

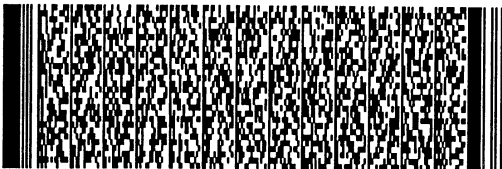
I282337

申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	
	英文	
二、 發明人 (共8人)	姓名 (中文)	4. 蒙戴為 5. 克史帝
	姓名 (英文)	4. MORGANS, DAVID J. JR. 5. Steven David KNIGHT
	國籍 (中英文)	4. 5.
	住居所 (中文)	4. 美國加州洛杉磯市威塔格街781號 5. 美國賓州帕魯斯市郵政信箱1539號
	住居所 (英文)	4. 781 Vista Grande Avenue, Los Altos, CA 94024, U.S.A. 5. GlaxoSmithKline, UW2220, P.O. Box 1539, King of Prussia, PA 19406-0939, U.S.A.
三、 申請人 (共2人)	名稱或 姓名 (中文)	
	名稱或 姓名 (英文)	
	國籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中文)	
	住居所 (營業所) (英文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



92190(9CYT&SMI).pid

I282337

申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	
	英文	
二、 發明人 (共8人)	姓名 (中文)	6. 倪肯尼
	姓名 (英文)	6. Kenneth A. NEWLANDER
	國籍 (中英文)	6.
	住居所 (中文)	6. 美國賓州帕魯斯市郵政信箱1539號
	住居所 (英文)	6. GlaxoSmithKline, UW2220, P.O. Box 1539, King of Prussia, PA 19406-0939, U.S.A.
三、 申請人 (共2人)	名稱或姓名 (中文)	
	名稱或姓名 (英文)	
	國籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中文)	
	住居所 (營業所) (英文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



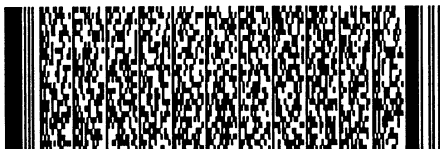
I282337

申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	
	英文	
二、 發明人 (共8人)	姓名 (中文)	7. 狄戴斯
	姓名 (英文)	7. Dashyant DHANAK
	國籍 (中英文)	7.
	住居所 (中文)	7. 美國賓州帕魯斯市郵政信箱1539號
	住居所 (英文)	7. GlaxoSmithKline, UW2220, P.O. Box 1539, King of Prussia, PA 19406-0939, U.S.A.
三、 申請人 (共2人)	名稱或 姓名 (中文)	
	名稱或 姓名 (英文)	
	國籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中文)	
	住居所 (營業所) (英文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



92190(9CYT&SMI).ptd

I282337

申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	
	英文	
二、 發明人 (共8人)	姓名 (中文)	8. 巴奇理
	姓名 (英文)	8. Christopher S. Brook
	國籍 (中英文)	8.
	住居所 (中文)	8. 美國賓州帕魯斯市郵政信箱1539號
	住居所 (英文)	8. GlaxoSmithKline, UW2220, P.O. Box 1539, King of Prussia, PA 19406-0939, U.S.A.
三、 申請人 (共2人)	名稱或 姓名 (中文)	
	名稱或 姓名 (英文)	
	國籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中文)	
	住居所 (營業所) (英文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



一、本案已向

國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十四條第一項優先權
美國 US	2002/04/17	60/373,454	有
美國 US	2002/09/13	60/410,682	有

二、主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主張本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書或第二款但書規定之期間

日期：

四、有關微生物已寄存於國外：

寄存國家：

寄存機構：

無

寄存日期：

寄存號碼：

有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

無

寄存號碼：

熟習該項技術者易於獲得,不須寄存。

五、發明說明(1)

相關專利申請案之交互參考

此申請案要求在 2002 年 4 月 17 日提出的美國臨時專利申請案編號 60/373,454 及 2002 年 9 月 13 日提出的美國臨時專利申請案編號 60/410,682 之利益，各這些申請案併於本文供全部目的之參考。

發明範圍

本發明係關於化合物其是有絲分裂激酶(kinesin) KSP 之抑制劑且可用於治療細胞增生性疾病，例如癌症、增生、再狹窄、心臟肥大、免疫病症、真菌病症及發炎。

發明背景

在用於治療癌症之醫療劑中，紫杉醇及長春花質醇是作用在微管上，微管是有絲分裂紡錘體之主要結構要素，有絲分裂紡錘體負責將基因組之複製體分佈至源自細胞分裂的兩個子細胞，假設經這些藥劑破壞有絲分裂紡錘體而導致抑制癌細胞分裂並誘發癌細胞死亡，但是，微管形成其他型式的細胞結構，包括在神經過程中用於細胞內輸送之軌跡，因為這些藥劑不是專一性標的有絲分裂紡錘體，其具有副作用而限制其用途。

如果可以減少與用藥這些藥劑相關的副作用，改進用於治療癌症的藥劑之專一性，將可因為醫療效益而具有非常大的價值，傳統上，大幅改進癌症之治療是與經由新穎機制作用的醫療藥劑之鑑定有關，此實例包括不只是紫杉醇，也包括喜樹醇類之異構酶 I 抑制劑，從這

五、發明說明（2）

些展望，有絲分裂激素是新抗癌藥劑之引人標的。

有絲分裂激素是有絲分裂紡錘體組合及功能之必要酶，但是通常不是其他微管結構之一部份，例如在神經過程中，有絲分裂激素在有絲分裂的全部相中扮演必要的角色，這些酶是”分子運動體”，其將經由 ATP 水解釋放的能轉化成機械力，驅動細胞體沿著微管方向性地移動，足夠用於此任務之催化部份是約 340 個胺基酸之緊密結構，在有絲分裂期間，激素將微管整理成雙極結構之有絲分裂紡錘體，激素居間影響染色體沿著紡錘體微管之移動，以及在有絲分裂紡錘體中與有絲分裂特定相有關的結構變化，有絲分裂激素功能之實驗性混亂造成有絲分裂紡錘體之故障或功能異常，通常導致細胞週期停止及細胞死亡。

在有絲分裂激素中經鑑定的是 KSP，KSP 屬於正末端導向(plus end-directed)的微管運動體之演化性保存激素次族其包括反向平行的同型二聚體組成雙極性同型四聚體，在有絲分裂期間，KSP 與有絲分裂紡錘體之微管結合，在前中期時，微量注射直接對抗 KSP 之抗體進入人類細胞可防止紡錘體極分離，增加單極性紡錘體並造成有絲分裂拘留及引發計畫性細胞死亡，KSP 及相關的激素在其他非人類的器官中，包捆反向平行的微管並彼此相對地滑動，因此強迫兩個紡錘體極分離，KSP 也可居間影響後期 B 紡錘體延長並集中微管在紡錘體極。

人類 KSP (也稱為 HsEg5)經揭示(Blangy, et al., Cell,

五、發明說明 (3)

83:1159-69 (1995); Whitehead, et al., Arthritis Rheum.,
39:1635-42 (1996); Galgio, et al., J. Cell Biol., 135:339-
414 (1996); Blangy, et al., J. Biol. Chem., 272:19418-24
5 (1997); Blangy, et al., Cell Motil Cytoskeleton, 40:174-82
(1998); Whitehead and Rattner, J. Cell Sci., 111:2551-61
(1998); Kaiser, et al., JBC 274:18925-31 (1999); GenBank
accession numbers: X85137, NM004523 and U37426), 且
KSP 基因(TRIP5)之碎片經揭示(Lee, et al., Mol
Endocrinol., 9:243-54 (1995); GenBank accession number
10 L40372), 蟾屬 KSP 同系物(Eg5)以及 Drosophila KLP61
F/KRP1 30 經報導。

包括 KSP 之有絲分裂激素是發現及發展新穎的抗
有絲分裂化學療劑之引人標的，據此，本發明之目的是
提供可抑制 KSP 之化合物、組成物及方法。

15

發明概述

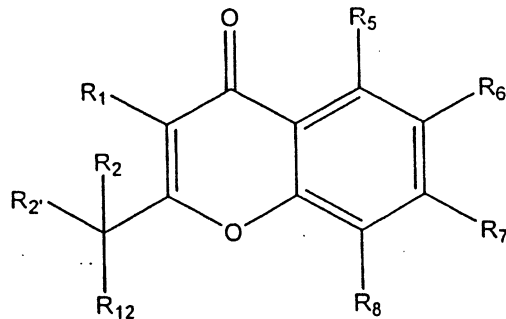
根據上述目的，本發明提供可用於治療細胞增生疾
病之化合物，此化合物是 KSP 抑制劑，特別是人類
KSP 抑制劑，本發明也提供含此化合物之組成物，及用
此化合物或組成物治療細胞增生疾病之方法。

20

在一個方面，本發明係關於用於治療細胞增生疾病
及用於經由抑制 KSP 活性治療疾病之方法，本方法使
用式 I 代表之化合物：

五、發明說明(4)

5



式 I

其中：

10 R_1 是選自氫、視需要經取代之烷基-、視需要經取代之芳基-、視需要經取代之芳烷基-、視需要經取代之雜芳基-、及視需要經取代之雜芳烷基-；

15 R_2 及 $R_{2'}$ 是獨立地選自氫、視需要經取代之烷基-、視需要經取代之烷氧基、視需要經取代之芳基-、視需要經取代之芳烷基-、視需要經取代之雜芳基-、及視需要經取代之雜芳烷基-；或 R_2 及 $R_{2'}$ 一起形成視需要經取代之 3-至 7-員環；

R_{12} 是選自包括視需要經取代之咪唑基、視需要經取代之咪唑啉基、 $-NHR_4$ 、 $-N(R_4)(COR_3)$ 、 $-N(R_4)(SO_2R_{3a})$ 及 $-N(R_4)(CH_2R_{3b})$ ；

20 R_3 是選自氫、視需要經取代之烷基-、視需要經取代之芳基-、視需要經取代之芳烷基-、視需要經取代之雜芳基-、視需要經取代之雜芳烷基-、 $R_{15}O-$ 及 $R_{17}-NH-$ ；

R_{3a} 是選自視需要經取代之烷基-、視需要經取代之

五、發明說明 (5)

芳基-、視需要經取代之芳烷基-、視需要經取代之雜芳基-、視需要經取代之雜芳烷基-及 R_{17} -NH-；

R_{3b} 是選自氫、視需要經取代之烷基-、視需要經取代之芳基-、視需要經取代之芳烷基-、視需要經取代之雜芳基-、及視需要經取代之雜芳烷基-；

R_4 是選自氫、視需要經取代之烷基-、視需要經取代之芳基-、視需要經取代之芳烷基-、視需要經取代之雜環基-及視需要經取代之雜芳烷基-；

R_5 、 R_6 、 R_7 及 R_8 是獨立地選自氫、醯基、視需要經取代之烷基-、視需要經取代之烷氧基、鹵基、羥基、硝基、氰基、二烷胺基、烷基磺醯基-、烷基磺醯胺基、烷硫基、羧烷基-、羧醯胺基-、胺基羧基-、視需要經取代之芳基及視需要經取代之雜芳基-；

R_{15} 是選自視需要經取代之烷基-、視需要經取代之芳基-、視需要經取代之芳烷基-、視需要經取代之雜芳基-、及視需要經取代之雜芳烷基-；

R_{17} 是選自氫、視需要經取代之烷基-、視需要經取代之芳基-、視需要經取代之芳烷基-、視需要經取代之雜芳基-、或視需要經取代之雜芳烷基-，包括單一立體異構物、立體異構物之混合物；

式 I 化合物之藥學上可接受的鹽；

式 I 化合物之藥學上可接受的溶劑化物；或

式 I 化合物之藥學上可接受的鹽之藥學上可接受的溶劑化物。

五、發明說明 (6)

根據一個具體實施例，當其中一個 R_2 或 R_2' 是氫，另一個不是氫，在另一個具體實施例中， R_2 及 R_2' 各是氫，且 R_1 是選自視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳基及視需要經取代之雜

5 芳烷基，但條件是 R_1 不是經取代之苯基。

在一個方面，本發明係關於經由用藥有效醫療量之式 I 化合物、式 I 化合物之藥學上可接受的鹽、或式 I 化合物之藥學上可接受的鹽之藥學上可接受的溶劑化
10 物，用於治療細胞增生疾病及經由抑制 KSP 可治療的其他病症之方法，此疾病及病症包括癌症、增生、再狹窄、心臟肥大、免疫病症、真菌病症及發炎。

在另一個方面，本發明係關於可用於抑制 KSP 激素之化合物，此化合物具有上述式 I 之結構，式 I 化合物之藥學上可接受的鹽、或式 I 化合物之藥學上可接受
15 的鹽之藥學上可接受的溶劑化物，本發明也關於含有效醫療量式 I 化合物、式 I 化合物之藥學上可接受的鹽、或式 I 化合物之藥學上可接受的鹽之藥學上可接受的溶劑化物混合至少一種醫藥賦形劑之醫藥組成物，在另一個方面，此組成物還包含本發明化合物以外之化學療
20 劑。

在另一個方面，本發明提供篩選可結合至 KSP 激素的化合物之方法，例如，化合物將取代或與本發明化合物之結合競爭之化合物，此方法包括混合標示之化合物、KSP 激素及至少一種候選藥劑並測量候選藥劑對

五、發明說明(7)

KSP 激素之結合。

在另一個方面，本發明提供篩選 KSP 激素活性之調節劑，此方法包括混合本發明化合物、KSP 激素及至少一種候選藥劑並測量候選藥劑對 KSP 激素活性之效

5 應。

發明之詳細說明

在本說明書中使用時，下列字及詞通常係指下列意義，除非另外說明，下列縮寫及名詞具有下列定義：

Ac	=	乙醯基
Boc	=	第三丁酯基
Bu	=	丁基
c-	=	環
CBZ	=	苄酯基
DCM	=	二氯甲烷=CH ₂ Cl ₂
DIEA	=	N,N-二異丙基乙基胺
DMF	=	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	=	二甲亞砜
Et	=	乙基
HBTU	=	O-苄並三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基鏷六氟磷酸鹽
HMDS	=	六甲基二矽氮烷
HOAc	=	醋酸
IPA	=	異丙醇
Me	=	甲基

五、發明說明(8)

Ph	=	苯基
Py	=	吡啶
rt	=	室溫
Sat'd	=	飽和
s-	=	二級
t-	=	三級
TEA	=	三乙胺
TFA	=	三氟醋酸
THF	=	四氫呋喃
Tf	=	三氟甲基磺酸鹽

烷基係指包括直鏈、支鏈或環狀脂族烴結構及其組合，該結構可以是飽和或不飽和，低碳烷基係指含從 1 至 5 個碳原子之烷基，較宜從 1 至 4 個碳原子，低碳烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二-及第三-丁基等，較佳的烷基是 C₂₀ 或更低碳烷基，更佳的烷基是 C₁₃ 或更低碳烷基，環烷基是烷基之次族且包括含從 3 至 13 個碳原子之環狀脂族烴，環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、正苄基、金剛基等，環烷基-烷基-是烷基之另一次族且係指環烷基經由非環狀烷基連接至母結構，環烷基-烷基-之實例包括環己基甲基、環丙基甲基、環己基丙基等，在此申請案中，烷基包括烷基、烯基及炔基，其係包括乙烯基、烯丙基、異戊烯基等，伸烷基-、伸烯基-及伸炔基-是烷基之另一次族，包括烷基之相同殘基但是在化學結構內有

五、發明說明 (9)

兩個接點，伸烷基之實例包括伸乙基(-CH₂CH₂-)、伸丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、二甲基伸丙基(-CH₂C(CH₃)₂CH₂-)及環己基伸丙基(-CH₂CH₂CH(C₆H₁₃)-)，同樣地，伸烯基之實例包括伸乙烯基(-CH=CH-)、伸丙烯基(-CH=CH-CH₂-)及環己基伸丙烯基(-CH=CHCH(C₆H₁₃)-)，伸炔基之實例包括伸乙炔基(-C≡C-)及伸丙炔基(-CH≡CH-CH₂-)，當烷基指明有特定數目之碳原子時，係指包括該碳數目之全部幾何異構物，據此，例如”丁基”係指包括正丁基、第二丁基、異丁基及第三丁基，”丙基”包括正丙基、異丙基及環丙基。

烷氧基係指烷基，較宜包括從 1 至 8 個碳原子之直鏈、支鏈或環狀組態或其組合，經由氧連接至母結構(也就是烷基-O-)，實例包括甲氧基-、乙氧基-、丙氧基-、異丙氧基-、環丙氧基-、環己氧基-等，低碳烷氧基係指含一至四個碳之烷氧基。

醯基係指從 1 至 8 個碳原子之直鏈、支鏈或環狀組態或其組合，經由羰基連接至母結構之基，此種基可以是飽和或不飽和，及脂族或芳族，在醯基中的一或多個碳可被氮、氧或硫取代只要連接至母結構之點保持在羰基，實例包括乙醯基、苯甲醯基、丙醯基、異丁醯基、第三丁酯基、苜酯基等，低碳醯基係指含一至四個碳之醯基。

胺基係指-NH₂基，名詞”經取代之胺基”係指-NHR或-NRR基其中各R是獨立地選自包括：視需要經取代

五、發明說明 (10)

之烷基、視需要經取代之烷氧基、視需要經取代之醯基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜環基、醯胺基、烷酯基、烷硫基、亞磺醯基及磺醯基，例如二乙胺基、甲基磺醯胺基、呋喃

5 基-氧基-磺醯胺基。

醯胺基-係指 $-NR^cCOR^b$ 、 $-NR^cCO_2R^b$ 或 $-NR^cCONR^bR^c$ ，其中

R^b 是 H 或視需要經取代之 C_1-C_6 烷基、芳基、雜芳基、芳基- C_1-C_4 烷基-、或雜芳基- C_1-C_4 烷基-；且

10 R^c 是氫或 C_1-C_4 烷基；且

其中各視需要經取代之 R^b 基是獨立地未經取代或經一或多個獨立地選自 C_1-C_4 烷基、芳基、雜芳基、芳基- C_1-C_4 烷基-、雜芳基- C_1-C_4 烷基-、 C_1-C_4 鹵烷基、 $-OC_1-C_4$ 烷基、 $-OC_1-C_4$ 烷基苯基、 $-C_1-C_4$ 烷基-OH、 $-OC_1-C_4$ 鹵烷基、鹵基、-OH、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基- NH_2 、 $-N(C_1-C_4$ 15 C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基)(C_1-C_4 烷基苯基)、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基苯基)、氰基、硝基、酮基(作為雜芳基之取代基)、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_4$ 20 烷基、 $-CON(C_1-C_4$ 烷基)(C_1-C_4 烷基)、 $-CONH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_4$ 烷基)、 $-NHC(O)$ (苯基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $C(O)(C_1-C_4$ 烷基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $C(O)$ (苯基)、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基苯基、 $-C(O)C_1-C_4$ 鹵烷基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-SO_2(C_1-C_4$ 30 烷基)、 $-SO_2$ (苯基)、 $-SO_2(C_1-C_4$ 鹵烷基)、 $-SO_2NH_2$ 、-

五、發明說明 (11)

SO₂NH(C₁-C₄ 烷基)、-SO₂NH(苯基)、-NHSO₂(C₁-C₄ 烷基)、-NHSO₂(苯基)及-NHSO₂(C₁-C₄ 鹵烷基)之取代基取代。

抗有絲分裂劑係指用於抑制或預防有絲分裂之藥劑，例如造成中期停止，部份抗腫瘤藥劑阻止增生且視為抗有絲分裂劑。

芳基及雜芳基係指 5-或 6-員芳族或雜芳族環，含 0 或 1-4 個分別選自 O、N 或 S 之雜原子，二環 9-或 10-員芳族或雜芳族環，含 0 或 1-4 個(或更多)分別選自 O、N 或 S 之雜原子，或三環 12-或 14-員芳族或雜芳族環，含 0 或 1-4 個(或更多)分別選自 O、N 或 S 之雜原子，芳族 6-至 14-員碳環包括苯基、萘基、氫茛基、四喹基及芴基且 5-至 10-員芳族雜環包括例如咪唑基、吡啶基、吡咯基、噻吩基、苯並吡喃基、噻唑基、咪唑基、吡嗪基、四唑基及吡唑基。

芳烷基係指其中芳基部份經由烷基連接至母結構之基，實例包括苄基、苯乙基、苯基乙炔基、苯基烯丙基等，雜芳烷基係指其中雜芳基部份經由烷基連接至母結構之基，實例包括咪唑基甲基、吡啶基甲基、噻吩基乙基等。

芳烷氧基係指-O-芳烷基，同樣地，雜芳烷氧基係指-O-雜芳烷基，芳氧基係指-O-烷基，醯氧基係指-O-醯基，雜芳氧基係指-O-雜芳基，且雜環氧基係指-O-雜

五、發明說明 (12)

環基(也就是芳烷基、雜芳烷基、芳基、醯基、雜環基或雜芳基經由氧連接至母結構)。

羧烷基係指-烷基-COOH。

羧醯胺基係指-CONR^bR^c，其中

5 R^b 是 H 或視需要經取代之 C₁-C₆ 烷基、芳基、雜芳基、芳基-C₁-C₄ 烷基-、或雜芳基-C₁-C₄ 烷基-；且

R^c 是氫或 C₁-C₄ 烷基；且

其中各視需要經取代之 R^b 基是獨立地未經取代或經一或多個獨立地選自 C₁-C₄ 烷基、芳基、雜芳基、芳基-

10 C₁-C₄ 烷基-、雜芳基-C₁-C₄ 烷基-、C₁-C₄ 鹵烷基、-OC₁-C₄ 烷基、-OC₁-C₄ 烷基苯基、-C₁-C₄ 烷基-OH、-OC₁-C₄ 鹵烷基、鹵基、-OH、-NH₂、-C₁-C₄ 烷基-NH₂、-N(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基)、-NH(C₁-C₄ 烷基)、-N(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基苯基)、-NH(C₁-C₄ 烷基苯基)、氰基、硝

15 基、酮基(作為雜芳基之取代基)、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₄ 烷基、-CON(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基)、-CONH(C₁-C₄ 烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₄ 烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C₁-C₄ 烷基)C(O)(C₁-C₄ 烷基)、-N(C₁-C₄ 烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C₁-C₄ 烷基、-C(O)C₁-C₄ 烷基苯

20 基、-C(O)C₁-C₄ 鹵烷基、-OC(O)C₁-C₄ 烷基、-SO₂(C₁-C₄ 烷基)、-SO₂(苯基)、-SO₂(C₁-C₄ 鹵烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄ 烷基)、-SO₂NH(苯基)、-NHSO₂(C₁-C₄ 烷基)、-NHSO₂(苯基)及-NHSO₂(C₁-C₄ 鹵烷基)之取代基取代。

五、發明說明 (13)

鹵素或鹵基係指氟、氯、溴或碘，較宜是氟、氯及
溴，二鹵芳基、二鹵烷基、三鹵芳基等係指芳基及烷基
經指定的多個鹵素(在此分別是 2、2 及 3 個)取代，但
不需要是多個相同的鹵素，因此 4-氯-3-氟苯基是在二

5 鹵芳基之範圍內。

雜環基係指環烷基或芳基其中一至四個碳經雜原子
例如氧、氮或硫取代，在本發明範圍內的雜環基實例包
括吡啶基、咪唑基、吡咯基、吡嗪基、吡咯基、
吡啶基、噻吩基、異噻吩基、四氫異噻吩基、苯並呋喃
10 基、苯並二噁烷基、苯並二氧基(當出現為取代基時，
通常稱為亞甲二氧基苯基)、四唑基、嗎福啉基、噻唑
基、吡啶基、嗒吡基、六氫吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、
呋喃基、噁唑基、噁唑啉基、異噁唑基、二噁烷基、四
15 氫呋喃基等，"N-雜環基"係指含氮的雜環基，名詞雜環
基包括雜芳基，其係雜環基之次族，N-雜環基實例包括
吡啶基、4-嗎福啉基、4-硫嗎福啉基、1-六氫吡啶
基、1-吡咯基、3-噻唑基、六氫吡嗪基及 4-(3,4-二
20 氫苯並噁吡基)，經取代之雜環基實例包括 4-甲基-1-六
氫吡嗪基及 4-苄基-1-六氫吡啶基。

20 釋離基或原子是在反應情形下可從起始物釋離而在
特定部位提升反應之任何基或原子，除非另外說明，此
種基之合適實例是鹵素原子、甲磺醯氧基、對-硝基苯
磺醯氧基及甲苯磺醯氧基。

視需要或視需要地係指隨後揭示的事件或情形可有

五、發明說明 (14)

或沒有發生，且敘述包括該事件或情形發生之情況及沒有發生之情況，例如”視需要經取代之烷基”包括本文定義之”烷基”及”經取代之烷基”，從事此藝者當然知道關於含一或多個取代基之任何基，此基不會加入任何取代

5 或取代模式其係位阻上不可行及/或不可能合成及/或本質上不安定。

經取代之烷氧基係指烷氧基其中烷基成份是經取代(也就是-O-(經取代之烷基))，較佳經取代之烷氧基是”聚烷氧基”或-O-(視需要經取代之伸烷基)-(視需要經取

10 代之烷氧基)，且包括基例如-OCH₂CH₂OCH₃及乙二醇醚類例如聚乙二醇之基及-O(CH₂CH₂O)_xCH₃，其中x是約2-20之整數，較宜是約2-10，且更宜是約2-5，另一種較佳經取代之烷氧基是羥基烷氧基或-

OCH₂(CH₂)_yOH，其中y是約1-10之整數，較宜是約1-

15 4。

經取代之烷基、芳基及雜芳基，其包括含視需要經取代之烷基、芳基及雜芳基部份(例如烷氧基、芳烷基及雜芳烷基)之任何基的經取代之烷基、芳基及雜芳基部份，分別稱為烷基、芳基及雜芳基其中一或多個(至

20 多約5個，較宜至多約3個)氮原子經獨立地選自下列之取代基取代：

-R^a、-OR^b、-O(C₁-C₂ 烷基)O-(作為芳基取代基)、-SR^b、-NR^bR^c、鹵素、氰基、硝基、-COR^b、-CO₂R^b、-CONR^bR^c、-OCOR^b、-OCO₂R^b、-OCONR^bR^c、-

五、發明說明 (15)

NR^cCOR^b 、 $-\text{NR}^c\text{CO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{CONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^b$ 、
 CONR^bR^c 、 $-\text{NR}^c\text{COR}^b$ 、 $-\text{SOR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 及
 $\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^a$ ，

其中 R^a 是視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基、芳基、雜芳
 5 基、芳基- C_1 - C_4 烷基-、或雜芳基- C_1 - C_4 烷基-；

R^b 是 H 或視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基、芳基、雜芳
 基、芳基- C_1 - C_4 烷基-、或雜芳基- C_1 - C_4 烷基-；

R^c 是氫或 C_1 - C_4 烷基；

其中各視需要經取代之 R^a 及 R^b 基是獨立地未經取代或
 10 經一或多個獨立地選自 C_1 - C_4 烷基、芳基、雜芳基、芳
 基- C_1 - C_4 烷基-、雜芳基- C_1 - C_4 烷基-、 C_1 - C_4 鹵烷基、
 $-\text{OC}_1$ - C_4 烷基、 $-\text{OC}_1$ - C_4 烷基苯基、 $-\text{C}_1$ - C_4 烷基-OH、
 OC_1 - C_4 鹵烷基、鹵基、-OH、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_1$ - C_4 烷基-
 NH_2 、 $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)、 $-\text{NH}(\text{C}_1$ - C_4 烷基)、
 15 $\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基苯基)、 $-\text{NH}(\text{C}_1$ - C_4 烷基苯基)、
 氰基、硝基、酮基(作為雜芳基之取代基)、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、
 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_1$ - C_4 烷基、 $-\text{CON}(\text{C}_1$ - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)、
 $\text{CONH}(\text{C}_1$ - C_4 烷基)、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1$ - C_4 烷基)、
 $\text{NHC}(\text{O})($ 苯基)、 $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 烷基) $\text{C}(\text{O})(\text{C}_1$ - C_4 烷基)、
 20 $\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 烷基) $\text{C}(\text{O})($ 苯基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1$ - C_4 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1$ -
 C_4 烷基苯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1$ - C_4 鹵烷基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1$ - C_4 烷基、
 $\text{SO}_2(\text{C}_1$ - C_4 烷基)、 $-\text{SO}_2$ (苯基)、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1$ - C_4 鹵烷基)、
 SO_2NH_2 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1$ - C_4 烷基)、 $-\text{SO}_2\text{NH}$ (苯基)、
 $\text{NHSO}_2(\text{C}_1$ - C_4 烷基)、 $-\text{NHSO}_2$ (苯基)及 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1$ - C_4 鹵

五、發明說明 (16)

烷基)之取代基取代。

硫烷基係指下列基：-S-(視需要經取代之烷基)、-S-(視需要經取代之芳基)、-S-(視需要經取代之雜芳基)及-S-(視需要經取代之雜環基)。

- 5 亞硫醯基係指下列基：-S(O)-H、-S(O)-(視需要經取代之烷基)、-S(O)-(視需要經取代之芳基)、-S(O)-(視需要經取代之雜芳基)、-S(O)-(視需要經取代之雜環基)及-S(O)-(視需要經取代之胺基)。

- 10 磺醯基係指下列基：-S(O₂)-H、-S(O₂)-(視需要經取代之烷基)、-S(O₂)-(視需要經取代之芳基)、-S(O₂)-(視需要經取代之雜芳基)、-S(O₂)-(視需要經取代之雜環基)、-S(O₂)-(視需要經取代之烷氧基)、-S(O₂)-(視需要經取代之芳氧基)、-S(O₂)-(視需要經取代之雜芳氧基)、-S(O₂)-(視需要經取代之雜環氧基)及-S(O₂)-(視需要經取代之胺基)。
- 15

- 藥學上可接受的鹽係指不是生物性或其他不欲的自由態化合物與合適的酸或鹼形成並保持生物有效性之鹽類，且包括藥學上可接受的酸加成鹽及鹼加成鹽，藥學上可接受的酸加成鹽包括衍生自無機酸例如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等及衍生自有機酸例如醋酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、蘋果酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸等之鹽類。
- 20

藥學上可接受的鹼加成鹽包括衍生自無機鹼例如

五、發明說明 (17)

鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁鹽等之鹽類，特別較宜是銨、鉀、鈉、鈣及鎂鹽，鹼加成鹽也包括衍生自藥學上可接受的有機無毒鹼之鹽類，包括一級、二級及三級胺類、經取代之胺類包括天然產生的經
5 取代之胺類、環狀胺類及鹼性離子交換樹脂例如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺及乙醇胺之鹽類。

保護基具有在有機合成中慣用的意義，也就是在多官能基的化合物中選擇性阻止一或多個反應部位，使得
10 化學反應可以選擇性地在另一個無保護的反應部位進行且在選擇性反應完成後可以很容易地將此基去除，多種保護基經揭示，例如在 T.H. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons, New York (1999)，其整份併於本文
15 供參考，例如保護形式之羥基是存在於化合物中的至少一個羥基經羥基保護基保護，同樣地，胺及其他反應性基可以類似地保護。

溶劑化物係指溶劑與式 I 化合物或其鹽類相互作用形成的化合物，式 I 化合物之合適的溶劑化物是藥學上
20 可接受的溶劑化物，例如水合物，包括單水合物及半水合物。

許多本文揭示的化合物含一或多個不對稱中心(例如連接 R_2 及 R_2' 的碳其中 R_2 不同於 R_2')且可因此得到對掌異構物、非對掌異構物及其他立體異構物形式其絕對

五、發明說明 (18)

立體化學可定義成(R)-或(S)-, 本發明包括全部這些可能的異構物, 包括外消旋混合物、純光學形式及中間物混合物, 光學活性(R)-及(S)-異構物可使用對掌性合成纖維或對掌性試劑製備, 或使用傳統的技術解離, 當本文揭示的化合物含烯烴雙鍵或幾何不對稱之其他中心時, 除非另外說明, 該化合物同時包括E及Z幾何異構物, 同樣地, 也包括全部互變異構物形式及旋轉異構物。

當需要時, R-及S-異構物可經由從事此藝者已知的方法解離, 例如經由形成非對掌異構性鹽類或複合物, 其可經由例如結晶法分離; 經由形成非對掌異構性衍生物其可經由例如結晶法、氣體-液體或液體層析法分離; 使一種對掌異構物與立體異構物專一性的試劑進行選擇性反應, 例如催化性氧化或還原, 隨後分離改良及未改良的對掌異構物; 或在對掌性環境例如在對掌性載體上的氣體-液體或液體層析法, 例如含鍵結對掌性配體之矽膠或在對掌性溶劑存在下, 當經由其中一種上述方法將所要的對掌異構物轉化成另一種化學形式時, 可能需要其他步驟使釋出所要的對掌異構性形式, 或者是, 特定的立體異構物可使用光學活性試劑、物質、觸媒或溶劑經由不對稱合成法合成, 或將一種對掌異構物經由不對稱轉化法轉化。

本發明之化合物

本發明是針對一種新穎的化合物, 其可形容為苯並

五、發明說明 (19)

吡喃-4-酮類或吡啶-4-酮類，其係一或多種有絲分裂激
素之抑制劑，經由抑制有絲分裂激素而不是其他激素
(例如輸送激素)，可以達成細胞增生之特定抑制作用，
不希望侷限在任何理論，本發明發現混亂有絲分裂激
5 功能，造成有絲分裂紡錘體之故障或功能異常，通常導
致細胞週期停止及細胞死亡。根據本發明之一個具體實
施例，本文揭示的化合物抑制有絲分裂激素 KSP，在另
一個具體實施例，該化合物抑制有絲分裂激素 KSP 以
及調節一或多種選自下列之人類有絲分裂激素：HSET
10 (見美國專利 6,361,993 號，其併於本文供參考)、MCAK
(見美國專利 6,331,424 號，其併於本文供參考)、CENP-
E (見 PCT 公告編號 WO 99/13061，其併於本文供參
考)、Kif4 (見美國專利 6,440,684 號，其併於本文供參
考)、MKLP1 (見美國專利 6,448,025 號，其併於本文供
15 參考)、Kif15 (見美國專利 6,355,466 號，其併於本文供
參考)、Kid (見美國專利 6,387,644 號，其併於本文供參
考)、Mpp1、CMKrp、Kin1-3 (見美國專利 6,461,855
號，其併於本文供參考)、Kip3a (見 PCT 公告編號 WO
01/96593，其併於本文供參考)、Kip3d (見美國專利
20 6,492,151 號，其併於本文供參考)及 RabK6。

抑制人類 KSP 激素之方法包括使本發明之抑制劑與
激素接觸，特別是人類激素，較宜是人類 KSP 或碎片
及其變種，抑制作用可以是 KSP 激素之 ATP 水解活性
及/或有絲分裂紡錘體形成活性，使得破壞有絲分裂紡

五、發明說明 (20)

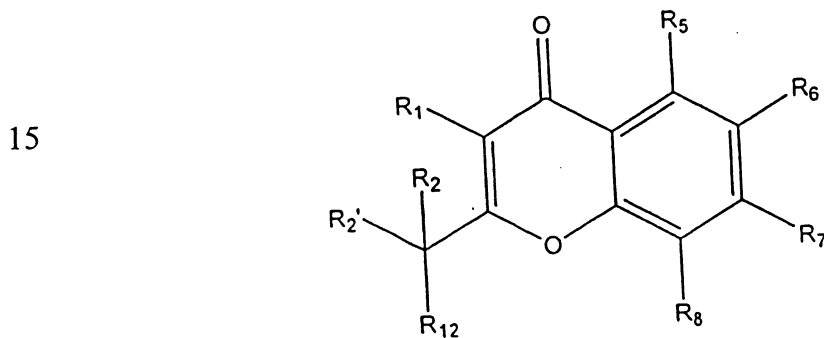
錘體，也可破壞減數分裂訪錘體。

本發明之另一個目的是發展有絲分裂激素之抑制劑，特別是 KSP 且尤其是人類 KSP，用於治療與細胞增生相關的病症，傳統上，在癌症治療之驚人發展中，

5 一種細胞增生病症與經由新穎的機制作用的醫療劑之鑑定相關，此實例包括不只是作用在微管形成之紫杉鹼類藥劑，還包括喜樹鹼類之異構酶 I 抑制劑，本文揭示的化合物、組成物及方法可以有不同的選擇性且較宜用於治療細胞增生之疾病，包括但不限於癌症、增生、再狹

10 窄、心臟肥大、免疫病症、真菌病症及發炎。

據此，本發明係關於使用式 I 代表的化合物之方法：



式 I

20 其中：

R₁ 是選自氫、視需要經取代之烷基-、視需要經取代之芳基-、視需要經取代之芳烷基-、視需要經取代之雜芳基-、及視需要經取代之雜芳烷基-；

R₂ 及 R₂' 是獨立地選自氫、視需要經取代之烷基-、

五、發明說明 (21)

視需要經取代之烷氧基、視需要經取代之芳基-、視需要經取代之芳烷基-、視需要經取代之雜芳基-、及視需要經取代之雜芳烷基-；或 R_2 及 R_2' 一起形成視需要經取代之 3-至 7-員環；

- 5 R_{12} 是選自包括視需要經取代之咪唑基、視需要經取代之咪唑啉基、 $-NHR_4$ 、 $-N(R_4)(COR_3)$ 、 $-N(R_4)(SO_2R_{3a})$ 及 $-N(R_4)(CH_2R_{3b})$ ；

- R_3 是選自氫、視需要經取代之烷基-、視需要經取代之芳基-、視需要經取代之芳烷基-、視需要經取代之雜芳基-、視需要經取代之雜芳烷基-、 $R_{15}O$ -及 $R_{17}-NH$ -；

R_{3a} 是選自視需要經取代之烷基-、視需要經取代之芳基-、視需要經取代之芳烷基-、視需要經取代之雜芳基-、視需要經取代之雜芳烷基-及 $R_{17}-NH$ -；

- 15 R_{3b} 是選自氫、視需要經取代之烷基-、視需要經取代之芳基-、視需要經取代之芳烷基-、視需要經取代之雜芳基-、及視需要經取代之雜芳烷基-；

- R_4 是選自氫、視需要經取代之烷基-、視需要經取代之芳基-、視需要經取代之芳烷基-、視需要經取代之雜環基-及視需要經取代之雜芳烷基-；

- 20 R_5 、 R_6 、 R_7 及 R_8 是獨立地選自氫、鹼基、視需要經取代之烷基-、視需要經取代之烷氧基、鹵基、羥基、硝基、氰基、二烷胺基、烷基磺醯基-、烷基磺醯胺基、烷硫基、羧烷基-、羧醯胺基-、胺基羧基-、視需

