



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200948352 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：098114094

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 04 月 28 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/277 (2006.01)*

*A61K31/4535 (2006.01)*

*C07D409/12 (2006.01)*

*C07C255/49 (2006.01)*

(30)優先權：2008/04/28

美國

61/048,329

(71)申請人：阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：包爾 麥修 BALL, MATTHEW (GB)；瓊斯 馬丁 法蘭西斯 JONES, MARTIN, FRANCIS (GB)；肯利 費歐娜 露斯 KENLEY, FIONA, RUTH (GB)；派特姆 約翰 大衛 PITTAM, JOHN, DAVID (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 47 頁

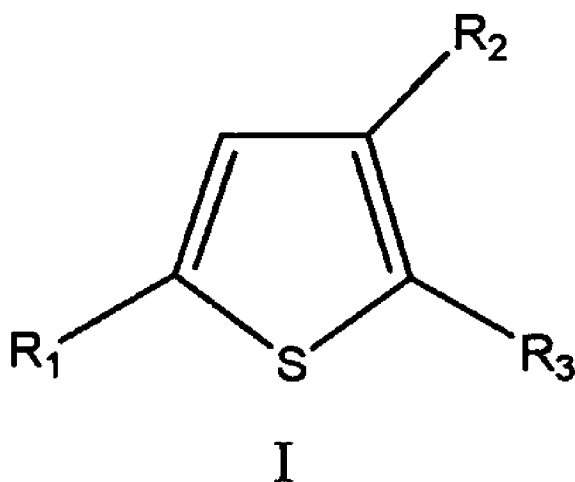
(54)名稱

製備經取代雜環化物－149 之方法

METHODS OF PREPARING SUBSTITUTED HETEROCYCLES-149

(57)摘要

本揭示案係關於製備經取代之噻吩之方法，該等經取代之噻吩適用於治療及預防癌症。亦揭示藉由本文中揭示之方法製造的經取代之噻吩。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200948352 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：098114094

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 04 月 28 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/277 (2006.01)*

*A61K31/4535 (2006.01)*

*C07D409/12 (2006.01)*

*C07C255/49 (2006.01)*

(30)優先權：2008/04/28

美國

61/048,329

(71)申請人：阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：包爾 麥修 BALL, MATTHEW (GB)；瓊斯 馬丁 法蘭西斯 JONES, MARTIN, FRANCIS (GB)；肯利 費歐娜 露斯 KENLEY, FIONA, RUTH (GB)；派特姆 約翰 大衛 PITTAM, JOHN, DAVID (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 47 頁

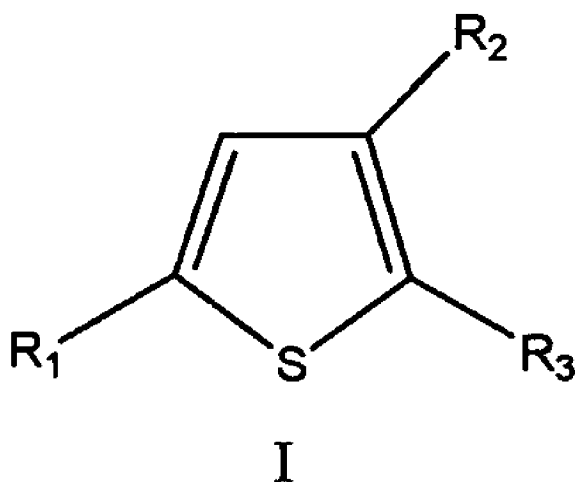
(54)名稱

製備經取代雜環化物－149 之方法

METHODS OF PREPARING SUBSTITUTED HETEROCYCLES-149

(57)摘要

本揭示案係關於製備經取代之噻吩之方法，該等經取代之噻吩適用於治療及預防癌症。亦揭示藉由本文中揭示之方法製造的經取代之噻吩。



## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本揭示案係關於製備經取代之噻吩之方法，該等經取代之噻吩適用於治療及預防癌症。亦揭示藉由本文中揭示之方法製造的經取代之噻吩。

### 【先前技術】

化學療法及輻射曝露目前為治療癌症之主要選項，但此兩種方法之效用由於對正常組織之劇烈不利效應及腫瘤細胞抗性之頻繁顯現而嚴重地受到限制。因此非常需要以不增加與其相關之毒性的方式改良該等治療之功效。達成此之一方式為藉由使用特異性敏化劑，諸如本文中描述之彼等。

個別細胞藉由製造其染色體之精確複本，且隨後將此等複本分離為獨立細胞來進行複製。DNA複製、染色體分離及分裂之此週期藉由細胞內維持步驟順序且確保準確地執行每一步驟之機制來進行調節。此等過程的關鍵為細胞週期檢查點(Hartwell等人，*Science*, 1989年11月3日，246(4930):629-34)，在該等檢查點處細胞可停滯以確保在繼續經過該週期以進入有絲分裂之前DNA修復機制有時間操作。在細胞週期中存在兩個該等檢查點-由p53調節之G1/S檢查點及由Ser/Thr激酶檢查點激酶1(CHK1)監控之G2/M檢查點。

因為由此等檢查點誘導之細胞週期停滯為細胞可藉以克服由放射或化學療法引起之破壞之關鍵機制，所以將其取

消會增加腫瘤細胞對於DNA破壞療法之敏感性。另外，在大多數腫瘤中，可利用藉由p53突變所達成的G1/S檢查點之腫瘤特異性取消以提供腫瘤選擇性藥劑。設計取消G2/M檢查點之化學敏化劑之一方法為開發關鍵G2/M調節性激酶CHK1之抑制劑，且已展示此方法在許多概念驗證 (proof-of-concept) 研究中起作用。(Koniaras 等人，*Oncogene*, 2001, 20:7453; Luo 等人，*Neoplasia*, 2001, 3:411; Busby 等人，*Cancer Res.*, 2000, 60:2108; Jackson 等人，*Cancer Res.*, 2000, 60:566)。

已展示本發明之經取代之噻吩為CHK1激酶之有效抑制劑(WO 2005/066163)。藉由抑制CHK1，本發明揭示之經取代之雜環化物具有預防響應於DNA破壞而在G2/M檢查點處之細胞週期停滯的能力。相應地，此等化合物因其抗增生(諸如抗癌)活性而有用且因此適用於治療人類或動物體之方法中。該等方法包括治療與細胞週期停滯及細胞增生相關之疾病病況(諸如癌(實體腫瘤及白血病))、纖維增生及分化病症、牛皮癬、類風濕性關節炎、卡堡氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、血管瘤、急性及慢性腎病、粉瘤、動脈粥樣硬化、動脈再狹窄、自體免疫疾病、急性及慢性發炎、骨病及具有視網膜血管增生之眼病。

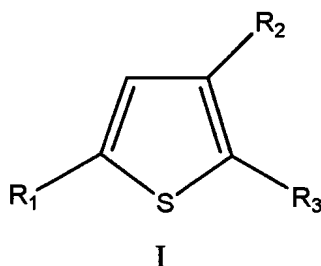
當前獲取此等經取代之噻吩之方法具有若干缺點，該等缺點導致其按比例放大製備為幾乎不可實行的。已遇到關於溴化反應，及需要較大過量之起始物質中之一者及相對大量之 $\text{AlMe}_3$ 之醯胺鍵形成的難題。此後者試劑為自燃性

的且不環保。倘若需要多次層析、過濾及溶劑交換，則目前已知方法中中間物之純化在操作上可為費力的。

相應地，需要合成此等有價值的化合物之更好方法。本發明提供製備經取代之噻吩之方法，其不使用金屬催化偶合或溴化，因此避免對可能實際上限制進行反應之規模之層析的需要。再結晶程序已替代溶劑交換，其使最終產物之降解最小化。總產率已增加以使得需要少得多的起始物質。

### 【發明內容】

本發明之一實施例提供製備式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽之方法：



其中

$R_1$ 為視情況經一或多個選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、醯胺基、胺基、芳基、芳氧基、羧基、環烷基、雜環基及羥基之 $R_4$ 基團取代之芳基環；

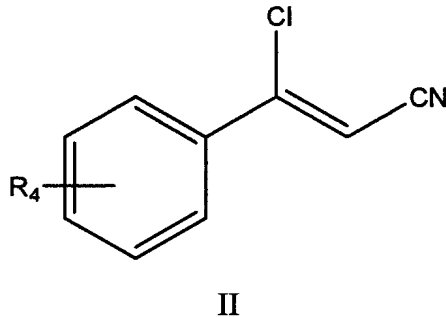
$R_2$ 為 $-NHC(O)NHR_5$ ，其中 $R_5$ 係選自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基、芳基、環烷基及雜環基；

$R_3$ 為 $-C(O)NR_6R_7$ ，其中 $R_6$ 及 $R_7$ 各自獨立地選自H、 $C_{1-6}$ 烷基、環烷基及含有至少一個氮原子之5、6或7員雜環基

環，其限制條件為 $R_6$ 及 $R_7$ 不同時為H；

其包含

(a)使2-硫代乙醯胺化合物與式II化合物反應



以產生噻吩中間物；及

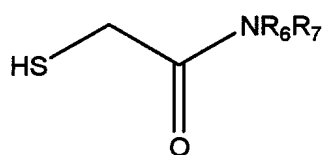
(b)進一步使噻吩中間物反應以形成式I化合物。

如本文中所用之「中間物」係指作為起始物質與最終式I化合物之間的中間產物而形成之化合物。如本文中所用之「反應混合物」係指包含試劑之間的化學反應之至少一種產物以及副產物(例如雜質(包括具有不當立體化學之化合物))、溶劑及任何剩餘試劑(諸如起始物質)之溶液或漿液。在一實施例中，反應混合物為漿液，其中漿液可為包含至少一種固體及至少一種液體(諸如水、酸或溶劑)之組合物，例如固體之懸浮液或分散液。在一實施例中，在進行下一轉化作用之前不使中間物自反應混合物中分離。

在一實施例中，反應步驟可大規模地執行。在一實施例中，「大規模」係指使用至少1公克起始物質、中間物或試劑，諸如使用至少2公克、至少5公克、至少10公克、至少25公克、至少50公克、至少100公克、至少500公克、至少1公斤、至少5公斤、至少10公斤、至少25公斤、至少50公

