



(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 201024281 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：098139747

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 23 日

(51)Int. Cl. :

C07D403/12 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

C07D239/42 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/11/24 歐洲專利局 08169805.2

(71)申請人：百靈佳般格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：史塔德慕勒 海恩茲 STADTMUELLER, HEINZ (DE) ; 貝瑟梅爾 柏都
BETZEMEIER, BODO (DE) ; 沙朋提司 伊安妮斯 SAPOUNTZIS, IOANNIS (GR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 72 頁

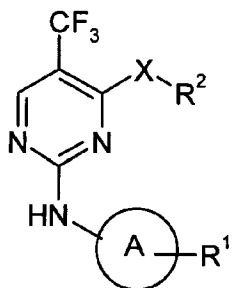
(54)名稱

新化合物

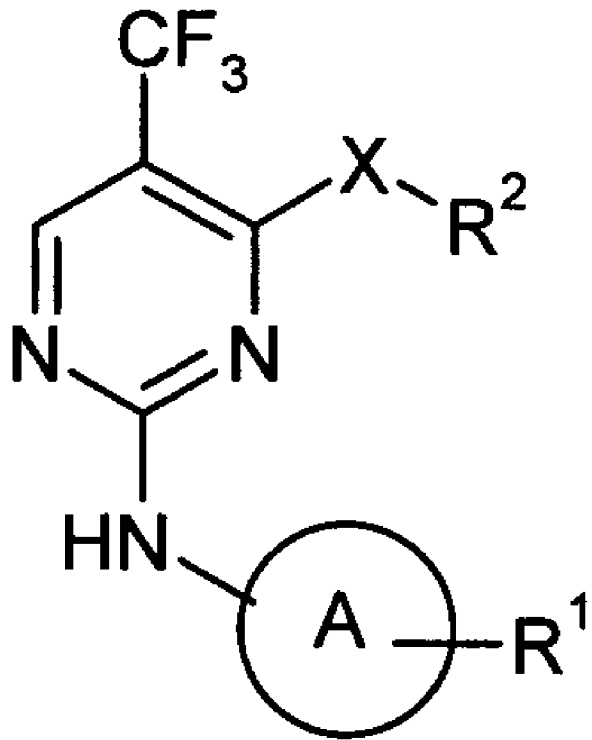
NEW COMPOUNDS

(57)摘要

本發明包含通式(1)化合物



其中 A、X、R¹ 及 R² 如請求項 1 中所定義，該等化合物適合治療特徵為過度或異常細胞增殖之疾病，且包含其用於製備具有上述特性之藥劑之用途。



(1)



(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 201024281 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：098139747

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 23 日

(51)Int. Cl. :

C07D403/12 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

C07D239/42 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/11/24 歐洲專利局 08169805.2

(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：史塔德慕勒 海恩茲 STADTMUELLER, HEINZ (DE) ; 貝瑟梅爾 柏都
BETZEMEIER, BODO (DE) ; 沙朋提司 伊安妮斯 SAPOUNTZIS, IOANNIS (GR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 72 頁

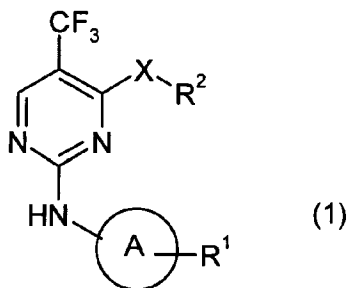
(54)名稱

新化合物

NEW COMPOUNDS

(57)摘要

本發明包含通式(1)化合物

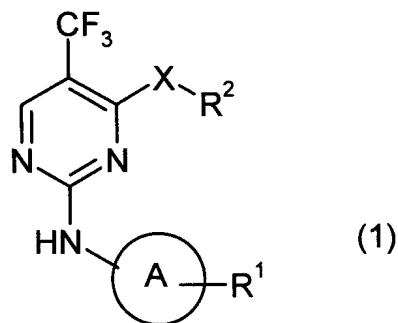


其中 A、X、R¹ 及 R² 如請求項 1 中所定義，該等化合物適合治療特徵為過度或異常細胞增殖之疾病，且包含其用於製備具有上述特性之藥劑之用途。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於通式(1)之新穎嘧啶，



其中基團 A、X、R¹及 R²具有申請專利範圍及說明書中所給出之含義，本發明亦係關於其同分異構體、用來製備該等嘧啶之方法及其作為藥劑之用途。

【先前技術】

具有侵入及轉移特性之腫瘤細胞需要特定存活信號。該等信號使其能克服尤其藉由細胞黏著損失觸發之特殊的細胞凋亡機制(失巢凋亡(anoikis))。在此過程中，黏著斑激酶(FAK/PTK2)係主要信號分子之一，其一方面經由所謂的「黏著斑」控制細胞-基質作用且另一方面賦予失巢凋亡抗性。藉由抑制PTK2干涉該等機制可導致腫瘤細胞之凋亡性細胞死亡並限制腫瘤之侵入性及轉移性生長。此外，黏著斑激酶對與腫瘤有關之內皮細胞的生長、遷移及存活具有重要意義。因此，抗血管生成活性亦可藉由抑制PTK2達成。

眾所周知，嘧啶可作為激酶抑制劑。因而，舉例而言，在國際專利申請案 WO 2008038011 中闡述嘧啶作為極光激

酶抑制劑(Aurora Kinase inhibitor)，該等嘓啶在4位中具有氧基甲基六氫吡啶基團且在5位中具有氟作為取代基。

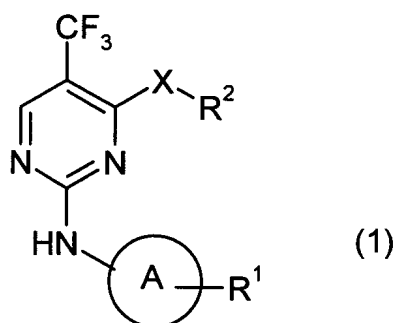
【發明內容】

本發明之目的係指出可用來預防及/或治療特徵為過度或異常細胞增殖之疾病之新穎活性物質。

【實施方式】

業內出乎意料地已發現，其中基團A、X、R¹及R²具有下文所給含義之通式(1)化合物可用作特定酪胺酸激酶抑制劑。因此，本發明化合物可用來(例如)治療與特定酪胺酸激酶之活性有關且特徵為過度或異常細胞增殖之疾病。

本發明係關於通式(1)化合物



其中

A表示選自C₆₋₁₅芳基及5-12員雜芳基之基團，其視情況經一或多個相同或不同的R¹取代；

X表示O、S或CH₂；

R¹表示氫或選自R^a、R^b及經一或多個相同或不同的R^c及/或R^b取代之R^a之基團

R²表示選自R^a及經一或多個相同或不同的R^b及/或R^c取代之R^a之基團；

各R^a相互獨立地選自C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₄₋₁₆環烷

基烷基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₆芳基烷基、2-6員雜烷基、3-8員雜環烷基、4-14員雜環烷基烷基、5-12員雜芳基及6-18員雜芳基烷基；

各R^b係適宜基團且各自獨立地選自=O、-OR^c、C₁₋₃鹵代烷氧基、-OCF₃、=S、-SR^c、=NR^c、=NOR^c、=NNR^cR^c、=NN(R^g)C(O)NR^cR^c、-NR^cR^c、-ONR^cR^c、-N(OR^c)R^c、-N(R^g)NR^cR^c、鹵素、-CF₃、-CN、-NC、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、=N₂、-N₃、-S(O)R^c、-S(O)OR^c、-S(O)₂R^c、-S(O)₂OR^c、-S(O)NR^cR^c、-S(O)₂NR^cR^c、-OS(O)R^c、-OS(O)₂R^c、-OS(O)₂OR^c、-OS(O)NR^cR^c、-OS(O)₂NR^cR^c、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、-C(O)SR^c、-C(O)NR^cR^c、-C(O)N(R^g)NR^cR^c、-C(O)N(R^g)OR^c、-C(NR^g)NR^cR^c、-C(NOH)R^c、-C(NOH)NR^cR^c、-OC(O)R^c、-OC(O)OR^c、-OC(O)SR^c、-OC(O)NR^cR^c、-OC(NR^g)NR^cR^c、-SC(O)R^c、-SC(O)OR^c、-SC(O)NR^cR^c、-SC(NR^g)NR^cR^c、-N(R^g)C(O)R^c、-N[C(O)R^c]₂、-N(OR^g)C(O)R^c、-N(R^g)C(NR^g)R^c、-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c、-N[C(O)R^c]NR^cR^c、-N(R^g)C(S)R^c、-N(R^g)S(O)R^c、-N(R^g)S(O)OR^c、-N(R^g)S(O)₂R^c、-N[S(O)₂R^c]₂、-N(R^g)S(O)₂OR^c、-N(R^g)S(O)₂NR^cR^c、-N(R^g)[S(O)₂]₂R^c、-N(R^g)C(O)OR^c、-N(R^g)C(O)SR^c、-N(R^g)C(O)NR^cR^c、-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c、-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c、-N(R^g)C(S)NR^cR^c、-[N(R^g)C(O)]₂R^c、-N(R^g)[C(O)]₂R^c、-N{[C(O)]₂R^c}₂、-N(R^g)[C(O)]₂OR^c、-N(R^g)[C(O)]₂NR^cR^c、-N{[C(O)]₂OR^c}₂、-N{[C(O)]₂NR^cR^c}₂、-[N(R^g)C(O)]₂OR^c、-N(R^g)C(NR^g)OR^c、-N(R^g)C(NOH)R^c、-N(R^g)C(NR^g)SR^c

及 $-N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e$,

各 R^e 相互獨立地表示氫或選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{4-11} 環烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳基烷基、2-6 員雜烷基、3-8 員雜環烷基、4-14 員雜環烷基烷基、5-12 員雜芳基及 6-18 員雜芳基烷基之基團，其視情況經一或多個相同或不同的 R^d 及 / 或 R^e 取代；

各 R^d 係適宜基團且各自獨立地選自 $=O$ 、 $-OR^e$ 、 C_{1-3} 鹵代烷氧基、 $-OCF_3$ 、 $=S$ 、 $-SR^e$ 、 $=NR^e$ 、 $=NOR^e$ 、 $=NNR^eR^e$ 、 $=NN(R^g)C(O)NR^eR^e$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-ONR^eR^e$ 、 $-N(R^g)NR^eR^e$ 、鹵素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)OR^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)_2OR^e$ 、 $-S(O)NR^eR^e$ 、 $-S(O)_2NR^eR^e$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)_2OR^e$ 、 $-OS(O)NR^eR^e$ 、 $-OS(O)_2NR^eR^e$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)SR^e$ 、 $-C(O)NR^eR^e$ 、 $-C(O)N(R^g)NR^eR^e$ 、 $-C(O)N(R^g)OR^e$ 、 $-C(NR^g)NR^eR^e$ 、 $-C(NOH)R^e$ 、 $-C(NOH)NR^eR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)SR^e$ 、 $-OC(O)NR^eR^e$ 、 $-OC(NR^g)NR^eR^e$ 、 $-SC(O)R^e$ 、 $-SC(O)OR^e$ 、 $-SC(O)NR^eR^e$ 、 $-SC(NR^g)NR^eR^e$ 、 $-N(R^g)C(O)R^e$ 、 $-N[C(O)R^e]_2$ 、 $-N(OR^g)C(O)R^e$ 、 $-N(R^g)C(NR^g)R^e$ 、 $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^e$ 、 $-N[C(O)R^e]NR^eR^e$ 、 $-N(R^g)C(S)R^e$ 、 $-N(R^g)S(O)R^e$ 、 $-N(R^g)S(O)OR^e$ 、 $-N(R^g)S(O)_2R^e$ 、 $-N[S(O)_2R^e]_2$ 、 $-N(R^g)S(O)_2OR^e$ 、 $-N(R^g)S(O)_2NR^eR^e$ 、 $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^e$ 、 $-N(R^g)C(O)OR^e$ 、 $-N(R^g)C(O)SR^e$ 、 $-N(R^g)C(O)NR^eR^e$ 、 $-N(R^g)C(O)NR^gNR^eR^e$ 、 $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e$ 、 $-N(R^g)C(S)NR^eR^e$ 、 $-[N(R^g)C(O)]_2R^e$ 、 $-N(R^g)[C(O)]_2R^e$ 、

$-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$ 、 $-N(R^g)[C(O)]_2OR^e$ 、 $-N(R^g)[C(O)]_2NR^eR^e$ 、
 $-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$ 、 $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$ 、 $-[N(R^g)C(O)]_2OR^e$ 、
 $-N(R^g)C(NR^g)OR^e$ 、 $-N(R^g)C(NOH)R^e$ 、 $-N(R^g)C(NR^g)SR^e$
 及 $-N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e$ ，

各 R^e 相互獨立地表示氫或選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、
 C_{4-11} 環烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳基烷基、2-6 員雜烷
 基、3-8 員雜環烷基、4-14 員雜環烷基烷基、5-12 員雜芳基
 及 6-18 員雜芳基烷基之基團，其視情況經一或多個相同或
 不同的 R^f 及 / 或 R^g 取代；

各 R^f 係適宜基團且各自獨立地選自鹵素及 $-CF_3$ ；且

各 R^g 相互獨立地表示氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{4-11} 環
 烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳基烷基、2-6 員雜烷基、3-8
 員雜環烷基、4-14 員雜環烷基、5-12 員雜芳基或 6-18 員雜
 芳基烷基；

視情況呈其互變異構體、外消旋體、對映異構體、非對
 映異構體及其混合物形式，且視情況呈其醫藥上可接受之
 酸加成鹽形式。

在一個態樣中，本發明係關於通式(1)化合物，其中 A 係
 選自苯基及 5-10 員雜芳基之基團。

在另一態樣中，本發明係關於通式(1)化合物，其中 A 係
 苯基。

在再一態樣中，本發明係關於通式(1)化合物，其中 X 表
 示 O。

在又一態樣中，本發明係關於通式(1)化合物，其中 R^2

係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、3-8 員雜環烷基及 5-12 員雜芳基之基團，其視情況經一或多個相同或不同的 R^b 及 / 或 R^c 取代。

