



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201038554 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：099108544

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 03 月 23 日

(51)Int. Cl.：

*C07D401/14 (2006.01)*

*C07D401/12 (2006.01)*

*A61K31/455 (2006.01)*

*A61K31/444 (2006.01)*

*A61K31/4545(2006.01)*

*A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2009/03/24 法國 0901365

(71)申請人：賽諾菲 安萬特公司(法國) SANOFI-AVENTIS (FR)

法國

(72)發明人：艾諾根 傑洛米 ARIGON, JEROME (FR)；伯哈特 克勞德 BERNHART, CLAUDE

(FR)；伯耶博菴 瑪恩熙芙 BOUABOULA, MONSIF (FR)；康柏特 羅曼

COMBET, ROMAIN (FR)；希拉雷特 桑德恩 HILAIRET, SANDRINE (FR)；傑格

翰 莎米爾 JEGHAM, SAMIR (TN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 62 頁

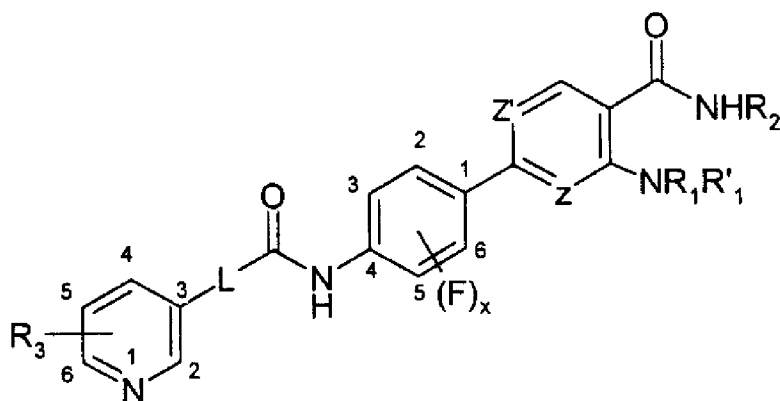
(54)名稱

菸鹼醯胺衍生物，其製備及其治療應用

NICOTINAMIDE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR THERAPEUTIC APPLICATION

(57)摘要

本發明係關於一種菸鹼醯胺衍生物、包含其等之組合物及其等特定言之作為抗癌藥物之治療應用。本發明亦係關於一種製備此等化合物之方法及一些中間產物。



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201038554 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：099108544

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 03 月 23 日

(51)Int. Cl.：

*C07D401/14 (2006.01)*

*C07D401/12 (2006.01)*

*A61K31/455 (2006.01)*

*A61K31/444 (2006.01)*

*A61K31/4545(2006.01)*

*A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2009/03/24 法國 0901365

(71)申請人：賽諾菲 安萬特公司(法國) SANOFI-AVENTIS (FR)

法國

(72)發明人：艾諾根 傑洛米 ARIGON, JEROME (FR)；伯哈特 克勞德 BERNHART, CLAUDE

(FR)；伯耶博菴 瑪恩熙芙 BOUABOULA, MONSIF (FR)；康柏特 羅曼

COMBET, ROMAIN (FR)；希拉雷特 桑德恩 HILAIRET, SANDRINE (FR)；傑格

翰 莎米爾 JEGHAM, SAMIR (TN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 62 頁

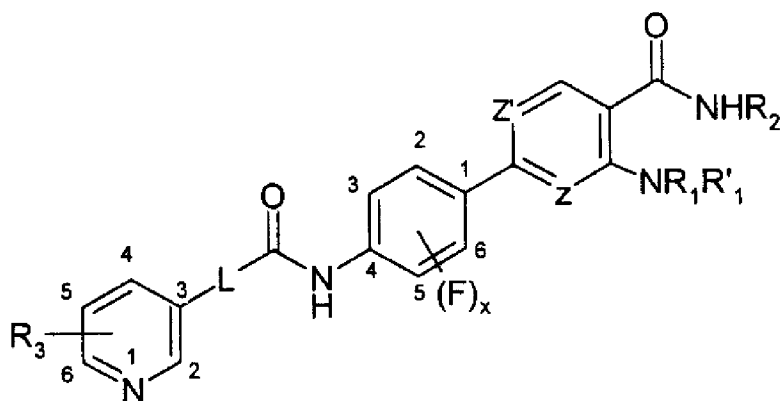
(54)名稱

菸鹼醯胺衍生物，其製備及其治療應用

NICOTINAMIDE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR THERAPEUTIC APPLICATION

(57)摘要

本發明係關於一種菸鹼醯胺衍生物、包含其等之組合物及其等特定言之作為抗癌藥物之治療應用。本發明亦係關於一種製備此等化合物之方法及一些中間產物。



(I)

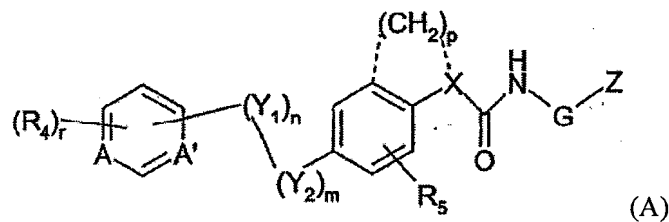
## 六、發明說明：

## 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種菸鹼醯胺衍生物、包含其等之組合物及其等特定言之作為抗癌藥物之治療應用。本發明亦係關於一種製備此等化合物之方法及一些中間產物。

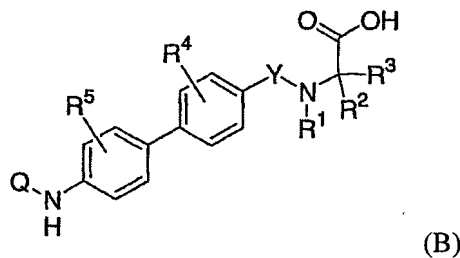
## 【先前技術】

國際申請案 WO 2005/051366 描述如通式 (A) 之化合物：



其中 Z 表示苯基或氫苄基而非吡啶基。

國際申請案 WO 2007/016538 描述如通式 (B) 之化合物：



其中 Q 可表示  $R_{13}-NR_{12}-C(=O)-$  基團， $R_{13}$  可係 2-、3- 或 4-吡啶基， $R_4$  及  $R_5$  表示氫原子或烷基、烷氧基、-OH、-CF<sub>3</sub> 或 -CN 基團。此等化合物可用於治療肥胖症。

## 【發明內容】

所使用之定義

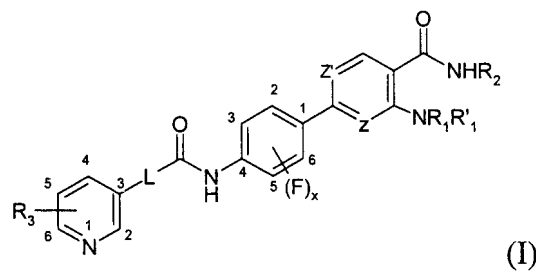
於本發明之全文中：

- 原子應理解為意指：氟、氯、溴或碘原子；
- 基應理解為意指：藉由將一氫原子自烷烴移除而獲得之

包含 1 至 6 個碳原子 (較佳 1 至 4 個碳原子) 之飽和脂族烴基。該烷基可為直鏈或支鏈。以實例之方式可提及甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、2,2-二甲基丙基或己基。

- 氧基應理解為意指：O-烷基，其中該烷基係如上所定義；
- 烷基應理解為意指：包含 3 至 8 個碳原子且涉及的所有碳原子係呈環狀結構之環狀烷基。藉由實例方式可提及環丙基、環丁基、環戊基或環己基；
- 環烷基應理解為意指：環中包含至少一個與形成環之碳原子連接之至少一個雜原子 (O、S、N) 之環烷基。藉由實例方式可提及吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基或 N-(C<sub>1</sub> 至 C<sub>4</sub> 烷基) 哌嗪基、氮雜環庚烷基、硫代嗎啉基、1-側氧基硫代嗎啉基或 1,1-二側氧基硫代嗎啉基。

根據第一態樣，本發明之一主題係式 (I) 之化合物：



其中：

- Z 及 Z' 表示 N 或 CH；
- x 係 1 或 2 之整數，其表示附著於中心苯基核之氟原子之數目；
- L 表示 -CH=CH- 或 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH- 基團，其中 NH 基團係附

著於  $C=O$  且  $n$  係 0、1 或 2 之整數；

- $R_1$  表示氫原子或 ( $C_1$  至  $C_6$ ) 烷基、( $C_3$  至  $C_6$ ) 環烷基或苯基；
- $R'_1$  表示氫原子或 ( $C_1$  至  $C_6$ ) 烷基；
- $R_2$  表示：
  - ( $C_3$  至  $C_6$ ) 環烷基；
  - ( $C_1$  至  $C_6$ ) 烷基，其視情況由以下取代：
    - 一或多個羥基或 ( $C_1$  至  $C_4$ ) 烷氧基；
    - $-NR_aR_b$  基團，其中  $R_a$  及  $R_b$  彼此獨立地表示氫原子或 ( $C_1$  至  $C_6$ ) 烷基或與其等連接之氮原子一起形成視情況於環中包含  $q=0$ 、1 或 2 之  $-S(O)_q-$ 、或  $-NH-$  或  $-N(C_1$  至  $C_4$  烷基)-，且視情況由選自  $-OH$ 、( $C_1$  至  $C_4$ ) 烷氧基或 ( $C_1$  至  $C_4$ ) 烷基之一或多個，當有數個時，彼此相同或不同的取代基取代之 ( $C_4$  至  $C_6$ ) 雜環烷基；

- $R_3$  表示選自氫原子、氟原子、( $C_1$  至  $C_4$ ) 烷基或  $-NR_cR_d$  之吡啶核之至少一個取代基，其中  $R_c$  及  $R_d$  表示氫原子或 ( $C_1$  至  $C_4$ ) 烷基。

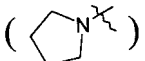
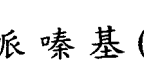
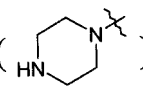
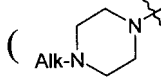
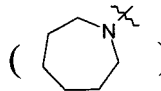
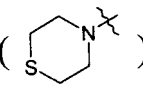
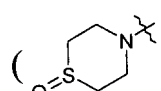
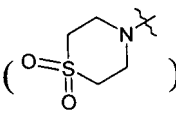
$R_1$  表示氫原子、( $C_1$  至  $C_6$ ) 烷基、( $C_3$  至  $C_6$ ) 環烷基、例如環丙基，或苯基。 $R'_1$  表示氫原子或 ( $C_1$  至  $C_6$ ) 烷基。更具體而言， $R'_1$  表示氫原子。 $R_1$  及 / 或  $R'_1$  可選自表 I 所示之彼等物。

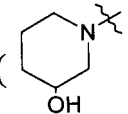
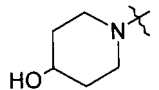
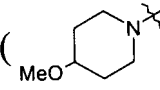
$R_2$  表示：

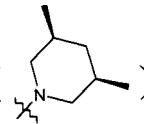
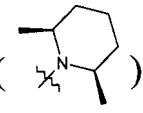
- ( $C_3$  至  $C_6$ ) 環烷基，如 (例如)，環丙基或環戊基；

- (C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基，其視情況由如下取代：

- 一或多個-OH或(C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>)烷氧基，例如甲氧基；
- -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>，其中R<sub>a</sub>及R<sub>b</sub>彼此獨立地表示氫原子或(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基或與其等連接之氮原子一起形成視情況於環中包含q=0、1或2之-S(O)<sub>q</sub>-或-NH-或-N(C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>烷基)-之(C<sub>4</sub>至C<sub>6</sub>)雜環烷基。較佳地，q=1或2。

由R<sub>a</sub>及R<sub>b</sub>形成之雜環烷基可為，例如吡咯啉基()、哌啉基()、哌嗪基()或N-(C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>烷基)哌嗪基()、特定言之N-甲基哌嗪基、氮雜環庚烷基()、硫代嗎啉基()、1-側氧基硫代嗎啉基()或1,1-二側氧基硫代嗎啉基()。

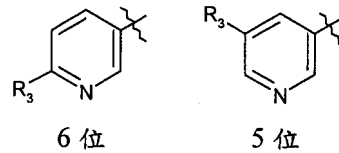
由R<sub>a</sub>及R<sub>b</sub>形成之雜環烷基可視情況由選自：-OH；(C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>)烷氧基，例如甲氧基；或(C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>)烷基，例如甲基之一或多個，當有數個時，彼此相同或不同的取代基取代。因此，經取代之雜環烷基可為3-羥基哌啉基()或4-羥基哌啉基()、4-甲氧基哌啉基()、順式-3,5-二

甲基哌啉基()或順式-2,6-二甲基哌啉基()。

R<sub>2</sub>可選自表1所述之彼等物中之一者。

吡啶核可包含選自氫原子、氟原子、(C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>)烷基或-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>之1至4個R<sub>3</sub>取代基，其中R<sub>c</sub>及R<sub>d</sub>表示氫原子或

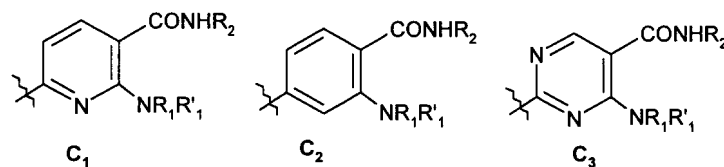
(C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>)烷基。R<sub>3</sub>可選自表I所述之彼等物。較佳地，R<sub>3</sub>係於吡啶核之5及/或6位。較佳地，R<sub>3</sub>取代基之數目等於1及/或R<sub>3</sub>係於吡啶核之5或6位，如下所示：



R<sub>3</sub>更佳係於6位。R<sub>3</sub>更佳表示氫原子或-NH<sub>2</sub>。

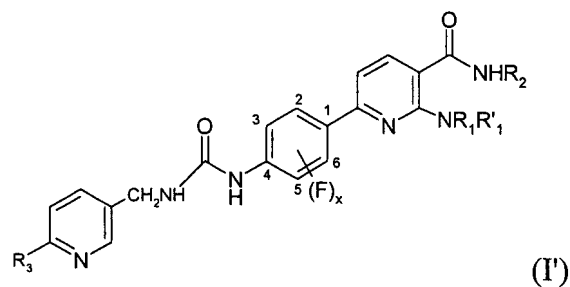
L表示-CH=CH-或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH-基團，其中NH基團係附著於C=O且n係0、1或2之整數。較佳地，n等於1。L可為表I所述之彼等物中之一者。於L表示-CH=CH-基團之情況中，較佳者係E異構體而非Z異構體。

Z及Z'表示N或CH。例如，Z及Z'可各自表示N及CH、CH及CH或N及N：



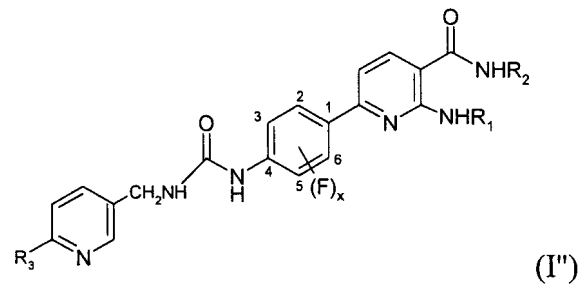
x係1或2之整數，其表示附著於中心苯基核之氟原子之數目。較佳地，x為1。

選出如式(I')之亞基：



其中R<sub>1</sub>、R'<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及x係如上所定義。

