

# 第一章 緒論

因為本研究之標的化合物屬於 1-benzyl-3-(5'-hydroxymethyl-2-furyl) indazole (YC-1) 之衍生物，因此將 YC-1 之研究概況以及本標的化合物擬測試之抗血小板凝集等相關生理活性加以敘述作為本論文之背景資料。

## 第一節 YC-1 相關資料

### I. YC-1 之研究概況

YC-1 是本論文指導教授研究團隊與台灣大學藥理所鄧哲明教授研究團隊以及永信藥品製藥股份有限公司研發團隊共同研發的新型抗血小板凝集物質，因其作用機轉獨特，而且藥理作用廣泛，所以相關研究論文極多，自 1994 年開始到目前為止已有 116 篇的學術性論文。因為其內容相當豐富及廣泛，所以本章節主要以郭盛助教授及鄧哲明教授發表的研究論文為基礎加以整理作為 YC-1 研究概況之資訊。

### II. YC-1 之生物活性及作用機轉

1994 年由 Ko 等人<sup>1</sup>首先報導 YC-1 能活化 soluble guanyl cyclase (sGC) 而促進 cyclic guanosine monophosphate (cGMP) 之形成，進而發揮抑制家兔血小板凝集之抑制活性。次年，Wu 等人<sup>2</sup>進一步證實在人類血小板中 YC-1 能直接活化 sGC 經由 NO-independent / sGC / cGMP pathway 達到抗血小板凝集活性。這是有史以來第一個被發現作用於 sGC 的物質。遂後，Friebe 等人<sup>3,4</sup>發現 YC-1 在人類血小板中可以大幅增強 NO 及 CO 對 sGC 之活化作用，而且能使 sGC 變成 high CO-sensitive enzyme，因此推測人體內應該有 YC-1-like substances 之存在。Russwurm 等人<sup>5</sup>又發現 YC-1 能夠減緩 sGC 對 NO 之不敏感化。Bellamy 等人<sup>6</sup>更證實 YC-1 可以逆轉 NO-desensitized sGC。

Friebe, Galle 及 Huang 等人<sup>7-9</sup>發現 YC-1 不僅作用於 sGC 使 cGMP 之形成增加，同時也能抑制磷酸二酯酶 (phosphodiesterase) 使 cGMP 之降解減少。

關於 YC-1 對 sGC 之作用機轉也有相當深入的研究報告，例如：Friebe, Koesling 及 Stone 等人<sup>10-13</sup>發現 YC-1 對 sGC 之作用不在於 heme 上，與 NO 或 CO 之 binding site 不同，而是結合在 allosteric

binding site, 如圖 1 所示, 當 NO 與 sGC 之 heme 結合時形成 6-coordinate complex, histidine linkage 斷裂而活化。當 CO 與 sGC 之 heme 結合時, 雖然形成 6-coordinate complex, 但由於 histidine linkage 未斷裂而不會活化。另外當以 protoporphyrin-IX 取代 heme 時, 因為無法與 NO 或 CO 結合形成 6-coordinate complex 而不會活化。

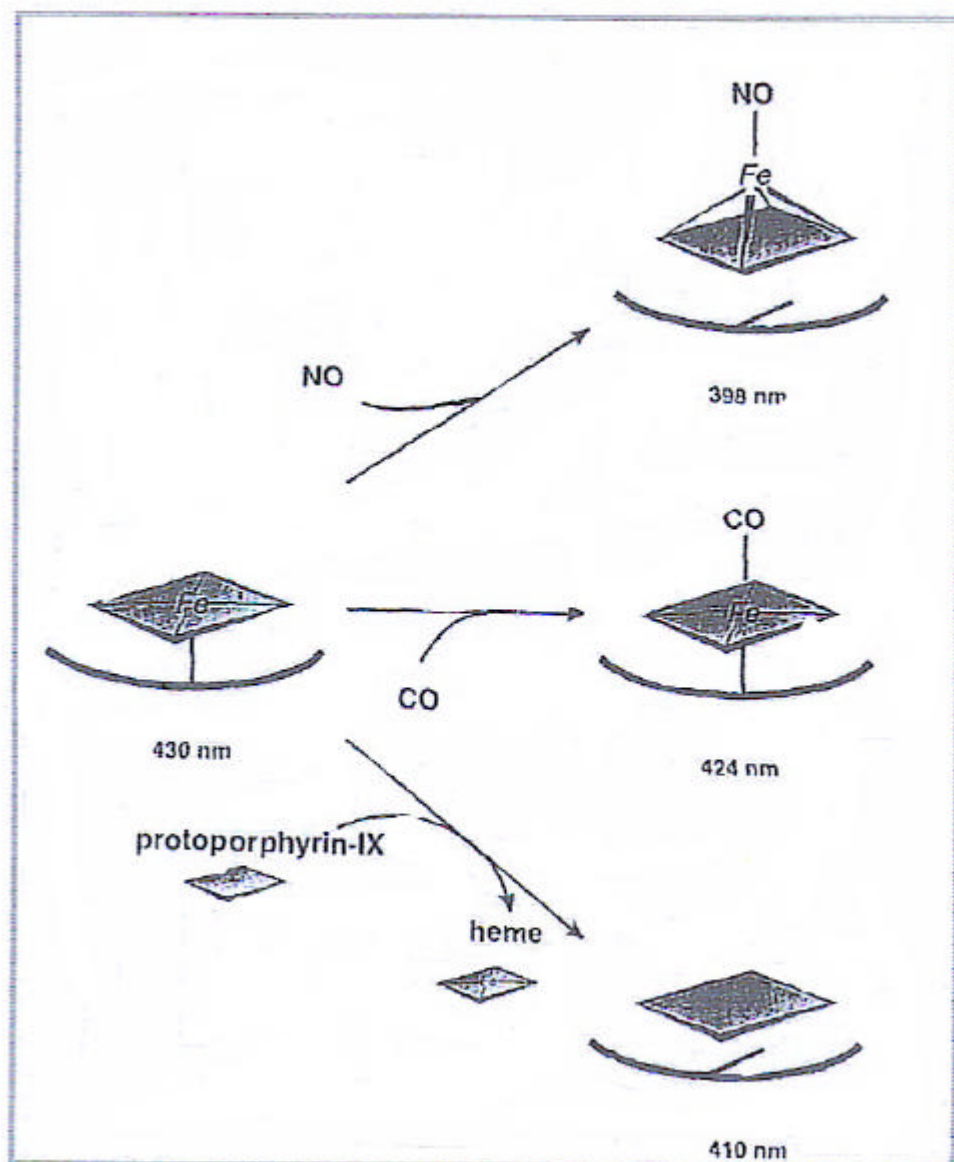


圖 1. sGC 之血基質(heme)與 NO 及 CO 作用方式示意圖<sup>10</sup>

可是這三種現象在有 YC-1 存在下都能被活化, 於是證實 YC-1 是作用於 sGC 之 allosteric binding site。YC-1 在 allosteric binding site 結合時可以延緩 NO 及 CO 之解離(dissociation), 這也對 YC-1 能增強 NO 及 CO 對 sGC 活化作用有更明確的解讀。

綜合上述 YC-1 各項生物活性, 可將促進 cGMP 之作用部位歸

納如圖 2 :

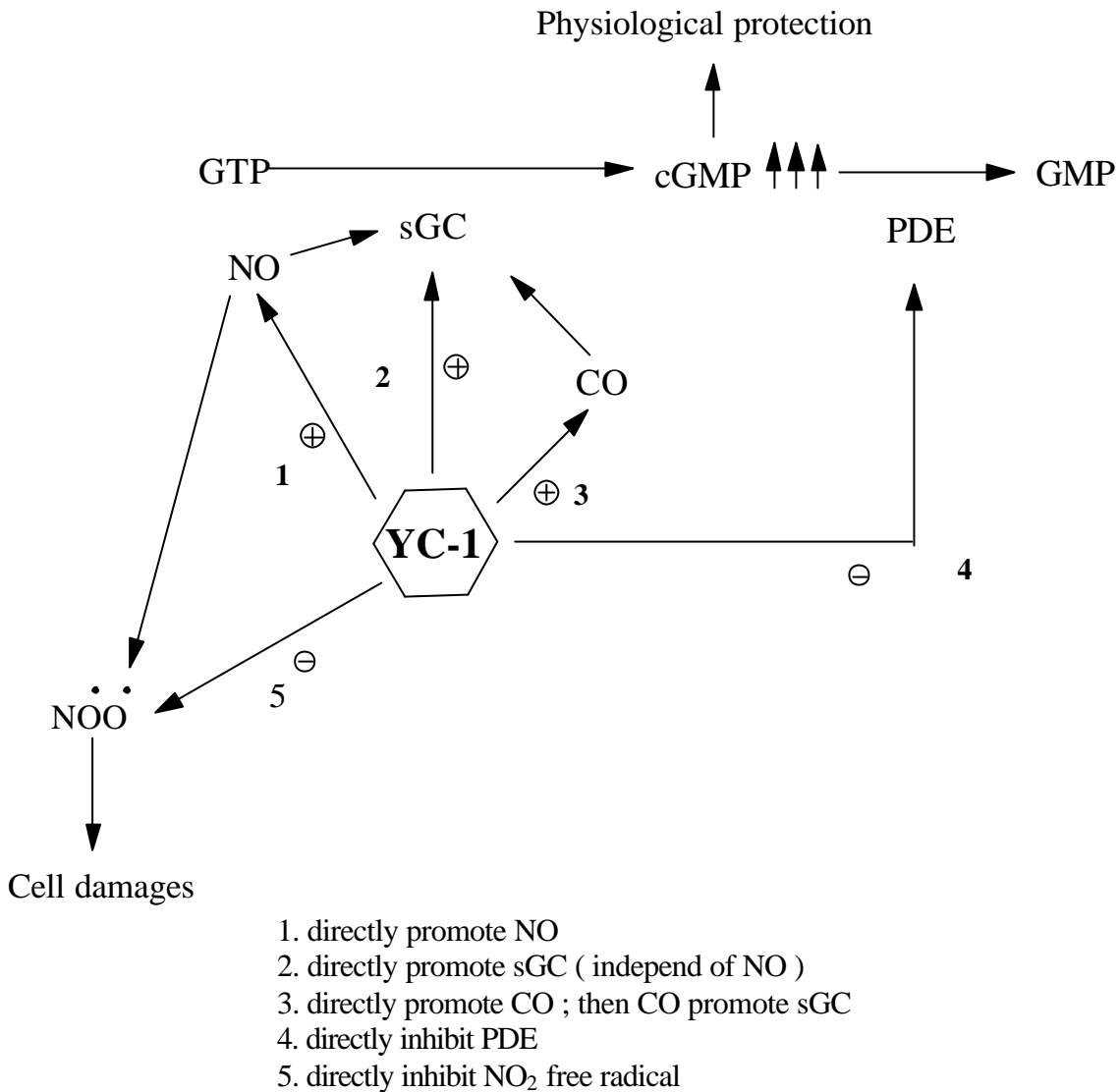


圖 2. YC-1 促進 cGMP 增加之作用機轉  
 (此圖參照鄧哲明教授之研究論文所繪)

如圖 2 所示，YC-1 不僅可以直接活化 sGC 使 cGMP 含量增加。同時也可以增強 NO 及 CO 之活性，另一方面，亦可抑制 phosphodiesterase 使 cGMP 降解減少。

### III. YC-1 之功能性作用(functional effects)及可能的臨床用途

因為 cGMP 可以活化蛋白質激酶 (protein kinase) 繼而進行細胞內蛋白質 (intracellular protein) 之磷酸化 (phosphorylation) 而導致抑制血小板凝集 (platelet aggregation inhibition)，血管平滑肌鬆弛 (vascular smooth muscular relaxation)，支氣管鬆弛 (trachea relaxation)，前列腺鬆弛 (prostate relaxtion)，腫瘤壞死因子 a 之趨化釋放作用 (TNF-a

release chemotaxis)等生理功能；到目前為止，文獻上所批露的 YC-1 功能性作用(functional effects)有抗血小板作用(antiplatelet action)<sup>14</sup>，血管鬆弛(vasorelaxation)<sup>15,16</sup>，抗細胞增殖(antiproliferation)<sup>17</sup>，海綿體鬆弛作用(relaxation in corpus cavernosum tissue)<sup>18-20</sup>，預防心室心肌梗塞(effects on ventricular myocardium)<sup>21,22</sup>，預防心血管疾病(cardiovascular effects)<sup>23</sup>，抗發炎作用(anti-inflammatory action)<sup>24,25</sup>，抗血管增生(antiangiogenesis)<sup>26</sup>及促使細胞凋亡(induced-apoptosis)<sup>27</sup>等多項正面的臨床疾病治療功能。

因此，其可能的臨床用途除了當作抗血小板藥物(antiplatelet agent)，抗高血壓(antihypertention)外，另可作為抗血管再狹窄(anti-restinosis)，保護神經功用(neuroprotection)，促進記憶能力(memory enhance)，治療心肌梗塞(treatment of angina pectoris)，陽萎之治療(anti-importance)，抗發炎藥(anti-inflammatory agent)及抗癌藥(anticancer agent)的新型物質。

## 第二節 血小板(platelet)之生理及病理角色<sup>28</sup>

血小板(platelet)在血液凝集的過程中扮演相當重要的角色。在正常的生理狀態下,血管內完整未受損的內皮細胞(endothelial cell; EC)會分泌 prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>)、 endothelium-derived relaxing factor (EDRF)以及 nitric oxide (NO), 並能阻擋血小板與內皮下(subendothelial)之基質結合,例如膠原(collagen)。其中, PGI<sub>2</sub>及 EDRF能活化血小板上的 adenylyate cyclase (AC); NO 能活化血小板上的 soluble guanylate cyclase (sGC), 分別使血小板內的 adenosine triphosphate (ATP)代謝成 cyclic adenosine monophosphate (cAMP)及 guanosine triphosphate (GTP) 代謝成 cyclic guanosine monophosphate (cGMP), 造成 cAMP 及 cGMP 含量增加而抑制血小板的活化, 讓血小板以不活動的狀態在血管裡流動<sup>29</sup>。

當血管內皮細胞受損或血管受傷破裂時, 血管會先收縮, 同時暴露出來的組織則會分泌出膠原(collagen)及 adenosine 5'-diphosphate (ADP), 促使血小板改變形狀, 以便附著於受損處, 並且引起血小板的凝集與釋放反應<sup>30</sup>。此外, 受損的組織也會釋放出組織血栓形成素(tissue thromboplastin), 進而活化凝血機制的外在系統, 產生凝血酶(thrombin)。Collagen 與 thrombin 除了會促使凝血塊的形成來幫助止血外, 也可以活化血小板引起血小板釋放 ADP 等物質與血小板細胞膜上特定接受器結合後, 再經由 GTP-binding protein (G protein)將訊息傳遞出去, 經由 G protein 活化 phospholipase C (PLC), 而促使 inositol phospholipids 的水解, 增加細胞內 diacylglycerol (DAG)及 inositol-1,4,5-triphosphate (IP<sub>3</sub>)的含量。DAG 會活化 protein kinase C (PKC), 將血小板蛋白質加以磷酸化使釋出其內含物, 而釋物之一 ADP 除了可額外活化其他血小板, 還能修飾血小板表面以便讓 fibrinogen 與血小板結合, 隨後 fibrinogen 將附著凝集在受損處之血小板彼此串聯結合, 進而形成疏鬆的血小板凝集塊(platelet plug); 而 IP<sub>3</sub> 會促使鈣離子從血小板的 dense tube 中被釋放出來(如圖 3), 當鈣離子的濃度增加時, 可活化 phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>)釋放出 arachidonic acid (AA), AA 則受到 cyclooxygenase 的作用轉變成 prostaglandin endoperoxides (PGG<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub>), 其中 PGG<sub>2</sub>在血小板中經 prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) synthetase 的作用, 產生的 PGI<sub>2</sub>會抑制 Ca<sup>2+</sup>的生成, 而抑制血小板的凝集反應;而 PGH<sub>2</sub>再經由 thromboxane synthetase 的作用, 轉變成 thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), 因而促進血小板的凝集與釋放反應<sup>31</sup>。因此, TXA<sub>2</sub>所扮演的角色是血小板凝集引發劑, 而 PGI<sub>2</sub>則是血小板凝集抑制劑。

除此之外, 鈣離子亦會與一種稱之為 calmodulin 的蛋白質結

合，形成  $\text{Ca}^{2+}$ -calmodulin 的複合體，而促使血小板收縮。

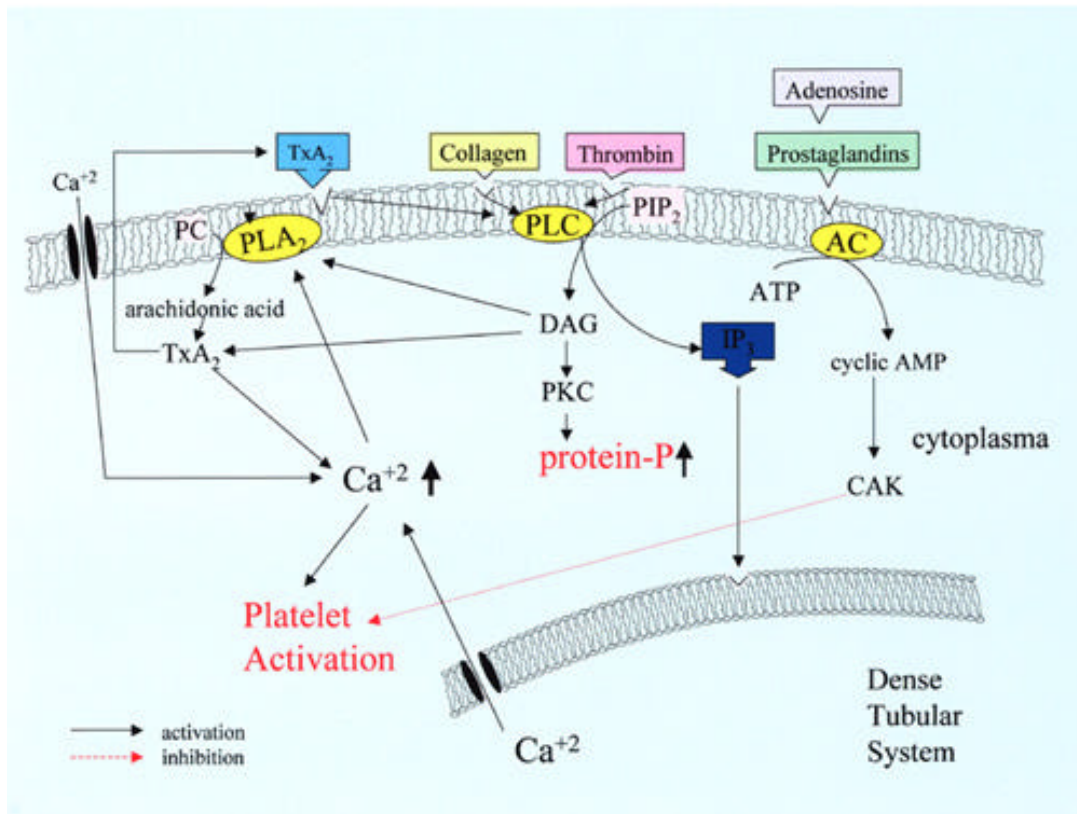


圖 3. 血小板生化反應路徑

凝血系統通常處於動態平衡的狀態中，血塊不斷的生成與溶解。胞漿素(plasmin)在此就扮演將血塊溶解的角色，以避免血凝塊阻塞血管。但血栓若無法及時消除，則會阻塞較小之血管造成栓塞，引起急性血管併發症。而不適當之凝血，或由於高血脂、糖尿病、腫瘤、動脈或靜脈硬化等，所造成之血小板不正常活化，均是造成血管栓塞疾病(thromboembolism)的主因，極可能引發動脈硬化、心肌梗塞、腦中風與腎血管疾病，這些都是文明社會中常見之死因<sup>32</sup>。因此，抑制血小板不適當的活化，乃成為預防或治療血管栓塞疾病的重要方法之一。

目前臨床上最常被使用的抗血小板藥物 aspirin，是抑制血小板 cyclooxygenase 而阻斷  $\text{TXA}_2$  之生成，但是對細胞作用的選擇性差，會抑制內皮細胞合成 prostacyclin。另一個用於臨床的抗血小板藥物 ticlopidine，則是選擇性抑制 ADP，而阻止血小板活化，但是藥效緩慢，可能引起白血球缺乏。近年來也有不少新型的化合物具有抗血小板活性，主要是抑制  $\text{TXA}_2$  synthetase 及其與  $\text{TXA}_2$  receptor 結合之拮抗，其中 oragrel sodium (xanbon; OKY-046)已在日本核准上市。

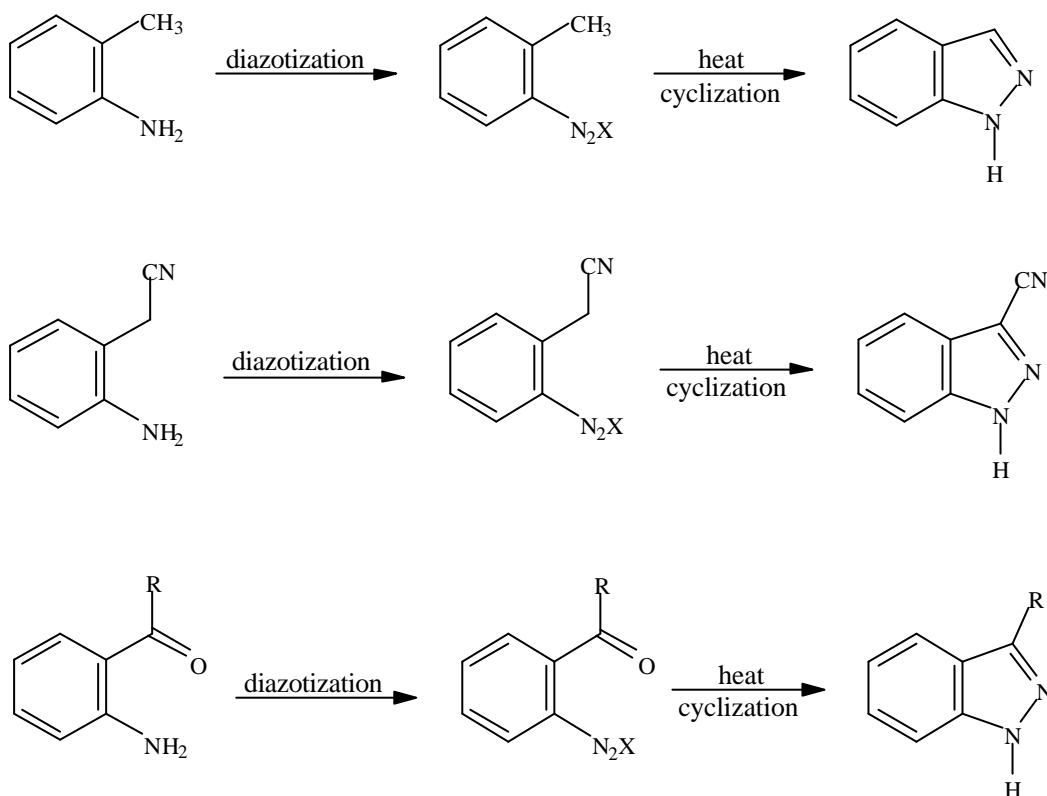
然而至目前為止，aspirin 仍是臨床上公認最安全的少數抗血小板藥物之一。因此，開發更理想之新型抗血小板凝集藥物，是醫藥界急待解決之課題。

本論文之實驗即應用上述之原理，分別以 thrombin、AA、collagen 及 PAF 引發血小板凝集後，測試化合物抑制其凝集的程度。

### 第三節 ? 唑類化合物之合成方法

本研究的標的化合物是? 唑類(indazole)衍生物, 此類化合物之合成方法有很多種, 其中較常見的合成方法可分為以下四種, 分別簡介如下:

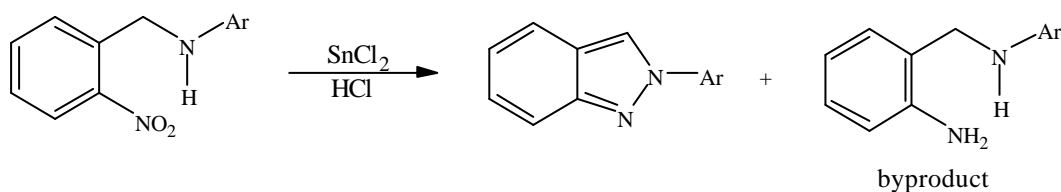
#### I. 方法一<sup>33</sup>:



**Scheme 1**

如 Scheme 1 所示, 本法之共同的特點是先將具有鄰位碳苯胺的胺基進行重氮化反應(diazotization)形成偶氮鍵, 然後加高溫環化即可得到 indazole 類化合物之雜環架構。此合成法常因水氣問題而產生酚(phenol)和含氮(azo)化合物之副產品, 又當苯環含有硝基(nitro group)時, 則此合成法對 indazole 類化合物而言, 其反應性較好。

#### II. 方法二<sup>33</sup>:

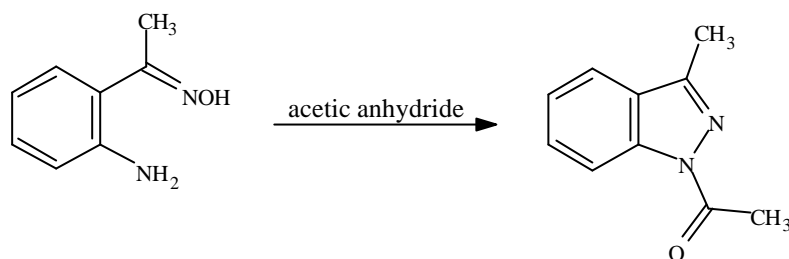


**Scheme 2**



如 Scheme 2 所示，此法是將具有鄰位硝基的苯甲基胺，以氯化亞錫 [tin(II) chloride;  $\text{SnCl}_2$ ] 還原硝基，同時與苯甲基胺上的氮形成氮-氮鍵，環化成 indazole 之雜環架構。此合成法的缺點是氮-氮鍵不易形成，而產生鄰位胺基苯甲基胺之副產物。

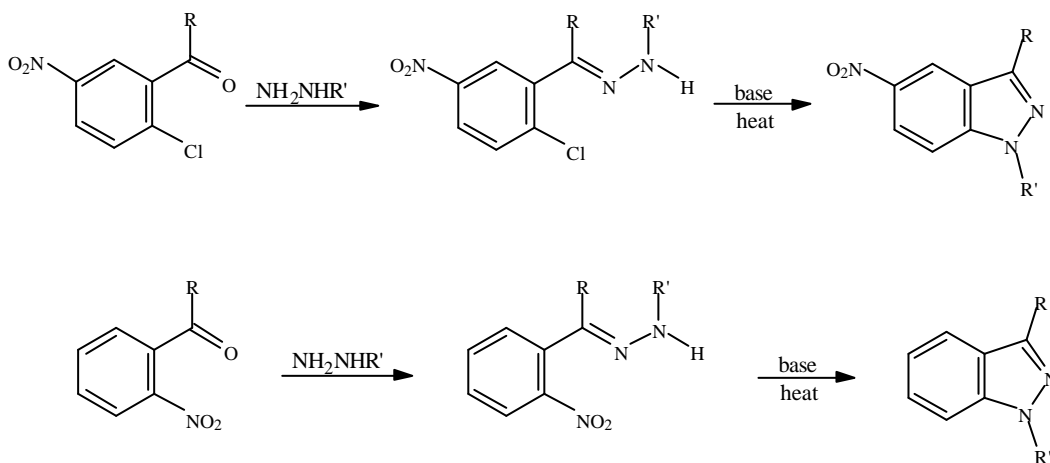
另一個變通的方法如 Scheme 3 所示，將具有鄰位胺基之苯乙酮 (acetophenone) 的 oxime 產物，在醋酸酐 (acetic anhydride) 的作用下，形成氮-氮鍵，而產生 indazole 之雜環架構。



**Scheme 3**

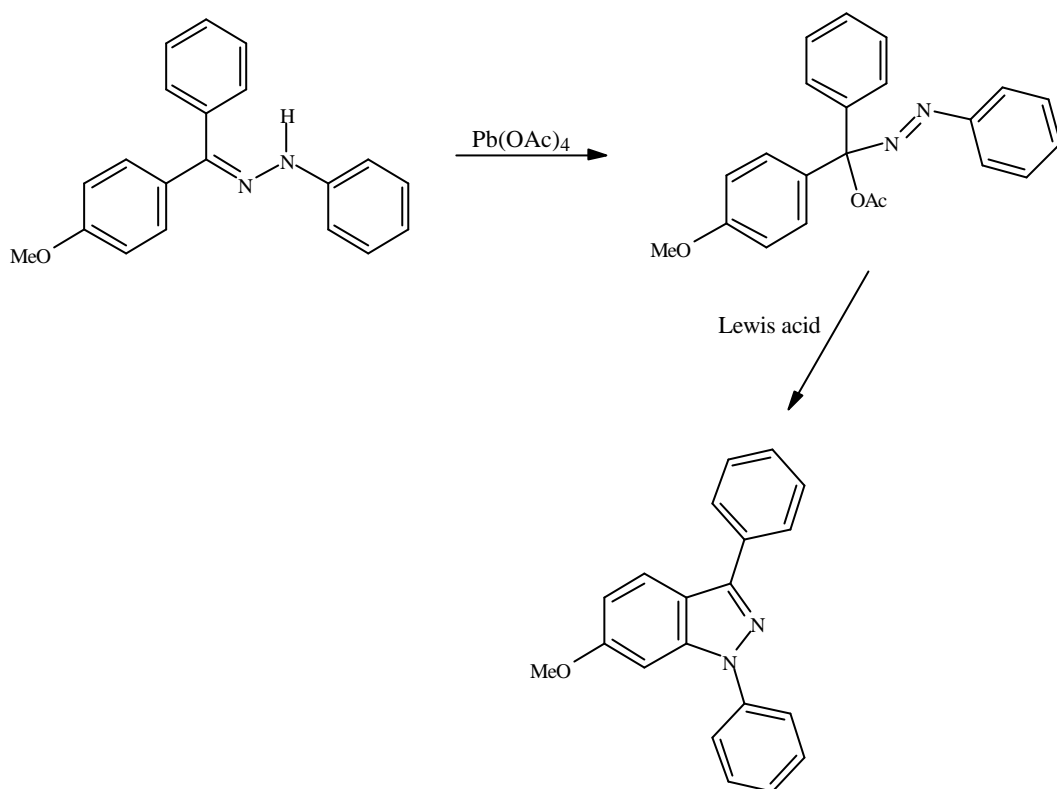
### III. 方法三 <sup>33</sup> :

如 Scheme 4 所示，此法為利用含鄰位鹵素之苯烷基酮類或苯甲醛類與聯胺 (hydrazine) 反應，形成 hydrazone 化合物，然後在鹼性環境下加高溫脫除  $\text{HX}$ ，環化形成 indazole 類化合物。此合成法通常在苯環上具有拉電子基時產率較高，而鹵素為溴時的環化產率也比氯高，另外當鹵素換成硝基時也可進行此類反應。



**Scheme 4**

### IV. 方法四 <sup>34,35</sup> :



**Scheme 5**

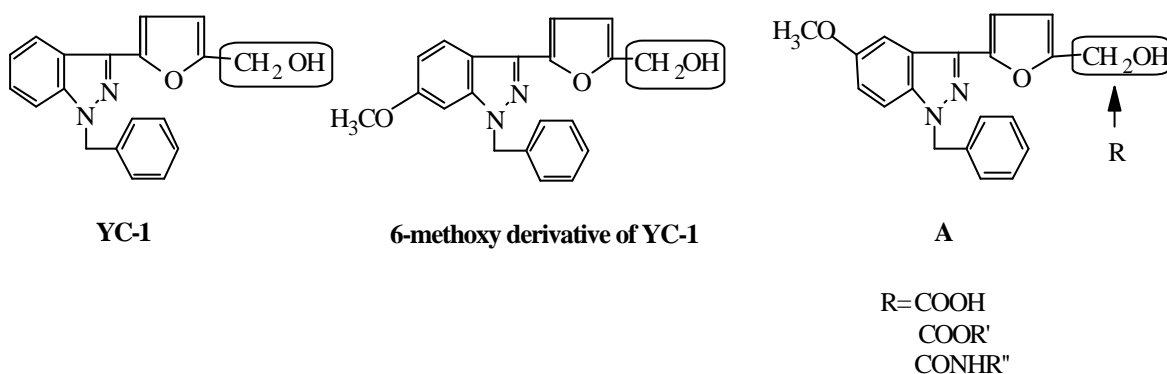
如 Scheme 5 所示, 本法是以四醋酸鉛[lead tetraacetate;  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ] 氧化 hydrazone 化合物, 以形成 acetate 的氧化加成產物, 然後以 Lewis acid 進行脫除醋酸並環化之反應, 而形成 indazole 類之化合物, 通常其環化反應大多發生在含有推電子基之苯環上。

除了以上四種方法外, 文獻上尚有許多合成 indazole 類緣化合物的方法, 其基本上都是由上述四種反應類型衍生出來<sup>36-50</sup>。

## 第四節 研究動機與目的

如第一節所述 YC-1 是作用機轉特異、生理功能廣泛，而且可能的臨床用途甚多的物質，然而到目前為止，除了 YC-1 外，其他的衍生物除了抗血小板活性外，藥理活性之相關報導不多。本研究室曾經發表過 YC-1 之 6-methoxy derivatives 之抗血小板與 sGC 活化及抑制磷酸二酯<sup>2</sup> 等的藥理活性<sup>14,27</sup>，其促使 sGC 活化的活性與 YC-1 相當，但是也沒有做進一步探討。

就新藥開發的立場而言，一個新藥候補物質繼續研發的同時，必須有相當多的衍生物不斷的跟進，以供進入臨床試驗時更多的選擇機會。因 YC-1 之 5-methoxy derivatives (A) 之合成與活性到目前為止尚未見諸於學術期刊，於是著者在本研究中著手進行此類衍生物之合成以提供各項生物活性的測試，希望能得到比 YC-1 活性更佳的化合物。



## 第二章 結果與討論

### 第一節 化學合成與解析

#### I-1. Methyl 5-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-2-furoate (**4**)之合成

Methyl 5-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-2-furoate是本研究之主要標的化合物之一，也是其他標的化合物之主要合成的中間產物。在過去，本研究室雖已合成過YC-1類緣化合物，但其產率不高，尤其是在最後環化的步驟。因此著者重新檢討其合成方法及反應條件，並針對YC-1之5-methoxy衍生物進行合成，成功獲得環化後的產物。

其化學合成如 Scheme 6<sup>51,52</sup>所示，首先以 2-甲氧基呋喃酯(methyl 2-furoate)為起始原料，在無水氯化鐵(anhydrous ferric chloride)的催化下，與 3-甲氧基苯甲醯氯(3-methoxy benzoyl chloride)進行 Friedel-Crafts acylation，得到產率(37.6%)的 methyl 5-(3-methoxybenzoyl)-2-furoate (**1**)。其中，在合成化合物 **1** 之過程中，著者曾以二硫化碳(carbon disulfide; CS<sub>2</sub>)及二氯甲烷(dichloromethane; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)作為反應溶媒，然而 CS<sub>2</sub>在反應過程中易燃極不安全，且生成黏稠狀產物造成純化上之困難，因此產率顯著降低(20.4%);另外，並將原先滴入方式以 3-methoxy benzoyl chloride 滴入 methyl 2-furoate 之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液中，使得反應時間由原先 36 小時<sup>53</sup>縮短為 12 小時，其間以 TLC 監測反應來證實。接著再與苄基聯胺(benzylhydrazine)進行反應，可得到 methyl 5-[(*EZ*)-(benzylhydrazone)(3-methoxyphenyl) methyl]-2-furoate (**2**)，在四醋酸鉛(lead tetraacetate)氧化加成之下，加入三氟化硼(boron trifluoride etherate)進行 cyclization，即可得到產率為 14.5%之產物 methyl 5-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-2-furoate (**4**)。

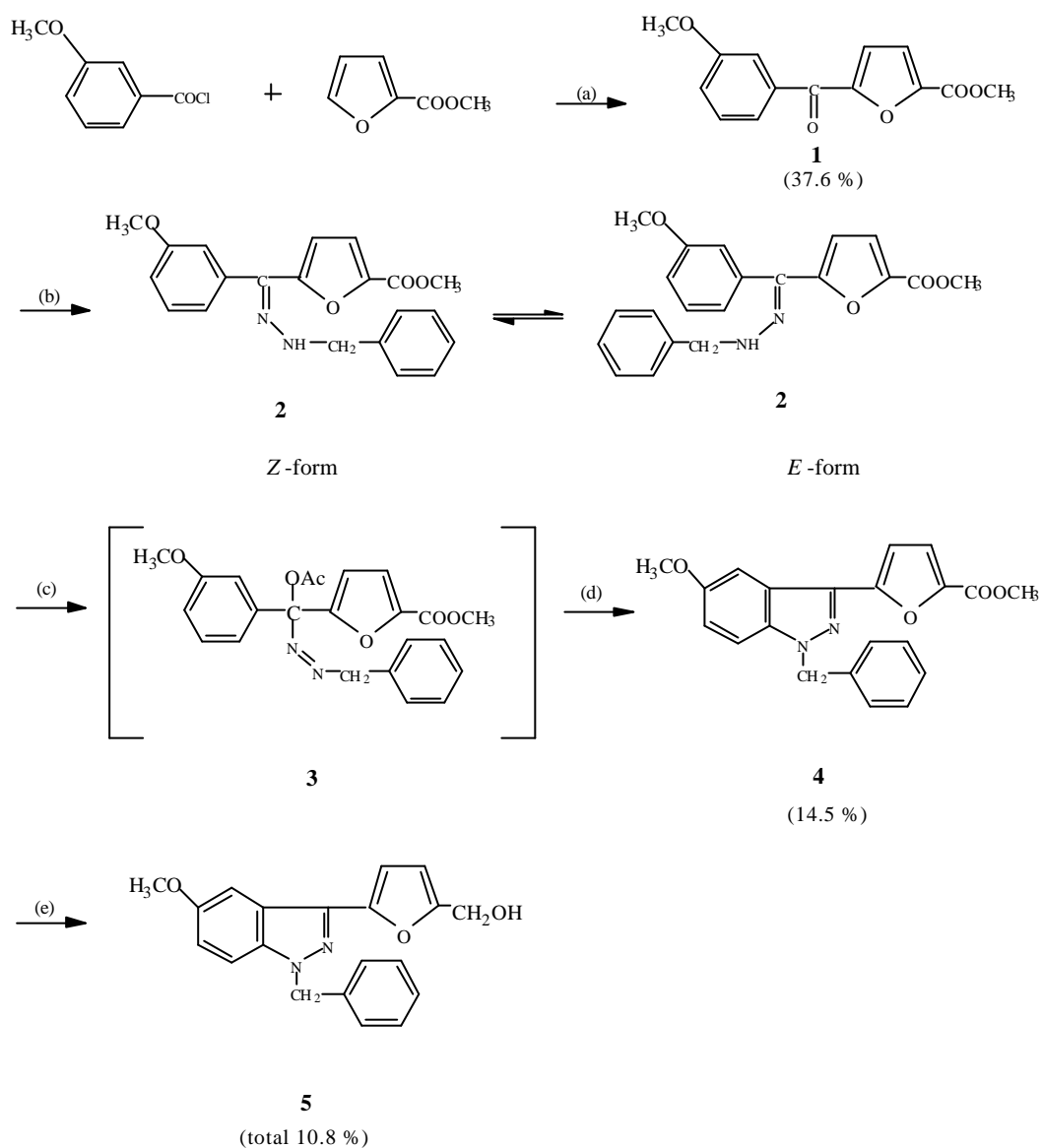
化合物 **1** 之結構上有兩個 carbonyl group 都可能與苄基聯胺(benzylhydrazine)反應，因為兩者反應性都不強，而且在此反應中常常要使用弱酸作為觸媒，而最常用的弱酸為醋酸(AcOH)，但是醋酸也可以與 benzylhydrazine 反應使其不活化，基於上述理由，著者認為需考慮到反應條件之選擇，首先用等莫耳數的化合物 **1** 與 benzylhydrazine 在 ethanol 中以 AcOH 催化下進行反應，結果發現其反應液中，未反應的原料化合物 **1** 殘存甚多，於是追加過量 1 倍的 benzylhydrazine，同時用大量的 ethanol 來稀釋反應液，以防高濃度的 benzylhydrazine 與 -COOCH<sub>3</sub> 反應形成 hydrazide 副產物。結果可

以得到預期產物 methyl 5-[(*EZ*)-(benzylhydrazone)(3-methoxyphenyl)methyl]-2-furoate (**2**)。化合物 **2** 可能同時以 *E*-form 及 *Z*-form 之形式存在，著者也從其 TLC (苯)上發現到兩個點，從其 TLC 上顯色的程度，判斷兩者的濃度並非相當。然而化合物 **2** 之 *E*-form 及 *Z*-form 在理論上，於環化步驟的反應都會變成相同之產物，因此著者並沒有進一步將 *E*-form 與 *Z*-form 加以分離，而直接進行下一步驟反應，以得到混合物中間體 **3**，再進行以下的環化反應，即可得到先導化合物 methyl 5-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-2-furoate (**4**)。因為環化反應是影響產率的關鍵步驟，所以著者以下列兩種反應條件進行反應，並且比較其產率：

(1)參照 3-(5-methoxycarbonyl-2-furyl)-1-benzylindazole 之合成方法<sup>54</sup>：

將化合物 **2** 溶於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中，室溫下加入 lead tetraacetate (LTA)及 boron trifluoride etherate (BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O)混合試劑，反應 10 分鐘後，注入冰水中，終止其反應，將沈澱物以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取，有機層依序以水、5 %碳酸鈉水溶液，水洗滌至中性，有機層以無水硫酸鎂乾燥，濾液減壓濃縮至無溶劑蒸出，粗產物以管柱層析純化分離後，即可得到化合物 **4**，產率為 5.0 %。

(2)將含 LTA 之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液，在 0–5 °C 下滴加含有化合物 **2** 之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液，滴加後溫度維持在 0–5 °C 下 30 分鐘，待以 TLC 檢測原料消失後，再於室溫下滴加 BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O，並使溫度自然上升，最後再升溫至迴流，反應 30 分鐘後，注入冰水終止反應，同樣的以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取，有機層依序以水、5 %碳酸鈉水溶液，水洗滌至中性，有機層以無水硫酸鎂乾燥，濾液減壓濃縮至無溶劑蒸出，粗產物以管柱層析純化分離後，即可得到化合物 **4**，產率為 14.5 %



**Scheme 6.** (a) FeCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ; (b) benzylhydrazine, EtOH, AcOH ; (c) Pb(OAc)<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ; (d) BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ; (e) CaCl<sub>2</sub>, NaBH<sub>4</sub>, THF

## I-2. 化合物 4 之結構解析

化合物 4：為銀白色細小毛針狀結晶， $R_f$  值(氯仿)為 0.23，熔點為 138.1–140.3 。

**質譜(EIMS) (圖 4-1a)：**

由其分子離子峰 ( $m/z$  362) 及元素分析結果得知此化合物之分子式為  $C_{21}H_{18}N_2O_4$ ，且其分子離子峰等裂解之相對離子峰(圖 4-1b) 與預期相符，而其他化合物(8a - 8d)裂解情況類同。

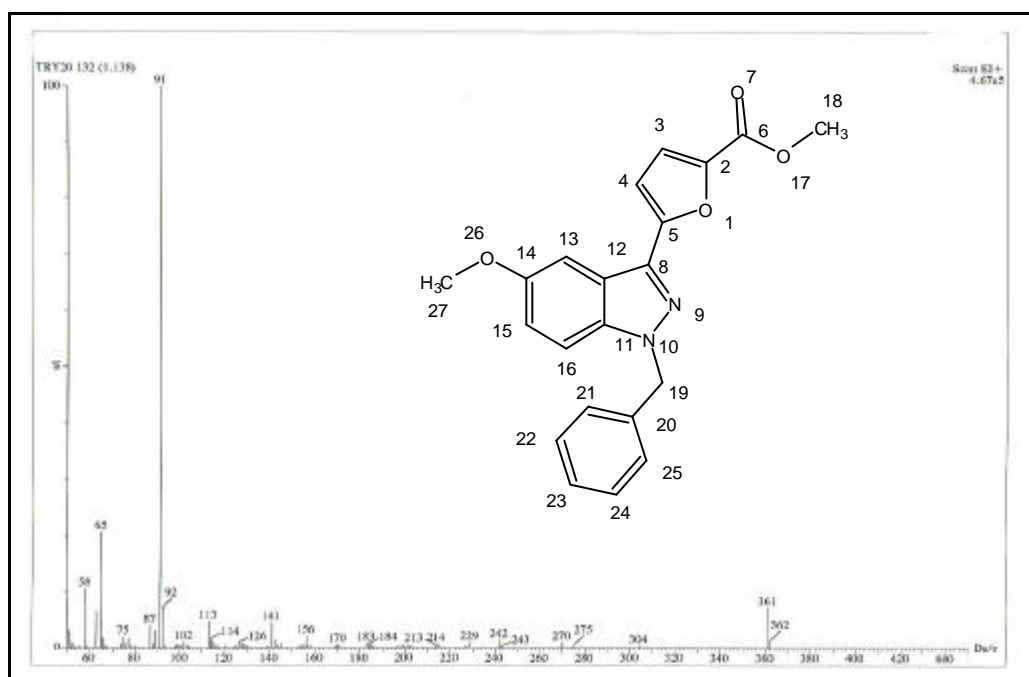


圖 4-1a 化合物 4 之質譜(EIMS)

**UV 光譜：**

在 344.0 nm ( $\log e = 4.66$ )、225.4 nm ( $\log e = 4.64$ )及 210.6 nm ( $\log e = 4.81$ )處有最大吸收。

**IR 光譜(圖 4-2)：**

在  $1723.9\text{ cm}^{-1}$  有 carbonyl group 的吸收帶，在  $1550.8\text{ cm}^{-1}$  有 imino group 的吸收帶。

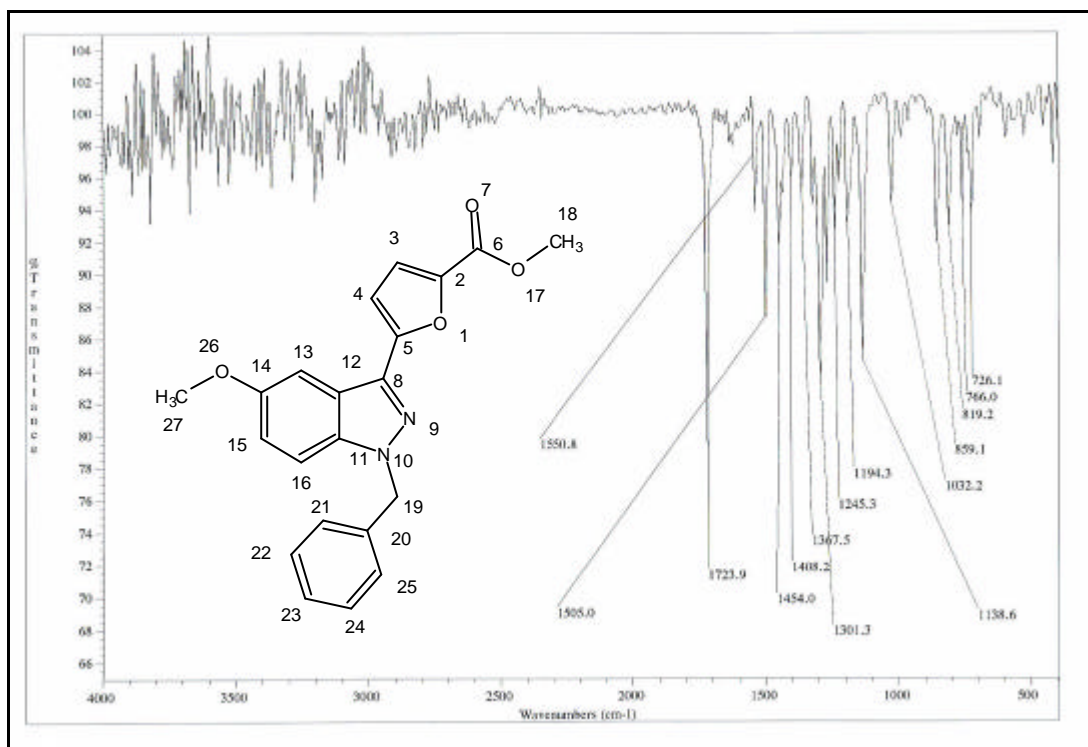


圖 4-2 化合物 4 之紅外線光譜(IR)

### NMR 圖譜：

在 NMR 溶媒之選擇中, 著者以 dimethyl sulfoxide- $d_6$  (DMSO- $d_6$ ) 作為化合物 4 NMR 之溶媒, 並解析此圖譜。

#### $^1\text{H-NMR}$ 圖譜(圖 4-3)：

由其積分值顯示此化合物有 18 個氫, 此與分子式為  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$  相符合。而由其化學位移、偶合情形與配合  $^1\text{H-}^1\text{H}$  COSY 圖譜(圖 4-4a, 4-4b), 將各個質子訊號歸屬如下: 首先, 因受陰電性原子 O 的影響, 致使質子訊號往較低磁場移動, 而出現於高磁場的 3.85 (6H, s), 應歸屬於 methyl ester group H-18 與 methoxy group H-27 之質子訊號。其次, 因受陰電性原子 N 的影響, 使得質子訊號往較低磁場移動, 而出現於較低磁場的 5.71 (2H, s), 應歸屬於 benzyl group H-19 之質子訊號。



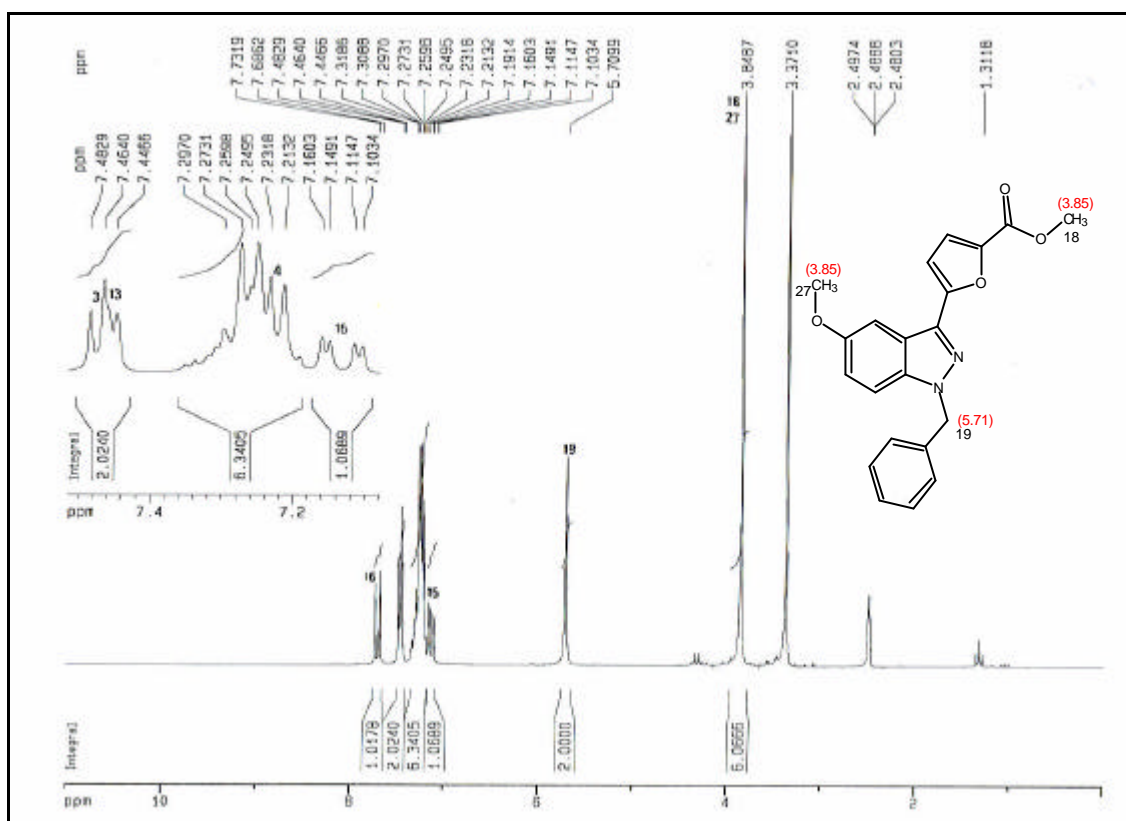


圖 4-3 化合物 4 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

此外，於吡喃環上 H-4 與 H-3 之質子訊號，其中 H-3 因受 carboxyl group 拉電子的影響，致使 H-3 質子訊號往較低磁場移動，出現於低磁場的 7.47 (1H, *d*,  $J = 3.7$  Hz)，而 H-4 質子訊號則出現於 7.22 (1H, *d*,  $J = 3.7$  Hz)。再者，於 7.25–7.32 (5H, *m*)則為苯環之質子訊號，其初步歸屬為 H-21, H-22, H-23, H-24 及 H-25 之質子訊號。此外，在 indazole 雜環上之 H-15 及 H-13，因受 indazole 雜環上之甲氧基推電子的影響，致使質子訊號往較高磁場移動，而分別出現於低磁場的 7.13 (1H, *dd*,  $J_{\text{H-15,13}} = 2.2$  Hz,  $J_{\text{H-15,16}} = 9.1$  Hz)及 7.45 (1H, *d*,  $J_{\text{H-15,13}} = 2.2$  Hz)之訊號；最後，7.71 (1H, *d*,  $J_{\text{H-15,16}} = 9.1$  Hz)則歸屬於 H-16 之質子訊號。

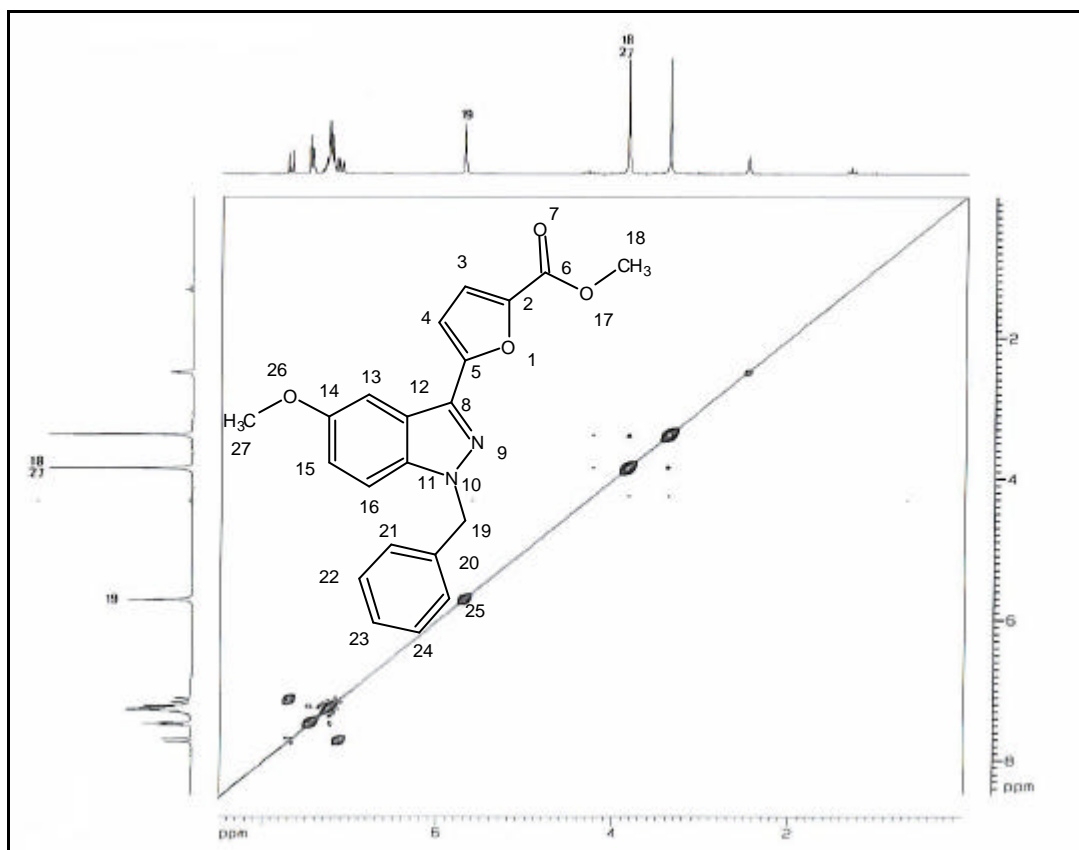


圖 4-4a 化合物 4 之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜

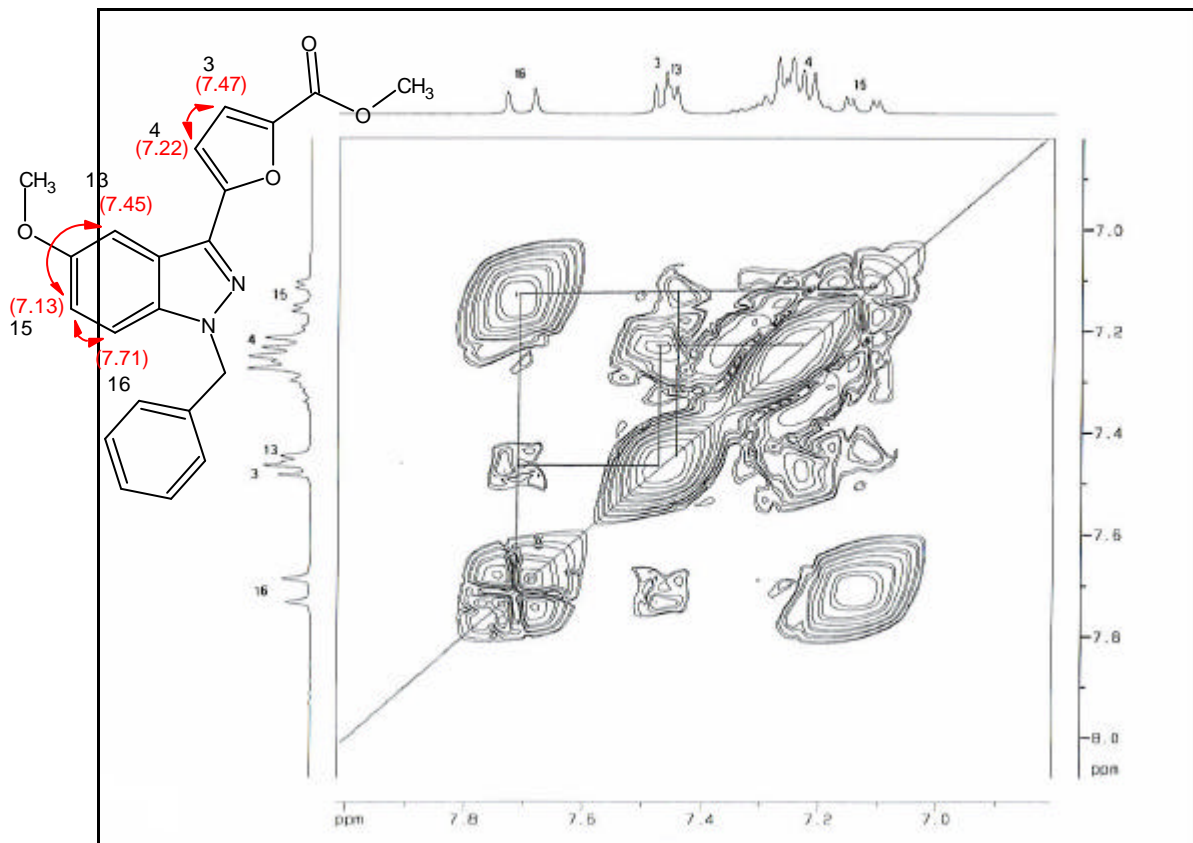


圖 4-4b 化合物 4 之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜

<sup>13</sup>C-NMR 圖譜(圖 4-5) :

顯示有 19 個碳原子訊號，並配合分子式 C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 之資訊，得知化合物 4 一共有 21 個碳原子，故推測應有 2 組碳原子訊號重疊。

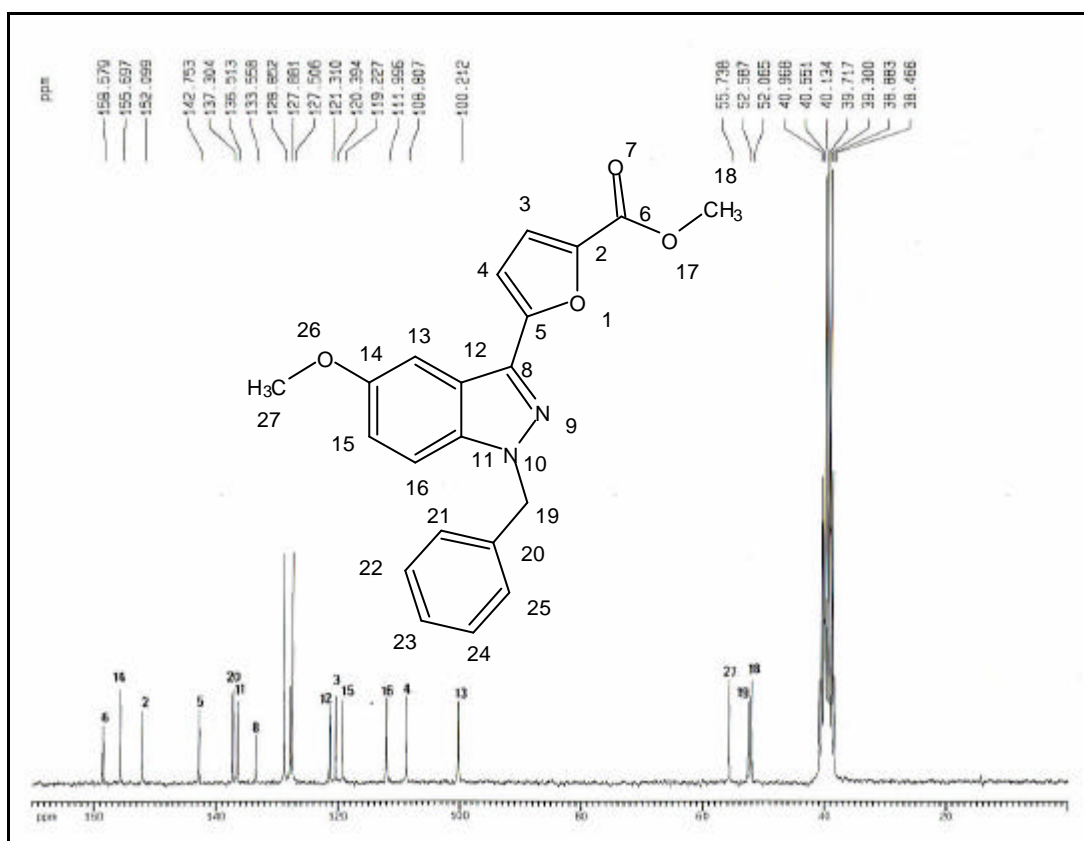


圖 4-5 化合物 4 之 <sup>13</sup>C-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz)

HMQC 圖譜(圖 4-6a, 4-6b)及 HMBC 圖譜(圖 4-7a, 4-7b, 4-7c) :

依與氫譜之相關，著者首先將 52.07, 52.59 及 55.74 之訊號，分別歸屬為 methyl ester group C-18, benzyl group C-19 及 methoxy group C-27 之碳原子訊號。

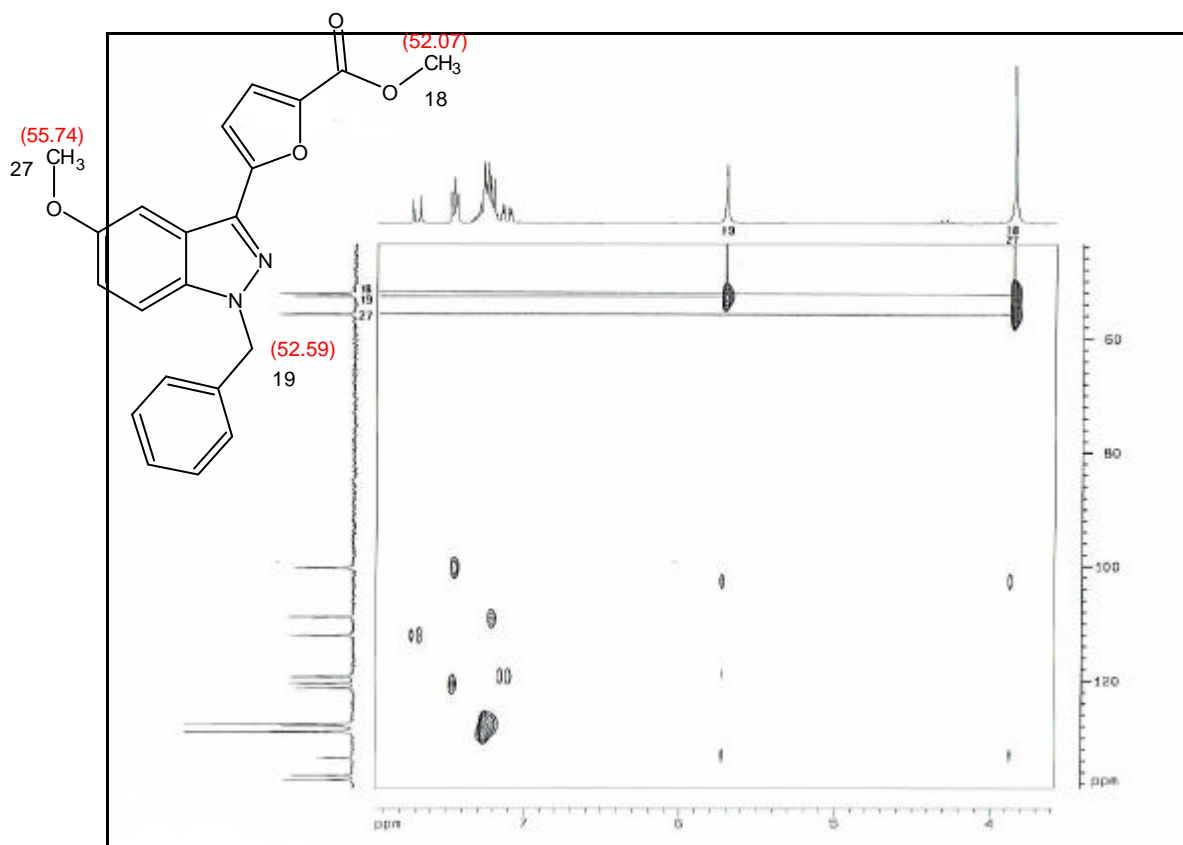


圖 4-6a 化合物 4 之 HMQC 圖譜

次之，在 108.81 與 120.39 之訊號，依序歸屬於？喃環上三級碳 C-4 與 C-3 之碳原子訊號。再者，將 100.21, 112.00 及 119.23 之訊號，歸屬於 indazole 雜環上三級碳 C-13, C-16 及 C-15 之碳原子訊號。而 127.51, 127.51, 127.88, 128.85 及 128.85 之訊號，則初步歸屬於苯環上 5 個三級碳之碳原子訊號。此外，由分子式  $C_{21}H_{18}N_2O_4$  得知化合物 4 一共有 21 個碳原子，故推得一共有 8 個四級碳。

