



(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 201002688 A1

(43) 公開日：中華民國 99 (2010) 年 01 月 16 日

(21) 申請案號：098112063

(22) 申請日：中華民國 98 (2009) 年 04 月 10 日

(51) Int. Cl. : C07D403/10 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2008/04/11 英國 0806527.8

2008/04/11 美國 61/044,256

(71) 申請人：亞斯泰克斯療法有限公司 (英國) ASTEX THERAPEUTICS LIMITED (GB)
英國

(72) 發明人：威廉斯 布莱恩 WILLIAMS, BRIAN JOHN (GB)；佛瑞德瑞森 馬汀
FREDERICKSON, MARTYN (GB)

(74) 代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：46 項 圖式數：0 共 231 頁

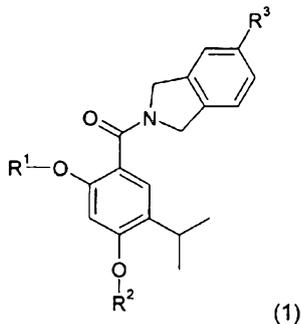
(54) 名稱

藥學化合物

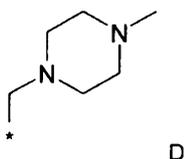
PHARMACEUTICAL COMPOUNDS

(57) 摘要

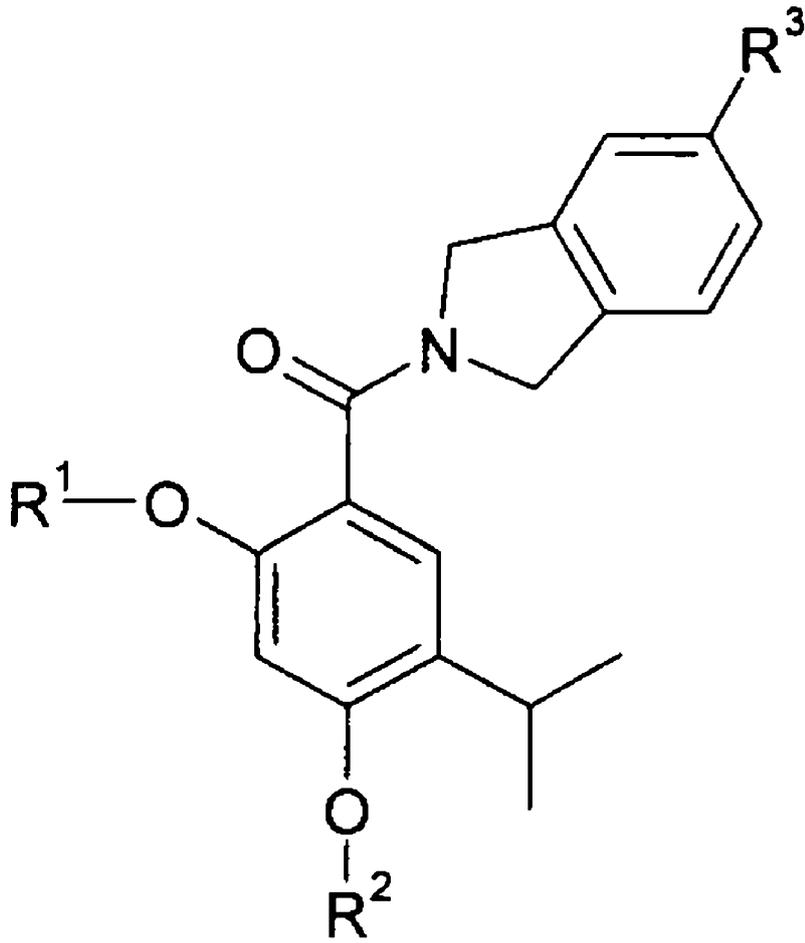
本發明提供式 (1) 化合物：



或其鹽，溶劑化物，N-氧化物或互變體，其中 R^1 為 R^{1a} 且 R^2 為 R^{2a} ；或者 R^1 為 R^{1b} 且 R^2 為 R^{2b} ；惟在每一情況下， R^1 及 R^2 中至少有一者不為氫； R^{1a} 及 R^{2a} 乃相同或互異且各自擇自氫， C_{1-4} 烷基， C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基，其中 C_{1-4} 烷基乃隨意地經 C_{1-2} 烷氧基取代； R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且擇自氫， $C(O)NR^4R^5$ ， $C(O)R^6$ 及 $C(O)OR^6$ ，其中 R^6 為 C_{1-4} 烷基， R^4 及 R^5 均為 C_{1-4} 烷基，或者 NR^4R^5 形成隨意地含有第二個擇自 O，N 或 S 之雜原子環成員及 N 及 S 之氧化形式之 4 至 7 員飽和雜環型環，該雜環型環乃隨意地經一或二個 C_{1-4} 烷基團及/或一或二個側氧基團所取代；且 R^3 為 D 基團：



其中星號代表接合至異吲哚啉環上之接合點；但排除乙酸 5-乙醯氧基-4-異丙基-2-〔5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基〕-苯酯。



(1)



(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 201002688 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：098112063

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 04 月 10 日

(51)Int. Cl.：

C07D403/10 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/04/11

英國

0806527.8

2008/04/11

美國

61/044,256

(71)申請人：亞斯泰克斯療法有限公司 (英國) ASTEX THERAPEUTICS LIMITED (GB)
英國

(72)發明人：威廉斯 布莱恩 WILLIAMS, BRIAN JOHN (GB)；佛瑞德瑞森 馬汀
FREDERICKSON, MARTYN (GB)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：46 項 圖式數：0 共 231 頁

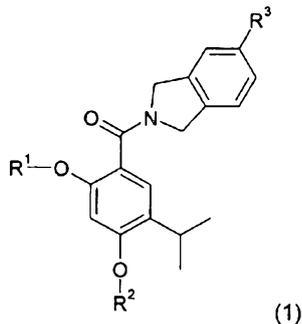
(54)名稱

藥學化合物

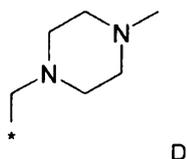
PHARMACEUTICAL COMPOUNDS

(57)摘要

本發明提供式 (1) 化合物：



或其鹽，溶劑化物，N-氧化物或互變體，其中 R^1 為 R^{1a} 且 R^2 為 R^{2a} ；或者 R^1 為 R^{1b} 且 R^2 為 R^{2b} ；惟在每一情況下， R^1 及 R^2 中至少有一者不為氫； R^{1a} 及 R^{2a} 乃相同或互異且各自擇自氫， C_{1-4} 烷基， C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基，其中 C_{1-4} 烷基乃隨意地經 C_{1-2} 烷氧基取代； R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且擇自氫， $C(O)NR^4R^5$ ， $C(O)R^6$ 及 $C(O)OR^6$ ，其中 R^6 為 C_{1-4} 烷基， R^4 及 R^5 均為 C_{1-4} 烷基，或者 NR^4R^5 形成隨意地含有第二個擇自 O，N 或 S 之雜原子環成員及 N 及 S 之氧化形式之 4 至 7 員飽和雜環型環，該雜環型環乃隨意地經一或二個 C_{1-4} 烷基團及/或一或二個側氧基團所取代；且 R^3 為 D 基團：



