

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96132117

※ 申請日期：96.8.29

※IPC 分類：

C07D 401/2 2006.01
C07D 401/4 2006.01
A61K 31/427 2006.01
A61K 31/4245 2006.01
A61P 35/00 2006.01
C07D 413/4 2006.01

一、發明名稱：(中文/英文)

具有奧羅拉(AURORA)A選擇性抑制作用之新穎氨基吡啶衍生物

NOVEL AMINOPYRIDINE DERIVATIVES HAVING AURORA A
SELECTIVE INHIBITORY ACTION

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

日商萬有製藥股份有限公司

BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.

代表人：(中文/英文)

梅爾文 溫納科

WINOKUR, MELVIN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國東京都千代田區九段北一丁目13番12號北丸廣場

KITANOMARU SQUARE 1-13-12, KUDANKITA, CHIYODA-KU,

TOKYO 102-8667, JAPAN

國 籍：(中文/英文)

日本 JAPAN

三、發明人：(共 7 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 岩澤 善一
IWASAWA, YOSHIKAZU
2. 加藤 哲也
KATO, TETSUYA
3. 川西 宣彦
KAWANISHI, NOBUHIKO
4. 枡谷 浩太
MASUTANI, KOUTA
5. 三田 隆
MITA, TAKASHI
6. 野夕下 克昌
NONOSHITA, KATSUMASA
7. 大久保 滿
OHKUBO, MITSURU

國 籍：(中文/英文)

1. 日本 JAPAN
2. 日本 JAPAN
3. 日本 JAPAN
4. 日本 JAPAN
5. 日本 JAPAN
6. 日本 JAPAN
7. 日本 JAPAN

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本；2006年08月31日；特願2006-236472

2. 美國；2007年04月25日；60/926,086

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於適用於醫藥領域中之新穎胺基吡啶衍生物，且更特定言之，係關於彼等基於奧羅拉A選擇性抑制作用而抑制腫瘤細胞生長且展示抗腫瘤效應之新穎胺基吡啶衍生物，且亦係關於奧羅拉A選擇性抑制劑及含其之抗腫瘤劑。

【先前技術】

奧羅拉激酶為涉及細胞分裂之絲胺酸/蘇胺酸激酶。目前已知關於奧羅拉激酶之A、B及C三種亞型，且該三種亞型彼此之間具有極高同源性。奧羅拉A參與中心體之成熟及分布或紡錘體之形成。另一方面，咸信奧羅拉B參與染色體之聚集及配對、紡錘體檢驗點及細胞質分裂[Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 第4期，第842-854頁]。亦咸信奧羅拉C因與奧羅拉B相互作用而類似地發揮作用[J. Biol. Chem., Epub ahead (2004)]。自以下事實：迄今已在多種癌細胞中證實奧羅拉A高度表現；正常細胞中奧羅拉A之高度表現導致齧齒動物正常細胞株轉型；及其類似事實，認為作為致癌基因之一的奧羅拉A係抗腫瘤劑之適當目標[EMBO J., 第17期，第3052-3065頁(1998)]。

存在另一報導，稱奧羅拉A在其中高度表現之癌細胞對紫杉醇(paclitaxel)具有抗性[Cancer Cell, 第3卷，第51-62頁(2003)]。同時，鑒於亞型間高度同源性、蛋白質結構分析及其類似物，認為難以研製關於奧羅拉激酶抑制劑之亞

型選擇性藥物；且雖然已有對同時抑制奧羅拉A及奧羅拉B之藥物(諸如ZM447439)的報導[*J. Cell Biol.*，第161期，第267-280頁(2003)；*J. Cell Biol.*，第161期，第281-294頁，(2003)；*Nat. Med.*，第10期，第262-267頁，(2004)]，但尚不知有關奧羅拉A選擇性藥物之報導。因此，在彼等報導中，揭示僅針對單獨投與同時抑制奧羅拉A及奧羅拉B之藥物之狀況的抗腫瘤效應。此外，亦已報導一結果，即在同時抑制奧羅拉A及奧羅拉B之藥物中，奧羅拉激酶抑制作用減弱紫杉醇之作用[*J. Cell Biol.*，第161期，第281-294頁，(2003)]。

目前，先前已申請與具有奧羅拉激酶抑制作用之化合物相關的專利申請案(WO 02/057259、美國專利第6,664,247號等)，且亦已申請與胺基吡啶衍生物相關之專利申請案(美國專利第6,586,424號等)。在此等情況下，本發明者申請一專利申請案，其係關於具有優良奧羅拉A選擇性抑制作用之胺基吡啶衍生物(WO 2006/046734)。

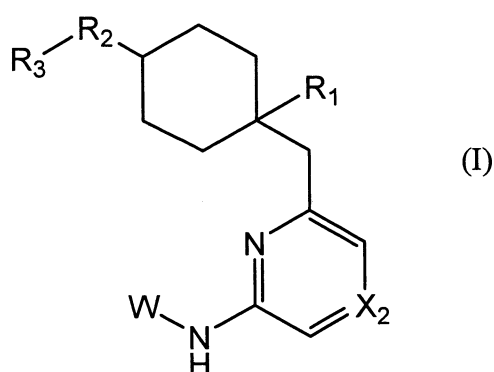
【發明內容】

本發明應解決之問題為產生新穎胺基吡啶衍生物，該等新穎胺基吡啶衍生物顯示基於上述之優良奧羅拉A選擇性抑制作用及細胞生長抑制作用以及藉由與其他抗腫瘤劑組合使用而實現協同作用。此外，在經口投藥之狀況下產生顯示優良奧羅拉A選擇性抑制作用之新穎胺基吡啶衍生物亦為本發明應該解決之問題。

為解決以上問題，本發明者已合成多種新穎胺基吡啶衍

生物，且發現由下式(I)表示之化合物顯示基於上述之優良奧羅拉A選擇性抑制作用及細胞生長抑制作用，且亦藉由與其他抗腫瘤劑組合使用而實現協同作用，因此完成本發明。關於彼等尚不能完全以已知之抗腫瘤劑(諸如紫杉醇)治療之癌症，因為歸因於藥劑之副作用或抗藥性已不可能使用足夠量之藥劑，所以期望本發明之化合物之經口投與或本發明之化合物與其他抗腫瘤劑之組合投與展示優良抗腫瘤效應(包括歸因於另一抗腫瘤劑之增強作用)及減弱副作用之效應。

因此，本發明係關於通式I化合物：



其中：

R_1 為 氫 原 子 、 F 、 CN 、 COOR_{a1} 、 $\text{CONR}_{a2}\text{R}_{a2}'$ 、 $\text{NR}_{a3}\text{COR}_{a3}'$ 、 $\text{CONR}_{a4}\text{OR}_{a4}'$ 、 $\text{NR}_{a5}\text{CONR}_{a5}'\text{R}_{a5}''$ 、 $\text{NR}_{a6}\text{COOR}_{a6}'$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_{a7}\text{R}_{a7}'$ 、 $\text{NR}_{a8}\text{SO}_2\text{R}_{a8}'$ 、 COR_{a9} 、 $\text{SO}_2\text{R}_{a10}$ 、 NO_2 、 OR_{a11} 或 $\text{NR}_{a12}\text{R}_{a12}'$ ，

其中：

R_{a1} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 R_{a5} 、 R_{a6} 及 R_{a8} 各自獨立為氫原子或低碳數烷基；

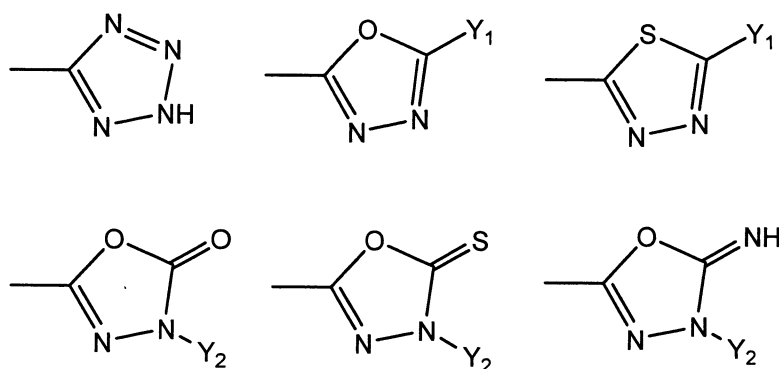
R_{a2} 、 R_{a2}' 、 R_{a5}' 、 R_{a5}'' 、 R_{a7} 、 R_{a7}' 、 R_{a12} 及 R_{a12}' 各自獨立

為氫原子或可經一或多個選自<取代基 L_1 >之相同或不同取代基取代之低碳數烷基，其中<取代基 L_1 >為鹵素原子、羥基、硝基、氰基、胺基、胺甲鹽基、胺基磺鹽基、亞胺基、低碳數烷基胺基、二低碳數烷基胺基、低碳數烷基磺鹽基、低碳數烷基磺鹽基胺基、低碳數烷氧基、低碳數烷氧羰基、低碳數烷氧羰基胺基、低碳數烷鹽基、低碳數烷鹽氧基、低碳數烷硫基及羧基；然而，其限制條件為 R_{a2} 及 R_{a2}' 、 R_{a5}' 及 R_{a5}'' 、 R_{a7} 及 R_{a7}' 、 R_{a12} 及 R_{a12}' 各自獨立地與其結合之氮原子一起可形成可經一或多個選自<取代基 L_2 >之相同或不同取代基取代的5員或6員芳族或脂族雜環基，其中<取代基 L_2 >為鹵素原子、羥基、胺基及羥甲基；

R_{a3}' 、 R_{a4}' 、 R_{a6}' 、 R_{a8}' 、 R_{a9} 、 R_{a10} 及 R_{a11} 各自獨立為氫原子或可經一或多個選自<取代基 L_1 >之相同或不同取代基取代之低碳數烷基；或

R_1 為可經一或多個選自<取代基 M >之相同或不同取代基取代之低碳數烷基，其中<取代基 M >為鹵素原子、羥基、硝基、氰基、胺基、胺甲鹽基、胺基磺鹽基、亞胺基、低碳數烷基胺基、二低碳數烷基胺基、低碳數烷基磺鹽基、低碳數烷基磺鹽基胺基、低碳數烷氧基、低碳數烷氧羰基、低碳數烷氧羰基胺基、低碳數烷鹽基、低碳數烷鹽氧基、低碳數烷硫基及羧基；或

R_1 為選自以下基團之雜環基，其中 Y_1 及 Y_2 相同及不同，且各自為氫原子或可經取代之低碳數烷基：



R_2 為 O、S、SO、 SO_2 、NH、 NR_b 或 $CR_{c1}R_{c2}$ ，其中 R_b 為可經取代之低碳數烷基，且可相同或不同之 R_{c1} 與 R_{c2} 為氫原子或低碳數烷基；

R_3 為可經取代之苯基；

X_2 為 CH、 CX_{2a} 或 N，其中：

X_{2a} 為低碳數烷基；或

X_{2a} 為選自 <取代基 A_1 > 之取代基或經一或多個選自 <取代基 A_1 > 之相同或不同取代基取代之低碳數烷基，其中 <取代基 A_1 > 為鹵素原子、氰基、羥基、低碳數烷基胺基、二低碳數烷基胺基、可經一或多個羥基取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基及低碳數烷基磺醯基；或

X_{2a} 為 $COOR_{x1}$ 、 $CONR_{x2}R_{x3}$ 、 $NHCOR_{x1}$ 、 $NHCONR_{x2}R_{x3}$ 、 $NHSO_2NR_{x2}R_{x3}$ 、 $NR_{x4}R_{x5}$ 或 $CH_2NR_{x4}R_{x5}$ ，其中：

R_{x1} 為氫原子或可經取代之低碳數烷基；

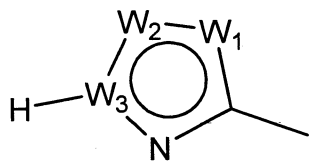
可相同或不同之 R_{x2} 與 R_{x3} 各自為氫原子、可經取代之低碳數烷基或可經取代之環烷基；或者 R_{x2} 及 R_{x3} 與其鍵結之氮原子一起形成含有至少一個選自 N、O 及 S 之原子且可經取代之 5 或 6 員脂族雜環基；且

可相同或不同之 R_{x4} 與 R_{x5} 為氫原子、可經取代之低碳數烷基或可經取代之環烷基；或

X_{2a} 為含有至少一個選自N、O及S之原子且可經取代之5至6員脂族雜環基，其中鍵結至脂族雜環基之同一碳原子之兩個氫原子可經側氧基取代且構成脂族雜環之相鄰兩個碳原子可形成雙鍵；或經該脂族雜環基取代之低碳數烷基；或

X_{2a} 為含有至少一個選自N、O及S之原子且可經取代之5至6員芳族雜環基；或經該芳族雜環基取代之低碳數烷基；

W為以下殘基：



其中：

W_1 為CH、N、NH、O或S；

W_2 為CH、 CW_{2a} 、N、 NW_{2b} 、O或S，其中 W_{2a} 及 W_{2b} 各自獨立為氫原子、鹵素原子、氰基、具有一至兩個碳原子之低碳數烷基、具有三至五個碳原子之環烷基或可經一或多個鹵素原子取代之具有一至兩個碳原子之低碳數烷基；

W_3 為C或N；且

W_1 、 W_2 及 W_3 之至少一者為碳原子；然而， W_1 、 W_2 及 W_3 之兩者不同時為O及S，

或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

本發明亦係關於用於治療癌症中同時、單獨或連續投與之組合製劑，其包含如下兩種單獨製劑：

*包含由上述式(I)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯以及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的製劑；及

*包含選自由下列各物組成之群之抗腫瘤劑及其醫藥學上可接受之鹽或酯以及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的製劑：抗腫瘤烷基化劑、抗腫瘤抗代謝物、抗腫瘤抗生素、來源於植物之抗腫瘤劑、抗腫瘤鉑配位化合物、抗腫瘤喜樹鹼衍生物、抗腫瘤酪胺酸激酶抑制劑、單株抗體、干擾素、生物反應調節劑及其他抗腫瘤劑，其中：

抗腫瘤烷基化劑為氮芥 N-氧化物、環磷醯胺(cyclophosphamide)、異環磷醯胺(ifosfamide)、美法侖(melphalan)、白消安(busulfan)、二溴甘露醇(mitobronitol)、卡巴醌(carboquone)、噻替派(thiotepa)、雷諾莫司汀(ranimustine)、尼莫司汀(nimustine)、替莫唑胺(temozolomide)或卡莫司汀(carmustin)；

抗腫瘤抗代謝物為甲胺喋呤(methotrexate)、6-巰基嘌呤核苷(6-mercaptopurine riboside)、巰基嘌呤、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、喃氟啶(tegafur)、脫氧氟尿苷(doxifluridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、阿糖胞苷奧卡磷化物(cytarabine ocfosfate)、依諾他濱(enocitabine)、S-1、吉西他賓(gemcitabine)、氟達拉濱(fludarabine)或培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)；

抗腫瘤抗生素為放線菌素D(actinomycin D)、羥道諾紅黴素(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、新製癌菌素(neocarzinostatin)、博萊黴素(bleomycin)、派洛黴素(peplomycine)、絲裂黴素C(mitomycin C)、阿克拉黴素(aclarubicin)、吡喃阿黴素(pirarubicin)、表柔比星(epirubicin)、淨司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)、黃膽素(idarubicin)、西羅莫司(sirolimus)或戊柔比星(valrubicin)；

來源於植物之抗腫瘤劑為長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)、依託泊苷(etoposide)、索布佐生(sobuzoxane)、多烯紫杉醇(docetaxel)、紫杉醇或長春瑞賓(vinorelbine)；

抗腫瘤鉑配位化合物為順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、奈達鉑(nedaplatin)或奧賽力鉑(oxaliplatin)；

抗腫瘤喜樹鹼衍生物為伊立替康(irinotecan)、拓朴替康(topotecan)或喜樹鹼；

抗腫瘤酪胺酸激酶抑制劑為吉非替尼(gefitinib)、伊馬替尼(imatinib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、達沙替尼(dasatinib)或埃羅替尼(erlotinib)；

單株抗體為西妥昔單抗(cetuximab)、利妥昔單抗(rituximab)、貝伐單抗(bevacizumab)、阿來組單抗(alemtuzumab)或曲妥珠單抗(trastuzumab)；

干擾素為干擾素 α 、干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素

β 、干擾素 γ -1a或干擾素 γ -n1；

生物反應調節劑為雲芝多糖(krestin)、香菇多糖(lentinan)、西佐糖(sizofiran)、皮西板尼(picibanil)或烏苯美司(ubenimex)；及

其他抗腫瘤劑為米托蒽醌(mitoxantrone)、左天冬醯胺酶(L-asparaginase)、丙卡巴肼(procarbazine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、羥基脲(hydroxycarbamide)、噴司他丁(pentostatin)、維甲酸(tretinoin)、阿法賽特(alefacept)、阿法達貝泊汀(darbepoetin alfa)、安美達錠(anastrozole)、依西美坦(exemestane)、比卡魯胺(bicalutamide)、盧普利林(leuprolelin)、氟他胺(flutamide)、氟維司群(fulvestrant)、哌加他尼八鈉(pegaptanib octasodium)、地尼介白素(denileukin diftitox)、阿地白介素(aldesleukin)、促甲狀腺素 α (thyrotropin alfa)、三氧化二砷、硼替佐米(bortezomib)、卡西他賓(capecitabine)或戈舍瑞林(goserelin)。

本發明進一步係關於一種醫藥組合物，其包含由上述式(I)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯及選自由下列各物組成之群之抗腫瘤劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯以及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑：抗腫瘤烷基化劑、抗腫瘤抗代謝物、抗腫瘤抗生素、來源於植物之抗腫瘤劑、抗腫瘤鉑配位化合物、抗腫瘤喜樹鹼衍生物、抗腫瘤酪胺酸激酶抑制劑、單株抗體、生物反應調節劑及其他抗腫瘤劑(此處各抗腫瘤劑之定義與上文定義相同)。

本發明更進一步係關於一種用於治療癌症之方法，其包含同時、單獨或連續投與治療有效量之由上述式(I)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯與治療有效量之選自由下列各物組成之群的抗腫瘤劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯的組合：抗腫瘤烷基化劑、抗腫瘤抗代謝物、抗腫瘤抗生素、來源於植物之抗腫瘤劑、抗腫瘤鉑配位化合物、抗腫瘤喜樹鹼衍生物、抗腫瘤酪胺酸激酶抑制劑、單株抗體、干擾素、生物反應調節劑及其他抗腫瘤劑(此處各抗腫瘤劑之定義與上文定義相同)。

此外，本發明係關於奧羅拉A選擇性抑制劑用於製造供治療癌症用之藥劑的用途；及奧羅拉A選擇性抑制劑與抗腫瘤劑之組合用於製造供治療癌症用之藥劑的用途，且亦係關於為哺乳動物(尤其人類)治療癌症之方法，其包含將治療有效量之奧羅拉A選擇性抑制劑投與該哺乳動物；及治療哺乳動物(尤其人類)體內癌症之方法，其包含將治療有效量之奧羅拉A選擇性抑制劑與治療有效量之抗腫瘤劑之組合投與該哺乳動物。

本發明係關於一種包含奧羅拉A選擇性抑制劑作為活性成份之醫藥組合物及一種包含奧羅拉A選擇性抑制劑以及抗腫瘤劑作為活性成份之醫藥組合物。

接著將解釋本說明書中所用之符號及術語。

上式(I)中術語"低碳數烷基"表示具有1至6個碳原子之直鏈或支鏈烷基，且其實例包括(例如)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基及己

基，其中甲基較佳。

上式(I)中術語"環烷基"表示3至8員脂環基，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。

式(I)中"雜環基"係指"芳族雜環基"或"脂族雜環基"。此處，"芳族雜環基"係指除碳原子之外尚含有至少一個諸如氮原子、氧原子或其類似原子之雜原子的芳族雜環基，且其實例包括5至7員單環雜環基、由3至8員環與該單環雜環基稠合而形成之稠環雜環基及其類似物。特定而言，可提及噻吩基、吡咯基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、異噁唑基、異喹啉基、異吲哚基、吲唑基、吲哚基、喹啉基、喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基及其類似基團。另一方面，"脂族雜環基"係指除碳原子外尚含有至少一個選自氮原子、氧原子及硫原子之除碳原子外之原子且具有單環或二環或三環稠環的飽和或不飽和脂族雜環基。其實例包括氮雜環丁基、吡咯啉基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、四氫呋喃基、咪唑啉基、硫代嗎啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基及其類似基團。

上式(I)中術語"5或6員脂族雜環基"表示含有至少一個選自氮原子、氧原子及硫原子之除碳原子外之原子的5或6員脂環基，且其實例包括吡咯啉基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、四氫呋喃基、咪唑啉基及硫代嗎啉基。此外，對於脂族雜環基，與同一碳原子鍵結之兩個氫原子可經側氧基取代，且構成脂族雜環基之相鄰碳原子可形成雙鍵。

上式(I)中術語"5或6員芳族雜環基"表示含有至少一個選自氮原子、氧原子及硫原子之除碳原子外之原子的5或6員芳環基，且其實例包括噻吩基、吡咯基、呋喃基、噻唑基、咪唑基及噁唑基。

上式(I)中術語"鹵素原子"為例如氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。其中，例如氟原子、氯原子或溴原子較佳。

上式(I)中術語"低碳數烷基胺基"表示其中胺基經上述"低碳數烷基"N-取代之基團，且其實例包括N-甲基胺基、N-乙基胺基、N-丙基胺基、N-異丙基胺基、N-丁基胺基、N-異丁基胺基、N-第三丁基胺基、N-戊基胺基及N-己基胺基。

上式(I)中術語"二低碳數烷基胺基"表示其中胺基經上述"低碳數烷基"N,N-二取代之基團，且其實例包括N,N-二甲基胺基、N,N-二乙基胺基、N,N-二丙基胺基、N,N-二異丙基胺基、N,N-二丁基胺基、N,N-二異丁基胺基、N,N-二-第三丁基胺基、N,N-二戊基胺基、N,N-二己基胺基、N-乙基-N-甲基胺基及N-甲基-N-丙基胺基。

上式(I)中術語"低碳數烷基磺醯基"表示其中上述"低碳數烷基"鍵結至磺醯基之基團，且其實例包括甲磺醯基、乙磺醯基及丁磺醯基。

上式(I)中術語"低碳數烷基磺醯基胺基"表示其中上述"低碳數烷基磺醯基"鍵結至胺基之基團，且其實例包括甲磺醯基胺基、乙磺醯基胺基及丁磺醯基胺基。

上式(I)中術語"低碳數烷基氧基"表示其中"低碳數烷基"鍵

結至氧原子之基團，且其實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、新戊氧基、己氧基及異己氧基。

上式(I)中術語"低碳數烷氧羰基"表示其中"低碳數烷氧基"鍵結至羰基之基團，且其實例包括甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、異丙氧基羰基、丁氧基羰基、異丁氧基羰基、第二丁氧基羰基、第三丁氧基羰基、戊氧基羰基、新戊氧基羰基、己氧基羰基及異己氧基羰基。

上式(I)中術語"低碳數烷氧羰基胺基"表示其中"低碳數烷氧羰基"鍵結至胺基之基團，且其實例包括甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、丙氧基羰基胺基、異丙氧基羰基胺基、丁氧基羰基胺基、異丁氧基羰基胺基、第二丁氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基、戊氧基羰基胺基、新戊氧基羰基胺基、己氧基羰基胺基及異己氧基羰基胺基。

上式(I)中術語"低碳數烷醯基"表示其中上述"低碳數烷基"鍵結至羰基之基團，且其實例包括乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基(valeryl)、異戊醯基、特戊醯基及戊醯基(pentanoyl)。

上式(I)中術語"低碳數烷醯氧基"表示其中上述"低碳數烷醯基"鍵結至氧原子之基團，且其實例包括乙醯氧基、丙醯氧基、丁醯氧基、異丁醯氧基、戊醯氧基(valeryloxy)、異戊醯氧基、特戊醯氧基及戊醯氧基(pentanoyloxy)。

上式(I)中術語"低碳數烷硫基"表示其中上述"低碳數烷

基"鍵結至硫原子之取代基，且其實例包括甲硫基、乙硫基及丁硫基。

本說明書中所用之術語"奧羅拉A選擇性抑制劑"為與奧羅拉B相比選擇性抑制奧羅拉A之化合物或藥物。"奧羅拉A選擇性抑制劑"較佳為對奧羅拉A之抑制作用為對奧羅拉B之抑制作用至少十倍的化合物或藥物；且更佳為對奧羅拉A之抑制作用為對奧羅拉B之抑制作用至少一百倍的化合物或藥物。

對本說明書中所用之術語"其醫藥學上可接受之鹽或酯"或術語"醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑"的解釋將在下文給出。

如本說明書中所用之術語"治療癌症"意謂藉由將抗腫瘤劑投與癌症患者來抑制癌細胞生長。較佳地，此治療能夠使癌生長消退，亦即可量測之癌尺寸減小。更佳地，該治療完全消除癌。

如本說明書中所用之術語"癌症"係指實體癌症及造血癌症。此處，實體癌症之實例包括腦腫瘤、頭部及頸部癌、食道癌、甲狀腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、膽囊及膽管癌、肝癌、胰腺癌、結腸癌、直腸癌、卵巢癌、絨膜癌、子宮癌、子宮頸癌、腎盂輸尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、陰莖癌、睪丸癌、胚胎癌、韋爾姆斯氏瘤(Wilms tumor)、皮膚癌、惡性黑色素瘤、神經母細胞瘤、骨肉瘤、尤因氏瘤(Ewing's tumor)及軟組織肉瘤。另一方面，造血癌症之實例包括急性白血病、慢性淋巴細胞

白血病、慢性粒細胞白血病、真性紅細胞增多症、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤及非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkins' lymphoma)。

如本說明書中所用之術語"製劑"包括口服製劑及非經腸製劑。口服製劑之實例包括錠劑、膠囊、散劑及顆粒，而非經腸製劑之實例包括諸如溶液或懸浮液之殺菌液體製劑，特定而言注射液或點滴。其較佳為靜脈內注射液或靜脈內點滴，且更佳為靜脈內點滴。

如本說明書中所用之術語"組合製劑"係指彼等包含兩種或兩種以上用於在治療中同時、單獨或連續投與之製劑的製劑，且該製劑可為所謂之套組型製劑或醫藥組合物。術語"組合製劑"亦包括彼等具有一或多種製劑與包含兩種用於治療癌症之單獨製劑之組合製劑進一步組合的製劑。

上文所述之兩種單獨製劑可進一步與至少一種包含至少一種選自由下列各物組成之群之抗腫瘤劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯的製劑組合(與醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑組合)：抗腫瘤烷基化劑、抗腫瘤抗代謝物、抗腫瘤抗生素、來源於植物之抗腫瘤劑、抗腫瘤鉑配位化合物、抗腫瘤喜樹鹼衍生物、抗腫瘤酪胺酸激酶抑制劑、單株抗體、干擾素、生物反應調節劑及其他抗腫瘤劑(此處，各抗腫瘤劑之定義與上文定義相同)。在此狀況下，經進一步組合之以上提及之至少一種製劑可相對於兩種單獨製劑同時、單獨或連續投與。例如，包含三種製劑之組合製劑可包括，亦即包含包括含有由上式(I)表示之化合物之製

劑、含有5-氟尿嘧啶之製劑及含有亞葉酸之製劑的製劑。

此處，在以上提及之組合製劑中，兩種單獨製劑之一或兩者可為口服製劑；且一者可為口服製劑，而另一者可為非經腸製劑(注射液或點滴)。

本發明之術語"製劑"通常可包含治療有效量之本發明之化合物以及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。認為此調配技術對一般熟習相關技術者而言為技術常識且係熟知的。較佳地，藉由此項技術中熟知之各種方法，可將口服製劑、靜脈內點滴或注射液與醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑組合製備。

在使用本發明之組合製劑之狀況下，如本說明書中所用之術語"投藥"係指非經腸投藥及/或經口投藥，且較佳為經口投藥。因此，當投與組合製劑時，兩種投藥可均為非經腸；一種投藥可為非經腸而另一種可為經口；或兩種均可為經口。較佳地，組合製劑中兩種製劑均經口投與。此處，術語"非經腸投藥"為例如靜脈內投藥、皮下投藥或肌肉內投藥，且較佳為靜脈內投藥。即使當組合及投與三種或三種以上製劑時，每一製劑亦可經口投與。

