥、立體異構物或互變異構物：



(I)

也提供相關化合物、製備其之方法及使用此化合物治療各種適應症，包括治療細胞壞死疾病及/或發炎。

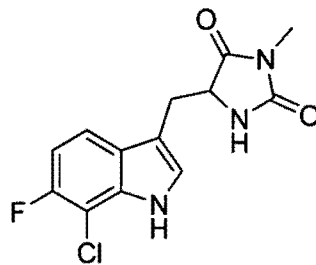
A compound having the following structure (I):



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, stereoisomer or tautomer thereof, is provided. Related compounds, methods for preparation of the same and uses of the compounds for treatment of various indications, including treatment of necrotic cell diseases and/or inflammation, are also provided.

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：104.12.11 104.12.11

※ 申請日：104.12.11

※ IPC 分類：C07D 403/66 (2006.01)

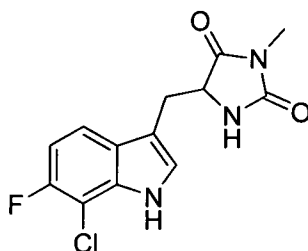
A61K 31/4166 (2006.01)

【發明名稱】（中文/英文）

細胞壞死抑制劑與相關方法 / INHIBITORS OF CELLULAR
NECROSIS AND RELATED METHODS

【中文】

本發明提供具有以下結構(I)之化合物或其在醫藥上可接受之鹽、前驅藥、立體異構物或互變異構物：

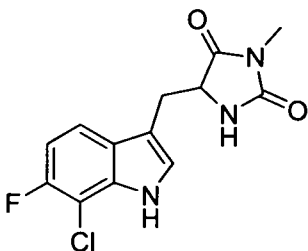


(I)

也提供相關化合物、製備其之方法及使用此化合物治療各種適應症，包括治療細胞壞死疾病及/或發炎。

【英文】

A compound having the following structure (I):



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, stereoisomer or

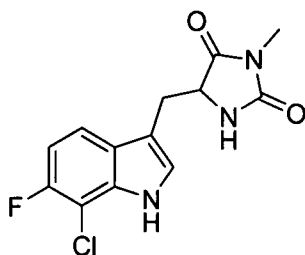
tautomer thereof, is provided. Related compounds, methods for preparation of the same and uses of the compounds for treatment of various indications, including treatment of necrotic cell diseases and/or inflammation, are also provided.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】 (中文/英文)

細胞壞死抑制劑與相關方法 / INHIBITORS OF CELLULAR
NECROSIS AND RELATED METHODS

【技術領域】

【0001】本發明一般性地關於細胞壞死抑制劑，及其使用與製備的方法。化合物及包括與其相同的組合物可用於預防及/或治療涉及細胞死亡及/或發炎之疾病的方法。

【先前技術】

【0002】程式化細胞壞死死亡，也稱為程序性壞死 (necroptosis)，係一種細胞死亡的形式，其中有許多刺激例如 TNF alpha、某些類鐸受體 (TLR) 致效劑及局部缺血會誘發細胞壞死。程序性壞死為一種細胞死亡之高度發炎形式，且據認為是在多重退化及發炎疾病中的重要致病要因。此疾病包括神經退化性疾病、中風、冠狀動脈心臟疾病和心肌梗塞、視網膜退化疾病、發炎性腸疾病、腎臟疾病、肝臟疾病等。

【0003】壞死的特點是細胞膜與胞器破壞、細胞腫脹及粒腺體損傷，接著是細胞溶解 (Syntichaki, P.; Tavernarakis, N. EMBO Rep. 2002, 3(7), 604-609; Martin, L. J., Al-Abdulla, N. A.; Brambrink, A. M.; Kirsch, J. R.; Sieber, F. E.; Portera-Cailliau, C. Brain Res. Bull. 1998, 46(4), 281-309)。此外，細胞溶解通常會伴隨發炎反應。在此過程的一些上述生化事件現已被了解，且受體交互作用蛋白酶激酶 1 (RIP1 激酶)

的活性顯示對於經歷程序性壞死的細胞具有重要性。再者，RIP1 激酶活性也已知會促進釋出發炎性介導因子，例如來自細胞的 TNF alpha 能誘發發炎並促進進一步地程序性壞死 (Christofferson, D.E., Li, Y., Hitomi, J., Zhou, W., Upperman, C., Zhu, H., Gerber, S.A., Gygi, S., Yuan, J. Cell death Dis. 2012, 3, e320)。因此，藉由抑制 RIP1 激酶或其他機制來鑑別及製備能預防壞死性細胞死亡及/或發炎之低分子量分子，能對特點為壞死性細胞死亡及/或發炎之疾病中治療性介入提供有用的化合物。

【0004】細胞性壞死之小分子抑制劑已被調查。例如美國專利號 7,491,743(“743 專利”)及美國專利公開號 2012/012,889 記載吡啶取代的乙內醯脲分子作為細胞壞死抑制劑。在此等出版物揭露的化合物包括經由亞甲基橋連結於吡啶結構的旋光性(chiral)乙內醯脲結構。雖然此種化合物的各種製備法已被提出，但每種製備法均有各種缺點，例如非旋光性(achiral)產物、線性合成方式，長及/或短產量合成路徑及/或用以分解外消旋產物或試劑的酵素之使用。因此，目前尚無對於大量生產吡啶取代之乙內醯脲化合物為有用的可得之製備法。

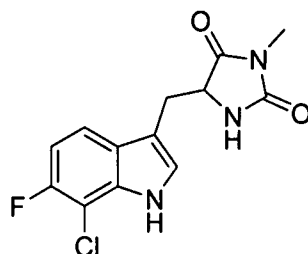
【0005】雖然已有進展，但在此領域對於改良製備細胞壞死抑制劑之方法及改良預防及治療涉及細胞死亡及/或發炎之化合物仍有需求。本發明提供上述需求及其相關助益。

【發明內容】

【0006】本發明之實施方式提供細胞壞死抑制劑之化合物。因此所提供的化合物對於作為治療劑以治療各種和細胞壞

死相關的病症具有效用，例如外傷、局部缺血、中風、心肌梗塞、感染、敗血症、帕金森氏病、阿爾茨海默氏病、肌萎縮性側索硬化症、亨廷頓氏病、HIV-相關的癡呆、視網膜退化性疾病、青光眼、老年性黃斑退化、類風濕關節炎、牛皮癬、發炎性腸疾病、腎臟疾病等。本案發明人意外地發現本發明特定實施方式中的化合物，相對於包括‘743 專利揭示之結構相關的化合物，為更有效力的細胞壞死抑制劑。

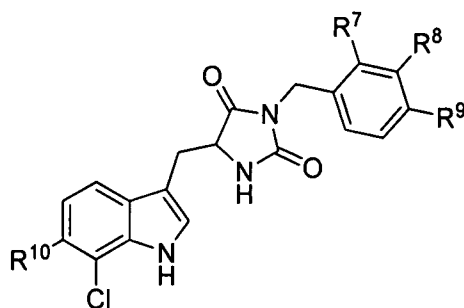
【0007】因此，於一實施方式，提供具有以下結構(I)之化合物，



(I)

或其在醫藥上可接受之鹽、前驅藥、立體異構物或互變異構物。也提供一種醫藥組合物，包含：結構(I)之化合物或其在醫藥上可接受之鹽、前驅藥、立體異構物或互變異構物，及醫藥上可接受之擔體、稀釋劑或賦形劑。

【0008】於其他實施方式，本揭示係關於具有以下結構(II)的化合物，



(II)

或其在醫藥上可接受之鹽、前驅藥、立體異構物或互變異構物，其中 R^7 、 R^8 、 R^9 及 R^{10} 如在此之定義。包含結構(II)之化合物或其在醫藥上可接受之鹽、前驅藥或互變異構物，及醫藥上可接受之擔體、稀釋劑或賦形劑的組合物也可在各種其他實施方式中提供。

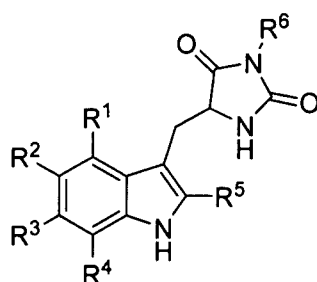
【0009】 於不同的實施方式，本發明提供結構(I)或(II)之化合物以供作為藥劑。例如，於一些實施方式，本發明關於治療細胞壞死疾病的方法，該方法包括對於須要的對象投予有效量之醫藥組合物，該醫藥組合物包括結構(I)或(II)之化合物，或其在醫藥上可接受之鹽、前驅藥、立體異構物或互變異構物。有些不同的實施方式包括使用結構(I)或(II)之化合物於治療細胞壞死疾病。其他實施方式包括使用結構(I)或(II)之化合物以製造治療細胞壞死疾病之藥劑。

【0010】 可利用本發明揭示之方法治療的例示性細胞壞死疾病，包括但不限於：外傷、局部缺血、中風、心肌梗塞、感染、高歇氏病(Gaucher's disease)、克拉伯病(Krabbe disease)、敗血病、帕金森氏病、阿爾茨海默氏病、肌萎縮性側索硬化症、亨廷頓氏病、HIV-相關的癡呆、視網膜退化性疾病、青光眼、老年相關性黃斑退化、類風濕性關節炎、銀屑病、銀屑病關節炎和發炎性腸病。

【0011】 其他實施方式係關於治療發炎性病症的方法，該方法包括對於須要的對象投予有效量的醫藥組合物，該醫藥組合物包括結構(I)或(II)之化合物，或其在醫藥上可接受之鹽、前驅藥、立體異構物或互變異構物。有些不同的實施方式係關

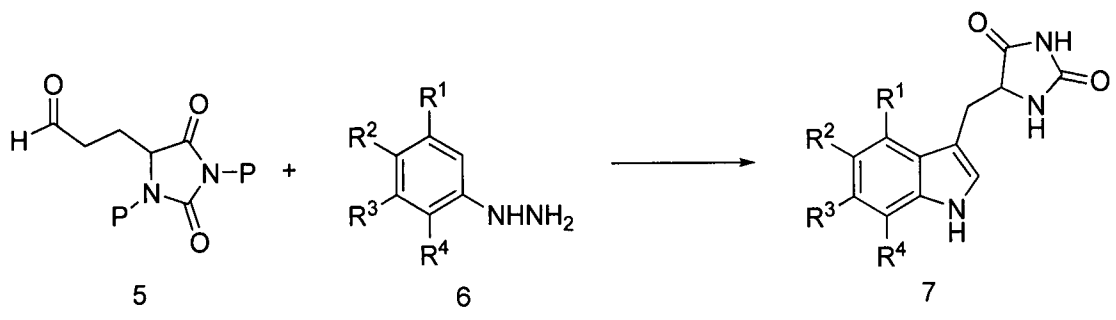
於使用結構(I)或(II)之化合物以治療發炎性病徵。其他不同的實施方式包括使用結構(I)或(II)之化合物以製造供治療發炎性病徵的藥劑。例示性發炎性病徵包括但不限於發炎性腸病。

【0012】本發明之實施方式提供治療乙內醯脲取代之吡啶化合物的製備法，其實施方式為細胞壞死抑制劑。提供的方法為有效且適合於大量製造此化合物及小量生產以供研究用途。依本揭示方法製備的化合物之實施方式，其對於作為治療劑以治療各種和細胞壞死關聯之病症具有效用，例如外傷、局部缺血、中風、心肌梗塞、感染、敗血症、帕金森氏病、阿爾茨海默氏病、肌萎縮性側索硬化症、亨廷頓氏病、HIV-相關的癡呆、視網膜退化性疾病、發炎性腸疾病、腎臟疾病等。因此，於一實施方式，提供一種具有以下的結構(III)之化合物的製備法，



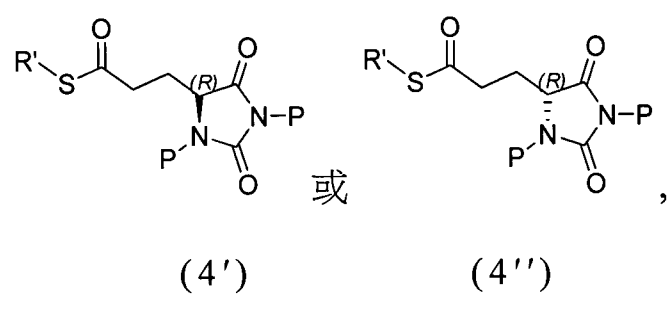
(III)

或其在醫藥上可接受之鹽、前驅藥、立體異構物或互變異構物，其中 R¹、R²、R³、R⁵、R⁶ 如在此之定義，此方法包括使醛(5)，或其鹽、立體異構物或互變異構物，與苯基聯胺(6)或其鹽反應以產生(7)或其鹽、立體異構物或互變異構物之步驟，如下：



其中 P 各自如前述定義。

【0013】於其他實施方式，本揭示提供有用於製備吲哚取代的乙內醯脲化合物(例如結構(III)之化合物)之化合物，其具有以下結構(4')或(4'')中之一的化合物：



其中 R' 與 P 如前述定義。

【0014】本發明之此等及其他態樣經由參照以下詳述將顯而易見。為此，在此提出了各種參考文獻，其記載更詳盡的特定背景資訊、步驟、化合物及/或組合物，且在此納入其全文作為參考。

【圖式簡單說明】

【0015】圖中，相同的參考編號代表類似的元件。圖中元件的大小及相對位置不一定是照實際尺寸，且有些元件任意地放大且置放以增進圖式的可讀性。再者，所繪元件的特定形狀並非意在傳達關於特定元件的實際形狀之資訊，只是為了便於理解圖式而選用。

第 1 圖提供代表化合物及比較化合物的 RIP1 激酶抑制資

料。

【實施方式】

【0016】於以下的記載中，描述特定細節以便於完整了解各種實施方式。然而，該技術領域中有通常知識者可了解本發明可在不具此等細節之下實施。於其他實例中，未顯示或未詳述習知的結構以避免實施方式不必要的模糊描述。除非本案有註明，在以下的說明書及申請專利範圍中，用語“包含(comprise)”及其變化型，例如“包含(comprises)”及“包含(comprising)”可解讀成開放、包括的意義，即“包括但不限於”。再者，在此提供的標題僅係為了方便而非意於解釋本發明之範圍或含意。

【0017】在本說明書中，“一實施方式(one embodiment)”或“一實施方式(an embodiment)”係指描述於與實施方式連結的特定特點、結構或特徵被包括在至少一實施方式中。因此，於本說明書不同地方出現的“於一(one)實施方式”或“於一(an)實施方式”不一定代表同一實施方式。再者，可在一或更多實施方式中，將特定特點、結構或特徵以任何適當的方式組合。此外，在本說明書及附帶的申請專利範圍中，除非內容有特別指明，否則單數形“一(a)”、“一(an)”及“該(the)”包括複數形式，。應亦須注意的是，除非內容有特別指明，否則用語“或”一般採用的意思包括“及/或”。

“胺基”代表-NH₂基團。

“氰基”代表-CN基團。

“羟基(hydroxy)”或“羟基(hydroxyl)”代表-OH基團。

“亞胺基”代表=NH 取代基。

“硝基”代表-NO₂ 基團。

“側氧基(oxo)”代表=O 取代基。

“硫基(thioxo)”代表=S 取代基。

“烴基(alkyl)”代表只具有碳與氫原子的直線或分支烴鏈基團，其為飽和或不飽和(即包括一或更多雙鍵“烯基”及/或參鍵“炔基”)，具有 1 至 12 個碳原子(C₁-C₁₂ 烴基)，較佳為具有 1 至 8 個碳原子(C₁-C₈ 烴基)或 1 至 6 個碳原子(C₁-C₆ 烴基)，且係藉由單鍵附著於該分子的其他部分，例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(異丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(第三丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基、己烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。除非本說明書中特別指明，烴基可經任意地取代。

【0018】 “伸烴基(alkylene)”或“伸烴鏈(alkylene chain)”代表只由碳與氫構成的直線或分支的 2 價烴鏈，其連結此分子的其餘部分於一基團且為飽和或不飽和(即包括一或更多雙鍵及/或參鍵)，具有 1 至 12 個碳原子，例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸正丁基、伸丙炔基、丁炔基、伸正丁炔基等。此伸烴鏈係藉由單鍵或雙鍵附著於該分子的其他部分，並藉由單鍵或雙鍵附著於該基團。此伸烴鏈附著於該分子的其他部分及該基團之附著點可以為鏈內的 1 個碳或任意兩個碳。除非本說明書中特別指明，伸烴鏈可經任意地取代。

“烴氧基(alkoxy)”代表化學式-OR_a 之基團，其中 R_a 為如

上定義之含有 1 至 12 個碳原子之烴基基團。除非本說明書中特別指明，烴氧基可經任意地取代。

“烴胺基(alkylamino)”代表化學式 $-NHR_a$ 或 $-NR_aR_a$ 之基團，其中，各個 R_a 獨立地為如上定義之含有 1 至 12 個碳原子之烴基基團。除非本說明書中特別指明，烴胺基可經任意地取代。

“硫烴基(thioalkyl)”代表化學式 $-SR_a$ 之基團，其中， R_a 為如上定義之含有 1 至 12 個碳原子之烴基基團。除非本說明書中特別指明，硫烴基可經任意地取代。

“芳基(aryl)”代表烴環系基團，包括氫、6 至 18 個碳原子及至少一個芳香環。針對本發明之用途，芳基基團可為單環、雙環、參環或四環系，可包括融融合(fused)或橋接環系統。芳基基團包括但不限於，衍生自乙烯合蔥、乙烯合萘、乙烯合菲、蔥、萵、苯、1,2-苯并菲、1,2-苯并芴、菲、*as*-苯并二茛、*s*-苯并二茛、二氫茛、茛、萘、蒽、菲、七曜烯(pleiadene)、芘及三亞苯之芳基基團。除非本說明書中特別指明，用語“芳基”或字首“ar-”(例如“芳烴基”)係指包括可經任意取代之芳基基團。

【0019】 “芳烴基(aralkyl)”代表化學式 $-R_b-R_c$ 之基團，其中， R_b 同前定義之伸烴鏈， R_c 為同前定義之一或更多芳基基團，例如苄基、二苯基甲基等。除非本說明書中特別指明，芳烴基可經任意地取代。

【0020】 “環烴基(cycloalkyl)”或“碳環(carbocyclic ring)”代表只由碳與氫原子組成的穩定非芳香族單環或多環烴基基團，其可包括融融合或橋接環系，有 3 至 15 個碳原子，較佳

為有 3 至 10 個碳原子，其為飽和或不飽和，且藉由單鍵附著於該分子之其他部分。單環基團包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。多環基團包括例如金剛基(adamantyl)、降莰基(norbornyl)、十氫萘基(decalinyl)、7,7-二甲基-二環[2.2.1]庚基等。除非在本說明中有特別指明，環烴基可經任意地取代。

【0021】 “環烴基烴基(cycloalkylalkyl)”代表化學式- R_bR_d 之基團，其中 R_b 為同前定義之伸烴鏈， R_d 同前定義之環烴基基團。除非本說明書中特別指明，環烴基烴基可經任意地取代。

【0022】 “融合(fused)”代表在此記載之任意環結構融合於本發明化合物之現有環結構。當此融合環為雜環或雜芳基環，成為此融合環或融合芳香環之一部分的現有環結構上的任意碳原子可以替換成氮原子。

“鹵(halo)”或“鹵素(halogen)”代表溴、氯、氟或碘。

“鹵烴基(haloalkyl)”代表同前定義之烴基基團，其具有一或更多如前述鹵基團之取代，例如三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。除非本說明書中特別指明，鹵烴基可經任意地取代。

【0023】 “雜環基(heterocyclyl)”或“雜環(heterocyclic ring)”代表由 2 至 12 個碳原子組成之穩定的 3 至 18 員芳香族或非芳香族環基團，且包括選自氮、氧及硫組成之群組中之 1 至 6 個雜原子。雜環包括脂肪族雜環及芳香族雜環(雜芳基)。除非本說明書中特別指明，該雜環基團可為單環、二環、三環或四環系，可包括融合或橋接環系；且該雜環基團中的氮、碳

或硫原子可經任意地氧化；氮原子可經任意地四級化；且該雜環基團可部分或完全飽和。此類雜環基團的實例包括但不限於：二氧雜環戊基(dioxolanyl)、噻吩基[1,3]二噻咄基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、異噻唑啉基、異噁唑啉基、咪啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基哌啉基、2-側氧基吡咯啉基、噁唑啉基、哌啉基、哌啶基、4-哌啉酮基、吡咯啉基、吡唑啉基、吡啶基、噻唑啉基、四氫呋喃基、三噻咄基、四氫哌喃基、硫咪啉基、噻咪啉基、1-側氧基-硫咪啉基，及 1,1-二側氧基-硫咪啉基。除非本說明書中特別指明，雜環基可經任意地取代。

【0024】 “*N*-雜環(*N*-heterocyclyl)”代表包括含有至少 1 個氮原子的如前述之雜環基團，且此雜環基團附著於該分子其他部分之附著點係經由此雜環基團內的氮原子。除非本說明書中特別指明，*N*-雜環基可經任意地取代。

【0025】 “雜環烴基(heterocyclylalkyl)”代表化學式 $-R_bR_c$ 之基團，其中， R_b 為同前定義之伸烴鏈， R_c 為同前定義之雜環基團，且若此雜環為含氮雜環，此雜環可在該氮原子處附著於此烴基基團。除非本說明書中特別指明，雜環烴基可經任意地取代。

【0026】 “雜芳基(heteroaryl)”代表 5-至 14-員環系基團，包括氮原子、1 至 13 個碳原子、1 至 6 個選自由氮、氧、及硫構成之群組之雜原子，及至少 1 個芳香環。針對本發明之目的，雜芳基基團可為單環、雙環、三環或四環系，可包括融合或橋接環系；且在該雜芳基基團中的氮、碳或硫原子可經任意地氧

化;氮原子可被任意地 4 級化。例如包括但不限於：氮呋基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡啶基、苯并二氧雜環戊烯基(benzodioxolyl)、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二噁呋基、1,4-苯并二噁烷基、苯并蔡并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧雜環戊烯基(benzodioxolyl)、苯并二噁呋基(benzodioxinyl)、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋唑基、𠙴啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡唑基、異吡啶基、吡啶𠙴基、異吡啶𠙴基、異噻𠙴基、吡𠙴基、異噁唑基、噻啶基、噁二唑基、2-側氧基氮呋基、噁唑基、環氧乙烷基、1-氧化吡啶基、1-氧化嘧啶基、1-氧化吡呋基、1-氧化嗒呋基、1-苯基 1*H*-吡咯基、啡呋基、啡噻呋基、啡噁呋基、酞呋基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡呋基、嘧啶基、哌呋基、噻唑𠙴、噻𠙴𠙴基、噻𠙴基、𠙴啶基、異噻𠙴基、四氫噻𠙴基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三呋基及噻吩基(即噻吩基)。除非本說明書中特別指明，雜芳基可任意地經取代。

【0027】 “*N*-雜芳基(*N*-heteroaryl)”代表含有至少 1 個氮原子的如上定義之雜芳基基團，且該雜芳基基團附著於該分子其他部分之附著點係經由雜芳基基團中的氮原子。除非本說明書中特別指明，*N*-雜芳基可經任意地取代。

【0028】 “雜芳基烴基(heteroarylalkyl)”代表化學式 -R_bR_f 之基團，其中，R_b 為同前定義之伸烴鏈，R_f 為同前定義之雜

芳基基團。除非本說明書中特別指明，雜芳基烴基可經任意地取代。

【0029】用語 “經...取代”在此意指任意上述基團(即烴基、伸烴基、烴氧基、烴胺基、硫烴基、芳基、芳烴基、環烴基、環烴基烴基、鹵烴基、雜環、*N*-雜環、雜環烴基、雜芳基、*N*-雜芳基及/或雜芳基烴基)其中的至少 1 個氫原子取代為鍵結於非氫原子例如但不限於：烴基、鹵素原子例如 F、Cl、Br 及 I；例如烴基、烴氧基及酯基基團中之氧原子；例如硫醇基、硫烴基、碲基、碲基及亞碲基中的硫原子；例如胺、醯胺、烴基胺、二烴基胺、芳基胺、烷芳基胺、二芳基胺、*N*-氧化物、醯亞胺(imide)及烯胺中的氮原子；例如三烴基矽基、二烴基芳基矽基、烴基二芳基矽基及三芳基矽基中的矽原子；及各種其他基中的其他雜原子。“經...取代”也意指任意上述基中的 1 或更多氫原子以雜原子取代而形成更高級的鍵(例如雙鍵或參鍵)，雜原子例如側氧基、羰基、羧基及酯基中的氧；例如亞胺基、肟基、腙及肟中的氮。例如“經...取代”包括任意上述基中的一或更多氫原子取代之成 $-NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)R_h$ 、 $-NR_gC(=O)NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)OR_h$ 、 $-NR_gSO_2R_h$ 、 $-OC(=O)NR_gR_h$ 、 $-OR_g$ 、 $-SR_g$ 、 $-SOR_g$ 、 $-SO_2R_g$ 、 $-OSO_2R_g$ 、 $-SO_2OR_g$ 、 $=NSO_2R_g$ 及 $-SO_2NR_gR_h$ 。“經取代”也意指上述基中的一或更多氫原子取代之為 $-C(=O)R_g$ 、 $-C(=O)OR_g$ 、 $-C(=O)NR_gR_h$ 、 $-CH_2SO_2R_g$ 、 $-CH_2SO_2NR_gR_h$ 。於前述， R_g 與 R_h 為相同或不同，且獨立地為氫、烴基、烴氧基、烴胺基、硫烴基、芳基、芳烴基、環烴基、環

烴基烴基、鹵烴基、雜環、*N*-雜環、雜環烴基、雜芳基、*N*-雜芳基及/或雜芳基烴基。“經...取代”更意指任意上述基中的一或更多氫原子經一鍵取代為胺基、氰基、烴基、亞胺基、硝基、側氧基、硫基(thioxo)、鹵基、烴基、烴氧基、烴胺基、硫烴基、芳基、芳烴基、環烴基、環烴基烴基、鹵烴基、雜環、*N*-雜環、雜環烴基、雜芳基、*N*-雜芳基及/或雜芳基烴基。此外前述各取代基也可任意地經上述取代基中之一或更多取代。

【0030】用語“脫離基(leaving group)”代表在異質鍵(heterolytic bond)裂解時帶著一對電子離開的分子片段。脫離基可為帶電或電中性分子。“脫離基”包括但不限於鹵離子，例如 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、磺酸酯(例如 TsO^-)、水及氨。

【0031】“前驅藥(prodrug)”係指一種化合物，其可於生理條件下或藉由溶劑分解而轉變為本發明之生物學上具有活性之化合物。故用語“前驅藥”代表本發明化合物之代謝前驅物，其為醫藥上可接受的。當對於需要之對象投予時，前驅藥可為無活性，但在活體(*in vivo*)中轉變為本發明之活性化合物。前驅藥一般在活體內會藉由於血液中水解而快速轉形產生本發明之母化合物。該前驅藥化合物時常提供好處，如溶解性、組織相容性或在哺乳動物體內延遲釋放(見 Bundgard, H., Design of Prodrugs(1985), pp. 7-9, 21-24(Elsevier, Amsterdam))。Higuchi, T., et al., A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 提供前驅藥之討論。

【0032】用語 “前驅藥”也意指包括任意共價鍵結之擔體 (carriers)，其在對於哺乳動物對象投予此類前驅藥時，會在活體內釋出本發明之活性化合物。本發明化合物之前驅藥可藉由修飾本發明化合物中存在的官能基以製備，此類修飾可在例行操作或在活體內裂解以成為本發明之母化合物。前驅藥包括本發明之化合物，其中羥基、胺基或巰基鍵結於任一基團，而當對於哺乳動物對象投予本發明化合物之前驅藥時，裂解以分別形成游離羥基、游離胺基或游離巰基。前驅藥的實例包括但不限於本發明化合物中醇的乙酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物，或胺官能基的醯胺衍生物等。

【0033】在此揭示之本發明也包括所有結構(I)之所有醫藥上可接受的化合物，其有 1 或更多原子被取代成有不同原子質量或質量數以進行同位素標定。可納入本揭示化合物的同位素包括氫、碳、氮、磷、氟、氯及碘的同位素，例如分別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 及 ^{125}I 。此等放射性標定的化合物藉由定性，例如藉由位置或作用模式或對藥理學上重要作用部位之結合親和性可幫助決定或測量此化合物之效用。特定同位素標記的結構(I)之化合物，例如已納入放射線同位素的化合物，其對於藥物及/或受質組織分配研究中有用。此有放射性之同位素氫即 ^3H 、碳-14 即 ^{14}C ，特別針對其易於納入及已建立之檢測方式而言特別有用。

【0034】以較重的同位素例如氫即 ^2H 之取代，由於較好的代謝安定性而可提供某些治療上的好處，例如增加的活體內半

衰期或劑量需求減少，因而在某些情形下較為理想。

【0035】以正子發射同位素例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N 之取代，在 Positron Emission Topography(PET)研究中檢查受質受體佔據性時為有用。同位素標定的結構(I)之化合物一般可利用該技術領域中有通常知識者的習知技術或類似如下在製備及實驗例中記載之處理，使用適當同位素標定的試劑來替換先前採用的非經標定之試劑以製備。

【0036】在此揭示之本發明也包括揭示化合物的活體內代謝產物。此類產物可來自投予化合物之例如氧化、還原、水解、醯胺化、酯化等，其主要是由於酵素性過程。因此本發明包括投予本發明化合物到哺乳動物後，經過一段足以產生其代謝產物的時間之過程後所產生的化合物。此類產物一般以如下方式鑑別：以可檢測的劑量投予本發明之經放射性標定的化合物到哺乳動物，例如大鼠、小鼠、天竺鼠、猴或人，經過足夠時間以容發生代謝，接著從尿、血或其他生物性樣本中分離出其轉變產物。

【0037】“安定的化合物”及“安定的結構”係意指一化合物足夠堅強以能存活並從反應混合物中分離到有效程度的純度，並配方成有效的治療劑。

【0038】“哺乳動物”包括人類及馴養動物例如實驗動物及家內寵物(例如貓、狗、豬、牛、羊、山羊、馬、兔)及非馴養動物例如野生動物等。

【0039】通常結晶化會產生本發明化合物之溶劑合物。在此用語“溶劑合物(solvate)”代表包括具有本發明化合物之一或

更多分子與一或更多溶劑分子的聚集物。溶劑可為水，其中，溶劑合物可為水合物。或者，此溶劑可為有機溶劑。故本發明化合物可能以水合物形式存在，包括單水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等，以及對應的溶劑化形式。本發明化合物可為真正的溶劑合物，而於其他情形，本發明化合物可僅是保留外來的水或為水加上一些外來溶劑的混合物。

【0040】在此“治療(treating)”或“治療(treatment)”涵蓋治療哺乳動物中關注的疾病或病症(例如和細胞壞死關連的病症)，較佳為患有關注之疾病或病症之人類，包：

(i) 預防疾病或病症在哺乳動物中發生，尤其當此類哺乳動物有此病症之傾向但尚未診斷有此病症；

(ii) 抑制此疾病或病症，即阻止其發展；

(iii) 解除此疾病或病症，即使此疾病或病症復原；或

(iv) 解除因為此疾病或病症造成的症狀，即解除疼痛而不針對該疾病或病症。在此，用語“疾病(disease)”及“病症(condition)”可互換使用，或於某病或病症尚無已知的原因(病源尚未查出)時可為不同，因此尚未辨別為疾病而只是不期望之病症或症狀，其中已由臨床人員鑑別出或多或少的特定症狀。

【0041】本發明之化合物或其在醫藥上可接受之鹽包括非對稱中心且可成為鏡像異構物、非鏡像異構物及其他立體異構物形式，可依絕對的立體化學定義為(R)-或(S)-，或針對胺基酸定義為(D)-或(L)-。本發明欲包括所有可能的異構物，及其

