



(21) 申請案號：104118507

(22) 申請日：中華民國 104 (2015) 年 06 月 08 日

(51) Int. Cl. : C07F9/6558 (2006.01)

C07F9/6561 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P9/10 (2006.01)

(30) 優先權：2014/09/30 美國

14/502,144

(71) 申請人：太景生物科技股份有限公司 (中華民國) TAIGEN BIOTECHNOLOGY CO., LTD.  
(TW)

臺北市內湖區新明路 138 號 7 樓

(72) 發明人：許明珠 HSU, MING CHU (US) ; 黃盈慧 HUANG, YING HUEY (TW) ; 嚴啓峰  
YEN, CHI FENG (TW) ; 金其新 KING, CHI HSIN RICHARD (US)

(74) 代理人：惲軼群；陳文郎

(56) 參考文獻：

US 8372849B2

審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：8 項 圖式數：0 共 34 頁

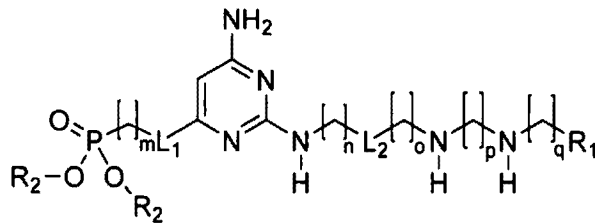
(54) 名稱

治療癌症及心肌梗塞的方法

METHOD OF TREATING CANCER AND MYOCARDIAL INFARCTION

(57) 摘要

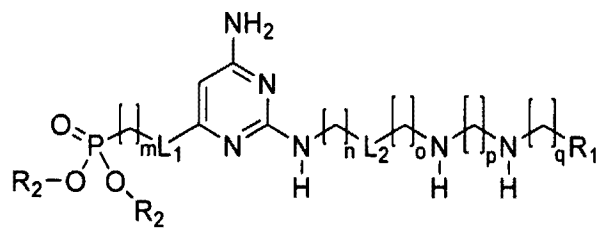
一種令一癌細胞對一化學治療劑敏化或治療心肌梗塞的方法。該方法包括投藥給一需要它的個體一有效數量的一具有下列化學式(I)的化合物：



(I) ,

其中 R<sub>1</sub> 是 C<sub>3-20</sub> 環烷基，各個 R<sub>2</sub> 是 H 或 C<sub>1-6</sub> 烷基，L<sub>1</sub> 是 C<sub>3-20</sub> 雜環烷基，L<sub>2</sub> 是 C<sub>3-20</sub> 環烷基，以及 m、n、o、p 和 q 各個獨立地是 0-6。

A method of sensitizing a cancer cell to a chemotherapy agent or treating myocardial infarction. The method includes administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound of formula (I):



(I),

wherein R<sub>1</sub> is C<sub>3-20</sub> cycloalkyl, each R<sub>2</sub> is H or C<sub>1-6</sub> alkyl, L<sub>1</sub> is C<sub>3-20</sub> heterocycloalkyl, L<sub>2</sub> is C<sub>3-20</sub> cycloalkyl, and m, n, o, p, and q are each independently 0-6.

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

治療癌症及心肌梗塞的方法

METHOD OF TREATING CANCER AND MYOCARDIAL  
INFARCTION

## 【技術領域】

發明領域

[0001]本發明係有關於治療癌症及心肌梗塞的方法。

## 【先前技術】

發明背景

[0002]趨化介素(chemokines)是在一免疫或發炎反應的期間調節白血球的黏附和穿內皮性轉移(transendothelial migration)的細胞介素(cytokines)的一家族(Mackay C.R., Nat. Immunol., 2001, 2:95; Olson et al., Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol., 2002, 283:R7)。它們亦調節T細胞和B細胞的運輸和回歸，促進淋巴生成(lymphopoietic)和造血系統(hematopoietic systems)的發育(Ajuebor et al., Biochem. Pharmacol., 2002, 63:1191)。

[0003]保護的腫瘤微環境越來越多地被確認作為一在化學治療劑的抗性的關鍵因素。一化學治療劑是一種抑制癌細胞生長的藥物。發展移動腫瘤細胞從它們的保護微環境至末梢血液並且使它們更易接近化學治療劑的試劑有一需要。

[0004]在已於心肌梗塞(MI)中存活下來的病患的心臟

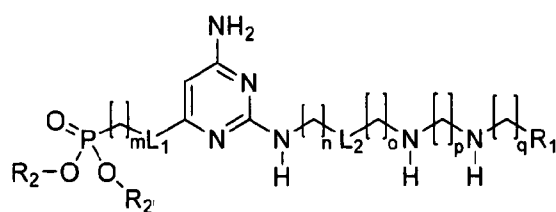
衰竭(heart failure)仍是一主要的健康問題。被知曉的是：移動造血幹細胞(hematopoietic stem cells)、間質幹細胞(mesenchymal stem cells)和內皮祖細胞(endothelial progenitor cells)促進在MI之後的心臟功能恢復。因此，亦有一需要發展試劑以移動此等細胞，藉此改善MI後病患的心臟功能。

## 【發明內容】

### 發明概要

[0005] 這個發明是根據某些4-胺基-嘓啶化合物在移動表現CXCR4的細胞至末梢循環內是有效的發現。

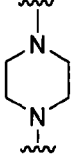
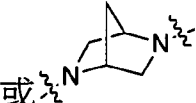
[0006] 在兩個方面，這個發明特徵化一種藉由移動癌細胞至一化學治療劑治療一癌症病患的方法，以及一種使用一或多個該等4-胺基-嘓啶化合物治療一心肌梗塞病患的方法。各個方法包括投藥給一需要它的病患一有效數量的一具有下列所顯示的化學式(I)的4-胺基嘓啶化合物：

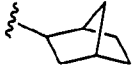


(I)

[0007] 在這個化學式中， $R_1$ 是 $C_{3-20}$ 環烷基，各個 $R_2$ 是H或 $C_{1-6}$ 烷基， $L_1$ 是 $C_{3-20}$ 雜環烷基， $L_2$ 是 $C_{3-20}$ 環烷基，以及 $m$ 、 $n$ 、 $o$ 、 $p$ 和 $q$ 各個獨立地是0-6。

[0008] 參照化學式(I)，該等上面所描述的4-胺基-嘓啶

化合物的一子集是其中L<sub>1</sub>是  或  , L<sub>2</sub>是伸環己基

(cyclohexylene), R<sub>1</sub>是環己基(cyclohexylene)或  , R<sub>2</sub>是H, 以及m、n、o、p和q各個獨立地是0-3的那些。

[0009]術語“烷基”意指一飽和的直或支鏈烴部分(hydrocarbon moiety), 諸如-CH<sub>3</sub>或支鏈-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>。術語“環烷基”意指一飽和的非-芳族(non-aromatic)、單環、雙環、三環或四環烴部分, 諸如環己基、環己烯-3-基或金剛烷基(adamantyl)]。術語“雜環烷基”意指一具有一或多個環雜原子(例如, N、O或S)的飽和的非芳族、單環、雙環、三環或四環部分, 諸如4-四氫吡喃基(4-tetrahydropyranyl)或4-吡喃基(4-pyranyl)。

[0010]除非另有說明, 在此所提到的烷基、環烷基和雜環烷基包括被取代的和未被取代的部分這兩者。在烷基、環烷基和雜環烷基上的可能取代基包括, 但不限於, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>環烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>雜環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>雜環烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷氧基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基、羥基和鹵素。

[0011]該等上面所描述的4-胺基-嘓啶化合物包括該等化合物本身, 以及它們的鹽類、前驅藥(prodrugs)和溶劑合物(solvates), 若可應用的話。一鹽類, 例如, 可在一陰離

