

☆ 本 299322

申請日期	80.12.20
案 號	80109989
類 別	C07D213/22, A61K 31/44

Int. Cl⁶

A4
C4

299322

(以上各欄由本局填註)

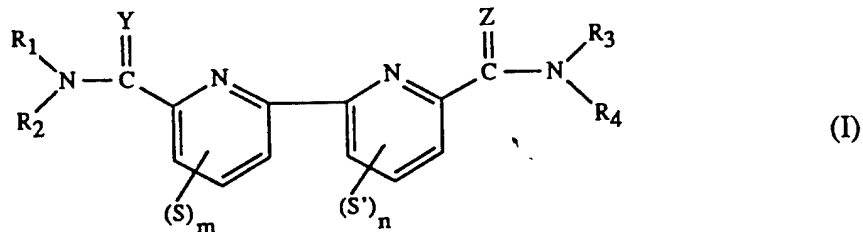
發明 新型 專利說明書

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

一、發明 創作名稱	中 文	雙吡啶
	英 文	Bipyridyls
二、發明人 創作	姓 名	1. 賈勒斯拉夫史坦克 (Jaroslav Stanek) 2. 喬佐加拉弗帝 (Giorgio Caravatti) 3. 漢斯-喬治卡普羅 (Hans-Georg Capraro) 4. 喬哥弗雷 (Jörg Frei)
	籍 貫 (國籍)	1-4 皆屬瑞士
	住、居所	1. 瑞士 4144 亞爾希姆漢格街 9 號 2. 瑞士 4123 奧爾希威爾倍斯馬特韋格 145/C 號 3. 瑞士 4310 萊因費爾登哈布斯伯格街 60 號 4. 瑞士 4434 好斯坦比克林 36 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	瑞士商·汽巴-嘉基股份有限公司 Ciba-Geigy AG
	籍 貫 (國籍)	瑞士
	住、居所 (事務所)	瑞士倍斯市 4002 克利貝克街 141 號
	代表人 姓 名	厄恩斯特亞瑟 (Ernst Altherr)

五、發明說明 (1)

本發明係關於式 I 化合物



其中 Y 為 NR_5 , O 或 S , Z 為 NR_6 , O 或 S , 每個基 R_2 , R_4 , R_5 及 R_6 各為氫或低級烷基, 每個基 R_1 及 R_3 各為氫, 低級烷基, 環烷基, 芳基-低烷基, 芳基, 自由或官能修飾羧基, 羥基, 醚化或酯化羥基, 或未取代或單-或二-取代胺基; 其中 R_1 及 R_2 一起亦可為低級烷撐, 基 R_3 及 R_4 一起亦可為低級烷撐, 基 R_2 及 R_5 一起亦可為低級烷撐, 基 R_4 及 R_6 一起亦可為低級烷撐; 且其中每個 S 及 S' 各為非氫之取代基; m 為 0, 1, 2 或 3; 且 n 為 0, 1, 2 或 3; 條件是 m 與 n 的和至少為 1; 其之互變異構物, 及其之鹽, 對製備該化合物之方法, 對包括該化合物之組成物, 及對於使該化合物於治療人類或動物身體或至於藥學組成物之製備。

互變異構物會發生, 例如, 當 Y 為 NR_5 且 R_1 及/或 R_2 為氫, 在這情況下相當之脒基於式 I 中代表 $-\text{C}(=\text{Y})-\text{NRR}_2$, 也可, 例如為互變異構形式 $-\text{C}(-\text{YH})=\text{NR}_1$ 或 $-\text{C}(-\text{YH})=\text{NR}_2$ 。另一例子: 當 Z 為 NR_6 及 R_3 及/或 R_4 為氫時, 相當之脒結構於式 I 代表 $-\text{C}(=\text{Z})-\text{NRR}_4$, 也可為互變異構形式 $-\text{C}(-\text{ZH})=\text{NR}_3$ 或 $-\text{C}(-\text{ZH})=\text{NR}_4$ 。熟悉此藝之人

五、發明說明 (2)

知悉此種類似之互變異構物。所有這些互變異構物皆涵蓋於通式 I 內。

本申請案之範疇內，上文及下文所用之術詞較宜為以下之意義：

字首“低級”意味具有及於且包括 7 之基且尤其為及於並包括 4 個碳原子者。

烷基，例如為 $C_1 - C_{20}$ 烷基，且尤其為低級烷基。

低級烷基，例如為正丙基，異丙基，正丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基，正戊基，新戊基，正己基或正庚基，較佳為乙基且尤其為甲基。

環烷基，例如包含 3 至 8，較佳為 5 或 6 個環碳原子，例如環丙基，環戊基，環己基或環庚基。

芳基—低級烷基較佳為苯低級烷基且尤其為苄基。

芳基，例如為萘基或蒽基，如 1-或 2-萘基。苯基或萘基可為取代或不取代。芳基較佳為苯基其被低級烷基，羥基，低級烷氧基，鹵基及／或被三氟甲基取代或不取代，且尤其是不取代之苯基。

自由或官能修飾羧基較佳為氰基，但也可例如是羧基，酯化羧基，例如低級烷氧羰基，或醯胺化羧基，例如胺甲醯基 ($-CONH_2$)，N-低級烷胺甲醯基或 N,N-二-低級烷胺甲醯基。

醯化羥基，例如為烷氧基，如 $C_1 - C_{20}$ 烷氧基，且尤其是低級烷氧基。醯化羥基，例如為低級烷醯氧基。單

五、發明說明 (3)

取代胺基，例如為低級烷胺基。二取代胺基，例如為二-低級烷胺基， $C_4 - C_6$ 烷撐胺基，例如為六氫吡啶基，噁- $C_3 - C_5$ 烷撐胺，例如為嗎福啉基，噻- $C_3 - C_5$ 烷撐胺基，例如為硫嗎福啉基，或吡- $C_3 - C_5$ 烷撐胺基，即為在吡-氮不取代或低級烷基取代者，例如為六氫吡啶基或4-低級烷六氫吡啶基。以上術詞“噁- $C_3 - C_5$ ”，“噻- $C_3 - C_5$ ”及“吡- $C_3 - C_5$ ”可了解其意義為雜原子加入3-5 碳原子（而非代替碳原子）。二取代胺基較宜為二-低級烷胺基。

由 R_1 及 R_2 或 R_3 及 R_4 所形成之低級烷撐較佳為 $C_2 - C_7$ 烷撐且尤其為 $C_4 - C_5$ 烷撐，例如為1,4-丁烯或1,5-戊烯。

由 R_2 及 R_5 或 R_4 及 R_6 所形成之低級烷撐較佳 $C_2 - C_5$ 烷撐且尤其為 $C_2 - C_3$ 烷撐，例如1,2-乙烯或1,3-丙烯。

低級烷撐二氧基，例如為甲撐二氧基或乙撐二氧基 ($-O-CH_2-CH_2-O-$)。

鹵素，例如為氟或碘，尤其為溴且更尤其為氯。

低級烷醯基，例如為乙醯基，丙醯基或三甲基乙醯基，但也可為甲醯基。

非氫之取代基 S 或 S' 例如為：不取代或取代羥基，如相當之脂族基，環脂族基，環脂族-脂族基，芳基或芳脂族羥基，如烷基，尤其為烷基，低級烯基，低級炔基，或低級烷撐其為二價取代基時係鍵結至環之二鄰位置

五、發明說明 (4)