在另一態樣中，本發明係關於通式(1)化合物，其中 R^2 係選自 C_{6-10} 芳基及 5-12 員雜芳基之基團，其視情況經一或多個相同或不同的 R^b 及 / 或 R^c 取代。

在另一態樣中，本發明係關於用作藥劑之通式(1)化合物或其醫藥上有效鹽。

在再一態樣中，本發明係關於用來製備具有抗增殖活性及 / 或促進凋亡活性之藥劑之通式(1)化合物或其醫藥上有效鹽。

在又一態樣中，本發明係關於醫藥製劑，其包含視情況與習用賦形劑及 / 或載劑組合之作為活性物質之一或多種通式(1)化合物或其生理上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明係關於通式(1)化合物之用途，其係用於製備用來治療及 / 或預防癌症、感染、炎症及自身免疫疾病之醫藥組合物。

在再一態樣中，本發明係關於醫藥製劑，其包括通式(1)化合物及至少一種不同於式(1)之其他具有細胞抑制或細胞毒性的活性物質，該化合物視情況呈互變異構體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體及其混合物形式、且視情況呈其醫藥上可接受之酸加成鹽形式。

定義

除非另有說明，否則本文所用下列定義皆適用：

烷基由飽和烴鏈與不飽和烴鏈子群組成，其中後者可進一步細分成含雙鍵之烴鏈(烯基)及含三鍵之烴鏈(炔基)。烯基含有至少一個雙鍵，炔基含有至少一個三鍵。若烴鏈攜載有至少一個雙鍵以及至少一個三鍵二者，則根據定義其屬於炔基子群。所有上述子群可進一步細分為直鏈(不具支鏈)及具支鏈。若烷基經取代，則在各情形下該取代可係在所有攜載氫之碳原子上相互獨立之單取代或多取代。

個別子群之代表實例列示於下文。

直鏈(不具支鏈)或具支鏈飽和烴鏈：

甲基；乙基；正丙基；異丙基(1-甲基乙基)；正丁基；1-甲基丙基；異丁基(2-甲基丙基)；第二丁基(1-甲基丙基)；第三丁基(1,1-二甲基乙基)；正戊基；1-甲基丁基；1-乙基丙基；異戊基(3-甲基丁基)；新戊基(2,2-二甲基-丙基)；正己基；2,3-二甲基丁基；2,2-二甲基丁基；3,3-二甲基丁基；2-甲基-戊基；3-甲基戊基；正庚基；2-甲基己基；3-甲基己基；2,2-二甲基戊基；2,3-二甲基戊基；2,4-二甲基戊基；3,3-二甲基戊基；2,2,3-三甲基丁基；3-乙基戊基；正辛基；正壬基；正癸基等。

直鏈(不具支鏈)或具支鏈烯基：

乙烯基(vinyl, ethenyl)；丙-1-烯基；烯丙基(丙-2-烯基)；異丙烯基；丁-1-烯基；丁-2-烯基；丁-3-烯基；2-甲基-丙-2-烯基；2-甲基-丙-1-烯基；1-甲基-丙-2-烯基；1-甲基-丙-1-烯基；1-亞甲基丙基；戊-1-烯基；戊-2-烯基；

戊-3-烯基；戊-4-烯基；3-甲基-丁-3-烯基；3-甲基-丁-2-烯基；3-甲基-丁-1-烯基；己-1-烯基；己-2-烯基；己-3-烯基；己-4-烯基；己-5-烯基；2,3-二甲基-丁-3-烯基；2,3-二甲基-丁-2-烯基；2-亞甲基-3-甲基丁基；2,3-二甲基-丁-1-烯基；己-1,3-二烯基；己-1,4-二烯基；戊-1,4-二烯基；戊-1,3-二烯基；丁-1,3-二烯基；2,3-二甲基丁-1,3-二烯基等。

直鏈(不具支鏈)或具支鏈炔基：

乙炔基；丙-1-炔基；丙-2-炔基；丁-1-炔基；丁-2-炔基；丁-3-炔基；1-甲基-丙-2-炔基等。

術語丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等無任何其他定義時意指含有相應碳原子數之飽和烴基，包含所有同分異構體形式。

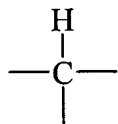
術語丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基等無任何其他定義時意指含有相應碳原子數及一個三鍵之不飽和烴基，適用時包含所有同分異構體形式即(Z)/(E)同分異構體。

術語丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、庚二烯基、辛二烯基、壬二烯基、癸二烯基等無任何其他定義時意指含有相應碳原子數及兩個雙鍵之不飽和烴基，適用時包含所有同分異構體形式即(Z)/(E)同分異構體。

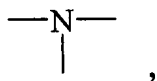
術語丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基等無任何其他定義時意指含有相應碳原子數及一個三鍵之不飽和烴基，包含所有同分異構體形

式。

術語雜烷基意指自如上文以其最廣泛意義所定義之烷基衍生的基團，其烴鏈中一或多個基團 $-\text{CH}_3$ 相互獨立地經基團 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 或 $-\text{NH}_2$ 取代、一或多個基團 $-\text{CH}_2-$ 相互獨立地經基團 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{NH}-$ 取代、一或多個基團



經以下基團取代：



一或多個基團 $=\text{CH}-$ 經基團 $=\text{N}-$ 取代、一或多個基團 $=\text{CH}_2$ 經基團 $=\text{NH}$ 取代或一或多個基團 $\equiv\text{CH}$ 經基團 $\equiv\text{N}$ 取代，同時在雜烷基中可僅存在總數最多 3 個之雜原子，在兩個氧原子之間及兩個硫原子之間或一個氧原子與一個硫原子之間必須含有至少一個碳原子且該基團作為整體必須具有化學穩定性。

由烷基之間接定義/來源可立即明瞭，雜烷基由含雜原子之飽和烴鏈、雜烯基及雜炔基子群構成，且其可進一步細分為直鏈(不具支鏈)及具支鏈。若雜芳基經取代，則在各情形下該取代可係在所有攜載氫之氧、硫、氮及/或碳原子上相互獨立之單取代或多取代。雜烷基自身作為取代基可經由碳原子及經由雜原子二者與分子連接。

典型實例列示於下文：

二甲胺基甲基；二甲胺基乙基(1-二甲胺基乙基；2-二甲胺基乙基)；二甲胺基丙基(1-二甲胺基丙基，2-二甲胺基丙基，3-二甲胺基丙基)；二乙胺基甲基；二乙胺基乙基(1-二乙胺基乙基，2-二乙胺基乙基)；二乙胺基丙基(1-二乙胺基丙基，2-二乙胺基-丙基，3-二乙胺基丙基)；二異丙胺基乙基(1-二異丙胺基乙基，2-二異丙胺基乙基)；雙-2-甲氧基乙胺基；[2-(二甲胺基-乙基)-乙基-胺基]-甲基；3-[2-(二甲胺基-乙基)-乙基-胺基]-丙基；羥甲基；2-羥基-乙基；3-羥丙基；甲氧基；乙氧基；丙氧基；甲氧基甲基；2-甲氧基乙基等。

鹵素表示氟、氯、溴及/或碘原子。

鹵代烷基衍生自如上文以其最廣泛意義所定義之烷基，其烴鏈之一或多個氫原子相互獨立地經可相同或不同的鹵素原子取代。由烷基之間接定義/來源可立即明瞭，鹵代烷基由飽和鹵代烴鏈、鹵代烯基及鹵代炔基子群構成，且其可進一步細分為直鏈(不具支鏈)及具支鏈。若鹵代烷基經取代，則在各情形下該取代可係在所有攜載氫之碳原子上相互獨立之單取代或多取代。

典型實例包含 $-\text{CF}_3$ ； $-\text{CHF}_2$ ； $-\text{CH}_2\text{F}$ ； $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ； $-\text{CHFCH}_3$ ； $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ； $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{CHFCH}_3$ ； $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ； $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{CF}=\text{CF}_2$ ； $-\text{CCl}=\text{CH}_2$ ； $-\text{CBr}=\text{CH}_2$ ； $-\text{CI}=\text{CH}_2$ ； $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$ ； $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$ ；及 $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$ 。

環烷基由單環烴環、二環烴環及螺烴環子群構成，同時各子群可進一步細分為飽和烴基與不飽和烴基(環烯基)。

術語不飽和意指在所述環系統中含有至少一個雙鍵但並不形成芳香族系統。在二環烴環中，兩個環相連接以致其共用至少兩個碳原子。在螺烴環中，一個碳原子(螺原子)由兩個環共用。若環烷基經取代，則在各情形下該取代可係在所有攜載氫之碳原子上相互獨立之單取代或多取代。環烷基自身可作為取代基經由環系統之任一適宜位置與分子連接。

個別子群之典型實例列示於下文。

單環飽和烴環：

環丙基；環丁基；環戊基；環己基；環庚基等。

單環不飽和烴環：

環丙-1-烯基；環丙-2-烯基；環丁-1-烯基；環丁-2-烯基；環戊-1-烯基；環戊-2-烯基；環戊-3-烯基；環己-1-烯基；環己-2-烯基；環己-3-烯基；環庚-1-烯基；環庚-2-烯基；環庚-3-烯基；環庚-4-烯基；環丁-1,3-二烯基；環戊-1,4-二烯基；環戊-1,3-二烯基；環戊-2,4-二烯基；環己-1,3-二烯基；環己-1,5-二烯基；環己-2,4-二烯基；環己-1,4-二烯基；環己-2,5-二烯基等。

飽和及不飽和二環烴環：

二環[2.2.0]己基；二環[3.2.0]庚基；二環[3.2.1]辛基；二環[2.2.2]辛基；二環[4.3.0]壬基(八氫節基)；二環[4.4.0]癸基(十氫萘)；二環[2.2.1]庚基(降莢烷基)；二環[2.2.1]庚-2,5-二烯基(降莢烷-2,5-二烯基)；二環[2.2.1]庚-2-烯基(降莢烯基)；二環[4.1.0]庚基(降萘基)；二環[3.1.1]庚基

(蒞烷基)等。

飽和與不飽和螺煙環：

螺[2.5]辛基、螺[3.3]庚基、螺[4.5]癸-2-烯基等。

環烷基烷基表示上文在各情況下以其最廣泛意義所定義之基團烷基與環烷基之組合。烷基作為取代基直接與分子連接且其可依次經環烷基取代。兩個基團中之烷基與環烷基可經由適用於此目的之任一碳原子連接。烷基與環烷基之相應子群亦納入兩基團之組合中。

芳基表示具有至少一個芳香族環之單、二或三環碳環。若芳基經取代，則在各情形下該取代可係在所有攜載氫之碳原子上相互獨立之單取代或多取代。芳基自身可作為取代基經由環系統之任一適宜位置與分子連接。

典型實例包含苯基、萘基、二氫萘基(2,3-二氫萘基)、1,2,3,4-四氫萘基及蒾基。

芳基烷基表示如上文在各情況下以其最廣泛意義所定義之基團烷基與芳基之組合。烷基作為取代基直接與分子連接且其可依次經芳基取代。兩個基團中之烷基與芳基可經由適用於此目的之任一碳原子連接。烷基與芳基之相應子群亦納入兩基團之組合中。

典型實例包含苜基；1-苜乙基；2-苜乙基；苜烯基；苜基烯丙基等。

雜芳基表示單環芳香族環或含有至少一個芳香族環之多環，其與相應芳基或環烷基相比並非含一或多個碳原子，而是含有一或多個相互獨立地選自氮、硫及氧的相同或不

同的雜原子，同時所得基團必須化學上穩定。若雜芳基經取代，則在各情形下該取代可係在所有攜載氫之碳原子及/或氮原子上相互獨立之單取代或多取代。雜芳基自身作為取代基可經由環系統之任一適宜位置(碳及氮二者)與分子相連接。

典型實例列示於下文。

單環雜芳基：

呋喃基；噻吩基；吡咯基；噁唑基；噻唑基；異噁唑基；異噻唑基；吡唑基；咪唑基；三唑基；四唑基；噁二唑基；噻二唑基；吡啶基；嘧啶基；嗒嗒基；吡嗒基；三嗒基；吡啶基-*N*-氧化物；吡咯基-*N*-氧化物；嘧啶基-*N*-氧化物；嗒嗒基-*N*-氧化物；吡嗒基-*N*-氧化物；咪唑基-*N*-氧化物；異噁唑基-*N*-氧化物；噁唑基-*N*-氧化物；噻唑基-*N*-氧化物；噁二唑基-*N*-氧化物；噻二唑基-*N*-氧化物；三唑基-*N*-氧化物；四唑基-*N*-氧化物等。

多環雜芳基：

吲哚基；異吲哚基；苯并呋喃基；苯并噻吩基；苯并噁唑基；苯并噻唑基；苯并異噁唑基；苯并異噻唑基；苯并咪唑基；吲唑基；異喹啉基；喹啉基；喹啉基；吡啶基；吡嗒基；喹啉基；苯并三嗒基；吲嗒基；噁唑并吡啶基；咪唑并吡啶基；萘啶基；二氫吲哚基；異吡嗒基；吡嗒基；四氫異喹啉基；異二氫吲哚基；異苯并四氫呋喃基；異苯并四氫噻吩基；異苯并噻吩基；苯并噁唑基；吡啶并吡啶基；苯并四氫呋喃基；苯并四氫-噻吩基；嘌呤基；

