201716372

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201716372 A

(43)公開日： 中華民國 106 (2017) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：105123321 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 07 月 22 日

(51)Int. Cl.： *C07C233/33 (2006.01)* *C07D213/74 (2006.01)*
C07D215/38 (2006.01) *C07D231/56 (2006.01)*
C07D235/30 (2006.01) *C07D239/42 (2006.01)*
C07D241/20 (2006.01) *C07D277/28 (2006.01)*
C07D471/04 (2006.01) *C07D487/04 (2006.01)*
A61K31/166 (2006.01) *A61K31/167 (2006.01)*
A61K31/404 (2006.01) *A61K31/415 (2006.01)*
A61K31/4184 (2006.01) *A61K31/426 (2006.01)*
A61K31/435 (2006.01) *A61K31/437 (2006.01)*
A61K31/47 (2006.01) *A61K31/4965 (2006.01)*
A61K31/505 (2006.01) *A61K31/519 (2006.01)*
A61P3/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/07/23 世界智慧財產權組織 PCT/US15/41767

(71)申請人：臺北醫學大學 (中華民國) TAIPEI MEDICAL UNIVERSITY (TW)
臺北市信義區吳興街 250 號

(72)發明人：閻 雲 YEN, YUN (US) ；劉景平 LIOU, JING PING (TW) ；潘秀玲 PAN, SHIOW LIN (TW)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：17 共 121 頁

(54)名稱

阻斷疾病之泛素化-蛋白酶體系統之胺萘醌化合物及醫藥組合物

AMINONAPHTHOQUINONE COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR BLOCKING UBIQUITINATION-PROTEASOME SYSTEM IN DISEASES

(57)摘要

本發明係關於用於阻斷疾病之泛素化-蛋白酶體系統之具有低細胞毒性之新穎化合物。因此，該等化合物可用於治療包括(但不限於)癌症、神經退化疾病、發炎病症、自體免疫病症及代謝失調之病症。

The invention relates to new compounds with low cytotoxicity for blocking the ubiquitination-proteasome system in diseases. Accordingly, these compounds can be used in treatment of disorders including, but not limited to, cancers, neurodegenerative diseases, inflammatory disorders, autoimmune disorders and metabolic disorders.

指定代表圖：

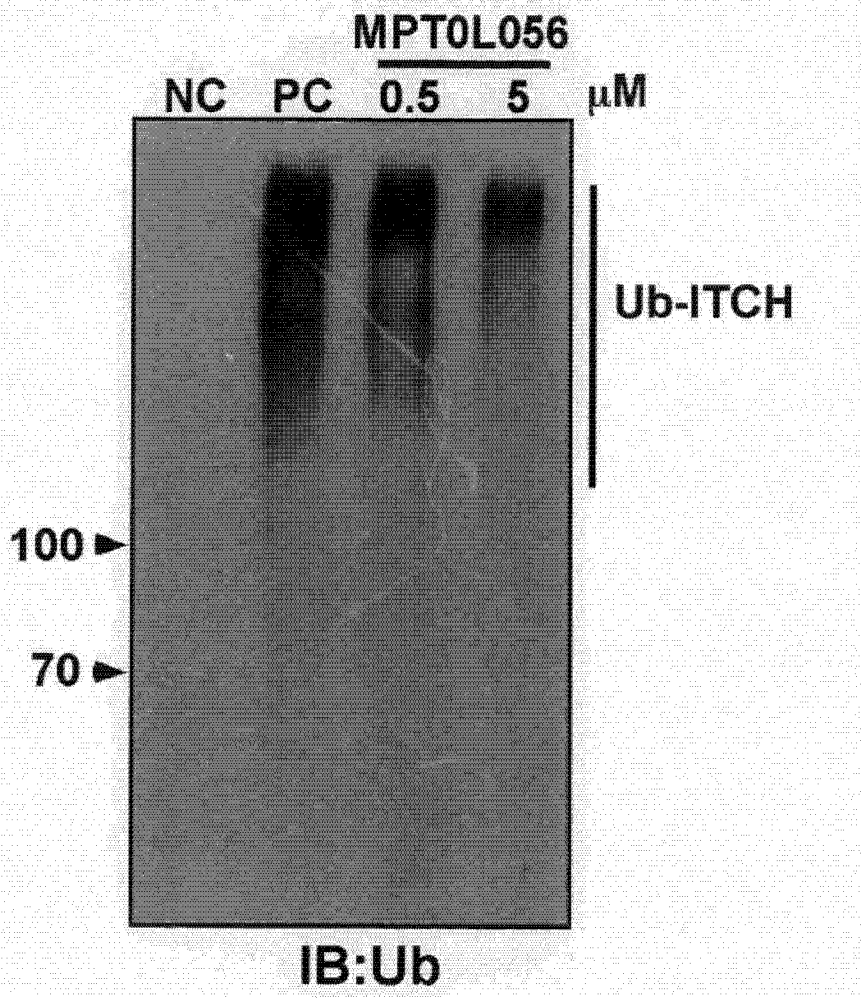
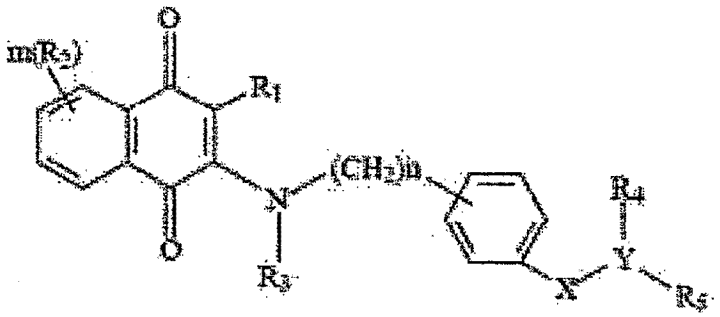


圖 1

特徵化學式：



(I)

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】

阻斷疾病之泛素化－蛋白酶體系統之胺萘醌化合物及醫藥組合物

AMINONAPHTHOQUINONE COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR BLOCKING UBIQUITINATION-PROTEASOME SYSTEM IN DISEASES

【技術領域】

本發明係關於鑑別用於治療病症之新藥物目標。具體而言，本發明係關於用於阻斷疾病之泛素化-蛋白酶體系統之具有低細胞毒性之新藥物目標。

【先前技術】

癌症係體內細胞生長失控之疾病。大多數目前癌症治療方法對人體造成嚴重一般毒性。輻射及化學療法對宿主均具有有害效應，引起顯著發病率及死亡率。因此，業內需要治療癌症及預防腫瘤生長之非侵入性且無毒之方法。然而，癌症無法有效治癒。因此，業內需要研發有效治療癌症但具有低細胞毒性之化合物。

發炎係保護哺乳動物免受侵入病原體影響之機制。然而，儘管短暫發炎對保護哺乳動物免受感染而言係必要的，但不受控發炎造成組織損壞且係許多病患之根本病因。發炎通常係藉由抗原結合至T細胞抗原受體起始。藉由T細胞之抗原結合起始鈣經由鈣離子通道(例如Ca^{2+}釋放活化型Ca^{2+}通道(CRAC))流入細胞中。鈣離子流入又起始信號傳導級聯從而引起該等細胞之活化及特徵在於細胞介素產生之發炎反應。過度產生除IL-2以外之促炎性細胞介素亦已與許多自體免疫疾病相關。因此，業內持續需要克服目前用於治療或預防發炎病症、過

敏病症及自體免疫病症之藥物之缺點中之一或多者的新藥。

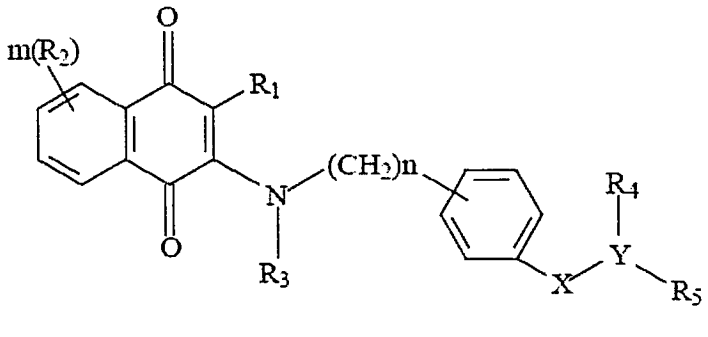
蛋白酶體係細胞調控特定蛋白質之濃度及降解錯誤摺疊蛋白質之主要機制之一部分。蛋白酶體係所有真核細胞共有之大的環形或圓柱形多組份複合物。蛋白酶體係大的多亞單位蛋白酶複合物，其位於細胞核及胞質液中，其選擇性地降解細胞內蛋白質。蛋白酶體在參與細胞循環、增殖及細胞凋亡之許多蛋白質之降解中起主要作用。其具有至少三種不同之肽鏈內切酶活性，該等活性包括水解疏水性、鹼性及酸性胺基酸殘基之羧基側上之肽鍵。蛋白酶體藉助其蛋白質降解活性已參與若干重要細胞功能，包括DNA修復、細胞循環進展、信號轉導、轉錄及抗原呈遞。

蛋白酶體抑制代表癌症治療之重要的新策略。US 7,442,830、US 8,003,819及US 8,058,262係關於可用作蛋白酶體抑制劑之酮酸及酮酸酯化合物。US 8,389,564提供用於治療及/或改善疾病或病況(例如癌症、微生物疾病及/或發炎)之嗜鹽放線菌醯胺(salinosporamide)。WO 2010/005534提供作為蛋白酶體之抑制劑具有活性之化合物。

然而，業內持續需要蛋白酶體之新穎及/或有所改良之抑制劑。

【發明內容】

本發明之一個態樣係提供具有下式(I)之化合物：



(I)，

或其互變異構物、立體異構物或鏡像異構物，或其溶劑合物、前藥或醫藥上可接受之鹽。

本發明之另一態樣係提供含有式(I)化合物之醫藥組合物。

另一態樣係提供抑制ITCH E3連接酶之方法，其包含向細胞或個體投與式(I)化合物。

再一態樣係提供治療癌症之方法，其包含向細胞或個體投與式(I)化合物。

再一態樣係提供治療自體免疫病症之方法，其包含向細胞或個體投與式(I)化合物。

【圖式簡單說明】

圖1顯示本發明之MPT0L056有效阻斷ITCH自泛素化。

圖2顯示MPT0L056在0.5 μm及5 μm之濃度下阻斷ITCH之活體內自泛素化。

圖3顯示MPT0L056在人類PRMI8226多發性骨髓瘤異種移植物模型中之抗癌活性。

圖4顯示MPT0L056並未顯著影響動物體重。

圖5顯示MPT0L056在人類MDA-MB-231乳腺癌異種移植物模型中之抗癌活性。

圖6顯示MPT0L056並未顯著影響動物體重。

圖7顯示MPT0L056在人類A2780卵巢腺癌異種移植物模型中之抗癌活性。

圖8顯示MPT0L056並未顯著影響動物體重。

圖9顯示研究中之個別腫瘤生長曲線。

圖10顯示研究中之個別動物體重變化。

圖11顯示研究中小鼠之個別終點時間。

圖12顯示TMU-HCT-116-e0001研究中之中值腫瘤生長。

圖13顯示MPT0L056對鼠類RAW264.7巨噬細胞中之IL-6產生之效應。

圖14顯示MPT0L056對人類RAFLS (類風濕性關節炎纖維母細胞

樣滑膜細胞)細胞中之IL-6產生之效應。

圖15顯示佐劑誘導之關節炎(AIA)模型中使用微CT掃描MPT0L056抑制關節炎之發生。

圖16顯示MPT0L056展現爪腫脹之顯著減輕。

圖17顯示利用MPT0L056治療可在AIA模型中預防骨礦物質密度(BMD)及骨礦物質含量(BMC)損失。

【實施方式】

本發明係關於用於阻斷疾病之泛素化-蛋白酶體系統之具有低細胞毒性之新穎化合物。因此，該等化合物可用於治療包括(但不限於)癌症、發炎病症及自體免疫病症之病症。

定義及術語

本文中未明確定義之術語應根據熟習此項技術者根據揭示內容及上下文會給予之含義來理解。然而，除非指定相反含義，否則如說明書中所用之以下術語具有根據以下慣例所指示之含義。

術語「一(a及an)」係指一或多個。

術語「疾病」及「病症」在本文中可互換使用。

術語「治療(treatment及treating)」涵蓋預防性(即防禦性)或治療性(即治癒性及/或姑息性)治療。因此，術語「治療(treatment及treating)」包含對已發生該病況、具體而言呈顯性形式之患者之治療性治療。治療性治療可係對症治療以便減輕具體適應症之症狀，或病因治療以便逆轉或部分地逆轉適應症之病況或停止或減慢疾病之進展。因此，本發明之化合物、組合物及方法可用作(例如)經一段時間之治療性治療以及用於長期療法。另外，術語「治療(treatment及treating)」包含防禦性治療，即治療具有發生上文所提及病況之風險之患者，由此降低該風險。

術語「治療有效量」意指本發明化合物(i) 治療或預防特定疾病

或病況，(ii) 減弱、改善或消除特定疾病或病況之一或多種症狀，或(iii) 預防或延遲本文所述特定疾病或病況之一或多種症狀發作之量。

如本文所用術語「經取代」意指，指定原子、基團或部分上之任何一或多個氫經選自指示基團者替代，前提係不超過該原子之正常化合價，且該取代產生可接受之穩定化合物。

術語「醫藥上可接受之」在本文中用以指彼等在合理醫學判斷範圍內適用於與人類及動物組織接觸且無過大毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或併發症且與合理益處/風險比相稱之化合物、材料、組合物及/或劑型。

如本文所用「醫藥上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中藉由製備其酸式或鹼式鹽來改質母體化合物。醫藥上可接受之鹽之實例包括(但不限於)鹼性殘基(例如胺、吡啶、嘧啶及喹唑啉)之無機酸鹽或有機酸鹽；酸性殘基(例如羧酸)之鹼性鹽或有機鹽；及諸如此類。

如本文所用術語「立體異構物」係僅在其原子在空間中之定向上不同之個別分子之所有異構物之一般術語。其包括鏡像異構物及不為彼此之鏡像且具有超過一個手性中心之化合物之異構物(非鏡像異構物)。

術語「手性中心」係指四個不同基團所附接之碳原子。

術語「鏡像異構物(enantiomer及enantiomeric)」係指在其鏡像上無法疊加且因此具有光學活性之分子，其中鏡像異構物使偏振光之平面在一個方向上旋轉且其鏡像化合物使偏振光之平面在相反方向上旋轉。

術語「外消旋」係指光學無活性之等份鏡像異構物之混合物。

術語「拆分」係指分子之兩種鏡像異構物形式中之一者之分離

或濃集或空乏。

如本文所使用，鹵基或鹵素係指氟基、氯基、溴基或碘基。

如本文所用術語「烷基」係指含有指定數量碳原子之直鏈或具支鏈烴鏈。舉例而言，「C_1-C_6烷基」係選自具有1至6個碳原子之直鏈及具支鏈非環烴。代表性直鏈C_1-C_6烷基包括-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基及-正己基。代表性具支鏈C_1-C_6烷基包括-異丙基、-第二丁基、-異丁基、-第三丁基、-異戊基、-新戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、3-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基及3,3-二甲基丁基。

如本文所用術語「烯基」係指含有指定數量碳原子及一或多個雙鍵之直鏈或具支鏈烴鏈。舉例而言，「C_2-C_6烯基」選自具有2至6個碳原子且包括至少一個碳-碳雙鍵之直鏈及具支鏈非環烴。代表性直鏈及具支鏈C_2-C_6烯基包括-乙烯基、-烯丙基、-1-丁烯基、-2-丁烯基、-異丁烯基、-1-戊烯基、-2-戊烯基、-3-甲基-1-丁烯基、-2-甲基-2-丁烯基、-2,3-二甲基-2-丁烯基、-1-己烯基、2-己烯基及3-己烯基。

如本文所用術語「炔基」係指含有指定數量碳原子及一或多個三鍵之直鏈或具支鏈鏈烴鏈。舉例而言，「C_2-C_6炔基」選自具有2至6個碳原子且包括至少一個碳-碳三鍵之直鏈及具支鏈非環烴。代表性直鏈及具支鏈C_2-C_6炔基包括-乙炔基、-丙炔基、-1-丁炔基、-2-丁炔基、-1-戊炔基、-2-戊炔基、-3-甲基-1-丁炔基、-4-戊炔基、-1-己炔基、-2-己炔基及-5-己炔基。

術語「C_{1-n}-伸烷基」(其中n係1至n之整數)在單獨或與另一基團組合時表示含有1至n個碳原子之非環直鏈或具支鏈二價烷基。舉例而言，術語C_{1-4}-伸烷基包括--(CH_2)--、--(CH_2--CH_2)--、--(CH(CH_3))--、

--(CH_2--CH_2--CH_2)--、--($C(CH_3)_2$)--、--($CH(CH_2CH_3)$)--、--($CH(CH_3)$--CH_2)--、--(CH_2--$CH(CH_3)$)--、--(CH_2--CH_2--CH_2--CH_2)--、--(CH_2--CH_2--$CH(CH_3)$)--、--($CH(CH_3)$--CH_2--CH_2)--、--(CH_2--$CH(CH_3)$--CH_2)--、--(CH_2--$C(CH_3)_2$)--、--(C ($CH_3)_2$--CH2)--、--($CH(CH_3)$--$CH(CH_3)$)--、--(CH_2--$CH(CH_2CH_3)$)--、--($CH(CH_2CH_3)$--CH_2)--、--($CH(CH_2CH_2CH_3)$)-、--($CHCH(CH_3)_2$)--及--$C(CH_3)(CH_2CH_3)$--。

如本文所用，「環烷基」係指選自C_3-C_{12}環烷基之基團，且較佳地C_3-$_8$環烷基。典型環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基及環壬基。

如本文所用，術語「雜環基」係指含有1至4個各自選自O、S及N之雜原子之基團，其中每一雜環基團在其環系統中具有4至10個原子，且其中該基團之環不含兩個毗鄰之O或S原子。典型雜環基之實例係吡咯啶基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫吡喃基、二氫吡喃基、四氫硫吡喃基、六氫吡啶基、環丁碸基、嗎啉基、硫嗎啉基、噻噁烷基、六氫吡嗪基、氮雜環丁基、氧雜環丁基、硫雜環丁基、高六氫吡啶基、氧雜環庚基、硫雜環庚基、氧氮呼基、二氮呼基、硫氮呼基、1,2,3,6-四氫吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氫吲哚基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二噁烷基、1,3-二氧戊環基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫戊環基、二氫吡喃基、二氫噻吩基、二氫呋喃基、二氫喹唑啉基、吡唑啶基、咪唑啉基、咪唑啶基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚基、3H-吲哚基及喹嗪基。

如本文所用術語「烷氧基」係指含有指定數量碳原子之直鏈或具支鏈烷氧基。舉例而言，C_{1-6}烷氧基意指含有至少1個且至多6個碳原子之直鏈或具支鏈烷氧基。如本文所用「烷氧基」之實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、丙-2-氧基、丁氧基、丁-2-氧基、2-甲基丙-1-氧基、2-甲基丙-2-氧基、戊氧基及己基氧基。附接點可

在氧或碳原子上。

如本文所用術語「烷硫基」 (亦稱為烷基硫基)係指在烷基中之任一鍵處經由硫原子結合至分子之剩餘部分之直鏈或具支鏈烷基(較佳地具有1至6個碳原子，例如1至4個碳原子(C_1-C_6-烷硫基)。C_1-C_4-烷硫基之實例包括甲硫基、乙基硫基、正丙基硫基、異丙基硫基、正丁基硫基、第二丁基硫基、異丁基硫基及第三丁基硫基。C_1-C_6-烷硫基之實例除針對C_1-C_4-烷硫基所提及之彼等以外包括1-戊基硫基、2-戊基硫基及3-戊基硫基、1-己基硫基、2-己基硫基及3-己基硫基及其位置異構物。

如本文所用術語「烷氧基烷基」係指基團-alk_1-O-alk_2，其中alk_1係烷基或烯基，且alk_2係烷基或烯基。

如本文所用術語「烷基胺基」係指基團--NRR'，其中R係烷基且R'係氫或烷基。

如本文所用，「芳基」係指選自C_{6-14}芳基之基團，尤其C_{6-10}芳基。典型C_{6-14}芳基包括苯基、萘基、菲基、蒽基、茚基、薁基、聯苯、苯蒽基(biphenylenyl)及芴基。

如本文所用，「雜芳基」係指具有5至14個環原子、在環狀陣列中共有6個、10個或14個π電子且含有碳原子及1個、2個或3個氧、氮及/或硫雜原子之基團。雜芳基之實例包括吲唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、四唑基、三嗪基、氮呯基、氧氮呯基、嗎啉基、硫氮呯基、二氮呯基、噻唑啉基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、咪唑并吡啶基、苯并噁嗪基、苯并噻嗪基、苯并噻吩基、噁唑并吡啶基、苯并呋喃基、喹啉基、喹唑啉基、喹喏啉基、苯并噻唑基、鄰苯二甲醯亞胺基、苯并呋喃基、苯并二氮呯基、吲哚基、二氫茚基、氮雜吲唑基、

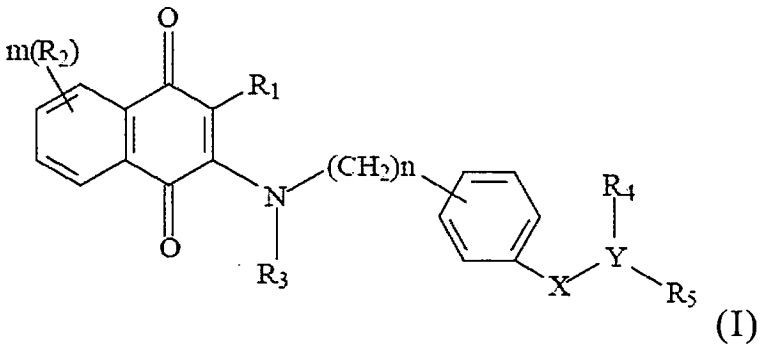
去氮嘌呤基及異吲哚基。

如本文所用術語「胺基(amino或amino group)」係指--NH_2。

如本文所用術語「視情況經取代」係指未經取代或經一或多個取代基取代之基團。舉例而言，倘若基團C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、--O--C_1-C_6烷基、--O--C_2-C_6烯基及--O--C_2-C_5炔基係作為視情況經取代提及，則其可經取代或可不經取代。倘若經取代，則其可經選自由以下各項組成之群之基團取代：鹵基、鹵基(C_{1-6})烷基、(鹵基)$_2$(C_{1-6})烷基、(鹵基)$_3$(C_{1-6})烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、芳基(C_{1-6})烷基、芳基(C_{2-6})烯基、芳基(C_{2-6})炔基、環烷基(C_{1-6})烷基、雜環(C_{1-6})烷基、羥基(C_{1-6})烷基、胺基(C_{1-6})烷基、羧基(C_{1-6})烷基、烷氧基(C_{1-6})烷基、硝基、胺基、脲基、氰基、烷基羰基胺基、羥基、硫醇、烷基羰基氧基、疊氮基、烷氧基、羧基、胺基羰基及C_{1-6}烷硫醇。較佳可選取代基包括鹵基、鹵基(C_{1-6})烷基、(鹵基)$_2$(C_{1-6})烷基、(鹵基)$_3$(C_{1-6})烷基、羥基(C_{1-6})烷基、胺基(C_{1-6})烷基、羥基、硝基、C_{1-6}烷基、C1-6烷氧基及胺基。可選取代基之較佳數量為1、2或3。

本發明化合物或其互變異構物或立體異構物或其溶劑合物、前藥或醫藥上可接受之鹽

在一態樣中，本發明提供具有下式(I)之化合物：



(I)

其中

R_1係鹵素、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、NH_2、NO_2、OH或

CN；

每一R_2相同或不同，代表H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、NH_2、NO_2、C_{1-10}烷基氧基、C_{1-10}烷硫基、C_{1-10}烷基胺基、C_{1-10}烷基氧基C_{1-10}烷基、OH或CN、C_{6-10}芳基或具有1至3個選自由N、O及S組成之群之雜原子之C_{5-7}雜環；

R_3係H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、NH_2、NO_2、OH或CN；

當Y係-N-時，R_4係H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、NH_2、NO_2、OH或CN，或當Y係-C-時，R_4連同其所附接之碳原子及R_5形成具有0至3個選自O、N及S之雜原子之C_{5-7}雜環或具有0至3個選自O、N及S之雜原子之雜稠合二環；

R_5為不存在、OH、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、具有0至3個選自O、N及S之雜原子之C_{5-7}雜環或具有0至3個選自O、N及S之雜原子之C_{10-12}稠合雜環，環烷基、芳基、雜環及稠合雜環中之每一者未經取代或經以下各項中之一至三者取代：OH；鹵素；NH_2；NO_2、CN、C_{1-10}烷基；C_{2-10}烯基；C_{2-10}炔基；C_{1-10}烷基氧基；具有1至3個選自由N、O及S組成之群之雜原子之C_{5-10}雜芳基，其未經取代或經C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、OH、鹵素、CN、NH_2或NO_2取代；-$S(O)_2$-苯基，其中該苯基未經取代或經鹵素、OH、CN、NH_2、NO_2、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基或C_{1-10}烷基氧基取代；-C(O)NHOH；-$C(O)NH_2$；-C(O)-苯基，其中苯基未經取代或經1至5個選自由OH、鹵素、CN、NH_2、NO_2、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基或C_{1-10}烷基氧基組成之群之相同或不同取代基取代；-$C(O)NR_aR_b$；$NHS(O)_2$苯基，其中苯基視情況經OH、鹵素、CN、NH_2、NO_2、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基或C_{1-10}烷基氧基取代；C_{1-10}伸烷基-雜芳基；-$S(O)_2$-雜芳基；-$S(O)_2$-雜環；-$S(O)_2N(H)$-雜芳基；-伸烷基-N(H)-雜芳基；雜環，其未

經取代或經C_{1-10}烷基取代；且

R_a及R_b相同或不同，獨立地代表H；OH；烷基；烯基；炔基；烷基氧基；環烷基；雜環基；伸烷基胺基；伸烷基-N-(烷基)$_2$；芳基，其未經取代或經OH、鹵素、CN、NH_2、NO_2、烷基、烯基、炔基、烷基氧基或雜芳基取代；雜芳基，其未經取代或經OH、鹵素、CN、NH_2、NO_2、烷基、烯基、炔基或烷基氧基取代；伸烷基-雜芳基；或伸烷基-雜環基，其未經取代或經烷基取代；

X係-C(O)-、-S(O)$_2$-或-NH-C(O)-；

Y係-C-或-N-；

m係0至3之整數；且

n為0至7之整數；

或其互變異構物、立體異構物或鏡像異構物或其溶劑合物、前藥或醫藥上可接受之鹽。

在式(I)之一些實施例中，m係0；R_1係鹵素；n係1至4之任一整數；R_3係H；X係-C(O)-；Y係-N-；R_4係H；且R_5係OH；C_{3-8}環烷基；苯基，其未經取代或經一至三個選自OH、CN、鹵素、NH_2或C_{1-4}烷基六氫吡嗪基之相同或不同的取代基取代；C_{1-6}烷基六氫吡嗪基；C_{1-6}烷基吡啶基；C_{1-6}烷基吡咯啶基；吡啶基；嘧啶基；吡嗪基；六氫吡嗪基；吡咯啶基；噻唑基；苯并咪唑基；吡唑基；吲唑基；吡唑基；喹啉基；吲哚基；C_{1-4}吲哚基；吲唑基；氮雜吲哚基；氮雜吲唑基；去氮嘌呤基；二氫茚基；嗎啉醯基或C_{1-4}烷基嗎啉醯基，其中之每一者未經取代或經一個、兩個或三個選自OH、CN、鹵素或NH_2之基團取代。

在式(I)之一些實施例中，m係0；R_1係鹵素；n係1至2之任一整數；R_3係H；X係-C(O)；Y係-N-；R_4係H；且R_5係OH；C_{3-8}環烷基；吡啶基；苯基，其經經NH_2、鹵素、OH、CN或C_{1-4}烷基六氫吡嗪基中

之一至三者取代；嘧啶基，其未經取代或經NO_2、NH_2或C_{1-4}烷基取代；吡嗪基，其未經取代或經NO_2、NH_2或C_{1-4}烷基取代；噻唑基，其未經取代或經NO_2、NH_2或C_{1-4}烷基取代；苯并咪唑基，其未經取代或經NO_2、NH_2或C_{1-4}烷基取代；吡唑基，其未經取代或經NO_2、NH_2或C_{1-4}烷基取代；吲唑基，其未經取代或經NO_2、NH_2或C_{1-4}烷基取代；噻唑基，其未經取代或經NO_2、NH_2或C_{1-4}烷基取代；喹啉基，其未經取代或經NO_2、NH_2或C_{1-4}烷基取代；吲哚基，其未經取代或經NO_2、NH_2或C_{1-4}烷基取代；吲唑基，其未經取代或經NO_2、NH_2或C_{1-4}烷基取代；氮雜吲唑基，其未經取代或經NO_2、NH_2或C_{1-4}烷基取代；去氮嘌呤基，其未經取代或經NO_2、NH_2或C_{1-4}烷基取代；二氫茚基，其未經取代或經NO_2、NH_2或C_{1-4}烷基取代；或嗎啉醯基，其未經取代或經NO_2、NH_2或C_{1-4}烷基取代。

