

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A01N 43/56 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780045197.9

[43] 公开日 2009年12月30日

[11] 公开号 CN 101616587A

[22] 申请日 2007.12.3

[21] 申请号 200780045197.9

[30] 优先权

[32] 2006.12.5 [33] US [31] 60/873,041

[86] 国际申请 PCT/US2007/086220 2007.12.3

[87] 国际公布 WO2008/070599 英 2008.6.12

[85] 进入国家阶段日期 2009.6.5

[71] 申请人 孙仲铭

地址 美国加利福尼亚

共同申请人 郭明良

[72] 发明人 孙仲铭 郭明良

[74] 专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限公司

代理人 吴小瑛 吕俊清

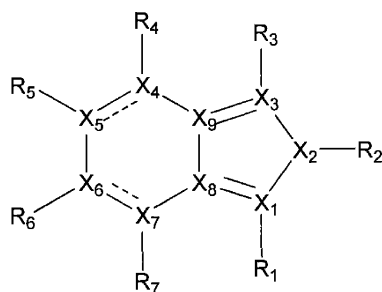
权利要求书 6 页 说明书 14 页

[54] 发明名称

吡唑化合物

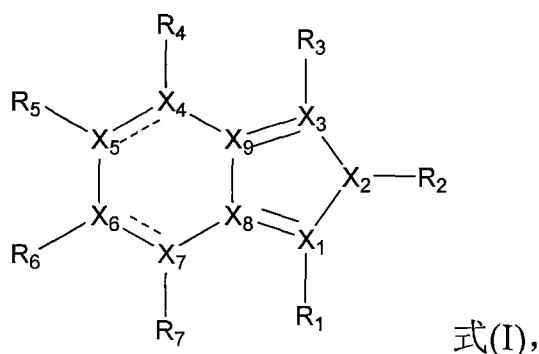
[57] 摘要

本发明涉及式(I)或式(II)的吡唑化合物,式(I)或式(II)中的各个可取代基的相关定义说明于说明书中,这些化合物可用于治疗癌症。



式 (I)

1. 一种由式(I)表示的化合物:



其中,

----各自独立地为双键或单键;

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 及 $X_7$ 各自独立地为C或N, 条件是 $X_1$ 、 $X_2$ 及 $X_3$ 中至少两个为N; 当 $X_1$ 为N时, 则无 $R_1$ , 当 $X_3$ 为N时, 则无 $R_3$ , 当 $X_4$ 为N时, 则无 $R_4$ , 当 $X_5$ 为N时, 则无 $R_5$ , 当 $X_6$ 为N时, 则无 $R_6$ , 且当 $X_7$ 为N时, 则无 $R_7$ ;

$X_8$ 及 $X_9$ 各自独立地为C或 $N^+$ ; 以及

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 及 $R_7$ 各自独立地为H、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、 $C_3$ - $C_{20}$ 环烷基、 $C_3$ - $C_{20}$ 环烯基、 $C_1$ - $C_{20}$ 杂环烷基、 $C_1$ - $C_{20}$ 杂环烯基、芳基、杂芳基、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR_a$ 、 $COOR_a$ 、 $OC(O)R_a$ 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $C(O)N(R_a)N(R_b)C(O)R_c$ 、 $NR_aR_b$ 、 $N(R_c)SO_2NR_aR_b$ 、 $SO_2NR_aR_b$ 或 $SR_a$ , 其中 $R_a$ 、 $R_b$ 及 $R_c$ 各自独立地为H、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $C_3$ - $C_{20}$ 环烷基、 $C_1$ - $C_{20}$ 杂环烷基、芳基或杂芳基, 或者 $R_a$ 、 $R_b$ 和与其相连的N共同形成 $C_1$ - $C_{20}$ 杂环烷基或杂芳基。

2. 如权利要求1所述的化合物, 其中, ----各自独立地为双键,  $X_1$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 、 $X_8$ 及 $X_9$ 各自独立地为C, 且 $X_2$ 及 $X_3$ 各自独立地为N。

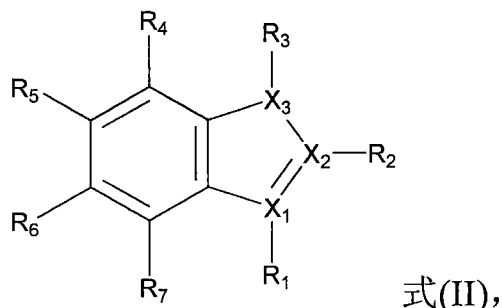
3. 如权利要求2所述的化合物, 其中,  $R_2$ 为 $C_3$ - $C_{20}$ 环烷基、任选被芳基或 $C_1$ - $C_{20}$ 杂环烷基取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、或任选被 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基取代的芳基。

4. 如权利要求3所述的化合物, 其中,  $R_1$ 为H或 $OR_a$ 。

5. 如权利要求4所述的化合物, 其中,  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、及 $R_7$ 各自独立地为H、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $NR_aR_b$ 、 $COOR_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $C(O)N(R_a)N(R_b)C(O)R_c$ 或杂芳基。

6. 如权利要求5所述的化合物, 其中, 所述化合物为化合物1-29、31-33、35-47及49-55其中之一。

7. 如权利要求1所述的化合物, 其中,  $\text{---}$ 各自独立地为单键。  
 8. 如权利要求7所述的化合物, 其中, 所述化合物为化合物30。  
 9. 式(II)化合物:



其中,

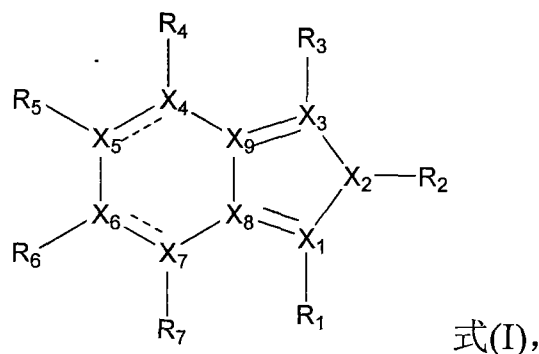
$X_1$ 、 $X_2$ 及 $X_3$ 各自独立地为C或N, 条件是 $X_1$ 、 $X_2$ 及 $X_3$ 中至少两个为N; 当 $X_1$ 为N时, 则无 $R_1$ , 当 $X_2$ 为N时, 则无 $R_2$ ; 以及

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 及 $R_7$ 各自独立地为H、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、 $C_3$ - $C_{20}$ 环烷基、 $C_3$ - $C_{20}$ 环烯基、 $C_1$ - $C_{20}$ 杂环烷基、 $C_1$ - $C_{20}$ 杂环烯基、芳基、杂芳基、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR_a$ 、 $COOR_a$ 、 $OC(O)R_a$ 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $C(O)N(R_a)N(R_b)C(O)R_c$ 、 $NR_aR_b$ 、 $N(R_c)SO_2NR_aR_b$ 、 $SO_2NR_aR_b$ 或 $SR_a$ , 其中 $R_a$ 、 $R_b$ 及 $R_c$ 各自独立地为H、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $C_3$ - $C_{20}$ 环烷基、 $C_1$ - $C_{20}$ 杂环烷基、芳基或杂芳基, 或者 $R_a$ 、 $R_b$ 和与其相连的N共同形成 $C_1$ - $C_{20}$ 杂环烷基或杂芳基。

10. 如权利要求9所述的化合物, 其中,  $X_1$ 为C,  $X_2$ 及 $X_3$ 各自独立地为N,  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 及 $R_7$ 各自独立地为H、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $NR_aR_b$ 、 $COOR_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $C(O)N(R_a)N(R_b)C(O)R_c$ 或杂芳基。

11. 如权利要求10所述的化合物, 其中, 所述化合物为化合物34和化合物48其中之一。

12. 一种治疗癌症的方法, 其包括向需要所述治疗的主体施用有效剂量的式(I)化合物:



其中,

----各自独立地为双键或单键;