，環烷基，苯基—低級烷基，環烷基—低級烷基或苯基
 (煙基之取代基，例如為羥基，醚化或酯化羥基，例如
 低級烷氧基，鹵—低級烷氧基，低級烯氧基，低級炔氧
 基，低級烷撐二氧基或低級烷醯氧基；鹵素，低級烷基
 ，三氟甲基，羧基及／或官能修飾羧基，例如為酯化羧
 基，例如為低級烷氧羧基，醯胺化羧基，如胺甲醯基，
 低級烷胺甲醯基或二—低級烷胺甲醯基，或氰基)；三
 氟甲基；羥基；醚化或酯化羥基，如烷氧基，尤其為低
 級烷氧基，鹵—低級烷氧基，低級烯氧基，鹵—低級烯
 氧基，低級炔氧基，苯氧基或苯—低級烷氧基(最後述
 及之二取代基之苯環被取代或不取代，例如被低級烷基
 ，羥基，低級烷氧基，鹵素及／或被三氟甲基)，烷撐
 二氧基其當為二價取代基係鍵結至環的二鄰位置，或低
 級烷醯氧基；鹵素，硝基；胺基，取代過之胺基，如低
 級烷胺基，二—低級烷胺基，N-低級-N-苯基-低級烷胺
 基，低級烷撐胺基，噁—，嗒—，吡—低級烷撐胺基

(吡—氮原子被取代或不取代，較佳為被低級烷基，但
 亦例如為被苯基，苯—低級烷基或被醯基，例如低級烷
 醯基或苄醯基)或醯胺基，例如為低級烷醯胺基；甲醯
 基；醯基，如低級烷醯基；羧基；官能修飾羧基，如酯
 化羧基，例如為低級烷氧羧基，或醯胺化羧基，如胺甲
 醯基，低級烷胺甲醯基或二—低級烷胺甲醯基，或氰基
 ；磺酸基($-SO_3H$)；官能修飾磺酸基，如胺磺醯基，低

五、發明說明 (5)

級烷胺磺醯基，二—低級烷胺磺醯基或苯胺磺醯基；及醚化巰基，其可為氧化者，如低級烷硫基，低級烷亞碲基或低級烷碲基。較佳之取代基 S 及 S' 為低級烷基，低級烷氧基及鹵素。

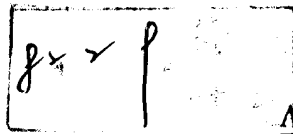
當式 I 化合物之符號 m (或 n) 為 2 或 3 時，相應之 2 或 3 取代基 S (或 S') 可相同或不同。

依本發明之化合物之鹽類尤其為藥學可接受性之無毒性鹽類。例如，含有鹼性基之式 I 化合物能形成酸加成鹽，例如與無機酸，如氫氯酸，硫酸或磷酸，或與適當之有機羧酸或磺酸，例如為醋酸，反丁烯二酸或甲烷磺酸，或例如與胺酸，如門冬胺酸，或麩胺酸。當多於一個鹼基存在時，單或多鹽類可以形成。含有酸性基之式 I 化合物，例如羧基，及一鹼基，例如胺基，可以為內鹽形式，即兩性離子形式，或分子之一部分可為內鹽形式而另一部分為正鹽形式。

為了分離或純化目的，可能使用藥學不適合之鹽，例如苦味酸鹽或過氧酸鹽。僅有藥學可接受之無毒性鹽用於治療，其因此較合宜的。

依照其結構，本發明之化合物可為異構混合物或純異構物之形式。

本發明之化合物為有價值的，尤其在於藥學可接受之性質。特別地，其對酶 S-腺甘甲硫氨酸脫羧酶 (SAMDC)，為關鍵 (Key) 酶，在聚胺之生化合成扮演重要角色。



五、發明說明 (6)

SAMDC 調節細胞中聚胺之濃度。對酶 SAMDC 之抑制造成聚胺濃度降低。因為聚胺濃度之減少會導致抑制細胞成長，所以施予 SAMDC-抑制物質以抑制真核生物細胞及原核生物細胞之生長，且甚至殺細胞或抑制細胞分化之開端。

酶 SAMDC 之抑制作用可以被證實，例如，經由 H.G. Williams-Ashmann 及 A. Schenone，生物化學，生物物理評論報導 46，288 (1972)。本發明之化合物具約 $1 \mu M$ 之最小 IC_{50} 值。

本發明化合物之一優點為其顯著抑制 SAMDC，但是相對的對於二胺氧化酶之抑制程度卻很少，而且其有良好之被耐受性。依照 J. Jaenne 及 Morris 博士生化期刊 218,974 (1984)，抑制二胺氧化酶為不利的，因為其會導致腐胺之累積及間接之 SAMDC 激活作用。

式 I 化合物因此為有用的，例如，治療良性及惡性腫瘤。其可導致腫瘤之退化且亦可防止腫瘤細胞之擴散及微轉移酶之成長。尚且，其可用於，例如於治療原蟲感染，如錐蟲病，瘧疾，或肺炎由於病毒性卡里尼 (carinii) 所致。

例如，式 I 化合物及其之鹽類（在以下試驗說明中視為“試驗化合物”）之對抗錐蟲病的效力能在試管內 (in vitro) 藉由“長孵化-低接種”(Long Incubation-Low Inoculation) 試驗 (LLIT) 及 ^3H -次黃嘌呤合併試驗而證實。

五、發明說明 (7)

LLIT係用於測定試驗化合物作用於對抗錐蟲(布魯氏路得西氏錐蟲之血流形式,一種非洲睡眠病之人類一致病因子)經過一相當長期(長期間孵化)之最小抑制濃度及最大耐受濃度。為這目的,用相關試驗化合物之不同濃度在微滴板上孵化錐蟲。孵化條件如下:在37℃及5%CO₂於介質中無菌培養布魯氏路得西氏蟲,該介質具以下組成:9.75克MEM粉("最小基本介質";基伯科(Gibco)USA;亦見尹科(Eagle.H.)科學(Science)130, 432(1959), 6克HEPES(N-2-羥乙基六氫吡啶-N'-2-乙烷磺酸, 科生化(Calbiochem) ^{GmbH} 德意志聯邦共和國), 1克葡萄糖, 2.2克NaHCO₃, 10毫升MEM NEAA(非必要胺基酸溶液), 溶於1000毫升蒸餾水並以4N NaOH調整至pH7.4, 15%熱滅能馬血清(在56℃滅能30分鐘), 巴拉茲(Baltz)成分(0.1mM次黃嘌呤, 0.016mM胸苷, 2mM丙酮酸鈉及0.2mM巰乙醇), 及每毫升介質10微克捷他黴素(Gentamycin), 於試驗化合物之各種不同濃度存在或不存在。經4天暴露時間,以視覺評價試驗且測得MIC及MTC。MIC表示"最小抑制濃度",即試驗化合物之最低濃度,在此點正常形態及活動力不再出現。MTC表示"最大耐受濃度",即試驗化合物之最高濃度,於此點比較一無試驗化合物之對照則至少80%錐蟲仍然存活著。式I試驗化合物,其之互變異構物或其之鹽類之典型MIC值為近0.5μM或更多,且尤其典型MIC近0.1μM或更多。

五、發明說明 (8)