子與一在—4-胺基-嘧啶化合物上的正電基團(例如，胺基)之間被形成。適合的陰離子包括氯化物、溴化物、碘化物、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、檸檬酸鹽、甲磺酸鹽(methanesulfonate)、三氟乙酸鹽、乙酸鹽、蘋果酸鹽(malate)、甲苯磺酸鹽(tosylate)、酒石酸鹽(tartrate)、富馬酸鹽(fumarate)、麩胺酸鹽(glutamate)、葡萄糖醛酸鹽(glucuronate)、乳酸鹽、戊二酸鹽(glutarate)和馬來酸鹽(maleate)。同樣地，一鹽類亦可在—陽離子與一在—4-胺基-嘧啶化合物上的負電基團[例如，羧酸鹽(carboxylate)]之間而被形成。適合的陽離子包括鈉離子、鉀離子、鎂離子、鈣離子和一銨陽離子(ammonium cation)(諸如四甲基銨離子)。該等4-胺基-嘧啶化合物亦包括含有四級氮原子(quaternary nitrogen atoms)的那些鹽類。前驅藥的實例包括在投藥給一個體後能夠提供活性4-胺基-嘧啶化合物的酯和其它藥學上可接受的衍生物。一溶劑合物意指一在—活性4-胺基-嘧啶化合物與一藥學上可接受的溶劑之間所形成的複合物。一藥學上可接受的溶劑的實例包括水、乙醇、異丙醇、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。

[0012]術語“治療(treating)”或“治療(treatment)”意指爲了賦予一治療效用(例如，治癒、緩和、改變、影響或改善疾病)的目的，投藥一或多個4-胺基-嘧啶化合物給一需要它的病患。“一有效數量”意指需一要賦予治療效用的活性化合物的數量。有效劑量將變化，如由那些熟習此技藝者所確認，視被治療的疾病的類型、投藥的途徑、賦形劑使用

以及與其他治療性治療共同使用的可能性而定。

[0013] 癌症是一類的疾病，其中一群細胞具有用於自主生長(亦即，一特徵在於快速地增殖細胞生長和有時候腫瘤轉移的異常狀態或狀況)的能力。癌的實例包括，但不限於，乳癌細胞、肺癌、一前列腺癌(prostate cancer)、急性骨髓性白血病(acute myelogenous leukemia)，以及急性淋巴母細胞白血病(acute lymphoblastic leukemia)。

[0014] 一需要上面所描述的治療的個體亦可被同時地投藥以一有效數量的一或多個的該等上面所描述的4-胺基-嘧啶化合物和一有效數量的一或多個其他治療劑。該等治療劑包括一化學治療劑。例如，吾人可使用此一4-胺基-嘧啶化合物和一化學治療劑的一組合以治療癌症。術語“被同時地投藥”意指在治療的週期的期間在相同的時間或在不同的時間投藥二或更多活性劑。一同時投藥的實例是施用該等二或更多活性劑的一固體或液體混合物給一病患。以在兩個或更多的活性劑的施加到患者。沒有被理論所束縛，在治療癌症(例如，急性骨髓性白血病和急性淋巴母細胞白血病)，該4-胺基-嘧啶化合物作為一“化學敏化劑(chemosensitizer)”以從骨髓移動癌細胞並且該化學治療劑接著殺死這些癌細胞，藉此導致增強的治療效用。

[0015] 心肌梗塞(通常被知曉有如心臟病發作)是一種當一部分的心臟因為以血供應心臟肌肉[心肌(myocardium)]的冠狀動脈的一者堵塞而缺氧時發生的醫學急症。

[0016] 沒有被理論所束縛，在治療心肌梗塞中，該4-

胺基-嘧啶化合物移動內皮祖細胞、間質幹細胞和造血幹細胞至末梢循環內，減少發炎細胞介素產生並且導致抗-發炎或免疫調節。

[0017]爲了實施本發明的方法，一種具有一或多個該等上面所描述的4-胺基-嘧啶化合物的組成物可被非經腸道地 (parenterally)或口服地投藥。如在此所使用的術語“非經腸道的 (parenteral)”意指皮下的 (subcutaneous)、皮內的 (intracutaneous)、靜脈內的 (intravenous)、肌肉內的 (intramuscular)、關節內的 (intraarticular)、動脈內的 (intraarteria)、滑液內的 (intrasynovial)、胸骨內的 (intrasternal)、椎管內的 (intrathecal)、病灶內的 (intralesional)或顱內的注射 (intracranial injection)，以及任何適合的輸液 (infusion)技術。該組成物可以採取溶液、懸浮液、乳劑 (emulsion)、錠劑、丸劑 (pills)、膠囊、粉末、微粒 (microparticles)或奈米粒子 (nanoparticles)的形式。它亦可被配方以達到控制釋放或持續釋放該等活性成分。

[0018]一無菌可注射的組成物可以是一配於無毒性非經腸道地可接受的稀釋劑或溶劑的溶液或懸浮液，諸如一配於1,3-丁二醇的溶液。在可被採用的可接受的載劑和溶劑中的是甘露糖醇 (mannitol)、水、林格氏液 (Ringer's solution)和等張的氯化鈉溶液。此外，不揮發油 (fixed oils)慣常地被採用作爲一溶劑或懸浮介質 (例如，合成的單-或二甘油酯)。脂肪酸 (諸如油酸和它的甘油酯衍生物)在製備可注射劑是有用的，因爲是天然的藥學上可接受的油 (諸如橄欖油或蓖

麻油，特別地呈它們的聚氧乙基化形式)。這些油溶液或懸浮液亦可含有一長鏈醇稀釋劑或分散劑、羧甲基纖維素或相似的分散劑。其它通常地被使用的界面活性劑(諸如Tweens或Spans)或者通常地被使用在製造藥學上可接受的固體、液體或其他劑型的其他相似的乳化劑(emulsifying agents)或生物可利用增強劑(bioavailability enhancers)亦可被使用於配方的目的。

[0019]一用於口服投藥的組成物可以是任何口服可接受的劑型，包括膠囊、錠劑、乳劑和水性懸浮液、分散液和溶液。在錠劑的例子中，通常地被使用的載體包括乳糖和玉米澱粉。潤滑劑(Lubricating agents)(諸如硬脂酸鎂)亦被典型地添加。對於呈一膠囊形式的口服投藥，有用的稀釋劑包括乳糖和乾燥的玉米澱粉。當水性懸浮液或乳劑被口服地投藥時，活性成分可與乳化或懸浮劑組合而被懸浮或溶解在一油相。若所欲的，某些甜味、調味或著色劑可被添加。

[0020]一或多個具體例的細節被提出在下列的描述中。該等具體例的其它特徵、標的和優點從描述和申請專利範圍將是顯而易見的。

### **【圖式簡單說明】**

(無)

### **【實施方式】**

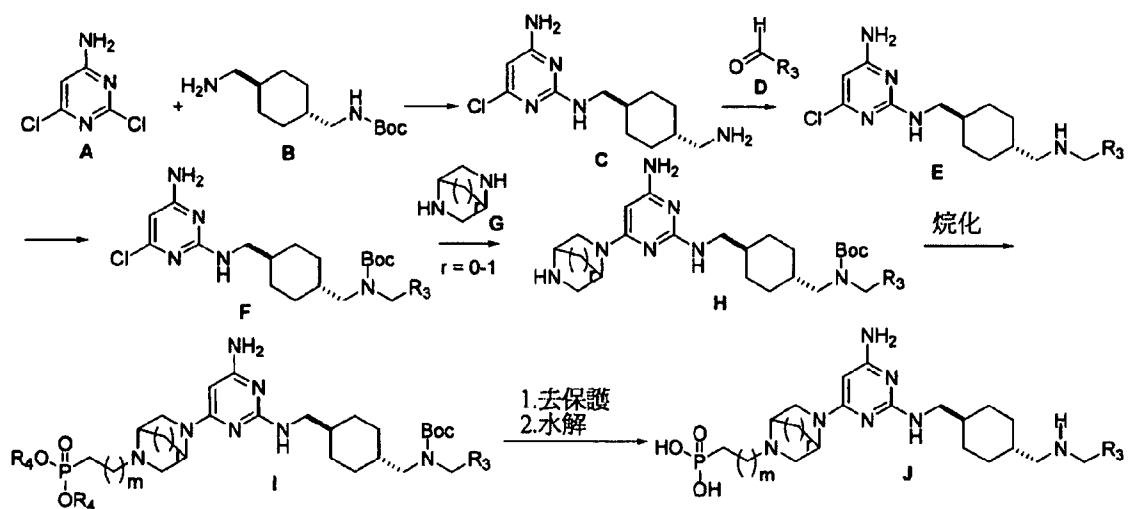
較佳實施例之詳細說明

[0021]在此所描述的方法使用4-胺基-嘓啶化合物以移



與胺基化合物**B**反應以得到化合物**C**，它接著與醛**D**反應以產生化合物**E**。在Boc-保護之後，化合物**F**被獲得，它與化合物**G**反應以提供化合物**H**。化合物**H**的烷化繼而經由化合物**I**去-保護和水解產生化合物**J**。