斤或至少100公斤。

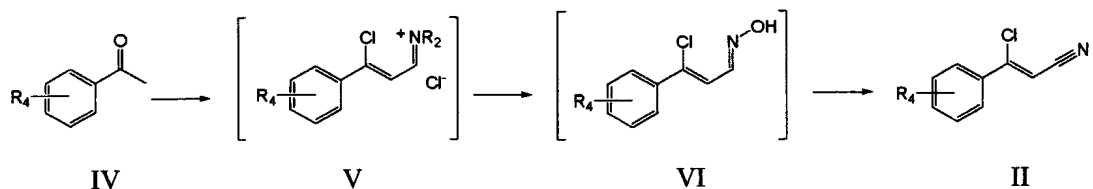
在一實施例中，2-硫代乙醯胺化合物具有下式III：



III

在一實施例中，2-硫代乙醯胺化合物可存在於反應混合物漿液中，其與式II化合物反應。在一實施例中，2-硫代乙醯胺化合物與式II化合物之反應可在親核性鹼之存在下進行。在另一實施例中，鹼可用來藉由使前驅體硫代乙醯基中間物去乙醯基而原位形成2-硫代乙醯胺化合物。在另一實施例中，鹼可選自甲醇鈉、氫氧化鈉、乙醇鈉或乙醇鉀、第三丁醇鈉或第三丁醇鉀及第三戊醇鈉。在另一實施例中，鹼可為甲醇鈉。鹼可在式II化合物之前或之後添加。鹼可(例如)以約1.1-3.5當量(諸如約1.5當量)存在。式II化合物可(例如)以約0.9當量存在。反應可在一般熟習此項技術者視為適合之任何溶劑中進行。在一實施例中，溶劑可為2-甲基四氫呋喃。

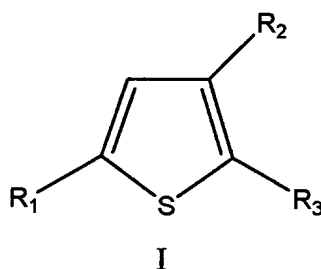
反應可在約0-40°C下執行。在一實施例中，該方法進一步包含藉由結晶純化所得噻吩中間物。在另一實施例中，結晶可在約0-5°C下執行1-3天。



式II化合物可藉由以維爾斯邁爾(Vilsmeier)試劑處理苯乙酮IV以給出亞銨物質V來形成。亞銨物質V上之變數R可為烷基，諸如甲基。苯乙酮可在形成維爾斯邁爾試劑之前或之後添加。適合的維爾斯邁爾試劑可自DMF及POCl<sub>3</sub>、DMF及乙二醯氯、DMF及PCl<sub>5</sub>、DMF及亞硫醯氯，及DMF、POCl<sub>3</sub>及PCl<sub>5</sub>製備。在一實施例中，可使用DMF及POCl<sub>3</sub>。雖然DMF可為主體溶劑，但在另一實施例中，可使用甲苯或乙腈中之約2當量DMF。在另一實施例中，代替DMF，可使用不同的二烷基甲醯胺HC(O)NR<sub>2</sub>，包括R基團共同形成環(諸如環烷基及嗎啉)之甲醯胺。亞銨V之Cl<sup>-</sup>抗衡離子之替代物包括高氯酸鹽及PF<sub>6</sub><sup>-</sup>鹽。

亞銨V可以羥胺鹽酸鹽、磷酸鹽或硫酸鹽處理以形成肟VI，其進一步反應以提供式II化合物。羥胺鹽及亞銨V可以任一順序添加。在一實施例中，可在轉變為式II化合物之前分離肟VI。在另一實施例中，肟VI可原位反應以產生式II化合物。在一實施例中，藉由結晶純化式II化合物可在其形成之同一天執行。

本發明之另一實施例提供製備式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽的方法：



其中

$R_1$  為視情況經一或多個選自鹵素、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、醯胺基、胺基、芳基、芳氧基、羧基、環烷基、雜環基及羥基之  $R_4$  基團取代之芳基環；

$R_2$  為  $-NHC(O)NHR_5$ ，其中  $R_5$  係選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、芳基、環烷基及雜環基；

$R_3$  為  $-C(O)NR_6R_7$ ，其中  $R_6$  及  $R_7$  各自獨立地選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、環烷基及含有至少一個氮原子之 5、6 或 7 員雜環基環，其限制條件為  $R_6$  及  $R_7$  不同時為 H；

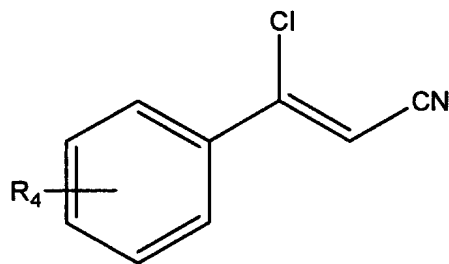
其包含

(a) 使  $HNR_6R_7$  與鹵乙醯基鹵化物反應以形成鹵乙醯胺中間物；

(b) 使鹵乙醯胺中間物與硫代乙酸鹽反應以形成硫代乙醯基中間物；

(c) 使硫代乙醯基中間物去乙醯基以形成 2-硫代乙醯胺中間物；

(d) 使 2-硫代乙醯胺中間物與式 II 化合物反應



II

以形成噻吩中間物；及

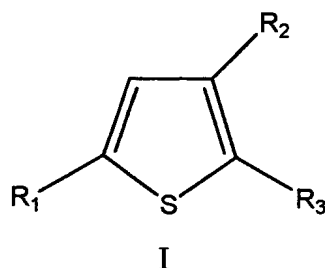
(e)進一步使噻吩中間物反應以形成式I化合物。

在一實施例中，將莫耳過量(諸如約1.5當量)之鹵乙醯基鹵化物添加至 $\text{HNR}_6\text{R}_7$ 。在一實施例中，鹵乙醯基鹵化物可為氯乙醯基鹵化物或氯乙醯基溴化物。在另一實施例中，鹼可與鹵乙醯基鹵化物一起添加，諸如吡啶、二異丙胺、三乙胺、2,6-二甲基吡啶及N,N-二甲胺基吡啶。在另一實施例中，鹼可為吡啶。鹼可以 $\text{HNR}_6\text{R}_7$ 之莫耳過量(諸如1.2當量)添加。

在一實施例中，在添加硫代乙酸鹽之前不分離鹵乙醯胺中間物。在另一實施例中，在以硫代乙酸鹽處理之前分離鹵乙醯胺中間物。在一實施例中，鹵乙醯胺中間物可為 $\text{ClCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 。在一實施例中，硫代乙酸鹽可為鹼土金屬鹽，諸如硫代乙酸鉀，或硫代乙酸四甲銨。硫代乙酸鹽可以鹵乙醯胺中間物之莫耳過量(諸如約1.5當量)添加。反應可在一般熟習此項技術者視為適合之任何溶劑中進行。在一實施例中，硫代乙酸鹽之添加可在水/2-甲基四氫呋喃兩相系統中進行。亦可使用無水四氫呋喃或無水2-甲基四氫呋喃。

本發明之另一實施例提供製備式I化合物或其醫藥學上

可接受之鹽的方法：



其中

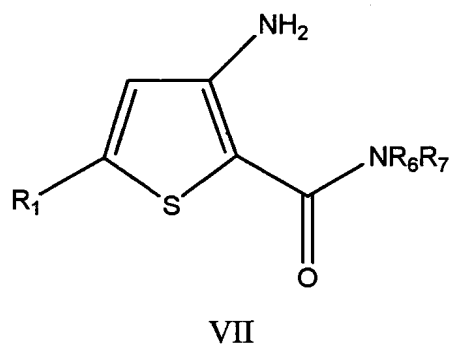
$R_1$  為視情況經一或多個選自鹵素、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、醯胺基、胺基、芳基、芳氧基、羧基、環烷基、雜環基及羥基之  $R_4$  基團取代之芳基環；

$R_2$  為  $-NHC(O)NHR_5$ ，其中  $R_5$  係選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、芳基、環烷基及雜環基；

$R_3$  為  $-C(O)NR_6R_7$ ，其中  $R_6$  及  $R_7$  各自獨立地選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、環烷基及含有至少一個氮原子之 5、6 或 7 員雜環基，其限制條件為  $R_6$  及  $R_7$  不同時為 H；

其包含

(a) 使式 VII 噻吩中間物或其醫藥學上可接受之鹽

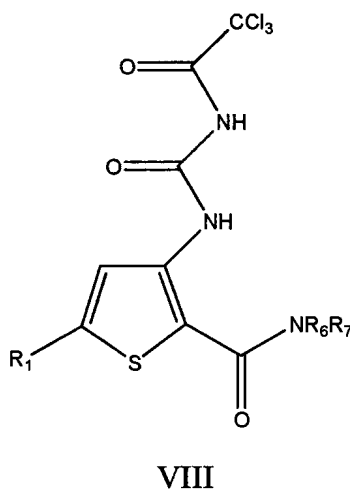


與異氰酸酯反應以形成脲基中間物；

(b) 使脲基中間物與鹼反應以形成尿素中間物；及

(c)進一步使尿素中間物反應以形成式I化合物。

在一實施例中，脲基中間物為式VIII化合物



在一實施例中，將莫耳過量(諸如約多至約2當量)之異氰酸酯添加至式IV中間物。在另一實施例中，異氰酸酯可為異氰酸三氯乙醯基酯。在另一實施例中，溶劑可選自四氫呋喃、乙腈及甲基第三丁基醚，諸如四氫呋喃。

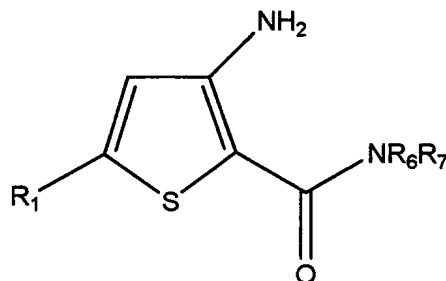
在一實施例中，在與鹼反應之前，可分離脲基中間物。在另一實施例中，當添加鹼時，脲基中間物可處於反應混合物漿液中。在一實施例中，鹼可以莫耳過量(諸如約2.5當量)添加至脲基中間物。鹼可選自三乙胺、二異丙基乙胺、甲胺及乙醇鎂鹽及甲醇。在一實施例中，鹼可為三乙胺。

在一實施例中，反應可執行約2.5至約4小時。反應可在一般熟習此項技術者視為適合之任何溶劑中進行。在一實施例中，溶劑可選自四氫呋喃、乙腈、二氯甲烷、甲苯、苯、乙醚、二噁烷、己烷及四氯化碳。在另一實施例中，溶劑可為四氫呋喃。在一實施例中，所得尿素中間物可藉

