



(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 201605798 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：103129098

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 08 月 22 日

(51)Int. Cl.：

C07D211/56 (2006.01)

C07D231/54 (2006.01)

C07D401/10 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

C07D491/048(2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/4418(2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/4704(2006.01)

A61K31/4709(2006.01)

A61K31/4725(2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/52 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/08/23

歐洲專利局

13181577.1

(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：雷瑟爾 奧理奇 REISER, ULRICH (DE)；麥登 詹姆士 MADDEN, JAMES (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 92 頁

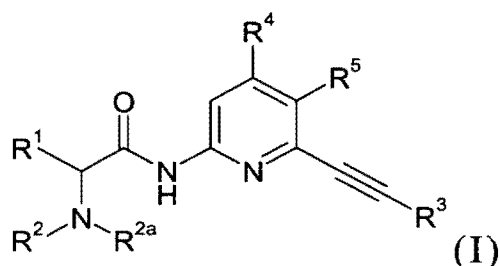
(54)名稱

新穎 6-炔基吡啶

NEW 6-ALKYNYL PYRIDINE

(57)摘要

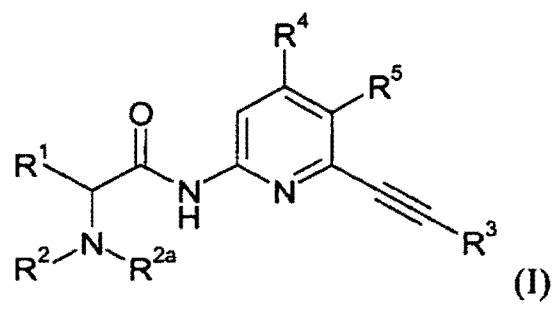
本發明係關於通式(I)之 6-炔基-吡啶，



其用作 SMAC 模擬物之用途、含有其之醫藥組合物，及其用作用於治療及/或預防特徵在於過度或異常細胞增殖之疾病及相關病狀(例如癌症)之藥品之用途。

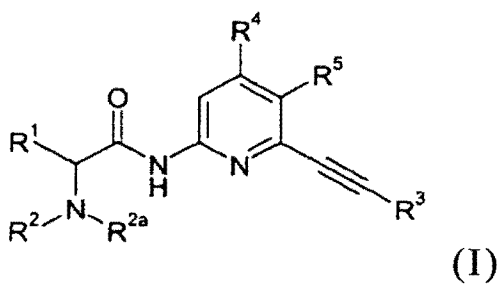
基團 **R¹** 至 **R⁵** 具有申請專利範圍及說明書中所給含義。

This invention relates to 6-alkynyl-pyridine of general formula (I)



their use as SMAC mimetics, pharmaceutical compositions containing them, and their use as a medicaments for the treatment and/or prevention of diseases characterized by excessive or abnormal cell proliferation and associated conditions such as cancer.

The groups **R¹** to **R⁵** have the meanings given in the claims and in the specification.
特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：103129098

※ 申請日：103.8.22

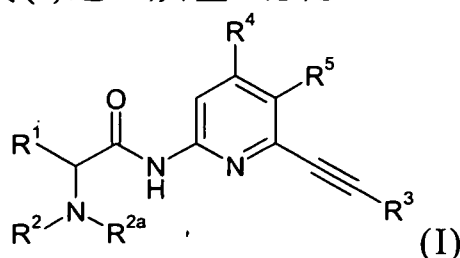
【發明名稱】

新穎6-炔基吡啶

NEW 6-ALKYNYL PYRIDINE

【中文】

本發明係關於通式(I)之6-炔基-吡啶，



其用作SMAC模擬物之用途、含有其之醫藥組合物，及其用作用於治療及/或預防特徵在於過度或異常細胞增殖之疾病及相關病狀(例如癌症)之藥品之用途。

基團R¹至R⁵具有申請專利範圍及說明書中所給含義。

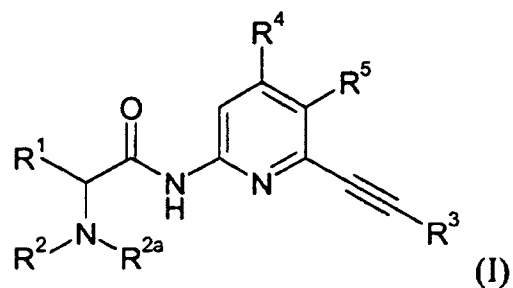
C07D 21/56, 23/54, 40/10 (2006.01)
47/64, 48/64, 49/64 (2006.01)

※IPC 分類：

A61K 31/435, 31/437, 31/4418 (2006.01)
31/444, 31/4439, 31/4704 (2006.01)
31/4709, 31/4705, 31/506 (2006.01)
31/519, 31/52 (2006.01)
A61P 35/60 (2006.01)

【英文】

This invention relates to 6-alkynyl-pyridine of general formula (I)



their use as SMAC mimetics, pharmaceutical compositions containing them, and their use as a medicaments for the treatment and/or prevention of diseases characterized by excessive or abnormal cell proliferation and associated conditions such as cancer.

The groups **R**¹ to **R**⁵ have the meanings given in the claims and in the specification.

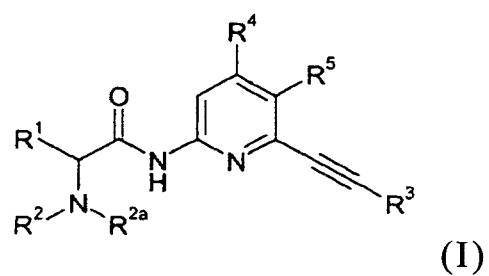
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

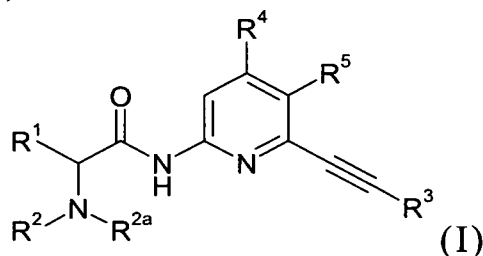
(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

新穎6-炔基吡啶

NEW 6-ALKYNYL PYRIDINE

本發明係關於通式(I)化合物，



其中基團 R^1 至 R^5 具有申請專利範圍及說明書中所給含義。本發明化合物適宜於治療特徵在於過度或異常細胞增殖之疾病，本發明係關於含有該等化合物之醫藥製劑及其用作藥品之用途。本發明化合物調節IAP活性。

【先前技術】

凋亡(即一種程式性細胞死亡形式)通常在多細胞生物體中之健康組織之正常發育及維持中發生。其係複雜過程，其導致移除受損、患病或發育冗餘細胞，而無發炎或壞死之體徵。因此，凋亡作為正常細胞穩態之發展、維持之正常部分或由於刺激物(例如化學療法及輻射)發生。

已知固有凋亡途徑在癌症及淋巴球增殖症候群以及諸如多發性硬化症及類風濕性關節炎等自體免疫病症中失調。另外，已在病毒及細菌感染之發展或維持中闡述宿主凋亡反應之改變。癌細胞獲得儘管存在諸如缺氧、內源性細胞因子、輻射治療及化學療法等強促凋亡信號但仍克服或避免凋亡並繼續進行不適當增殖之能力。在自體免疫疾

病中，致病效應細胞可變得對正常凋亡誘因具有抗性。抗性可由多種機制引起，包括由於抗凋亡途徑或抗凋亡基因表現之增加之活性而導致之凋亡機制改變。因此，藉由克服抗性機制來減小癌細胞中之凋亡誘導之臨限值的方法可具有明顯臨床效用。

半胱天冬酶充當凋亡信號傳導中之關鍵效應分子。半胱天冬酶(含有天冬胺酸特異性蛋白酶之半胱胺酸)係強蛋白酶且一旦活化即可消化來自細胞內之重要細胞蛋白質。由於半胱天冬酶係具有高活性之蛋白酶，故有必要嚴格控制此家族之蛋白質以防止過早細胞死亡。通常，合成半胱天冬酶作為需要蛋白水解處理用於活化之大部分無活性之酶原。此蛋白水解處理係調控半胱天冬酶之唯一方式。第二調控機制係藉助結合併抑制半胱天冬酶之蛋白質家族進行。

一抑制半胱天冬酶之分子家族係凋亡抑制劑(IAP) (Deveraux等人, J Clin Immunol (1999), 19: 388-398)。最初在桿狀病毒中藉由替代P35蛋白質功能(即抗凋亡基因)之能力發現IAP (Crook等人(1993) J Virology 67, 2168-2174)。人類IAP之特徵為存在1個至3個稱為桿狀病毒IAP重複序列(BIR)結構域之同源結構結構域。一些IAP家族成員亦在C末端處含有RING鋅指結構域，其具有使靶蛋白經由其E3連接酶功能泛素化之能力。人類IAP、XIAP、HIAP1 (亦稱為cIAP2)及HIAP2 (cIAP1)各自具有3個BIR結構域及羧基末端RING鋅指。另一IAP、NAIP具有3個BIR結構域(BIR1、BIR2及BIR3)，但無RING結構域，而Livin、TsIAP及MLIAP具有單一BIR結構域及RING結構域。X染色體連鎖之凋亡抑制劑(XIAP)係IAP之實例，其可藉由直接結合抑制起始劑半胱天冬酶半胱天冬酶-9及效應半胱天冬酶(即半胱天冬酶-3及半胱天冬酶-7)。XIAP亦可藉助泛素化介導之蛋白酶體途徑經由RING鋅指結構域之E3連接酶活性誘導半胱天冬酶之降解。半胱天冬酶-9之抑制係藉由XIAP之BIR3結構域介導，而效應半胱天冬酶係藉由結合至連



接體-BIR2結構域來抑制。BIR結構域亦介導IAP與腫瘤壞死因子受體相關因子(TRAF)-I及-2以及與TAB1 (即藉助NFkB活化影響存活信號傳導之銜接蛋白)之相互作用。因此，IAP蛋白質可藉由抑制活性半胱天冬酶或藉由將細胞信號傳導重定向為促存活模式來用作凋亡級聯之直接制動器。存活素係抗凋亡蛋白質之IAP家族之另一成員。顯示其功能在進化中得以保存，此乃因在脊椎動物及無脊椎動物二者中發現該蛋白質之同源物。

癌細胞及自體免疫疾病中所涉及之細胞可藉由蛋白質之IAP家族之一或多個成員之持續過度表現來避免凋亡。例如，已證明IAP過度表現為多種癌症中較差臨床結果之預測，且因RNAi策略而減少之IAP表現使腫瘤細胞對眾多種凋亡傷害(包括化學療法、放射療法及死亡受體配體)敏感。對於XIAP而言，此在如白血病及卵巢癌等各種癌症中顯示。已在各種惡性腫瘤(包括神經管胚細胞瘤、腎細胞癌、神經膠質母細胞瘤及胃癌)中觀測到11q21-q23區域之頻繁染色體擴增導致cIAP1及cIAP2之過度表現(11q21-q23區域涵蓋兩種基因)。

X連鎖之凋亡抑制劑(XIAP)之桿狀病毒IAP重複序列-3 (BIR3)結構域與半胱天冬酶-9之間之相互作用具有治療利益，此乃因此相互作用係藉由所謂「半胱天冬酶之第二線粒體衍生活化劑」(在下文中簡稱為Smac) (即IAP之天然存在之拮抗劑)之NH2末端7個胺基酸殘基來抑制。已生成小分子Smac模擬物，從而藉由重構凋亡信號傳導在癌症中預期產生效力。

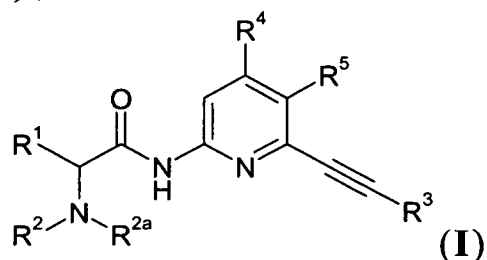
因此，業內需要提供可用於預防及/或治療特徵在於過度或異常細胞增殖之疾病(例如癌症)之SMAC模擬物。

【圖式簡單說明】

無

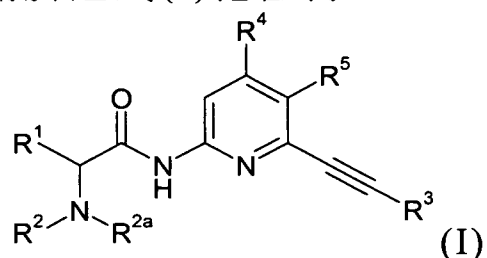
【實施方式】

本發明係關於式(I)化合物：



其中 **R¹** 至 **R⁵** 係如說明書及申請專利範圍中所定義。式(I)化合物用作 Smac 模擬物。因此，本發明化合物可用於(例如)治療特徵在於由於 IAP 功能而增加之凋亡抗性的疾病。較佳地，本發明化合物可用於治療癌症。

因此，本發明係關於通式(I)化合物：



其中，

R¹ 係 選自 -C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 鹵代烷基及 -H；

R² 係 選自 -C₁₋₃ 烷基或 -H；

R^{2a} 係 選自 -C₁₋₃ 烷基或 -H；

R³ 係 選自 苯基及 5 員至 12 員雜芳基，該基團中之每一者均可視情況且獨立地經一或多個獨立地選自 **R⁶** 之基團取代，或

R³ 係 8 員至 12 員芳香族雜環基，該基團中之每一者均可視情況且獨立地經一或多個獨立地選自 =O 及 **R⁶** 之基團取代；

R⁴ 係 選自 苯基及 5 員至 12 員雜芳基，該基團中之每一者均可視情況經一或多個獨立地選自 **R⁷** 之基團取代，或

R⁴ 係 8 員至 12 員芳香族雜環基，該基團中之每一者均可視情況經一或多個獨立地選自 =O 及 **R⁷** 之基團取代；

R⁵ 係 選自 -H、鹵素、-O-C₁₋₃ 烷基及 5 員至 6 員雜芳基；

R^6 係 選自鹵素、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、氰基、5員至6員雜芳基，其中該雜芳基可視情況經 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基或鹵素取代；

R^7 係 選自鹵素、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 鹵代烷基及 $-O-C_{1-3}$ 烷基或氰基；

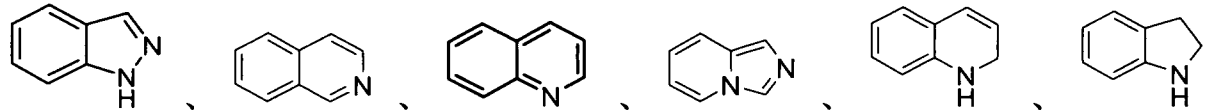
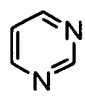
且其中式(I)化合物可視情況以鹽之形式存在。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^1 係 $-CH_3$ 或 $-CH_2-CH_3$ 。

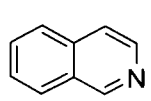
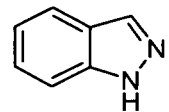
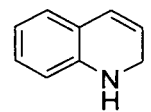
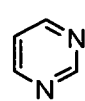
在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^2 係 $-CH_3$ 或 $-CH_2-CH_3$ 。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^{2a} 係 $-H$ 。

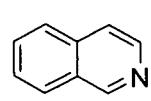
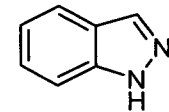
在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 係選自苯

基、、及，該等基團中之每一者均可視情況如下文及上文中所定義來取代。

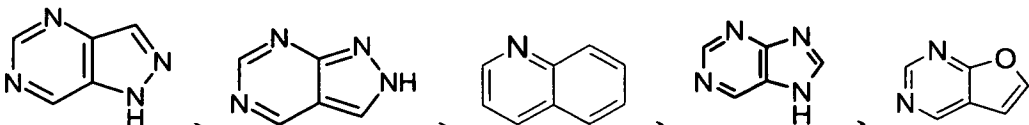
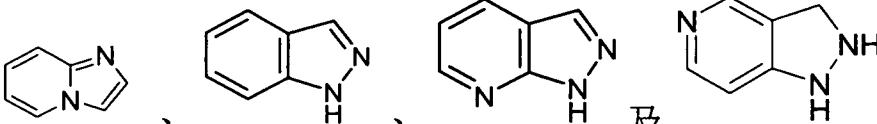
在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 係選自苯

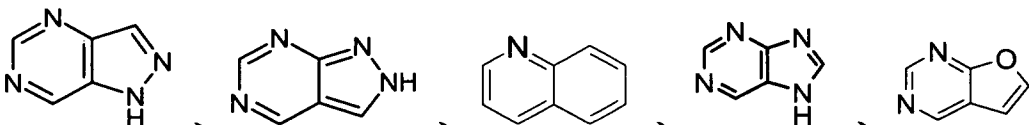
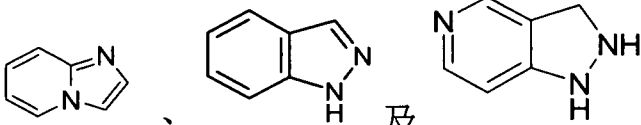
基、、、及，該基團中之每一者均可視情況如上文及下文中所定義來取代。

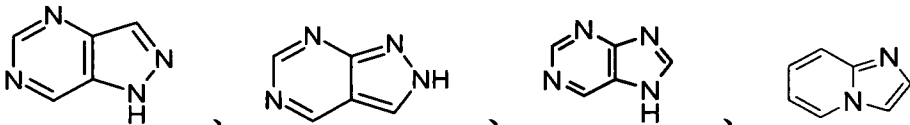
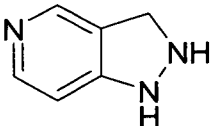
在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 係選自苯

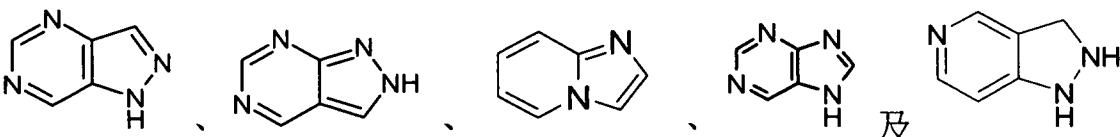
基、及，該基團中之每一者均可視情況如上文及下文中所定義來取代。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^4 係選自苯

基、吡啶基、


 及，該等基團中之每一者均可視情況且獨立地如下文及上文中所定義來取代。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^4 係選自苯基、吡啶基、


 及，該等基團中之每一者均可視情況且獨立地如下文及上文中所定義來取代。

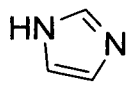
在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^4 係選自苯基、吡啶基、


 ，該等基團中之每一者均可視情況且獨立地如下文及上文中所定義來取代。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^4 係選自

 及，該等基團中之每一者均可視情況且獨立地如上文及下文中所定義來取代。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^5 係選自-H、-Cl、-O-CH₃及嘧啶基。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^5 係-H。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 係經=O或

R^6 取代，其中 R^6 係選自-F、-CH₃及-O-CH₃、，該咪唑可視情況經-CH₃取代。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^4 係經=O或 R^7 取代，其中 R^7 係選自-F、-CH₃及-O-CH₃。

在另一態樣中，本發明係關於通式(I)或上文所揭示實施例中任一者之化合物，其用於治療癌症。

在另一態樣中，本發明係關於通式(I)或上文所揭示實施例中任一者之化合物(或其醫藥上可接受之鹽)，其用作藥品。

在另一態樣中，本發明係關於通式(I)或上文所揭示實施例中任一者之化合物(或其醫藥上可接受之鹽)，其用於治療及/或預防癌症、感染、發炎及自體免疫疾病。

在另一態樣中，本發明係關於通式(I)或上文所揭示實施例中任一者之化合物(或其醫藥上可接受之鹽)，其用於治療及/或預防癌症、較佳地乳癌(特定而言三重陰性乳癌(TNBC))、前列腺癌、腦癌或卵巢癌、非小細胞枝氣管癌(NSCLC)、黑色素瘤、急性骨髓樣白血病(AML)及慢性淋巴管白血病(CLL)。

在另一態樣中，本發明係關於通式(I)或上文所揭示實施例中任一者之化合物(或其醫藥上可接受之鹽)，其用於治療及/或預防乳癌房(特定而言三重陰性乳癌(TNBC))、前列腺癌、腦癌或卵巢癌、非小細胞枝氣管癌(NSCLC)、黑色素瘤、急性骨髓樣白血病(AML)及慢性淋巴管白血病(CLL)。

在另一態樣中，本發明係關於治療及/或預防癌症之方法，其包含向人類投與治療有效量之通式(I)或上文所揭示實施例中任一者之化合物(或其醫藥上可接受之鹽中之一者)。

在另一態樣中，本發明係關於治療及/或預防乳癌(特定而言三重

陰性乳癌(TNBC))、前列腺癌、腦癌或卵巢癌、非小細胞枝氣管癌(NSCLC)、黑色素瘤、急性骨髓樣白血病(AML)及慢性淋巴管白血病(CLL)之方法，其包含向人類投與治療有效量之通式(I)或上文所揭示實施例中任一者之化合物(或其醫藥上可接受之鹽中之一者)。

在另一態樣中，本發明係關於醫藥製劑，其含有作為活性物質之一或多種通式(I)或上文所揭示實施例中任一者之化合物(或其醫藥上可接受之鹽)視情況與習用賦形劑及/或載劑之組合。

在另一態樣中，本發明係關於醫藥製劑，其包含通式(I)或上文所揭示實施例中任一者之化合物(或其醫藥上可接受之鹽中之一者)及至少一種不同於式(I)之其他細胞抑制或細胞毒性活性物質。

定義

本文中未明確定義之術語具有熟習此項技術者根據總體揭示內容及作為整體之上下文所瞭解之含義。

除非另有說明，否則本文所用以下定義應適用。

在下文所定義基團(group, radical)或部分中，碳原子之數量通常在基團之前指明，例如， $-C_{1-5}$ 烷基意指具有1個至5個碳原子之烷基(alkyl group, alkyl radical)。通常，對於包含兩個或更多個子基團之基團而言，先命名之子基團係基團附接點，例如取代基 $-C_{1-5}$ 烷基- C_{3-10} 環烷基意指 C_{3-10} 環烷基結合至 C_{1-5} 烷基，其後者結合至核心結構或附接取代基之基團。

含有一或多個雜原子之基團(雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環基、雜環基烷基)中之成員數之指示係關於所有環成員或鏈成員或所有環及鏈成員之總和之總原子數。

熟習此項技術者將瞭解，含有氮原子之取代基亦可指示為**胺**或**胺基**。類似地，含有氧原子之基團亦可以**-氧基**指示，如例如**烷氧基**。含有 $-C(O)-$ 之基團亦可指示為**羧基**；含有 $-NC(O)-$ 之基團亦可指

示為**醯胺**；含有 -NC(O)N- 之基團亦可指示為**脲**；含有 $\text{-NS(O)}_2\text{-}$ 之基團亦可指示為**磺醯胺**。

烷基表示可以直鏈及具支鏈二者形式存在之單價、飽和烴鏈。若**烷基**係經取代，則取代可在所有攜帶氫之碳原子上彼此獨立地在每一情形下藉由單取代或多取代進行。

術語「**C₁₋₅-烷基**」包括(例如)甲基(Me； -CH_3)、乙基(Et； $\text{-CH}_2\text{CH}_3$)、1-丙基(正丙基；*n*-Pr； $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-丙基(*i*-Pr；異丙基； $\text{-CH(CH}_3)_2$)、1-丁基(正丁基；*n*-Bu； $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-甲基-1-丙基(異丁基；*i*-Bu； $\text{-CH}_2\text{CH(CH}_3)_2$)、2-丁基(第二丁基；*sec*-Bu； $\text{-CH(CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-甲基-2-丙基(第三丁基；*t*-Bu； $\text{-C(CH}_3)_3$)、1-戊基(正戊基； $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-戊基($\text{-CH(CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-戊基($\text{-CH(CH}_2\text{CH}_3)_2$)、3-甲基-1-丁基(異戊基； $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH(CH}_3)_2$)、2-甲基-2-丁基($\text{-C(CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-甲基-2-丁基($\text{-CH(CH}_3)\text{CH(CH}_3)_2$)、2,2-二甲基-1-丙基(新戊基； $\text{-CH}_2\text{C(CH}_3)_3$)、2-甲基-1-丁基($\text{-CH}_2\text{CH(CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)。

術語丙基、丁基、戊基等無任何其他定義時意指具有相應碳原子數之飽和烴基團，其中包括所有異構物形式。

若**烷基**為另一基團(例如C_{x-y}-**烷基**胺基或C_{x-y}-**烷基**氧基或C_{x-y}-**烷氧基**)之一部分，則**烷基**之上文定義亦適用，其中C_{x-y}-**烷基**氧基及C_{x-y}-**烷氧基**指示同一基團。

術語**伸烷基**亦可衍生自**烷基**。**伸烷基**為二價，與**烷基**不同，且需要兩個結合配偶體。在形式上，第二價係藉由移除**烷基**中之氫原子來產生。相應基團係(例如) -CH_3 及 -CH_2 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_3$ 及 $\text{-CH}_2\text{CH}_2$ 或 >CHCH_3 等。

術語「**C₁₋₄-伸烷基**」包括(例如) $\text{-(CH}_2\text{)-}$ 、 $\text{-(CH}_2\text{-CH}_2\text{)-}$ 、 $\text{-(CH(CH}_3\text{))-}$ 、 $\text{-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{)-}$ 、 $\text{-(C(CH}_3)_2\text{)-}$ 、 $\text{-(CH(CH}_2\text{CH}_3\text{))-}$ 、 >CHCH_3 等。

(CH(CH₃)-CH₂)-、-(CH₂-CH(CH₃))-、-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)-、-(CH₂-CH₂-CH(CH₃))-、-(CH(CH₃)-CH₂-CH₂)-、-(CH₂-CH(CH₃)-CH₂)-、-(CH₂-C(CH₃)₂)-、-(C(CH₃)₂-CH₂)-、-(CH(CH₃)-CH(CH₃))-、-(CH₂-CH(CH₂CH₃))-、-(CH(CH₂CH₃)-CH₂)-、-(CH(CH₂CH₂CH₃))-、-(CHCH(CH₃)₂)-及-C(CH₃)(CH₂CH₃)-。

伸烷基之其他實例係亞甲基、伸乙基、伸丙基、1-甲基伸乙基、伸丁基、1-甲基伸丙基、1,1-二甲基伸乙基、1,2-二甲基伸乙基、伸戊基、1,1-二甲基伸丙基、2,2-二甲基伸丙基、1,2-二甲基伸丙基、1,3-二甲基伸丙基等。

一般術語伸丙基、伸丁基、伸戊基、伸己基等無任何其他定義時意指所有具有相應碳原子數之可想得到之異構物形式，即伸丙基包括1-甲基伸乙基且伸丁基包括1-甲基伸丙基、2-甲基伸丙基、1,1-二甲基伸乙基及1,2-二甲基伸乙基。

若**伸烷基**為另一基團之一部分(例如在HO-C_{x-y}-**伸烷基**胺基或H₂N-C_{x-y}-**伸烷基**氧基中)，則**伸烷基**之上文定義亦適用。

與**烷基**不同，**烯基**係由至少兩個碳原子組成，其中至少兩個毗鄰碳原子係藉由C-C雙鍵鏈接在一起。若在如上文所定義具有至少兩個碳原子之**烷基**中，在形式上移除毗鄰碳原子上之兩個氫原子並使自由價飽和以形成第二鍵，則形成相應**烯基**。

烯基之實例係乙烯基(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-1,3-二烯等。

一般術語丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、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所有具有相應碳原子數之可想得到之異構物形式，即丙烯基包括丙-1-烯基及丙-2-烯基，丁烯基包括丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、1-甲基-丙-1-烯基、1-甲基-丙-2-烯基等。

烯基可視情況以相對於雙鍵之順式或反式或*E*或*Z*定向存在。

當**烯基**為另一基團之一部分(例如在 C_{x-y} -**烯基**胺基或 C_{x-y} -**烯基**氧基中)時，**烯基**之上文定義亦適用。

與**伸烷基**不同，**伸烯基**係由至少兩個碳原子組成，其中至少兩個毗鄰碳原子係藉由C-C雙鍵鏈接在一起。若在如上文所定義具有至少兩個碳原子之**伸烷基**中，在形式上移除毗鄰碳原子處之兩個氫原子並使自由價飽和以形成第二鍵，則形成相應**伸烯基**。