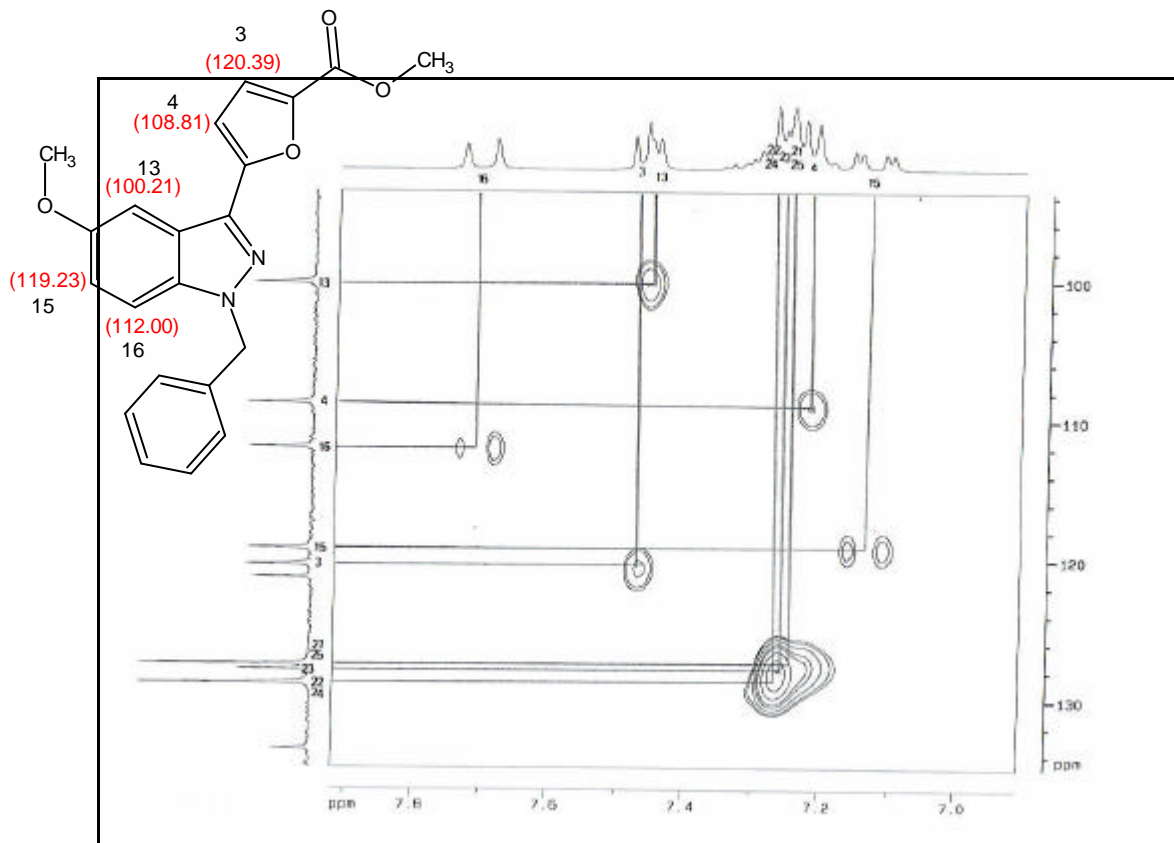


圖 4-6b 化合物 4 之 HMQC 圖譜

至於其它芳香環上的三級碳與四級碳之碳原子訊號的歸屬，則參照 HMBC 圖譜判斷如下：首先，C-13 ( 100.21)與 H-15 ( 7.13)有  $^3J$  correlation；而 121.31 因與 H-16 ( 7.71) 有  $^3J$  correlation，故初步臆測可能為 C-12 或 C-14 之碳原子訊號，之後再經由圖譜上其它訊息來佐證為哪一個碳原子之訊號。

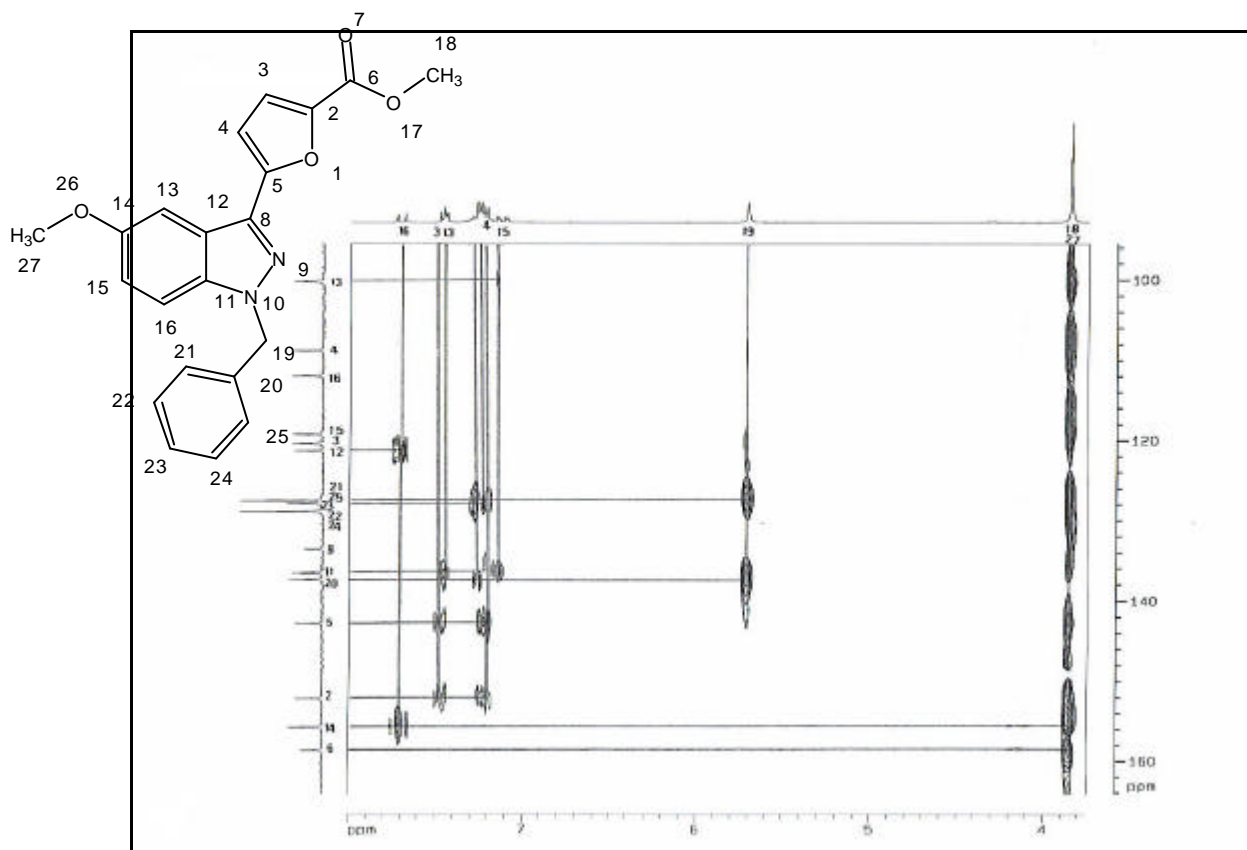


圖 4-7a 化合物 4 之 HMBC 圖譜

次之，在 127.51 因與 H-19 ( 5.71)有  $^3J$  correlation，且 127.51 為一組重疊之碳原子訊號，故應歸屬為 C-21 及 C-25 之碳原子訊號，且配合先前之 HMQC 圖譜，得知 7.25 – 7.27 (2H, *m*)應歸屬為 H-21 及 H-25 之質子訊號。再者，因 127.88 與 H-21, 25 ( 7.25 – 7.27)有  $^3J$  correlation，因此歸屬於 C-23 之碳原子訊號，再配合 HMQC 圖譜，可知 7.27 – 7.30 (1H, *m*) 應歸屬於 H-23 之質子訊號；而 128.85 為另一組重疊之碳原子訊號，因此歸屬於 C-22 與 C-24 之碳原子訊號，且由 HMQC 圖譜得知 7.30 – 7.32 (2H, *m*)應歸屬為 H-22 及 H-24 之質子訊號。

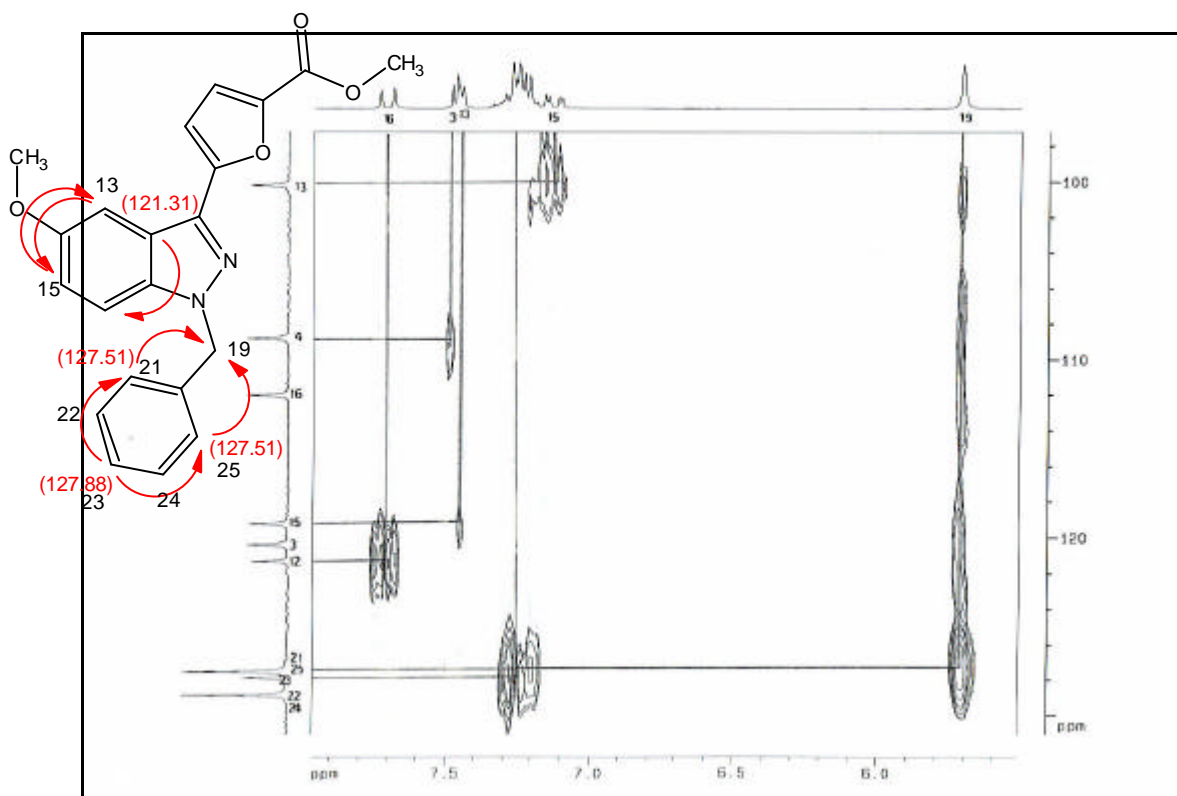


圖 4-7b 化合物 4 之 HMBC 圖譜

而在 136.51 因與 H-15 ( 7.13)及 H-13 ( 7.45)有  $^3J$  correlation, 故歸屬於 C-11 之碳原子訊號。而 137.30 因與 H-19 ( 5.71)及 H-22, 24 ( 7.30 – 7.32)分別有  $^2J$  及  $^3J$  correlation, 所以歸屬於 C-20 之碳原子訊號。而在 142.75 因與 H-4 ( 7.22)及 H-3 ( 7.47)分別有  $^2J$  及  $^3J$  correlation, 所以歸屬於 C-5 之碳原子訊號。在 152.10 因分別與 H-4 ( 7.22) 及 H-3 ( 7.47)有  $^3J$  及  $^2J$  correlation, 故應歸屬於 C-2 之碳原子訊號。此外, 在 155.70 因與 H-27 ( 3.85)及 H-16 ( 7.71) 有  $^3J$  correlation, 應歸屬於 C-14 之碳原子訊號; 因此, 121.31 應歸屬於 C-12 之碳原子訊號。而 158.58 因與 H-18 ( 3.85) 有  $^3J$  correlation, 故應歸屬於 C-6 之碳原子訊號。而由分子式  $C_{21}H_{18}N_2O_4$  得知, 最後剩餘一個碳原子訊號 133.56 應歸屬於 C-8 之碳原子訊號。

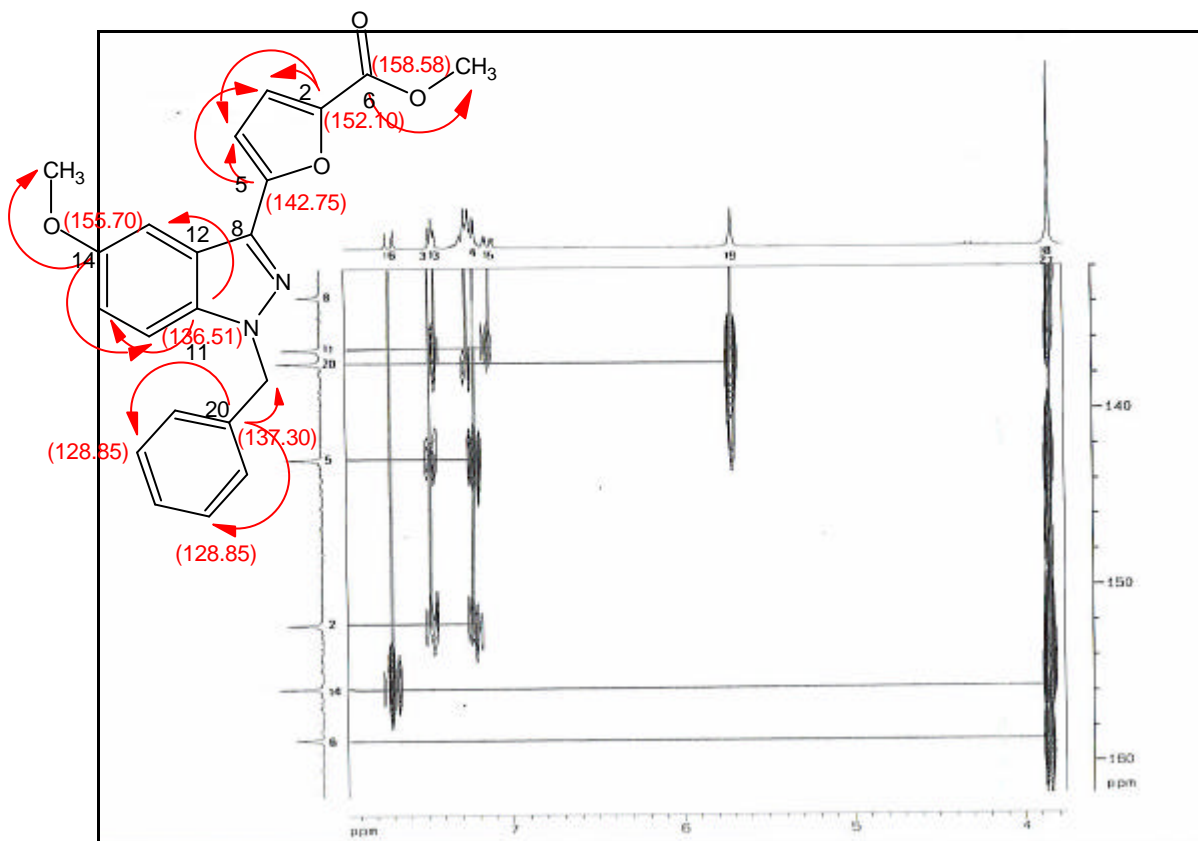
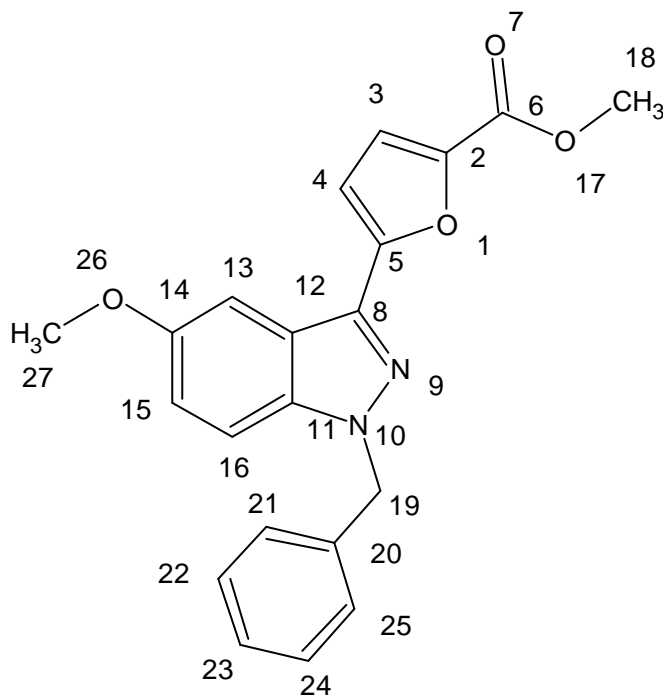


圖 4-7c 化合物 4 之 HMBC 圖譜

最後將化合物 4 之各種NMR圖譜列表(Table 1)如下：



化合物 4

Table 1 NMR spectral data of 化合物 4



number	moiety	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H - <sup>1</sup> H COSY	HMQC	HMBC
1	O					
2	C		152.10			H-3 ( <sup>2</sup> J), H-4 ( <sup>3</sup> J)
3	CH	7.47 ( <i>d</i> , 3.7)	120.39	H-4	C-3	
4	CH	7.22 ( <i>d</i> , 3.7)	108.81	H-3	C-4	H-3 ( <sup>2</sup> J)
5	C		142.75			H-3 ( <sup>3</sup> J), H-4 ( <sup>2</sup> J)
6	C		158.58			H-18 ( <sup>3</sup> J)
7	O					
8	C		133.56			
9	N					
10	N					
11	C		136.51			H-13 ( <sup>3</sup> J), H-15 ( <sup>3</sup> J)
12	C		121.31			H-16 ( <sup>3</sup> J)
13	CH	7.45 ( <i>d</i> , 2.2)	100.21	H-15 <sup>L</sup>	C-13	H-15 ( <sup>3</sup> J)
14	C		155.70			H-16 ( <sup>3</sup> J), H-27 ( <sup>3</sup> J)
15	CH	7.13 ( <i>dd</i> , 2.2, 9.1)	119.23	H-13 <sup>L</sup> , H-16	C-15	H-13 ( <sup>3</sup> J)
16	CH	7.71 ( <i>d</i> , 9.1)	112.00	H-15	C-16	
17	O					
18	CH <sub>3</sub>	3.85 ( <i>s</i> )	52.07		C-18	
19	CH <sub>2</sub>	5.71 ( <i>s</i> )	52.59		C-19	
20	C		137.30			H-19 ( <sup>2</sup> J), H-22 ( <sup>3</sup> J), H-24 ( <sup>3</sup> J)
21	CH	7.25 - 7.27 ( <i>m</i> )	127.51	H-22	C-21	H-19 ( <sup>3</sup> J), H-25 ( <sup>3</sup> J)
22	CH	7.30 - 7.32 ( <i>m</i> )	128.85	H-21	C-22	
23	CH	7.27 - 7.30 ( <i>m</i> )	127.88		C-23	H-21 ( <sup>3</sup> J), H-25 ( <sup>3</sup> J)
24	CH	7.30 - 7.32 ( <i>m</i> )	128.85	H-25	C-24	
25	CH	7.25 - 7.27 ( <i>m</i> )	127.51	H-24	C-25	H-19 ( <sup>3</sup> J), H-21 ( <sup>3</sup> J)
26	O					
27	CH <sub>3</sub>	3.85 ( <i>s</i> )	55.74		C-27	

<sup>L</sup> : long range coupling

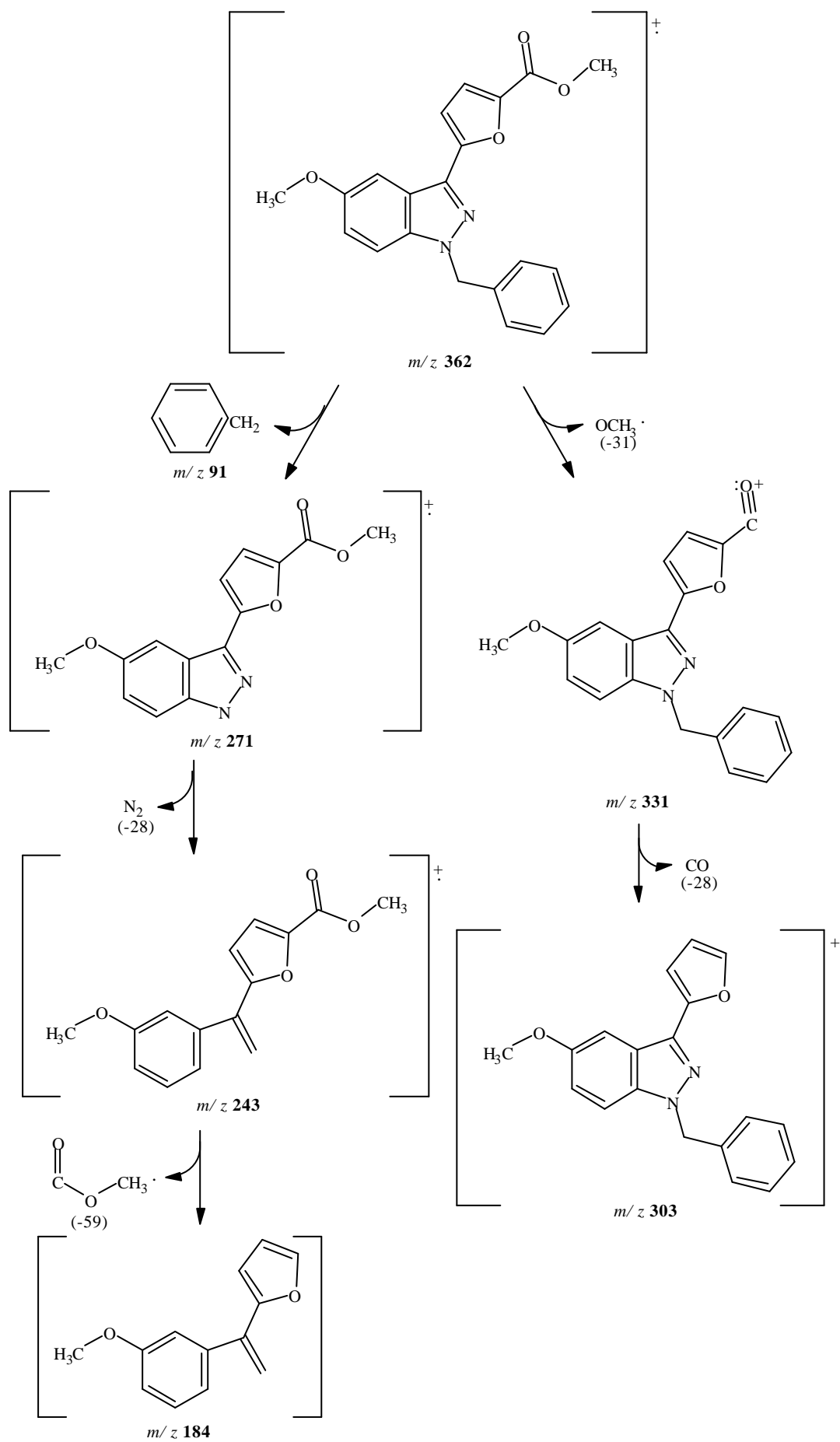


圖 4-1b 化合物 4 之分子離子峰等裂解之相對離子峰

### I-3. [5-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-2-furyl] methanol (**5**)之合成

化合物 **4** 在無水四氫呋喃 (tetrahydrofuran anhydrous) 中以 calcium borohydride [Ca(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>] 還原即可得高產率的標的化合物 **5**。

### I-4. 化合物 **5** 之結構解析

化合物 **5** 雖屬 YC-1 之衍生物，但迄今並無任何相關之物理化學性質與 NMR 圖譜數據等文獻資料，因此著者將其理化性質與圖譜數據解析，並敘述如下：

化合物 **5** 為銀白色毛針狀結晶，R<sub>f</sub> 值 (正己烷:乙酸乙酯=1:1) 為 0.41，熔點為 134.3-135.0 。

### 質譜 (EIMS) (圖 5-1a)：

由其分子離子峰 (*m/z* 334) 及元素分析結果得知此化合物之分子式為 C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>，且其分子離子峰等裂解之相對離子峰 (圖 5-1b) 與預期相符。

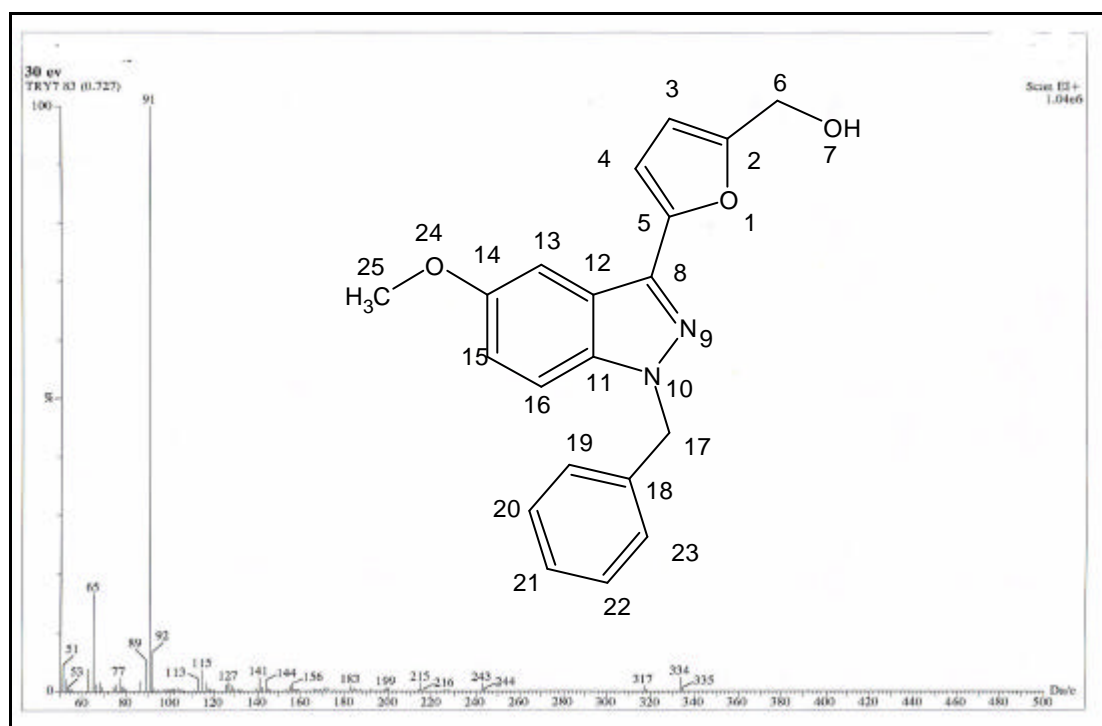


圖 5-1a 化合物 **5** 之質譜 (EIMS)

### UV 光譜：

在 338.0 nm (log *e* = 4.19)、224.6 nm (log *e* = 4.46) 及 206.0 nm

( $\log e = 4.45$ )處有最大吸收。

### IR 光譜(圖 5-2) :

在  $3347.9\text{ cm}^{-1}$  有 hydroxyl group 的吸收帶，在  $1499.9\text{ cm}^{-1}$  有 imino group 的吸收帶。

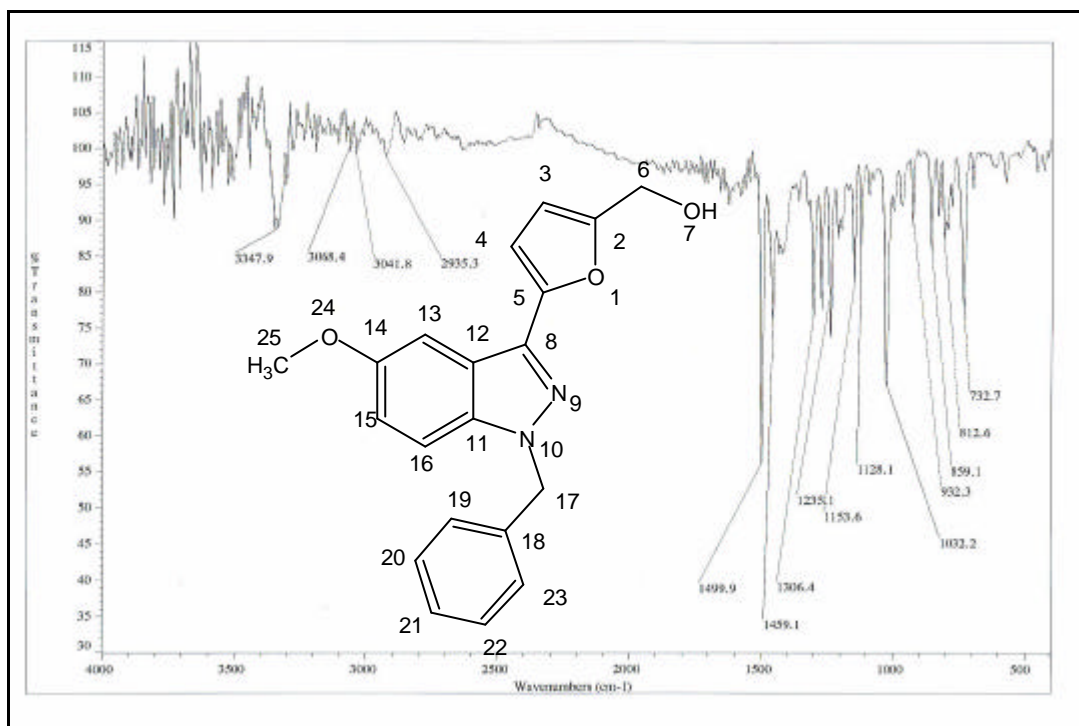


圖 5-2 化合物 5 之紅外線光譜(IR)

### NMR 圖譜 :

在 NMR 溶媒之選擇中，著者曾先將 chloroform ( $\text{CDCl}_3$ ) 與  $\text{DMSO}-d_6$  做比較，發現  $\text{DMSO}-d_6$  之解析度較佳，因此著者選擇  $\text{DMSO}-d_6$  作為化合物 5 之 NMR 溶媒，並解析此圖譜。

### $^1\text{H}$ -NMR 圖譜(圖 5-3) :

由其積分值顯示此化合物有 18 個氫，此與分子式為  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$  相符合。而由其化學位移、偶合情形與配合  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜(圖 5-4a, 5-4b)，將各個質子訊號( proton signal )歸屬如下：首先，因受陰電性原子 O 的影響，致使質子訊號往較低磁場移動，而出現於高磁場的 3.84 (3H, s)，則歸屬於甲氧基 H-25 之質子訊號。其次，於 methyl hydroxyl group H-6 與 H-7 之質子訊號，因受陰電性原子 O 的影響，致使質子訊號往低磁場移動，分別出現於高磁場的 4.50 (2H, d,  $J = 5.8$

Hz)與 5.36 (1H, *t*,  $J = 5.8$  Hz)。再者，因受陰電性原子 N 的影響，致使 benzyl group H-17 之質子訊號往較低磁場移動，而出現於 5.65 (2H, *s*)。

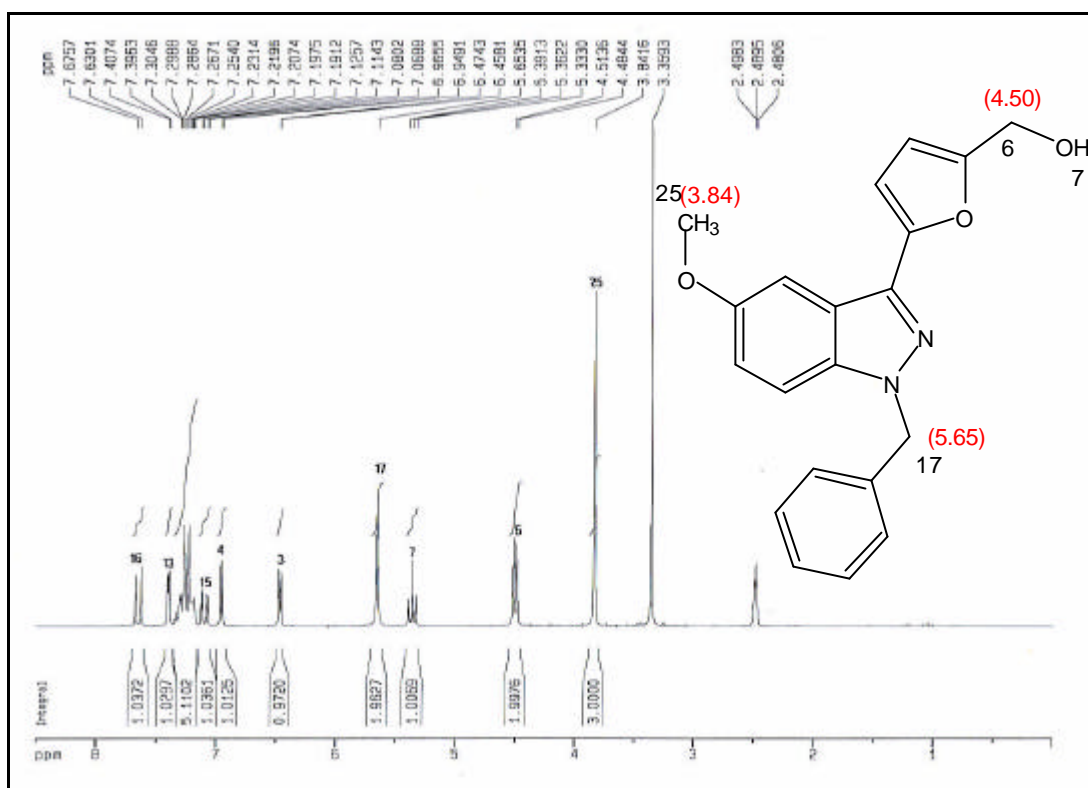


圖 5-3 化合物 5 之  $^1\text{H-NMR}$  圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

而？喃環上 H-3 與 H-4 之質子訊號，因受 methyl hydroxyl group 推電子的影響，致使質子訊號往較高磁場移動，分別出現於低磁場的 6.47 (1H, *d*,  $J = 3.2$  Hz)與 6.96 (1H, *d*,  $J = 3.2$  Hz)。而在 7.19–7.30 (5H, *m*)則為苯環之質子訊號，其初步歸屬為 H-19, H-20, H-21, H-22 及 H-23 之質子訊號。此外，在 indazole 雜環上之 H-15 及 H-13，因受 indazole 雜環上之甲氧基推電子的影響，而質子訊號出現於較高磁場處，分別歸屬於 7.10 (1H, *dd*,  $J_{\text{H-15,13}} = 2.2$  Hz,  $J_{\text{H-15,16}} = 9.1$  Hz)及 7.40 (1H, *d*,  $J_{\text{H-15,13}} = 2.2$  Hz)之訊號；最後， 7.65 (1H, *d*,  $J_{\text{H-15,16}} = 9.1$  Hz)則歸屬於 H-16 之質子訊號。

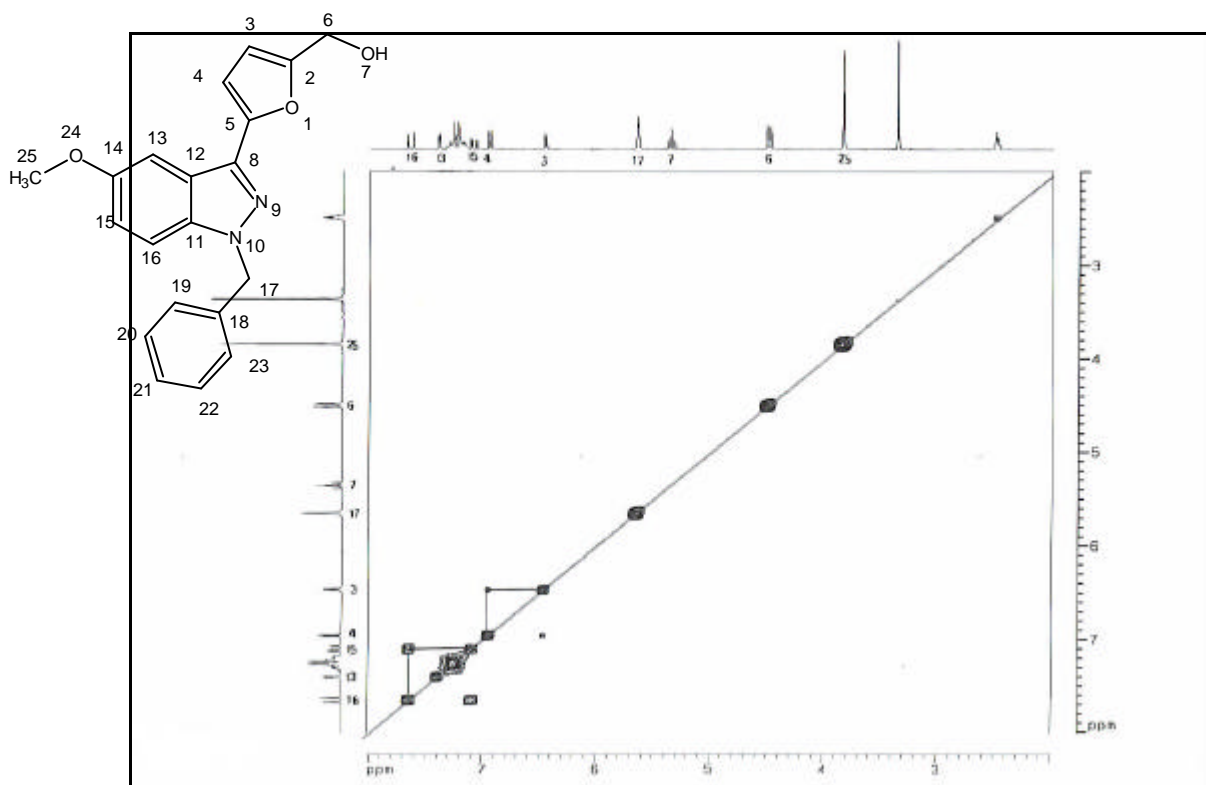


圖 5-4a 化合物 5 之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜

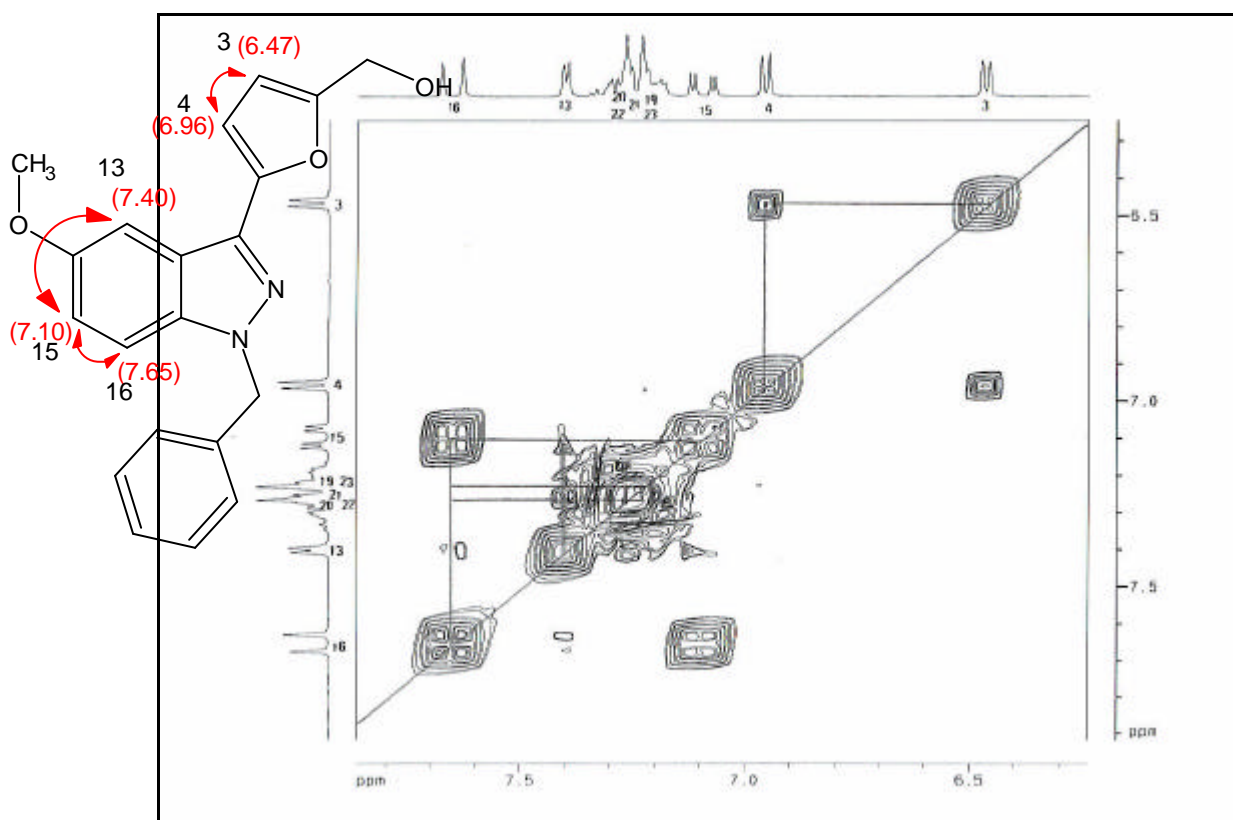


圖 5-4b 化合物 5 之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜

**<sup>13</sup>C-NMR 圖譜(圖 5-5) :**

顯示有 18 個碳原子訊號，且配合分子式 C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 得知化合物 5 一共有 20 個碳原子，故推測一共有 2 組碳原子訊號重疊。

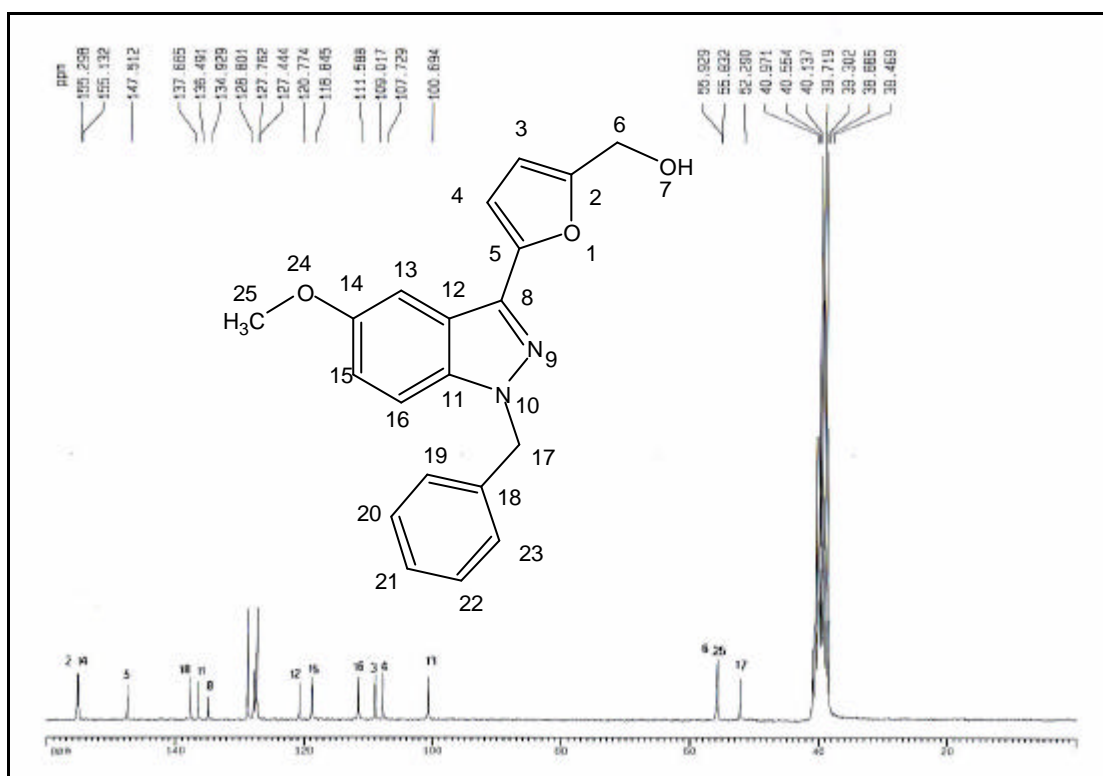


圖 5-5 化合物 5 之 <sup>13</sup>C-NMR 圖譜(DMSO-d<sub>6</sub>, 50 MHz)

**HMQC 圖譜(圖 5-6a, 5-6b, 5-6c)及 HMBC 圖譜(圖 5-7a, 5-7b, 5-7c, 5-7d) :**

依與氫譜之相關，著者首先將 52.30, 55.83 與 55.93 之訊號，依序歸屬為 benzyl group C-17, methoxy group C-25 及 methyl hydroxyl group C-6 之碳原子訊號。

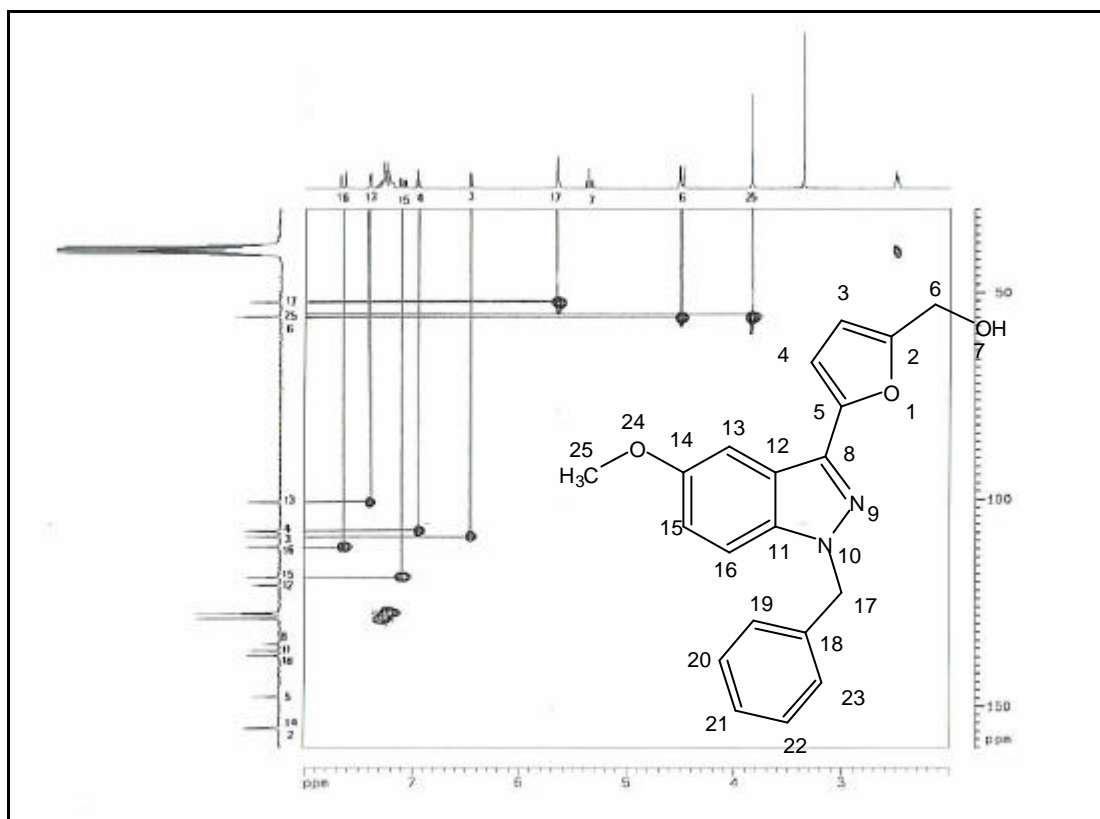


圖 5-6a 化合物 5 之 HMQC 圖譜

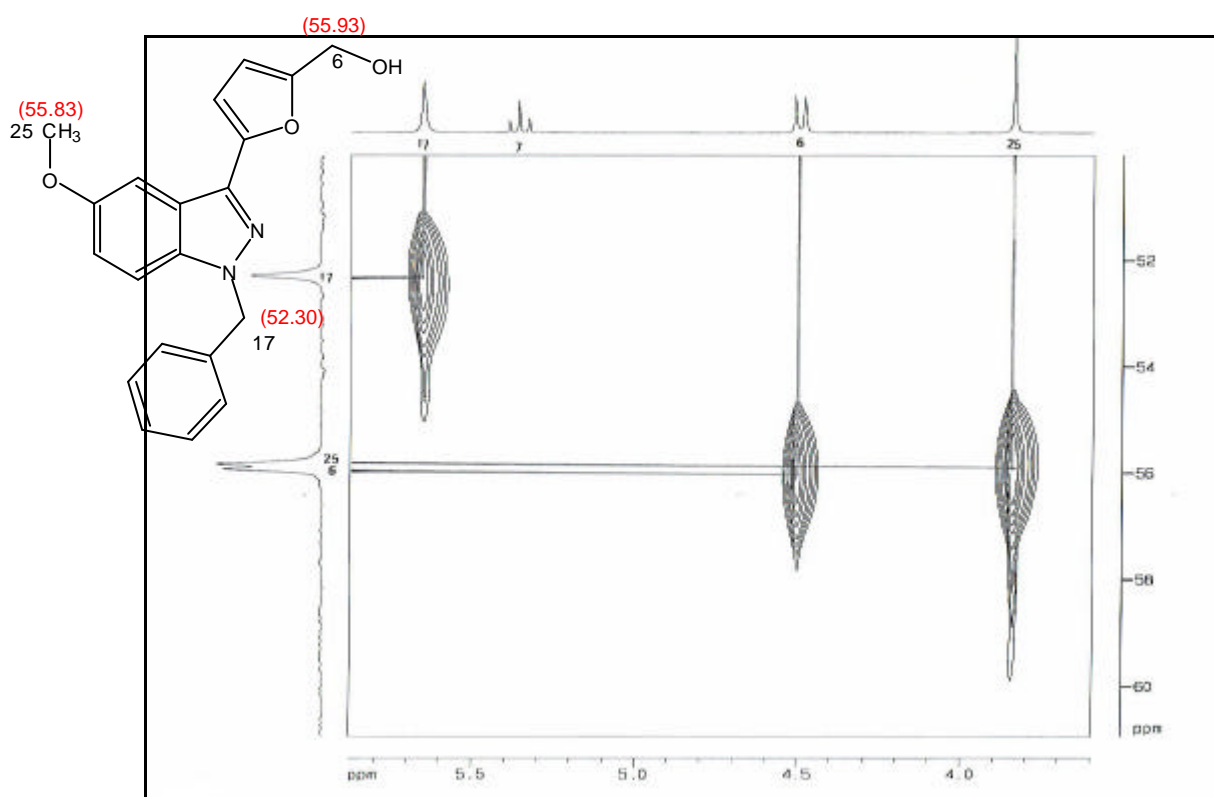


圖 5-6b 化合物 5 之 HMQC 圖譜



次之，在 107.73 與 109.02 之訊號，分別歸屬於？喃環上三級碳 C-4 與 C-3 之碳原子訊號 再者，將 100.69， 111.59 與 118.85 之訊號，依序歸屬於 indazole 雜環上三級碳 C-13, C-16 與 C-15 之碳原子訊號。而另有 127.44, 127.44, 127.76, 128.80 及 128.80 之訊號，則初步歸屬於苯環上 5 個三級碳之碳原子訊號。此外，由分子式  $C_{20}H_{18}N_2O_3$  可知化合物 5 一共有 20 個碳原子，故推得一共有 7 個四級碳。

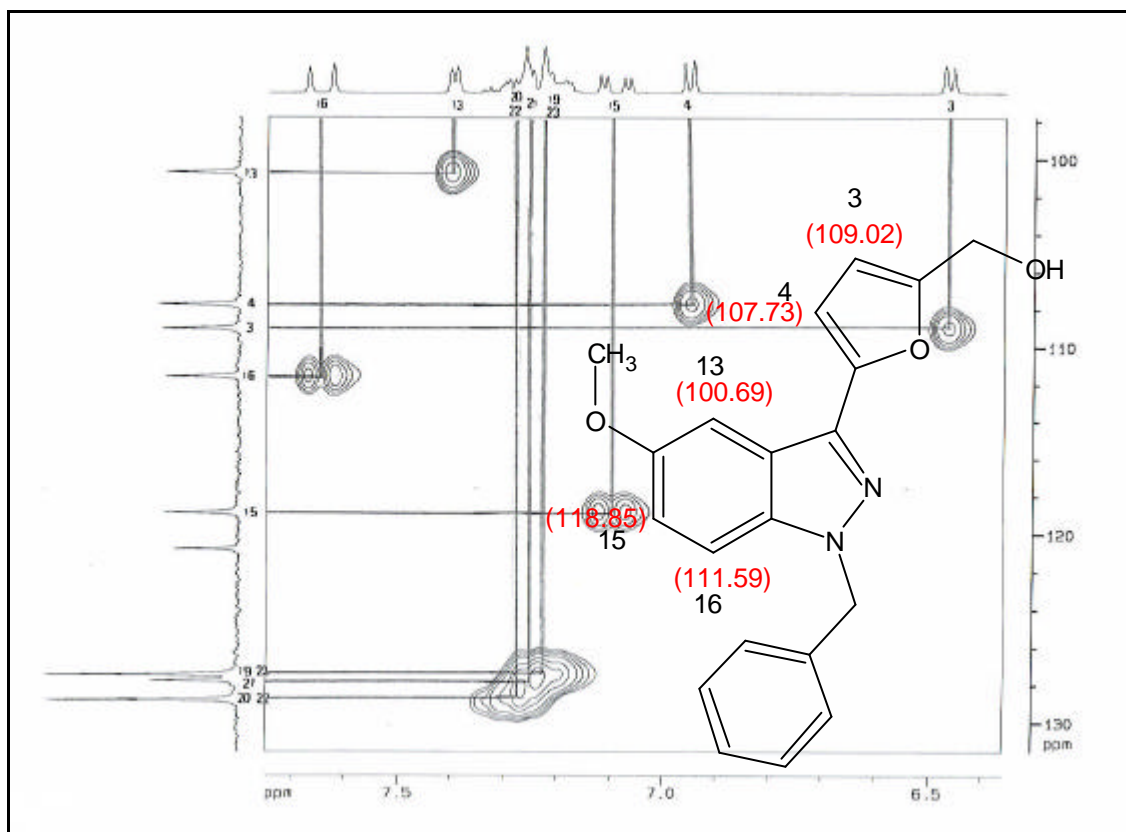


圖 5-6c 化合物 5 之 HMBC 圖譜

至於其它芳香環上的三級碳與四級碳之碳原子訊號的歸屬，則參照 HMBC 圖譜判斷如下：

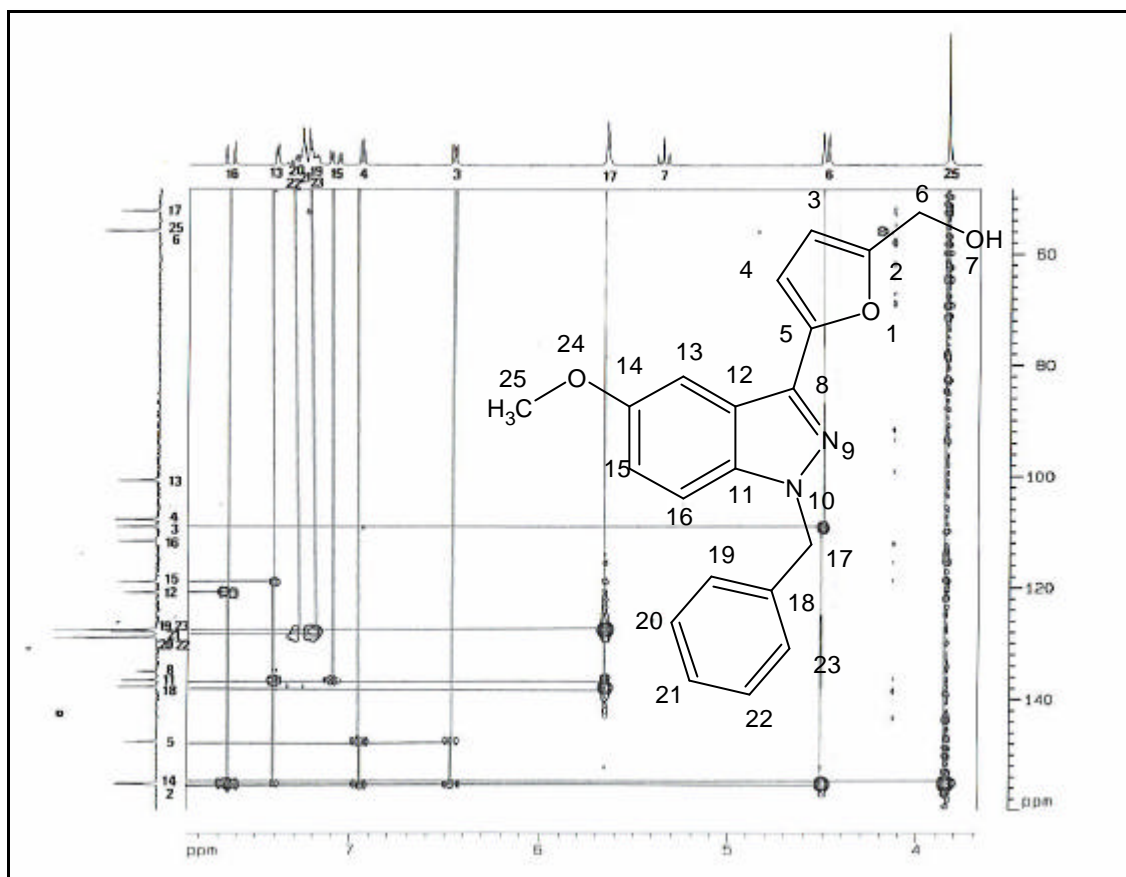


圖 5-7a 化合物 5 之 HMBC 圖譜

首先, C-13 ( 100.69) 與 H-15 ( 7.10) 有  $^3J$  遠程偶合關係 (correlation); C-4 ( 107.73) 與 H-3 ( 6.47) 有  $^2J$  correlation; C-3 ( 109.02) 與 H-4 ( 6.96) 及 H-6 ( 4.50) 分別有  $^2J$  及  $^3J$  correlation; C-15 ( 118.85) 與 H-13 ( 7.40) 及 H-16 ( 7.65) 分別有  $^3J$  及  $^2J$  correlation。而在 120.77 因與 H-16 ( 7.65) 有  $^3J$  correlation, 故初步臆測可能為 C-12 或 C-14 之碳原子訊號, 之後再經由圖譜上其它訊息來佐證為哪一個碳原子訊號。次之, 在 127.44 因與 H-17 ( 5.65) 有  $^3J$  correlation, 且 127.44 為一組重疊之碳原子訊號, 故應歸屬為 C-19 及 C-23 之碳原子訊號, 再配合先前之 HMQC 圖譜, 得知 7.19 – 7.23 (2H, *m*) 應歸屬為 H-19 及 H-23 之質子訊號, 而且 C-17 ( 52.30) 與 H-19, 23 ( 7.19 – 7.23) 有  $^3J$  correlation。

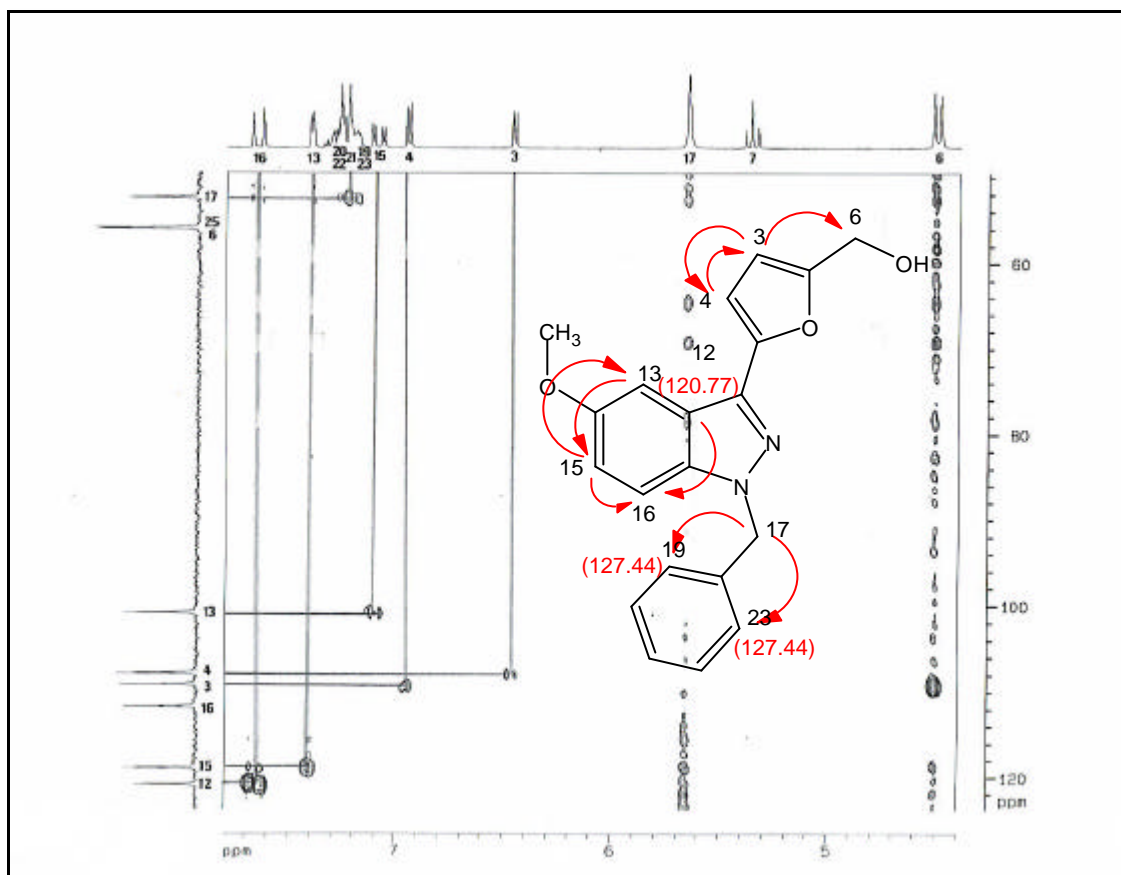


圖 5-7b 化合物 5 之 HMBC 圖譜

再者，因 127.76 與 H-19,23 ( 7.19 – 7.23) 有  $^3J$  correlation, 因此歸屬於 C-21 之碳原子訊號; 而 C-21 ( 127.76) 與 7.29 – 7.30 (2H, *m*) 有  $^2J$  correlation, 所以推測應為 H-20 及 H-22 之質子訊號, 以及配合 HMQC 圖譜, 得知另一組重疊之碳原子訊號 128.80 應歸屬於 C-20 及 C-22 之碳原子訊號, 而 7.25 – 7.27 (1H, *m*) 應歸屬為 H-21 之質子訊號。而在 136.49 因與 H-17 ( 5.65), H-15 ( 7.10) 及 H-13 ( 7.40) 有  $^3J$  correlation, 所以歸屬於 C-11 之碳原子訊號。而 137.67 因與 H-17 ( 5.65) 及 H-20, 22 ( 7.19 – 7.23) 分別有  $^2J$  及  $^3J$  correlation, 所以歸屬於 C-18 之碳原子訊號。而 147.51 因與 H-3 ( 6.47) 及 H-4 ( 6.96) 分別有  $^3J$  及  $^2J$  correlation, 所以歸屬於 C-5 之碳原子訊號。

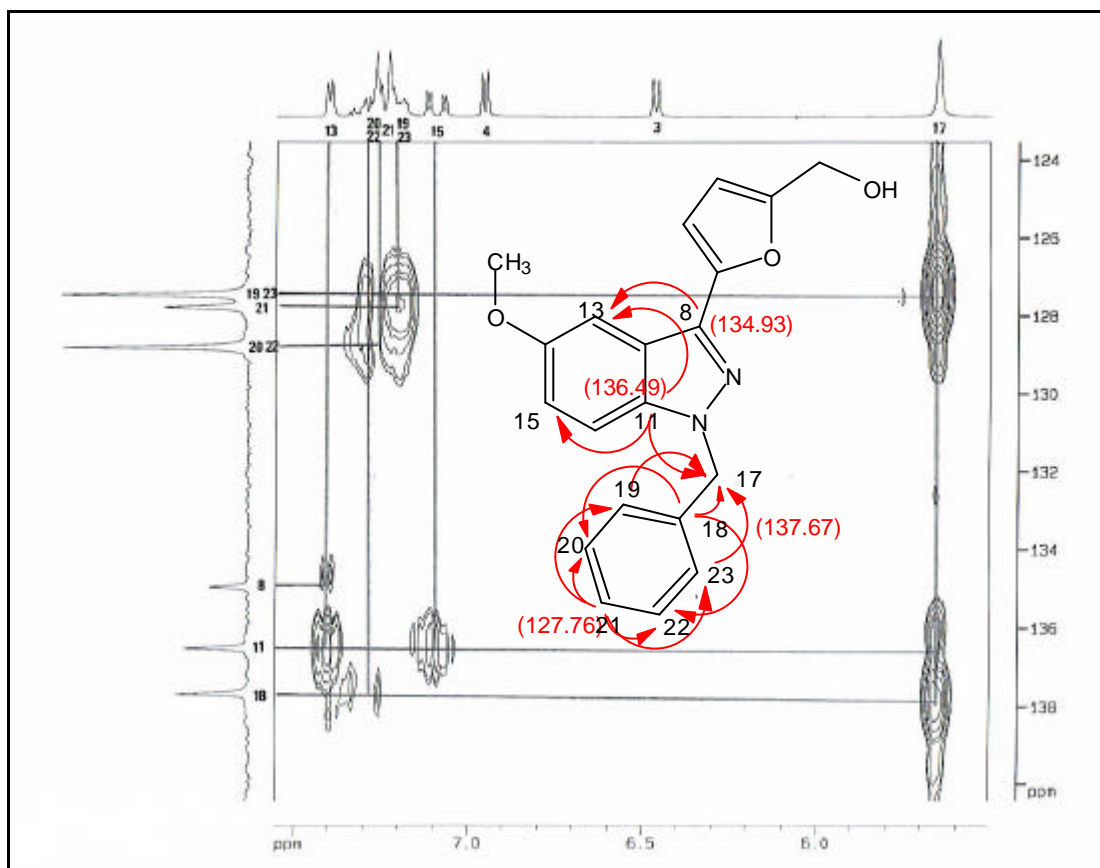


圖 5-7c 化合物 5 之 HMBC 圖譜

此外，在 155.13 因與 H-25 ( 3.84), H-13 ( 7.40)及 H-16 ( 7.65)分別有  $^3J$ ,  $^2J$  及  $^3J$  correlation，應歸屬於 C-14 之碳原子訊號；因此，120.77 應歸屬於 C-12 之碳原子訊號。而在 155.30 因分別與 H-6 ( 4.50), H-3 ( 6.47)及 H-4 ( 6.96)有  $^2J$ ,  $^2J$  及  $^3J$  correlation，故應歸屬於 C-2 之碳原子訊號。由分子式  $C_{20}H_{18}N_2O_3$  得知，最後剩餘一個碳原子訊號 134.93 因與 H-13 ( 7.40) 有  $^3J$  correlation，則應歸屬於 C-8 之碳原子訊號。

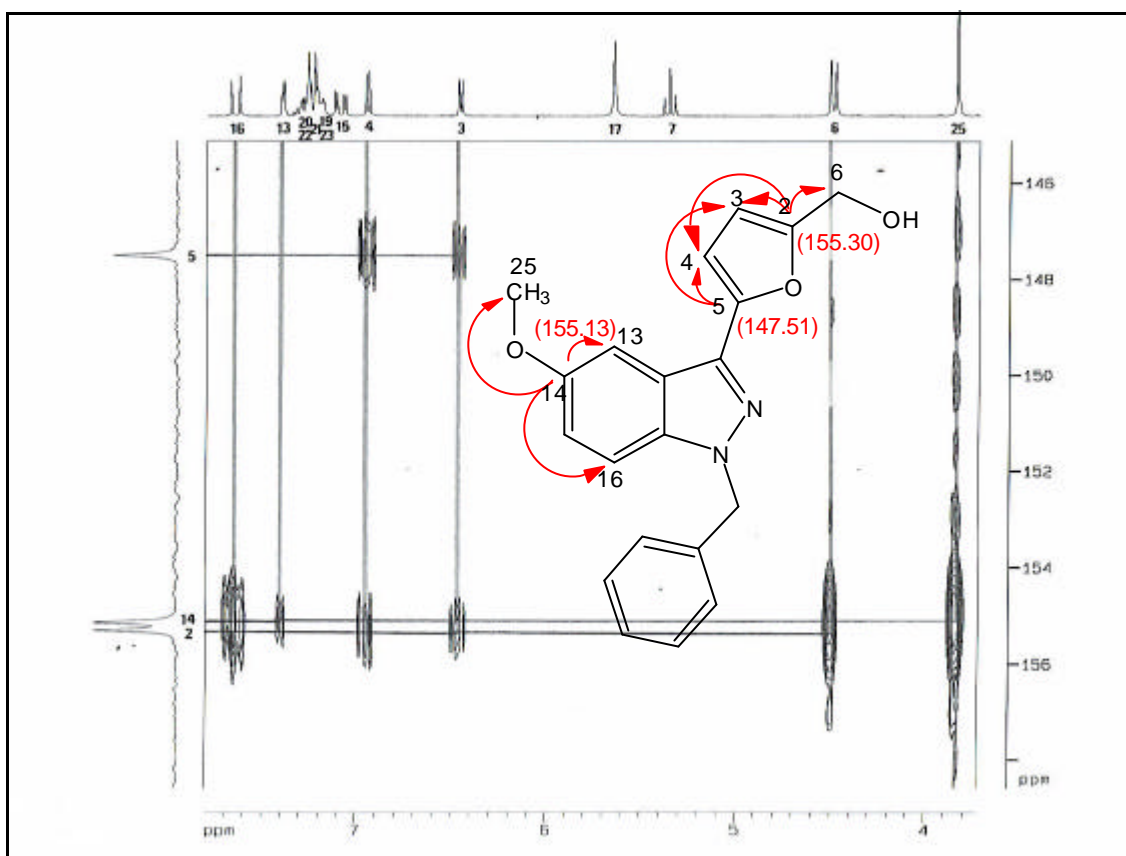
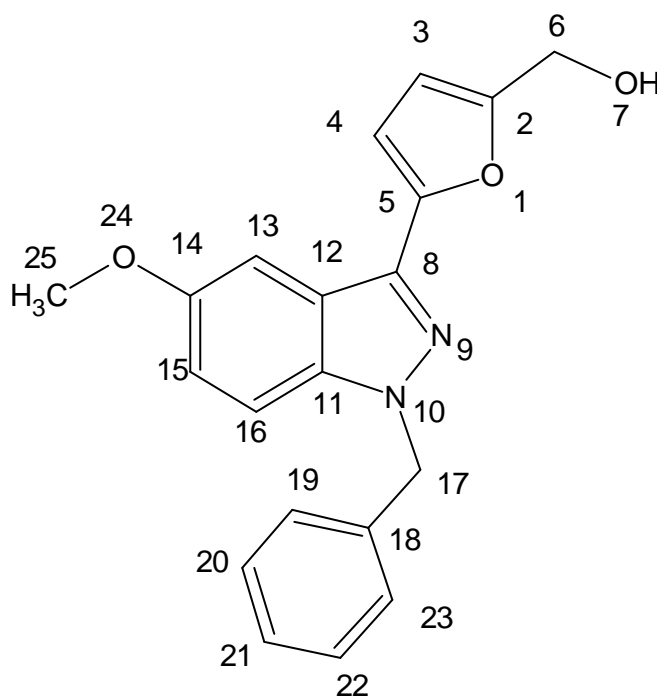