由經由逐份添加水而結晶來純化。

在替代實施例中，式I化合物之形成法包括

(a)使式VII噻吩中間物或其醫藥學上可接受之鹽



VII

與一或多種試劑反應以形成尿素中間物；及

(b)進一步使尿素中間物反應以形成式I化合物。

在一實施例中，該一或多種試劑可選自異氰酸三甲基矽烷基酯，接著酸性處理；氰酸鈉、氰酸鉀或氰酸銀；異氰酸；異氰酸一氯乙醯基酯，接著NaOMe；碳化二亞胺，接著尿素；回流吡啶中之尿素；硝基脲；異氰酸苄基酯，接著NaOH；苄氧基異氰酸酯，接著氫解；碳醯氯、氯及苯；硫脲、三乙胺及甲醇；氯羰基異氰酸酯，接著氯；氯甲酸乙酯，接著氯；及四異氰酸矽。

在一實施例中，脲基中間物攜有對酸不穩定的保護基，使得其與鹼反應提供受保護之尿素中間物。此中間物可隨後以酸處理，以移除對酸不穩定的保護基且獲得式I化合物。在一實施例中，在與酸反應之前，可分離受保護之尿素中間物。在另一實施例中，可將酸添加至包含受保護之尿素中間物之反應混合物漿液。可添加莫耳過量(諸如約3當量)之酸至受保護之尿素中間物。在一實施例中，受保

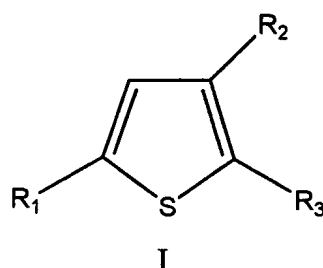
護之尿素中間物可攜有胺基甲酸酯保護基，諸如胺基甲酸第三丁酯保護基。其他適合的胺基甲酸酯保護基包括(例如)胺基甲酸2,2,2-三氯乙基酯、胺基甲酸2-三甲基矽烷基乙基酯、胺基甲酸烯丙基酯、胺基甲酸苄基酯、胺基甲酸2-苄基乙基酯及胺基甲酸2-氯乙基酯。此外，其他適用的保護基包括(例如)甲醯胺、苄醯胺、乙醯胺、戊-4-烯醯胺、鄰硝基苄基乙醯胺、鄰硝基苄氧基乙醯胺、烯丙基、N-4-甲氧基苄基胺及二苄基膦醯胺。

可使用各種酸性條件進行受保護之中間物形成式I化合物之轉化作用。此等條件包括甲醇、乙醇、四氫呋喃或乙酸乙酯中之無水或含水HCl；甲醇中之乙醯氯；有或無硫化物之三氯乙酸；甲苯磺酸；二噁烷中之硫酸；溴鄰苯二酚甲硼烷；苯酚/二氯甲烷中之三甲基矽烷基氯化物；苯酚/二氯甲烷中之四氯矽烷；具有硫化物之三氯甲磺酸三甲基矽烷基酯；三氯甲磺酸第三丁基二甲基矽烷基酯；二噁烷/二氯甲烷中之甲烷磺酸；矽膠；乙腈中之硝酸銻銨；及四氫呋喃中之鋅。在另一實施例中，酸可為甲醇中之含水HCl。移除對酸不穩定的保護基之其他條件包括鈀催化之還原反應、使用催化劑之H<sub>2</sub>、碘化鈐及四氫呋喃中之碘。在移除對酸不穩定的保護基之後，可添加鹼，諸如三乙胺或碳酸鈉。

式I化合物可藉由將化合物之溫熱(諸如約30°C)懸浮液經由玻璃濾器過濾、隨後冷卻至約10-15°C、添加水，及以式I化合物之晶種誘導結晶進一步純化。伴以攪拌再添加

水可完成結晶過程。

本發明之另一實施例提供製備式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽的方法：



其中

$R_1$  為視情況經一或多個選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、醯胺基、胺基、芳基、芳氧基、羧基、環烷基、雜環基及羥基之 $R_4$ 基團取代之芳基環；

$R_2$  為  $-NHC(O)NHR_5$ ，其中  $R_5$  係選自 H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基、芳基、環烷基及雜環基；

$R_3$  為  $-C(O)NR_6R_7$ ，其中  $R_6$  及  $R_7$  各自獨立地選自 H、 $C_{1-6}$ 烷基、環烷基及含有至少一個氮原子之 5、6 或 7 員雜環基環，其限制條件為  $R_6$  及  $R_7$  不同時為 H；

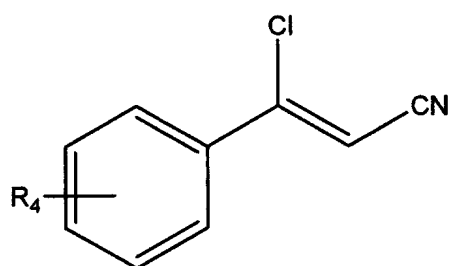
其包含

(a) 使  $HNR_6R_7$  與鹵乙醯基鹵化物反應以形成鹵乙醯胺中間物；

(b) 使鹵乙醯胺中間物與硫代乙酸鹽反應以形成硫代乙醯基中間物；

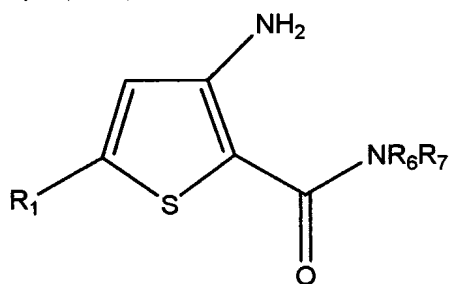
(c) 使硫代乙醯基中間物去乙醯基以形成 2-硫代乙醯胺中間物；

(d)使2-硫代乙醯胺中間物與式II化合物反應



II

以形成式VII噻吩中間物



VII

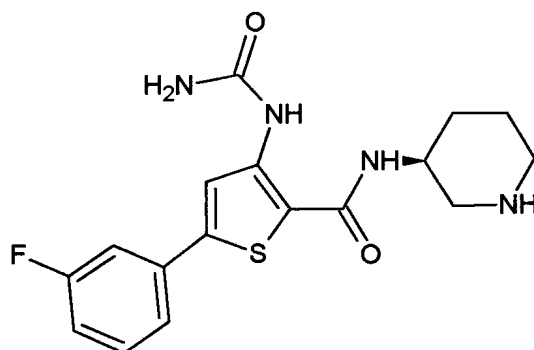
;

(e)使式VII噻吩中間物與異氰酸酯反應以形成脲基中間物；

(f)使脲基中間物與鹼反應以形成受保護之中間物；及

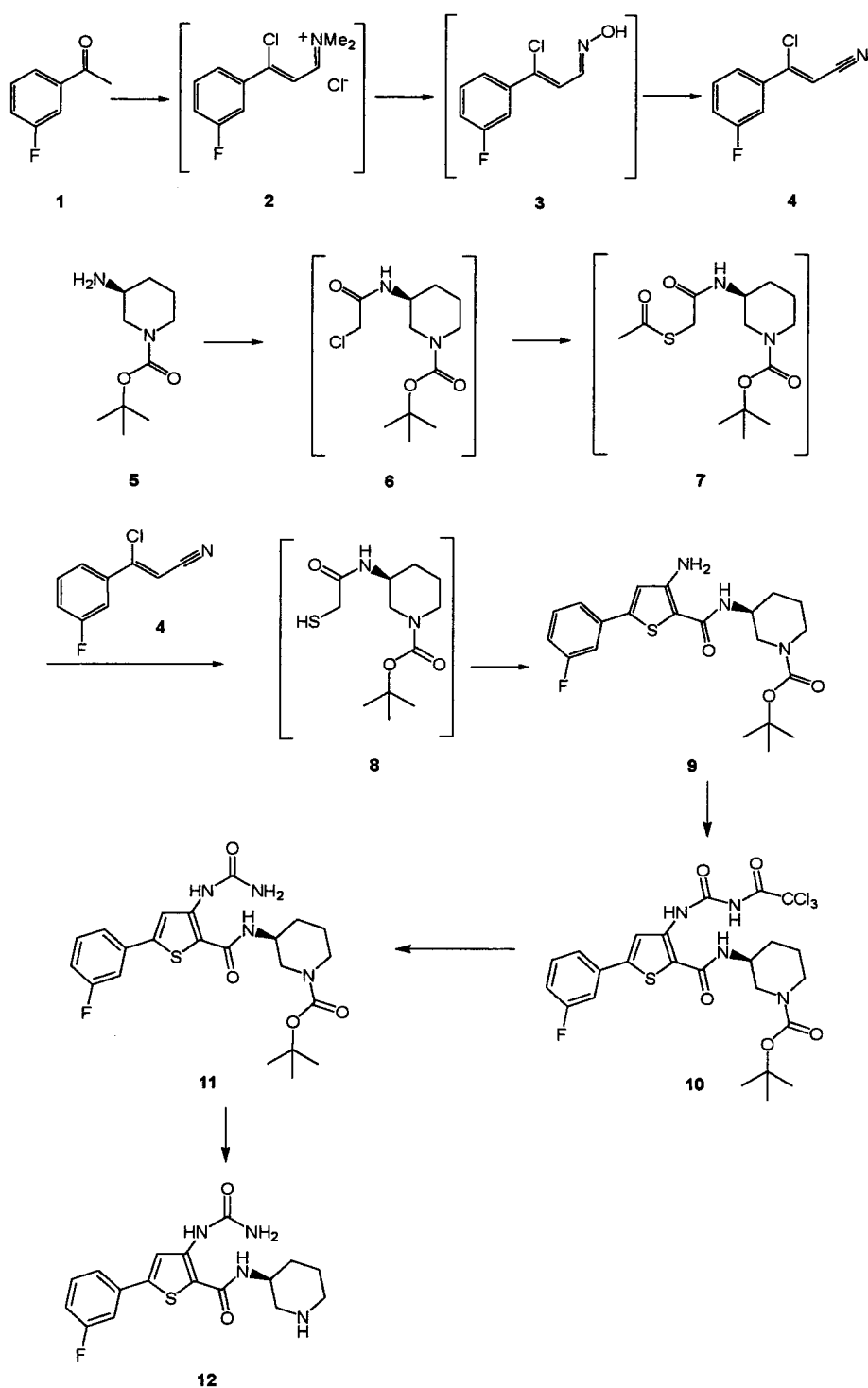
(g)使受保護之中間物與酸反應以形成式I化合物。

本發明之另一實施例提供製備式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽的方法：



I

其包含以下步驟：



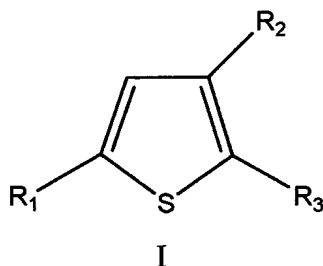
及視情況使化合物12進一步反應以形成其醫藥學上可接受之鹽。

括號指示在進一步反應之前不分離之中間物。化合物1可以DMF中之 $\text{POCl}_3$ 處理，接著添加脛胺鹽酸鹽以給出化合物4。化合物5可與氯乙醯基氯化物及吡啶反應以提供中