^3H -次黃嘌呤合併試驗係用來測定錐蟲對短-期孵化化合物之敏感性。合併試驗的原則係基於在孵化之錐蟲具放射標識過之嘌呤基 ^3H -次黃嘌呤。錐蟲本身不能合成此基，因此須依賴外在來源。嘌呤基之合併量與錐蟲之代謝活性及生長成比例。當在 LLIT 內，錐蟲在具有漸減之相關試驗化合物濃之微滴板上孵化。預孵化時間為 24 小時，然後以嘌呤基再孵化 16 小時（總時間 40 小時）。採取細胞，洗過後移置於濾紙，閃爍液加入，後以 β -檢數器測量。對照者（無式 I 試驗化合物之批次）設定為嘌呤基 100% 合併者，或代謝活性，及剩餘批次含式 I 試驗化合物者定為對照之百分比。IG₅₀ 定義為當含試驗化合物的批次之合併/代謝活性值減少 50%（與對照相比較）之濃度（Lit.: Brun, R., et al Acta Tropica 46, 361-368 (1989)）。式 I 試驗化合物，其之互變異構物或其之鹽類之典型 IG₅₀ 值為近 0.25 μM 或更多。

式 I 化合物可用為選擇之 SAMDC-抑制劑，在其所有或與其他藥學活性物質組合。組合例如可能與 (a) 聚胺生物合成之其他酶之抑制劑，例如二胺基戊酸去羧酶抑制劑，(b) 蛋白質激酶 C 抑制劑，(c) 酪胺酸蛋白質激酶抑制劑，(d) 細胞分裂素，(e) 負成長調節劑，(f) 芳酶抑制劑，(g) 抗-雌激素類，(h) 平常之細胞靜止活成分。

較佳之式 I 化合物，其中 Y 為 NH，O 或 S，Z 為 NH，

五、發明說明 (9)

0 或 S 每個基 R_2 及 R_4 各為氫或低級烷基，而每個基 R_1 及 R_3 各為氫，低級烷基， $C_3 - C_8$ 環烷基，苯基 - 低級烷基，苯基，羧基，羥基或胺基；其中基 R_1 及 R_2 一起亦可為 $C_2 - C_7$ 烷撐且基 R_3 及 R_4 一起亦可為 $C_2 - C_7$ 烷撐；而其中每個 S 及 S' 各為 $C_1 - C_{20}$ 烷基， $C_3 - C_8$ 環烷基，苯基 - 低級烷基， $C_3 - C_8$ 環烷基 - 低級烷基，苯基， $C_1 - C_{20}$ 烷氧基，苯基 - 低級烷氧基，苯氧基，鹵素，或低級烷硫基；m 為 0 或 1；且 n 為 0 或 1；條件是 m 與 n 之和至少為 1；上述定義之苯基為被低級烷基，羥基，低級烷氧基，鹵素及 / 或被三氟甲基取代或不取代；其之互變異構物，及其之鹽類。

特佳之式 I 化合物，其中 Y 為 NH，O 或 S，Z 為 NH，O 或 S，每個基 R_2 及 R_4 各為氫或低級烷基，且每個基 R_1 及 R_3 各為氫，低級烷基， $C_3 - C_8$ 環烷基，苯基 - 低級烷基，苯基，羧基，羥基或胺基；其中基 R_1 及 R_2 一起亦可為 $C_2 - C_7$ 烷撐且基 R_3 及 R_4 一起亦可為 $C_2 - C_7$ 烷撐；且其中每個 S 及 S' 各為低級烷基，苯基 - 低級烷基，低級烷氧基，鹵素或低級烷硫基；m 為 0 或 1；且 n 為 0 或 1，條件是 m 與 n 之和至少為 1；其之互變異構物，及其之鹽。

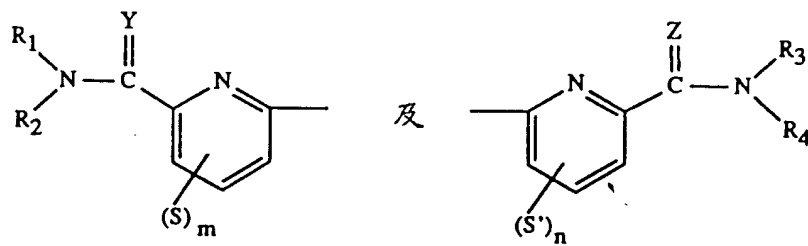
較特佳之式 I 化合物，其中 Y 為 NH，O 或 S，Z 為 NH，O 或 S，基 R_2 及 R_4 各為氫或低級烷基，基 R_1 及 R_3 各為氫，低級烷基， $C_5 - C_6$ 環烷基或羥基，S 及 S' 各

五、發明說明 (10)

為低級烷基，低級烷氧基或鹵素，且 m 及 n 各為 1；其之互變異構物，及其之藥學可接受性鹽。

更特佳之式 I 化合物，其中 Y 為 NH ， Z 為 NH ，基 R_2 及 R_4 各為氫，基 R_1 及 R_3 各為氫，低級烷基， $C_5 - C_6$ 環烷基或羥基， S 及 S' 各附於 4-及 4' 位置且各為低級烷基，低級烷氧基或鹵素，且 m 及 n 各為 1；其之互變異構物，及其之藥學可接受性之鹽。

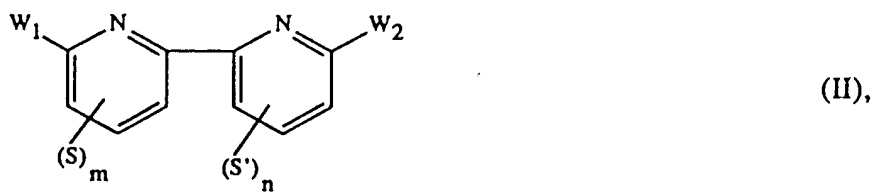
為式 I 化合物之基的次基，則注意力朝向：(a) 式 I 化合物中，基



為相等的；(b) 式 I 化合物，其中 R_1 ， R_2 及 R_4 各為氫；(c) 式 I 化合物，其中取代基 S 及 S' 附於第 4-位置 (或 4' 位置)；及 (d) 式 I 化合物，其中 Y 及 Z 各為 NH 。

本發明特別關於實例中所述特定化合物及其之藥學可接受性鹽類。

式 I 化合物可由本身 (per se) 所知方法製備，例如下述：



五、發明說明 (11)

其中 W_1 及 W_2 為各自可被轉化成基 $-C(=Y)NR_1R_2$ 及 $-C(=Z)NR_3R_4$ 之基，轉化基 W_1 及 W_2 使各自成為 $-C(=Y)NR_1R_2$ 及 $-C(=Z)NR_3R_4$ ；符號 Y, Z, R_1-R_4, S, S', m 及 n 如式 I 所定義，若要求，轉化試 I 之生成化合物成為不同之式 I 化合物，及/或轉化生成鹽成為自由化合物或成為不同之鹽，及/或轉化具有鹽形式性質之式 I 之生成自由化合物成為鹽。

以下更詳細說明這方法，符號 Y, Z, R_1-R_6, S, S', m 及 n 各如式 I 所定義者，除非另有指示。

式 II， W_1 及 W_2 之中間體，例如為自由或官能修飾羧酸，尤其是羧基，胺甲酯基，N-低級烷胺甲酯基，氰基，亞胺基-低級烷酯 $[-C(=NH)-OAlk (Alk \triangleq \text{低級烷基})]$ 或亞胺基-低級烷硫酯 $[-C(=NH)-SAlk]$ 。