選出如式(I'')之亞基：



其中  $R_1$  表示 ( $C_1$  至  $C_4$ ) 烷基， $R_2$  表示視情況由  $-NR_aR_b$  取代之 ( $C_1$  至  $C_6$ ) 烷基，其中  $R_a$  及  $R_b$  與其等連接之氮原子一起形成視情況於環中包含  $q=0$ 、 $1$  或  $2$  之  $-S(O)_q-$  或  $-NH-$  或  $-N(C_1$  至  $C_4$  烷基)- 之 ( $C_4$  至  $C_6$ ) 雜環烷基，且  $R_3$  及  $x$  係如上所定義。更具體而言， $x$  為  $1$ 。更具體而言， $x$  為  $1$  且氟原子係於  $3$  位。

於為本發明之主題之化合物中，可提及表 I 中之彼等物。

本發明之化合物，包括於實例中給出之化合物，可以鹼或與酸之加成鹽之形式存在。此等加成鹽亦屬於本發明。此等鹽較佳係由醫藥上可接受的酸製備，然而例如用於純化或分離化合物之其他酸之鹽亦屬於本發明。根據本發明之化合物亦可以水合物或溶劑合物之形式，即，以與一或多個水分子或與溶劑之組合或締合之形式存在。此等水合物及溶劑合物亦屬於本發明。

該等化合物可包含一或多個非對稱碳原子。因此，其等可以對映異構體或非對映異構體之形式存在。此等對映異構體及非對映異構體及其等混合物係屬於本發明。

根據本發明，包含胺或氮原子之化合物之 N-氧化物亦屬

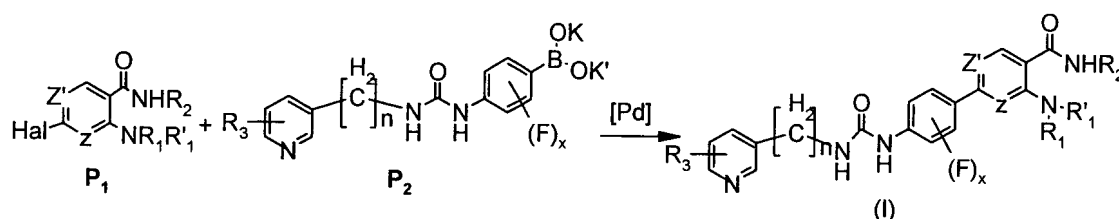
於本發明。

根據第二態樣，本發明之主題係一種製備本發明之化合物及一些反應中間產物之方法。

$L=-(CH_2)_nNH-$ 之式(I)或(I')之化合物之製備

此等化合物可根據以下反應圖1-3中之一者製得。

反應圖1



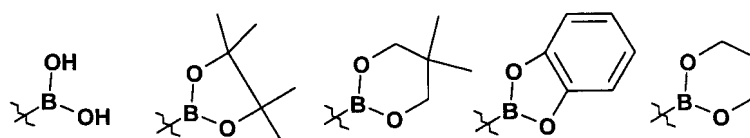
反應圖1

$P_1$ 與 $P_2$ 進行Suzuki型偶合。 $Hal$ 表示鹵原子(氯、溴、碘)。該偶合係於鈀(呈(0)或(II)氧化態)錯合物存在下於鹼性介質中進行。該錯合物可為，例如， $Pd(PPh_3)_4$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $PdCl_2(dppf)$ 或雙[二(第三丁基)(4-二甲基胺苯基)膦]二氯鈀(II)。最常用的錯合物係鈀(0)錯合物。該鹼可為，例如， $K_2CO_3$ 、 $NaHCO_3$ 、 $Et_3N$ 、 $K_3PO_4$ 、 $Ba(OH)_2$ 、 $NaOH$ 、 $KF$ 、 $CsF$ 、 $Cs_2CO_3$ 等。該偶合可於醚性溶劑與醇之混合物，例如二甲氧基乙烷(DME)/乙醇混合物中進行；亦可為甲苯/水混合物。溫度係介於50與 $120^\circ C$ 之間。於某些情況中，反應時間甚長(參見實例1.3)。

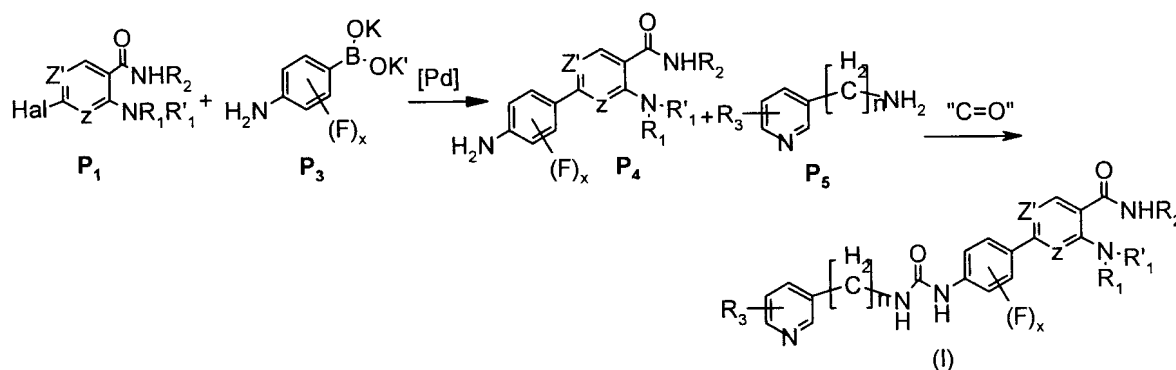
關於Suzuki偶合、操作條件及可使用之鈀錯合物之進一步細節將參見：N. Miyaura與A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483; A. Suzuki之"Metal-catalyzed cross-coupling

reactions"; Diederich, F.與 Stang, P.J., Editors, Wiley-VCH; Weinheim, Germany, 1998, 第2章, 49-97; Littke, A與 Fu, G., Angew. Chem. Int. Ed., 1999, 38, 3387-3388及 Chemler, S. R. Angew. Chem. Int. Ed., 2001, 40, 4544-4568。

K及K'表示氫原子、烷基或芳基，其等視情況彼此連接與硼原子及兩個氧原子一起形成視情況經至少一個(C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>)烷基取代或經由該環之兩相鄰碳原子視情況與苯基稠合之5-至7-員環。例如，可利用以下基團中之一者：

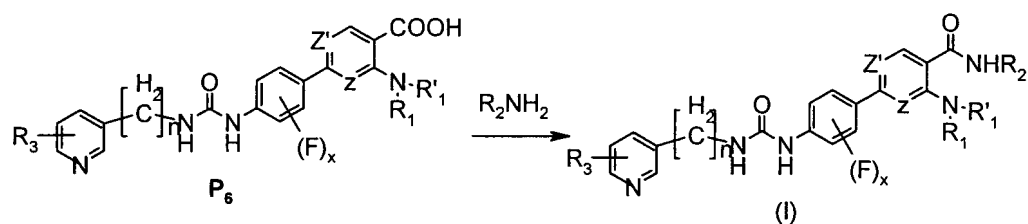


反應圖 2

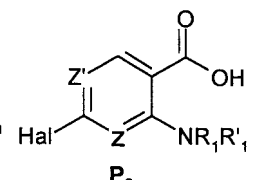


根據反應圖 2，P<sub>1</sub>與P<sub>3</sub>進行Suzuki偶合(參見上述)，以獲得P<sub>4</sub>，並隨後於可引入「C=O」單元之製劑(例如光氣、三光氣或碳酸N,N'-二琥珀醯亞胺基碳酸酯DSC)存在下使P<sub>4</sub>與P<sub>5</sub>反應。可引入「C=O」之反應較佳係於鹼，如(例如)三乙胺存在下且在介於-5°C與周圍溫度之間的溫度下進行。該溶劑可為THF。參見實例1.4。

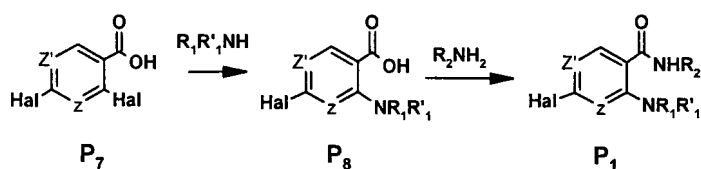
反應圖 3



根據反應圖 3，式 (I) 之化合物係藉由自 P<sub>6</sub> 與胺 R<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 或此胺之鹽，例如鹽酸鹽 (參見實例 3.2) 起始之醯胺化反應獲得。該醯胺化反應較佳係於酸活化劑 (亦稱為偶合劑)，如 (例如)，(苯并三唑-1-基氧) 三(二甲基胺基) 磷六氟磷酸鹽 (或 BOP、CAS 編號 56602-33-6，亦可參見 B. Castro 及 J.R. Dormoy, *Tetrahedron Letters*, 1975, 16, 1219) 存在下進行。該反應較佳係於鹼 (如三乙胺) 存在下，於周圍溫度下，於諸如四氫呋喃 (THF) 或二甲基甲醯胺 (DMF) 之溶劑中進行。

就其一部份而言，P<sub>6</sub> 係藉由 P<sub>2</sub> 與如式  之 P<sub>8</sub> 化合物之根據與反應圖 1 相似之反應圖之偶合反應獲得。

### P<sub>1</sub> 之製備



反應圖 4

P<sub>8</sub> 係藉由式 R<sub>1</sub>R'<sub>1</sub>NH 之胺單取代酸 P<sub>7</sub> 獲得。於芳族胺之情況中，該反應可於周圍溫度下及於如醇或水之質子溶

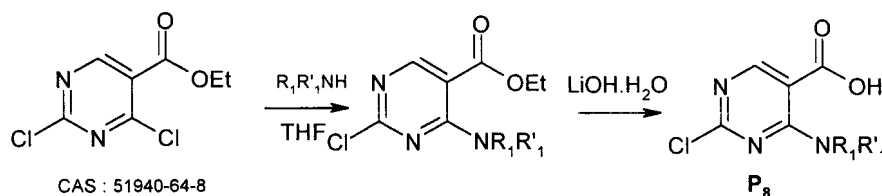
劑，或於如 THF 之非質子性溶劑中進行。於苯胺之情況中，添加如 LiHMDS( $((\text{CH}_3)_3\text{Si})_2\text{NLi}$ ) 之強鹼，且該反應係於熱條件下進行。該單取代描述於 FR 2917412 之 14 與 15 頁中，於  $Z=\text{N}$  且  $Z'=\text{CH}$  之情況中，但可應用於其他  $Z/Z'$  組合。亦可參見實例 1.1。

$Z=\text{N}$ ， $Z'=\text{CH}$ ： $P_7$  係 2,6-二鹵菸鹼酸，例如，市售 2,6-二氯菸鹼酸(參見實例 1.1)；

$Z=\text{N}$ ， $Z'=\text{N}$ ： $P_7$  係 2,4-二鹵嘓啶羧酸，例如市售 2,4-二氯嘓啶羧酸(CAS 編號 37131-89-8)；

$Z=\text{CH}$ ， $Z'=\text{CH}$ ： $P_7$  係 2,4-二鹵苯甲酸，例如市售 2,4-二氯苯甲酸(CAS 編號 50-84-0)。

於  $Z$  及  $Z'$  兩者表示  $\text{N}$  且  $\text{Hal}$  表示氯原子之情況中， $P_8$  亦可自市售化合物 2,4-二氯-5-嘓啶羧酸乙酯獲得：



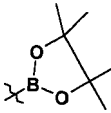
反應圖5

利用隨後轉化為酸官能基之酯官能基之反應圖 5 亦可應用於  $Z=\text{N}$  且  $Z'=\text{CH}$  之情況：參見 Chem. Pharm. Bull, 2000, 48(12), 1847-1853 中之條件(表 1 及 2 之反應)。

$P_1$  係藉由利用胺  $\text{R}_2\text{NH}_2$  或此胺之鹽，例如鹽酸鹽醯胺化酸  $P_8$  獲得。該醯胺化反應較佳可於酸活化劑(亦稱為偶合劑)，如(例如)(苯并三唑-1-基氧)三(二甲基胺基)磷六氟磷酸鹽(或 BOP, CAS 編號 56602-33-6, 參見 Castro, B. 及

Dormoy, J.R., Tetrahedron Letters, 1975, 16, 1219)存在下進行。該反應較佳係於鹼(如三乙胺)存在下,於周圍溫度下,在諸如四氫呋喃(THF)或二甲基甲醯胺(DMF)之溶劑中進行。參見實例1.2。

### P<sub>3</sub>之製備

其中K及K'形成以下基團  之化合物P<sub>3</sub>係於市面出售或可根據氟化溴苯胺與聯硼酸頻哪醇酯之間的偶合反應製備,該聯硼酸頻哪醇酯描述於WO 2007/064931之第150至151頁之反應圖2中:3-F(4-胺基-3-氟苯基二羥硼酸頻哪醇酯,CAS編號819058-34-9,Boron Molecular Inc.,PO Box 12592,Research Triangle Park,NC 27709);2-F(4-胺基-2-氟苯基二羥硼酸頻哪醇酯,CAS編號819057-45-9,Boron Molecular,描述於WO 2007/064931之第185頁);2-F、5-F(CAS編號939807-75-7,描述於WO 2007/064931之第184頁之化合物);3-F、5-F(CAS編號939968-08-8,描述於WO 2007/064931之第182頁)。

其中K及K'表示氫原子之化合物P<sub>3</sub>可藉由Tetrahedron Letters, 2003, 44, 7719-7722中所描述之反應由氟化溴苯胺製備。

### P<sub>2</sub>之製備

化合物P<sub>2</sub>係於可引入「C=O」單元之製劑存在下,根據上述反應由化合物P<sub>3</sub>與P<sub>5</sub>獲得。

### 化合物R<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>

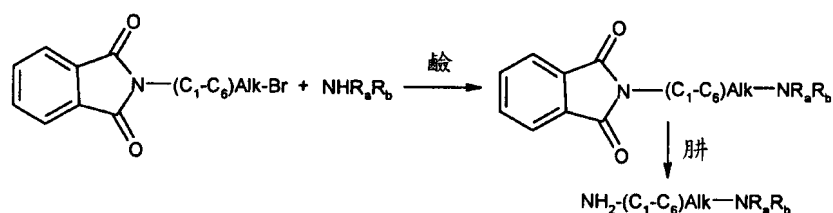
胺  $R_2NH_2$  係市售產品或已描述於公開文獻中之產品；例如：

- 1-(2-胺乙基)哌啶：CAS 編號 27578-60-5，描述於 Justus Liebig's Annalen der Chemie，1950，566，210-44，以 ACROS 出售；
- 1-哌啶丙胺：CAS 編號 3529-08-6，描述於 Bioorganic & Med. Chem. Lett.，2006，16(7)，1938-1940；
- 1-哌啶丁胺：CAS 編號 74247-30-6，描述於 Bioorganic & Med. Chem. Lett.，2006，16(7)，1938-1940；
- 1-(2-胺乙基)-4-哌啶酚：CAS 編號 129999-60-6，描述於 J. Med. Chem.，2005，48(21)，6690-6695，及 WO 2005/061453 之第 17 頁(參照實例 10)；
- 1-(2-胺乙基)-3-哌啶酚：CAS 編號 847499-95-0，描述於 J. Med. Chem.，2005，48(21)，6690-6695，及 WO 2005/061453 之第 16 頁(參照實例 8)；
- 2-(4-甲氧基-1-哌啶基)乙基胺：CAS 編號 911300-69-1，描述於 J. Med. Chem.，2007，50(20)，4818-4831；
- 吡咯啶乙胺：CAS 編號 7154-73-6，描述於 Anales de Quimica，1974，70(9-10)，733-737，由 International Laboratory Ltd，1067 Sneath Ln，San Bruno，CA94066，USA 出售；
- 1-哌嗪乙胺：CAS 編號 140-31-8，描述於 EP 151232；
- 氮雜環庚烷-1-基乙胺：CAS 編號 51388-00-2，描述於 Anales de Quimica，1974，70(9-10)，733-737；
- 2-(1,1-二氧代硫嗎啉-4-基)乙胺：CAS 編號 89937-52-0，