流程圖I



[0024]一因此所合成的化合物可藉由一方法[諸如管柱層析法 (column chromatography)、高壓液相層析法 (high-pressure liquid chromatography) 或再結晶 (recrystallization)]而被純化。

[0025]被使用在上面所描述的方法的中間物是商業上可獲得的或者可藉由在本技藝已知的方法而被製備。爲了最終地容許該等化合物的合成，該方法亦可另外地包括步驟(無論是在此所特別地描述的步驟之前或之後)以添加或移除適合的保護基團。此外，各種不同的合成步驟可在一另擇的順序或次序被執行以提供所欲的化合物。在合成可應用的化合物中有用的合成化學轉化和保護基團方法學(保護和去保護)在本技藝被知曉並且包括，例如，在R.

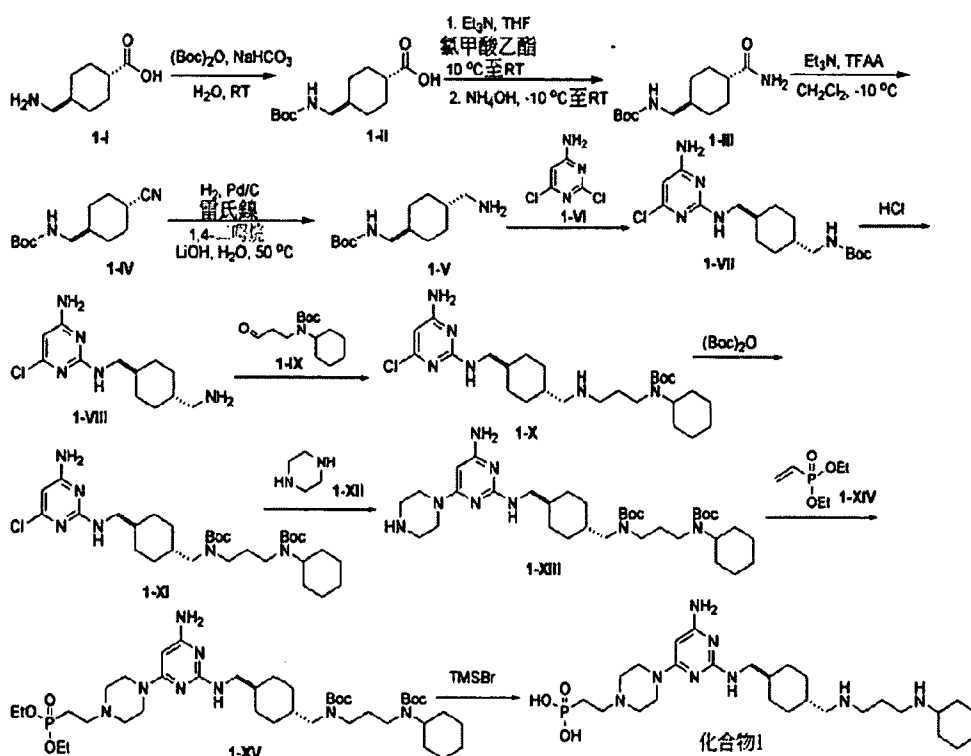
Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989) ; T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2<sup>nd</sup> Ed., John Wiley and Sons (1991) ; L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994) ; 和L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)以及它們的後續版本所描述的那些。

[0026]該等在此所提到的化合物可含有一非芳族雙鍵以及一或多個不對稱中心。因此，它們可發生有如消旋物 (racemates) 和消旋混合物、單一鏡相異構物 (single enantiomers)、個別的非鏡相異構物 (diastereomers)、非鏡相異構的混合物，以及順式-或反式異構物形式。所有此等異構物形式被預期。

[0027]下面的特別實施例僅被解釋為例示說明，並且不管以任何方式不限制本揭示的其餘部分。沒有進一步詳細說明，被相信的是：一熟習此技藝者可，根據在此的描述，利用本發明至它的最大程度。在此所引述的所有刊物藉此以它們的整體被併入本案以做為參考資料。

[0028]下面的實施例 1-5 提供製備化合物 1-5 的詳細描述。

## 實施例1：製備化合物1



[0029] 水(10.0 L)和(Boc)<sub>2</sub>O (3.33 kg, 15.3 mol)被添加至反-4-氨基甲基-環己烷羧酸(*trans*-4-aminomethyl-cyclohexanecarboxylic acid)(化合物1-I, 2.0 kg, 12.7 mol)和碳酸氫鈉(2.67 kg, 31.8 mol)的一溶液。該反應混合物在周圍溫度下被攪拌歷時18小時。水性層以濃縮的氫氨酸(2.95 L, pH = 2)而被酸化並且接著被過濾。所形成的固體被收集，以水(15 L)予以清洗3次，並且在一熱箱(60°C)中乾燥以提供有如一白色固體的反-4-(第三-丁氧基羰基胺基-甲基)-環-己烷羧酸 [*trans*-4-(*tert*-butoxycarbonylamino-methyl)-cyclo-hexanecarboxylic acid] (化合物1-II, 3.17 kg, 97%)。R<sub>f</sub>=0.58 (EtOAc)。LC-MS m/e 280 (M+Na<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.58

(brs, 1H), 2.98 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.25 (td,  $J = 12, 3.3$  Hz, 1H), 2.04 (d,  $J = 11.1$  Hz, 2H), 1.83 (d,  $J = 11.1$  Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.35~1.50 (m, 3H), 0.89~1.03 (m, 2H)。<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  181.31, 156.08, 79.12, 46.41, 42.99, 37.57, 29.47, 28.29, 27.96。M.p. 134.8~135.0°C。

[0030] 化合物1-II (1.0 kg, 3.89 mol) 配於THF (5 L) 的一懸浮液在-10°C 被冷卻以及三乙胺(1.076 L, 7.78 mol) 和氯甲酸乙酯(ethyl chloroformate)(0.441 L, 4.47 mol) 在-10°C 下被添加。該反應混合物在周圍溫度下被攪拌歷時3小時。該反應混合物接著再次在-10°C 被冷卻以及NH<sub>4</sub>OH (3.6 L, 23.34 mol) 在-10°C 下被添加。該反應混合物在周圍溫度下被攪拌歷時18小時並且被過濾。固體被收集並且以水(10 L) 予以清洗3次以及在一熱箱(60°C) 中被乾燥以提供有如白色固體的反-4-(第三-丁氧基羰基-胺基-甲基)-環己烷羧酸醯胺 [*trans*-4-(*tert*-butoxycarbonyl-amino-methyl)-cyclohexanecarboxylic acid amide](化合物1-III, 0.8 kg, 80%)。R<sub>f</sub> = 0.23 (EtOAc)。LC-MS *m/e* 279, M+Na<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  6.63 (brs, 1H), 2.89 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.16 (td,  $J = 12.2, 3.3$  Hz, 1H), 1.80~1.89 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.37~1.51 (m, 3H), 0.90~1.05 (m, 2H)。<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  182.26, 158.85, 79.97, 47.65, 46.02, 39.28, 31.11, 30.41, 28.93。M.p. 221.6~222.0°C。

[0031] 化合物1-III (1.2 kg, 4.68 mol) 配於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 L) 的一懸浮液在-10°C 被冷卻以及三乙胺(1.3 L, 9.36 mol) 和