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 及 $X_7$ 各自独立地为C或N, 条件是 $X_1$ 、 $X_2$ 及 $X_3$ 中至少两个为N, 当 $X_1$ 为N时, 则无 $R_1$ , 当 $X_3$ 为N时, 则无 $R_3$ , 当 $X_4$ 为N时, 则无 $R_4$ , 当 $X_5$ 为N时, 则无 $R_5$ , 当 $X_6$ 为N时, 则无 $R_6$ , 且当 $X_7$ 为N时, 则无 $R_7$ ;

$X_8$ 及 $X_9$ 各自独立地为C或 $N^+$ ; 以及

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 及 $R_7$ 各自独立地为H、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、 $C_3$ - $C_{20}$ 环烷基、 $C_3$ - $C_{20}$ 环烯基、 $C_1$ - $C_{20}$ 杂环烷基、 $C_1$ - $C_{20}$ 杂环烯基、芳基、杂芳基、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR_a$ 、 $COOR_a$ 、 $OC(O)R_a$ 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $C(O)N(R_a)N(R_b)C(O)R_c$ 、 $NR_aR_b$ 、 $N(R_c)SO_2NR_aR_b$ 、 $SO_2NR_aR_b$ 或 $SR_a$ , 其中 $R_a$ 、 $R_b$ 及 $R_c$ 各自独立地为H、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $C_3$ - $C_{20}$ 环烷基、 $C_1$ - $C_{20}$ 杂环烷基、芳基或杂芳基, 或者 $R_a$ 、 $R_b$ 和与其相连的N共同形成 $C_1$ - $C_{20}$ 杂环烷基或杂芳基。

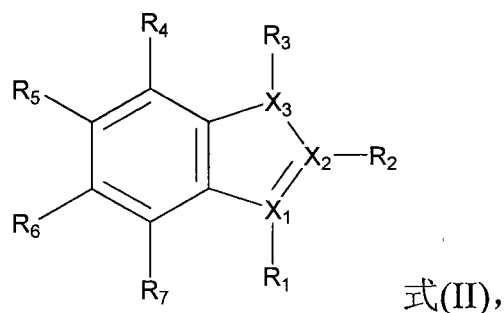
13. 如权利要求12所述的方法, 其中,  $X_1$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 、 $X_8$ 及 $X_9$ 各自独立地为C, 且 $X_2$ 及 $X_3$ 各自独立地为N。

14. 如权利要求13所述的方法, 其中,  $R_2$ 为 $C_3$ - $C_{20}$ 环烷基、任选被芳基或 $C_1$ - $C_{20}$ 杂环烷基取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、或任选被 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基取代的芳基。

15. 如权利要求14所述的方法, 其中,  $R_1$ 为H或 $OR_a$ 。

16. 如权利要求15所述的方法, 其中,  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 及 $R_7$ 各自独立地为H、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $NR_aR_b$ 、 $COOR_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $C(O)N(R_a)N(R_b)C(O)R_c$ 或杂芳基。

17. 一种治疗癌症的方法, 其包括向需要所述治疗的主体施用有效剂量的式(II)化合物:



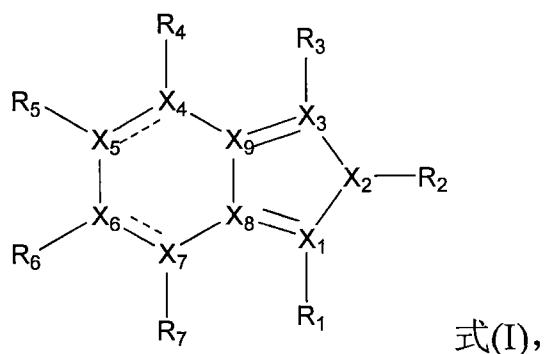
其中,

$X_1$ 、 $X_2$ 及 $X_3$ 各自独立地为C或N, 条件是 $X_1$ 、 $X_2$ 、及 $X_3$ 中至少两个为N, 当 $X_1$ 为N时, 则无 $R_1$ , 当 $X_2$ 为N时, 则无 $R_2$ ; 以及

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、及 $R_7$ 各自独立地为H、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、 $C_3$ - $C_{20}$ 环烷基、 $C_3$ - $C_{20}$ 环烯基、 $C_1$ - $C_{20}$ 杂环烷基、 $C_1$ - $C_{20}$ 杂环烯基、芳基、杂芳基、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR_a$ 、 $COOR_a$ 、 $OC(O)R_a$ 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $C(O)N(R_a)N(R_b)C(O)R_c$ 、 $NR_aR_b$ 、 $N(R_c)SO_2NR_aR_b$ 、 $SO_2NR_aR_b$ 或 $SR_a$ , 其中 $R_a$ 、 $R_b$ 及 $R_c$ 各自独立地为H、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $C_3$ - $C_{20}$ 环烷基、 $C_1$ - $C_{20}$ 杂环烷基、芳基或杂芳基, 或者 $R_a$ 、 $R_b$ 和与其相连的N共同形成 $C_1$ - $C_{20}$ 杂环烷基或杂芳基。

18. 如权利要求17所述的方法, 其中,  $X_1$ 为C,  $X_2$ 及 $X_3$ 各自独立地为N,  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 及 $R_7$ 各自独立地为H、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $NR_aR_b$ 、 $COOR_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $C(O)N(R_a)N(R_b)C(O)R_c$ 或杂芳基。

19. 一种药物组合物, 其包含药学上可接受的载体和式(I)化合物:



其中,

----各自独立地为双键或单键;

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 及 $X_7$ 各自独立地为C或N, 条件是 $X_1$ 、 $X_2$ 及 $X_3$ 中至少两个为N, 当 $X_1$ 为N时, 则无 $R_1$ , 当 $X_3$ 为N时, 则无 $R_3$ , 当 $X_4$ 为N时, 则无 $R_4$ , 当 $X_5$ 为N时, 则无 $R_5$ , 当 $X_6$ 为N时, 则无 $R_6$ , 且当 $X_7$ 为N时, 则无 $R_7$ ;

$X_8$ 及 $X_9$ 各自独立地为C或 $N^+$ ；以及

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 及 $R_7$ 各自独立地为H、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、 $C_3$ - $C_{20}$ 环烷基、 $C_3$ - $C_{20}$ 环烯基、 $C_1$ - $C_{20}$ 杂环烷基、 $C_1$ - $C_{20}$ 杂环烯基、芳基、杂芳基、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR_a$ 、 $COOR_a$ 、 $OC(O)R_a$ 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $C(O)N(R_a)N(R_b)C(O)R_c$ 、 $NR_aR_b$ 、 $N(R_c)SO_2NR_aR_b$ 、 $SO_2NR_aR_b$ 或 $SR_a$ ，其中 $R_a$ 、 $R_b$ 及 $R_c$ 各自独立地为H、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $C_3$ - $C_{20}$ 环烷基、 $C_1$ - $C_{20}$ 杂环烷基、芳基或杂芳基，或者 $R_a$ 、 $R_b$ 和与其相连的N共同形成 $C_1$ - $C_{20}$ 杂环烷基或杂芳基。

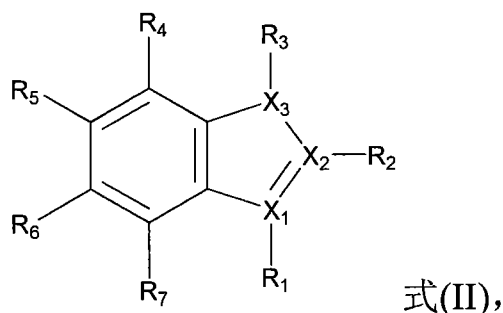
20. 如权利要求19所述的组合物，其中， $X_1$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 、 $X_8$ 及 $X_9$ 各自独立地为C， $X_2$ 及 $X_3$ 各自独立地为N。