外消旋體及其光學上的純體(pure form)。可使用旋光性合成組元(synthons)或旋光性試劑製作光學上有活性之(+)及(-)、(R)-及(S)-，或(D)-及(L)-異構物，或使用習知技術例如層析及分部結晶以解析。製備/分離個別的鏡像異構物的習知技術包括從適合之光學上純的前驅物進行旋光性合成，或使用例如旋光性高壓液體層析(HPLC)解析外消旋體(或鹽或衍生物的外消旋體)。若在此記載之化合物含有烯烴性雙鍵或其他幾何不對稱中心，則除非特別指明，化合物欲包括 E 與 Z 幾何異構物。同樣地，也意欲包括所有互變異構物形式。

【0042】 “立體異構物(stereoisomer)”代表由相同原子以相同鍵結組成之化合物但有不同的三維結構，此結構不可互換。本發明考慮到有各種立體異構物及其混合物，且包括“鏡像異構物”，其代表 2 種立體異構物其分子彼此的鏡像不可疊合。

【0043】 “互變異構物(tautomer)”代表質子從一原子移動到同分子的其他原子。本發明包括任意所述化合物之互變異構物。

【0044】 用語 “細胞壞死疾病(necrotic cell disease)”代表相關於或由細胞壞死造成的疾病。例示性細胞壞死疾病包括但不限於：急症例如外傷、局部缺血、中風、心肌梗塞、炭疽致死毒素誘發的膿毒性休克、敗血病、LPS 誘發之細胞死亡、HIV 誘發之 T-細胞死亡導致免疫不全。用語 “細胞壞死疾病”也包括但不限於慢性神經退化性病，例如帕金森氏病、亨廷頓氏病、肌萎縮性側索硬化、阿爾茨海默氏病、感染性腦病、癡呆

例如 HIV 相關的癡呆。用語“細胞壞死疾病”也包括但不限於例如發炎性腸病及急性與慢性腎病的疾病，其特徵是發炎及細胞死亡。

【0045】用語 " ED_{50} " 係指產生最大反應或效果的 50% 之藥物劑量。或 " ED_{50} " 係指在 50% 的受測對象或製備物中產生預定反應的劑量。

【0046】用語 " LD_{50} " 係指一藥物在 50% 的受測對象中為致死的劑量。

【0047】用語 " EC_{50} " 係指在測試分析中產生最大反應或效果的 50% 之藥物濃度。或 " EC_{50} " 係指在 50% 的測試分析中產生預定反應的有效濃度。

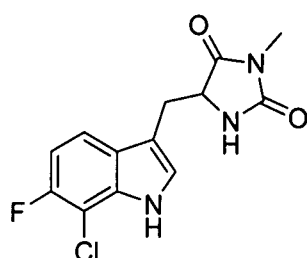
【0048】用語 "治療指數 (therapeutic index)" 代表以 LD_{50}/ED_{50} 定義的藥物治療指數。

【0049】在此使用的化學名稱係使用 ChemDraw Ultra Version 11.0 軟體命名程式 (CambridgeSoft) 產生。

【0050】I. 化合物

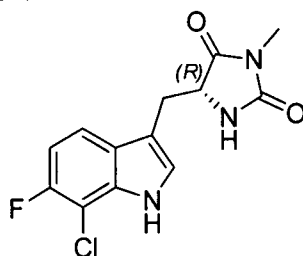
結構(I)之化合物

如前述，本揭示之某些實施方式係關於具有以下結構(I)的化合物或其在醫藥上可接受之鹽、前驅藥、立體異構物或互變異構物。



(I)

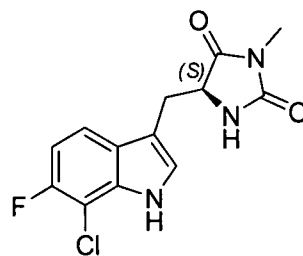
【0051】也提供結構(I)之化合物之鏡像上富化(enantiomerically enriched)或鏡像上純的(enantiomerically pure)形式。因此於一些實施方式，該化合物有以下的結構(Ia):



(Ia)

或其在醫藥上可接受之鹽、前驅藥或互變異構物。

【0052】於其他實施方式，該化合物有以下的結構(Ib):



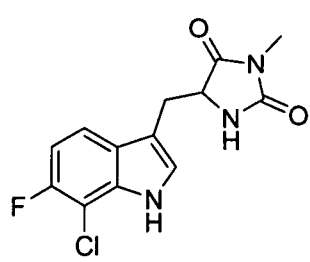
(Ib)

或其在醫藥上可接受之鹽、前驅藥或互變異構物。

【0053】於一些實施方式，化合物(I)、(Ia)或(Ib)係以醫藥上可接受之鹽之形式提供。在此將記載為此目的之例示性鹽。

【0054】於一些其他的實施方式，本發明提供一種前驅藥，其會在活體內轉變為化合物(I)、(Ia)或(Ib)。為了此目的之例示性前驅藥在此技術領域為已知並在此記載。

【0055】以下的一般反應方案 I 與 II 說明製造結構(I)之化合物的例示性方法：

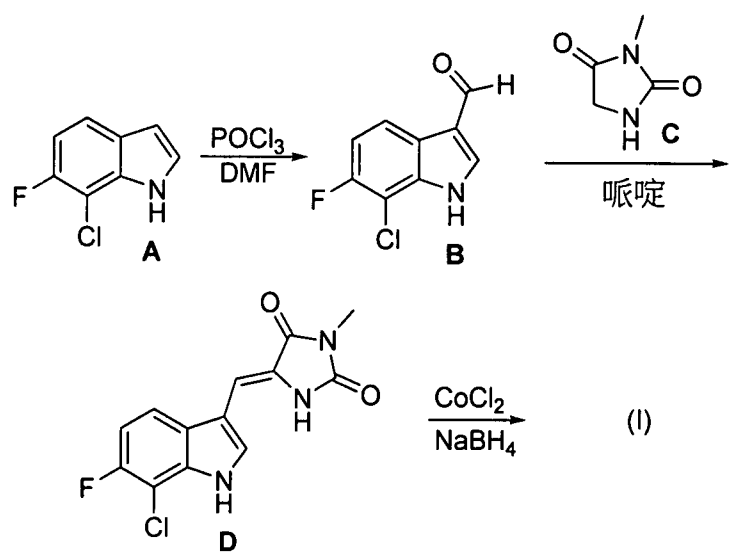


(I)

【0056】 其他製備結構(I)之化合物的方法提供於下方及實施例中(例如實施例 1)中。應當了解該技術領域中有通常知識者能藉由類似方法或結合於該技術領域中有通常知識者已知的其他方法來製備此等化合物。一般來說，起始成分及試劑可由例如 Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI 及 Fluorochem USA 等之供應商以獲得，或依該技術領域中有通常知識者已知的來源合成(見例如 Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structures, 5th edition(Wiley, December 2000))，或依據本發明之記載以製備。

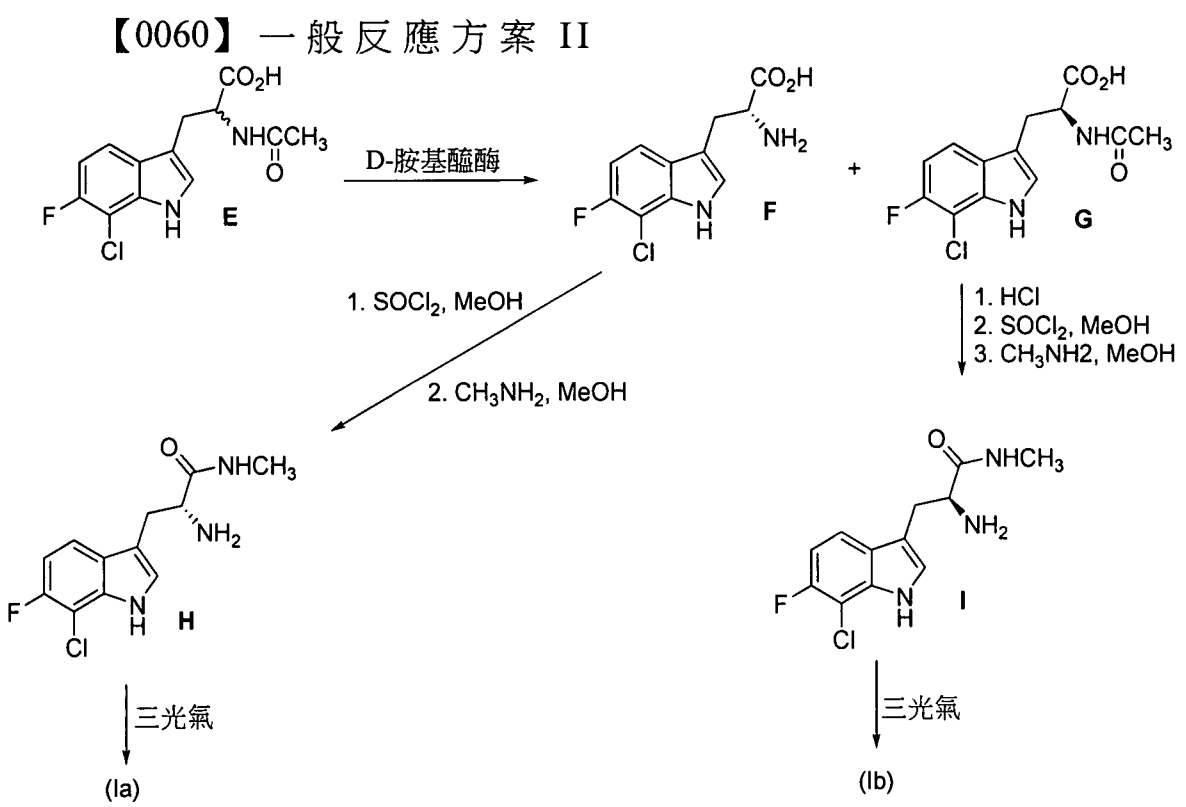
【0057】 例如，結構(I)之化合物可參照以下的一般反應方案 I 以製備：

一般反應方案 I



【0058】請參照一般反應方案 1，將吲哚 A 以 POCl_3 處理以獲得醛醇 B。B 與 C 之還原性烴基化產生化合物 D，接著將其還原以獲得結構(I)之化合物。

【0059】當希望獲得鏡像上為富化或純的化合物時，可依一般反應方案 II 製備此化合物。



【0061】請參照一般反應方案 II，將經適當取代的 N-乙醯基 DL 色胺酸 E 以 D-胺基醯酶處理，以從 D 色胺酸部分 (moiety) 中移除乙醯基。接著分離化合物 F 與 G，並於平行的反應路徑處理。將化合物 F 於存在亞硫醯氯下甲基化，並將獲得之化合物轉變成甲基醯胺 H。以三光氣處理 H 並產生化合物 (Ia)。

【0062】於另一反應路徑，先將化合物 G 之 N-乙醯基藉由 HCl 處理而移除。接著採用與前述轉變 F 為 (Ia) 之類似的條件製備 (Ib)。對於該技術領域中有通常知識者而言，採用 L-胺基

醯酶之類似方法為顯而易見。

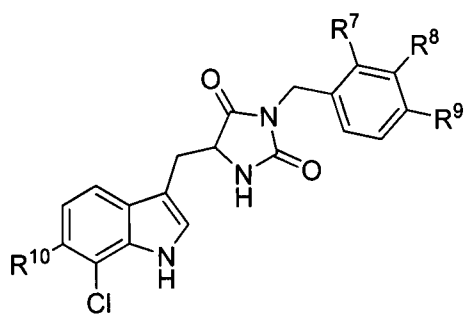
【0063】該技術領域中有通常知識者應當了解：在此記載之處理中，中間化合物之官能基可能須以適當的保護基保護。此類官能基包括羥基、胺基、巯基及羧酸。針對羥基之適當保護基包括三羥基矽基或二芳基羥基矽基(例如第三丁基二甲基矽基、第三丁基二苯基矽基或三甲基矽基)、四氫吡喃基、苄基等。針對胺基、甲脒基及胍基之適當保護基包括第三丁氧羰基、苄氧羰基等。針對巯基的適當保護基包括-C(O)-R”(其中 R”為羥基、芳基或芳羥基)、對甲氧苄基、三苯甲基等。針對羧酸的適當保護基包括羥基、芳基或芳羥基酯。保護基可依標準技術加入或移除，此技術為該技術領域中有通常知識者已知且如在此之記載。保護基之用途詳見 Green, T.W. 與 P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis*(1999), 3rd Ed., Wiley。該技術領域中有通常知識者應當理解，保護基也可為聚合物樹脂，例如 Wang 樹脂、Rink 樹脂或 2-氯三苯甲基氯化物樹脂。

【0064】對於該技術領域中有通常知識者而言，本發明之經保護的衍生物雖無藥理活性，但對哺乳動物投予且隨後在體內代謝以形成具有藥理活性之本發明化合物。此類衍生物可記載為“前驅藥”。本發明化合物之所有前驅藥包括在本發明之範疇內。

【0065】再者，以游離鹼或酸形存在的所有結構(I)之化合物可藉由適當的無機或有機鹼酸依該技術領域中有通常知識者已知的方法處理以轉變成其醫藥上可接受之鹽。本發明化合物之鹽可利用標準技術轉變成其游離鹼或酸。

【0066】 結構 (II) 之化合物

【0067】 於其他實施方式，本發明關於具有以下結構 (II) 之化合物：



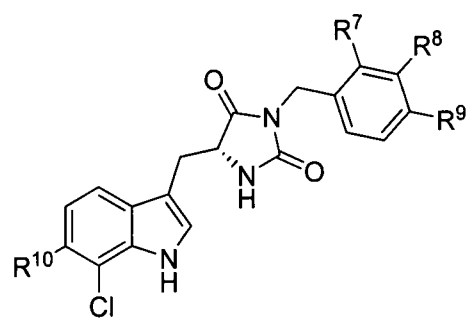
(II)

或其在醫藥上可接受之鹽、前驅藥、立體異構物或互變異構物，其中

R^7 、 R^8 或 R^9 中之一或兩者為 F，且其餘的 R^7 、 R^8 或 R^9 為 H；

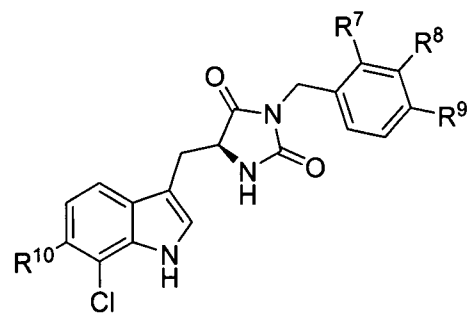
R^{10} 為 H 或 F。

【0068】 於一些實施方式，該化合物有以下的結構 (IIa)：



(IIa)

【0069】 於一些實施方式，該化合物有以下的結構 (IIb)：



(IIb)

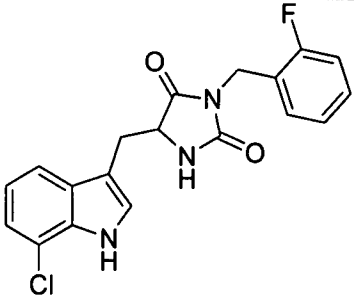
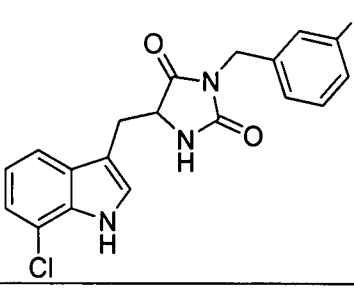
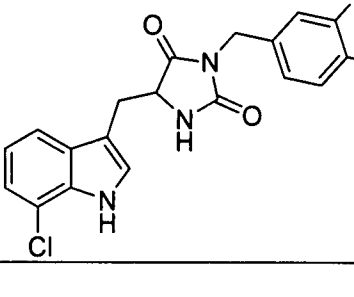
【0070】 於一些實施方式，結構(II)之 R^{10} 為 H。於其他實施方式， R^{10} 為 F。

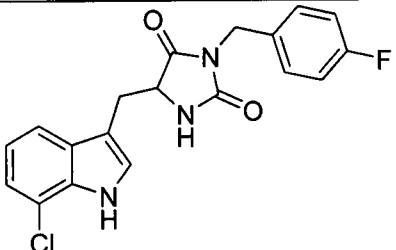
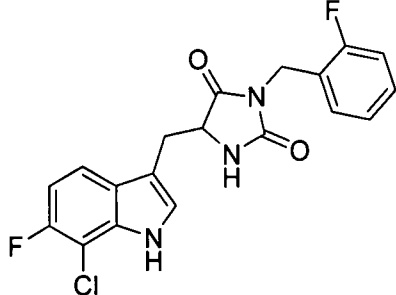
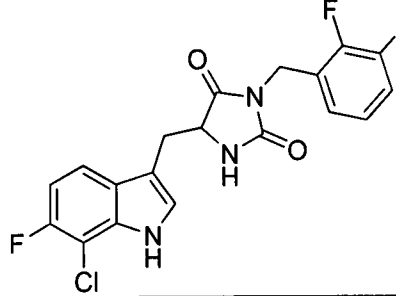
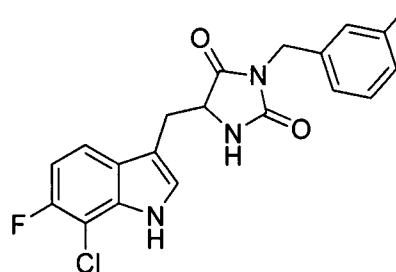
【0071】 於一些其他的實施方式， R^7 為 F。於不同實施方式， R^8 為 F。於其他實施方式， R^9 為 F。

【0072】 於一些更特定的實施方式， R^7 與 R^8 為 F。於一些其他特定的實施方式， R^8 與 R^9 為 F。

【0073】 於各種其他實施方式，結構(II)之化合物有表 1 提供的結構之一。

【0074】 表 1. 結構(II)之例示性化合物

編號	結構	名稱
II-1		5-((7-氯-1H-吡咯-3-基)甲基)-3-(2-氟苄基)咪唑啉-2,4-二酮
II-2		5-((7-氯-1H-吡咯-3-基)甲基)-3-(3-氟苄基)咪唑啉-2,4-二酮
II-3		5-((7-氯-1H-吡咯-3-基)甲基)-3-(3,4-二氟苄基)咪唑啉-2,4-二酮

II-4		5-((7-氯-1H-吡啶-3-基)甲基)-3-(4-氟苄基)咪唑啉-2,4-二酮
II-5		5-((7-氯-6-氟-1H-吡啶-3-基)甲基)-3-(2-氟苄基)咪唑啉-2,4-二酮
II-6		5-((7-氯-6-氟-1H-吡啶-3-基)甲基)-3-(2,3-二氟苄基)咪唑啉-2,4-二酮
II-7		5-((7-氯-6-氟-1H-吡啶-3-基)甲基)-3-(3,4-二氟苄基)咪唑啉-2,4-二酮

【0075】 也提供表 1 化合物之鏡像上為純或富化之化合物，包括實施例中所例示者。

【0076】 如在實施例中更詳細之描述，結構(II)之化合物，例如表 1 說明之化合物意外地被發現相對於美國專利公開號 2012/0122889 揭示之化合物為更有效的細胞壞死抑制劑，此於此文獻完整引入以作為小分子細胞壞死抑制劑之參考。結構(II)之化合物可依以下述記載之程序及以下的實施例以製備。

【0077】 II. 組合物

為了投予之目的，本發明化合物可以原化學品的形式或配方成醫藥組合物。本發明之醫藥組合物包括結構(I)或(II)之化

合物與醫藥上可接受之擔體、稀釋劑或賦形劑。因此不同實施方式係關於醫藥組合物，其包括任一或更多前述化合物(例如結構(I)或(II)之化合物)或其在醫藥上可接受之鹽、前驅藥、立體異構物或互變異構物，且在各種實施方式也提供醫藥上可接受之擔體、稀釋劑或賦形劑。

【0078】本發明之醫藥組合物可特別配方以供固體或液體之形式投予，包括適合如下方式投予：口服投予，例如灌藥(水性或非水性溶液或懸浮液)、錠劑例如針對經頰、舌下、全身吸收、大丸劑、粉末、顆粒、施用於舌之糊劑；非經口投予，例如利用皮下、肌內、靜脈內、或硬膜外注射，例如無菌溶劑或懸浮液，或持續釋出之配方；局部施用，例如製成乳霜、乳膏，或受控制釋放之貼劑、施用於皮膚之噴劑；陰道內或直腸內投予之例如製成栓劑、乳霜或泡沫；舌下；經眼；透皮；或經鼻、經肺，及其他黏膜表面。

【0079】在此採用的用詞"醫藥上可接受(pharmaceutically acceptable)"係指此類化合物、材料、組合物及/或劑型是在有根據的(sound)醫學判斷內適合用在接觸人與動物的組織，而不會導致過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或適應症，並有合理的效益/風險比。

【0080】在此使用的用詞"醫藥上可接受的擔體(pharmaceutically-acceptable carrier)"係指醫藥上可接受的材料、組合物或載運體，例如液體或固體填劑、稀釋劑、賦形劑，或溶劑膠囊充填材料，涉及攜帶或運送此對象化合物從一器官或身體部分到另一器官或身體部分。各擔體須為"可接受的"，

意即與配方中的其他成分相容且對病患無害。可作為醫藥上可接受的擔體之材料的一些實例，包括：糖，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，例如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；界面活性劑，例如 polysorbate 80(即 Tween 80)；黃蓍膠粉；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，例如可可脂和栓劑蠟；油，例如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油和大豆油；二醇，例如丙二醇；多元醇例如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；酯，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，例如氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；無致熱原水；等張鹽液；林格氏液；乙醇；pH 緩衝之溶液；聚酯、聚碳酸酯及/或聚酸酐；及其他在醫藥配方採用的無毒的可相容的物質。類此配方的實例包括但不限於 DMSO、10 mM DMSO、於 PBS 之 8% 羥基丙基-beta-環糊精、丙二醇等。例如，本發明之化合物之特定實施方式中，可使用 8% 羥基丙基-beta-環糊精於 PBS 之 4 mM 溶液以供非經口投予。於另一特定實施方式，本發明之化合物可以含有 0.1% TWEEN 80 之 0.5% CMC 的水懸浮液之形式使用。

【0081】如在此所記載，本發明化合物之特定實施方式可包括鹼性官能基，例如胺基或甲胺基(NCH_3)，故能和醫藥上可接受的酸製成醫藥上可接受的鹽。於此態樣中，用語 "醫藥上可接受的鹽"代表本發明化合物之相對無毒之無機或有機酸加成鹽。此等鹽可在投予載運體(vehicle)中原地(in situ)製備或在劑型製造處理製備，或分別使本發明之游離鹼型的純化合物與適合的有機或無機酸反應，並將鹽分離以於後續期間純化形

成。代表的鹽包括：溴化氫鹽、氯化氫鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、萘甲酸鹽、甲磺酸鹽、葡庚糖酸鹽、乳糖酸鹽，和月桂基磺酸鹽等。見例如 Berge et al.(1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19.) 。

【0082】 該對象化合物之醫藥上可接受之鹽包括該化合物之習知的無毒性鹽或四級銨鹽，例如來自無毒有機或無機酸。例如，此類習知的無毒性鹽包括從無機酸衍生的鹽，該無機酸例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺磺酸、磷酸、硝酸等；及從有機酸製備的鹽，該有機酸例如乙酸、丙酸、琥珀酸、甘醇酸、硬脂酸、乳酸、丙二酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、棕櫚酸、馬來酸、羥基馬來酸、苯乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、對胺基苯磺酸、2-乙醯氧苯甲酸、富馬酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、2-羥乙磺酸等。

【0083】 於其他情形，本發明化合物可包括一或更多酸性官能基，故能和醫藥上可接受的鹼形成醫藥上可接受的鹽。於此等例中，用語 "醫藥上可接受的鹽"代表本發明化合物之相對無毒之無機及有機鹼加成鹽。此等鹽可在投予載運體中原位製備或在劑型製造處理製備，或分別使本發明之游離酸型的純化合物和適合的有機或無機鹼反應，例如醫藥上可接受的金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽、氨，或醫藥上可接受的有機一級、二級或三級胺。代表的鹼金或鹼土鹽，包括鋰、

鈉、鉀、鈣、鎂及鋁鹽等。有用於形成鹼加成鹽的代表有機胺包括:乙胺、二乙基胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶等。

【0084】在組合物中也可存在潤濕劑、乳劑及潤滑劑，例如月桂基硫酸鈉、硬脂酸鎂，及著色劑、釋放劑、包被劑、甜味劑、風味劑及香劑、保存劑及抗氧化劑。

【0085】醫藥上可接受的抗氧化劑之實例包括：水溶性抗氧化劑，例如抗壞血酸、半胱氨酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、焦亞硫酸鈉、亞硫酸鈉等；油溶性抗氧化劑，例如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基羥基苯甲醚(BHA)、丁基羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 α -生育酚等；金屬螯合劑，例如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸等。

【0086】本發明之配方包括適於口服、經鼻、局部(包括經頰及舌下)、經直腸、經陰道及/或非經口投予。該配方可便利地以單位劑型呈現，且可使用藥界習知的任意方法製備。可與擔體材料組合以產製單一劑型的有效成分的量將取決於欲治療的主體及特定投予模式而改變。可與擔體材料組合以產製單一劑型的有效成分的量一般是會產生治療效果的化合物的量。一般來說，此量為有效成分的約 1%至約 99%，較佳為約 5%至約 70%，最佳為約 10%至約 30%。

【0087】於特定的實施方式，本發明之配方包括選自以下構成之群組的賦形劑:環糊精、微脂體、微胞形成劑例如膽酸，及聚合擔體例如聚酯及聚酸酐；及本發明化合物。於特定實施方式中，前述配方使本發明化合物具有口服上生物可利用性。

【0088】製備此等配方或組合物之方法包括以下步驟:使本

發明化合物與擔體及任意地一或更多附帶成分相關連。一般來說，此配方係以均勻及密切地使本發明化合物與液體擔體或微細分散的固體擔體或兩者相關連，接著視須要將產品成型。

【0089】適合口服投予之本發明之配方可為如下形式：膠囊劑、小藥囊、丸劑、片劑、菱形劑（使用偏愛的基質，通常為蔗糖和阿拉伯膠或黃蓍膠）、粉末、顆粒、或在含水或不含水液體中的溶液或懸浮液，或為一種油包水或水包油液體乳劑，或作為酏劑或糖漿，或軟錠劑（使用惰性基質，例如明膠和甘油，或蔗糖和阿拉伯膠）及/或作為漱口液等，各個包括預定量的本發明化合物作為有效成分。本發明化合物也可以丸劑、舐劑或貼劑的形式投予。

【0090】本發明供口服投予的固體劑型中（膠囊、片劑、丸劑、糖衣丸、散劑、顆粒等），係將有效成分和一或更多醫藥上可接受的擔體混合，擔體例如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，及/或以下任意者：填劑或延展劑，例如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇、及/或矽酸；黏結劑例如羧基甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；保濕劑，例如甘油；崩解劑，例如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、特定矽酸鹽和碳酸鈉；溶液阻滯劑，例如石蠟；吸收促進劑，例如四級銨化合物；潤濕劑，例如鯨蠟醇、單硬脂酸甘油酯，和非離子界面活性劑；吸收劑，例如高嶺土和膨潤土黏土；潤滑劑，例如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉，及其混合物；和著色劑。於膠囊劑、片劑及丸劑的情形中，此醫藥組合物可更包括緩衝劑。相似類型的

固體組合物可於軟殼及硬殼的明膠膠囊內，使用乳糖或乳糖 (milk sugar) 及高分子量聚乙二醇等作為賦形劑以製成填劑。

【0091】片劑可利用壓製或成模以製作，可任意地帶有一或更多附帶成分。壓製片劑可使用黏結劑(例如明膠或羥丙甲基纖維素)、潤滑劑、鈍性稀釋劑、保存劑、崩散劑(例如羧甲基澱粉鈉(sodium starch glycolate)或交聯羧甲基纖維素鈉)、表面活性或分散劑。成模片劑可於適合的機器中製作，係將粉狀化合物的混合物以鈍性稀釋液潤濕。

【0092】片劑及其他本發明之醫藥組合物之固體劑型，例如糖衣丸(dragees)、膠囊、丸劑和顆粒可任意地加刻痕，或加包被(coating)及加外殼，例如腸衣包被及其他的在製藥領域為人熟知之包被。其也可被配製以提供藉由使用例如不同比例以提供期望之釋放曲線之羥丙甲基纖維素、其他高分子基質、微脂體及/或微球體之有效成分的，緩慢或可控制之釋出。其可配方為快速釋放，例如冷凍乾燥。其可利用經阻隔細菌的濾器過濾以除菌，或藉由納入滅菌劑於無菌固體組合物的形式以除菌，其在使用前可立即溶於無菌水或其他無菌的可注射介質。此等組合物也可任意包括遮光劑，且可為只釋出該有效成分之組合物，或較佳地，在特定部分的胃腸道任意地以延遲方式釋出該有效成分的組合物。可使用的包埋組合物之實例包括高分子物質及蠟。該有效成分也可為微膠囊形式，且若合適，尚包括一或更多上述賦形劑。

【0093】供口服投予本發明化合物之液體劑型包括醫藥上可接受之乳劑、微乳劑、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除了該

有效成分外，該液體劑型可包括該技術領域常用的鈍性稀釋劑，例如水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑，例如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(尤其是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇，及山梨糖醇之脂肪酸酯，及其混合物。

【0094】除了鈍性稀釋劑外，該口服組合物也可包括佐劑，例如溼潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、風味劑、著色劑、香劑及保存劑。

【0095】除了活性化合物外，懸浮液可包括懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇及山梨糖醇酐酯、微結晶纖維素、偏氫氧化物鋁(aluminum metahydroxide)、膨潤土、瓊脂-瓊脂和黃蓍膠，及其混合物。

【0096】供直腸或陰道投予之本發明醫藥組合物之配方，可為栓劑，製備時可藉由將一或更多本發明之化合物與一或更多適合的非刺激性賦形劑或擔體混合，擔體包括例如可可脂，聚乙二醇，栓劑蠟或水楊酸酯，且其在室溫為固體，但於體溫為液體，故在直腸或陰道腔會溶解並釋出活性化合物。

【0097】適合陰道投予之本發明之配方也包括該技術領域已知為合適之擔體的陰道栓劑、棉塞、乳霜劑、凝膠劑、糊劑，泡沫劑或噴劑。

【0098】供局部或穿皮投予本發明化合物之劑型包括粉劑、噴霧劑、軟膏、糊劑，乳霜劑、洗劑、凝膠、溶液、貼劑和吸入劑。該活性化合物可於無菌狀態下與醫藥上可接受的擔

體及任意保存劑、緩衝劑或可能需要的推進劑混合。

【0099】該軟膏、糊劑，乳霜劑、及凝膠除了含有本發明之活性化合物，也可包括賦形劑例如動植物脂、油、蠟、石蠟、澱粉、黃耆、纖維素衍生物、聚乙二醇、矽酮、皂土、矽酸、滑石、氧化鋅或其混合物。

【0100】粉劑及噴霧劑中除了本發明化合物，也可包括賦形劑例如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣和聚醯胺粉末，或此等物質的混合物。噴霧劑可額外包括慣用的推進劑，例如氯氟烴及揮發性非取代的烴，例如丁烷及丙烷。

【0101】穿皮貼劑有額外好處，即可控制性地遞送本發明之化合物至身體。將此化合物溶解或分散在適當介質可製作此類劑型。吸收性增進劑也可使用於增加化合物跨越皮膚的通量。提供速率控制膜或分散此化合物於高分子基質或凝膠可控制此類通量的速率。

