

公告本

申請日期	89 年 9 月 1 日
案 號	89117925
類 別	Copy 973/34

A4
C4

593319

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書	
一、發明 名稱	<p>中 文 萘啉衍生物，彼之製法及用途，及含有彼之藥學組成物</p> <p>英 文 Naphthyridine derivatives, processes for their preparation, their use and pharmaceutical compositions comprising them</p>
二、發明 創作人	<p>姓 名 (1) 艾紐斯奇旺·皮曼 Peyman, Anuschirwan (2) 卡爾漢茲·舒恩曼 Scheunemann, Karl-Heinz (3) 湯瑪斯·葛達克 Gadek, Thomas R.</p> <p>國 籍 (1) 德國 (2) 德國 (3) 美國</p> <p>住、居所 (1) 德國科爾克漢塞爾謝瑪街四十六號 Zeilsheimer Strasse 46, 65779 Kelkheim, Germany (2) 德國列德巴克科魯斯街二十五號 Im Kohlruss 25, 65835 Liederbach, Germany (3) 美國加州渥克蘭·雀而喜路二八三八號 2838 Chelsea Drive, Oakland, CA 94611, U. S. A.</p>
三、申請人	<p>姓 名 (名稱) (1) 德國艾凡堤斯製藥有限公司 Aventis Pharma Deutschland GmbH (2) 吉耐科技股份有限公司 Genentech Inc.</p> <p>國 籍 (1) 德國 (2) 美國</p> <p>住、居所 (事務所) (1) 德國法蘭克福緬因區布朗寧路五十號 Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main, Germany (2) 美國加州南舊金山DNA路一號 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990, U. S. A.</p> <p>代 表 人 姓 名 (1) 漢斯-喬根·費雪 Fischer, Hans-Jurgen 馬可仕·傑克比 Jacobi, Markus (2) 蕭恩·莊斯頓 Johnston, Sean</p>

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

申請日期	89 年 9 月 1 日
案 號	89117925
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書
新 型

一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(4) 尚-法·姑薇斯特 Gourvest, Jean-Francois (5) 尚-馬利·魯克瑟 Ruxer, Jean-Marie
	國 籍	(4) 法國 (5) 法國
住、居所		(4) 法國克雷蘇麗·畢伯翁路一二號 12, rue de la Biberonne, F 77410, Claye-Souilly, France
		(5) 法國艾希莫林尼斯製造廣場十二號 12, Esplanade de la Manufacture, F 92130 Issy Les Moulineaux, France
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： 有 無主張優先權

歐洲

1999年7月2日 99112636.8

無主張優先權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

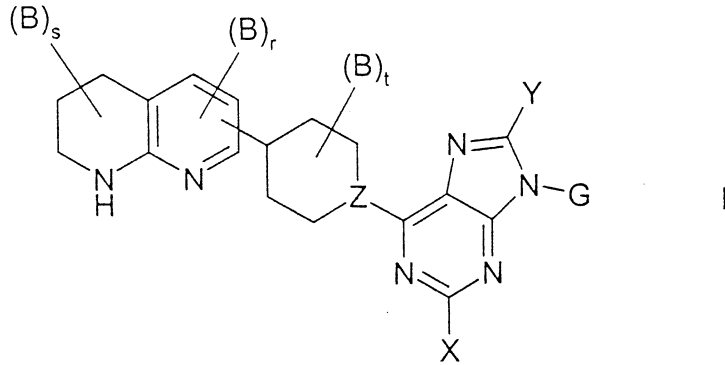
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

本發明係關於式 I 化合物，



其中 B、G、X、Y、Z、r、s 及 t 具有述於申請專利範圍之定義，其生理上可忍受鹽及其前藥。式 I 化合物係有價值的藥理上之活性化合物，其為活體外黏合素 (vitronectin) 受體拮抗劑及細胞黏合抑制劑，其所適合用於治療及預防之疾病為該疾病係基於在細胞 - 細胞或細胞 - 基質交互作用程序上活體外黏合素受體及其配位體間交互作用或者該疾病可藉由影響此交互作用而預防、緩和或治療者。例如，其可用於抑制骨質被蝕骨細胞再吸收，因此可用於治療或預防骨質疏鬆，或用於抑制不想要的血管平滑肌之血管生成或細胞增生。本發明進一步關於製備式 I 化合物之方法，式 I 化合物之用途，特別是作為藥學上之活性成分，及包含式 I 化合物之藥學組成物。

人類骨質係受到持續的動態更新程序所支配，其包括骨質再吸收及骨質形成。這些程序受到用在這些目的上之細胞控制。骨質再吸收係基於蝕骨細胞對於骨質的破壞。大部分的骨質的病徵係基於骨質形成與骨質再吸收間紊亂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明(2)

的平衡。骨質疏鬆之病症的特徵為因低骨質及骨質脆弱而導致骨折發生的增加，此係肇因於進行改建程序期間新的骨質形成對骨質再吸收之不足。習知骨質疏鬆治療包括，例如，投服雙膦酸酯、雌激素、雌激素／黃體酮（激素替代治療或 H R T）、雌激素促動劑／拮抗劑（選擇性雌激素受體調整劑或 S E R M s）、降鈣素、維生素 D 類似物、副甲狀腺激素、生長激素促分泌劑、或氟化鈉（Jardine et al., Annual Report in Medicinal Chemistry 31 (1996) 211）。

經活化蝕骨細胞為具有直徑高至 400 微米之多核細胞，其移除骨基質。經活化蝕骨細胞黏合至骨基質表面及分泌蛋白水解酶及酸至所謂的“密封區”，此區域位於其細胞膜及骨基質間。酸環境及蛋白酶會破壞骨質。式 I 化合物抑制蝕骨細胞再吸收骨質。

研究顯示蝕骨細胞黏合至骨質係受到在蝕骨細胞表面之結合素（integrin）受體的控制。結合素為一受體總科，其包括血小板上之纖維蛋白原 $\alpha_{11b}\beta_3$ 及活體外黏合素受體 $\alpha_v\beta_3$ 。活體外黏合素受體 $\alpha_v\beta_3$ 為膜糖蛋白，其顯示於一些細胞（如內皮細胞、血管平滑肌之細胞、蝕骨細胞及腫瘤細胞）之細胞表面上。顯示於蝕骨細胞膜之活體外黏合素受體 $\alpha_v\beta_3$ 係控制黏合至骨質及骨質再吸收之程序，因此會引起骨質疏鬆。 $\alpha_v\beta_3$ 在此情況下係黏合至骨基質蛋白質，如骨膨素（osteopontin），骨唾液蛋白及凝血膨素（thrombospondin），其包括三肽基團 A r g - G l y -

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明(3)

A s p (或 R G D) 。

Horton 及其同事揭示 R G D 肽及抗 - 活體外黏合素受體抗體 (2 3 C 6) 係抑制牙齒被蝕骨細胞破壞及蝕骨細胞之遷移 (Horton et al., Exp. Cell. Res. 195 (1991) 368) 。 Sato 等人 (J. Cell Biol. 111 (1990) 1713) 揭示依屈素 (echistatin) (一種來自蛇毒液之 R G D 肽) 係為組織中骨質再吸收之有效抑制劑及蝕骨細胞黏合至骨質之有效抑制劑。 Fisher 等人 (Endocrinology 132 (1993) 1411) 及 Yamamoto 等人 (Endocrinology 139 (1998) 1411) 揭示在鼠中，依屈素於活體內亦可抑制骨質再吸收。

進一步顯示在主動脈血管平滑肌之人類細胞上之活體外黏合素受體 $\alpha_v\beta_3$ 會刺激這些細胞遷移至新血管內膜，其最後導致動脈硬化及血管成形術之再狹窄 (Brown et al., Cardiovascular Res. 28 (1994) 1815) 。 Yue 等人 (Pharmacology Reviews and Communications 10 (1998) 9) 揭示使用 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗劑會抑制新血管內膜的形成。

Brooks 等人 (Cell 79 (1994) 1157) 顯示對抗 $\alpha_v\beta_3$ 之抗體或 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗劑會藉由引起血管形成時血管細胞之脫噬作用而造成腫瘤之收縮。活體外黏合素受體 $\alpha_v\beta_3$ 亦參予各種其他形式腫瘤的形成，及於惡性黑色素瘤細胞中會被過度顯示 (Engleman et al., Annual Reports in Medicinal Chemistry 31 (1996) 191) 。黑色素瘤之侵入與此種過度顯示間之關聯 (Stracke et al., Encyclopedia of Cancer, volume III, 1855, Academic Press, 1997; Hillis et al., Clinical

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(4)

Science 91 (1996) 639)。Carron 等人(Cancer Res. 58 (1998) 1930) 揭示使用 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗劑抑制腫瘤生長及抑制惡性的高鈣血症。

Friedlander 等人(Science 270 (1995) 1500) 揭示抗 $\alpha_v\beta_3$ 之抗體或 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗劑在鼠眼中抑制 bFGF 所誘發之血管形成之過程，其係可用於治療視網膜病變及治療銀屑病之醫療上的財產。Storgard 等人(J. Clin. Invest. 103 (1999) 47) 揭示使用 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗劑治療關節炎。

影響活體外黏合素受體或其所參予之交互作用，可提供影響不同疾病狀態之可能性，而這些疾病之治療及預防上係持續地有找尋適當藥學活性成分之需求。

EP - A - 5 2 8 5 8 6 及 EP - A - 5 2 8 5 8 7 揭示經胺烷基取代或經雜環基取代之苯基丙胺酸衍生物，WO - A - 9 5 / 3 2 7 1 0 揭示一芳基衍生物，其作為蝕骨細胞再吸收骨質之抑制劑。WO - A - 9 5 / 2 8 4 2 6 揭示作為骨質再吸收、血管生成及再狹窄之抑制劑的 RGD 肽。國際專利申請案 PCT / EP 9 8 / 0 8 0 5 1 揭示胺基甲酸酯衍生物為活體外黏合素受體拮抗劑，國際專利申請案 PCT / EP 9 9 / 0 0 2 4 2 揭示磺醯胺為活體外黏合素受體拮抗劑。進一步活體外黏合素受體拮抗劑揭示於 WO - A - 9 8 / 0 8 8 4 0 及 WO - A - 9 8 / 1 8 4 6 1。經取代嘌呤衍生物作為骨質再吸收之抑制劑係述於 EP - A - 8 5 3 0 8 4。進一步研究顯示式 I 化合物為活體外黏合素受體及蝕骨細胞再吸收

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

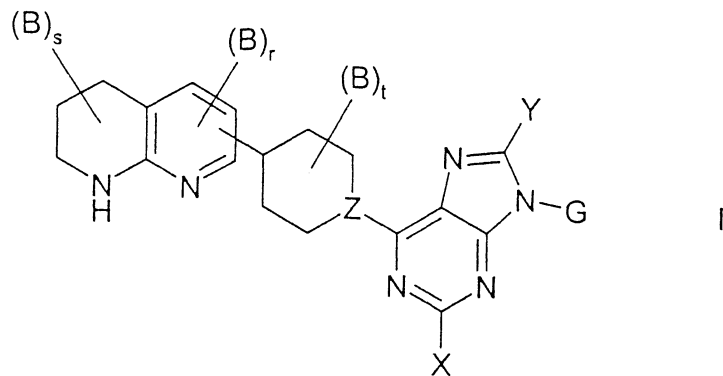
裝

訂

五、發明說明(5)

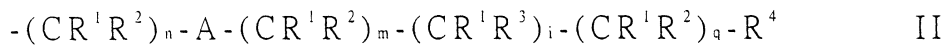
骨質之特別強的抑制劑。

本發明係關於式 I 化合物



其中

G 是式 I 殘基



A 是一鍵、 $-C(O)NR^5-$ 、 $-NR^5C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 (C_2-C_4) -炔二基、 (C_2-C_4) -烯二基、 (C_5-C_{14}) -伸芳基(其中伸芳基殘基中 1、2、3、4 或 5 個環碳原子可被選自氮、氧及硫之雜原子替換)、或者 3-員至 7-員飽和或未飽和環之二價殘基(其包含 1 或 2 個選自氮、硫及氧之環雜原子及其被選自 $=O$ 、 $=S$ 及 R^3 之殘基單取代或雙取代)；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明(6)

B 是 (C₁ - C₁₈) - 烷基、(C₃ - C₁₄) - 環烷基、
 (C₃ - C₁₄) - 環烷基 - (C₁ - C₈) - 烷基、(C₅ -
 - C₁₄) - 芳基、(C₅ - C₁₄) - 芳基 - (C₁ - C₈) -
 - 烷基、(C₅ - C₁₄) - 雜芳基、(C₅ - C₁₄) - 雜
 芳基 - (C₁ - C₈) - 烷基、氟、氯、溴、羥基、氰基、
 三氟甲基、硝基、羥基羰基、(C₁ - C₆) - 烷氧基、
 (C₁ - C₆) - 烷氧基 - (C₁ - C₆) - 烷基、
 (C₁ - C₆) - 烷氧基羰基、(C₁ - C₆) - 烷基羰基、
 (C₅ - C₁₄) - 芳基羰基、(C₁ - C₆) - 烷基胺基羰
 基、(C₁ - C₆) - 烷氧基 - (C₁ - C₆) - 烷氧基、
 (C₅ - C₁₄) - 芳基 - (C₁ - C₈) - 烷基羰基、(C₁ -
 - C₆) - 烷醯基胺基、(C₁ - C₆) - 烷基磺醯基胺基
 、(C₅ - C₁₄) - 芳基磺醯基胺基、(C₁ - C₆) - 烷
 基胺基、二 - ((C₁ - C₆) - 烷基) 胺基、(C₁ - C₆ -
) - 烷基磺醯基、胺基磺醯基、(C₅ - C₁₄) - 芳基磺
 醯基、(C₅ - C₁₄) - 芳基 - (C₁ - C₈) - 烷基磺醯
 基、(C₅ - C₁₄) - 芳基或 (C₅ - C₁₄) - 雜芳基，
 其中所有殘基 B 彼此間無關且可相同或不同；

X 是氫、N R⁶ R^{6'}、氟、氯、溴、O R⁶、S R⁶、羥基
 - (C₁ - C₆) - 烷基 - NH -、(羥基 - (C₁ - C₆)
 - 烷基)₂N -、胺基 - (C₁ - C₆) - 烷基 - NH -、
 (胺基 - (C₁ - C₆) - 烷基)₂N -、羥基 - (C₁ -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明(7)

C_6) - 烷基 - O - 、羥基 - ($C_1 - C_6$) - 烷基 - S -
或 - NH - C (O) - R^6 ;

Y 是 R^6 、氟、氯、溴、氰基、 $NR^6R^{6'}$ 、 OR^6 、 SR^6
、或羥基 - ($C_1 - C_6$) - 烷基 - NH - ;

Z 是 N 或 CH ;

R^1 及 R^2 是氫、氟、氯、氰基、硝基、($C_1 - C_{10}$) -
烷基、($C_3 - C_{14}$) - 環烷基、($C_3 - C_{14}$) - 環烷
基 - ($C_1 - C_8$) - 烷基、($C_5 - C_{14}$) - 芳基、
($C_5 - C_{14}$) - 芳基 - ($C_1 - C_8$) - 烷基、($C_5 -$
 C_{14}) - 雜芳基、($C_5 - C_{14}$) - 雜芳基 - ($C_1 - C_{14}$) -
) - 烷基、 $R^6 - O - R^7$ 、 $R^6 - S (O)_p - R^7$ 、
 $R^6 S (O)_2 N H R^7$ 、 $R^6 O C (O) N H R^7$ 或
 $R^6 R^{6'} N - R^7$ ，其中所有殘基 R^1 及 R^2 係彼此間無關且
可相同或不同；

R^3 是氫、氟、氯、氰基、硝基、($C_1 - C_{18}$) - 烷基、
($C_3 - C_{14}$) - 環烷基、($C_3 - C_{14}$) - 環烷基 - ($C_1 - C_8$) -
烷基、($C_5 - C_{14}$) - 芳基、($C_5 -$
 C_{14}) - 芳基 - ($C_1 - C_8$) - 烷基、($C_5 - C_{14}$) -
雜芳基、($C_5 - C_{14}$) - 雜芳基 - ($C_1 - C_8$) - 烷基
、 $R^6 - O - R^7$ 、 $R^6 R^{6'} N - R^7$ 、 $R^6 C (O) - O -$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(8)