間物6，其在以硫代乙酸鉀處理後給出中間物7。將化合物4及甲醇鈉添加至中間物7導致形成化合物9。化合物9與異氰酸三氯乙醯基酯反應可給出化合物10，其可在以醇三乙胺處理後轉化為化合物11。化合物11可與甲醇HCl反應以提供化合物12。化合物12之鹽可藉由本文中以下描述之方法或藉由在此項技術中熟知之方法來形成。

熟習此項技術者顯而易見，使用可購得或可藉由本文中描述之類似方法或藉由在此項技術中已知之方法製造之合適起始物質，前述方法可用於製造其他式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

一實施例提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



其中

$R_1$ 為視情況經一或多個選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、醯胺基、胺基、芳基、芳氧基、羧基、環烷基、雜環基及羥基之 $R_4$ 基團取代之芳基環；

$R_2$ 為 $-NHC(O)NHR_5$ ，其中 $R_5$ 係選自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基、芳基、環烷基及雜環基；

$R_3$ 為 $-C(O)NR_6R_7$ ，其中 $R_6$ 及 $R_7$ 各自獨立地選自H、 $C_{1-6}$ 烷基、環烷基及含有至少一個氮原子之5、6或7員雜環基

環，其限制條件為 $R_6$ 及 $R_7$ 不同時為H；

其係藉由本文中揭示之任一方法所製造。另一實施例提供包含藉由本文中揭示之任一方法所製造之式I化合物及醫藥學上可接受之載劑之組合物。

含於式I-VIII中之可變基團之以下取代基為本發明之其他實施例。該等特定取代基可在合適時與上文或下文所界定之定義、申請專利範圍或實施例中之任一者一起使用。

在一實施例中， $R_4$ 為鹵素，諸如氟基。在另一實施例中， $R_1$ 為經氟基單取代之芳基環。在另一實施例中， $R_5$ 為H。在另一實施例中， $R_5$ 為 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基。

在一實施例中， $R_6$ 為5、6或7員雜環基環且 $R_7$ 為H。在另一實施例中， $R_6$ 為含有一個氮原子之6員飽和雜環基。在另一實施例中，氮原子藉由胺基甲酸酯保護基(諸如第三丁氧基羰基)保護。

應瞭解所有實施例僅為例示性的及說明性的且不限制如所主張之本發明。

應注意，除非內容另外明確規定，否則如本說明書及附加申請專利範圍中所使用之「一」及「該」包括複數個指示物。因此，舉例而言，提及含有「一化合物」之方法包括兩種或兩種以上化合物之混合物。亦應注意，除非內容另外明確規定，否則術語「或」通常以其包括「及/或」之意義而使用。除非另作說明，否則化學基團係指其未經取代及經取代之形式。

如本文中所用之術語「化合物」係指中性化合物(例如

游離鹼)及其鹽形式(諸如醫藥學上可接受之鹽)。化合物可以無水形式，或呈水合物形式，或呈溶劑合物形式而存在。化合物可呈立體異構體(例如對映異構體及非對映異構體)形式而存在，且可呈對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體及其混合物形式而分離。固體形式之化合物可以各種結晶及非結晶形式而存在。

單獨或作為字首使用之術語「 $C_{m-n}$ 」或「 $C_{m-n}$ 基團」係指具有 $m$ 至 $n$ 個碳原子之任何基團。

如本文中所用之術語「烯基」係指具有至少一個碳-碳雙鍵之不飽和直鏈或支鏈烴，諸如具有2-12、2-10或2-6個碳原子之直鏈或支鏈基團，其在本文中分別稱為 $C_2-C_{12}$ 烯基、 $C_2-C_{10}$ 烯基及 $C_2-C_6$ 烯基。例示性烯基包括(但不限於)乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、2-乙基己烯基、2-丙基-2-丁烯基、4-(2-甲基-3-丁烯)-戊烯基等。

如本文中所用之術語「烷氧基」係指連接至氧之烷基(-O-烷基-)。例示性烷氧基包括(但不限於)具有1-12、1-8或1-6個碳原子之烷基、烯基或炔基之基團，其在本文中分別稱為 $C_1-C_{12}$ 烷氧基、 $C_1-C_8$ 烷氧基及 $C_1-C_6$ 烷氧基。例示性烷氧基包括(但不限於)甲氧基、乙氧基等。類似地，例示性「烯氧基」包括(但不限於)乙烯氧基、烯丙氧基、丁烯氧基等。

如本文中所用之術語「烷基」係指飽和直鏈或支鏈烴，諸如具有1-12、1-10或1-6個碳原子之直鏈或支鏈基團，其

在本文中分別稱為 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基及 $C_1$ - $C_6$ 烷基。例示性烷基包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基、庚基、辛基等。

烷基可視情況經至少一個選自以下各者之基團取代或由其間斷：烷氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、芳基、芳基烷基、胺基甲酸酯、羧基、氰基、環烷基、酯、醚、甲醯基、鹵素、鹵烷基、雜芳基、雜環基、羥基、酮、硝基、硫化物、磺醯胺及磺醯基。

如本文中所用之術語「炔基」係指具有至少一個碳-碳參鍵之不飽和直鏈或支鏈烴，諸如具有2-12、2-8或2-6個碳原子之直鏈或支鏈基團，其在本文中分別稱為 $C_2$ - $C_{12}$ 炔基、 $C_2$ - $C_8$ 炔基及 $C_2$ - $C_6$ 炔基。例示性炔基包括(但不限於)乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、甲基丙炔基、4-甲基-1-丁炔基、4-丙基-2-戊炔基及4-丁基-2-己炔基等。

如本文中所用之術語「醯胺」或「醯胺基」係指形式 $-R_aC(O)N(R_b)-$ 、 $-R_aC(O)N(R_b)R_c-$ 或 $-C(O)NR_bR_c$ 之基團，其中 $R_b$ 及 $R_c$ 各自獨立地選自烷氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、芳基、芳基烷基、胺基甲酸酯、羧基、氰

基、環烷基、酯、醚、甲醯基、鹵素、鹵烷基、雜芳基、雜環基、氫、羥基、酮及硝基。醯胺可經由碳、氮、 $R_b$ 、 $R_c$ 或 $R_a$ 連接至另一基團。醯胺亦可為環狀的，例如 $R_b$ 及 $R_c$ 、 $R_a$ 及 $R_b$ ，或 $R_a$ 及 $R_c$ 可接合以形成3至12員環，諸如3至10員環或5至6員環。術語「羧醯胺基」係指結構 $-C(O)NR_bR_c$ 。

如本文中所用之術語「胺」或「胺基」係指形式 $-NR_dR_e$ 、 $-N(R_d)R_e-$ 或 $-R_eN(R_d)R_f-$ 之基團，其中 $R_d$ 、 $R_e$ 及 $R_f$ 獨立地選自烷氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、芳基、芳基烷基、胺基甲酸酯、環烷基、酯、醚、甲醯基、鹵素、鹵烷基、雜芳基、雜環基、氫、羥基、酮及硝基。胺基可經由氮、 $R_d$ 、 $R_e$ 或 $R_f$ 連接至母分子基團。胺基亦可為環狀的，例如 $R_d$ 、 $R_e$ 或 $R_f$ 中之任何兩者可共同或與N一起接合以形成3至12員環，例如嗎啉基或哌啶基。術語胺基亦包括任何胺基之相應四級銨鹽，例如 $-[N(R_d)(R_e)(R_f)]^+$ 。例示性胺基包括胺基烷基，其中 $R_d$ 、 $R_e$ 或 $R_f$ 中之至少一者為烷基。

如本文中所用之術語「芳基」係指單、二或其他多碳環、芳族環系統。芳基可視情況與一或多個選自芳基、環烷基及雜環基之環稠合。本發明之芳基可經選自以下各者之基團取代：烷氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、芳基、芳基烷基、胺基甲酸酯、羧基、氰基、環烷基、酯、醚、甲醯基、鹵素、鹵烷基、雜芳基、雜環基、羥基、酮、硝基、硫化物、磺醯胺及磺醯基。例示性芳基包

括(但不限於)苯基、甲苯基、蒽基、萸基、茛基、萵基及萘基，以及苯并稠合碳環部分，諸如5,6,7,8-四氫萘基。

如本文中所用之術語「芳基烷基」係指具有至少一個烷基取代基之芳基，例如-芳基-烷基-。例示性芳基烷基包括(但不限於)具有單環芳族環系統之芳基烷基，其中該環包含6個碳原子。例如，「苯基烷基」包括苯基C<sub>4</sub>烷基、苄基、1-苯基乙基、2-苯基乙基等。

如本文中所用之術語「胺基甲酸酯」係指形式-R<sub>g</sub>OC(O)N(R<sub>h</sub>)-、-R<sub>g</sub>OC(O)N(R<sub>h</sub>)R<sub>i</sub>-或-OC(O)NR<sub>h</sub>R<sub>i</sub>之基團，其中R<sub>g</sub>、R<sub>h</sub>及R<sub>i</sub>各自獨立地選自烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、芳基、芳基烷基、胺基甲酸酯、羧基、氰基、環烷基、酯、醚、甲醯基、鹵素、鹵烷基、雜芳基、雜環基、羥基、酮、硝基、硫化物、磺醯基及磺醯胺。例示性胺基甲酸酯包括(但不限於)(例如)芳基胺基甲酸酯或雜芳基胺基甲酸酯，其中R<sub>g</sub>、R<sub>h</sub>及R<sub>i</sub>中之至少一者獨立地選自芳基或雜芳基，諸如苯基及吡啶基。

