

公告本

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：96123840

※ 申請日期：96.6.29

※IPC 分類：~~C07D~~A61K
C07D 401/12(2006.01) 31/44(2006.01)
C07D 403/06(2006.01) 31/44(2006.01)
C07D 403/14(2006.01) A61P 35/00(2006.01)
C07D 403/68(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

使用增加P53活性之經取代哌啶之方法

METHOD OF USING SUBSTITUTED PIPERIDINES THAT INCREASE P53 ACTIVITY

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商美國先靈大藥廠
SCHERING CORPORATION

代表人：(中文/英文)

艾德華 H 梅哲
MAZER, EDWARD H.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路2000號
2000 GALLOPING HILL ROAD KENILWORTH, NEW JERSEY 07033-0530, U. S. A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 5 人)**姓 名：(中文/英文)**

1. 王永霖
WANG, YAOLIN
2. 章魯明
ZHANG, RUMIN
3. 馬耀
MA, YAO
4. 布萊安 R 萊惠
LAHUE, BRIAN R.
5. 吉拉德 W 奇普二世
SHIPPS, GERALD W. JR.

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 中華人民共和國 P.R.C.
4. 美國 U.S.A.
5. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年06月30日；60/818,128

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於作為人類雙微體2("HDM2")蛋白抑制劑、調控劑或調節劑之化合物的用途；含有該等化合物之醫藥組合物之用途；及使用該等化合物及該等組合物治療諸如癌症、涉及異常細胞增殖之疾病、與HDM2相關之疾病或與不當P53活性相關之疾病的治療方法。

【先前技術】

腫瘤抑制基因蛋白P53藉由調控負責DNA修復、細胞週期及生長停滯與細胞凋亡之不同基因陣列的表現而對維持細胞中基因組之完整性起到重要作用 [May 等人，*Oncogene* 18 (53) (1999)第7621-7636頁；Oren, *Cell Death Differ.* 10 (4) (2003)第431-442頁；Hall及Peters, *Adv. Cancer Res.*, 68: (1996)第67-108頁；Hainaut 等人，*Nucleic Acid Res.*, 25: (1997)第151-157頁；Sherr, *Cancer Res.*, 60: (2000)第3689-95頁]。細胞對致癌脅迫信號 (oncogenic stress signal)起反應而觸發P53轉錄因子，從而活化細胞週期調控中所涉及之基因，藉此起始細胞凋亡或細胞週期停滯。細胞凋亡有助於受損細胞自有機體中去除，而細胞週期停滯使得受損細胞能夠修復基因損壞 [Ko 等人，*Genes & Devel.* 10: (1996)第1054-1072頁；Levine, *Cell* 88: (1997)第323-331頁中評論]。P53安全保障功能之損失易於使受損細胞發展成癌狀態。小鼠體內失活之P53始終會導致異常高之腫瘤發生率 [Donehower 等人，

Nature, 356: (1992)第 215-221 頁]。

P53 轉錄因子促進多種細胞週期調控基因之表現，包括其自身之負調控劑，即編碼小鼠雙微體 2(Mdm2)蛋白之基因 [Chene, **Nature Reviews Cancer** 3: (2003)第 102-109 頁； Momand, **Gene** 242 (1-2): (2000)第 15-29 頁； Zheleva 等人 **Mini. Rev. Med. Chem.** 3 (3): (2003)第 257-270 頁]。Mdm2 蛋白(對於人類稱為 HDM2)以自體調控之方式起到下調 P53 活性之作用 [Wu 等人, **Genes Dev.**, 7: (1993)第 1126-1132 頁； Bairak 等人, **EMBO J**, 12: (1993)第 461-468 頁]。在無致癌脅迫信號之情況下(亦即，在正常細胞條件下)，Mdm2 蛋白起到維持低程度 P53 活性之作用 [Wu 等人, **Genes Dev.**, 7: (1993)第 1126-1132 頁； Barak 等人, **EMBO J**, 12: (1993)第 461-468 頁]。然而，回應於細胞 DNA 損壞或在細胞脅迫下，P53 活性會增加，從而藉由誘導細胞週期及生長停滯或細胞凋亡而協助防止永久受損細胞純系之繁殖。

對 P53 功能之調控依賴於此 P53-Mdm2 自體調控系統中兩組份之間的適當平衡。事實上，此平衡似乎對於細胞存活至關重要。Mdm2 起到下調 P53 活性之作用存在至少三種途徑。第一，Mdm2 可與 P53 之 N 末端轉錄活化域結合以阻斷 P53 反應基因之表現 [Kussie 等人, **Science**, 274: (1996)第 948-953 頁； Oliner 等人, **Nature**, 362: (1993)第 857-860 頁； Momand 等人, **Cell**, 69: (1992)第 1237-1245 頁]。第二，Mdm2 使 P53 由細胞核穿梭至細胞質，從而有助於 P53

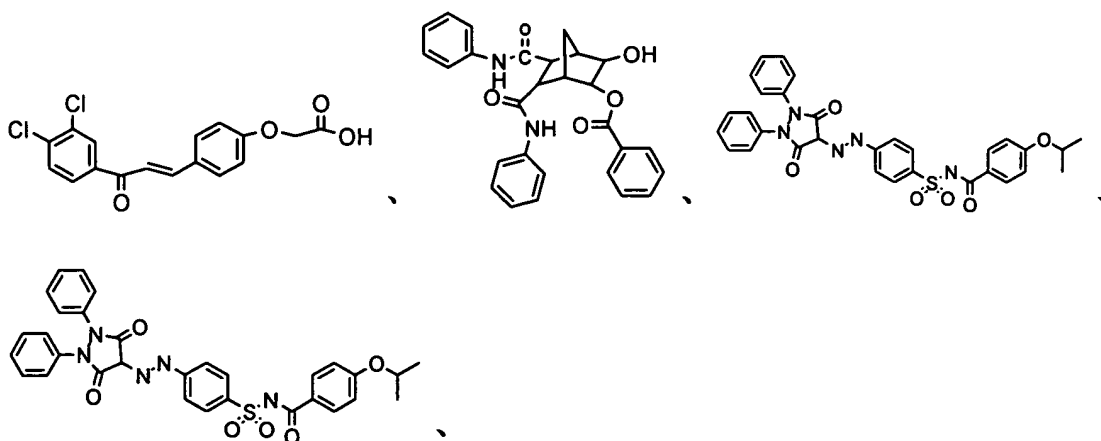
之蛋白水解降解 [Roth 等人, **EMBO J**, 17: (1998) 第 554-564 頁 ; Freedman 等人, **Mol Cell Biol**, 18: (1998) 第 7288-7293 頁 ; Tao 及 Levine, **Proc. Natl. Acad. Sci.** 96: (1999) 第 3077-3080 頁]。最後, Mdm2 具有使泛素與 P53 接合以在泛素依賴性 26S 蛋白體路徑內降解的內在 E3 連接酶活性 [Honda 等人, **FEBS Lett**, 420: (1997) 第 25-27 頁 ; Yasuda, **Oncogene** 19: (2000) 第 1473-1476 頁]。因此, Mdm2 藉由與細胞核內之 P53 結合而妨礙 P53 轉錄因子促進其目標基因表現的能力。減弱 P53-Mdm2 自體調控系統可對細胞穩定具有關鍵作用。一直以來, 已報導 Mdm2 之過度表現與腫瘤形成之間的相關性 [Chene, **Nature** 3: (2003) 第 102-109 頁]。在許多類型之人類腫瘤中發現野生型 P53 之功能失活。藉由抗 MDM2 療法恢復腫瘤細胞中 P53 之功能將導致腫瘤增殖減緩且刺激細胞凋亡。故當前對鑑別阻滯 MDM2 與 P53 相互作用之能力的新型抗癌劑作出的實質努力亦在意料之中 [Chene, **Nature** 3: (2003) 第 102-109 頁]。已證實抗體、肽及反義寡核苷酸將破壞 P53-Mdm2 之相互作用, 此會將 P53 自 Mdm2 之負控制中釋放, 導致 P53 路徑活化, 從而允許生長停滯及/或細胞凋亡之正常信號發揮作用, 此將提供一種治療癌症及以異常細胞增殖為特徵之其他疾病的潛在治療方法。[例如參見 Blaydes 等人, **Oncogene** 14: (1997) 第 1859-1868 頁 ; Bottger 等人, **Oncogene** 13 (10): (1996) 第 2141-2147 頁]。

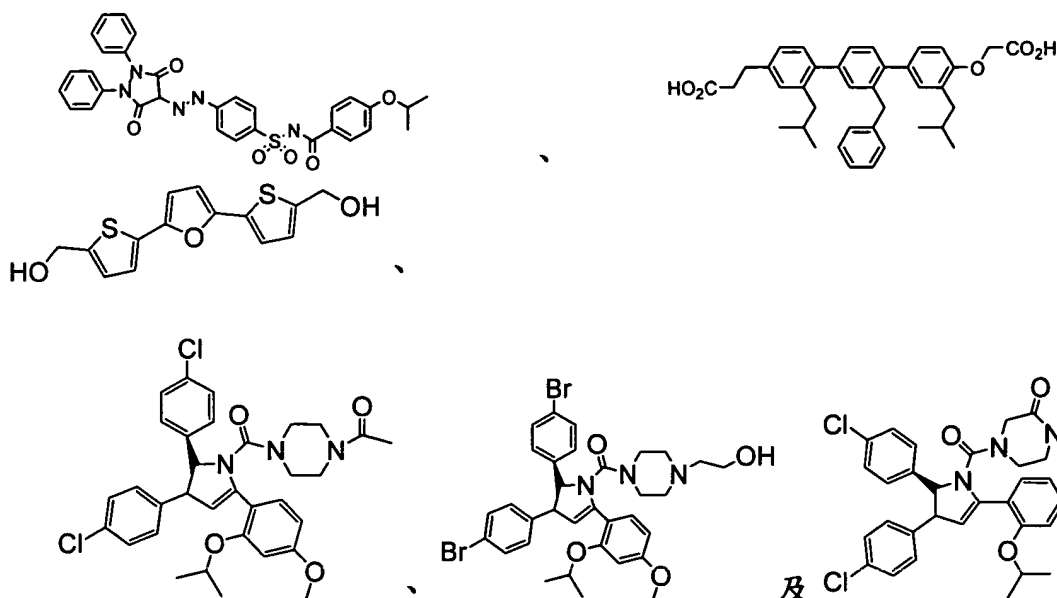
美國公開案第 2005/0037383 A1 號中描述經修飾之可溶

性HDM2蛋白；編碼此HDM2蛋白之核酸；適於X射線結晶分析之此蛋白之晶體；該等蛋白及該等晶體用於鑑別、選擇或設計可用作抗癌劑之化合物的用途；及與經修飾HDM2結合之部分化合物本身(Schering-Plough Corp.)。

已描述據信將拮抗P53-Mdm2相互作用之小分子。WO 00/15657(Zeneca Limited)描述作為Mdm2與P53之間相互作用之抑制劑的哌嗪-4-苯基衍生物。Grasberger等人(*J. Med. Chem.*, 48 (2005)第909-912頁)(Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development L.L. C.)描述有關作為活化細胞中P53之HDM2拮抗劑之苯并二氮呋二酮的發現及共晶體結構。Galatin等人(*J. Med. Chem.* 47 (2004)第4163-4165頁)描述P53-Mdm2相互作用之非肽磺醯胺抑制劑及mdm2過度表現之細胞中P53依賴性轉錄的活化劑。

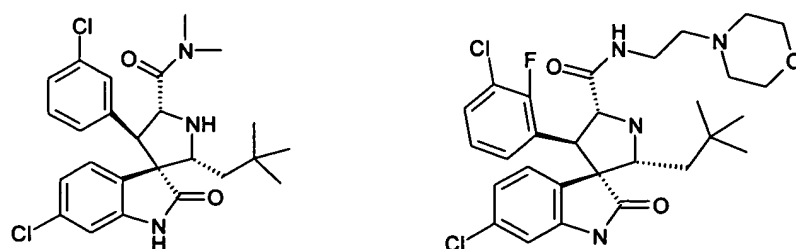
Vassilev(*J. Med. Chem. (Perspective)*第48卷，第14期，(2005)第1-8頁)(Hoffmann-LaRoche Inc.)描述腫瘤學應用中之若干小分子P53活化劑，包括下式：





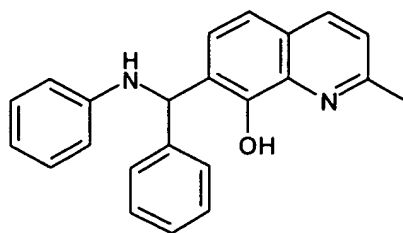
上文所列之前四種化合物亦於 Totouhi 等人 (*Current Topics in Medicinal Chemistry* 第 3 卷, 第 2 期 (2005) 第 159-166 頁, 第 161 處) (Hoffmann La Roche Inc.) 中進行描述。上文所列之後三種化合物亦已於 Vassilev 等人 (*Science* 第 303 卷 (2004): 第 844-848 頁) (Hoffmann La Roche Inc.) 中進行描述且其與白血病活性之關聯已於 Kojima 等人 (*Blood*, 第 108 卷, 第 9 期 (2005 年 11 月) 第 3150-3159 頁) 中進行研究。

Ding 等人 (*J. Am. Chem. Soc.* 第 127 卷 (2005): 10130-10131) 及 (*J. Med. Chem.* 第 49 卷 (2006): 3432-3435) 中描述作為 Mdm2-P53 抑制劑之若干螺-羧基吲哚化合物。



Lu 等人 (*J. Med. Chem.* 第 49 卷 (2006): 3759-3762) 中描述作為 MDM2-P53 相互作用之小分子抑制劑的 7-[苯胺基(苯

基)甲基]-2-甲基-8-喹啉醇。



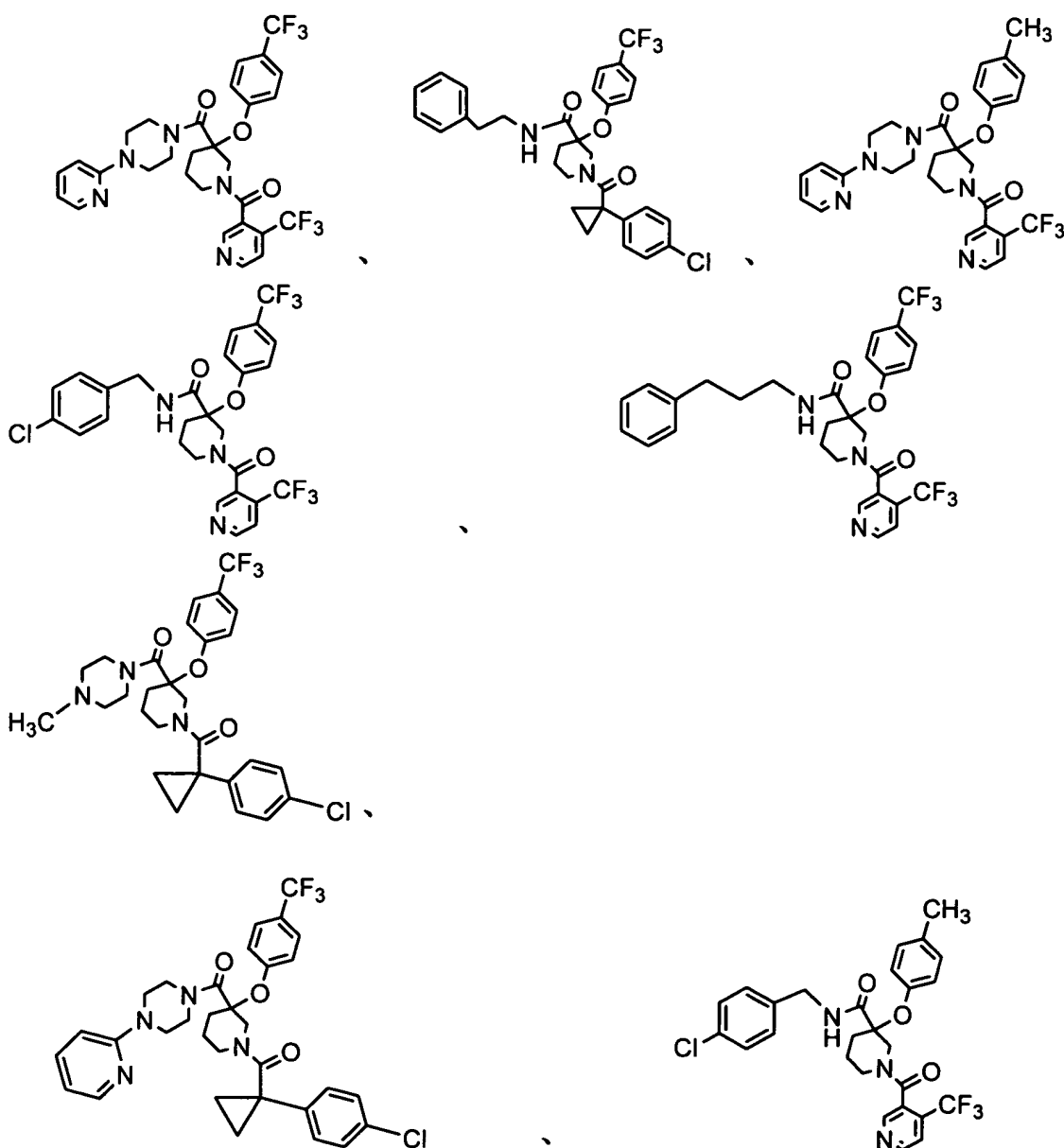
Chène(*Molecular Cancer Research* 第2卷：(2006年1月)第20-28頁)中描述藉由靶向蛋白質-蛋白質界面而對P53-Mdm2相互作用進行抑制。美國公開案第2004/0259867 A1號及第2004/0259884 A1號中描述順式咪唑(Hoffmann La Roche Inc.)且WO2005/110996A1及WO 03/051359中描述順式咪唑啉(Hoffmann La Roche Inc.)，其作為抑制Mdm2與P53樣肽相互作用從而導致抗增殖作用的化合物。WO 2004/080460 A1描述作為Mdm2-P53抑制劑用於治療癌症之經取代哌啶化合物(Hoffmann La Roche Inc.)。EP 0947494 A1描述苯氧基乙酸衍生物及苯氧基甲基四唑，其充當Mdm2之拮抗劑且干擾Mdm2與P53之間的蛋白質-蛋白質相互作用，從而導致抗腫瘤特性(Hoffmann La Roche Inc.)。Duncan等人，*J. Am. Chem. Soc.* **123** (4): (2001)第554-560頁中描述來自鐮刀菌(*Fusarium Sp.*)之p-53-Mdm2拮抗劑複雜環肽(chlorofusin)。Stoll等人，*Biochemistry* **40** (2) (2001)第336-344頁中描述拮抗人類致癌蛋白Mdm2與P53之間相互作用的查爾酮(chalcone)衍生物。