R^7 、 $R^6 C(O)R^7$ 、 $R^6 O C(O)R^7$ 、

$R^6 N(R^{6'})C(O)OR^7$ 、

$R^6 S(O)_{\nu}N(R^5)R^7$ 、

$R^6 O C(O)N(R^5)R^7$ 、

$R^6 C(O)N(R^5)R^7$ 、

$R^6 N(R^{6'})C(O)N(R^5)R^7$ 、

$R^6 N(R^{6'})S(O)_{\nu}N(R^5)R^7$ 、

$R^6 S(O)_{\nu}R^7$ 、 $R^6 S C(O)N(R^5)R^7$ 、

$R^6 N(R^{6'})C(O)R^7$ 或

$R^6 N(R^{6'})S(O)_{\nu}R^7$ ，其中烷基可經單取代或經

多取代，以及其中烷基、環烷基、芳基及雜芳基可被下列

基團單取代或多取代： R^6 、氟、氯、溴、氰基、三氟甲基

、 $R^6 R^{6'} N R^7$ 、硝基、 $R^6 O C(O)R^7$ 、

$R^6 C(O)R^7$ 、 $R^6 N(R^{6'})C(O)R^7$ 、

$R^6 N(R^{6'})S(O)_{\nu}R^7$ 或 $R^6 - O - R^7$ ，其中所有

殘基 R^3 彼此間無關且可相同或不同；

R^4 是 $-C(O)R^8$ 、 $-C(S)R^8$ 、 $-S(O)_{\nu}R^8$

、 $-P(O)R^8 R^8'$ 或 4-員至 8-員飽和或未飽和雜環

基之殘基（其包含選自氮、氧及硫之 1、2、3 或 4 個雜
原子）；

R^5 是氫、 $(C_1 - C_{10})$ -烷基、 $(C_3 - C_{14})$ -環烷

基、 $(C_3 - C_{14})$ -環烷基- $(C_1 - C_8)$ -烷基、（

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明(9)

$C_5 - C_{11}$)-芳基或($C_5 - C_{11}$)-芳基-($C_1 - C_8$)-烷基，其中所有殘基 R^5 彼此間無關且可相同或不同；

R^6 及 R^6' 是氫、($C_1 - C_{18}$)-烷基、($C_3 - C_{14}$)-環烷基、($C_3 - C_{14}$)-環烷基-($C_1 - C_8$)-烷基、($C_5 - C_{14}$)-芳基、($C_5 - C_{14}$)-芳基-($C_1 - C_8$)-烷基、($C_5 - C_{14}$)-雜芳基或($C_5 - C_{14}$)-雜芳基-($C_1 - C_8$)-烷基，其中芳基、雜芳基、環烷基及烷基可經選自下列基團1、2或3次(可為相同或不同之取代基)取代：氟、氯、溴、氰基、三氟甲基、硝基、羥基羰基、($C_1 - C_6$)-烷基、($C_1 - C_6$)-烷氧基、($C_1 - C_6$)-烷氧基-($C_1 - C_6$)-烷基、($C_1 - C_6$)-烷氧基羰基、($C_1 - C_6$)-烷基羰基、($C_1 - C_6$)-烷基胺基羰基、($C_1 - C_6$)-烷氧基-($C_1 - C_6$)-烷氧基、($C_5 - C_{14}$)-芳基羰基、($C_5 - C_{14}$)-芳基-($C_1 - C_8$)-烷基羰基、($C_1 - C_6$)-烷醯基胺基、($C_5 - C_{14}$)-芳基磺醯基胺基、($C_1 - C_6$)-烷基磺醯基胺基、($C_1 - C_6$)-烷基胺基、二-($(C_1 - C_6)$ -烷基)胺基、($C_1 - C_6$)-烷基磺醯基、($C_1 - C_6$)-烷基胺基磺醯基、($C_5 - C_{14}$)-芳基胺基磺醯基、($C_5 - C_{14}$)-芳基-($C_1 - C_8$)-烷基胺基磺醯基、($C_5 - C_{14}$)-芳基磺醯基、($C_5 - C_{14}$)-芳基-($C_1 - C_8$)-烷

五、發明說明(10)

基磺醯基、(C₅-C₁₁)-芳基、及(C₅-C₁₁)-雜芳基，其中所有殘基R⁶及R^{6'}彼此間無關且可相同或不同；

R⁷是(C₁-C₁)-烷二基或一鍵，其中所有殘基R⁷彼此間無關且可相同或不同；

R⁸及R^{8'}是羥基、(C₁-C₈)-烷氧基、(C₅-C₁₁)-芳基-(C₁-C₈)-烷氧基、(C₅-C₁₁)-芳氧基、(C₁-C₈)-烷基羰氧基-(C₁-C₁)-烷氧基、(C₅-C₁₁)-芳基-(C₁-C₈)-烷基羰氧基-(C₁-C₈)-烷氧基、NR⁶R^{6'}、(二-((C₁-C₈)-烷基)胺基)羰基甲氧基、(二-((C₅-C₁₁)-芳基-(C₁-C₈)-烷基)胺基)羰基甲氧基、(C₅-C₁₁)-芳基胺基、胺基酸之殘基、N-((C₁-C₁)-烷基)-吡啶-4-基氧基、2-甲基磺醯基乙氧基、1,3-噁唑-2-基甲氧基、3-吡啶基甲氧基、2-((二-((C₁-C₁)-烷基)胺基)-乙氧基或者殘基Q⁻(CH₃)₃N⁺-CH₂-CH₂-O，其中Q⁻是生理上可忍受的陰離子，其中所有殘基R⁸及R^{8'}彼此間無關且可相同或不同；

n 是 0、1、2、3、4 或 5；

m 是 0、1、2、3、4 或 5；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (11)

i 是 0 或 1 ；

q 是 0、1 或 2 ；

r 是 0、1 或 2 ；

s 是 0、1、2 或 3 ；

t 是 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8 ；

p 是 0、1 或 2 ；其中所有數字 p 彼此間無關且可相同或不同 ；

所有立體異構物形式及其以所有比例混合之混合物，及其生理上可忍受鹽及其前藥 ；

其中除了示於式 I 中之嘌呤結構外，亦可存在 3-脫氮嘌呤結構、7-脫氮嘌呤結構、或 7-脫氮-8-氮雜嘌呤結構。

所有殘基及數字在式 I 化合物中可出現數次，例如殘基 B、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R^{6'}、R⁷ 或數字 p，但是其彼此間無關，其可全部不同或相同。同樣地，雜環中之雜原子或殘基中之取代基可出現數次，其彼此間無關且可全部不同或相同。

烷基殘基可為直鏈或支鏈，可為飽和或經單取代或經多取代。此亦適用於其上之取代基或殘基上之取代基，例如，在烷氧基殘基、烷氧基羰基殘基或芳基烷基殘基。經取代烷基殘基可在任何適當位置上被取代。包含 1 至 8 碳原子之烷基殘基實例為甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十四烷基、十六烷基及十八烷基、所有這些殘基之正異構

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (12)

物、異丙基、異丁基、異戊基、新戊基、異己基、異癸基、3-甲基戊基、2, 3, 4-三甲基己基、第二丁基、第三丁基或第三戊基。烷基殘基較佳為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。

未飽和烷基殘基可包含一或更多，例如，1、2或3個雙鍵及／或三鍵。當然，未飽和烷基殘基至少有二碳原子。未飽和烷基殘基之實例為烯基，如乙烯基、1-丙烯基、烯丙基、丁烯基、或3-甲基-2-丁烯基，或者炔基，如乙炔基、1-丙炔基或炔丙基。烷基殘基亦可為未飽和的，當其係被取代。較佳未飽和烷基殘基為單一未飽和的及包含1個雙鍵或三鍵。

上述關於烷基殘基之說明係可應用於二價殘基，如烷二基殘基、烯二基殘基、炔二基殘基、伸烷基殘基、伸烯基殘基、伸炔基殘基。因此，烷二基殘基、烯二基殘基及炔二基殘基可為直鏈或支鏈。二價殘基連接至其相鄰基團之鍵可位於任何所需之位置上。烷二基殘基及伸烷基殘基為伸甲基（ $-\text{CH}_2-$ ）、甲基-伸甲基（1, 1-乙二基）（ $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-$ ）、二甲基-伸甲基（2, 2-丙二基）（ $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ）、1, 2-伸乙基（ $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ）、1, 3-伸丙基（ $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ）或1, 4-伸丁基（ $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ）。伸烯基殘基之實例為伸乙烯基或伸丙烯基，伸炔基殘基之實例為伸乙炔基或伸丙炔基。

環烷基殘基可為單環、雙環或三環，即其可為單環烷

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 · 訂

五、發明說明 (13)

基殘基、雙環烷基殘基及三環烷基殘基，惟其需有適當碳原子數及母體碳氫化合物需為穩定的。雙環或三環環烷基殘基有至少 4 碳原子。較佳雙環或三環環烷基殘基有至少 5 碳原子，更佳為至少 6 碳原子，及高至定義中所指定之碳原子數。因此，(C₃ - C₁₄) - 環烷基包含，但不限於，例如 (C₃ - C₁₄) - 單環烷基、(C₆ - C₁₄) - 雙環烷基及 (C₆ - C₁₄) - 三環烷基，及 (C₃ - C₁₂) - 環烷基包含，但不限於，例如 (C₃ - C₁₂) - 單環烷基、(C₆ - C₁₂) - 雙環烷基及 (C₆ - C₁₂) - 三環烷基。

單環烷基殘基為，例如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、環十一烷基、環十二烷基、或十四環基，其可經，例如，(C₁ - C₁₄) - 烷基取代。經取代環烷基殘基之實例為 4 - 甲基環己基及 2, 3 - 二甲基環戊基。

雙環烷基殘基及三環烷基殘基同樣地可為未經取代或在任何適當位置上被取代，例如，經一或更多酮基及 / 或一或更多相同或不同 (C₁ - C₄) - 烷基 (例如甲基或異丙基，較佳為甲基) 取代。雙環或三環殘基之連接鍵可位於在分子上任何所需之位置上；殘基因此可經由橋頭原子或橋上原子連接。殘基之連接鍵可位於任何所需之立體化學位置上，例如，外 - 位置 (exo-position) 或內 - 位置 (endo-position) 上。

雙環系統之母體結構之實例為原冰片烷 (= 雙環 [2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂

五、發明說明 (14)

. 2 . 1] 庚烷) 、雙環 [2 . 2 . 2] 辛烷及雙環 [3 . 2 . 1] 辛烷。經一酮基取代之系統的實例為樟腦 (= 1 , 7 , 7 - 三甲基 - 2 - 酮基雙環 [2 . 2 . 1] 庚烷) 。三環系統之母體結構之實例為 twistane (= 三環 [4 . 4 . 0 . 0^{3,8}] 癸烷) 、金剛烷 (= 三環 [3 . 3 . 1 . 1^{3,7}] 癸烷) 、原金剛烷 (= 三環 [3 . 3 . 1 . 0^{3,7}] 壬烷) 、三環 [2 . 2 . 1 . 0^{2,6}] 庚烷、三環 [5 . 3 . 2 . 0^{4,9}] 十二烷、三環 [5 . 4 . 0 . 0^{2,9}] 十一烷或三環 [5 . 5 . 1 . 0^{3,11}] 十三烷。衍生自金剛烷之殘基為 1 - 金剛烷基或 2 - 金剛烷基。

(C₅ - C₁₄) - 芳基包括雜環 (C₅ - C₁₄) - 芳基殘基 (= (C₅ - C₁₄) - 雜芳基殘基) (其中 5 至 14 環原子中一或更多者可被雜原子 (如氮、氧或硫) 替換) , 及 (C₆ - C₁₄) - 芳基殘基。碳環 (C₆ - C₁₄) - 芳基殘基之實例為苯基、萘基 (如 1 - 萘基或 2 - 萘基) 、聯苯基 (如 2 - 聯苯基、3 - 聯苯基或 4 - 聯苯基) 、蔥基或芴基, 其中 (C₆ - C₁₄) - 芳基殘基較佳為 1 - 萘基、2 - 萘基及苯基。若未述明, 芳基殘基, 特別是苯基, 可為未經取代或被 1 或更多 (特別是 1、2 或 3) 相同或不同之取代基取代。經取代芳基殘基特別是經選自下列相同或不同基團取代: (C₁ - C₈) - 烷基 (特別是 (C₁ - C₄) - 烷基) 、(C₁ - C₈) - 烷氧基 ((C₁ - C₄) - 烷氧基) 、氟、氯、溴、硝基、胺基、(C₁ - C₄) - 烷基胺基、二 - ((C₁ - C₄) - 烷基) 胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (15)

基、三氟甲基、羥基、仲甲二氧基、氰基、羥基羰基、胺基羰基、(C₁ - C₄) - 烷氧基羰基、苯基、苯氧基、苄基、苄氧基、四唑基、(R⁹O)₂P(O)-及

(R⁹O)₂P(O)-O-，其中R⁹是氫、

(C₁ - C₁₀) - 烷基、(C₆ - C₁₄) - 芳基或(C₆ - C₁₁) - 芳基 - (C₁ - C₈) - 烷基。通常，在式 I 化合物中可存在高至 2 個硝基，及類似地，在式 I 化合物定義中提及之所有其他基團、取代基或雜原子只可在式 I 化合物中在此位置上及在以此數目及以此組合下所得之分子為穩定的且在其所用用途上不會顯示不利之特徵。

在經單取代苯基殘基上，取代基可位於 2 - 位置、3 - 位置或 4 - 位置上，而較佳在 3 - 位置及 4 - 位置上。若苯基係經雙取代，則取代基在 2, 3 - 位置、2, 4 - 位置、2, 5 - 位置、2, 6 - 位置、3, 4 - 位置、或 3, 5 - 位置上。在經雙取代之苯基殘基上二取代基較佳在相對於連接位置之 3, 4 - 位置上。在經三取代苯基殘基上，取代基可在 2, 3, 4 - 位置、2, 3, 5 - 位置、2, 3, 6 - 位置、2, 4, 5 - 位置、2, 4, 6 - 位置或 3, 4, 5 - 位置上。同樣地，萘基殘基及其他芳基殘基可在任何所需位置上被取代，例如 1 - 萘基殘基可在 2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 - 及 8 - 位置上被取代，2 - 萘基殘基可在 1 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 - 及 8 - 位置上被取代。

除了碳環系統外，(C₅ - C₁₄) - 芳基可為單環或

五、發明說明 (16)

多環，例如單環、雙環或三環，其中 1、2、3、4 或 5 碳原子被雜原子替換（特別是選自氮、氧及硫之相同或不同雜原子）之芳基環系統。雜環（ $C_5 - C_{14}$ ）-芳基及（ $C_5 - C_{14}$ ）-雜芳基之實例為吡啶基（如 2-吡啶基、3-吡啶基、及 4-吡啶基）、吡咯基（如 2-吡咯基及 3-吡咯基）、呋喃基（如 2-呋喃基及 3-呋喃基）、噻吩基（如 2-噻吩基及 3-噻吩基）、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、四唑基、噻嗪基、吡嗪基、嘧啶基、吡啶基、異吡啶基、吡啶基、酞嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹噁啉基、喹唑啉基、曾啉基（cinnolinyl）、 β -卡啉基（ β -carbolinyl）、或這些殘基之苯並-稠合、環戊-稠合、環己-稠合或環庚-稠合衍生物。雜環系統可在任何適當位置被述於碳環芳基系統之取代基所取代。

在這些雜芳基系列上，較佳者為單環或雙環芳基環系統，其具有選自氮、氧及硫之 1、2 或 3 環雜原子（特別是 1 或 2 環雜原子），及其為未經取代或經選自下列基團之 1、2 或 3 基團取代： $(C_1 - C_6)$ -烷基、 $(C_1 - C_6)$ -烷氧基、氟、氯、硝基、胺基、三氟甲基、羥基、 $(C_1 - C_4)$ -烷氧基羰基、苯基、苯氧基、苄氧基及苄基。特別佳者為具有選自氮、氧及硫之 1、2 或 3 環雜原子（特別是 1 或 2 環雜原子）之單環或雙環芳族 5-員至 10-員環系統，且其可經選自下列基團之 1 或 2 基團取代： $(C_1 - C_4)$ -烷基、 $(C_1 - C_4)$ -烷氧基、苯基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (17)