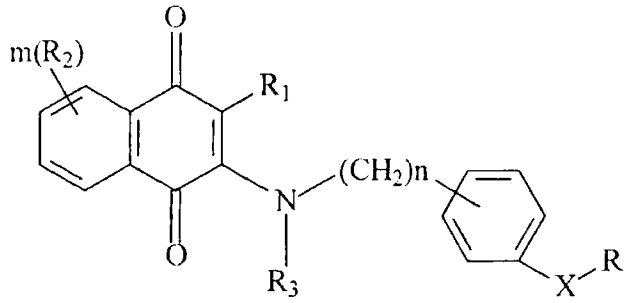
在式(I)之一些實施例中，m係0；n係0；X係-C(O)；Y係-N-；R_1係鹵素或C_{1-4}烷基；R_3係H；R_4係H或C_{1-4}烷基；且R_5係吡啶基、吡嗪基或嘧啶基。

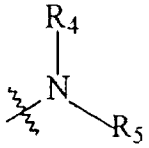
在式(I)之一些實施例中，m係0；n係0；X係-C(O)；Y係-N-；R_1係鹵素；R_3係H；R_4係H；且R_5係吡啶基、吡嗪基、或嘧啶基。

在式(I)之一些實施例中，m係0；n係0；X係-NHC(O)-；Y係-C-；R_1係鹵素或C_{1-4}烷基；R_3係H；且R_4連同其所附接之碳原子及R_5一起形成具有0至3個選自O之雜原子之C_{5-7}雜環。較佳地，稠合C_{5-7}雜環係吡啶基。

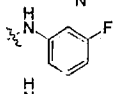
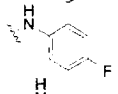
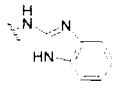
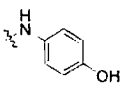
在式(I)之一些實施例中，m係0；n係0；X係$S(O)_2$；Y係-N-；R_1係鹵素或C_{1-4}烷基；R_3係H；且R_4連同其所附接之氮原子及R_5形成稠合二環。較佳地，稠合二環係吲哚基或氮雜吲哚基。

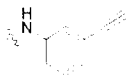
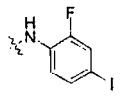
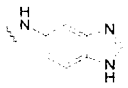
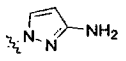
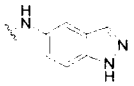
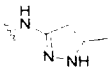
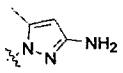
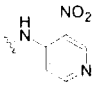
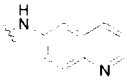
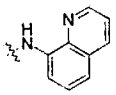
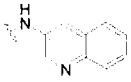
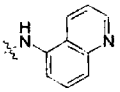
在式(I)之一些實施例中，該等化合物包括(但不限於)以下化合物：

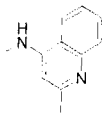
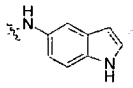
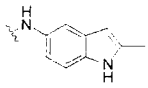
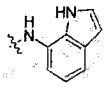
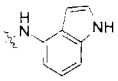
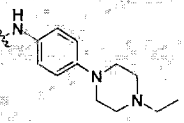
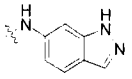
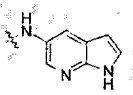
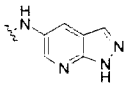
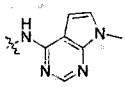
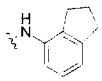


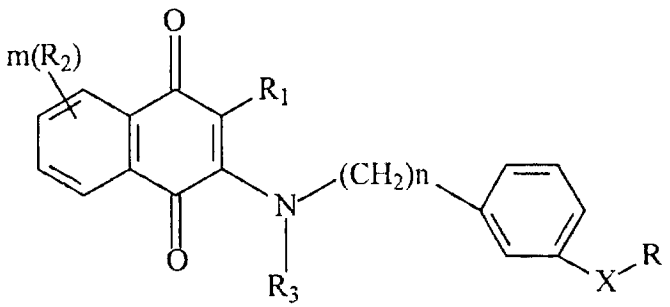


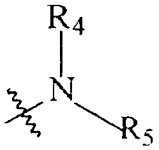
m係0；R_3係H；X係C(O)；且R係 。

實例(化合物編號)	代碼	編號	R_1	$(CH_2)_n$	R	R之結構
實例2 (1)	**MPT0L016**	19-1304	Cl	CH_2	NHOH	
實例3 (2)	**MPT0L018**	19-1312	Cl	CH_2	2-胺基吡啶	
實例4 (3)	**MPT0L019**	19-1313	Cl	CH_2	2-胺基苯甲醯胺	
實例5(4)	**MPT0L055**	31-324	Cl	CH_2	3-胺基吡啶	
實例6 (5)	**MPT0L056**	31-326	Cl	CH_2	4-胺基吡啶	
實例48 (6)	**MPT0L080**	19-1637	Br	CH_2	2-胺基吡啶	
實例51 (7)	**MPT0L101**	31-482	Cl	CH_2	4-胺基嘧啶	
實例52 (8)	**MPT0L076**	31-396	Cl	CH_2	2-胺基吡嗪	
實例7 (9)	**MPT0L081**	19-1652	Cl	CH_2	3-氟苯胺	
實例8(10)	**MPT0L082**	19-1653	Cl	CH_2	4-氟苯胺	
實例9(11)	**MPT0L083**	19-1654	Cl	CH_2	苯胺	
實例10 (12)	**MPT0L084**	19-1655	Cl	CH_2	2-氟苯胺	
實例11 (13)	**MPT0L085**	19-1658B	Cl	CH_2	2-胺基噻唑	
實例12 (14)	**MPT0L086**	19-1659	Cl	CH_2	2-胺基苯并咪唑	
實例13 (15)	**MPT0L087**	19-1666	Cl	CH_2	4-胺基酚	

實例14 (16)	**MPT0L088**	19-1673	Cl	CH_2	3-乙炔基苯胺	
實例15 (17)	**MPT0L092**	19-1678A	Cl	CH_2	2-氟-4-碘苯胺	
實例16 (18)	**MPT0L093**	19-1703	Cl	CH_2	5-胺基苯并咪唑	
實例17 (19)	**MPT0L094**	19-1704	Cl	CH_2	(N1-)3-胺基吡唑	
實例18 (20)	**MPT0L095**	19-1705	Cl	CH_2	環丙胺	
實例19 (21)	**MPT0L096**	19-1706	Cl	CH_2	環戊基胺	
實例20 (22)	**MPT0L097**	19-1708	Cl	CH_2	5-胺基吲唑	
實例21 (23)	**MPT0L098**	19-1709	Cl	CH_2	2-胺基-5-甲基噻唑	
實例22 (24)	**MPT0L099**	19-1712A-2	Cl	CH_2	3-胺基-5-甲基吡唑	
實例23 (25)	**MPT0L100**	19-1712B	Cl	CH_2	(N1-)3-胺基-5-甲基吡唑	
實例24 (26)	**MPT0L103**	19-1716B	Cl	CH_2	4-胺基-3-硝基吡啶	
實例26 (28)	**MPT0L108**	19-1830-2	Cl	CH_2	6-胺基喹啉	
實例27 (29)	**MPT0L109**	19-1831	Cl	CH_2	8-胺基喹啉	
實例28 (30)	**MPT0L110**	19-1834	Cl	CH_2	3-胺基喹啉	
實例29 (31)	**MPT0L111**	19-1835	Cl	CH_2	5-胺基喹啉	

實例30 (32)	**MPT0L112**	19-1854-2	Cl	CH_2	4-胺基-2-甲基喹啉	
實例31 (33)	**MPT0L113**	19-1858-2	Cl	CH_2	5-胺基吲哚	
實例32 (34)	**MPT0L114**	19-1859B	Cl	CH_2	5-胺基-2-甲基吲哚	
實例33 (35)	**MPT0L115**	19-1867	Cl	CH_2	7-胺基吲哚	
實例34 (36)	**MPT0L116**	19-1875	Cl	CH_2	4-胺基吲哚	
實例35 (37)	**MPT0L117**	19-1879	Cl	CH_2	4-(N-乙基六氫吡嗪)苯胺	
實例36 (38)	**MPT0L118**	19-1887	Cl	CH_2	6-胺基吲唑	
實例37 (39)	**MPT0L119**	19-1890	Cl	CH_2	5-胺基-7-氮雜吲哚	
實例38 (40)	**MPT0L120**	19-1891	Cl	CH_2	5-胺基-7-氮雜吲唑	
實例39 (41)	**MPT0L121**	19-1898A	Cl	CH_2	6-胺基-N1-甲基-7-去氮嘌呤	
實例40 (42)	**MPT0L124**	19-1903	Cl	CH_2	4-胺基茚烷	



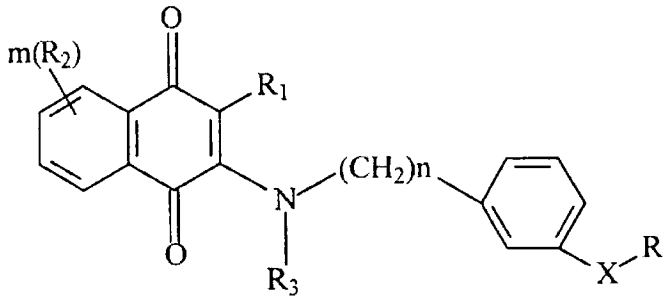


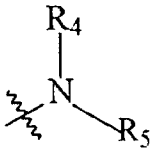
m係0；R_3係H；n係0；X係C(O)；且R係 ，其中R_5係



。

實例(化合物編號)	代碼	編號	R_5	R_4	R_1
實例57 (51)	**MPT0L012**	19-1284-2	2-N	H	Br
實例58 (52)	**MPT0L013**	19-1311B	2-N	CH_3	Cl
實例59 (53)	**MPT0L015**	19-1286-2	2-N	C_2H_5	Cl
實例63 (54)	**MPT0L037**	19-1351A	2,5-N	H	Cl
實例64(55)	**MPT0L079**	19-1314A	2,6-N	H	Cl
實例60 (56)	**MPT0L053**	19-1495A-3	2-N	H	i-Pr



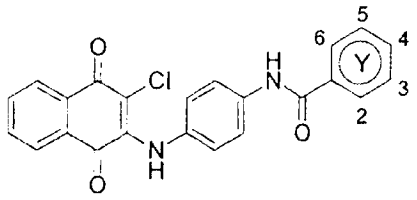


m係0；R_3係H；n係0；X係C(O)；且R係 ，其中R_4係H且

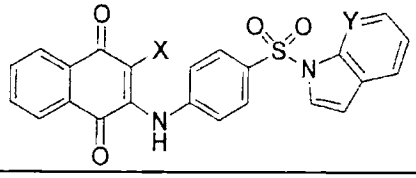


R_5係 。

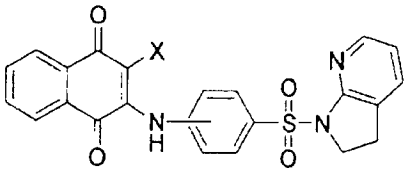
實例 (化合物編號)	代碼	編號	Y	R_1
實例68 (57)	**MPT0L014**	19-1291A	2-N	Cl
實例69 (58)	**MPT0L036**	19-1336	2,6-N	Cl
實例70 (59)	**MPT0L038**	19-1356	2,5-N	Cl



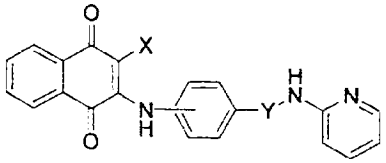
實例(化合物編號)	代碼	編號	Y
實例74 (61)	**MPT0L007**	19-1197B	4-N



實例(化合物編號)	代碼	編號	Y	X
實例78 (63)	**MPT0L008**	24-401-4	N	Cl
實例77 (62)	**MPT0L051**	19-1473	C	Cl
實例79 (64)	**MPT0L054**	19-1531-2	N	i-Pr



實例(化合物編號)	代碼	編號	位置	X
實例82 (65)	**MPT0L021**	21-1042	對位	Cl
實例83 (66)	**MPT0L022**	21-1041	對位	Br
實例84 (67)	**MPT0L023**	31-100	間位	Cl



實例(化合物編號)	代碼	編號	Y	位置	X
實例88 (68)	**MPT0L010**	31-84	CH_2	間位	Cl
實例89 (69)	**MPT0L011**	31-86	CH_2	對位	Cl
實例90 (70)	**MPT0L024**	31-98	SO_2	間位	Cl

本文所揭示之本發明亦涵蓋所揭示化合物之前藥。前藥視為在活體內釋放活性式(I)化合物之任何共價鍵結之載劑。前藥之非限制性實例包括式(I)化合物之酯，且該等可藉由使該等化合物與酸酐(例如琥珀酸酐)反應來製備。

本文所揭示之本發明亦涵蓋所揭示化合物之醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，本發明包括所揭示化合物之任何及所有無毒之醫藥上可接受之鹽，包含無機及有機酸加成鹽及鹼鹽。本發明之醫藥上可接受之鹽可藉由習用化學方法自含有鹼性或酸性部分之母體化合物來合成。通常，該等鹽可藉由使該等化合物之游離酸或鹼形式與足量之適當鹼或酸於水或有機稀釋劑(如醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈或其混合物)中反應來製備。舉例而言，該等鹽包括乙酸鹽、抗壞血酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulfonate)、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽(besylate)、碳酸氫鹽、酒石酸氫鹽、溴化物/氫溴酸鹽、乙二胺四乙酸鈣/乙二胺四乙酸鹽、右旋樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、乙烷二磺酸鹽、依託酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、麩胺酸鹽、乙醇酸鹽、乙醇醯基對胺基苯砷酸鹽、己基間苯二酚鹽、哈胺(hydrabamine)、羥基馬來酸鹽、羥基萘甲酸鹽、碘化物、異硫代羥酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、苦杏仁酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、泛酸鹽、苯基乙酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽、琥珀酸鹽、磺醯胺、硫酸鹽、鞣酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽、甲苯磺酸鹽、三乙基碘化物、銨、苄星青黴素(benzathine)、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺及普魯卡因。其他醫藥上可接受之鹽可利用金屬(如鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉、鋅及諸如此類)之陽離子形

成。(參見Pharmaceutical salts, Birge, S. M.等人，J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19)。

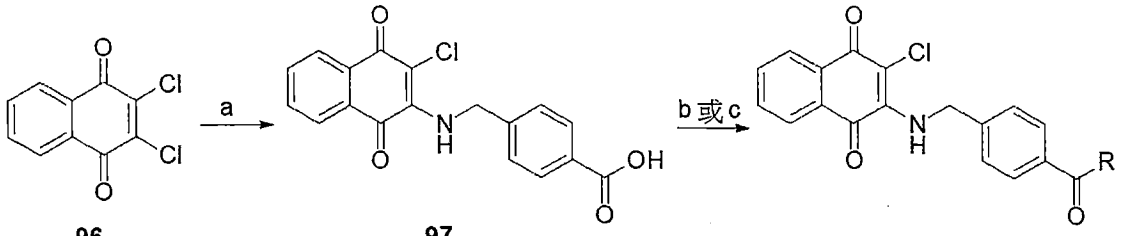
本文所揭示之本發明亦涵蓋所揭示化合物之溶劑合物。一種類型之溶劑合物係水合物。溶劑合物通常不顯著有助於化合物之生理活性或毒性且因此可用作藥理學等效物。

本文所揭示之本發明亦涵蓋所揭示化合物之互變異構物及異構物。給定化學式或名稱應涵蓋互變異構物及所有立體、光學及幾何異構物(例如鏡像異構物、非鏡像異構物、E/Z異構物等)及其外消旋物，以及不同比例之分離鏡像異構物之混合物、非鏡像異構物之混合物或前述任一形式之混合物(倘若存在該等異構物及鏡像異構物)，以及其鹽(包括醫藥上可接受之鹽)及其溶劑合物(例如水合物)，包括游離化合物之溶劑合物或該化合物之鹽之溶劑合物。

本發明化合物之製備

可鑒於本發明使用熟習此項技術者已知之方法製備本發明化合物。舉例而言，可如以下方案中所顯示製備本發明之較佳化合物：

方案1



96 97

1 R= NHOH
2 R= 2-胺基吡啶
3 R= 2-胺基苯甲醯胺
4 R= 3-胺基吡啶
5 R=4-胺基吡啶
9 R=3-氟苯胺
10 R=4-氟苯胺
11 R=苯胺
12 R=2-氟苯胺
13 R=2-胺基噻唑
14 R=2-胺基苯并咪唑
15 R=4-胺基苯酚
16 R=3-乙炔基苯胺
17 R=2-氟-4-碘苯胺
18 R=5-胺基苯并咪唑
19 R=(N1)3-胺基吡唑
20 R=環丙基胺
21 R=環苯基胺
22 R=5-胺基吲唑
23 R=2-胺基-5-甲基噻唑
24 R=3-胺基-5-甲基吡唑
25 R=(N1)-3-胺基-5-甲基吡唑
26 R=4-胺基-3-硝基吡啶
28 R=6-胺基喹啉
29 R=8-胺基喹啉
30 R=3-胺基喹啉
31 R=5-胺基喹啉
32 R=4-胺基-2-甲基喹啉
33 R=5-胺基吲哚
34 R=5-胺基-2-甲基吲哚
35 R=7-胺基吲哚
36 R=4-胺基吲哚
37 R=4-(N-乙基六氫吡嗪)苯胺
38 R=6-胺基吲唑
39 R=5-胺基-7-氮雜吲哚
40 R=5-胺基-7-氮雜吲唑
41 R=6-胺基-N1-甲基-7-去氮嘌呤
42 R=4-胺基茚烷

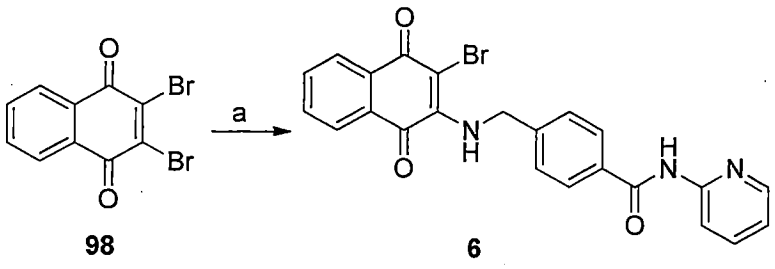
＊試劑及條件

(a) 4-胺基甲基苯甲酸，TEA，EtOH，回流

(b)EDC, HCl, HOBt, NMM, DMF, NH_2OTHP, r.t. 然後 10% TFA(aq.), MeOH, r.t.，對於1

(c)經取代胺, HBTU, DIPEA, DMF, r.t.，對於2-5, 9-44

方案2

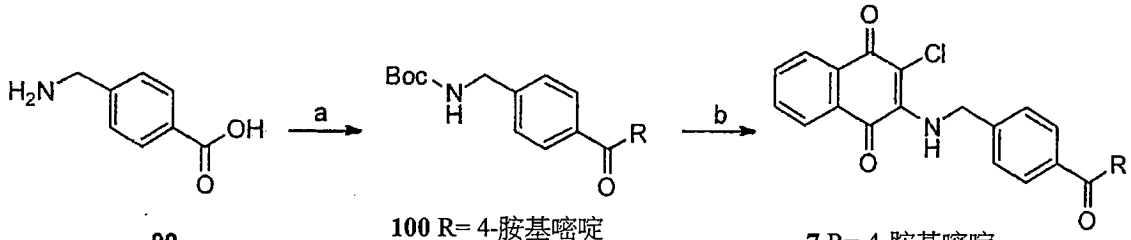


98 6

*試劑及條件

(a) 4-(胺基甲基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺, EtOH, 回流

方案3



99 100 R= 4-胺基嘧啶 101 R= 2-胺基吡嗪 7 R= 4-胺基嘧啶 8R= 2-胺基吡嗪

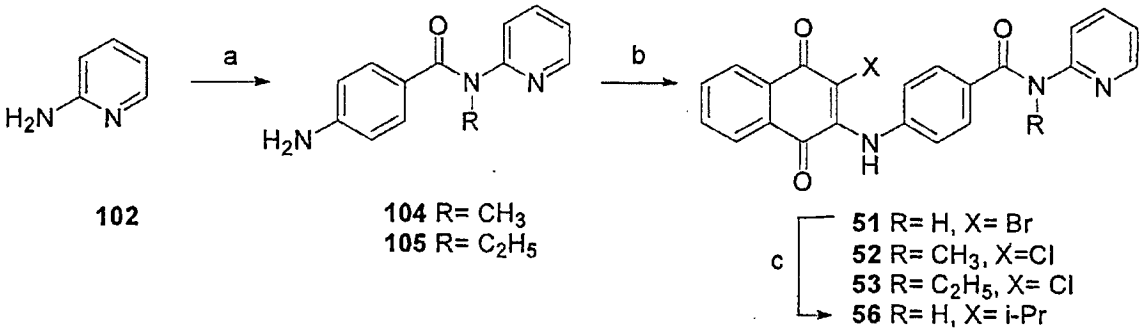
*試劑及條件

(a) i. Boc_2O, NaOH, H_2O, THF, rt，

ii. 吡啶, DMF, 草醯氯, rt然後經取代胺, 吡啶, rt

(b) TFA, r.t.然後96, 回流。

方案4



102 104 R= CH_3 105 R= C_2H_5 51 R= H, X= Br 52 R= CH_3, X=Cl 53 R= C_2H_5, X= Cl 56 R= H, X= i-Pr

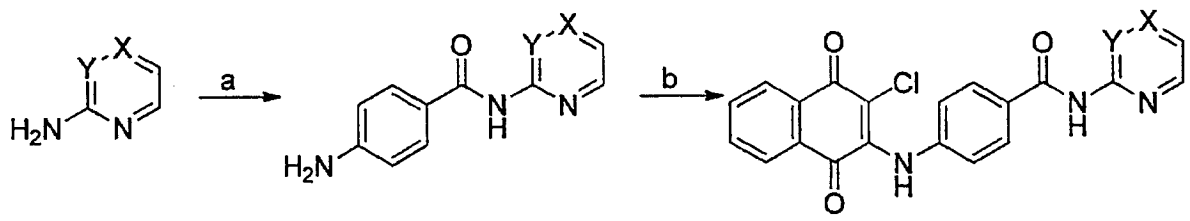
*試劑及條件

(a) i. 4-硝基苯甲醯氯, pyr, CH_2Cl_2, r.t.然後碘化烷基, NaH, DMF, r.t. ii. 10% Pd/C, MeOH, H_2, r.t.，對於**104-105**

(b) 經取代之1,4-萘醌, EtOH, 回流，對於**51-53**

(c) $Pd(PPh_3)_4$, EtOH, 甲苯,K_2CO_3(aq.), 異丙基硼酸，對於56

方案5



106 X= N, Y= C
107 X= C, Y= N

108 X= N, Y= C
109 X= C, Y= N

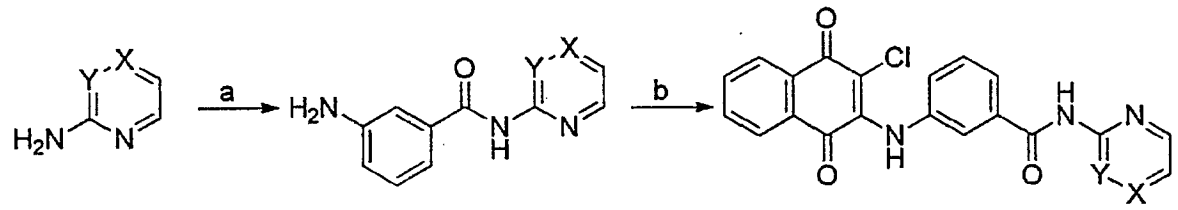
54 X= N, Y= C
55 X= C, Y= N

*試劑及條件

(a) 4-硝基苯甲醯氯, pyr, CH_2Cl_2, r.t.然後10% Pd/C, MeOH, H_2, r.t。

(b) 96, EtOH, 回流

方案6



102 X= C, Y= C
107 X= C, Y= N
106 X= N, Y= C

110 X= C, Y= C
111 X= C, Y= N
112 X= N, Y= C

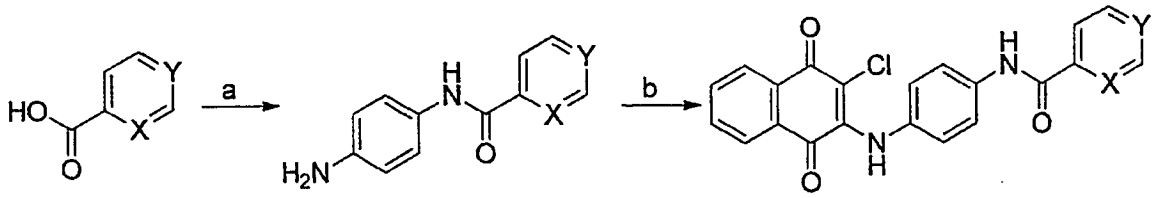
57 X= C, Y= C
58 X= C, Y= N
59 X= N, Y= C

*試劑及條件

(a) 4-硝基苯甲醯氯, pyr, CH_2Cl_2, r.t.然後10% Pd/C, MeOH, H_2, r.t。

(b) 96, EtOH, 回流

方案7



113 X= N, Y= C
114 X= C, Y= N

115 X= N, Y= C
116 X= C, Y= N

60 X= N, Y= C
61 X= C, Y= N

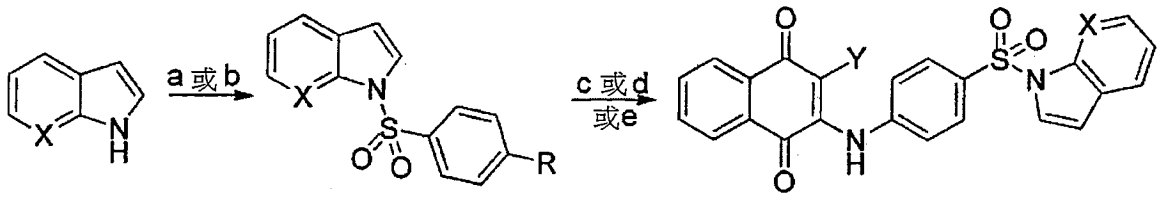
*試劑及條件

(a) $SOCl_2$, CH_2CI_2, 4-硝基苯胺, r.t.然後10% Pd/C, MeOH, H_2,

r.t。

(b) 96, EtOH, 回流

方案8



117 X= C
118 X= N

119 X= C, R= NO_2
120 X= N, R= NH_2

62 X= C, Y= Cl
63 X= N, Y= Cl
64 X= N, Y= i-Pr

*試劑及條件

(a) NaH, 4-硝基苯磺醯氯, DMF, r.t.，對於**119**

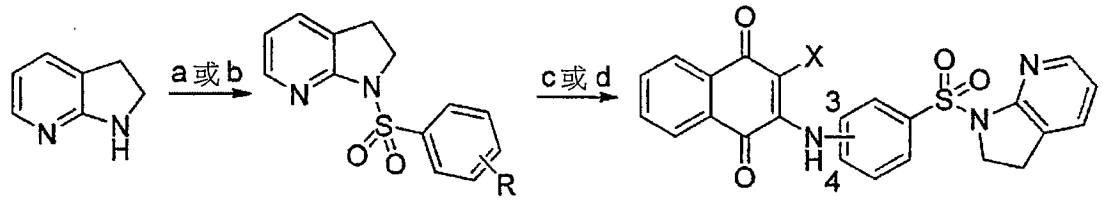
(b) NaH, 4-硝基苯磺醯氯, DMF, r.t.然後Fe粉末, NH_4Cl, IPA, H_2O, 回流，對於**120**