【0102】眼用配方、眼藥膏、粉劑、溶劑等也意欲包括在本發明之範圍內。

【0103】適合非口服投予本發明之醫藥組合物，包括一或更多本發明之化合物組合一或更多醫藥上可接受的無菌等張水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液或無菌粉，其可於即將使用時復水成無菌之可注射溶液或分散液，其可包括糖、醇、抗氧化劑、緩衝液、靜菌劑、溶質，使得配方和欲接受者的血液成為等張，或包括懸浮劑或增稠劑。

【0104】可採用在本發明之醫藥組合物的水性及非水性擔體之實例，包括：水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚

乙二醇等)及其適當混合物，蔬菜油例如橄欖油，及可注射之有機酯例如油酸乙酯。可藉由使用包被材料例如卵磷脂、藉由於分散的情形下維持需要的微粒大小及藉由使用界面活性劑以維持適當的流動性。

【0105】此等組合物也可包括佐劑，例如保存劑、潤濕劑、乳化劑及分散劑。可利用包括各種抗菌及抗真菌劑例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯基山梨酸等以確保防止微生物作用於此對象化合物。也宜包括等張劑，例如糖、氯化鈉等於組合物內。此外，此可注射藥劑型的吸收延長可藉由於此藥劑內含有單硬脂酸鋁及明膠之類的延遲吸收劑而達成。

【0106】於一些情形下，為了延長藥物的效果，宜減慢藥物從皮下或肌肉內注射的吸收。此目的可藉由使用水溶性不佳的結晶或非晶材料的液體懸浮液而達成。藥物吸收速率取決於其溶離的速度，進而取決於結晶大小及結晶型。或可藉由溶解或懸浮該藥物於油載運體而達成非口服投予劑型的延緩吸收。

【0107】可注射之貯留劑型可利用形成對象化合物於生物可降解高分子例如聚乳酸-聚乙醇酸交酯(poly lactide-polyglycolide)內之微膠囊基質而達成。例如取決於藥物相對高分子之比、及採用的特定高分子的本性，可控制藥物釋放速度。其他生物可降解高分子的例子包括聚(正酯)及聚(酸酐)。貯留可注射配方也可藉由將藥物截留在與體組織相容的微脂體或微乳劑中以製備。

【0108】 III. 治療方法

【0109】於一些實施方式中，本發明提供結構(I)或(II)之化

合物以供作為藥劑。例如於一態樣中，本發明係關於治療關連於細胞壞死之疾病的方法。特別是，本發明之一實施方式提供預防或治療關連於哺乳動物之細胞壞死(即 細胞壞死疾病)之病症之方法，包括對該哺乳動物投予治療上有效量之本發明化合物(例如結構(I)或(II)之化合物)或治療性製備物。一些其他實施方式包括使用結構(I)或(II)之化合物以治療細胞壞死疾病。其他實施方式包括使用結構(I)或(II)之化合物以製造供治療細胞壞死疾病之藥劑。

【0110】 於特定實施方式中，該關連於細胞壞死之病症為例如外傷、局部缺血、中風、心肌梗塞、感染及/或敗血症。於特定實施方式，該關連於細胞壞死之病症為例如外傷、局部缺血、中風、心肌梗塞、感染、高歇氏病、克拉伯病及/或敗血症。於其他實施方式，該病症為神經退化性疾病，例如帕金森氏病(PD)、阿爾茨海默氏病、肌萎縮性側索硬化症(ALS)、亨廷頓氏病(HD)、和 HIV 相關的癡呆(HAD)。於其他實施方式，該病症為器官缺血性疾病，器官包括但不限於腦、心、腎、及肝。於一些不同的實施方式，該病症為眼病症例如視網膜退化疾病、青光眼或年齡相關性黃斑退化。於一些不同的實施方式，該病症為自體免疫病症，例如類風濕性關節炎、牛皮癬或牛皮癬性關節炎。於一些不同的實施方式，該病症為中樞神經系(CNS)病症。

【0111】 於其他實施方式，本揭示化合物(例如結構(I)或(II)之化合物)係用在治療發炎性病症的治療方法。有些其他實施方式係關於使用結構(I)或(II)之化合物以供治療發炎性病症。

其他不同的實施方式包括使用結構(I)或(II)之化合物以供製造治療發炎性病徵之藥劑。於一些實施方式，該病徵為腸的發炎性病徵例如克羅恩疾病或潰瘍性結腸炎(綜稱為發炎性腸疾病)。

【0112】於特定實施方式，該哺乳動物為靈長類、犬或貓。於其他實施方式，該哺乳動物為人。雖不欲受理論限制，據相信本揭示化合物抑制 RIP1 激酶至少有部分是因為其抗發炎性活性。因此，本發明實施方式也包括抑制活體外或有其需要的對象中之 RIP1 激酶之方法，該方法包括使 RIP1 激酶與在此揭示之化合物接觸(例如結構(I)或(II)之化合物)。於一些此等實施方式，抑制 RIP1 激酶對於阻斷釋出(部分或完全)發炎性介導因子，例如 TNF 及/或 IL6 為有效。

【0113】此結構(I)及/或(II)之化合物可用於治療眼部徵兆，例如減少或預防喪失光感器及/或視網膜色素上皮細胞生存性。於一態樣，本發明提供一種維持罹有眼病症之對象之眼視覺功能的方法，其中該眼病症之一症狀為喪失罹此病症之眼之視網膜的感光細胞生存性。該方法包括對於該對象投予有效量之結構(I)及/或(II)之化合物，從而維持配置在眼視網膜內之感光細胞的生存性。投予結構(I)及/或(II)之化合物後，眼的視覺功能(例如視覺敏銳性)可相對於投予結構(I)及/或(II)之化合物前，保持或改善眼的視覺功能。

【0114】該眼病症可為選自以下構成群組的病症：年齡相關性黃斑退化(AMD)、視網膜色素病變(RP)、黃斑水腫、糖尿病性視網膜病、中央輪紋脈絡膜萎縮症、BEST 疾病、成人卵

黃狀疾病、圖案營養不良(pattern dystrophy)、近視性退化、中心性漿液性視網膜病、斯塔加特疾病(Stargardt's 疾病)、錐-視桿營養不良(Cone-Rod dystrophy)、北卡羅萊納營養不良(North Carolina dystrophy)、感染性視網膜炎、發炎症視網膜炎、葡萄膜炎、視網膜炎毒性和光致毒性。AMD 可為新生血管或乾型的 AMD。視網膜剝離可為孔源性(rhegmatogenous)、漿液性，或牽拉性視網膜脫離。

【0115】於另一態樣，本發明提供一種維持罹有眼病症之對象其視網膜內的網膜色素上皮細胞(RPE)之生存性的方法，其中該眼病症之一症狀為喪失罹此病症之眼之視網膜的網膜色素上皮細胞。該方法包括對於該對象投予有效量之結構(I)及/或(II)之化合物，從而維持在網膜色素上皮細胞的生存性。該眼病症可為選自以下構成群組的病症：AMD、BEST 疾病、近視退化、斯塔加特病(Stargardt's 疾病)，葡萄膜炎，成人中心窩黃斑營養不良(adult foveomacular dystrophy)、眼底黃色斑點症(fundus flavimaculatus)、多發短暫性白點症候群(multiple evanescent white dot syndrome)、匍行性脈絡膜病變、急性後部多灶性鱗狀上皮病變(acute multifocal posterior placoid epitheliopathy, APMPE)，和其他葡萄膜炎病症。

【0116】於另一態樣，本發明提供一種維持罹有眼病症之對象其配置在視網膜內的感光細胞之生存性的方法，該眼病症可為選自以下構成群組的病症：AMD、RP、黃斑水腫、糖尿病性視網膜病、中央輪紋脈絡膜萎縮症、BEST 疾病、成人卵黃狀疾病、圖案營養不良(pattern dystrophy)、近視性退化、中心

性漿液性視網膜病、斯塔加特疾病(Stargardt's 疾病)、錐-視桿營養不良(Cone-Rod dystrophy)、北卡羅萊納營養不良(North Carolina dystrophy)、感染性視網膜炎、發炎性視網膜炎、葡萄膜炎、視網膜炎毒性和光致毒性。該方法包括對於該對象投予有效量之結構(I)及/或(II)之化合物，從而維持在罹此病症之對象其配置在視網膜內的感光細胞之生存性。

【0117】於另一態樣，本發明提供一種維持網膜剝離後之哺乳動物眼之配置於網膜內的感光細胞之生存性的方法。該方法包括對於網膜已剝離的眼投予結構(I)及/或(II)之化合物，其量足以維持在已剝離之配置於網膜部分內的感光細胞之生存性。

【0118】於特定實施方式，視網膜脫離可能是孔源性視網膜脫離、牽拉性視網膜脫離，或漿液性視網膜脫離。於其他實施方式，視網膜脫離可能因視網膜裂孔、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤或其他癌症、糖尿病視網膜病變、葡萄膜炎、脈絡膜新生血管形成、視網膜局部缺血、病理性近視，或外傷而發生。

【0119】於另一態樣，本發明提供一種維持罹有眼病症之對象其眼視覺功能的方法，該眼病症可為選自以下構成群組的病症：AMD、RP、黃斑水腫、中央輪紋脈絡膜萎縮症、視網膜剝離、糖尿病性視網膜病、BEST 疾病、成人卵黃狀疾病、圖案營養不良(pattern dystrophy)、近視性退化、中心性漿液性視網膜病、斯塔加特疾病(Stargardt's 疾病)、錐-視桿營養不良(Cone-Rod dystrophy)、北卡羅萊納營養不良(North Carolina dystrophy)、感染性視網膜炎、發炎性視網膜炎、葡萄膜炎、

視網膜炎毒性和光致毒性，其中此眼病症其中一症狀係喪失眼網膜之感光細胞生存性。該方法包括對於病患投予有效量之結構(I)及/或(II)之化合物。

【0120】於另一態樣，本發明提供一種維持罹有眼病症之對象其眼視覺功能的方法，該眼病症之症狀係喪失眼視網膜之感光細胞生存性及/或 RPE 生存性。該方法包括以結構(I)及/或(II)之化合物治療該對象；及(b)治療後，測量眼之視覺功能(例如視覺敏銳性)。

【0121】於其他實施方式提供一種維持罹有眼病症之對象其眼視覺功能的方法，其中該眼病症之症狀係喪失眼視網膜之神經節細胞生存性。該方法包括對於該對象之眼投予有效量之結構(I)及/或(II)之化合物，以維持眼之配置於視網膜內之視網膜神經節細胞之生存性。投予結構(I)及/或(II)之化合物後，可維持或改善相對於投予結構(I)及/或(II)之化合物之前的眼之視覺功能。再者，投予結構(I)及/或(II)之化合物後，維持的視網膜神經節細胞能支持軸突再生。

【0122】在上述各方法中，眼病症之症狀係喪失眼視網膜內之視網膜神經節細胞生存性，包括但不限於：青光眼、視神經損傷、視神經炎、視神經病變、糖尿病性視網膜病、視網膜中央動脈阻塞、和視網膜中央靜脈阻塞。應體認前述方法可用於治療視神經病變例如缺血性視神經病變(例如動脈型或非動脈前部缺血性神經病和後部缺血性視神經病變)、壓迫性視神經病變、浸潤性視神經病變、外傷性視神經病、線粒體性視神經病變(例如 Leber 氏視神經病變)、營養性視神經病變、中

毒性視神經病變、和遺傳性視神經病變（例如 Leber 氏視神經病變、顯性視神經萎縮、Behr 氏症候群）。

【0123】亦揭示一種用於維持罹有眼病症之對象其眼視覺功能之方法，該眼症狀選自由以下構成之群組：青光眼、視神經損傷、視神經病變、糖尿病性視網膜病、視網膜中央動脈阻塞、和視網膜中央靜脈阻塞。該方法包括對於該對象之眼投予有效量之結構(I)及/或(II)之化合物，從而維持配置在視網膜之視網膜神經節細胞之生存性以及眼之視覺功能。

【0124】於另一態樣，揭示一種維持配置在哺乳動物眼之視網膜內視網膜神經節細胞生存性之方法，其眼受例如青光眼、視神經損傷、視神經炎、視神經病變、糖尿病性視網膜病、視網膜中央動脈阻塞、和視網膜中央靜脈阻塞影響。該方法包括對眼視網膜受影響部分投予結構(I)及/或(II)之化合物，其量足以維持位在受影響之視網膜區域配置的視網膜神經節細胞之生存性。該維持的視網膜神經節細胞能支持軸突再生。

【0125】本發明提供一種促進罹有眼病症之對象其眼之軸突再生的方法，其中該眼病症之一症狀為喪失罹此病症之眼其視網膜的視網膜神經節細胞生存性。該方法包括對於該對象之眼投予有效量之結構(I)及/或(II)之化合物，從而促進該眼之視網膜內的視網膜神經節細胞之軸突再生。

【0126】於上述各實施方式，應了解到在此記載的該方法與組合物係用於在治療以下病症時維持視網膜神經節細胞之生存性及/或促進軸突再生，病症包括但不限於：青光眼、視神經損傷、視神經炎、視神經病變、糖尿病性視網膜病、視網膜

中央動脈阻塞、和視網膜中央靜脈阻塞。

【0127】於另一實施方式，該結構(I)及/或(II)之化合物可用於維持神經元生存性與促進軸突生長及神經功能。因此該結構(I)及/或(II)之化合物可用於藉由維持神經元生存性及/或促進軸突再生及/或神經功能，以減少或甚至逆轉與 CNS 病症相關連的喪失認知、運動和感覺功能。

【0128】於一態樣，本發明提供一種用於促進 CNS 神經元中軸突再生的方法，係藉由使 CNS 神經元暴露於有效量之結構(I)及/或(II)之化合物。該 CNS 神經元可為離體(*ex vivo*)或活體內(*in vivo*)。該 CNS 神經元可包括但不限於 CNS 感覺神經元、運動神經元、皮層神經元、小腦神經元、海馬神經元和中腦神經元。

【0129】於另一態樣，本發明提供一種於 CNS 神經元傷害後促進神經功能之方法。該方法包括對於一對象投予有效量之結構(I)及/或(II)之化合物，從而促進 CNS 神經元功能。於另一態樣，本發明提供一種維持 CNS 神經元之生存性之方法，包括對於一對象投予有效量之結構(I)及/或(II)之化合物，從而維持 CNS 神經元之生存性。投予該結構(I)及/或(II)之化合物後，該 CNS 神經元能支持軸突再生。

【0130】於另一態樣，本發明提供一種治療於需要之對象之 CNS 病症之方法，其中該 CNS 病症之症狀為軸突退化或 CNS 神經元內受傷。該方法包括對該對象投予有效量之結構(I)及/或(II)之化合物，從而促進受 CNS 病症影響之 CNS 神經元內的軸突再生。投予該結構(I)及/或(II)之化合物後，可測定

神經功能，以作為例如軸突再生之指標。也應考慮到投予該結構(I)及/或(II)之化合物後，CNS神經元之神經元功能相對於投予該結構(I)及/或(II)之化合物前之神經元功能為維持或促進。該 CNS 病症包括但不限於：腦損傷、脊髓損傷、老年癡呆症、中風、阿爾茨海默氏疾病、肌萎縮性側索硬化症（ALS/盧伽雷(Lou Gehrig's)疾病）、帕金森氏疾病、杭廷頓氏疾病、多發性硬化、糖尿病性神經病、多聚麩醯胺酸(polyQ)疾病、中風、法爾(Fahr)疾病、門客(Menke's)疾病、威爾森氏(Wilson's)疾病、腦局部缺血，和普恩蛋白(prion)病症。於例示性實施方式中，該 CNS 病症為腦損傷、脊髓損傷。在此也提供促進 CNS 中之神經元存活及軸突再生之方法。CNS 病症之特徵為軸突成長減少或衰弱或軸突退化，可能由於 CNS 神經元受傷引起(例如外傷、手術、神經壓迫、神經挫傷、神經切斷、神經毒性，或其他腦或脊髓之生理性傷害到)或神經退行性 CNS 疾病，其中該病症之症狀為軸突退化(例如阿爾茨海默氏疾病、肌萎縮側索硬化症（ALS/盧伽雷氏(Lou Gehrig's)疾病、帕金森氏疾病、多發性硬化、糖尿病性神經病、多聚麩醯胺酸(polyQ)疾病、中風，法爾(Fahr)疾病，門客(Menke's)疾病，威爾森氏(Wilson's)疾病、腦局部缺血，和普恩蛋白(prion)病症(例如 Creutzfeldt-Jakob 疾病)。於例示性實施方式，該 CNS 病症為腦損傷(例如外傷性腦損傷)或脊髓損傷(例如慢性、急性或外傷性脊髓損傷)。於另一實施方式，該 CNS 病症會影響該對象之諸如呼吸、心跳及血壓的基本重要生命功能，例如腦幹損傷或腦幹動脈瘤。

【0131】於特定實施方式，該 CNS 病症影響一對象之認知能力，例如損傷大腦皮層的腦損傷，或神經退化性 CNS 病症例如阿爾茨海默氏疾病、額顳葉癡呆、路易體癡呆、皮質基底節退化(corticobasal degeneration)、進行性核上性麻痺，和普恩蛋白病症。

【0132】於其他實施方式，該 CNS 病症影響一對象之運動及/或肌力，例如脊髓或腦損傷，或神經退化性 CNS 病症，例如帕金森氏疾病、額顳葉癡呆、路易體癡呆、皮質基底節退化、進行性核上性麻痺、杭廷頓氏疾病、多系統萎縮症(multiple system atrophy)、肌萎縮性側索硬化，和遺傳性痙攣性麻痺。

【0133】於另一實施方式，該 CNS 病症影響對象之協調，例如小腦之腦損傷或神經退化性 CNS 病症，例如脊髓小腦萎縮、弗里德的共濟失調(Friedreich's ataxia)及夏恩病症。

【0134】於前述各方法中，該 CNS 病症包括但不限於腦損傷、脊髓損傷、阿爾茨海默氏疾病、肌萎縮性側索硬化症(ALS/盧伽雷(Lou Gehrig's)疾病)、帕金森氏疾病、多發性硬化、糖尿病性神經病、多聚麩醯胺酸(polyQ)疾病、中風、法爾(Fahr)疾病、門客(Menke's)疾病、威爾森氏(Wilson's)疾病、腦局部缺血，和普恩蛋白(prion)病症(例如 Creutzfeldt-Jakob 疾病)、癡呆(例如額顳葉癡呆、路易體癡呆)、皮質基底節變性、進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、遺傳性痙攣性麻痺，和脊髓小腦萎縮。

【0135】應當了解：本發明之實施方式包括使用結構(I)或(II)之化合物以治療上任意的適應症。其他實施方式包括使

用結構(I)或(II)之化合物以製造供治療以上任意適應症之藥劑。

【0136】在此使用的用語"外傷"代表暴力、意外、骨折等造成的身體的任何身體傷害。用語"局部缺血"代表心血管病症，特性是低氧狀態，通常由於動脈血液供應受阻或血流量不足導致組織缺氧。用語"中風"代表心血管病症，其最常因在血液中的大腦形成血塊阻塞血管的流動而引起血塊或腦出血，並於本發明特定實施方式，用語中風代表缺血性中風或出血性中風。用語"心肌梗塞"代表心血管病症，特點是阻塞血液供應而導致的局部壞死。

【0137】在此使用的用詞"治療上有效量"係指化合物、材料，或含本發明化合物之組合物之量，係指對於任意醫學治療於一動物並以合理的效益/風險比以對至少一次族群的細胞產生一些所望的治療效果。對於治療神經性病症之治療有效量，係足以抑制至少一部分暴露於細胞死亡起始事件之次組細胞壞死之量。因此，治療有效量防止或極小化關連於細胞壞死之疾病進展。疾病進展可相對於預期之疾病進展以進行監控，其係基於族群研究、於個體中受控制之觀察、或兩者之結合。

【0138】於特定實施方式，化合物或醫藥製備物係口服投予。於其他實施方式，該化合物或醫藥製備物係以靜脈內投予。替代的投予路徑包括舌下、肌肉內及穿皮投予。

【0139】於特定實施方式，本發明係關於抑制細胞死亡之化合物，該化合物以結構(I)或(II)表示。於特定實施方式，本發明化合物係細胞死亡之抑制劑。於任意事件，本發明化合物

較佳以低於約 50 micromolar 的濃度，更佳為低於約 10 micromolar 之濃度，及最佳為少於 1 micromolar 之濃度，以發揮其對於抑制細胞死亡之效果。

【0140】本發明之化合物可以採用標準的中風動物模型及標準實驗步驟例如 Hara, H., et al. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. 94(5): 2007-12 記載之步驟，以進行測試。

【0141】本發明化合物係以對於人和動物醫藥品投予時，可以直接投予，或以含有例如 0.1%至 99.5%(更佳為 0.5%至 90%) 之有效成分與醫藥上可接受之擔體之醫藥組合物的形式投予。

【0142】本發明之製備物可以經口服、非經口服、局部或經直腸投予。當然以適合各種投予路徑的形式給予。例如，以片劑或膠囊劑並藉由注射、吸入、眼藥水、藥膏、栓劑等投予；藉由注射、輸液或吸入投予；藉由洗劑或藥膏局部投予；及藉由栓劑經直腸投予。較佳為口服投予。

【0143】用詞"非經口投予(parenteral administration)"及"以非經口投予(administeres parenterally)"在此指經腸及局部投予以外的投予模式，通常是利用注射，包括但不限於：靜脈內、肌內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、皮內(subcuticular)、關節骨內(intraarticulare)、囊下(subcapsular)、蛛網膜下(subarachnoid)、脊柱內和胸骨內注射和輸液。

【0144】用詞"全身性投予(systemic administration)"、"以全身性投予(administered systemically)"、"末稍投予(peripheral

administration)"及"以末稍性投予(administered peripherally)"在此指化合物、藥物或其他材料並非直接投予至中樞神經系統，使其進入到病患的系統，故進行代謝及其他過程，例如皮下投予。

【0145】此等化合物可利用任何適合的投予途徑對於人及其他動物投予，路徑包括經口、經鼻，例如利用噴霧，經直腸、陰道內、胃腸外、腦池內和局部，如利用粉劑、軟膏或滴劑，包括頰和舌下途徑。

【0146】無論所選之投予路徑，可利用該技術領域中有通常知識者已知的方法將可用於合適水合型的本發明化合物及/或本發明之醫藥組合物配方成醫藥上可接受的劑型。

【0147】該有效成分在本發明之醫藥組合物之實際劑量水平可能不同，以便獲得對於特定病患、組合物及投予模式達到理想治療反應的該有效成分之有效量，而對於病患不起毒性。

【0148】選擇的劑量水平取決於各種因子，包括所採用之特定本發明化合物或其酯、鹽或醯胺活性、投予路徑、投予時間、所採用之特定化合物之排泄速率、代謝、治療之持續時間、和所採用之特定化合物一起使用的其他藥物、化合物及/或材料、欲治療的病患的年紀、性別、體重、病況、一般健康、及先前的醫療史，及在醫學領域周知的類似因子。可使用每日、每周、每月劑量(或其他時間間隔)。

【0149】該技術領域有通常知識的內科醫師或獸醫可簡單地決定及處方所需有效量的醫藥組合物。例如內科醫師或獸醫可指示在開始時採用醫藥組合物中較所望療效低的本發明化

合物之劑量，接著逐漸增加劑量直到達成理想的效果。

【0150】 一般來說，本發明化合物合適的每日劑量為產生療效(例如抑制壞死)的最低劑量。此類有效劑量取決於上述記載的因子。針對指示的效果，一般本發明化合物對於病患之劑量為每日每公斤體重約 0.0001 至約 100 mg。較佳的每日劑量為每公斤體重 0.001 至 50 mg 化合物，更佳為每公斤體重 0.01 至 10 mg 化合物。

【0151】 若需要，可於一天中，任意地以單元劑形分成 2 次、3 次、4 次、5 次、6 次或更多次劑量並以適當的間隔分別投予該活性化合物之每日有效劑量。

【0152】 於本發明另一態樣，化合物可與其他藥劑組合投予，該其他藥劑包括(但不限於)細胞凋亡抑制劑；PARP 多(ADP-核糖)聚合酶抑制劑；Src 抑制劑；治療心血管病症之藥劑；抗發炎性藥劑、抗凝血藥劑；血纖蛋白分解藥劑；抗血小板藥劑、降脂劑、直接凝血酶抑制劑；糖蛋白 IIb/IIIa 受體抑制劑；鈣通道阻斷劑；beta-腎上腺素受體阻斷藥劑；環氧合酶(例如 COX-1 與 COX-2)抑制劑；血管收縮肽(angiotensin)系統抑制劑(例如血管收縮肽轉變酵素(ACE) 抑制劑)；腎素抑制劑；及/或結合於細胞黏附分子及抑制白血球附著於此分子(例如多肽、多株及單株抗體)之藥劑。關於這方面的適當組合藥劑也揭示於美國專利號 7,491,743，並在此將其揭示完整引入作為參考。

【0153】 本發明之實施方式也提供抑制細胞壞死之二或更多化合物之組合(例如在此揭示之化合物與抑制壞死之額外藥

劑)。本發明也提供抑制細胞壞死之一或更多化合物與額外的一或更多藥劑或化合物的組合(例如治療疾病、病症或感染之其他治療化合物，例如細胞凋亡抑制劑)。

【0154】本發明也提供一種套組，包括一或更多本發明化合物或組合。套組也可包括在此記載之一或更多額外的藥劑或化合物。該套組之不同成分可以在不同容器內提供。該套組可分隔以封閉限制該等容器。該套組也可包括依照本發明來使用化合物之指示。

【0155】如在此記載，套組例如分隔化的套組包括化合物或藥劑存放在分開容器內的任意套組。此類容器的實例包括但不限於小玻璃容器、塑膠容器、或塑膠條或紙。特別佳的容器類型能使熟練的工作者有效率地將試劑從一隔間移到另一隔間，以使得樣本及試劑不會交互污染，且各容器的藥劑或溶液能以定量方式從一隔間加到另一隔間。此類容器包括但不限於接納本發明之化合物或化合物及/或其他藥劑之組合的容器。一或更多化合物或藥劑能以粉末(例如凍乾粉)或沉澱物的形式提供。此類化合物能於投予前在溶液中懸浮，其可作為套組的一部分或分開提供。套組中可包括其他形式的化合物或藥劑，例如在此記載之液體、凝膠、固體。單一套組中的不同化合物及/或藥劑可以不同形式提供。

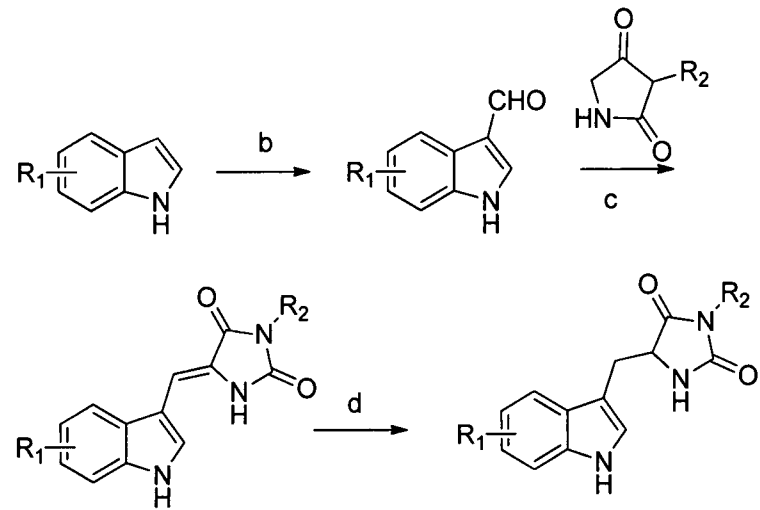
【0156】以下提供的實施例及製備進一步說明及例示本發明化合物及測試此類化合物的方法。應當了解本發明之範疇不限於以下實施例的範疇。於以下的實施例、本發明說明書及申請專利範圍中，除非特別指明，有旋光性中心的分子係以外消

旋體的混合物之形式存在。單一鏡像異構物可利用該技術領域中有通常知識者已知的方法獲得。

【0157】 IV. 合成方法

【0158】 於其他實施方式，本揭示提供改良的製備吲哚-乙內醯脲化合物之方法，其於一些實施方式為有效的細胞壞死抑制劑。雖已有人提出其他相關化合物的合成法，但此等較早的方法並不夠健全以供大規模製造或製備及篩選大量多岐的類似物。尤其在此完整引入作為參考的美國專利號 7,491,743，提供此等化合物的 3 種合成路徑。於其中第 1 路徑，說明於比較反應方案 1a，係利用醛醇反應將吲哚-3-羧醛片段連接到乙內醯脲片段(方案 1a，步驟 c)。接著利用氫化/還原獲得目標產物(方案 1a，步驟 d)。此方法的缺點為獲得的目標產物為非旋光性，且須經各種不同路徑來製備經取代的吲哚取決於所欲的取代。

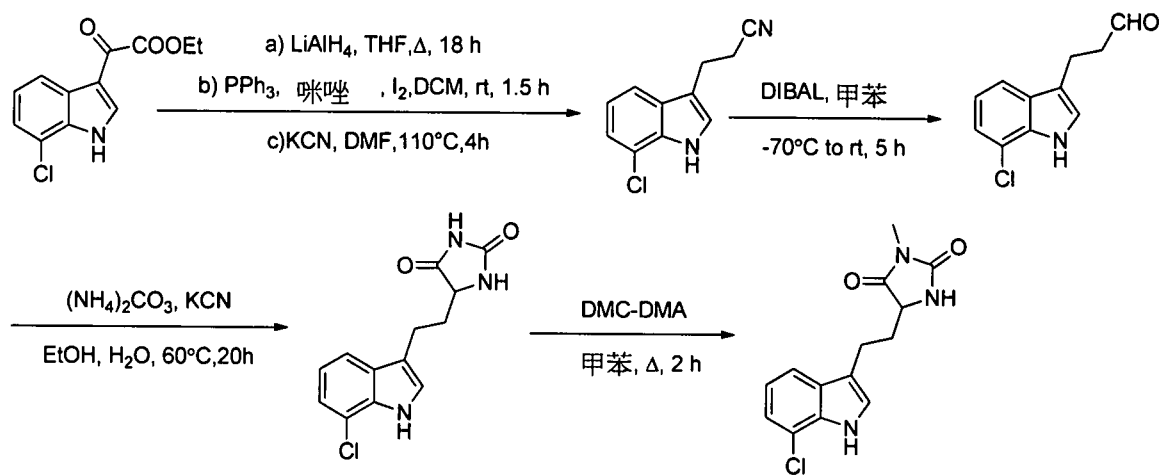
【0159】 比較反應方案 1



【0160】 第 2 種製備吲哚-乙內醯脲化合物之方法記載於美國專利號 7,491,743，說明於比較反應方案 2。於此方案，醛係利用還原、碘化、氰基取代及氰基還原而獲得。接著目標產物