伸烯基之實例係伸乙烯基、伸丙烯基、1-甲基伸乙烯基、伸丁烯基、1-甲基伸丙烯基、1,1-二甲基伸乙烯基、1,2-二甲基伸乙烯基、伸戊烯基、1,1-二甲基伸丙烯基、2,2-二甲基伸丙烯基、1,2-二甲基伸丙烯基、1,3-二甲基伸丙烯基、伸己烯基等。

一般術語伸丙烯基、伸丁烯基、伸戊烯基、伸己烯基等無任何其他定義時意指所有具有相應碳原子數之可想得到之異構物形式，即丙伸烯基包括1-甲基乙伸烯基且丁伸烯基包括1-甲基伸丙烯基、2-甲基伸丙烯基、1,1-二甲基乙伸烯基及1,2-二甲基伸乙烯基。

伸烯基可視情況以相對於雙鍵之順式或反式或*E*或*Z*定向存在。

當**伸烯基**為另一基團之一部分(如在例如 $HO-C_{x-y}$ -**伸烯基**胺基或 H_2N-C_{x-y} -**伸烯基**氧基中)時，**伸烯基**之上文定義亦適用。

與**烷基**不同，**炔基**係由至少兩個碳原子組成，其中至少兩個毗鄰

鄰碳原子係藉由C-C三鍵鏈接在一起。若在如上文所定義具有之至少兩個碳原子**烷基**中，在形式上移除在每一情形下於毗鄰碳原子處之兩個氫原子並使自由價飽和以形成其他兩個鍵，則形成相應**炔基**。

炔基之實例係乙炔基、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、戊-1-炔基、戊-2-炔基、戊-3-炔基、戊-4-炔基、3-甲基-丁-1-炔基。

一般術語丙炔基、丁炔基、戊炔基等無任何其他定義時意指所有具有相應碳原子數之可想得到之異構物形式，即丙炔基包括丙-1-炔基及丙-2-炔基，丁炔基包括丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、1-甲基-丙-1-炔基、1-甲基-丙-2-炔基。

若烴鏈攜帶至少一個雙鍵以及至少一個三鍵，則按照定義其屬**炔基**子基團。

若**炔基**為另一基團之一部分(如例如在 C_{x-y} -**炔基**胺基或 C_{x-y} -**炔基**氧基中)，則**炔基**之上文定義亦適用。

與**伸烷基**不同，**伸炔基**係由至少兩個碳原子組成，其中至少兩個毗鄰碳原子係藉由C-C三鍵鏈接在一起。若在如上文所定義具有至少兩個碳原子之**伸烷基**中，在形式上移除在每一情形下於毗鄰碳原子處之兩個氫原子並使自由價飽和以形成其他兩個鍵，則形成相應**伸炔基**。

伸炔基之實例係伸乙炔基、伸丙炔基、1-甲基伸乙炔基、伸丁炔基、1-甲基伸丙炔基、1,1-二甲基伸乙炔基、1,2-二甲基伸乙炔基、伸戊炔基、1,1-二甲基伸丙炔基、2,2-二甲基伸丙炔基、1,2-二甲基伸丙炔基、1,3-二甲基伸丙炔基、伸己炔基等。

一般術語伸丙炔基、伸丁炔基、伸戊炔基等無任何其他定義時意指所有具有相應碳原子數之可想得到之異構物形式，即伸丙炔基包括1-甲基伸乙炔基且伸丁炔基包括1-甲基伸丙炔基、2-甲基伸丙炔

基、1,1-二甲基伸乙炔基及1,2-二甲基伸乙炔基。

若**伸炔基**為另一基團之一部分(如例如在 HO-C_{x-y} -**伸炔基**胺基或 $\text{H}_2\text{N-C}_{x-y}$ -**伸炔基**氧基中)，則**伸炔基**之上文定義亦適用。

雜原子意指氧、氮及硫原子。

鹵代烷基(鹵代烯基、鹵代炔基)係藉由用可相同或不同之鹵素原子彼此獨立地置換烴鏈之一或多個氫原子來衍生自先前定義之**烷基(烯基、炔基)**。若**鹵代烷基(鹵代烯基、鹵代炔基)**欲進一步經取代，則取代可在所有攜帶氫之碳原子上彼此獨立地在每一情形下以單取代或多取代之形式進行。

鹵代烷基(鹵代烯基、鹵代炔基)之實例係 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}=\text{CF}_2$ 、 $-\text{CCl}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CBr}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CI}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$ 等。

亦自先前所定義之**鹵代烷基(鹵代烯基、鹵代炔基)**衍生術語**鹵代伸烷基(鹵代伸烯基、鹵代伸炔基)**。與**鹵代烷基**不同，**鹵代伸烷基(鹵代伸烯基、鹵代伸炔基)**係二價且需要兩個結合配偶體。在形式上，第二價係藉由自**鹵代烷基**移除氫原子來形成。

相應基團係(例如) $-\text{CH}_2\text{F}$ 及 $-\text{CHF}-$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ 及 $-\text{CHFCHF}-$ 或 $>\text{CFCH}_2\text{F}$ 等。

若相應鹵素基團為另一基團之一部分，則上文定義亦適用。

鹵素係指氟、氯、溴及/或碘原子。

環烷基係由子基團**單環烴環**、**雙環烴環**及**螺烴環**構成。該等系統係飽和的。在雙環烴環中，兩個環鏈接在一起，以使得其同時具有至少兩個碳原子。在螺烴環中，碳原子(螺原子)同時屬兩個環。若**環烷基**欲經取代，則取代可在所有攜帶氫之碳原子上彼此獨立地在每一情形下以單取代或多取代之形式進行。**環烷基**本身可作為取代基經由

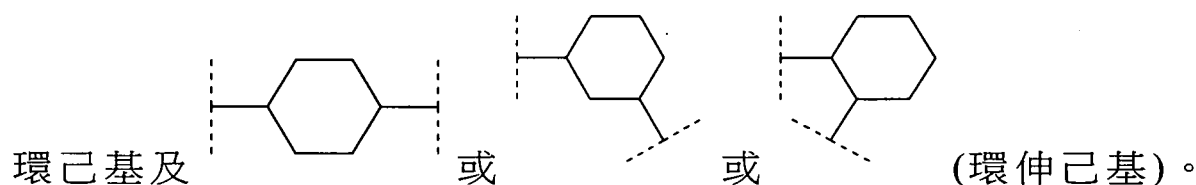
環系統之每一適宜位置連接至分子。

環烷基之實例係環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、雙環[2.2.0]己基、雙環[3.2.0]庚基、雙環[3.2.1]辛基、雙環[2.2.2]辛基、雙環[4.3.0]壬基(八氫茚基)、雙環[4.4.0]癸基(十氫萘)、雙環[2.2.1]庚基(降炭基)、雙環[4.1.0]庚基(降薈基)、雙環-[3.1.1]庚基(蒎基)、螺[2.5]辛基、螺[3.3]庚基等。

若**環烷基**為另一基團之一部分(如例如在 C_{x-y} -**環烷基**胺基或 C_{x-y} -**環烷基**氧基中)，則**環烷基**之上文定義亦適用。

若**環烷基**之自由價係飽和的，則獲得**脂環族基團**。

因此，術語**伸環烷基**可衍生自先前所定義之**環烷基**。與**環烷基**不同，**伸環烷基**係二價且需要兩個結合配偶體。在形式上，第二價係藉由自**環烷基**移除氫原子來獲得。相應基團係(例如)：



若**伸環烷基**為另一基團之一部分(如例如在 $HO-C_{x-y}$ -**伸環烷基**胺基或 H_2N-C_{x-y} -**伸環烷基**氧基中)，則**伸環烷基**之上文定義亦適用。

環烯基亦係由子基團**單環烴環**、**雙環烴環**及**螺烴環**構成。然而，該等系統係不飽和，即存在至少一個C-C雙鍵，但無芳香族系統。若在如上文所定義之**環烷基**中，在形式上移除毗鄰環碳原子處之兩個氫原子並使自由價飽和以形成第二鍵，則獲得相應**環烯基**。若**環烯基**欲經取代，則取代可在所有攜帶氫之碳原子上彼此獨立地在每一情形下以單取代或多取代之形式進行。**環烯基**本身可作為取代基經由環系統之每一適宜位置連接至分子。

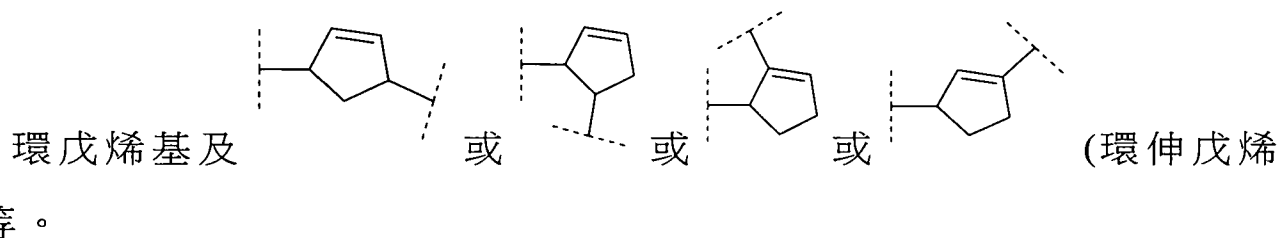
環烯基之實例係環丙-1-烯基、環丙-2-烯基、環丁-1-烯基、環丁-2-烯基、環戊-1-烯基、環戊-2-烯基、環戊-3-烯基、環己-1-烯基、環

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、雙環[2.2.1]庚-2,5-二烯基(降莰烷-2,5-二烯基)、雙環[2.2.1]庚-2-烯基(降莰烯基)、螺[4.5]癸-2-烯等。

當**環烯基**為另一基團之一部分(如例如在 C_{x-y} -**環烯基**胺基或 C_{x-y} -**環烯基**氧基中)時，**環烯基**之上文定義亦適用。

若**環烯基**之自由價係飽和的，則獲得**不飽和脂環族基團**。

因此，術語**環伸烯基**可衍生自先前所定義之**環烯基**。與**環烯基**不同，**環伸烯基**係二價的且需要兩個結合配偶體。在形式上，第二價係藉由自**環烯基**移除氫原子來獲得。相應基團係(例如)：



當**環伸烯基**為另一基團之一部分(如例如在 $HO-C_{x-y}$ -**環伸烯基**胺基或 H_2N-C_{x-y} -**環伸烯基**氧基中)時，**環伸烯基**之上文定義亦適用。

芳基表示具有至少一個芳香族碳環之單環、雙環或三環基團。較佳地，其表示具有6個碳原子之單環基團(苯基)或具有9個或10個碳原子之雙環基團(2個6員環或1個6員環與1個5員環)，其中第二環亦可為芳香族，或然而亦可為飽和的或部分飽和的。若**芳基**欲經取代，則取代可在所有攜帶氫之碳原子上彼此獨立地在每一情形下以單取代或多取代之形式進行。**芳基**本身可作為取代基經由環系統之每一適宜位置連接至分子。

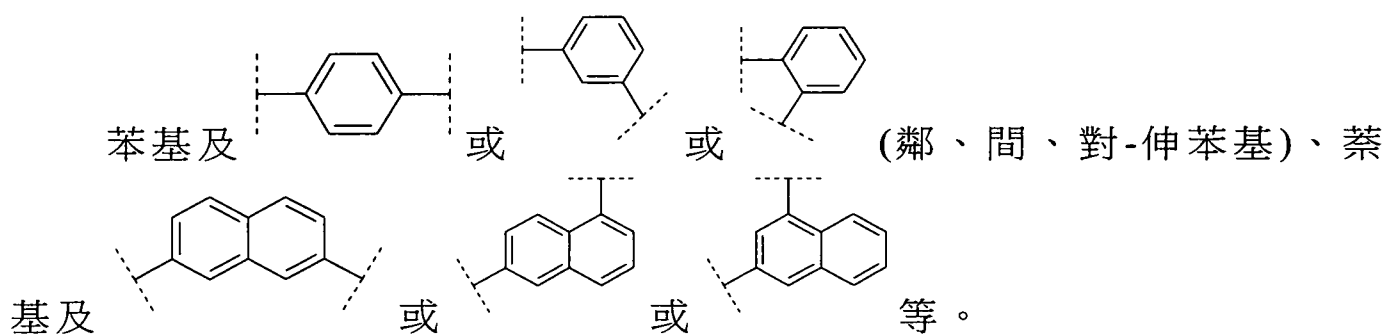
芳基之實例係苯基、萘基、二氫萘基(2,3-二氫萘基)、茛基、蔥

基、菲基、四氫萘基(tetrahydronaphthyl) (1,2,3,4-四氫萘基、四氫萘基(tetralinyl))、二氫萘基(1,2-二氫萘基)、萸基等。

當芳基為另一基團之一部分(如例如在芳基胺基或芳基氧基中)時，芳基之上文定義亦適用。

若芳基之自由價係飽和的，則獲得芳香族基團。

術語伸苯基亦可衍生自先前所定義之芳基。與芳基不同，伸苯基係二價的且需要兩個結合配偶體。在形式上，第二價係藉由自芳基移除氫原子來形成。相應基團係(例如)：



當伸苯基為另一基團之一部分(如例如在HO-伸苯基胺基或H₂N-伸苯基氧基中)時，伸苯基之上文定義亦適用。

雜環基表示如下環系統：其藉由在烴環中用基團-O-、-S-或-NH-彼此獨立地置換一或多個基團-CH₂-或藉由用基團=N-置換一或多個基團=CH-來衍生自先前所定義之環烷基、環烯基及芳基，其中可存在總共不超過5個雜原子，在兩個氧原子之間及在兩個硫原子之間或在一個氧與一個硫原子之間可存在至少一個碳原子，且該環作為整體必須具有化學穩定性。雜原子可視情況在所有可能氧化階段(硫→亞砷-SO、砷-SO₂-；氮→N-氧化物)存在。

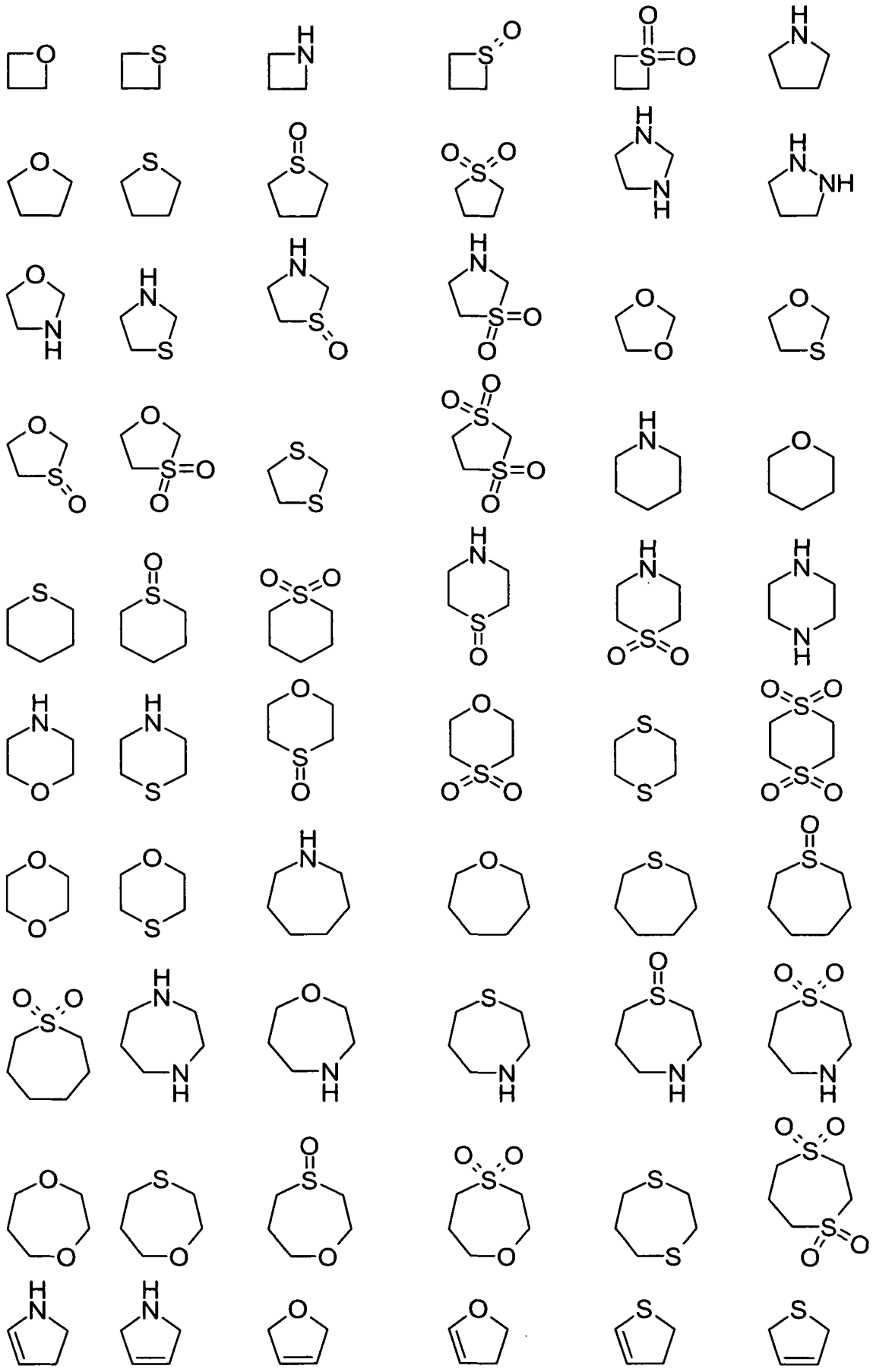
自環烷基、環烯基及芳基衍生之直接結果為雜環基係由子基單環雜環、雙環雜環、三環雜環及螺雜環構成，該等環可以飽和或不飽和形式存在。飽和及不飽和、非芳香族之雜環基亦定義為雜環烷基。不飽和意指在討論中之環系統中存在至少一個雙鍵，但不形成任何雜

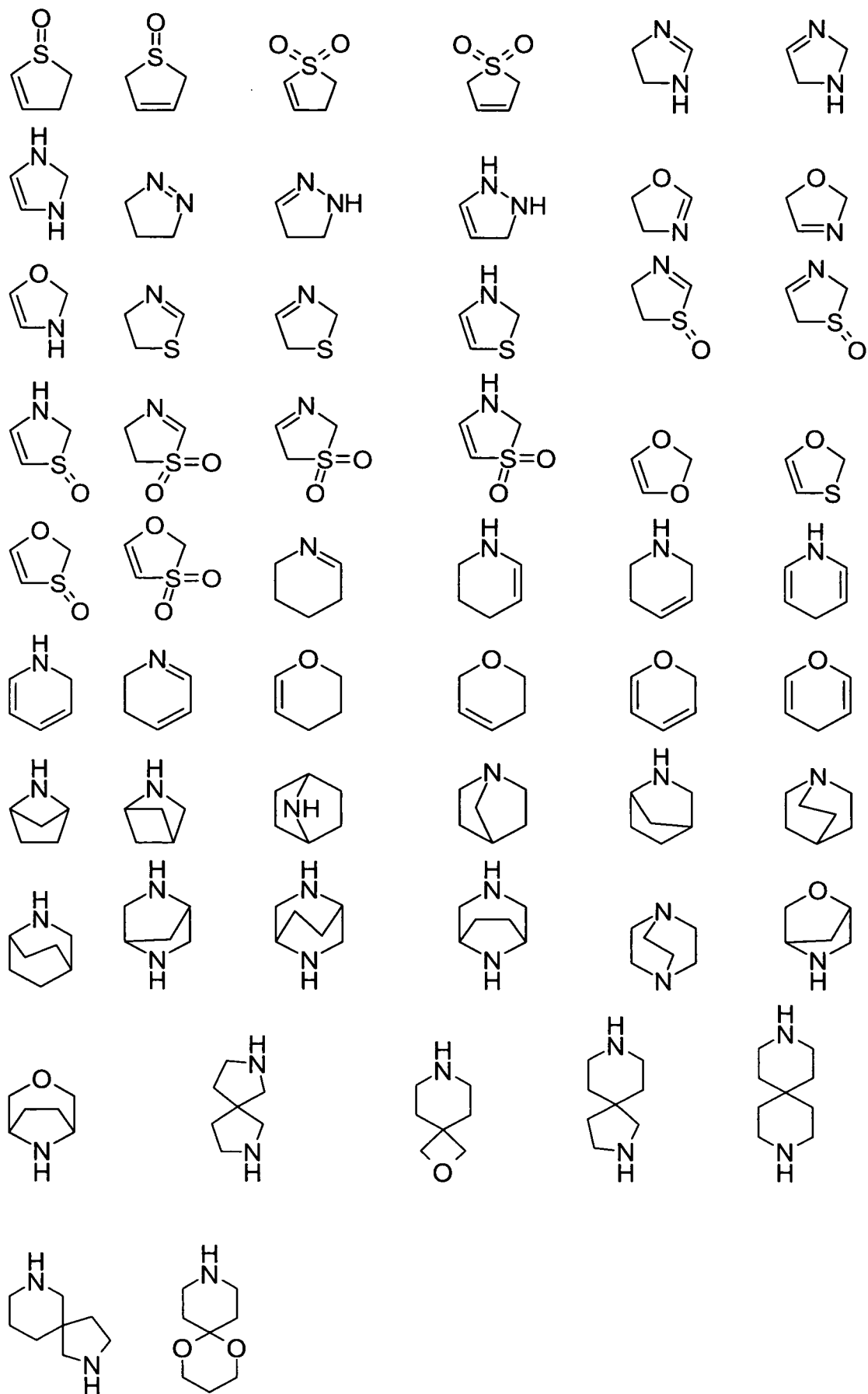
芳香族系統。在雙環雜環中，兩個環連接在一起，以使得其共同具有至少兩個(雜)原子。在螺雜環中，碳原子(螺原子)共同屬兩個環。若**雜環基**係經取代，則取代可在所有攜帶氫之碳及/或氮原子上彼此獨立地在每一情形下以單取代或多取代之形式進行。**雜環基**本身可作為取代基經由環系統之每一適宜位置連接至分子。當雜環基具有氮原子時，將雜環基取代基結合至分子之較佳位置係氮原子。

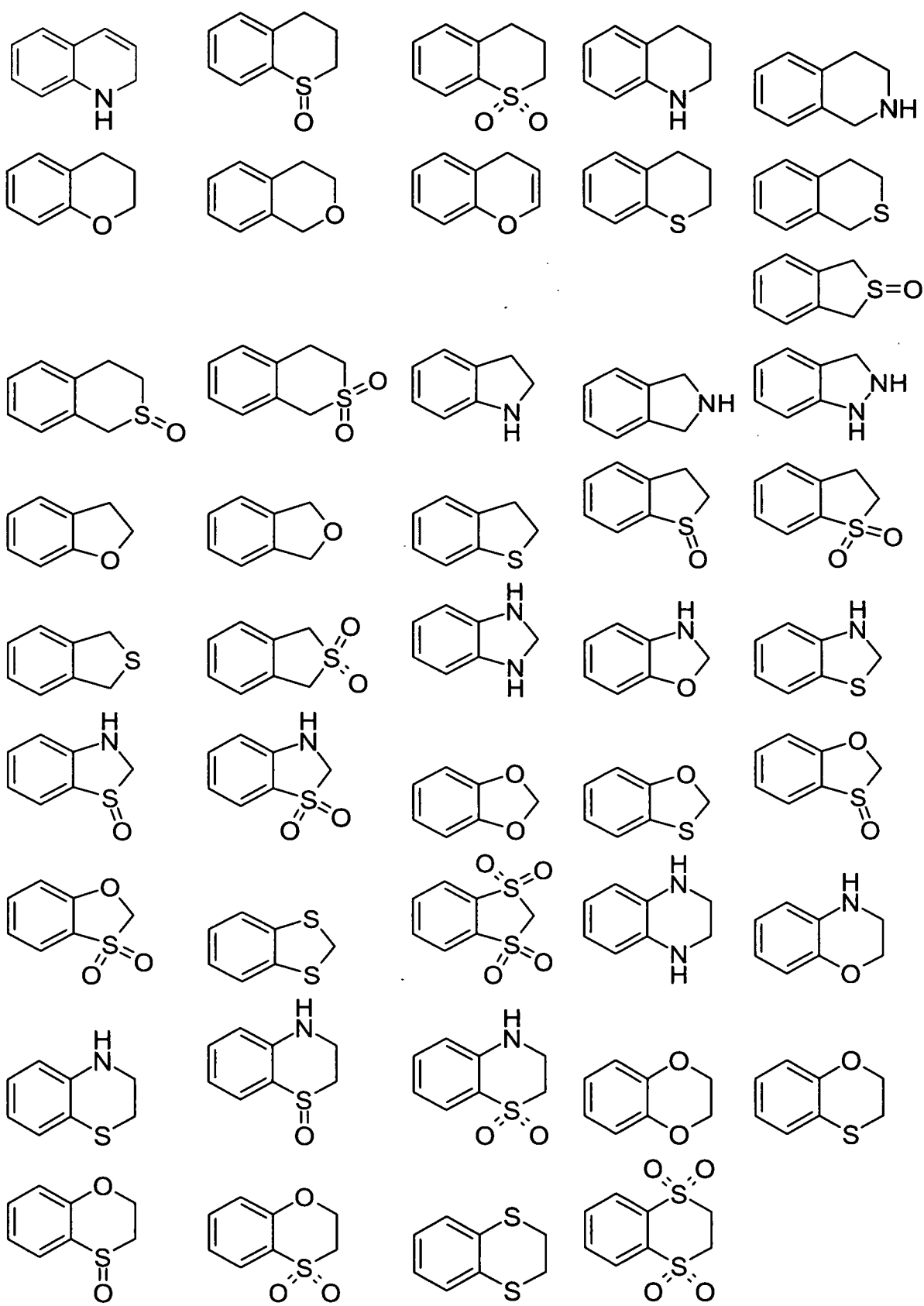
芳香族雜環基係包含至少兩個環之彼等雜環基，其中該等環中之至少一者係芳香族。

雜環基之實例係四氫呋喃基、吡咯啉基、吡咯啉基、咪唑啉基、四氫噻唑基、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、氮雜環丙烷基、氮雜環丁烷基、1,4-二噁烷基、氮雜環庚烷基、二氮雜環庚烷基、嗎啉基、硫嗎啉基、高嗎啉基、高六氫吡啶基、高六氫吡嗪基、高硫嗎啉基、硫嗎啉基-*S*-氧化物、硫嗎啉基-*S,S*-二氧化物、1,3-二氧戊環基、四氫吡喃基、四氫噻喃基、[1.4]-氧氮雜環庚烷基、四氫噻吩基、高硫嗎啉基-*S,S*-二氧化物、噁唑烷酮基、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、高硫嗎啉基-*S*-氧化物、2,3-二氮氮雜環丁二烯、2*H*-吡咯基、4*H*-吡喃基、1,4-二氫吡啶基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛基、8-氮雜雙環[5.1.0]辛基、2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚基、8-氧雜-3-氮雜-雙環[3.2.1]辛基、3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛基、2,5-二氮雜-雙環-[2.2.1]庚基、1-氮雜-雙環[2.2.2]辛基、3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛基、3,9-二氮雜-雙環[4.2.1]壬基、2,6-二氮雜-雙環[3.2.2]壬基、1,4-二氧雜-螺[4.5]癸基、1-氧雜-3,8-二氮雜-螺[4.5]癸基、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。 5