(c) Fe粉末, NH_4Cl, IPA, H_2O, 回流然後96, EtOH, 回流，對於**62**

(d) 96, EtOH, 回流，對於**63**

(e) 98, EtOh, 回流然後$Pd(PPh_3)_4$, 甲苯, EtOH, K_2CO_3(aq.), 異丙基硼酸，對於64

方案9



121

122 R= 4-NO_2
123 R= 3-NO_2

65 鍵 = 位置 4, X= Cl
66 鍵 = 位置 4, X= Br
67 鍵 = 位置 3, X= Cl

*試劑及條件

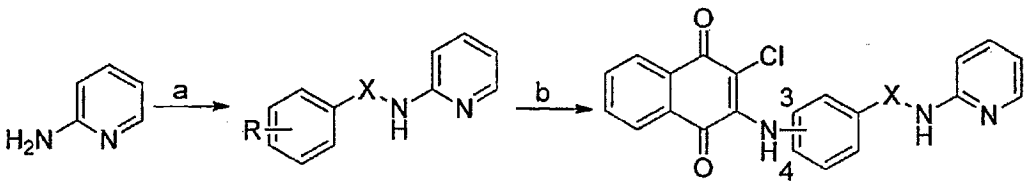
(a) NaH, 4-硝基苯磺醯氯, DMF, r.t，對於**122**

(b) 3-硝基苯亞磺醯氯, 吡啶, 50℃，對於**123**

(c) 10% Pd/C, H_2, MeOH, r.t.然後經取代之1,4-萘醌, EtOH, 回流，對於**65-66**

(d) Fe粉末, NH_4Cl, IPA/H_2O, 回流然後96, EtOH, 回流，對於67

方案10



102

124 R= 3-NO_2, X= CH
125 R= 4-NO_2, X= CH
126 X= 3-NO_2, X= SO_2

68 鍵 = 位置 3, X= CH
69 鍵 = 位置 4, X= CH
70 鍵 = 位置 3, X= SO_2

*試劑及條件

(a)經取代之苄基氯或磺醯氯，甲苯，回流

(b) Fe粉末, NH_4Cl, IPA/H_2O, 回流然後96, EtOH, 回流

本發明之醫藥組合物及治療方法

本發明之化合物及組合物可抑制PCTK1、ROCK2、CSNK1D、JNK1、JNK3、RIOK2及DYRK1B，表明本發明化合物係治療及/或預防腫瘤疾病、神經退化疾病、自體免疫及發炎性疾病及/或代謝失調之潛在靶標。

PCTK1屬蛋白激酶之絲胺酸/蘇胺酸家族之cdc2/cdkx子家族。Cdc2 p34對於脊椎動物細胞中G2至M之轉變而言係必需的。基因產物之潛在作用係控制神經突過度生長(*Graeser R*、*Gannon J*、*Poon RY*、*Dubois T*、*Aitken A*、*Hunt T. (2002) Regulation of the CDK-related protein kinase PCTAIRE-1 and its possible role in neurite outgrowth in Neuro-2A cells. J. Cell. Sci., 115: 3479-90*)。

ROCK2屬絲胺酸/蘇胺酸激酶之AGC (PKA/ PKG/PKC)家族。其藉由作用於細胞骨架主要參與調控細胞之形狀及移動。最近研究已顯示ROCK信號傳導在許多疾病(包括糖尿病、神經退化疾病(例如帕金森氏病(Parkinson's disease)及肌肉萎縮性脊髓側索硬化症)、肺高血壓及癌症)中起重要作用(*Tönges L, Frank T等人(2012) Inhibition of*

rho kinase enhances survival of dopaminergic neurons and attenuates axonal loss in a mouse model of Parkinson's disease.Brain, 135 (11): 3355-70 ; Lin Yao, Surabhi Chandra, Haroldo A. Toque, Anil Bhatta, Modesto Rojas, Ruth B. Caldwell, R. William Caldwell, (2013) Prevention of diabetes-induced arginase activation and vascular dysfunction by Rho kinase (ROCK) knockout.Cardiovascular Research, 97, 509-519 ; Ferrer, Isidre ; Mohan, Pooja ; Chen, Helen ; Castellsague, Joan ; Gómez-Baldó, Laia ; Carmona, Marga ; García, Nadia ; Aguilar, Helena ; Jiang, Jihong ; Skowron, Margaretha ; Nellist, Mark ; Ampuero, Israel ; Russi, Antonio ; Lázaro, Conxi ; Maxwell, Christopher A ; Pujana, Miguel Angel. (2014). Tubers from patients with tuberous sclerosis complex are characterized by changes in microtubule biology through ROCK2 signalling.The Journal of Pathology, 233(3): 247-57; 及 Kim-Ann Saal, Jan C. Koch, Lars Tatenhorst, Éva M. Szegő, Vinicius Toledo Ribas, Uwe Michel, Mathias Bähr, Lars Tönges, Paul Lingor. (2015) AAV.shRNA-mediated downregulation of ROCK2 attenuates degeneration of dopaminergic neurons in toxin-induced models of Parkinson's disease in vitro and in vivo. Neurobiology of Disease, (73):150-162)。

CSNK1D係調控多種細胞過程(包括DNA複製及修復)之必需絲胺酸/蘇胺酸-蛋白激酶。經編碼蛋白質亦可參與調控細胞凋亡、晝夜節律、微管動力學、染色體分離及p53介導之對生長之效應。最近研究亦已鑑別出在CK1 δ基因之突變與家族性偏頭痛及進階睡眠階段之間之關聯。亦已發現CK1δ磷酸化Tau且中斷其與微管之結合且可促成AD之退化及其他失智症(*Lee H, Chen R, Lee Y, Yoo S, Lee C. (2009) Essential roles of CKI and CKI in the mammalian circadian clock.PNAS,*

106 (50): 21359-64；及Biswas A, Mukherjee S, Das S, Shields D, Chow CW, Maitra U. (2011) Opposing action of casein kinase 1 and calcineurin in nucleo-cytoplasmic shuttling of mammalian translation initiation factor eIF6. Journal of Biological Chemistry, 286 (4): 3129-38)。

c-Jun N-末端激酶(JNK)屬促分裂原活化之蛋白激酶(MAPK)家族，且響應應力刺激(例如細胞介素、ROS、UV輻照、熱休克及滲透性休克)，且促成發炎反應。其亦在T細胞分化及細胞凋亡路徑中起作用。已發現JNK1藉由磷酸化及活化泛蛋白連接酶Itch來調控Jun蛋白質轉換。JNK1對於CD4輔助T (TH)細胞之正常活化及分化成為TH1及TH2效應細胞而言係必需的。JNK1/JNK2發現於所有細胞及組織中，而JNK3主要發現於腦中，但亦發現於心臟及睪丸中(*Lufen Chang, Hideaki Kamata, Giovanni Solinas, Jun-Li Luo, Shin Maeda, K. Venuprasad, Yun-Cai Liu, Michael Karin. (2006) The E3 Ubiquitin Ligase Itch Couples JNK Activation to TNFα-induced Cell Death by Inducing c-FLIPL Turnover.Cell, 124(3):601-13；Bode AM, Dong Z. (2007) The Functional Contrariety of JNK. Mol. Carcinog. 46 (8): 591-8；Eun Kyung Kim, Eui-Ju Choi. (2010) Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases. Biochimica et Biophysica Acta. 1802: 396-405*)。

RIOK2係絲胺酸/蘇胺酸-蛋白激酶且在核糖體生源說中起重要作用(*Liu T, Deng M, Li J, Tong X, Wei Q, Ye X. (2011) Phosphorylation of right open reading frame 2 (Rio2) protein kinase by polo-like kinase 1 regulates mitotic progression. J Biol Chem, 286(42):36352-60；及Read RD, Fenton TR, Gomez GG, Wykosky J, Vandenberg SR, Babic I, Iwanami A, Yang* H, *Cavenee WK, Mischel PS, Furnari FB, Thomas JB.*

(2013) A kinome-wide RNAi screen in Drosophila Glia reveals that the RIO kinases mediate cell proliferation and survival through TORC2-Akt signaling in glioblastoma. PLoS Genet, 9(2):e1003253)。

DYRK1B主要發現於肌肉及睪丸中且參與細胞核功能之調控。經編碼蛋白質參與細胞循環之調控。此基因之表現在腫瘤細胞中可能有所變化，且發現此基因之突變造成腹部肥胖症-代謝症候群3 (*Ali R. Keramati, M.D., Mohsen Fathzadeh, Ph.D., Gwang-Woong Go, Ph.D., Rajvir Singh, Ph.D., Murim Choi, Ph.D., Saeed Faramarzi, M.D., Shrikant Mane, Ph.D., Mohammad Kasaei, M.D., Kazem Sarajzadeh-Fard, M.D., John Hwa, M.D., Ph.D., Kenneth K. Kidd, Ph.D., Mohammad A. Babaee Bigi, M.D., Reza Malekzadeh, M.D., Adallat Hosseinian, M.D., Masoud Babaei, M.D., Richard P. Lifton, M.D., Ph.D.* 及 *Arya Mani, M.D. (2014) A Form of the Metabolic Syndrome Associated with Mutations in DYRK1B. N Engl J Med, 370:1909-1919*)。

因此，本發明化合物係治療及/或預防腫瘤疾病、神經退化疾病、發炎性疾病及/或代謝失調之潛在靶標。在一些實施例中，腫瘤疾病包括(但不限於)良性腫瘤及癌症。在一些實施例中，神經退化疾病包括(但不限於) ALS、帕金森氏病、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及杭丁頓氏症(Huntington's disease)。在一些實施例中，自體免疫及發炎性疾病包括(但不限於)胰島素依賴性糖尿病(IDDM)、糖尿病、多發性硬化、實驗自體免疫腦脊髓炎、急性彌漫性腦脊髓炎、關節炎、類風濕性關節炎、實驗自體免疫關節炎、重症肌無力、甲狀腺炎、橋本氏病(Hashimoto's disease)、原發性黏液水腫、甲狀腺毒症、惡性貧血、自體免疫萎縮性胃炎、艾迪生氏病(Addison's disease)、早熟絕經、男性不育、幼年糖尿病、古巴士德氏症候群(goodpasture's syndrome)、尋常天皰瘡、類天皰瘡、交感性眼炎、晶狀體源性眼色

素層炎、自體免疫溶血性貧血、特發性白血球減少症、原發性膽汁性肝硬化、活動性慢性肝炎Hb.sub.s-ve、隱源性硬化、潰瘍性結腸炎、薛格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、硬皮症、華格納氏肉芽腫(Wegener's granulomatosis)、多發性肌炎/皮肌炎、盤狀LE、全身性紅斑狼瘡、克隆氏病(chron's disease)、牛皮癬、關節黏連性脊椎炎、抗磷脂抗體症候群、再生不良性貧血、自體免疫肝炎、腹部疾病、格雷夫斯氏病(graves' disease)、格林-巴利症候群(guillain-barre syndrome，GBS)、特發性血小板減少紫斑症、斜視眼陣攣肌陣攣症候群(OMS)、視神經炎、沃德氏甲狀腺炎(ORd's thyroiditis)、天皰瘡、多發性關節炎、原發性膽汁性肝硬化、賴特爾氏症候群(Reiter's syndrome)、高安氏(Takayasu's)、顳動脈炎、溫抗體型自體免疫溶血性貧血、華格納氏肉芽腫、普禿(alopecia universalis)、白塞氏病(behcet's disease)、恰加斯氏病(chagas' disease)、慢性疲勞症候群、自主神經機能障礙、子宮內膜異位症、化膿性汗腺炎、間質性膀胱炎、神經性肌強直、類肉瘤病、硬皮症、潰瘍性結腸炎、白斑病、陰唇痛症、發炎皮膚疾病、過敏接觸性皮膚炎、幽門螺旋桿菌性胃炎(H. pylory gastritis)、慢性鼻發炎性疾病、動脈硬化及移植物抗宿主病。在一些實施例中，代謝失調包括(但不限於)糖尿病、高血壓、膽固醇、甘油三酯含量升高、空腹血糖異常及胰島素抗性。

本發明化合物係以有效治療特定病症之量存於組合物中，該特定病症包括癌症、帕金森氏病、阿茲海默氏病及杭丁頓氏症、再狹窄、發炎、類風濕性關節炎、發炎病症、由發炎引起之組織損傷、過度增殖疾病、嚴重或關節炎牛皮癬、肌肉消耗性疾病、慢性傳染病、異常免疫反應、涉及易損斑塊之病況、與缺血性病況相關之損傷及病毒感染及增殖。

本發明化合物可以不存在任何其他組份之化學原料之形式投與

哺乳動物。該化合物較佳地作為含有該化合物以及適宜醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物之一部分投與。此一載劑可選自醫藥上可接受之賦形劑、稀釋劑及輔助物。

本發明範圍內之醫藥組合物包括本發明化合物與醫藥上可接受之載劑組合之所有組合物。在較佳實施例中，該化合物係以有效達成其預期治療目的之量存於組合物中。儘管個別需求可能有所變化，但熟習此項技術者可確定每一化合物之有效量之最佳範圍。通常，可將化合物每天以約5 mg/kg哺乳動物體重至約100 mg/kg哺乳動物體重之劑量，或等效量之其醫藥上可接受之鹽、前藥或溶劑合物經口投與哺乳動物(例如人類)，以治療、預防或改善特定病症。投與哺乳動物之本發明化合物之有用經口劑量為約5 mg/kg哺乳動物體重至約100 mg/kg哺乳動物體重，或等效量之其醫藥上可接受之鹽、前藥或溶劑合物。對於肌內注射，劑量通常為經口劑量之約一半。

單位口服劑量可包含約5mg至約100 mg且較佳地約5mg至約100 mg化合物。單位劑量可(例如)作為一或多個錠劑或膠囊每天投與一或多次，每一錠劑或膠囊含有約0.01 mg至約50 mg化合物，或等效量之其醫藥上可接受之鹽、前藥或溶劑合物。

本發明化合物可與一或多種第二治療劑、特定而言適於治療及/或預防先前所提出病況及疾病之治療劑組合使用。

舉例而言，在癌症治療中，該第二治療劑可為有絲分裂抑制劑(例如紫杉烷(taxane) (較佳地太平洋紫杉醇(paclitaxel)或多西他賽(docetaxel))、長春花生物鹼(vinca alkaloid) (較佳地，長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)或長春瑞濱(vinorelbine))或滅必治(vepesid)；蒽環抗生素(例如多柔比星(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、泛艾黴素(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、戊柔比星(valrubicin)或米托蒽醌(mitoxantrone))；

核苷類似物(例如吉西他濱(gemcitabine))；EGFR抑制劑(例如吉非替尼(gefitinib)或厄洛替尼(erlotinib))；葉酸抗代謝物(例如甲氧苄啶(trimethoprim)、乙胺嘧啶(pyrimethamine)或培美曲塞(pemetrexed))；順鉑(cisplatin)或卡鉑(carboplatin)。該第二治療劑之實例包括(但不限於)他莫昔芬(tamoxifen)、紫杉醇(taxol)、長春鹼、依託泊苷(etoposide) (VP-16)、阿德力黴素(adriamycin)、5-氟尿嘧啶(5FU)、喜樹鹼(camptothecin)、放線菌素-D (actinomycin-D)、絲裂黴素C (mitomycin C)、考布他汀(combretastatin)、更特定而言多西他賽(剋癌易(taxotere))、順鉑(CDDP)、環磷醯胺、多柔比星、胺甲喋呤(methotrexate)、太平洋紫杉醇及長春新鹼及其衍生物及前藥。

其他有用之第二治療劑包括干擾DNA複製、有絲分裂、染色體分離及/或微管蛋白活性之化合物。該等化合物包括阿德力黴素(亦稱為多柔比星)、依託泊苷、維拉帕米(verapamil)、鬼臼毒素(podophyllotoxin)、考布他汀及諸如此類。亦可使用中斷多核苷酸前體之合成及保真度之藥劑。尤其可用已經歷廣泛測試且易於獲得之藥劑。因此，諸如5-氟尿嘧啶(5-FU)等藥劑為腫瘤組織優先使用，使得此藥劑尤其可用於靶向贅瘤細胞。

術語「血管生成」係指通常在組織或器官中生成新血管。在正常生理條件下，人類或動物僅在特定受限情形下經歷血管生成。不受控(持續及/或不受調控)之血管生成與各種疾病狀態相關，且在腫瘤發展及轉移期間發生。因此，亦可使用抗血管生成劑作為第二抗癌劑。其他第二抗癌劑包括(但不限於)烷基化劑，例如環磷醯胺、依地福新(edelfosine)、雌氮芥(estramustine)及美法侖(melphalan)；抗代謝物，例如氟尿嘧啶、胺甲喋呤、巯嘌呤、UFT、替加氟(tegafur)、尿嘧啶及阿糖胞苷；抗腫瘤博來黴素(anti-tumor Bleomycin)、道諾黴素、多柔比星及泛艾黴素；抗生素，例如絲裂黴素及米托蒽醌；拓樸異構

酶，例如喜樹鹼、伊立替康(irinotecan)、依託泊苷、托泊替康(topotecan)；紫杉烷多西他賽、太平洋紫杉醇、長春花生物鹼、長春鹼、長春新鹼、順鉑及奧曲肽(octreotide)。

亦可使用組織蛋白去乙醯酶抑制劑(HDAC抑制劑)作為第二治療劑。實例包括(但不限於)羥肟酸(或異羥肟酸)（例如曲古抑菌素A (trichostatin A))、環狀四肽(例如妥泊辛B (trapoxin B))及酯肽、苯甲醯胺、親電子酮及脂肪酸化合物(例如苯基丁酸鹽及丙戊酸)。

舉例而言，在發炎治療中，該第二治療劑包括(但不限於)皮質類固醇、潤滑劑、角質溶解劑、維生素D_3衍生物、PUVA及蒽酚、β_2-激動劑及皮質類固醇。

舉例而言，在自體免疫疾病治療中，該第二治療劑包括(但不限於)免疫抑制劑、NSAID、COX-2抑制劑、生物製劑、非類固醇鈣調神經磷酸酶抑制劑、類固醇消炎劑、5-胺基柳酸、DMARD、硫酸羥氯喹、發炎調節劑、干擾B細胞作用之藥劑及青黴胺(penicillamine)。

熟習此項技術者熟知醫藥上可接受之載劑及稀釋劑。對於調配為液體溶液之組合物而言，可接受之載劑及/或稀釋劑包括鹽水及無菌水，且可視情況包括抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及其他常用添加劑。亦可將組合物調配為丸劑、膠囊、粒劑或錠劑，其除本發明化合物外亦含有稀釋劑、分散劑及表面活性劑、黏合劑及潤滑劑。熟習此項技術者可另外以適當方式並根據所接受實踐來本發明化合物，該等接受實踐係(例如)揭示於Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro編輯, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1990中之彼等。

在一態樣中，本發明提供治療個體之與泛素化-蛋白酶體系統阻斷相關之疾病之方法，其包含向個體投與有效量之本發明化合物。該疾病包括(但不限於)癌症及如上文所論述之相關病況。因此，首先，本發明提供治療個體之癌症之方法，其包含向個體投與有效量之本發

明化合物。該方法包括以足以治療病況之量向個體投與本發明化合物。舉例而言，該癌症包括(但不限於)由以下各項組成之群：神經胚細胞瘤；肺癌；膽管癌；非小細胞肺癌；肝細胞癌；頭頸部鱗狀細胞癌；鱗狀細胞子宮頸癌；淋巴瘤；鼻咽癌；胃癌(gastric cancer)；結腸癌；子宮頸癌；膽囊癌；前列腺癌；乳癌；睪丸生殖細胞瘤；結腸直腸癌；神經膠質瘤；甲狀腺癌；基底細胞癌；胃腸基質癌；肝母細胞瘤；子宮內膜癌；卵巢癌；胰臟癌；腎細胞癌症、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、慢性白血病、肉瘤、直腸癌、喉癌、黑色素瘤、結腸癌、膀胱癌、肥胖細胞瘤、乳癌、乳腺癌、咽部鱗狀細胞癌、睪丸癌、胃腸癌症或胃癌(stomach cancer)及尿路上皮癌。

在另一態樣中，本發明提供治療發炎病症及自體免疫病症及如上文所論述之相關病況之方法。該等方法包括以足以治療病況之量向個體投與本發明化合物。較佳地，該病症係再狹窄、發炎、類風濕性關節炎、由發炎引起之組織損傷、過度增殖疾病、嚴重或關節炎牛皮癬、肌肉消耗性疾病、慢性傳染病、異常免疫反應、涉及易損斑塊之病況、與缺血性病況相關之損傷及病毒感染及增殖。

每天施用之通式(I)化合物之劑量範圍通常為5 mg/kg患者體重至100 mg/kg患者體重，較佳地5 mg/kg患者體重至100 mg/kg患者體重。每一劑量單位可便捷地含有5 mg至100 mg本發明化合物。

當然，實際治療有效量或治療劑量將取決於熟習此項技術者已知之因素，例如患者之年齡及體重、投與途徑及疾病嚴重度。在任一情形下，組合物將基於患者之獨特病況以容許遞送治療有效量之劑量及方式來投與。

對於經口投與而言，本發明之適宜醫藥組合物包括粉劑、粒劑、丸劑、錠劑、菱形錠、咀嚼劑、凝膠及膠囊以及液體、糖漿、懸浮液、酏劑及乳液。該等組合物亦可包括抗氧化劑、矯味劑、防腐

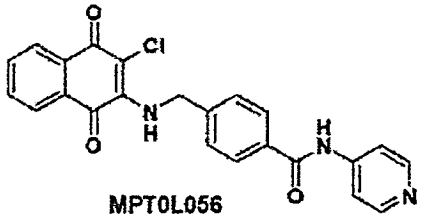
劑、懸浮劑、增稠劑及乳化劑、著色劑、矯味劑及其他醫藥上可接受之添加劑。用於經口投與之調配物可經調配為立即釋放或修飾釋放，其中修飾釋放包括延遲、持續、脈衝、控制、靶向及程式化釋放。

對於非經腸投與，經由靜脈內、動脈內、腹膜內、肌內、皮下或其他注射或輸注將本發明化合物直接投與至血流中、至肌肉中或至內部器官中。可以除本發明化合物以外可含有緩衝劑、抗氧化劑、抑菌劑、鹽、碳水化合物及通常用於該等溶液中之其他添加劑之水性注射溶液來製備非經腸調配物。非經腸投與可為立即釋放或修飾釋放(例如注射式或植入式儲庫)。

本發明化合物亦可經局部、經皮(內)或經皮投與皮膚或黏膜。典型調配物包括凝膠、水凝膠、洗劑、溶液、乳霜、軟膏劑、敷料、發泡體、皮膚貼劑、薄片、植入物及微乳液。亦可經由吸入或經鼻內投與例如利用乾粉劑、氣溶膠噴霧劑或作為滴劑投與本發明化合物。投與本發明化合物之其他途徑包括陰道內及直腸投與(藉助栓劑、子宮托或灌腸劑)及經眼及經耳投與。

生物學分析

ITCH自泛素化之阻斷



MPT0L056

使用本發明之MPT0L056測試ITCH自泛素化之阻斷。結果顯示本發明之MPT0L056可有效阻斷ITCH自泛素華(Lys依賴性) (參見圖1：活體外分析及圖2：活體內分析)。[活體外分析參考：Scialpi F、Malatesta M、Peschiaroli A、Rossi M、Melino G及Bernassola F. Itch self-polyubiquitylation occurs through lysine-63 linkages. Biochem Pharmacol. 2008年12月1日；76(11):1515-21。活體內分析參考：

Chang L、Kamata H、Solinas G、Luo JL、Maeda S、Venuprasad K、Liu YC及Karin M. The E3 ubiquitin ligase itch couples JNK activation to TNFalpha-induced cell death by inducing c-FLIP(L) turnover. Cell. 2006年2月10日；124(3):601-13]。

蛋白激酶分析(蛋白激酶組(Kinome)分析)。

使本發明化合物經受蛋白激酶分析。結果顯示MPT0L056與PCTK1、ROCK2、CSNK1D、JNK1、JNK3、RIOK2及DYRK1B之Kd值分別>10 μM、580 nM、2 μM、4.2 μM、430 nM、6.6 μM及1.4 μM，表明本發明化合物係治療及/或預防腫瘤疾病、神經退化疾病、自體免疫及發炎性疾病及/或代謝失調之潛在靶標。

使本發明之MPT0L056經受生長抑制分析。

將細胞接種於96孔塑膠板中並使其暴露於MPT0L056達48小時。使用3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎓溴化物分析來評價細胞存活率。生長抑制表示為藥物處理之細胞對DMSO處理之對照細胞中存活細胞之百分比。

細胞類型	GI_{50} (M)	細胞類型	GI_{50} (M)
正常細胞		黑色素瘤	
肝細胞	3.0×10^{-5}	SK-MEL-5	2.1×10^{-7}
HUVEC	1.6×10^{-5}	B細胞白血病	
NHDF	6.3×10^{-6}	REH	2.8×10^{-6}
胰臟癌		Ramos	8.9×10^{-7}
AsPC1	4.6×10^{-6}	T細胞淋巴瘤	
BxPC3	1.2×10^{-6}	H33HJ-JA1	1.8×10^{-6}
結腸直腸癌		肺癌	
HT-29	3.8×10^{-6}	A549	$>5 \times 10^{-6}$
HCT-116	4.3×10^{-6}	NCI-H460	2.9×10^{-6}
乳癌		PC-6	1.8×10^{-6}
MCF-7	9.0×10^{-7}	卵巢癌	

MDA-MB-231	2.9×10^{-6}	OVCAR4	1.4×10^{-6}
ZR-75	$>5 \times 10^{-6}$	OVCAR3	1.9×10^{-6}
頭頸癌		前列腺癌	
KB	4.0×10^{-6}	PC-3	2.5×10^{-6}
皮膚癌		腦癌	
A431	1.2×10^{-6}	U-87 MG	2.5×10^{-6}
胃癌		T98	5.7×10^{-6}
KATO III	2.4×10^{-6}	白血病	
肝癌		MOLT4	4.0×10^{-6}
Hep 3B	1.4×10^{-6}	HL-60	1.6×10^{-6}
HepG2	3.6×10^{-6}	K562	1.7×10^{-6}
腎癌			
A-498	3.5×10^{-6}		
ACHN	2.7×10^{-6}		

使本發明化合物經受生長抑制分析。

化合物	**HL-60**	**HCT-116**	**MDA-MB-231**	**Hep3B**
	IC_{50} (μM) 平均值 ± S.E.	**GI_{50} (μM) 平均值 ± S.E.**		
MPT0L018	10至30	10至30	10至30	10至30
MPT0L055	10至30	10至30	10至30	10至30
MPT0L076	7.27 ± 2.98	5.52 ± 0.66	9.19 ± 0.4	8.77 ± 0.9
MPT0L082	10至30	10至30	10至30	10至30
MPT0L083	10至30	10至30	10至30	10至30
MPT0L085	8.53 ± 0.55	10至30	10至30	10至30
MPT0L086	10至30	10至30	8.88 ± 1.04	10至30
MPT0L093	10至30	10至30	10至30	10至30
MPT0L094	10至30	10至30	10至30	10至30
MPT0L097	10至30	10至30	10至30	10至30
MPT0L098	7.06 ± 0.73	10至30	10至30	10至30
MPT0L099	10至30	10至30	10至30	10至30

MPT0L100	10至30	10至30	10至30	10至30
MPT0L103	5.42 ± 0.70	6.12 ± 1.17	10至30	10至30
MPT0L108	8.09 ± 0.57	6.82 ± 0.35	10至30	10至30
MPT0L109	6.43 ± 2.44	10至30	10至30	10至30
MPT0L110	7.93 ± 1.14	10至30	10至30	10至30
MPT0L111	2.23 ± 0.27	10至30	10至30	10至30
MPT0L112	2.68 ± 0.03	10至30	8.12 ± 1.32	10至30
MPT0L113	8.92 ± 0.39	10至30	10至30	10至30
MPT0L114	10至30	10至30	10至30	10至30
MPT0L116	4.06 ± 1.82	10至30	10至30	10至30
MPT0L118	7.39 ± 3.49	10至30	10至30	10至30
MPT0L119	10至30	10至30	10至30	10至30
MPT0L120	7.31 ± 1.94	10至30	10至30	10至30
MPT0L121	2.68 ± 0.17	10至30	10至30	10至30

在雌性裸鼠中對MPT0L056抵抗人類RPMI8226多發性骨髓瘤之評估

將MPT0L056經口(1.0%羧甲基纖維素(CMC)及0.5%吐溫80(Tween80))給予已植入PRMI8226多發性骨髓瘤細胞系(1.0×10^7個細胞於懸浮液中)之8週齡雌性裸鼠。第1天之平均腫瘤大小為約85 mm^3；當對照組中之平均腫瘤體積達到400 mm^3時研究結束。腫瘤大小(mm^3)計算為：

$$\text{腫瘤體積} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

其中w=腫瘤之寬度(mm)且l= 腫瘤之長度(mm)。可基於1mg等於1 mm^3腫瘤體積之假設來估計腫瘤重量。研究設計係如下(文本表1)來繪示。

文本表1. 研究設計

群組	n	治療方案		
		藥劑	mg/kg	時間表
1	6	1.0%CMC+0.5%吐溫80	-	QDx至42
2	6	SAHA	100	QDx至42
3	6	MPT0L056	50	QDx至42
4	6	MPT0L056	25	QDx至42