21. 如权利要求20所述的组合物，其中， $R_2$ 为 $C_3$ - $C_{20}$ 环烷基、任选被芳基或 $C_1$ - $C_{20}$ 杂环烷基取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、或任选被 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基取代的芳基。

22. 如权利要求21所述的组合物，其中， $R_1$ 为H或 $OR_a$ 。

23. 如权利要求22所述的组合物，其中， $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 及 $R_7$ 各自独立地为H、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $NR_aR_b$ 、 $COOR_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $C(O)N(R_a)N(R_b)C(O)R_c$ 或杂芳基。

24. 药物组合物，其包含药学上可接受的载体和式(II)化合物：



其中，

$X_1$ 、 $X_2$ 及 $X_3$ 各自独立地为C或N，条件是 $X_1$ 、 $X_2$ 、及 $X_3$ 中至少两个为N，当 $X_1$ 为N时，则无 $R_1$ ，当 $X_2$ 为N时，则无 $R_2$ ；以及

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 及 $R_7$ 各自独立地为H、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、 $C_3$ - $C_{20}$ 环烷基、 $C_3$ - $C_{20}$ 环烯基、 $C_1$ - $C_{20}$ 杂环烷基、 $C_1$ - $C_{20}$ 杂环烯基、芳基、杂芳基、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR_a$ 、 $COOR_a$ 、 $OC(O)R_a$ 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $C(O)N(R_a)N(R_b)C(O)R_c$ 、 $NR_aR_b$ 、 $N(R_c)SO_2NR_aR_b$ 、 $SO_2NR_aR_b$ 或 $SR_a$ ，其中 $R_a$ 、 $R_b$ 及 $R_c$ 各自独立地为H、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $C_3$ - $C_{20}$ 环烷基、 $C_1$ - $C_{20}$ 杂环烷基、芳基或杂芳基，或者 $R_a$ 、 $R_b$ 和与其相连的N共同形成 $C_1$ - $C_{20}$ 杂环烷基或杂芳基。

---

25. 如权利要求24所述的化合物, 其中,  $X_1$ 为C,  $X_2$ 及 $X_3$ 各自独立地为N,  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 及 $R_7$ 各自独立地为H、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $NR_aR_b$ 、 $COOR_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $C(O)N(R_a)N(R_b)C(O)R_c$ 或杂芳基。

## 吡唑化合物

### 相关文献的交叉引用

本申请要求于 2006 年 12 月 5 日递交的美国临时申请 60/873,041 的优先权，其全文通过引用并入本文。

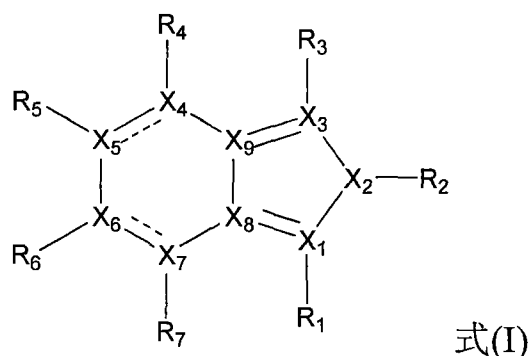
### 背景技术

淋巴管生成经由淋巴系统促进癌细胞转移的作用已成为广泛研究的主题。血管内皮生长因子受体-3 (Vascular endothelial growth factor receptor 3, VEGFR-3)是淋巴管生成作用的重要媒介。而 VEGF-C 和 VEGF-D 为 VEGFR-3 的两个配体，在转基因小鼠中显现此两者皆能刺激淋巴管生成作用。特别在近来研究中，报导指出转染有 VEGF-C 或 VEGF-D 的三个细胞株能增加肿瘤淋巴管生成作用及进行淋巴性癌细胞转移。临床研究同样显示，在各种人类癌症中，VEGF-C 表达量增加与淋巴节癌细胞转移有关。因此，急需开发能抑制 VEGFR-3 活性以用于治疗癌症的新颖药物。

### 发明概述

本发明是基于某些吡唑化合物能通过抑制 VEGFR-3 活性而有效减少癌细胞转移及治疗癌症这一发现。

一方面，本发明描述了式(I)的吡唑化合物：



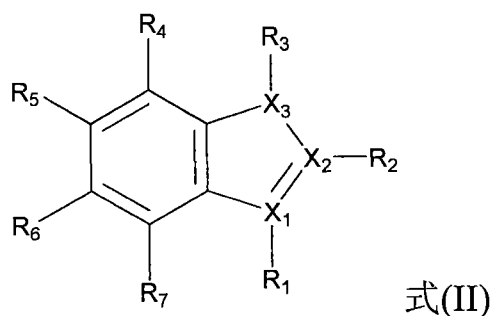
在式(I)中，----各自独立地为双键或单键；X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、X<sub>5</sub>、X<sub>6</sub>、及 X<sub>7</sub>各自独立地为 C 或 N，条件是 X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> 及 X<sub>3</sub> 中至少两个为 N；当 X<sub>1</sub> 为



N时, 则无  $R_1$ , 当  $X_3$  为 N 时, 则无  $R_3$ , 当  $X_4$  为 N 时, 则无  $R_4$ , 当  $X_5$  为 N 时, 则无  $R_5$ , 当  $X_6$  为 N 时, 则无  $R_6$ , 且当  $X_7$  为 N 时, 则无  $R_7$ ;  $X_8$  及  $X_9$  各自独立地为 C 或 N<sup>+</sup>; 以及  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、及  $R_7$  各自独立地为 H、 $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_2$ - $C_{10}$  烯基、 $C_2$ - $C_{10}$  炔基、 $C_3$ - $C_{20}$  环烷基、 $C_3$ - $C_{20}$  环烯基、 $C_1$ - $C_{20}$  杂环烷基、 $C_1$ - $C_{20}$  杂环烯基、芳基、杂芳基、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR_a$ 、 $COOR_a$ 、 $OC(O)R_a$ 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $C(O)N(R_a)N(R_b)C(O)R_c$ 、 $NR_aR_b$ 、 $N(R_c)SO_2NR_aR_b$ 、 $SO_2NR_aR_b$ 、或  $SR_a$ , 其中  $R_a$ 、 $R_b$ 、及  $R_c$  各自独立地为 H、 $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_3$ - $C_{20}$  环烷基、 $C_1$ - $C_{20}$  杂环烷基、芳基、或杂芳基, 或者  $R_a$ 、 $R_b$  和与其相连的 N 共同形成  $C_1$ - $C_{20}$  杂环烷基或杂芳基。

关于式(I), 在上述吡唑化合物的子集合中,  $X_1$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 、 $X_8$  及  $X_9$  各自独立地为 C, 且  $X_2$  及  $X_3$  各自独立地为 N。在这些化合物中,  $R_1$  可为 H 或  $OR_a$ ;  $R_2$  可为  $C_3$ - $C_{20}$  环烷基、任选被芳基或  $C_1$ - $C_{20}$  杂环烷基取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷基、或任选被  $C_1$ - $C_{10}$  烷基取代的芳基; 且  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、及  $R_7$  可各自独立地为 H、 $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $NR_aR_b$ 、 $COOR_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $C(O)N(R_a)N(R_b)C(O)R_c$  或杂芳基。

另一方面, 本发明还描述了式(II)的吡唑化合物:



在式(II)中,  $X_1$ 、 $X_2$  及  $X_3$  各自独立地为 C 或 N, 条件是  $X_1$ 、 $X_2$  及  $X_3$  中至少两个为 N; 当  $X_1$  为 N 时, 则无  $R_1$ , 当  $X_2$  为 N 时, 则无  $R_2$ ; 以及  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  及  $R_7$  各自独立地为 H、 $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_2$ - $C_{10}$  烯基、 $C_2$ - $C_{10}$  炔基、 $C_3$ - $C_{20}$  环烷基、 $C_3$ - $C_{20}$  环烯基、 $C_1$ - $C_{20}$  杂环烷基、 $C_1$ - $C_{20}$  杂环烯基、芳基、杂芳基、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $OR_a$ 、 $COOR_a$ 、 $OC(O)R_a$ 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $C(O)N(R_a)N(R_b)C(O)R_c$ 、 $NR_aR_b$ 、 $N(R_c)SO_2NR_aR_b$ 、 $SO_2NR_aR_b$  或  $SR_a$ , 其中  $R_a$ 、 $R_b$ 、及  $R_c$  各自独立地为 H、 $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_3$ - $C_{20}$  环烷基、 $C_1$ - $C_{20}$  杂环烷基、芳基或杂芳基, 或者  $R_a$ 、 $R_b$  和与其相连的 N 共同形成  $C_1$ - $C_{20}$  杂环烷基