在本發明之實施例中，由上式(I)表示之化合物可與其他抗腫瘤劑同時投與。此外，可能首先投與由上式(I)表示之化合物且接著連續投與另一抗腫瘤劑，或者可能首先投與另一抗腫瘤劑且接著連續投與由上式(I)表示之化合物。亦可能首先投與由上式(I)表示之化合物且接著不久單獨投與另一抗腫瘤劑，或者可能首先投與另一抗腫瘤劑且接著不

久單獨投與由上式(I)表示之化合物。投藥之次序及時間間隔可由熟習此項技術者根據(例如)所用之含有由上式(I)表示之化合物的製劑及含有與其組合使用之抗腫瘤劑的製劑、待治療之癌細胞類型及患者病症來適當選擇。例如，在投與由上式(I)表示之化合物及紫杉醇或多烯紫杉醇之狀況下，較佳首先投與紫杉醇或多烯紫杉醇，且接著不久連續或單獨投與由上式(I)表示之化合物。

如本說明書中所用之術語"同時"係指大體上同時使用用於治療之製劑，而術語"單獨"係指在不同時間單獨使用用於治療之製劑，使得(例如)一種藥劑在第一天使用而另一種藥劑在第二天使用以進行治療。術語"連續"係指以一次序使用製劑使得(例如)首先使用一種藥劑，且在預定時段後使用另一種藥劑以進行治療。

如本說明書中所用之術語"抗腫瘤烷基化劑"係指具有抗腫瘤活性之烷基化劑，且本文中術語"烷基化劑"一般係指在有機化合物之氫原子經烷基取代之烷基化反應中產生烷基之試劑。術語"抗腫瘤烷基化劑"可例示為氮芥N-氧化物、環磷醯胺、異環磷醯胺、美法倫、白消安、二溴甘露醇、卡巴醌、噻替派、雷諾莫司汀、尼莫司汀、替莫唑胺或卡莫司汀。

如本說明書中所用之術語"抗腫瘤抗代謝物"係指具有抗腫瘤活性之抗代謝物，且本文中術語"抗代謝物"在廣義上包括歸因於結構或功能類似於對活有機體而言重要之代謝物(諸如維生素、輔酶、胺基酸及醣類)而干擾正常代謝之

物質及抑制電子傳遞系統以預防高能量中間物產生之物質。術語"抗腫瘤抗代謝物"可例示為甲胺喋呤、6-巰基喋呤核苷、巰基喋呤、5-氟尿嘧啶、喃氟啶、脫氧氟尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、阿糖胞苷奧卡磷化物、依諾他濱、S-1、吉西他賓、氟達拉濱或培美曲塞二鈉，且較佳為5-氟尿嘧啶、S-1、吉西他賓及其類似物。

如本說明書中所用之術語"抗腫瘤抗生素"係指具有抗腫瘤活性之抗生素，且本文中"抗生素"包括由微生物或有機合成產生且抑制微生物及其他活有機體細胞生長及其他功能之物質。術語"抗腫瘤抗生素"可例示為放線菌素D、羥道諾紅黴素、道諾黴素、新製癌菌素、博萊黴素、派洛黴素、絲裂黴素C、阿克拉黴素、吡喃阿黴素、表柔比星、淨司他丁斯酯、黃膽素、西羅莫司或戊柔比星。

如本說明書中所用之術語"來源於植物之抗腫瘤劑"包括具有抗腫瘤活性之來源於植物之化合物或藉由施加化學修飾至上述化合物而製備之化合物。術語"來源於植物之抗腫瘤劑"可例示為長春新鹼、長春鹼、長春地辛、依託泊苷、索布佐生、多烯紫杉醇、紫杉醇及長春瑞賓，且較佳為多烯紫杉醇及紫杉醇。

如本說明書中所用之術語"抗腫瘤喜樹鹼衍生物"係指在結構上與喜樹鹼有關且抑制癌細胞生長之化合物，包括喜樹鹼自身。術語"抗腫瘤喜樹鹼衍生物"不特定限於而可例示為喜樹鹼、10-羥基喜樹鹼、拓朴替康、伊立替康或9-胺基喜樹鹼，其中喜樹鹼、拓朴替康及伊立替康較佳。此

外，伊立替康在活體內代謝且展示如同SN-38之抗腫瘤效應。咸信喜樹鹼衍生物之作用機制及活性實際上與喜樹鹼之作用機制及活性相同。(例如Nitta, 等人, *Gan to Kagaku Ryoho*, 14, 850-857 (1987))。

如本說明書中所用之術語"抗腫瘤鉑配位(鉑錯合)化合物"係指具有抗腫瘤活性之鉑配位化合物，且本文中術語"鉑配位化合物"係指提供離子形式之鉑的鉑配位化合物。較佳鉑化合物包括順鉑；順-二胺二水合鉑(II)-離子；氯(二伸乙基三胺)-氯化鉑(II)；二氯(乙二胺)-鉑(II)；二胺(1,1-環丁烷二甲酸根)鉑(II)(卡鉑)；螺鉑(spiroplatin)；異丙鉑(iproplatin)；二胺(2-乙基丙二酸根)鉑(II)；乙二胺丙二酸鉑(II)；水合(1,2-二胺基二環己烷)硫酸鉑(II)；水合(1,2-二胺基二環己烷)丙二酸鉑(II)；(1,2-二胺基環己烷)丙二酸鉑(II)；(4-羧基酞酸根)(1,2-二胺基環己烷)鉑(II)；(1,2-二胺基環己烷)-(異檸檬酸根)鉑(II)；(1,2-二胺基環己烷)草酸鉑(II)；奧馬鉑(ormaplatin)；四鉑(tetraplatin)；卡鉑、奈達鉑及奧賽力鉑，且較佳為卡鉑或奧賽力鉑。此外，本說明書中提及之其他抗腫瘤鉑配位化合物為吾人所知且可購得，及/或可由一般技術者藉由習知技術產生。

如本說明書中所用之術語"抗腫瘤酪胺酸激酶"係指具有抗腫瘤活性之酪胺酸激酶抑制劑，且本文中術語"酪胺酸激酶抑制劑"係指抑制將ATP之 γ -磷酸基轉移至蛋白質中特定酪胺酸之羥基的"酪胺酸激酶"之化學物質。術語"抗腫瘤酪胺酸激酶抑制劑"可例示為吉非替尼、伊馬替尼、索

拉非尼、舒尼替尼、達沙替尼或埃羅替尼。

如本說明書中所用之術語"單株抗體"(亦稱為單純系抗體)係指由產生單株抗體之細胞產生的抗體，且其實例包括西妥昔單抗、貝伐單抗、利妥昔單抗、阿來組單抗及曲妥珠單抗。

如本說明書中所用之術語"干擾素"係指具有抗腫瘤活性之干擾素，且其為分子量為約20,000之糖蛋白，由大多數動物細胞在受病毒感染後產生及分泌。其不僅具有抑制病毒生長之作用，且亦具有多種免疫效應機制，包括抑制細胞(尤其腫瘤細胞)生長及增強天然殺傷細胞活性，因此指定其為一類細胞激素。"干擾素"之實例包括干擾素 α 、干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 β 、干擾素 γ -1a及干擾素 γ -n1。

如本說明書中所用之術語"生物反應調節劑"為所謂生物反應調節劑或BRM，且一般為用於修改活有機體之防禦機制或生物反應(諸如組織細胞之存活、生長或分化)以引導其對個體抵抗腫瘤、感染或其他疾病有用之物質或藥物的通用術語。"生物反應調節劑"之實例包括雲芝多糖、香菇多糖、西佐喃、皮西板尼及烏苯美司。

如本說明書中所用之術語"其他抗腫瘤劑"係指不屬於上述任一試劑之具有抗腫瘤活性之抗腫瘤劑。"其他抗腫瘤劑"之實例包括米托蒽醌、左旋天冬醯胺、丙卡巴肼、達卡巴嗪、羥基脲、噴司他丁、維甲酸、阿法賽特、阿法達貝泊汀、安美達錠、依西美坦、比卡魯胺、亮丙瑞林、氟

他胺、氟維司群、哌加他尼八鈉、地尼介白素、阿地白介素、促甲狀腺素 α 、三氧化二砷、硼替佐米、卡西他賓及戈舍瑞林。

上述術語"抗腫瘤烷基化劑"、"抗腫瘤抗代謝物"、"抗腫瘤抗生素"、"來源於植物之抗腫瘤劑"、"抗腫瘤鉑配位化合物"、"抗腫瘤喜樹鹼衍生物"、"抗腫瘤酪胺酸激酶抑制劑"、"單株抗體"、"干擾素"、"生物反應調節劑"及"其他抗腫瘤劑"均為吾人所知且可購得，或可由熟習此項技術者藉由自身已知之方法或藉由熟知或習知方法產生。用於製備吉非替尼之方法描述於(例如)USP第5,770,599號中；用於製備西妥昔單抗之方法描述於(例如)WO 96/40210中；用於製備貝伐單抗之方法描述於(例如)WO 94/10202中；用於製備奧賽力鉑之方法描述於(例如)USP第5,420,319號及第5,959,133號中；用於製備吉西他賓之方法描述於(例如)USP第5,434,254號及第5,223,608號中；及用於製備喜樹鹼之方法描述於USP第5,162,532號、第5,247,089號、第5,191,082號、第5,200,524號、第5,243,050號及第5,321,140號中；用於製備伊立替康之方法描述於(例如)USP第4,604,463號中；用於製備拓朴替康之方法描述於(例如)USP第5,734,056號中；用於製備替莫唑胺之方法描述於(例如)JP-B第4-5029號中；及用於製備利妥昔單抗之方法描述於(例如)JP-W第2-503143號中。

可購得以上提及之抗腫瘤烷基化劑，例示如下：氮芥N-氧化物以Nitromin(商品名稱)購自Mitsubishi Pharma

Corp.；環磷醯胺以 Endoxan(商品名稱)購自 Shionogi & Co., Ltd.；異環磷醯胺以 Ifomide(商品名稱)購自 Shionogi & Co., Ltd.；美法侖以 Alkeran(商品名稱)購自 GlaxoSmithKline Corp.；白消安以 Mablin(商品名稱)購自 Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.；二溴甘露醇以 Myebrol(商品名稱)購自 Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.；卡巴醌以 Esquinon(商品名稱)購自 Sankyo Co., Ltd.，噻替派以 Tespamin(商品名稱)購自 Sumitomo Pharmaceutical Co., Ltd.；雷諾莫司汀以 Cymerin(商品名稱)購自 Mitsubishi Pharma Corp.；尼莫司汀以 Nidran(商品名稱)購自 Sankyo Co., Ltd.；替莫唑胺以 Temodar(商品名稱)購自 Schering Corp.；及卡莫司汀以 Gliadel Wafer(商品名稱)購自 Guilford Pharmaceuticals Inc.。

可購得以上提及之抗腫瘤抗代謝物，例示如下：甲胺喋呤以 Methotrexate(商品名稱)購自 Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.；6-巰基喋呤核苷以 Thioinosine(商品名稱)購自 Aventis Corp.；巰基喋呤以 Leukerin(商品名稱)購自 Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.；5-氟尿嘧啶以 5-FU(商品名稱)購自 Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.；喃氟啶以 Futraful(商品名稱)購自 Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.；脫氧氟尿苷以 Furutulon(商品名稱)購自 Nippon Roche Co., Ltd.；卡莫氟以 Yamafur(商品名稱)購自 Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.；阿糖胞苷以 Cylocide(商品名稱)購自 Nippon Shinyaku Co., Ltd.；阿糖胞苷奧卡磷化物以 Strasid(商品名稱)購自

Nippon Kayaku Co., Ltd.；依諾他濱以 Sanrabin(商品名稱)購自 Asahi Kasei Corp.；S-1以 TS-1(商品名稱)購自 Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.；吉西他賓以 Gemzar(商品名稱)購自 Eli Lilly & Co.；氟達拉濱以 Fludara(商品名稱)購自 Nippon Schering Co., Ltd.；及培美曲塞二鈉以 Alimta(商品名稱)購自 Eli Lilly & Co.。

可購得以上提及之抗腫瘤抗生素，例示如下：放線菌素 D 以 Cosmegen(商品名稱)購自 Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.；羥道諾紅黴素以 adriacin(商品名稱)購自 Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.；道諾黴素以 Daunomycin 購自 Meiji Seika Kaisha Ltd.；新製癌菌素以 Neocarzinostatin(商品名稱)購自 Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.；博萊黴素以 Bleo(商品名稱)購自 Nippon Kayaku Co., Ltd.；派洛黴素(pepromycin)以 Pepero(商品名稱)購自 Nippon Kayaku Co., Ltd.；絲裂黴素 C 以 Mitomycin(商品名稱)購自 Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.；阿克拉黴素以 Aclacinon(商品名稱)購自 Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.；吡喃阿黴素以 Pinorubicin(商品名稱)購自 Nippon Kayaku Co., Ltd.；表柔比星以 Pharmorubicin(商品名稱)購自 Pharmacia Corp.；淨司他丁斯酯以 Smanco(商品名稱)購自 Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.；黃膽素以 Idamycin(商品名稱)購自 Pharmacia Corp.；西羅莫司以 Rapamune(商品名稱)購自 Wyeth Corp.；及戊柔比星以 Valstar(商品名稱)購自 Anthra Pharmaceuticals Inc.。

可購得以上提及之來源於植物之抗腫瘤劑，例示如下：
長春新鹼以 Oncovin(商品名稱)購自 Shionogi & Co., Ltd.；
長春鹼以 Vinblastine(商品名稱)購自 Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.；長春地辛以 Fildesin(商品名稱)購自 Shionogi & Co., Ltd.；依託泊苷以 Lastet(商品名稱)購自 Nippon Kayaku Co., Ltd.；索布佐生以 Perazolin(商品名稱)購自 Zenyaku Kogyo Co.；多烯紫杉醇以 Taxsotere(商品名稱)購自 Aventis Corp.；紫杉醇以 Taxol(商品名稱)購自 Bristol-Myers Squibb Co.；及長春瑞賓以 Navelbine(商品名稱)購自 Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.。

可購得以上提及之抗腫瘤鉑配位化合物，例示如下：順鉑以 Randa(商品名稱)購自 Nippon Kayaku Co., Ltd.；卡鉑以 Paraplatin(商品名稱)購自 Bristol-Myers Squibb Co.；奈達鉑以 Aqupla(商品名稱)購自 Shionogi & Co., Ltd.；及奧賽力鉑以 Eloxatin(商品名稱)購自 Sanofi-Synthelabo Co.。

可購得以上提及之抗腫瘤喜樹鹼衍生物，例示如下：伊立替康以 Campto(商品名稱)購自 Yakult Honsha Co., Ltd.；拓朴替康以 Hycamtin(商品名稱)購自 GlaxoSmithKline Corp.；及喜樹鹼購自 Aldrich Chemical Co., Inc., U.S.A.。

可購得以上提及之抗腫瘤酪胺酸激酶抑制劑，例示如下：吉非替尼以 Iressa(商品名稱)購自 AstraZeneca Corp.；伊馬替尼以 Gleevec(商品名稱)購自 Novartis AG；索拉非尼以 Nexavar(商品名稱)購自 Bayer；舒尼替尼以 Sutent(商品名稱)購自 Pfizer；達沙替尼以 Sprycel(商品名稱)購自

Bristol Myers Squibb；及埃羅替尼以 Tarceva(商品名稱)購自 OSI Pharmaceuticals Inc.。

可購得以上提及之單株抗體，例示如下：西妥昔單抗以 Erbitux(商品名稱)購自 Bristol-Myers Squibb；貝伐單抗以 Avastin(商品名稱)購自 Genentech, Inc.；利妥昔單抗以 Rituxan(商品名稱)購自 Biogen Idec Inc.；阿來組單抗以 Campath(商品名稱)購自 Berlex Inc.；及曲妥珠單抗以 Herceptin(商品名稱)購自 Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.。

可購得以上提及之干擾素，例示如下：干擾素 α 以 Sumiferon(商品名稱)購自 Sumitomo Pharmaceutical Co., Ltd.；干擾素 α -2a以 Canferon-A(商品名稱)購自 Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.；干擾素 α -2b以 Intron A(商品名稱)購自 Schering-Plough Corp.；干擾素 β 以 IFN β (商品名稱)購自 Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.；干擾素 γ -1a以 Imunomax- γ (商品名稱)購自 Shionogi & Co., Ltd.；及干擾素 γ -n1以 Ogamma(商品名稱)購自 Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.。

可購得以上提及之生物反應調節劑，例示如下：雲芝多糖以 krestin(商品名稱)購自 Sankyo Co., Ltd.；香菇多糖以 Lentinan(商品名稱)購自 Aventis Corp.；西佐喃以 Sonifiran(商品名稱)購自 Kaken Seiyaku Co., Ltd.；皮西板尼以 Picibanil(商品名稱)購自 Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.；及烏苯美司以 Bestatin(商品名稱)購自 Nippon Kayaku

Co., Ltd.。

可購得以上提及之其他抗腫瘤劑，例示如下：米托蒽醌以Novantrone(商品名稱)購自Wyeth Lederle Japan, Ltd.；左旋天冬醯胺以Leunase(商品名稱)購自Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.；丙卡巴肼以Natulan(商品名稱)購自Nippon Roche Co., Ltd.；達卡巴嗪以Dacarbazine(商品名稱)購自Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.；羥基脲以Hydrea(商品名稱)購自Bristol-Myers Squibb；噴司他丁以Coforin(商品名稱)購自Kagaku Oyobi Kessei Ryoho Kenkyusho；維甲酸以Vesanoid(商品名稱)購自Nippon Roche Co., Ltd.；阿法塞特以Amevive(商品名稱)購自Biogen Idec Inc.；阿法達貝泊汀以Aranesp(商品名稱)購自Amgen Inc.；安美達錠以Arimidex(商品名稱)購自AstraZeneca Corp.；依西美坦以Aromasin(商品名稱)購自Pfizer Inc.；比卡魯胺以Casodex(商品名稱)購自AstraZeneca Corp.；亮丙瑞林以Leuplin(商品名稱)購自Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.；氟他胺以Eulexin(商品名稱)購自Schering-Plough Corp.；氟維司群以Faslodex(商品名稱)購自AstraZeneca Corp.；哌加他尼八鈉以Macugen(商品名稱)購自Gilead Sciences, Inc.；地尼介白素以Ontak(商品名稱)購自Ligand Pharmaceuticals Inc.；阿地白介素以Proleukin(商品名稱)購自Chiron Corp.；促甲狀腺素 α 以Thyrogen(商品名稱)購自Genzyme Corp.；三氧化二砷以Trisenox(商品名稱)購自Cell Therapeutics, Inc.；硼替佐米

以 Velcade(商品名稱)購自 Millennium Pharmaceuticals, Inc.; 卡西他賓以 Xeloda(商品名稱)購自 Hoffmann-La Roche, Ltd.; 及 戈舍瑞林以 Zoladex(商品名稱)購自 AstraZeneca Corp.。

如本說明書中所用之術語"抗腫瘤劑"包括上述"抗腫瘤烷基化劑"、"抗腫瘤抗代謝物"、"抗腫瘤抗生素"、"來源於植物之抗腫瘤劑"、"抗腫瘤鉑配位化合物"、"抗腫瘤喜樹鹼衍生物"、"抗腫瘤酪胺酸激酶抑制劑"、"單株抗體"、"干擾素"、"生物反應調節劑"及"其他抗腫瘤劑"。

如本說明書中所用之術語"胺基吡啶衍生物"包括(但不限於)具有吡啶基或吡啶類似基團之任一化合物, 其中任一者經胺基取代。其例示為以上通式(I)化合物, 且較佳以下提及之(a)至(e)之任一化合物: 化合物為

(a)反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1,3-噁唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸(實例1及2);

(b)反-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-1-((6-(1,3-噁唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸(實例4);

(c)反-4-(2,3-二氯苯氧基)-1-((6-(1,3-噁唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸(實例5);

(d)反-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-1-((6-(1H-吡啶-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸(實例7);

(e)反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1H-吡啶-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲鹽胺(實例11);

(f)5-(反-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-1-((6-(1H-吡啶-3-

基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(實例 13)；

(g)5-(反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(實例 14)；

(h)5-(反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基胺基)吡嗪-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(實例 17)；
或

(i)5-(反-4-((2,3-二氯苯基)磺醯基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(實例 24)；

或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

將更詳細說明由以上通式(I)表示之化合物之實施例。

R_1 為 氫 原 子 、 F 、 CN 、 $COOR_{a1}$ 、 $CONR_{a2}R_{a2}'$ 、 $NR_{a3}COR_{a3}'$ 、 $CONR_{a4}OR_{a4}'$ 、 $NR_{a5}CONR_{a5}'R_{a5}''$ 、 $NR_{a6}COOR_{a6}'$ 、 $SO_2NR_{a7}R_{a7}'$ 、 $NR_{a8}SO_2R_{a8}'$ 、 COR_{a9} 、 SO_2R_{a10} 、 NO_2 、 OR_{a11} 或 $NR_{a12}R_{a12}'$,

其中：

R_{a1} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 R_{a5} 、 R_{a6} 及 R_{a8} 各自獨立為氫原子或低碳數烷基；

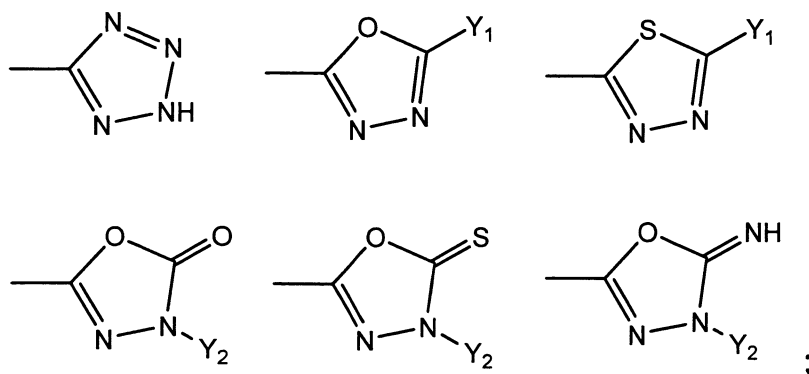
R_{a2} 、 R_{a2}' 、 R_{a5}' 、 R_{a5}'' 、 R_{a7} 、 R_{a7}' 、 R_{a12} 及 R_{a12}' 各自獨立為氫原子或可經一或多個選自<取代基 L_1 >之相同或不同取代基取代之低碳數烷基，其中<取代基 L_1 >為鹵素原子、羥基、硝基、氰基、胺基、胺甲醯基、胺基磺醯基、亞胺基、低碳數烷基胺基、二低碳數烷基胺基、低碳數烷基磺

醯基、低碳數烷基磺醯基胺基、低碳數烷氧基、低碳數烷氧羰基、低碳數烷氧羰基胺基、低碳數烷醯基、低碳數烷醯氧基、低碳數烷硫基及羧基；然而，其限制條件為 R_{a2} 及 R_{a2}' 、 R_{a5}' 及 R_{a5}'' 、 R_{a7} 及 R_{a7}' 、 R_{a12} 及 R_{a12}' 各自獨立地與其結合之氮原子一起可形成可經一或多個選自 <取代基 L_2 > 之相同或不同取代基取代之5員或6員芳族或脂族雜環基，其中 <取代基 L_2 > 為鹵素原子、羥基、胺基及羥甲基；

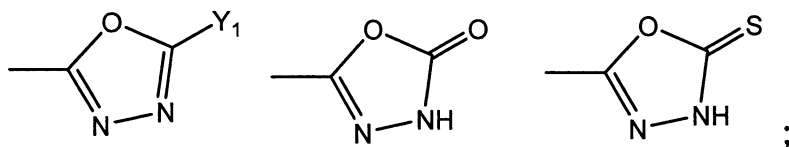
R_{a3}' 、 R_{a4}' 、 R_{a6}' 、 R_{a8}' 、 R_{a9} 、 R_{a10} 及 R_{a11} 各自獨立為氫原子或可經一或多個選自 <取代基 L_1 > 之相同或不同取代基取代之低碳數烷基；或

R_1 為可經一或多個選自 <取代基 M > 之相同或不同取代基取代之低碳數烷基，其中 <取代基 M > 為鹵素原子、羥基、硝基、氰基、胺基、胺甲醯基、胺基磺醯基、亞胺基、低碳數烷基胺基、二低碳數烷基胺基、低碳數烷基磺醯基、低碳數烷基磺醯基胺基、低碳數烷氧基、低碳數烷氧羰基、低碳數烷氧羰基胺基、低碳數烷醯基、低碳數烷醯氧基、低碳數烷硫基及羧基；或

R_1 為選自以下基團之雜環基，其中 Y_1 及 Y_2 相同及不同，且各自為氫原子或可經取代之低碳數烷基：



R_1 較佳為 OH、COOH 或 $\text{CONR}_{a2}\text{R}_{a2}'$ ，其中 R_{a2} 與 R_{a2}' 相同或不同，且各自為氫原子或具有一至三個碳原子之低碳數烷基；或 R_1 係選自以下基團：



<取代基 L_1 > 為鹵素原子、羥基、硝基、氰基、胺基、胺甲醯基、胺基磺醯基、亞胺基、低碳數烷基胺基、二低碳數烷基胺基、低碳數烷基磺醯基、低碳數烷基磺醯基胺基、低碳數烷氧基、低碳數烷氧羰基、低碳數烷氧羰基胺基、低碳數烷醯基、低碳數烷醯氧基、低碳數烷硫基及羧基；較佳為氫原子、羥基、胺基、胺甲醯基、低碳數烷基胺基、二低碳數烷基胺基及低碳數烷氧基。

<取代基 L_2 > 為鹵素原子、羥基、胺基及羥甲基；較佳為羥基及羥甲基。

<取代基 M > 為鹵素原子、羥基、硝基、氰基、胺基、胺甲醯基、胺基磺醯基、亞胺基、低碳數烷基胺基、二低碳數烷基胺基、低碳數烷基磺醯基、低碳數烷基磺醯基胺基、低碳數烷氧基、低碳數烷氧羰基、低碳數烷氧羰基胺基、低碳數烷醯基、低碳數烷醯氧基、低碳數烷硫基及羧基；較佳為羥基、胺甲醯基、胺基磺醯基、低碳數烷基磺醯基胺基及羧基。

R_2 為 O、S、SO、 SO_2 、NH、 NR_b 或 $\text{CR}_{c1}\text{R}_{c2}$ ，其中 R_b 為可經取代之低碳數烷基，且可相同或不同之 R_{c1} 與 R_{c2} 為氫

原子或可經取代之低碳數烷基。

R_2 較佳為O、S、SO或 SO_2 ，更佳為O。

R_3 為可經取代之苯基； R_3 較佳為經取代之苯基； R_3 更佳為第二位及第三位經兩個選自F、Cl、 CF_3 及CN之相同或不同取代基取代之苯基。

X_2 為CH、 CX_{2a} 或N，其中：

X_{2a} 為低碳數烷基；或

X_{2a} 為選自<取代基 A_1 >之取代基或經一或多個選自<取代基 A_1 >之相同或不同取代基取代之低碳數烷基，其中<取代基 A_1 >為鹵素原子、氰基、羥基、低碳數烷基胺基、二低碳數烷基胺基、可經一或多個羥基取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基及低碳數烷基磺醯基；或

X_{2a} 為 $COOR_{x1}$ 、 $CONR_{x2}R_{x3}$ 、 $NHCOR_{x1}$ 、 $NHCONR_{x2}R_{x3}$ 、 $NHSO_2NR_{x2}R_{x3}$ 、 $NR_{x4}R_{x5}$ 或 $CH_2NR_{x4}R_{x5}$ ，
其中：

R_{x1} 為氫原子或可經取代之低碳數烷基；

可相同或不同之 R_{x2} 與 R_{x3} 各自為氫原子、可經取代之低碳數烷基或可經取代之環烷基；或者 R_{x2} 及 R_{x3} 與其鍵結之氮原子一起形成含有至少一個選自N、O及S之原子且可經取代之5或6員脂族雜環基；且

可相同或不同之 R_{x4} 與 R_{x5} 為氫原子、可經取代之低碳數烷基或可經取代之環烷基；或

X_{2a} 為含有至少一個選自N、O及S之原子且可經取代之5至6員脂族雜環基，其中鍵結至脂族雜環基之同一碳原子

之兩個氫原子可經側氧基取代且構成脂族雜環之相鄰兩個碳原子可形成雙鍵；或經該脂族雜環基取代之低碳數烷基；或

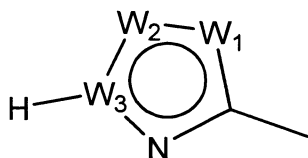
X_{2a} 為含有至少一個選自N、O及S之原子且可經取代之5至6員芳族雜環基；或經該芳族雜環基取代之低碳數烷基，