式 I ($Y \triangleq NR_5$ 及/或 $Z \triangleq NR_6$) 之 (單-或二-) 脒之製備中，在式 II 化合物中基 W_1 及/或 W_2 可例如為：亞胺基-低級烷酯 ($\triangleq$ 亞胺基-低級烷醚) 或亞胺基-低級烷硫酯或在各場合中為其之酸加成物，例如為 $-C(=NH)-OC_2H_5$ 或 $-C(=NH)-SC_2H_5$ 或 $-C(=NH)-OC_2H_5 \cdot HCl$ 或 $-C(=NH)-SC_2H_5 \cdot HI$ ；氰或 N-低級烷胺甲酯基。

式 II (酸加成鹽形式) 之 (單-或二-) 亞胺-烷酯或 (單-或二-) 亞胺-低級烷硫酯與氫或一級或二級胺反應而產生不取代或單-或二-取代之式 I 之 (單-或二-) 脒。

依類推，可反應自由形式之式 II 的 (單-或二-) 亞胺基

五、發明說明 (12)

-低級烷硫酯(單-二-)亞胺基-低級烷酯與銨鹽例如為 $\oplus \text{NH}_4 \text{Cl} \ominus$ 或與一級或二級胺之鹽以產生不取代或單-或二-取代之式 I 之(單-或二-)脒。

式 II 之(單-或二-)氰化合物可轉化成不取代或單-或二-取代之式 I 之(單-或二-)脒，例如與鹼金屬腈胺化合物如 KNH_2 反應，或與一級或二級(二-)鹵化低級烷銨如 $\oplus \text{NH}_3 \text{CH}_3 \text{Cl} \ominus$ ，或與脛胺之鹽如 $\oplus \text{NH}_3 \text{OHCl} \ominus$ 。

式 I 之(單-或二-)N-脛脒可經由還原作用如催化氫化，例如以 H_2 /雷氏鎳而轉化成(單-或二-)脒[參考 DE-OS 2705609 或 J. Med. Chem. 15, 182-186 (1972)]。

式 II 化合物，其中 W_1 及/或 W_2 為N-低級胺甲酯者可與 POCl_3 或 PCl_5 反應轉化成相應之亞胺基酸氯化物 $[-\text{C}(=\text{NH}-\text{Alk})-\text{Cl}]$ ，在與氨或與一級或二級胺反應後，產生式 I 之取代(單-二-)脒[參考：化學摘要 81,91185a (1974)]。

式 I 化合物，其中基 R_2 及 R_5 一起及/或基 R_4 及 R_6 一起為可製備之低級烷撐，例如經由與式 II 化合物反應，其中 W_1 及/或 W_2 為氰基與 α, ω -二胺基-低級烷，例如為1,2-二胺乙烷，較佳於催化量的二硫化碘存在下。

式 I ($\text{Y} \neq 0$ 及/或 $\text{Z} \neq 0$)之(單-或二-)胺甲酯化合物之製備中，式 II 化合物之基 W_1 及/或 W_2 可例如為：羧基，鹵羧基，(例如為 $-\text{COCl}$)，低級烷氧羧基或氰基。從相應之式 II 中間體(其中 W_1 及/或 W_2 為羧基，鹵羧基或低

五、發明說明 (13)

級烷基)與氨或與一級或二級胺反應而形成式 I 之不取代或單-或二-取代(單-或二-)胺甲醯化合物為本身(per se)已知。式 II 之中間體其中 W_1 及 / 或 W_2 為氨基者可轉化成式 I 之不取代或單-或二-取代(單-或二-)胺甲醯化合物, 例如依格列-里特(Eraf-Ritter)反應, 由部分水解, 或經由亞胺基-低級烷酯鹽·氨基中間體之水解條件可選在醯胺階段停止反應時。藉由酸以水解尤其適合此目的。適合的酸例如為: 80% 硫酸(加熱), 聚磷酸(在 110-150℃), 氫溴酸/冰醋酸(室溫, 甲酸, 或無溶劑), 在香精油之氯化氫, 接著加入水或水性氯化氫, 或鹵化硼。

藉由格列-里特(Graf-Ritter)反應從式 II 之(單-或二-)腓製備 N-取代醯胺亦為可行的。為此目的, 於強酸尤其是 85-90% 硫酸, 或聚磷酸, 甲酸, 三氯化硼或其他路易斯酸但非氯化鋁存在下, (單-或二-)腓與可在酸介質中形成鎂離子之化合物反應, 也就是說例如與烯烴如丙烯或與醇如乙醇反應。

(單-或二-)亞胺基-低級烷酯(在酸加成鹽形式)之獲得, 例如經由醇至式 II 之(單-或二-)腓之酸-催化加成。此加成亦可藉由鹼之催化, 例如為烷氧化物如甲氧化鈉, 在此狀況下(單-或二-)亞胺基-低級烷酯係以自由形式獲得。

(單-或二-)醯胺之獲得係從(單-或二-)亞胺基-低烷

五、發明說明 (14)

酯藉由皮那 (Pinner) 斷裂經溫度約 80°C 以上熱分解亞胺基酯鹽而得。

換言之，(單-或二-)亞胺基-低級烷酯亦可由式 II 之(單-或二-)胺甲酯化合物與三-低級烷基四氫硼酸鹽，尤其為 $\text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{BF}_4^{\ominus}$ (米威 ("Meerwein") 鹽)。

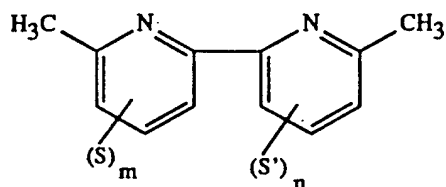
(單-或二-)亞胺基-低級烷硫酯可從相應之(單-或二-)硫胺甲酯化合物(見以下)之 S-烷化作用而製得；至於烷化作用可用低級烷基鹵化物或低級對甲苯磺酸烷酯或使用如上所述之米威 (Meerwein) 鹽。

製備式 I 化合物 ($\text{Y} \triangleq \text{S}$ 及 / 或 $\text{Z} \triangleq \text{S}$) 之(單-或二-)硫胺甲酯基化合物中，基 W_1 及 / 或 W_2 在式 II 化合物中可為：胺甲酯基，低級烷基-或二-低級-胺甲酯基(在這些情況式 II 化合物相應於式 I 化合物)，氧基或鹵素基。經反應相應式 II 化合物之中間體與引入硫之劑以形成式 I 之不取代或單-或二-取代(單-或二-)硫胺甲酯基化合物為本身已知者，其中 W_1 及 / 或 W_2 為例如上述定義者[參考例：化學摘要 61, 45-86 (1961)]。式 II 之中間體(其中 W_1 及 / 或 W_2 為胺甲酯基，低級烷基-或二-低級烷基-胺甲酯基)可轉化成式 I 之不取代或單-或二-取代(單-或二-)硫-胺甲酯基化合物，例如與五硫化二磷 (P_4S_{10}) 或三硫化二鋁或，尤其是與羅森 (Lawesson's) 試劑 [2,4-雙-(4-甲氧苯基)-2,4-二硫基-1,3,2,4-二噻二磷乙烷] 反應。

五、發明說明 (15)

式 II 之中間體，其中 W_1 及 / 或 W_2 為氰基，可轉化成式 I 之 (單 - 或二 -) 硫胺甲醯基化合物，例如與氫及硫化氫在乙醇中反應 [見，例如於 Il 法麥柯 (Farmaco) 41, 346-354 (1986)] 或與硫化氫在吡啶及三乙胺 [見例 3]，及那些其中 W_1 及 / 或 W_2 為鹵素基，例如，與五氯化磷，硫化氫及氫反應。