三氟乙酸酐(trifluoroacetic anhydride)(0.717 L, 5.16 mol)在-10°C下被添加。該反應混合物被攪拌歷時3小時。在水(2.0 L)被添加之後，有機層被分離並且以水(3.0 L)予以清洗2次。該有機層接著穿過矽膠並且被濃縮。所形成的油藉由二氯甲烷(methylene chloride)而被結晶。晶體以己烷而被清洗以提供有如一白色晶體的反-(4-氰基-環己基甲基)-胺甲酸第三-丁基酯 [*trans*-(4-cyano-cyclohexylmethyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester](化合物 1-IV, 0.95 kg, 85%)。R<sub>f</sub> = 0.78 (EtOAc)。LC-MS m/e 261, M+Na<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.58 (brs, 1H), 2.96 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.36 (td, *J* = 12, 3.3 Hz, 1H), 2.12 (dd, *J* = 13.3, 3.3 Hz, 2H), 1.83 (dd, *J* = 13.8, 2.7 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.47~1.63 (m, 3H), 0.88~1.02 (m, 2H)。<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.96, 122.41, 79.09, 45.89, 36.92, 29.06, 28.80, 28.25, 28.00。M.p. 100.4~100.6 °C。

[0032] 化合物 1-IV (1.0 kg, 4.196 mol) 被溶解在 1,4-二噁烷(1,4-dioxane)(8.0 L) 和水(2.0 L) 的一混合物中。氫氧化鋰一水合物(0.314 kg, 4.191)、雷氏鎳(Raney-nickel)(0.4 kg, 2.334 mol) 和 10% 鈀碳(palladium on carbon)(0.46 kg, 0.216 mol) 被添加至該反應混合物作為一配於水的 50% 懸浮液。該反應混合物在 50°C 在氫大氣(hydrogen atmosphere) 下被攪拌歷時 20 小時。在催化劑藉由過濾被移除以及溶劑在真空被移除之後，水(1.0 L) 和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.3 L) 的一混合物被添加。在相分離之後，該有機相以水(1.0 L) 被清洗並且被濃縮以

提供有如淺黃色稠油的反-(4-胺基甲基-環己基甲基)-胺甲酸第三-丁基酯 [*trans*-(4-aminomethyl-cyclohexylmethyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester](化合物1-V, 0.97 kg, 95%)。R<sub>f</sub> = 0.20 (MeOH/EtOAc = 9/1)。LC-MS m/e 243, M+H<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.67 (brs, 1H), 2.93 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.48 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.73~1.78 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.35 (brs, 3H), 1.19~1.21 (m, 1H), 0.77~0.97 (m, 4H)。<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.85, 78.33, 48.27, 46.38, 40.80, 38.19, 29.87, 29.76, 28.07。

[0033] 化合物1-V (806 g)和Et<sub>3</sub>N (1010 g, 3 eq)配於1-戊醇(2.7 L)的一溶液在90°C下被處理以化合物 1-VI (540 g, 1 eq)歷時15小時。TLC顯示該反應被完成。

[0034] 乙酸乙酯(1.5 L)在25°C下被添加至該反應混合物。該溶液被攪拌歷時1小時。Et<sub>3</sub>NHCl鹽被過濾。濾液接著在25°C藉由真空被濃縮至1.5 L (原體積的1/6)。接著，二乙醚(2.5 L)被添加至該被濃縮的溶液以在25°C過濾之後提供所需的產物1-VII (841 g, 68%產率)。

[0035] 中間物 1-VII (841 g)的一溶液被處理以配於MeOH (8.1 L)的4 N HCl/二噁烷(2.7 L)並且在25°C被攪拌歷時15小時。TLC顯示該反應被完成。該混合物在50°C藉由真空被濃縮至1.5 L (原體積的1/7)。接著，二乙醚(5 L)被緩慢地添加至該溶液，並且1-VIII (774 g)的HCl鹽被形成、過濾以及在真空下[<10托(torr)]被乾燥。關於中和，K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.5 kg, 8 eq)在25°C被添加至1-VIII的HCl鹽配於MeOH (17 L)

的溶液。該混合物在相同溫度下被攪拌歷時3小時(pH > 12)並且被過濾(在該濾液中**1-VIII**的估計數量是504 g)。

[0036] 醛**1-IX** (581 g, 1.0 eq根據每莫耳的**1-VII**) 在0-10°C被添加至**1-VIII**的濾液。該反應在0-10°C被攪拌歷時3小時。TLC顯示該反應被完成。接著，NaBH<sub>4</sub> (81 g, 1.0 eq根據每莫耳的**1-VII**) 在小於10°C下被添加並且該溶液在10-15°C被攪拌歷時1小時。該溶液被濃縮以得到一殘餘物，它接著以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 L)處理。該混合物以飽和的水性NH<sub>4</sub>Cl溶液(300 mL)而被清洗，以H<sub>2</sub>O (1.2 L)予以稀釋。該CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>層被濃縮並且殘餘物藉由層析法在矽膠上(短管柱，EtOAc作為移動相用於移除其他組分；MeOH/28% NH<sub>4</sub>OH=97/3作為移動相用於收集**1-X**)被純化而提供粗**1-X** (841 g)。

[0037] 接著Et<sub>3</sub>N (167 g, 1eq)和Boc<sub>2</sub>O (360 g, 1eq)在25°C被添加至**1-X** (841 g)配於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8.4 L)的溶液。該混合物在25°C被攪拌歷時15小時。在該反應如由TLC證實被完成之後，該溶液被濃縮並且EtOAc (5 L)被添加至所形成的殘餘物。該溶液在50°C在低壓下被濃縮至3L (原體積的1/2)。接著，n-己烷(3 L)被添加至該被濃縮的溶液。該固體產物在50°C藉由種晶(seeding)形成以在過濾和蒸發之後提供所欲的粗產物**1-XI** (600 g, 60%產率)。

[0038] Et<sub>3</sub>N (60.0 g, 3.0 eq)在25°C被添加至配於1-戊醇(360 mL)的化合物**1-XI** (120.0 g)和哌啶(piperazine)(**1-XII**, 50.0 g, 3 eq)。該混合物在120°C被攪拌歷時8小時。乙酸乙酯(480 mL)在25°C被添加至該反應混合物。該溶液被攪拌

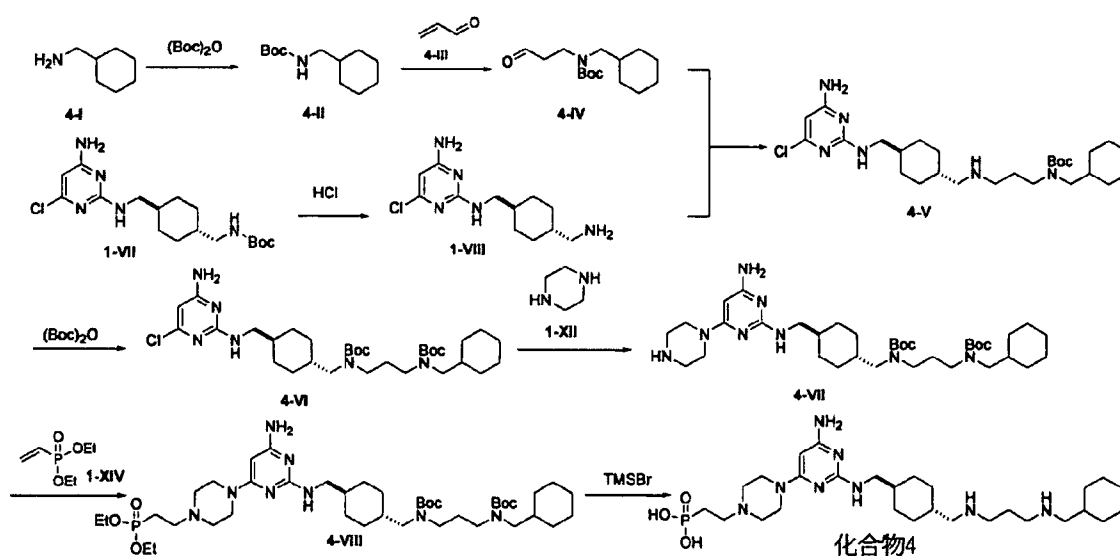
CI-MS ( $M^+ + 1$ ): 582.0

### 實施例3：製備化合物3

[0042] 化合物3如在實施例1所描述之相同方式被製備，除了2,5-二氮-雙環[2.2.1]庚烷(2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptane)被使用代替哌啶。