六、發明說明：

相關專利申請案

本專利申請案係關於：2008年4月11日提出之美國暫時專利申請案號 61/044,256 及 2008年4月11日提出之英國專利申請案號 0806527.8，該二者之內容均整體併入此處以供參考。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於可抑制或調節熱休克蛋白 90 (Hsp90) 活性之化合物之前藥，將前藥用以治療或預防因 Hsp90 所媒介之疾病狀態或病況上之用途，且亦關於可於活體裂解以得具有 Hsp90 抑制或調節活性之化合物之新穎前藥。亦提供含有該前藥之藥學組成物。

【先前技術】

因應於細胞壓力包括熱、毒素、輻射、感染、炎症、及氧化劑，所有細胞均會產生一套常見的熱休克蛋白 (Hsps) (Macario & de Macario 2000)。大部分熱休克蛋白係充作分子伴護子。伴護子在摺疊之中間階段結合至蛋白質上並使其安定化且令蛋白質摺疊成其功能狀態。Hsp90 為正常狀況下最豐富之胞質 Hsp。有兩種人類 Hsp90 同功型 (一種主要之可誘導形式 Hsp90 α 及一種次要之基本表現形式 Hsp90 β) 以及兩種其它密切相關之伴護子乃限制在其細胞內之位置中 (內質網 GP96/GRP94；

粒線體 TRAP1)。除非另有說明，否則此處所用之所謂 HSP90 包括所有之這些類似物。Hsp90 於摺疊之晚期與蛋白質結合且與其它 Hsps 區分，其中大部分之其蛋白基質乃涉及信號轉導。Hsp90 具有可區別之 ATP 結合位，包括細菌促旋酶、拓樸異構酶及組胺酸激酶之 Bergerat 摺疊特徵。於 Hsp90 之 N 端袋所結合之 ATP 業已顯示已水解。該 ATP 酶活性將導致 Hsp90 之構型改變，此乃可使受質蛋白構型改變所必需的。

二聚化結構域及第二個 ATP 結合位（其可調節 ATP 酶活性）經發現乃靠近 Hsp90 之 c 端。Hsp90 之二聚化似乎為 ATP 水解所不可或缺的。HSP90 之活化乃進一步經由與各種其它伴護子蛋白交互反應來調節且可於與其它伴護子包括 Hsp70，Hip，Hop，p23，及 p50cdc37 形成之複合體中分離出。有許多之其它共同伴護子蛋白亦已證實可與 HSP90 結合。已浮現之簡化模型中，結合至胺基終端袋狀區之 ATP 可改變 Hsp90 之構型以得以與多重伴護子複合體聯合。首先，受質蛋白乃結合至 Hsp70/Hsp40 複合體上。而後此複合體經由 Hop 而與 Hsp90 締合。當 ADP 被 ATP 替代時，Hsp90 之構型改變，Hop 及 Hsp70 釋出，且不同套之共同伴護子包括 p50cdc37 及 p23 募集。ATP 之水解導致這些共同伴護子及受質蛋白由成熟之複合體中釋出。安莎黴素（ansamycin）抗生素除莠黴素（herbimycin），膠達納黴素（GA）及 17-烯丙胺基-17-去甲氧基膠達納黴素（17-AAG）為 ATP 結合位抑制劑，其可阻斷 ATP

之結合並避免轉換成成熟態之複合體（Grenert *et. al.*, 1997. *J. Biol Chem.*, 272;23834-23850）。

雖然 Hsp90 無所不在地表現，但與由正常細胞系中所衍出者相比之下，膠達納黴素（GA）對於由腫瘤細胞系中所衍出之 Hsp90 具有較高之結合親合力（Kamal *et. al.*, *Nature* 2003; 425: 407-410）。膠達納黴素（GA）於腫瘤細胞中亦顯示具有較有力之細胞毒性活性，且於異種鼯鼠模型之腫瘤內係以較高之濃度螯合（Brazidec *J. Med. Chem.* 2004, 47, 3865-3873）。此外，Hsp90 之 ATP 酶活性於癌症細胞中增加且為這些細胞中壓力程度增加之指標。Hsp90 基因擴增亦經報告於癌症之較晚期發生（Jolly and Morimoto *JNCI Vol. 92, No. 19, 1564-1572, 2000*）。

與癌症顯型相關之基因不安定性之增加乃導致非天然或突變蛋白質之製造增加。泛素路徑亦用以保護細胞免於非天然或錯誤摺疊之蛋白質（藉由標靶針對這些蛋白質進行蛋白體降解作用而達成）。突變蛋白質之本質並非天然，因此具有顯示結構不安定性之可能性且對伴護子系統之需求增加（Giannini *et al.*, *Mol Cell Biol.* 2004; 24 (13) : 5667-76）。

有一些證據顯示，相對於正常細胞中之“潛伏”複合體，Hsp90 主要在腫瘤細胞中之“活化”多重伴護子複合體內發現。多重伴護子複合體之一組份為 cdc37 共同伴護子。cdc37 乃在 ATP 結合位之基底部與 Hsp90 結合且可以“活化”狀態影響結合至 Hsp90 上之抑制劑之用完速率（Roe

et. al., *Cell* 116, (2004), pp. 87-98)。結合至伴護子複合體之 Hsp90-Hsp70 形式上之受質蛋白咸信較易於接受泛素化作用及標靶針對蛋白體以供降解。E3 泛素連接酶以伴護子交互作用基序 (motifs) 著稱且當中有一者 (CHIP) 顯示可促進 Hsp90 受質蛋白之泛素化及降解 (Connell *et al.*, 2001. Xu *et al.*, 2002)。

Hsp90 受質蛋白

已報告之 Hsp90 受質蛋白數如今超過 100 個。既然許多之其受質蛋白涉及細胞之信號增殖及活存，故 Hsp90 作為腫瘤學標靶方面已成為主要關注點。尤其建議在兩群受質蛋白，細胞信號蛋白激酶及轉錄因子方面，Hsp90 之調節可具有作為抗癌療法之潛在優勢。

牽涉細胞增殖及活存之 Hsp90 蛋白激酶受質蛋白包括下列者：

c-*Src*

Src (c-*Src*) 為一種受體酪胺酸激酶，其為藉由多重生長因子受體，包括表皮生長因子受體 (EGFR)，血小板衍生性生長因子受體 (PDGFR)，集落刺激因子-1 (CSF-1R)，及鹼性纖維母細胞生長因子 (bFGFR) 所引發之有絲分裂發生所需。c-*Src* 亦於許多過度表現 EGFR 及 ErbB2 之相同人類癌瘤中過度表現及活化。*Src* 亦經由其對破骨細胞之調節而為保持正常骨穩態機制所需。

p185erbB2

ErbB2 (Her2/neu) 為一種於各式惡性病包括乳癌，卵巢癌，攝護腺癌，及胃癌中過度表現之受體酪胺酸激酶。ErbB2 最初被認定為是致癌基因，而 Hsp90 之抑制作用則導致 erbB2 之多重泛素化及降解。

保羅 (Polo) 有絲分裂激酶

保羅樣激酶 (Plks) 為細胞週期進程中之 M 相期間之一種重要調節劑。Plks 涉及有絲分裂紡錘體裝置之組裝以及 CDK/週期素複合體之活化。Plk 1 經由 Cdc25C 之磷酸化作用及活化作用而調節 CDK 之酪胺酸脫磷酸化。CDK1 之活化繼而導致紡錘體之形成並進入 M 相。

Akt (PKB)