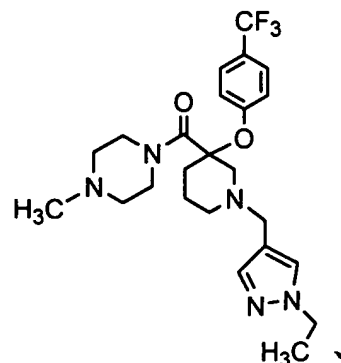
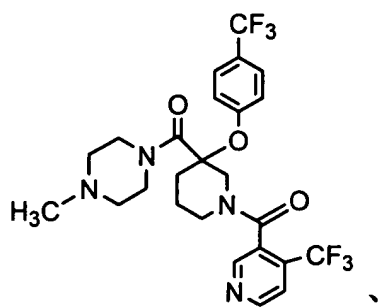
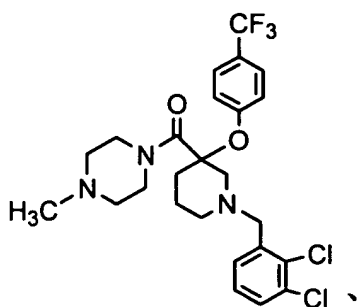
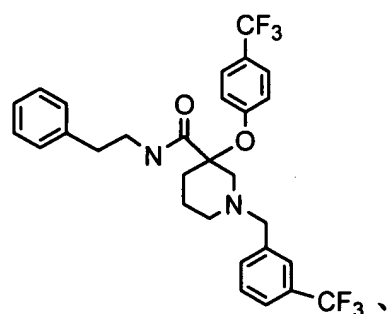
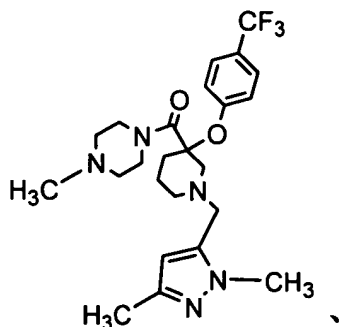
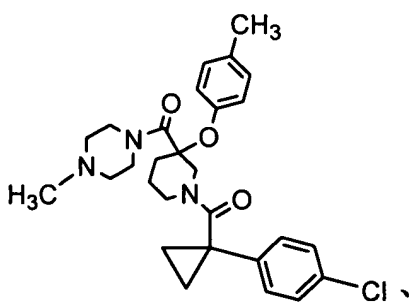
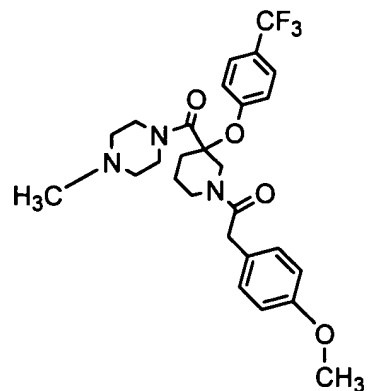
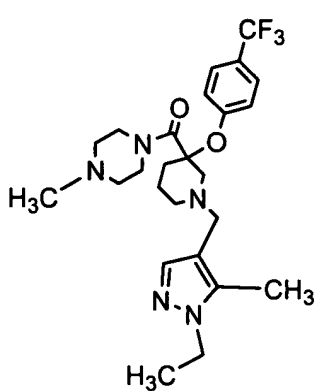
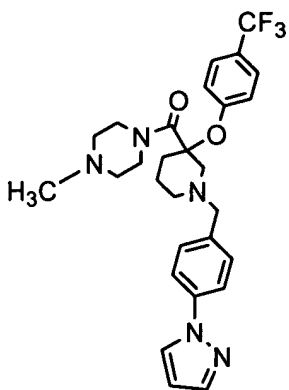
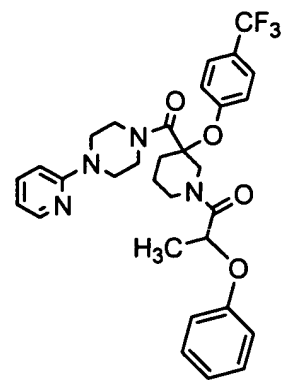
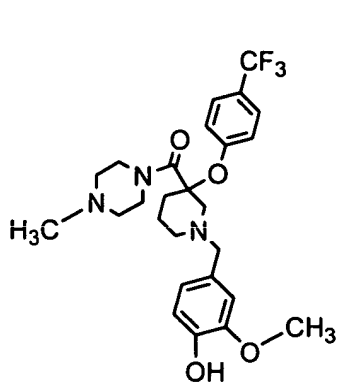
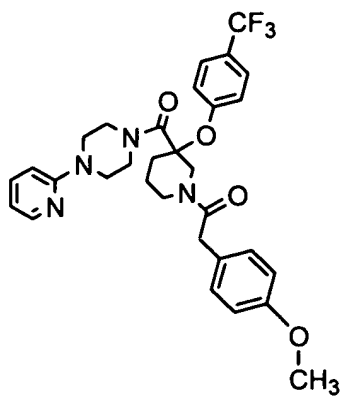
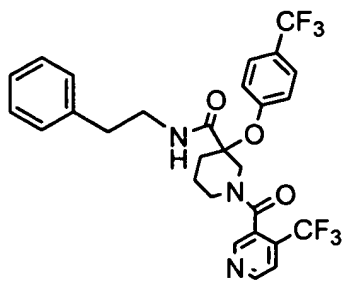
需要HDM2或MDM2蛋白之有效抑制劑，以便治療或預防癌症、與細胞增殖相關之其他疾病病況、與HDM2相關

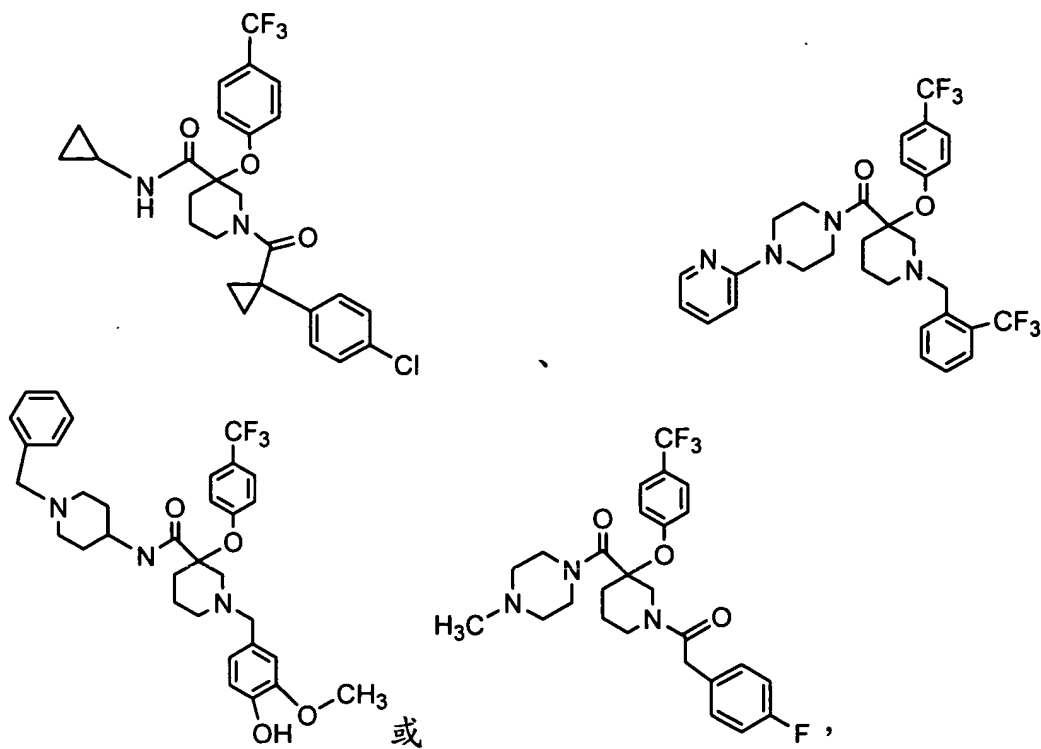
之疾病或由不當P53活性引起之疾病。本申請案揭示具有抑制或拮抗HDM2-P53及Mdm2-P53相互作用及/或活化細胞中之P53蛋白之效能的化合物。先前尚未揭示此等化合物之HDM2-P53及Mdm2-P53抑制活性。

【發明內容】

本發明提供一種抑制HDM2蛋白之方法，其包含向需要此抑制之患者投與治療有效量之至少一種具有以下化學結構之化合物：







或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前藥。

【實施方式】

在一實施例中，本發明提供一種抑制HDM2蛋白之方法，其包含向需要此抑制之患者投與治療上可接受量之至少一種具有上述化學結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前藥。

在另一實施例中，本發明揭示一種治療一或多種與HDM2相關之疾病的方法，其包含向需要此治療之患者投與治療有效量之至少一種上述化合物。

在另一實施例中，本發明揭示一種治療一或多種與P53相關之疾病的方法，其包含向需要此治療之患者投與治療有效量之至少一種上述化合物。

在另一實施例中，本發明揭示一種治療一或多種與可與P53蛋白相互作用之HDM2蛋白相關之疾病的方法，其包含

向需要此治療之患者投與治療有效量之至少一種上述化合物。

在另一實施例中，本發明提供一種治療一或多種與HDM2相關之疾病的方法，其包含向需要此治療之哺乳動物投與下列各物：

一定量之第一化合物，其中該第一化合物係選自由上述化合物組成之群；

及

一定量之至少一種第二化合物，其中該第二化合物為與第一化合物不同的抗癌劑；

其中該等量之該第一化合物與該第二化合物產生治療作用。

在另一實施例中，本發明揭示一種治療一或多種與P53蛋白相關之疾病的方法，其包含向需要此治療之哺乳動物投與下列各物：

一定量之第一化合物，其中該第一化合物係選自由上述化合物組成之群；

及

一定量之至少一種第二化合物，其中該第二化合物為與第一化合物不同的抗癌劑；

其中該等量之該第一化合物與該第二化合物產生治療作用。

在另一實施例中，本發明提供一種治療一或多種與可與P53蛋白相互作用之HDM2蛋白相關之疾病的方法，其包含

向需要此治療之哺乳動物投與下列各物：

一定量之第一化合物，其中該第一化合物係選自由上述化合物組成之群；

及

一定量之至少一種第二化合物，其中該第二化合物為與第一化合物不同的抗癌劑；

其中該等量之該第一化合物與該第二化合物產生治療作用。

在另一實施例中，本發明揭示一種治療選自由以下疾病組成之群之疾病的方法：

癌瘤，包括(但不限於)膀胱癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、子宮內膜癌、腎癌、肝癌、肺癌、頭頸癌、食道癌、膽囊癌、宮頸癌、胰腺癌、前列腺癌、喉癌、卵巢癌、胃癌、子宮癌、肉瘤及甲狀腺癌；

造血淋巴系統腫瘤，包括白血病、急性淋巴球性白血病、慢性淋巴球性白血病、急性淋巴母細胞白血病、B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤(Hodgkins lymphoma)、非霍奇金淋巴瘤、毛細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、骨髓瘤及伯基特氏淋巴瘤(Burkett's lymphoma)；

造血骨髓系統腫瘤，包括急性及慢性髓細胞性白血病、骨髓發育不良症候群及前髓細胞性白血病；

間葉細胞起源之腫瘤，包括纖維肉瘤及橫紋肌肉瘤；

中樞神經系統及周圍神經系統之腫瘤，包括星形細胞瘤、神經母細胞瘤、神經膠質瘤及神經鞘瘤；及

其他腫瘤，包括黑素瘤、皮膚(非黑素瘤)癌、間皮瘤(細胞)、精原細胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、著色性乾皮病、角化棘皮瘤、甲狀腺濾泡狀癌及卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)。

在另一實施例中，本發明之方法另外包含放射療法、手術、化學療法、生物療法、激素療法、光動力學療法或骨髓移植。

在另一實施例中，本發明提供一種治療方法，其中上文所述之抗癌劑係選自由以下各物組成之群：細胞生長抑制劑、細胞毒性劑、對抗癌症及贅生性疾病之靶向治療劑(小分子、生物製劑、siRNA及微小RNA)：

抗代謝物，諸如甲胺喋呤(methotrexate)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、吉西他濱(gemcitabine)、氟達拉濱(fludarabine)、卡培他濱(capecitabine)；

烷基化劑，諸如替莫唑胺(temozolomide)、環磷醯胺(cyclophosphamide)；

與DNA相互作用及破壞DNA之藥劑，諸如順鉑(cisplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、多柔比星(doxorubicin)；

電離輻射，諸如放射療法；

拓撲異構酶II抑制劑，諸如依託泊苷(etoposide)、多柔比星；

拓撲異構酶I抑制劑，諸如伊立替康(irinotecan)、拓撲替康(topotecan)；

微管蛋白相互作用劑，諸如紫杉醇 (paclitaxel)、多烯紫杉醇 (docetaxel)、阿布拉生 (Abraxane)、艾普塞隆 (epothilone)；

驅動蛋白紡錘體蛋白抑制劑；

紡錘體檢查點抑制劑；

聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑；

基質金屬蛋白酶(MMP)抑制劑；

蛋白酶抑制劑，諸如組織蛋白酶D及組織蛋白酶K抑制劑；

蛋白體或泛素化抑制劑，諸如硼替佐米 (bortezomib)；

用於恢復突變型P53之野生型P53活性之突變型P53活化劑；

腺病毒-P53；

Bcl-2抑制劑，諸如ABT-263；

熱休克蛋白(HSP)調節劑，諸如格爾德黴素 (geldanamycin) 及17-AAG；

組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑，諸如伏立諾他 (vorinostat, SAHA)；

性激素調節劑；

抗雌激素，諸如他莫昔芬 (tamoxifen)、氟維司群 (fulvestrant)，

選擇性雌激素受體調節劑 (SERM)，諸如雷洛昔芬 (raloxifene)，

抗雄激素，諸如比卡魯胺 (bicalutamide)、氟他胺

(flutamide) ,

LHRH促效劑，諸如柳培林(leuprolide) ,

5 α -還原酶抑制劑，諸如非那雄胺(finasteride) ,

細胞色素P450 C17裂解酶(CYP450c17)抑制劑，諸如阿比特龍(Abiraterone) ,

芳香酶抑制劑，諸如雷曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole)、依西美坦(exemestane) ;

EGFR激酶抑制劑，諸如吉非替尼(gefitinib)、埃羅替尼(erlotinib)、拉普替尼(lapatinib) ;

雙重erbB1及erbB2抑制劑，諸如拉帕替尼(Lapatinib) ;

多目標激酶(絲胺酸/蘇胺酸及/或酪胺酸激酶)抑制劑：

ABL激酶抑制劑，伊馬替尼(imatinib)及尼勒替尼(nilotinib)、達沙替尼(dasatinib) ,

VEGFR-1、VEGFR-2、PDGFR、KDR、FLT、c-Kit、Tie2、Raf、MEK及ERK抑制劑，諸如舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)、凡德他尼(Vandetanib)、帕佐帕尼(pazopanib)、阿西替尼(Axitinib)、PTK787 ,

Polo樣激酶抑制劑 ,

Aurora激酶抑制劑 ,

JAK抑制劑 ,

c-MET激酶抑制劑 ,

週期素依賴性激酶抑制劑，諸如CDK1及CDK2抑制劑SCH 727965 ,

PI3K抑制劑，

mTOR抑制劑，諸如雷帕黴素(Rapamycin)、替米西羅莫司(Temsirolimus)及RAD001；

及其他抗癌劑(亦稱為抗腫瘤劑)，其包括(但不限於)ara-C、阿黴素(adriamycin)、環磷醯胺(cytoxan)、卡鉍(Carboplatin)、尿嘧啶氮芥(Uracil mustard)、克美辛(Clormethine)、佛斯米德(Ifosfamide)、美法倫(Melphalan)、苯丁酸氮芥(Chlorambucil)、哌泊溴烷(Pipobroman)、三伸乙基蜜胺(Triethylenemelamine)、三伸乙基硫代磷胺(Triethylenethiophosphoramine)、白消安(Busulfan)、卡莫司汀(Carmustine)、洛莫司汀(Lomustine)、鏈佐星(Streptozocin)、達卡巴嗪(Dacarbazine)、氟尿苷(Floxuridine)、阿糖胞苷(Cytarabine)、6-巯嘌呤(6-Mercaptopurine)、6-硫鳥嘌呤(6-Thioguanine)、磷酸氟達拉濱(Fludarabine phosphate)、噴司他丁(Pentostatine)、長春鹼(Vinblastine)、長春新鹼(Vincristine)、長春地辛(Vindesine)、長春瑞賓(Vinorelbine)、諾維本(Navelbine)、博來黴素(Bleomycin)、放線菌素D(Dactinomycin)、道諾黴素(Daunorubicin)、多柔比星、表柔比星(Epirubicin)、替尼泊苷(teniposide)、阿糖胞苷、培美曲塞(pemetrexed)、伊達比星(Idarubicin)、米拉黴素(Mithramycin)、脫氧助間型黴素(Deoxycorformycin)、絲裂黴素C(Mitomycin-C)、L-天冬醯胺酶(L-Asparaginase)、替尼泊苷 17 α -炔雌醇

(Teniposide 17 α -Ethinylestradiol) 、 己 烯 雌 酚 (Diethylstilbestrol) 、 睪 酮 (Testosterone) 、 潑 尼 松 (Prednisone) 、 氟 甲 睪 酮 (Fluoxymesterone) 、 屈 他 雄 酮 丙 酸 酯 (Dromostanolone propionate) 、 睪 內 酯 (Testolactone) 、 乙 酸 甲 地 孕 酮 (Megestrolacetate) 、 甲 潑 尼 龍 (Methylprednisolone) 、 甲 基 睪 酮 (Methyltestosterone) 、 潑 尼 松 龍 (Prednisolone) 、 曲 安 西 龍 (Triamcinolone) 、 氯 烯 雌 醚 (Chlorotrianisene) 、 羥 孕 酮 (Hydroxyprogesterone) 、 胺 魯 米 特 (Aminoglutethimide) 、 雌 莫 司 汀 (Estramustine) 、 氟 他 胺 (Flutamide) 、 乙 酸 甲 羥 孕 酮 (Medroxyprogesteroneacetate) 、 托 瑞 米 芬 (Toremifene) 、 戈 舍 瑞 林 (goserelin) 、 卡 鉑 、 羥 基 脲 (Hydroxyurea) 、 安 吡 啶 (Amsacrine) 、 丙 卡 巴 肼 (Procarbazine) 、 米 托 坦 (Mitotane) 、 米 托 蒽 醌 (Mitoxantrone) 、 左 旋 咪 唑 (Levamisole) 、 多 洛 薩 芬 (Drolloxafine) 、 六 甲 嘧 胺 (Hexamethylmelamine) 、 貝 克 薩 (Bexxar) 、 澤 瓦 靈 (Zevalin) 、 三 氧 化 二 砷 (Trisenox) 、 吡 吩 姆 (Profimer) 、 塞 替 派 (Thiotepa) 、 六 甲 蜜 胺 (Altretamine) 、 多 西 (Doxil) 、 昂 塔 克 (Ontak) 、 迪 破 西 (Depocyt) 、 阿 那 西 普 (Aranesp) 、 紐 破 津 (Neupogen) 、 紐 拉 斯 塔 (Neulasta) 、 克 皮 文 斯 (Kepivance) ;

法 呢 基 蛋 白 轉 移 酶 抑 制 劑 ， 諸 如 SARASAR™(4-[2-[4-[(11R)-3,10-二 溴 -8-氯 -6,11-二 氫 -5H-苯 并 [5,6]環 庚 [1,2-b]吡 啶 -11-基 -]-1-哌 啶 基]-2-側 氧 基 乙 基]-哌 啶 甲 醯 胺) 、 替 吡 法 呢 (tipifarnib) ;

干擾素，諸如 Intron A、Peg-Intron；

抗 erbB1 抗體，諸如西妥昔單抗(cetuximab)、盤尼圖單抗(panitumumab)；

抗 erbB2 抗體，諸如曲妥珠單抗(trastuzumab)；

抗 CD52 抗體，諸如阿侖單抗(Alemtuzumab)；

抗 CD20 抗體，諸如利妥昔單抗(Rituximab)；

抗 CD33 抗體，諸如吉妥單抗(Gemtuzumab ozogamicin)；

抗 VEGF 抗體，諸如阿伐斯汀(Avastin)；

TRIAL 配位體，諸如雷克薩單抗(Lexatumumab)、馬普單抗(mapatumumab)及 AMG-655；

抗 CTLA-4、CTA1、CEA、CD5、CD19、CD22、CD30、CD44、CD44V6、CD55、CD56、EpCAM、FAP、MHCII、HGF、IL-6、MUC1、PSMA、TAL6、TAG-72、TRAILR、VEGFR、IGF-2、FGF 之抗體；

抗 IGF-1R 抗體，諸如 SCH 717454。

上文所述之所有表示人類雙微體 2 蛋白之等效名稱包括(但不限於)HDM2、hDM2、hdm2、Hdm2、人類雙微體 2、HDM-2、hDM-2、hdm-2、Hdm-2、人類雙微體 -2、hDM2、hdm2、Hdm2、人類雙微體 2(Human Double Minute two、human double minute two)、HDM-2、hDM-2、hdm-2、Hdm-2、人類雙微體 -2(Human Double Minute-two、human double minute-two)、hDM 2、hdm 2、Hdm 2、人類雙微體 2(Human Double Minute Two、human double minute Two)、HDM-2、hDM-2、hdm-2、Hdm-2、