圖 5-7d 化合物 5 之 HMBC 圖譜

最後將化合物 5 之各種NMR圖譜列表(Table 2)如下：



化合物 5

Table 2 NMR spectral data of 化合物 5

number	moiety	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H - <sup>1</sup> H COSY	HMQC	HMBC
1	O					
2	C		155.30			H-3 ( <sup>2</sup> J), H-4 ( <sup>3</sup> J), H-6 ( <sup>2</sup> J)
3	CH	6.47 ( <i>d</i> , 3.2)	109.02	H-4	C-3	H-4 ( <sup>2</sup> J), H-6 ( <sup>3</sup> J)
4	CH	6.96 ( <i>d</i> , 3.2)	107.73	H-3	C-4	H-3 ( <sup>2</sup> J)
5	C		147.51			H-3 ( <sup>3</sup> J), H-4 ( <sup>2</sup> J)
6	CH <sub>2</sub>	4.50 ( <i>d</i> , 5.8)	55.93		C-6	
7	OH	5.36 ( <i>t</i> , 5.8)				
8	C		134.93			H-13 ( <sup>3</sup> J)
9	N					
10	N					
11	C		136.49			H-13 ( <sup>3</sup> J), H-15 ( <sup>3</sup> J), H-17 ( <sup>3</sup> J)
12	C		120.77			H-16 ( <sup>3</sup> J)
13	CH	7.40 ( <i>d</i> , 2.2)	100.69	H-15 <sup>L</sup>	C-13	H-15 ( <sup>3</sup> J)
14	C		155.13			H-13 ( <sup>2</sup> J), H-15 ( <sup>2</sup> J), H-16 ( <sup>3</sup> J), H-25 ( <sup>3</sup> J)
15	CH	7.10 ( <i>dd</i> , 2.2, 9.1)	118.85	H-13 <sup>L</sup> , H-16	C-15	H-13 ( <sup>3</sup> J), H-16 ( <sup>2</sup> J)
16	CH	7.65 ( <i>d</i> , 9.1)	111.59	H-15	C-16	
17	CH <sub>2</sub>	5.65 ( <i>s</i> )	52.30		C-17	H-19 ( <sup>3</sup> J), H-23 ( <sup>3</sup> J)
18	C		137.67			H-17 ( <sup>2</sup> J)
19	CH	7.19 - 7.23 ( <i>m</i> )	127.44	H-20	C-19	H-17 ( <sup>3</sup> J)
20	CH	7.29 - 7.30 ( <i>m</i> )	128.80	H-19	C-20	
21	CH	7.25 - 7.27 ( <i>m</i> )	127.76		C-21	H-19 ( <sup>3</sup> J), H-20 ( <sup>2</sup> J), H-22 ( <sup>2</sup> J), H-23 ( <sup>3</sup> J)
22	CH	7.29 - 7.30 ( <i>m</i> )	128.80	H-23	C-22	
23	CH	7.19 - 7.23 ( <i>m</i> )	127.44	H-22	C-23	H-17 ( <sup>3</sup> J)
24	O					
25	CH <sub>3</sub>	3.84 ( <i>s</i> )	55.83		C-25	

<sup>L</sup> : long range coupling

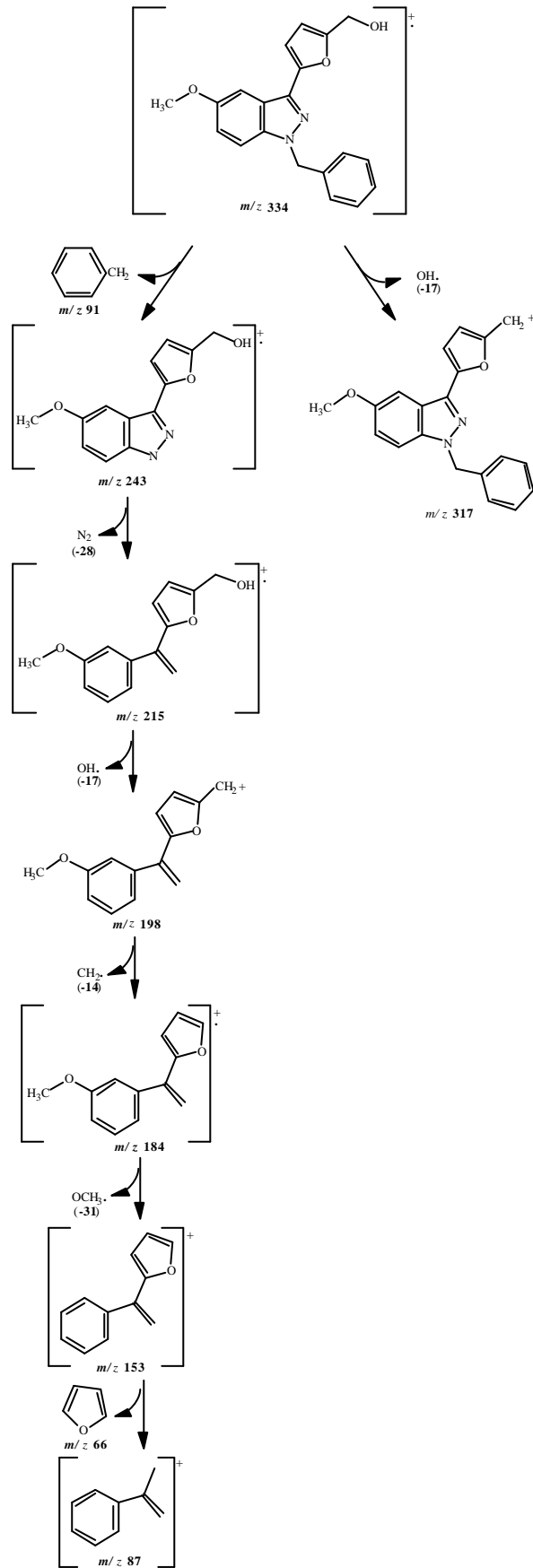


圖 5-1b 化合物 5 之分子離子峰等裂解之相對離子峰

## II. 1-Benzyl-3-(5-substituted-2-furyl)-5-methoxy-1*H*-indazole 衍生物 (8a – 8d, 9a – 9h, 10a – 10f)之合成

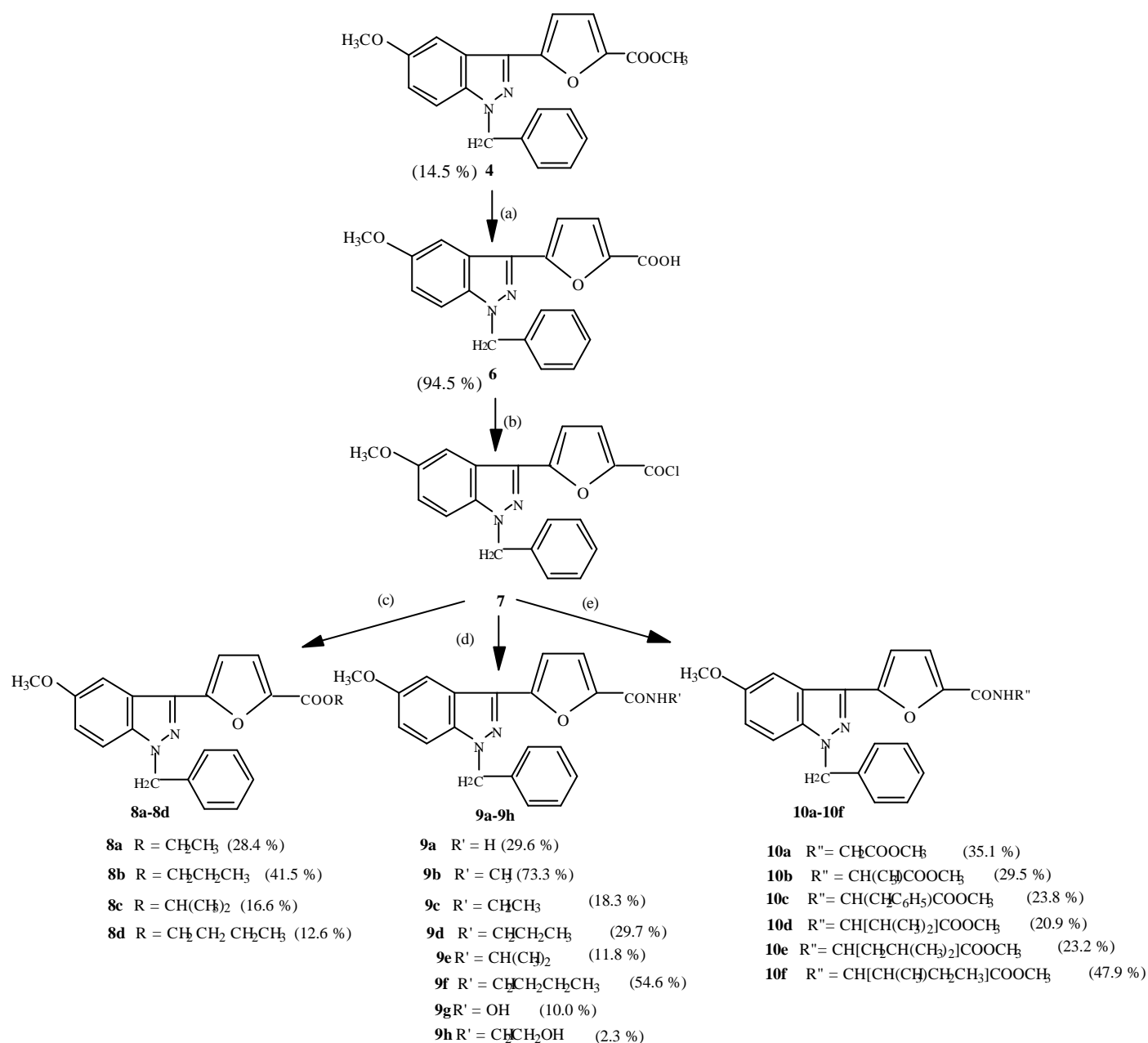
如 Scheme 7<sup>51,52</sup> 所示，將上節所記述之化合物 4 與氫氧化鈉水溶液進行水解反應，即形成 5-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-2-furoic acid (6)，再與二氯亞硫醯(thionyl chloride)進行氯化(chlorination)反應，即可形成 5-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-2-furoyl chloride (7)，分別與各種醇類、胺類和胺基酸甲酯類進行反應，即可順利得到相對應的酯類(8a – 8d)、胺類(9a – 9h)及胺基酸甲酯類(10a – 10f)產物。

其中，在合成化合物 9g 之過程中，因羥氨(hydroxylamine)的結構同時擁有-NH<sub>2</sub> 及-OH 兩個可與化合物 7 反應的官能基，而因為-NH<sub>2</sub> 之反應性比較強，所以著者將過量的 hydroxylamine 置於三頸瓶中，於室溫下緩慢滴加含有化合物 7 之甲苯(toluene)溶液，即可得到單一產物 9g。

再者，10d 及 10e 因受胺基酸甲酯上不對稱碳之影響，致使 dimethyl 的化學位移不盡相同，此為 10d 及 10e 之特色。

以上所合成之衍生物以 9b 及 10a 為例從事其結構分析詳述如下。





**Scheme 7.** (a) NaOH, MeOH, H<sub>2</sub>O ; (b) SOCl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ; (c) R-OH, toluene, ;  
 (d) NH<sub>2</sub>R', toluene ; (e) NH<sub>2</sub>R''(R'' = amino acid methyl ester), NaOH, H<sub>2</sub>O, toluene

## II-1. 5-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-*N*-methyl-2-furamide (**9b**) 之合成

依照 Scheme 7 之步驟，通入甲氨氣體即可得化合物 **9b**。

## II-2. 化合物 **9b** 之結構解析

化合物 **9b** 為黃色細小針狀結晶， $R_f$  值(正己烷:乙酸乙酯=1:2)為 0.29，熔點 88.5–90.0 。

### 質譜(EIMS) (圖 9b-1a)：

由其分子離子峰 ( $m/z$  361) 及元素分析結果得知此化合物之分子式為  $C_{21}H_{19}N_3O_3$ ，且其分子離子峰等裂解之相對離子峰(圖 9b-1b) 與預期相符，而其他化合物(**9a** - **9h**)裂解情況類同。

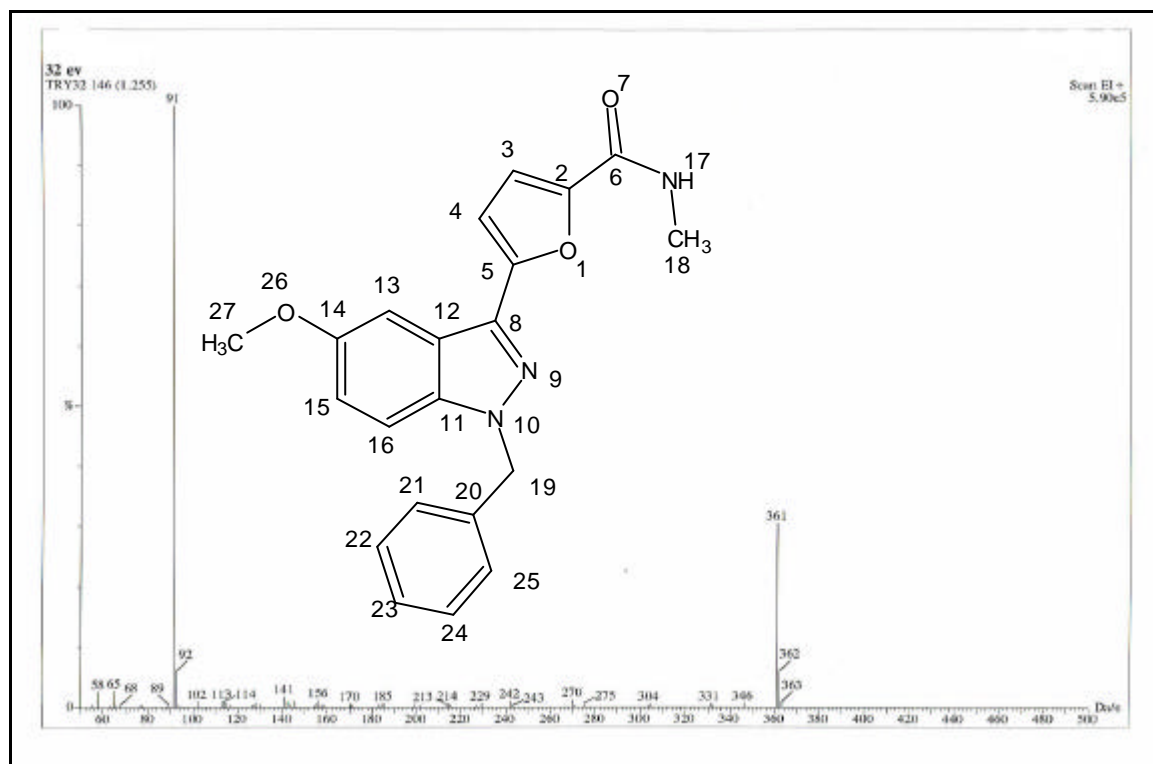


圖 9b-1a 化合物 **9b** 之質譜(EIMS)

### UV 光譜：

在 340.1 nm ( $\log e = 4.21$ )、221.5 nm ( $\log e = 4.52$ )及 205.5 nm ( $\log e = 4.63$ )處有最大吸收。

### IR 光譜(圖 9b-2) :

在  $3301.3\text{ cm}^{-1}$  有 amino group 的吸收帶,  $1651.0\text{ cm}^{-1}$  有 carbonyl group 的吸收帶, 在  $1577.8\text{ cm}^{-1}$  有 imino group 的吸收帶。

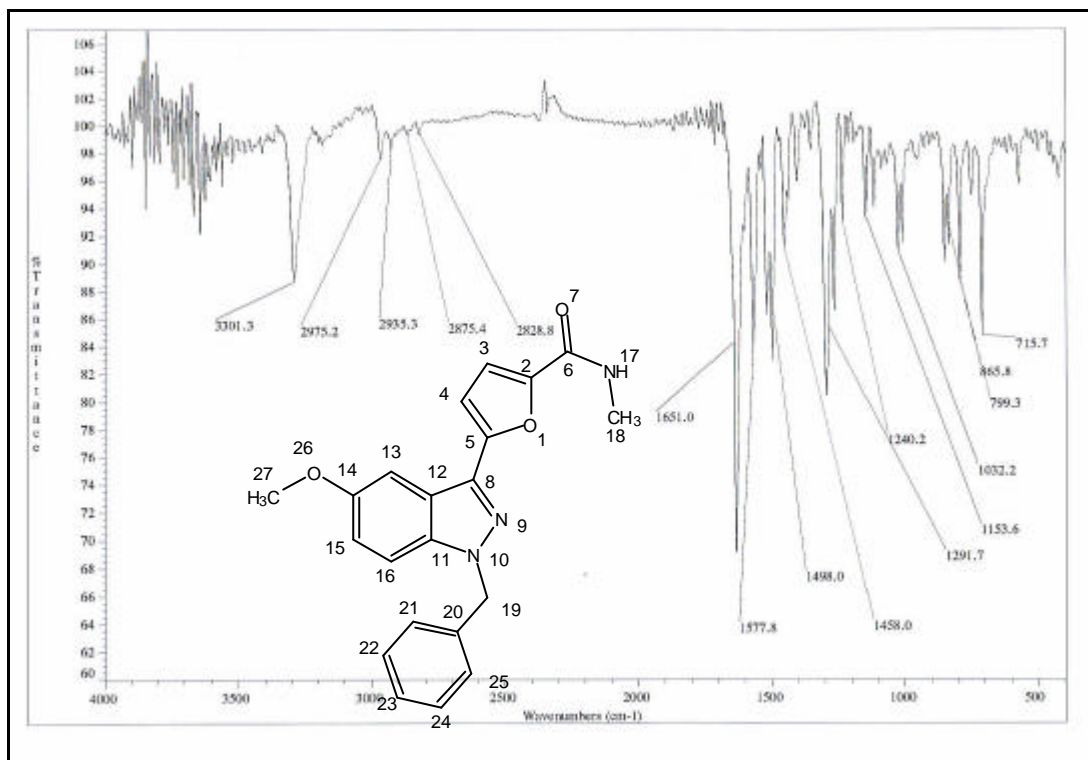


圖 9b-2 化合物 9b 之紅外線光譜(IR)

### NMR 圖譜 :

在 NMR 溶媒之選擇中, 著者以  $\text{DMSO-}d_6$  作為化合物 9b 之 NMR 溶媒, 並解析此圖譜。

$^1\text{H-NMR}$  圖譜(圖 9b-3) : 由其積分值顯示此化合物有 19 個質子訊號, 此與分子式為  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$  相符合。而由其化學位移、偶合情形及配合  $^1\text{H-}^1\text{H COSY}$  圖譜(圖 9b-4a, 9b-4b), 將各個質子訊號歸屬如下: 首先, 因受 amide 拉電子的影響, 致使質子訊號往較低磁場移動, 而出現於高磁場的  $2.80$  (3H, *d*,  $J = 4.6\text{ Hz}$ ), 則應歸屬於 formamide group H-18 之質子訊號。其次, 因分別受陰電性原子 O 與 N 的影響, 而分別在較低磁場出現的  $3.87$  (3H, *s*) 與  $5.69$  (2H, *s*), 則分別歸屬於 methoxy group H-27 與 benzyl group H-19 之質子訊號。

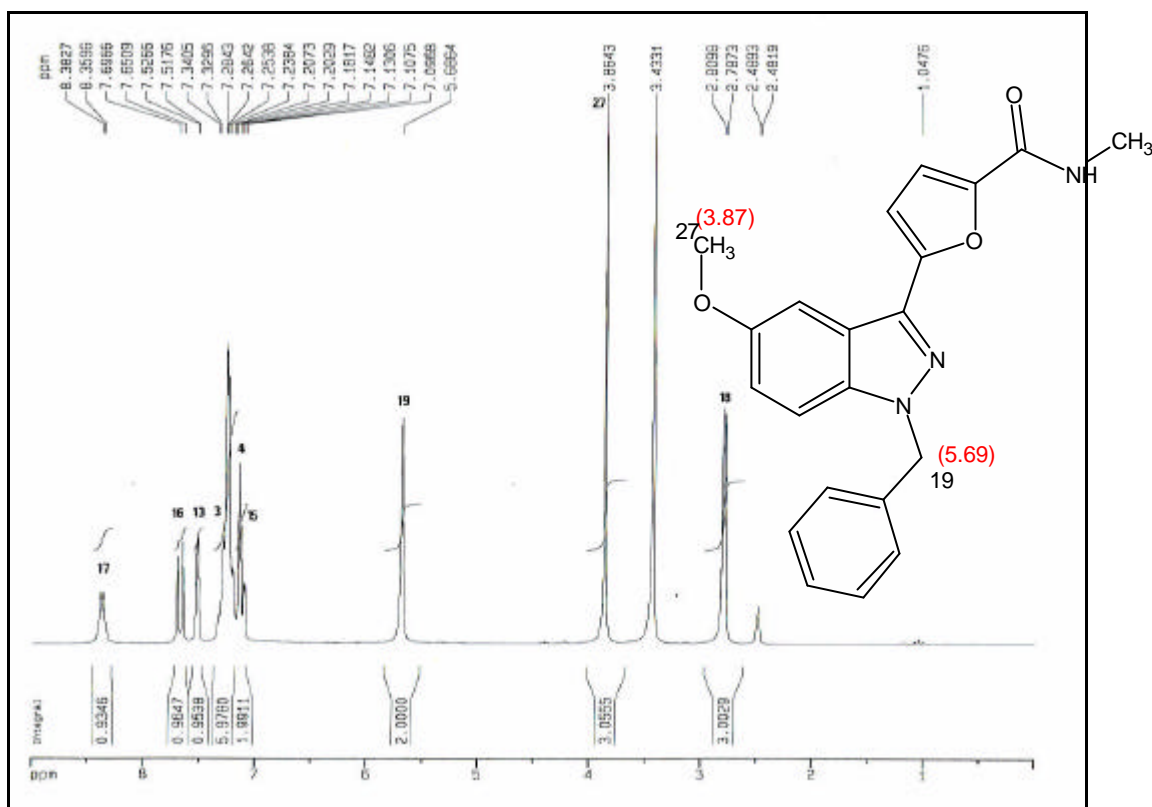


圖 9b-3 化合物 **9b** 之  $^1\text{H-NMR}$  圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

而? 喃環上 H-4 與 H-3 之質子訊號, 因受 amide 拉電子的影響, 致使質子訊號往較低磁場移動, 分別出現於低磁場的 7.14 (1H, *d*,  $J = 3.5$  Hz) 與 7.25 – 7.27 (1H, *m*)。再者, 於 7.14 – 7.34 (5H, *m*) 則為苯環之質子訊號, 其初步歸屬為 H-21, H-22, H-23, H-24 及 H-25 之質子訊號。此外, 在 indazole 雜環上之 H-15 及 H-13, 因受 indazole 雜環上之甲氧基推電子的影響, 致使質子訊號往較高磁場移動, 而分別出現於低磁場的 7.13 (1H, *dd*,  $J_{\text{H-15,13}} = 2.2$  Hz,  $J_{\text{H-15,16}} = 9.1$  Hz) 及 7.53 (1H, *d*,  $J_{\text{H-15,13}} = 2.2$  Hz) 之訊號; 而 7.67 (1H, *d*,  $J_{\text{H-15,16}} = 9.1$  Hz) 則歸屬於 H-16 之質子訊號。最後, 因受拉電子基 amide 之影響, H-17 之質子訊號往低磁場移動, 出現於最低磁場的 8.37 (1H, *q*,  $J = 4.6$  Hz)。

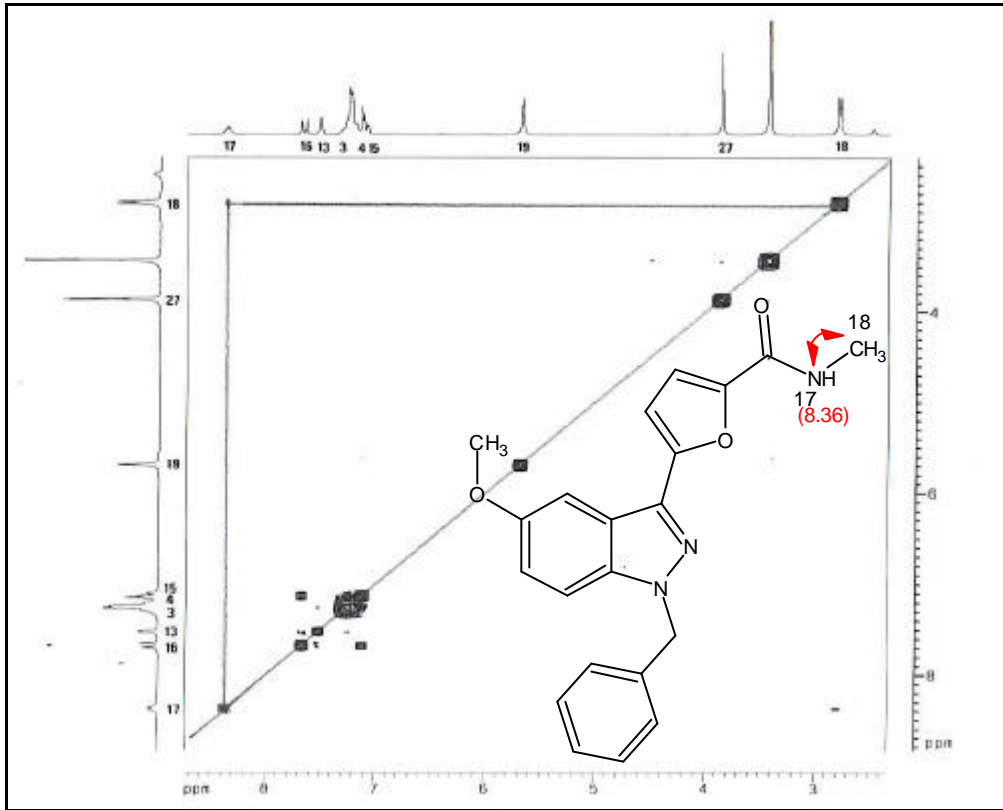


圖 9b-4a 化合物 9b 之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜

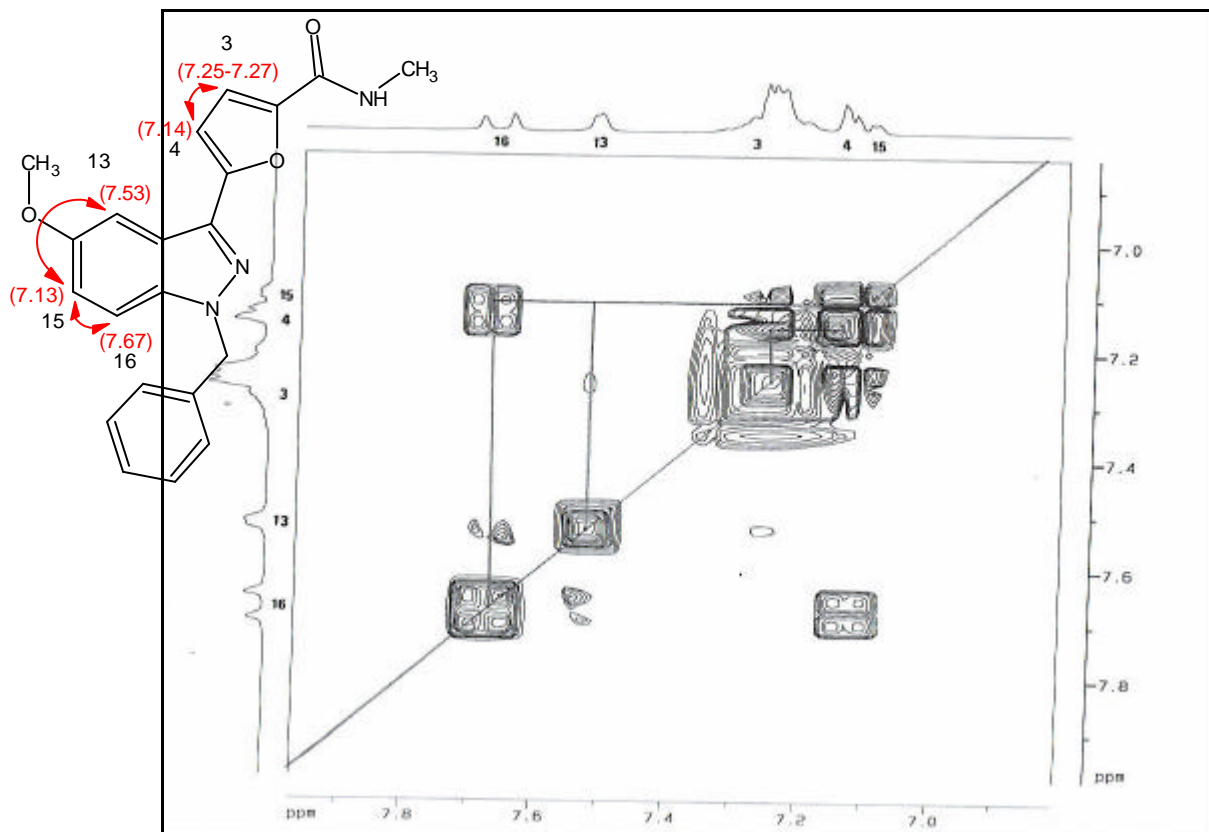


圖 9b-4b 化合物 9b 之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜

$^{13}\text{C}$ -NMR 圖譜(圖 9b-5)：顯示有 19 個碳原子訊號，並配合分子式  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ ，得知化合物 **9b** 一共有 21 個碳原子，故推測一共有 2 組碳原子訊號重疊。

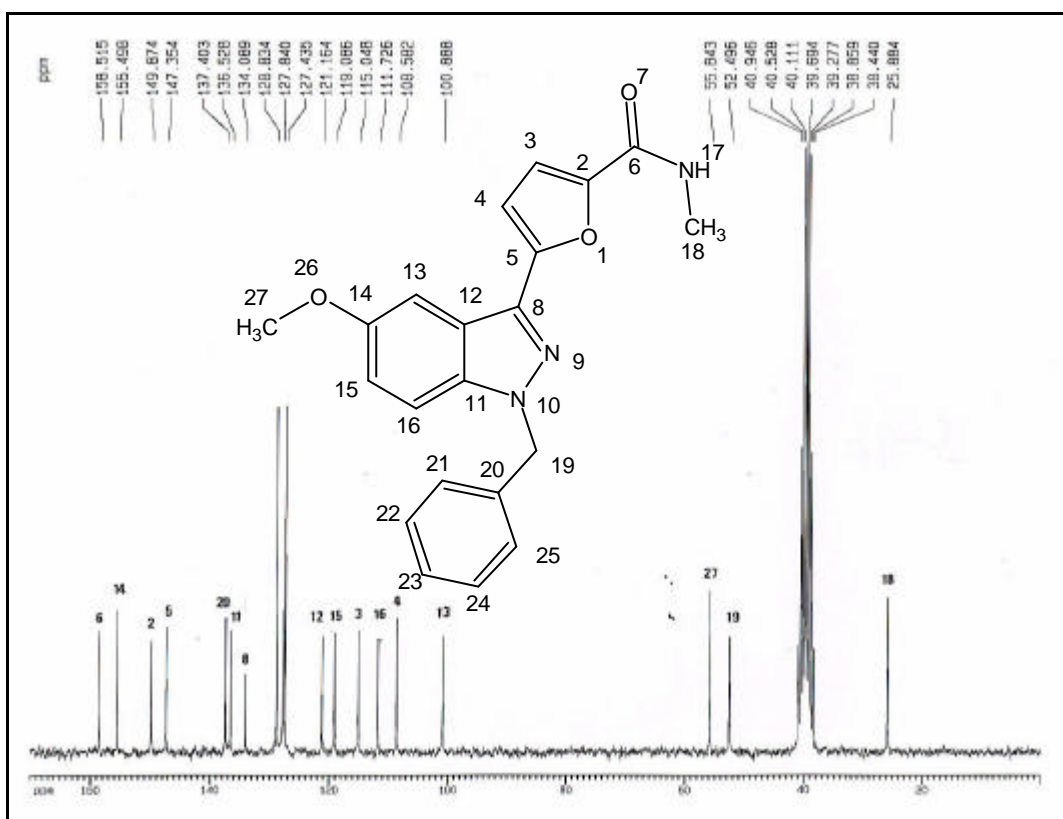


圖 9b-5 化合物 **9b** 之  $^{13}\text{C}$ -NMR 圖譜(DMSO- $d_6$ , 50 MHz)

HMQC 圖譜(圖 9b-6a, 9b-6b)及 HMBC 圖譜(圖 9b-7a, 9b-7b, 9b-7c, 9b-7d)：

依與氫譜之相關，著者首先將 25.88, 52.50 及 55.84 之訊號，分別歸屬為 formamide group C-18, benzyl group C-19 及 methoxy group C-27 之碳原子訊號。

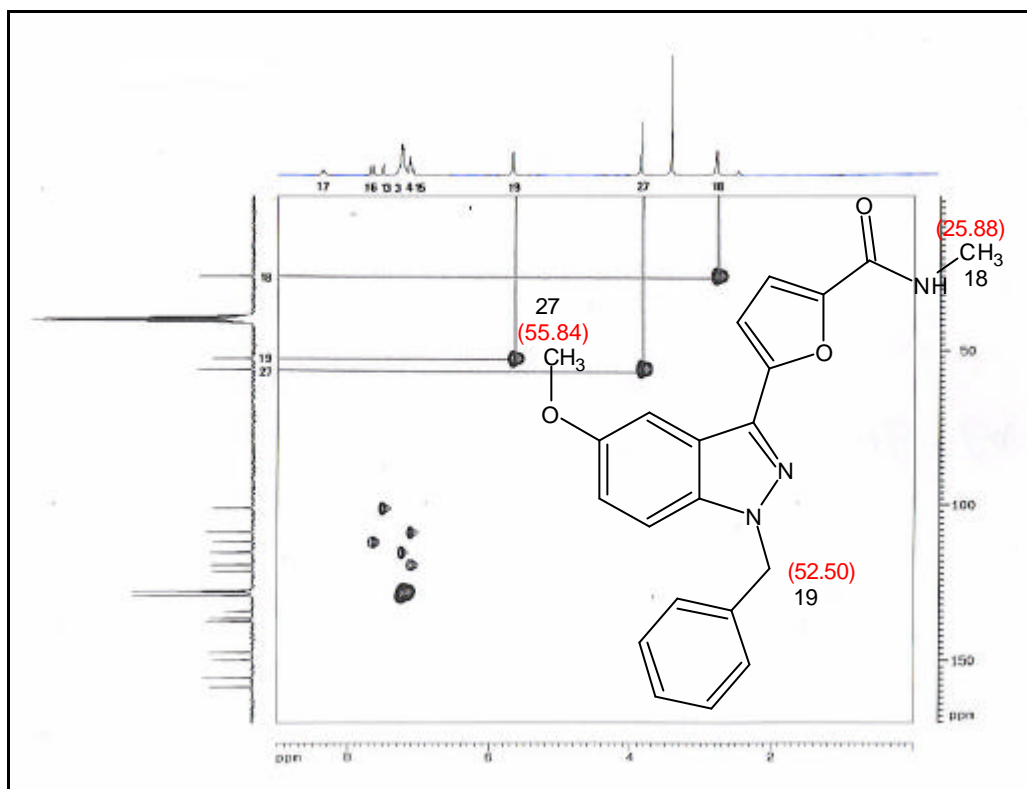


圖 9b-6a 化合物 9b 之 HMQC 圖譜

次之，在 108.58 與 115.05 之訊號，則依序歸屬於？喃環上三級碳 C-4 與 C-3 之碳原子訊號。再者，將 100.89, 111.73 及 119.09 之訊號，則依序歸屬於 indazole 雜環上三級碳 C-13, C-16 及 C-15 之碳原子訊號。而另有 127.44, 127.44, 127.84, 128.83 及 128.83 之訊號，則初步歸屬於苯環上 5 個三級碳之碳原子訊號。此外，由分子式  $C_{21}H_{19}N_3O_3$  得知化合物 9b 一共有 21 個碳原子，故推得一共有 8 個四級碳。

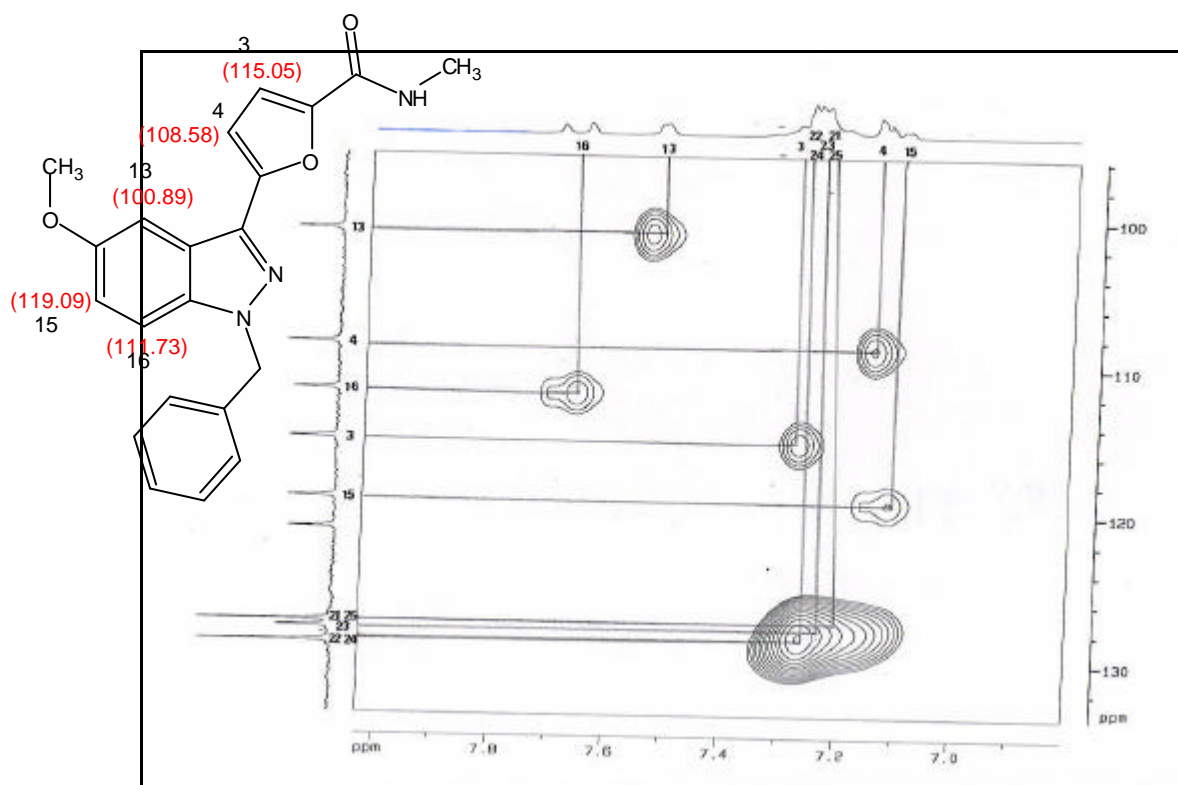


圖 9b-6b 化合物 9b 之 HMQC 圖譜

至於其它芳香環上的三級碳與四級碳之碳原子訊號的歸屬,則參照 HMBC 圖譜判斷如下:首先, C-18 ( 25.88)與 H-17 ( 8.36)有  $^2J$  correlation。而 C-19 ( 52.50)與 7.18 – 7.22 (2H, *m*)有  $^3J$  correlation, 得知 7.18 – 7.22 (2H, *m*)應歸屬為 H-21 及 H-25 之質子訊號,再配合先前之 HMQC 圖譜,得知一組重疊之碳原子訊號 127.44, 應歸屬為 C-21 及 C-25 之碳原子訊號。



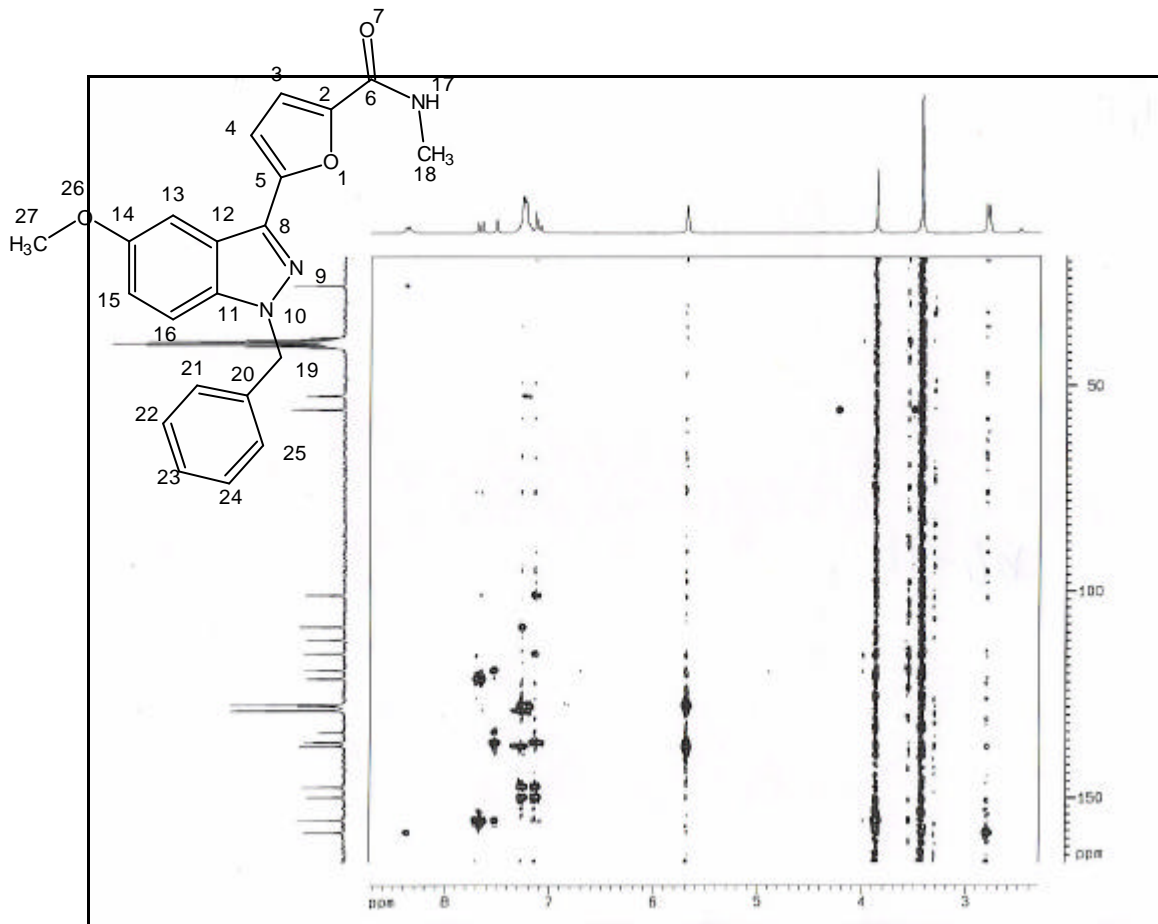


圖 9b-7a 化合物 9b 之 HMBC 圖譜

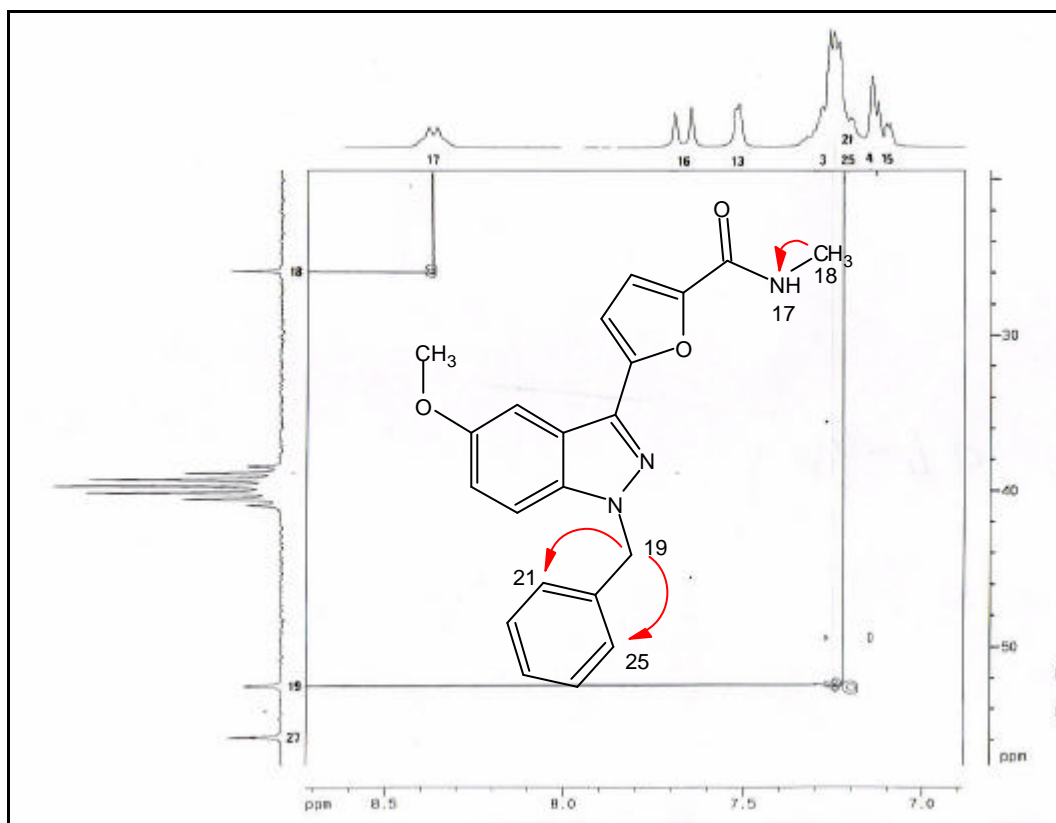


圖 9b-7b 化合物 9b 之 HMBC 圖譜

C-13 ( 100.89)與 H-15 ( 7.13)有  $^3J$  correlation; C-4 ( 108.58)與 H-3 ( 7.25–7.27)有  $^2J$  correlation; C-3 ( 115.05)與 H-4 ( 7.14)有  $^2J$  correlation; C-15 ( 119.09)與 H-13 ( 7.53)有  $^3J$  correlation。而在 121.16 因與 H-16 ( 7.67)有  $^3J$  correlation, 故初步臆測可能為 C-12 或 C-14 之碳原子訊號, 之後再經由圖譜上其它訊息來佐證為哪一個碳原子之訊號。次之, C-21, 25 ( 127.44)與 H-19 ( 5.69)及 7.27–7.34 (2H, *m*)分別有  $^3J$  及  $^2J$  correlation, 且配合 HMQC 圖譜, 128.83 為一組重疊之碳原子訊號, 故應歸屬為 C-22 及 C-24 之碳原子訊號。再者, 因 127.84 與 H-21, 25 ( 7.18–7.22)有  $^3J$  correlation, 因此歸屬於 C-23 之碳原子訊號, 再配合 HMQC 圖譜, 可知 7.22–7.25 (1H, *m*)應歸屬於 H-23 之質子訊號; 而 C-22, 24 ( 128.83)與 H-21, 25 ( 7.18–7.22)及 H-24, 22 ( 7.27–7.34)分別有  $^2J$  及  $^3J$  correlation, 而在 136.53 因與 H-19 ( 5.69), H-15 ( 7.13)及 H-13 ( 7.53)有  $^3J$  correlation, 故歸屬於 C-11 之碳原子訊號。而 137.40 因與 H-19 ( 5.69)及 H-22, 24 ( 7.27–7.34)分別有  $^2J$  及  $^3J$  correlation, 所以歸屬於 C-22 之碳原子訊號 而在 147.35 因與 H-4 ( 7.14)及 H-3 ( 7.25–7.27)分別有  $^2J$  及  $^3J$  correlation, 所以歸屬於 C-5 之碳原子訊號。

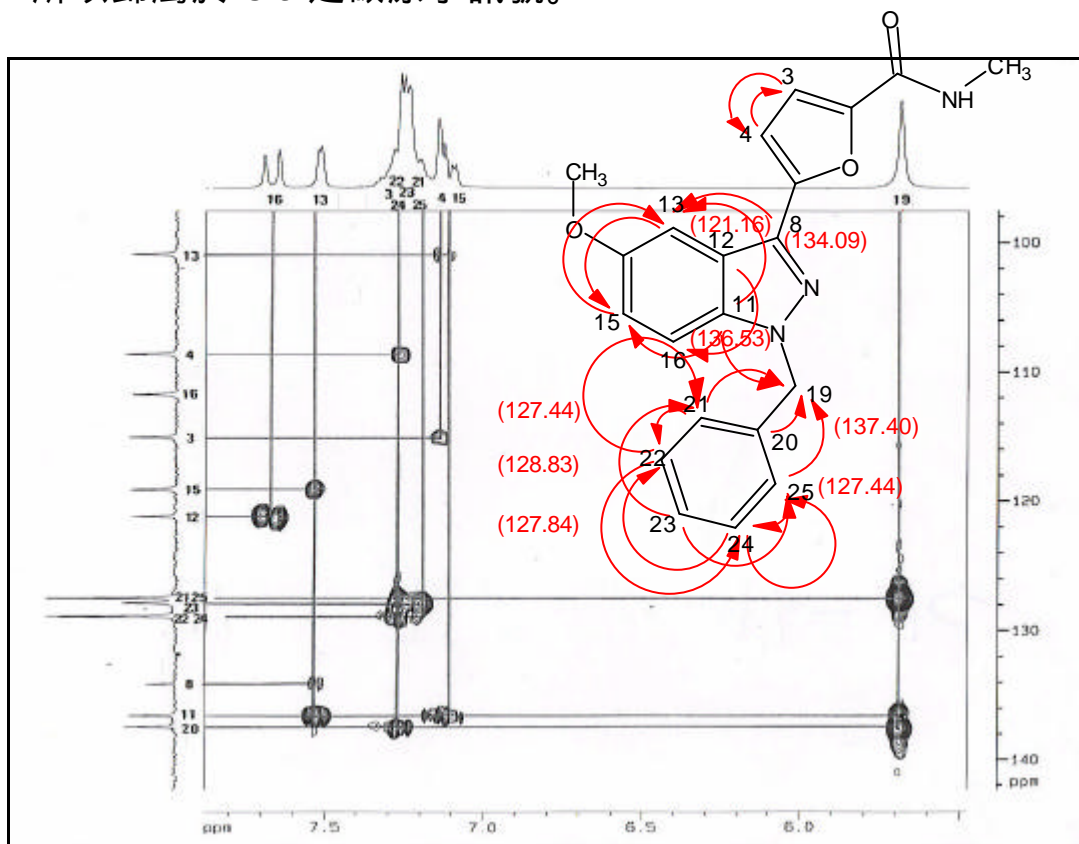


圖 9b-7c 化合物 9b 之 HMBC 圖譜

在 149.87 因分別與 H-4 ( 7.17)及 H-3 ( 7.25 – 7.27)有  $^3J$  及  $^2J$  correlation, 故應歸屬於 C-2 之碳原子訊號。此外, 在 155.50 因與 H-27 ( 3.87), H-13 ( 7.53)及 H-16 ( 7.67)分別有  $^3J$ ,  $^2J$  及  $^3J$  correlation, 應歸屬於 C-14 之碳原子訊號; 因此, 121.16 應歸屬於 C-12 之碳原子訊號。而 158.52 因與 H-18 ( 2.80)及 H-17 ( 7.67)分別有  $^3J$  及  $^2J$  correlation, 故應歸屬於 C-6 之碳原子訊號。而由分子式  $C_{21}H_{19}N_3O_3$  得知, 最後一個碳原子訊號 134.09 因與 H-13 ( 7.53)有  $^3J$  correlation, 應歸屬於 C-8 之碳原子訊號。

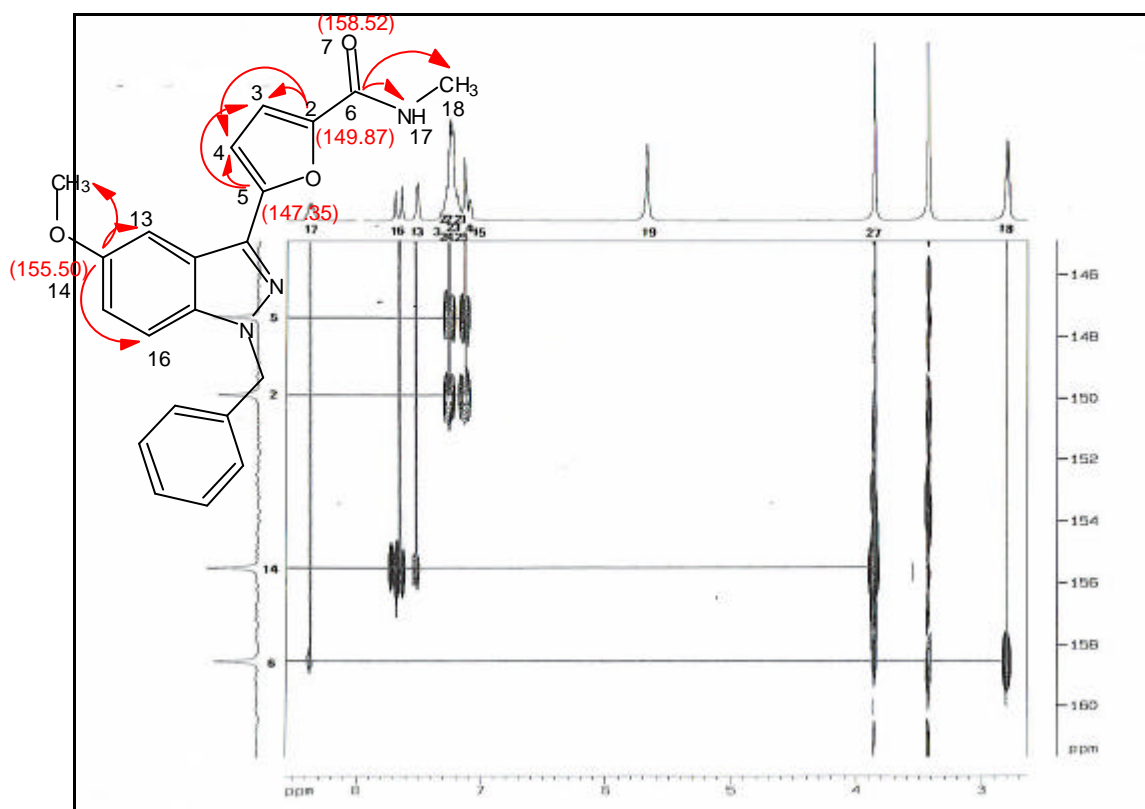
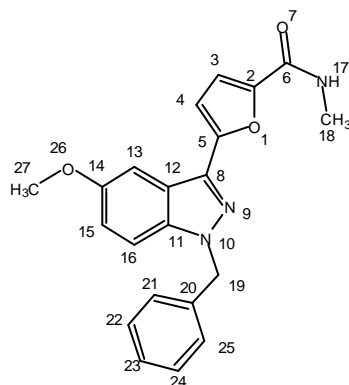


圖 9b-7d 化合物 9b 之 HMBC 圖譜

最後將化合物 9b 之各種 NMR 圖譜列表 (Table 3) 如下：



化合物 9b

**Table 3** NMR spectral data of 化合物 9b

number	moiety	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ COSY	HMQC	HMBC
1	O					
2	C		149.87			H-3 ( $^2J$ ), H-4 ( $^3J$ )
3	CH	7.25 – 7.27 ( <i>m</i> )	115.05	H-4	C-3	H-4 ( $^2J$ )
4	CH	7.14 ( <i>d</i> , 3.5)	108.58	H-3	C-4	H-3 ( $^2J$ )
5	C		147.35			H-3 ( $^3J$ ), H-4 ( $^2J$ )
6	C		158.52			H-17 ( $^2J$ ), H-18 ( $^3J$ )
7	O					
8	C		134.09			H-13 ( $^3J$ )
9	N					
10	N					
11	C		136.53			H-13 ( $^3J$ ), H-15 ( $^3J$ ), H-19 ( $^3J$ )
12	C		121.16			H-16 ( $^3J$ )
13	CH	7.53 ( <i>d</i> , 2.2)	100.89	H-15 <sup>L</sup>	C-13	H-15 ( $^3J$ )
14	C		155.50			H-13 ( $^2J$ ), H-16 ( $^3J$ ), H-27 ( $^3J$ )
15	CH	7.13 ( <i>dd</i> , 2.2, 9.1)	119.09	H-13 <sup>L</sup> , H-16	C-15	H-13 ( $^3J$ )
16	CH	7.67 ( <i>d</i> , 9.1)	111.73	H-15	C-16	
17	NH	8.36 ( <i>q</i> , 4.6)				
18	CH <sub>3</sub>	2.80 ( <i>d</i> , 4.6)	25.88		C-18	H-17 ( $^2J$ )
19	CH <sub>2</sub>	5.69 ( <i>s</i> )	52.50		C-19	H-21 ( $^3J$ ), H-25 ( $^3J$ )
20	C		137.40			H-19 ( $^2J$ ), H-22 ( $^3J$ ), H-24 ( $^3J$ )
21	CH	7.18 – 7.22 ( <i>m</i> )	127.44	H-22	C-21	H-19 ( $^3J$ ), H-22 ( $^2J$ )
22	CH	7.27 – 7.34	128.83	H-21	C-22	H-21 ( $^2J$ ), H-24

		( <i>m</i> )				( <sup>3</sup> <i>J</i> )
23	CH	7.27 - 7.30 ( <i>m</i> )	127.84		C-23	H-21 ( <sup>3</sup> <i>J</i> ), H-25 ( <sup>3</sup> <i>J</i> )
24	CH	7.27 - 7.34 ( <i>m</i> )	128.83	H-25	C-24	H-22 ( <sup>3</sup> <i>J</i> ), H-25 ( <sup>2</sup> <i>J</i> )
25	CH	7.18 - 7.22 ( <i>m</i> )	127.44	H-24	C-25	H-19 ( <sup>3</sup> <i>J</i> ), H-22 ( <sup>2</sup> <i>J</i> )
26	O					
27	CH <sub>3</sub>	3.87 ( <i>s</i> )	55.84		C-27	

<sup>L</sup> : long range coupling

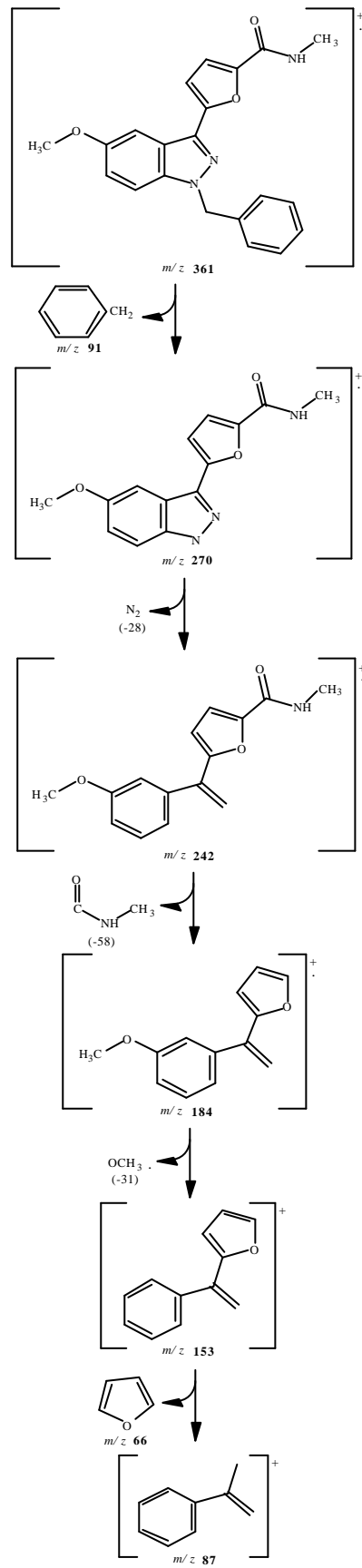


圖 9b-1b 化合物 9b 之分子離子峰等裂解之相對離子峰

### II-3. Methyl {[5-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)furoyl]amino} acetate (**10a**)之合成

依照 Scheme 7 之步驟，與甘胺酸甲酯鹽酸鹽反應即可得化合物 **10a**。

### II-4. 化合物 **10a** 之結構解析

**化合物 10a**: 為白色細長針狀結晶,  $R_f$  值(正己烷:乙酸乙酯=1:1)為 0.29, 熔點 173.5-174.1 。

#### 質譜(EIMS) (圖 10a-1a) :

由其分子離子峰 ( $m/z$  419) 及元素分析結果得知此化合物之分子式為  $C_{23}H_{21}N_3O_5$ , 且其分子離子峰等裂解之相對離子峰(圖 10a-1b) 與預期相符, 而其他化合物(**10b** - **10f**)裂解情況類同。

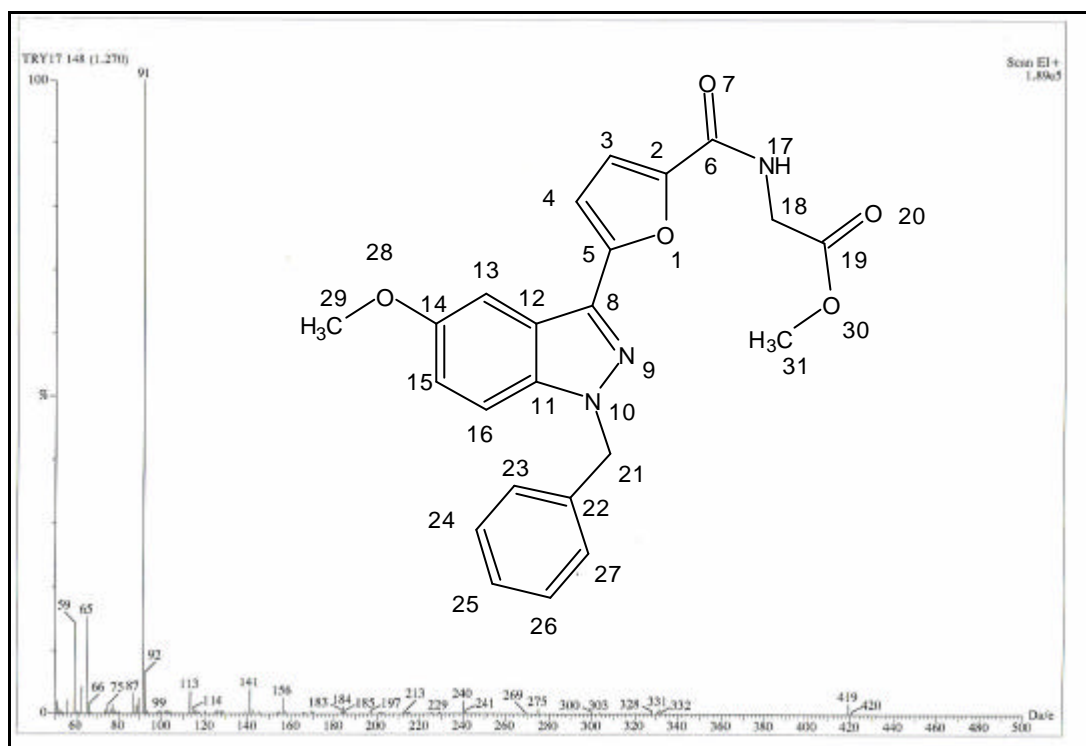


圖 10a-1a 化合物 **10a** 之質譜(EIMS)

#### UV 光譜 :

在 344.0 nm ( $\log e = 4.66$ )、226.8 nm ( $\log e = 4.77$ )及 209.0 nm ( $\log e = 4.83$ )處有最大吸收。

#### IR 光譜(圖 10a-2) :

在  $3314.6\text{ cm}^{-1}$  有 amino group 的吸收帶，在  $1757.5\text{ cm}^{-1}$  有 carbonyl group 的吸收帶，在  $1637.7\text{ cm}^{-1}$  有 imino group 的吸收帶。

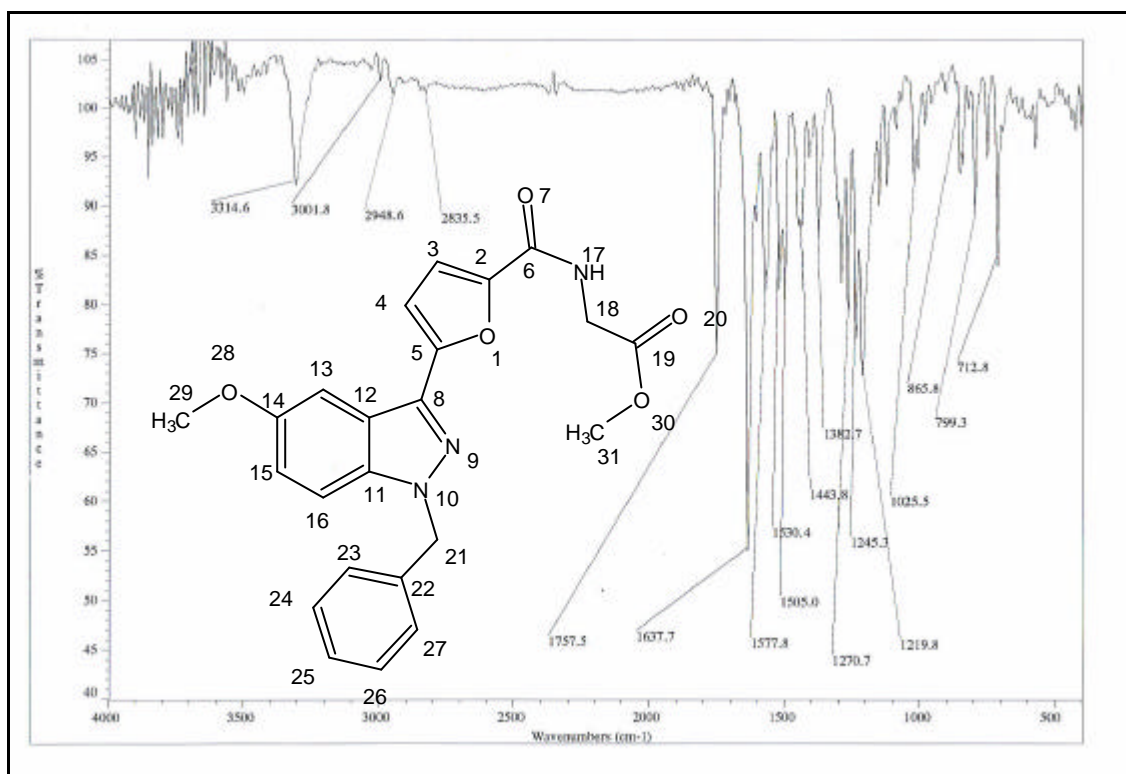


圖 10a-2 化合物 10a 之紅外線光譜(IR)