其他實例係下文所闡釋之結構，其可經由每一攜帶氫之原子附接(交換氫)：





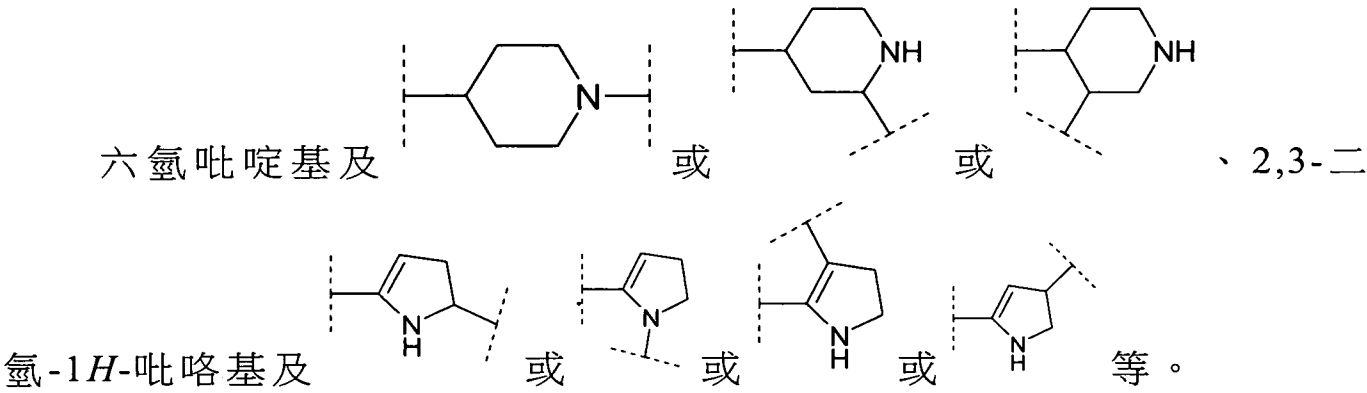


若**雜環基**為另一基團之一部分(如例如在**雜環基**胺基或**雜環基**氧基中)，則**雜環基**之上文定義亦適用。

若**雜環基**之自由價係飽和的，則獲得**雜環基團**。



術語**伸雜環基**亦衍生自先前所定義之**雜環基**。與**雜環基**不同，**伸雜環基**係二價的且需要兩個結合配偶體。在形式上，第二價係藉由自**雜環基**移除氫原子來獲得。相應基團係(例如)：



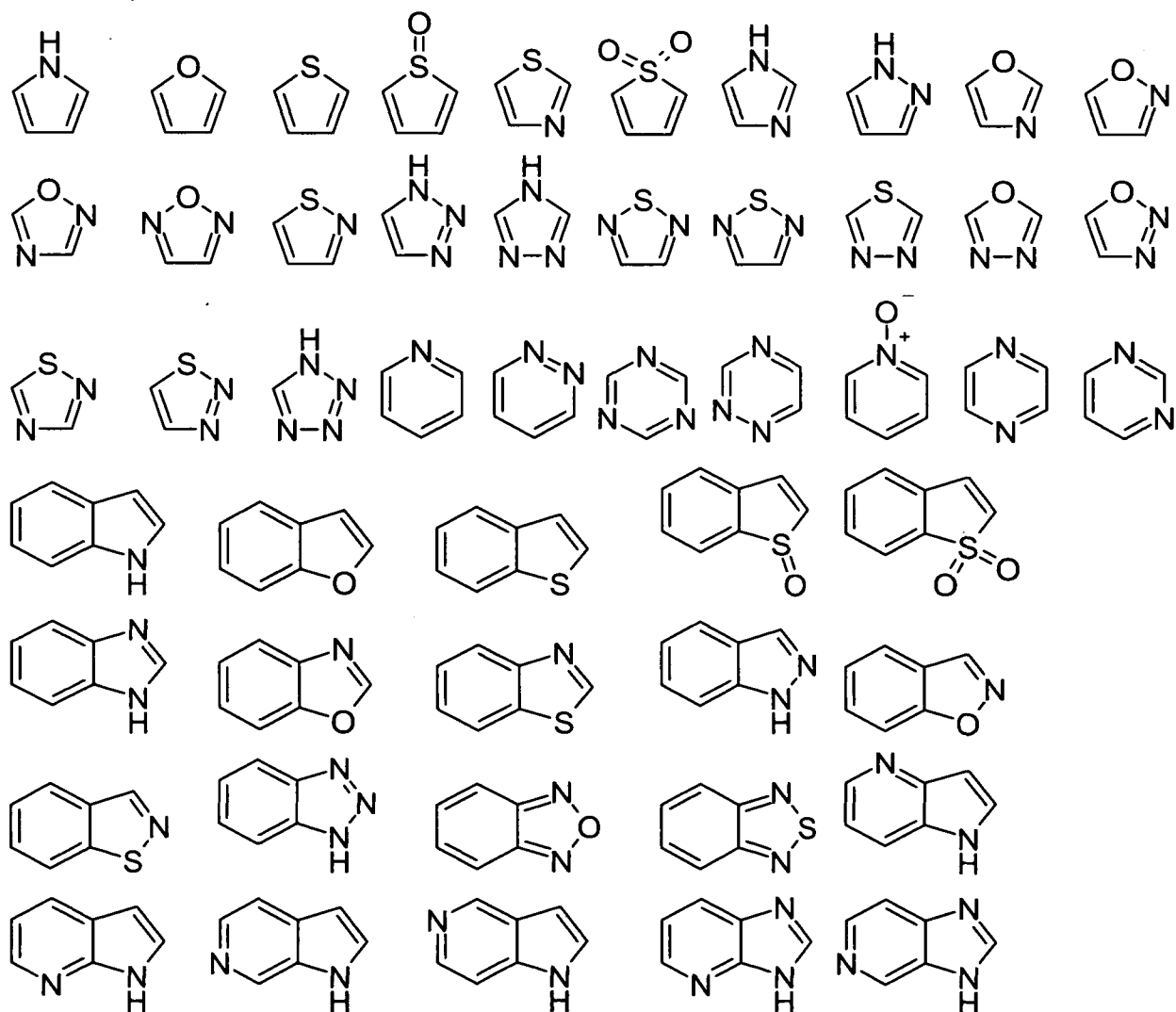
若**伸雜環基**為另一基團之一部分(如例如在HO-**伸雜環基**胺基或H₂N-**伸雜環基**氧基中)，則**伸雜環基**之上文定義亦適用。

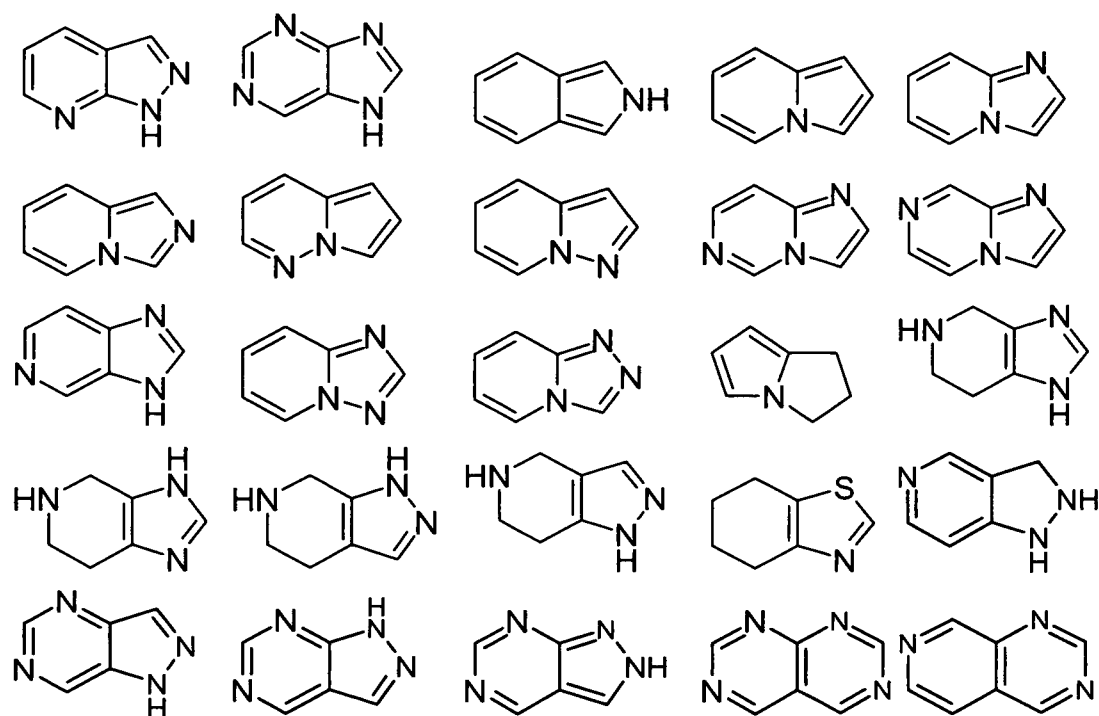
雜芳基表示具有至少一種雜芳香族環之單環雜芳香族環或多環狀環，其與相應**芳基**或**環烷基(環烯基)**相比較，替代一或多個碳原子含有一或多個彼此獨立地選自氮、硫及氧之相同或不同雜原子，其中所得基團必須化學穩定。存在**雜芳基**之先決條件係雜原子及雜芳香族系統。若**雜芳基**欲經取代，則取代可在所有攜帶氫之碳及/或氮原子上彼此獨立地在每一情形下以單取代或多取代之形式進行。**雜芳基**本身可作為取代基經由環系統之每一適宜位置(碳及氮二者)連接至分子。

雜芳基之實例係呋喃基、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、噻嗪基、吡嗪基、三嗪基、吡啶基-*N*-氧化物、吡咯基-*N*-氧化物、嘧啶基-*N*-氧化物、噻嗪基-*N*-氧化物、吡嗪基-*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、吡啶基、異吡啶基、

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、吡唑基、異喹啉基、喹啉基、喹噁啉基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、噻唑基、苯并三嗪基、吡嗪基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、蔡啶基、苯并噁唑基、吡啶并吡啶基、嘌呤基、喋啶基、苯并噻唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、喹啉基-*N*-氧化物、吡啶基-*N*-氧化物、異喹啉基-*N*-氧化物、噁唑基-*N*-氧化物、噻唑基-*N*-氧化物、呋喃基-*N*-氧化物、吡嗪基-*N*-氧化物、吡唑基-*N*-氧化物、苯并噻唑基-*N*-氧化物、苯并咪唑基-*N*-氧化物等。

其他實例係下文所闡釋之結構，其可經由每一攜帶氫之原子附接(交換氫)：

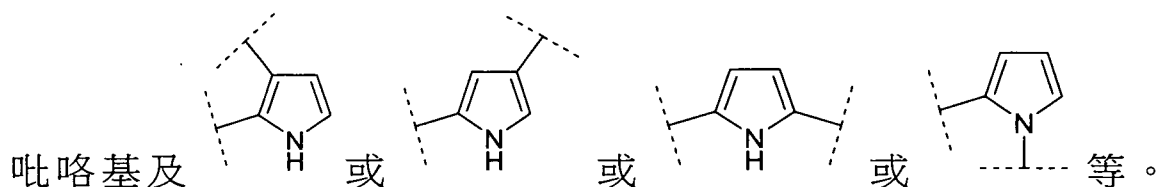




當**雜芳基**為另一基團之一部分(如例如在**雜芳基胺基**或**雜芳基氧基**中)時，之上文定義**雜芳基**亦適用。

若**雜芳基**之自由價係飽和的，則獲得**雜芳香族基團**。

因此，術語**伸雜苯基**可衍生自先前所定義之**雜芳基**。與**雜芳基**不同，**伸雜苯基**係二價的且需要兩個結合配偶體。在形式上，第二價係藉由自**雜芳基**移除氫原子來獲得。相應基團係(例如)：



當**伸雜苯基**為另一基團之一部分(如例如在HO-**伸雜苯基胺基**或H₂N-**伸雜苯基氧基**中)時，**伸雜苯基**之上文定義亦適用。

上文所提及之二價基團(伸烷基、伸烯基、伸炔基等)亦可為複合基團之一部分(例如H₂N-C₁₋₄伸烷基-或HO-C₁₋₄伸烷基-)。在此情形下，一個價係經附接基團(在此：-NH₂、-OH)飽和，以使得總體而言以此方式書寫之此類複合基團係唯一單價取代基。

立體化學/溶劑合物/水合物：除非另有說明，否則說明書或專利

申請範圍中所給結構式或化學名稱係指相應化合物本身，但亦涵蓋互變異構物、立體異構物、光學及幾何異構物(例如鏡像異構物、非鏡像異構物、*E/Z*異構物等)、外消旋物、單獨鏡像異構物以任何期望組合之混合物、非鏡像異構物之混合物、上文所提及形式之混合物(若該等形式存在)以及鹽、特定而言其醫藥上可接受之鹽。本發明之化合物及鹽可以溶劑合物形式(例如與醫藥上可接受之溶劑(例如水、乙醇等)一起)或以非溶劑合物形式存在。通常，出於本發明之目的，溶劑合物形式(例如水合物)應視為具有與非溶劑合物形式等值。

鹽：術語「**醫藥上可接受**」在本文中用於表示如下化合物、材料、組合物及/或調配物：根據公認之醫學觀點，其適宜與人類及/或動物組織結合使用且不具有或產生任何過度毒性、刺激或免疫反應或導致其他問題或併發症，即總體上與可接受之風險/益處比相對應。

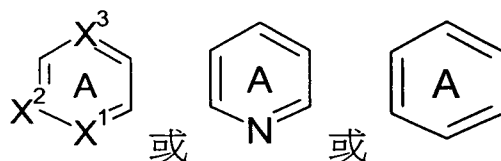
術語「**醫藥上可接受之鹽**」係關於化學化合物所揭示之衍生物，其中母體化合物係藉由添加酸或鹼進行修飾。醫藥上可接受之鹽之實例包括(但不受其所限)礦物酸或有機酸與鹼性官能團(例如胺)相關之鹽、酸官能團(例如羧酸等)之鹼金屬鹽或有機鹽。該等鹽包括特定而言乙酸鹽、抗壞血酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulphonate)、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽(besylate)、碳酸氫鹽、酒石酸氫鹽、溴化物/氫溴酸鹽、依地酸鈣(Ca-edetate)/依地酸鹽、右旋樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、乙烷二磺酸鹽、依託酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、羥乙酸鹽、苕苳砷鹽、己基間苯二酚鹽、哈胺(hydrabamine)、羥基馬來酸鹽、羥基萘酸鹽、碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏液酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、泛酸鹽、苯基乙酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽、聚

半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽、琥珀酸鹽、磺醯胺、硫酸鹽、鞣酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽、甲苯磺酸鹽、三乙碘化物、銨、苜星鹽、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺及普魯卡因。其他醫藥上可接受之鹽可與諸如鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉、鋅等金屬之陽離子形成(亦參見 Pharmaceutical salts, Birge, S.M.等人, J. Pharm. Sci., (1977), **66**, 1-19)。

本發明之醫藥上可接受之鹽可藉由習用化學方法自攜帶鹼性或酸性官能性之母體化合物起始來製備。通常，該等鹽可使該等化合物之游離酸或鹼形式與足量之相應鹼或酸於水或有機溶劑(例如醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇、乙腈(或其混合物))中反應來合成。

可用於(例如)自反應混合物(例如三氟乙酸鹽)純化或分離化合物之除上文所提及之彼等以外之酸之鹽亦視為本發明之一部分。

在諸如以下等代表圖中，



字母A具有環指定之功能，以使得更易於(例如)指示討論中環與其他環之附接。

對於確定其所結合之毗鄰基團及價至關重要之二價基團而言，出於清晰目的(若需要)將相應結合配偶體指示於括號中，如在以下代表圖中：



基團或取代基通常選自多種具有相應基團名稱(例如R^a、R^b等)之

可選基團/取代基。若在不同分子部分中重複使用此一基團來定義本發明化合物，則必須總是牢記，各次使用均應視為彼此完全獨立。

出於本發明之目的，**治療有效量**意指能夠消除疾病症狀或預防或緩解該等症狀或延長治療患者之存活之物質之量。

縮寫列表

ACN	乙腈
Bu	丁基
conc.	濃
d	天
DCM	二氯甲烷
DIPEA	二異丙基乙基胺
DMA	<i>N,N</i> -二甲基乙醯胺
DMAP	<i>N,N</i> -二甲基吡啶-4-胺
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
h	小時
HATU	六氟磷酸 <i>N</i> -[(二甲胺基)-(1 <i>H</i> -1,2,3-三唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-1-基)-亞甲基]- <i>N</i> -甲基甲銨鎘 <i>N</i> -氧化物
HPLC	高效液相層析法
<i>i</i> Pr	異丙基
M	莫耳濃度
m.p.	熔點
Me	甲基
min	分鐘
mL	毫升
MS	質譜法
N	正常
NMP	<i>N</i> -甲基吡咯啶二酮



NMR	核磁共振光譜法
NP	正相
ppm	百萬份數
prep	製備型
R _f	滯留因子
RP	逆相
RT	室溫
<i>tert</i>	第三
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析法
tR	滯留時間

自以下更詳細實例本發明之其他特性及優勢將變得顯而易見，該等實例實例性闡釋本發明之原理而並不限制其範圍。

概述

除非另有說明，否則所有反應均在市面上可獲得之裝置中使用化學實驗室常用之方法實施。將對空氣及/或濕度敏感之起始材料儲存在保護性氣體下，且在保護性氣體(氮氣或氬氣)下實施使用其之相應反應及操作。

根據IUPAC指南使用ChemAxon之MarvinView 6.0.0軟體命名本發明化合物。若欲藉由結構式及其命名法二者代表化合物，在衝突之情況下結構式具有決定性。

層析法

由Merck製造之存於玻璃上之現成矽膠60 TLC板(含有螢光指示劑F-254)上實施薄層層析法。

Biotage Isolera Four裝置連同Interchim Puri急驟管柱(50 μ m, 12 g至300 g)或由Millipore製造之填充有矽膠之玻璃管柱(Granula Silica

Si-60A 35 μm 至70 μm)一起用於自動製備型NP層析法。

製備型RP HPLC係利用由Waters製造之管柱(Sunfire C18, 10 μm , 30 $\times$ 100 mm零件號186003971或X-Bridge C18, 10 μm , 30 $\times$ 100 mm零件號186003930)來實施。使用不同梯度之 H_2O /乙腈或 H_2O /MeOH (其中將0.2% HCOOH 添加至水中)或使用利用鹼性緩衝水溶液(1 L水含有5 mL之碳酸氫銨溶液(158 g/1 L H_2O)及2 mL氨水(存於MeOH中之7 mol/l溶液))代替水- HCOOH -混合物的不同梯度對該等化合物進行溶析。

中間化合物之分析型HPLC (反應監測)係利用由Agilent及Waters製造之管柱來實施。在每一情形下分析型設備亦提供有質量檢測器。

HPLC質譜法/UV光譜法

使用由Agilent或Shimadzu製造之HPLC-MS裝置(具有質量檢測器之高效液相層析法)測定用於表徵本發明實例化合物之滯留時間/MS-ESI⁺。指定在注射峰處溶析之化合物之滯留時間 $t_R = 0$ 。

分析型HPLC方法

方法_1

HPLC : Agilent 1100系列
MS : Agilent LC/MSD SL
管柱 : Waters, Xbridge C18, 2.5 μm , 2.1 $\times$ 20 mm
溶劑 : A : 20mM $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{NH}_3$
B : ACN HPLC級
檢測 : MS : 正及負
質量範圍 : 120 m/z至800 m/z
注射 : 5 μL
流速 : ≥ 1.00 mL/min
管柱溫度 : 60 $^\circ\text{C}$



梯度： 0.00 min至1.50 min 10% → 95% B
 1.50 min至2.00 min 95% B
 2.00 min至2.10 min 95% → 10% B

方法_2

HPLC： Agilent 1100/1200系列
 MS： Agilent LC/MSD SL
 管柱： Waters Sunfire, C18, 5.0 μ m, 2.1×50 mm
 溶析液： A：H₂O + 0.2% HCOOH；B：ACN
 檢測： MS：正及負模式ESI
 質量範圍： 105 m/z至1200 m/z
 流速： 1.20 ml/min
 管柱溫度： 35℃
 梯度： 0.00 min至0.01 min： 5% B
 0.01 min至1.50 min： 5% → 95% B
 1.50 min至2.00 min： 100% B

方法_3

HPLC： Agilent 1100/1200系列
 MS： Agilent LC/MSD SL
 管柱： Waters X-Bridge BEH C18, 2.5 μ m, 2.1×30 mm
 溶析液： A：5 mM NH₄HCO₃/19 mM NH₃，存於H₂O中；B：ACN (HPLC級)
 檢測： MS：正及負模式ESI
 質量範圍： 100 m/z至800 m/z
 流速： 1.4 ml/min
 管柱溫度： 45℃
 梯度： 0.00 min至0.01 min： 5% B

0.01 min至1.00 min : 5% → 100% B
 1.00 min至1.37 min : 100% B
 1.37 min至1.40 min : 100% → 5% B

方法_4

HPLC : Agilent 1100系列
 MS : Agilent LC/MSD SL
 管柱 : WatersXBridge C18, 5.0 μ m, 2.1×50mm
 溶析液 : A : 5 mM NH_4HCO_3 /19 mM NH_3 , 存於 H_2O 中 ; B :
 ACN (HPLC級)
 檢測 : MS : 正及負模式ESI
 質量範圍 : 105 m/z至1200 m/z
 流速 : 1.20 ml/min
 管柱溫度 : 35°C
 梯度 : 0.00 min至0.01 min : 5% B
 0.01 min至1.25 min : 5% → 95% B
 1.25 min至2.00 min : 95% B
 2.00 min至2.01 min : 95% → 5% B

方法_5

HPLC : Shimadzu LC-20AB CTC PAL HTS
 MS : LCMS2010EV
 UV : SPD-M20A PDA
 ELSD : PL 2100
 管柱 : Waters Atlantis dC18, 2.1×30mm, 3 μ m
 溶析液 : A : H_2O + 0.1% HCOOH ; B : ACN (HPLC級) +
 0.1% HCOOH
 檢測 : MS : 正模式



質量範圍： 100 m/z至1000 m/z
 流速： 1.0 ml/min
 管柱溫度： 40℃
 梯度： 0.00 min至0.01 min： 5% B
 0.01 min至1.50 min： 5% →100% B
 1.50 min至1.60 min： 100% B
 1.60 min至1.61 min： 100% → 5% B

方法_6

HPLC： Shimadzu LC-20AB CTC PAL HTS
 MS： LCMS2010EV
 UV： SPD-M20A PDA
 ELSD： PL 2100
 管柱： Waters Atlantis dC18, 2.1×100mm, 3 μm
 溶析液： A： H₂O + 0.1% HCOOH； B： ACN (HPLC級) + 0.1% HCOOH
 檢測： MS： 正模式
 質量範圍： 100 m/z至1000 m/z
 流速： 0.6 ml/min
 管柱溫度： 40℃
 梯度： 0.00 min至0.01 min： 5% B
 0.01 min至5.00 min： 5% →100% B
 5.00 min至5.40 min： 100% B
 5.42 min： 100% → 5% B

方法_7

HPLC： Shimadzu LC-20AB CTC PAL HTS
 MS： LCMS2010EV

UV : SPD-M20A PDA

ELSD : 無

管柱 : Waters Atlantis dC18, 2.1×100mm, 3 μm

溶析液 : A : H₂O + 0.1% HCOOH ; B : ACN (HPLC級) + 0.1% HCOOH

檢測 : MS : 正模式

質量範圍 : 100 m/z至1000 m/z

流速 : 0.6 ml/min

管柱溫度 : 40°C

梯度 : 0.00 min至0.01 min : 5% B
0.01 min至5.00 min : 5% →100% B
5.00 min至5.40 min : 100% B
5.42 min : 100% → 5% B

本發明化合物之製備

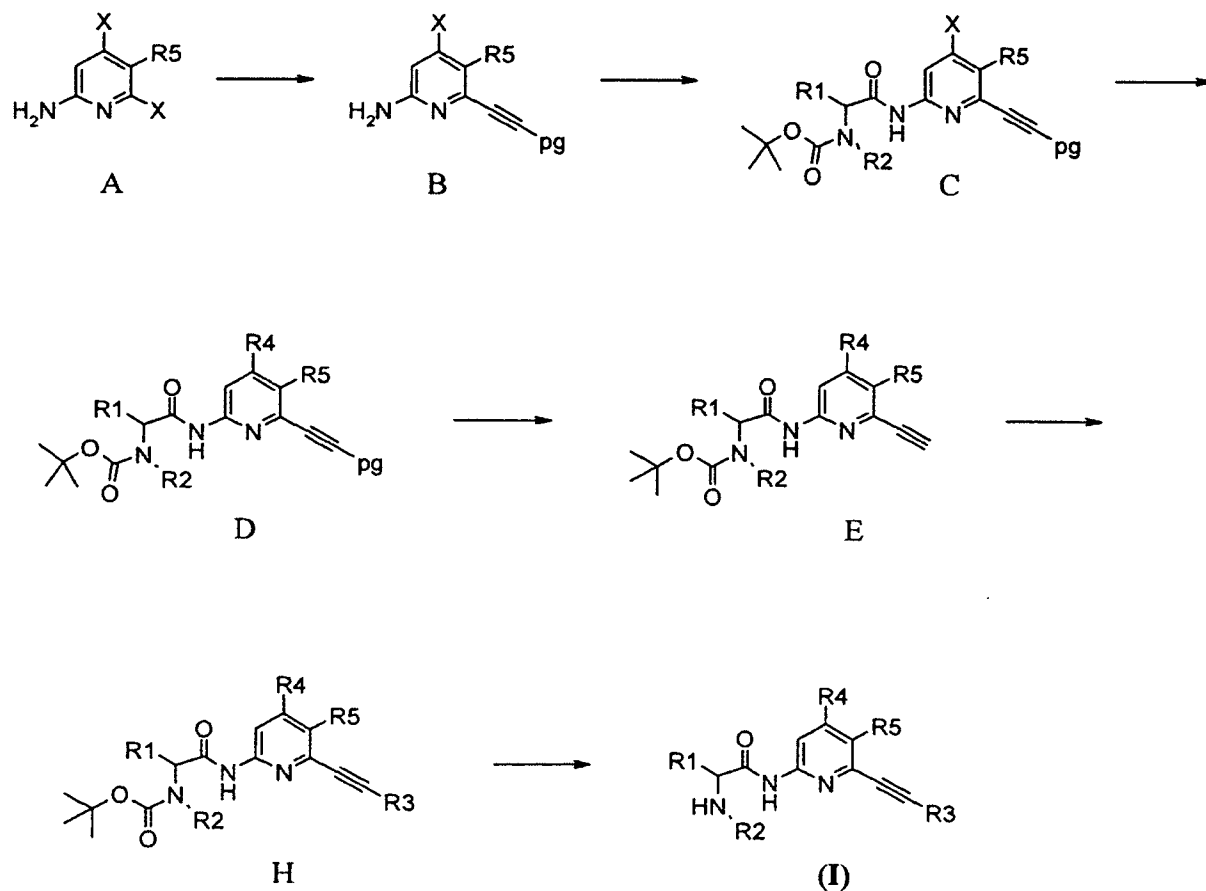
本發明化合物係藉由下文所述合成方法來製備，其中通式之取代基具有上文所給含義。該等方法意欲闡釋本發明，而非限制其標的物及該等實例所主張化合物之範圍。若未闡述起始化合物之製備，則其市面上可獲得或可以與本文中所述已知化合物或方法類似之方式製備。文獻中所述之物質係根據所公開方法製備。

除非另外指定，否則以下反應方案之取代基**R**¹至**R**⁵係如說明書及申請專利範圍中所定義。

式(I)化合物可根據以下方案製得。

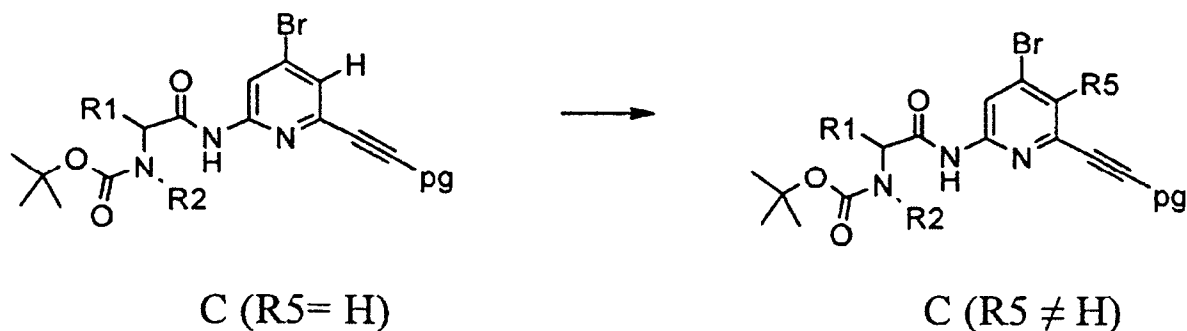
製備式(I)化合物之一方法係繪示於**方案1**中。胺基-二鹵基-吡啶**A**係經由(例如) Sonogashira偶合利用經適當保護之炔烴轉化成炔烴中間物**B**。中間物**C**可藉助醯胺化反應獲得。藉助(例如)與適宜酮酸之偶合反應或經由Miyaura硼化及後續Suzuki偶合引入**R**₄部分產生中間物**D**。