根據表1中之方案實施TMU-RPMI8226-e0001研究。42天研究利用五組具有經確立人類PRMI8226多發性骨髓瘤且在D1具有約85 mm^3之平均體積之小鼠(n= 6)。每一治療組之腫瘤生長曲線及動物體重變化分別顯示於圖1及圖2中。圖1顯示MPT0L056，其係每天一次以50 mg/kg及25 mg/kg以p.o.方式進行投與並保持42天。基於司徒登氏*t*測試(Student's *t*-test)分析，MPT0L05650 mg/kg ($P<0.001$)及25 mg/kg ($P<0.001$)產生顯著抗腫瘤活性。六隻小鼠中之兩隻顯示在兩個劑量組中完全消退(CR)(圖3)。另外，陽性對照SAHA亦顯示抗腫瘤活性($P<0.001$)且六隻小鼠中之一隻顯示在每天一次100 mg/kg下完全消退。(圖3)。然而，所有經測試劑量下之體重皆未發生顯著變化(圖4)。MPT0L056顯示在人類RPMI8226多發性骨髓瘤異種移植物模型中具有顯著抗腫瘤活性，而無顯著體重損失。

在雌性裸鼠中對MPT0L056抵抗人類MDA-MB-231乳癌之評估

將MPT0L056經口(1.0%羧甲基纖維素(CMC)及0.5%吐溫80(Tween80))給予已植入人類MDA-MB-231乳房細胞系(1.0×10^7個細胞於懸浮液中)之8週齡雌性裸鼠。第1天之平均腫瘤大小為約250 mm^3；當對照組中之平均腫瘤體積達到2,000 mm^3時研究結束。腫瘤大小(mm^3)計算為：

$$\text{腫瘤體積} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

其中w=腫瘤之寬度(mm)且l= 腫瘤之長度(mm)。可基於1mg等於1mm^{3}腫瘤體積之假設來估計腫瘤重量。研究設計係如下(文本表2)來繪示。

文本表2.研究設計

群組	n	治療方案		
		藥劑	mg/kg	時間表
1	7	1.0%CMC+0.5%吐溫80	-	QDx至10
2	7	硼替佐米(Bortezomib)	1	QWK至結束
3	7	MPT0L056	100	QDx至10
4	8	MPT0L056	50	QDx至10
5	7	MPT0L056	25	QDx至10

根據表2中之方案實施TMU-MDA-MB-231-e0002研究。此研究利用五組具有經確立人類MDA-MB-231乳腺癌且在D1具有約250 mm^{3}之平均體積之小鼠(n= 7隻至8隻)。每一治療組之腫瘤生長曲線及動物體重變化分別顯示於圖5及圖6中。圖5顯示MPT0L056，其係每天一次以100 mg/kg、50 mg/kg及25 mg/kg以p.o.方式進行投與並保持10天。基於司徒登氏t測試分析，MPT0L056 100 mg/kg (P< 0.01)及50 mg/kg (P< 0.01)產生顯著抗腫瘤活性。然而，MPT0L056在25 mg/kg下並未顯著表現腫瘤生長延遲(圖5)。另外，參考組硼替佐米並未顯示抗腫瘤活性(P> 0.05) (圖5)。然而，在所有經測試劑量下體重皆未發生顯著變化(圖6)。

在雌性裸鼠中對MPT0L056抵抗人類A2780卵巢癌之評估

將MPT0L056經口(1.0%羧甲基纖維素(CMC)及0.5%吐溫80(Tween80))給予已植入人類A2780細胞系(1.0×10^{7}個細胞於懸浮液中)之8週齡雌性裸鼠。第1天之平均腫瘤大小為約150 mm^3；當對照組中之平均腫瘤體積達到4,000 mm^{3}時研究結束。腫瘤大小(mm^3)計算為：

$$\text{腫瘤體積} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

其中w=腫瘤之寬度(mm)且l= 腫瘤之長度(mm)。可基於1mg等於1mm^{3}腫瘤體積之假設來估計腫瘤重量。研究設計係如下(文本表3)來繪示。

文本表3.研究設計

群組	n	治療方案		
		藥劑	mg/kg	時間表
1	6	1.0%CMC+0.5%吐溫80	-	QD至結束
2	5	順鉑	5	QWK至結束
3	6	硼替佐米	1	QWK至結束
4	6	MPT0L056	100	QD至結束
5	6	MPT0L056	200	QD至結束

根據表3中之方案實施TMU-A2780-e0001研究。此研究利用五組具有經確立人類2780卵巢腺癌且在D1具有約150 mm^{3}之平均體積之小鼠(n= 5隻至6隻)。每一治療組之腫瘤生長曲線及動物體重變化分別顯示於圖7及圖8中。圖7顯示MPT0L056，其係每天一次以100 mg/kg及200 mg/kg以p.o.方式進行投與直至結束。基於司徒登氏t測試分析，MPT0L056 200 mg/kg (P< 0.01)產生顯著抗腫瘤活性，但50 mg/kg (P> 0.05)未產生顯著抗腫瘤活性。另外，參考組硼替佐米(P< 0.05)及陽性對照順鉑(P< 0.01)顯示抗腫瘤活性(圖7)。然而，在所有經測試劑量下體重皆未發生顯著變化(圖8)。

在裸鼠中對單獨MPT0L056及其與HDAC抑制劑MPT0E028之組合抵抗人類HCT116結腸直腸腺癌之評估

使用MPT0L056評估抵抗HCT116人類結腸直腸腺癌之活性。將MPT0L056以50 mg/kg及100 mg/kg經口(於D5W中之1.0%羧甲基纖維素(CMC)及0.5%吐溫80 (Tween80))給予已植入HCT116結腸直腸癌細

胞系(1.0×10^7個細胞於懸浮液中)之8週齡雌性裸鼠。第1天之平均腫瘤大小為約160 mm^3；當經約59天在對照組中之平均腫瘤體積達到1,000 mm^3時研究結束。腫瘤大小(mm^3)計算為：

$$\text{腫瘤體積} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

其中w = 腫瘤之寬度(mm)且l =腫瘤之長度(mm)。可基於1 mg等於1 mm^3腫瘤體積之假設來估計腫瘤重量。然而，MPT0E028係在1.0% CMC及0.5%吐溫80中經口(p.o.)投與且係以每日25 mg/kg之劑量給予直至時間表結束。另外，硼替佐米係在D5W中以靜脈內(i.v.)方式投與且係以每週1 mg/kg之劑量給予直至排定方案結束。研究設計係係如下(文本表4)來繪示。

文本表4.研究設計

針對TMU-HCT116-e0001研究之方案設計

群組	n	治療方案1				治療方案2			
		藥劑	mg/kg	途徑	時間表	藥劑	mg/kg	途徑	時間表
1	8	對照		po	qd至終點				
2	7	MPT0E028	25	po	qd至終點				
3	8	硼替佐米	1	iv	qwk至終點				
4	8	MPT0L056	100	po	qd至終點				
5	8	MPT0L056	50	po	qd至終點				
6	8	硼替佐米	1	iv	qwk至終點	MPT0E028	25	po	qd至終點
7	8	MPT0L056	100	po	qd至終點	MPT0E028	25	po	qd至終點
8	8	MPT0L056	50	po	qd至終點	MPT0E028	25	po	qd至終點

當腫瘤達到1,000 mm^3之預定終點大小時，對每一隻動物實施安樂死。藉由以下等式計算每一隻小鼠之終點時間(TTE)：

$$TTE = \frac{\log_{10}(\text{終點體積}) - b}{m}$$

其中TTE係以天數表示，終點體積係以mm^3表示，b係截距，且m係藉由log轉變之腫瘤生長數據集之線性回歸獲得之直線之斜率。數據集包括超過研究終點體積之第一觀察值及在即將到達終點體積之前之3個連續觀察值。經計算TTE通常小於針對腫瘤大小對動物實施安樂死之日期。在研究結束時對未達到終點之動物實施安樂死，且將TTE值賦以等於最後日期(59天)。將分類為死於治療相關性(TR)原因或非治療相關性轉移(NTRm)原因之動物賦以等於死亡日期之TTE值。將分類為死於非治療相關性(NTR)原因之動物排除在TTE計算之外。

根據腫瘤生長延遲(TGD)測定治療效能，該腫瘤生長延遲定義為治療組相比於對照組之中值TTE之增加：

$$TGD = T - C,$$

係以天數或以對照組之中值TTE之百分比表示：

$$TGD\% = \frac{T-C}{C} \times 100$$

其中：

T =治療組之中值TTE，

C =對照組1之中值TTE。

亦根據最後一天在研究中剩餘之動物之腫瘤體積且根據消退反應之數量來測定治療效能。MTV(n)係定義為在D59剩餘的n數量隻動物之中值腫瘤體積，該等動物之腫瘤尚未到達終點體積。

治療可使得動物之腫瘤部分地消退(PR)或完全消退(CR)。PR指示對於研究過程期間之三個連續量測值而言腫瘤體積為其D1體積之50%或更少，且對於該三個量測值中之一或多者而言等於或大於50

mm^3。CR指示對於研究過程期間之三個連續量測值而言腫瘤體積小於50 mm^3。另外在研究結束時將具有CR之動物分類為無腫瘤存活者(TFS)。

在前五天每日對動物進行稱重，然後每週兩次稱重直至完成研究。通常針對任何藥物相關性不利副作用之明顯體徵檢驗小鼠。癌症藥物之MTD之可接受毒性定義為在測試期間群組平均BW損失為20%或更少，且在10隻動物中TR死亡不超過一個。若在給藥時段期間或在最後劑量之10天內根據臨床體徵及/或驗屍或根據未知原因證明具有治療副作用，則將死亡分類為TR。若證明死亡與治療副作用不相關，則將死亡分類為NTR。若驗屍指示其可能因侵入及/或轉移由腫瘤播散引起，則將死亡分類為NTRm。

使用對數秩測試來測定兩個群組之TTE值間之差異之統計顯著性，任何NTR死亡除外。利用Windows之Prism 3.03 (GraphPad)實施統計及圖形分析。在P = 0.05下執行雙尾統計分析。卡普蘭-邁耶圖(Kaplan-Meier plot)顯示研究中剩餘動物之百分比對時間。卡普蘭-邁耶圖使用與對數秩測試相同之數據集。腫瘤生長曲線顯示群組中值腫瘤體積在log尺度上隨時間變化。當動物由於腫瘤大小或TR死亡退出研究時，針對該動物報告之最終腫瘤體積包括在內且該數據用於計算隨後時間點時之中值。因此，曲線顯示之最後中值腫瘤體積顯示可能與MTV不同，該MTV係在最後一天在研究中剩餘之小鼠之中值腫瘤體積(不包括所有具有已到達終點之腫瘤者)。若群組中發生一例以上TR死亡，則在第二例TR死亡前之最後量測之時間截斷腫瘤生長曲線。當群組中超過50%之可評價動物中之腫瘤已生長至終點體積時，亦截斷腫瘤生長曲線。

該59天研究利用具有在D1之平均體積為約160 mm^3之經確立HCT116人類結腸直腸腺癌細胞之八組小鼠(n= 7隻至8隻)。表5概述治

療反應及統計結果。來自對數秩分析之完全統計分析數據顯示於表6中。每一治療組之個別腫瘤生長曲線及個別動物體重變化分別顯示於圖9及圖10中。圖11在散佈圖中顯示每一治療組中個別小鼠之TTE值。每一組之中值腫瘤生長及卡普蘭-邁耶曲線分別包括在圖12之上部及下部面板中。

在對照小鼠中人類HCT116結腸直腸腺癌之生長

第1組小鼠接受媒劑且用作所有治療組之對照。對照小鼠中之所有腫瘤皆生長至1,000mm^3終點體積(圖9)。第1組小鼠之中值TTE為22.7天(表6)。

人類HCT116結腸直腸腺癌對MPT0E028之反應

每天一次以25 mg/kg p.o.投與MPT0E028(第2組)至結束產生40.5天之中值TTE，此對應於17.8天之T-C及78之TGD%。基於對數秩分析，MPT0E028產生顯著抗腫瘤活性(P= 0.0197，對數秩測試，表5及6)。在研究結束時三隻小鼠之中值腫瘤體積(MTV)為454 mm^3。此研究中存在兩隻PR小鼠及兩隻CR小鼠。然而，在該研究期間有一隻小鼠顯示無腫瘤存活者(TFS)。

人類HCT116結腸直腸腺癌對硼替佐米之反應

每週一次以1.0 mg/kg i.v.投與硼替佐米(第3組)至結束產生38.9天之中值TTE，此對應於16.2天之T-C及71之TGD%。基於對數秩分析，硼替佐米產生顯著抗腫瘤活性(P= 0.0389，對數秩測試，表5及6)。在研究結束時一隻小鼠之中值腫瘤體積(MTV)為683 mm^3。在此研究中存在一隻PR小鼠及兩隻CR小鼠。

人類HCT116結腸直腸腺癌對MPT0L056之反應

每天一次以100 mg/kg及50 mg/kg p.o.投與MPT0L056(第4組及第5組)至終點分別產生48.5天及30.0天之中值TTE，對於100 mg/kg及50 mg/kg治療組(第4組及第5組)對應於25.8天及7.3天之T-C及114及32之

TGD%。基於對數秩分析，在100 mg/kg下而非50 mg/kg (P= 0.2087)下之MPT0L056產生顯著抗腫瘤活性(P= 0.0033，對數秩測試，表3及4)。在研究結束時中值腫瘤體積(MTV)對於100 mg/kg治療組中之三隻小鼠為160 mm^3且對於50 mg/kg治療組中之一隻小鼠為975 mm^3。在100 mg/kg治療組中存在四隻PR小鼠及一隻CR小鼠，且在50 mg/kg治療組中存在一隻PR小鼠及兩隻CR小鼠。然而，在100 mg/kg治療研究期間有一隻小鼠顯示無腫瘤存活者(TFS)。

人類HCT116結腸直腸腺癌對硼替佐米與MPT0E028之組合之反應

每週一次以1.0 mg/kg i.v.投與硼替佐米(第6組)至終點與每天一次以25 g/kg p.o.投與MPT0E028至終點組合，分別產生38.4天之中值TTE，此對應於15.7天之T-C及69之TGD%。基於對數秩分析，1.0 mg/kg下之硼替佐米與MPT0E028組合並未產生顯著協同之抗腫瘤活性效應(表5及6)。在研究結束時一隻小鼠之中值腫瘤體積(MTV)為0 mm^3。此研究中存在一隻PR小鼠及一隻CR小鼠。然而，在該研究期間亦有一隻小鼠顯示無腫瘤存活者(TFS)。

人類HCT116結腸直腸腺癌對MPT0L056與MPT0E028之組合之反應

每天一次以100及50 mg/kg p.o.投與MPT0L056(第7組及第8組)至終點與每天一次以25 mg/kg p.o.投與MPT0E028至終點組合，分別產生34.0天及45.3天之中值TTE，對於100 mg/kg及50 mg/kg治療組(第7組及第8組)對應於11.3天及22.6天之T-C及50及100之TGD%。基於對數秩分析，50 mg/kg (P= 0.0096)下而非100 mg/kg (P= 0.4348)之MPT0L056與MPT0E028組合產生顯著協同之抗腫瘤活性效應(表5及6)。然而，在50 mg/kg治療組中存在一隻PR小鼠及三隻CR小鼠。

表5

TMU-HCT116-e0001研究之治療反應概述

群組	n	治療方案1				治療方案2				中值TTE	T-C	TGD%	第59天之MTV(n)	PR之數量	CR之數量	LTTFS之數量	對數秩顯著性	最大BW損失%，日期	TR之數量	NTR之數量
		藥劑	mg/kg	途徑	時間表	藥劑	mg/kg	途徑	時間表											
1	8	對照		po	qd至終點					22.7	---	---	---(0)	0	0	0		-2.3%；第6天	0	0
2	7	MPT0E028	25	po	qd至終點					40.5	17.8	78%	454(3)	2	2	1	*	-7.7%；第5天	0	0
3	8	硼替佐米	1	iv	qwk至終點					38.9	16.2	71%	683(1)	1	2	0	*	-13.0%；第6天	0	0
4	8	MPT0L056	100	po	qd至終點					48.5	25.8	114%	160(3)	4	1	1	**	-2.3%；第6天	0	0
5	8	MPT0L056	50	po	qd至終點					30.0	7.3	32%	975(1)	1	2	0	ns	-3.8%；第5天	0	2
6	8	硼替佐米	1	iv	qwk至終點	MPT0E028	25	po	qd至終點	38.4	15.7	69%	0(1)	1	1	1	ns	-6.6%；第3天	0	4
7	8	MPT0L056	100	po	qd至終點	MPT0E028	25	po	qd至終點	34.0	11.3	50%	---(0)	0	0	0	ns	-8.4%；第5天	0	0
8	8	MPT0L056	50	po	qd至終點	MPT0E028	25	po	qd至終點	45.3	22.6	100%	---(0)	1	3	0	**	-9.5%；第3天	0	3

研究終點 ≒ 1000 mm^3，進展中之天數= 59

n =群組中並非死於意外或未知原因或實施安樂死用於取樣之動物之數量

TTE =終點時間；T-C =在治療組對對照組之中值TTE (天數)之間之差異；TGD% = [(T-C)/C] × 100

MTV (n) =在TGD分析當天該數量之動物之中值腫瘤體積(mm^3) (不包括腫瘤體積在終點之動物)

PR = 部分消退；CR = 完全消退；TFS = 無腫瘤存活者

統計顯著性 = 對數秩測試：ne = 不可評估, ns = 不顯著, * = $P<0.05$；** = $P<0.01$；*** = $P<0.001$, 與第1組相比

平均BW底點 = 最低群組平均體重，作為自第1天之變化%；---指示未觀察到平均體重發生變化

TR = 治療相關性死亡；NTR = 非治療相關性死亡

表6

比較群組	對照 po;qd至終點	對照 po;qd至終點	對照 po;qd至終點	對照 po;qd至終點	對照 po;qd至終點	對照 po;qd至終點	對照 po;qd至終點
	第1組對第2組	第1組對第3組	第1組對第4組	第1組對第5組	第1組對第6組	第1組對第7組	第1組對第8組
	MPT0E028 po;qd至終點 25 mg/kg	硼替佐米 iv;qwk至終點 1 mg/kg	MPT0L056 po;qd至終點 100 mg/kg	MPT0L056 po;qd至終點 50 mg/kg	硼替佐米 iv;qwk至終點 MPT0E028 po;qd至終點 1/25 mg/kg	MPT0L056 po;qd至終點 MPT0E028 po;qd至終點 100/25 mg/kg	MPT0L056 po;qd至終點 MPT0E028 po;qd至終點 50/25 mg/kg
對數秩測試							
卡方(Chi square)	5.441	4.227	8.631	1.58	3.124	0.6099	6.699
df	1	1	1	1	1	1	1
P值	0.0197	0.0398	0.0033	0.2087	0.0772	0.4348	0.0096
P值概述	*	*	**	ns	ns	ns	**
存活曲線是否顯著不同	是	是	是	否	否	否	是
中值存活							
A行	22.7	22.7	22.7	22.7	22.7	22.7	22.7
B行	40.5	38.95	48.55	29.95	38.4	33.95	45.3
比率	0.5605	0.5828	0.4676	0.7579	0.5911	0.6686	0.5011
比率之95% CI	0.2594至 0.8616	0.2202至 0.9454	0.1404至 0.7947	0.4308至 1.085	0.3259至 0.8564	0.2933至 1.044	0.1740至 0.8282
危險比							
比率	3.677	2.625	4.155	1.959	2.906	1.43	3.433
比率之95% CI	1.259至 14.22	1.059至 10.95	1.925至 26.60	0.6636至 6.532	0.8830至 11.10	0.5217至 4.538	1.523至 20.98

在鼠類RAW264.7巨噬細胞中MPT0L056對IL-6產生之效應

細胞培養. RAW264.7小鼠巨噬細胞係購自Bioresource Collection and Research Center (Hsinchu, Taiwan)且將該等細胞在37℃下在5% CO_2/95%空氣中分別在90%漢姆氏F-12(Ham's F-12)或達爾伯克氏改良伊戈爾培養基(Dulbecco's modified Eagle medium)(均含有10%熱去活化之胎牛血清(FBS) (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA)及1%青黴素/鏈黴素(Biological Industries, Israel))中培養。

IL-6測定.為測定MPT0L056對自LPS刺激之細胞產生細胞介素IL-

6之效應，平鋪RAW 264.7細胞(1 × 10^6)並將其在MPT0L056存在或不存在下預處理1 h，且然後在37℃下利用LPS (25 ng/mL)刺激24 h。收集上清液並藉由ELISA套組量測細胞介素IL-6之濃度。結果顯示於圖13中。圖13顯示在鼠類RAW264.7巨噬細胞中MPT0L056抑制IL-6產生(IC50值為1.21 μM)。

MPT0L056對人類RAFLS (類風濕性關節炎纖維母細胞樣滑膜細胞)細胞中之IL-6產生之效應

細胞培養.使來自Cell Application Inc. (San Diego, CA, USA)之人類類風濕性關節炎纖維母細胞樣滑膜細胞(RAFLS)在來自同一供應商之滑膜細胞生長培養基中生長。

IL-6測定.利用各個濃度之MPT0L056將RA-FLS (2.5×10^4)處理24 h，然後收集培養基並使用商業ELISA套組分析IL-6。結果顯示於圖14中。如圖14中所顯示，在人類類風濕性關節炎纖維母細胞樣滑膜細胞中MPT0L056抑制IL-6產生(IC50值為7.26 μM)。

在佐劑誘導之關節炎(AIA)模型中MPT0L056抑制關節炎之發生

活體內佐劑誘導之關節炎(AIA)模型.自國家實驗室動物中心(National Laboratory Animal Center) (Taipei, Taiwan)獲得五週齡雄性路易斯大鼠(Lewis rat)。藉由將熱殺死之乳酪分枝桿菌(*Mycobacterium butyricum*)(Difco)以3 mg/mL懸浮於礦物油中來製備完全弗氏佐劑(Complete Freund's adjuvant，CFA)。藉由在第0天將100 μL CFA乳液真皮內注射至右後爪之基部誘導CFA誘導之關節炎。自第2天至第21天藉由胃管灌食法給予MPT0L056 (25 mg/kg, po, qd)、硼替佐米(1 mg/kg, ip, qwk)、陽性對照吲哚美辛(indomethacin) (1 mg/kg, po, qwk)或媒劑。在第0天、第2天、第6天、第9天、第13天、第17天及第21天，對動物實施稱重且使用數位器官充滿度量測器(Diagnostic & Research Instruments Co. Ltd, Taipei, Taiwan)量測兩個

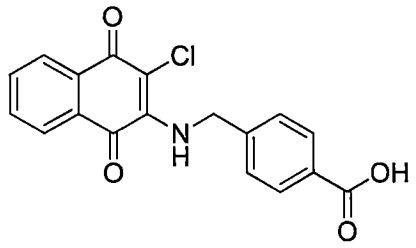
後爪體積。在第21天，由生物醫藥國家研究計劃之核心設施中心(Core Facilities Center of the National Research Program for Biopharmaceuticals)使用活體內微CT掃描儀(Skyscan 1176, Bruker Corp., Kontich, Belgium)以18 μm解析度及180°掃描以及0.8o/影像之旋轉步長、300 msec積分時間、70 keV光子能量及350 μA電流實施爪之微電腦斷層攝影(微CT)。結果顯示於圖15及16中。如圖15中所顯示，在佐劑誘導之關節炎中MPT0L056抑制關節炎之發生。圖16顯示MPT0L056顯著減輕爪腫脹。

在AIA模型中利用MPT0L056處理來預防骨礦物質密度(BMD)及骨礦物質含量(BMC)損失

在所界定之距跗骨12 mm至跟骨末端範圍內之骨區域中實施體積骨礦物質密度(BMD)及骨體積(BV)之量化。藉由BV及BMD之產物闡述骨礦物質含量(BMC)。結果顯示於圖17中。圖17顯示利用MPT0L056處理可預防骨礦物質密度 (BMD)及骨礦物質含量(BMC)損失。

實例

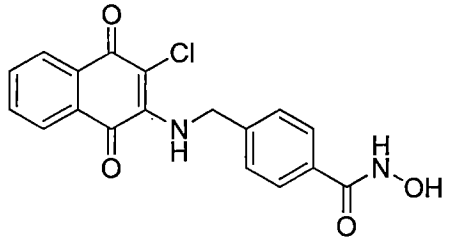
實例1 4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)苯甲酸(97)



將2,3-二氯-1,4-萘醌(0.49 g, 2.18 mmol)、4-胺基甲基苯甲酸(0.30g, 1.98mmol)及TEA (1ml)之混合物溶解於EtOH (10ml)中並攪拌並回流過夜。藉由抽吸過濾來過濾殘餘物，以得到紅色產物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到紅色固體狀**97** (0.36g, 53.20%)。^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 5.01 (d, *J*= 7.0 Hz, 2H), 7.39 (d, *J*= 8.5

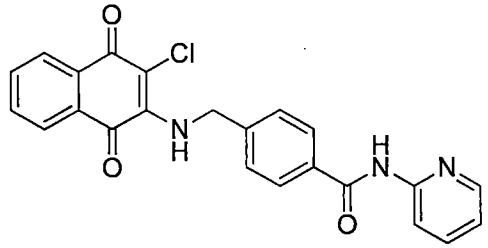
Hz, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.88 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 7.96 (d, *J*= 7.5 Hz, 2H), 8.05 (t, *J*= 6.5 Hz, 1H)。

實例2 4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺(1)



將**97** (0.36 g, 1.05 mmol)、EDC.HCl (0.30 g, 1.58 mmol)、HOBt (0.17 g, 1.26 mmol)、NMM (0.28 ml, 2.52 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加鄰-(四氫-2H-吡喃-2-基)羥基胺(0.15 g, 1.26 mmol)，並將混合物攪拌過夜。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 2:1, Rf = 0.45)上之急驟管柱純化殘餘物，以獲得油狀產物。然後將油狀產物溶解於MeOH (3 ml)中並在室溫下添加10% TFA (aq.)(3 ml)並將混合物攪拌過夜。將H_2O添加至反應中以產生沈澱物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到紅色固體狀**1** (0.24 g, 98.93 %)。^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 4.98 (s, 2H), 7.35 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 7.68 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.96 (m, 2H), 8.03 (s, 1H)。

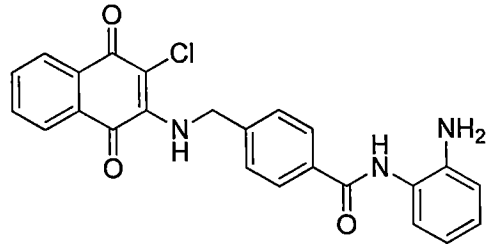
實例3 4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺(2)



將**97** (0.25 g, 0.73 mmol)、EDC.HCl (0.21 g, 1.10 mmol)、HOBt (0.12 g, 0.88 mmol)、NMM (0.19 ml, 1.75 mmol)及DMF (2.0 ml)之混

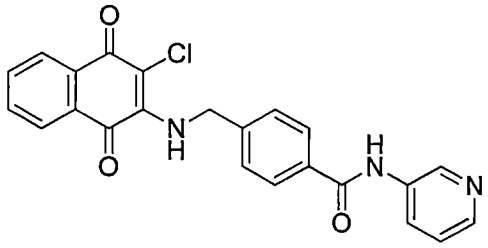
合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加2-胺基吡啶(0.08 g, 0.88 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由在矽膠(二氯甲烷: 甲醇 = 30:1, Rf = 0.50)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到紅色固體狀**2** (0.04 g, 13.11 %)。^{1}H-NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 5.15 (d, *J*= 6.6 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 7.49 (d, *J*= ^{8}.4 Hz, 2H), 7.67 (m, $_1$H), 7.77 (m, 2H), 7.97 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 8.08 (m, 1*H*), 8.18 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.40 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 8.59 (br, 1H)。

實例4 N-(2-胺基苯基)-4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)苯甲醯胺(3)



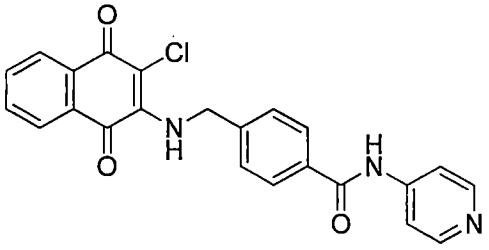
將**97** (0.25 g, 0.73 mmol)、EDC.HCl (0.21 g, 1.10 mmol)、HOBt (0.12 g, 0.88 mmol)、NMM (0.19 ml, 1.75 mmol)及DMF (2.0 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加鄰-苯二胺(0.08 g, 0.88 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由在矽膠(二氯甲烷: 甲醇 = 30:1, Rf = 0.50)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到紅色固體狀**3** (0.06 g, 19.03 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 4.86 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.57 (t, *J*= 7.8 Hz, 1H), 6.75 (d, *J*= 6.6 Hz, 1H), 6.95 (t, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*= 6.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*= 7.8 Hz, 2H), 7.74 (t, *J*= 7.2 Hz, 1H), 7.82 (t, *J*= 7.2 Hz, 1H), 7.95 (m, 4H), 8.10 (br, 1H), 9.59 (s, 1H)。