CI-MS ( $M^+ + 1$ ): 579.4

### 實施例4：製備化合物4



[0043] 中間物1-VII如在實施例1所描述之被製備。

[0044] 化合物環己基甲胺(cyclohexylmethanamine)(4-I, 3.0 g)和Boc<sub>2</sub>O (5.8 g)配於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL)的一溶液在25°C被添加至Et<sub>3</sub>N (5.0 mL)歷時15小時。該溶液接著被濃縮並且所形成的殘餘物藉由管柱層析法在矽膠上(使用EtOAc和己烷作為一洗提液)被純化以提供呈一為49%產率的中間物4-II (6.5 g)。

[0045] 丙烯醛(acrolein)(4-III, 2.72 g)在0°C被添加至配於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml)的中間物4-II (3.0 g)和DL-10-樟腦磺酸

(DL-10-camphorsulfonic acid)(450 mg)。該反應在25°C被攪拌歷時15小時。該溶液被濃縮並且藉由層析法在矽膠(EtOAc/Hex = 4:1)上被純化以提供呈一為63%產率的中間物**4-IV** (2.4 g)。

[0046]中間物**1-VII** (2.2 g)的一溶液被處理以配於MeOH (20 mL)的4 N HCl/二噁烷(10 mL)並且在25°C被攪拌歷時15小時。TLC顯示該反應被完成。該混合物被濃縮以及**1-VIII**的HCl鹽被形成、過濾和在真空(<10托)被乾燥。關於中和，K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 g)在25°C被添加至**1-VIII**的HCl鹽配於MeOH (20 mL)的溶液。該混合物在相同溫度下被攪拌歷時3小時(pH > 12)並且被過濾。

[0047]醛**4-IV** (1.8 g)在0-10°C被添加至該濾液。該混合物在0-10°C被攪拌歷時3小時。TLC顯示該反應被完成。接著，NaBH<sub>4</sub> (225 mg)在小於10°C被添加並且該溶液在10-15°C被攪拌歷時1小時。該溶液被濃縮以提供一殘餘物，它接著被處理以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL)。該混合物以飽和的水性NH<sub>4</sub>Cl溶液而被清洗。該CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>層被濃縮並且殘餘物藉由層析法在矽膠上(短管柱，EtOAc作為移動相用於移除其他組分；MeOH/28% NH<sub>4</sub>OH = 97/3作為移動相用於收集**4-V**)被純化以提供粗**4-V**。該粗產物沒有純化被使用在下個步驟。

[0048]Et<sub>3</sub>N (820 mg)和Boc<sub>2</sub>O (470 mg)在25°C被添加至粗**4-V**配於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL)的溶液。該混合物在25°C被攪拌歷時15小時。TLC顯示該反應被完成。該溶液被濃縮並且藉由層析法在矽膠(EtOAc/Hex = 1:1)上被純化以提供呈一

為35%產率的中間物**4-VI** (1.3 g)。

[0049]  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.26 g) 在  $25^\circ\text{C}$  被添加至配於1-戊醇(26 mL)的化合物**4-VI** (1.3 g)和哌啶(**1-XII**, 1.08 g)。該混合物在  $120^\circ\text{C}$  被攪拌歷時8小時。TLC顯示該反應被完成。該溶液被濃縮並且藉由層析法在矽膠( $\text{EtOAc}/\text{MeOH} = 3:7$ )上被純化以提供呈一為76%產率的中間物**4-VII** (1.0 g)。

[0050] 乙烯基膦酸二乙酯(**1-XIV**, 366 mg, 1.5 eq)在  $25^\circ\text{C}$  被添加至**4-VII** (1 g)配於MeOH (20 mL)的一溶液。該混合物在  $65^\circ\text{C}$  下被攪拌歷時24小時。TLC和HPLC顯示該反應被完成。該溶液被濃縮並且藉由矽膠( $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 8/92$ )被純化以得到呈一為32%產率的400 g的**4-VIII**。

[0051]  $\text{TMSBr}$  (439 mg, 8 eq.) 在  $10-15^\circ\text{C}$  被添加至**4-VIII** (300 mg)配於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL)的一溶液歷時1小時。該混合物在  $25^\circ\text{C}$  被攪拌歷時15小時。該溶液在  $40^\circ\text{C}$  在真空下被濃縮以移除  $\text{TMSBr}$ 和該溶劑。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 被添加至該混合物以溶解殘餘物。 $\text{TMSBr}$ 和該溶劑再次在真空下被移除以獲得一粗固體，它以IPA/MeOH (9/1)而被清洗以在過濾和在  $25^\circ\text{C}$  在真空( $<1$ 托)下乾燥歷時3小時之後提供化合物**4**。在EtOH中結晶提供化合物**4**的氫溴酸鹽(100 mg)。

CI-MS ( $\text{M}^++1$ ): 581.4

#### 實施例5：製備化合物**5**

[0052] 化合物**5**以如在實施例4所描述의相同方式被製備，除了外-2-胺基降莖烷(*exo*-2-aminonorbornane)被使用代替環己基甲烷胺。

CI-MS ( $M^+ + 1$ ) : 579.4

**實施例6**：在治療白血病植入小鼠的效力

[0053]該等4-氨基-嘧啶化合物在治療癌症的活體內效力是使用白血病植入小鼠(被移植以白血病細胞)而被評估。

[0054]單核人類白血病細胞使用Ficoll梯度離心而被製備並且被冷凍保存在液態氮中。該等被冷凍的細胞被快速地解凍並且以PBS被洗滌以移除冷凍保存試劑。NOD/SCID小鼠(Institute of Cellular and Organismic Biology, Academia Sinica)在6-8週齡被預處理以200厘戈瑞(cenigray)的全身照射。該等白血病細胞接著經由尾部靜脈而被移植至被預處理的NOD/SCID小鼠。所形成的白血病胚細胞(leukemia blast cells)[亦即，T急性淋巴母細胞白血病(T acute lymphoblastic leukemia, T-ALL)細胞和急性骨髓性白血病(acute myelogenous leukemia, AML)細胞]從脾臟被回收並且被使用在如下面所描述的所有實驗中。

[0055]小鼠藉由人類CD45<sup>+</sup>細胞在細胞移植的第3週之後被每週採樣的小鼠末梢血液的出現而被監測白血病細胞植入和傳遞。末梢血液樣品被取自尾部靜脈並且紅血球被溶解在氯化銨以及在細胞染色前被再懸浮在磷酸鹽緩衝液(Phosphate buffered saline, PBS)加上2%胎牛血清(Fetal Bovine Serum, FBS)。循環的單核細胞被免疫-染色以螢光異硫氰酸鹽(Fluorescein Isothiocyanate)-綴合的抗-小鼠CD45抗體(Pharmingen)和具有一備用整分用於同型染色對

照的藻紅素 (Phycoerythrin)- 綴合的抗 - 人類 CD45 抗體 (Pharmingen)。在免疫染色以後，細胞被清洗、懸浮在PBS 加上2% FBS，以及使用FACS Calibur (BD Biosciences)而被分析。這些細胞亦被染色以作為細胞生存力的一標記的碘化丙啶(propidium iodide, PI)。非-活細胞根據PI攝取而被閘控；相配的同型對照被運行用於各個樣品並且被使用以定義閘設定，這排除至少99%的細胞在同型對照。植入和傳遞的速率先前被建立為在移植白血病細胞俾以傳遞和達到至少一為1%人類CD45<sup>+</sup>細胞在末梢血液的比例後的天數。