苯并二氧環戊烯基；啡噁嗪基；啡噻嗪基；喋啶基；苯并噻唑基；咪唑并吡啶基；咪唑并噻唑基；二氫苯并異噁嗪基；苯并異噁嗪基；苯并噁嗪基；二氫苯并異噻嗪基；苯并吡喃基；苯并硫代吡喃基；香豆素基；異香豆素基；色酮基；吡酮基；四氫喹啉基；二氫喹啉基；二氫喹啉酮基；二氫異喹啉酮基；二氫香豆素基；二氫異香豆素基；異吲哚酮基；苯并二噁烷基；苯并噁唑酮基；喹啉基-*N*-氧化物；吲哚基-*N*-氧化物；二氫吲哚基-*N*-氧化物；異喹啉基-*N*-氧化物；喹唑啉基-*N*-氧化物；喹喏啉基-*N*-氧化物；吡嗪基-*N*-氧化物；吡嗪基-*N*-氧化物；吡啶基-*N*-氧化物；苯并噻唑基-*N*-氧化物；苯并咪唑基-*N*-氧化物；苯并硫代吡喃基-*S*-氧化物及苯并硫代吡喃基-*S,S*-二氧化物等。

雜芳基烷基表示上文在各情況下以其最廣泛意義所定義之烷基與雜芳基之組合。烷基作為取代基係直接與分子連接且其可依次經雜芳基取代。烷基與雜芳基之連接可經由適合於該目的之任何碳原子在烷基側上達成，且可經由適合於該目的之任何碳或氮原子在雜芳基側上達成。烷基與雜芳基之相應子群亦可納入兩基團之組合中。

術語雜環烷基意指自如上文所定義之環烷基衍生得到的基團，煙環中一或多個基團-CH₂-相互獨立地經基團-O-、-S-或-NH-取代，或一或多個基團=CH-經基團=N-取代時，同時可存在總數不超過5個之雜原子，且在兩個氧原子之間及在兩個硫原子之間或在一個氧原子與一個硫原子之間

必須含有至少一個碳原子且該基團整體必須係化學上穩定的。雜原子可同時存在於所有可能之氧化階段(硫→亞碸-SO-、碸-SO₂-；氮→N-氧化物)。從環烷基之間接定義/衍生可立即明瞭，雜環烷基係由單環雜環、二環雜環及螺雜環等子群構成，同時各子群亦可進一步細分為飽和與不飽和(異環烯基)。術語不飽和意指在所述環系統中含有至少一個雙鍵，但無形成芳香族系統。在二環雜環中，兩個環相連接以致其共用至少兩個原子。在螺雜環中，一個碳原子(螺原子)為兩個環所共用。若雜環烷基經取代，則該取代在各情形下可係所有攜載氫之碳原子及/或氮原子上相互獨立之單取代或多取代。自身作為取代基之雜環烷基可經由環系統之任一適宜位置與分子連接。

個別子群之典型實例列示於下文。

單環雜環(飽和的與不飽和的)：

四氫呋喃基；吡咯啉基；吡咯啉基；咪唑啉基；噻唑啉基；咪唑啉基；吡啶啉基；吡啶啉基；六氫吡啶基；六氫吡嗪基；環氧乙烷基；氮丙啶基；氮雜環丁基；1,4-二噁烷基；氮雜環庚烷基；二氮雜環庚烷基；嗎啉基；硫代嗎啉基；高嗎啉基；高六氫吡啶基；高六氫吡嗪基；高硫代嗎啉基；硫代嗎啉基-S-氧化物；硫代嗎啉基-S,S-二氧化物；1,3-二氧戊環基；四氫吡喃基；四氫硫代吡喃基；[1,4]-氧氮雜環庚烷基；四氫噻吩基；高硫代嗎啉基-S,S-二氧化物；噁唑啉酮基；二氫吡啶基；二氫吡咯基；二氫吡嗪基；二氫吡啶基；二氫-嘧啶基；二氫呋喃基；二氫

吡喃基；四氫噻吩基-S-氧化物；四氫噻吩基-S,S-二氧化物；高硫代嗎啉基-S-氧化物；2,3-二氫氮雜環丁二烯(2,3-dihydroazet)；2*H*-吡咯基；4*H*-吡喃基；1,4-二氫吡啶基等。

二環雜環(飽和的與不飽和的)：

8-氮雜二環[3.2.1]辛基；8-氮雜二環[5.1.0]辛基；2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚基；8-氧雜-3-氮雜二環[3.2.1]辛基；3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛基；2,5-二氮雜二環-[2.2.1]庚基；1-氮雜二環[2.2.2]辛基；3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛基；3,9-二氮雜二環[4.2.1]壬基；2,6-二氮雜二環[3.2.2]壬基；六氫-呋喃并[3,2-*b*]呋喃基等。

螺雜環(飽和的與不飽和的)：

1,4-二氧雜-螺[4.5]癸基；1-氧雜-3,8-二氮雜-螺[4.5]癸基；及2,6-二氮雜-螺[3.3]庚基；2,7-二氮雜-螺[4.4]壬基；2,6-二氮雜-螺[3.4]辛基；3,9-二氮雜-螺[5.5]十一烷基；2,8-二氮雜-螺[4.5]癸基等。

雜環烷基烷基表示上文在各情況下以其最廣泛意義所定義之烷基與雜環烷基之組合。烷基作為取代基直接與分子連接且其可依次經雜環烷基取代。烷基與雜環烷基之連接可經由適合於該目的之任何碳原子在烷基側達成，且可經由適合於該目的之任何碳或氮原子在雜環烷基側達成。烷基與雜環烷基之相應子群亦可納入兩基團之組合中。

術語「適宜取代基」意指一方面化合價適合且另一方面使得系統化學上穩定之取代基。

「前藥」意指呈其前體代謝物形式之活性物質。部分多部分載劑-前藥系統與生物轉化系統之間有區別。後者包含呈需化學或生物代謝過程之形式的活性物質。熟練技術人員應熟習此類前藥系統(Sloan, Kenneth B.; Wasdo, Scott C之 The role of prodrugs in penetration enhancement, Percutaneous Penetration Enhancers (第2版)(2006). 51-64 ; Lloyd, Andrew W. Prodrugs. Smith及William之 Introduction to the Principles of Drug Design and Action (第4版)(2006), 211-232 ; Neervannan, Seshadri. Strategies to impact solubility and dissolution rate during drug lead optimization: salt selection and prodrug design approaches. American Pharmaceutical Review (2004), 7(5), 108.110-113)。適宜前藥包含(例如)經由可酶切之連結體(例如胺基甲酸酯、磷酸酯、N-糖苷或二硫化物基團)連接的通式之物質以及促溶解物質(例如四乙二醇、糖類、胺基酸)。載劑-前藥系統包含諸如結合至掩蔽基團之活性物質，其可以最簡單可控之機制切除。本發明化合物中本發明之掩蔽基團之作用係中和電荷以改良細胞攝取。若本發明化合物使用掩蔽基團，則其亦可額外影響其他藥理學參數，例如經口生物利用度、組織分佈、藥物代謝動力學及對抗非特異磷酸酶之穩定性。活性物質之延遲釋放亦可包括持續釋放之效果。而且，可產生改良的代謝過程，因此達成活性物質之更高效能或器官特異性。在前藥調配物情形下，選擇掩蔽基團或將掩蔽基團結合至活性物質之連結體，以使

該前藥具有足夠親水性從而溶解於血清中，具有足夠化學及酶穩定性從而抵達活性位點以及具有足夠親水性從而確保其適用於擴散-控制膜轉運系統。而且，在合理時間段內應可化學或酶促誘導釋放活性物質且不言而喻，所釋放之輔助組份應無毒。然而，在本發明範圍內，可將無掩蔽劑或連結體之化合物及掩蔽劑視為前藥，首要條件係其必須在細胞內自所消化化合物藉由酶促及生化過程製備。

縮寫列表

abs.	絕對無水
Ac	乙醯基
Bn	苄基
Boc	第三-丁基氧基羰基
Bu	丁基
c	濃度
chex	環己烷
d	天
TLC	薄層層析
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
DIPEA	<i>N</i> -乙基- <i>N,N</i> -二異丙胺(Hünig鹼)
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EE	乙酸乙酯(ethyl acetate)
eq	當量

ESI	電噴霧離子化
Et	乙基
EtOH	乙醇
h	小時
HATU	四氫磷酸 <i>O</i> -(7-氮雜苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基-脲鎘
hex	己基
HPLC	高效液相層析
i	異
IR	紅外光譜測定法
cat.	觸媒，催化
conc.	濃縮
b.p.	沸點
LC	液相層析
soln.	溶液
Me	甲基
MeOH	甲醇
min	分鐘
MPLC	中壓液相層析
MS	質譜法
NMP	<i>N</i> -甲基吡咯啉酮
NP	正相
Ph	苯基
Pr	丙基

Py	吡啶
rac	外消旋
R _f (Rf)	保留因子
RP	反相
RT	環境溫度
TBTU	四氟硼酸 <i>O</i> -(苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脲鎘
temp.	溫度
<i>tert.</i>	第三
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
t _{Ret.}	保留時間 (HPLC)
UV	紫外線

由以下詳細實例應明瞭本發明特徵及益處，該等實例以實例方式闡釋本發明之基本原理而非限制其範圍：

本發明化合物之製備

概述

全部反應皆係(除非另有說明)在市場上可獲得之設備中使用化學實驗中常用之方法實施。

空氣-及/或濕氣-敏感起始材料在保護氣體下儲存且使用該等起始材料之相應反應及操作應在保護氣體(氮氣或氬氣)下實施。

微波反應係用由 Biotage 製造之 Initiator 或由 CEM 製造之 Explorer 在密封容器(較佳地 2、5 或 20 毫升)中、較佳地在

攪拌下實施。

層析

對於製備型中壓層析(MPLC, 正相), 採用由Millipore製備之矽膠(名稱: Granula Silica Si-60A 35-70微米)或由Macherey Nagel製備之C-18 RP-矽膠(RP相)(名稱: Polygoprep 100-50 C18)。

薄層層析係在由Merck製造之存於玻璃上之即製矽膠60 TLC板(含有螢光指示劑F-254)上實施。

製備型高壓層析(HPLC)係使用由Waters(名稱: XTerra Prep. MS C18, 5微米, 30×100毫米或XTerra Prep. MS C18, 5微米, 50×100毫米OBD或Symmetrie C18, 5微米, 19×100毫米或Sunfire C18 OBD, 19×100毫米, 5微米或Sunfire Prep C 10微米OBD 50×150毫米或X-Bridge Prep C18 5微米OBD 19×50毫米)、Agilent(名稱: Zorbax SB-C8 5微米 PrepHT 21.2×50毫米)及Phenomenex(名稱: Gemini C18 5微米 AXIA 21.2×50毫米或Gemini C18 10微米 50×150毫米)製造之管柱實施, 分析型HPLC(反應對照)係使用由Agilent(名稱: Zorbax SB-C8, 5微米, 21.2×50毫米或Zorbax SB-C8 3.5微米 2.1×50毫米)及Phenomenex(名稱: Gemini C18 3微米 2×30毫米)製造之管柱實施。

HPLC質譜法/UV光譜法

用於表徵實例之保留時間/MS-ESI⁺係使用由Agilent製造之HPLC-MS裝置(帶有質量檢測器之高效液相層析)獲得。指定以進樣峰溶析之化合物的保留時間 $t_{Ret.}=0.00$ 。

方法 A :

管柱 : Waters, Xterra MS C18 , 2.5微米 , 2.1×30
毫米 , 部件編號186000592

溶析液 : A : H₂O與0.1% HCOOH ; B : 乙腈(HPLC
級)

檢測 : MS : 正模式及負模式

質量範圍 : 120-900 m/z

裂解電壓 : 120

增益EMV : 1 ; 臨限值 : 150 ; 步長 : 0.25 ; UV : 254
奈米 ; 帶寬 : 1

注射 : 注入體積5微升

分離 : 流速1.10毫升/分鐘

管柱溫度 : 40°C

梯度 : 0.00分鐘 : 5%溶劑B
0.00-2.50分鐘 : 5%→95%溶劑B
2.50-2.80分鐘 : 95%溶劑B
2.81-3.10分鐘 : 95%→5%溶劑B

方法 B :

管柱 : Waters , Xterra MS C18 , 2.5微米 ,
2.1×50毫米 , 部件編號186000594

溶析液 : A : H₂O與0.1% HCOOH ; B : 乙腈與0.1%
HCOOH

檢測 : MS : 正模式及負模式

質量範圍 : 100-1,200 m/z

裂解電壓： 70
增益EMV： 臨限值： 1 mAU；步長： 2奈米；UV：
254奈米以及230奈米
注射： 標準1微升
流速： 0.6毫升/分鐘
管柱溫度： 35°C
梯度： 0.00分鐘： 5%溶劑B
0.00-2.50分鐘： 5%→95%溶劑B
2.50-4.00分鐘： 95%溶劑B
4.00-4.50分鐘： 95%→5%溶劑B
4.50-6.00分鐘： 95%溶劑A

方法C：

管柱： Waters， X-Bridge C18， 3.5微米， 2.1×50
毫米，
溶析液： A： H₂O與10 mM NH₃； B： 乙腈與10 nM
NH₃
檢測： MS： 正模式及負模式
質量範圍： 100-800 m/z
裂解電壓： 70
增益EMV： 臨限值： 1 mAU；步長： 2奈米；UV：
220-320奈米
注射： 標準1微升
流速： 0.8毫升/分鐘
管柱溫度： 25°C

梯度：
0.00分鐘：2%溶劑B
0.00-4.00分鐘：2%→98%溶劑B
4.00-6.00分鐘：98%溶劑B

方法D：

管柱：Waters，X-Bridge C18，3.5微米，2.1×50
毫米，

溶析液：A：H₂O與0.1% HCOOH；B：乙腈與0.1%
HCOOH

檢測：MS：正模式及負模式

質量範圍：100-800 m/z

裂解電壓：70

增益EMV：臨限值：1 mAU；步長：2奈米；UV：
220-320奈米

注射：標準1微升

流速：0.8毫升/分鐘

管柱溫度：35°C

梯度：
0.00分鐘：2%溶劑B
0.00-4.00分鐘：2%→98%溶劑B
4.00-6.00分鐘：98%溶劑B

方法E：

管柱：Phenomenex Gemini C18，3.0微米，
2.0×50毫米，

溶析液：A：H₂O與10 mM NH₃；B：乙腈與10 nM
NH₃

檢測： MS：正模式及負模式
質量範圍： 100-800 m/z
裂解電壓： 70
增益EMV： 臨限值：1 mAU；步長：2奈米；UV：
220-320奈米
注射： 標準1微升
流速： 1.0毫升/分鐘
管柱溫度： 35°C
梯度： 0.00分鐘：2%溶劑B
0.00-3.50分鐘：2%→98%溶劑B
3.50-6.00分鐘：98%溶劑B