如本文中所用之術語「羰基」係指基團-C(O)-。

如本文中所用之術語「羧醯胺基」係指基團-C(O)NRR'，其中R及R'可相同或不同。R及R'可選自(例如)烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、甲醯基、鹵烷基、雜芳基及雜環基。

如本文中所用之術語「羧基」係指基團-COOH或其相應鹽，例如-COONa等。

如本文中所用之術語「氰基」或「腈」係指基團-CN。

如本文中所用之術語「環烷氧基」係指連接至氧之環烷基。

如本文中所用之術語「環烷基」係指自環烷烴衍生之具有3-12、3-8、4-8或4-6個碳之單價飽和或不飽和環狀、雙環狀或橋接雙環狀烴基團，例如其在本文中稱為「C<sub>4-8</sub>環烷基」。例示性環烷基包括(但不限於)環己烷、環己烯、環戊烷、環戊烯、環丁烷及環丙烷。環烷基可經烷氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、芳基、芳基烷基、胺基甲酸酯、羧基、氰基、環烷基、酯、醚、甲醯基、鹵素、鹵烷基、雜芳基、雜環基、羥基、酮、硝基、硫化物、磺醯胺及磺醯基取代。環烷基可與其他環烷基、芳基或雜環基稠合。稠環泛指共用其之間的兩個原子之至少兩個環。

術語「醚」係指具有結構-R<sub>1</sub>-O-R<sub>m</sub>-之基團，其中R<sub>1</sub>及R<sub>m</sub>可獨立地為烷基、芳基、環烷基、雜環基或醚。醚可經由R<sub>1</sub>或R<sub>m</sub>連接至母分子基團。例示性醚包括(但不限於)烷氧基烷基及烷氧基芳基。醚亦包括聚醚，例如其中R<sub>1</sub>及R<sub>m</sub>之一或兩者為醚。

如本文中所用之術語「鹵基」或「鹵素」或「Hal」係指F、Cl、Br或I。

如本文中所用之術語「鹵烷基」係指經一或多個鹵素原子取代之烷基。

如本文中所用之術語「雜芳基」係指含有一或多個雜原子(例如1至4個雜原子，諸如氮、氧及硫)之單、二或其他多環狀、芳族環系統。雜芳基可經一或多個包括烷氧基、

烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、芳基、芳基烷基、胺基甲酸酯、羧基、氰基、環烷基、酯、醚、甲醯基、鹵素、鹵烷基、雜芳基、雜環基、羥基、酮、硝基、硫化物、磺醯胺及磺醯基之取代基取代。雜芳基亦可與非芳族環稠合。雜芳基之例示性實例包括(但不限於)吡啶基、噻吩基、嘧啶基(pyrimidyl)、吡唑基(pyrazyl)、三嗪基、吡咯基、吡唑基(pyrazolyl)、咪唑基、(1,2,3)-三唑基及(1,2,4)-三唑基、吡嗪基、嘧啶基(pyrimidyl)、四唑基、呋喃基、噻吩基、異噁唑基、噻唑基、呋喃基、苯基、異噁唑基及噁唑基。例示性雜芳基包括(但不限於)單環芳族環，其中該環包含2至5個碳原子及1至3個雜原子。

如本文中所用之術語「雜環化物」、「雜環基」或「雜環」係指含有獨立地選自氮、氧及硫之至少一個雜原子之飽和、部分不飽和或不飽和4-12員環。除非另作說明，否則雜原子可經碳或氮連接， $-\text{CH}_2-$ 基團可視情況經 $-\text{C}(\text{O})-$ 置換，且環硫原子可視情況氧化以形成亞磺醯基或磺醯基。雜環化物可為芳族(雜芳基)或非芳族。雜環化物可經一或多個包括烷氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、芳基、芳基烷基、胺基甲酸酯、羧基、氰基、環烷基、酯、醚、甲醯基、鹵素、鹵烷基、雜芳基、雜環基、羥基、酮、硝基、硫化物、磺醯胺及磺醯基之取代基取代。

雜環化物亦包括雙環狀、三環狀及四環狀基團，其中上述雜環中之任一者與獨立地選自芳基、環烷基及雜環化物之一或兩個環稠合。例示性雜環化物包括1H-吡唑基、2-

吡咯啉酮基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、2H-吡咯基、3H-吡  
啉基、4-吡啉酮基、4aH-吡啶基、4H-噻嗪基、6H-1,2,5-  
噻二嗪基、吡啶基、氮雜環庚烷基、氮雜環丁烷基、氮丙  
啉基、吡啶基、苯并咪啶基、苯并呋喃基(benzofuranyl)、  
苯并呋喃基(benzofuryl)、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基  
(benzothieryl)、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并間二  
氧雜環戊烯基、苯并噁啶基、苯并噻吩基、苯并噻啶基、  
苯并三啶基、苯并四啶基、苯并異噁啶基、苯并噻啶基、  
苯并異噻啶基、苯并咪啶基、苯并咪啶酮基、吡啶基、  
4aH-吡啶基、b-吡啶基、口克基、口克烯基、吡啶基、十  
氮噻啶基、二氮吡啶基、二氮呋喃基、二氮噻吩基、二噻  
啶基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氧戊環基、呋喃基、2,3-  
二氮呋喃基、2,5-二氮呋喃基、二氮呋喃并[2,3-b]四氮呋  
喃基、呋喃基、呋吡基、高吡啶基、咪啶基、咪啶啶基、  
咪啶啶基、咪啶啶基、咪啶基、1H-吡啶基、吡啶烯基、  
吡啶啶基、吡啶基、異苯并呋喃基、異口克基、  
異吡啶基、異吡啶啶基、異吡啶基、異噻啶基、異噻啶  
基、異噻啶烷基、異噁啶基、嗎啶基、噻啶基、八氮異噻  
啶基、噁二啶基、1,2,3-噁二啶基、1,2,4-噁二啶基、  
1,2,5-噁二啶基、1,3,4-噁二啶基、噁啶啶基、噁啶基、氧  
呋基、噁啶啶基呋啶基、啡啶基、啡啶基、啡呋噻基、啡  
噻基、啡噻噻基、啡噁噻基、啡噁噻基、呋噻基、呋噻  
基、呋啶基、呋啶基、噻啶基、呋啶酮基、4-吡啶酮基、  
噻啶基、呋喃基、吡咯啉基、吡咯啉基、吡咯啉基、吡噻

基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑啉基、吡唑基、噻嗪基、吡哆噁唑基、吡哆咪唑基、吡哆噻唑基、吡啉基、N-氧化物-吡啉基、吡啉基、嘧啉基(pyrimidinyl)、嘧啉基(pyrimidyl)、吡咯啉基、吡咯啉基、吡咯啉-2-酮基、吡咯啉基、吡咯基、吡啉基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、喹啉基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基(tetrahydroisoquinolyl)、四氫異喹啉基(tetrahydroisoquinolyl)、四氫哌喃基、四唑基、噻吩烷基、硫代四氫喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻唑烷基、噻唑基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫代嗎啉基、噻吩基、硫代哌喃基、硫雜環丙烷基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基及吡基。

如本文中所用之術語「羥基」係指基團-OH。

如本文中所用之術語「羥烷基」係指連接至烷基之羥基。

如本文中所用之術語「硝基」係指基團-NO<sub>2</sub>。

如本文中所用之術語「苯基」係指6員碳環芳族環。苯基亦可與環己烷或環戊烷環稠合。苯基可經一或多個包括烷氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、芳基、芳基烷基、胺基甲酸酯、羧基、氰基、環烷基、酯、醚、甲醯基、鹵素、鹵烷基、雜芳基、雜環基、羥基、酮、硝基、硫化物、磺醯胺及磺醯基之取代基取代。

如本文中所用之術語「磺醯胺」係指具有結構 $-N(R_r)-S(O)_2-R_s-$ 或 $-S(O)_2-N(R_r)R_s$ 之基團，其中 $R_r$ 及 $R_s$ 可(例如)為氫、烷基、芳基、環烷基及雜環基。例示性磺醯胺包括烷基磺醯胺(例如其中 $R_s$ 為烷基)、芳基磺醯胺(例如其中 $R_s$ 為芳基)、環烷基磺醯胺(例如其中 $R_s$ 為環烷基)及雜環基磺醯胺(例如其中 $R_s$ 為雜環基)等。

如本文中所用之術語「磺醯基」係指具有結構 $R_uSO_2-$ 之基團，其中 $R_u$ 可為烷基、芳基、環烷基及雜環基，例如烷基磺醯基。如本文中所用之術語「烷基磺醯基」係指連接至磺醯基之烷基。

如本文中所用之術語「硫化物」係指具有結構 $R_zS-$ 之基團，其中 $R_z$ 可為烷氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、芳基、芳基烷基、胺基甲酸酯、羧基、環烷基、酯、醚、甲醯基、鹵烷基、雜芳基、雜環基及酮。如本文中所用之術語「烷基硫化物」係指連接至硫原子之烷基。例示性硫化物包括「巯基」，其如本文中所用係指 $-SH$ 基團。

如本文中所用之術語「醫藥學上可接受之載劑」係指與醫藥投與相容之任何及所有溶劑、分散介質、塗料、等滲及吸收延遲藥劑及其類似物。該等介質及藥劑用於醫藥學上活性物質之用途為此項技術中所熟知。組合物亦可含有提供補充、額外或增強之治療功能之其他活性化合物。

如本文中所用之術語「醫藥組合物」係指包含與一或多種醫藥學上可接受之載劑一起調配之如本文中揭示之至少一種化合物的組合物。

如本文中所用之術語「醫藥學上可接受之鹽」係指可存在於用於本發明之組合物中之化合物中的酸性或鹼性基團之鹽。包括於本發明之組合物中的在性質上呈鹼性之化合物能夠與各種無機及有機酸形成多種鹽。可用以製備該等鹼性化合物之醫藥學上可接受之酸加成鹽的酸為形成無毒性酸加成鹽之彼等酸，亦即含有藥理學上可接受之陰離子之鹽，包括(但不限於)蘋果酸鹽、草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、丹寧酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖酸鹽、葡萄糖二酸鹽、蔗糖酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥苯酸鹽(亦即1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-苯甲酸))鹽。例如，具有兩個酸基之酸可與鹼性化合物以1:1或1:2酸：鹼性化合物之比率形成鹽。在一實施例中，鹽為反丁烯二酸鹽。在另一實施例中，鹽為半反丁烯二酸鹽。