### NMR 圖譜：

在 NMR 溶媒之選擇中，著者以  $\text{DMSO-}d_6$  作為化合物 10a 之 NMR 溶媒，並解析此圖譜。

### $^1\text{H-NMR}$ 圖譜(圖 10a-3)：

由其積分值顯示此化合物有 21 個質子訊號，此與分子式為  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$  相符合 而由其化學位移 偶合情形及配合  $^1\text{H-}^1\text{H}$  COSY 圖譜(圖 10a-4a, 10a-4b)與 NOESY 圖譜(圖 10a-5a, 10a-5b)，將各個質子訊號歸屬如下：首先，因受 methyl ester 拉電子的影響，致使質子訊號往較低磁場移動，而出現於高磁場的  $3.66$  (3H, *s*)，應歸屬於 methyl ester group H-31 之質子訊號；而因受陰電性原子 O 的影響，致使質子訊號往低磁場移動，而在較高磁場出現的  $3.87$  (3H, *s*)，則歸屬於甲氧基 H-29 之質子訊號。



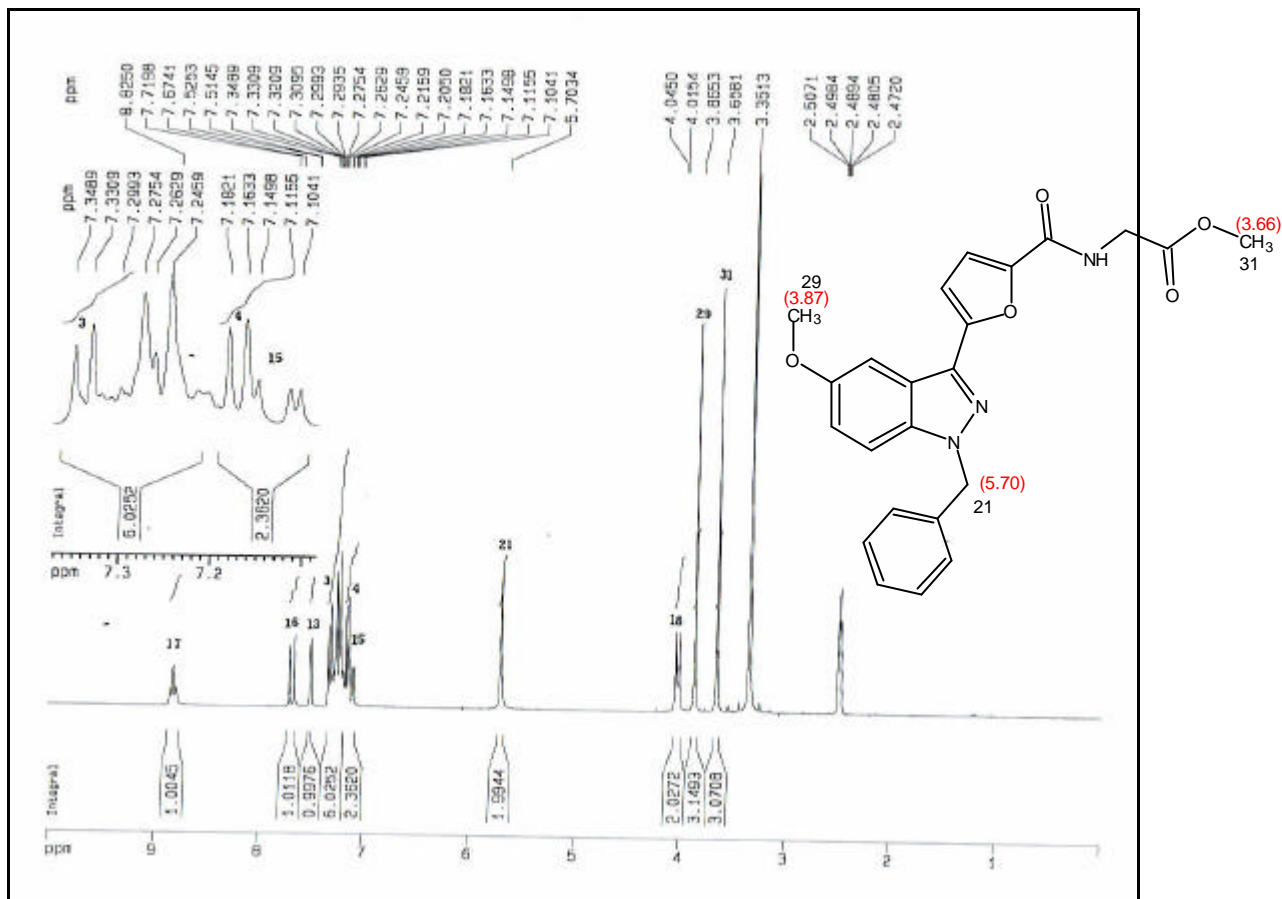


圖 10a-3 化合物 **10a** 之  $^1\text{H-NMR}$  圖譜( $\text{DMSO-}d_6$ , 200 MHz)

其次，因分別受 amide 拉電子與陰電性原子 N 的影響，而分別在較低磁場出現的 4.03 (2H, *d*,  $J = 5.9$  Hz)與 5.70 (2H, *s*)，則分別歸屬於 H-18 與 benzyl group H-21 之質子訊號。

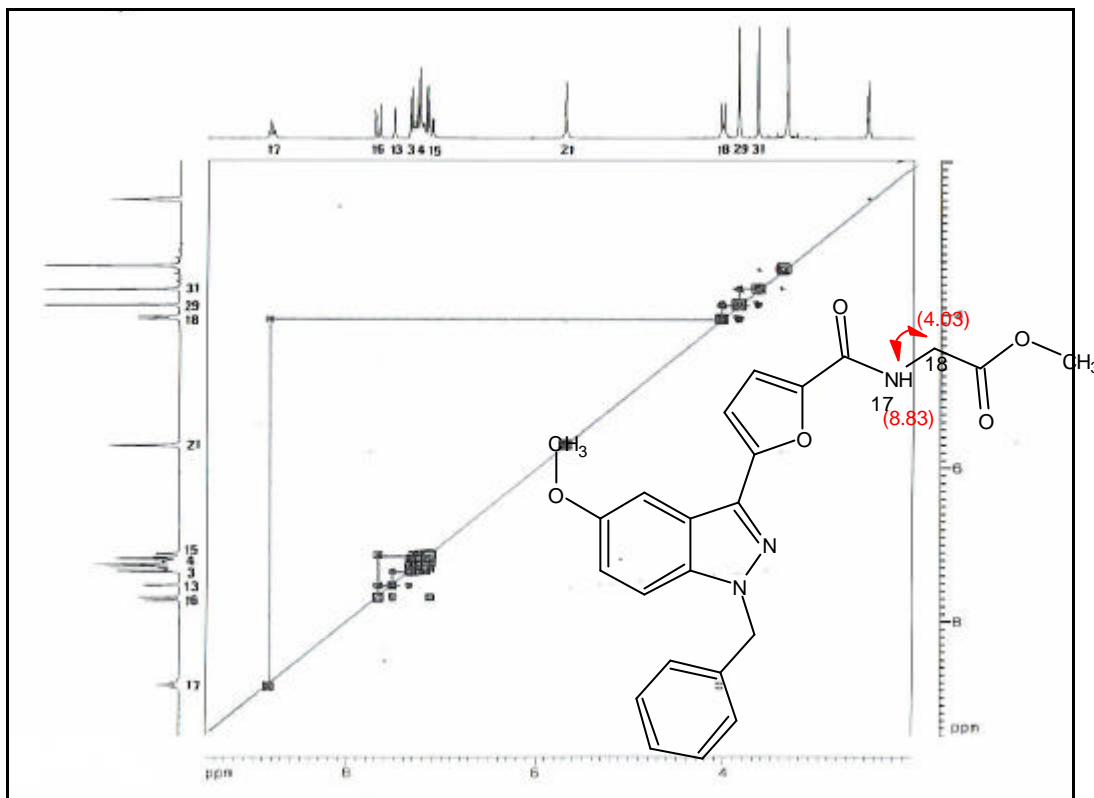


圖 10a-4a 化合物 10a 之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜

而？喃環上 H-4 與 H-3 之質子訊號，因受 amide 拉電子的影響，致使質子訊號往較低磁場移動，分別出現於低磁場的 7.17 (1H, *d*,  $J = 3.6$  Hz) 與 7.34 (1H, *d*,  $J = 3.6$  Hz)。再者，於 7.19–7.32 (5H, *m*) 則為苯環之質子訊號，其初步歸屬為 H-23, H-24, H-25, H-26 及 H-27 之質子訊號。此外，在 indazole 雜環上之 H-15 及 H-13，因受 indazole 雜環上之甲氧基推電子的影響，致使質子訊號往較高磁場移動，而分別出現於低磁場的 7.13 (1H, *dd*,  $J_{\text{H-15,13}} = 2.2$  Hz,  $J_{\text{H-15,16}} = 9.1$  Hz) 及 7.52 (1H, *d*,  $J_{\text{H-15,13}} = 2.2$  Hz) 之訊號；而 7.70 (1H, *d*,  $J_{\text{H-15,16}} = 9.1$  Hz) 則歸屬於 H-16 之質子訊號。最後，因受拉電子基 amide 之影響，H-17 之質子訊號往低磁場移動，出現於最低磁場的 8.83 (1H, *t*,  $J = 5.91$  Hz)。

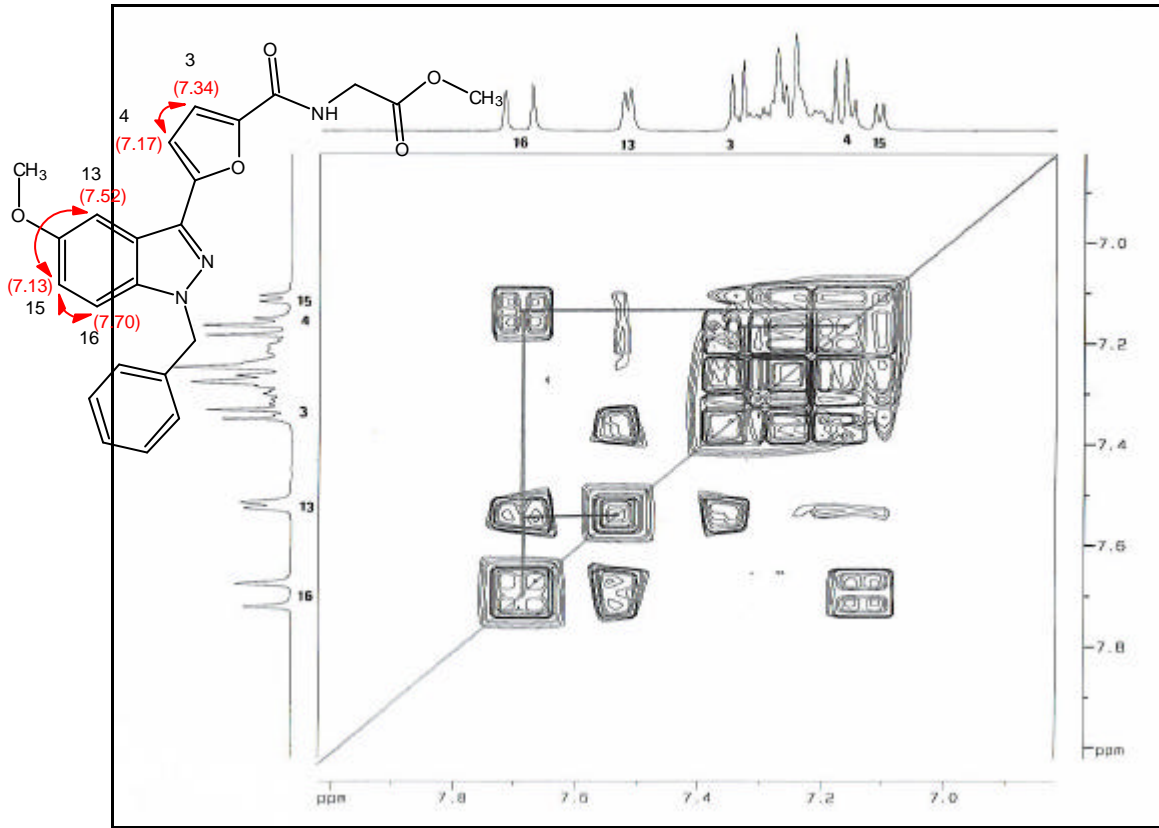


圖 10a-4b 化合物 10a 之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜

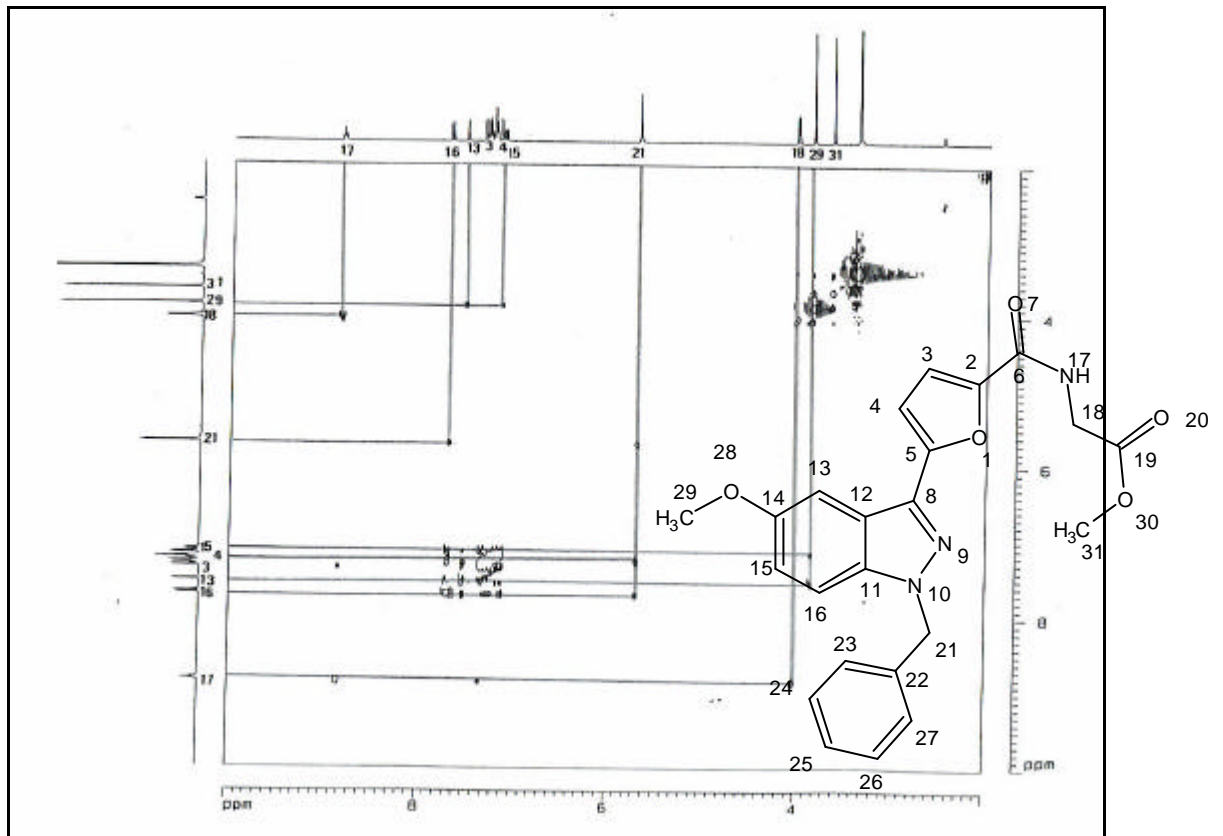


圖 10a-5a 化合物 10a 之 NOESY 圖譜

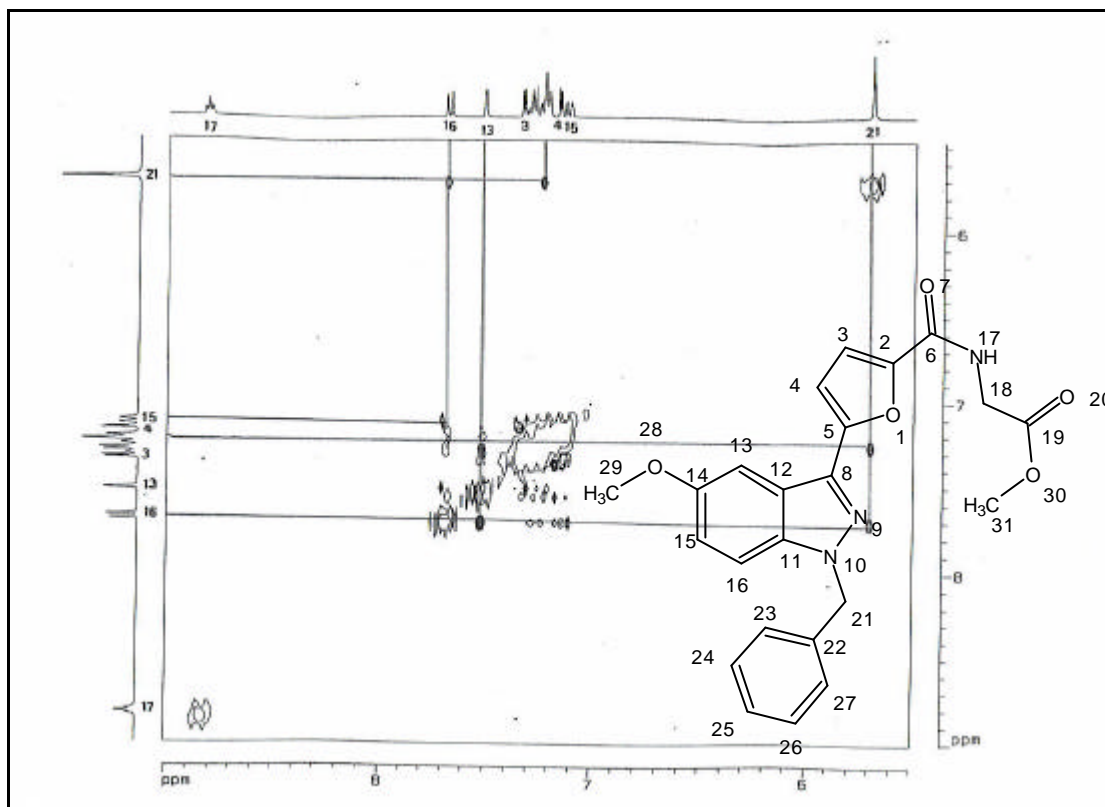


圖 10a-5b 化合物 10a 之 NOESY 圖譜

<sup>13</sup>C-NMR 圖譜(圖 10a-6)：

顯示有 20 個碳原子訊號，並配合分子式  $C_{23}H_{21}N_3O_5$  與 HMQC 圖譜之資訊，得知化合物 10a 一共有 23 個碳原子，且知一個碳原子訊號 40.7 埋藏於溶媒  $DMSO-d_6$  之碳原子訊號中，故推測一共有 2 組碳原子訊號重疊。

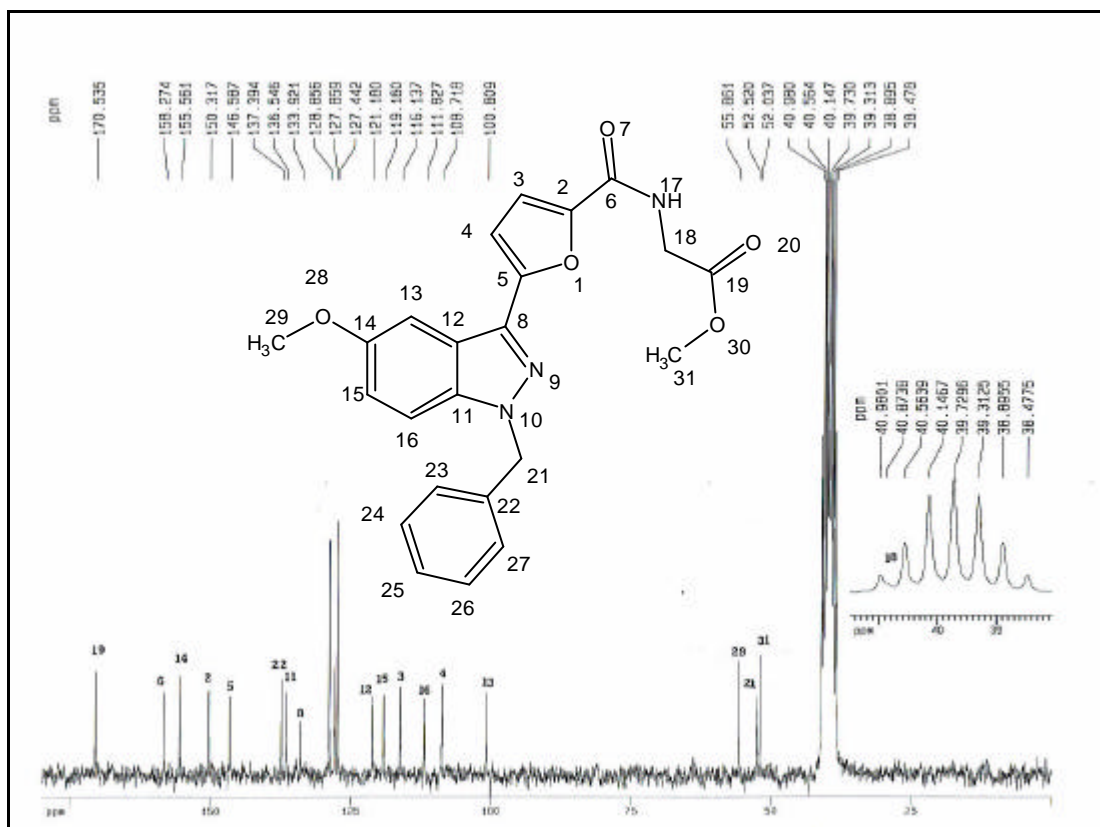


圖 10a-6 化合物 10a 之  $^{13}\text{C}$ -NMR 圖譜(DMSO- $d_6$ , 50 MHz)

**HMQC 圖譜**(圖 10a-7a, 10a-7b, 10a-7c)及 **HMBC 圖譜**(圖 10a-8a, 10a-8b, 10a-8c)：

依與氫譜之相關，著者首先將 40.77, 52.04, 52.52 及 55.86 之訊號，分別歸屬為 C-18, methyl ester group C-31, benzyl group H-21 及 methoxy group C-29 之碳原子訊號。

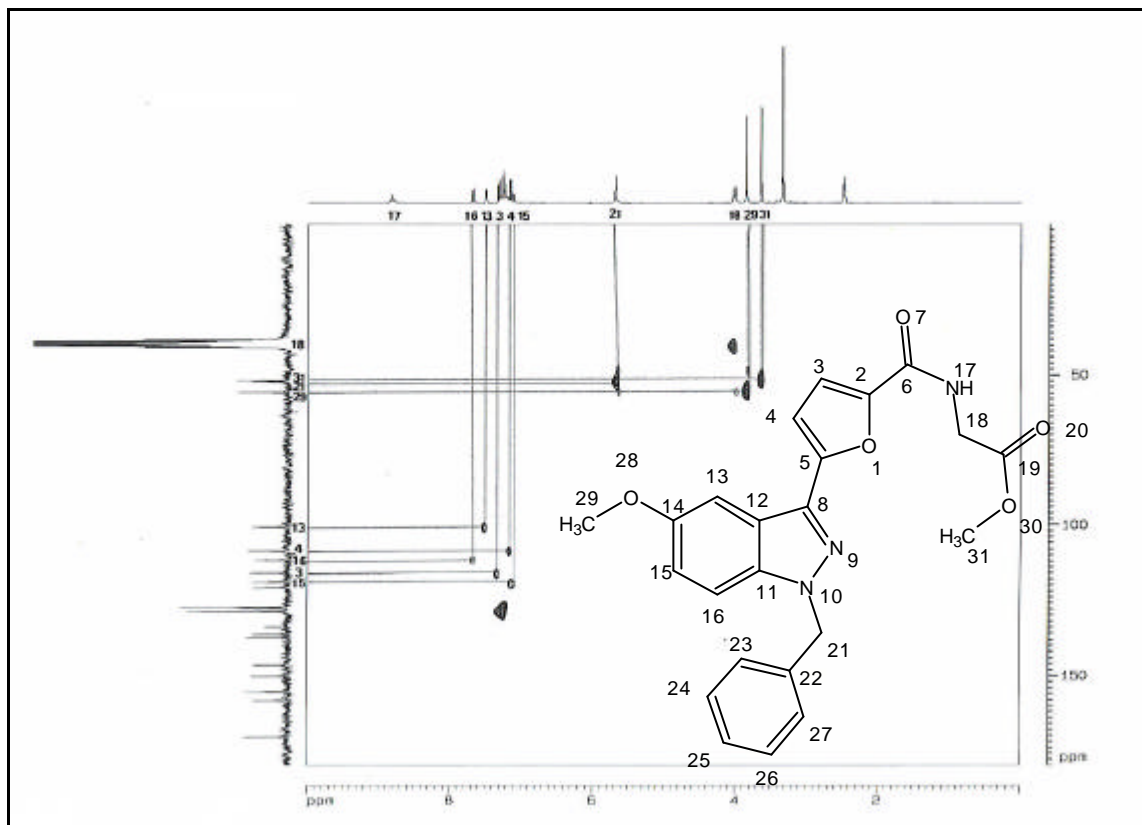


圖 10a-7a 化合物 10a 之 HMQC 圖譜

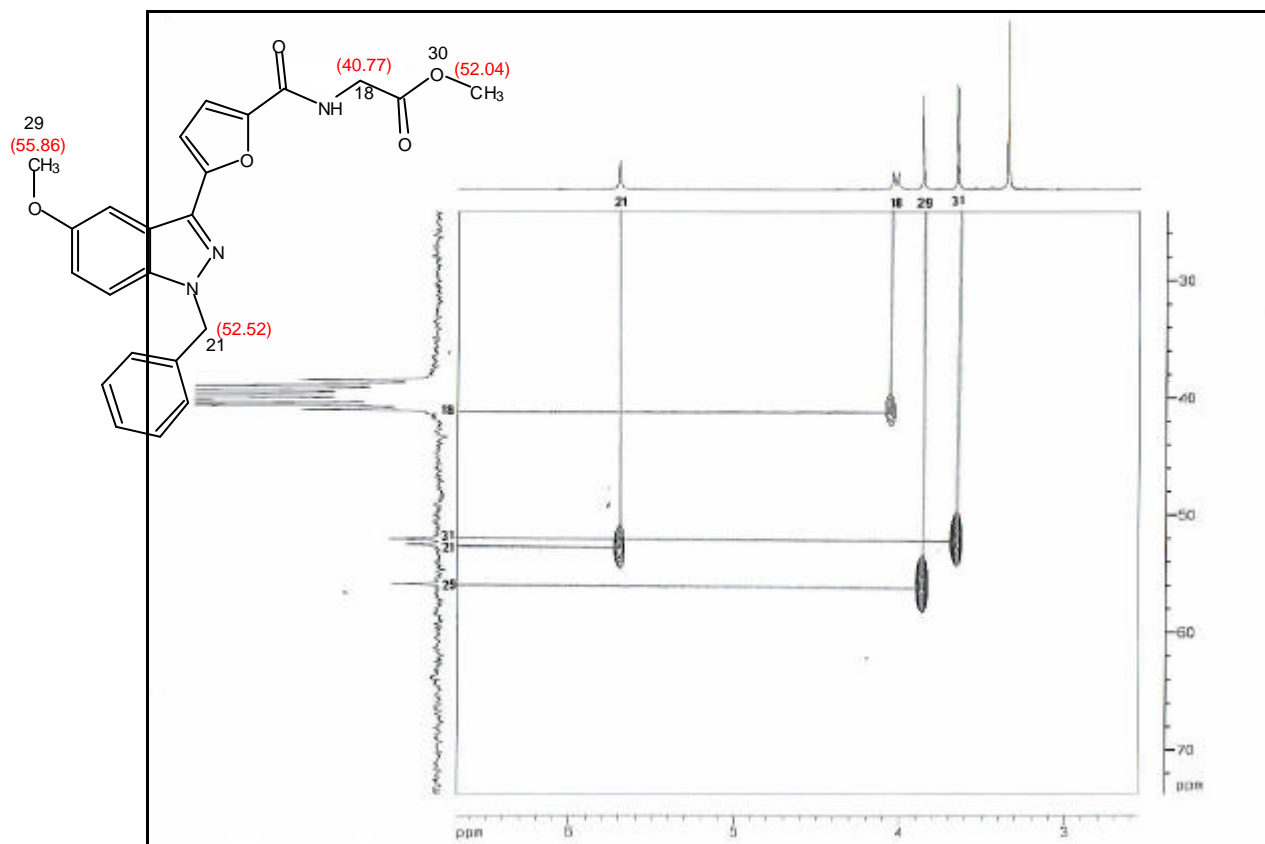


圖 10a-7b 化合物 10a 之 HMQC 圖譜

次之，在 108.72 與 116.14 之訊號，則依序歸屬於？喃環上三級碳 C-4 與 C-3 之碳原子訊號。再者，將 100.81, 111.83 及 119.16 之訊號，則依序歸屬於 indazole 雜環上三級碳 C-13, C-16 及 C-15 之碳原子訊號。而另有 127.44, 127.44, 127.86, 128.86 及 128.86 之訊號，則初步歸屬於苯環上 5 個三級碳之碳原子訊號。此外，由分子式  $C_{23}H_{21}N_3O_5$  得知化合物 **10a** 一共有 23 個碳原子，故推得一共有 9 個四級碳。

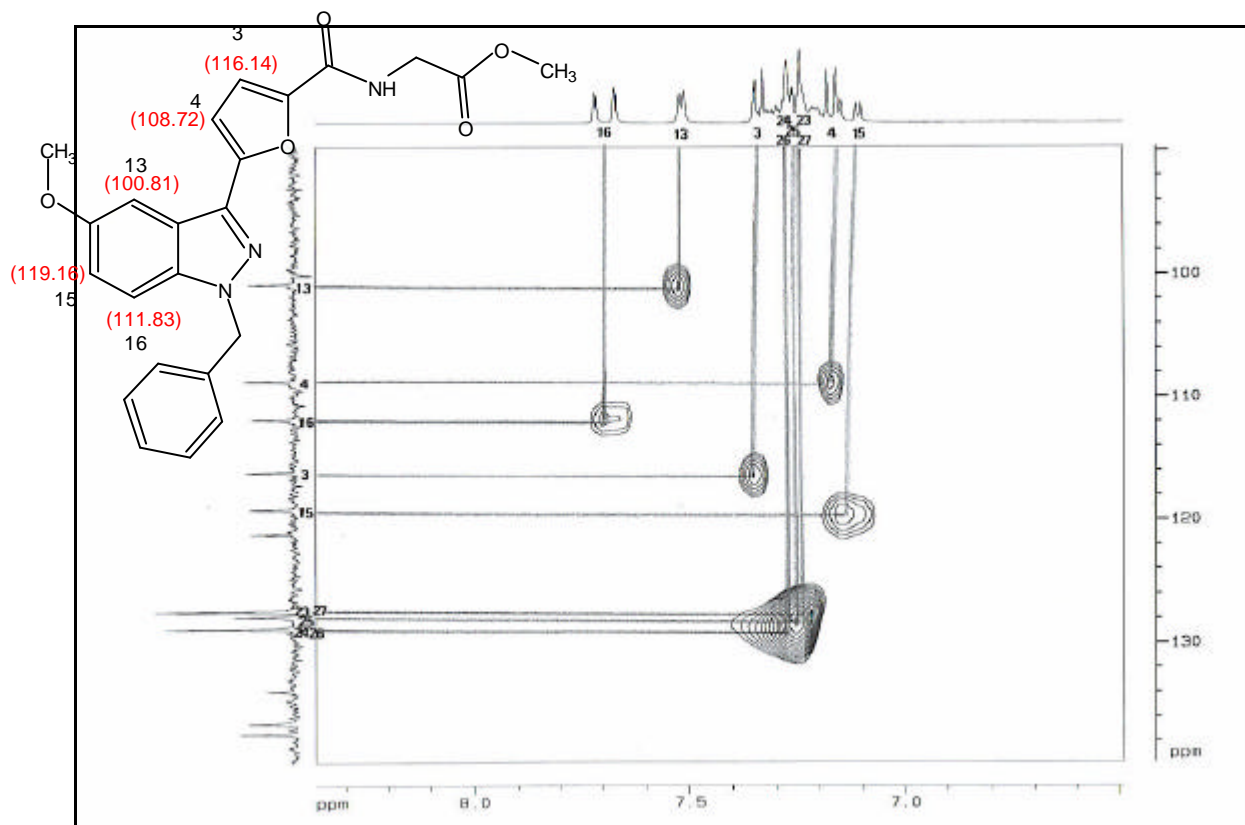


圖 10a-7c 化合物 **10a** 之 HMQC 圖譜

至於其他芳香環上的三級碳與四級碳碳原子訊號之歸屬，則參照 HMBC 圖譜判斷如下：首先，C-15 ( 119.16) 與 H-13 ( 7.52) 有  $^3J$  correlation 而在 121.18 因與 H-16 ( 7.70) 有  $^3J$  correlation，故初步臆測可能為 C-12 或 C-14 之碳原子訊號，之後再經由圖譜上其他訊息來佐證為哪一個碳原子之訊號。次之，在 127.44 因與 H-21 ( 5.70) 有  $^3J$  correlation，且 127.44 為一組重疊之碳原子訊號，故應歸屬為 C-23 及 C-27 之碳原子訊號，再配合先前之 HMQC 圖譜，得知 7.19 – 7.25 (2H, *m*) 應歸屬為 H-23 及 H-27 之質子訊號。再者，因 127.86 與 H-23, 27 ( 7.19 – 7.25) 有  $^3J$  correlation，因此歸屬於 C-25

之碳原子訊號,再配合 HMQC 圖譜,可知 7.25–7.28 (1H, *m*) 應歸屬於 H-25 之質子訊號;而 128.86 為另一組重疊之碳原子訊號,因此歸屬於 C-24 與 C-26 之碳原子訊號,且由 HMQC 圖譜得知 7.28–7.32(2H, *m*)應歸屬為 H-24 及 H-26 之質子訊號。

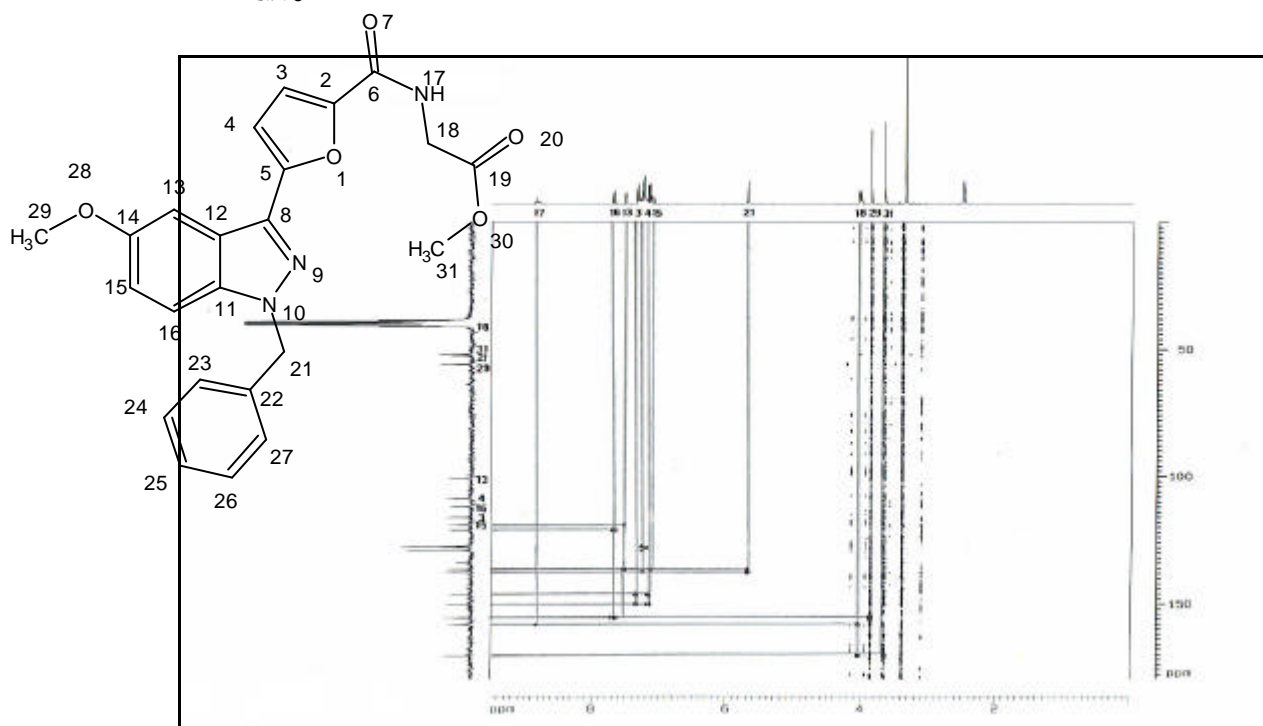


圖 10a-8a 化合物 10a 之 HMBC 圖譜

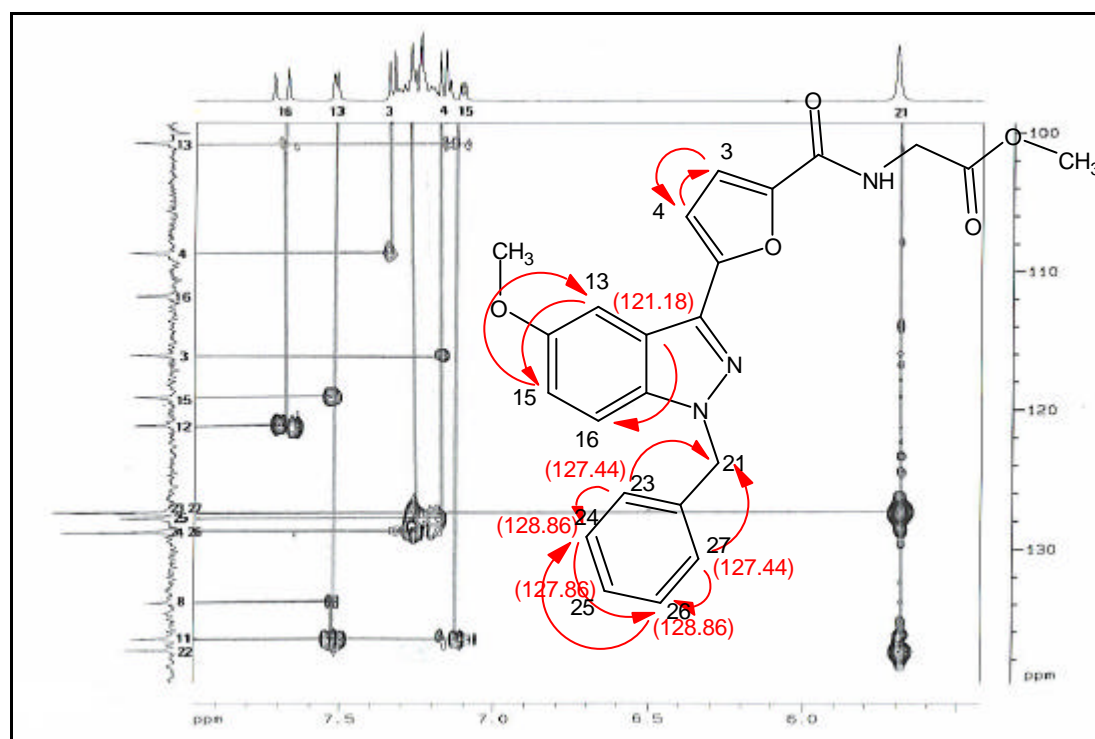


圖 10a-8b 化合物 10a 之 HMBC 圖譜



而在 136.55 因與 H-15 ( 7.13)及 H-13 ( 7.52)有  $^3J$  correlation , 故歸屬於 C-11 之碳原子訊號。而 137.39 因與 H-21 ( 5.70)及 H-24, 26 ( 7.28 – 7.32)分別有  $^2J$  及  $^3J$  correlation , 所以歸屬於 C-22 之碳原子訊號。而在 146.59 因與 H-4 ( 7.17)及 H-3( 7.34)分別有  $^2J$  及  $^3J$  correlation , 所以歸屬於 C-5 之碳原子訊號。在 150.32 因分別與 H-4 ( 7.17) 及 H-3 ( 7.34)有  $^3J$  及  $^2J$  correlation , 故應歸屬於 C-2 之碳原子訊號。此外, 在 155.56 因與 H-29 ( 3.87)及 H-16 ( 7.70) 有  $^3J$  correlation, 應歸屬於 C-14 之碳原子訊號; 因此, 121.18 應歸屬於 C-12 之碳原子訊號。而 158.27 因與 H-18 ( 4.03) 及 H-17 ( 8.83)分別有  $^3J$  及  $^2J$  correlation, 故應歸屬於 C-6 之碳原子訊號。而 170.54 因與 H-31 ( 3.66)及 H-18 ( 4.03) 分別有  $^3J$  及  $^2J$  correlation , 故應歸屬於 C-19 之碳原子訊號。而由分子式  $C_{23}H_{21}N_3O_5$  得知, 最後一個碳原子訊號 133.92 應歸屬於 C-8 之碳原子訊號。

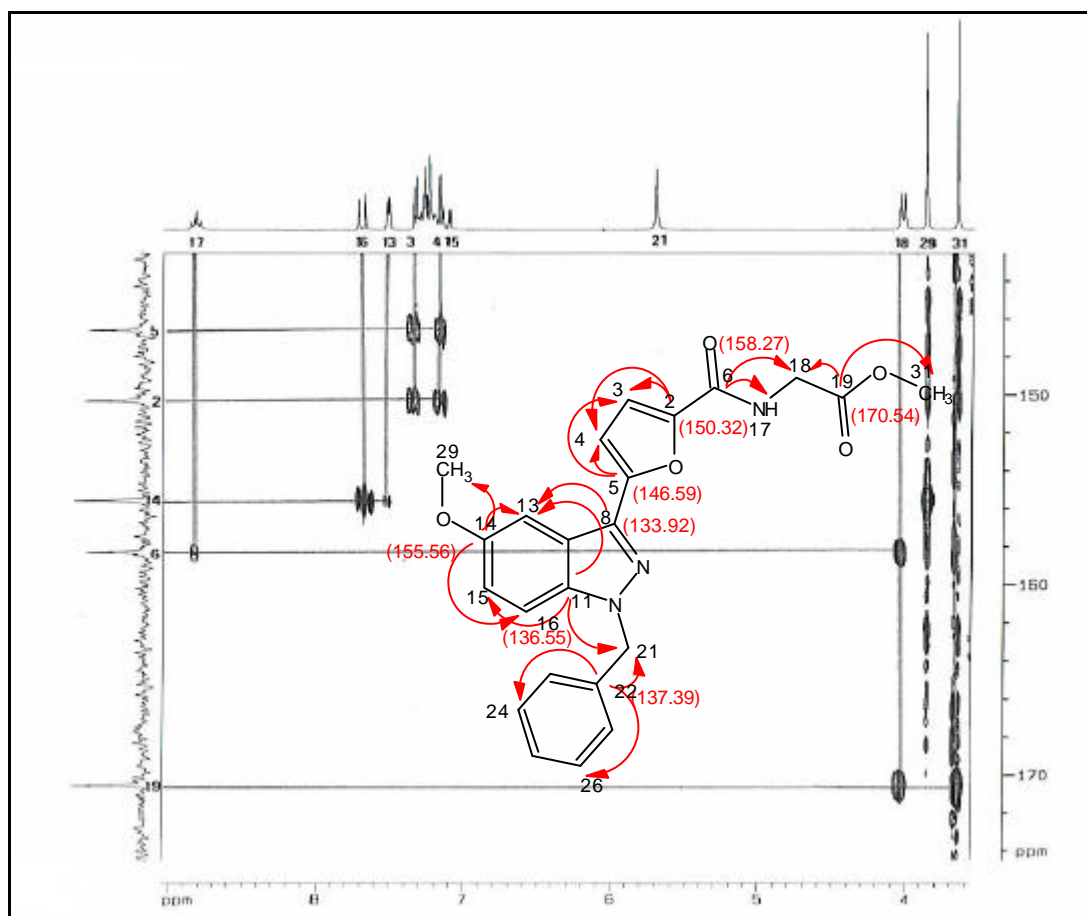
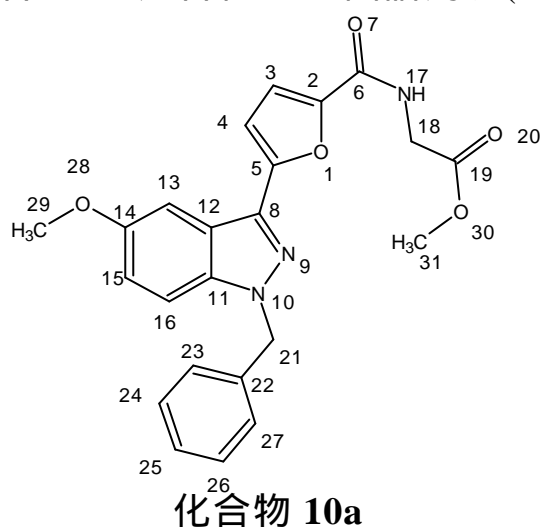


圖 10a-8c 化合物 10a 之 HMBC 圖譜

最後將化合物 10a 之各種NMR圖譜列表(Table 4)如下：



**Table 4** NMR spectral data of 化合物 10a

number	moiety	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	H <sup>1</sup> -H <sup>1</sup> COSY	HMQC	HMBC
1	O					
2	C		150.32			H-3 ( <sup>2</sup> J), H-4 ( <sup>3</sup> J)
3	CH	7.34 ( <i>d</i> , 3.6)	116.14	H-4	C-3	H-4 ( <sup>2</sup> J)
4	CH	7.17 ( <i>d</i> , 3.6)	108.72	H-3	C-4	H-3 ( <sup>2</sup> J)
5	C		146.59			H-3 ( <sup>3</sup> J), H-4 ( <sup>2</sup> J)
6	C		158.27			H-17 ( <sup>2</sup> J), H-18 ( <sup>3</sup> J)
7	O					
8	C		133.92			H-13 ( <sup>3</sup> J)
9	N					
10	N					
11	C		136.55			H-13 ( <sup>3</sup> J), H-15 ( <sup>3</sup> J), H-21 ( <sup>3</sup> J)
12	C		121.18			H-16 ( <sup>3</sup> J)
13	CH	7.52 ( <i>d</i> , 2.2)	100.81	H-15 <sup>L</sup>	C-13	H-15 ( <sup>3</sup> J),
14	C		155.56			H-13 ( <sup>2</sup> J), H-16 ( <sup>3</sup> J), H-29 ( <sup>3</sup> J)
15	CH	7.13 ( <i>dd</i> ,	119.16	H-13 <sup>L</sup> ,	C-15	H-13 ( <sup>3</sup> J)

		2.2, 9.1)		H-16		
16	CH	7.70 ( <i>d</i> , 9.1)	111.83	H-15	C-16	
17	NH	8.83 ( <i>t</i> , 5.9)				
18	CH <sub>2</sub>	4.03 ( <i>d</i> , 5.9)	40.88	H-17	C-18	
19	C		170.54			H-18 ( <sup>2</sup> <i>J</i> ), H-31 ( <sup>3</sup> <i>J</i> )
20	O					
21	CH <sub>2</sub>	5.70 ( <i>s</i> )	52.52		C-21	
22	C		137.39			H-21 ( <sup>2</sup> <i>J</i> ), H-24 ( <sup>3</sup> <i>J</i> ), H-26 ( <sup>3</sup> <i>J</i> )
23	CH	7.19 - 7.25 ( <i>m</i> )	127.44	H-24	C-23	H-21 ( <sup>3</sup> <i>J</i> ), H-24 ( <sup>2</sup> <i>J</i> )
24	CH	7.28 - 7.32 ( <i>m</i> )	128.86	H-23	C-24	H-26 ( <sup>3</sup> <i>J</i> )
25	CH	7.25 - 7.28 ( <i>m</i> )	127.86		C-25	
26	CH	7.28 - 7.32 ( <i>m</i> )	128.86	H-27	C-26	H-24 ( <sup>3</sup> <i>J</i> )
27	CH	7.19 - 7.25 ( <i>m</i> )	127.44	H-26	C-27	H-21 ( <sup>3</sup> <i>J</i> ), H-26 ( <sup>2</sup> <i>J</i> )
28	O					
29	CH <sub>3</sub>	3.87 ( <i>s</i> )	55.86		C-29	
30	O					
31	CH <sub>3</sub>	3.66 ( <i>s</i> )	52.04		C-31	

<sup>L</sup> : long range coupling

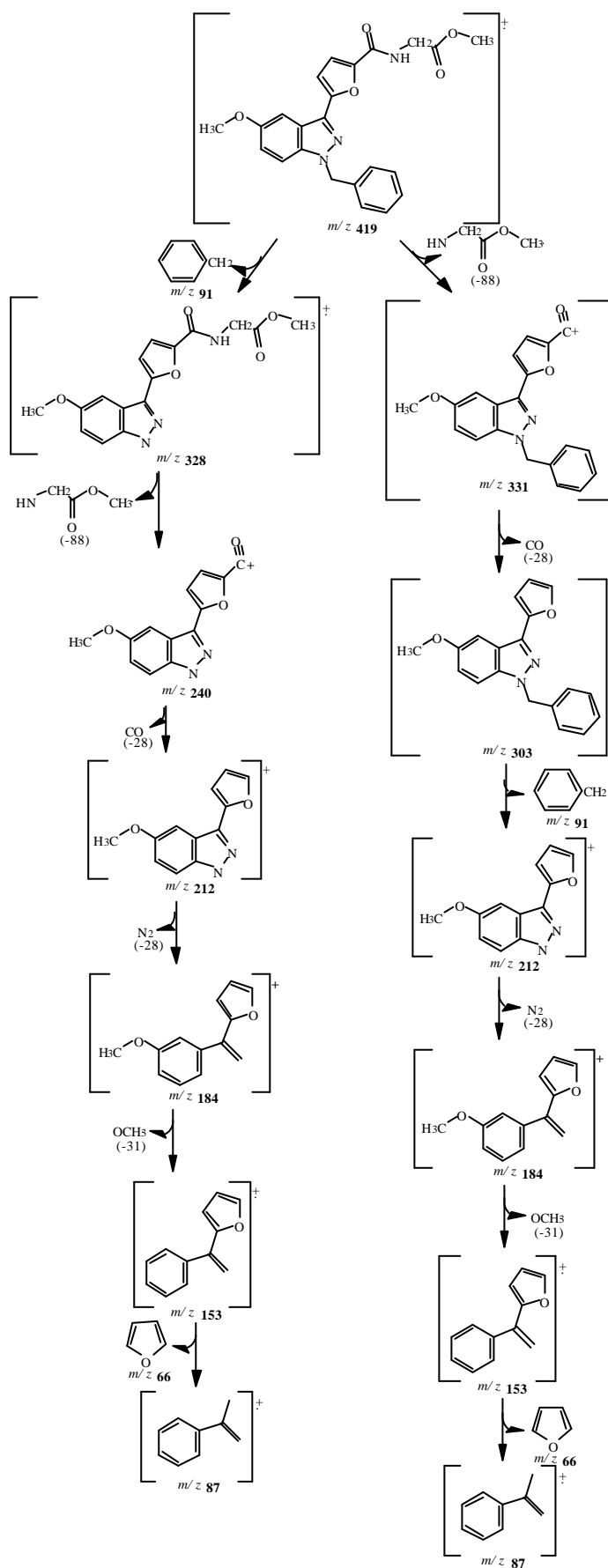


圖 10a-1b 化合物 10a 之分子離子峰等裂解之相對離子峰

## 第二節 生物活性

### I. 抗血小板凝集活性試驗

著者所合成的 1-benzyl-3-(5-substituted-2-furyl)-5-methoxy-1*H*-indazole 衍生物(8a – 8d, 9a – 9h, 10a – 10f)及化合物 1、4、5 與 6 之抗血小板活性篩選，目前委託台灣大學藥理所鄧哲明教授研究團隊進行中。

### II. 抗血管增生之活性試驗

著者所合成的 1-benzyl-3-(5-substituted-2-furyl)-5-methoxy-1*H*-indazole 衍生物(8a – 8d, 9a – 9h, 10a – 10f)及化合物 1、4、5 與 6 之抗血管增生活性篩選，目前委託中國醫藥學院基礎醫學研究所吳介信副教授研究團隊進行中。

### III. 細胞致毒活性試驗

著者所合成的 1-benzyl-3-(5-substituted-2-furyl)-5-methoxy-1*H*-indazole 衍生物(8a – 8d, 9a – 9h, 10a – 10f)及化合物 1、4、5 與 6 之細胞致毒活性篩選，目前委託中國醫藥學院藥物化學研究所徐美華學姐進行中。

### 第三章 結論

1-Benzyl-3-(5'-hydroxymethyl-2'-furyl) indazole ( **YC-1** )是具有獨特作用機轉之新型抗血小板物質，其6-methoxy derivatives亦具類似的活性，但YC-1之5-methoxy derivatives之合成與活性迄今尚未見諸於學術期刊。於是本研究即以YC-1之5-methoxy derivatives作為標的化合物，並順利的合成了methyl 5-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-2-furoate (**4**)、 [5-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-2-furyl] methanol (**5**)、 5-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-2-furoic acid (**6**)、 substituted 5-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-2-furoate (**8a - 8d**) 、 5-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-*N*-substituted-2-furamide (**9a - 9h**) 及 methyl-substituted-{[5-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl) furoyl]amino} acetate (**10a - 10f**)等數類新衍生物，其抗血小板、抗血管增生及細胞致毒等生物活性正在測試中，期望結果能發現比YC-1活性更加的新藥候補物質。

## 第四章 實驗部分

### 第一節 試藥與溶媒

#### 一. 試藥與試劑

##### (一)購自德國 Merck 公司者:

Ammonia solution (32%)  
1-Butanol (*n*-butyl alcohol) (ACS grade ; 99.5%)  
Hydrochloric acid (37%)  
Hydroxylamine (solution 50% in water)  
Potassium bromide (Uvasol<sup>®</sup> grade)  
Tetrahydrofuran (ACS grade ; 99.5%)  
Thionyl chloride (99.5%)

##### (二)購自英國 Lancaster 公司者:

Benzyl chloride (99%)  
Boron trifluoride diethyl ether complex (99%)  
Hydrazine hydrate (98%)  
Methylamine (40% solution in water)  
Sodium borohydride, powder (98%)

##### (三)購自瑞士 Fluka 公司者:

Butylamine (99%)  
Ethylamine (70% aqueous solution)  
Isopropylamine (99%)  
Propylamine (99%)

##### (四)購自美國 Tedia 公司者:

Absolute ethanol (99.5%)  
1,2-Dichloroethane (ACS grade ; 95.5%)  
Ethanolamine (99.8%)  
1-Propanol (*n*-propyl alcohol) (99%)  
2-Propanol (isopropyl alcohol) (99%)

##### (五)購自美國 Acros 公司者:

*m*-Anisoyl chloride (99%)  
Iron(III) chloride, anhydrous (98%)  
Methyl 2-furoate (98%)  
Lead(IV) acetate, stabilized (95%)

##### (六)購自日本 Sigma 公司者:

Glycine methyl ester hydrochloride (99%)  
L-valine methyl ester hydrochloride (99%)  
L-alanine methyl ester hydrochloride (99%)  
L-phenylalanine methyl ester hydrochloride (99%)  
L-leucine methyl ester hydrochloride (99%)  
L-isoleucine methyl ester hydrochloride (99%)

(七)購自日本昭和化學株式會社者:

Calcium chloride, granular (90%)  
Glacial acetic acid (synthesis grade)  
Magnesium sulfate anhydrous  
Sodium carbonate, anhydrous (synthesis grade)  
Sodium hydroxide (synthesis grade)

二. 溶媒

(一)購自德國 Merck 公司者:

Chloroform- $d_1$  (for NMR spectroscopy ; 99.8%)  
Dimethyl sulfoxide- $d_6$  (for NMR spectroscopy ; 99.8%)  
Dichloromethane (guaranted reagent ; G. R.)  
Ethyl acetate (guaranted reagent ; G. R.)  
*n*-Hexane (ACS grade)  
Methanol (ACS grade)  
Methanol (Uvasol<sup>®</sup> grade ; 99.9%)

(二)購自美國 Tedia 公司者:

Chloroform (ACS grade)  
Ethyl ether anhydrous (guaranted reagent ; G. R.)  
Toluene (ACS grade)

(三)購自台灣省菸酒公賣局者:

Ethanol (95%)



## 第二節 重要儀器與實驗材料

### 一. 重要儀器

#### (一)融點測定器(Melting Point Apparatus)

本實驗產物之熔點係採用 Yanaco MP-500D 熔點測定器測定，而其測定範圍在 40 – 500 ，且溫度未經校正。

#### (二)質譜儀(Mass Spectrophotometer)

EI Mass 以 VG Platform II GC-MS instrument 測定，離子化電壓為 70 eV、32 eV 與 12 eV，單位為  $m/z$ 。(中國醫藥學院精密儀器中心)

#### (三)核磁共振光譜儀(Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer)

氫及碳的核磁共振光譜分析係採用 Bruker Advance DPX-200 FT-NMR Spectrometer 及 Bruker AMX-400 FT-NMR Spectrometer 測定。(中國醫藥學院精密儀器中心及國科會台南貴重儀器中心)。以 (ppm)表示化學位移，而以 TMS (tetramethylsilane) 0 ppm 為內部標準。偶合常數( $J$ )以 Hz 為單位，並以  $s$  表示單峰(singlet)， $d$  表示二重峰(doublet)， $t$  表示三重峰(triplet)， $q$  表示四重峰(quartet)， $dd$  表示雙二重峰(double doublet)， $br$  表示寬峰(broad)， $m$  表示多重峰(multiplet)。

#### (四)紅外線光譜儀(Infrared Spectrophotometer)

紅外線光譜分析係採用 Nicolet Impact 400 FT-IR Spectrophotometer 測定，以溴化鉀(Potassium bromide)粉末為打片稀釋劑，光譜單位為  $\text{cm}^{-1}$ 。

#### (五)紫外光-可見光光譜儀(UV-Visible Spectrophotometer)

紫外光-可見光光譜分析係採用 Shimadzu UV-160A UV-Visible Recording Spectrophotometer 測定，使用甲醇為溶劑，最大吸收波長( $\lambda_{\text{max}}$ )單位為 nm。

#### (六)元素分析儀(Element Analyzer)

元素分析係採用 Perkin Elmer PE 2400 Series II CHNS/O Analyzer 測定，元素分析值與理論值相差在 $\pm 0.4\%$ 以內。(中國醫藥學院精密儀器中心)

#### (七)紫外光燈(UV Equipment)

使用 CAMAG UV-Cabinet II 紫外燈觀察箱，備有 254 nm 與

366 nm 之光源。

## 二. 實驗材料

### (一) 薄層色層分析

使用德國 Merck 公司出品之 TLC aluminium sheets silica gel 60 F254 pre-coated 25 sheets 20 × 20 cm , layer thickness 0.2 mm。

### (二) 管柱色層分析

使用德國 Merck 公司出品之 silica gel 60 (70 – 230 mesh) 當充填劑。

### 第三節 化合物之製備

#### I. Methyl 5-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-2-furoate (4)之合成

##### (1) Methyl 5-(3-methoxybenzoyl)-2-furoate (1)之合成

秤取無水氯化鐵( $\text{FeCl}_3$ ) 32.5 克(0.2 莫耳)及 2-甲基呋喃酯(methyl 2-furoate) 37.8 克(0.3 莫耳)溶於 200 毫升之二氯甲烷( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )，置於三頸反應瓶中，再秤取 3-甲氧基苯甲酰氯(3-methoxy benzoyl chloride) 50 克(0.29 莫耳)置於滴加管中，先升溫至迴流再緩慢滴入前面之溶液中，反應 12 小時之後，冷卻至室溫，將其倒入約 250 毫升之冰水中靜置，再以二氯甲烷抽取，有機層依序以水、5%碳酸鈉( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ )水溶液，水洗滌至中性，取有機層以無水硫酸鎂( $\text{MgSO}_4$ )乾燥，濾液減壓濃縮至無溶劑蒸出，以正己烷(*n*-hexane)做再結晶，可得化合物 1 (28.34 克)，產率 37.6%。

化合物 1: 為白色細小毛針狀結晶， $R_f$  值(氯仿)為 0.25，熔點 78.1-79.0

。

質譜(EIMS) (圖 1-1):  $m/z$  260

UV 光譜: max (MeOH) nm (log  $\epsilon$ ): 291.2 (4.24), 219.2 (4.16),  
205.6 (4.13)

IR 光譜(圖 1-2): (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1739.9 (C=O), 1666.6 (C=N)

元素分析: 以  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_5$  計算

	C%	H%
計算值	64.61	4.65
實驗值	64.63	4.68

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 200 MHz) (ppm) (圖 1-3):

3.82 (3H, *s*, H-11)  
3.87 (3H, *s*, H-19)  
7.22-7.28 (1H, *m*, H-17)  
7.43-7.51 (5H, *m*, H-3, 4, 13, 14, 15)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 50 MHz) (ppm) (圖 1-4):

52.46 (C-11)	55.55 (C-19)	114.00 (C-17)
119.19 (C-4)	119.68 (C-3)	121.35 (C-14)
121.80 (C-13)	130.14 (C-15)	137.53 (C-12)

146.57 (C-2)            152.86 (C-5)            158.25 (C-16)  
159.49 (C-6)            181.75 (C-8)

## (2) Benzylhydrazine 之合成

秤取 100.12 克(2 莫耳)之聯胺(hydrazine hydrate), 加入 100 毫升之甲醇(methanol), 先升溫至快速迴流於 80 °C, 再緩慢滴加 50.8 克(0.4 莫耳)之苄基氯(benzyl chloride), 反應過夜, 降至室溫, 蒸除溶媒, 再以乙醚(ethyl ether)進行萃取, 有機層依序以水、5 %碳酸鈉水溶液, 水洗滌至中性, 有機層以無水硫酸鎂乾燥, 濾液減壓濃縮至無溶劑蒸出, 再進行分餾純化分離, 可得無色液體之化合物 benzylhydrazine, 沸點 60 °C /1 mmHg。

## (3) Methyl 5-[(*EZ*)-(benzylhydrazono)(3-methoxyphenyl)methyl]-2-furoate (2) 之合成

秤取 5 克(0.02 莫耳)之 methyl 5-(3-methoxybenzoyl)-2-furoate, 加入 100 毫升之無水乙醇(absolute ethanol, 99.5 %), 1 毫升之冰醋酸(glacial acetic acid), 升溫至迴流, 此時再滴加 5 克(0.04 莫耳)之 benzylhydrazine, 反應 16 小時, 降至室溫, 以二氯甲烷進行萃取, 有機層依序以水、5 %碳酸鈉水溶液, 水洗滌至中性, 有機層以無水硫酸鎂乾燥, 濾液減壓濃縮至無溶劑蒸出, 得橘黃色油狀物, 此為化合物 2 之粗產物, 可直接進行下一步反應。

## (4) Methyl 5-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-2-furoate (4) 之合成

秤取 20 克之四醋酸鉛(lead tetraacetate), 以 200 毫升之二氯甲烷溶解, 化合物 2 以 50 毫升之二氯甲烷溶解, 於 0-5 °C 下, 緩慢加至四醋酸鉛之溶液中, 反應 30 分鐘後, 再緩慢加入 100 毫升之三氟化硼(boron trifluoride etherate), 升溫至迴流, 反應 30 分鐘, 降至室溫, 倒至冰水中終止反應, 以二氯甲烷進行萃取, 有機層依序以水、10 %碳酸鈉水溶液, 水洗滌至中性, 有機層以無水硫酸鎂乾燥, 濾液減壓濃縮至無溶劑蒸出, 粗產物以管柱層析分離純化(氯仿/矽膠), 以乙醇做再結晶, 可得化合物 4 (1 克), 產率 14.5 %。

**化合物 4**: 為銀白色細小毛針狀結晶,  $R_f$  值(氯仿)為 0.23, 熔點為 138.1 – 140.3 °C。

**質譜(EIMS)** (圖 4-1a):  $m/z$  362

**UV 光譜**: max (MeOH) nm (log  $\epsilon$ ): 344.0 (4.66), 225.4 (4.64),

210.6 (4.81)

IR 光譜(圖 4-2) : (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1723.9 (C=O), 1550.8 (C=N)

元素分析:以  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$  計算

	C%	H%	N%
計算值	69.60	5.01	7.73
實驗值	69.58	5.08	7.65

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz) (ppm) (圖 4-3) :

- 3.85 (6H, *s*, H-18, 27)
- 5.71 (2H, *s*, H-19)
- 7.13 (1H, *dd*,  $J = 9.1$  Hz, 2.2 Hz, H-15)
- 7.22 (1H, *d*,  $J = 3.7$  Hz, H-4)
- 7.25-7.32 (5H, *m*, H-21, 22, 23, 24, 25)
- 7.45 (1H, *d*,  $J = 2.2$  Hz, H-13)
- 7.47 (1H, *d*,  $J = 3.7$  Hz, H-3)
- 7.71 (1H, *d*,  $J = 9.1$  Hz, H-16)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 50 MHz) (ppm) (圖 4-5) :

52.07 (C-18)	52.59 (C-19)	55.74 (C-27)
100.21 (C-13)	108.81 (C-4)	112.00 (C-16)
119.23 (C-15)	120.39 (C-3)	121.31 (C-12)
127.51 (C-21, 25)	127.88 (C-23)	127.85 (C-22, 24)
133.56 (C-8)	136.51 (C-11)	137.30 (C-20)
142.75 (C-5)	152.10 (C-2)	155.70 (C-14)
158.58 (C-6)		

## II. [5-(1-Benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-2-furyl]methanol (5)之合成

秤取無水氯化鈣(calcium chloride, granular) 10 克(0.09 莫耳), sodium borohydride 10 克(0.26 莫耳), 加入 100 毫升之無水四氫噁(THF), 於室溫下攪拌 4 小時即形成 calcium borohydride  $[\text{Ca}(\text{BH}_4)_2]$ , 秤取 3 克(0.0083 莫耳)之化合物 4, 以無水四氫噁溶解, 室溫下慢慢滴入 calcium borohydride 之溶液中, 加熱迴流 6 小時, 降至室溫, 倒至冰水終止反應, 減壓蒸除四氫噁, 以氯仿進行萃取, 有機層再以水洗滌至中性, 並以無水硫酸鎂乾燥, 濾液減壓濃縮至無溶劑蒸出, 粗產物以管柱層析分離純化(正己烷:乙酸乙酯=1:1/矽膠), 以乙醇作再結晶, 可得化合物 5 (0.3 克), 產率 10.8 %。

化合物 5 為銀白色毛針狀結晶， $R_f$  值(正己烷:乙酸乙酯=1:1)為 0.41，  
熔點為 134.3-135.0。

質譜(EIMS) (圖 5-1a):  $m/z$  334

UV 光譜: max (MeOH) nm (log  $\epsilon$ ): 338.0 (4.19), 224.6 (4.46),  
206.0 (4.45)

IR 光譜(圖 5-2): (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3347.9 (-OH), 1499.9 (C=N)

元素分析:以  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$  計算

	C%	H%	N%
計算值	71.84	5.43	8.38
實驗值	71.81	5.47	8.35

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz) (ppm) (圖 5-3):

- 3.84 (3H, *s*, H-25)
- 4.50 (2H, *d*,  $J = 5.8$  Hz, H-6)
- 5.36 (1H, *t*,  $J = 5.8$  Hz, H-7)
- 5.65 (2H, *s*, H-17)
- 6.47 (1H, *d*,  $J = 3.2$  Hz, H-3)
- 6.96 (1H, *d*,  $J = 3.2$  Hz, H-4)
- 7.10 (1H, *dd*,  $J = 9.1$  Hz, 2.2 Hz, H-15)
- 7.19-7.30 (5H, *m*, H-19, 20, 21, 22, 23)
- 7.40 (1H, *d*,  $J = 2.2$  Hz, H-13)
- 7.65 (1H, *d*,  $J = 9.1$  Hz, H-16)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 50 MHz) (ppm) (圖 5-5):

52.30 (C-17)	55.83 (C-25)	55.93 (C-6)
100.69 (C-13)	107.73 (C-4)	109.02 (C-3)
111.59 (C-16)	118.85 (C-15)	120.77 (C-12)
127.44 (C-19, 23)	127.76 (C-21)	128.80 (C-20, 22)
134.93 (C-8)	136.49 (C-11)	137.67 (C-18)
142.51 (C-5)	155.13 (C-14)	155.30 (C-2)