藉由中間物 **D** 之去保護所獲得之中間物 **E** 可進一步經由 (例如) Sonogashira 偶合轉變成中間物 **H**。最後，在胺基功能之去保護後獲得式 **(I)** 化合物。藉由習用方式分離產物並較佳地藉由層析法進行純化。



方案1

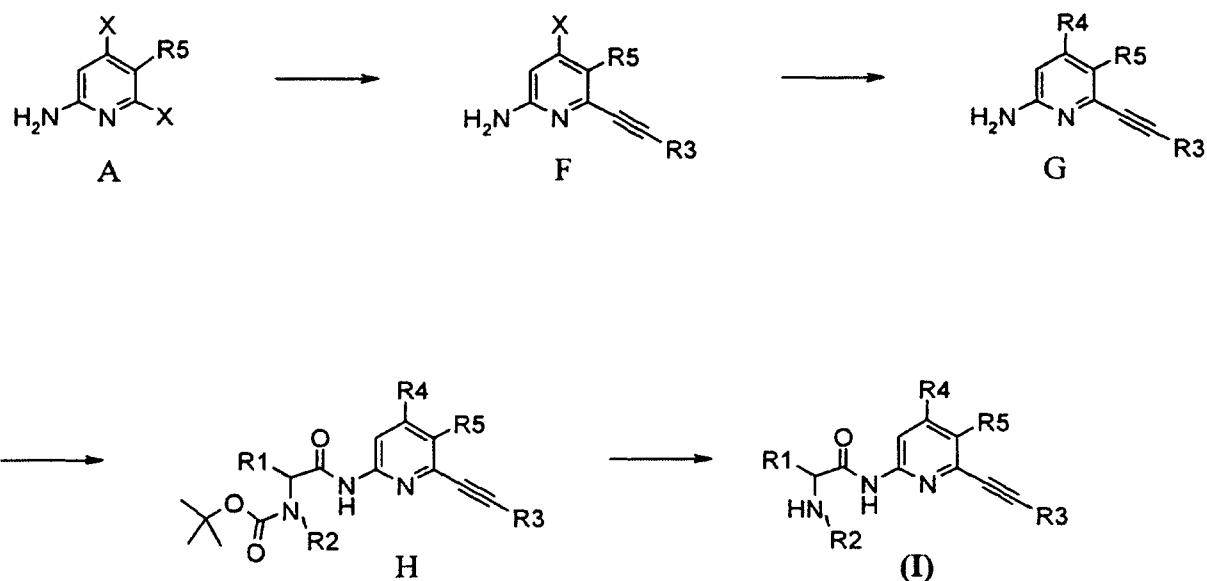
另外，某些 R_5 部分 (例如 $\text{R}_5 = \text{Cl}$ 、 Br) 之引入亦可在後期自中間物 **C** (其中 $\text{R}_5 = \text{H}$) 起始來實施：



方案1b

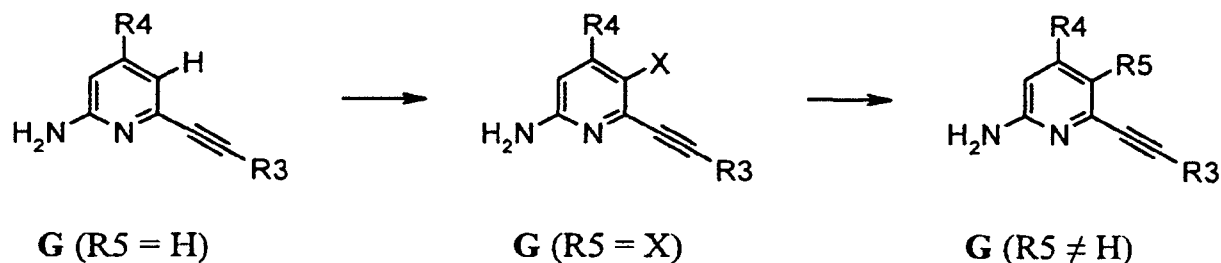
製備式 **(I)** 化合物之另一方法係繪示於 **方案2** 中。胺基-二鹵基-吡

啖**A**係經由(例如) Sonogashira偶合利用乙炔基-R3建構嵌段轉化成中間物**F**。中間物**F**可藉由(例如)與適宜硼酸之偶合反應或經由Miyaura硼化及後續Suzuki偶合引入R4部分來轉變成中間物**G**。中間物**H**係藉助醯胺化反應獲得。視情況，醯胺化反應亦可在引入R4之前實施。**H**可經由胺基功能之去保護轉變成式**(I)**化合物。藉由習用方式分離產物並較佳地藉由層析法進行純化。



方案2

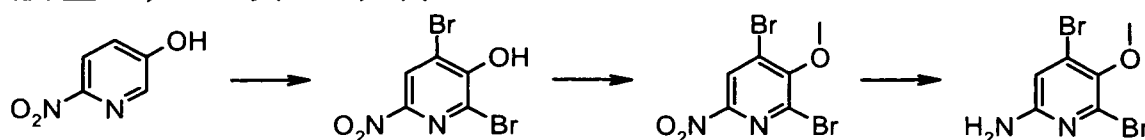
另外，R5部分可在後期自中間物**G**(其中R5 = H)起始經由(例如)鹵化反應及後續Suzuki偶合引入：



方案2b

化合物A之製備

A1) 2-胺基-4,6-二溴-5-甲氧基-吡啶



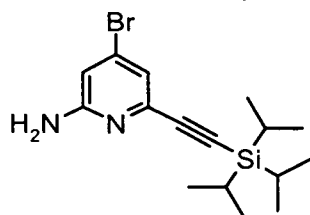
將DIPEA (1.2 ml, 7.1 mmol)添加至6-硝基-吡啶-3-醇(900 mg, 6.4 mmol)存於DCM (10 ml)中之混合物中。在室溫下添加存於DCM (20 ml)中之苄基三甲基三溴化銨(5.3 g, 13.5 mmol)且將該混合物攪拌15 min。在真空下濃縮該混合物並藉由RP HPLC純化中間物2,4-二溴-6-硝基-吡啶-3-醇。產量：1.14 g (60%)。HPLC-MS：tR=0.21 min (方法_1)。

在50℃下將2,4-二溴-6-硝基-吡啶-3-醇(1.4 g, 4.7 mmol)、DIPEA (8 ml; 47 mmol)及硫酸二甲酯(4.5 ml, 47 mmol)之混合物攪拌1 h。將該混合物用DCM稀釋並用飽和碳酸氫鈉水溶液萃取。將合併之有機層經MgSO₄乾燥並在真空下濃縮。藉由RP HPLC純化中間物2,4-二溴-3-甲氧基-6-硝基-吡啶。產量：1.29 g (88%)。HPLC-MS：tR=1.10 min (方法_1)。

在氬氣氛圍下，用雷氏鎳(Raney Nickel) (50 mg)處理存於THF (150 ml)中之2,4-二溴-3-甲氧基-6-硝基-吡啶(0.8 g, 2.6 mmol)。在室溫下將該氛圍置換為氬氣(5巴)並繼續攪拌2 h。將該混合物過濾並在真空下濃縮。粗2-胺基-4,6-二溴-5-甲氧基-吡啶**A1** (0.72 g)未經進一步純化即用於下一步驟中。

化合物B之製備

B1) 4-溴-6-{2-[叁(丙-2-基)矽基]乙炔基}吡啶-2-胺

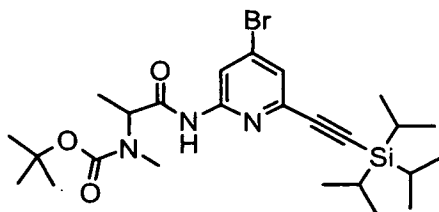


在氬氣氛圍下將二氯雙(三苯基膦)鈣(II) (1.6 g, 2.2 mmol)添加至2-胺基-4,6-二溴吡啶(5.44 g, 21.6 mmol)、乙炔基-三(丙-2-基)矽烷(5.1 g, 28.1 mmol)、碘化銅(I) (0.44 g, 2.3 mmol)及三乙胺(9 ml, 64 mmol)存於ACN (32 ml)以及THF (16 ml)中之混合物中。在50℃下攪拌17 h

後，將該混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併之有機層經MgSO₄乾燥並在真空下濃縮。藉由NP層析法純化產物。產量：4.7 g (62%)。HPLC-MS：M+H=353/355；tR=1.80 min (方法_1)。

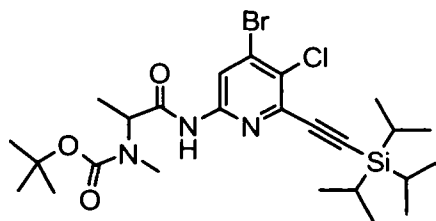
化合物C之製備

C1) (1-{4-溴-6-[(三異丙基矽烷基)-乙炔基]-吡啶-2-基胺甲醯基}-乙基)-甲基-甲酸第三丁酯



在-20℃下將2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷-2,4,6-三氧化物(70 ml存於EtOAc中之50 wt.-%溶液，118 mmol)添加至4-溴-6-{2-[叁(丙-2-基)矽基]乙炔基}吡啶-2-胺**B1** (10.4 g, 29.5 mmol)、2-[甲基-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]丙酸(12 g, 59 mmol)及吡啶(20 ml)之混合物中。在該溫度下將該混合物攪拌3 h。添加200 ml之飽和碳酸氫鈉水溶液並用EtOAc萃取該混合物。將合併之有機層經MgSO₄乾燥並在真空下濃縮。藉由NP層析法純化產物。產量：11.1 g (70%)。HPLC-MS：M+H=538/540；tR=2.05 min (方法_1)。

C2) N-{1-[(4-溴-5-氯-6-{2-[叁(丙-2-基)矽基]乙炔基}吡啶-2-基)胺甲醯基]乙基}-N-甲胺基甲酸第三丁酯

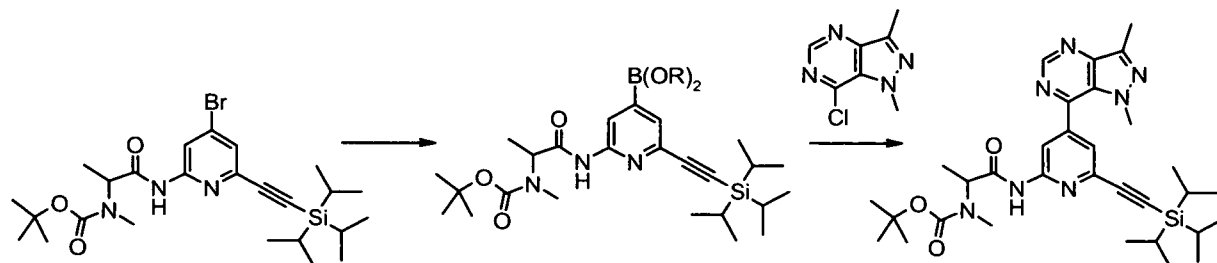


在50℃下將(1-{4-溴-6-[(三異丙基矽烷基)-乙炔基]-吡啶-2-基胺甲醯基}-乙基)-甲基-甲酸第三丁酯**C1** (50 mg, 930 μmol)、N-氯琥珀醯亞胺(12 mg, 0.90 mmol)及ACN (1 ml)之混合物攪拌17 h。在真空下濃

縮該混合物並藉由RP HPLC純化產物。產量：11 mg (21%)。HPLC-MS：M+H=574/572；tR=2.04 min (方法_1)。

化合物D之製備

D1) N-{1-[(4-{1,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}-6-{2-[叁(丙-2-基)矽基]乙炔基}吡啶-2-基)胺甲醯基]乙基}-N-甲胺基甲酸第三丁酯



在氬氣氛圍下將1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (0.38 g, 0.52 mmol)添加至(1-{4-溴-6-[(三異丙基矽烷基)-乙炔基]-吡啶-2-基胺甲醯基}-乙基)-甲基-甲酸第三丁酯**C1** (0.70 g, 1.3 mmol)、雙(新戊基乙二醇)二硼(0.59 g, 2.6 mmol)、KOAc (0.38 g, 3.9 mmol)及DMSO (7.5 ml)之混合物中，並在50℃下將該混合物攪拌2 h以獲得酰胺衍生物。在室溫下在氬氣氛圍下直接向此混合物中添加7-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.48 g, 2.6 mmol)、碳酸鈉(0.41 g, 3.9 mmol)、水(1.5 ml)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (0.19 g, 0.26 mmol)。在100℃下將該混合物攪拌4 h。將該混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併之有機層經MgSO₄乾燥並在真空下濃縮。藉由RP HPLC純化產物。產量：0.52 g (66%)。HPLC-MS：M+H=606；tR=1.91 min (方法_1)。

以類似方式分別利用5-溴-6-甲氧基-2-甲基喹啉、6-氯-7-甲基-7H-嘌呤、4-氯-5,6-二甲基呋喃并[2,3-d]嘧啶、5-溴-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶、7-溴-1-甲基-1H-吡唑、3-碘-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶**Ka**、7-溴-1,2,4,6-四甲基-1H,2H,3H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-酮**Kb**、7-氯-1,3,5-三甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶或N'-(5-乙醯基-6-氯-2-甲基嘧啶-5

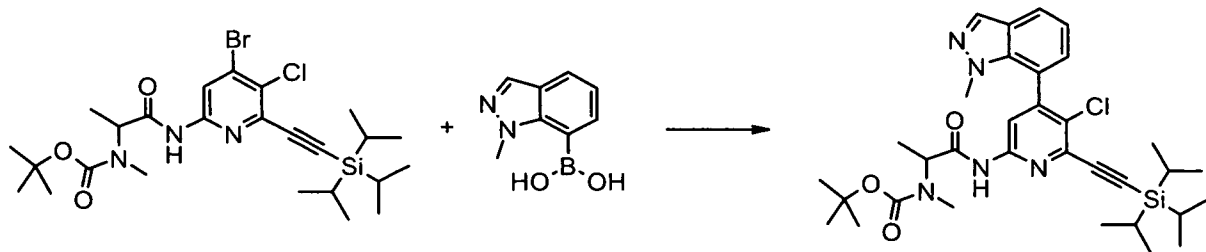
4-基)-N-甲基(第三丁氧基)卡肼**Kc**製備以下化合物。

編號	分子結構	化學名稱
D2		N-(1-{[4-(6-甲氧基-2-甲基喹啉-5-基)-6-{2-[叁(丙-2-基)矽基]乙炔基}吡啶-2-基]胺甲醯基}乙基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯
D3		N-甲基-N-(1-{[4-(7-甲基-7H-嘌呤-6-基)-6-{2-[叁(丙-2-基)矽基]乙炔基}吡啶-2-基]胺甲醯基}乙基)胺基甲酸第三丁酯
D4		N-{1-[(4-{5,6-二甲基咪喃并[2,3-d]嘧啶-4-基}-6-{2-[叁(丙-2-基)矽基]乙炔基}吡啶-2-基)胺甲醯基]乙基}-N-甲基胺基甲酸第三丁酯
D5		N-{1-[(4-{2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基}-6-{2-[叁(丙-2-基)矽基]乙炔基}吡啶-2-基)胺甲醯基]乙基}-N-甲基胺基甲酸第三丁酯
D6		N-甲基-N-(1-{[4-(1-甲基-1H-咪唑-7-基)-6-{2-[叁(丙-2-基)矽基]乙炔基}吡啶-2-基]胺甲醯基}乙基)胺基甲酸第三丁酯
D7		N-甲基-N-{1-[(4-{5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-6-{2-[叁(丙-2-基)矽基]乙炔基}吡啶-2-基)胺甲醯基]乙基}胺基甲酸第三丁酯



D8		N-甲基-N-{1-[(4-{1,2,4,6-四甲基-3-側氧基-1H,2H,3H-吡啶并[4,3-c]吡啶-7-基})-6-{2-[叁(丙-2-基)矽基]乙炔基}吡啶-2-基)胺甲醯基]乙基}胺基甲酸第三丁酯
D9		N-甲基-N-{1-[(4-{三甲基-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基})-6-{2-[叁(丙-2-基)矽基]乙炔基}吡啶-2-基)胺甲醯基]乙基}胺基甲酸第三丁酯
D10		N-[1-({4-[5-乙醯基-6-({(第三丁氧基)羰基(甲基)胺基}胺基)-2-甲基嘧啶-4-基]-6-{2-[叁(丙-2-基)矽基]乙炔基}吡啶-2-基}胺甲醯基)乙基]-N-甲基胺基甲酸第三丁酯

D11) N-[(1S)-1-{[5-氯-4-(1-甲基-1H-吡啶-7-基)-6-{2-[叁(丙-2-基)矽基]乙炔基}吡啶-2-基]胺甲醯基}乙基]-N-甲胺基甲酸第三丁酯

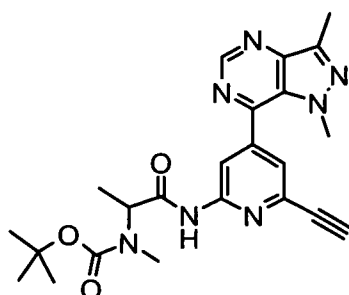


在氬氣氛圍下將1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (20 mg, 0.03 mmol)添加至N-{1-[(4-溴-5-氯-6-{2-[叁(丙-2-基)矽基]乙炔基}吡啶-2-基)胺甲醯基]乙基}-N-甲胺基甲酸第三丁酯 **C2** (82 mg, 0.14 mmol)、(1-甲基-1H-吡啶-7-基)硼酸(24 mg, 0.14 mmol)、Na₂CO₃ (44 mg, 0.42 mmol)、二噁烷(0.8 ml)及水(0.2 ml)之混合物中並在100℃下攪拌4 h。將該混合物用水(10 ml)稀釋並用EtOAc萃取。將合併之有機

層經MgSO₄乾燥並在真空下濃縮。藉由RP HPLC純化產物。產量：25 mg (28%)。HPLC-MS：M+H=624；tR=1.94 min (方法_1)。

化合物E之製備

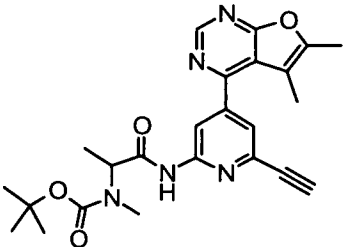
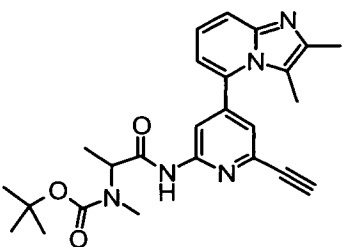
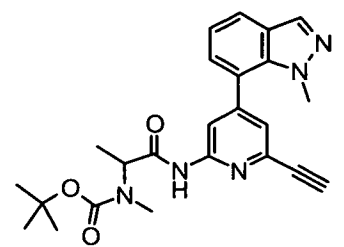
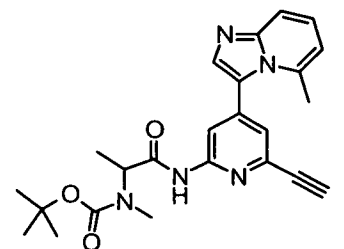
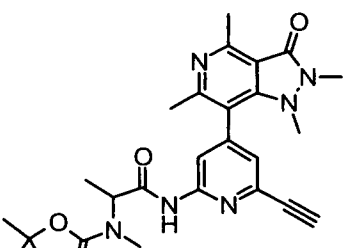
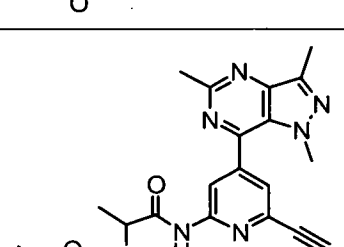
E1) N-{1-[(4-{1,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}-6-乙炔基吡啶-2-基)胺甲醯基]乙基}-N-甲基胺基甲酸第三丁酯

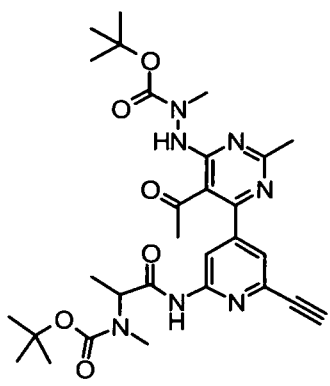
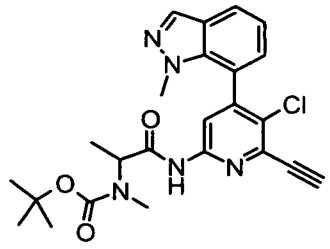


在室溫下將N-{1-[(4-{1,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}-6-{2-[叁(丙-2-基)矽基]乙炔基}吡啶-2-基)胺甲醯基]乙基}-N-甲基胺基甲酸第三丁酯**D1** (0.52 g, 0.86 mmol)、THF (10 ml)及四丁基氟化銨(存於THF中之1 mol/l溶液，0.95 ml，0.95 mmol)之混合物攪拌1 h。將該混合物用DCM稀釋並用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水萃取。將合併之有機層經MgSO₄乾燥並在真空下濃縮。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

以類似方式分別自**D2**至**D11**製備以下化合物**E2-E11**：

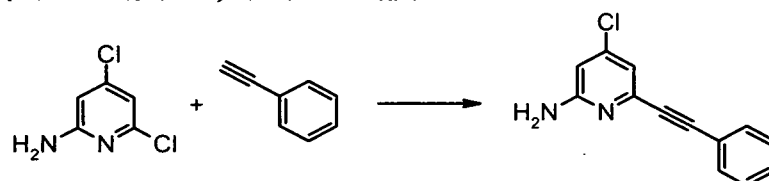
編號	分子結構	化學名稱
E2		N-(1-{[6-乙炔基-4-(6-甲氧基-2-甲基喹啉-5-基)吡啶-2-基]胺甲醯基}乙基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯
E3		N-(1-{[6-乙炔基-4-(7-甲基-7H-嘌呤-6-基)吡啶-2-基]胺甲醯基}乙基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯

E4		N-{1-[(4-{5,6-二甲基咪喃并[2,3-d]嘧啶-4-基}-6-乙炔基吡啶-2-基)胺甲酰基]乙基}-N-甲基胺基甲酸第三丁酯
E5		N-{1-[(4-{2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基}-6-乙炔基吡啶-2-基)胺甲酰基]乙基}-N-甲基胺基甲酸第三丁酯
E6		N-(1-{[6-乙炔基-4-(1-甲基-1H-咪唑-7-基)吡啶-2-基]胺甲酰基}乙基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯
E7		N-{1-[(6-乙炔基-4-{5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}吡啶-2-基)胺甲酰基]乙基}-N-甲基胺基甲酸第三丁酯
E8		N-{1-[(6-乙炔基-4-{1,2,4,6-四甲基-3-側氧基-1H,2H,3H-吡啶并[4,3-c]吡啶-7-基}吡啶-2-基)胺甲酰基]乙基}-N-甲基胺基甲酸第三丁酯
E9		N-{1-[(6-乙炔基-4-{三甲基-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基}吡啶-2-基)胺甲酰基]乙基}-N-甲基胺基甲酸第三丁酯

E10		N-[1-({4-[5-乙醯基-6-({[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基}胺基)-2-甲基嘧啶-4-基]-6-乙炔基吡啶-2-基}胺甲醯基)乙基]-N-甲基胺基甲酸第三丁酯
E11		N-(1-{[5-氯-6-乙炔基-4-(1-甲基-1H-吡唑-7-基)吡啶-2-基]胺甲醯基}乙基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯

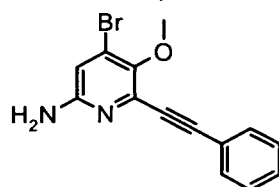
化合物F之製備

F1) 4-氯-6-(2-苯基乙炔基)吡啶-2-胺



在氬氣氛圍下將二氯雙(三苯基膦)鈣(II) (2.5 g, 3.06 mmol)添加至2-胺基-4,6-二氯吡啶(5 g, 30.7 mmol)、乙炔苯(7.05 g, 69 mmol)、碘化銅(I) (0.58 g, 3.07 mmol)、三乙胺(10.8 ml, 78 mmol)、THF (25 ml)及ACN (50 ml)之混合物中並在90℃下攪拌17 h。將該混合物用水(100 ml)稀釋及用EtOAc萃取。將合併之有機層經MgSO₄乾燥並在真空下濃縮。藉由NP層析法純化產物。產量：3.52 g (50%)。HPLC-MS：M+H=229；tR=1.85 min (方法_1)。

F2) 4-溴-5-甲氧基-6-(2-苯基乙炔基)吡啶-2-胺

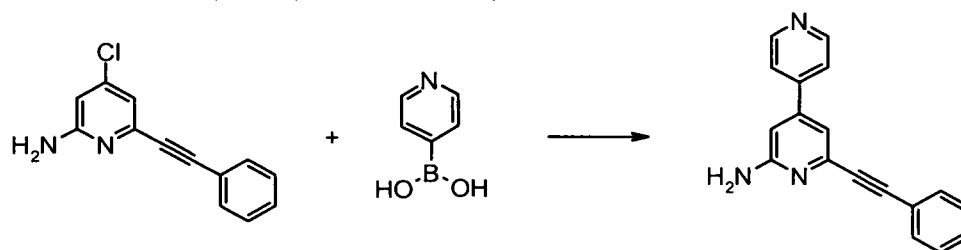


在氬氣氛圍下將二氯雙(三苯基膦)鈣(II) (17 mg, 25 μmol)添加至

2-胺基-4,6-二溴-5-甲氧基-吡啶A1 (70 mg, 0.25 mmol)、乙炔苯(55 μ l, 0.50 mmol)、碘化銅(I) (5 mg, 25 μ mol)、三乙胺(140 μ l, 1 mmol)及 THF (1 ml)之混合物中並在50°C下將攪拌1 h。在真空下濃縮該混合物並藉由RP HPLC純化產物。產量：35 mg (47%)。HPLC-MS：tR=1.21 min (方法_1)。

化合物G之製備

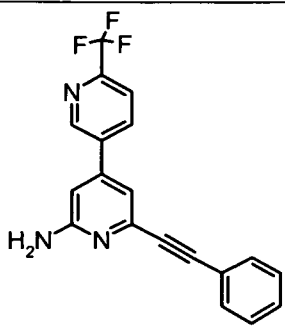
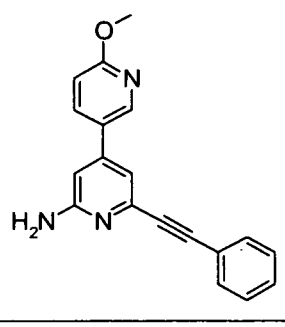
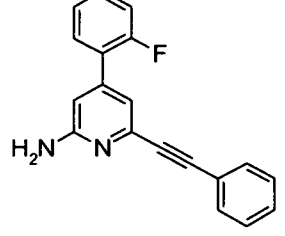
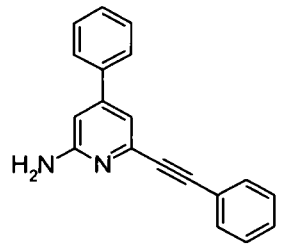
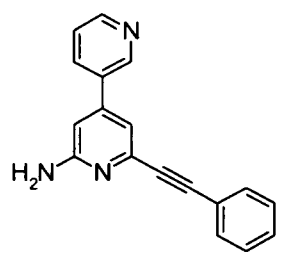
G1) 6-(2-苯基乙炔基)-4-(吡啶-4-基)吡啶-2-胺