具有胺基部分之化合物可與除上述酸之外之各種胺基酸形成醫藥學上可接受之鹽。在性質上呈酸性之化合物能夠與各種藥理學上可接受之陽離子形成鹼式鹽。該等鹽之實例包括鹼金屬或鹼土金屬鹽且尤其包括鈣、鎂、鈉、鋰、鋅、鉀及鐵鹽。

本揭示案之化合物可含有一或多個對掌性中心及/或雙

鍵且因此呈立體異構體(諸如幾何異構體、對映異構體或非對映異構體)形式存在。當本文中使用的術語「立體異構體」時，由所有幾何異構體、對映異構體或非對映異構體組成。視圍繞立體生成性碳原子之取代基之組態而定，此等化合物可藉由符號「R」或「S」指定。本發明涵蓋此等化合物之各種立體異構體及其混合物。立體異構體包括對映異構體及非對映異構體。對映異構體或非對映異構體之混合物可在命名法中指定為「(±)」，但熟習此項技術者會認識到結構可能隱含表示對掌性中心。

本發明之化合物之個別立體異構體可由自商品取得含有不對稱或立體生成性中心之起始物質合成製得，或藉由製備外消旋混合物，接著藉由一般熟習此項技術者所熟知之解析方法來製得。此等解析方法藉由以下例示：(1)將對映異構體之混合物連接至對掌性助劑，藉由再結晶或層析分離所得之非對映異構體之混合物，及自助劑釋放光學純產物，(2)採用光學活性解析劑進行鹽之形成，或(3)在對掌性層析柱上直接分離光學對映異構體之混合物。立體異構混合物亦可藉由熟知方法解析為其組份立體異構體，諸如藉由對掌性相氣相層析、對掌性相高效液相層析、由化合物結晶形成對掌性鹽錯合物，或使化合物在對掌性溶劑中結晶。亦可藉由熟知不對稱合成方法，自立體異構性純中間物、試劑及催化劑獲得立體異構體。

幾何異構體亦可存在於本發明之化合物中。本發明涵蓋由取代基在碳-碳雙鍵周圍排列或取代基在碳環周圍排列

所產生之各種幾何異構體及其混合物。在碳-碳雙鍵周圍之取代基指定為呈「Z」或「E」組態，其中術語「Z」及「E」係根據IUPAC標準使用。除非另作說明，否則描述雙鍵之結構涵蓋「E」及「Z」異構體兩者。

在碳-碳雙鍵周圍之取代基或者可稱為「順式」或「反式」，其中「順式」代表取代基在雙鍵之同一側上且「反式」代表取代基在雙鍵之相對側上。取代基在碳環周圍之排列指定為「順式」或「反式」。術語「順式」代表取代基在環平面之同一側上且術語「反式」代表取代基在環平面之相對側上。取代基安置於環平面之同一側及相對側上之化合物之混合物指定為「順式/反式」。

### 【實施方式】

#### 實例

本發明之化合物可以熟習有機合成技術者所熟知之許多方法來製備。更特定言之，本發明之化合物可使用本文中描述之反應及技術來製備。在如下所述之合成方法之描述中，應瞭解除非另有指示，否則所有提出之反應條件(包括溶劑、反應氣氛、反應溫度、實驗及處理程序之持續期間之選擇)可經選定為彼反應之標準條件。熟習有機合成技術者應瞭解分子之各個部分上存在之官能基應與所提出之試劑及反應相容。不與反應條件相容之取代基對於熟習此項技術者為顯而易見的，且因此指示替代方法。

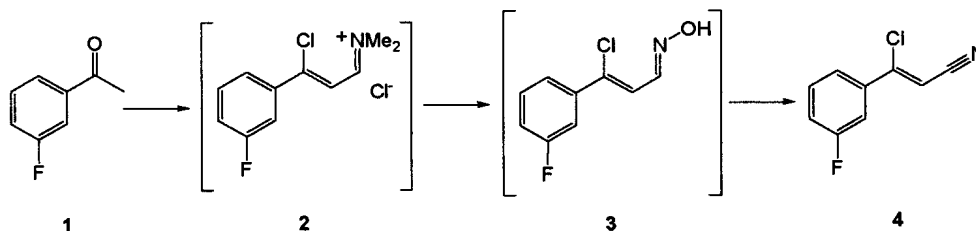
實例之起始物質為可購得的或易於藉由標準方法自己知物質製備。在以下實例中，除非另有說明，否則條件如

下：

- (i) 除非另作說明，否則溫度以攝氏溫度( $^{\circ}\text{C}$ )給出；操作在室溫或環境溫度下執行，諸如約 $18\text{-}25^{\circ}\text{C}$ 之範圍；
- (ii) 一般而言，反應過程藉由TLC或液相層析/質譜分析(LC/MS)來追蹤，且反應時間僅為說明而給出；
- (iii) 最終產物已使用質子核磁共振(NMR)光譜及/或質譜資料分析；
- (iv) 產率僅為說明而給出且不一定為可藉由努力製程開發所獲得之彼等產率；若需要更多物質則可重複製備；
- (v) 當給出核磁共振(NMR)資料時，其呈在 $\text{d}_6\text{-DMSO}$ 或 $\text{d}_4\text{-MeOD}$ 中在300或400 MHz下測定之主要診斷質子之德耳塔( $\delta$ )值之形式，該等值以相對於作為內標之四甲矽烷(TMS)之百萬分率(ppm)形式給出；
- (vi) 化學符號具有其在此項技術中常用之含義；且
- (vii) 溶劑比率以體積：體積(v/v)術語形式給出。

#### 實例 1：

自3'-氟苯乙酮合成(Z)-3-氯-3-(3-氟苯基)-丙烯腈。



在約 $40^{\circ}\text{C}$ 下向3'-氟苯乙酮(80.0 g, 0.579 mol)於 $N,N$ -二甲基甲醯胺(560 ml)中之溶液逐滴添加磷醯氯(92.50 ml, 1.01 mol)，在添加期間將溫度維持在約 $39\text{-}41^{\circ}\text{C}$ 下。將所

得反應混合物在約40℃下攪拌隔夜，隨後藉由HPLC取樣以便轉變為2。

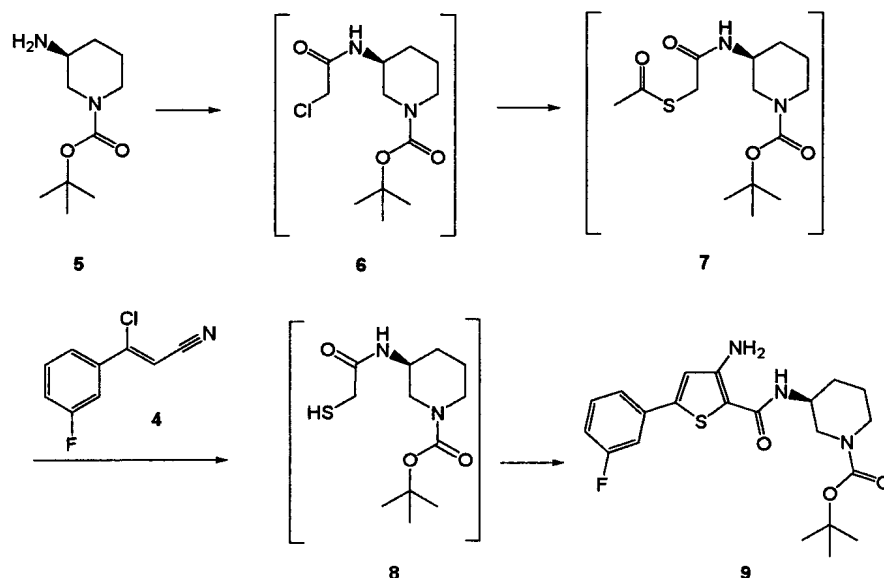
向所得反應混合物逐滴添加羥胺鹽酸鹽(45.17 g, 0.637 mol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(240 ml)中之溶液，在添加期間將溫度維持在約39-45℃下，接著以*N,N*-二甲基甲醯胺(40 ml)洗滌管線(line-wash)。在約40℃下攪拌15分鐘之後，將反應混合物取樣以便轉變為4，隨後冷卻至約15-20℃且逐滴添加水(800 ml)，將溫度維持在約17至約21℃之間。隨後將反應混合物冷卻至約5℃且再保持在此溫度歷時20分鐘，隨後過濾固體，以單獨兩份水置換洗滌(2×240 ml)且在約40℃下乾燥隔夜以提供呈淺黃色固體狀之標題化合物(74.24 g, 71%產率)。

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:** 7.72-7.65 (m, 2H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.03 (s, 1H)。

**<sup>13</sup>C NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:** 162.0 (d, J=245 Hz), 149.3 (d, J=3 Hz), 135.6 (d, J=8 Hz), 131.1 (d, J=9 Hz), 123.3 (d, J=3 Hz), 118.8 (d, J=21 Hz), 115.8, 113.8 (d, J=24 Hz), 89.3。

實例2：

自(S)-1-Boc-3-胺基哌啶及化合物4合成(3*S*)-3-([3-胺基-5-(3-氟苯基)噻吩-2-基]羰基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯。



將1-Boc-3-(S)-胺基哌啶(120.0 g, 0.599 mol)溶解於2-甲基四氫呋喃(540 ml)中。添加吡啶(58.14 ml, 0.719 mol)，接著以2-甲基四氫呋喃(60 ml)洗滌管線。逐滴添加氯乙醯基氯化物(55.32 ml, 0.689 mol)，將溫度維持在約21-25℃下，接著以2-甲基四氫呋喃(60 ml)洗滌管線。在環境溫度下2.5小時之後，將反應混合物藉由HPLC取樣以便轉變為6，隨後添加氯化鈉之16% w/w水溶液(360 ml)。將混合物攪拌30分鐘隨後分開水相。

向有機相添加硫代乙酸鉀(102.65 g, 0.899 mol)於水(204 ml)中之過濾溶液，接著以水(36 ml)洗滌管線，始終將溫度維持在約19-26℃下。在環境溫度下攪拌隔夜之後，將有機相藉由HPLC取樣以便轉變為7，隨後分開水相。

向有機相添加4(97.93 g, 0.539 mol)隨後逐滴添加甲醇鈉於甲醇中之溶液(在25% w/w下202 ml, 0.899 mol)，將溫度維持在約21-24℃。在此之後以甲醇(36 ml)洗滌管線。在環境溫度下攪拌1小時50分鐘之後，將反應混合物