五、發明說明 (22)

要經取代之芳基及視需要經取代之雜芳基-；

R_{15} 是選自視需要經取代之烷基-、視需要經取代之芳基-、視需要經取代之芳烷基-、視需要經取代之雜芳基-、及視需要經取代之雜芳烷基-；

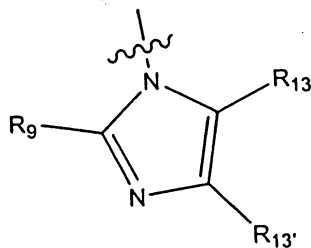
- 5 R_{17} 是選自氫、視需要經取代之烷基-、視需要經取代之芳基-、視需要經取代之芳烷基-、視需要經取代之雜芳基-、或視需要經取代之雜芳烷基-，包括單一立體異構物、立體異構物之混合物；

式 I 化合物之藥學上可接受的鹽；

- 10 式 I 化合物之藥學上可接受的溶劑化物；或
式 I 化合物之藥學上可接受的鹽之藥學上可接受的溶劑化物。

當 R_{12} 是咪唑時， R_{12} 具有下式：

15



其中

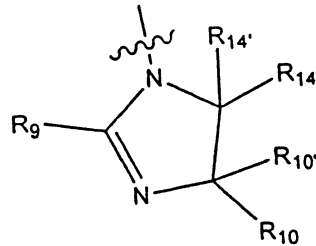
- 20 R_9 是選自氫、視需要經取代之 C_1-C_8 烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基- C_1-C_4 烷基-、視需要經取代之雜芳基- C_1-C_4 烷基-、視需要經取代之芳基- C_1-C_4 烷氧基-、視需要經取代之雜芳基- C_1-C_4 烷氧基-、視需要經取代之雜芳基-；且 R_{13} 及 $R_{13'}$ 獨立地是

五、發明說明 (23)

氫、視需要經取代之 C_1-C_8 烷基、視需要經取代之芳基或視需要經取代之芳基- C_1-C_4 烷基-。

當 R_{12} 是咪唑啉時， R_{12} 具有下式：

5



其中

10 R_9 是選自氫、視需要經取代之 C_1-C_8 烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基- C_1-C_4 烷基-及視需要經取代之雜芳基-；且 R_{10} 及 R_{10}' 、 R_{14} 及 R_{14}' 獨立地是選自氫、視需要經取代之 C_1-C_8 烷基、視需要經取代之芳基及視需要經取代之芳基- C_1-C_4 烷基-。

15 在另一個具體實施例中， R_1 是選自氫、視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳基及視需要經取代之雜芳烷基-；

20 R_2 及 $R_{2'}$ 獨立地是選自氫、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烷氧基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳基及視需要經取代之雜芳烷基-；或 R_2 及 $R_{2'}$ 一起形成視需要經取代之 3-至 7-員環，條件是如果 R_2 或 $R_{2'}$ 是氫，則另一個不是氫；

五、發明說明 (24)

R_{12} 是選自包括視需要經取代之咪唑基、視需要經取代之咪唑啉基、 $-NHR_4$ 、 $-N(R_4)(COR_3)$ 、 $-N(R_4)(SO_2R_{3a})$ 及 $-N(R_4)(CH_2R_{3b})$ ；

R_3 是選自氫、視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜芳烷基、 $R_{15}O-$ 及 $R_{17}-NH-$ ；

R_{3a} 是選自視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜芳烷基及 $R_{17}-NH-$ ；

10 R_{3b} 是選自氫、視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳基及視需要經取代之雜芳烷基-；

15 R_4 是選自氫、視需要經取代之烷基-、視需要經取代之芳基-、視需要經取代之芳烷基-、視需要經取代之雜環基-及視需要經取代之雜芳烷基-；

20 R_5 、 R_6 、 R_7 及 R_8 是獨立地選自氫、鹵基、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烷氧基、鹵基、羥基、硝基、氰基、二烷胺基、烷基磺醯基、烷基磺醯胺基、烷硫基、羧烷基、羧醯胺基、胺基羰基、視需要經取代之芳基及視需要經取代之雜芳基-；

R_{15} 是選自視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳基及視需要經取代之雜芳烷基-；且

R_{17} 是選自氫、視需要經取代之烷基、視需要經取

五、發明說明 (25)

代之芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳基及視需要經取代之雜芳烷基，包括單一立體異構物、立體異構物之混合物；

式 I 化合物之藥學上可接受的鹽；

- 5 式 I 化合物之藥學上可接受的溶劑化物；或
式 I 化合物之藥學上可接受的鹽之藥學上可接受的溶劑化物。

在另一個具體實施例中， R_2 及 R_2 是氫；且

- R_1 是選自視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳
10 烷基、視需要經取代之雜芳基及視需要經取代之雜芳
基，但條件是 R_1 不是經取代之苯基；

R_{12} 是選自包括視需要經取代之咪唑基、視需要經
取代之咪唑啉基、 $-NHR_4$ 、 $-N(R_4)(COR_3)$ 、
 $N(R_4)(SO_2R_{3a})$ 及 $-N(R_4)(CH_2R_{3b})$ ；

- 15 R_3 是選自氫、視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜芳烷基、 $R_{15}O-$ 及 $R_{17}-NH-$ ；

- R_{3a} 是選自視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳
20 基、視需要經取代之雜芳烷基及 $R_{17}-NH-$ ；

R_{3b} 是選自氫、視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳基及視需要經取代之雜芳烷基-；

R_4 是選自氫、視需要經取代之烷基-、視需要經取

五、發明說明 (26)

代之芳基-、視需要經取代之芳烷基-、視需要經取代之雜環基-及視需要經取代之雜芳烷基-；

R_5 、 R_6 、 R_7 及 R_8 是獨立地選自氫、鹼基、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烷氧基、鹵基、羥基、
5 硝基、氰基、二烷基胺基、烷基磺醯基、烷基磺醯胺基、烷硫基、羧烷基、羧醯胺基、胺基羰基、視需要經取代之芳基及視需要經取代之雜芳基-；

R_{15} 是選自視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳基
10 及視需要經取代之雜芳烷基-；且

R_{17} 是選自氫、視需要經取代之烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳基及視需要經取代之雜芳烷基，包括單一立體異構物、立體異構物之混合物；

15 式 I 化合物之藥學上可接受的鹽；

式 I 化合物之藥學上可接受的溶劑化物；或

式 I 化合物之藥學上可接受的鹽之藥學上可接受的溶劑化物。

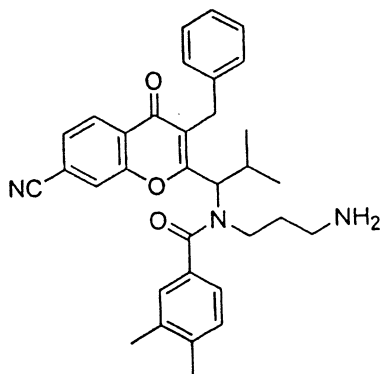
20 在一個特別較佳的具體實施例中，其中 R_2 不同於 $R_{2'}$ ，連接 R_2 及 $R_{2'}$ 之立體中心是 R 組態。

命名

式 I 化合物可根據方法(例如使用 AutoNom 2.1 版或 ISIS-DRAW，其各使用 IUPAC 之命名系統)命名及編號如下，例如，化合物：

五、發明說明 (27)

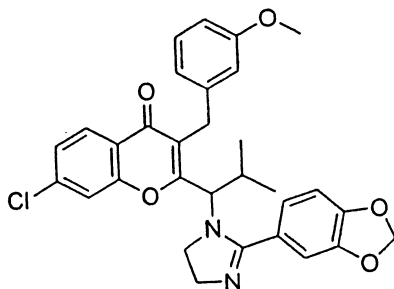
5



也就是根據式 I 之化合物其中 R_1 是苄基， R_2 是丙基(特別是 1-丙基)， R_2' 是氫， R_{12} 是 $-N(R_4)(COR_3)$ ， R_3 是 3,4-
10 二甲基苯基-， R_4 是 3-氨基丙基-， R_5 、 R_6 及 R_8 是氫且
 R_7 是氰基，可稱為 N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(3-苄基-7-氰
基-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基-丙基]-3,4-二甲基-苄醯
胺。

同樣地，化合物：

15



20

也就是根據式 I 之化合物其中 R_1 是 3-甲氧基-苄基， R_2
是丙基(特別是 1-丙基)， R_2' 是氫， R_{12} 是經取代之咪唑
啉， R_5 、 R_6 及 R_8 是氫， R_7 是氯， R_9 是亞甲二氧基苯
基-， R_{10} 、 R_{10}' 、 R_{14} 及 R_{14}' 是氫，可稱為 2-[1-(2-苯並

五、發明說明 (28)

[1,3]二噁茂-5-基-4,5-二氫-咪唑-1-基)-2-甲基-丙基]-7-
氯-3-(3-甲氧基-苄基)-吡啶-4-酮。

式 I 化合物之合成

式 I 化合物可參照下列反應圖式說明之步驟或使用
5 熟知於此項技藝之技術製備，見例如 Hirao et al. (1984)
Synthesis 1076-1078 及 Coppola et al. (1981) Synthesis
523-526，其併於本文供參考。

除非另外說明，名詞“溶劑”、“惰性有機溶劑”或“
惰性溶劑”係指在與其相關的反應所揭示之情形下是惰
10 性之溶劑[包括例如苯、甲苯、乙腈、四氫呋喃
 (“THF”)、二甲基甲醯胺 (“DMF”)、氯仿、二氯甲烷、乙
 醚、甲醇、吡啶等]，除非另外說明，在本發明反應中
 使用的溶劑是惰性有機溶劑。

名詞“q.s.”係指添加之量足以達到所述的功能，例
15 如使反應達到所要的體積(也就是 100%)。

通常，羧酸之酯類可根據傳統的酯化方法製備，例
如製備烷基酯可經由將所要的羧酸用適當的烷醇處理，
通常在酸性情形下進行，同樣地，醯胺類可以使用傳統
的醯胺化方法製備，例如醯胺類可經由將相關的羧酸用
20 適當的胺處理而製備，或者是，低碳烷基酯例如酸之甲
 酯可用胺處理而得到所要的醯胺，視需要在三甲基鋁存
 在下根據揭示在 Tetrahedron Lett. 48, 4171-4173, (1977)
 之方法製備，羧基可以保護成烷酯，例如甲酯，該酯類
 可以使用傳統的方法製備及移除，一個將甲酯轉化成羧

五、發明說明 (29)

基之方便方法是使用氫氧化鋰水溶液。

本文提到的化合物之鹽類及溶劑化物可根據需要經由此項技藝之慣用方法製備，例如，如果本發明化合物是酸，所需的鹼加成鹽可經由將自由態酸用無機或有機

- 5 鹼例如胺(一級、二級或三級)、鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物等處理而製備，合適的鹽類之說明實例包括衍生自胺基酸例如甘胺酸及精胺酸、氨、一級、二級及三級胺例如乙二胺及環狀胺類例如環己胺、六氫吡啶、嗎福啉及六氫吡啶之有機鹽類，以及衍生自鈉、鈣、鉀、鎂、
- 10 錳、鐵、銅、鋅、鋁及鋰之無機鹽類。

- 如果化合物是鹼，所要的酸加成鹽可經由此項技藝中的合適方法製備，包括將自由態鹼用無機酸例如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等或用有機酸例如醋酸、馬來酸、琥珀酸、蘋果酸、富馬酸、扁桃酸、丙酮
- 15 酸、草酸、乙醇酸、水楊酸、吡喃貳基酸例如僕糖醛酸或半乳糖醛酸、 α -羥基酸例如檸檬酸或酒石酸、胺基酸例如天冬胺酸或穀胺酸、芳族酸例如苯甲酸或肉桂酸、磺酸例如對甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸等處理而製備。

- 20 本文敘述的化合物及中間物之分離及純化如果需要時可經由任何合適的分離或純化方法進行，例如過濾法、萃取法、結晶法、管柱層析法、薄層層析法或後層層析法或這些方法之組合，合適的分離及隔離方法之特定說明可參見下列實例，但是，當然也可使用其他相當

五、發明說明 (30)

的分離或隔離方法。

反應圖式之簡要說明

反應圖式 1 說明式 109 化合物之合成，其是合成式 I 化合物之中間物。

- 5 反應圖式 2 說明式 I 化合物之合成，其中 R_{12} 是 $-N(R_4)(COR_3)$ 。

反應圖式 3 說明式 I 化合物之合成，其中 R_7 是 $-OH$ 。

- 10 反應圖式 4 說明式 I 化合物之合成，其中 R_7 是 $-OCH_3$ 。

反應圖式 5 說明式 I 化合物之合成，其中 R_{12} 是 $-N(R_4)(COR_3)$ 。

反應圖式 6 說明式 I 化合物之合成，其中 R_{12} 是 $-N(R_4)(SO_2R_{3a})$ 。

- 15 反應圖式 7 說明式 I 化合物之合成，其中 R_{12} 是 $-N(R_4)(CH_2R_{3h})$ 。

反應圖式 8 說明式 I 化合物之合成，其中 R_{12} 是視需要經取代之咪唑基。

- 20 反應圖式 9 說明式 I 化合物之另一種合成，其中 R_{12} 是視需要經取代之咪唑基。

反應圖式 10 說明式 I 化合物之合成，其中 R_{12} 是視需要經取代之咪唑啉基。

反應圖式 11 說明式 I 化合物之第二種合成，其中 R_{12} 是視需要經取代之咪唑啉基。

五、發明說明 (31)

反應圖式 12 說明式 I 化合物之合成，其中 R_{12} 是 - $N(R_4)(COR_3)$ 其中 R_3 是 - OR_{15} 。

反應圖式 13 說明式 I 化合物之合成，其中 R_{12} 是 - $N(R_4)(COR_3)$ 其中 R_3 是 - NHR_{17} 。

5 反應圖式 14 說明式 1407 化合物之合成，其可作為合成式 I 化合物之中間物。

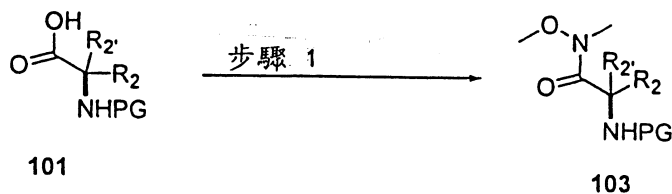
反應圖式 15 說明式 1505 化合物之合成，其可作為合成式 I 化合物之中間物。

起始物質

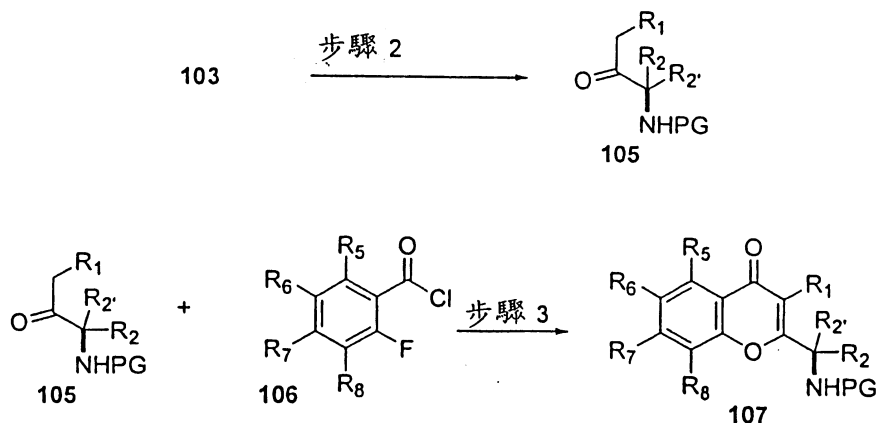
10 視需要經取代之式 101 化合物可來自商業化供應，例如從 Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI，其他反應物同樣地可來自商業化供應或經由從事此藝者使用普遍使用的方法輕易地製備。

反應圖式 1

15



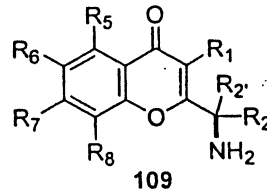
20



五、發明說明 (32)

107

步驟 4



5

式 103 化合物之製備

參見反應圖式 1，步驟 1，將約一當量的氯甲酸乙酯添加至式 101 化合物(較宜其中胺基保護基 PG 是 Boc 基)及鹼例如三乙胺在非極性、非質子溶劑例如 THF 之 0-5°C 溶液歷經約 1 分鐘，經約 15 分鐘後，加入過量二

10 甲基羥基胺鹽酸鹽(較宜約 1.2 當量)及鹼例如三乙胺在非極性、非質子溶劑例如 THF 之之混合物歷經約 5 分鐘，將產物式 103 化合物分離且不再純化而使用。

式 105 化合物之製備

參見反應圖式 1，步驟 2，經由將式 R_1CH_2Br (通常約 3 當量)及鎂條在非極性、非質子溶劑例如乙醚中混合而製備 Grignard 試劑，經約 1.5 小時後，Grignard 反應通常完成，將式 103 化合物在非極性、非質子溶劑例如乙醚中的溶液添加至 Grignard 試劑，必須監視溫度且

20 不容許超過 $\sim 30^\circ C$ ，將產物式 105 化合物分離並純化。

式 107 化合物之製備

參見反應圖式 1，步驟 3，將雙(三甲矽烷基)胺化鋰(約 3.3 當量)緩慢添加至式 105 化合物在非極性、非質子溶劑例如 THF 之 $-78^\circ C$ 溶液歷經 ~ 3 分鐘，必須監視

五、發明說明 (33)

反應溶液溫度且在溫度足以不超過約 -54°C 之速率下添加鹼，完成添加後，將所得的溶液在 -78°C 維持約30分鐘，然後加入式106之醯基氯(較宜是純質)，將反應溶液在 -78°C 維持約30分鐘，將產物分離且不再純化而使用。

將上述粗產物、鹼例如碳酸鉀及極性、非質子溶劑例如DMF之混合物在室溫維持約30分鐘，將產物式107化合物分離並純化。

式109化合物之製備

- 10 參見反應圖式1，步驟4，視需要使用的保護基PG可從胺去除，從事此藝者將了解去除保護基之情形隨著不同保護基而改變，此情形熟知於此項技藝且可見於例如Greene et al. *supra*，當PG是Boc時，其可經由將式107化合物用TFA水溶液之混合物(較宜TFA:H₂O，
- 15 97.5:2.5)在室溫處理而去除，將產物式109化合物分離並純化。

光學活性化合物之製備

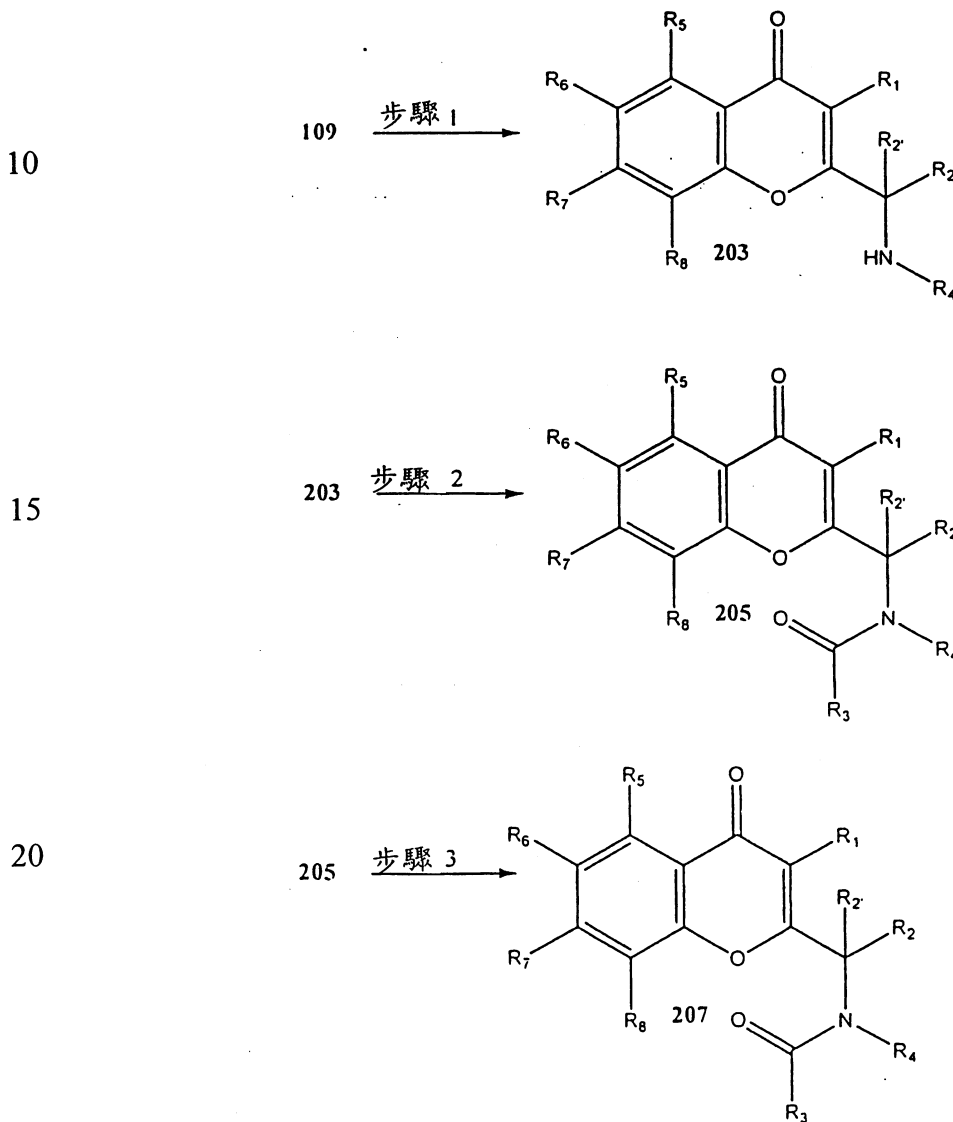
- 在R₂不同於R₂'之本發明化合物中，在連接R₂及R₂'之立體中心可能較宜是一種特定的立體組態(例如(R)異構物)，光學活性化合物可經由此項技藝中已知的方法製備，例如將式109之胺溶解在惰性有機溶劑(例如IPA)並溫熱至 60°C ，在另一個容器中，將解離劑(例如二苯甲醯基-D-酒石酸)溶解，較宜在相同的溫熱溶劑中，然後迅速添加(攪拌)至溫熱的胺溶液，將反應混合

五、發明說明 (34)

物放置經由在持續攪拌下冷卻至室溫經 16 小時而結晶，將所要的異構物例如式 109 化合物之 (R) 異構物分離並純化。

為了縮減式 I 化合物合成之其他敘述，必須了解不論是單一異構物或異構物之混合物都可用於得到對應的產物。

反應圖式 2



五、發明說明 (35)

式 203 之製備

參見反應圖式 2，步驟 1，在式 109 化合物之溶液中依序加入稍微過量(較宜約 1.2 當量)含 R_4 之醛(也就是式 $R_4 \cdot CHO$ 之化合物其中 $R_4 \cdot CH_2-$ 是相當於 R_4 且 R_4 是如同上述或是此取代基經保護之前驅基，例如(3-酮基-丙基)-胺基甲酸第三丁酯)及還原劑例如三乙醯氧基硼氫化鈉，將所得的混合物攪拌數小時，將產物式 203 化合物分離並純化。

式 205 之製備

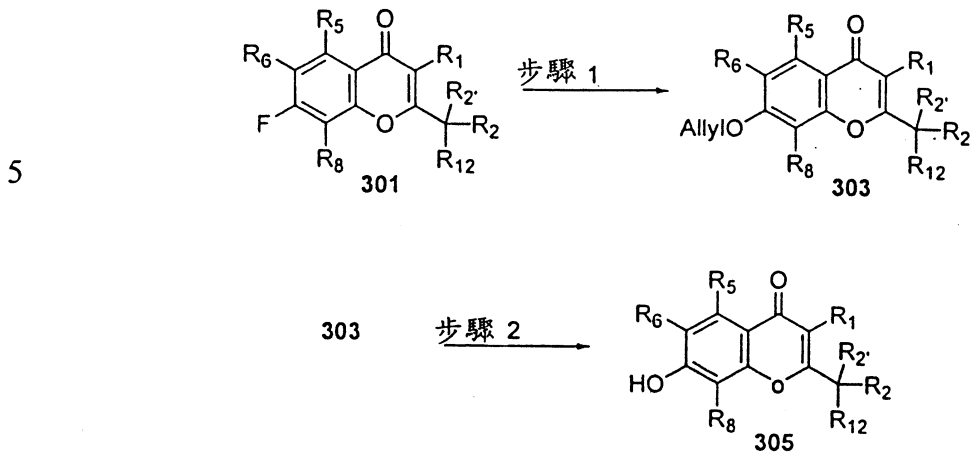
參見反應圖式 2，步驟 2，在式 203 化合物及胺鹼例如二異丙基乙基胺在非極性、非質子溶劑例如二氯甲烷之溶液中加入 R_3 醯基氯(例如 $Cl-C(O)-R_3$ 其中 R_3 是如同上述)，將所得的溶液在室溫下的氮氣壓中攪拌數小時，將產物式 205 化合物分離並純化。

式 207 之製備

視需要將式 205 化合物上的任何保護基去除，例如，如果 R_4 含經保護的胺其中保護基是 Boc 基，Boc 基可經由將式 205 化合物在非極性、非質子溶劑例如二氯甲烷中用酸例如三氟醋酸處理而去除，同時將反應保持在約室溫，經由例如 TLC 監視反應，完成後，將產物式 207 化合物分離並純化。

五、發明說明 (36)

反應圖式 3



式 303 化合物之製備

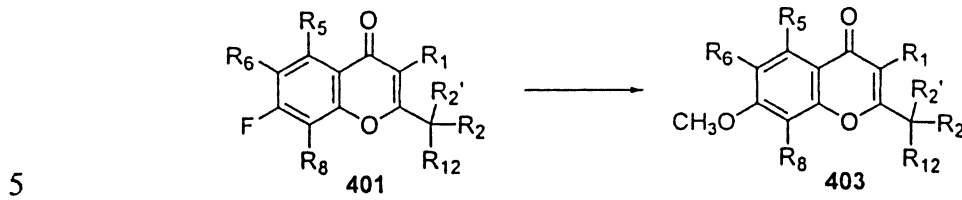
參見反應圖式 3，步驟 1，在式 301 化合物於非極性、非質子溶劑例如 DMF 之溶液中加入氫化鈉，將所得的溶液在約 45°C 攪拌約 5 分鐘，然後經由吸管加入烯丙基醇(約 1.4 當量)，將所得的溶液在約 45°C 攪拌約 12 小時後冷卻至室溫，將產物式 301 化合物分離且不再純化而使用。

式 305 化合物之製備

參見反應圖式 3，步驟 2，在式 303 化合物於非質子溶劑例如乙腈之室溫溶液中加入嗎福啉，隨後加入 Pd(PPh₃)₄，將所得的溶液攪拌約 5 分鐘，將產物式 305 化合物分離並純化。

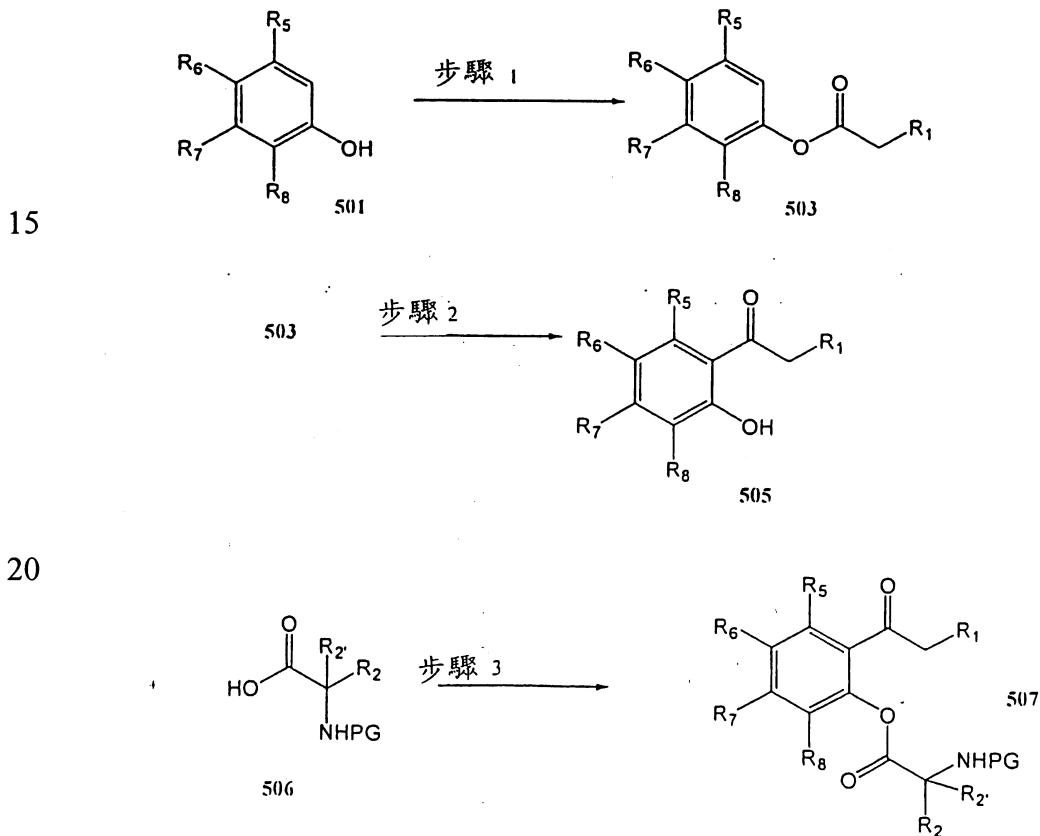
五、發明說明 (37)

反應圖式 4

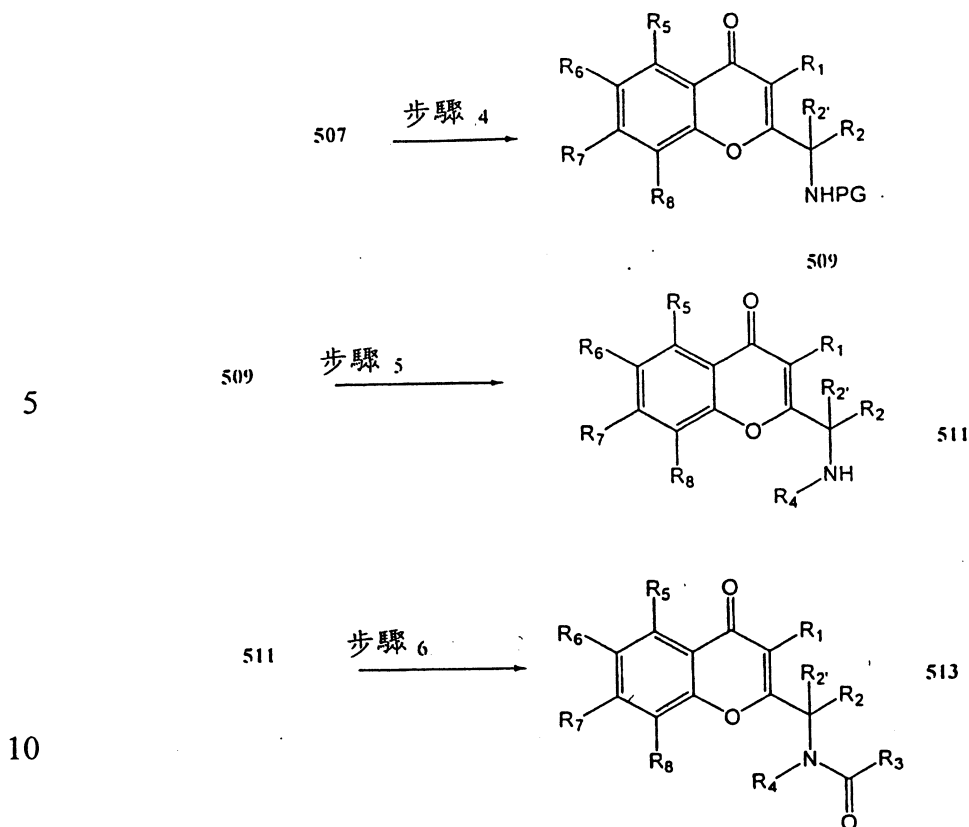


參見反應圖式 4，將式 401 化合物溶解在甲醇中的
0.5 莫耳濃度甲醇鈉中並加熱至約 70°C，使溫度維持在
約 70°C 約 12 小時後冷卻至室溫，將產物式 403 化合物
10 分離並純化。

反應圖式 5



五、發明說明 (38)



式 503 化合物之製備

參見反應圖式 5，步驟 1，在式 501 化合物及鹼例如三乙胺於非極性、非質子溶劑例如 CH_2Cl_2 之室溫溶液中加入約等當量式 $\text{Cl}-(\text{CO})-\text{CH}_2\text{R}_1$ 之醯基氯歷經約 5 分鐘，經約 30 分鐘後，將產物式 503 化合物分離且不再純化而使用。

式 505 化合物之製備

參見反應圖式 5，步驟 2，將 AlCl_3 (約 1.3 當量) 緩慢添加至在約 140°C 之式 503 化合物歷經約 15 分鐘，停止釋出氣體後，使反應混合物冷卻至室溫，將產物式 505 化合物分離並純化。

式 507 化合物之製備

參見反應圖式 5，步驟 3，將式 505 化合物及式

五、發明說明 (39)

506 之胺基酸(較宜約 1.1 當量)其中胺基經保護基 PG (較宜是 Boc 基)適當地保護、偶合劑例如 HBTU (較宜約 1.2 當量)、鹼例如 TEA 及非極性、非質子溶劑例如 CH_2Cl_2 之溶液在室溫保持約 5 小時，將產物式 507 化合物分離並純化。

式 509 化合物之製備

參見反應圖式 5，步驟 4，將式 507 之酯及鹼例如碳酸鉀於極性、非質子溶劑例如 DMF 之混合物在約 140°C 加熱，經約 30 分鐘後，將產物式 509 化合物分離並純化。

式 511 化合物之製備

參見反應圖式 5，步驟 5，然後將胺保護基 PG 去除，當 PG 是 Boc 時，此可經由將式 509 化合物用酸水溶液(較宜 97.5:2.5 TFA:H₂O)在室溫處理約 1 小時而達成，將自由態酸分離且不再純化而使用。

將所得的產物、含 R_4 之醛(也就是式 $\text{R}_4\cdot\text{CHO}$ 之化合物其中 $\text{R}_4\cdot\text{CH}_2$ -是相當於 R_4 且 R_4 是如同上述或是此取代基經保護之前驅基，例如(3-酮基-丙基)-胺基甲酸第三丁酯，較宜約 1.45 當量)、還原劑例如 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ 及非極性、非質子溶劑例如 CH_2Cl_2 維持在室溫約 3 小時，將產物式 511 化合物分離並純化。

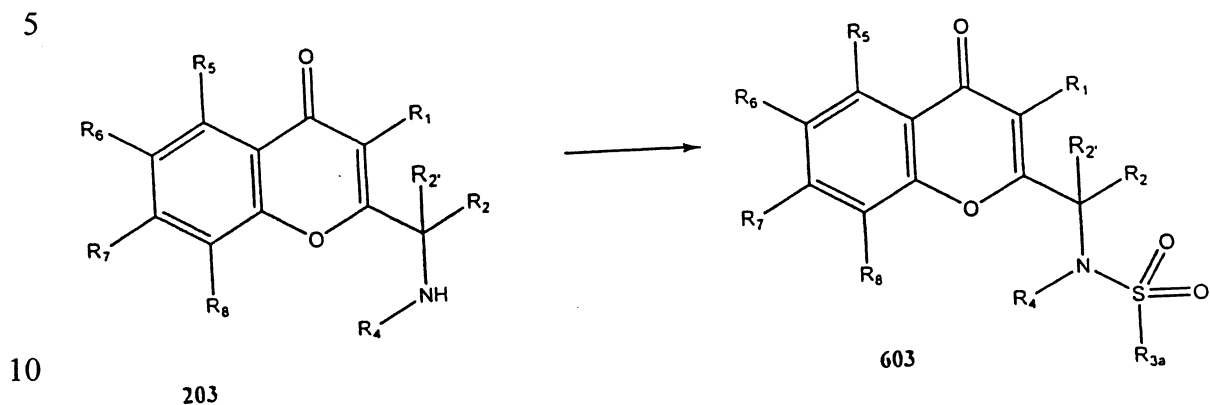
式 513 化合物之製備

參見反應圖式 5，步驟 6，在式 511 化合物、鹼例如二異丙基乙基胺及非極性、非質子溶劑例如 CH_2Cl_2

五、發明說明 (40)

在室溫之溶液中加入式 R_3COCl 之醯基氯(較宜約 2 當量), 經約 2.5 小時後, 將產物式 513 化合物分離並純化。

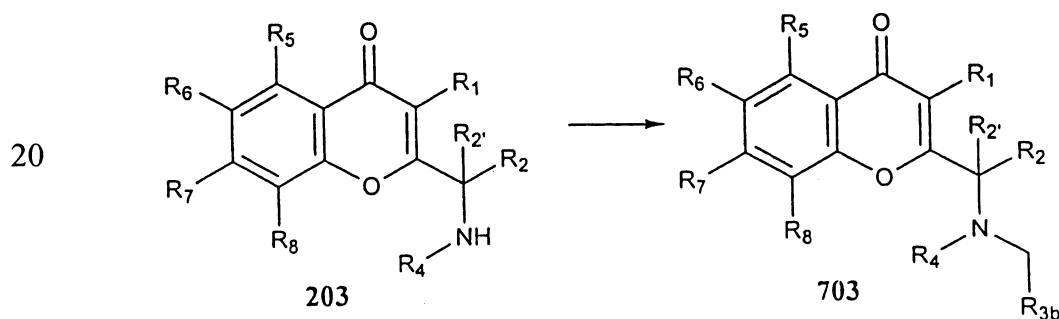
反應圖式 6



參見反應圖式 6, 在式 203 化合物及胺鹼例如二異丙基乙基胺於非極性、非質子溶劑例如二氯甲烷之溶液中加入式 $Cl-S(O)_2-R_{3a}$ 或 $O-(S(O)_2-R_{3a})_2$ 之化合物, 其中