### III. 5-(1-Benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-2-furoic acid (6) 之合成

秤取 2 克(0.0055 莫耳)之化合物 4，加入 50 毫升之甲醇，30 毫升之 20 % 氫氧化鈉(sodium hydroxide)水溶液，升溫至迴流，反應 1 小時，降至室溫，蒸除溶媒，於冰浴下，加入 10 % 鹽酸水溶液酸化至 pH 2，固體析出，過濾，取固體，以乙醇做再結晶，可

得化合物 **6** (1.8 克), 產率 94.5 %。

化合物 **6**: 為白色細小毛針狀結晶,  $R_f$  值(氯仿:乙醇=1:1)為 0.51, 熔點 233.2–235.0 。

質譜(EIMS) (圖 6-1):  $m/z$  348

UV 光譜: max (MeOH) nm (log  $\epsilon$ ): 342.4 (4.40), 226.4 (4.49), 208.2 (4.67)

IR 光譜(圖 6-2): (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3427.7 (-OH), 1611.9 (C=O), 1540.6 (C=N)

元素分析: 以  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$  計算

	C%	H%	N%
計算值	68.96	4.63	8.04
實驗值	68.94	4.67	8.03

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz) (ppm) (圖 6-3):

3.41 (1H, *br*, H-17)  
3.85 (3H, *s*, H-26)  
5.71 (2H, *s*, H-18)  
7.14 (1H, *dd*,  $J = 9.2$  Hz, 2.2 Hz, H-15)  
7.19 (1H, *d*,  $J = 3.6$  Hz, H-4)  
7.22-7.30 (5H, *m*, H-20, 21, 22, 23, 24)  
7.38 (1H, *d*,  $J = 3.6$  Hz, H-3)  
7.46 (1H, *d*,  $J = 2.2$  Hz, H-13)  
7.71 (1H, *d*,  $J = 9.2$  Hz, H-16)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 50 MHz) (ppm) (圖 6-4):

52.57 (C-18)	55.79 (C-26)	100.38 (C-13)
108.71 (C-4)	111.98 (C-16)	119.16 (C-3)
119.72 (C-15)	121.26 (C-12)	127.52 (C-20, 24)
127.89 (C-22)	128.86 (C-21, 23)	133.77 (C-8)
136.52 (C-11)	137.34 (C-19)	144.08 (C-5)
151.61 (C-2)	155.63 (C-14)	159.56 (C-6)

#### IV. Substituted 5-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-2-furoate 類化合物(**8a** - **8d**)之合成

##### IV-1. Ethyl 5-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-2-furoate (**8a**)之合成

秤取 1 克(0.0028 莫耳)之化合物 6, 加入 100 毫升脫水後之二氯甲烷, 緩慢加入 5 毫升(0.042 莫耳)之二氯亞硫醯(thionyl chloride)以進行氯化(chlorination)反應, 升溫至迴流, 反應 16 小時, 降至室溫, 反應液減壓濃縮至無溶劑蒸出, 加入 50 毫升之甲苯(toluene), 50 毫升(excess)之乙醇, 升溫至迴流, 反應 1 小時, 降至室溫, 以二氯甲烷進行萃取, 有機層依序以水、5% 碳酸鈉水溶液, 水洗滌至中性, 有機層以無水硫酸鎂乾燥, 濾液減壓濃縮至無溶劑蒸出, 粗產物以管柱層析分離純化(正己烷: 乙酸乙酯=6:1/矽膠), 以乙醇做再結晶, 可得化合物 8a (0.32 克), 產率 28.4%。

化合物 8a: 為透明稜柱狀結晶,  $R_f$  值(正己烷: 乙酸乙酯=6:1)為 0.56, 熔點 141.4 – 144.6 。

質譜(EIMS) (圖 8a-1):  $m/z$  348

UV 光譜: max (MeOH) nm (log  $\epsilon$ ): 344.8 (4.52), 209.0 (4.71)

IR 光譜(圖 8a-2): (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1704.3 (C=O), 1564.5 (C=N)

元素分析: 以  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$  計算

	C%	H%	N%
計算值	70.20	5.36	7.44
實驗值	70.22	5.39	7.42

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz) (ppm) (圖 8a-3):

- 1.32 (3H, *t*,  $J = 7.1$  Hz, H-19)
- 3.85 (3H, *s*, H-28)
- 4.32 (2H, *q*,  $J = 7.1$  Hz, H-18)
- 5.72 (2H, *s*, H-20)
- 7.13 (1H, *dd*,  $J = 9.1$  Hz, 2.2 Hz, H-15)
- 7.21 (1H, *d*,  $J = 3.6$  Hz, H-4)
- 7.25-7.32 (5H, *m*, H-22, 23, 24, 25, 26)
- 7.46 (1H, *d*,  $J = 2.2$  Hz, H-13)
- 7.47 (1H, *d*,  $J = 3.6$  Hz, H-3)
- 7.72 (1H, *d*,  $J = 9.1$  Hz, H-16)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 50 MHz) (ppm) (圖 8a-4):

14.43 (C-19)	52.59 (C-20)	55.68 (C-28)
60.87 (C-18)	100.14 (C-13)	108.70 (C-4)



112.05 (C-16)	119.35 (C-3)	120.31 (C-15)
121.31 (C-12)	127.49 (C-22, 26)	127.89 (C-24)
128.87 (C-23, 25)	133.60 (C-8)	136.53 (C-11)
137.31 (C-21)	142.98 (C-5)	152.05 (C-2)
155.71 (C-14)	158.16 (C-6)	

IV-2. Propyl 5-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-2-furoate (**8b**)  
之合成

取 50 毫升(excess)丙醇(*n*-propanol)依照化合物 **8a** 之步驟，粗產物以管柱層析分離純化(正己烷:乙酸乙酯=9:1/矽膠)，以正己烷做再結晶，可得化合物 **8b** (0.44 克)，產率 41.5%。

化合物 8b:為淺粉色稜柱狀結晶， $R_f$  值(正己烷:乙酸乙酯=9:1)為 0.29，熔點 108.2-110.0 。

質譜(EIMS) (圖 8b-1):  $m/z$  390

UV 光譜: max (MeOH) nm (log  $\epsilon$ ): (342.14.55), 213.4 (4.62)

IR 光譜(圖 8b-2): (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1724.2 (C=O), 1545.7 (C=N)

元素分析:以  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$  計算

	C%	H%	N%
計算值	70.75	5.68	7.17
實驗值	70.76	5.68	7.14

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz) (ppm) (圖 8b-3):

- 0.96 (3H, *t*,  $J = 7.3$  Hz, H-20)
- 1.71 (2H, *q*,  $J = 7.1$  Hz, H-19)
- 3.84 (3H, *s*, H-29)
- 4.23 (2H, *t*,  $J = 6.6$  Hz, H-18)
- 5.70 (2H, *s*, H-21)
- 7.13 (1H, *dd*,  $J = 9.2$  Hz, 2.2 Hz, H-15)
- 7.18 (1H, *d*,  $J = 3.7$  Hz, H-4)
- 7.21-7.34 (5H, *m*, H-23, 24, 25, 26, 27)
- 7.45-7.46 (2H, *m*, H-3, 13)
- 7.70 (1H, *d*,  $J = 9.2$  Hz, H-16)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 50 MHz) (ppm) (圖 8b-4):

10.50 (C-20)	21.87 (C-19)	52.60 (C-21)
55.66 (C-29)	66.23 (C-18)	100.11 (C-13)

108.64 (C-4)	112.03 (C-16)	119.37 (C-3)
120.36 (C-15)	121.30 (C-12)	127.48 (C-23, 27)
127.90 (C-25)	128.87 (C-24, 26)	133.61 (C-8)
136.53 (C-11)	137.25 (C-22)	142.97 (C-5)
152.16 (C-2)	155.71 (C-14)	158.25 (C-6)

IV-3. Isopropyl 5-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-2-furoate (**8c**)之合成

取 50 毫升(excess)異丙醇(isopropanol)依照化合物 **8a** 之步驟, 粗產物以管柱層析分離純化(正己烷:乙酸乙酯=9:1/矽膠), 以正己烷/乙醇做再結晶, 可得化合物 **8c** (0.18克), 產率 16.6 %

化合物 **8c**: 為白色細長針狀結晶,  $R_f$  值(正己烷:乙酸乙酯=9:1)為 0.29, 熔點 106.6–108.1 。

質譜(EIMS) (圖 8c-1):  $m/z$  390

UV 光譜: max (MeOH) nm (log  $\epsilon$ ): 342.0 (4.61), 223.1 (4.65)

IR 光譜(圖 8c-2): (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1723.9 (C=O), 1657.7 (C=N)

元素分析: 以  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$  計算

	C%	H%	N%
計算值	70.75	5.68	7.17
實驗值	70.72	5.63	7.20

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz) (ppm) (圖 8c-3):

- 1.32 (6H, *d*,  $J = 6.2$  Hz, H-29, 19)
- 3.85 (3H, *s*, H-28)
- 5.14 (1H, *q*,  $J = 6.2$  Hz, H-18)
- 5.71 (2H, *s*, H-20)
- 7.13 (1H, *dd*,  $J = 9.1$  Hz, 2.1 Hz, H-15)
- 7.18 (1H, *d*,  $J = 3.7$  Hz, H-4)
- 7.20-7.35 (5H, *m*, H-22, 23, 24, 25, 26)
- 7.43 (1H, *d*,  $J = 3.7$  Hz, H-3)
- 7.48 (1H, *d*,  $J = 2.1$  Hz, H-13)
- 7.69 (1H, *d*,  $J = 9.1$  Hz, H-16)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 50 MHz) (ppm) (圖 8c-4):

21.93 (C-29, 19)	52.60 (C-20)	55.62 (C-28)
68.52 (C-18)	100.10 (C-13)	108.56 (C-4)

112.03 (C-16)	119.40 (C-3)	120.18 (C-15)
121.34 (C-12)	127.47 (C-22, 26)	127.89 (C-24)
128.86 (C-23, 25)	133.67 (C-8)	136.54 (C-11)
137.31 (C-21)	143.25 (C-5)	152.04 (C-2)
155.70 (C-14)	157.74 (C-6)	

#### IV-4. Butyl 5-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-2-furoate (**8d**) 之合成

取 50 毫升(excess)正丁醇(*n*-butanol)依照化合物 **8a** 之步驟，粗產物以管柱層析分離純化(正己烷:乙酸乙酯=9:1/矽膠)，以正己烷/乙醇做再結晶，可得化合物 **8d** (0.14 克)，產率 12.6%。

化合物 **8d**:為白色細小毛針狀結晶， $R_f$  值(正己烷:乙酸乙酯=9:1)為 0.38，熔點 117.3–119.2 。

質譜(EIMS) (圖 8d-1):  $m/z$  404

UV 光譜: max (MeOH) nm (log  $\epsilon$ ): 342.8 (4.63), 210.6 (4.78)

IR 光譜(圖 8d-2): (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1729.0 (C=O), 1627.2 (C=N)

元素分析:以  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$  計算

	C%	H%	N%
計算值	71.27	5.98	6.93
實驗值	71.29	5.99	6.92

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz) (ppm) (圖 8d-3):

- 0.92 (3H, *t*,  $J = 7.1$  Hz, H-21)
- 1.41 (2H, *m*, H-20)
- 1.67 (2H, *m*, H-19)
- 3.85 (3H, *s*, H-30)
- 4.28 (2H, *t*,  $J = 6.4$  Hz, H-18)
- 5.71 (2H, *s*, H-22)
- 7.13 (1H, *dd*,  $J = 9.1$  Hz, 2.3 Hz, H-15)
- 7.18 (1H, *d*,  $J = 3.7$  Hz, H-4)
- 7.21-7.32 (5H, *m*, H-24, 25, 26, 27, 28)
- 7.45 (1H, *d*,  $J = 3.7$  Hz, H-3)
- 7.47 (1H, *d*,  $J = 2.3$  Hz, H-13)
- 7.71 (1H, *d*,  $J = 9.1$  Hz, H-16)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 50 MHz) (ppm) (圖 8d-4):

13.77 (C-21)	18.92 (C-20)	30.51 (C-19)
52.62 (C-22)	55.66 (C-30)	64.48 (C-18)
100.17 (C-13)	108.60 (C-4)	112.03 (C-16)
119.34 (C-3)	120.34 (C-15)	121.32 (C-12)
127.49 (C-24, 28)	127.88 (C-26)	128.85 (C-25, 27)
133.64 (C-8)	136.55 (C-11)	137.28 (C-23)
143.00 (C-5)	152.20 (C-2)	155.72 (C-14)
158.21 (C-6)		

V. 5-(1-Benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-*N*-substituted-2-furamide 類化合物(9a – 9h)之合成

V-1. 5-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-2-furamide (9a)之合成

通入氨氣依照化合物 8a 之步驟，於室溫下反應，終了以 TLC 監測反應，得細小顆粒析出，抽氣過濾收集後，以乙醇做再結晶，可得化合物 9a (0.42 克)，產率 29.6 %。

化合物 9a: 為黃色細小柱狀結晶， $R_f$  值(乙酸乙酯)為 0.57，熔點 271.1 – 273.0 。

質譜(EIMS) (圖 9a-1):  $m/z$  347

UV 光譜: max (MeOH) nm (log ): 343.0 (4.30), 227.0 (4.41), 207.0 (4.51)

IR 光譜(圖 9a-2): (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1662.8 (C=O), 1505.0 (C=N)

元素分析: 以  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$  計算

	C%	H%	N%
計算值	69.15	4.93	12.10
實驗值	69.19	4.91	12.14

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz) (ppm) (圖 9a-3):

- 3.86 (3H, *s*, H-26)
- 5.69 (2H, *t*, H-18)
- 7.10 (1H, *d*,  $J = 0.82$  Hz, H-15)
- 7.13 (1H, *d*,  $J = 5.1$  Hz, H-4)
- 7.24-7.30 (6H, *m*, H-3, 20, 21, 22, 23, 24)
- 7.42 (1H, *s*, H-17)
- 7.50 (1H, *s*, H-13)
- 7.58 (1H, *d*,  $J = 9.1$  Hz, H-16)
- 7.83 (1H, *s*, H-17)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz) (ppm) (圖 9a-4) :

52.50 (C-18)	55.87 (C-26)	100.86 (C-13)
108.52 (C-4)	111.80 (C-16)	115.84 (C-3)
119.10 (C-15)	121.14 (C-12)	127.48 (C-20, 24)
127.84 (C-21)	128.83 (C-22, 23)	134.08 (C-8)
136.51 (C-11)	137.40 (C-19)	147.19 (C-5)
150.12 (C-2)	155.48 (C-14)	159.63 (C-6)

V-2. 5-(1-Benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-*N*-methyl-2-furamide (9b)之合成

通入甲氨氣體依照化合物 9a 之步驟，以二氯甲烷進行萃取，水洗滌至中性，有機層以無水硫酸鎂乾燥，濾液減壓濃縮至無溶劑蒸出，粗產物以管柱層析分離純化(正己烷:乙酸乙酯=1:2/矽膠)，以正己烷/乙醇做再結晶，可得化合物 9b (0.72 克)，產率 73.3 %。

化合物 9b: 為黃色細小針狀結晶，*R<sub>f</sub>* 值(正己烷:乙酸乙酯=1:2)為 0.29，熔點 88.5 – 90.0 。

質譜(EIMS) (圖 9b-1): *m/z* 361

UV 光譜: max (MeOH) nm (log  $\epsilon$ ): 340.1 (4.21), 221.5 (4.52), 205.5 (4.63)

IR 光譜(圖 9b-2): (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3301.3 (-NH), 1651.0 (C=O), 1577.8 (C=N)

元素分析: 以 C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 計算

	C%	H%	N%
計算值	69.60	5.01	7.73
實驗值	69.58	5.08	7.65

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz) (ppm) (圖 9b-3) :

2.80 (3H, <i>d</i> , <i>J</i> = 4.6 Hz, H-18)
3.87 (3H, <i>s</i> , H-27)
5.69 (2H, <i>s</i> , H-19)
7.13 (1H, <i>dd</i> , <i>J</i> = 9.1 Hz, 2.2 Hz, H-15)
7.14 (1H, <i>d</i> , <i>J</i> = 3.5, H-4)
7.21-7.24 (5H, <i>m</i> , H-21, 22, 23, 24, 25)
7.25-7.27 (1H, <i>m</i> , H-3)
7.53 (1H, <i>d</i> , <i>J</i> = 2.2 Hz, H-13)

7.67 (1H, *d*, *J* = 9.1 Hz, H-16)

8.36 (1H, *q*, *J* = 4.6 Hz, H-17)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz) (ppm) (圖 9b-4) :

25.88 (C-18)            52.50 (C-19)            55.84 (C-27)

100.89 (C-13)        108.58 (C-4)            111.73 (C-16)

115.05 (C-3)        119.09 (C-15)        121.16 (C-12)

127.44 (C-21, 25)   127.84 (C-23)        128.83 (C-22, 24)

134.09 (C-8)        136.53 (C-11)        137.40 (C-20)

147.35 (C-5)        149.87 (C-2)            155.50 (C-14)

158.52 (C-6)

V-3. 5-(1-Benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-*N*-ethyl-2-furamide  
(**9c**)之合成

通入乙氨氣體依照化合物 **9a** 之步驟，以二氯甲烷進行萃取，水洗滌至中性，有機層以無水硫酸鎂乾燥，濾液減壓濃縮至無溶劑蒸出，粗產物以管柱層析分離純化(正己烷:乙酸乙酯=1:1/矽膠)，以正己烷/乙酸乙酯做再結晶，可得化合物 **9c** (0.18 克)，產率 18.3 %。

化合物 9c: 為白色細長針狀結晶，*R<sub>f</sub>* 值(正己烷:乙酸乙酯=1:1)為 0.23，熔點 154.5 – 156.6 。

質譜(EIMS) (圖 9c-1): *m/z* 375

UV 光譜: max (MeOH) nm (log  $\epsilon$ ): 344.0 (4.43), 227.8 (4.54),  
207.8 (4.60)

IR 光譜(圖 9c-2): (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3301.3 (-NH), 1644.4 (C=O),  
1571.2 (C=N)

元素分析: 以 C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 計算

	C%	H%	N%
計算值	70.38	5.64	11.19
實驗值	70.37	5.63	11.23

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz) (ppm) (圖 9c-3) :

1.12 (3H, *t*, *J* = 7.1 Hz, H-19)

3.27 (2H, *q*, *J* = 7.1 Hz, H-18)

3.87 (3H, *s*, H-28)

5.69 (2H, *s*, H-20)

7.12 (1H, *d*, *J* = 2.2 Hz, H-15)  
7.13 (1H, *d*, *J* = 3.6 Hz, H-4)  
7.20-7.34 (6H, *m*, H-3, 22, 23, 24, 25, 26)  
7.51 (1H, *d*, *J* = 2.2 Hz, H-13)  
7.69 (1H, *d*, *J* = 9.1 Hz, H-16)  
8.39 (1H, *t*, *J* = 5.7 Hz, H-17)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz) (ppm) (圖 9c-4) :

15.13 (C-19)	33.69 (C-18)	52.48 (C-20)
55.78 (C-28)	100.80 (C-13)	108.52 (C-4)
111.77 (C-16)	115.02 (C-3)	119.14 (C-15)
121.15 (C-12)	127.43 (C-22, 26)	127.84 (C-24)
128.84 (C-23, 25)	134.09 (C-8)	136.53 (C-11)
137.45 (C-21)	147.37 (C-5)	149.82 (C-2)
155.47 (C-14)	157.77 (C-6)	

V-4. 5-(1-Benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-*N*-propyl-2-furamide  
(**9d**)之合成

取 40 毫升(excess)丙氨(*n*-propylamine), 依照化合物 **9a** 之步驟, 於室溫下反應, 終了以 TLC check, 以二氯甲烷進行萃取, 水洗滌至中性, 有機層以無水硫酸鎂乾燥, 濾液減壓濃縮至無溶劑蒸出, 粗產物以管柱層析分離純化(氯仿:乙酸乙酯=6:1/矽膠), 以乙醇作再結晶, 可得化合物 **9d** (0.32 克), 產率 29.7%。

化合物 9d: 為白色細小針狀結晶, *R<sub>f</sub>* 值(氯仿:乙酸乙酯=6:1)為 0.31, 熔點 103.2 – 103.5 。

質譜(EIMS) (圖 9d-1): *m/z* 389

UV 光譜: max (MeOH) nm (log ): 344.0 (4.41), 227.8 (4.51), 207.6 (4.57)

IR 光譜(圖 9d-2): (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3314.6 (-NH), 1637.7 (C=O), 1570.2 (C=N)

元素分析: 以 C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 計算

	C%	H%	N%
計算值	70.93	5.95	10.79
實驗值	70.95	5.98	10.75

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) (ppm) (圖 9d-3) :

1.00 (3H, *t*, *J* = 7.3 Hz, H-20)  
1.70 (2H, *q*, *J* = 7.3 Hz, H-19)  
3.44 (2H, *q*, *J* = 6.7 Hz, H-18)  
3.90 (3H, *s*, H-29)  
5.63 (2H, *s*, H-21)  
6.79 (1H, *t*, *J* = 5.5 Hz, H-17)  
6.93 (1H, *d*, *J* = 3.6 Hz, H-4)  
7.07 (1H, *dd*, *J* = 9.1 Hz, 2.3 Hz, H-15)  
7.18-7.34 (8H, *m*, H-3, 13, 16, 23, 24, 25, 26, 27)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) (ppm) (圖 9d-4) :

11.22 (C-20)	22.76 (C-19)	40.72 (C-18)
53.30 (C-21)	55.50 (C-29)	100.01 (C-13)
108.66 (C-4)	110.75 (C-16)	115.54 (C-3)
119.06 (C-15)	121.62 (C-12)	126.80 (C-23, 27)
127.74 (C-25)	128.60 (C-24, 26)	134.31 (C-8)
136.03 (C-11)	136.31 (C-22)	146.93 (C-5)
149.45 (C-2)	155.43 (C-14)	158.27 (C-6)

V-5. 5-(1-Benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-*N*-isopropyl-2-furamide (9e)之合成

取 40 毫升(excess)異丙氨(isopropylamine)依照化合物 9a 之步驟，於室溫下反應，終了以 TLC check，以二氯甲烷進行萃取，水洗滌至中性，有機層以無水硫酸鎂乾燥，濾液減壓濃縮至無溶劑蒸出，粗產物以管柱層析分離純化(氯仿:乙酸乙酯=6:1/矽膠)，以乙醇做再結晶，可得化合物 9e (0.15 克)，產率 11.8 %。

化合物 9e:為白色細小針狀結晶，*R<sub>f</sub>* 值(氯仿:乙酸乙酯=6:1)為 0.33，熔點 176.3 – 176.6 。

質譜(EIMS) (圖 9e-1): *m/z* 389

UV 光譜: max (MeOH) nm (log  $\epsilon$ ): 344.0 (4.57), 227.2 (4.67), 208.0 (4.69)

IR 光譜(圖 9e-2): (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3288.0 (-NH), 1637.3 (C=O), 1566.1 (C=N)

元素分析:以 C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 計算

C%      H%      N%



計算值	70.93	5.95	10.79
實驗值	70.94	5.99	10.73

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) (ppm) (圖 9e-3) :

1.24 (6H, *d*, *J* = 6.6 Hz, H-29, 19)  
 3.86 (3H, *s*, H-28)  
 4.27 (1H, *q*, *J* = 6.6 Hz, H-20)  
 5.58 (2H, *s*, H-21)  
 6.57 (1H, *d*, *J* = 7.9 Hz, H-17)  
 6.88 (1H, *d*, *J* = 3.6 Hz, H-4)  
 7.02 (1H, *dd*, *J* = 9.2 Hz, 2.2 Hz, H-15)  
 7.13-7.31 (8H, *m*, H-3, 13, 16, 22, 23, 24, 25, 26)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) (ppm) (圖 9e-4) :

22.64 (C-29, 19)	41.08 (C-18)	53.31 (C-20)
55.40 (C-28)	99.84 (C-13)	108.64 (C-4)
110.78 (C-16)	115.54 (C-3)	119.16 (C-15)
121.64 (C-12)	126.77 (C-22, 26)	127.74 (C-24)
128.60 (C-23, 25)	134.32 (C-8)	136.05 (C-11)
136.29 (C-21)	146.99 (C-5)	149.43 (C-2)
155.41 (C-14)	157.44 (C-6)	

V-6. 5-(1-Benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-*N*-butyl-2-furamide (9f)之合成

取 40 毫升(excess)丁氨(*n*-butylamine)依照化合物 9a 之步驟,於室溫下反應,終了以 TLC check,以二氯甲烷進行萃取,水洗滌至中性,有機層以無水硫酸鎂乾燥,濾液減壓濃縮至無溶劑蒸出,粗產物以管柱層析分離純化(正己烷:乙酸乙酯=3:2/矽膠),以 50 %乙醇做再結晶,可得化合物 9f (0.62 克),產率 54.6 %。

化合物 9f:為白色細小針狀結晶, R<sub>f</sub> 值(正己烷:乙酸乙酯=3:2)為 0.23, 熔點 146.3–146.6 。

質譜(EIMS) (圖 9f-1): *m/z* 403

UV 光譜: max (MeOH) nm (log ): 344.0 (4.57), 227.0 (4.67), 208.4 (4.71)

IR 光譜(圖 9f-2): (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3301.3 (-NH), 1635.7 (C=O), 1571.2 (C=N)

元素分析:以 C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 計算

	C%	H%	N%
計算值	71.44	6.25	10.41
實驗值	71.47	6.23	10.44

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) (ppm) (圖 9f-3) :

- 0.95 (3H, *t*, *J* = 7.2 Hz, H-21)
- 1.37-1.48 (2H, *m*, H-20)
- 1.58-1.66 (2H, *m*, H-19)
- 5.58 (2H, *s*, H-21)
- 3.47 (2H, *m*, H-18)
- 3.89 (3H, *s*, H-30)
- 5.62 (2H, *s*, H-22)
- 6.78 (1H, *t*, *J* = 5.4 Hz, H-17)
- 6.92 (1H, *d*, *J* = 3.6 Hz, H-4)
- 7.07 (1H, *dd*, *J* = 9.1 Hz, 2.3 Hz, H-15)
- 7.17-7.34 (8H, *m*, H-3, 13, 16, 24, 25, 26, 27, 28)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) (ppm) (圖 9f-4) :

13.54 (C-21)	19.91 (C-20)	31.57 (C-19)
38.73 (C-18)	53.31 (C-22)	55.47 (C-30)
99.99 (C-13)	108.65 (C-4)	110.75 (C-16)
115.54 (C-3)	119.05 (C-15)	121.63 (C-12)
126.78 (C-24, 28)	127.73 (C-26)	128.59 (C-25, 27)
134.31 (C-8)	136.04 (C-11)	136.29 (C-23)
146.94 (C-5)	149.48 (C-2)	155.41 (C-14)
158.23 (C-6)		

#### V-7 5-(1-Benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-*N*-hydroxyfuramide (**9g**) 之合成

秤取 1 克(0.0028 莫耳)之化合物 **6**，加入 100 毫升脫水後之二氯甲烷，緩慢加入 5 毫升(0.042 莫耳)之二氯亞硫醯以進行氯化反應，升溫至迴流，反應 16 小時，降至室溫，反應液減壓濃縮至無溶劑蒸出，於室溫下，加入 50 毫升之甲苯，緩慢加至 20 毫升(0.303 莫耳)之羥氨(hydroxylamine, solution 50 % in water)中，反應 1 小時，固體析出，取固體以 50 % 乙醇做再結晶，可得化合物 **9g** (0.11 克)，產率 10.0 %。

化合物 9g:為淺黃色細小柱狀結晶，R<sub>f</sub> 值(乙酸乙酯)為 0.54，熔點 196.1–198.2 。

質譜(EIMS) (圖 9g-1):  $m/z$  363

UV 光譜: max (MeOH) nm (log  $\epsilon$ ): 344.0 (4.43) , 227.8 (4.54) ,  
207.8 (4.60)

IR 光譜(圖 9g-2): (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3185.3 (-NH) , 1642.4 (C=O) ,  
1561.0 (C=N)

元素分析:以  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$  計算

	C%	H%	N%
計算值	66.11	4.72	11.56
實驗值	66.14	4.75	11.52

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz) (ppm) (圖 9g-3) :

3.87 (3H, *s*, H-27)  
5.69 (2H, *s*, H-19)  
7.10 (1H, *d*,  $J = 3.5$  Hz, H-4)  
7.15 (1H, *d*,  $J = 2.2$  Hz, H-15)  
7.22 (1H, *d*,  $J = 3.5$  Hz, H-3)  
7.25-7.31 (5H, *m*, H-21, 22, 23, 24, 25)  
7.53 (1H, *d*,  $J = 2.2$  Hz, H-13)  
7.68 (1H, *d*,  $J = 9.2$  Hz, H-16)  
9.12 (1H, *s*, H-17)  
11.20 (1H, *s*, H-18)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 50 MHz) (ppm) (圖 9g-4) :

52.50 (C-19)	55.87 (C-27)	100.99 (C-13)
108.26 (C-4)	111.75 (C-16)	115.15 (C-3)
119.07 (C-15)	121.13 (C-12)	127.48 (C-21, 25)
127.85 (C-23)	128.85 (C-22, 24)	134.03 (C-8)
136.52 (C-11)	137.42 (C-20)	145.50 (C-5)
150.17 (C-2)	155.49 (C-14)	156.86 (C-6)

V-8. 5-(1-Benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)-*N*-hydroxyethyl-2-furamide (**9h**)之合成

取 10 毫升(0.164 莫耳)乙醇氨(ethanolamine)依照化合物(**9g**)之步驟, 固體析出, 取固體以 50%乙醇做再結晶, 可得化合物 **9h** (0.02 克), 產率 2.3 %。

化合物 9h:為黃色細小針狀結晶,  $R_f$  值(乙酸乙酯)為 0.41, 熔點 83.1–85.4 。

質譜(EIMS) (圖 9h-1):  $m/z$  391

UV 光譜: max (MeOH) nm (log  $\epsilon$ ): 344.0 (4.49) , 226.6 (4.61) ,  
208.2 (4.68)

IR 光譜(圖 9h-2): (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3361.2 (-NH) , 1657.7 (C=O) ,  
1586.4 (C=N)

元素分析:以  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$  計算

	C%	H%	N%
計算值	67.51	5.41	10.74
實驗值	67.53	5.43	10.76

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz) (ppm) (圖 9h-3):

- 3.51 (4H, *m*, H-19, 18)
- 3.86 (3H, *s*, H-29)
- 4.79 (1H, *t*,  $J = 5.4$  Hz, H-20)
- 5.70 (2H, *s*, H-21)
- 7.12 (1H, *d*,  $J = 2.2$  Hz, H-15)
- 7.13 (1H, *d*,  $J = 3.5$  Hz, H-4)
- 7.24-7.34 (6H, *m*, H-3, 23, 24, 25, 26, 27)
- 7.50 (1H, *d*,  $J = 2.2$  Hz, H-13)
- 7.69 (1H, *d*,  $J = 7.1$  Hz, H-15)
- 8.30 (1H, *d*,  $J = 5.6$  Hz, H-17)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 50 MHz) (ppm) (圖 9h-4):

41.68 (C-19)	52.49 (C-18)	55.80 (C-21)
59.98 (C-29)	100.73 (C-13)	108.57 (C-4)
111.80 (C-16)	115.27 (C-3)	119.19 (C-15)
121.15 (C-12)	127.44 (C-23, 27)	127.86 (C-25)
128.85 (C-24, 26)	134.05 (C-8)	136.53 (C-11)
137.42 (C-22)	147.20 (C-5)	149.88 (C-2)
155.50 (C-14)	158.08 (C-6)	

## VI. Methyl-substituted-{[5-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)fuoyl]amino} acetate 類化合物(**10a** – **10f**)之合成

### VI-1. Methyl {[5-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)fuoyl]amino} acetate (**10a**)之合成

- (a) 秤取 1 克(0.0028 莫耳)之化合物 **6**, 加入 100 毫升之二氯甲烷, 緩慢加入 5 毫升(0.042 莫耳)之二氯亞硫醯以進行氯化反應,

升溫至迴流，反應 16 小時，降至室溫，反應液減壓濃縮至無溶劑蒸出，於室溫下，加入 50 毫升之甲苯。

(b) 秤取 2 克(0.016 莫耳)之甘胺酸甲酯鹽酸鹽(glycine methyl ester hydrochloride)，於冰浴下，加至 20 毫升之 3.5 % 氫氧化鈉水溶液，後緩慢滴入(a)之溶液，反應 1 小時，有機層以二氯甲烷萃取，水洗滌至中性，並以無水硫酸鎂乾燥，濾液減壓濃縮至無溶劑蒸出，粗產物以管柱層析分離純化(正己烷:乙酸乙酯=1:1/矽膠)，以乙醇做再結晶，可得化合物 **10a** (0.41 克)，產率 35.1 %。

**化合物 10a**: 為白色細長針狀結晶,  $R_f$  值(正己烷:乙酸乙酯=1:1)為 0.29, 熔點 173.5-174.1 。

**質譜(EIMS)** (圖 10a-1):  $m/z$  419

**UV 光譜**: max (MeOH) nm (log ): 344.0 (4.66), 226.8 (4.77), 209.0 (4.83)

**IR 光譜**(圖 10a-2): (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3314.6 (-NH), 1757.5 (C=O), 1637.7 (C=N)

**元素分析**: 以  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$  計算

	C%	H%	N%
計算值	65.86	5.05	10.02
實驗值	65.88	5.09	10.05

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ - $d_1$ , 200 MHz) (ppm) (圖 10a-3):

- 3.66 (3H, *s*, H-31)
- 3.87 (3H, *s*, H-29)
- 4.03 (2H, *d*,  $J = 5.9$  Hz, H-18)
- 5.70 (1H, *s*, H-21)
- 7.13 (1H, *dd*,  $J = 9.1$  Hz, 2.2 Hz, H-15)
- 7.17 (1H, *d*,  $J = 3.6$  Hz, H-4)
- 7.19-7.32 (5H, *m*, H-23, 24, 25, 26, 27)
- 7.34 (1H, *d*,  $J = 3.6$  Hz, H-3)
- 7.52 (1H, *d*,  $J = 2.2$  Hz, H-13)
- 7.70 (1H, *d*,  $J = 9.1$  Hz, H-16)
- 8.83 (1H, *t*,  $J = 5.9$  Hz, H-17)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ - $d_1$ , 50 MHz) (ppm) (圖 10a-4):

40.77 (C-18)	52.04 (C-31)	52.52 (C-21)
55.86 (C-29)	100.81 (C-13)	108.72 (C-4)
111.83 (C-16)	116.14 (C-3)	119.16 (C-15)
121.18 (C-12)	127.44 (C-23, 27)	127.86 (C-25)
128.86 (C-24, 26)	133.92 (C-8)	136.55 (C-11)
137.39 (C-22)	146.59 (C-5)	150.32 (C-2)
155.56 (C-14)	158.27 (C-6)	170.54 (C-19)

VI-2 .Methyl 2-[[5-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)furoyl]amino]propanoate (**10b**)之合成

秤取 2 克(0.014 莫耳)之 L-丙胺酸甲酯鹽酸鹽(L-alanine methyl ester hydrochloride)及 20 毫升之 2.9 % 氫氧化鈉水溶液依照化合物 **10a** 步驟，粗產物以管柱層析分離純化(正己烷:乙酸乙酯=3:2/矽膠)，以正己烷做再結晶，可得化合物 **10b** (0.35 克)，產率 29.5 %。

化合物 10b: 為白色細長針狀結晶,  $R_f$  值(正己烷:乙酸乙酯=3:2)為 0.31, 熔點 108.5-109.7 。

質譜(EIMS) (圖 10b-1):  $m/z$  433

UV 光譜: max (MeOH) nm (log  $\epsilon$ ): 344.8 (4.52), 227.0 (4.61), 208.0 (4.68)

IR 光譜(圖 10b-2): (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3314.6 (-NH), 1754.5 (C=O), 1637.3 (C=N)

元素分析: 以  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$  計算

	C%	H%	N%
計算值	66.50	5.35	9.69
實驗值	66.48	5.37	9.72

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) (ppm) (圖 10b-3):

- 1.56 (3H, *d*,  $J = 7.1$  Hz, H-19)
- 3.79 (3H, *s*, H-32)
- 3.95 (3H, *s*, H-28)
- 4.78-4.85 (1H, *m*, H-18)
- 5.62 (2H, *s*, H-20)
- 6.95 (1H, *d*,  $J = 3.6$  Hz, H-4)
- 7.06 (1H, *dd*,  $J = 9.1$  Hz, 2.2 Hz, H-15)
- 7.18-7.32 (8H, *m*, H-3, 16, 17, 22, 23, 24, 25, 26)

7.40 (1H, *d*, *J* = 2.2 Hz, H-13)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) (ppm) (圖 10b-4):

18.48 (C-19)	47.67(C-18)	52.30 (C-32)
53.36 (C-20)	55.51 (C-28)	99.92 (C-13)
108.18 (C-4)	110.70 (C-16)	116.35 (C-3)
119.29 (C-15)	121.69 (C-12)	126.83 (C-22, 26)
127.72 (C-24)	128.59 (C-23, 25)	134.24 (C-8)
136.06 (C-11)	136.26 (C-21)	146.16 (C-5)
150.59 (C-2)	155.56 (C-14)	157.55 (C-6)
173.16 (C-29)		

VI-3. Methyl 2-[[5-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)furoyl]amino]-3-phenylpropanoate (**10c**)之合成

秤取 2 克(0.009 莫耳)之 L-苯丙胺酸甲酯鹽酸鹽(L-phenylalanine methyl ester hydrochloride)及 20 毫升之 1.85 % 氫氧化鈉水溶液依照化合物 **10a** 之步驟,粗產物以管柱層析純化(正己烷:乙酸乙酯=2:1/矽膠),以乙醇/正己烷做再結晶,可得化合物 **10c** (0.33 克),產率 23.8 %。

化合物 10c:為白色細小針狀結晶, R<sub>f</sub> 值(正己烷:乙酸乙酯=2:1)為 0.38, 熔點 81.0-83.1 。

質譜(EIMS) (圖 10c-1): *m/z* 509

UV 光譜: max (MeOH) nm (log ): 342.6 (4.77) , 224.5 (4.91) , 212.3 (4.93)

IR 光譜(圖 10c-2): (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3314.6 (-NH) , 1744.2 (C=O) , 1651.0 (C=N)

元素分析:以 C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 計算

	C%	H%	N%
計算值	70.71	5.34	8.25
實驗值	70.73	5.38	8.24

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz) (ppm) (圖 10c-3):

3.13-3.19 (2H, *m*, H-19)  
3.65 (3H, *s*, H-38)  
3.85 (3H, *s*, H-34)  
4.72-4.74 (1H, *m*, H-18)  
5.69 (2H, *s*, H-26)

7.12 (1H, *d*, *J* = 3.7 Hz, H-4)  
7.13 (1H, *dd*, *J* = 9.1 Hz, 2.1 Hz, H-15)  
7.20-7.32 (10H, *m*, H-21, 22, 23, 24, 25, 28, 29, 30, 31, 32)  
7.34 (1H, *d*, *J* = 3.7 Hz, H-3)  
7.51 (1H, *d*, *J* = 2.1 Hz, H-13)  
7.68 (1H, *d*, *J* = 9.1 Hz, H-16)  
8.80 (2H, *d*, *J* = 8.0 Hz, H-17)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz) (ppm) (圖 10c-4):

36.42 (C-19)	52.27 (C-18)	52.54 (C-38)
53.76 (C-26)	55.79 (C-34)	100.79 (C-13)
108.48 (C-4)	111.80 (C-16)	116.25 (C-3)
119.25 (C-15)	121.17 (C-12)	126.76-129.24 (C-21, 22, 23, 24, 25, 28, 29, 30, 31, 32)
136.54 (C-11)	137.37 (C-27)	133.95 (C-8)
146.40 (C-5)	150.51 (C-2)	137.79 (C-20)
157.95 (C-6)	172.22 (C-35)	155.54 (C-14)

#### VI-4. Methyl 3-methyl-2-{{[5-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)furoyl]amino}butanoate (**10d**)之合成

秤取 2 克(0.012 莫耳)之 L-纈胺酸甲酯鹽酸鹽(L-valine methyl ester hydrochloride)及 20 毫升之 2.4% 氫氧化鈉水溶液依照化合物 **10a** 之步驟, 粗產物以管柱層析分離純化(正己烷:乙酸乙酯=2:1/矽膠), 以乙酸乙酯/正己烷做再結晶, 可得化合物 **10d** (0.26 克), 產率 20.9 %。

化合物 10d: 為白色細小針狀結晶, R<sub>f</sub> 值(正己烷:乙酸乙酯=2:1)為 0.41, 熔點 121.0-123.1 。

質譜(EIMS) (圖 10d-1): *m/z* 461

UV 光譜: max (MeOH) nm (log ): 345.1 (4.72), 221.5 (4.89), 202.6 (4.75)

IR 光譜(圖 10d-2): (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3455.2 (-NH), 1744.2 (C=O), 1637.3 (C=N)

元素分析:以 C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 計算

	C%	H%	N%
計算值	67.66	5.90	9.10
實驗值	67.65	5.92	9.13



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) (ppm) (圖 10d-3):

1.00-1.06 (6H, *d*, *J* = 5.1 Hz, H-32, 20)  
2.29 (1H, *m*, H-19)  
3.78 (3H, *s*, H-34)  
3.93 (3H, *s*, H-29)  
4.79 (1H, *dd*, *J* = 8.8 Hz, 4.9 Hz, H-18)  
5.62 (2H, *s*, H-21)  
6.97 (1H, *d*, *J* = 3.6 Hz, H-4)  
7.06 (1H, *dd*, *J* = 9.1 Hz, 2.2 Hz, H-15)  
7.13-7.31 (8H, *m*, H-3, 16, 17, 23, 24, 25, 26, 27)  
7.43 (1H, *d*, *J* = 2.2 Hz, H-13)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) (ppm) (圖 10d-4):

17.67 (C-32)	18.74 (C-20)	31.46 (C-19)
51.99 (C-18)	53.36 (C-34)	55.43 (C-21)
56.56 (C-29)	99.78 (C-13)	108.07 (C-4)
110.71 (C-16)	116.47 (C-3)	119.39 (C-15)
121.69 (C-12)	126.82 (C-23, 27)	127.71 (C-25)
128.58 (C-24, 26)	134.27 (C-8)	136.06 (C-11)
136.23 (C-22)	146.13 (C-5)	150.85 (C-2)
155.554 (C-14)	157.94 (C-6)	172.19 (C-30)

VI-5. Methyl 2-{{[5-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)furoyl] amino}-4-methyl pentanoate (**10e**)-之合成

秤取 2 克(0.012 莫耳)之 L-亮胺酸甲酯鹽酸鹽(L-leucine methyl ester hydrochloride)及 20 毫升之 2.4 % 氫氧化鈉水溶液依照化合物 **10a** 之步驟, 粗產物以管柱層析分離純化(正己烷:乙酸乙酯=2:1/矽膠), 以乙酸乙酯/正己烷做再結晶, 可得化合物 **10e** (0.15 克), 產率 23.2 %。

化合物 10e: 為白色細小針狀結晶, R<sub>f</sub> 值(正己烷:乙酸乙酯=2:1)為 0.42, 熔點 108.0-110.1 。

質譜(EIMS) (圖 10e-1): *m/z* 475

UV 光譜: max (MeOH) nm (log ): 341.7 (4.71), 222.5 (4.67), 210.2 (4.90)

IR 光譜(圖 10e-2): (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3294.6 (-NH), 1749.4 (C=O), 1639.6 (C=N)

元素分析:以 C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 計算

	C%	H%	N%
計算值	68.19	6.15	8.84
實驗值	68.20	6.17	8.82

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz) (ppm) (圖 10e-3):

0.86-0.92 (6H, *d*, *J* = 5.9 Hz, H-33, 21)  
1.55-1.88 (3H, *m*, H-20, 19)  
3.65 (3H, *s*, H-35)  
3.87 (3H, *s*, H-30)  
4.46-4.55 (1H, *m*, H-18)  
5.62 (2H, *s*, H-21)  
5.70 (2H, *s*, H-22)  
7.11 (1H, *d*, *J* = 1.4 Hz, H-15)  
7.13 (1H, *d*, *J* = 3.3 Hz, H-4)  
7.20-7.34 (5H, *m*, H-24, 25, 26, 27, 28)  
7.37 (1H, *d*, *J* = 3.3 Hz, H-3)  
7.55 (1H, *d*, *J* = 1.4 Hz, H-13)  
7.69 (1H, *d*, *J* = 9.1 Hz, H-16)  
8.75 (1H, *d*, *J* = 7.9 Hz, H-17)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz) (ppm) (圖 10e-4):

21.27 (C-33)	23.09 (C-21)	24.64 (C-20)
40.24 (C-19)	50.50 (C-18)	52.19 (C-35)
52.52 (C-22)	55.63 (C-30)	100.71 (C-13)
108.37 (C-4)	111.80 (C-16)	116.17 (C-3)
119.35 (C-15)	121.16 (C-12)	127.44 (C-24, 28)
127.85 (C-26)	128.84 (C-25, 27)	134.01 (C-8)
136.53 (C-11)	137.40 (C-23)	146.52 (C-5)
150.50 (C-2)	155.48 (C-14)	158.18 (C-6)
173.18 (C-31)		

VI-6. Methyl 2-{{[5-(1-benzyl-5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)furoyl] amino}-3-methyl pentanoate (**10f**)之合成

秤取 2 克(0.011 莫耳)之 L-異亮胺酸甲酯鹽酸鹽(L-isoleucine methyl ester hydrochloride)及 20 毫升之 2.2% 氫氧化鈉水溶液依照化合物 **10a** 之步驟, 粗產物以管柱層析分離純化(正己烷:乙酸乙酯=2:1/矽膠), 以乙酸乙酯/正己烷做再結晶, 可得化合物 **10f** (0.62 克), 產率 47.9 %。

化合物 10f: 為白色細小針狀結晶, R<sub>f</sub> 值(正己烷:乙酸乙酯=2:1)為

0.48 , 熔點 127.6-129.3 。

質譜(EIMS) (圖 10f-1):  $m/z$  475

UV 光譜: max (MeOH) nm (log  $\epsilon$ ): 343.6 (4.74) , 227.6 (4.98) ,  
217.5 (4.99)

IR 光譜(圖 10f-2): (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3286.9 (-NH) , 1744.3 (C=O) ,  
1637.3 (C=N)

元素分析:以  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$  計算

	C%	H%	N%
計算值	68.19	6.15	8.84
實驗值	68.22	6.15	8.80

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz) (ppm) (圖 10f-3):

0.85 (3H, *t*,  $J = 5.4$  Hz, H-21)  
0.90 (3H, *t*,  $J = 5.9$  Hz, H-33)  
1.19-1.55 (2H, *m*, H-20)  
1.96-2.02 (1H, *m*, H-19)  
3.66 (3H, *s*, H-35)  
3.87 (3H, *s*, H-30)  
4.37 (1H, *t*,  $J = 7.5$  Hz, H-18)  
5.70 (2H, *s*, H-22)  
7.11 (1H, *dd*,  $J = 8.7$  Hz, 1.5, H-15)  
7.12 (1H, *d*,  $J = 3.5$  Hz, H-4)  
7.21-7.33 (5H, *m*, H-24, 25, 26, 27, 28)  
7.44 (1H, *d*,  $J = 3.5$  Hz, H-3)  
7.56 (1H, *d*,  $J = 1.5$  Hz, H-13)  
7.68 (1H, *d*,  $J = 8.7$  Hz, H-16)  
8.56 (1H, *d*,  $J = 7.9$  Hz, H-17)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 50 MHz) (ppm) (圖 10f-4):

11.04 (C-21)	15.67 (C-20)	25.34 (C-33)
35.91 (C-19)	51.94 (C-35)	52.52 (C-22)
55.65 (C-30)	56.89 (C-18)	100.65 (C-13)
108.25 (C-4)	111.80 (C-16)	116.28 (C-3)
119.34 (C-15)	121.17 (C-12)	127.45 (C-24, 28)
127.84 (C-26)	128.83 (C-25, 27)	134.03 (C-8)
136.52 (C-11)	137.39 (C-23)	146.37 (C-5)
150.60 (C-2)	155.48 (C-14)	158.23 (C-6)

172.38 (C-31)

## 第四節 藥理試驗方法

### I. 抗血小板凝集活性試驗

#### (一) 血小板凝集引發劑之製備

- (1) Thrombin – 購自 Park Davis Co. USA，溶解於 50 % (v/v) glycerol 中，製備成 100 NIH units/ml 之 stock solution。
- (2) Arachidonic acid (AA) – 購自 Sigma Chem. Co. USA，以去離子水溶解之。
- (3) Collagen (Type I bovine Achilles tendon) – 購自 Sigma Chem. Co. USA，4 下於 25 毫升醋酸中研磨均勻，以去離子水稀釋成 1 mg/ml，儲存於 -70 下。
- (4) Platelet-activation factor (PAF) – 購自 Sigma Chem. Co. USA，溶於氯仿，儲存於 -20，使用前以 0.9 % NaCl 稀釋之。
- (5) Adenosine diphosphate (ADP) – 以去離子水溶解備用。

#### (二) 血小板懸浮液 (Platelet suspension) 之製備

將 EDTA 與兔耳靜脈抽出血混合後，使 EDTA 之最終濃度為 6 mM，在室溫下即以  $90 \times g$  離心 10 分鐘，取出上層富含血小板之血漿 (platelet-rich plasma)，再將其以  $500 \times g$  離心 10 分鐘，除去血漿後，將下層血小板以含有 EDTA (2 mM) 及 Bovine serum albumin (3.5 mg/ml) 的 Tyrode's solution (calcium free) 清洗之，在於相同轉速 ( $500 \times g$ ) 下離心 10 分鐘，所得之血小板以不含有 EDTA 之 Tyrode's solution 清洗之，再於相同之條件下離心後，取血小板層，將其懸浮於 Tyrode's solution，其組成如下 (mM)：NaCl (136.8)、KCl (2.8)、 $\text{NaHCO}_3$  (11.9)、 $\text{MgCl}_2$  (1.1)、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (0.33)、 $\text{CaCl}_2$  (1.0) and glucose (11.2)，並以 Coulter counter (Model ZM) 計數，調整血小板數約為  $4.5 \times 10^8$  platelet/ml 左右，最後加 1 mM 鈣離子 ( $\text{Ca}^{+2}$ ) 放置 30 分鐘後，進行實驗。

#### (三) 血小板凝集 (platelet aggregation) 之試驗

利用混濁度法 (turbidimetric method) 之原理來測定凝集程度<sup>55</sup>，並以 Lumi-aggregometer (Model 1020, PayLon, Canada) 測定之。將血小板懸浮液 0.4 毫升加至經 silicone 包衣的小玻璃管之中，並以小磁棒做每分鐘 900 轉 (900 rpm) 的攪拌，若未特別說明，均在加入樣品三分鐘後，再加入凝集引發劑，六分鐘後觀察結果。為了排除溶媒 (DMSO) 影響，在血小板溶液的濃度為 0.5 %，全部反應過程皆在 37 下進行，凝集程度的表示方法如下<sup>56</sup>：

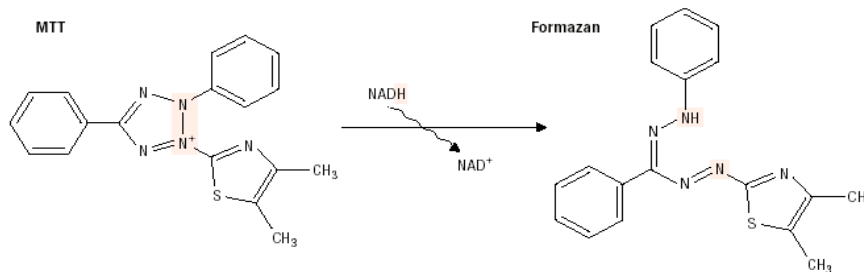
$$\text{凝集}(\%) = [(A_1 - A_2) \div (A_1 - A_b)] \times 100\%$$

$A_1$  = 加引發劑前的吸光度  
 $A_2$  = 加引發劑後的吸光度  
 $A_b$  = Tyrode's solution 的吸光度

## II. 抗血管增生之活性試驗

### MTT 分析法

MTT assay 是一種應用常見於分析細胞增殖 (cell proliferation)、細胞存活率 (percent of viable cells) 和細胞毒性 (cytotoxicity) 的分析方法。此種分析方式是利用檢測細胞之粒腺體內的酵素 (succinate-tetrazolium reductase) 活性來測定細胞的生長狀態，進而得知相對的細胞比例。只有正常存活的細胞可將 MTT 代謝成水不溶性的 formazan，其反應式如下：



首先將細胞分到平底 96 孔細胞培養盤中(細胞數目約  $6 \times 10^3$  cells/wells)經過 24 小時待細胞適應環境後，以無血清之培養液將細胞同步化 24 小時。將培養液置換成含 15% 胎牛血清之培養液，並分別加入不同濃度的藥物，最後總體積為 100  $\mu$ l。另外，還需一組不含藥物之正對照組和不含血清及藥物的負對照組。過 20 小時後，於避光的環境中加入 10  $\mu$ l/wells 的 MTT (添加量為培養液總體積的 1/10)，再經過 4 小時後加入 100  $\mu$ l/wells 的 solubilization solution 終止反應並溶解 formazan 鹽類。再放於培養箱中經過隔夜 (overnight) 反應，以酵素免疫分析儀在 OD 590 nm 下測定其吸光值

MTT 試劑：(避光 4 儲存)

組成	最終濃度	初濃度	體積/重量
MTT	5 mg/ml	-	250 mg
PBS (pH7.4)	-	-	50 ml
總體積 50 ml			

Solubilization solution：(室溫儲存)

組成	最終濃度	初濃度	體積/重量
SDS	10 %	-	10 g
HCl	0.01 M	1 M	1 ml
加 DDW 到 總 體 積 100 ml			

### III. 細胞致毒活性試驗

人類前骨髓性血癌細胞(HL-60 cells)增殖作用(proliferation)實驗

#### 1. 細胞培養與前處理：

Indazole 類緣化合物用 DMSO 溶解；並將一系列不同濃度之化合物儲放於-20 冰箱，待加藥時再解凍。DSMO 之最後濃度需控制在 0.1 % 以下，以避免 MDSO 本身對 HL-60 cells 之影響<sup>57</sup>。HL-60 cells ( $1 \times 10^5$ / mL)培養於 24-well 之培養皿中使總體基為 1 mL/well；並加入各種不同濃度之化合物於溫度 37 、溼度 95 %、5 % CO<sub>2</sub>之培養箱中培養 72 小時之後，分別取出作 MTT-proliferation assay 實驗。

#### 2. MTT-proliferation assay

首先自每個 well 取出已去培養基之 50  $\mu$  L 細胞培養液置入 96-well plate 中，加入 10  $\mu$  L MTT solution 於 37 培養箱培養 4 小時；取出後再使用 DMSO (150  $\mu$  L/well)溶解細胞之紫黑色顆粒，最後以 ELISA reader 於波長 570 nm 之條件測得 OD 570 值<sup>58,59</sup>。

$$\text{Proliferation (\%)} = \text{Sample OD}_{570} / \text{Cont. OD}_{570} \times 100 \%$$

## 參考文獻

1. Ko, F. N., Wu, C. C., Kuo, S. C., Lee, F. Y., Teng, C. M., YC-1, A novel activator of platelet guanylate cyclase. *Blood*. 84(12): 4226-4233, 1994.
2. Wu, C. C., Ko, F. N., Kuo, S. C., Lee, F. Y., Teng, C. M., YC-1 inhibited human platelet aggregation through NO-independent activation of soluble guanylate cyclase. *British Journal of Pharmacology*. 116(3): 1973-1978, 1995.
3. Friebe, A., Schultz, G., Koesling, D., Sensitizing soluble guanylyl cyclase to become a highly CO-sensitive enzyme. *EMBO Journal*. 15(24): 6863-6868, 1996.
4. Friebe, A., Mullershausen, F., Smolenski, A., Walter, U., Schultz, G., Koesling, D., YC-1 potentiates nitric oxide- and carbon monoxide-induced cyclic GMP effects in human platelets. *Molecular Pharmacology*. 54(6): 962-967, 1998.
5. Russwurm, M., Mergia, E., Mullershausen, F., Koesling, D., Inhibition of deactivation of NO-sensitive guanylyl cyclase accounts for the sensitizing effect of YC-1. *Journal of Biological Chemistry*. 277(28): 24883-24888, 2002.
6. Bellamy, T. C., Garthwaite, J., Pharmacology of the nitric oxide receptor, soluble guanylyl cyclase, in cerebellar cells. *British Journal of Pharmacology*. 136(1): 95-103, 2002.
7. Rothermund, L., Friebe, A., Paul, M., Koesling, D., Kreutz, R., Acute blood pressure effects of YC-1-induced activation of soluble guanylyl cyclase in normotensive and hypertensive rats. *British Journal of Pharmacology*. 130(2):205-8, 2000.
8. Galle, J., Zabel, U., Hubner, U., Hatzelmann, A., Wagner, B., Wanner, C., Schmidt, H. H., Effects of the soluble guanylyl cyclase activator, YC-1, on vascular tone, cyclic GMP levels and phosphodiesterase activity. *British Journal of Pharmacology*. 127(1):195-203, 1999.
9. Mullershausen, F., Friebe, A., Feil, R., Thompson, W.J., Hofmann, F., Koesling, D., Direct activation of PDE5 by cGMP: long-term effects within NO/cGMP signaling. *Journal of Cell Biology*. 160(5):719-27, 2003.
10. Friebe, A., Koesling, D., Mechanism of YC-1-induced activation of soluble guanylyl cyclase. *Molecular Pharmacology*. 53(1): 123-127, 1998.
11. Koesling, D., Modulators of soluble guanylyl cyclase. *Naunyn-Schmiedebergs Archives of Pharmacology*. 358(1): 123-126, 1998.
12. Stone, J. R., Marletta, M. A., Synergistic activation of soluble guanylate cyclase by YC-1 and carbon monoxide: implications for the role of cleavage of the iron-histidine bond during activation by nitric oxide.



- Chemistry & Biology*. 5(5): 255-261, 1998.
13. Stasch, J. P., Schmidt, P., Alonso-Alija, C., Apeler, H., Dembowski, K., Haerter, M., Heil, M., Minuth, T., Perzborn, E., Pleiss, U., Schramm, M., Schroeder, W., Schroder, H., Stahl, E., Steinke, W., Wunder, F., NO- and haem-independent activation of soluble guanylyl cyclase: molecular basis and cardiovascular implications of a new pharmacological principle. *British Journal of Pharmacology*. 136(5): 773-783, 2002.
  14. Lee, F. Y., Lien, J. C., Huang, L. J., Huang, T. M., Tsai, S. C., Teng, C. M., Wu, C. C., Cheng, F. C., Kuo, S. C., Synthesis of 1-benzyl-3-(5'-hydroxymethyl-2'-furyl) indazole analogues as novel antiplatelet agents. *Journal of Medicinal Chemistry*. 44(22): 3746-3749, 2001.
  15. Wegener, J. W., Nawrath, H., Differential effects of isoliquiritigenin and YC-1 in rat aortic smooth muscle. *European Journal of Pharmacology*. 323(1): 89-91, 1997.
  16. Mulsch, A., Bauersachs, J., Schafer, A., Stasch, J. P., Kast, R., Busse, R., Effect of YC-1, an NO-independent, superoxide-sensitive stimulator of soluble guanylyl cyclase, on smooth muscle responsiveness to nitrovasodilators. *British Journal of Pharmacology*. 120(4): 681-689, 1997.
  17. Tulis, D. A., Bohl, Masters, K. S., Lipke, E. A., Schiesser, R. L., Evans, A. J., Peyton, K. J., Durante, W., West, J. L., Schafer, A. I., YC-1-mediated vascular protection through inhibition of smooth muscle cell proliferation and platelet function. *Biochemical & Biophysical Research Communications*. 291(4): 1014-1021, 2002.
  18. Brioni, J. D., Nakane, M., Hsieh, G. C., Moreland, R. B., Kolasa, T., Sullivan, J. P., Activators of soluble guanylate cyclase for the treatment of male erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research*. 14(1): 8-14, 2002.
  19. Mizusawa, H., Hedlund, P., Brioni, J. D., Sullivan, J. P., Andersson, K. E., Nitric oxide independent activation of guanylate cyclase by YC-1 causes erectile responses in the rat. *Journal of Urology*. 167(5): 2276-2281, 2002.
  20. Nakane, M., Hsieh, G., Miller, L. N., Chang, R., Terranova, M. A., Moreland, R. B., Kolasa, T., Brioni, J. D., Activation of soluble guanylate cyclase causes relaxation of corpus cavernosum tissue: synergism of nitric oxide and YC-1. *International Journal of Impotence Research*. 14(2): 121-127, 2002.
  21. Mulsch, A., Bauersachs, J., Schafer, A., Stasch, J. P., Kast, R., Busse, R., Effect of YC-1, an NO-independent, superoxide-sensitive stimulator of soluble guanylyl cyclase, on smooth muscle responsiveness to nitrovasodilators. *British Journal of Pharmacology*. 120(4):681-9, 1997.
  22. Tantini, B., Flamigni, F., Pignatti, C., Stefanelli, C., Fattori, M., Facchini,

- A., Giordano, E., Clo, C., Caldarera, C. M., Polyamines, NO and cGMP mediate stimulation of DNA synthesis by tumor necrosis factor and lipopolysaccharide in chick embryo cardiomyocytes. *Cardiovascular Research*. 49(2): 408-416, 2001.
23. Schmidt, K., Schrammel, A., Koesling, D., Mayer, B., Molecular Mechanisms Involved in Synergistic Activation of Soluble Guanylyl Cyclase by YC-1 and Nitric Oxide in Endothelial Cells. *Molecular Pharmacology*. 59(2):220-4, 2001.
  24. Wang, J. P., Chang, L. C., Huang, L. J., Kuo, S. C., Inhibition of extracellular  $\text{Ca}^{2+}$  entry by YC-1, an activator of soluble guanylyl cyclase, through a cyclic GMP-independent pathway in rat neutrophils. *British Journal of Pharmacology*. 62(6): 679-684, 2001.
  25. Wang, J. P., Chang, L. C., Raung, S. L., Hsu, M. F., Huang, L. J., Kuo, S. C., Inhibition of superoxide anion generation by YC-1 in rat neutrophils through cyclic GMP-dependent and -independent mechanisms. *British Journal of Pharmacology*. 63(4): 577-585, 2002.
  26. Yeo, E. J., Chun, Y. S., Cho, Y. S., Kim, J., Lee, J. C., Kim, M. S., Park, J. W., YC-1: a potential anticancer drug targeting hypoxia-inducible factor 1. *Journal of the National Cancer Institute*. 95(7): 516-525, 2003.
  27. Lien, J. C., Lee, F. Y., Huang, L. J., Pan, S. L., Guh, J. H., Teng, C. M., Kuo, S. C., 1-Benzyl-3-(5'-hydroxymethyl-2'-furyl)indazole (YC-1) derivatives as novel inhibitors against sodium nitroprusside-induced apoptosis. *Journal of Medicinal Chemistry*. 45(23): 4947-4949, 2002.
  28. Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., Rodwell, V. W., Harper's Biochemistry, 24<sup>th</sup> ed, Prentice-Hall International, INC London, 707-731, 1996.
  29. Gonzalez, E. R., Antiplatelet therapy in atherosclerotic cardiovascular disease. *Clinical Therapeutics*. 20 Suppl B:B18-41, 1998.
  30. Baumgartner, H. R., Muggli, R., Tschopp, T. B., Turitto, V. T., Platelet adhesion, release and aggregation in flowing blood: effects of surface properties and platelet function. *Thrombosis & Haemostasis*. 35(1):124-38, 1976 Feb 29.
  31. Malmsten, C., Hamberg, M., Svensson, J., Samuelsson, B., Physiological role of an endoperoxide in human platelets: hemostatic defect due to platelet cyclo-oxygenase deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 72(4):1446-50, 1975 Apr.
  32. Collier, B. S., Antiplatelet agents in the prevention and therapy of thrombosis. *Annual Review of Medicine*. 43:171-80, 1992.
  33. Collier, B. S., Indazoles and condensed types. In A. Weissberger ed. : The chemistry of heterocyclic compounds; Pyrazoles, pyrazolines, pyrazolidines, indazoles and condensed rings. Part 3., 289-382, 1967
  34. Gladstone, WAF Norman, R.O.C., *J. Chem. Soc.*, 3048-3050, 1965

35. Yashina, S., Tanaka, A., Kuo, S.C., *Yakugaku Zasshi*, 97, 955-961, 1997
36. Hannig, E., Kollmorgen, C., Geipel, I., The preparation of some derivatives of 5-methylindazole-3-carboxylic acid. *Pharmazie*. 28(11):720-3, 1973 Nov-Dec.
37. Hannig, E., Kollmorgen, C., Dressel, M., Various derivatives of 1-benzyl-6-aminoindazole. *Pharmazie*. 29(10-11):685-7, 1974 Oct-Nov.
38. Ina, S., Inoue, S., Noguchi, I., Facile, I., N-heterocyclic compounds synthesis of 5,6-dialkoxy-2-aryl-2H-indazoles (author's transl). *Yakugaku Zasshi - Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*. 95(10):1245-9, 1975 Oct.
39. Corsi, G., Palazzo, G., 1-Halobenzyl-1H-indazole-3-carboxylic acids. A new class of antispermatogenic agents. *Journal of Medicinal Chemistry*. 19(6):778-83, 1976 Jun.
40. Bistocchi, G. A., De, Meo, G., Pedini, M., Ricci, A., Brouilhet, H., Boucherie S., Rabaud, M., Jacquignon, P., N1-substituted 1H-indazole-3-ethyl carboxylates and 1H-indazole-3-hydroxamic acids. *Farmaco - Edizione Scientifica*. 36(5):315-33, 1981.
41. Conway, G. A., Loeffler, L. J., Hall, I. H., Synthesis and antitumor evaluation of selected 5,6-disubstituted 1(2)H-indazole-4,7-diones. *Journal of Medicinal Chemistry*. 26(6):876-84, 1983.
42. Cecchi, L., Melani, F., Palazzino, G., Filacchioni, G., Pyrrolnitrin analogues. X. Synthesis and biological activity of 1-chlorophenyl-3- or 5-nitrophenyl-pyrazole-4-carboxylic acids. *Farmaco - Edizione Scientifica*. 39(11):953-62, 1984.
43. Mosti, L., Menozzi, G., Schenone, P., Molinaro, L., Conte, F., Montanario, C., Marmoe, E., Acetic acids bearing the 1-phenyl-1H-indazole nucleus with analgesic and antiinflammatory activity. *Farmaco - Edizione Scientifica*. 43(10):763-74, 1988.
44. Mosti, L., Menozzi, G., Schenone, P., Cervo, D., Esposito, G., Marmo, E., 4-Substituted 1-phenyl-1H-indazoles with analgesic, antiinflammatory, antipyretic and local anesthetic activities. *Farmaco*. 45(4):415-29, 1990.
45. Robertson, D. W., Bloomquist, W., Cohen, M. L., Reid, L. R., Schenck, K., Wong, D. T., Synthesis and biochemical evaluation of tritium-labeled 1-methyl-N-(8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide, a useful radioligand for 5HT<sub>3</sub> receptors. *Journal of Medicinal Chemistry*. 33(12):3176-81, 1990.
46. Wrzeciono, U., Linkowska, E., Majewska, K., Gzella, A., Stochla, K., Synthesis and anti-inflammatory activity of some indazole derivatives. 36. Azoles. *Pharmazie*. 48(8):582-4, 1993.
47. Perni, R. B., Wentland, M. P., Huang, J. I., Powles R. G., Aldous, S., Klingbeil, K. M., Peverly, A. D., Robinson, R. G., Corbett, T. H., Jones, J. L., Mattes, K. C., Rake, J. B., Coughlin, S. A., Synthesis and antitumor activity of 4-aminomethylthioxanthenone and 5-aminomethylbenzo

- thiopyranoindazole derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*. 41(19):3645-54, 1998 Sep.
48. Andronati, S., Sava, V., Makan, S., Kolodeev, G., Synthesis of 3-aryl-1-[(4-phenyl-1-piperazinyl)butyl]indazole derivatives and their affinity to 5-HT<sub>1A</sub> serotonin and dopamine D<sub>1</sub> receptors. *Pharmazie*. 54(2):99-101, 1999.
49. Song, J. J., Yee, N. K., A novel synthesis of 2-aryl-2H-indazoles via a palladium-catalyzed intramolecular amination reaction. *Organic Letters*. 2(4):519-21, 2000.
50. Isin, E. M., Jonge, M., Castagnoli, N. Jr., Studies on synthetic approaches to 1H- and 2H-indazolyl derivatives. *Journal of Organic Chemistry*. 66(12):4220-6, 2001.
51. Lee, F. Y., Lien, J. C., Huang, L. J., Huang, T. M., Tsai, S. C., Teng, C. M., Wu, C. C., Cheng, F. C., Kuo, S. C., Synthesis of 1-benzyl-3-(5'-hydroxymethyl-2'-furyl)-indazole analogues as novel antiplatelet agents. *Journal of Medicinal Chemistry*. 44(22):3746-9, 2001.
52. Yoshina, S., Tanaka, A., Kuo, S. C., Studies on heterocyclic compounds. XXXIII. Synthesis of furo[3,2-C]-pyrazole derivatives. (1). Synthetic investigation of furo[3,2-C]-pyrazoles (author's transl). *Yakugaku Zasshi - Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*. 97(9):955-61, 1977 Sep.
53. 李芳裕, 3-(5'-羥甲基-2'-呋喃基)-1-苯甲基咪類緣化合物之合成及其抗血小板活性, 中國醫藥學院博士論文, 1997。
54. New, D. R. Harvey, R.O.C. Norman, *Journal of chemistry society*, 4860, 1964.
55. O'Brien, J. R., Platelet aggregation II. Some results from a new method of study. *Journal of Clinical Pathology*. 15:452-55, 1962.
56. Teng, C. M., Chen, W. Y., Ko, W. C., Ouyang, C., Antiplatelet effects of butylidenephthalide. *Biochemistry and Biophysics Acta.*, 924:375-82, 1987.
57. Lopez-Lluch, G., Buron, M. I., Alcain, F. J., Quesada, J. M., Navas, P., Redox Regulation of cAMP Levels by Ascorbate in 1,25-Dihydroxy-vitamine D<sub>3</sub>-induced Differentiation of HL-60 cells. *Journal of Biochemistry.*, 331(Pt. 1):21-7, 1998.
58. He, Q., Jiang, D., A Novel Aminosteroid is Active for Proliferation Inhibition and Differentiation Induction of Human Acute Myeloid Leukemia HL-60 Cells. *Leukemia Research.*, 23(4):369-72, 1999.
59. Berridge, M. V., Tan, A. S., Characterization of the Cellular Reduction of 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium Bromide (MTT) : Subcellular Localization, Substrate Dependence and Involvement of Mitochondrial Electron Transport in MTT Reduction. *Archives of Biochemistry and Biophysics.*, 303:474-82, 1993.

