

#### 四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國、2003.12.23、60/532,252
2. 美國、2004.12.22、11/017,915

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

[相關申請案之交叉引用]

本申請案主張美國臨時申請案號 60/532,252 (申請日 2003 年 12 月 23 日) 之優先權，其完整內容以引用方式併入本文作為參考。

### 【發明所屬之技術領域】

本發明廣義地係關於經稠合之吡咯並呋唑，包括含有彼等之醫藥組成物、診斷套組、分析標準物或試劑以及使用彼等作為治療劑的方法。本發明亦關於用於製造此等新穎化合物之中間物及方法。

### 【先前技術】

本揭示全文中所引用之公開文獻係完整地以引用方式併入本文作為參考。

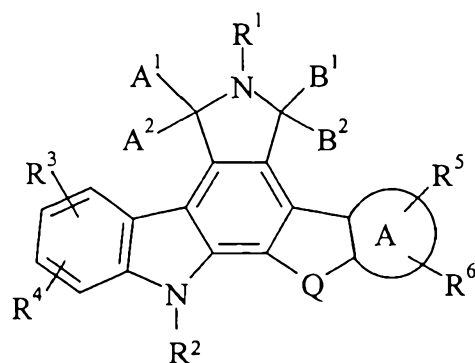
已製備得各種具有生物活性且一般已知於該項技藝中稱作“經稠合之吡咯並呋唑”的合成型小有機分子(參見美國專利案號 5,475,110; 5,591,855; 5,594,009; 5,616,724; 及 6,630,500)。此外，美國專利案號 5,705,511 揭示其具有各種功能性藥理活性之經稠合吡咯並呋唑化合物。經稠合之吡咯並呋唑已揭示係用於各種不同方面，包括：增進神經元譜系細胞之功能及/或存活(單獨地或與神經營養因子及/或吲哚並呋唑組合)；增強營養因子誘發之活性；抑制蛋白質激酶 C (“PKC”) 活性；抑制 *trk* 酪氨酸激酶活性；抑制前列腺癌細胞系增生；抑制參與發炎過程之細胞途徑；及增進瀕臨死亡危險之神經元細胞存活。

然而，仍有需要其擁有有益特性之新穎吡咯並呿唑衍生物。本發明係關於此以及其他項重要目的。

### 【發明內容】

#### [發明概述]

本發明一方面係關於式 I 之經稠合之吡咯並呿唑化合物：



及其立體異構形式、立體異構形式之混合物，或其醫藥上可接受之鹽類形式，其中各組成成員係如下所定義。

本發明之經稠合之吡咯並呿唑可用於各種方面，包括：用於抑制血管生成；作為抗腫瘤劑；用於增進神經元譜系細胞之功能及/或存活（單獨地或與神經營養因子及/或吡咯並呿唑組合）；用於增強營養因子誘發之活性；抑制激酶活性，例如 *trk* 酪胺酸激酶（“*trk*”）、血管內皮生長因子受體（“VEGRF”）激酶（較佳為 VEGRF1 與 VEGRF2）、混合型譜系激酶（“MLK”）、雙亮胺酸拉鍊生成激酶（“DLK”）、血小板衍生之生長因子受體激酶（“PDGRF”）、蛋白質激酶 C（“PKC”）、Tie-2 或 CDK-1、-2、-3、-4、-5、-6；用於抑制受 NGF 刺激之 *trk* 磷酸化；用於抑制前列腺癌細胞系增生；用於抑制參與

發炎過程之細胞途徑；及用於增進瀕臨死亡危險之神經元細胞存活。此外，經稠合之吡咯並呋唑可用於在鄰近膜域抑制 c-met、c-kit 及含有內部串聯重複之已突變 Flt-3。因為此等各種不同的活性，故所揭示之化合物經發現可用於各種情況，包括研究及治療環境。

於其他具體態樣中，本發明化合物可用於治療或預防血管生成及血管生成性疾病例如固態腫瘤癌症、子宮內膜異位症、視網膜病變、糖尿病性視網膜病變、銀屑病、成血管細胞瘤、視覺失調或黃斑變性。於另一具體態樣中，本發明化合物可用於治療或預防瘤形成、類風溼性關節炎、慢性關節炎、肺纖維化、骨髓纖維化、異常損傷癒合、動脈粥樣硬化或再狹窄。於另一具體態樣中，本發明化合物可用於治療或預防神經退化性疾病與失調症，例如阿滋海默氏症、肌萎縮性側索硬化、巴金森氏症、中風、局部缺血、亨丁頓氏症、AIDS 癡呆、癲癇、多發性硬化、周邊神經疾病、化療所引發之周邊神經疾病、AIDS 相關之周邊神經疾病、或腦部或脊髓之損傷。於又一具體態樣中，本發明化合物可用於治療或預防前列腺疾病如前列腺癌或良性前列腺增生。於又另一具體態樣中，本發明化合物可用於治療或預防多發性骨髓瘤及白血病包括（但不限定於）急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴細胞性白血病、及慢性淋巴細胞性白血病。

於另一方面，本發明係關於其包含一或多種醫藥上

$R^{10}$  係選自烷基、環烷基、螺環烷基、芳基、雜芳基、雜環烷基、芳烷氧基、F、Cl、Br、I、CN、 $CF_3$ 、 $NR^{27A}R^{27B}$ 、 $NO_2$ 、 $OR^{25}$ 、 $OCF_3$ 、 $=O$ 、 $=NR^{25}$ 、 $=N-OR^{25}$ 、 $=N-N(R^{25})_2$ 、 $OC(=O)R^{25}$ 、 $OC(=O)NHR^{11}$ 、 $O-Si(R^{16})_4$ 、O-四氫吡喃基、環氧乙烷、 $NR^{16}C(=O)R^{25}$ 、 $NR^{16}CO_2R^{25}$ 、 $NR^{16}C(=O)NR^{27A}R^{27B}$ 、 $NHC(=NH)NH_2$ 、 $NR^{16}S(O)_2R^{25}$ 、 $S(O)_yR^{25}$ 、 $CO_2R^{25}$ 、 $C(=O)NR^{27A}R^{27B}$ 、 $C(=O)R^{25}$ 、 $CH_2OR^{25}$ 、 $(CH_2)_pOR^{25}$ 、 $CH=NNR^{27A}R^{27B}$ 、 $CH=NOR^{25}$ 、 $CH=NR^{25}$ 、 $CH=NNHCH(N=NH)NH_2$ 、 $S(=O)_2NR^{27A}R^{27B}$ 、 $P(=O)(OR^{25})_2$ 、 $OR^{13}$ 、及單糖，其中該單糖之各羥基係獨立地未經取代或以 H、烷基、烷基羰氧基或烷氧基替代；

$R^{11}$  係選自 H 及視需要經取代之烷基，其中該視需要之取代基為一至三個  $R^{10}$  基團；

$R^{12}$  係選自視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、及視需要經取代之雜芳基，其中該視需要之取代基為一至三個  $R^{10}$  基團；

$R^{13}$  係在從其羧基移除羥基部份後之胺基酸殘基；

$R^{14}$  係視需要經取代之雜芳基，其中該視需要之取代基為一至三個  $R^{10}$  基團；

$R^{15}$  係視需要經取代之烷基，其中該視需要之取代基為一至三個  $R^{10}$  基團；

$R^{16}$  係 H 或烷基；

$R^{17}$  係選自視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之環烷基、及視需要經取代之雜環烷基，其中該視需要之取代基為一至

三個  $R^{10}$  基團；

$R^{18}$  係選自 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之環烷基、及視需要經取代之雜環烷基，其中該視需要之取代基為一至三個  $R^{10}$  基團；

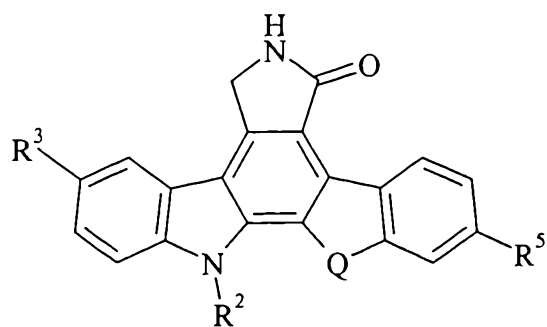
$R^{19}$  係選自視需要經取代之環烷基、視需要經取代之雜環烷基、及視需要經取代之雜芳基，其中該視需要之取代基為一至三個  $R^{10}$  基團；

$R^{20}$  係選自視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之環烷基、及視需要經取代之雜環烷基，其中該視需要之取代基為一至三個  $R^{10}$  基團；

$R^{21}$  係選自 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之環烷基、及視需要經取代之雜環烷基，其中該視需要之取代基為一至三個  $R^{10}$  基團；

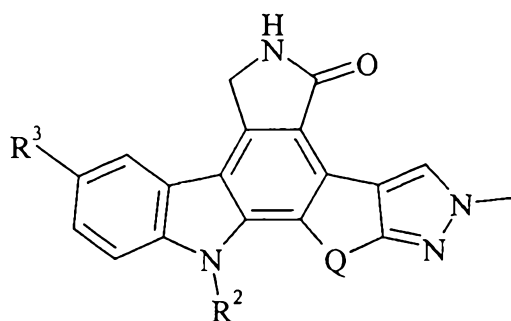
$R^{22}$  係選自視需要經取代之芳基、及視需要經取代之雜芳基，其中該視需要之取代基為一至三個  $R^{10}$  基團；

$R^{23}$  係選自視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之雜環烷基、 $OR^{21}$ 、 $O(CH_2)_pOR^{21}$ 、 $(CH_2)_pOR^{21}$ 、 $SR^{18}$ 、 $SOR^{17}$ 、 $SO_2R^{18}$ 、 $CN$ 、 $N(R^{20})_2$ 、 $CHOH(CH_2)_pN(R^{11})_2$ 、 $C(=O)N(R^{18})_2$ 、 $NR^{18}C(=O)R^{18}$ 、 $NR^{18}C(=O)N(R^{18})_2$ 、 $C(=NR^{18})OR^{18}$ 、 $C(R^{12})=NOR^{18}$ 、 $NHOR^{21}$ 、



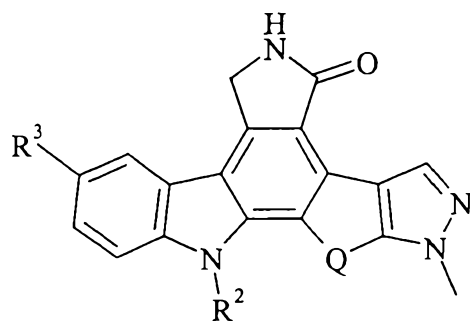
IV

及結構式 V：



V

及結構式 VI：



VI

之化合物。

於本發明某些特定方面，係包括式 III-VI 化合物其中  $R^2$  為 H、 $C(=O)R^{2a}$ 、 $C(=O)NR^{2c}R^{2d}$ 、 $SO_2R^{2b}$ 、 $CO_2R^{2b}$ 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基或、視需要經取代之環烷基，且較佳為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、

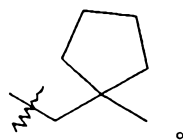
$\pm 10\%$ 。例如，片語“約 50 毫克”包括 50 之  $\pm 10\%$ ，或為 45 至 55 毫克。

用於本文，以“x-y”或“x 至 y”或“x 到 y 之間”形式表現之數值範圍包括整數 x、y 與介於其間之整數。例如，片語“1-6”或“1 至 6”或“1 到 6 之間”意欲包括整數 1、2、3、4、5、及 6。較佳具體態樣包括該範圍內之各別整數，以及該等整數之任意次組合，例如，對於“1-6”之較佳整數可包括 1、2、3、4、5、6、1-2、1-3、1-4、1-5、2-3、2-4、2-5、2-6 等。

用於本文，“穩定的化合物”或“穩定的結構”意指其足夠強健以能在從反應混合物分離至可用純度時仍具有活性，且較佳地能夠調配成有功效之治療劑的化合物。本發明僅關於穩定的化合物。

用於本文，術語“烷基”意指具有 1 至 8 個碳原子之直鏈或支鏈烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、戊基、異戊基、新戊基、1-乙基丙基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、己基、辛基等。含有烷基之基團（例如烷氧基、烷氧基羰基、及烷胺基羰基）之烷基部份具有如上與烷基所定義相同的含意。低碳數烷基（較佳）為如上所定義含有 1 至 4 個碳原子之烷基。諸如“ $C_1-C_4$  烷基”之命名係指含有 1 至 4 個碳原子之烷基自由基。

用於本文，術語“烯基”意指含 2 至 8 個碳原子具有至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或支鏈烴類。命名“ $C_2-C_4$  烯基”



用於本文，術語“芳基”意指具有 6 至 12 個環碳原子之單-或雙環烴類芳族環系。實例包括苯基及萘基。較佳之芳基包括苯基或萘基基團。“芳基”之定義涵括經稠合之環系，包括（例如）其中芳族環係與環烷基環稠合之環系。此類經稠合之環系之實例包括（例如）茚滿及茚。

用於本文，術語“雜環”、“雜環類”或“雜環基”意指其包括至少一個諸如 O、N 或 S 之雜原子之單-、二-、三-或多環類脂族環系。該氮及硫雜原子可視需要地經氧化，且位於非-芳環內之氮原子可視需要地經取代。雜環類意欲包括雜芳基與雜環烷基。

一些含有一或多個氮原子之雜環基包括吡咯烷、吡咯啉、吡唑啉、哌啶、嗎啉、硫代嗎啉、N-甲基哌啶、吡啶、異吡啶、咪唑、咪唑啉、噁唑啉、噁唑、三唑、噻唑啉、噻唑、異噻唑、噻二唑、三吡啶、異噁唑、羥吡啶、吡啶、吡啶啉、嘧啶、吡啶、喹啉、異喹啉、及四唑基團。一些所形成含有一或多個氧原子之雜環基包括呋喃、四氫呋喃、吡喃、苯並呋喃、異苯並呋喃、及四氫吡喃基團。一些含有一或多個硫原子之雜環基包括噻吩、硫茚、四氫噻吩、四氫噻喃、及苯並噻吩基團。

用於本文，術語“雜環烷基”意指其中一或多個環碳原子係經至少一個諸如 -O-、-N- 或 -S- 之雜原子替代之環烷基，且包括其含有經橋連或稠合至一或多個芳族基團的

飽和環基團之環系。一些含有飽和及芳族環之雜環烷基包括鄰苯二甲醯亞胺、鄰苯二甲酸酐、二氫吡啶、異二氫吡啶、四氫異喹啉、二氫苯並呋喃、異二氫苯並呋喃、及苯並呋喃。

用於本文，術語“雜芳基”意指含有 5 至 10 個環碳原子其中一或多個碳原子係經至少一個諸如 -O-、-N- 或 -S- 之雜原子替代之芳基。一些本發明之雜芳基包括吡啶基、嘧啶基、嘌呤基、吡咯基、噻吩基、吡嗪基、三嗪基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、異吡啶基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、吡嗪基、呋喃基、苯並咪唑基、吡唑基、噻唑基、噻二唑基、異噻唑基、噻唑基、異噻唑基、噻吩基、吡啶酮基、及苯並噻唑基。

用於本文，術語“芳基烷基”意指經芳基取代之烷基。芳基烷基之實例包括（但不限定於）苄基、苯乙基、二苯甲基、二苯基甲基、三苯基甲基、二苯基乙基、蔡基甲基等。

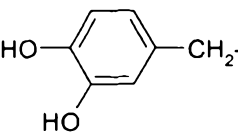
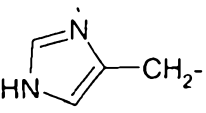
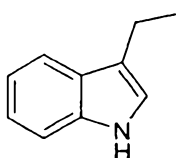
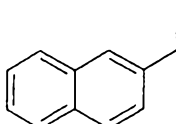
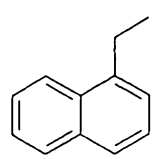
用於本文，術語“芳基烷氧基”意指其經芳基取代之烷氧基，例如苄氧基、二苯基甲氧基、三苯基甲氧基、苯乙氧基、二苯基乙氧基等。

用於本文，術語“單糖”意指具有分子式  $(CH_2O)_n$  之簡單糖類。單糖可為直鏈或環系，且可包括具分子式  $-CH(OH)-C(=O)-$  之糖單元。單糖之實例包括赤蘚糖、蘇糖、核糖、阿拉伯糖、木糖、來蘇糖、阿洛糖、阿卓糖、葡萄糖、甘露糖、古洛糖、艾杜糖、半乳糖、塔羅糖、赤蘚酮

糖、核酮糖、木酮糖、阿洛酮糖、果糖、山梨糖、塔格糖、赤戊酮糖、蘇戊酮糖、甘油丁酮糖、吡喃葡萄糖、呋喃果糖等。

用於本文，術語“胺基酸”意指兼含有胺基與羧基之基團。胺基酸之具體態樣包括 $\alpha$ -胺基酸、 $\beta$ -胺基酸、 $\gamma$ -胺基酸。 $\alpha$ -胺基酸具有通式  $\text{HOOC}-\text{CH}(\text{側鏈})-\text{NH}_2$ 。胺基酸可為 D、L 或消旋構型。胺基酸包括天然及非-天然部份。天然胺基酸包括標準 20 個出現於蛋白質之 $\alpha$ -胺基酸，例如甘胺酸、絲胺酸、酪胺酸、脯胺酸、組胺酸、穀胺醯胺等。天然胺基酸亦可包括非- $\alpha$ -胺基酸（例如 $\beta$ -丙胺酸、 $\gamma$ -胺基丁酸、高半胱胺酸）、稀有胺基酸（例如 4-羥基脯胺酸、5-羥基賴胺酸、3-甲基組胺酸等）及非-蛋白質胺基酸（例如瓜胺酸、鳥胺酸、刀豆胺酸等）。非天然胺基酸為該項技藝所熟知，且包括天然胺基酸類似物。參見萊寧格，A. L. 生物化學，第 2 版；Worth 出版社：紐約，1975；71-77，其揭示以引用方式併入本文作為參考。非天然胺基酸亦包括其中側鏈係以合成型衍生物替代之 $\alpha$ -胺基酸。於某些特定具體態樣中，對於本發明化合物之取代基包括經移除其羧基之羥基部份的胺基酸殘基，亦即具分子式  $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{側鏈})-\text{NH}_2$  之基團。天然與非-天然 $\alpha$ -胺基酸所包括之代表性側鏈列示於下表 A。

表 A

|                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| H                                                                                   | HS-CH <sub>2</sub> -                                                                  |
| CH <sub>3</sub> -                                                                   | HO <sub>2</sub> C-CH(NH <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> -S-S-CH <sub>2</sub> -         |
| HO-CH <sub>2</sub> -                                                                | CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -                                                    |
| C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -                                    | CH <sub>3</sub> -S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -                                 |
| HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -                                 | CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -                |
|    | HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -                                                 |
|    | C <sub>3</sub> H <sub>9</sub> -                                                       |
|   | C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -                                                      |
|  | C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -CH <sub>2</sub> -                                     |
|  | CH <sub>3</sub> -CH(OH)-                                                              |
|                                                                                     | HO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -NHC(=O)-CH <sub>2</sub> -                          |
|                                                                                     | HO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -                                                   |
|                                                                                     | HO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -                                  |
|                                                                                     | NH <sub>2</sub> C(=O)-CH <sub>2</sub> -                                               |
|                                                                                     | NH <sub>2</sub> C(=O)-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -                              |
|                                                                                     | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-                                                  |
|                                                                                     | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub> -                                 |
|                                                                                     | CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -                                   |
|                                                                                     | H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -                  |
|                                                                                     | H <sub>2</sub> N-C(=NH)-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -        |
|                                                                                     | H <sub>2</sub> N-C(=O)-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -         |
|                                                                                     | CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-                               |
|                                                                                     | CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -                  |
|                                                                                     | H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - |

用於本文，術語“*trk*”意指高親合性神經營養蛋白受體之家族目前包含 *trk* A、*trk* B 與 *trk* C，及神經營養蛋白可與之結合的其他膜締合蛋白質。

用於本文，術語“VEGFR”意指高親合性血管內皮生長因子受體之家族目前包含 VEGFR 1、VEGFR 2、VEGFR3 及 VEGF 可與之結合的其他膜締合蛋白質。

用於本文，術語“MLK”意指高親合性混合型譜系激酶之家族目前包含 MLK1、MLK2、MLK3、MLK4 $\alpha$ 與 $\beta$ 、DLK、LZK、ZAK  $\alpha$ 與 $\beta$ 及其他被分類於此家族中之絲胺酸/蘇胺酸激酶。

用於本文，術語“增強”或“增進”當用於修飾術語“功能”或“存活”時意指本發明化合物之存在對營養因子反應性細胞相較於在無該化合物存在時之細胞的功能及/或存活具有正面功效。例如（而非限定性地），在存活方面，關於（例如）膽鹼能神經元，本發明化合物經證實可增加瀕臨死亡危險（由於例如損傷、疾病狀況、退化狀況或自然發展）之膽鹼能神經元族群的存活率，相較於無此類化合物存在之膽鹼能神經元族群，若受處理族群較未經處理族群具有相較上較長的具功能性時期。作為進一步實例（而非限定性地），關於（例如）感覺神經元之功能，本發明化合物經證實可增強感覺神經元族群之功能（例如神經軸突延長）相較於無此類化合物存在時，若受處理族群之神經突延長程度相對上較未經處理族群之神經突延長程度長大。

用於本文，術語“抑制”意指其中所指定物質的特殊反應（例如酵素活性）在本發明化合物存在下便相對減低。

用於本文術語“癌症”或“癌性的”意指哺乳動物中細胞之任何惡性增殖。實例包括前列腺癌、良性前列腺增生、卵巢癌、乳癌、腦癌、肺癌、胰臟癌、直腸癌、胃癌、固態腫瘤、頭與頸部癌、成神經細胞癌、腎細胞癌、淋巴瘤、白血病、造血系統之其他已確知惡性腫瘤、及其他已

知癌症。

用於本文術語“神經元”或“神經元譜系”及“神經元細胞”意指具有單數或多數神經傳導物質及/或單或多種功能之神經元類異源族群；較佳地，此等為膽鹼能性及感覺神經元。用於本文，語詞“膽鹼能性神經元”意指其神經傳導物質為乙醯膽鹼之中樞神經系統(CNS)與周邊神經系統(PNS)的神經元；實例為基底前腦與脊髓神經元。用於本文，語詞“感覺神經元”包括對來自(例如)皮膚、肌肉及關節之環境提示(例如溫度、運動)產生反應的神經元；實例為來自 DRG 之神經元。

用於本文術語“營養因子”意指直接或間接影響營養因子反應性細胞之存活或功能的分子。例舉性營養因子包括纖毛神經營養因子(CNTF)、鹼性成纖維細胞生長因子(bFGF)、胰島素與類胰島素生長因子(例如 IGF-I、IGF-II、IGF-III)、干擾素、介白素、細胞因子、及神經營養蛋白，包括神經生長因子(NGF)、神經營養蛋白-3 (NT-3)、神經營養蛋白-4/5 (NT-4/5)及腦衍生之神經營養因子(BDNF)。

用於本文術語“營養因子反應性細胞”意指其包括神經營養因子可與之特異性結合之受體的細胞；實例包括神經元(例如，膽鹼能性及感覺神經元)與非神經元細胞(例如，單核細胞及致瘤性細胞)。

用於本文術語“營養因子活性”及“營養因子誘導之活性”意指內源性及外源性營養因子，其中“內源性”意

指正常下存在之營養因子，而“外源性”意指添加至系統中之營養因子。如所定義，“營養因子誘導之活性”包括由(1)內源性營養因子；(2)外源性營養因子；及(3)內源性與外源性營養因子之組合所誘導之活性。

用於本文，術語“瀕臨死亡危險”與生物物質（例如，諸如神經元等細胞）結合時係意指，其負面衝擊該生物物質以致於使該生物物質由於此類狀態或情況而增加死亡可能性之狀態或情況。例如，本文所揭示之化合物可“拯救”或增加於卵內編程細胞死亡模式之自然狀態下瀕臨死亡危險的運動神經元之存活率。同樣，例如，神經元可能由於引起神經元死亡之自然老化程序而瀕臨死亡危險，或由於損傷，例如頭部創傷致使神經元及/或神經膠質細胞（例如）被此類創傷衝擊而瀕臨死亡危險。而且，例如，神經元可能由於疾病狀態或病況而瀕臨死亡危險，例如因疾病ALS而引起神經元瀕臨死亡危險之個案。因此，藉由使用所請之本發明化合物以增加瀕臨死亡危險細胞之存活率意指此類化合物減低或防止該細胞發生死亡的危險。

用於本文術語“接觸”意指直接或間接將各部份放置在一起，以使該等部份直接或間接地與彼此互相物理性結合，藉此達到所希望之結果。因此，用於本文，吾等可將標靶細胞與本發明所揭示之化合物“接觸”，即使該化合物與細胞並未必要地經物理性地結合在一起（例如，配體與受體物理性地結合在一起之個案），只要達成所希望之結果（例如增加該細胞之存活率）即可。因此接觸包括諸

如將各部份放置於容器中（例如，將如本發明所揭示之化合物加至包含用於活體外研究之細胞的容器中）以及將該化合物投藥予標靶個體（例如，將如本發明所揭示之化合物注射入供活體內測試之實驗動物體內，或注射入供治療或治療目的之人體內）的動作。

用於本文，“治療上有效之量”意指本發明化合物有效預防或治療特定失調徵狀之量。

用於本文，術語“受試者”意指其罹患或具有罹患一或多種本文所述疾病疾病況之傾向的溫血動物例如哺乳動物，較佳為人類，或人類孩童。

用於本文，術語“醫藥上可接受”意指該等（在合理醫藥評價範圍內）適於與人類及動物組織接觸而無過量毒性、刺激性、過敏反應或其他與合理助益/危險比例相當之問題併發症的化合物、材料、組成物、及/或劑量形式。

用於本文“醫藥上可接受之鹽類”意指所揭示化合物之衍生物其中母體化合物藉由製造其酸或鹼加成鹽而加以修飾。醫藥上可接受之鹽類實例包括（但不限定於）諸如胺類等鹼性殘基之無機或有機酸鹽類；諸如羧酸等酸性殘基之鹼或有機鹽類；等類。醫藥上可接受之鹽類包括母體化合物之習知無毒性鹽類或四級銨鹽，從（例如）無毒性無機或有機酸類所形成者。例如，此類習知無毒性鹽類包括該等衍生自諸如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磺酸、磷酸、硝酸、和類似物等無機酸類者；及從諸如醋酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、

抗壞血酸、雙羥萘酸、馬來酸、羥基馬來酸、苯基乙酸、穀胺酸、苯甲酸、水楊酸、磺胺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、延胡索酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羥乙磺酸、和其類似物等有機酸類製備得之鹽類。

本發明醫藥上可接受之鹽類可從其含有鹼性或酸性部份之母體化合物藉由習知化學方法製備得。一般，此等鹽類可藉由將此等化合物之游離態酸或鹼形式與等化學計量之適當鹼或酸類於水或於有機溶劑，或於該二者之混合物中進行反應而製備得。通常，以非水性介質如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈為較佳。適宜鹽類經列示於雷明頓氏製藥科學，第17版，默克出版公司，依斯頓，PA，1985，p.1418，其揭示內容以引用方式併入本文作為參考。

用於本文，術語“單位劑量”意指能夠投藥予受試者，且可容易掌控或包裝，保持呈一種包含該活性化合物本身或一種醫藥上可接受之組成物（如下文所述）之物理及化學上穩定的單位劑量，的單一劑量。

用於本文，術語“前藥”意欲包括任何當此類前藥經投藥予哺乳動物受試者時可將如本發明所定義之具活性母體化合物釋出的共價鍵結載體。因為前藥已知用於改善藥物之許多可希望品質（例如，溶解度、生物可利用性、製造等）故本發明化合物可以前藥形式遞送。因此，本發明包含請求專利保護化合物之前藥、含有彼等之組成物、及遞送彼等之方法。本發明化合物之前藥可藉由修飾存在該化合物中之官能基，使該等修飾可經裂解（在慣常操作過

程或於活體內進行) 成為該母體化合物之方式製備得。於是，前藥包括(例如) 其中羥基、胺基或羧基係結合至任何當前藥經投藥予哺乳動物受試者時會裂解而分別形成游離態羥基、游離態胺基或羧酸之基團的本發明化合物。實例包括(但不限定於) 醇類與胺官能基之醋酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物；及烷基、碳環類、芳基與烷基芳基酯類例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、苯基、苄基、與苯乙基酯、和其類似物。

據了解，本發明化合物可以各種立體異構形式存在。如此，本發明化合物包括其個別之非鏡像異構物或鏡像異構物。該等化合物通常經製備呈消旋混合物且可方便地使用，但是若希望亦可藉由習知技術分離出各別非鏡像異構物或鏡像異構物。此類消旋混合物及各別非鏡像異構物或鏡像異構物及其混合物構成本發明之一部份。

於該項技藝中已熟知如何製備及分離具光學活性形式。特定立體異構物可藉由立體特異性合成法使用鏡像異構上純的或鏡像異構上富含的起始物製備得。可藉由該項技藝已知之技術，例如消旋形式解析作用、正常、逆相與對掌色層析術、再結晶、酵素解析法或由用於該項目的之試劑所形成加成鹽之分級再結晶作用，解析並回收得起始物或產物之特異性立體異構物。可用於解析及回收特定立體異構物之方法描述於艾立爾，E. L.；威倫，S. H. 有機化合物之立體化學；威立：紐約，1994，及雅克，J. 等人

鏡像異構物、消旋混合物及解析作用；威立：紐約，1981，各完整地以引用方式併入本文作為參考。

進一步了解，存在本發明化合物上之官能基可含有保護基團。例如，本發明化合物之胺基酸鏈取代基可經諸如苄氧基羰基或第三-丁氧基羰基等保護基取代。保護基本身已知為能夠選擇性添附至官能基並從其移除之化學官能基，例如羥基與羧基。此等基團係存在化學化合物中以使此類官能性對該化合物所暴露之反應條件呈惰性。任何各種保護基可用於本發明。用於保護內醯胺類之較佳基團包括甲矽烷基例如第三-丁基二甲矽烷基(“TBDMS”)、二甲氧基二苯甲基(“DMB”)、醯基、苄基、及甲氧基苄基。用於保護羥基之較佳基團包括 TBS、醯基、苄基(“Bn”)、苄氧基羰基(“CBZ”)、第三-丁氧基羰基(“Boc”)、及甲氧基甲基。許多其他由習於該項技藝人士所使用之標準保護基可見於格林，T.W. 及伍茲，P.G.M.， “有機合成之保護基” 第 2 版，威立父子，1991。