、苯氧基、苄基及苄氧基。更佳者為具有選自氮、氧及硫之 1 或 2 環雜原子（特別是 1 環雜原子）之 5 - 員或 6 - 員單環雜芳基及 9 - 員或 10 - 員雙環雜芳基，及其係如上所述般係未經取代或經取代。

上述關於芳基殘基之說明亦用於包含伸雜芳基殘基之二價伸芳基殘基。伸芳基殘基可經由適當位置連接至其鄰近基團。若伸芳基殘基衍生自苯環，則殘基可為 1, 2 - 伸苯基、1, 3 - 伸苯基或 1, 4 - 伸苯基，較佳者為後兩者，更佳者為 1, 4 - 伸苯基。若伸芳基或伸雜芳基殘基衍生自吡啶環，經由連接之二鍵可在相對於彼此之 1, 2 - 位置、1, 3 - 位置或 1, 4 - 位置上，或相對於環氮原子之任何適當位置。因此，吡啶二基可為，例如，2, 3 - 吡啶二基、2, 4 - 吡啶二基、2, 5 - 吡啶二基、2, 6 - 吡啶二基或 3, 5 - 吡啶二基。上述關於芳基殘基之說明亦用於在，例如，芳基 - 烷基 - 上之芳基部分。芳基 - 烷基 - 殘基之實例（其在芳基上亦可有如上所述取代基）為苄基、1 - 苄基乙基或 2 - 苄基乙基。

式 I 所示四氫〔1, 8〕萘啶環可經由芳基環上之任何 3 個位置上連接至包含基團 Z 之 6 - 員環的 4 - 位置上，即其可為 5, 6, 7, 8 - 四氫〔1, 8〕萘啶 - 2 - 基殘基、5, 6, 7, 8 - 四氫〔1, 8〕萘啶 - 3 - 基殘基或 5, 6, 7, 8 - 四氫〔1, 8〕萘啶 - 4 - 基殘基。較佳為 5, 6, 7, 8 - 四氫〔1, 8〕萘啶 - 2 - 基殘基或 5, 6, 7, 8 - 四氫〔1, 8〕萘啶 - 3 - 基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (18)

殘基，更佳為 5，6，7，8 - 四氫〔1，8〕萘啶 - 2 - 基殘基。

包含選自如氮、硫或氧之 1 或 2 雜原子及選擇性經選自 = O、= S 及 R³ 之殘基單取代或雙取代之飽和及未飽和環之實例（特別是 3 - 員至 7 - 員飽和或未飽和環）為環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環庚烷、環戊烯、環己烯、環庚烯、四氫吡喃、1，4 - 二氧雜環己烷、嗎啉、硫代嗎啉、哌嗪、哌啶、吡咯烷、二氫異噁唑、四氫異噁唑、1，3 - 二噁茂烷、1，2 - 二噁茂烷、2，3 - 二氫呋喃、2，5 - 二氫呋喃、四氫呋喃、2，3 - 二氫噻吩、2，5 - 二氫噻吩、2 - 咪唑啉、3 - 咪唑啉、4 - 咪唑啉、2 - 噁唑啉、3 - 噁唑啉、4 - 噁唑啉、2 - 噻唑啉、3 - 噻唑啉、4 - 噻唑啉、噻唑烷、2 H - 噻喃、2 H - 吡喃、4 H - 吡喃。

所示 R⁸ 或 R^{8'} 之胺基酸殘基係得自對應胺基酸，如肽化學中所慣用者，自胺基酸移除一氫原子。此胺基酸然後藉由醯胺鍵而使 R⁸ - C O - 連接至 R⁸ - C S - 等之 C S 基團。自 R⁸ 或 R^{8'} 之胺基酸可衍生自自然或非自然胺基酸，及可以任何立體化學形式表示，例如 D 型、L 型或者立體異構物之混合物形式，例如外消旋物的形式。較佳胺基酸為 α - 胺基酸及 β - 胺基酸，更佳者為 α - 胺基酸。適當胺基酸包括，但不限於，A a d、A b u、γ A b u、A B z、2 A B z、ε A c a、A c h、A c p、A d p d、A h b、A i b、β A i b、A l a、β A l a、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 · 訂

五、發明說明(19)

Δ Ala、Alg、AlI、Ama、Amt、Ape、
 Apm、Apr、Arg、Asn、Asp、Asu、
 Aze、Azi、Bai、Bph、Can、Cit、
 Cys、(Cys)₂、Cyta、Daad、Dab、
 Dadd、Dap、Dapm、Dasu、Djen、
 Dpa、Dtc、Fel、Gln、Glu、Gly、
 Guv、hAla、hArg、hCys、hGln、
 hGlu、His、hIle、hLeu、hLys、
 hMet、hPhe、hPro、hSer、hThr、
 hTrp、hTyr、Hyl、Hyp、3Hyp、
 Ile、Ise、Iva、Kyn、Lant、Lcn、
 Leu、Lsg、Lys、 β Lys、 Δ Lys、Met、
 Mim、Min、nArg、Nle、Nva、Oly、
 Orn、Pan、Pec、Pen、Phe、Phg、
 Pic、Pro、 Δ Pro、Pse、Pya、Pyr、
 Pza、Qin、Ros、Sar、Sec、Sem、
 Ser、Thi、 β Thi、Thr、Thy、Thx、
 Tia、Tle、Tly、Trp、Trta、Tyr、
 Val、第三丁基甘胺酸(Tbg)、新戊基甘胺酸(
 Npg)、環己基甘胺酸(Chg)、環己基丙胺酸(
 Cha)、2-噻吩基丙胺酸(Thia)、2,2-二
 苯基胺基乙酸、2-(對-甲苯基)-2-苯基胺基乙酸
 、2-(對-氯苯基)胺基乙酸(比較 Houben-Weyl,
 Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂

五、發明說明 (20)

Chemistry], Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974)。胺基酸之官能基可以被保護形式存在或加以衍生出。例如，存在於胺基酸之羧酸基以可以酯或醯胺形式存在，例如，甲酯、乙酯、正丙酯、異丙酯、異丁酯、第三丁酯、苄酯、未經取代醯胺、甲醯胺、乙醯胺、 ω -胺基-(C₂-C₈)-烷醯胺或胺基脲。保護基之實例(例如，胺基甲酸酯保護基、羧基保護基及側鏈保護基)為 Alloc、Pyoc、Fmoc、Tcboc、Z、Boc、Ddz、Bpoc、Adoc、Msc、Moc、Z(NO₂)、Z(Hal_n)、Bobz、Iboc、Adpoc、Mboc、Acm、第三丁基、OBzl、ONbzl、OMbzl、Bzl、Mob、Pic、Trt。

存在於式 I 化合物中之光學活性碳原子可分別為 R 構型或 S 構型。式 I 化合物可以純的對映異構物或純的非對映異構物或對映異構物之混合物形式存在，例如外消旋物或非對映異構物之混合物的形式。本發明關於純的對映異構物和對映異構物之混合物以及非對映異構物和非對映異構物之混合物。本發明包含式 I 之二或更多之立體異構物，及其包含所有比例之立體異構物之混合物。包含個別結構單元之式 I 化合物亦可以 E 異構物或 Z 異構物(或反式異構物或順式異構物)存在。本發明關於純的 E 異構物、純的 Z 異構物、純的順式異構物、純的反式異構物、以及所有比例之 E / Z 混合物及順式 / 反式混合物。本發明亦包含所有式 I 化合物之所有互變異構物形式。非對映異構物(包括 E / Z 異構物)可被分離成個別異構物，例如，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂

五、發明說明(21)

用層析法。用習知方法，例如在不對稱相中用層析法或用解析（例如用光學活性酸或鹼所得之非對映異構物鹽之結晶），外消旋物可被分離成二對映異構物。式 I 化合物之均一立體化學化合物可用立體化學均一之起始物質或使用立體選擇性反應而製得。

式 I 化合物之生理上可忍受之鹽為生理上可接受之無毒鹽，特別是藥學上可利用之鹽。此種包含酸基（例如羧基）之式 I 化合物之鹽為，例如，鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽，例如，鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽及鈣鹽，以及與生理上可忍耐之四級銨離子所形成之鹽及與氨及生理上可忍受有機胺（如三乙胺、乙醇胺或三-（2-羥基乙基）胺）所形成之酸加成鹽。式 I 化合物上之鹼基可用以形成酸加成鹽，例如，與無機酸（如氫氯酸、硫酸或磷酸）或與有機羧酸及磺酸（如乙酸、檸檬酸、苯甲酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、甲磺酸或對-甲苯磺酸）。同時包含鹼基及酸基之式 I 化合物（如除了鹼性氮原子外，亦有羧基）可以兩性離子（如甜菜鹼或內鹽）存在，其同樣包含於本發明中。

在 R^8 或 R^8' 是 2-三甲基銨-乙氧基殘基的情況下，式 I 化合物中之生理上可忍受之陰離子 Q^- 為，特別是，無毒生理上可接受之單價陰離子或等當量之多價陰離子，特別是藥學上可利用、無機或有機酸，例如上述適合用於形成酸加成鹽之酸中之一者之陰離子或等當量陰離子。 Q^- 因此可為，例如，選自下列之陰離子（或者等量陰離子）：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (22)

氯化物、硫酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽及對-甲苯磺酸鹽之陰離子。

式 I 化合物之鹽可用熟悉此項技藝人士所習知方法加以製備，例如，將式 I 化合物與無機或有機酸或鹼於溶劑或稀釋劑中混合，或者藉由陽離子交換或陰離子交換而從其他鹽而製得。本發明之主旨亦包括使不適合直接用於藥劑中之低生理上可忍受性之式 I 化合物最為中間物以進行進一步化學改質或者作為製備生理上可忍受之鹽的起始物料。

另外，本發明包括式 I 化合物之所有溶劑化物（例如水合物或者與醇之加合物）、式 I 化合物之衍生物（如酯）、前藥及其他生理上可忍受衍生物，以及式 I 化合物之活性代謝物。本發明特別關於式 I 化合物之前藥，其在生理條件下可轉變成式 I 化合物。熟知此項技藝之人士係知道式 I 化合物之適當前藥，即在所需方面上加以改良之經化學改質之式 I 化合物之衍生物。關於前藥及其製備之更詳細資料見於，例如，Fleisher et al., *Advanced Drug Delivery Reviews* 19 (1996) 115; *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; 或者 H. Bundgaard, *Drugs of the Future* 16 (1991) 443；均併入本文為參考資料。式 I 化合物之適當前藥特別為羧酸基團（特別是 R⁴ 示 C O O H）之酯前藥及醯胺前藥（例如烷基酯）以及可醯基化之含氮基團（如胺基或四氫茶啶基）之醯基前藥和胺基甲酸酯前

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

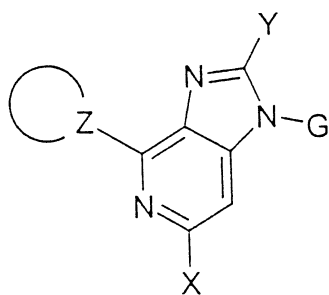
裝

訂

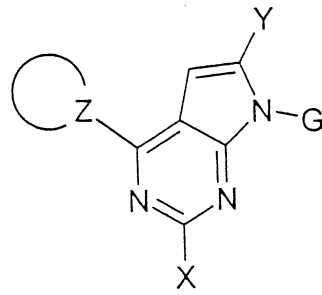
五、發明說明 (23)

藥。在醯基前藥及胺基甲酸酯前藥中，此基團上之一或更多（例如一或二個）氫原子被醯基或胺基甲酸酯基替換。醯基前藥及胺基甲酸酯前藥之適當醯基及胺基甲酸酯基為，例如， $R^{10} - C(O) -$ 及 $R^{11}O - C(O) -$ ，其中 R^{10} 為氫、 $(C_1 - C_8) -$ 烷基、 $(C_3 - C_{14}) -$ 環烷基、 $(C_3 - C_{14}) -$ 環烷基 - $(C_1 - C_8) -$ 烷基 -、 $(C_5 - C_{14}) -$ 芳基（其中 1 至 5 碳原子可被如氮、氧或硫之雜原子替換）、或者 $(C_5 - C_{14}) -$ 芳基 - $(C_1 - C_8) -$ 烷基 -（其中在芳基部分之 1 至 5 碳原子可被如氮、氧或硫之雜原子替換），以及其中 R^{11} 之意義與 R^{10} 相同，但不為氫。

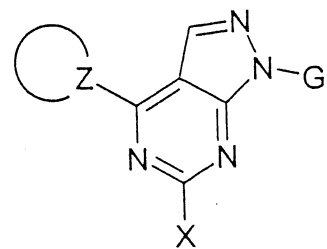
進一步，本發明並非限於包含實際嘌呤結構之式 I 化合物，亦包含非示於式 I 化合物之嘌呤結構之類似化合物，如包含 3 - 脫氮嘌呤、7 - 脫氮嘌呤結構或者 7 - 脫氮 - 8 - 氮雜嘌呤結構，即包含式 III a、式 III b 或式 III c 之環系統之任一者的化合物，其中該 6 - 員環包含 Z 基團及連接至該 6 - 員環之四氫茶啞殘基係以連接至 Z 之圓拱形表示。所有上述及下列關於式 I 化合物



IIIa



IIIb



IIIc

五、發明說明 (24)

之解釋係可用於這些化合物上。除非另外說明，若討論式 I 化合物，則亦包括脫氮類似物及脫氮雜氮類似物。較佳地，本發明化合物上，示於式 I 化合物上之實際嘌呤結構係存在的，其中在 3-位置上及在 7-位置上之氮原子係真正存在的，及連接至 Y 基團之碳原子係真正存在於 8-位置上。

式 I 化合物上帶有取代基 B 之環（即在四氫萘啶部分之芳基環和非芳基環以及包含基團 Z 之 6-員環）係彼此無關且為未經取代或經取代，其中在經取代環上之取代基可在任何所需之位置上。若這些環係未經取代，此表示取代基 B 之數字 r 或 s 或 t 為 0。在此情況下，即若任何環為未經取代，則數字 r、s 或 t 為 0，則在該環上之所有位置均為氫。若任何環係經取代，此表示該環帶有不為氫之一或更多定義於 B 中之基團或原子，則 r、s 或 t 不為 0。在此情況下，若任何環係經取代及 r、s 或 t 不為 0，該環上不為取代基 B 佔據之位置帶有氫原子。例如，在四氫萘啶部分上之芳基環有 3 個位置可連接至相鄰基團或與取代基連接，其中一位置係用以連接至包含基團 Z 之 6-員環。若 r 是 0，則芳基環上剩下之 2 位置係帶有氫原子（即沒有取代基 B），若 r 是 1，則該 2 位置上一為氫原子一為取代基 B，若 r 是 2，則該 2 位置上均為取代基 B。數字 r 較佳為 0 或 1，更佳為 0。數字 s 較佳為 0、1 或 2，更佳為 0。數字 t 較佳為 0、1、2、3 或 4，較佳為 0、1 或 2，更佳為 0。在本發明之較佳具體例中，r、s 及 t 同時為 0，即在萘啶部分之芳基環或非芳基