Akt 藉由刺激細胞增殖及抑制細胞凋亡而涉及到調節細胞生長之路徑。藉由安莎黴素 (ansamycin) 抑制 Hsp90 之作用將導致 Akt 之半生期經由泛素化及蛋白體降解作用而降低。cdc37 結合至 Hsp90 上亦為 Akt 之負向調節所需。經過安莎黴素 (ansamycin) 治療後，癌細胞乃在治療後之 24 小時於細胞週期之 G2/M 相中阻滯且於稍後之 24-48 小時持續細胞凋亡。正常細胞亦於安莎黴素 (ansamycin) 治療後之 24 小時阻滯，但不會持續至細胞凋亡。

c-Raf , B-RAF , Mek

RAS-RAF-MEK-ERK-MAP 激酶路徑媒介細胞對生長信號之反應。RAS 在約 15 %人類癌症中突變成致癌基因形式。該三種 RAF 基因為絲胺酸/蘇胺酸激酶，彼等受結合之 RAS 所調節。

EGFR

表皮生長因子受體 (EGFR) 牽涉細胞生長，分化，增殖，活存，凋亡，及遷移。表皮生長因子受體 (EGFR) 之過度表現已於許多不同之癌症中發現，而該激酶結構域之活化性突變似乎為肺腺癌子集中之致病原。

Flt3

FMS 樣酪胺酸激酶 3 (FLT3) 為一種涉及細胞增殖、分化及凋亡之受體酪胺酸激酶。Flt3 之活化亦導致磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) 及 RAS 信號轉導級聯之活化。

c-Met

c-met 為一種與肝細胞生長因子 (HGF) 結合並調節細胞活動力及細胞生長之受體酪胺酸激酶。c-met 於腫瘤中，包括甲狀腺癌、胃癌、胰臟癌及結腸癌中過度表現。HGF 亦於腫瘤周圍檢測到，包括肝轉移。此顯示 c-met 及 HGF 在侵襲及轉移中扮演重要角色。

Cdk1, Cdk2, Cdk4, Cdk6

Cdk1, Cdk2, Cdk4, 及 Cdk6 驅動細胞週期。各種 CDK 之活性係受彼等結合至特異性子單位諸如週期素、抑制及組裝因子之作用所調節。CDK 活性之基質特異性及時點乃受彼等與特異性週期素之交互作用所支配。Cdk4/週期素 D 及 Cdk6/週期素 D 於 G1 相中具活性，Cdk2/週期素 E 及 Cdk2/週期素 A 於 S 相中具活性，且 Cdc2/週期素 A 及 Cdc2/週期素 B 於 G2/M 相中具活性。

週期素依賴性激酶第 4 型 (CDK4) 在細胞週期中令細胞橫過 G1 至 S 過渡相中扮演重要角色，且於許多人類癌症中基本活化。在各種人類腫瘤中，CDK4 活化物 (週期素 D1) 乃過度表現而 CDK4 抑制物 (p16) 則遭刪除。

Cdk1/Cdk2 抑制劑業已發展，其於 G1/S-相中或於 G2/M 相之邊界可逆地阻斷正常細胞。G2/M 阻滯通常較不被細胞所充分耐受，結果彼等進行凋亡性細胞死亡。既然 Hsp90 已知可影響細胞活存路徑，故此效應可以 Hsp90 抑制劑而進一步擴大。

Wee-1

Wee-1 蛋白激酶於酪胺酸 15 (Tyr15) 上進行 CDC2 之抑制性磷酸化作用。此乃因應 DNA 損傷所致之 G2-相關卡之活化所需。

牽涉到細胞增殖及活存之 Hsp90 轉錄因子包括下列者

突變種 p53

p53 為一種腫瘤抑制蛋白，其導致細胞週期阻滯且誘導細胞凋亡。所有癌症中約有一半產生 p53 突變。突變之 p53 與 Hsp90 相關且於以 Hsp90 抑制劑處理之癌細胞系中受到負向調節，而野生型 p53 之程度則不受影響。

雌激素受體 / 雄激素受體

發展成乳癌之停經後婦女中有約 70 % 具有表現雌激素受體之腫瘤。該些病患之第一線治療朝向於避免經由此路徑發出信號且因而抑制腫瘤生長。其可藉由卵巢剝除，以促性腺激素釋放荷爾蒙激動劑治療，芳香化酶抑制作用或以可結合至雌激素受體上但避免進一步發出信號之特異性激動劑治療而達成。最後病患對這些介入發展出抗性，通常因為位在細胞膜上之雌激素受體與生長因子受體間之交互調節所致。於未配位之狀態下，雌激素受體與 Hsp90 複合而促進荷爾蒙之結合。結合至成熟受體 Hsp90 複合體上之後，已配位之受體可在涉及保持細胞增殖之標靶基因之調節區域內結合至荷爾蒙反應元件上。Hsp90 抑制作用引發雌激素受體之蛋白體降解，故可避免進一步經由此路徑發出生長信號。攝護腺癌為對醫療介入有反應之荷爾蒙依賴性惡性病，該介入係降低循環之睪固酮濃度或避免睪固酮結合至雄激素受體上。雖然病患最初對這些治療有反應，但大部分繼而經由信號恢復（經由雄激素受體）而發

展出抗性。在配位體結合之前，雄激素受體係與 Hsp90 及其它共同伴護子包括 p23 及免疫親和素形成複合體之形式存在。此交互作用使雄激素受體保持在高親和力之配位體結合構型。Hsp90 之抑制作用將導致雄激素受體及其它共同伴護子之蛋白體降解，其可能使腫瘤對進一步之荷爾蒙療法敏感。

已於（例如）抗荷爾蒙療法期間產生且可能對該療法具有抗性之突變類固醇荷爾蒙受體似乎在其安定性及荷爾蒙結合功能方面對 HSP90 具有較大之依賴性。

Hif-1a

缺氧誘發因子 -1a (HIF-1a) 為一種可控制基因表現之轉錄因子，其在血管新生中扮演一角色。HIF-1a 在大多數之轉移中表現且已知與 Hsp90 相關。腎癌細胞系之安莎黴素 (ansamycin) 治療將導致 HIF-1a 之泛素化及蛋白體降解。

Hsp90 抑制劑可影響許多對腫瘤細胞增殖中之信號轉導顯著之標靶。可調節單一標靶活性之信號轉導抑制劑可能並非如此有效，因為信號路徑過多且快速發展出抗性所致。

藉由調節涉及細胞信號及細胞增殖之多重標靶，HSP90 抑制劑證實有利以治療廣譜之增殖性疾病。

ZAP70

ZAP-70 (Syk-ZAP-70 蛋白酪胺酸激酶家族中之一成員) 於 T 細胞及天然殺手細胞中正常表現且於 T 細胞信號之引發中扮演重要角色。然而，其亦於 50 % 之 CLL 病例中異常表現，通常為具有未突變 B 細胞受體基因之病例者。慢性淋巴球性白血病 (CLL) 之白血病細胞中之免疫球蛋白重鏈可變區 (*IgV_H*) 基因之突變狀態為重要之預後因子。CLL 細胞中之 ZAP-70 之表現則與 *IgV_H* 突變狀態、疾病進展及活存有關。ZAP-70 陽性 CLL 比 ZAP-70 陰性 CLL 更具攻擊性，顯示 ZAP-70 可能為該疾病惡性度之關鍵驅動者。ZAP-70 與淋巴母細胞中之 HSP90 成物理相關，故 Hsp90 之抑制作用可使這些細胞對現有之化療或單株抗體療法敏感。