X_2 較佳為CH、 CX_{2a} 或N，其中 X_{2a} 為低碳數烷基。

X_2 更佳為CH或N。

<取代基 A_1 >為鹵素原子、氰基、羥基、低碳數烷基胺基、二低碳數烷基胺基、可經一或多個羥基取代之低碳數烷氧基、低碳數烷硫基及低碳數烷基磺醯基；較佳為鹵素原子、羥基、二低碳數烷基胺基及低碳數烷基磺醯基。

W為以下殘基：



其中：

W_1 為CH、N、NH、O或S；

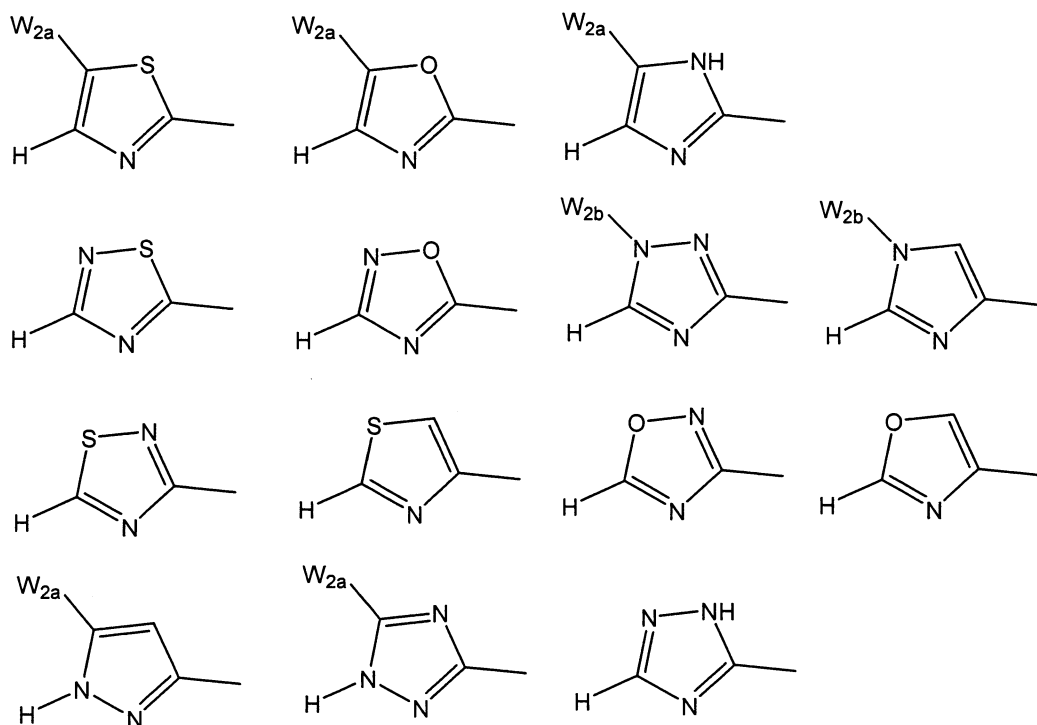
W_2 為CH、 CW_{2a} 、N、 NW_{2b} 、O或S，其中 W_{2a} 及 W_{2b} 各自獨立為氫原子、鹵素原子、氰基、具有一至兩個碳原子之低碳數烷基、具有三至五個碳原子之環烷基或具有一至兩個碳原子之可經一或多個鹵素原子取代之低碳數烷基；

W_3 為C或N；且

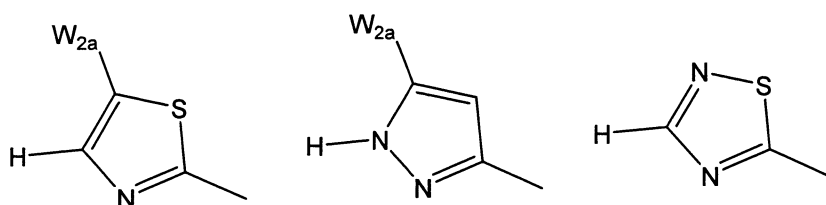
W_1 、 W_2 及 W_3 中之至少一者為碳原子；然而， W_1 、 W_2 及

W_3 中之兩者不同時為O及S。

W較佳選自：

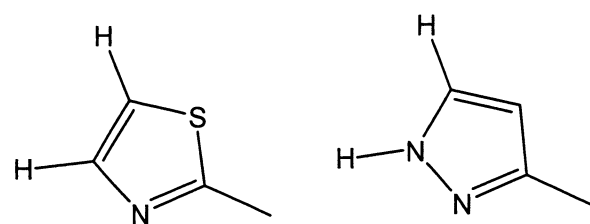


W更佳選自：

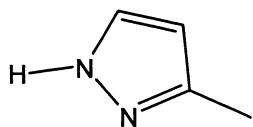


其中 W_{2a} 為氫原子、鹵素原子、氰基或可經一至三個氟原子取代之甲基。

W尤其較佳選自：

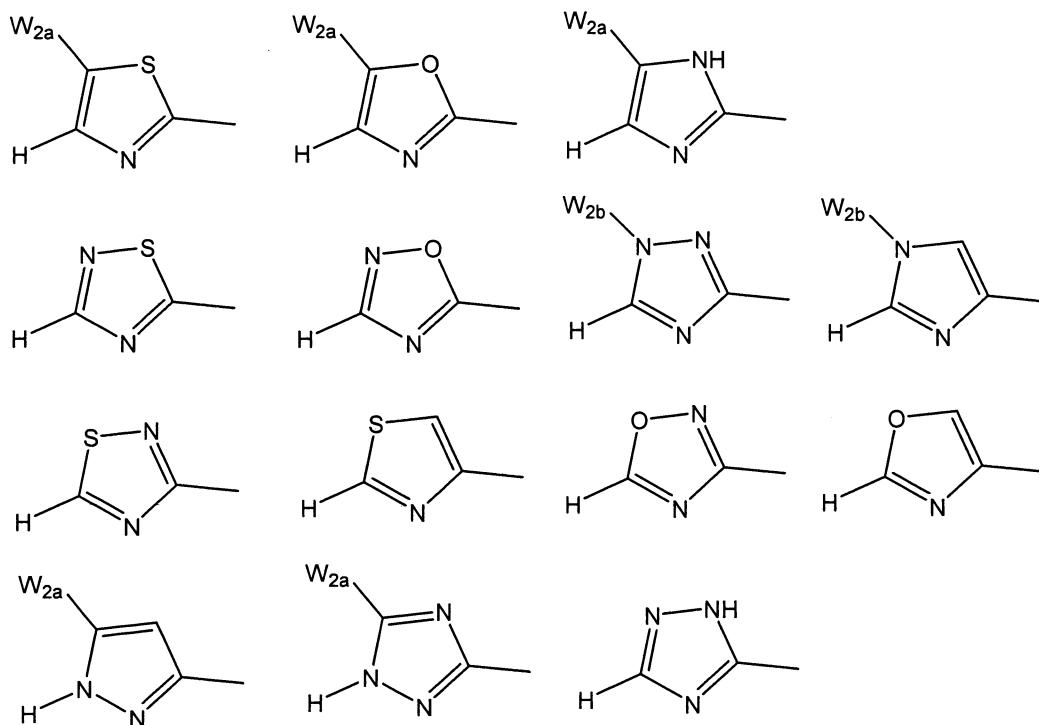


W更佳選自：



由以上通式(I)表示之化合物之一較佳實施例亦可表示如下：

(1)如上式(I)中所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中W係選自：

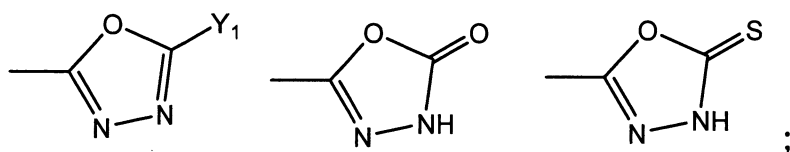


(2)如以上(1)中所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中R₃為其中第二位及第三位經兩個選自F、Cl、CF₃及CN之相同或不同取代基取代之苯基。

(3)如以上(2)中所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中<取代基L₁>為鹵素原子、羥基、胺基、胺甲醯基、低碳數烷基胺基、二低碳數烷基胺基及低碳數烷氧基；且<取代基M>為羥基、胺甲醯基、胺基磺醯基、低碳數烷基磺醯基胺基及羧基。

(4)如以上(3)中所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中 X_2 為CH或N。

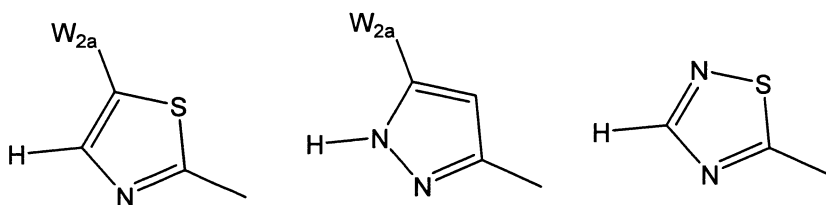
(5)如以上(4)中所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中 R_1 為OH、COOH或 $CONR_{a2}R_{a2'}$ ，其中 R_{a2} 與 $R_{a2'}$ 相同或不同，且各為氫原子或具有一至三個碳原子之低碳數烷基；或 R_1 係選自下列各基團：



且 R_2 為O、S、SO或 SO_2 。

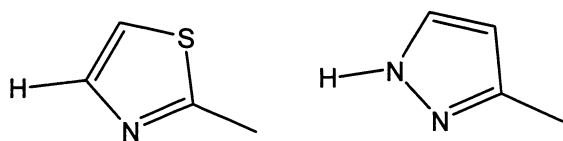
(6)如以上(5)中所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中：

W係選自：



其中 W_{2a} 為氫原子、鹵素原子、氰基或可經一至三個氟原子取代之甲基。

(7)如以上(6)中所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中W為以下任一者：



(8)化合物，其為：

(a)反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1,3-噻唑-2-基胺基)吡

啉-2-基)甲基)環己烷甲酸；

(b)反-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-1-((6-(1,3-噻唑-2-基氨基)吡啉-2-基)甲基)環己烷甲酸；

(c)反-4-(2,3-二氯苯氧基)-1-((6-(1,3-噻唑-2-基氨基)吡啉-2-基)甲基)環己烷甲酸；

(d)反-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基氨基)吡啉-2-基)甲基)環己烷甲酸；

(e)反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基氨基)吡嗪-2-基)甲基)環己烷甲酰胺；

(f)5-(反-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基氨基)吡啉-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

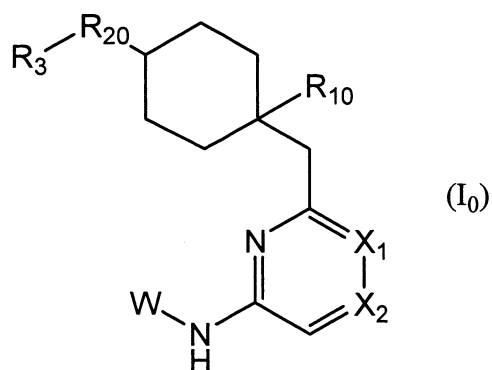
(g)5-(反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基氨基)吡啉-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

(h)5-(反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基氨基)吡嗪-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；或

(i)5-(反-4-((2,3-二氯苯基)磺基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基氨基)吡啉-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮，

或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

在另一實施例中，本發明亦係關於通式(I₀)化合物：



其中：

R_{10} 為 氫 原 子 、 F 、 CN 、 OH 、 CH_2OH 、 $COOH$ 或 $CONR_{a10}R_{a20}$ ，其中可相同或不同之 R_{a10} 與 R_{a20} 為 氫 原 子 或 低 碳 數 烷 基；

R_{20} 為 O 、 S 、 NH 、 NR_b 或 $CR_{c1}R_{c2}$ ，其中 R_b 為 低 碳 數 烷 基，且可相同或不同之 R_{c1} 與 R_{c2} 為 氫 原 子 或 低 碳 數 烷 基；

R_3 為 可 經 取 代 之 苯 基；

X_1 為 CH 、 CX_{1a} 或 N，其中 X_{1a} 為 可 經 取 代 之 低 碳 數 烷 基；

X_2 為 CH 、 CX_{2a} 或 N，其中：

X_{2a} 為 低 碳 數 烷 基；或

X_{2a} 為 選 自 <取 代 基 A_1 > 之 取 代 基 或 經 一 或 多 個 選 自 <取 代 基 A_1 > 之 相 同 或 不 同 取 代 基 取 代 之 低 碳 數 烷 基，其中 <取 代 基 A_1 > 為 鹵 素 原 子、氰 基、羥 基、低 碳 數 烷 基 胺 基、二 低 碳 數 烷 基 胺 基、可 經 一 或 多 個 羥 基 取 代 之 低 碳 數 烷 氧 基、低 碳 數 烷 硫 基 及 低 碳 數 烷 基 磺 醯 基；或

X_{2a} 為 $COOR_{x1}$ 、 $CONR_{x2}R_{x3}$ 、 $NHCOR_{x1}$ 、 $NHCONR_{x2}R_{x3}$ 、 $NHSO_2NR_{x2}R_{x3}$ 、 $NR_{x4}R_{x5}$ 或 $CH_2NR_{x4}R_{x5}$ ，其中：

R_{x1} 為 氫 原 子 或 可 經 取 代 之 低 碳 數 烷 基；

可 相 同 或 不 同 之 R_{x2} 與 R_{x3} 各 自 為 氫 原 子、可 經 取 代 之 低 碳 數 烷 基 或 可 經 取 代 之 環 烷 基；或 者 R_{x2} 及 R_{x3} 與 其 鍵 結 之 氮 原 子 一 起 形 成 含 有 至 少 一 個 選 自 N、O 及 S 之 原 子 且 可 經 取 代 之 5 或 6 員 脂 族 雜 環 基；且

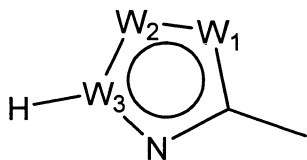
可相同或不同之 R_{x4} 與 R_{x5} 為氫原子、可經取代之低碳數烷基或可經取代之環烷基；或

X_{2a} 為含有至少一個選自N、O及S之原子且可經取代之5至6員脂族雜環基，其中鍵結至脂族雜環基之同一碳原子之兩個氫原子可經側氧基取代且構成脂族雜環之相鄰兩個碳原子可形成雙鍵；或經該脂族雜環基取代之低碳數烷基；或

X_{2a} 為含有至少一個選自N、O及S之原子且可經取代之5至6員之芳族雜環基；或經該芳族雜環基取代之低碳數烷基；

然而，其限制條件為在 X_1 及 X_2 中，氮數目為0或1；

W為以下殘基：



其中：

W_1 為CH、N、NH、O或S；

W_2 為CH、 CW_{2a} 、N、 NW_{2b} 、O或S，其中 W_{2a} 及 W_{2b} 各自獨立為氫原子、鹵素原子、氰基、具有一至兩個碳原子之低碳數烷基、具有三至五個碳原子之環烷基或可經一或多個鹵素原子取代之具有一至兩個碳原子之低碳數烷基；

W_3 為C或N；且

W_1 、 W_2 及 W_3 中之至少一者為碳原子；然而， W_1 、 W_2 及 W_3 中之兩者不同時為O及S，

或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

此外，在包含兩種單獨本發明之製劑之組合製劑中，較佳兩種單獨製劑之一或兩者為口服製劑。

包含兩種單獨本發明之製劑之組合製劑較佳使製劑中之一者為含有以下化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯以及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的製劑：

(a) 反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1,3-噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸；

(b) 反-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-1-((6-(1,3-噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸；

(c) 反-4-(2,3-二氯苯氧基)-1-((6-(1,3-噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸；

(d) 反-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-1-((6-(1H-吡啶-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸；

(e) 反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1H-吡啶-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲鹽胺；

(f) 5-(反-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-1-((6-(1H-吡啶-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

(g) 5-(反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1H-吡啶-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

(h) 5-(反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1H-吡啶-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；或

(i) 5-(反-4-((2,3-二氯苯基)磺基)-1-((6-(1H-吡啶-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

且另一製劑為含有紫杉醇或多烯紫杉醇或其醫藥學上可接受之鹽或酯以及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的製劑。

此外，包含兩種單獨本發明之製劑以及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的組合製劑可進一步與至少一種含有選自由下列各物組成之群之抗腫瘤劑或其醫藥學上可接受之鹽或酯的製劑組合：抗腫瘤烷基化劑、抗腫瘤抗代謝物、抗腫瘤抗生素、來源於植物之抗腫瘤劑、抗腫瘤鉑配位化合物、抗腫瘤喜樹鹼衍生物、抗腫瘤酪胺酸激酶抑制劑、單株抗體、干擾素、生物反應調節劑及其他抗腫瘤劑(此處，各抗腫瘤劑之定義與上文定義相同)。

本發明之醫藥組合物較佳亦含有以下化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯以及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑：

(a)反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1,3-噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸；

(b)反-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-1-((6-(1,3-噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸；

(c)反-4-(2,3-二氯苯氧基)-1-((6-(1,3-噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸；

(d)反-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸；

(e)反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基胺基)吡嗪-2-基)甲基)環己烷甲醯胺；

(f)5-(反-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-1-((6-(1H-吡唑-3-

基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

(g)5-(反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

(h)5-(反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基胺基)吡嗪-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮或

(i)5-(反-4-((2,3-二氯苯基)磺醯基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

及紫杉醇或多烯紫杉醇或其醫藥學上可接受之鹽或酯以及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

接著，本發明之通式(I)化合物之奧羅拉A及奧羅拉B抑制作用將在下文解釋。

奧羅拉A抑制活性

(1)奧羅拉A之純化

將N末端經His標記之人類奧羅拉A之cDNA整合至表現載體中，接著在大腸埃希菌 (*Escherichia coli*) BL21-CodonPlus(DE3)-RIL細胞中高度表現。收穫大腸埃希菌且溶解細胞，且接著將經His標記之人類奧羅拉A蛋白塗覆至鎳螯合管柱上，且以咪唑自管柱溶離。以脫鹽管柱使活性溶離份脫鹽以產生經純化之酶。

(2)奧羅拉A活性之量測

為量測奧羅拉A之活性，所用基質為購自Toray Research Center, Inc.之合成肽(5-FAM(5-羧基螢光素)- γ -胺基丁酸-Ala-Leu-Arg-Arg-Ala-Ser-Leu-Gly-NH₂)(SEQ.ID.NO.:1)。

為進行磷酸化反應，參考Upstate, Inc之方法 [Kinase

Profiler™分析法]，且使用IMAP技術來偵測受質之磷酸化作用(Molecular Devices, Co. Ltd.)(Gaudet EW. 等人，J.Biomol.Screen, 8, 164-175(2003))。具體而言，磷酸化反應及偵測係如下進行：

使用384孔盤進行磷酸化反應且反應體積為10 μ l/孔。反應緩衝液包含50 mM Tris-氯化物緩衝液(pH 7.4)、15 mM 乙酸鎂及0.2 mM乙二胺-N,N,N',N'-四乙酸(EDTA)。此外，添加經純化之奧羅拉A蛋白、100 nM肽受質及20 μ M腺苷5'-三磷酸鹽(ATP)，且接著在30℃下進行反應，歷時120分鐘。

此後，為終止及偵測反應，將30 μ l已在1×IMAP結合緩衝液A(IMAP漸進結合緩衝液A，5x母液，R7282)中稀釋(1：400)之IMAP(註冊商標)結合試劑(IMAP漸進結合試劑，R7284)添加至各孔中。將溶液靜置於黑暗中60分鐘，且接著使用高端微定量盤式讀出器(激發波長：485 nm；發射波長：520 nm)來量測螢光偏振。

將待測試之化合物添加至反應系統中，從而製備一系列於二甲亞砜(DMSO)中之稀釋化合物，且接著將0.5 μ L此溶液添加至各孔中以用於測試。藉由添加0.5 μ L DMSO至孔中代替含有待測試之化合物之DMSO溶液而提供各對照孔。

奧羅拉B抑制活性

(1)奧羅拉B活性之量測(方法A)

採用購自Carna Biosciences, Inc.之IMAP(註冊商標)(奧

羅拉B)分析,發展套組用於磷酸化反應且使用IMAP技術來偵測受質之磷酸化作用。所用分析發展套組包含分析緩衝液、標記GST之人類奧羅拉B(AurB)/標記His之人類INCENP複合蛋白(胺基酸序列:803-916, AAU04398.1)及ATP/受質溶液。使用相同套組,根據附著於套組之經部分修改的方法進行磷酸化反應,且接著使用IMAP技術偵測受質之磷酸化作用。

為進行磷酸化反應,使用384孔盤且反應體積為10 μ l/孔。反應緩衝液(分析緩衝液)之組成包含20 mM HEPES緩衝液(pH 7.4)、0.01% Tween-20及2 mM二硫蘇糖醇(DTT)。此外,添加AurB/INCENP複合蛋白、100 nM受質及40 μ M ATP及1 mM鎂鹽,且接著在25 $^{\circ}$ C下進行反應,歷時45分鐘。此後,為終止及偵測反應,將30 μ l已在1 $\times$ IMAP結合緩衝液A(IMAP漸進結合緩衝液A, 5x母液, R7282)中稀釋之IMAP(註冊商標)結合試劑(IMAP漸進結合試劑, R7284)添加至各孔中。將溶液靜置於黑暗中60分鐘,且接著使用高端微定量盤式讀出器(激發波長:485 nm;發射波長:520 nm)來量測螢光偏振。

將待測試之化合物添加至反應系統中,從而製備一系列於DMSO中之稀釋化合物,且接著添加0.5 μ L此溶液至各孔中以用於測試。藉由添加0.5 μ L DMSO至孔中代替含有待測試之化合物之DMSO溶液而提供各對照孔。

(2)奧羅拉B活性之量測(方法B)

(a)奧羅拉B之純化

將在N末端經His標記融合之人類奧羅拉B之cDNA整合至表現載體中，接著在大腸埃希菌BL21-CodonPlus(DE3)-RIL細胞中高度表現。收穫大腸埃希菌且溶解其，且接著將經His標記之奧羅拉B蛋白吸附至鎳螯合管柱上，且以咪唑自管柱溶離。以脫鹽管柱使活性溶離份脫鹽以產生經純化之酶。

(b)奧羅拉B活性之量測

為量測奧羅拉B之活性，所用受質為肯普肽(Kemptide)(Leu-Arg-Arg-Ala-Ser-Leu-Gly)(SEQ.ID.NO.: 2)，肯普肽為購自Sigma-Aldrich, Inc.之合成肽。

藉由部分修改奧羅拉A之活性量測之方法進行反應。反應液體之量為21.1 μL ，且反應緩衝液(R2緩衝液)之組成為50 mM Tris-鹽酸鹽緩衝液(pH 7.4)、15 mM乙酸鎂及0.2 mM乙二胺-N,N,N',N'-四乙酸鹽(EDTA)。將經純化之奧羅拉B、100 μM 受質肽、100 μM 未標記之三磷酸腺苷(ATP)及1 μCi 經 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]$ 標記之ATP(2,500 Ci/mmol或更多)添加至以上反應緩衝液中，且使混合物在30°C下反應20分鐘。接著將10 μL 350 mM磷酸鹽緩衝液添加至反應系統中以停止反應。使受質肽吸附於P81紙過濾器96孔盤上且接著以130 mM磷酸鹽緩衝液洗滌數次。以液體閃爍計數器量測肽之輻射活性。經 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]$ 標記之ATP係購自Amersham Biosciences Co., Ltd。

將待測試之化合物添加至反應系統中，從而首先製備一系列於DMSO中之稀釋化合物，且添加1.1 μL 此溶液。藉

由添加 1.1 μL DMSO 至反應系統中來提供對照。

使用以上方法(在奧羅拉B活性之量測中，使用方法A)，獲得奧羅拉A及奧羅拉B活性之量測結果，如表1中所示。本發明之化合物展示優良奧羅拉A選擇性抑制活性。若方法B用於量測奧羅拉B之活性，則獲得類似結果。

表 1

實例	奧羅拉A之抑制活性 (IC_{50} , nM)	奧羅拉B之抑制活性 (IC_{50} , nM)	實例	奧羅拉A之抑制活性 (IC_{50} , nM)	奧羅拉B之抑制活性 (IC_{50} , nM)
實例 1	0.07	25	實例 14	0.39	490
實例 3	0.12	59	實例 15	0.12	130
實例 4	0.11	32	實例 16	1.4	800
實例 5	0.07	37	實例 17	0.19	670
實例 6	0.54	150	實例 18	0.08	39
實例 7	0.16	190	實例 19	0.19	53
實例 8	0.15	200	實例 20	0.15	70
實例 9	1.8	750	實例 21	0.13	210
實例 11	2.0	870	實例 22	0.47	690
實例 12	0.49	200	實例 23	0.31	120
實例 13	1.0	660	實例 24	0.43	370

接著，本發明之通式(I)化合物之細胞生長抑制作用將在下文解釋。

使用細胞判斷醫藥效應之方法

a) 試劑

胎牛血清(FCS)係購自 Moregate Biotech，且 DMEM 培養基係購自 Invitrogen Corp。WST-8 係購自 Kishida Chemical Co., Ltd。

b) 細胞

人類子宮頸癌細胞(HeLa S3)獲自美國菌種保藏中心(American Type Culture Collection)(ATCC)。

c) 判斷效應之方法

將細胞懸浮於含有10% FCS之DMEM培養基中，且以每孔750細胞/100微升之比率將細胞懸浮液分散至96孔塑料盤中。在5% CO₂-95%空氣中於37℃下培育培養盤隔夜。使藥物經受二甲亞碟中之分級稀釋，且以含有10% FCS之DMEM培養基進一步稀釋。接著將稀釋液以每孔100微升之比率分配至細胞已散播之培養盤中。在5% CO₂-95%空氣中於37℃下培育培養盤另外三天。藉由WST-8方法量測培育後細胞生長(H. Tominaga等人，*Anal. Commun.*, 36, 47-50 (1999))。此處，WST-8方法係指一種方法，其中將20微升WST-8試劑溶液添加至各孔中，在37℃下進行培育歷時60分鐘，攪拌培養盤，且藉由比色法量測所產生之甲臍之量以測定藥物之抑制速率。測定50%生長抑制(IC₅₀, μM)之化合物之濃度。

如表2中所示，本發明之化合物展示對來源於人類之癌細胞(HeLa S3)之優良細胞生長抑制效應。

表 2

	細胞生長抑制效應 (HeLaS3) (IC ₅₀ , μ M)
實例 1	1.97
實例 3	3.95
實例 4	0.83
實例 5	1.93
實例 6	1.26
實例 7	2.21
實例 9	2.80
實例 11	1.76
實例 12	0.90
實例 13	0.90
實例 14	0.76
實例 15	1.15
實例 16	3.30
實例 17	0.67
實例 18	0.34
實例 19	5.89
實例 20	0.59
實例 21	2.22
實例 22	0.87
實例 23	0.22
實例 24	1.13

藉由在細胞中組合使用藥物來判斷效應之方法

a) 試劑

胎牛血清(FCS)係購自 Moregate Biotech，DMEM培養基係購自 Invitrogen Corp.，多烯紫杉醇(商品名稱：Taxere)係購自 Sigma-Aldrich, Inc.，且 WST-8 係購自 Kishida Chemical Co., Ltd。

b) 細胞

人類子宮頸癌細胞(HeLa S3)獲自美國菌種保藏中心(ATCC)。

c) 判斷效應之方法

將細胞懸浮於含有 10% FCS 之 DMEM 培養基中，且以每孔 750 細胞/100 微升之比率將細胞懸浮液分散至兩個 96 孔

塑料盤中。在5% CO₂-95%空氣中於37°C下培育培養盤隔夜。使藥物經受二甲亞砷中之分級稀釋，且以DMSO或含有10% FCS以及含有0.6 nM多烯紫杉醇之DMEM培養基進一步稀釋。接著將稀釋液各以每孔100微升之比率分配至細胞已散播之培養盤之一中。在此階段，多烯紫杉醇之最終濃度為0.3 nM。同樣，在僅投與本發明之化合物之狀況下，濃度為0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3及10 μM。在5% CO₂-95%空氣中於37°C下培育培養盤另外三天。藉由WST-8方法量測培育後細胞生長(H. Tominaga等人，*Anal. Commun.*, 36, 47-50 (1999))。此處，WST-8方法係指一種方法，其中將20微升WST-8試劑溶液添加至各孔中，在37°C下進行培育歷時60分鐘，攪拌培養盤，且藉由比色法量測所產生之甲臍之量以測定藥物之抑制速率。測定多烯紫杉醇及本發明之化合物之生長抑制效應，其中在僅DMSO處理中獲得之值定義為0%。