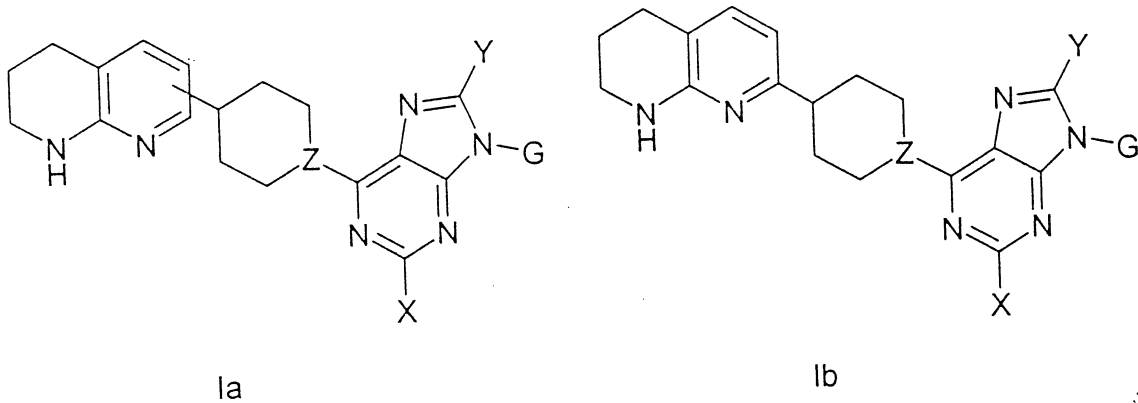
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (25)

環以及包含基團 Z 之 6 - 員環不帶有任何取代基 B，但所有示於式 I 上未被佔據之位置係為氫原子。本發明較佳化合物示於式 I a。在本發明特別佳之具體例中，四氫萘啶殘基係經由 2 - 位置連接至包含基團 Z 之 6 - 員環，如式 I b 所示。在式 I a 及 I b 中，G、X、Y 和 Z 具有如式 I 中所示意義。



數字 n 較佳為 0、1 或 2，更佳為 0。

數字 m 較佳為 0 或 1，更佳為 0。

數字 i 較佳為 1。

數字 q 較佳為 0 或 1，更佳為 0。

式 I 化合物中較佳為 n、m、i 及 q 中之一者不為 0。

基團 A 較佳為一鍵，即基團 $(C R^1 R^2)_n$ 和 $(C R^1 R^2)_m$ 較佳直接連在一起。

基團 B 較佳分別為羥基或 $(C_1 - C_6)$ - 烷基，更佳為羥基或 $(C_1 - C_4)$ - 烷基。

基團 X 較佳為氫、 $N R^6 R^{6'}$ 、羥基 - $(C_1 - C_6)$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂

五、發明說明 (26)

— 烷基 — 或 — NH — C (O) — R⁶，更佳為氫、
N R⁶ R^{6'} 或 — NH — C (O) — R⁶，特別佳為氫或
N H₂，更特別佳為氫。

基團 Y 較佳為氫。

基團 Z 較佳為 N，即氮原子。

殘基 R¹ 及 R² 較佳分別為氫或 (C₁ — C₂) — 烷基，
更佳為氫或甲基，特別佳為氫。

殘基 R³ 較佳分別為 R⁶ R^{6'} N — R⁷、
R⁶ O C (O) N (R⁵) R⁷、
R⁶ S (O)_p N (R⁵) R⁷、
R⁶ C (O) N (R⁵) R⁷ 或
R⁶ N (R^{6'}) C (O) N (R⁵) R⁷，其中此處 p 為 1
或 2，p 較佳為 2。R³ 更佳為
R⁶ O C (O) N (R⁵) R⁷ 或
R⁶ S (O)_p N (R⁵) R⁷，其中此處 p 為 1 或 2，p 較
佳為 2。R³ 特別佳為 R⁶ O C (O) N (R⁵) R⁷ 或
R⁶ S (O)₂ N (R⁵) R⁷。如上所述，本發明化合物在
使用上較佳顯示一適當程度穩定度。因此，在基團
R⁶ O C (O) N (R⁵) R⁷、
R⁶ S (O)_p N (R⁵) R⁷ 及
R⁶ S (O)₂ N (R⁵) R⁷ 中，R⁶ 較佳具有如上所述意
義中之一者，但不為氫。在本發明較佳具體例中，式 I 化
合物包含在基團 R³ 中之親脂殘基。此較佳化合物例如藉由
其中 R⁶ 及 / 或 R^{6'} (在基團 R⁶ O C (O) N (R⁵) R⁷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (27)

或 $R^6 S(O)_2 N(R^5)R^7$ 中) 為 (C₄ - C₁₄) - 烷基、(C₅ - C₁₄) - 芳基 - (C₁ - C₄) - 烷基 - (例如苄基)、(C₅ - C₁₄) - 環烷基、或 (C₅ - C₁₄) - 環烷基 - (C₁ - C₄) - 烷基 - (此處較佳環烷基殘基為 1 - 金剛烷基及 2 - 金剛烷基)、或者是經氟、氯或溴 (較佳氯)、三氟甲基、(C₁ - C₆) - 烷基或 (C₁ - C₆) - 烷氧基取代之 (C₅ - C₁₄) - 芳基之化合物而形成。

R^4 較佳為 -C(O)- R^8 。示 R^4 之 4 - 員至 8 - 員雜環基殘基較佳為四唑基、咪唑基、吡唑基、噁唑基及噻二唑基中之一者。

殘基 R^5 較佳分別為氫或 (C₁ - C₄) - 烷基，更佳為氫或 (C₁ - C₂) - 烷基，特別佳為氫。

殘基 R^7 較佳分別為一鍵或 (C₁ - C₂) - 烷二基，更佳為一鍵。

殘基 R^8 及 R^8' 較佳分別為羥基或 (C₁ - C₈) - 烷氧基，更佳為羥基或 (C₁ - C₆) - 烷氧基，特別佳為羥基或 (C₁ - C₄) - 烷氧基。

本發明較佳化合物為式 I 化合物，其中一或更多殘基具有較佳定義，或於其個別定義及在一般殘基解釋中具有一或更多特定之說明者，此種較佳定義之所有組合及特定說明係為本發明主旨。

較佳式 I 化合物為其中

G 是式 I I 殘基



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂

五、發明說明(28)

A 是一鍵、 $-C(O)NR^5-$ 、 $-NR^5C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 (C_2-C_4) -炔二基、

(C_2-C_4) -烯二基、 (C_5-C_{14}) -伸芳基(其中伸芳基殘基中1、2、3、4或5個環碳原子可被選自氮、氧及硫之雜原子替換)、或者3-員至7-員飽和或未飽和環之二價殘基(其包含1或2選自氮、硫及氧之環雜原子及其被選自 $=O$ 、 $=S$ 及 R^3 之殘基單取代或雙取代)；

B 是 (C_1-C_{12}) -烷基、 (C_3-C_{14}) -環烷基、 (C_3-C_{14}) -環烷基- (C_1-C_8) -烷基、 (C_5-C_{14}) -芳基、 (C_5-C_{14}) -芳基- (C_1-C_8) -烷基、 (C_5-C_{14}) -雜芳基、 (C_5-C_{14}) -雜芳基- (C_1-C_8) -烷基、氟、氯、溴、羥基、氰基、三氟甲基、硝基、羥基羰基、 (C_1-C_6) -烷氧基、 (C_1-C_6) -烷氧基- (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -烷基羰基、 (C_5-C_{14}) -芳基羰基、 (C_5-C_{14}) -芳基- (C_1-C_8) -烷基羰基、 (C_1-C_6) -烷基胺基羰基、 (C_1-C_6) -烷醯基胺基、 (C_1-C_6) -烷基磺醯基胺基、 (C_5-C_{14}) -芳基磺醯基胺基、 (C_1-C_6) -烷基胺基、二- (C_1-C_6) -烷基)胺基、 (C_1-C_6) -烷基磺醯基、 (C_5-C_{14}) -芳基磺醯基、 (C_5-C_{14}) -芳基- (C_1-C_8) -烷基磺醯基、 (C_5-C_{14}) -芳基或 (C_5-C_{14})

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(29)

— 雜芳基，其中所有殘基 B 彼此間無關且可相同或不同；

X 是氫、 NH_2 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^6$ 或 OH ；

Y 是氫；

Z 是 N；

R^1 及 R^2 分別是氫、氟、氯、氰基、硝基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烷基、 $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ -環烷基、 $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ -環烷基- (C_1-C_8) -烷基、 $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -芳基、 $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -芳基- (C_1-C_8) -烷基、 $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -雜芳基、 $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -雜芳基- (C_1-C_8) -烷基、 $\text{R}^6-\text{O}-\text{R}^7$ 、 $\text{R}^6\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^7$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^7$ 或 $\text{R}^6\text{R}^{6'}\text{N}-\text{R}^7$ ，其中所有殘基 R^1 及 R^2 係彼此間無關且可相同或不同；

R^3 是氫、氟、氯、氰基、硝基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ -烷基、 $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ -環烷基、 $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ -環烷基- (C_1-C_8) -烷基、 $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -芳基、 $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -芳基- (C_1-C_8) -烷基、 $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -雜芳基、 $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -雜芳基- (C_1-C_8) -烷基、 $\text{R}^6-\text{O}-\text{R}^7$ 、 $\text{R}^6\text{R}^{6'}\text{N}-\text{R}^7$ 、 $\text{R}^6\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^7$ 、 $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{R}^6\text{N}(\text{R}^{6'})\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $\text{R}^6\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^7$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^7$ 、 $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^7$ 、

五、發明說明(30)

$R^6 N (R^{6'}) C (O) N (R^5) R^7$ 、

$R^6 N (R^{6'}) S (O)_p N (R^5) R^7$ 、

$R^6 S (O)_p R^7$ 、 $R^6 S C (O) N (R^5) R^7$ 、

$R^6 N (R^{6'}) C (O) R^7$ 或

$R^6 N (R^{6'}) S (O)_p R^7$ ，其中烷基可經單取代或經

多取代，以及其中烷基、環烷基、芳基及雜芳基可被下列

基團單取代或多取代： R^6 、氟、氯、溴、氰基、三氟甲基

、 $R^6 R^{6'} N R^7$ 、硝基、 $R^6 O C (O) R^7$ 、

$R^6 C (O) R^7$ 、 $R^6 N (R^{6'}) C (O) R^7$ 、

$R^6 N (R^{6'}) S (O)_p R^7$ 或 $R^6 - O - R^7$ ，其中所有

殘基 R^3 彼此間無關且可相同或不同；

R^4 是 $- C (O) R^8$ 或 $- P (O) R^8 R^{8'}$ ；

R^5 是氫、 $(C_1 - C_{10})$ -烷基、 $(C_3 - C_{14})$ -環烷

基、 $(C_3 - C_{14})$ -環烷基- $(C_1 - C_8)$ -烷基或

$(C_5 - C_{14})$ -芳基- $(C_1 - C_8)$ -烷基，其中所有殘

基 R^5 彼此間無關且可相同或不同；

R^6 及 $R^{6'}$ 是氫、 $(C_1 - C_{12})$ -烷基、 $(C_3 - C_{14})$ -

環烷基、 $(C_3 - C_{14})$ -環烷基- $(C_1 - C_8)$ -烷

基、 $(C_5 - C_{14})$ -芳基、 $(C_5 - C_{14})$ -芳基-

$(C_1 - C_8)$ -烷基、 $(C_5 - C_{14})$ -雜芳基或

$(C_5 - C_{14})$ -雜芳基- $(C_1 - C_8)$ -烷基，其中芳基、雜芳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (31)

基、環烷基及烷基可經選自下列基團 1、2 或 3 次（可為相同或不同之取代基）取代：氟、氯、溴、氰基、三氟甲基、硝基、羥基羰基、 $(C_1 - C_6)$ -烷基、 $(C_1 - C_6)$ -烷氧基、 $(C_1 - C_6)$ -烷氧基- $(C_1 - C_6)$ -烷基、 $(C_5 - C_{14})$ -芳基羰基、 $(C_5 - C_{14})$ -芳基- $(C_1 - C_6)$ -烷基羰基、 $(C_1 - C_6)$ -烷醯基胺基、 $(C_5 - C_{14})$ -芳基磺醯基胺基、 $(C_1 - C_6)$ -烷醯基胺基、二- $(C_1 - C_6)$ -烷基)胺基、 $(C_1 - C_6)$ -烷醯基、 $(C_5 - C_{14})$ -芳基、及 $(C_5 - C_{14})$ -雜芳基，其中所有殘基 R^6 及 $R^{6'}$ 彼此間無關且可相同或不同；

R^7 是 $(C_1 - C_4)$ -烷二基或一鍵，其中所有殘基 R^7 彼此間無關且可相同或不同；

R^8 及 $R^{8'}$ 是羥基、 $(C_1 - C_8)$ -烷氧基、 $(C_5 - C_{14})$ -芳基- $(C_1 - C_8)$ -烷氧基、 $(C_1 - C_8)$ -烷基羰氧基- $(C_1 - C_4)$ -烷氧基或 $N R^6 R^{6'}$ ，其中所有殘基 R^8 及 $R^{8'}$ 彼此間無關且可相同或不同；

n 是 0、1、2、3、4 或 5；

m 是 0、1、2、3、4 或 5；

i 是 0 或 1；

五、發明說明 (32)

q 是 0、1 或 2；

r 是 0、1 或 2；

s 是 0、1、2 或 3；

t 是 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8；

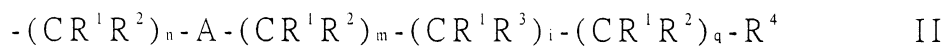
p 是 0、1 或 2；其中所有數字 p 彼此間無關且可相同或不同；

所有立體異構物形式及其以所有比例混合之混合物，及其生理上可忍受鹽及其前藥；

其中在此化合物群體中，不包括具有 3-脫氮嘌呤結構、7-脫氮嘌呤結構、或 7-脫氮-8-氮雜嘌呤結構之式 I 化合物之類似物。

較佳式 I 化合物為其中

G 是式 I 殘基



A 是一鍵、 $-C(O)NR^5-$ 、 $-NR^5C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 (C_2-C_4) -炔二基、 (C_2-C_4) -烯二基、或 (C_5-C_{14}) -伸芳基（其中伸芳基殘基中 1、2 或 3 個環碳原子可被選自氮、氧及硫之雜原子替換）；

B 是 (C_1-C_{16}) -烷基、 (C_3-C_{14}) -環烷基、 (C_3-C_{14}) -環烷基- (C_1-C_4) -烷基、 $(C_5$

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂

五、發明說明 (33)

— C₁₋₄) — 芳基、(C₅ — C₁₄) — 芳基 — (C₁ — C₁) — 烷基、(C₅ — C₁₄) — 雜芳基、(C₅ — C₁₄) — 雜芳基 — (C₁ — C₄) — 烷基、氟、氯、溴、羥基、氰基、三氟甲基、羥基羰基、(C₁ — C₆) — 烷氧基、(C₁ — C₆) — 烷基羰基、(C₅ — C₁₄) — 芳基羰基、(C₁ — C₆) — 烷醯基胺基、(C₁ — C₆) — 烷基胺基、二 — (C₁ — C₆) — 烷基) 胺基、(C₅ — C₁₄) — 芳基或 (C₅ — C₁₄) — 雜芳基，其中所有殘基 B 彼此間無關且可相同或不同；

X 是氫、NH₂ 或 — NH — C(O) — R⁶；

Y 是氫；

Z 是 N；

R¹ 及 R² 是氫、氟、氯、氰基、(C₁ — C₄) — 烷基、(C₃ — C₁₄) — 環烷基、(C₃ — C₁₄) — 環烷基 — (C₁ — C₄) — 烷基、(C₅ — C₁₄) — 芳基、(C₅ — C₁₄) — 芳基 — (C₁ — C₄) — 烷基、(C₅ — C₁₄) — 雜芳基、(C₅ — C₁₄) — 雜芳基 — (C₁ — C₄) — 烷基、R⁶ S(O)₂ NHR⁷、或 R⁶ O C(O) NHR⁷，其中所有殘基 R¹ 及 R² 係彼此間無關且可相同或不同；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(34)