藉由HPLC取樣以便轉變為9，隨後加熱至約33℃，接著逐滴添加水(600 ml)。在攪拌10分鐘之後，將水相分開。

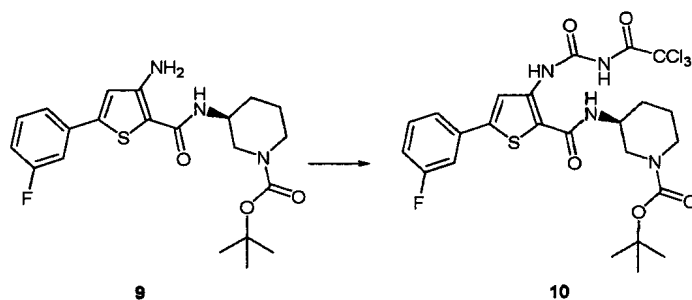
向有機相逐滴添加異己烷(960 ml)，隨後移出反應混合物之較小試樣，使其冷卻且送回至主體混合物以接種結晶。逐滴添加第二份異己烷(480 ml)，接著歷時1小時勻變冷卻至約3℃且隨後保持在此溫度下隔夜引起產物結晶。過濾，以冰冷乙酸第三丁酯(240 ml)以及乙酸第三丁酯與異己烷之2×冰冷混合溶劑系統(1:1，2×240 ml)對固體進行置換洗滌且在約40℃下乾燥3天提供呈淺黃色固體狀之9(192.69 g，以1-Boc-3-(S)-胺基哌啶計77%產率)。

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 80℃) δ:** 7.49-7.32 (m, 3H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.29 (寬單峰, 1H), 3.91-3.64 (m, 3H), 2.96-2.77 (m, 2H), 1.92-1.77 (m, 1H), 1.74-1.30 (m, 12H)。

質譜：420 [MH]<sup>+</sup>及364 [M-*t*Bu]<sup>+</sup>。

### 實例3：

自化合物9及異氰酸三氯乙醯基酯合成(3*S*)-3-([5-(3-氟苯基)-3-[(三氯乙醯基)胺甲醯基]胺基}噻吩-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯。



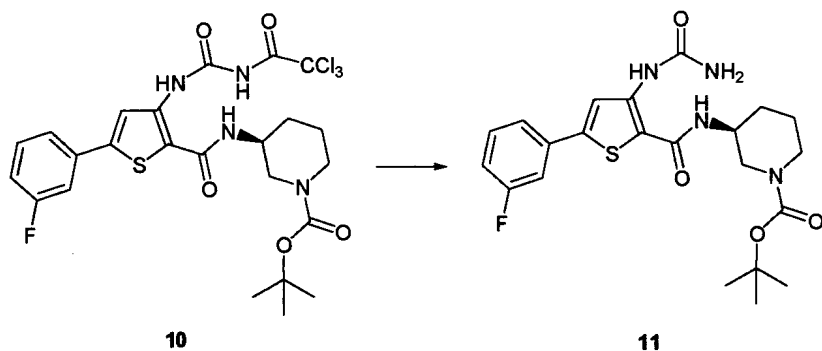
向9(73.12 g, 0.174 mol)於四氫呋喃(800 ml)中之溶液添加異氰酸三氯乙醯基酯(23.23 ml, 0.196 mol)，在添加期間將溫度維持在約20-30℃下。在環境溫度下2.5小時之後，將混合物取樣以便轉變為10，隨後歷時1小時逐滴添加異己烷(1120 ml)。再攪拌1小時之後，將反應混合物過濾，固體以異己烷(160 ml)洗滌且在約40℃下乾燥以提供呈淡桃紅色固體狀之10(103.54 g, 98%產率)。

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 70℃) δ:** 11.70 (s, 1H), 11.49 (寬單峰, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.57-7.40 (m, 3H), 7.26-7.18 (m, 1H), 3.97-3.67 (m, 3H), 2.95-2.78 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.78-1.53 (m, 2H), 1.51-1.33 (m, 10H)。

**<sup>13</sup>C NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:** 162.3 (d, J=245 Hz), 161.7, 160.3, 153.7, 148.5, 141.9 (d, J=3 Hz), 140.5, 134.6 (d, J=8 Hz), 131.1 (d, J=9), 121.4 (d, J=3 Hz), 119.5, 115.3 (d, J=21 Hz), 114.7, 112.0 (d, J=23 Hz), 91.8, 78.4, 47.4, 45.7, 43.2, 29.2, 27.7, 23.2。

#### 實例4：

經由化合物10之去保護合成(3*S*)-3-([3-(脲基)-5-(3-氟苯基)噻吩-2-基]羰基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯。



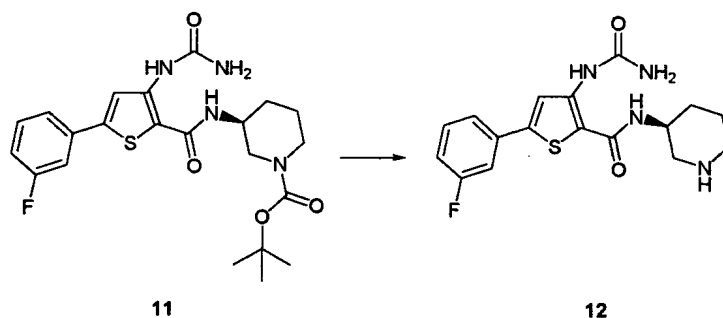
向10(101.45 g, 0.169 mol)於甲醇(516 ml)中之懸浮液添加三乙胺(58.15 ml, 0.417 mol)。再在環境溫度下2.5小時之後，將混合物取樣以便轉變為11，隨後歷時10分鐘添加水(206 ml)。在環境溫度下攪拌隔夜之後，將反應混合物加熱至約45°C歷時15分鐘，隨後歷時2小時添加第二份水(1083 ml)。再在約45°C下1小時之後，使反應混合物冷卻至約20°C且保持在此溫度下1小時。將反應混合物過濾且固體以水(206 ml)洗滌隨後在約40°C下乾燥隔夜以提供呈白色固體狀之10(77.10 g, 99%產率)。

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C) δ:** 9.86 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.60-7.41 (m, 3H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.36 (寬單峰, 2H), 3.94-3.68 (m, 3H), 2.97-2.79 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.76-1.55 (m, 2H), 1.47-1.34 (m, 10H)。

質譜：486 [MNa]<sup>+</sup>。

#### 實例5：

經由化合物11之去保護合成5-(3-氟苯基)-3-脲基噻吩-2-甲酸(S)-哌啶-3-基醯胺。



向11(75.3 g, 0.163 mol)於甲醇(383 ml)中之懸浮液逐滴

添加鹽酸水溶液(在水中之37% w/w下40.78 ml, 0.488 mol), 將溫度維持在約20-30°C下。隨後將所得反應混合物在約50°C下加熱4小時, 隨後取樣以便轉變為12。逐滴添加三乙胺(85.10 ml, 0.610 mol)隨後添加水(345 ml)。隨後移出反應混合物之較小試樣, 使其冷卻, 隨後送回至主體混合物以接種結晶, 攪拌下歷時30分鐘。歷時1.5小時再添加水(613 ml), 隨後再保持在約50°C下歷時30分鐘且伴以攪拌使其冷卻至約20°C隔夜。將反應混合物過濾且固體以水(153 ml)洗滌隨後在約40°C下乾燥隔夜以提供呈白色固體狀之12(57.26 g, 97%產率)。

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C) δ:** 9.88 (寬單峰, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.52-7.36 (m, 4H), 7.19 (m, 1H), 6.35 (寬單峰, 2H), 3.81 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.44-2.56 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.67-1.34 (m, 3H)。

質譜: 363 [MH]<sup>+</sup>。

#### 實例 6:

純化5-(3-氟苯基)-3-脲基噻吩-2-甲酸(S)-哌啶-3-基醯胺(化合物12)。

將12(50.0 g, 0.138 mol)於甲醇(650 ml)中之懸浮液加熱至約30°C歷時30分鐘, 隨後經由1.6微米玻璃微纖維濾紙將所得混濁懸浮液過濾至第二容器中, 接著以甲醇(100 ml)洗滌管線, 丟棄固體殘餘物。將所得溶液冷卻至約10°C, 隨後歷時20分鐘逐滴添加水(250 ml), 將溫度維持在約10-15°C下。為接種結晶, 隨後添加經純化之12之試

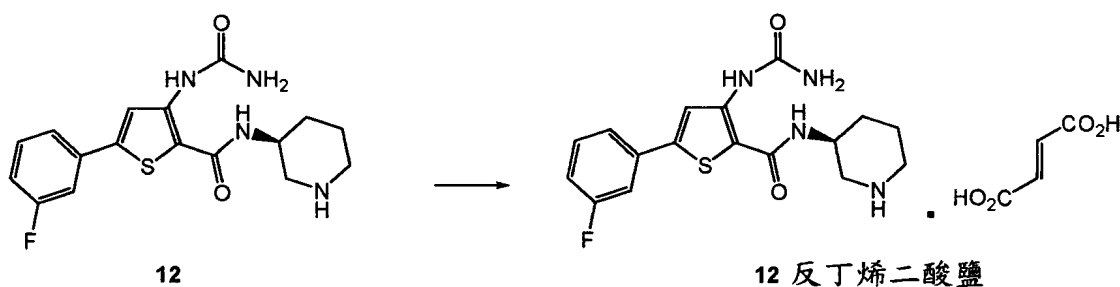
樣(150 mg, 0.3% wt/wt), 且使容器之內容物在約10℃下攪拌30分鐘。歷時1小時30分鐘添加第二份水(500 ml), 將溫度維持在約10-13℃下, 接著在約10℃下攪拌20小時, 使結晶完成。過濾, 以水洗滌固體(2×100 ml), 歷時30分鐘吸乾, 隨後在真空下在約40℃下乾燥隔夜, 提供呈白色固體狀之經純化之12(46.91 g, 92%產率)。

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:** 10.04 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.55-7.42 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 6.67 (寬單峰, 2H), 3.79 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.49-2.37 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.65-1.34 (m, 3H)。

質譜: 363 [MH]<sup>+</sup>。

實例7:

合成5-(3-氟苯基)-3-脲基噻吩-2-甲酸(S)-哌啶-3-基醯胺反丁烯二酸鹽(化合物12反丁烯二酸鹽)。



向12(1.00 g, 2.8 mmol)及反丁烯二酸(160 mg, 1.4 mmol)之混合物添加丙酮(3.0 ml)及水(1.9 ml)。將所得混濁溶液經針筒過濾器過濾, 隨後將其逐滴添加至含有反丁烯二酸(160 mg, 1.4 mmol)於丙酮(18.5 ml)及水(0.5 ml)中之溶液, 及12反丁烯二酸鹽之晶種之第二容器。溶液添加在環境溫度下進行1小時且接著以丙酮(1.0 ml)及水(0.1