實例5 4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)-N-(吡啶-3-基)苯甲醯胺(4)



將**97** (0.10 g, 0.29 mmol)、HBTU (0.11 g, 0.29 mmol)、DIPEA (0.06 ml, 0.35 mmol)及DMF (1.0 ml)之混合物攪拌一會兒，然後向其中添加3-胺基吡啶(0.03 g, 0.35 mmol)。將反應物在室溫下攪拌16 h。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到**4** (0.08 g, 66.02 %)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6):δ 5.03 (d, *J*= 7.2 Hz, 2H), 7.37 (q, *J*= 4.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 7.74-7.82 (m, 2H), 7.91 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 7.95-7.98 (m, 2H), 8.13-8.17 (m, 2H), 8.27-8.29 (m, 1H), 10.42 (s, 1H)。

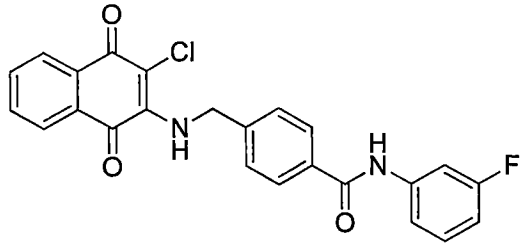
實例6 4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)-N-(吡啶-3-基)苯甲醯胺(5)



將**97** (0.10 g, 0.29 mmol)、HBTU (0.11 g, 0.29 mmol)、DIPEA (0.06 ml, 0.35 mmol)及DMF (1.0 ml)之混合物攪拌一會兒，然後向其中添加4-胺基吡啶(0.03 g, 0.35 mmol)。將反應物在室溫下攪拌16 h。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到**5** (0.08g, 66.02%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 5.03 (d, *J*= 7.2 Hz, 2H), 7.37 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.73-7.76 (m, 3H), 7.79-7.84 (m, 1H), 7.90 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.95-7.98 (m, 2H), 8.08-8.13 (m, 1H), 8.43-8.45 (m, 2H), 10.53 (s, 1H)。

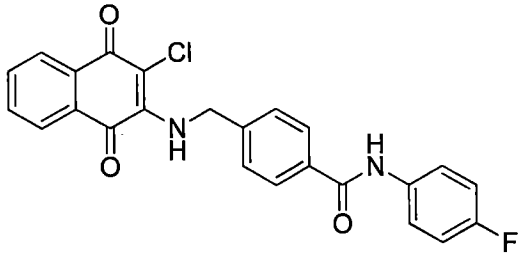
實例7 4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)-N-(3-氟苯

基)苯甲醯胺(9)



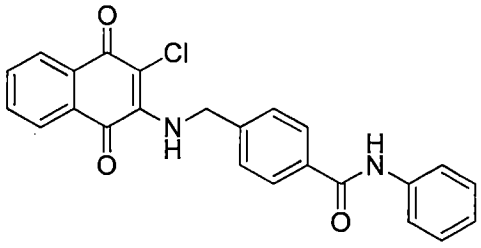
將**97** (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加3-氟苯胺(0.13 g, 1.32 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:2, Rf = 0.30)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到紅色固體狀**9** (0.04g, 10.45%)。^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 5.03 (s, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.45 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.88 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.97 (m, 2H), 8.11 (br, 1H), 10.37 (s, 1H)。

實例8 4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)-N-(4-氟苯基)苯甲醯胺(10)



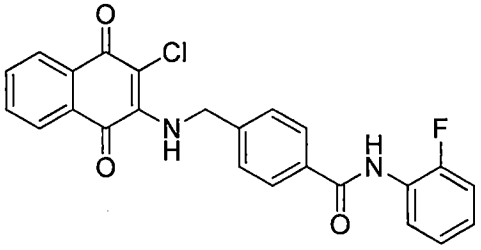
將**97** (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加4-氟苯胺(0.13g, 1.32mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:2, Rf = 0.35)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到紅色固體狀**10** (0.02 g, 5.23 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 5.02 (s, 2H), 7.16 (t, *J*= 9.0 Hz, 2H), 7.43 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 7.75 (m, 3H), 7.82 (m, 1H), 7.88 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.97 (m, 2H), 8.08 (br, 1H), 10.24 (s, 1H)。

實例9 4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)-N-苯基苯甲醯胺(11)



將**97** (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加苯胺(0.12 g, 1.32 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由抽吸過濾來過濾殘餘物，以得到紅色產物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到紅色固體狀**11** (0.28 g, 76.33 %)。^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 5.02 (s, 2H), 7.07 (t, *J*= 7.5 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*= 7.5 Hz, 2H), 7.44 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.75 (m, 3H), 7.83 (m, 1H), 7.88 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.97 (m, 2H), 8.10 (br, 1H), 10.18 (s, 1H)。

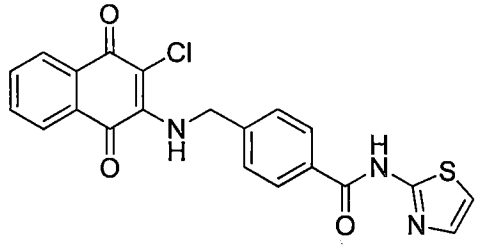
實例10 4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)-N-(2-氟苯基)苯甲醯胺(12)



將**97** (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加2-氟苯胺(0.13 g, 1.32 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:2, Rf = 0.25)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到紅色固體狀**12** (0.02 g, 5.23 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 5.03 (s, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.44 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 7.56 (t, *J*= 7.5 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.91 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H),

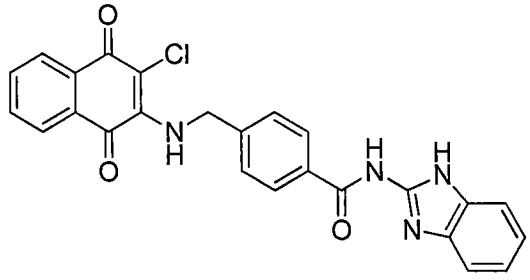
7.97 (m, 2H), 8.10 (br, 1H), 10.05(s, 1H)。

實例11　4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)-N-(噻唑-2-基)苯甲醯胺(13)



將**97** (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加2-胺基噻唑(0.13 g, 1.32 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由抽吸過濾來過濾殘餘物，以得到紅色產物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到紅色固體狀**13** (0.15 g, 40.21 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 5.03 (d, *J*= 7.2 Hz, 2H), 7.26 (d, *J*= 3.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, *J*= 3.6 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.04 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 8.10 (t, *J*= 7.5 Hz, 1H), 12.55 (s, 1H)。

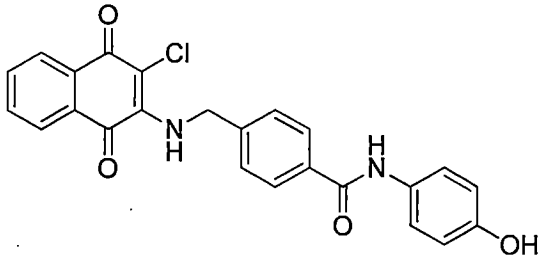
實例12　N-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)苯甲醯胺(14)



將**97** (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加2-胺基苯并咪唑(0.18 g, 1.32 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由抽吸過濾來過濾殘餘物，以得到紅色產物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到紅色固體狀**14** (0.27 g, 67.16 %)。^{1}H-NMR

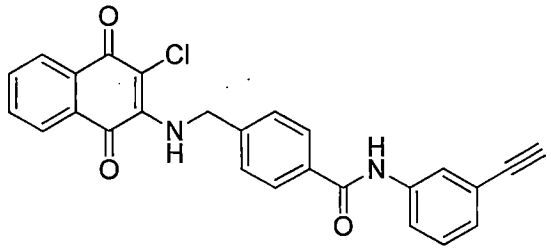
(300 MHz, DMSO-d_6): δ 5.03 (d, *J*= 6.9 Hz, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.43 (d, *J*= 9.0 Hz, 4H), 7.74 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.96 (d, *J*= 5.7 Hz, 2H), 8.07 (d, *J*= 8.4 Hz, 3H), 12.22 (s, 1H)。

實例13　4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)-N-(4-羥基苯基)苯甲醯胺(15)



將**97** (0.15 g, 0.44 mmol)、HBTU (0.25 g, 0.66 mmol)、DIPEA (0.11 ml, 0.66 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加4-胺基酚 (0.07 g, 0.66 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:2, Rf = 0.30)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到**15** (0.02 g, 10.50 %) as a brown solid。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 5.01 (d, *J*= 6.3 Hz, 2H), 6.70 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, *J*= 8.7 Hz, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.85 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.98 (m, 2H), 8.09 (br, 1H), 9.25 (br, 1H), 9.95 (s, 1H)。

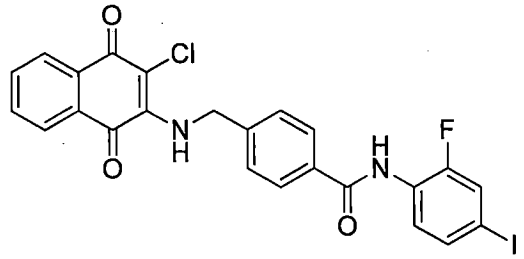
實例14　4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)-N-(3-乙炔基苯基)苯甲醯胺(16)



將**97** (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後向其中添加3-乙炔基苯胺(0.15 g, 1.32 mmol)在室溫下並將混合物攪拌過

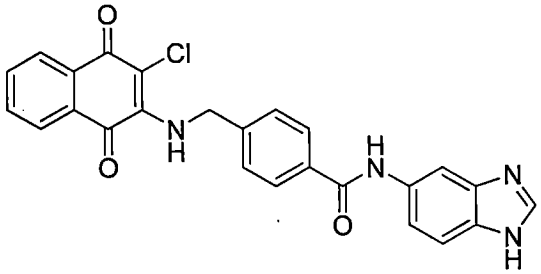
夜。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:4, Rf = 0.25)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到紅色固體狀**16** (0.12 g, 30.93 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 4.17 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 7.18 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 7.34 (t, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.87 (m, 8H), 8.11 (br, 1H), 10.27 (s, 1H)。

實例15　4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)-N-(2-氟-4-碘苯基)苯甲醯胺(17)



將**97** (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加2-氟-4-碘苯胺(0.31 g, 1.32 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:2, Rf = 0.45)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到紅色固體狀**17** (0.02 g, 4.05 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.03 (d, *J*= 6.9 Hz, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.56 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.90 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.96 (m, 2H), 8.10 (m, 1H), 10.09 (s, 1H)。

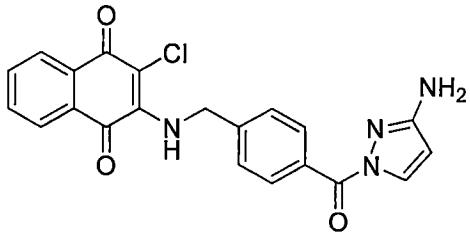
實例16　N-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)苯甲醯胺(18)



將**97** (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA

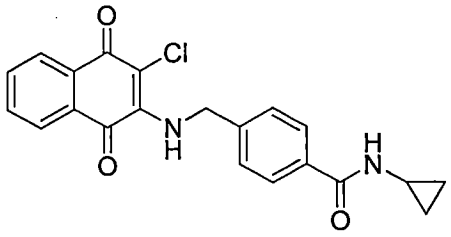
(0.23 ml, 1.32 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加5-胺基苯并咪唑(0.18 g, 1.32 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由抽吸過濾來過濾殘餘物，以得到紅色產物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到紅色固體狀**18** (0.26 g, 64.67 %)。^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 5.03 (d, *J*= 7.2 Hz, 2H), 7.43-7.48 (m, 3H), 7.54 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.91 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.96-7.99 (m, 2H), 8.09-8.15 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 10.20 (s, 1H)。

實例17　2-(4-(3-胺基-1H-吡唑-1-羰基)苄基胺基)-3-氯萘-1,4-二酮(19)



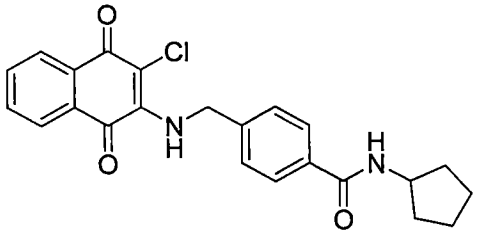
將**97** (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加3-胺基吡唑(0.11 g, 1.32 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由抽吸過濾來過濾殘餘物，以得到紅色產物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到紅色固體狀**19** (0.17 g, 47.49 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 5.03 (s, 2H), 5.64 (s, 2H), 5.99 (d, *J*= 3.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.79-7.85 (m, 1H), 7.92-7.98 (m, 4H), 8.11 (s, 1H), 8.15 (d, *J*= 3.0 Hz, 1H)。

實例18　4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-環丙基苯甲醯胺(20)



將**97** (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加環丙胺(0.09 ml, 1.32 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由抽吸過濾來過濾殘餘物，以得到紅色產物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到紅色固體狀**20** (0.12 g, 35.81 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.52-0.55 (m, 2H), 0.63-0.69 (m, 2H), 2.77-2.83 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 7.34 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.72-7.75 (m, 3H), 7.82 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.36 (d, J= 4.2 Hz, 1H)。

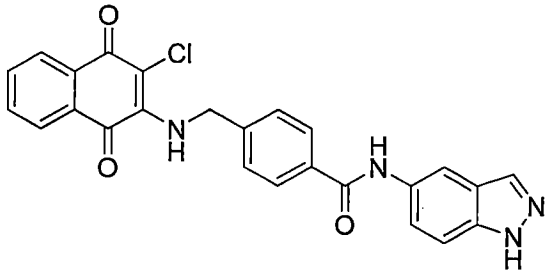
實例19　4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-環戊基苯甲醯胺(21)



將**97** (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加環戊基胺(0.13 ml, 1.32 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由抽吸過濾來過濾殘餘物，以得到紅色產物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到紅色固體狀**21** (0.25 g, 69.48 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.50-1.56 (m, 4H), 1.66 (br, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 4.15-4.22 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 7.35 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.71-7.84 (m, 4H), 7.96 (d, J= 7.8, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.19 (d, J= 7.2 Hz, 1H)。

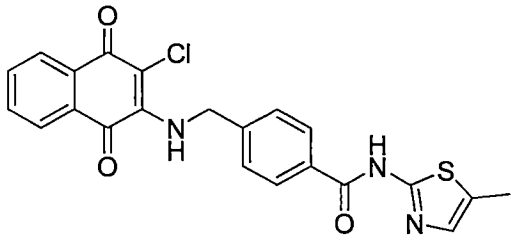
實例20　4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(1H-

吲唑-5-基)苯甲醯胺(22)



將**97** (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加5-胺基苯并吲唑(0.18 g, 1.32 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由抽吸過濾來過濾殘餘物，以得到紅色產物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到紅色固體狀**22** (0.20 g, 49.74 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 5.04 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.43-7.51 (m, 3H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.90-7.99 (m, 4H), 8.03 (s, 1H), 8.13 (t, *J*= 7.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 12.99 (s, 1H)。

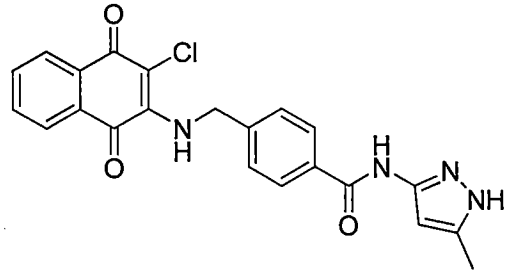
實例21　4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲醯胺(23)



將**97** (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加2-胺基-5-甲基噻唑(0.15 g, 1.32 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由抽吸過濾來過濾殘餘物，以得到紅色產物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到紅色固體狀**23** (0.38 g, 98.61 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.36 (s, 3H), 5.03 (d, *J*= 7.2 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.45 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 7.72-7.78 (m, 1H), 7.80-7.85 (m,

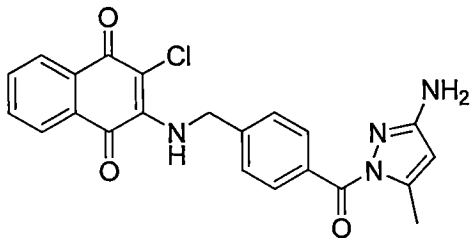
1H), 7.50-7.99 (m, 2H), 8.03 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 8.10 (t, *J*= 8.1 Hz, 1H), 12.21 (br, 1H)。

實例22　4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(5-甲基-3H-吡唑-3-基)苯甲醯胺(24)



將**97** (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加3-胺基-5-甲基吡唑(0.13 g, 1.32 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:9, Rf = 0.20)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到紅色固體狀**24** (0.05 g, 13.50 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.14 (d, *J*= 6.3 Hz, 2H), 5.34 (s, 1H), 5.60 (br, 2H), 6.29 (br, 1H), 7.44 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H), 8.07 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 8.17 (d, *J*= 6.3 Hz, 1H)。

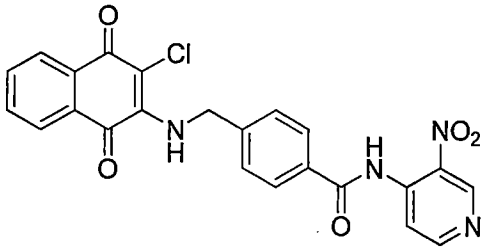
實例23　2-(4-(3-胺基-5-甲基-1H-吡唑-1-羰基)苄基胺基)-3-氯萘-1,4-二酮(25)



將**97** (0.30g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加3-胺基-5-甲基吡唑(0.13 g, 1.32 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:4, Rf = 0.25)上之急驟管柱

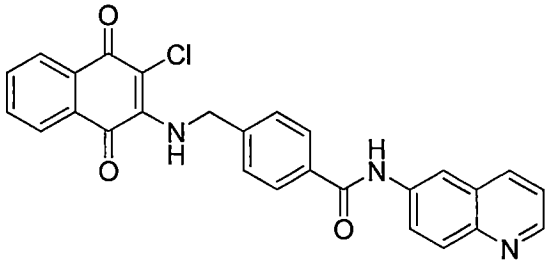
純化殘餘物，以得到紅色固體狀**25** (0.04 g, 10.80 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.49 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 5.78 (s, 1H), 7.38 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.73-7.86 (m, 4H), 7.98 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H)。

實例24　4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(3-硝基吡啶-4-基)苯甲醯胺(26)



將**97** (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加4-胺基-3-硝基吡啶(0.18 g, 1.32 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:2, Rf = 0.25)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到紅色固體狀**26** (0.06 g, 14.73 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 5.05 (d, *J*= 6.9 Hz, 2H), 7.52 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.72-7.78 (m, 1H), 7.80-7.86 (m, 1H), 7.92 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.96-8.00 (m, 4H), 8.13 (t, *J*= 6.9 Hz, 1H), 8.76 (d, *J*= 5.7 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 11.07 (s, 1H)。

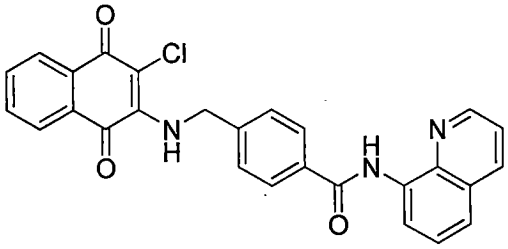
實例26　4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(喹啉-6-基)苯甲醯胺(28)



將**97** (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室

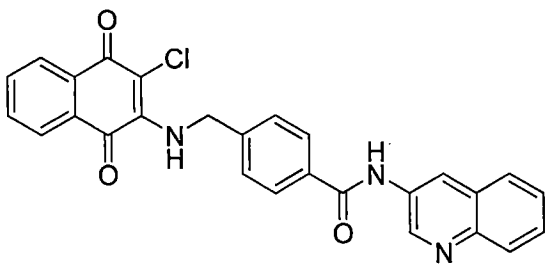
溫下向其中添加6-胺基喹啉(0.19 g, 1.32 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:2, Rf = 0.20)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到紅色固體狀**28** (0.11 g, 26.72 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 5.04 (s, 2H), 7.46-7.49 (m, 3H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.94-8.00 (m, 6H), 8.12 (br, 1H), 8.30 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.78-8.80 (m, 1H), 10.52 (s, 1H)。

實例27　4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(喹啉-8-基)苯甲醯胺(29)



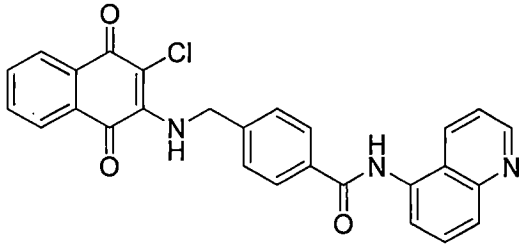
將**97** (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加8-胺基喹啉(0.19 g, 1.32 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由抽吸過濾來過濾殘餘物，以得到紅色產物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到紅色固體狀**29** (0.15 g, 36.43 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 5.07 (d, *J*= 6.9 Hz, 2H), 7.55 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.62-7.69 (m, 2H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.81-7.84 (m, 1H), 7.86-8.02 (m, 4H), 8.14 (t, *J*= 6.6 Hz, 1H), 8.44-8.47 (m, 1H), 8.70-8.73 (m, 1H), 8.94-8.95 (m, 1H), 10.62 (s, 1H)。

實例28　4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(喹啉-3-基)苯甲醯胺(30)



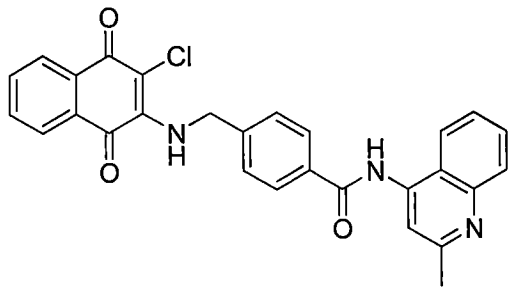
將**97** (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加3-胺基喹啉(0.19 g, 1.32 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:2, Rf = 0.43)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到紅色固體狀**30** (0.10 g, 24.29 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 5.05 (s, 2H), 7.49 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.72-7.85 (m, 2H), 7.93-7.99 (m, 6H), 8.11 (br, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.66 (br, 1H)。

實例29　4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(喹啉-5-基)苯甲醯胺(31)



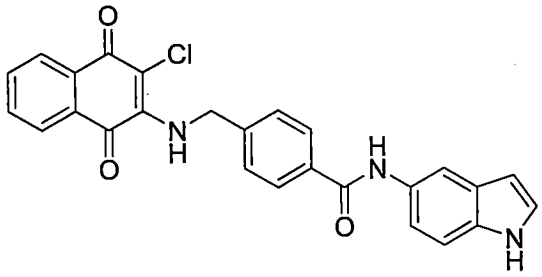
將**97** (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加5-胺基喹啉(0.13 g, 1.32 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:2, Rf = 0.20)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到紅色固體狀**31** (0.10 g, 24.29 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 5.06 (s, 2H), 7.47-7.53 (m, 3H), 7.68 (d, *J*= 6.9 Hz, 1H), 7.73-7.83 (m, 3H), 7.92-8.05 (m, 5H), 8.14 (s, 1H), 8.37 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.48 (s, 1H)。

實例30　4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(2-甲基喹啉-4-基)苯甲醯胺(32)



將**97** (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加2-胺基噻唑(0.13 g, 1.32 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:1, Rf = 0.13)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到紅色固體狀**32** (0.22 g, 51.87 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.65 (s, 3H), 5.07 (d, *J*= 6.9 Hz, 2H), 7.49-7.52 (m, 3H), 7.70-7.76 (m, 2H), 7.78-7.86 (m, 2H), 7.91-7.80 (m, 3H), 8.03 (d, *J*= 8.4 Hz, *2*H), 8.13-8.18 (m, 2H), 10.54 (s, 1H)。

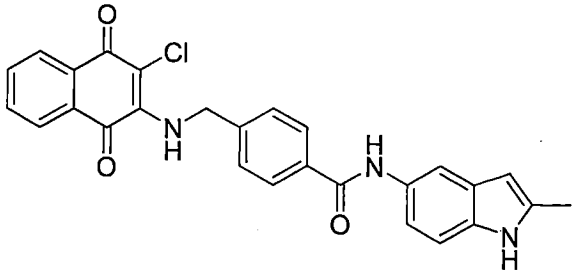
實例31　4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(1H-吲哚-5-基)苯甲醯胺(33)



將**97** (0.26 g, 0.76 mmol)、HBTU (0.43 g, 1.13 mmol)、DIPEA (0.20 ml, 1.13 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加5-胺基吲哚(0.15 g, 1.13 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 2:3, Rf = 0.35)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到紅色固體狀**33** (0.03 g, 8.66 %)。^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 5.04 (d, *J*= 6.6 Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 7.30-7.38 (m, 3H), 7.44 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.81-7.86 (m, 1H), 7.91 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.96-8.00 (m, 3H), 8.11 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 11.01 (s,

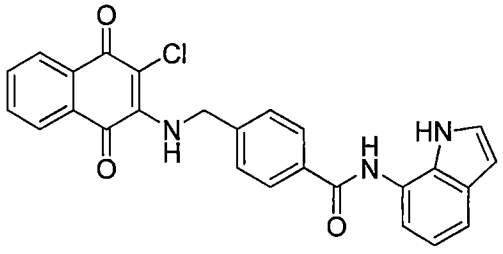
1H)。

實例32　4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(2-甲基-1H-吲哚-5-基)苯甲醯胺(34)



將**97** (0.26 g, 0.76 mmol)、HBTU (0.43 g, 1.13 mmol)、DIPEA (0.20 ml, 1.13 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加5-胺基2-甲基吲哚(0.17 g, 1.13 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:1, Rf = 0.13)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到紅色固體狀**34** (0.08 g, 22.40 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.36 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 7.18-7.28 (m, 2H), 7.43 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.73-7.86 (m, 3H), 7.90 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 7.95-8.00 (m, 2H), 8.11 (br, 1H), 9.96 (s, 1H), 10.82 (s, 1H)。

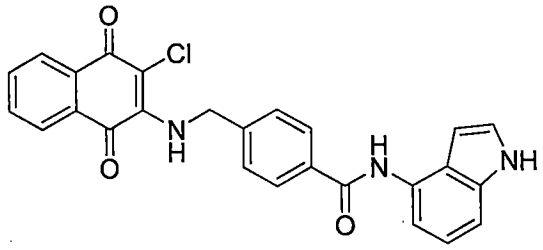
實例33　4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(1H-吲哚-5-基)苯甲醯胺(35)



將**97** (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加7-胺基吲哚(0.17 g, 1.32 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:1, Rf = 0.13)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到紅色固體狀**35** (0.02 g, 4.99 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 5.04 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.97 (t, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.30-

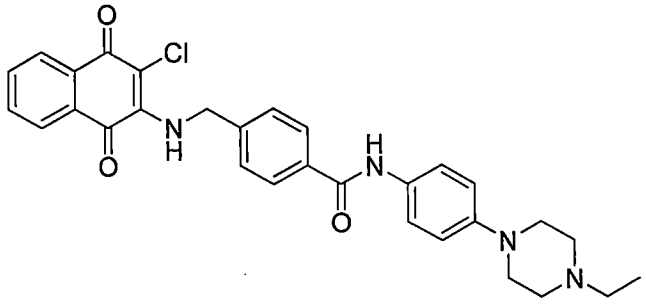
7.33 (m, 2H), 7.39 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 7.72-7.78 (m, 1H), 7.80-7.86 (m, 1H), 7.86-7.99 (m, 4H), 8.12 (br, 1H), 10.05 (s, 1H), 10.86 (s, 1H)。

實例34　4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(1H-吲哚-4-基)苯甲醯胺(36)



將**97** (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol)及DMF (2.5ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加4-胺基吲哚(0.17 g, 1.32 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:1, Rf = 0.45)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到紅色固體狀**36** (0.30 g, 74.78 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 5.04 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.04 (t, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 7.27 (t, *J*= 3.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*= 7.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.93-7.99 (m, 4H), 8.11 (br, 1H), 9.99 (s, 1H), 11.10 (s, 1H)。