R^3 是氫、氟、氯、氰基、硝基、 $(C_1 - C_{18})$ -烷基、
 $(C_3 - C_{14})$ -環烷基、 $(C_3 - C_{14})$ -環烷基-
 $(C_1 - C_8)$ -烷基、 $(C_5 - C_{14})$ -芳基、
 $(C_5 - C_{14})$ -芳基- $(C_1 - C_8)$ -烷基、 $(C_5 - C_{14})$ -雜芳基、
 $(C_5 - C_{14})$ -雜芳基- $(C_1 - C_8)$ -
 烷基、 $R^6 R^{6'} N - R^7$ 、 $R^6 C(O) R^7$ 、
 $R^6 N(R^{6'}) C(O) O R^7$ 、
 $R^6 S(O)_p N(R^5) R^7$ 、
 $R^6 O C(O) N(R^5) R^7$ 、
 $R^6 C(O) N(R^5) R^7$ 、
 $R^6 N(R^{6'}) C(O) N(R^5) R^7$ 、
 $R^6 N(R^{6'}) S(O)_p N(R^5) R^7$ 、
 $R^6 S(O)_p R^7$ 、 $R^6 N(R^{6'}) C(O) R^7$ 或
 $R^6 N(R^{6'}) S(O)_p R^7$ ，其中烷基可經單取代或經
 多取代，以及其中烷基、環烷基、芳基及雜芳基可被下列
 基團單取代或多取代： R^6 、氟、氯、溴、氰基、三氟甲基
 、 $R^6 R^{6'} N R^7$ 、 $R^6 C(O) R^7$ 、
 $R^6 N(R^{6'}) C(O) R^7$ 、
 $R^6 N(R^{6'}) S(O)_p R^7$ 或 $R^6 - O - R^7$ ；

R^4 是 $-C(O) R^8$ ；

R^5 是氫、 $(C_1 - C_4)$ -烷基，其中所有殘基 R^5 彼此間
 無關且可相同或不同；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(35)

R^6 及 $R^{6'}$ 是氫、 $(C_1 - C_{12})$ -烷基、 $(C_3 - C_{11})$ -環烷基、 $(C_3 - C_{14})$ -環烷基- $(C_1 - C_8)$ -烷基、 $(C_5 - C_{14})$ -芳基、 $(C_5 - C_{14})$ -芳基- $(C_1 - C_8)$ -烷基、 $(C_5 - C_{14})$ -雜芳基或 $(C_5 - C_{14})$ -雜芳基- $(C_1 - C_8)$ -烷基，其中芳基、雜芳基、環烷基及烷基可經選自下列基團 1、2 或 3 次（可為相同或不同之取代基）取代：氟、氯、溴、氰基、三氟甲基、 $(C_1 - C_6)$ -烷基、 $(C_1 - C_6)$ -烷氧基、 $(C_1 - C_6)$ -烷基胺基、二- $(C_1 - C_6)$ -烷基胺基、 $(C_5 - C_{14})$ -芳基、及 $(C_5 - C_{14})$ -雜芳基，其中所有殘基 R^6 及 $R^{6'}$ 彼此間無關且可相同或不同；

R^7 是 $(C_1 - C_2)$ -烷二基或一鍵，其中所有殘基 R^7 彼此間無關且可相同或不同；

R^8 是羥基或 $(C_1 - C_8)$ -烷氧基；

n 是 0、1、2、3、4 或 5；

m 是 0 或 1；

i 是 0 或 1；

q 是 0 或 1；

r 是 0、1 或 2；

s 是 0、1 或 2；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (36)

t 是 0、1、2、3 或 4；

p 是 0、1 或 2；其中所有數字 p 彼此間無關且可相同或不同；

所有立體異構物形式及其以所有比例混合之混合物，及其生理上可忍受鹽及其前藥；

其中在此化合物群體中，不包括具有 3-脫氮嘌呤結構、7-脫氮嘌呤結構、或 7-脫氮-8-氮雜嘌呤結構之式 I 化合物之類似物。

特別佳之式 I 化合物為其中

G 是式 I I 殘基



A 是一鍵、 $-C(O)NR^5-$ 、 $-NR^5C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^5-$ 、或 (C_5-C_{14}) -伸芳基（其中伸芳基殘基中 1 或 2 個環碳原子可被選自氮、氧及硫之雜原子替換）；

B 是 (C_1-C_{16}) -烷基、氯、羥基、氰基、三氟甲基、 (C_1-C_6) -烷氧基、 (C_1-C_6) -烷基羰基、 (C_1-C_6) -烷醯基胺基、 (C_1-C_6) -烷基胺基、或二- $((C_1-C_6)$ -烷基)胺基，其中所有殘基 B 彼此間無關且可相同或不同；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明(37)

X 是 氫 ；

Y 是 氫 ；

Z 是 N ；

R^1 及 R^2 是 氫、(C₁ - C₄) - 烷基、

$R^6 S(O)_2 N H R^7$ 、或 $R^6 O C(O) N H R^7$ ，其中所有殘基 R^1 及 R^2 係彼此間無關且可相同或不同；

R^3 是 氫、(C₁ - C₁₂) - 烷基、(C₃ - C₁₄) - 環烷基、(C₃ - C₁₄) - 環烷基 - (C₁ - C₆) - 烷基、

(C₅ - C₁₄) - 芳基、(C₅ - C₁₄) - 芳基 - (C₁ - C₆) - 烷基、(C₅ - C₁₄) - 雜芳基、(C₅ - C₁₄) - 雜芳基 - (C₁ - C₆) - 烷基、 $R^6 R^6' N - R^7$ 、

$R^6 S(O)_2 N(R^5) R^7$ 、

$R^6 O C(O) N(R^5) R^7$ 、或

$R^6 C(O) N(R^5) R^7$ ，其中烷基可經單取代或經多取代，以及其中烷基、環烷基、芳基及雜芳基可被下列基團單取代或多取代： R^6 、氟、氯、三氟甲基、

$R^6 C(O) R^7$ 或 $R^6 - O - R^7$ ；

R^4 是 $- C(O) R^8$ ；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (38)

R^5 是氫、或 $(C_1 - C_1)$ - 烷基，其中所有殘基 R^5 彼此間無關且可相同或不同；

R^6 及 $R^{6'}$ 是氫、 $(C_1 - C_{12})$ - 烷基、 $(C_3 - C_{14})$ - 環烷基、 $(C_3 - C_{14})$ - 環烷基 - $(C_1 - C_8)$ - 烷基、 $(C_5 - C_{14})$ - 芳基、 $(C_5 - C_{14})$ - 芳基 - $(C_1 - C_8)$ - 烷基、 $(C_5 - C_{14})$ - 雜芳基或 $(C_5 - C_{14})$ - 雜芳基 - $(C_1 - C_8)$ - 烷基，其中芳基、雜芳基、環烷基及烷基可經選自下列基團 1、2 或 3 次（可為相同或不同之取代基）取代：氟、氯、溴、氰基、三氟甲基、 $(C_1 - C_6)$ - 烷基、 $(C_1 - C_6)$ - 烷氧基、 $(C_1 - C_6)$ - 烷基胺基、二 - $(C_1 - C_6)$ - 烷基胺基、 $(C_5 - C_{14})$ - 芳基、及 $(C_5 - C_{14})$ - 雜芳基，其中所有殘基 R^6 及 $R^{6'}$ 彼此間無關且可相同或不同；

R^7 是 $(C_1 - C_2)$ - 烷二基或一鍵，其中所有殘基 R^7 彼此間無關且可相同或不同；

$R^{8'}$ 是羥基或 $(C_1 - C_6)$ - 烷氧基；

n 是 0、1、2、3、4 或 5；

m 是 0 或 1；

i 是 0 或 1；

q 是 0 或 1；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (39)

r 是 0 或 1 ；

s 是 0 、 1 或 2 ；

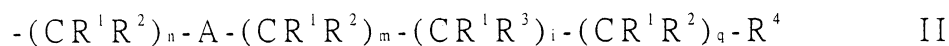
t 是 0 、 1 、 2 、 3 或 4 ；

所有立體異構物形式及其以所有比例混合之混合物，及其生理上可忍受鹽及其前藥；

其中在此化合物群體中，不包括具有 3 - 脫氮嘌呤結構、7 - 脫氮嘌呤結構、或 7 - 脫氮 - 8 - 氮雜嘌呤結構之式 I 化合物之類似物。

更特別佳之式 I 化合物為其中

G 是式 I I 殘基



A 是一鍵；

B 是 (C₁ - C₆) - 烷基或羥基；其中所有殘基 B 彼此間無關且可相同或不同；

X 是氫；

Y 是氫；

Z 是 N ；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂

五、發明說明(40)

R^1 及 R^2 是氫、(C₁ - C₄) - 烷基、

$R^6 S(O)_2 N H R^7$ 、或 $R^6 O C(O) N H R^7$ ，其中所有殘基 R^1 及 R^2 係彼此間無關且可相同或不同；

R^3 是氫、(C₁ - C₁₂) - 烷基、(C₃ - C₁₄) - 環烷基、(C₃ - C₁₄) - 環烷基 - (C₁ - C₆) - 烷基、

(C₅ - C₁₄) - 芳基、(C₅ - C₁₄) - 芳基 - (C₁ - C₆) - 烷基、(C₅ - C₁₄) - 雜芳基、(C₅ - C₁₄) - 雜芳基 - (C₁ - C₆) - 烷基、 $R^6 R^{6'} N - R^7$ 、

$R^6 S(O)_2 N(R^5) R^7$ 、

$R^6 O C(O) N(R^5) R^7$ 、或

$R^6 C(O) N(R^5) R^7$ ，其中烷基可經單取代或經多取代，以及其中烷基、環烷基、芳基及雜芳基可被下列基團單取代或多取代： R^6 、氟、氯、三氟甲基、

$R^6 C(O) R^7$ 或 $R^6 - O - R^7$ ；

R^1 是 $-C(O) R^8$ ；

R^5 是氫或 (C₁ - C₄) - 烷基；

R^6 及 $R^{6'}$ 是氫、(C₁ - C₁₂) - 烷基、(C₃ - C₁₄) - 環烷基、(C₃ - C₁₄) - 環烷基 - (C₁ - C₈) - 烷基、(C₅ - C₁₄) - 芳基、(C₅ - C₁₄) - 芳基 - (C₁ - C₈) - 烷基、(C₅ - C₁₄) - 雜芳基或 (C₅ -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明(41)

C_{1-1} - 雜芳基 - ($C_1 - C_8$) - 烷基，其中芳基、雜芳基、環烷基及烷基可經選自下列基團 1、2 或 3 次（可為相同或不同之取代基）取代：氟、氯、溴、氰基、三氟甲基、($C_1 - C_6$) - 烷基、($C_1 - C_6$) - 烷氧基、($C_1 - C_6$) - 烷基胺基、二 - (($C_1 - C_6$) - 烷基)胺基、($C_5 - C_{14}$) - 芳基、及 ($C_5 - C_{14}$) - 雜芳基，其中所有殘基 R^6 及 $R^{6'}$ 彼此間無關且可相同或不同；

R^7 是一鍵；

$R^{8'}$ 是羥基或 ($C_1 - C_4$) - 烷氧基；

n 是 0、1 或 2；

m 是 0 或 1；

i 是 0 或 1；

q 是 0 或 1；

r 是 0 或 1；

s 是 0、1 或 2；

t 是 0；

所有立體異構物形式及其以所有比例混合之混合物，及其生理上可忍受鹽及其前藥；

其中在此化合物群體中，不包括具有 3 - 脫氮嘌呤結構、7 - 脫氮嘌呤結構、或 7 - 脫氮 - 8 - 氮雜嘌呤結構之式 I 化合物之類似物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

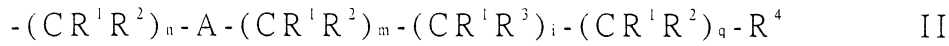
裝

訂

五、發明說明(42)

特別特別佳之式 I 化合物為其中

G 是式 I I 殘基



A 是一鍵；

X 是氫；

Y 是氫；

Z 是 N；

R¹ 及 R² 是氫或 (C₁ - C₂) - 烷基，其中所有殘基 R¹ 及 R² 係彼此間無關且可相同或不同；

R³ 是 R⁶ R^{6'} N - R⁷、R⁶ S (O)₂ N (R⁵) R⁷、

R⁶ O C (O) N (R⁵) R⁷、或

R⁶ C (O) N (R⁵) R⁷；

R⁴ 是 - C (O) R⁸；

R⁵ 是氫或 (C₁ - C₂) - 烷基；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(43)

R^6 及 $R^{6'}$ 是氫、(C₁-C₁₂)-烷基、(C₃-C₁₁)-環烷基、(C₃-C₁₁)-環烷基-(C₁-C₈)-烷基、(C₅-C₁₁)-芳基、(C₅-C₁₄)-芳基-(C₁-C₈)-烷基、(C₅-C₁₄)-雜芳基或(C₅-C₁₄)-雜芳基-(C₁-C₈)-烷基，其中芳基、雜芳基、環烷基及烷基可經選自下列基團 1、2 或 3 次(可為相同或不同之取代基)取代：氟、氯、溴、氰基、三氟甲基、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷氧基、(C₁-C₆)-烷基胺基、二-((C₁-C₆)-烷基)胺基、(C₅-C₁₄)-芳基、及(C₅-C₁₄)-雜芳基，其中所有殘基 R^6 及 $R^{6'}$ 彼此間無關且可相同或不同；

R^7 是一鍵；

$R^{8'}$ 是羥基或(C₁-C₄)-烷氧基；

n 是 0、1 或 2；

m 是 0 或 1；

i 是 0 或 1；

q 是 0 或 1；

r 是 0；

s 是 0；

t 是 0；

所有立體異構物形式及其以所有比例混合之混合物，及其

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(44)

生理上可忍受鹽及其前藥；

其中此化合物群體中，不包括具有 3-脫氮嘌呤結構、7-脫氮嘌呤結構、或 7-脫氮-8-氮雜嘌呤結構之式 I 化合物之類似物。

更特別佳之式 I 化合物為其中

G 是式 I 殘基



A 是一鍵；

X 是氫；

Y 是氫；

Z 是 N；

R¹ 及 R² 是氫；

R³ 是 R⁶ S (O)₂ N (R⁵) R⁷、或

R⁶ O C (O) N (R⁵) R⁷；

R⁴ 是 - C (O) R⁸；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(45)

R^5 是氫；

R^6 是 ($C_1 - C_{12}$) - 烷基、($C_3 - C_{14}$) - 環烷基、
 ($C_3 - C_{14}$) - 環烷基 - ($C_1 - C_8$) - 烷基、($C_5 - C_{14}$) - 芳基、
 ($C_5 - C_{14}$) - 芳基 - ($C_1 - C_8$) - 烷基、($C_5 - C_{14}$) - 雜芳基或
 ($C_5 - C_{14}$) - 雜芳基 - ($C_1 - C_8$) - 烷基，其中芳基、雜芳基、環烷基
 及烷基可經選自下列基團 1、2 或 3 次(可為相同或不同之取代基)取代：
 氟、氯、溴、氰基、三氟甲基、($C_1 - C_6$) - 烷基、($C_1 - C_6$) - 烷氧基、
 ($C_1 - C_6$) - 烷基胺基、二 - (($C_1 - C_6$) - 烷基) 胺基、($C_5 - C_{14}$) - 芳基、
 及 ($C_5 - C_{14}$) - 雜芳基；

R^7 是一鍵；

R^8 是羥基或 ($C_1 - C_4$) - 烷氧基；

n 是 0；

m 是 0；

i 是 0；

q 是 0；

r 是 0；

s 是 0；

t 是 0；

五、發明說明 (46)

所有立體異構物形式及其以所有比例混合之混合物，及其生理上可忍受鹽及其前藥；

其中此化合物群體中，不包括具有 3-脫氮嘌呤結構、7-脫氮嘌呤結構、或 7-脫氮-8-氮雜嘌呤結構之式 I 化合物之類似物。

進一步，較佳式 I 化合物為其中 i 是 1、在基團 (C R¹ R³)_i 中之殘基 R¹ 是氫、殘基 R³ 是胺基或經取代胺基、及帶有殘基 R³ 之不對稱碳原子具有 S 構型，及其生理上可忍受鹽及其前藥，其中對於其他立體異構物中心而言，這些化合物可以其之所有立體異構物及其所有比例之混合物的形式存在。存在於這些較佳式 I 化合物之殘基 R³ 之實例為 R⁶ R^{6'} N - R⁷、R⁶ S (O)₂ N (R⁵) R⁷、R⁶ O C (O) N (R⁵) R⁷、或 R⁶ C (O) N (R⁵) R⁷，其中 R⁷ 是一鍵。特別地式 I 化合物為其中數字 m 及 q 為 0、數字 i 及 n 是 1、A 是一鍵、R¹ 及 R² 是氫、R³ 係選自殘基 R⁶ R^{6'} N - R⁷、R⁶ S (O)₂ N (R⁵) R⁷、R⁶ O C (O) N (R⁵) R⁷、或 R⁶ C (O) N (R⁵) R⁷ (R⁷ 是一鍵)，即例如在上述定義之更佳化合物為帶有殘基 R³ 之不對稱碳原子具有 S 構型。