作為抗黴菌劑，抗原蟲劑及抗寄生蟲劑之 HSP90 抑制劑

黴菌感染近年來受到關切，因為免疫抑制療法之廣泛使用以及對已確立之抗黴菌劑諸如唑類產生抗性之菌種之發生率增加所致。漸增之免疫功能低下之病患族群（例如器官移植病患，接受化療之癌症病患，燒傷病患，愛滋病患，或糖尿病酮酸中毒病患）使得黴菌諸如念珠菌（*Candida*），隱球菌（*Cryptococcus*）及麴菌（*Aspergillus*）菌種及（偶爾）鐮胞菌（*Fusarium*），毛孢子菌（*Trichosporon*）及 *Dreschlera* 菌種等之伺機性黴菌感染之發生率增加。

因此，需要新穎之抗黴菌劑，其可用以治療漸增之黴

菌感染病患數，尤其是因為該黴菌已對現有之抗黴菌藥產生抗性者。

HSP90 為細菌（例如大腸桿菌中之 HTPG）及酵母菌（例如 HSC82 及 HSP82）中所發現者經由進化而保存下來者。雖然大腸桿菌形式之受質蛋白尚未正式鑑定出，但在酵母菌及較高級之生物體中，HSP90 家族業已如上所述地顯示具有作為供許多必要蛋白質用之伴護子功能。

一系列病原體之感染乃與對 HSP90 之抗體反應相關。例如，在被白色念珠菌（*Candida albicans*）感染之病患中，HSP90 之 47kDa C 端片段為優勢免疫表位。而且，該抗體反應乃與良好之預後相關，顯示具有保護效應以對抗感染。於侵入性念珠菌病之鼯鼠模型中，對抗此多肽表位之重組抗體亦具有保護性以對抗感染（參見 Mathews *et al* *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2003 vol 47, 2208-2216 及其內之參考資料）。同樣地，表現 HSP90 之表面乃充作查加斯氏（Chagas'）病、蛔蟲病、利什曼原蟲病、弓漿蟲病及曼氏血吸蟲（*Schistosoma mansoni*）感染中之抗原，且對抗 HSP90 之抗體被視為可傳達保護作用以對抗瘧原蟲感染及瘧疾。

Mycograb（NeuTec Pharma/Novartis）為一種對抗熱休克蛋白 90 之人類重組單株抗體，其已發展成供治療念珠菌且於早期試驗中已顯示具有顯著之反應。而且，天然產物 HSP90 抑制劑膠達納黴素（geldanamycin）、除莠黴素（herbimycin）及瑞迪士可黴素（radicicol）最初係經

由其抗黴菌活性被鑑定出。一些人類病原體中，作為 HSP90 受質之關鍵必要蛋白質已被鑑定出（參見 Cowen and Lindquist, *Science*. 2005 Sep 30;309 (5744) :2175-6）。故，HSP90 在病原體諸如念珠菌菌種之生長中扮演重要角色，且 HSP90 抑制劑可用以治療一系列之感染性疾病包括念珠菌病。

Hsp90 亦已被發現可增加黴菌發展出抗黴菌藥物抗性之能力（參見 Cowen LE, Lindquist S. “Hsp90 potentiates the rapid evolution of new traits: drug resistance in diverse fungi”. *Science*. 2005 Sep 30;309 (5744) : 2185-9）。因此，HSP90 抑制劑與抗黴菌藥之共同投服可藉由預防抗性顯型之出現而增強抗黴菌藥之效力及降低抗性。

供治療疼痛、神經病變及中風之 HSP90 抑制劑

Cdk5 為絲胺酸/蘇胺酸激酶之 Cdk 家族中之一成員，Cdk 家族大部分為細胞週期之關鍵調節劑。Cdk5 之活性經由與其神經元特異性活化劑（p35 及 p39）之締合而調節。近來之證據顯示，CDK5 可將 tau 蛋白及其它神經元蛋白諸如 NUDE-1、突觸素 1、DARPP32 及 Munc18/Syntaxin1A 複合體中之一成員予以磷酸化。證據亦顯示，藉將 p35 轉換成 p25 所誘導之異常 Cdk5 活性在神經退化性疾病諸如阿滋海默氏症（AD）、肌萎縮性脊髓側索硬化症（ALS）及尼曼匹克（Niemann's Pick）C 型症（NPD）之致病機制中扮演一角色。A β ₁₋₄₂ 處理後之 tau 之

異常高度磷酸化使得微小管不安定化，造成神經突退化且形成含有神經纖維糾結（NFTs）之配對狀螺旋形神經絲（PHFs），此乃阿滋海默氏症（AD）之主要病灶之一。進一步發現，cdk5 為供正確神經元發育所需。

充作 CDK5 活性調節劑之 p35 蛋白近來已鑑定為 HSP90 之受質蛋白，因此 CDK5 之活性可藉由 HSP90 之程度及活性之變化來調節。故抑制 HSP90 可導致受影響個體之 p35 喪失，CDK5 受抑制，磷酸化 tau 蛋白之降低，故而給阿滋海默症患者帶來福音。

此外，試管試驗中，使用已知製劑進行 HSP90 之抑制作用業已顯示可降低細胞系統中 tau 蛋白聚集體之累積（Dickey et al *Curr Alzheimer Res.* 2005 Apr;2（2）:231-8）。

Cdk5 亦已顯示具有媒介疼痛信號之角色。Cdk5 及 p35 顯示均於傷害感受性神經元中表現。在 p35 經剔除之鼯鼠中，其顯示 Cdk5 活性實質降低，對於疼痛熱刺激之反應延緩（Pareek, T.K. et al., *Proceedings of the National Academy of Sciences.*, 103:791-796（2006））。此外，投服週期素依賴性激酶 5（Cdk5）抑制劑 roscovitine 業已顯示可減弱鼠隻之福馬林誘導性傷害感受性反應。（Wang, Cheng-haung, et al., *Acta Pharmacologica Sinica.*, 26:46-50（2005））。鈣蛋白酶之活化為鈣依賴性且已知藉由 NMDA 受體鈣管道之活化所影響（Amadoro, G; *Proceedings of the National Academy of Sciences of*

the United States of America, 103, 2892-2897 (2006))
。 NMDA 受體拮抗劑已知在臨床上有效以對抗神經病變性疼痛病況 (Christoph, T; et al., Neuropharmacology, 51, 12-17 (2006)) 。該效力可連結至 NMDA 受體相關性鈣離子湧入對鈣蛋白酶活性之效應及其接續之對 Cdk5 活性之效應上。因此，可調節 Cdk5 活性之化合物預期有用以治療或預防疼痛，故藉 HSP90 抑制作用來調節 CDK5 調節因子 p35 將可導致 CDK5 受到抑制。

最好具有一種製劑可供緩和性地治療疼痛，亦即除了改善造成疼痛因素之基本疾病或醫學病況而使疼痛減輕外，亦供直接減輕疼痛。

各種不同之 Cdk (尤其是 Cdk4、5 及 6) 業已顯示牽涉到或媒介缺氧或缺血後之神經元死亡 (Rashidan, J.; et al.; Proceedings of the National Academy of Sciences., 102:14080-14085 (2005)) 。此外，Cdk 抑制劑夫拉平度 (flavopiridol) 業已顯示可顯著地降低灶性腦缺血之鼠模型之神經元死亡 (Osuga, H.; et al.; Proceedings of the National Academy of Sciences., 97:10254-10259 (2000)) 。 Cdk5 抑制劑業已顯示對壞死性及凋亡性範例之神經元死亡均具有保護效應 (Weishaupt, J.; et al.; Molecular and Cellular Neuroscience., 24:489-502 (2003)) 。

