



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I532740 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：101117880

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 18 日

(51)Int. Cl.：

*C07D471/04 (2006.01)**A61K31/4375 (2006.01)**A61P19/02 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)**A61P37/06 (2006.01)*

(30)優先權：2011/05/20

歐洲專利局

11305624.6

(71)申請人：賽諾菲公司 (法國) SANOFI (FR)

法國

(72)發明人：布朗恩 艾倫 BRAUN, ALAIN (FR)；杜克洛斯 奧利佛 DUCLOS, OLIVIER

(FR)；拉塞爾 吉伯特 LASSALLE, GILBERT (FR)；羅奇 費藍茲 LORGE,

FRANZ (FR)；馬丁 福瑞 MARTIN, VALERIE (FR)；利茲樂 歐雷夫 RITZELER,

OLAF (DE)；史特伯 歐瑞爾 STRUB, AURELIE (FR)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 200911802A

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 69 頁

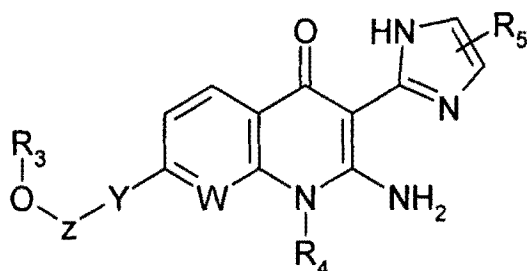
(54)名稱

2-胺基-3-(咪唑-2-基)-吡啶-4-酮衍生物、其製備方法及其治療用途

2-AMINO-3-(IMIDAZOL-2-YL)-PYRIDIN-4-ONE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(57)摘要

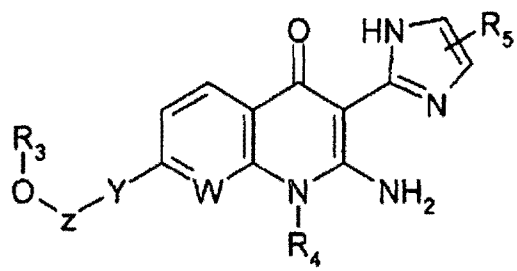
本發明係關於通式(I)之化合物：



(I)

其製備方法及治療用途。

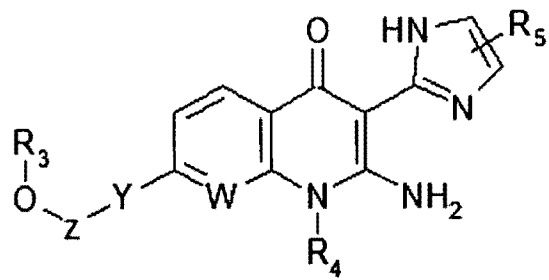
The invention relates to the compounds of general formula (I):



(I)

Preparation process and therapeutic use.

特徵化學式：



(I)

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： 101117880

C07D471/04 (2006.01)

※申請日： 101.5.18

※IPC 分類：

A61K31/4375 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P37/06 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

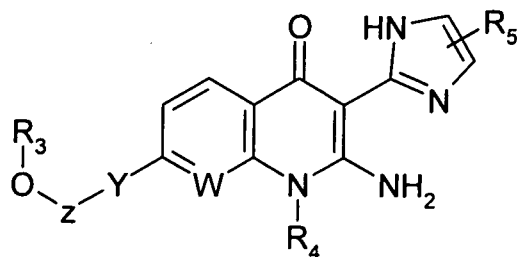
2-胺基-3-(咪唑-2-基)-吡啶-4-酮衍生物、其製備方法及其治療用途

2-AMINO-3-(IMIDAZOL-2-YL)-PYRIDIN-4-ONE DERIVATIVES,

PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USE THEREOF

二、中文發明摘要：

本發明係關於通式(I)之化合物：

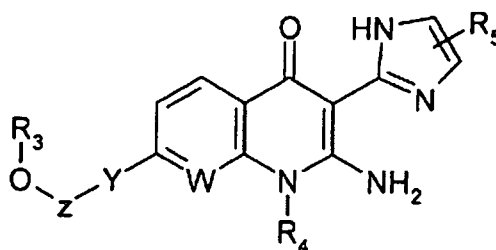


(I)

其製備方法及治療用途。

三、英文發明摘要：

The invention relates to the compounds of general formula (I):



(I)

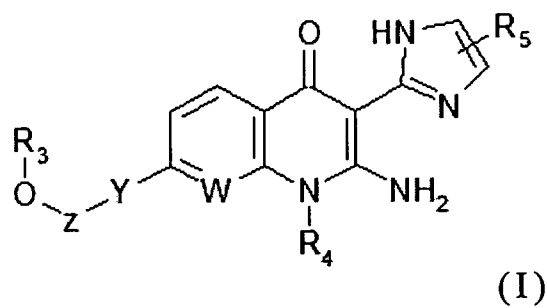
Preparation process and therapeutic use.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於7-苯酚或7-炔基-3-(咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4-酮衍生物及其可能的喹啉酮類似物，其為VEGF受體之激酶活性抑制劑；係關於其製備方法；且係關於其治療用途。

【先前技術】

VEGF (血管內皮生長因子)家族之蛋白質與稱為VEGF-R1 (Flt-1)、VEGF-R2 (KDR)及VEGF-R3 (Flt-4)之三種結構相關的受體酪氨酸激酶結合。所有三種受體均對於胚胎發生期間及腫瘤誘導之血管生成期間脈管系統之發育至關重要。另外，VEGFR-3在淋巴系統發育及腫瘤誘導之淋巴管生成方面發揮重要作用。

具體而言，WO 2009/007535闡述經取代之7-炔基-4-側氧基-1,8-萘啶-3-甲醯胺衍生物，該等衍生物係VEGF受體之激酶活性抑制劑。本發明化合物與先前技術之該等化合物之不同之處至少在於在二環之3位上存在一個咪唑環。

研發藥物化合物時考慮之標準係組織之化合物暴露以及化合物之功效。該等標準可藉由改良以下項目中之至少一者而增強：功效、吸收、分佈、代謝、排泄及毒理學性質。

當前仍需要開發VEGF受體之具有增強活性之激酶活性抑制劑，且此可有利地用本發明之新穎化合物達成。

【發明內容】

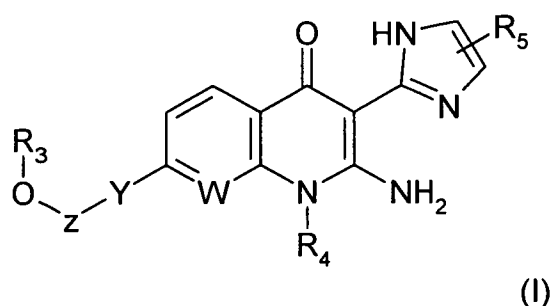
本發明之第一標的係關於對應於下文通式(I)之化合物。

本發明之另一標的係關於製備通式(I)化合物之方法。

本發明之另一標的係關於通式(I)化合物尤其於藥劑或醫藥組合物中之用途。

【實施方式】

本發明化合物對應於通式(I)：



其中：

- W代表氮原子或基團CH；
- Y代表基團C₂-C₃-伸炔基、視情況經R₇取代之1,4-伸苯基，該R₇代表一或多個鹵素原子；
- Z代表鍵或基團CR₁R₂；
- R₁及R₂彼此獨立地代表選自氫原子、基團C₁-C₆-烷基、三氟甲基、基團(CH₂)_nOR₆、C₃-C₇-環烷基、雜芳基或視情況經一或多個鹵素原子取代之芳基的基團；
- R₁及R₂可與帶有其之碳原子一起形成C₃-C₇-環烷基；
- R₃代表氫原子；
- R₄代表選自基團C₁-C₆-烷基、基團(CH₂)_nOR₆、C₃-C₇-環烷基或視情況經C₃-C₇-環烷基取代之C₁-C₆-烷基的基團；

- R_5 代表選自氫原子或基團 C_1 - C_6 -烷基之基團；
- R_6 代表選自氫原子或基團 C_1 - C_6 -烷基之基團；
- n 等於 1、2 或 3。

式(I)化合物可包含一或多個不對稱碳原子。因此，其可以對映異構體或非對映異構體之形式存在。該等對映異構體及非對映異構體以及其混合物(包括外消旋混合物)構成本發明之一部分。

式(I)化合物可以鹼形式或酸加成鹽之形式存在。該等加成鹽構成本發明之一部分。

該等鹽可用醫藥上可接受之酸來製備，但用於(例如)純化或分離式(I)化合物之其他酸的鹽亦構成本發明之一部分。

在本發明之上下文中，使用下列定義：

- 鹵素原子：氟、氯、溴或碘原子；
- C_1 - C_z ：可能含有 t 至 z 個碳原子之基於碳之鏈，其中 t 及 z 可取 1 至 7 之值；例如， C_1 - C_3 係可能含有 1 至 3 個碳原子之基於碳之鏈；
- 烷基：直鏈或具支鏈飽和脂肪族基團。可提及之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基等；
- 伸烷基：藉由自鏈之兩個末端碳原子中之每一者移除氫原子衍生自烷烴之二價基團，其視情況經烷基取代；例如基團 C_1 - C_3 -伸烷基代表具有 1 至 3 個碳原子之直鏈或具支鏈二價基於碳之鏈，更具體而言亞甲基、伸乙基、甲基伸

乙基或伸丙基；

- 伸烯基：藉由自鏈之兩個末端碳原子中之每一者移除氫原子衍生自烯烴之二價基團，其視情況經烷基或烯基取代；例如基團 C_2-C_3 -伸烯基代表具有2至3個碳原子之直鏈或具支鏈二價基於碳之鏈，更具體而言伸乙烯基或伸丙烯基；

- 伸炔基：藉由自鏈之兩個末端碳原子中之每一者移除氫原子衍生自炔烴之二價基團，其視情況經烷基、烯基或炔基取代；例如基團 C_2-C_3 -伸炔基代表具有2至3個碳原子之直鏈或具支鏈二價基於碳之鏈，更具體而言伸乙炔基或伸丙炔基；

- 環烷基：飽和或部分不飽和之環狀烷基。可提及之實例包括基團環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基等；

- 環烷基氧基：基團 -O-環烷基，其中環烷基係如先前所定義；

- 氟代烷基：一或多個氫原子經氟原子替換之烷基；

- 烷氧基：基團 -O-烷基，其中烷基係如先前所定義；

- 氟代烷氧基：一或多個氫原子經氟原子替換之烷氧基；

- 硫基烷基或烷基硫基：基團 -S-烷基，其中烷基係如先前所定義；

- 芳基：含有介於6個與10個之間碳原子的單環狀或二環狀芳香族基團。可提及芳基之實例包括苯基及萘基；

- 伸芳基：藉由自兩個環碳原子移除氫原子衍生自芳基之二價基團。可提及伸芳基之實例包括伸苯基；

- 雜環：包含1至3個選自O、S及N之雜原子的飽和或部分不飽和之5員至7員單環狀基團。可提及雜環之實例包括氮雜環丁基、六氫吡啶基、氮呋基、嗎啉基、硫嗎啉基、六氫吡嗪基、高六氫吡嗪基、二氫噁唑基、二氫噻唑基、二氫咪唑基、二氫吡咯基或四氫吡啶基、[1,3]間二氧雜環戊烯基、[1,3]二氧雜環己烯基、二氫[1,4]二氧雜環己烯基、二氫[1,2]噁嗪基、二氫[1,3]噁嗪基、二氫噁唑基、二氫異噁唑基、二氫[1,4]噁嗪基、四氫[1,3]氧氮呋基、四氫[1,4]氧氮呋基、四氫[1,3]二氮呋基及四氫[1,4]二氮呋基；

- 雜芳基：含有1至5個選自O、S及N之雜原子的5員至12員單環狀或二環狀芳香族基團。可提及單環狀雜芳基之實例包括咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、異噻唑基、異噁唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基及三嗪基。可提及二環狀雜芳基之實例包括吲哚基、異吲哚基、苯并呋喃基、苯并苯硫基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并噻吩基、異苯并呋喃基、異苯并噻唑基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡咯并[1,2-a]吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吡啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、吡咯并[1,2-a]咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]嗒嗪基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并

[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[4,5-b]吡嗪基、咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[4,5-c]吡啶基、吡唑并[2,3-a]吡啶基、吡唑并[2,3-a]嘧啶基、吡唑并[2,3-a]吡嗪基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、噁唑并[5,4-b]吡啶基、噁唑并[5,4-c]吡啶基、噁唑并[4,5-c]吡啶基、噁唑并[4,5-b]吡啶基、異噻唑并[5,4-b]吡啶基、異噻唑并[5,4-c]吡啶基、異噻唑并[4,5-c]吡啶基、異噻唑并[4,5-b]吡啶基、異噁唑并[5,4-b]吡啶基、異噁唑并[5,4-c]吡啶基、異噁唑并[4,5-c]吡啶基及異噁唑并[4,5-b]吡啶基。

- 「側氧基」意指「=O」；

- 「硫基」意指「-S-」。

在本發明之上下文中，使用以下縮寫及經驗式：

Boc	第三丁氧基羰基
CuI	碘化銅(I)
CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
HPLC	高效液相層析
LC/MS	液相層析/質譜
dba	二亞苺基丙酮
DCM	二氯甲烷
DME	二甲氧基乙烷
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砜
dppf	1,1'-雙(二苺基磷基)二茂鐵