或杂芳基。

关于式(II)，在上述吡啶化合物的子集合中， $X_1$ 为C， $X_2$ 及 $X_3$ 各自独立地为N，以及 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、及 $R_7$ 各自独立地为H、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $NR_aR_b$ 、 $COOR_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $C(O)N(R_a)N(R_b)C(O)R_c$ 或杂芳基。

在本文中，术语“化合物”包括化合物及离子。举例而言，当 $X_8$ 或 $X_9$ 为 $N^+$ 时，式(I)化合物为阳离子。术语“烷基”是指饱和的直链或支链烃基，如 $-CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ 。术语“烯基”是指含至少一个双键的直链或支链烃基，如 $-CH=CH-CH_3$ 。术语“炔基”是指含至少一个叁键的直链或支链烃基，如 $-C\equiv C-CH_3$ 。术语“环烷基”是指环状的饱和烃基，如环己基。术语“环烯基”是指含至少一个双键的非芳香族环烃基，如环己烯基。术语“杂环烷基”是指至少一个环原子为杂原子（例如N、O、或S）的饱和环烃基，如4-四氢吡喃基。术语“杂环烯基”是指至少一个环原子为杂原子（例如N、O、或S）且环上具有至少一个双键的非芳香族环烃基，如吡喃基。术语“芳基”是指具有一个或多个芳香环的烃基，举例而言，芳基包含苯基(Ph)、亚苯基、萘基、亚萘基、芘基(pyrenyl)、蒽基及菲基。术语“杂芳基”是指具有一个或多个芳香环且至少一个环原子为杂原子（例如N、O、或S）的基团，举例而言，杂芳基包含咪唑基、亚咪唑基、芴基(fluorenyl)、吡咯基(pyrrolyl)、噻吩基(thienyl)、噁唑基(oxazolyl)、咪唑基(imidazolyl)、噻唑基(thiazolyl)、吡啶基(pyridyl)、嘧啶基、喹唑啉基(quinazolinylyl)、喹啉基(quinolyl)、异喹啉基(isoquinolyl)、及吲哚基(indolyl)。

除非有特定指明外，本文所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基、芳基及杂芳基，包括取代或未取代的所述基团。在环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基、芳基及杂芳基上可能的取代基包括 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、 $C_3$ - $C_{20}$ 环烷基、 $C_3$ - $C_{20}$ 环烯基、 $C_1$ - $C_{20}$ 杂环烷基、 $C_1$ - $C_{20}$ 杂环烯基、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、氨基、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基氨基、 $C_1$ - $C_{20}$ 二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基磺酰氨基、芳基磺酰氨基、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基亚氨基、芳基亚氨基、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基磺酰亚氨基、芳基磺酰亚氨基、羟基、卤素、硫醇基、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基硫醇基、芳基硫醇基、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基磺酰基、芳基磺酰基、酰氨基、氨酰基、氨硫醇酰基、脒基(amidino)、胍基、脲基、氰基、硝基、亚硝基、叠氮基、酰基、硫

醇酰基、酰氧基、羧基及羧酸酯，但不限于此。另一方面，在烷基、烯基、或炔基上，可能的取代基包含上述所提及的除 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基之外所有的取代基。环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基、芳基及杂芳基亦可相互稠合在一起。

另一方面，本发明还描述了治疗癌症的方法。此方法包含将有效剂量的一个或多个上述式(I)或式(II)的吡唑化合物施用于所需的主体。可通过本发明吡唑化合物治疗的癌症，其中之一例为肺癌。术语“治疗”或“疗法”是指将一个或多个吡唑化合物施用于主体（具有上述疾病、此种疾病之症状、或朝向此疾病发展的倾向），以期达到疗效，例如治愈、缓解、改变、发生作用、改善、或预防上述疾病、此疾病之症状、或朝向此疾病发展的倾向。

再者，本发明包含药物组合物，此药物组合物包含至少一种上述吡唑化合物以及药学上可接受的载体。

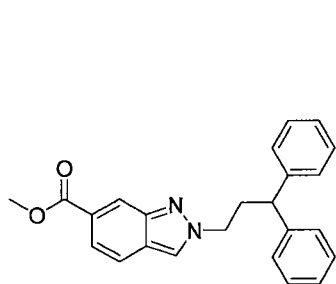
上述吡唑化合物包括所述化合物本身以及其盐形式、前药形式和溶剂化物形式，于实际应用之需要，可使用上述任一种形式。举例而言，盐形式可由阴离子与吡唑化合物上带有正电基团（例如氨基）所形成。适合的阴离子包含氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硝酸根、磷酸根、柠檬酸根、甲磺酸根、三氟乙酸根、乙酸根、苹果酸根、甲苯磺酸根、酒石酸根、延胡索酸根、谷氨酸根、醛糖酸根、乳酸根、戊二酸根及马来酸根。同样的，盐形式可由阳离子与吡唑化合物上带有负电基团（例如羧酸根）所形成。适合的阳离子包括钠离子、钾离子、镁离子、钙离子及铵离子（如四甲基铵离子）。上述吡唑化合物还包含含有四价氮原子的盐。举例而言，前药形式包含酯类及其它药学上可接受的衍生物，其中，在向主体施用后，上述前药形式能够提供活性吡唑化合物。溶剂化物是活性吡唑化合物与药学上可接受的溶剂所形成的复合物。举例而言，药学上可接受的溶剂包括水、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、乙酸及乙醇胺。

此外，用于治疗癌症的含有一个或多个上述吡唑化合物的组合物及此组合物在制造用于前述治疗的药剂中的应用，皆落于本发明之范围内。

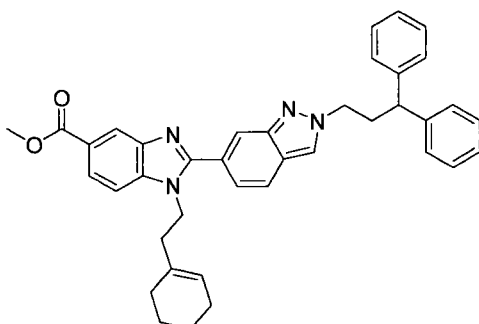
下文的说明将详细描述本发明的一个或多个具体实施方式，而本发明其它特征、目的、及优点将体现于下文的描述及本申请的权利要求书中。

## 发明详述

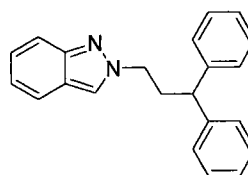
以下所示为本发明列举出的 55 个化合物：



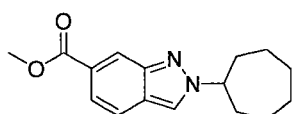
化合物 1



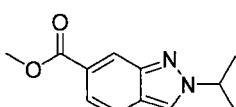
化合物 2



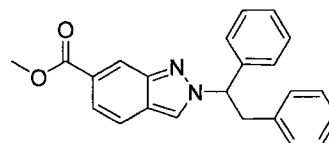
化合物 3



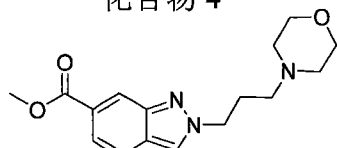
化合物 4



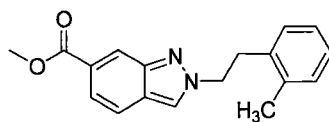
化合物 5



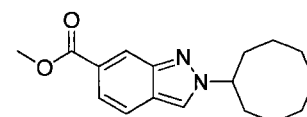
化合物 6



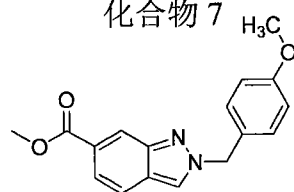
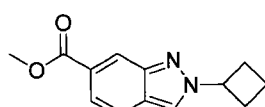
化合物 7