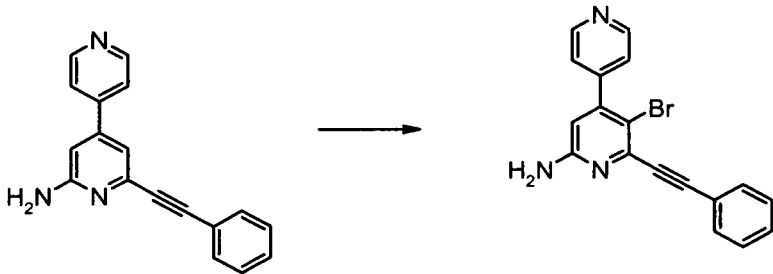
在氬氣氛圍下在室溫下將二氯雙(三苯基膦)鈀(II) (0.15 g, 0.22 mmol)添加至4-氯-6-(2-苯基乙炔基)吡啶-2-胺F1 (0.4 g, 1.7 mmol)、吡啶-4-硼酸(0.32 g, 2.6 mmol)、Cs₂CO₃ (1.7 g, 5.2 mmol)、1,2-二甲氧基乙烷(8 ml)、MeOH (2 ml)及水(2 ml)之混合物中並在120°C下攪拌17 h。將該混合物用水(100 ml)稀釋及用EtOAc萃取。將合併之有機層經MgSO₄乾燥並在真空下濃縮。藉由RP HPLC純化產物。產量：0.24 g (51%)。HPLC-MS：M+H=272；tR=1.29 min (方法_1)。

以類似方式分別利用(5-氟吡啶-3-基)硼酸、[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸、(6-甲氧基吡啶-3-基)硼酸、(2-氟苯基)硼酸、苯基硼酸或(吡啶-3-基)硼酸製備以下化合物：

編號	分子結構	化學名稱
G2		4-(5-氟吡啶-3-基)- 6-(2-苯基乙炔基)吡 啶-2-胺

G3		6-(2-苯基乙炔基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-胺
G4		4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6-(2-苯基乙炔基)吡啶-2-胺
G5		4-(2-氟苯基)-6-(2-苯基乙炔基)吡啶-2-胺
G6		4-苯基-6-(2-苯基乙炔基)吡啶-2-胺
G7		6-(2-苯基乙炔基)-4-(吡啶-3-基)吡啶-2-胺

G8) 5-溴-6-(2-苯基乙炔基)-4-(吡啶-4-基)吡啶-2-胺

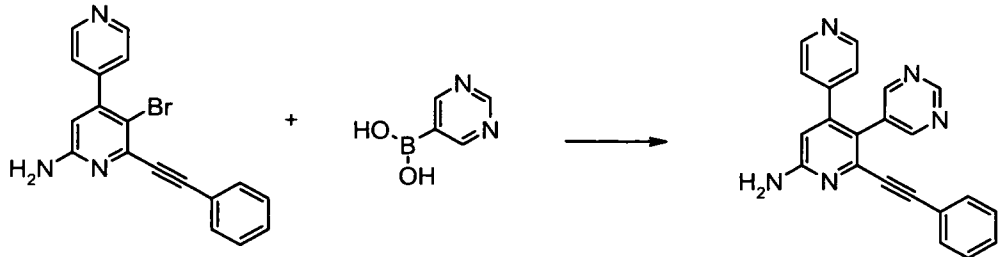


在黑暗中在室溫下將6-(2-苯基乙炔基)-4-(吡啶-4-基)吡啶-2-胺 G1



(93 mg, 0.34 mmol)、N-溴琥珀醯亞胺(61 mg, 0.34 mmol)及ACN (11 ml)之混合物攪拌20 h。在真空下濃縮該混合物並藉由NP層析法純化產物。產量：90 mg (75%)。HPLC-MS：M+H=350/352；tR=1.18 min (方法_5)。

G9) 6-(2-苯基乙炔基)-4-(吡啶-4-基)-5-(嘧啶-5-基)吡啶-2-胺



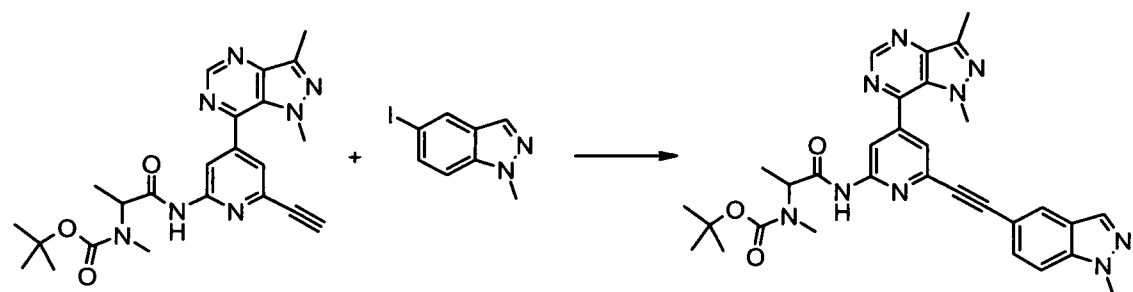
在氮氛圍下在室溫下將四(三苯基膦)鈀(0) (30 mg, 26 μ mol)添加至5-溴-6-(2-苯基乙炔基)-4-(吡啶-4-基)吡啶-2-胺 **G8** (90 mg, 0.26 mmol)、嘧啶-5-醯酸(48 mg, 0.39 mmol)、碳酸鈉(水溶液，2 mol/l，0.39 ml，0.78 mmol)及ACN (2.4 ml)之混合物中並在150℃下攪拌1 h。在真空下濃縮該混合物並藉由NP層析法純化產物。產量：72 mg (80%)。HPLC-MS：M+H=350；tR=1.11 min (方法_5)。

以類似方式自 **G7** 起始製備以下化合物：

編號	分子結構	化學名稱
G10		6-(2-苯基乙炔基)-4-(吡啶-3-基)-5-(嘧啶-5-基)吡啶-2-胺

化合物H之製備

H1) N-{1-[(4-{1,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}-6-[2-(1-甲基-1H-呋[呋]-5-基)乙炔基]吡啶-2-基)胺甲醯基]乙基}-N-甲胺基甲酸第三丁酯

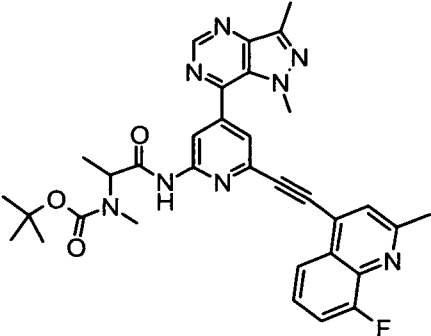
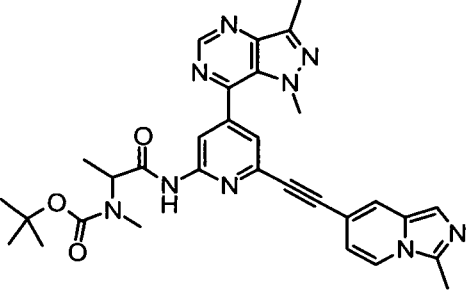
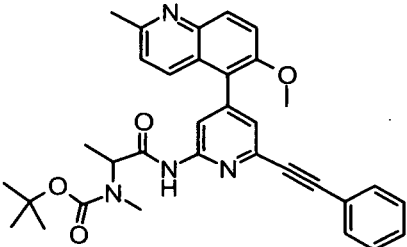
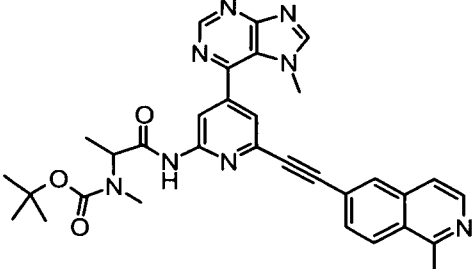
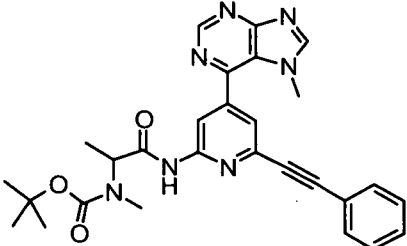
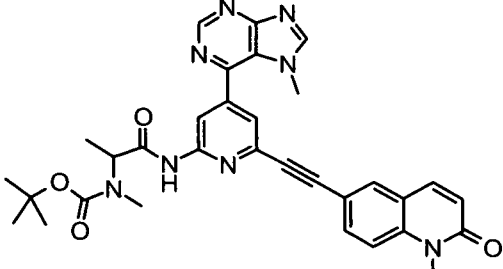


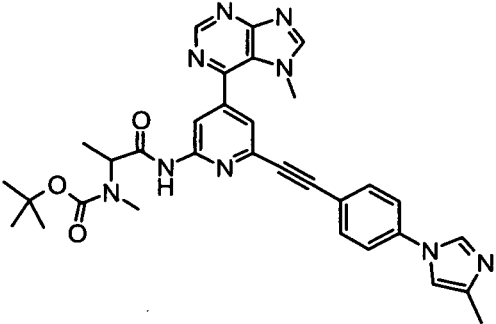
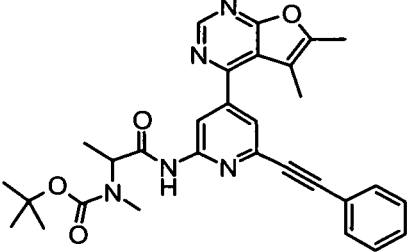
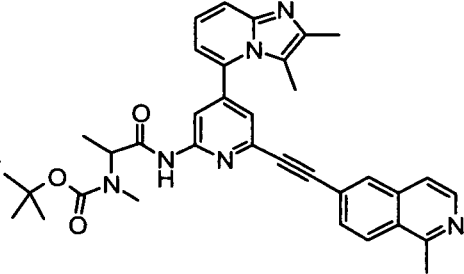
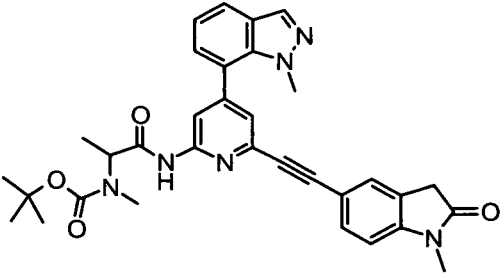
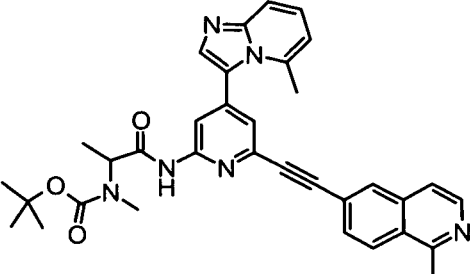
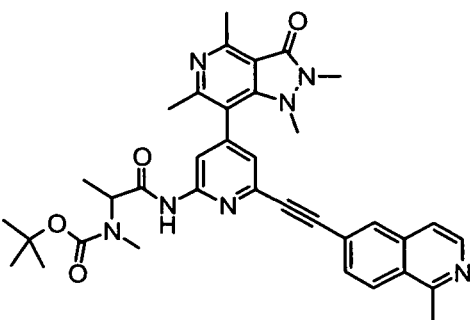
在氬氣氛圍下在室溫下將二氯雙(三苯基膦)鈀(II) (94 mg, 0.13 mmol)添加至N-{1-[(4-{1,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}-6-乙炔基吡啶-2-基)胺甲醯基]乙基}-N-甲胺基甲酸第三丁酯**E1** (0.3 g, 0.47 mmol)、5-碘-1-甲基-1H-吡唑(0.17 g, 0.67 mmol)、碘化銅(I) (13 mg, 68 μ mol)、DIPEA (340 μ l, 2 mmol)及NMP (2 ml)之混合物中並在50°C下將攪拌17 h。在真空下濃縮該混合物並藉由RP HPLC純化產物。產量：107 mg (40%)。HPLC-MS：M+H=580；tR=2.11 min (方法_2)。

以類似方式自**E1**至**E11**利用6-碘-1-甲基異喹啉**La**、4-溴-8-氟-2-甲基喹啉、7-溴-3-甲基-咪唑并[1,5-a]吡啶、碘苯、6-碘-1-甲基-1H-喹啉-2-酮、4-(4-甲基咪唑并1-1-基)碘苯、5-碘-1-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-2-酮、5-碘-1-甲基-1H-吡唑、5-溴-2-(4-甲基-1H-咪唑并1-1-基)嘧啶、2-碘噻吩、6-溴-2-甲基-喹啉、4-溴-2,6-二甲基-吡啶、1,3-二氟-5-碘-苯、6-溴-8-氟-喹啉或5-溴-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶製備以下化合物：

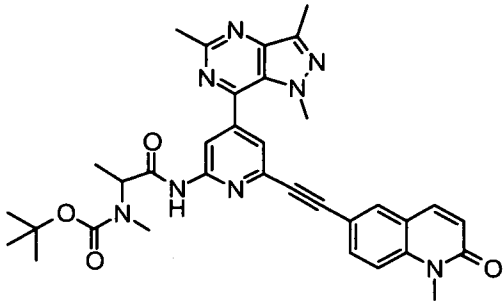
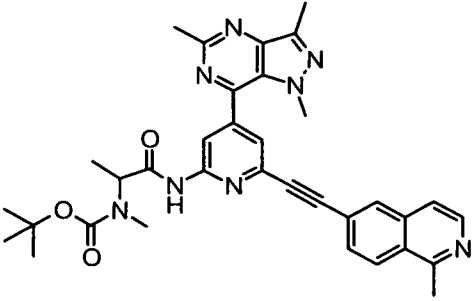
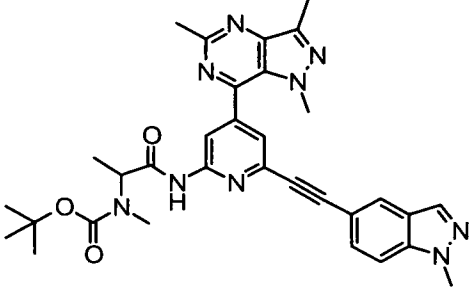
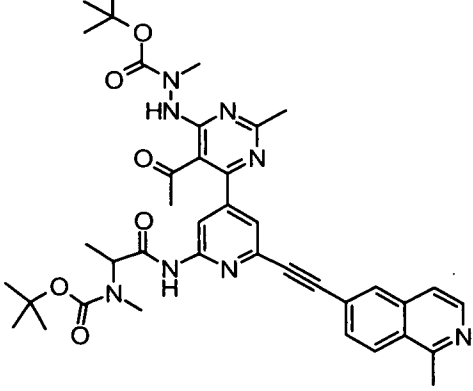
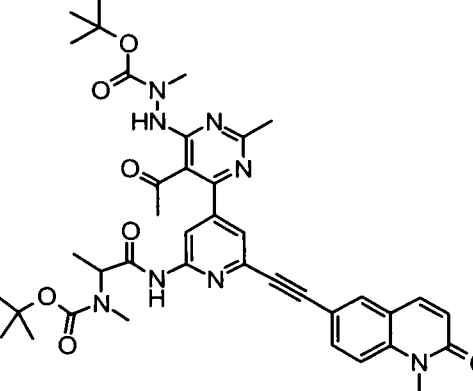
編號	分子結構	化學名稱
H2		N-{1-[(4-{1,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}-6-[2-(1-甲基異喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基)胺甲醯基]乙基}-N-甲胺基甲酸第三丁酯

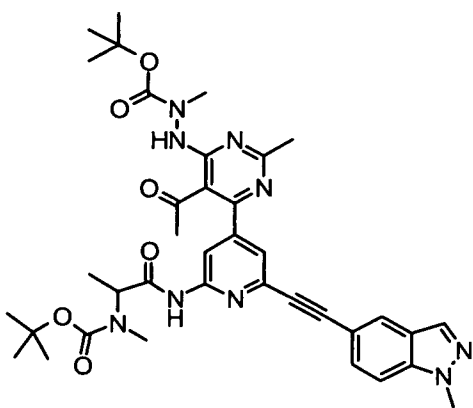
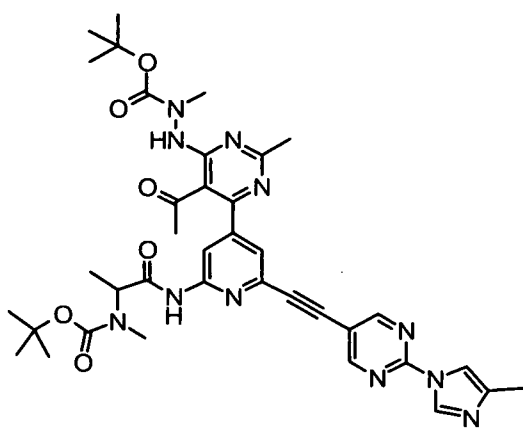
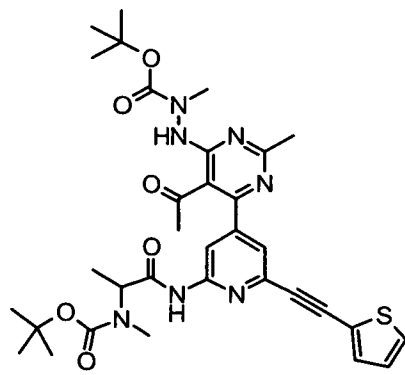
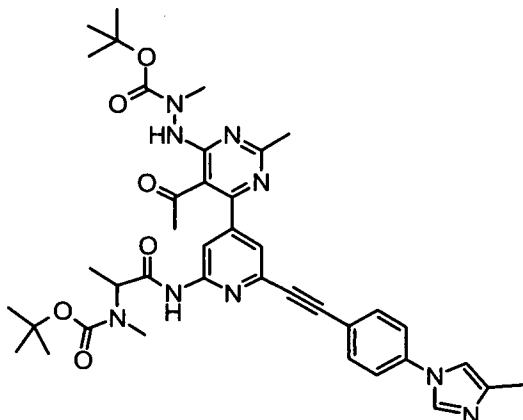


H3		N-{1-[(4-{1,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}-6-[2-(8-氟-2-甲基喹啉-4-基)乙炔基]吡啶-2-基)胺甲酰基]乙基}-N-甲基胺基甲酸第三丁酯
H4		N-{1-[(4-{1,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}-6-(2-{3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基}乙炔基)吡啶-2-基)胺甲酰基]乙基}-N-甲基胺基甲酸第三丁酯
H5		N-(1-{4-(6-甲氧基-2-甲基喹啉-5-基)-6-(2-苯基乙炔基)吡啶-2-基}胺甲酰基)乙基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯
H6		N-甲基-N-(1-{4-(7-甲基-7H-嘌呤-6-基)-6-[2-(1-甲基異喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}胺甲酰基)乙基)胺基甲酸第三丁酯
H7		N-甲基-N-(1-{4-(7-甲基-7H-嘌呤-6-基)-6-(2-苯基乙炔基)吡啶-2-基}胺甲酰基)乙基)胺基甲酸第三丁酯
H8		N-甲基-N-[1-({6-[2-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基)乙炔基]-4-(7-甲基-7H-嘌呤-6-基)吡啶-2-基}胺甲酰基)乙基]胺基甲酸第三丁酯

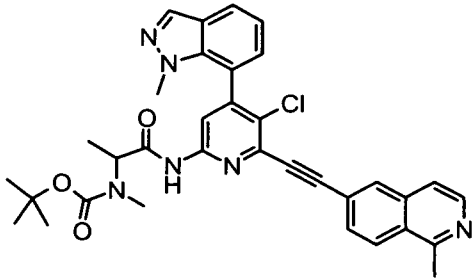
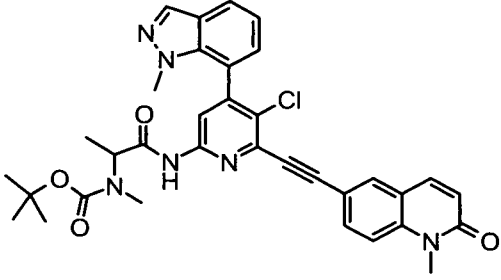
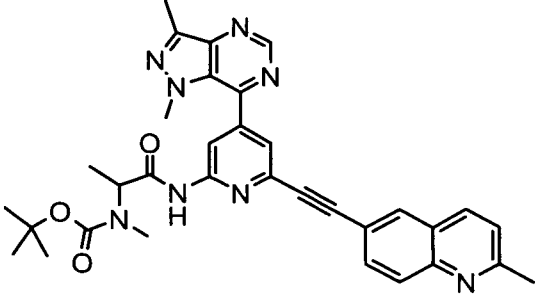
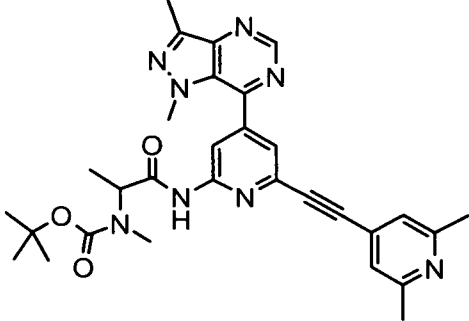
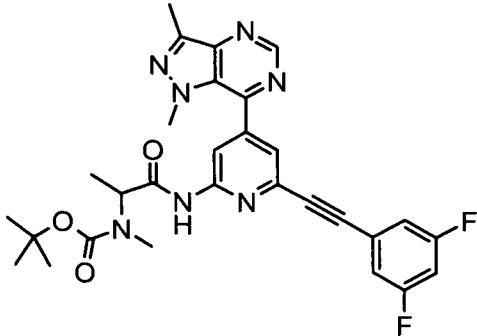
H9		N-甲基-N-{1-[(6-{2-[4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙炔基}-4-(7-甲基-7H-咪唑-6-基)吡啶-2-基)胺甲酰基]乙基}胺基甲酸第三丁酯
H10		N-{1-[(4-{5,6-二甲基呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基}-6-(2-苯基乙炔基)吡啶-2-基)胺甲酰基]乙基}-N-甲基胺基甲酸第三丁酯
H11		N-{1-[(4-{2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基}-6-[2-(1-甲基異喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基)胺甲酰基]乙基}-N-甲基胺基甲酸第三丁酯
H12		N-甲基-N-(1-{[4-(1-甲基-1H-咪唑-7-基)-6-[2-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑-5-基)乙炔基]吡啶-2-基]胺甲酰基}乙基)胺基甲酸第三丁酯
H13		N-甲基-N-{1-[(4-{5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-6-[2-(1-甲基異喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基)胺甲酰基]乙基}胺基甲酸第三丁酯
H14		N-甲基-N-[1-[(6-[2-(1-甲基異喹啉-6-基)乙炔基]-4-{1,2,4,6-四甲基-3-側氧基-1H,2H,3H-吡啶并[4,3-c]吡啶-7-基}吡啶-2-基)胺甲酰基]乙基]胺基甲酸第三丁酯



H15		N-甲基-N-[1-({6-[2-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氢喹啉-6-基)乙炔基]-4-{三甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}吡啶-2-基}胺甲酰基)乙基]胺基甲酸第三丁酯
H16		N-甲基-N-[1-({6-[2-(1-甲基異喹啉-6-基)乙炔基]-4-{三甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}吡啶-2-基}胺甲酰基)乙基]胺基甲酸第三丁酯
H17		N-甲基-N-[1-({6-[2-(1-甲基-1H-呋唑-5-基)乙炔基]-4-{三甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}吡啶-2-基}胺甲酰基)乙基]胺基甲酸第三丁酯
H18		N-[1-({4-[5-乙醯基-6-({[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基)胺基)-2-甲基嘧啶-4-基]-6-[2-(1-甲基異喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}胺甲酰基)乙基]-N-甲基胺基甲酸第三丁酯
H19		N-[1-({4-[5-乙醯基-6-({[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基)胺基)-2-甲基嘧啶-4-基]-6-[2-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氢喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}胺甲酰基)乙基]-N-甲基胺基甲酸第三丁酯

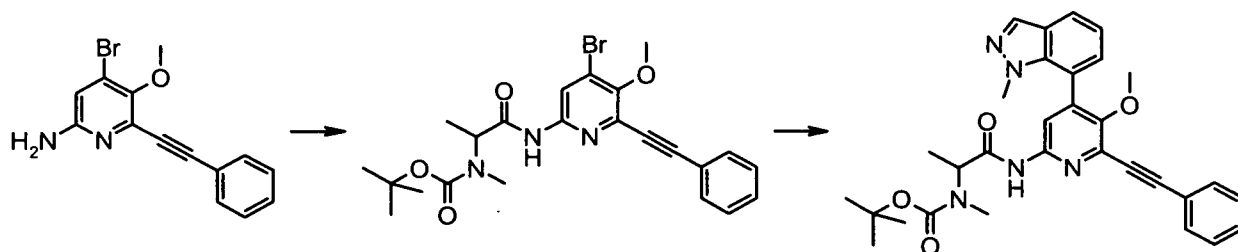
H20		N-[1-({4-[5-乙酞基-6-({[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基}胺基)-2-甲基嘧啶-4-基]-6-[2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)乙炔基]吡啶-2-基}胺甲酞基)乙基]-N-甲基胺基甲酸第三丁酯
H21		N-[1-({4-[5-乙酞基-6-({[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基}胺基)-2-甲基嘧啶-4-基]-6-{2-[2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)嘧啶-5-基]乙炔基}吡啶-2-基}胺甲酞基)乙基]-N-甲基胺基甲酸第三丁酯
H22		N-[1-({4-[5-乙酞基-6-({[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基}胺基)-2-甲基嘧啶-4-基]-6-[2-(噻吩-2-基)乙炔基]吡啶-2-基}胺甲酞基)乙基]-N-甲基胺基甲酸第三丁酯
H23		N-[1-({4-[5-乙酞基-6-({[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基}胺基)-2-甲基嘧啶-4-基]-6-{2-[4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙炔基}吡啶-2-基}胺甲酞基)乙基]-N-甲基胺基甲酸第三丁酯



H24		N-(1-([5-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-7-基)-6-[2-(1-甲基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基]胺基甲酸第三丁酯
H25		N-(1-([5-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-7-基)-6-[2-(1-甲基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基]胺基甲酸第三丁酯
H35		N-{1-[(4-{1,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}-6-[2-(2-甲基喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯
H36		N-{1-[(4-{1,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}-6-[2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)乙炔基]吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯
H37		N-[1-({6-[2-(3,5-二氟苯基)乙炔基]-4-{1,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}吡啶-2-基}胺基甲酸第三丁酯

H38		N-{1-[(4-{1,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}-6-{2-[4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙炔基}吡啶-2-基)胺甲醯基]乙基}-N-甲基胺基甲酸第三丁酯
H39		N-{1-[(4-{1,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}-6-[2-(8-氟喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基)胺甲醯基]乙基}-N-甲基胺基甲酸第三丁酯
H40		N-{1-[(4-{1,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}-6-(2-{1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}乙炔基)吡啶-2-基)胺甲醯基]乙基}-N-甲基胺基甲酸第三丁酯

H26) N-(1-[(5-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡啶-7-基)-6-(2-苯基乙炔基)吡啶-2-基)胺甲醯基]乙基)-N-甲胺基甲酸第三丁酯



對於**H26**之製備，在引入**R4**之前實施醯胺化反應。

將N,N'-二環己基碳化二亞胺(0.27 g, 1.3 mmol)緩慢添加至2-[甲基-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]丙酸(0.42 g, 2.1 mmol)存於DCM (5 ml)中之混合物中，同時進行冰浴冷卻。繼續攪拌並將該混合物升溫至室溫。在室溫下將該混合物攪拌30分鐘，然後逐滴添加存於5 ml DCM中之4-溴-5-甲氧基-6-(2-苯基乙炔基)吡啶-2-胺**F2** (0.26 g, 0.86

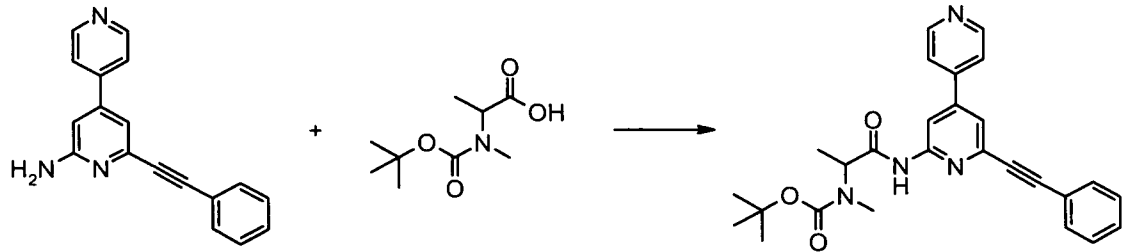
mmol)。在室溫下攪拌24 h後，將該反應混合物過濾並在真空下濃縮。藉由RP HPLC純化中間物N-(1-{[4-溴-5-甲氧基-6-(2-苯基乙炔基)吡啶-2-基]胺甲醯基}乙基)-N-甲胺基甲酸第三丁酯。產量：0.23 g (54%)。HPLC-MS：M+H=488/490；tR=1.14 min (方法_3)。