本發明之化合物展示對來源於人類之癌細胞(HeLa S3)之優良細胞生長抑制效應以及與紫杉烷類抗腫瘤劑(諸如多烯紫杉醇)之協同作用，如表3所示。

表 3

實例	僅投與多烯紫杉醇 (0.3 nM) 之細胞 生長抑制效應 (%)	實例化合物 之濃度 (μM)	僅投與實例 化合物之細胞 生長抑制 效應 (%)	組合投與多 烯紫杉醇及 實例化合物 之細胞生長 抑制效應 (%)
實例 1	25.6	0.3	4.4	84.7
實例 3	53.4	0.3 1.0	5.4 26.9	74.1 90.4
實例 4	52.1	0.3 1.0	22.9 52.9	88.6 93.8
實例 5	52.1	0.3 1.0	7.2 25.6	70.0 87.0
實例 6	53.4	0.3 1.0	12.2 49.0	84.6 95.0
實例 7	53.4	1.0 3.0	37.1 59.0	91.8 95.0
實例 9	53.4	0.3 1.0	15.1 25.4	72.1 84.5
實例 11	53.4	0.3 1.0	17.0 42.4	76.4 90.8
實例 12	52.1	0.1 0.3	7.4 21.3	61.5 77.4
實例 13	52.1	0.3 1.0	25.9 49.8	85.0 94.4
實例 14	49.6	0.1 0.3	3.7 36.0	71.5 87.4
實例 15	49.6	0.1 0.3	0.5 25.4	72.8 87.8
實例 16	49.6	0.3 1.0	11.8 18.2	67.3 88.5
實例 17	49.6	0.1 0.3	11.3 39.9	79.0 92.9
實例 18	52.1	0.1 0.3	28.3 53.4	81.2 92.0
實例 19	48.9	1.0 3.0	1.0 38.5	75.1 89.0
實例 20	48.9	0.1 0.3	6.3 40.8	88.6 94.0
實例 21	48.9	0.3 1.0	0.3 23.4	75.5 91.3
實例 22	48.9	0.1 0.3	3.9 40.8	83.8 93.9
實例 23	48.9	0.03 0.1	25.1 42.7	78.0 89.9
實例 24	49.6	0.1 0.3	2.6 32.0	76.8 88.9

自上文，咸信本發明之化合物適用作抗腫瘤劑，因為其不僅展示基於奧羅拉 A 選擇性抑制活性之優良細胞生長抑

制作用，亦展示與其他抗腫瘤劑組合使用之協同作用。因此，咸信含有本發明之新穎胺基吡啶衍生物或其醫藥學上可接受之鹽或酯之醫藥組合物或奧羅拉A選擇性抑制劑或含有本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯之抗腫瘤劑有效治療癌症患者。

以上提及之醫藥組合物及抑制劑及以上提及之抗腫瘤劑可含有醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。此處，"醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑"係指賦形劑[例如，脂肪、蜂蠟、半固體及液體多元醇、天然或氫化油等]、水(例如，蒸餾水，尤其用於注射之蒸餾水等)、生理鹽水、醇(例如，乙醇、甘油、多元醇、葡萄糖水溶液、甘露糖醇、植物油等)、添加劑[例如，增量劑、崩解劑、黏合劑、潤滑劑、潤濕劑、穩定劑、乳化劑、分散劑、防腐劑、甜味劑、著色劑、調味劑或芳化劑、濃縮劑、稀釋劑、緩衝物質、溶劑或增溶劑、實現儲存作用之化學品、用於改變滲透壓之鹽、塗佈劑或抗氧化劑]及其類似物。

預期本發明之化合物之治療作用針對的合適腫瘤可例示為人類實體癌症。人類實體癌症之實例包括腦癌、頭部及頸部癌、食道癌、甲狀腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、膽囊及膽管癌、肝癌、胰腺癌、結腸癌、直腸癌、卵巢癌、絨膜癌、子宮癌、子宮頸癌、腎盂輸尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、陰莖癌、睪丸癌、胚胎癌、韋爾姆斯氏瘤、皮膚癌、惡性黑色素瘤、神經母細胞瘤、骨肉瘤、尤因氏瘤、軟組織肉瘤及其類似癌症。

接著將在下文解釋上述"醫藥學上可接受之鹽或酯"。

當本發明之化合物用作抗腫瘤劑或其類似物時，其亦可以醫藥學上可接受之鹽之形式使用。醫藥學上可接受之鹽之典型實例包括諸如鈉及鉀之鹼金屬之鹽；無機酸之鹽，諸如鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、碳酸鹽、碳酸氫鹽及高氯酸鹽；有機酸之鹽，諸如乙酸鹽、丙酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、蘋果酸鹽、檸檬酸鹽及抗壞血酸鹽；磺酸鹽，諸如甲烷磺酸鹽、羥乙磺酸鹽、苯磺酸鹽及甲苯磺酸鹽；酸性胺基酸之鹽，諸如天冬胺酸鹽及穀胺酸鹽；及其類似鹽。化合物(I)之醫藥學上可接受之鹽較佳為無機酸之鹽，諸如鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、碳酸鹽、碳酸氫鹽及高氯酸鹽，更佳為鹽酸鹽。

用於製備本發明之化合物之醫藥學上可接受之鹽的方法可藉由有機合成化學領域習用之彼等方法的適當組合來進行。其特定實例為一種方法，其中以游離形式之本發明之化合物的溶液經受以鹼性溶液或酸性溶液進行中和滴定。

本發明之化合物之酯的實例包括甲酯及乙酯。該等酯可藉由根據習知方法酯化游離羧基來製備。

關於本發明之組合製劑之每一製劑，可選擇多種製劑形式，且其實例包括口服製劑，諸如錠劑、膠囊、散劑、顆粒或液體，或殺菌液體非經腸製劑，諸如溶液或懸浮液、栓劑、膏劑及其類似物。

固體製劑可以無任何添加劑之錠劑、膠囊、顆粒及散劑

的形式製備，或使用適當載劑(添加劑)來製備。該等載劑(添加劑)之實例可包括：醣類，諸如乳糖或葡萄糖；玉米、小麥或稻穀之澱粉；脂肪酸，諸如硬脂酸；無機鹽，諸如偏矽酸鎂鋁酸鹽或無水磷酸鈣；合成聚合物，諸如聚乙烯吡咯啉酮或聚烷二醇；醇類，諸如十八烷醇或苧醇；合成纖維素衍生物，諸如甲基纖維素、羧甲基纖維素、乙基纖維素或羥丙基甲基纖維素；及其他習用添加劑，諸如明膠、滑石、植物油及阿拉伯膠。

此等固體製劑(諸如錠劑、膠囊、顆粒及散劑)一般可含有(例如)以製劑之總重量計0.1至100 wt%，且較佳5至98 wt%之上式(I)化合物作為活性成份。

使用在液體製劑中習用之合適添加劑，諸如水、醇或源自植物之油(諸如大豆油、花生油及芝麻油)，以懸浮液、糖漿、注射液及點滴(靜脈內流體)之形式產生液體製劑。

詳言之，當製劑以肌肉內注射、靜脈內注射或皮下注射之形式非經腸投與時，合適溶劑或稀釋劑可例示為用於注射之蒸餾水、鹽酸利多卡因(lidocaine hydrochloride)之水溶液(用於肌肉內注射)、生理鹽水、葡萄糖水溶液、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、用於靜脈內注射之液體(例如，檸檬酸之水溶液、檸檬酸鈉及其類似物)或電解溶液(用於靜脈內點滴及靜脈內注射)或其混合溶液。

該等注射液可為預先溶解之溶液形式，或為自身散劑或與合適載劑(添加劑)結合之散劑而在使用時溶解之形式。注射液體可含有(例如)以製劑之總重量計0.1至10 wt%之活

性成份。

液體製劑(諸如懸浮液或糖漿)可含有(例如)以製劑之總重量計0.1至10 wt%之活性成份。

本發明之組合製劑之每一製劑可藉由一般技術者根據習知方法或常見技術來製備。舉例而言，若製劑為口服製劑，則可例如藉由將合適量之抗腫瘤劑與合適量之乳糖混合且將此混合物填充至適於經口投藥之硬明膠膠囊中來製備含有與由以上通式(I)表示之化合物組合使用之另一抗腫瘤劑的製劑。另一方面，若含有抗腫瘤劑之製劑為注射液，則可例如藉由將合適量之抗腫瘤劑與合適量之0.9%生理鹽水混合且將此混合物填充至用於注射之小瓶中來進行製備。

在含有由以上通式(I)表示之本發明化合物及另一抗腫瘤劑之組合製劑的狀況下，一般技術者可易於根據習知方法或常見技術來製備製劑。

在本發明之方法中，較佳治療單位可根據(例如)由通式(I)表示之化合物之投藥途徑、所用由通式(I)表示之化合物之類型及所用由通式(I)表示之化合物之劑型；用於組合之另一抗腫瘤劑之類型、投藥途徑及劑型；及待治療之細胞類型、患者病症及其類似物而變化。在給定病症下之最佳治療可藉由熟習此項技術者基於固定習知治療單位及/或基於本說明書之內容來決定。

在本發明之方法中，以上由通式(I)表示之化合物之治療單位可根據(特定而言)所用化合物類型、複合組合物類

型、施藥頻率及待治療之特定部位、疾病嚴重程度、患者年齡、醫師診斷、癌症類型或其類似物而變化。然而，作為示範性參考，在經口投藥之狀況下，成人日劑量可在例如1至1,000 mg之範圍內。在非經腸投藥，較佳靜脈內投藥，且更佳靜脈內點滴之狀況下，日劑量可在例如1至100 mg/m²(體表面積)之範圍內。此處，在靜脈內點滴之狀況下，可連續進行投藥歷時(例如)1至48小時。此外，雖然投藥頻率可視投與方法及症狀而變化，但其例如為一天一至五次。或者，週期性間歇投藥(諸如每隔一天投藥、每隔兩天投藥或其類似投藥)亦可用於投藥方法中。在非經腸投藥之狀況下，停止藥療法之時期為例如1至6週。

雖然與由通式(I)表示之化合物組合使用之另一抗腫瘤劑的治療單位不受特定限制，但若需要，則可由熟習此項技術者根據已知文獻來決定。實例可如下。

在經口投藥之狀況下，5-氟尿嘧啶(5-FU)之治療單位為(例如)每日以一至三次連續投與200至300 mg；且在注射狀況下，(例如)藉由靜脈內注射或靜脈內點滴每日投與5至15 mg/kg，一天一次，歷時開始5個連續日，且接著藉由靜脈內注射或靜脈內點滴每隔一天投與5至7.5 mg/kg，一天一次(劑量可適當增加或減少)。

S-1(喃氟啶、吉米塞特(Gimestat)及歐塞特鉀(Ostat potassium))之治療單位為例如初劑量(單次劑量)根據體表面積設為以下標準量，且在早餐後及晚餐後每天兩次經口投與，持續28個連續日，接著停止藥療法14天。將此設定

為一重複之投藥過程。單位體表面積之最初標準量(喃氟啉等量)為對面積小於 1.25 m^2 而言投與 40 mg ，對面積為 1.25 m^2 至小於 1.5 m^2 而言投與 50 mg ；對面積為 1.5 m^2 以上而言投與 60 mg 。此劑量視患者病症而適當增加或減少。

吉西他賓之治療單位為例如藉由靜脈內點滴經30分鐘之時間一次投與吉西他賓 1 g/m^2 ，且每週投與一次，持續3週，接著在第四週停止藥療法。將此設定為一重複之投藥過程。劑量係根據年齡、症狀或副作用之出現而適當減少。

在靜脈內注射之狀況下，羥道諾紅黴素(例如，羥道諾紅黴素鹽酸鹽)之治療單位為例如藉由靜脈內一次性投與 $10\text{ mg}(0.2\text{ mg/kg})$ (效價)，一天一次，持續4至6個連續日，接著停止藥療法7至10天。將此設定為一重複二或三次之投藥過程。此處，總劑量較佳為 $500\text{ mg(效價)}/\text{m}^2$ (體表面積)或更少，且其可在該範圍內適當增加或減少。

在靜脈內注射之狀況下，依託泊苷之治療單位為例如每天投與 $60\text{ 至 }100\text{ mg/m}^2$ (體表面積)，持續5個連續日，接著停止藥療法三週(該劑量可適當增加或減少)。將此設定為一重複投藥過程。同時，在經口投藥之狀況下，例如每天投與 $175\text{ 至 }200\text{ mg}$ ，持續5個連續日，接著停止藥療法三週(該劑量可適當增加或減少)。將此設定為一重複投藥過程。

多烯紫杉醇(多烯紫杉醇水合物)之治療單位例如為藉由靜脈內點滴經1小時或更長之時間一天一次投與多烯紫杉

醇 60 mg/m^2 (體表面積)，間隔3至4週(劑量可適當增加或減少)。

紫杉醇之治療單位例如為藉由靜脈內點滴經3小時之時間一天一次投與 210 mg/m^2 (體表面積)，接著停止藥療法至少3週。將此設定為一重複投藥過程。劑量可適當增加或減少。

在靜脈內注射之狀況下，順鉑之治療單位例如為一天一次投與 50 至 70 mg/m^2 (體表面積)，接著停止藥療法3週或更長時間(劑量可適當增加或減少)。將此設定為一重複投藥過程。

卡鉑之治療單位例如為藉由靜脈內點滴經30分鐘或更長時間一天一次投與 300 至 400 mg/m^2 ，接著停止藥療法至少4週(劑量可適當增加或減少)。將此設定為一重複投藥過程。

奧賽力鉑之治療單位為藉由靜脈內注射一天一次投與 85 mg/m^2 ，接著停止藥療法2週。將此設定為一重複投藥過程。

伊立替康(例如伊立替康鹽酸鹽)之治療單位例如為藉由靜脈內點滴一天一次投與 100 mg/m^2 ，以一週之間隔投與3或4次，接著停止藥療法至少2週。

拓朴替康之治療單位例如為藉由靜脈內點滴投與 1.5 mg/m^2 ，持續5天，接著停止藥療法至少3週。

在靜脈內注射之狀況下，環磷醯胺之治療單位例如為藉由靜脈內注射一天一次投與 100 mg ，持續連續數日。若患

者可耐受，則日劑量可增加至200 mg。總劑量為3,000至8,000 mg，其可適當增加或減少。若需要，則可經肌肉內、胸內或腫瘤內注射或輸液。另一方面，在經口投與之狀況下，例如一天投與100至200 mg。

吉非替尼之治療單位為一天一次經口投與250 mg。

西妥昔單抗之治療單位例如為在第一天藉由靜脈內點滴投與400 mg/m²，且接著藉由靜脈內點滴每週投與250 mg/m²。

貝伐單抗之治療單位例如為藉由靜脈內點滴每週投與3 mg/kg。

通常對成人而言，曲妥珠單抗之治療單位例如為開始一天一次投與曲妥珠單抗4 mg/kg(體重)，接著自第二次投藥每週經90分鐘或更長時間靜脈內點滴2 mg/kg。

通常對成人而言，依西美坦之治療單位例如為飯後一天一次經口投與25 mg。

通常對成人而言，亮丙瑞林(例如醋酸亮丙瑞林)之治療單位例如為12週一次皮下投與11.25 mg。

通常對成人而言，在慢性粒性白血病之慢性階段，伊馬替尼之治療單位例如為飯後一天一次經口投與400 mg。

5-FU與亞葉酸之組合之治療單位例如為自第一天至第五天藉由靜脈內點滴投與425 mg/m²之5-FU及200 mg/m²之亞葉酸，且間隔4週重複此過程。

索拉非尼之治療單位例如為至少在吃飯之前1小時或在吃飯之後2小時每天兩次經口投與200 mg(每天400 mg)。

舒尼替尼之治療單位例如為一天一次經口投與 50 mg，持續 4 週，接著停用 2 週。

【實施方式】

工作實例

在實例及參考實例之薄層層析法中，矽膠₆₀F₂₅₄(Merck)係用作培養盤且 UV 偵測器係用作偵測方法。針對管柱之矽膠而言，使用 Biotage 急驟管柱(SI, NH)。在逆相製備型液相層析法中，XBridge Prep C18(Waters)係用作管柱且 0.1%三氟乙酸水溶液及 0.1%三氟乙酸於乙腈中之溶液係用於流動相中。使用 Waters micromass ZQ2000(ESI, ESCi)量測 MS 譜。使用 JEOL JNM-AL400(400 MHz) 或 Varian MERCURY400(400MHz)類型之光譜儀量測 NMR 譜，且所有 δ 值均以 ppm 表示。使用 Mettler Toledo FP82HT Hot Stage 與 NIKON Eclipse E600 POL 之組合在 1°C/min 升高條件下量測熔點。

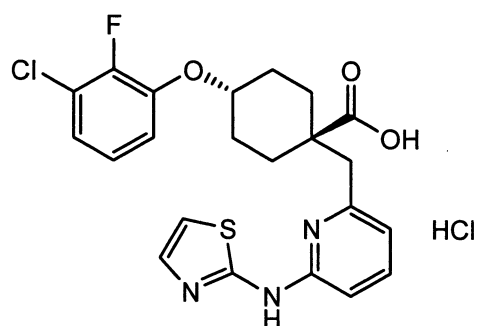
縮寫含義如下。

s :	單峰
d :	雙峰
dd :	兩個雙峰
t :	三重峰
dt :	兩個三重峰
q :	四重峰
qui :	五重峰
m :	多重峰

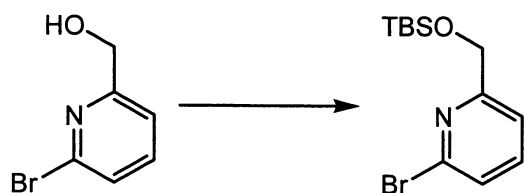
br :	寬峰
J :	耦合常數
Hz :	赫
DMSO- d_6 :	二甲亞砜- d_6
TBS :	第三丁基(二甲基)矽烷基
MOM :	甲氧基甲基
TBDPS :	第三丁基(二苯基)矽烷基
TsOH :	對甲苯磺酸
SEM :	(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基

實例1

反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1,3-噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸鹽酸鹽之合成



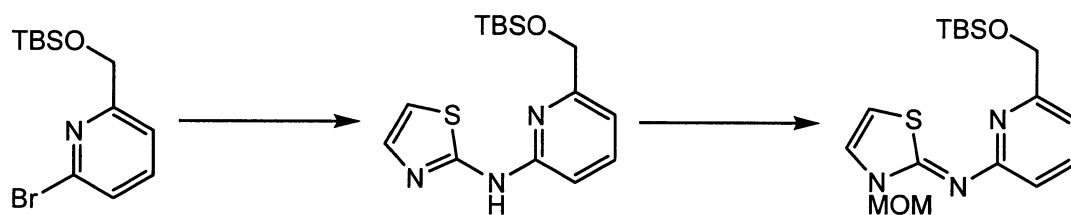
(1)2-溴-6-(((第三丁基(二甲基)矽烷基)氧基)甲基)吡啶之合成



在室溫下向 10 g (6-溴-吡啶-2-基)甲醇於 50 ml N,N -二甲基甲醯胺中之溶液中連續添加 4 g 咪唑及 8.4 g 第三丁基二

甲基矽烷基氯，接著在室溫下攪拌反應混合物2小時。在添加水至反應混合物中之後，用正己烷萃取混合物。將所得己烷溶液經無水硫酸鎂乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液以產生呈無色油狀之標題化合物。

(2)6-(((第三丁基(二甲基)矽烷基)氧基)甲基)-*N*-((2*Z*)-3-(甲氧基甲基)-1,3-亞噻唑-2(3*H*)-基)吡啶-2-胺之合成

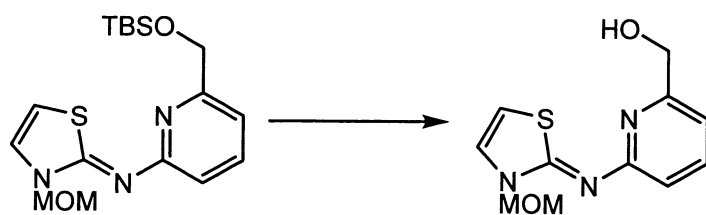


在120℃下將15.92 g 2-溴-6-(((第三丁基(二甲基)矽烷基)氧基)甲基)吡啶、5.53 g 2-胺基噻唑、3.04 g 9,9-二甲基-4,5-雙(二苯磷基)二苯并呋喃、2.72 g 參(二亞苄基丙酮)二鈹(0)-氯仿錯合物、18.86 g 碳酸銫與100 ml 甲苯之混合物攪拌隔夜，接著冷卻至室溫，且使用矽藻土濾出不溶物質。以水洗滌所得甲苯溶液。將有機層經無水硫酸鎂乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液以產生粗產物。

將所得粗產物懸浮於100 ml 氯仿中，且接著在冰冷卻下，連續添加13.7 ml *N,N*-二異丙基乙胺及4.8 ml 氯甲基甲醚，接著在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在真空中移除氯仿且將水添加至殘餘物中，接著以乙酸乙酯萃取。將所得乙酸乙酯溶液經無水硫酸鎂乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(溶離劑：己烷至己烷/乙酸乙酯=5/1)純化所得殘餘物以產生呈淺黃色固體之標題化合物。

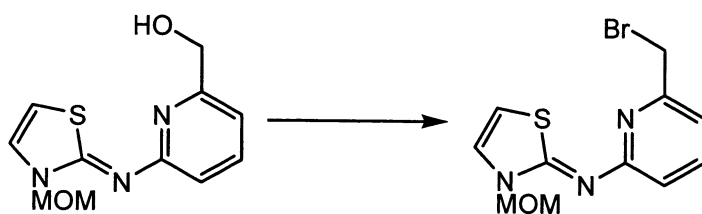
(3)(6-(((2*Z*)-3-(甲氧基甲基)-1,3-亞噻唑-2(3*H*)-基)胺基)吡

吡啶-2-基) 甲醇之合成



在冰冷卻下向 14.28 g 6-(((第三丁基(二甲基)矽烷基)氧基)甲基)-N-((2Z)-3-(甲氧基甲基)-1,3-亞噻唑-2(3H)-基)吡啶-2-胺於 30 ml 氯仿及 30 ml 甲醇中之溶液中添加 30 ml 三氟乙酸，接著在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在真空中蒸發反應混合物。將所得殘餘物以飽和碳酸氫鈉水溶液中中和且以乙酸乙酯萃取。將所得乙酸乙酯溶液經無水硫酸鎂乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(分離劑：己烷至己烷/乙酸乙酯=1/1)純化所得殘餘物以產生呈淺黃色固體之標題化合物。

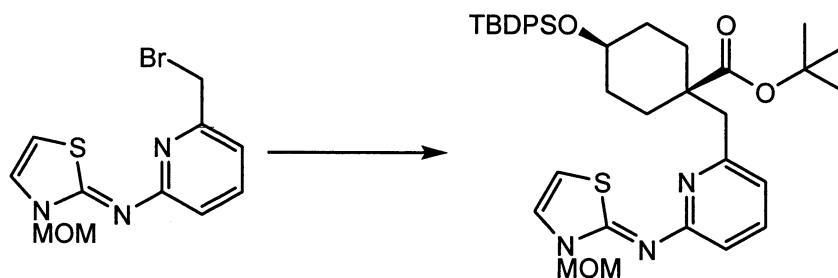
(4) 6-(溴甲基)-N-((2Z)-3-(甲氧基甲基)-1,3-亞噻唑-2(3H)-基)吡啶-2-胺之合成



在冰冷卻下向 4.43 g (6-(((2Z)-3-(甲氧基甲基)-1,3-亞噻唑-2(3H)-基)胺基)吡啶-2-基)甲醇於 40 ml 四氫呋喃中之溶液中連續添加 3.2 ml 三乙胺及 1.5 ml 甲磺醯氯，接著在室溫下攪拌反應混合物 1 小時。在室溫下連續添加 0.74 ml 三乙胺及 0.27 ml 甲磺醯氯，接著在室溫下攪拌反應混合物 1

小時。將沈澱濾出且以四氫呋喃洗滌，且接著在真空中濃縮濾液。在冰冷卻下向所得殘餘物於30 ml *N,N*-二甲基甲醯胺中之溶液中添加4.58 g溴化鋰，接著在室溫下攪拌反應混合物隔夜。向反應混合物中添加水且以乙酸乙酯萃取。將所得乙酸乙酯溶液經水及鹽水連續洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(溶離劑：氯仿至氯仿/乙酸乙酯=10/1)純化所得殘餘物以產生呈淺黃色固體之標題化合物。

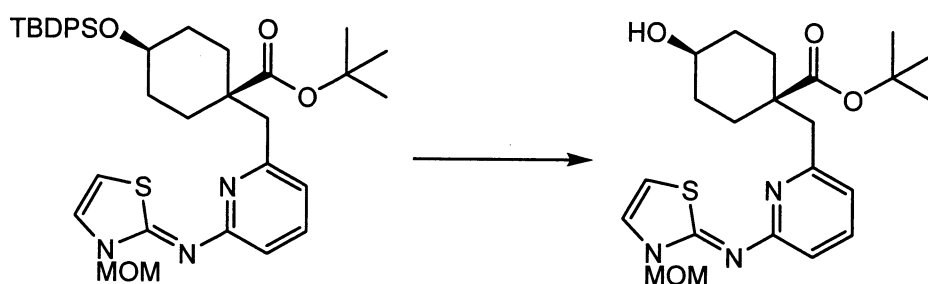
(5) 順-4-((第三丁基(二苯基)矽烷基)氧基)-1-((6-(((2*Z*)-3-(甲氧基甲基)-1,3-亞噻唑-2(3*H*)-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸第三丁酯之合成



在冰冷卻下向3.8 ml二異丙胺於四氫呋喃中之溶液中添加17.3 ml含有1.58 M正丁基鋰之己烷溶液，接著攪拌反應混合物30分鐘。在冷卻至-78°C之後，將30 ml四氫呋喃中12 g如參考1中所得之4-((第三丁基(二苯基)矽烷基)氧基)環己烷甲酸第三丁酯添加至溶液中，且在-78°C下攪拌所得溶液2小時。向反應混合物中添加2.87 g 6-(溴甲基)-*N*-(((2*Z*)-3-(甲氧基甲基)-1,3-亞噻唑-2(3*H*)-基)吡啶-2-胺及7.9 ml六甲基磷醯胺於20 ml四氫呋喃中之溶液，接著使反應混合物逐漸溫至室溫。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。

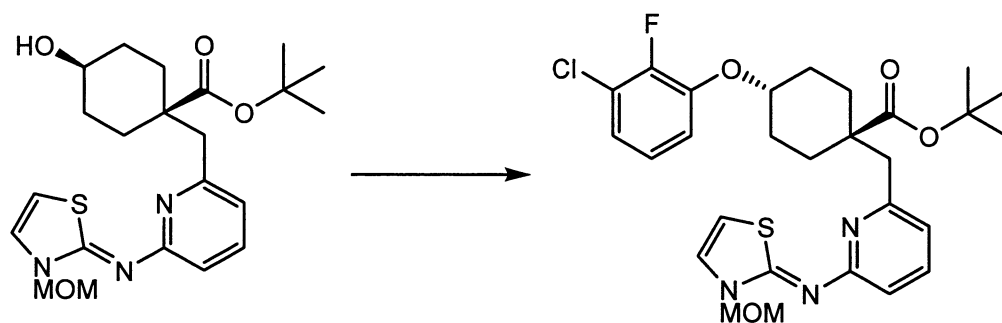
向反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，接著以乙酸乙酯萃取。將所得乙酸乙酯層經鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾。在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(溶離劑：己烷至己烷/乙酸乙酯=10/1-4/1)純化所得殘餘物以產生呈淺黃色油狀之標題化合物。

(6) 順-4-羥基-1-((6-(((2Z)-3-(甲氧基甲基)-1,3-亞噻唑-2(3H)-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸第三丁酯之合成