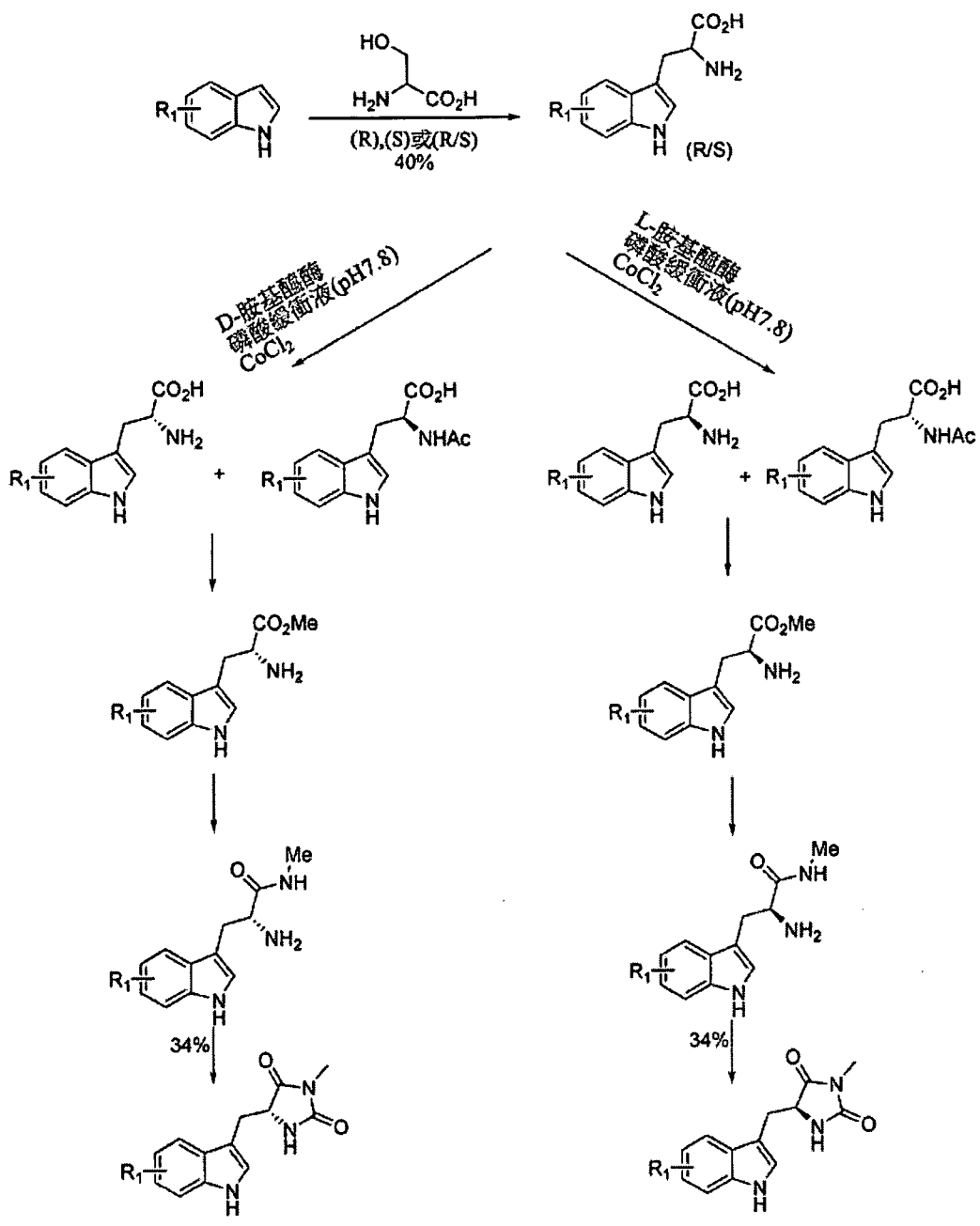
在碳酸銨、氰化鉀的存在下環化，再進行烴基化以獲得。由於其為非旋光性產物、線性合成策略及氰化鉀的毒性，此路徑也不適於多岐的合成方法及大規模製造。

【0161】 比較反應方案 2

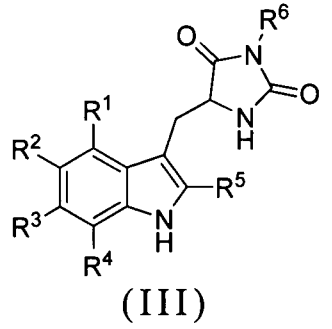


【0162】 比較反應方案 3 說明記載於美國專利號 7,491,743 的第 3 方法。於此方法，N-乙醯基色胺酸衍生物藉由在乙酸及乙酸酐中混合吲哚與絲胺酸而獲得。接著目標產物藉由動力學離析、甲基化、胺化及最後與三光氣反應而獲得。雖此方法提供旋光性產物，但由於合成路徑長而無效率且反應產率低(與絲胺酸反應的產物的產率僅 40%，以三光氣環化的產率 34%)，且仍須使用酵素以獲得所欲之旋光性純度。

【0163】 比較反應方案 3



【0164】相對於上述方法，本揭示方法可修正成高產率、大規模製造且無須動力學離析。因此於一些實施方式，本發明提供一種製備具有以下結構(III)之化合物或其在醫藥上可接受之鹽、前驅藥、立體異構物或互變異構物之方法：



【0165】

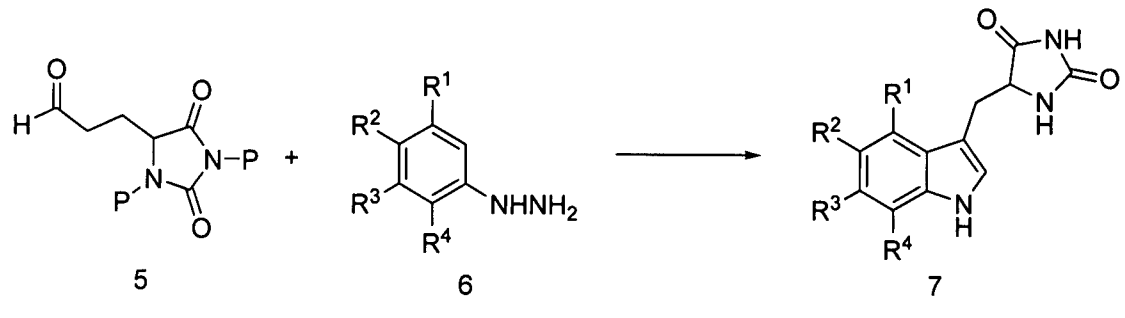
其中：

R^1 、 R^2 、 R^3 與 R^4 各獨立地為 H、鹵素或 C_1 - C_6 烴基；

R^5 為 H 或鹵素；

R^6 為 H、 C_1 - C_6 烴基、 C_1 - C_6 烯基、芳烴基、環烴基烴基或雜環烴基，該方法包括依反應方案 1，使醛(5)或其鹽、立體異構物或互變異構物和苯基聯胺(6)或其鹽反應以獲得(7)或其鹽、立體異構物或互變異構物：

【0166】 反應方案 1



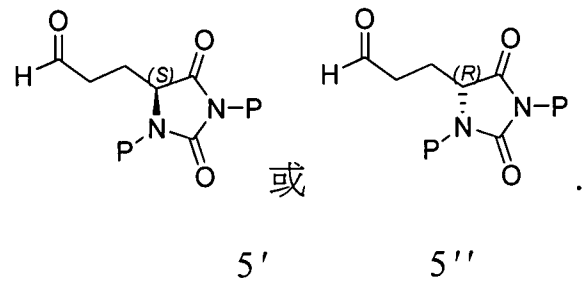
其中 P 各自獨立地為 H 或保護基。於一些實施方式，P 各自為 H。於其他實施方式，P 各自為保護基，例如丁氧基羰基(Boc)。

【0167】 於反應方案 1 之例示性實施方式，化合物 5 於醇溶劑(例如甲醇或乙醇)中溶劑化，接著使化合物 6 與已溶劑化的化合物 5 接觸。於接觸(例如攪拌)足以反應之時間後，添加諸如硫酸或磷酸的酸到混合物中以獲得化合物 7。於各種實施方式，在添加酸前，將 5 與 6 之混合物於約 10-50℃ 或約 10-30℃ 攪拌。於一些其他的實施方式，在添加酸後，將反應溫度升高至約 95-100℃，並持續一段足夠長的時間。

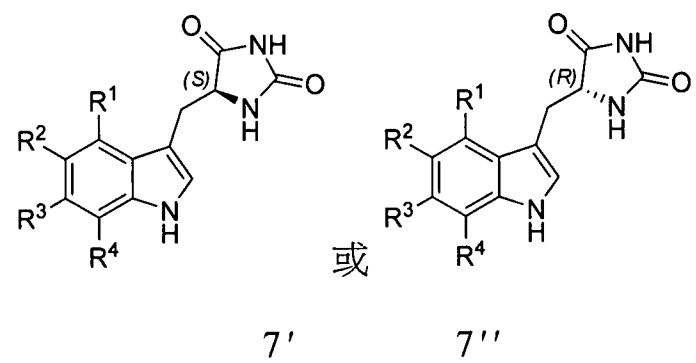
【0168】 依反應方案 1，化合物 5 與 6 在化合物 5 與 6 之混

合物中能以各種濃度存在。例如於一些實施方式，化合物 5 對 6 之莫耳比的範圍為約 1:0.9 至約 1:1.1，例如約 1:1。化合物 5 一般在每 10-20 mL 溶劑之含量為約 1 克。

【0169】可使用化合物(5)的不同鏡像異構物，其取決於最終產物之所欲的立體化學。因此，於一些實施方式，醛(5)有以下結構(5')或(5'')之一：

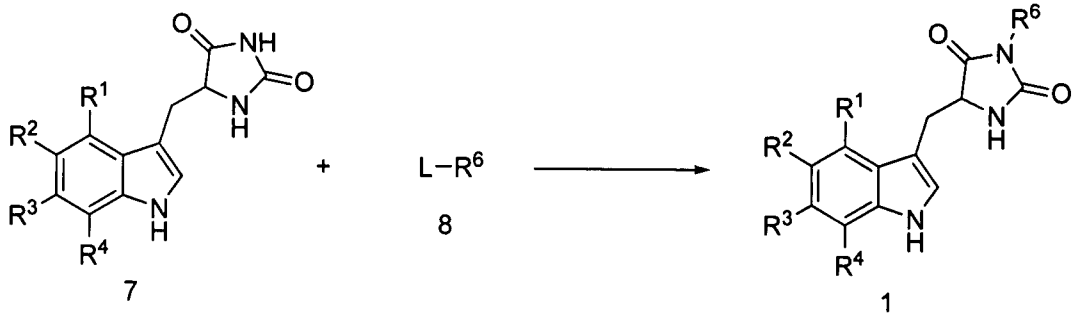


【0170】該技術領域中有通常知識者可知，化合物(7)之立體化學來自化合物(5)及其他前驅物的立體化學。於一些實施方式，化合物(7)有以下結構(7')或(7'')之一：



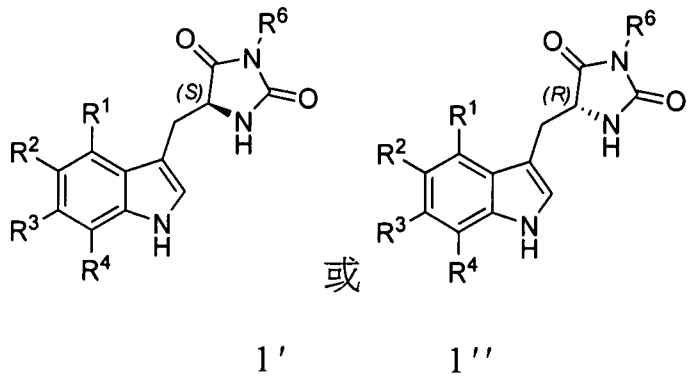
【0171】本揭示方法對於製備具有各種不同 R⁶ 基之結構(III)的化合物為有用。例如，於一些實施方式，R⁶ 為 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烯基、芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基，該方法更包括依反應方案 2，使化合物(7)或其鹽、立體異構物或互變異構物與烷基化劑(8)反應以獲得(1)或其鹽、立體異構物或互變異構物：

【0172】 反應方案 2



其中 L 為脫離基。

【0173】 在此，最終產物之立體化學一般受前驅物的立體化學控制。於各種實施方式，化合物(1)有以下結構(1')或(1'')之一：



【0174】 可於此方法採用該技術領域已知的烷基化劑。於各種實施方式，脫離基為鹵素，例溴或碘。於一些不同的實施方式，脫離基為磺酸根，例如對甲苯磺酸根或三氟甲磺酸根。

【0175】 依反應方案 2 以供化合物 7 之烷基化之條件，可由該技術領域中有通常知識者簡單地決定。於一些實施方式，將化合物 7 溶於溶劑，對於此混合物添加烷基化試劑(L-R⁶)及鹼，接著攪拌該反應混合物。針對此目的的例示性溶劑包括極性及非質子溶劑，例 DMSO 或 DMF。溶劑量可為不同，於特定實施方式，溶劑量依據化合物 7 為約 10-40 mL/g。

【0176】 有些實施方式包括採用鹼以影響說明於反應方案

2 的反應。於一些實施方式，鹼為鹼金屬碳酸鹽或有 1-4 個碳原子的三級烷基胺。於特定實施方式，該鹼金屬碳酸鹽為碳酸鉀、碳酸銨或碳酸鈉。於其他實施方式，該三級烷基胺為三乙胺。所採用的鹼量可改變，一般為每莫耳化合物 7 中約 1.2-1.5 莫耳鹼，例如每莫耳化合物 7 中約 1.5 莫耳鹼。

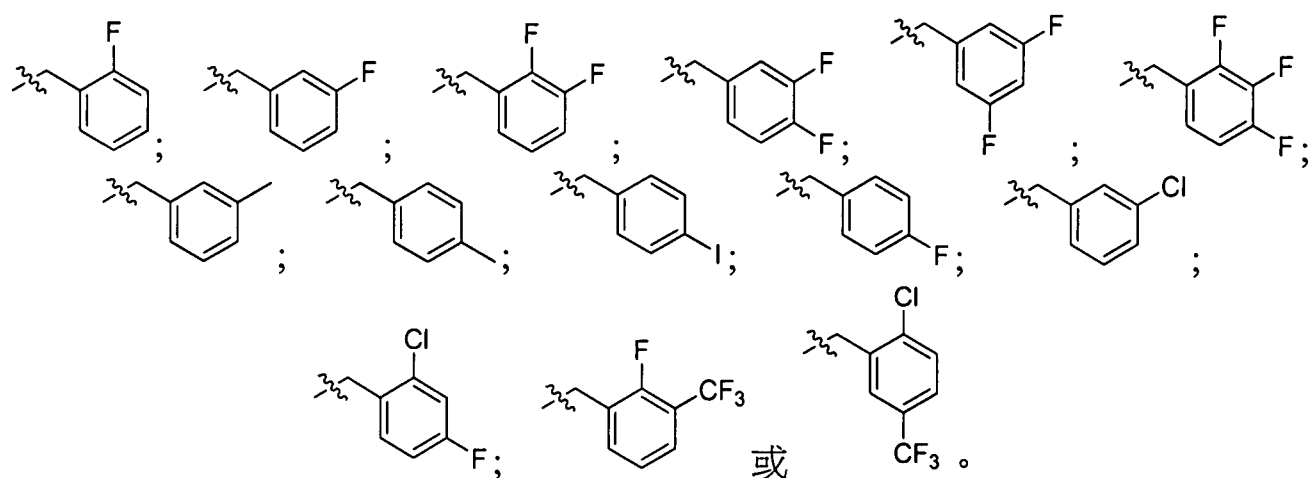
【0177】 於各種實施方式，該烴基化試劑之含量為每莫耳化合物 7 中為約 1.2-1.5 莫耳，例如每莫耳化合物 7 中為約 1.5 莫耳。於其他各種實施方式，化合物(7)之烴基化係於約 0-80 °C，例如於約 10-30°C 實施。於其他實施方式，該烴基化試劑 (L-R⁶) 為對甲苯磺酸甲酯，或 L-甲基，其中 L 為鹵素。

【0178】 具有不同 R⁶ 部分的化合物可藉由選擇適當的烴基化試劑以製備。於一些實施方式，R⁶ 為 C₁-C₆ 烴基，例如於一些實施方式，R⁶ 為甲基。於其他實施方式，R⁶ 為乙基、丙基、異丙基或丁基。R⁶ 為甲基之實施方式中，通常使用甲基碘作為烴基化試劑。於一些實施方式，C₁-C₆ 烴基經取代。於其他實施方式，C₁-C₆ 烴基未經取代。

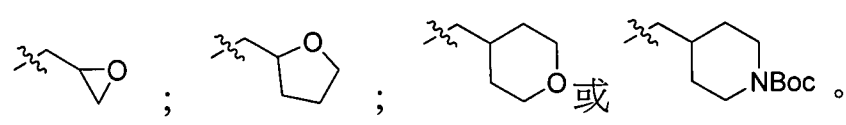
【0179】 於各種不同的實施方式，R⁶ 為芳烴基。於一些實施方式，該芳烴基經取代。於其他實施方式，該芳烴基未經取代。芳烴基之芳基部分可為任意若干個芳基部分，包括苯基、聯苯基及酚基部分。

【0180】 於一些特定的實施方式，R⁶ 為苄基。例如於一些實施方式，R⁶ 有以下的結構：

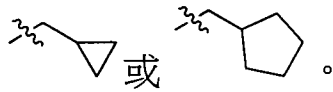
【0182】於一些其他特定實施方式， R^6 有以下結構之一：

*Cc1cccnc1

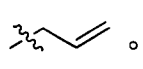
65



【0185】於一些不同的實施方式， R^6 為環烴烴基，例如環丙基或環戊基。例如以下結構之一：



【0186】於一些不同的實施方式， R^6 為 C_1 - C_6 烯基。例如於一些實施方式 R^6 有以下結構：



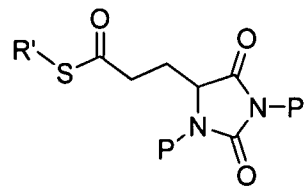
【0187】結構(III)之化合物中 R^5 為鹵素(即 $R^{5'}$)者，可於各種實施方式中藉由更包括以鹵化試劑處理化合物(1)之方法來製備，以形成結構(III)之化合物，其中 R^5 為鹵素。於一些實施方式，例示性鹵化試劑為 N-溴琥珀醯亞胺或 N-氯琥珀醯亞胺，其可採用該技術領域中有通常知識者可推知的莫耳比。

【0188】於一些實施方式，製備其中 R^5 為鹵素之結構(III)化合物的方法，包括：使化合物(III)(依反應方案 2 製備)在鈍性環境(例如 N_2)下溶於溶劑，添加鹵化試劑，將此混合物加熱回流充分時間以進行鹵化(例如約 3-6 小時)。

【0189】供鹵化化合物(III)之一般溶劑包括非極性溶劑，例如 CCl_4 。溶劑用量可依該技術領域中有通常知識者的知識而變。

【0190】已鹵化的產物可依普通程序純化。於一些實施方式，係將反應混合物冷卻至室溫並過濾。接著將濾液濃縮並以快速層析純化。程序及快速層析之移動相由該技術領域的一般實務挑選。

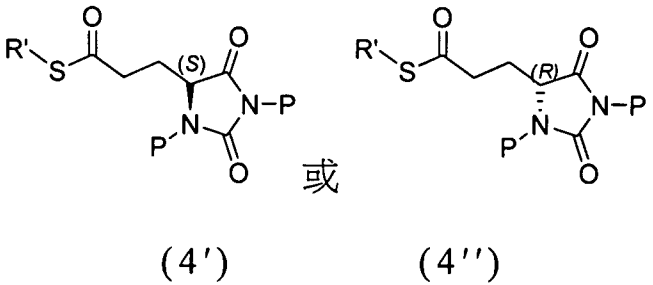
【0191】於前述方法的一些實施方式，醛(5)係以受保護的形式提供。保護基可在依反應方案 1 與化合物(6)反應前移除。例示性脫保護條件包括還原，例如氫化。因此，於一些實施方式，醛化合物(5)藉由還原化合物(4)以製備：



(4)

【0192】其中 R' 為 C₁-C₆ 烷基。於一些實施方式，R' 為乙基 (Et)。

【0193】再者，最終產物的立體化學取決於中間化合物之立體化學，故於一些實施方式，化合物(4)有以下結構(4')或(4'')之一：



(4')

(4'')

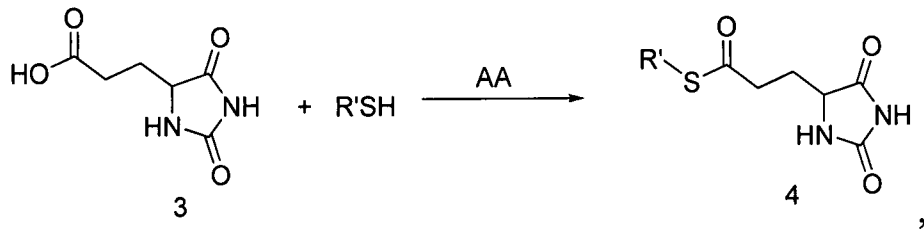
【0194】於特定實施方式，化合物(5)係由化合物(4)在供氫化的條件下製備，例如，藉由以鈀及三乙基矽烷來處理化合物(4)。一般來說，Pd 為 Pd/C(例如 10%的 Pd/C)。於一些實施方式，三乙基矽烷之體積相對於 Pd/C 重量之比例範圍為約 10:1 至約 30:1，例如約 20:1。於特定實施方式，三乙基矽烷相對於化合物 4 之比例範圍為約 1:1 至約 5:1，例如約 3:1。

【0195】可使用各種對於該技術領域中有通常知識者為熟悉的不同條件以還原化合物 4。例如於一些實施方式，將化合

物(4)溶於溶劑並於冰浴中冷卻，再加入還原劑。於一些例示性實施方式，將獲得的反應混合物在冰浴攪拌 3~5 分鐘，並回到室溫 0.5~1 小時以提供化合物 5。一般還原化合物(4)的反應的溫度為約 -10-40℃，例如約 0-30℃。

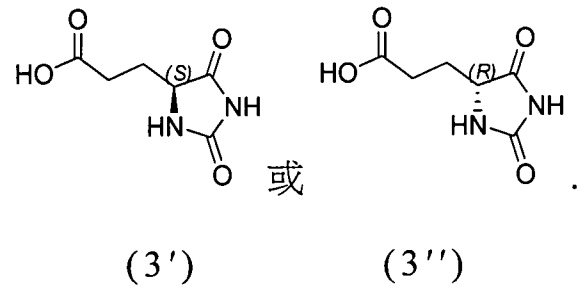
【0196】一般供還原化合物(4)之溶劑包括四氫呋喃及二氯甲烷。基於化合物 4，溶劑量可變且為一些實施方式的範圍約 10-40 mL/g。

【0197】於其他實施方式，化合物(4)係依反應方案 3 從相應的酸(3)中製備：



其中 AA 為酸活化試劑，例如 DCC、EDCI，或其他該技術領域已知的活化劑。

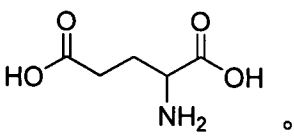
【0198】於一些更特定的實施方式，化合物(3)有以下結構(3')或(3'')之一：



【0199】為了合成化合物 4，一般程序包括溶解化合物(3)於溶劑，並於冰浴冷卻。接著可加入活化(縮合)試劑、烷硫醇(例如乙硫醇)及光學催化劑。接著將反應混合物於冰浴攪拌 5-15 min(例如 10 min)，並回溫到室溫 2-3 小時以提供化合物 4。

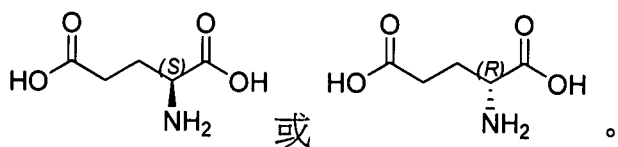
【0200】於前述方法之其他實施方式，化合物(3)由具有以

下結構(2)之胺基酸製備：

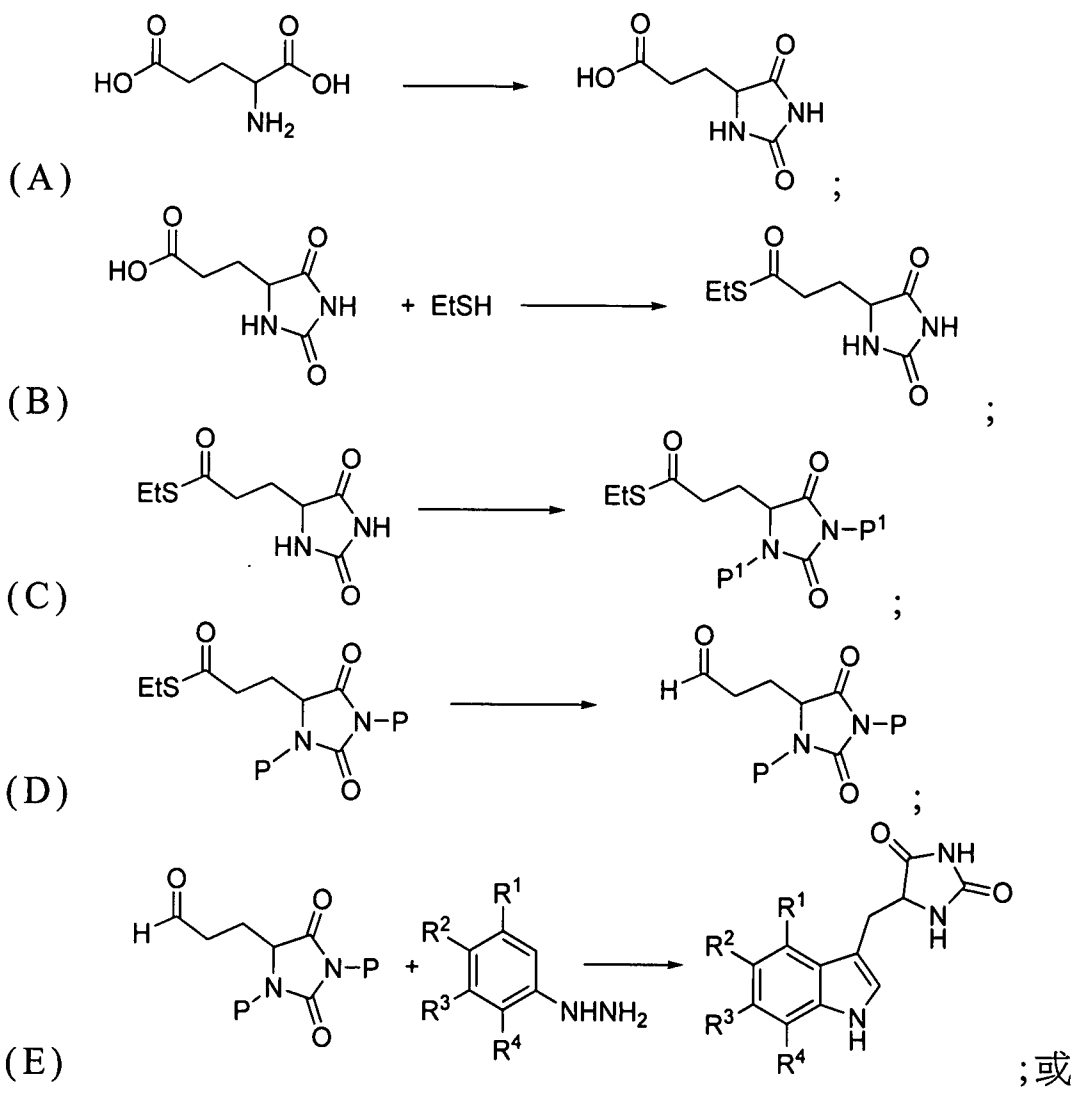


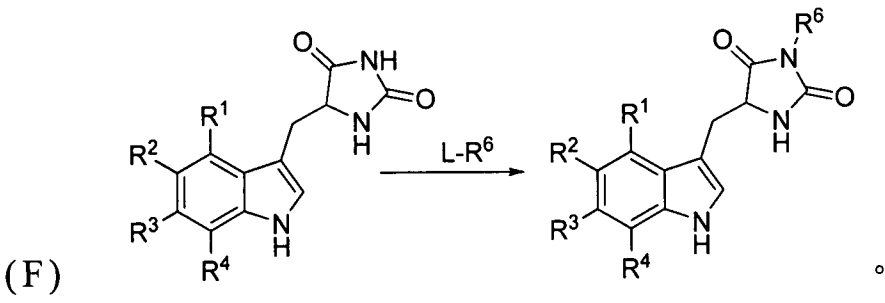
(2)

【0201】於各種實施方式，化合物(2)有以下結構(2')或(2'')之一：



【0202】於其他實施方式，該方法包括一或更多以下變形(A)、(B)、(C)、(D)、(E)或(F)：



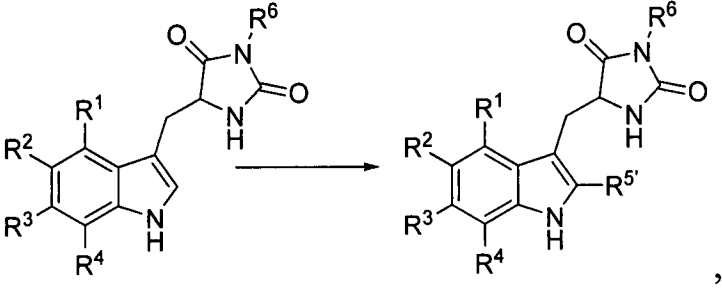


【0203】

其中，
P 各自獨立地為 H 或保護基；
P¹ 各自獨立地為保護基；
L 為脫離基。

【0204】於前述一些實施方式，方法包括變形(E)及至少(A)、(B)、(C)、(D)及/或(F)之一。於各種實施方式，方法包括變形(D)與(E)。於其他實施方式，該方法包括變形(A)、(B)、(C)、(D)、(E)及(F)之各者。