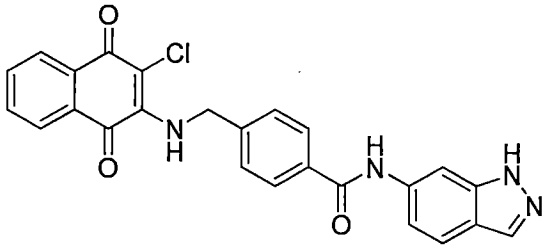
實例35　4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(4-(4-乙基六氫吡嗪-1-基)苯基)苯甲醯胺(37)



將**97** (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室

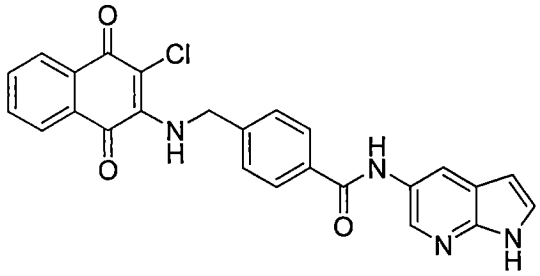
溫下向其中添加4-(4-乙基六氫吡嗪-1-基)苯胺(0.27 g, 1.32 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由抽吸過濾來過濾殘餘物，以得到紅色產物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到紅色固體狀**37** (0.40 g, 85.92 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.01 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H), 2.34 (q, *J*= 7.2 Hz, 2H), 3.07 (br, 4H), 5.01 (s, 2H), 6.89 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 7.74 (t, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.77-7.88 (m, 3H), 7.95-7.98 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 9.98 (s, 1H)。

實例36　4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(1H-吲唑-6-基)苯甲醯胺(38)



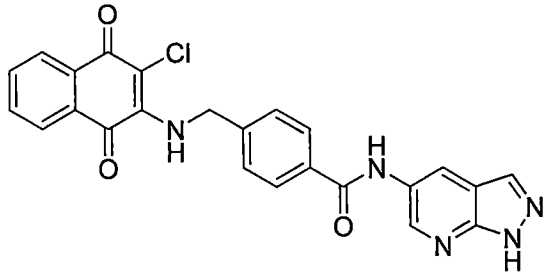
將**97** (0.30 g, 0.88mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加6-胺基吲唑(0.18 g, 1.32 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由抽吸過濾來過濾殘餘物，以得到紅色產物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到紅色固體狀**38** (0.13 g, 37.94 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 5.05 (s, 2H), 7.36 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 7.68 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H), 7.75 (t, *J*= 6.9 Hz, 1H), 7.83 (t, *J*= 6.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.97-7.98 (m, 3H), 8.12 (br, 1H), 8.24 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 12.94 (s, 1H)。

實例37　4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺(39)



將**97** (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加5-胺基7-氮雜吲哚(0.18 g, 1.32 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由抽吸過濾來過濾殘餘物，以得到紅色產物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到紅色固體狀**39** (0.31 g, 77.10 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 5.05 (d, *J*= 7.2 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 7.45-7.47 (m, 3H), 7.76 (t, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.84 (t, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.93-8.00 (m, 4H), 8.12 (br, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 11.57 (s, 1H)。

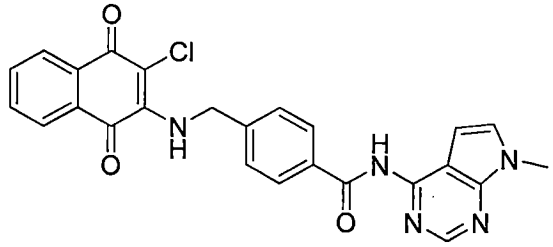
實例38　4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺(40)



將**97** (0.28 g, 0.82 mmol)、HBTU (0.47 g, 1.23 mmol)、DIPEA (0.21 ml, 1.23 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加5-胺基7-氮雜吲唑(0.12 g, 0.90 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 2:1, Rf = 0.18)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到紅色固體狀**40** (0.09 g, 23.97 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 5.05 (s, 2H), 7.48 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.81-7.86 (m, 1H), 7.94-8.00 (m, 4H), 8.14 (s, 2H), 8.60 (d, *J*= 2.4

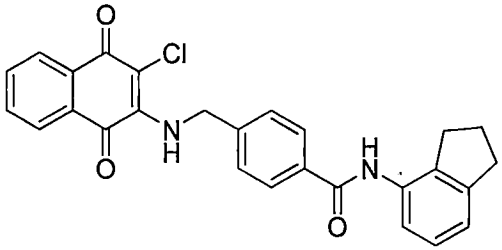
Hz, 1H), 8.73 (d, *J*= 2.1 Hz, 1H), 10.44 (s, 1H), 13.59 (br, 1H)。

實例39　4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺(41)



將**97** (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加6-胺基-1-甲基-7-去氮嘌呤 (0.20 g, 1.32 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 2:1, Rf = 0.45)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到紅色固體狀**41** (0.07 g, 16.86 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.81 (s, 3H), 5.05 (d, *J*= 7.2 Hz, 2H), 6.61 (d, *J*= 3.6 Hz, 1H), 7.44-7.47 (m, 3H), 7.72-7.78 (m, 1H), 7.81-7.86 (m, 1H), 7.95-8.04 (m, 4H), 8.12 (t, *J*= 7.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 11.00 (s, 1H)。

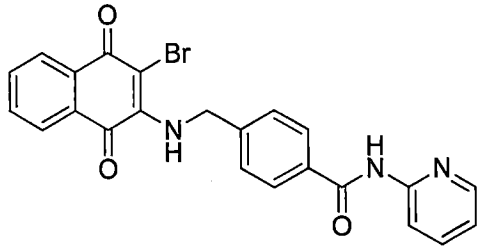
實例40　4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(2,3-二氫-1H-茚-4-基)苯甲醯胺(42)



將**97** (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.13 ml, 1.32 mmol)及DMF (2.5 ml)之混合物攪拌一會兒，然後在室溫下向其中添加4-胺基茚烷(0.24 ml, 1.32 mmol)並將混合物攪拌過夜。藉由抽吸過濾來過濾殘餘物，以得到紅色產物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到紅色固體狀**42** (0.33 g, 82.07 %)。^{1}H-NMR

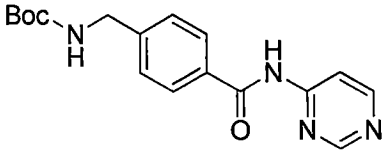
(300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.89-1.98 (m, 2H), 2.81 (t, *J*= 7.5 Hz, 2H), 2.88 (t, *J*= 7.5 Hz, 2H), 5.02 (d, *J*= 7.2 Hz, 2H), 7.05-7.13 (m, 2H), 7.22 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.79-7.85 (m, 1H), 7.89 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.95-7.98 (m, 2H), 8.10 (t, *J*= 7.5 Hz, 1H), 9.82 (s, 1H)。

實例48　4-(((3-溴-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺(6)



攪拌2,3-二溴-1,4-萘醌(0.31 g, 0.97 mmol)、4-(胺基甲基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺(0.20 g, 0.88 mmol)及EtOH (10 ml)之混合物並使其回流過夜。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:2, Rf = 0.20)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到紅色固體狀**6** (0.13 g, 31.95 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 5.05 (d, *J*= 7.2 Hz, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.41 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 7.73 (t, *J*= 7.5 Hz, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.97 (m, 5H), 8.15 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 8.36 (d, *J*= 4.8 Hz, 1H), 10.69 (s, 1H)。

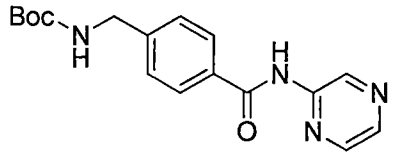
實例49　4-(嘧啶-4-基胺甲醯基)苄基胺基甲酸第三丁基酯(100)



在0℃下將4-(胺基甲基)苯甲酸(5.0 g, 32.95 mmol)緩慢添加至於H_2O (62.5 ml)及THF (25 ml)中之相應氫氧化鈉(1.45 g, 36.25毫莫耳)及二碳酸二-第三丁基酯(7.95 g, 36.25 mmol)中。使反應混合物升溫至室溫，並再繼續攪拌18 h。蒸發溶液以得到殘餘物。向殘餘物中添加DMF (0.36 mL)、吡啶(18 mL)、草醯氯(6.24 ml)及甲苯(144 ml)並將

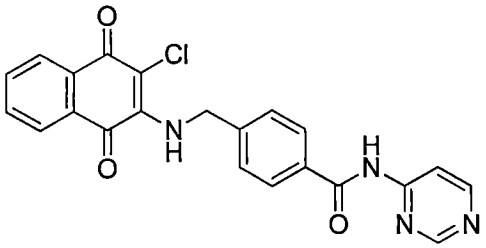
混合物在rt下攪拌6 hr。過濾溶液，用甲苯洗滌，並蒸發濾液以得到殘餘物。向殘餘物中添加吡啶(112 mL)，並添加4-胺基嘧啶(3.74 g, 39.4 mmol)並將混合物在室溫下攪拌16 hr。蒸發溶液以得到殘餘物，藉由在矽膠(EtOAc :正己烷= 2 : 3)上之急驟管柱對其進行純化，以得到100 (3.03g, 28.00%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ1.48 (s, 3H), 4.41 (d, *J*= 6.0 Hz, 2H), 5.02 (brs, 1H), 7.45 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.91 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 8.33-8.36 (m, 1H), 8.69 (d, *J*= 5.7 Hz, 1H), 8.72 (brs, 1H), 8.88 (s, 1H)。

實例50　4-(吡嗪-2-基胺甲醯基)苄基胺基甲酸第三丁基酯(101)



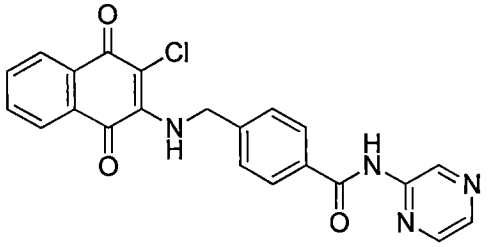
在0℃下將4-(胺基甲基)苯甲酸(5.0 g, 32.95 mmol)緩慢添加至於H_2O (62.5 ml)及THF (25 mL)中之相應氫氧化鈉(1.45 g, 36.25 mmol)及二碳酸二-第三丁基酯(7.95 g, 36.25 mmol)中。使反應混合物升溫至室溫，並再繼續攪拌18 h。蒸發溶液以得到殘餘物。向殘餘物中添加DMF (0.36 ml)、吡啶(18 ml)、草醯氯(6.24 ml)及甲苯(144 ml)並將混合物在室溫下攪拌6 hr。過濾溶液，用甲苯洗滌，並蒸發濾液以得到殘餘物。向殘餘物中添加吡啶(112 ml)，並添加2-胺基吡嗪(3.74g, 39.4mmol)並將混合物在rt下攪拌16 hr。藉由在矽膠(EtOAc :正己烷= 2 : 3)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到**101** (3.90 g, 36.05 %)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.44 (s, 3H),4.37 (d, *J*= 5.4 Hz, 2H), 4.98 (brs, 1H), 7.41 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.88 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 8.23-8.25 (m, 1H), 8.34-8.36 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.67 (s, 1H)。

實例51　4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)-N-(嘧啶-4-基)苯甲醯胺(7)



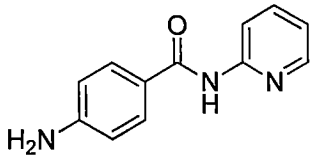
將2,3-二氯-1,4-萘醌(0.25 g, 1.10 mmol)及**100** (0.28 g, 1.23 mmol)及乙醇(10 ml)之混合物回流16 h。過濾反應混合物洗滌。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到紅色固體狀**7** (0.08 g, 17.36 %)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6):δ5.04 (d, *J*= 6.6 Hz, 2H), 7.45 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 7.72-7.85 (m, 2H), 7.97-7.99 (m, 4H), 8.11 (m, 1H), 8.19 (d, *J*= 4.5 Hz, 1H), 8.70 (d, *J*= 5.4 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 11.18 (s, 1H)。

實例52　4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)-N-(吡嗪-2-基)苯甲醯胺(8)



將2,3-二氯-1,4-萘醌(1.19 g, 5.26 mmol)及**101** (1.5 g, 6.57 mmol)及乙醇(20 ml)之混合物回流16 h。過濾反應混合物並洗滌。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到紅色固體狀**8** (0.48 g, 21.79 %)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6):δ5.04 (d, *J*= 7.2 Hz, 2H), 7.45 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.74-7.85 (m, 2H), 7.95-8.01 (m, 4H), 8.11 (t, *J*= 6.9 Hz, 1H), 8.40 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 8.44-8.46 (m, 1H), 9.39 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 11.04 (s, 1H)。

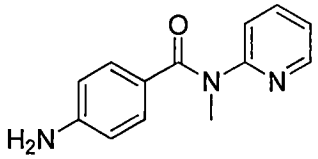
實例53　4-胺基-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺(103)



將2-胺基吡啶(0.50 g, 5.31 mmol)、4-硝基苯甲醯氯(1.04 g, 5.58

mmol)、吡啶(1 ml)及二氯甲烷(5 ml)之混合物在室溫下攪拌過夜。用水淬滅反應並利用二氯甲烷(30 ml*3)執行萃取。收集有機層並經無水$MgSO_4$乾燥並在真空中濃縮，以得到黃色產物。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 2:1, Rf = 0.75)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到淺黃色固體狀物。然後將淺黃色固體狀物溶解於MeOH (5ml)中並在室溫下添加10% Pd/C作為觸媒並將混合物在H_2下攪拌過夜。經由矽藻土過濾10% Pd/C並自濾液去除溶劑，以得到油狀產物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到黃色產物形式之**103** (0.70 g, 61.82 %)。^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 4.06 (s, 2H), 6.71 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 7.03 (m,1H), 7.73 (m, 1H), 7.76 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 8.28 (d, *J*= 4.0 Hz, 1H), 8.36(d, *J*= 8.5 Hz, 1H), 8.44 (br, 1H)。

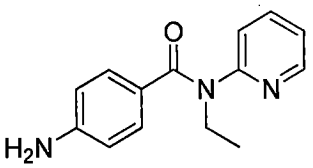
實例54　4-胺基-N-甲基-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺(104)



將2-胺基吡啶(0.50 g, 5.31 mmol)、4-硝基苯甲醯氯(1.04 g, 5.58 mmol)、吡啶(1 ml)及二氯甲烷(5 ml)之混合物在室溫下攪拌過夜。用水淬滅反應並利用二氯甲烷(30 ml*3)執行萃取。收集有機層並經無水$MgSO_4$乾燥並在真空中濃縮，以得到黃色產物。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 2:1, Rf = 0.75)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到淺黃色固體狀物。然後將該淺黃色固體狀物溶解於DMF (2ml)中並在室溫下添加60% NaH (0.07 g, 3.09 mmol)並將混合物攪拌10 min。添加碘甲烷(0.26ml, 4.12mmol)並將混合物在室溫下攪拌過夜。將水添加至殘餘物中以產生沈澱物。過濾反應物，以獲得沈澱物且不經進一步純化。將產物溶解於IPA/H_2O (10ml)中並添加NH_4Cl (0.10 g, 1.86 mmol)及Fe粉末(0.16 g, 2.79 mmol)並攪拌混合物並使其回流1h。經由矽藻

土過濾Fe粉末並自濾液去除溶劑，以獲得油狀產物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到白色產物形式之**104** (0.21 g, 44.07 %)。^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.83 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 6.41 (t, *J*= 7.0 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 8.12 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 8.25 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H)。

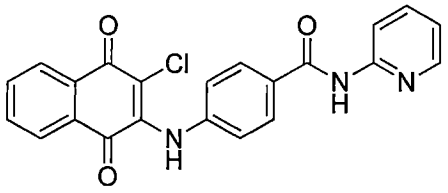
實例55　4-胺基-N-乙基-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺(105)



將2-胺基吡啶(0.50 g, 5.31 mmol)、4-硝基苯甲醯氯(1.04 g, 5.58 mmol)、吡啶(1 ml)及二氯甲烷(5 ml)之混合物在室溫下攪拌過夜。用水淬滅反應並利用二氯甲烷(30 ml*3)執行萃取。收集有機層並經無水$MgSO_4$乾燥並在真空中濃縮，以得到黃色產物。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 2:1, Rf = 0.75)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到淺黃色固體狀物。然後將該淺黃色固體狀物溶解於DMF (2 ml)中並在室溫下添加60% NaH (0.07 g, 3.09 mmol)並將混合物攪拌10 min。添加碘乙烷(0.33 ml, 4.12 mmol)並將混合物在室溫下攪拌過夜。將水添加至殘餘物中以產生沈澱物。過濾反應物，以獲得沈澱物且不經進一步純化。將產物溶解於MeOH (5ml)中並添加10% Pd/C作為觸媒並將混合物在H_2下攪拌過夜。經由矽藻土過濾10% Pd/C並自濾液去除溶劑，以獲得油狀產物。藉由在矽膠(二氯甲烷: 甲醇 = 9:1, Rf = 0.40)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到黃色產物形式之**105** (0.21 g, 40.59 %)。^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.49 (t, *J*= 7.5 Hz, 3H), 3.89 (s, 2H), 4.34 (q, *J*= 7.5 Hz, 2H), 6.43 (m,1H), 6.66 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 8.10 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 8.26 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H)。

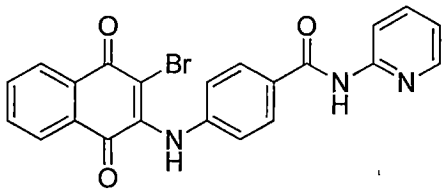
實例56　4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)-N-(吡啶-2-

基)苯甲醯胺(50)



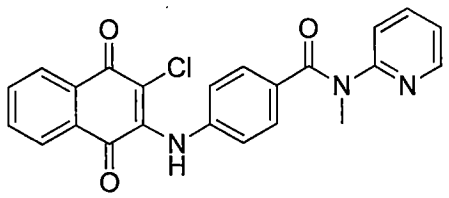
將**103** (0.30 g, 1.41 mmol)及2,3-二氯-1,4-萘醌(0.35 g, 1.55 mmol)之混合物溶解於EtOH (20 ml)中並攪拌混合物並使其回流3天。藉由抽吸過濾來過濾殘餘物，以得到紅色產物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到紅色固體狀**50** (0.03 g, 5.27 %)。^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.15 (m, 3H), 7.81 (t, *J*= 8.0 Hz, 2H), 7.87 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 8.04 (d, *J*= 7.5 Hz, 2H), 8.16 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H), 8.36 (d, *J*= 4.5 Hz, 1H), 9.46 (s, 1H), 10.63 (s, 1H)。

實例57　4-((3-溴-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺(51)



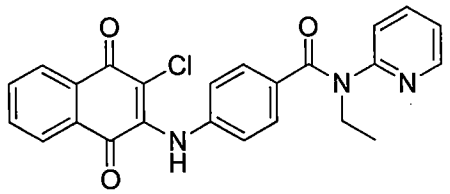
將**103** (0.35 g, 1.64 mmol)及2,3-二溴-1,4-萘醌(0.57 g, 1.80 mmol)之混合物溶解於EtOH (15 ml)中並攪拌混合物並使其回流4天。藉由抽吸過濾來過濾殘餘物並藉由乙酸乙酯洗滌，以得到紅色產物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到紅色固體狀**51** (0.03 g, 4.08 %)。^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.07-7.10 (m, 1H), 7.16 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 7.76 (m, 4H), 7.93 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 8.14 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 8.22(d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 8.31 (d, *J*= 4.5Hz, 1H), 8.38 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H), 8.55 (br, 1H)。

實例58　4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)-N-甲基-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺(52)



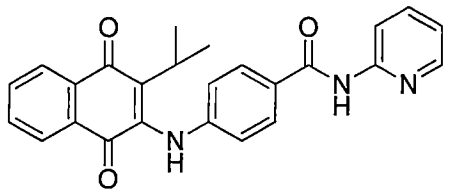
將**104** (0.24 g, 1.06 mmol)及2,3-二氯-1,4-萘醌(0.27 g, 1.17 mmol)之混合物溶解於EtOH (15 ml)中並攪拌混合物並使其回流3天。藉由抽吸過濾來過濾殘餘物，以得到紅色產物。藉由在矽膠(二氯甲烷: 甲醇 = 9:1, Rf = 0.50)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到紅色固體狀**52** (0.08 g, 18.06 %)。^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 3.85 (s, 3H), 6.70 (m, 1H), 7.10 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 7.70 (m , 1H), 7.80 (t, *J*= 7.5 Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.03 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 8.09 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 8.11 (m, 1H), 8.27 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H)。

實例59　4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)-N-乙基-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺(53)



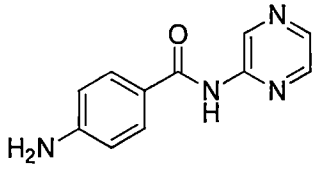
將**105** (0.25 g, 0.92 mmol)及2,3-二氯-1,4-萘醌(0.23 g, 1.01 mmol)之混合物溶解於EtOH (15 ml)中並攪拌混合物並使其回流4天。藉由抽吸過濾來過濾殘餘物，以得到紅色產物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到紅色固體狀**53** (0.18 g, 45.30 %)。^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 1.53 (m, 3H), 4.41 (d, *J*= 6.5 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.08 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 8.13 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*= 7.5 Hz, 2H), 8.38 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H)。

實例60　4-((3-異丙基-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺(56)



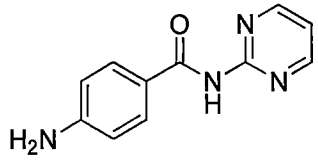
將**51** (0.29 g, 0.86 mmol)之混合物溶解於EtOH (3.3 ml)及甲苯(6.5 ml)中並添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.08 g, 0.07 mmol)、2M K_2CO_3(aq.)(1ml)及異丙基硼酸(0.07 g, 0.78 mmol)。經由矽藻土過濾反應物並自濾液去除溶劑，以得到油狀產物。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:2, Rf = 0.33)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到紅色產物形式之**56** (0.03 g, 11.22 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.29 (d, *J*= 6.6 Hz, 6H), 2.69 (五重峰,*J*= 6.9 Hz, 1H), 7.09 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.91 (d, *J*= 8.7 Hz, 2H), 8.09 (m, 2H), 8.31 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.54 (s, 1H)。

實例61　4-胺基-N-(吡嗪-2-基)苯甲醯胺(108)



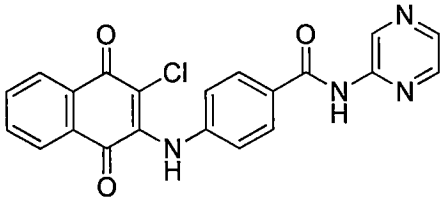
將2-胺基吡嗪(0.50 g, 5.26 mmol)、4-硝基苯甲醯氯(1.02 g, 5.52 mmol)、吡啶(1 ml)及二氯甲烷(5 ml)之混合物在室溫下攪拌過夜。添加水以產生沈澱物，以得到黃色產物。將產物溶解於IPA/H_2O (10ml)及NH_4Cl (0.78 g, 14.61 mmol)中並添加Fe粉末(0.54 g, 9.74 mmol)並攪拌混合物並使其回流1h。經由矽藻土過濾Fe粉末並自濾液去除溶劑，以得到油狀產物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到白色產物形式之**108** (0.37 g, 33.14 %)。^{1}H-NMR (500MHz, CD_3OD+$CDCl_3$): δ 6.60 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 8.18 (s, 2H), 9.49 (s, 1H)。

實例62　4-胺基-N-(嘧啶-2-基)苯甲醯胺(109)



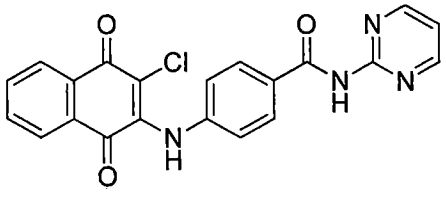
將2-胺基嘧啶(0.50g, 5.26mmol)、4-硝基苯甲醯氯(1.02 g, 5.52 mmol)、吡啶(1 ml)及二氯甲烷(5 ml)之混合物在室溫下攪拌過夜。添加水以產生沈澱物，以得到黃色產物。將產物溶解於IPA/H_2O (10 ml)中並添加NH_4Cl (0.78 g, 14.61 mmol)及Fe粉末(0.54 g, 9.74 mmol)並攪拌混合物並使其回流1h。經由矽藻土過濾Fe粉末並自濾液去除溶劑，以得到油狀產物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到白色產物形式之**109** (1.04 g, 50.88 %)。^{1}H-NMR (500 MHz, CD_3OD+$CDCl_3$): δ 6.58 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 6.95 (t, *J*= 4.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 8.50 (d, *J*= 5.0 Hz, 2H)。

實例63　4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)-N-(吡嗪-2-基)苯甲醯胺(54)



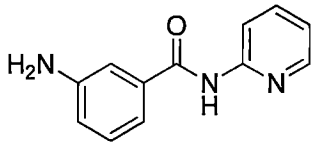
將**108** (0.15 g, 0.70 mmol)及2,3-二氯-1,4-萘醌(0.17 g, 0.77 mmol)之混合物溶解於EtOH (15 ml)中。攪拌反應物並使其回流過夜。藉由抽吸過濾來過濾殘餘物並藉由乙酸乙酯、二氯甲烷及甲醇洗滌，以得到紅色產物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到紅色固體狀**54** (0.16 g, 56.46 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.19 (d, *J*= 8.7 Hz, 2H), 7.86 (m, 2H), 8.01 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 8.06 (m, 2H), 8.43 (m, 2H), 9.41 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 11.01 (s, 1H)。

實例64　4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)-N-(嘧啶-2-基)苯甲醯胺(55)



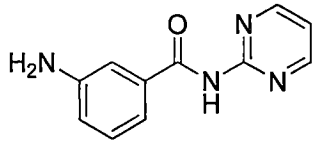
將**109** (0.30 g, 1.40 mmol)及2,3-二氯-1,4-萘醌(0.35 g, 1.54 mmol)之混合物溶解於EtOH (15 ml)中並攪拌混合物並使其回流3天。藉由在矽膠(二氯甲烷: 甲醇 = 9:1, Rf = 0.55)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到紅色固體狀**55** (0.14 g, 24.70 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.17 (d, *J*= 7.8 Hz, 2H), 7.84 (m, 2H), 8.03 (m, 4H), 8.39 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 8.46 (m, 1H), 9.40 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 9.52 (br, 1H), 10.98 (s, 1H)。

實例65　3-胺基-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺(110)



將2-胺基吡啶(0.50 g, 5.31 mmol)、3-硝基苯甲醯氯(1.04 g, 5.58 mmol)、吡啶(1 ml)及二氯甲烷(5 ml)之混合物在室溫下攪拌過夜。用水淬滅反應並利用乙酸乙酯(30 ml*3)執行萃取。收集有機層並經無水$MgSO_4$乾燥並在真空中濃縮，以得到黃色產物。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 2:1, Rf = 0.60)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到淺黃色固體狀物。然後將該淺黃色固體狀物溶解於MeOH (5 ml)中並在室溫下添加10% Pd/C作為觸媒並將混合物在H_2下攪拌過夜。經由矽藻土過濾10% Pd/C並自濾液去除溶劑，以得到油狀產物。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 2:1, Rf = 0.38)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到白色產物形式之**110** (0.25 g, 83.31 %)。^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.85 (s, 2H), 6.86 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.75 (m, 1H), 8.30 (d, *J*= 4.5 Hz, 1H), 8.37 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H), 8.53 (br, 1H)。

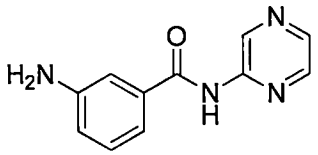
實例66　3-胺基-N-(嘧啶-2-基)苯甲醯胺(111)



將2-胺基嘧啶(0.50 g, 5.26 mmol)、3-硝基苯甲醯氯(1.02 g, 5.52

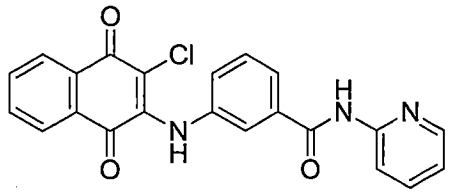
mmol)、吡啶(1 ml)及二氯甲烷(5 ml)之混合物在室溫下攪拌過夜。用水淬滅反應並利用二氯甲烷(30 ml*3)執行萃取。收集有機層並經無水$MgSO_4$乾燥並在真空中濃縮，以得到黃色產物。藉由在矽膠(二氯甲烷: 甲醇 = 9: 1, Rf = 0.48)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到淺黃色固體狀物。將產物溶解於IPA/H_2O (10ml)中並添加NH_4Cl (0.54 g, 10.08 mmol)及Fe粉末(0.84 g, 15.12 mmol)並攪拌混合物並使其回流1h。經由矽藻土過濾Fe粉末並自濾液去除溶劑，以得到油狀產物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到白色產物形式之**111** (0.99 g, 87.64 %)。^{1}H-NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 3.89 (s, 2H), 6.86 (m, 1H), 7.05 (t, *J*= 4.8 Hz, 1H), 7.27 (m, 3H), 8.66 (d, *J*= 5.1 Hz, 3H)。