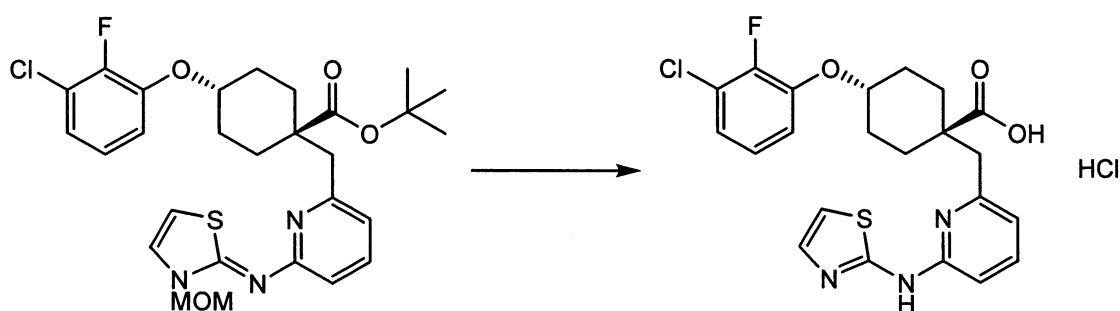
在室溫下向 5.56 g 順-4-((第三丁基(二苯基)矽烷基)氧基)-1-((6-(((2Z)-3-(甲氧基甲基)-1,3-亞噻唑-2(3H)-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸第三丁酯於 100 ml 四氫呋喃中之溶液中添加 49.6 ml 於四氫呋喃中之 1 M 四丁基氟化銨，接著在 60℃ 下攪拌反應混合物隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，接著以乙酸乙酯稀釋。將所得溶液經 pH 6.8 之磷酸鹽緩衝液及鹽水連續洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾。在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(溶離劑：己烷至己烷/乙酸乙酯=1/2)純化所得殘餘物以產生呈淺黃色油狀之標題化合物。

(7) 反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(((2Z)-3-(甲氧基甲基)-1,3-亞噻唑-2(3H)-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸第三丁酯之合成



在冰冷卻下向 4.34 g 順-4-羥基-1-((6-(((2Z)-3-(甲氧基甲基)-1,3-亞噻唑-2(3H)-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸第三丁酯、2.93 g 3-氯-2-氟苯酚及 5.24 g 三苯膦於 70 ml 四氫呋喃中之溶液混合物中添加 3.94 ml 偶氮二甲酸二異丙酯，接著在室溫下攪拌反應混合物 1 小時。向反應混合物中添加水且以乙酸乙酯萃取。將所得乙酸乙酯層用鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，且過濾。在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(溶離劑：己烷至己烷/乙酸乙酯=3/1)純化所得殘餘物以產生呈淺黃色油狀之標題化合物。

(8) 反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-(6-(1,3-噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸鹽酸鹽之合成



向 3.9 g 反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(((2Z)-3-(甲氧基甲基)-1,3-亞噻唑-2(3H)-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸第三丁酯中添加 100 ml 於 1,4-二噁烷中之 4 M 氯化氫，接著在 90℃ 下攪拌反應混合物 5 小時。在反應混合物冷卻至室

溫之後，將100 ml第三丁基甲醚添加至混合物中。藉由過濾收集所得沈澱且以第三丁基甲醚洗滌以產生無色固體。

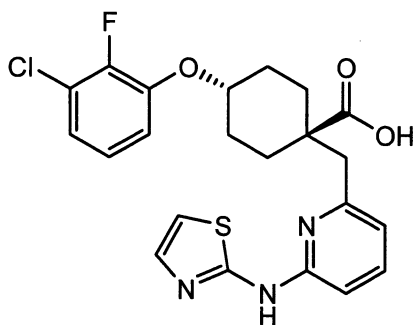
在80℃下將所得無色固體溶於1.2 l乙醇中。將乙醇蒸餾出以減至約三分之一溶液體積。使所得溶液冷卻至室溫，接著在室溫下攪拌隔夜。藉由過濾收集所得固體且用冷的乙醇洗滌以獲得呈無色晶狀之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 1.60-1.92 (8H, m), 3.03 (2H, s), 4.62 (1H, brs), 6.90 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.05-7.22 (5H, m), 7.53 (1H, d, $J=4.1$ Hz), 7.74 (1H, t, $J=7.8$ Hz)。

質量：462,464($M+1$)⁺

實例 2

反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-(6-(1,3-噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸之合成



[方法 A]

向47.9 mg如實例1中所得之反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-(6-(1,3-噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸鹽酸鹽中連續添加4 ml水及4 ml乙醇，接著在室溫下攪拌反應混合物12小時。藉由過濾收集所得沈澱且以水洗滌以產生呈無色針狀之標題化合物(mp：202-222℃)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$: 1.60-1.92 (8H, m), 2.98 (2H, s), 4.61 (1H, brs), 6.71 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 6.90 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 7.10-7.22 (3H, m), 7.38 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 7.60 (1H, t, $J=7.6$ Hz)。

質量：462,464($M+1$) $^+$

[方法 B]

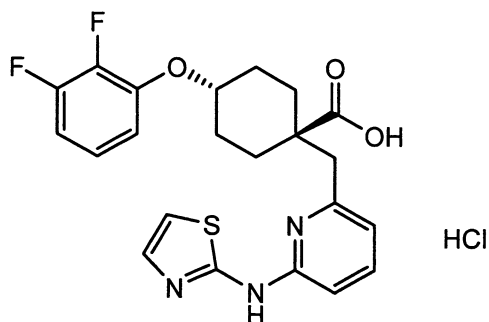
向 460 mg 如實例 1 中所得之反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-(6-(1,3-噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸鹽酸鹽中連續添加 40 ml 水及 40 ml 乙醇，接著在室溫下攪拌反應混合物 4 天。藉由過濾收集所得沈澱且以水洗滌以產生呈無色板狀之標題化合物 (mp: 224-242°C)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$: 1.60-1.92 (8H, m), 2.98 (2H, s), 4.61 (1H, brs), 6.71 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 6.90 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 7.10-7.22 (3H, m), 7.38 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 7.60 (1H, t, $J=7.6$ Hz)。

質量：462,464($M+1$) $^+$

實例 3

反-4-(2,3-二氟苯氧基)-1-((6-(1,3-噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸鹽酸鹽之合成



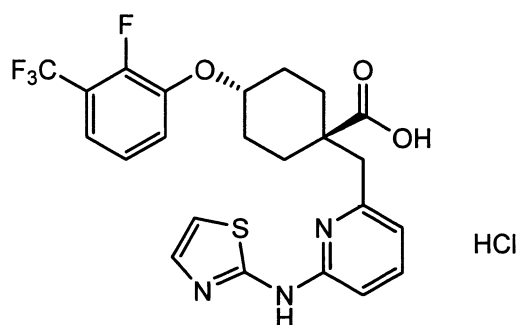
以與實例1相同之方式，使用2,3-二氟苯酚代替如實例1(7)步驟中所用之3-氯-2-氟苯酚，獲得呈白色固體之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 1.60-1.92 (8H, m), 3.02 (2H, s), 4.62 (1H, brs), 6.84 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.97-7.15 (5H, m), 7.49 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 7.70 (1H, t, $J=7.8$ Hz)。

質量：446(M+1)⁺

實例4

反-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-1-((6-(1,3-噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸鹽酸鹽之合成



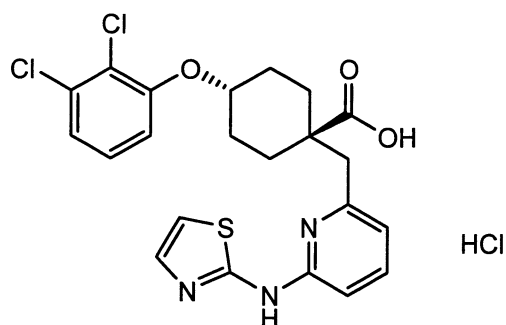
以與實例1相同之方式，使用2-氟-3-(三氟甲基)苯酚代替如實例1(7)步驟中所用之3-氯-2-氟苯酚，獲得呈白色固體之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 1.62-1.95 (8H, m), 3.03 (2H, s), 4.68 (1H, brs), 6.89 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.15 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 7.28-7.35 (2H, m), 7.52 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 7.56 (1H, t, $J=6.8$ Hz), 7.73 (1H, t, $J=7.8$ Hz)。

質量：496(M+1)⁺

實例5

反-4-(2,3-二氯苯氧基)-1-((6-(1,3-噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸鹽酸鹽之合成



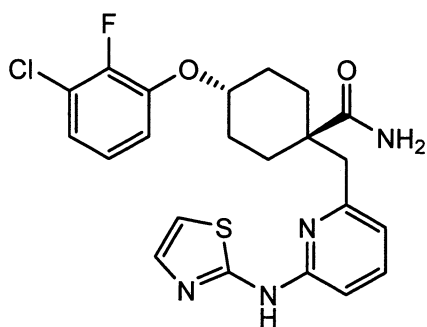
以與實例1相同之方式，使用2,3-二氯苯酚代替如實例1(7)步驟中所用之3-氯-2-氯苯酚，獲得呈白色固體之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 1.51-1.66 (2H, m), 1.69-1.89 (6H, m), 2.97 (2H, s), 4.72 (1H, brs), 6.75-6.85 (1H, m), 6.95-7.10 (2H, m), 7.10-7.16 (2H, m), 7.25 (1H, t, $J=8.2$ Hz), 7.42-7.49 (1H, m), 7.62-7.72 (1H, m)。

質量：478,480($M+1$) $^+$

實例6

反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1,3-噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲醯胺之合成



在室溫下向 20 mg 如實例1中所得之反-4-(3-氯-2-氟苯氧

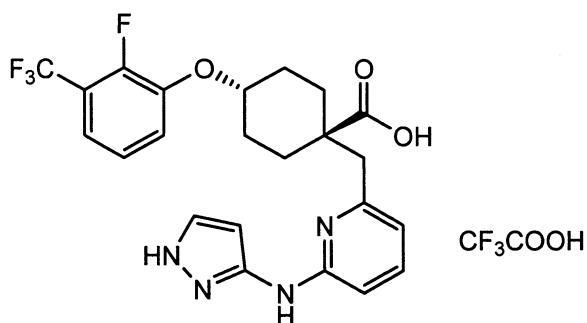
基)-1-((6-(1,3-噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸鹽酸鹽於3 ml 氯仿中之溶液中連續添加21 mg 氯化銨、0.056 ml 三乙胺、31 mg 羥基苯并三唑水合物及38 mg 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽，接著在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在添加飽和碳酸氫鈉水溶液至反應混合物之後，以乙酸乙酯萃取混合物。將所得乙酸乙酯溶液經無水硫酸鎂乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液。藉由製備型薄層層析法 (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art5744 (Merck)，氯仿/甲醇=10/1) 純化所得殘餘物以產生呈白色固體之標題化合物。

¹H-NMR(DMSO-*d*₆)δ: 1.63-1.93 (8H, m), 2.92 (2H, s), 4.55 (1H, brs), 6.68 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.85 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.94 (2H, d, J=3.1 Hz), 7.05-7.20 (3H, m), 7.25 (1H, s), 7.35 (1H, d, J=3.5 Hz), 7.55 (1H, t, J=7.8 Hz), 11.13 (1H, s)。

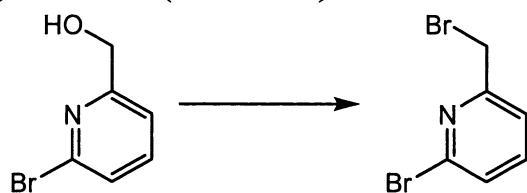
質量：461,463(M+1)⁺

實例 7

反-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-1-((6-(1*H*-吡唑-3-基氨基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸三氟乙酸鹽之合成

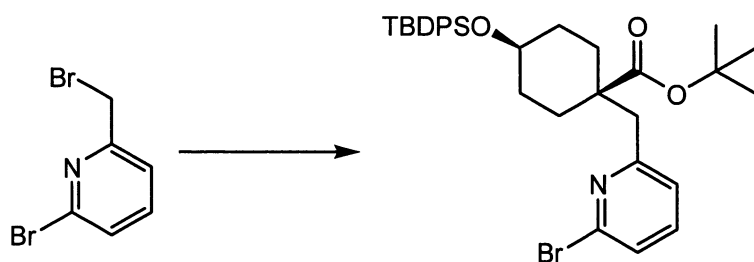


(1) 2-溴-6-(溴甲基)吡啶之合成



在冰冷卻下向 498 mg (6-溴-吡啶-2-基) 甲醇於 6 ml *N,N*-二甲基甲醯胺中之溶液中連續添加 1.15 ml 二異丙基乙胺及 695 mg 甲烷磺酸酐於 2 ml *N,N*-二甲基甲醯胺中之溶液，之後在室溫下攪拌反應混合物 20 分鐘。接著將 693 mg 溴化鋰添加至溶液中，之後在室溫下攪拌反應混合物 1 小時。在添加飽和碳酸氫鈉水溶液至反應混合物中之後，以乙酸乙酯萃取混合物。將所得乙酸乙酯溶液經無水硫酸鎂乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(溶離劑：己烷/乙酸乙酯=20/1-3/2)純化所得殘餘物以產生呈淺黃色固體之標題化合物。

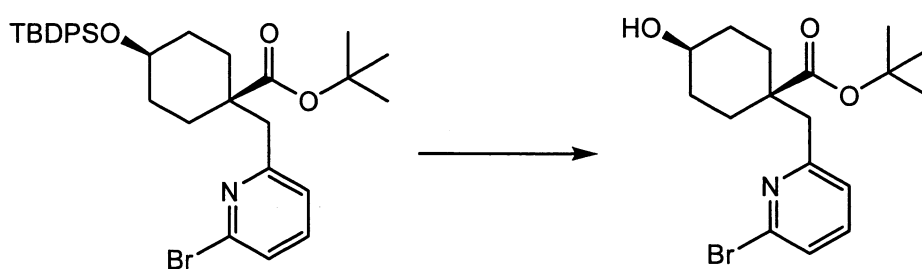
(2) 順-1-((6-溴吡啶-2-基)甲基)-4-((第三丁基(二苯基)矽烷基)氧基)環己烷甲酸第三丁酯之合成



在冰冷卻下向 0.82 ml 二異丙基胺於 20 ml 四氫呋喃中之溶液中添加 3.7 ml 含有 1.58 M 正丁基鋰之己烷溶液，之後攪拌反應混合物 30 分鐘。在反應混合物冷卻至 -78°C 之後，將 2.67 g 如參考 1 中所得之 4-((第三丁基(二苯基)矽烷基)氧基)環己烷甲酸第三丁酯於 10 ml 四氫呋喃中之溶液添加至

溶液中，且在 -78°C 下攪拌所得溶液1小時。向反應混合物中添加980 mg 2-溴-6-(溴甲基)吡啶及2.7 ml六甲基磷醯胺於5 ml四氫呋喃中之溶液，之後使反應混合物逐漸溫至室溫，且接著在室溫下攪拌反應混合物隔夜。向反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，之後以氯仿萃取。將所得氯仿溶液經無水硫酸鎂乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(溶離劑：己烷/乙酸乙酯=100/1-9/1)純化所得殘餘物以產生呈淺黃色油狀之標題化合物。

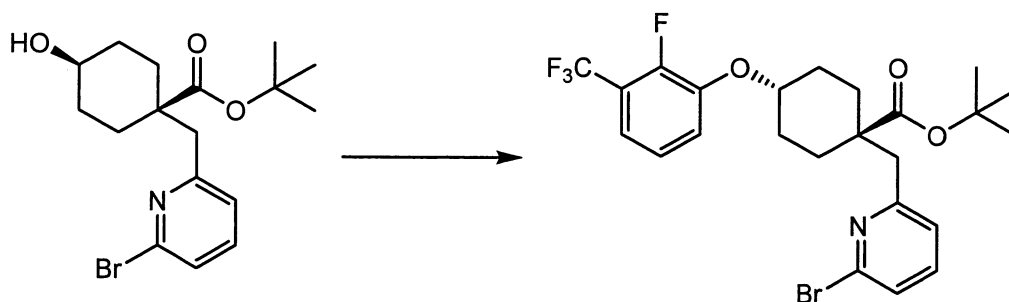
(3) 順-1-((6-溴吡啶-2-基)甲基)-4-羥基環己烷甲酸第三丁酯之合成



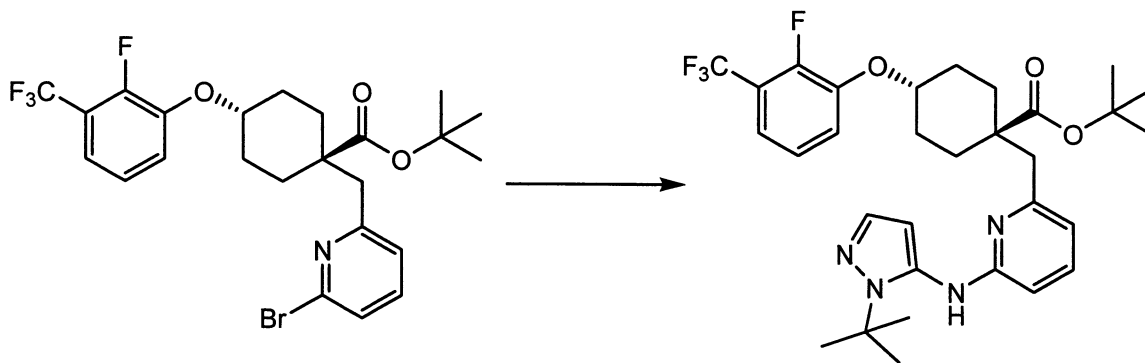
在室溫下向1.6 g順-1-((6-溴吡啶-2-基)甲基)-4-((第三丁基(二苯基)矽烷基)氧基)環己烷甲酸第三丁酯於30 ml四氫呋喃中之溶液中添加16 ml含有1 M四丁基氟化銨之四氫呋喃溶液，之後在 60°C 下攪拌反應混合物隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，接著以氯仿稀釋。將所得溶液經pH 6.8之磷酸鹽緩衝溶液及鹽水連續洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，且過濾。在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(溶離劑：己烷/乙酸乙酯=8/1至乙酸乙酯)純化所得殘餘物以產生呈淺黃色固體之標題化合物。

(4) 反-1-((6-溴吡啶-2-基)甲基)-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧

基)環己烷甲酸第三丁酯之合成



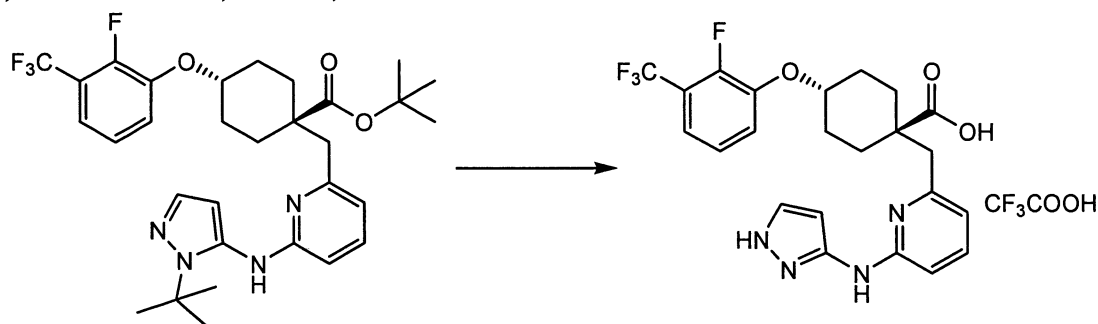
在冰冷卻下向 150 mg 順-1-((6-溴吡啶-2-基)甲基)-4-羥基環己烷甲酸第三丁酯、219 mg 2-氟-3-(三氟甲基)苯酚及 320 mg 三苯膦於 2.5 ml 四氫呋喃中之溶液中添加 0.24 ml 偶氮二甲酸二異丙酯，之後在室溫下攪拌反應混合物 15 分鐘。在真空中濃縮反應混合物，且藉由矽膠管柱層析法(溶離劑：己烷/乙酸乙酯=50/1-4/1)純化所得殘餘物以產生呈淺黃色油狀之標題化合物。

(5) 反-1-((6-((1-第三丁基-1*H*-吡唑-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)環己烷甲酸第三丁酯之合成

在 100°C 下將 140 mg 反-1-((6-溴吡啶-2-基)甲基)-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)環己烷甲酸第三丁酯、102 mg 如參考 4 中所得之 1-第三丁基-1*H*-吡唑-5-胺對甲苯磺酸酯、25.4 mg 9,9-二甲基-4,5-雙(二苯膦基)二苯并呋喃、21.6 mg 參

(二亞苄基丙酮)二鈹(0)-氯仿錯合物、139 mg磷酸鉀及4 ml 1,4-二噁烷之混合物攪拌隔夜，之後冷卻至室溫。使用矽藻土濾去不溶物質且以乙酸乙酯洗滌。將所得乙酸乙酯溶液經水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且過濾。在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(溶離劑：己烷/乙酸乙酯=20/1-3/2)純化所得殘餘物以產生呈淺黃色油狀之標題化合物。

(6)反-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-1-((6-(1*H*-吡啶-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸三氟乙酸鹽之合成



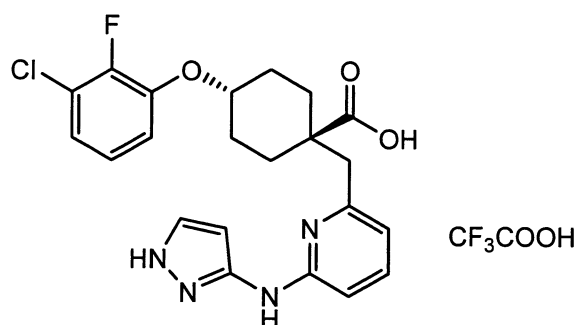
在110℃下將88.8 mg反-1-((6-((1-第三丁基-1*H*-吡啶-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)環己烷甲酸第三丁酯於1 ml甲酸中之溶液攪拌1小時。使反應混合物冷卻至室溫，之後在真空中濃縮。藉由逆相製備型液相層析法純化所得殘餘物，接著在真空中濃縮所得溶離份，以產生呈淺黃色固體之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$: 1.82-2.17 (8H, m), 3.24 (2H, s), 4.70 (1H, s), 6.18 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.05 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.19-7.31 (3H, m), 7.45 (1H, dt, $J=8.4, 2.8$ Hz), 7.78 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J=8.8, 7.2$ Hz)。

質量：479($\text{M}+1$)⁺

實例 8

反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1*H*-吡唑-3-基氨基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸三氟乙酸鹽之合成



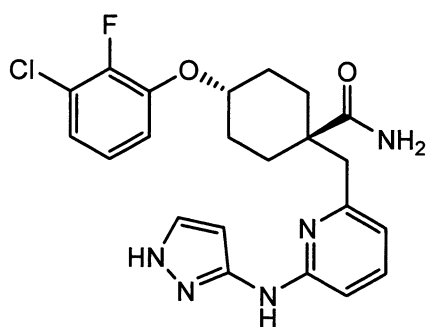
以與實例 7 相同之方式，使用 3-氯-2-氟苯酚代替如實例 7(4)步驟中所用之 2-氟-3-(三氟甲基)苯酚，獲得呈白色固體之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$: 1.79-2.15 (8H, m), 3.20 (2H, s), 4.62 (1H, s), 6.18 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.01-7.15 (4H, m), 7.20 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.79 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J=8.8, 7.2$ Hz)。

質量：445,447($\text{M}+1$) $^+$

實例 9

反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1*H*-吡唑-3-基氨基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲醯胺之合成



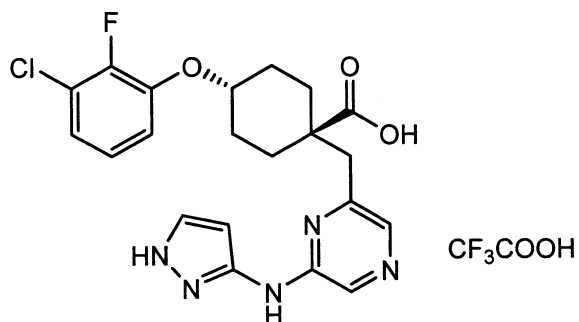
在室溫下向 32.1 mg 如實例 8 中所得之反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1*H*-吡唑-3-基氨基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸三氟乙酸鹽於 1 ml 二甲亞砜中之溶液中連續添加 7.5 mg 氯化銨、0.038 ml 三乙胺、20.2 mg 羥基苯并三唑水合物及 24.6 mg 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽，接著在室溫下攪拌反應混合物隔夜。藉由逆相製備型液相層析法接著製備型薄層層析法 (NH-PLC05(FUJISILYSIA CHEMICAL)，氯仿/甲醇=20/1) 純化反應混合物以產生呈白色固體之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$: 1.82-2.00 (8H, m), 3.04 (2H, s), 4.55 (1H, s), 5.75 (1H, brs), 6.60-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (3H, m), 7.44 (1H, brs), 7.50 (1H, t, $J=8.0$ Hz)。

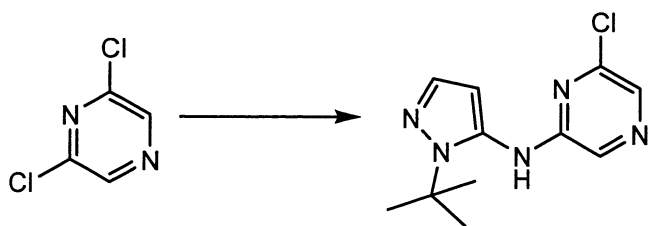
質量：444, 446 ($M+1$)⁺

實例 10

反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1*H*-吡唑-3-基氨基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸三氟乙酸鹽之合成

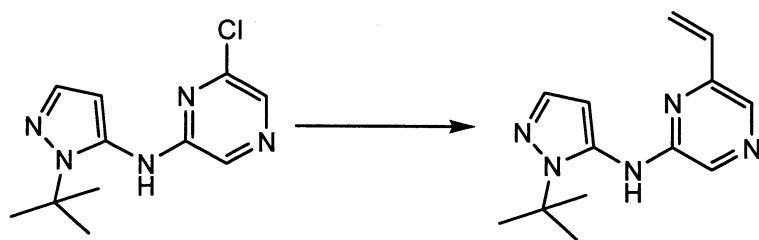


(1)*N*-(1-第三丁基-1*H*-吡唑-5-基)-6-氯吡嗪-2-胺之合成



在 100℃ 下將 60.6 g 2,6-二氯吡嗪、62.2 g 如參考 3 中所得之 1-第三丁基-1*H*-吡唑-5-胺、23.5 g 9,9-二甲基-4,5-雙(二苯磷基)二苯并呋喃、21.0 g 參(二亞苄基丙酮)二鈮(0)-氯仿錯合物、172.6 g 磷酸鉀及 1.17 l 1,4-二噁烷之混合物攪拌隔夜，之後冷卻至室溫。使用矽藻土濾去不溶物質且以乙酸乙酯洗滌。將所得乙酸乙酯溶液經水及鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(溶離劑：己烷/乙酸乙酯=4/1-2/1)純化所得殘餘物以產生呈黃色固體之標題化合物。

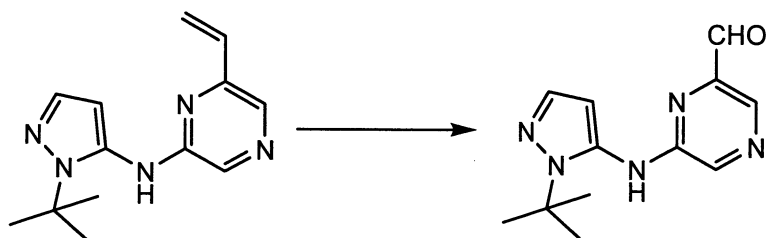
(2) *N*-(1-第三丁基-1*H*-吡唑-5-基)-6-乙烯吡嗪-2-胺之合成



在 110℃ 下將 65.04 g *N*-(1-第三丁基-1*H*-吡唑-5-基)-6-氯吡嗪-2-胺、41.6 g 乙烯三氟硼酸鉀、4.22 g (1,1'-雙(二苯磷基)二茂鐵)二氯鈮(II)二氯甲烷錯合物、72 ml 三乙胺及 685 ml 1-丙醇之混合物攪拌隔夜，之後冷卻至室溫且在真空中濃縮。將所得殘餘物以乙酸乙酯稀釋，且使用矽藻土濾去不溶物質。將所得乙酸乙酯溶液經水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液。將所得殘餘物懸浮於