人類雙微體-2(Human Double Minute-Two或human double minute Two)。

同樣，小鼠雙微體2蛋白可以與上文所述之人類雙微體2蛋白相同的方式表示，但分別以"M"或"小鼠"替換"H"或"人類"。

上文所述之所有表示P53蛋白之等效名稱包括(但不限於)P-53、P53、p-53、P 53、p 53或P53。

除非另作說明，否則如上文及本發明通篇所使用的以下術語應理解為具有以下含義：

"患者"包括人類與動物。

"哺乳動物"意謂人類及其他哺乳動物類動物。

關於化合物之術語"經純化"、"純化形式"或"經分離及純化之形式"係指自合成方法(例如，自反應混合物中)或天然來源或其組合中分離之後該化合物之物理狀態。因此，關於化合物之術語"經純化"、"純化形式"或"經分離及純化之形式"係指自本文所述或熟習此項技術者熟知之一或多種純化方法(例如層析、再結晶及其類似方法)獲得之後該化合物之物理狀態，其具有足夠純度從而可以本文所述或熟習此項技術者熟知之標準分析技術加以表徵。

亦應注意，在本文正文、流程、實例及表格中具有不飽和價態之任何碳以及雜原子均假定具有足夠數量的氫原子以使價態飽和。

如本文所使用之術語"組合物"意欲涵蓋包含指定量之指定成份的產物，以及由指定量之指定成份的組合直接或間

接產生的任何產物。

本發明化合物之前藥及溶劑合物亦涵蓋於本文中。有關前藥之討論提供於A.C.S. Symposium Series之T. Higuchi及V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14中及*Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche 編, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press中。術語"前藥"意謂在活體內轉化產生上文所述之化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物的化合物(例如藥物前驅體)。轉化可經由多種機制(例如,經由代謝或化學過程)發生,諸如經由血液中之水解發生。在A.C.S. Symposium Series之T. Higuchi及W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", 第14卷中及*Bioreversible Carriers in Drug Design*, Edward B. Roche 編, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中已提供有關前藥使用之論述。

舉例而言,若上文所述之化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物含有羧酸官能基,則前藥可包含藉由以諸如以下基團之基團置換酸基之氫原子所形成的酯:(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₁₂)烷醯氧基甲基、具有4至9個碳原子之1-(烷醯氧基)乙基、具有5至10個碳原子之1-甲基-1-(烷醯氧基)-乙基、具有3至6個碳原子之烷氧基羰氧基甲基、具有4至7個碳原子之1-(烷氧基羰氧基)乙基、具有5至8個碳原子之1-甲基-1-(烷氧基羰氧基)乙基、具有3至9個碳原子之N-(烷氧羰基)胺基甲基、具有4至10個碳原

其中 Y^4 為 H 或 甲基 且 Y^5 為 單 -N- 或 二 -N,N-(C₁-C₆) 烷基 胺基 -N-嗎啉基、哌啶-1-基 或 吡咯啶-1-基；及其類似基團。

一或多種本發明之化合物可以非溶劑合物形式以及與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及其類似物)形成之溶劑合物的形式存在，且預期本發明包括溶劑合物與非溶劑合物形式。"溶劑合物"意謂本發明之化合物與一或多個溶劑分子之物理性締合。此物理性締合涉及不同程度之離子鍵結及共價鍵結，包括氫鍵結。在某些情況中，例如當將一或多個溶劑分子併入結晶固體之晶格中時，溶劑合物將能夠分離。"溶劑合物"涵蓋溶液相與可分離之溶劑合物。適當溶劑合物之非限制性實例包括乙醇合物、甲醇合物及其類似物。"水合物"為溶劑分子為 H₂O 的溶劑合物。

一或多種本發明之化合物可視情況轉化為溶劑合物。一般已知溶劑合物之製備。因此，例如 M. Cairra 等人，*J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611(2004) 中描述抗真菌氟康唑 (fluconazole) 於乙酸乙酯以及水中之溶劑合物的製備。溶劑合物、半溶劑合物、水合物及其類似物之類似製備已描述於 E. C. van Tonder 等人，*AAPS PharmSciTech.*, 5(1), article 12(2004)；及 A. L. Bingham 等人，*Chem. Commun.*, 603-604(2001) 中。典型之非限制性方法涉及在高於環境溫度之溫度下將本發明之化合物溶解於所需量之所需溶劑(有機物或水或其混合物)中，且以足以形成晶體之速率冷卻該溶液，隨後經由標準方法分離。諸如 I.R. 光譜分析之分析技術展示溶劑合物(或水合物)形式之晶體中

溶劑(或水)之存在。

"有效量"或"治療有效量"意欲描述可有效抑制上述疾病且因此產生所需治療、改善、抑制、調節、拮抗或預防作用的本發明之化合物或組合物之量。

上文所述之化合物可形成鹽，該等鹽亦在本發明之範疇內。應瞭解，除非另有說明，否則本文中對上述化合物之提及包括對其鹽之提及。如本文所使用之術語"鹽"表示與無機酸及/或有機酸形成之酸鹽，以及與無機鹼及/或有機鹼形成之鹼鹽。另外，當上文所述之化合物含有諸如(但不限於)吡啶或咪唑之鹼性部分與諸如(但不限於)羧酸之酸性部分時，可形成兩性離子("內鹽")，且該等兩性離子亦包括於本文所用之術語"鹽"內。儘管其他鹽亦適用，但醫藥學上可接受(亦即無毒、生理上可接受)之鹽較佳。可(例如)藉由使上文所述之化合物與一定量(諸如等量)之酸或鹼在介質(諸如可使鹽沈澱之介質)中或在水性介質中反應隨後冷凍乾燥來形成上文所述之化合物之鹽。

例示性酸加成鹽包括乙酸鹽、抗壞血酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽及其類似物。另外，一般認為適於由鹼性醫藥化合物形成醫藥學上適用之鹽的酸例如討論於P. Stahl等人，Camille G.

(編) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurich:Wiley-VCH; S. Berge 等人, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson 等人, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; 及 *The Orange Book*(Food & Drug Administration, Washington, D.C.之網頁)中。此等揭示內容係以引用的方式併入本文中。

例示性鹼鹽包括銨鹽; 鹼金屬鹽, 諸如鈉鹽、鋰鹽及鉀鹽; 鹼土金屬鹽, 諸如鈣鹽及鎂鹽; 與有機鹼(例如有機胺, 諸如二環己胺、第三丁胺)形成之鹽; 及與諸如精胺酸、離胺酸及其類似物之胺基酸形成之鹽。可以諸如低碳烷基鹵化物(例如甲基、乙基及丁基之氯化物、溴化物及碘化物)、硫酸二烷基酯(諸如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯及硫酸二丁酯)、長鏈鹵化物(例如癸基、月桂基及硬脂基之氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(例如苯甲基溴及苯乙基溴)等之試劑使鹼性含氮基團季銨化。

預期所有該等酸鹽及鹼鹽均為處於本發明範疇內之醫藥學上可接受之鹽, 且認為所有酸鹽及鹼鹽與用於本發明之目的之游離形式之相應化合物等效。

本發明化合物之醫藥學上可接受之酯包括以下基團:
(1)由羥基酯化獲得之羧酸酯, 其中酯基之羧酸部分中之非羰基部分係選自直鏈或支鏈烷基(例如, 乙醯基、正丙

基、第三丁基或正丁基)、烷氧基烷基(例如, 甲氧基甲基)、芳烷基(例如, 苯甲基)、芳氧基烷基(例如, 苯氧基甲基)、芳基(例如, 視情況經(例如)鹵素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基或胺基取代之苯基); (2)磺酸酯, 諸如烷基磺醯基或芳烷基磺醯基(例如甲磺醯基); (3)胺基酸酯(例如, L-異纈草胺醯基或L-異白胺醯基); (4)膦酸酯; 及(5)單磷酸酯、二磷酸酯或三磷酸酯。磷酸酯可進一步經(例如) C_{1-20} 醇或其反應性衍生物酯化或經2,3-二(C_{6-24})醯基甘油酯化。

上文所述之化合物及其鹽、溶劑合物、酯及前藥可以其互變異構形式(例如以醯胺或亞胺基醚形式)存在。所有該等互變異構形式均作為本發明之部分涵蓋於本文中。

上文所述之化合物可含有不對稱中心或對掌性中心且因此以不同的立體異構形式存在。預期所有上文所述之化合物之立體異構形式以及其混合物(包括外消旋混合物)形成本發明之部分。另外, 本發明包括所有幾何異構體及位置異構體。舉例而言, 若上文所述之化合物中併入雙鍵或稠環, 則順式與反式以及混合物均包括於本發明之範疇內。

可基於物理化學差異藉由熟習此項技術者熟知之方法(諸如層析法及/或分步結晶法)將非對映異構體混合物分離成其個別非對映異構體。可藉由如下步驟來分離對映異構體: 使對映異構體混合物與適當光學活性化合物(例如, 對掌性助劑, 諸如對掌性醇或摩歇爾氏酸氯化物(Mosher's acid chloride))反應將其轉化為非對映異構體混合物, 分離

非對映異構體且將個別非對映異構體轉化(例如, 水解)為相應的純對映異構體。又, 某些上文所述之化合物可為滯轉異構體(例如經取代之聯芳基)且亦被視為本發明之部分。對映異構體亦可使用對掌性HPLC管柱加以分離。

亦可能上文所述之化合物可以不同的互變異構形式存在, 且所有該等形式均包括在本發明之範疇內。又, 例如, 該等化合物之所有酮基-烯醇及亞胺-烯胺形式均包括於本發明中。

本發明之範疇內涵蓋本發明化合物之所有立體異構體(例如, 幾何異構體、光學異構體及其類似物)(包括該等化合物之鹽、溶劑合物、酯及前藥以及該等前藥之鹽、溶劑合物及酯的立體異構體), 諸如可因各種取代基上之不對稱碳而存在之彼等立體異構體, 包括對映異構形式(其甚至可在不存在不對稱碳之情況下存在)、旋轉異構形式、滯轉異構體及非對映異構形式, 位置異構體(諸如, 4-吡啶基及3-吡啶基)亦然。(舉例而言, 若上文所述之化合物中併入雙鍵或稠環, 則順式與反式以及混合物均包括於本發明之範疇內。又, 例如, 該等化合物之所有酮基-烯醇及亞胺-烯胺形式均包括於本發明中。)本發明化合物之個別立體異構體可(例如)實質上無其他異構體, 或可(例如)混合為外消旋體, 或與所有其他立體異構體或其他所選擇之立體異構體混合。本發明之對掌性中心可具有如由IUPAC 1974規則所定義之S或R構型。預期術語"鹽"、"溶劑合物"、"酯"、"前藥"及其類似術語之使用同樣適用於本發明

化合物之對映異構體、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體、位置異構體、外消旋體或前藥的鹽、溶劑合物、酯及前藥。

本發明亦包括經同位素標記之本發明化合物，該等經同位素標記之化合物與本文所述之彼等化合物相同，但事實上，一或多個原子經具有與通常發現於自然界之原子質量或質量數不同之原子質量或質量數的原子置換。可併入本發明之化合物中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，分別諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。

某些經同位素標記之上文所述之化合物(例如經 ^3H 及 ^{14}C 標記之彼等化合物)可適用於化合物及/或基質組織分布檢定中。氘化(亦即 ^3H)及碳-14(亦即 ^{14}C)同位素因其易於製備及可偵測性而尤其較佳。此外，以諸如氘(亦即 ^2H)之較重同位素進行之取代可因為代謝穩定性較強而提供某些治療優勢(例如活體內半衰期增加或劑量需求減少)，且因此可在有些情況下較佳。經同位素標記之上文所述之化合物一般可按照與下文流程及/或實例中所揭示之程序類似之程序，藉由用適當的經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來進行製備。

本發明中意欲包括上文所述之化合物及上文所述之化合物之鹽、溶劑合物、酯及前藥之多晶型形式。

上文所述之化合物可為人類雙微體2蛋白或小鼠雙微體2蛋白與P-53蛋白相互作用之抑制劑或拮抗劑，且其可為細

胞中P-53蛋白之活化劑。另外，上文所述之化合物之藥理學特性可用於治療或預防癌症；治療或預防與異常細胞增殖相關之其他疾病病況；及預防或治療由細胞中之不當P53蛋白含量引起的疾病。

熟習此項技術者將認識到，術語"癌症"為身體細胞變得異常且不受控制地分裂的疾病之名稱。

上文所述之化合物可用於治療多種癌症，包括(但不限於)：癌瘤，包括(但不限於)膀胱癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、子宮內膜癌、腎癌、肝癌、肺癌、頭頸癌、食道癌、膽囊癌、宮頸癌、胰腺癌、前列腺癌、喉癌、卵巢癌、胃癌、子宮癌、肉瘤及甲狀腺癌；

造血淋巴系統腫瘤，包括白血病、急性淋巴球性白血病、慢性淋巴球性白血病、急性淋巴母細胞白血病、B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、骨髓瘤及伯基特氏淋巴瘤；

造血骨髓系統腫瘤，包括急性及慢性髓細胞性白血病、骨髓發育不良症候群及前髓細胞性白血病；

間葉細胞起源之腫瘤，包括纖維肉瘤及橫紋肌肉瘤；

中樞神經系統及周圍神經系統之腫瘤，包括星形細胞瘤、神經母細胞瘤、神經膠質瘤及神經鞘瘤；及

其他腫瘤，包括黑素瘤、皮膚(非黑素瘤)癌、間皮瘤(細胞)、精原細胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、著色性乾皮病、角化棘皮瘤、甲狀腺濾泡狀癌及卡波西氏肉瘤。

歸因於 P53 於調控細胞凋亡(細胞死亡)方面之關鍵作用，式(I)之化合物可充當誘導細胞死亡之藥劑，其可用於治療特徵為異常細胞增殖之任何疾病過程，例如各種起源及組織類型之癌症、炎症、免疫病症。

歸因於 HDM2 及 P53 於調控細胞增殖方面之關鍵作用，上文所述之化合物可充當可逆細胞生長抑制劑，其可用於治療特徵為異常細胞增殖之任何疾病過程，例如良性前列腺增生、家族性腺瘤性息肉病、神經纖維瘤病、動脈粥樣硬化、肺纖維化、關節炎、牛皮癬、血管球性腎炎、血管成形術或血管手術後再狹窄、癥痕形成、炎症性腸病、移植排斥、內毒素休克及真菌感染。

上文所述之化合物亦可用於化學預防癌症。化學預防係定義為藉由阻斷誘變事件之起始或藉由阻斷已受損害之癌前細胞的進展來抑制入侵性癌症之發展，或抑制腫瘤復發。

上文所述之化合物亦可用於抑制腫瘤血管生成及癌轉移。

較佳劑量為每天每公斤體重約 0.001 mg 至 500 mg 上文所述之化合物。尤其較佳之劑量為每天每公斤體重約 0.01 mg 至 25 mg 上文所述之化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前藥。

若調配為固定劑量，則此等組合產物使用在本文所述之劑量範圍內之本發明化合物及在其劑量範圍內之其他醫藥活性劑或治療。

當組合調配不適當時，上文所述之化合物亦可與已知抗癌劑或細胞毒性劑依次投與。本發明不受投藥次序之限制；上文所述之化合物可在投與已知抗癌劑或細胞毒性劑之前投與或在其之後投與。此等技術在熟習此項技術者以及主治醫師之技術範圍內。

較佳化合物可展現出小於約 15 μm 、較佳為約 0.001 μm 至約 15.0 μm 、更佳為約 0.001 μm 至約 9 μm 、更佳為約 0.001 μm 至約 3 μm 之 IC_{50} 或 EC_{50} 值。

在另一實施例中，本發明揭示用於製備包含上文所述之化合物作為活性成份之醫藥組合物的方法。在本發明之醫藥組合物及方法中，活性成份通常將以與關於預定投藥形式適當選擇且與習知醫藥實務相符之適當載劑材料的混合物形式投與，該預定投藥形式亦即口服錠劑、膠囊(固體填充、半固體填充或液體填充)、組成用散劑、口服凝膠、酏劑、可分散顆粒、糖漿、懸浮液及其類似形式。舉例而言，就經口投與錠劑或膠囊形式而言，可將活性藥物組份與任何經口無毒之醫藥學上可接受之惰性載劑組合，諸如乳糖、澱粉、蔗糖、纖維素、硬脂酸鎂、磷酸二鈣、硫酸鈣、滑石、甘露醇、乙醇(液體形式)及其類似物。此外，當需要時或視需要，亦可將適當之黏合劑、潤滑劑、崩解劑及著色劑併入混合物中。散劑及錠劑可構成約 5 至約 95 百分比之本發明之組合物。適當黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖、玉米甜味劑、天然及合成樹膠(諸如阿拉伯膠)、海藻酸鈉、羧甲基纖維素、聚乙二醇及蠟。此等劑

型中之潤滑劑包括硼酸、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及其類似物。崩解劑包括澱粉、甲基纖維素、瓜爾膠及其類似物。適當時亦可包括甜味劑及調味劑及防腐劑。上文所述之一些術語，即崩解劑、稀釋劑、潤滑劑、黏合劑及其類似術語將於下文中進行更詳細地討論。

此外，本發明之組合物可調配為持續釋放形式以使該等組份或活性成份中任一種或一種以上以受控速率釋放，從而使治療作用(亦即，抗細胞增殖活性及其類似作用)最佳化。用於持續釋放之適當劑型包括含有崩解速率不同之層的多層錠劑；或浸透活性組份且成形為錠劑形式之受控釋放聚合基質；或含有此等浸透或封裝多孔聚合基質之膠囊。

液體形式之製劑包括溶液、懸浮液及乳液。舉例而言，非經腸注射物中可包括水或水-丙二醇溶液，或可添加甜味劑及撫慰劑(pacifier)用於口服溶液、懸浮液及乳液。液體形式之製劑亦可包括鼻內投與之溶液。

適於吸入之氣霧劑製劑可包括溶液及粉末形式之固體，其可與醫藥學上可接受之載劑(諸如惰性壓縮氣體，例如氮氣)組合。

對於製備栓劑而言，首先將諸如脂肪酸甘油酯混合物(諸如可可油)之低熔點蠟熔融，且藉由攪拌或類似混合方法將活性成份均勻分散於其中。接著將熔融之均勻混合物傾入便利尺寸之模具中，使其冷卻固化。

亦包括意欲在即將使用前轉化為經口或非經腸投與之液

體形式製劑的固體形式之製劑。此等液體形式包括溶液、懸浮液及乳液。

本發明之化合物亦可經皮傳遞。經皮組合物可採取乳膏、洗劑、氣霧劑及/或乳液之形式，且可包括在用於該目的之在此項技術中習知之基質或儲藥型經皮貼片中。

較佳經口投與化合物。

醫藥製劑較佳採用單位劑型。在該形式中，將製劑再分成含有適量(例如達成所需目的之有效量)活性組份之適宜大小的單位劑量。

根據特定應用，單位劑量製劑中本發明活性組合物之量一般可在約1.0毫克至約1,000毫克、較佳約1.0毫克至約500毫克且通常約1毫克至約250毫克內變化或可在此範圍內進行調節。所使用之實際劑量可視患者之年齡、性別、體重及所治療之病況之嚴重程度而變化。此等技術已為熟習此項技術者所熟知。

所使用之實際劑量可視患者之需要及所治療之病況之嚴重程度而變化。特定情況下適當劑量方案之確定在此項技術之技術範圍內。為簡便起見，視需要，可將一天內總的每日劑量分成數份並逐份投與。

一般而言，含有活性成份之人類口服劑型可每天投與1或2次。投藥量及頻率將根據主治臨床醫師之判斷加以調控。經口投與之一般推薦每日劑量方案可以單次或分次劑量在每天約1.0毫克至約1,000毫克之範圍內。

在另一實施例中，本發明提供包含上文所述之化合物作

為活性成份之醫藥組合物用於治療癌症、異常細胞增殖及其他與HDM2或P53相關之疾病的用途。

該等醫藥組合物一般另外包含醫藥學上可接受之載劑稀釋劑、賦形劑或載劑(在本文中統稱為載劑材料)。

本發明之另一態樣為一種製備套組之方法，該套組包含一定量之至少一種上文所述之化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前藥及一定量至少一種上文所列之抗癌療法及/或抗癌劑，其中該等量之該兩種或兩種以上成份產生所需治療作用。