由 Intern. Lab. Ltd 出售；

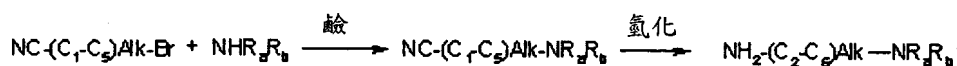
- N-(2-胺乙基)硫嗎啉1-氧化物：CAS 編號 1017791-77-3，由 Sinova Inc.，3 Bethesda Metro Center，Suite 700，Bethesda，MD，20814，USA 出售。

反應圖 6 描述一種製造化合物之方法，該化合物中  $R_2$  表示由  $-NR_aR_b$  取代之  $(C_1$  至  $C_6)$  烷基，其中  $R_a$  及  $R_b$  與其等連接之氮原子一起形成視情況在環中包含  $q=0$ 、1 或 2 之  $-S(O)_q-$  或  $-NH-$  或  $-N(C_1$  至  $C_4$  烷基)-之  $(C_4$  至  $C_6)$  雜環烷基，該方法之靈感來自 Bioorg. Med. Chem.，2007，15，365-373 之反應圖 3 或 Bioorg. Med. Chem. Lett.，2008，18，1378-1381 之反應圖 2：



反應圖 6

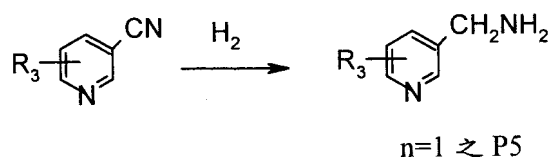
反應圖 6' 描述之另一方法之靈感來自 Bioorg. Med. Chem. Lett.，2006，16，1938-1940 之圖 2：



反應圖 6'

### 化合物 $P_5$

$P_5$  可自市面購置或根據熟習本項技術者已知之方法製備。可利用，例如，氰基化合物之氫化反應以獲得  $n=1$  之  $P_5$ ：



反應圖7

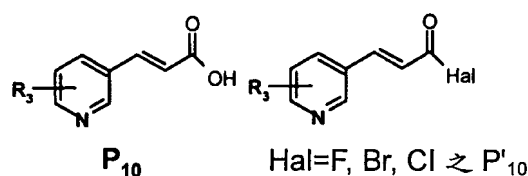
氫化條件可係描述於 WO 00/46179 之實例 19 及 20 或 Synlett, 2001, 10, 1623-1625 中之彼等條件。

化合物 3-吡啶甲胺 (CAS 編號 3731-52-0)、3-(2-胺乙基)吡啶 (CAS 編號 20173-24-4)、2-胺基-5-胺甲基吡啶 (CAS 編號 156973-09-0)、2-甲基-5-胺甲基吡啶 (CAS 編號 56622-54-9)、3-甲基-5-胺甲基吡啶 (CAS 編號 771574-45-9)、2-(BOC-胺基)-5-(胺甲基)吡啶 (CAS 編號 187237-37-2) 及 2,5-二胺基吡啶 (CAS 編號 4318-76-7) 為市售產品。2-胺基-5-胺甲基吡啶亦可根據 EP 0607804 製備。5-胺甲基-2-(二甲胺基)吡啶 (CAS 編號 354824-17-2) 可自市面購置或可根據 J. Agr. Food Chem., 2008, 56(1), 204-212 製備。2-胺基-3-甲基-5-胺甲基吡啶 (CAS 編號 187163-76-4) 可藉由胺官能基由 BOC 雙保護之化合物 6-胺基-5-甲基菸鹼腈 (CAS 編號 183428-91-3) 之催化氫化反應獲得。6-甲胺基-3-吡啶甲腈 (CAS 編號 261715-36-0) 之催化氫化反應可獲得 2-甲胺基-5-胺甲基吡啶。

呈鹽酸鹽形式之 5-胺甲基-2-(二甲胺基)吡啶 (CAS 編號 779324-37-7) 及 5-胺甲基-2-(二甲胺基)吡啶 (CAS 編號 354824-17-2) 之製備亦描述於 WO 2007/044449 之第 106 頁 (實例 207 及 208)。

#### L=-CH=CH-之式 (I) 化合物之製備

此等化合物係藉由  $P_4$  與酸  $P_{10}$  或衍生自  $P_{10}$  之醯基鹵之間的醯胺化反應獲得。利用  $P_{10}$  之醯胺化反應較佳可於例如 BOP 之酸活化劑存在下進行。

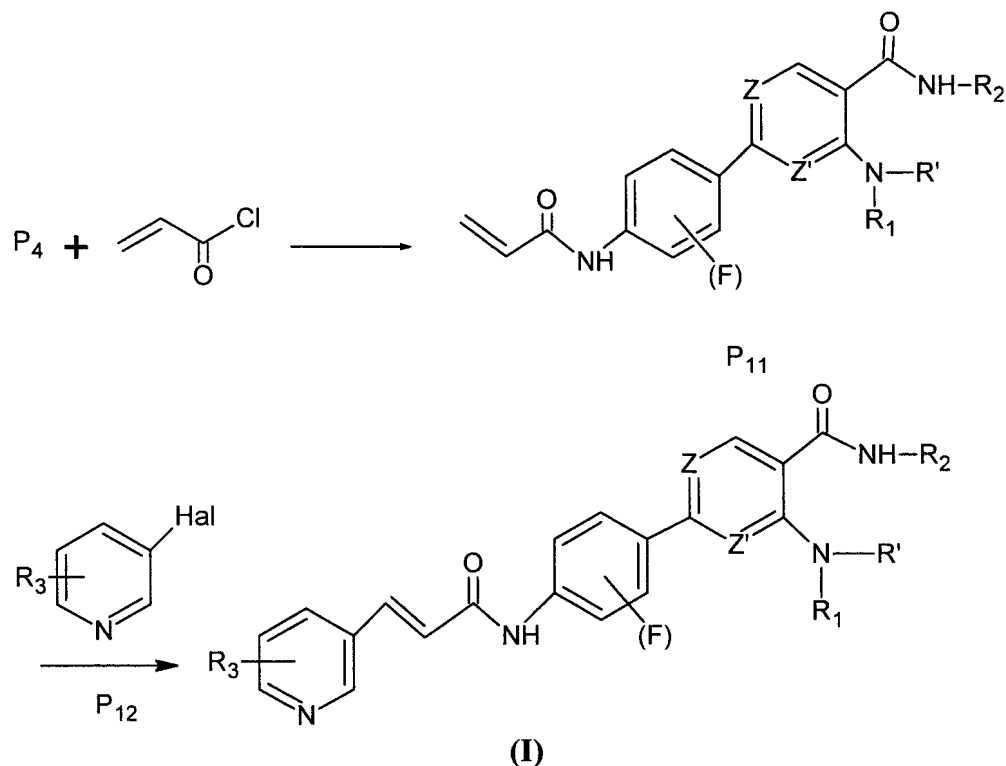


$P_{10}$  可自市面購置或根據熟習本項技術者已知之方法製備。例如，反式-3-(3-吡啶基)丙烯酸係由 Sigma-Aldrich 出售。(6-胺基吡啶-3-基)丙烯酸 (CAS 編號 234098-57-8，化合物 E：CAS 編號 167837-43-6) 係描述於 J. Med. Chem.，2002，45(15)，3246-3256 (參見反應圖 4) 中。 $P_{10}$  可根據 J. Med. Chem.，2002，45(15)，3246-3256 之教義自溴苯胺及丙烯酸製備。亦可利用溴苯胺與丙烯酸烷基酯進行偶合並隨後皂化酯官能基以產生酸官能基 (在此方面上，參見描述於 US 2008269220 之 [483] 節或 EP1726580 之 [354] 節中之可製備 (6-胺基吡啶-3-基) 丙烯酸之方法)。

亦可根據 J. Org. Chem.，1998，63，8785-8789，自相應的  $\beta$ -甲醯基吡啶或另根據 J. Med. Chem.，1989，32(3)，585-93 自 2-氯-5-硝基吡啶製備  $P_{10}$ 。醯基鹵  $P'_{10}$  係藉由熟習本項技術者已知之反應自酸  $P_{10}$  與醯化劑，如 (例如)  $\text{SOCl}_2$  或  $(\text{COCl})_2$  獲得。

此等化合物亦可根據以下反應圖 8 製備：

反應圖 8

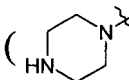
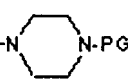


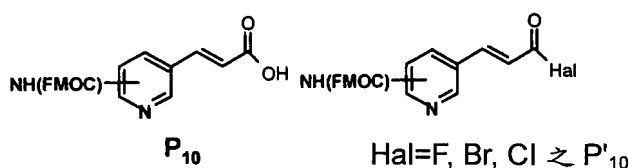
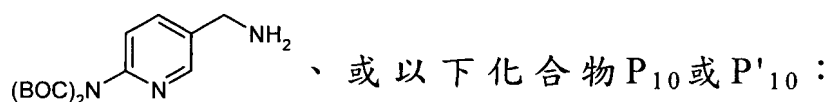
根據反應圖 8，P<sub>4</sub>係與丙烯醯氯於例如三乙胺之鹼存在下，及在介於 0°C 與周圍溫度之間的溫度下反應，以形成 P<sub>11</sub>。該溶劑可為二氯甲烷(DCM)(參見實例 4.1)。

P<sub>11</sub>隨後與 P<sub>12</sub>(Hal 表示鹵原子)於鈀錯合物，例如 Pd(OAc)<sub>2</sub>、三(鄰甲苯基)膦及鹼，例如二異丙基乙胺存在下反應。溶劑可例如為丙腈。溫度係介於周圍溫度與溶劑之回流溫度之間。

### 第一或第二胺官能基之保護

於至少一個階段中，需使用保護基(PG)以保護一或多種化學官能基，特定言之第一或第二胺官能基。例如，當 R<sub>a</sub> 及 R<sub>b</sub> 兩者表示氫原子時，就 R<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 而言，反應圖 3 之醯胺化係利用 H<sub>2</sub>N-(C<sub>1</sub>至 C<sub>6</sub>)烷基-NH-PG 化合物，此處 PG 較佳表示 BOC(第三丁氧基羰基)。同樣地，當由 R<sub>a</sub> 及 R<sub>b</sub> 形成之雜

環烷基表示哌嗪基()時，其-NH-官能基較佳係利用以下化合物  $R_2NH_2$  之  $NH-(C_1-C_6)$  烷基-N--PG 保護，此處 PG 較佳表示 BOC。同樣地，當  $R_3$  表示  $-NH_2$  或  $-NHR_c$  時，胺官能基可較佳由一或兩個 PG 基團，較佳 BOC 或 FMOC(9-芴甲基胺基甲酸酯)保護。可利用，例如，以下化合物  $P_5$ ：



該(等)化學官能基係隨後藉由(最終或中間)去保護階段獲得，其條件係根據該(等)經保護之官能基之屬性及其所使用之保護基團確定。就胺官能基之保護基團而言，可參照 T.Greene, Wiley, 4<sup>th</sup> 版, ISBN=978-0-471-69754-1, 具體第 7 章之「Protective Groups in Organic Synthesis」。於  $-NH_2$  或  $-NH-$  官能基係由 BOC 保護之情況中，去保護階段係於利用，例如，HCl 或三氟乙酸(TFA)之酸性介質中進行。因此，若適宜，則獲得相關鹽(鹽酸鹽或三氟乙酸鹽)。

### 鹽之製備

鹽係於如上所述之去保護階段期間或另藉由酸與呈鹼形式之化合物接觸而獲得。

於以上反應圖中，未描述其製備方法之起始化合物及反應物可自市面購得或依文獻中描述或另根據本文所描述或熟習本項技術者已知之方法製備。熟習本項技術者亦可自

以下描述之實例中出示之操作條件獲得靈感。

### N-氧化物之製備

包含胺或氮原子之化合物之N-氧化物係根據熟習本項技術者已知之方法，藉由胺與有機過酸，如過乙酸、三氟過乙酸、過苯甲酸或過苯甲酸衍生物，如3-氯過苯甲酸，在介於0°C與90°C之間的溫度，較佳於低於50°C之溫度下之反應製備。

根據第3態樣，本發明係關於一種包含如上定義化合物與醫藥上可接受的賦形劑之組合之醫藥組合物。根據醫藥形式及所需投與方法，該賦形劑係選自熟習本項技術者已知之一般賦形劑。投與方法可為，例如，經口或經靜脈。

根據第4態樣，本發明之主題係一種包含如上定義化合物之藥劑及以如上定義之化合物於製造藥劑上之用途。其可用於治療病變病症，特定言之癌症。該藥劑(及根據本發明之化合物)可與一(或多種)抗癌藥物組合投與。此藥劑可同步、分開或相繼投與。該藥劑可藉由醫師根據待治療之病患及腫瘤調整。

根據第5態樣，本發明亦係關於一種治療上述病症之方法，其包括對病患投與有效劑量之根據本發明之化合物或其一種鹽，其中該等鹽係醫藥上可接受的水合物或溶劑合物。

### 實例

以下實例將說明根據本發明之某些化合物之製備。實例中出示之化合物之編號可參照下表所出示之編號，其中描述了根據本發明數種化合物之化學結構及物理特性。

於該等實例中，使用以下縮寫：

AcOEt：乙酸乙酯

MeOH：甲醇

DIPEA：二異丙基乙胺

該等化合物係藉由耦合HPLC-UV-MS(液體色譜法、紫外線(UV)檢測及質量檢測)分析。所使用之設備包含配備有順序為Agilent二極體陣列檢測器及Waters ZQ單四極質譜儀或Waters Quattro-Micro三重四極質譜儀之Agilent色譜。

該等化合物係藉由耦合HPLC-UV-MS(液體色譜法、紫外線(UV)檢測及質量檢測)分析。所使用之設備包含配備有順序為二極體陣列檢測器(Agilent HP1110或Waters Acquity UPLC)及四極質譜儀(Waters ZQ、QM或SQD)之色譜。