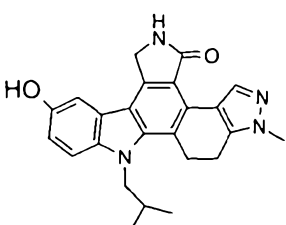
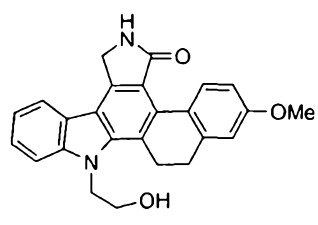
#### 合成

用於製備本發明列示於表 1-3 之實施例的一般途徑係列示於流程圖 1-4。用於製備該等實施例之中間物及其質譜數據經列示於表 B 中。試劑與起始原料為市售可得，或藉由習於該項技藝一般人士所熟知之技術容易地合成得。所揭示與本發明相關連之所有製程預期可以任何規模實施，包括毫克、克、數公克、公斤、數公斤或商業工業規格。合成流程圖中之所有取代基（除非另行指定）係如先

前所定義者。

表 B

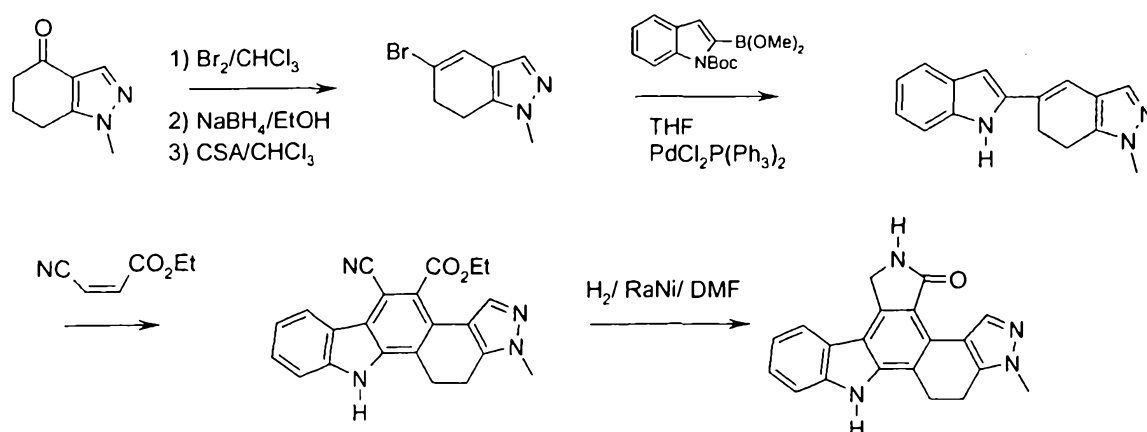
|                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                      |                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| I-14<br>399 (M + 1)                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                | I-18<br>383 (M - 1)                                                  |                                                       |
| I-19<br>339 (M - 1)                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                | I-22<br>504 (M + 1)                                                  |                                                       |
| I-23<br><br>357 (M + 1)<br>371 (M + 1)<br>385 (M + 1)<br>369 (M + 1)<br>426 (M + 1)<br>400 (M + 1)<br>482 (M + 1) |                                                                                                                                                                                                                                                                | I-29<br><br>386 (M + 1)<br>386 (M + 1)<br>400 (M + 1)<br>400 (M + 1) |                                                       |
|                                                                                                                   | R<br>23-1: 乙基<br>23-2: 正丙基<br>23-3: 異丁基<br>23-4: 烯丙基<br>23-5: CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub><br>23-6: CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub><br>23-7: (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> |                                                                      | R<br>29-1: 異丙基<br>29-2: 正丙基<br>29-3: 異丁基<br>29-4: 正丁基 |
| I-33<br><br>373 (M + 1)<br>401 (M + 1)<br>387 (M + 1)<br>387 (M + 1)                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                | I-36<br>385 (M + 1)                                                  |                                                       |
|                                                                                                                   | R<br>33-1: 乙基<br>33-2: 異丁基<br>33-3: 異丙基<br>33-4: 丙基                                                                                                                                                                                                            |                                                                      |                                                       |

|                                |                                                                                   |                                |                                                                                    |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>I-39</p> <p>401 (M + 1)</p> |  | <p>I-41</p> <p>399 (M + 1)</p> |  |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|

用於製備本發明吡咯並呋啉之一般程序經描述於美國專利案號 5,705,511 ( “該’511 專利” ) 及 6,630,500、PCT 公開案號 WO 00/47583, 雜環化學期刊, 2001, 38, 591, 及雜環化學期刊, 2003, 40, 135。一般, 表 B 中所列中間物之內醯胺氮或中間醇基可以諸如乙醯基、經取代之甲矽烷基、苄基、Boc 或二甲氧基二苄基甲醇等基團保護。

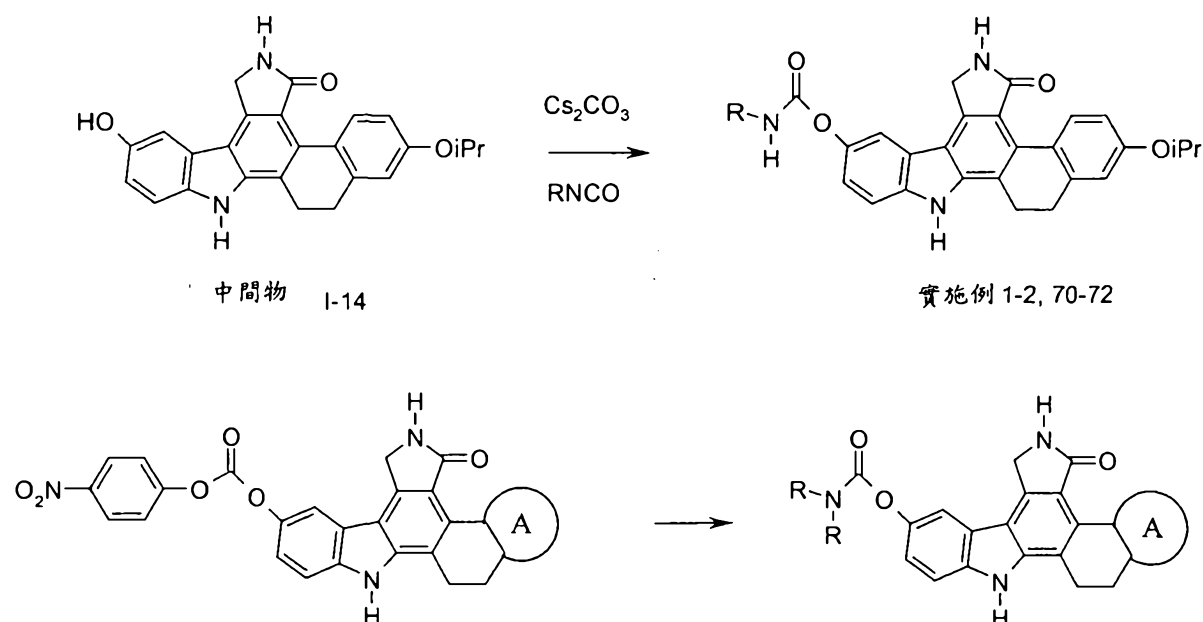
用於製備表 2 中所列實施例之中間物 1-23 ( 其中 R 係氫 ) 係從  $\beta$ -酮, 2-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-吡啶-5-酮 ( 皮特, N.P.; 李托諾, M.E.; 雜環類, 1991, 32, 41 ) 使用於該’511 專利及雜環化學期刊, 2003, 40, 135 中所述之方法製備得。

流程圖 1.



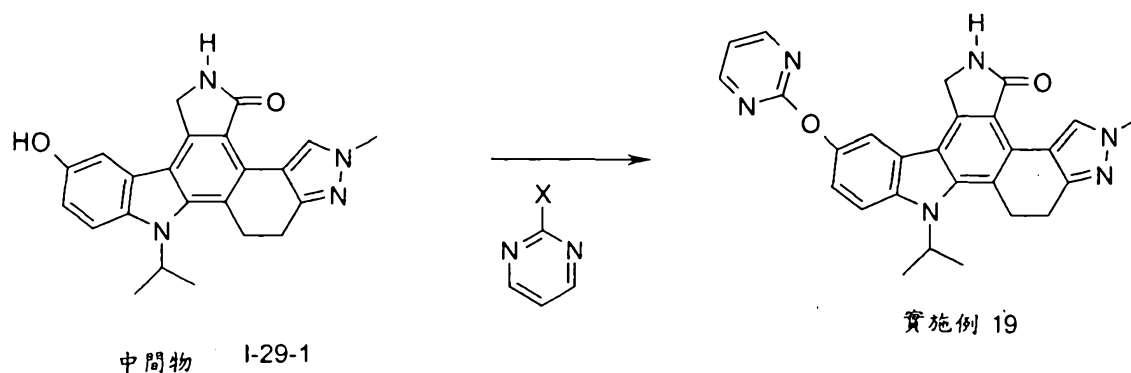
如流程圖 1 所示，表 3 中之 N1-甲基吡唑衍生物係從 1-甲基  $\alpha$ -酮 (J. Chem. Res., 1986, 1401) 製備得。N2-甲基吡唑中間物係根據雜環化學期刊，1992, 19, 1355 之製程製備得。

流程圖 2.



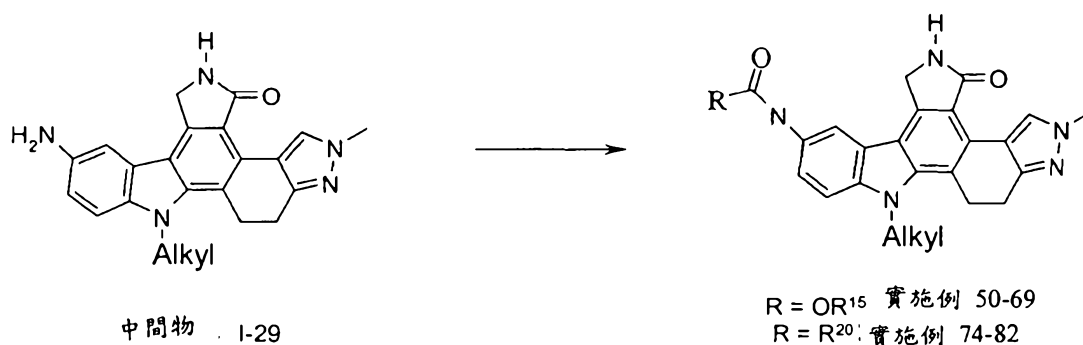
流程圖 2 列示用於製備胺基甲酸酯-類型衍生物 (例如 實施例 1-2 及 70-72) 之途徑。另一種用於製備 N,N-二-經取代胺基甲酸酯之替代方法係使用其可經各種第一級或第二級胺類處理之硝基苯基碳酸酯中間物。類似地，脲、O-胺基甲酸酯、及 N-胺基甲酸酯衍生物可從適當胺類或酚類中間物與異氰酸酯或氯甲酸酯之反應，或從硝基苯基碳酸酯、硝基苯基胺基甲酸酯或三氯甲基羰基製備得 (參見 J. Org. Chem. 2003, 68, 3733-3735)。

流程圖 3.



流程圖 3 列示用於從相對應酚使用諸如氫化鈉之鹼類及溴化或氯化雜芳基製備雜芳基醚類之途徑。

流程圖 4.



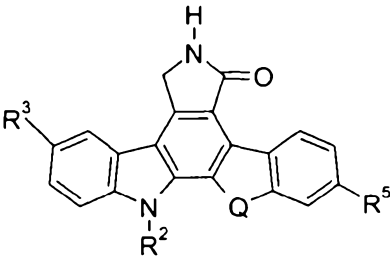
流程圖 4 列示用於從相對應苯胺衍生物 1-29 製備 N-胺基甲酸酯（實施例 50-69）或醯胺類（實施例 74-82）之途徑。胺基中間物 1-29 係藉由將適當氰基-酯類以適當碘化或溴化烷基加以烷基化，隨後進行硝化作用，及後續之  $\text{RaNi}$  還原作用而提供胺基-內醯胺。從該胺類可容易地製備得所希望化合物。

雜芳基酮類可使用標準弗里德爾-克拉夫茲型醯化反應製備得。

實施例

本發明之其他特性將在下列如下表 1-5 中所列示的例舉性具體態樣之描述過程中彰顯出來。表 1-5 之化合物顯示於 0.1 nM 至 10 μM 之濃度下在本文所述之標靶生物內具活性。此等實施例係為說明本發明而提供且不欲用以限制本發明。

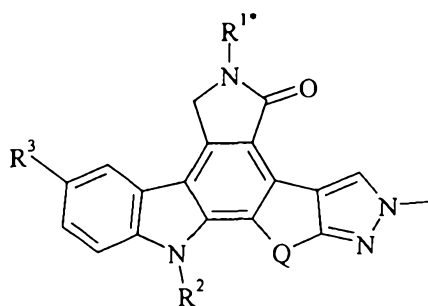
表 1



| 實施<br>例<br>編號 | R <sup>3</sup> | R <sup>2</sup>                                  | Q                               | R <sup>5</sup>    |
|---------------|----------------|-------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------|
| 1             |                | H                                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | OiPr              |
| 2             |                | H                                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | OiPr              |
| 3             |                | H                                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | OiPr              |
| 4             |                | H                                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | OiPr              |
| 5             |                | H                                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | OiPr              |
| 6             |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | O <sup>i</sup> Pr |
| 7             |                | H                                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | O <sup>i</sup> Pr |

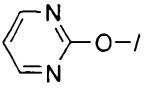
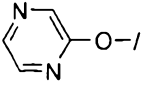
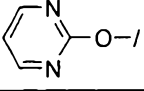
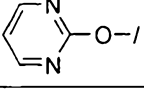
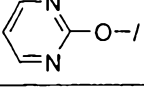
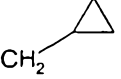
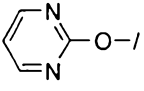
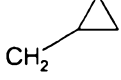
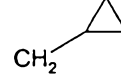
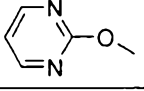
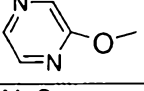
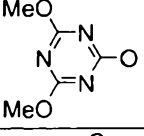
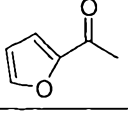
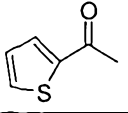
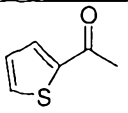
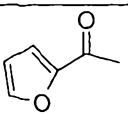
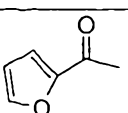
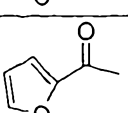
| 實施<br>例<br>編號 | R <sup>3</sup> | R <sup>2</sup>                                  | Q                               | R <sup>5</sup>    |
|---------------|----------------|-------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------|
| 8             |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | O <sup>i</sup> Pr |
| 9             | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                   |
| 10            | H              |                                                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                   |
| 11            | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                   |
| 12            | H              | H                                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                   |

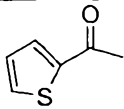
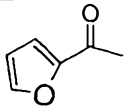
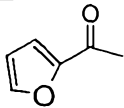
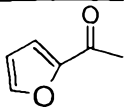
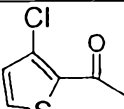
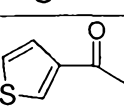
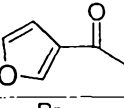
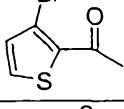
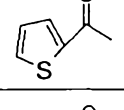
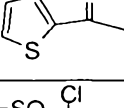
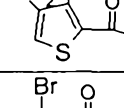
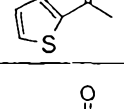
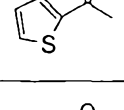
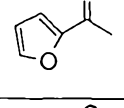
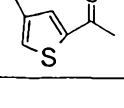
表 2



\* R<sup>1</sup> 為 H，除非另行指定

| 實施<br>例 編號 | R <sup>3</sup> | R <sup>2</sup>                  | Q                               |
|------------|----------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 13         |                | H                               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 14         |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 15         |                | CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |

| 實施<br>例 編<br>號 | R <sup>3</sup>                                                                      | R <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                             | Q                               |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 16             |    |                                                                                                                           | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 17             |    | H                                                                                                                                                                                                          | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 18             |    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                                                                                                            | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 19             |    | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                                                                                                                                          | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 20             |    |                                                                                                                           | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 21             |    | R <sup>2</sup> = <br>*R <sup>1</sup> =  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 22             |  | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                                                                                                                          | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 23             |  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                                                                                                                                            | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 24             |  | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                                                                                                                          | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 25             |  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                                                                                                                                            | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 26             |  | H                                                                                                                                                                                                          | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 27             |  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                                                                                                                                            | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 28             |  | H                                                                                                                                                                                                          | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 29             |  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                                                                                                                            | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 30             |  | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                                                                                                                          | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |

| 實施<br>例 編<br>號 | R <sup>3</sup>                                                                      | R <sup>2</sup>                                                                              | Q                               |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 31             |    | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                           | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 32             |    | CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>                                                          | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 33             |    | CH <sub>2</sub> COOEt                                                                       | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 34             |    | CH <sub>2</sub> COOH                                                                        | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 35             |    | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                           | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 36             |    | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                           | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 37             |  | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                           | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 38             |  | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                           | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 39             |  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                             | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 40             |  | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                           | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 41             |  | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                           | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 42             |  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>                                            | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 43             |  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N<img alt="pyrrolidine ring" data-bbox="500 769 620 800"/> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 44             |  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N<img alt="pyrrolidine ring" data-bbox="500 822 620 853"/> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 45             |  | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                           | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |

| 實施<br>例 編<br>號 | R <sup>3</sup> | R <sup>2</sup>                                | Q                        |
|----------------|----------------|-----------------------------------------------|--------------------------|
| 46             |                | $(\text{CH}_2)_6\text{-N}$ (cyclopentyl ring) | $\text{CH}_2\text{CH}_2$ |
| 47             |                | $(\text{CH}_2)_2\text{-N}$ (cyclopentyl ring) | $\text{CH}_2\text{CH}_2$ |
| 48             |                | $(\text{CH}_2)_2\text{-N}$ (cyclopentyl ring) | $\text{CH}_2\text{CH}_2$ |
| 49             |                | $(\text{CH}_2)_2\text{-N}$ (cyclopentyl ring) | $\text{CH}_2\text{CH}_2$ |
| 50             |                | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$           | $\text{CH}_2\text{CH}_2$ |
| 51             |                | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$           | $\text{CH}_2\text{CH}_2$ |
| 52             |                | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$           | $\text{CH}_2\text{CH}_2$ |
| 53             |                | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$           | $\text{CH}_2\text{CH}_2$ |
| 54             |                | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$           | $\text{CH}_2\text{CH}_2$ |
| 55             |                | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$           | $\text{CH}_2\text{CH}_2$ |
| 56             |                | $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$                    | $\text{CH}_2\text{CH}_2$ |
| 57             |                | $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$         | $\text{CH}_2\text{CH}_2$ |
| 58             |                | $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$         | $\text{CH}_2\text{CH}_2$ |
| 59             |                | $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$         | $\text{CH}_2\text{CH}_2$ |
| 60             |                | $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$         | $\text{CH}_2\text{CH}_2$ |
| 61             |                | $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$                    | $\text{CH}_2\text{CH}_2$ |

| 實施<br>例 編<br>號 | R <sup>3</sup> | R <sup>2</sup>                                    | Q                               |
|----------------|----------------|---------------------------------------------------|---------------------------------|
| 62             |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 63             |                | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 64             |                | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 65             |                | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 66             |                | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 67             |                | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 68             |                | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 69             |                | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 70             |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 71             |                | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 72             |                | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 73             |                | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 74             |                | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 75             |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 76             |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 77             |                | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 78             |                | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |

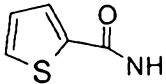
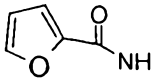
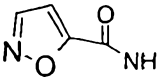
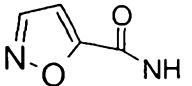
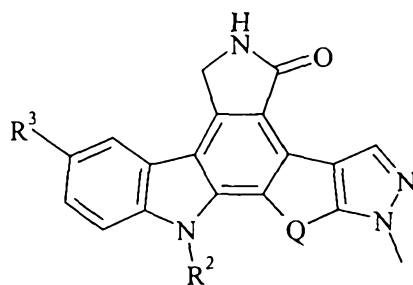
| 實施<br>例 編<br>號 | R <sup>3</sup>                                                                    | R <sup>2</sup>                                    | Q                               |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------|
| 79             |  | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 80             |  | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 81             |  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 82             |  | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |

表 3



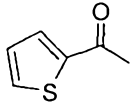
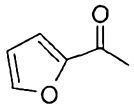
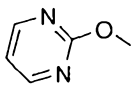
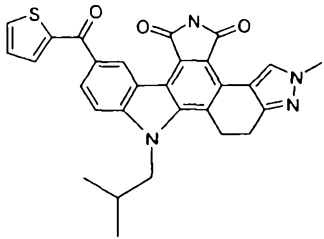
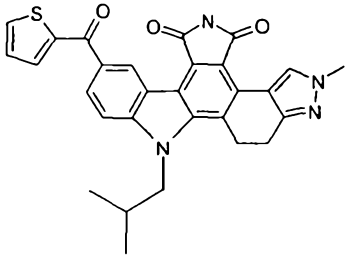
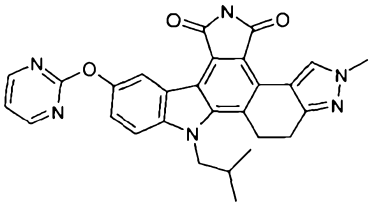
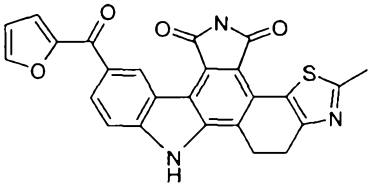
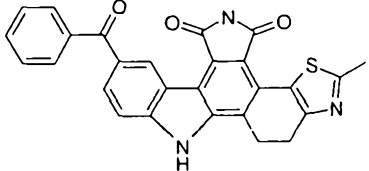
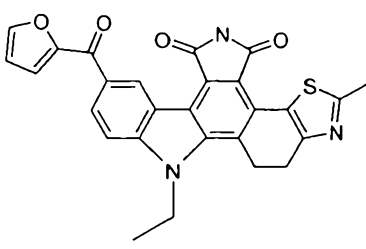
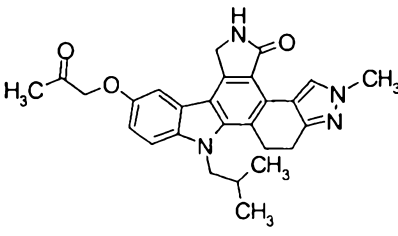
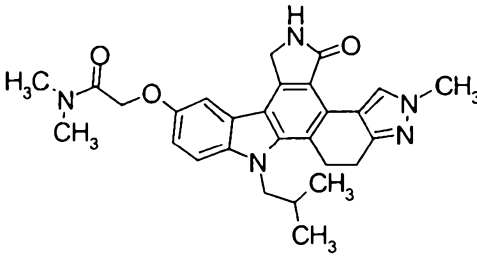
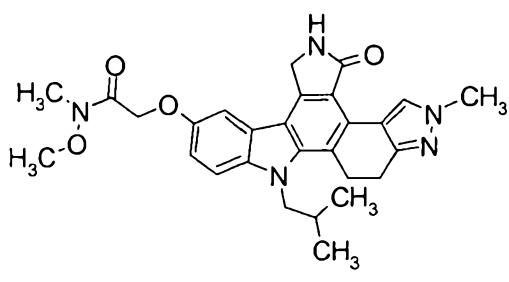
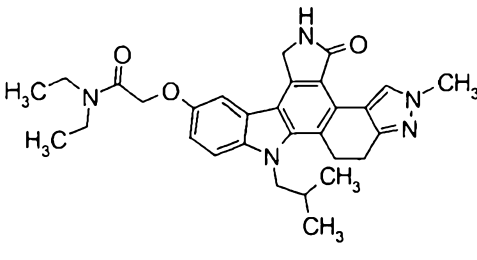
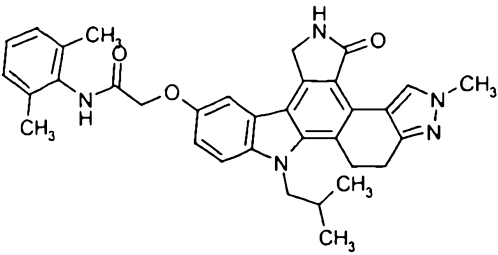
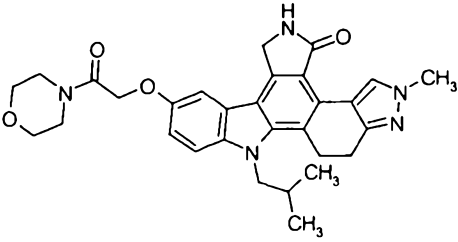
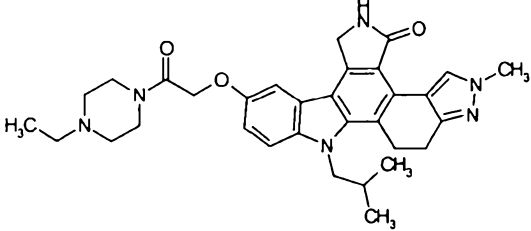
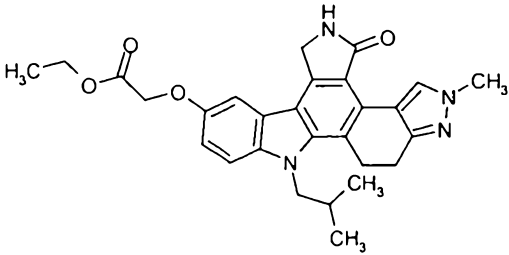
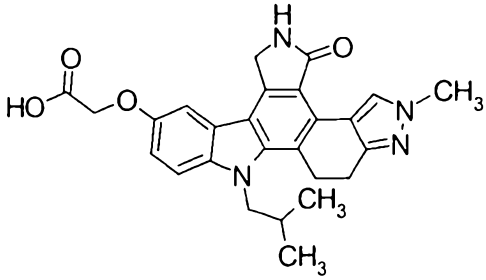
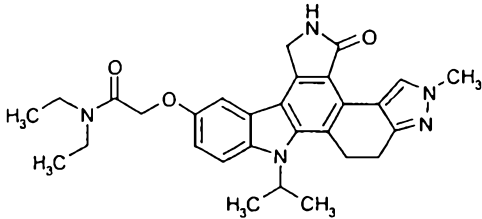
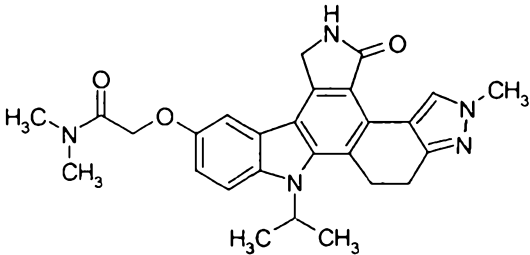
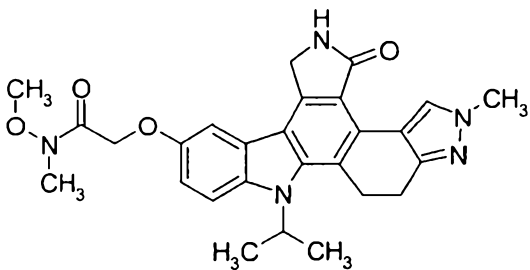
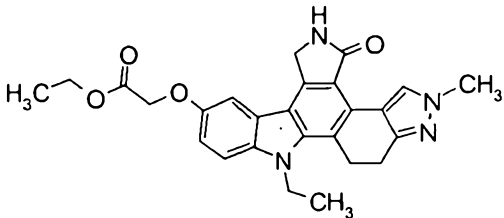
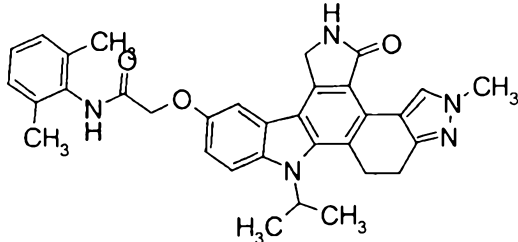
| 實施<br>例 編<br>號 | R <sup>3</sup>                                                                      | R <sup>2</sup>                                    | Q                               |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------|
| 83             |  | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 84             |  | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
| 85             |  | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |

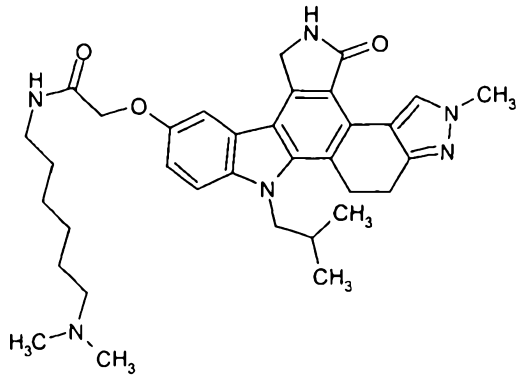
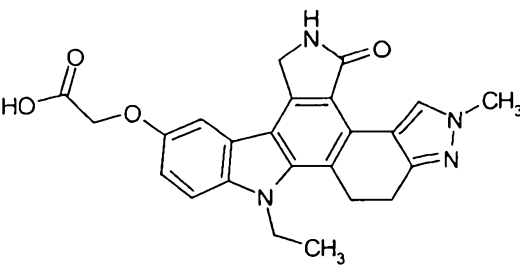
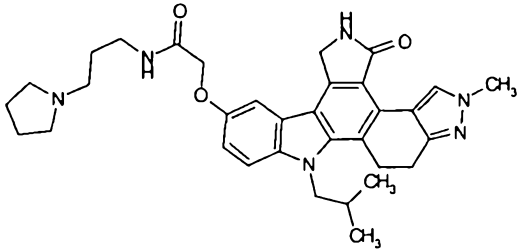
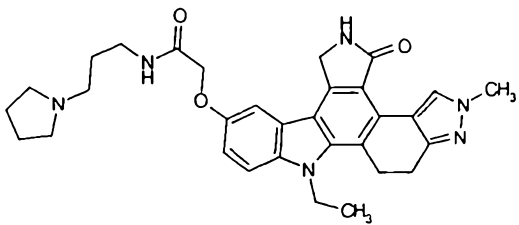
表 4