本發明之另一態樣為套組之用途，該套組包含一定量之至少一種上文所述之化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前藥及一定量之至少一種上文所列之抗癌療法及/或抗癌劑，其中該等量之該兩種或兩種以上成份產生治療有此需要之哺乳動物之所需治療作用。

膠囊係指由甲基纖維素、聚乙烯醇或變性明膠或澱粉所製成之用於保持或容納包含活性成份之組合物的特殊容器或外殼。硬殼膠囊通常係由具有相對高凝膠強度之骨骼及豬皮明膠之摻合物製成。膠囊本身可含有少量染料、遮光劑、增塑劑及防腐劑。

錠劑係指含有活性成份及適當稀釋劑之壓縮或模製固體劑型。可藉由壓縮由濕法製粒、乾法製粒或藉由壓實所獲得的混合物或顆粒來製備錠劑。

口服凝膠係指分散或溶解於親水性半固體基質中的活性成份。

組成用散劑係指含有活性成份與適當稀釋劑之粉末摻合物，其可懸浮於水或汁液中。

稀釋劑係指通常組成組合物或劑型之主要部分的物質。適當稀釋劑包括糖，諸如乳糖、蔗糖、甘露醇及山梨糖醇；得自小麥、玉米、稻米及馬鈴薯之澱粉；及諸如微晶纖維素之纖維素。組合物中稀釋劑之量可在占總組合物約10重量%至約90重量%、較佳約25重量%至約75重量%、更佳約30重量%至約60重量%、甚至更佳約12重量%至約60重量%之範圍內。

崩解劑係指添加至組合物中以幫助其破裂(崩解)並釋放藥物之物質。適當崩解劑包括澱粉；"冷水可溶"之改質澱粉，諸如羧甲基澱粉鈉；天然及合成樹膠，諸如刺槐豆膠、刺梧桐樹膠、瓜爾膠、黃耆膠及瓊脂；纖維素衍生物，諸如甲基纖維素及羧甲基纖維素鈉；微晶纖維素及交聯微晶纖維素，諸如交聯羧甲基纖維素鈉；海藻酸鹽，諸如海藻酸及海藻酸鈉；黏土，諸如膨潤土；及起泡混合物。組合物中崩解劑之量可在占組合物約2重量%至約15重量%、更佳約4重量%至約10重量%之範圍內。

黏合劑係指將粉末黏合或"膠黏"在一起且藉由形成顆粒使其黏合從而用作調配物中之"黏著劑"的物質。黏合劑使稀釋劑或增積劑中已獲得之黏合強度增加。適當黏合劑包括糖，諸如蔗糖；得自小麥、玉米、稻米及馬鈴薯之澱粉；天然樹膠，諸如阿拉伯膠、明膠及黃耆膠；海藻衍生物，諸如海藻酸、海藻酸鈉及海藻酸鈣銨；纖維素材料，

諸如甲基纖維素及羧甲基纖維素鈉及羥丙基甲基纖維素；聚乙炔吡咯啉酮；及無機物，諸如矽酸鎂鋁。組合物中黏合劑之量可在占組合物約2重量%至約20重量%、更佳約3重量%至約10重量%、甚至更佳約3重量%至約6重量%之範圍內。

潤滑劑係指添加至劑型中以使錠劑、顆粒等在壓縮後能夠藉由減小摩擦或磨損而自模具或沖模中釋放的物質。適當潤滑劑包括金屬硬脂酸鹽，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或硬脂酸鉀；硬脂酸；高熔點蠟；及水溶性潤滑劑，諸如氯化鈉、苯甲酸鈉、乙酸鈉、油酸鈉、聚乙二醇及d,l-白胺酸。由於潤滑劑必須存在於顆粒表面上及顆粒與製錠機部件之間，故一般在壓縮前之最後一個步驟添加潤滑劑。組合物中潤滑劑之量可在占組合物約0.2重量%至約5重量%、較佳約0.5重量%至約2重量%、更佳約0.3重量%至約1.5重量%之範圍內。

滑動劑為防止結塊且改良顆粒之流動特徵從而使流動平滑及均勻的材料。適當滑動劑包括二氧化矽及滑石。組合物中滑動劑之量可在占總組合物約0.1重量%至約5重量%、較佳約0.5重量%至約2重量%之範圍內。

著色劑為對組合物或劑型提供著色之賦形劑。此等賦形劑可包括食品級染料及吸附於適當吸附劑(諸如黏土或氧化鋁)上之食品級染料。著色劑之量可在占組合物約0.1重量%至約5重量%、較佳約0.1重量%至約1重量%之範圍內變化。

在另一實施例中，本發明揭示用於製備包含上文所述之化合物作為活性成份之醫藥組合物的方法。在本發明之醫藥組合物及方法中，活性成份通常將以與關於預定投藥形式適當選擇且與習知醫藥實務相符之適當載劑材料的混合物形式投與，該預定投藥形式亦即口服錠劑、膠囊(固體填充、半固體填充或液體填充)、組成用散劑、口服凝膠、酏劑、可分散顆粒、糖漿、懸浮液及其類似形式。舉例而言，就經口投與錠劑或膠囊形式而言，可將活性藥物組份與任何經口無毒之醫藥學上可接受之惰性載劑組合，諸如乳糖、澱粉、蔗糖、纖維素、硬脂酸鎂、磷酸二鈣、硫酸鈣、滑石、甘露醇、乙醇(液體形式)及其類似物。此外，當需要時或視需要，亦可將適當之黏合劑、潤滑劑、崩解劑及著色劑併入混合物中。散劑及錠劑可構成約5至約95百分比之本發明之組合物。適當黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖、玉米甜味劑、天然及合成樹膠(諸如阿拉伯膠)、海藻酸鈉、羧甲基纖維素、聚乙二醇及蠟。此等劑型中之潤滑劑包括硼酸、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及其類似物。崩解劑包括澱粉、甲基纖維素、瓜爾膠及其類似物。適當時亦可包括甜味劑及調味劑及防腐劑。上文所述之一些術語，即崩解劑、稀釋劑、潤滑劑、黏合劑及其類似術語將於下文中進行更詳細地討論。

此外，本發明之組合物可調配為持續釋放形式以使該等組份或活性成份中任一種或一種以上以受控速率釋放，從而使治療作用(亦即，抗細胞增殖活性及其類似作用)最佳

化。用於持續釋放之適當劑型包括含有崩解速率不同之層的多層錠劑；或浸透活性組份且成形為錠劑形式之受控釋放聚合基質；或含有此等浸透或封裝多孔聚合基質之膠囊。

液體形式之製劑包括溶液、懸浮液及乳液。舉例而言，非經腸注射物中可包括水或水-丙二醇溶液，或可添加甜味劑及撫慰劑用於口服溶液、懸浮液及乳液。液體形式之製劑亦可包括鼻內投與之溶液。

適於吸入之氣霧劑製劑可包括溶液及粉末形式之固體，其可與醫藥學上可接受之載劑(諸如惰性壓縮氣體，例如氮氣)組合。

對於製備栓劑而言，首先將諸如脂肪酸甘油酯混合物(諸如可可油)之低熔點蠟熔融，且藉由攪拌或類似混合方法將活性成份均勻分散於其中。接著將熔融之均勻混合物傾入便利尺寸之模具中，使其冷卻固化。

亦包括意欲在即將使用前轉化為經口或非經腸投與之液體形式製劑的固體形式之製劑。此等液體形式包括溶液、懸浮液及乳液。

本發明之化合物亦可經皮傳遞。經皮組合物可採取乳膏、洗劑、氣霧劑及/或乳液之形式，且可包括在用於該目的之在此項技術中習知之基質或儲藥型經皮貼片中。

較佳經口投與化合物。

醫藥製劑較佳採用單位劑型。在該形式中，將製劑再分成含有適量(例如達成所需目的之有效量)活性組份之適宜

大小的單位劑量。

根據特定應用，單位劑量製劑中本發明活性組合物之量一般可在約1.0毫克至約1,000毫克、較佳約1.0毫克至約500毫克且通常約1毫克至約250毫克內變化或可在此範圍內進行調節。所使用之實際劑量可視患者之年齡、性別、體重及所治療之病況之嚴重程度而變化。此等技術已為熟習此項技術者所熟知。

所使用之實際劑量可視患者之需要及所治療之病況之嚴重程度而變化。特定情況下適當劑量方案之確定在此項技術之技術範圍內。為簡便起見，視需要，可將一天內總的每日劑量分成數份並逐份投與。

一般而言，含有活性成份之人類口服劑型可每天投與1或2次。投藥量及頻率將根據主治臨床醫師之判斷加以調控。經口投與之一般推薦每日劑量方案可以單次或分次劑量在每天約1.0毫克至約1,000毫克之範圍內。

生物可用性係指當與標準或對照相比時將活性藥物成份或治療部分自所投與之劑型吸收至全身循環中的速率及程度。

已知用於製備錠劑之習知方法。此等方法包括乾法，諸如直接壓縮及壓縮由壓實所產生之顆粒；或濕法或其他特殊程序。製備其他投藥形式(諸如膠囊、栓劑及其類似物)的習知方法亦已為吾人所熟知。

藉由以下製備及實例例示說明本文所揭示之本發明，不應將該等製備及實例解釋為限制本發明之範疇。替代性機

制路徑及類似結構將為熟習此項技術者顯而易見。

實例

除非另作說明，否則以下實例中之以下縮寫將具有指定含義：

N,N-二異丙基乙胺：iPr₂NEt

高解析度質譜：HRMS

高效液相層析：HPLC

低解析度質譜：LRMS

奈莫耳濃度：nM

底物/受體複合物之抑制常數：K_i

結合聚苯乙烯之碳化二醯亞胺樹脂：PS-CDI

O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基三氟硼酸鎂：TBTU

質子核磁共振：¹H NMR

提供液相層析質譜資料，使用Applied Biosystems API-100

質譜儀及Shimadzu SCL-10A LC管柱進行分析：(提供母離

子之觀察值(M⁺))：LCMS：

達成50%最大活性之有效濃度：EC₅₀

達成50%最大活性之抑制濃度：IC₅₀

毫升：mL

毫莫耳：mmol

微升：μl

公克：g

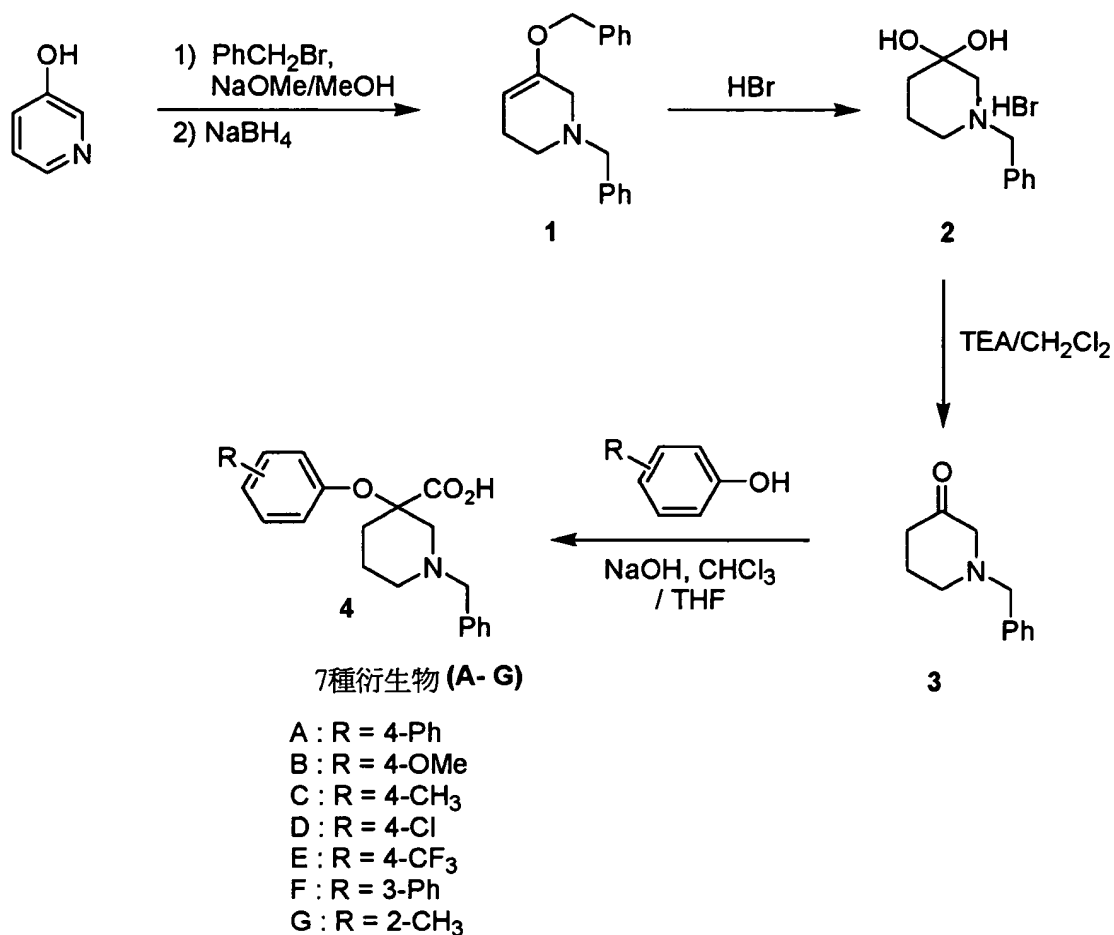
毫克：mg

室溫：rt(環境)：約25°C

本發明所使用之上文所述之化合物係藉由此項技術中已

知之方法(例如根據流程1及其後之製備實例所示之通用反應次序)製備：

流程 1



步驟 1：

苯甲基-1,2,5,6-四氫-3-吡啶基苯甲基醚(1)

向由 600 mL 甲醇製備之甲醇鈉(62.4 g, 1.16 mol)溶液中添加 3-羥基吡啶(100 g, 1.05 mol)。添加苯甲基溴(375 mL, 3.15 mol)後，使溶液回流隔夜。冷卻至室溫後，分數份添加硼氫化鈉(79.4 g, 2.1 mol)。在真空中移除溶劑且使殘餘物與 650 mL 水、64 g 碳酸鉀及 800 mL 乙醚一起攪拌 1 小時以得到兩個均勻液相。分離乙醚相，用碳酸鉀乾

燥且在真空中蒸發以得到褐色油狀物。在用力攪拌下，向此油狀物於20 mL乙醚中之溶液中緩慢添加2.1 L石油醚及35 g矽藻土521，且再持續攪拌30分鐘。在真空中蒸發濾液以得到所需物質苯甲基-1,2,5,6-四氫-3-吡啶基苯甲基醚(294 g, 100%)。

步驟2：

1-苯甲基-3,3-二羥基哌啶氫溴酸鹽(2)

使苯甲基-1,2,5,6-四氫-3-吡啶基苯甲基醚(1, 294 g, 1.05 mol)於48% HBr(385 mL, 7.77 mol)中之溶液回流3小時。冷卻至室溫後，用乙醚(4×300 mL)萃取反應混合物。在真空中蒸發水層以得到油狀物，使其結晶(丁酮)以得到所需物質1-苯甲基-3,3-二羥基哌啶氫溴酸鹽(129 g, 43%)。

步驟3：

1-苯甲基-3-哌啶酮(3)

向懸浮於3.5 L CH_2Cl_2 中之1-苯甲基-3-哌啶酮氫溴酸鹽(2, 464 g, 1.61 mol)中添加三乙胺(247 mL, 1.77 mol)，隨後攪拌3小時。用 H_2O (3.5 L×2)及4 L鹽水洗滌所得混合物，隨後用 MgSO_4 乾燥，過濾且移除 CH_2Cl_2 以得到所需物質1-苯甲基-3-哌啶酮(305 g, 100%)。

步驟4：

使用7種酚製備7種衍生物(4)：

A. 1-苯甲基-3-(聯苯-4-基氧基)-哌啶-3-甲酸

將氫氧化鈉(212 g, 5.28 mol)添加至經攪拌之4-苯基酚

(100 g, 0.588 mol)於3 L無水四氫呋喃中之溶液中。3小時後，添加1-苯甲基-3-哌啶酮(3, 444 g, 2.35 mol)，將混合物冷卻至0°C且逐滴添加無水氯仿(282 mL, 2.52 mol)。使反應混合物在0°C保持1小時且隨後將其加熱至40°C歷時2-3小時，在室溫下攪拌隔夜。減壓移除四氫呋喃。將殘餘物懸浮於水(3 L)中且用乙醚(3 L)加以洗滌。用6 N HCl將水層酸化至pH 5，過濾且用CH₂Cl₂洗滌以得到所需物質1-苯甲基-3-(聯苯-4-基氧基)-哌啶-3-甲酸(156 g, 68.5%)。

B. 1-苯甲基-3-(4-甲氧基-苯氧基)-哌啶-3-甲酸

將氫氧化鈉(290 g, 7.26 mol)添加至經攪拌之4-甲氧基酚(100 g, 0.8 mol)於無水四氫呋喃(3 L)中之溶液中。3小時後，添加1-苯甲基-3-哌啶酮(3, 610 g, 3.22 mol)，將混合物冷卻至0°C且逐滴添加無水氯仿(386 mL, 4.84 mol)。使反應混合物在0°C保持1小時且隨後將其加熱至40°C歷時2-3小時，在室溫下攪拌隔夜。減壓移除四氫呋喃。將殘餘物懸浮於水(3 L)中且用乙醚(3 L)加以洗滌。用6 N HCl將水層酸化至pH 5，過濾且用CH₂Cl₂洗滌以得到所需物質1-苯甲基-3-(4-甲氧基-苯氧基)-哌啶-3-甲酸(135 g, 49.0%)。

C. 1-苯甲基-3-對甲苯氧基-哌啶-3-甲酸

將氫氧化鈉(260 g, 6.5 mol)添加至經攪拌之對甲酚(78 g, 0.72 mol)於3 L無水四氫呋喃中之溶液中。3小時後，添加1-苯甲基-3-哌啶酮(3, 547 g, 2.89 mol)，將混合物

冷卻至0°C且逐滴添加無水氯仿(347 mL, 4.33 mol)。使反應混合物在0°C保持1小時且隨後將其加熱至40°C歷時2-3小時，在室溫下攪拌隔夜。減壓移除四氫呋喃。將殘餘物懸浮於水(2.5 L)中且用乙醚(2.5 L)加以洗滌。用6 N HCl將水層酸化至pH 5，過濾且用CH₂Cl₂洗滌以得到所需物質1-苯甲基-3-對甲苯氧基-哌啶-3-甲酸(120 g, 52.0%)。

D. 1-苯甲基-3-(4-氯-苯氧基)-哌啶-3-甲酸

將氫氧化鈉(381 g, 9.53 mol)添加至經攪拌之4-氯酚(136 g, 1.06 mol)於無水四氫呋喃(3 L)中之溶液中。3小時後，添加1-苯甲基-3-哌啶酮(3, 801 g, 4.23 mol)，將混合物冷卻至0°C且逐滴添加無水氯仿(508 mL, 6.35 mol)。使反應混合物在0°C保持1小時且隨後將其加熱至40°C歷時2-3小時，在室溫下攪拌隔夜。減壓移除四氫呋喃。將殘餘物懸浮於水(3 L)中且用乙醚(3 L)加以洗滌。用6 N HCl將水層酸化至pH 5，過濾且用CH₂Cl₂洗滌以得到所需物質1-苯甲基-3-(4-氯-苯氧基)-哌啶-3-甲酸(210 g, 57.4%)。

E. 1-苯甲基-3-(4-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-3-甲酸

將氫氧化鈉(222 g, 5.55 mol)添加至經攪拌之4-三氟甲基苯酚(100 g, 0.62 mol)於無水四氫呋喃(3 L)中之溶液。3小時後，添加1-苯甲基-3-哌啶酮(3, 467 g, 2.47 mol)，將混合物冷卻至0°C且逐滴添加無水氯仿(296 mL, 3.7 mol)。使反應混合物在0°C保持1小時且隨後使其達到40°C歷時2-3小時，在室溫下攪拌隔夜。減壓移除四氫呋喃。

將殘餘物懸浮於水(3 L)中且用乙醚(3 L)加以洗滌。用6 N HCl將水層酸化至pH 7，過濾且用CH₂Cl₂洗滌以得到所需物質1-苯甲基-3-(4-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-3-甲酸(146 g, 62.4%)。