15 R_{3a} 如同上述, 將所得的溶液在室溫下的氮氣壓中攪拌數小時, 將產物式 603 化合物分離並純化。

反應圖式 7

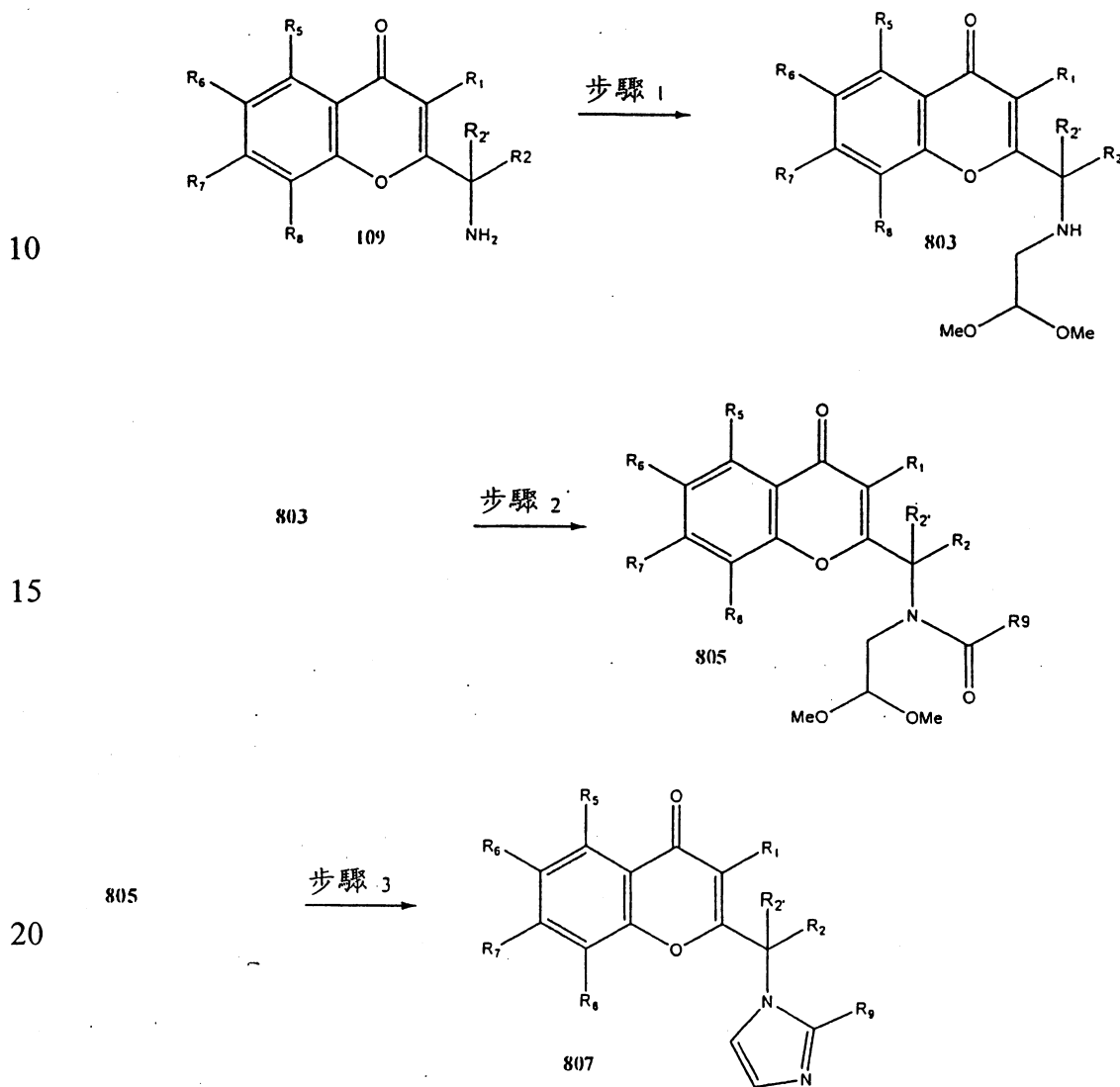


參見反應圖式 7, 在式 203 化合物及胺鹼例如二異

五、發明說明 (41)

丙基乙基胺於非極性、非質子溶劑例如二氯甲烷之溶液中加入式 X-CH₂-R_{3b} 之化合物，其中 R_{3b} 如同上述且 X 是 Br、Cl、甲磺酸鹽或甲苯磺酸鹽，將所得的溶液在室溫下的氮氣壓中攪拌數小時，將產物式 703 化合物分離並純化。

反應圖式 8



式 803 之製備

參見反應圖式 8，步驟 1，在視需要經取代的式

五、發明說明 (42)

109 化合物溶解在極性、非質子溶劑(例如 DMF)在鹼(例如碳酸鉀)存在下加入 1 當量視需要經取代經適當保護的醛其中此醛還含一個釋離基，較宜是鹵化物(例如溴乙醛二甲基縮醛)，將溶液在迴流加熱，監視反應之完成(例如經由 TLC)，使反應混合物冷卻並將對應、視需要經取代之式 803 化合物分離並純化。

式 805 之製備

參見反應圖式 8，步驟 2，在視需要經取代的式 803 化合物於惰性溶劑(例如二氯甲烷)在約 1.5 莫耳當量胺鹼(例如三乙胺)存在下加入約 1.5 莫耳當量 R_9 醯基氯例如 $Cl-C(O)-R_9$ ，其中 R_9 如同上述，反應在室溫下攪拌進行 4 至 24 小時，監視反應之完成例如經由 TLC，將對應之式 805 化合物分離並純化。

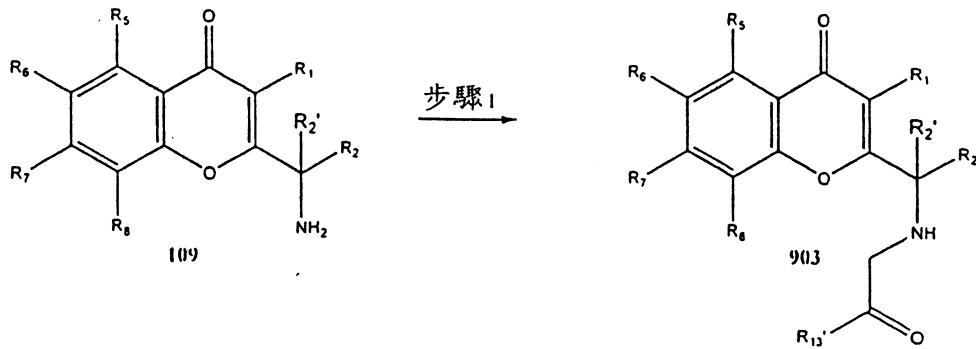
式 807 之製備

15 參見反應圖式 8，步驟 3，將式 805 化合物及過量的醋酸銨於醋酸之溶液在迴流加熱 1-4 小時，監視反應之完成例如經由 TLC，將對應之式 807 化合物分離並純化。

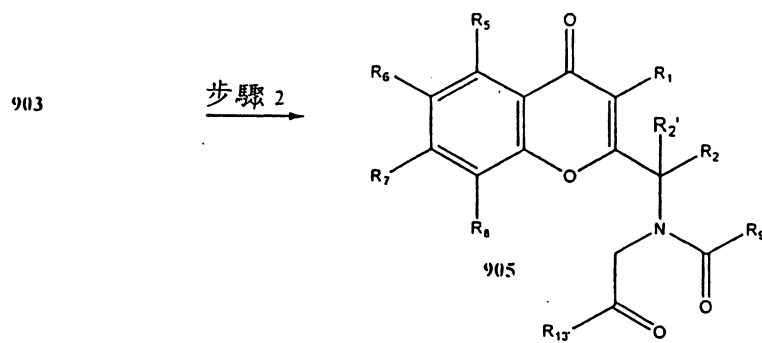
反應圖式 9

20

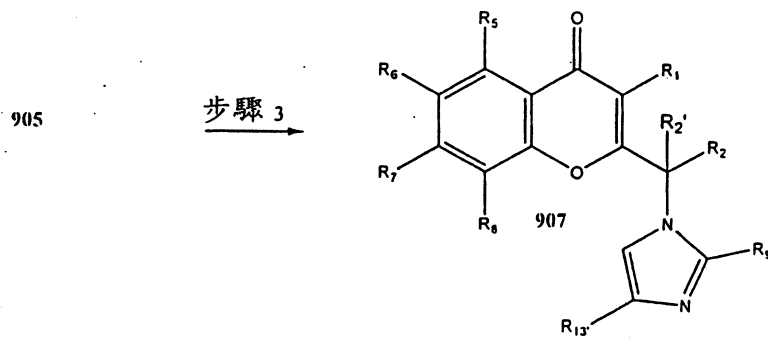
五、發明說明 (43)



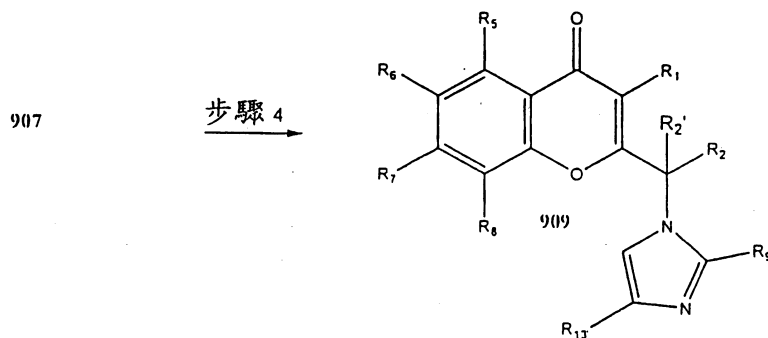
5



10



15



20

式 903 之製備

參見反應圖式 9，步驟 1，將式 109 化合物、式 $\text{R}_{13}'\text{-(CO)CH}_2\text{X}$ 之 α -鹵基酮試劑，其中 X 是鹵化物且

五、發明說明 (44)

R_{13} 是如同上述，及約等當量之鹼例如碳酸鉀在極性、非質子溶劑例如 DMF 之懸浮液在室溫攪拌，將反應用水稀釋並將通常是固體之所得的化合物也就是式 903 化合物不再純化而用在下一個步驟，如果所得的化合物不是固體，則使用標準方法分離且隨後用在下一個步驟。

式 905 之製備

參見反應圖式 9，步驟 2，將式 903 化合物、約等當量之胺鹼例如三乙胺及約等當量之醯基氯(例如式 R_9 -COCl 之化合物)在有機溶劑例如二氯甲烷之溶液在室溫攪拌數小時，監視反應之完成例如經由 TLC，將對應之式 905 化合物分離並純化。

式 907 之製備

參見反應圖式 9，步驟 3，將式 905 化合物及過量的醋酸銨在醋酸之溶液使用 Dean-Stark 阱及冷凝器在迴流加熱，監視反應之完成例如經由 TLC，將對應之式 907 化合物分離並純化。

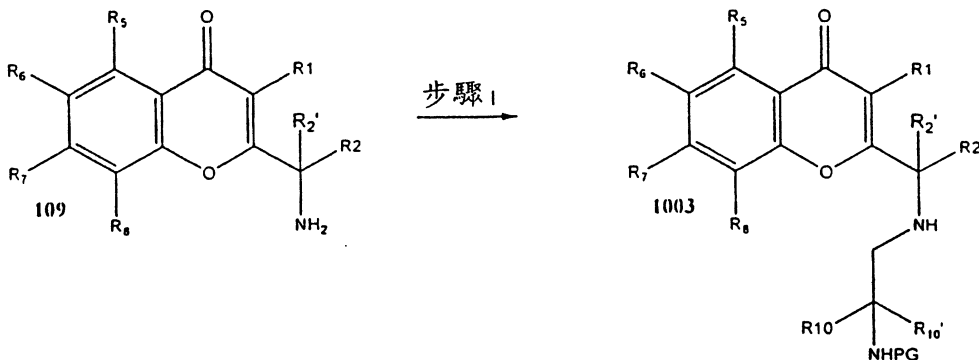
式 909 之製備

參見反應圖式 9，步驟 4，當 R_{13} 含經保護之胺基烷基，胺基保護基可以去除，例如當胺基是保護成對應的酞醯胺，保護基可去除如下，將式 907 化合物及過量無水吡在極性、質子溶劑例如乙醇之溶液在迴流加熱，使反應冷卻至約 5°C 並過濾任何沈澱物，將過濾液在真空濃縮並純化後得到式 909 化合物，從事此藝者將了解可以使用其他情形去除其他保護基。

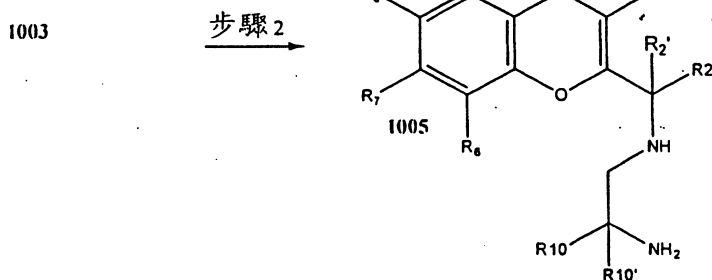
五、發明說明 (45)

反應圖式 10

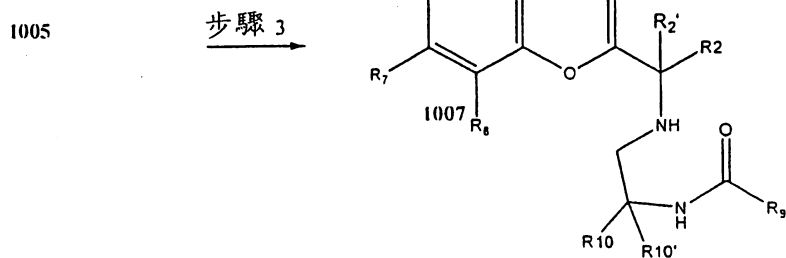
5



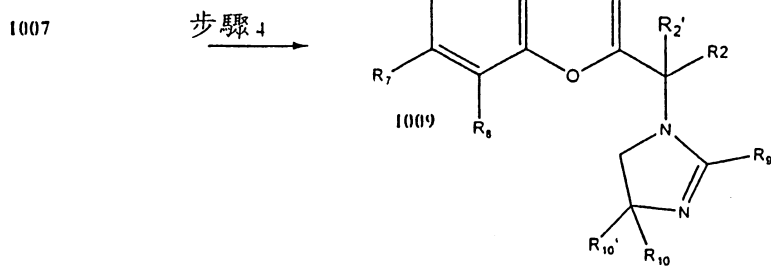
10



15



20



五、發明說明 (46)

式 1003 之製備

參見反應圖式 10，步驟 1，將式 109 之胺類用視需要經取代之含醛胺基甲酸酯還原性胺化後得到胺基甲酸乙酯中間物，更確定地說，在式 109 化合物及 1 當量經
5 適當取代之醛(Seki et al. Chem. Pharm. Bull. 1996, 44, 2061)於二氯甲烷之溶液中加入稍微過量的還原劑例如三乙醯氧基硼氫化鈉，將所得的渾濁混合物保持在環境溫度，監視反應之完成例如經由 TLC，將對應之式 1003 化合物分離並不再純化而用在下一個步驟。

10 式 1005 之製備

參見反應圖式 10，步驟 2，然後將胺保護基 PG 去除，當 PG 是 Boc 保護基時，此可經由將式 1003 化合物於非極性、非質子溶劑例如二氯甲烷之溶液用強酸例如三氟醋酸處理而達成，將所得的溶液保持在環境溫度
15 過夜並在減壓下濃縮，將殘留物分離後得到式 1005 化合物，其不再純化而用在下一個步驟。

式 1007 之製備

參見反應圖式 10，步驟 3，在式 1005 化合物於非極性、非質子溶劑例如二氯甲烷之溶液中加入過量較宜
20 是約 2 當量之胺鹼例如三乙胺，隨後加入約 1 當量或稍微過量式 $R_9\text{-CO-Cl}$ 之醯基氯，將所得的溶液在環境溫度攪拌約 3 小時，監視反應之完成例如經由 TLC，將對應之式 1007 化合物分離並純化。

式 1009 之製備

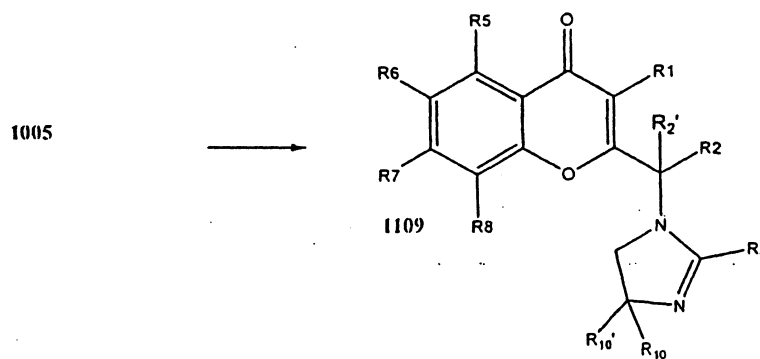
五、發明說明 (47)

參見反應圖式 10，步驟 4，將式 1007 化合物於過量磷醯氯之溶液在迴流加熱，經 8 小時後，使反應混合物冷卻至環境溫度並在減壓下濃縮，將對應之式 1009 化合物分離並純化。

5

反應圖式 11

10



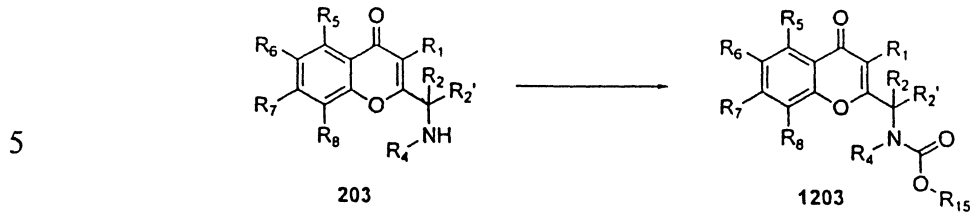
式 1109 之製備

作為反應圖式 10 步驟 3 及 4 之替代方法，將式 1005 之一級胺類醯基化，隨後經由醋酸居間影響之環化，可以不需要將中間物醯胺分離而進行，得到式 1109 之標的化合物，此途徑列在反應圖式 11。

更確定地說，在式 1005 化合物於非極性、非質子溶劑例如二氯甲烷之溶液中加入過量較宜是約 2 當量之胺鹼例如三乙胺，隨後加入約 1 當量式 R₉-CO-Cl 之醯基氯，將所得的溶液在環境溫度攪拌 2 小時，然後在減壓下蒸發，將所得的固體用冰醋酸處理，然後將所得的懸浮液在迴流加熱 48 小時，使反應冷卻至環境溫度後在減壓下蒸發，將對應之式 1109 化合物分離並純化。

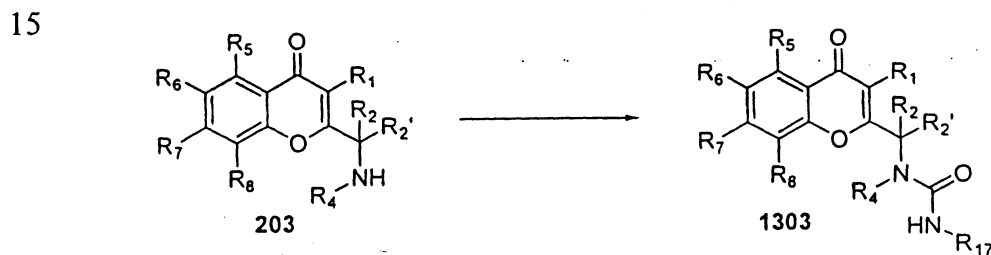
五、發明說明 (48)

反應圖式 12



參見反應圖式 12，將式 203 化合物與稍微過量式
10 $\text{R}_{15}\text{O}(\text{CO})\text{Cl}$ 之化合物在鹼例如三乙胺存在下在非極
性、非質子溶劑例如二氯甲烷中反應，將式 1203 化
合物分離並純化。

反應圖式 13

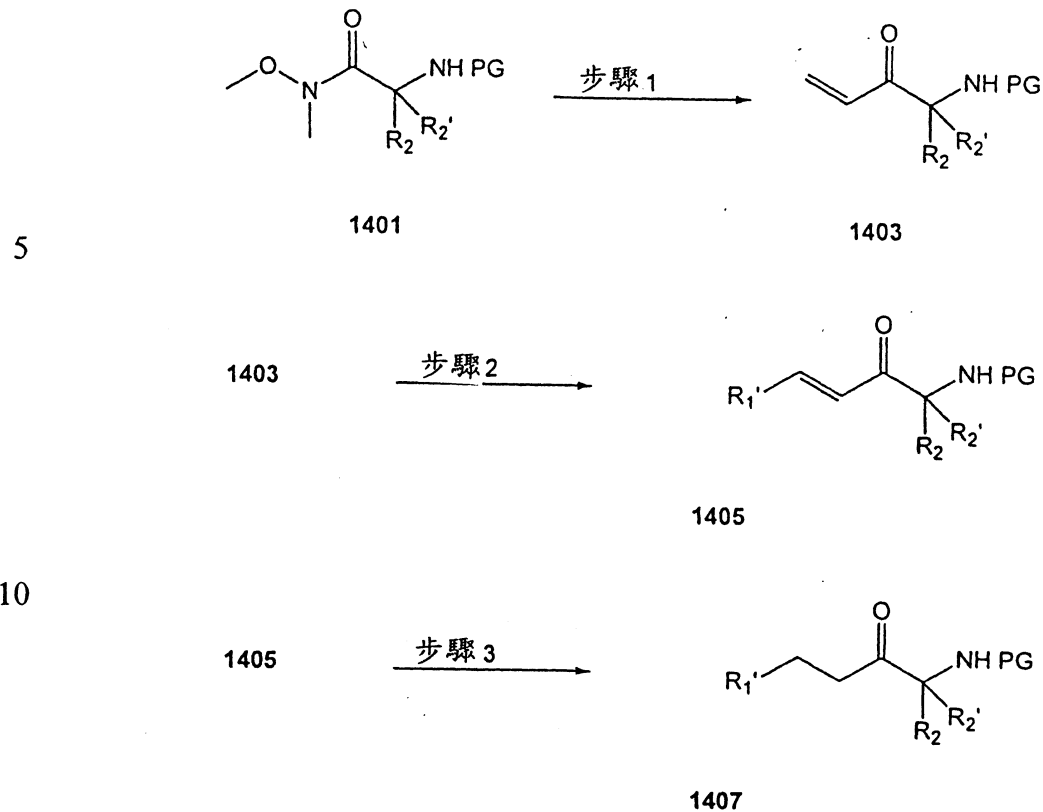


參見反應圖式 13，將式 203 化合物與稍微過量的
20 異氰酸酯 $\text{R}_{17}\text{-N}=\text{C}=\text{O}$ 在鹼例如三乙胺存在下在非極
性、非質子溶劑例如二氯甲烷中反應，將式 1303 化
合物分離並純化。

25

五、發明說明 (49)

反應圖式 14



式 1403 化合物之製備

- 15 參見反應圖式 14, 步驟 1, 將非極性、非質子溶劑例如 THF 及過量視需要經取代之乙烯基溴化鎂在非極性、非質子溶劑(且更宜是約 3 當量之視需要經取代之乙烯基溴化鎂在 THF 之 1.0 莫耳濃度溶液)之溶液冷卻至 -78°C 並在氮氣壓下攪拌, 在混合物中逐滴加入式
- 20 1401 化合物在非極性、非質子溶劑例如 THF 之溶液歷經約 30 分鐘, 將混合物在 -78°C 攪拌 30 分鐘後, 將冷卻浴移開並使反應混合物緩慢溫熱至室溫過夜(約 15 小時), 將產物式 1403 化合物分離並純化。

式 1405 化合物之製備

五、發明說明 (50)

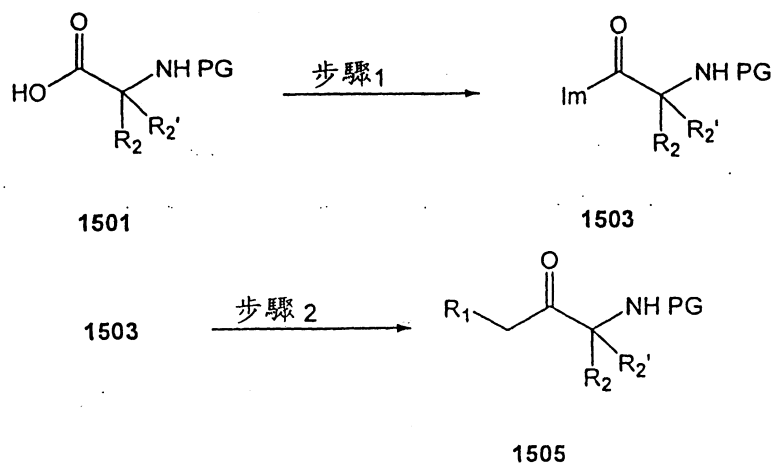
參見反應圖式 14，步驟 2，在式 1403 化合物於無水、非極性、非質子溶劑例如乙腈之溶液中，在惰性氣壓例如氮氣下，加入約 1 當量之式 R_1-X 之化合物其中 R_1 是視需要經取代之乙烯基、視需要經取代之芳基或視需要經取代之雜芳基且 X 是 I、Br 或 -OTf，及鹼例如三乙胺，隨後加入醋酸鈮(II) (較宜約 0.025 當量)，將所得的溶液在約 80°C 加熱，經約 15 小時後，使反應混合物冷卻至室溫，將產物式 1405 化合物分離並立即純化。

10 式 1407 化合物之製備

在式 1405 化合物於非極性、非質子溶劑例如醋酸乙酯之溶液中在氮氣壓下加入 10 重量% Pd/C，將氮氣用氫氣球代替並衝提燒瓶，經 3 小時後，將燒瓶用氮氣衝提並經由鐵鋁酸四鈣過濾(用溶劑例如醋酸乙酯清洗)，

15 將產物式 1407 化合物分離並立即純化。

反應圖式 15



式 1503 化合物之製備

五、發明說明 (51)

參見反應圖式 15，步驟 1，將約 1 當量羰基二咪唑緩慢添加至式 1501 化合物(較宜其中胺基保護基 PG 是 Boc)於非極性、非質子溶劑例如 THF 之室溫溶液中，經約 1 小時後，將產物式 1503 化合物分離並不再純化而使用。

式 1505 化合物之製備

參見反應圖式 15，步驟 2，經由從式 R_1CH_2Br 化合物及鎂條在非極性、非質子溶劑例如 THF 中製備 Grignard 試劑，將式 1503 化合物在非極性、非質子溶劑例如 THF 中的溶液冷卻至約 $0-5^{\circ}C$ ，然後經由注射針將 Grignard 試劑之溶液添加至式 1503 化合物之 $0-5^{\circ}C$ 溶液，經由內部溫度計監視溫度且不使其超過約 $15^{\circ}C$ ，將混合物維持在約 $0-5^{\circ}C$ 經約 1 小時，將產物式 1505 化合物分離並純化。

較佳的方法及最終步驟

式 I 化合物視需要與藥學上可接受的酸或鹼接觸而形成對應的酸或鹼加成鹽。

式 I 化合物之藥學上可接受的酸加成鹽視需要與鹼接觸而形成對應的式 I 之自由態鹼，式 I 化合物之藥學上可接受的鹼加成鹽視需要與酸接觸而形成對應的式 I 之自由態酸。

較佳的化合物

當 R_2 或 R_2' 不是氫時較佳的 R_1

當考量式 I 化合物時，在一個較佳的具體實施例

五、發明說明 (52)

中，當一或同時兩個 R_2 或 R_2' 不是氫(更宜 R_2 或 R_2' 都不是氫)， R_1 是選自氫、視需要經取代之 C_1-C_8 烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳基- C_1-C_4 烷基-及視需要經取代之雜芳基- C_1-C_4 5 烷基-(更宜視需要經取代之芳基及視需要經取代之芳基- C_1-C_4 烷基-)，在一個更佳的具體實施例中， R_1 是選自氫、視需要經取代之 C_1-C_4 烷基、視需要經取代之苯基- C_1-C_4 烷基-、視需要經取代之萘基甲基、視需要經取代之苯基及萘基，更宜 R_1 是視需要經取代之苯基- C_1-C_4 10 烷基-或視需要經取代之雜芳基- C_1-C_4 烷基-。

在一個最佳的具體實施例中， R_1 是萘基、苯基、溴苯基、氯苯基、甲氧基苯基、乙氧基苯基、甲苯基、二甲苯基、氯氯苯基、甲基氯苯基、乙基苯基、苯乙基、苄基、氯苄基、甲基苄基、甲氧基苄基、氰基苄基、羥基苄基、二氯苄基、二甲氧基苄基或萘基甲基，15 更宜 R_1 是苄基、氰基苄基、甲氧基苄基或萘基甲基，最宜 R_1 是苄基。

當 R_2 及 R_2' 是氫時較佳的 R_1

在一個較佳的具體實施例其中 R_2 及 R_2' 都是氫，較20 宜 R_1 是選自視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基- C_1-C_4 烷基-、視需要經取代之雜芳基及視需要經取代之雜芳基- C_1-C_4 烷基-，但是條件是 R_1 不是經取代之苯基，更宜 R_1 是視需要經取代之芳基- C_1-C_4 烷基-或視需要經取代之雜芳基- C_1-C_4 烷基-，當 R_2 及 R_2' 都是氫，

五、發明說明 (53)

更宜 R_1 是選自視需要經取代之苯基- C_1 - C_4 烷基及視需要經取代之萘基甲基，在一個更佳的具體實施例其中 R_2 及 $R_{2'}$ 都是氫， R_1 是選自苒基、氯苒基、甲基苒基、甲氧基苒基、氰基苒基、羥基苒基、二氯苒基、二甲氧基苒基及萘基甲基，更宜 R_1 是苒基、氯基苒基、甲氧基苒基或萘基甲基，更宜 R_1 是苒基。

較佳的 R_2

當考量式 I 化合物時，從事此藝者將了解本文揭示的化合物在連接 R_2 及 $R_{2'}$ 之碳上具有潛在的對掌中心， R_2 及 $R_{2'}$ 基可以相同或不同，如果不同，此化合物是對掌性(也就是有一個立體對掌中心)，當 R_2 及 $R_{2'}$ 不同時，在一個較佳的具體實施例中， $R_{2'}$ 是氫且 R_2 不是氫，本發明包括純對掌異構物及對掌異構物混合物包括外消旋混合物之用途，雖然實質上純光學對掌異構物之用途通常較佳，名詞“實質上純光學”或“純對掌異構性”係指至少約 95% 所數的對掌異構物不含單一雜質大於約 1% 且較宜至少約 97.5% 對掌異構性過量，在一個較佳的具體實施例中，連接 R_2 及 $R_{2'}$ 之立體對掌中心是 R 組態。

在一個較佳的具體實施例中， R_2 是視需要經取代之 C_1 - C_4 烷基，且 $R_{2'}$ 是氫或視需要經取代之 C_1 - C_4 烷基，更宜 $R_{2'}$ 是氫且 R_2 是視需要經取代之 C_1 - C_4 烷基，在一個最佳的具體實施例中， R_2 是選自甲基、乙基、丙基(特別是環丙基或異丙基)、丁基(特別是第三丁基)、甲

五、發明說明 (54)

基硫乙基、甲基硫甲基、胺基丁基、(CBZ)胺基丁基、環己基甲基、苜氧基甲基、甲基亞磺醯基乙基、甲基亞磺醯基甲基及羥甲基，且 R_2 是氫，特別較宜是當 R_2 是氫且 R_2 是乙基或丙基(特別是環丙基或異丙基)，更宜

5 R_2 是異丙基，更宜是具體實施例其中連接 R_2 及 R_2 之立體對掌中心是 R 組態。

在另一個具體實施例中， R_2 及 R_2 都是氫。

當 R_{12} 是 $-N(R_4)(COR_3)$ 時較佳的 R_3 基

當考量式 I 化合物其中 R_{12} 是 $-N(R_4)(COR_3)$ ，在一個較佳具體實施例中， R_3 是選自視需要經取代之 C_1-C_8 10 烷基、視需要經取代之芳基- C_1-C_4 -烷基-、視需要經取代之雜芳基- C_1-C_4 -烷基-、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳基、 $R_{15}O-$ 及 $R_{17}-NH-$ ， R_{15} 是選自視需要經取代之 C_1-C_8 烷基及視需要經取代之芳基，且 R_{17} 15 是選自氫、視需要經取代之 C_1-C_8 烷基及視需要經取代之芳基，較宜 R_3 是視需要經取代之 C_1-C_8 烷基(例如經低碳烷氧基取代之 C_1-C_8 烷基)、視需要經取代之雜芳基及視需要經取代之芳基。

在一個更佳的具體實施例中，當 R_3 不是 $R_{17}-NH-$ 或 20 $R_{15}O-$ ， R_3 是選自苯基；經一或多個下列取代基取代之苯基：鹵基、 C_1-C_4 烷基、經羥基取代之 C_1-C_4 烷基(例如羥甲基)、 C_1-C_4 烷氧基、經 C_1-C_4 烷氧基取代之 C_1-C_4 烷基、硝基、甲醯基、羧基、氰基、亞甲二氧基、亞乙二氧基、醯基(例如乙醯基)、 $-N-$ 醯基(例如 N-乙醯基)或

五、發明說明 (55)

三氟甲基；苄基；苯氧基甲基-；鹵基苯氧基甲基-；苯基乙烯基-；雜芳基-；經 C₁-C₄ 烷基或鹵基取代之 C₁-C₄ 烷基(例如 CF₃)取代之雜芳基-；經 C₁-C₄ 烷氧基-及苄氧基甲基取代之 C₁-C₄ 烷基。

- 5 在一個最佳的具體實施例中，當 R₃ 不是 R₁₇-NH-或 R₁₅O-，R₃ 是選自苯基、鹵基苯基、二鹵基苯基、氰基苯基、鹵基(三氟甲基)苯基、羥甲基苯基、甲氧基苯基、乙氧基苯基、羧基苯基、乙基苯基、甲基苯基、亞甲二氧基苯基、亞乙二氧基苯基、甲氧基氯苯基、二氫苯
- 10 並二呔基、甲基鹵基苯基、三氟甲基苯基、雙(甲基)苯基苄基、呔喃基、經 C₁-C₄ 烷基取代之呔喃基、三氟甲基呔喃基、經 C₁-C₄ 烷基取代之三氟甲基呔喃基、苯並呔喃基、硫苯基、經 C₁-C₄ 烷基取代之硫苯基、苯並硫
- 15 苯基、苯並噻二唑基、吡啶基、吲哚基、甲基吡啶基、三氟甲基吡啶基、吡咯基、喹啉基、皮考啉基、吡唑基、經 C₁-C₄ 烷基取代之吡唑基、N-甲基吡唑基、經 C₁-C₄ 烷基取代之 N-甲基吡唑基、經 C₁-C₄ 烷基取代之吡啶基、經 C₁-C₄ 烷基取代之異呔唑基、苯並異呔唑
- 20 基、嗎福啉基甲基、甲基硫甲基、甲氧基甲基、N-甲基咪唑基及咪唑基，更宜 R₃ 是甲基苯基、鹵基苯基、鹵基甲基苯基、羥甲基苯基、亞甲二氧基苯基、甲醯基苯基或氰基苯基。

在一個更佳的具體實施例中，當 R₃ 是 R₁₇-NH-，R₁₇ 是選自氫、C₁-C₄ 烷基、環己基、苯基及經鹵基、

五、發明說明 (56)

C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₄ 烷硫基取代之苯基。

在一個最佳的具體實施例中，當 R₃ 是 R₁₇-NH-，
R₁₇ 是氫、異丙基、丁基、環己基、苯基、溴苯基、二
5 氯苯基、甲氧基苯基、乙基苯基、甲苯基、三氟甲基苯
基或甲基硫苯基。

在一個具體實施例中，其中 R₃ 是 R₁₅O-，R₁₅ 是選
自視需要經取代之 C₁-C₈ 烷基及視需要經取代之芳基。

當 R₁₂ 是 -N(R₄)(SO₂R_{3a}) 時較佳的 R_{3a} 基

當 R₁₂ 是 -N(R₄)(SO₂R_{3a}) 時，較宜 R_{3a} 是選自 C₁-C₁₃
10 烷基；苯基；萘基；經鹵基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧
基、氰基、硝基、亞甲二氧基或三氟甲基取代之苯基；
聯苯基及雜芳基，更宜 R_{3a} 是選自經鹵基、C₁-C₄ 烷
基、C₁-C₄ 烷氧基、氰基、硝基、亞甲二氧基或三氟甲
基取代之苯基及萘基。

15 當 R₁₂ 是 -N(R₄)(CH₂R_{3b}) 時較佳的 R_{3b} 基

當 R₁₂ 是 -N(R₄)(CH₂R_{3b}) 時，較宜 R_{3b} 是選自 C₁-C₁₃
20 烷基；經取代之 C₁-C₄ 烷基；苯基；萘基；經羧基、烷
酯基、氰基、鹵基、C₁-C₄ 烷基-、C₁-C₄ 烷氧基、硝
基、亞甲二氧基或三氟甲基取代之苯基；聯苯基、苄
基；及雜環基。

最宜 R_{3b} 是選自鹵基苯基、多鹵基苯基、甲基鹵基
苯基、甲苯基、二甲基苯基、甲氧基苯基、二甲氧基苯
基、氰基苯基、三氟甲基苯基、三氟甲氧基苯基、雙
(三氟甲基)苯基、羧基苯基、第三丁基苯基、甲酯基苯

五、發明說明 (57)

基、六氫吡啶基及萘基。

當 R_{12} 是 $-NHR_4$ 、 $-N(R_4)(COR_3)$ 或 $-N(R_4)(CH_2R_{3b})$ 時較佳的 R_4 基

5 在一個較佳的具體實施例中，當 R_{12} 是 $-NHR_4$ 、 $-N(R_4)(COR_3)$ 或 $-N(R_4)(CH_2R_{3b})$ 時， R_4 是選自氫、視需要經取代之 C_1-C_{13} 烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基- C_1-C_4 烷基-、視需要經取代之雜環基及視需要經取代之雜芳基- C_1-C_4 烷基-(較宜是氫或視需要經取代之 C_1-C_{13} 烷基)。

10 更宜 R_4 是選自 C_1-C_4 烷基；環己基；經羥基、 C_1-C_4 烷氧基或 C_1-C_4 烷基取代之苯基；苄基；雜芳基甲基-；雜芳基乙基-；雜芳基丙基-；及 R_{16} -伸烷基-，其中 R_{16} 是羥基、二(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)胺基-、胺基、 C_1-C_4 烷氧基-、或 N-雜環基-，特別是吡咯啶

15 基、六氫吡啶基或咪唑基。

更宜 R_4 是 R_{16} -伸烷基-，其中 R_{16} 是胺基、 C_1-C_4 烷基胺基-、二(C_1-C_4 烷基)胺基-、 C_1-C_4 烷氧基-、羥基或 N-雜環基，較宜 R_{16} 是胺基。