中風為一種腦血管事件，其乃在當流至腦中之正常血流受到中斷且腦接收到太多或太少之血液而發生。中風為全世界主要死因之一，亦為最常見之神經失能原因之一。

缺血性中風（其為最常見之中風型式）係因動脈血之流入受到阻礙所致。在常態下，藉由腦內之動脈系統可確保有足夠之腦部血液供應。然而，各種病症，包括發炎及動脈粥狀硬化，可導致血栓，亦即於血管中形成血凝塊。血栓可阻斷動脈血流，導致腦缺血及後續之神經學上之症狀。缺血性中風亦可能因來自心臟之栓塞（一個氣泡）卡在顱內，導致灌注壓降低或血液黏度增加同時腦血流不足而發生。栓塞可能因各種病症，包括心房纖維顫動及動脈粥狀硬化所導致。

第二型之中風（出血性中風）意味通到腦中之動脈發生出血或破裂。出血性中風導致血液流至腦組織中，包括腦之硬膜外、硬膜下或蜘蛛網膜下腔。出血性中風典型係因已暴露至動脈高血壓或血栓下之動脈粥狀硬化性血管破裂所致。

一個介入中風之機會為預防或降低有中風危險性之病患發生中風之危險。中風已知有許多危險因子，包括血管發炎，動脈粥狀硬化，動脈高血壓，糖尿病，高血脂症及心房纖維顫動。處於危險的病患乃以控制血壓劑或控制血脂濃度劑治療，及以抗血小板劑（諸如氯吡格雷（clopidogrel））及抗凝劑治療。第二個機會為急性中風之治療。然而，現今供治療急性中風之藥學療法受限在要在中風後之小於三小時如此狹窄之醫療時間窗內使血流恢復。故仍需要能在較長之醫療時間窗內有效之製劑。另一個機會為急性中風期後之復原或恢復，亦即降低半影中之第

二度細胞損傷。故仍需要有效以降低或預防中風後第二度細胞損傷之製劑。

最好能得到一種單一之藥學劑，其可用於上述供治療中風之機會當中的一種以上之機會。該種製劑可投服予處於危險之病患，且亦可投服予受急性中風所苦之病患，或投服予正接受急性中風期後復原或恢復性治療之病患。該製劑亦標靶針對中風生化級聯中之一種以上之不同機轉。

HSP90 抑制劑及 C 型肝炎及其它病毒疾病之治療

宿主細胞被病毒 RNA/DNA 感染後將使細胞蛋白質之合成實質改向至被病毒核酸所編碼之關鍵病毒蛋白質上。該增加之蛋白質合成負擔因為對能量及合成先質之需求增加之結果，造成細胞之壓力。熱休克蛋白之正向調節經常係病毒感染之結果，且至少有一部分係由於此壓力所致。HSP 誘導作用之一功能為可幫助使病毒複製製備中所產生之高程度”外來”蛋白質安定化及摺疊。尤其近來之成果顯示，HSP90 為被 C 型肝炎（HCV）複製子感染之細胞中供安定地製造功能性 NS2/3 蛋白酶所需。HSP90 抑制劑亦經證實可於活體外系統中阻斷病毒之複製。（Nagakagawa, S. Umehara T, Matsuda C, et al *Biochem. Biophys. Res Commun.* 353 (2007) 882-888; Waxman L, Witney, M et al *PNAS* 98 (2001) 13931-13935)。

熱休克蛋白及抗腫瘤藥抗性

長期以來已知，任何既定多肽之天然三級構型係藉由其一級（胺基酸）序列來決定。然而，如上所解釋，如今明瞭活體內之許多蛋白質之適當摺疊需要充作分子伴護子之熱休克蛋白（Hsps）的協助。雖然伴護子功能於所有狀況下對正常細胞功能很重要，但其對受到壓力之細胞（例如受到熱，缺氧或酸中毒等壓力）則變得嚴苛。

此狀況典型普及於腫瘤細胞中，腫瘤細胞係存在於敵對之宿主環境下。因此在這些細胞中經常可見之熱休克蛋白之正向調節似乎代表惡性細胞於牽涉蛋白質摺疊之狀況下保持蛋白體完整性之機轉。故，壓力蛋白質之調節劑或抑制劑通常（且尤其是 Hsp90）代表一類別之化療法，其具有獨特之同時抑制多重異常信號路徑之能力。因此彼等可展現抗腫瘤效應，同時相對於其它治療範例下，可消除抗性（或降低抗性之發生率）。

而且，所有型式之醫療抗癌介入法必需增加加諸於標靶腫瘤細胞上之壓力。欲減輕該些壓力之不利效應，熱休克蛋白乃直接被牽連用來對抗癌症藥物及治療方案之效應。故，壓力蛋白質功能之調節劑或抑制劑通常（且尤其是 Hsp90）代表一類別之化療法，其具有之潛能為：（i）使惡性細胞對抗癌藥及/或治療敏感；（ii）減輕或降低對抗癌藥及/或治療產生抗性之發生率；（iii）逆轉對抗癌藥及/或治療之抗性；（iv）強化抗癌藥及/或治療之活性；（v）延緩或預防對抗癌藥及/或治療開始產生抗性。

前藥

前藥通常被公認為是具有些微或不具有藥學活性之化學化合物，但其於活體內接受生物轉變作用而成為具有醫療活性之代謝物（例如參見 Bernard Testa, *Biochemical Pharmacology*, 68 (2004), 2097-2106，及“Design of Prodrugs” (Bundgaard H. ed.) 1985 Elsevier Science Publishers B. V. (Biomedical Division) and Rautio *et al.*, *Nature Reviews (Drug Discovery)*, Volume 7, March 2008, 255 至 270。

前藥基於種種原因使用。例如，彼等尤其可用以

- 提供其它不可溶或難溶性藥物較佳之溶解度
- 改善化學安定性
- 改善藥物之感官性質
- 改變藥物之藥物代謝動力學
- 降低體循環前（首過）代謝
- 降低藥物之輻合程度
- 改善口服吸收率
- 提供藥物之選擇性標靶
- 提供細胞毒性劑之就地活化作用

雖然全世界有多達 5-7 %之經認可藥物可被分類成前藥（Rautio (2008)），然而含酚性羥基團之藥物之前藥之發展已證實多少是有困難的。

羥基團之各種衍生物業已經提出及/或研究（參見 Rautio，同上），但出現各種不同之結果。

如果為特布他林 (terbutaline) 前藥 (班布特羅 (bambuterol))，特布他林之兩個酚性羥基團乃經衍生化以得二甲基胺基甲醯氧基團，其於活體內緩慢地反轉換回羥基團而再生成特布他林 (terbutaline)。

然而，在文獻它處發現，羥基化合物之許多簡單之二烷基胺基甲酸酯衍生物太安定且太具抗性以至於無法水解以充作前藥 (Igarashi et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 55 (2), 328-333 (2007) -尤其參見第 329 頁第 2 欄)。