【0205】於其他實施方式，該方法更包括以下變形：



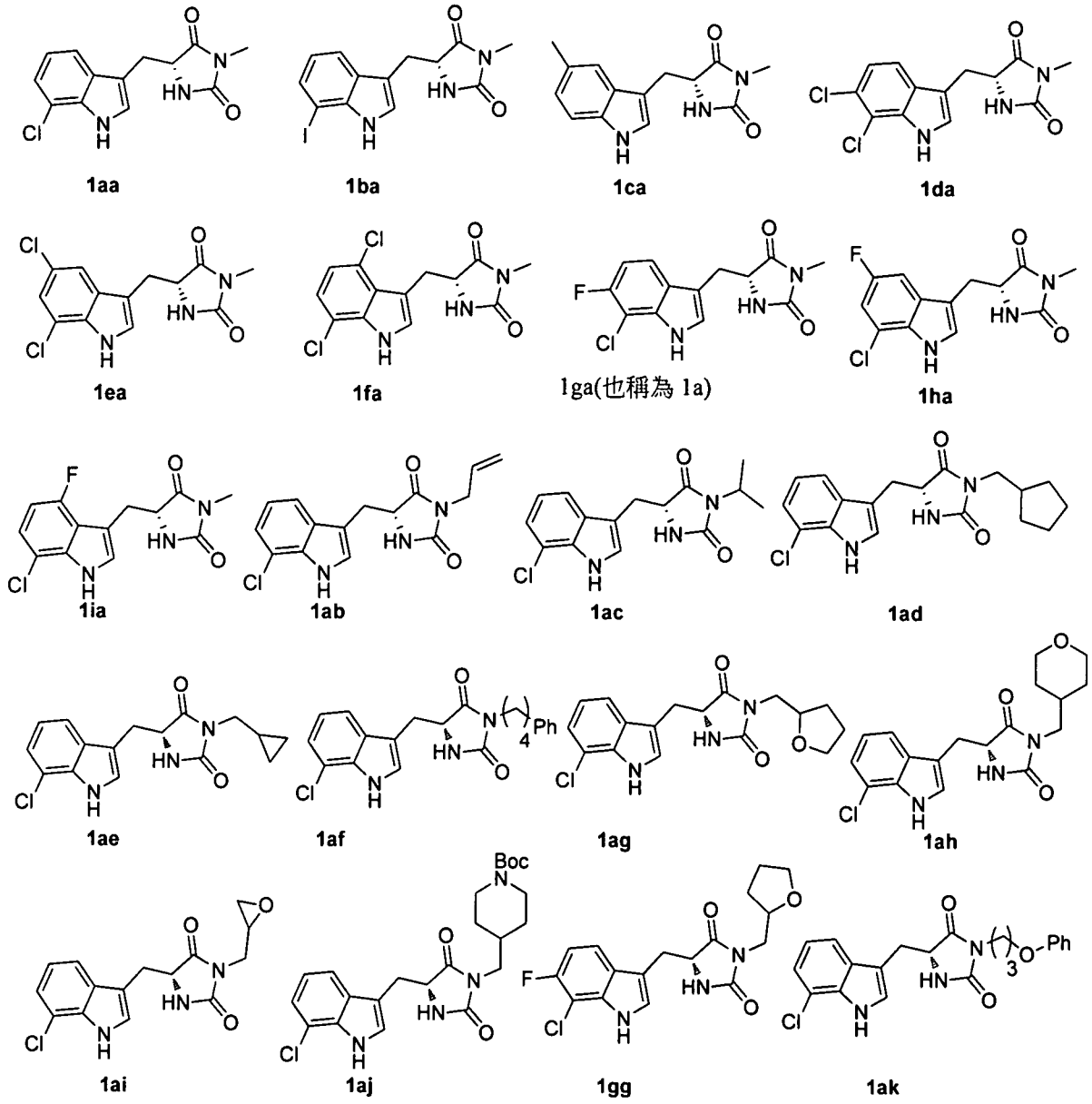
其中 R^{5'}為鹵素。

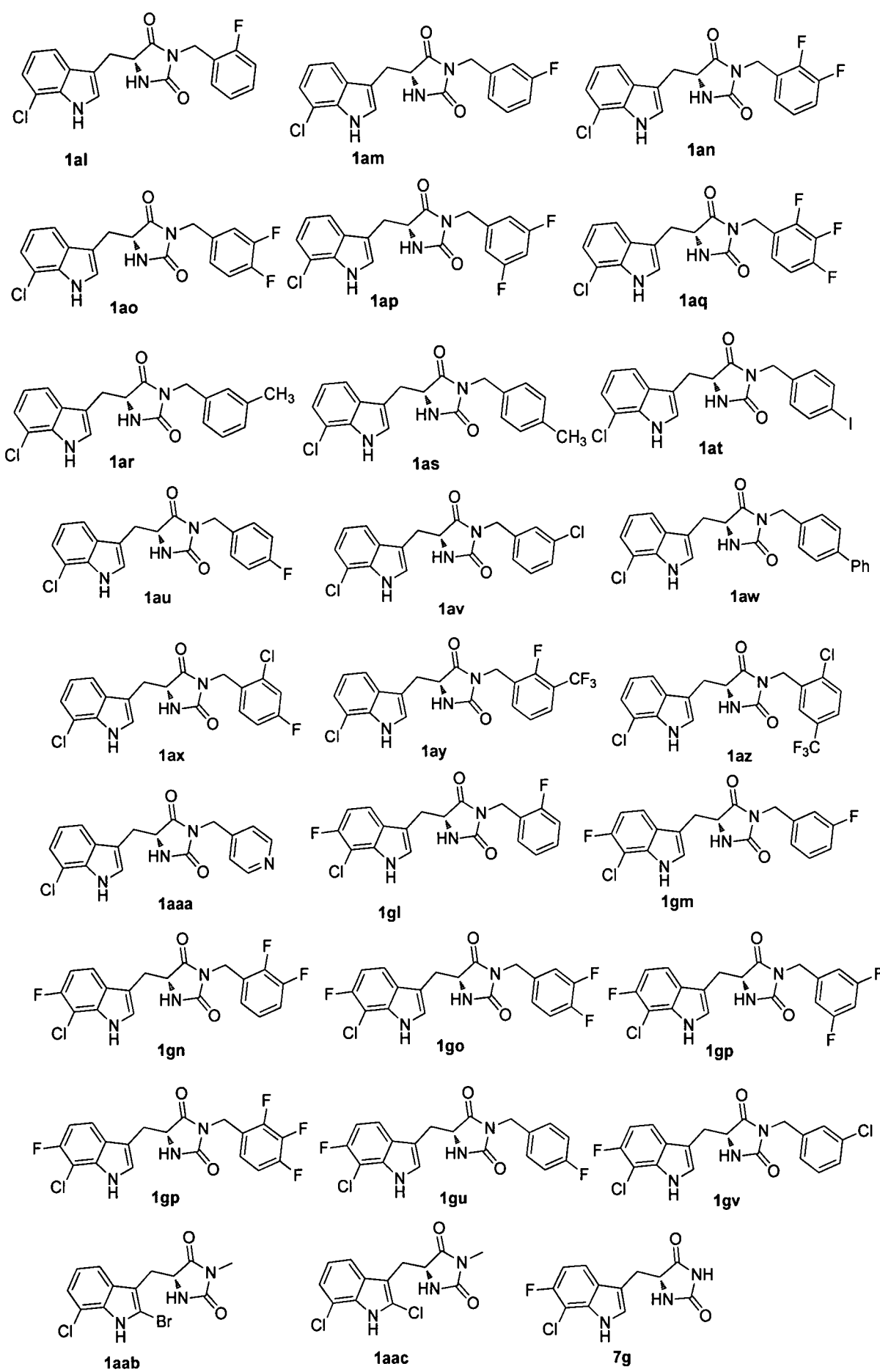
【0206】在此記載之合成方法可用於製備各種結構(III)之吡啶-乙內醯脲化合物。於一些實施方式，化合物為其中 R¹ 為 H、Cl 或 F 之化合物。於其他實施方式，R² 為 H、Cl 或 F。於另一實施方式，R³ 為 H、Cl 或 F。於其他實施方式，R⁴ 為 H、Cl 或 I。於一些更特定的實施方式，R¹ 為 H、R² 為 H、R³ 為 F，且 R⁴ 為 Cl。於其他實施方式，R¹、R² 及 R³ 各自為 H，且 R⁴ 為

Cl。於前述各種實施方式， R^6 為甲基，於其他實施方式， R^6 為苄基，其可為未取代或以一或更多鹵素取代。

【0207】於其他實施方式 R^5 為 H。於不同的實施方式， R^5 為 Br 或 Cl。

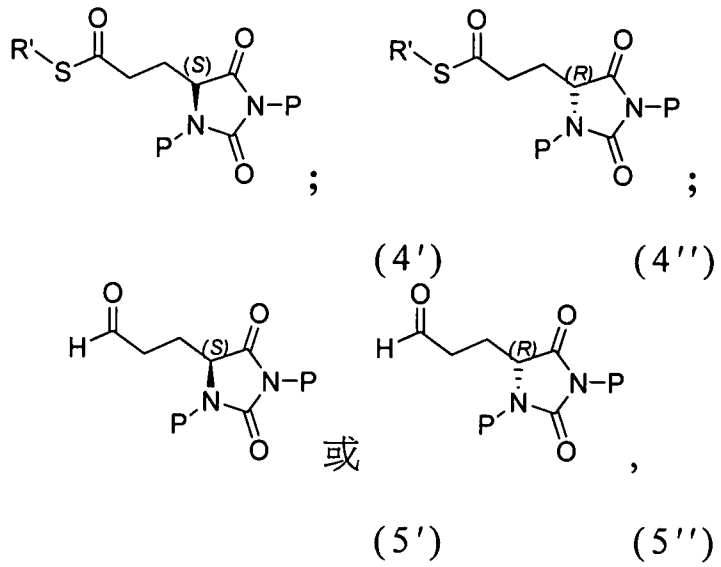
可依該方法之各種實施方式製備的例示性化合物包括以下化合物：





【0208】 也提供在上述合成方法中有用的化合物。因

此，於一些實施方式，本發明提供有以下結構(4')或(4'')之一的化合物，或其鹽或互變異構物：



【0209】 其中：

P 各自獨立地為 H 或保護基；

R'為 C₁-C₆ 烷基，例如乙基。

【0210】 也提供(4')與(4'')或(5')與(5'')之混合物(例如外消旋混合物)。

【0211】 該技術領域中有通常知識者應了解在此記載的過程中，中間化合物之官能基可能須以適當的保護基保護。此類官能基包括羥基、胺基、巰基及羧酸。針對羥基之適當的保護基包括三烷基矽基或二芳基烷基矽基(例如第三丁基二甲基矽基、第三丁基二苯基矽基或三甲基矽基)、四氫吡喃基、苄基等。針對胺基、甲脒基及胍基之適當保護基包括第三丁氧羰基、苄氧羰基等。針對巰基之適當保護基包括-C(O)-R''(其中 R''為烷基、芳基或芳基烷基)、對甲氧苄基、三苯甲基等。針對羧酸之適當保護基包括烷基、芳基或芳基烷基酯。保護基可依該技術領域中有通常知識者已知及在此所述之標準方法加入

或移除。保護基之使用詳述於 Green, T.W. 與 P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis*(1999), 3rd Ed., Wiley。該技術領域中有通常知識者應當了解：保護基可為聚合物樹脂，例如 Wang 樹脂、Rink 樹脂或 2-氯三苯甲基氯化物樹脂。

【0212】對於該技術領域中有通常知識者而言，本發明之經保護之衍生物雖可能無藥理活性，但對哺乳動物投予且隨後在體內代謝以形成具有藥理活性之本發明化合物。此類衍生物可記載為“前驅藥”。本發明之化合物之所有前驅藥包括在本發明之範疇內。

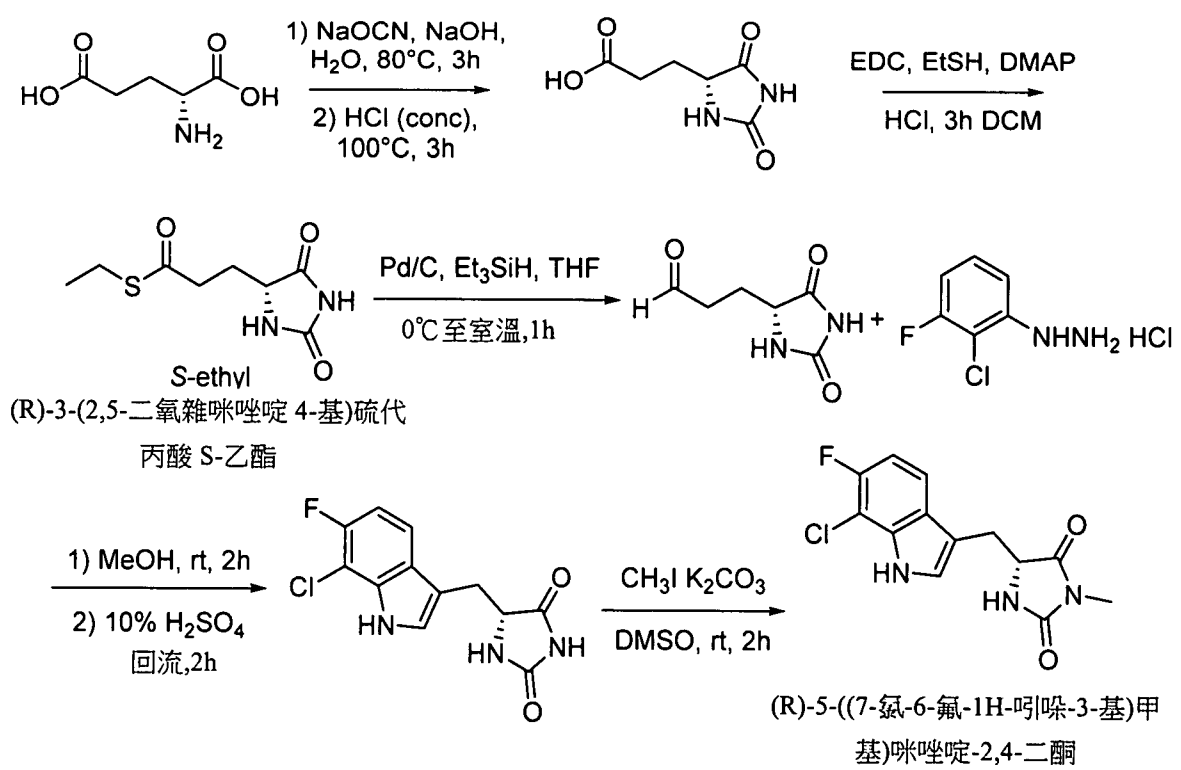
【0213】再者，以游離鹼或酸形存在的所有結構(I)之化合物可藉由以適當的無機或有機鹼或酸依該技術領域中有通常知識者已知的方法處理，以轉變成其醫藥上可接受之鹽。本發明化合物之鹽可利用標準技術轉變成其游離鹼或酸。

【0214】實施例

所有非水性反應係於氮氣環境下在經烘箱或直火乾燥的玻璃容器中實施。除非另有指明，所有的化學品係由商業供應商購買並直接使用。反應係有磁性攪拌子攪拌，並以帶有預塗佈之 250 μ m 矽膠板之薄層層析(TLC)監控，以 UV 或在碘室內可見化。快速層析係使用矽膠 (100-200 mesh) 實施。針對 ^1H NMR 之化學位移係相對於氯仿 (δ 7.26)、甲醇 (δ 3.31) 或 DMSO(δ 2.50)報告。

【0215】實施例 1

製備 (R)-5-((7-氯-6-氟-1H-吡啶-3-基)甲基)-3-甲基咪唑啉-2,4-二酮(IA)



【0216】 (R)-3-(2,5-二氧雜咪唑啉 4-基)丙酸：於 10℃ 將 NaOH(12.5 M, 80 mL, 1.0 mol)滴加到 D-麩胺酸(147 g, 1.0 mol) 於水(120 mL)之懸浮液。將此混合物於室溫攪拌 10 分鐘，再加入 NaOCN(71.6 g, 1.1 mol)。將反應加熱到 80℃ 3 小時。加入濃 HCl(183 mL, 2.2 mol)，同時以冰浴維持溫度在 20℃ 以下。將獲得之混合物回流 3 小時，然後不攪拌而冷卻到室溫 12 小時，直到沉澱出白色固體。將混合物過濾並水洗(100 mL × 2)，於真空中乾燥而獲得白色固體之目標產物(122 g, 71%, 99% ee)。

【0217】 (R)-3-(2,5-二氧雜咪唑啉 4-基)硫代丙酸 S-乙酯：對於溶於 200 mL DCM 之 (R)-3-(2,5-二氧雜咪唑啉 4-基)丙酸(0.1 mol, 17.2 g)溶液，按順序添加 EDC(0.11 mole, 21 g)、EtSH(0.1 mol, 6.2 g)及 DMAP(0.008 mol, 0.97 g)，同時以冰浴將反應混合物冷卻至 0℃。維持反應溫度 10 分鐘，然後移除冰

浴以容反應溫度回到室溫 3 小時。反應以 TLC(SiO_2 , 100% 甲醇)監測。一旦完成時，藉由加入 0.5 M HCl(100 mL)使反應淬滅。將粗製反應混合物過濾並將水相以 DCM(100 mL $\times$ 2)萃取。將有機相於真空中濃縮，以生成白色固體。將濾餅於水(200 mL)中製成漿體以移除乙烷硫醇。將漿體過濾並將濾餅乾燥，以獲得白色固體之目標產物(17.5 g, 81%)。 ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63(s, 1H), 7.94(s, 1H), 4.09 – 3.91(m, 1H), 2.82(q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.74 – 2.60(m, 2H), 2.03 – 1.90(m, 1H), 1.82 – 1.70(m, 1H), 1.16(t, J = 7.4 Hz, 3H)。

【0218】 (R)-3-(2,5-二氧雜咪唑啶 4-基)丙醛：對於溶於 THF(20 mL)之 (R)-3-(2,5-二氧雜咪唑啶 4-基)硫代丙酸 S-乙酯(10 mmol)溶液於冰浴冷卻至 0°C，加入 10% Pd/C(0.2 g)及 Et_3SiH (4.1 mL, 30 mmol)。5 分鐘後將冰浴移除，使反應在室溫攪拌進行 1 小時，同時以 TLC(SiO_2 , DCM/甲醇 = 10:1)監測。藉由過濾移除固體 Pd/C，並將粗製反應混合物於真空中濃縮，以獲得目標產物。此粗產物直接使用在下一合成步驟而不進一步純化。

【0219】 (R)-5-((7-氯-6-氟-1H-吡啶-3-基)甲基)咪唑啶-2,4-二酮：對於(R)-3-(2,5-二氧雜咪唑啶 4-基)丙醛(10 mmol)溶於甲醇(20 mL)之溶液，添加(2-氯-3-氟苯基)聯胺鹽酸鹽(10 mmol)。使反應於室溫攪拌進行 2 小時，同時以 TLC(SiO_2 , DCM/甲醇 = 10:1)監測。當反應完成時，於真空中移除甲醇，粗產物為暗棕色固體。接著將混合物於 10% H_2SO_4 (20 mL)回流 2 小時，同時以 TLC(SiO_2 , DCM/甲醇 = 10:1)監測反應。反應完成

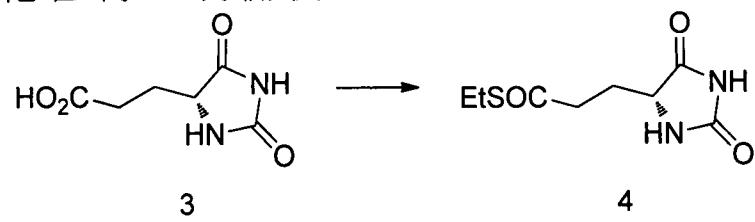
後，將混合物冷卻到室溫。將混合物以乙酸乙酯(4 × 10 mL)萃取，將有機相合併並以無水 Na₂SO₄ 乾燥。將產物過濾並於真空中濃縮，以管柱層析(SiO₂)純化並再結晶，以獲得目標產物(0.85 g, 33% 99.3% ee)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.45(s, 1H), 10.37(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.52(dd, *J* = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 7.21(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.03(dd, *J* = 10.2, 8.8 Hz, 1H), 4.33(t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.06(dd, *J* = 4.4, 3.1 Hz, 2H); ¹³C NMR(126 MHz, DMSO-d₆) δ 176.08, 157.82, 155.12, 153.23, 133.46, 126.06, 118.75, 110.09, 108.18, 102.27, 58.58, 26.67; ESI-MS *m/z* 282.4(M + H)⁺; MALDI-HRMS *m/z* , 計算為 C₁₂H₉ClFN₃O₂(M)⁺ 281.0367, 實測為 281.0361。

【0220】(R)-5-((7-氯-6-氟-1H-吡啶-3-基)甲基)-3-甲基咪唑啉-2,4-二酮：對於溶於 2 mL DMSO 之(R)-5-((7-氯-6-氟-1H-吡啶-3-基)甲基)咪唑啉-2,4-二酮(1 mmol)溶液，加入甲基碘(1.5 mmol)及 K₂PO₄(1.5 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌 2.5 小時，同時以 TLC(SiO₂, DCM/甲醇=10:1)監測。當反應完成，以 5 mL 水淬滅並以乙酸乙酯(3 × 5 mL)萃取。合併有機相，以無水 Na₂SO₄ 乾燥。過濾產物，於真空中濃縮，並使用管柱層析(SiO₂)純化以獲得目標產物(75%, 98.9% ee)。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.48(s, 1H), 8.22(d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 7.50(dd, *J* = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 7.20(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.02(dd, *J* = 10.1, 8.7 Hz, 1H), 4.35(t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.11(dd, *J* = 15.0, 4.6 Hz, 1H), 3.05(dd, *J* = 14.9, 5.6 Hz, 1H), 2.62(s, 3H); ¹³C NMR(126 MHz, DMSO-d₆) δ 174.52, 157.33, 155.10, 153.22,

133.52, 126.45, 118.66, 110.08, 108.33, 102.45, 57.44, 26.89, 24.27; ESI-MS m/z 318.1(M + Na)⁺; ESI-HRMS m/z 計算為 C₁₃H₁₁ClFN₃NaO₂(M + Na)⁺ 318.0416, 實測為 318.0428。

【0221】 實施例 2

【0222】 化合物 4 製備例



【0223】 對於溶於 200 mL DCM 之化合物 3(0.1 mol, 17.2 g)溶液，依序加入冰浴(0-5 °C)中之 EDCI(0.11mol, 21 g)、EtSH(0.1mol, 6.2 g)及催化劑 DMAP(0.008mol, 0.97 g)。維持溫度 10 min 後移除冰浴，繼續在室溫攪拌 2.5-3 h 直到 TLC 檢測到反應完成(以 MeOH 洗提)。反應接著藉由添加 100 mL 0.5 mol/L HCl 溶液以淬滅。然後攪拌 2 分鐘後將反應混合物過濾並分離濾液，將水相以 100 mL DCM 萃取 2 次。從合併的有機相獲得白色固體並在真空中濃縮。將固體及濾餅在 200 mL 水中製成漿體以移除乙烷硫醇。藉由過濾及將濾餅乾燥以獲得最終產物。(17.5 g, 81%), ¹H NMR(500 MHz, dmso-d₆) δ 10.63(s, 1H), 7.94(s, 1H), 4.09 – 3.91(m, 1H), 2.82(q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.74 – 2.60(m, 2H), 2.03 – 1.90(m, 1H), 1.82 – 1.70(m, 1H), 1.16(t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

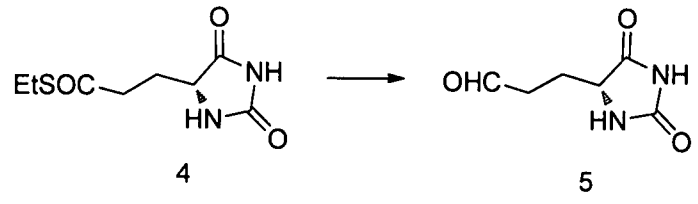
【0224】 化合物 4 係依上述方法及條件，採用不同的縮合試劑及溶劑以獲得。結果整理如下表 2:

【0225】 表 2. 製備化合物(4)之例示性條件

編號	溶劑	縮合劑	產率 %
1	DCM	DCC	65
2	DCM	EDCI	81
3	THF	EDCI	72
4	THF	DCC	70

【0226】 實施例 3

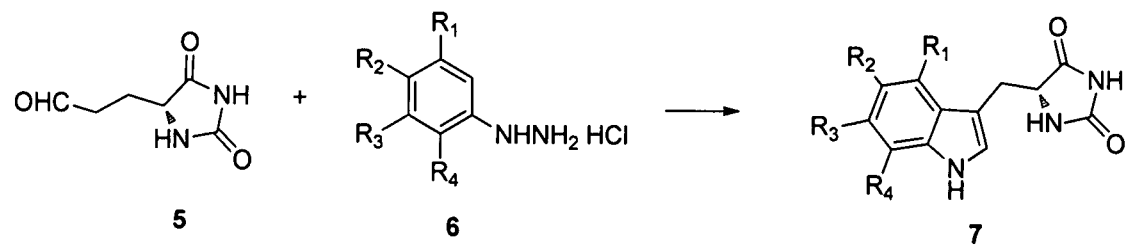
【0227】 製備化合物 5



【0228】 對於溶於 20 mL THF 之硫酯化合物 4(10 mmol)溶液，於冰浴加入 10% Pd/C(0.2 g) 與 Et₃SiH(4.1 mL, 30 mmol)。於 5 分鐘後將冰浴移除，使反應在室溫攪拌 0.5-1 小時直到 TLC 檢測到反應完成(以 DCM:MeOH=10:1 洗提)。藉由過濾移除催化劑，並將濾液濃縮以獲得化合物 5。

【0229】 實施例 4

【0230】 化合物 7 之製備例

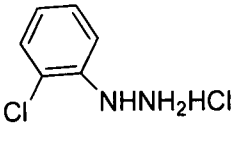
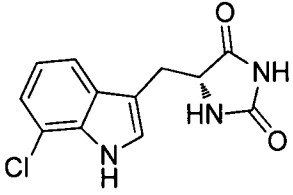
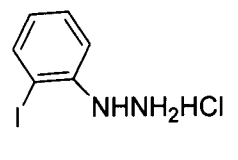
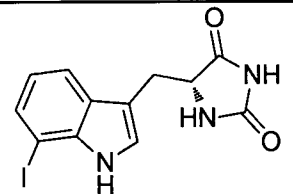
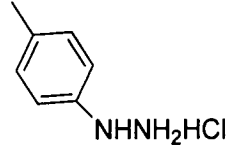
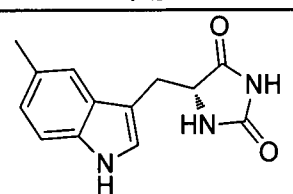
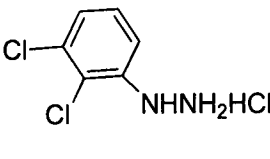
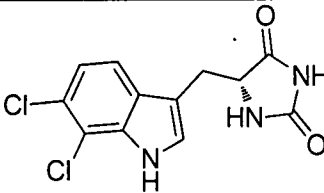


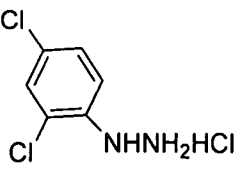
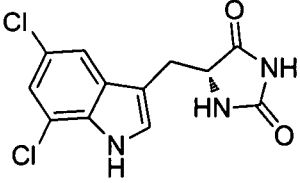
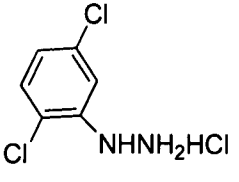
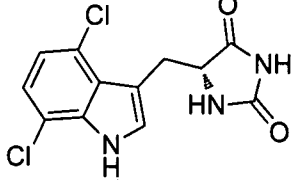
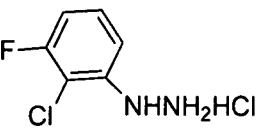
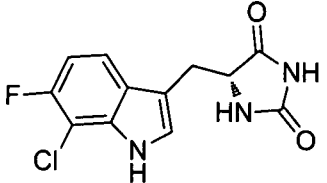
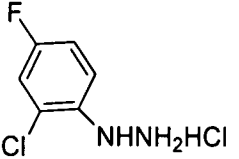
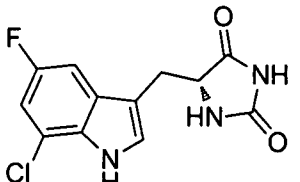
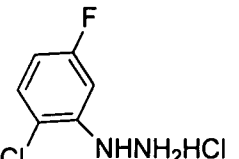
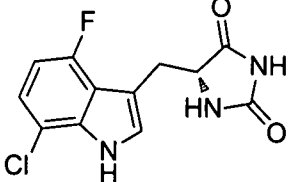
【0231】 對於 100 mL 圓底燒瓶中溶於 20 mL MeOH 之化合物 5(10 mmol)溶液，加入經取代的苯基聯胺鹽酸鹽 6(1 當量)。使反應混合物於室溫攪拌 1.5-2 h 直到 TLC 檢測到反應完成(以 DCM:MeOH=10:1 洗提)。將 MeOH 移除以獲得暗棕色固

體，然後將混合物以 20 mL 10% H₂SO₄ 回流 2 h 直到 TLC 檢測到反應完成(以 DCM:MeOH = 10:1 洗提)。冷卻至室溫後，將反應混合物以乙酸乙酯萃取(10 mL x 4)。合併有機相並以無水 Na₂SO₄ 乾燥。在真空中濃縮後，藉由管柱層析以獲得化合物 7a，再結晶後為(0.85 g, 33%) ee 值：99.3%。類似條件製造的 7b 之 ee 值為 99.3%。

【0232】 各種結構(7)之化合物之合成條件及結果示於下表 3(表中之產率為從化合物 4 至 7 之產率)：

【0233】 表 3. 化合物(7)之製備例

編號	6	產物 7	產率 %
1	 6a	 7a	35
2	 6b	 7b	40
3	 6c	 7c	36
4	 6d	 7d	33

編號	6	產物 7	產率 %
5	 6e	 7e	35
6	 6f	 7f	30
7	 6g	 7g	33
8	 6h	 7h	35
9	 6i	 7i	32

【0234】 化合物 7a-i 以 NMR 及質譜法分析。數據如下：

【0235】 7a: ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.27(s, 1H), 10.37(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.53(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.14(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98(t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.33(t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.10(dd, J = 14.0, 4.0 Hz, 1H), 3.06(dd,

$J = 14.0, 3.6 \text{ Hz, 1H}$); $^{13}\text{C NMR}(126 \text{ MHz, DMSO-}d_6) \delta 176.10, 157.83, 133.11, 129.97, 126.01, 120.85, 119.85, 118.26, 116.15, 109.88, 58.63, 26.90$; ESI-MS m/z $286.1(\text{M} + \text{Na})^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{NaO}_2(\text{M} + \text{Na})^+ 286.0354$ ，實測為 283.0863 。

【0236】 **7b**: $^1\text{H NMR}(500 \text{ MHz, DMSO-}d_6) \delta 10.85(\text{s, 1H}), 10.36(\text{s, 1H}), 7.89(\text{s, 1H}), 7.58(\text{d, } J = 7.9 \text{ Hz, 1H}), 7.46(\text{d, } J = 7.4 \text{ Hz, 1H}), 7.19(\text{d, } J = 2.5 \text{ Hz, 1H}), 6.80(\text{t, } J = 7.7 \text{ Hz, 1H}), 4.33(\text{t, } J = 4.8 \text{ Hz, 1H}), 3.07(\text{dd, } J = 15.1, 5.1 \text{ Hz, 1H}), 3.03(\text{dd, } J = 15.1, 4.8 \text{ Hz, 1H})$; $^{13}\text{C NMR}(126 \text{ MHz, DMSO-}d_6) \delta 176.12, 157.83, 138.02, 130.27, 128.56, 125.75, 120.84, 119.30, 109.99, 77.27, 58.62, 26.99$; ESI-MS m/z $356.2(\text{M} + \text{H})^+$; MALDI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{IN}_3\text{O}_2 354.9818(^{79}\text{I, M} + \text{H})^+$ ，實測為 354.9809 。

【0237】 **7c**: $^1\text{H NMR}(500 \text{ MHz, DMSO-}d_6) \delta 10.74(\text{s, 1H}), 10.37(\text{s, 1H}), 7.87(\text{s, 1H}), 7.32(\text{s, 1H}), 7.20(\text{d, } J = 8.2 \text{ Hz, 1H}), 7.07(\text{d, } J = 2.3 \text{ Hz, 1H}), 6.88(\text{dd, } J = 8.2, 1.4 \text{ Hz, 1H}), 4.29(\text{t, } J = 4.4 \text{ Hz, 1H}), 3.05(\text{dd, } J = 14.0, 3.7 \text{ Hz, 1H}), 3.01(\text{dd, } J = 14.1, 4.5 \text{ Hz, 1H}), 2.37(\text{s, 3H})$; $^{13}\text{C NMR}(126 \text{ MHz, DMSO-}d_6) \delta 176.24, 157.87, 134.73, 128.17, 127.10, 124.60, 122.91, 118.61, 111.41, 107.94, 58.81, 27.04, 21.83$; ESI-MS m/z $244.2(\text{M} + \text{H})^+$; MALDI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2(\text{M})^+ 243.1016$ ，實測為 244.1080 。

【0238】 **7d**: $^1\text{H NMR}(500 \text{ MHz, DMSO-}d_6) \delta 11.48(\text{s, 1H}),$

10.36(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.53(d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.24(d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.17(d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.33(t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.09(dd, $J = 15.4, 5.3$ Hz, 1H), 3.05(dd, $J = 15.5, 4.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 176.05, 157.80, 134.01, 128.41, 126.94, 123.91, 120.62, 119.20, 114.34, 110.32, 58.58, 26.67; ESI-MS m/z 296.0($\text{M} - \text{H}$) $^-$; ESI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2(\text{M} - \text{H})^-$ 295.9999, 實測為 295.9999。

【0239】 **7e**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.52(s, 1H), 10.39(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.61(d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.28(d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.20(d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.34(t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.11(dd, $J = 14.9, 4.8$ Hz, 1H), 3.05(dd, $J = 15.0, 4.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 176.12, 157.81, 131.89, 130.40, 127.86, 123.66, 120.47, 117.91, 116.89, 109.86, 58.65, 26.58; ESI-MS m/z 298.1($\text{M} + \text{H}$) $^+$; MALDI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2(\text{M})^+$ 297.0072, 實測為 297.0065。