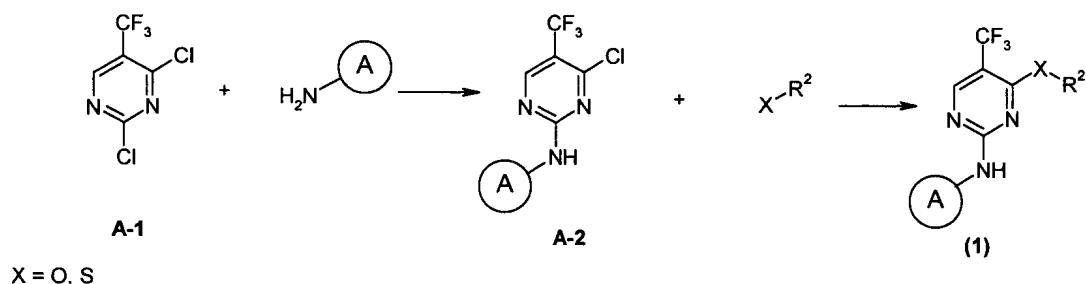
方法F：

管柱： Phenomenex Gemini C18，3.0微米，
2.0×50毫米，
溶析液： A：H₂O與0.1% HCOOH；B：乙腈與0.1%
HCOOH
檢測： MS：正模式及負模式
質量範圍： 100-800 m/z
裂解電壓： 70
增益EMV： 臨限值：1 mAU；步長：2奈米；UV：
220-320奈米
注射： 標準1微升
流速： 1.0毫升/分鐘
管柱溫度： 35°C

梯度：
 0.00分鐘：2%溶劑B
 0.00-3.50分鐘：2%→98%溶劑B
 3.50-6.00分鐘：95%溶劑B

本發明化合物係藉由下文所述合成方法來製備，其中通式之取代基具有上文所指出之含義。該等方法意欲闡釋本發明，而非將本發明限定於其內容或並非將所主張化合物之範圍限定於該等實例。當起始化合物之製備未加以闡述時，則該等可購得或可由類似於本文所述之習知化合物或方法者製備。文獻中所述物質係根據已公佈之合成方法製備。

反應流程圖 A



(1)類實例化合物係由2,4-二氯-5-三氟甲基嘓啶A-1藉由使用胺A-NH₂親核芳香族取代嘓啶2位中之氯，且隨後用醇OR²或硫化物SR²交換第二個氯或藉由偶合芳基金屬鹵化物HalMetR²來製備。A及R²二者係用來達成實例化合物之適宜基團。

在A-1及A-2處之親核芳香族取代係使用自文獻所習知之方法在常見溶劑(例如THF、DCM、NMP、甲苯、DMSO或DMF)中藉助鹼(例如DIPEA、LiOH、Cs₂CO₃、或KO^tBu)、

酸(例如 HCl)或路易斯酸(Lewis acid)(例如 ZnCl₂)實施。所使用的胺 A-NH₂、醇 OR²、硫化物 SR²及有機金屬化合物皆可購得或使用自文獻所習知之方法合成。藉由該等反應方法可直接獲得之(1)類 2-胺基-4-氧代-5-三氟甲基嘧啶或硫代-或碳-類似化合物可在 A 及 R² 中於適宜點處以自文獻所習知之方式或與文獻類似之方式進一步修飾以形成其他(1)類衍生物。因而，舉例而言，易於直接獲得之(1)類 2-胺基-4-氧代-5-三氟甲基嘧啶或 2-胺基-4-硫代-5-三氟甲基嘧啶之基團 A 及 R²(其由羧酸、磺酸、經鹵素或胺基取代之芳基或雜芳基組成)可藉由取代(於雜芳基自身處)、烷基化、醯化、胺化或加成反應轉化。

起始材料

若起始材料製備未加以闡述，則該等可購得、自文獻所習知或藉由熟練技術人員使用通用方法易於獲得，舉例而言

4-胺基-2-氟-5-甲氧基-苯甲酸(WO 2008040951)，

4-(4-氟-5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲酸(WO 2007003596)

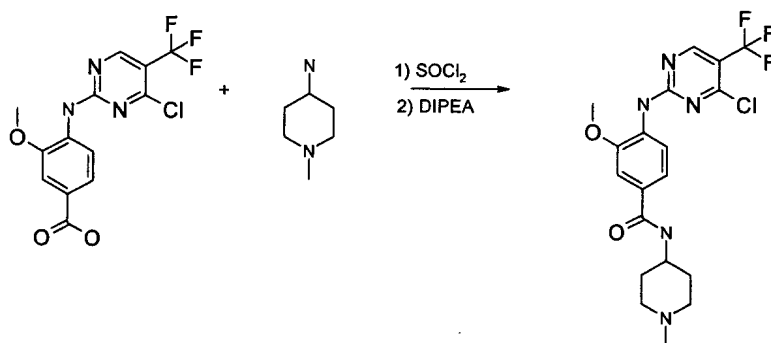
4-(4-氟-5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺基)-3-甲氧基-苯甲酸，

4-(4-氟-5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺基)-2-氟-5-甲氧基-苯甲酸(與 WO 2007003596 類似)

實例 1：3-甲氧基-N-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-4-(4-苯氧基-5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺

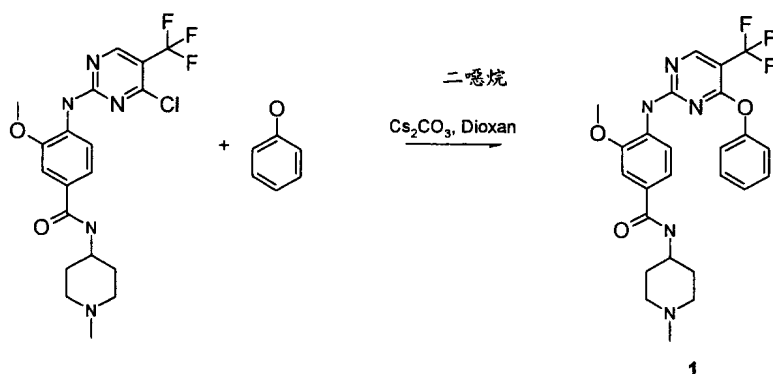
a) 4-(4-氟-5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺基)-3-甲氧基-N-(1-

甲基-六氫吡啶-4-基)-苯甲醯胺之合成



將4-(4-氯-5-三氟甲基-咪啉-2-基胺基)-3-甲氧基-苯甲酸(5克)懸浮於甲苯(150毫升)中並與亞硫醯氯(1.77毫升)合併，在110°C下攪拌2小時並在冷卻後於真空下除去溶劑。將殘餘物吸收於THF(50毫升)中，冷卻至0°C並向其中逐滴添加4-胺基-1-甲基六氫吡啶(1.396克)及二異丙基乙基胺(4.19毫升)之溶液。隨後使反應混合物溫熱至室溫並攪拌過夜。過濾後，使殘餘物在50°C下乾燥過夜。

b) 3-甲氧基-N-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-4-(4-苯氧基-5-三氟甲基-咪啉-2-基胺基)-苯甲醯胺之合成



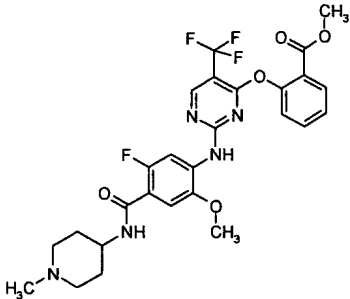
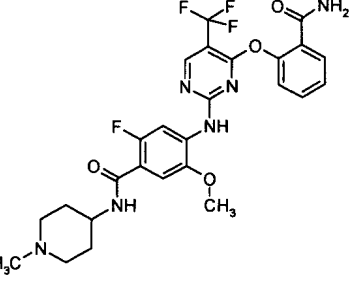
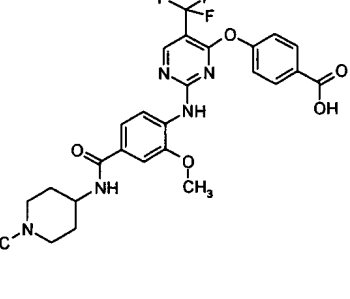
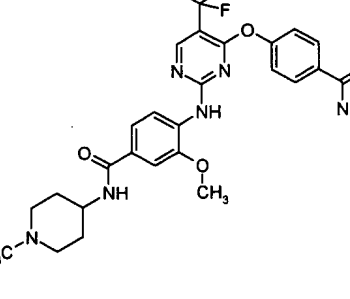
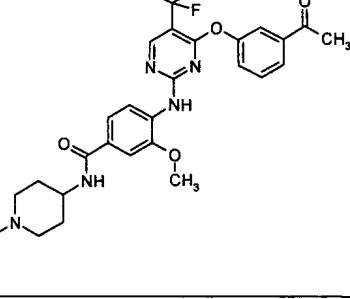
將4-(4-氯-5-三氟甲基-咪啉-2-基胺基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-苯甲醯胺(50毫克)及苯酚(21.3毫克)溶於二噁烷(0.3毫升)中。添加吡啶(36.4微升)及Cs₂CO₃(235

毫克)並將懸浮液在80°C下攪拌過夜。隨後反應混合物經甲醇(5毫升)稀釋並與isolute混合。在真空下除去溶劑且隨後藉由製備型HPLC對混合物實施純化(PTK2 IC₅₀=35奈莫耳)。

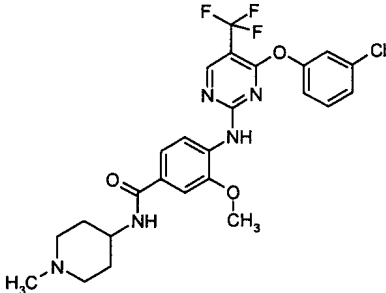
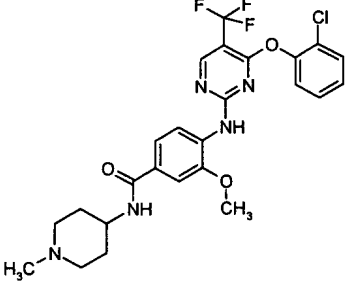
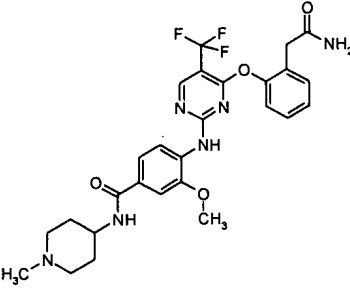
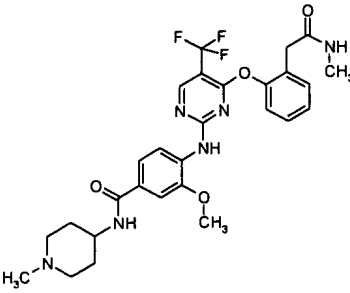
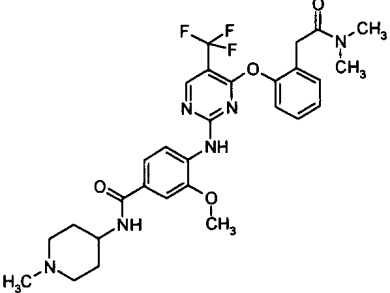
以下化合物2至51係以類似方式合成，其中相應的4-氯-5-三氟甲基嘓啶作為析出物：

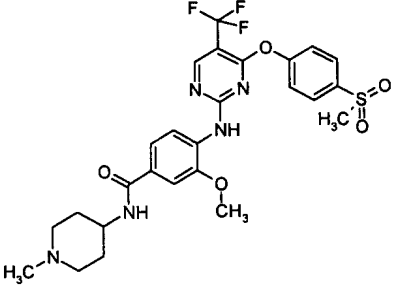
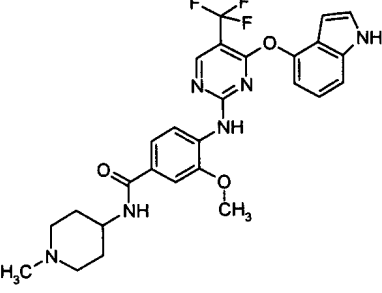
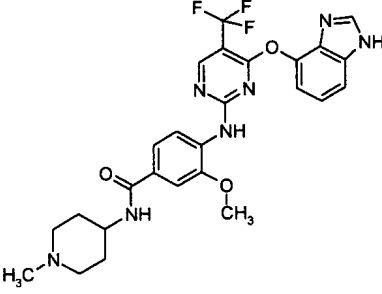
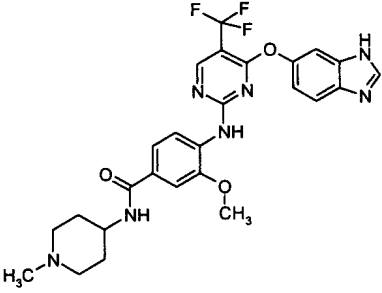
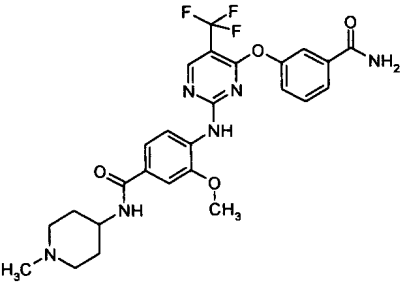
實例 2-51