F. 1-苯甲基-3-(聯苯-3-基氧基)-哌啶-3-甲酸

將氫氧化鈉(212 g, 5.28 mol)添加至經攪拌之3-苯基酚(100 g, 0.588 mol)於無水四氫呋喃(3 L)中之溶液。3小時後，添加1-苯甲基-3-哌啶酮(3, 444 g, 2.35 mol)，將混合物冷卻至0°C且逐滴添加無水氯仿(282 mL, 2.52 mol)。使反應混合物在0°C保持1小時且隨後使其達到40°C歷時2-3小時，在室溫下攪拌隔夜。減壓移除四氫呋喃。將殘餘物懸浮於水(3 L)中且用乙醚(3 L)加以洗滌。用6 N HCl將水層酸化至pH 5，過濾且用CH₂Cl₂洗滌以得到所需物質1-苯甲基-3-(聯苯-3-基氧基)-哌啶-3-甲酸(80 g, 35.2%)。

G. 1-苯甲基-3-鄰甲苯氧基-哌啶-3-甲酸

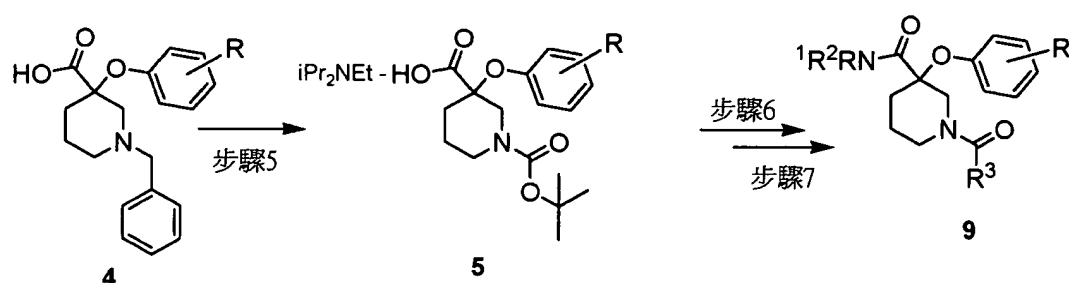
將氫氧化鈉(332 g, 8.3 mol)添加至經攪拌之鄰甲酚(100 g, 0.925 mol)於無水四氫呋喃(2 L)中之溶液中。3小時後，添加1-苯甲基-3-哌啶酮(3, 700 g, 3.67 mol)，將混合物冷卻至0°C且逐滴添加無水氯仿(440 mL, 5.55 mol)。使反應混合物在0°C保持1小時且隨後將其加熱至60°C歷時2-3小時，在室溫下攪拌隔夜。減壓移除四氫呋喃。將殘餘物懸浮於水(2.5 L)中且用乙醚(2.5 L)加以洗滌。用6 N HCl將水層酸化至pH 7，用二氯甲烷萃取且以MgSO₄進行乾燥。將粗混合物(380 g)懸浮於乙酸乙酯(4 L)中並添加環

己胺 (170 mL)。攪拌混合物 1 小時且將其於冰箱中儲存 2 天。過濾沈澱且用 CH_2Cl_2 加以洗滌。將鹽 (100 g) 懸浮於二氯甲烷 (1 L) 中，添加 6 N HCl (43 mL, 0.26 mol)，隨後過濾固體並用二氯甲烷及乙醚洗滌以得到所需物質 1-苯甲基-3-鄰甲苯氧基-哌啶-3-甲酸 (40 g, 13.3%)。

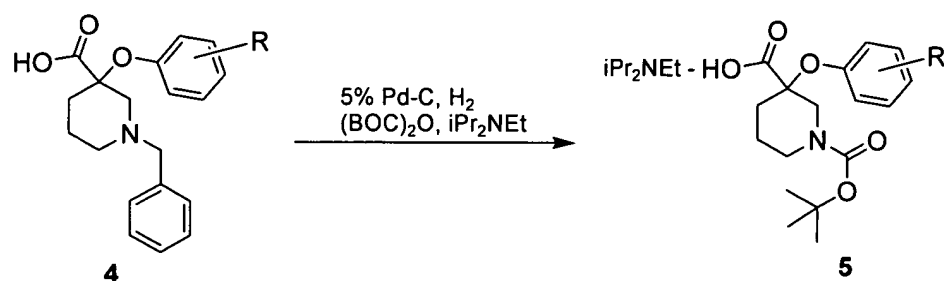
流程 2

R^1 及 R^2 為藉由偶聯相應胺而形成之衍生物。

R^3 為藉由添加相應羧酸而形成之衍生物。



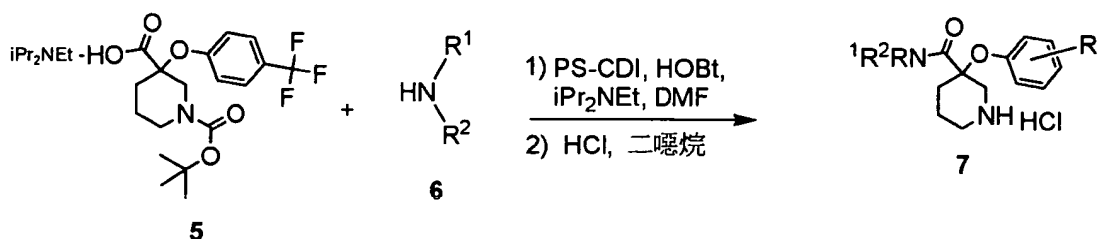
步驟 5：



在室溫下，向完全溶解於 25% 乙醇 / 75% 乙酸乙酯 (400 mL) 中之 4 (1 當量, 18 mmol, 6.9 g) 及 *N,N*-二異丙基乙胺 (5 當量, 91 mmol, 15.8 mL) 中，添加二碳酸二第三丁酯 (1 當量, 18 mmol, 4.0 g) 於乙酸乙酯 (50 mL) 中之溶液，隨後添加載 5% 鈦 (30 重量%，2.0 g)。用隔片密封反應容器，用氫氣進行淨化且使氫氣起泡經過溶劑歷時 2 分鐘。室溫

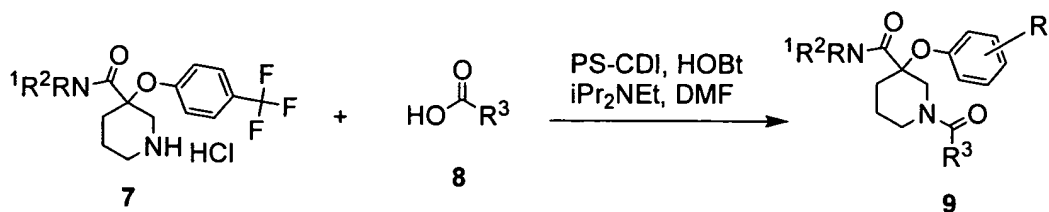
下，在氫氣氛下攪拌反應混合物15小時，隨後使其濾過矽藻土且在真空中濃縮以得到呈灰白色固體狀之相應二異丙基乙胺鹽形式的**5**，不經進一步純化即加以使用。

步驟6：



向N,N-二甲基甲醯胺(0.67 mL)及N,N-二異丙基乙胺(3.0當量，0.3 mmol，52 μ L)中之**5**(即步驟1之產物)(0.1 mmol)中添加1-羥基苯并三唑(1.0當量，0.1 mmol，14 mg)、**6**(1.5當量，0.15 mmol，29 mg)及以1.3 mmol/g裝載之結合聚苯乙烯之碳化二醯亞胺樹脂(3.0當量，0.3 mmol，231 mg)。在室溫下振盪混合物隔夜且用四氫呋喃(3 mL)中之MP-三羥甲基胺基甲烷及MP-異氰酸酯樹脂(過量)淨化2小時。過濾移除樹脂且在真空中移除溶劑。將粗反應混合物溶解於1,4-二噁烷(3 mL)中之4 N鹽酸中且在室溫下振盪2小時，隨後在真空中進行蒸發。不經進一步純化即使用粗殘餘物(**7**)。

步驟7：



向**7**(即步驟2之產物)(1.0當量，0.2 mmol，100 mg)中添

加N,N-二甲基甲醯胺(6.7 mL)及N,N-二異丙基乙胺(4.0當量, 0.8 mmol, 140 μ L)中之8(1.5當量, 0.3 mmol, 58 mg)及1-羥基苯并三唑(1.0當量, 0.2 mmol, 27 mg)。添加以1.3 mmol/g裝載之結合聚苯乙烯之碳化二醯亞胺樹脂(3.0當量, 0.6 mmol, 462 mg)且在室溫下振盪隔夜。過濾移除樹脂, 在真空中移除溶劑且藉由HPLC-MS純化粗殘餘物以得到TFA鹽形式之製備1之目標化合物。將固體溶解於乙腈/H₂O溶液(1:1, 共1.0 mL)及1.0 N鹽酸(200 μ L)中且冷凍乾燥以得到相應鹽酸鹽形式之製備1之目標化合物(9) (M+: 636.2)。

可藉由已知方法容易地評估本發明之化合物以測定對HDM2蛋白之活性, 諸如量測達成50%最大活性之抑制濃度(FP IC₅₀)及抑制劑結合之解離常數(FP Ki)的螢光偏振篩選檢定。[Zhang等人, J. Analytical Biochemistry 331: 138-146 (2004)]。

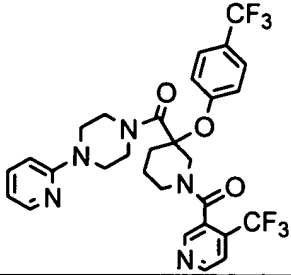
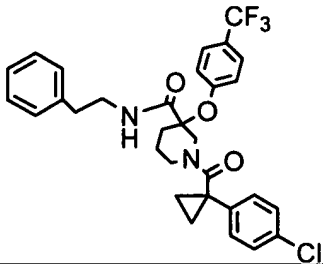
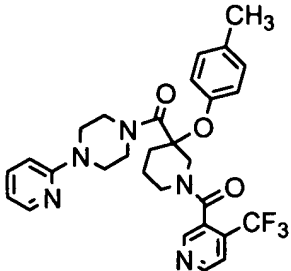
此外, 使用細胞活力檢定測試化合物對HDM2蛋白之活性, 該細胞活力檢定在經本發明之化合物處理一段時間(例如72小時)後基於量化所存在之ATP來量測培養物中存活細胞之數量(細胞活力IC₅₀)。[CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay, 來自Promega]。

本申請案之化合物展現出小於50.0 μ M之FP IC₅₀、FP Ki及細胞活力IC₅₀值。

本發明中所使用之化合物係藉由與上述製備實例中所示之程序基本相同的程序製備。

代表性化合物之HDM2抑制活性展示於下表1中。

表 1：

化合物編號	結構	FPIC50 (μM)
1		2.3
2		1.4
3		1.5

根據此等測試結果，熟習此項技術者將瞭解，本發明之化合物於治療與HDM2蛋白及不當P53蛋白含量相關之疾病(包括(但不限於)導致諸如癌症之過度細胞增殖之疾病)中具有效用。

五、中文發明摘要：

本發明揭示一種使用具有HDM2蛋白拮抗劑活性之化合物治療或預防癌症、由異常細胞增殖引起之其他疾病、與HDM2相關之疾病或由不當P53活性引起之疾病的方法。

六、英文發明摘要：

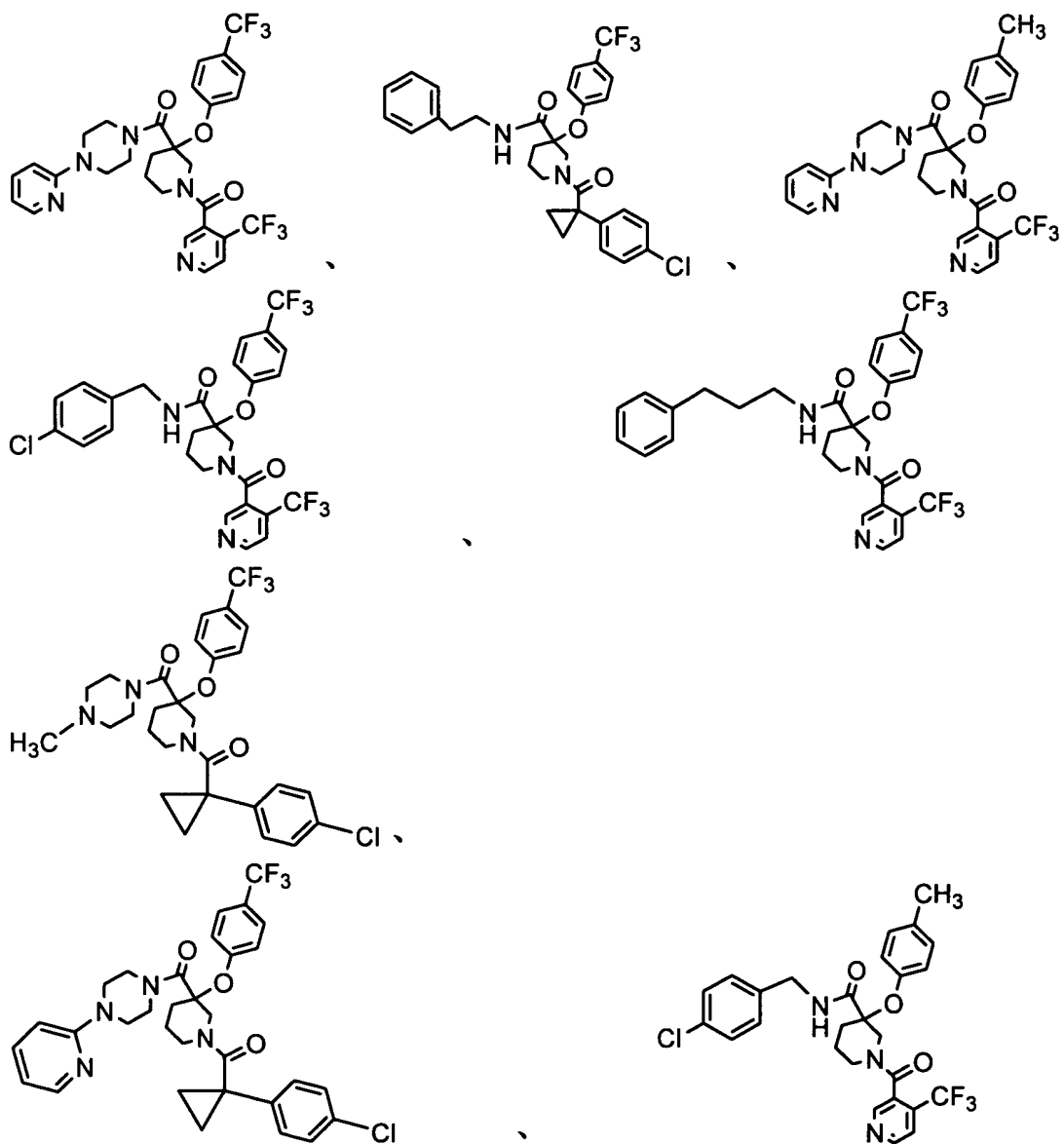
The present invention discloses a method of using compounds, which have HDM2 protein antagonist activity, to treat or prevent cancer, other diseases caused by abnormal cell proliferation, diseases associated with HDM2, or diseases caused by inadequate P53 activity.

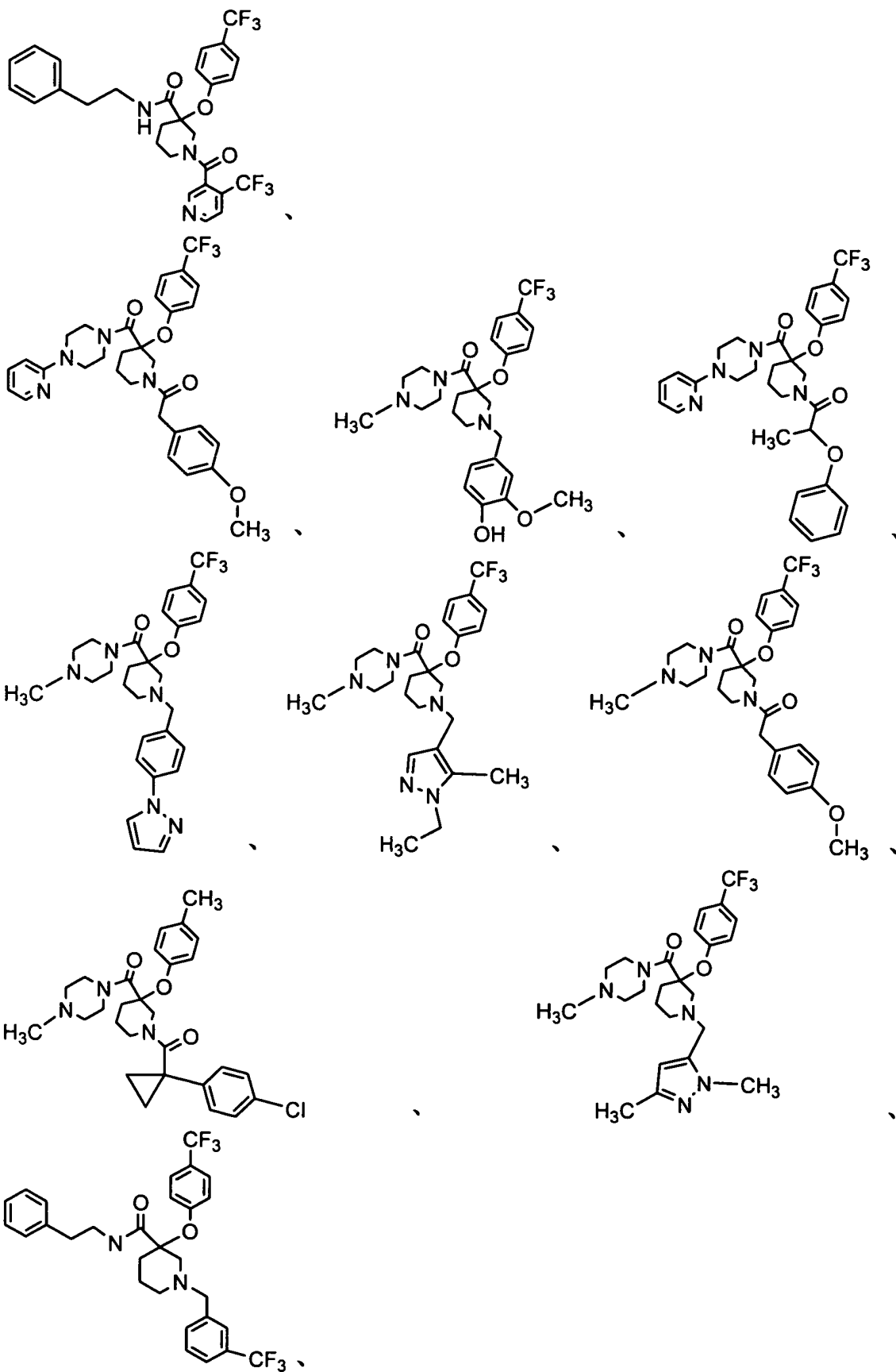
七、指定代表圖：

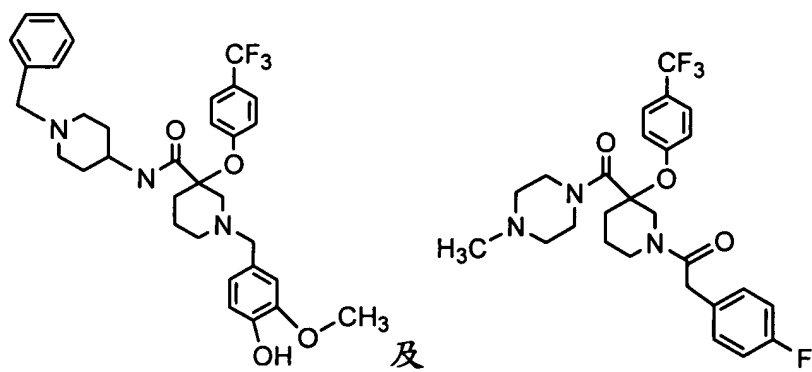
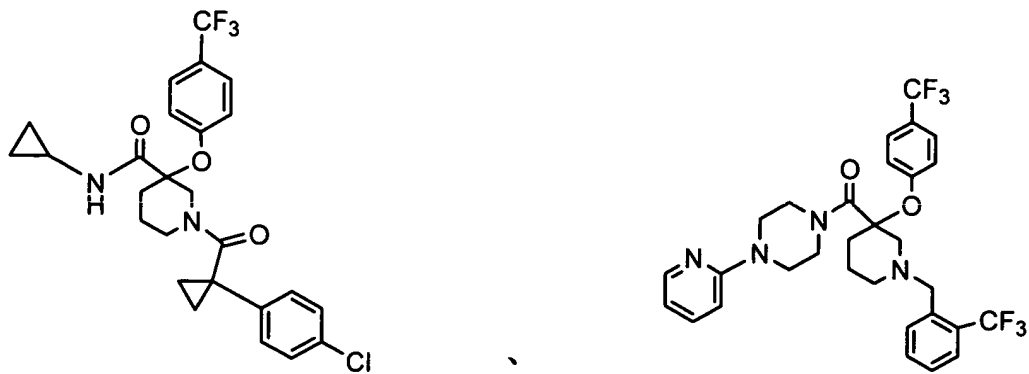
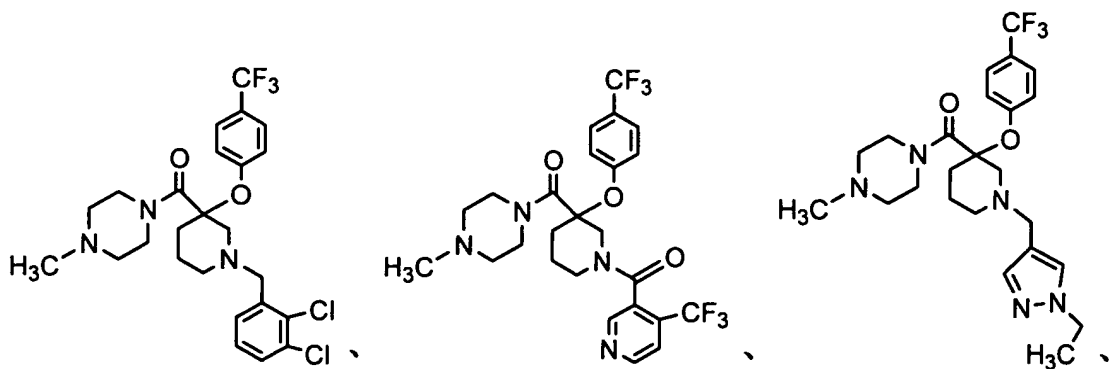
(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：