實例67　3-胺基-N-(吡嗪-2-基)苯甲醯胺(112)



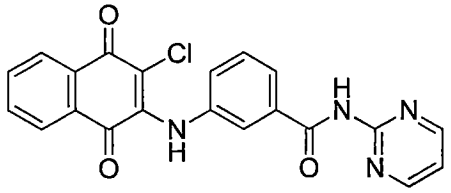
將2-胺基吡嗪(0.50 g, 5.26 mmol)、3-硝基苯甲醯氯(1.02 g, 5.52 mmol)、吡啶(1 ml)及二氯甲烷(5 ml)之混合物在室溫下攪拌過夜。添加水以產生沈澱物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到淺黃色固體狀物。將產物溶解於IPA/H_2O (10ml)中並添加NH_4Cl (0.53 g, 9.82 mmol)及Fe粉末(0.82 g, 14.73 mmol)並攪拌混合物並使其回流1h。經由矽藻土過濾Fe粉末並自濾液去除溶劑，以得到油狀產物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到白色產物形式之**112** (1.02 g, 90.63 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.88 (s, 2H), 6.88 (m, 1H), 7.25 (m, 3H), 8.26 (q, *J*= 1.5 Hz, 1H), 8.37 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.70 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H)。

實例68　3-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺(57)



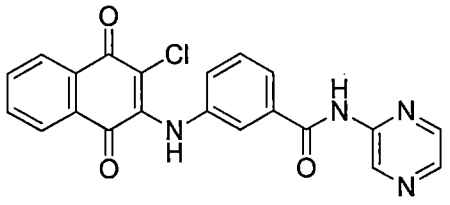
將**110** (0.59 g, 2.77 mmol)及2,3-二氯-1,4-萘醌(0.69 g, 3.05 mmol)之混合物溶解於EtOH (15 ml)中並攪拌混合物並使其回流2天。藉由抽吸過濾來過濾殘餘物，以得到紅色產物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到紅色固體狀**57** (0.67 g, 59.90 %)。^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$+DMSO-d_6): δ 6.93 (m, 2H), 7.07 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.32 (t, *J*= 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*= 7.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.60 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.70 (m, 3H), 8.00 (d, *J*= 5.0 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H)。

實例69　3-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)-N-(嘧啶-2-基)苯甲醯胺(58)



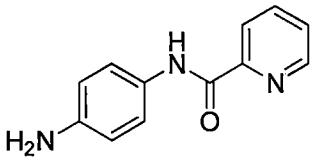
將**111** (0.35 g, 1.63 mmol)及2,3-二氯-1,4-萘醌(0.41 g, 1.79 mmol)之混合物溶解於EtOH (15 ml)中並攪拌混合物並使其回流3天。藉由在矽膠(二氯甲烷: 甲醇 = 9: 1, Rf = 0.48)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到紅色固體狀**58** (0.04 g, 7.06 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.24 (t, *J*= 4.8 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.44 (t, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.84 (m, 2H), 8.04 (m, 2H), 8.71 (d, *J*= 4.8 Hz, 2H), 9.42 (s, 1H), 10.90 (s, 1H)。

實例70　3-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)-N-(吡嗪-2-基)苯甲醯胺(59)



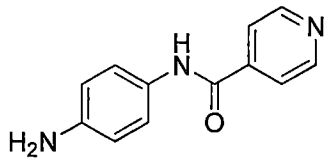
將**112** (0.25 g, 1.17 mmol)及2,3-二氯-1,4-萘醌(0.29 g, 1.29 mmol)之混合物溶解於EtOH (15 ml)中並攪拌混合物並使其回流過夜。藉由抽吸過濾來過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到紅色固體狀**59** (0.24 g, 50.67 %)。^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 7.37 (m, 1H), 7.46 (t, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.87 (m, 1H), 8.04 (m, 2H), 8.40 (d, *J*= 2.7 Hz, 1H), 8.45 (m, 1H), 9.39 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 10.99 (s, 1H)。

實例71　N-(4-胺基苯基)吡啶醯胺(115)



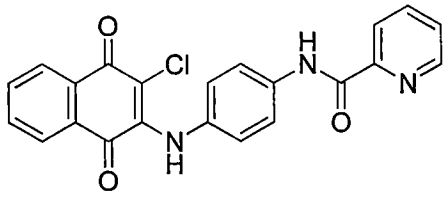
攪拌吡啶甲酸(0.50 g, 4.06 mmol)、亞硫醯氯(0.88 ml, 12.18 mmol)及二氯甲烷(5 ml)之混合物並使其回流3h。然後向反應物中添加溶解於CH_2Cl_2 (5 ml)中之4-硝基苯胺(0.56 g, 4.06 mmol)並攪拌混合物並使其回流過夜。用水淬滅反應並利用乙酸乙酯(30 ml*3)執行萃取。收集有機層並經無水$MgSO_4$乾燥並在真空中濃縮，以得到黃色產物。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:2, Rf = 0.40)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到淺黃色固體狀物。然後將該淺黃色固體狀物溶解於MeOH (5ml)中並在室溫下添加10% Pd/C作為觸媒並將混合物在H_2下攪拌過夜。經由矽藻土過濾10% Pd/C並自濾液去除溶劑，以得到黃色產物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到黃色固體狀**115** (0.36 g, 41.64 %)。^{1}H-NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 6.75 (m, 2H), 7.48 (m,2H), 7.55 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.16 (d, J= 2.0 Hz, 1H)。

實例72　N-(4-胺基苯基)異菸鹼醯胺(116)



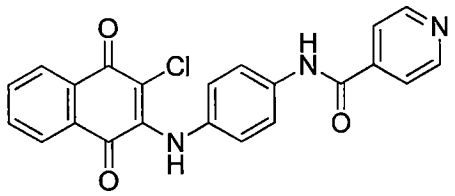
攪拌異菸鹼醯氯(0.50 g, 2.81 mmol)、碳酸銫(1.83 g, 5.62 mmol)、乙腈(10 ml)之混合物並使其回流過夜。然後添加4-硝基苯胺(0.19 g, 1.41 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌過夜。用水淬滅反應並利用乙酸乙酯(30 ml*3)執行萃取。收集有機層並經無水$MgSO_4$乾燥並在真空中濃縮，以得到黃色產物。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 3:1, Rf = 0.25)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到淺黃色固體狀物。然後將該淺黃色固體狀物溶解於MeOH (5 ml)中並在室溫下添加10% Pd/C作為觸媒並將混合物在H_2下攪拌過夜。經由矽藻土過濾10% Pd/C並自濾液去除溶劑，以得到黃色產物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到黃色固體狀**116** (0.10 g, 35.29 %)。^{1}H-NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 6.74 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 7.39 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 7.85 (d, *J*= 6.0 Hz, 2H), 8.70 (d, *J*= 6.0 Hz, 2H)。

實例73　N-(4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)苯基)吡啶醯胺(60)



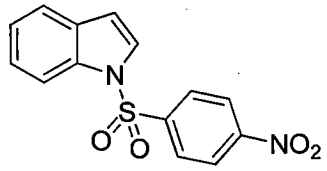
在微波下在150℃下將**110** (0.10 g, 0.47 mmol)及2,3-二氯-1,4-萘醌(0.11 g, 0.49 mmol)之混合物溶解於EtOH (2 ml)中並保持2 min。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:1, Rf = 0.50)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到紅色固體狀**60** (0.01 g, 3.54 %)。^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.13 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.86 (m, 3H), 8.03 (m, 2H), 8.06 (m, 1H), 8.15 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J*= 4.5 Hz, 1H), 9.29 (s, 1H), 10.65 (s, 1H)。

實例74　N-(4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)苯基)異菸鹼醯胺(61)



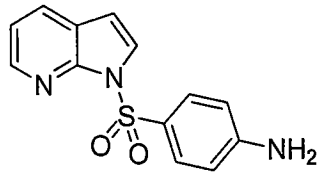
在微波下在150℃下將**116** (0.10 g, 0.47 mmol)及2,3-二氯-1,4-萘醌(0.11 g, 0.49 mmol)之混合物溶解於EtOH (2 ml)中並保持2 min。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 3:1, Rf = 0.25)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到紅色固體狀**61** (0.01 g, 5.27 %)。^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.14 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 7.71 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 7.80 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.87 (m, 3H), 8.03 (m, 2H), 8.78 (d, *J*= 5.5 Hz, 2H), 9.32 (s, 1H), 10.50 (s, 1H)。

實例75　1-((4-硝基苯基)磺醯基)-1H-吲哚(119)



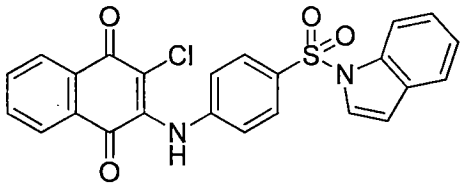
將吲哚(0.75 g, 6.40 mmol)之混合物溶解於DMF (3ml)中並添加NaH (0.38 g, 9.60 mmol)及4-硝基苯磺醯氯(2.13g, 9.60mmol)並將混合物在室溫下攪拌過夜。添加水以產生沈澱物。藉由抽吸過濾來過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到白色產物，以得到黃色產物形式之**119** (0.78 g, 40.31 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.72 (d, *J*= 2.7 Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 8.00 (m, 3H), 8.25 (d, *J*= 2.4 Hz, 2H)。

實例76　4-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)磺醯基)苯胺(120)



將7-氮雜吲哚(1.00 g, 8.46 mmol)之混合物溶解於DMF (3 ml)中並添加NaH (0.51 g, 12.69 mmol)並添加4-硝基苯磺醯氯(2.81 g, 12.69 mmol)並將混合物在室溫下攪拌過夜。添加水以產生沈澱物。藉由抽吸過濾來過濾殘餘物，以得到白色產物。將產物溶解於IPA/H_2O (70 ml)中並添加NH_4Cl (0.75 g, 14.16 mmol)及Fe粉末(1.18 g, 21.24 mmol)並攪拌混合物並使其回流1 h。過濾反應物以經由矽藻土去除Fe粉末且藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:4, Rf = 0.08)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到黃色產物形式之**120** (1.13 g, 48.83 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.15 (s, 2H), 6.54 (d, *J*= 3.9 Hz, 1H), 6.60 (d, *J*= 8.7 Hz, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.17 (d, *J*= 3.9 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.96 (d, *J*= 8.7 Hz, 2H), 8.41 (m, 1H)。

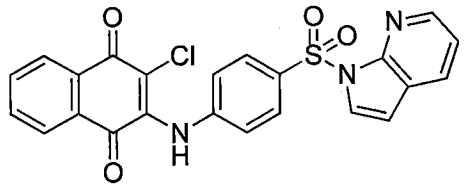
實例77　2-((4-((1H-吲哚-1-基)磺醯基)苯基)胺基)-3-氯萘-1,4-二酮(62)



將**119**之混合物溶解於IPA/H_2O (30 ml)中並添加NH_4Cl (0.32 g, 5.96 mmol)及Fe粉末(0.50 g, 8.94 mmol)並攪拌混合物並使其回流1 h。過濾反應物以經由矽藻土去除Fe粉末且藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:4, Rf = 0.08)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到黃色產物。然後將殘餘物溶解於EtOH (15 ml)中並添加2,3-二氯-1,4-萘醌(0.70 g, 3.07 mmol)並攪拌混合物並使其回流3天。藉由抽吸過濾來過濾殘餘物，以得到紅色產物。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:4, Rf = 0.18)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到紅色固體狀**62** (0.20 g, 15.49 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.67 (m, 1H), 6.97 (d, *J*= 8.7 Hz, 2H), 7.24 (m,1H), 7.31 (m, 1H), 7.56 (m,3H), 7.75 (m,2H), 7.82 (m,2H), 7.97

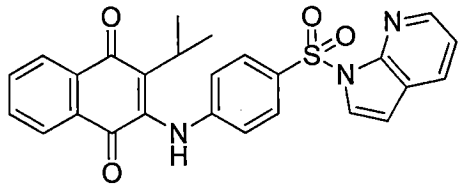
(m,1H), 8.10 (m, 1H), 8.18 (m, 1H)。

實例78　2-((4-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)磺醯基)苯基)胺基)-3-氯萘-1,4-二酮(63)



將**120** (1.20 g, 4.39 mmol)及2,3-二氯-1,4-萘醌(1.10 g, 4.83 mmol)之混合物溶解於EtOH (20 ml)中並攪拌混合物並使其回流4天。藉由抽吸過濾來過濾殘餘物，以得到紅色產物。過濾殘餘物且不經進一步純化，以得到紅色固體狀**63** (0.63 g, 30.94 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 6.81 (d, *J*= 3.9 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.83 (m, 3H), 8.03 (m, 5H), 8.34 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 9.55 (s, 1H)。

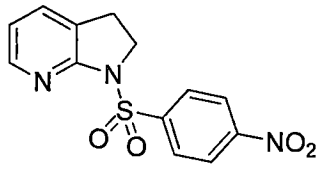
實例79　2-((4-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)磺醯基)苯基)胺基)-3-異丙基萘-1,4-二酮(64)



將**120** (0.30 g, 1.10 mmol)及2,3-二溴-1,4-萘醌(0.38 g, 1.21 mmol)之混合物溶解於EtOH (20 ml)中並攪拌混合物並使其回流4天。藉由抽吸過濾來過濾殘餘物，以得到紅色產物。然後將殘餘物溶解於EtOH (1.5 ml)及甲苯(3 ml)中並添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.02 g, 0.02 mmol)、2M K_2CO_3(aq.)(0.3 ml)及異丙基硼酸(0.02 g, 0.24 mmol)。經由矽藻土過濾反應物並自濾液去除溶劑，以得到油狀產物。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:2, Rf = 0.55)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到紅色產物形式之**64** (0.03 g, 5.78 %)。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.23 (d, *J*= 6.6 Hz, 6H), 2.56 (五重峰,*J*= 6.9 Hz, 1H), 6.58 (d, *J*= 3.9 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.84

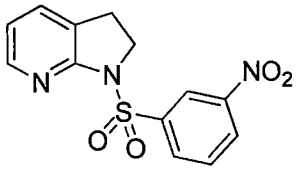
(m, 1H), 8.06 (m, 2H), 8.13 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 8.41 (m, 1H)。

實例80　1-((4-硝基苯基)磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(122)



將7-氮雜吲哚啉(0.50 g, 4.16 mmol)之混合物溶解於DMF (5 ml)中並添加NaH (0.25 g, 6.24 mmol)並添加4-硝基苯磺醯氯(0.92 g, 4.16 mmol)並將混合物在室溫下攪拌0.5h。用水淬滅反應並利用乙酸乙酯(30 ml*3)執行萃取。收集有機層並經無水$MgSO_4$乾燥並在真空中濃縮，以得到黃色產物。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:2, Rf = 0.26)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到黃色固體狀**122** (0.21 g, 16.53 %)。^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.09 (t, *J*= 8.5 Hz, 2H), 4.10 (t, *J*= 8.5Hz, 2H), 6.85-6.87 (m, 1H), 7.39 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.30-8.35 (m, 4H)。

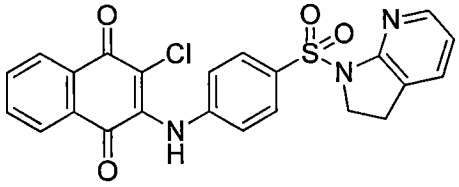
實例81　1-((3-硝基苯基)磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(123)



將7-氮雜吲哚啉(0.20 g, 1.66 mmol)之混合物溶解於吡啶(1.5 ml)中並添加3-硝基苯磺醯氯(0.55 g, 2.49 mmol)並將混合物在50℃下攪拌過夜。利用3N HCl (aq.)淬滅反應並利用乙酸乙酯(30ml*3)執行萃取。收集有機層並經無水$MgSO_4$乾燥並在真空中濃縮，以得到黃色產物。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:2, Rf = 0.26)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到橙色固體狀**123** (0.30 g, 59.19 %)。^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$ + CD_3OD): δ 2.95 (t, *J*= 8.0 Hz, 2H), 3.92 (t, *J*= 8.5Hz, 2H), 6.77

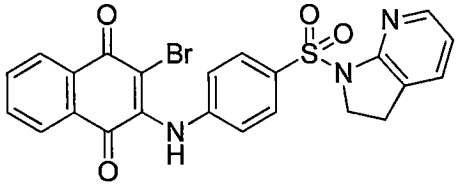
(s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.58 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*= 5.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.73 (s, 1H)。

實例82　2-氯-3-((4-((2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)磺醯基)苯基)胺基)萘-1,4-二酮(65)



將**122** (0.20 g, 0.66 mmol)之混合物溶解於MeOH (10 ml)中並添加10% Pd/C作為觸媒並將混合物在H_2下攪拌1h。過濾10% Pd/C並自濾液去除溶劑。過濾殘餘物且不經進一步純化且將其溶解於EtOH (15 ml)中，然後添加2,3-二氯-1,4-萘醌(0.15 g, 0.66 mmol)。將反應物回流2天。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:1, Rf = 0.33)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到紅色固體狀**65** (0.02 g, 6.50 %)。^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.07 (t, *J*= 8.5 Hz, 2H), 4.08 (t, *J*= 9.0 Hz, 2H), 6.82-6.84 (m, 1H), 7.05 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 7.81-7.83 (m, 2H), 7.95-7.97 (m, 1H), 8.08-8.19 (m, 2H), 8.28 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H)。

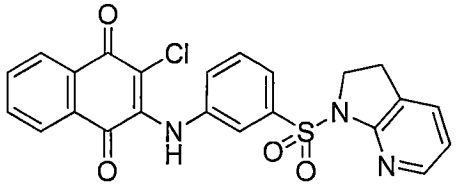
實例83　2-溴-3-((4-((2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)磺醯基)苯基)胺基)萘-1,4-二酮(66)



將**122** (0.14 g, 0.46 mmol)之混合物溶解於MeOH (15 ml)中並添加10% Pd/C作為觸媒並將混合物在H_2下攪拌1h。過濾10% Pd/C並自濾液去除溶劑。過濾殘餘物且不經進一步純化並將其溶解於EtOH (15 ml)中，然後添加2,3-二溴-1,4-萘醌(0.15 g, 0.46 mmol)。將反應物回流2天。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:1, Rf = 0.33)上之急驟管柱純

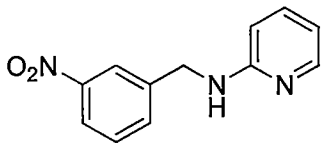
化殘餘物，以得到紅色固體狀**66** (0.02 g, 8.52 %)。^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.07 (t, *J*= 8.5 Hz, 2H), 4.07 (t, *J*= 8.5 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.83-6.85 (m, 1H), 7.34-7.38 (m, 3H), 7.68-7.71 (m, 2H), 7.78 (t, *J*= 7.5 Hz, 1H), 8.10-8.13 (m, 2H), 8.17 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H)。

實例84　2-氯-3-((3-((2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)磺醯基)-苯基)胺基)萘-1,4-二酮(67)



將**123** (0.50 g, 1.64 mmol)之混合物溶解於IPA/H_2O (16.4 ml)中並添加Fe粉末(0.27 g, 4.92 mmol)及NH_4Cl (0.18 g, 3.28 mmol)。攪拌反應物並使其回流2h。藉由乙酸乙酯(30 ml*3)萃取殘餘物且不經進一步純化，以得到產物。將產物溶解於EtOH (15 ml)中，然後添加2,3-二氯-1,4-萘醌(0.37 g, 1.64 mmol)。將反應物回流2天。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:1, Rf = 0.33)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到紅色固體狀**67** (0.03 g, 3.93 %)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.02 (t, *J*= 8.7 Hz, 2H), 4.01 (t, *J*= 8.1 Hz, 2H), 6.80 (t, *J*= 6.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*= 6.9 Hz, 1H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.66-7.76 (m, 3H), 7.81 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*= 5.4 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*= 6.3 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*= 6.0 Hz, 1H)。

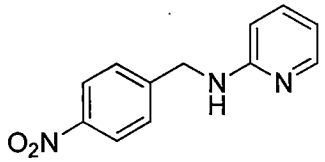
實例85　N-(3-硝基苄基)吡啶-2-胺(124)



將2-胺基吡啶(1.1 g, 11.66毫莫耳)及3-硝基苄基氯(1.0 g, 5.83 mmol)之混合物溶解於甲苯(30 mL)中。攪拌反應物並使其在N_2下回流過夜。用飽和$NaHCO_3$ (aq.)及飽和NaCl (aq.)洗滌殘餘物且然後加以處

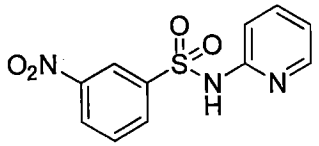
理。過濾產物且不經進一步純化，以得到**124** (1.50 g, 56.12 %)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.66 (d, *J*= 6.0 Hz, 2H), 5.01 (brs, 1H), 6.39 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 6.60-6.65 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.49 (t, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 8.09-8.12 (m, 2H), 8.22 (s, 1H)。

實例86　N-(4-硝基苄基)吡啶-2-胺(125)



將2-胺基吡啶(0.18 g, 1.91 mmol)之混合物溶解於甲苯(3ml)中並添加4-硝基苄基溴(0.21 g, 0.96 mmol)並攪拌混合物並使其回流過夜。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:2, Rf = 0.20)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到淺黃色固體狀**125** (0.12 g, 54.53 %)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.67 (d, *J*= 6.0 Hz, 2H), 5.00 (s, 1H), 6.37 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 6.61-6.65 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.51 (d, *J*= 8.7 Hz, 2H), 8.09-8.11 (m, 1H), 8.18 (d, *J*= 8.7 Hz, 2H)。

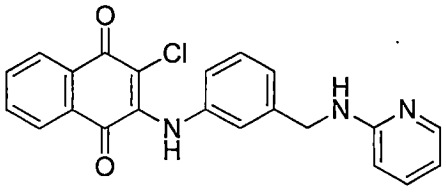
實例87　3-硝基-N-(吡啶-2-基)苯磺醯胺(126)



將2-胺基吡啶(0.18 g, 1.91 mmol)之混合物溶解於甲苯(3ml)中並添加3-硝基苯磺醯氯(0.47 g, 2.10 mmol)並攪拌混合物並使其回流過夜。藉由在矽膠(乙酸乙酯:正己烷= 1:2, Rf = 0.20)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到白色固體狀**126** (0.23 g, 43.12 %)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 6.89 (t, *J*= 7.0 Hz, 1H),7.33 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H), 7.79 (t, *J*= 8.0 Hz, 2H), 7.92 (d, *J*= 5.5 Hz, 1H), 8.31 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 8.40 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H)。

實例88　2-氯-3-((3-((吡啶-2-基胺基)甲基)苯基)胺基)萘-1,4-二酮

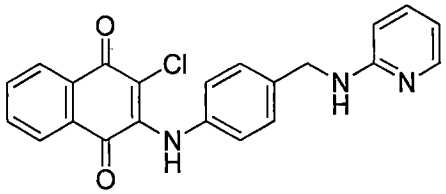
(68)



將**124** (0.44 g, 1.92 mmol)、Fe粉末(0.32 g, 5.76 mmol)及氯化銨(0.21 g, 3.84 mmol)之混合物溶解於IPA (15.2 ml)及H_2O (3.8 ml)中並攪拌混合物並使其回流2 hr。過濾反應混合物，並用二氯甲烷萃取，洗滌並加以處理。向殘餘物中添加乙醇(3 ml)及2,3-二氯-1,4-萘醌(0.19 g, 0.83 mmol)並將混合物回流過夜。蒸發溶液以得到殘餘物，藉由在矽膠(EtOAc :正己烷= 2 : 3)上之急驟管柱對其進行純化，以得到**68** (0.05 g, 15.45 %)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ4.54 (d, *J*= 3.6 Hz, 2H), 4.91 (brs, 1H), 6.38 (d, *J*= 4.8 Hz, 1H), 6.58-6.61 (m, 1H), 6.98 (d, *J*= 4.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.66-7.70 (m, 2H), 7.77 (t, *J*= 4.5 Hz, 1H), 8.09-8.12 (m, 2H), 8.19 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H)。

實例89　2-氯-3-((4-((吡啶-2-基胺基)甲基)苯基)胺基)萘-1,4-二酮

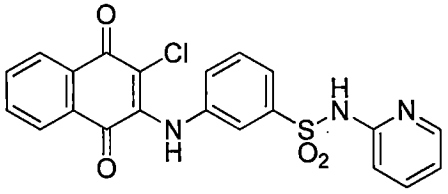
(69)



將**125** (0.50 g, 2.18 mmol)、Fe粉末(0.37 g, 6.54 mmol)及氯化銨(0.23 g, 4.36 mmol)之混合物溶解於IPA (17.4 ml)及H_2O (4.4ml)中並攪拌混合物並使其回流2hr。過濾反應混合物，並利用二氯甲烷萃取，洗滌並加以處理。向殘餘物中添加乙醇(3 ml)及2,3-二氯-1,4-萘醌(0.49 g, 2.18 mmol)並將混合物回流過夜。藉由在矽膠(EtOAc :正己烷= 2 : 3)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到**69** (0.05 g, 5.88 %)。^{1}H

NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.54 (d, *J*= 3.6 Hz, 2H), 4.88 (brs, 1H), 6.38 (d, *J*= 4.8 Hz, 1H), 6.59-6.62 (m, 1H), 7.05 (d, *J*= 5.1 Hz, 2H), 7.34 (d, *J*= 5.1 Hz, 2H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H), 8.11-8.12 (m, 2H), 8.18-8.20 (d, *J*= 3.9 Hz, 1H)。

實例90　3-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)-N-(吡啶-2-基)苯磺醯胺(70)



將**125** (0.50 g, 1.79 mmol)、Fe粉末(0.30 g, 5.37 mmol)及氯化銨(0.19 g, 3.58 mmol)之混合物溶解於IPA (14.3 ml)及H_2O (3.6 ml)中並攪拌混合物並使其回流2hr。過濾反應混合物，並利用二氯甲烷萃取，洗滌並加以處理。向殘餘物中添加乙醇(3 ml)及2,3-二氯-1,4-萘醌(0.41 g, 1.79 mmol)並將混合物回流過夜。藉由在矽膠(EtOAc :正己烷= 2 : 3)上之急驟管柱純化殘餘物，以得到**70** (0.10 g, 12.70 %)。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 6.84 (d, *J*= 6.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.46 (t, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.40-7.57 (m, 2H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.82-7.88 (m, 2H), 7.95 (d, *J*= 4.8 Hz, 1H), 8.00-8.04 (m, 2H)。

【符號說明】

無

201716372

發明摘要

※ 申請案號：105123321

※ 申請日： 105/07/22 ※IPC 分類：

C07C 233/33 (2006.01) A61K 31/166 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01) A61K 31/167 (2006.01)
C07D 215/38 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)
C07D 235/30 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01) A61K 31/426 (2006.01)
C07D 241/20 (2006.01) A61K 31/435 (2006.01)
C07D 277/28 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

【發明名稱】

阻斷疾病之泛素化－蛋白酶體系統之胺萘醌化合物及醫藥組合物

AMINONAPHTHOQUINONE COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR BLOCKING UBIQUITINATION-PROTEASOME SYSTEM IN DISEASES

【中文】

本發明係關於用於阻斷疾病之泛素化-蛋白酶體系統之具有低細胞毒性之新穎化合物。因此，該等化合物可用於治療包括(但不限於)癌症、神經退化疾病、發炎病症、自體免疫病症及代謝失調之病症。

【英文】

The invention relates to new compounds with low cytotoxicity for blocking the ubiquitination-proteasome system in diseases. Accordingly, these compounds can be used in treatment of disorders including, but not limited to, cancers, neurodegenerative diseases, inflammatory disorders, autoimmune disorders and metabolic disorders.