本發明亦關於式 I 化合物之製備方法，其包括進行下文所述之一或多個合成步驟。式 I 化合物通常可用例如會聚 (convergent) 合成之方式加以製備，即藉由連接二或更

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

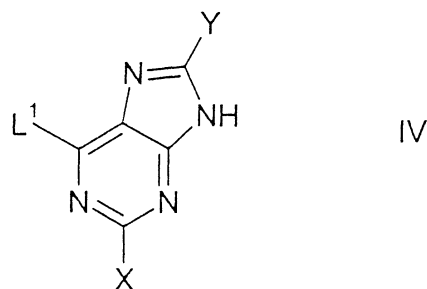
裝

訂

五、發明說明 (47)

多式 I 反合成所衍生之基團。在式 I 化合物之製備上，其通常在合成時以其後會轉變成所需官能基之先質基團形式加入官能基（因該官能基會導致不想要的反應或副反應），或者採用暫時藉由保護基封閉官能基之適合用於解決合成問題之策略。這些策略係熟知此項技藝者所習知的（見例如 Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 1991）。先質基團硝基及氰基之後可藉由還原（例如催化氫化）分別轉變成胺基及胺甲基。關於上述所提及存在於式 I 化合物之胺基酸殘基之保護基在合成式 I 化合物時可用作保護基。

例如，在製備式 I 化合物時可用式 I V 化合物，



其中 L^1 是常用之可取代親核性脫離基。熟知此項技藝者所知之適當基團 L^1 為，例如，氯、溴、碘、或磺醯氧基（如對甲苯磺醯氧基（-O T o s）、甲磺醯氧基（-O M e s）或三氟甲磺醯氧基（-O T f）），較佳為氯或溴。在式 I V 化合物中之 X 及 Y 係如上所定義，但是官能基可選擇性地以先質基團之形式存在或者可用慣用之保護基加以保護。式 I V 化合物與式 V 化合物

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

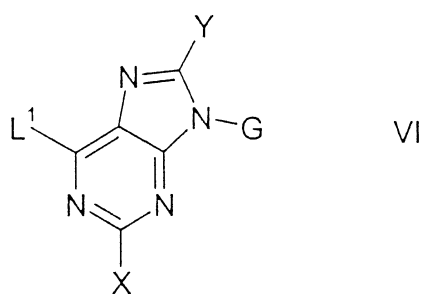
裝

訂

五、發明說明 (48)



反應，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 A 、 n 、 m 、 i 及 q 係如上所定義，但是其中官能基可選擇性地以先質基團之形式存在或者可用慣用之保護基加以保護。特別地在式 V 化合物中之基團 R^4 可為先質基團或者存在於式 I 化合物中之最終基團 R^4 之經保護形式。例如式 I 化合物中示羥基羰基之基團 R^4 較佳地於式 V 化合物以第三丁酯或甲酯或乙酯存在。式 V 化合物中之基團 L^2 是羥基或慣用之可取代之親核性脫離基。可用熟知此項技藝者所知之適當脫離基 L^2 ，例如氯、溴、碘、 $-OTos$ 、 $-OMes$ 或 $-OTf$ 。從式 I V 及 V 化合物得式 V I 化合物

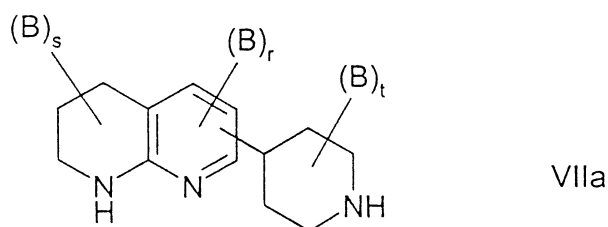


其中 G 、 X 、 Y 及 L^1 係如上所定義，但其中官能基可選擇性地以先質基團或被習用保護基保護之形式存在。式 I V 及 V 化合物之反應係根據熟知此項技藝人士所知方法進行（見例如，J. March, Advanced Organic Chemistry, Fourth

五、發明說明 (49)

Edition, Wiley, 1992,及其中所引用之文獻)。較佳地，該反應在適當有機溶劑或稀釋劑中進行，例如二氯甲烷 (DCM)、氯仿、四氫呋喃 (THF)、二乙酯、正庚烷、正己烷、正戊烷、環己烷、二異丙基醚、甲基正丁基醚、乙腈、二甲基甲醯胺 (DMF)、二甲基亞砜 (DMSO)、二噁烷、甲苯、苯、乙酸乙酯或這些溶劑之混合物，若需要，可加入鹼，例如丁基鋰、二異丙基胺化鋰 (LDA)、氫化鈉、胺化鈉、第三丁醇鉀、碳酸鈣、碳酸銨、三乙胺、N,N-二異丙基乙基胺或錯合物鹼 (例如，胺化鈉與醇化物 $R^{2,5}ONa$ 一起所形成者，其中 $R^{2,5}$ 是 $(C_2 - C_6)$ -烷基或 $CH_3CH_2OCH_2CH_2-$)。與其中 L^2 是羥基之式 V 化合物反應係在羥基之活化後進行，例如與三苯基磷及偶氮二羧酸乙酯 (DEAD) 於 THF 中在習知 Mitsunobu 反應之條件下進行。

對於製備其中 Z 是氮之式 I 化合物，式 V I 化合物與式 V I I a 化合物反應，



其中 B、r、s 及 t 係如上所定義，但其中官能基可選擇性地以先質基團或被習用保護基保護之形式存在。式 V I

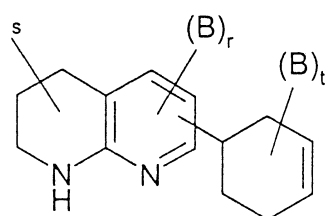
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂

五、發明說明 (50)

及 V I I a 化合物之反應係根據熟知此項技藝人士所知方法進行 (見例如, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Fourth Edition, Wiley, 1992, 及其中所引用之文獻)。在式 V I 化合物與式 V I I a 化合物反應中, 在一反應夥伴中之可取代親核性脫離基被另一反應夥伴中之親核氮原子替換, 如式 I V 與 V 化合物反應之情況。上述用於式 I V 與 V 化合物反應之適當溶劑及鹼因此適合用於式 V I 與 V I I a 化合物之反應中。於式 V I 與 V I I a 化合物反應中, 在鹼方面亦可用過多之式 V I I a 化合物。

對於製備其中 Z 是 C H 之式 I 化合物, 係式 V I 化合物與式 V I I b 化合物反應,



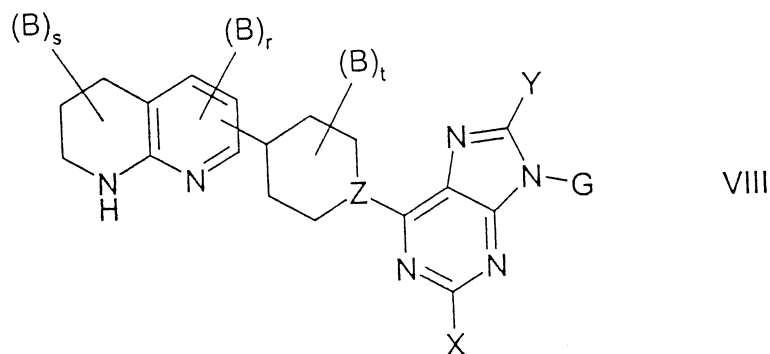
VIIb

其中 B、r、s 及 t 係如上所定義, 但其中官能基可選擇性地以先質基團或被習用保護基保護之形式存在。式 V I 及 V I I b 化合物之反應係在 Stille 偶合之條件下進行, 述於, 例如 Langli et al., *Tetrahedron* 52 (1996) 5625 或 Gundersen, *Tetrahedron Lett.* 35 (1994) 3153, 或者在 Heck 偶合條件下進行, 述於, 例如 Koyama et al., *Nucleic Acids Res., Symp. Ser.* 11 (1982) 41, 這些均併入本文為參考資料。

式 V I 化合物與式 V I I a 或 V I I b 化合物分別反

五、發明說明(51)

應產生式 V I I I 化合物，



其中 B、G、X、Y、Z、B、r、s 及 t 係如上所定義，但其中官能基可選擇性地以先質基團或被習用保護基保護之形式存在。保護基選擇性地留在式 V I I I 化合物中，然後藉由標準方法移除。例如，第三丁酯基（特別是其表示式 V I I I 化合物中基團 G 中基團 R⁴ 及其是在式 I 化合物中 R⁴ 之羥基羰基之經保護形式），藉由與三氟乙酸反應可將其轉變成羧酸基。藉由氫化移除苄基。藉由第二胺基移除苄基甲氧羰基。若需要，可藉由標準方法進行進一步反應，例如，胺基之醯化反應或磺醯化反應或者酯化反應。另外，例如，亦可藉由已知方法將在嘌呤結構之 2 - 位置上之取代基 X 加至式 I 化合物之末端，該已知方法例如述於 D. A. Nugiel, J. Org. Chem. 62 (1997) 201 或者 N. S. Gray, Tetrahedron Lett. 38 (1997) 1161 及其中所述參考資料，在 8 - 位置上取代基 Y 之加入可藉由，例如，述於下列文獻之已知方法：E. J. Reist et al., J. Org. Chem. 33 (1968)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(52)

1600, J. L. Kelley et al., J. Med Chem. 33 (1990) 196 或者 E. Vanotti et al., Eur. J. Chem. 29 (1994) 287, 這些文獻均併入本文為參考資料。此外, 若需要, 式 V I I I 化合物或得自式 V I I I 化合物之化合物可藉由熟知此項技藝人士所知之方法轉變成生理上可忍受鹽或前藥。

在式 I 化合物之合成上, 可先使式 I V 化合物與式 V I I a 或 V I I b 化合物反應, 則經萘啶基取代之 6- 員環會替換在式 I V 上之基團 L¹, 之後, 使所產生中間物與式 V 化合物反應。

被連接以產生式 I 化合物之式 I V、V、V I I a 及 V I I b 起始化合物係可購得或者藉由述於下文或文獻中之類似方法加以製備。

式 I 化合物係為用於治療或預防骨骼失調症、腫瘤疾病、心血管病症或炎症性病。式 I 化合物及其生理上可忍受鹽及其前藥可投服至動物, 較佳投服至哺乳動物, 及特別是投服至人類, 以作為治療或預防之藥學製劑。其可單獨或以混合物形式或以藥學組成物或藥劑形式投服, 其可經腸或非經腸投服, 其作為活性組成物, 係包含有效劑量之至少一式 I 化合物及/或其生理上可忍受鹽及/或其前藥, 以及藥學上可接受載劑及/或添加劑。

因此本發明關於作為藥劑之式 I 化合物及/或之生理上可接受鹽及/或其前藥, 亦關於用於製備用於治療及預防上述或下文所述疾病之藥劑的式 I 化合物及/或其生理上可接受鹽及/或其前藥, 例如用於治療及預防骨骼失調

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

編

五、發明說明 (53)

症，以及關於使用式 I 化合物及／或其生理上可接受鹽及／或其前藥於治療及預防這些疾病及此種治療及預防之方法。本發明進一步關於藥學組成物（或藥學製劑），其包含有效劑量之至少一式 I 化合物及／或其生理上可忍受鹽及／或其前藥，以及習用藥學上可接受載劑。

藥劑可經由口服，例如以藥丸、錠劑、經塗覆錠劑、顆粒、硬或軟明膠膠囊、溶液、糖漿、乳膠、懸浮液或氣溶膠混合物。投服的方式包括經直腸（例如栓劑）、非經腸（例如靜脈內的、肌內的或皮下的，以注射溶液或注入溶液、微膠囊、移植物或桿的形式）、或經皮或局部（例如軟膏、溶液、乳膠或酊的形式）或其他方式（例如氣溶膠或鼻噴霧的形式）投服。

本發明藥學組成物係根據熟知此項技藝人士所習知方法加以製備，一或更多式 I 化合物及／或其生理上可接受鹽及／或其前藥與一或更多藥學上可接受惰性無機及／或有機載劑及／或添加劑及，若需要，一或更多其他藥學上活性化合物混合，並製成可用於人類或動物之適當投服劑型及劑量。製造藥丸、錠劑、經塗覆錠劑及硬明膠膠囊時，可使用，例如，乳糖、玉蜀黍澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽等。軟明膠膠囊及栓劑之載劑為，例如，脂肪、蠟、半固體及液體多醇、天然或經硬化油等。用於製備溶液（例如注射溶液或乳膠或糖漿）之適當載劑物質為，例如，水、醇、丙三醇、多醇、蔗糖、轉化糖、葡萄糖、蔬菜油等。用於微膠囊、植入物或桿之適當載劑為，例

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (54)

如，乙醇酸及乳酸之共聚物。藥學組成物通常包含約 0.5 至 90 重量%之式 I 化合物及 / 或其生理上可接受鹽及 / 或其前藥。在藥學組成物中之式 I 化合物及 / 或其生理上可接受鹽及 / 或其前藥之活性成分之量約 0.2 mg 至約 500 mg，較佳約 1 mg 至約 200 mg。

除了式 I 化合物及 / 或其生理上可忍受鹽及 / 或其前藥及載劑，藥學組成物可包含添加劑（或助劑）如填料、崩解劑、黏合劑、潤滑劑、濕潤劑、穩定劑、乳化劑、防腐劑、增甜劑、染劑、加味劑、香料、增稠劑、稀釋劑、緩衝物質、溶劑、增溶劑、達到存放效果之助劑、改變滲透壓之鹽、塗覆劑或抗氧化劑。該藥學組成物亦可包含二或多個式 I 化合物及 / 或其生理上可接受鹽及 / 或其前藥。再者除了式 I 化合物及 / 或其生理上可接受鹽及 / 或其前藥外，該藥學組成物亦可包含一或多種其他治療或預防疾病上所用之活性成分。

式 I 化合物為活體外黏合素受體之拮抗劑及細胞黏合抑制劑。其具有，例如，抑制蝕骨細胞黏合至骨表面因此抑制骨質被蝕骨細胞再吸收。式 I 化合物之作用可用，例如，一分析加以證實，其中該分析測量經單離活體外黏合素受體之抑制作用或包含活體外黏合素受體之細胞至活體外黏合素受體之配位體之抑制作用。此分析之細節述於下文。作為活體外黏合素受體拮抗劑，式 I 化合物及其生理上可忍受鹽及其前藥通常適合用於治療及預防下列疾病：

五、發明說明 (55)

該疾病係根據在細胞－細胞間交互作用之程序或細胞－基質間交互作用之程序中活體外黏合素受體及其配位體間之交互作用，或者該疾病受抑制此交互作用形式之影響，或者預防、緩和或治療其中需要抑制此交互作用形式之疾病。如前所述，此種交互作用在骨質再吸收、在血管形成或血管平滑肌之細胞增生上係扮演一角色。式 I 化合物及其生理上可忍受鹽及其前藥因此適合，例如，用於預防、緩和或治療至少部分係由骨質再吸收、血管形成或血管平滑肌之細胞增生所引起之疾病。

本發明式 I 化合物所用於治療及預防之骨骼疾病特別是骨質疏鬆、高鈣血症、骨質減少症（例如由轉移所造成）、牙齒失調症、甲狀旁腺機能亢進症，特別是風濕性關節炎之糜爛及 Paget 氏症。此外，式 I 化合物可用於緩和、避免或治療由腎上腺糖皮質激素、類固醇或腎上腺皮質類固醇治療或性激素缺乏所引起之骨質病症。所有這些病症的特徵為骨質流失，其係基於骨質形成及骨質破壞間之不平衡，及其可有效地經由抑制蝕骨細胞再吸收骨質而獲得治療。式 I 化合物及／或其生理上可忍受鹽及／或其前藥可用作骨質再吸收之抑制劑，例如在骨質疏鬆之治療或預防上，其可與習知骨質疏鬆治療混合使用，例如與如雙膦酸酯、雌激素、雌激素／黃體酮、雌激素促動劑／拮抗劑、降鈣素、維生素 D 類似物、副甲狀腺激素、生長激素促分泌劑、或氟化鈉等之藥劑組合使用。在如上所述骨質疏鬆之治療或預防上，式 I 化合物及／或其生理上可接受鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (56)