簡單之二烷基胺基甲酸酯前藥亦與毒性副作用相關 (Thorberg et al., *J. Med. Chem.*, 1987, 30, No. 11, 2008-2012-尤其參見第 2010 頁第 2 欄)。Thorberg 等人發現，芳基胺基甲酸酯衍生物不會引起相同之毒性效應。

酚性羥基化合物之單烷基胺基甲酸酯衍生物亦已經研究為潛在前藥。Igarashi 等人 (同上) 發現酚性茵陳色原酮類似物之單乙基胺基甲醯基衍生物可提供良好之母酚性化合物血漿濃度，但其它經單取代之胺基甲酸酯則太輕易水解或代謝以至於不適合作為前藥。此外，與二烷基胺基甲酸酯一樣，單烷基胺基甲酸酯亦與毒性副作用相關 (Thorberg et al., 同上, 第 2010 頁第 2 欄)。

Thorberg 等人亦研究出酚性多巴胺自身受體激動劑 (-)-3-(羥苯基)-*N*-丙基-哌啶之酯及醚衍生物為潛在前藥，但他們發現 (參見第 2010 頁第 1 欄) 醚及醯基酯衍生物未能於血漿中產生母化合物，可能因為當於消化道時缺乏安定性且有水解傾向之故。

故，如上所示，酚性化合物前藥之發展遠遠不是那麼簡單了，而可提供有用前藥性質之官能基團衍生物為一類可能無效之化合物或者甚至可能是引起毒性問題之另類化合物。

WO 99/29705 (Glycomed *et al*) 揭露具有一些可能用途包括治療癌症之一類擬糖化合物。特別揭露於 WO 99/29705 中之一化合物為 2-(2-羥基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-3-羧酸。

WO 2006/117669 (Pfizer) 揭露一類作為 Hsp90 抑制劑之醯胺間苯二酚。

國際專利申請案 WO 2006/109085 (Astex Therapeutics) 揭露作為 Hsp90 抑制劑之羥基苯甲酸醯胺類。

WO 2008/044027 (Astex Therapeutics) 揭露 WO 2006/109085 化合物之前藥。

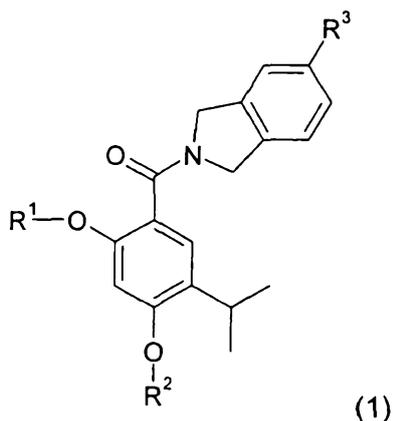
【發明內容】

本發明提供新穎之含有官能基團之前藥化合物群，該官能基團於活體內修飾或移除，因而得到具有 Hsp90 抑制或調節活性之化合物。該前藥化合物預期可用於預防或治療由 Hsp90 媒介之疾病狀態或條件。

故，例如，本發明化合物預估有用以減少或降低癌症之發生率。

因此，第一方面（方面 1），本發明提供式（1）化合

物：



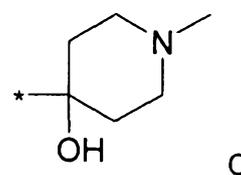
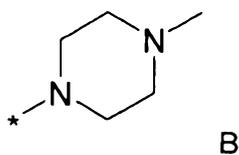
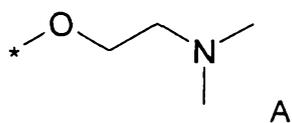
或其鹽，溶劑化物，N-氧化物或互變體，

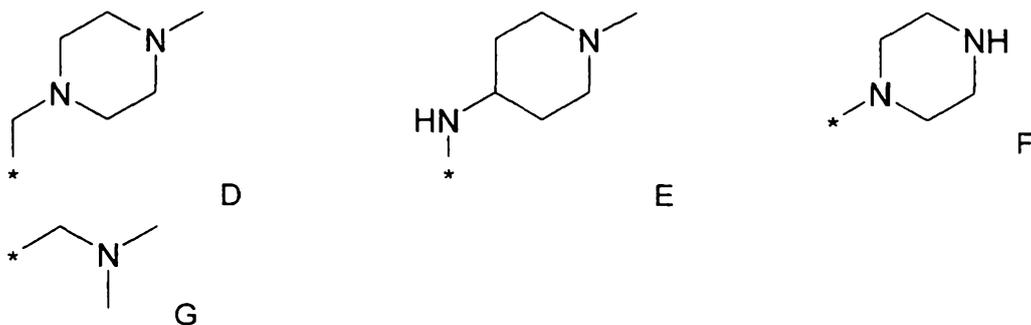
其中 R^1 為 R^{1a} 且 R^2 為 R^{2a} ；或者 R^1 為 R^{1b} 且 R^2 為 R^{2b} ；

在所有情況下， R^1 及 R^2 中至少有一者不為氫； R^{1a} 及 R^{2a} 乃相同或互異且各自擇自氫， C_{1-4} 烷基， C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基，其中 C_{1-4} 烷基乃隨意地經 C_{1-2} 烷氧基取代；

R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且擇自氫， $C(O)NR^4R^5$ ， $C(O)R^6$ 及 $C(O)OR^6$ ，其中 R^6 為 C_{1-4} 烷基， R^4 及 R^5 均為 C_{1-4} 烷基，或者 NR^4R^5 形成隨意地含有第二個擇自 O，N 或 S 之雜原子環成員及 N 及 S 之氧化形式之 4 至 7 員飽和雜環型環，該雜環型環乃隨意地經一或二個 C_{1-4} 烷基團及 / 或一或二個側氧基團所取代；且

R^3 擇自 A 至 G 基團：





其中星號代表接合至異吲哚啉環上之接合點；

但排除下列化合物

二甲基-胺基甲酸 5-二甲基胺基甲醯氧基-2-異丙基-4-〔5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基〕-苯酯；

乙酸 5-乙醯氧基-4-異丙基-2-〔5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基〕-苯酯；

2,2-二甲基-丙酸 5-(2,2-二甲基-丙醯氧基)-4-異丙基-2-〔5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基〕-苯酯；及

乙酸 5-乙醯氧基-4-異丙基-2-〔5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基〕-苯酯。

式(1)中， R^1 為 R^{1a} 且 R^2 為 R^{2a} ；或者 R^1 為 R^{1b} 且 R^2 為 R^{2b} ；惟在所有情況下， R^1 及 R^2 中至少有一者不為氫。

在一般實施例(實施例 AA)中， R^1 為 R^{1a} 且 R^2 為 R^{2a} 。

實施例 AA 當中，一化合物群(AAA 群)中， R^{1a} 及 R^{2a} 可相同或互異且各自擇自氫， C_{1-2} 烷基(例如，甲基)， C_{2-3} 烯基(例如，烯丙基)及 C_{2-3} 炔基(例如，炔丙