100 ml 乙酸乙酯中，且將 400 ml 二異丙醚添加至混合物中。收集所得沈澱以產生呈淺褐色固體之標題化合物。

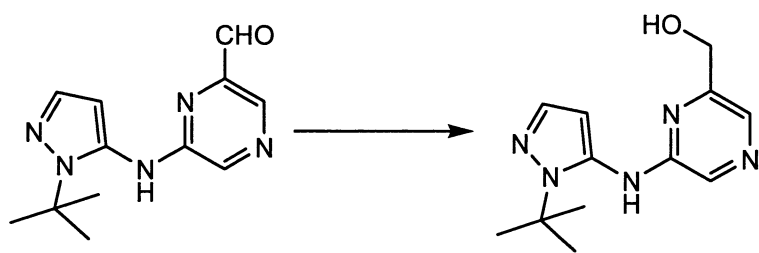
(3) 6-((1-第三丁基-1*H*-吡唑-5-基)胺基)吡嗪-2-甲醛之合成



在室溫下向 56.36 g *N*-(1-第三丁基-1*H*-吡唑-5-基)-6-乙烯吡嗪-2-胺於 570 ml 乙腈中之溶液中連續添加 48.9 g *N*-甲基嗎啉 *N*-氧化物及 215 ml 0.1M 四氧化鐵水溶液，接著在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在添加 73 g 亞硫酸鈉及 580 ml 水至反應混合物中之後，以乙酸乙酯萃取混合物。將所得乙酸乙酯溶液經鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液以產生粗產物。

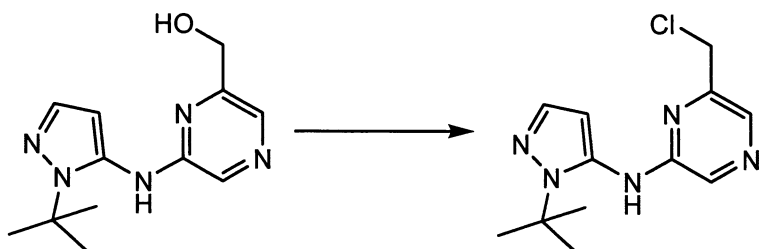
在冰冷卻下向所得殘餘物於 572 ml 乙腈及 858 ml 水中之溶液中添加 62.8 g 高碘酸鈉，接著在室溫下攪拌反應混合物 3 小時。將反應混合物以水稀釋，且以乙酸乙酯萃取。將所得乙酸乙酯溶液經鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(溶離劑：氯仿至氯仿/甲醇=20/1)純化所得殘餘物以產生呈深褐色油狀之標題化合物。

(4) (6-((1-第三丁基-1*H*-吡唑-5-基)胺基)吡嗪-2-基)甲醇之合成



在冰冷卻下向 14.99 g 6-((1-第三丁基-1*H*-吡唑-5-基)胺基)吡嗪-2-甲醛於 235 ml 乙醇中之溶液中添加 2.31 g 硼氫化鈉，接著攪拌反應混合物 1 小時。在冰冷卻下緩慢添加 61 ml 1M 鹽酸至反應混合物之後，在真空中濃縮乙醇。將所得殘餘物以水稀釋，且以氯仿萃取。將所得氯仿溶液經鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(溶離劑：氯仿至氯仿/甲醇=20/1)純化所得殘餘物以產生呈褐色固體之標題化合物。

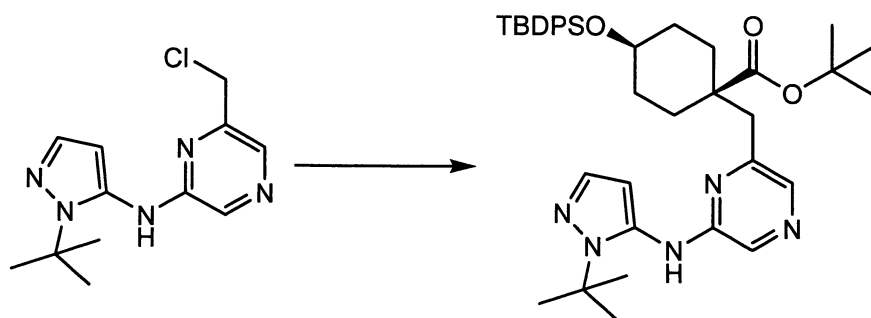
(5)*N*-(1-第三丁基-1*H*-吡唑-5-基)-6-(氯甲基)吡嗪-2-胺之合成



在冰冷卻下向 507.3 mg (6-((1-第三丁基-1*H*-吡唑-5-基)胺基)吡嗪-2-基)甲醇於 6.8 ml 氯仿中之溶液中連續添加 1.08 ml 二異丙基乙胺及 0.24 ml 甲磺醯氯，之後在室溫下攪拌反應混合物 1.5 小時。向反應混合物中連續添加 442.9 mg 氯化鋰及 6.8 ml *N,N*-二甲基甲醯胺，之後在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。在以乙酸乙酯稀釋反應混合物之後，將乙酸乙酯溶液經水及鹽水連續洗滌，經無水硫酸鎂乾燥

且過濾。在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(溶離劑：己烷/乙酸乙酯=20/1-1/4)純化所得殘餘物以產生呈黃色固體之標題化合物。

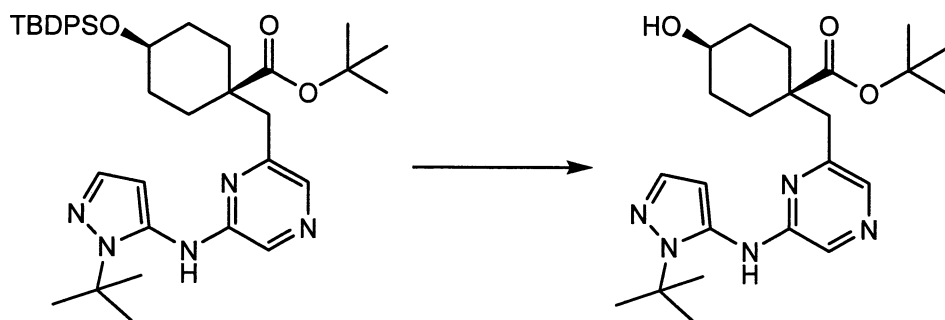
(6) 順-4-((第三丁基(二苯基)矽烷基)氧基)-1-((6-((1-第三丁基-1*H*-吡唑-5-基)胺基)吡嗪-2-基)甲基)環己烷甲酸第三丁酯之合成



在冰冷卻下向 0.15 ml 二異丙胺於 4.2 ml 四氫呋喃中之溶液中添加 0.7 ml 含有 1.58 M 正丁基鋰之己烷溶液，之後攪拌反應混合物 30 分鐘。在冷卻至 -78°C 之後，將 488 mg 如參考 1 中所得之 4-((第三丁基(二苯基)矽烷基)氧基)環己烷甲酸第三丁酯於 2 ml 四氫呋喃中之溶液添加至溶液中。在 -78°C 下，攪拌所得溶液 1 小時。向反應混合物中添加 115 mg *N*-(1-第三丁基-1*H*-吡唑-5-基)-6-(氯甲基)吡嗪-2-胺及 0.5 ml 六甲基磷醯胺於 1.5 ml 四氫呋喃中之溶液，接著使反應混合物逐漸溫至室溫。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。向反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，接著以氯仿萃取。將所得氯仿溶液經無水硫酸鎂乾燥，過濾。在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(溶離劑：己烷至己烷/乙酸乙酯=1/4)純化所得殘餘物以產生呈黃色油狀之標

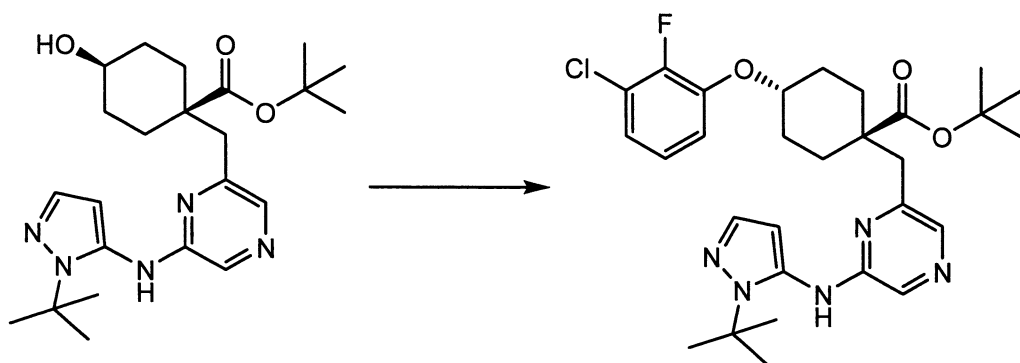
題化合物。

(7) 順-1-((6-((1-第三丁基-1*H*-吡唑-5-基)胺基)吡嗪-2-基)甲基)-4-羥基環己烷甲酸第三丁酯之合成



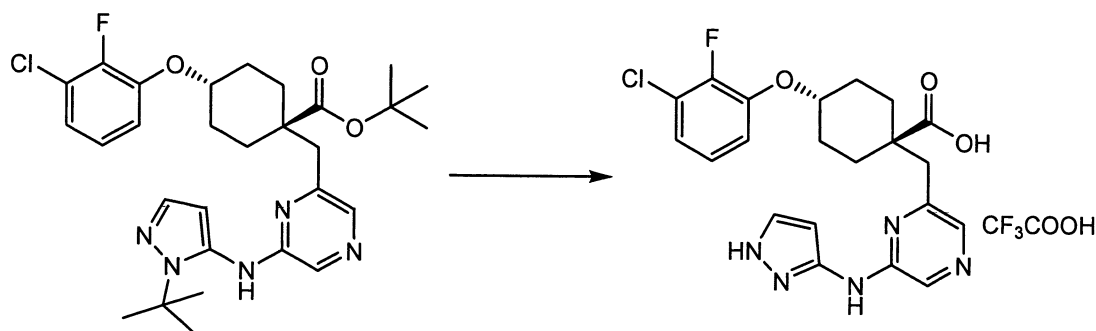
在室溫下向 60.5 mg 順-4-((第三丁基(二苯基)矽烷基)氧基)-1-((6-((1-第三丁基-1*H*-吡唑-5-基)胺基)吡嗪-2-基)甲基)環己烷甲酸第三丁酯於 1 ml 四氫呋喃中之溶液中添加 0.36 ml 含有 1 M 四丁基氟化銨之四氫呋喃溶液，接著在 60 °C 下攪拌反應混合物隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，接著以氯仿稀釋。將所得溶液經 pH 6.8 之磷酸鹽緩衝溶液及鹽水連續洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，且過濾。在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(溶離劑：氯仿/甲醇=50/1-4/1)純化所得殘餘物以產生呈黃色油狀之標題化合物。

(8) 反-1-((6-((1-第三丁基-1*H*-吡唑-5-基)胺基)吡嗪-2-基)甲基)-4-(3-氯-2-氟苯氧基)環己烷甲酸第三丁酯之合成



在冰冷卻下向 28.9 mg 順-1-((6-((1-第三丁基-1*H*-吡唑-5-基)胺基)吡嗪-2-基)甲基)-4-羥基環己烷甲酸第三丁酯、30 mg 3-氯-2-氟苯酚及 52.2 mg 三苯膦於 0.5 ml 四氫呋喃中之溶液中添加 0.04 ml 偶氮二甲酸二異丙酯，接著在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在真空中濃縮反應混合物，且藉由製備型薄層層析法(NH-PLC05(FUJI SILYSIA CHEMICAL)，己烷/乙酸乙酯=1/1)純化所得殘餘物以產生呈黃色油狀之標題化合物。

(9)反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1*H*-吡唑-3-基胺基)吡嗪-2-基)甲基)環己烷甲酸三氟乙酸鹽之合成



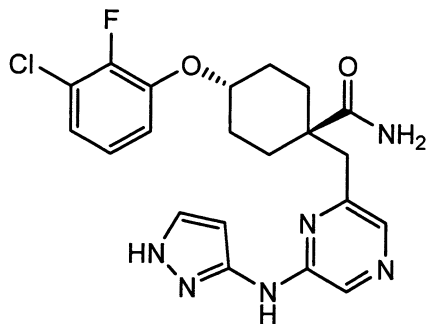
在 100°C 下將 16.2 mg 反-1-((6-((1-第三丁基-1*H*-吡唑-5-基)胺基)吡嗪-2-基)甲基)-4-(3-氯-2-氟苯氧基)環己烷甲酸第三丁酯於 0.5 ml 甲酸中之溶液攪拌 1.5 小時。使反應混合物冷卻至室溫，接著在真空中濃縮。藉由逆相製備型液相層析法純化所得殘餘物，接著在真空中濃縮所得溶離份，以產生呈淺黃色固體之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$: 1.75-2.04 (8H, m), 3.05 (2H, s), 4.53-4.59 (1H, m), 6.39 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.98-7.09 (3H, m), 7.62 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.84 (1H, s), 8.17 (1H, s)。

質量：446,448(M+1)⁺

實例 11

反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1*H*-吡唑-3-基氨基)吡嗪-2-基)甲基)環己烷甲醯胺之合成



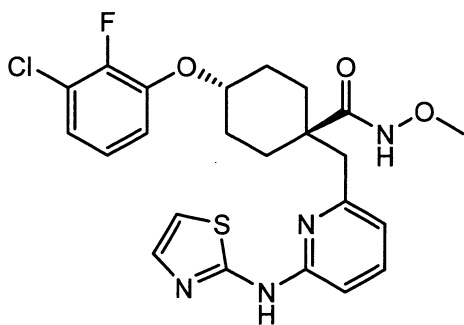
以與實例 9 相同之方式，使用如實例 10 中所得之反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1*H*-吡唑-3-基氨基)吡嗪-2-基)甲基)環己烷甲酸三氟乙酸鹽代替如實例 9 中所用之反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1*H*-吡唑-3-基氨基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸三氟乙酸鹽，獲得呈淺黃色固體之標題化合物。

¹H-NMR(DMSO-*d*₆)δ: 1.62-1.93 (8H, m), 2.82 (2H, s), 4.54 (1H, brs), 6.50 (1H, brs), 6.93 (1H, brs), 7.06-7.22 (3H, m), 7.26 (1H, brs), 7.55 (1H, brs), 7.67 (1H, s), 8.28 (1H, brs), 9.60 (1H, brs)。

質量：445,447(M+1)⁺

實例 12

反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-*N*-甲氧基-1-((6-(1,3-噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲醯胺之合成



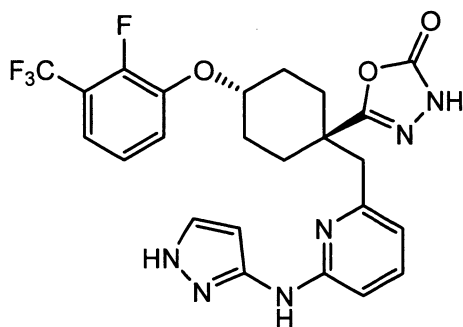
以與實例6中相同之方式，使用O-甲基羥胺鹽酸鹽代替如實例6中所用之氯化銨，獲得呈淺黃色固體之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.80-2.15 (8H, m), 3.07 (2H, s), 3.64 (3H, s), 4.46 (1H, brs), 6.60 (1H, s), 6.70-7.03 (5H, m), 7.31 (1H, s), 7.47 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 9.39 (1H, brs)。

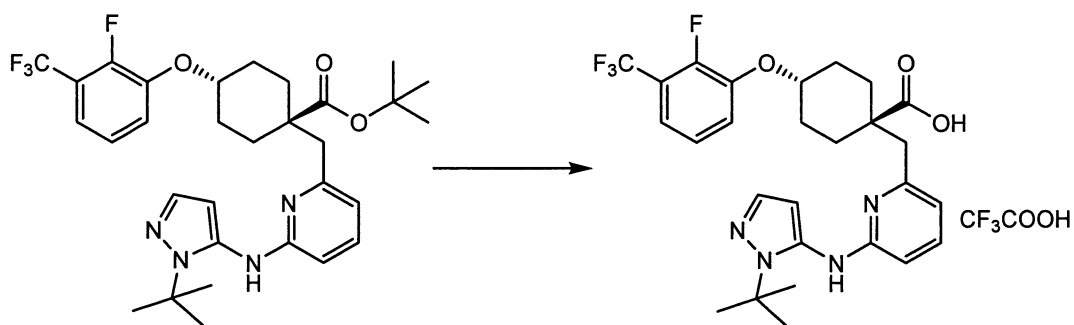
質量：491,493($M+1$)⁺

實例 13

5-(反-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮之合成

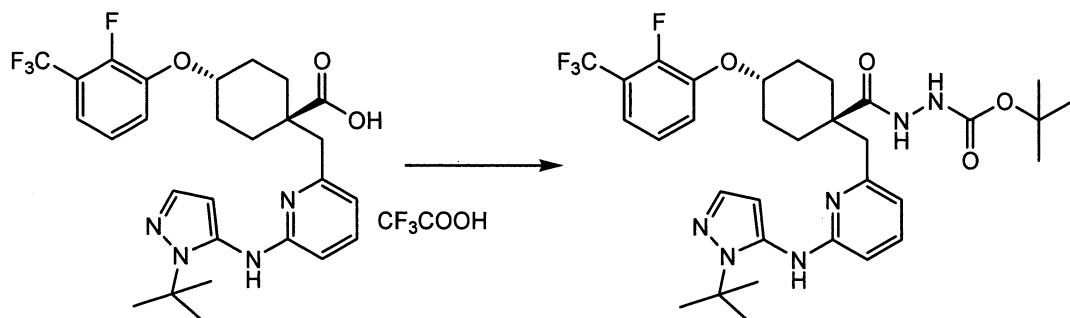


(1)反-1-((6-((1-第三丁基-1H-吡唑-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)環己烷甲酸三氟乙酸鹽之合成



在 0°C 下向 2.51 g 如實例 7(5)步驟中所得之反-1-((6-((1-第三丁基-1*H*-吡唑-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)環己烷甲酸第三丁酯於 39 ml 氯仿中之溶液中添加 19 ml 三氟乙酸，接著在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在真空中濃縮所得溶液以產生呈黃色油狀之標題化合物。

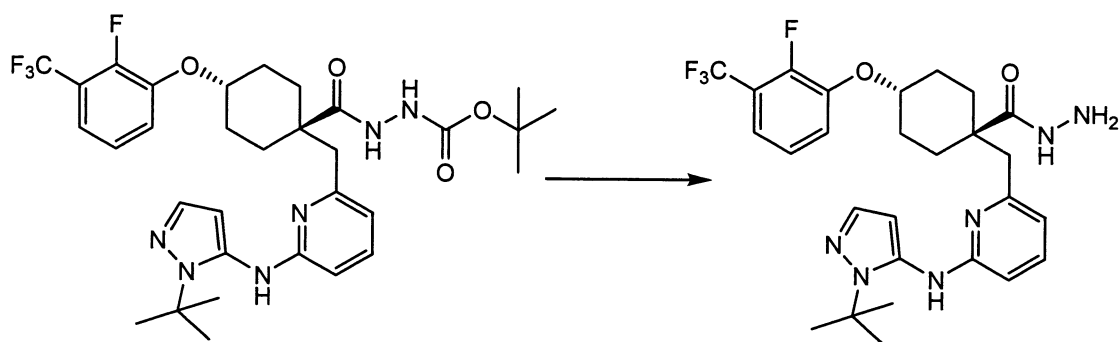
(2) 2-((反-1-((6-((1-第三丁基-1*H*-吡唑-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)環己基)羧基)肼基甲酸第三丁酯之合成



在室溫下向 3.2 g 反-1-((6-((1-第三丁基-1*H*-吡唑-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)環己烷甲酸三氟乙酸鹽於 14.1 ml 氯仿中之溶液中連續添加 5.62 g 肼基甲酸第三丁酯、3.27 g 1-羥基苯并三唑水合物及 4.13 g 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽，接著在室溫下攪拌 8 小時。在添加乙酸乙酯至反應混合物中之

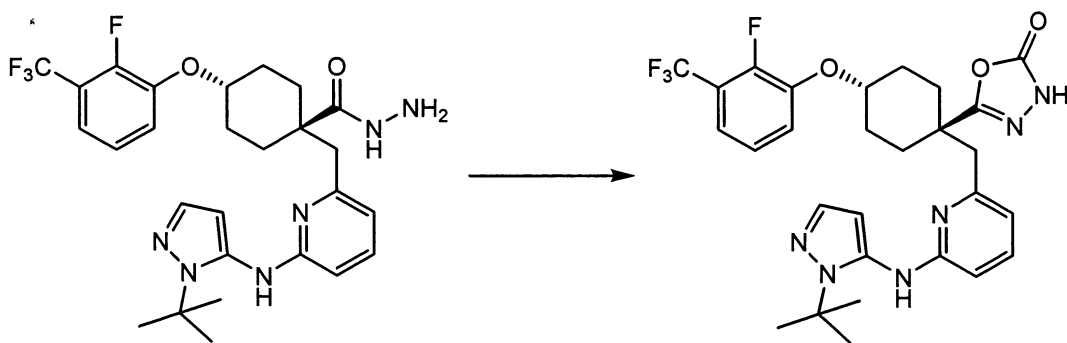
後，將有機層經水及鹽水連續洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法(溶離劑：己烷至己烷/乙酸乙酯=1/4)純化所得殘餘物以產生呈淺黃色固體之標題化合物。

(3)反-1-((6-((1-第三丁基-1*H*-吡唑-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)環己烷二胺脲之合成



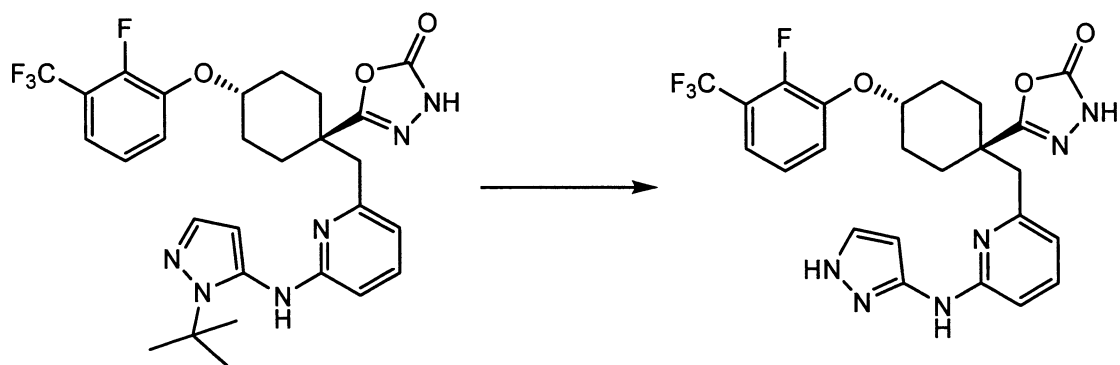
在室溫下向 2.93 g 2-((反-1-((6-((1-第三丁基-1*H*-吡唑-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)環己基)羰基)肼甲酸第三丁酯於 30 ml 氯仿中之溶液中添加 15 ml 三氟乙酸，接著在室溫下攪拌反應混合物 1 小時。在將反應混合物在真空中濃縮之後，將所得殘餘物溶於氯仿中。將氯仿溶液經飽和碳酸氫鈉及鹽水連續洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法(溶離劑：氯仿至氯仿/甲醇=10/1)純化所得殘餘物以產生呈淺黃色固體之標題化合物。

(4)5-(反-1-((6-((1-第三丁基-1*H*-吡唑-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮之合成



在室溫下向 1.9 g 反-1-((6-((1-第三丁基-1*H*-吡唑-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)環己烷二胺脲於 35 ml 四氫呋喃中之溶液中添加 3.05 ml *N,N'*-二異丙基乙胺及 1.70 g 1,1'-羰基二咪唑。在室溫下攪拌反應混合物 1.5 小時，接著在真空中濃縮所得溶液。藉由矽膠管柱層析法(溶離劑：氯仿至氯仿/甲醇=10/1)純化所得殘餘物以產生呈淺黃色固體之標題化合物。

(5) 5-(反-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-1-((6-(1*H*-吡唑-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮之合成



在 95℃ 下將 2.11 g 5-(反-1-((6-((1-第三丁基-1*H*-吡唑-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮於 37 ml 甲酸中之溶液攪拌 1.5 小時。在真空中濃縮反應混合物之後，將所得殘餘物以飽和碳酸氫鈉鹼化且以氯仿萃取。將氯仿溶液經水及鹽水連

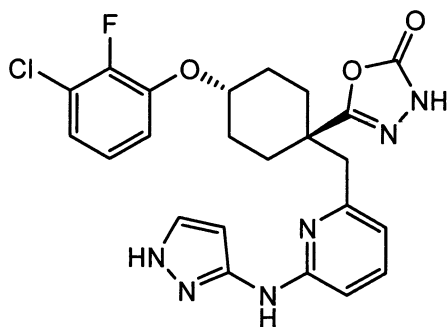
續洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法(溶離劑：氯仿至氯仿/甲醇=4/1)純化所得殘餘物以產生呈白色固體之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.63-1.80 (2H, m), 1.89-2.07 (6H, m), 3.02 (2H, s), 4.47-4.53 (1H, m), 6.23 (1H, brs), 6.50 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.61 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.06 (1H, brs), 7.10-7.22 (3H, m), 7.35-7.42 (2H, m)。

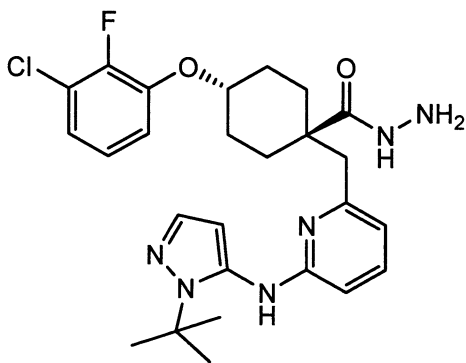
質量：519 ($\text{M}+1$)⁺

實例 14

5-(反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1H-吡啶-3-基氨基)吡啶-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮之合成



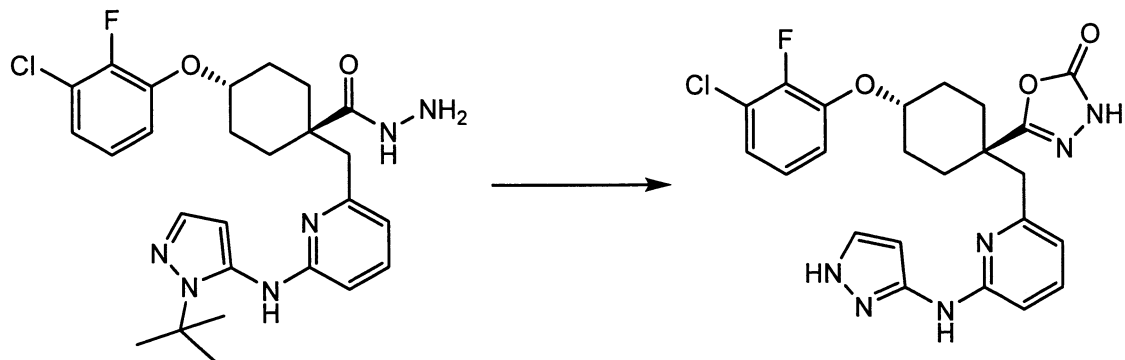
(1)反-1-((6-((1-第三丁基-1H-吡啶-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-4-(3-氯-2-氟苯氧基)環己烷二胺脲之合成



以與實例 7(4)、(5)及實例 13(1)至 13(3)之步驟中相同之

方式，使用3-氯-2-氟苯酚代替如實例7(4)中所用之2-氟-3-(三氟甲基)苯酚，獲得呈淺黃色油狀之標題化合物。

(2)5-(反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮之合成



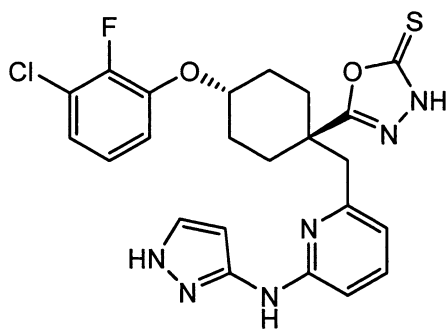
以與實例13(4)及13(5)之步驟相同之方式，使用反-1-((6-((1-第三丁基-1H-吡唑-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-4-(3-氯-2-氟苯氧基)環己烷二胺脲代替如實例13(4)中所用之反-1-((6-((1-第三丁基-1H-吡唑-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)環己烷二胺脲，獲得呈白色固體之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 1.65-2.00 (8H, m), 2.97 (2H, s), 4.63 (1H, brs), 6.30-6.45 (2H, m), 6.95-7.30 (4H, m), 7.46 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.48-7.56 (1H, m), 9.15 (1H, s), 12.02 (1H, s), 12.07 (1H, brs)。