°C	攝氏度
Et ₃ N	三乙胺
h	小時
HCl	鹽酸
IR	紅外線
MeOH	甲醇
min.	分鐘
ml	毫升
MgSO ₄	硫酸鎂
NaCl	氯化鈉
NH ₄ Cl	氯化銨
NH ₄ OH	氫氧化銨
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉
NMR	核磁共振
Rt	保留時間
SEM	[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基
THF	四氫呋喃
TOSMIC	甲苯磺醯基甲基異脞
Trityl	三苯基甲基
Xphos	2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯

在作為本發明標的之通式(I)化合物中，第一子組化合物係由W代表氮原子或基團CH之化合物組成。

在作為本發明標的之通式(I)化合物中，第二子組化合物

係由W代表氮原子之化合物組成。

在作為本發明標的之通式(I)化合物中，第三子組化合物係由Y代表基團C₂-C₃-伸炔基、更具體而言伸乙炔基之化合物組成。

在作為本發明標的之通式(I)化合物中，第四子組化合物係由如下化合物組成，其中：

- Z代表鍵、基團CR₁R₂；
- R₁代表選自氫原子、基團C₁-C₆-烷基、基團(CH₂)_nOR₆、C₃-C₇-環烷基、芳基或視情況經一或多個鹵素原子取代之5員或6員雜芳基的基團；
- R₂代表選自氫原子、基團C₁-C₆-烷基或三氟甲基之基團；
- R₆代表選自氫原子或基團C₁-C₆-烷基之基團；
- n等於1、2或3。

在作為本發明標的之通式(I)化合物中，第五子組化合物係由如下化合物組成，其中：

- Z代表基團CR₁R₂；
- R₁代表選自氫原子、基團C₁-C₆-烷基、基團(CH₂)_nOR₆、C₃-C₇-環烷基、芳基或5員或6員雜芳基之基團；
- R₂代表選自氫原子、基團C₁-C₆-烷基或三氟甲基之基團；
- R₆代表選自氫原子或基團C₁-C₆-烷基之基團；且
- n等於1、2或3。

當 Y 代表基團 C_2-C_3 -伸炔基、更具體而言伸乙炔基時，則 Z 代表基團 CR_1R_2 ， R_1 及 R_2 係如上文所定義。

在作為本發明標的之通式(I)化合物中，第六子組化合物係由如下化合物組成，其中： R_4 代表選自基團 C_1-C_6 -烷基、基團 $(CH_2)_nOR_6$ 、 C_3-C_7 -環烷基或視情況經 C_3-C_7 -環烷基取代之 C_1-C_6 -烷基的基團。

在作為本發明標的之通式(I)化合物中，第七子組化合物係由 R_4 代表基團 C_1-C_6 -烷基、更具體而言乙基之化合物組成。

在作為本發明標的之通式(I)化合物中，第八子組化合物係由 R_5 代表選自氫原子或基團 C_1-C_6 -烷基之基團的化合物組成。

在作為本發明標的之通式(I)化合物中，第九子組化合物係由 R_5 代表氫原子之化合物組成。

在作為本發明標的之通式(I)化合物中，第十子組化合物係由上文給出之 W、Y、Z、 R_3 、 R_4 及 R_5 之定義加以組合之化合物組成。

在作為本發明標的之通式(I)化合物中，第十一子組化合物係由如下化合物組成，其中：

- W 代表氫原子或基團 CH；
- Y 代表基團 C_2-C_3 -伸炔基或視情況經鹵素原子取代之 1,4-伸苯基；
- Z 代表鍵、基團 CR_1R_2 ；
- R_1 代表選自氫原子、基團 C_1-C_6 -烷基、基團

$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$ 、 C_3 - C_7 -環烷基、芳基或視情況經鹵素原子取代之5員或6員雜芳基的基團；

- R_2 代表選自氫原子、基團 C_1 - C_6 -烷基或三氟甲基之基團；

- R_3 代表氫原子；

- R_4 代表選自基團 C_1 - C_6 -烷基、基團 $(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$ 、 C_3 - C_7 -環烷基或視情況經 C_3 - C_7 -環烷基取代之 C_1 - C_6 -烷基的基團；

- R_5 代表選自氫原子或基團 C_1 - C_6 -烷基之基團；

- R_6 代表選自氫原子或基團 C_1 - C_6 -烷基之基團；

- n 等於1、2或3。

在作為本發明標的之通式(I)化合物中，第十二子組化合物係由如下化合物組成，其中：

- W 代表氫原子或基團 CH ；

- Y 代表基團 C_2 - C_3 -伸炔基；

- Z 代表基團 CR_1R_2 ；

- R_1 代表選自氫原子、基團 C_1 - C_6 -烷基、基團 $(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$ 、 C_3 - C_7 -環烷基、芳基或視情況經鹵素原子取代之5員或6員雜芳基的基團；

- R_2 代表選自氫原子、基團 C_1 - C_6 -烷基或三氟甲基之基團；

- R_3 代表氫原子；

- R_4 代表選自基團 C_1 - C_6 -烷基、基團 $(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$ 、 C_3 - C_7 -環烷基或視情況經 C_3 - C_7 -環烷基取代之 C_1 - C_6 -烷基的基

團；

- R₅代表選自氫原子或基團C₁-C₆-烷基之基團；
- R₆代表選自氫原子或基團C₁-C₆-烷基之基團；
- n等於1、2或3。

在作為本發明標的之通式(I)化合物中，第十三子組化合物係由R₁及R₂與帶有其之碳原子一起形成C₃-C₇-環烷基的化合物組成。

當然，上文所提及子組中之每一者可與其他子組中之一或多者組合，且對應化合物亦為本發明之標的。

在作為本發明標的之通式(I)化合物中，尤其可提及下列化合物：

1: 2-胺基-1-乙基-7-((3R)-3-羥基-4-甲氧基-3-甲基-丁-1-炔基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

2: 2-胺基-1-丙基-7-((3R)-3-羥基-4-甲氧基-3-甲基-丁-1-炔基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

3: 2-胺基-7-(3,4-二羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-1-乙基-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

4: 2-胺基-1-乙基-7-(-3-羥基-3-吡啶-2-基-丁-1-炔基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

5: 2-胺基-1-乙基-7-[(3R)-3-羥基-4-甲氧基-3-甲基-丁-1-炔-1-基]-3-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

6: 2-胺基-1-(環丙基甲基)-7-(3-羥基戊-1-炔-1-基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

7: 2-胺基-1-乙基-7-[(3R)-3-羥基-4-甲氧基-3-甲基丁

-1-炔-1-基]-3-(1H-咪唑-2-基)喹啉-4(1H)-酮

8: 2-氨基-7-(3-氯-4-羟基苯基)-1-乙基-3-(1H-咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

9: 2-氨基-1-乙基-7-[3-(2-氟苯基)-3-羟基丁-1-炔-1-基]-3-(1H-咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

10: 2-氨基-1-环戊基-7-(3-羟基戊-1-炔-1-基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

11: 2-氨基-7-(3-羟基戊-1-炔-1-基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1-(3-甲氧基丙基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

12: 2-氨基-7-(3-羟基戊-1-炔-1-基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

13: 2-氨基-1-乙基-7-[(1-羟基环丁基)乙炔基]-3-(1H-咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

14: 2-氨基-1-乙基-7-[(1-羟基环戊基)乙炔基]-3-(1H-咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

15: 2-氨基-1-乙基-7-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

16: 2-氨基-1-乙基-7-(3-羟基-3-甲基戊-1-炔-1-基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

17: 2-氨基-1-乙基-7-(3-羟基-3-苯基丁-1-炔-1-基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

18: 2-氨基-1-乙基-7-[3-(3-氟苯基)-3-羟基丁-1-炔-1-基]-3-(1H-咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

19: 2-氨基-1-乙基-3-(1H-咪唑-2-基)-7-(4,4,4-三氟-3-

羥基-3-苯基丁-1-炔-1-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

20: 2-胺基-7-(3-環丙基-3-羥基丁-1-炔-1-基)-1-乙基-3-(1H-咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

21: 2-胺基-1-乙基-7-[3-羥基-3-(噻吩-2-基)丁-1-炔-1-基]-3-(1H-咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

22: 2-胺基-1-乙基-7-(3-羥基丁-1-炔-1-基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

23: 2-胺基-1-乙基-7-(3-羥基戊-1-炔-1-基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

24: 2-胺基-1-乙基-7-(3-羥基己-1-炔-1-基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

25: 2-胺基-1-乙基-7-(3-羥基-4-甲基戊-1-炔-1-基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

26: 2-胺基-1-乙基-7-(3-羥基-3-苯基丙-1-炔-1-基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

27: 2-胺基-7-((3R)3,4-二羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-1-乙基-3-(1H-咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

28: 2-胺基-7-((3S)3,4-二羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-1-乙基-3-(1H-咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

29: 2-胺基-1-乙基-7-((3S)-3-羥基-4-甲氧基-3-甲基-丁-1-炔基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

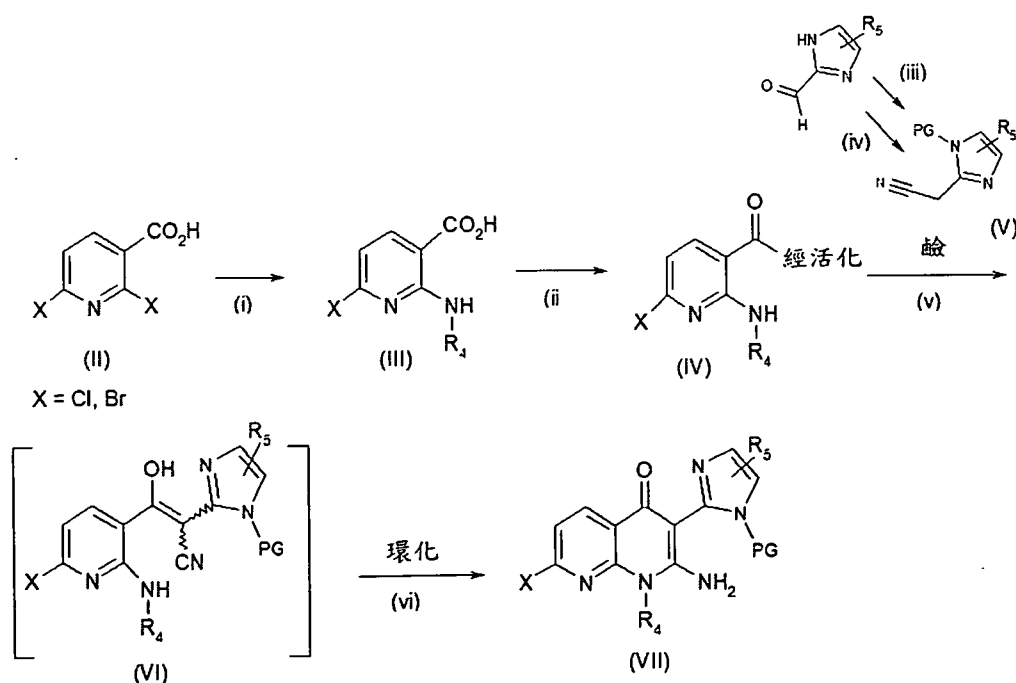
在下文中，術語「離去基團」意指藉由斷開異裂鍵容易地自分子解離且失去電子對之基團。因此，在(例如)取代反應期間該基團可容易地由另一基團替換。此等離去基團

係(例如)鹵素或活化羥基，例如甲磺酸根、苯磺酸根、對-甲磺酸根、三氟甲磺酸根、乙酸根等。離去基團之實例以及用於其製備之參考文獻在「Advances in Organic Chemistry」, J. March, 第5版, Wiley Interscience, 2001中給出。

在下文中，術語「保護基團」(PG)意指可出於在反應期間臨時使分子之一部分失活之目的暫時納入化學結構中且可容易地在隨後合成步驟中移除之基團。保護基團之實例以及涉及其性質之參考文獻在「Protective Groups in Organic Synthesis」, T. W. Greene, P.G.M. Wutz, 第3版, Wiley Interscience 1999中給出。

根據本發明，通式(I)化合物可根據下文通用方案1、2及3所圖解說明之方法來製備：

方案 1：



衍生物，依據階段(ii)，在室溫於鹼(如三乙胺或吡啶)存在下且在非質子溶劑(如二氯甲烷或THF)中藉由三聚氰化氟(cyanuryl fluoride)作用而呈鹽基氟之形式(如 G. Olah 等人在 *Synthesis* (1973), 487 中所述)，或者在極性非質子溶劑(如 DMF 或 THF)中藉由羰基二咪唑作用或者藉由熟習此項技術者所知之其他方法(如 Mukaiyama 及 Tanaka 在 *Chem. Lett.* (1976), 303 中或 Ishikawa 及 Sasaki 在 *Chem. Lett.* (1976), 1407 中所述之方法)而呈咪唑化物(imidazolid)形式。