基)，其中 C_{1-2} 烷基乃隨意地經甲氧基取代；

例如，AAA 群當中之化合物 AAAA 群中， R^{1a} 及 R^{2a} 可各自擇自氫，甲基，甲氧基甲基及烯丙基。

AAAA 群當中之另一特殊化合物子群 (AAAAA) 中， R^{1a} 及 R^{2a} 各自擇自氫及甲基。

AAAA 群當中之另一特殊化合物子群 (AAAAB) 中， R^{1a} 及 R^{2a} 各自擇自氫及甲氧基甲基。

AAAA 群當中之尚一特殊化合物子群 (AAAAC) 中， R^{1a} 及 R^{2a} 各自擇自氫及烯丙基。

另一一般實施例 (實施例 AB) 中， R^1 為 R^{1b} 且 R^2 為 R^{2b} 。

實施例 AB 當中，一化合物子群 (ABA 群) 中， R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且擇自氫， $C(O)NR^4R^5$ ， $C(O)R^6$ 及 $C(O)OR^6$ ，其中 R^6 為 C_{1-4} 烷基， R^4 及 R^5 均為 C_{1-4} 烷基。

ABA 當中，一化合物子群 (ABAA 群) 中， R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且擇自氫及 $C(O)NR^4R^5$ 。ABAA 群當中，更特別地， R^4 及 R^5 可均為 C_{1-3} 烷基。例如， R^4 及 R^5 可均擇自甲基及乙基。一實施例中， R^{1a} 為氫且 R^{1b} 為 $C(O)NR^4R^5$ 。另一實施例中， R^{1b} 為氫且 R^{1a} 為 $C(O)NR^4R^5$ 。

ABA 群當中之另一化合物子群 (ABAB 群) 中， R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且擇自氫及 $C(O)R^6$ 。ABAB 群當中， R^6 可為甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，1-甲基丙基，2-甲基丙基或特丁基。一理想實施例 (ABABA 群) 中，

R^6 為 C_{2-4} 烷基（更理想為 C_{3-4} 烷基諸如特丁基或異丙基）。

ABA 群當中之另一化合物子群（ABAC 群）中， R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且擇自氫及 $C(O)OR^6$ 。ABAC 群當中， R^6 可為甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，1-甲基丙基，2-甲基丙基或特丁基。一理想實施例（ABACA 群）中， R^6 為 C_{2-4} 烷基（更理想為 C_{3-4} 烷基諸如特丁基或異丙基）。

另一化合物子群（ABAD 群）中， R^{1b} 及 R^{2b} 中之一者為 $C(O)NR^4R^5$ ，其中 R^4 及 R^5 均為 C_{1-4} 烷基，且 R^{1b} 及 R^{2b} 中之另一者擇自 $C(O)R^6$ 及 $C(O)OR^6$ ，其中 R^6 乃如同 ABAB，ABABA，ABAC 及 ABACA 群中之任一者所定義。

實施例 AB 當中之另一化合物子群（ABB 群）中， R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且各自為氫或 $C(O)NR^4R^5$ 基團，其中 NR^4R^5 形成隨意地含有第二個擇自 O，N 或 S 之雜原子環成員及 N 及 S 之氧化形式之 4 至 7 員飽和雜環型環，該雜環型環乃隨意地經一或二個 C_{1-4} 烷基團（例如，甲基團）及 / 或一或二個側氧基團所取代。

例如，ABB 群當中，一化合物子集（ABBA 群）中，飽和雜環型環擇自氮雜丁烷，吡咯烷，吡咯烷酮，哌啶，哌啶酮，氮雜環庚三烯，哌嗪，4-甲基哌嗪，嗎啉及硫代嗎啉。

ABB 群當中之另一化合物子集（ABBB 群）中， NR^4R^5 形成隨意地含有第二個擇自 O，N 或 S 之雜原子環

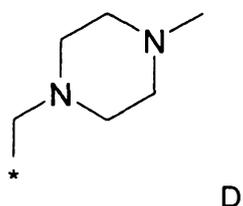
成員及 N 及 S 之氧化形式之 5 或 6 員飽和雜環型環，該雜環型環乃隨意地經一或二個 C₁₋₄ 烷基團（例如，甲基團）及 / 或一或二個側氧基團所取代。ABBB 群當中，飽和雜環型環之理想子集（ABBBA 群）包含吡咯烷，哌啶，哌嗪，4-甲基哌嗪及嗎啉。ABBBA 群當中之一理想實施例中，飽和雜環型環為吡咯烷。ABBBA 群當中之一理想實施例中，飽和雜環型環為嗎啉。

如上所定義之方面 1，及一般實施例 AA 及 AB 及其子群及子集中，R¹ 及 R² 中至少有一者必需不為氫。

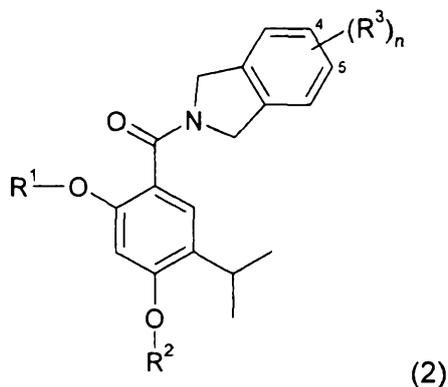
如上所定義之方面 1，及一般實施例 AA 及 AB 及其子群及子集之每一者當中之一化合物子群中，R¹ 及 R² 中之一者不為氫且另一者為氫。一一般實施例中，R² 不為氫。

如上所定義之方面 1，及一般實施例 AA 及 AB 及其子群及子集之每一者當中之一化合物子群中，R¹ 及 R² 均不為氫。

如上所定義之方面 1，及一般實施例 AA 及 AB 及其子群及子集之每一者中，R³ 可為 A 至 G 中之任一者。如上所定義之方面 1，及一般實施例 AA 及 AB 及其子群及子集之每一者當中之一理想化合物子群中，R³ 為 D 基團：



根據本發明之第二方面（方面 II），其提供式（2）化合物：



或其鹽，溶劑化物，N-氧化物或互變體，

其中 R^1 為 R^{1a} 且 R^2 為 R^{2a} ；或者 R^1 為 R^{1b} 且 R^2 為 R^{2b} ；

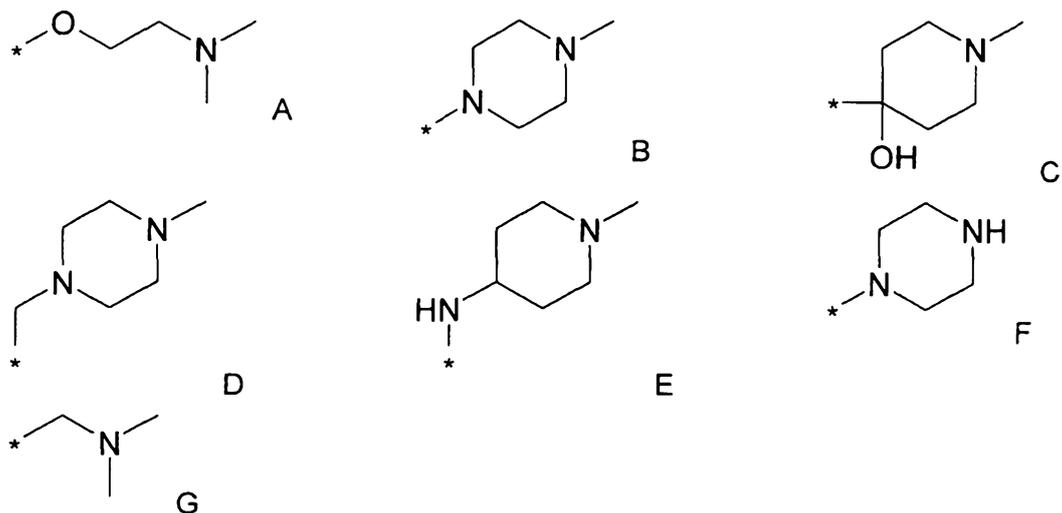
在所有情況下， R^1 及 R^2 中至少有一者不為氫；

R^{1a} 及 R^{2a} 乃相同或互異且各自擇自氫， C_{1-4} 烷基， C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基，其中 C_{1-4} 烷基乃隨意地經 C_{1-2} 烷氧基取代；