在氬氣氛圍下在室溫下將四(三苯基膦)鈀(0) (24 mg, 20 μ mol)添加至N-(1-{[4-溴-5-甲氧基-6-(2-苯基乙炔基)吡啶-2-基]胺甲醯基}乙基)-N-甲胺基甲酸第三丁酯(0.1 g, 0.20 mmol)、1-甲基吡啶-7-酮(54 mg, 0.31 mmol)、碳酸鈉(65 mg, 0.61 mmol)、水(0.5 ml)及二噁烷(2 ml)之混合物中並在85°C下攪拌5 h。將該混合物用DCM稀釋並用飽和碳酸氫鈉水溶液萃取。將合併之有機層經MgSO₄乾燥並在真空下濃縮。藉由RP HPLC純化產物。產量：78 mg (71%)。HPLC-MS：M+H=540；tR=1.15 min (方法_3)。

以類似方式利用(喹啉-5-基)酮酸製備以下化合物：

編號	分子結構	化學名稱
H27		N-(1-{[5-甲氧基-6-(2-苯基乙炔基)-4-(喹啉-5-基)吡啶-2-基]胺甲醯基}乙基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯

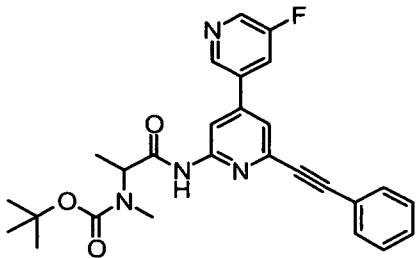
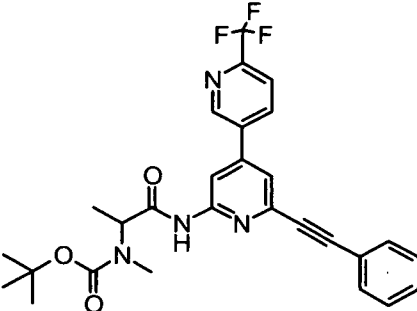
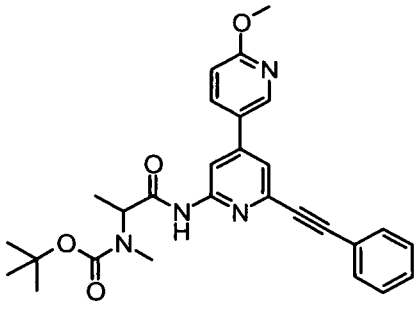
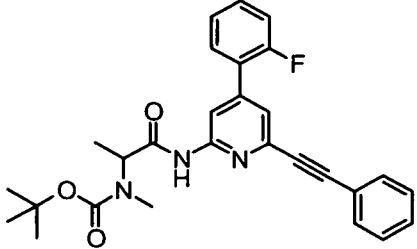
H28) N-甲基-N-(1-{[6-(2-苯基乙炔基)-4-(吡啶-4-基)吡啶-2-基]胺甲醯基}乙基)胺基甲酸第三丁酯

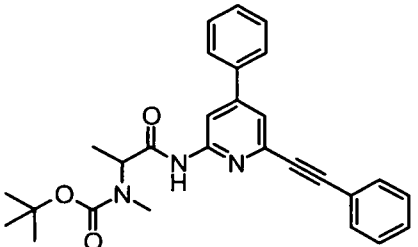
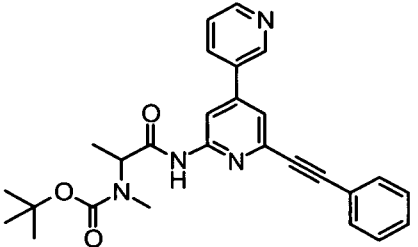


在室溫下將2-[甲基-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]丙酸(1.44 g, 7.1 mmol)及N,N'-二環己基碳化二亞胺(0.73 g, 3.55 mmol)存於DCM (4

ml)中之混合物攪拌30分鐘。在50℃下將此混合物以4份經48 h經由注射器過濾添加至6-(2-苯基乙炔基)-4-(吡啶-4-基)吡啶-2-胺 **G1** (0.24 g, 0.89 mmol)、DIPEA (166 μ l, 0.98 mmol)及NMP (2 ml)之混合物中。在50℃下再攪拌16 h後，過濾該混合物並藉由RP HPLC純化產物。產量：56 mg (14%)。HPLC-MS：M+H= 457；tR=2.08 min (方法_2)。

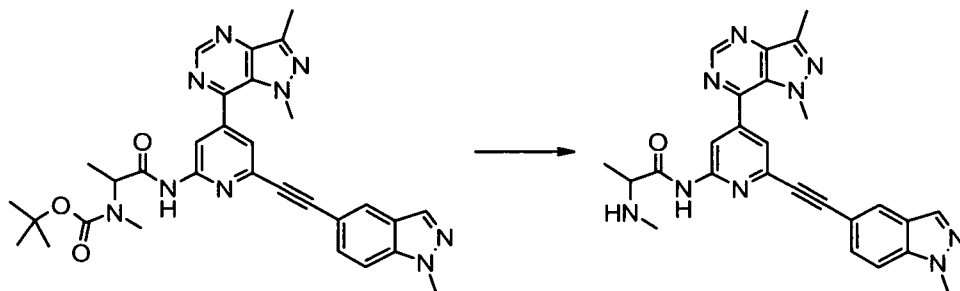
以類似方式分別自 **G2**至 **G7**製備以下化合物：

編號	分子結構	化學名稱
H29		N-(1-{[4-(5-氟吡啶-3-基)-6-(2-苯基乙炔基)吡啶-2-基]胺甲醯基}乙基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯
H30		N-甲基-N-(1-{[6-(2-苯基乙炔基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]胺甲醯基}乙基)胺基甲酸第三丁酯
H31		N-(1-{[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6-(2-苯基乙炔基)吡啶-2-基]胺甲醯基}乙基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯
H32		N-(1-{[4-(2-氟苯基)-6-(2-苯基乙炔基)吡啶-2-基]胺甲醯基}乙基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯

H33		N-甲基-N-(1-{[4-苯基-6-(2-苯基乙炔基)吡啶-2-基]胺甲醯基}乙基)胺基甲酸第三丁酯
H34		N-甲基-N-(1-{[6-(2-苯基乙炔基)-4-(吡啶-3-基)吡啶-2-基]胺甲醯基}乙基)胺基甲酸第三丁酯

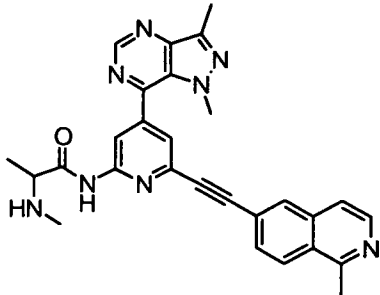
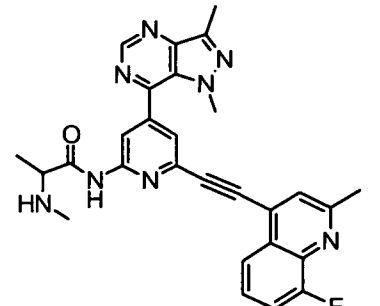
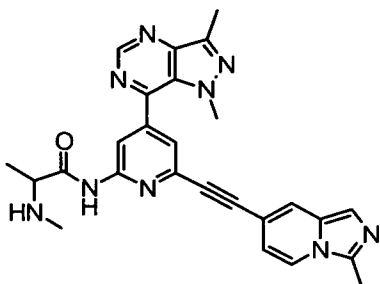
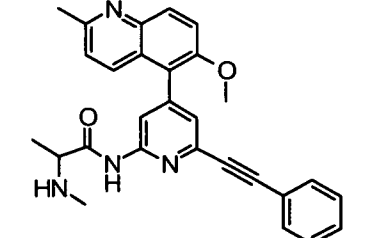
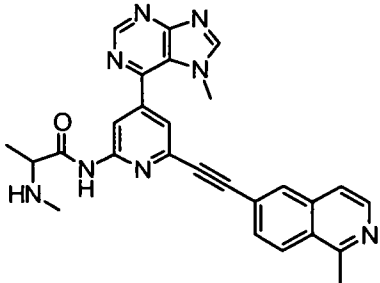
實例(I)之製備：

實例1 N-(4-{1,3-二甲基-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基}-6-[2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)乙炔基]吡啶-2-基)-2-(甲胺基)丙醯胺

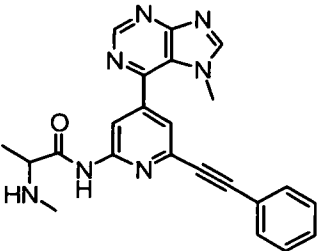
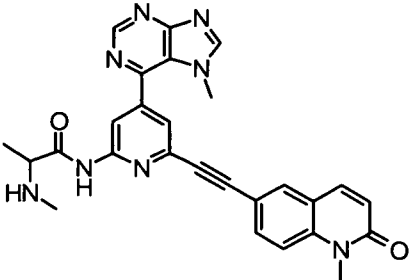
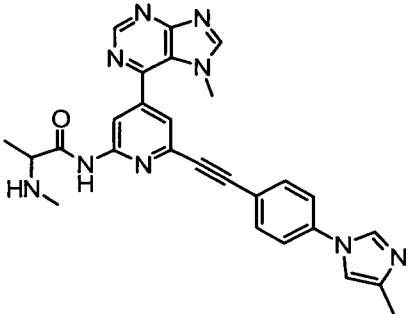
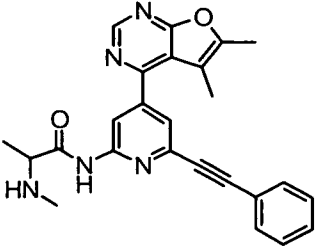
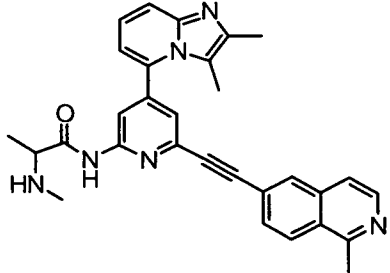
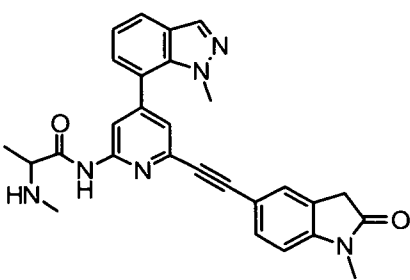


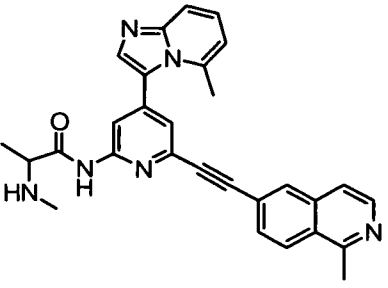
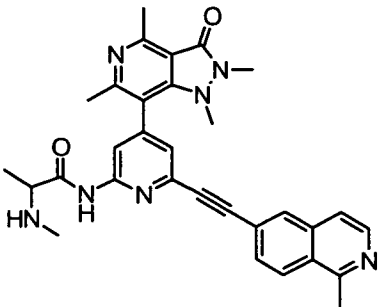
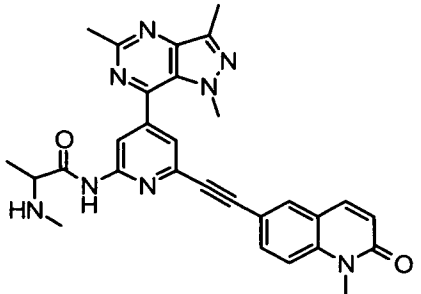
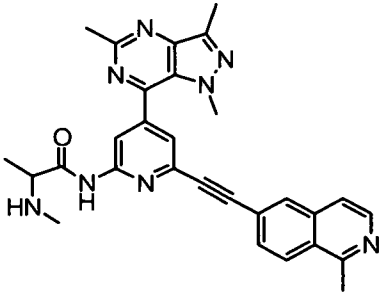
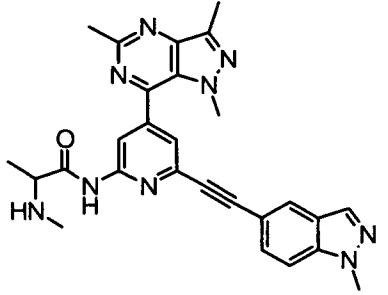
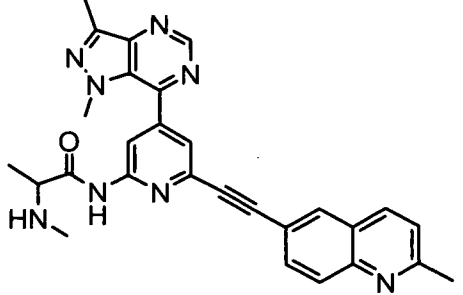
在室溫下將N-{1-[(4-{1,3-二甲基-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基}-6-[2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)乙炔基]吡啶-2-基)胺甲醯基]乙基}-N-甲胺基甲酸第三丁酯**H1** (246 mg, 0.42 mmol)、DCM (5 ml)及TFA (1 ml)之混合物攪拌1 h。添加50 ml之飽和碳酸氫鈉水溶液並用DCM萃取該混合物。將合併之有機層經MgSO₄乾燥並在真空下濃縮。藉由RP HPLC純化產物。產量：99 mg (49%)。HPLC-MS：M+H= 480；tR=1.16 min (方法_1)。

以類似方式分別自**H2**至**H17**、**H24**至**H34**及**H35**至**H40**起始製備實例2至17、24至34及38至43：

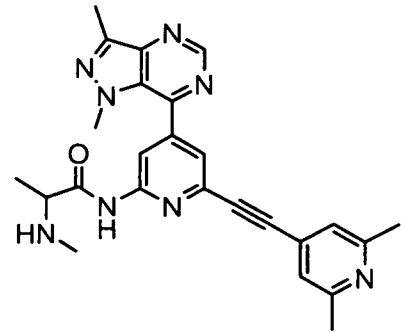
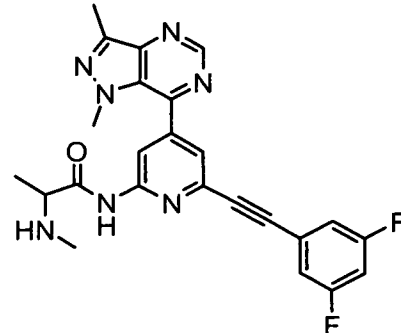
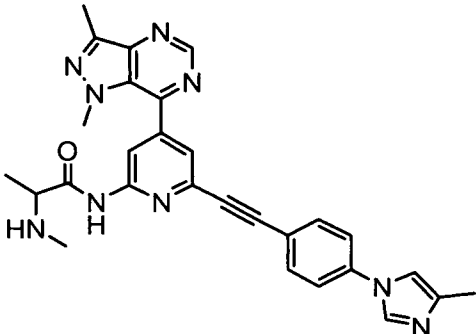
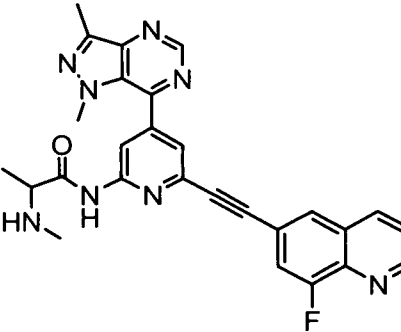
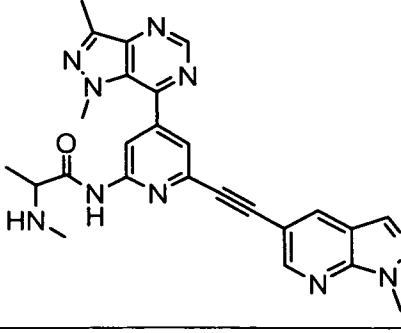
編號	分子結構	化學名稱	HPLC-MS (方法_1)
2		N-(4-{1,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}-6-[2-(1-甲基異喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基)-2-(甲基胺基)丙醯胺	M+H=491 ; tR=1.17
3		N-(4-{1,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}-6-[2-(8-氟-2-甲基喹啉-4-基)乙炔基]吡啶-2-基)-2-(甲基胺基)丙醯胺	M+H=509 ; tR=1.25
4		N-(4-{1,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}-6-[2-{3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基}乙炔基]吡啶-2-基)-2-(甲基胺基)丙醯胺	M+H=480 ; tR=1.05
5		N-[4-(6-甲氧基-2-甲基喹啉-5-基)-6-(2-苯基乙炔基)吡啶-2-基]-2-(甲基胺基)丙醯胺	M+H=451 ; tR=1.36
6		N-[4-(7-甲基-7H-嘌呤-6-基)-6-[2-(1-甲基異喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基]-2-(甲基胺基)丙醯胺	M+H=477 ; tR=0.98



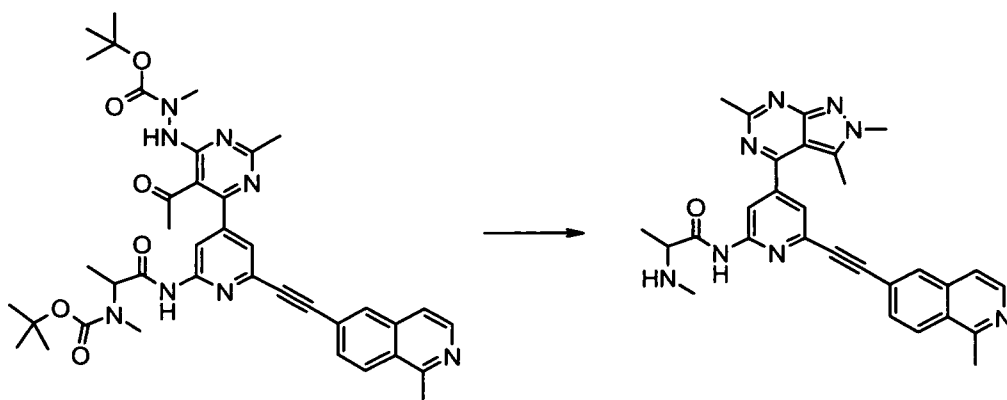
7		N-[4-(7-甲基-7H-嘌呤-6-基)-6-(2-苯基乙炔基)吡啶-2-基]-2-(甲基胺基)丙醯胺	M+H=412 ; tR=1.03
8		N-{6-[2-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基)乙炔基]-4-(7-甲基-7H-嘌呤-6-基)吡啶-2-基}-2-(甲基胺基)丙醯胺	M+H=493 ; tR=0.88
9		N-(6-{2-[4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙炔基}-4-(7-甲基-7H-嘌呤-6-基)吡啶-2-基)-2-(甲基胺基)丙醯胺	M+H=492 ; tR=0.95
10		N-(4-{5,6-二甲基咪喃并[2,3-d]嘧啶-4-基}-6-(2-苯基乙炔基)吡啶-2-基)-2-(甲基胺基)丙醯胺	M+H=426 ; tR=1.37
11		N-(4-{2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基}-6-[2-(1-甲基異喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基)-2-(甲基胺基)丙醯胺	M+H=489 ; tR=1.20
12		N-[4-(1-甲基-1H-呋唑-7-基)-6-[2-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-呋咻-5-基)乙炔基]吡啶-2-基]-2-(甲基胺基)丙醯胺	M+H=479 ; tR=1.22

13		2-(甲基胺基)-N-(4-{5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-6-[2-(1-甲基異喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基)丙醯胺	M+H=475 ; tR=1.19
14		2-(甲基胺基)-N-{6-[2-(1-甲基異喹啉-6-基)乙炔基]-4-{1,2,4,6-四甲基-3-側氧基-1H,2H,3H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}吡啶-2-基}丙醯胺	M+H=534 ; tR=1.02
15		N-{6-[2-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基)乙炔基]-4-{三甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}吡啶-2-基}-2-(甲基胺基)丙醯胺	M+H=521 ; tR=1.12
16		2-(甲基胺基)-N-{6-[2-(1-甲基異喹啉-6-基)乙炔基]-4-{三甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}吡啶-2-基}丙醯胺	M+H=505 ; tR=1.25
17		N-{6-[2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)乙炔基]-4-{三甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}吡啶-2-基}-2-(甲基胺基)丙醯胺	M+H=494 ; tR=1.20
38		N-(4-{1,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}-6-[2-(2-甲基咪唑-6-基)乙炔基]吡啶-2-基)-2-(甲基胺基)丙醯胺	M+H=491 ; tR=1.22



39		N-(4-{1,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}-6-[2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)乙炔基]吡啶-2-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺	M+H=455 ; tR=1.13
40		N-{6-[2-(3,5-二氟苯基)乙炔基]-4-{1,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}吡啶-2-基}-2-(甲基氨基)丙酰胺	M+H=462 ; tR=1.34
41		N-(4-{1,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}-6-{2-[4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙炔基}吡啶-2-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺	M+H=506 ; tR=1.14
42		N-(4-{1,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}-6-[2-(8-氟喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺	M+H=495 ; tR=1.16
43		N-(4-{1,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}-6-(2-{1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}乙炔基)吡啶-2-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺	M+H=481 ; tR=1.09

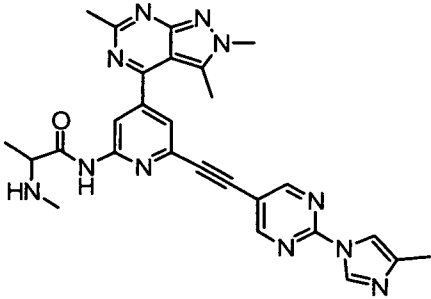
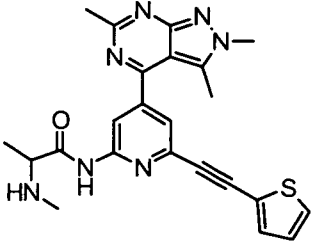
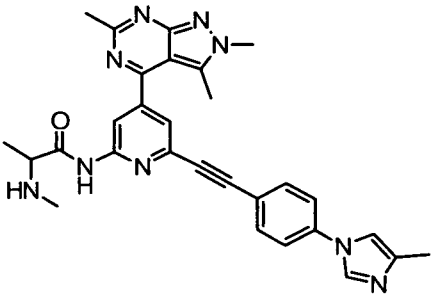
實例18 2-(甲胺基)-N-{6-[2-(1-甲基異喹啉-6-基)乙炔基]-4-{三甲基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基}吡啶-2-基}丙酰胺

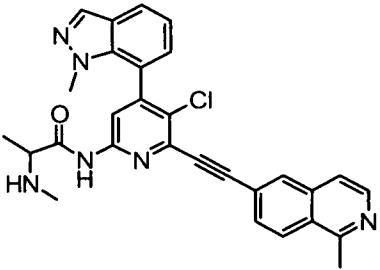
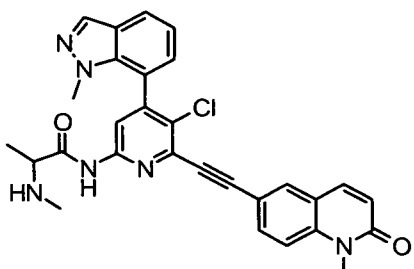


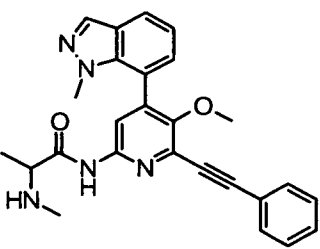
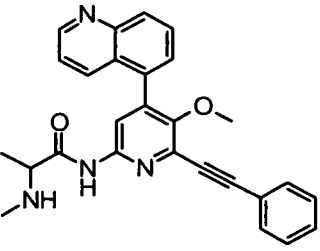
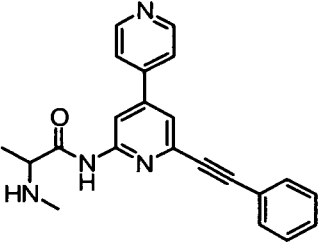
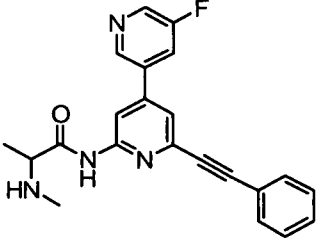
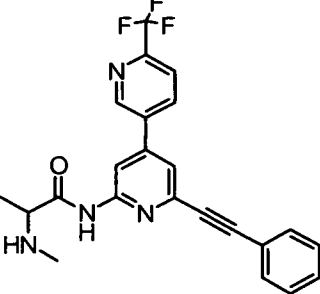
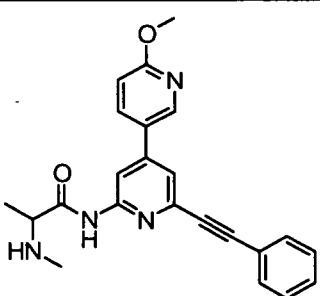
在室溫下將N-[1-({4-[5-乙醯基-6-({[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基}胺基)-2-甲基嘧啶-4-基]-6-[2-(1-甲基異喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}胺甲醯基)乙基]-N-甲胺基甲酸第三丁酯**H18** (130 mg, 180 μ mol)、DCM (4 ml)及TFA (1 ml)之混合物攪拌1 h。添加飽和碳酸氫鈉水溶液 (50 ml)並用DCM萃取該混合物。將合併之有機層經MgSO₄乾燥並在真空下濃縮。藉由RP HPLC純化產物。產量：46 mg (51%)。HPLC-MS：M+H= 505；tR=1.07 min (方法_1)。

以類似方式自**H19**至**H23**製備實例19至23。

編號	分子結構	化學名稱	HPLC-MS (方法_1)
19		N-{6-[2-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基)乙炔基]-4-{三甲基-2H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}吡啶-2-基}-2-(甲基胺基)丙醯胺	M+H=521 ; tR=0.96
20		N-{6-[2-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)乙炔基]-4-{三甲基-2H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}吡啶-2-基}-2-(甲基胺基)丙醯胺	M+H=494 ; tR=1.04

21		N-(6-{2-[2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)嘧啶-5-基]乙炔基}-4-{三甲基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基}吡啶-2-基)-2-(甲基氨基)丙醯胺	M+H=522 ; tR=1.01
22		2-(甲基氨基)-N-{6-[2-(噻吩-2-基)乙炔基]-4-{三甲基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基}吡啶-2-基}丙醯胺	M+H=446 ; tR=1.11
23		(2S)-N-(6-{2-[4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙炔基}-4-{三甲基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基}吡啶-2-基)-2-(甲基氨基)丙醯胺	M+H=520 ; tR=1.04

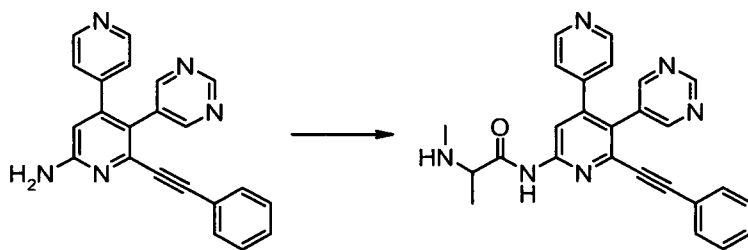
編號	分子結構	化學名稱	HPLC-MS (方法_1)
24		N-[5-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-7-基)-6-[2-(1-甲基異喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基]-2-(甲基氨基)丙醯胺	M+H=509 ; tR=1.39
25		N-[5-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-7-基)-6-[2-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基]-2-(甲基氨基)丙醯胺	M+H=525 ; tR=1.26

26		N-[5-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-7-基)-6-(2-苯基乙炔基)吡啶-2-基]-2-(甲基胺基)丙醯胺	M+H=440 ; tR=1.36
27		N-[5-甲氧基-6-(2-苯基乙炔基)-4-(喹啉-5-基)吡啶-2-基]-2-(甲基胺基)丙醯胺	M+H=437 ; tR=1.29
28		2-(甲基胺基)-N-[6-(2-苯基乙炔基)-4-(吡啶-4-基)吡啶-2-基]丙醯胺	M+H=357 ; tR=1.36
29		N-[4-(5-氟吡啶-3-基)-6-(2-苯基乙炔基)吡啶-2-基]-2-(甲基胺基)丙醯胺	M+H=375 ; tR=1.41
30		2-(甲基胺基)-N-[6-(2-苯基乙炔基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]丙醯胺	M+H=425 ; tR=1.55
31		N-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6-(2-苯基乙炔基)吡啶-2-基]-2-(甲基胺基)丙醯胺	M+H=387 ; tR=1.52