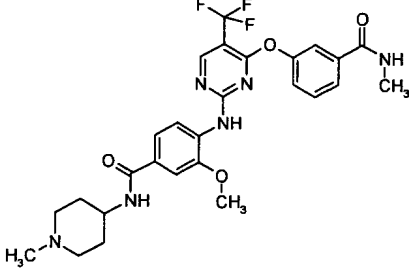
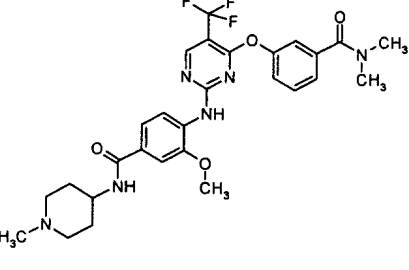
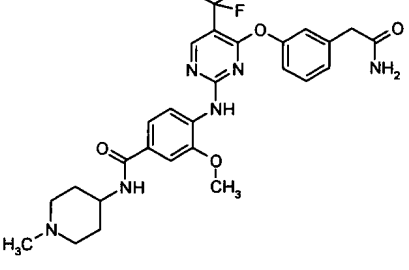
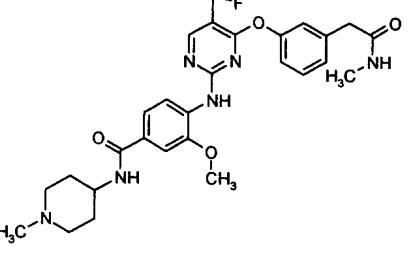
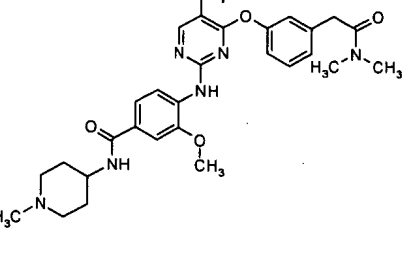
編號	結構	t _{Ret} (HPLC) [分鐘]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
2		2.35	556	88
3		2.43	574	99
4		2.03	520	48

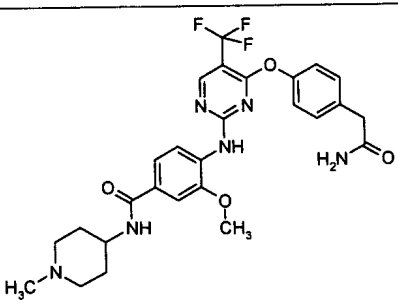
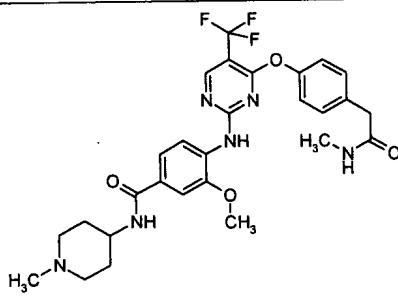
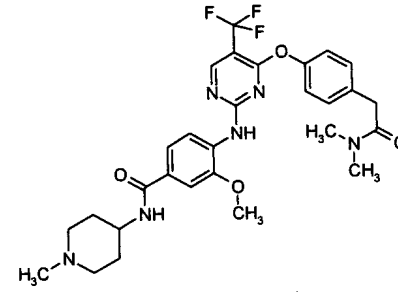
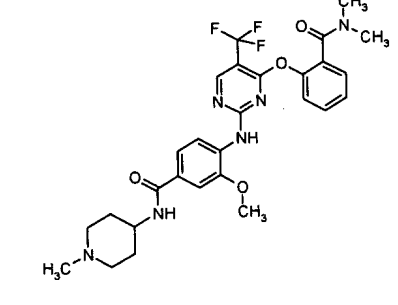
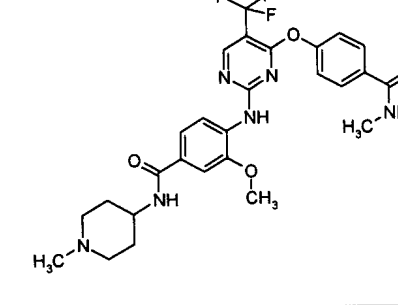
編號	結構	t_{Ret} (HPLC) [分鐘]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
5		1.89	462	11
6		1.20	563	52
7		1.21	546	400
8		1.65	545	30
9		1.87	544	47

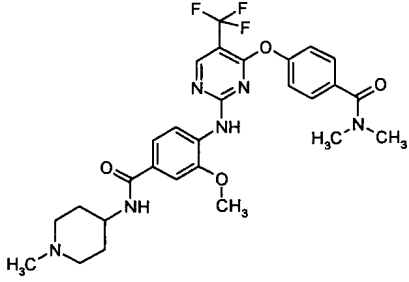
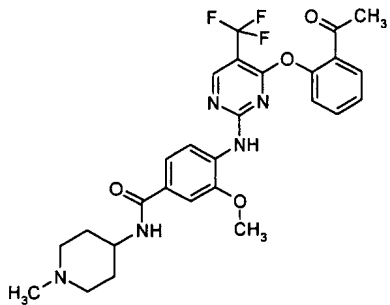
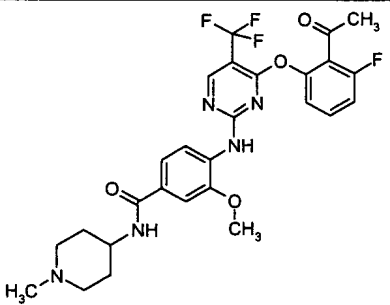
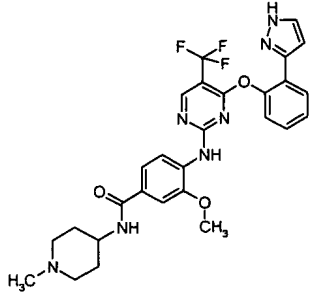
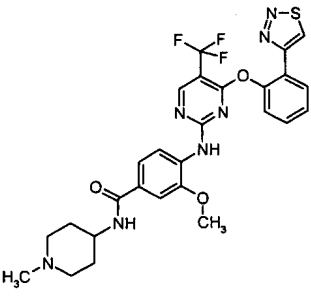
編號	結構	t _{Ret} (HPLC) [分鐘]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
10		1.69	503	64
11		1.88	560	8
12		1.64	545	25
13		1.61	559	17
14		1.24	560	89

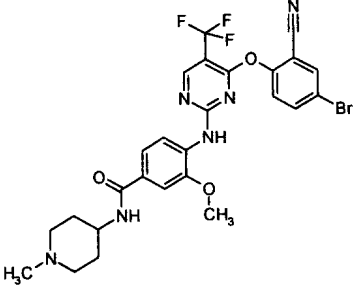
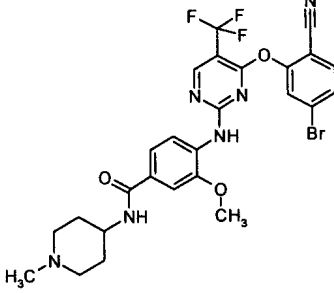
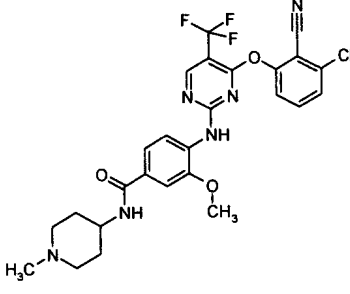
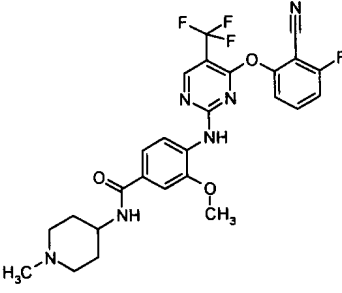
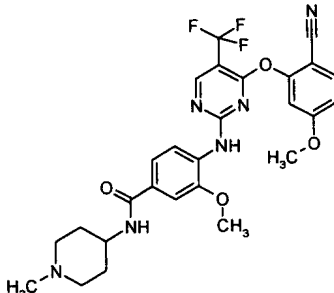
編號	結構	t_{Ret} (HPLC) [分鐘]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
15		2.04	536	64
16		1.98	536	85
17		1.63	559	78
18		1.64	573	392
19		1.76	587	82

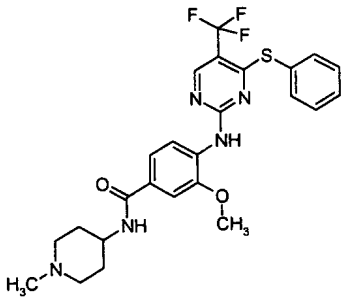
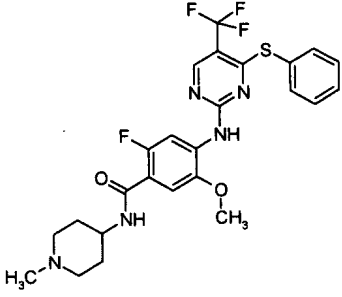
編號	結構	t_{Ret} (HPLC) [分鐘]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
20		1.76	580	114
21		1.87	541	43
22		1.66	542	19
23		1.65	542	38
24		1.75	545	25

編號	結構	t _{Ret} (HPLC) [分鐘]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
25		1.79	559	74
26		1.82	573	67
27		1.73	559	
28		1.76	573	36
29		1.84	587	41

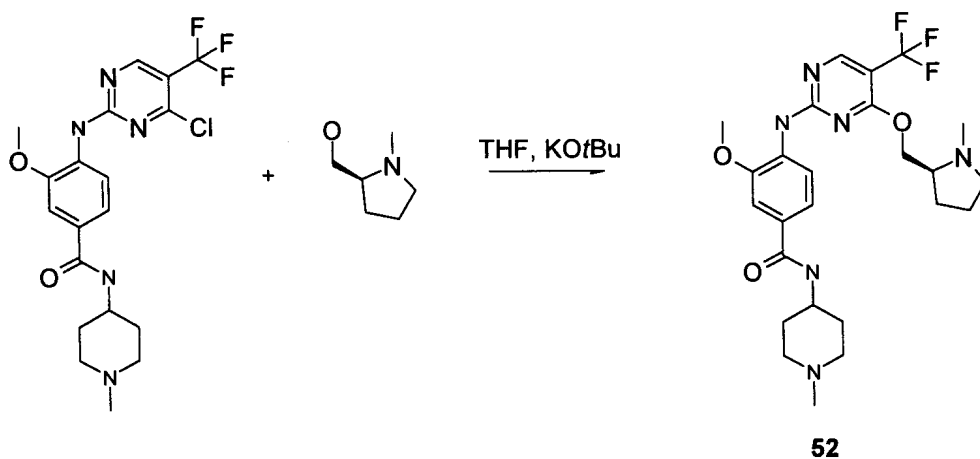
編號	結構	t_{Ret} (HPLC) [分鐘]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
30		1.81	559	39
31		1.78	573	49
32		1.88	587	36
33		1.77	573	238
34		1.74	559	62

編號	結構	t_{Ret} (HPLC) [分鐘]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
35		1.85	573	65
36		1.89	544	58
37		1.75	562	139
38		2.17	568	81
39		2.07	586	12

編號	結構	t_{Ret} (HPLC) [分鐘]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
40		2.09	605	30
41		2.09	605	30
42		2.05	561	8
43		2.03	545	31
44		1.96	557	47

編號	結構	t_{Ret} (HPLC) [分鐘]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
50		2.01	518	64
51		2.10	536	70

實例 52：3-甲氧基-N-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-4-[4-((S)-1-甲基-吡咯啉-2-基甲氧基)-5-三氟甲基-嘓啶-2-基胺基]-苯甲醯胺



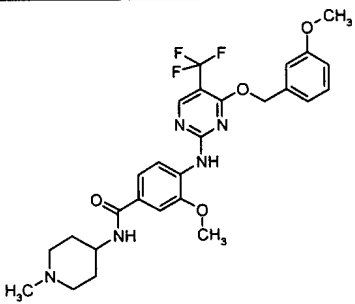
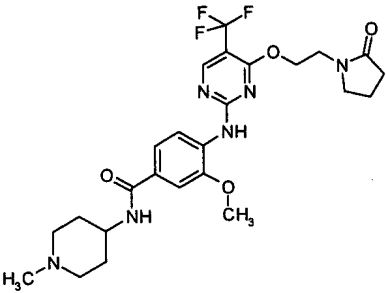
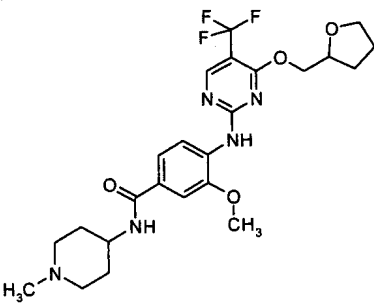
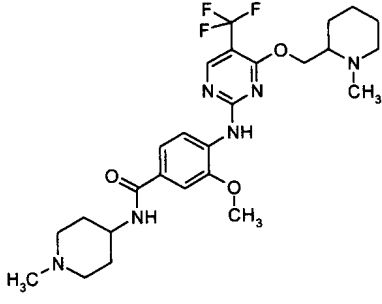
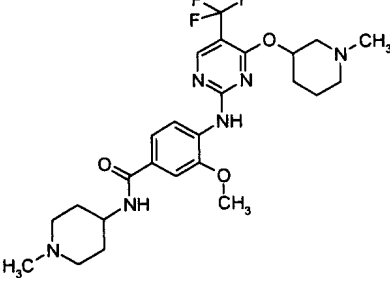
將 (S)-(-)-2-羥基甲基-1-甲基吡咯啉 (19.5 毫克) 懸浮於 THF 中並在 0°C 下添加 KOtBu (1 莫耳/升存於 tBuOH 中, 0.29 毫升) 及 (4-氯-5-三氟甲基-嘓啶-2-基胺基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-苯甲醯胺 (50 毫克, 參見實例 1, 步驟

a)之溶液。在室溫下30分鐘後，添加更多KO t Bu(1莫耳/升存於 t BuOH中，0.29毫升)並將反應混合物加熱至80°C。1小時後，用EtOAc稀釋反應混合物並用0.1 N HCl溶液洗滌3 x。有機相經硫酸鎂乾燥並在真空下蒸發。藉由製備型HPLC實施最終純化(PTK2 IC₅₀=35奈莫耳)。