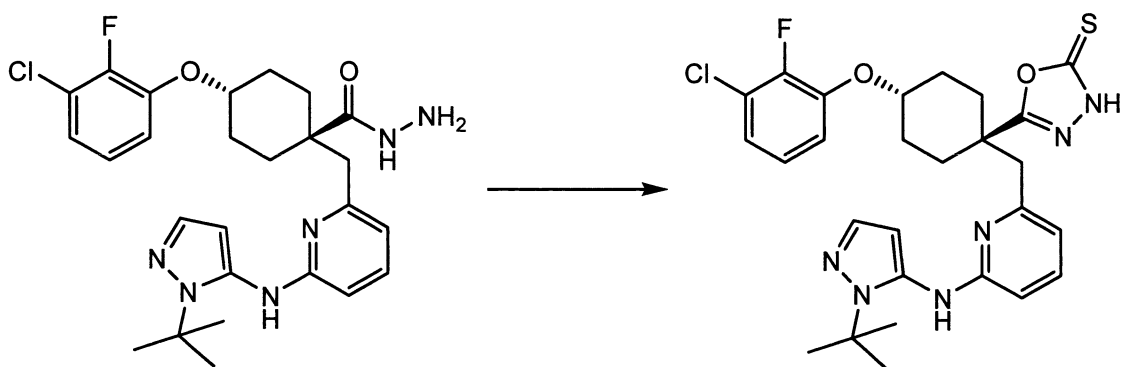
質量：485,487($M+1$)⁺

實例15

5-(反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-硫酮之合成

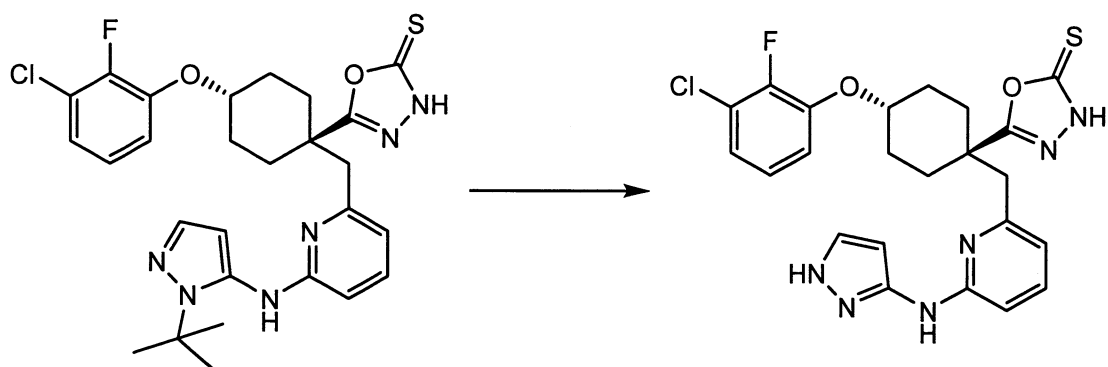


(1)5-(反-1-((6-((1-第三丁基-1H-吡唑-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-4-(3-氯-2-氟苯氧基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-硫酮之合成



在室溫下向 97 mg 如實例 14(1)步驟中所得之反-1-((6-((1-第三丁基-1H-吡唑-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-4-(3-氯-2-氟苯氧基)環己烷二胺脲於 3 ml 乙醇中之溶液中添加 0.078 ml 二硫化碳及 0.432 ml 含有 0.87 M 氫氧化鉀之乙醇溶液。在 80℃ 下將反應混合物攪拌 3 小時，以 2 M 鹽酸酸化，且以乙酸乙酯萃取。將乙酸乙酯溶液經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法(溶離劑：己烷至己烷/乙酸乙酯=2/3)純化所得殘餘物以產生呈淺黃色油狀之標題化合物。

(2)5-(反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-硫酮之合成



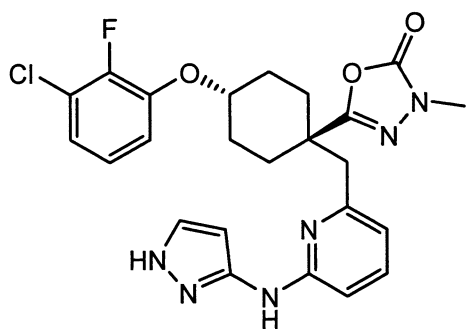
以與實例 13(5)之步驟相同之方式，使用 5-(反-1-((6-((1-第三丁基-1H-吡唑-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-4-(3-氯-2-氟苯氧基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-硫酮代替如實例 13(5)中所用之 5-(反-1-((6-((1-第三丁基-1H-吡唑-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮，獲得呈淺黃色固體之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.61-1.74 (2H, m), 1.85-2.01 (6H, m), 2.96 (2H, s), 4.56 (1H, brs), 6.24 (1H, s), 6.33 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 6.90-7.00 (1H, m), 7.09-7.24 (3H, m), 7.37 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.48 (1H, s), 9.01 (1H, brs)。

質量：501,503($M+1$) $^+$

實例 16

5-(反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己基)-3-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮之合成



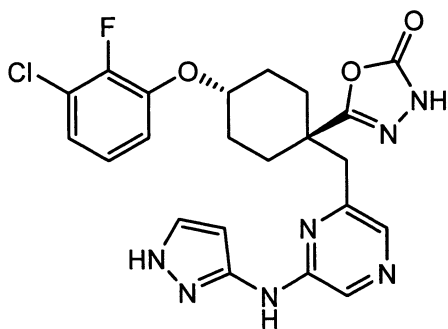
以與實例 14 相同之方式，使用 1-甲基胼甲酸第三丁酯代替如實例 14 中所用之胼基甲酸第三丁酯，獲得呈淺黃色固體之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.58-1.75 (2H, m), 1.96-2.05 (6H, m), 2.99 (2H, s), 3.20 (3H, s), 4.46 (1H, brs), 6.09 (1H, s), 6.55 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 6.77 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.80-7.20 (4H, m), 7.42 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.46 (1H, s)。

質量：499,501($\text{M}+1$) $^+$

實例 17

5-(反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基氨基)吡嗪-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮之合成



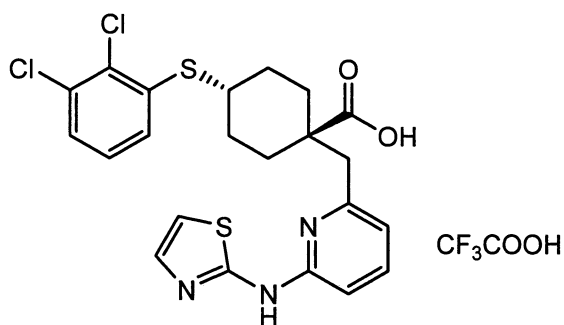
以與實例 13 相同之方式，使用如實例 10(8)步驟中所得之反-1-((6-((1-第三丁基-1H-吡唑-5-基)氨基)吡嗪-2-基)甲基)-4-(3-氯-2-氟苯氧基)環己烷甲酸第三丁酯，獲得呈白色固體之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$: 1.60-1.95 (8H, m), 2.92 (2H, s), 4.57 (1H, brs), 6.38 (1H, s), 7.10-7.25 (3H, m), 7.52 (1H, s), 7.62 (1H, s), 8.27 (1H, s), 9.66 (1H, s), 11.98 (1H, s), 12.16 (1H, s)。

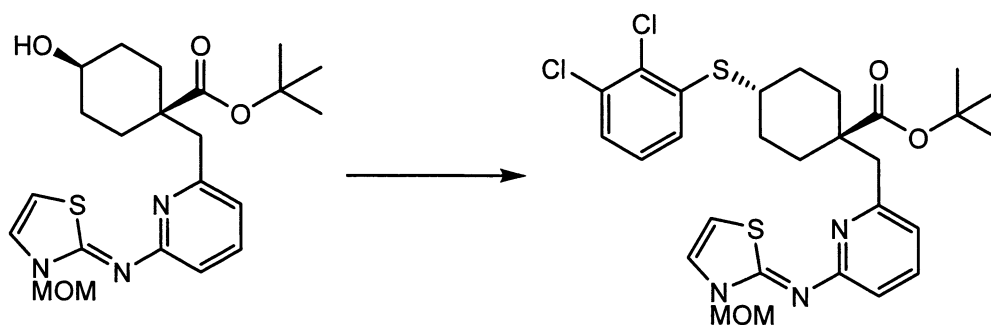
質量：486,488(M+1)⁺

實例 18

反-4-((2,3-二氯苯基)硫基)-1-((6-(1,3-噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸三氟乙酸鹽之合成



(1) 反-4-((2,3-二氯苯基)硫基)-1-(((6-((2Z)-3-(甲氧基甲基)-1,3-亞噻唑-2(3H)-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸第三丁酯之合成

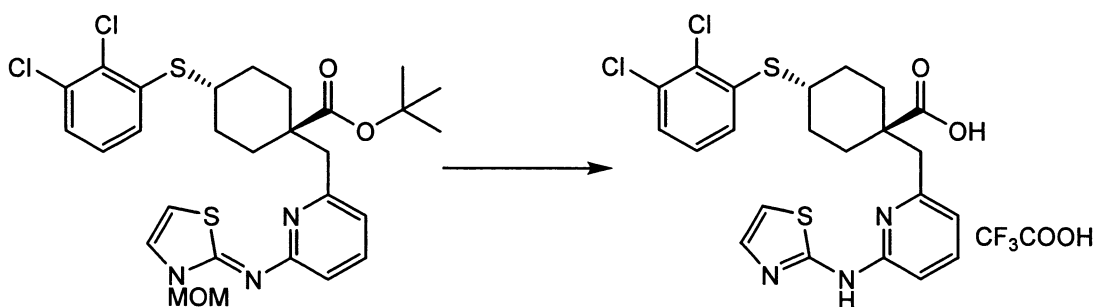


在 0℃ 下向 107.4 mg 如實例 1(6)步驟中所得之順-4-羥基-1-((6-(((2Z)-3-(甲氧基甲基)-1,3-亞噻唑-2(3H)-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸第三丁酯於 0.83 ml 四氫呋喃中之

溶液中添加 0.070 ml 三乙胺及 0.029 ml 甲烷磺醯氯，接著在室溫下攪拌反應混合物 30 分鐘。將沈澱濾出且以四氫呋喃洗滌，且在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(溶離劑：己烷至己烷/乙酸乙酯=4/1)純化所得殘餘物以產生順-1-((6-(((2Z)-3-(甲氧基甲基)-1,3-亞噻唑-2(3H)-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-4-((甲基磺醯基)氧基)環己烷甲酸第三丁酯。

在室溫下向 110 mg 順-1-((6-(((2Z)-3-(甲氧基甲基)-1,3-亞噻唑-2(3H)-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-4-((甲基磺醯基)氧基)環己烷甲酸第三丁酯於 0.72 ml N-甲基-2-吡咯啉酮中之溶液中添加 62.8 mg 碳酸鉀及 78.0 mg 2,3-二氯苯硫酚，接著在 80℃ 下攪拌反應混合物隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，且向反應混合物中添加水且以乙酸乙酯萃取。將乙酸乙酯層經鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法(溶離劑：己烷至己烷/乙酸乙酯=1/4)純化所得殘餘物以產生呈黃色油狀之標題化合物。

(2) 反-4-((2,3-二氯苯基)硫基)-1-((6-(1,3-噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸三氟乙酸鹽之合成



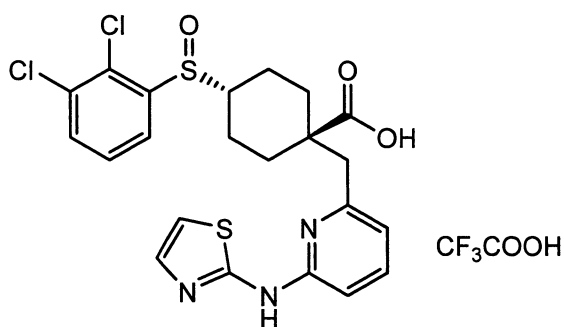
向 39.0 mg 反-4-((2,3-二氯苯基)硫基)-1-((6-(((2Z)-3-(甲氧基甲基)-1,3-亞噻唑-2(3H)-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸第三丁酯中添加 1 ml 於 1,4-二噁烷中之 4 M 氯化氫，接著在 95°C 下攪拌反應混合物 2.5 小時。在反應混合物冷卻至室溫後，在真空中濃縮反應混合物。藉由逆相製備型液相層析法純化所得殘餘物，接著在真空中濃縮所得溶離份，以產生呈白色固體之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 1.71-1.96 (8H, m), 3.00 (2H, s), 3.64 (1H, brs), 6.74 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.91 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 7.31 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.40 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 7.41-7.47 (2H, m), 7.60 (1H, dd, $J=8.0$, 7.6 Hz), 11.40 (1H, brs)。

質量：494,496 ($\text{M}+1$)⁺

實例 19

反-4-((2,3-二氯苯基)亞磺基)-1-((6-(1,3-噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸三氟乙酸鹽之合成



在室溫下向 8.0 mg 如實例 18 中所得之反-4-((2,3-二氯苯基)硫基)-1-((6-(1,3-噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸三氟乙酸鹽於 0.24 ml 乙腈及 0.12 ml 水中之懸浮液中

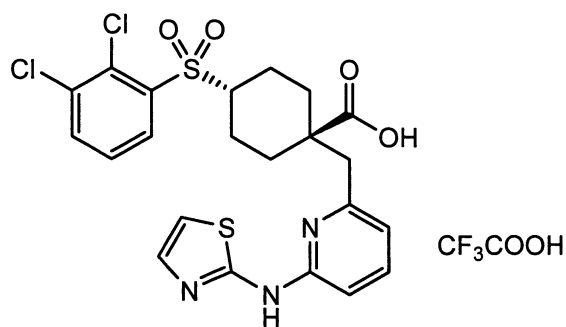
添加 8.6 mg OXONE®(過氧單硫酸鉀，購自 Aldrich)於 0.12 ml 水中之溶液，接著在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。在真空中濃縮反應混合物。藉由逆相製備型液相層析法純化所得殘餘物，接著在真空中濃縮所得溶離份，以產生呈白色固體之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$: 1.26-1.41 (1H, m), 1.73-1.82 (1H, m), 1.85-2.21 (6H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 3.29 (2H, s), 7.07 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.11 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.28 (1H, d, $J = 4.0\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J = 4.0\text{Hz}$), 7.59 (1H, t, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.71-7.78 (2H, m), 7.83 (1H, t, $J = 8.0\text{Hz}$)。

質量：510, 512 ($\text{M}+1$)⁺

實例 20

反-4-((2,3-二氯苯基)磺基)-1-((6-(1,3-噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸三氟乙酸鹽之合成



在室溫下向 6.60 mg 如實例 18 中所得之反-4-((2,3-二氯苯基)磺基)-1-((6-(1,3-噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸三氟乙酸鹽於 0.24 ml 乙腈及 0.12 ml 水中之懸浮液中添加 14.7 mg OXONE®(過氧單硫酸鉀)於 0.12 ml 水中之溶液，接著在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在真空中濃縮反

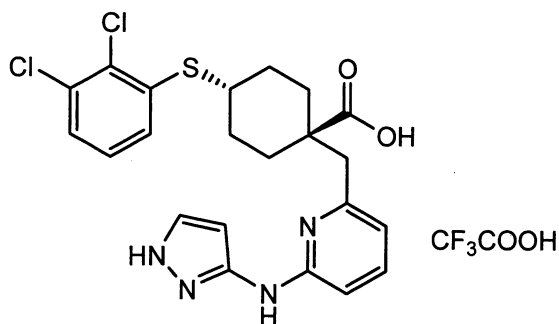
應混合物。藉由逆相製備型液相層析法純化所得殘餘物，接著在真空中濃縮所得溶離份，以產生呈白色固體之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 1.59-1.76 (4H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 3.02 (2H, s), 3.61-3.70 (1H, m), 6.65 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.86 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.01 (1H, $J=3.6$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.56 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.65 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 8.03 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 11.15 (1H, brs)。

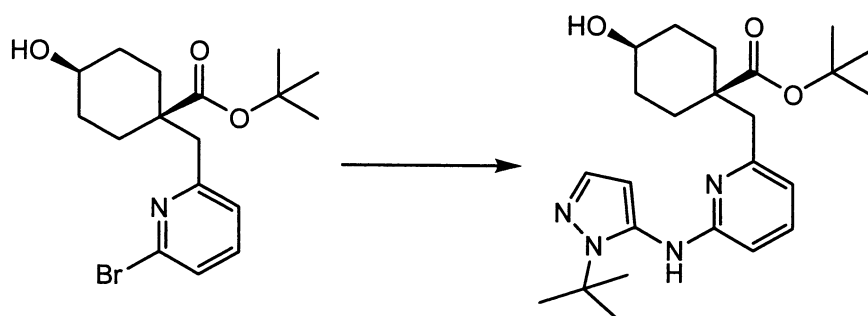
質量：526,528 ($M+1$)⁺

實例 21

反-4-((2,3-二氯苯基)硫基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸三氟乙酸鹽之合成

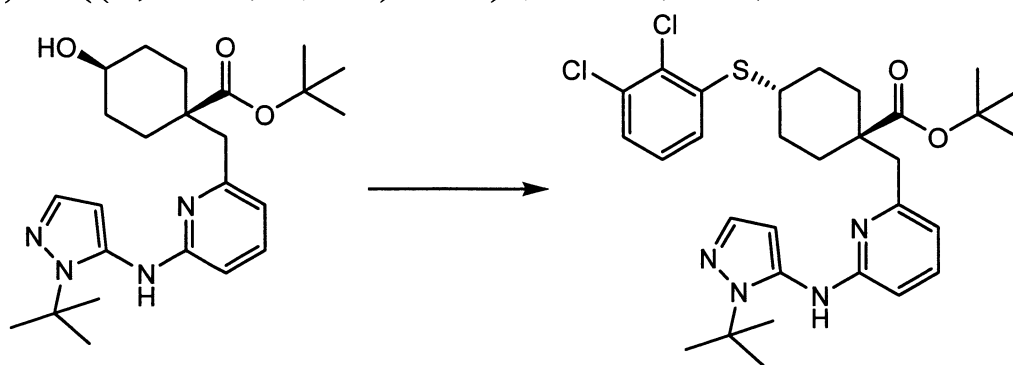


(1)順-1-((6-((1-第三丁基-1H-吡唑-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-4-羥基環己烷甲酸第三丁酯之合成



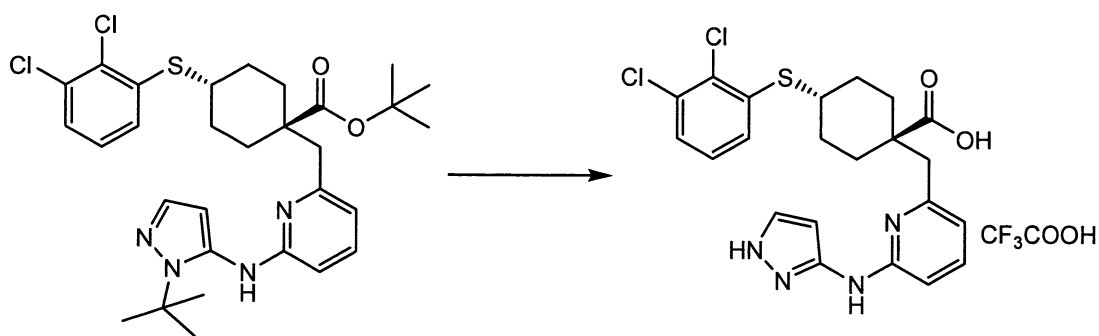
以與實例 7(5)步驟相同之方式，使用如實例 7(3)步驟中所得之順-1-((6-溴吡啶-2-基)甲基)-4-羥基環己烷甲酸第三丁酯代替如實例 7(5)中所用之反-1-((6-溴吡啶-2-基)甲基)-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)環己烷甲酸第三丁酯，獲得呈黃色固體之標題化合物。

(2)反-1-((6-((1-第三丁基-1H-吡唑-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-4-((2,3-二氯苯基)硫基)環己烷甲酸第三丁酯之合成



以與實例 18(1)步驟相同之方式，使用順-1-((6-((1-第三丁基-1H-吡唑-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-4-羥基環己烷甲酸第三丁酯代替如實例 18(1)步驟中所用之順-4-羥基-1-((6-(((2Z)-3-(甲氧基甲基)-1,3-亞噻唑-2(3H)-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸第三丁酯，獲得呈米色固體之標題化合物。

(3)反-4-((2,3-二氯苯基)硫基)-1-((6-(1H-吡啶-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸三氟乙酸鹽之合成



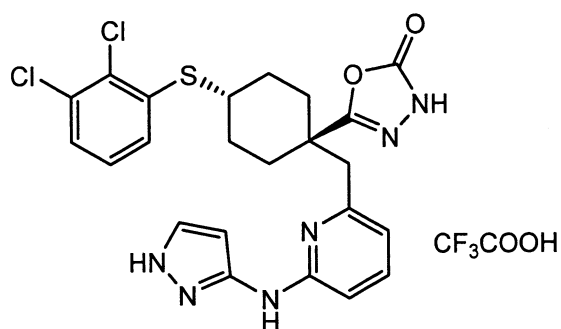
以與實例 7(6)步驟相同之方式，使用反-1-((6-((1-第三丁基-1H-吡唑-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-4-((2,3-二氯苯基)硫基)環己烷甲酸第三丁酯代替如實例 7(6)步驟中所用之反-1-((6-((1-第三丁基-1H-吡唑-5-基)胺基)吡啶-2-基)甲基)-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)環己烷甲酸第三丁酯，獲得呈白色固體之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$: 1.77-2.12 (8H, m), 3.22 (2H, s), 3.60-3.70 (1H, m), 6.13 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.99 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.14 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.24 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J=8.0, 1.2$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J=7.6, 1.2$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J=8.0, 7.6$ Hz)。

質量：477,479 ($\text{M}+1$)⁺

實例 22

5-(反-4-((2,3-二氯苯基)硫基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽之合成



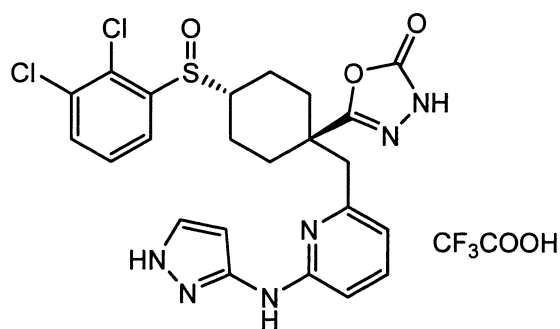
以與實例 13(2)至 13(4)步驟相同之方式，使用如實例 21 中所得之反-4-((2,3-二氯苯基)硫基)-1-((6-(1H-吡啶-3-基氨基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸三氟乙酸鹽代替如實例 13(2)中所用之反-1-((6-((1-第三丁基-1H-吡啶-5-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)環己烷甲酸三氟乙酸鹽，獲得呈白色固體之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$: 1.82-1.92 (2H, m), 1.96-2.17 (6H, m), 3.29 (2H, s), 3.66-3.72 (1H, m), 6.14 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.99 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.25 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J=8.0, 1.6$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J=8.0, 1.6$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J=8.8, 7.6$ Hz)。

質量：517,519 ($\text{M}+1$)⁺

實例 23

5-(反-4-((2,3-二氯苯基)亞磺基)-1-((6-(1H-吡啶-3-基氨基)吡啶-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽之合成



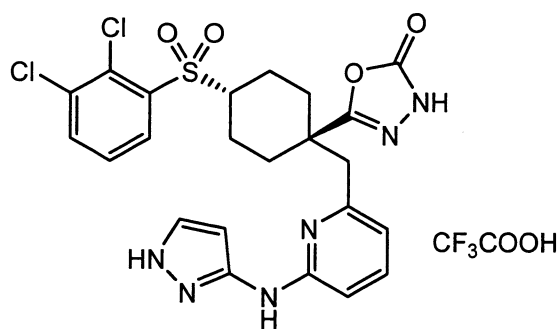
以與實例 19 中相同之方式，使用如實例 22 中所得之 5-(反-4-((2,3-二氯苯基)磺基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽代替如實例 19 中所用之反-4-((2,3-二氯苯基)磺基)-1-((6-(1,3-噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸三氟乙酸鹽，獲得呈白色固體之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$: 1.45-1.56 (1H, m), 1.86-1.99 (1H, m), 2.00-2.23 (6H, m), 3.12-3.23 (1H, m), 3.36 (1H, d, $J=14.4$ Hz), 3.42 (1H, d, $J=14.4$ Hz), 6.15 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=8.0, 7.2$ Hz), 7.76-7.80 (3H, m), 8.03 (1H, dd, $J=8.8, 7.2$ Hz)。

質量：533,535 ($\text{M}+1$)⁺

實例 24

5-(反-4-((2,3-二氯苯基)磺基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽之合成



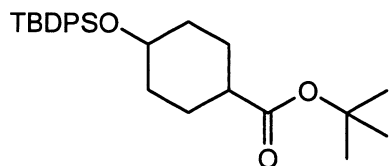
以與實例20相同之方式，使用如實例22中所得之5-(反-4-((2,3-二氯苯基)硫基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮三氟乙酸鹽代替如實例20中所用之反-4-((2,3-二氯苯基)硫基)-1-((6-(1,3-噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸三氟乙酸鹽，獲得呈黃色固體之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$: 1.90-2.25 (8H, m), 3.34 (2H, s), 3.73-3.83 (1H, m), 6.15 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.58 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.93 (1H, dd, $J=8.0, 1.6$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J=8.8, 7.2$ Hz), 8.09 (1H, dd, $J=8.0, 1.6$ Hz)。

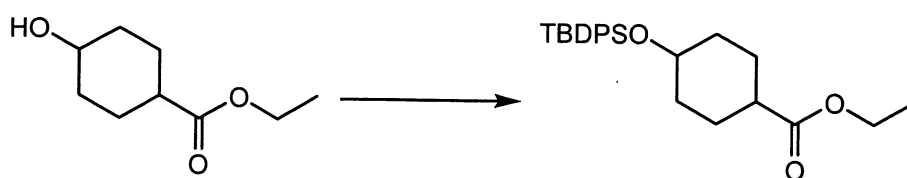
質量：549,551 ($\text{M}+1$) $^+$

參考1

4-((第三丁基(二苯基)矽烷基)氧基)環己烷甲酸第三丁酯之合成

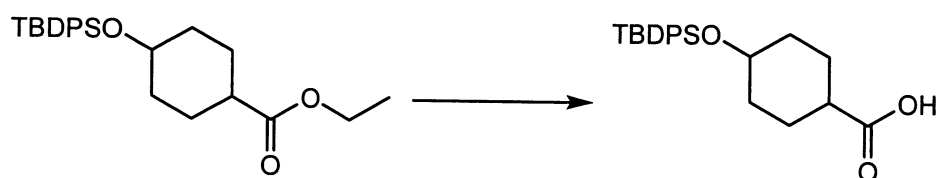


(1)4-((第三丁基(二苯基)矽烷基)氧基)環己烷甲酸乙酯之合成



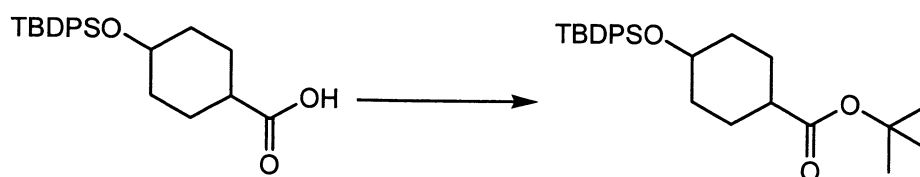
在冰冷卻下，向 25 g 4-羥基環己烷甲酸於 125 ml *N,N*-二甲基甲醯胺中之溶液中連續添加 21.7 g 咪唑及 39.6 ml 第三丁基(二苯基)矽烷基氯，接著在室溫下攪拌反應混合物 3 小時。向反應混合物中添加水且以己烷萃取。將所得己烷溶液經鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液以產生標題化合物。