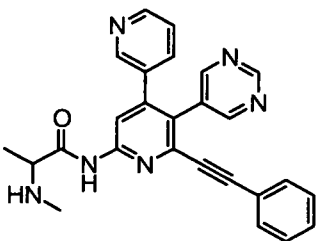
32		N-[4-(2-氟苯基)-6-(2-苯基乙炔基)吡啶-2-基]-2-(甲基氨基)丙醯胺	M+H=374 ; tR=1.60
33		2-(甲基氨基)-N-[4-苯基-6-(2-苯基乙炔基)吡啶-2-基]丙醯胺	M+H=356 ; tR=1.61
34		2-(甲基氨基)-N-[6-(2-苯基乙炔基)-4-(吡啶-3-基)吡啶-2-基]丙醯胺	M+H=357 ; tR=1.35

實例35 2-(甲胺基)-N-[6-(2-苯基乙炔基)-4-(吡啶-4-基)-5-(嘧啶-5-基)吡啶-2-基]丙醯胺

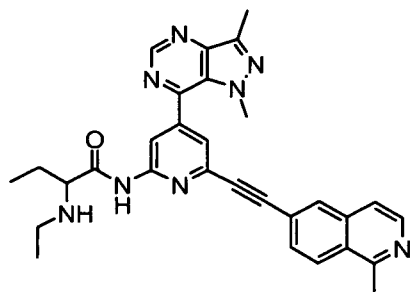


在0℃下將6-(2-苯基乙炔基)-4-(吡啶-4-基)-5-(嘧啶-5-基)吡啶-2-胺 **G9** (72 mg, 0.21 mmol)、DMAP (0.05 mg, 4 μmol)及Et₃N (43 μl, 0.31 mmol)存於二噁烷(4.3 ml)中之混合物攪拌15分鐘。逐滴添加2-溴-丙醯溴(33 μl, 0.31 mmol)並在室溫下將該混合物攪拌1 h。將該混合物加熱至90℃並攪拌16 h。添加Et₃N (43 μl, 0.31 mmol)及2-溴-丙醯溴(33 μl, 0.31 mmol)並將該混合物再攪拌3 h。將該混合物冷卻至室溫，添加甲胺(存於THF中之2 mol/l溶液，1.03 ml，2.06 mmol)並將該混合物攪拌17 h。在真空下濃縮該混合物並藉由RP HPLC純化產物。產量：7.6 mg (9%)。HPLC-MS：M+H=435；tR=2.75 min (方法_6)。

以類似方式自 **G10** 製備以下實例：

編號	分子結構	化學名稱	HPLC-MS
36		2-(甲基胺基)-N-[6-(2-苯基乙炔基)-4-(吡啶-3-基)-5-(嘧啶-5-基)吡啶-2-基]丙醯胺	M+H=435 ; tR=2.59 (方法_7)

實例37 N-(4-{1,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}-6-[2-(1-甲基異噁啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基)-2-(乙基胺基)丁醯胺



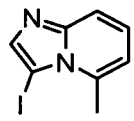
在60℃下將N-{1-[(4-{1,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}-6-[2-(1-甲基異噁啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基)胺甲醯基]乙基}-N-甲胺基甲酸第三丁酯**H2** (150 mg, 0.31 mmol)及氫氧化鉀(存於MeOH:水=2:1中之1 mol/l溶液, 3 ml, 3 mmol)之混合物攪拌2天。收集沈澱物並藉由NP層析法進行純化, 從而得到4-{1,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}-6-[2-(1-甲基異噁啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-胺。產量: 110 mg (89%)。HPLC-MS: M+H=406 ; tR=1.07 min (方法_1)。

將4-{1,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}-6-[2-(1-甲基異噁啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-胺(30 mg, 74 μmol)、甲苯(200 μl)及DIPEA (57 μl, 333 μmol)之混合物冷卻至0℃。逐滴添加存於甲苯(200 μl)中之2-溴丁醯溴(29 μl, 0.24 mmol)。將該混合物升溫至50℃並繼續攪拌16 h。冷卻至室溫, 逐滴添加存於甲苯(200 μl)中之2-溴丁醯溴(29 μl, 0.24 mmol)。在60℃下將該混合物攪拌16 h, 然後將其再次冷卻至室

溫。添加乙胺(水溶液 70 wt.-%, 1 ml)並在 80°C 下將該混合物攪拌 16 h。在真空下濃縮該混合物並藉由 RP HPLC 純化產物。產量：3 mg (8%)。HPLC-MS：M+H=519；tR=1.37 min (方法_1)。

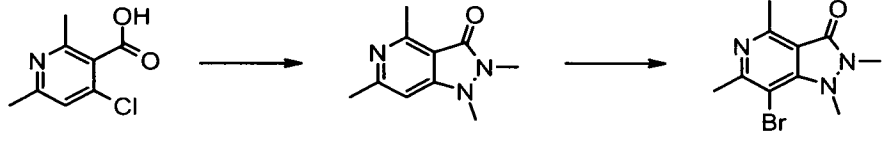
其他建構嵌段 K 及 L 之製備：

Ka) 3-碘-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶



在室溫下向存於 ACN (1 ml) 中之 5-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶 (0.51 g, 3.0 mmol) 中添加 NIS (0.73 g, 3.3 mmol) 並繼續攪拌 18 h。將該混合物傾倒至水上。收集沈澱物，用水洗滌並乾燥。產量：0.78 g (92%)。HPLC-MS：M+H=259；tR=1.04 min (方法_1)。

Kb) 7-溴-1,2,4,6-四甲基-1H,2H,3H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-酮

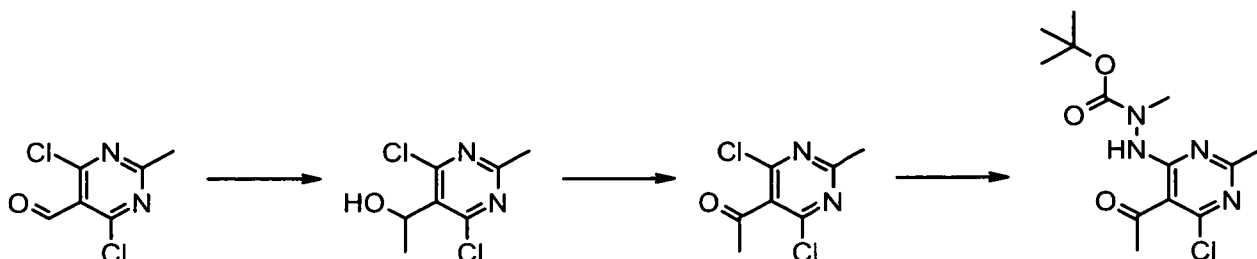


在微波爐中在 100°C 下將 4-氯-2,6-二甲基-菸鹼酸 (0.96 g, 5.2 mmol)、1,2-二甲基肼二鹽酸鹽 (0.83 g, 6.2 mmol)、DIPEA (3.5 ml, 20.7 mmol) 及 NMP (5 ml) 之混合物加熱 45 分鐘。將該混合物用 DCM 稀釋並用飽和碳酸氫鈉水溶液萃取。將合併之有機層經 MgSO₄ 乾燥並在真空下濃縮。1,2,4,6-四甲基-1H,2H,3H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-酮藉由 RP HPLC 純化。產量：0.35 g (35%)。HPLC-MS：M+H=192；tR=0.28 min (方法_1)。

在室溫下將 1,2,4,6-四甲基-1H,2H,3H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-酮 (0.33 g, 1.7 mmol)、NBS (0.34 g, 1.9 mmol) 及濃 H₂SO₄ (8 ml) 之混合物攪拌 18 h。將該混合物傾倒至冰水上。利用氫氧化鈉之水溶液 (1 mol/l) 使水相變鹼性並用 DCM 萃取。將合併之有機層經 MgSO₄ 乾燥並在真空下濃縮。7-溴-1,2,4,6-四甲基-1H,2H,3H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-酮

酮未經進一步純化即使用。產量：0.37 g (80%)。HPLC-MS：M+H=270/272；tR=0.77 min (方法_1)。

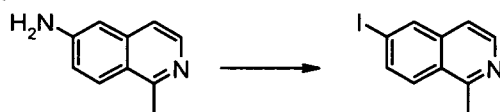
Kc) N'-(5-乙醯基-6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)-N-甲基(第三丁氧基)卡肼



在0℃下在惰性氛圍下將甲基甲基溴化鎂溶液(存於甲苯:THF=3:1中之1.4 mol/l溶液，0.13 mol)添加至存於THF (100 ml)中之4,6-二氯-2-甲基嘧啶-5-甲醛(20 g, 0.105 mol)中。將該混合物攪拌10分鐘，逐漸升溫至室溫並再攪拌30分鐘。將該混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，並在真空下濃縮。粗1-(4,6-二氯-2-甲基嘧啶-5-基)乙-1-醇未經進一步純化即使用。產量：15 g (69%)。

將存於DCM (113 m ml)中之1-(4,6-二氯-2-甲基嘧啶-5-基)乙-1-醇(15 g, 72 mmol)之混合物冷卻至0℃。添加1,1,1-叁(乙醯基氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3-(1H)-酮(33.8 g, 80 mmol)並繼續攪拌4 h。將該混合物過濾並用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。將合併之有機相經MgSO₄乾燥並在減壓下濃縮。粗1-(4,6-二氯-2-甲基嘧啶-5-基)乙-1-酮未經進一步純化即使用。產量：10 g (67%)。

向存於DMF (2 ml)中之1-(4,6-二氯-2-甲基嘧啶-5-基)乙-1-酮(0.5 g, 2.4 mmol)中添加1-boc-1-甲基肼(0.36 g, 2.4 mmol)。添加DIPEA (0.5 ml, 2.9 mmol)並在50℃下將該混合物攪拌18 h。在真空下濃縮該混合物並藉由RP HPLC純化N'-(5-乙醯基-6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)-N-甲基(第三丁氧基)卡肼。產量：0.57 g (74%)。HPLC-MS：M+H=315；tR=0.89 min (方法_3)。

La) 6-碘-1-甲基異喹啉

將1-甲基異喹啉-6-胺(0.25 g, 1.6 mmol)存於2-甲基丙-2-醇(15 ml)及鹽酸(2 mol/l, 15 ml)中之混合物冷卻至0℃。添加亞硝酸鈉(0.11 g, 1.6 mmol)並繼續攪拌30分鐘。將該混合物升溫至室溫並攪拌5分鐘，然後再一次將其冷卻至0℃。添加碘化鈉(0.42 g, 2.8 mmol)並在室溫下將該混合物攪拌1 h。將該混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。利用氫氧化鈉使水相變鹼性並再次用EtOAc萃取。將合併之有機層用硫代硫酸鈉水溶液(10 wt.-%)洗滌，經MgSO₄乾燥並在真空下濃縮。藉由RP HPLC純化產物。產量：54 mg (13%)。HPLC-MS：M+H=270；tR=1.70 min (方法_4)。

生物學方法**XIAP BIR3及cIAP1 BIR3結合分析(DELFIA)**

表現人類XIAP (覆蓋胺基酸241至356；XIAP BIR3)及cIAP1 (覆蓋胺基酸256至363；cIAP1 BIR3)之BIR3結構域並自大腸桿菌(Ecoli)以GST融合蛋白形式純化。代表成熟人類SMAC (SMAC肽)之N末端之肽AVPIAQKSE-Lys(Biotin)在蛋白質-肽相互作用分析中用作相互作用配偶體。

在室溫下在抑制性化合物之存在下，將BIR3結構域(10 nM)與SMAC肽(10 nM)於分析緩衝液(50 mM Tris, 120 mM NaCl, 0.1% BSA, 1 mM DTT, 0.05% TritonX100)中一起培育1小時。將分析混合物轉移至鏈酶抗生物素塗佈板並在室溫下培育1小時以使得生物素化肽及相關BIR3結構域結合至該板。在若干洗滌步驟後，添加Eu標記之抗GST抗體(例如Perkin Elmer DELFIA Eu-N1-抗GST AD0250)以根據Perkin Elmer之說明書檢測BIR3結構域-SMAC肽相互作用。簡言之，添加該

抗體(於Perkin Elmer DELFIA分析緩衝液2013-01中稀釋度1:5000)並培育1小時。在使用Delfia洗滌緩衝液(Perkin Elmer DELFIA Wash 2013-05)進行3個洗滌步驟後，添加增強溶液(Perkin Elmer增強溶液2013-02)並繼續培育10分鐘。在Wallac Victor中使用標準分析設定量測時間解析鎔螢光。

自藉由在系列稀釋化合物(例如1:5)之存在下將BIR3結構域與SMAC肽一起培育所獲得之分析結果來計算抑制化合物之 IC_{50} 值。將DELFA分析結果對化合物濃度作圖並使用軟體GraphPad Prizm計算半數最大抑制性濃度(IC_{50} 值)。

代表實例之生物活性之 IC_{50} 值列示於下表中。所有 IC_{50} 值以nM報導並代表(S)-異構物(實例1至34、38至43)或外消旋物(實例35至37)之活性：

編號	XIAP BIR-3	cIAP1 BIR-3
1	72	1
2	123	1
3	70	1
4	95	1
5	79	59
6	50	1
7	12	2
8	222	1
9	94	2
10	26	2
11	57	1
12	2050	11
13	143	1
14	29	1
15	247	1

16	151	1
17	58	1
18	42	1
19	299	2
20	50	1
21	158	1
22	10	1
23	n.a.	n.a.
24	5402	12
25	n.a.	10
26	129	12
27	99	136
28	350	282
29	840	127
30	1811	352
31	711	325
32	10250	4010
33	5492	2642
34	485	250
35	103	250
36	100	172
37	2879	6
38	131	1
39	57	1
40	55	1
41	105	1
42	73	1
43	231	1

基於其生物性質，本發明之通式**(1)**化合物、其互變異構物、外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、其混合物及所有上述形式之鹽

5

適於治療特徵在於過度或異常細胞增殖之疾病。

該等疾病包括(例如)：病毒感染(例如HIV及卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma))；發炎性及自體免疫疾病(例如結腸炎、關節炎、阿茲海默氏疾病(Alzheimer' disease)、腎小球性腎炎及創傷癒合)；細菌、真菌及/或寄生性感染；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)；基於增生之特徵在於細胞數增加之疾病(例如成纖維細胞、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))；骨疾病及心血管疾病(例如再狹窄及肥大)。

例如，可用本發明化合物治療以下癌症(但不受其所限)：腦腫瘤，例如聽神經瘤、星形細胞瘤(例如毛狀星形細胞瘤、原纖維性星形細胞瘤、原漿性星形細胞瘤、肥胖型星形細胞瘤、未分化星形細胞瘤及神經膠質母細胞瘤)、腦淋巴瘤、腦轉移、垂體腫瘤(例如促乳素瘤、產生HGH (人類生長激素)之腫瘤及產生ACTH之腫瘤(促腎上腺皮質激素))、顱咽管瘤、神經管胚細胞瘤、腦脊髓膜瘤及寡樹突神經膠細胞瘤；神經腫瘤(贅瘤)，例如植物神經系統腫瘤(例如交感神經母細胞瘤、神經節瘤、副神經節瘤(親鉻細胞瘤、嗜鉻細胞瘤)及頸動脈球腫瘤)、外周神經系統腫瘤(例如截割神經瘤、神經纖維瘤、神經鞘瘤(neurinoma)(神經鞘瘤(neurilemmoma)、許旺氏細胞瘤(Schwannoma))及惡性許旺氏細胞瘤)以及中樞神經系統腫瘤(例如腦瘤及骨髓腫瘤)；腸癌，例如直腸癌瘤、結腸癌瘤、結腸直腸癌瘤、肛門癌瘤、大腸癌瘤、小腸腫瘤及十二指腸腫瘤；眼瞼腫瘤，例如基底細胞癌(basalioma)或基底細胞癌瘤(basal cell carcinoma)；胰腺癌或胰腺癌瘤；膀胱癌或膀胱癌瘤；肺癌(枝氣管癌瘤)，例如小細胞枝氣管癌瘤(燕麥狀細胞癌瘤)及非小細胞枝氣管癌瘤(NSCLC)，例如扁平上皮癌瘤、腺癌瘤及大細胞枝氣管癌瘤；乳癌，例如乳癌瘤(例如浸潤性乳

管癌瘤)、膠體癌瘤、小葉浸潤性癌瘤、管狀癌瘤、腺囊腫癌瘤及乳頭狀癌瘤；非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphomas, NHL)，例如勃兒基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphomas)、低度惡性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)及蕈樣黴菌病；子宮癌或子宮內膜癌瘤或子宮體癌瘤；CUP症候群(原發部位不明癌)；卵巢癌或卵巢癌瘤，例如黏液性癌、子宮內膜癌或漿液性癌；膽囊癌；膽管癌，例如克拉特斯基(Klatskin)腫瘤；睪丸癌，例如精原細胞瘤及非精原細胞瘤；淋巴瘤(淋巴肉瘤)，例如惡性淋巴瘤、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL) (例如慢性淋巴管白血病)、白血性網狀內皮增殖病、免疫細胞瘤、漿細胞瘤(多發性骨髓瘤)、免疫胚細胞瘤，勃兒基特氏淋巴瘤、T-區蕈樣黴菌病、大細胞未分化淋巴胚細胞瘤及淋巴胚細胞瘤；喉癌，例如聲帶腫瘤、聲門上腫瘤、聲門腫瘤及聲門下喉部腫瘤；骨癌，例如骨軟骨瘤、軟骨瘤、軟骨胚細胞瘤、軟骨黏液樣纖維瘤、骨瘤、骨樣骨瘤、骨胚細胞瘤、嗜酸性球性肉芽腫、巨細胞腫瘤、軟骨肉瘤、骨肉瘤、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、網狀肉瘤、漿細胞瘤、纖維性發育不全、青少年骨囊腫及動脈瘤骨囊腫；頭頸腫瘤，例如位於唇、舌、口底、口腔、齒齦、顎、唾液腺、咽、鼻腔、鼻竇、喉及中耳之腫瘤；肝癌，例如肝細胞癌瘤(liver cell carcinoma或hepatocellular carcinoma (HCC))；白血病，例如急性白血病(例如急性淋巴管/淋巴胚細胞白血病(ALL)、急性骨髓樣白血病(AML))；慢性白血病，例如慢性淋巴管白血病(CLL)、慢性骨髓樣白血病(CML)；胃癌或胃癌瘤，例如乳頭狀腺癌瘤、管狀腺癌瘤及黏液腺癌瘤、戒指狀細胞癌瘤、腺鱗狀癌瘤、小細胞癌瘤及未分化癌瘤；黑色素瘤，例如淺表擴散性黑色素瘤、結節性黑色素瘤、惡性雀斑樣痣黑色素瘤及肢端雀斑性黑色素瘤；腎癌，例如腎細胞癌瘤或腎上腺瘤或格臘維次氏腫瘤(Grawitz's tumour)；食管癌或食管癌瘤；陰莖癌；前列腺癌；咽

癌或咽癌瘤，例如鼻咽癌瘤、口咽癌瘤及下嚥癌瘤；視網膜胚細胞瘤，例如陰道癌或陰道癌瘤；扁平上皮癌瘤、腺癌瘤、原位性癌瘤、惡性黑色素瘤及肉瘤；甲狀腺癌瘤，例如乳頭狀癌瘤、濾泡癌瘤及甲狀腺髓質癌瘤，以及未分化癌；脊髓瘤、皮膚之表皮樣癌瘤及扁平上皮癌瘤；胸腺瘤、尿道癌及陰門癌。

可用本發明化合物治療之較佳癌症係肺癌、肝癌、結腸癌、腦癌、乳房癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、腎癌、胃癌、頭癌、頸癌及尿路上皮癌以及淋巴瘤及白血病。

新穎化合物可用於預防、短期或長期治療上述疾病，其視情況亦與放射療法或其他「先前技術」化合物(例如細胞抑制性或細胞毒性物質、細胞增殖抑制劑、抗血管生成物質、類固醇或抗體)組合。

通式(1)化合物可單獨使用或與本發明之其他活性物質組合使用，其視情況亦與其他藥理上活性物質組合。

可與本發明化合物組合投與之化學治療劑包括(但不受其所限)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)、氟他胺(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)、氟羥甲基睪酮(flouxymesterone)、甲羥助孕酮(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)、伏羅唑(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))、生長因子之抑制劑(諸如「血小板源生長因子」及「肝

細胞生長因子」等生長因子、抑制劑係(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，例如西妥昔單抗(cetuximab)、吉非替尼(gefitinib)、伊馬替尼(imatinib)、拉帕替尼(lapatinib)及曲妥珠單抗(trastuzumab))；抗代謝物(例如抗葉酸物，例如甲胺蝶呤(methotrexate)、雷替曲塞(raltitrexed)；嘧啶類似物，例如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，例如巯嘌呤、硫鳥嘌呤、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(例如蒽環抗生素，例如多柔比星(doxorubicin)、柔紅黴素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)及伊達比星(idarubicin)、絲裂黴素-C (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))；烷基化劑(例如雌莫司汀(estramustin)、氮芥(meclorethamine)、美法倫(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白消安(busulphan)、達卡巴嗪(dacarbazine)、環磷醯胺、異環磷醯胺(ifosfamide)、替莫唑胺(temozolomide)、亞硝基脲類(例如卡莫司汀(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)，例如長春化鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)、長春瑞濱(vinorelbine)及長春新鹼(vincristine)；及紫杉烷(taxane)，例如紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel))；拓撲異構酶抑制劑(例如差向鬼臼毒素，例如依託泊苷(etoposide)及凡畢複(etopophos)、替尼泊苷(teniposide)、安丫啶(amsacrin)、拓撲替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)、米托蒽醌(mitoxantron))及各種化學治療劑(胺磷汀(amifostin)、阿那格雷(anagrelid)、氯屈膦酸鹽(clodronat)、非爾司亭(filgrastin)、干擾素 α 、甲醯四氫葉酸、利妥昔

單抗(rituximab)、丙卡巴肼(procarbazine)、左旋咪唑(levamisole)、美司那(mesna)、米托坦(mitotane)、帕米膦酸鹽(pamidronate)及卟吩姆(porfimer))。

其他可能組合配偶體為2-氯去氧腺苷、2-氟去氧胞苷、2-甲氧基雌二醇、2C4、3-丙胺醯基-半胱胺-二硫化物(3-alethine)、131-I-TM-601、3CPA、7-乙基-10-羥基喜樹鹼(7-ethyl-10-hydroxycamptothecin)、16-氮雜-埃博黴素B(16-aza-epothilone B)、A105972、A204197、阿地白介素(aldesleukin)、阿利維A酸(alitretinoin)、六甲密胺(altretamine)、阿沃西地(alvocidib)、胺蔡非特(amonafide)、蔥吡唑(anthrapyrazole)、AG-2037、AP-5280、阿帕齊醯(apaziquone)、阿樸嗎啡(apomine)、阿拉諾斯(aranose)、阿格拉賓(arglabin)、阿左昔芬(arzoxifene)、阿他美坦(atamestane)、阿曲生坦(atrasentan)、奧瑞斯他汀PE(auristatin PE)、AVLB、AZ10992、ABX-EGF、ARRY-300、ARRY-142886/AZD-6244、ARRY-704/AZD-8330、AS-703026、氮雜胞苷、氮雜埃博黴素B、阿左蔡非特(azonafide)、BAY-43-9006、BBR-3464、BBR-3576、貝伐珠單抗(bevacizumab)、二檸檬酸比立考達(biricodar dicitrate)、BCX-1777、博萊黴素(bleocin)、BLP-25、BMS-184476、BMS-247550、BMS-188797、BMS-275291、BNP-1350、BNP-7787、BIBW2992、BIBF1120、博萊黴素酸(bleomycinic acid)、博萊黴素A、博萊黴素B、苔蘚蟲素-1(bryostatin-1)、硼替佐米(bortezomib)、溴他利星(brostallicin)、馬利蘭(busulphan)、CA-4前藥、CA-4、CapCell、鈣化三醇、卡奈替尼(canertinib)、坎磷醯胺(canfosfamide)、卡培他濱、羧基鄰苯二甲酸鉑、CCI-779、CEP-701、CEP-751、CBT-1頭孢克肟(CBT-1 cefixime)、高三尖杉酯鹼(ceflatonin)、頭孢曲松(ceftriaxone)、塞來昔布(celecoxib)、西莫白介素(celmoleukin)、西馬

多丁 (cemadotin) 、 CH4987655/RO-4987655 、 氯烯雌醚 (chlorotrianisene)、西侖吉肽(cilengitide)、環孢素(ciclosporin)、CDA-II 、 CDC-394 、 CKD-602 、 氯法拉濱 (clofarabine) 、 秋水仙素 (colchicin)、康布瑞塔卡汀A4 (combretastatin A4)、CHS-828、CLL-Thera、CMT-3克利特非辛52 (CMT-3 cryptophycin 52)、CTP-37、CP-461、CV-247、氟基嗎啉基多柔比星、阿糖胞苷、D 24851、地西他濱(decitabine)、多柔比星、去氧比星(deoxyrubicin)、去氧助間型黴素 (deoxycoformycin) 、 縮肽 、 去氧埃博黴素 B 、 地塞米松 (dexamethasone)、右丙亞胺(dexrazoxanet)、乙烯雌酚、二氟替康 (diflomotecan)、迪道克斯(didox)、DMDC、尾海兔素(dolastatin 10)、多拉達唑(doranidazole)、E7010、E-6201、依達曲沙(edatrexat)、依度曲肽(edotreotide)、乙法昔羅(efaproxiral)、依氟鳥胺酸(eflornithine)、EKB-569、EKB-509、恩紮妥林(elsamitrucin)、埃博黴素B、依帕珠單抗(epratuzumab)、ER-86526、埃羅替尼(erlotinib)、ET-18-OCH3、乙炔基胞苷、乙炔基雌二醇、依喜替康(exatecan)、甲磺酸依喜替康、依西美坦、依昔舒林(exisulind)、芬維A胺(fenretinide)、氟尿苷 (floxuridine)、葉酸、FOLFOX、FOLFIRI、福美司坦(formestane)、加柔比星 (galarubicin)、麥芽酚鎂 (gallium maltolate)、吉非替尼 (gefinitib)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、吉馬替康(gimatecan)、葡磷醯胺 (glufosfamide)、GCS-IOO、G17DT免疫原、GMK、GPX-100、GSK-5126766、GSK-1120212、GW2016、格拉司瓊(granisetron)、六甲基三聚氰胺、組胺、高粗榧鹼、玻糖醛酸、羥基脲、羥基助孕酮己酯、伊班膦酸鹽(ibandronate)、替伊莫單抗(ibritumomab)、益達曲沙 (idatrexate)、雙烯雌酚(idenestrol)、IDN-5109、IMC-1C11、伊姆喏 (immunol)、吲地磺胺(indisulam)、干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、介白素-2、氯那法尼(ionafarnib)、異丙鉑(iproplatin)、伊羅夫文(irofulven)、

異同源軟海綿素-B、異黃酮、異維A酸、伊沙匹隆(ixabepilone)、JRX-2、JSF-154、J-107088、共軛雌激素、卡哈利F(kahalid F)、酮康唑(ketoconazole)、KW-2170、洛鉑(lobaplatin)、來氟米特(leflunomide)、來格司亭(lenograstim)、亮丙立德(leuprolide)、亮丙瑞林(leuporelin)、來昔屈南鈣(lexidronam)、LGD-1550、利奈唑胺(linezolid)、鑰德克薩卜啉(lutetium texaphyrin)、洛美曲索(lometrexol)、洛索蔥醌(losoxantrone)、LU 223651、勒托替康(lurtotecan)、馬磷醯胺(mafosfamide)、馬立馬司他(marimastat)、氮芥、甲基睪固酮、甲基去氫皮質醇(methylprednisolone)、MEN-10755、MDX-H210、MDX-447、MGV、米哌妥林(midostaurin)、米諾膦酸(minodronic acid)、絲裂黴素、米伏布林(mivobulin)、MK-2206、MLN518、莫特沙芬鈣(motexafin gadolinium)、MS-209、MS-275、MX6、奈立膦酸(neridronate)、新伐司他(neovastat)、尼美舒利(nimesulide)、硝化甘油、諾拉曲特(nolatrexed)、諾瑞林(norelin)、N-乙醯基半胱胺酸、06-苄基鳥嘌呤、奧利美生(omeprazole)、昂克菲戈(oncophage)、奧米鉑(ormiplatin)、歐塔紫杉醇(ortataxel)、吡咯蔥醌(oxantrazole)、雌激素、帕土匹龍(patupilone)、培非司亭(pegfilgrastim)、PCK-3145、培非司亭、PBI-1402、PEG-紫杉醇、PEP-005、P-04、PKC412、P54、PI-88、培利替尼(pelitinib)、培美曲塞(pemetrexed)、噴曲克斯(pentrix)、哌立福新(perifosine)、紫蘇醇(perillyl alcohol)、PG-TXL、PG2、PLX-4032/RO-5185426、PT-100、吡鉑(picoplatin)、丁酸三甲基乙醯基氧基甲酯、匹杉瓊(pixantrone)、苯妥帝爾O(phenoxodiol O)、PKI166、普來曲塞(plevitrexed)、普卡黴素(plicamycin)、多萜醇酸、波弗黴素(porfiromycin)、普賴松(prednisone)、去氫皮質醇、奎那梅德(quinamed)、奎奴普丁(quinupristin)、RAF-265、雷莫司瓊(ramosetron)、豹蛙酶、RDEA-