20 在一個最佳的具體實施例其中 R_{12} 是 $-NHR_4$ 、 $-N(R_4)(COR_3)$ 或 $-N(R_4)(CH_2R_{3b})$ ， R_4 是選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、環己基、羧基乙基、羧基甲基、甲氧基乙基、羥基乙基、羥基丙基、二甲胺基甲基、二甲胺基丙基、二乙胺基乙基、二乙胺基丙基、胺基丙基、甲胺基丙基、2,2-二甲基-3-(二甲胺基)丙基、1-環己基-4-

五、發明說明 (58)

(二乙胺基)丁基、胺基乙基、胺基丁基、胺基戊基、胺基己基、胺基乙氧基乙基、異丙胺基丙基、二異丙胺基乙基、1-甲基-4-(二乙胺基)丁基、(t-Boc)胺基丙基、羥基苯基、苄基、甲氧基苯基、甲基甲氧基苯基、二甲基

5 苯基、甲苯基、乙基苯基、(酮基吡咯啉基)丙基、(甲酯基)乙基、苄基六氫吡啶基、吡啶基乙基、吡啶基甲

基、嗎福啉基乙基、嗎福啉基丙基、六氫吡啶基、吡啶基

10 基、吡啶基乙基、吡啶基丙基、吡咯啉基乙基、吡咯啉基丙基、六氫吡啶基甲基、六氫吡啶基乙

基、咪唑基丙基、咪唑基乙基、(乙基吡咯啉基)甲基、(甲基吡咯啉基)乙基、(甲基六氫吡啶基)丙基、(甲基六

15 氫吡啶基)丙基、咪唑基丙基及咪唑基乙基。

最宜 R_4 是胺基乙基、胺基丙基、胺基丁基、胺基戊基、胺基己基、甲胺基乙基、甲胺基丙基、甲胺基丁

15 基、甲胺基戊基、甲胺基己基、二甲胺基乙基、二甲胺基丙基、二甲胺基丁基、二甲胺基戊基、二甲胺基己

基、乙胺基乙基、乙胺基丙基、乙胺基丁基、乙胺基戊

20 基、乙胺基己基、二乙胺基乙基、二乙胺基丙基、二乙胺基丁基、二乙胺基戊基或二乙胺基己基，最宜是胺基

丙基。

當 R_{12} 是 $-N(R_4)(SO_2R_{3a})$ 時較佳的 R_4 基

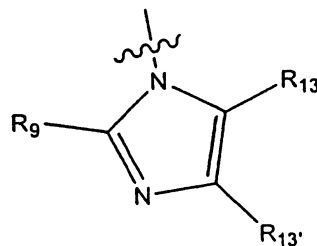
當 R_{12} 是 $-N(R_4)(SO_2R_{3a})$ 時，較宜 R_4 是選自 C_1-C_4 烷基；環己基；經羥基、 C_1-C_4 烷氧基或 C_1-C_4 烷基取代之苯基；苄基；雜芳基甲基-；雜芳基乙基-；雜芳基丙

五、發明說明 (59)

基-；及 R₁₆-伸烷基-，其中 R₁₆ 是羥基、二(C₁-C₄ 烷基)胺基-、(C₁-C₄ 烷基)胺基-、胺基、C₁-C₄ 烷氧基-、或 N-雜環基-，特別是吡咯啉基、六氫吡啶基或咪唑基。

R₁₂ 是咪唑

5 當 R₁₂ 是咪唑時，較宜 R₁₂ 具有下式：



10

其中

R₉ 是選自氫、視需要經取代之 C₁-C₈ 烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基-C₁-C₄ 烷基-、視需要經取代之雜芳基-C₁-C₄ 烷基-、視需要經取代之芳基-C₁-C₄ 烷氧基-、視需要經取代之雜芳基-C₁-C₄ 烷氧基-、視需要經取代之雜芳基；且 R₁₃ 及 R_{13'} 獨立地是氫、視需要經取代之 C₁-C₈ 烷基或視需要經取代之芳基 C₁-C₄-烷基-(較宜是視需要經取代之芳基)，最宜 R₉ 是經 C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基-及/或鹵基(尤其是 C₁-C₄-烷基及/或鹵基)取代之苯基；苯基；或苄基。又更宜 R₉ 是甲苯基或經鹵基及甲基取代之苯基。

15

20

在一個較佳的具體實施例中，R₁₃ 是氫且 R_{13'} 是經取代之 C₁-C₄ 烷基，更宜 R₁₃ 是氫且 R_{13'} 是胺基甲基、胺基乙基、胺基丙基、乙醯基胺基甲基、乙醯基胺基乙

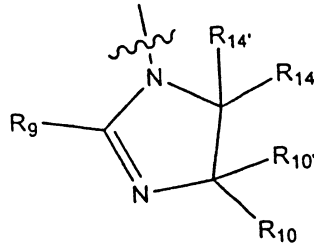
五、發明說明 (60)

基、苄酯基胺基甲基或苄酯基胺基乙基。

R_{12} 是咪唑啉

當 R_{12} 是咪唑啉時，較宜 R_{12} 具有下式：

5



其中 R_9 是選自氫、視需要經取代之 C_1-C_8 烷基、視需要
 10 經取代之芳基、視需要經取代之芳基- C_1-C_4 烷基-、視
 需要經取代之雜芳基-；且 R_{10} 、 R_{10}' 、 R_{14} 及 R_{14}' 獨立地
 是選自氫、視需要經取代之 C_1-C_8 烷基、視需要經取代
 之芳基及視需要經取代之芳基 C_1-C_4 -烷基-，更宜 R_9 是
 15 亞甲二氧基苯基；苯基；經 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基
 及/或鹵基取代之苯基；或苄基。在一個較佳的具體實
 施例中， R_9 是亞甲二氧基苯基-；苯基；或經甲氧基、
 鹵基及/或甲基取代之苯基(較宜是鹵基及/或甲基，包括
 甲苯基)，更宜是亞甲二氧基苯基或該經取代之苯基。
 在另一個較佳的具體實施例中， R_{10} 、 R_{10}' 、 R_{14} 及 R_{14}'
 20 獨立地是氫或視需要經取代之烷基(較宜是視需要經取
 代之 C_1-C_4 烷基)，更宜 R_{10} 及 R_{10}' 獨立地是選自包括氫
 或視需要經取代之 C_1-C_4 烷基(且更特別是甲基或胺基甲
 基-)且 R_{14} 及 R_{14}' 是氫。

較佳的 R_5 、 R_6 、 R_7 及 R_8 基

五、發明說明 (61)

在另一個較佳的具體實施例中，當考量式 I 化合物時， R_5 、 R_6 、 R_7 及 R_8 獨立地是選自氫；醯基；烷基；經烷基、烷氧基、鹵基、羥基、硝基、氰基、二烷胺基、烷基磺醯基、烷基磺醯胺基、烷硫基、羧基烷基、

5 醯胺基、胺基羰基、低碳烷胺基羰基-(例如甲胺基羰基-或乙胺基羰基-)、二(低碳烷基)胺基羰基-(例如二甲胺基羰基-或二乙胺基羰基-)、芳基或雜芳基取代之烷基；烷氧基；經烷基、醯基、烷氧基、鹵基、羥基、硝基、氰基、二烷胺基、烷基磺醯基、烷基磺醯胺基、烷硫基、

10 羧基烷基、醯胺基、胺基羰基、低碳烷胺基羰基-(例如甲胺基羰基-或乙胺基羰基-)、二(低碳烷基)胺基羰基-(例如二甲胺基羰基-或二乙胺基羰基-)、芳基或雜芳基取代之烷氧基；鹵基；羥基；硝基；氰基；二烷胺基；

15 烷基磺醯基；烷基磺醯胺基；經烷基、醯基、烷氧基、鹵基、羥基、硝基、氰基、二烷胺基、烷基磺醯基、烷基磺醯胺基、烷硫基、羧基烷基、醯胺基、胺基羰基、

20 低碳烷胺基羰基-(例如甲胺基羰基-或乙胺基羰基-)、二(低碳烷基)胺基羰基-(例如二甲胺基羰基-或二乙胺基羰基-)、芳基或雜芳基取代之芳基；雜芳基或經烷基、醯基、烷氧基、鹵基、羥基、硝基、氰基、二烷胺基、烷基磺醯基、烷基磺醯胺基、烷硫基、羧基烷基、醯胺基、胺基羰基、

20 胺基羰基、低碳烷胺基羰基-(例如甲胺基羰基-或乙胺基羰基-)、二(低碳烷基)胺基羰基-(例如二甲胺基羰基-或二乙胺基羰基-)、芳基或雜芳基取代之雜芳基。

五、發明說明 (62)

更宜 R_5 、 R_6 、 R_7 及 R_8 獨立地是選自氫、胺基、烷胺基、羥基、鹵基(特別是氯及氟)、 C_1 - C_4 烷基(特別是甲基)、 C_1 - C_4 鹵烷基(特別是三氟甲基)、 C_1 - C_4 烷氧基(特別是甲氧基)、 C_1 - C_4 鹵烷氧基及氰基，更宜 R_5 、

- 5 R_6 、 R_7 及 R_8 是甲氧基、氫、氰基或鹵基(尤其是 Cl、F)，又更宜各特定的取代基是： R_5 是胺基、烷胺基、三氟甲基、氫或鹵基； R_6 是氫、烷基(特別是甲基)或鹵基； R_7 是氫、鹵基、烷基(特別是甲基)、烷氧基(特別是甲氧基)、氰基或三氟甲基；且 R_8 是氫或鹵基。再更
- 10 宜是化合物其中只有一個 R_5 、 R_6 、 R_7 及 R_8 不是氫，特別是 R_7 ，更宜是化合物其中 R_5 、 R_6 及 R_8 是氫且 R_7 是氰基、甲氧基或鹵基(尤其是 Cl、F)。

較佳的鹽形式

- 較佳的化合物將通常可形成酸加成鹽(也就是含可
- 15 與藥學上可接受的酸反應而形成酸加成鹽之部位)，本發明包括式 I 化合物之藥學上可接受的酸加成鹽，本發明化合物之酸加成鹽是從母化合物及過量的酸例如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、醋酸、馬來酸、琥珀酸或甲磺酸在合適的溶劑中經由標準方法製備，較佳的鹽形式
- 20 是鹽酸鹽、磷酸鹽及草酸鹽，以鹽酸鹽形式特別較佳。

不是藥學上可接受的式(I)化合物之鹽類及/或溶劑化合物可在製備式(I)化合物之藥學上可接受的鹽及/或溶劑化合物或式(I)化合物本身時作為中間物使用，且因此形成本發明之另一個方面。

五、發明說明 (63)

較佳的副屬

在式 I 化合物之一個特別較佳的副屬中， R_1 是苄基、鹵基苄基、甲氧基苄基-、氰基苄基或萘基甲基-； R_2 是乙基或丙基； R_3 是氫； R_4 是氫； R_5 是氫； R_6 是氫； R_7 是鹵基、氰基、甲氧基或氫； R_8 是氫；且 R_{12} 是 $-NR_4(COR_3)$ 其中 R_3 是視需要經取代之芳基(較宜是鹵基苄基、鹵基甲基苄基-、亞甲二氧基苄基-、甲氧基苄基-、乙氧基苄基-、氰基苄基-或經低碳醯基或低碳烷胺基羰基例如甲胺基羰基-或乙胺基羰基-、或二(低碳烷基)胺基羰基例如二甲胺基羰基-或二乙胺基羰基-取代之苄基)；且 R_4 是 R_{16} -伸烷基-其中 R_{16} 是羥基、二(C_1 - C_4)烷胺基-、(C_1 - C_4 烷基)胺基-、胺基、吡咯啉基、六氫吡啶基、咪唑基及嗎福啉基(更宜在此具體實施例中， R_1 是苄基、甲氧基苄基、氰基苄基或萘基甲基； R_2 是丙基(尤其是異-或環-丙基； R_{16} 是胺基)。

在式 I 化合物之另一個特別較佳的副屬中， R_1 是苄基、鹵基苄基、甲氧基苄基-、氰基苄基或萘基甲基-； R_2 是乙基或丙基； R_3 是氫； R_4 是氫； R_5 是氫； R_6 是氫； R_7 是鹵基、氰基、甲氧基或氫； R_8 是氫； R_{12} 是 $-NR_4(CH_2R_{3b})$ 其中 R_4 是 R_{16} -伸烷基-其中 R_{16} 是羥基、二(C_1 - C_4)烷胺基-、(C_1 - C_4 烷基)胺基-、胺基、吡咯啉基、六氫吡啶基、咪唑基及嗎福啉基；且 R_{3b} 是視需要經取代之芳基。

在式 I 化合物之一個特別較佳的副屬中， R_1 是苄

五、發明說明 (64)

基、鹵基苄基、甲氧基苄基、氰基苄基或萘基甲基； R_2 是選自乙基或丙基； $R_{2'}$ 是氫； R_5 是氫； R_6 是氫； R_7 是鹵基、氰基、甲氧基或氫； R_8 是氫；且 R_{12} 是上式視需要經取代之咪唑啉基其中 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{14} 及 $R_{14'}$ 獨立地

5 是氫或視需要經取代之烷基(較宜是視需要經取代之 C_1 - C_4 烷基)；且 R_9 是視需要經取代之芳基(較宜是鹵基苯基、鹵基甲基苯基、甲苯基或亞甲二氧基苯基)，更宜在此具體實施例中， R_1 是苄基、甲氧基苄基或氰基苄基； R_2 是丙基(尤其是異-或環-丙基)；且 R_{16} 是胺基。

10 在式 I 化合物之一個特別較佳的副屬中， R_1 是苄基、鹵基苄基、甲氧基苄基、氰基苄基或萘基甲基； R_2 是選自乙基或丙基； $R_{2'}$ 是氫； R_5 是氫； R_6 是氫； R_7 是鹵基、氰基、甲氧基或氫； R_8 是氫；且 R_{12} 是上式視需要經取代之咪唑基其中 R_{13} 是氫且 $R_{13'}$ 是氫或視需要經

15 取代之烷基(較宜是視需要經取代之 C_1 - C_4 烷基)；且 R_9 是視需要經取代之芳基(較宜是鹵基苯基、鹵基甲基苯基、甲苯基或亞甲二氧基苯基)，更宜 R_{13} 是氫且 $R_{13'}$ 是胺基甲基、胺基乙基、胺基丙基、乙醯基胺基甲基、乙醯基胺基乙基、苄酯基胺基甲基或苄酯基胺基乙基，更

20 宜在此具體實施例中， R_1 是苄基、甲氧基苄基或氰基苄基； R_2 是丙基(尤其是異-或環-丙基)；且 R_{16} 是胺基。

當 R_{12} 是 $-N(R_4)(SO_2R_{3a})$ 時， R_1 最宜是選自 C_1 - C_4 烷基、苄基、經取代之苄基及經取代之苯基； R_2 是 C_1 - C_4

五、發明說明 (65)

烷基； R_2 是氫； R_{3a} 是選自經取代之苯基及萘基； R_4 是 R_{16} -伸烷基-； R_7 是氫、氟、甲基或氯； R_5 、 R_6 及 R_8 是氫；且 R_{16} 是選自羥基、二(C_1 - C_4 烷基)胺基、(C_1 - C_4 烷基)胺基、胺基、吡咯啉基、六氫吡啶基、咪唑基及嗎

5 福啉基。

當 R_{12} 是 $-NHR_4$ 或 $-N(R_4)(CH_2R_{3b})$ 時， R_1 較宜是選自氫、視需要經取代之 C_1 - C_4 烷基、視需要經取代之苄基、視需要經取代之苯基及視需要經取代之萘基甲基； R_2 是視需要經取代之 C_1 - C_4 烷基且 R_2 是氫； R_{3b} 是選自
10 視需要經取代之烷基；視需要經取代之苯基；聯苯基；視需要經取代之芳烷基；及視需要經取代之雜環基；且 R_4 是選自氫、視需要經取代之 C_1 - C_4 烷基；環己基；視需要經取代之苯基；視需要經取代之苄基；雜環基；雜芳基甲基；雜芳基乙基；及雜芳基丙基。最宜 R_4 是
15 R_{16} -伸烷基-，其中 R_{16} 是羥基、二(C_1 - C_4 烷基)胺基-、(C_1 - C_4 烷基)胺基-、胺基、 C_1 - C_4 烷氧基-或 N-雜環基。

當 R_{12} 是 $-NHR_4$ 或 $-N(R_4)(CH_2R_{3b})$ 時， R_1 最宜是選自 C_1 - C_4 烷基、視需要經取代之苄基及視需要經取代之苯基(更宜是視需要經取代之苄基，例如苄基、氟基苄基)； R_2 是視需要經取代之 C_1 - C_4 烷基(更宜是丙基，尤其是異-或環-丙基)； R_2 是氫； R_{3b} 是選自視需要經取代之苯基、視需要經取代之雜環基及萘基； R_4 是選自
20 氫、視需要經取代之苄基、視需要經取代之雜環基及 R_{16} -伸烷基-； R_6 及 R_7 是選自鹵基、氟基、甲氧基或

五、發明說明 (66)

氫； R_5 及 R_8 是氫；且 R_{16} 是選自二(C_1 - C_4 烷基)胺基-、(C_1 - C_4 烷基)胺基-、胺基、吡咯啉基、六氫吡啶基、咪唑基及嗎福啉基。

在式 I 化合物之一個特別較佳的副屬中， R_1 是苄基、鹵基苄基(尤其是 Cl-苄基及 F-苄基)、甲氧基苄基-、氰基苄基或萘基甲基-； R_2 是乙基或丙基； R_2 是氫； R_5 是氫； R_6 是氫； R_7 是鹵基、氰基、甲氧基或氫； R_8 是氫；且 R_{12} 是 $-NHR_4$ 其中 R_4 是氫(更宜在此具體實施例中， R_1 是苄基、鹵基苄基、氰基苄基；且 R_2 是丙基，尤其是異-或環-丙基)。

當 R_{3b} 存在時，其最宜是選自經一或多個鹵基、甲基、甲氧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基及或甲酯基取代之苄基[例如鹵基苄基、多鹵基苄基、甲基苄基、二甲基苄基、甲氧基苄基、二甲氧基苄基、氰基苄基、三氟甲基苄基、三氟甲氧基苄基、雙(三氟甲基)苄基、羧基苄基、第三丁基苄基、甲酯基本基]；六氫吡啶基及萘基。

特別較佳的化合物包括：

N-(3-胺基丙基)-N-{1-[3-(3-氰基苄基)-7-羥基-4-酮基-4H-吡啶-2-基]-2-甲基丙基}-3-氟-4-甲基苄醯胺；

4-乙醯基-N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苄基-7-甲氧基-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-苄醯胺；

2-{1-[4-(2-胺基乙基)-2-對甲苯基咪唑-1-基]-2-甲基丙基}-3-苄基-4-酮基-4H-吡啶-7-腈；

五、發明說明 (67)

3-苄基-2-[1-(4,4-二甲基-2-對甲苯基-4,5-二氫咪唑-1-基)-2-甲基丙基]-4-酮基-4H-吡啶-7-腈；

苯並[1,3]二噁茂-5-羧酸(3-胺基丙基)-{1-[7-氯-3-(3-氯基苄基)-4-酮基-4H-吡啶-2-基]-2-甲基丙基}-醯胺；

5 N-(3-胺基丙基)-N-{1-[7-氯-3-(3-氯基苄基)-4-酮基-4H-吡啶-2-基]-2-甲基丙基}-4-甲基苄醯胺；

N-(3-胺基丙基)-N-{1-[7-氯-3-萘-1-基甲基-4-酮基-4H-吡啶-2-基]-2-甲基丙基}-2-甲氧基乙醯胺；

4-乙醯基-N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苄基-7-氯基-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-苄醯胺；

10 N-(3-胺基丙基)-N-{1-[7-氯-3-(3-氯基苄基)-4-酮基-4H-吡啶-2-基]-2-甲基丙基}-3-氯-4-甲基苄醯胺；

苯並[1,3]二噁茂-5-羧酸(3-胺基丙基)-[1-(3-苄基-7-氯基-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

15 苯並[1,3]二噁茂-5-羧酸(3-胺基丙基)-[1-(3-苄基-7-氯-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

3-苄基-2-[1-(4,4-二甲基-2-對甲苯基-4,5-二氫咪唑-1-基)-2-甲基丙基]-7-羥基吡啶-4-酮；

20 N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苄基-7-氯-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-3-氯-4-甲基苄醯胺；

N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苄基-7-甲氧基-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-3-氯-4-甲基苄醯胺；

N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苄基-7-甲氧基-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-4-甲基苄醯胺；

五、發明說明 (68)

3-苄基-2-[1-(4,4-二甲基-2-對甲苯基-4,5-二氫咪唑-1-基)-2-甲基丙基]-7-甲氧基吡啶-4-酮；

3-苄基-7-氟-2-{1-[2-(3-氟-4-甲基苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氫咪唑-1-基]-2-甲基丙基}-吡啶-4-酮；

5 3-苄基-2-[1-(4,4-二甲基-2-對甲苯基-4,5-二氫咪唑-1-基)-2-甲基丙基]-7-氟吡啶-4-酮；

3-苄基-2-{1-[2-(3-氟-4-甲基苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氫咪唑-1-基]-2-甲基丙基}-7-氟基-吡啶-4-酮；

10 N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-4-甲基苄醯胺；

4-乙醯基-N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-苄醯胺；

N-(3-胺基丙基)-3-氟-N-{1-[7-氟-3-(3-甲氧基苄基)-4-酮基-4H-吡啶-2-基]-2-甲基丙基}-4-甲基苄醯胺；

15 4-乙醯基-N-(3-胺基丙基)-N-{1-[7-氟-3-(3-氟基苄基)-4-酮基-4H-吡啶-2-基]-2-甲基丙基}-苄醯胺；

(2-{1-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-2-對甲苯基-1H-咪唑-1-基}-乙基)-胺基甲酸苄酯；

20 2-[1-(2-苯並[1,3]二噁茂-5-基-4,4-二甲基-4,5-二氫咪唑-1-基)-2-甲基丙基]-3-苄基-7-氟基-吡啶-4-酮；

4-乙醯基-N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-苄醯胺；

N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-

五、發明說明 (69)

2-基)-2-甲基丙基]-3-氟-4-甲基苄醯胺；

N-(3-胺基丙基)-N-{1-[7-氟-3-(3-甲氧基苄基)-4-酮基-4H-吡啶-2-基]-2-甲基丙基}-4-甲氧基苄醯胺；

5 苯並[1,3]二呋茂-5-羧酸(3-胺基丙基)-{1-[7-氟-3-(3-甲氧基苄基)-4-酮基-4H-吡啶-2-基]-2-甲基丙基}-醯胺；

2-{1-[4-(2-胺基乙基)-2-對甲苯基-1-基]-2-甲基丙基}-3-苄基-7-氟基-吡啶-4-酮；

N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苄基-7-羥基-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-3-氟-4-甲基苄醯胺；

10 苯並[1,3]二呋茂-5-羧酸(3-胺基丙基)-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苄基-7-羥基-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-4-甲基苄醯胺；

15 N-(3-胺基丙基)-N-{1-[7-氟-3-(3-甲氧基苄基)-4-酮基-4H-吡啶-2-基]-2-甲基丙基}-2-甲氧基乙醯胺；

N-(3-胺基丙基)-N-{1-[7-氟-3-(3-甲氧基苄基)-4-酮基-4H-吡啶-2-基]-2-甲基丙基}-4-甲基苄醯胺；

N-(3-胺基丙基)-N-[(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-環丙基甲基]-4-甲基苄醯胺；

20 2,3-二氫-苯並[1,4]二氧芑-6-羧酸(3-胺基丙基)-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

N-(3-胺基丙基)-3-氟-N-{1-[7-氟基-3-(3-甲氧基苄基)-4-酮基-4H-吡啶-2-基]-2-甲基丙基}-4-甲基苄醯胺；

3-苄基-7-氟-2-[2-甲基-1-(2-對甲苯基-4,5-二氫咪唑-

五、發明說明 (70)

1-基)-丙基]-吡啶-4-酮；

3-苄基-7-氟-2-[1-[2-(3-氟-4-甲基苄基)-4,5-二氫咪唑-1-基]-2-甲基丙基]-吡啶-4-酮；

2-[1-(4-氨基甲基-2-對甲苯基咪唑-1-基)-2-甲基丙基]-3-苄基-7-氟吡啶-4-酮；

3-苄基-7-甲氧基-2-[2-甲氧基-1-(2-對甲苯基-4,5-二氫咪唑-1-基)-丙基]-吡啶-4-酮；

2-[1-(2-苯並[1,3]二嘔茂-5-基-4,5-二氫咪唑-1-基)-2-甲基丙基]-3-苄基-7-氟-吡啶-4-酮；

4-乙醯基-N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-苄醯胺；

4-乙醯基-N-(3-氨基丙基)-N-{1-[7-氟基-3-(3-甲氧基苄基)-4-酮基-4H-吡啶-2-基]-2-甲基丙基}-苄醯胺；

3-苄基-7-氟-2-[1-[2-(3-氟-4-甲基苄基)-4,5-二氫咪唑-1-基]-2-甲基丙基]-吡啶-4-酮；

3-苄基-7-氟-2-[2-甲基-1-(2-對甲苯基-4,5-二氫咪唑-1-基)-丙基]-吡啶-4-酮；

2-[1-(2-苯並[1,3]二嘔茂-5-基-4,5-二氫咪唑-1-基)-2-甲基丙基]-3-苄基-7-氟-吡啶-4-酮；

N-(3-氨基丙基)-N-{1-[7-氟基-3-(3-甲氧基苄基)-4-酮基-4H-吡啶-2-基]-2-甲基丙基}-4-甲基苄醯胺；

苯並[1,3]二嘔茂-5-羧酸(3-氨基丙基)-{1-[7-氟基-3-(3-甲氧基苄基)-4-酮基-4H-吡啶-2-基]-2-甲基丙基}-醯胺；

五、發明說明 (71)

3-(2-{1-[2-(3-氟-4-甲基苯基)-4,5-二氫咪唑-1-基]-2-甲基丙基}-7-甲氧基-4-酮基-4H-吡啶-3-基甲基)-苄腈；

3-{7-氟-2-[2-甲基-1-(2-對甲苯基-4,5-二氫咪唑-1-基)-丙基]-4-酮基-4H-吡啶-3-基甲基}-苄腈；

5 3-{7-甲氧基-2-[2-甲基-1-(2-對甲苯基-4,5-二氫咪唑-1-基)-丙基]-4-酮基-4H-吡啶-3-基甲基}-苄腈；

3-{7-氟-2-[2-甲基-1-(2-對甲苯基-4,5-二氫咪唑-1-基)-丙基]-4-酮基-4H-吡啶-3-基甲基}-苄腈；

10 N-(3-胺基丙基)-N-{1-[7-氟-3-(3-甲氧基苄基)-4-酮基-4H-吡啶-2-基]-2-甲基丙基}-3-氟-4-甲基苄醯胺；

N-(3-胺基丙基)-N-{1-[3-(3-氟基苄基)-7-甲氧基-4-酮基-4H-吡啶-2-基]-2-甲基丙基}-4-甲基苄醯胺；

N-(3-胺基丙基)-N-{1-[3-(3-氟基苄基)-7-甲氧基-4-酮基-4H-吡啶-2-基]-2-甲基丙基}-3-氟-4-甲基苄醯胺；

15 3-{2-[1-(2-苯並[1,3]二噁茂-5-基-4,5-二氫咪唑-1-基)-2-甲基丙基]-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-3-基甲基}-苄腈；

3-苄基-2-{1-[2-(3-氟-4-甲基苯基)-4,5-二氫咪唑-1-基]-2-甲基丙基}-4-酮基-4H-吡啶-7-腈；

20 2-[1-(2-苯並[1,3]二噁茂-5-基-4,5-二氫咪唑-1-基)-2-甲基丙基]-3-苄基-4-酮基-4H-吡啶-7-腈；

3-(7-氟-2-{1-[2-(3-氟-4-甲基苯基)-4,5-二氫咪唑-1-基]-2-甲基丙基}-4-酮基-4H-吡啶-3-基甲基)-苄腈；

3-{2-[1-(2-苯並[1,3]二噁茂-5-基-4,5-二氫咪唑-1-

五、發明說明 (72)

基)-2-甲基丙基]-7-甲氧基-4-酮基-4H-吡啶-3-基甲基}-
 苄腈；

3-(7-氟-2-{1-[2-(3-氟-4-甲基苄基)-4,5-二氫咪唑-1-
 基]-2-甲基丙基}-4-酮基-4H-吡啶-3-基甲基)-苄腈；

- 5 苯並[1,3]二噁茂-5-羧酸(3-胺基丙基)-{1-[7-氟基-3-
 (3-氟基苄基)-4-酮基-4H-吡啶-2-基]-2-甲基丙基}-醯
 胺；

苯並[1,3]二噁茂-5-羧酸(3-胺基丙基)-{1-[3-(3-氟基
 苄基)-7-甲氧基-4-酮基-4H-吡啶-2-基]-2-甲基丙基}-醯

- 10 胺；

苯並[1,3]二噁茂-5-羧酸(3-胺基丙基)-{1-[3-(3-氟基
 苄基)-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基]-2-甲基丙基}-醯胺；

N-(3-胺基丙基)-N-{1-[3-(3-氟基苄基)-7-氟-4-酮基-
 4H-吡啶-2-基]-2-甲基丙基}-4-甲基苄醯胺；

- 15 苯並[1,3]二噁茂-5-羧酸(3-胺基丙基)-{1-[7-氟-3-(3-
 甲氧基苄基)-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基]-2-甲基丙基}-
 醯胺；

N-(3-胺基丙基)-N-{1-[7-氟-3-(3-氟基苄基)-4-酮
 基-4H-吡啶-2-基]-2-甲基丙基}-4-甲基苄醯胺；

- 20 3-苄基-2-[2-甲基-1-(2-對甲苄基-4,5-二氫咪唑-1-
 基)-丙基]-4-酮基-4H-吡啶-7-腈；

2-[1-(2-苯並[1,3]二噁茂-5-基-4,5-二氫咪唑-1-基)-2-
 甲基丙基]-3-苄基-7-甲氧基-吡啶-4-酮；

N-(3-胺基丙基)-N-{1-[7-氟-3-(3-甲氧基苄基)-4-酮

五、發明說明 (73)

基-4H-吡啶-2-基]-2-甲基丙基}-2-甲氧基乙醯胺；

N-(3-胺基丙基)-N-{1-[7-氟-3-(3-氟基苄基)-4-酮基-4H-吡啶-2-基]-2-甲基丙基}-3-氟-4-甲基苄醯胺；

N-(3-胺基丙基)-N-{1-[3-(3-氟基苄基)-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基]-2-甲基丙基}-3-氟-4-甲基苄醯胺；

2-{1-[4-(2-胺基乙基)-2-對甲苯基咪唑-1-基]-2-甲基丙基}-7-氟-3-(3-甲氧基苄基)-吡啶-4-酮；

2-{1-[4-(2-胺基乙基)-2-(3-氟-4-甲基苄基)-咪唑-1-基]-2-甲基丙基}-3-苄基-7-氟吡啶-4-酮；

10 2-{1-[4-(2-胺基乙基)-2-(3-氟-4-甲基苄基)-咪唑-1-基]-2-甲基丙基}-3-苄基-4-酮基-4H-吡啶-7-腈；

2-{1-[4-(2-胺基乙基)-2-對甲苯基咪唑-1-基]-2-甲基丙基}-3-苄基-7-氟吡啶-4-酮；

15 2-{1-[4-(2-胺基乙基)-2-(3-氟-4-甲基苄基)-咪唑-1-基]-2-甲基丙基}-7-氟-3-(3-甲氧基苄基)-吡啶-4-酮；

2-{1-[4-(2-胺基乙基)-2-(3-氟-4-甲基苄基)-咪唑-1-基]-2-甲基丙基}-3-苄基-7-氟吡啶-4-酮；

3-苄基-2-{1-[2-(3-氟-4-甲基苄基)-4,5-二氫咪唑-1-基]-2-甲基丙基}-7-甲氧基-吡啶-4-酮；

20 3-(2-{1-[4-(2-胺基乙基)-2-對甲苯基咪唑-1-基]-2-甲基丙基}-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-3-基)-苄腈；

3-(2-{1-[4-(2-胺基乙基)-2-(3-氟-4-甲基苄基)-咪唑-1-基]-2-甲基丙基}-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-3-基)-苄腈；

五、發明說明 (74)

2-{1-[4-(2-胺基乙基)-2-對甲苯基咪唑-1-基]-2-甲基丙基}-7-氟-3-(3-甲氧基苄基)-吡啶-4-酮；

2-{1-[4-(2-胺基乙基)-2-(3-氟-4-甲基苯基)咪唑-1-基]-2-甲基丙基}-3-(3-氟基苄基)-4-酮基-4H-吡啶-7-脒；

5 N-(3-胺基丙基)-3-氟-N-{1-[7-羥基-3-(3-甲氧基苄基)-4-酮基-4H-吡啶-2-基]-2-甲基丙基}-4-甲基苄醯胺；

2-{1-[4-(2-胺基乙基)-2-對甲苯基咪唑-1-基]-2-甲基丙基}-3-(3-甲氧基苄基)-4-酮基-4H-吡啶-7-脒；

10 N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苄基-7-氟基-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-4-乙氧基苄醯胺；

N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苄基-7-氟基-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-6-三氟甲基菸鹼醯胺；

N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-6-三氟甲基菸鹼醯胺；

15 N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-異菸鹼醯胺；

N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-4-氟基苄醯胺；

20 4-乙醯基胺基-N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-苄醯胺；

N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-6-三氟甲基菸鹼醯胺；

苯並[1,2,3]噻二唑-5-羧酸(3-胺基丙基)-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

五、發明說明 (75)

苯並[1,2,3]噻二唑-5-羧酸(3-胺基丙基)-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

4-乙醯基胺基-N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-苄醯胺；

5 苯並[1,2,3]噻二唑-5-羧酸(3-胺基丙基)-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-菸鹼醯胺；

10 N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-4-甲氧基苄醯胺；

苯並[1,2,3]噻二唑-5-羧酸(3-胺基丙基)-[1-(3-苄基-7-氟基-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

5-甲基-吡啶-2-羧酸(3-胺基丙基)-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

15 N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苄基-7-氟基-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-3-二甲胺基苄醯胺；

2-[1-(2-苯並[1,3]二噁茂-5-基-4,5-二氫咪唑-1-基)-2-甲基丙基]-3-(3-甲氧基苄基)-4-酮基-4H-吡啶-7-腈；

20 7-氟-3-(3-甲氧基苄基)-2-[2-甲基-1-(2-對甲苯基-4,5-二氫咪唑-1-基)-丙基]-吡啶-4-酮；

7-氟-2-{1-[2-(3-氟-4-甲基苄基)-4,5-二氫咪唑-1-基]-2-甲基丙基}-3-(3-甲氧基苄基)-吡啶-4-酮；

2-[1-(2-苯並[1,3]二噁茂-5-基-4,5-二氫咪唑-1-基)-2-甲基丙基]-7-氟-3-(3-甲氧基苄基)-吡啶-4-酮；

五、發明說明 (76)

7-氟-3-(3-甲氧基苄基)-2-[2-甲基-1-(2-對甲苯基-4,5-二氫咪唑-1-基)-丙基]-吡啶-4-酮；

7-氟-2-{1-[2-(3-氟-4-甲基苄基)-4,5-二氫咪唑-1-基]-2-甲基丙基}-3-(3-甲氧基苄基)-吡啶-4-酮；

5 2-{1-[4-(2-胺基乙基)-2-(3-氟-4-甲基苄基)-咪唑-1-基]-2-甲基丙基}-7-氟-3-(3-甲氧基苄基)-吡啶-4-酮；

2-{1-[4-(2-乙醯基胺基乙基)-2-(3-氟-4-甲基苄基)-咪唑-1-基]-2-甲基丙基}-3-(3-甲氧基苄基)-4-酮基-4H-吡啶-7-羧酸醯胺；

10 3-(2-{1-[4-(2-胺基乙基)-2-(3-氟-4-甲基苄基)-咪唑-1-基]-2-甲基丙基}-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-3-基甲基)-苄腈；

N-{1-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-2-對甲苯基-1H-咪唑-4-基甲基}-乙醯胺；

15 苯並[b]噁吩-2-羧酸(3-胺基丙基)-[1-(3-苄基-7-氟基-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸(3-胺基丙基)-[1-(3-苄基-7-氟基-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

20 5-第三丁基-2-甲基-2H-吡啶-3-羧酸(3-胺基丙基)-[1-(3-苄基-7-氟基-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

2,5-二甲基-2H-吡啶-3-羧酸(3-胺基丙基)-[1-(3-苄基-7-氟基-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

5-第三丁基-2-甲基-2H-吡啶-3-羧酸(3-胺基丙基)-

五、發明說明 (77)

[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

2,5-二甲基-2H-吡啶-3-羧酸(3-胺基丙基)-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

5 2,5-二甲基-2H-吡啶-3-羧酸(3-胺基丙基)-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

5-甲基-2H-吡啶-3-羧酸(3-胺基丙基)-[1-(3-苄基-7-氟基-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

10 5-甲基-2H-吡啶-3-羧酸(3-胺基丙基)-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

吡喃-2-羧酸(3-胺基丙基)-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

吡喃-2-羧酸(3-胺基丙基)-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

15 2,5-二甲基吡喃-3-羧酸(3-胺基丙基)-[1-(3-苄基-7-氟基-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

2,5-二甲基吡喃-3-羧酸(3-胺基丙基)-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

20 5-甲基噁吩-2-羧酸(3-胺基丙基)-[1-(3-苄基-7-氟基-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

5-甲基噁吩-2-羧酸(3-胺基丙基)-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

5-甲基異噁唑-3-羧酸(3-胺基丙基)-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

五、發明說明 (78)

5-甲基-2-三氟甲基咪喃-3-羧酸(3-胺基丙基)-[1-(3-苄基-7-氟基-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

5-甲基異喹啉-3-羧酸(3-胺基丙基)-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

5 5-甲基異喹啉-3-羧酸(3-胺基丙基)-[1-(3-苄基-7-氟基-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

苯並[c]異喹啉-3-羧酸(3-胺基丙基)-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

10 苯並[c]異喹啉-3-羧酸(3-胺基丙基)-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸(3-胺基丙基)-[1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

1-甲基-1H-咪唑-4-羧酸(3-胺基丙基)-[(R)-1-(3-苄基-7-氟基-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