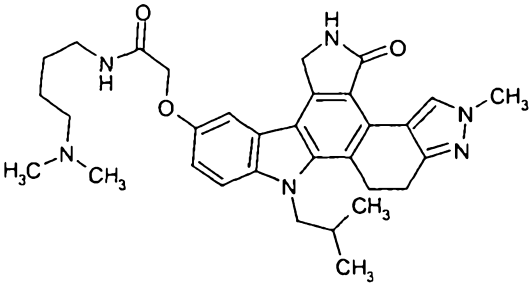
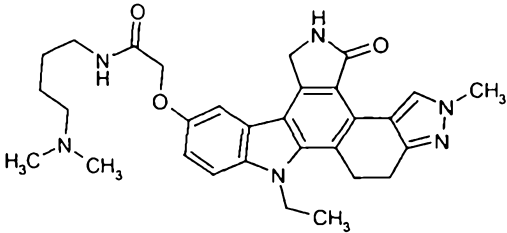
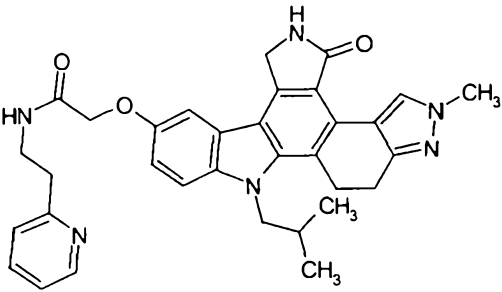
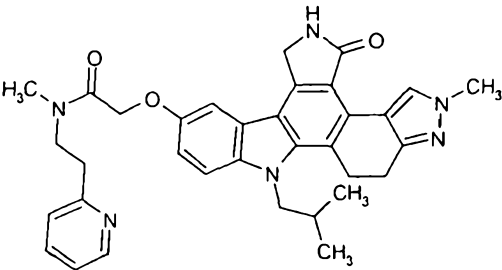
| 實施例<br>編號 | 結構                                                                                  | MS m/e<br>(M + 1) |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 86        |    | 509               |
| 87        |    | 511               |
| 88        |   | 493               |
| 89        |  | 454               |
| 90        |  | 464               |

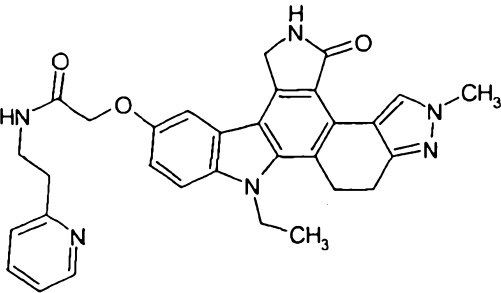
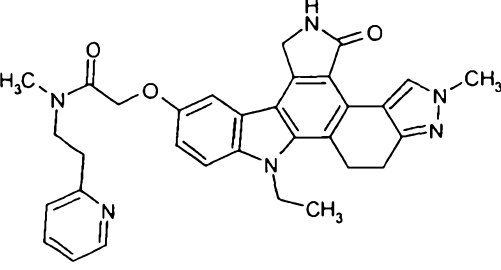
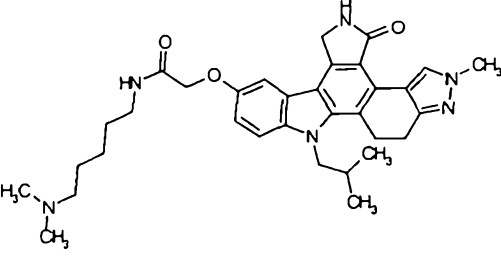
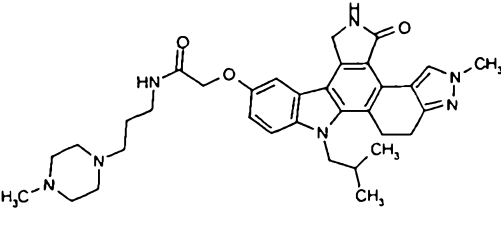
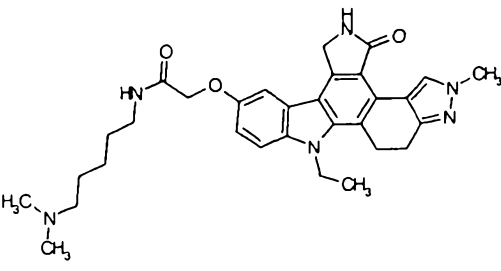
| 實施例<br>編號 | 結構                                                                                   | MS m/e<br>(M + 1) |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 91        |     | 482               |
| 92        |     | 457               |
| 93        |   | 486               |
| 94        |  | 502               |
| 95        |  | 514               |

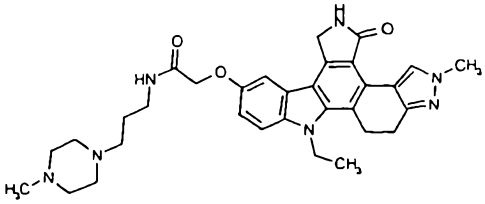
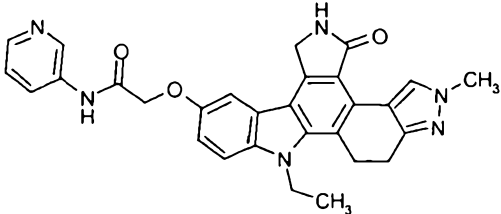
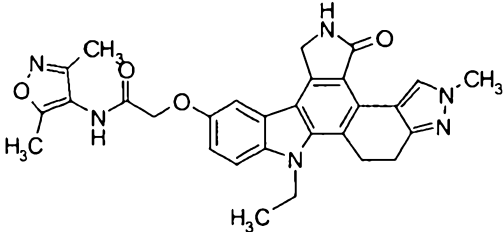
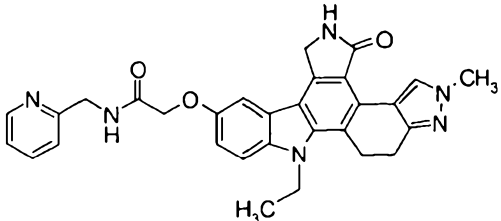
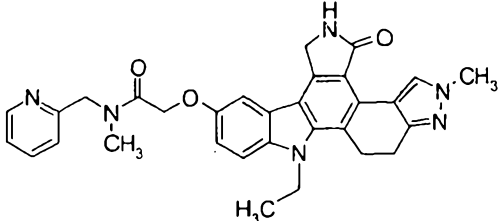
| 實施例<br>編號 | 結構                                                                                   | MS m/e<br>(M + 1) |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 96        |    | 562               |
| 97        |     | 528               |
| 98        |  | 555               |
| 99        |  | 487               |
| 100       |  | 459               |

| 實施例<br>編號 | 結構                                                                                   | MS m/e<br>(M + 1) |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 101       |    | 500               |
| 102       |    | 472               |
| 103       |   | 488               |
| 104       |  | 459               |
| 105       |  | 548               |

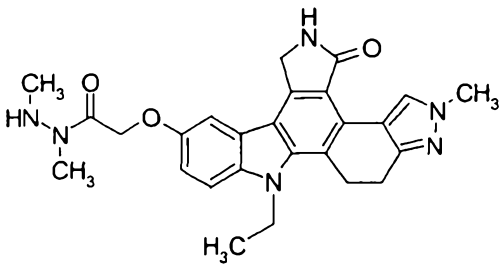
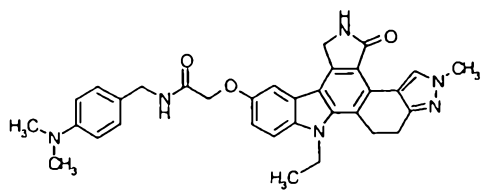
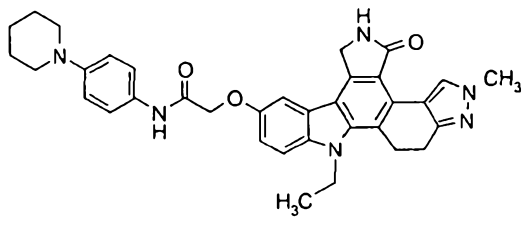
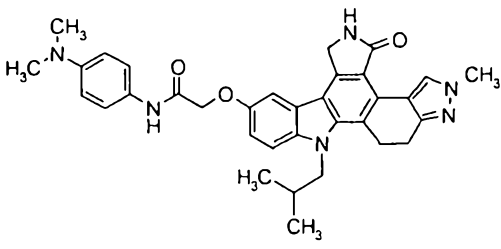
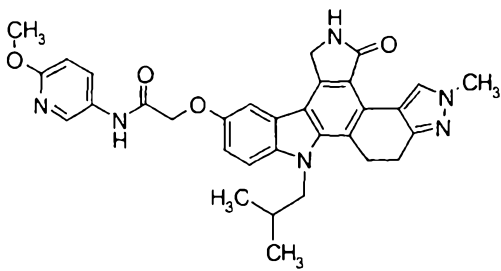
| 實施例<br>編號 | 結構                                                                                   | MS m/e<br>(M + 1) |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 106       |    | 585               |
| 107       |   | 430               |
| 108       |  | 569               |
| 109       |  | 541               |

| 實施例<br>編號 | 結構                                                                                   | MS m/e<br>(M + 1) |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 110       |    | 557               |
| 111       |    | 529               |
| 112       |  | 563               |
| 113       |  | 577               |

| 實施例<br>編號 | 結構                                                                                   | MS m/e<br>(M + 1) |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 114       |    | 535               |
| 115       |    | 549               |
| 116       |  | 571               |
| 117       |  | 598               |
| 118       |  | 543               |

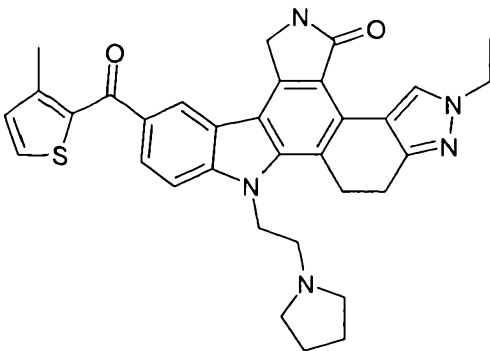
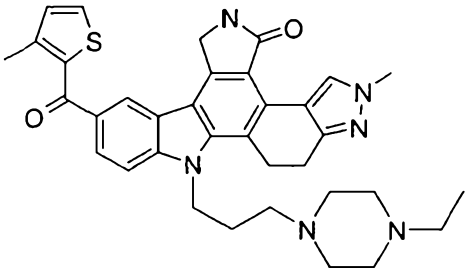
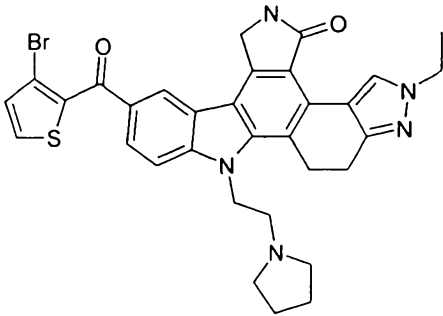
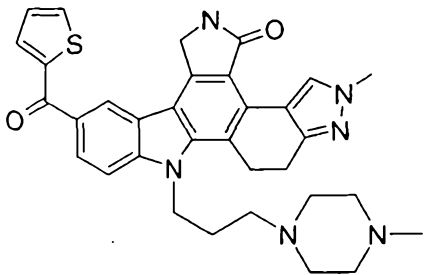
| 實施例<br>編號 | 結構                                                                                   | MS m/e<br>(M + 1) |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 119       |    | 570               |
| 120       |    | 507               |
| 121       |   | 525               |
| 122       |  | 521               |
| 123       |  | 535               |

| 實施例<br>編號 | 結構 | MS m/e<br>(M + 1) |
|-----------|----|-------------------|
| 124       |    | 549               |
| 125       |    | 576               |
| 126       |    | 549               |
| 127       |    | 537               |
| 128       |    | 542               |

| 實施例<br>編號 | 結構                                                                                   | MS m/e<br>(M + 1) |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 129       |    | 573               |
| 130       |    | 563               |
| 131       |   | 589               |
| 132       |  | 577               |
| 133       |  | 565               |



| 實施例<br>編號 | 結構 | MS m/e<br>(M + 1) |
|-----------|----|-------------------|
| 203       |    | 576               |
| 204       |    | 577               |
| 205       |    | 607               |
| 206       |    | 621               |
| 207       |    | 593               |

| 實施例<br>編號 | 結構                                                                                  | MS m/e<br>(M + 1) |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 208       |   | 564               |
| 209       |   | 607               |
| 210       |  | 629               |
| 211       |  | 579               |

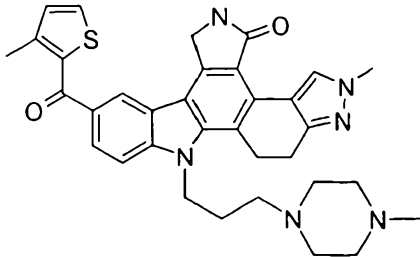
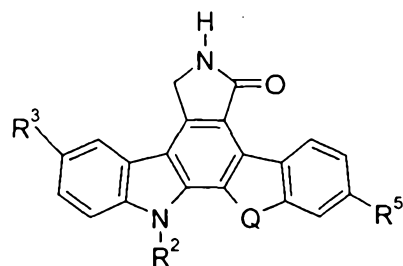
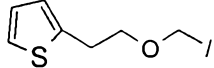
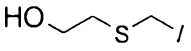
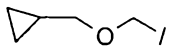
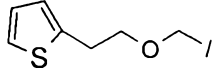
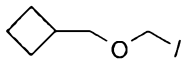
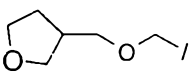
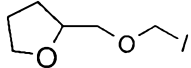
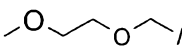
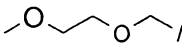
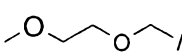
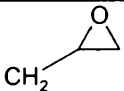
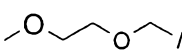
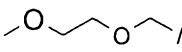
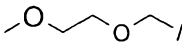
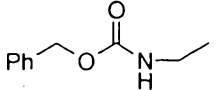
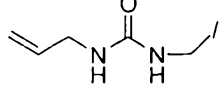
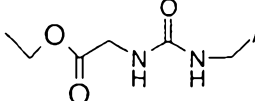
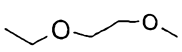
| 實施例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | MS m/e<br>(M + 1) |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 212       |  <p>The chemical structure of compound 212 is a complex polycyclic molecule. It features a central benzene ring fused to a pyrrole ring (with a carbonyl group at the 2-position) and a pyrazole ring (with a methyl group at the 3-position). A thiophene ring is attached to the benzene ring via a carbonyl group. A piperazine ring, with one nitrogen atom methylated, is connected to the pyrrole ring via a propyl chain.</p> | 593               |

表 5.

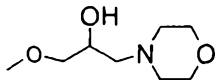


| 實<br>施<br>例 | R <sup>3</sup> | R <sup>2</sup>                                     | Q                               | R <sup>5</sup>   |
|-------------|----------------|----------------------------------------------------|---------------------------------|------------------|
| 136         |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub>                 | H                |
| 137         |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub>                 | H                |
| 138         |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub>                 | H                |
| 139         |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub>                 | H                |
| 140         |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub>                 | H                |
| 141         |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub>                 | H                |
| 142         |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub>                 | H                |
| 143         |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub>                 | H                |
| 144         |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub>                 | H                |
| 145         |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub>                 | H                |
| 146         |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub>                 | H                |
| 147         |                | H                                                  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | OCH <sub>3</sub> |

| 實<br>施<br>例 | R <sup>3</sup>                                                                      | R <sup>2</sup>                                                                      | Q                               | R <sup>5</sup>   |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------|
| 148         |    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                                  | CH <sub>2</sub>                 | OCH <sub>3</sub> |
| 149         |    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                                  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | OCH <sub>3</sub> |
| 150         |    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                  | CH <sub>2</sub>                 | H                |
| 151         |    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                  | CH <sub>2</sub>                 | H                |
| 152         |    | H                                                                                   | CH <sub>2</sub>                 | H                |
| 153         |    | H                                                                                   | CH <sub>2</sub>                 | H                |
| 154         |    | H                                                                                   | CH <sub>2</sub>                 | H                |
| 155         |  | H                                                                                   | CH <sub>2</sub>                 | H                |
| 156         |  | H                                                                                   | CH <sub>2</sub>                 | OCH <sub>3</sub> |
| 157         |  |  | CH <sub>2</sub>                 | H                |
| 158         |  | CH <sub>2</sub> CH(OH)-CH <sub>3</sub>                                              | CH <sub>2</sub>                 | H                |
| 159         |  | H                                                                                   | CH(OH)-CH <sub>3</sub>          | H                |
| 160         |  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                                  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | OCH <sub>3</sub> |
| 161         |  | H                                                                                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | OiPr             |
| 162         |  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                                  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | OCH <sub>3</sub> |
| 163         |  | H                                                                                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | OCH <sub>3</sub> |
| 164         |  | H                                                                                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | OiPr             |

| 實<br>施<br>例 | R <sup>3</sup> | R <sup>2</sup>                     | Q                               | R <sup>5</sup>                                       |
|-------------|----------------|------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------|
| 165         |                | H                                  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | OiPr                                                 |
| 166         |                | H                                  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | OiPr                                                 |
| 167         | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                                                      |
| 168         | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH                  |
| 169         | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                                                      |
| 170         | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | O[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O] <sub>2</sub> Me |
| 171         | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                                                      |
| 172         | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                                                      |
| 173         | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                                                      |
| 174         | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                                                      |
| 175         | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | OCH(CH <sub>3</sub> )CO <sub>2</sub> Et              |
| 176         | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                                                      |
| 177         | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> tBu                 |
| 178         | H              | H                                  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                                                      |
| 179         | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et                  |
| 180         | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                                                      |

| 實<br>施<br>例 | R <sup>3</sup> | R <sup>2</sup>                     | Q                               | R <sup>5</sup>                                          |
|-------------|----------------|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 181         | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe                    |
| 182         | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN                     |
| 183         | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CN                     |
| 184         | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt                    |
| 185         | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CN                     |
| 186         | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | O(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CN                     |
| 187         | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | OCH <sub>2</sub> CN                                     |
| 188         | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> C(=NH)OEt              |
| 189         | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H      |
| 190         | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | O(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CONH <sub>2</sub>      |
| 191         | H              | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et | CH <sub>2</sub>                 | OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et                     |
| 192         | H              | H                                  | CH <sub>2</sub>                 | OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et                     |
| 193         | H              | H                                  | CH <sub>2</sub>                 | OCH <sub>2</sub> CN                                     |
| 194         | H              | H                                  | CH <sub>2</sub>                 | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                     |
| 195         | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub>                 | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                     |
| 196         | H              | H                                  | CH <sub>2</sub>                 | OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH               |
| 197         | H              | H                                  | CH <sub>2</sub>                 | OCH <sub>2</sub> CONMe <sub>2</sub>                     |
| 198         | H              | H                                  | CH <sub>2</sub>                 | OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> |

| 實<br>施<br>例 | R <sup>3</sup> | R <sup>2</sup> | Q               | R <sup>5</sup>                                                                      |
|-------------|----------------|----------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 199         | H              | H              | CH <sub>2</sub> |  |

用於實施例 1 及 2 之一般製程。

將含酚中間物 I-14 (0.05 毫莫耳)、異氰酸酯 (0.05 毫莫耳)、碳酸氫鉀 (0.5 毫克) 及四氫呋喃 (0.5 毫升) 之混合物於室溫下攪拌 1 天。將溶劑蒸發並將殘餘物與乙酸乙酯及 3N HCl 攪拌 8 小時。將乙酸乙酯藉由蒸發去除並將水溶液從固體傾析出。將殘餘物以甲醇研製並收集產物。

實施例 1. (26%) MS m/e 510 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 11.60 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 2.98 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.52 (m, 4H), 1.31 (d, 6H)。

實施例 2. (36%) MS m/e 524 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 11.59 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 3.00 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.56 (d, 1H), 1.30 (d, 6H)。

實施例 3. 將氫化鈉 (2.44 毫克, 1.22 當量) 存於 0.5 毫升 THF 之懸浮液於  $N_2$  下攪拌同時將溶於 2.0 毫升 THF:DMF (1:1) 之酚中間物 I-14 (20.6 毫克, 0.05 毫莫耳) 逐滴加入。待攪拌 10 分鐘後, 將溶於 0.5 毫升 THF 之 2-溴嘧啶 (8.9 毫克, 1.12 當量) 加入。將混合物於  $60^\circ\text{C}$  下攪拌 14 小時。將混合物冷卻至室溫, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  稀釋, 通過才力特 (Celite) 過濾並濃縮。藉由以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (9:1) 之製備型 TLC 純化而得產物 (4.0 毫克, 17% 產率) (MS : 477 m/e ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>)。

實施例 4. 本化合物係根據實施例 3 之製程使用酚中間物 I-14 及 2-氯苯並噁唑; 40 小時; 製備型 TLC (10% MeOH 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 而製備得; 產率 28%; MS: 516 m/e ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

實施例 5. 本化合物係根據實施例 3 之製程使用中間物 I-14 及 2-氯苯並噻唑; 40 小時; 製備型 TLC (10% MeOH 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 而製備得; 產率 13%; MS: 531 m/e ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

實施例 6. 於  $N_2$  下將溴化 n-丙基 (47 微升, 10.0 當量) 加至含實施例 3 (25.0 毫克, 0.052 毫莫耳) 及碳酸鉍 (81 毫克, 5.0 當量) 混於 2.0 毫升  $\text{CH}_3\text{CN}$  之混合物中。待於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌 14 小時後, 將混合物以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀釋, 通過才力特過濾並濃縮。藉由以 95%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  之製備型 TLC 純

化而得產物 (15.0 毫克, 56%) ; MS :  $m/e$  519 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

實施例 7. 本化合物係根據實施例 3 之製程使用中間物 I-14 及 2-溴吡啶; 製備型 TLC (10% MeOH 於  $CH_2Cl_2$ ) 製備得; MS : 499  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

實施例 8. 本化合物係根據實施例 6 之製程使用實施例 7 作為起始物而製備得; MS 519  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

酚中間物 I-18 及 I-19 之合成。

將  $AlCl_3$  (800 毫克, 6 毫莫耳) 混於二氯乙烷 (8 毫升) 之混合物於 0°C 下攪拌, 同時將 EtSH (1.40 毫升) 及隨後之中間物 I-41 (398 毫克, 1 毫莫耳) 加入。將反應於 50°C 下攪拌 48 小時。將 1N HCl 加至反應混合物中並將混合物於室溫下攪拌 0.5 小時。經過濾法而得 240 毫克 (63%) 之中間物 I-18 (MS : 385  $m/e$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>)。藉由相似方法從甲氧基 N-H 衍生物製備得中間物 I-19。

實施例 9 及 10. 將氫化鈉 (12.2 毫克, 1.22 當量) 存於 0.5 毫升 THF 之懸浮液於  $N_2$  下攪拌同時將溶於 4.0 毫升 THF:DMF (1:1) 之酚中間物 I-18 (76.8 毫克, 0.2 毫莫耳) 於室溫下逐滴加入。待攪拌 10 分鐘後, 將溶於 0.5 毫升 THF 之 2-氯苯並噻唑 (38 毫克, 1.12 當量) 加入。將混合物於 60°C 下攪拌 40 小時, 以  $CH_2Cl_2$ /MeOH 稀釋, 通過才力特

過濾並濃縮。藉由以 (9:1)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  之製備型 TLC 純化而得單產物實施例 9 (6.0 毫克, 產率 6%) ( $\text{MS}: 517 \text{ m/e } (\text{M}+\text{H})^+$ ) 及二烷基化產物實施例 10 (60 毫克, 產率 46%) ( $\text{MS}: 651 \text{ m/e } (\text{M}+\text{H})^+$ )。

實施例 11. 本化合物係根據實施例 10 之製程使用酚中間物 I-18 及 2-氯苯並呋唑; 36 小時; 製備型 TLC (10% MeOH 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 而製備得; 產率 11%;  $\text{MS}: 502 \text{ m/e } (\text{M}+1)^+$ 。

實施例 12. 本化合物係根據實施例 10 之製程使用酚中間物 I-19 及 2-溴嘧啶; 36 小時; 製備型 TLC (10% MeOH 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 而製備得; 產率 25%;  $\text{MS}: 419 \text{ m/e } (\text{M}+1)^+$ 。

實施例 13. 本化合物係根據實施例 3 之製程使用酚中間物 I-22 及 2-溴嘧啶; 30 小時; 製備型 TLC (10% MeOH 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 而製備得; 產率 53%;  $\text{MS}: 423 \text{ m/e } (\text{M}+1)^+$ 。

實施例 14. 本化合物係根據實施例 6 之製程使用實施例 13 及碘乙烷; 14 小時; 製備型 TLC (10% MeOH 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 而製備得; 產率 19%;  $\text{MS}: 451 \text{ m/e } (\text{M}+1)^+$ 。

實施例 15. 本化合物係根據實施例 6 之製程使用實施例 13 及碘甲烷; 14 小時; 製備型 TLC (10% MeOH 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 而製備得; 產率 28%;  $\text{MS}: 459 \text{ m/e } (\text{M}+23)^+$ 。

實施例 16. 本化合物係根據實施例 6 之製程使用實施例 13 及溴化環戊基；14 小時；製備型 TLC (10% MeOH 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 而製備得；產率 38%；MS：513 m/e ( $\text{M}+23$ )<sup>+</sup>。

實施例 17. 將含酚中間物 I-22(17.2 毫克, 0.05 毫莫耳)、第三丁氧化鉀(33.7 毫克, 6 當量)與溴化 *N*-第三丁銨(0.97 毫克, 0.06 當量)混合物混合並攪拌 5 分鐘，然後將 1.0 毫升氣吡咩加入，然後於室溫下攪拌 5 分鐘及於 90°C 下攪拌 1 小時。將混合物冷卻至室溫，將過量之氣吡咩蒸發去除並將殘餘物以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  稀釋。藉由以 (9:1)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  之製備型 TLC 純化而得單產物 (11.0 毫克，產率 52%) MS：423 m/e ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

實施例 18. 本化合物係根據實施例 6 之製程使用實施例 13 及溴化丁基；14 小時；製備型 TLC (10% MeOH 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 而製備得；產率 38%；MS：479 m/e ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

實施例 19. 本化合物係根據實施例 10 之製程使用實施例 13 及溴化 2-丙基；60 小時；製備型 TLC (10% MeOH 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 而製備得；產率 10%；MS：465 m/e ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

實施例 20. 本化合物係根據實施例 6 之製程使用實施例 13 及溴化 2-環丙基甲基；14 小時；製備型 TLC (10% MeOH

於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 而製備得；產率 5%；MS：477 m/e ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

實施例 21. 本化合物係根據實施例 6 之製程使用實施例 13 及溴化 2-環丙基甲基；14 小時；製備型 TLC (10% MeOH 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 而製備得；MS：507 m/e ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

實施例 22. 本化合物係根據實施例 6 之製程使用實施例 13 及溴化異丁基；製備型 TLC (10% MeOH 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 而製備得；MS：493 m/e ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

實施例 23. 本化合物係根據實施例 6 之製程使用實施例 17 及碘化乙基；製備型 TLC (10% MeOH 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 而製備得；MS：451 m/e ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

實施例 24. 本化合物係根據實施例 6 之製程使用實施例 13 及 1-溴-3,5-二甲氧基三吡；製備型 TLC (10% MeOH 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 而製備得；MS：540 m/e ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

實施例 25. 將 2-呋喃甲醯氯 (69 微升，0.7 毫莫耳，10 當量) 及隨後之氯化鋁 (93 毫克，0.7 毫莫耳，10 當量) 緩慢地加至溶於二氯甲烷/硝基甲烷 (3 毫升/2 毫升) 之 25 毫克 (0.07 毫莫耳) N-乙基中間物 I-23-1 中。將反應於室溫下攪拌過夜。將反應混合物濃縮，將水及數滴 1N HCl 加至殘餘物並將混合物以二氯甲烷萃取。將組合得之有機

萃取物以硫酸鈉乾燥，將乾燥劑以過濾法移除，並將溶劑藉由蒸發去除。將粗製混合物溶於二氯甲烷/甲醇中並藉由以 10% 甲醇/二氯甲烷溶析之製備型 TLC 純化。收集所希望之條帶，以二氯甲烷/甲醇攪拌，通過多孔漏斗過濾並濃縮。將樣本置於 80°C 下於真空下乾燥過夜。MS  $m/e$  451 ( $M+1$ )。

實施例 26. 本化合物係根據實施例 25 之方法製備得。MS  $m/e$  438 ( $M+1$ )。

實施例 27. 將 2-噻吩碳醯氯 (75 微升, 0.7 毫莫耳, 10 當量) 及隨後之氯化鋁 (94 毫克, 0.7 毫莫耳, 10 當量) 分成小部份加至溶於硝基甲烷 (5 毫升) 之 N-乙基中間物 I-23-1 (25 毫克, 0.07 毫莫耳) 中。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。然後將反應濃縮，以水攪拌並將數滴 1N HCl 加入。將產物藉由過濾法收集，溶於二氯甲烷/甲醇中並藉由以 10% 甲醇/二氯甲烷溶析之製備型 TLC 純化。收集所希望之條帶，以二氯甲烷/甲醇攪拌，過濾並濃縮。將樣本置於 80°C 下於真空下乾燥過夜。MS  $m/e$  467 ( $M+1$ )。

實施例 28-49 係使用實施例 27 所述之方法使用適當之 N-烷基中間物 I-23，及雜芳基酸氯化物以  $AlCl_3$  或  $FeCl_3$  作為催化劑而製備得。

實施例 28. MS m/e 423 (M+1)。

實施例 29. MS m/e 465 (M+1)。

實施例 30. MS m/e 479 (M+1)。

實施例 31. MS m/e 495 (M+1)。

實施例 32. MS m/e 463 (M+1)。

實施例 33. MS m/e 509 (M+1)。

實施例 34. MS m/e 481 (M+1)。

實施例 35. MS m/e 530 (M+1)。

實施例 36. MS m/e 495 (M+1)。

實施例 37. MS m/e 479 (M+1)。

實施例 38. MS m/e 574 (M+1)。

實施例 39. MS m/e 481 (M+1)。

實施例 40. MS m/e 481 (M+1)。

實施例 41. MS m/e 608 (M+1)。

實施例 42. MS m/e 588 (M+1)。

實施例 43. MS m/e 536 (M+1)。

實施例 44. MS m/e 520 (M+1)。

實施例 45. MS m/e 509 (M+1)。

實施例 46. MS m/e 592 (M+1)。

實施例 47. MS m/e 550 (M+1)。

實施例 48. MS m/e 550 (M+1)。

實施例 49. MS m/e 570 (M+1)。

實施例 50. 將氣甲酸異丙酯 (1.0 M 溶於甲苯, 125 微升,

0.125 毫莫耳) 及吡啶 (20 微升, 0.247 毫莫耳) 加至 3-胺基中間物 I-29-2 (25 毫克, 0.0649 毫莫耳) 溶於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 毫升) 之經攪拌溶液中。待於室溫下攪拌 3 小時後, 將所成之沈澱過濾並乾燥而得 28 毫克 (91%) 所希望產物。  
 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.51 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.61-7.49 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.51 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.29 (m, 6H), 0.89 (m, 3H); MS (m/e) 472 (M+1)。

實施例 51. MS m/e 458 (M+1)。

實施例 52. MS m/e 486 (M+1)。

實施例 53. MS m/e 472 (M+1)。

實施例 54. MS m/e 476 (M+1)。

實施例 55. MS m/e 492 (M+1)。

實施例 56. MS m/e 458 (M+1)。

實施例 57. MS m/e 500 (M+1)。

實施例 58. MS m/e 486 (M+1)。

實施例 59. MS m/e 486 (M+1)。

實施例 60. MS m/e 472 (M+1)。

實施例 61. MS m/e 472 (M+1)。

實施例 62. MS m/e 536 (M+1)。

實施例 63. MS m/e 490 (M+1)。

實施例 64. MS m/e 506 (M+1)。

實施例 65. MS  $m/e$  550 ( $M+1$ )。

實施例 66. MS  $m/e$  486 ( $M+1$ )。

實施例 68. 將 500 微升 N-哌啶基乙醇加至 25 毫克 (0.045 毫莫耳) N-p-硝基苯基中間物。將反應於室溫下攪拌大約 5 小時，以二氯甲烷稀釋，以水/鹵水萃洗並通過硫酸鈉乾燥。將粗製產物藉由以 8-10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶析之製備型 TLC 薄板純化。將純產物收集，以溶劑攪拌，過濾並濃縮。將樣本置於 80°C 高度真空下乾燥。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.80 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 2.41 (m, 4H), 1.59 (d, 6H), 1.40 (m, 10H)。MS  $m/e$  541 ( $M+1$ )。

實施例 67. 本化合物係藉由實施例 68 所述之方法使用 N-p-硝基苯基中間物與 N-吡咯啶基乙醇而製備得。MS  $m/e$  527 ( $M+1$ )。

實施例 69. 本化合物係藉由實施例 68 所述之方法使用 N-p-硝基苯基中間物與 N-吡咯啶基乙醇而製備得。MS  $m/e$  538 ( $M+1$ )。

實施例 70.