# 圖譜

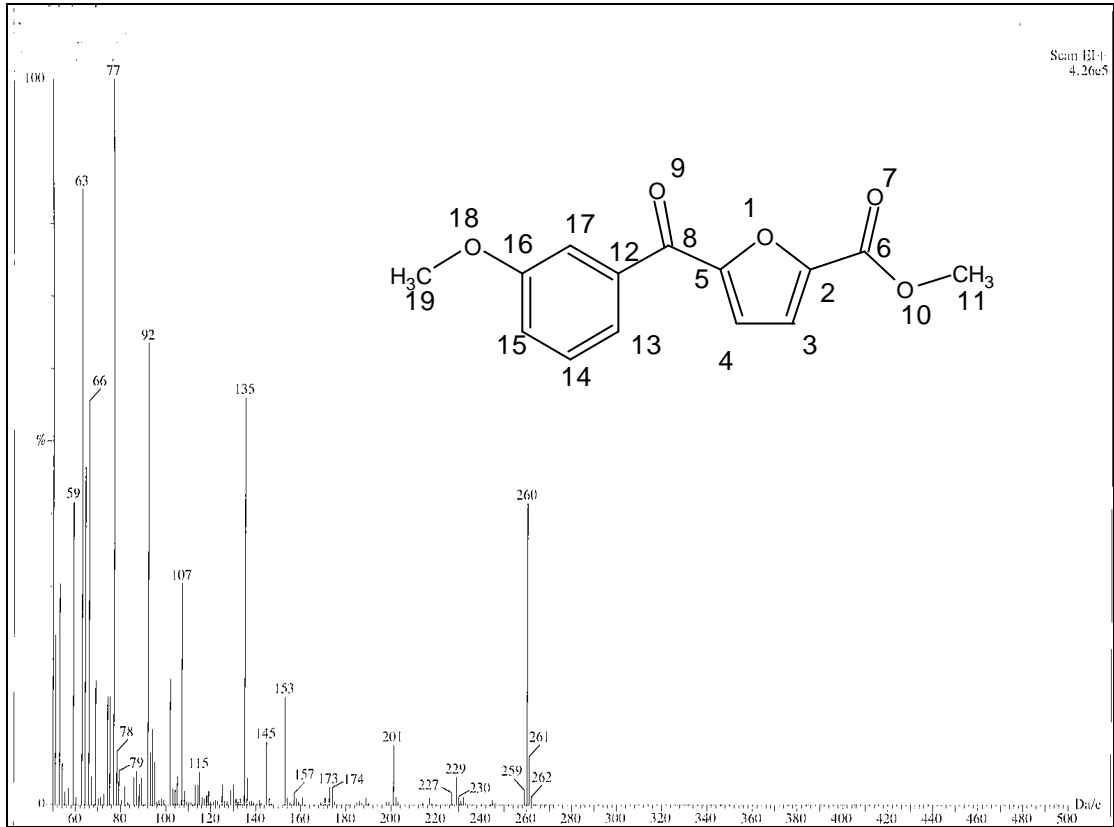


圖 1-1 化合物 1 之質譜(EIMS)

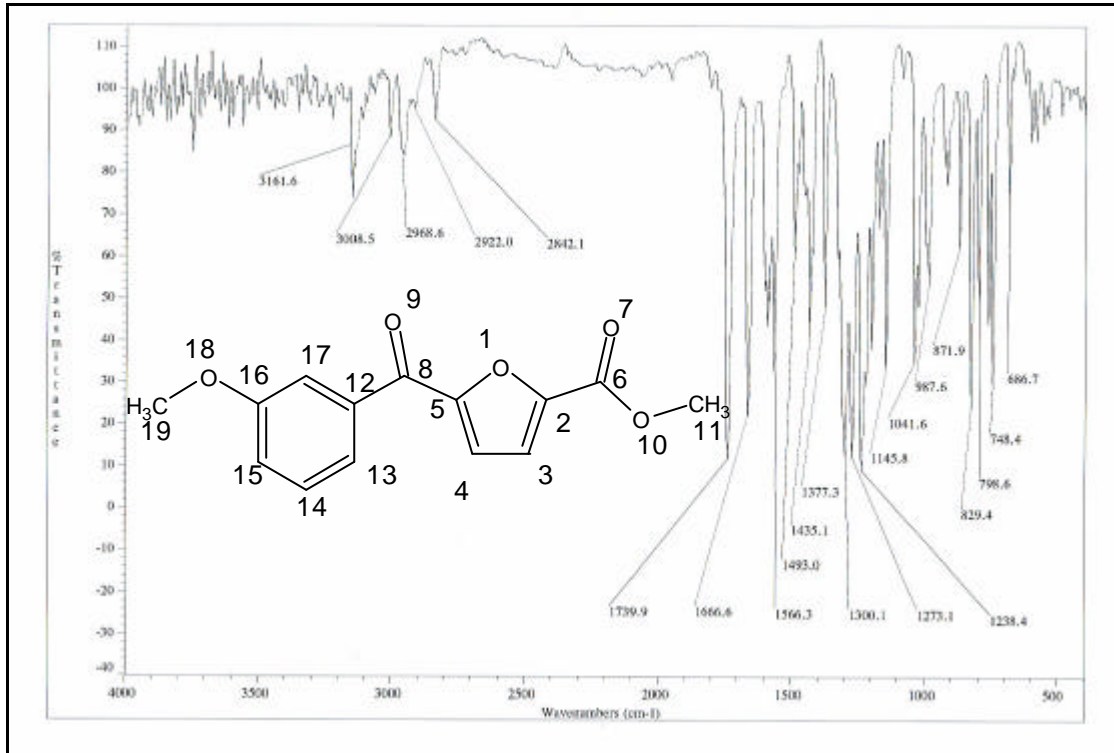


圖 1-2 化合物 1 之紅外線光譜(IR)

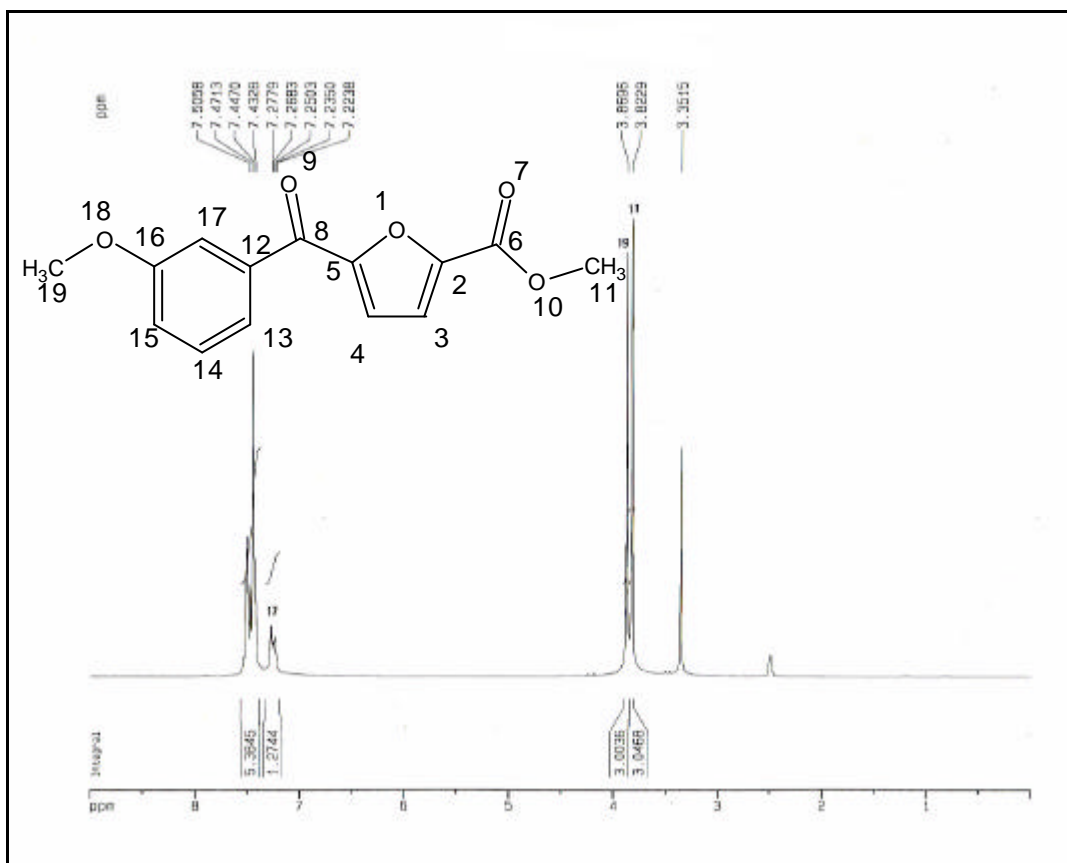


圖 1-3 化合物 1 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

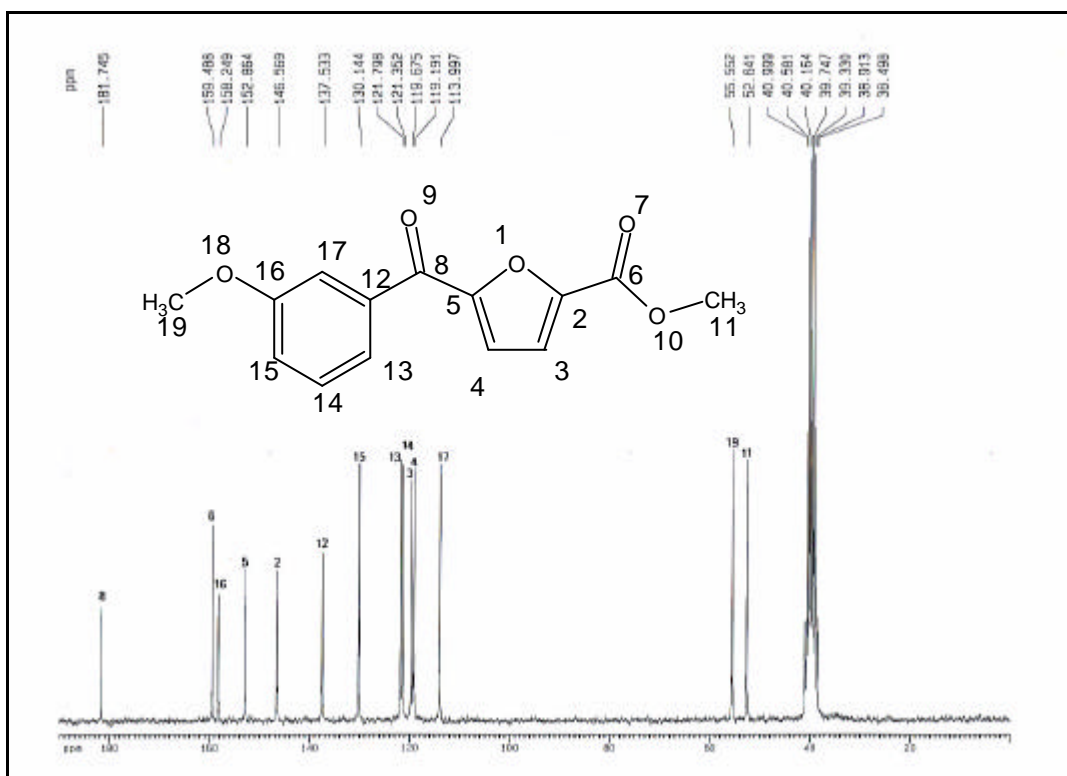


圖 1-4 化合物 1 之 <sup>13</sup>C-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz)

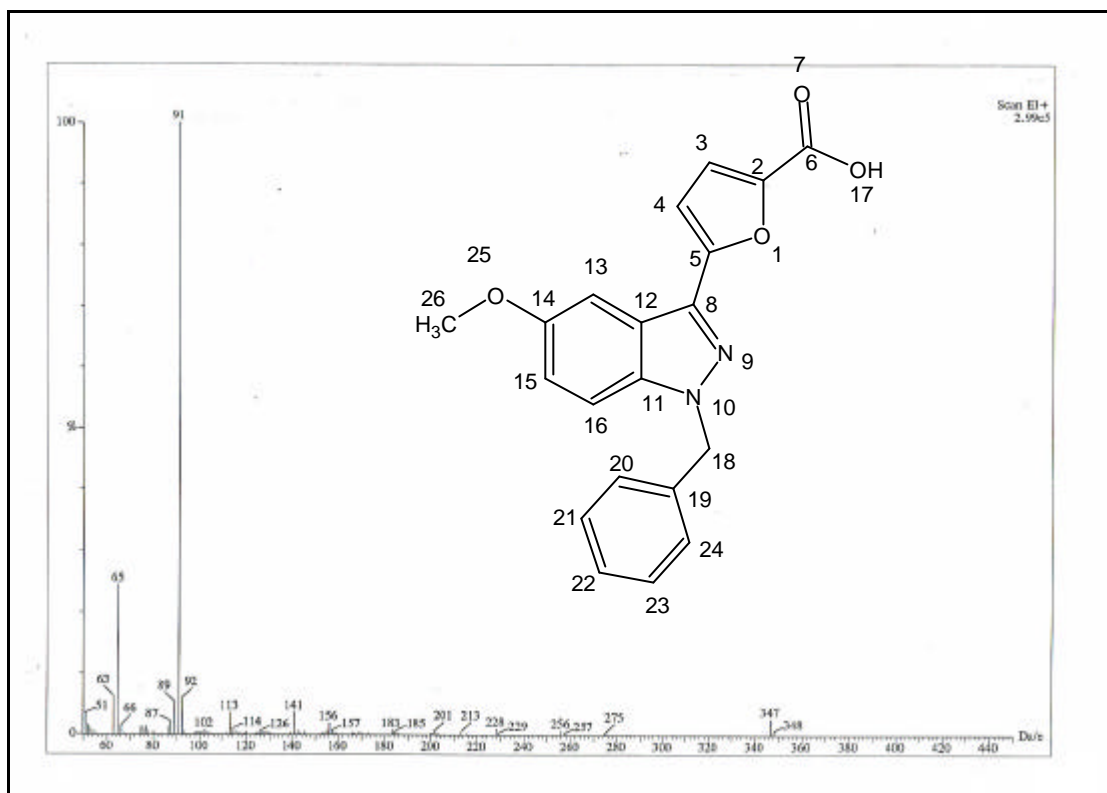


圖 6-1 化合物 6 之質譜(EIMS)

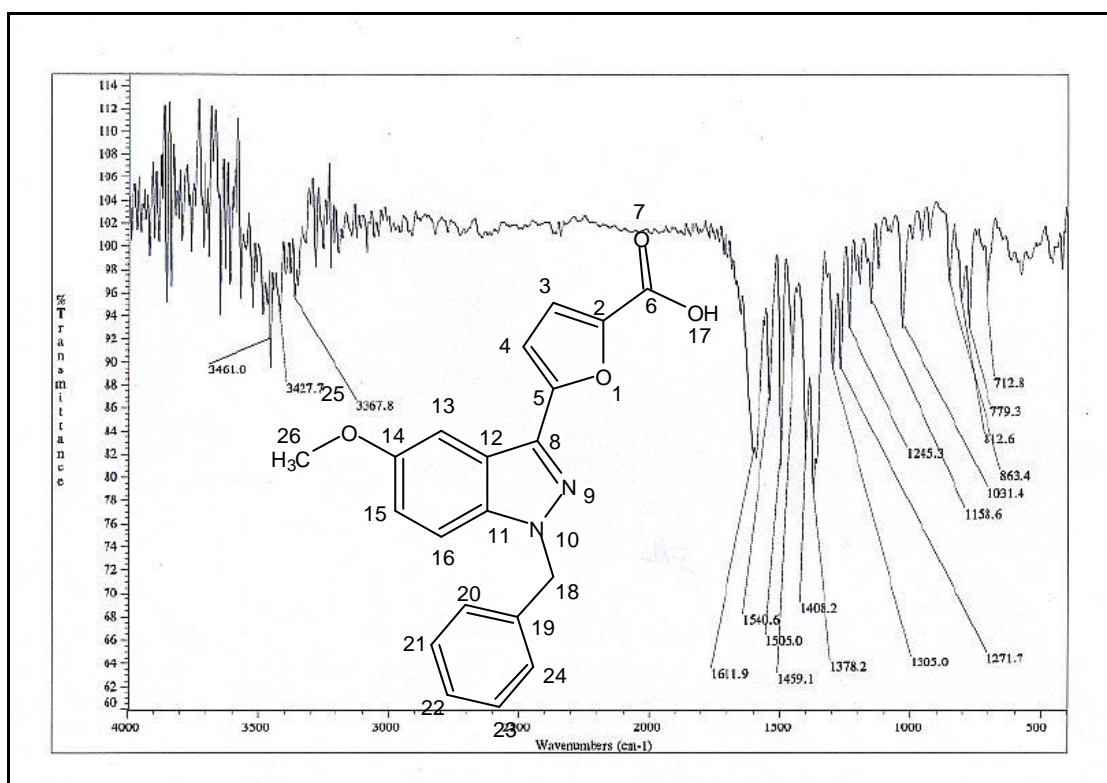


圖 6-2 化合物 6 之紅外線光譜(IR)



圖 6-3 化合物 6 之  $^1\text{H-NMR}$  圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

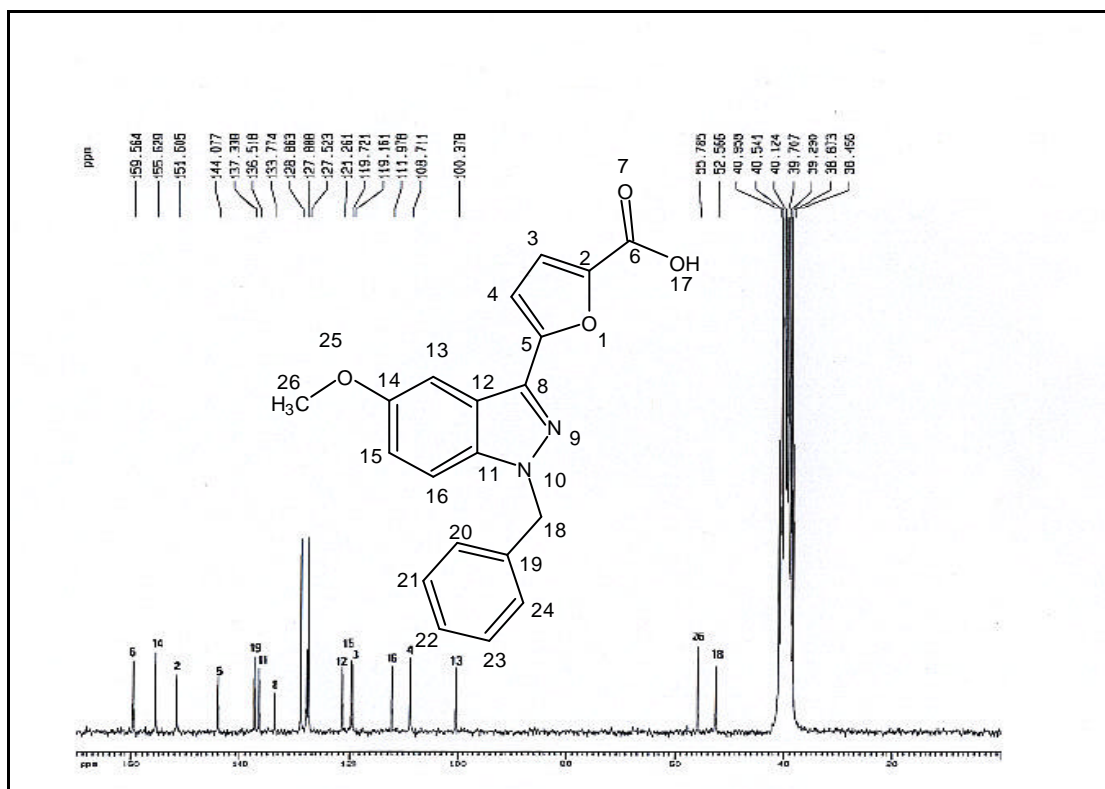


圖 6-4 化合物 6 之  $^{13}\text{C-NMR}$  圖譜(DMSO- $d_6$ , 50 MHz)



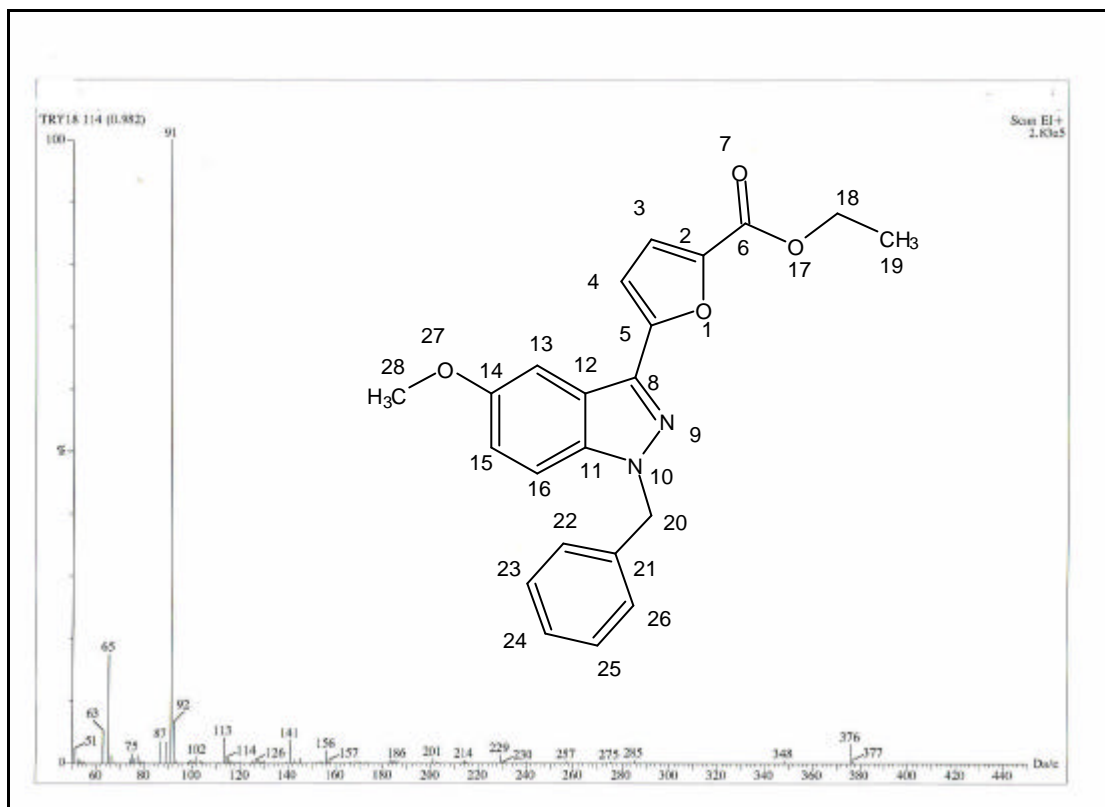


圖 8a-1 化合物 8a 之質譜(EIMS)

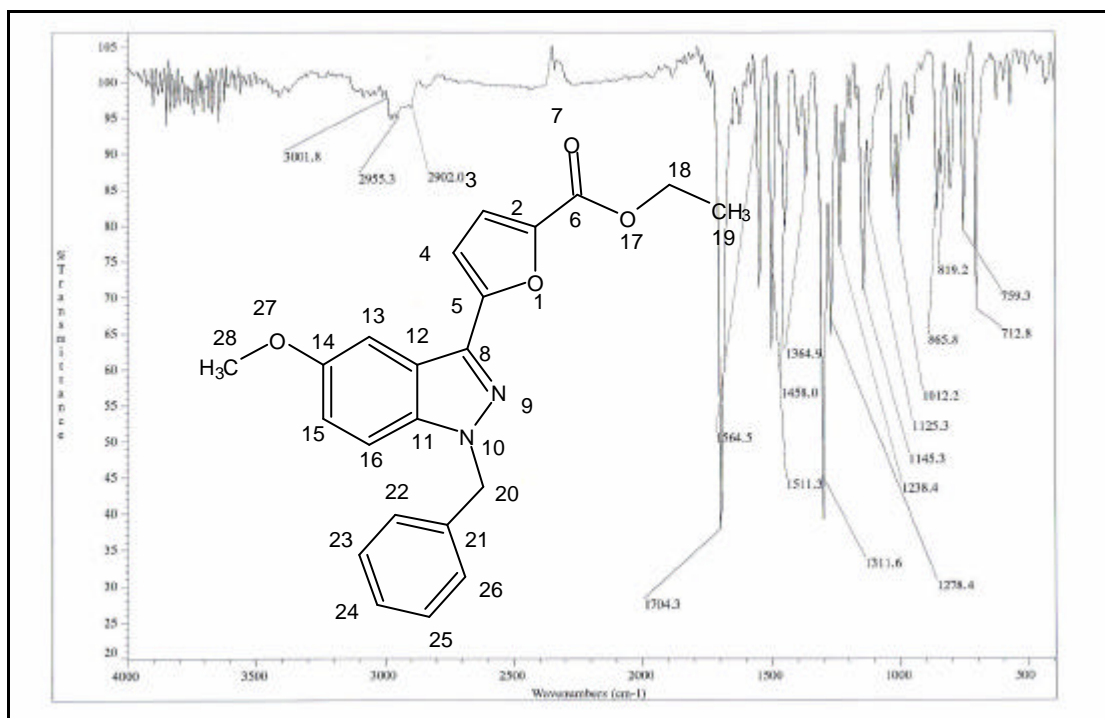


圖 8a-2 化合物 8a 之紅外線光譜(IR)

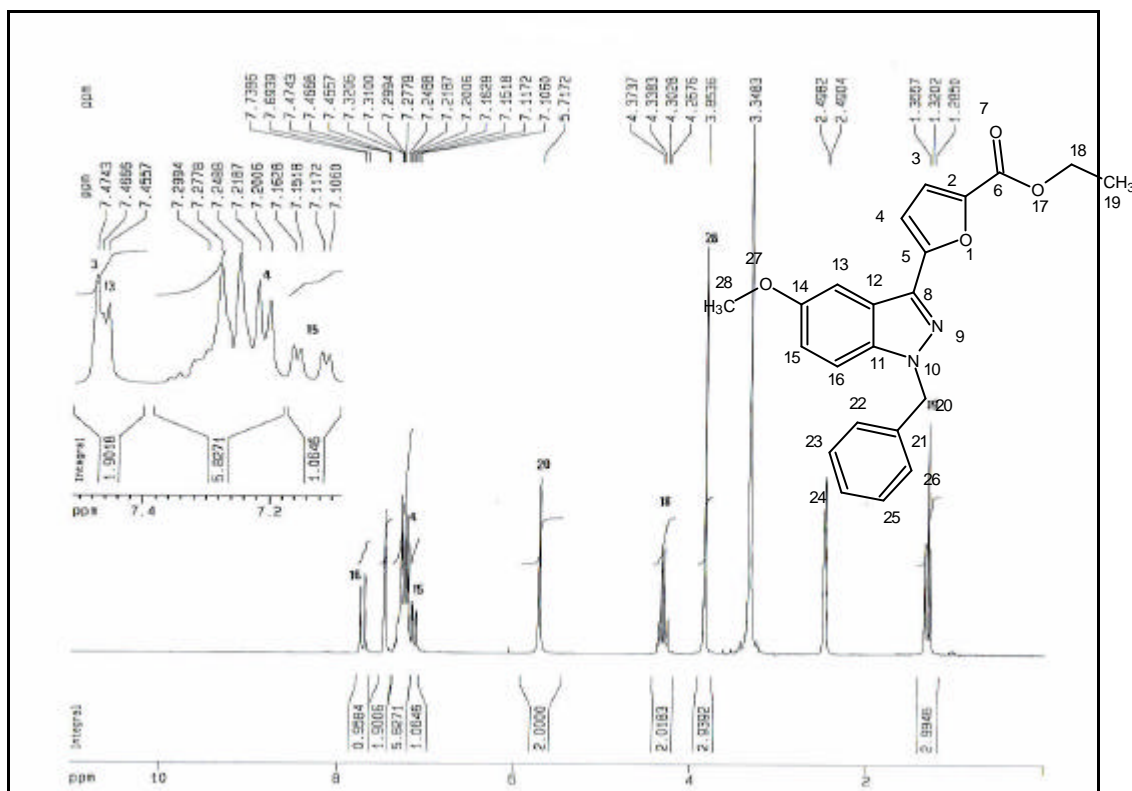


圖 8a-3 化合物 8a 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

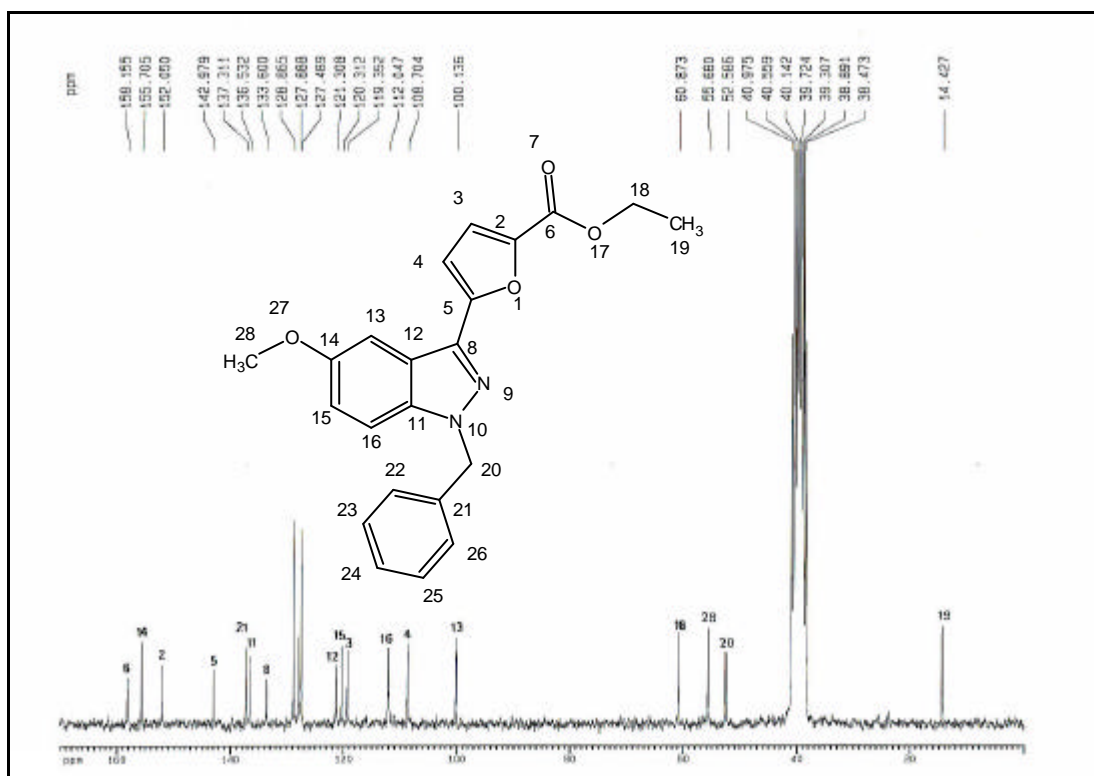


圖 8a-4 化合物 8a 之 <sup>13</sup>C-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz)

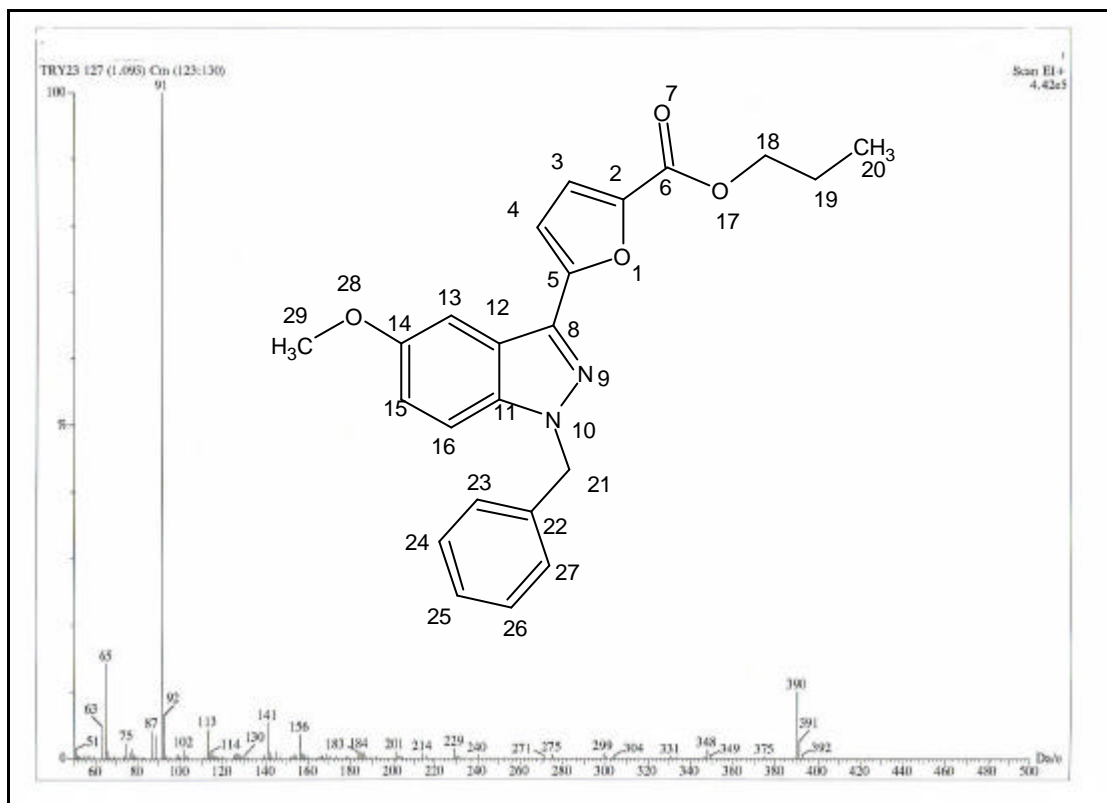


圖 8b-1 化合物 8b 之質譜(EIMS)

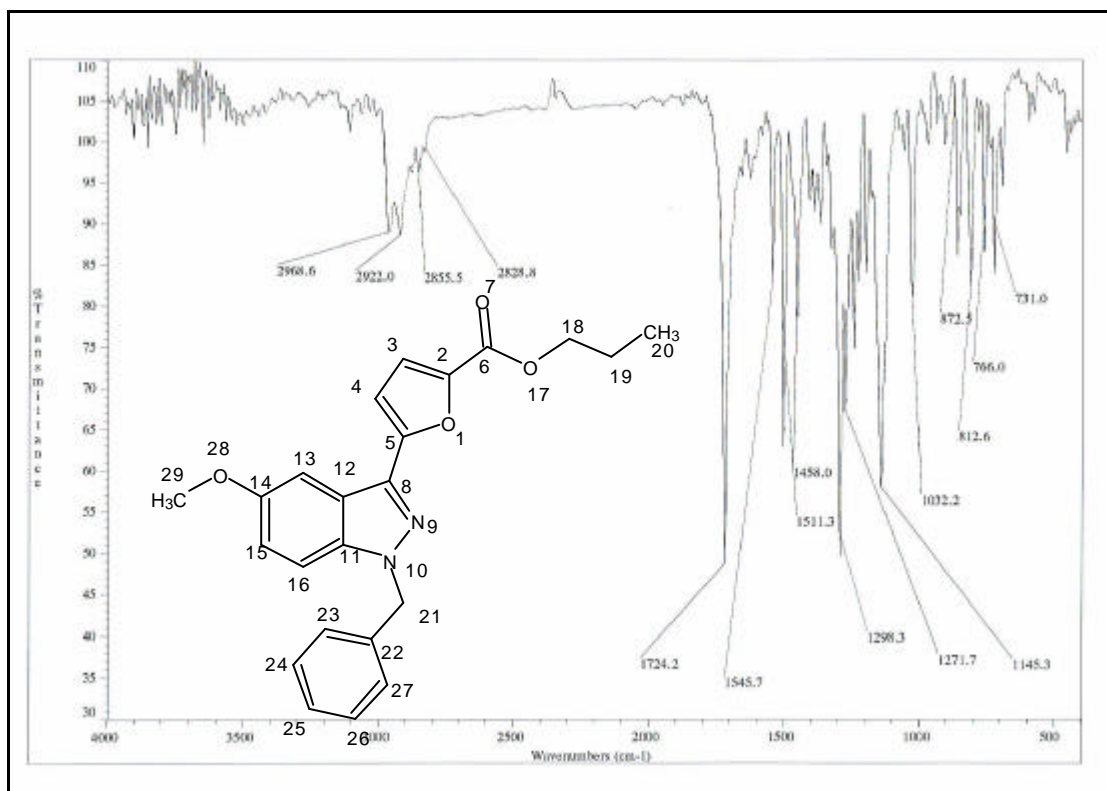


圖 8b-2 化合物 8b 之紅外線光譜(IR)

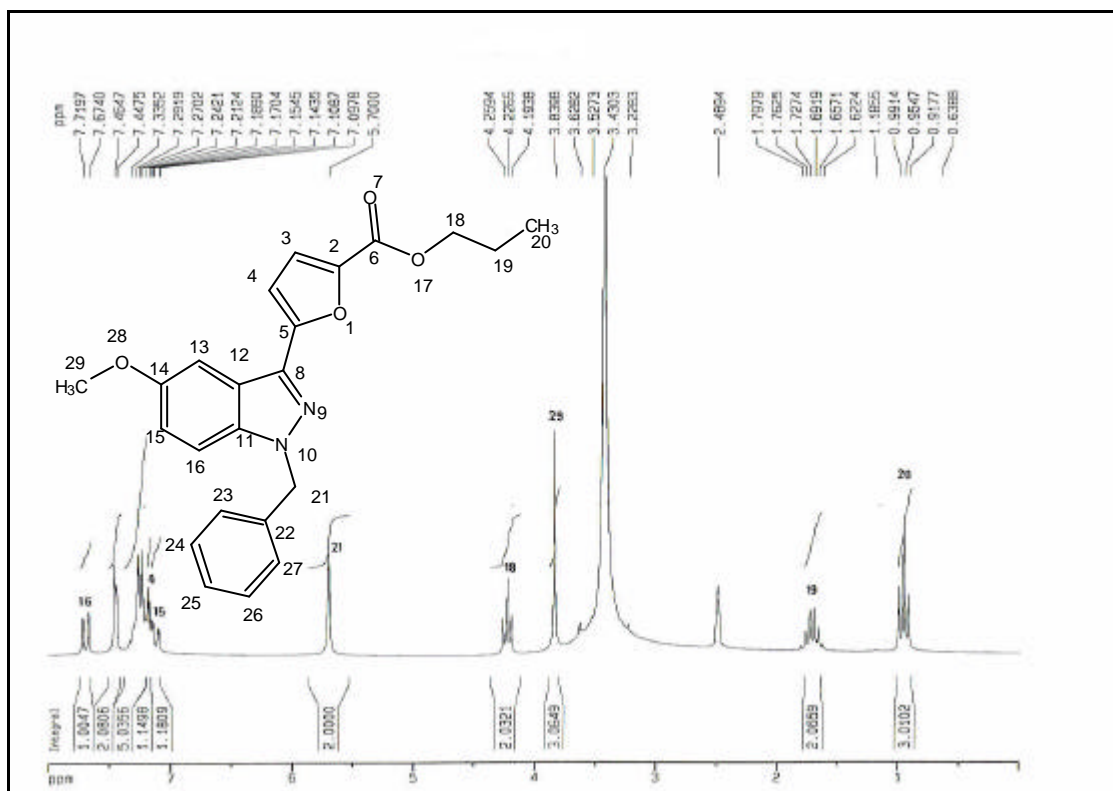


圖 8b-3 化合物 8b 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

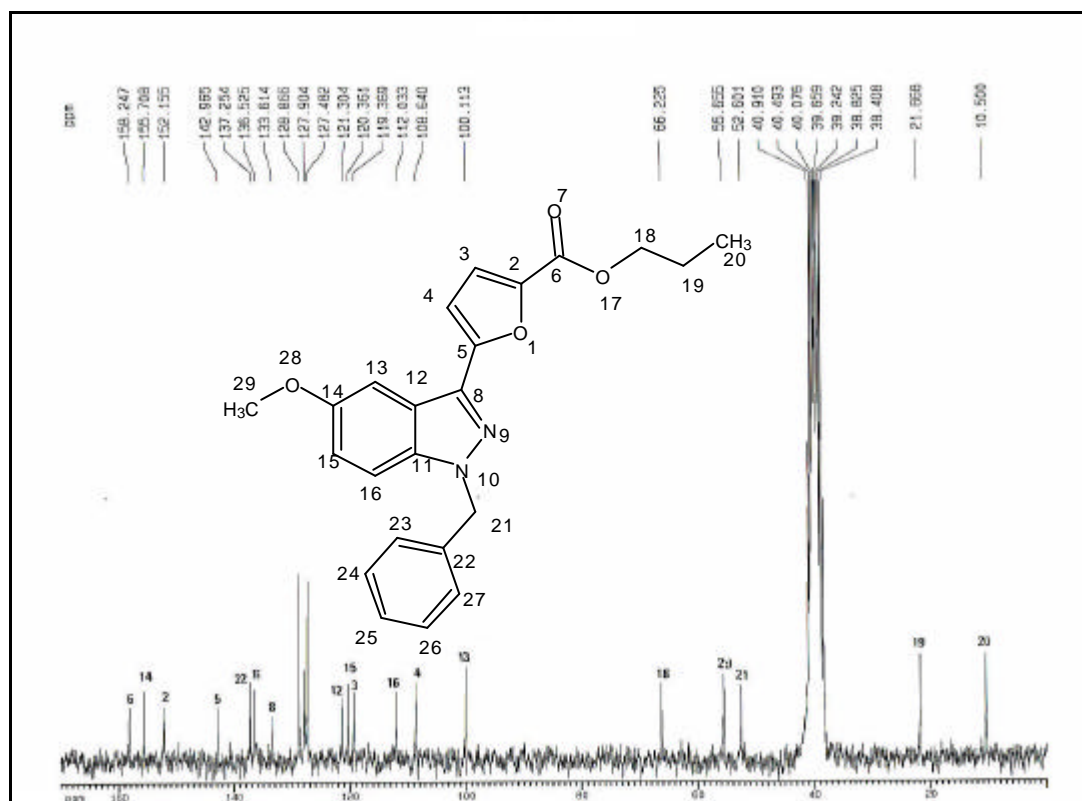


圖 8b-4 化合物 8b 之 <sup>13</sup>C-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz)

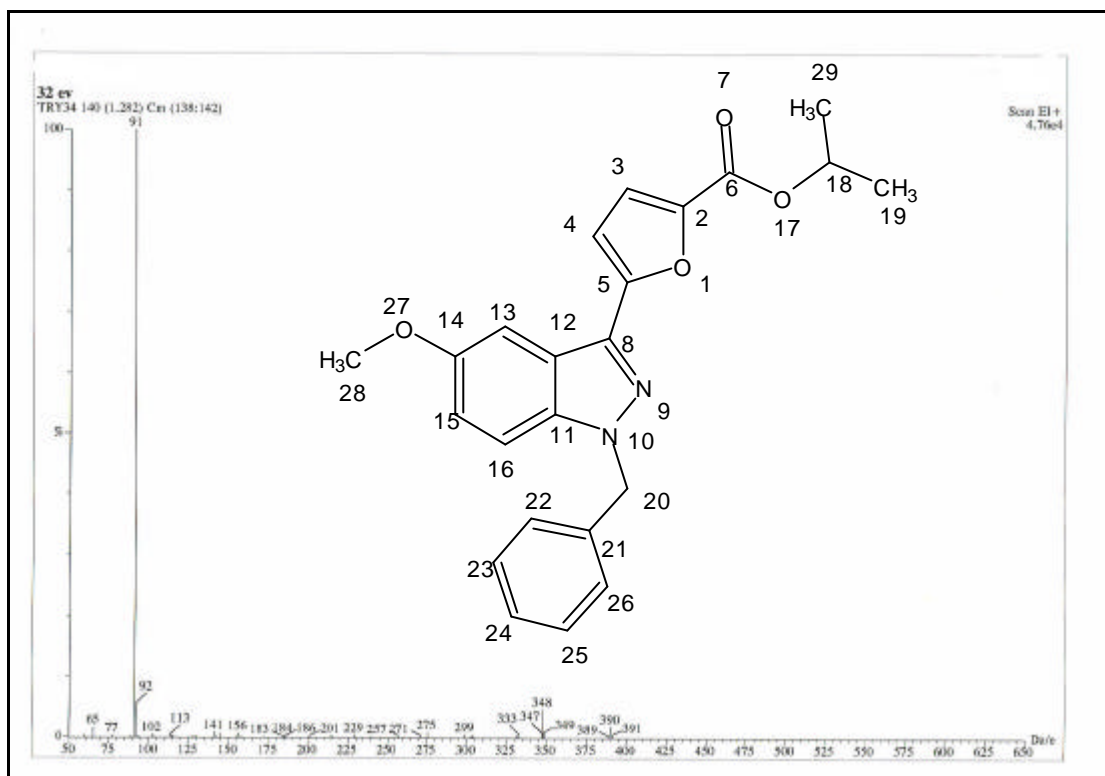


圖 8c-1 化合物 8c 之質譜(EIMS)

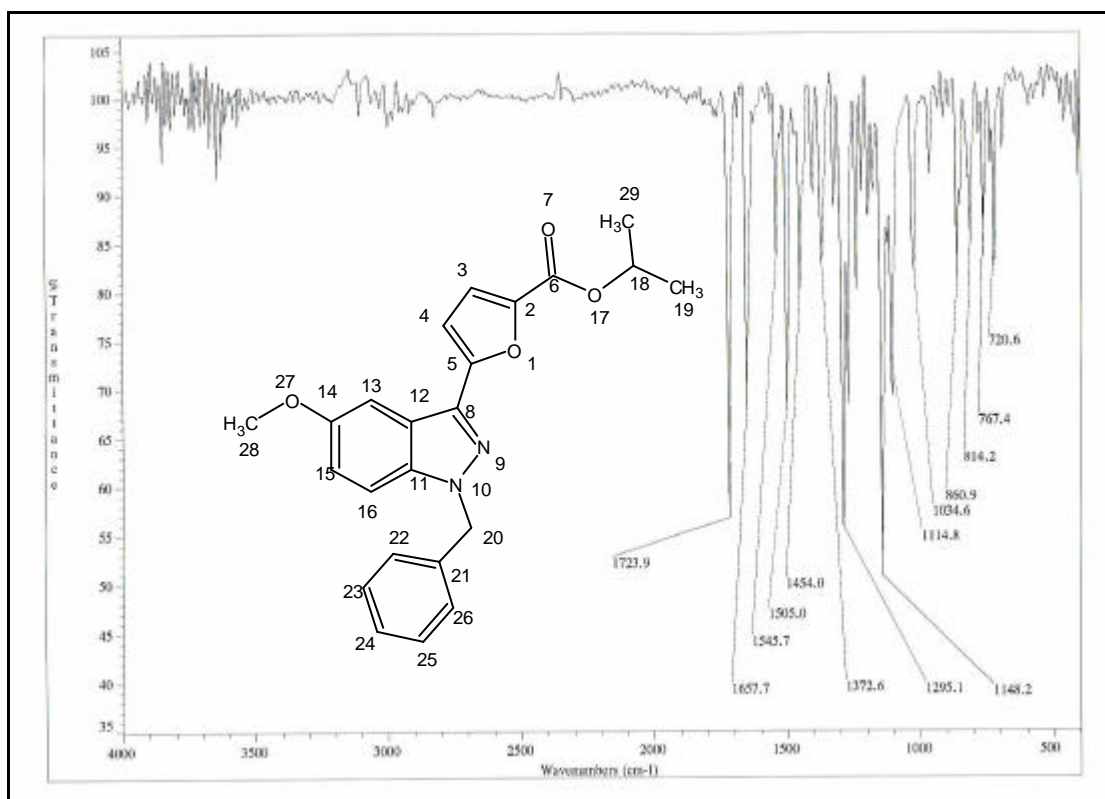


圖 8c-2 化合物 8c 之紅外線光譜(IR)

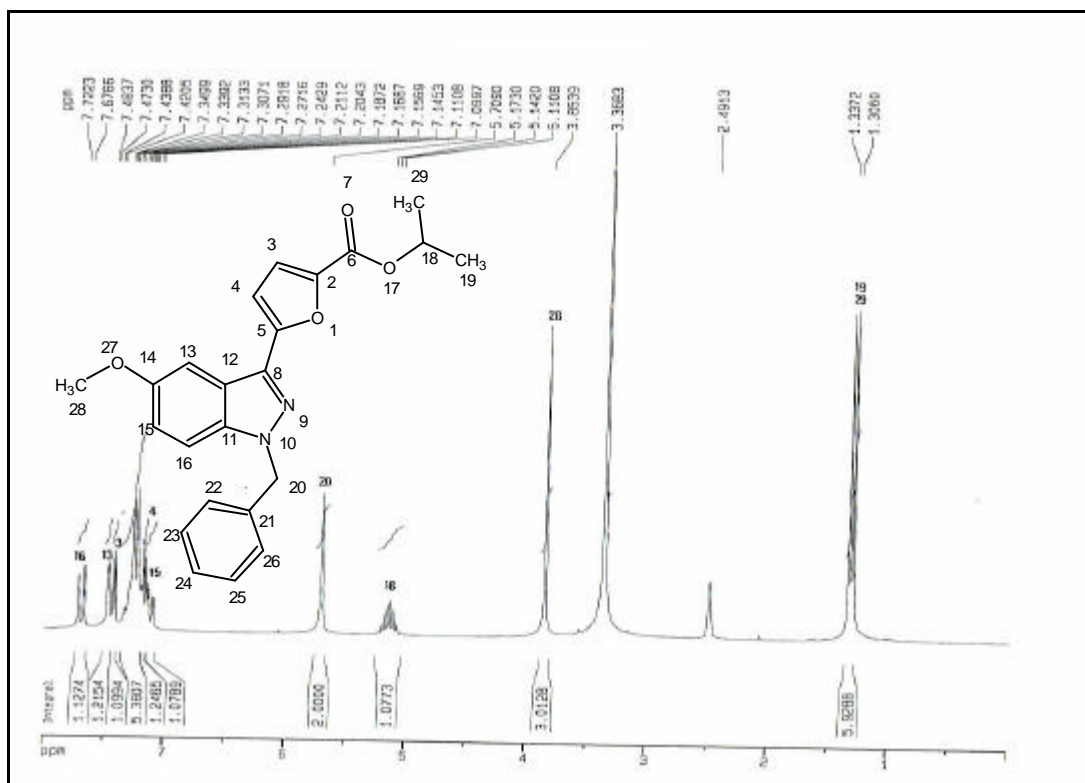


圖 8c-3 化合物 8c 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

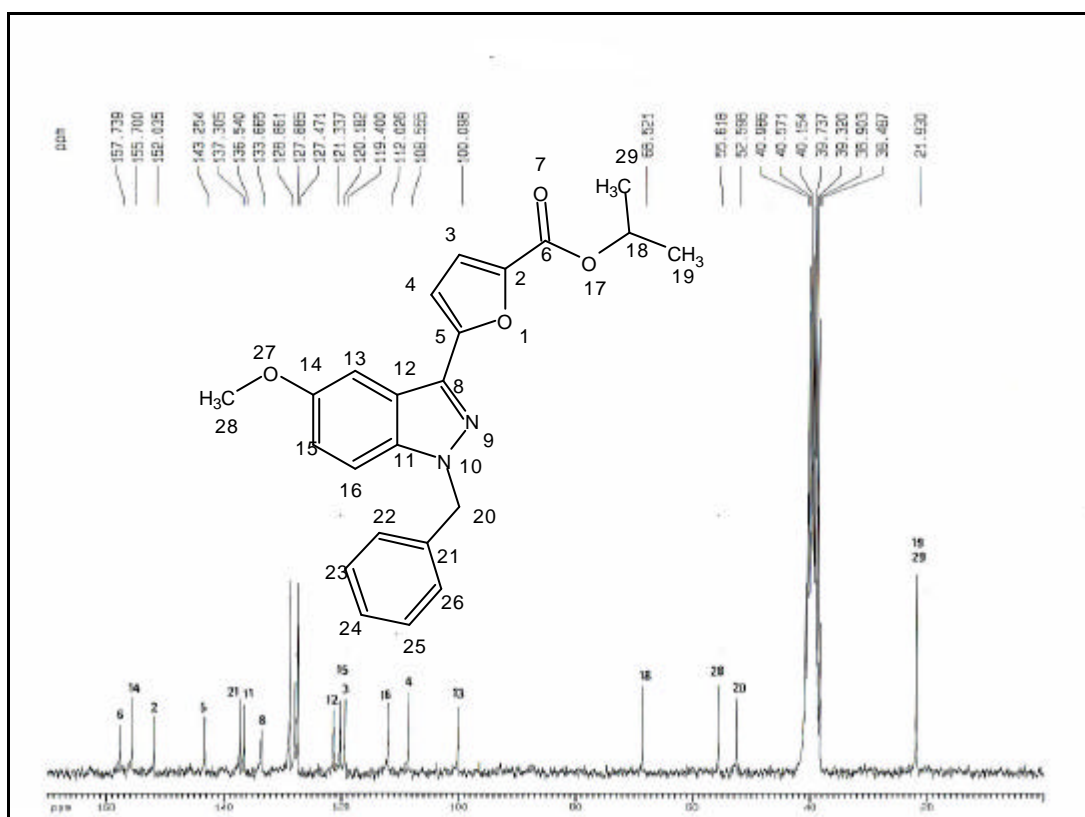


圖 8c-4 化合物 8c 之 <sup>13</sup>C-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz)

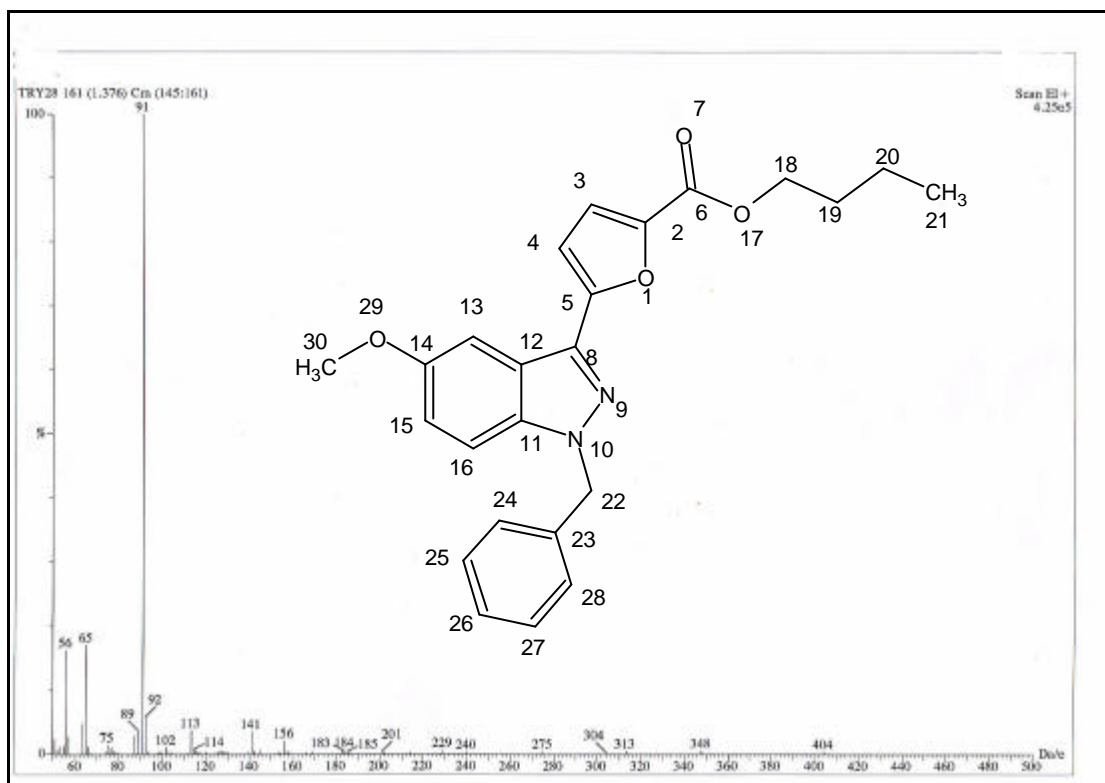


圖 8d-1 化合物 8d 之質譜(EIMS)

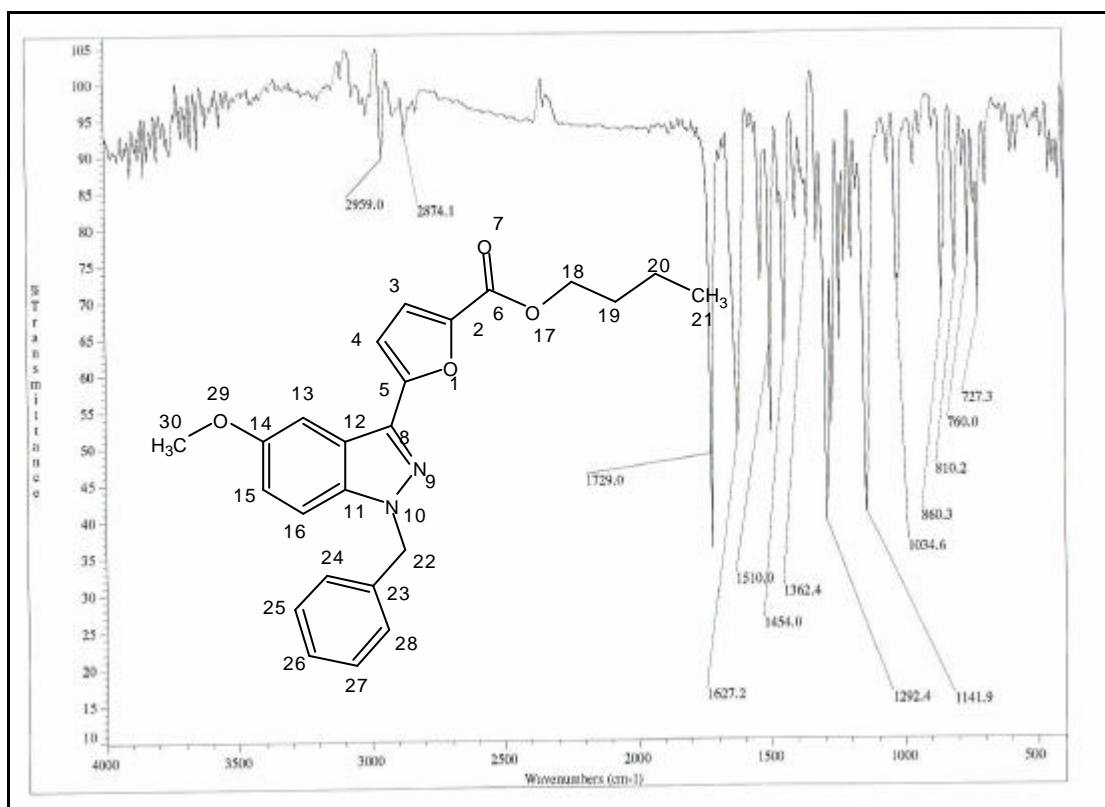


圖 8d-2 化合物 8d 之紅外線光譜(IR)

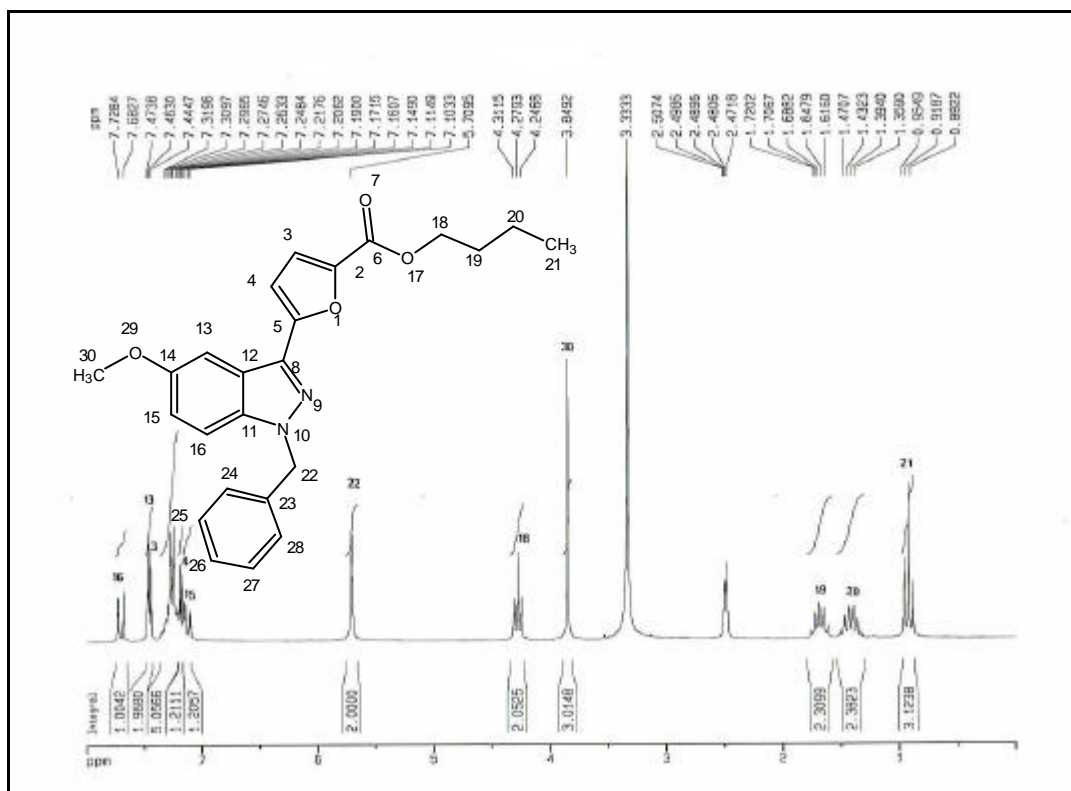


圖 8d-3 化合物 8d 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

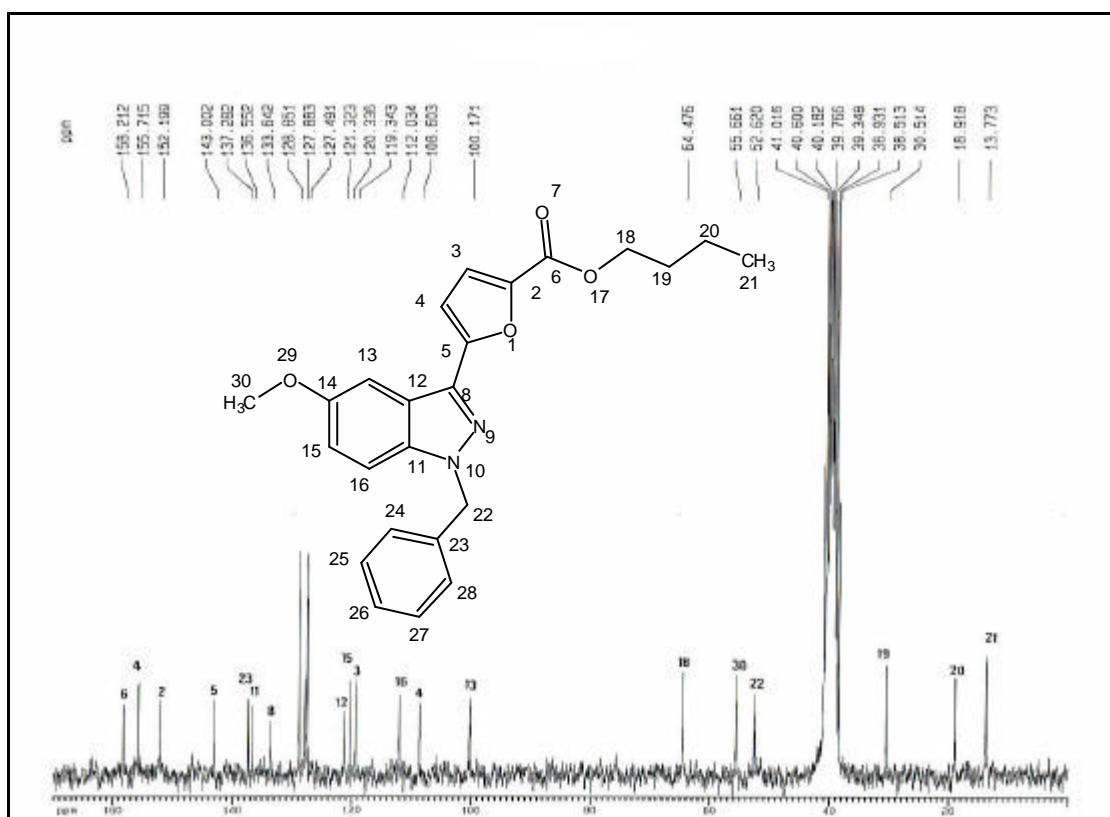


圖 8d-4 化合物 8d 之 <sup>13</sup>C-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz)