119/BAY 869766、蝴蝶黴素(rebeccamycin)類似物、雷維米德(revimid)、RG-7167、根瘤菌素(rhizoxin)、rhu-MAb、利塞膦酸鹽(risedronate)、利妥昔單抗、羅非昔布(rofecoxib)、RO-31-7453、RO-5126766、RPR 109881A、柔紅苯脲(rubidazon)、魯比替康(rubitecan)、R-氟比洛芬(R-flurbiprofen)、S-9788、沙柔比星(sabarubicin)、SAHA、沙格司亭(sargramostim)、沙鉑(satraplatin)、SB 408075、SU5416、SU6668、SDX-101、司莫司汀(semustin)、西奧骨化醇(seocalcitol)、SM-11355、SN-38、SN-4071、SR-27897、SR-31747、SRL-172、索拉非尼(sorafenib)、螺鉑(spiroplatin)、鯊胺(squalamine)、環庚烷異羧肟酸、舒癌特(sutent)、T 900607、T 138067、TAS-103、他地那蘭(tacedinaline)、他拉泊芬(talaporfin)、他立喹達(tariquitar)、泰素帝(taxotere)、他普瑞新(taxoprexin)、他紮羅汀(tazarotene)、替加氟(tegafur)、替莫唑胺、替米利芬(tesmilifene)、睪固酮(testosterone)、丙酸睪固酮、替米利芬、四鉑(tetraplatin)、河豚毒素(tetrodotoxin)、替紮他濱(tezacitabine)、沙利度胺(thalidomide)、賽盧克斯(theralux)、四氫吡喃阿黴素(therarubicin)、胸腺他新(thymectacin)、噻唑呋林(tiazofurin)、替匹法尼(tipifarnib)、替拉紮明(tirapazamine)、托拉地新(tocladesine)、拓優得(tomudex)、托瑞莫芬(toremofin)、曲貝替丁(trabectedin)、TransMID-107、反式視網酸、曲妥珠單抗、維A酸、三乙醯基尿苷、曲艾派(triapine)、三甲曲沙(trimetrexate)、TLK-286TXD 258、優柔西丁(urocidin)、戊柔比星(valrubicin)、瓦他拉尼(vatalanib)、長春新鹼、長春氟寧(vinflunine)、維如利金(virulizin)、WX-UK1、維克替比(vectibix)、希羅達(xeloda)、XELOX、XL-281、XL-518/R-7420、YM-511、YM-598、ZD-4190、ZD-6474、ZD-4054、ZD-0473、ZD-6126、ZD-9331、ZDI839、唑來磷酸(zoledronat)及佐舒喹達(zosuquidar)。

適宜製劑包括(例如)錠劑、膠囊、栓劑、溶液(特定而言注射(s.c.、i.v.、i.m.)及輸注用之溶液)、酏劑、乳液或可分散粉末。醫藥活性化合物之含量應在作為整體之組合物之0.1 wt.-%至90 wt.-%、較佳地0.5 wt.-%至50 wt.-%之範圍內，即該量足以達成下文所指定劑量範圍之量。若需要，每天可分若干次給予指定劑量。

可藉由(例如)將活性物質與已知賦形劑混合來獲得適宜錠劑，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；黏合劑，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。錠劑亦可包含一些層。

因此，可藉由用通常用於錠劑塗佈之物質(例如可力酮(collidone)或蟲膠、阿拉伯樹膠、滑石粉、二氧化鈦或糖)塗佈以類似於錠劑之方式產生之核來製備包衣錠劑。為達成延時釋放或防止不相容性，核亦可由許多層組成。類似地，錠劑包衣可由許多層組成以達成延遲釋放，可使用用於錠劑之上述賦形劑。

含有本發明活性物質或其組合之糖漿或酏劑可另外含有甜味劑，例如糖精、賽克拉美(cyclamate)、甘油或糖；及增味劑，例如矯味劑，例如香草醛或柑橘提取物。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，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)。

注射及輸注用之溶液係以常用方式製備，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(例如)若使用水作為稀釋劑，則可視情況使用有機溶劑作為溶合劑或溶解助劑，並可將溶液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藉由(例如)將活

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。

適宜栓劑可藉由(例如)將其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。

可使用之賦形劑包括(例如)水；醫藥上可接受之有機溶劑，例如石蠟(例如，石油餾分)、植物油(例如，花生油或芝麻油)、單官能或多官能醇(例如，乙醇或甘油)；載劑，例如天然礦物粉末(例如，高嶺土、黏土、滑石粉、白堊)、合成礦物粉末(例如，高度分散之矽酸及矽酸鹽)、糖(例如，蔗糖、乳糖及葡萄糖)、乳化劑(例如，木質素、亞硫酸鹽廢液、甲基纖維素、澱粉及聚乙烯吡咯啉酮)及潤滑劑(例如，硬脂酸鎂、滑石粉、硬脂酸及月桂基硫酸鈉)。

藉由常用方法、較佳地藉由經口或經皮途徑、最佳地藉由經口途徑投與製劑。對於經口投與而言，錠劑除上述載劑外當然亦可含有諸如檸檬酸鈉、碳酸鈣及磷酸二鈣等添加劑以及諸如澱粉(較佳馬鈴薯澱粉)、明膠及諸如此類等各種添加劑。此外，諸如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石粉等潤滑劑可同時用於製錠製程。在水性懸浮液之情形下，除上述賦形劑以外，活性物質亦可與各種增味劑或著色劑組合。

對於非經腸用途而言，可使用活性物質與適宜液體載劑之溶液。

然而，視體重、投與途徑、個體對藥物之反應、其調配物之性質及藥物投與時間或間隔而定，有時可能需要偏離指定量。因此，在一些情形下，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超出上限。當大量投與時，可適當地將其分成許多較小劑量在一天中不同時間投與。

以下調配物實例闡釋本發明而非限制其範圍：

5

醫藥調配物之實例：

A) 錠劑	每粒錠劑
式(I)活性物質	100 mg
乳糖	140 mg
玉米澱粉	240 mg
聚乙烯吡咯啉酮	15 mg
硬脂酸鎂	5 mg
	500 mg

將細緻研磨之活性物質、乳糖及一些玉米澱粉混合在一起。使該混合物篩分，然後用聚乙烯吡咯啉酮之水溶液進行潤濕，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篩分並混合在一起。將混合物壓製以形成適宜形狀及大小之錠劑。

B) 錠劑	每粒錠劑
式(I)活性物質	80 mg
乳糖	55 mg
玉米澱粉	190 mg
微晶纖維素	35 mg
聚乙烯吡咯啉酮	15 mg
羧甲基澱粉鈉	23 mg
硬脂酸鎂	2 mg
	400 mg

將細緻研磨之活性物質、一些玉米澱粉、乳糖、微晶纖維素及聚乙烯吡咯啉酮混合在一起，將混合物篩分並與剩餘玉米澱粉及水一起處理以形成顆粒，乾燥並篩分該顆粒。添加羧甲基澱粉鈉及硬脂酸

鎂並加以混合，並將混合物壓製以形成適宜大小之錠劑。

C) 安瓿溶液

式(I)活性物質 50 mg

氯化鈉 50 mg

注射用水 5 mL

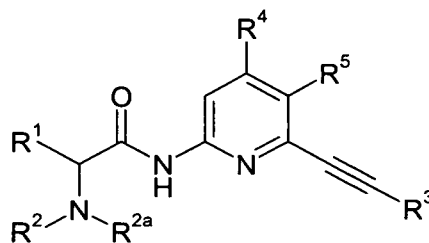
將活性物質溶解於水中，其pH為水自身的pH或視需要為pH 5.5至6.5，並添加氯化鈉以使溶液具有等滲性。過濾所獲得溶液以去除致熱源並將濾液在無菌條件下轉移至安瓿中，然後將其滅菌並藉由融化密封。安瓿含有5 mg、25 mg及50 mg活性物質。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物，



(I)

其中，

R¹係選自-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃鹵代烷基及-H；

R²係選自-C₁₋₃烷基或-H；

R^{2a}係選自-C₁₋₃烷基或-H；

R³係選自苯基及5員至12員雜芳基，該基團中之每一者均可視情況且獨立地經一或多個獨立地選自R⁶之基團取代，或

R³係8員至12員芳香族雜環基，該基團中之每一者均可視情況且獨立地經一或多個獨立地選自=O及R⁶之基團取代；

R⁴係選自苯基及5員至12員雜芳基，該基團中之每一者均可視情況經一或多個獨立地選自R⁷之基團取代，或

R⁴係8員至12員芳香族雜環基，該基團中之每一者均可視情況經一或多個獨立地選自=O及R⁷之基團取代；

R⁵係選自-H、鹵素、-O-C₁₋₃烷基及5員至6員雜芳基；

R⁶係選自鹵素、-C₁₋₃烷基、-O-C₁₋₃烷基、氰基、5員至6員雜芳基，其中該雜芳基可視情況經-C₁₋₃烷基、-O-C₁₋₃烷基或鹵素取代；

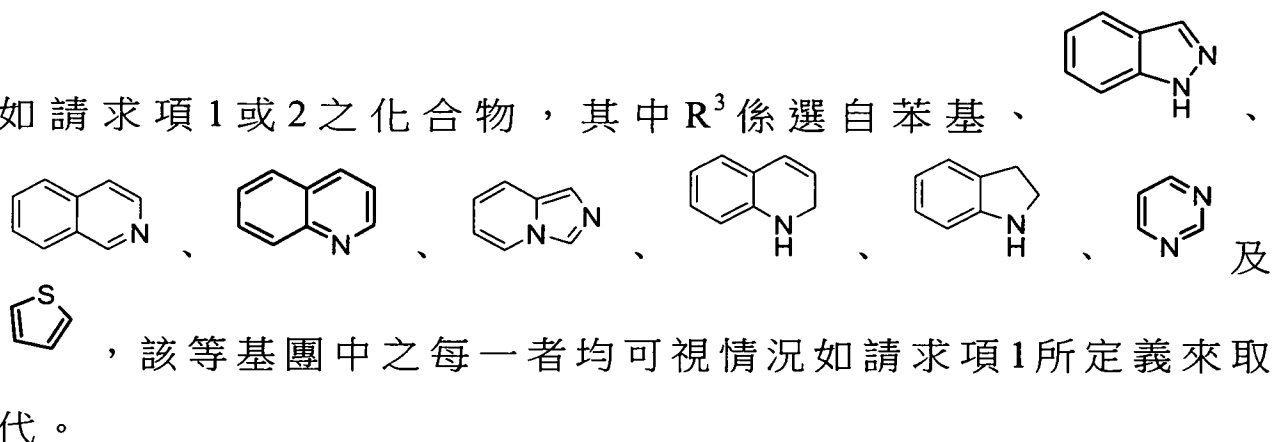
R⁷係選自鹵素、-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃鹵代烷基及-O-C₁₋₃烷基或氰基；

其中該等式(I)化合物可視情況以鹽之形式存在。

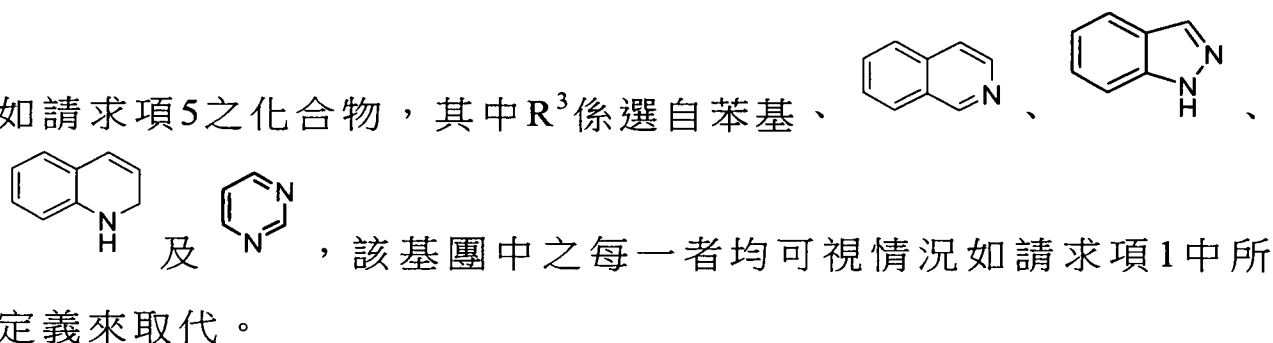
5

2. 如請求項1之化合物，其中 R^1 係-CH₃或-CH₂CH₃。
3. 如請求項1或2之化合物，其中 R^2 係-CH₃或-CH₂CH₃。
4. 如請求項1或2之化合物，其中 R^{2a} 係-H。

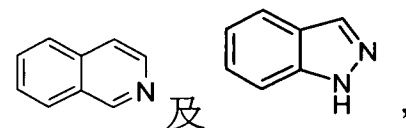
5. 如請求項1或2之化合物，其中 R^3 係選自苯基、



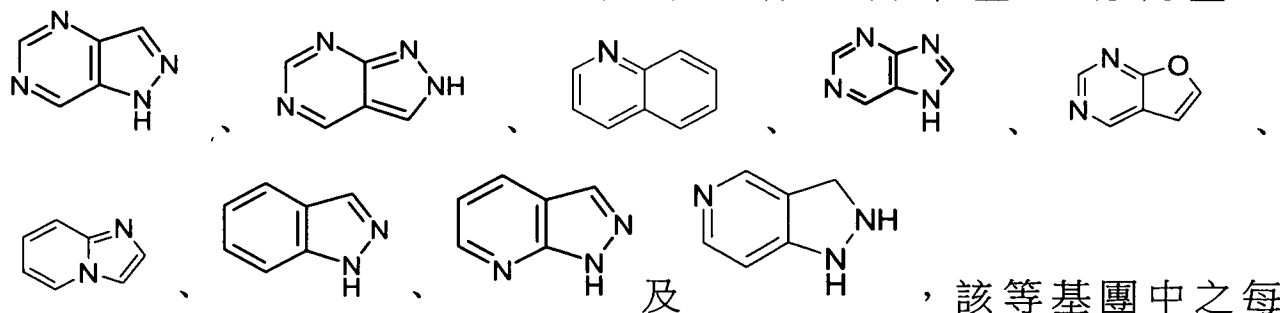
6. 如請求項5之化合物，其中 R^3 係選自苯基、



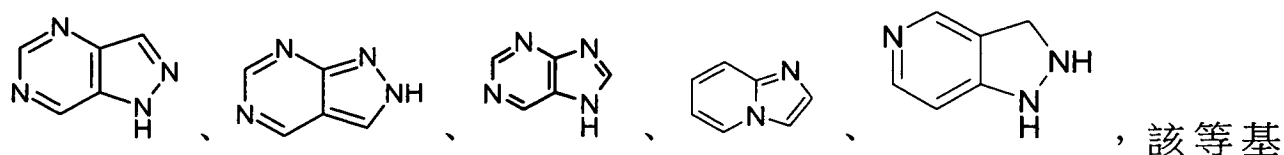
7. 如請求項6之化合物，其中 R^3 係選自苯基、



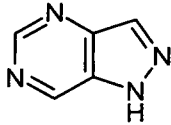
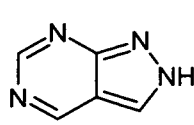
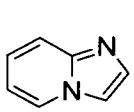
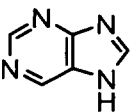
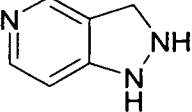
8. 如請求項1或2之化合物，其中 R^4 係選自苯基、吡啶基、

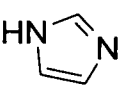


9. 如請求項1或2之化合物，其中 R^4 係選自苯基、吡啶基、

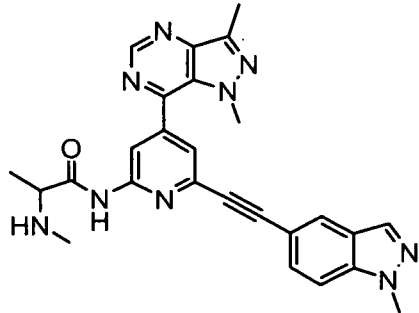
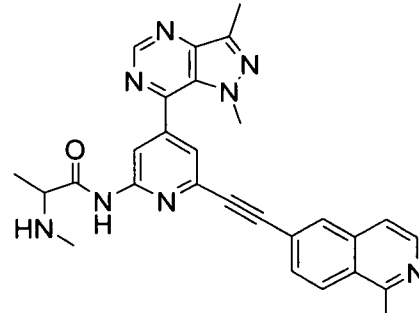
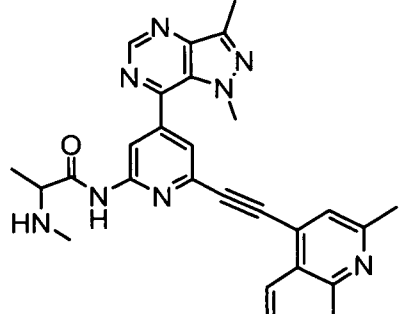
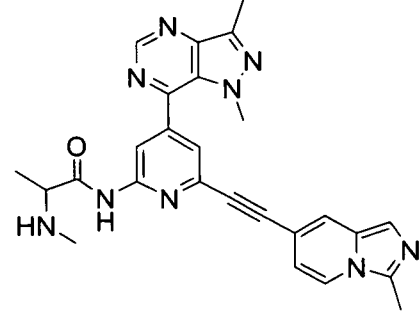


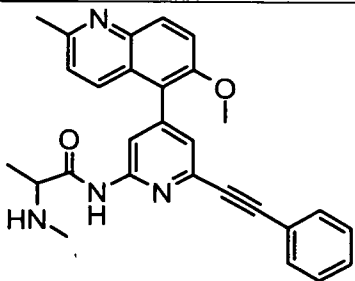
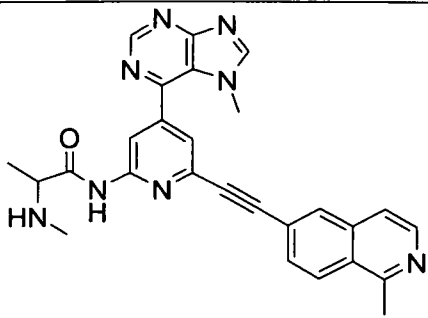
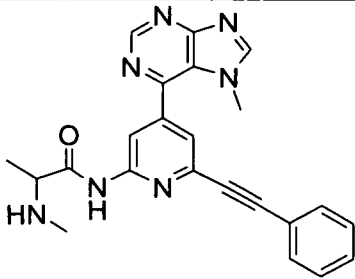
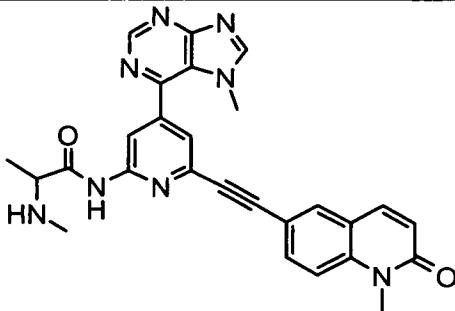
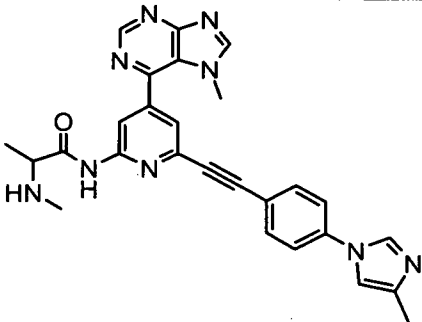
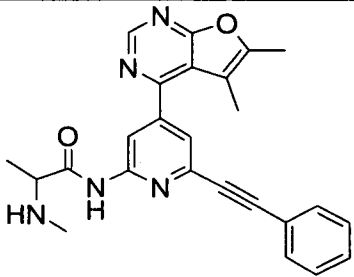
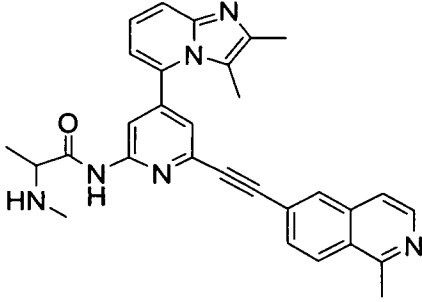
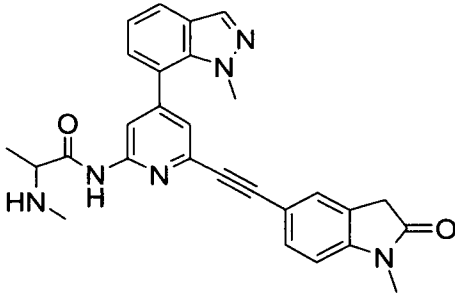
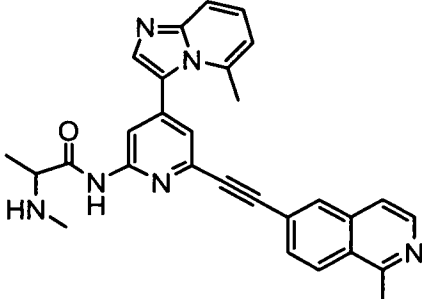
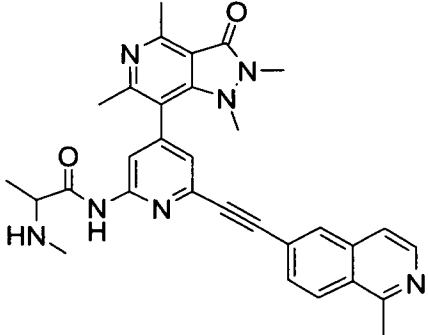
團中之每一者均可視情況且獨立地如請求項1中所定義來取代。

10. 如請求項1或2之化合物，其中R⁴係選自 、、、 及 ，該等基團中之每一者均可視情況且獨立地如請求項1中所定義來取代。

11. 如請求項1或2之化合物，其中R⁵係選自 -H、-Cl、-O-CH₃及嘧啶基。
12. 如請求項11之化合物，其中R⁵係-H。
13. 如請求項1或2之化合物，其中R³係經=O或R⁶取代，其中R⁶係選自 -F、-CH₃及-O-CH₃、，該咪唑可視情況經-CH₃取代。
14. 如請求項1或2之化合物，其中R⁴係經=O或R⁷取代，其中R⁷係選自 -F、-CH₃及-O-CH₃。

15. 如請求項1之化合物，其選自

實例編號	結構	實例編號	結構
1		2	
3		4	

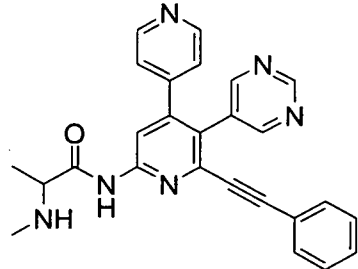
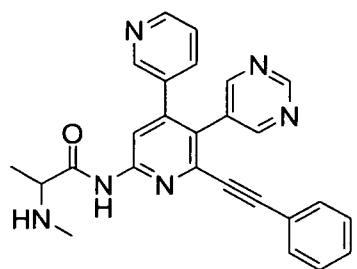
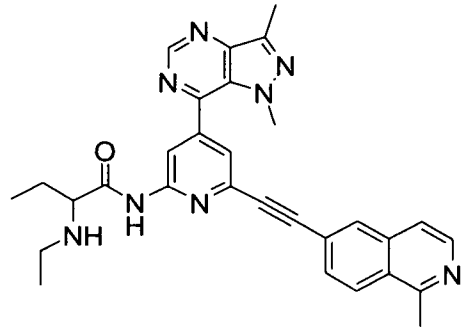
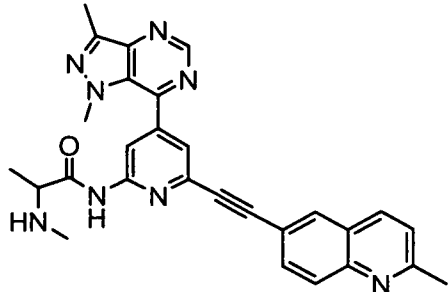
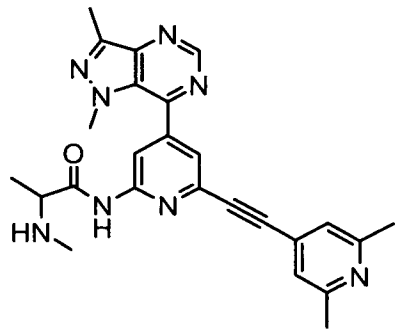
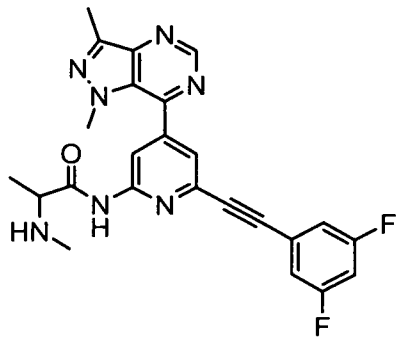
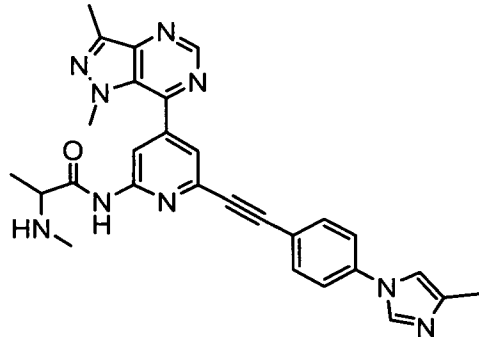
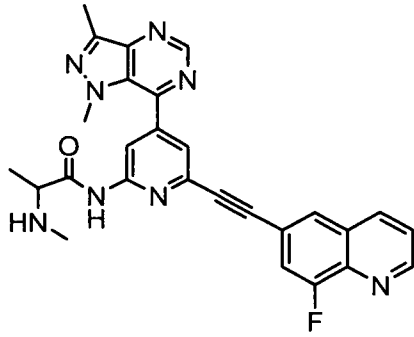
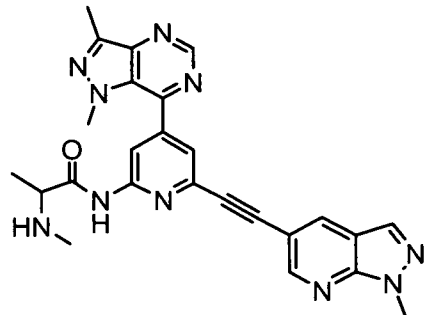
實例編號	結構	實例編號	結構
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	



實例編號	結構	實例編號	結構
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

實例編號	結構	實例編號	結構
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	



實例編號	結構	實例編號	結構
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43			

其中該化合物可視情況以鹽之形式存在。

16. 一種如請求項1至15中任一項之式(I)化合物或其醫藥上可接受之

5

鹽之用途，其用於製造用以治療及/或預防癌症之藥品。

17. 一種醫藥製劑，其包含作為活性物質之一或多種如請求項1至15中任一項之式(I)化合物視情況與習用賦形劑及/或載劑之組合。
18. 一種醫藥製劑，其包含如請求項1至15中任一項之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽中之一者及至少一種不同於式(I)之其他細胞抑制或細胞毒性活性物質。
19. 一種如請求項1至15中任一項之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造藥品。