式 II 化合物其中 W_1 及 W_2 為羧基者可由氧化式 III 化合物而製得。



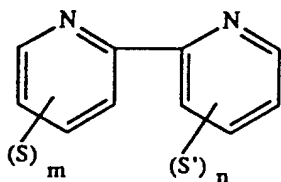
(III),

例如用 $KMnO_4$ 或 $K_2Cr_2O_7$ 。此反應之條件為取代基 S 及 S' 必須對氧化不敏感，換言之其不可為低級烷基，或其必須被保護基保護以抗氧化。

尚且，從式 III 化合物製備式 I 化合物 (其中 W_1 及 W_2 為氰基) 亦可能，例如經由亞硝酸化式 II 化合物，例如，類似於 Chem. Pharm. Bull. 25, 1821 (1977) [J.C.A. 88, 121089m (1978)] 以亞硝酸乙酯於液氮中與金屬硫胺化合物存在下而形成相應之二硫脲，及加熱後者連同 $POCl_3$ 。

式 II 化合物其中 W_1 及 W_2 為氰基為較佳係經由氧化式 VI 化合物

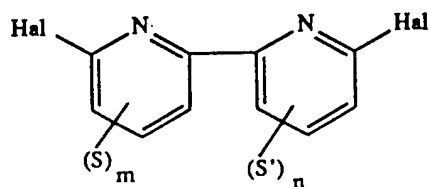
五、發明說明 (16)



(VI),

例如用間氯過苯酸或 H_2O_2 [見，例如，Bull. Chem. Soc. 日本 52, 1408(1979)] 以形成二-N-氧化物，二甲基化此二-N-氧化物，例如用硫酸二甲酯，且使產生之 N,N'-二甲氧基衍生物與氰化鈉反應。不甲基化所言之二-N-氧化物及與例 NaCN 反應，而可能例與三甲基矽烷氰化物(參考：合成(Synthesis)1984, 681)或氰磷酸二乙酯[參考 Il Farmaco 41, 346-354(1986)]。

式 I 化合物其中 W_1 及 W_2 為氰者可以例如使式 IV 化合物



(IV),

與氰化劑反應，例如氰化鈉或氰化鉀，選擇地用觸媒 $Pb[P(C_6H_5)_3]$ 或相間轉移觸媒，例如與 18-王冠-6-醚-或氰化銅(I)，尤其在吡啶或二甲基甲酰胺[參考，Chem. Rev. 87, 779(1987)]。其中 Hal 為鹵素。

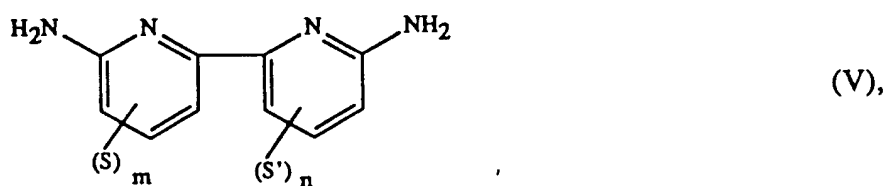
換言之，式 IV 化合物中之鹵基可例如選擇著與三甲胺反應以轉化成鹵化三甲銨基。然後該鹵化三甲銨基可轉化成氰基，例如以在水介質中之氰化鈉處理，式 II 化合物其中 W_1 及 W_2 為氰基者再次獲得。

五、發明說明 (17)

尚且，式 II 化合物其中 W_1 及 W_2 為羧基者可從式 IV 化合物經由二金屬化式 IV 化合物後與 CO_2 反應而製得。

進行金屬化作用例如用鋰引入劑，例如正丁鋰，其間形成二-(Li)中間體。假如用鋰引入劑及銅(I)鹽，則得到中間體二-(銅化鋰)，如二-(CuLi)化合物。再者，進行金屬化作用亦可用鎂，其間得到中間體鹵化二鎂，二-(MgHal)化合物。

式 II 化合物其中 W_1 及 W_2 為氰基者可藉由兩次重氮化式 V 化合物



例如用亞硝酸鈉，然後與氰化銅(I)反應(山德邁耳反應)

式 II 化合物其中 W_1 及 W_2 為氰基者，及式 III, IV, VI 化合物可藉由式 VII a 化合物與式 VII b 之反應而製得。



式 VII a 及 VII b 化合物中， W_3 為氰基， W_4 為甲基，鹵素或

五、發明說明 (18)

氫，且 V 及 V' 為適合鍵聯(雜)芳基至二(雜)芳基之官能基。適合基 V 及 V' 之例子為 (a) 鹵化鎂 -MgHal 及 Hal (Hal $\triangleq$ 鹵素)，(b) 鋰 -Li 及 Hal，或 (c) 銅化鋰，例如與基 -CuLi 及 Hal。

所提到的亦可由 (d) 偶合二(相同或不同)鋰衍生物 (V $\triangleq$ V' $\triangleq$ Li) 於 CuCl₂/O₂ 或 [CuI · P(n-C₄H₉)₃]₄/O₂ [參考：有機金屬化學雜誌 (J. Organomet. Chem.) 56, 53 (1973)] 存在下製得。

另一鍵聯可能性為 (e) 偶合式 VII a 化合物 (其中 V = Li) 至式 VII b 之 (N-雜環) 化合物 (其中 V' $\triangleq$ H)，參考：化學 (Chem). Ber. 113, 2739 (1980)。

式 V 化合物可以藉由還原相應之二硝基化合物例如經由氫化或用 Sn(II)Cl₂ 而製得。再者，式 V 化合物亦可由式 IV 化合物與鹵金屬胺化合如胺化鈉或胺化鉀。

依此方法所獲得之具有鹽形成性質之式 I 之自由 (free) 化合物可用本身已知之方法轉化成其之鹽類。用酸或其之適當衍生物處理具鹼性之化合物，而用鹼或其適當之衍生物處理具酸性質之化合物。

因為式 I 化合物之自由形式及其鹽形式間有密切關係，可以了解全文中所舉之參考，自由化合物及其鹽包括相應之鹽或自由化合物為合宜得當的。

含有其鹽之化合物可被獲得者之形式為水合物或其之

五、發明說明 (19)

晶體，可包含結晶作用所用之溶劑。

依本發明所可得之異構物混合物可用本身已知方法分離成個別異構物，消旋物，例如用光學純鹽形成 (Salt-forming) 試劑造成鹽，而用分結晶作用分離所得之非鏡像異構物。

上述之反應可在本身已知之反應條件於溶劑或稀釋劑存在時進行，較佳之溶劑或稀釋劑其對於試劑呈鈍性而用於溶解試劑，溶劑或稀釋劑之例為醇，如甲醇或乙醇，腓，如乙腓，鹵化羥，如二氯甲烷，水或那些溶劑之混合物，於觸媒存在或不存在下，縮合劑或中和劑，視反應及／或反應物在低溫，常溫或高溫之性質而定，例如在室溫或在溫度約 -70°C 至約 190°C 間，較佳在約 -20°C 至 150°C ，例如在所用溶劑之沸點，於大氣壓或密閉容器內，可選擇在壓力下及／或在鈍氣環境中，例如在氮氣環境中。