式(V)之氰基甲基咪唑係以兩個階段自未經取代或在咪唑之位置(4,5)經取代之咪唑-2-甲醛製備。在階段(iii)中，咪唑-2-甲醛之自由氮在熟習此項技術者所知之習用工作條件下經保護基團(在方案1中稱為PG，例如SEM、Boc或三苯甲基)保護，如於「*Protective Groups in Organic Synthesis*」，Greene等人，第3版(John Wiley & Sons, Inc., New York)中所述。若適用，獲得經保護之咪唑之兩個異構體Tau及Pi，且不加區別地用於隨後反應中。隨後經保護之咪唑-2-甲醛在階段(iv)中轉化成式(V)之氰基甲基咪唑，其藉由醛官能團與TOSMIC之陰離子(由在低溫(-50°C)向TOSMIC之無水DME溶液中添加第三丁醇鉀，隨後由所形成之陰離子中間體4-甲苄磺鹽基-2-噁唑啉開環而形成)反應，隨後遵循Van Leusen A.等人(*Synthetic Comm*, 10(5) 1980, 399-403)所述之方法在甲醇存在下回流加熱反應混合物，以容許形成乙鹽脒官能團。

隨後使階段(ii)結束時獲得之式(IV)之鹽基氟或咪唑化物(反應性非常強，但穩定)在階段(v)中與未經取代或在位置(4,5)經取代之式(V)之氰基甲基咪唑在1當量鹼(例如氫化鈉或第三丁醇鉀)存在下在極性非質子溶劑(例如 THF 或 DMF)中在-5°C 至室溫之溫度反應，隨後再添加一當量之所用鹼，且在室溫使所形成之式(VI)化合物原位環化，在階段(vi)後得到式(VII)之吡啶并-吡啶酮化合物。

根據方案2，在階段(vii)中，使用強氧化劑(例如高錳酸鉀)在室溫或在50°C 至100°C 之溫度利用習用加熱或微波加熱且在質子溶劑(例如水)中在鹼(例如吡啶)存在下，或藉由熟習此項技術者所知之其他方法(例如以下專利 US 6,187,950 中所述之方法)，將式(VIII)之2,4-二鹵-甲苯氧化成對應之酸衍生物(IX)。在室溫或在50°C 至100°C 之溫度利用習用加熱或微波加熱且在質子溶劑(諸如醇，例如乙醇、正丁醇、第三丁醇或水)中使得自階段(vii)之酸(IX)在2位經式 R_4-NH_2 (其中 R_4 係如上文式(I)化合物所定義)之胺單取代。隨後，在室溫或在50°C 至120°C 之溫度利用習用加熱或微波加熱且在非質子溶劑(例如 DMF、甲苯、THF、二噁烷)中藉由羰基二咪唑或三光氣之作用使得自階段(viii)之酸(X)在苯并-1,3-噁嗪-2,4-二酮(XI)中環化。隨後，在室溫或在50°C 至120°C 之溫度利用習用加熱或微波加熱且在非質子溶劑(例如 DMF、甲苯、二噁烷)中於鹼(例如三乙胺或吡啶)存在下，或藉由熟習此項技術者所知之其他方法(例如 Iminov 等人在 Synthesis (2008) 1535 中所述

之方法)，用丙二腈處理苯并-1,3-噁嗪-2,4-二酮(XI)，以獲得腈(XII)。使得自階段(x)之腈(XII)與胺基乙醛二乙縮醛在銅觸媒(例如CuCl)存在下在室溫或在50°C至120°C之溫度利用習用加熱或微波加熱且在非質子溶劑(例如DME、DMF、甲苯、二噁烷)中反應。隨後，使用強酸性條件(例如HCl(12N))在室溫下或在50°C至120°C之溫度下利用習用加熱或微波加熱在質子溶劑(例如醇，例如乙醇、正丁醇、第三丁醇或水)中，使得自階段(xi)之縮醛(XIII)環化成咪唑(XIV)。

可使用方案3中所述之兩種方法自式(VII)或(XIV)之鹵化中間體開始來獲得本發明之式(I)化合物。

遵循產生式(I)化合物(其為本發明之標的)之第一種方法，在階段(xiii)中，使用式(VII)或(XIV)之鹵化中間體，在Sonogashira偶合反應中與式(XVa)(其中 R_1 、 R_2 及 R_3 係如先前所定義)之丙炔醇 $R_1R_2CH(OR_3)C\equiv CH$ 之適宜衍生物反應或在Suzuki偶合反應中與式(XVb)之適宜芳基硼酸反應。Sonogashira反應(xiii)係在鈀(呈氧化態(0)或(II))錯合物(例如 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$)存在下在碘化銅、三乙胺存在下在非質子極性溶劑(例如THF或DMF)中藉由介於80°C與120°C之間以習用方式加熱或藉由微波加熱來實施。

Suzuki反應(xiii)係在鈀(呈氧化態(0)或(II))錯合物(例如 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、 Pd_2dba_3 、Xphos或 $PdCl_2(dppf)$)存在下於質子或非質子極性溶劑(例如DME、乙醇、

DMF、二噁烷或該等溶劑之混合物)中在鹼(例如，碳酸鈉、水性碳酸氫鈉或 K_3PO_4)存在下藉由介於 $80^{\circ}C$ 與 $120^{\circ}C$ 之間以習用方式加熱或介於 $130^{\circ}C$ 與 $170^{\circ}C$ 之間微波加熱來實施。

最後，根據習用去保護階段(xiv)，例如在酸(例如存於二噁烷或三氟乙酸中之HCl (4N))存在下在諸如乙醇或二氯甲烷等溶劑中在介於 $-5^{\circ}C$ 與 $60^{\circ}C$ 間之溫度下，使Sonogashira(XVIa)或Suzuki (XVIb)產物脫去保護基團，獲得式(I)化合物。

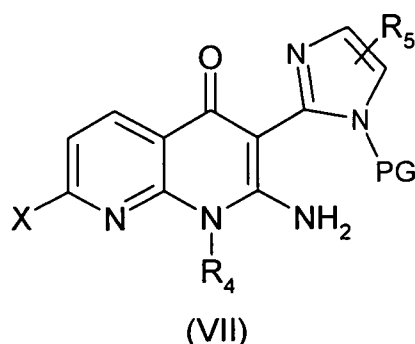
遵循獲得式(I)化合物(其為本發明之標的)之第二種方法，首先根據與階段(xiv)相同之習用程序脫去式(VII)或(XIV)之鹵化中間體的保護基團(xv)。且根據與先前對於階段(xiii)所述相同之條件使用所得未經保護之化合物(XVII)，在Sonogashira偶合反應中與丙炔醇 $R_1R_2CH(OR_3)C\equiv CH$ 之適宜衍生物(XVa) (其中 R_1 、 R_2 及 R_3 係如先前所定義)反應或在Suzuki偶合反應中與式(XVb)之適宜芳基硼酸反應。兩個偶合反應均直接產生化合物(I)。

倘若需要，在方案1中給出之反應步驟期間，位於基團 R_1 、 R_2 及 R_3 上之羥基或某些反應性官能團可使用熟習此項技術者所習知之保護基團如「Protective Groups in Organic Synthesis」，Greene等人，第2版(John Wiley & Sons公司，New York)中所述暫時性地予以保護。

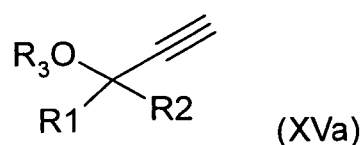
根據本發明之另一態樣，如方案1中所定義之式(VII)化合物亦係本發明之標的。該等化合物可用作式(I)化合物之

合成中間體。

根據本發明之另一態樣，製備式(I)化合物之方法亦係本發明之標的，該方法之特徵在於：使式(VII)化合物

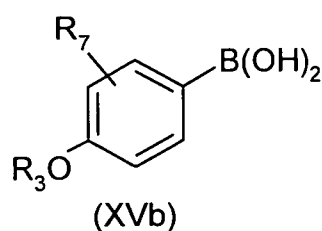


其中X係氯或溴，且R₄及R₅係如通式(I)中所定義，與通式(XVa)之化合物反應：



其中R₁、R₂及R₃係如通式(I)中所定義，

或與通式(XVb)之化合物反應：



其中R₃及R₇係如通式(I)中所定義，

在使式(VII)化合物與通式(XVa)化合物或通式(XVb)化合物反應之前或之後實施習用去保護階段。

以下實例闡述本發明某些化合物之製備方法。該等實例並非限制而僅用於闡釋本發明。所闡釋之化合物編號係指

表1中之編號。元素微量分析、LC/MS分析及IR或NMR譜證實所獲得化合物之結構。

實例1：(化合物N°1)

2-胺基-1-乙基-7-((3R)-3-羥基-4-甲氧基-3-甲基-丁-1-炔基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]-萘啶-4-酮

1.1：6-氯-2-乙基胺基-菸鹼酸

將18.0 g (84.4 mmol) 2,6-二氯菸鹼酸存於180 ml乙胺溶液(70%，於水中)中之溶液在環境溫度下攪拌72小時。隨後在減壓下蒸發出過量胺，且添加乙酸之10%水溶液，直至沈澱出產物。灰棕色固體經旋轉過濾柱乾燥，用冷水沖洗且在烘箱中乾燥。獲得10.5 g預期產物。

熔點：158-160°C。

產率=62%。

1.2：6-氯-2-乙基胺基-菸鹼氯

向5.0 g (24.8 mmol) 6-氯-2-乙基胺基-菸鹼酸存於125 ml二氯甲烷中之懸浮液中添加2 ml (24.8 mmol)吡啶及4.2 ml (49.8 mmol) 2,4,6-三氯三嗪。將混合物在環境溫度下攪拌3小時且隨後過濾。用50 ml二氯甲烷沖洗固體，且用60 ml冰冷水將濾液洗滌兩次。有機相經Na₂SO₄乾燥，並在減壓下蒸發溶劑。獲得5.01 g呈橙色油狀物形式之產物，其未經進一步純化即使用。

產率=99%。

1.3：1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-甲醛

藉由與己烷一起攪拌三次將20.8 g氫化鈉存於礦物油中

之油性懸浮液(50%, 0.52 mol)洗滌得無礦物油，並懸浮於 400 ml DMF 中。在攪拌下，在環境溫度下，將 50.0 g (0.520 mol) 咪唑-2-甲醛添加至該懸浮液中。1.5 h 後，添加 101.0 ml (0.572 mol) 2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯化物，並將反應再攪拌 1 小時。隨後向懸浮液中添加過量水，並將反應混合物用乙酸乙酯萃取三次。有機相經 Na_2SO_4 乾燥，並在減壓下蒸發溶劑。隨後藉由管柱層析 (DCM) 純化原始材料，獲得 85.0 g (0.376 mol) 經 SEM 保護之咪唑-2-甲醛。

產率=72%。

$\text{MH}^+=227.1$ ($\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$, $\text{Mr}=226.35$)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz): δ 9.83 (s, 1H); 7.86 (s, 1H); 7.39 (s, 1H); 5.75 (s, 2H); 3.58 (t, 2H); 0.95 (t, 2H); 0.02 (s, 9H)。

1:4 : [1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-乙腈

將 1.73 g (8.84 mmol) 甲苯磺醯基甲基異腈溶解於 10 ml DME 中，並冷卻至 -60°C 。在此溫度下，首先添加 1.98 g 第三丁醇鉀，隨後緩慢添加 2.00 g (8.84 mmol) 1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-甲醛存於 5 ml DME 中之溶液。在 -60°C 下攪拌 2 小時後，使反應達到 0°C ，並向溶液中添加 5 ml 甲醇 (123.60 mmol)。將反應再在環境溫度下攪拌 24 小時並在 40°C 下攪拌 2 小時。添加過量水，並將溶液用二氯甲烷萃取三次。有機相經 Na_2SO_4 乾燥，在減壓下蒸

發溶劑後，藉由反相管柱層析(水0.1% TFA/乙腈=80/20)純化原始材料，獲得0.87 g (0.367 mol)經SEM保護之咪唑-乙腈。

產率=41%。

MH+=238.1 ($C_{11}H_{19}N_3OSi$, Mr=237,38)。

1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz): δ 7.66 (s, 1H); 7.39 (s, 1H); 5.53 (s, 2H); 4.52 (s, 2H); 3.55 (t, 2H); 0.92 (t, 2H); 0.02 (s, 9H)。

1.5 : 3-(6-氯-2-乙基胺基-吡啶-3-基)-3-羥基-2-[1-(2-(三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基)]-丙烯腈

將0.283 g (2.53 mmol)第三丁醇鉀以少量添加至0.600 g (2.53 mmol) [1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-乙腈存於10 ml無水THF中之0°C溶液中。將混合物在環境溫度下攪拌45分鐘，且隨後再次冷卻至0°C。隨後添加0.512 g (2.53 mmol) 6-氯-2-乙基胺基-菸鹼氫存於10 ml THF中之溶液，並將介質在環境溫度下攪拌過夜，再次冷卻至0°C，並添加再一當量之第三丁醇鉀(0.283 g, 2.53 mmol)。在環境溫度下攪拌2 h後，添加50 ml飽和氯化銨水溶液，用2N HCl將pH調節至7，隨後用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機相經MgSO₄乾燥，且在減壓下蒸發溶劑。藉由管柱層析(DCM/甲醇=90:10)進一步純化原始材料，獲得418 mg (產率=38%)標題化合物，其隨後作為中間體用於下一步驟中。