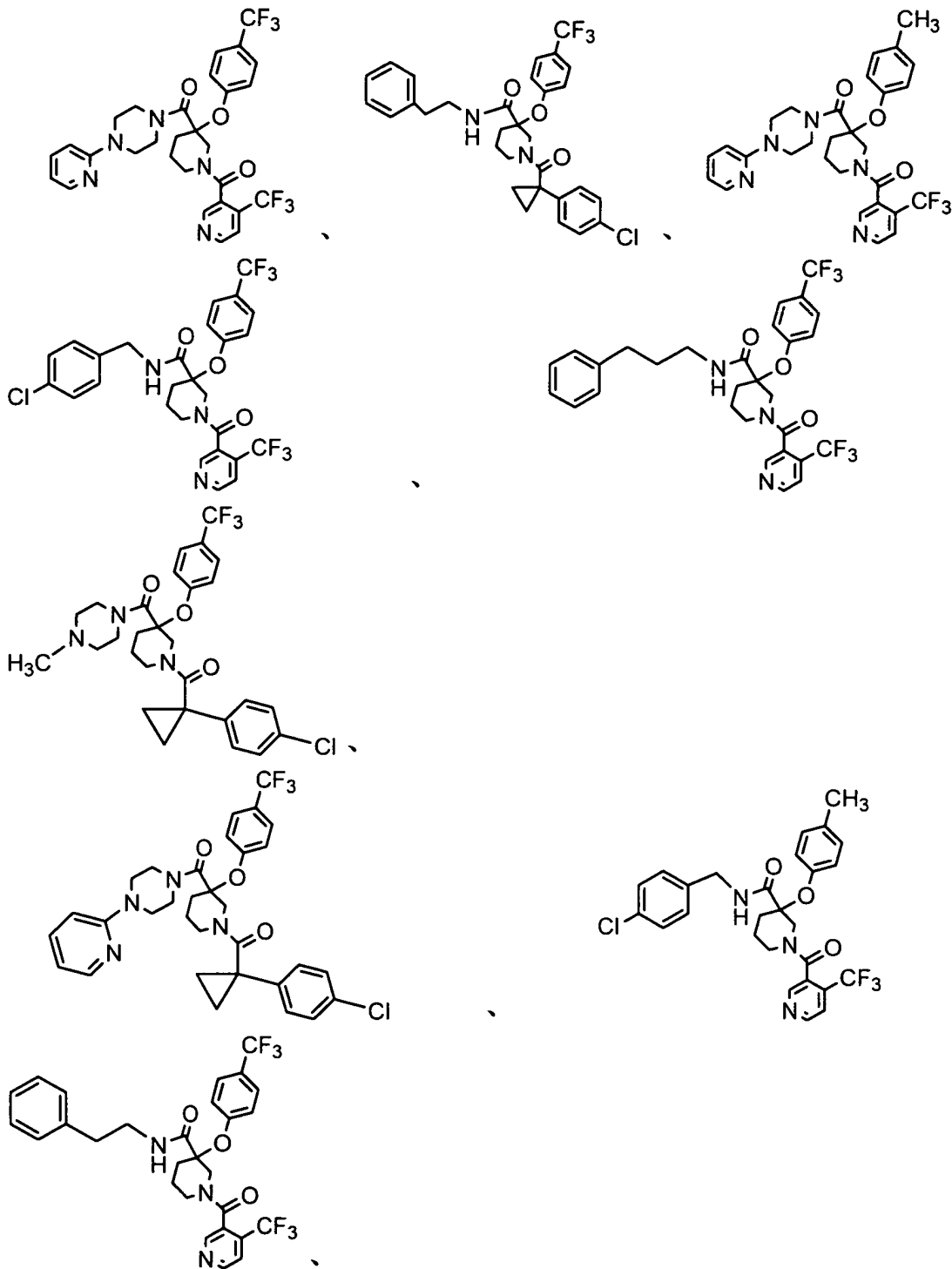
子之1-(N-(烷氧羰基)胺基)乙基、3-酞基、4-巴豆酸內酯基、 γ -丁內酯-4-基、二-N,N-(C₁-C₂)烷基胺基(C₂-C₃)烷基(諸如 β -二甲胺基乙基)、胺甲醯基-(C₁-C₂)烷基、N,N-二(C₁-C₂)烷基胺甲醯基-(C₁-C₂)烷基及N-哌啶基(C₂-C₃)烷基、N-吡咯啶基(C₂-C₃)烷基或N-嗎啉基(C₂-C₃)烷基及其類似基團。

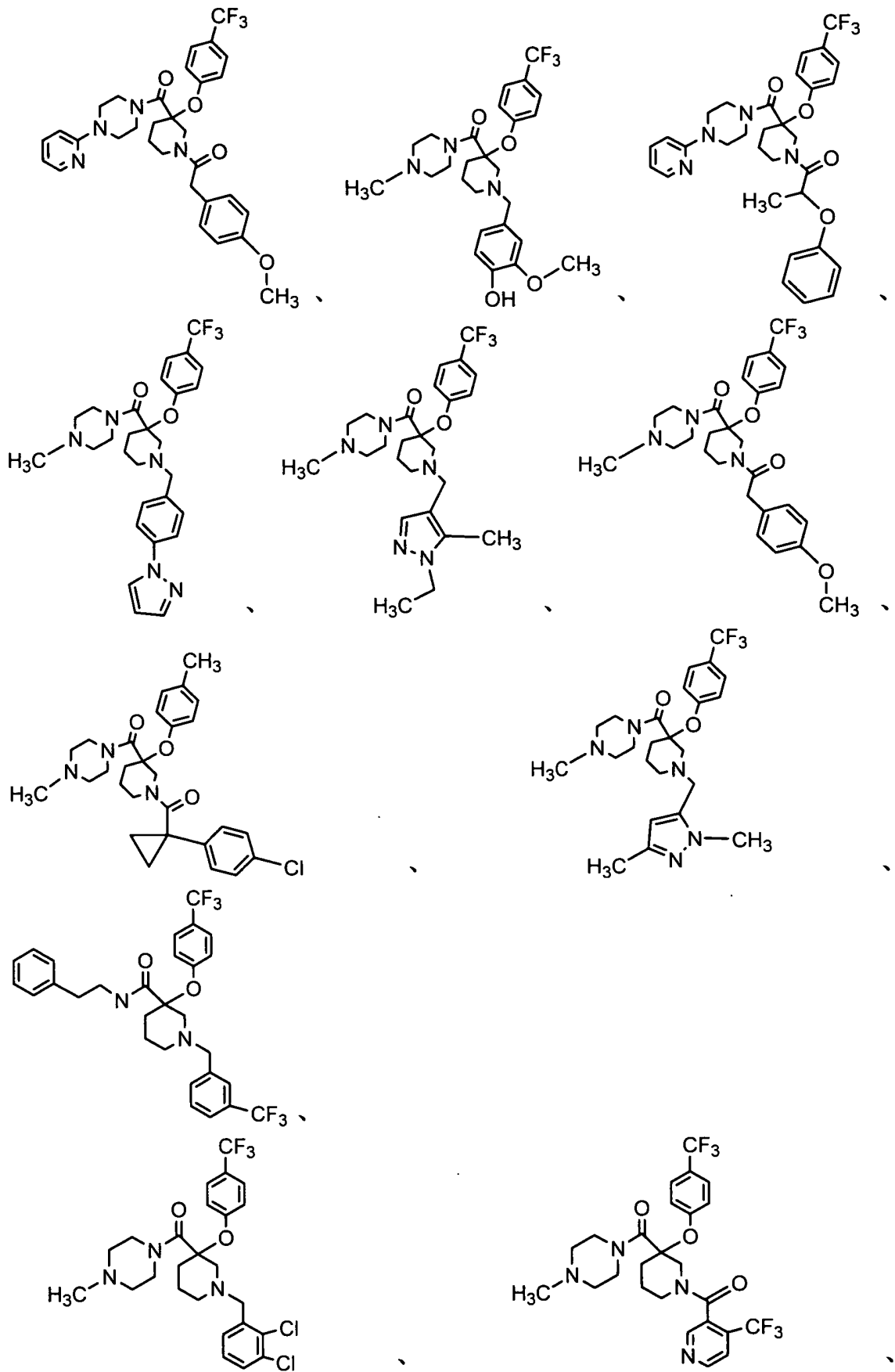
類似地，若上文所述之化合物含有醇官能基，則前藥可藉由以諸如下列各基團之基團置換醇基之氫原子而形成：(C₁-C₆)烷醯氧基甲基、1-((C₁-C₆)烷醯氧基)乙基、1-甲基-1-((C₁-C₆)烷醯氧基)乙基、(C₁-C₆)烷氧基羰氧基甲基、N-(C₁-C₆)烷氧羰基胺基甲基、琥珀醯基、(C₁-C₆)烷醯基、 α -胺基(C₁-C₄)烷基、芳基醯基及 α -胺基醯基或 α -胺基醯基- α -胺基醯基，其中各 α -胺基醯基係獨立地選自天然存在之L-胺基酸、P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁-C₆)烷基)₂或糖基(由移除半縮醛形式之碳水化合物之羥基而產生之基團)及其類似基團。

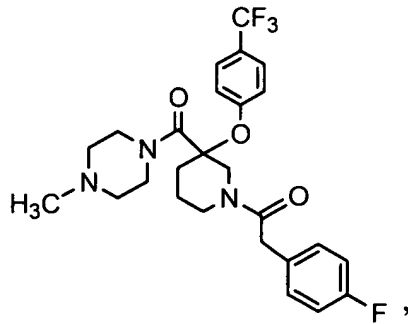
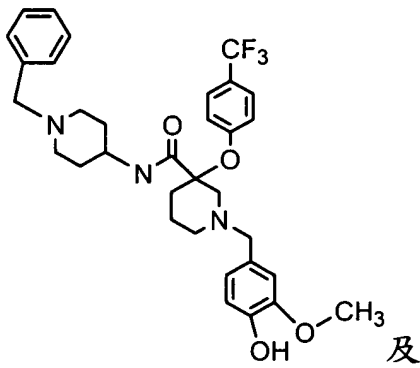
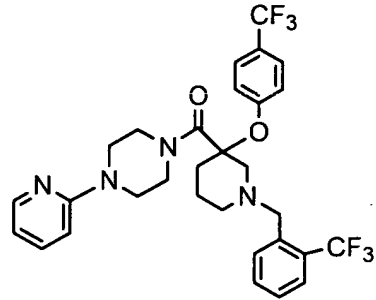
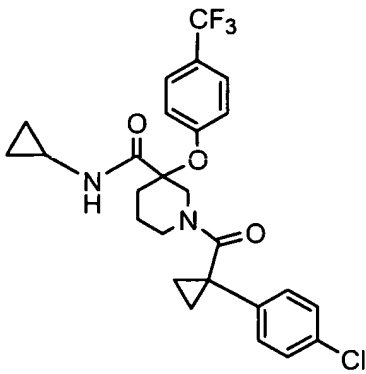
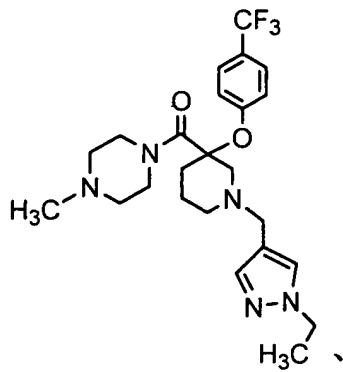
若上文所述之化合物中併入胺官能基，則前藥可藉由以諸如下列各基團之基團置換胺基中之氫原子而形成：R-羰基、RO-羰基、NRR'-羰基，其中R及R'各自獨立地為(C₁-C₁₀)烷基、(C₃-C₇)環烷基、苯甲基，或R-羰基為天然 α -胺基醯基或天然 α -胺基醯基；-C(OH)C(O)OY¹，其中Y¹為H、(C₁-C₆)烷基或苯甲基；-C(OY²)Y³，其中Y²為(C₁-C₄)烷基且Y³為(C₁-C₆)烷基、羧基(C₁-C₆)烷基、胺基(C₁-C₄)烷基或單-N-或二-N,N-(C₁-C₆)烷基胺基烷基；-C(Y⁴)Y⁵，

十、申請專利範圍：

1. 一種至少一種具有以下化學結構之化合物：

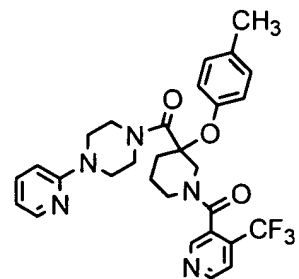
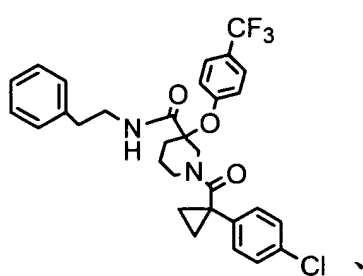
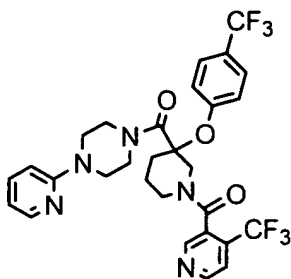


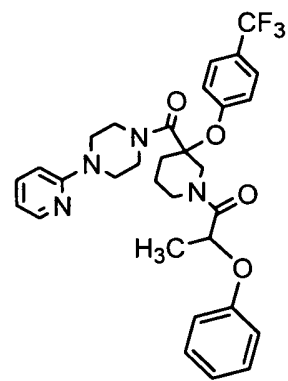
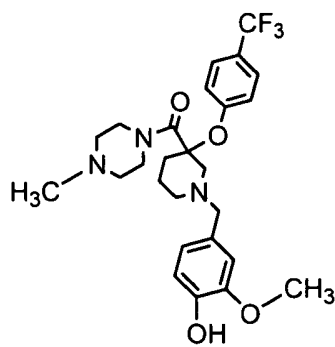
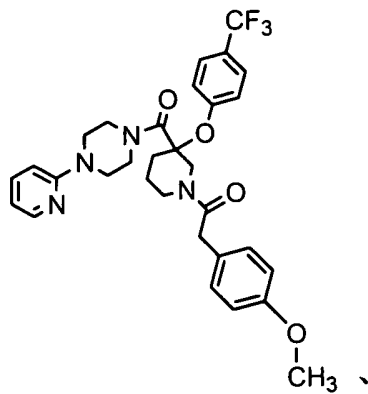
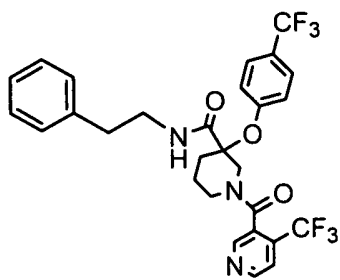
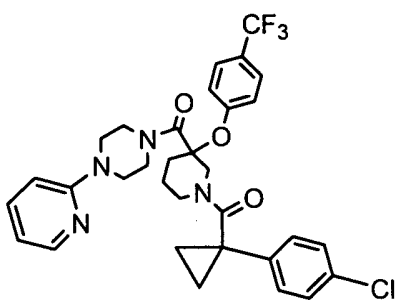
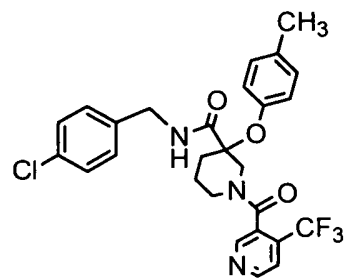
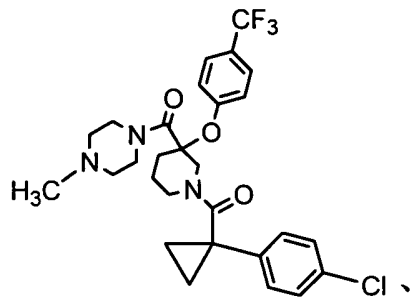
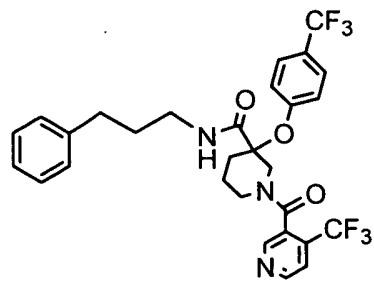
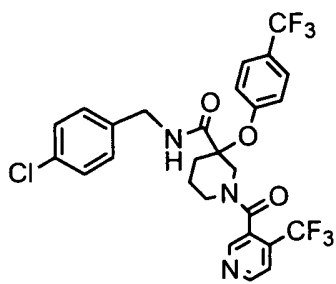