本發明之方法中較佳為使用起始化合物可產生先前所述之化合物。

本發明亦關於一種方法形式，其中一可得之化合物係當作此方法之任何階段的中間體而用為起始物質並進行剩餘之方法步驟，其中一起始物質於反應條件下被形成或被用為衍生物形式，例如鹽。

本發明亦關於藥學組成物，其包括當作活性成分之藥學活性式 I 化合物。適合腸內之組成物，尤其是口服，

五、發明說明 (20)

特宜為腸胃外給藥。該組成物包含活性成分，其較佳連同一藥學可接受載體。活性成分之劑量依所治療之疾病而定，及依賴於物種，其年齡，重量，個別狀況，及依給藥方式。

該藥學組成物包括約5%至約95%活性成分，單次量之劑型包括約20%至90%活性成分，非單次量之劑型包括約5%至20%活性成分。單元劑型如糖衣丸，錠劑或膠囊，包括約0.05克至約1.0克活性成分。

本發明之藥學組成物可依本身已知之方法製得，例如藉由習用之混合，製粒，調製，溶解或低壓凍乾方法。例如，口服之藥學組成物可經由組合活性成分與一或以上之固體載體而製得，可選擇的將生成混合物製成粒，而加工此混合物或粒，若有要求，另添加賦形劑以形成錠劑或糖衣丸核。

適合之載體尤其為填充劑，如糖，例如乳糖，蔗糖，甘露糖醇或葡萄糖醇，纖維素製品及／或磷酸鈣，例如磷酸三鈣或磷酸氫鈣，及粘合劑，如澱粉，例如玉蜀黍，小麥米，馬鈴薯澱粉，甲基纖維素，羥丙基甲基纖維素，鈉羧甲基纖維素及／或聚乙炔吡咯啉酮。若要求，瓦解劑，如上述澱粉及羧甲基澱粉，交連聚乙炔吡咯啉酮，藻酸或其之鹽，如藻酸鈉。另賦形劑特別為流動調整劑及潤滑劑，例如矽酸，滑石，硬脂酸及其之鹽，如硬脂酸鎂或鈣，及／或聚乙二醇或其之衍生物。

五、發明說明 (21)

糖衣丸核亦合適的，可選擇腸包衣，其用於濃糖液間，其包括阿拉伯膠，滑石，聚乙烯吡咯啉酮，聚乙二醇及／或二氧化鈦，或在適當之有機溶劑或溶劑混合物之包衣溶液或，製備腸包衣之合適之纖維素酞酸酯溶液如乙醯纖維素酞酸酯或羥丙基甲基纖維素酞酸酯。色素或顏料亦可加於錠劑或糖衣，例如為了識別目的或顯示活性成分之不同劑量。

口服之藥學組成物亦係乾充填硬明膠膠囊，及軟封膠囊由明膠及可塑劑如甘油或葡萄糖醇所構成。乾充填膠囊可含有顆粒狀之活性成分，例如與填充劑混合，如玉蜀黍澱，粘合劑及／或滑動劑如滑石或硬脂酸鎂，及適當之安定劑。軟膠囊中，活性成分較佳為溶於或懸浮於適當之液狀賦形劑中，如脂肪油，石蠟油或液狀聚乙二醇，可同樣地加入安定劑。

其他口服劑型，例如，依平常方法所製之含活性成分的糖漿，例如，為懸浮狀且濃度為約5%至約20%，較佳為約10%或當給藥時其有相似單次劑量之濃度，例如5或10毫升。亦適合者，例如，粉狀或液狀濃縮物用於製備攪合的飲料，如於牛奶。該濃縮物亦可裝填成單次劑量。

適合直腸給藥之藥學組成物，例如，栓劑其由活性成分與栓劑基質組合所構成。適合之栓劑基質為，例如，天然或合成之甘油三酯，石蠟烴，聚乙二醇或高級烷醇

五、發明說明 (22)

適合腸胃外給藥者，特別地，水溶狀之活性成分水溶液，例如水溶狀鹽，或水性注射懸浮液含有粘度增加之物質，如鈉羧甲基纖維素，葡萄糖醇及／或聚葡萄糖，及，若要求，安定劑。活性成分有或無賦形劑也可為低壓凍乾狀而在腸胃外給藥之前藉由加入適當溶劑而製成溶液。

用於腸胃外給藥之溶液亦可當作浸劑用。

本發明亦關於一種治療上述病理狀況的方法。本發明之化合物可以預防給藥或治療給藥，例如用於治療會抑制S-腺甘甲硫氨酸脫羧酶之腫瘤，或用於治療哺乳動物之原蟲感染，例如人類，患上此病需要用所言及之治療，本發明之化合物較佳為以藥學組成物形式給藥，對體重70公斤者，日劑量約0.1克至約10克，較佳約0.5克至5克之本發明化合物。

以下實例用以說明本發明，溫度為攝氏度。

實例1: 6,6'-二甲脒基-4,4'-二甲基-2,2'-雙吡啶二氯化氫

於氮氣下將0.023克(0.001克-原子)鈉溶於15毫升之絕對甲醇。加2.34克(0.01莫耳)6,6'-二氨基-4,4'-二甲基-2,2'-雙吡啶入該溶液中，而在室溫中攪拌此生成混合物2天。再加入1.34克(0.025莫耳)氯化銨，10毫升絕對甲醇及20毫升飽和氨／乙醇溶液，並於70℃攪拌此混

五、發明說明 (23)

合物 1 小時。冷卻後，用蒸發將反應混合物濃縮至乾燥，從稀鹽酸中將殘餘物結晶出，產出標題化合物，

m.p. > 240° ; MS (FAB) : $(M+H)^+ = 269$; ^1H -NMR (D_2O) : δ = 8.39 (d, 2H) ; 7.88 (d, 2H) ; 2.46 (s, 6H)。

依照 a1), a2), 或 a3) 製備起始物質如下：

(a) 6,6'-二氰基-4,4'-二甲基-2,2'-雙吡啶

a1) 於 75° 加 12.96 克 (0.06 莫耳) 4,4'-二甲基-2,2'-雙吡啶二-N-氧化物入 14.25 毫升 (0.15 莫耳) 硫酸二甲酯，此混合物保持於 80° 15 分鐘，後冷卻，溶於 30 毫升水中而緩慢滴加至受冰冷卻之 17.4 克 (0.33 莫耳) 氰化鈉於 66 毫升水之溶液中。然後在冰浴中攪拌混合物 1 小時。以吸濾器濾除產生之沈澱，以水洗並乾燥，產生起始物質 (a)，m.p. 251-253°。

a2) 5.3 克 (0.033 莫耳) 氰磷酸二乙酯滴加入 2.16 克 (0.01 莫耳) 4,4'-二甲基-2,2'-雙吡啶二-N-氧化物 (在 20 毫升乙腈中) 及 2.23 克 (0.022 莫耳) 三乙胺溶液中，於回流下加熱此混合物至沸騰 16 小時。蒸發濃縮反應混合物並加入殘渣，以吸濾器濾除不溶性物質，水洗後乾燥，並從乙醇中結晶出，產出起始物質 (a)，m.p. 251-253°。

a3) 10 毫升 (0.08 莫耳) 三甲基矽烷氰化物加入由 2.16 克 (0.01 莫耳) 4,4'-二甲基-2,2'-雙吡啶二-N-氧化物於 10 毫升乙腈與 5.6 毫升 (0.04 莫耳) 三乙胺所構成之溶液

84年3月28日 修正
補充

A7

B7

五、發明說明 (24)