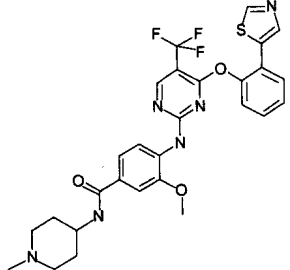
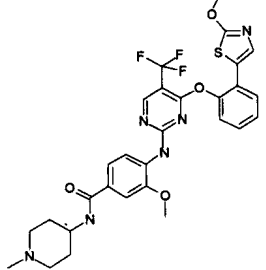
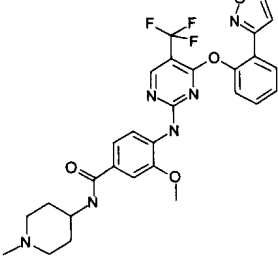
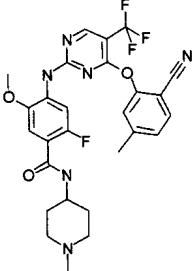
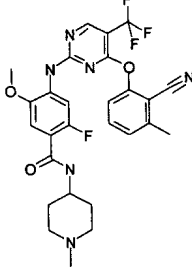
以下化合物53至84係以類似方式合成，其中相應的4-氯-5-三氟甲基嘓啶作為析出物：

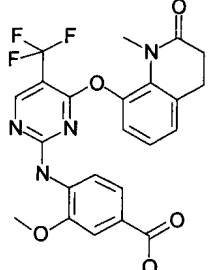
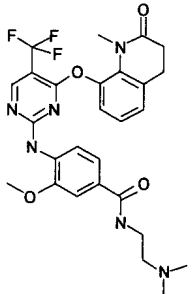
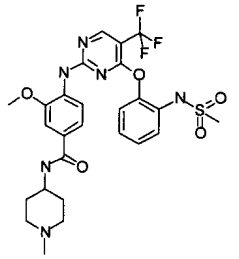
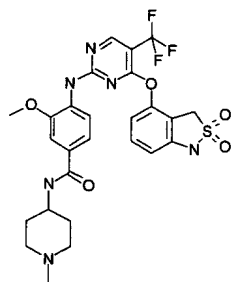
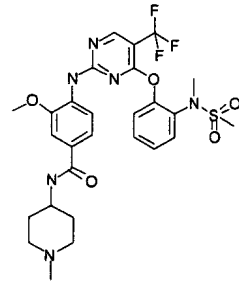
實例 53-84

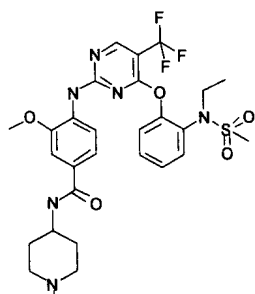
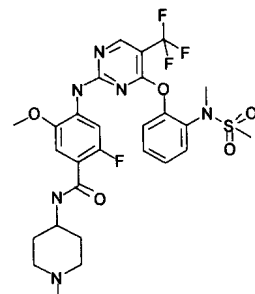
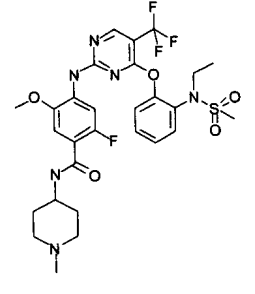
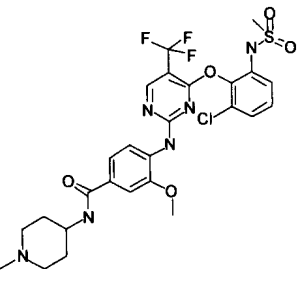
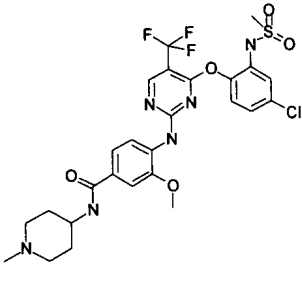
編號	結構	t _{Ret} (HPLC) [分鐘]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
53		2.35	500	7852
54		2.42	542	3054
55		2.29	494	3295

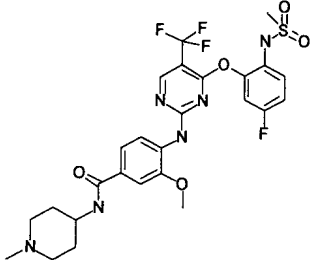
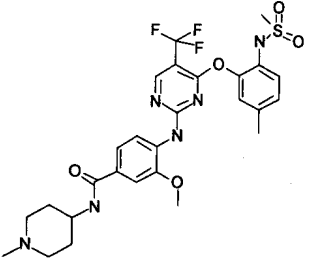
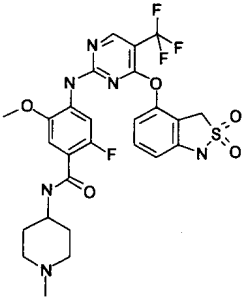
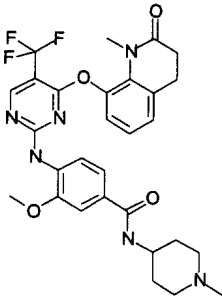
編號	結構	t _{Ret} (HPLC) [分鐘]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
56		2.17	546	16
57		1.75	537	39
58		1.97	510	15
59		2.06	537	56
60		2.04	523	74

編號	結構	t_{Ret} (HPLC) [分鐘]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
61		2.21	590	104
62		2.18	576	36
63		2.10	524	40
64		2.44	522	225
65		1.83	498	61

編號	結構	t _{Ret} (HPLC) [分鐘]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
66		1.92	585	222
67		2.07	615	10000
68		1.92	569	19
69		2.07	559	161
70		2.05	559	9

編號	結構	t_{Ret} (HPLC) [分鐘]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
71		1.28	487	400
72		1.90	559	127
73		1.40	595	3
74		1.30	593	365
75		1.81	609	10

編號	結構	t_{Ret} (HPLC) [分鐘]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
76		1.90	623	27
77		1.88	627	12
78		1.94	641	38
79		1.35	629	6
80		1.35	629	10

編號	結構	t _{Ret} (HPLC) [分鐘]	MS (M+H) ⁺	PTK2 IC ₅₀ [nM]
81		1.36	613	4
82		1.56	609	12
83		1.36	611	400
84		1.90	585	245

下列實例闡述本發明化合物之生物活性而非將本發明限定於該等實例。

PTK2 酵素測試

該測試使用活性 PTK2 酵素 (Invitrogen Code PV3832) 及聚 Glu-Tyr(4:1, Sigma P-0275) 作為激酶受質。在 DELFIA™ 分析中激酶活性係借助於受質之磷酸化來檢測。磷酸化受

質係用鎊標記的磷酸酪胺酸抗體PY20(PerkinElmer，編號：AD0038)檢測。

為了採用PTK2-抑制劑測定濃度-活性曲線，使化合物在10% DMSO/H₂O中連續稀釋並將10微升各稀釋液分配在96孔微量滴定培養盤之每個孔中(透明的U形底培養盤，Greiner編號650101)(抑制劑一式兩份進行測試)並與10微升/孔的PTK2激酶(0.01微克/孔)混合。因此，預先用激酶稀釋緩衝液(20 mM TRIS/HCl pH 7.5，0.1 mM EDTA，0.1 mM EGTA，0.286 mM原鈳酸鈉，10%甘油，同時添加新製備BSA(第五組份，1毫克/毫升)及DTT(1 mM))稀釋PTK2激酶。將測試化合物及PTK2激酶在室溫下預先培育1小時並在500 rpm下振盪。隨後，添加20微升ATP Mix(30 mM TRIS/HCl pH 7.5，0.02% Brij，0.2 mM原鈳酸鈉，10 mM乙酸鎂，0.1 mM EGTA，1×磷酸酶抑制劑混合劑1(Sigma，編號：P2850)，50 μM ATP(Sigma，編號：A3377；15 mM原液))。該反應係藉由添加10微升/孔的聚(Glu,Tyr)受質(25微克/孔聚(Glu, Tyr)、溶於250 mM TRIS/HCl pH 7.5中之0.05微克/孔生物素化的聚(Glu,Tyr)、9 mM DTT)起始-DMSO之最終濃度為2%。激酶反應(將該等培養盤在500 rpm下振盪)1小時後，藉由添加12微升/孔的100 mM EDTA，pH 8停止反應並在室溫下再振盪5分鐘(500 U/分鐘)。

將55微升反應混合物轉移至鏈黴抗生物素培養盤(由Roche製造之Strepta Well High Bind(透明的，96-孔)，編

號：11989685001)中並在室溫下培育1小時(在500 rpm下振盪)。隨後，微量滴定培養盤用200微升/孔D-PBS (Invitrogen，編號：14190)洗滌3次。隨後，添加100微升1:2000稀釋的DELFI A Eu-N1抗磷酸酪胺酸PY20抗體(Perkin Elmer，編號：AD0038，1:2000稀釋於DELFI A測試緩衝液(Perkin Elmer，編號：1244-111)中)並使其在室溫下培育1小時(在500 rpm下振盪)。隨後，用200微升/孔DELFI A洗滌緩衝液(Perkin Elmer，編號：1244-114)將培養盤洗滌3次，添加200微升/孔加強溶液(Perkin Elmer，編號：1244-105)並使整體在室溫下培育10分鐘(在300 rpm下振盪)。

隨後，在微量滴定培養盤讀數計(Victor, Perkin Elmer)中量測時間延遲的鎊螢光。陽性對照由含溶劑(2% DMSO存於測試緩衝液中)之孔組成且呈現未經抑制的激酶活性。含測試緩衝液而非酵素之孔用作背景激酶活性之對照。

IC₅₀值係藉由迭代計算使用S型曲線分析算法(FIFTY，基於GraphPAD Prism Version 3.03)採用可變Hill係數由濃度-活性分析來測定。

軟瓊脂分析

該細胞測試係用來測定PTK2-抑制劑對PC-3前列腺癌細胞在軟瓊脂中生長之影響(「錨定不依賴性生長(anchorage-independent growth)」)。培育兩週時間後，細胞活力由Alamar Blue(刃天青(resazurin))染色證實。

使PC-3細胞(ATCC CRL-1435)在含有F12 Kaighn's培養基(Gibco, 編號: 21127)之細胞培養燒瓶(175公分²)中生長, 該培養基補充有10%胎牛血清(Invitrogen, 編號: 16000-044)。在培養箱中於37°C及5% CO₂下培育培養物且每週實施兩次。測試I在微量滴定培養盤(Greiner, 編號: 655 185)中實施且包括由含1.2%瓊脂糖(Invitrogen, 4%瓊脂糖凝膠1x液體40毫升, 編號: 18300-012)之90微升培養基構成之底層、隨後存於60微升培養基及0.3%瓊脂糖中之細胞層及最後包括30微升培養基且含有測試化合物之頂層(未添加瓊脂糖)。為了製備底層, 將4%瓊脂糖與10x D-PBS(Gibco, 編號: 14200)及H₂O一起蒸煮且然後預稀釋於1xD-PBS中之3%瓊脂糖上。用培養基(F12 Kaighn's/ 10% FCS)及FCS將後者調節成1.2%瓊脂糖存於含10% FCS之F12 Kaighn's培養基中之最終稀釋液。微量滴定培養盤之各孔皆供應底層用的90微升懸浮液並冷卻至室溫持續1小時。對於細胞層, 使用胰蛋白酶(Gibco, 0.05%; 編號: 25300)分離PC-3細胞、計數並接種於添加0.3%瓊脂糖之60微升F12 Kaighn's (10% FCS)中(37°C)。冷卻至室溫持續1小時後, 添加測試化合物(30微升, 來自連續稀釋液)用於一式四份量測。測試化合物之濃度通常在介於10 μM與0.3 nM之間之測試範圍內。使化合物(原液: 10 mM存於100% DMSO中)預先在F12 Kaighn's培養基+6% DMSO中稀釋, 以獲得1% DMSO之最終濃度。將細胞在37°C及5% CO₂下於蒸氣飽和的氣氛中培育14天。隨後, 用染劑Alamar

Blue(AbD Serotec, 編號: BUF012B)證實活細胞之代謝活性。為此, 添加18微升/孔Alamar Blue懸浮液並將整體在培養箱中於37°C下培育約8小時。陽性對照由空白孔組成, 該等空白孔填充有18微升藉由高壓滅菌減少之Alamar Blue與180微升F12 Kaighn's培養基(10% FCS)之混合物。螢光強度係借助於螢光光譜計(SpectraMAX GeminiXS, Molecular Devices)測定。激發波長為530奈米, 發射波長為590奈米。

EC₅₀值係藉由迭代計算使用S型曲線分析算法(FIFTY, 基於GraphPAD Prism Version 3.03)採用可變Hill係數由濃度-活性分析來測定。

磷酸化-PTK2 (pY397)分析

該細胞測試係用來測定PTK2-抑制劑對酪胺酸397 (pY397)位之PTK2-磷酸化狀態的影響。

使PC-3細胞(前列腺癌, ATCC CRL-1435)在含有添加10%胎牛血清(Invitrogen, 編號: 16000-044)之F12 Kaighn's培養基(Gibco, 編號: 21127)的細胞培養燒瓶(175公分²)中生長。使培養物在培養箱中於37°C及5% CO₂下培育且每週實施兩次。

對於測試, 將 2×10^4 個細胞/孔/90微升培養基鋪在96-孔微量滴定培養盤(Costar, 編號: 3598)中並在培養箱中於37°C及5% CO₂下培育過夜。第二天添加測試化合物(10微升, 來自系列稀釋液)。測試化合物之濃度通常在50 μ M及0.8 nM之範圍內。將測試化合物(原液: 10 mM存於100%