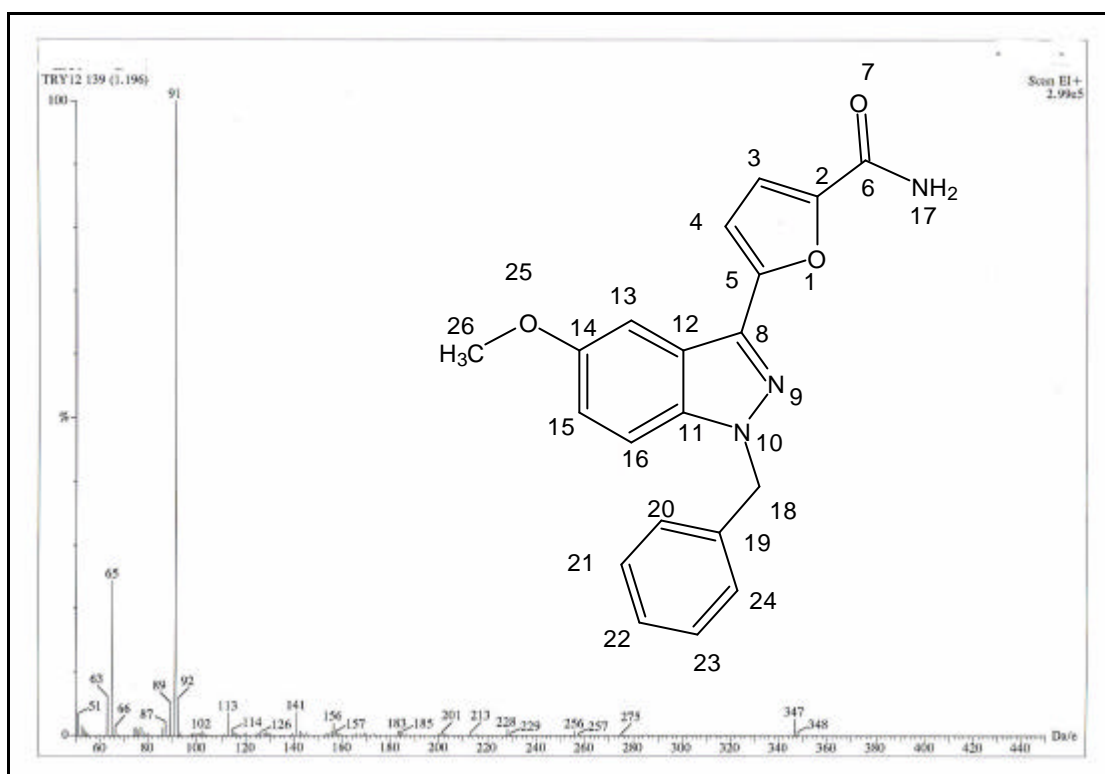


圖 9a-1 化合物 9a 之質譜(EIMS)

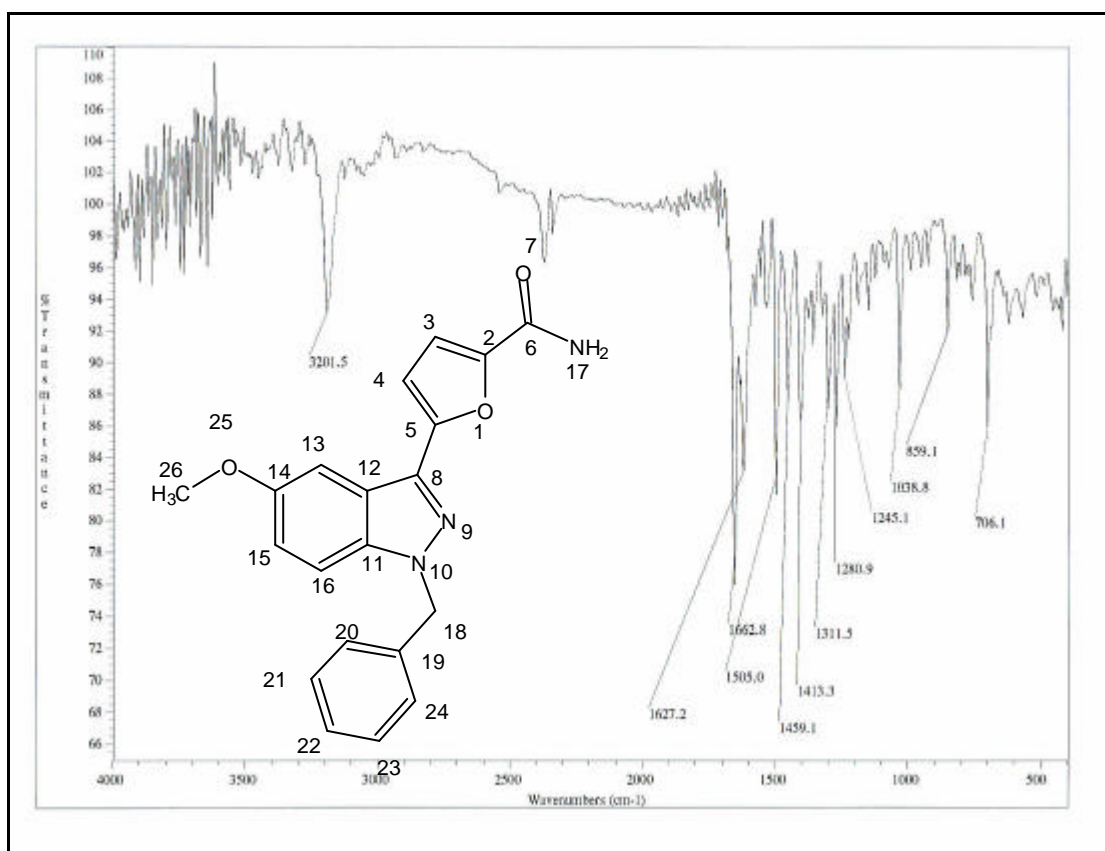


圖 9a-2 化合物 9a 之紅外線光譜(IR)

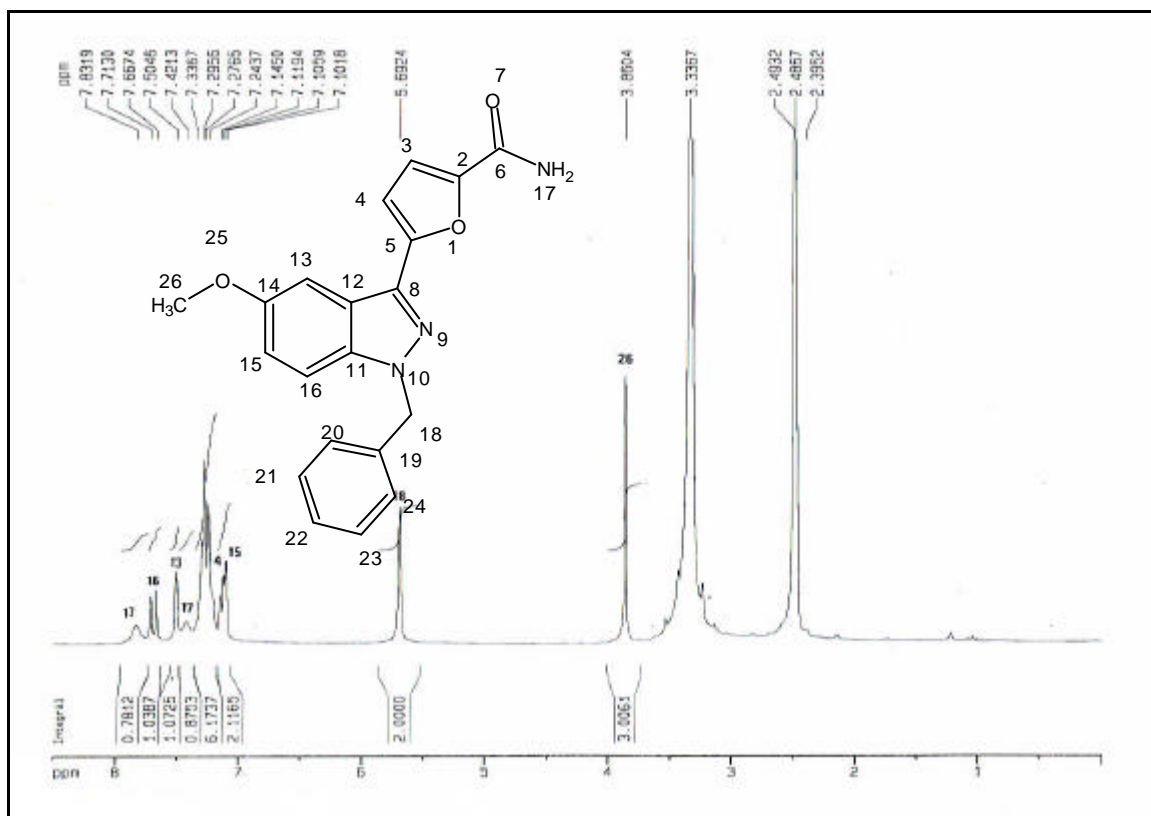


圖 9a-3 化合物 9a 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

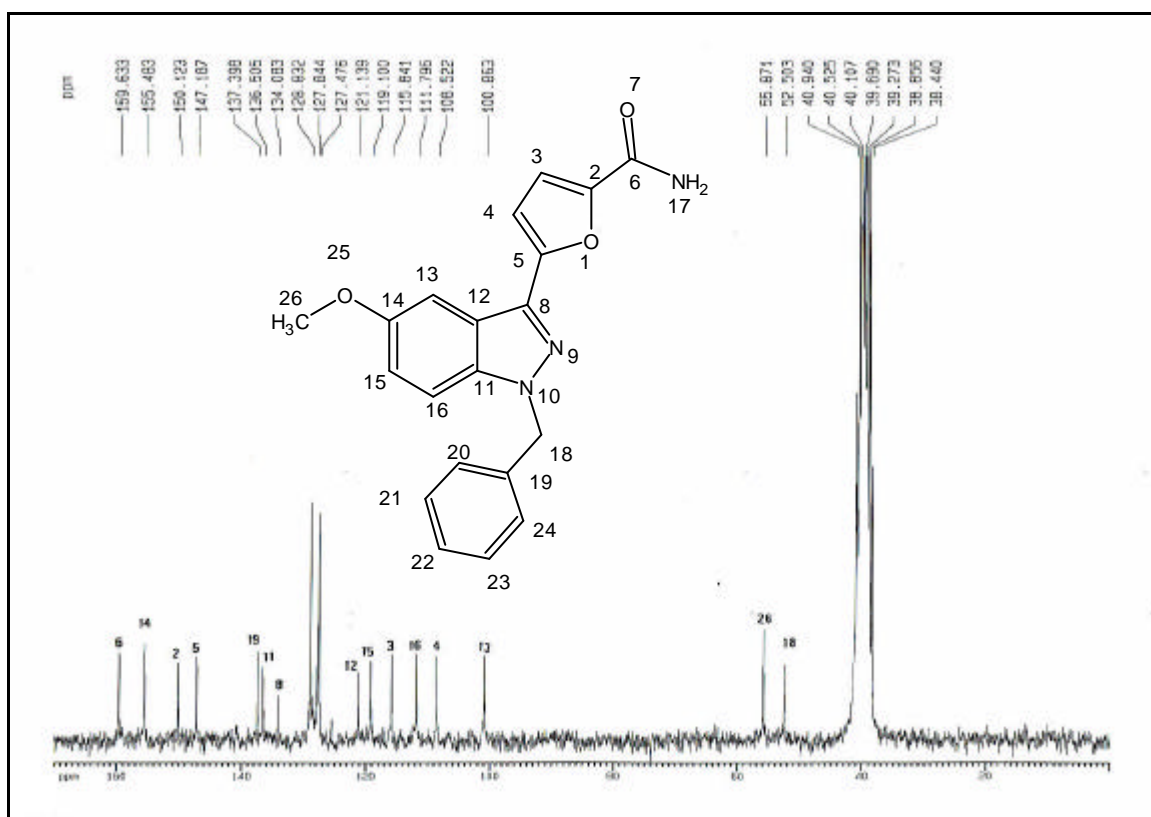


圖 9a-4 化合物 9a 之 <sup>13</sup>C-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz)

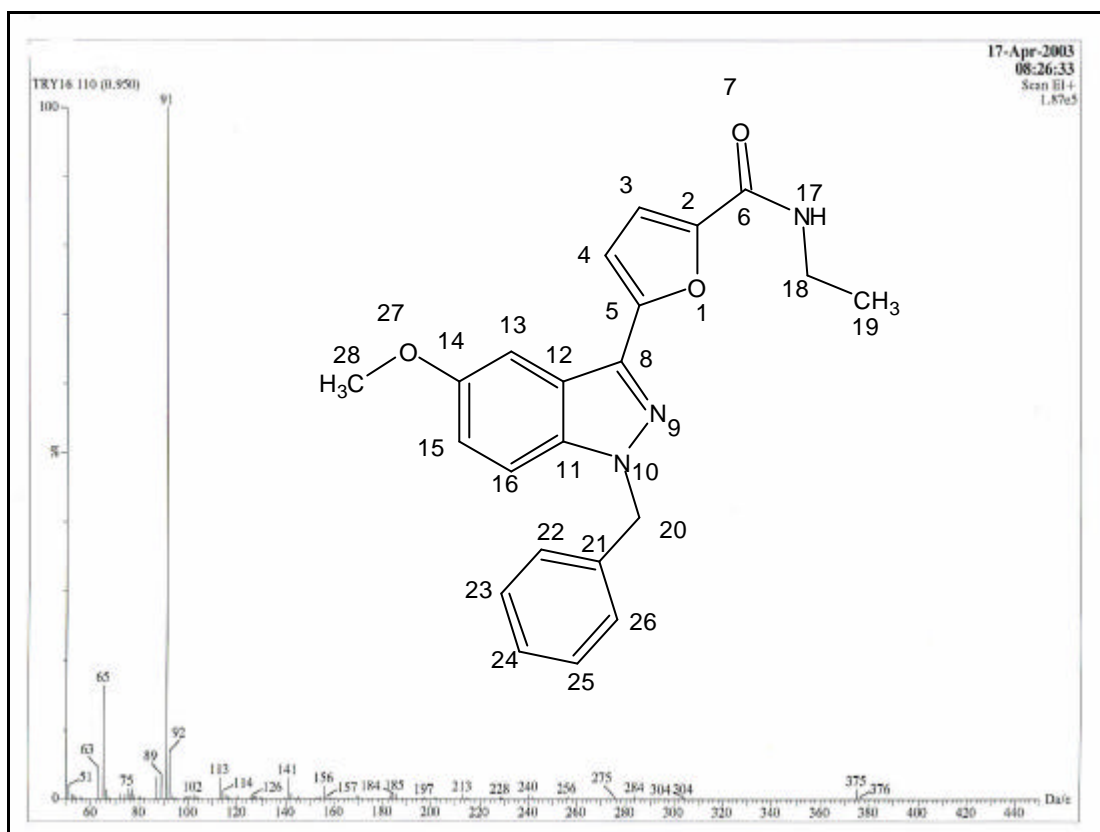


圖 9c-1 化合物 9c 之質譜(EIMS)

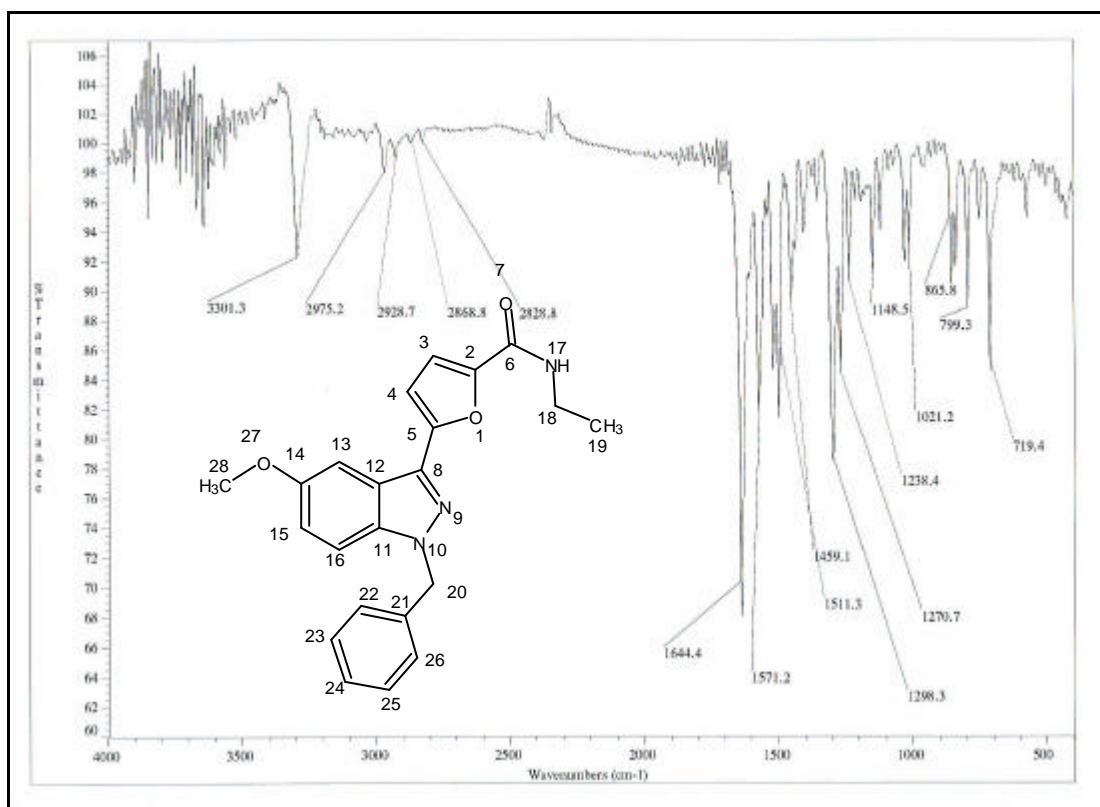


圖 9c-2 化合物 9c 之紅外線光譜(IR)

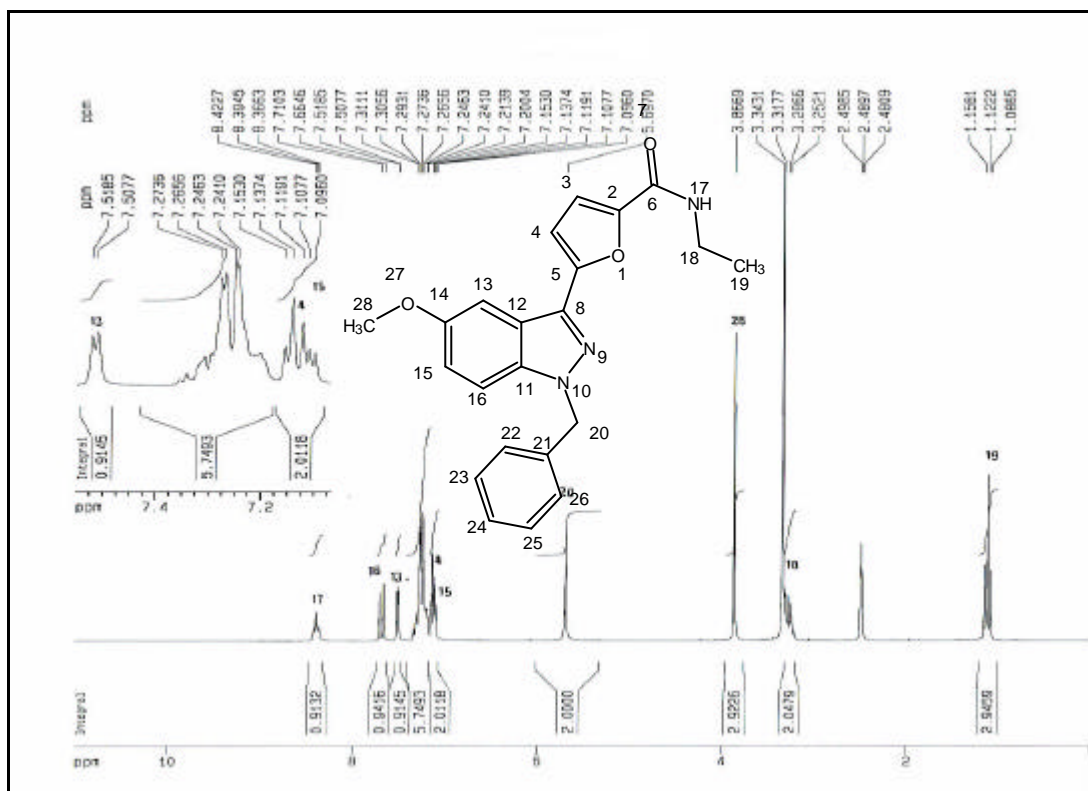


圖 9c-3 化合物 9c 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

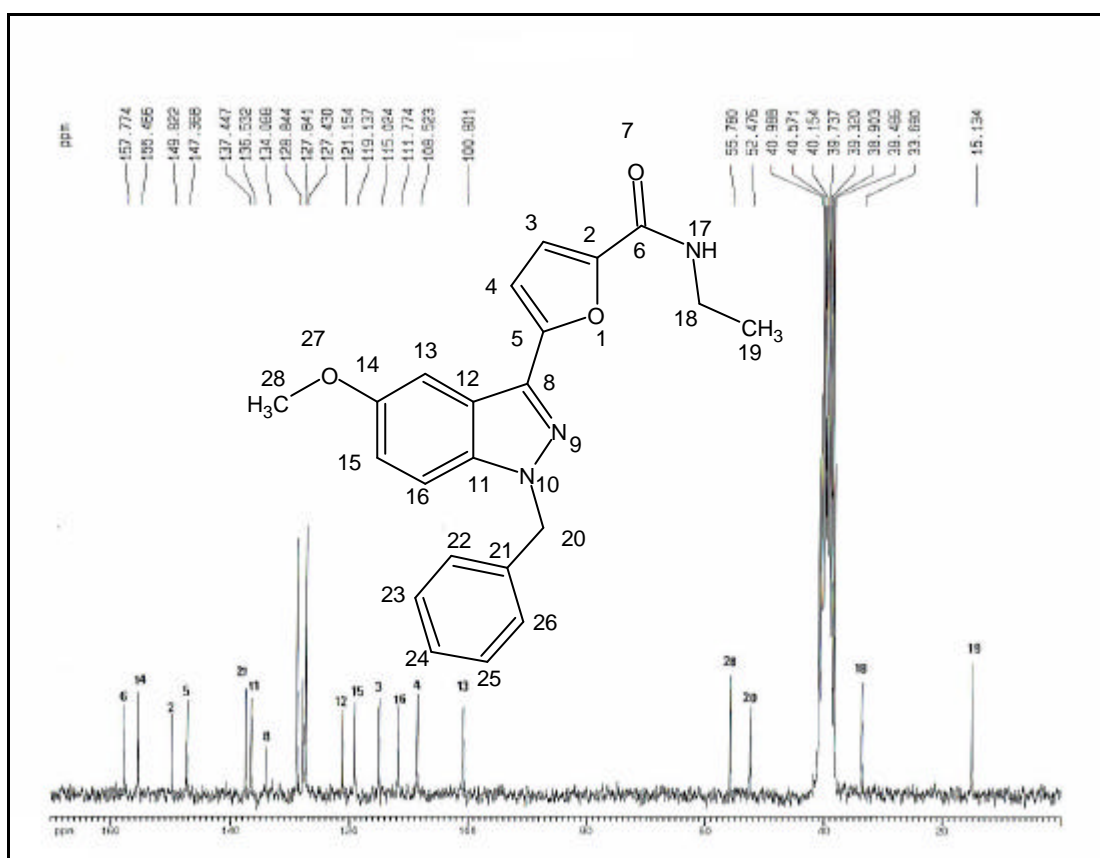


圖 9c-4 化合物 9c 之 <sup>13</sup>C-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz)

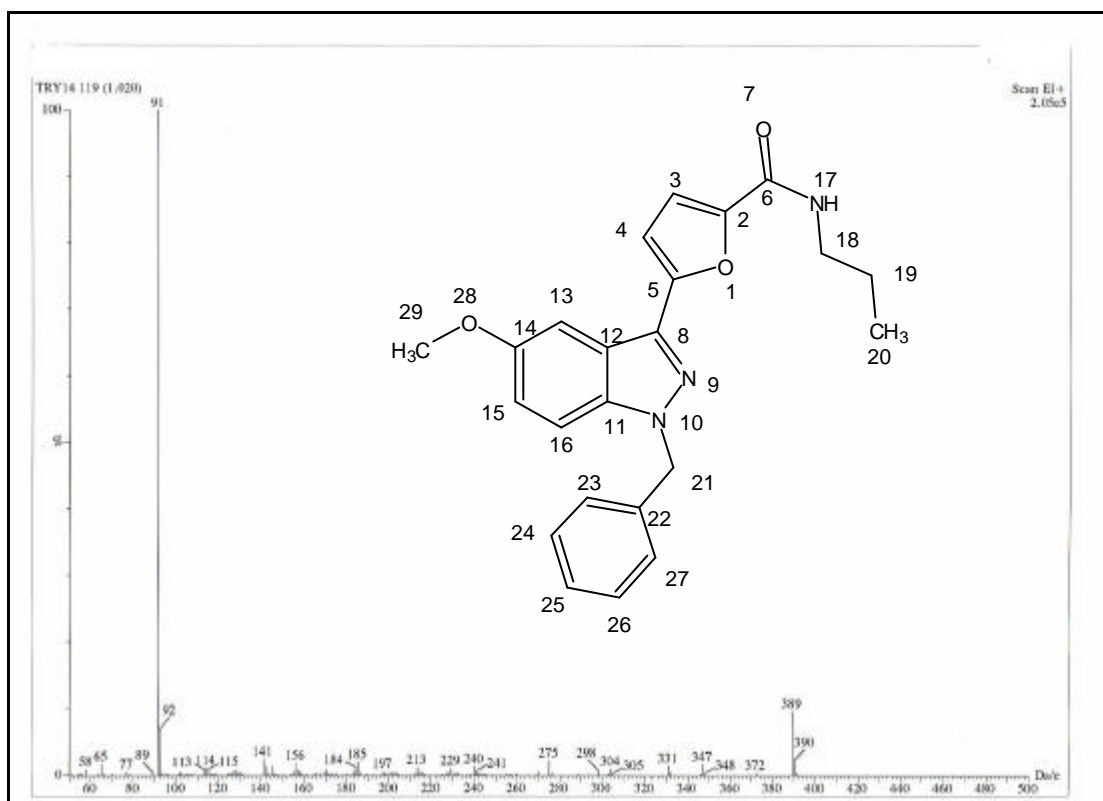


圖 9d-1 化合物 9d 之質譜(EIMS)

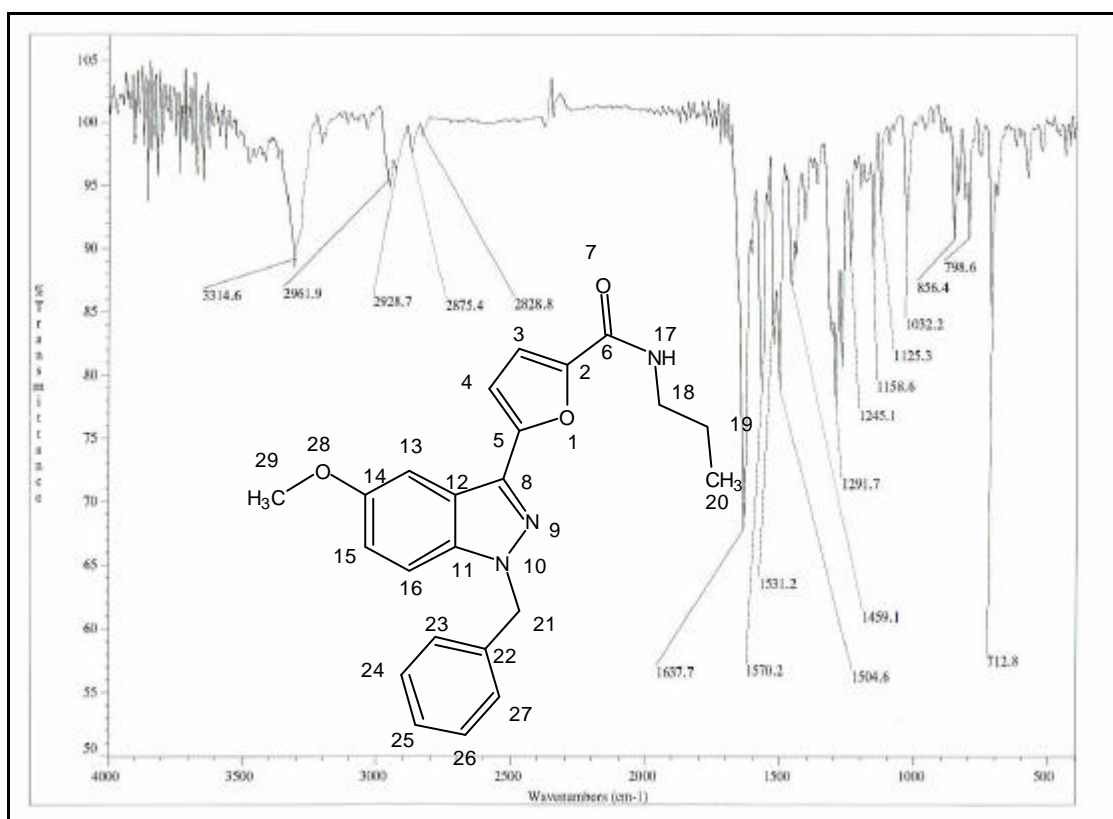


圖 9d-2 化合物 9d 之紅外線光譜(IR)

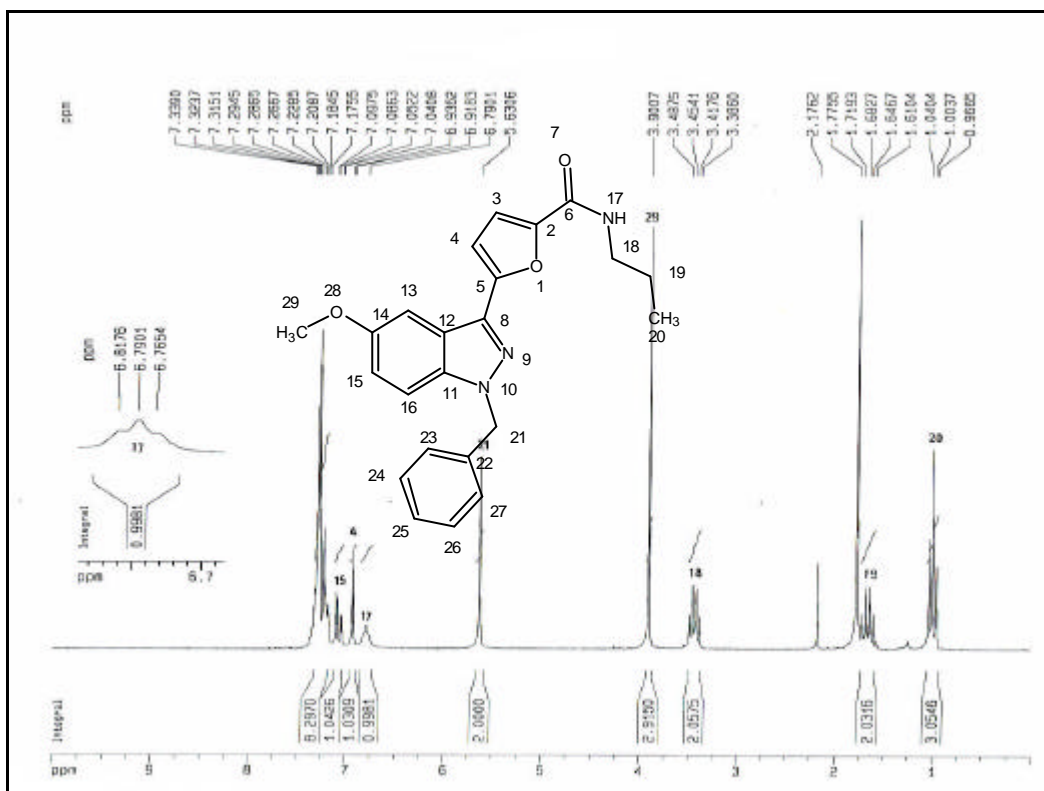


圖 9d-3 化合物 9d 之  $^1\text{H-NMR}$  圖譜(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)

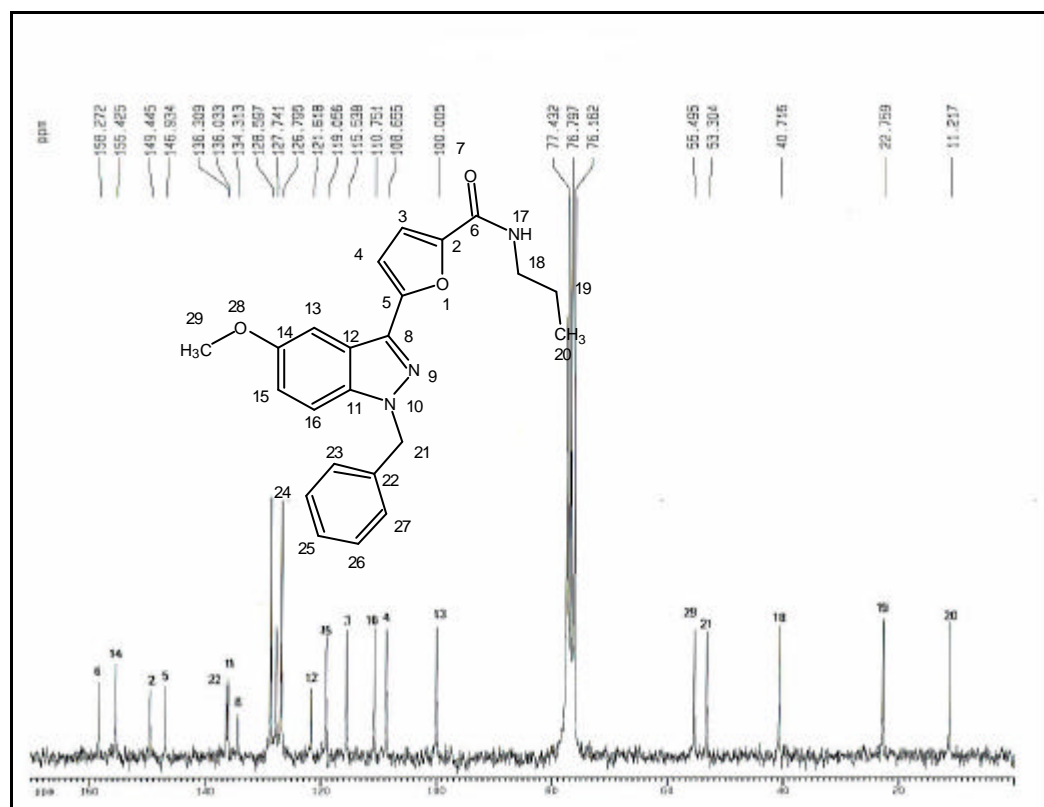


圖 9d-4 化合物 9d 之  $^{13}\text{C-NMR}$  圖譜(CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)

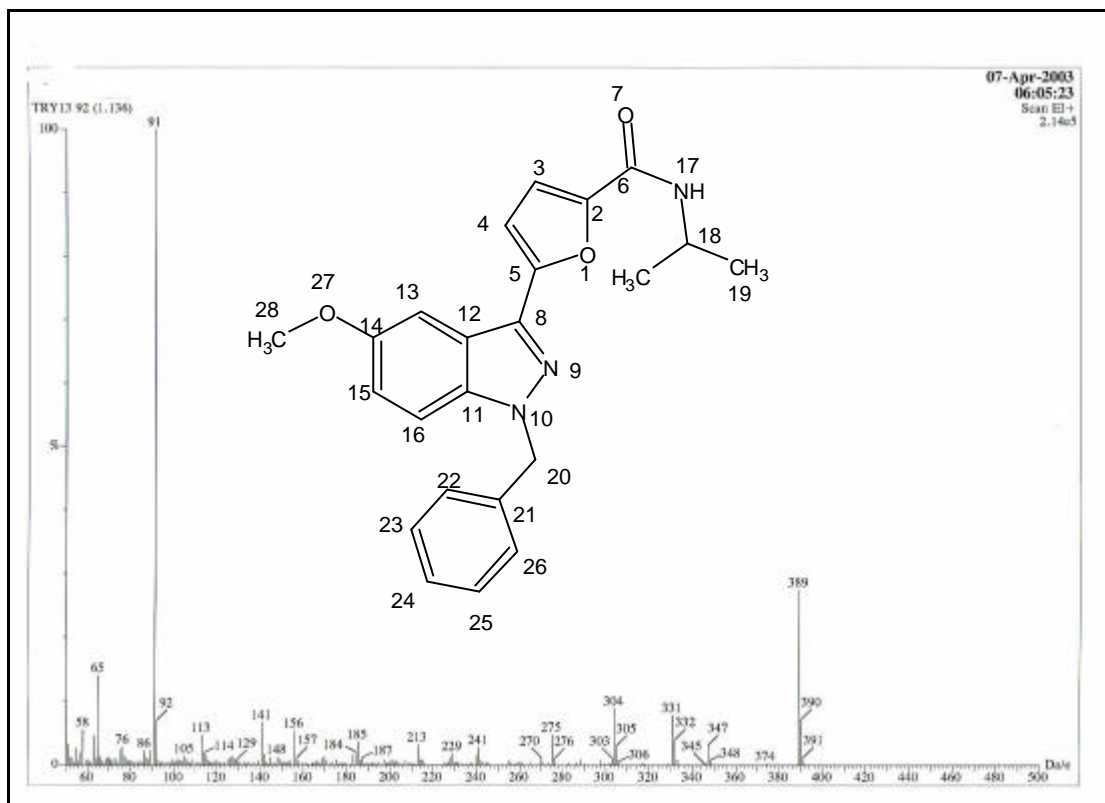


圖 9e-1 化合物 9e 之質譜(EIMS)

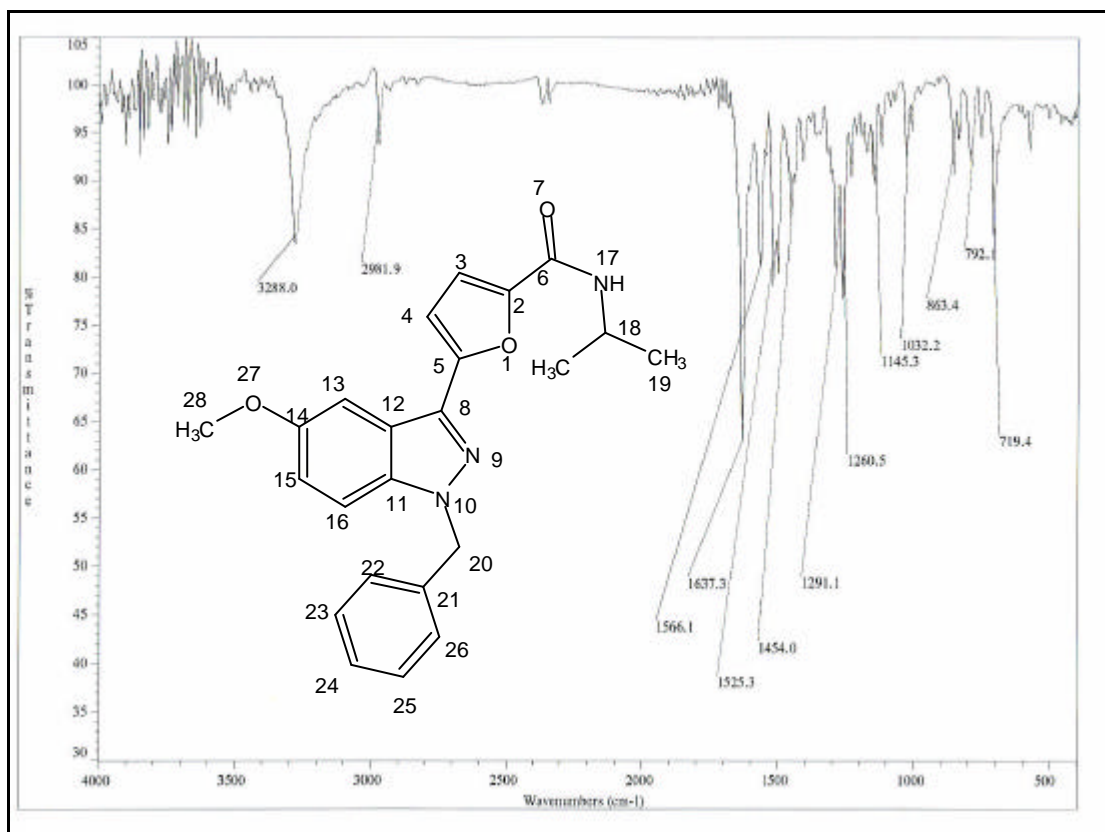


圖 9e-2 化合物 9e 之紅外線光譜(IR)

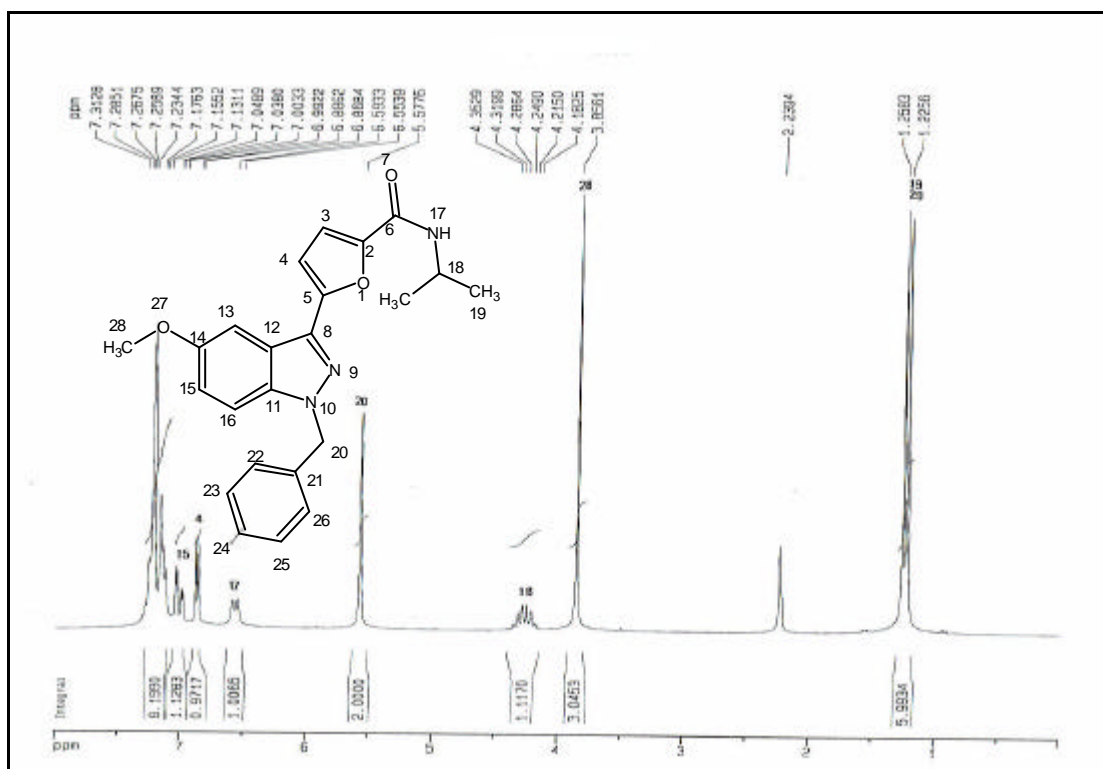


圖 9e-3 化合物 9e 之  $^1\text{H-NMR}$  圖譜(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)

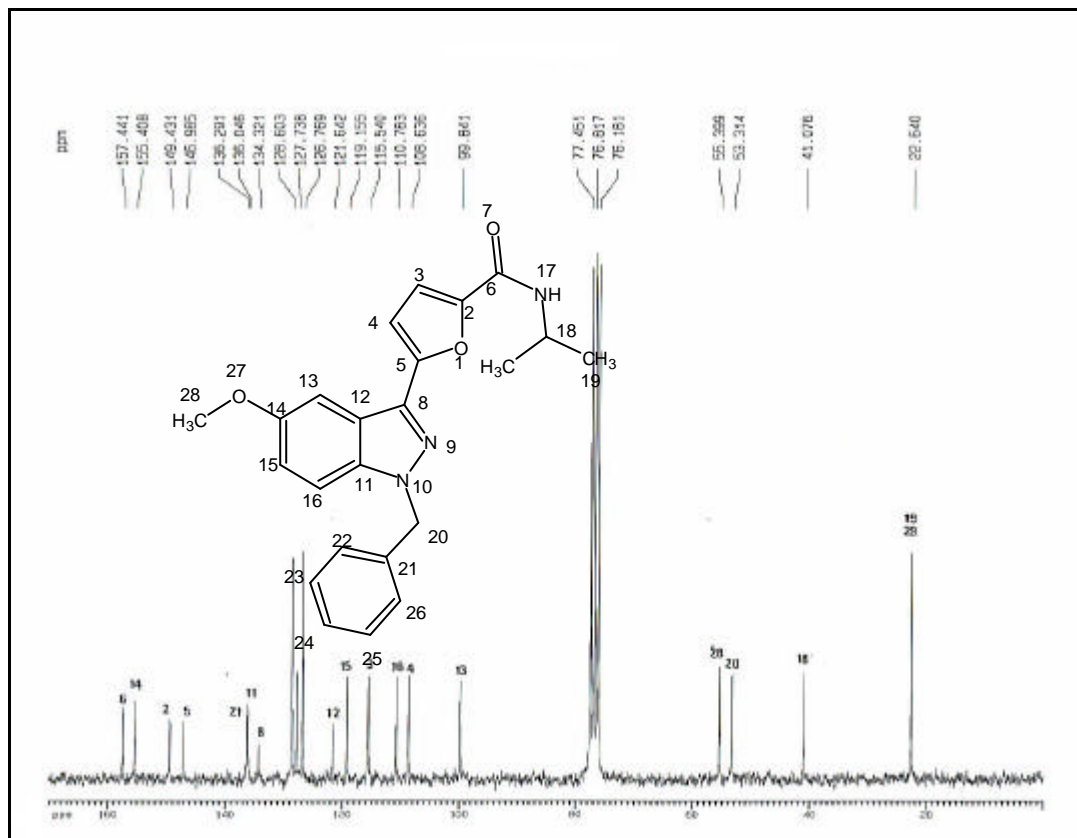


圖 9e-4 化合物 9e 之  $^{13}\text{C-NMR}$  圖譜(CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)



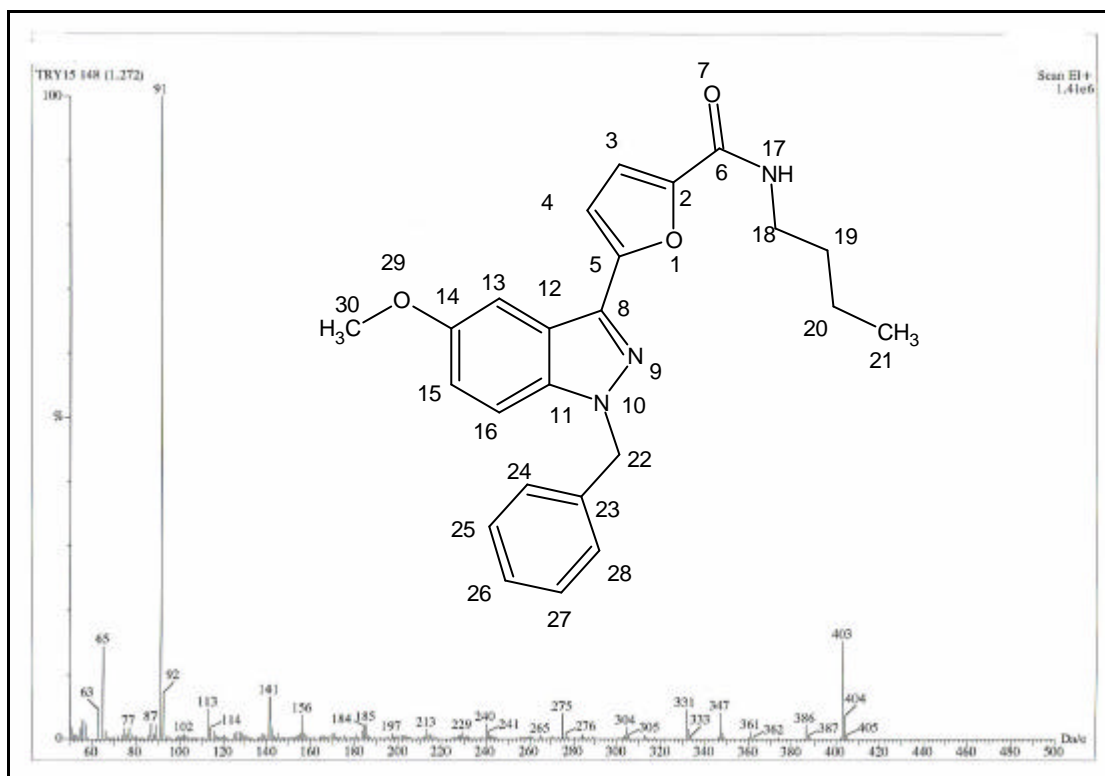


圖 9f-1 化合物 9f 之質譜(EIMS)

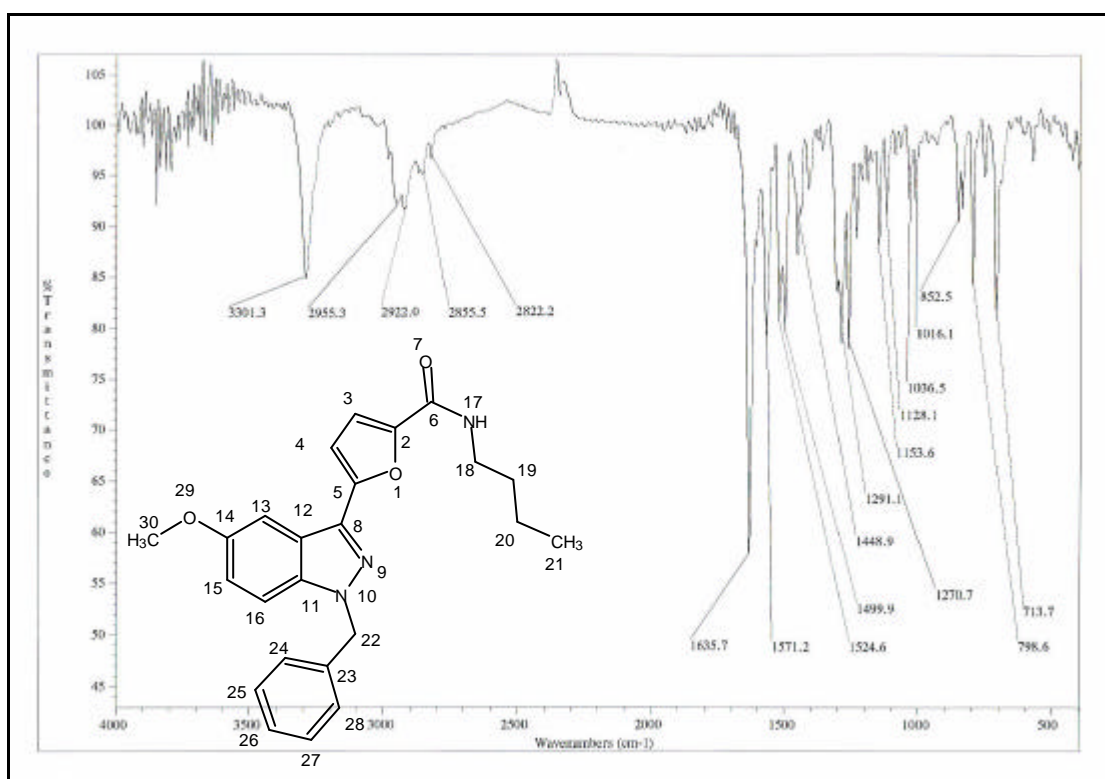


圖 9f-2 化合物 9f 之紅外線光譜(IR)

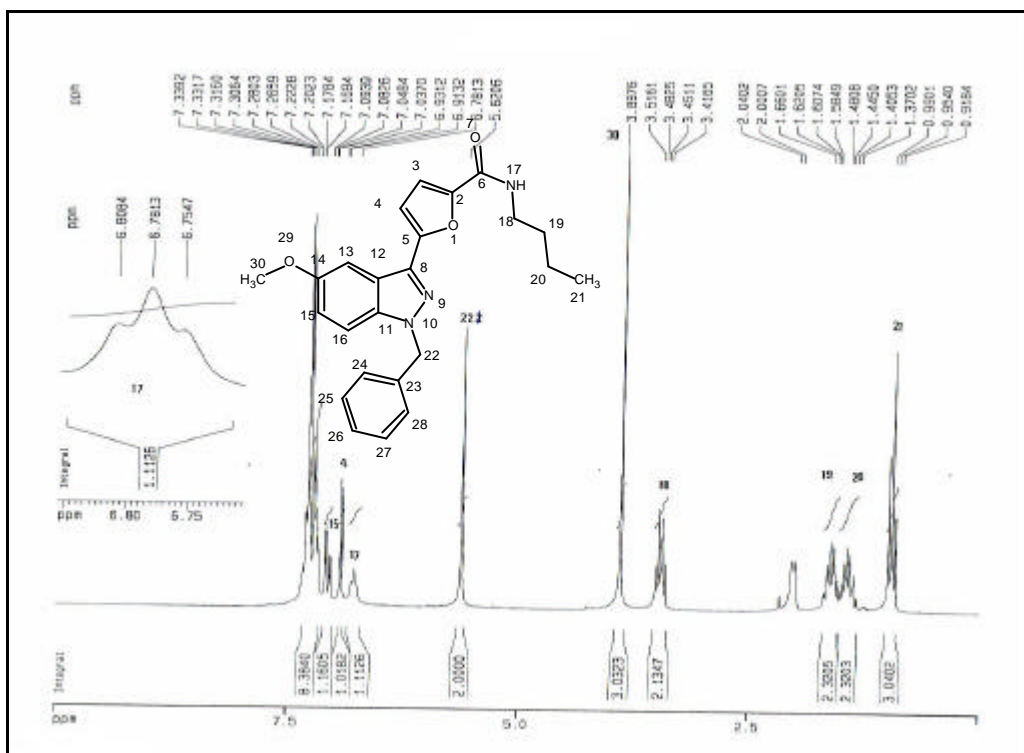


圖 9f-3 化合物 9f 之  $^1\text{H-NMR}$  圖譜(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)

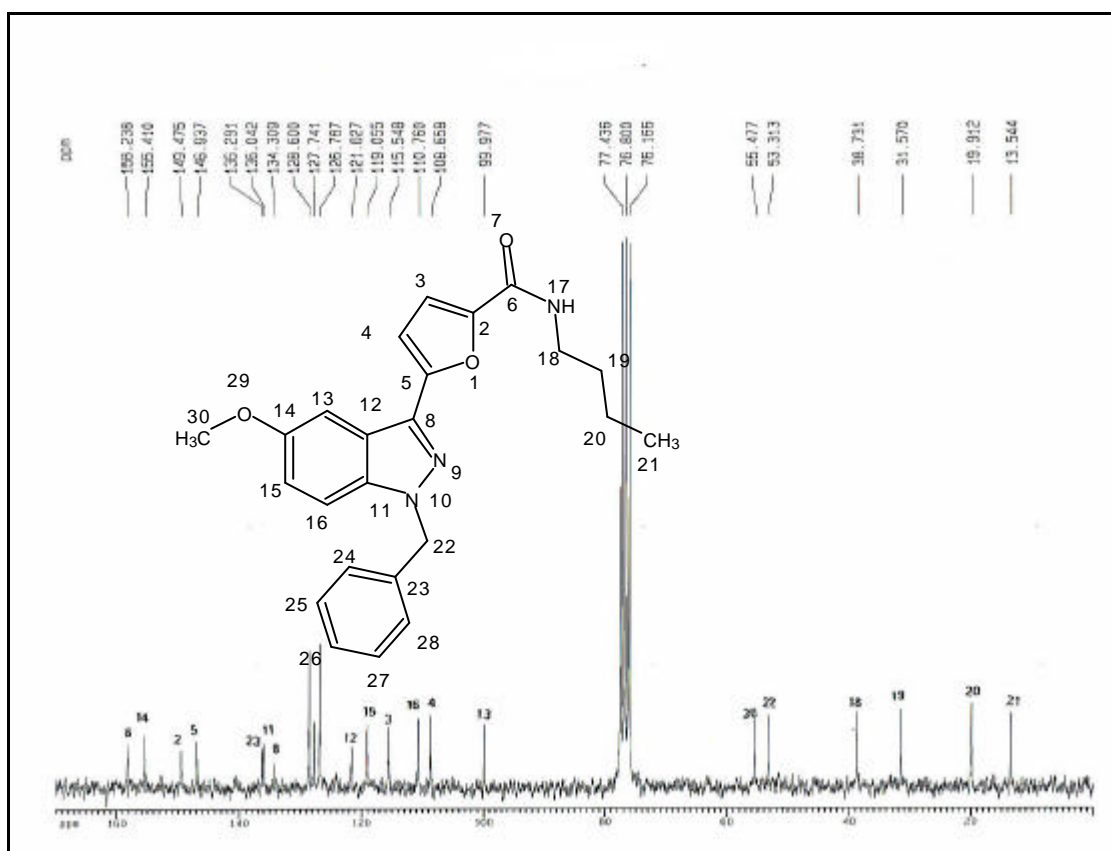


圖 9f-4 化合物 9f 之  $^{13}\text{C-NMR}$  圖譜(CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)

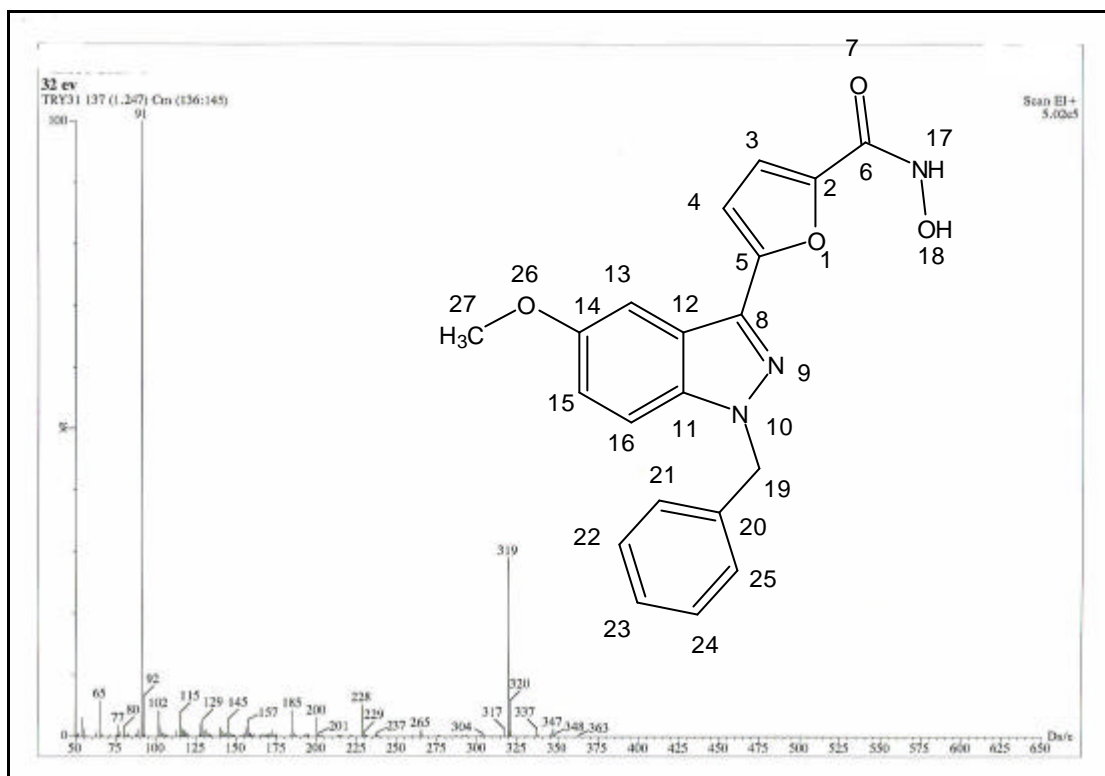


圖 9g-1 化合物 9g 之質譜(EIMS)

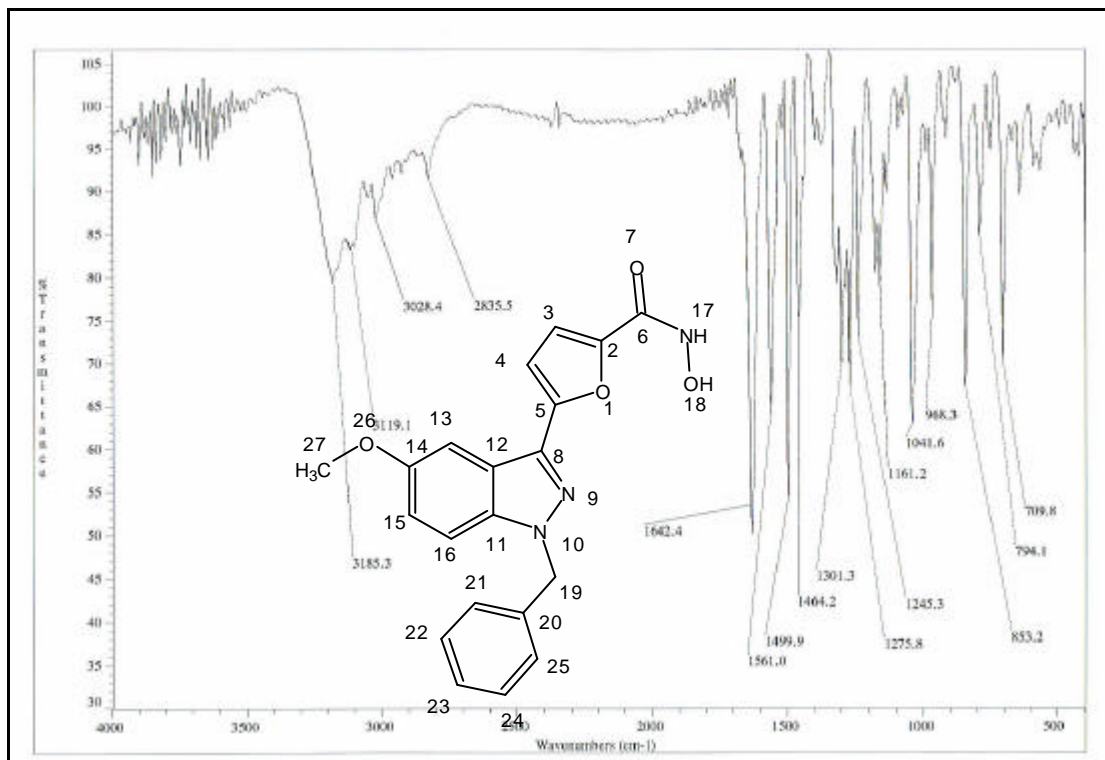


圖 9g-2 化合物 9g 之紅外線光譜(IR)

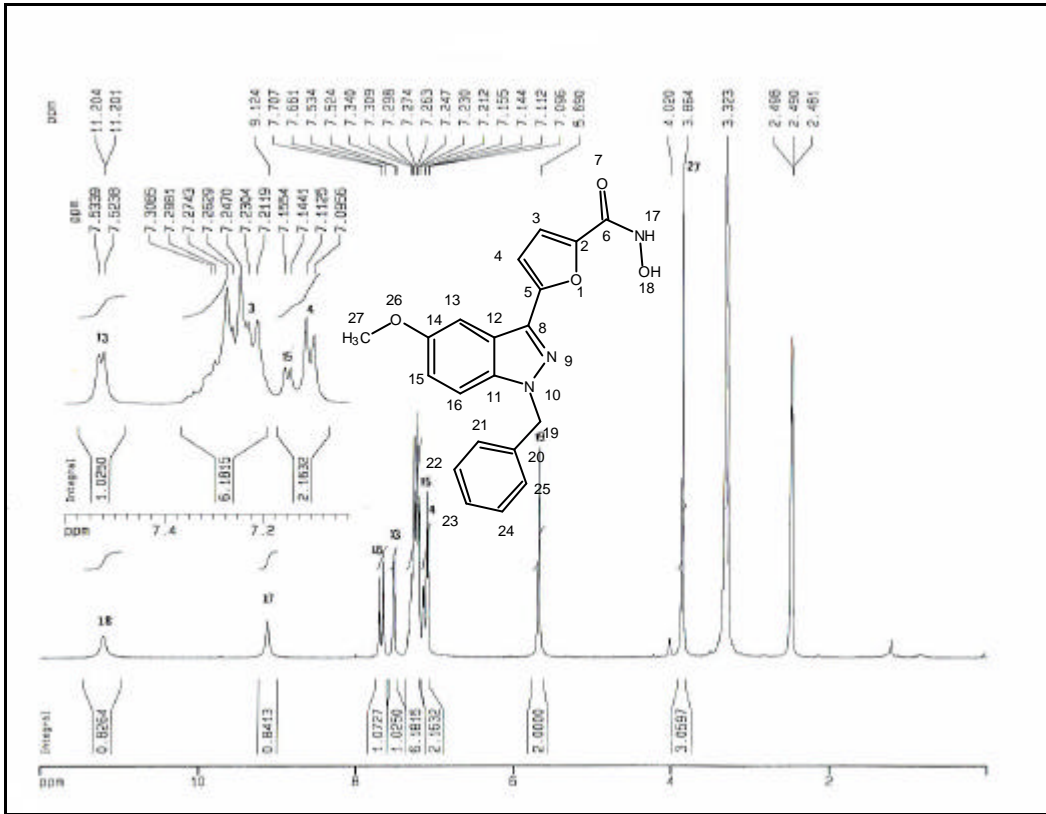


圖 9g-3 化合物 **9g** 之  $^1\text{H-NMR}$  圖譜( $\text{DMSO-}d_6$ , 200 MHz)

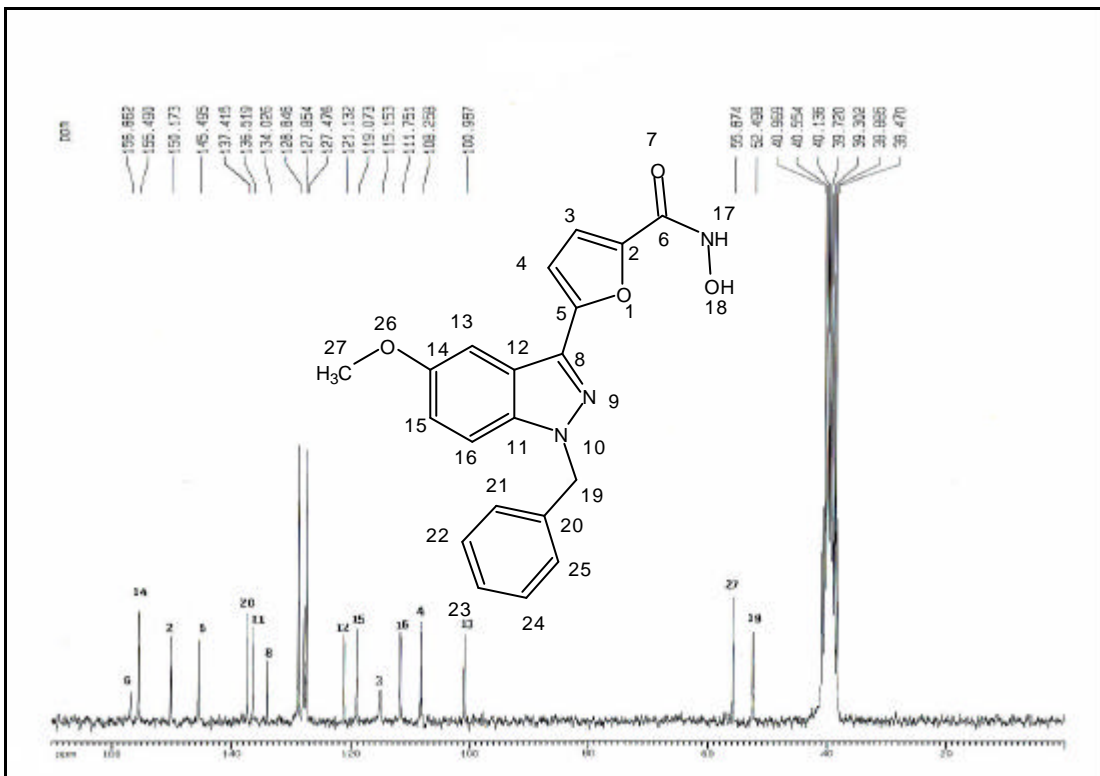


圖 9g-4 化合物 **9g** 之  $^{13}\text{C-NMR}$  圖譜( $\text{DMSO-}d_6$ , 50 MHz)