及／或其前藥及其他活性成分可同時或依序（任何次序）及共同或分開投服。在用於此種組合式的治療或預防上，式 I 化合物及／或其生理上可忍受鹽及／或其前藥及如上所述之一或更多其他活性成分可一起存在於一單一藥學組成物中，例如，錠劑、膠囊或顆粒，或者可分開存在於二或更多藥學組成物中，其可存在於單一包裝中或者分開存在於二或更多包裝中。式 I 化合物及／或其生理上可接受鹽及／或其前藥於此種組合式治療或預防上之用途以及其於製備用於此種組合式治療或預防上之藥學組成物均為本發明主旨。此外，本發明關於藥學組成物，其包含於治療或預防骨質疏鬆或抑制如上所述之骨質再吸收之有效量之式 I 化合物及／或其生理上可接受鹽及／或其前藥及至少一其他活性成分，以及習用藥學上可接受載劑。上述關於藥學組成物之說明適用於此種組合式藥學組成物。

除了用作蝕骨細胞再吸收骨質之抑制劑，式 I 化合物及其生理上可忍受鹽及其前藥可，例如，用作腫瘤生長及腫瘤轉移之抑制劑、消炎劑、用於風濕性關節炎之治療或預防、用於銀屑病之治療、用於心血管疾病（如動脈硬化或再狹窄）之治療或預防、用於腎病或視網膜病變（如糖尿病性視網膜病變）之治療或預防。作為腫瘤生長或腫瘤轉移之抑制劑時，式 I 化合物及／或其生理上可忍受鹽及／或其前藥亦可與習知癌症治療組合使用。習知癌症治療之實例見 Bertino(編輯者), Encyclopedia of Cancer, Academic Press, 1997（其併入本文為參考資料）。所有上述關於式

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (57)

I 化合物與習知骨質疏鬆治療之組合使用，例如，組合式藥學組成物及投服模式應用於式 I 化合物與習知癌症治療之組合使用上。

當使用式 I 化合物時，其劑量可於寬範疇內改變及需視個體情況而異。其劑量係視下列情況而改變，例如，所用化合物、所治療疾病之本質及嚴重性、或為慢性或急性狀況或者是否用於預防上。在口服的情況下，每天劑量通常約 0.01 至約 50 mg/kg (特別是約 0.1 至約 5 mg/kg) 以在重約 75 kg 之成人中達成有效之結果。在靜脈內投服之情況下，每天劑量約 0.01 至約 100 mg/kg (較佳約 0.05 至約 10 mg/kg)。每天劑量可分成數次投服，特別是相當大劑量之投服時，例如分成 2、3 或 4 次投服。通常，視所治療個體之情況，使用之劑量可偏離所指示每天劑量之上下限。

除了用作藥學活性成分外，式 I 化合物亦可用作其他活性成分之載劑以將活性成分傳送於作用之位置 (= 藥劑目標；見例如 Targeted Drug Delivery, R. C. Juliano, Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 100, Ed. Born, G. V. R. et al., Springer Verlag (其併入本文為參考資料))。活性成分之傳送特別是可用於治療上述疾病者。

式 I 化合物及其鹽亦可用於診斷之目的上 (例如活體外診斷) 及用作生化研究之輔劑 (其中需要阻斷活體外黏合素受體或影響細胞-細胞或細胞-基質之交互作用)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

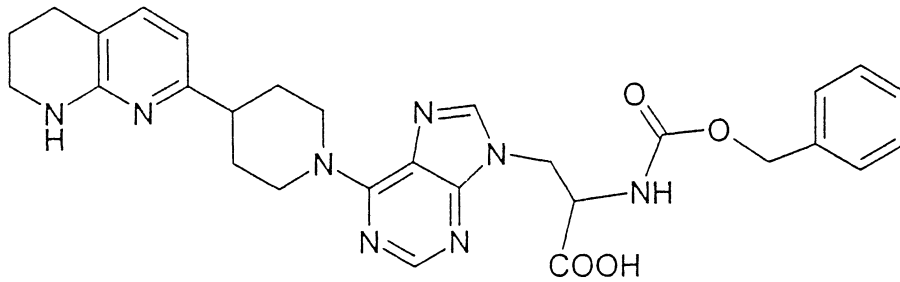
五、發明說明 (58)

其可進一步用作製備其他化合物之合成中間物（特別是其他藥學活性成分），例如加取代基於式 I 化合物上或者將式 I 化合物之官能基改質。

實例

實例 1

(2S) - 2 - 苄氧基羰基氨基 - 3 - (6 - (4 - (5, 6, 7, 8 - 四氫 - [1, 8] 萘啶 - 2 - 基) - 哌啶 - 1 - 基) - 噁吩 - 9 - 基) - 丙酸



a) 4 - ([1, 8] 萘啶 - 2 - 基) - 哌啶 - 1 - 羧酸第三丁酯 3.14 g 之 1 - 第三丁氧基羰基 - 4 - 乙醯基 - 哌啶及 1.83 g 之 2 - 氨基 - 3 - 甲醯基 - 吡啶以

0.25 g 之 L - 脯氨酸於正丁醇中之溶液回流 7.2 小時。在真空中移除溶劑，將相同反應所製得之殘餘物混合，及以乙酸乙酯 / 正庚烷 (1 : 1) 在矽膠上層析，製得 1.08 g 之標題化合物。

五、發明說明 (59)

b) 4 - ((5 , 6 , 7 , 8 - 四氫 - [1 , 8] 萘啶 - 2 - 基) - 哌啶 - 1 - 羧酸第三丁酯

0 . 5 2 g 步驟 a) 之化合物溶於 2 5 m l 乙酸乙酯中，在惰性氣體環境中加入 0 . 1 1 g 之 1 0 % 鈀 / 木炭。在室溫下攪拌此混合物使之進行氫化反應，直到薄層層析不再顯示起始物質。小心地移除催化劑及以乙酸乙酯清洗兩次。再過濾混合的溶液及在真空下移除溶劑。產量：0 . 4 6 g 。

c) 7 - (哌啶 - 4 - 基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - [1 , 8] 萘啶

0 . 1 5 7 g 步驟 b) 化合物溶於 5 m l 二氯甲烷，及一邊攪拌一邊加入 1 m l 三氟乙酸。在室溫下持續攪拌 2 . 5 小時。在真空中移除溶劑，油狀殘餘物以二乙基醚研磨，製得 0 . 1 4 5 g 之無色非晶形固體。

d) (2 S) - 2 - 苄氧基羰基胺基 - 3 - (6 - (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - 四氫 - [1 , 8] 萘啶 - 2 - 基) - 哌啶 - 1 - 基) - 嘌呤 - 9 - 基) - 丙酸第三丁酯

0 . 4 4 g 步驟 c) 化合物溶於 5 m l 無水二甲基甲醯胺。加入 0 . 7 m l 之 N , N - 二異丙基乙基胺及 0 . 5 8 g 之 (S) - 2 - 苄氧基羰基胺基 - 3 - (6 - 氫 - 嘌呤 - 9 - 基) - 丙酸第三丁酯，所得混合物在

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (60)

室溫下攪拌整夜。薄層層析顯示反應不完全，因此持續在 40 °C 下攪拌 6 小時，直到反應完全。在真空中移除溶劑，殘餘物溶於二氯甲烷及以水清洗兩次。有機相以無水硫酸鎂乾燥，加以過濾後在真空中濃縮。粗物質在矽膠上以乙酸乙酯及乙酸乙酯 / 甲醇 (1 : 10) 層析，產量：224 mg。

(2S) - 2 - 苄氧基羰基胺基 - 3 - (6 - 氯 - 噻吩 - 9 - 基) 丙酸第三丁酯之製備係從 6 - 氯噻吩及 N - 苄氧基羰基 - 絲胺酸第三丁酯於三苯基膦及偶氮二羧酸二乙酯之存在下進行，此係根據 EP - A - 853084 (其併入本文為參考資料)。

e) (2S) - 2 - 苄氧基羰基胺基 - 3 - (6 - (4 - (5, 6, 7, 8 - 四氫 - [1, 8] 萘啶 - 2 - 基) - 哌啶 - 1 - 基) - 噻吩 - 9 - 基) - 丙酸

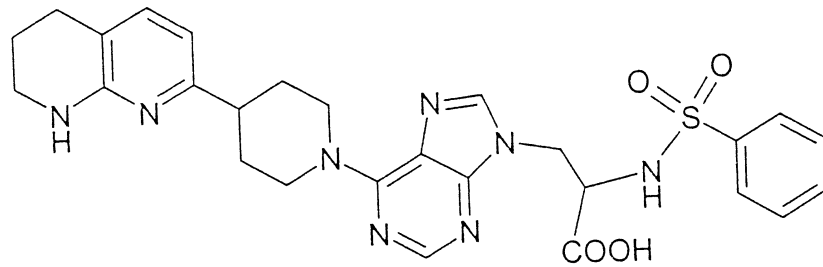
219 mg 步驟 d) 化合物溶於 12 ml 二氯甲烷及加入 2 ml 三氟乙酸，所得混合物在室溫下攪拌。6 小時後，反應完全。在真空中移除溶劑。殘餘物與甲苯混合並再次蒸發此混合物。所得樹脂以二乙基醚研磨。過濾後，單離出 210 mg 微黃色固體。MS (ES⁺) : m / e = 557.2 (M + H)⁺。

實例 2

(2S) - 2 - 苄磺醯基胺基 - 3 - (6 - (4 - (5,

五、發明說明(61)

6, 7, 8 - 四氫 - [1, 8] 萘啶 - 2 - 基) - 哌啶 - 1 - 基) - 嘌呤 - 9 - 基) - 丙酸



a) (2 S) - 2 - 胺基 - 3 - (6 - (4 - (5, 6, 7, 8 - 四氫 - [1, 8] 萘啶 - 2 - 基) - 哌啶 - 1 - 基) - 嘌呤 - 9 - 基) - 丙酸第三丁酯

878 mg 實例 1 步驟 d) 化合物溶於 50 ml 甲醇及 0.4 ml 乙酸中。在氮環境中，小心地加入 350 mg 之 10% 鈀 / 木炭，及在攪拌反應容器下進行氫化，5 小時後，反應完全。將催化劑過濾掉後，移除溶劑，製得 680 mg 樹脂產物。

MS (ES⁺) : m / s = 479 . 3 (M + H)⁺。

b) (2 S) - 2 - 苯磺醯基胺基 - 3 - (6 - (4 - (5, 6, 7, 8 - 四氫 - [1, 8] 萘啶 - 2 - 基) - 哌啶 - 1 - 基) - 嘌呤 - 9 - 基) - 丙酸第三丁酯

135 mg 步驟 a) 化合物溶於 2.2 ml 二甲基甲醯胺中及加入 44.2 g 苯磺醯氯於 1.5 ml 二甲基甲醯胺中之溶液。攪拌整夜後，反應完全。在真空

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

備

五、發明說明 (62)

中移除溶劑，殘餘物溶於二氯甲烷及以水、10%碳酸氫鈉水溶液及水清洗。用無水硫酸鎂乾燥有機相後，加以過濾及在真空中移除溶劑，殘餘物在矽膠中以乙酸乙酯層析。將含有標題化合物之部分倒出，及蒸發。產量：38 mg。MS (ES)⁺ : m/e = 619.2 (M+H)⁺。

c) (2S) - 2 - 苯磺醯基胺基 - 3 - (6 - (4 - (5, 6, 7, 8 - 四氫 - [1, 8] 萘啶 - 2 - 基) - 哌啶 - 1 - 基) - 嘌呤 - 9 - 基) - 丙酸

38 mg 步驟 b) 化合物溶於 1.5 ml 二氯甲烷中，及加入 1.5 ml 三氟乙酸。在室溫下攪拌 5 小時後，另外加入 0.1 ml 三氟乙酸，及持續攪拌 1.5 小時。在真空中移除溶劑，殘餘物溶於乙酸中，並再一次在真空中移除溶劑。剩下之樹脂以二乙基醚研磨，及經由過濾將產物單離出。產量：29 mg。MS (ES)⁺ : m/e = 563.1 (M+H)⁺。

以類似於實例 2 之製程製備實例 3 至 6 之化合物。

實例 3

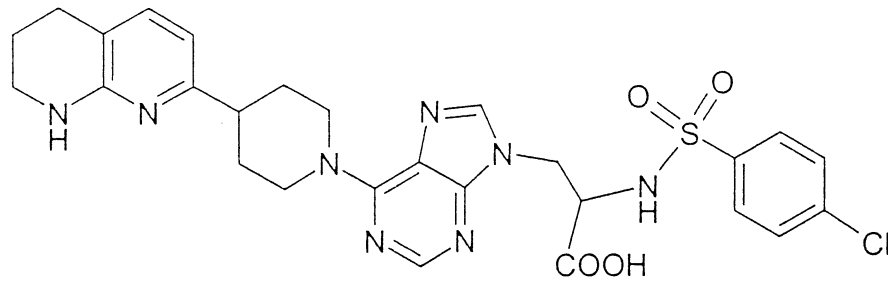
(2S) - 2 - (4 - 氯苯磺醯基胺基) - 3 - (6 - (4 - (5, 6, 7, 8 - 四氫 - [1, 8] 萘啶 - 2 - 基) - 哌啶 - 1 - 基) - 嘌呤 - 9 - 基) - 丙酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

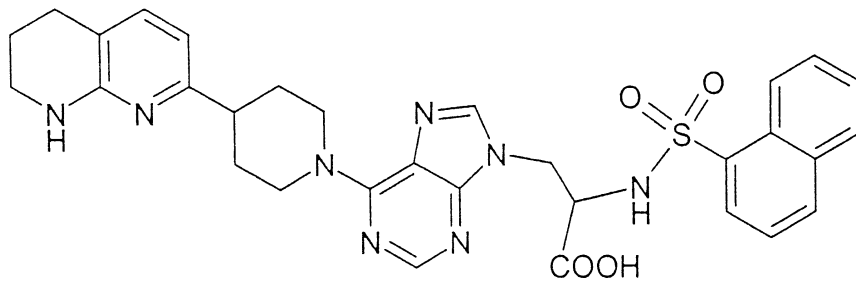
五、發明說明 (63)



從 135 mg 實例 2 步驟 a) 化合物及 52.8 mg 之 4-氯苯磺醯氯，製得 45 mg 標題化合物。
 MS (ES)⁺ : m/e = 597.1 及 599.1 (M + H)⁺。

實例 4

(2S) - 2 - (萘 - 1 - 磺醯基胺基) - 3 - (6 - (4 - (5, 6, 7, 8 - 四氫 - [1, 8] 萘啶 - 2 - 基) - 哌啶 - 1 - 基) - 嘌呤 - 9 - 基) - 丙酸



從 135 mg 實例 2 步驟 a) 化合物及 56.7

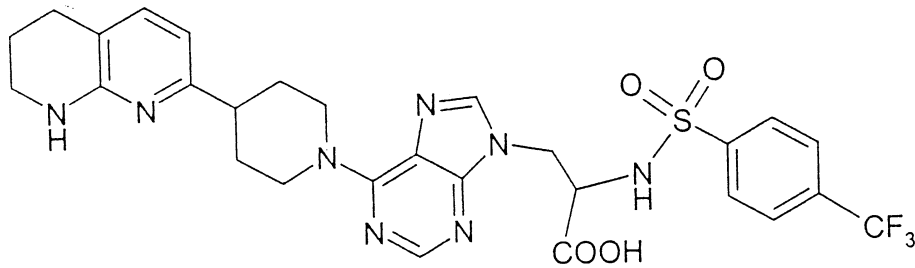
五、發明說明(64)

m g 之 萘 - 1 - 磺醯氯，製得 74 m g 標題化合物。

M S (E S) ⁺ : m / e = 613 . 1 (M + H) ⁺。

實例 5

(2 S) - 3 - (6 - (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - 四氫 - [1 , 8] 萘啶 - 2 - 基) - 哌啶 - 1 - 基) - 嘌呤 - 9 - 基) - 2 - (4 - 三氟甲基苯磺醯基胺基) - 丙酸