【0240】 **7f**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.65(s, 1H), 10.61(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.34(d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.12(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.01(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.33(ddd, $J = 8.3, 4.4, 1.0$ Hz, 1H), 3.49(dd, $J = 14.8, 4.3$ Hz, 1H), 3.11(dd, $J = 14.9, 8.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 175.89, 157.93, 134.66, 127.86, 125.35, 124.11, 121.50, 120.66, 115.60, 111.02, 59.34, 28.85; ESI-MS m/z 298.1($\text{M} + \text{H}$) $^+$; MALDI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2(\text{M})^+$ 297.0072, 實測為 297.0066。

【0241】 **7g**: ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.45(s, 1H),

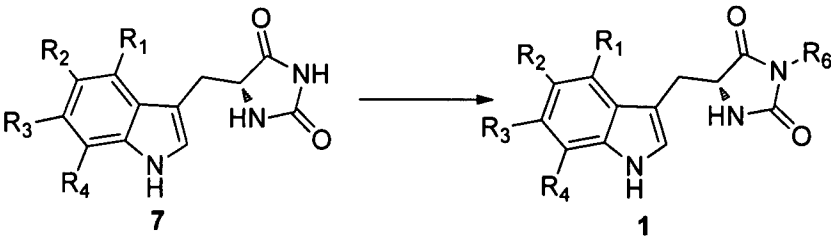
10.37(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.52(dd, $J = 8.7, 4.7$ Hz, 1H), 7.21(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.03(dd, $J = 10.2, 8.8$ Hz, 1H), 4.33(t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.06(dd, $J = 4.4, 3.1$ Hz, 2H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 176.08, 157.82, 155.12, 153.23, 133.46, 126.06, 118.75, 110.09, 108.18, 102.27, 58.58, 26.67; ESI-MS m/z 282.4(M + H) $^+$; MALDI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClFN}_3\text{O}_2(\text{M})^+$ 281.0367, 實測為 281.0361。

【0242】 **7h**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.41(s, 1H), 10.38(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.35(dd, $J = 9.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.27(d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.11(dd, $J = 9.2, 2.3$ Hz, 1H), 4.33(t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.09(dd, $J = 14.9, 4.8$ Hz, 1H), 3.03(dd, $J = 15.0, 4.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 176.16, 157.80, 155.52, 130.17, 129.38, 128.12, 116.21, 110.19, 109.67, 103.59, 58.65, 26.67; ESI-MS m/z 282.4(M + H) $^+$; MALDI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClFN}_3\text{O}_2(\text{M})^+$ 281.0367, 實測為 281.0361。

【0243】 **7i**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.57(s, 1H), 10.53(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.24(d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.10(dd, $J = 8.3, 4.1$ Hz, 1H), 6.77(dd, $J = 10.8, 8.3$ Hz, 1H), 4.29(ddd, $J = 7.2, 4.4, 1.0$ Hz, 1H), 3.22(dd, $J = 14.8, 4.3$ Hz, 1H), 3.05(dd, $J = 14.8, 7.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 175.81, 157.93, 154.78, 135.62, 126.22, 121.10, 117.67, 111.87, 109.07, 105.32, 58.97, 28.54; ESI-MS m/z 282.3(M + H) $^+$; MALDI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClFN}_3\text{O}_2(\text{M})^+$ 281.0367, 實測為 281.0850。

【0244】 實 施 例 5

【0245】 化 合 物 1 之 製 備 例

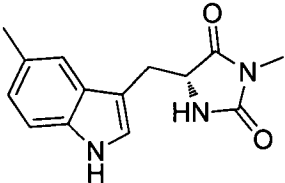
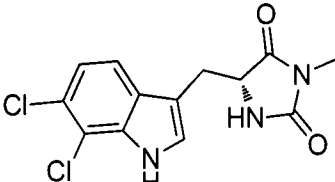
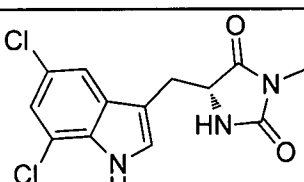
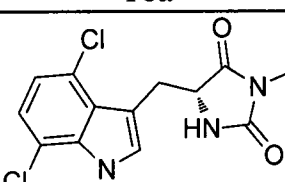
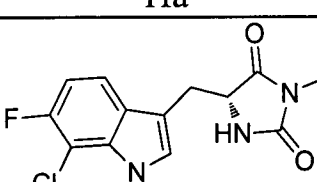
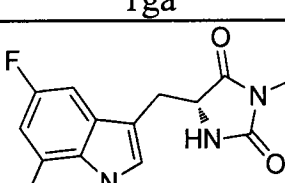


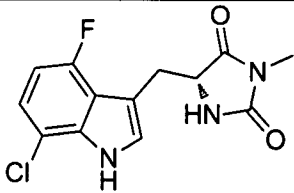
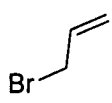
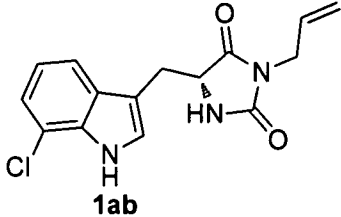
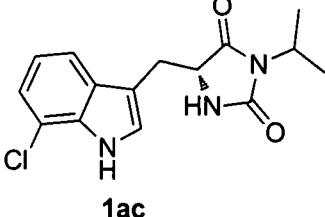
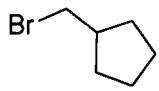
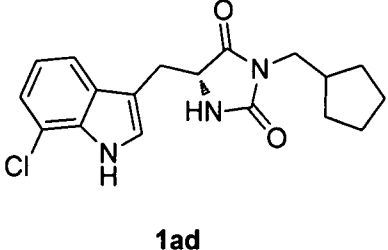
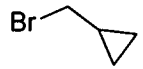
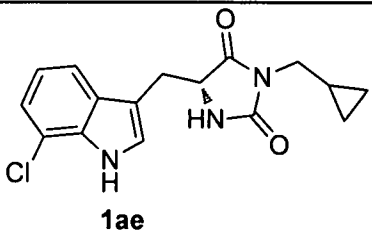
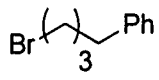
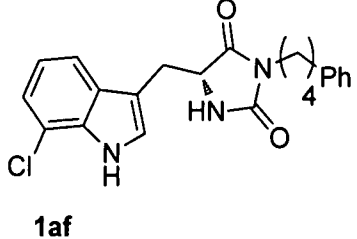
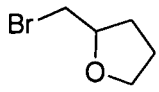
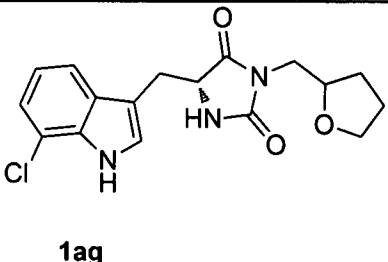
【0246】 對於溶於 2 mL DMSO 之化合物 7(1 mmol)溶液，加入烷基化劑(L-R⁶, 1.5 當量)及碳酸鉀(1.5 當量)。將反應混合物於室溫攪拌 2-2.5 h 直到 TLC 檢測到反應完成(以 DCM:MeOH = 10:1 洗提)。將反應以 5 mL 水淬滅後將反應混合物以乙酸乙酯萃取(5 mL x 3)。將合併的有機相以無水 Na₂SO₄ 乾燥。過濾並於真空中濃縮後，以管柱層析獲得化合物 1。

【0247】 表 4 提供化合物例及依上述一般程序製備結構(1)之化合物之條件

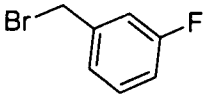
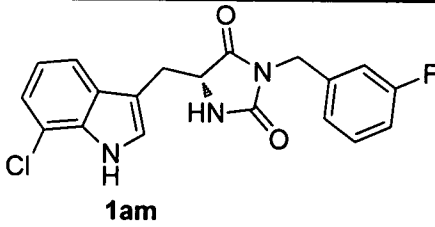
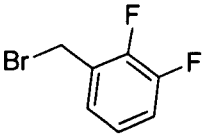
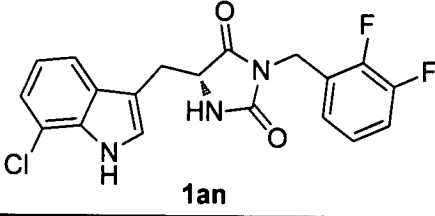
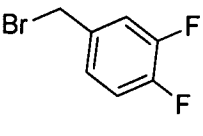
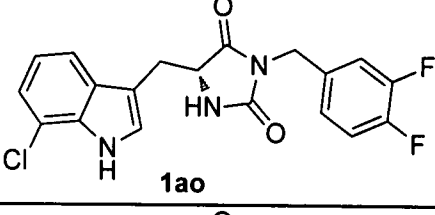
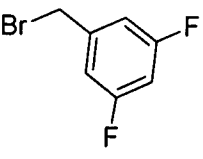
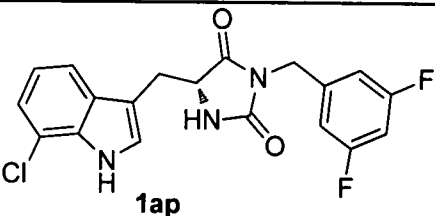
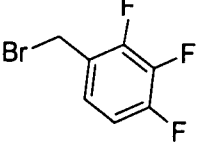
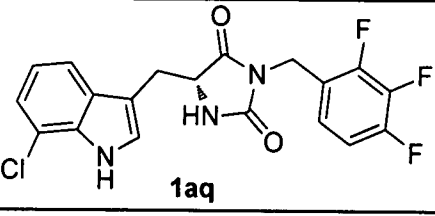
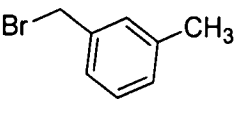
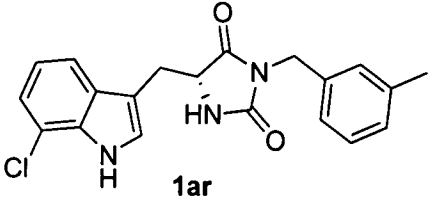
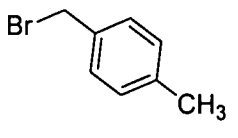
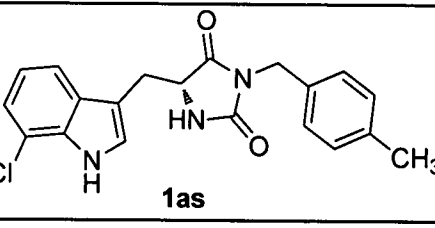
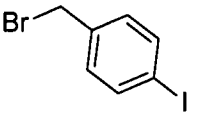
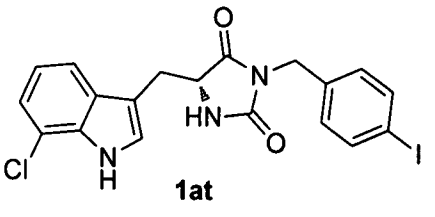
【0248】 表 4. 化合物(1)之製備例

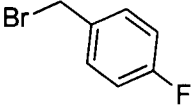
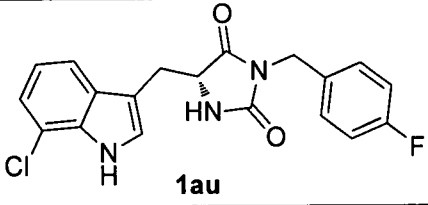
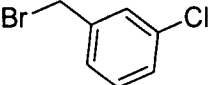
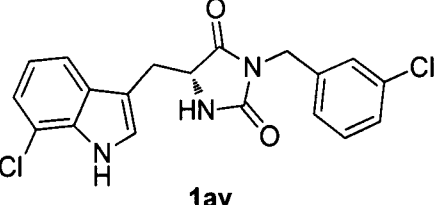
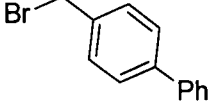
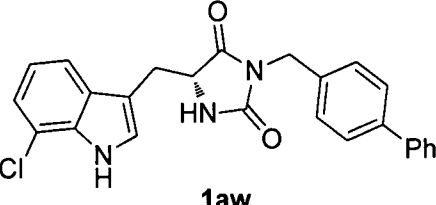
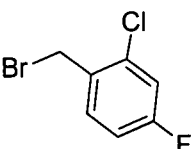
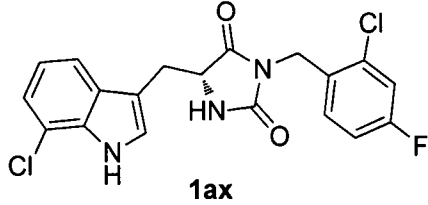
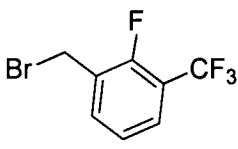
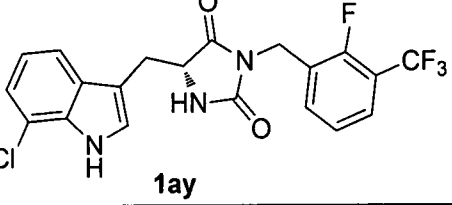
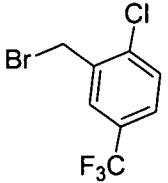
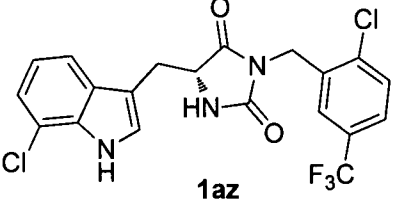
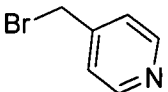
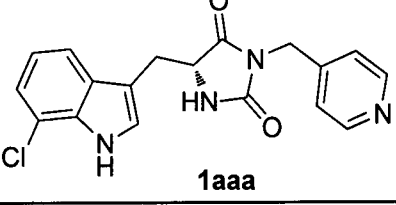
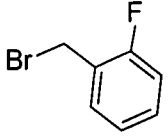
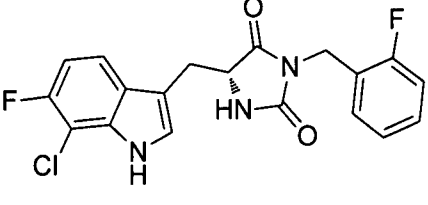
編號	7	8(L-R ⁶)	1	產率%
1	7a	CH ₃ I	 1aa	80
2	7b	CH ₃ I	 1ba	82

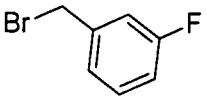
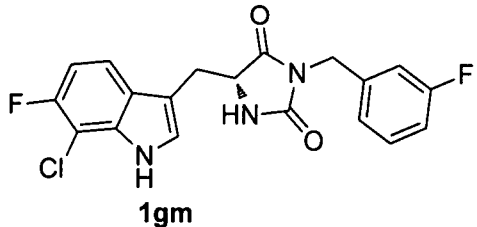
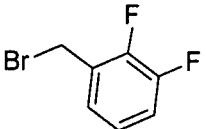
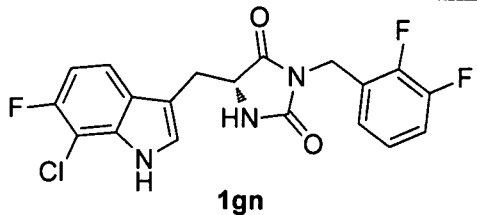
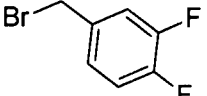
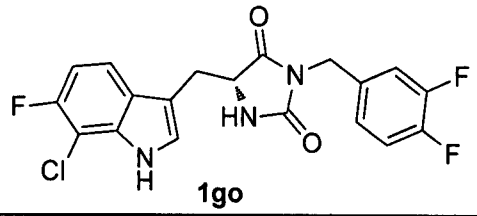
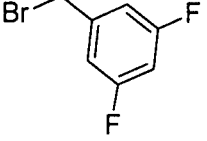
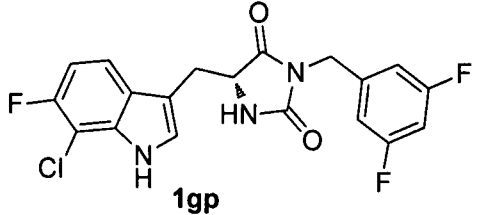
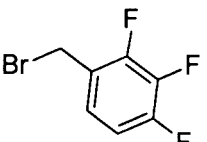
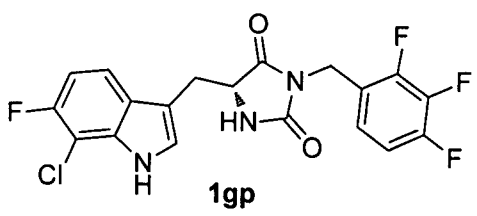
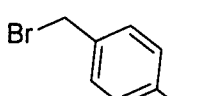
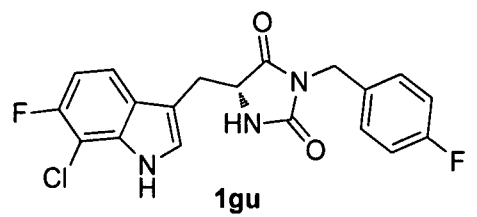
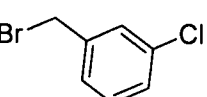
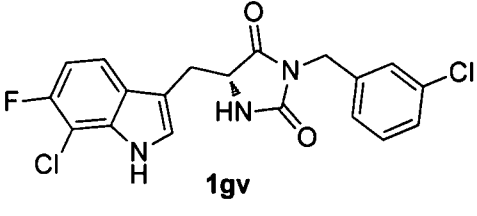
編號	7	8(L-R ⁶)	1	產率%
3	7c	CH ₃ I	 1ca	81
4	7d	CH ₃ I	 1da	74
5	7e	CH ₃ I	 1ea	78
6	7f	CH ₃ I	 1fa	75
7	7g	CH ₃ I	 1ga	75
8	7h	CH ₃ I	 1ha	78

編號	7	8(L-R ⁶)	1	產率%
9	7i	CH ₃ I	 1ia	74
10	7a		 1ab	82
11	7a		 1ac	80
12	7a		 1ad	61
13	7a		 1ae	45
14	7a		 1af	65
15	7a		 1ag	48

80

編號	7	8(L-R ⁶)	1	產率%
22	7a		 1am	70
23	7a		 1an	74
24	7a		 1ao	80
25	7a		 1ap	76
26	7a		 1aq	69
27	7a		 1ar	70
28	7a		 1as	63
29	7a		 1at	60

編號	7	8(L-R ⁶)	1	產率%
30	7a		 1au	63
31	7a		 1av	71
32	7a		 1aw	65
33	7a		 1ax	75
34	7a		 1ay	78
35	7a		 1az	78
36	7a		 1aaa	35
37	7g		 1gl	75

編號	7	8(L-R ⁶)	1	產率%
38	7g		 1gm	71
39	7g		 1gn	74
40	7g		 1go	78
41	7g		 1gp	74
42	7g		 1gp	75
43	7g		 1gu	68
44	7g		 1gv	72

【0249】 將來自表 4 之結構 1 之化合物以 NMR 及質譜法分析。數據如下：

【0250】 **1aa**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.29(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.54(d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 7.15(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.99(t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.38(t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.17(dd, $J = 14.9, 4.3$ Hz, 1H), 3.10(dd, $J = 14.9, 5.8$ Hz, 1H), 2.67(s, 3H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.56, 157.43, 133.20, 129.85, 125.96, 120.93, 119.86, 118.12, 116.22, 109.99, 57.56, 27.20, 24.30; ESI-MS m/z 300.1($\text{M} + \text{Na}$) $^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{NaO}_2^+(\text{M} + \text{Na})^+ 300.0510$ ，實測為 300.0520。

【0251】 **1ba**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.86(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.54(dd, $J = 17.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.45(d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.17(d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.79(t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.36(t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.10(dd, $J = 14.9, 4.6$ Hz, 1H), 3.04(dd, $J = 14.9, 5.6$ Hz, 1H), 2.63(s, 3H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.56, 157.34, 138.05, 130.29, 128.43, 125.69, 120.80, 119.18, 109.99, 77.36, 57.48, 27.21, 24.31; ESI-MS m/z 392.2($\text{M} + \text{Na}$) $^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{IN}_3\text{NaO}_2(\text{M} + \text{Na})^+ 391.9866$ ，實測為 391.9861。

【0252】 **1ca**: ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.85(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.30(s, 1H), 7.21(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.06(d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.87(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.32(t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.11(dd, $J = 14.9, 4.4$ Hz, 1H), 3.00(dd, $J = 14.9, 5.9$ Hz, 1H), 2.67(s, 3H), 2.37(s, 3H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.68, 157.40, 134.76, 128.06, 127.06, 124.50, 122.90, 118.43, 111.47, 107.92, 57.68, 27.26, 24.30, 21.79; ESI-MS m/z 280.3(M

+ Na)⁺; ESI-HRMS *m/z* 計算為 C₁₄H₁₅N₃NaO₂(M + Na)⁺ 280.1056, 實測為 280.1060。

【0253】 **1da**: ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.48(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.52(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.23(d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.18(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.37(t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.11(dd, *J* = 15.2, 4.8 Hz, 1H), 3.05(dd, *J* = 15.0, 5.7 Hz, 1H), 2.63(s, 3H); ¹³C NMR(126 MHz, DMSO-d₆) δ 174.46, 157.34, 134.06, 128.28, 126.89, 123.94, 120.62, 119.04, 114.35, 110.39, 57.45, 26.92, 24.29; ESI-MS *m/z* 334.2(M + Na)⁺; ESI-HRMS *m/z* 計算為 C₁₃H₁₁C₁₂N₃NaO₂ (M + Na)⁺ 334.0121, 實測為 334.0108。

【0254】 **1ea**: ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.52(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.59(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 7.22(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.36(t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.09(dd, *J* = 15.2, 4.9 Hz, 1H), 3.05(dd, *J* = 15.1, 5.6 Hz, 1H), 2.64(s, 3H); ¹³C NMR(126 MHz, DMSO-d₆) δ 174.48, 157.32, 131.91, 130.31, 127.70, 123.60, 120.50, 117.78, 116.87, 110.02, 57.49, 26.83, 24.28; ESI-MS *m/z* 334.2(M + Na)⁺; ESI-HRMS *m/z* 計算為 C₁₃H₁₁C₁₂N₃NaO₂(M + Na)⁺ 334.0121, 實測為 334.0130。

【0255】 **1fa**: ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.69(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.34(d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.16(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.04(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.35(t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.50(dd, *J* = 14.8, 4.0 Hz, 1H), 3.04(dd, *J* = 14.8, 8.9 Hz, 1H), 2.81(s, 3H); ¹³C NMR(126 MHz, DMSO-d₆) δ 174.26, 157.50, 134.70, 127.93, 125.32, 124.04, 121.54, 120.65, 115.61, 110.99, 58.23, 28.97,

24.44; ESI-MS m/z 334.2($M + Na$)⁺; ESI-HRMS m/z 計算為 $C_{13}H_{11}Cl_2N_3NaO_2(M + Na)^+$ 334.0121, 實測為 334.0109。

【0256】 **1ga**: ¹H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.48(s, 1H), 8.22(d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 7.50(dd, $J = 8.7, 4.7$ Hz, 1H), 7.20(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.02(dd, $J = 10.1, 8.7$ Hz, 1H), 4.35(t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.11(dd, $J = 15.0, 4.6$ Hz, 1H), 3.05(dd, $J = 14.9, 5.6$ Hz, 1H), 2.62(s, 3H); ¹³C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.52, 157.33, 155.10, 153.22, 133.52, 126.45, 118.66, 110.08, 108.33, 102.45, 57.44, 26.89, 24.27; ESI-MS m/z 318.1($M + Na$)⁺; ESI-HRMS m/z 計算為 $C_{13}H_{11}ClFN_3NaO_2(M + Na)^+$ 318.0416, 實測為 318.0428。旋光性 HPLC: 98.9 鏡像體過剩(enantiomeric excess)。

【0257】 **1ha**: ¹H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.41(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.34(dd, $J = 9.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.26(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.14(dd, $J = 9.2, 2.1$ Hz, 1H), 4.38(t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.09(dd, $J = 14.6, 4.2$ Hz, 1H), 3.05(dd, $J = 14.7, 5.1$ Hz, 1H), 2.64(s, 3H); ¹³C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.50, 157.35, , 155.49, 130.18, 129.27, , 127.95, 116.18, , 110.35, , 109.73, , 103.44, , 57.48, 26.93, 24.27; ESI-MS m/z 318.2($M + Na$)⁺; ESI-HRMS m/z 計算為 $C_{13}H_{11}ClFN_3NaO_2(M + Na)^+$ 318.0416, 實測為 318.0418。

【0258】 **1ia**: ¹H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.63(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.24(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.12(dd, $J = 8.3, 4.1$ Hz, 1H), 6.78(dd, $J = 10.9, 8.3$ Hz, 1H), 4.35 – 4.27(m, 1H), 3.26(dd,

$J = 14.7, 4.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.00(dd, $J = 14.8, 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.76(s, 3H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.21, 157.47, 154.74, 135.66, 126.28, 121.12, , 111.85, 109.05, 105.30, 105.13, 57.85, 28.71, 24.40; ESI-MS m/z 318.2(M + Na) $^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClFN}_3\text{NaO}_2(\text{M} + \text{Na})^+$ 318.0416, 實測為 318.0420。

【0259】 **1ab**: ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.29(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.54(d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.21(d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.14(d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.99(t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.40(ddt, $J = 17.2, 10.1, 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.78(dd, $J = 10.4, 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.50(dd, $J = 17.2, 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.43(t, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.83 – 3.67(m, 2H), 3.16(dd, $J = 13.5, 3.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.11(dd, $J = 16.3, 4.5 \text{ Hz}$, 1H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.00, 156.80, 133.15, 132.27, 132.20, 129.91, 126.15, 126.10, 120.85, 119.83, 118.32, 116.10, 115.91, 109.53, 26.95; ESI-MS m/z 326.3(M + Na) $^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{NaO}_2(\text{M} + \text{Na})^+$ 326.06767, 實測為 326.0676。

【0260】 **1ac**: ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.27(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.51(d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.18(d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.12(d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.97(t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.26(t, $J = 4.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.88 – 3.78(m, 1H), 3.13(dd, $J = 14.8, 4.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.05(dd, $J = 14.8, 4.3 \text{ Hz}$, 1H), 0.96(d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H), 0.89(d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.41, 157.06, 133.04, 129.88, 126.21, 120.80, 119.77, 118.40, 115.95, 109.11, 56.51, 42.27, 26.91, 19.46; ESI-MS m/z 328.3(M + Na) $^+$;

ESI-HRMS m/z 計算為 $C_{15}H_{16}ClN_3NaO_2(M + Na)^+$ 328.0823, 實測為 328.0829。

【0261】 **1ad**: 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.25(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.51(d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.18(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.11(d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.96(t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.34(t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.17(dd, $J = 14.8, 4.4$ Hz, 1H), 3.11 – 3.01(m, 2H), 2.94(dd, $J = 13.4, 8.3$ Hz, 1H), 1.57(dt, $J = 14.9, 7.5$ Hz, 1H), 1.41 – 1.28(m, 2H), 1.20(tdd, $J = 12.2, 9.4, 3.8$ Hz, 3H), 0.88 – 0.62(m, 3H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.45, 157.44, 133.12, 129.85, 126.30, 120.73, 119.74, 118.39, 116.04, 109.07, 57.06, 42.21, 38.61, 29.59, 26.63, 24.56; ESI-MS m/z 368.3($M + Na$) $^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $C_{18}H_{20}ClN_3NaO_2(M + Na)^+$ 368.1136, 實測為 368.1145。

【0262】 **1ae**: 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.32(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.58(dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz, 1H), 7.25(d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.18(dd, $J = 7.3, 4.0$ Hz, 1H), 7.03(dd, $J = 7.8, 3.7$ Hz, 1H), 5.40(ddt, $J = 17.5, 10.9, 6.8$ Hz, 1H), 4.84(dd, $J = 13.0, 6.1$ Hz, 2H), 4.41(t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.32 – 3.03(m, 4H), 1.88(tt, $J = 14.4, 7.1$ Hz, 2H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.53, 157.36, 135.02, 133.12, 129.82, 126.17, 120.82, 119.84, 118.28, 116.91, 116.10, 109.27, 57.18, 37.09, 31.78, 26.83; ESI-MS m/z 340.3($M + Na$) $^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $C_{16}H_{16}ClN_3NaO_2(M + Na)^+$ 340.0823, 實測為 340.0811。

【0263】 **1af**: 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.29(s, 1H),

8.19(s, 1H), 7.53(d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.26-7.19(m, 3H), 7.14(dd, $J = 7.3, 4.5$ Hz, 2H), 7.05(d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.98(t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.36(t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.23-3.02(m, 4H), 2.31(dt, $J = 10.0, 6.6$ Hz, 2H), 1.13-0.96(m, 4H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.40, 157.30, 142.31, 133.14, 129.89, 128.65, 126.27, 126.21, 126.02, 120.85, 119.80, 118.27, 116.14, 109.31, 57.16, 37.46, 34.90, 28.07, 27.28, 26.90; ESI-MS m/z 418.4(M + Na) $^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{NaO}_2(\text{M} + \text{Na})^+$ 418.1293, 實測為 418.1284。

【0264】 **1ag**(即 “**Ia**”): ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.28(s, 1H), 8.22(d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.51(dd, $J = 7.9, 3.6$ Hz, 1H), 7.19(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.13(d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.98(dd, $J = 7.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.40 – 4.33(m, 1H), 3.67 – 3.51(m, 2H), 3.51 – 3.39(m, 1H), 3.31 – 2.93(m, 5H), 1.60(ddd, $J = 37.4, 21.3, 6.9$ Hz, 2H), 1.00(dd, $J = 13.4, 5.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.54, 157.18, 133.11, 129.76, 126.34, 120.82, 119.87, 118.28, 116.07, 109.00, 75.23, 67.36, 57.09, 41.35, 28.54, 26.73, 24.92; ESI-MS m/z 370.3(M + Na) $^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{NaO}_3(\text{M} + \text{Na})^+$ 370.0929, 實測為 370.0935。

【0265】 **1ah**: ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.26(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.53(d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.17(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.12(d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.98(t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.36(t, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.55(dd, $J = 13.4, 2.4$ Hz, 1H), 3.49(dd, $J = 11.4, 2.5$

Hz, 1H), 3.21(dd, $J = 14.8, 3.9$ Hz, 1H), 3.04(dd, $J = 11.4, 3.4$ Hz, 1H), 2.99(t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.85(ddd, $J = 14.2, 7.8, 3.2$ Hz, 2H), 2.70(ddd, $J = 11.7, 10.1, 1.9$ Hz, 1H), 1.15(ddd, $J = 10.8, 9.2, 5.5$ Hz, 1H), 0.81 – 0.60(m, 3H), 0.39(d, $J = 11.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.25, 157.30, 132.96, 129.88, 126.39, 120.79, 119.82, 118.48, 116.04, 108.99, 66.77, 57.14, 43.22, 33.61, 30.02, 26.47; ESI-MS m/z 384.4(M + Na) $^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{NaO}_3(\text{M} + \text{Na})^+$ 384.1085, 實測為 384.1096。

【0266】 **1ai**: ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.29(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.52(d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20(dd, $J = 5.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.14(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.99(t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.42(t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.47-3.38(m, 1H), 3.20(ddd, $J = 27.7, 14.4, 5.0$ Hz, 1H), 3.12(d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 2.69-2.59(m, 1H), 2.41 – 2.34(m, 1H), 2.15(ddd, $J = 12.9, 5.0, 2.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.27, 156.81, 133.14, 129.87, 126.07, 120.86, 119.84, 118.21, 116.09, 109.47, 57.44, 48.70, 48.50, 45.21, 27.04; ESI-MS m/z 342.2(M + Na) $^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{NaO}_3(\text{M} + \text{Na})^+$ 342.0616, 實測為 342.0611。

【0267】 **1aj**: ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.28(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.54(d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.18(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.12(d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.98(t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.36(t, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.63(s, 2H), 3.22(dd, $J = 14.8, 3.8$ Hz, 1H), 3.10-2.94(m, 2H), 2.84(dd, $J = 13.5, 8.4$ Hz, 1H), 2.26(s, 1H),