中，混合物於回流下沸騰24小時。冷卻後，以100毫升二氯乙烷稀釋此反應混合物，以稀稀碳酸氫鈉及水洗過，用硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發乾燥。從甲醇中結晶出殘渣，即相當之起始物質(a)， $m.p. 251-253^{\circ}$ ， $IR(CH_2Cl_2)$ ： $2240cm^{-1}$ ($C=N$)； $^1H-NMR(CDCl_3)$ ： $\delta = 8.52(d, 2H)$ ； $7.58(d, 2H)$ ； $2.53(s, 6H)$ 。

實例 2: 6,6 -二甲脒基 -5,5' -二甲基 -2,2' -雙吡啶二氯化氫
4.3克 (0.021莫耳) 四氫硼酸三乙基氧鎂酯 (triethyloxonium tetrafluoroborate) 於氮氣下加入至3.02克 (0.01莫耳) 5,5' -二甲基 -6,6' -二硫胺甲醯基 -2,2' -雙吡啶 (見例 3) 於50毫升二氯甲烷之溶液中。2小時後，0.98克 (0.007莫耳) 碳酸鉀及0.9毫升水加入反應溶液中，攪拌一短暫時間後過濾，用冰水洗濾液。用硫酸鈉乾燥有機相後蒸發濃縮。此粗雙 -硫 -亞胺基醚 1.8克 (0.005莫耳) 溶於20毫升絕對乙醇內，加入0.64克 (0.012莫耳) 氯化銨，而此混合物於回流下沸騰12小時。冷卻後，過濾混合物，加一小量醇性鹽酸至濾液，蒸發濃縮此混合物。於安伯來特 (Amberlite®) XAD 1180 用層析術以水當溶析液而純化殘渣，產出標題化合物。

實例 3: 5,5' -二甲基 -6,6' -二硫胺甲醯基 -2,2' -雙吡啶
於2.34克 (0.01莫耳) 6,6' -二氫基 -5,5' -二甲基 -2,2' -雙吡啶在3.0毫升吡啶及3.0毫升 (0.02莫耳) 三乙胺之溶液中，通入乾硫化氫氣流 $40^{\circ}C$ 7 小時。於 $40^{\circ}C$ 攪拌此反

五、發明說明 (25)

應混合物再15小時，冷卻並倒入水中。用二氯乙烷萃取混合物，以硫酸鈉乾燥有機溶液並蒸發濃縮，產出標題化合物。

起始物質之製備如下：

(a) 6,6'-二氰基-5,5'-二甲基-2,2'-雙吡啶

12.96克(0.06莫耳)5,5'-二甲基-2,2'-雙吡啶二-N-氧化物於75°加至14.25毫升(0.15莫耳)硫酸二甲酯，保持混合物於80°15分鐘。冷卻此反應混合物，溶於30毫升後緩慢滴加於含有17.4克(0.33莫耳)氰化鈉之66毫升冰冷卻過溶液。後於冰浴攪拌混合物1小時。用吸濾器濾除產生之物質，以水洗然後乾燥，產出標題化合物。

實例4:6,6'-二胺甲脒基-4,4'-二甲基-2,2'-雙吡啶

0.47克(0.002毫升)6,6'-二氰基-4,4'-二甲基-2,2'-雙吡啶懸浮於8毫升乙醇及8毫升1N氫氧化鈉溶液中，於回流下沸騰此混合物2小時。冷卻後，蒸發濃縮此反應混合物，吸收殘渣於10毫升水中。以吸濾器除不溶性物質，以最少水洗過，後乾燥並從稀乙醇結晶，產出標題化合物。

實例5:6,6'-雙-N-羥甲脒基-4,4'-二甲基-2,2'-雙吡啶

將由0.47克(0.002莫耳)6,6'-二氰基-4,4'-二甲基-2,2'-雙吡啶，0.6克(0.0056莫耳)磷酸鈉及0.7克(0.01莫耳)羥胺氯化氫於20毫升水與10毫升乙醇中之混合物

五、發明說明 (26)

於回流下沸騰 2 小時。冷卻後，用吸濾器濾除產生物質後從水中再結晶，產出標題化合物，m.p. 272-276°。

實例 6：

相似於實例 1 至 3 的方法，製備下列化合物。

- a) 6,6'-二甲脒基-4,4'-二氯-2,2'-雙吡啶
- b) 6,6'-二甲脒基-4,4'-二甲氧基-2,2'-雙吡啶
- c) 6,6'-二甲脒基-3,3'-二甲基-2,2'-雙吡啶
- d) 6,6'-二硫胺甲醯基-4,4'-二甲基-2,2'-雙吡啶
- e) 6,6'-雙-N-甲基甲脒基-4,4'-二甲基-2,2'-雙吡啶
- f) 6,6'-雙-N,N'-二甲基甲脒基-4,4'-二甲基-2,2'-雙吡啶
- g) 6,6'-雙-1-六氫吡啶基亞胺基甲基-4,4'-二甲基-2,2'-雙吡啶
- h) 6,6'-雙-1-吡咯啶基亞胺基甲基-4,4'-二甲基-2,2'-雙吡啶，及
- i) 6,6'-雙-N-環戊基甲脒基-4,4'-二甲基-2,2'-雙吡啶

實例 7：膠囊含有 0.25 克活性成分者，例如依照實例 1 至

6i 之其一化合物，可如下製備：

組成（適於 5000 個膠囊）

活性成分	1250 克
滑石	180 克
小麥澱粉	120 克
硬脂酸鎂	80 克
乳糖	20 克

將粉狀物質壓經具有篩目大小 0.6 毫米之篩子後混合。0.33 克份混合物藉由膠囊充填機導入明膠膠囊內。

五、發明說明(27)

實例 8：對抗錐蟲病之有效性

於前述之“長孵化－低接種”試驗(LLIT)及³H-次黃嘌呤合併試驗中測試實例 1 化合物。在 LLIT 中之實驗“最小抑制濃度”(MIC)及“最大容忍濃度”(MTC)和³H-次黃嘌呤合併試驗中之實驗 LC₅₀。詳細如下：

實例	MIC(μM)	MTC(μM)	IC ₅₀ (μM)
1	0.5	<0.1	0.25

由上數據可以知道實例有對抗錐蟲病之活性。

本發明實施例 1 之藥物 6,6'-二甲脒基-4,4'-二甲基-2,2'-吡啶(下稱「二甲基化合物」)及先前發表之美國專利第 4,968,804 號實施例 2 之藥物 6,6'-二甲脒基-2,2'-雙吡啶(下稱「參考化合物」)進行活體外對抗錐蟲病活性的實驗。

該實驗依下述方法進行：

在螢光篩選分析中，酯酶受質 2',7'-雙-(2-羧乙基)-5(6)羧基螢光素-乙醯氧基甲基酯(BEECF/AM, Boehringer-Mannheim, FRG)被用作錐蟲生存能力的標誌。在暴露於一連串的藥物稀釋液中 72 小時後，添加 BCECF-AM 且藉由完整錐蟲切割至可利用 Millipore Cytofluor 2300 螢光掃描器(Millipore Ltd., Bedford)測定之螢光產物，對抗錐蟲病之活性藉由比較對照培養組產生的螢光與藥物處理培

五、發明說明(28)