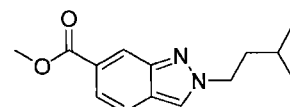
化合物 8



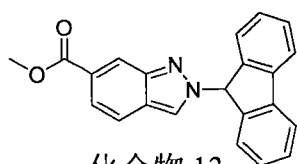
化合物 9

Compound 10  
化合物 10

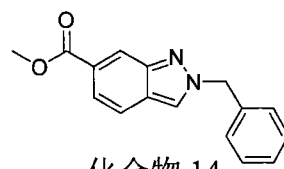
化合物 11



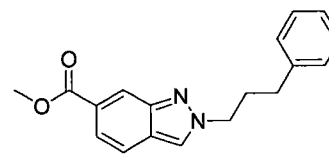
化合物 12



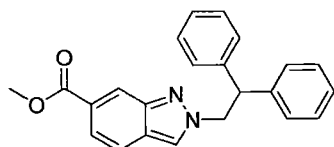
化合物 13



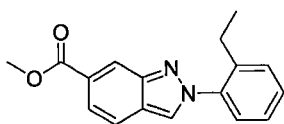
化合物 14



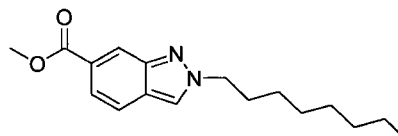
化合物 15



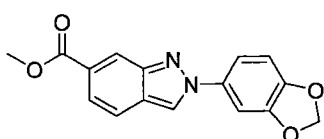
化合物 16



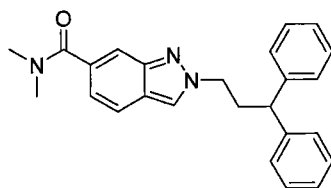
化合物 17



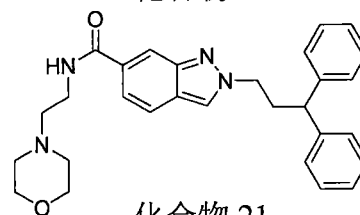
化合物 18



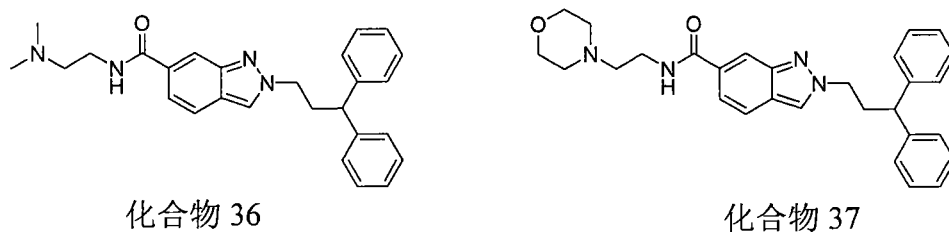
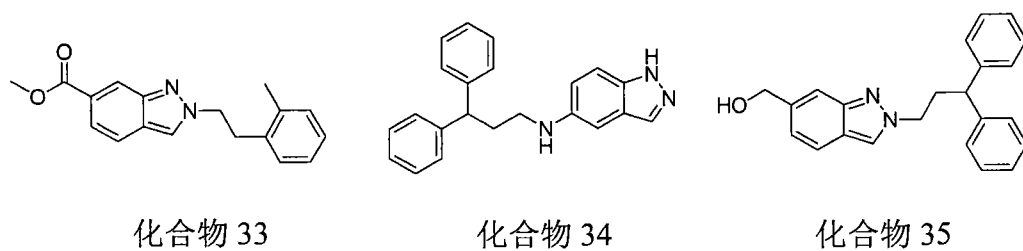
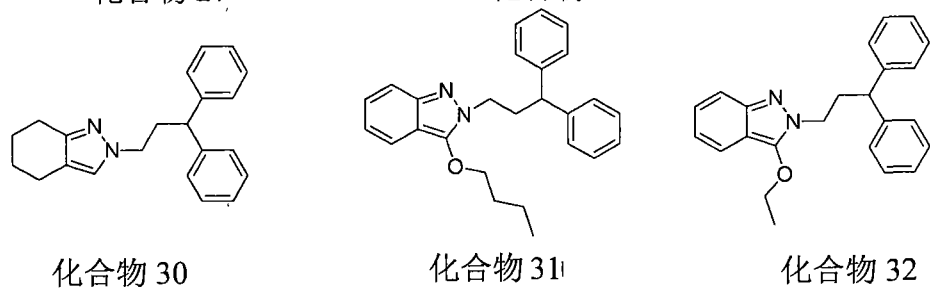
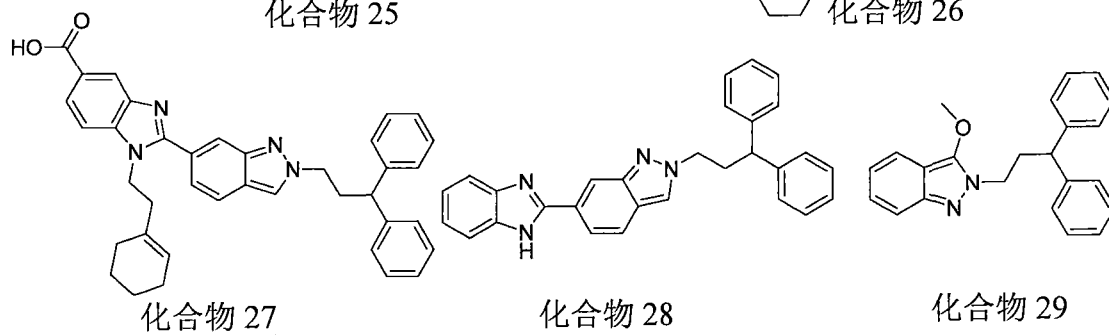
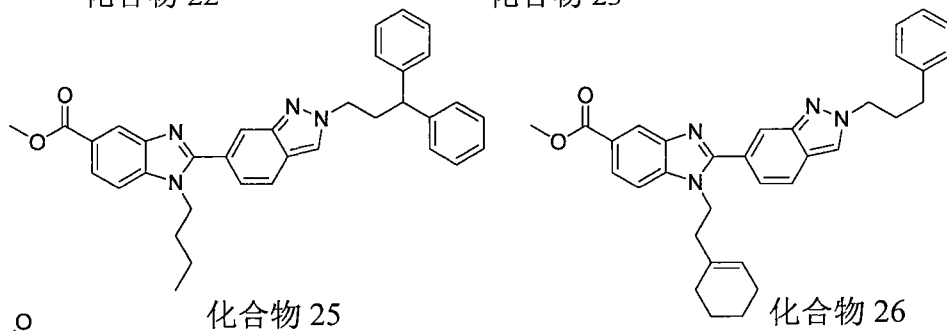
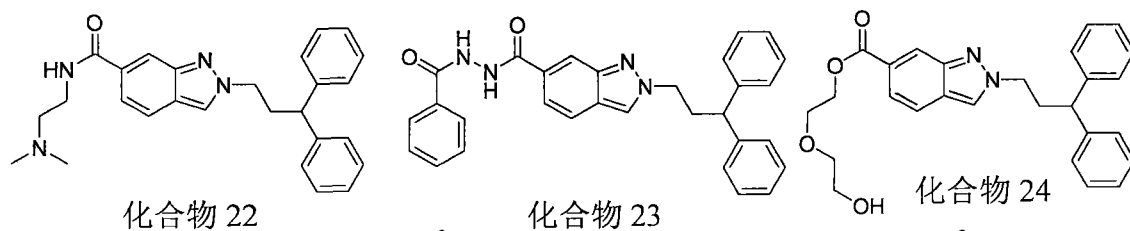
化合物 19