MH+=421 ($C_{19}H_{26}ClN_5O_2Si$, Mr=419,99)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz): δ 13.35 (s, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.46 (s, 1H); 7.23 (s, 1H); 7.08 (t, 1H); 6.58 (d, 1H); 5.59 (s, 2H); 3.58 (t, 2H); 3.34 (dq, 2H); 1.13 (t, 3H); -0.03 (3s, 9H)。

1.6: 2-胺基-7-氯-1-乙基-3-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1H-[1,8]萘啶-4-酮

將 0.112 g (1 mmol) 第三丁醇鉀以少量添加至 418 mg (1 mmol) 在 1.5 標題下製備之中間體 3-(6-氯-2-乙基胺基-吡啶-3-基)-3-羥基-2-[1-(2-(三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基)]-丙烯腈存於 5 ml 無水 THF 中之 0°C 冷溶液中。將混合物在環境溫度下攪拌 48 h，隨後添加 50 ml 飽和氯化銨水溶液，用 2 N HCl 將 pH 調節至 7，並將反應混合物用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機相經 MgSO_4 乾燥，且在減壓下蒸發溶劑，獲得 400 mg 標題化合物。

產率 = 38%。

$\text{MH}^+ = 421$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{Si}$, $\text{Mr} = 419,99$)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz): δ 8.50 (d, 1H); 8.03 (s, 1H); 7.98 (s, 1H); 7.78 (s, 2H); 7.60 (s, 1H); 5.49 (s, 2H); 4.58 (q, 2H); 3.57 (t, 2H); 1.42 (t, 3H); 0.85 (t, 2H); -0.03 (3s, 9H)。

1.7: ($\pm$)-2-甲基-丁-3-炔-1,2-二醇

用 200 ml 四氫呋喃稀釋乙炔基氯化鎂存於四氫呋喃中之市售 0.5 M 溶液，並冷卻至 0°C 。隨後添加羥基丙酮存於 200 ml 四氫呋喃中之溶液，並將混合物在環境溫度下攪拌 3 小

時。冷卻反應混合物，並添加NH₄Cl水溶液。將混合物用乙酸乙酯萃取三次，且合併有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空(大約200毫巴)下濃縮。最後，獲得20 g呈褐色油狀物形式之預期產物，其隨後未經純化(定量粗產率)即以外消旋形式使用，或可藉由製備型HPLC在對掌性HPLC管柱上分離成純對映異構體。為獲得光學純對映異構體，將對應外消旋混合物在對掌性固定相(Chiralpak AD-H管柱，250×21 mm, 5 mm)上使用以下作為流動相經受製備型層析處理：CO₂/2-丙醇(70%/30%)以60 ml/min之流速在100巴之壓力下或異己烷/乙醇(70/30)混合物，含有0.3% TFA且流速為120 ml/min。

在溶析並蒸發後，分離每一對映異構體，且藉由熟習此項技術者習知之分析方法測定各自之化學純度及對映異構體純度。

1.8：2-胺基-1-乙基-7-((3R)-3-羥基-4-甲氧基-3-甲基-丁-1-炔基)-3-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1H-[1,8]萘啶-4-酮

在填充有氫氣之微波反應燒瓶中，放入500 mg (1.2 mmol) 2-胺基-7-氯-1-乙基-3-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1H-[1,8]萘啶-4-酮、204 mg (1.8 mmol)(3R)-1-甲氧基-2-甲基-丁-3-炔-2-醇、84 mg (0.120 mmol)雙(三苯基膦)二氯化鈮(II)、30 mg (0.16 mmol)碘化銅(I)、2 ml DMF (已脫氣)、2 ml三乙胺(已脫氣)，並在微波中輻照，以將反應混合物在120℃下保持24 h。蒸發溶

劑，並將固體再懸浮於 3 ml DMF 中，並過濾。隨後藉由 HPLC 純化濾液，從而獲得 430 mg (0.702 mmol) 標題化合物之 TFA 鹽。

產率 = 59%。

$MH^+ = 498.2$ ($C_{25}H_{35}N_5O_4Si$, $M_r = 497,67$)。

1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz): δ 8.39 (d, 1H); 7.95 (s, 1H); 7.88 (s, 1H); 7.60 (s, 2H); 7.48 (d, 1H); 5.25 (s, 2H); 4.50 (寬信號, 2H); 3.52-3.40 (寬信號, 水峰 + 4H); 1.48 (s, 3H); 1.25 (t, 3H); -0.12 (3s, 9H)。

1.9 : 2-胺基-1-乙基-7-((3R)-3-羥基-4-甲氧基-3-甲基-丁-1-炔基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

在 0°C 下，將 240 mg (0.4 mmol) 經 SEM 保護之萘啶酮 1.8 溶解於 1.2 ml TFA 及 1.2 ml DCM 中。將溶液在 3-5°C 下保持過夜，直至分析型 HPLC 顯示萘啶酮完全去保護。藉由添加過量 $NaHCO_3$ 水溶液來中和溶液。隨後將混合物用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機相經 $MgSO_4$ 乾燥，且在減壓下蒸發溶劑。在矽膠 (DCM:MeOH=4:1) 上純化如此獲得之原始材料，從而獲得 143 mg (定量產率) 未經保護之標題化合物。

$MH^+ = 368.2$ ($C_{19}H_{21}N_5O_3$, $M_r = 367,41$)。

1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz): δ 13.15 (s, 1H); 11.55 (b s, 1H); 8.59 (d, 1H); 8.10 (b s, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.02 (s, 1H); 5.85 (s, 1H); 4.58 (寬信號, 2H); 3.51-3.370 (寬信號, 水峰 + 4H); 1.48 (s, 3H); 1.25

(t, 3H)。

Rt (分析型HPLC)：4.806 min。

實例2：(化合物N°2)

2-胺基-1-丙基-7-((3R)-3-羥基-4-甲氧基-3-甲基-丁-1-炔基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

使用步驟1.6之前闡述之程序，藉由在步驟1.1中使用正丙胺代替乙胺來合成2-胺基-7-氯-1-丙基-3-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1H-[1,8]萘啶-4-酮。遵循與對於實例1所概述之詳細程序類似之方式使該中間體與(3R)-1-甲氧基-2-甲基-丁-3-炔-2-醇偶合，獲得標題化合物。

MH⁺=382.48 (C₂₀H₂₃N₅O₃, Mr=381,44)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHz)：δ寬信號：8.45 (m, 1H)；7.4 (m, 3H)；5.85 (s, 1H)；4.58 (m, 3H)；3.51-3.370 (水峰+4H)；1.70 (m, 2H)；尖銳信號：1.48 (s, 3H)；0.95 (t, 3H)。

Rt (分析型HPLC)：4.98 min。

實例3：(化合物N°3、N°27及N°28)

2-胺基-7-(3,4-二羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-1-乙基-3-(1H-咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

2-胺基-7-((3R)3,4-二羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-1-乙基-3-(1H-咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

2-胺基-7-((3S)3,4-二羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-1-乙基-3-(1H-咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

3.1. 2-胺基-1-乙基-7-(3,4-二羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-1-乙基-3-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1,8-萘啶-4(1H)-酮

遵循對於步驟1.8所概述之詳細程序，使用在標題1.6下所述之中間體(2-胺基-7-氯-1-乙基-3-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1,8-萘啶-4(1H)-酮)及先前如步驟1.7中所述之程序製備之(±)-2-甲基-丁-3-炔-1,2-二醇獲得。

MH⁺=354.16 (C₁₈H₁₉N₅O₃, Mr=353,38)

R_t (分析型HPLC): 4.48 min。

3.2. 2-胺基-1-乙基-7-((3R)3,4-二羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-1-乙基-3-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1,8-萘啶-4(1H)-酮

2-胺基-1-乙基-7-((3S)3,4-二羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-1-乙基-3-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1,8-萘啶-4(1H)-酮

將步驟3.1中獲得之外消旋化合物使用以下方法經受製備型對掌性SFC純化：Berger prep SFC，在230 nm下UV檢測，固定相為Chiralpak IC 20×250 nm 5 μm，流動相為65%/35% CO₂/(MeOH+à.5%異丙胺)，50 ml/min，100巴)，從而使兩種對映異構體分離。

對於該兩種對映異構體，對掌性純度係使用對掌性SFC方法，Berger SFC，在210 nm下UV檢測，固定相為Chiralpak AD-H (250 mm×4.6) 5 μm，流動相為65/35%

CO₂/(異丙醇+0.5%異丙胺)，2.4 ml/min，100巴來控制。

R對映異構體(tr=6.9 min，對映異構體純度=97.9%)

S對映異構體(tr=5.9 min，對映異構體純度=96.8%)

3.3. 2-胺基-7-(3,4-二羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-1-乙基-3-(1H-咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

2-胺基-7-((3R)3,4-二羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-1-乙基-3-(1H-咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

2-胺基-7-((3S)3,4-二羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-1-乙基-3-(1H-咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

在根據步驟1.9實施去保護步驟後，分離到黃色粉末狀化合物3、27及28。

MH⁺=354.16 (C₁₈H₁₉N₅O₃, Mr=353,38)

Tr=0.77 min

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 13.15 (s, 1H); 11.55 (bs, 1H); 8.55 (d, 1H, J=6.4 Hz); 8.10 (bs, 1H); 7.47 (d, 1H, J=6.4 Hz); 7.15 (s, 1H); 7.02 (s, 1H); 5.6 (s, 1H); 5.1 (t, 1H, J=6.4 Hz) 4.53 (bd, 2H); 3.49 (dd, 1H, J=6.4; 10.4 Hz); 3.41 (dd, 1H, J=6.4; 10.4 Hz); 1.48 (s, 3H); 1.27 (t, 3H, J=7.2 Hz)。

對於該兩種對映異構體，對掌性純度係使用對掌性SFC方法，Berger SFC，在230 nm下UV檢測，固定相為Chiralpak AD-H (250 mm×4.6) 5 μm，流動相為60/40% CO₂/(異丙醇+0.5%異丙胺)，2.4 ml/min，100巴來控制。

R對映異構體(tr=8.37 min，對映異構體純度=99.2%)

S對映異構體(tr=7.29 min, 對映異構體純度=98.5%)

實例4：(化合物N°4)

2-胺基-1-乙基-7-(3-羥基-3-吡啶-2-基-丁-1-炔基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

使用在標題1.6下所述之中間體(2-胺基-7-氯-1-乙基-3-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1H-[1,8]萘啶-4-酮)並遵循對於實例1所概述之詳細程序以類似方式使其與(±)-2-吡啶-2-基-丁-3-炔-2-醇偶合, 獲得標題化合物。

MH+=401.21 (C₂₂H₂₀N₆O₂, Mr=400,44)。

Rt (分析型HPLC): 4.49 min。

實例5 (化合物N°5)

2-胺基-1-乙基-7-[(3R)-3-羥基-4-甲氧基-3-甲基-丁-1-炔-1-基]-3-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

5.1: 4-甲基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-甲醛:

使用與實例1階段1.3相同之程序, 自存於73 ml DMF中之4 g (36.3 mmol) 4(5)-甲基-1H-咪唑-2-甲醛、1.5 g (38 mmol) 氫化鈉及6.7 g (40 mmol) 2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯化物開始, 獲得8.7 g褐色油狀標題化合物(定量產率)。

MH+=241 (C₁₁H₂₀N₂O₂Si, 240.377)。

5.2: [4-甲基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-乙腈

程序與實例1階段1.4中所述之程序相同，自8.7 g (32.7 mmol) 4-甲基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-甲醛、6.7 g (34.3 mmol) TOSMIC及7.3 g (65 mmol)第三丁醇鉀存於無水DME (54 ml)中之溶液開始。獲得6.6 g呈黃色油狀物形式之化合物，其作為tau及Pi區域異構體之70/30混合物。

產率=80%。

MH+=252 ($C_{12}H_{21}N_3OSi$, 251.404)。

Tr=6.38及6.55 min。

5.3：2-胺基-7-氯-1-乙基-3-[4-甲基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1H-[1,8]萘啶-4-酮

程序與實例1階段(1.5-1.6)中所述之程序相同，自6.3 g (25 mmol)在階段6.2結束時獲得之化合物、5 g (25 mmol)在階段1.2結束時獲得之化合物及7.2 g (62 mmol)第三丁醇鉀存於無水THF (83 ml)中之溶液開始。獲得4 g呈灰棕色粉末形式之產物，其作為tau及Pi兩種同分異構體之80/20混合物，且作為混合物用於下一步驟中。

產率=38%。

熔點=120°C。

MH+=435 ($C_{20}H_{28}ClN_5O_2Si$, 434,013)。

Tr=10.5及10.6 min。

兩種同分異構體之 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm
8.45 (d, $J=8.07$ Hz, 2 H) 7.70 (b. s., 2 H) 7.56 (b. s., 2 H)
7.43 (d, $J=8.07$ Hz, 1 H) 7.42 (d, $J=8.07$ Hz, 1 H) 6.99 (m,

1 H) 6.84 (m, 1 H) 5.18 (s, 2 H) 5.17(s, 2 H) 4.43 (q, J=6.85 Hz, 4 H) 3.19 (m, 2 H) 3.12 (m, 2 H) 2.25 (d, J=0.98 Hz, 3 H) 2.16 (d, J=0.98 Hz, 3 H) 1.24 - 1.29 (m, 6 H) 0.57 - 0.64 (m, 4 H) -0.22 (s, 9 H) -0.22 (s, 9 H)