#### 質譜儀條件

液相色譜/質譜儀(LC/MS)光譜係以正電噴霧(ESI)模式記錄，以發現由所分析之化合物之質子化(MH<sup>+</sup>)或與其他陽離子，如Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>等形成加成物引起之離子。HPLC條件係選自以下方法中之一者：

條件	TFA15	TFA3	TFA6
管柱	Symmetry C18 (50×2.1 mm; 3.5 μm)	Acquity BEH C18 (50×2.1 mm; 1.7 μm)	Acquity BEH C18 (50×2.1 mm; 1.7 μm)
溶離液A	H <sub>2</sub> O +pH約3.1之0.005% TFA	H <sub>2</sub> O +pH約3.1之0.05% TFA/CH <sub>3</sub> CN(97/3)	H <sub>2</sub> O +pH約3.1之0.05% TFA / CH <sub>3</sub> CN(97/3)
溶離液B	CH <sub>3</sub> CN+0.005% TFA	CH <sub>3</sub> CN+0.035%TFA	CH <sub>3</sub> CN+0.035% TFA
A:B梯度	100:0 (0 min) ⇒ 10:90 (10 min) ⇒ 10:90 (15 min) ⇒ 100:0 (16 min) ⇒ 100:0 (20 min)	100:0 or 99:1 (0 min) ⇒ 5:95 (2.3 min) ⇒ 5:95 (2.9 min) ⇒ 100:0或99:1 (3 min) ⇒ 100:0 or 99 :1 (3.5 min)	100:0 or 99 :1 (0 min) ⇒ 5:95 (4.8 min) ⇒ 5:95 (6 min) ⇒ 100:0或99 :1 (6.1 min) ⇒ 100:0 or 99 :1 (6.6 min)
管柱溫度	30°C	40°C	40°C
流速	0.4 ml/min	1 ml/min	1 ml/min
檢測波長	λ = 220 nm	λ = 220 nm	λ = 220 nm

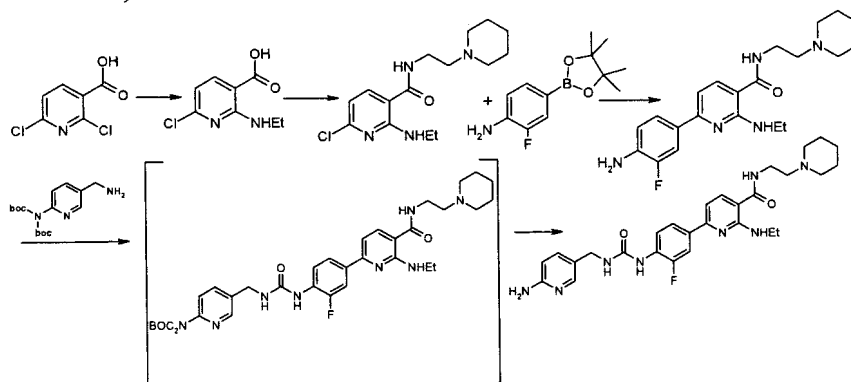
TFA：三氟乙酸

## NMR條件

於 Bruker Avance 250/Bruker Avance 400 或 Bruker Avance II 500 光譜儀上記錄  $^1\text{H}$  NMR 光譜。d<sub>6</sub>-DMSO(2.50 ppm) 之中心峰係用作內標。使用以下縮寫：s：單峰；d：二重峰；dd：雙二重峰；t：三重峰；q：四重峰；m：寬未分辨峰/多重態；br.s：寬信號。

## 【實施方式】

實例 1：6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺(根據反應圖 2 製得之化合物編號 1)



### 1.1. 6-氯-2-(乙胺基)菸鹼酸

於圓底燒瓶中將 26.1 g(0.136 mol) 2,6-二氯菸鹼酸與 180 ml 70% 乙胺水溶液混合。於周圍溫度(AT)下攪拌該混合物 5 天。於低壓(RP)下蒸發。將殘餘物溶於 100 ml 水中。藉由冰浴冷卻該溶液並藉由 5 N HCl 溶液酸化至 pH 3。濾出沉澱物，藉由冷水清洗並於 60°C 真空下經 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 乾燥。獲得 24.93 g(91.4%) 白色固體。M.p.=157 至 159°C。

### 1.2. 6-氯-乙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺

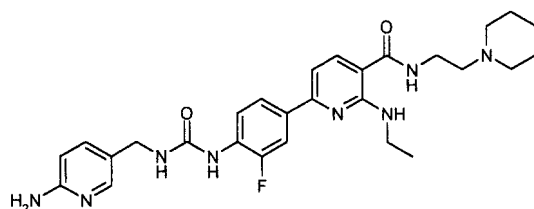
在圓底燒瓶中將 5.0 g(24.92 mmol) 6-氯-2-(乙胺基)菸鹼

酸溶於300 ml THF中。依序添加10.41 ml(74.77 mmol)三乙胺，隨後7.08 ml(49.84 mmol)1-(2-胺乙基)哌啶及然後11.02 g(24.92 mmol)BOP。於AT下攪拌該混合物15小時。蒸發溶劑並以乙酸乙酯溶解殘餘物。有機相依序藉由水及隨後藉由飽和NaCl溶液清洗。其經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，然後過濾並蒸發。藉由急驟層析法(1至10%DCM-MeOH梯度)純化殘餘物。獲得7.5 g(產率：96.8%)。LCMS：M<sup>+</sup>310，rt(滯留時間)=1.01分鐘。

### 1.3. 6-(4-胺基-3-氟苯基)-2-乙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼鹽胺

將5 g(16.1 mmol)6-氯-2-乙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼鹽胺加至1公升三頸燒瓶中。添加4-胺基-3-氟苯基二羥硼酸頻哪醇酯(1.1當量，4.2 g)，300 ml 1,2-二甲氧基乙烷、60 ml乙醇及120 ml飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液。鼓入氫氣15分鐘並隨後添加肆(三苯基膦)鈀Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1當量，1.86 g)。於迴流(~100°C)下加熱該混合物16小時。濃縮該混合物，並以DCM溶解殘餘物及藉由H<sub>2</sub>O清洗有機相兩次，再藉由H<sub>2</sub>O/NaCl清洗，經硫酸鈉乾燥並濃縮。使產物經矽石管柱(400 g，99/1至90/10 DCM/甲醇梯度)進行急驟層析。獲得4.8 g(產率=78%)之6-(4-胺基-3-氟苯基)-2-乙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼鹽胺。LCMS(TFA3)：MH+386，rt=0.90分鐘。

### 1.4. 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼鹽胺

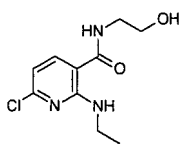


於1公升圓底燒瓶中，將3.5 g(9.1 mmol)6-(4-胺基-3-氟苯基)-2-乙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺溶於300 ml無水THF中。添加DMAP(1.2當量，1.33 g)及N,N'-二琥珀醯亞胺基碳酸酯([74124-79-1]，1.2當量，2.8 g)。於AT下攪拌該混合物5小時。隨後添加三乙胺(3當量，3.8 ml)及2-[二(BOC)胺基]-5-(胺甲基)吡啶(1.2當量，3.53 g)及於AT下攪拌該混合物過夜。濃縮該混合物。以DCM溶解殘餘物及藉由H<sub>2</sub>O清洗有機相兩次，再藉由H<sub>2</sub>O/NaCl清洗，乾燥並濃縮。使殘餘物經矽石進行急驟層析(95/5至79/20 DCM/MeOH梯度+1%之20%NH<sub>4</sub>OH)。濃縮後，以200 ml DCM溶解因此此獲得之溶離份並隨後於冷卻條件下添加35 ml(50當量)TFA。於AT下攪拌該混合物直至「二(boc)胺基」產物消失。濃縮該混合物，隨後以10%Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液溶解殘餘物。由DCM萃取水相並濃縮有機相。殘餘物於熱條件下自乙酸乙酯結晶。濾出產物，由AcOEt沖洗並於烘箱中乾燥。獲得3 g(產率=63%)6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺。LCMS(TFA3)：MH+535，rt=0.79分鐘；<sup>1</sup>H NMR(250 MHz，d<sub>6</sub>-DMSO) δ ppm 1.22 (t,3 H), 1.29-1.68 (m,6 H), 2.26-2.47 (m,6 H), 3.28-3.42 (m, 2 H), 3.43-3.62 (m,2 H), 4.13 (d,2 H), 5.83 (s,2 H), 6.44 (d, 1 H), 6.97 (t, 1

H), 7.16 (d, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.79-8.07 (m, 4 H), 8.28 (t, 1 H), 8.33-8.46 (m, 2 H), 8.49 (s, 1 H)。M.p.(熔點)=175-177°C。

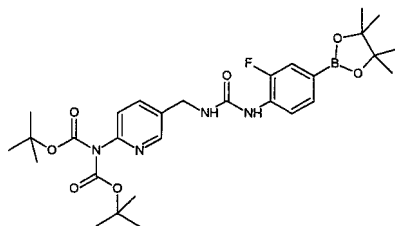
實例 2：6-{4-[3-(6-氨基吡啶-3-基甲基)脲基-3-氟苯基]-2-乙胺基-N-(2-羥乙基)菸鹼醯胺(根據反應圖 1 製備之化合物編號 8)

### 2.1. 6-氯-2-(乙胺基)-N-(2-羥乙基)菸鹼醯胺



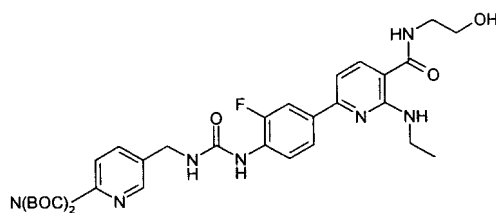
將 0.5 g (2.49 mmol) 6-氯-2-(乙胺基)菸鹼酸溶於 30 ml THF 中。添加 1.04 ml (0.76 mmol) 三乙胺，0.304 g (4.98 mmol) 2-羥乙胺及 1.10 g (2.49 mmol) BOP。於 AT 下攪拌該混合物 70 小時。蒸發溶劑及以乙酸乙酯溶解殘餘物；由水並隨後由飽和 NaCl 溶液清洗有機相。經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並蒸發。殘餘物經急驟層析 (DCM/MeOH 1 至 5%) 純化。獲得 600 mg (產率=99%)。LCMS (TFA3)：MH+244，rt=1.03 分鐘。

2.2. 二(第三丁基){5-[(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)甲基]吡啶-2-基}醯亞胺基二碳酸酯



將 5.0 g (21.09 mmol) 2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯胺及 3.09 g (25.31 mmol) DMAP (4-二甲基胺基吡啶) 溶於 500 ml THF 中。添加 6.48 g (23.31 mmol) DSC 並於 AT 下攪拌該混合物 18 小時。添加 8.81 ml (63.27 mmol) 三乙胺及 8.18 g (23.31 mmol) 二(第三丁基)[5-(胺甲基)吡啶-2-基]醯亞胺基二碳酸酯。於 AT 下攪拌該混合物 5 小時。蒸發溶劑並以 DCM 溶解殘餘物。由水及隨後由飽和 NaCl 溶液清洗有機相。經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。殘餘物經急驟層析純化。獲得 12 g 由頻哪醇酯與二羥硼酸之 50/50 混合物組成之產物。LCMS(LS): MH+587, rt=6.17 分鐘，及 MH+505, rt=4.97 分鐘。

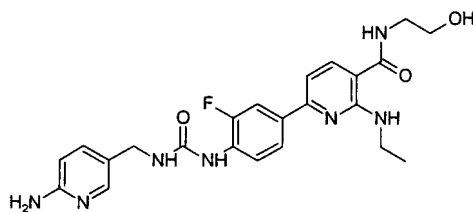
2.3. 二(第三丁基)[5-({[(4-{6-(乙胺基)-5-[(2-羥乙基)胺甲醯基]吡啶-2-基}-2-氟苯基)胺甲醯基]胺基}甲基)吡啶-2-基]醯亞胺基二碳酸酯



將 0.3 g 階段 2.1 獲得之化合物，0.794 g (1.35 mmol) 階段 2.2 獲得之化合物、15 ml 飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液，38 ml DME 及 7 ml 乙醇置於三頸燒瓶中。藉由氫氣除去該混合物氣體並隨後添加 0.142 g (0.12 mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>。於迴流下加熱該混合物 6 小時。蒸發溶劑並以 DCM 溶解殘餘物。由水並隨後由飽和 NaCl 溶液清洗有機相。經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並蒸

發。殘餘物經急驟層析(DCM/MeOH 0至15%)純化。獲得600 mg(產率=73%)。LCMS(TFA3)：MH+668，rt=1.44分鐘。

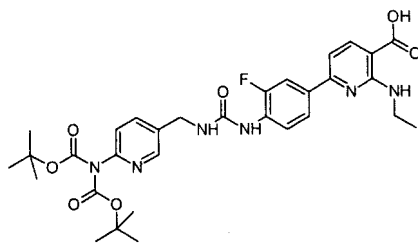
#### 2.4. 6-{4-[3-(6-氨基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-(2-羥乙基)菸鹼醯胺



將0.6 g(0.9 mmol)階段2.3獲得之化合物溶於20 ml DCM中。藉由冰浴冷卻該溶液並添加2.08 ml(27 mmol)TFA。於AT下攪拌該混合物18小時。蒸發溶劑並以Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液溶解殘餘物。濾出產物，由水清洗並經P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>於烘箱中乾燥。獲得200 mg(產率=47.6%)。LCMS(TFA3)：MH+468，rt=0.72分鐘；<sup>1</sup>H NMR(250 MHz，d<sub>6</sub>-DMSO) δ ppm 1.22 (t, 3 H), 3.31 (s, 2 H), 3.43-3.62 (m, 4 H), 4.13 (d, 2 H), 4.71 (t, 1 H), 5.83 (s, 2 H), 6.44 (d, 1 H), 6.97 (t, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.78-7.98 (m, 3 H), 8.01 (d, 1 H), 8.28 (t, 1 H), 8.34-8.47 (m, 2 H), 8.49 (d, 1 H)。

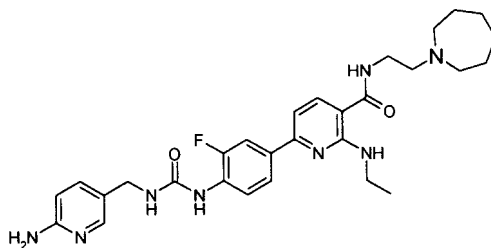
實例3：6-{4-[3-(6-氨基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-N-[2-(氮雜環庚烷-1-基)乙基]-2-(乙胺基)菸鹼醯胺(根據反應圖3製備之化合物編號15)

#### 3.1. 6-(4-[[[6-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]吡啶-3-基]甲基]胺甲醯基]胺基)-3-氟苯基)-2-(乙胺基)菸鹼酸



將 1.2 g (5.98 mmol) 6-氯-2-(乙胺基)菸鹼酸、3.86 g (6.58 mmol) 二(第三丁基){5-[(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)甲基]吡啶-2-基}醯亞胺基二碳酸酯、80 ml DME、15 ml 乙醇及 40 ml 飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液置於三頸燒瓶中。藉由氫氣去除該混合物氣體並隨後於迴流下加熱 18 小時。蒸發溶劑並以水溶解殘餘物。濾出產物，由水清洗並經  $\text{P}_2\text{O}_5$  於烘箱中乾燥。藉由 DCM/MeOH 1 至 20% 之急驟層析進行純化。獲得 1.8 g 單-與二(BOC)化合物之混合物。LCMS(LS)：MH+525，rt=4.60 分鐘，及 MH+625，rt=5.59 分鐘。