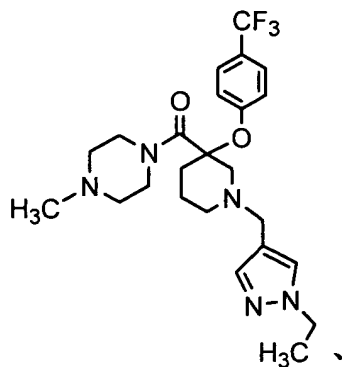
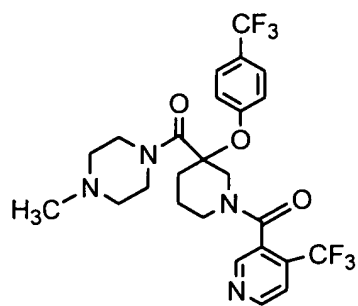
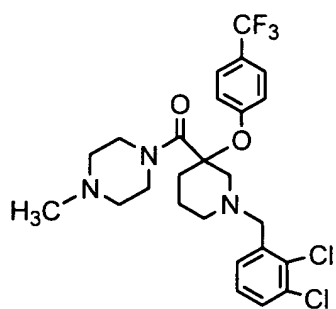
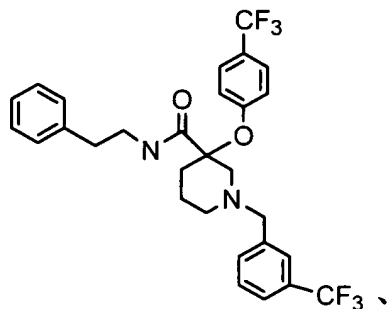
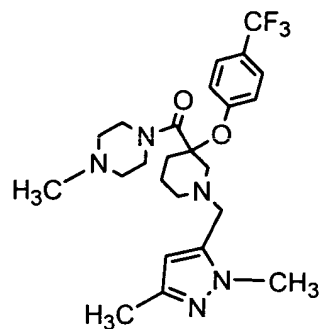
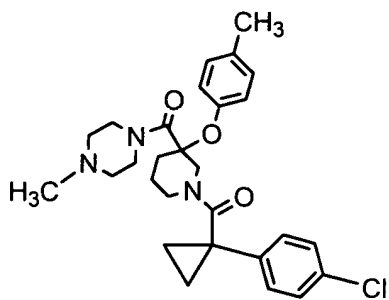
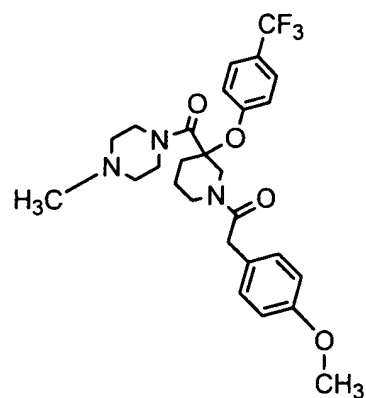
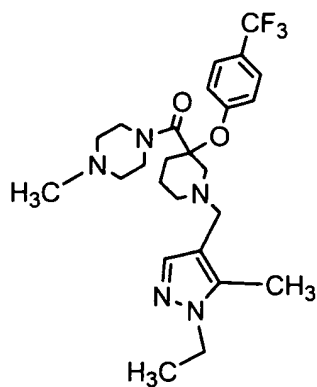
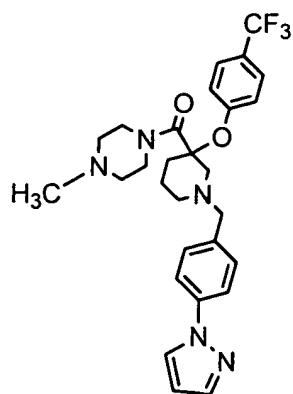


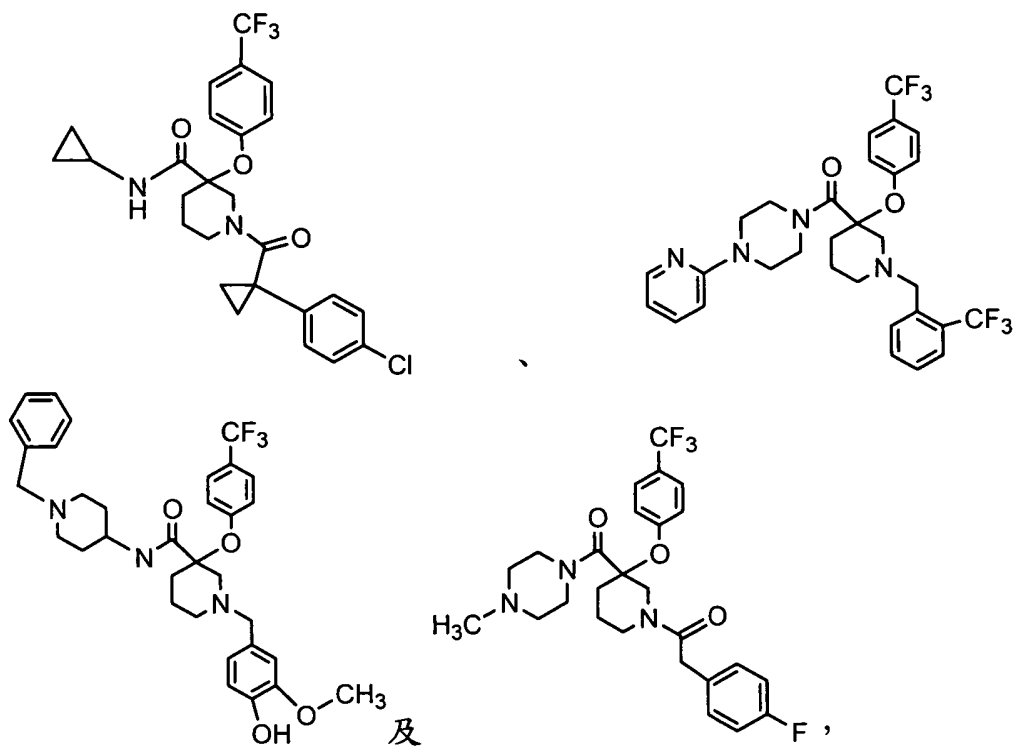
或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備抑制需要抑制之哺乳動物之HDM2蛋白之藥物。

2. 一種至少一種具有以下結構之化合物：



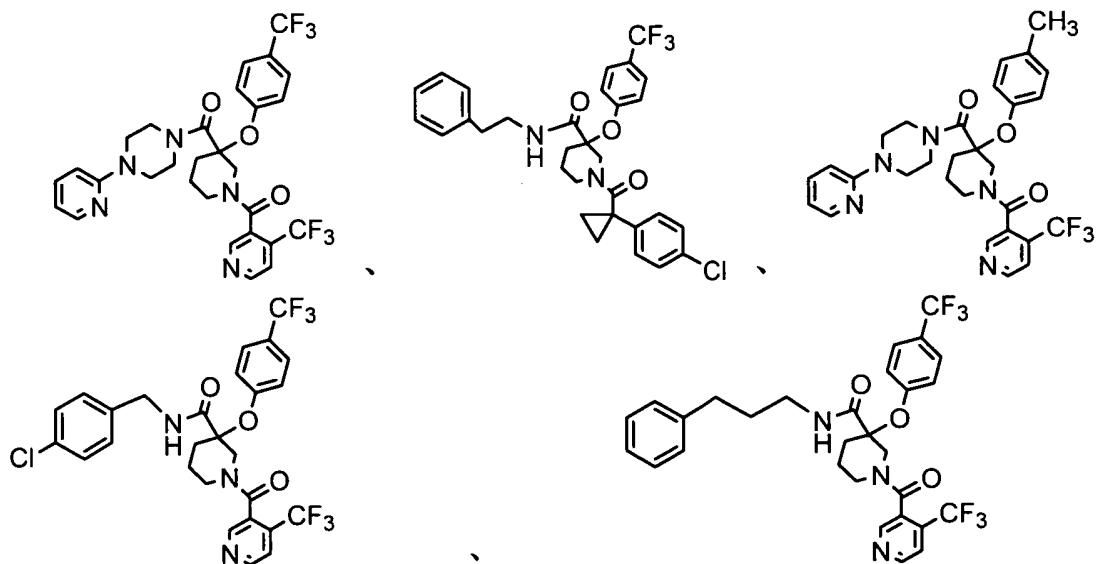


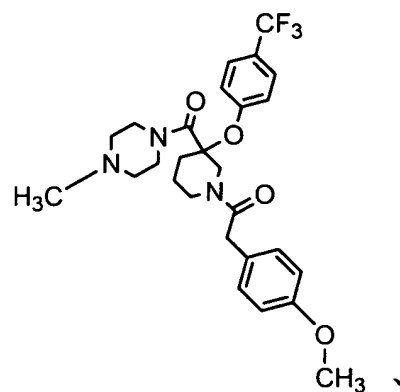
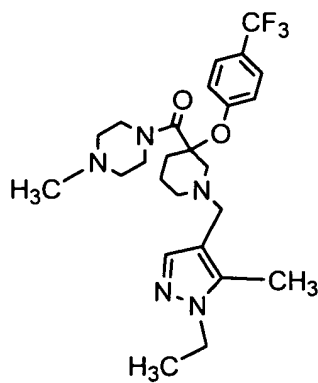
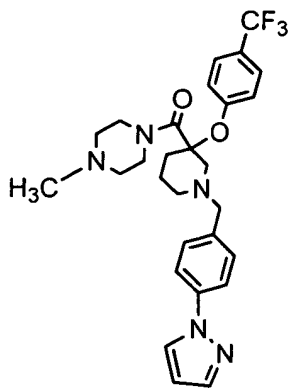
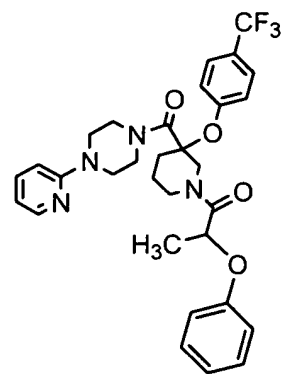
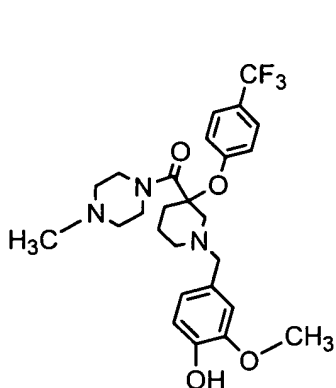
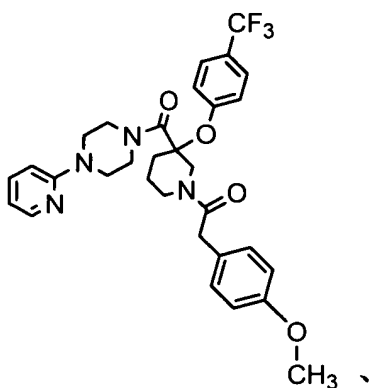
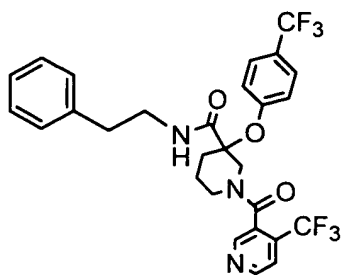
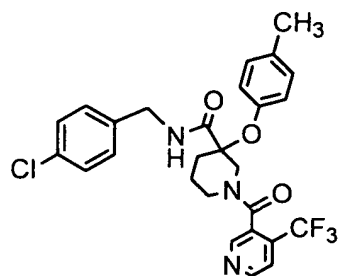
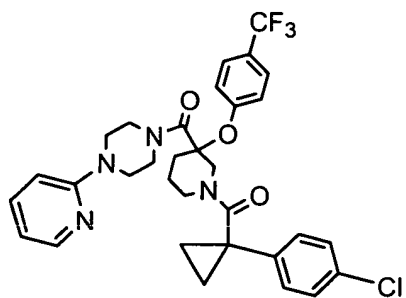
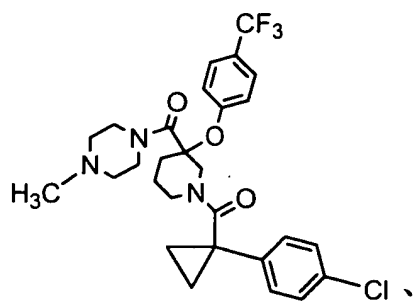


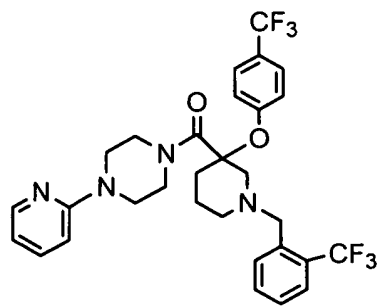
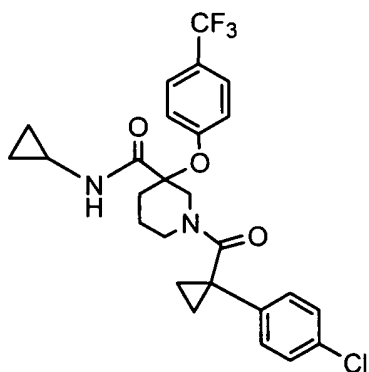
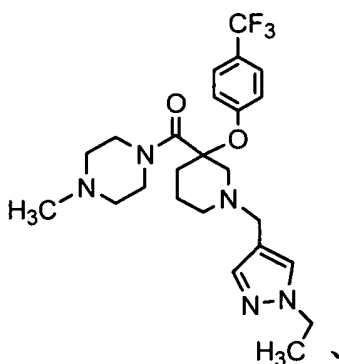
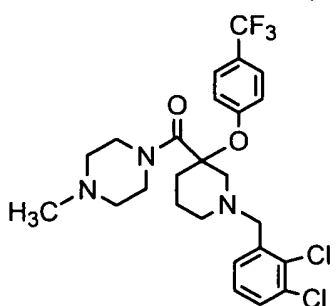
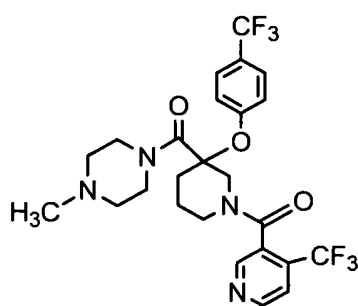
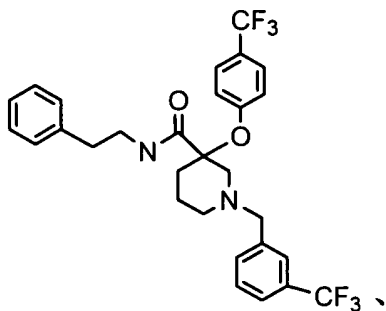
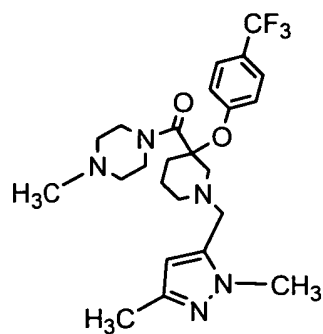
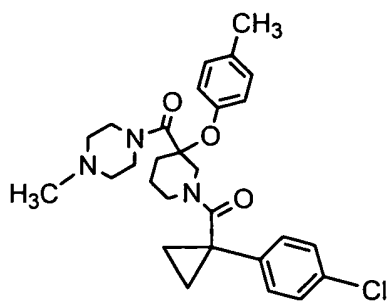


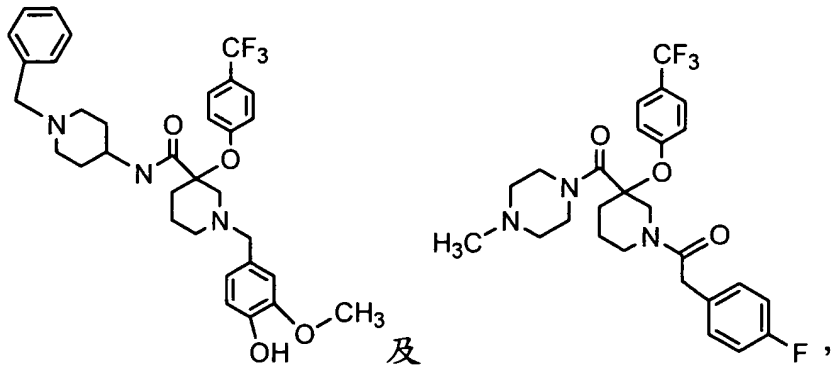
或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療或預防需要治療之哺乳動物之一或多種與HDM2相關之疾病的藥物。