步驟 1: 0-硝基苯基碳酸酯中間物: 將酚中間物 I-33-

1 (192 毫克, 0.525 毫莫耳) 與 p-硝基苯基碳酸酯 (314 毫克, 1.03 毫莫耳) 混於 DMF (4 毫升) 之混合物加熱至 100°C 達 20 小時。將溶劑藉由旋轉蒸發移除並將殘餘物萃取至  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中並以  $\text{NaHCO}_3$  水溶液萃洗。將有機層通過  $\text{MgSO}_4$  乾燥, 過濾並蒸發。將所成之殘餘物藉由管柱色層析術 (矽石凝膠, 3% MeOH 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 純化而得碳酸酯中間物 (156 毫克, 56%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.86 (s, 1H), 8.34 (d, 2H,  $J=9.1$ ), 7.69 (d, 1H,  $J=2.1$ ), 7.53 (d, 2H,  $J=9.1$ ), 7.49, (d, 1H,  $J=8.8$ ), 7.41 (d, 1H,  $J=8.8$ ), 6.01 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.62 (q, 2H,  $J=7.1$ ), 3.96 (s, 3H), 3.55 (t, 2H, 8.0), 3.01 (t, 2H,  $J=8.0$ ), 1.55 (t, 3H,  $J=7.1$ )。MS  $m/e$  538 ( $M + H$ )。

步驟 2: 將該碳酸酯中間物 (52 毫克, 97 毫莫耳) 存於 THF (2 毫升) 之懸浮液以吡咯啉 (20 微升, 227 微莫耳) 處理。將混合物加溫至 40°C 達 2 小時。將溶劑藉由旋轉蒸發移除並將殘餘物萃取至  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中並以稀 NaOH 水溶液稀釋。將有機層通過  $\text{MgSO}_4$  乾燥, 過濾並蒸發。將所成之殘餘物藉由以水 (2×1 毫升) 及乙醚 (2×1 毫升) 研製而純化。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 8.86 (s, 1H), 7.55 (d, 1H,  $J=2.1$ ), 7.40 (d, 1H,  $J=8.8$ ), 7.26, (d, 1H,  $J=8.8$ ), 6.01 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.57 (q, 2H,  $J=7.1$ ), 3.95 (s, 3H), 3.65 (t, 2H, 7.0), 3.55-3.45 (m, 4H), 2.99 (t, 2H,  $J=7.0$ ), 2.02-1.96 (m, 4H), 1.53 (t, 3H,  $J=7.1$ )。MS  $m/e$  470 ( $M + H$ )。

實施例 71. MS m/e 498 (M+H)。

實施例 72. MS m/e 484 (M+H)。

實施例 73. MS m/e 555 (M+H)。

實施例 74. 將 28 毫克 (0.156 毫莫耳, 3 當量) 煙醯氯加至溶於 2 毫升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /12.6 微升吡啶之 20 毫克 (0.052 毫莫耳) 胺中間物 I-29-1 中。將反應加熱至  $49^\circ\text{C}$  達 1 小時, 冷卻至室溫, 濃縮並以乙醚攪拌, 並將固體過濾出。將固體吸收於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  中並於以 10%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶析之製備型 TLC 上進行純化。將純產物收集並置於  $80^\circ\text{C}$  高度真空下乾燥。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 10.53 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 8.40 (m, 3H), 7.83 (s, 2H), 7.6 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 1.61 (d, 6H)。MS m/e 491(M+1)。

實施例 75-82 係使用實施例 74 所述之方法使用適當之胺中間物 I-29 與醯基氯而製備得。

實施例 75. MS m/e 496 (M+H)。

實施例 76. MS m/e 480 (M+H)。

實施例 77. MS m/e 491 (M+H)。

實施例 78. MS m/e 491 (M+H)。

實施例 79. MS m/e 510 (M+H)。

實施例 80. MS  $m/e$  494 (M+H)。

實施例 81. MS  $m/e$  481 (M+H)。

實施例 82. MS  $m/e$  495 (M+H)。

實施例 83. 化合物係藉由實施例 25 所述之一般製程使用 N-第二-丁基中間物 I-36 及 2-噻吩碳醯氯而製備得。MS  $m/e$  495 (M+H)。

實施例 84. 化合物係藉由實施例 25 所述之一般製程使用 N-第二-丁基呋唑中間物 I-36 及 2-呋喃甲醯氯而製備得。MS  $m/e$  479 (M+H)。

實施例 85. 該化合物係藉由實施例 13 所述之一般製程使用中間物 I-39 而製備得。MS  $m/e$  479 (M+H)。  
用於實施例 136-140 之一般製程 A。

於可密封之玻璃反應試管中將樟腦磺酸 (1.1 當量) 加入二醇類中間物 I 溶於適當醇類 (0.05 M) 之溶液中。將反應試管沖以氮氣並密封。將反應混合物加熱至 80°C 達 2-26 小時並以 HPLC 監測起始物質之消失。在完成反應時將混合物冷卻至室溫並倒入乙醚中。藉由過濾法收集所形成之沈澱並以於矽石凝膠上使用乙酸乙酯或乙酸乙酯與己烷之混合物進行的閃速色層析術或製備型 TLC 純化而產生純產物。製備得下列實施例。

實施例 136. 褐色固體 ( 58%產率 ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  2.03 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 4.37 (s, 2H), 4.71 (s, 4H), 4.89 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.34–7.62 (6H, m), 7.99 (s, 1H), 9.53 (d, 1H); MS (ESI) :  $m/e$  510 ( $M+1$ ) $^+$ ;

實施例 137. ( 71%產率 ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  1.97 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.79 (m, 4H), 4.14 (s, 2H), 4.41 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 7.28–7.57 (m, 11 H), 7.68 (s, 1H), 9.47 (d, 1H); MS (ESI) :  $m/e$  533 ( $M+1$ ) $^+$ ; 555 ( $M+\text{Na}$ ) $^+$ 。

實施例 138. ( 19%產率 ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  1.66 (m, 1H), 2.01–2.22 (m, 3H), 2.67 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.74 (m, 4H), 3.88 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.72 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.44–7.68 (m, 5H), 7.80 (s, 1H), 9.53 (d, 1H); MS (ESI) :  $m/e$  483 ( $M+1$ ) $^+$ ;

實施例 139. ( 21.2 毫克 ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  1.95 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.64 (t, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.73 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.27–7.43 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.55 (s, 1H),

9.46 (d, 1H); MS (ESI):  $m/e$  473 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

實施例 140. 稍灰-白色固體 (25%產率)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  1.93 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.46 (m, 4H), 3.58 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.70 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 7.23-7.43 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.46 (d, 1H);

用於實施例 141-144 之一般製程 B。

於密封反應試管中，於室溫下將三氟乙酸酐 (1-2 當量) 緩慢地加至二醇類中間物 I (1 當量) 存於適當醇類或含有適當醇類之二氯甲烷或氯仿中的懸浮液中。將該試管沖以氮氣並緊密地密封。將混合物於室溫下攪拌 1-2 小時然後加熱至 80°C 達 2-60 小時，並以 HPLC 監測起始物質之消失。在完成反應時令其冷卻至室溫，濃縮並藉由以乙醚研製殘餘物及以過濾法收集所成之沈澱，或以適宜有機溶劑將產物從反應混合物萃取出而完成製備。固態產物藉由以乙醚研製或藉由於矽石凝膠上使用乙酸乙酯或乙酸乙酯與己烷之混合物進行的閃速色層析術純化。製備得下列實施例。

實施例 141. 亮黃色固體 (17%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta$  1.93 (m, 2H), 3.45 (m, 6H), 3.58 (s, 4H),

4.53 (s, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.74 (m, 3H),  
4.91 (s, 2H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.63-7.71  
(m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.47 (d, 1H);  
MS (ESI):  $m/e$  487 ( $M+1$ )<sup>+</sup>, 509 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>。

實施例 142. 淡黃色固體 (26%產率)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300  
MHz):  $\delta$  1.33 (d, 3H), 2.11 (m, 2H), 3.19 (m, 1H),  
3.56-3.77 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 4.65 (m, 2H), 4.68  
(s, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.20-7.50 (m, 1H),  
7.56 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 9.48 (d, 1H); MS (ESI):  
 $m/e$  517 ( $M+1$ )<sup>+</sup>, 539 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>。

實施例 143. 橙色殘餘物 (21%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  
300 MHz):  $\delta$  1.93 (m, 2H), 2.30 (m, 4H), 2.50 (m, 2H),  
3.48 (m, 6H), 3.94 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.72 (m, 4H),  
4.88 (s, 2H), 7.33-7.43 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.66  
(m, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.46 (d, 1H);  
MS (ESI):  $m/e$  528 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

實施例 144. 亮橙色固體 (9%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300  
MHz):  $\delta$  1.29 (m, 2H), 1.39 (m, 4H), 1.95 (m, 2H),  
2.26 (m, 4H), 2.51 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.94 (s, 2H),  
4.52 (s, 2H), 4.72 (m, 4H), 4.88 (s, 2H), 7.33-7.39  
(m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.88 (s, 1H),

8.57 (s, 1H), 9.46 (d, 1H); MS (ESI):  $m/e$  526 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

用於實施例 145-156 之一般製程 C。

於 5°C 下及於氬大氣下依序將三氟乙酸酐 (5 當量) 及 N-甲基嗎啉 (5 當量) 加至 CH<sub>2</sub>OH 中間物 I、II 或 III 存於 7 毫升二氯甲烷之已充分攪拌懸浮液中。將所成之懸浮液於室溫下攪拌 3 小時並於真空下將低沸點溶劑移除。將此三氟乙酸酯中間物溶於適當醇類之經攪拌溶液於油浴中加熱至 80°C 達 6-48 小時。漸漸地，該非均勻之反應混合物會轉變為均勻。當以 HPLC 觀察到無起始物質存在時，藉由將溶液於真空中移除而完成反應混合物之製備。將殘餘物藉由以水或乙醚研製，或者藉由於矽石凝膠上使用乙酸乙酯或乙酸乙酯/己烷混合物進行之閃速色層析術或製備型薄板層析術純化。

實施例 145. (12.6 毫克, 44%產率)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 2.18 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 3.73 (m, 4H), 4.42 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.80 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 9.56 (d, 1H); MS (ESI):  $m/e$  451 ( $M+1$ )<sup>+</sup>, 473 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

實施例 146. 亮橙色固體 (35.3 毫克, 74%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 1.23 (m, 2H), 1.50 (m, 4H), 1.67

(m, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.72 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.47 (d, 1H); MS (ESI): m/e 481 (M+1)<sup>+</sup>。

實施例 147. 淡黃色固體 (31 毫克, 54%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 0.05 (m, 2H), 0.49 (m, 2H), 1.06 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 3.82 (m, 5H), 4.65 (m, 4H), 4.79 (s, 2H), 4.97 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.36 (s, 1H); MS (ESI): m/e 483 (M+1)<sup>+</sup>。

實施例 148. 淡橙色固體 (12.4 毫克, 24%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 2.79 (m, 2H), 3.12 (t, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.82 (m, 5H), 4.65 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.97 (t, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.39 (s, 1H); MS (ESI): m/e 539 (M+1)<sup>+</sup>。

實施例 149. 淡黃色固體 (42.6 毫克, 57%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 2.55 (m, 2H), 2.80 (t, 2H), 3.86 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.73 (t, 1H), 4.80

(s, 2H), 4.98 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.38 (s, 1H); MS (ESI):  $m/e$  489 ( $M+1$ )<sup>+</sup>, 512 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>。

實施例 150. 黃褐色固體 (77%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta$  0.2 (m, 2H), 0.47 (m, 2H), 1.05 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 7.32-7.45 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.62-7.77 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.47 (d, 1H); MS (ESI):  $m/e$  453 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

實施例 151. 褐色固體 (32%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta$  1.97 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.73 (t, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.77 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.35-7.43 (m, 3H), 7.52 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.51 (d, 1H); MS (ESI):  $m/e$  509 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

實施例 152. 黃色固體 (69%產率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta$  1.62-2.00 (m, 8H), 2.54 (m, 1H), 3.38-3.50 (m, 4H), 4.51 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.72 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 7.3-7.41 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.47 (d, 1H); MS (ESI):  $m/e$  467 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

實施例 153. (80%)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  1.55 (m, 3H), 3.4-3.8 (m, 6H), 4.14 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 7.29-7.73 (m, 5H), 7.98 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.39 (d, 1H), 11.94 (s, 1H)。

實施例 154. (150 毫克, 89%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  1.80 (m, 4H), 3.58-3.78 (m, 4H), 4.02 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.34-7.49 (m, 2H), 7.56 (t, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.39 (d, 1H), 11.92 (s, 1H)。

實施例 155.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  3.24 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 7.30-7.42 (m, 3H), 7.56 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.35 (d, 1H), 11.89 (s, 1H); MS (ESI):  $m/e$  421 ( $M+\text{Na}$ ) $^+$ 。

實施例 156. (10%)。MS  $m/e$  429 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$ -NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) 11.79 (s, 1H), 9.20 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.81 (s, 4H), 3.58 (d, 1H), 3.52 (d, 1H)。

實施例 157. 將實施例 155 (370 毫克, 0.93 毫莫耳) 溶於 DMF (20 毫升) 之經攪拌溶液置於真空下並藉由蒸餾將 DMF (10 毫升) 移除。將混合物冷卻至室溫並將氫化鈉 (45 毫克, 0.93 毫莫耳) 加入並攪拌 30 分鐘。將甲磺酸縮水甘油酯 (170 毫克, 1.1 毫莫耳) 加入並將反應混合物加熱至 60°C。經 18 小時後, 將混合物冷卻至室溫, 過濾並於真空中濃縮。將固體以甲醇研製, 過濾並藉由於矽石凝膠上使用己烷/乙酸乙酯 (1:1) 然後甲醇/乙酸乙酯 (10%) 進行之閃速色層析術純化而得產物 (90 毫克, 22% 產率)。MS (ESI):  $m/e$  455 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

實施例 158. 於 0°C 下將超氫化物 (724 微升, 0.72 毫莫耳) 逐滴加至實施例 157 (80 毫克, 0.18 毫莫耳) 溶於 THF (10 毫升) 之經攪拌溶液中。將反應混合物然後加溫至室溫並攪拌 2 小時。將反應溶劑於真空中去除並將 1N HCl 加入。將混合物攪拌、過濾、以甲醇研製並藉由過濾法收集。將固體藉由使用己烷/乙酸乙酯 (3:1) 至乙酸乙酯 (100%) 之閃速色層析術純化。將固體藉由從乙酸乙酯/甲醇及隨後之乙腈結晶出進一步純化而得產物 (40 毫克, 50% 產率)。MS (ESI):  $m/e$  457 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

實施例 159. 使用實施例 158 之一般製程, 將酯類 (1.45 克, 2.27 毫莫耳) 存於二氯甲烷 (30 毫升) 之懸浮液冷卻至 0°C 並將 DIBAL-H (5.7 毫升, 5.7 毫莫耳) 逐滴加入。

將反應混合物加溫至室溫 2 小時然後以甲醇 (20 毫升) 驟冷。將 HCl (1N, 20 毫升) 加入並於真空中將反應溶劑移除而得呈黃色固體之產物 (1.2 克, 78%產率)。將醇 (522 毫克, 0.92 毫莫耳)、三氟乙酸酐 (130 微升)、甲氧基乙醇 (4 毫升) 與二氯甲烷 (6 毫升) 組合並加熱至 70°C 達 18 小時。將額外之三氟乙酸酐 (100 微升) 加入並加熱 24 小時。將反應溶劑於真空中去除並將固體以甲醇研製得呈黃色固體之產物 (325 毫克, 91%產率)。將碳酸鈹 (212 毫克, 0.65 毫莫耳) 加入前述產物 (100 毫克, 0.16 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (3 毫升) / 甲醇 (1 毫升) / 六甲基磷醯胺 (500 微升) 之溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌 20 分鐘並將乙酸酐加入並將混合物攪拌 18 小時。將額外之碳酸鈹及乙醛加入並將混合物攪拌 3 小時。將混合物以二氯甲烷稀釋並以水及鹵水萃洗, 並藉由於矽石凝膠上使用乙酸乙酯 / 二氯甲烷 (10%) 之閃速色層析術純化而得產物 (45 毫克, 43%產率)。將產物 (45 毫克) 溶解於二氯甲烷 (4 毫升) 並於 0°C 下將乙硫醇及隨後之三氟乙酸酐加入。經 1.5 小時後, 將反應溶劑於真空中去除並將物質藉由於矽石凝膠上使用甲醇 / 乙酸乙酯 (10%) 之閃速色層析術純化而得產物 (11 毫克, 37%產率)。MS (ESI):  $m/e$  443 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

實施例 160. 將 1 毫升 2-甲氧基乙醇加至使用一般方法 C 製備得之三氟乙酸酯 (27 毫克) 並將反應於密封試管中加

熱至 90°C 達 2 小時。將反應濃縮，並將產物以乙醚研製，收集並乾燥。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  8.38(1H, s), 7.89(2H, d), 7.66(1H, d), 7.47(1H, d), 6.90(1H, s), 6.81(1H, d), 4.98(2H, m), 4.79(1H, s), 4.67(3H, m), 3.96(6H, m), 3.82((2H, m), 3.62(2H, m), 3.50(3H, m), 3.10(2H, m), 2.79(2H, m) MS m/e 487 (M+1)<sup>+</sup>。

實施例 161. 將 TEA (9 微升, 0.066 毫莫耳) 及隨後之氯甲酸苯甲酯 (9 微升, 0.066 毫莫耳) 加至溶於 THF (1 毫升) 之胺基甲基中間物 XII CEP7668 (30 毫克, 0.066 毫莫耳) 中而反應混合物於室溫經攪拌過夜。將額外之 TEA 及氯甲酸苯甲酯加入同時加熱至 50°C。將反應濃縮，溶解於乙酸乙酯，以碳酸氫鈉、鹵水萃洗並通過硫酸鎂乾燥。將乾燥劑以過濾法去除並將溶劑蒸發。將產物藉由使用 2% 甲醇/二氯甲烷之製備型 TLC 進行純化。將產物收集並於 80°C 下乾燥過夜。MS m/e = 590 (m+1)<sup>+</sup>。

實施例 162. 此化合物係使用如實施例 161 之一般製程以 3-胺基甲基-N-乙醇中間物 XIII 為起始物而製備得。MS m/e 540 (m+1)<sup>+</sup>。

實施例 163. 此化合物係從 XII 中間物及異氰酸根乙酸乙酯製備得。MS m/e 513 (m+1)<sup>+</sup>。

實施例 164. 將酚中間物 X CEP 7143 (15 毫克, 0.037 毫莫耳)、溴乙基乙基醚 (66 毫克, 0.57 毫莫耳) (分為三份加入)、丙酮 (7 毫升) 及 10N 氫氧化鈉 (4 毫升) 於室溫下攪拌 7 小時。將丙酮蒸發並將溶液酸化至 pH 3。將固體收集, 以己烷研製然後以二氯甲烷萃取。將萃取物蒸發而得產物 (0.004 克) (23%) MS  $m/e$  471 ( $M+1$ );  $^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ ) 11.40 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.11 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.65 (t, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.81 (t, 2H), 1.30 (d, 6H), 1.23 (t, 3H)。

實施例 165. 於  $N_2$  下將溴化環戊基 (8.0 微升, 2.0 當量) 加入中間物 X (16.5 毫克, 0.041 毫莫耳) 及碳酸鉍 (88 毫克, 1.1 當量) 混於 2.0 毫升  $CH_3CN$  之混合物中。待於 70  $^{\circ}C$  下攪拌 24 小時後, 將混合物以  $CH_2Cl_2$  稀釋並通過才力特過濾及濃縮。藉由以  $CH_2Cl_2/MeOH$  之製備型 TLC 薄板純化而得產物。MS  $m/e$  533 ( $M+1$ )。

實施例 166. 藉由實施例 1C 於 DMF 中使用  $Pd(OH)_2$  及 1 滴 HCl 之氫化作用製備得。MS  $m/e$  443 ( $M+1$ )

實施例 1C. 將氫化鈉 (2.44 毫克, 1.22 當量) 存於 0.5 毫升 THF 之懸浮液於  $N_2$  下攪拌同時將溶於 2.0 毫升 THF:DMF (1:1) 之酚中間物 X (3-羥基-10-異丙氧基-12,13-二氫-

6H, 7H, 14H- 蔡基 (3, 4-a) 吡咯並 (3, 3-a) 吡咯並 (3, 4-c) 呿唑-7(7H) 酮) (20.6 毫克, 0.05 毫莫耳) 逐滴加入。待攪拌 10 分鐘後, 將溶於 0.5 毫升 THF 之 2-溴嘧啶 (8.9 毫克, 1.12 當量) 加入。將混合物於 60°C 下攪拌 14 小時。然後, 將混合物冷卻至室溫, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  稀釋, 通過才力特過濾並濃縮。藉由以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (9:1) 之製備型 TLC 薄板達成純化而得產物 (4.0 毫克, 17%) (MS: 477 m/e ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>)。

用於合成實施例 167-191 之一般方法。

方法 A: 於  $\text{N}_2$  下將適當溴化烷基或碘化烷基加至含羥基中間物 (0.2 毫莫耳)、碘化鉀 (3.3 毫克, 0.1 當量)、溴化 *N*-第三丁銨 (0.1 當量)、氫氧化銫水合物 (3 當量) 與 20 毫克 4Å 篩混於 2.0 毫升  $\text{CH}_3\text{CN}$  之混合物中。待將反應於 50°C 下攪拌 14-72 小時後, 將反應混合物以  $\text{CH}_3\text{CN}$  稀釋並通過才力特過濾及濃縮。將殘餘物以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀釋並以水草洗及通過硫酸鎂乾燥。藉由以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  之製備型 TLC 薄板或結晶作用純化而得所希望產物。

方法 B: 於  $\text{N}_2$  下將適當溴化烷基或碘化烷基加至含羥基中間物 (0.2 毫莫耳) 與碳酸銫 (3 當量) 混於 2.0 毫升  $\text{CH}_3\text{CN}$  之混合物中。待將反應於 50-80°C 下攪拌 14-72 小時後, 將反應混合物以  $\text{CH}_3\text{CN}$  稀釋並通過才力特過濾及濃縮。將

殘餘物以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀釋並以水萃洗及通過硫酸鎂乾燥。藉由以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  之製備型 TLC 薄板或結晶作用純化而得所希望產物。

方法 C：於  $\text{N}_2$  下將適當溴化烷基加至含羥基中間物（0.1 毫莫耳）、氫氧化鈉（1.5 當量）與溴化 N-第三丁銨（0.1 當量）混於 0.5 毫升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  及 0.5 毫升水之混合物中。待將混合物於室溫下攪拌 14-72 小時後，將反應混合物濃縮並將殘餘物以水萃洗及通過硫酸鎂乾燥。藉由以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  之製備型 TLC 薄板或結晶作用純化而得所希望產物。

實施例 167. 於  $\text{N}_2$  下將苄基 2-溴二乙醚（8.3 微升，1.05 當量）加至含中間物酚 XV（19.5 毫克，0.05 毫莫耳）、碳酸鉀（34.6 毫克，5 當量）及碘化鉀（8.7 毫克，1.05 當量）混於 1.5 毫升丙酮及 0.25 毫升 DMF 之混合物中。待將反應於迴流下攪拌 24 小時後，將反應混合物以 EtOAc 稀釋並以水、飽和 NaCl 溶液萃洗並通過硫酸鎂乾燥。藉由以 5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  之製備型 TLC 薄板純化而得所希望產物（10 毫克，39%）。MS  $m/e$  519  $m/z$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

實施例 168. 本產物係藉由首先以方法 A 形成化合物 168I，使用酚 XV 及溴化環戊基；14 小時；製備型 TLC（10% MeOH 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ）而製備得；10%產率；MS： $m/e$  453  $m/z$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

將化合物 168I 110 (5 毫克, 0.01 毫莫耳)、10% Pd(OH)<sub>2</sub>/C 及 0.1 毫升濃 HCl 混於 1.0 毫升 EtOH 之混合物於 42 psi H<sub>2</sub> 下於 Parr 裝置上於室溫下進行氫化作用達 24 小時。過濾並濃縮而得 2.2 毫克 (27%) 標題產物。MS m/e 451 m/z (M+1)<sup>+</sup>。

實施例 169. 方法 C 從酚 XV 與環氧溴丙烷; 22 小時; 製備型 TLC (10% MeOH 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); 產率 30%; MS: m/e 463 m/z (M+Na)<sup>+</sup>。

實施例 170. 方法 C; 酚 XV 與 1-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷; 14 小時; 製備型 TLC (10% MeOH 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); 產率 11%; MS: 509 m/z (M+Na)<sup>+</sup>。

實施例 171. 方法 B; 酚 XV 與 2-(2-溴乙基)-1,3-二噁烷; 回流 14 小時; 製備型 TLC (10% MeOH 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); 產率 54%; MS: 521 m/z (M+1)<sup>+</sup>。

實施例 172. 方法 A; 酚 XV 與 (溴甲基)環丙烷; 14 小時; 製備型 TLC (10% MeOH 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); 產率 17%; MS: m/e 439 m/z (M+1)<sup>+</sup>。

實施例 173. 方法 A; 酚 XV 與 2-溴甲基-1,3-二氧戊環; 64 小時; 製備型 TLC (10% MeOH 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); 產率 15%; MS:

471 m/z ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

實施例 174. 方法 B；酚 XV 與 N-(3-溴丙基)鄰苯二甲醯亞胺；48 小時於 80°C；製備型 TLC (10% MeOH 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)；產率 17%；MS：m/e 494 m/z ( $M+Na$ )<sup>+</sup>。

實施例 175. 方法 B；酚 XV 與 2-溴丙酸乙酯；14 小時於 80°C；製備型 TLC (10% MeOH 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)；產率 9%；MS：m/e 507 m/z ( $M+Na$ )<sup>+</sup>。

實施例 176. 方法 A；酚 XV 與 4-氯-3-甲氧基-(E)-2-丁烯酸甲酯；40 小時於 80°C；製備型 TLC (10% MeOH 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)；產率 21%；MS：m/e 535 m/z ( $M+Na$ )<sup>+</sup>。

實施例 177. 方法 A；酚 XV 與 1-溴頻那酮；14 小時於 60°C；製備型 TLC (10% MeOH 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)；產率 29%；MS：m/e 505 m/z ( $M+Na$ )<sup>+</sup>。

實施例 178. 方法 A；20 小時於 50°C；製備型 TLC (10% MeOH 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)；產率 (5%)；MS：449 m/z ( $M+Na$ )<sup>+</sup>。

實施例 179. 方法 B。(38%) MS m/e 471 ( $M+1$ )；<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.37 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.86 (s, 1H),

6.75 (d, 1H), 4.97 (t, 1H), 4.77 (d, 4H), 4.60 (t, 2H),  
4.16 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.21 (t, 3H)。

實施例 180. 方法 B (19%) MS m/e 476 (M+1); <sup>1</sup>H-NMR  
(DMSO-d<sub>6</sub>) 8.56 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.92 (d, 1H),  
7.85 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.48 (t, 1H),  
7.33 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.85 (d, 1H),  
5.20 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.62 (m, 2H)。

實施例 181. 方法 B (43%) MS m/e 443 (M+1); <sup>1</sup>H-NMR  
(DMSO-d<sub>6</sub>) 8.36 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.83 (d, 1H),  
7.64 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.87 (s, 1H),  
6.77 (d, 1H), 4.97 (t, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.61 (s, 2H),  
4.11 (s, 2H), 3.77 (d, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.73 (s, 2H)。