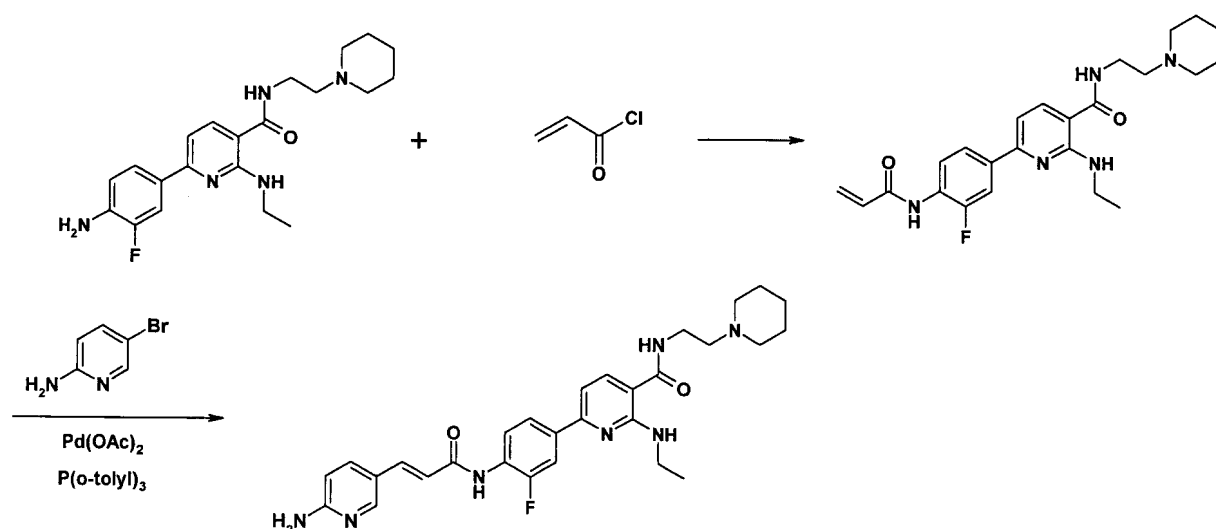
### 3.2. 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-N-[2-(氮雜環庚烷-1-基)乙基]-2-(乙胺基)菸鹼醯胺



將 0.2 g (0.32 mmol) 階段 3.1 獲得之化合物溶於 30 ml THF 中。添加 0.115 g (0.64 mmol) 2-(氮雜環庚烷-1-基)乙胺鹽酸鹽、0.18 ml (0.13 mmol) 三乙胺及 0.142 g (0.32 mmol) BOP。於 AT 下攪拌該混合物 18 小時。蒸發，以 DCM 溶解殘餘物並

由水及隨後由飽和NaCl溶液清洗有機相。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。藉由DCM/MeOH 0至10%之急驟層析純化殘餘物。獲得0.250 g單-與二(BOC)混合物。將該產物溶於15 ml DCM中，藉由冰浴冷卻該溶液及添加0.5 ml TFA。於AT下攪拌該混合物18小時。蒸發且以Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液溶解殘餘物。濾出沉澱物，由水清洗並經P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>於烘箱中乾燥。獲得0.13 g(產率=74%)。LCMS(TFA3)：MH+549，rt=0.85分鐘；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz，d<sub>6</sub>-DMSO) δ ppm 1.22 (t, 3 H), 1.56 (m, 8 H), 2.67 (m, 6 H), 3.32 (m, 2 H), 3.45-3.63 (m, 2 H), 4.13 (d, 2 H), 5.84 (s, 2 H), 6.43 (d, 1 H), 6.97 (t, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.83-8.00 (m, 4 H), 8.27 (t, 1 H), 8.35 (t, 1 H), 8.41 (t, 1 H), 8.49 (s, 1 H)。

實例4：6-{4-[(E)-3-(6-胺基吡啶-3-基)丙烯醯胺基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺(根據反應圖8製備之化合物編號43)



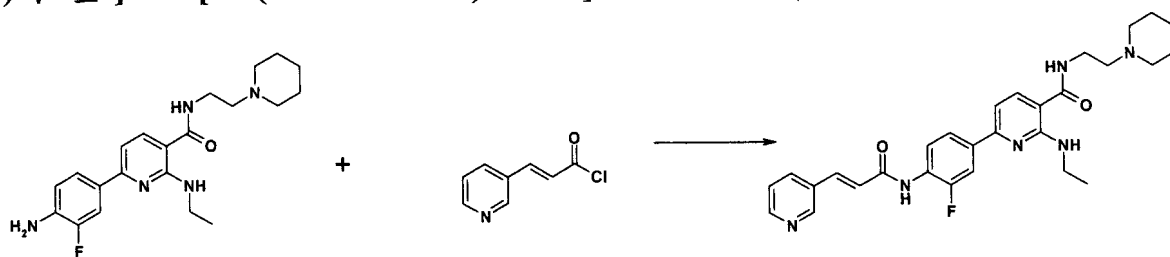
#### 4.1. 6-(4-丙烯醯胺基-3-氟苯基)-2-乙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺

將 0.385 g(1 mmol)階段 1.3 獲得之化合物溶於 20 ml DCM 中。添加 0.28 ml(2 mmol)三乙胺及 0.111 g(1.1 mmol)DMAP，接著係 0.2 ml(2.2 mmol)丙烯醯氯。於周圍溫度下攪拌該混合物 18 小時。蒸發溶劑並以 DCM 溶解殘餘物。由  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液及隨後由飽和  $\text{NaCl}$  溶液清洗有機相。經硫酸鈉乾燥並過濾及隨後蒸發濾液。藉由急驟層析 (95/5/0.2 DCM/ $\text{CH}_3\text{OH}$ /20% $\text{NH}_4\text{OH}$ ) 純化殘餘物。獲得 0.195 g(44.4%)。LCMS(TFA3)：MH+440，rt=2.44 分鐘。

#### 4.2. 6-{4-[(E)-3-(6 胺基吡啶-3-基)丙烯醯胺基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺

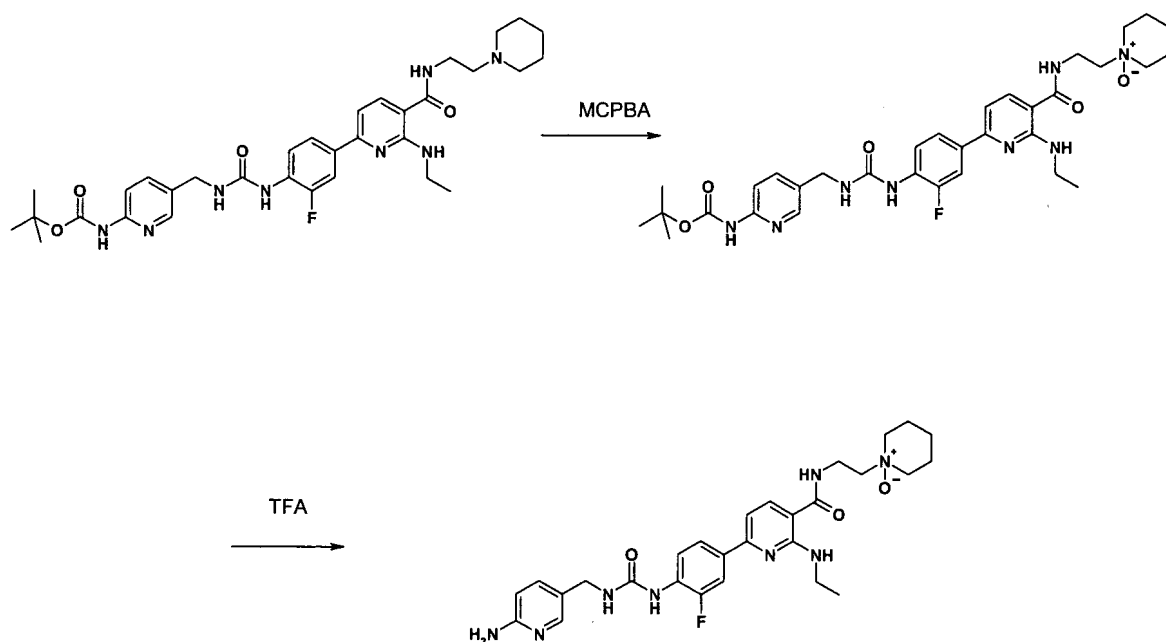
將 0.187 g(0.43 mmol)階段 4.1 中獲得之化合物溶於 15 ml 丙腈中。添加 0.074 g(0.43 mmol)2-胺基-5-溴吡啶及 0.11 ml(0.64 mmol)DIPEA。藉由氫氣去除該混合物氣體 30 分鐘並隨後添加 0.01 g(0.04 mmol) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  及 0.022 g(0.07 mmol)三(鄰甲苯基)膦。使該混合物迴流 3 小時。回至周圍溫度後，由 DCM 稀釋該混合物及經由 Whatman 過濾器過濾。蒸發濾液並藉由 85/15/0.2 DCM/ $\text{CH}_3\text{OH}$ /20%  $\text{NH}_4\text{OH}$  之急驟層析純化殘餘物。獲得 0.120 g(53%)。

#### 實例 5：2-乙胺基-6-[3-氟-4-((E)-3-(吡啶-3-基)丙烯醯胺基)苯基]-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺(化合物編號 44)



將 0.25 g (0.65 mmol) 階段 1.3 中獲得之化合物溶於 20 ml DCM 中，及添加 0.27 ml (1.95 mmol) 三乙胺。於冰浴中冷卻反應介質並逐滴添加 0.163 g (0.97 mmol) (E)-3-(吡啶-3-基)丙烯醯氯。於周圍溫度下攪拌 18 小時。由 10% NaOH 溶液清洗有機溶液，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥並過濾及蒸發濾液。藉由急驟層析 (SiO<sub>2</sub>, C18, CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O 50/50 至 90/10) 純化殘餘物。獲得 0.035 g (10.4%)。

實例 6：6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(1-氧基哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺 (化合物 45)



6.1. {5-[3-(4-{6-乙胺基-5-[2-(1-氧哌啶-1-基)乙基胺基甲醯基]吡啶-2-基}-2-氟苯基)脲基甲基]吡啶-2-基}胺基甲酸第三丁酯

將 0.35 g (0.55 mmol) [5-(3-{4-[6-乙胺基-5-(2-(哌啶-1-基)乙基胺基甲醯基)吡啶-2-基]-2-氟苯基}脲基甲基)吡啶-2-基]胺基甲酸第三丁酯懸浮於 35 ml DCM 及 10 ml CHCl<sub>3</sub>

中。藉由冰浴冷卻該懸浮液並添加0.105 g(0.61 mmol)間氯過苯甲酸。於冷條件下攪拌該混合物0.5小時並隨後於周圍溫度下攪拌2小時。由NaHCO<sub>3</sub>溶液、然後由H<sub>2</sub>O及隨後由飽和NaCl溶液清洗有機相。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。經中性Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>，藉由DCM/CH<sub>3</sub>OH-98/2至92/8之急驟層析純化殘餘物。獲得0.340 g(94.7%)。LCMS(TFA3)：MH+651，rt=2.07分鐘。

## 6.2. 6-{4-[3-(6-氨基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙氨基-N-[2-(1-氧哌啶-1-基)乙基]菸鹼鹽胺

將0.328 g(0.5 mmol)階段6.1中獲得之化合物溶於20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中。藉由冰浴冷卻該溶液及添加0.85 ml(11.1 mmol)TFA。於周圍溫度下攪拌該混合物44小時。蒸發並以10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液溶解殘餘物並由DCM萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥有機相，過濾並蒸發。經中性Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>，藉由DCM/CH<sub>3</sub>OH-95/5至88/12之急驟層析純化殘餘物。獲得0.213 g(76.9%)。

### 表1中之化合物之<sup>1</sup>H NMR

化學位移δ係以ppm給出。

化合物編號2：(400 MHz) 1.22 (t, 3 H), 1.35 1.81 (m, 6 H), 2.54-3.16 (m, 6 H), 3.45-3.57 (m, 4 H), 4.13 (d, 2 H), 5.88 (s, 2 H), 6.44 (d, 1 H), 7.02-7.14 (m, 2 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.85-7.92 (m, 2 H), 7.98 (d, 1 H), 8.16 (dd, 1 H), 8.35 (t, 1 H), 8.61 (br. s., 1 H), 8.75 (s, 1 H)。

化合物編號3：(250 MHz) 1.22 (t, 3 H), 1.32-1.60 (m, 6 H), 2.40-2.65 (m, 6 H), 3.29-3.46 (m, 2 H), 3.58 (m, 2 H),

4.13 (d, 2 H), 5.84 (s, 2 H), 6.44 (d, 1 H), 7.03 (t, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 8.00-8.19 (m, 2 H), 8.25-8.39 (m, 1 H), 8.50-8.63 (m, 2 H), 8.68 (s, 1 H), 8.75 (t, 1 H)。

化合物編號4：(250 MHz) 1.22 (t, 3 H), 1.32-1.60 (m, 6 H), 2.40-2.65 (m, 6 H), 3.29-3.46 (m, 2 H), 3.58 (m, 2 H), 4.13 (d, 2 H), 5.84 (s, 2 H), 6.44 (d, 1 H), 7.03 (t, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 8.00-8.19 (m, 2 H), 8.25-8.39 (m, 1 H), 8.50-8.63 (m, 2 H), 8.68 (s, 1 H), 8.75 (t, 1 H)。

化合物編號5：(250 MHz) 1.28-1.65 (m, 6 H), 2.32-2.47 (m, 6 H), 3.35-3.52 (m, 2 H), 4.13 (d, 2 H), 5.84 (s, 2 H), 6.44 (d, 1 H), 7.02 (t, 2 H), 7.26-7.52 (m, 4 H), 7.75 (d, 2 H), 7.82-8.04 (m, 3 H), 8.16 (d, 1 H), 8.34 (t, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.69 (t, 1 H), 11.06 (s, 1 H)。

化合物編號6：(250 MHz) 0.97 (d, 6 H), 1.21 (t, 3 H), 1.57 (br. s., 1 H), 2.58-2.87 (m, 3H), 3.23-3.34 (m, 2 H), 3.43-3.61 (m, 2 H), 4.13 (d, 2 H), 5.84 (s, 2 H), 6.44 (d, 1 H), 6.99 (t, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.80-8.10 (m, 4 H), 8.28 (t, 1 H), 8.34-8.48 (m, 2 H), 8.51 (d, 1 H)。

化合物編號7：(250 MHz) 1.22 (t, 3 H), 2.66 (t, 2 H), 2.89-3.17 (m, 8 H), 3.31-3.42 (m, 2H), 3.45-3.61 (m, 2 H), 4.13 (d, 2 H), 5.84 (s, 2 H), 6.44 (d, 1 H), 6.98 (t, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.83-8.03 (m, 4 H), 8.28 (t, 1 H), 8.34-8.46 (m, 2 H), 8.50 (d, 1 H)。