3. 一種至少一種具有以下結構之化合物：



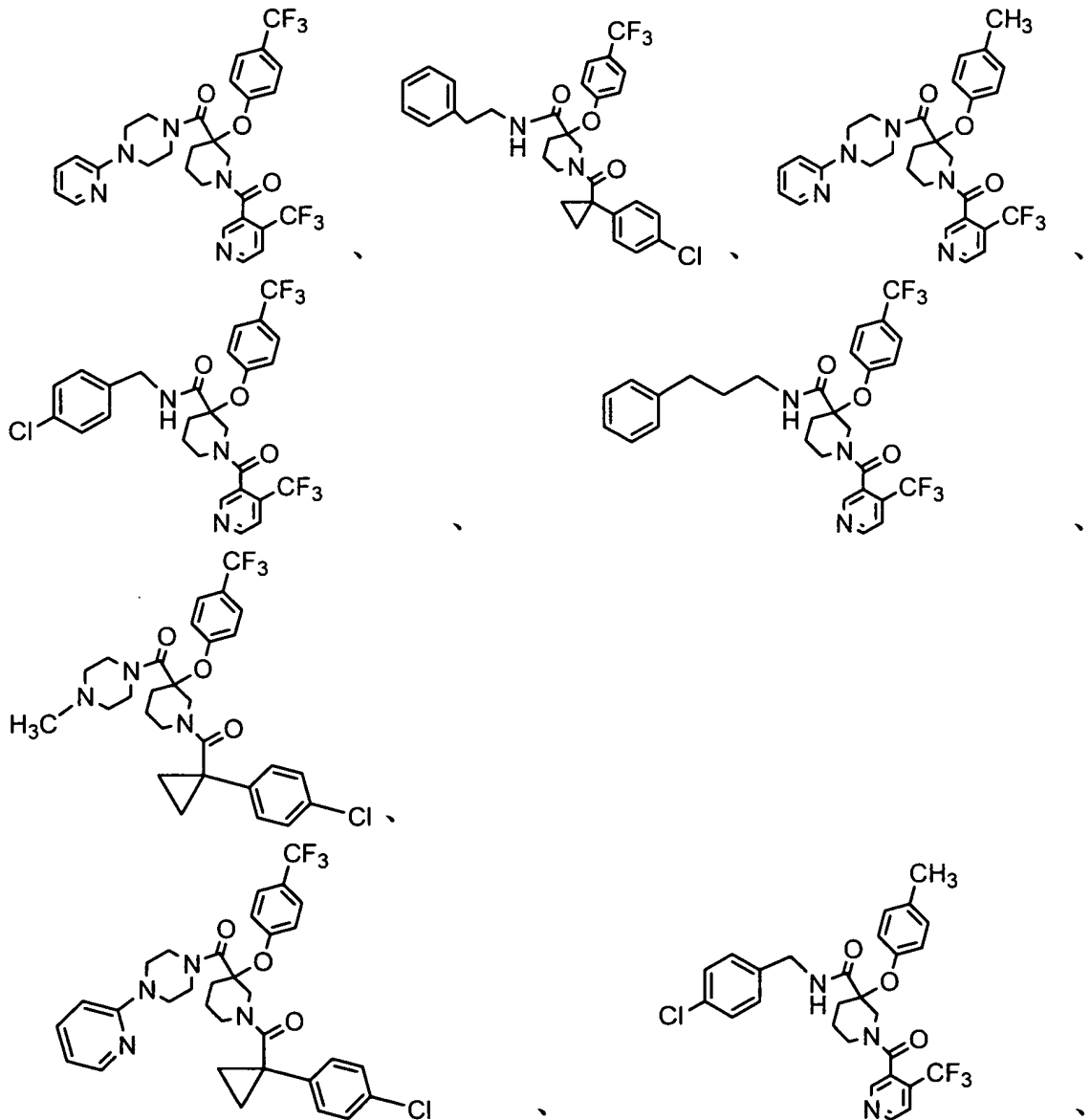


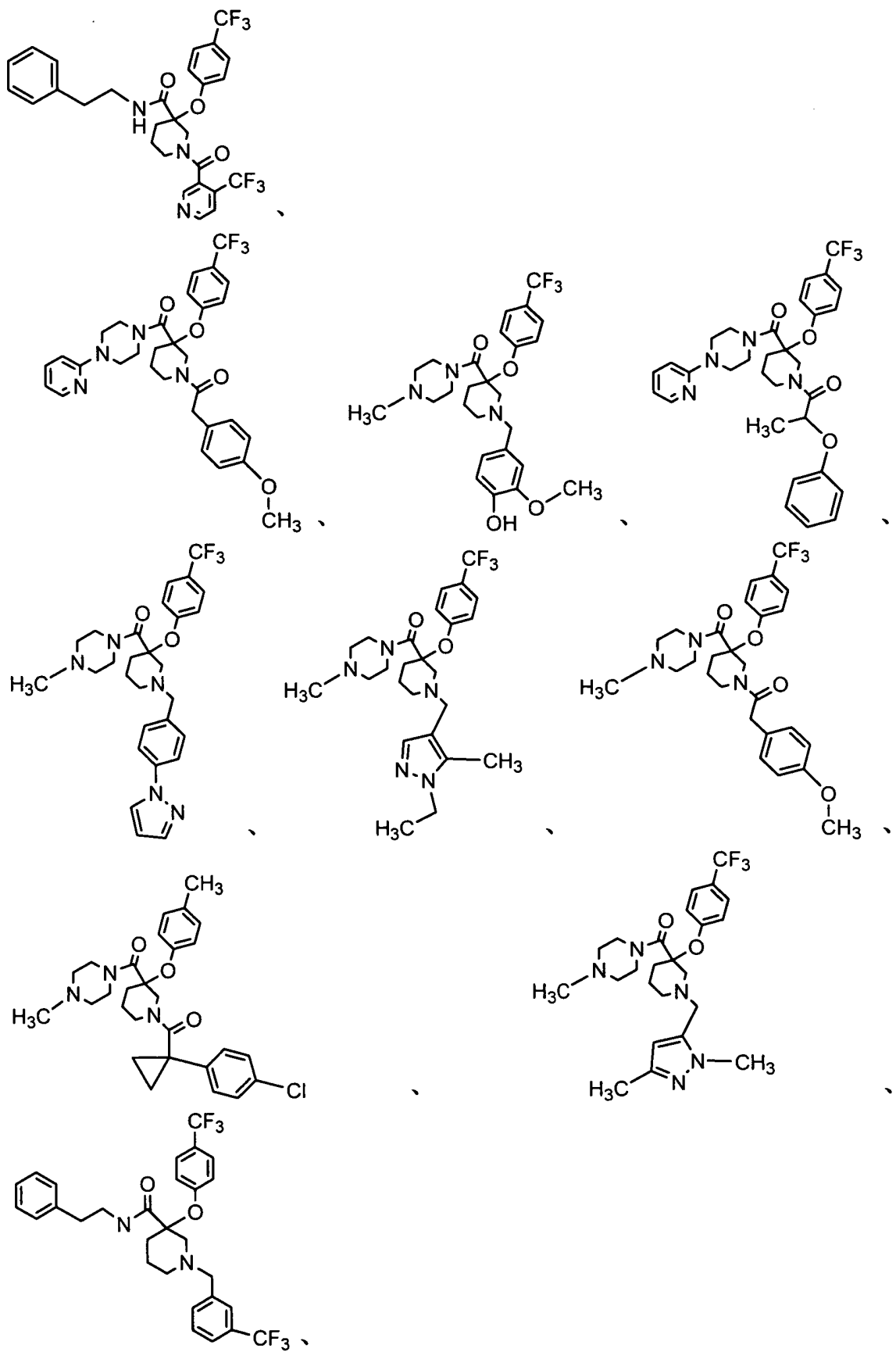


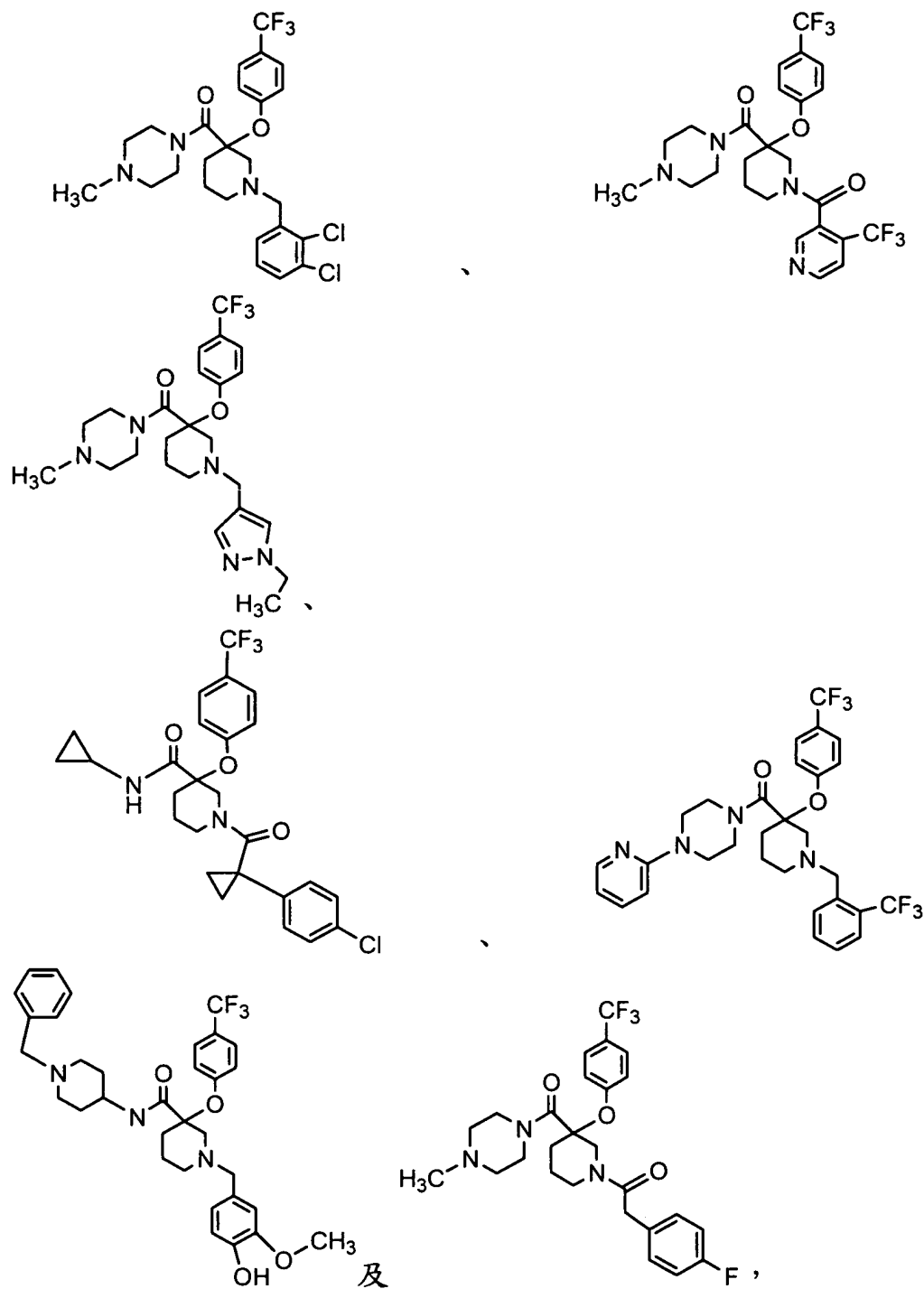


或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療或預防需要治療之哺乳動物之一或多種與P53相關之疾病的藥物。

4. 一種至少一種具有以下結構之化合物：







或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療或預防需要治療之哺乳動物之一或多種與可與P53相互作用之HDM2相關之疾病的藥物。

5. 如請求項2之用途，其中該藥物進一步包含至少一種第二化合物或與至少一種第二化合物併用，其中該第二化合物為與如請求項2之化合物不同的抗癌劑；

其中請求項2之化合物與該第二化合物之量在需要此治療之哺乳動物產生治療作用。

6. 如請求項3之用途，其中該藥物進一步包含至少一種第二化合物或與至少一種第二化合物併用，其中該第二化合物為與如請求項3之化合物不同的抗癌劑；

其中請求項3之化合物與該第二化合物之量在需要此治療之哺乳動物產生治療作用。

7. 如請求項4之用途，其中該藥物進一步包含至少一種第二化合物或與至少一種第二化合物併用，其中該第二化合物為與如請求項4之化合物不同的抗癌劑；

其中請求項4之化合物與該第二化合物之量在需要此治療之哺乳動物產生治療作用。

8. 如請求項2至7中任一項之用途，其中該疾病係選自由以下疾病組成之群：

癌瘤，包括(但不限於)膀胱癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、子宮內膜癌、腎癌、肝癌、肺癌、頭頸癌、食道癌、膽囊癌、宮頸癌、胰腺癌、前列腺癌、喉癌、卵巢癌、胃癌、子宮癌、肉瘤及甲狀腺癌；

造血淋巴系統腫瘤，包括白血病、急性淋巴球性白血病、慢性淋巴球性白血病、急性淋巴母細胞白血病、B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤(Hodgkins lymphoma)、非霍奇金淋巴瘤、毛細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、骨髓瘤及伯基特氏淋巴瘤(Burkett's lymphoma)；

造血骨髓系統腫瘤，包括急性及慢性髓細胞性白血病、骨髓發育不良症候群及前髓細胞性白血病；

間葉細胞起源之腫瘤，包括纖維肉瘤及橫紋肌肉瘤；

中樞神經系統及周圍神經系統之腫瘤，包括星形細胞瘤、神經母細胞瘤、神經膠質瘤及神經鞘瘤；及

其他腫瘤，包括黑素瘤、皮膚(非黑素瘤)癌、間皮瘤(細胞)、精原細胞瘤、畸胎癌、骨肉瘤、著色性乾皮病、角化棘皮瘤、甲狀腺濾泡狀癌及卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)。

9. 如請求項2至7中任一項之用途，其中該藥物視情況地與電離輻射、手術、化學療法、生物療法、激素療法、光動力學療法或骨髓移植併用。
10. 如請求項9之用途，其中該電離輻射為放射療法。
11. 如請求項5、6或7之用途，其中該抗癌劑係選自由以下各物組成之群：細胞生長抑制劑、細胞毒性劑、對抗癌症及贅生性疾病之靶向治療劑(小分子、生物製劑、siRNA及微小RNA)：

抗代謝物；

烷基化劑；

與DNA相互作用及破壞DNA之藥劑；

拓撲異構酶II抑制劑；

拓撲異構酶I抑制劑；

微管蛋白相互作用劑；

驅動蛋白紡錘體蛋白抑制劑；

紡錘體檢查點抑制劑；

聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑；

基質金屬蛋白酶(MMP)抑制劑；

蛋白酶抑制劑；

蛋白質體或泛素化抑制劑；

用於恢復突變型P53之野生型P53活性之突變型P53活化劑；

腺病毒-P53；

Bcl-2抑制劑；

熱休克蛋白(HSP)調節劑；

組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑；

性激素調節劑：

抗雌激素，

選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，

抗雄激素，

LHRH促效劑，

5 α -還原酶抑制劑，

細胞色素P450 C17裂解酶(CYP450c17)抑制劑，

芳香酶抑制劑；

EGFR激酶抑制劑；

雙重erbB1及erbB2抑制劑；

多目標激酶(絲胺酸/蘇胺酸及/或酪胺酸激酶)抑制劑：

ABL激酶抑制劑，伊馬替尼(imatinib)及尼勒替尼(nilotinib)、達沙替尼(dasatinib)，

VEGFR-1、VEGFR-2、PDGFR、KDR、FLT、c-Kit、Tie2、Raf、MEK及ERK抑制劑，

Polo樣激酶抑制劑，

Aurora激酶抑制劑，

JAK抑制劑，

c-MET激酶抑制劑，

週期素依賴性激酶抑制劑，

PI3K抑制劑，

mTOR抑制劑；

及其他抗癌劑(亦稱為抗腫瘤劑)；

法呢基蛋白轉移酶抑制劑；

干擾素；

抗erbB1抗體；

抗erbB2抗體；

抗CD52抗體；

抗CD20抗體；

抗CD33抗體；

抗VEGF抗體；

TRIAL配位體；

抗CTLA-4、CTA1、CEA、CD5、CD19、CD22、CD30、CD44、CD44V6、CD55、CD56、EpCAM、FAP、MHCII、HGF、IL-6、MUC1、PSMA、TAL6、TAG-72、TRAILR、VEGFR、IGF-2、FGF之抗體；

抗IGF-1R抗體。

12. 如請求項11之用途，其中

該抗代謝物係選自由以下各物組成之群：甲胺喋呤 (methotrexate)、5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil)、吉西他濱 (gemcitabine)、氟達拉濱 (fludarabine) 及卡培他濱 (capecitabine)；

該烷基化劑係選自由以下各物組成之群：替莫唑胺 (temozolomide) 及環磷醯胺 (cyclophosphamide)；

該與DNA相互作用及破壞DNA之藥劑係選自由以下各物組成之群：順鉑 (cisplatin)、奧沙利鉑 (oxaliplatin) 及多柔比星 (doxorubicin)；

該拓撲異構酶II抑制劑係選自由以下各物組成之群：依託泊苷 (etoposide) 及多柔比星；

該拓撲異構酶I抑制劑係選自由以下各物組成之群：伊立替康 (irinotecan) 及拓撲替康 (topotecan)；

該微管蛋白相互作用劑係選自由以下各物組成之群：紫杉醇 (paclitaxel)、多烯紫杉醇 (docetaxel)、阿布拉生 (Abraxane) 及艾普塞隆 (epothilone)；

該蛋白酶抑制劑為組織蛋白酶D及組織蛋白酶K抑制劑；

該蛋白體或泛素化抑制劑為硼替佐米 (bortezomib)；

該Bcl-2抑制劑為ABT-263；

該熱休克蛋白 (HSP) 調節劑係選自由以下各物組成之群：格爾德黴素 (geldanamycin) 及17-AAG；

該組蛋白脫乙酰基酶 (HDAC) 抑制劑為伏立諾他

(vorinostat, SAHA) ;

該抗雌激素係選自由以下各物組成之群：他莫昔芬 (tamoxifen) 及 氟維司群 (fulvestrant) ;

該選擇性雌激素受體調節劑 (SERM) 為 雷洛昔芬 (raloxifene) ;

該抗雄激素係選自由以下各物組成之群：比卡魯胺 (bicalutamide) 及 氟他胺 (flutamide) ;

該 LHRH 促效劑為 柳培林 (leuprolide) ;

該 5 α -還原酶抑制劑為 非那雄胺 (finasteride) ;

該細胞色素 P450 C17 裂解酶 (CYP450c17) 抑制劑為 阿比特龍 (Abiraterone) ;

該芳香酶抑制劑係選自由以下各物組成之群：雷曲唑 (letrozole)、阿那曲唑 (anastrozole) 及 依西美坦 (exemestane) ;

該 EGFR 激酶抑制劑係選自由以下各物組成之群：吉非替尼 (gefitinib)、埃羅替尼 (erlotinib) 及 拉普替尼 (laptinib) ;

該雙重 erbB1 及 erbB2 抑制劑為 拉帕替尼 (Lapatinib) ;

該 VEGFR-1、VEGFR-2、PDGFR、KDR、FLT、c-Kit、Tie2、Raf、MEK 及 ERK 抑制劑係選自由以下各物組成之群：舒尼替尼 (sunitinib)、索拉非尼 (sorafenib)、凡德他尼 (Vandetanib)、帕佐帕尼 (pazopanib)、阿西替尼 (Axitinib) 及 PTK787 ;

該週期素依賴性激酶抑制劑為 CDK1 及 CDK2 抑制劑

SCH 727965 ,

該 mTOR 抑制劑係選自由以下各物組成之群：雷帕黴素 (Rapamycin)、替米西羅莫司 (Temsirolimus) 及 RAD001；

該其他抗癌劑(亦稱為抗腫瘤劑)係選自由以下各物組成之群：ara-C、阿黴素 (adriamycin)、環磷醯胺 (cytoxan)、卡鉑 (Carboplatin)、尿嘧啶氮芥 (Uracil mustard)、克美辛 (Clormethine)、佛斯米德 (Ifosfamide)、美法倫 (Melfalan)、苯丁酸氮芥 (Chlorambucil)、哌泊溴烷 (Pipobroman)、三伸乙基蜜胺 (Triethylenemelamine)、三伸乙基硫代磷胺 (Triethylenethiophosphoramine)、白消安 (Busulfan)、卡莫司汀 (Carmustine)、洛莫司汀 (Lomustine)、鏈佐星 (Streptozocin)、達卡巴嗪 (Dacarbazine)、氟尿苷 (Floxuridine)、阿糖胞苷 (Cytarabine)、6-巰嘌呤 (6-Mercaptopurine)、6-硫鳥嘌呤 (6-Thioguanine)、磷酸氟達拉濱 (Fludarabine phosphate)、噴司他丁 (Pentostatin)、長春鹼 (Vinblastine)、長春新鹼 (Vincristine)、長春地辛 (Vindesine)、長春瑞賓 (Vinorelbine)、諾維本 (Navelbine)、博來黴素 (Bleomycin)、放線菌素 D (Dactinomycin)、道諾黴素 (Daunorubicin)、多柔比星、表柔比星 (Epirubicin)、替尼泊苷 (teniposide)、阿糖胞苷、培美曲塞 (pemetrexed)、伊達比星 (Idarubicin)、米拉黴素 (Mithramycin)、脫氧助

間型黴素 (Deoxycoformycin)、絲裂黴素 C (Mitomycin-C)、L-天冬醯胺酶 (L-Asparaginase)、替尼泊苷 17 α -炔雌醇 (Teniposide 17 α -Ethinylestradiol)、己烯雌酚 (Diethylstilbestrol)、睪酮 (Testosterone)、潑尼松 (Prednisone)、氟甲睪酮 (Fluoxymesterone)、屈他雄酮丙酸酯 (Dromostanolone propionate)、睪內酯 (Testolactone)、乙酸甲地孕酮 (Megestrolacetate)、甲潑尼龍 (Methylprednisolone)、甲基睪酮 (Methyltestosterone)、潑尼松龍 (Prednisolone)、曲安西龍 (Triamcinolone)、氯烯雌醚 (Chlorotrianisene)、羥孕酮 (Hydroxyprogesterone)、胺魯米特 (Aminoglutethimide)、雌莫司汀 (Estramustine)、氟他胺 (Flutamide)、乙酸甲羥孕酮 (Medroxyprogesteroneacetate)、托瑞米芬 (Toremifene)、戈舍瑞林 (goserelin)、卡鉑、羥基脲 (Hydroxyurea)、安吡啶 (Amsacrine)、丙卡巴肼 (Procarbazine)、米托坦 (Mitotane)、米托蒽醌 (Mitoxantrone)、左旋咪唑 (Levamisole)、多洛薩芬 (Drolloxafine)、六甲嘧胺 (Hexamethylmelamine)、貝克薩 (Bexxar)、澤瓦靈 (Zevalin)、三氧化二砷 (Trisenox)、吡吩姆 (Profimer)、塞替派 (Thiotepa)、六甲蜜胺 (Altretamine)、多西 (Doxil)、昂塔克 (Ontak)、迪破西 (Depocyt)、阿那西普 (Aranesp)、紐破津 (Neupogen)、紐拉斯塔 (Neulasta) 及克皮文斯 (Kepivance)；

該法呢基蛋白轉移酶抑制劑係選自由以下各物組成之

群：SARASAR™(4-[2-[4-[(11R)-3,10-二溴-8-氯-6,11-二氫-5H-苯并[5,6]環庚[1,2-b]吡啶-11-基-]-1-哌啶基]-2-側氧基乙基]-哌啶甲醯胺)及替吡法呢(tipifarnib)；

該干擾素係選自由以下各物組成之群：Intron A及Peg-Intron；

該抗erbB1抗體係選自由以下各物組成之群：西妥昔單抗(cetuximab)及盤尼圖單抗(panitumumab)；

該抗erbB2抗體為曲妥珠單抗(trastuzumab)；

該抗CD52抗體為阿倫單抗(Alemtuzumab)；

該抗CD20抗體為利妥昔單抗(Rituximab)；

該抗CD33抗體為吉妥單抗(Gemtuzumab ozogamicin)；

該抗VEGF抗體為阿伐斯汀(Avastin)；

該TRIAL配位體係選自由以下各物組成之群：雷克薩單抗(Lexatumumab)、馬普單抗(mapatumumab)及AMG-655；及

該抗IGF-1R抗體為SCH 717454。

13. 如請求項1之用途，其中該藥物另外包含醫藥學上可接受之載劑。
14. 一種至少一種如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備將HDM2-P53之相互作用定靶以經由活化P53活性來治療需要治療之哺乳動物之疾病的藥物。
15. 如請求項1至7及14中任一項之用途，其中該哺乳動物為人類。

16. 一種至少一種如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備保護具有突變P53之哺乳動物之正常健康細胞免受細胞毒性誘導之副作用之影響的藥物，其中該藥物係在不同於如請求項1之化合物的抗癌劑之前投與。
17. 如請求項16之用途，其中該另一抗癌劑為紫杉醇。
18. 如請求項14之用途，其中該藥物係與一定量之至少一種第二化合物同時、連續或相繼投與，該第二化合物為與如請求項1之化合物不同的抗癌劑。