實施例 182. 方法 B (63%) MS m/e 452 (M+1); <sup>1</sup>H-NMR  
(DMSO-d<sub>6</sub>) 8.36 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.83 (d, 1H),  
7.65 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.88 (s, 1H),  
6.78 (d, 1H), 4.96 (t, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.60 (m, 2H),  
4.07 (t, 2H), 3.78 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.64 (t, 2H),  
2.02 (m, 2H)。

實施例 183. 方法 B (72%) MS m/e 480 (M+1); <sup>1</sup>H-NMR  
(DMSO-d<sub>6</sub>) 8.35 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.82 (d, 1H),

7.64 (d, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.76 (t, 1H), 4.96 (t, 1H),  
4.75 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.77 (d, 2H),  
2.73 (m, 2H), 1.73 (t, 3H), 1.52 (m, 8H)。

實施例 184. 方法 B (67%) MS m/e 456 (M+1); <sup>1</sup>H-NMR  
(DMSO-d<sub>6</sub>) 8.35 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.83 (d, 1H),  
7.64 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.87 (s, 1H),  
6.75 (d, 1H), 4.96 (t, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.60 (t, 2H),  
4.10 (s, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.00 (m, 2H),  
2.70 (m, 2H), 1.11 (t, 3H)。

實施例 185. 方法 B (88%) MS m/e 466 (M+1); <sup>1</sup>H-NMR  
(DMSO-d<sub>6</sub>) 8.35 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.83 (d, 1H),  
7.64 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.86 (s, 1H),  
6.77 (d, 1H), 4.96 (t, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.61 (m, 2H),  
4.03 (t, 2H), 3.78 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.54 (t, 2H),  
1.73 (m, 6H)。

實施例 186. 方法 B。MS m/e 516 (M+1); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  
8.35 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.64 (d, 1H),  
7.46 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (d, 1H),  
4.96 (t, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.60 (t, 2H), 3.99 (t, 2H),  
3.78 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.56 (t, 4H),  
1.42 (m, 6H)。

實施例 187. 方法 B。MS  $m/e$  438 ( $M+1$ )。

實施例 188. 此化合物係從實施例 185B、乙醇及氣態氯化氫 (85%) MS  $m/e$  512 ( $M+1$ );  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 8.35 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 1.77 (m, 6H), 1.33 (t, 3H)。

實施例 189. 將實施例 188 於乙醇及濃鹽酸中迴流 18 小時。將溶液以氫氧化鈉鹼化至 pH 10 並進行迴流 4 小時。將溶液酸化而沈澱出產物。MS  $m/e$  485 ( $M+1$ );  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 12.00 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.24 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (d, 2H), 4.96 (t, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.61 (m, 2H), 3.98 (t, 1H), 3.77 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.23 (m, 4H), 1.71 (m, 8H)。

實施例 190. 產物係得自實施例 186 與乙醇及氣態氯化氫之反應 (45%) MS  $m/e$  512 ( $M+1$ );  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 8.37 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.99 (t, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.61 (m, 2H), 3.98 (t,

1H), 3.80 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.02 (t, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.38 (m, 8H)。

中間物酚 XVII CEP 5108 之合成：將 2 毫升乙硫醇及隨後之甲氧基衍生物 CEP 3371 (500 毫克, 1.47 毫莫耳) 加至存於 12 毫升無水二氯乙烷之三氯化鋁 (1.2 克, 9 毫莫耳) 中。將混合物於 50°C 下攪拌 48 小時。將反應濃縮並以 10 毫升 1N 鹽酸攪拌 30 分鐘。將產物藉由過濾法分離並於真空中乾燥而得 483 毫克 (定量) 灰色固體, 該酚類。NMR ( $d_6$ -DMSO): 11.8 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.2 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.8 (dd, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.08 (s, 2H)。MS (ES+): 327 (M+1)。

實施例 191 及實施例 192. 將酚中間物 XVII (25 毫克, 79 微莫耳)、碳酸鉀 (17 毫克, 123 微莫耳) 與溴乙酸乙酯 (17 微升, 155 微莫耳) 組合於 10 毫升乾燥丙酮中。將一滴 N,N-二甲基甲醯胺加入並將混合物於 50°C 下加熱三天。HPLC 分析顯示存在兩種產物。將該二產物利用逆相 C8 高效能液相色層析術 (1:1 乙腈: 水含 0.1% 三氟乙酸) 分離。溶析出之第一產物經鑑定為單加合物產物實施例 191B。2 毫克。NMR ( $d_6$ -DMSO): 11.7 (s, 1H), 9.25 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.25-7.3 (m, 2H), 7.0 (dd, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.85 (s, 2H),

4.22 (q, 2H), 4.15 (s, 2H), 1.20 (t, 3H)。MS (ES+): 435 (M+Na)。滯留時間: 13.03 分鐘 (梯度溶析 10%-95% 乙腈: 水 (0.1% 三氟乙酸) 以 1.6 毫升/分鐘流速於 Zorbax RX-C8 4.6×150mm 管柱上進行)。溶析出之第二產物經鑑定為雙加合物產物實施例 192B。NMR ( $d_6$ -DMSO): 8.3 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.20 (br s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 5.6 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.18 (q, 2H), 3.75 (q, 2H), 1.2 (m, 6H)。2 毫克。MS (ES+): 521 (M+Na)。

實施例 193. 藉由實施例 192 所述之方法從溴乙腈製備得: NMR ( $d_6$ -DMSO): 11.85 (s, 1H), 9.3 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.2 (dd, 1H), 7.1 (d, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.18 (s, 2H)。MS (ES+): 366 (M+1)。

實施例 194. 將溶於 10 毫升乾燥四氫呋喃中之實施例 192 (10 毫克, 24 微莫耳) 以硼氫化鋰 (0.5 毫升 2.0 M 溶於四氫呋喃之溶液, 1.0 毫莫耳) 處理並於 40°C 下加熱 72 小時。然後將 1 毫升水加入並將溶液濃縮。將粗製固體吸收於 1 毫升 DMF 中並濃縮至 600 毫克矽石上。將矽石置於矽石底層之頂端並以 4% 甲醇: 二氯甲烷進行中壓液相色層析術而得 3.0 毫克褐色固體。NMR ( $d_6$ -DMSO): 11.8 (s, 1H),

9.2 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.95 (dd, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.56 (t, 1H)。  
MS (ES+): 371 (M+1)。

實施例 195. 此化合物係藉由實施例 194 所述之方法從實施例 193 製備得: NMR ( $d_6$ -DMSO): 9.3 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.9 (s, 2H), 4.7 (br s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.06 (br s, 2H), 3.80 (br s, 2H), 3.70 (br s, 2H), 3.52 (重疊 s, 2H)。MS (ES+): 415 (M+1)。

實施例 196. 此 0-烯丙基中間物係如實施例 194 所述使用溴化烯丙基而製備得: NMR ( $d_6$ -DMSO): 11.8 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.4 (dd, 1H), 5.3 (dd, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.7 (d, 2H), 4.18 (s, 2H)。MS (ES+): 367 (M+1)。將中間物 0-烯丙基 (20 毫克, 55 微莫耳)、四氧化鐵 (0.1 毫升溶於四氯化碳之 25 毫克/毫升溶液)、N-甲基嗎啉-N-氧化物 (50 毫克) 組合於 10 毫升四氫呋喃中並將 0.1 毫升水加入。將混合物於黑暗中攪拌 48 小時。將混合物濃縮至 0.6 克砂石上並加樣至砂石底層上。進行以 5% 甲醇: 二氯甲烷溶析之中壓液相色層析術而得 23 毫克黃色固體。

NMR ( $d_6$  DMSO): 11.8 (s, 1H), 9.23 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.88 (s, 2H), 7.70 (dd, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.05 (d, 1H), 3.7-3.95 (m, 4H). MS (ES+): 401 (M+1)。

實施例 197. 將實施例 194 (63 毫克, 153 微莫耳)、二甲基胺 (3 毫升溶於水之 40% 溶液) 與氯化鋁 (100 毫克) 組合於 N,N-二甲基甲醯胺中並於包圍溫度下於密封試管中攪拌 5 天。將溶液濃縮至 0.6 克矽石上並加樣至矽石底層上。經使用 5-10% 甲醇: 二氯甲烷梯度之中壓液相色層析術得 60 毫克橙色固體。NMR ( $d_6$ -DMSO): 11.80 (s, 1H), 9.20 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.2-7.28 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.0 (s, 3H), 2.83 (s, 3H)。MS (ES+): 434 m/e (M+Na)。

實施例 198. 將環氧化物 (42 毫克, 0.11 毫莫耳)、二甲基胺 (3 毫升溶於水之 40% 溶液) 與氯化鋁 (100 毫克) 組合於 10 毫升 N,N-二甲基甲醯胺中並於密封試管中攪拌 16 小時。將混合物濃縮至 700 毫克矽石上並加樣至矽石底層上。經使用 15-25% 甲醇: 二氯甲烷梯度之中壓液相色層析術而得 5 毫克所希望極性。NMR ( $d_6$ -DMSO): 12.1 (br s, 1H), 9.55 (d, 1H), 8.45-8.52 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.65 (dd,

1H), 7.35-7.5 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.15-4.35 (m, 4H), 2.70 (m, 1H), 2.55 (s, 6H), 2.50 (m, 1H)。MS (ES+): m/e 428 (M+1)。

實施例 199. 此化合物係藉由與實施例 198 相同之製程使用嗎啉而製備得。MS (ES+): m/e 470 (M+1)。

#### 用途

本發明化合物（特別地）可用作為治療劑。尤其，化合物可用於激酶抑制作用，例如 *trk*、VEGFR、PDGFR、PKC、MLK、DLK、Tie-2、FLT-3 及 CDK1-6。本發明之各種化合物顯示較該等經揭示於該項技藝中者具有增進之醫藥特性且在哺乳動物體內具有改良之藥物動力學特性。本發明化合物顯示較該等經揭示於該項技藝中者具有增進之醫藥特性，包括 MLK 及 DLK 雙重抑制作用增加，或 VEGFR 及 Tie-2 雙重抑制作用增加，伴隨在哺乳動物體內具有改良之藥物動力學特性。

於一項具體態樣中，本發明提供用於治療或預防疾病與失調症（例如該等於本文所揭示者）之方法，其包含對需要此項治療或預防之受試者投藥治療上有效量之本發明化合物。

於另一項具體態樣中，本發明提供用於抑制 *trk* 激酶活性之方法，其包含提供足以導致有效抑制作用量之本發明化合物。尤其，*trk* 之抑制作用暗示其用於，例如，前

列腺疾病例如前列腺癌及良性前列腺增生，以及用於治療諸如神經學上發炎及慢性關節炎發炎等炎症方面的用途。於一項較佳具體態樣中，trk 激酶受體為 trk A。

大多數癌症對血管生成（為藉其形成新生血管之過程）具有絕對的需求性。最有力之血管生成細胞因子為血管內皮生長因子(VEGF)且已實質上用於研發 VEGF/VEGF 受體(VEGFR)拮抗劑。受體酪氨酸激酶(RTK)抑制劑可在罹患已惡化經預先治療乳癌與結腸癌及卡波西肉瘤之患者體內具有廣譜抗腫瘤活性。此等藥劑可在治療早期（輔助性）及已惡化癌症上扮演重要角色。已經確立血管生成對於固態腫瘤之漸進性生長及存活力的重要性。所顯露之數據暗示血管生成亦參與血液學惡性疾病之病理生理學。最近，作者已報導當患者在誘導化學治療後達到完全緩解時，罹患急性骨髓性白血病(AML)患者之血管生成增加且骨髓微血管密度正常化。腫瘤血管生成依賴其引發造成新微血管形成之事件級聯的特定調節劑表現。於此等之中，VEGF（血管內皮生長因子）、FGF（成纖維細胞生長因子）在誘導固態腫瘤之新血管形成方面扮演中樞角色。此等細胞因子刺激內皮細胞之移動及增生並誘發活體內血管生成。最近之數據暗示此等調節劑在血液學惡性病方面亦具有重要性。經分離之 AML 母細胞過度表現 VEGF 與 VEGF 受體 2。因此，VEGF/VEGFR-2 途徑可以自分泌及旁分泌之方式促進白血病性母細胞生長。於是，將新血管生成及血管生成調節劑/受體作為供抗血管生成及抗白血病治療策略之標靶

物有前途。因此，於其他具體態樣中，本發明係提供用於治療或預防其中以 VEGFR 激酶活性為病理條件之血管生成性失調症的方法，該方法包含提供其量足以導致血管內皮細胞生長因子受體與有效抑制量本發明化合物接觸之本發明化合物。VEGFR 之抑制暗示其用於（例如）血管生成性失調症如固體腫瘤癌症、子宮內膜異位症、黃斑變性、視網膜病變、糖尿病性視網膜病變、銀屑病、成血管細胞瘤、以及其他視覺疾病與癌症方面之用途。

FLT3（為第 III 類受體酪氨酸激酶(RTK)之一員）除了表現於造血性幹細胞、腦、胎盤及肝臟之外，亦優先表現於高比例之急性骨髓性白血病(AML)與 B-譜系急性淋巴細胞性白血病(ALL)細胞表面上。FLT3 與其配體間之相互作用已顯示在不僅正常造血細胞且亦在白血病細胞之存活、增殖及分化上扮演重要角色。FLT3 基因突變首先經報導為鄰近膜(JM)域編碼序列之內部串聯重複(ITD)，後續為激酶功能域內 D835 之錯義突變。ITD-及 D835-突變基本上係發現於 AML 中且其發生頻率分別為罹患 AML 成人之 20%及 6%。因此，FLT3 基因突變為目前經報導涉及 AML 之最常出現的基因變異。數項現今已發表於詳細記錄患者進行之大規模研究證實，ITD-突變與白血球增多及癒後差具有密切相關。FLT3 酪氨酸激酶之抑制性化合物具有治療白血病之應用性。本發明提供一種治療其特徵在於對 FLT3 抑制作用具反應性之失調症的方法，該方法包含其量提供足以導致 FLT3 抑制之本發明化合物。

血小板衍生之生長因子(PDGF)為最先經鑑定為透過細胞表面酪胺酸激酶受體(PDGF-R)以產生刺激各種包括生長、增殖及分化等細胞功能之訊號的多肽類生長因子之一。之後，已鑑定出數種組成配體家族（主要係 PDGF A 與 B）之相關基因及其同源受體（PDGF-R 阿伐與貝他）。目前 PDGF 表現已出現於許多不同固態腫瘤（從成膠質細胞瘤至前列腺癌）中。於此等不同腫瘤類型中，PDGF 訊號傳遞之生物學角色可從自分泌刺激癌細胞生長至涉及鄰近基質及甚至血管生成之更精確旁分泌相互作用間變化。因此，於其他具體態樣中，本發明提供一種用於治療或預防其中以 PDGFR 活性對病理條件有貢獻之失調症的方法，該方法包含提供其量足以導致血小板衍生生長因子受體與有效抑制量本發明化合物接觸之本發明化合物。抑制 PDGFR 意味其用於（例如）各種形式之瘤形成、類風溼性關節炎、慢性關節炎、肺纖維化、骨髓纖維化、異常創傷癒合、具有心血管終點閉合之疾病，例如動脈粥樣硬化、再狹窄、血管生成後再狹窄等方面的用途。

於其他具體態樣中，本發明提供一種用於治療或預防其中以 MLK 活性對病理條件有貢獻之失調症的方法，其中該方法包含提供其量足以導致 MLK 受體與有效抑制量本發明化合物接觸之本發明化合物。抑制 MLK 意味其用於（例如）其中 MLK 扮演病理角色之癌症形式以及神經學失調症方面的用途。

於又其他具體態樣中，本發明提供一種用於治療其特

徵在於營養因子反應性細胞之活性異常之失調症的方法，該方法包含提供其量足以導致營養因子細胞受體與有效活性誘發量本發明化合物接觸之本發明化合物。於一些較佳具體態樣中，該營養因子反應性細胞之活性為 ChAT 活性。

成纖維細胞生長因子受體(FGFR)為由各種類型細胞於進行胚胎發育及於成人組織中所合成之多肽家族成員。FGFR 已於正常及惡性細胞中偵測到且涉及其包括有絲分裂及血管生成活性等細胞分化及發育中具有必然重要角色之生物學事件。為活化訊號傳遞路徑，FGFR 係與成纖維細胞生長因子(FGF)及硫酸乙醯肝素(HS)蛋白聚糖偶合而形成生物學基本三元複合體。基於此等考量，能夠透過直接與FGFR 交互作用而阻斷訊號傳遞級聯之抑制劑可能具有抗血管生成及後續之抗腫瘤活性。於是，本發明提供一種用於治療其特徵在於 FGF 反應性細胞之活性異常之失調症的方法，該方法包含提供其量足以導致 FGFR 與有效活性誘發量本發明化合物接觸之本發明化合物。

本發明化合物亦可藉由促進神經元存活而對營養因子反應性細胞之功能及存活具有正面作用。關於（例如）膽鹼能神經元，該化合物經證實可增加瀕臨死亡危險（由於例如損傷、疾病狀況、退化狀況或自然發展）之膽鹼能神經元族群的存活率，當相較於無此類化合物存在之膽鹼能神經元族群，若受處理族群較未經處理族群具有相較上較長的具功能性時期。

各種不同神經學失調症之特徵在於其神經元細胞係處

於垂死、受損傷、缺乏功能、正處於軸突退化、瀕臨死亡危險等。此等神經退化性疾病與失調症包括（但不限定於）阿滋海默氏症；運動神經元失調症（例如肌萎縮性側索硬化）；巴金森氏症；腦血管失調症（例如中風、局部缺血）；亨丁頓氏症；AIDS 癡呆；癲癇；多發性硬化；周邊神經疾病包括糖尿病性神經疾病及化療所引發之周邊神經疾病、AIDS 相關之周邊神經疾病；由興奮性胺基酸誘發之失調症；及和腦部或脊髓之震盪或穿刺性損傷相關的失調症。

於其他較佳具體態樣中，本發明化合物可用於治療或預防多發性骨髓瘤及白血病包括（但不限定於）急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴細胞白血病、及慢性淋巴細胞白血病。

於另外之具體態樣中，本發明化合物可用於治療與 ChAT 活性減低或造成脊髓運動神經元死亡、損傷相關之失調症，且具有用於（例如）與中樞及周邊神經系統凋亡性細胞死亡相關、免疫系統疾病及發炎性疾病之用途。ChAT 催化神經傳導物質乙醯膽鹼之合成，且其被認為係具功能性膽鹼能神經元之酵素性標記。具功能性神經元亦能夠存活。神經元存活係藉由定量染料（例如鈣黃綠素 AM）被活神經元之特異吸收率及酵素性轉變而分析得。本發明所述之化合物亦可發現其用於治療涉及惡性腫瘤細胞增生，例如許多癌症之疾病狀態的用途。

本發明之其他具體態樣係關於本文所述任何化合物（及其立體異構物或醫藥上可接受之鹽類）用於治療及/或預

防上述任何病況、疾病與失調症的用途。進一步具體態樣係關於本文所述任何化合物（及其立體異構物或醫藥上可接受之鹽類）用於製造供治療及/或預防上述任何病況、疾病與失調症之醫藥品的用途。

本發明化合物具有經發現用於各種包括研究與治療領域之範圍內的重要功能性藥理活性。為求容易表現，且為了不限制此等化合物可被特徵化之利用性範圍，本發明化合物之活性廣泛地義描述如下：

- A. 抑制酵素活性
- B. 影響營養因子反應性細胞之功能及/或存活
- C. 抑制炎症相關之反應
- D. 抑制與過度增生狀態相關之細胞生長
- E. 抑制發育程序性運動神經元死亡

酵素活性抑制作用可使用（例如）VEGFR 抑制（例如 VEGFR2 抑制）、MLK 抑制（例如 MLK1、MLK2 或 MLK3 抑制）、PDGFR 激酶抑制、NGF 刺激之 *trk* 磷酸化、PKC 抑制、或 *trk* 酪胺酸抑制分析而測定得。對營養因子反應性細胞（例如神經元譜系細胞）之功能及/或存活的影響可使用下列任一種分析確定：（1）經培養脊髓膽鹼乙醯基轉移酶（“ChAT”）分析；（2）經培養背根神經節（“DRG”）軸突延伸分析；（3）經培養基底前腦神經元（“BFN”）ChAT 活性分析。發炎相關反應之抑制作用可使用吲哚胺 2,3-二氧化酶（“IDO”）mRNA 分析建立。與過度增生狀態相關之細胞生長的抑制作用可藉

由測量所興趣細胞系（例如前列腺癌個案中之 AT2 細胞系）之生長而測定得。發育程序性運動神經元死亡之抑制作用可於卵內使用胚胎雞軀體運動神經元（其正常狀況下於胚胎 6 至 10 天間發生細胞死亡）並分析此類天然發生之細胞死亡受本發明所述化合物介導的抑制作用而分析。

酵素活性受本發明化合物之抑制作用可使用（例如）下列分析進行測定：

VEGFR 抑制分析

MLK 抑制分析

PKC 活性抑制分析

trkA 酪胺酸激酶活性抑制分析

Tie-2 抑制分析

CDK1-6 抑制分析

於全細胞製備物中受 NGF 刺激 trk 磷酸化之抑制

血小板衍生之生長因子受體(PDGFR)抑制分析

可結合用於本發明之分析列於下文敘述中。彼等無意亦不應被認為其限制本發明揭示之範圍。

trkA 酪胺酸激酶活性之抑制作用

使用如先前所述（安杰利斯等人，Anal. Biochem. 236: 49-55，1996）之 ELISA 為主分析對本發明所選化合物測試其抑制由桿狀病毒表現之人類 trkA 細胞質域的激酶活性之能力。簡言之，將 96-槽微量滴定平盤覆蓋以受質溶液（重組人類磷脂酶 C- $\gamma$ 1/谷胱甘肽 S-轉移酶融合蛋白，

羅汀等人，EMBO J.，11:559-567，1992）。抑制作用研究係於 100 微升含有 50 mM Hepes，pH 7.4，40  $\mu$ M ATP，10 mM  $\text{MnCl}_2$ ，0.1% BSA，2% DMSO 及各種濃度抑制劑之分析混合物中進行。藉由添加 trkA 激酶引發反應並令其於 37  $^{\circ}\text{C}$  下進行 15 分鐘。然後將抗磷酸酪胺酸 (UBI) 之抗體加入，隨後將第二級經酵素共軛之抗體（經鹼性磷酸酶標定之山羊抗小鼠 IgG (Bio-Rad)）加入。經由擴大偵測系統 (Gibco-BRL) 測量已結合酵素之活性。抑制數據係使用 S 形劑量-反應（可變斜率）方程式於 GraphPad Prism 中進行分析。導致激酶活性 50% 抑制作用之濃度即稱作 “IC<sub>50</sub>”。

#### 血管內皮細胞生長因子受體激酶活性之抑制作用

使用如上述用於 trkA 激酶 ELISA 分析之程序對本發明所選化合物測試其對由桿狀病毒表現之 VEGF 受體（人類 flk-1，KDR，VEGFR2）激酶功能域的激酶活性之抑制功效。將由 50 mM Hepes，pH 7.4，40  $\mu$ M ATP，10 mM  $\text{MnCl}_2$ ，0.1% BSA，2% DMSO 及各種濃度抑制劑組成之激酶反應混合物移至經 PLC- $\gamma$ /GST-覆蓋之平盤。將 VEGFR 激酶加入並令反應於 37 $^{\circ}\text{C}$  下進行 15 分鐘。藉由添加抗磷酸酪胺酸抗體 (UBI) 偵測已磷酸化之產物。將第二級經酵素共軛之抗體送入以捕捉抗體-磷酸化 PLC- $\gamma$ /GST 複合物。藉由擴大偵測系統 (Gibco-BRL) 測量已結合酵素之活性。抑制數據係使用 S 形劑量-反應（可變斜率）方程式於 GraphPad Prism 中進

行分析。

#### 混合型譜系激酶-1 活性之抑制作用

MLK1 之激酶活性係使用如對於蛋白質激酶 C 所述之千孔多篩 (Millipore Multiscreen) TCA “平盤內” 形式 (皮特與李, *J. Biomol. Screening*, 1:47-51, 1996) 進行分析。簡言之, 各 50-微升分析混合物含有 20 mM Hepes, pH 7.0, 1 mM EGTA, 10 mM  $MgCl_2$ , 1 mM DTT, 25 mM  $\beta$ -甘油磷酸酯, 60  $\mu$ M ATP, 0.25  $\mu$ Ci [ $\gamma$ - $^{32}P$ ]ATP, 0.1% BSA, 500  $\mu$ g/ml 髓磷脂鹼性蛋白質 (UBI #13-104), 2% DMSO, 1  $\mu$ M 測試化合物及 1  $\mu$ g/ml 桿狀病毒 GST-MLK1<sub>KD</sub>。將樣本於 37°C 下培育 15 分鐘。藉由添加冰冷 50% TCA 終止反應並令蛋白質於 4°C 下沈澱 30 分鐘。然後將平盤以冰冷 25% TCA 清洗。將超混合 (Supermix) 閃爍混合液加入, 令平盤平衡 1-2 小時後使用 Wallace MicroBeta 1450 PLUS 閃爍計數器計數。

#### 具雙亮胺酸拉鍊激酶之分析

對化合物測試其抑制重組型桿狀病毒人類 DLK (含有激酶功能域及亮胺酸拉鍊) 的激酶活性之能力。於 384-槽 FluoroNunc 平盤 (目錄編號 460372) 中使用時間解析性螢光讀取 (PerkinElmer 應用手冊 1234-968) 測量活性。將平盤覆蓋以 30 微升蛋白質受質 MKK7 (莫瑞特等人, 1999) 濃度為 20  $\mu$ g/ml 溶於 Tris 緩衝食鹽水 (TBS)。各 30 微升

分析含有 20 mM MOPS (pH 7.2), 15 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0.1 mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ , 1 mM DTT, 5 mM EGTA, 25 mM  $\beta$ -甘油磷酸酯, 0.1% BSA, 100  $\mu\text{M}$  ATP, 及 2.5% DMSO。藉由將 10 ng/ml GST-hDLK<sub>KD/L2</sub> 加入而起始反應。為測定  $\text{IC}_{50}$ , 對每種化合物製作 10-點劑量反應曲線。將平盤於 37°C 下培育 30 分鐘並藉由添加 100 mM EDTA 終止反應。使用銷標定之抗磷酸蘇胺酸 (Wallac #AD0093; 稀釋 1:10000 於 3% BSA/T-TBS) 偵測產物。待於 4°C 下捕捉過夜後, 將 50 微升增強溶液 (Wallac #1244-105) 加入並將平盤溫和地搖動 5 分鐘。然後使用時間解析性螢光 (TRF) 模式於 Multilabel 計讀機 (Victor2 型號 1420-018 或 Envision 型號 2100) 測量所成溶液之螢光。抑制數據係使用 GraphPad PRISM 進行分析。亦參見莫瑞特, S.E., 馬他, M., 尼漢藍尼, D., 許, C., 胡, X. 及霍茲曼, L.B. (1999), 混合型譜系激酶 DLK 使用 MKK7 而非 MKK4 作為受質。 *J. Biol. Chem.* 274, 10195-10202。

### Tie-2 酪胺酸激酶分析

使用對於 trkA 所述之 ELISA (安杰利斯等人, 1996) 的修改方法, 對化合物測試其抑制重組型桿狀病毒人類 His<sub>6</sub>-Tie2 細胞質功能域的激酶活性之能力。384-槽平盤格式用於單點篩選而  $\text{IC}_{50}$ s 係於 96-槽平盤完成。關於單點篩選, 係將各經畫線編碼之 384-槽 Costar 高結合力平盤 (目錄編號 3703) 覆蓋以 50 微升/槽 10  $\mu\text{g/ml}$  溶於 Tris-緩衝食鹽水 (TBS) 之受質溶液 (重組型人類 GST-PLC- $\gamma$ ; 羅

汀等人，1992）。Tie2 活性係於 50 微升含有 50 mM HEPES (pH 7.2)，40  $\mu$ M ATP，10 mM  $MnCl_2$ ，2.5% DMSO，0.05% BSA 及 200 ng/ml His<sub>6</sub>-Tie2<sub>CD</sub> 之分析混合物中進行測量。關於 IC<sub>50</sub> 測定，係如上述但於 96-槽 Costar 高結合力平盤（目錄編號 3703）中進行分析且體積加倍。對每種化合物製作 10-點劑量反應曲線。令激酶反應於 37°C 下進行 20 分鐘。將偵測抗體（N1-Eu 抗磷酸蘇胺酸 (PT66) 抗體（Wallac #AD0041））以 1:2000 稀釋於阻斷緩衝液[3% BSA 溶於 TBS 含 0.05% Tween-20]加入。待於 37°C 下培育一小時後，將 50 微升增強溶液（Wallac #1244-105）加入並將平盤溫和地搖動。然後使用時間解析性螢光 (TRF) 模式於 Multilabel 計讀機（Victor2 型號 1420-018 或 Envision 型號 2100）測量所成溶液之螢光。抑制數據係使用 ActivityBase 進行分析並使用 XLFit 製作 IC<sub>50</sub> 曲線。引用文獻列述於下：

1. 安杰利斯, T.S., 史提夫樂, C., 巴雷特, B.A., 胡金斯, R.L., 史第芬斯, R.M., 卡普蘭, D.R. 及迪奧尼, C.A. (1996) 用於 trkA 酪胺酸激酶活性之酵素-聯結免疫吸附分析。Anal. Biochem. 236, 49-55。

2. 羅汀, D., 馬戈利斯, B., 莫哈馬迪, M., 戴利, G., 李, N., 費許, E.H., 柏吉斯, W.H., 伍利奇, A., 許雷辛格, J. (1992) SH2 功能域防止 EGF 受體之酪胺酸去磷酸化：鑑定 Ty992 為對磷脂酶 C- $\gamma$  之 SH2 功能域的高-親合性結合部位。EMBO J. 11, 559-567。

## 劑量及調配

用於治療目的，可將本發明化合物藉由任何可使活性劑與受試者體內該藥劑之作用部位接觸的方式進行投藥。化合物可藉由任何習知可用於與藥物結合，以個別治療劑或與其他治療劑（例如鎮痛劑）組合，之方式進行投藥。本發明化合物較佳地係以供治療本文所述疾病及失調症之治療上有效量投藥予需要其之受試者。

治療上有效量可容易地由隨行診斷醫師（視為習知該項技藝者）經由使用習用技術決定。有效劑量將視許多因素而有所變化，包括疾病或失調症之類型及發展程度、特定患者之整體健康狀況、所選化合物之相對生物學功效、活性藥劑與適當賦形劑之調配、及投藥途徑。代表性地，係將化合物以低劑量進行投藥，再逐漸增量直到達成所希望功效。

代表性之劑量範圍係從約每天 0.01 毫克/公斤至約 100 毫克/公斤體重，較佳劑量為每天約 0.01 毫克/公斤至約 10 毫克/公斤體重。對於成人之較佳每日劑量包括約 25、50、100 及 200 毫克，及用於人類孩童之相等劑量。化合物可以一或多單位劑量形式進行投藥。單位劑量範圍介於約 1 至 500 毫克每天投藥一至四次，較佳地介於約 10 毫克至約 300 毫克每天兩次。於描述有效劑量之替代方法中，口服單位劑量為需要於受試者體內達成血漿濃度為約 0.05 至 20 微克/毫升，且較佳為約 1 至 20 微克/毫升者。

本發明化合物可藉由與一或多種醫藥上可接受之賦形

劑混合而調配成醫藥組成物。賦形劑之選擇係基於所選投藥途徑及標準製藥實施策略，如（例如）雷明頓：製藥之科學及實施，第 20 版；杰那洛，A.R. 編著；里賓柯特威廉斯 & 威金斯：費城，PA，2000 中所述。組成物可經調配而控制及 / 或延遲活性藥劑之釋放，如快速溶解、緩慢釋出或持續釋出調配物。此類受控釋放或延長釋放組成物可利用（例如）生物可相容性、生物可分解性交酯類聚合物、交酯 / 二醇化物共聚物、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物或其他該項技藝已知之固體或半固體聚合基質。

組成物可經製備而用於藉由口服方式；非經腸道方式，包括靜脈內、肌肉內與皮下途徑；局部或經皮方式；經黏膜方式，包括直腸、陰道、舌下與口腔途徑；眼部方式；或吸入方式進行投藥。較佳地係將組成物製備用於口服投藥，特別係呈片劑、膠囊或糖漿形式；用於非經腸道投藥，特別係呈液體溶液、懸浮液或乳液形式；用於鼻內投藥，特別係呈粉末、鼻用滴劑或噴霧劑形式；或用於局部投藥，例如乳霜、軟膏、溶液、懸浮液噴霧劑、粉末和其類似物。

用於口服投藥，片劑、丸劑、粉末、膠囊、錠劑和其類似物可含有一或多種下列：稀釋劑或充填劑例如澱粉或纖維素；黏著劑例如微晶纖維素、明膠或聚乙炔基吡咯烷酮；崩解劑例如澱粉或纖維素衍生物；潤滑劑例如滑石或硬脂酸鎂；黏滑劑例如膠態二氧化矽；甜味劑例如蔗糖或糖精；或香味劑例如薄荷或櫻桃香料。膠囊可含有任一種前述賦形劑，且可額外地含有半固體或液體載劑例如聚乙

或凝膠之形式。此等形式代表性地包括載劑例如凡士林、羊毛脂、硬脂醇、聚乙二醇、或其組合物，及乳化劑例如月桂基硫酸鈉，或膠凝劑例如西黃耆膠。適用於穿皮投藥之調合物可呈離散貼布、呈空氣貯罐或微空氣貯罐系統、附著擴散調控系統或基質分散類型系統之形式。用於口腔投藥之調合物包括（例如）藥片或錠劑且亦可包含已調味基質，例如蔗糖或阿拉伯膠，及其他賦形劑例如甘胺膽酸酯。適用於直腸投藥之調合物較佳係呈單位劑量栓劑，含有固體為主之載劑，例如可可脂，且可包含水楊酸酯。

習於該項技藝人士應瞭解，可由上述教示對本發明進行多種修飾及變更。因此據了解在所附屬之申請專利範圍內，本發明可實施超越本文所特別敘述者，且本發明之範圍欲包含所有此類變更。

## 五、中文發明摘要：

本發明廣義地係關於所選擇經稠合之吡咯並呋唑，包含彼等之醫藥組成物及以其治療疾病的方法。本發明亦關於用於製造此等經稠合之吡咯並呋唑的中間物及方法。

## 六、英文發明摘要：

The present invention relates generally to selected fused pyrrolocarbazoles, including pharmaceutical compositions thereof and methods of treating diseases therewith. The present invention is also directed to intermediates and processes for making these fused pyrrolocarbazoles.