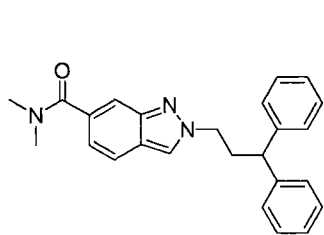


化合物 20

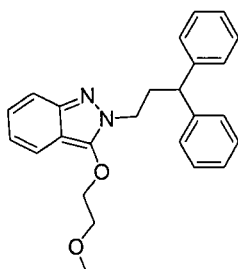


化合物 21

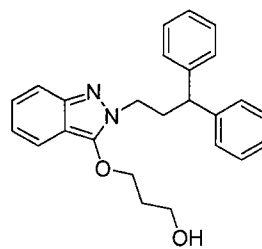




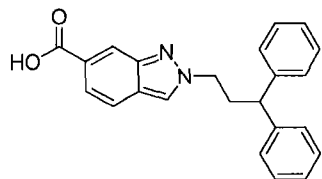
化合物 38



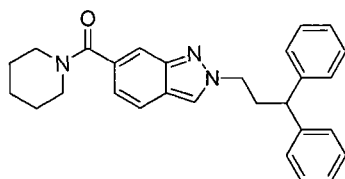
化合物 39



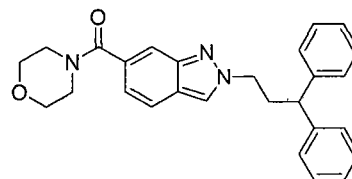
化合物 40



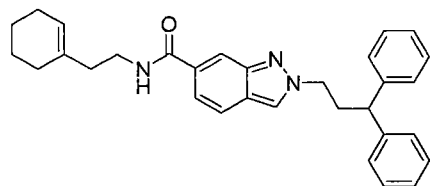
化合物 41



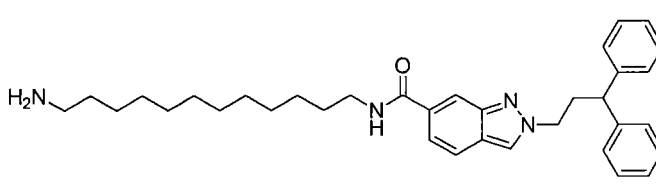
化合物 42



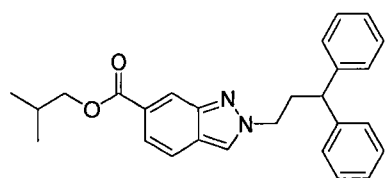
化合物 43



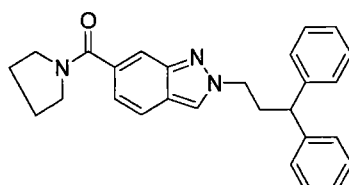
化合物 44



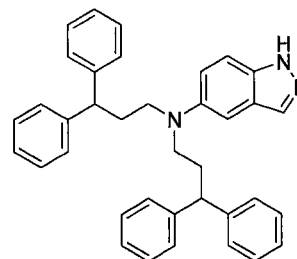
化合物 45



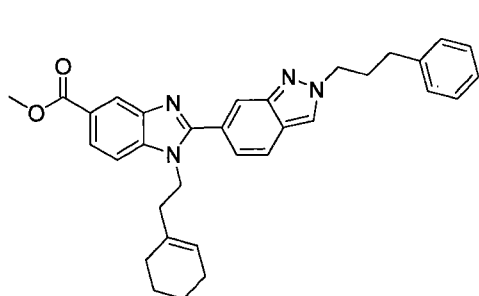
化合物 46



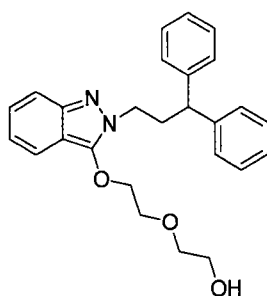
化合物 47



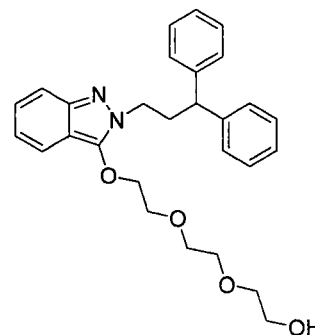
化合物 48



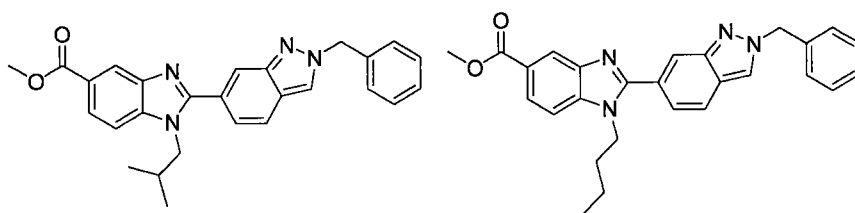
化合物 49



化合物 50

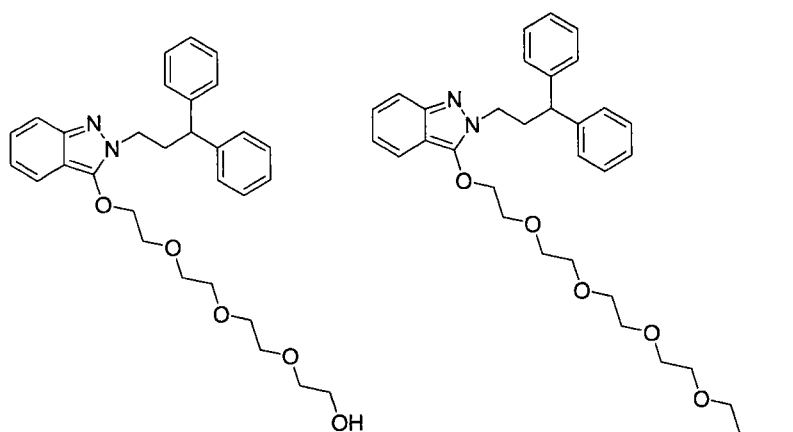


化合物 51



化合物 52

化合物 53



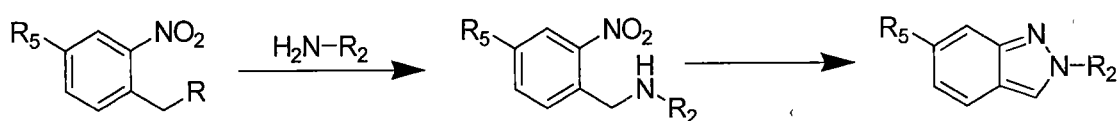
化合物 54

化合物 55

上述吡唑化合物可以通过本领域熟知的方法制备。以下实施例 1-55 将详述化合物 1-55 的实际制备方式。

下述流程图 I 是说明合成某些范例吡唑化合物的典型合成途径。流程图中的  $R_2$  和  $R_5$  可以是上述发明概述部分所述的取代基。

流程图 I



$R =$  卤素

如流程图 I 所示，可首先使含有硝基及卤素取代基的苯与伯胺化合物反应形成仲胺化合物。然后，可在此化合物的硝基及二级氨基之间进行闭环反应，从而形成本发明的吡唑化合物。

由上述方式合成的吡唑化合物，可经由柱层析法、高压液相层析法、或重结晶法等适合的方法进行纯化。

可通过上述合成途径及其它本领域熟知的技术，使用合适之起始物制备

其它的吡唑化合物。在上述方法中的所述步骤之前或之后，可能包含用来加入或去除保护基的步骤，从而最终得以合成出所述吡唑化合物。此外，可以按交替顺序或次序进行不同合成步骤，以制得所需化合物。可用于合成适合的吡唑化合物之合成化学构型转化法以及保护基方法论（保护作用与去保护作用）是本领域熟知的技术。举例而言，包括：R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene 与 P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2<sup>nd</sup> Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); 和 L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)及其后续版本。