2.16 – 2.04(m, 1H), 1.36(s, 9H), 1.11(s, 1H), 0.49(s, 4H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.23, 157.27, 154.12, 132.95, 129.89, 126.40, 120.79, 119.83, 118.48, 116.08, 108.97, 78.80, 57.13, 42.95, 34.50, 29.16, 29.00, 28.52, 26.44; ESI-MS m/z 483.5(M + Na) $^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{NaO}_4(\text{M} + \text{Na})^+$ 483.1769, 實測為 483.1786。

【0268】 **1ak**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.31(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.52(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24(dd, J = 8.4, 7.5 Hz, 2H), 7.19(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.13(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98(t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89(t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.73(d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.35(t, J = 4.5 Hz, 1H), 3.47-3.38(m, 1H), 3.32-3.26(m, 3H), 3.15(dd, J = 14.8, 4.7 Hz, 1H), 3.08(dd, J = 14.9, 4.4 Hz, 1H), 1.52(dd, J = 12.4, 6.7 Hz, 1H), 1.42(dd, J = 12.2, 6.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.48, 158.83, 157.17, 133.12, 129.83, 129.80, 126.27, 120.90, 120.82, 119.87, 118.33, 116.17, 114.70, 109.35, 64.54, 57.17, 34.97, 27.59, 26.98; ESI-MS m/z 420.4(M + Na) $^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{NaO}_3(\text{M} + \text{Na})^+$ 420.1085, 實測為 420.1066。

【0269】 **1al**: ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.35(s, 1H), 8.44(s, 1H), 7.57(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.18(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15(d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.06(t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.97(t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.72(dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 5.86(dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 4.52(t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.41(d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.33(d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.25(dd, J = 14.9, 4.5

Hz, 1H), 3.13(dd, $J = 14.9, 4.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.04, 160.80, 158.85, 156.64, 133.13, 129.95, 129.26, 127.76, 126.36, 124.38, 123.46, 120.93, 119.97, 118.43, 116.16, 115.41, 109.28, 57.75, 26.53; ESI-MS m/z 394.3(M + Na) $^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClFN}_3\text{NaO}_2(\text{M} + \text{Na})^+$ 394.0729, 實測為 394.0735。

【0270】 **1am**: ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.33(s, 1H), 8.44(s, 1H), 7.59(d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.23(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.18(d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.09(dd, $J = 14.3, 8.1$ Hz, 1H), 7.01(dd, $J = 13.4, 5.6$ Hz, 2H), 6.71(d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.25(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.56(t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.45(d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.32(d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.26(dd, $J = 14.9, 4.6$ Hz, 1H), 3.16(dd, $J = 14.9, 4.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.10, 163.31, 161.37, 156.79, 139.61, 133.11, 130.42, 129.87, 126.24, 122.36, 120.88, 119.88, 118.31, 116.21, 114.25, 113.93, 109.99, 57.67, 26.60; ESI-MS m/z 394.3(M + Na) $^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClFN}_3\text{NaO}_2(\text{M} + \text{Na})^+$ 394.0729, 實測為 394.0722。

【0271】 **1an**: ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.35(s, 1H), 8.51(s, 1H), 7.55(d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.22(d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.20(d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 7.14(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.96(t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.70(ddd, $J = 13.1, 6.5, 1.3$ Hz, 1H), 5.70(t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.52(t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.44(d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.35(d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 3.24(dd, $J = 14.9, 4.4$ Hz, 1H), 3.12(dd, $J = 14.9, 4.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 173.96, 156.48,

150.79, 148.74, 146.67, 133.08, 129.88, 126.40, 126.04, 124.56, 123.05, 120.89, 119.92, 118.41, 116.51, 116.12, 109.16, 57.71, 26.48; ESI-MS m/z 412.4(M + Na)⁺; ESI-HRMS m/z 計算為 C₁₉H₁₄ClF₂N₃NaO₂(M + Na)⁺ 412.0635, 實測為 412.0642。

【0272】 **1a_o**: ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.27(s, 1H), 8.42(s, 1H), 7.52(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.17(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.13(d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.99(dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.95(dd, J = 9.3, 6.2 Hz, 1H), 6.83(ddd, J = 11.2, 7.8, 2.0 Hz, 1H), 6.24 – 6.14(m, 1H), 4.49(t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.35(d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.23(d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.22(dd, J = 14.9, 4.4 Hz, 1H), 3.10(dd, J = 14.9, 4.3 Hz, 1H); ¹³C NMR(126 MHz, DMSO-d₆) δ 174.03, 156.73, 150.27, 148.31, 134.43, 133.03, 129.80, 126.27, 123.28, 120.84, 119.84, 118.32, 117.34, 117.21, 116.34, 116.16, 109.10, 57.59, 26.51; ESI-MS m/z 412.4(M + Na)⁺; ESI-HRMS m/z 計算為 C₁₉H₁₄ClF₂N₃NaO₂(M + Na)⁺ 412.0635, 實測為 412.0635。

【0273】 **1a_p**: ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.26(s, J = 1.4 Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 7.53(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.11(d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.03 – 6.93(m, 2H), 6.41(d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.53(t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.42(d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.31(d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.22(dd, J = 15.0, 4.6 Hz, 1H), 3.14(dd, J = 14.9, 4.4 Hz, 1H); ¹³C NMR(126 MHz, DMSO-d₆) δ 174.15, 163.60, 161.63, 156.71, 141.34, 133.09, 129.75, 126.20, 120.86, 119.75, 118.13, 116.38, 110.11, 109.95, 109.22, 103.14, 102.94, 57.72, 26.61; ESI-MS m/z 412.4(M + Na)⁺; ESI-HRMS m/z 計算

為 $C_{19}H_{14}ClF_2N_3NaO_2(M + Na)^+$ 412.0635，實測為 412.0628。

【0274】 **1aq**: 1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.28(s, 1H), 8.46(s, 1H), 7.48(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14(dd, J = 27.0, 4.9 Hz, 2H), 6.92(t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.73(dd, J = 9.5, 1.9 Hz, 1H), 5.88(dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 4.47(t, J = 4.2 Hz, 1H), 4.36(d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.28(d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.21(dd, J = 14.9, 4.3 Hz, 1H), 3.08(dd, J = 14.9, 4.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 173.88, 156.44, 139.96, 137.98, 132.99, 129.76, 126.37, 122.72, 122.65, 121.62, 120.82, 119.85, 118.36, 116.04, 112.23, 112.06, 108.99, 57.56, 26.48; ESI-MS m/z 430.3($M + Na$) $^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $C_{19}H_{13}ClF_3N_3NaO_2(M + Na)^+$ 430.0540，實測為 430.0543。

【0275】 **1ar**: 1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.29(s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.55(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94(dd, J = 15.3, 7.6 Hz, 2H), 6.72(s, 1H), 6.24(d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.47(t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.35(d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.21(d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.18(dd, J = 14.6, 4.3 Hz, 1H), 3.12(dd, J = 14.8, 3.7 Hz, 1H), 2.28(s, 1H), 2.16(s, 2H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.16, 156.93, 137.70, 136.74, 133.12, 129.97, 128.47, 127.97, 127.63, 126.25, 123.64, 120.86, 119.86, 118.33, 116.16, 109.41, 63.33, 57.62, 26.62, 21.32; ESI-MS m/z 390.4($M + Na$) $^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $C_{20}H_{18}ClN_3NaO_2(M + Na)^+$ 390.0980，實測為 390.0975。

【0276】 **1as**: 1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.32(d, J =

1.4 Hz, 1H), 8.44(s, 1H), 7.56(d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.21(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.14(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.96(t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.84(d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.43(d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.46(t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.34(d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.18(d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 3.22(dd, $J = 14.9, 4.5$ Hz, 1H), 3.13(dd, $J = 14.9, 4.3$ Hz, 1H), 2.19(s, 3H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.10, 156.89, 136.18, 133.72, 133.13, 130.00, 129.05, 127.83, 126.37, 120.82, 119.85, 118.42, 116.17, 109.24, 57.60, 26.53, 21.17; ESI-MS m/z 390.4(M + Na) $^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{NaO}_2(\text{M} + \text{Na})^+$ 390.0980, 實測為 390.0983。

【0277】 **1at**: ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.34(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.55(d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35(d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.19(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.16(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.96(t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.21(d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.49(t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.35(d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.16(d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.25(dd, $J = 14.9, 4.2$ Hz, 1H), 3.09(dd, $J = 14.9, 4.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.00, 156.73, 137.17, 136.50, 133.07, 129.94, 128.74, 126.40, 120.90, 119.97, 118.48, 116.14, 109.15, 93.10, 57.66, 26.40; ESI-MS m/z 502.3(M + Na) $^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClIN}_3\text{NaO}_2(\text{M} + \text{Na})^+$ 501.9789, 實測為 501.9784。

【0278】 **1au**: ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.33(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.56(d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.16(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.97(t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.83(d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.54(dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 2H), 4.49(t, $J = 4.1$ Hz, 1H),

4.38(d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.22(d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.24(dd, $J = 14.9, 4.3$ Hz, 1H), 3.12(dd, $J = 14.9, 4.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.00, 156.73, 137.17, 136.50, 133.07, 129.94, 128.74, 126.40, 120.90, 119.97, 118.48, 116.14, 109.15, 93.10, 57.66, 26.40; ESI-MS m/z 394.3(M + Na) $^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClFN}_3\text{NaO}_2$ (M + Na) $^+$ 394.0729, 實測為 394.0730。

【0279】 **1av**: ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.29(s, 1H), 8.42(s, 1H), 7.55(d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.21(dd, $J = 11.7, 1.9$ Hz, 2H), 7.14(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.05(d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.02(d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.97(t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.28(d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.52(t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.40(d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.27(d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.21(dd, $J = 13.9, 3.7$ Hz, 1H), 3.12(dd, $J = 14.9, 4.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.12, 156.77, 139.26, 133.25, 133.11, 130.32, 129.88, 127.36, 127.19, 126.24, 125.02, 120.90, 119.89, 118.31, 116.19, 109.29, 57.67, 40.56, 40.48, 40.31, 40.14, 39.98, 39.81, 39.64, 39.48, 26.60; ESI-MS m/z 410.3(M + Na) $^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{NaO}_2$ (M + Na) $^+$ 410.0433, 實測為 410.0433。

【0280】 **1aw**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.39(s, 1H), 8.42(s, 1H), 7.60(dd, $J = 5.6, 3.8$ Hz, 3H), 7.46(t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.35(t, $J = 14.7$ Hz, 1H), 7.30(d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.24(d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.17(d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.99(t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.49(d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.53(t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.46(d, $J = 15.9$

Hz, 1H), 4.27(d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.28(dd, $J = 14.9, 4.2$ Hz, 1H), 3.14(dd, $J = 14.9, 4.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.10, 156.87, 140.24, 139.08, 135.88, 133.16, 130.09, 129.33, 127.81, 126.95, 126.78, 126.47, 120.94, 120.00, 118.58, 116.16, 109.27, 57.74, 26.44; ESI-MS m/z 452.4(M + Na) $^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{NaO}_2(\text{M} + \text{Na})^+$ 452.1136, 實測為 452.1133。

【0281】 **1ax**: ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.41(s, 1H), 8.51(s, 1H), 7.57(d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.33(dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz, 1H), 7.22(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.16(d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.97(t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.59(dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 5.62(dd, $J = 8.6, 6.1$ Hz, 1H), 4.55(t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.37(d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.28(d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 3.27(dd, $J = 14.9, 4.1$ Hz, 1H), 3.13(dd, $J = 14.9, 4.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.01, 162.06, 160.10, 156.53, 133.07, 132.31, 129.94, 129.87, 128.09, 126.50, 121.01, 120.08, 118.61, 116.95, 116.07, 113.96, 109.19, 57.86, 26.35; ESI-MS m/z 428.3(M + Na) $^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{NaO}_2(\text{M} + \text{Na})^+$ 428.0339, 實測為 428.0340。

【0282】 **1ay**: ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.35(s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.59(d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.55(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.21(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.14(d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.96(t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.90(t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.16(t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.54(t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.48(d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.38(d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 3.25(dd, $J = 14.9, 4.4$ Hz, 1H), 3.12(dd, $J = 14.9, 4.2$ Hz,

1H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.12, 157.55, 156.53, 155.51, 133.04, 132.51, 129.77, 126.35, 125.39, 124.58, 123.99, 121.83, 120.95, 120.02, 118.40, 116.13, 109.02, 57.77, 34.37, 26.31; ESI-MS m/z 462.4(M + Na) $^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{NaO}_2(\text{M} + \text{Na})^+$ 462.0603, 實測為 462.0616。

【0283】 **1az**: ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.24(s, 1H), 8.43(s, 1H), 7.64(d, J = 12.1 Hz, 2H), 7.48(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39(s, 1H), 7.20(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.12(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94(t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.59 – 4.50(m, 3H), 3.16(dd, J = 14.9, 4.6 Hz, 1H), 3.10(dd, J = 14.9, 5.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.32, 156.67, 136.63, 135.07, 133.17, 130.84, 129.68, 128.32, 128.06, 126.16, 126.02, 125.04, 122.87, 120.88, 119.80, 117.96, 116.21, 109.41, 57.68, 26.92; ESI-MS m/z 478.4(M + Na) $^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_2(\text{M} + \text{Na})^+$ 478.0307, 實測為 478.0326。

【0284】 **1aaa**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.39(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.16(dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 2H), 7.56(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.16(d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.96(t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.29(d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.54(t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.42(d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.24(d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.27(dd, J = 14.9, 4.1 Hz, 1H), 3.11(dd, J = 14.9, 4.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.01, 156.61, 149.60, 145.62, 133.11, 129.97, 126.51, 126.45, 121.31, 121.19, 121.02, 120.05, 118.59, 118.51, 116.15, 109.19, 57.84, 26.37; ESI-MS m/z 377.3(M +

Na)⁺; ESI-HRMS m/z 計算為 $C_{18}H_{15}ClN_4NaO_2(M + Na)^+$ 377.0776, 實測為 377.0791。

【0285】 **1gaa**: ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.53(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.15(d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.51(dd, $J = 8.6, 4.9$ Hz, 1H), 7.18(s, 1H), 6.97(t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.31(d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.51(s, 1H), 4.39(d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 4.23(d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.23(dd, $J = 14.8, 4.0$ Hz, 1H), 3.07(dd, $J = 15.1, 4.0$ Hz, 1H); ¹³C NMR(126 MHz, DMSO-d₆) δ 173.98, 156.61, 155.13, 153.25, 149.56, 145.60, 133.48, 126.90, 126.03, 121.35, 119.06, 109.43, 108.57, 102.41, 57.74, 26.19; ESI-MS m/z 373.2(M + H)⁺; ESI-HRMS m/z 計算為 $C_{18}H_{15}ClN_4NaO_2^+(M+H)^+$ 373.0861, 實測為 373.0873。

【0286】 **1gl**: ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.54(s, 1H), 8.51(s, 1H), 7.52(dd, $J = 8.7, 4.7$ Hz, 1H), 7.22(d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.18(dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 7.04(dd, $J = 14.1, 4.5$ Hz, 1H), 6.97(dd, $J = 10.1, 8.7$ Hz, 1H), 6.70(t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.86(t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.50(t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.38(d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.29(d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 3.22(dd, $J = 14.9, 4.3$ Hz, 1H), 3.11(dd, $J = 14.9, 4.3$ Hz, 1H); ¹³C NMR(126 MHz, DMSO-d₆) δ 174.01, 160.78, 158.84, 156.60, 155.10, 153.22, 133.48, 129.28, 127.74, 126.01, 124.21, 123.44, 118.99, 115.43, 109.40, 108.44, 102.40, 57.64, 26.26; ESI-MS m/z 412.3(M + Na)⁺; ESI-HRMS m/z 計算為 $C_{19}H_{14}ClF_2N_3NaO_2(M + Na)^+$ 412.0635, 實測為 412.0642。

【0287】 **1gm**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.44(s, 1H), 8.45(s, 1H), 7.49(dd, $J = 8.7, 4.7$ Hz, 1H), 7.19(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.03(dd, $J = 7.9, 6.2$ Hz, 1H), 6.95(ddd, $J = 7.7, 6.3, 5.4$ Hz, 2H), 6.54(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.25(d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.49(td, $J = 4.2, 0.7$ Hz, 1H), 4.38(d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.25(d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.20(dd, $J = 14.9, 4.4$ Hz, 1H), 3.09(dd, $J = 14.9, 4.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.07, 163.27, 161.33, 156.78, 155.10, 153.22, 139.56, 133.47, 130.28, 126.78, 125.90, 122.46, 118.82, 114.22, 109.33, 108.35, 102.51, 57.56, 26.31; ESI-MS m/z 412.3(M + Na) $^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{NaO}_2(\text{M} + \text{Na})^+$ 412.0635, 實測為 412.0641。

【0288】 **1gn**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.48(s, 1H), 8.48(s, 1H), 7.49(dd, $J = 8.7, 4.7$ Hz, 1H), 7.25-7.15(m, 2H), 6.96(dd, $J = 10.1, 8.7$ Hz, 1H), 6.70(dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 2H), 5.78(t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.49(t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.41(d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.32(d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.21(dd, $J = 14.9, 4.3$ Hz, 1H), 3.08(dd, $J = 14.9, 4.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) 173.95, 156.50, 155.09, 153.20, 150.77, 148.65, 146.68, 133.44, 126.85, 125.88, 124.30, 123.16, 118.85, 116.33, 109.22, 108.36, 102.40, 57.61, 26.20; ESI-MS m/z 430.4(M + Na) $^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{NaO}_2(\text{M} + \text{Na})^+$ 430.0540, 實測為 430.0545。

【0289】 **1go**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.40(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.46(dd, $J = 8.7, 4.7$ Hz, 1H), 7.15(d, $J = 2.4$ Hz,

1H), 7.00(dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 6.94(dd, $J = 10.0, 8.8$ Hz, 1H), 6.71(ddd, $J = 11.1, 7.8, 2.0$ Hz, 1H), 6.31(s, 1H), 4.47(t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.32(d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.21(d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.20(dd, $J = 14.9, 4.2$ Hz, 1H), 3.06(dd, $J = 14.9, 4.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 173.99, 156.76, 155.10, 153.22, 150.35, 148.39, 134.38, 133.40, 126.74, 125.80, 123.50, 118.80, 117.26, 116.29, 109.19, 108.14, 102.47, 57.58, 26.30; ESI-MS m/z 430.4(M + Na) $^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{NaO}_2(\text{M} + \text{Na})^+$ 430.0540, 實測為 430.0552。

【0290】 **1gp**: ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.38(s, 1H), 8.43(s, 1H), 7.47(dd, $J = 8.7, 4.7$ Hz, 1H), 7.17(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.00 – 6.92(m, 2H), 6.33(dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 2H), 4.51(t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.40(d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.28(d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.21(dd, $J = 14.9, 4.3$ Hz, 1H), 3.08(dd, $J = 14.9, 4.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.12, 163.47, 161.51, 156.77, 155.10, 153.21, 141.11, 133.43, 126.71, 125.68, 118.55, 110.03, 109.83, 108.28, 102.69, 57.57, 26.17; ESI-MS m/z 430.4(M + Na) $^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{NaO}_2(\text{M} + \text{Na})^+$ 430.0540, 實測為 430.0541。

【0291】 **1gq**: ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.43(s, 1H), 8.43(s, 1H), 7.44(dd, $J = 8.7, 4.7$ Hz, 1H), 7.16(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.95(dd, $J = 10.1, 8.7$ Hz, 1H), 6.81(dd, $J = 6.4, 4.9$ Hz, 1H), 6.08(dd, $J = 10.6, 2.4$ Hz, 1H), 4.47(t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.37(d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.29(d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.20(dd, $J =$

14.9, 4.2 Hz, 1H), 3.05(dd, $J = 14.9, 4.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 173.83, 156.49, 155.07, 153.18, 139.92, 137.94, 133.35, 126.74, 125.71, 123.01, 121.43, 118.75, 111.88, 109.05, 108.24, 102.31, 57.41, 34.16, 26.25; ESI-MS m/z 448.4(M + Na) $^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{NaO}_2(\text{M} + \text{Na})^+$ 448.0446, 實測為 448.0430。

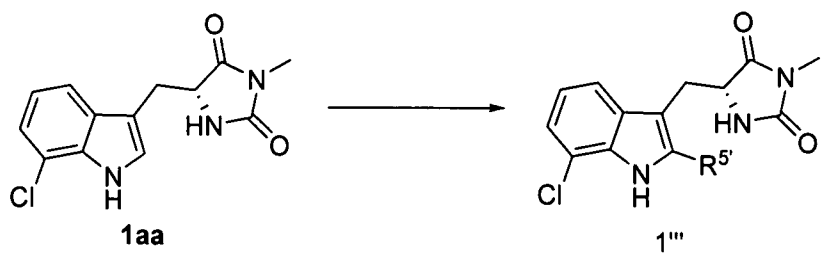
【0292】 **1gu**: ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.48(s, 1H), 8.42(s, 1H), 7.50(dd, $J = 8.7, 4.7$ Hz, 1H), 7.18(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.97(dd, $J = 10.1, 8.7$ Hz, 1H), 6.82(t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 6.56(dd, $J = 8.4, 5.6$ Hz, 2H), 4.46(t, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.34(d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.20(d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.20(dd, $J = 14.9, 4.3$ Hz, 1H), 3.07(dd, $J = 14.9, 4.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.06, 162.39, 160.46, 156.82, 155.09, 153.21, 133.40, 132.81, 128.62, 126.80, 125.95, 118.95, 115.12, 114.96, 109.27, 108.39, 102.18, 57.52, 26.17; ESI-MS m/z 412.3(M + Na) $^+$; ESI-HRMS m/z 計算為 $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{NaO}_2^+(\text{M} + \text{Na})^+$ 412.0635, 實測為 412.0643。

【0293】 **1gv**: ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.43(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.50(dd, $J = 8.7, 4.7$ Hz, 1H), 7.21(d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.18(d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.01(dt, $J = 18.9, 8.9$ Hz, 3H), 6.34(d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.50(t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.38(d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.26(d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.20(dd, $J = 14.9, 4.5$ Hz, 1H), 3.09(dd, $J = 14.9, 4.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.11, 156.82, 155.11, 153.23, 139.11, 133.47, 133.25, 130.14,

127.34, 127.14, 126.70, 125.87, 125.11, 118.75, 109.31, 108.39, 102.52, 57.58, 26.27; ESI-MS m/z 428.4(M + Na)⁺; ESI-HRMS m/z 計算為 C₁₉H₁₄Cl₂FN₃NaO₂(M + Na)⁺ 428.0339, 實測為 428.0327。

【0294】 實施例 6

【0295】 鹵化例

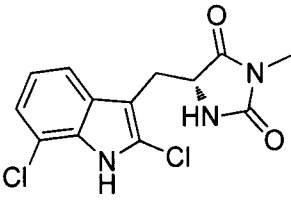


【0296】 依以下程序製備 R⁵ 為鹵素之結構(III)之化合物 (即化合物 1'''，其中 R⁵ 為 R^{5'})。對於溶於四氯化碳之化合物 1aa(0.27g, 1 mmol)溶液，於氮氣環境加入鹵化劑 (1 當量)。使反應於室溫攪拌進行 2-2.5 h 直到 TLC 檢測到反應完成(以 DCM:MeOH=10:1 洗提)。冷卻至室溫後過濾並於真空中濃縮，以管柱層析獲得化合物 1'''。

【0297】 表 5 提供例示性條件及依上述一般程序製備之化合物

【0298】 表 5.化合物 1'''之製備劑

編號	1	試劑	1'''	產率 %
45	1aa	NBS	 1aab	34

編號	1	試劑	1'''	產率 %
46	1aa	NCS	 1aac	25

將來自表 5 之化合物以 NMR 及質譜法分析。 數據如下：

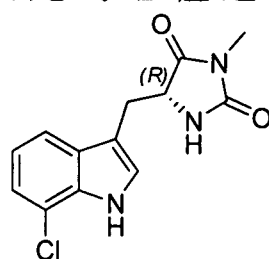
【0299】 **1aab**: ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.15(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.48(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.18(d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.04(t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.33(ddd, *J* = 6.8, 4.9, 1.6 Hz, 1H), 3.11(dd, *J* = 14.6, 4.9 Hz, 1H), 2.99(dd, *J* = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 2.70(s, 3H); ¹³C NMR(126 MHz, DMSO-d₆) δ 174.17, 157.31, 133.52, 129.60, 121.54, 120.73, 117.72, 115.60, 112.70, 110.24, 56.97, 27.77, 24.46; ESI-MS *m/z* 380.1(M + Na)⁺; ESI-HRMS *m/z* 計算為 C₁₃H₁₁BrClN₃NaO₂(M + Na)⁺ 377.9616，實測為 377.9614。

【0300】 **1aac**: ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.13(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.48(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.17(dd, *J* = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 7.03(t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.32(ddd, *J* = 6.9, 4.9, 1.6 Hz, 1H), 3.11(dd, *J* = 14.7, 4.9 Hz, 1H), 2.99(dd, *J* = 14.7, 7.3 Hz, 1H), 2.70(s, 3H); ¹³C NMR(126 MHz, DMSO-d₆) δ 174.14, 157.25, 131.93, 129.33, 124.58, 121.60, 120.81, 117.86, 115.62, 106.98, 56.91, 26.72, 24.43; ESI-MS *m/z* 310.0(M - H)⁻; ESI-HRMS *m/z* 計算為 C₁₃H₁₀Cl₂N₃O₂⁻(M - H)⁻ 310.0156，實測為 310.0168。

【0301】 實施例 7

【0302】結構(I)之化合物之細胞壞死抑制活性

【0303】依上述一般方法製備化合物(Ia)。利用經過人類 TNF- α 挑戰的人類 FADD-缺少 Jurkat T細胞篩選化合物(Ia)及化合物 A(下)之抗壞死活性。以 5×10^5 細胞/mL 的密度將 FADD-/- Jurkat 細胞(Juo P, et al. Cell Growth Differ. 1999, 10(12):797-804) 以 100 μ L/井接種在 96 井白盤(Costar)。化合物 A 在美國專利號 7,491,743 已鑑別係壞死之抑制劑，其完整揭示納入於此作為參考。將細胞以不同濃度的測試化合物，於存在或不存在 10 ng/ml 人類 TNF- α .(Cell Sciences)下進行 2 重複處理。化合物也於存在 TNF- α 與 Smac 擬似物(mimetic)下測試(10 nM SM-164(Lu et al, Cancer Res., 2008, 68:9384)。Smac 擬似物是一類抑制 IAPs 之化合物，故據認為會誘發自泌 TNF- α 產生及細胞死亡。因此存在 Smac 時測試化合物，可提供抑制壞死的活性之進一步證據。



A

【0304】30 小時後，使用發光 ATP 系細胞生存性分析(CellTiter-Glo, Promega)測定細胞生存性。藉由化合物保護之百分比，係計算成以測試化合物及 TNF- α 處理的井之 cps(counts per second)相對於單獨經化合物處理之井的 cps 值之比例。分析重複 2 次，並計算兩次分析的平均 EC₅₀ 值。表 6 提供針對細胞生存性，化合物(Ia)與 A 之平均 EC₅₀(nM)值。

【0305】 表 6. 針對化合物 (Ia) 與 2 之比較 EC₅₀ 數據

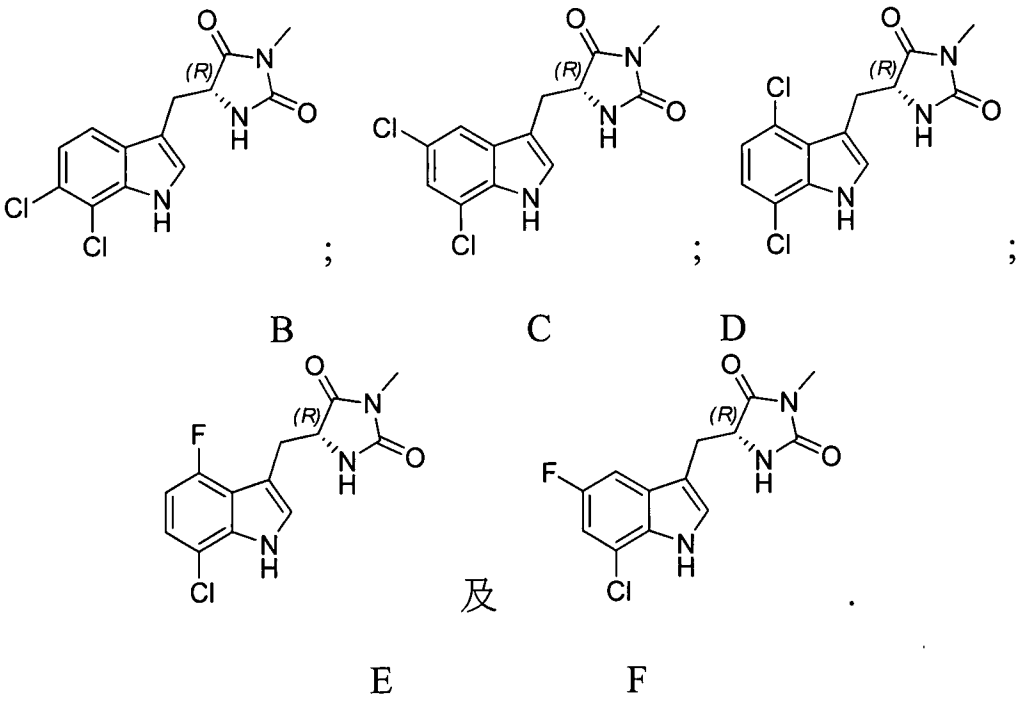
化合物	EC50(nM) TNF	EC50(nM) TNF +Smac
(Ia)	26.75	86.6
A	90.5	324

【0306】 表 6 之數據顯示化合物 (Ia) 比起化合物 A 顯著有活性。

【0307】 實施例 8

【0308】 6-氟取代物對於細胞壞死抑制活性的貢獻

【0309】 為了調查 6-氟取代基對於化合物 (Ia) 之壞死抑制活性之貢獻，將化合物 (Ia) 之活性與依實施例 7 之一般程序的以下結構相關之化合物 (以下 B-F) 比較，結果整理於表 7:



【0310】 表 7. 針對化合物 (Ia)、B、C、D、E 及 F 之比較 EC₅₀ 數據

化合物	EC50(nM) TNFa	EC50(nM) TNFa +Smac
(Ia)	26.75	86.6
B	>100,000	NA*
C	NA*	NA*
D	NA*	NA*
E	2,330	8,330
F	10,500	>100,000

* NA = 無活性

【0311】 表 7 之數據顯示鹵素取代基(C1 對 F)的類型及其在吡啶環上的位置皆是對於增加化合物(Ia)相對於比較化合物之活性的重要貢獻因子。

【0312】 實施例 9

【0313】 結構(I)化合物之 RIP1 激酶抑制

【0314】 RIP1 激酶分析使用 ADP-Glo assay(Promega)，依製造商實驗步驟進行。反應在 50 mM HEPES、pH 7.5、50 mM NaCl、30 mM MgCl₂、1 mM DTT、0.05%牛血清白蛋白(BSA)、0.02% CHAPS 緩衝液中進行，其含有 20 ng 重組 GST-人類 RIP1 激酶分域(胺基酸 1-327)、50 mM ATP 及抑制劑之 10 倍系列稀釋物。重組 GST-RIP1 係使用桿病毒表現系於 Sf9 細胞中產生。蛋白質利用谷胱甘肽親和性層析純化，再以尺寸排除層析純化。反應於室溫進行 4 小時，並於室溫和 ADP-Glo 試劑溫育 40 min 以停止。發光信號藉由和激酶檢測試劑一起溫育 30 min 以成色。信號使用 Victor3V platereader(Perkin Elmer)讀取。使用 GraphPad Prism 套裝軟體以非線性迴歸計算 EC50