5.4 : 2-胺基-1-乙基-7-[(3R)-3-羥基-4-甲氧基-3-甲基-丁-1-炔-1-基]-3-[4-甲基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1H-[1,8]萘啶-4-酮

在填充有氬氣之微波反應燒瓶中，將 0.5 g (1.15 mmol) 在階段 5.3 結束時獲得之化合物、0.26 g (2.3 mmol)(R)-1-甲氧基-2-甲基-丁-3-炔-2-醇、40 mg (0.06 mmol) 雙(三苯基膦)二氯化鈹(II)、22 mg (0.12 mmol) 碘化銅(I)、3 ml DMF (已脫氣)、3 ml 三乙胺(已脫氣)在 80℃ 下加熱 3 h。蒸發溶劑；將固體溶解於乙酸乙酯中並相繼用飽和 NaHCO₃ 水溶液及 HCl (1N) 洗滌。隨後有機相經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。隨後藉由急驟層析在矽膠 (DCM/THF 95/5 : MeOH (1% NH₄OH) 0% 至 10%) 上純化殘留物，從而獲得 0.19 g 標題化合物。

產率：32%。

MH⁺=512 (C₂₆H₃₇N₅O₄Si, 511.695)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.43 (d, J=7.91 Hz, 2 H) 7.69 (br. s., 2 H) 7.55 (br. s., 2 H) 7.41 (d, J=7.79 Hz, 2 H) 6.99 (s, 1 H) 6.84 (s, 1 H) 5.81 (s, 2 H) 5.18 (s, 4 H) 4.40 - 4.58 (m, 4 H) 3.47 (d, J=9.54 Hz, 2 H) 3.37 - 3.43 (m, 8 H) 3.19 (t, J=8.02 Hz, 2 H) 3.12 (t, J=8.08 Hz, 2 H)

2.26 (s, 3 H) 2.17 (s, 3 H) 1.47 (s, 6 H) 1.26 (t, J=6.57 Hz, 6 H) 0.54 - 0.67 (m, 4 H) -0.23 (s, 18 H)

5.5 : 2-胺基-1-乙基-7-[(3R)-3-羥基-4-甲氧基-3-甲基-丁-1-炔-1-基]-3-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

在 0°C 下，將 0.18 g (0.36 mmol) 在階段 5.4 結束時獲得之化合物溶解於 1.7 ml TFA 及 1.7 ml DCM 中。將溶液在 3-5°C 下保持過夜。藉由添加過量 NaHCO₃ 水溶液來中和溶液。隨後將混合物用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機相經 Na₂SO₄ 乾燥，且在減壓下蒸發溶劑。藉由在 DCM 中結晶來純化原始材料，獲得 62 mg (產率為 46%) 未經保護之標題化合物。

MH⁺=382 (C₂₀H₂₃N₅O₃, 381.434)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHz) : (咪唑上之兩種拓撲異構體經檢測呈 60/40 比率) δ=12.9-12.8 (2s, 1H) 11.6 (brs, 1H) 8.52 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.0 (brs, 1H) 7.42 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 6.84 - 6.70 (2s, 1H) 5.8 (s, 1H) 4.56 (m, 2H) 3.46 (d, J=9.5 Hz, 1H) 3.3 (s, 3H) 3.4 (d, J=9.5 Hz, 1H) 2.28-2.2 (2s, 3H) 1.47 (s, 3H) 1.28 (t, J=6.6 Hz, 3H)

實例 6 : (化合物 N°6)

2-胺基-1-環丙基甲基-7-(3-羥基-戊-1-炔基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

6.1 : 6-氯-2-(環丙基甲基-胺基)-菸鹼酸

在可密封管中，將 3 g (42 mmol) 環丙基甲基胺添加至 3 g (14 mmol) 2,6-二氯菸鹼酸存於第三丁醇 (14 ml) 中之溶液

中，將該管密封，並在170°C下在Biotage Initiator微波中加熱30分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，稀釋於二氯甲烷(100 ml)中，並用乙酸之10%水溶液(12 ml)洗滌。有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾，濃縮並在真空中乾燥。獲得3.4 g呈橙色油狀物形式之產物。

產率係定量產率。

MH⁺=227。

Tr=4.54 min。

6.2：6-氯-2-(環丙基甲基-胺基)-菸醯氯

程序與實例1階段1.2中所述之程序相同，自0.334 g (1.4 mmol)在階段7.1結束時獲得之化合物存於4 ml二氯甲烷中之溶液、0.38 g (2.8 mmol)三聚氟化氯及0.28 g (2.8 mmol)三乙胺開始。所獲得之呈綠色油狀物形式之產物未經純化即用於下一階段中。

6.3：2-胺基-7-氯-1-(環丙基甲基)-3-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1H-[1,8]萘啶-4-酮

程序與實例1階段(1.5-1.6)中所述之程序相同，自在階段6.2結束時獲得之原始化合物、0.32 g (1.4 mmol)在階段1.3結束時獲得之化合物存於5 ml無水THF中之溶液及0.4 g (0.35 mmol)第三丁醇鉀開始。獲得0.56 g褐色粉末狀產物。

產率=90%。

熔點=70°C。

MH⁺=447 (C₂₁H₂₈ClN₅O₂Si)。

Tr=6.68 min。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.46 (d, J=8.05 Hz, 1 H) 7.67 (br. s, 2 H) 7.43 (d, J=8.05 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=1.37 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=1.19 Hz, 1 H) 5.27 (s, 2 H) 4.38 (d, J=7.04 Hz, 2 H) 3.19 - 3.25 (m, 2 H) 1.21 - 1.32 (m, 1 H) 0.59 - 0.68 (m, 2 H) 0.45 - 0.57 (m, 4 H) -0.21 (s, 9 H)

6.4：2-胺基-1-(環丙基甲基)-7-(3-羥基-戊-1-炔基)-3-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1H-[1,8]萘啶-4-酮

程序與實例5階段5.4中所述之程序相同，自0.5 g (1.2 mmol)在階段6.3結束時獲得之化合物、0.22 g (2.5 mmol)戊-4-炔-3-醇、43 mg (0.06 mmol)雙(三苯基磷)二氯化鈹(II)、23 mg (0.12 mmol)碘化銅(I)、3 ml DMF (已脫氣)、3 ml三乙胺(已脫氣)開始。獲得0.19 g標題化合物。

產率=30%。

MH⁺=494 (C₂₆H₃₅N₅O₃Si 493.68)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.44 (d, J=7.87 Hz, 1 H) 7.65 (br. s, 2 H) 7.42 (d, J=7.87 Hz, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 5.63 (d, J=5.58 Hz, 1 H) 5.28 (s, 2 H) 4.38 - 4.52 (m, 3 H) 3.17 - 3.25 (m, 2 H) 1.67 - 1.76 (m, 2 H) 1.22 - 1.31 (m, 1 H) 1.01 (t, J=7.36 Hz, 3 H) 0.59 - 0.66 (m, 2 H) 0.44 - 0.57 (m, 4 H) -0.24 - 0.20 (m, 9 H)

6.5：2-胺基-1-環丙基甲基-7-(3-羥基-戊-1-炔基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

程序與實例5階段5.5中所述之程序相同，自存於1.7 ml TFA及1.7 ml DCM中之0.18 g (0.36 mmol)在階段7.4結束時獲得之化合物開始，獲得19 mg標題化合物。

產率=15%。

熔點=252°C。

MH⁺=364 (C₂₀H₂₁N₅O₂, 363.419)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.15 (br s, 1H) 11.5 (br s, 1H) 8.56 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.0 (br. s, 1H) 7.45 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.15 (m, 2 H) 5.62 (br s, 1 H) 4.62 (m, 2H+1 H) 1.75 (m, 2 H) 1.34 (m, 1 H) 1.05 (t, J=7.36 Hz, 3 H) 0.5 (m, 2 H) 0.48 - (m, 2 H)。

實例7：(化合物N°7)

2-胺基-1-乙基-7-((R)-3-羥基-4-甲氧基-3-甲基-丁-1-炔基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-喹啉-4-酮

7.1：2-氟-4-碘-苯甲酸

將13.39 g (84.74 mmol)高錳酸鉀添加至5 g (21.18 mmol) 2-氟-4-碘-甲苯及25.13 g (317.77 mmol)吡啶存於水中之懸浮液中。將混合物在70°C下加熱並攪拌18小時。由於反應尚未完成，故在室溫下將3.34 g (21.18 mmol)高錳酸鉀添加至反應混合物中，並將混合物在70°C下再攪拌6小時。隨後使反應混合物過濾通過矽藻土墊，隨後用水及乙酸乙酯洗滌。傾析後，用6N HCl水溶液將水相酸化至pH=1。首先過濾出白色固體，並用乙酸乙酯將水相萃取三次。合併之有機相經MgSO₄乾燥，且在減壓下蒸發溶劑。將過濾

出之白色固體與用乙酸乙酯萃取之固體合併，得到4.1 g。

產率=73%。

MH+=266.9 ($C_7H_4FIO_2$)。

1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 13.49 (寬信號, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.65 (d, 1H)。

7.2: 2-乙基胺基-4-碘-苯甲酸

將3.5 g (13.16 mmol) 2-氟-4-碘苯甲酸混合至存於密封管中之16.11 ml乙胺溶液(70%，於水中)中。將反應容器加熱並在125°C下攪拌24小時。使氮氣鼓泡通過反應混合物以除去過量乙胺。隨後將反應混合物傾倒至冰冷水溶液中，並用乙酸將混合物酸化至pH=3-4。隨後過濾出所得白色固體，用水洗滌並乾燥，得到2.2 g (7.55 mmol)。

產率=58%。

MH+=291.8 ($C_9H_{10}INO_2$)。

1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 12.5 (br s, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.11 (s, 1H); 6.9 (d, 1H)。

7.3: 1-乙基-7-碘-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮

在室溫下，將0.785 g (2.65 mmol)三光氣添加至存於30 ml二噁烷中之2.2 g (7.55 mmol) 2-乙基胺基-4-碘-苯甲酸中。隨後將反應混合物在110°C下加熱並攪拌2小時。將溶液蒸發至乾燥，並在添加兩次20 ml甲苯後再蒸發兩次，得到2.39 g (7.5 mmol)固體。

產率=100%。

MH+=317.7 ($C_{10}H_8INO_3$)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 7.87 (s, 1H); 7.68 (s, 2H); 4.04 (m, 2H); 1.19 (t, 3H)。

7.4: 2-胺基-1-乙基-7-碘-4-側氧基-1,4-二氫-喹啉-3-甲腈

將 0.32 g (6.31 mmol) 丙二腈及 1.45 g (14.35 mmol) 三乙胺添加至溶解於 25 mL DMF 中之 2 g (6.31 mmol) 1-乙基-7-碘-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮中。將溶液在 120°C 下攪拌 2 小時，並在添加 0.73 g (7.17 mmol) 三乙胺後再在 110°C 下攪拌 1 小時。隨後在減壓下蒸發 DMF，並將殘留物吸收於水與二氯甲烷之混合物中。過濾該混合物，得到第一部分之預期化合物：0.55 g (1.62 mmol)。

產率 = 26%。

$\text{MH}^+ = 339.7$ ($\text{C}_{10}\text{H}_8\text{INO}_3$)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 7.99 (s, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.7 (m, 2H); 4.21 (m, 2H); 1.20 (t, 3H)。

7.5: 2-胺基-N-(2,2-二乙氧基-乙基)-1-乙基-7-碘-4-側氧基-1,4-二氫-喹啉-3-甲腈

將 0.38 g (2.86 mmol) 胺基乙醛二乙縮醛及 0.155 g (1.57 mmol) CuCl 添加至溶解於 20 mL DME 中之 0.48 g (1.43 mmol) 2-胺基-1-乙基-7-碘-4-側氧基-1,4-二氫-喹啉-3-甲腈中。將溶液在 100°C 下攪拌並用微波輻照 0.5 小時。

隨後過濾溶液並蒸發至乾燥。隨後藉由管柱層析 (DCM/MeOH: 9/1) 純化原始材料，獲得 0.57 g (1.2 mmol) 固體。

產率 = 78%。

$MH^+ = 473$ ($C_{18}H_{25}IN_4O_3$)。

7.6：2-胺基-1-乙基-3-(1H-咪唑-2-基)-7-碘-1H-喹啉-4-酮

在 0°C 下，將 0.37 ml 12N HCl 溶液添加至 0.13 g (0.28 mmol) 2-胺基-N-(2,2-二乙氧基-乙基)-1-乙基-7-碘-4-側氧基-1,4-二氫-喹啉-3-甲脒之懸浮液中。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。隨後將反應混合物用 0.55 ml 水稀釋，用 0.32 ml 1N NaOH 溶液及 0.134 ml NH_4OH 溶液鹼化。隨後過濾混合物，並將所得固體用水、乙腈及戊烷洗滌，得到 0.08 g (0.21 mmol) 褐色固體。

產率 = 76%。

$MH^+ = 381$ ($C_{14}H_{13}IN_4O$)。

7.7：2-胺基-1-乙基-7-((R)-3-羥基-4-甲氧基-3-甲基-丁-1-炔基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-喹啉-4-酮