15 N-(3-胺基丙基)-N-[(R)-1-(3-苄基-7-氟基-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-3-二甲胺基苄醯胺；

5-甲基-2-三氟甲基咪喃-3-羧酸(3-胺基丙基)-[(R)-1-(3-苄基-7-氟基-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

20 5-甲基異喹啉-3-羧酸(3-胺基丙基)-[(R)-1-(3-苄基-7-氟基-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

1-甲基-1H-咪唑-4-羧酸(3-胺基丙基)-[(R)-1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸(3-胺基丙基)-[(R)-1-(3-苄

五、發明說明 (79)

基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；

苯並[c]異喹啉-3-羧酸(3-胺基丙基)-[(R)-1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺；及

5 5-甲基異喹啉-3-羧酸(3-胺基丙基)-[(R)-1-(3-苄基-7-氟-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-醯胺。

用途、測試及用藥

一般用途

一旦製成後，發現本發明化合物可用在牽涉有絲分裂改變之多種應用，從事此藝者將可了解，有絲分裂可在多種方式下改變，也就是說，可經由增加或減少一種成份在有絲分裂途徑中的活性而改變有絲分裂，換句話說，不論是經由抑制或活化某種成份，可經由破壞平衡而影響(例如破壞)有絲分裂，類似的方法可用於改變有絲分裂。

15 在一個較佳的具體實施例中，本發明化合物是用於抑制有絲分裂紡錘體形成，因而造成在有絲分裂中延長細胞周期中斷，在本文中所稱的"抑制"係指減少或干擾有絲分裂紡錘體形成或造成有絲分裂紡錘體功能障礙，"有絲分裂紡錘體形成"在此係指經由有絲分裂激素將微管組合成雙極性結構，"絲分裂紡錘體功能障礙"在此係指有絲分裂中斷及單極性紡錘體形成。

20 本發明化合物可用於結合至、及/或抑制有絲分裂激素 KSP 之活性，在一個較佳的具體實施例中，KSP 是人類 KSP，雖然此化合物也可用於結合至或抑制從其

五、發明說明 (80)

他有機體 KSP 激素之活性。在本文中，”抑制”係指增加或減少紡錘體極點分離，造成畸形，也就是向外展開絲分裂紡錘體極點，或者是造成絲分裂紡錘體形態破壞，對於此目的也包括在 KSP 定義內的是 KSP 之變種及/或碎片，見美國專利 6,437,115 號，其整份併於本文供參考，本發明化合物經證明對 KSP 有專一性，但是，本發明也包括此化合物結合至或調節其他有絲分裂激素之用途。

本發明化合物可用於治療細胞增生疾病，可經由本發明提供的化合物、組成物及方法治療的疾病狀態包括但不限於癌症(進一步討論於下文)、自發免疫性疾病、真菌病症、關節炎、移植排斥、發炎性腸疾、醫療步驟包括但不限於手術、血管成形術等後誘發的細胞增生，治療包括抑制細胞增生，當然在某些情形下，細胞可能不是在不正常的狀態且仍需要治療，據此，在一個具體實施例中，本發明包括應用至急迫患有任何一個這些病症或狀態之細胞或患病個人或個體。

本發明提供的化合物、組成物及方法特別可用於治療癌症包括實體腫瘤例如皮膚癌、乳房癌、腦癌、頸癌、睪丸癌等，更確定地說，可經由本發明化合物、組成物及方法治療的癌症包括但不限於：心臟：肉瘤(血管肉瘤、纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肪肉瘤)、黏液瘤、橫紋肌瘤、纖維瘤、脂肪瘤及畸胎瘤；肺：支氣管癌(鱗狀細胞、未分化的小細胞、未分化的大細胞、腺

五、發明說明 (81)

癌)、肺泡(支氣管)癌、支氣管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、軟肉瘤的缺陷瘤、間皮瘤；胃腸道：食道(鱗狀細胞瘤、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰(導管腺癌、胰島瘤、高糖素瘤、胃泌素瘤、

5 類癌樣瘤、腸血管活性多肽瘤)、小腸(腺癌、淋巴瘤、類癌樣瘤、Karposi 氏瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神經纖維瘤、纖維瘤)、大腸(腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、缺陷瘤、平滑肌瘤)；泌尿生殖道：腎(腺癌、Wilm 氏瘤(腎母細胞瘤)、淋巴瘤、血癌)、膀胱及

10 尿道(鱗狀細胞瘤、移行細胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睪丸(精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎癌、絨毛膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣瘤、脂肪瘤)；肝：肝腫瘤(肝細胞癌)、膽管癌、肝胚細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤、血管瘤；

15 骨：骨肉瘤、纖維肉瘤、惡性纖維狀組織細胞瘤、軟骨肉瘤、Ewing 氏肉瘤、惡性淋巴瘤(網狀細胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤脊索瘤、骨軟骨性外生骨瘤、良性軟骨瘤、軟骨母細胞瘤、軟骨黏液肉瘤、骨樣骨瘤及巨細胞瘤；神經系統：頭顱骨(骨肉瘤、血管

20 瘤、肉牙腫、黃色瘤、變形性骨炎)、腦脊髓膜(腦膜瘤、腦膜癌、神經膠質瘤)、腦(星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、生殖細胞瘤(松果體瘤)、多形性成膠質細胞瘤、寡樹突膠質母細胞瘤、Schwann 細胞瘤、視網膜母細胞瘤、先天性腫瘤)、脊

五、發明說明 (82)

髓神經纖維瘤、腦膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤)；婦科：子宮(子宮內膜瘤)、頸(子宮頸瘤、腫瘤前子宮頸發育異常)、卵巢(卵巢瘤、嚴重囊腺瘤、黏液性囊腺瘤、未分類的瘤)、粒層-泡膜細胞瘤、Sertoli-Leydig 細胞瘤、無性細胞瘤、惡性畸胎瘤)、女陰(鱗狀細胞瘤、上皮內癌、腺瘤、纖維瘤、黑色素瘤)、陰道(透明細胞瘤、鱗狀細胞瘤、葡萄狀肉瘤(胚胎型橫紋肌肉瘤)、輸卵管瘤)；血液：血液(骨髓性白血病(急性及慢性)、急性淋巴瘤細胞白血病、慢性淋巴細胞白血病、骨髓增生疾病、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良徵候群)、Hodgkin 氏症、非 Hodgkin 氏淋巴瘤(惡性淋巴瘤)；皮膚：惡性黑色素瘤、基底細胞瘤、鱗狀細胞瘤、Karposi 氏瘤、發育不良的痣、脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤、癬瘤、牛皮癬；及腎上腺：神經纖維瘤。據此，根據本文提供的名詞"癌症細胞"係包括經由任何一種上述情形折磨的細胞。

測試

對於 KSP-調節活性之測試，通常將 KSP 或根據本發明之化合物非散佈性地結合至有分離的相同接收面(例如微滴定盤、排陣(array)等)之不溶解性載體，不溶解性載體可用任何組成物製成其可結合樣品而容易與溶解性物質分離且與整個檢視方法相容，此載體之表面可以是固體或多孔狀且可有任何方便的形狀，合適的不溶解性載體實例包括微滴定盤、排陣、膜及珠粒，這些通

五、發明說明 (83)

常是由玻璃、塑膠(例如聚苯乙烯)、多糖類、尼龍或硝基纖維素、Teflon™等製成，微滴定盤及排陣特別方便，因為使用少量的試劑及樣品而可以同時進行大量的測試。樣品結合之特定方式並不重要，只要其能與發明之試劑及整個方法相容、維持樣品之活性且非散佈性，較佳結合方法包括使用抗體(當蛋白質結合至載體時，其不會位阻性阻礙配體結合位置或活化序列)、直接結合至”黏性”或離子性載體、化學交聯、合成蛋白質或試劑於表面上等，結合樣品後，經由清洗將過量未結合的物質去除，樣品接收區域隨後可封閉與牛犢血清蛋白(BSA)、酪蛋白或其他無害的蛋白質或其他物質進行培養。

本發明化合物可本身用於抑制有絲分裂激素特別是KSP之活性，在一個具體實施例中，本發明化合物結合KSP並測試KSP之活性，激素(包括KSP)活性已知於此項技藝且包括一或多種激素活性，激素活性包括影響ATP水解、微管結合、滑動及聚合/去聚合(對微管動力學之影響)、結合至紡錘體之其他蛋白質、結合至牽涉細胞-週期控制的蛋白質、作為其他酶例如激酶或蛋白酶的作用物及特定激素細胞活性例如紡錘體極點分離之能力。

進行運動性測試之方法熟知於此項技藝(見例如Hall et al. (1996), Biophys. J., 71:3467-3476, Turner et al., 1996, Anal. Biochem. 242 (1):20-5; Gittes et al., 1996,

五、發明說明 (84)

Biophys. J. 70(1):418-29; Shirakawa et al., 1995, J. Exp. Biol. 198:1809-15; Winkelmann et al., 1995, Biophys. J. 68:2444-53; Winkelmann et al., 1995, Biophys. J. 68:72S.)。

- 5 也可使用此項技藝中的已知方法測定 ATPase 水解活性，較宜使用溶液基質的測試法，美國專利 6,410,254 號揭示此方法，其整份併於本文供參考，或者是使用傳統的方法，例如可以定量從激素釋出的 P_i ，在一個較佳的具體實施例中，ATPase 水解活性測試法
- 10 使用 0.3 莫耳濃度 PCA (過氯酸)及孔雀綠試劑(8.27 毫莫耳濃度鉬酸鈉 II、0.33 毫莫耳濃度孔雀綠草酸鹽及 0.8 毫莫耳濃度 Triton X-100)，進行測試時，將 10 微升反應混合物在 90 微升冷卻的 0.3 莫耳濃度 PCA 中淬滅，使用磷酸鹽標準品所以可將數據轉化成是濃度無機
- 15 磷酸鹽，當全部反應及標準品在 PCA 中淬滅後，將 100 微升孔雀綠試劑添加至例如微滴定盤之相關槽內，使混合物顯影 10-15 分鐘並在 650 毫微米之吸收讀取培養盤，如果使用磷酸鹽標準品，吸收讀值可以轉化成毫莫耳濃度 P_i 且隨著時間繪圖，此外，已知於此項技藝之
- 20 ATPase 測試法包括螢光測試法。

激素運動區域之 ATPase 活性也可用於監視藥劑之效應且熟知於此項技藝，在一個具體實施例中，激素之 ATPase 測試法是在無微管存在下進行，在另一個具體實施例中，ATPase 測試法是在有微管存在下進行，在

五、發明說明 (85)

上述測試法中可以偵測不同形式之藥劑，在一個較佳的具體實施例中，藥劑之效應是與微管及 ATP 之濃度無關，在另一個具體實施例中，藥劑對激素 ATPase 之效應可經由增加 ATP、微管或兩者之濃度而下降，在另一個具體實施例中，藥劑之效應可經由增加 ATP、微管或兩者之濃度而增加。

在試管內抑制 KSP 生物化學活性之化合物可隨後在活體內檢視，活體內檢視方法包括細胞週期分佈、細胞生存力或有絲分裂紡錘體之存在、形態、活性、分佈或數目之測試法，用於監視細胞數的細胞週期分佈之方法例如流動血球計數法熟知於此項技藝且是用於測定細胞生存力之方法，見例如美國專利 6,437,115 號，其整份併於本文供參考，用於監視紡錘體形成及變形之顯微鏡法熟知於此項技藝(見例如 Whitehead and Rattner (1998), J. Cell Sci. 111:2551-61; Galgio et al., (1996) J. Cell Biol., 135:399-414)，其各整份併於本文供參考。

本發明化合物可抑制 KSP 激素，抑制作用之一個測量是 IC_{50} ，定義為 KSP 活性相對於對照組降低 50% 之化合物濃度，較佳的化合物其 IC_{50} 低於約 1 毫莫耳濃度，較佳的具體實施例其 IC_{50} 低於約 100 微莫耳濃度，更佳的具體實施例其 IC_{50} 低於約 10 微莫耳濃度，特別較佳的具體實施例其 IC_{50} 低於約 1 微莫耳濃度，且尤其特別較佳的具體實施例其 IC_{50} 低於約 100 毫微莫耳濃度，且最佳的具體實施例其 IC_{50} 低於約 10 毫微莫耳濃

五、發明說明 (86)

度， IC_{50} 之測量是使用例如本文揭示之 ATPase 測試法完成。

抑制作用之另一個測量是 K_i ，對於 IC_{50} 低於 1 微莫耳濃度之化合物， K_i 或 K_d 是定義為本文揭示的化合物與 KSP 相互作用之解離速率常數，較佳的化合物其 K_i 低於約 100 微莫耳濃度，較佳的具體實施例其 K_i 低於約 10 微莫耳濃度，特別較佳的具體實施例其 K_i 低於約 1 微莫耳濃度，且尤其特別較佳的具體實施例其 K_i 低於約 100 毫微莫耳濃度，且最佳的具體實施例其 K_i 低於約 10 毫微莫耳濃度。

化合物之 K_i 是根據三個假設及 Michaelis-Menten 公式從 IC_{50} 測定，首先，只有一個化合物分子結合至酶且無合作性，其次，活性酶與測試的化合物之濃度是已知(也就是製劑中無明顯的雜質或無活性形式)，第三，酶-抑制劑複合物之酶速率是零，速率(也就是化合物濃度)數據套入公式：

$$V = V_{\max} E_0 \left[1 - \frac{(E_0 + I_0 + K_d) - \sqrt{(E_0 + I_0 + K_d)^2 - 4 E_0 I_0}}{2 E_0} \right]$$

20

其中 V 是觀察的速率， V_{\max} 是自由態酶之速率， I_0 是抑制劑濃度， E_0 是酶濃度，且 K_d 是酶-抑制劑複合物之解離常數。

抑制作用之另一個測量是 GI_{50} ，定義為導致細胞成

五、發明說明 (87)

長速率下降 50% 之化合物濃度，較佳的化合物其 GI_{50} 低於約 1 毫莫耳濃度， GI_{50} 低於約 20 微莫耳濃度的化合物更佳， GI_{50} 低於約 10 微莫耳濃度的化合物又更佳， GI_{50} 低於約 1 微莫耳濃度的化合物又再更佳， GI_{50} 低於約 100 毫莫耳濃度的化合物再更佳， GI_{50} 低於約 10 毫微莫耳濃度的化合物又再更佳， GI_{50} 之測量是使用例如上述的細胞增生測試法完成，發現此種化合物可抑制細胞增生。

測定小分子抑制劑之試管內效應是經由測試人類卵巢癌細胞(SKOV3)暴露於 9-點稀釋系列之化合物經 72 小時後的生存力，測定細胞生存力是經由測量甲臆之吸收，其是一種生液化供應的試劑 MTS/PMS 經生物還原後形成的產物，在劑量-回應曲線上的各點是計算成未處理的對照組細胞在 72 小時減去背景吸收(完全細胞殺死)之百分比。

成功臨床應用在癌症治療之抗增生化合物(癌症化學治療劑)之 GI_{50} 變化很大，例如在 A549 細胞，派利他(paclitaxel)之 GI_{50} 是 4 毫微莫耳濃度，阿黴素是 63 毫微莫耳濃度，5-氟尿嘧啶是 1 微莫耳濃度且羥基脲是 500 微莫耳濃度(數據是由 National Cancer Institute, Developmental Therapeutic Program, <http://dtp.nci.nih.gov/>提供)，因此，抑制細胞增生的化合物，不考慮濃度顯示抑制作用，可能有用途。

為了在篩選結合至 KSP 激素的化合物之方法中使

五、發明說明 (88)

用本發明化合物，將 KSP 結合至載體，並將本發明化合物加入測試，或者是，將本發明化合物結合至載體並加入 KSP，新穎結合劑中尋找的化合物種類包括特定的抗體、在檢視化學資料庫中鑑定的非天生結合劑、肽同

5 系物等，特別有價值的是對人類細胞具有低毒性的候選劑之檢視測試法，多種測試法可用在此目的，包括標示的試管內蛋白質-蛋白質結合測試法、電泳遷移測試法、用於蛋白質結合之免疫測試法、官能激測試法(磷酸化測試法等)等。

10 測定本發明化合物與 KSP 之結合可在多種方式下完成，在一個較佳的具體實施例中，將化合物標示，例如用螢光或放射性物質，並直接測試結合，例如，將全部或一部份的 KSP 結合至固體載體，加入標示的測試化合物(例如本發明化合物其中至少一個原子經可偵測

15 到的同位素取代)，清除過剩的試劑，並測定存留在固體載體上的標示的化合物量。

“標示”在此係指用提供可偵測到的訊號之告示直接或間接標示，例如放射性同位素、螢光標籤、酶、抗體、粒子例如磁性粒子、化學發光標籤或特定的結合分

20 子等，特定的結合分子包括配對體，例如生物素及抗生蛋白鏈菌素、狄戈辛及抗狄戈辛等，對於特定的結合組員，補充的成員通常用提供例如根據上述已知方法可偵測的分子標示，標籤可直接或間接提供可偵測到的訊號。

五、發明說明 (89)

在部份具體實施例中，只標示其中一個成份，例如激素蛋白質在酪胺酸位置可使用 ^{125}I 或螢光標示，或者是，用不同的標籤標示一個以上的成份，例如使用 ^{125}I 標示蛋白質，及使用螢光團標示抗有絲分裂劑。

- 5 本發明化合物也可作為競爭劑用於篩選其他候選藥劑，本文使用的“候選藥劑”或“藥劑候選劑”或文法上相當的名詞係指用於測試生物活性之任何分子，例如蛋白質、寡肽、小有機分子、多糖、多核苷酸等，其可直接或間接改變細胞增生顯型或表達細胞增生序列，包括核
- 10 酸序列及蛋白質序列，在其他情形中，檢視改變細胞增生蛋白質結合及/或活性，此種檢視可在有或無微管存在下進行，在檢視蛋白質結合或活性之情形時，較佳的具體實施例排除已知結合至該特定蛋白質之分子，例如聚合物結構例如微管，及能量來源例如 ATP，本文測試
- 15 法之較佳具體實施例包括在其內源性本質狀態不會結合至細胞增生蛋白質之候選藥劑，本文稱為“外源性”藥劑，在另一個較佳的具體實施例中，外源性藥劑還排除抗體結合至 KSP。

- 候選藥劑可包括多種化學類型，雖然其通常是有機
- 20 分子，較宜是分子量大於 100 且低於約 2,500 道爾頓之小有機分子，候選藥劑含與蛋白質結構相互作用所需的官能基，特別是氫鍵結及親脂性結合，且通常包括至少一個胺基、羰基、羥基、醚或羧基，較宜至少兩個官能化學基，候選藥劑通常含經一或多個上述官能基取代之

五、發明說明 (90)

環狀碳或雜環結構及/或芳族或多芳族結構，也發現候選藥劑在生物分子中包括肽、糖、脂肪酸、類固醇、嘌呤、嘧啶、衍生物、結構性同系物或其組合。

候選藥劑是得自多種來源，包括合成及天然的化合物，例如有多種方法可供隨意且直接合成多種有機化合物及生物分子，包括表達隨意化的寡核苷酸，或者是，可以獲得或容易製造細菌、真菌、植物及動物萃取物形式之天然化合物，或者是，天然或合成製造的化合物可經由傳統的化學、物理及生物化學方法輕易地改良，已知的藥劑可進行直接或隨意的化學改良，例如醯基化、烷基化、酯化及/或醯胺化而製造結構性同系物。

競爭性篩選測試法可經由在第一個樣品中結合 KSP 及候選藥劑而完成，此可在有或無微管存在下進行，測定候選藥劑對兩個樣品之結合，且兩個樣品之間的結合變化或差異顯示存在候選藥劑可結合至 KSP 且潛在性抑制其活性，也就是說，如果第二個樣品中候選藥劑之結合相對性不同於第一個樣品，候選藥劑可結合至 KSP。

在一個較佳的具體實施例中，候選藥劑對 KSP 之結合是經由使用競爭性結合測試法測定，在此具體實施例中，競爭劑是已知結合至 KSP 之物質，例如抗體、肽、結合夥伴、配體等，在某些情形下，候選藥劑與結合物質之間有競爭性結合，結合物質會取代候選藥劑。

在一個具體實施例中，將候選藥劑標示，不論是候

五、發明說明 (91)

選藥劑或競爭劑或兩者先添加至 KSP 經足夠時間使其結合，在促進最適化活性之任何溫度進行培養，通常在 4 及 40°C 之間。

選擇培養期使有最適化的活性，但是也可最適化以促進快速高輸出篩選，通常介於 0.1 及 1 小時將足夠，然後加入第二種化合物，隨後加入有或無標示的成份以顯示結合。

在一個較佳的具體實施例中，先加入競爭劑，隨後加入候選藥劑，競爭劑之取代是候選藥劑結合至 KSP 之指示且因此可結合至且潛在性抑制 KSP 之活性，在此具體實施例中，可以標示任一成份，據此，例如，如果標示競爭劑，在清洗溶液中存在的標籤表示藥劑之取代，或者是，如果標示候選藥劑，在載體上的標籤表示取代。

15 在另一個具體實施例中，先加入候選藥劑，培養及清洗後加入競爭劑，無競爭劑之結合可表示候選藥劑在較大的親和力下結合至 KSP，據此，如果標示候選藥劑，在載體上存在標籤且無競爭劑，可表示候選藥劑可結合至 KSP。

20 經由篩選可抑制 KSP 活性之候選藥劑測試抑制作用之步驟包括如同上述結合候選藥劑與 KSP，並測定 KSP 生物活性之改變，據此，在此具體實施例中，候選藥劑必須結合至 KSP (雖然此並不必要)並如上述改變其生物或生化活性，此方法包括試管內篩選法及活體內篩

五、發明說明 (92)

選細胞如同上述用於改變細胞週期分佈、細胞生存力、或用於有絲分裂紡錘體之存在、形態學、活性、分佈或量。

或者是，可以使用不同的篩選以鑑定結合至天生的
5 KSP 而不是結合至改良的 KSP 之候選藥劑。

在此測試法中可以使用陽性對照組及陰性對照組，較宜全部的對照組及測試樣品是在至少三重複下進行使
10 得到統計上明顯的結果，全部樣品之培養是有足夠的時間使藥劑結合至蛋白質，培養後，清洗全部樣品使不含非專一性的結合物質並測定通常是標示劑之結合量，例如，當使用放射性標示時，可以在閃爍計數器上計數樣品以測定結合化合物之量。

多種其他藥劑可包括在篩選測試法內，這些藥劑包括例如鹽、天然蛋白質例如白蛋白、清潔劑等其可用於
15 促進最適化蛋白質-蛋白質結合及/或減少非專一性或背景相互作用，以及可改進測試法效應之藥劑，例如可以使用蛋白酶抑制劑、核酶抑制劑、抗微生物劑等，混合物之成份可在任何順序添加只要其可提供所需的結合。
用藥

20 據此，本發明化合物可用藥至細胞，在此”細胞”係指有絲分裂或減數分裂可以改變之任何細胞，在此”用藥”係指將有效醫療劑量之本發明化合物用藥至在細胞培養液或病人中的細胞，在此”有效醫療劑量”係指產生用藥所要的效應之劑量，實際劑量將決定於治療目的，

五、發明說明 (93)

且可由從事此藝者用已知的技術決定，如同已知於此項技藝，可能需要根據全身或局部輸送、用藥途徑、年齡、體重、健康狀況、性別、飲食、用藥時間、調製物本質、藥劑相互作用、及需要治療的確實情形及其嚴重性調整，且可經由從事此藝者根據一般的實驗決定，但是，式 I 化合物用於治療增殖性成長例如結腸癌或乳癌之有效量(通常經由靜脈用藥)，通常範圍是 0.1 至 100 (包括 1 至 100)毫克/平方米受治療者的表面積每次劑量每週一次至每月一次且經常範圍是 2 至 30 毫克/平方米受治療者的表面積每次劑量每週一次至每月一次，式 I 化合物之鹽、溶劑化物或鹽之溶劑化物的有效量可根據式 I 化合物本身的有效量比例決定，類似的劑量合適用於治療本文提到的其他情形。

對於本發明之目的，"病人"係指人類及其他動物，特別是哺乳動物及其他有機體，據此，本方法可適用於人類醫療及動物醫療用途，在一個較佳的具體實施例中，病人是哺乳動物，且在最佳的具體實施例中，病人是人類。

具有所要的藥理活性之本發明化合物，如同上述較宜作為含藥學賦形劑之藥學上可接受的組成物用藥至病人，決定於使用方式，化合物可如同下文之討論在多種方式下調製，調製物中醫藥活性化合物之濃度可從約 0.1-100 重量%變化。

此藥劑可單獨用藥或結合其他治療例如放射線治療

五、發明說明 (94)

或其他化學療劑例如可作用在微管形成之紫杉鹼類藥劑或喜樹鹼類之異構酶 I 抑制劑，當使用時，其他化學療劑可以預先、同時或用藥本發明化合物後用藥，在本發明之另一個方面，本發明化合物是與一或多種其他化學療劑共同用藥，”共同用藥”係指本發明化合物是用藥至病人使得可同時在病人血液中發現本發明化合物以及共同用藥之化合物，與化合物之實際用藥時間無關，包括同時用藥。

本發明化合物及組成物之用藥可在多種方式下完成，包括但不限於口服、皮下、靜脈內、鼻內、經皮、腹膜內、肌肉內、肺內、陰道、直腸或眼內，在部份情形下，例如治療傷口及發炎時，化合物或組成物可作為溶液或噴霧劑直接應用。

醫藥劑量形式包括式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，及一或多種醫藥賦形劑，已知於此項技藝，醫藥賦形劑是二級成份其功能是促使或強化在多種劑量形式中的藥劑或藥物之輸送(例如：口服行事曆如片劑、膠囊劑及液體；局部形式例如皮膚、眼睛及耳朵用的形式；栓劑；注射劑；呼吸劑形式等)，醫藥賦形劑包括惰性及無活性成份、增效劑或化學品其實質上幫助活性成份之醫療效應，例如，醫藥賦形劑的功能可改良流動特性、產品均勻性、安定性、口感或外觀、方便處理及用藥、方便使用或控制生物利用度，雖然醫藥賦形劑通常敘述成惰性或無活性，當然在此項技藝中知道

五、發明說明 (95)

醫藥賦形劑與含其之給藥形式之間的性質相關。

合適作為載體或稀釋劑使用之醫藥賦形劑熟知於此
項技藝，且可用在多種調製物中，見例如 Remington's
Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, A. R. Gennaro,
5 Editor, Mack Publishing Company (1990); Remington:
The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, A. R.
Gennaro, Editor, Lippincott Williams & Wilkins (2000);
Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Edition, A. H.
Kibbe, Editor, American Pharmaceutical Association, and
10 Pharmaceutical Press (2000)及 Handbook of
Pharmaceutical Additives, compiled by Michael and Irene
Ash, Gower (1995)，其各併於本文供參考用於全部的目的。

口服固體劑量形式例如片劑通常含一或多種醫藥賦
15 形劑，其可例如幫助滿足處理及擠壓特性，或提供額外
所需的物理特性給片劑，此種醫藥賦形劑可選自稀釋
劑、黏著劑、助流劑、潤滑劑、分解劑、染劑、調味
劑、甜化劑、聚合物、蠟或其他延遲溶解的物質。

靜脈用藥之組成物通常含靜脈流體，也就是簡單化
20 學品例如糖、胺基酸或電解質之無菌溶液，其可容易經
由循環系統載送及吸收，此種流體是用注射用的水 USP
製備。

經常供靜脈(IV)使用的流體揭示在 Remington, the
Science and Practice of Pharmacy [先前已提供全部引

五、發明說明 (96)

文], 且包括

酒精(例如在葡萄糖或水中(“D/W”)[例如 5% 葡萄糖]或葡萄糖及水[例如 5% 葡萄糖]於一般鹽水溶液(“NSS”); 例如 5% 酒精);

- 5 合成胺基酸例如 Aminosyn、FreAmine、Travasol, 例如分別是 3.5 或 7、8.5、3.5、5.5 或 8.5% ;

氯化銨例如 2.14% ;

葡聚糖 40 在 NSS 例如 10% 或在 D5/W 例如 10% ;

葡聚糖 70 在 NSS 例如 6% 或在 D5/W 例如 6% ;

- 10 葡萄糖(葡萄糖, D5/W)例如 2.5-50% ;

葡萄糖及氯化鈉例如 5-20% 葡萄糖及 0.22-0.9%

NaCl ;

乳酸化的 Ringer's (Hartmann's) 例如 NaCl 0.6%、KCl 0.03%、CaCl₂ 0.02% ;

- 15 乳酸鹽 0.3% ;

甘露醇例如 5% , 視需要混合葡萄糖例如 10% 或 NaCl 例如 15 或 20% ;

含不同組合的電解質、葡萄糖、果糖、反轉糖

Ringer's 之多重電解質溶液例如 NaCl 0.86%、KCl 0.03

- 20 %、CaCl₂ 0.033% ;

碳酸氫鈉例如 5% ;

氯化鈉例如 0.45、0.9、3 或 5% ;

乳酸鈉例如 1/6 莫耳濃度 ; 及

注射用的無菌水。

五、發明說明 (97)

此流體之 pH 可以改變，且已知於此項技藝通常是從 3.5 至 8。

下列實例作為更完全說明使用上述發明之方法，以及說明進行本發明各方面之最佳模式，當然這些實例不能以任何方式限制本發明之實際範圍，而是呈現用於說明之目的，全部的出版品，包括但不限於在此說明書中引用的專利及專利申請案，是併於本文供參考，如同各出版品是專一性且個別地指出，併於本文供參考使充分說明。

10

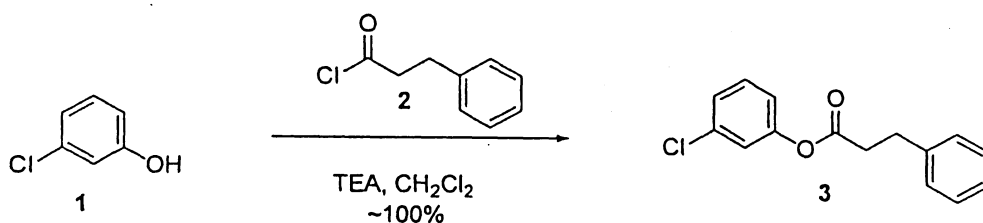
實例

全部無水溶劑是在 SureSeal[®] 容器內且購自 Aldrich Chemical Company，試劑添加且水溶液萃取是用單一或
 多重管道吸管進行，過濾是使用 Whatman/Polyfiltronics 24 槽、10 毫升過濾器進行，揮發物質從排陣之蒸發是
 15 用 Labconco Vortex-Evaporator 或用 4x6 氮氣流吹氣進行。

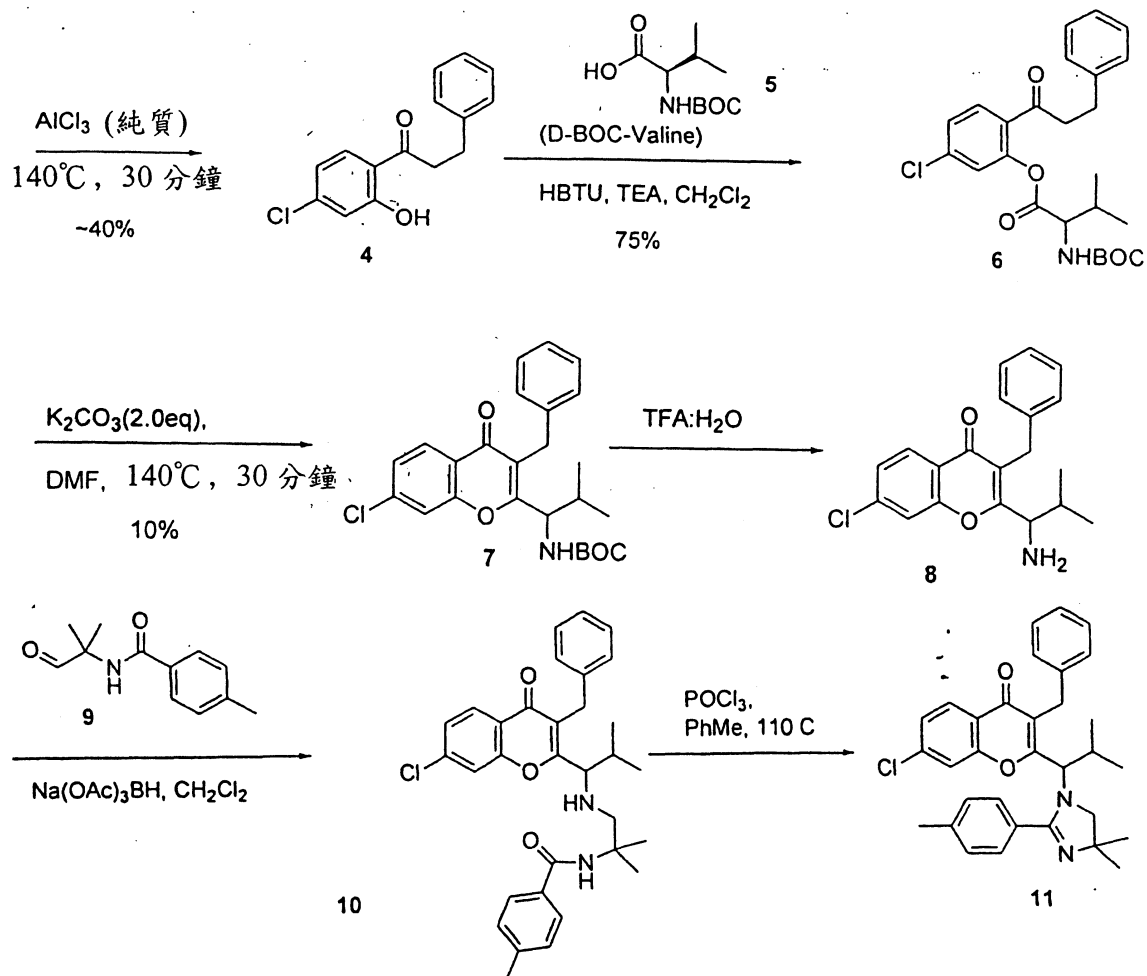
實例 1

化合物之合成

20



五、發明說明 (98)



a) 3-苯基丙酸 3-氯苯酯

15 在 3-氯酚(1, 50.1 克, 0.3 莫耳)、三乙胺(TEA, 85 毫升)及 CH_2Cl_2 (500 毫升)在 23°C 之溶液中加入氯化肉桂醯氯(2, 31 毫升, 0.3 莫耳)歷經 5 分鐘, 經 30 分鐘後, 將反應混合物在真空濃縮, 然後將粗稠漿溶解在

20 10:1 己烷:EtOAc (300 毫升)並用 1 當量濃度 NaOH (100 毫升)及鹽水(100 毫升)清洗, 將有機層乾燥(MgSO_4)並經由矽膠過濾(10:1 己烷:EtOAc 清洗), 將流洗液濃縮後得到 78 克稍微黃色的油, 其不再有任何純化而使用。

b) 1-(4-氯-2-羥基苯基)-3-苯基丙-1-酮

將 AlCl_3 (52 克, 0.39 莫耳)緩慢添加至在 140°C 之

五、發明說明 (99)

酯 3 (78 克, 0.3 莫耳) 歷經 15 分鐘, 再經 15 分鐘後停止釋出氣體, 將反應混合物倒入 1 升燒杯並使其冷卻至室溫, 將所得的固體溶解在 CH_2Cl_2 (100 毫升) 並緩慢用 1 當量濃度 HCl (200 毫升) 淬火, 將混合物用 EtOAc

5 (600 毫升) 稀釋並將液層分離, 將有機層用鹽水 (100 毫升) 清洗, 乾燥 (MgSO_4), 過濾並濃縮, 將粗油溶解在 20:1 己烷: EtOAc (500 毫升) 並經由矽膠沖洗 (100% 己烷, 20:1 己烷: EtOAc 清洗), 將過濾液濃縮後得到稍微棕色的油, 將其經由快速管柱層析法純化 (50:1 己

10 烷: EtOAc ; 40:1 己烷: EtOAc ; 30:1 己烷: EtOAc ; 20:1 己烷: EtOAc), 得到 31.2 克 (40%) 白色固體之 4。

c) 2-第三丁酯基胺基-3-甲基丁酸 5-氯-2-(3-苄基丙醯基) 苯酯

將酚 4 (23.18 克, 89.1 毫莫耳)、 BOC-D-Valine

15 (5, 21.29 克, 98.05 毫莫耳)、 HBTU (40.57 克, 107 毫莫耳)、 TEA (37 毫升, 265 毫莫耳) 及 CH_2Cl_2 (155 毫升) 之溶液在 23°C 保持 5 小時, 將反應混合物用 EtOAc (500 毫升) 稀釋並用飽和的 NH_4Cl 水溶液 (2x100 毫升) 及鹽水 (100 毫升) 清洗, 將有機層乾燥 (MgSO_4), 過濾並濃

20 縮, 將所得的殘留物經由快速管柱層析法純化 (100% 己烷; 50:1 己烷: EtOAc ; 40:1 己烷: EtOAc ; 30:1 己烷: EtOAc ; 20:1 己烷: EtOAc ; 10:1 己烷: EtOAc), 得到 35.7 克 (87%) 黃色油之 6。

d) [1-(3-苄基-7-氯-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-

五、發明說明 (100)

胺基甲酸第三丁酯

將酯 6 (35.55 克, 79.17 毫莫耳)、 K_2CO_3 (21.8 克, 158.4 毫莫耳)及 DMF (264 毫升)之混合物放入 $140^\circ C$ 之油浴內, 經 30 分鐘後, 將反應混合物用 H_2O (300 毫升)

- 5 淬火並用 Et_2O (3x200 毫升)萃取, 將有機層用鹽水(100 毫升)清洗, 乾燥($MgSO_4$), 過濾並濃縮, 將所得的殘留物經由快速管柱層析法純化(10:1 己烷: $EtOAc$), 得到 3.5 克(10.2%)之 7。

e) 2-(1-胺基-2-甲基丙基)-3-苄基-7-氯-吡啶-4-酮

- 10 將吡啶酮 7 (1.8 克, 4.18 毫莫耳)及 $TFA:H_2O$ (97.5:2.5, 30 毫升)在 $23^\circ C$ 保持 1 小時, 將反應混合物濃縮, 將殘留物溶解在 $EtOAc$ (100 毫升)並用 1 當量濃度 $NaOH$ (25 毫升)及鹽水(25 毫升)清洗, 將有機層乾燥 ($MgSO_4$), 過濾並濃縮後得到無色的油, 其不再純化而
- 15 使用。

f) N-{2-[1-(3-苄基-7-氯-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基胺基]-1,1-二甲基乙基}-4-甲基苄醯胺