十一、圖式：

無

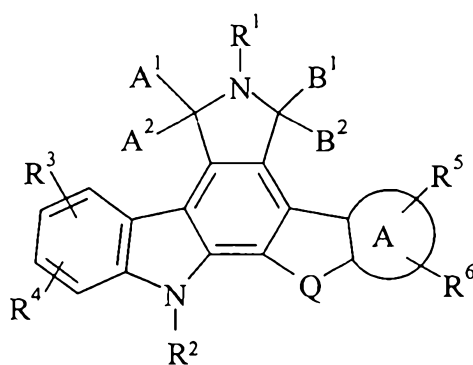
### 七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 ( 無 ) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

### 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式 I

# 公告本

年 月 日 修(更)正  
96. 8. 8

## 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：**93140223**

※ 申請日期：**93. 12. 23**

※ IPC 分類：**C07D<sup>487</sup>/<sub>04</sub>, C07D<sup>487</sup>/<sub>14</sub>**

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎的經稠合之吡咯並呔唑

NOVEL FUSED PYRROLOCARBAZOLES

**A61k<sup>31</sup>/<sub>407</sub>, A61k<sup>31</sup>/<sub>4162</sub>**  
**A61p<sup>35</sup>/<sub>00</sub>, A61p<sup>45</sup>/<sub>00</sub>**

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

塞佛隆公司 / CEPHALON, INC.

代表人：(中文/英文)

勞伯 T. 魯比克 / HRUBIEC, ROBERT T.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國賓州 19355 費萊瑟市摩爾斯路 41 號 4011 號信箱

41 Moores Road, P.O. Box 4011, Frazer, PA 19355, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

三、發明人：(共 5 人)

姓名：(中文/英文)

1. 羅柏特 L 休德金 / HUDKINS, ROBERT L.

2. 丹杜 R 瑞迪 / REDDY, DANDU R.

3. 陶明 / TAO, MING

4. 席歐鐸 L 昂德雷諾 / UNDERINER, THEODORE L.

5. 艾利森 L 奴里 / ZULLI, ALLISON L.

國籍：(中文/英文)

1. 3. 4. 5. 美國 / U.S.A.

2. 印度 / INDIA

97. 8. 6

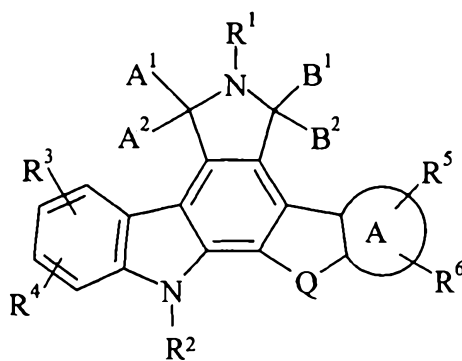
97年8月6日

可接受之賦形劑及治療上有效量之本發明化合物的醫藥組成物。

### 【實施方式】

### [發明詳述]

因此，於第一具體態樣中本發明提供一種新穎的式 I 化合物：



I

其中：

環 A 與其上所接附之碳原子一起係選自：

(a) 其中 1 至 3 個碳原子可由氮原子替代之伸苯基；及

(b) 其中 1 至 2 個碳原子可由氮原子替代之 5-員芳族環；

$A^1$  及  $A^2$  係獨立地選自 H、H；及其中  $A^1$  與  $A^2$  共同形成選自 =O 之部份的基團；

$B^1$  及  $B^2$  係獨立地選自 H、H；及其中  $B^1$  與  $B^2$  共同形成選自 =O 之部份的基團；

其條件為  $A^1$  與  $A^2$  或  $B^1$  與  $B^2$  其中至少一對形成 =O；

$R^1$  為 H 或視需要經取代之烷基，其中該視需要之取代基為一至三個  $R^{10}$  基團；

$R^2$  係選自 H、 $C(=O)R^{2a}$ 、 $C(=O)NR^{2c}R^{2d}$ 、 $SO_2R^{2b}$ 、 $CO_2R^{2b}$ 、

## 97. 8. 6

視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、及視需要經取代之雜環烷基，其中該視需要之取代基為一至三個  $R^{10}$  基團；

$R^{2a}$  係獨立地選自視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、 $OR^{2b}$ 、 $NR^{2c}R^{2d}$ 、 $(CH_2)_pNR^{2c}R^{2d}$ 、及  $O(CH_2)_pNR^{2c}R^{2d}$ ，其中該視需要之取代基為一至三個  $R^{10}$  基團；

$R^{2b}$  係選自 H 及視需要經取代之烷基，其中該視需要之取代基為一至三個  $R^{10}$  基團；

$R^{2c}$  及  $R^{2d}$  各係獨立地選自 H 及視需要經取代之烷基，或與彼等其上所接附之氮原子一起形成視需要經取代之雜環烷基，其中該視需要之取代基為一至三個  $R^{10}$  基團；

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  至少其中之一係選自  $OR^{14}$ ； $C(=O)R^{22}$ ； $CH=NR^{26}$ ； $NR^{11}C(=O)R^{20}$ ； $NR^{11}C(=O)OR^{15}$ ； $OC(=O)R^{20}$ ； $OC(=O)NR^{11}R^{20}$ ； $O-(伸烷基)-R^{24}$ ； $Z^1-(伸烷基)-R^{23}$ ，其中  $Z^1$  係選自  $CO_2$ 、 $O_2C$ 、 $C(=O)$ 、 $NR^{11}$ 、 $NR^{11}C(=O)$ 、及  $NR^{11}C(=O)O$ ；及  $(伸烷基)-Z^2-(伸烷基)-R^{23}$ ，其中  $Z^2$  係選自  $O$ 、 $S(O)_y$ 、 $C(=O)NR^{11}$ 、 $NR^{11}C(=O)$ 、 $NR^{11}C(=O)NR^{11}$ 、 $OC(=O)NR^{11}$ 、 $NR^{11}C(=O)O$ ；

其中該伸烷基可視需要地經一至三個  $R^{10}$  基團取代；

其他  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、或  $R^6$  部份可選自 H、 $R^{10}$ 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、及視需要經取代之炔基，其中該視需要之取代基為一至三個  $R^{10}$  基團；

$Q$  係選自視需要經取代之  $C_{1-2}$  伸烷基，其中該視需要之取代基為一至三個  $R^{10}$  基團；

## 97. 8. 3

$\text{NR}^{18}\text{C}(=\text{NR}^{18})\text{N}(\text{R}^{18})_2$ 、 $\text{NHCN}$ 、 $\text{CONR}^{18}\text{OR}^{18}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^{18}$ 、 $\text{OCOR}^{17}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$ 、 $\text{NR}^{18}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{17}$ 、和  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$ ，其中該視需要之取代基為一至三個  $\text{R}^{10}$  基團；

$\text{R}^{24}$  係選自視需要經取代之烯基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之雜環烷基、 $\text{CN}$ 、 $\text{OR}^{21}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{21}$ 、 $(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{21}$ 、 $\text{SR}^{19}$ 、 $\text{SOR}^{17}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{18}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{18})_2$ 、 $\text{CHOH}(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $\text{NR}^{18}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $\text{NR}^{18}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{18})\text{OR}^{18}$ 、 $\text{NHOR}^{21}$ 、 $\text{NR}^{18}\text{C}(=\text{NR}^{18})\text{N}(\text{R}^{18})_2$ 、 $\text{NHCN}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{27A}\text{R}^{27B}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{28}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{18}\text{OR}^{18}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}$ (伸烷基) $\text{NR}^{27A}\text{R}^{27B}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^{18}$ 、 $\text{OCOR}^{17}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$ 、 $\text{NR}^{18}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{18}$ 、及  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$ ，其中該視需要之取代基為一至三個  $\text{R}^{10}$  基團；

$\text{R}^{25}$  係  $\text{H}$ 、烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基；

$\text{R}^{26}$  係選自視需要經取代之環烷基及視需要經取代之雜環烷基，其中該視需要之取代基為一至三個  $\text{R}^{10}$  基團；

$\text{R}^{27A}$  及  $\text{R}^{27B}$  係各獨立地選自  $\text{H}$  及烷基，或與彼等其上所接附之氮原子一起形成視需要經取代之雜環烷基，其中該視需要之取代基係選自烷基、芳基和雜芳基；

$\text{R}^{28}$  係視需要經取代之芳烷基，其中該視需要之取代基為一至三個  $\text{R}^{10}$  基團；

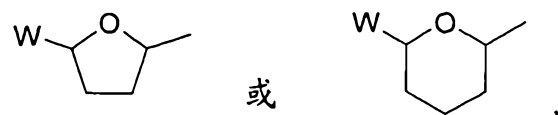
$p$  係獨立地選自 1、2、3、及 4；

$y$  係獨立地選自 0、1、及 2；及

其立體異構物或醫藥上可接受之鹽類形式。

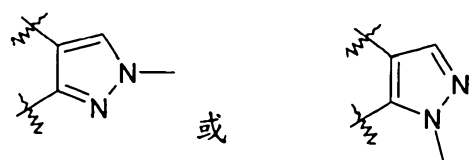
## 97. 8. 6

於另一具體態樣中，如本文所定義之式 I 化合物不欲包括任何揭示於 PCT 公開案號 WO 98/07433 中之化合物。尤其，當  $A^1$ 、 $A^2$  為  $=O$ ； $B^1$ 、 $B^2$  為獨立地 H 或 OH，或  $B^1$ 、 $B^2$  組合形成  $=O$ ；環 A 及 B 各為伸苯基；Q 為  $CH-R^a$ ；且  $R^2$  或  $R^a$  其中之一為 H 而另一者為視需要經取代之



其中 W 為視需要經取代之  $C_1$  烷基、或  $NR^{27A}R^{27B}$ ；則  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  中任一者不可包括  $OR^{14}$  或  $O-(伸烷基)-R^{24}$ 。

本發明之其他方面包括如本文所定義式 I 化合物其中環 A 為伸苯基；或含有一個氮原子之 5-員芳族環，較佳地為亞吡唑基，且更佳地為

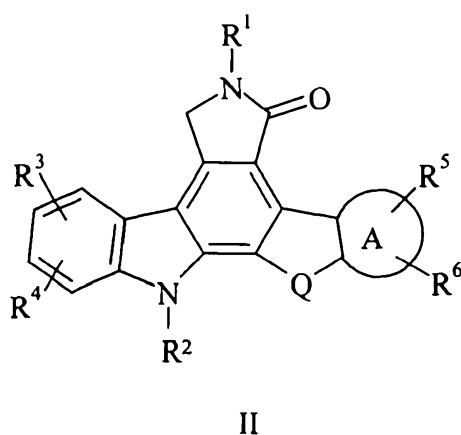


。其他方面包括該等其中  $R^1$  為 H 或視需要經取代之烷基的化合物。另一方面包括該等其中  $R^2$  為 H、 $C(=O)R^{2a}$ 、 $C(=O)NR^{2c}R^{2d}$ 、 $SO_2R^{2b}$ 、 $CO_2R^{2b}$ 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、或視需要經取代之環烷基，而較佳地係 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、或視需要經取代之環烷基，且更佳地  $R^2$  為 H 或視需要經取代之烷基的化合物。又一方面包括該等其中  $A^1$ 、 $A^2$  為 H、H；且  $B^1$ 、 $B^2$  一起形成  $=O$  之化合物。於又另一方面，本發明包括其中 Q 係選自視需要經取代之  $C_{1-2}$  伸烷基，或較佳地 Q 為  $CH_2$ 、或

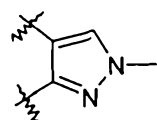
37. 8. 6

$\text{CH}_2\text{CH}_2$ 之化合物。其他方面包括該等其中  $\text{R}^{14}$  為苯並噁唑、苯並噻、嘧啶、吡啶或三吡； $\text{R}^{22}$  為 5-員雜芳基； $\text{R}^{20}$  為雜環烷基或雜芳基； $\text{R}^{23}$  為雜芳基或雜環烷基； $\text{R}^{24}$  為雜芳基；且  $\text{R}^{26}$  為雜環烷基之化合物。本發明又一方面包括上述較佳取代基之任意組合，例如，具有基團  $\text{R}^1$  及  $\text{R}^2$ ；或  $\text{R}^1$  及  $\text{Q}$ ；或  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ ；或  $\text{Q}$ ；等等之較佳部份的式 I 化合物。

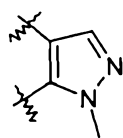
於本發明另一具體態樣中，係包括具有結構式 II 之化合物：



於一方面，係包括其中 A 環為伸苯基或伸吡啶基，較佳地為



或

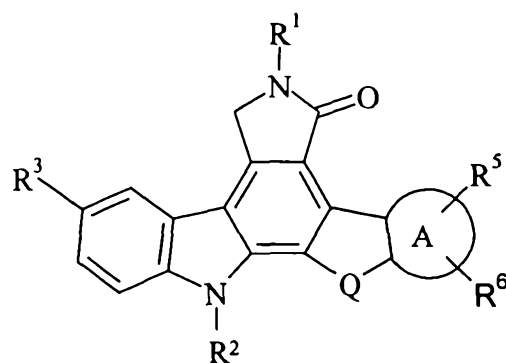


之式 II 化合物。另一方面包括

該等其中  $\text{R}^1$  為 H 或視需要經取代之烷基的化合物。另一方面包括該等其中  $\text{R}^2$  為 H、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{2a}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{2c}\text{R}^{2d}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{2b}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^{2b}$ 、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基或視需要經取代之環烷基，較佳為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取

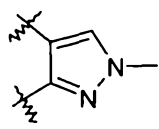
代之炔基、或視需要經取代之環烷基，且較佳地為 H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、或視需要經取代之環烷基，且更佳地  $R^2$  為 H 或視需要經取代之烷基的化合物。又另一方面包括其中 Q 係選自視需要經取代之  $C_{1-2}$  伸烷基，或較佳地 Q 為  $CH_2$  或  $CH_2CH_2$  之化合物。本發明又一方面包括上述較佳取代基之任意組合，例如，具有基團  $R^1$  及  $R^2$ ；或  $R^1$  及 Q；或  $R^1$ 、 $R^2$ ；或 Q；等等之較佳部份的式 II 化合物。

於本發明又另一具體態樣中，係包括具有結構式 III：

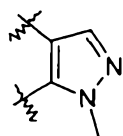


III

其中較佳地環 A 為伸苯基或伸吡啶基，較佳地為



或



，且  $R^1$  為 H 或視需要經取代之烷基；

及結構式 IV：

或視需要經取代之環烷基，且更佳地  $R^2$  為 H 或視需要經取代之烷基。其他方面包括該等其中 Q 係選自視需要經取代之  $C_{1-2}$  伸烷基，或較佳地 Q 為  $CH_2$  或  $CH_2CH_2$  之化合物。本發明又其他方面包括上述對於各式 III-VI 化合物為較佳取代基之任意組合。

以下段落列示本發明其他方面關於至少一對應化合物 I-VI 之  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  及其於本文先前所述之各自較佳具體態樣。

1.  $OR^{14}$ ；特別是該等其中  $R^{14}$  為視需要經取代之苯並噁唑、視需要經取代之苯並噻唑、視需要經取代之嘧啶、視需要經取代之吡咩或視需要經取代之三咩者。

2.  $C(=O)R^{22}$ ；特別是該等其中  $R^{22}$  為視需要經取代之 5-員雜芳基者。

3.  $CH=NR^{26}$ ；特別是該等其中  $R^{26}$  為視需要經取代之雜環烷基者。

4.  $NR^{11}C(=O)R^{20}$ ；特別是該等其中  $R^{20}$  為視需要經取代之雜芳基者。

5.  $NR^{11}C(=O)OR^{20}$ 。

6.  $OC(=O)R^{20}$ ；特別是該等其中  $R^{20}$  為視需要經取代之雜環烷基者。

7.  $OC(=O)NR^{11}R^{20}$ ；特別是該等其中  $R^{20}$  為視需要經取代之環烷基或視需要經取代之雜環烷基者。

8.  $O-(伸烷基)-R^{24}$ ；特別是該等其中  $R^{24}$  為視需要經取代之雜環烷基者。

# 97. 8. 6

9.  $Z^1-(\text{伸烷基})-R^{23}$ , 其中  $Z^1$  係選自  $CO_2$ 、 $O_2C$ 、 $C(=O)$ 、 $NR^{11}$ 、 $NR^{11}C(=O)$ 、及  $NR^{11}C(=O)O$ ; 特別是該等其中  $Z^1$  為  $C(=O)$  或  $NR^{11}$  者。

10.  $(\text{伸烷基})-Z^2-(\text{伸烷基})-R^{23}$ , 其中  $Z^2$  係選自  $O$ 、 $S(O)_y$ 、 $C(=O)NR^{11}$ 、 $NR^{11}C(=O)$ 、 $NR^{11}C(=O)NR^{11}$ 、 $OC(=O)NR^{11}$ 、 $NR^{11}C(=O)O$ ; 特別是該等其中  $Z^2$  為  $O$ 、 $C(=O)NR^{11}$  或  $NR^{11}C(=O)$  者。

前述段落可經組合而進一步定義式 I-VI 化合物之其他較佳具體態樣。例如，對於  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  或  $R^6$  之一種此類組合可包括  $OR^{14}$ ； $C(=O)R^{22}$ ； $NR^{11}C(=O)R^{20}$ ； $NR^{11}C(=O)OR^{15}$ ； $OC(=O)R^{20}$ ；或  $OC(=O)NR^{11}R^{20}$ 。

另一種此類組合包括  $OR^{14}$ ； $C(=O)R^{22}$ ；及  $NR^{11}C(=O)OR^{15}$ 。

第三種此類組合包括  $OR^{14}$ ，其中  $R^{14}$  為苯並噁唑、苯並噻唑、嘧啶、吡咩或三咩； $C(=O)R^{22}$ ，其中  $R^{22}$  為 5-員雜芳基； $NR^{11}C(=O)R^{20}$ ，其中  $R^{20}$  為雜芳基； $NR^{11}C(=O)OR^{15}$ ； $OC(=O)R^{20}$ ，其中  $R^{20}$  為雜環烷基；或  $OC(=O)NR^{11}R^{20}$ ，其中  $R^{20}$  為環烷基，其中各  $R^{14}$ 、 $R^{22}$ 、及  $R^{20}$  係如上述視需要經取代。

下列用於本文之術語及辭句具有其所定義之含意。

於本發明說明及申請專利範圍中之分子式中，欲指明當任何符號在特定分子式或取代基中出現多於一次時，其於各別實例中之定義與其他者無關。

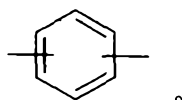
用於本文，術語“約”意指數值範圍介於特定數值之

意指含有 2 至 8 個碳原子之烯基自由基。烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、異丙烯基、2,4-戊二烯基等。

用於本文，術語“炔基”意指含 2 至 8 個碳原子具有至少一個碳-碳參鍵之直鏈或支鏈烴類。命名“ $C_2-C_8$  炔基”意指含有 2 至 8 個碳原子之炔基自由基。炔基之實例包括乙炔基、丙炔基、異丙炔基、3,5-己二炔基等。

用於本文，術語“伸烷基”意指具有 1 至 8 個碳原子之直鏈或支鏈烴類，其係藉由移除兩個氫原子而形成。命名例如“ $C_1-C_4$  伸烷基”意指含有 1 至 4 個碳原子之伸烷基自由基。實例包括亞甲基（ $-CH_2-$ ）、亞丙基（ $-CH_3CH_2CH=$ ）、1,2-二亞甲基（ $-CH_2CH_2-$ ）等。

用於本文，術語“伸苯基”意指其額外之氫原子已被移除之苯基，亦即具由下列結構式之部份：



用於本文，術語“環烷基”意指含有 3 至 10 個碳原子之飽和或部份飽和、單環或雙環烷基環系。諸如“ $C_5-C_7$  環烷基”之命名意指含有 5 至 7 個環碳原子之環烷基自由基。較佳之環烷基包括該等含有 5 或 6 個環碳原子者。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環己烯基、環庚基、環辛基等。

用於本文，術語“螺環烷基”意指藉由該環烷基與該碳鏈或碳環部份共用之碳原子而鍵結至碳鏈或碳環部份的環烷基。例如，經 R 基團取代之  $C_3$  烷基其中該 R 基團為含有 5 個碳原子之螺環烷基，係指：

二醇。固體口服劑型可具有糖類、蟲膠或腸內劑。液體製劑可呈水性或油性懸浮液、溶液、乳液、糖漿、酏劑等，或可以用於在使用前與水或其他適宜載劑重建之乾燥產物呈現。此類液體製劑可含有習用添加劑例如界面活性劑、懸浮劑、乳化劑、稀釋劑、甜味劑與香味劑、染料及防腐劑。

組成物亦可以非經腸道方式進行投藥。對於可注射用途之可接受醫藥形式包括（例如）無菌水溶液，或懸浮液。水性載劑包括醇類與水之混合物、經緩衝介質，與其類似物。非水性溶劑包括醇類與二醇類之混合物，例如乙醇，及聚乙二醇；油類，例如植物油；脂肪酸與脂肪酸酯，與其類似物。可添加之其他組成包括界面活性劑；例如羥丙基纖維素；等張劑例如氯化鈉；流體與營養物補充劑；電解質補充劑；調控活性化合物釋出之試劑，例如單硬脂酸鋁，與各種共聚物；抗菌劑，例如氯丁醇，或酚；緩衝劑，和其類似物。非經腸道製劑可封裝於安瓿、可丟棄式針筒或多次劑量小藥瓶中。其他可用於活性化合物之非經腸道遞送系統包括乙烯-乙烯基醋酸酯共聚物顆粒、滲透幫浦、可植入灌流系統、及微脂粒。

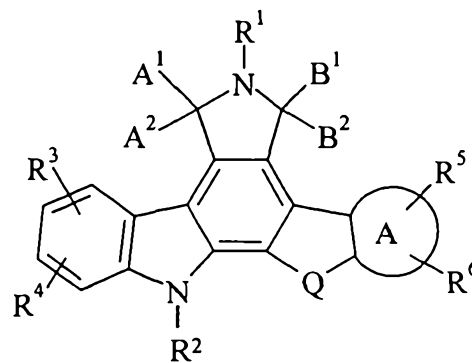
其他可能之投藥形式包括用於吸入之調合物，其包括諸如粉末、噴霧劑、或滴劑等形式。彼等可為含有（例如）聚氧乙烯-9-月桂基醚、甘胺膽酸酯與去氧膽酸酯之水性溶液，或以鼻用滴劑形式進行投藥之油性溶液，或呈用於鼻內塗抹之凝膠。用於局部用途之調配物係呈軟膏、乳霜、

93140223  
十、申請專利範圍：

公告本

修正  
年 月 日  
99.12.21

1. 一種式 I 之經稠合吡咯並呿唑化合物，



I

其中：

環 A 與其上所接附之碳原子一起，係選自

其中 1 至 2 個除了與包含 Q 的環共享的碳原子以外的  
碳原子可由氮原子替代之 5-員芳族環；

$A^1$  及  $A^2$  皆係 H 或可選擇地係結合在一起以形成 =O 部份；

$B^1$  及  $B^2$  皆係 H 或可選擇地係結合在一起以形成 =O 部份；

其條件為  $A^1$  與  $A^2$ 、或  $B^1$  與  $B^2$  之至少一對形成 =O；

$R^1$  為 H 或視需要經取代之烷基，其中該視需要之取代基  
為一至三個  $R^{10}$  基團；

$R^2$  係選自 H、 $C(=O)R^{2a}$ 、 $C(=O)NR^{2c}R^{2d}$ 、 $SO_2R^{2b}$ 、 $CO_2R^{2b}$ 、  
視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷基、視需要經取代之  $C_{2-6}$  烯基、視需  
要經取代之  $C_{2-6}$  炔基、視需要經取代之  $C_{3-10}$  環烷基、及視需  
要經取代之含有至少一個選自由 -O-、-S- 及 -N- 所組成的群  
組的雜原子的 3 至 10 員雜環烷基，其中該視需要之取代基  
為一至三個  $R^{10}$  基團；

$R^{2a}$  係選自視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷基、視需要經取代之  
 $C_{6-10}$  芳基、 $OR^{2b}$ 、 $NR^{2c}R^{2d}$ 、 $(CH_2)_pNR^{2c}R^{2d}$ 、及  $O(CH_2)_pNR^{2c}R^{2d}$ ，

其中該視需要之取代基為一至三個  $R^{10}$  基團；

$R^{2b}$  係選自 H 及視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷基，其中該視需要之取代基為一至三個  $R^{10}$  基團；

$R^{2c}$  及  $R^{2d}$  各係獨立地選自 H 及視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷基，或與彼等其上所接附之氮原子一起形成視需要經取代之 3-13 員雜環烷基，其中該視需要之取代基為一至三個  $R^{10}$  基團；

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  之至少一個係選自由  $OR^{14}$ ； $C(=O)R^{22}$ ； $NR^{11}C(=O)R^{20}$ ； $NR^{11}C(=O)OR^{15}$ ； $OC(=O)R^{20}$ ；及  $OC(=O)NR^{11}R^{20}$  所組成的群組；

其他  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  部份可獨立地選自由 H、 $R^{10}$ 、視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷基、視需要經取代之  $C_{2-6}$  烯基、及視需要經取代之  $C_{2-6}$  炔基所組成的群組，其中該視需要之取代基為一至三個  $R^{10}$  基團；

Q 係選自視需要經取代之  $C_2$  伸烷基，其中該視需要之取代基為一至三個  $R^{10}$  基團；

$R^{10}$  係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-10}$  環烷基、 $C_{3-10}$  螺環烷基、 $C_{6-10}$  芳基、含有至少一個選自由 -O-、-S- 及 -N- 所組成的群組的雜原子的 5-10 員雜芳基、含有至少一個選自由 -O-、-S- 及 -N- 所組成的群組的雜原子的 3-10 員雜環烷基、 $C_{6-10}$  芳烷氧基、F、Cl、Br、I、CN、 $CF_3$ 、 $NR^{27A}R^{27B}$ 、 $NO_2$ 、 $OR^{25}$ 、 $OCF_3$ 、 $=O$ 、 $=NR^{25}$ 、 $=N-OR^{25}$ 、 $=N-N(R^{25})_2$ 、 $OC(=O)NHR^{11}$ 、 $O-Si(R^{16})_4$ 、O-四氫吡喃基、環氧乙烷、 $NR^{16}C(=O)R^{25}$ 、 $NR^{16}CO_2R^{25}$ 、 $NR^{16}C(=O)NR^{27A}R^{27B}$ 、 $NHC(=NH)NH_2$ 、 $NR^{16}S(O)_2R^{25}$ 、 $S(O)_yR^{25}$ 、