將 0.43 g (1.15 mmol) 2-胺基-1-乙基-3-(1H-咪唑-2-基)-7-碘-1H-喹啉-4-酮、0.262 g (2.3 mmol) (R)-3-羥基-4-甲氧基-3-甲基-丁-1-炔及 0.397 g (3.45 mmol) N-甲基嗎啉混合於 15 ml DMF 中。用氫氣吹掃該溶液 10 分鐘。添加 0.126 mg (0.17 mmol) 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈣及 0.033 mg (0.17 mmol) 碘化銅後，將反應混合物在 80°C 下攪拌 6 小時。隨後將反應混合物蒸發至乾燥，並將殘留物傾倒至 DCM 與水之混合物中。過濾出黑色不可溶固體 (100 mg)。水相用二氯甲烷萃取三次。合併之有機相經 $MgSO_4$ 乾燥，且在減壓下蒸發溶劑。隨後藉由管柱層析 (DCM/MeOH/ NH_4OH 水溶液：9/1/0.1) 純化殘留物，獲得

0.04 g (0.11 mmol) 黃色固體。將此固體在二氯甲烷中重結晶，獲得 0.02 g 灰棕色固體。

產率 = 4.5%。

MH⁺ = 367 (C₂₀H₂₂N₄O₃, 366.419)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.19 (s, 1H); 8.27 (d, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.13 (s, 1H); 7.02 (s, 1H); 6.94 (寬信號, 2H); 4.36-4.28 (寬信號, 2H); 3.45-3.25 (寬信號, 水峰 + 4H); 1.46 (s, 3H); 1.31 (t, 3H)

實例 8: (化合物 N°8)

2-胺基-7-(3-氯-4-羥基-苯基)-1-乙基-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

8.1: 2-胺基-7-(3-氯-4-羥基-苯基)-1-乙基-3-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1H-[1,8]萘啶-4-酮

在圓底燒瓶中，將 0.3 g (0.71 mmol) 2-胺基-7-氯-1-乙基-3-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1H-[1,8]萘啶-4-酮、0.185 g (1.07 mmol) 3-氯-4-羥基-苯基硼酸、0.098 g (0.11 mmol) 叁-(二亞苄基丙酮)二鈹(0)、0.030 mg (0.011 mmol) 三環己基膦、0.303 g 磷酸三鉀及 8 mL 二噁烷/水(50/50) (已脫氣) 在 85°C 下攪拌並加熱 8 h。蒸發溶劑，並藉由管柱層析(DCM/MeOH: 9/1)純化殘留物，獲得 0.4 g 褐色固體。此固體未經進一步純化即用於下一步驟中。

8.2: 2-胺基-7-(3-氯-4-羥基-苯基)-1-乙基-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

將 400 mg (0.59 mmol) 不純 2-胺基-7-(3-氯-4-羥基-苯基)-1-乙基-3-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1H-[1,8]萘啶-4-酮溶解於 20 ml DCM 中。在 0°C 下，添加 3.39 g TFA，並將混合物在室溫下攪拌 24 小時。藉由添加過量 NaHCO₃ 水溶液來中和溶液。隨後將混合物用 DCM 萃取三次。合併之有機相經 MgSO₄ 乾燥，且在減壓下蒸發溶劑。在矽膠 (DCM:MeOH:NH₄OH=4:1:0.1) 上純化所獲得之原始材料，從而獲得 0.035 g 未經保護之標題化合物。

對於 2 個步驟，產率 = 13%。

MH⁺ = 382 (C₁₉H₁₆ClN₅O₂, 381.821)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 13.19 (s, 1H); 8.55 (d, 1H); 8.2 (s, 1H); 8.04 (dd, 1H); 7.9 (s, 1H); 7.15 (s, 1H); 7.09 (d, 1H); 7.3 (s, 1H); 4.72-4.66 (m, 2H); 1.37 (t, 3H)。

實例 9：(化合物 N°9)

2-胺基-1-乙基-7-[3-(2-氯苯基)-3-羥基-丁-1-炔基]-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

9.1：2-胺基-1-乙基-7-氯-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

將 2-胺基-7-氯-1-乙基-3-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1H-[1,8]萘啶-4-酮 (1.0 g, 2.38 mmol) 溶解於 30 mL 二氯甲烷中。添加 30 mL 三氟乙酸，並將反應混合物在室溫下攪拌 3 h，直至分析型 HPLC 顯示起始材料已完全消耗完。在減壓下移除溶劑，並將乙酸乙酯添加至殘

留物中。用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌溶液。藉由過濾收集所形成之沈澱，隨後在真空中在40℃下乾燥過夜，獲得574 mg灰棕色粉末。

產率=83%。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ (ppm) 13.09 (s, 1H); 8.57 (d, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.15 (s, 1H); 7.03 (s, 1H); 4.51 (bq, 2H); 1.29 (t, 3H)。

9.2: 2-胺基-1-乙基-7-[3-(2-氟苯基)-3-羥基丁-1-炔基]-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

將碘化銅(I) (23.7 mg, 0.12 mmol)、N-乙基嗎啉(130 μL , 1.04 mmol)及2-(2-氟苯基)丁-3-炔-2-醇(76 μL , 0.52 mmol)添加至2.5 mL DMF中。混合物用氫氣脫氣。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]氯化鈹(II)與二氯甲烷之1:1複合物(5.6 mg, 0.01 mmol)及中間體20.1 (100 mg, 0.35 mmol)。將混合物在80℃下在氫氣氛圍中攪拌2 h，直至藉由LCMS觀察不到起始材料剩餘。添加乙酸乙酯。有機層相繼用水、1N氫氧化鈉水溶液、飽和氯化鈉水溶液洗滌，隨後經硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。隨後藉由管柱層析(DCM/MeOH/ NH_4OH 水溶液: 100/0/0 $\rightarrow$ 95/5/0.5)純化殘留物，獲得30 mg灰白色粉末。

產率=21%。

$\text{MH}^+=418$ 。

$\text{Rt}=0.57$ min ($\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_2$, 417.442)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ 13.10 (bs, 1H); 8.54

(d, 1H) ; 7.72 (dt, 1H) ; 7.44 (d, 1H) ; 7.38 (m, 1H) ; 7.25-7.19 (m, 2H) ; 7.13 (d, 1H) ; 7.02 (d, 1H) ; 6.62 (s, 1H) ; 4.54 (bq, 2H) ; 1.84 (s, 3H) ; 1.27 (t, 3H) 。

實例 10：(化合物 N°12)

2-胺基-7-(3-羥基戊-1-炔基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

程序與實例 6 步驟 1 及 2 中所述之程序類似，自 2-甲氧基乙胺代替環丙基甲基胺開始步驟 1，且隨後遵循與實例 20 步驟 2 相同之程序自戊-1-炔-3-醇代替 2-(2-氟苯基)丁-3-炔-2-醇開始。獲得 15 mg 粉末狀產物。

MH+=368。

Rt=0.46 min (C₁₉H₂₁N₅O₃ 367,407)。

實例 11：(化合物 N°19)

2-胺基-1-乙基-3-(1H-咪唑-2-基)-7-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-苯基-丁-1-炔基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

11.1：2-胺基-1-乙基-7-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-苯基-丁-1-炔基)-3-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1H-[1,8]萘啶-4-酮

程序與實例 5 階段 5.4 中所述之程序相同，自 0.4 g (0.95 mmol) 2-胺基-7-氟-1-乙基-3-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1H-[1,8]萘啶-4-酮、0.4 g (1.9 mmol) 1,1,1-三氟-2-苯基-丁-3-炔-2-醇、33 mg (0.05 mmol) 雙(三苯基膦)二氯化鈹(II)、18 mg (0.1 mmol) 碘化銅(I)、3 ml DMF (已脫氣)、3 ml 三乙胺(已脫氣)開始。獲得 0.15 g 標題

化合物。

產率=30%。

MH+=584 (C₂₉H₃₂N₅O₃Si)。

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.52 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 7.76 - 7.84 (m, 2 H) 7.72 (br. s, 2 H) 7.64 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.46 - 7.57 (m, 3 H) 7.33 (d, J=1.34 Hz, 1 H) 7.10 (d, J=1.34 Hz, 1 H) 5.28 (s, 2 H) 4.44 - 4.57 (m, 2 H) 3.16 - 3.27 (m, 2 H) 1.28 (t, J=6.91 Hz, 3 H) 0.57 - 0.69 (m, 2 H) -0.22 (s, 9 H)

11.2 : 2-胺基-1-乙基-3-(1H-咪唑-2-基)-7-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-苯基-丁-1-炔基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

程序與實例5階段5.5中所述之程序相同，自存於1.2 ml TFA及1.2 ml DCM中之0.145 g (0.25 mmol)在階段21.1結束時獲得之化合物開始，獲得97 mg標題化合物。

產率=86%。

熔點=260°C。

MH+=454 (C₂₃H₁₈F₃N₅O₂)。

Rt=7.29 min。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 13.12 (br. s., 1 H) 11.58 (br. s., 1 H) 8.63 (d, J=7.87 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.19 (br. s, 1 H) 7.77 - 7.82 (m, 2 H) 7.66 (d, J=7.87 Hz, 1 H) 7.46 - 7.55 (m, 3 H) 7.14 (br. s., 2 H) 4.57 (q, J=6.59 Hz, 2 H) 1.30 (t, J=7.00 Hz, 3 H)

化合物10及11係用與實例6中所述之程序類似之程序來

製備。

化合物 13、14、15、16、17、18、20、21、25 係用與實例 10 中所述之程序類似之程序來製備。

化合物 22、23 及 24 係用與實例 11 中所述之程序類似之程序來製備。

化合物 29 係用與實例 1 中所述之程序類似之程序來製備。

用於實例 5 及 6 之設備

微波裝置：Biotage，initiator

分析方法 LC/UV/MS 保留時間 (Rt) 檢測

用於分析化合物 (Rt) 1、2、3 及 4 之分析方法 LC/UV/MS：

管柱：Merk Chromolith performance RP18e, 100×4.6 mm, 3.5 μm

溶劑 A：H₂O/TFA (99.9/0.1)

溶劑 B：ACN/TFA (99.9/0.1)

流速：2 ml/min

梯度 (A/B)：98/2 (0 min) 至 0/100 (8 min) 至 98/2 (10 min)

檢測：254.16 nm

用於分析化合物 (Rt) 9、12、13、14、17、18 及 20 之分析方法 LC/UV/MS：

UPLC SQD 電噴霧離子化，正離子模式 (30V)

管柱：Ascentis Express 50×2.1 mm 2.7 μm，T=55°C

溶劑 A：H₂O+0.02% TFA

溶劑 B：CH₃CN+0.014% TFA

流速：1 mL/min

梯度(A/B v/v)：98/2 (t=0 min)，2/98 (t=1 min)，2/98 (t=1.3 min)，98/2 (t=1.33 min)，下一次注射(t=1.5 min)

檢測：220 nm

用於分析化合物 5、6、10、11、19、22、23 及 24 之分析

方法：

HPLC 鏈：1100 系列，質譜儀 MSD SL (Agilent)

軟體：Agilent 之 Chemstation version B.01.03

離子化模式：電噴霧正離子模式 ESI+

質量範圍：90-1500 uma

管柱：Symmetry C18 3.5 μm (2.1×50 mm) (Waters)

T=25°C，pH：3

溶析劑：A：H₂O+0.005% TFA /B：CH₃CN+0.005% TFA

流速：0.4 ml/min

梯度：0-10 min，0-100% B，且 10-15 min，100% B

檢測：220 nm

用於化合物(Rt) 7、8、15、16、21、25、26 之分析方法

LC/UV/MS：

UPLC LCT 電噴霧離子化，正離子模式(15V，30V)

軟體：Masslyx V4.1

管柱：Acquity UPLC BEH C18 50×2.1 mm 2.7 μm，

T=40°C

溶劑 A : H₂O+0.05% TFA

溶劑 B : CH₃CN+0.035% TFA

流速 : 1 mL/min

梯度 (A/B v/v) : 98/2 (t=0 min), 0/100 (t=1.6 min),
0/100 (t=2.1 min), 98/2 (t=2.5 min), 下一次注射 (t=3 min)

檢測 : 在 220 nm 下

NMR

使用 Bruker 250、300、400 或 600 MHz NMR 譜儀得到以 DMSO-d₆ 表示之 ¹H NMR 譜，且將 DMSO-d₅ 之峰用作內部參考。化學位移 δ 以百萬分率 (ppm) 表示。