化合物編號9：(250 MHz) 0.49-0.60 (m, 2 H), 0.77-0.94

(m, 2 H), 1.29-1.57 (m, 6 H), 2.28-2.48 (m, 6 H), 2.99-3.11 (m, 1 H), 3.31-3.42 (m, 2 H), 4.13 (d, 2 H), 5.83 (s, 2 H), 6.44 (d, 1 H), 7.03 (t, 1 H), 7.36 (dd, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 8.05-8.23 (m, 2 H), 8.28-8.38 (m, 1 H), 8.50-8.64 (m, 2H), 8.69 (s, 1 H), 8.77 (d, 1 H)。

化合物編號 10 : (250 MHz) 1.27-1.70 (m, 6 H), 2.49-2.87 (m, 6 H), 3.40-3.58 (m, 2 H), 4.14 (d, 2 H), 5.84 (s, 2 H), 6.44 (d, 1 H), 7.07 (t, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 7.36 (dd, 1 H), 7.40-7.50 (m, 2 H), 7.77 (d, 2 H), 7.88 (d, 1 H), 8.03 (dd, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 8.38 (t, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.81-9.04 (m, 2H), 11.15 (s, 1 H)。

化合物編號 11 : (250 MHz) 1.20 (t, 3 H), 1.29-1.66 (m, 6 H), 2.11-2.47 (m, 6 H), 3.25-3.40 (m, 2 H), 3.42-3.62 (m, 2 H), 4.11 (d, 2 H), 5.76 (s, 2 H), 6.43 (d, 1 H), 6.61 (br. s., 1 H), 6.97 (d, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.77-8.05 (m, 3 H), 8.28-8.48 (m, 2 H), 8.91 (s, 1 H)。

化合物編號 12 : (250 MHz) 1.22 (t, 3 H), 1.57-1.86 (m, 4 H), 2.43-2.52 (m, 4 H), 2.57 (t, 2H), 3.29-3.43 (m, 2 H), 3.43-3.60 (m, 2 H), 4.13 (d, 2 H), 5.83 (s, 2 H), 6.44 (d, 1 H), 6.99 (t, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.80-8.04 (m, 4 H), 8.28 (t, 1 H), 8.35-8.48 (m, 2 H), 8.51 (br. s., 1 H)。

化合物編號 13 : (250 MHz) 1.22 (t, 3 H), 2.75 (d, 3 H), 3.43-3.66 (m, 2 H), 4.13 (d, 2 H), 5.83 (s, 2 H), 6.44 (d, 1

H), 6.98 (t, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.82-8.04 (m, 4 H), 8.28 (t, 1 H), 8.35-8.62 (m, 3 H)。

化合物編號14：(250 MHz) 1.22 (t, 3 H), 3.27 (s, 3 H), 3.35-3.62 (m, 6 H), 4.13 (d, 2 H), 5.83 (s, 2 H), 6.44 (d, 1 H), 6.97 (t, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.37 (dd, 1 H), 7.82-8.07 (m, 4 H), 8.28 (t, 1 H), 8.50 (br. s., 3 H)。

化合物編號16：(400 MHz) 1.22 (t, 3 H), 2.56 (t, 2 H), 2.66-2.75 (m, 4 H), 2.82-3.04 (m, 4H), 3.34-3.41 (m, 2 H), 3.45-3.60 (m, 2 H), 4.13 (d, 2 H), 5.87 (s, 2 H), 6.44 (d, 1 H), 6.99 (t, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.82-7.99 (m, 4 H), 8.27 (t, 1 H), 8.34-8.47 (m, 2 H), 8.50 (d, 1 H)。

化合物編號17：(250 MHz) 1.22 (t, 3 H), 1.29-1.62 (m, 6 H), 2.04 (s, 3 H), 2.29-2.47 (m, 6H), 3.30-3.41 (m, 2 H), 3.44-3.60 (m, 2 H), 4.13 (d, 2 H), 5.62 (s, 2 H), 6.96 (t, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.82-8.06 (m, 3 H), 8.28 (t, 1 H), 8.33-8.46 (m, 2 H), 8.48 (d, 1 H)。

化合物編號18：(250 MHz) 0.32-0.57 (m, 1 H), 0.78 (d, 6 H), 1.18 (t, 3 H), 1.35-1.70 (m, 5 H), 2.39 (t, 2 H), 2.79 (d, 2 H), 3.22-3.38 (m, 2 H), 3.41-3.56 (m, 2 H), 4.09 (d, 2 H), 5.78 (s, 2 H), 6.39 (d, 1 H), 6.92 (t, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 7.30 (dd, 1 H), 7.74-7.98 (m, 4 H), 8.23 (t, 1 H), 8.28-8.42 (m, 2 H), 8.44 (d, 1 H)。

化合物編號19：(250 MHz) 1.11 (d, 6 H), 1.02-1.32 (m, 3 H), 1.21 (t, 3 H), 1.39-1.73 (m, 3 H), 2.37-2.51 (m, 2 H),

2.59-2.78 (m, 2 H), 3.11-3.29 (m, 2 H), 3.42-3.59 (m, 2 H), 4.13 (d, 2 H), 5.83 (s, 2 H), 6.44 (d, 1 H), 6.97 (t, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.83-8.01 (m, 4 H), 8.28 (t, 1 H), 8.35-8.59 (m, 3 H)。

化合物編號 20 : (250 MHz) 0.94-1.13 (m, 4 H), 1.22 (t, 3 H), 1.30-1.68 (m, 6 H), 2.41-2.65 (m, 6 H), 3.31-3.68 (m, 4 H), 5.70 (s, 2 H), 6.43 (d, 1 H), 6.67 (br. s., 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.73-8.07 (m, 4 H), 8.19-8.34 (m, 1 H), 8.42 (br. s., 2 H), 8.54 (s, 1 H)。

化合物編號 21 : (250 MHz) 1.13 (t, 3 H), 1.27-1.69 (m, 6 H), 2.16-2.47 (m, 6 H), 3.32-3.43 (m, 4 H), 4.11 (d, 2 H), 5.81 (s, 2 H), 6.43 (d, 1 H), 6.61-6.82 (m, 2 H), 7.23 (d, 2 H), 7.35 (d, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 8.27 (br. s., 1 H), 8.41 (br. s., 1 H), 9.03 (s, 1 H)。

化合物編號 22 : (250 MHz) 1.19 (t, 3 H), 1.30-1.64 (m, 6 H), 2.31-2.50 (m, 6 H), 3.32-3.42 (m, 2 H), 3.41-3.58 (m, 2 H), 4.13 (d, 2 H), 5.84 (s, 2 H), 6.44 (d, 1 H), 6.89-7.06 (m, 2 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.70-7.83 (m, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 8.09 (t, 1 H), 8.35 (t, 1 H), 8.43 (t, 1 H), 8.67 (d, 1 H)。

化合物編號 23 : (250 MHz) 1.22 (t, 3 H), 1.33-1.68 (m, 6 H), 2.52-2.92 (m, 6 H), 3.15-3.27 (m, 2 H), 3.34-3.50 (m, 2 H), 4.12 (d, 2 H), 5.83 (s, 2 H), 6.44 (d, 1 H), 6.80-6.90 (m, 2 H), 6.94 (t, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.52-7.66

(m, 2 H), 7.78-7.93 (m, 2 H), 8.13-8.37 (m, 2 H), 8.43 (d, 1 H)。

化合物編號 24 : (250 MHz) 0.39-0.51 (m, 2 H), 0.51-0.59 (m, 2 H), 0.59-0.75 (m, 2 H), 0.75-0.90 (m, 2 H), 2.68-2.86 (m, 1 H), 2.86-3.09 (m, 1 H), 4.13 (d, 2 H), 5.83 (s, 2 H), 6.44 (d, 1 H), 6.98 (t, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.83-8.13 (m, 4 H), 8.29 (t, 1 H), 8.38-8.65 (m, 3 H)。

化合物編號 25 : (250 MHz) 0.35-0.55 (m, 2 H), 0.69-0.84 (m, 2 H), 1.41-2.01 (m, 8 H), 2.85-3.05 (m, 1 H), 4.13 (d, 2 H), 4.13-4.26 (m, 1 H), 5.83 (s, 2 H), 6.44 (d, 1 H), 6.98 (t, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.84-8.08 (m, 4 H), 8.22-8.37 (m, 2 H), 8.44-8.57 (m, 2 H)。

化合物編號 26 : (250 MHz) 0.37-0.55 (m, 2 H), 0.71-0.83 (m, 2 H), 0.89 (t, 3 H), 1.18-1.41 (m, 2 H), 1.41-1.63 (m, 2 H), 2.84-3.05 (m, 1 H), 3.21 (q, 2 H), 4.13 (d, 2 H), 5.86 (s, 2 H), 6.45 (d, 1 H), 6.98 (t, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.36 (dd, 1 H), 7.83-8.09 (m, 4 H), 8.29 (t, 1 H), 8.39-8.68 (m, 3H)

化合物編號 27 : (250 MHz) 1.22 (t, 3 H), 1.29-1.58 (m, 6 H), 2.28-2.47 (m, 6 H), 3.30-3.41 (m, 2 H), 3.43-3.62 (m, 2 H), 4.37 (d, 2 H), 7.16 (d, 1 H), 7.23 (t, 1 H), 7.39 (dd, 1 H), 7.69-7.79 (m, 1 H), 7.82-8.03 (m, 3 H), 8.26 (t, 1 H), 8.31-8.46 (m, 2 H), 8.49 (dd, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 8.64 (d, 1H)。

化合物編號 28 : (250 MHz) 1.22 (t, 3), 1.23-1.6 (m, 6),

2.30-2.50 (m, 6), 2.75 (d, 3), 3.34 (m, 2), 3.52 (qui, 2),  
4.13 (d, 2), 6.39 (q, 1), 6.43 (d, 1), 6.98 (t, 1), 7.16 (d, 1),  
7.37 (dd,1), 7.80-8.02 (m, 4), 8.28 (t, 1), 8.37 (t, 1),  
8.41 (t, 1), 8.49 (d, 1)。

化合物編號29：(250 MHz) 1.22 (t, 3 H), 1.29-1.60 (m, 6  
H), 2.31-2.47 (m, 6 H), 3.00 (s, 6H), 3.26-3.42 (m, 2 H),  
3.45-3.60 (m, 2 H), 4.18 (d, 2 H), 6.64 (d, 1 H), 7.01 (s, 1  
H), 7.16 (d, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.81-8.01 (m, 3 H), 8.06  
(d, 1 H), 8.28 (t, 1 H), 8.33-8.46 (m, 2 H), 8.51 (d, 1 H)。

化合物編號30：(250 MHz) 1.22 (t, 3 H), 1.30-1.63 (m, 6  
H), 2.29-2.47 (m, 6 H), 3.29-3.40 (m, 2 H), 3.44-3.63 (m, 2  
H), 4.22 (d, 2 H), 5.32 (s, 2 H), 6.86 (s, 1 H), 7.03-7.22 (m,  
2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.79-8.02 (m, 4 H), 8.28 (t, 1 H), 8.33-  
8.51 (m, 2 H), 8.58 (s, 1 H)

化合物編號31：(500 MHz) 1.23 (t, 3 H), 1.34-1.43 (m, 2  
H), 1.45-1.57 (m, 4 H), 2.31-2.49 (m, 6 H), 3.31-3.39 (m, 2  
H), 3.46-3.59 (m, 2 H), 4.43 (d, 2 H), 7.17 (d, 1 H), 7.27 (t,  
1 H), 7.62-7.76 (m, 1 H), 7.88 (dd, 1 H), 7.91-8.02 (m, 2  
H), 8.24 (t, 1 H), 8.38 (t, 1 H), 8.42 (t, 1 H), 8.46 (s, 1H),  
8.49 (d, 1 H), 8.69 (d, 1 H)

化合物編號32：(400 MHz) 1.22 (t, 3 H), 1.33-1.61 (m, 6  
H), 2.31 (s, 3 H), 2.51 (s, 6 H), 3.34-3.43 (m, 2 H), 3.46-  
3.60 (m, 2 H), 4.34 (d, 2 H), 7.16 (d, 1 H), 7.21 (t, 1 H),  
7.54 (s, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.90-8.05 (m, 2 H), 8.21-8.29

(m, 1 H), 8.29-8.37 (m, 2 H), 8.37-8.49 (m, 2 H), 8.62 (d, 1H)

化合物編號 33 : (250 MHz) 1.22 (t, 3 H), 1.31-1.59 (m, 6 H), 2.22-2.47 (m, 6 H), 3.29-3.41 (m, 2 H), 3.53 (m, 2 H), 5.67 (s, 2 H), 6.45 (d, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 7.51 (dd, 1 H), 7.80-8.05 (m, 4H), 8.27 (t, 1 H), 8.41 (d, 2 H), 8.70 (br. s., 2 H)。

化合物編號 34 : (400 MHz) 1.22 (t, 3 H), 1.40 (d, 2 H), 1.53 (quin, 4 H), 2.41-2.60 (m, 6H), 2.45 (s, 3 H), 3.34-3.42 (m, 2 H), 3.47-3.57 (m, 2 H), 4.32 (d, 2 H), 7.11-7.21 (m, 2 H), 7.23 (d, 1H), 7.61 (dd, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.90-8.03 (m, 2 H), 8.25 (t, 1 H), 8.41 (s, 3 H), 8.60 (d, 1 H)

化合物編號 35 : (400 MHz) 1.22 (t, 3 H), 1.32-1.45 (m, 2 H), 1.64-1.78 (m, 2 H), 2.06 (t, 2H), 2.43 (t, 2 H), 2.64-2.77 (m, 2 H), 3.32 (s, 2 H), 3.37-3.48 (m, 1 H), 3.48-3.57 (m, 2 H), 4.13 (d, 2H), 4.52 (d, 1 H), 5.83 (s, 2 H), 6.43 (d, 1 H), 6.97 (t, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.34 (dd, 1 H), 7.86 (d, 2 H), 7.89-7.99 (m, 2 H), 8.27 (t, 1 H), 8.33-8.45 (m, 2 H), 8.49 (d, 1 H)

化合物編號 36 : (250 MHz) 0.94-1.15 (m, 1 H), 1.22 (t, 3 H), 1.30-1.52 (m, 1 H), 1.52-1.69 (m, 1 H), 1.69-1.97 (m, 3 H), 2.44 (t, 2 H), 2.62-2.77 (m, 1 H), 2.85 (dd, 1 H), 3.28-3.39 (m, 2H), 3.39-3.62 (m, 3 H), 4.13 (d, 2 H), 4.56 (d, 1 H), 5.83 (s, 2 H), 6.44 (d, 1 H), 6.99 (t, 1 H), 7.16 (d, 1H),

7.35 (dd, 1 H), 7.82-8.03 (m, 4 H), 8.28 (t, 1 H), 8.33-8.46 (m, 2 H), 8.51 (d, 1 H)

化合物編號37：(400 MHz) 0.99 (d,12), 1.22 (t, 3), 2.51 (m, 2), 2.99 (m, 2), 3.19 (q, 2), 3.53 (qui, 2), 4.13 (d, 2), 5.83 (s, 2), 6.43 (d,1), 6.97 (t, 1), 7.15 (d, 1), 7.34 (dd, 1), 7.80-8.00 (broad unresolved peak, 4); 8.27 (t, 1), 8.37 (t, 1), 8.42-8.54 (寬未解析峰, 2)