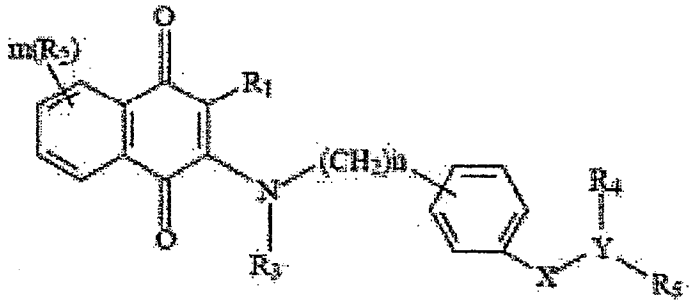
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

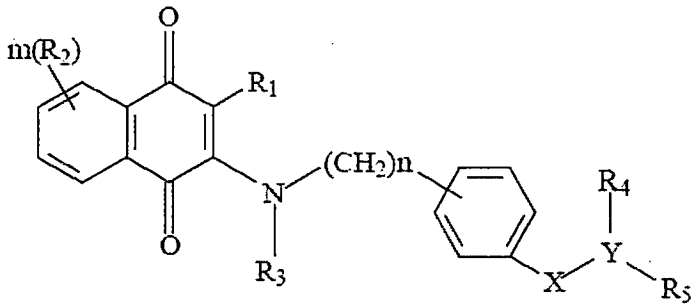
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

申請專利範圍

1. 一種化合物，其具有下式(I)：



(I)

其中

R_1係鹵素、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、NH_2、NO_2、OH或CN；

每一R_2相同或不同，代表H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、NH_2、NO_2、C_{1-10}烷基氧基、C_{1-10}烷硫基、C_{1-10}烷基胺基、C_{1-10}烷基氧基C_{1-10}烷基、OH或CN、C_{6-10}芳基或具有1至3個選自由N、O及S組成之群之雜原子之C_{5-7}雜環；

R_3係H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、NH_2、NO_2、OH或CN；

當Y係-N-時，R_4係H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、NH_2、NO_2、OH或CN，或當Y係-C-時，R_4連同其所附接之碳原子及R_5一起形成具有0至3個選自O、N及S之雜原子之稠合二環；

R_5為不存在、OH、C_{3-10}環烷基、C_{6-10}芳基、具有0至3個選自O、N及S之雜原子之C_{5-7}雜環或具有0至3個選自O、N及S之雜原子之C_{10-12}稠合雜環，環烷基、芳基、雜環及稠合雜環中之每一者未經取代或經以下各項中之一至三者取代：OH；鹵素；NH_2；NO_2、CN、C_{1-10}烷基；C_{2-10}烯基；C_{2-10}炔基；C_{1-10}烷基氧基；具有1至3個選自由N、O及S組成之群之雜原子之C_{5-10}雜芳

基，其未經取代或經C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、OH、鹵素、CN、NH_2或NO_2取代；-$S(O)_2$-苯基，其中該苯基未經取代或經鹵素、OH、CN、NH_2、NO_2、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基或C_{1-10}烷基氧基取代；-C(O)NHOH；-C(O)NH_2；-C(O)-苯基，其中苯基未經取代或經1至5個選自由OH、鹵素、CN、NH_2、NO_2、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基或C_{1-10}烷基氧基組成之群之相同或不同取代基取代；-C(O)NR_aR_b；$NHS(O)_2$苯基，其中苯基視情況經OH、鹵素、CN、NH_2、NO_2、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基或C_{1-10}烷基氧基取代；C_{1-10}伸烷基-雜芳基；-$S(O)_2$-雜芳基；-$S(O)_2$-雜環；-$S(O)_2$N(H)-雜芳基；-伸烷基-N(H)-雜芳基；雜環，其未經取代或經C_{1-10}烷基取代；且

R_a及R_b相同或不同，獨立地代表H；OH；烷基；烯基；炔基；烷基氧基；環烷基；雜環基；伸烷基胺基；伸烷基-N-(烷基)$_2$；芳基，其未經取代或經OH、鹵素、CN、NH_2、NO_2、烷基、烯基、炔基、烷基氧基或雜芳基取代；雜芳基，其未經取代或經OH、鹵素、CN、NH_2、NO_2、烷基、烯基、炔基或烷基氧基取代；伸烷基-雜芳基；或伸烷基-雜環基，其未經取代或經烷基取代；

X係-C(O)-、-$S(O)_2$-或-NH-C(O)-；

Y係-C-或-N-；

m係0至3之整數；且

n係0至7之整數；

或其互變異構物、鏡像異構物、立體異構物或其溶劑合物、前藥或醫藥上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中m係0；R_1係鹵素；n係1至4之任一整數；R_3係H；X係C(O)；R_4係H；且R_5係OH；C_{3-8}環烷基；苯

基，其未經取代或經一至三個選自OH、CN、鹵素、NH_2或C_{1-4}烷基六氫吡嗪基之相同或不同取代基取代；C_{1-6}烷基六氫吡嗪基；C_{1-6}烷基吡啶基；C_{1-6}烷基吡咯啶基；吡啶基；嘧啶基；吡嗪基；六氫吡嗪基；吡咯啶基；噻唑基；苯并咪唑基；吡唑基；吲唑基；吡唑基；喹啉基；吲哚基；C_{1-4}吲哚基；吲唑基；氮雜吲哚基；氮雜吲唑基；去氮嘌呤基；二氫茚基；嗎啉醯基或C_{1-4}烷基嗎啉醯基，其中之每一者未經取代或經一個、兩個或三個選自OH、CN、鹵素或NH_2之基團取代。

3. 如請求項1之化合物，其中m係0；R_1係鹵素；n係1至2之任一整數；R_3係H；X係C(O)；R_4係H；且R_5係OH；C_{3-8}環烷基；吡啶基；苯基，其經NH_2、鹵素、OH、CN或C_{1-4}烷基六氫吡嗪基中之一至三者取代；嘧啶基，其未經取代或經NO_2、NH_2或C_{1-4}烷基取代；吡嗪基，其未經取代或經NO_2、NH_2或C_{1-4}烷基取代；噻唑基，其未經取代或經NO_2、NH_2或C_{1-4}烷基取代；苯并咪唑基，其未經取代或經NO_2、NH_2或C_{1-4}烷基取代；吡唑基，其未經取代或經NO_2、NH_2或C_{1-4}烷基取代；吲唑基，其未經取代或經NO_2、NH_2或C_{1-4}烷基取代；噻唑基，其未經取代或經NO_2、NH_2或C_{1-4}烷基取代；喹啉基，其未經取代或經NO_2、NH_2或C_{1-4}烷基取代；吲哚基，其未經取代或經NO_2、NH_2或C_{1-4}烷基取代；吲唑基，其未經取代或經NO_2、NH_2或C_{1-4}烷基取代；氮雜吲唑基，其未經取代或經NO_2、NH_2或C_{1-4}烷基取代；去氮嘌呤基，其未經取代或經NO_2、NH_2或C_{1-4}烷基取代；二氫茚基，其未經取代或經NO_2、NH_2或C_{1-4}烷基取代；或嗎啉醯基，其未經取代或經NO_2、NH_2或C_{1-4}烷基取代。

4. 如請求項1之化合物，其中m係0；n係0；X係C(O)；R_1係鹵素或C_{1-4}烷基；R_3係H；R_4係H或C_{1-4}烷基；且R_5係吡啶基、吡嗪基或

嘧啶基。

5. 如請求項1之化合物，其中m係0；n係0；X係C(O)；R_1係鹵素；R_3係H；R_4係H；且R_5係吡啶基、吡嗪基或嘧啶基。

6. 如請求項1之化合物，其中m係0；n係0；X係$S(O)_2$；R_1係鹵素或C_{1-4}烷基；R_3係H；且R_4連同其所附接之氮原子及R_5一起形成稠合二環；較佳地，該稠合二環係吲哚基或氮雜吲哚基。

7. 如請求項1之化合物，其中m係0；n係0；X係-NHC(O)-；R_1係鹵素或C_{1-4}烷基；R_3係H；且R_4連同其所附接之氮原子及R_5一起形成吡啶基。

8. 如請求項1之化合物，其係選自：

4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)苯甲酸；

4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺；

4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺；

N-(2-胺基苯基)-4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)苯甲醯胺；

4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)-N-(吡啶-3-基)苯甲醯胺；

4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)-N-(吡啶-3-基)苯甲醯胺；

4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)-N-(3-氟苯基)苯甲醯胺；

4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)-N-(4-氟苯基)苯甲醯胺；

4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)-N-苯基苯甲醯胺；

4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)-N-(2-氟

苯基)苯甲醯胺；

4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)-N-(噻唑-2-基)苯甲醯胺；

N-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)苯甲醯胺；

4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)-N-(4-羥基苯基)苯甲醯胺；

4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)-N-(3-乙炔基苯基)苯甲醯胺；

4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)-N-(2-氟-4-碘苯基)苯甲醯胺；

N-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)苯甲醯胺；

2-(4-(3-胺基-1H-吡唑-1-羰基)苄基胺基)-3-氯萘-1,4-二酮；

4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-環丙基苯甲醯胺；

4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-環戊基苯甲醯胺；

4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(1H-吲唑-5-基)苯甲醯胺；

4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲醯胺；

4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(5-甲基-3H-吡唑-3-基)苯甲醯胺；

2-(4-(3-胺基-5-甲基-1H-吡唑-1-羰基)苄基胺基)-3-氯萘-1,4-二酮；

4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(3-硝基吡啶-4-基)苯甲醯胺；

4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(喹啉-6-基)苯甲醯胺；

4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(喹啉-

8-基)苯甲醯胺；

4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(喹啉-3-基)苯甲醯胺；

4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(喹啉-5-基)苯甲醯胺；

4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(2-甲基喹啉-4-基)苯甲醯胺；

4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(1H-吲哚-5-基)苯甲醯胺；

4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(2-甲基-1H-吲哚-5-基)苯甲醯胺；

4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(1H-吲哚-5-基)苯甲醯胺；

4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(1H-吲哚-4-基)苯甲醯胺；

4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(4-(4-乙基六氫吡嗪-1-基)苯基)苯甲醯胺；

4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(1H-吲唑-6-基)苯甲醯胺；

4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺；

4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺；

4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺；

4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基胺基)甲基)-N-(2,3-二氫-1H-茚-4-基)苯甲醯胺；

4-((3-溴-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺；

4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)-N-甲基-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺；

4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)-N-乙基-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺；

4-((3-異丙基-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺；

4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)-N-(吡嗪-2-基)苯甲醯胺；

4-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)-N-(嘧啶-2-基)苯甲醯胺；

3-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺；

3-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)-N-(嘧啶-2-基)苯甲醯胺；

3-((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)-N-(吡嗪-2-基)苯甲醯胺；

2-((4-((1H-吲哚-1-基)磺醯基)苯基)胺基)-3-氯萘-1,4-二酮；

2-((4-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)磺醯基)苯基)胺基)-3-氯萘-1,4-二酮；

2-((4-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)磺醯基)苯基)胺基)-3-異丙基萘-1,4-二酮；

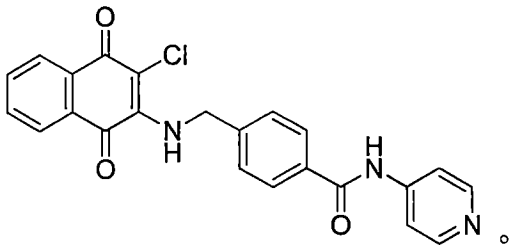
2-氯-3-((4-((2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)磺醯基)苯基)胺基)萘-1,4-二酮；

2-溴-3-((4-((2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)磺醯基)苯基)胺基)萘-1,4-二酮；及

2-氯-3-((3-((2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)磺醯基)-苯基)胺基)萘-1,4-二酮；

或其互變異構物或立體異構物或其溶劑合物、前藥或醫藥上可接受之鹽。

9. 如請求項1之化合物，其係4-(((3-氯-1,4-二側氧基-1,4-二氫萘-2-基)胺基)甲基)-N-(吡啶-3-基)苯甲醯胺，其具有下式：



。

10. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物及醫藥上可接受之載劑。

11. 如請求項10之醫藥組合物，其進一步包含第二治療劑。

12. 如請求項11之醫藥組合物，其中該第二治療劑係有絲分裂抑制劑(例如紫杉烷(taxane) (較佳地太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel))、長春花生物鹼(vinca alkaloid) (較佳地，長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)或長春瑞濱(vinorelbine))及滅必治(vepesid)；蒽環抗生素(例如多柔比星(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、泛艾黴素(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、戊柔比星(valrubicin)或米托蒽醌(mitoxantrone))；核苷類似物(例如吉西他濱(gemcitabine))；EGFR抑制劑(例如吉非替尼(gefitinib)或厄洛替尼(erlotinib))；葉酸抗代謝物(例如甲氧苄啶(trimethoprim)、乙胺嘧啶(pyrimethamine)及培美曲塞(pemetrexed))；順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)或HDAC抑制劑。

13. 如請求項11之醫藥組合物，其中該第二治療劑係皮質類固醇、潤滑劑、角質溶解劑、維生素D_3衍生物、PUVA及蒽酚、β_2-激動劑、皮質類固醇、免疫抑制劑、NSAID、COX-2抑制劑、生物製劑、非類固醇鈣調神經磷酸酶抑制劑、類固醇消炎劑、5-胺基柳酸、DMARD、硫酸羥氯喹、發炎調節劑、干擾B細胞作用之藥劑或青黴胺(penicillamine)。

14. 一種抑制PCTK1、ROCK2、CSNK1D、JNK1、JNK3、RIOK2及/

或DYRK1B之方法，其包含向細胞或個體投與有效量之如請求項1之化合物。

15. 一種治療腫瘤疾病之方法，其包含向細胞或個體投與有效量之如請求項1之化合物。

16. 如請求項15之方法，其中該腫瘤疾病係良性腫瘤或癌症。

17. 如請求項16之方法，其中該癌症係選自由以下各項組成之群：神經胚細胞瘤；肺癌；膽管癌；非小細胞肺癌；肝細胞癌；頭頸部鱗狀細胞癌；鱗狀細胞子宮頸癌；淋巴瘤；鼻咽癌；胃癌(gastric cancer)；結腸癌；子宮頸癌；膽囊癌；前列腺癌；乳癌；睪丸生殖細胞瘤；結腸直腸癌；神經膠質瘤；甲狀腺癌；基底細胞癌；胃腸基質癌；肝母細胞瘤；子宮內膜癌；卵巢癌；胰臟癌；腎細胞癌症、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、慢性白血病、肉瘤、直腸癌、喉癌、黑色素瘤、結腸癌、膀胱癌、肥胖細胞瘤、乳癌、乳腺癌、咽部鱗狀細胞癌、睪丸癌、胃腸癌或胃癌(stomach cancer)及尿路上皮癌。

18. 一種治療發炎病症或自體免疫病症之方法，其包含向細胞或個體投與有效量之如請求項1之化合物。

19. 如請求項18之方法，其中該發炎病症或自體免疫病症係再狹窄、發炎、類風濕性關節炎、由發炎引起之組織損傷、過度增殖疾病、嚴重或關節炎牛皮癬、肌肉消耗性疾病、慢性傳染病、異常免疫反應、涉及易損斑塊之病況、與缺血性病況相關之損傷及病毒感染或增殖。

20. 一種治療神經退化疾病之方法，其包含向細胞或個體投與有效量之如請求項1之化合物。

21. 如請求項20之方法，其中該神經退化疾病係ALS、帕金森氏病(Parkinson's disease)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)或杭丁

頓氏症(Huntington's disease)。

22. 一種治療代謝失調之方法，其包含向細胞或個體投與有效量之如請求項1之化合物。

23. 如請求項22之方法，其中該代謝失調係糖尿病、高血壓、膽固醇、甘油三酯含量升高、空腹血糖異常或胰島素抗性。

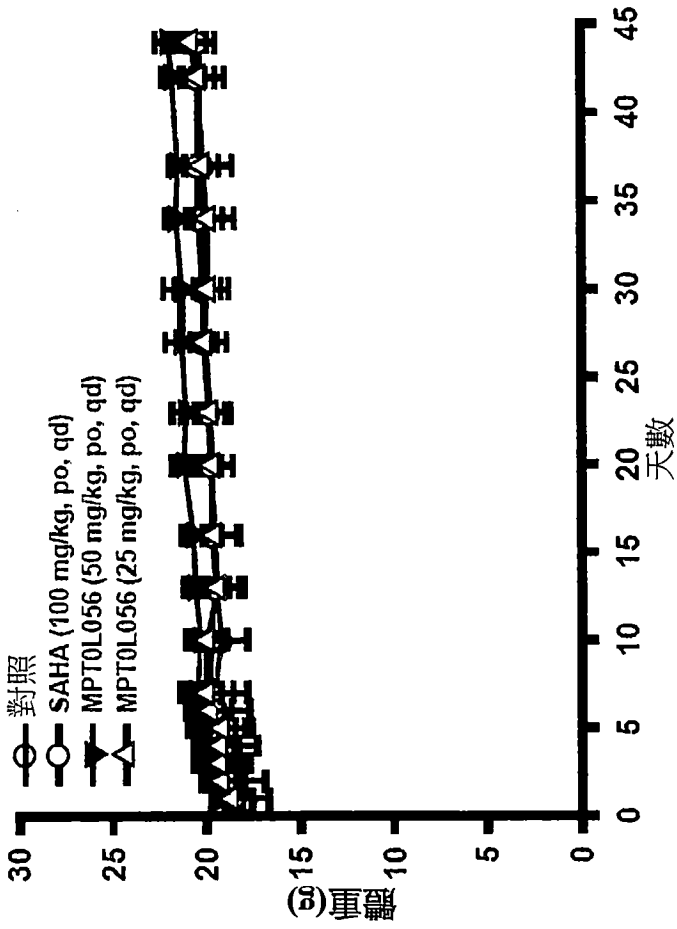

對照
SAHA (100 mg/kg, po, qd)
MPT0L056 (50 mg/kg, po, qd)
MPT0L056 (25 mg/kg, po, qd)
體重(g)
30
25
20
15
10
5
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
天數

圖 4

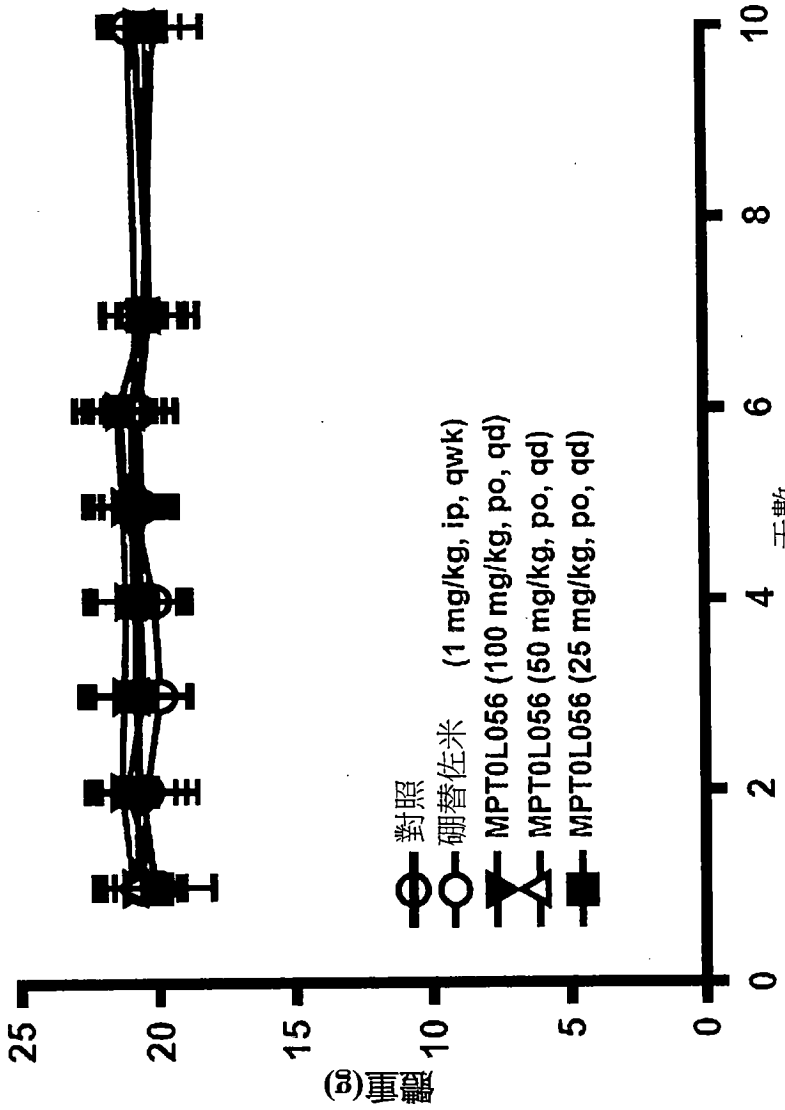

體重(g)
25
20
15
10
5
0
0
2
4
6
8
10
天數
對照
硼替佐米 (1 mg/kg, ip, qwk)
MPT0L056 (100 mg/kg, po, qd)
MPT0L056 (50 mg/kg, po, qd)
MPT0L056 (25 mg/kg, po, qd)

圖 6

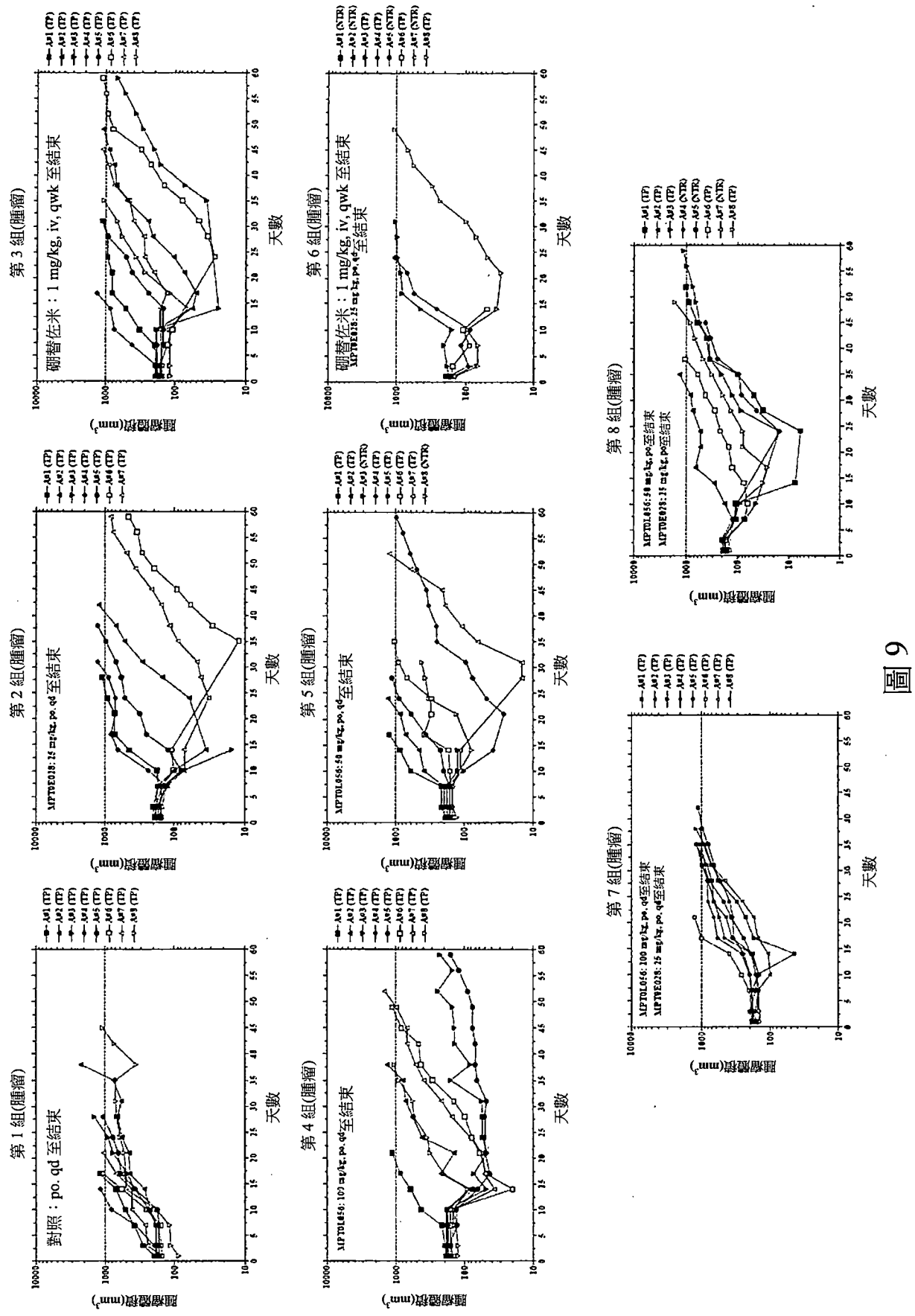

第 1 組(腫瘤)
對照：po. qd 至結束
第 2 組(腫瘤)
第 3 組(腫瘤)
硼替佐米：1 mg/kg, iv, qwk 至結束
第 4 組(腫瘤)
第 5 組(腫瘤)
第 6 組(腫瘤)
硼替佐米：1 mg/kg, iv, qwk 至結束
第 7 組(腫瘤)
第 8 組(腫瘤)
腫瘤體積(mm³)
天數

圖 9

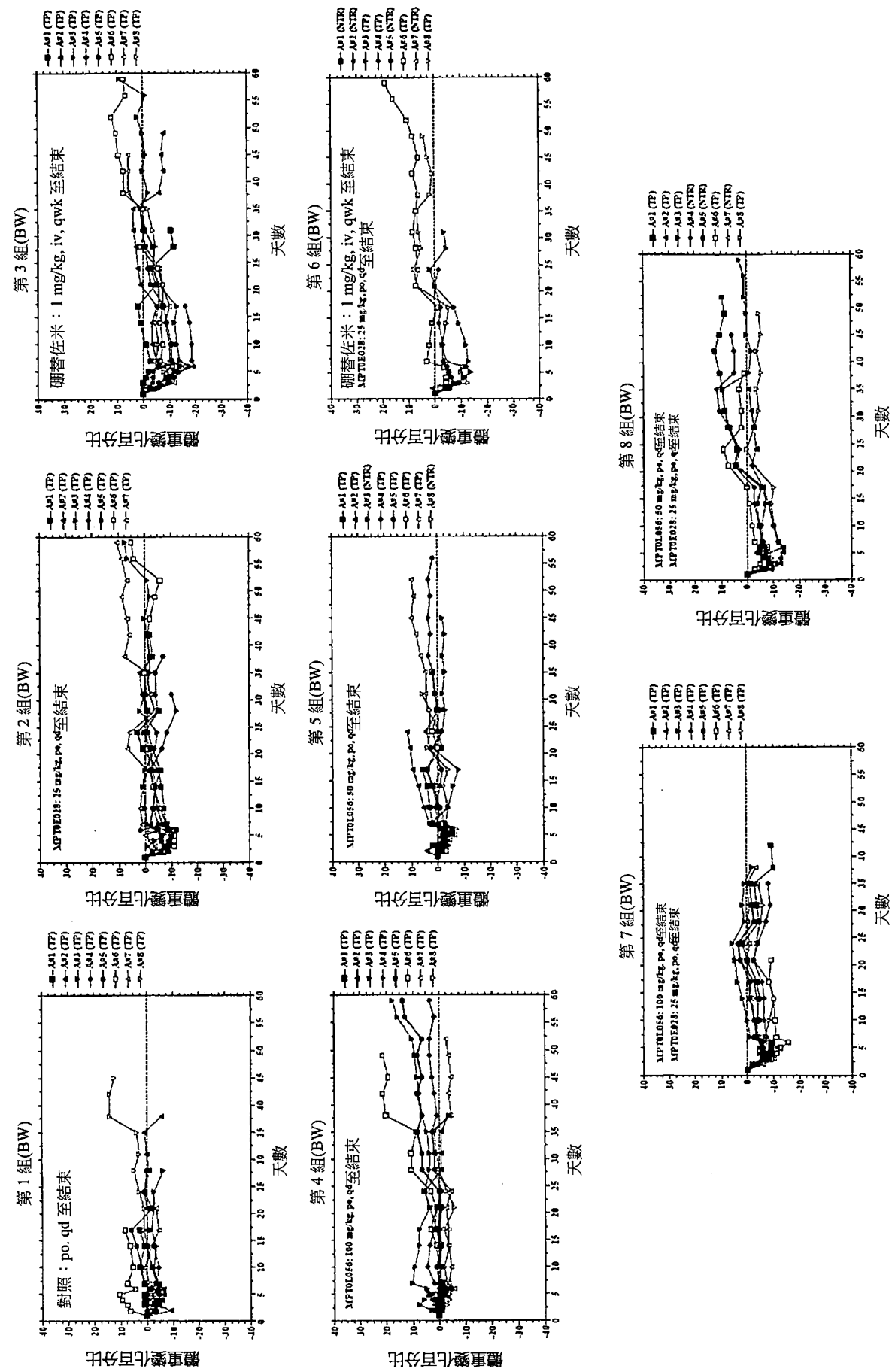

第 1 組(BW)
對照：po. qd 至結束
第 2 組(BW)
第 3 組(BW)
硼替佐米：1 mg/kg, iv, qwk 至結束
第 4 組(BW)
第 5 組(BW)
第 6 組(BW)
硼替佐米：1 mg/kg, iv, qwk 至結束
第 7 組(BW)
第 8 組(BW)
體重變化百分比
天數

圖 10