$\text{CO}_2\text{R}^{25}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{27\text{A}}\text{R}^{27\text{B}}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{25}$ 、 $\text{CH}_2\text{OR}^{25}$ 、 $(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{25}$ 、 $\text{CH}=\text{NNR}^{27\text{A}}\text{R}^{27\text{B}}$ 、 $\text{CH}=\text{NOR}^{25}$ 、 $\text{CH}=\text{NR}^{25}$ 、 $\text{CH}=\text{NNHCH}(\text{N}=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{27\text{A}}\text{R}^{27\text{B}}$ 、 $\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{25})_2$ 、 $\text{OR}^{13}$ 、及單糖，其中該單糖之各羥基係獨立地未經取代或以 H、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基羰氧基、或  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基替代；

$\text{R}^{11}$  係選自 H 及視需要經取代之  $\text{C}_{1-6}$  烷基，其中該視需要之取代基為一至三個  $\text{R}^{10}$  基團；

$\text{R}^{12}$  係選自視需要經取代之  $\text{C}_{1-6}$  烷基、視需要經取代之  $\text{C}_{6-10}$  芳基、及視需要經取代之含有至少一個選自由 -O-、-S- 及 -N- 所組成的群組的雜原子的 5-10 員雜芳基，其中該視需要之取代基為一至三個  $\text{R}^{10}$  基團；

$\text{R}^{13}$  係在從其羧基移除羥基部份後之胺基酸殘基；

$\text{R}^{14}$  係經取代之含有至少一個選自由 -O-、-S- 及 -N- 所組成的群組的雜原子的 5-10 員雜芳基，其中該取代基為一至三個  $\text{R}^{10}$  基團；

$\text{R}^{15}$  係視需要經取代之  $\text{C}_{1-6}$  烷基，其中該視需要之取代基為一至三個  $\text{R}^{10}$  基團；

$\text{R}^{16}$  係 H 或  $\text{C}_{1-6}$  烷基；

$\text{R}^{17}$  係選自視需要經取代之  $\text{C}_{1-6}$  烷基、視需要經取代之  $\text{C}_{6-10}$  芳基、視需要經取代之含有至少一個選自由 -O-、-S- 及 -N- 所組成的群組的雜原子的 5-10 員雜芳基、視需要經取代之  $\text{C}_{3-10}$  環烷基、及視需要經取代之含有至少一個選自由 -O-、-S- 及 -N- 所組成的群組的雜原子的 3-10 員雜環烷基，其中該視需要之取代基為一至三個  $\text{R}^{10}$  基團；

$R^{18}$  係選自 H、視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷基、視需要經取代之  $C_{6-10}$  芳基、視需要經取代之 5-10 員雜芳基，其含有至少一個選自由 -O-、-S- 及 -N- 所組成的群組的雜原子、視需要經取代之  $C_{3-10}$  環烷基、及視需要經取代之 3-10 員雜環烷基，其含有至少一個選自由 -O-、-S- 及 -N- 所組成的群組的雜原子，其中該視需要之取代基為一至三個  $R^{10}$  基團；

$R^{19}$  係選自視需要經取代之  $C_{3-10}$  環烷基、視需要經取代之 3-10 員雜環烷基，其含有至少一個選自由 -O-、-S- 及 -N- 所組成的群組的雜原子、及視需要經取代之 5-10 員雜芳基，其含有至少一個選自由 -O-、-S- 及 -N- 所組成的群組的雜原子，其中該視需要之取代基為一至三個  $R^{10}$  基團；

$R^{20}$  係選自經取代之  $C_{6-10}$  芳基、經取代之含有至少一個選自由 -O-、-S- 及 -N- 所組成的群組的雜原子的 5-10 員雜芳基、視需要經取代之  $C_{3-10}$  環烷基、及視需要經取代之含有至少一個選自由 -O-、-S- 及 -N- 所組成的群組的雜原子的 3-10 員雜環烷基，其中該取代基為一至三個  $R^{10}$  基團；

$R^{21}$  係選自經取代之  $C_{1-6}$  烷基、視需要經取代之  $C_{2-6}$  烯基、視需要經取代之  $C_{2-6}$  炔基、經取代之  $C_{6-10}$  芳基、經取代之  $C_{7-10}$  芳烷基、經取代之含有至少一個選自由 -O-、-S- 及 -N- 所組成的群組的雜原子的 5-10 員雜芳基、視需要經取代之  $C_{3-10}$  環烷基、及視需要經取代之含有至少一個選自由 -O-、-S- 及 -N- 所組成的群組的雜原子的 3-10 員雜環烷基，其中該取代基為一至三個  $R^{10}$  基團；

$R^{22}$  係經取代之  $C_{6-10}$  芳基、及經取代之含有至少一個選

自由-O-、-S-及-N-所組成的群組的雜原子的 5-10 員雜芳基，其中該取代基為一至三個  $R^{10}$  基團；

$R^{23}$  係選自視需要經取代之  $C_{2-6}$  烯基、視需要經取代之  $C_{2-6}$  炔基、視需要經取代之  $C_{6-10}$  芳基、視需要經取代之 5-10 員雜芳基，其含有至少一個選自由-O-、-S-及-N-所組成的群組的雜原子、視需要經取代之  $C_{3-10}$  環烷基、視需要經取代之 3-10 員雜環烷基，其含有至少一個選自由-O-、-S-及-N-所組成的群組的雜原子、 $OR^{21}$ 、 $O(CH_2)_pOR^{21}$ 、 $(CH_2)_pOR^{21}$ 、 $SR^{18}$ 、 $SOR^{17}$ 、 $SO_2R^{18}$ 、 $CN$ 、 $N(R^{20})_2$ 、 $CHOH(CH_2)_pN(R^{11})_2$ 、 $C(=O)N(R^{18})_2$ 、 $NR^{18}C(=O)R^{18}$ 、 $NR^{18}C(=O)N(R^{18})_2$ 、 $C(=NR^{18})OR^{18}$ 、 $C(R^{12})=NOR^{18}$ 、 $NHOR^{21}$ 、 $NR^{18}C(=NR^{18})N(R^{18})_2$ 、 $NHCN$ 、 $CONR^{18}OR^{18}$ 、 $CO_2R^{18}$ 、 $OCOR^{17}$ 、 $OC(=O)N(R^{18})_2$ 、 $NR^{18}C(=O)OR^{17}$ 、及  $C(=O)R^{18}$ ，其中該視需要之取代基為一至三個  $R^{10}$  基團；

$R^{24}$  係選自視需要經取代之烯基、視需要經取代之  $C_{6-10}$  芳基、視需要經取代之 5-10 員雜芳基，其含有至少一個選自由-O-、-S-及-N-所組成的群組的雜原子、視需要經取代之  $C_{3-10}$  環烷基、視需要經取代之 3-10 員雜環烷基，其含有至少一個選自由-O-、-S-及-N-所組成的群組的雜原子、 $CN$ 、 $OR^{21}$ 、 $O(CH_2)_pOR^{21}$ 、 $(CH_2)_pOR^{21}$ 、 $SR^{19}$ 、 $SOR^{17}$ 、 $SO_2R^{18}$ 、 $CHOH(CH_2)_pN(R^{11})_2$ 、 $NR^{18}C(=O)R^{18}$ 、 $NR^{18}C(=O)N(R^{18})_2$ 、 $C(=NR^{18})OR^{18}$ 、 $NHOR^{21}$ 、 $NR^{18}C(=NR^{18})N(R^{18})_2$ 、 $NHCN$ 、 $C(=O)N(R^{18})_2$ 、 $C(=O)NR^{27A}R^{27B}$ 、 $C(=O)NR^{11}R^{28}$ 、 $C(=O)NR^{18}OR^{18}$ 、 $C(=O)NR^{11}N(R^{11})_2$ 、 $C(=O)NR^{11}(\text{伸烷基})NR^{27A}R^{27B}$ 、 $CO_2R^{18}$ 、 $OCOR^{17}$ 、 $OC(=O)N(R^{18})_2$ 、 $NR^{18}C(=O)OR^{17}$ 、 $C(=O)NR^{11}R^{18}$ 、及

$C(=O)R^{18}$ ，其中該視需要之取代基為一至三個  $R^{10}$  基團；

$R^{25}$  係 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基、5-10 員雜芳基，其含有至少一個選自由 -O-、-S- 及 -N- 所組成的群組的雜原子、 $C_{3-10}$  環烷基、或 3-10 員雜環烷基，其含有至少一個選自由 -O-、-S- 及 -N- 所組成的群組的雜原子；

$R^{26}$  係選自視需要經取代之  $C_{3-10}$  環烷基及視需要經取代之 3-10 員雜環烷基，其含有至少一個選自由 -O-、-S- 及 -N- 所組成的群組的雜原子，其中該視需要之取代基為一至三個  $R^{10}$  基團；

$R^{27A}$  及  $R^{27B}$  係各獨立地選自 H 及  $C_{1-6}$  烷基，或與彼等其上所接附之氮原子一起形成視需要經取代之 3-13 員雜環烷基，其含有至少一個選自由 -O-、-S- 及 -N- 所組成的群組的雜原子，其中該視需要之取代基係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基、及 5-10 員雜芳基，其含有至少一個選自由 -O-、-S- 及 -N- 所組成的群組的雜原子；

$R^{28}$  係視需要經取代之  $C_{7-18}$  芳烷基，其中該視需要之取代基為一至三個  $R^{10}$  基團；

p 係獨立地選自 1、2、3、及 4；且

y 係獨立地選自 0、1、及 2；或

其立體異構物或醫藥上可接受之鹽類形式。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Q 為  $-CH_2-CH_2-$ 。

3. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中環 A 為吡唑基。

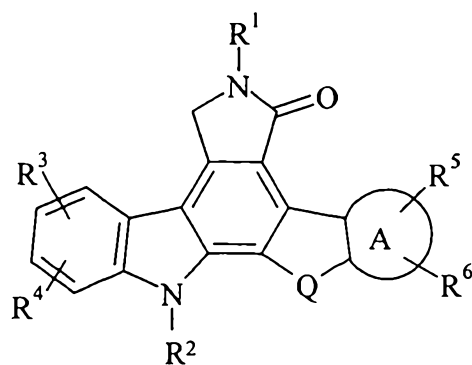
4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中  $R^1$  為 H 或  $C_{1-6}$  烷基。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中  $R^2$  為 H、視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷基、視需要經取代之  $C_{2-6}$  烯基、視需要經取代之  $C_{2-6}$  炔基、或視需要經取代之環烷基。

6. 根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其中  $R^2$  係 H 或視需要經取代之烷基。

7. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中  $R^{14}$  為苯並𪗇唑基、苯並噻唑基、嘧啶基、吡咩基或三咩基； $R^{22}$  為含有至少一個選自由 -O-、-S- 及 -N- 所組成的群組的雜原子的 5-員雜芳基； $R^{20}$  為含有至少一個選自由 -O-、-S- 及 -N- 所組成的群組的雜原子的雜環烷基、或含有至少一個選自由 -O-、-S- 及 -N- 所組成的群組的雜原子的雜芳基； $R^{23}$  為含有至少一個選自由 -O-、-S- 及 -N- 所組成的群組的雜原子的 5-10 員雜芳基、或含有至少一個選自由 -O-、-S- 及 -N- 所組成的群組的雜原子的 3-10 員雜環烷基； $R^{24}$  為含有至少一個選自由 -O-、-S- 及 -N- 所組成的群組的雜原子的 5-10 員雜芳基；且  $R^{26}$  為含有至少一個選自由 -O-、-S- 及 -N- 所組成的群組的雜原子的 3-10 員雜環烷基，其中各該  $R^{14}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$ 、及  $R^{26}$  部份係視需要經 1 至 3 個  $R^{10}$  基團取代。

8. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式 II 之結構，

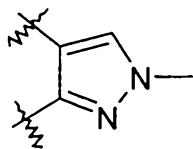


II

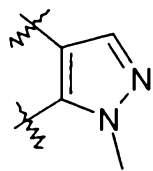
9. 根據申請專利範圍第 8 項之化合物，其中  $R^2$  為 H、 $C(=O)R^{2a}$ 、 $C(=O)NR^{2c}R^{2d}$ 、 $SO_2R^{2b}$ 、 $CO_2R^{2b}$ 、視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷基、視需要經取代之  $C_{2-6}$  烯基、視需要經取代之  $C_{2-6}$  炔基、或視需要經取代之  $C_{3-10}$  環烷基。

10. 根據申請專利範圍第 8 項之化合物，其中環 A 為伸吡唑基。

11. 根據申請專利範圍第 10 項之化合物，其中環 A 為



12. 根據申請專利範圍第 10 項之化合物，其中環 A 為

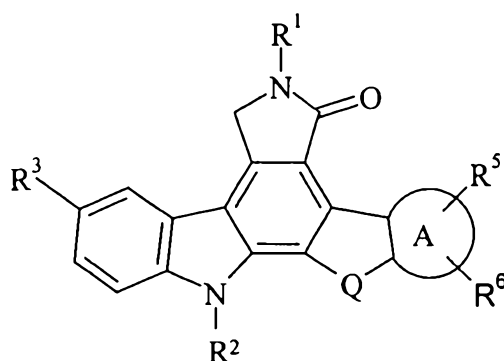


13. 根據申請專利範圍第 8 項之化合物，其中  $R^1$  為 H 或  $C_{1-6}$  烷基。

14. 根據申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 Q 為  $CH_2CH_2$ 。

15. 根據申請專利範圍第 8 項之化合物，其中  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  之至少一者為  $OR^{14}$ ，其中  $R^{14}$  為苯並噁唑、苯並噻唑、嘧啶、吡啶或三吡； $C(=O)R^{22}$ ，其中  $R^{22}$  為含有至少一個選自由 -O-、-S- 及 -N- 所組成的群組的雜原子的 5-員雜芳基； $NR^{11}C(=O)R^{20}$ ，其中  $R^{20}$  為含有至少一個選自由 -O-、-S- 及 -N- 所組成的群組的雜原子的 5-10 員雜芳基； $NR^{11}C(=O)OR^{15}$ ； $OC(=O)R^{20}$ ，其中  $R^{20}$  為含有至少一個選自由 -O-、-S- 及 -N- 所組成的群組的雜原子的 3-10 員雜環烷基；或  $OC(=O)NR^{11}R^{20}$ ，其中  $R^{20}$  為  $C_{3-10}$  環烷基，其中各該  $R^{14}$ 、 $R^{22}$ 、及  $R^{20}$  部份係視需要經 1 至 3 個  $R^{10}$  基團取代。

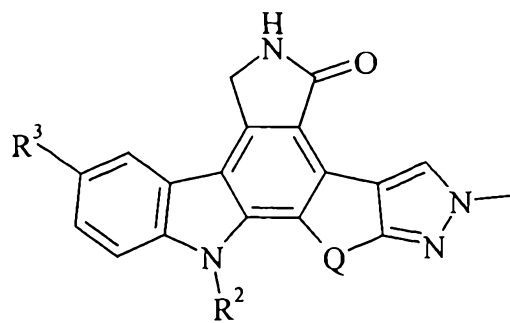
16. 根據申請專利範圍第 8 項之化合物，其具有式 III 之結構，



III

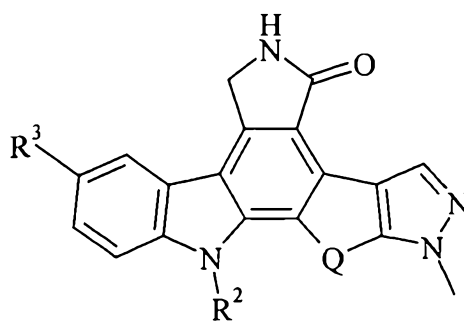
其中環 A 為伸吡唑基，且  $R^1$  為 H 或烷基。

17. 根據申請專利範圍第 16 項之化合物，其具有式 V 之結構，



V

18. 根據申請專利範圍第 16 項之化合物，其具有式 VI 之結構，



VI

19. 根據申請專利範圍第 17 或 18 項之化合物，其中  $R^2$  為 H、 $C(=O)R^{2a}$ 、 $C(=O)NR^{2c}R^{2d}$ 、 $SO_2R^{2b}$ 、 $CO_2R^{2b}$ 、視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷基、視需要經取代之  $C_{2-6}$  烯基、視需要經取代之  $C_{2-6}$  炔基、或視需要經取代之  $C_{3-10}$  環烷基。

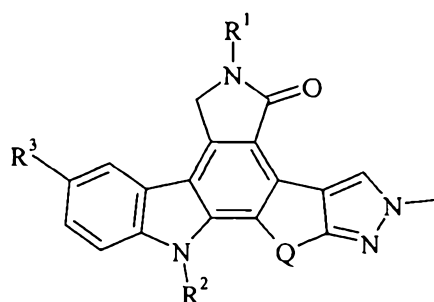
20. 根據申請專利範圍第 19 項之化合物，其中  $R^2$  為 H 或視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷基。

21. 根據申請專利範圍第 17 或 18 項之化合物，其中  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  之至少一者為  $OR^{14}$ ，其中  $R^{14}$  為苯並噁唑、苯並噻唑、嘧啶、吡啶或三吡； $C(=O)R^{22}$ ，其中  $R^{22}$  為含有至少一個選自由 -O-、-S-及 -N- 所組成的群組的雜原子的 5-員雜芳基； $NR^{11}C(=O)R^{20}$ ，其中  $R^{20}$  為含有至少一個選自由

-O-、-S-及-N-所組成的群組的雜原子的 5-10 員雜芳基；  
 $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$ ； $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{20}$ ，其中  $\text{R}^{20}$  為含有至少一個選自由  
 -O-、-S-及-N-所組成的群組的雜原子的 3-10 員雜環烷基；  
 或  $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{20}$ ，其中  $\text{R}^{20}$  為  $\text{C}_{3-10}$  環烷基，其中各該  $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{22}$ 、  
 及  $\text{R}^{20}$  部份係視需要經 1 至 3 個  $\text{R}^{10}$  基團取代。

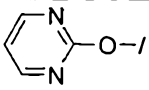
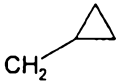
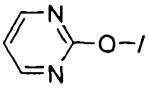
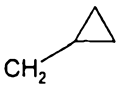
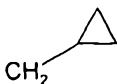
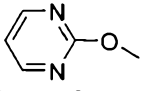
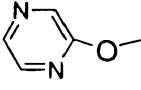
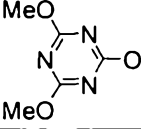
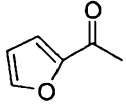
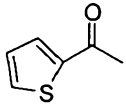
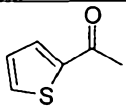
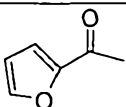
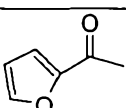
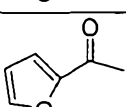
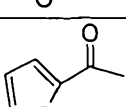
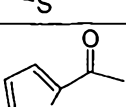
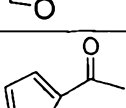
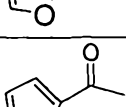
22. 根據申請專利範圍第 21 項之化合物，其中 Q 為  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  且  $\text{R}^2$  為 H 或視需要經取代之  $\text{C}_{1-6}$  烷基。

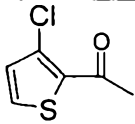
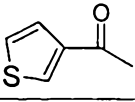
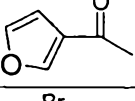
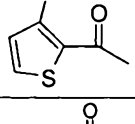
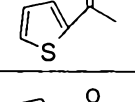
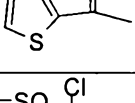
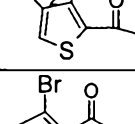
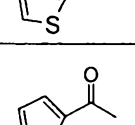
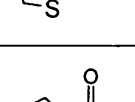
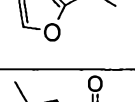
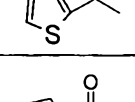
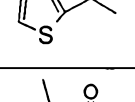
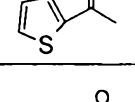
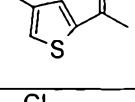
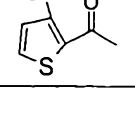
23. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有下式，

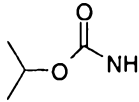
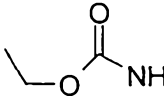
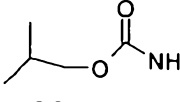
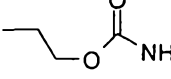
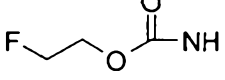
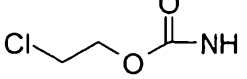
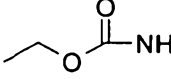
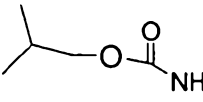
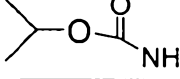
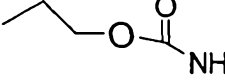
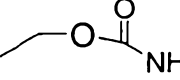
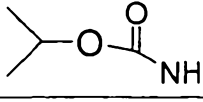
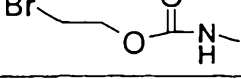
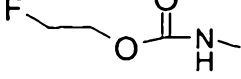
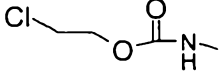
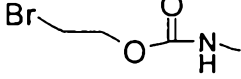
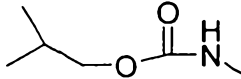


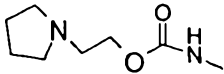
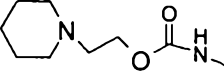
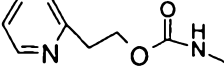
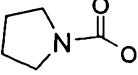
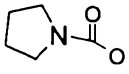
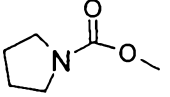
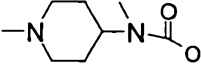
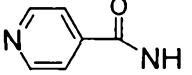
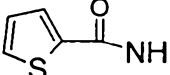
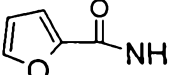
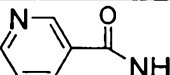
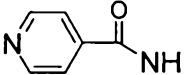
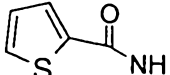
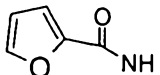
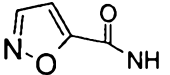
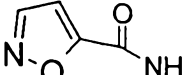
或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽類，其中  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、  
 $\text{R}^3$  及 Q 如下表中所定義：

| $\text{R}^3$ | $\text{R}^2$                                   | Q                        | $\text{R}^1$ |
|--------------|------------------------------------------------|--------------------------|--------------|
|              | H                                              | $\text{CH}_2\text{CH}_2$ | H            |
|              | $\text{CH}_2\text{CH}_3$                       | $\text{CH}_2\text{CH}_2$ | H            |
|              | $\text{CH}_3$                                  | $\text{CH}_2\text{CH}_2$ | H            |
|              |                                                | $\text{CH}_2\text{CH}_2$ | H            |
|              | H                                              | $\text{CH}_2\text{CH}_2$ | H            |
|              | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $\text{CH}_2\text{CH}_2$ | H            |
|              | $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$                     | $\text{CH}_2\text{CH}_2$ | H            |

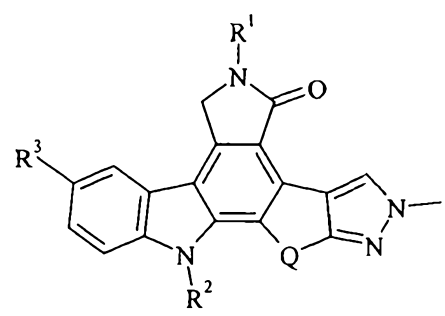
| R <sup>3</sup>                                                                      | R <sup>2</sup>                                                                    | Q                               | R <sup>1</sup>                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|    |  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H                                                                                   |
|    |  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |  |
|    | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H                                                                                   |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H                                                                                   |
|    | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H                                                                                   |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H                                                                                   |
|   | H                                                                                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H                                                                                   |
|  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H                                                                                   |
|  | H                                                                                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H                                                                                   |
|  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H                                                                                   |
|  | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H                                                                                   |
|  | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H                                                                                   |
|  | CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>                                                | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H                                                                                   |
|  | CH <sub>2</sub> COOEt                                                             | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H                                                                                   |
|  | CH <sub>2</sub> COOH                                                              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H                                                                                   |

| R <sup>3</sup>                                                                      | R <sup>2</sup>                                    | Q                               | R <sup>1</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------|----------------|
|    | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |
|    | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |
|    | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |
|    | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |
|    | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |
|   | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |
|  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |
|  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-pyrrolidine    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |
|  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-pyrrolidine    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |
|  | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |
|  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -N-pyrrolidine    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |
|  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-pyrrolidine    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |
|  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-pyrrolidine    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |
|  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-pyrrolidine    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |

| $R^3$                                                                               | $R^2$            | Q          | $R^1$ |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------|-------|
|    | $CH_2CH_2CH_3$   | $CH_2CH_2$ | H     |
|    | $CH_2CH_2CH_3$   | $CH_2CH_2$ | H     |
|    | $CH_2CH_2CH_3$   | $CH_2CH_2$ | H     |
|    | $CH_2CH_2CH_3$   | $CH_2CH_2$ | H     |
|    | $CH_2CH_2CH_3$   | $CH_2CH_2$ | H     |
|    | $CH_2CH_2CH_3$   | $CH_2CH_2$ | H     |
|    | $CH(CH_3)_2$     | $CH_2CH_2$ | H     |
|  | $CH_2CH(CH_3)_2$ | $CH_2CH_2$ | H     |
|  | $CH_2CH(CH_3)_2$ | $CH_2CH_2$ | H     |
|  | $CH_2CH(CH_3)_2$ | $CH_2CH_2$ | H     |
|  | $CH_2CH(CH_3)_2$ | $CH_2CH_2$ | H     |
|  | $CH(CH_3)_2$     | $CH_2CH_2$ | H     |
|  | $CH_2CH_2CH_3$   | $CH_2CH_2$ | H     |
|  | $CH_2CH(CH_3)_2$ | $CH_2CH_2$ | H     |
|  | $CH_2CH(CH_3)_2$ | $CH_2CH_2$ | H     |
|  | $CH_2CH(CH_3)_2$ | $CH_2CH_2$ | H     |
|  | $CH(CH_3)_2$     | $CH_2CH_2$ | H     |

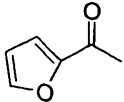
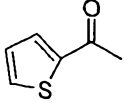
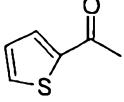
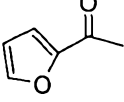
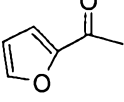
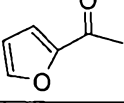
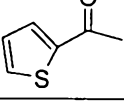
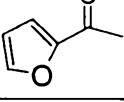
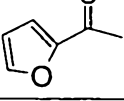
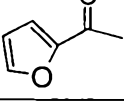
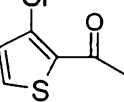
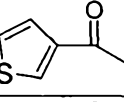
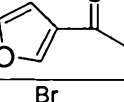
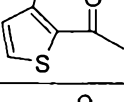
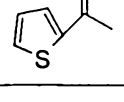
| R <sup>3</sup>                                                                      | R <sup>2</sup>                                    | Q                               | R <sup>1</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------|----------------|
|    | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |
|    | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |
|    | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |
|    | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |
|    | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |
|    | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |
|   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |
|  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |
|  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |
|  | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |
|  | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |
|  | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |
|  | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |
|  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |
|  | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H              |

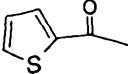
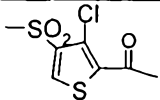
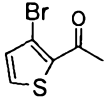
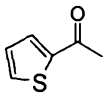
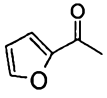
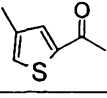
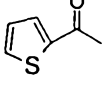
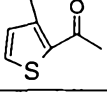
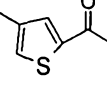
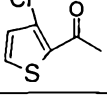
24. 根據申請專利範圍第 23 項之化合物，其具有下式，



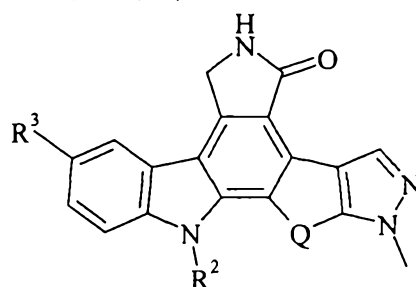
或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽類，其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及  $Q$  如下表中所定義：

| $R^3$ | $R^2$              | $Q$        | $R^1$ |
|-------|--------------------|------------|-------|
|       | H                  | $CH_2CH_2$ | H     |
|       | $CH_2CH_3$         | $CH_2CH_2$ | H     |
|       | $CH_3$             | $CH_2CH_2$ | H     |
|       |                    | $CH_2CH_2$ | H     |
|       | H                  | $CH_2CH_2$ | H     |
|       | $CH_2CH_2CH_2CH_3$ | $CH_2CH_2$ | H     |
|       | $CH(CH_3)_2$       | $CH_2CH_2$ | H     |
|       |                    | $CH_2CH_2$ | H     |
|       |                    | $CH_2CH_2$ |       |
|       | $CH_2CH(CH_3)_2$   | $CH_2CH_2$ | H     |
|       | $CH_2CH_3$         | $CH_2CH_2$ | H     |
|       | $CH_2CH(CH_3)_2$   | $CH_2CH_2$ | H     |

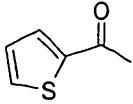
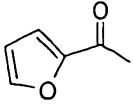
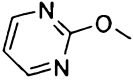
| $R^3$                                                                               | $R^2$            | Q          | $R^1$ |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------|-------|
|    | $CH_2CH_3$       | $CH_2CH_2$ | H     |
|    | H                | $CH_2CH_2$ | H     |
|    | $CH_2CH_3$       | $CH_2CH_2$ | H     |
|    | H                | $CH_2CH_2$ | H     |
|    | $CH_2CH_2CH_3$   | $CH_2CH_2$ | H     |
|    | $CH_2CH(CH_3)_2$ | $CH_2CH_2$ | H     |
|   | $CH_2CH(CH_3)_2$ | $CH_2CH_2$ | H     |
|  | $CH_2CH=CH_2$    | $CH_2CH_2$ | H     |
|  | $CH_2COOEt$      | $CH_2CH_2$ | H     |
|  | $CH_2COOH$       | $CH_2CH_2$ | H     |
|  | $CH_2CH(CH_3)_2$ | $CH_2CH_2$ | H     |
|  | $CH_2CH(CH_3)_2$ | $CH_2CH_2$ | H     |
|  | $CH_2CH(CH_3)_2$ | $CH_2CH_2$ | H     |
|  | $CH_2CH(CH_3)_2$ | $CH_2CH_2$ | H     |
|  | $CH_2CH_2CH_3$   | $CH_2CH_2$ | H     |

| $R^3$                                                                               | $R^2$                      | Q          | $R^1$ |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------|-------|
|    | $CH(CH_3)_2$               | $CH_2CH_2$ | H     |
|    | $CH_2CH(CH_3)_2$           | $CH_2CH_2$ | H     |
|    | $CH_2CH_2NMe_2$            | $CH_2CH_2$ | H     |
|    | $(CH_2)_2-N$ (cyclopentyl) | $CH_2CH_2$ | H     |
|    | $(CH_2)_2-N$ (cyclopentyl) | $CH_2CH_2$ | H     |
|    | $CH_2CH(CH_3)_2$           | $CH_2CH_2$ | H     |
|   | $(CH_2)_6-N$ (cyclopentyl) | $CH_2CH_2$ | H     |
|  | $(CH_2)_2-N$ (cyclopentyl) | $CH_2CH_2$ | H     |
|  | $(CH_2)_2-N$ (cyclopentyl) | $CH_2CH_2$ | H     |
|  | $(CH_2)_2-N$ (cyclopentyl) | $CH_2CH_2$ | H     |