所觀察到之信號表示如下：s=單峰；d=雙重峰；t=三重峰；q=四重峰；m=多重峰或寬單峰；br=寬峰；H=質子。

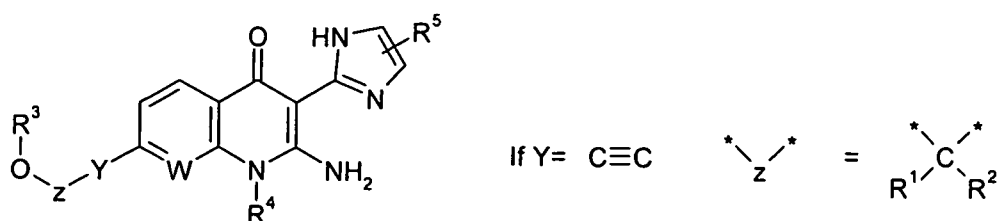
熔點

260°C 以下之熔點係用 Kofler 熱板 (bench) 量測，且 260°C 以上之熔點係用 Buchi B-545 儀器量測。

旋光度

旋光度係在以下類型之偏光計上量測：Polarimeter Perkin-Elmer，能量為 55 μA。

表 1



化合物	W	Y	Z		R ₃	R ₄	R ₅	對掌性	LCMS : MH ⁺ (Rt)
			R ₁	R ₂					
1	N	C≡C	-CH ₂ OCH ₃	Me	H	Et	H	R	368.2 (0.59 min)
2	N	C≡C	-CH ₂ OCH ₃	Me	H	<i>n</i> -Pr	H	R	382.5 (1.0 min)
3	N	C≡C	-CH ₂ OH	Me	H	Et	H	Rac.	354.16 (0.78 min)
4	N	C≡C	-3-吡啶基	Me	H	Et	H	Rac.	401.21 (1.85 min)
5	N	C≡C	-CH ₂ OCH ₃	Me	H	Et	Me	R	382 (1.01 min)
6	N	C≡C	Et	H	H		H	Rac.	364 (5.96 min)
7	CH	C≡C	-CH ₂ OCH ₃	Me	H	Et	H	R	367 (0.58 min)
8	N		鍵		H	Et	H		382 (1.26 min)
9	N	C≡C	2-氟-苯基	Me	H	Et	H	Rac.	418 (0.57 min)
10	N	C≡C	H	Et	H		H	Rac.	378 (0.57 min)
11	N	C≡C	Et	H	H	-(CH ₂) ₃ OCH ₃	H	Rac.	382 (6.32 min)
12	N	C≡C	Et	H	H	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	Rac.	368 (5.64 min)
13	N	C≡C			H	Et	H		350 (0.47 min)
14	N	C≡C			H	Et	H		364 (0.5 min)
15	N	C≡C	Me	Me	H	Et	H		338 (0.63 min)

16	N	C≡C	Me	Et	H	Et	H	Rac.	352 (0.67 min)
17	N	C≡C	苯基	Me	H	Et	H	Rac.	400 (0.57 min)
18	N	C≡C	3-氟-苯基	Me	H	Et	H	Rac.	418 (0.59 min)
19	N	C≡C	苯基	CF ₃	H	Et	H	Rac.	453 (7.73 min)
20	N	C≡C	環丙基	Me	H	Et	H	Rac.	364 (0.49 min)
21	N	C≡C	2-噻吩基	Me	H	Et	H	Rac.	406 (1.19 min)
22	N	C≡C	H	Me	H	Et	H	Rac.	324 (4.82 min)
23	N	C≡C	H	Et	H	Et	H	Rac.	338 (5.26 min)
24	N	C≡C	正丙基	H	H	Et	H	Rac.	352 (5.81 min)
25	N	C≡C	異丙基	H	H	Et	H	Rac.	352 (0.69 min)
26	N	C≡C	苯基	H	H	Et	H	Rac.	386 (0.74 min)
27	N	C≡C	-CH ₂ OH	Me	H	Et	H	R	354.16 (0.77 min)
28	N	C≡C	-CH ₂ OH	Me	H	Et	H	S	354.16 (0.77 min)
29	N	C≡C	-CH ₂ OCH ₃	Me	H	Et	H	S	368.2 (0.59 min)

對本發明化合物實施藥理學分析，以測定其對VEGFR-3自磷酸化之抑制效應以及評價其下文分析中所述之離體活性。

化合物對HEK細胞中之VEGFR-3自磷酸化的效應

在HEK細胞中過表現VEGFR-3後，藉由ELISA定量化合物阻斷VEGFR-3自磷酸化之效應。將HEK293T細胞保持在

補加有10%胎牛血清(FCS)及麩醯胺酸之MEM中。在轉染前一天，將 10^4 個細胞/孔接種於48孔板上，並使用Fugene-6 (Roche, Basel)實施轉染。將Fugene-6 (18 μ L)與282 μ l optimem一起預培育5 min。隨後，添加3 μ g DNA對應VFGR-3-Flag，並在室溫下維持10 min，隨後分配200 μ l於HEK細胞上。24 h後，移除培養基，並替換為不含血清之新鮮培養基，並與不同濃度(介於3 nM至1000 nM範圍內)之每一化合物一起培育1 h。與原鈳酸鹽(0.4 mM)再一起培育30 min後，將細胞用補加有原鈳酸鹽之冷PBS洗滌，且隨後用300 μ l RIPA緩衝液裂解。隨後，將裂解液在10000 g下離心10 min。將上清液(75 μ l)一式兩份分配於預塗覆抗-Flag之96孔板上，並在室溫下維持1小時。用含有0.5% tween20之TBS緩衝液洗滌三次後，添加偶聯至HRP之抗磷酸化-酪胺酸，並在室溫下培育1小時。隨後，將孔用含有tween 20 (0.5%)及 $MgCl_2$ (2 mM)之TBS緩衝液洗滌三次。用50 μ l H_2SO_4 (2 N)終止反應，並在Envision上在485及530下讀取信號。

濃度反應曲線係用內部軟體Biost@t-SPEED v2.0使用4-參數邏輯模型根據Ratkovsky及Reedy (Ratkovsky DA., Reedy TJ. Choosing near-linear parameters in the four parameters logistic model radioligands and related assays. Biometrics, 1986年9月, 42(3): 575-82.)加以分析。

本發明化合物對VEGFR-3之自磷酸化具有抑制活性，且

1 nM與500 nM之間、更具體而言介於1 nM與100 nM之間的 IC_{50} 值。

舉例而言，表1中之一些化合物的 IC_{50} 值顯示於下表2中。

表 2

化合物編號	IC_{50} (nM)
1	25
2	18
3	125
4	40
5	45
6	85
7	19
8	73
9	16
10	37
11	334
12	166
13	41
14	200
15	27
16	119
17	13
18	36
19	14
21	24
22	38

23	19
24	85
25	303
26	120
27	47
28	153
29	145

使用量測對 VEGFR3 自磷酸化之抑制之分析，本發明之 VEGFR-3 酪胺酸激酶抑制劑呈現良好離體活性，甚至優於先前技術抑制劑。

離體分析

將產物投與小鼠之方案：

在研鉢中用 0.5% Tween 80 及 0.6% 甲基纖維素補足至最終體積來製備產物。藉由管飼法 (10 ml/kg) 將懸浮液投與給 8 至 15 週齡之雄性 Balb/c 小鼠。在單次經口投與 30 mg/kg 後 3 小時或 6 小時，用戊巴比妥 (pentobarbital) 麻醉動物，並自腔靜脈採集血樣 (400 µL)，並轉移至含有肝素鋰之玻璃管中。離心 (在 1500-2000 g 下 10 分鐘) 後，將血漿試樣冷凍於接近 -20°C 之溫度下，直至進行分析。

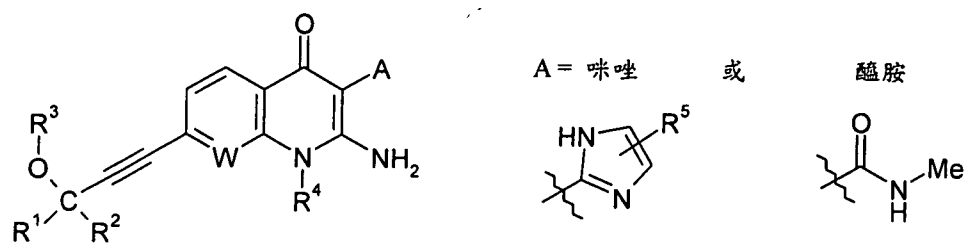
使用上文所述之 HEK 細胞中之自磷酸化分析來檢測產物在血漿中之離體活性。出於此目的，將經轉染細胞與血漿 (10%) 代替化合物一起培育。結果係以與未經處理細胞 (最大自磷酸化) 及未經轉染細胞 (背景) 相比 VEGFR-3 自磷酸化之抑制百分比來表示。

之抑制百分比來表示。

本發明化合物之離體活性匯總於下表3中。結果係以在經口(p.o.)投與化合物後採集(在某一時間)之血漿試樣存在下HEK細胞中VEGFR-3自磷酸化之抑制百分比來表示。在表3中，與先前技術(WO 2009/007535)之化合物經歷相同量測進行比較，以評價本發明化合物之此活性的增強。

表 3

本發明化合物與先前技術之對應化合物在經口投與雄性 Balb/c小鼠後離體活性之比較



Ex	W	Y	Z		R ³	R ⁴	R ⁵	對掌性	A	某一時間之 離體抑制 (%)
			R ¹	R ²						
1	N	C≡C	-CH ₂ OCH ₃	Me	H	Et	H	R	咪唑	83%，6 h
1'									醯胺	40%，6 h
3	N	C≡C	-CH ₂ OH	Me	H	Et	H	Rac.	咪唑	51%，3 h
3'									醯胺	0%，3 h
4	N	C≡C	-3-吡啶基	Me	H	Et	H	Rac.	咪唑	28%，6 h
4'									醯胺	0%，6 h
5	N	C≡C	-CH ₂ OCH ₃	Me	H	Et	Me	R	咪唑	86%，6 h
5'							H		醯胺	40%，6 h
13	N	C≡C				H	Et	H	咪唑	23%，6 h
13'									醯胺	17%，6 h

16	N	C≡C	Me	Et	H	Et	H	Rac.	咪唑	48%, 3 h
16'									醯胺	20%, 3 h
17	N	C≡C	苯基	Me	H	Et	H	Rac.	咪唑	37%, 6 h
17'									醯胺	5%, 6 h
22	N	C≡C	H	Me	H	Et	H	Rac.	咪唑	26%, 6 h
22'									醯胺	0%, 3 h

因此，本發明化合物似乎對VEGFR-3之自磷酸化具有抑制活性，因此其可用於製備藥劑，具體而言，抑制VEGFR-3之藥劑。

化合物暴露(具體而言生物利用度)之增加係本發明化合物之VEGFR3自磷酸化離體抑制增強的標準之一。

本發明之VEGFR-3酪胺酸激酶抑制劑呈現良好的生物利用度，甚至優於先前技術抑制劑。

生物利用度係指活性部分(藥物或代謝物)進入全身循環由此到達作用位點之程度及速率。

藥物之生物利用度在很大程度上由劑型之性質(其部分取決於劑型之設計及製造)而非藥物之物理化學性質(其決定吸收潛力)決定。給定藥物之調配物間之生物利用度差異可具有臨床顯著性；因此，瞭解藥物調配物是否相當係必不可少的。

使用生物利用度來描述到達全身循環之未經改變藥物佔投與劑量之分數，其係藥物之基本藥物代謝動力學性質之一。根據定義，當經靜脈內投與藥品時，其生物利用度係100%。然而，當經由其他途徑(例如經口)投與藥品時，其生物利用度降低(由於吸收不完全及首過代謝)或可因患者

而異(由於個體間差異)。生物利用度係藥物代謝動力學之基本工具之一，此乃因計算用於非靜脈內投與途徑之劑量時必須考慮生物利用度。

因此，根據本發明之另一態樣，本發明之標的係包含式(I)化合物、或式(I)化合物與醫藥上可接受之酸或鹼的加成鹽、以及式(I)化合物之對映異構體或非對映異構體(包括其混合物)的藥劑。

本發明之另一態樣包含至少一種本發明化合物與至少一種治療劑之組合。

特定言之，本發明化合物可單獨或作為與至少一種可選自下列之治療劑的混合物使用：

- 烷基化劑類，
- 嵌入劑類，
- 抗微管劑類，
- 抗有絲分裂劑類，
- 抗代謝物類，
- 抗增殖劑類，
- 抗生素類，
- 免疫調節劑類，
- 消炎藥類，
- 激酶抑制劑類，
- 抗血管生成劑類，
- 抗血管劑類，
- 雌性及雄性激素類。

亦可將本發明化合物與放射治療組合。

本發明化合物與上述治療劑及/或放射之組合係本發明之另一標的。

上述治療劑及/或放射可同時、分開或相繼投與。該治療可由從業人員根據擬治療患者加以調節。

該等藥劑係用於治療，特定言之，用於治療及/或預防：

- 癌症及其轉移灶，例如神經膠母細胞瘤、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良綜合症、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcomas)、皮膚血管肉瘤、實體腫瘤、淋巴瘤、黑素瘤、乳癌、結腸直腸癌、肺癌(包括非小細胞癌)、胰腺癌、前列腺癌、腎癌、頭頸癌、肝癌、卵巢癌、呼吸道及胸腔之癌症、表現VEGFR-3或涉及血管生成或淋巴管生成過程之其他腫瘤，

- 與VEGFR-3有關之非腫瘤性增殖性疾病及病變血管生成，例如關節病、再狹窄症、牛皮癬、血管瘤、淋巴瘤、青光眼、腎小球腎炎、糖尿病性神經病變、腎硬化、血栓性微血管綜合症、肝硬化、動脈粥樣硬化、器官移植排斥、涉及血管生成或淋巴管生成過程之眼睛疾病，例如糖尿病性視網膜病變或黃斑變性，

- 或者用於治療及預防發炎(慢性或非慢性)、微生物感染及自體免疫疾病，例如類風濕性關節炎，

- 或者用於治療罕見疾病，例如淋巴管平滑肌增生症或古漢氏病(Gorham's Disease)。

根據本發明之另一態樣，其係關於包含本發明化合物作

為活性成份之醫藥組合物。該等醫藥組合物含有有效劑量的至少一種本發明化合物或該化合物之醫藥上可接受之鹽、水合物或溶劑合物，以及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