DMSO中)稀釋在培養基/培養基10% DMSO中以使最終濃度為1% DMSO。隨後，使細胞在培養箱中於37°C及5% CO₂下培育2小時。隨後，去除培養物上清液並在室溫下用存於D-PBS中之150微升4%甲醛將細胞固定20分鐘。細胞坪用存於D-PBS中之200微升0.1% Triton X-100洗滌5次，每次5分鐘，且隨後與封阻緩衝液(5%脫脂奶粉(Maresi Fixmilch)於TBST(25 mM Tris/HCl, pH 8.0, 150 mM NaCl, 0.05% Tween 20)中)一起培育90分鐘。由以1:200稀釋於封阻緩衝液中之50微升第一抗體抗-磷酸化PTK2 [pY397]兔單株(Invitrogen/Biosource, 編號: 44-625G)替代封阻緩衝液。出於對照目的，作為選擇使用以1:400稀釋於封阻緩衝液中之PTK2 [總]抗體(純系4.47小鼠單株, Upstate, 編號: 05-537)。在4°C下實施此培育過夜。隨後，細胞坪用存於D-PBS中之100微升0.1% Tween洗滌5次，每次5分鐘，並添加50微升/孔第二抗體。為了檢測結合磷酸化-PTK2 [pY397]抗體，使用山羊抗兔抗體，其與辣根過氧化物酶(Dako, 編號: P0448; 存於封阻緩衝液中之1:500稀釋液)偶合。為了檢測結合PTK2 [總]-抗體，使用兔抗小鼠抗體，其亦與辣根過氧化物酶(Dako, 編號: PO161; 存於封阻緩衝液中之1:1000稀釋液)偶合。在室溫下邊輕輕振盪邊實施此培育1小時。隨後，細胞坪再次用存於D-PBS中之100微升0.1% Tween洗滌5次，每次5分鐘。過氧化物酶染色係藉由添加100微升染色溶液(TMB過氧化物酶受質(KPL, 編號: 50-76-02)與過氧化物酶溶液

B(H₂O₂)(KPL, 編號: 50-65-02)之1:1混合物)實施。此染色之顯色在黑暗中發生10-30分鐘。藉由添加100微升/孔1 M磷酸溶液停止反應。吸收係以光度計量方式在450奈米下用吸收量測裝置(VICTOR³ PerkinElmer)測定。抗-磷酸化PTK2 [pY397]免疫染色之抑制係用來測定EC₅₀值。用抗-PTK2 [總]-抗體染色係出於對照目的且在抑制劑影響下應保持不變。EC₅₀值係藉由迭代計算借助於S型曲線分析算法(FIFTY, 基於GraphPAD Prism Version 3.03)採用可變Hill係數由濃度-活性分析測定。

本發明物質係PTK2激酶抑制劑。鑒於通式(1)之新穎化合物、其同分異構體及其生理上可接受之鹽的生物學特性, 其適合治療特徵為過度或異常細胞增殖之疾病。

此等疾病包含(例如): 病毒感染(例如, HIV及卡波西氏(Kaposi's)肉瘤); 炎症及自身免疫疾病(例如, 結腸炎、關節炎、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、腎小球腎炎及傷口癒合); 細菌、真菌及/或寄生感染; 白血病、淋巴瘤及實體腫瘤(例如, 癌及肉瘤)、皮膚疾病(例如牛皮癬); 特徵為細胞(例如纖維母細胞、肝細胞、骨及骨髓細胞、軟骨或平滑肌細胞或上皮細胞(例如子宮內膜增生))數量增加以增生為主之疾病; 骨疾病及心血管疾病(例如再狹窄症及肥大)。

舉例而言, 以下癌症可用本發明化合物治療, 但不限於該等癌症:

腦腫瘤(例如聽神經纖維瘤(neurinoma))、星形細胞瘤(例

如原纖維型星形細胞瘤、原漿型星形細胞瘤、大輪形細胞性星形細胞瘤、未分化性星形細胞瘤、毛細胞型星形細胞瘤、神經膠質母細胞瘤、神經膠質肉瘤、多形性黃色星形細胞瘤、室管膜下巨細胞星形細胞瘤及促纖維增生性嬰兒型星形細胞瘤)；腦淋巴瘤、腦轉移瘤、垂體腫瘤(例如催乳素瘤、垂體偶見瘤、HGH(人類生長激素)產生之腺瘤及促腎上腺皮質素腺瘤)、顱咽管瘤、神經管胚細胞瘤、腦膜瘤及寡樹突神經膠細胞瘤；神經腫瘤(例如植物神經系統之腫瘤，例如神經胚細胞瘤、神經節瘤、副神經節瘤(親鉻性細胞瘤、嗜鉻細胞瘤)及頸動脈球腫瘤，末梢神經系統上之腫瘤，例如截斷處神經瘤、神經纖維瘤、神經細胞瘤(neurinoma)(神經鞘瘤(neurilemmoma)、神經鞘瘤(Schwannoma))及惡性神經鞘瘤(Schwannoma)，以及中樞神經系統之腫瘤，例如腦瘤及骨髓腫瘤；腸癌，例如直腸、結腸、肛門及十二指腸之癌；眼瞼腫瘤(眼瞼器官之基底細胞癌或腺癌)；視網膜母細胞瘤；胰腺癌；膀胱癌；肺腫瘤(支氣管癌-小細胞肺癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)例如梭形細胞板上皮癌、腺癌(腺泡癌、乳突癌、細支氣管-肺泡癌)及大細胞支氣管癌(巨細胞癌、透明細胞癌))；乳癌，例如導管、小葉、黏液或小管癌、佩吉特氏(Paget's)癌；非霍奇金氏(non-Hodgkin's)淋巴瘤(B-淋巴或T-淋巴NHL)，例如毛細胞白血病、伯基特氏(Burkitt's)淋巴瘤或蕈狀肉芽腫病；霍奇金氏病；子宮癌(子宮體癌或子宮內膜癌)；CUP症候群(未知原發性癌症)；卵巢癌(卵

巢癌-黏液或漿液性囊瘤、子宮內膜腫瘤、透明細胞腫瘤、布倫納氏(Brenner's)腫瘤)；膽囊癌；膽管癌，例如克拉特斯金(Klatskin)腫瘤；睪丸癌(生殖或非生殖細胞腫瘤)；喉癌，例如聲帶之聲門上、聲門及聲門下腫瘤；骨癌，例如骨軟骨瘤、軟骨瘤、軟骨母細胞瘤、軟骨黏液性纖維瘤、軟骨肉瘤、骨瘤、骨樣骨瘤、骨胚細胞瘤、骨肉瘤、非骨化性骨纖維瘤、纖維骨瘤、促纖維化骨纖維瘤、骨纖維肉瘤、惡性纖維性組織細胞瘤、破骨細胞瘤或巨細胞腫瘤、尤因氏(Ewing's)肉瘤、及漿細胞瘤，頭頸腫瘤(HNO腫瘤)，例如唇及口腔之腫瘤(唇、舌、口腔之癌)、鼻咽癌(鼻之腫瘤、類淋巴上皮瘤)、咽癌、口咽癌、扁桃腺(扁桃體惡性黑色素瘤(malignoma))及舌(底)之癌、咽下癌、喉癌(喉頭癌)、副鼻竇及鼻腔之腫瘤、唾液腺及耳之腫瘤；肝細胞癌(肝細胞瘤(HCC))；白血病，例如急性白血病，例如急性淋巴/淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓白血病(AML)；慢性淋巴白血病(CLL)、慢性骨髓白血病(CML)；胃癌(乳突、小管或黏液腺癌、腺鱗狀細胞癌、鱗狀或未分化癌)；惡性黑色素瘤，例如表面擴散性(SSM)、結節性(NMM)、惡性痣型(LMM)、肢端雀斑性(ALM)或無黑色素黑色素瘤(AMM)；腎癌，例如腎細胞癌(腎上腺瘤或格拉維茨氏(Grawitz's)腫瘤)；食道癌；陰莖癌；前列腺癌；陰道癌或陰道癌；甲狀腺癌，例如乳突、濾泡、髓或未分化性甲狀腺癌；胸腺癌(胸腺瘤)；尿道癌(尿道癌、尿道上皮癌)及外陰癌。

該等新穎化合物視情況亦可與放射療法或其他「業內習知」化合物(例如,舉例而言,抑制細胞生長或細胞毒性物質、細胞增殖抑制劑、抗血管生成物質、類固醇或抗體)組合用來預防、短期或長期治療上述疾病。

通式(1)化合物可單獨使用或與本發明其他活性物質組合使用,視情況亦可與其他醫藥活性物質組合使用。

可與本發明化合物組合投與之化學治療劑包含(但不受限於)激素、激素類似物及抗激素(例如他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、雷洛昔芬(raloxifene)、氟維司群(fulvestrant)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、氟利坦(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、胺魯米特(aminoglutethimide)、乙酸環丙孕酮(cyproterone acetate)、非那雄胺(finasteride)、乙酸布舍瑞林(buserelin acetate)、氟氫可的松(fludrocortisone)、氟甲孕酮(flouxymesterone)、甲羥孕酮(medroxyprogesterone)、奧曲肽(octreotide))、芳香酶抑制劑(例如,阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、利阿唑(liarozole)、伏氣唑(vorozole)、依西美坦(exemestane)、阿他美坦(atamestane))、LHRH激動劑及拮抗劑(例如,乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、柳培林(luprolide))、生長因子抑制劑(生長因子例如「血小板衍生生長因子」及「肝細胞生長因子」,抑制劑例如「生長因子」抗體、「生長因子受體」抗體及酪胺酸激酶抑制劑,例如吉非替尼(gefitinib)、拉帕替尼(lapatinib)及曲司佐單抗

(trastuzumab))；信號轉導抑制劑(例如，伊馬替尼(imatinib)及索拉非尼(sorafenib)；抗代謝藥物(例如抗葉酸劑(antifolate)，如胺甲蝶呤(methotrexate)、培美曲塞(premetrexed)及雷替曲塞(raltitrexed)、嘧啶類似物如5-氟尿嘧啶(flourouracil)、卡培他濱(capecitabin)及吉西他濱(gemcitabin)，嘌呤及腺苷類似物如巯嘌呤(mercaptopurine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、克拉屈濱(cladribine)及噴司他丁(pentostatin)、阿糖胞苷(cytarabine)、氟達拉濱(fludarabine))；抗腫瘤抗生素(例如蒽環類抗生素(anthracyclin)如多柔比星(doxorubicin)、柔紅黴素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)及伊達比星(idarubicin)、絲裂黴素(mitomycin)-C、博來黴素(bleomycin)、放線菌素D(dactinomycin)、普卡黴素(plicamycin)、鏈脲黴素(streptozocin))；鉑衍生物(例如順鉑、奧沙利鉑(oxaliplatin)、卡鉑(carboplatin))；烷基化試劑(例如雌莫司汀(estrामustin)、雙氯乙基甲胺(meclorothamine)、美法倫(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白消安(busulphan)、達卡巴嗪(dacarbazine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、異環磷醯胺(ifosfamide)、替莫唑胺(temozolomide)、亞硝基脲類(nitrosourea)例如亞硝基脲氮芥(carmustine)及洛莫司汀(lomustine)、噻替哌(thiotepa))；抗有絲分裂劑(例如長春花生物鹼(Vinca alkaloid)類如長春鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)、長春瑞濱(vinorelbine)及長春新鹼

(vincristine)；及紫杉烷(taxane)類如紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel)；拓撲異構酶抑制劑(例如差向鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)類如依託泊苷(etoposide)及凡畢複(etopophos)、替尼泊苷(teniposide)、安吡啶(amsacrin)、拓撲替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)、米托蒽醌(mitoxantron))以及多種化學治療劑例如胺磷汀(amifostin)、阿那格雷(anagrelid)、氯膦酸鹽(clodronat)、非爾司亭(filgrastin)、干擾素 α 、醛氫葉酸(leucovorin)、利妥昔單抗(rituximab)、丙卡巴肼(procarbazine)、左旋咪唑(levamisole)、美司鈉(mesna)、米托坦(mitotane)、帕米膦酸鹽(pamidronate)及卟菲爾鈉(porfimer)。

適宜製劑包含(例如)錠劑、膠囊、栓劑、溶液-尤其用於注射(皮下注射、靜脈注射、肌內注射)及輸注之溶液、醃劑、乳液或可分散粉劑。醫藥活性化合物之含量應在該組合物作為整體之0.1至90重量%、較佳地0.5至50重量%範圍內，即該量足以達成下文所指定之劑量範圍。若需要，則每天可將指定劑量分成若干次服用。

適宜錠劑可(例如)藉由將活性物質與已知賦形劑混合來獲得，該等賦形劑係(例如)惰性稀釋劑，例如碳酸鈣、磷酸鈣或乳糖；崩解劑，例如玉米澱粉或海藻酸；黏結劑，例如澱粉或明膠；潤滑劑，例如硬脂酸鎂或滑石粉，及/或延遲釋放之試劑，例如羧甲基纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素或聚乙酸乙烯酯。該等錠劑亦可包括若干層。

因此，包衣錠劑可藉由用通常用於錠劑塗層之物質(例

如可力酮(collidone)或蟲膠、阿拉伯樹膠、滑石粉、二氧化鈦或糖)塗覆以類似於錠劑方式產生之芯而製備。為達成延遲釋放或預防不相容性，該芯亦可由許多層組成。同樣地，該錠劑塗層可由許多層組成以達成延遲釋放，可使用上述用於錠劑之賦形劑。

包含本發明活性物質或其組合之糖漿或醃劑可另外包含甜味劑(例如糖精、甜精、甘油或糖)及增味劑(例如調味劑，例如香草醛或柑橘萃取物)。其亦可包含懸浮液佐劑或增稠劑(例如羧甲基纖維素鈉)，濕潤劑(例如，舉例而言脂肪醇與環氧乙烷之縮合產物)或防腐劑(例如對羥基苯甲酸酯)。

用於注射及輸注之溶液按常規方式製備，例如添加等滲劑、防腐劑(例如對羥基苯甲酸酯)或穩定劑(例如乙二胺四乙酸之鹼金屬鹽)，視情況使用乳化劑及/或分散劑，同時(舉例而言)若將水用作稀釋劑，則可視情況將有機溶劑用作溶合劑或溶解助劑，並轉移至注射小瓶或安瓿或輸注瓶中。