Ara-C (一抗-癌化學治療藥物)在治療AML的效力的增強

[0056]經預處理的NOD/SCID小鼠被靜脈內地注射以AML細胞。在第15天，該等小鼠被治療以鹽類、Ara-c (100 mg/kg)或化合物1 (30 mg/kg)-加上-Ara-c (100 mg/kg)。在第16天，該等小鼠接受第二次劑量治療。鹽水和化合物1被靜脈內地注射，以及Ara-C被皮下地注射。在被共-投藥以化合物1和Ara-C的小鼠中，Ara-C在化合物1的注射之後半小時被注射。

[0057]結果顯示：如與被單獨治療以Ara-C的小鼠相比較，當小鼠被治療以化合物1和Ara-C的一組合時白血病小鼠的總生存時間被顯著地延長。此外，相較於單獨接受Ara-C的小鼠，在AML注射之後的第5和6週的CD45<sup>+</sup>細胞的百分比被顯著地降低在接受化合物1和Ara-C治療的組合的小鼠。換句話說，化合物1顯著地增強Ara-c在治療AML的效力。

長春新鹼(vincristine)(一抗-癌化學治療藥物)在治療T-ALL的效力的增強

[0058]經預處理的NOD/SCID小鼠被靜脈內地注射以T-ALL細胞。在第14天，該等小鼠被注射以鹽水、長春新鹼(0.5 mg/kg)、化合物1 (5 mg/kg)-加上-長春新鹼(0.5 mg/kg)或者化合物1 (20 mg/kg)-加上-長春新鹼注射。在第21和28天，該等小鼠分別接受第二和第三次劑量治療。鹽水和化合物1被靜脈內地注射，以及長春新鹼被腹腔內地注射。在被共投藥以化合物1和長春新鹼的小鼠中，長春新鹼在注射化合物1之後1小時被注射。

[0059]結果顯示：各組的平均存活時間分別是 $47 \pm 5.6$ 、 $73.6 \pm 7.1$ 、 $85.4 \pm 11.8$ 和 $111.8 \pm 12.2$ 天。不同地表述，如與單獨接受長春新鹼治療的組別相比較，當小鼠被治療以化合物1和長春新鹼的組合時總生存時間被顯著地延長。

[0060]再者，在末梢血液的CD45<sup>+</sup>細胞不在被治療以長春新鹼和化合物1 (5 mg/kg)-加上-長春新鹼的小鼠中被偵測直到8週後，並且亦沒有在被治療以化合物1 (20 mg/kg)-加上-長春新鹼的小鼠中被偵測直到10週後。結果指示：化合物1和長春新鹼在這些時間週期的期間有效地消除在循環中的CD45<sup>+</sup>。

[0061]總之，化合物1大大地增強長春新鹼在治療T-ALL的效力。

移動人類白血病細胞(CD45<sup>+</sup>細胞)

[0062]小鼠在白血病細胞移植的第21天被靜脈內地注

射以化合物**1** (30 mg/kg)。末梢血液在基線、0.5小時、1小時、2小時、3小時、6小時和24小時被收集。在末梢血液中的CD45<sup>+</sup>細胞使用流式細胞儀被測量。

[0063]結果顯示：循環在末梢血液的CD45<sup>+</sup>細胞在化合物**1**的投藥之後0.5-1小時達到一峰位準(peak level)，指示化合物**1**有效地移動白血病細胞從骨髓至末梢血液內。

#### 實施例7：在小型豬中治療心肌梗塞的效力

[0064]4-胺基-嘧啶化合物在治療心肌梗塞的效力根據下面所描述的操作程序被評估。

[0065]小型豬經歷冠狀 - 動脈 - 閉塞 (coronary-artery-occlusion)歷時 $157 \pm 17$ 分鐘以誘發心肌梗塞(MI)。各個動物在MI後第3天被靜脈內地注射以化合物**1** (2.85 mg/Kg)或鹽水。在MI後第7天，各個動物接受第二次劑量治療。

[0066]所有數據被表示為平均值 $\pm$  SD。統計學分析使用Prism 5軟體(GraphPad Software, San Diego, CA)而被執行。組別差異藉由曼懷特尼檢定(Mann Whitney test)而被評估。一p值 $<0.05$ 被認為統計上顯著的。重複測量以一種變異數的2-因子分析(2-way analysis)繼而具有成對的邦弗朗尼校正(Bonferroni corrections)的平均分離(mean separation)而被分析。

#### 化合物**1**在心臟功能和重塑上的治療效用

[0067]化合物**1**的治療效用採用被描述在Cardiovascular Research, 2009, 81:482-490的操作程序在第

3天(在治療之前)和MI後的第12週使用磁共振造影(magnetic resonance imaging, MRI)而被評估。舒張末期容積(end-diastolic volume, EDV)和收縮末期容積(end-systolic volume, ESV)根據容積-時間曲線的最大和最小值而被評估。這些數值依據體表面積而被標準化並且被使用以計算LV射血分數(ejection fraction, EF)。左心室(LV)質量被計算為在舒張末期的LV外膜容積(epicardial volume)與LVEDV之間的差，乘以心肌的密度(1.05 g/mL)。

[0068]在MI後的第12週，EDV和ESV增加在對照和化合物1-治療的組別這兩者。在對照組，左心室射血分數(left ventricular ejection fraction, LVEF)在MI後的第12週從在基線的 $54 \pm 8\%$ 下降至 $46 \pm 10\%$  ( $p = 0.0125$ )。相反地，化合物1-治療組顯示一保存的LVEF ( $50.7 \pm 4.9$ 在基線對 $50.7 \pm 4.3$ 在MI後的第12週； $p = 0.3723$ )。從在該等2個組別之間的基線的LVEF的變化的差異是統計學上顯著的( $p = 0.029$ )。雖然LV收縮功能被保存好，以化合物1治療MI豬沒有顯著地弱化LV肥大，這被認為有助於在從基線的LV質量的增加。

[0069]結果指示：化合物1的治療在MI後第12週預防心功能不全而沒有明顯效用在心臟結構變化。

化合物1在心肌存活(myocardial viability)、梗塞面積(infarct size)和血管生成(angiogenesis)上的效用

[0070]化合物1的心肌存活效用在MI後第7天(在第二次劑量治療之前)和第12週使用鈾單-光子發射電腦斷層掃描

儀 (thallium single-photon emission computed tomography)( $^{201}\text{Tl}$  SPECT) 休息 - 再分配閃爍檢查 (rest-redistribution scintigraphy) 而被評估。SPECT 影像以一如在 *Journal Cardiovascular Imaging*, 2007, 23:757-765 所描述的雙頭 $\gamma$ 照相機 (Millenium, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) 而被獲得。區域的 SPECT 使用 17 節段模型 (美國心臟協會) 以及嚴重度和程度的缺陷的半定量計分系統而被評估。各個節段根據在一為 5-點評分系統的追蹤劑攝取的嚴重性 (0 = 正常、1 = 模稜兩可的、2 = 中等、3 = 嚴重以及 4 = 明顯缺乏追蹤劑攝取) 而被評分。SRS (17 節段休息分數的總和) 隨後被計算。

[0071] 對於 MI 後第 12 週的從基線的 SRS 的變化在對照與化合物 1-治療組之間沒有顯著地差異。當豬心臟在 MI 後第 12 週被收穫之後，瘢痕體積 (scar volumes) 藉由使用手動平面測量而被測量。結果證實：在對照與化合物 1-治療組之間的瘢痕大小沒有差異 ( $6.4 \pm 2.1\%$  對  $6.8 \pm 1.4\%$  的 LV 質量)。再者，化合物 1 沒有顯著地增加在梗塞周圍心肌 (peri-infarct myocardium) 的血管密度 ( $49.6 \pm 19.2/\text{mm}^2$  對  $43.5 \pm 11.2/\text{mm}^2$ )。

[0072] 結果進一步確認：化合物 1 改善心收縮功能而沒有一明顯效用在心臟結構變化。

化合物 1 在心肌和全身發炎上的效用

[0073] 心肌發炎在 MI 後第 7 天和第 12 週這兩者藉由在梗塞區域的 TNF- $\alpha$ 、IL-13 和 IL-6 的基因表現而被測定。相較