養組的螢光定量，使用之錐蟲為羅台細亞錐蟲之血流(bloodstream)形式。分析法經證明對不同菌株之培養血流形式及不同型式殺錐蟲藥物靈敏度高且其結果具重現性。

試驗步驟詳述如下：

每個試驗藥物之溶液以含15%熱鈍化馬血清之15 μ l Baltz adapted medium (BMEM) 在微量板上連續稀釋以獲得不同濃度之溶液。每個井孔添加另一含 10^3 錐蟲之50 μ l BMEM後，在37℃及5%CO₂下培育72小時。之後，MIC(最小抑制濃度，對個別藥物觀察到殺錐蟲效用的最小濃度)。每個井孔中完整之錐蟲藉由添加50 μ l BCECF/AM (10 μ g/ml) 標記。隨後在黑暗中，37℃下培育60分鐘，再使用自動螢光掃描器Cytofluor 2300測量每個井孔自由BCECF/AM的螢光。在485 nm激發，所產生的螢光在530 nm波長下測量，不含藥物的井孔的螢光單位作為100%對照組。在染色過程中，產生1500-2000 AFU(任意螢光單位)。藥物濃度造成之螢光衰减藉以每個藥物濃度的AFU除以100%對照組的AFU計算而來，一劑量/反應曲線由在半對數尺度上畫每個濃度抑制百分比對藥物濃度的數據而得。從圖面，IC₅₀值(½之最大殺錐蟲活性產生時的濃度)從圖上測得。

測試的兩個化合物，結果如下：

五、發明說明(29)

化 合 物	IC ₅₀ (ng/ml)
二 甲 基 化 合 物	27 ng/ml
參 考 化 合 物	367 ng/ml

數據顯示，本發明二甲基化合物之 IC₅₀ 值較參考化合物之 IC₅₀ 值好上逾 13 倍。

綜上所述，本發明二甲基化合物，其為申請專利範圍之典型與其最相近先前技術化合物，參考化合物相較，在錐蟲病的治療上極為優異——是一無法自先前技術預期之事實且該事實顯示二甲基／二烷基新穎化合物非如先前技術許多其他可想像之取代基為顯而易見者。在先前技術中一點也未提及烷化，特別是本發明化合物之雙烷化，且未有合成如此化合物之動機，該化合物具如此令人意外之優異性。

實例 9：活體外 SAMDC 之抑制作用

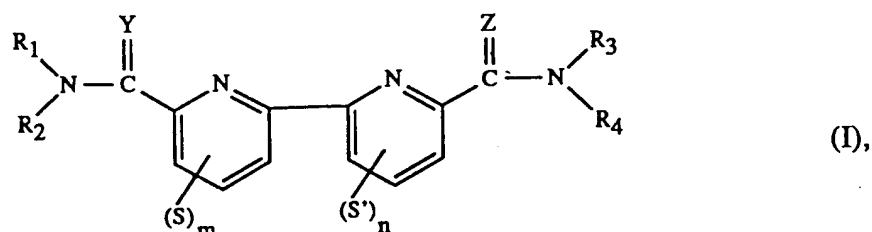
由前述之 Williams-Ashman 及 Schenone 方法測試實例 1 化合物抑制酶 S-腺苷甲硫氨酸脫羧酶 (SAMDC) 之能力。得到以下之 LC₅₀ 值 (濃度，與對照組〈無發現抑制〉比較之半最大抑制濃度)：

實 例	IC ₅₀
1	2.1
5	50

因此，這兩化合物在活體外抑制 SAMDC。

四、中文發明摘要(發明之名稱：雙吡啶)

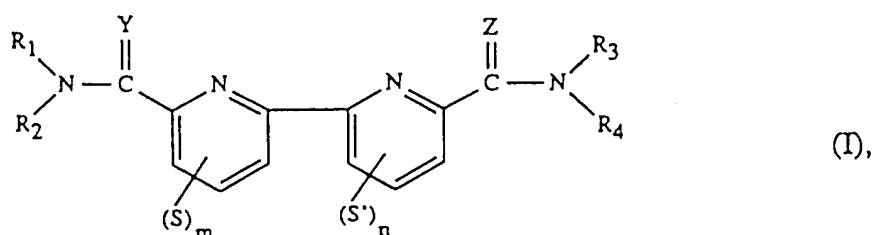
式 I 化合物



其中 Y, Z, S, S', m, n 及 R₁ - R₄ 如說明書所定義，具有價值之藥學特性且特別有效於對抗原蟲感染。其之製備就本身已知之方法。

英文發明摘要(發明之名稱：Bipyrindyls)

Compounds of formula I



wherein Y, Z, S, S', m, n and R₁-R₄ are as defined in the description, have valuable pharmaceutical properties and are effective especially against protozoal infections. They are prepared in a manner known per se.

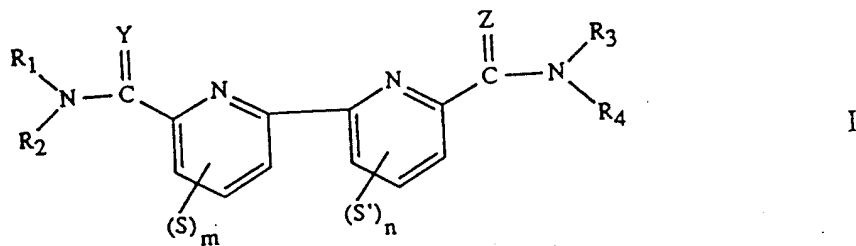
附註：本案已向瑞士 國(地區) 申請專利，申請日期：1991年 1月14日 案號 85/91-4

六、申請專利範圍

第 80109989 號「雙吡啶」專利案 (84 年 3 月修正)

六、申請專利範圍

1. 一種式 I 化合物



其中 Y 為係 NH, Z 係 NH, R₂ 及 R₄ 各係氫, R₁ 及 R₃ 各係氫或經基, 且其中 S 及 S' 各係 C₁ - C₇ 烷基取代基, m 係 1, n 係 1; 其互變異構物, 或其鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物, 其中 Y 為係 NH, Z 係 NH, R₂ 及 R₄ 各係氫, R₁ 及 R₃ 各係氫或經基, 且其中 S 及 S' 各係 C₁ - C₄ 烷基, m 係 1, n 係 1; 其互變異構物, 或其鹽。

3. 如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物, 其中 Y 為係 NH, Z 係 NH, R₂ 及 R₄ 各係氫, R₁ 及 R₃ 各係氫或經基, 且其中 S 及 S' 各係 C₁ - C₄ 烷基, m 係 1, n 係 1; 或其鹽。

4. 如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物, 其中 Y 為係 NH, Z 係 NH, R₂ 及 R₄ 各係氫, R₁ 及 R₃ 各係氫或經基, S

六、申請專利範圍

- 及 S' 附於 4- 及 4'-位置且各係 C₁ -C₄ 烷基，m 及 n 各係 1；其互變異構物，或其藥學可接受之鹽。
5. 如申請專利範圍第 4 項之式 I 化合物，其中 R₁ 及 R₃ 各係氫或其藥學可接受之鹽。
6. 如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其係 6,6'-二甲脒基-4,4'-二甲基-2,2'-雙吡啶或其藥學可接受性鹽。
7. 如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其係 6,6'-雙-N-經甲脒基-4,4'-二甲基-2,2'-雙吡啶或其藥學可接受性鹽。
8. 一種用於治療原蟲感染之藥學組成物，包括如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項式 (I) 化合物，其互變異構物，或其鹽且至少一藥學可接受性載體。
9. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之式 I 化合物，其互變異構物，或其鹽，係用於製備用於治療原蟲感染之藥學組成物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線