該等賦形劑係按照醫藥形式及期望投與方法選自熟習此項技術者所習知之常用賦形劑。

在經口、舌下、皮下、肌內、靜脈內、外敷、局部、氣管內、鼻內、經皮或直腸投與之本發明醫藥組合物中，上述式(I)活性成份或其可能的鹽、溶劑合物或水合物可作為與習用醫藥賦形劑之混合物以單位投與形式投與動物及人類，以用於治療或預防上述病症或疾病。

適當的單位投與形式包含經口投與形式(例如，錠劑、軟質或硬質明膠膠囊、粉劑、顆粒及經口溶液或懸浮液)、經舌下、含服、氣管內、眼內及鼻內投與形式、經吸入投與形式、外敷、經皮、皮下、肌內或靜脈內投與形式、直腸投與形式及植入體。對於外敷施用而言，本發明化合物可以乳霜、凝膠、軟膏或洗劑使用。

舉例而言，呈錠劑形式之本發明化合物之單位投與形式可包含下列組份：

本發明化合物	50.0 mg
甘露醇	223.75 mg
交聯羧甲纖維素鈉	6.0 mg
玉米澱粉	15.0 mg
羥丙基甲基纖維素	2.25 mg

硬脂酸鎂

3.0 mg

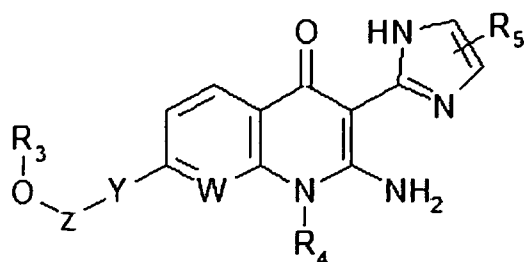
根據本發明之另一態樣，其亦係關於治療上述病狀之方法，該方法包含向患者投與有效劑量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。

七、申請專利範圍：

公告本

105年1月11日修正本

1. 一種對應於式(I)之化合物，



(I)

其中：

W代表氮原子或基團CH；

Y代表基團C₂-C₃-伸炔基、視情況經R₇取代之1,4-伸苯基，該R₇代表一或多個鹵素原子；

Z代表鍵或基團CR₁R₂；

R₁及R₂彼此獨立地代表選自氫原子、基團C₁-C₆-烷基、三氟甲基、基團(CH₂)_nOR₆、C₃-C₇-環烷基、雜芳基或視情況經一或多個鹵素原子取代之芳基的基團；

R₁及R₂可與帶有其之碳原子一起形成C₃-C₇-環烷基；

R₃代表氫原子；

R₄代表選自基團C₁-C₆-烷基、基團(CH₂)_nOR₆、C₃-C₇-環烷基或視情況經C₃-C₇-環烷基取代之C₁-C₆-烷基的基團；

R₅代表選自氫原子或基團C₁-C₆-烷基之基團；

R₆代表選自氫原子或基團C₁-C₆-烷基之基團；

n等於1、2或3；

該化合物呈鹼形式或酸加成鹽形式。

2. 如請求項1之式(I)化合物，其中W代表氮原子，該化合物呈鹼形式或酸加成鹽形式。

3. 如請求項1或2之式(I)化合物，其中Y代表基團C₂-C₃-伸炔基、更特別是伸乙炔基，該化合物呈鹼形式或酸加成鹽形式。

4. 如請求項1或2之式(I)化合物，其中：

Z代表鍵或基團CR₁R₂；

R₁代表選自氫原子、基團C₁-C₆-烷基、基團(CH₂)_nOR₆、C₃-C₇-環烷基、芳基或5員或6員雜芳基之基團；

R₂代表選自氫原子、基團C₁-C₆-烷基或三氟甲基之基團；

R₆代表選自氫原子或基團C₁-C₆-烷基之基團；

n等於1、2或3；

該化合物呈鹼形式或酸加成鹽形式。

5. 如請求項1或2之式(I)化合物，其中：

Z代表基團CR₁R₂；

R₁代表選自氫原子、基團C₁-C₆-烷基、基團(CH₂)_nOR₆、C₃-C₇-環烷基、芳基或5員或6員雜芳基之基團；

R₂代表選自氫原子、基團C₁-C₆-烷基或三氟甲基之基團；

R₆代表選自氫原子或基團C₁-C₆-烷基之基團；及

n等於1、2或3；

該化合物呈鹼形式或酸加成鹽形式。

6. 如請求項1或2之式(I)化合物，其中R₄代表基團C₁-C₆-烷

基、更特別是乙基，該化合物呈鹼形式或酸加成鹽形式。

7. 如請求項1或2之式(I)化合物，其中 R_5 代表氫原子，該化合物呈鹼形式或酸加成鹽形式。

8. 如請求項1或2之式(I)化合物，其中：

W代表氮原子或基團CH；

Y代表基團 C_2-C_3 -伸炔基或視情況經 R_7 取代之1,4-伸苯基，該 R_7 代表鹵素原子；

Z代表鍵或基團 CR_1R_2 ；

R_1 代表選自氫原子、基團 C_1-C_6 -烷基、基團 $(CH_2)_nOR_6$ 、 C_3-C_7 -環烷基、芳基或視情況經鹵素原子取代之5員或6員雜芳基的基團；

R_2 代表選自氫原子、基團 C_1-C_6 -烷基或三氟甲基之基團；

R_3 代表氫原子；

R_4 代表選自基團 C_1-C_6 -烷基、基團 $(CH_2)_nOR_6$ 、 C_3-C_7 -環烷基或視情況經 C_3-C_7 -環烷基取代之 C_1-C_6 -烷基的基團；

R_5 代表選自氫原子或基團 C_1-C_6 -烷基之基團；

R_6 代表選自氫原子或基團 C_1-C_6 -烷基之基團；

n等於1、2或3；

該化合物呈鹼形式或酸加成鹽形式。

9. 如請求項1或2之式(I)化合物，其中 R_1 及 R_2 與帶有其之碳原子一起形成 C_3-C_7 -環烷基，該化合物呈鹼形式或酸加

成鹽形式。

10. 如請求項1之式(I)化合物，其係選自：

2-胺基-1-乙基-7-((3R)-3-羥基-4-甲氧基-3-甲基-丁-1-炔基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

2-胺基-1-丙基-7-((3R)-3-羥基-4-甲氧基-3-甲基-丁-1-炔基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

2-胺基-7-(3,4-二羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-1-乙基-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

2-胺基-1-乙基-7-(-3-羥基-3-吡啶-2-基-丁-1-炔基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

2-胺基-1-乙基-7-[(3R)-3-羥基-4-甲氧基-3-甲基-丁-1-炔基]-3-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

2-胺基-1-(環丙基甲基)-7-(3-羥基-戊-1-炔基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

2-胺基-1-乙基-7-[(3R)-3-羥基-4-甲氧基-3-甲基-丁-1-炔基]-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-喹啉-4-酮

2-胺基-7-(3-氯-4-羥基-苯基)-1-乙基-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

2-胺基-1-乙基-7-[3-(2-氟苯基)-3-羥基-丁-1-炔基]-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

2-胺基-1-環戊基-7-(3-羥基-戊-1-炔基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

2-胺基-7-(3-羥基-戊-1-炔基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1-(3-甲氧基丙基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

2-氨基-7-(3-羥基-戊-1-炔基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

2-氨基-1-乙基-7-[(1-羥基環丁基)乙炔基]-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

2-氨基-1-乙基-7-[(1-羥基環戊基)乙炔基]-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

2-氨基-1-乙基-7-(3-羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

2-氨基-1-乙基-7-(3-羥基-3-甲基-戊-1-炔基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

2-氨基-1-乙基-7-(3-羥基-3-苯基-丁-1-炔基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

2-氨基-1-乙基-7-[3-(3-氟苯基)-3-羥基-丁-1-炔基]-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

2-氨基-1-乙基-3-(1H-咪唑-2-基)-7-(4,4,4-三氟-3-羥基-3-苯基-丁-1-炔基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

2-氨基-7-(3-環丙基-3-羥基-丁-1-炔基)-1-乙基-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

2-氨基-1-乙基-7-[3-羥基-3-(噻吩-2-基)丁-1-炔基]-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

2-氨基-1-乙基-7-(3-羥基-丁-1-炔基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

2-氨基-1-乙基-7-(3-羥基-戊-1-炔基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

2-胺基-1-乙基-7-(3-羥基-己-1-炔基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

2-胺基-1-乙基-7-(3-羥基-4-甲基-戊-1-炔基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

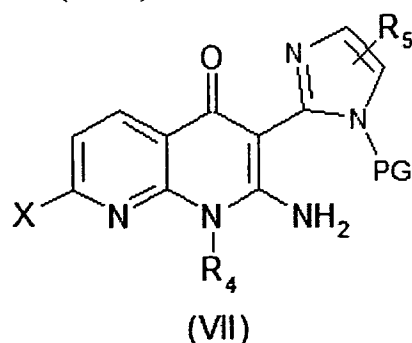
2-胺基-1-乙基-7-(3-羥基-3-苯基-丙-1-炔基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮

2-胺基-7-((3R)3,4-二羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-1-乙基-3-(1H-咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

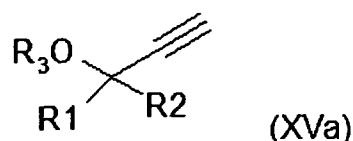
2-胺基-7-((3S)3,4-二羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-1-乙基-3-(1H-咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮

2-胺基-1-乙基-7-((3S)-3-羥基-4-甲氧基-3-甲基-丁-1-炔基)-3-(1H-咪唑-2-基)-1,8-萘啶-4(1H)-酮。

11. 一種製備如請求項1至10中任一項之式(I)化合物之方法，其特徵在於使式(VII)化合物：

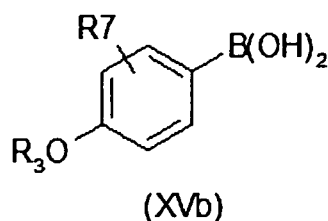


其中X係氯或溴，且R₄及R₅係如請求項1至10中任一項之通式(I)中所定義，與通式(XVa)之化合物反應：



其中 R_1 、 R_2 及 R_3 係如請求項 1 至 10 中任一項之通式 (I) 中所定義，

或與通式 (XVb) 之化合物反應：



其中 R_3 及 R_7 係如請求項 1 至 10 中任一項之通式 (I) 中所定義，

在該式 (VII) 化合物與該通式 (XVa) 化合物或該通式 (XVb) 化合物反應之前或之後實施習用去保護階段。

12. 一種藥劑，其包含如請求項 1 至 10 中任一項之式 (I) 化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或對映異構體或非對映異構體、或混合物。
13. 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 10 中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或對映異構體或非對映異構體、或其混合物以及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。
14. 一種如請求項 1 至 10 中任一項之式 (I) 化合物與至少一種治療劑之組合，該治療劑係選自：
 - 烷基化劑，
 - 嵌入劑，
 - 抗微管劑，

抗有絲分裂劑，
 抗代謝物，
 抗增殖劑，
 抗生素，
 免疫調節劑，
 消炎藥，
 激酶抑制劑，
 抗血管生成劑，
 抗血管劑，
 雌激素及雄激素。

15. 一種如請求項1至10中任一項之式(I)化合物之用途，其係用於製備用以預防及/或治療與VEGFR-3有關疾病的藥劑。
16. 一種如請求項1至10中任一項之式(I)化合物之用途，其係用於製備用以預防及/或治療癌症及轉移之藥劑。
17. 一種如請求項1至10中任一項之式(I)化合物之用途，其係用於製備用以預防及/或治療下列之藥劑：神經膠母細胞瘤；多發性骨髓瘤；骨髓發育不良綜合症；卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcomas)；皮膚血管肉瘤；實體腫瘤；淋巴瘤；黑素瘤；乳癌；結腸直腸癌；肺癌，包括非小細胞癌；胰腺癌；前列腺癌；腎癌；頭頸癌；肝癌；卵巢癌；呼吸道及胸腔之癌症；或表現VEGFR-3或涉及血管生成或淋巴管生成過程之其他腫瘤。
18. 一種如請求項1至10中任一項之式(I)化合物之用途，其

係用於製備用以預防及/或治療與VEGFR-3有關之非腫瘤性增殖性疾病或病變血管生成的藥劑。

19. 一種如請求項1至10中任一項之式(I)化合物之用途，其係用於製備用以預防及/或治療選自由以下組成之群之疾病的藥劑：關節病、再狹窄症、牛皮癬、血管瘤、淋巴管瘤、青光眼、腎小球腎炎、糖尿病性神經病變、腎硬化、血栓性微血管綜合症、肝硬化、動脈粥樣硬化、器官移植排斥、或涉及血管生成或淋巴管生成過程之眼睛疾病。
20. 一種如請求項1至10中任一項之式(I)化合物之用途，其係用於製備用以預防及/或治療下列之藥劑：慢性或非慢性發炎；微生物感染；及自體免疫疾病，例如類風濕性關節炎。
21. 一種如請求項1至10中任一項之式(I)化合物之用途，其係用於製備用以預防及/或治療諸如淋巴管平滑肌增生症或古漢氏病(Gorham's Disease)的罕見疾病之藥劑。