於對照組，TNF-a、IL-13和IL-6的位準在MI後第7天被顯著地降低在化合物1-治療組。因此，化合物1-治療的小型豬要比對照組在MI後第7天具有顯著地較低的TNF-a ( $349 \pm 60$  對  $186 \pm 41$  pg/ mL,  $n = 6, p < 0.001$ )、IL-13 ( $436 \pm 89$  對  $163 \pm 54$ ,  $n = 6, p < 0.001$ )和IL-6 ( $405 \pm 109$  對  $204 \pm 54$  pg/ mL,  $n = 6, p < 0.01$ )的血漿位準。再者，在化合物1-治療的小型豬中TNF-a、IL-13和IL-6的位準要比對照組的那些是顯著地較低在MI後第6-12週週期的期間。

[0074]結果指示：化合物1藉由顯著地降低前-發炎細胞介素(pro-inflammatory cytokines)(亦即，TNF-a、IL-13和IL-6)的心肌表現而改善心臟功能。

化合物1在造血幹細胞上的移動效用

[0075]MI小型豬在一為72-小時間隔被靜脈內地注射以鹽水或化合物1 (2.85 mg/Kg) 2次。末梢血液(PB)在基線、0.5小時、1小時、2小時、3小時、6小時和24小時被收集。白血球使用密度梯度離心(Ficoll-Paque, GE Healthcare Bio-Sciences AB)而被分離，被標定以針對CD34 (YST01; R&D)、CD133 (AC133; Miltenyi Biotec)和CD271 (ME20.4; Miltenyi Biotec)的初級抗體，以及使用一FACS Calibur儀器(BD Bioscience)和Cell Quest Software (Becton Dickinson)而被分析。CD34<sup>+</sup>、CD133<sup>+</sup>或CD271<sup>+</sup>項目在PB的頻率被表示為在活細胞上電子閘控(electronic gating)之後陽性細胞在所有白血球中的百分比。每微升細胞的陽性細胞的數目藉由CD34<sup>+</sup>、CD133<sup>+</sup>或CD271<sup>+</sup>項目的頻率乘以總白血球計數

而被計算。爲了評估化合物的移動效用，從基線的倍數增加被計算爲[(在注射後時間點的項目)/(在基線的項目)]。相似地，抗-CXCR4 (ab2074；Abcam)被使用以確認CXCR4在移動CD34<sup>+</sup>、CD133<sup>+</sup>細胞和CD271<sup>+</sup>細胞上的共-表現。

[0076] 與對照組相比較，化合物1在第一次注射之後1-6小時分別增加在末梢循環的CD34<sup>+</sup>和CD133<sup>+</sup>細胞達大約4-倍和2.65-倍。在第2次注射之後，化合物1增加末梢血液CD34<sup>+</sup>細胞達大約5.1-倍以及CD133<sup>+</sup>細胞大約5.8-倍。

[0077] 結果指示：化合物1在增強在MI後小型豬的循環幹細胞位準是有效用的。

化合物1在間質幹細胞(MSC)的移動效用

[0078] MI小型豬在一爲72小時的時間間隔被靜脈內地注射以鹽水或化合物1 (2.85 mg/Kg) 2次。PB在基線、0.5小時、1小時、2小時、3小時、6小時和24小時被收集。CD271<sup>+</sup>細胞被免疫-磁性地分離，使用IMag<sup>TM</sup>抗-藻紅素磁性顆粒-DM (BD Bioscience)而被擴大，以及接著在75 mm<sup>2</sup>燒瓶中與由αMEM (Invitrogen)和10% FBS (Invitrogen)所構成的MSC培養基被培育以提供一爲2x10<sup>5</sup>細胞/cm<sup>2</sup>的細胞密度。MSC培養基被補充以鹼性纖維母細胞生長因子(basic fibroblast growth factor)和上皮細胞生長因子(各個10 ng/ml；R&D Systems)。在24小時培育之後，該培養基每3天被更換。MSC克隆被定義爲在習性上黏附、克隆源性(clonogenic)、非吞噬性(nonphagocytic)和纖維母細胞性 (fibroblastic)[被表明爲克隆-形成單位-纖維母細胞(colony-forming

units-fibroblastic ; CFUF)]。MSC-CFUF的計數在培育8天後使用一顯微鏡被執行。克隆-形成效率(Colony-forming efficiency, CFE)被定義為對每 $10^6$ 個被接種的細胞的克隆的數目。被擴大的MSC-CFUF被評估它們對於在單向混合的淋巴球反應中調節同種異體反應(allogeneic reaction)和表型特徵這兩者的能力。

[0079]數據顯示：化合物1在第一和第二次劑量治療之後1-3小時分別增加CD271<sup>+</sup>細胞在PB中大約4-倍和5.5-倍。再者，由化合物1所外出的大多數的CD271<sup>+</sup>細胞表現CXCR4。再者，CFE在第一和第二次劑量治療之後分別被增加了大約18-倍(自 $0.05 \pm 0.02$ 至 $0.92 \pm 0.25$ )和大約6-倍(自 $0.55 \pm 0.25$ 至 $3.18 \pm 0.39$ )( $p < 0.01$ )。結果指示：化合物1移動CXCR4<sup>+</sup> MSC細胞從骨髓至末梢循環內。

化合物1在內皮祖細胞的移動效用

[0080]BALB/c小鼠(BioLasco)被靜脈內地注射以鹽水或化合物1 (60 mg/Kg)。全血在1小時、2小時、3小時、6小時、18小時和24小時被收集。內皮祖細胞(CD133<sup>+</sup>)使用抗體表面染色和流式細胞儀(Beckman Coulter, Miami, FL)被測量。

[0081]數據顯示化合物1在一單一注射之後的1-3小時內增加循環CD133<sup>+</sup>內皮祖細胞5.2-10.7倍。結果指示：化合物1大大地增強CD133<sup>+</sup>內皮祖細胞至末梢血液內的移動。

其他具體例

[0082]在這個說明書所揭示的所有特徵可呈任何組合

而被組合。在這個說明書所揭示的各個特徵可由一作為相同、等效或相似目的的另擇的特徵所替代。因此，除非另有明確地說明，被揭示的各個特徵僅是一通用系列的等效或相似特徵的一實例。

[0083]從上面的描述，一熟習此技藝者可容易地確定本發明的必要特徵，並且沒有背離它的精神和範疇下，可做出本發明的各種不同的變化和修飾以使它適應各種不同的使用和狀況。因此，其他具體例亦在下列申請專利範圍的範疇內。

#### **【符號說明】**

(無)

發明摘要

I666216

※ 申請案號：104118507

※ 申請日：104年6月8日

※IPC 分類：

C07F 9/6558 (2006.01)

C07F 9/6561 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

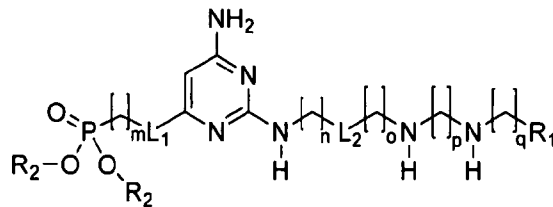
【發明名稱】(中文/英文)

治療癌症及心肌梗塞的方法

METHOD OF TREATING CANCER AND MYOCARDIAL  
INFARCTION

【中文】

一種令一癌細胞對一化學治療劑敏化或治療心肌梗塞的方法。該方法包括投藥給一需要它的個體一有效數量的一具有下列化學式(I)的化合物：

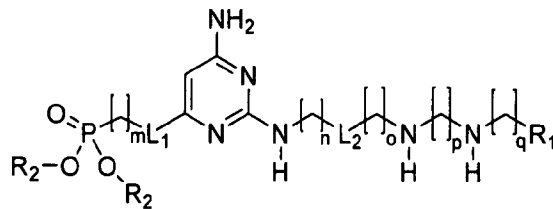


(I)，

其中R<sub>1</sub>是C<sub>3-20</sub>環烷基，各個R<sub>2</sub>是H或C<sub>1-6</sub>烷基，L<sub>1</sub>是C<sub>3-20</sub>雜環烷基，L<sub>2</sub>是C<sub>3-20</sub>環烷基，以及m、n、o、p和q各個獨立地是0-6。

【英文】

A method of sensitizing a cancer cell to a chemotherapy agent or treating myocardial infarction. The method includes administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound of formula (I):



(I),

wherein R<sub>1</sub> is C<sub>3-20</sub> cycloalkyl, each R<sub>2</sub> is H or C<sub>1-6</sub> alkyl, L<sub>1</sub> is C<sub>3-20</sub> heterocycloalkyl, L<sub>2</sub> is C<sub>3-20</sub> cycloalkyl, and m, n, o, p, and q are each independently 0-6.