本文所述吡唑化合物可包含非芳香性双键及一个或多个非对称中心。因此，其可为外消旋物(racemates)及消旋混合物(racemic mixtures)、单一对映异构体、非对映异构体、非对映异构体的混合物、以及顺式(cis-)或反式(trans-)异构体。所有异构体皆考虑在内。

同时，包含至少一种上述吡唑化合物及药学可接受载体的药物组合物，亦落于本发明范畴中。此外，本发明涵盖将有效剂量的一种或多种吡唑化合物施用于癌症患者的方法。“有效剂量”是指可对接受治疗的主体产生治疗效果的活性吡唑化合物之剂量。如本领域技术人员所知，有效剂量会随着所治疗疾病的种类、给药途径、所用的赋形剂以及与其它治疗相联合的因素而改变。举例而言，每日 5 mg/kg 化合物 1 的剂量，可用于减少癌细胞转移，而每日 50 mg/kg 之剂量，可用于抑制肿瘤生长。

为实行本发明所述之方法，含一种或多种上述吡唑化合物的组合物，可以肠胃外给药、口服给药、经鼻给药、直肠给药、局部 (topically) 给药、或含服给药等方式施用。本文所用的术语“肠胃外给药”是指皮下注射、皮内注射、静脉内注射、肌肉内注射、关节腔内注射、动脉内注射、滑膜内注射、胸腔内注射、鞘内注射、病灶内注射、或颅内注射，以及其它适合的输注技术。

注射用无菌组合物可以是肠胃外给药的无毒稀释剂或溶剂中的溶液或悬浮液，如 1,3-丁二醇溶液。可使用的可接受载体及溶剂为甘露醇(mannitol)、水、林格氏溶液(Ringer's solution)或等渗的氯化钠溶液。除此之外，通常使



用非挥发油作为溶剂或悬浮介质(例如：合成的单甘油酯或双甘油酯)。脂肪酸如油酸及其甘油酯衍生物亦可作为天然的药学上可接受的油而用于制备注射剂，如橄榄油或蓖麻油，特别是其聚氧乙烯化的形式。这些油溶液或悬浮液可包含长链醇类稀释剂或分散剂、羧甲基纤维素、或类似的分散剂。其它常用的表面活性剂，如 Tween 或 Spans、或常用于制造药学上可接受的固态、液态或其他类似的乳化剂或生物利用度增强剂也可用于制剂中。

用于口服给药的组合物可为任何口服剂型，包括胶囊、片剂、乳液与水悬液、分散液与溶液。以片剂为例，常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。润滑剂(如硬脂酸镁)亦常被添入其中。以口服给药的胶囊剂型而言，有效的稀释剂包括乳糖和干燥玉米淀粉。当以水悬液或乳液口服给药时，活性成分可悬浮或溶解于混有乳化剂或悬浮剂的油相中。如果需要，可添加适度的甜味剂、矫味剂或着色剂。

鼻用气雾剂或吸入剂组合物，可根据药物剂型领域中已知的技术进行制备。例如，此组合物可制备为盐溶液，应用苯甲醇或其它适合的防腐剂、增强生物利用度的促吸收剂、碳氟化合物、和/或本领域中已知的其他助溶剂或分散剂。

具有一种或多种活性吡唑化合物的组合物，亦可以以栓剂的方式进行直肠给药。

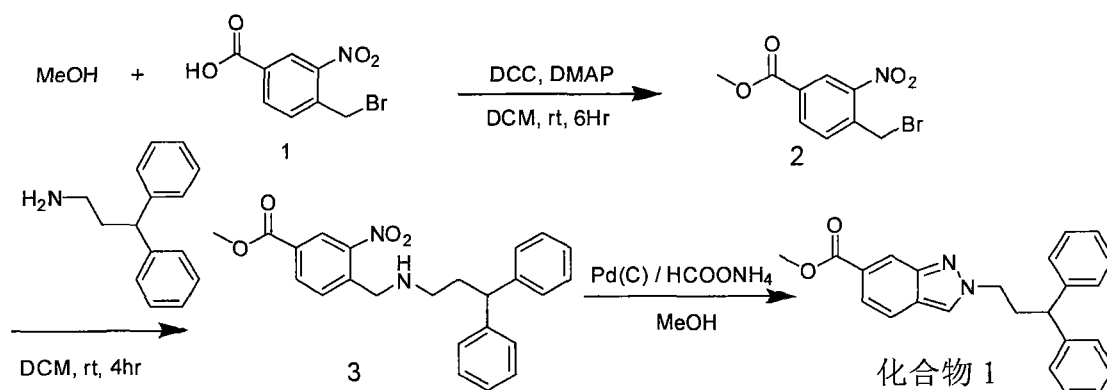
药物组合物中的载体必须为“可接受性”，即其必须与组合物的活性成份兼容(优选能稳定活性成份)，并且不会对待治疗的主体造成伤害。可将一种或多种助溶剂作为传送活性吡唑化合物的药物赋形剂。其它载体的实例包括胶体二氧化硅、硬脂酸镁、纤维素、十二烷基硫酸钠和 D&C 黄色 10 号。

可通过体外和体内试验对上述吡唑化合物在治疗前述疾病中的功效进行初步筛选(见下述实施例 56 及 57)，然后再通过临床试验进行验证。其他方法对本领域普通技术人员也是显而易见的。

下列特定具体实施例仅解释为举例说明性，不以任何方式限制本发明其他部分的范围。可以认为，基于本文的描述，本领域技术人员能够在最大的范围内利用本发明，而无需进一步的详细描述。

实施例 1: 制备化合物 1: 2-(3,3-二苯基丙基)-2H-吡唑-6-羧酸甲酯(methyl

## 2-(3,3-diphenylpropyl)-2H-indazole-6- carboxylate)



在室温下,将 10 ml 二氯甲烷(DCM)中的二环己基碳二亚胺(DCC, 0.95 g, 4.61 mmol, 1.2 当量)溶液滴加到 10 ml 二氯甲烷-甲醇(10%)中的 4-溴甲基-3-硝基-苯甲酸 **1** (1.0 g, 3.84 mmol, 1.0 当量)及 4-二甲氨基甲基吡啶(4-dimethylaminomethyl pyridine, DMAP, 0.020 g, 0.19 mmol, 0.05 当量)的搅拌混合液中。持续搅拌混合液 6 小时,得到 4-溴甲基-3-硝基-苯甲酸甲基酯 **2**。过滤除去生成的二环己基尿素(DCU),并于真空下除去滤液的溶剂。以己烷-乙酸乙酯(15%)作为洗脱剂,利用柱层析法纯化残留物,得到如淡黄色油的酯 **2**。

将 3,3-二苯基-丙胺(1.40 g, 6.64 mmol, 2.0 当量)滴加到 10 ml 二氯甲烷中的酯 **2** (0.91 g, 3.32 mmol, 1.0 当量)溶液中。于室温下持续搅拌 8 小时。通过过滤除去所形成的胺盐后,再以真空除去滤液中的溶剂,得到粗产物 4-[(3,3-二苯基-丙胺)-甲基]-3-硝基-苯甲酸甲酯 **3**。以己烷-乙酸乙酯(25%)作为洗脱剂,利用柱层析法纯化粗产物,得如淡褐色油的酯 **3**。

将 4-[(3,3-二苯基-丙胺)-甲基]-3-硝基-苯甲酸甲酯 **3** (0.81 g, 3.21 mmol)溶解于 10 ml 甲醇,并以甲酸铵(1.26 g, 20.02 mmol, 10 当量)及负载于碳上的钯(162 mg, 20 %)进行处理。于室温下持续搅拌混合物 1 天。通过小栓硅藻土过滤该混合物,并用二氯甲烷清洗后,于真空下除去溶剂,得到粗产物。以己烷-乙酸乙酯(25%)作为洗脱剂,利用柱层析法纯化粗产物,得到如白色固体的化合物 **1**,即 2-(3,3-二苯基-丙基)-2H-吲唑-6-羧酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.53 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75~7.72 (dd,  $J = 8.7, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.69~7.66 (dd,  $J = 8.7, 0.5\text{Hz}$ , 1H), 7.35~7.20 (m, 10H), 4.41 (t,  $J = 6.9\text{ Hz}$ , 2H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (t,  $J = 7.9\text{ Hz}$ , 1H), 2.87~2.80 (q,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ,

2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.56, 148.13, 143.25, 128.68, 127.71, 126.61, 123.65, 123.27, 121.28, 121.18, 120.07, 52.36, 52.13, 48.12, 35.94; IR (cm $^{-1}$ , neat): 3236, 2948, 1713, 1601, 1443, 1269.