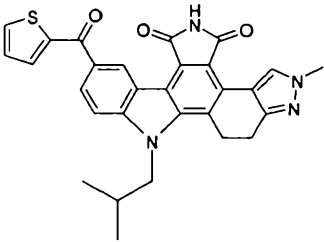
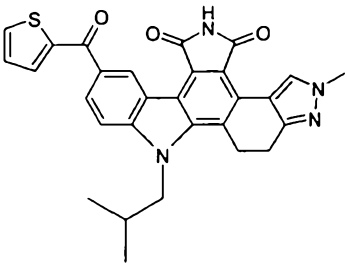
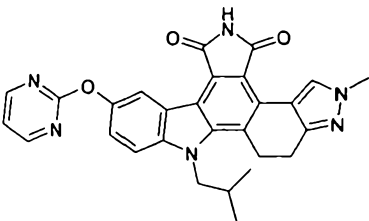
25. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有下式，



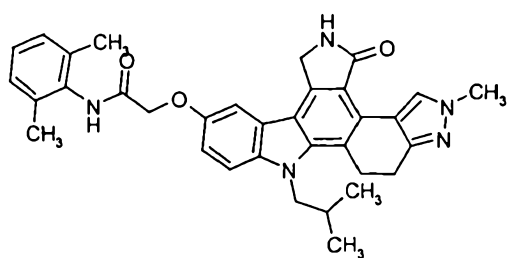
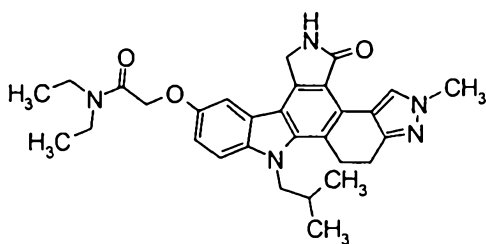
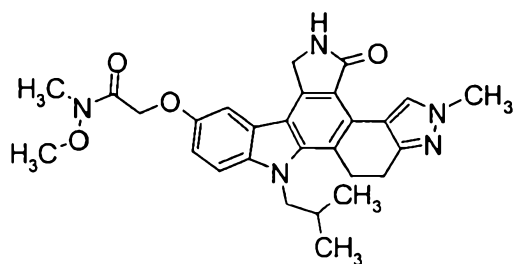
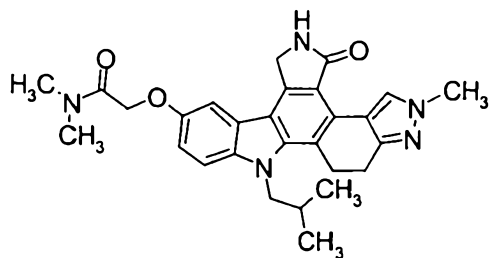
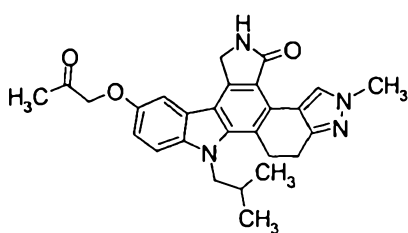
或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽類，其中  $R^3$ 、 $R^2$ 、及 Q 如下表中所定義：

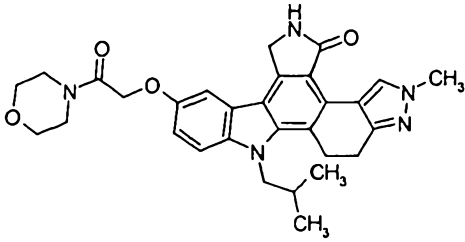
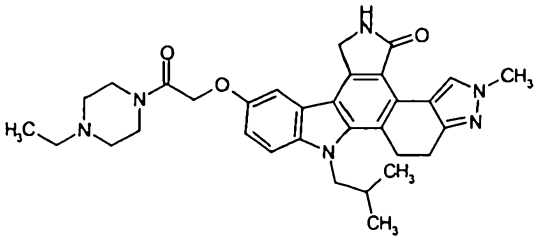
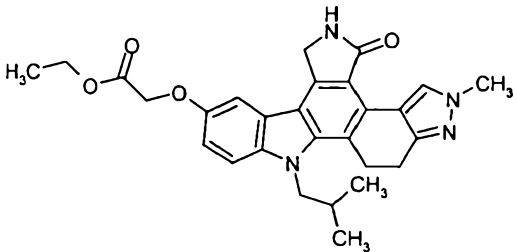
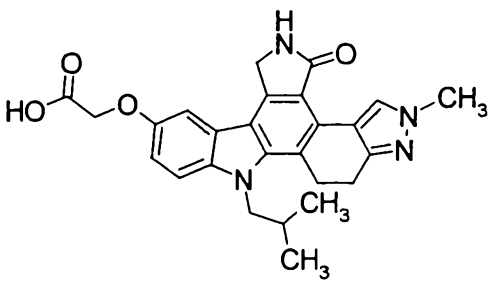
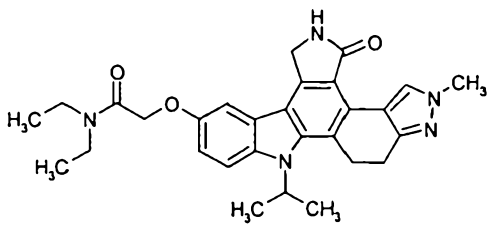
| R <sup>3</sup>                                                                    | R <sup>2</sup>                                    | Q                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------|
|  | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
|  | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |
|  | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |

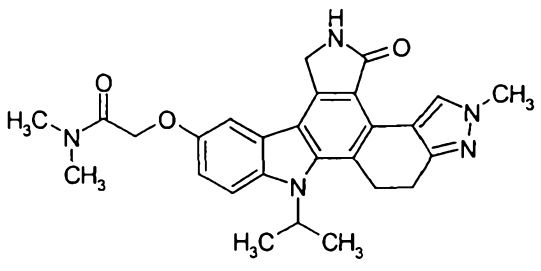
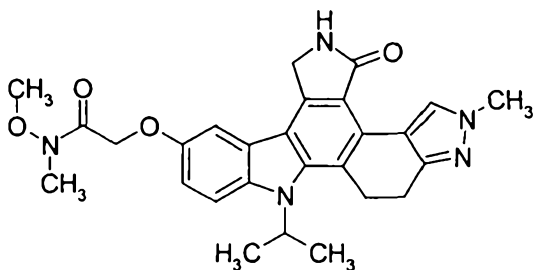
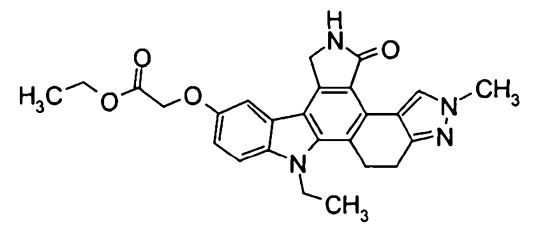
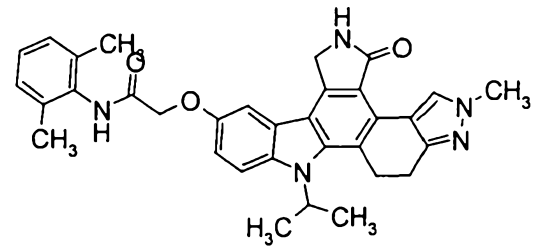
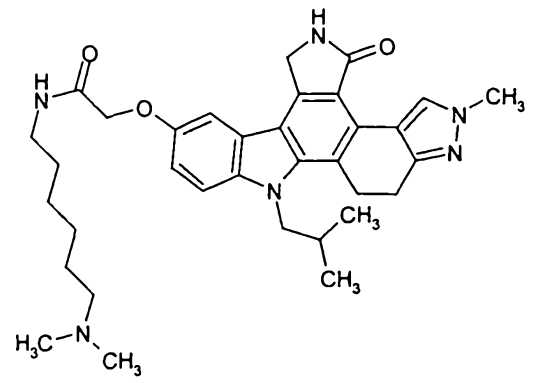
26. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽類，其選自下表：

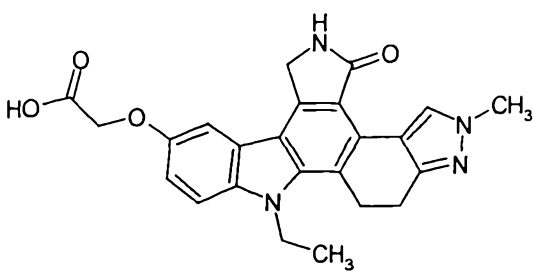
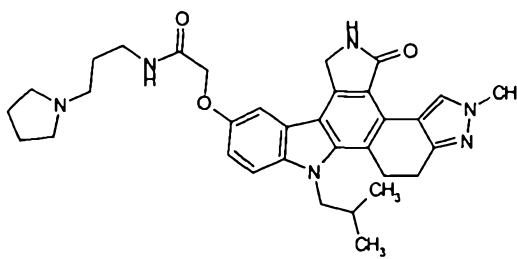
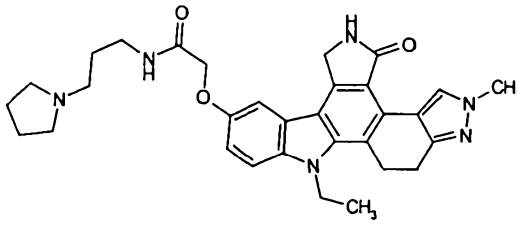
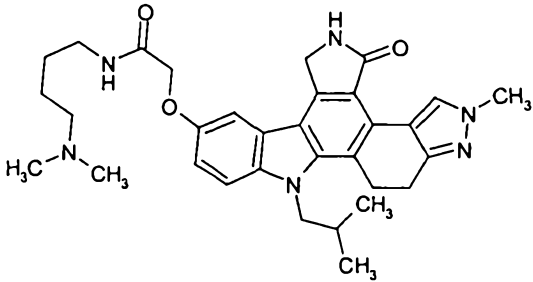
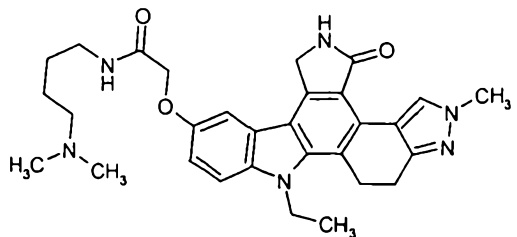
| 結構                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
|  |
|  |
|  |

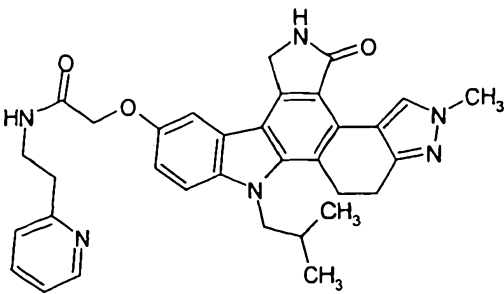
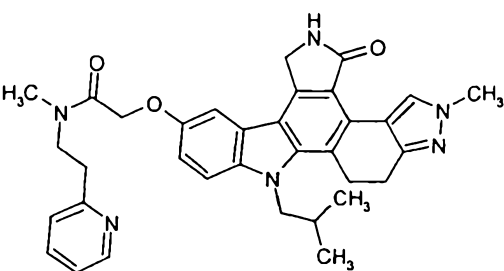
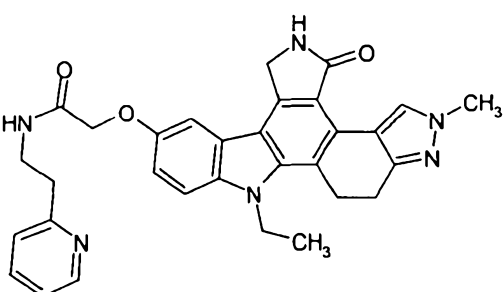
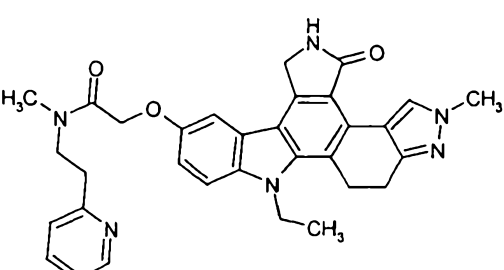
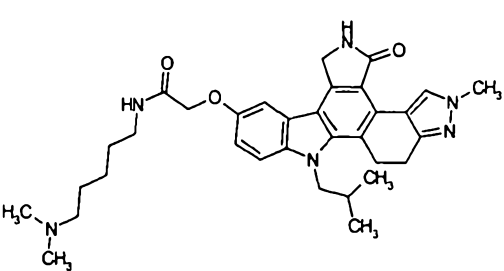
結構



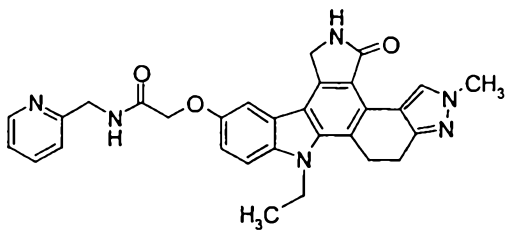
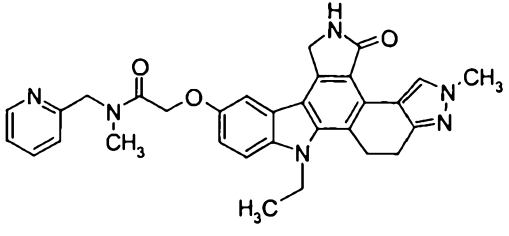
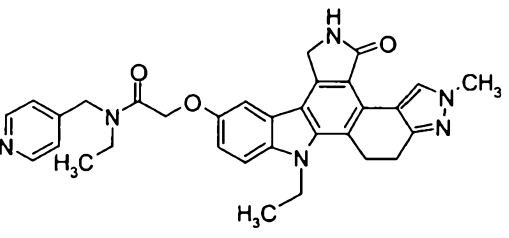
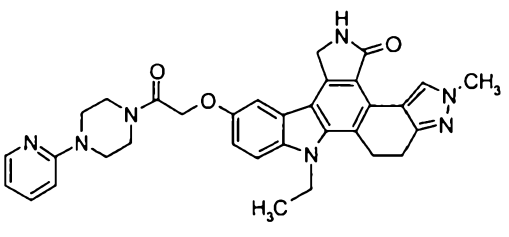
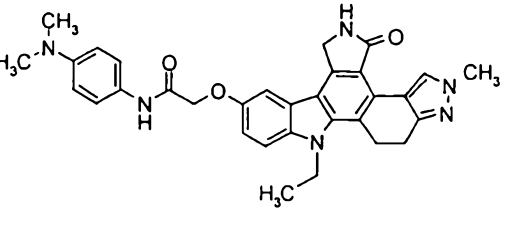
| 結構                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------|
|    |
|    |
|   |
|  |
|  |

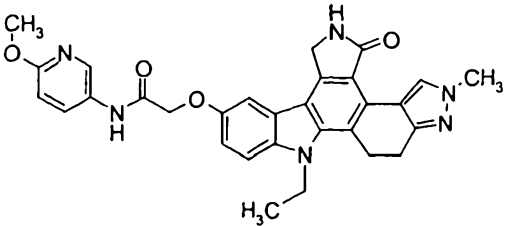
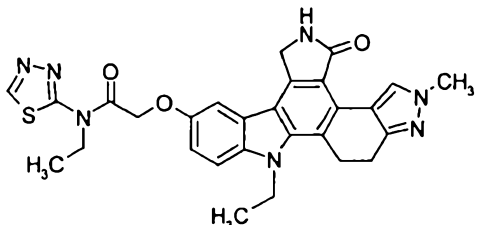
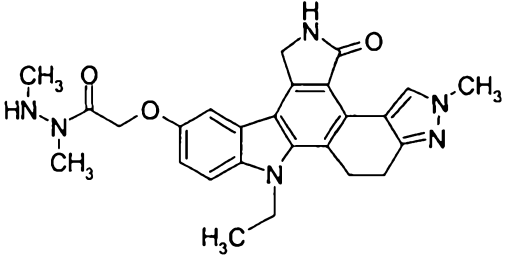
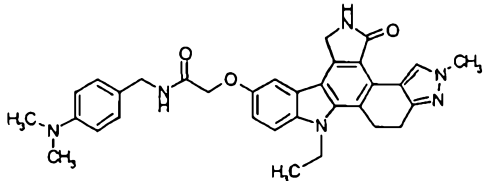
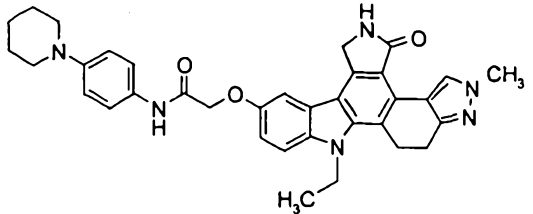
| 結構                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------|
|    |
|    |
|   |
|  |
|  |

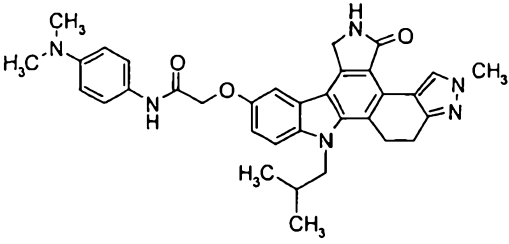
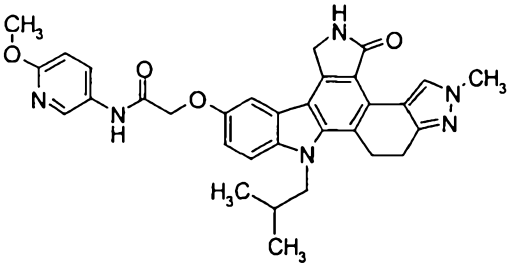
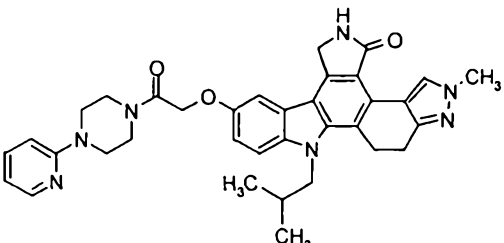
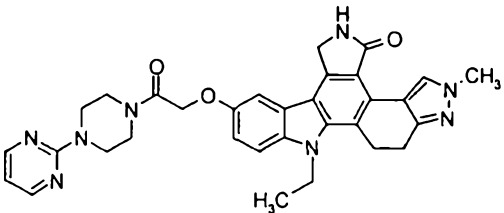
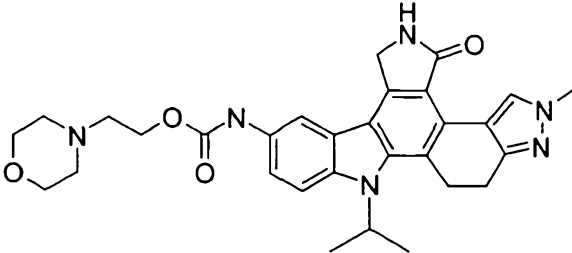
| 結構                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------|
|    |
|    |
|   |
|  |
|  |

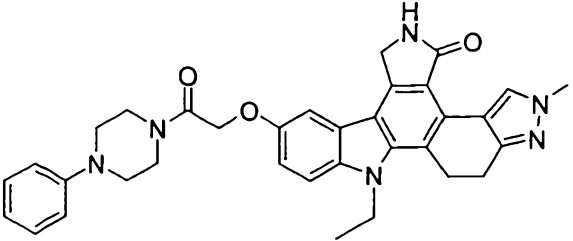
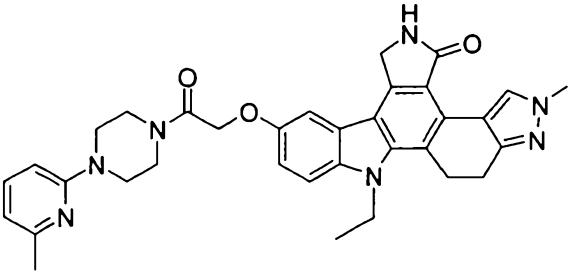
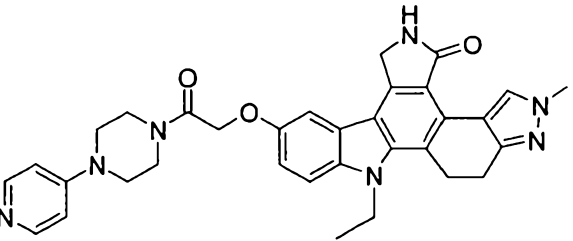
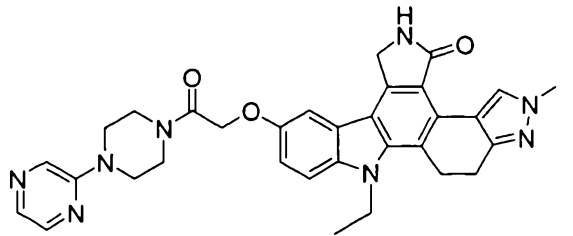
| 結構                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------|
|    |
|    |
|   |
|  |
|  |

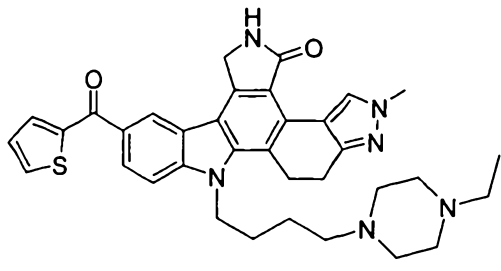
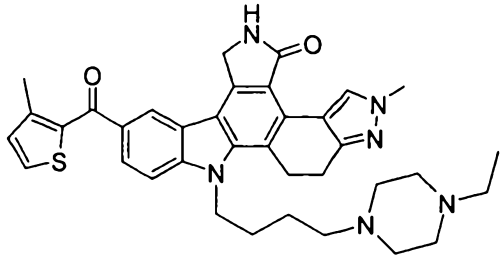
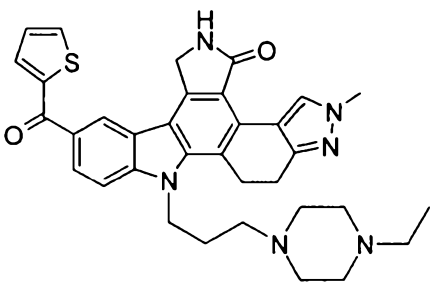
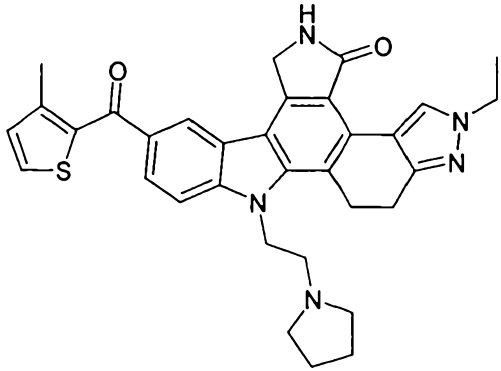
結構

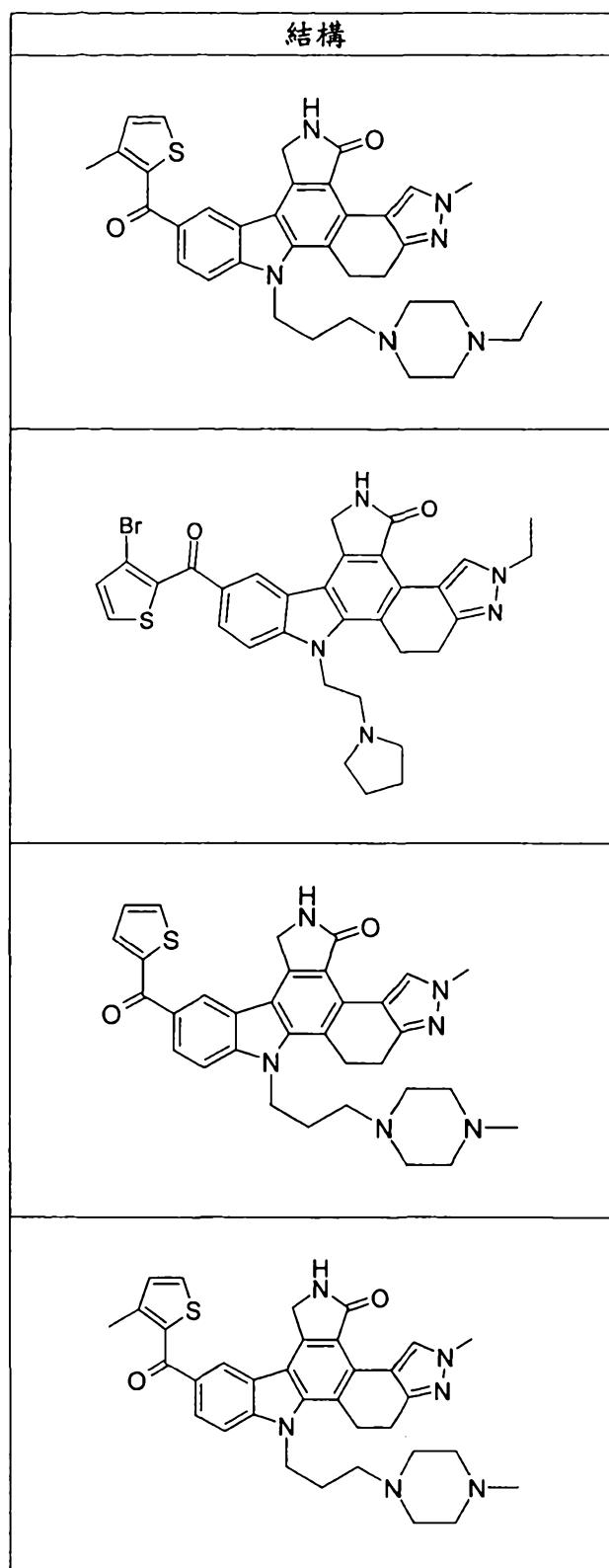
| 結構                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------|
|    |
|    |
|   |
|  |
|  |

| 結構                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------|
|    |
|    |
|   |
|  |
|  |

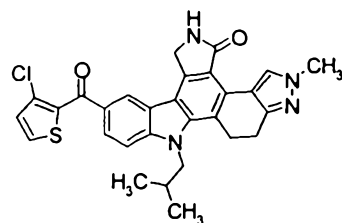
| 結構                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------|
|    |
|    |
|   |
|  |
|  |

| 結構                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------|
|    |
|    |
|  |
|  |

| 結構                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------|
|    |
|    |
|   |
|  |



27. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽類，其具有下式



28. 一種醫藥組成物，其包含根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽類與至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

29. 一種醫藥組成物，其包含從 1% 至 99% 以重量計的根據申請專利範圍第 1 項之化合物及從 1% 至 99% 以重量計的至少一種選自由以下者所組成的群組的醫藥上可接受之賦形劑：澱粉、纖維素、微晶纖維素、明膠、聚乙烷基吡咯烷酮、纖維素衍生物、滑石、硬脂酸鎂、膠態二氧化矽、蔗糖、糖精、薄荷、櫻桃香料、聚乙二醇、糖類、蟲膠、腸內劑、水、界面活性劑、懸浮劑、乳化劑、稀釋劑、甜味劑、香味劑、染料、防腐劑、乙醇、聚乙二醇、植物油、脂肪酸、脂肪酸酯、羥丙基纖維素、氯化鈉、流體與營養物補充劑、電解質補充劑、單硬脂酸鋁、氯丁醇、酚、微脂粒、聚氧乙烯-9-月桂基醚、甘胺膽酸酯與去氧膽酸酯、月桂基硫酸鈉、西黃耆膠、阿拉伯膠、甘胺膽酸酯、可可脂、與水楊酸酯。

30. 一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物的用途，其用於製備供治療前列腺失調症之醫藥品。

31. 根據申請專利範圍第 30 項之用途，其中該前列腺失調症為前列腺癌或良性前列腺增生。

32. 一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物的用途，其

用於製備供治療血管生成性失調症之醫藥品。

33. 根據申請專利範圍第 32 項之用途，其中該血管生成性失調症係選自由固態腫瘤癌症、血液學腫瘤、黃斑變性、早產之視網膜病變、糖尿病性視網膜病變、類風溼性關節炎、銀屑病、子宮內膜異位症及再狹窄所組成之群組。

34. 一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物的用途，其用於製備供治療病理性失調症之醫藥品。

35. 根據申請專利範圍第 34 項之用途，其中該病理性失調症係選自由瘤形成、慢性關節炎、肺纖維化、骨髓纖維化、異常損傷癒合、及動脈粥樣硬化所組成之群組。

36. 一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物的用途，其用於製備供治療神經退化性疾病或失調症之醫藥品。

37. 根據申請專利範圍第 36 項之用途，其中該神經退化性疾病或失調症為阿滋海默氏症、肌萎縮性側索硬化、巴金森氏症、中風、局部缺血、亨丁頓氏症、AIDS 癡呆、癲癇、多發性硬化、周邊神經疾病、化療所誘發之周邊神經疾病、AIDS 相關之周邊神經疾病、或腦部或脊髓之損傷。

38. 一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物的用途，其用於製備供治療多發性骨髓瘤或白血病之醫藥品。

39. 根據申請專利範圍第 38 項之用途，其中該白血病為急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴細胞性白血病、或慢性淋巴細胞性白血病。