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】：**第（     ）圖。（無）

**【本代表圖之符號簡單說明】：**

（無）

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：**

（無）

歷時1小時。該Et<sub>3</sub>NHCl鹽被過濾以及該溶液被濃縮並且藉由矽膠(EtOAc/MeOH=2:8)而被純化以提供呈一為74%產率的**1-XIII** (96 g)。

[0039] 乙 烯 基 磷 酸 二 乙 酯 (diethyl vinyl phosphonate)(**1-XIV**, 45 g, 1.5 eq)在25°C被添加至配於MeOH (2.4 L)的**1-XIII** (120 g)的一溶液。該混合物在65°C被攪拌歷時24小時。TLC和HPLC顯示該反應被完成。該溶液被濃縮並且藉由矽膠(MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 8/92)被純化以在藉由HPLC分析該產物的純度之後得到87 g的**1-XV** (53%產率，純度> 98%，各個單一雜質<1%)。

[0040] TMSBr (450 g, 8 eq)在10-15°C被添加至**2-II** (300 g)配於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1800 mL)的一溶液歷時15小時。該混合物在25°C被攪拌歷時15小時。該溶液在40°C在真空下被濃縮以移除TMSBr和溶劑。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>被添加至該混合物以溶解殘餘物。TMSBr和溶劑再次在真空下被移除以在真空(<1托)下乾燥歷時3小時之後獲得360 g粗固體。接著，該粗固體以7.5 L IPA/MeOH (9/1)而被清洗俾以在過濾和在25°C在真空(<1托)下乾燥歷時3小時之後提供化合物**1** (280 g)。藉由EtOH結晶提供化合物**1**的氫溴酸鹽(190g)。

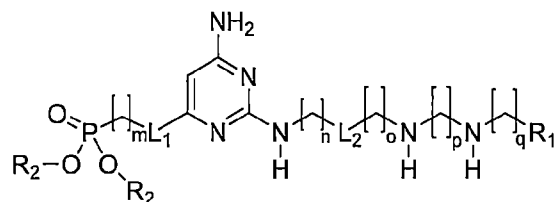
CI-MS (M<sup>+</sup> + 1) : 567.0。

### 實施例2：製備化合物**2**

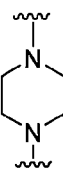
[0041] 化合物**2**以如在實施例1所描述的相同方式被製備，除了二乙基-1-溴丙基磷酸酯(diethyl-1-bromopropylphosphonate)被使用代替乙烯基磷酸二乙酯。


## 申請專利範圍

1. 一種具有下列化學式(I)之化合物於製備藥物的用途，該藥物是用於令一癌細胞對一化學治療劑敏化：

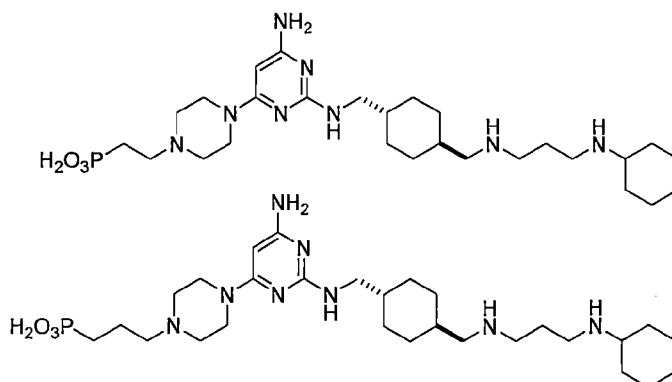


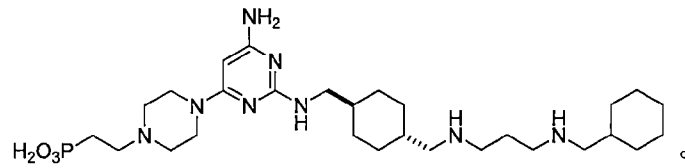
(I)



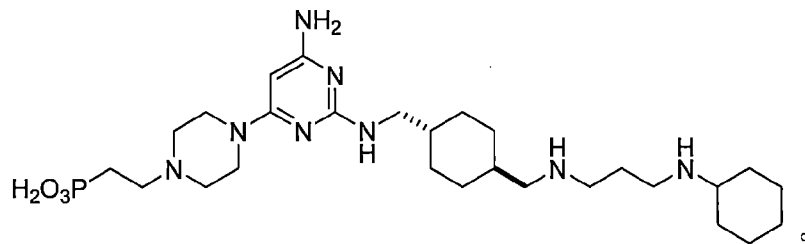
其中 $R_1$ 是環己基，各個 $R_2$ 是H， $L_1$ 是 ， $L_2$ 是伸環己基，以及 $m$ 、 $n$ 、 $o$ 、 $p$ 和 $q$ 各個獨立地是0-3。

2. 如請求項1的用途，其中該癌細胞是選自於由一乳癌細胞、一肺癌細胞和一前列腺癌細胞所構成的群組。
3. 如請求項1的用途，其中該癌細胞是選自於由一急性骨髓性白血病細胞和急性淋巴母細胞白血病細胞所構成的群組。
4. 如請求項1的用途，其中該化合物是下列化合物的一者：

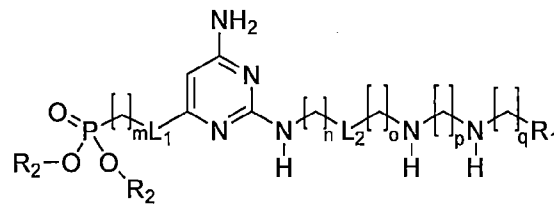




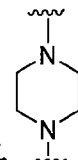
5. 如請求項1的用途，其中該化合物是：




6. 一種具有下列化學式(I)之化合物於製備藥物的用途，該藥物是用於治療心肌梗塞：

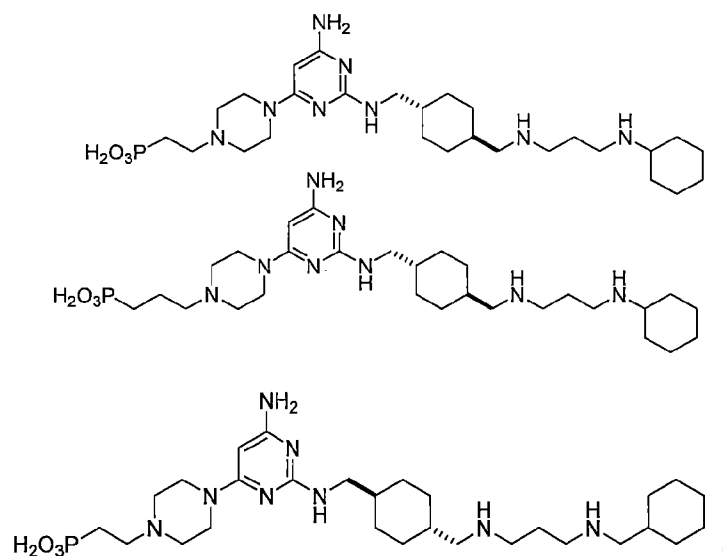


(I)



其中 $R_1$ 是環己基，各個 $R_2$ 是H， $L_1$ 是 ， $L_2$ 是伸環己基，以及 $m$ 、 $n$ 、 $o$ 、 $p$ 和 $q$ 各個獨立地是0-3。

7. 如請求項6的用途，其中該化合物是下列化合物的一者：



8. 如請求項6的用途，其中該化合物是：