含有一或多種活性物質或活性物質組合之膠囊可(例如)藉由將該等活性物質與惰性載劑(例如乳糖或山梨醇)混合並將其裝入明膠膠囊中來製備。

適宜栓劑可(例如)藉由與出於此目的提供之載劑(例如中性脂肪或聚乙二醇或其衍生物)混合來製備。

可用之賦形劑包含(例如)水；醫藥上可接受之有機溶劑，例如石蠟(例如石油溶出份)、植物油(例如落花生或芝

麻油)、單官能或多官能醇(例如乙醇或甘油);載劑,例如(舉例而言)天然礦物粉末(例如高嶺土、黏土、滑石粉、白堊)、合成礦物粉末(例如高分散矽酸及矽酸鹽)、糖(例如蔗糖、乳糖及葡萄糖)、乳化劑(例如木素、亞硫酸鹽廢液、甲基纖維素、澱粉及聚乙炔基吡咯啉酮)及潤滑劑(例如硬脂酸鎂、滑石粉、硬脂酸及月桂基硫酸鈉)。

該等製劑係藉由常規方法投與,較佳地藉由經口或經皮路徑、最佳地藉由經口路徑投與。對於經口投與而言,錠劑除上述載劑外當然亦可包含諸如檸檬酸鈉、碳酸鈣及磷酸二鈣添加劑以及諸如澱粉(較佳地馬鈴薯澱粉)、明膠及諸如此類之各種添加劑。此外,同時諸如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石粉等潤滑劑可用於製錠製程。在水性懸浮液之情形下,除上述賦形劑外該等活性物質亦可與各種增味劑或著色劑組合使用。

對於非經腸使用而言,可使用活性物質與適宜液體載劑之溶液。

靜脈內使用之劑量係介於1至1000毫克/小時、較佳地介於5與500毫克/小時之間。

然而,端視體重、投與路徑、個體對藥物之響應、其調配物之性質及藥物投與時間或間隔,有時可能需要偏離指定量。因此,在某些情形下,使用低於上文給出之最低劑量可能已足矣,而在其他情形下可能不得不出上限。當大量投與時,可建議在一天內將其分成許多小劑量。

下文的調配物實例闡釋本發明而非限制其範圍:

醫藥調配物之實例

A) 錠劑	/錠劑
式(1)之活性物質	100毫克
乳糖	140毫克
玉米澱粉	240毫克
聚乙炔基吡咯啉酮	15毫克
硬脂酸鎂	5毫克
	<hr/> <hr/>
	500毫克

將經精細研磨之活性物質、乳糖及部分玉米澱粉混合在一起。使該混合物過篩，隨後用聚乙炔基吡咯啉酮之水溶液將其潤濕，捏合，濕法製粒並乾燥。將該等顆粒、剩餘玉米澱粉及硬脂酸鎂過篩並混合在一起。壓製該混合物以產生具有適宜形狀及大小之錠劑。

B) 錠劑	/錠劑
式(1)之活性物質	80毫克
乳糖	55毫克
玉米澱粉	190毫克
微晶纖維素	35毫克
聚乙炔基吡咯啉酮	15毫克
羧甲基澱粉鈉	23毫克
硬脂酸鎂	2毫克
	<hr/> <hr/>
	400毫克

將經精細研磨之活性物質、部分玉米澱粉、乳糖、微晶

纖維素及聚乙烯基吡咯啉酮混合在一起，使該混合物過篩並與剩餘玉米澱粉及水一起處理以形成顆粒，對該顆粒實施乾燥並篩選。加入羧甲基澱粉鈉及硬脂酸鎂並加以混合並壓製該混合物以形成具有適宜大小之錠劑。

C) 安瓿溶液

式(1)之活性物質 50毫克

氯化鈉 50毫克

注射用水 5毫升

將活性物質在其自身pH下或視情況在pH 5.5至6.5下溶於水中並添加氯化鈉使其等滲。將所得溶液濾除致熱源並將濾液在無菌條件下轉移至安瓿中，然後將其滅菌並藉由熔化密封。該等安瓿含有5毫克、25毫克及50毫克活性物質。

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：98139747

※申請日：98.11.23

※IPC 分類：~~A61K~~; **C07D** 239/42 (2006.01)

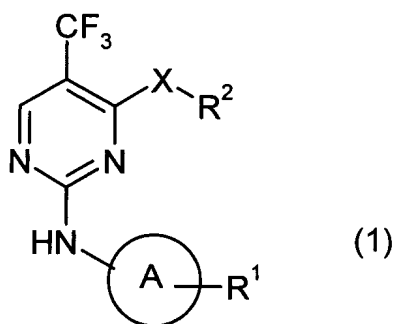
一、發明名稱：(中文/英文)

新化合物

NEW COMPOUNDS

二、中文發明摘要：

本發明包含通式(1)化合物



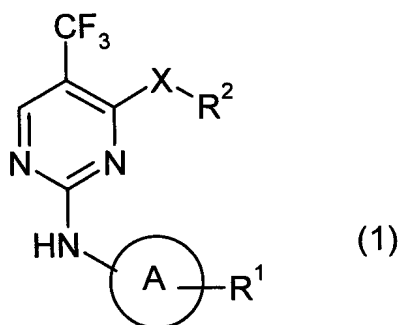
其中

A、X、R¹及R²如請求項1中所定義，該等化合物適合治療特徵為過度或異常細胞增殖之疾病，且包含其用於製備具有上述特性之藥劑之用途。

三、英文發明摘要：

The present invention includes compounds of general formula

(1)

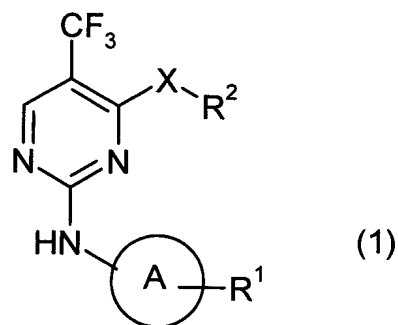


wherein

A, X, R¹ and R² are defined as in claim 1, which are suitable for the treatment of diseases characterised by excessive or abnormal cell proliferation, and their use for preparing a medicament having the above-mentioned properties.

七、申請專利範圍：

1. 一種通式(1)化合物，



其中

A表示選自C₆₋₁₅芳基及5-12員雜芳基之基團，其視情況經一或多個相同或不同的R¹取代；

X表示O、S或CH₂；

R¹表示氫或選自R^a、R^b及經一或多個相同或不同的R^c及/或R^b取代之R^a之基團

R²表示選自R^a及經一或多個相同或不同的R^b及/或R^c取代之R^a之基團；

各R^a相互獨立地選自C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₄₋₁₆環烷基烷基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₆芳基烷基、2-6員雜烷基、3-8員雜環烷基、4-14員雜環烷基烷基、5-12員雜芳基及6-18員雜芳基烷基；

各R^b係適宜基團且各自獨立地選自=O、-OR^c、C₁₋₃鹵代烷氧基、-OCF₃、=S、-SR^c、=NR^c、=NOR^c、=NNR^cR^c、=NN(R^g)C(O)NR^cR^c、-NR^cR^c、-ONR^cR^c、-N(OR^c)R^c、-N(R^g)NR^cR^c、鹵素、-CF₃、-CN、-NC、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、=N₂、-N₃、-S(O)R^c、-S(O)OR^c、

$-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2OR^c$ 、 $-S(O)NR^cR^c$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、
 $-OS(O)R^c$ 、 $-OS(O)_2R^c$ 、 $-OS(O)_2OR^c$ 、 $-OS(O)NR^cR^c$ 、
 $-OS(O)_2NR^cR^c$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)SR^c$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、
 $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$ 、 $-C(O)N(R^g)OR^c$ 、 $-C(NR^g)NR^cR^c$ 、
 $-C(NOH)R^c$ 、 $-C(NOH)NR^cR^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-OC(O)OR^c$ 、
 $-OC(O)SR^c$ 、 $-OC(O)NR^cR^c$ 、 $-OC(NR^g)NR^cR^c$ 、 $-SC(O)R^c$ 、
 $-SC(O)OR^c$ 、 $-SC(O)NR^cR^c$ 、 $-SC(NR^g)NR^cR^c$ 、 $-N(R^g)C(O)R^c$ 、
 $-N[C(O)R^c]_2$ 、 $-N(OR^g)C(O)R^c$ 、 $-N(R^g)C(NR^g)R^c$ 、
 $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$ 、 $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$ 、 $-N(R^g)C(S)R^c$ 、
 $-N(R^g)S(O)R^c$ 、 $-N(R^g)S(O)OR^c$ 、 $-N(R^g)S(O)_2R^c$ 、
 $-N[S(O)_2R^c]_2$ 、 $-N(R^g)S(O)_2OR^c$ 、 $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$ 、
 $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$ 、 $-N(R^g)C(O)OR^c$ 、 $-N(R^g)C(O)SR^c$ 、
 $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$ 、 $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$ 、 $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$ 、
 $-N(R^g)C(S)NR^cR^c$ 、 $-N(R^g)C(O)]_2R^c$ 、 $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$ 、
 $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$ 、 $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$ 、 $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$ 、
 $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$ 、 $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$ 、 $-[N(R^g)C(O)]_2OR^c$ 、
 $-N(R^g)C(NR^g)OR^c$ 、 $-N(R^g)C(NOH)R^c$ 、 $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$
 及 $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$ ，

各 R^c 相互獨立地表示氫或選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{4-11} 環烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳基烷基、2-6 員雜烷基、3-8 員雜環烷基、4-14 員雜環烷基烷基、5-12 員雜芳基及 6-18 員雜芳基烷基之基團，其視情況經一或多個相同或不同的 R^d 及 / 或 R^e 取代；

各 R^d 係適宜基團且各自獨立地選自 $=O$ 、 $-OR^e$ 、 C_{1-3} 鹵

代烷氧基、 $-\text{OCF}_3$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{SR}^e$ 、 $=\text{NR}^e$ 、 $=\text{NOR}^e$ 、
 $=\text{NNR}^e\text{R}^e$ 、 $=\text{NN}(\text{R}^g)\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{ONR}^e\text{R}^e$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{NR}^e\text{R}^e$ 、鹵素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NC}$ 、 $-\text{OCN}$ 、 $-\text{SCN}$ 、
 $-\text{NO}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{N}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、
 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^g)\text{NR}^e\text{R}^e$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^g)\text{OR}^e$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^g)\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{NOH})\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{NOH})\text{NR}^e\text{R}^e$ 、
 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$ 、
 $-\text{OC}(\text{NR}^g)\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$ 、
 $-\text{SC}(\text{NR}^g)\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{N}[\text{C}(\text{O})\text{R}^e]_2$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^g)\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{NR}^g)\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{N}[\text{C}(\text{O})\text{R}^e]\text{NR}^e\text{R}^e$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{S})\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{S}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{S}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、
 $-\text{N}[\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e]_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^e\text{R}^e$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^g)[\text{S}(\text{O})_2]_2\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{O})\text{SR}^e$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{S})\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{O})]_2\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)[\text{C}(\text{O})]_2\text{R}^e$ 、
 $-\text{N}\{[\text{C}(\text{O})]_2\text{R}^e\}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)[\text{C}(\text{O})]_2\text{OR}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)[\text{C}(\text{O})]_2\text{NR}^e\text{R}^e$ 、
 $-\text{N}\{[\text{C}(\text{O})]_2\text{OR}^e\}_2$ 、 $-\text{N}\{[\text{C}(\text{O})]_2\text{NR}^e\text{R}^e\}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{O})]_2\text{OR}^e$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{NR}^g)\text{OR}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{NOH})\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{NR}^g)\text{SR}^e$
 及 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{NR}^g)\text{NR}^e\text{R}^e$ ，

各 R^e 相互獨立地表示氫或選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、
 C_{4-11} 環烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳基烷基、2-6 員雜烷
 基、3-8 員雜環烷基、4-14 員雜環烷基烷基、5-12 員雜芳

基及6-18員雜芳基烷基之基團，其視情況經一或多個相同或不同的 R^f 及/或 R^g 取代；

各 R^f 係適宜基團且各自獨立地選自鹵素及 $-CF_3$ ；且

各 R^g 相互獨立地表示氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{4-11} 環烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳基烷基、2-6員雜烷基、3-8員雜環烷基、4-14員雜環烷基、5-12員雜芳基或6-18員雜芳基烷基；

視情況呈其互變異構體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體及其混合物形式，且視情況呈其醫藥上可接受之酸加成鹽形式。

2. 如請求項1之化合物，其中A係選自苯基及5-10員雜芳基之基團。
3. 如請求項2之化合物，其中A係苯基。
4. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中X表示O。
5. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^2 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、3-8員雜環烷基及5-12員雜芳基之基團，其視情況經一或多個相同或不同的 R^b 及/或 R^c 取代。
6. 如請求項5之化合物，其中 R^2 係選自 C_{6-10} 芳基及5-12員雜芳基之基團，其視情況經一或多個相同或不同的 R^b 及/或 R^c 取代。
7. 如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上有效鹽，其係用作藥劑。
8. 如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上有效鹽，其

係用來製備具有抗增殖活性及/或促進凋亡活性之藥劑。

9. 一種醫藥製劑，其包含視情況與習用賦形劑及/或載劑組合之作為活性物質之一或多種如請求項1至6中任一項之通式(1)化合物或其生理上可接受之鹽。
10. 一種如請求項1至6中任一項之通式(1)化合物之用途，其係用來製備用於治療及/或預防癌症、感染、炎症及自身免疫疾病之藥劑。
11. 一種醫藥製劑，其包括如請求項1至6中任一項之通式(1)化合物及至少一種不同於式(1)之其他抑制細胞生長或細胞毒性之活性物質，該化合物視情況呈其互變異構體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體及其混合物形式，且視情況呈其醫藥上可接受之酸加成鹽形式。

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：