- 將吡啶酮 8 (72 毫克, 0.22 毫莫耳)、醛 9 (65 毫克, 0.32 毫莫耳)、 $Na(OAc)_3BH$ (184 毫克, 0.87 毫莫耳)
- 20 及 CH_2Cl_2 (1 毫升)在 $23^\circ C$ 保持 3 小時, 將反應混合物用 $EtOAc$ (20 毫升)稀釋並用 1 當量濃度 $NaOH$ (5 毫升)及鹽水(5 毫升)清洗, 將有機層乾燥($MgSO_4$), 過濾並濃縮, 將所得的殘留物經由快速管柱層析法純化(3:1 己烷: $EtOAc$), 得到 80 毫克(70%)白色固體之 10。

五、發明說明 (101)

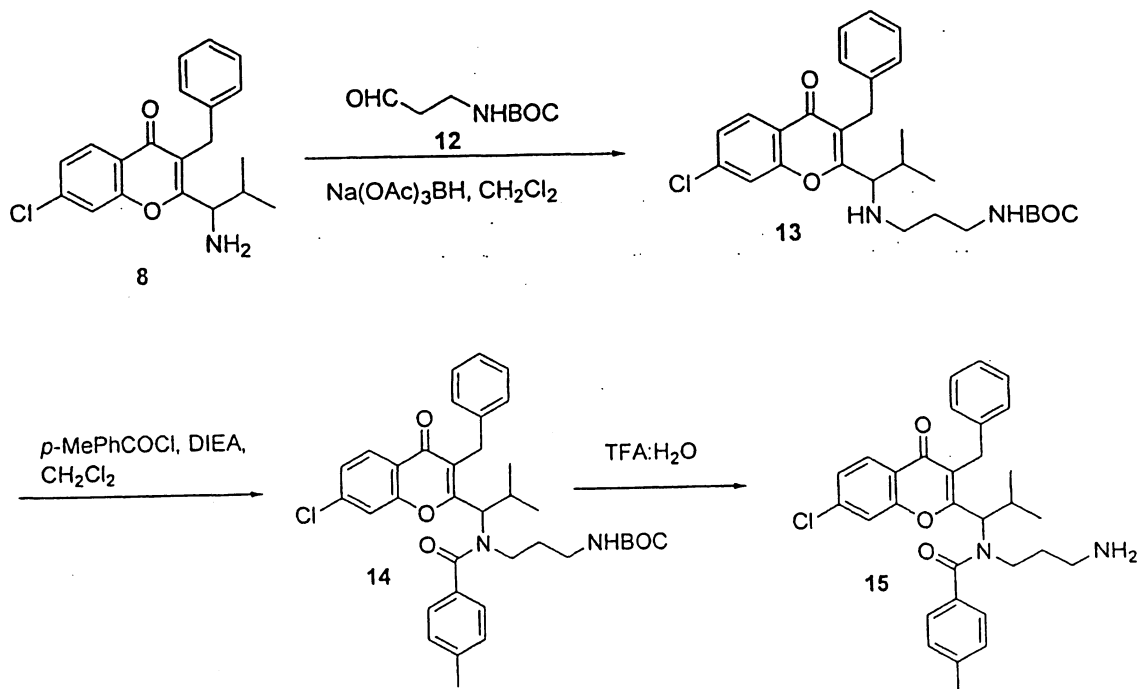
g) 3-苄基-7-氯-2-[1-(4,4-二甲基-2-對甲苯基-4,5-二氫咪唑-1-基)-2-甲基丙基]-吡啶-4-酮

將吡啶酮 10 (80 毫克, 0.15 毫莫耳)、 POCl_3 (0.1 毫升, 1.1 毫莫耳) 及 PhMe (1 毫升) 加熱至 110°C , 經 3 小時後, 再加入 POCl_3 (0.1 毫升, 1.1 毫莫耳), 經 1 小時後, 將反應混合物用 EtOAc (20 毫升) 稀釋並用 1 當量濃度 NaOH (10 毫升) 及鹽水 (10 毫升) 清洗, 將有機層乾燥 (MgSO_4), 過濾並濃縮, 將所得的殘留物經由快速管柱層析法純化 (20:1 CHCl_3 :MeOH), 得到 50 毫克 (65%)

10 白色固體之 11。

實例 2

化合物之合成



a) 製備 {3-[1-(3-苄基-7-氯-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基胺基]-丙基}-胺基甲酸第三丁酯

五、發明說明 (102)

將吡啶酮 8 (420 毫克, 1.24 毫莫耳)、醛 12 (280 毫克, 1.6 毫莫耳)、 $\text{NaCN}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (790 毫克, 3.7 毫莫耳)及 CH_2Cl_2 (4.1 毫升)在 23°C 保持 3 小時, 將反應混合物用 EtOAc (20 毫升)稀釋並用 1 當量濃度 NaOH (5 5 毫升)及鹽水(5 毫升)清洗, 將有機層乾燥(MgSO_4), 過濾並濃縮, 將所得的殘留物經由快速管柱層析法純化 (5:1 己烷: EtOAc ; 3:1 己烷: EtOAc), 得到 460 毫克(75 %)黏稠油之 13。

b)製備 {3-[[1-(3-苄基-7-氯-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基
10 丙基]-(4-甲基苄基)-胺基]-丙基}-胺基甲酸第三丁酯

在吡啶酮 13 (1.3 克, 2.6 毫莫耳)、二異丙基乙基
胺(DIEA, 1.8 毫升)及 CH_2Cl_2 (7.5 毫升)在 23°C 之溶液
中加入對甲苯醯氯(0.7 毫升, 5.22 毫莫耳), 經 2.5 小時
15 後, 將反應混合物用 EtOAc (100 毫升)稀釋並用飽和的
 NaHCO_3 水溶液(2x20 毫升)及鹽水(5 毫升)清洗, 將有機
層乾燥(MgSO_4), 過濾並濃縮, 將所得的殘留物經由快
速管柱層析法純化(3:1 己烷: EtOAc), 得到 1.43 克(89%)
無色油之 14。

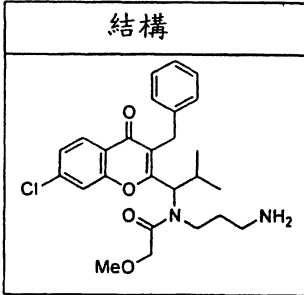
c)製備 N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苄基-7-氯-4-酮基-
20 4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-4-甲基苄基胺

將吡啶酮 14 (1.43 克, 2.32 毫莫耳)及 $\text{TFA}:\text{H}_2\text{O}$
(97.5:2.5, 30 毫升)在 23°C 保持 1 小時, 將反應混合物
濃縮, 將殘留物溶解在 EtOAc (100 毫升)並用 1 當量濃
度 NaOH (25 毫升)及鹽水(25 毫升)清洗, 將有機層乾燥

五、發明說明 (103)

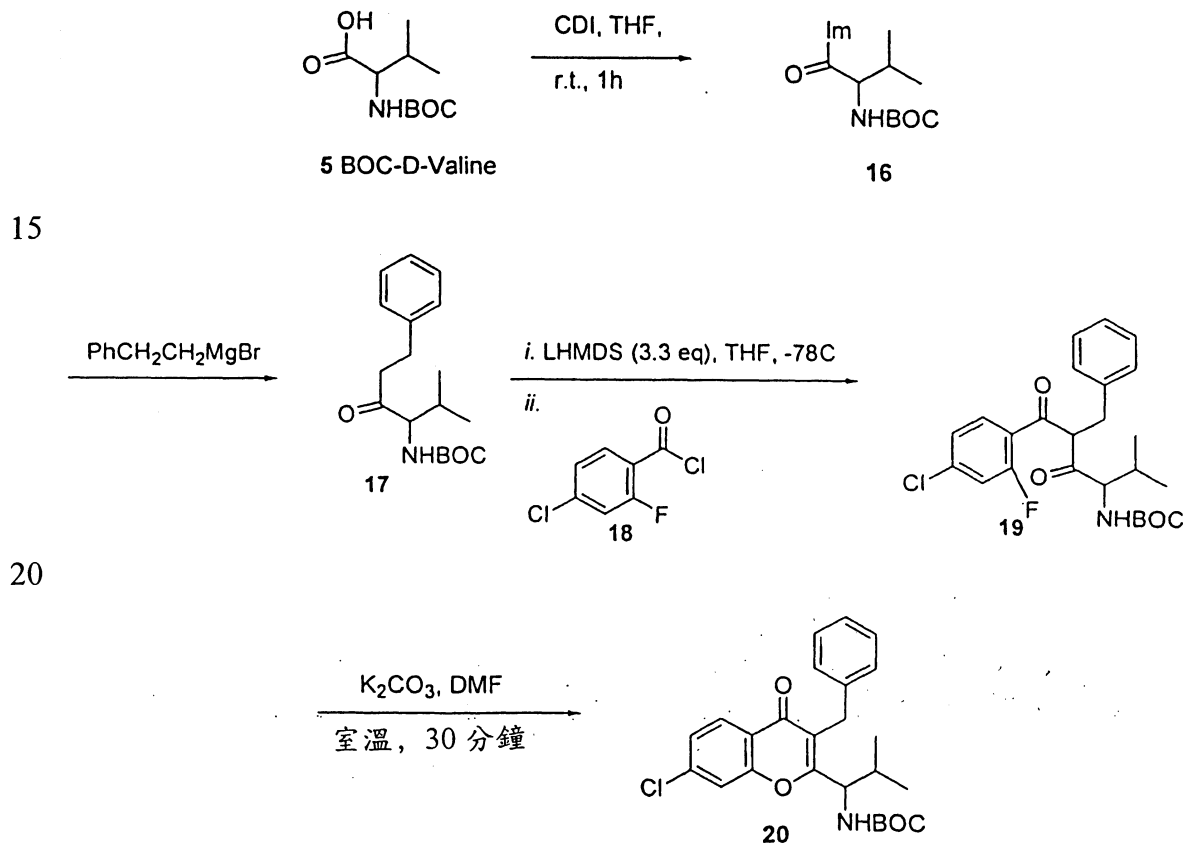
(MgSO₄), 過濾並濃縮後得到白色固體, 其經由 ¹H NMR 及 LCMS 分析顯示 >95% 純度。

使用類似於上述實例 2 說明之步驟, 製備下列化合物。

5	結構	LRMS (MH) m/z
		471.2

10 實例 3

化合物之合成



五、發明說明 (104)

將羧基二咪唑(9.14 克, 56.37 毫莫耳)緩慢添加至 BOC-D-Valine (5, 12.25 克, 56.37 毫莫耳)及 THF (185 毫升)在室溫之溶液, 經 1 小時後, 將溶液用 50% NaCl 水溶液(200 毫升)及鹽水(2x200 毫升)清洗, 將有機層乾
5 燥(MgSO₄), 過濾並濃縮後得到白色固體, 其不再純化而使用。

將(2-溴乙基)苯(2.51 毫升, 18.38 毫莫耳)、鎂條(477 毫克, 19.62 毫莫耳)及 THF (20 毫升)加熱至 60°C 經 1 小時, 然後使其冷卻至室溫, 將 16 (2.0 克, 9.19
10 毫莫耳)及 THF (20 毫升)之溶液冷卻至 0-5°C, 然後將苯乙基氯化鎂之溶液經由注射針添加至顯胺酸咪唑之 0-5°C 溶液, 經由內部溫度計監視溫度且不容許超過 15°C, 將反應混合物維持在 0-5°C 經 1 小時, 將反應混合物用飽和的 NH₄Cl 水溶液(20 毫升)淬火並用 EtOAc
15 (100 毫升)稀釋, 將液層分離並將有機層用鹽水(30 毫升)清洗, 將有機層乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮, 將所得的殘留物經由快速管柱層析法純化(10:1 己烷:EtOAc; 5:1 己烷:EtOAc), 得到 1.15 克(41%)之 17, LRMS (MH-*t*BuOCO) *m/z* 206.1。

20 將 LHMDs (1 莫耳濃度於 THF, 9.53 毫升, 3.3 當量)經由注射針緩慢添加至酮 17 (882 毫克, 2.89 毫莫耳)之 -78°C 溶液, 完成添加後, 將所得的淡橙色溶液維持在 -78°C 經 40 分鐘, 經由注射針逐滴加入純質 4-氯-2-氟苯甲醯氯(18, 460 微升, 2.89 毫莫耳)(假設密度是 1.20

五、發明說明 (105)

克/毫升), 反應溶液轉變成橙色並維持 40 分鐘, 將反應溶液用飽和的 NH_4Cl 水溶液(20 毫升)淬火並用 EtOAc (50 毫升)稀釋, 將液層分離並將有機層用鹽水(30 毫升)清洗, 將有機層乾燥(MgSO_4), 過濾並濃縮, 將所得的

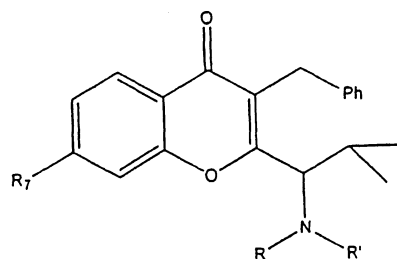
5 殘留物經由快速管柱層析法純化(10:1 己烷:EtOAc), 得到 1.15 克(86%)之 19, LRMS (MH-HF) m/z 442.1。

將 19 (1.15 克, 2.49 毫莫耳)、 K_2CO_3 (420 毫克, 3.04 毫莫耳)及 DMF (12 毫升)之混合物維持在室溫經 30 分鐘, 將黃色反應溶液用鹽水(50 毫升)淬火並用

10 Et₂O (50 毫升)萃取, 將液層分離並將有機層用鹽水 (2x50 毫升)清洗, 將有機層乾燥(MgSO_4), 過濾並濃縮, 將所得的殘留物經由快速管柱層析法純化(10:1 己烷:EtOAc)後得到 20, LRMS (MH) m/z 442.1。

使用類似於上述實例 2 及 3 說明之步驟, 製備下列

15 化合物。



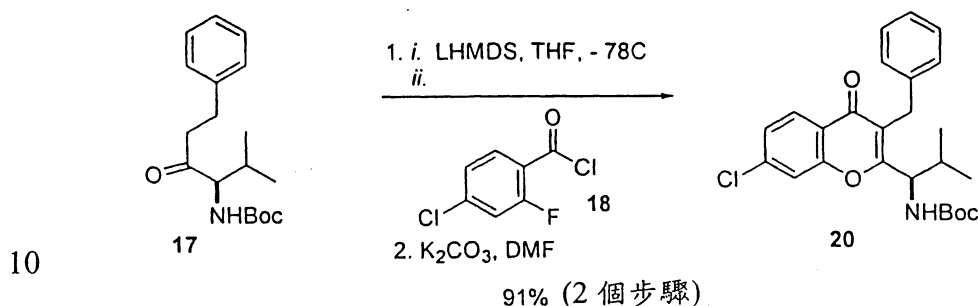
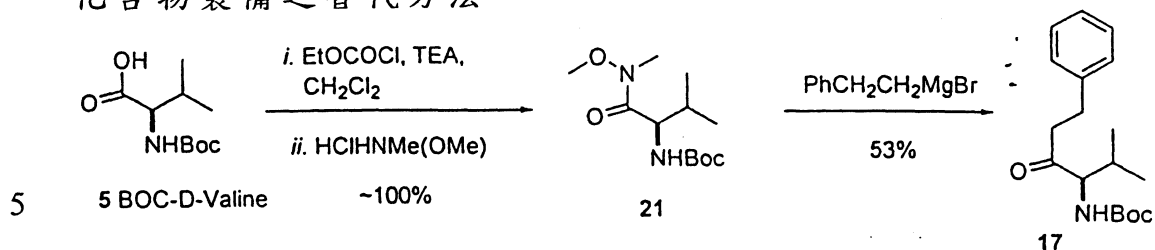
R ₇	R	R'	立體化學(R/S)
Cl	H	H	3/1
Cl	-CH ₂ CMe ₂ N=C(對甲苯基)-		3/1
Cl	H ₂ N(CH ₂) ₃ -	對甲苯醯基	3/1
Cl	H ₂ N(CH ₂) ₃ -	MeOCH ₂ C(O)-	3/1

五、發明說明 (106)

C1	H ₂ N(CH ₂) ₃ -	<i>p</i> -Br- 苯基	3/1
C1	H ₂ N(CH ₂) ₃ -	對甲 苯醯基	R
C1	H ₂ N(CH ₂) ₃ -	對甲 苯醯基	S
C1	-CH ₂ CMe ₂ N=C(對甲 苯基)-		R
C1	-CH ₂ CMe ₂ N=C(對甲 苯基)-		S
F	H	H	3/1
F	H ₂ N(CH ₂) ₃ -	對甲 苯醯基	3/1
F	H ₂ N(CH ₂) ₃ -	MeOCH ₂ C(O)-	3/1
F	-CH ₂ CMe ₂ N=C(對甲 苯基)-		3/1

實例 4

化合物製備之替代方法



將氯甲酸乙酯(11.0 毫升, 115 毫莫耳)添加至 BOC-D-Valine (5, 25.0 克, 115 毫莫耳)、三乙胺(16.0 毫升, 115 毫莫耳)及 THF (145 毫升)在 N₂ 之 0-5°C 溶液經 1 分鐘, 反應溶液之內部溫度上升至 9°C, 經 15 分鐘後, 加入二甲基羥基胺鹽酸鹽(13.46 克, 138 毫莫耳)、

五、發明說明 (107)

三乙胺(32.0 毫升, 230 毫莫耳)及 THF (110 毫升)之混合物經 5 分鐘, 內部溫度上升至 17°C, 完成添加後, 移開冰/H₂O 浴並將反應溶液維持在 23°C 經 1 小時, 將反應溶液濃縮, 將粗殘留物溶解在 EtOAc (200 毫升)並
5 用 1 當量濃度 HCl (200 毫升)及鹽水(100 毫升)清洗, 將有機層乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮後得到 30 克(~100%)無色油之 21, 其不再純化而使用。

將(2-溴乙基)苯(38.0 毫升, 273 毫莫耳)、鎂條(7.0 克, 289 毫莫耳)及 Et₂O (500 毫升)混合在配備迴流冷凝
10 管在 23°C 及 N₂ 氣壓下的 1 升圓底燒瓶內, 經~10 分鐘後, 反應混合物開始放熱且使反應混合物進行至迴流且有時用冰/H₂O 浴冷卻, 經 1.5 小時後, Grignard 反應完成並使溶液冷卻至 23°C, 經由導管將 21 (18.0 克, 82.7 毫莫耳)及 Et₂O (200 毫升)之溶液添加至苯乙基溴化鎂
15 之 20°C 溶液, 經由內部溫度計監視溫度且不容許超過~30°C, 經由內部溫度計監視溫度並用冰/H₂O 浴調節(20-30°C), 在 23°C 經 1 小時後, 經由加入 1 當量濃度 HCl (300 毫升)將反應混合物淬火, 將液層分離並將有機層用鹽水(100 毫升)清洗, 將有機層乾燥(MgSO₄), 過
20 濾並濃縮, 將所得的殘留物經由快速管柱層析法純化(10:1 己烷:EtOAc)後得到 13.4 克(53%)之 17, LRMS (MH-*t*BuOCO) *m/z* 206.1。

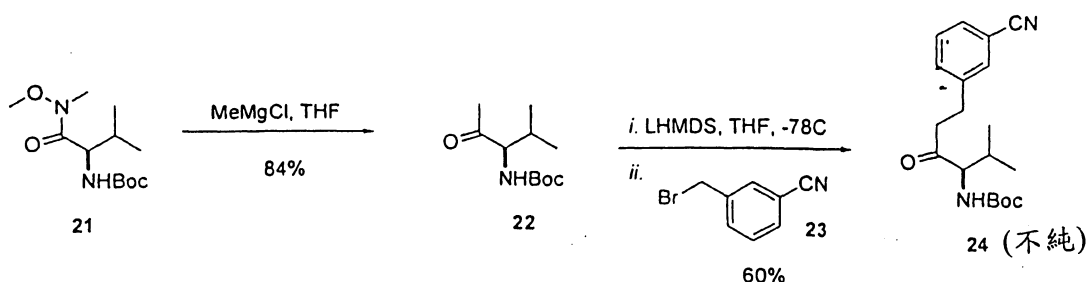
將雙(三甲矽烷基)氫化鋰(LHMDS, 1.0 莫耳濃度於 THF, 94.0 毫升, 3.3 當量)經由注射針添加至酮 17

五、發明說明 (108)

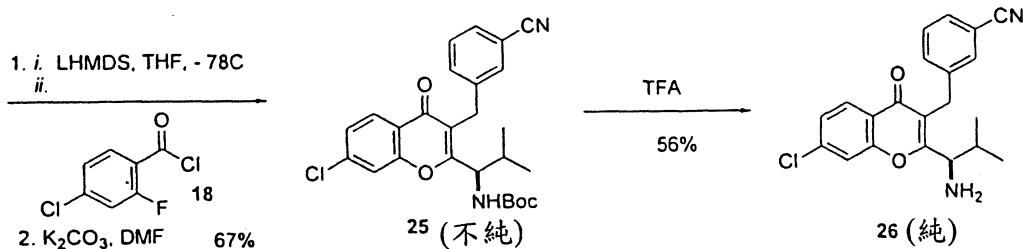
(8.74 克, 28.62 毫莫耳)及 THF (100 毫升)之 -78°C 溶液經 ~ 3 分鐘, 經由內部溫度計監視反應溶液溫度, 並在足以防止溫度超過 -54°C 之速率下進行鹼之添加, 完成添加後, 將所得的溶液維持在 -78°C 經 30 分鐘, 經由注射針逐滴加入純質 4-氯-2-氟苯甲醯氯(18, 4.58 毫升, 28.62 毫莫耳)(假設密度是 1.20 克/毫升)經 ~ 1 分鐘(溫度從 -78°C 上升至 -59°C), 將反應溶液維持在 -78°C 經 30 分鐘, 將反應溶液用 1 當量濃度 HCl (100 毫升)淬火, 將液層分離並將有機層用鹽水(100 毫升)清洗, 將有機層乾燥(MgSO_4), 過濾並濃縮, 將所得的殘留物不再純化而使用。

將上述粗產物、 K_2CO_3 (4.75 克, 34.34 毫莫耳)及 DMF (100 毫升)之混合物維持在 23°C 經 30 分鐘, 經由加入 Et_2O (200 毫升)及鹽水(200 毫升)將反應混合物淬火, 將液層分離並將有機層用鹽水(2x200 毫升)清洗, 將有機層乾燥(MgSO_4), 過濾並濃縮, 將所得的殘留物吸附在矽膠(CH_2Cl_2)並經由快速管柱層析法純化(10:1 己烷:EtOAc)後得到 11.5 克(91% 經 2 個步驟)白色固體之 20, LRMS (MH) m/z 442.1。

20 實例 5



五、發明說明 (109)



5

將甲基氯化鎂(82.5 毫升, 3.0 莫耳濃度於 THF, 247 毫莫耳)添加至 21 (17.95 克, 69.0 毫莫耳)及 THF (200 毫升)在 N_2 氣壓之 $0-5^\circ C$ 溶液中經 5 分鐘, 經由內部溫度計監視反應混合物溫度, 並在足以防止溫度超過 $19^\circ C$ 之速率下進行 Grignard 之添加, 完成添加後, 將冷卻浴移開並將反應混合物維持在 $23^\circ C$ 經 2 小時, 然後用 1 當量濃度 HCl (100 毫升)將反應混合物淬火, 將液層分離並將有機層用鹽水(100 毫升)清洗, 將有機層乾燥($MgSO_4$), 過濾並濃縮後得到 12.5 克(84%)白色固體之 22 (經 1H NMR 分析 $>95\%$ 純度), 其不再純化而使用。

將 LHMDS (128 毫升, 1.0 莫耳濃度於 THF)經由注射針添加至酮 22 (12.5 克, 58.1 毫莫耳)及 THF (200 毫升)之 $-78^\circ C$ 溶液經 3 分鐘, 經由內部溫度計監視反應溶液溫度, 並在足以防止溫度超過 $-58^\circ C$ 之速率下進行鹼之添加, 經 30 分鐘後, 加入 α -溴-間-甲苯腈(23, 12.5 克, 63.9 毫莫耳)及 THF (50 毫升)之溶液經 30 秒(溫度從 $-78^\circ C$ 上升至 $-60^\circ C$), 立即將冷卻浴換成冰/ H_2O 浴並使反應溶液維持在 $\sim 0^\circ C$ 經 20 分鐘, 將反應溶液用 1 當

五、發明說明 (110)

量濃度 HCl (100 毫升) 淬火，將液層分離並將有機層用鹽水 (100 毫升) 清洗，將有機層乾燥 (MgSO₄)，過濾並濃縮，將所得的殘留物經由快速管柱層析法純化 (10:1 己烷:EtOAc) 後得到 11.6 克 (60%) 之 24，¹H NMR 檢查後

5 發現 24 只有 ~80% 純度，但是沒有進一步純化，LRMS (MH-*t*BuOCO) *m/z* 231.1。

將雙(三甲矽烷基)氫化鋰(LHMDS, 1.0 莫耳濃度於 THF, 28.4 毫升, 3.3 當量) 經由注射針緩慢添加至酮 24 (2.84 克, 8.6 毫莫耳) 及 THF (40 毫升) 之 -78°C 溶液，經由內部溫度計監視反應溶液溫度，並在足以防止溫度超過 -48°C 之速率下進行鹼之添加，完成添加後，將所得的溶液維持在 -78°C 經 30 分鐘，經由注射針逐滴加入純質 4-氯-2-氟苯甲醯氯 (18, 1.38 毫升, 8.6 毫莫耳) (假設密度是 1.20 克/毫升)，反應溶液變成橙色並維持 30 分鐘，將反應溶液用 1 當量濃度 HCl (20 毫升) 淬火，將液層分離並將有機層用鹽水 (20 毫升) 清洗，將有機層乾燥 (MgSO₄)，過濾並濃縮，將所得的殘留物不再純化而使用。

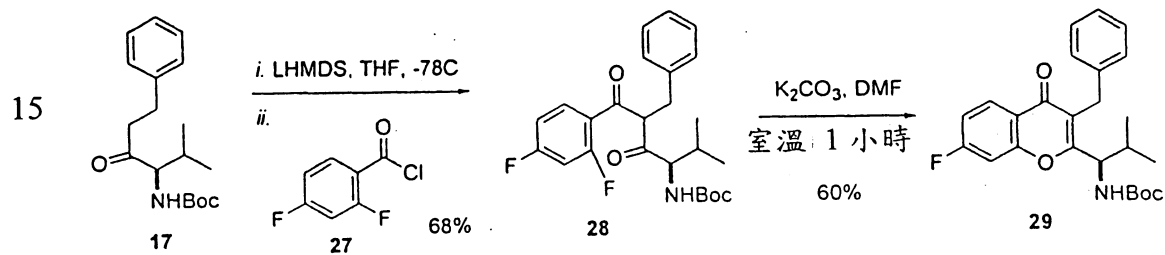
將上述粗產物、K₂CO₃ (1.43 克, 110.34 毫莫耳) 及 20 DMF (43 毫升) 之混合物維持在 23°C 經 1 小時，經由加入 Et₂O (100 毫升) 及鹽水 (200 毫升) 將反應混合物淬火，將液層分離並將有機層用鹽水 (2x200 毫升) 清洗，將有機層乾燥 (MgSO₄)，過濾並濃縮，將所得的殘留物吸附在矽膠 (CH₂Cl₂) 並經由快速管柱層析法純化 (5:1 己

五、發明說明 (111)

烷:EtOAc)後得到 2.7 克(67%經 2 個步驟)之 25, ^1H NMR 檢查後發現 25 只有~80%純度, 但是沒有進一步純化, LRMS (MH) m/z 467.1。

將吡啶酮 25 (2.71 克, 5.80 毫莫耳)及 TFA:H₂O (97.5:2.5, 25 毫升)在 23°C 保持 1 小時, 將反應混合物濃縮, 將殘留物溶解在 EtOAc (100 毫升)並用 1 當量濃度 NaOH (25 毫升)及鹽水(25 毫升)清洗, 將有機層乾燥 (MgSO₄), 過濾並濃縮, 將所得的殘留物經由快速管柱層析法純化(1:1 己烷:EtOAc; 1:2 己烷:EtOAc; 1:4 己烷:EtOAc)後得到 1.20 克(56%)之 26, LRMS (MH) m/z 367.1。

實例 6



將雙(三甲矽烷基)氮化鋰(LHMDS, 1.0 毫莫耳濃度於 20 THF, 23.5 毫升, 3.3 當量)經由注射針緩慢添加至酮 17 (2.18 克, 7.14 毫莫耳)及 THF (20 毫升)之 -78°C 溶液, 經由內部溫度計監視反應溶液溫度, 並在足以防止溫度超過 -50°C 之速率下進行鹼之添加, 完成添加後, 將所得的溶液維持在 -78°C 經 30 分鐘, 經由注射針逐滴加入

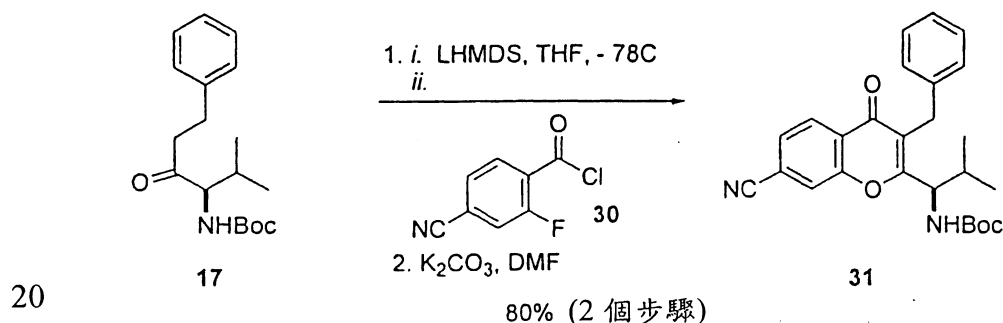
五、發明說明 (112)

純質 2,4-二氯苯甲醯氯(27, 1.05 毫升, 8.57 毫莫耳),
反應溶液變成橙色並維持 30 分鐘, 將反應溶液用 1 當
量濃度 HCl (20 毫升) 淬火, 將液層分離並將有機層用鹽
水(20 毫升)清洗, 將有機層乾燥(MgSO₄), 過濾並濃

5 縮, 將所得的殘留物經由快速管柱層析法純化(10:1 己
烷:EtOAc)後得到 2.16 克(68%)之 28, ¹H NMR 檢查後
發現 28 只有 ~85% 純度, 但是沒有進一步純化。

將 28 (2.16 克, 4.9 毫莫耳)、K₂CO₃ (812 毫克,
5.86 毫莫耳)及 DMF (24 毫升)之混合物維持在 23°C 經 1
10 小時, 將反應混合物用鹽水(50 毫升)淬火並用 Et₂O (50
毫升)稀釋, 將液層分離並將有機層用鹽水(2x50 毫升)
清洗, 將有機層乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮, 將所得的
殘留物經由快速管柱層析法純化(10:1 己烷:EtOAc)後得
到 1.25 克(60%)之 29, LRMS (MH) *m/z* 426.2。

15 實例 7



將雙(三甲矽烷基)氫化鋰(LHMDS, 1.0 莫耳濃度於
THF, 47 毫升, 3.3 當量)經由注射針緩慢添加至酮 17
(4.37 克, 14.31 毫莫耳)及 THF (55 毫升)之 -78°C 溶液,

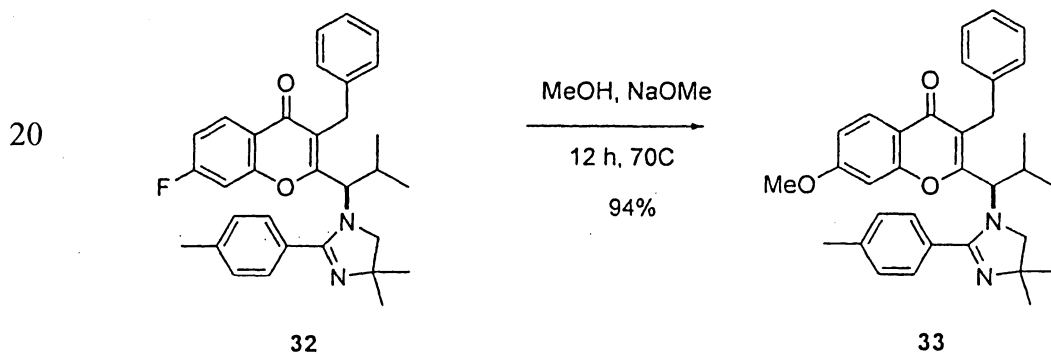
五、發明說明 (113)

經由內部溫度計監視反應溶液溫度，並在足以防止溫度超過 -50°C 之速率下進行鹼之添加，完成添加後，將所得的溶液維持在 -78°C 經30分鐘，經由注射針快速加入4-氟基-2-氟苯甲醯氯(30, 1.38毫升, 8.6毫莫耳)及

5 THF (5毫升)之溶液(溫度從 -78 上升至 -50°C)，反應溶液變成深紅色並維持30分鐘，將反應溶液用1當量濃度HCl (20毫升)淬火，將液層分離並將有機層用鹽水(20毫升)清洗，將有機層乾燥(MgSO_4)，過濾並濃縮，將所得的殘留物不再純化而使用。

- 10 將上述粗產物、 K_2CO_3 (2.40克, 17.17毫莫耳)及DMF (70毫升)之混合物維持在 23°C 經1小時，經由加入 Et_2O (200毫升)及鹽水(200毫升)將反應混合物淬火，將液層分離並將有機層用鹽水(2x200毫升)清洗，將有機層乾燥(MgSO_4)，過濾並濃縮，將所得的殘留物
- 15 經由快速管柱層析法純化(10:1 己烷:EtOAc)後得到4.95克(80%經2個步驟)之31, LRMS (MH) m/z 433.2。

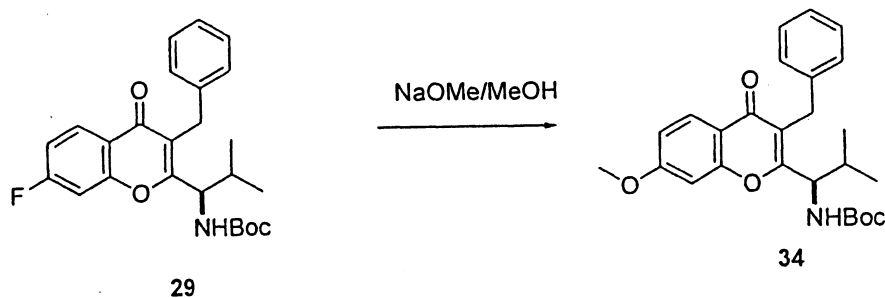
實例 8



五、發明說明 (114)

將 7-氟吡啶酮 32 (96 毫克, 0.19 毫莫耳)溶解在甲醇中的 0.5 毫莫耳濃度甲醇鈉(10 毫升)並加熱至 70°C, 將溫度維持在 70°C 經 12 小時後冷卻至室溫, 在減壓下將溶劑去除, 在殘留物中加入 EtOAc (20 毫升)及水(20 毫升), 將液層分離並將水層用 EtOAc (3x15 毫升)萃取, 將有機層合併, 用鹽水(25 毫升)清洗並乾燥(Na₂SO₄), 在真空濃縮後得到無定形的白色固體, 將其經由快速管柱層析法純化(20:1DCM:MeOH)後得到 92 毫克(94%)之 33, LRMS (MH) *m/z* 509.3。

10 實例 9



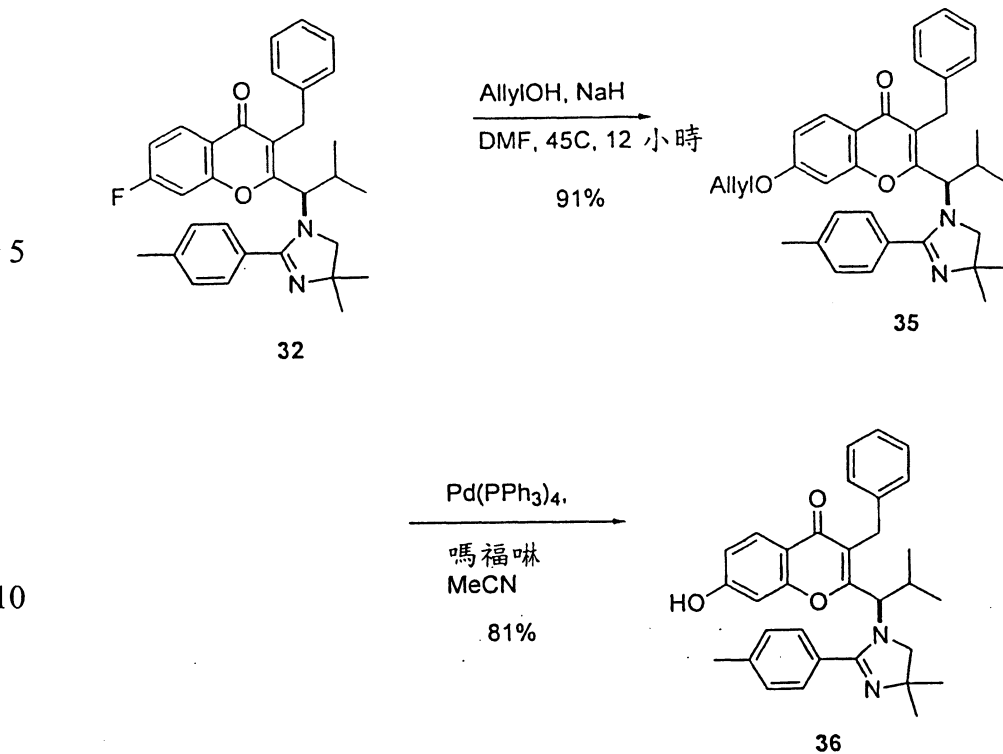
15

20

將化合物 29 (608 毫克, 1.43 毫莫耳)溶解在甲醇中的 0.5 毫莫耳濃度甲醇鈉(40 毫升), 將混合物加熱至迴流經 3 小時(或直到 LC-MS 顯示沒有起始物質存在), 然後將溶劑蒸發, 將殘留物溶解在二氯甲烷(200 毫升)並加入水(200 毫升), 經由添加 2 當量濃度 HCl 溶液將混合溶液之 pH 調整至 9, 將收集的有機層經由硫酸鈉乾燥, 將溶劑蒸發後, 在真空將最終化合物 34 乾燥(580 毫克, 92%)。

五、發明說明 (115)