化合物編號38：(400 MHz) 1.22 (t, 3), 1.40 (m, 2), 1.82 (m, 2), 2.12 (t, 2), 2.44 (t, 2), 2.72 (m, 2), 3.15 (sep, 1), 3.22 (s, 3), 3.32 (m, 2), 3.52 (qui, 2), 4.15 (d, 2), 5.84 (s, 2), 6.43 (d,1), 6.97 (t, 1), 7.15 (d, 1), 7.34 (dd, 1), 7.80-8.00 (m, 4), 8.27 (t, 1), 8.37 (t, 1), 8.40 (t, 1), 8.49 (d,1)。

化合物編號39：(250 MHz) 1.22 (t, 3 H), 1.30-1.57 (m, 6 H), 1.66 (t, 2 H), 2.18-2.41 (m, 6H), 3.16-3.29 (m, 2 H), 3.40-3.60 (m, 2 H), 4.13 (d, 2 H), 5.83 (s, 2 H), 6.44 (d, 1 H), 6.97 (t, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.81-8.03 (m, 4 H), 8.28 (t, 1 H), 8.36-8.58 (m, 3 H)

化合物編號40：(400 MHz) 1.22 (t, 3), 1.30-1.59 (m, 10), 2.23 (t, 2), 2.28 (br. s., 4), 3.23 (q, 2); 3.52 (qui, 2), 4.13 (d, 2), 5.83 (s, 2), 6.43 (d, 1), 6.99 (t, 1), 7.14 (d, 1), 7.34 (dd, 1), 7.82-8.00 (m, 4), 8.26 (t, 1), 8.43 (m, 2), 8.51 (br. s. 1)。

化合物編號41：(400 MHz) 1.22 (t, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.18-2.49 (m, 10 H), 3.31-3.39 (m, 2 H), 3.44-3.58 (m, 2 H), 4.13 (d, 2 H), 5.83 (s, 2 H), 6.43 (d, 1 H), 6.97 (t, 1 H),

7.15 (d, 1 H), 7.34 (dd, 1 H), 7.81-7.89 (m, 2 H), 7.89-7.98 (m, 2 H), 8.27 (t, 1 H), 8.32-8.45 (m, 2 H), 8.49 (d, 1 H)

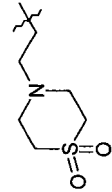

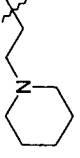

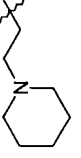
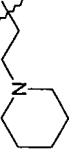
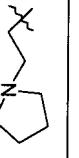
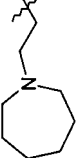
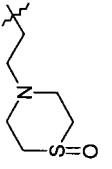
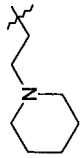
化合物編號 42 : (250 MHz) 1.22 (t, 3 H), 2.02 (br. s., 1 H), 2.27-2.38 (m, 4 H), 2.41 (t, 2H), 2.62-2.74 (m, 4 H), 3.22-3.41 (m, 2 H), 3.44-3.59 (m, 2 H), 4.13 (d, 2 H), 5.83 (s, 2 H), 6.44 (d, 1H), 7.00 (t, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.82-8.02 (m, 4 H), 8.28 (t, 1 H), 8.33-8.46 (m, 2 H), 8.51 (d, 1 H)

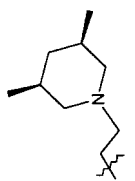
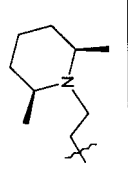
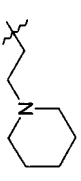
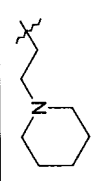
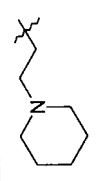
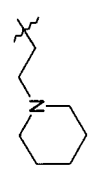



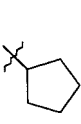

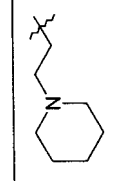
化合物編號 43 :  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  ppm  
1.24 (t, 3 H), 1.35-1.44 (m, 2 H), 1.51 (quin, 4 H), 2.33-2.50 (m, 6 H), 3.33-3.41 (m, 2 H), 3.50-3.59 (m, 2 H), 6.48-6.56 (m, 3 H), 6.86 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.66 (dd, 1 H), 7.90-8.06 (m, 3 H), 8.16 (d, 1 H), 8.31 (t, 1 H), 8.41 (q, 2 H), 9.88 (s, 1 H)

化合物編號 44 :  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  ppm  
1.23 (t, 3 H), 1.31-1.64 (m, 6 H), 2.23-2.47 (m, 6 H), 3.29-3.41 (m, 2 H), 3.46-3.65 (m, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.51 (dd, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.93-8.13 (m, 4 H), 8.31 (t, 1 H), 8.37-8.47 (m, 2 H), 8.62 (d, 1 H), 8.85 (d, 1 H), 10.17 (s, 1 H)。

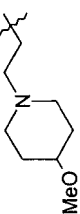
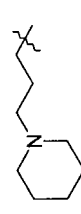
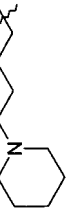
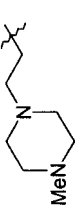
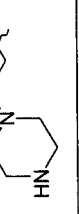

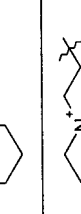
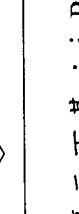
化合物編號 45 :  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  ppm  
1.22 (t, 7 H), 1.96-2.26 (m, 2 H), 3.16 (d, 4 H), 3.40 (t, 2 H), 3.52 (ddt, 2 H), 3.71 (d, 2 H), 4.13 (d, 2 H), 5.83 (s, 2 H), 6.44 (d, 1 H), 7.07 (t, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.80-7.96 (m, 3 H), 8.28 (t, 1 H), 8.55 (br. s., 2 H), 11.05 (br. s., 1 H)。



化合物編號	R <sub>3</sub>	L*	Z/Z'	x	F之位置	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	MS (MH <sup>+</sup> )	LC (方法)	Mp.(°C)/NMR	反應圖
7	6-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	3-F	Et		585	0.76 (TFA3)	NMR	2
8	6-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	3-F	Et	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	468	0.72 (TFA3)	NMR	1; 參見實例2
9	6-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	N/N	1	3-F			548	0.71 (TFA3)	NMR	3
10	6-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	N/N	1	3-F			584	0.88 (TFA3)	NMR	3
11	6-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	2-F	Et		535	0.7 (TFA)	NMR	2
12	6-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	3-F	Et		521	0.74 (TFA3)	NMR	3
13	6-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	3-F	Et	-Me	438	0.82 (TFA3)	NMR	3
14	6-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	3-F	Et	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	482	0.89 (TFA3)	NMR	3
15	6-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	3-F	Et		549	0.85 (TFA3)	NMR	3; 參見實例3
16	6-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	3-F	Et		569	0.67 (TFA3)	NMR	3
17	5-Me, 6-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	3-F	Et		549	0.82 (TFA3)	NMR	2

化合物編號	R <sub>3</sub>	L*	Z/Z'	x	F之位置	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	MS (MH <sup>+</sup> )	LC (方法)	Mp.(°C)/NMR	反應圖
18	6-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	3-F	Et		563	0.93 (TFA3)	NMR	3
19	6-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	3-F	Et		563	0.87 (TFA3)	NMR	3
20	6-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	3-F	Et		549	0.81 (TFA3)	NMR	2
21	6-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	2	2-E,6-F	Et		553	0.71 (TFA3)	NMR	2
22	6-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	2	2-E,3-F	Et		553	0.78 (TFA3)	NMR	2
23	6-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	CH/CH	1	3-F	Et		534	0.79 (TFA3)	NMR	2
24	6-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	3-F			476	0.86 (TFA3)	NMR	3
25	6-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	3-F			504	1.10 (TFA3)	NMR	3
26	6-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	3-F		-(n-Bu)	492	1.09 (TFA3)	NMR	3
27	H	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	3-F	Et		520	0.78 (TFA3)	NMR	2

化合物編號	R <sub>3</sub>	L*	Z/Z	x	F之位置	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	MS (MH <sup>+</sup> )	LC (方法)	Mp(°C)/NMR	反應圈
28	6-NHMe	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	3-F	Et		549	0.81 (TFA3)	NMR	2
29	6-NMe <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	3-F	Et		563	0.83 (TFA3)	NMR	2
30	5-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	3-F	Et		535	0.77 (TFA3)	NMR	2
31	5-F	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	3-F	Et		538	0.97 (TFA3)	NMR	2
32	5-Me	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	3-F	Et		534	0.81 (TFA3)	NMR	2
33	6-NH <sub>2</sub>	NH	N/CH	1	3-F	Et		521	0.81 (TFA3)	NMR	2
34	6-Me	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	3-F	Et		534	0.79 (TFA3)	NMR	2
35	6-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	3-F	Et		551	1.1 (TFA6)	NMR	3
36	6-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	3-F	Et		551	0.72 (TFA3)	NMR	3
37	6-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	3-F	Et	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(i-Pr) <sub>2</sub>	551	0.87 (TFA3)	NMR	3

化合物編號	R <sub>3</sub>	L*	Z/Z'	x	F之位置	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	MS (MH <sup>+</sup> )	LC (方法)	Mp.(°C)/NMR	反應圖
38	6-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	3-F	Et		565	0.79 (TFA3)	NMR	3
39	6-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	3-F	Et		549	0.79 (TFA3)	NMR	3
40	6-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	3-F	Et		563	0.79 (TFA3)	NMR	3
41	6-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	3-F	Et		550	0.67 (TFA3)	NMR	3
42	6-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	3-F	Et		536	0.65 (TFA3)	NMR	3
43	6-NH <sub>2</sub>	-CH=CH-	N/CH	1	3-F	Et		532	1.17 (TFA3)	NMR	
44	H	-CH=CH-	N/CH	1	3-F	Et		517	0.89 (TFA3)	NMR	
45	6-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	N/CH	1	3-F	Et		551	0.82 (TFA3)	NMR	

\*就L而言，NH鍵結至C=O；\*\*n-Bu：正丁基；t-Bu：第三丁基；i-Pr：異丙基

於表 I 中之化合物具有如下化學名稱(獲自 Autonom<sup>®</sup> 軟體)：

- 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺(化合物編號1)
- 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-2,5-二氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺(編號2)
- 2-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-4-(乙胺基)嘧啶-5-羧酸[2-(哌啶-1-基)乙基]醯胺(編號3)
- 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-環丙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺(編號4)
- 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-苯胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺(編號5)
- 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(異丙胺基)乙基]菸鹼醯胺(編號6)
- 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-N-[2-(1,1-二側氧基硫代嗎啶-4-基)乙基]-2-(乙胺基)菸鹼醯胺(編號7)
- 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-(2-羥基-乙基)菸鹼醯胺(編號8)
- 2-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-4-(環丙胺基)嘧啶-5-羧酸[2-(哌啶-1-基)乙基]醯胺(編號9)
- 2-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-4-(苯胺基)嘧啶-5-羧酸[2-(哌啶-1-基)乙基]醯胺(編號10)
- 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-2-氟苯基}-2-乙

胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺(編號11)

- 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙

胺基-N-[2-(吡咯啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺(編號12)

- 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙

胺基-N-甲基-菸鹼醯胺(編號13)

- 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙

胺基-N-(2-甲氧基-乙基)菸鹼醯胺(編號14)

- 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-N-[2-

(氮雜環庚烷-1-基)乙基]-2-(乙胺基)菸鹼醯胺(編號15)

- 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙

胺基-N-[2-(1-側氧基-硫代嗎啉-4-基)乙基]菸鹼醯胺(編號16)

- 6-{4-[3-(6-胺基-5-甲基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺(編號17)

▪ 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-N-[2-(順式-3,5-二甲基哌啶-1-基)乙基]-2-(乙胺基)菸鹼醯胺(編號18)

▪ 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-N-[2-(順式-2,6-二甲基哌啶-1-基)乙基]-2-(乙胺基)菸鹼醯胺(編號19)

▪ 6-(4-{3-[2-(6-胺基吡啶-3-基)乙基]脲基}-3-氟苯基)-2-乙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺(編號20)

▪ 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-2,6-二氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺(編號21)

- 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-2,3-二氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺(編號22)
- 4'-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-乙胺基-3'-氟聯苯基-4-羧酸[2-(哌啶-1-基)乙基]醯胺(編號23)
- 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-N-環丙基-2-(環丙胺基)菸鹼醯胺(編號24)
- 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-N-環戊基-2-(環丙胺基)菸鹼醯胺(編號25)
- 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-N-丁基-2-(環丙胺基)菸鹼醯胺(編號26)
- 2-乙胺基-6-{3-氟-4-[3-(吡啶-3-基甲基)脲基]苯基}-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺(編號27)
- 2-乙胺基-6-{3-氟-4-[3-(6-(甲胺基)吡啶-3-基甲基)脲基]苯基}-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺(編號28)
- 6-{4-[3-(6-(二甲胺基)吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺(編號29)
- 6-{4-[3-(5-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺(編號30)
- 2-乙胺基-6-{3-氟-4-[3-(5-氟吡啶-3-基甲基)脲基]苯基}-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺(編號31)
- 2-乙胺基-6-{3-氟-4-[3-(5-甲基吡啶-3-基甲基)脲基]苯基}-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺(編號32)
- 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺(編號33)

- 2-乙胺基-6-{3-氟-4-[3-(6-甲基吡啶-3-基甲基)脲基]苯基}-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼鹽胺(編號34)
- 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(4-羥基-哌啶-1-基)乙基]菸鹼鹽胺(編號35)
- 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(3-羥基-哌啶-1-基)乙基]菸鹼鹽胺(編號36)
- 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-N-[2-(二異丙胺基)乙基]-2-(乙胺基)菸鹼鹽胺(編號37)
- 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(4-甲氧基-哌啶-1-基)乙基]菸鹼鹽胺(編號38)
- 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[3-(哌啶-1-基)丙基]菸鹼鹽胺(編號39)
- 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[4-(哌啶-1-基)丁基]菸鹼鹽胺(編號40)
- 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]菸鹼鹽胺(編號41)
- 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(哌嗪-1-基)乙基]菸鹼鹽胺(編號42)
- 6-{4-[(E)-3-(6-胺基吡啶-3-基)丙烯鹽胺基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼鹽胺(編號43)
- 2-乙胺基-6-{3-氟-4-[(E)-3-(吡啶-3-基)丙烯鹽胺基]苯基}-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼鹽胺(編號44)
- 6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(1-氧基-哌啶-1-基)乙基]菸鹼鹽胺(編號45)

於表 I 中描述之化合物組成可確定抗癌劑活性之藥理學試驗之主體。於 HCT116 腫瘤系 (ATCC-CCL247) 上對其等進行體外測試。根據 Fujishita T. 等人, *Oncology*, 2003, 64(4), 399-406, 試驗使用 3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-(3-羧基甲氧基苯基)-2-(4-磺苯基)-2H-四唑鎗 (MTS) 確定細胞增殖及存活期。於此試驗中, 培養測試化合物 72 小時後測定活細胞將 MTS 轉化為有色化合物之線粒體能力。將導致細胞增殖及存活期損失 50% 之化合物濃度記作  $IC_{50}$ 。

就表 I 之化合物而言, 發現關於 HCT116 系之  $IC_{50} < 1000$  nM (1  $\mu$ M)。某些化合物 (例如編號 1、5、11、19、27) 甚至展現  $< 1$  nM 之活性。

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99108344

※申請日：99. 3. 13

※IPC 分類：~~C07D~~;

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/455 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

菸鹼醯胺衍生物，其製備及其治療應用

NICOTINAMIDE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR THERAPEUTIC APPLICATION

## 二、中文發明摘要：

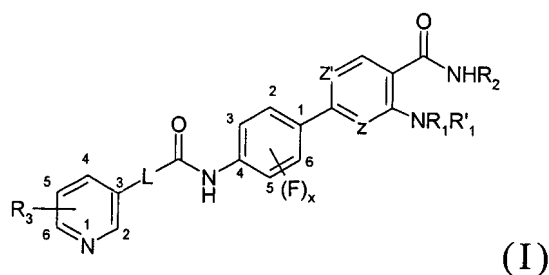
本發明係關於一種菸鹼醯胺衍生物、包含其等之組合物及其等特定言之作為抗癌藥物之治療應用。本發明亦係關於一種製備此等化合物之方法及一些中間產物。

## 三、英文發明摘要：

The present invention relates to nicotinamide derivatives, to the compositions comprising them and to their therapeutic application, in particular as anticancer drugs. The invention also relates to the process for the preparation of these compounds and to some of the intermediates.