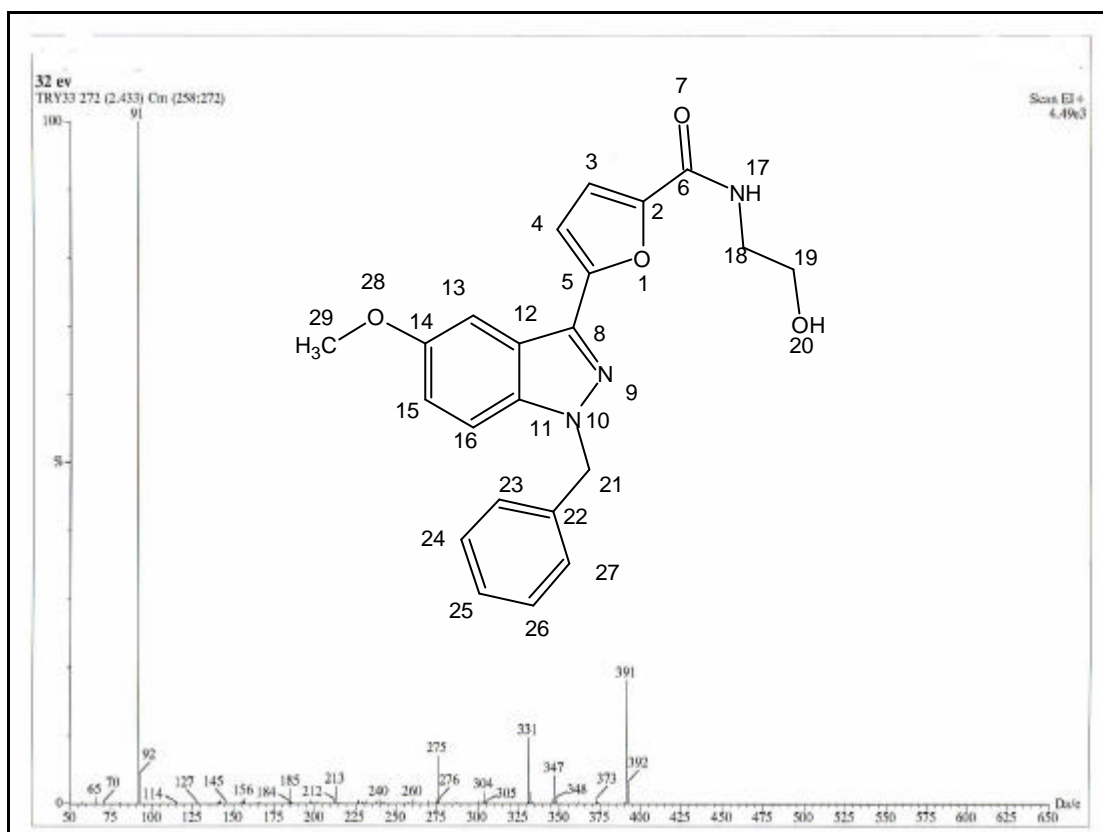


圖 9h-1 化合物 9h 之質譜(EIMS)

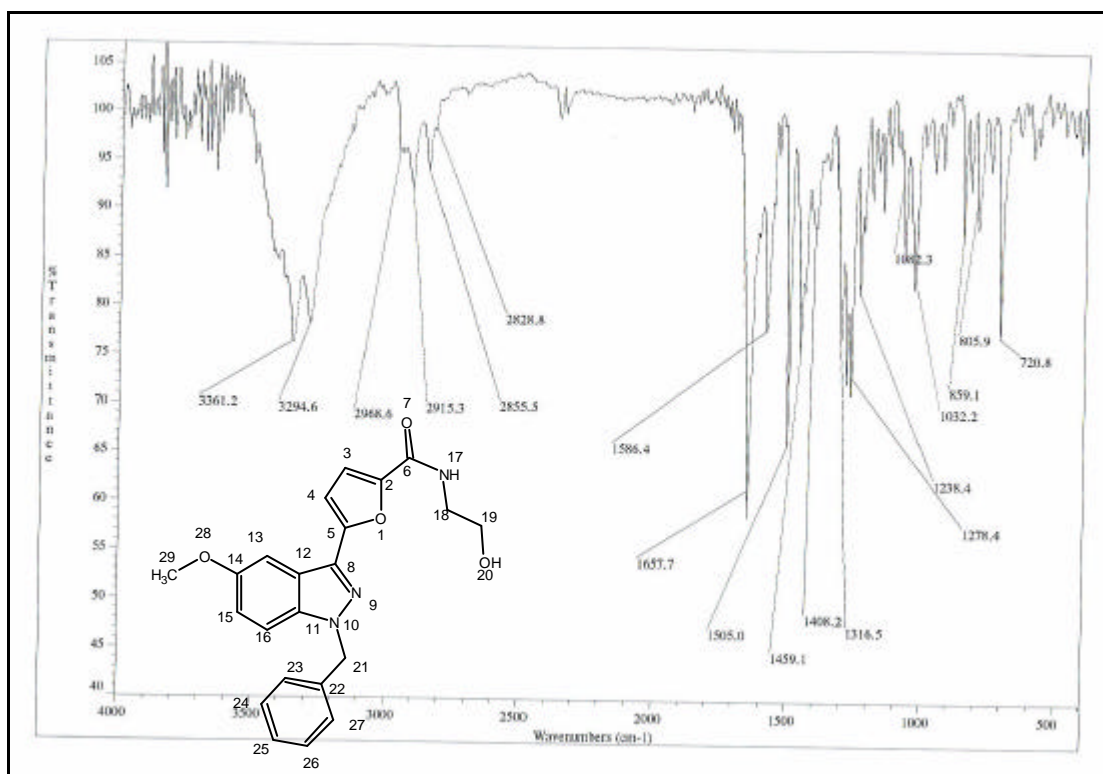


圖 9h-2 化合物 9h 之紅外線光譜(IR)

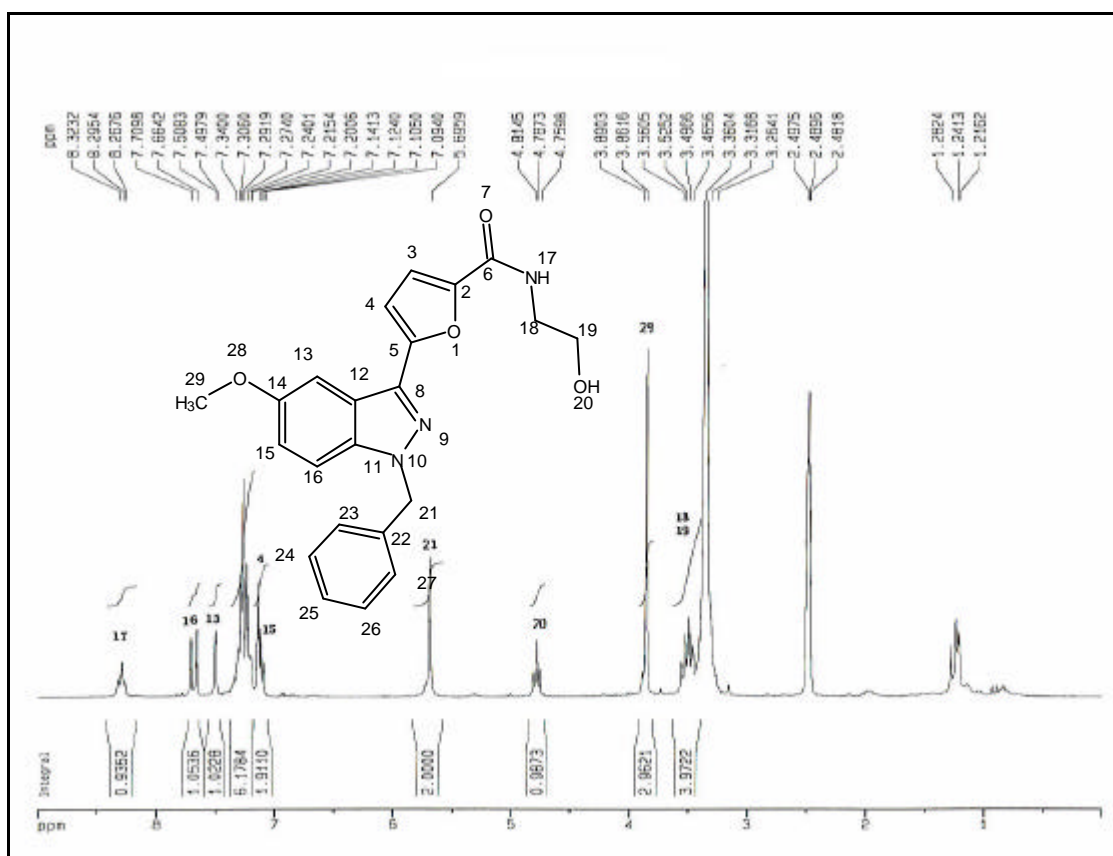


圖 9h-3 化合物 9h 之  $^1\text{H-NMR}$  圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

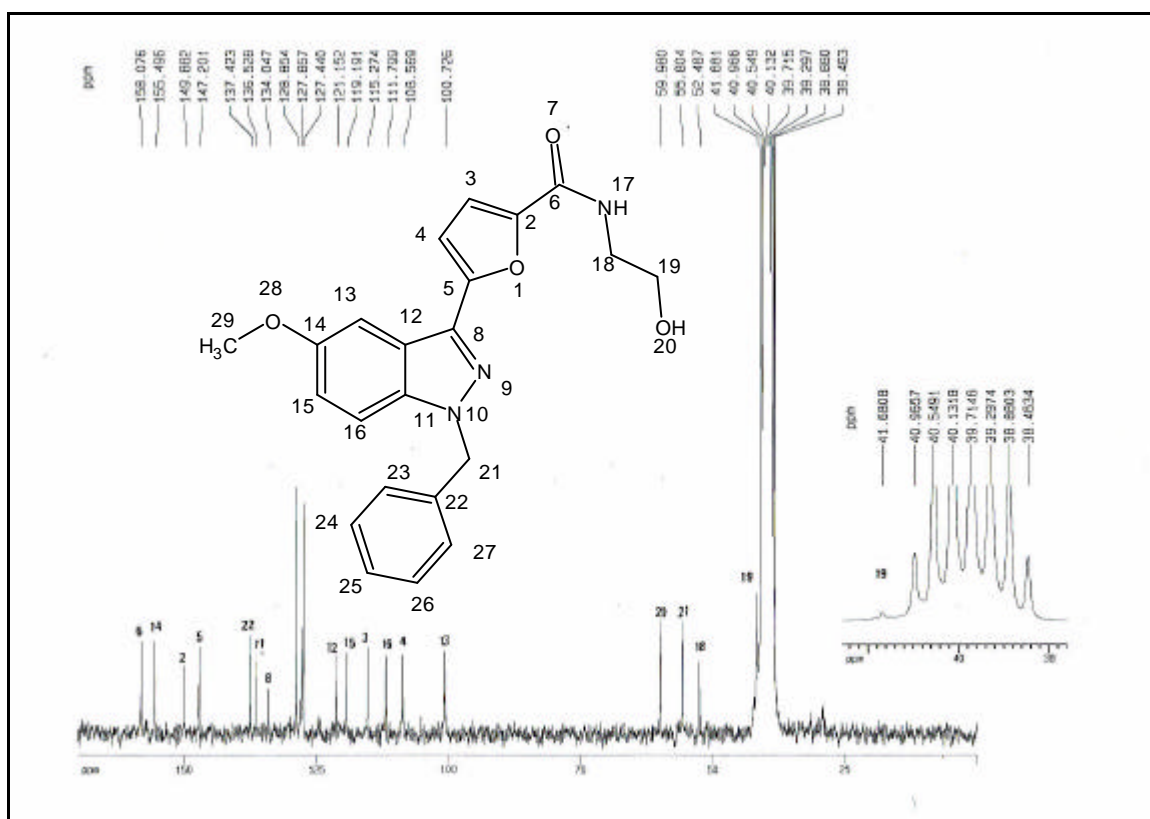


圖 9h-4 化合物 9h 之  $^{13}\text{C-NMR}$  圖譜(DMSO- $d_6$ , 50 MHz)

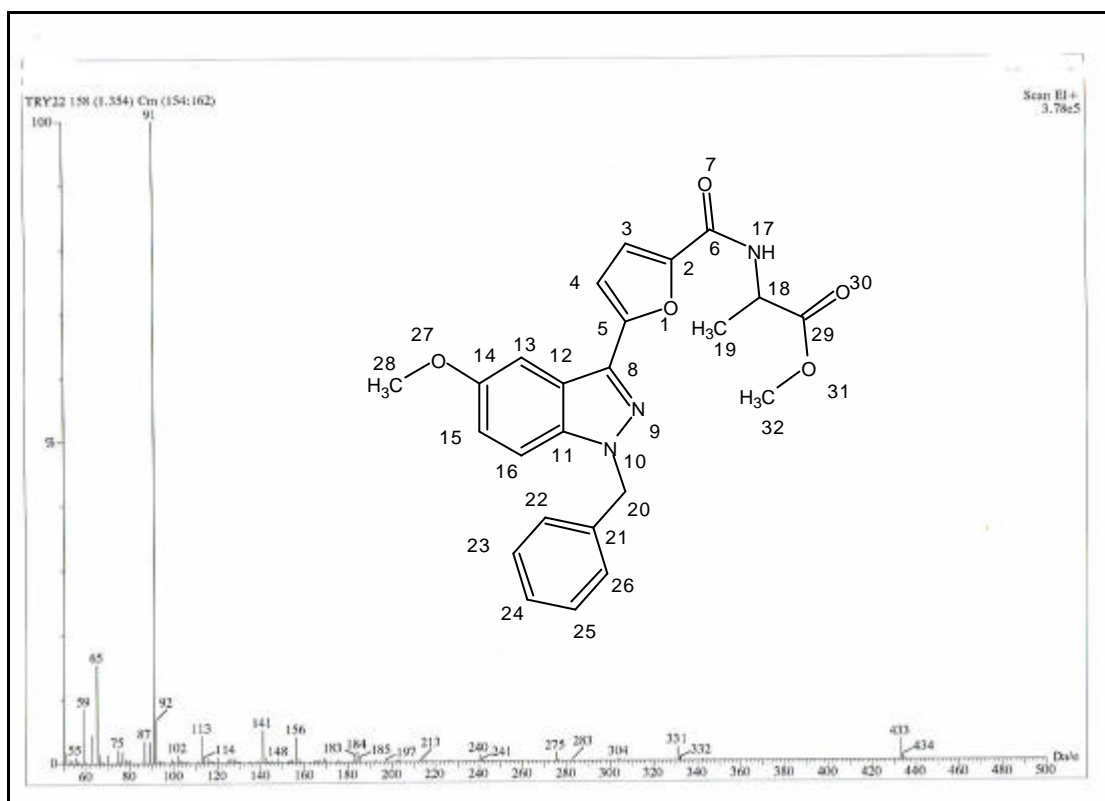


圖 10b-1 化合物 10b 之質譜(EIMS)

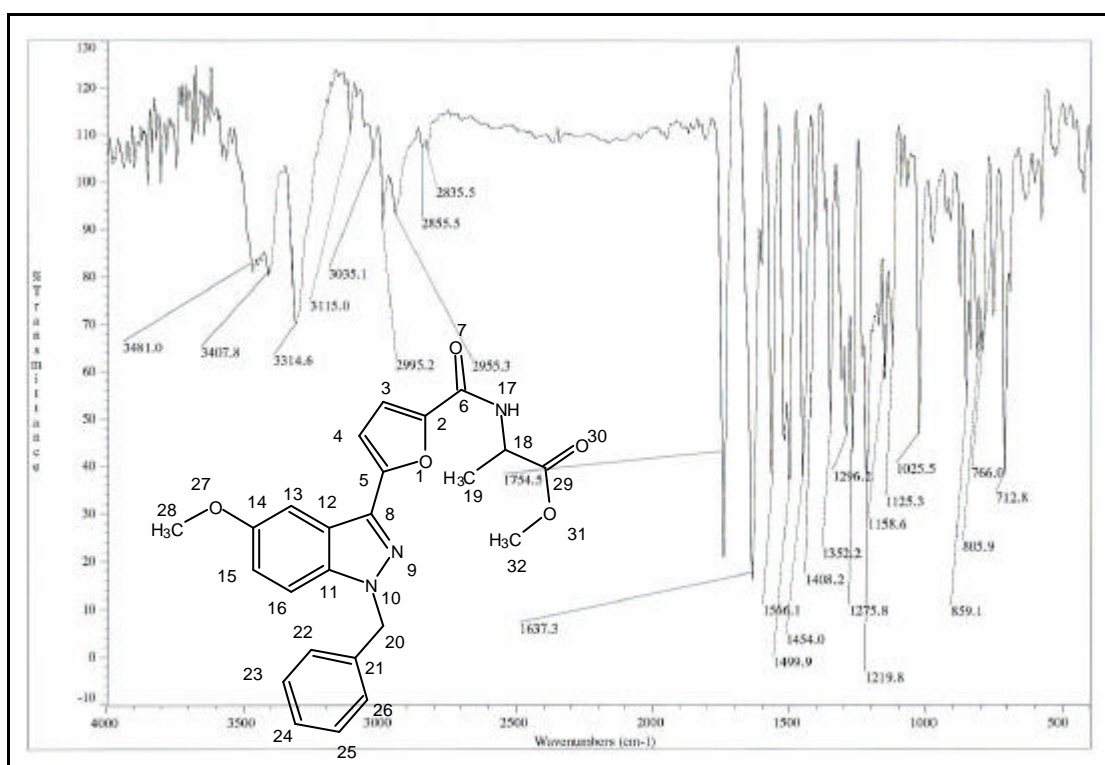


圖 10b-2 化合物 10b 之紅外線光譜(IR)

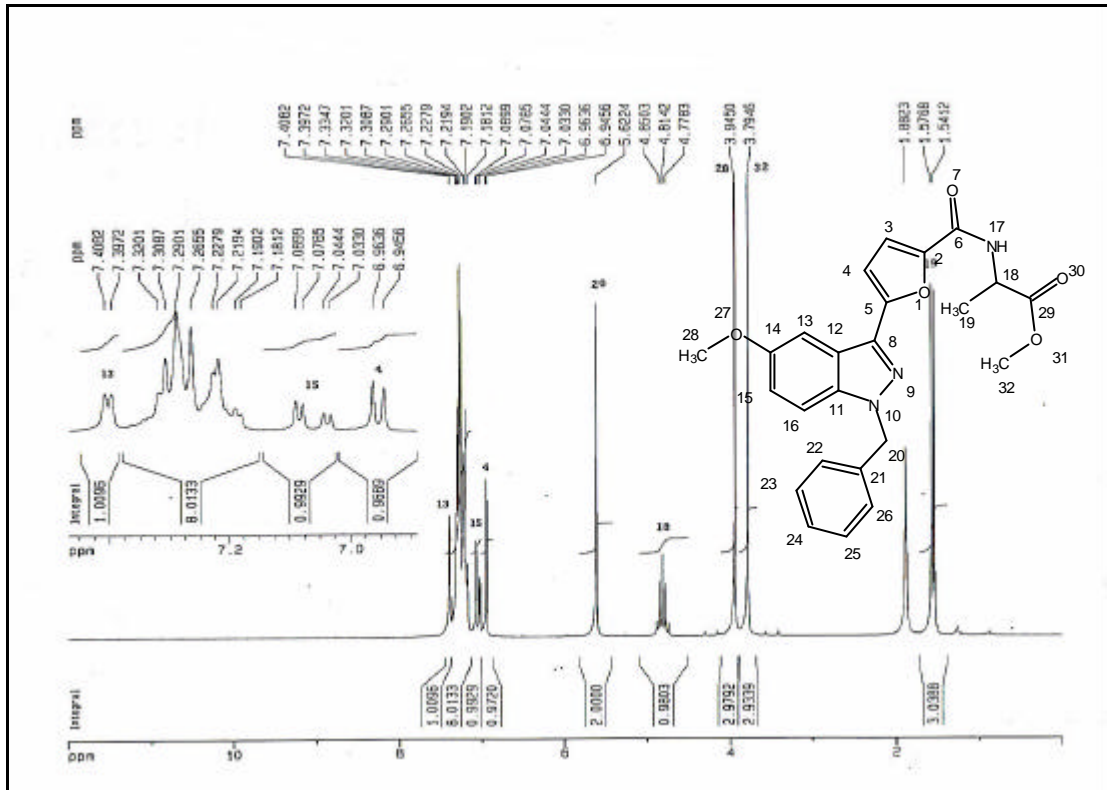


圖 10b-3 化合物 10b 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)

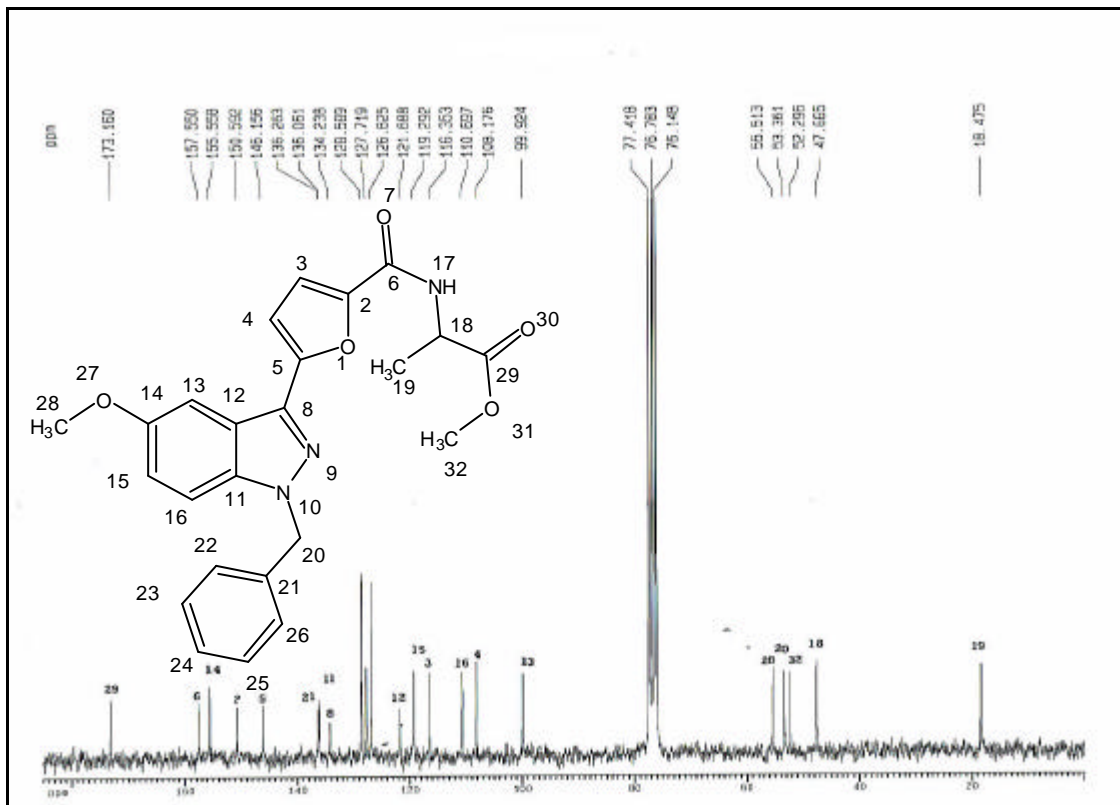


圖 10b-4 化合物 10b 之 <sup>13</sup>C-NMR 圖譜(CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)



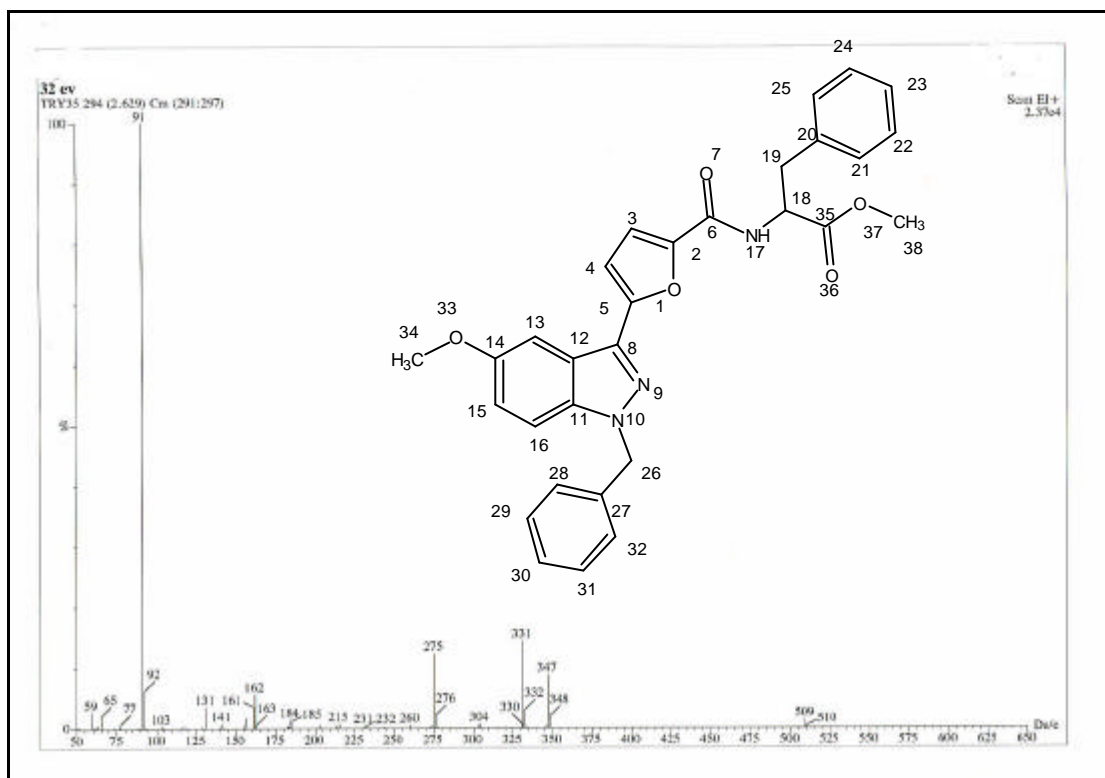


圖 10c-1 化合物 10c 之質譜(EIMS)

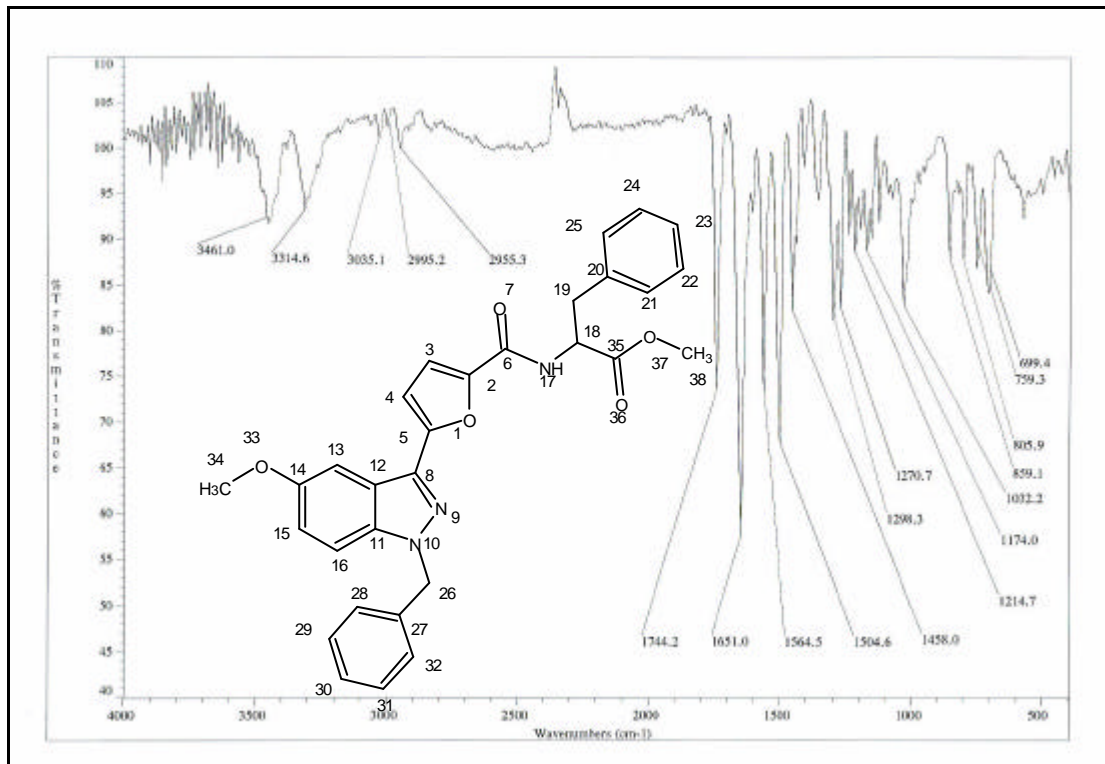


圖 10c-2 化合物 10c 之紅外線光譜(IR)

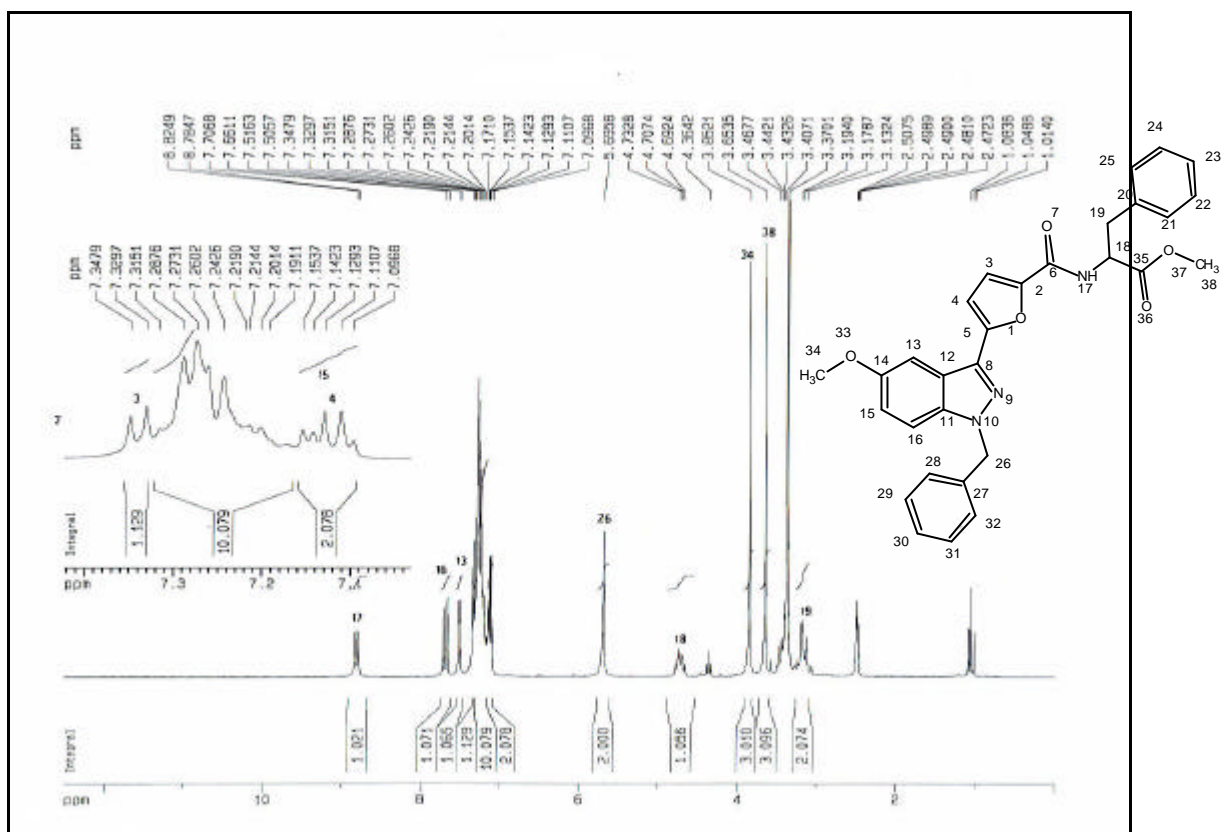


圖 10c-3 化合物 10c 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

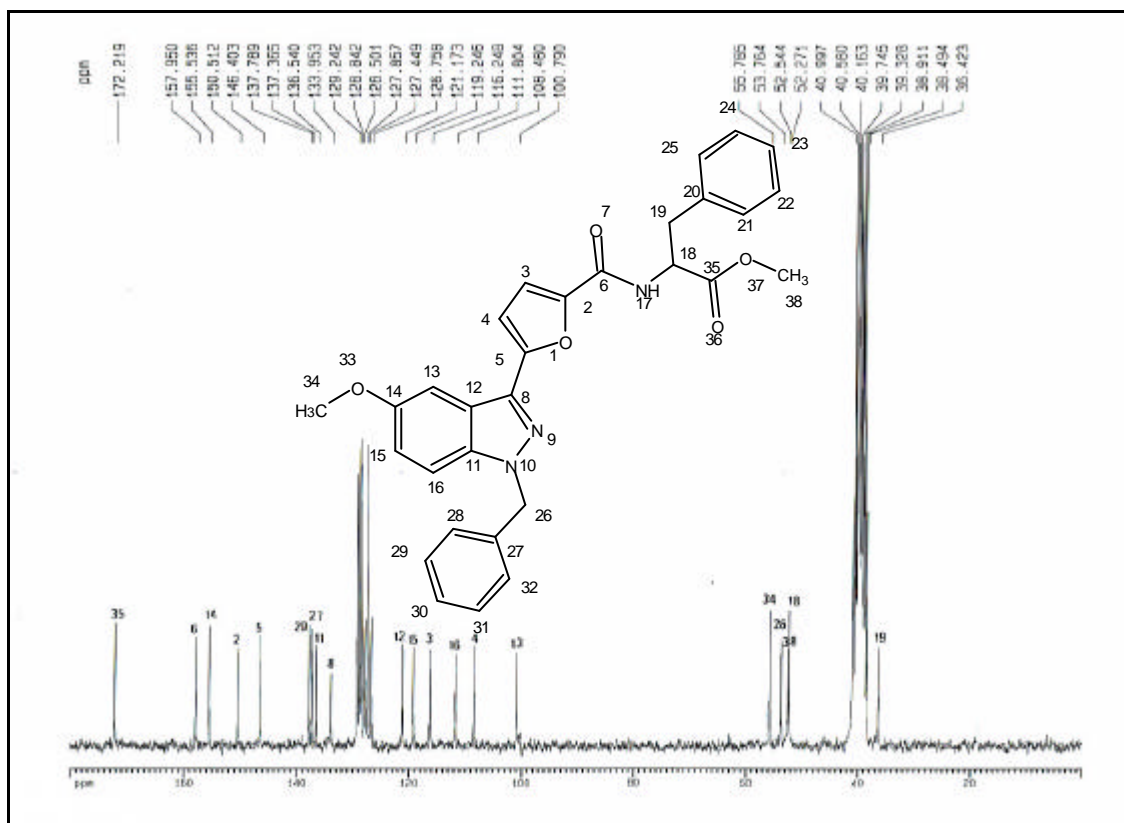


圖 10c-4 化合物 10c 之 <sup>13</sup>C-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz)

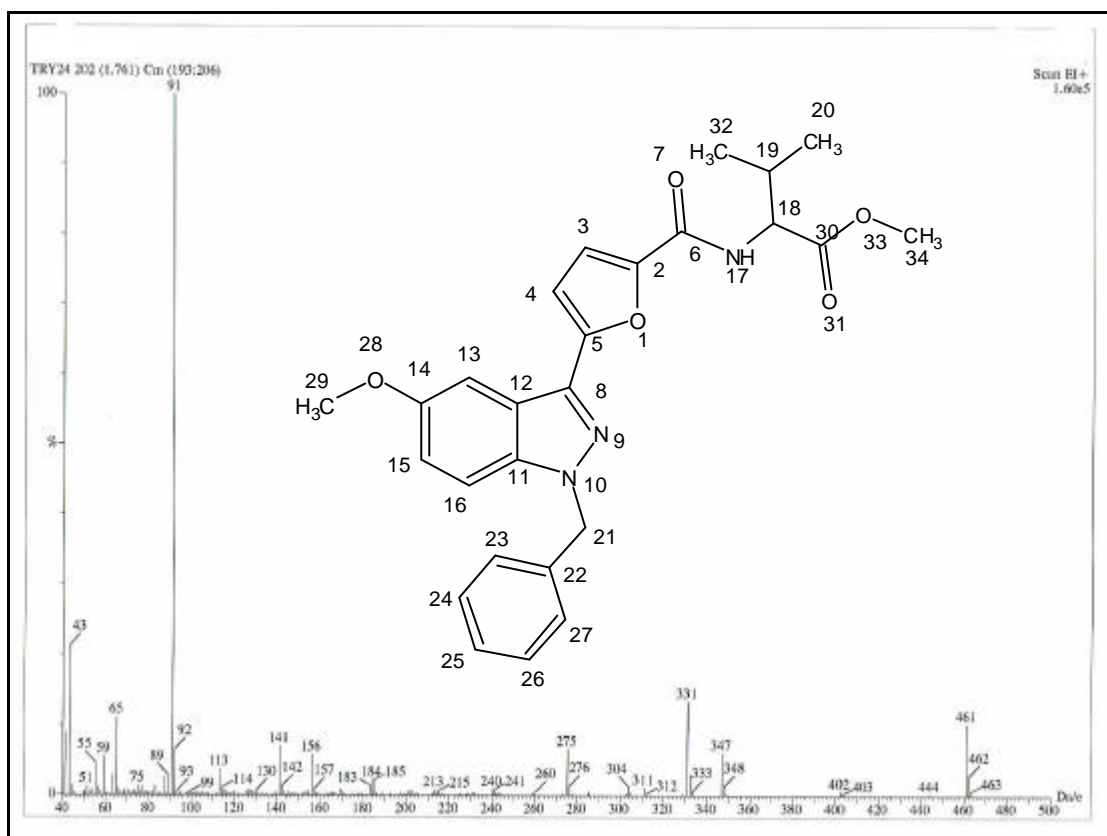


圖 10d-1 化合物 10d 之質譜(EIMS)

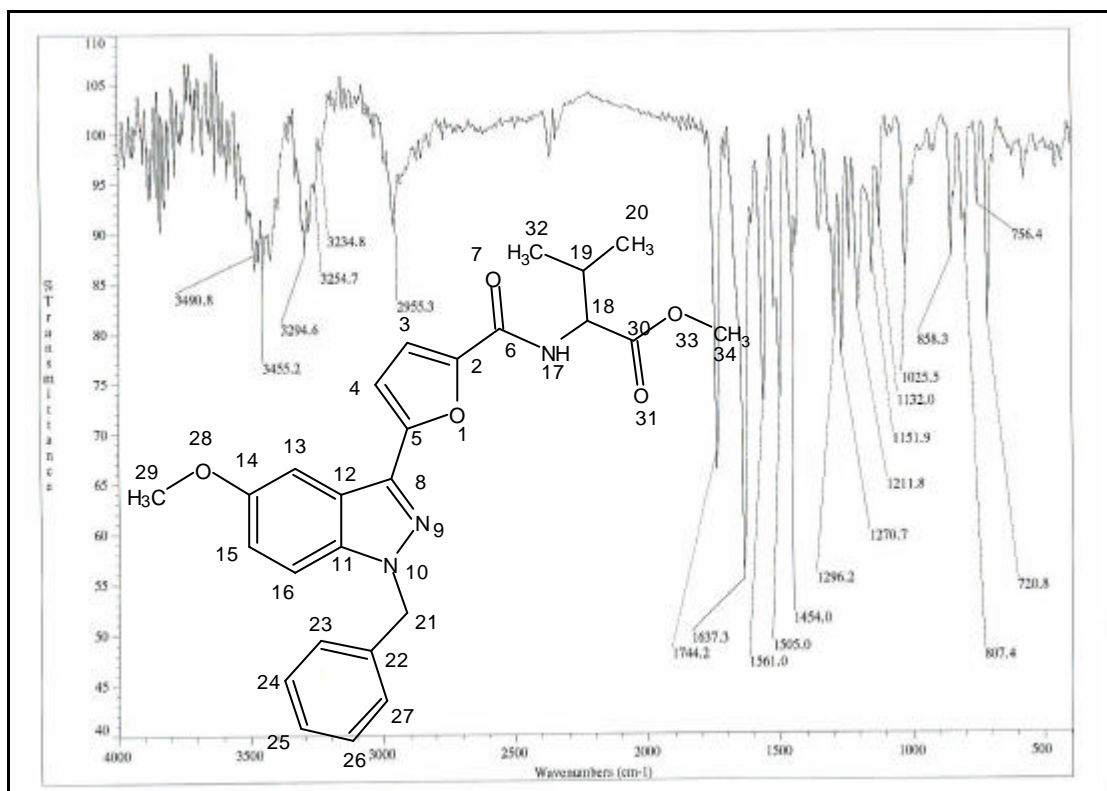


圖 10d-2 化合物 10d 之紅外線光譜(IR)

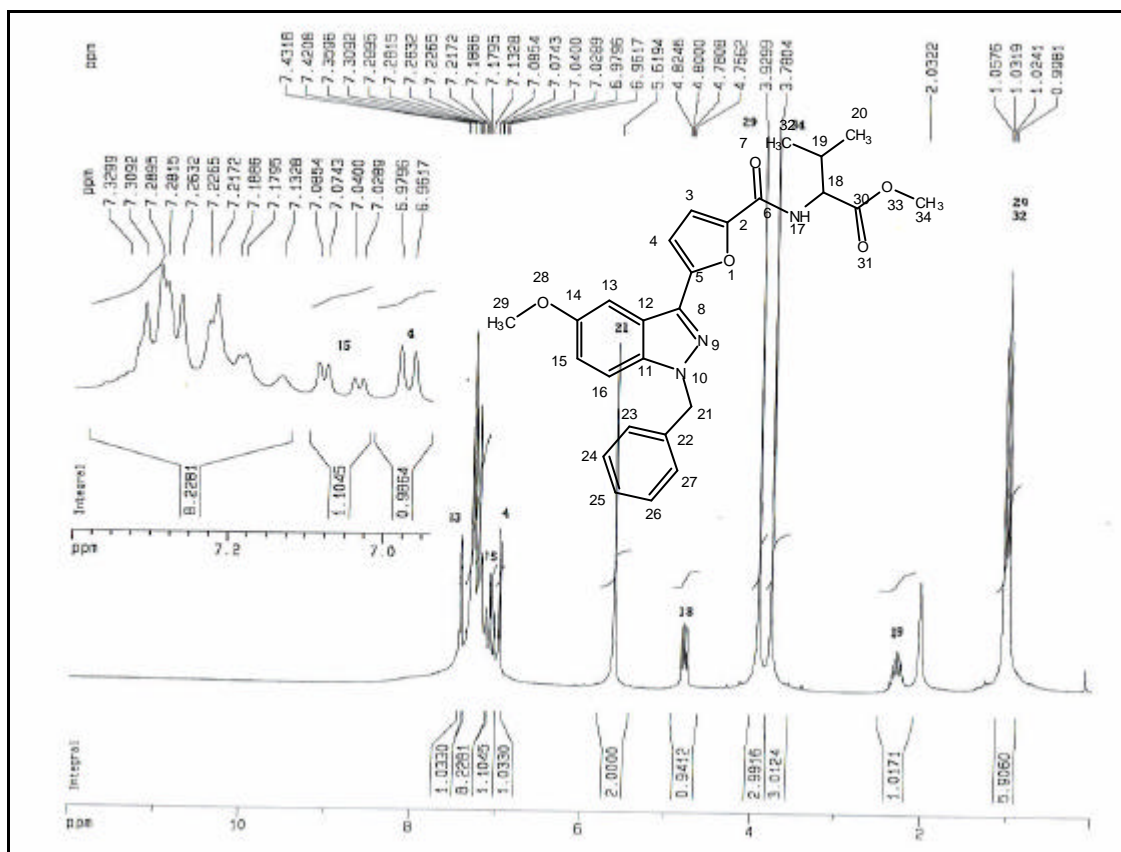


圖 10d-3 化合物 10d 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)

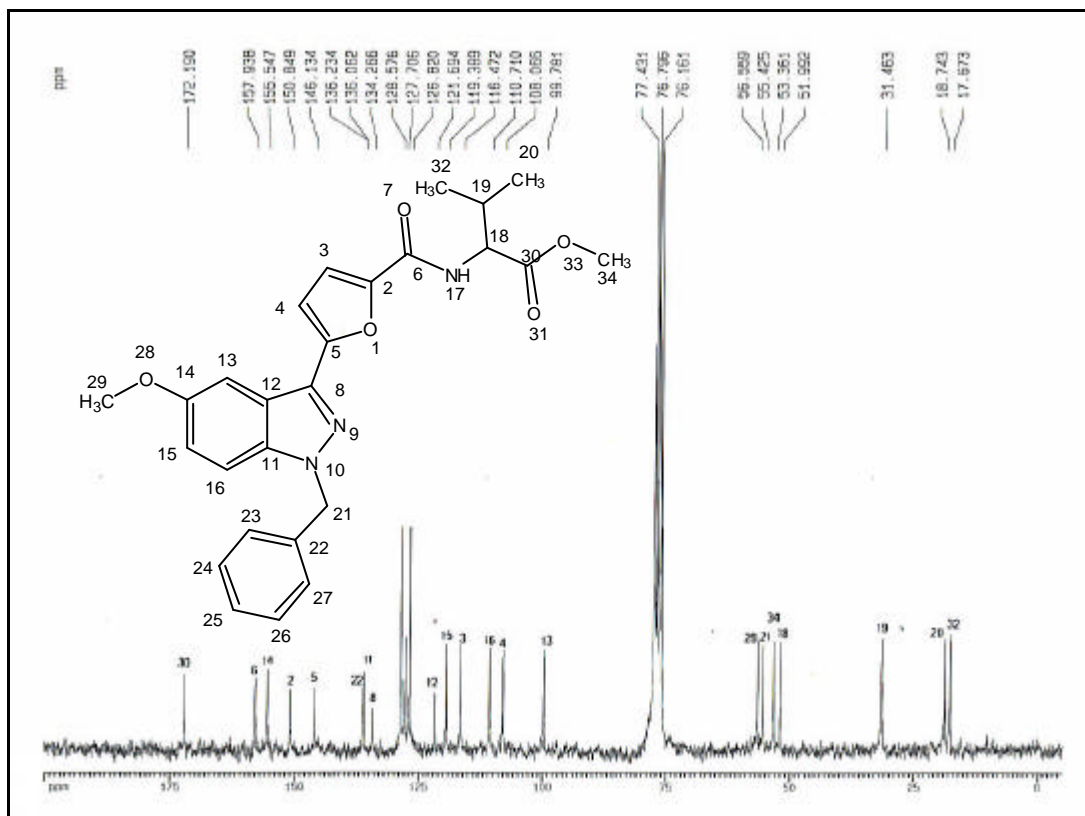


圖 10d-4 化合物 10d 之 <sup>13</sup>C-NMR 圖譜(CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)

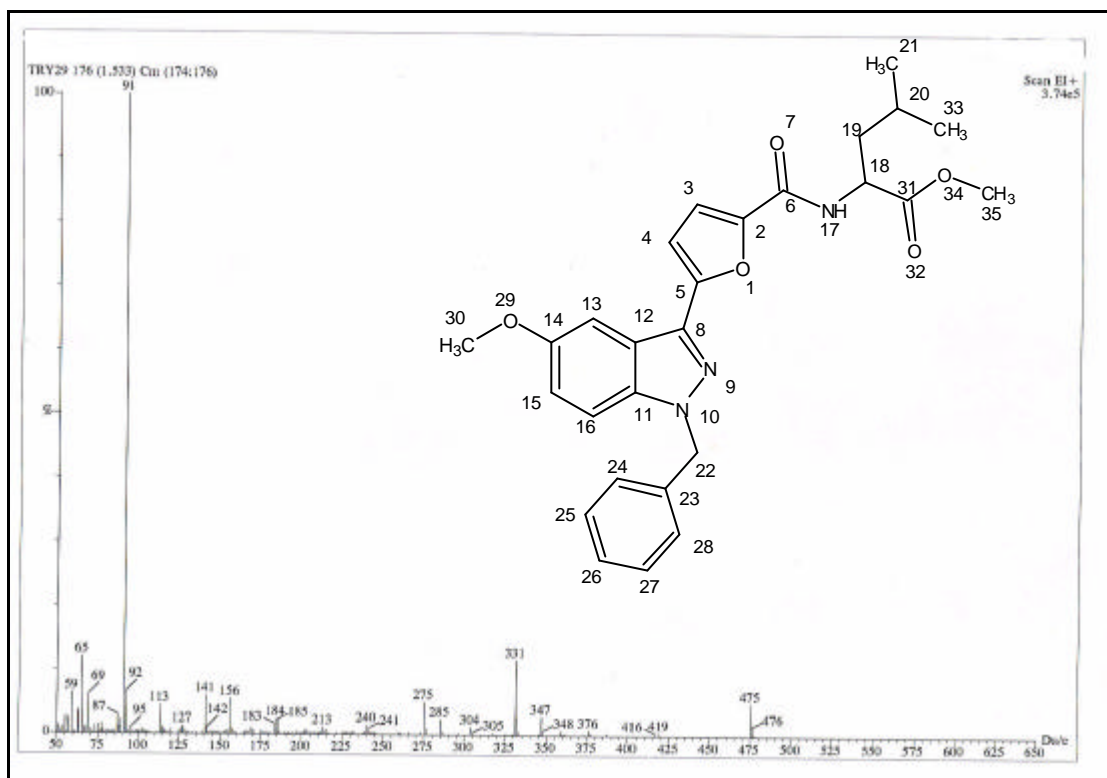


圖 10e-1 化合物 10e 之質譜(EIMS)

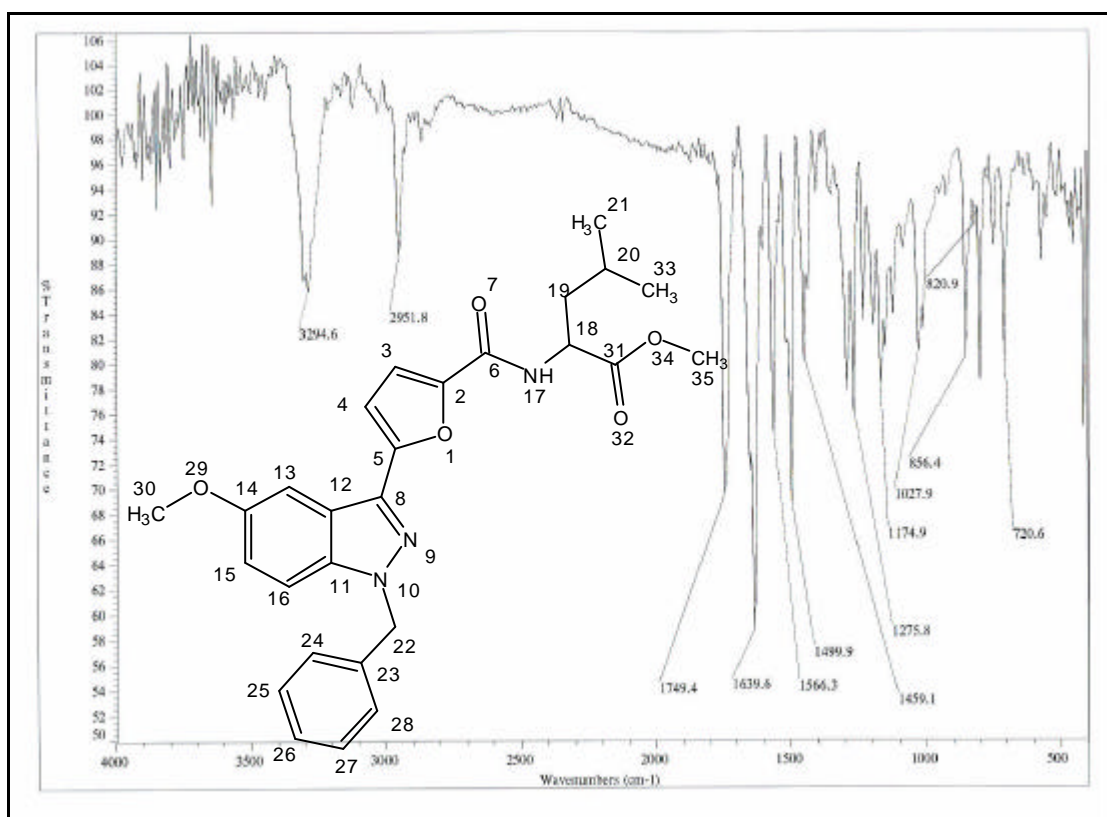


圖 10e-2 化合物 10e 之紅外線光譜(IR)

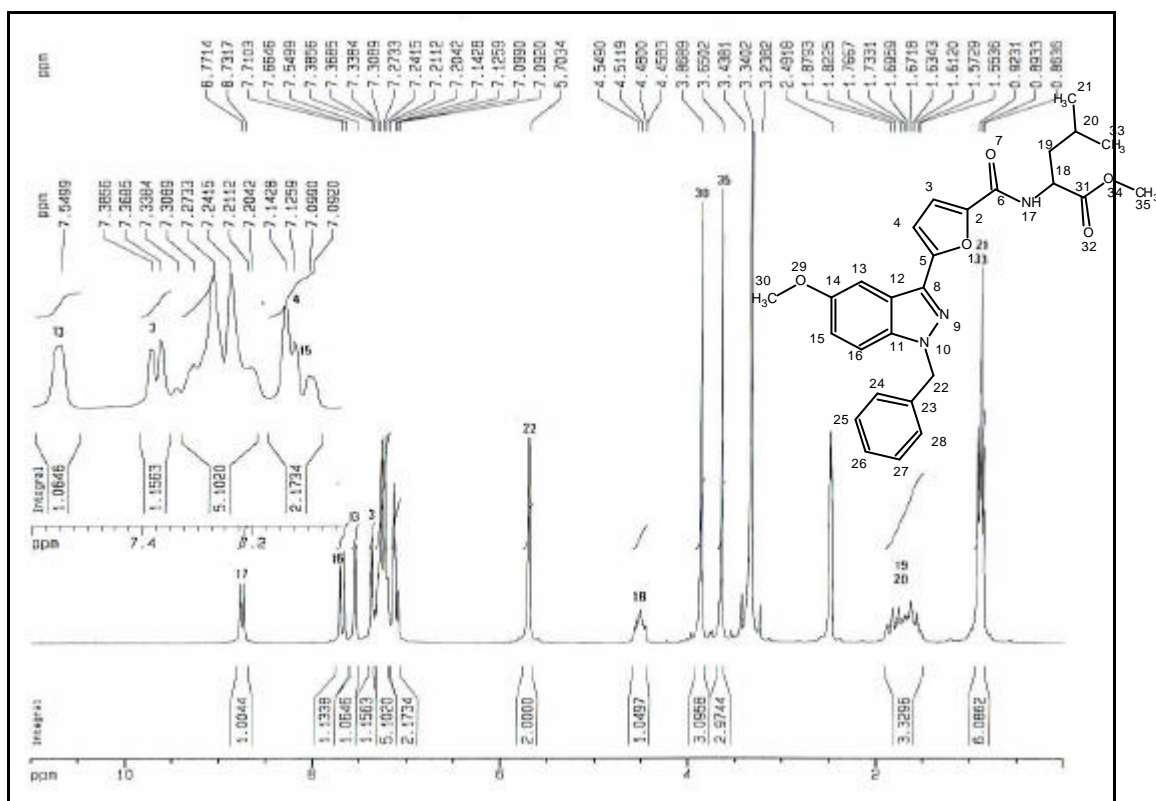


圖 10e-3 化合物 10e 之  $^1\text{H-NMR}$  圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

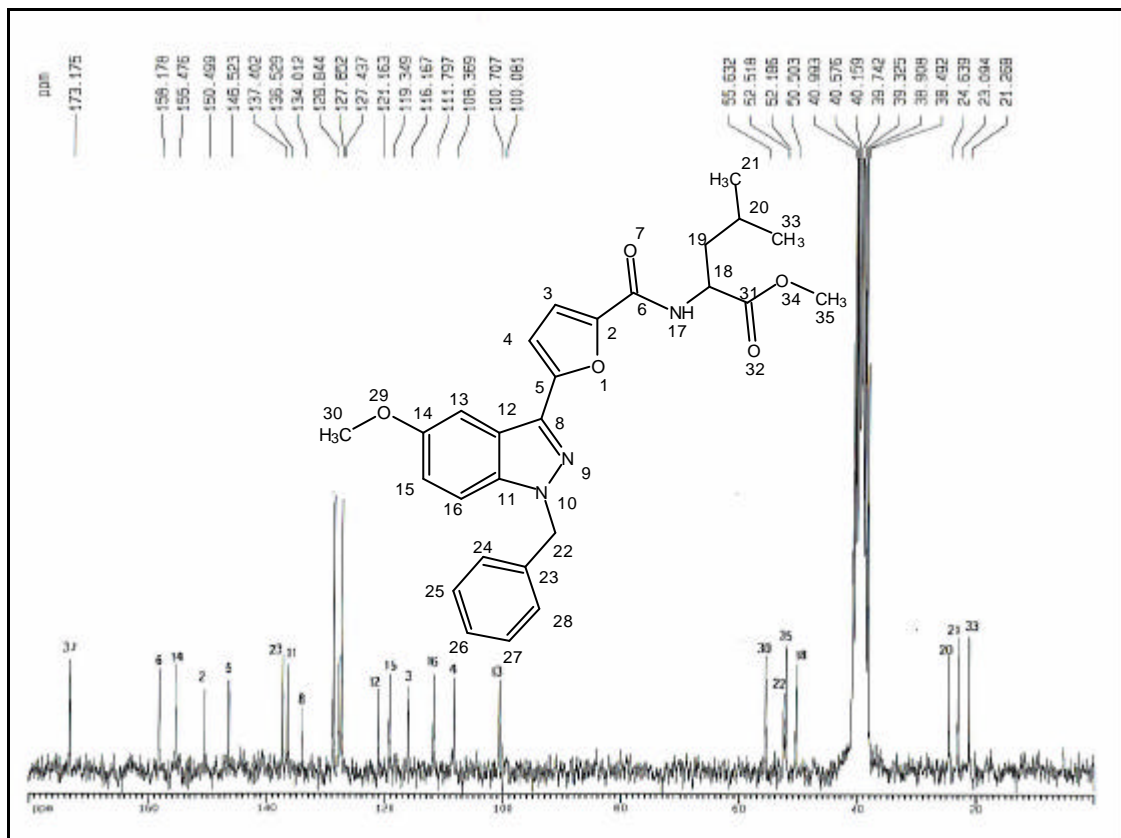


圖 10e-4 化合物 10e 之  $^{13}\text{C-NMR}$  圖譜(DMSO- $d_6$ , 50 MHz)

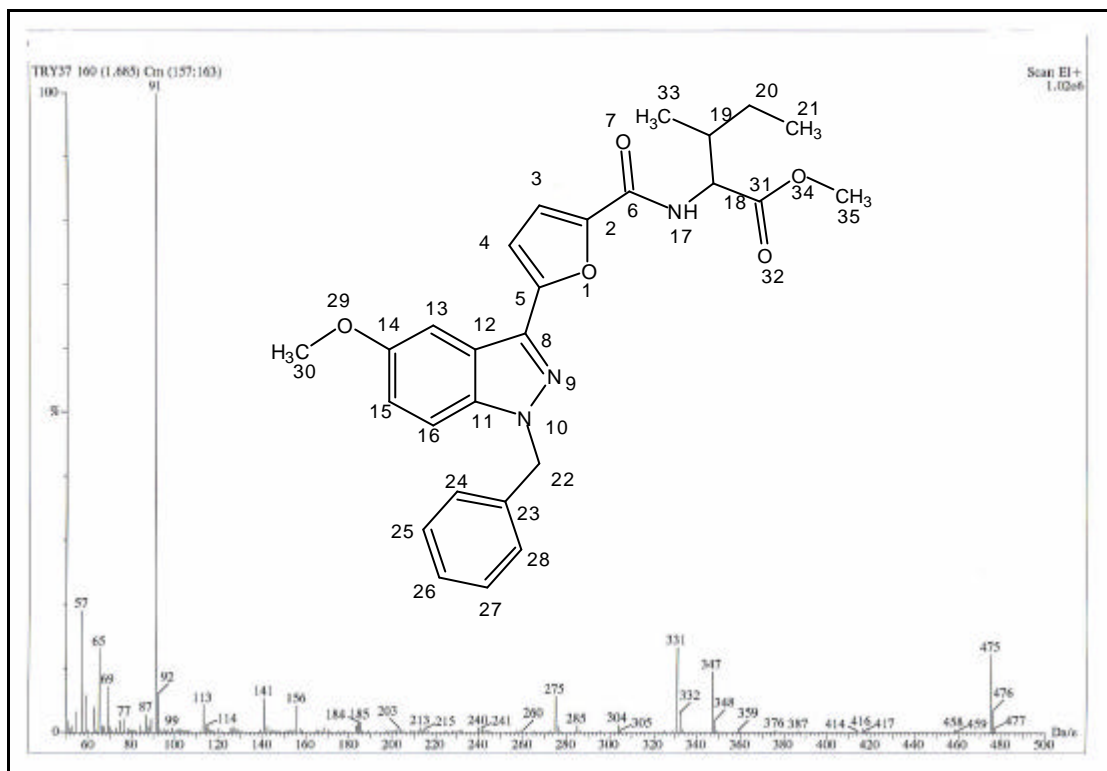


圖 10f-1 化合物 10f 之質譜(EIMS)

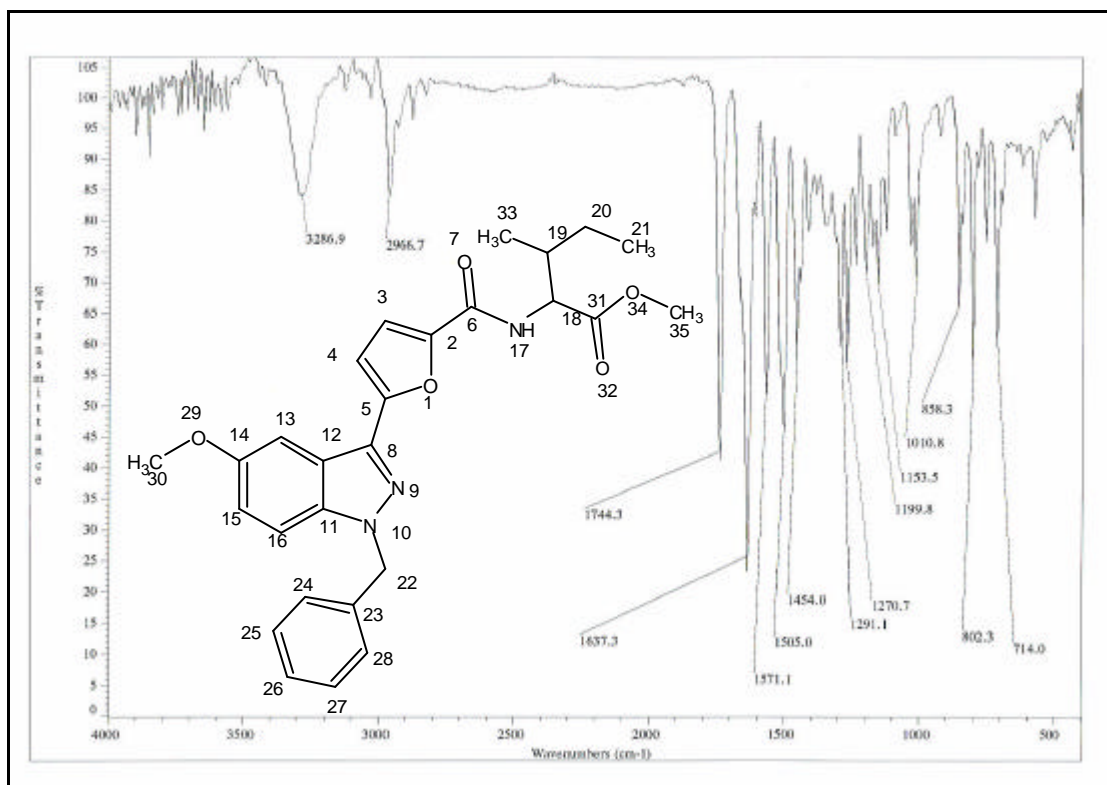


圖 10f-2 化合物 10f 之紅外線光譜(IR)

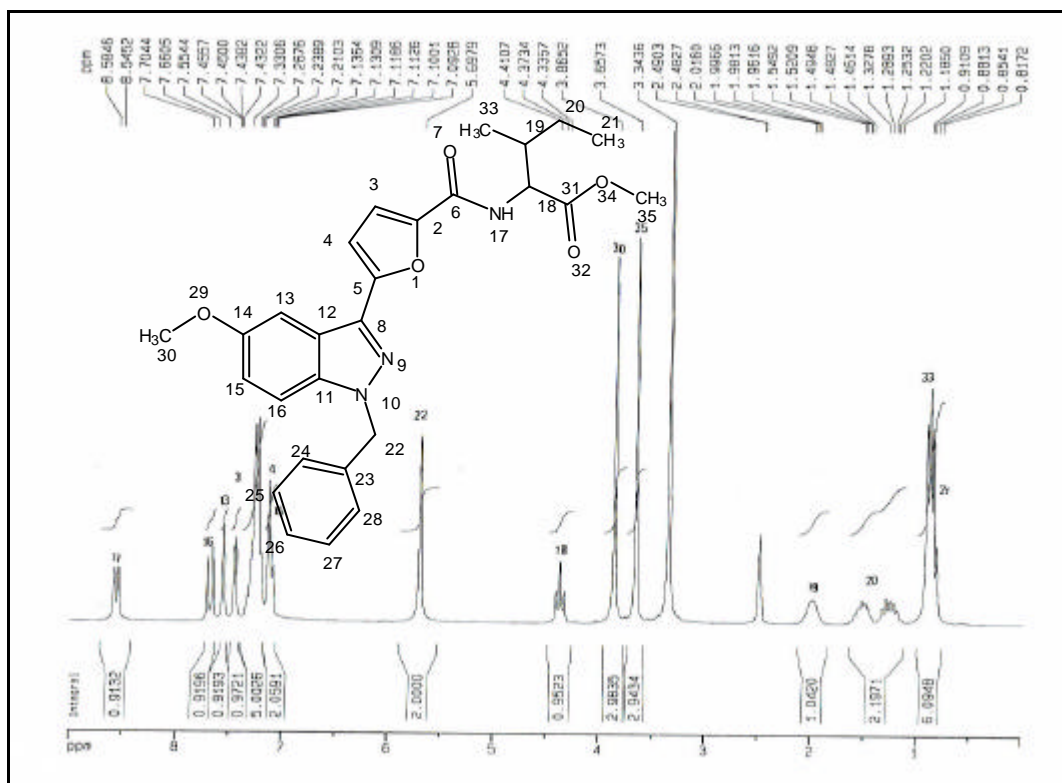


圖 10f-3 化合物 10f 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz)

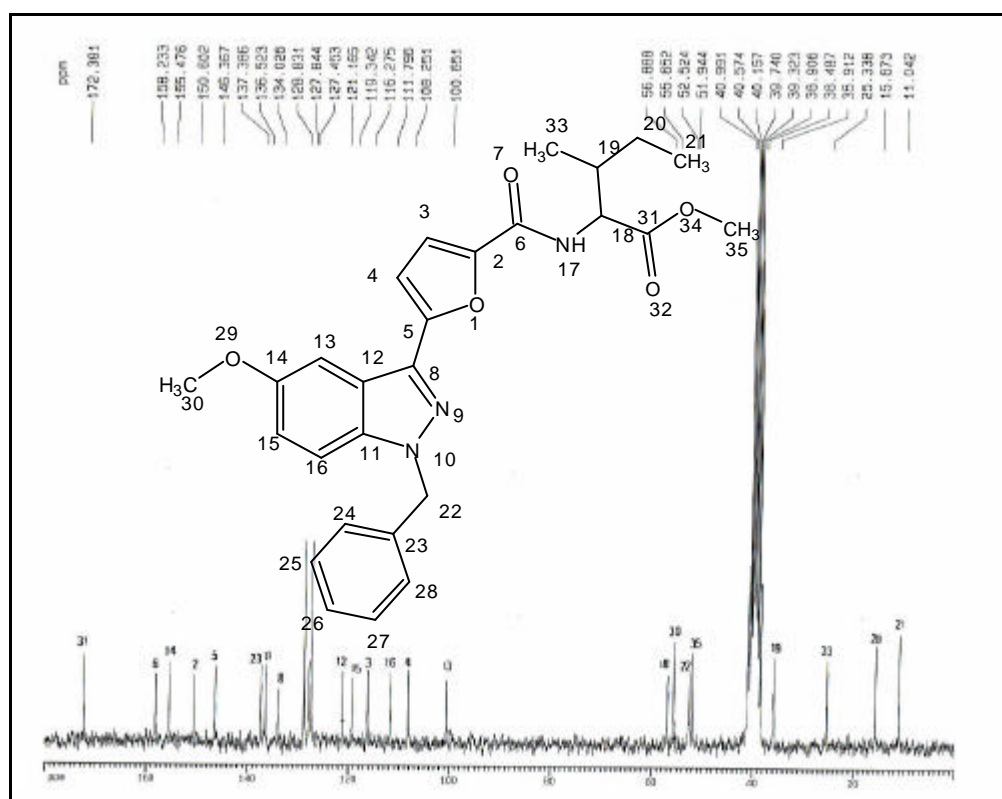


圖 10f-4 化合物 10f 之 <sup>13</sup>C-NMR 圖譜(DMSO-d<sub>6</sub>, 50 MHz)