實例 10



在 32 (56 毫克, 0.11 毫莫耳)於 DMF (5 毫升)之溶液中加入 NaH (5 毫克在礦物油中的 60%分散液, 0.15 毫莫耳), 將所得的溶液在 45°C 攪拌 5 分鐘, 然後經由

15 吸管加入烯丙基醇(10 微升, 0.15 毫莫耳), 將所得的溶液在 45°C 攪拌 12 小時後冷卻至室溫, 加入 EtOAc (50 毫升)及水(15 毫升)並將液層分離, 將水層用 EtOAc (3x15 毫升)萃取, 將有機層合併, 用水(2x30 毫升)及鹽

20 水(2x30 毫升)清洗, 乾燥(Na₂SO₄)並在減壓下濃縮, 得到 35 之無定形固體, 其不再純化而使用(54 毫克, 91%), LRMS (MH) *m/z* 535.0。

在 35 (54 毫克, 0.10 毫莫耳)及 MeCN (5 毫升)之室溫溶液中加入嗎福啉(44 微升, 0.50 毫莫耳)及

五、發明說明 (116)

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 毫克, 10%), 將所得的溶液攪拌 5 分鐘後在減壓下濃縮, 將殘留物經由快速管柱層析法使用逐步流洗(20:1 DCM:MeOH, 10:1 DCM:MeOH)純化, 得到 41 毫克 36 之灰色固體(81%), LRMS (MH) m/z 495.2。

5 實例 11

製備 3-苄基-7-氯-2-[2-甲基-1-(2-對甲苯基-4,5-二氫咪唑-1-基)-丙基]-吡啶-4-酮

a) {2-[1-(3-苄基-7-氯-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基胺基]-乙基}-胺基甲酸第三丁酯

10 在 2-(1-胺基-2-甲基丙基)-3-苄基-7-氯-吡啶-4-酮 (6.0 克, 18 毫莫耳)及(3-酮基乙基)胺基甲酸第三丁酯 (3.6 克, 23 毫莫耳)於二氯甲烷(150 毫升)之溶液中加入三乙醯氧基硼氫化鈉(7.4 克, 35 毫莫耳), 將反應混合物在室溫攪拌 16 小時, 用 1 當量濃度氫氧化鈉(150 毫
15 升)稀釋並激烈攪拌 2 小時, 將有機層用 1 當量濃度氫氧化鈉(100 毫升)及鹽水(100 毫升)清洗, 經由硫酸鎂乾燥並濃縮, 將殘留物經由快速層析法(0→50%醋酸乙酯/己烷)純化後得到 5.7 克(67%)之標題化合物, MS(ES+) m/e 485 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20 b) 2-[1-(2-胺基乙基胺基)-2-甲基丙基]-3-苄基-7-氯-吡啶-4-酮

將 {2-[1-(3-苄基-7-氯-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基胺基]-乙基}-胺基甲酸第三丁酯(5.7 克, 12 毫莫耳)於 4:1 二氯甲烷/三氟醋酸(250 毫升)之溶液維持在室溫

五、發明說明 (117)

經 1.5 小時後濃縮，將殘留物溶解在二氯甲烷(200 毫升)，用 10% 碳酸鈉、飽和的碳酸氫鈉及鹽水清洗，經由硫酸鎂乾燥並濃縮，殘留物(4.2 克，91% 產量)不再純化而使用。

- 5 c) N-{2-[1-(3-苄基-7-氯-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基胺基]-乙基}-4-甲基苄醯胺

在 2-[1-(2-胺基乙基胺基)-2-甲基丙基]-3-苄基-7-氯-吡啶-4-酮(4.1 克，11 毫莫耳)及三乙胺(2.2 毫升，17 毫莫耳)於二氯甲烷(100 毫升)之冷卻(0°C)溶液中加入對甲
10 苯醯氯(1.7 克，11 毫莫耳)於二氯甲烷(20 毫升)之溶液，將反應維持在 0°C 經 2 小時，然後用乙醚(250 毫升)稀釋，將所得的溶液用 1 當量濃度氫氯酸(2x200 毫升)、飽和的碳酸氫鈉(200 毫升)及鹽水(150 毫升)清洗，經由硫酸鎂乾燥並濃縮，將殘留物經由快速層析法
15 (0→60% 醋酸乙酯/己烷)純化後得到 2.8 克(50%)之標題化合物，MS(ES+) m/e 503 [M+H]⁺。

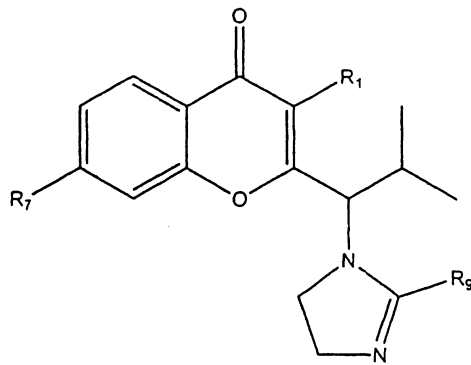
- d) 3-苄基-7-氯-2-[2-甲基-1-(2-對甲苯基-4,5-二氫咪唑-1-基)-丙基]-吡啶-4-酮

將 N-{2-[1-(3-苄基-7-氯-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基胺基]-乙基}-4-甲基苄醯胺(2.8 克，5.5 毫莫耳)及
20 磷醯氯(9.4 毫升，100 毫莫耳)在甲苯(60 毫升)之混合物在 85°C 加熱 7 小時，然後在迴流加熱 1 小時，將反應濃縮並將殘留的磷醯氯經由甲苯共沸去除，將殘留物用醋酸乙酯(100 毫升)稀釋並用飽和的碳酸氫鈉(100 毫升)

五、發明說明 (118)

及鹽水(100 毫升)稀釋，經由硫酸鎂乾燥並濃縮，將殘留物經由快速層析法(0→8% 甲醇/二氯甲烷)純化後得到 1.4 克(50%)之標題化合物，MS(ES+) m/e 485 [M+H]⁺。

使用類似於上述實例 1、3 及/或 4 說明之步驟，製備下列化合物。



10

R ₇	R ₁	R ₉	[M+H] ⁺
CN	3-MeO-Ph-CH ₂ -	3,4-胡椒基	536
Cl	3-MeO-Ph-CH ₂ -	4-Me-Ph	515
Cl	3-MeO-Ph-CH ₂ -	3-F-4-Me-Ph	533
Cl	3-MeO-Ph-CH ₂ -	3,4-胡椒基	545
F	3-MeO-Ph-CH ₂ -	4-Me-Ph	499
F	3-MeO-Ph-CH ₂ -	3-F-4-Me-Ph	517

實例 12

製備 2-[(R)-1-(4-胺基甲基-2-對甲苯基咪唑-1-基)-2-甲基丙基]-3-苄基-7-氯吡啶-4-酮

15 a) 2-[(R)-1-(3-酞醯胺基-2-酮基丙基胺基)-2-甲基丙基]-3-苄基-7-氯吡啶-4-酮

在 2-((R)-1-胺基-2-甲基丙基)-3-苄基-7-氯吡啶-4-酮

五、發明說明 (119)

(0.5 克, 1.5 毫莫耳)及 K_2CO_3 (0.21 克, 1.5 毫莫耳)於 DMF (10 毫升)中加入 N-(3-溴-2-酮基丙基)酞醯胺(0.45 克, 1.5 毫莫耳)(Nair et al., J. Org. Chem.; 40; 1975;

1745), 將反應在室溫攪拌 3 小時, 在真空濃縮, 溶解
5 在 EtOAc, 用水、鹽水清洗, 乾燥(Na_2SO_4)並蒸發後得到標題化合物(0.88 克, 100%)之黃色固體: MS (ES) m/e 543.2 (M+H)⁺。

b) 2-{(R)-1-[N-甲苯醯基-(3-酞醯胺基-2-酮基丙基)-胺基]-2-甲基丙基}-3-苄基-7-氯吡啶-4-酮

10 在 2-[(R)-1-(3-酞醯胺基-2-酮基丙基胺基)-2-甲基丙基]-3-苄基-7-氯吡啶-4-酮(0.88 克, 1.5 毫莫耳)於 CH_2Cl_2 (10 毫升)中加入 Et_3N (0.23 毫升, 1.6 毫莫耳)及 甲苯醯氯(0.21 毫升, 1.6 毫莫耳), 將反應在室溫攪拌 18 小時, 在真空濃縮, 溶解在 EtOAc, 用 1 當量濃度
15 HCl、鹽水清洗, 乾燥($MgSO_4$)並蒸乾, 在矽膠上經由快速層析法純化(5-15% EtOAc/己烷), 隨後用石油醚碾製, 過濾並在真空乾燥後得到標題化合物(0.89 克, 90%)之白色固體: MS (ES) m/e 661.2 (M+H)⁺。

c) N-{1-[(R)-1-(3-苄基-7-氯-4-酮基吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-2-對甲苯基-1H-咪唑-4-基甲基}-酞醯胺

在 2-{(R)-1-[N-甲苯醯基-(3-酞醯胺基-2-酮基丙基)-胺基]-2-甲基丙基}-3-苄基-7-氯吡啶-4-酮(0.88 克, 1.3 毫莫耳)及 NH_4OAc (5.13 克, 66.8 毫莫耳)中加入 HOAc (15 毫升), 將反應攪拌並加熱至迴流(155°C 油浴)經 2.5

五、發明說明 (120)

小時，冷卻至室溫並在真空濃縮，將殘留物溶解在 EtOAc，用水、鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)並蒸乾，在矽膠上經由快速層析法純化(50% EtOAc/己烷)，隨後用 (1:2) Et₂O/石油醚碾製，過濾並在真空乾燥後得到標題

5 化合物(0.51 克，61%)之褐色固體：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.89 (2d, 2H), 7.73 (2d, 2H), 7.53 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.32 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.14 (m, 3H), 6.74 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.04 (d, J=8.8

10 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.01 (d, J=15.5 Hz, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.44 (d, J=15.5 Hz, 1H), 0.95 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.29 (d, J=6.7 Hz, 3H); MS (ES) m/e 642.0 (M+H)⁺。

d) 2-[(R)-1-(4-胺基甲基-2-對甲苯基咪唑-1-基)-2-甲基丙

15 基]-3-苜基-7-氯吡啶-4-酮

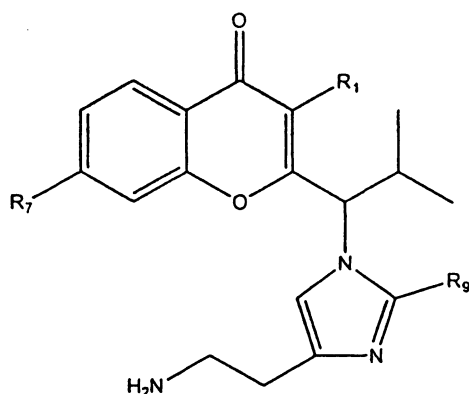
在 N-{1-[(R)-1-(3-苜基-7-氯-4-酮基吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-2-對甲苯基-1H-咪唑-4-基甲基}-酞醯胺(0.50 克，0.78 毫莫耳)於 EtOH (15 毫升)中加入胼單水合物 (0.12 毫升，2.5 毫莫耳)，將反應在室溫攪拌 72 小時，

20 經由 Celite[®]過濾將不溶解的沈澱物去除，用 EtOH 清洗並蒸乾，在矽膠上經由快速層析法純化[5-10%(5% NH₄OH 於 MeOH)/CH₂Cl₂]，得到標題化合物(364 毫克，91%)之白色固體：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.37 (m,

五、發明說明 (121)

6H), 7.15 (m, 3H), 6.71 (d, J=1.7 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H),
 5.00 (d, J=10.9 Hz, 1H), 4.07 (d, J=15.5 Hz, 1H), 3.92 (d,
 1H), 3.88 (d, 1H), 2.72 (br s, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.49 (s,
 3H), 2.48 (d, J=15.5 Hz, 1H), 0.93 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.30
 5 (d, J=6.7 Hz, 3H); MS (ES) m/e 512.2 (M+H)⁺。

使用類似於上述說明之步驟，製備下列化合物。



R ₇	R ₁	R ₉	[M+H] ⁺
F	Ph-CH ₂ -	4-Me-Ph	510
F	Ph-CH ₂ -	3-F-4-Me-Ph	528
CN	Ph-CH ₂ -	3-F-4-Me-Ph	535
Cl	Ph-CH ₂ -	3-F-4-Me-Ph	544
Cl	3-MeO-Ph-CH ₂ -	4-Me-Ph	556
Cl	3-MeO-Ph-CH ₂ -	3-F-4-Me-Ph	574
CN	Ph-CH ₂ -	4-Me-Ph	517
Cl	3-CN-Ph-CH ₂ -	4-Me-Ph	551
Cl	3-CN-Ph-CH ₂ -	3-F-4-Me-Ph	569
F	3-MeO-Ph-CH ₂ -	4-Me-Ph	540
CN	3-MeO-Ph-CH ₂ -	4-Me-Ph	547
CN	3-CN-Ph-CH ₂ -	3-F-4-Me-Ph	560
F	3-MeO-Ph-CH ₂ -	3-F-4-Me-Ph	588
F	3-CN-Ph-CH ₂ -	3-F-4-Me-Ph	553

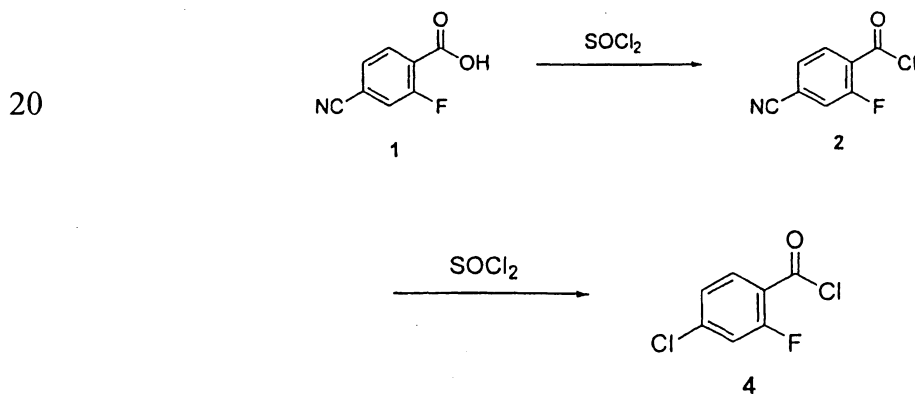
五、發明說明 (122)

實例 13

製備 N-{1-[(R)-1-(3-苄基-7-氯-4-酮基吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-2-對甲苯基-1H-咪唑-4-基甲基}-乙醯胺

在 2-[(R)-1-(4-胺基甲基-2-對甲苯基咪唑-1-基)-2-甲基丙基]-3-苄基-7-氯吡啶-4-酮(0.17 克, 0.33 毫莫耳)於 CH₂Cl₂ (5 毫升)中在攪拌下加入吡啶(27 微升, 0.33 毫莫耳)及 Ac₂O (63 微升, 0.67 毫莫耳), 在室溫攪拌 4 小時後, 將反應在真空濃縮, 將殘留物用(1:1)Et₂O/石油醚碾製, 過濾並在真空乾燥後得到標題化合物(163 毫克, 89%)之白色固體: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.43 (m, 6H), 7.17 (m, 3H), 6.84 (br s, 1H), 6.71 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.07 (d, J=10.9 Hz, 1H), 4.50 (2d, 1H), 4.43 (2d, 1H), 4.07 (d, J=15.5 Hz, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.48 (d, J=15.5 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 0.95 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.34 (d, J=6.7 Hz, 3H); MS (ES) m/e 554.4 (M+H)⁺。

實例 14



五、發明說明 (123)

在配備迴流冷凝管在 N_2 氣壓下的 250 毫升圓底燒瓶中，將 4-氯基-2-氟苯甲酸(1, 25 克)、DMF (0.1 毫升) 及亞硫醯氯(50 毫升)之混合物在 $90^\circ C$ 油浴中加熱至迴流經 30 分鐘，將迴流冷凝管換成蒸餾頭並將過多的亞

5 硫醯氯從反應器蒸餾去除，將油浴溫度增加至 $120^\circ C$ 以促進蒸餾，經 2 小時後，使反應器冷卻至 $23^\circ C$ 並放在減壓下(~ 25 Torr)，然後將反應器加熱至 $90^\circ C$ 經 20 分鐘，然後加熱至 $130^\circ C$ 經 90 分鐘以去除殘留的亞硫醯氯，然後使反應器冷卻至 $23^\circ C$ 並放在減壓下(~ 0.2

10 Torr)，將反應器接上乾淨的蒸餾頭及收集瓶，將反應器放入 $137^\circ C$ 油浴並將產物從反應器內蒸餾(熔點= $107^\circ C$ @ ~ 0.2 Torr)，冷卻後蒸餾物固化，得到 2 之白色固體，其接近定量產量。

在配備迴流冷凝管在 N_2 氣壓下的 250 毫升圓底燒

15 瓶中，將 4-氯-2-氟苯甲酸(3, 25 克)、DMF (0.1 毫升) 及亞硫醯氯(50 毫升)之混合物在 $90^\circ C$ 油浴中加熱至迴流經 30 分鐘，將迴流冷凝管換成蒸餾頭並將過多的亞硫醯氯從反應器蒸餾去除，將油浴溫度增加至 $120^\circ C$ 以促進蒸餾，經 2 小時後，使反應器冷卻至 $23^\circ C$ 並放在

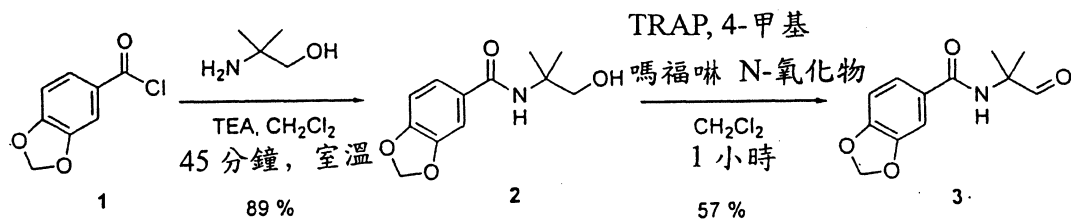
20 減壓下(~ 25 Torr)，然後將反應器加熱至 $90^\circ C$ 經 20 分鐘，然後加熱至 $120^\circ C$ 經 90 分鐘以去除殘留的亞硫醯氯，然後使反應器冷卻至 $23^\circ C$ 並放在減壓下(~ 0.2

Torr)，將反應器接上乾淨的蒸餾頭及收集瓶，將反應器放入 $160^\circ C$ 油浴並將產物從反應器內蒸餾(熔點= $124^\circ C$

五、發明說明 (124)

@~25 Torr), 冷卻後蒸餾物固化, 得到 4 之無色油, 其接近定量產量。

實例 15



將胡椒醯基氯(1, 7.8 克, 42 毫莫耳)添加至 2-氨基-2-甲基-1-丙醇(4 毫升, 42 毫莫耳)、 CH_2Cl_2 (200 毫升)及三乙胺(11.7 毫升, 84 毫莫耳)在室溫之溶液, 經 45 分鐘後將反應溶液濃縮, 並將所得的殘留物用 EtOAc (40 毫升)稀釋並用鹽水(30 毫升)清洗, 將有機層乾燥(MgSO_4), 過濾並濃縮後得到淡棕色油, 將粗物質 15 (2, 8.8 克)不再純化而使用。

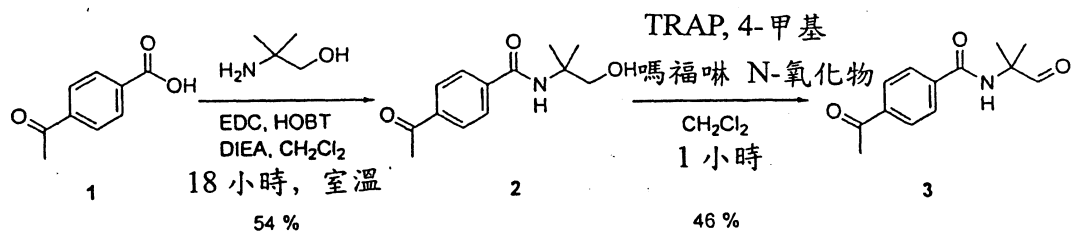
將四丙基高鈳酸銨(TPAP, 638 毫克, 1.8 毫莫耳)逐份添加至 2 (8.6 克, 36.6 毫莫耳)、 CH_2Cl_2 (73 毫升, 2 毫升/毫莫耳)、4-甲基-嗎福啉 N-氧化物(6.4 克, 54.5 毫莫耳)及分子篩 4 Å 活化粉末(18 克, 500 毫克/毫莫耳) 20 在 0°C 及 N_2 氣壓下的溶液, 經 15 分鐘後使反應溫熱至室溫, 經 1 小時後反應完成(TLC)且經由矽膠過濾, 用 EtOAc (100 毫升)流洗, 過濾並濃縮, 得到 7 克灰色固體(3), 將此物質結晶: 在加熱及超音波處理下逐份加入 EtOAc (30 毫升)、MeOH (10 毫升)及己烷(1 毫升),

五、發明說明 (125)

使其沸騰後加入己烷(100 毫升)並冷卻，當溶液冷卻後結晶立即開始沈澱，將混合物過濾並將結晶用己烷(10 毫升)清洗，得到 4.88 克(57%)灰色絨毛狀晶體之 3。

實例 16

5



10

將 2-氨基-2-甲基-1-丙醇(4 毫升，42 毫莫耳)、
 CH_2Cl_2 (200 毫升)、4-乙醯基苯甲酸(1, 6.9 克，42 毫
 莫耳)、EDC (1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基羰基二咪唑
 HCl , 12.1 克，63 毫莫耳)、HOBT (N-羥基苯並三唑
 15 H_2O , 6.4 克，42 毫莫耳)及 Hunig 氏鹼(二異丙基乙基
 胺，22 毫升，126 毫莫耳)之混合物在室溫攪拌 18 小
 時，完成(TLC, LC/MS)後將反應混合物濃縮，並將所
 得的殘留物用 EtOAc (50 毫升)稀釋並用 NaHCO_3 (2x40
 毫升)及鹽水(40 毫升)清洗，將有機層乾燥(MgSO_4)，過
 20 濾，並將過濾液濃縮，將粗物質經由快速管柱層析法純
 化(4:1:1 己烷: EtOAc : CH_2Cl_2 ; 1:1:1 己烷: EtOAc : CH_2Cl_2 ;
 1:1 EtOAc : CH_2Cl_2)去除雙醯基化物質，在 54%產量(5.36
 克)下得到醇 2。

將四丙基高鈺酸銨(TPAP, 387 毫克，1.1 毫莫耳)

五、發明說明 (126)

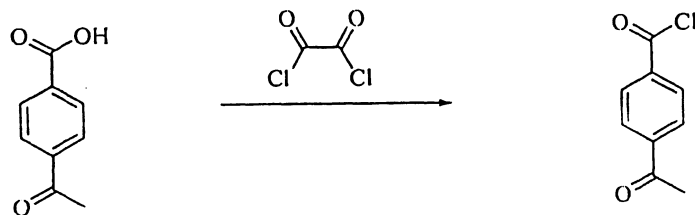
逐份添加至 2 (5.36 克, 22.8 毫莫耳)、 CH_2Cl_2 (46 毫升, 2 毫升/毫莫耳)、4-甲基-嗎福啉 N-氧化物(4 克, 34.2 毫莫耳)及分子篩 4 Å 活化粉末(11.4 克, 500 毫克/毫莫耳)在 0°C 及 N_2 氣壓下的溶液, 經 15 分鐘後使反應

5 溫熱至室溫, 經 1 小時後反應完成(TLC)且經由矽膠過濾, 用 EtOAc (100 毫升)流洗, 過濾並濃縮, 得到 4.4 克淡粉紅色固體(3), 將此物質結晶: 在加熱及超音波處理下逐份加入 1:1 己烷:EtOAc (5 毫升)、 CH_2Cl_2 (20 毫升)及 MeOH (10 毫升), 使其沸騰後加入己烷(100 毫

10 升)並冷卻, 當溶液冷卻後結晶立即開始沈澱, 將混合物過濾並將結晶用己烷(10 毫升)清洗, 得到 2.46 克 (46%)灰色絨毛狀晶體之 3。

實例 17

15

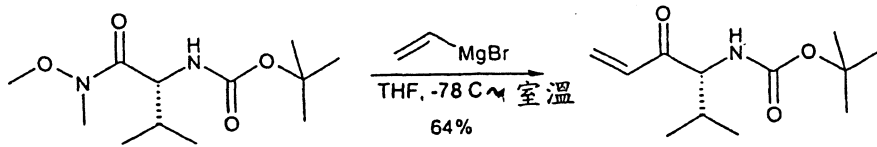


20

將 4-乙醯基苯甲酸(500 毫克)在草醯氯(5 毫升)之溶液在迴流加熱 2 小時, 經由 rot-vap 將任何剩餘的草醯氯蒸發, 並經由真空將殘留物乾燥, 產物之產量為定量。

實例 18

五、發明說明 (127)

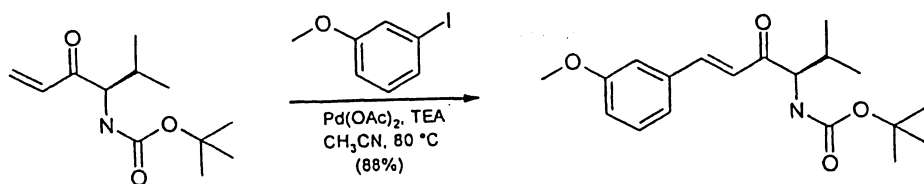


5

((R)-1-異丙基-2-酮基丁-3-烯基)-胺基甲酸第三丁酯

將四氫呋喃(THF, 100 毫升)及乙烯基溴化鎂在 THF 之 1.0 莫耳濃度溶液(360 毫升, 360 毫莫耳, 3.1 當量)冷卻至 -78°C 並在氮氣壓下攪拌, 在混合物中逐滴加入 [(R)-(甲氧基甲基胺基甲醯基)-甲基丙基]-胺基甲酸第三丁酯(30.3 克, 116 毫莫耳, 1 當量)在 THF (50 毫升)之溶液歷時 30 分鐘, 所得的深黃色混合物在 -78°C 攪拌 30 分鐘後, 將冷卻浴移開並使反應混合物緩慢溫熱至室溫過夜(15 小時), 將反應混合物緩慢倒入 1 當量濃度氫氯酸之冰冷溶液(700 毫升)後溫熱至室溫, 將有機層用醋酸乙酯(3x600 毫升)萃取, 經由硫酸鎂乾燥, 過濾並濃縮, 經由快速管柱層析法(5-10% 醋酸乙酯/己烷)純化, 得到白色固體之產物(16.8 克, 64%), ESMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 228.4。

20



五、發明說明 (128)

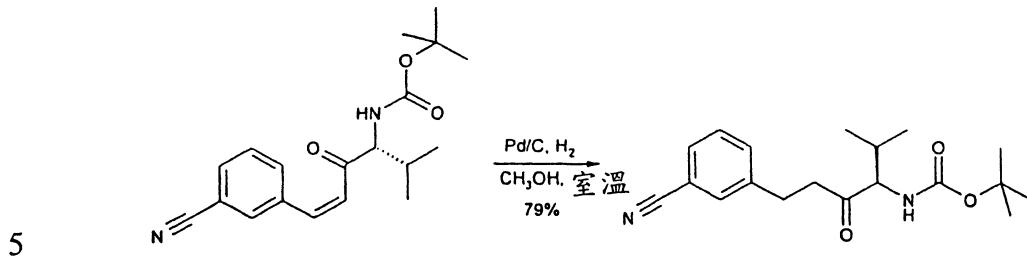
[(R)-(E)-1-異丙基-4-(3-甲氧基苯基)-2-酮基丁-3-烯基]-
胺基甲酸第三丁酯

在((R)-1-異丙基-2-酮基丁-3-烯基)-胺基甲酸第三丁
酯(13.54克, 59.6毫莫耳)於無水乙腈(150毫升)在氮氣
5 壓下的溶液中加入3-碘茴香醚(13.96克, 59.6毫莫
耳)、三乙胺(9.1毫升, 65.6毫莫耳)及醋酸鈹(II) (335
毫克, 1.49毫莫耳), 將所得的透明黃色溶液加熱至 80
°C, 加熱時, 反應黑化且開始鈹黑沈澱, 經 15 小時
後, 使反應混合物冷卻至室溫, 用水(150毫升)淬火並
10 用乙醚(150毫升)稀釋, 將乙醚層用鹽水(100毫升)清洗
並將合併的水層用乙醚萃取(兩次各 50 毫升), 將萃取
液經由硫酸鎂乾燥, 過濾並在減壓下濃縮, 將殘留物立
即經由矽膠層析法(9:1 己烷/EtOAc)純化, 得到 17.6 克
15 3-烯基]-胺基甲酸第三丁酯黃色油, MS(ES+) m/e 334.0
[M+H]⁺。

[(R)-(Z)-4-(3-氰基苯基)-1-異丙基-2-酮基丁-3-烯基]-胺
基甲酸第三丁酯

根據用於[(R)-(E)-1-異丙基-4-(3-甲氧基苯基)-2-酮
20 基丁-3-烯基]-胺基甲酸第三丁酯說明之步驟, 使用 3-氰
苄腈(5.50克, 24.0毫莫耳, 等當量), 得到標題化合物
之黃色固體(7.4克~90%純度物質), ESMS
[M+H]⁺:329.2。

五、發明說明 (130)



[(R)-4-(3-氰基苯基)-1-異丙基-2-酮基丁基]-胺基甲酸第三丁酯

將 Pd/C (740 毫克 10% 重量/重量 Pd/C) 添加至 [(R)-

10 (Z)-4-(3-氰基苯基)-1-異丙基-2-酮基丁-3-烯基]-胺基甲酸第三丁酯 (7.4 克, 22.5 毫莫耳, 等當量) 在甲醇 (200 毫升) 在室溫的脫氣溶液, 將反應混合物充分脫氣並從氣球回填氫起, 在大氣壓力進行氫化經 2.5 小時, 將(脫氣)反應混合物用乙醚 (300 毫升) 稀釋, 經由 Celite 過濾

15 並用乙醚 (2x100 毫升) 清洗, 在真空濃縮, 將殘留物經由快速管柱層析法 (20% 醋酸乙酯-己烷) 純化, 得到白色固體之酮產物 (5.9 克, 79%), ESMS $[M+H]^+$: 331.2, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 2.98 (m, 2H),

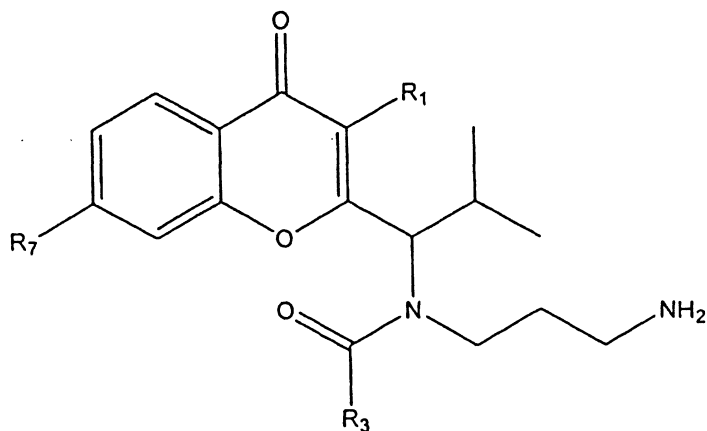
20 2.86 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.98 (d, 3H, $J=6.76$ Hz), 0.74 (d, 3H, $J=6.78$ Hz), $[\alpha]_D^{20}=+24.74$ (c=0.95, CH_3OH)。

實例 19

根據類似於上述說明之步驟, 製備下列化合物:

五、發明說明 (131)

5



R ₇	R ₁	R ₃	[M+H] ⁺
F	3-MeO-Ph- CH ₂ -	3-F-4-Me-Ph-	549
F	3-MeO-Ph- CH ₂ -	4-MeO-Ph-	547
F	3-MeO-Ph- CH ₂ -	4-Me-Ph-	531
F	3-MeO-Ph- CH ₂ -	3,4-胡椒醯基-	561
F	3-MeO-Ph- CH ₂ -	甲氧基甲基-	485
CN	3-MeO-Ph- CH ₂ -	4-Ac-Ph-	566
CN	3-MeO-Ph- CH ₂ -	4-Me-Ph-	538
CN	3-MeO-Ph- CH ₂ -	3,4-胡椒醯基-	568

五、發明說明 (132)

CN	3-MeO-Ph- CH ₂ -	3-F-4-Me-Ph-	556
Cl	3-MeO-Ph- CH ₂ -	3-F-4-Me-Ph-	565
Cl	3-MeO-Ph- CH ₂ -	4-Me-Ph-	547
Cl	3-MeO-Ph- CH ₂ -	甲氧基甲基-	501
Cl	3-MeO-Ph- CH ₂ -	3,4-胡椒醯基-	577
MeO-	3-MeO-Ph- CH ₂ -	3-F-4-Me-Ph-	561
MeO-	3-MeO-Ph- CH ₂ -	4-Me-Ph-	543
MeO-	3-MeO-Ph- CH ₂ -	3,4-胡椒醯基-	573
OH	3-MeO-Ph- CH ₂ -	3-F-4-Me-Ph-	547
CN	Ph-CH ₂ -	4-OEt-Ph-	538.2
CN	Ph-CH ₂ -	6-三氟甲基-3-吡啶基	563.2
CN	Ph-CH ₂ -	2-苯並[b]噻吩	550.2
CN	Ph-CH ₂ -	3-(5-第三丁基-2-甲基- 2H-吡唑)	554.4
CN	Ph-CH ₂ -	3-(2,5-二甲基-2H-吡唑)	512.4

五、發明說明 (133)

F	Ph-CH ₂ -	6-三氟甲基-3-吡啶基	556.0
F	Ph-CH ₂ -	2-呋喃基	477.0
F	Ph-CH ₂ -	3-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑)	547.2
Cl	Ph-CH ₂ -	4-CN-Ph-	529.2
Cl	Ph-CH ₂ -	4-AcNH-Ph-	561.4
Cl	Ph-CH ₂ -	6-三氟甲基-3-吡啶基	573.0
Cl	Ph-CH ₂ -	5-苯並[1,2,3]噻二唑-	562.2
Cl	Ph-CH ₂ -	2-呋喃基	494.4
Cl	Ph-CH ₂ -	3-(2,5-二甲基-2H-吡唑)	522.0
F	Ph-CH ₂ -	4-吡啶基-	488.4
F	Ph-CH ₂ -	3-(2,5-二甲基-2H-吡唑)	505.4
F	Ph-CH ₂ -	4-AcNH-Ph-	544.4
F	Ph-CH ₂ -	5-苯並[1,2,3]噻二唑-	545.2
CN	Ph-CH ₂ -	2-(1-甲基-1H-吡啶)-	547.4
Cl	Ph-CH ₂ -	3-吡啶基-	505.2
F	Ph-CH ₂ -	4-OMe-Ph-	517.2
CN	Ph-CH ₂ -	3-(2,5-二甲基-呋喃)-	512.2
F	Ph-CH ₂ -	3-(2,5-二甲基-呋喃)-	505.2
CN	Ph-CH ₂ -	2-(5-甲基)噻吩-	514.2
F	Ph-CH ₂ -	2-(5-甲基)噻吩-	507.0
CN	Ph-CH ₂ -	2-(1-甲基-1H-吡咯)-	497.4
CN	Ph-CH ₂ -	5-苯並[1,2,3]噻二唑-	550.0
Cl	Ph-CH ₂ -	6-Me-3-吡啶基-	518.2

五、發明說明 (134)

Cl	Ph-CH ₂ -	2-(1-甲基-1H-吡咯)-	506.0
Cl	Ph-CH ₂ -	2-(5-甲基-吡嘐)-	520.2
Cl	Ph-CH ₂ -	3-(5-甲基-異喹啉)-	508.2
Cl	Ph-CH ₂ -	3-苯並[c]異喹啉-	544.2
CN	Ph-CH ₂ -	4-(1-甲基-1H-咪唑)-	498.1
CN	Ph-CH ₂ -	3-N(CH ₃) ₂ -Ph-	537.4
CN	Ph-CH ₂ -	3-(5-甲基-2-三氟甲基-咪喃)-	566.4
CN	Ph-CH ₂ -	3-(5-甲基-異喹啉)-	499.6
F	Ph-CH ₂ -	4-(1-甲基-1H-咪唑)-	491.4
F	Ph-CH ₂ -	2-(1-甲基-1H-吡咯)-	490.4
F	Ph-CH ₂ -	3-苯並[c]異喹啉-	528.4
F	Ph-CH ₂ -	3-(5-甲基-異喹啉)-	492.4

實例 20

用下列方法製備靜脈用藥之醫藥組成物。

1 毫克/毫升(自由態鹼) IV 溶液，媒劑是含 3.5%(重量/體積)甘露醇之 pH 5.0, 50 毫莫耳濃度醋酸鈉：

組成物*	單元式(毫克/毫升)
實例 2 之化合物(自由態鹼)	1.000
冰醋酸	1.081
醋酸鈉三水合物	4.355
無致熱原的甘露醇	35.000
注射用的水(WFI)	定量至 1 毫升

5 *活性化合物以外的全部成份是 USP 或 Ph. Eur.