(2) 4-((第三丁基(二苯基)矽烷基)氧基)環己烷甲酸之合成



向 64.2 g 4-((第三丁基(二苯基)矽烷基)氧基)環己烷甲酸乙酯於 200 ml 甲醇及 200 ml 四氫呋喃中之溶液中添加 58 ml 5 M 氫氧化鈉水溶液，接著在室溫下攪拌隔夜。用 5 M 氯化氫水溶液中和反應混合物，接著在真空中移除甲醇及四氫呋喃，且將所得殘餘物以乙酸乙酯萃取。將所得乙酸乙酯溶液經鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液以產生標題化合物。

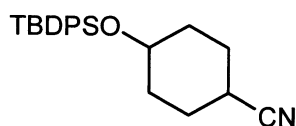
(3) 4-((第三丁基(二苯基)矽烷基)氧基)環己烷甲酸第三丁酯之合成



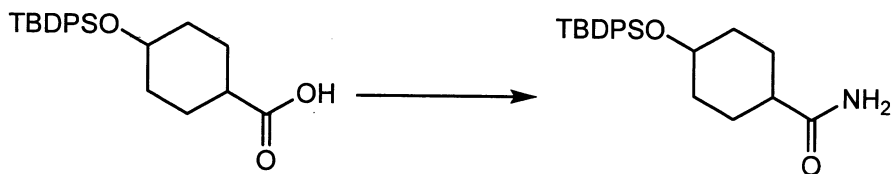
在室溫下向 62.8 g 4-((第三丁基(二苯基)矽烷基)氧基)環己烷甲酸於 270 ml 第三丁醇中之溶液中連續添加 63.3 g 二碳酸二-第三丁酯及 5.31 g 4-二甲基氨基吡啶，接著在室溫下攪拌反應混合物 3 小時。在真空中濃縮反應混合物以移除第三丁醇，且藉由矽膠管柱層析法(溶離劑：己烷至己烷/乙酸乙酯=19/1)純化所得殘餘物以產生呈淺黃色油狀之標題化合物。

參考 2

4-((第三丁基(二苯基)矽烷基)氧基)環己腈之合成

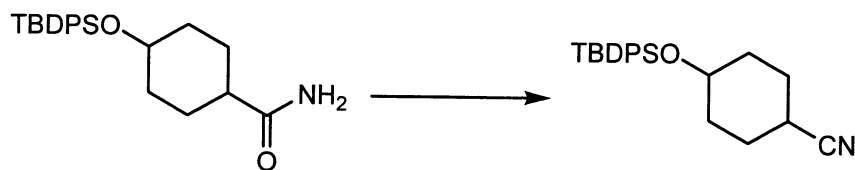


(1) 4-((第三丁基(二苯基)矽烷基)氧基)環己甲醯胺之合成



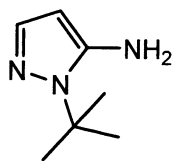
在室溫下向 6.64 g 如參考 1(2)步驟中所得之 4-((第三丁基(二苯基)矽烷基)氧基)環己烷甲酸於 100 ml 氯仿中之溶液中連續添加 4.65 g 氯化銨、30.3 ml 二異丙基乙胺、8.0 g 羥基苯并三唑水合物及 10.0 g 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽，接著在室溫下攪拌反應混合物隔夜。將反應混合物經水及鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(溶離劑：己烷/乙酸乙酯=10/1至乙酸乙酯)純化所得殘餘物以產生標題化合物。

(2) 4-((第三丁基(二苯基)矽烷基)氧基)環己腈之合成



在 -78°C 下，向 6.42 g 4-((第三丁基(二苯基)矽烷基)氧基)環己甲醯胺及 2.39 ml 二甲亞砷於 90 ml 二氯甲烷中之溶液中添加 2.06 ml 乙二醯氯於 10 ml 二氯甲烷中之溶液，接著在 -78°C 下攪拌反應混合物 15 分鐘。在 -78°C 下向反應混合物中添加 7.05 ml 三乙胺，接著在 -78°C 下攪拌反應混合物 30 分鐘，且接著在室溫下攪拌 1.5 小時。將反應混合物經水及鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(溶離劑：己烷至己烷/乙酸乙酯=4/1)純化所得殘餘物以產生呈淺黃色油狀之標題化合物。

參考 3

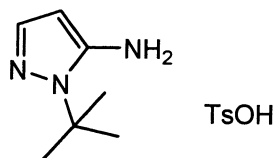
1-第三丁基-1*H*-吡唑-5-胺之合成

在室溫下向 600 ml 乙醇中連續添加 59.94 g 第三丁基胍鹽酸鹽、79.3 g 乙酸钠及 50 ml 2-氯代丙烯腈，接著在 80°C 下攪拌反應混合物 12 小時。在真空中移除溶劑之後，將水添加至殘餘物中。將混合物以碳酸氫鈉中和，且以乙酸乙酯萃取。將所得乙酸乙酯溶液經鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析法(溶

離劑：己烷/乙酸乙酯=2/1-1/2)純化所得殘餘物以產生呈淺黃色油狀之標題化合物。

參考4

1-第三丁基-1*H*-吡唑-5-胺對甲苯磺酸鹽之合成



在室溫下向 850 ml 乙醇中連續添加 85.64 g 第三丁基胍鹽酸鹽、112.54 g 乙酸钠及 72 ml 2-氯代丙烯腈，接著在 80°C 下攪拌反應混合物 12 小時。在真空中移除溶劑之後，將水添加至殘餘物中。將混合物以碳酸氫鈉中和，且以乙酸乙酯萃取。將所得乙酸乙酯溶液經鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且過濾，且在真空中濃縮濾液。在攪拌下向所得殘餘物於 700 ml 乙酸乙酯中之溶液中添加 96.16 g 對甲苯磺酸水合物於 140 ml 乙醇中之溶液，接著照原樣留下所得混合物隔夜。收集所得沈澱且以乙酸乙酯洗滌以產生呈白色固體之標題化合物。

工業應用性

本發明之化合物特徵在於其具有基於優良奧羅拉 A 選擇性抑制作用之細胞生長抑制作用以及與其他抗腫瘤劑之協同作用，且因此預期其為醫藥領域中之有用的抗腫瘤劑。

序列表

<110> Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> 具有奧羅拉A選擇性抑制作用之新穎胺基吡啶衍生物

<130> BY0216YS

<140> 096132117

<141> 2007-08-29

<150> JP2006-236472

<151> 2006-08-31

<150> US60/926086

<151> 2007-4-25

<160> 2

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 完全合成之胺基酸序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1) .. (1)

<223> Xaa = 5-FAM- γ -胺基丁酸

5-FAM =5-羧基螢光素

醯胺化

<400> 1

Xaa Ala Leu Arg Arg Ala Ser Leu Gly
1 5

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工

<220>

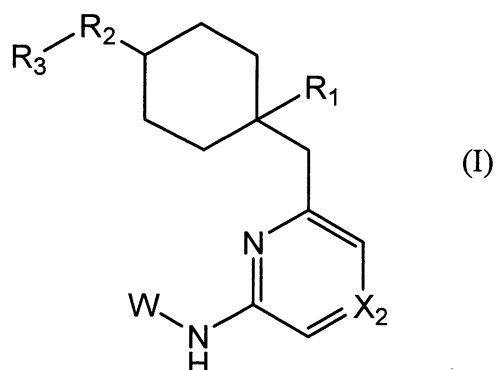
<223> 完全合成之胺基酸序列

<400> 2

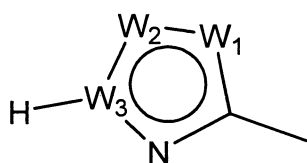
Leu Arg Arg Ala Ser Leu Gly
1 5

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種通式I化合物：



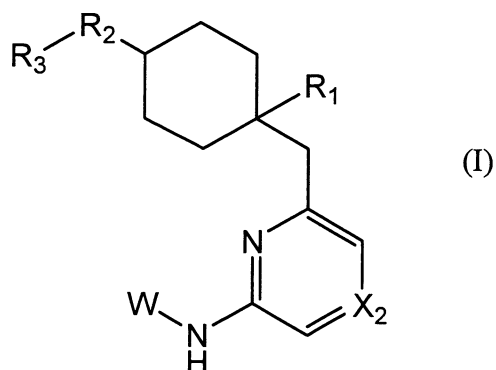
其中：R₁為氫原子、F、CN等；R₂為O、S、SO、SO₂等；R₃為可經取代之苯基；X₂為CH、N等；W為以下殘基：



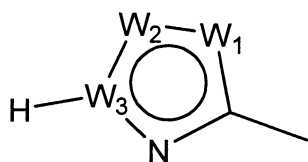
其中：W₁、W₂及W₃各自獨立為CH、N等，或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to a compound of general formula I:



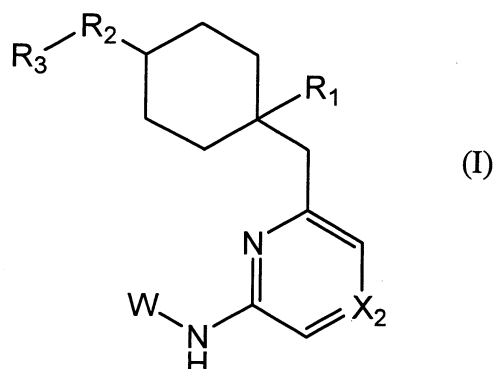
wherein: R_1 is a hydrogen atom, F, CN, etc. ; R_2 is O, S, SO, SO₂, etc. ; R_3 is a phenyl which may be substituted ; X_2 is CH, N, etc. ; W is the following residue:



wherein: W_1 , W_2 , and W_3 each independently CH, N, etc., or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

十、申請專利範圍：

1. 一種通式I化合物：



其中：

R_1 為 氫 原 子、F、CN、 COOR_{a1} 、 $\text{CONR}_{a2}\text{R}_{a2}'$ 、 $\text{NR}_{a3}\text{COR}_{a3}'$ 、 $\text{CONR}_{a4}\text{OR}_{a4}'$ 、 $\text{NR}_{a5}\text{CONR}_{a5}'\text{R}_{a5}''$ 、 $\text{NR}_{a6}\text{COOR}_{a6}'$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_{a7}\text{R}_{a7}'$ 、 $\text{NR}_{a8}\text{SO}_2\text{R}_{a8}'$ 、 COR_{a9} 、 $\text{SO}_2\text{R}_{a10}$ 、 NO_2 、 OR_{a11} 或 $\text{NR}_{a12}\text{R}_{a12}'$ ，

其中：

R_{a1} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 R_{a5} 、 R_{a6} 及 R_{a8} 各自獨立為氫原子或低碳數烷基；

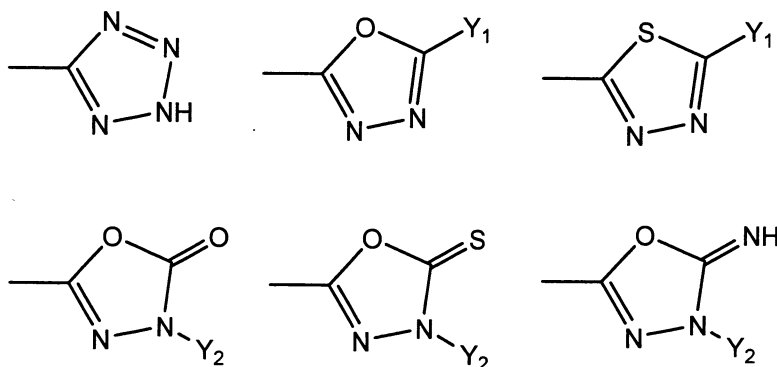
R_{a2} 、 R_{a2}' 、 R_{a5}' 、 R_{a5}'' 、 R_{a7} 、 R_{a7}' 、 R_{a12} 及 R_{a12}' 各自獨立為氫原子或可經一或多個選自<取代基 L_1 >之相同或不同取代基取代之低碳數烷基；其中<取代基 L_1 >為鹵素原子、羥基、硝基、氰基、胺基、胺甲鹽基、胺基磺鹽基、亞胺基、低碳數烷基胺基、二低碳數烷基胺基、低碳數烷基磺鹽基、低碳數烷基磺鹽基胺基、低碳數烷氧基、低碳數烷氧羰基、低碳數烷氧羰基胺基、低碳數烷鹽基、低碳數烷鹽氧基、低碳數烷硫基及羧基；然而，其限制條件為

R_{a2} 及 R_{a2}' 、 R_{a5}' 及 R_{a5}'' 、 R_{a7} 及 R_{a7}' 、 R_{a12} 及 R_{a12}' 各自獨立地與其結合之氮原子一起可形成可經一或多個選自<取代基 L_2 >之相同或不同取代基取代的5員或6員芳族或脂族雜環基，其中<取代基 L_2 >為鹵素原子、羥基、胺基及羥甲基；

R_{a3}' 、 R_{a4}' 、 R_{a6}' 、 R_{a8}' 、 R_{a9} 、 R_{a10} 及 R_{a11} 各自獨立為氫原子或可經一或多個選自<取代基 L_1 >之相同或不同取代基取代之低碳數烷基；或

R_1 為可經一或多個選自<取代基 M >之相同或不同取代基取代之低碳數烷基，其中<取代基 M >為鹵素原子、羥基、硝基、氰基、胺基、胺甲鹽基、胺基磺鹽基、亞胺基、低碳數烷基胺基、二低碳數烷基胺基、低碳數烷基磺鹽基、低碳數烷基磺鹽基胺基、低碳數烷氧基、低碳數烷氧羰基、低碳數烷氧羰基胺基、低碳數烷鹽基、低碳數烷鹽氧基、低碳數烷硫基及羧基；或

R_1 為選自以下基團之雜環基，其中 Y_1 及 Y_2 相同及不同，且各自為氫原子或可經取代之低碳數烷基；



R_2 為 O、S、SO、SO₂、NH、NR_b 或 CR_{c1}R_{c2}，其中 R_b

為可經取代之低碳數烷基，且可相同或不同之 R_{c1} 與 R_{c2} 為氫原子或低碳數烷基；

R_3 為可經取代之苯基；

X_2 為 CH、 CX_{2a} 或 N，其中：

X_{2a} 為低碳數烷基；或

X_{2a} 為選自 <取代基 A_1 > 之取代基或經一或多個選自 <取代基 A_1 > 之相同或不同取代基取代之低碳數烷基，其中 <取代基 A_1 > 為鹵素原子、氰基、羥基、低碳數烷基胺基、二低碳數烷基胺基、可經一或多個羥基取代之低碳數烷氧基；低碳數烷硫基及低碳數烷基磺醯基；或

X_{2a} 為 $COOR_{x1}$ 、 $CONR_{x2}R_{x3}$ 、 $NHCOR_{x1}$ 、 $NHCONR_{x2}R_{x3}$ 、 $NHSO_2NR_{x2}R_{x3}$ 、 $NR_{x4}R_{x5}$ 或 $CH_2NR_{x4}R_{x5}$ ，其中：

R_{x1} 為氫原子或可經取代之低碳數烷基；

可相同或不同之 R_{x2} 與 R_{x3} 各自為氫原子、可經取代之低碳數烷基或可經取代之環烷基；或者 R_{x2} 及 R_{x3} 與其鍵結之氮原子一起形成含有至少一個選自 N、O 及 S 之原子且可經取代之 5 或 6 員脂族雜環基；且

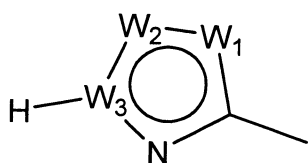
可相同或不同之 R_{x4} 與 R_{x5} 為氫原子、可經取代之低碳數烷基或可經取代之環烷基；或

X_{2a} 為含有至少一個選自 N、O 及 S 之原子且可經取代之 5 至 6 員脂族雜環基，其中鍵結至該脂族雜環基

之同一碳原子之兩個氫原子可經側氧基取代且構成該脂族雜環之相鄰兩個碳原子可形成雙鍵；或經該脂族雜環基取代之低碳數烷基；或

X_{2a} 為含有至少一個選自N、O及S之原子且可經取代之5至6員芳族雜環基；或經該芳族雜環基取代之低碳數烷基，

W為以下殘基：



其中：

W_1 為CH、N、NH、O或S；

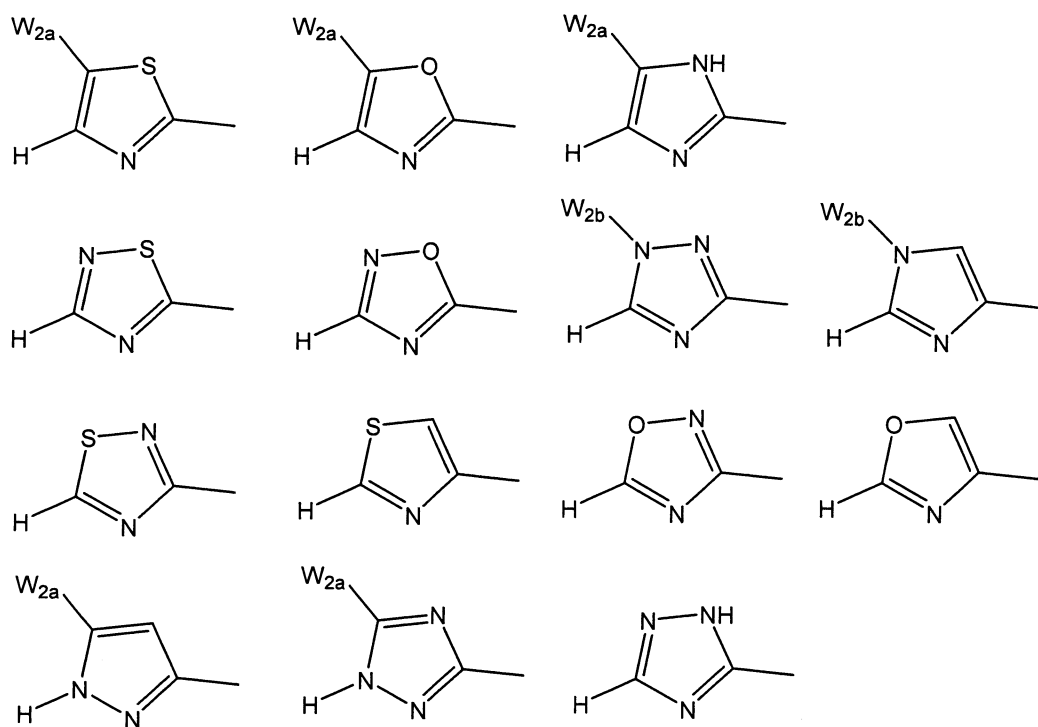
W_2 為CH、 CW_{2a} 、N、 NW_{2b} 、O或S，其中 W_{2a} 及 W_{2b} 各自獨立為氫原子、鹵素原子、氰基、具有一至兩個碳原子之低碳數烷基、具有三至五個碳原子之環烷基或可經一或多個鹵素原子取代之具有一至兩個碳原子之低碳數烷基；

W_3 為C或N；且

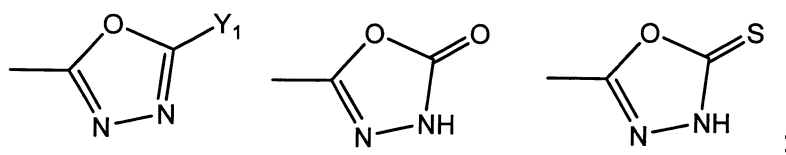
W_1 、 W_2 及 W_3 中之至少一者為碳原子；然而， W_1 、 W_2 及 W_3 中之兩者不同時為O及S，

或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

2. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中W係選自：



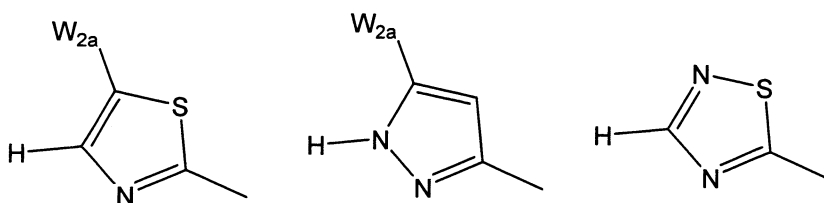
3. 如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中 R_3 為其中第二位及第三位經兩個選自F、Cl、 CF_3 及CN之相同或不同取代基取代的苯基。
4. 如請求項3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中<取代基 L_1 >為鹵素原子、羥基、胺基、胺甲醯基、低碳數烷基胺基、二低碳數烷基胺基及低碳數烷氧基；且<取代基M>為羥基、胺甲醯基、胺基磺醯基、低碳數烷基磺醯基胺基及羧基。
5. 如請求項4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中 X_2 為CH或N。
6. 如請求項5之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中 R_1 為OH、COOH或 $CONR_{a2}R_{a2}'$ ，其中 R_{a2} 及 R_{a2}' 相同或不同，且各自為氫原子或具有一至三個碳原子之低碳數烷基；或 R_1 係選自下列各基團：



且 R_2 為 O、S、SO 或 SO_2 。

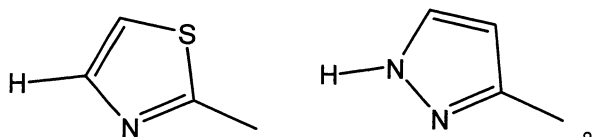
7. 如請求項 6 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中：

W 係選自：



其中 W_{2a} 為氫原子、鹵素原子、氰基或可經一至三個氟原子取代之甲基。

8. 如請求項 7 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中 W 為以下任一者：



9. 一種化合物，其為：

(a) 反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1,3-噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸；

(b) 反-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-1-((6-(1,3-噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸；

(c) 反-4-(2,3-二氯苯氧基)-1-((6-(1,3-噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸；

(d) 反-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-1-((6-(1H-吡啶-3-

基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸；

(e)反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1H-吡啶-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酰胺；

(f)5-(反-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-1-((6-(1H-吡啶-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

(g)5-(反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1H-吡啶-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

(h)5-(反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1H-吡啶-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；或

(i)5-(反-4-((2,3-二氯苯基)磺酰基)-1-((6-(1H-吡啶-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

10. 一種醫藥組合物，其包含至少一種如請求項1之化合物作為活性成份以及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。
11. 一種奧羅拉A選擇性抑制劑，其包含至少一種如請求項1之化合物作為活性成份以及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。
12. 一種抗腫瘤劑，其包含至少一種如請求項1之化合物作為活性成份以及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。
13. 一種在治療癌症中用於同時、單獨或連續投與之組合製劑，其包含兩種單獨製劑：

* 包含如請求項1之化合物以及醫藥學上可接受之載

劑或稀釋劑的製劑；及

* 包含選自由下列各物組成之群之一種抗腫瘤劑或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的製劑：抗腫瘤烷基化劑、抗腫瘤抗代謝物、抗腫瘤抗生素、來源於植物之抗腫瘤劑、抗腫瘤鉑錯合化合物、抗腫瘤喜樹鹼衍生物、抗腫瘤酪胺酸激酶抑制劑、單株抗體、干擾素、生物反應調節劑及其他抗腫瘤劑，其中

該等抗腫瘤烷基化劑為氮芥 N-氧化物(nitrogen mustard N-oxide)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、異環磷醯胺(ifosfamide)、美法侖(melphalan)、白消安(busulfan)、二溴甘露醇(mitobronitol)、卡巴醌(carboquone)、噻替派(thiotepa)、雷諾莫司汀(ranimustine)、尼莫司汀(nimustine)、替莫唑胺(temozolomide)及卡莫司汀(carmustin)；

該等抗腫瘤抗代謝物為甲胺喋呤(methotrexate)、6-巰基嘌呤核苷(6-mercaptopurine riboside)、巰基嘌呤、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、喃氟啶(tegafur)、脫氧氟尿苷(doxifluridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、阿糖胞苷奧卡磷化物(cytarabine ocfosfate)、依諾他濱(enocitabine)、S-1、吉西他賓(gemcitabine)、氟達拉濱(fludarabine)及培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)；

該等抗腫瘤抗生素為放線菌素 D(actinomycin D)、羥

道諾紅黴素(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、新製癌菌素(neocarzinostatin)、博萊黴素(bleomycin)、派洛黴素(peplomycin)、絲裂黴素C(mitomycin C)、阿克拉黴素(aclarubicin)、吡喃阿黴素(pirarubicin)、表柔比星(epirubicin)、淨司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)、黃膽素(idarubicin)、西羅莫司(sirrolimus)及戊柔比星(valrubicin)；

該等來源於植物之抗腫瘤劑為長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)、依託泊苷(etoposide)、索布佐生(sobuzoxane)、多烯紫杉醇(docetaxel)、紫杉醇(paclitaxel)及長春瑞賓(vinorelbine)；

該等抗腫瘤鉑錯合化合物為順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、奈達鉑(nedaplatin)及奧賽力鉑(oxaliplatin)；

該等抗腫瘤喜樹鹼衍生物為伊立替康(irinotecan)、拓朴替康(topotecan)及喜樹鹼；

該等抗腫瘤酪胺酸激酶抑制劑為吉非替尼(gefitinib)、伊馬替尼(imatinib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、達沙替尼(dasatinib)及埃羅替尼(erlotinib)；

該等單株抗體為西妥昔單抗(cetuximab)、利妥昔單抗(rituximab)、貝伐單抗(bevacizumab)、阿來組單抗(alemtuzumab)及曲妥珠單抗(trastuzumab)；

該等干擾素為干擾素 α 、干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 β 、干擾素 γ -1a及干擾素 γ -n1；

該等生物反應調節劑為雲芝多糖(krestin)、香菇多糖(lentinan)、西佐糖(sizofiran)、皮西板尼(picibanil)及烏苯美司(ubenimex)；及

該等其他抗腫瘤劑為米托蒽醌(mitoxantrone)、左天冬醯胺酶(L-asparaginase)、丙卡巴肼(procarbazine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、羥基脲(hydroxycarbamide)、噴司他丁(pentostatin)、維甲酸(tretinoin)、阿法賽特(alefacept)、阿法達貝泊汀(darbepoetin alfa)、安美達錠(anastrozole)、依西美坦(exemestane)、比卡魯胺(bicalutamide)、盧普利林(leuprorelin)、氟他胺(flutamide)、氟維司群(fulvestrant)、哌加他尼八鈉(pegaptanib octasodium)、地尼介白素(denileukin diftitox)、阿地白介素(aldesleukin)、促甲狀腺素 α (thyrotropin alfa)、三氧化二砷、硼替佐米(bortezomib)、卡西他賓(capecitabine)及戈舍瑞林(goserelin)。

14. 如請求項13之組合製劑，其中該兩種單獨製劑中之一或兩者為口服製劑。
15. 如請求項13之組合製劑，其進一步與至少一種包含選自由下列各物組成之群之抗腫瘤劑或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的製劑組合：抗腫瘤烷基化劑、抗腫瘤抗代謝物、抗腫瘤抗生素、來源

於植物之抗腫瘤劑、抗腫瘤鉑錯合化合物、抗腫瘤喜樹鹼衍生物、抗腫瘤酪胺酸激酶抑制劑、單株抗體、干擾素、生物反應調節劑及其他抗腫瘤劑，其中各抗腫瘤劑之定義與請求項13中之定義相同。

16. 如請求項13之組合製劑，其中：

在該組合製劑中，

* 一者為包含以下化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯以及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的製劑：

(a) 反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1,3-噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸；

(b) 反-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-1-((6-(1,3-噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸；

(c) 反-4-(2,3-二氯苯氧基)-1-((6-(1,3-噻唑-2-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸；

(d) 反-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己烷甲酸；

(e) 反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基胺基)吡嗪-2-基)甲基)環己烷甲醯胺；

(f) 5-(反-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

(g) 5-(反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基胺基)吡啶-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

(h)5-(反-4-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基氨基)吡嗪-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；或

(i)5-(反-4-((2,3-二氯苯基)磺醯基)-1-((6-(1H-吡唑-3-基氨基)吡啶-2-基)甲基)環己基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

且

* 另一個者為包含紫杉醇或多烯紫杉醇以及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的製劑。

17. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及選自由下列各物組成之群之抗腫瘤劑或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑：抗腫瘤烷基化劑、抗腫瘤抗代謝物、抗腫瘤抗生素、來源於植物之抗腫瘤劑、抗腫瘤鉑錯合化合物、抗腫瘤喜樹鹼衍生物、抗腫瘤酪胺酸激酶抑制劑、單株抗體、生物反應調節劑及其他抗腫瘤劑，其中各抗腫瘤劑之定義與請求項13中之定義相同。

18. 如請求項17之醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯及紫杉醇或多烯紫杉醇。

七、指定代表圖：

- (一)本案指定代表圖為：(無)
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：