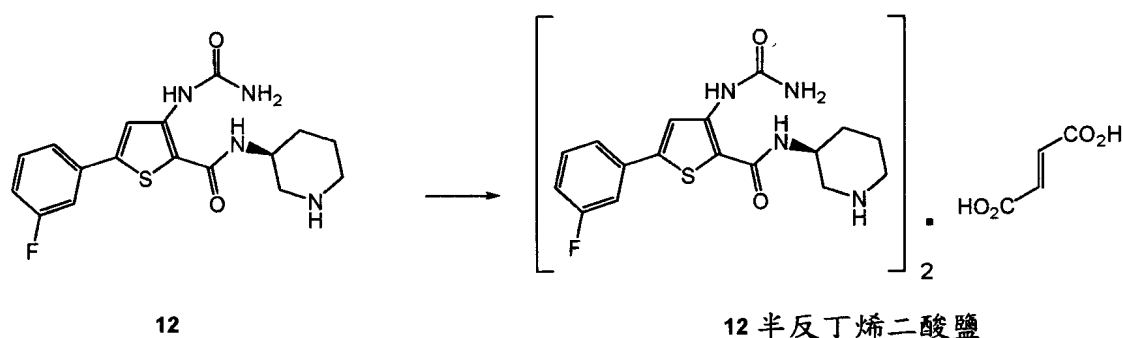
ml)洗滌管線。逐漸發生產物之結晶，且在環境溫度下攪拌所得漿液1小時30分鐘之後，將固體過濾且以丙酮洗滌(2×2.0 ml)，歷時30分鐘吸乾，隨後在真空下在約40℃下乾燥隔夜，以提供呈白色固體狀之12反丁烯二酸鹽(0.96 g，96%產率)。

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:** 10.00 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.54-7.42 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 6.67 (寬單峰, 2H), 6.52 (s, 2H [2 H反丁烯二酸]), 4.16 (寬多重峰, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.91-2.76 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.65 (m, 2H)。

質譜：363 [MH]<sup>+</sup>。

#### 實例 8：

合成5-(3-氟苯基)-3-脲基噻吩-2-甲酸(S)-哌啶-3-基醯胺反丁烯二酸鹽(化合物12半反丁烯二酸鹽)。



向12(2.0 g，5.6 mmol)於甲醇(33.7 ml)中之溶液添加反丁烯二酸(327 mg，2.8 mmol)且所得溶液在約18℃下攪拌30分鐘。以12半反丁烯二酸鹽(5 mg，0.006 mmol)接種溶液且在約18-19℃下攪拌5小時之後，將反應混合物冷卻至約5℃，停止攪拌且將反應保持在此溫度下隔夜。過濾所

得固體，以甲醇洗滌(1×2 ml)且經過濾器吸乾提供呈白色固體狀之12半反丁烯二酸鹽(1.90 g, 80%)。

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:** 10.02 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.54-7.42 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 6.66 (寬單峰, 2H), 6.47 (s, 1H [2 H反丁烯二酸]), 4.02 (寬多重峰, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.58 (m, 2H)。

質譜：363 [MH]<sup>+</sup>。

熟習此項技術者經考量本文中揭示之本發明之說明書及實務將顯而易見本發明之其他實施例。規定本說明書及實例僅視為例示性的，且本發明之真實範疇及精神藉由以下申請專利範圍指示。

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：98114074

A61K 31/277

(2006.01)

※ 申請日：98.4.28

※IPC 分類：A61K 31/4535

(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D 409/12

(2006.01)

製備經取代雜環化物-149之方法

C07C 255/49

(2006.01)

METHODS OF PREPARING SUBSTITUTED HETEROCYCLES-149

二、中文發明摘要：

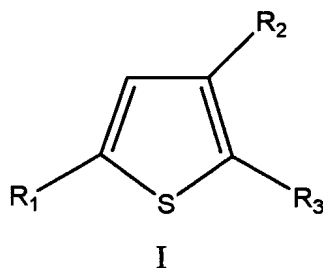
本揭示案係關於製備經取代之噻吩之方法，該等經取代之噻吩適用於治療及預防癌症。亦揭示藉由本文中揭示之方法製造的經取代之噻吩。

三、英文發明摘要：

The present disclosure relates to methods of preparing substituted thiophenes, which are useful for the treatment and prevention of cancers. Also disclosed are substituted thiophenes made by the methods disclosed herein.

## 七、申請專利範圍：

1. 一種製備式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽之方法，



其中

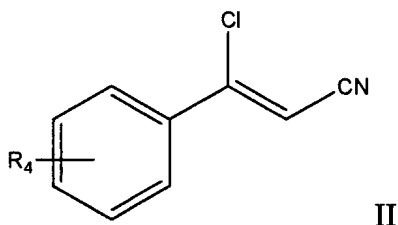
$R_1$ 為視情況經一或多個選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、醯胺基、胺基、芳基、芳氧基、羧基、環烷基、雜環基及羥基之 $R_4$ 基團取代之芳基環；

$R_2$ 為 $-NHC(O)NHR_5$ ，其中 $R_5$ 係選自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基、芳基、環烷基及雜環基；

$R_3$ 為 $-C(O)NR_6R_7$ ，其中 $R_6$ 及 $R_7$ 各自獨立地選自H、 $C_{1-6}$ 烷基、環烷基及含有至少一個氮原子之5、6或7員雜環基環，其限制條件為 $R_6$ 及 $R_7$ 不同時為H；

該方法包含

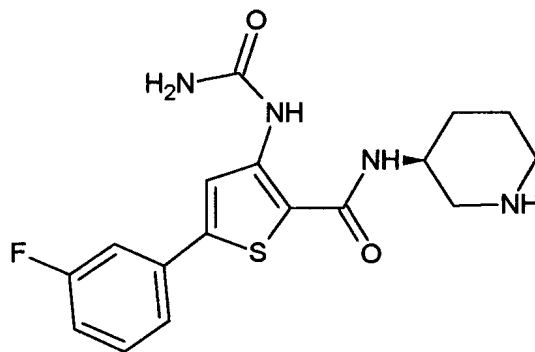
(a)使2-硫代乙醯胺化合物與式II化合物反應



以產生中間物；及

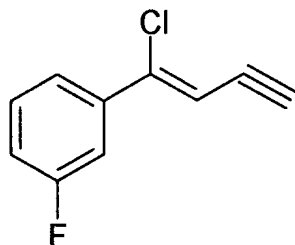
(b)進一步使該中間物反應以形成該式I化合物。

2. 如請求項1之製備式I化合物之方法，其中該式I化合物為

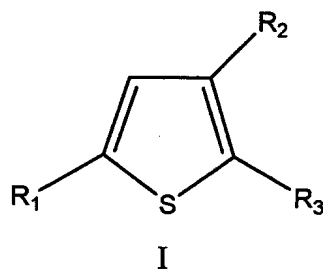


或其醫藥學上可接受之鹽。

3. 如請求項1或請求項2之製備式I化合物之方法，其中該式II化合物為



4. 如請求項1至3之製備式I化合物之方法，其中該2-硫代乙醯胺化合物與該式II化合物之反應係在親核性鹼之存在下進行。
5. 如請求項1至3之製備式I化合物之方法，其中該2-硫代乙醯胺化合物係藉由使前驅體去乙醯基而於原位形成。
6. 如請求項4之製備式I化合物之方法，其中該親核性鹼係選自甲醇鈉、氫氧化鈉、乙醇鈉或乙醇鉀、第三丁醇鈉或第三丁醇鉀及第三戊醇鈉。
7. 如請求項2之方法，其中該醫藥學上可接受之鹽為反丁烯二酸鹽或半反丁烯二酸鹽。
8. 一種製備式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽之方法，



其中

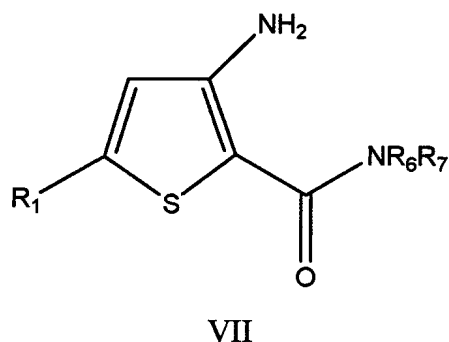
$R_1$ 為視情況經一或多個選自鹵素、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、醯胺基、胺基、芳基、芳氧基、羧基、環烷基、雜環基及羥基之 $R_4$ 基團取代之芳基環；

$R_2$ 為 $-NHC(O)NHR_5$ ，其中 $R_5$ 係選自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基、芳基、環烷基及雜環基；

$R_3$ 為 $-C(O)NR_6R_7$ ，其中 $R_6$ 及 $R_7$ 各自獨立地選自H、 $C_{1-6}$ 烷基、環烷基及含有至少一個氮原子之5、6或7員雜環基環，其限制條件為 $R_6$ 及 $R_7$ 不同時為H；

該方法包含

(a)使式VII噻吩中間物或其醫藥學上可接受之鹽

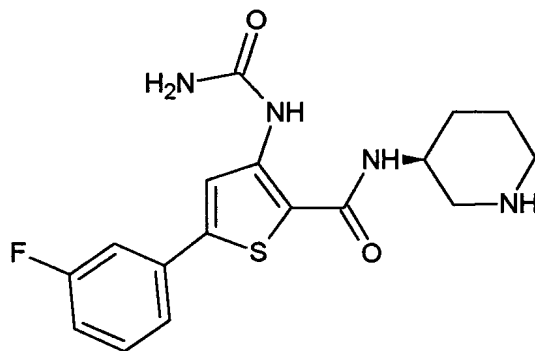


與異氰酸酯反應以形成脲基中間物；

(b)使該脲基中間物與鹼反應以形成尿素中間物；及

(c)進一步使該尿素中間物反應以形成該式I化合物。

9. 如請求項8之製備式I化合物之方法，其中該式I化合物為



或其醫藥學上可接受之鹽。

10. 如請求項9之方法，其中該醫藥學上可接受之鹽為反丁烯二酸鹽或半反丁烯二酸鹽。

11. 一種組合物，其包含藉由如請求項1至10之方法所製造之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