MS (EI): m/z 370 ( $\text{M}^+$ ). 以  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$  计算的准确质量为: m/z 370.1681, 实测为 370.1681.

#### 实施例 2-55:制备化合物 2-55

化合物 2-55 的制备类似于实施例 1 所述方法。

#### 实施例 56: KIRA-ELISA 分析

此分析于两个微量滴定板下进行。第一滴定板用于培养表达 VEGF 受体 3 的贴壁细胞系, 并以待测化合物刺激受体。第二滴定板用于捕获可溶的膜受体, 而后使用磷酸化酪氨酸特异性抗体探测磷酸化酪氨酸的含量。

具体而言, 取在 100  $\mu\text{l}$  培养基中的 H928 细胞( $2 \times 10^5$ ), 加入 24 孔平底培养盘的各孔中, 于 5%  $\text{CO}_2$  及 37 $^\circ\text{C}$  下培养过夜。移除上清液后, 将细胞血清饥饿处理 24 小时。将含有待测化合物的培养基加入到各个孔中, 将细胞培养物温育 30 分钟后, 然后以重组 VEGF-C 刺激 15 分钟。移除上清液后, 在各个孔中添加 100  $\mu\text{l}$  的细胞裂解缓冲液, 以裂解细胞并增溶 VEGFR3。细胞裂解缓冲液包含其中含有 50 mM HEPES (Genentech media prep)、0.5% Triton-X 100 (Genentech media prep)、0.01% 硫柳汞(thimerosal)、30 kIU/ml 抑肽酶 (aprotinin, ICN Biochemicals, Aurora, OH), 1 mM 4-(2-氨基乙基)苯磺酰氟盐酸盐 (4-(2-aminoethyl) benzenesulfonyl fluoride hydrochloride, AEBSF; ICN Biochemicals)和 2 mM 原钒酸钠的 150 mM NaCl 溶液。随后, 将培养盘置于盘震荡器(plate shaker, Bellco Instruments Vineland, NJ)上, 使得培养盘各个孔中的物质, 于室温下进行 60 分钟的混合。在溶解细胞的同时, 在 4 $^\circ\text{C}$  下, 使用磷酸盐缓冲液(PBS)中亲和纯化的多克隆抗-VEGFR3 抗体(2.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , affinity-purified polyclonal anti-VEGFR 3, 每孔 100 $\mu\text{l}$ )将 ELISA 微量滴定板(Nunc Maxisorp, Inter Med, Denmark)包被过夜, 将液体轻轻倒到纸巾上, 而后每孔加入 150  $\mu\text{l}$  封闭缓冲液(block buffer, 含 0.5% BSA 及 0.01%硫柳汞的

PBS), 于室温下温和摇动 60 分钟。接着, 使用清洗缓冲液(wash buffer, 含 0.05% Tween 20 及 0.01% 硫柳汞的 PBS)清洗抗 VEGFR3 抗体包被的滴定板两次。将包含已溶 VEGFR3 的裂解液从细胞培养微量滴定管转移至抗 VEGFR3 抗体包被的 ELISA 盘中(每孔 85 $\mu$ l), 并于室温下温和摇动培养 2 小时。利用清洗缓冲液去除未结合的受体。使用稀释缓冲液(dilution buffer, 含 0.5% BSA、0.05% Tween 20、5 mM EDTA、及 0.01% 硫柳汞的 PBS)将生物素化 4G10 (抗磷酸化酪氨酸)稀释至 0.2  $\mu$ g/ml, 取 100  $\mu$ l 至各个孔中。待于室温下培养 2 小时后, 清洗滴定板, 而后加入 100  $\mu$ l 以稀释缓冲液稀释 2000 倍的 HRP-偶联的抗生物素链蛋白(HRP-conjugated streptavidin, Zymed Laboratories, S. San Francisco, CA)。洗除没有结合的抗生物素蛋白后, 向各个孔中加入 100  $\mu$ l 新鲜配制的四甲基联苯胺(tetramethyl benzidine, TMB)底物溶液。反应 10 分钟, 而后向各个孔中添加 100  $\mu$ l 的 1.0 M  $H_3PO_4$ , 停止显色。使用 ELISA 判读器, 测量 450 nm 之吸光值及对照波长 650 nm 之吸光值 ( $A_{450/650}$ )。

将各个待测化合物的抑制效力表示为按下式所计算出来的抑制百分比:  $1 - [(C-A) / (B-A)]$ 。此式中 A 为空白对照组中所测得的磷酸化酪氨酸的基础本底量, B 为仅有 VEGF-C 时所测得的磷酸化酪氨酸的含量, 而 C 为具有待测化合物及 VEGF-C 时所测得的磷酸化酪氨酸的含量。

在以上 55 个化合物中, 对其中 50 个化合物(亦即化合物 1-22, 24-30、32、34-39、41-50 及 52-55)进行了测试。意想不到的, 其中 46 个待测化合物展现对 VEGF 受体 3 有超过 20% 的抑制效力。于此 46 个化合物中, 有 24 个化合物具有超过 50% 的抑制效力, 且 5 个化合物显示超过 75% 的抑制效力。

### 实施例 57 体内分析

在小鼠肿瘤异种移植物上测试化合物 1 抑制肿瘤生长的效力。简要而言, 利用胰蛋白酶进行处理过表达 VEGF-C 的 H928 细胞或 LLC, 使用 PBS 清洗, 而后重新悬浮于 PBS 中。将浓度调整至每 100  $\mu$ l PBS 含  $3 \times 10^6$  个细胞。随后, 将细胞悬浮液经皮下注射入 C57BL/6J 小鼠(7-8 周龄, 每只小鼠带有一个肿瘤)的右腹壁。当移植肿瘤细胞的直径达到 5 mm, 每日通过腹腔注射施用化合物 1 或载体一次。每 2-3 日使用卡尺测量肿瘤的长及宽。肿瘤体积以下式

计算：体积 = 长×宽<sup>2</sup>×0.52。使用学生 t 检验(student's t test)比较肿瘤体积后，P<0.05，因此被视为具有意义。待 8 星期后，使用 CO<sub>2</sub> 箱牺牲小鼠，并收集肿瘤。取出肺及淋巴结，在解剖显微镜下计算肺肿瘤结的数目，以此作为肿瘤细胞转移分析(肺癌细胞转移肿瘤之定量分析，Quantitative analysis of lung metastatic nodules)。化合物 2 以相同的步骤进行测试。

### 其他实施方案

本说明书中公开的所有特征可任意结合。本说明书中公开的各个特征可被取代为获得相同、相等或类似目的其它特征。因此除非有说明，否则所公开的各个特征仅作为一系列相同或类似特征的示例。

经由上述说明，本领域普通技术人员可轻易了解本发明的必要特征，并可在不背离本发明之精神及范畴下进行不同的改变及修饰，以适应不同用途或情形。因此，其它实施方案同样在下述权利要求书的范畴中。