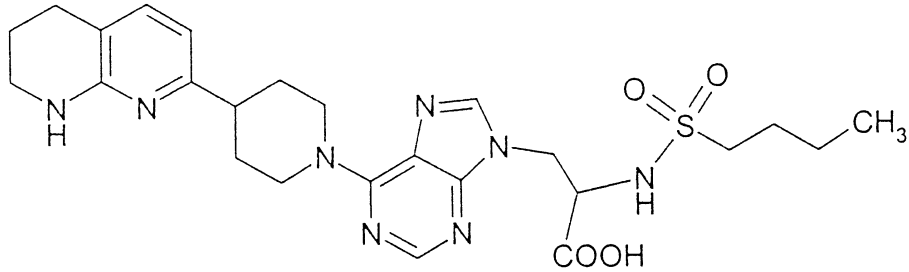
從 135 m g 實例 2 步驟 a) 化合物及 61 . 2 m g 之 4 - 三氟甲基苯磺醯氯，製得 11 . 4 m g 標題化合物。

M S (F A B) : m / e = 631 . 1 (M + H) ⁺。

實例 6

(2 S) - 2 - (丁烷 - 1 - 磺醯基胺基) - 3 - (6 - (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - 四氫 - [1 , 8] 萘啶 - 2 - 基) - 哌啶 - 1 - 基) - 嘌呤 - 9 - 基) - 丙酸

五、發明說明 (65)



從 135 mg 實例 2 步驟 a) 化合物及 21 mg 之丁烷 - 1 - 磺醯氯，製得 13 mg 標題化合物。
 MS (ES)⁺ : m/e = 543.2 (M + H)⁺。

藥理測試

1) 克特素 (kistrin) 黏合分析

述於下文之克特素黏合至人類活體外黏合素受體 (VnR') 之抑制作用係一測試方法，其測量本發明化合物在活體外黏合素受體 $\alpha_v\beta_3$ 上之拮抗作用 ($\alpha_v\beta_3$ E L I S A 測試；此測試方法在所列測試結果以縮寫“K / V n R”表示)。

克特素之純化

克特素之純化

克特素之純化係根據 Dennis 等人之方法，其述於 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87 (1989) 2471 及 Proteins: Structure, Function and Genetics 15 (1993) 312。

人類活體外黏合素受體 ($\alpha_v\beta_3$)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明 (66)

人類活體外黏合素受體係得自人類胎盤，根據之方法述於 Pytela et al., Methods Enzymol. 144 (1987) 475。人類活體外黏合素受體 $\alpha_v\beta_3$ 亦可得自一些細胞系（例如 293 細胞、人類胚胎性腎細胞系），其係與用於活體外黏合素受體之次單元 α_v 及 β_3 之 DNA 序列共轉感。用辛基苄萃取次單元，然後經由刀豆球蛋白 A、肝素 - Sepharose 及 S - 300 層析。

單細胞系的抗體

特別用於活體外黏合素受體 β_3 次單元之鼠的單細胞系抗體之製備係根據 Newman 等人所述方法（Blood, 1985, 227）或者類似的方法。兔 Fab 2 抗 - 鼠 Fc 共軛至辣根過氧化物酶（抗 - 鼠 Fc HRP）係得自 Pel Freeze (Catalog No. 715 305-1)。

E L I S A 測試

使用 E L I S A 測試測量物質抑制克特素黏合至活體外黏合素受體之能力。此目的上，Nunc 96 - 孔微量滴定盤以克特素之溶液（0.002 mg / ml）塗覆，根據 Dennis 等人之方法，述於 Proteins: Structure, Function and Genetics 15 (1993) 312。該盤然後以 P B S / 0.05 % Tween - 20 清洗兩次，藉由以牛的血清蛋白（B S A，0.5%，R I A 等級或更好）於緩衝溶液（Tris - H C l（50 mM），N a C l（100

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

編

五、發明說明 (67)

m M) , M g C l ₂ (1 m M) , C a C l ₂ (1 m M) , M n C l ₂ (1 m M) , p H 7) 中之溶液培養而加以阻斷。製備已知抑制劑及測試物質之溶液，濃度自 2×10^{-12} 至 2×10^{-6} m o l / l 於分析緩衝劑 (B S A (0 . 5 % , R I A 等級或更好) ; Tris - H C l (50 m M) , N a C l (100 m M) , M g C l ₂ (1 m M) , C a C l ₂ (1 m M) , M n C l ₂ (1 m M) , p H 7) 中。經阻斷之盤係空的，在每一情況下，將 0 . 0 2 5 m l 此溶液 (其包含濃度 (2×10^{-12} 至 2×10^{-6} m o l / l) 之已知抑制劑或測試物質) 加至每一孔中。活體外黏合素受體於分析緩衝劑中之 0 . 0 2 5 m l 溶液 (0 . 0 3 m g / m l) 滴至盤之每一孔中，該盤在攪拌器中於室溫下培養 6 0 - 1 8 0 分鐘，同時，在緩衝劑 (0 . 0 0 1 5 m g / m l) 中製備特定用於活體外黏合素受體之 β_3 次單元之鼠的單細胞系抗體溶液 (6 m l / 盤) 。將第二兔抗體加入此溶液中，其中該兔抗體 (0 . 0 0 1 m l 貯存溶液 / 6 m l 鼠單細胞系抗 - β_3 抗體溶液) 係抗 - 鼠 F c H R P 抗體共軛物，該鼠之抗 - β_3 抗體及兔之抗 - 鼠 F c H R P 抗體共軛物之混合物於受體 - 抑制劑培養期間培養。用 P B S 溶液 (其包含 0 . 0 5 % Tween - 2 0) 清洗測試盤 4 次，在每一情況中，將 0 . 0 5 m l / 孔之抗體混合物滴至盤之每一孔中，及培養 6 0 - 1 8 0 分鐘。用 P B S / 0 . 0 5 % Tween - 2 0 清洗盤 4 次，然

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(68)

後用 0.05 ml / 孔之 P B S 溶液 (其包含 0.67 mg / ml 鄰 - 伸苯基二胺及 0.012% H_2O_2) 顯像。除此外，亦可用鄰 - 伸苯基二胺於包含 Na_3PO_4 及檸檬酸之緩衝劑 (pH 5) 中之溶液。彩色顯像係使用 1 N H_2SO_4 (0.05 ml / 孔) 加以停止。每一孔之吸收係在 492 - 405 nm 加以測量，及用標準方法評估數據。

2) 活體外黏合素 / 293 細胞測試

在此測試中，測量用本發明化合物對於 293 細胞黏合至人類活體外黏合素 (Vn) 之抑制作用 (此測試方法在所列表測試結果以縮寫 " V n / 293 " 表示) 。

人類活體外黏合素之純化

人類活體外黏合素係單離自人類血漿及藉由親合力層析純化，所根據之方法述於 Yatohgo et al., Cell Structure and Function 23 (1988) 281。

細胞測試

根據 F A C S 方法，選取高比例顯示 ($> 500,000$ $\alpha_v\beta_3$ 受體 / 細胞) 之 293 細胞 (人類胚胎性腎細胞系，其係與用於活體外黏合素受體之次單元 α_v 及 β_3 之 D N A 序列共轉感) 。培養所選取細胞及用 F A C S 方法再選取一次，以獲得每個細胞中顯示比例 $>$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明 (69)

1,000,000套 α 、 β_3 之穩定細胞系(15 D)。

具有平底之Linbro 96-孔組織培養盤在4°C下以人類活體外黏合素(0.01 mg/ml, 0.05 ml/孔)於經磷酸鹽緩衝之鹽溶液(PBS)中之溶液塗覆,然後用濃度0.5% BSA(牛的血清蛋白)阻斷。製備測試物質自 10^{-10} mol/l至 2×10^{-3} mol/l於包含葡萄糖之DMEM培養基中之溶液,及將0.05 ml/孔之溶液加至盤中。顯示高程度 α 、 β_3 (例如15 D)細胞懸浮於包含葡萄糖之DMEM培養基,將懸浮液調整至25,000細胞/0.05 ml培養基。將此細胞懸浮液0.05 ml加至每一孔中,該盤在37°C下培養90分鐘。用溫熱PBS清洗該盤3次,以移除未結合之細胞。結合之細胞被溶於包含0.25% Triton X-100之檸檬酸鹽緩衝劑(25 mM, pH 5.0)。然後加入己糖醯胺酶受質之對-硝基苯基-N-乙醯基- β -D-胺基葡萄糖苷,及該盤在37°C下培養90分鐘。以胺基醋酸(50 mM)/EDTA(5 mM)緩衝劑(pH 10.4)停止反應,每一孔之吸收在405至650 nm測量。根據標準方法分析數據。

3) 窩分析

可測量本發明化合物對於骨質再吸收之抑制作用,例如,藉由蝕骨細胞再吸收測試(“窩分析”),例如類似於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

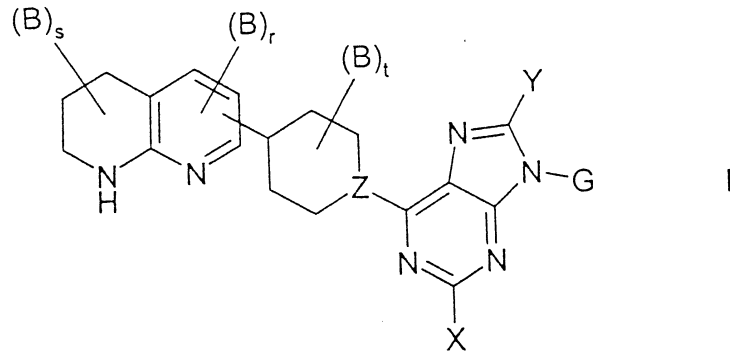
四、中文發明摘要(發明之名稱：
有價值的藥理上之活性化合物，其為活體外黏合素(vitronectin)受體拮抗劑及細胞黏合抑制劑，其所適合用於治療及預防之疾病為該疾病係基於在細胞-細胞或細胞-基質交互作用程序上活體外黏合素受體及其配位體間交互作用或者該疾病可藉由影響此交互作用而預防、緩和或治療者。例如，其可用於抑制骨質被蝕骨細胞再吸收，因此可用於治療或預防骨質疏鬆，或用於抑制不想要的血管平滑肌之血管生成或細胞增生。本發明進一步關於製備式 I 化合物之方法，式 I 化合物之用途，特別是作為藥學上之活性成分，及包含式 I 化合物之藥學組成物。

英文發明摘要(發明之名稱：

valuable pharmacologically active compounds. They are vitronectin receptor antagonists and inhibitors of cell adhesion and are suitable for the therapy and prophylaxis of illnesses which are based on the interaction between vitronectin receptors and their ligands in cell-cell or cell-matrix interaction processes or which can be prevented, alleviated or cured by influencing such interactions. For example, they can be applied for inhibiting bone resorption by osteoclasts and thus for treating and preventing osteoporosis, or for inhibiting undesired angiogenesis or proliferation of cells of the vascular smooth musculature. The invention furthermore relates to processes for the preparation of compounds of the formula I, their use, in particular as active ingredients in pharmaceuticals, and pharmaceutical compositions comprising them.

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 萘啉衍生物，彼之製法及用途，及)
含有彼之藥學組成物

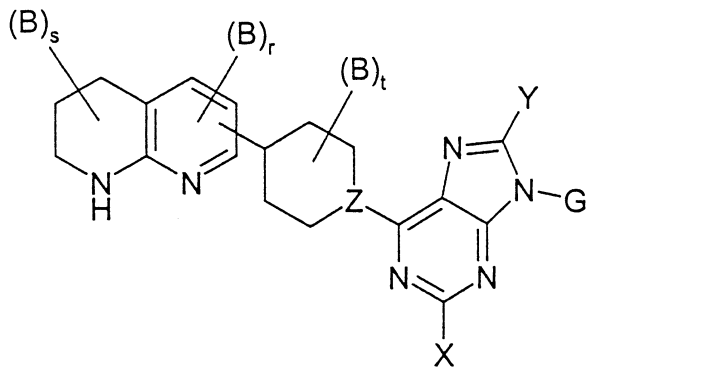
本發明係關於式 I 化合物，



其中 B、G、Z、X、Y、r、s 及 t 具有述於申請專利範圍之定義，其生理上可忍受鹽及其前藥。式 I 化合物係

英文發明摘要 (發明之名稱：)
Naphthyridine derivatives, processes for their preparation, their use and
pharmaceutical compositions comprising them

The present invention relates to compounds of the formula I,



in which B, G, Z, X, Y, r, s and t have the meanings indicated in the claims, their physiologically tolerable salts and their prodrugs. The compounds of the formula I are

五、發明說明 (70)

W O - A - 9 5 / 3 2 7 1 0 (其併入本文為參考資料)

。

得到下列測試結果 (抑制濃度 I C ₅₀) 。

化合物	K/VnR	Vn/293 細胞測試	窩分析
	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
實例 1	10	78	
實例 2	4.8	23	
實例 3	5.1	15	0.3
實例 4	6.4	24	<10
實例 5	5	22	
實例 6	18	115	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

92.12.15

A8
B8
C8
D8

公告本

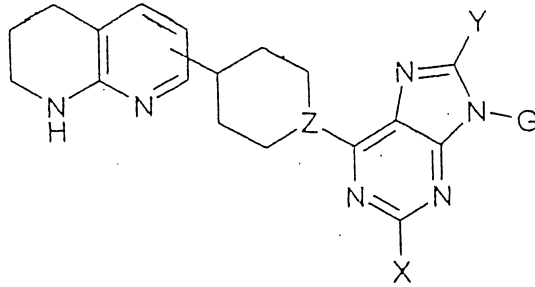
六、申請專利範圍

附件 2:

第 89117925 號專利申請案
修正後無劃線之中文申請專利範圍替換本

民國 92 年 12 月 15 日修正

1. 一種式 I 化合物



其中 Z 是氮原子，X 與 Y 皆為氫，G 為 $-CH_2-CH(COR^8)-NH-CO_2-R^6$ 或 $-CH_2-CH(COR^8)-NH-SO_2-R^6$ ，其中 R^6 是苯基、苄基、萘基或 (C_1-C_4) 烷基，各者皆可未經取代或經鹵基或 CF_3 取代，且 R^8 是 OH 或 (C_1-C_4) 烷基；
其係呈其所有之立體異構物形式，及其生理上可忍受之鹽，及其前藥。

2. 一種製備如申請專利範圍第 1 項之化合物之方法，其包括使式 VI 化合物與式 VII a 化合物於介於室溫與 $100^\circ C$ 間之溫度中反應，

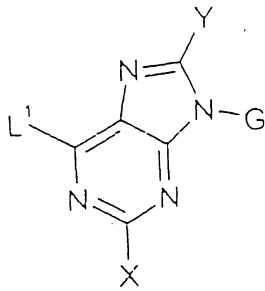
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

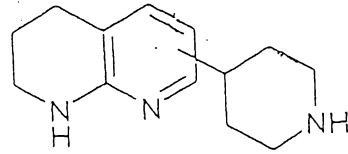
訂

線

六、申請專利範圍



VI



VIIa

其中 L^1 是脫離基，及 G 、 X 和 Y 係如申請專利範圍第 1 項中之定義，但是其中官能基可以先質基團或經保護形式存在。

3. 一種用於抑制骨質再吸收、腫瘤生長或腫瘤轉移、或者用於治療或預防骨質疏鬆、炎症性疾病、心血管病症、再狹窄、動脈硬化、腎病、視網膜病變、銀屑病或風濕性關節炎之藥學組成物，其包含作為活性成分之如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物及／或其生理上可忍受鹽以及藥學上可接受載劑。

4. 一種用於拮抗活體外黏合素 (vitronectin) 受體之藥學組成物，其包含作為活性成分之如申請專利範圍第

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

1 項之式 I 化合物及 / 或其生理上可忍受鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製