五、發明說明 (135)

在合適的混合容器內填入約 75% 整體溶液體積之 WFI, 將冰醋酸(1.081 克)、醋酸鈉三水合物(4.355 克)、甘露醇(35.000 克)及活性成份(1.000 克)秤重並個別添加至混合容器內, 添加後, 經由攪拌器攪拌將成份溶解在混合物內, 測量整體溶液之 pH 並用 5 當量濃度 NaOH 或 5 當量濃度冰醋酸調整至 5.0, 用 WFI 將溶液調整至其最終體積(1 升), 當活性化合物是藥學上可接受的鹽、水合物或水合物之鹽, 例如單氯化物鹽或單氯化物鹽之水合物, 添加相當於自由態鹼之活性化合物量。

實例 21

用 KSP 抑制劑治療, 抑制腫瘤細胞系之細胞生存力物質及溶液:

- 細胞: SKOV3, 卵巢癌(人類)。
- 培養基: 無 RPMI 之酚紅+5% 牛犢血清+2 毫莫耳濃度 L-穀氨醯胺。
- 用於測定細胞生存力之比色劑: Promega MTS 四唑鎘化合物。
- 用於最大細胞殺死之對照組化合物: 1 微莫耳濃度 Topotecan。

步驟: 第一天-細胞平皿接種:

將附著的 SKOV3 細胞用 10 毫升 PBS 清洗, 隨後添加 2 毫升 0.25% 胰蛋白酶並在 37°C 培養 5 分鐘, 用 8 毫升培養基(無 RPMI 之酚紅+5% FBS)將細胞從燒瓶清

五、發明說明 (136)

洗出來並轉移至新的燒瓶，使用 Coulter 計數器測定細胞濃度並計算適當體積之細胞使達到 1000 個細胞/100 微升，將 100 微升培養基細胞懸浮液(調整至 1000 個細胞/100 微升)添加至 96 槽平板之全部槽內，隨後在 37

5 °C、100% 溼度及 5% CO₂ 下培養 18 至 24 小時，使細胞附著在平板上。

步驟：第二天-化合物添加：

在高壓滅菌測試架的一個槽體積內在 400X 最高所要濃度下加入最初 2.5 微升測試化合物，將 1.25 微升 10 400X (400 微莫耳濃度) Topotecan 添加至其他槽(使用從這些槽之光學密度扣除用於死細胞及媒劑之背景吸收)，將不含 DMSO 之 500 微升培養基添加至含測試化合物之槽及 250 微升 Topotecan 槽，在全部其他槽內加入 250 微升培養基+0.5%DMSO，其中將測試化合物序 15 列稀釋，將含化合物之培養基複製平皿培養(二重複)從測試架至對應的細胞平板，將細胞平板在 37°C、100% 溼度及 5% CO₂ 下培養 72 小時。

步驟：第四天-MTS 添加及 OD 讀取：

將平板從培養器取出並在各槽內加入 40 微升 20 MTS/PMS，然後將平板在 37°C、100% 溼度及 5% CO₂ 下培養 120 分鐘，隨後在 96 槽光度計內經 5 秒鐘搖動週期後在 490 毫微米讀取 ODs。

數據分析

計算對照組(吸收-背景)之正常化%並使用 Xlfit 產

五、發明說明 (137)

生劑量-回應曲線，由此測定抑制 50% 生存力所需的化合物濃度，當經由上述方法測試時，本發明化合物顯現活性。

實例 22

5 對掌異構物分離

使用下列條件經由對掌性層析法將強化的 3:1 R:S 之吡烯酮對掌異構物分離成其純的對掌異構物：管柱-Chiralpak AD, 250x4.6 毫米(Diacel Inc.)，樣本-22.5 毫克/毫升於 1:1 *i*-PrOH:己烷，條件-40 分鐘在己烷中的 10 50% *i*-PrOH，(S)-對掌異構物在 18.35 分鐘流洗，(R)-對掌異構物在 26.87 分鐘流洗，(R)-對掌異構物明顯多於實例 2 化合物之(S)-對掌異構物。

實例 23

應用 KSP 抑制劑後形成單極紡錘體

- 15 將人類腫瘤細胞 Skov-3 (卵巢) 在每槽 4000 個細胞之密度下平皿培養在 96-槽平板內，使其黏著 24 小時，並用不同濃度之吡烯酮化合物處理 24 小時，將細胞固定在 4% 甲醛中並用抗微管蛋白抗體(隨後使用螢光標示的次級抗體鑑定)及 Hoechst 染料(其染色 DNA) 染色。
- 20 目視檢查顯示化合物在有絲分裂之前中期階段造成細胞週期中斷，DNA 經縮合且誘發紡錘體形成，但是中斷的細胞不均勻地顯示單極紡錘體，表示存在抑制紡錘體極體分離，微量注射抗-KSP 抗體也造成有絲分裂中斷且中斷的細胞顯示單極紡錘體。

五、發明說明 (138)

實例 24

在用 KSP 抑制劑處理的腫瘤細胞系中，細胞增生之抑制作用

- 將細胞在 1000-2500 個細胞/槽之密度下平皿培養在 5 96-槽平板內並使其黏著 24 小時，然後將其用不同濃度之藥劑處理 48 小時，加入化合物之時間視為 T_0 ，使用試劑 3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-(3-羧基甲氧基苯基)-2-(4-磺醯苯基)-2H-四唑鎗(MTS)(專利編號 5,185,450)(見 Promega 產品目錄#G3580, CellTiter 96® AQu_{ucous} One 10 Solution Cell Proliferation Assay)之四唑鎗測試法測定在 T_0 之存活細胞數及經 48 小時化合物暴露後殘留的細胞數，比較經 48 小時後殘留的細胞數及藥劑添加時之存活細胞數，用於計算成長抑制作用。

- 在對照組槽中只用媒劑(0.25%DMSO)處理的細胞 15 在 48 小時之成長視為 100%成長且在槽中細胞之成長與此進行比較。經由將在微莫耳濃度之化合物濃度對處理槽中細胞成長之比例繪圖而計算 Gi_{50} ，化合物之 Gi_{50} 是估計的濃度，在此成長與對照組比較被抑制 50%，也就是濃度其中：

$$20 \quad 100 \times [(處理組_{48-T_0}) / (對照組_{48-T_0})] = 50$$

其中處理組₄₈是處理的細胞在 48 小時之值且對照組₄₈是對照的細胞在 48 小時之值。

化合物之全部濃度在二重複下測試且對照組是 12 槽之平均，National Cancer Institute 使用一種非常類似

五、發明說明 (139)

的 96-槽平板排列及 GI_{50} 計算圖式(見 Monks, et al., J. Natl. Cancer Inst. 83:757-766 (1991)), 但是 National Cancer Institute 的方法沒有使用 MTS 而是使用替代的方法定量細胞數。

- 5 上述實例 1-13 之化合物在人類卵巢腫瘤細胞系 (SKOV-3) 中抑制細胞增生。

實例 25

IC_{50} 之計算：

- 使用 ATPase 測試法測量化合物對 KSP 活性之
- 10 IC_{50} , 使用下溶液：溶液 1 含 3 毫莫耳濃度磷酸烯醇丙酮酸鉀鹽 (Sigma P-7127)、2 毫莫耳濃度 ATP (Sigma A-3377)、1 毫莫耳濃度 IDTT (Sigma D-9779)、5 微莫耳濃度 paclitaxel (Sigma T-7402)、10 ppm 抗泡沫劑 289 (Sigma A-8436)、25 毫莫耳濃度 Pipes/KOH pH 6.8
- 15 (Sigma D-9779)、2 毫莫耳濃度 $MgCl_2$ (VWR JT400301) 及 1 毫莫耳濃度 EGTA (Sigma E3889), 溶液 2 含 1 毫莫耳濃度 NADH (Sigma N8129)、0.2 毫克/毫升 BSA (Sigma A7906)、丙酮酸鹽激酶 7U/毫升、L-乳酸鹽去水酶 10U/毫升 (Sigma P0294)、100 毫微莫耳濃度 KSP 運
- 20 動體區域、50 微克/毫升微管、1 毫莫耳濃度 DTT (Sigma D9779)、5 微莫耳濃度 paclitaxel (Sigma T-7402)、10 ppm 抗泡沫劑 289 (Sigma A-8436)、25 毫莫耳濃度 Pipes/KOH pH 6.8 (Sigma D-9779)、2 毫莫耳濃度 $MgCl_2$ (VWR JT400301) 及 1 毫莫耳濃度 EGTA

五、發明說明 (140)

(Sigma E3889)，化合物之序列稀釋(8-12 兩倍稀釋)是在 96-槽微量滴定平板(Corning Costar 3695)上使用溶液 1 進行，序列稀釋後，各槽含 50 微升溶液 1，經由加入 50 微升溶液 2 至各槽而啟動反應，此可經由多重管道

- 5 吸管用手工或用自動液體處理裝置進行，然後將微量滴定平板轉移至微量平板吸收讀取機並在動力學模式下在 340 毫微米讀取各槽之多重吸收讀值，然後將與 ATPase 速率成比例之觀察的變化速率對化合物濃度繪圖，對於標準的 IC₅₀ 測定，獲得的數據使用非線性套入程式(例如 GrafIt 4)經由下列四個參數方程式套入：

範圍

$$y = 1 + \left(\frac{x}{IC_{50}} \right)^s + \text{背景}$$

其中 y 是觀察的速率且 x 是化合物濃度。

15 實例 26

製備 N-(3-胺基丙基)-N-[(R)-1-(3-苄基-7-氯-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-4-甲基苄醯胺之鹽酸鹽

- 20 在一個具體實施例中，例如根據實例 2 製備之 N-(3-胺基丙基)-N-[(R)-1-(3-苄基-7-氯-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-4-甲基苄醯胺之鹽酸鹽是經由下列方法形成，合適經由將自由態鹼(例如溶解在合適的溶劑例如一或多種 TBME、THF 及醋酸乙酯)與氫氯酸反應，合適是氫氯酸水溶液或在水存在下，製備 HCl 鹽，混合物合適用 HCl 鹽植晶以促進結晶作用，所得的鹽可使用

五、發明說明 (141)

傳統技術例如過濾及乾燥分離(合適用溶劑清洗鹽, 例如一或多種 TBME、THF 及醋酸乙酯), 在一個特定的具體實施例中, 鹽製備如下:

1. 將自由態鹼溶解在 10 倍體積之 TBME 及 5 倍體積之 THF, 合適在室溫進行溶解;
2. 逐滴加入 HCl 水溶液, 例如 6.0 莫耳濃度或 12.0 莫耳濃度, 合適是 1.1 當量;
3. 合適用例如根據下列製備 B 製備之 HCl 鹽晶體將溶液植晶;
4. 適當攪拌直到結晶形成;
5. 分離結晶, 合適經由過濾法, 用合適的溶劑例如 TBME 清洗並乾燥。

在一個更特定的具體實施例中, 鹽製備如下:

製備 A

- 15 在配備攪拌子之甌中加入 500 毫克 N-(3-胺基丙基)-N-[(R)-1-(3-苄基-7-氯-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-4-甲基苄醯胺及 3 毫升 TBME, 並在室溫下將自由態鹼溶解在 TBME, 氣泡通入 HCl 氣體約 30 秒直到白色固體形成, 過濾並用 500 微升 TBME 清洗固體兩次,
- 20 將固體轉移至試管, 加入 4 毫升 TBME 及攪拌子並在室溫攪拌(鹽沒有溶解), 將含混合物之試管放在 Argonaut RS 10 加熱器(Argonaut Technologies, Foster City, California)或同等裝置, 且溫度週期如下:

1. 在室溫經 30 分鐘

五、發明說明 (142)

2. 在 30 分鐘上升至 40°C 並保持在 40°C 經 30 分鐘
3. 在 30 分鐘上升至室溫並保持在室溫經 30 分鐘
4. 在 30 分鐘下降至 10°C 並保持在 10°C 經 30 分鐘
5. 在 30 分鐘上升至室溫並保持在室溫經 30 分鐘
- 5 6. 視需要重複 2 至 5

經 20 小時循環後有部份溶劑蒸發，白色粉末在側面形成且熔化狀固體在試管底部形成，加入 2 毫升 TBME，經 15 天後，將淡黃色固體過濾並用約 0.5 毫升 TBME 清洗兩次，然後用 1 毫升己烷清洗兩次，在室溫之真空爐中乾燥 12-24 小時而得到約 440 毫克 HCl 鹽。

製備 B

將 4.23 克 N-(3-胺基丙基)-N-[(R)-1-(3-苄基-7-氯-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-4-甲基苄醯胺溶解在 5 倍體積(21 毫升)THF，加入 10 倍體積(42 毫升)TBME (第三丁基甲基醚)，然後一次整份加入 1.1 當量之 12 當量濃度 HCl (750 微升)，用例如製備 A 製備之 HCl 鹽植晶(例如三次加入約 10 毫克各搖晃約 10 分鐘)，將混合物攪拌過夜例如 12-24 小時，將混合物過濾，將固體用 TBME 清洗，將固體在室溫之真空爐中乾燥過夜例如約 12-24 小時，得到約 4.3 克 HCl 鹽。

本發明包括具有在約 4.8、9.7、14.7、17.9、18.3、20.1、20.9、22.5、23.2、23.8、26.1 及 26.9 度 2θ 的特徵 X-光繞射峰之晶狀 N-(3-胺基丙基)-N-[(R)-1-(3-苄基-7-氯-4-酮基-4H-吡啶-2-基)-2-甲基丙基]-4-甲基苄醯胺

五、發明說明 (143)

鹽酸鹽。

裝
訂
線

四、中文發明摘要（發明之名稱：經取代之吡烯酮化合物，包含該化合物之組成物，及該化合物用於治療與 KSP 有絲分裂激素活性相關的病症之用途）

本發明揭示經由調節 KSP 之活性用於治療細胞增生性病變及障礙之化合物。

英文發明摘要（發明之名稱：Substituted Chromone Compounds, the Compositions Comprising the Said Compounds, and the use of the said compounds for treating disorders associated with KSP Kinesin activity）

Compounds useful for treating cellular proliferative diseases and disorders by modulating the activity of KSP are disclosed.

裝

訂

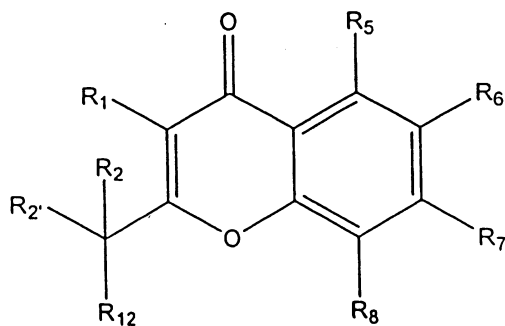
線

(一)、本案指定代表圖為：第_____圖（無）

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



公告本

95年8月25日修(更)正

專利申請案第 92108728 號
ROC Patent Appl. No. 92108728

Amended Pages of the Chinese Specification - Encl.(VII)
(民國 95 年 8 月 25 日送呈)
(Submitted on August 25, 2006)

申請日期: 92.4.15
申請案號: 92108728

IPC分類: C07D 311/36
233/02 A1K 31/35, A61P 35/00

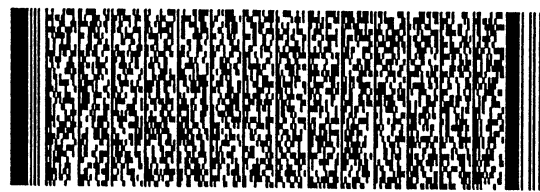
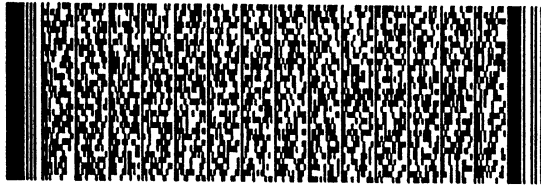
(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

發明名稱	中文	經取代之吡烯酮化合物，包含該化合物之組成物，及該化合物用於治療與 KSP 有絲分裂激酶活性相關的病症之用途
	英文	Substituted Chromone Compounds, the Compositions Comprising the Said Compounds, and the use of the said compounds for treating disorders associated with KSP Kinesin activity

發明人 (共8人)	姓名 (中文)	1. 馬安德 2. 貝格斯 3. 馮柏年
	姓名 (英文)	1. Andrew MCDONALD 2. Gustave BERGNES 3. Bainian FENG
	國籍 (中英文)	1. 2. 3.
	住居所 (中文)	1. 美國加州三藩市格林街1554號F寓 2. 美國加州帕奇市卡林街74號 3. 美國加州佛斯特市依格街1033號
	住居所 (英文)	1. 1554 Green St. Apartment F, San Francisco, CA 94123, U. S. A. 2. 74 Kathleen Court, Pacifica, CA 94044, U. S. A. 3. 1033 Egret Street, Foster City, CA 94404, U. S. A.

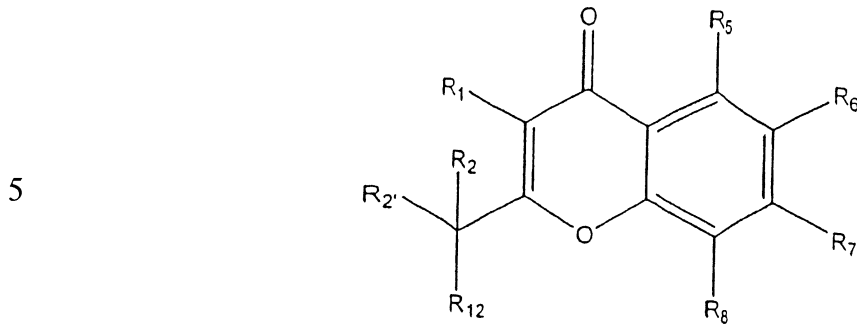
申請人 (共2人)	名稱或姓名 (中文)	1. 胞質動力學公司 2. 美商史密斯克萊美占公司
	名稱或姓名 (英文)	1. Cytokinetics, Inc. 2. SmithKline Beecham Corporation
	國籍 (中英文)	1. 美國 US 2. 美國 US
	住居所 (營業所) (中文)	1. 美國加州南三藩市東葛瑞街280號 (本地址與前向貴局申請者相同) 2. 美國賓州法拉迪菲市法蘭克林廣場1號 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英文)	1. 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080, U. S. A. 2. One Franklin Plaza, P. O. Box 7929, Philadelphia, PA 19103, U. S. A.
	代表人 (中文)	1. 羅伯特 2. 史都爾·蘇特
代表人 (英文)	1. BLOM, ROBERT I. 2. SUTER, STUART R.	



(民國 95 年 11 月 17 日送呈)
(Submitted on November 17, 2006)

六、申請專利範圍

1. 一種具有下列結構之化合物：



其中：

10 R_1 是選自氫、視需要經取代之 C_1-C_4 烷基-、視需要經取代之苯基- C_1-C_4 烷基-、視需要經取代之萘基甲基、視需要經取代之苯基、或萘基；

R_2 是氫，且 R_2 是視需要經取代之 C_1-C_4 烷基-；

15 R_{12} 是選自包括視需要經取代之咪唑基、視需要經取代之咪唑啉基、 $-NHR_4$ 、 $-N(R_4)(COR_3)$ 、 $-N(R_4)(SO_2R_{3a})$ 及 $-N(R_4)(CH_2R_{3b})$ ；

20 R_3 是選自苯基、鹵基苯基、二鹵基苯基、氰基苯基、鹵基(三氟甲基)苯基、羥甲基苯基、甲氧基苯基、乙氧基苯基、羧基苯基、乙基苯基、甲基苯基、亞甲二氧基苯基、亞乙二氧基苯基、甲氧基氯苯基、二氫苯並二噁基、甲基鹵基苯基、三氟甲基苯基、雙(甲基)苯基苄基、呋喃基、經 C_1-C_4 烷基取代之呋喃基、三氟甲基呋喃基、經 C_1-C_4 烷基取代之三氟甲基呋喃基、苯並呋喃基、硫苯基、經 C_1-C_4 烷基取代之硫苯基、苯並硫苯基、苯並噻二唑基、吡啶

六、申請專利範圍

基、吡啶基、甲基吡啶基、三氟甲基吡啶基、吡咯基、喹啉基、皮考啉基、吡唑基、經 C₁-C₄ 烷基取代之吡唑基、N-甲基吡唑基、經 C₁-C₄ 烷基取代之 N-甲基吡唑基、經 C₁-C₄ 烷基取代之吡嗪基、經 C₁-C₄ 5 烷基取代之異噁唑基、苯並異噁唑基、嗎福啉基甲基、甲基硫甲基、甲氧基甲基、N-甲基咪唑基及咪唑基；

R_{3a} 是選自經鹵基、C₁-C₄ 烷基-、C₁-C₄ 烷氧基、
10 氰基、硝基、亞甲二氧基或三氟甲基取代之苯基；及萘基；

R_{3b} 是選自經一或多個鹵基、甲基、甲氧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基及或甲酯基取代之苯基；六氫吡啶基；及萘基；

R₄ 是選自甲基、乙基、丙基、丁基、環己基、
15 羧基乙基、羧基甲基、甲氧基乙基-、羥基乙基-、羥基丙基-、二甲胺基乙基-、二甲胺基丙基-、二乙胺基乙基-、二乙胺基丙基-、胺基丙基-、甲胺基丙基-、2,2-二甲基-3-(二甲胺基)丙基-、1-環己基-4-(二乙胺基)丁基-、胺基乙基-、胺基丙基-、胺基丁基-、胺基戊基-、胺基己基-、胺基乙氧基乙基-、異丙胺基丙基-、二異丙胺基乙基-、1-甲基-4-(二乙胺基)丁基-、(t-Boc)胺基丙基-、羥基苯基-、苄基、甲氧基苯基-、甲基甲氧基苯基-、二甲基苯基-、甲苯基、乙基苯基-、(酮基吡咯啶基)丙基-、(甲酯基)乙基-、苄

六、申請專利範圍

基六氫吡啶基-、吡啶基乙基-、吡啶基甲基-、嗎福
 啉基乙基-、嗎福啉基丙基-、六氫吡啶基-、吡丁啶
 基甲基-、吡丁啶基乙基-、吡丁啶基丙基-、吡咯啶
 基乙基-、吡咯啶基丙基-、六氫吡啶基甲基-、六氫
 5 吡啶基乙基-、咪唑基丙基-、咪唑基乙基-、(乙基吡
 咯啶基)甲基-、(甲基吡咯啶基)乙基-、(甲基六氫吡
 啶基)丙基-、(甲基六氫吡啶基)丙基-、呋喃基甲基-
 及吡啶基乙基；

10 R_5 、 R_6 、 R_7 及 R_8 是獨立地選自氫、醯基、視需
 要經取代之烷基-、視需要經取代之烷氧基、鹵基、
 羥基、硝基、氰基、二烷基胺基、烷基磺醯基-、烷基
 磺醯胺基、烷硫基、羧烷基-、羧醯胺基-、胺基羰
 基-、視需要經取代之芳基及視需要經取代之雜芳基-
 ；

15 R_{15} 是選自視需要經取代之烷基-、視需要經取代
 之芳基-、視需要經取代之芳烷基-、視需要經取代之
 雜芳基-、及視需要經取代之雜芳烷基-；

20 R_{17} 是選自氫、視需要經取代之烷基-、視需要經
 取代之芳基-、視需要經取代之芳烷基-、視需要經取
 代之雜芳基-、或視需要經取代之雜芳烷基-，包括單
 一立體異構物、立體異構物之混合物；

式 I 化合物之藥學上可接受的鹽。

六、申請專利範圍

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中如果一個 R_2 或 R_2' 是氫，則另一個不是氫。
3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_2 及 R_2' 是氫，且 R_1 是選自視需要經取代之芳基-、視需要經取代之芳烷基-、視需要經取代之雜芳基-及視需要經取代之雜芳烷基-，但條件是 R_1 不是經取代之苯基。
4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_5 、 R_6 、 R_7 及 R_8 是各獨立地選自氫、氰基、甲氧基及鹵基。
5. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R_5 、 R_6 及 R_8 各是氫且 R_7 是氰基、甲氧基或鹵基。
6. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R_2 是視需要經取代之 C_1 - C_4 烷基且 R_2' 是氫或視需要經取代之 C_1 - C_4 烷基。
7. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_2' 是氫且 R_2 是乙基或丙基。
8. 根據申請專利範圍第 7 項之化合物，其中 R_2 是異丙基。
9. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_1 是視需要經取代之苯基- C_1 - C_4 烷基-或視需要經取代之萘基甲基-。
10. 根據申請專利範圍第 9 項之化合物，其中 R_1 是萘基、苯基、溴苯基、氯苯基、甲氧基苯基、乙氧基苯基、甲苯基、二甲基苯基、氯氟苯基、甲基氯苯基、乙基苯基、苯乙基、苄基、氯苄基、甲基苄

六、申請專利範圍

- 基、甲氧基苳基、氟基苳基、羥基苳基、二氯苳基、二甲氧基苳基或萘基甲基。
11. 根據申請專利範圍第 10 項之化合物，其中 R_1 是苳基-、氟基苳基-、甲氧基苳基-或萘基甲基。
- 5 12. 根據申請專利範圍第 11 項之化合物，其中 R_1 是苳基。
13. 根據申請專利範圍第 1 或 3 項之化合物，其中 R_1 是視需要經取代之芳基- C_1 - C_4 烷基-或視需要經取代之雜芳基- C_1 - C_4 烷基-。
- 10 14. 根據申請專利範圍第 13 項之化合物，其中 R_1 是視需要經取代之苳基- C_1 - C_4 烷基-及視需要經取代之萘基甲基。
15. 根據申請專利範圍第 13 項之化合物，其中 R_1 是苳基、氟基苳基、甲基苳基、甲氧基苳基、氟基苳基、羥基苳基、二氯苳基、二甲氧基苳基或萘基甲基。
- 15 16. 根據申請專利範圍第 15 項之化合物，其中 R_1 是苳基-、氟基苳基-、甲氧基苳基-或萘基甲基-。
17. 根據申請專利範圍第 16 項之化合物，其中 R_1 是苳基。
- 20 18. 根據申請專利範圍第 1、2 或 3 項之化合物，其中 R_{12} 是 $-N(R_4)(COR_3)$ 且 R_3 是選自視需要經取代之烷基-、視需要經取代之芳基烷基-、視需要經取代之雜芳基烷基-、視需要經取代之雜芳基-、視需要經取代之芳基-、 $R_{15}O$ -及 $R_{17}-NH$ -； R_{15} 是選自視需要經取

六、申請專利範圍

代之烷基及視需要經取代之芳基；且 R_{17} 是選自氫、視需要經取代之烷基及視需要經取代之芳基。

19. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_3 是甲基、鹵基苯基、鹵基甲基苯基、羥甲基苯基、亞甲
5 二氧基苯基、甲醯基苯基或氰基苯基。
20. 根據申請專利範圍第 1、2 或 3 項之化合物，其中 R_{12} 是 $-N(R_4)(SO_2R_{3a})$ 且 R_{3a} 是選自 C_1-C_{13} 烷基；苯基；萘基；經鹵基、 C_1-C_4 烷基-、 C_1-C_4 烷氧基、氰基、硝基、亞甲二氧基或三氟甲基取代之苯基；聯
10 苯基及雜芳基。
21. 根據申請專利範圍第 1、2 或 3 項之化合物，其中 R_{12} 是 $-N(R_4)(CH_2R_{3b})$ 且 R_{3b} 是選自 C_1-C_{13} 烷基；經取代之 C_1-C_4 烷基；苯基；萘基；經氰基、鹵基、 C_1-C_4 烷基-、 C_1-C_4 烷氧基、硝基、亞甲二氧基或三氟
15 甲基取代之苯基；聯苯基、苄基；及雜環基。
22. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_{3b} 是選自鹵基苯基、多鹵基苯基、甲基、二甲基苯基、甲氧基苯基、二甲氧基苯基、氰基苯基、三氟甲基苯基、三氟甲氧基苯基、雙(三氟甲基)苯基、羧基苯基、第三丁基苯基、甲酯基苯基、六氫吡啶基及萘
20 基。
23. 根據申請專利範圍第 1、2 或 3 項之化合物，其中 R_{12} 是 $-N(R_4)(CH_2R_{3b})$ 且 R_4 是選自氫、視需要經取代之 C_1-C_{13} 烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取

六、申請專利範圍

代之芳基-C₁-C₄ 烷基-、視需要經取代之雜環基及視需要經取代之雜芳基-C₁-C₄ 烷基-(較宜是氫或視需要經取代之 C₁-C₁₃ 烷基)。

24. 根據申請專利範圍第 23 項之化合物，其中 R₄ 是選
5 自 C₁-C₄ 烷基；環己基；經羥基、C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₄ 烷基取代之苯基；苄基；雜芳基甲基-；雜芳基乙基-；雜芳基丙基-；及 R₁₆-伸烷基-，其中 R₁₆ 是羥基、二(C₁-C₄ 烷基)胺基-、(C₁-C₄ 烷基)胺基-、胺基、C₁-C₄ 烷氧基-、或 N-雜環基-，特別是吡咯啉
10 基、六氫吡啶基或咪唑基。

25. 根據申請專利範圍第 24 項之化合物，其中 R₄ 是選
自 R₁₆-伸烷基-，其中 R₁₆ 是羥基、二(C₁-C₄ 烷基)胺基-、(C₁-C₄ 烷基)胺基-、胺基、C₁-C₄ 烷氧基、或 N-雜環基。

15 26. 根據申請專利範圍第 1、2 或 3 項之化合物，其中 R₁₂ 是-NH(R₄)且 R₄ 是選自視需要經取代之烷基-、視需要經取代之芳基-、視需要經取代之芳基-C₁-C₄ 烷基-、及視需要經取代之雜芳基-C₁-C₄ 烷基。

20 27. 根據申請專利範圍第 26 項之化合物，其中 R₄ 是 R₁₆-伸烷基-，其中 R₁₆ 是羥基、二(C₁-C₄ 烷基)胺基-、(C₁-C₄ 烷基)胺基-、胺基、C₁-C₄ 烷氧基、或 N-雜環基。

28. 根據申請專利範圍第 1、2 或 3 項之化合物，其中 R₁₂ 是-N(R₄)(COR₃)且 R₄ 是選自 C₁-C₄ 烷基；環己

六、申請專利範圍

基；經羥基、 C_1-C_4 烷氧基或 C_1-C_4 烷基取代之苯基；苄基；雜芳基甲基-；雜芳基乙基-；雜芳基丙基-；及 R_{16} -伸烷基-，其中 R_{16} 是羥基、二(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)胺基-、胺基、 C_1-C_4 烷氧基-、或 N-雜環基-，特別是吡咯啉基、六氫吡啶基或咪唑基。

29. 根據申請專利範圍第 28 項之化合物，其中 R_4 是選自 C_1-C_4 烷基；環己基；經羥基、 C_1-C_4 烷氧基或 C_1-C_4 烷基取代之苯基；苄基；雜芳基甲基-；雜芳基乙基-；雜芳基丙基-；及 R_{16} -伸烷基-，其中 R_{16} 是羥基、二(C_1-C_4 烷基)胺基-、(C_1-C_4 烷基)胺基-、胺基、 C_1-C_4 烷氧基-、或 N-雜環基-，特別是吡咯啉基、六氫吡啶基或咪唑基。

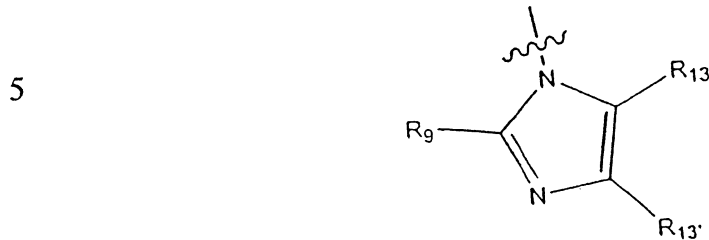
30. 根據申請專利範圍第 29 項之化合物，其中 R_4 是 R_{16} -伸烷基-，且 R_{16} 是選自 C_1-C_4 烷氧基-、胺基-、烷基胺基-、二烷基胺基-、羥基及 N-雜環基。

31. 根據申請專利範圍第 30 項之化合物，其中 R_4 是胺基乙基-、胺基丙基-、胺基丁基-、胺基戊基-、胺基己基-、甲胺基乙基-、甲胺基丙基-、甲胺基丁基-、甲胺基戊基-、甲胺基己基-、二甲胺基乙基-、二甲胺基丙基-、二甲胺基丁基-、二甲胺基戊基-、二甲胺基己基-、乙胺基乙基-、乙胺基丙基-、乙胺基丁基-、乙胺基戊基-、乙胺基己基-、二乙胺基乙基-、二乙胺基丙基-、二乙胺基丁基-、二乙胺基戊基-或

六、申請專利範圍

二乙胺基己基。

32. 根據申請專利範圍第 1、2 或 3 項之化合物，其中 R_{12} 是咪唑且 R_{12} 具有下式：



其中

10 R_9 是選自氫、視需要經取代之 C_1-C_8 烷基-、視需要經取代之芳基-、視需要經取代之芳基- C_1-C_4 烷基-、視需要經取代之雜芳基- C_1-C_4 烷基-、視需要經取代之芳基- C_1-C_4 烷氧基-、視需要經取代之雜芳基- C_1-C_4 烷氧基-、視需要經取代之雜芳基；且

15 R_{13} 及 $R_{13'}$ 獨立地是氫、視需要經取代之 C_1-C_8 烷基-、視需要經取代之芳基-、或視需要經取代之芳基 C_1-C_4 -烷基。

33. 根據申請專利範圍第 32 項之化合物，其中 R_9 是經 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基-及/或鹵基取代之苯基；苯基；或苄基。

20 34. 根據申請專利範圍第 33 項之化合物，其中 R_9 是甲基或經鹵基及/或甲基取代之苯基。

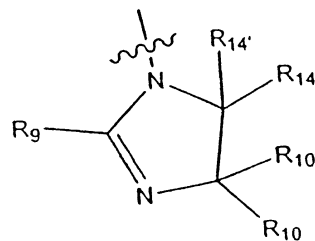
35. 根據申請專利範圍第 32 項之化合物，其中 R_{13} 是氫且 $R_{13'}$ 是經取代之 C_1-C_4 -烷基。

36. 根據申請專利範圍第 35 項之化合物，其中 R_{13} 是氫

六、申請專利範圍

且 R_{13} 是胺基甲基-、胺基乙基-、胺基丙基-、乙醯基胺基甲基-、乙醯基胺基乙基-、苄酯基胺基甲基-或苄酯基胺基乙基-。

37. 根據申請專利範圍第 1、2 或 3 項之化合物，其中
5 R_{12} 是咪唑啉且 R_{12} 具有下式：



- 10 其中

R_9 是選自氫、視需要經取代之 C_1-C_8 烷基-、視需要經取代之芳基-、視需要經取代之芳基- C_1-C_4 烷基-、及視需要經取代之雜芳基；且

- 15 R_{10} 、 R_{10}' 、 R_{14} 及 R_{14}' 獨立地是選自氫、視需要經取代之 C_1-C_8 烷基-、視需要經取代之芳基-及視需要經取代之芳基- C_1-C_4 -烷基。

38. 根據申請專利範圍第 37 項之化合物，其中 R_9 是亞甲二氧基苯基；苯基；經 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基及/或鹵基取代之苯基；或苄基。

- 20 39. 根據申請專利範圍第 38 項之化合物，其中 R_9 是亞甲二氧基苯基；苯基；甲苯基；甲氧基苯基-；或鹵甲基苯基。

40. 根據申請專利範圍第 37 項之化合物，其中 R_{10} 、 R_{10}' 、 R_{14} 及 R_{14}' 獨立地是氫或視需要經取代之 C_1-C_4 -

六、申請專利範圍

烷基。

41. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其中 R_{14} 及 R_{14} 獨立地是氫。

42. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

5 R_1 是苄基、鹵基苄基、甲氧基苄基-、氰基苄基或萘基甲基-；

R_2 是乙基或丙基；

R_2 是氫；

R_5 是氫；

10 R_6 是氫；

R_7 是鹵基、氰基、甲氧基或氫；

R_8 是氫；且

R_{12} 是 $-NR_4(COR_3)$ 其中 R_3 是視需要經取代之芳基且 R_4 是 R_{16} -伸烷基-其中 R_{16} 是羥基、二(C_1 - C_4)烷基-、 $(C_1$ - C_4 烷基)胺基-、胺基、吡咯啉基、六氫吡啶基、咪唑基及嗎福啉基。

15

43. 據申請專利範圍第 42 化合物，其中

R_1 是苄基；

R_2 是乙基或丙基；

20 R_2 是氫；

R_5 是氫；

R_6 是氫；

R_7 是鹵基、氰基、甲氧基或氫；

R_8 是氫；且

六、申請專利範圍

R_{12} 是 $-NR_4(COR_3)$ 其中 R_4 是胺基丙基且 R_3 是
甲苯基。

44. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中

R_1 是苄基、鹵基苄基、甲氧基苄基-、氰基苄基
5 或萘基甲基；

R_2 是乙基或丙基；

$R_{2'}$ 是氫；

R_5 是氫；

R_6 是氫；

10 R_7 是鹵基、氰基、甲氧基或氫；

R_8 是氫；且

R_{12} 是視需要經取代之咪唑啉基其中 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、
 R_{14} 及 $R_{14'}$ 獨立地是氫或視需要經取代之 C_1-C_4 -烷
基；且 R_9 是視需要經取代之苯基。

15 45. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中

R_1 是苄基、鹵基苄基、甲氧基苄基-、氰基苄基
或萘基甲基；

R_2 是乙基或丙基；

$R_{2'}$ 是氫；

20 R_5 是氫；

R_6 是氫；

R_7 是鹵基、氰基、甲氧基或氫；

R_8 是氫；且

R_{12} 是視需要經取代之咪唑基其中 R_{13} 是氫且

六、申請專利範圍

R_{13} 是氫或視需要經取代之烷基；且 R_9 是視需要經取代之芳基。

46. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R_2 及 R_2 各連接至 R-組態之立體對掌中心，或其藥學上可接受之鹽。
47. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其係鹽酸鹽、磷酸鹽或草酸鹽。
48. 一種用於治療與 KSP 有絲分裂激素活性相關的病症之組成物，其含醫藥賦形劑及根據申請專利範圍第 1-39 項中任一項之化合物、或其鹽。
49. 根據申請專利範圍第 42 項之組成物，其中該組成物還含式 I 化合物或其藥學鹽以外之化學醫療劑。
- 50 根據申請專利範圍第 43 項之組成物，其中該組成物還含紫杉鹼。
51. 根據申請專利範圍第 43 項之組成物，其中該組成物還含長春花鹼。
52. 根據申請專利範圍第 43 項之組成物，其中該組成物還含異構酶 I 抑制劑。
53. 一種體外調節 KSP 有絲分裂激素活性之方法，其包括使該有絲分裂激素與有效量根據申請專利範圍第 1 至 47 項中任一項之化合物、或其藥學上可接受的鹽接觸。
54. 一種體外抑制 KSP 之方法，其包括使該有絲分裂激素與有效量根據申請專利範圍第 1 至 47 項中任一項

六、申請專利範圍

之化合物、或其藥學上可接受的鹽接觸。

- 55.一種治療細胞增生病症之醫藥組成物，其包含根據申請專利範圍第 1 至 47 項中任一項之化合物、或其藥學上可接受的鹽。
- 5 56.一種治療細胞增生病症之醫藥組成物，其包含根據申請專利範圍第 48-52 項中任一項之組成物。
- 57.根據申請專利範圍第 55 或 56 項之醫藥組成物，其中該病症是選自癌症、增生、再狹窄、心臟肥大、免疫病症及發炎。
- 10 58.根據申請專利範圍第 1 至 47 項中任一項之化合物、或其藥學上可接受的鹽製造藥劑用於治療細胞增生病症之用途。
- 59.根據申請專利範圍第 58 項定義化合物之用途，其係製造藥劑用於治療與 KSP 有絲分裂激素活性相關的
- 15 病症。