## 七、申請專利範圍：

1. 一種如式(I)之化合物：



其中：

Z及Z'表示N或CH；

x係整數1或2，其表示附著於中心苯基核之氟原子之數目；

L表示-CH=CH-或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-基團，其中NH基團係附著於C=O且n係整數0、1或2；

R<sub>1</sub>表示氫原子或(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>6</sub>)環烷基或苯基；

R'<sub>1</sub>表示氫原子或(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基；

R<sub>2</sub>表示：

(C<sub>3</sub>至C<sub>6</sub>)環烷基；

(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基，其視情況經以下取代：

一或多個羥基或(C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>)烷氧基；

-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>，其中R<sub>a</sub>及R<sub>b</sub>彼此獨立地表示氫原子或(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基或與其等所連接之氮原子一起形成視情況於環中包含q=0、1或2之-S(O)<sub>q</sub>-或-NH-或-N(C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>烷基)-且視情況經一或多個，當有數個時，彼此相同或不同之選自-OH、(C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>)烷氧基或(C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>)烷

基之取代基取代之(C<sub>4</sub>至C<sub>6</sub>)雜環烷基；

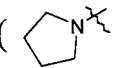
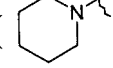
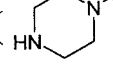
R<sub>3</sub>表示選自氫原子、氟原子、(C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>)烷基或-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>之吡啶核之至少一個取代基，其中R<sub>c</sub>及R<sub>d</sub>表示氫原子或(C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>)烷基。

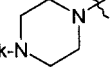
2. 如請求項1之化合物，其中R<sub>1</sub>表示環丙基或苯基或(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基且R'<sub>1</sub>表示氫原子。
3. 如請求項1之化合物，其中R'<sub>1</sub>表示氫原子。
4. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中R<sub>2</sub>表示：

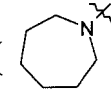
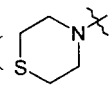
環丙基或環戊基；

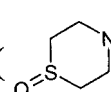
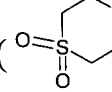
(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基，其視情況經以下取代：

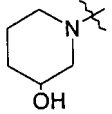
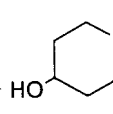
一或多個-OH或(C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>)烷氧基；

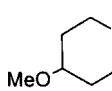
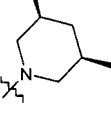
吡咯啶基()、哌啶基()、哌嗪基()

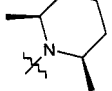
或N-(C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>烷基)哌嗪基()、氮雜環庚烷基

()、硫代嗎啶基()、1-側氧基硫代嗎啶基

()、1,1-二側氧基硫代嗎啶基()、3-羥基

哌啶基()或4-羥基哌啶基()、4-甲氧基哌

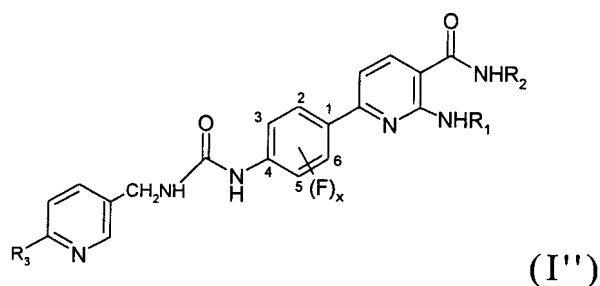
啶基()、順式-3,5-二甲基哌啶基()或順

式-2,6-二甲基哌啶基()。

5. 如上述請求項中任一項之化合物，其中R<sub>3</sub>係於吡啶核之5及/或6位。
6. 如上述請求項中任一項之化合物，其中R<sub>3</sub>取代基之數目

等於1及/或 $R_3$ 係於吡啶核之5或6位。

7. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中 $R_3$ 係 $-\text{NH}_2$ 。
8. 如上述請求項中任一項之化合物，其中n係等於1或L表示呈E或Z形式之 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基團。
9. 如上述請求項中任一項之化合物，其中Z及Z'各自地表示N及CH、CH及CH或N及N。
10. 如上述請求項中任一項之化合物，其中x為數值1。
11. 一種式(I'')之如請求項1之化合物：



其中 $R_1$ 表示( $C_1$ 至 $C_4$ )烷基， $R_2$ 表示視情況由 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 取代之( $C_1$ 至 $C_6$ )烷基，其中 $R_a$ 及 $R_b$ 與其等連接之氮原子一起形成視情況於環中包含 $q=0$ 、1或2之 $-\text{S}(\text{O})_q-$ 或 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{N}(\text{C}_1$ 至 $C_4$ 烷基)-之( $C_4$ 至 $C_6$ )雜環烷基，x係整數1或2，其表示附著於中心苯基核之氟原子之數目，及 $R_3$ 係如請求項1及5至7中任一項所定義。

12. 如請求項11之化合物，其中該( $C_4$ 至 $C_6$ )雜環烷基係選自吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、 $\text{N}-(\text{C}_1$ 至 $C_4$ 烷基)哌嗪基、氮雜環庚烷基、硫代嗎啉基、1-側氧基硫代嗎啉基、1,1-二側氧基硫代嗎啉基、3-羥基哌啶基或4-羥基哌啶基、4-甲氧基哌啶基、順式-3,5-二甲基哌啶基或順式-

2,6-二甲基哌啶基。

13. 如請求項1至12中任一項之化合物，其中x為數值1且氟原子係於3位。

14. 如上述請求項中任一項之化合物，其係呈鹼或與酸之加成鹽之形式或呈水合物或溶劑合物之形式。

15. 如請求項1之化合物，其係選自呈鹼或與酸之加成鹽之形式或呈水合物或溶劑合物形式之以下物質：

6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼鹽胺

6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-2,5-二氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼鹽胺

2-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-4-(乙胺基)嘧啶-5-羧酸[2-(哌啶-1-基)乙基]鹽胺

6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-環丙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼鹽胺

6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-苯胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼鹽胺

6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(異丙胺基)乙基]菸鹼鹽胺

6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-N-[2-(1,1-二側氧基硫代嗎啉-4-基)乙基]-2-(乙胺基)菸鹼鹽胺

6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-(2-羥基-乙基)菸鹼鹽胺

2-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-4-(環

丙胺基)嘧啶-5-羧酸[2-(哌啶-1-基)乙基]醯胺

2-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-4-(苯胺基)嘧啶-5-羧酸[2-(哌啶-1-基)乙基]醯胺

6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-2-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺

6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(吡咯啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺

6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-甲基-菸鹼醯胺

6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-(2-甲氧基-乙基)菸鹼醯胺

6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-N-[2-(氮雜環庚烷-1-基)乙基]-2-(乙胺基)菸鹼醯胺

6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(1-側氧基-硫代嗎啉-4-基)乙基]菸鹼醯胺

6-{4-[3-(6-胺基-5-甲基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺

6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-N-[2-(順式-3,5-二甲基哌啶-1-基)乙基]-2-(乙胺基)菸鹼醯胺

6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-N-[2-(順式-2,6-二甲基哌啶-1-基)乙基]-2-(乙胺基)菸鹼醯胺

6-(4-{3-[2-(6-胺基吡啶-3-基)乙基]脲基}-3-氟苯基)-2-乙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺

6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-2,6-二氟苯基}-2-

乙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺

6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-2,3-二氟苯基}-2-

乙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺

4'-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-乙胺基-3'-氟聯苯  
基-4-羧酸[2-(哌啶-1-基)乙基]醯胺

6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-N-環  
丙基-2-(環丙胺基)菸鹼醯胺

6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-N-環  
戊基-2-(環丙胺基)菸鹼醯胺

6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-N-丁  
基-2-(環丙胺基)菸鹼醯胺

2-乙胺基-6-{3-氟-4-[3-(吡啶-3-基甲基)脲基]苯基}-N-  
[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺

2-乙胺基-6-{3-氟-4-[3-(6-(甲胺基)吡啶-3-基甲基)脲  
基]苯基}-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺

6-{4-[3-(6-(二甲胺基)吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯  
基}-2-乙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺

6-{4-[3-(5-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙  
胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺

2-乙胺基-6-{3-氟-4-[3-(5-氟吡啶-3-基甲基)脲基]苯  
基}-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺

2-乙胺基-6-{3-氟-4-[3-(5-甲基吡啶-3-基甲基)脲基]苯  
基}-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺

6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-

N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺

2-乙胺基-6-{3-氟-4-[3-(6-甲基吡啶-3-基甲基)脲基]苯基}-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺

6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(4-羥基-哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺

6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(3-羥基-哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺

6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-N-[2-(二異丙胺基)乙基]-2-(乙胺基)菸鹼醯胺

6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(4-甲氧基-哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺

6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[3-(哌啶-1-基)丙基]菸鹼醯胺

6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[4-(哌啶-1-基)丁基]菸鹼醯胺

6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]菸鹼醯胺

6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(哌嗪-1-基)乙基]菸鹼醯胺

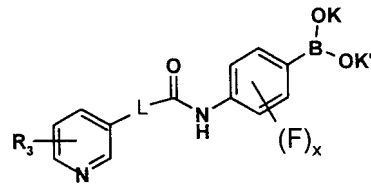
6-{4-[(E)-3-(6-胺基吡啶-3-基)丙烯醯胺基]-3-氟苯基}-2-乙胺基-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺

2-乙胺基-6-{3-氟-4-[(E)-3-(吡啶-3-基)丙烯醯胺基]苯基}-N-[2-(哌啶-1-基)乙基]菸鹼醯胺

6-{4-[3-(6-胺基吡啶-3-基甲基)脲基]-3-氟苯基}-2-乙

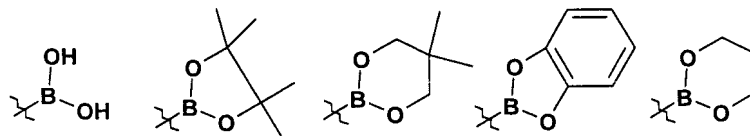
胺基-N-[2-(1-氧基-哌啶-1-基)乙基]菸鹼鹽胺。

16. 一種如下式之化合物：

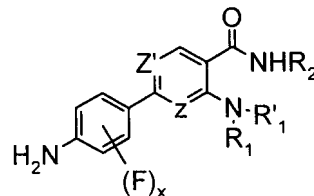


其中L表示  $-\text{CH}=\text{CH}-$  或  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-$ ，其中NH基團係附著於C=O， $R_3$ 係如請求項1及請求項5至請求項7所定義，且K及K'表示氫原子、烷基或芳基，其等視情況彼此連接，並與硼原子及兩個氧原子一起形成視情況由至少一個(C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>)烷基取代或視情況經由該環之兩個相鄰碳原子與苯基稠合之5-至7-員環。

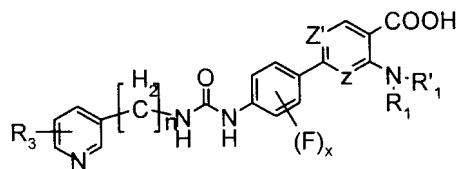
17. 如請求項13之化合物，其特徵在於  $-\text{B}(\text{OK})(\text{OK}')$ 表示以下一種基團：



18. 一種如式：



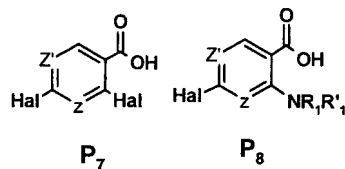
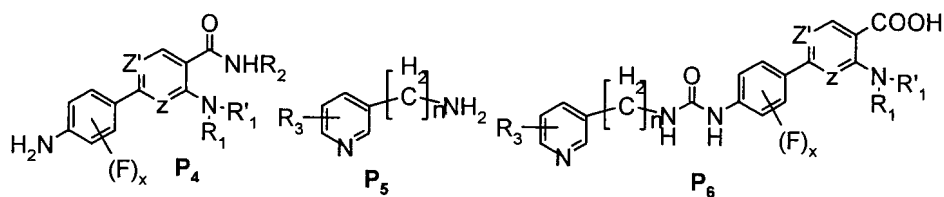
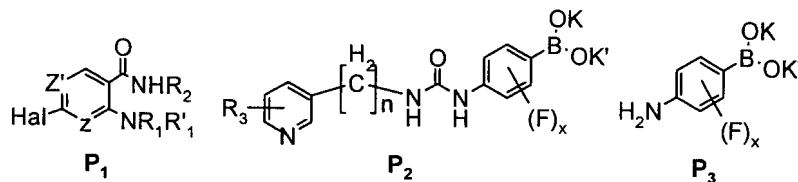
或如式



之化合物，

其中  $R_1$ 、 $R'_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $Z$ 、 $Z'$  及  $x$  係如請求項 1 至 10 中任一項所定義。

19. 一種藥劑，其特徵在於其包含如請求項 1 至 15 中任一項之化合物。
20. 一種醫藥組合物，其特徵在於其包含如請求項 1 至 15 中任一項之化合物及至少一種醫藥上可接受的賦形劑。
21. 如請求項 1 至 15 中任一項之化合物，其係作為抗癌藥物。
22. 一種以如請求項 1 至 15 中任一項之化合物於製造意欲治療或預防癌症之藥劑上之用途。
23. 一種以選自下列之化合物作為製備如請求項 1 至 15 中任一項之化合物之中間物上之用途：

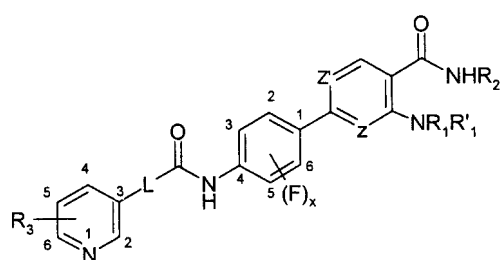


## 四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

## 五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)