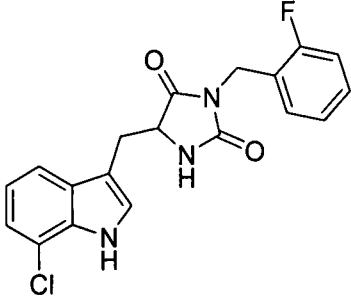
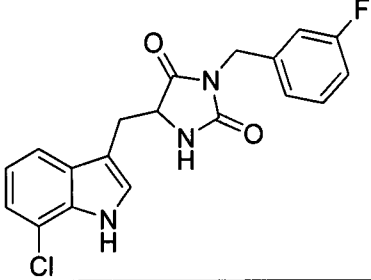
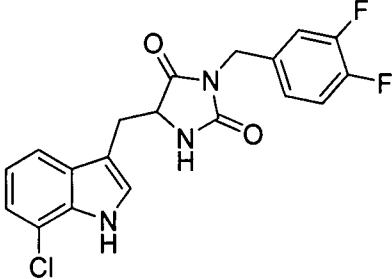
值。使用此等方法，針對抑制 RIP1 激酶酵素之活性，比較化合物 Ia 對比於化合物 A 之能力。如圖 1，針對抑制 RIP1 激酶之 EC50，於化合物 Ia 為 93.7 nM (方形)，實質上比化合物 A(圓形)有效，其 EC50 為 255.9 nM。

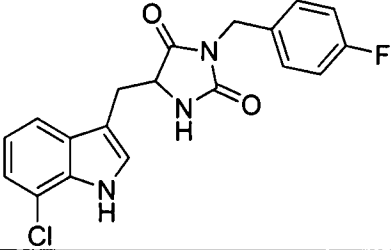
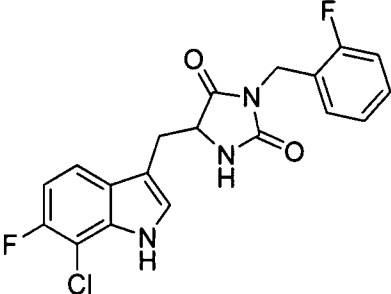
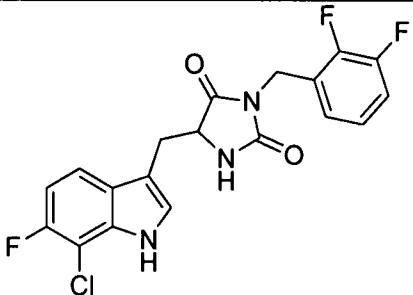
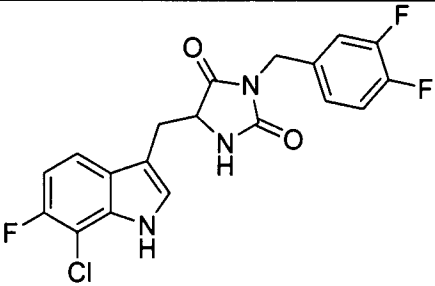
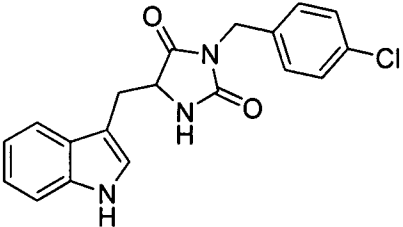
【0315】 實施例 10

【0316】 結構(II)化合物之細胞壞死抑制活性

【0317】 依實施例 7 之一般程序，針對抗壞死活性篩選結構(II)之例示性化合物。表 8 提供受測化合物及比較化合物(C1)之 EC₅₀(nM) 值，比較化合物揭示在 U.S 專利公開號 2012/0122889，完整納入於此作為參考。

【0318】 表 8. 比較 EC₅₀ Data

號	結構	EC50(nM) TNF	EC50(nM) TNF +Smac
II-1		159	11,000
II-2		41	895
II-3		89	426

號	結構	EC50(nM) TNF	EC50(nM) TNF +Smac
II-4		220	867
II-5		235	892
II-6		50	822
II-7		121	722
C1		343	未檢測到

【0319】 表 8 之數據顯示受測之結構(II)之化合物顯著比化合物 C1 更有活性。

【0320】 實施例 11

【0321】 結構(II)化合物之 RIP1 激酶抑制

【0322】 RIP1 激酶分析依實施例 9 記載之一般方法實施。

使用此等方法，發現化合物 1am(5-((7-氯-1H-吡啶-3-基)甲基)-3-(3-氟苄基)咪唑啉-2,4-二酮)及 1ao(5-((7-氯-1H-吡啶-3-基)甲基)-3-(3,4-二氟苄基)咪唑啉-2,4-二酮)的 EC50 值小於 100 nM。

【0323】雖已在此揭示本發明之各種實施方式，但依該技術領域中有通常知識者的一般知識，可在本發明範疇內進行許多調整及改變。此類改變包括替換本發明任意態樣之已知均等物以於實質相同方式達成相同結果。數字範圍包括定義此範圍的數字。在此使用的"包含(comprising)"一字為開放式，實質均等於"包括但不限於(including, but not limited to)"，且"包含(comprises)"的含意為對應含意。如在此所使用的單數形"一(a)"、"一(an)"及"該(the)"，除非文本明顯指出，否則係包括複數型。故當指"一事情(a thing)"，包括多於一件此事情。在此引用的文獻並非承認此等文獻是本發明之先前技術。

【0324】在本說明書及附帶的申請資料表參照的所有美國專利、美國專利申請公開案、美國專利申請案、外國專利、外國專利申請案及非專利出版物係以完整但不與本發明牴觸的方式納入作為參照。

【0325】本發明主張 2014 年 12 月 11 日提申的中國專利申請號 201410764426.4、2014 年 12 月 11 日提申之中國專利申請號 201410767595.3、2015 年 1 月 20 日提申之美國臨時專利申請案 U.S. "POTENT INHIBITOR OF CELLULAR NECROSIS" 及 2015 年 1 月 20 日提申之美國臨時申請案 62/105,475 "METHODS FOR PREPARING CELLULAR NECROSIS

INHIBITORS”之上述申請案的優先權，此等申請案以其完整性納入於此作為參考。

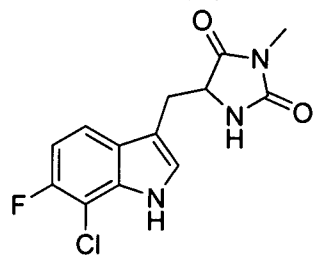
【0326】從前述將可了解：雖已在此記載本發明之特定實施方式以便於說明，但可於不偏離本發明精神及範疇下進行各種變化。因此，本發明只受附帶的申請專利範圍所限制。

【符號說明】

無。

申請專利範圍

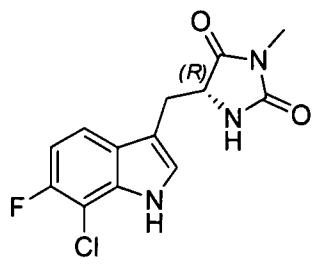
1. 一種化合物，其具有以下結構(I)，



(I)

或其在醫藥上可接受之鹽、前驅藥、立體異構物或互變異構物。

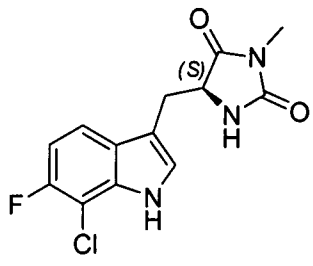
2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，具有以下的結構(Ia)，



(Ia)

或其在醫藥上可接受之鹽、前驅藥或互變異構物。

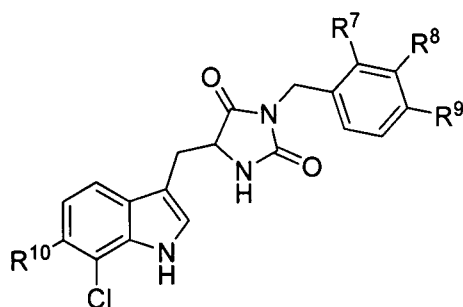
3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，具有以下的結構(Ib)，



(Ib)

或其在醫藥上可接受之鹽、前驅藥或互變異構物。

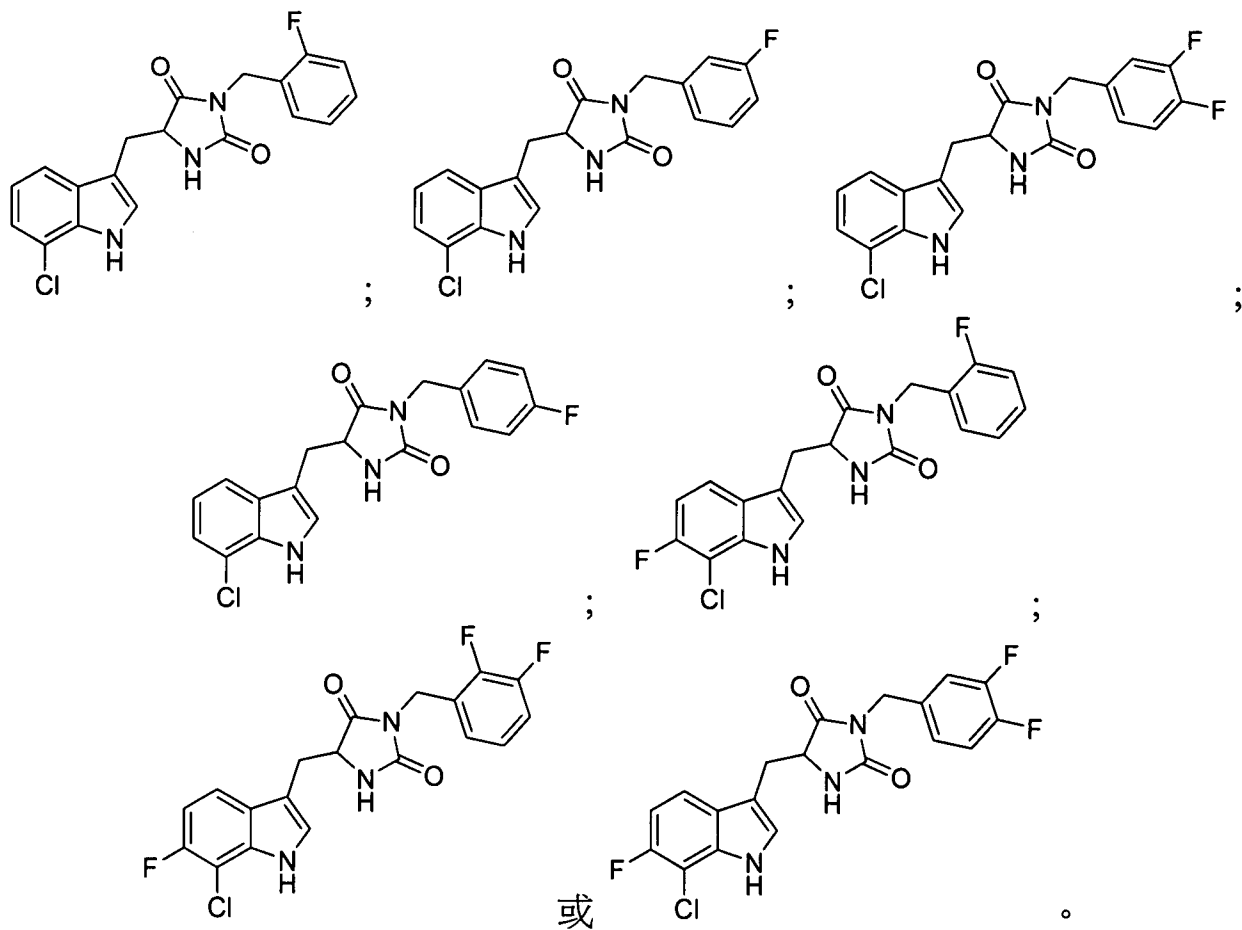
4. 一種化合物，具有以下的結構(II)，



(II)

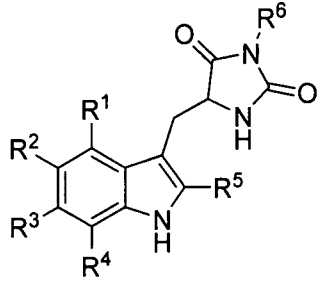
或其在醫藥上可接受之鹽、前驅藥、立體異構物或互變異構物；其中 R^7 、 R^8 或 R^9 中之一或二者為 F，且其餘 R^7 、 R^8 或 R^9 各自為 H；及 R^{10} 為 H 或 F。

5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R^{10} 為 H。
6. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R^{10} 為 F。
7. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R^7 為 F。
8. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R^8 為 F。
9. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R^9 為 F。
10. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R^7 與 R^8 為 F。
11. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R^8 與 R^9 為 F。
12. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中該化合物具有以下結構之一：



- 13.一種醫藥組合物，包括如申請專利範圍第 1 至 12 項中任一
項之化合物或其在醫藥上可接受之鹽、前驅藥或互變異構
物；及醫藥上可接受之擔體、稀釋劑或賦形劑。
- 14.一種治療細胞壞死疾病之方法，包括對於需要的對象投予
有效量之如申請專利範圍第 13 項之醫藥組合物之步驟。
- 15.如申請專利範圍第 14 項之治療細胞壞死疾病之方法，其中
該細胞壞死疾病為外傷、局部缺血、中風、心肌梗塞、感
染、高歇氏病(Gaucher's disease)、克拉伯病(Krabbe
disease)、敗血病、帕金森氏病、阿爾茨海默氏病、肌萎縮
性側索硬化症、亨廷頓氏病、HIV-相關的癡呆、視網膜退
化性疾病、青光眼、老年相關性黃斑退化、類風濕性關節
炎、銀屑病、銀屑病關節炎或發炎性腸病。

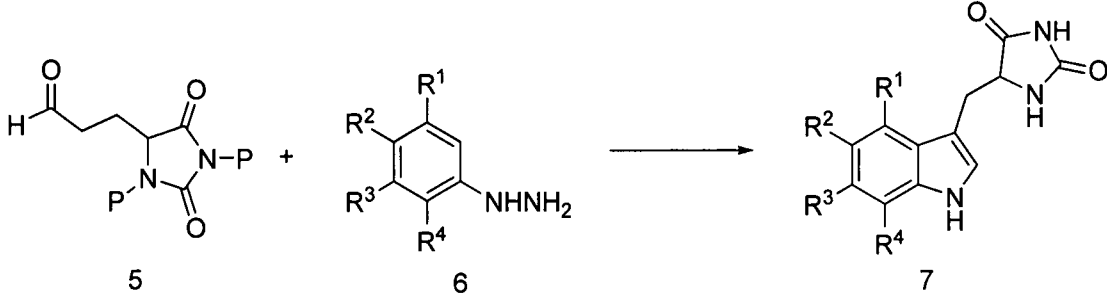
- 16.一種治療發炎性病症之方法，包括對於需要的對象投予有效量之如申請專利範圍第 13 項之醫藥組合物之步驟。
- 17.如申請專利範圍第 16 項之治療發炎性病症之方法，其中該發炎性病症為發炎性腸病。
- 18.如申請專利範圍第 16 項之治療發炎性病症之方法，其中該發炎性病症為克羅恩疾病或潰瘍性結腸炎。
- 19.一種製備方法，係製備具有以下結構(III)之化合物或其在醫藥上可接受之鹽、前驅藥、立體異構物或互變異構物，



(III)

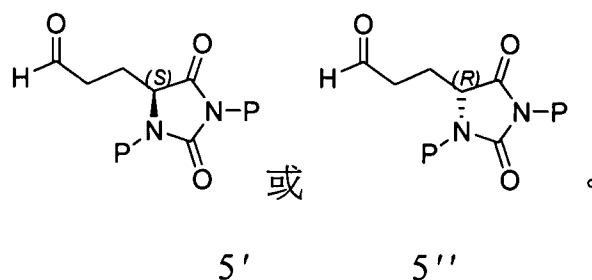
其中：

R¹、R²、R³與R⁴各自獨立為H、鹵素或C₁-C₆烴基；
R⁵為H或鹵素；且
R⁶為H、C₁-C₆烴基、C₁-C₆烯基、芳烴基、環烴基烴基或雜環烴基，
該方法包括：使醛(5)或其鹽、立體異構物或互變異構物與
苯基聯胺(6)或其鹽反應以生成(7)或其鹽、立體異構物或互
變異構物，如下：

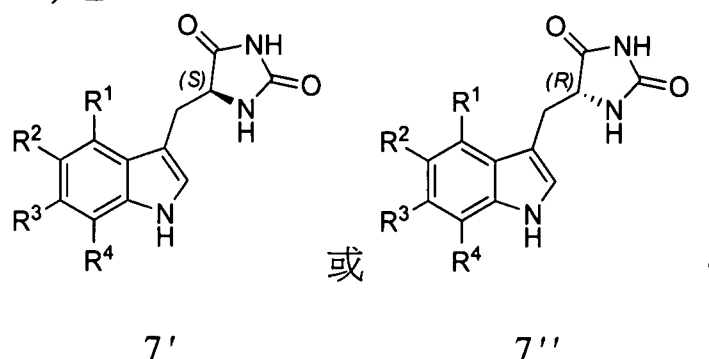


其中 P 各自獨立為 H 或保護基。

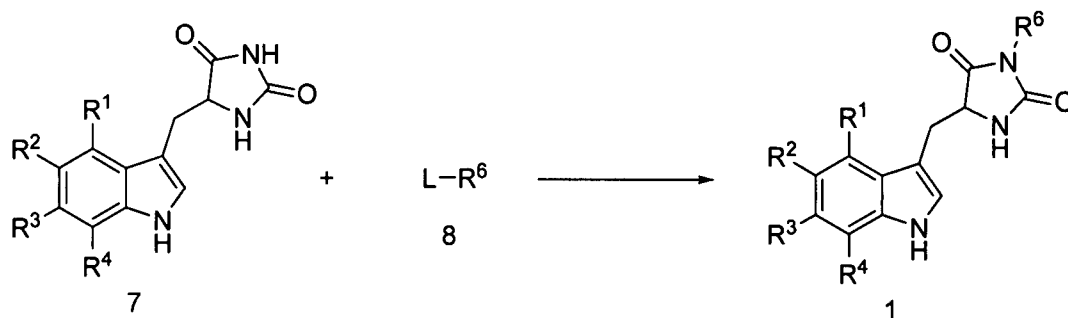
20.如申請專利範圍第 19 項之製備方法，其中醛(5)有以下結構
(5')或(5'')之一：



21. 如申請專利範圍第 19 項之製備方法，其中化合物 (7) 有以下結構 (7') 或 (7'') 之一：

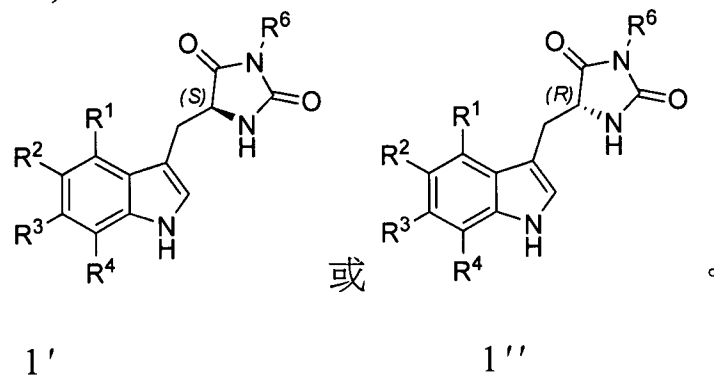


22. 如申請專利範圍第 19 至 21 項中任一項之製備方法，其中 R^6 為 C_1-C_6 烴基、 C_1-C_6 烯基、芳烴基、環烴基烴基或雜環烴基，且該方法更包括：使化合物(7)或其鹽、立體異構物或互變異構物與烴基化劑(8)反應以生成(1)或其鹽、立體異構物或互變異構物，如下：



其中 L 為一脫離基。

•



24. 如申請專利範圍第 22 或 23 項之製備方法，其中該脫離基為一鹵素。

25. 如申請專利範圍第 24 項之製備方法，其中該鹵素為溴或碘。

26. 如申請專利範圍第 22 至 25 項中任一項之製備方法，其中 R^6 為 C_1-C_6 烴基。

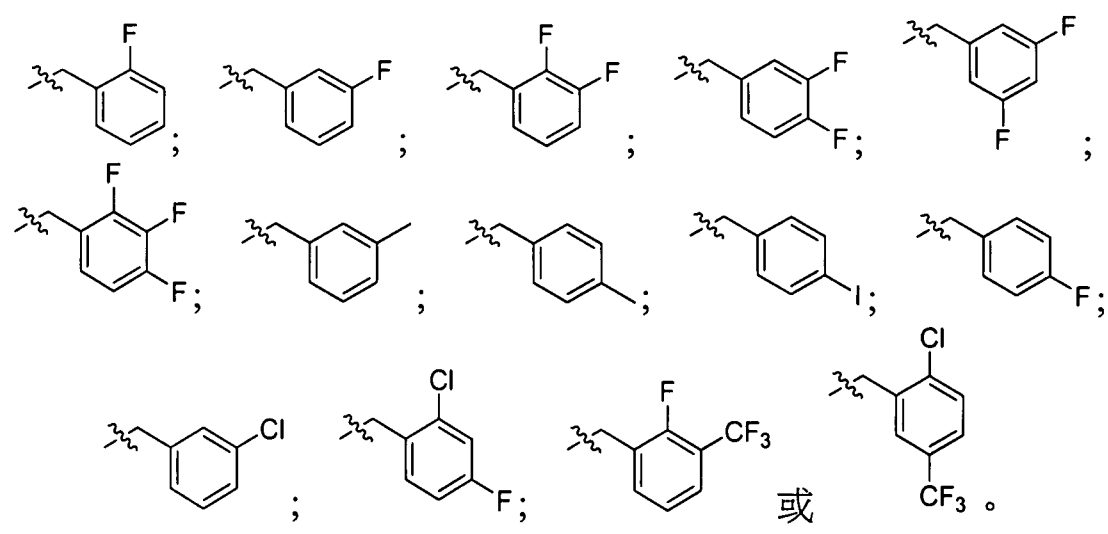
27.如申請專利範圍第 26 項之製備方法，其中 R^6 為甲基。

28.如申請專利範圍第 27 項之製備方法，其中該烷基化劑為甲基碘。

29. 如申請專利範圍第 22 至 25 項中任一項之製備方法，其中 R^6 為芳烴基。

30. 如申請專利範圍第 29 項之製備方法，其中 R^6 為苄基。

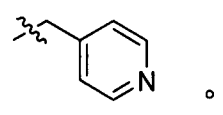
31.如申請專利範圍第 30 項之製備方法，其中 R^6 具有以下結構之一：



32.如申請專利範圍第 22 至 25 項中任一項之製備方法，其中 R^6 為雜環烷基。

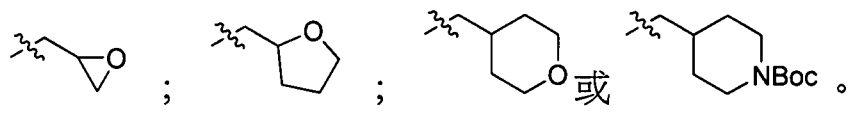
33.如申請專利範圍第 32 項之製備方法，其中 R^6 為雜芳基烷基。

34.如申請專利範圍第 33 項之製備方法，其中 R^6 具有以下結構：



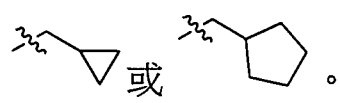
35.如申請專利範圍第 22 至 25 項中任一項之製備方法，其中 R^6 為脂肪族雜環烷基。

36.如申請專利範圍第 35 項之製備方法，其中 R^6 具有以下結構之一：



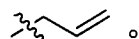
37.如申請專利範圍第 22 至 25 項中任一項之製備方法，其中 R^6 為環烷基。

38.如申請專利範圍第 37 項之製備方法，其中 R^6 具有以下結構之一：



39.如申請專利範圍第 22 至 25 項中任一項之製備方法，其中 R^6 為 C_1-C_6 烯基。

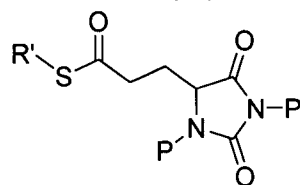
40.如申請專利範圍第 39 項之製備方法，其中 R^6 具有以下結構：



41. 如申請專利範圍第 22 至 40 項中任一項之製備方法，更包括以鹵化劑處理化合物(1)以形成結構(III)之化合物，其中 R^5 為鹵素。

42.如申請專利範圍第 41 項之製備方法，其中該鹵化劑為 N-溴琥珀醯亞胺或 N-氯琥珀醯亞胺。

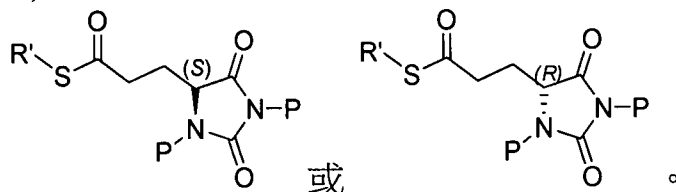
43.如申請專利範圍第 19 至 42 項中任一項之製備方法，其中醛化合物(5)藉由還原化合物(4)而製備；



(4)

其中 R' 為 C_1-C_6 烴基。

44.如申請專利範圍第 43 項之製備方法，其中化合物(4)有以下結構(4')或(4'')之一：



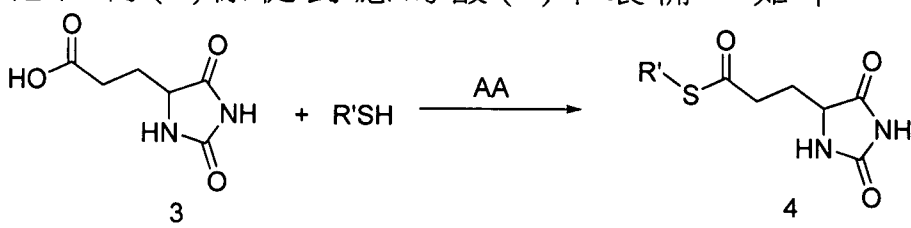
(4')

(4'')

45.如申請專利範圍第 43 或 44 項之製備方法，其中還原步驟包括於氫化條件下處理化合物(4)。

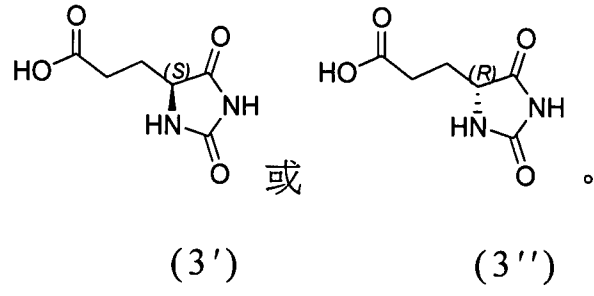
46.如申請專利範圍第 45 項之製備方法，其中氫化條件包括使化合物(4)接觸鈀及三乙基矽烷。

47.如申請專利範圍第 43 至 46 項中任一項之製備方法，其中化合物(4)係從對應的酸(3)中製備，如下：



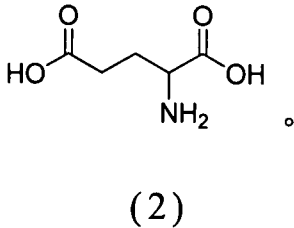
其中 AA 為一酸活化劑。

48.如申請專利範圍第 47 項之製備方法，其中化合物(3)具有以下結構(3')或(3'')之一：



49.如申請專利範圍第 47 或 48 項之製備方法，其中該活化劑為 DCC。

50.如申請專利範圍第 47 至 49 項中任一項之製備方法，其中化合物(3)由具有以下結構(2)之胺基酸所製備：



51.如申請專利範圍第 50 項之製備方法，其中化合物(2)具有以下結構(2')或(2'')之一：



變形 (A)、(B)、(C)、(D)、(E) 或 (F) 中之一或更多：

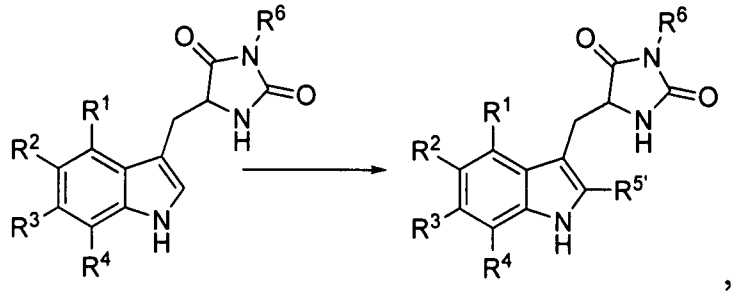


P 各自獨立為 H 或保護基；

P¹ 各自獨立為保護基；且

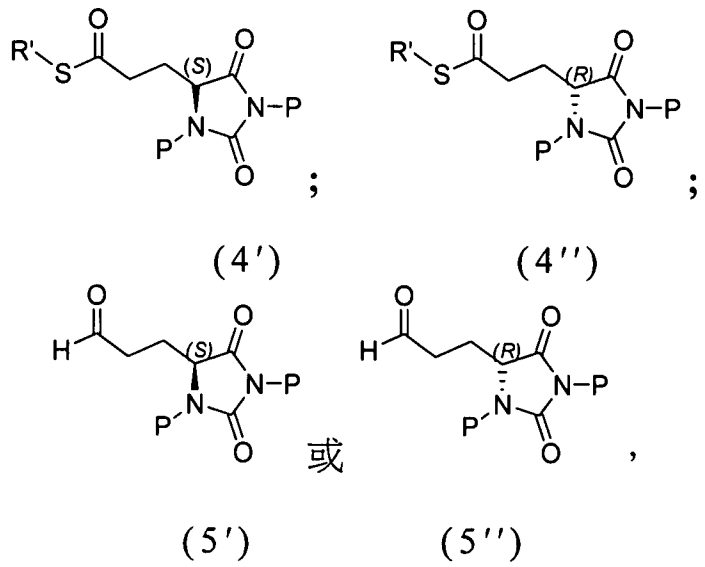
L 為脫離基。

53. 如申請專利範圍第 52 項之製備方法，更包含以下變形：



其中 R^{5'} 為鹵素。

54. 一種化合物，具有以下結構 (4')、(4'')、(5') 或 (5'') 之一，或其鹽或互變異構物：

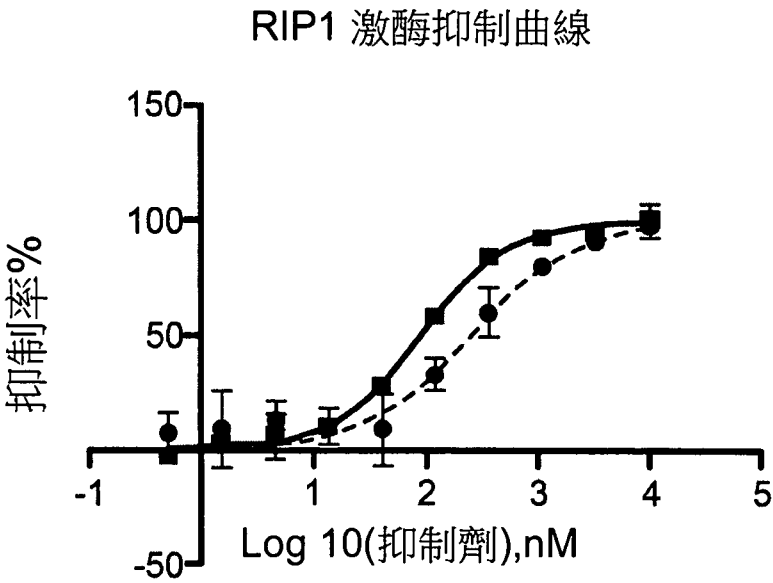


其中：

P 各自獨立為 H 或保護基；

R' 為 C₁-C₆ 烴基。

圖式



第1圖