R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且擇自氫， $C(O)NR^4R^5$ ， $C(O)R^6$ 及 $C(O)OR^6$ ，其中 R^6 為 C_{1-4} 烷基， R^4 及 R^5 均為 C_{1-4} 烷基，或者 NR^4R^5 形成隨意地含有第二個擇自 O，N 或 S 之雜原子環成員及 N 及 S 之氧化形式之 4 至 7 員飽和雜環型環，該雜環型環乃隨意地經一或二個 C_{1-4} 烷基團及 / 或一或二個側氧基團所取代；且

（i）當 R^1 及 R^2 均不為 $C(O)NR^4R^5$ （其中 NR^4R^5 形成以上所定義之 4 至 7 員飽和雜環型環）時，則 n 為 1 且 R^3 接合至異吲哚基團之 4 位置或 5 位置上且擇自 A 至 G 基團

：



其中星號代表接合至異吡啶啉環上之接合點；

或者

(ii) 當 R^1 及 R^2 中至少有一者為 $C(O)NR^4R^5$ (其中 NR^4R^5 形成以上所定義之 4 至 7 員飽和雜環型環) 時, 則 n 為 0, 1 或 2 且 R^3 擇自由以下所組成之 R^{3a} 基團:

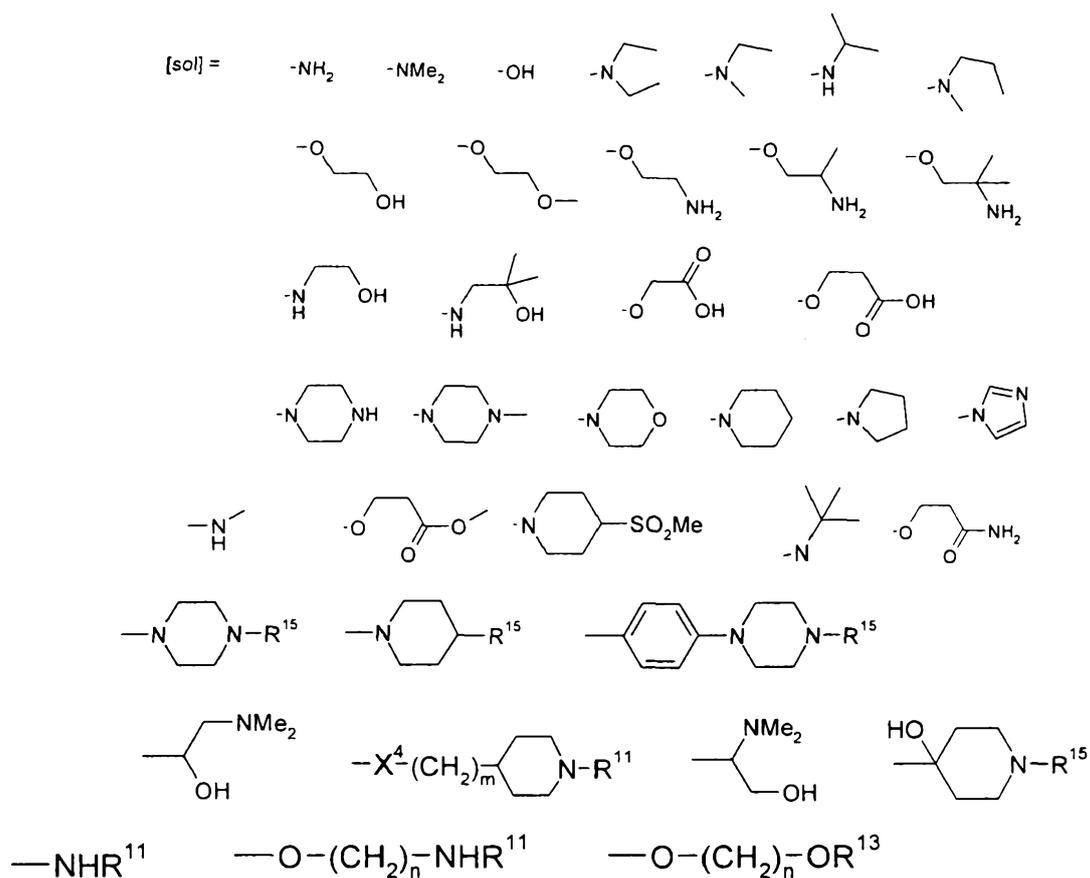
鹵素;

CO_2R^{14} , 其中 R^{14} 為氫或 C_{1-6} 烷基;

隨意地經經基或 C_{1-2} 烷氧基取代之 C_{1-4} 烷基;

隨意地經經基或 C_{1-2} 烷氧基取代之 C_{1-4} 烷氧基; 或

[sol], CH_2 [sol], $C(O)$ [sol], OCH_2CH_2 [sol] 或 $OCH_2CH_2CH_2$ [sol] 基團, 其中 [sol] 擇自下列基團



其中 X^4 為 NH 或 O， m 為 0 或 1， n 為 1，2 或 3， R^{11} 為 氫， COR^{12} ， C(O)OR^{12} 或 R^{12} ； R^{12} 為 C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 環烷基，芳基，芳基- C_{1-6} 烷基或 CH_2R^{15} ，且 R^{15} 擇自 氫， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 環烷基，羥基- C_{1-6} 烷基，哌啶， N-C_{1-6} 烷基哌嗪，哌嗪，嗎啉， COR^{13} 或 C(O)OR^{13} ；且 R^{13} 為 C_{1-6} 烷基；

但排除下列化合物

二甲基-胺基甲酸 5-二甲基胺基甲醯氧基-2-異丙基-4-〔5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1,3-二氫-異吡啶-2-羰基〕-苯酯；

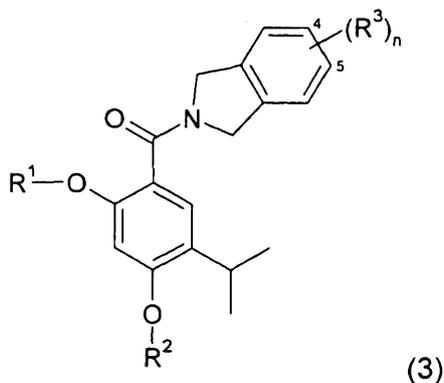
乙酸 5-乙醯氧基-4-異丙基-2-〔5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1,3-二氫-異吡啶-2-羰基〕-苯酯；

2,2-二甲基-丙酸 5-(2,2-二甲基-丙醯氧基)-4-異丙基-2-〔5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1,3-二氫-異吡啶-2-羰基〕-苯

酯；及

乙酸 5-乙醯氧基-4-異丙基-2-〔5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基〕-苯酯。

根據本發明之第三方面（方面 III），其提供式（3）化合物：



或其鹽，溶劑化物，N-氧化物或互變體，

其中 R^1 為 R^{1a} 且 R^2 為 R^{2a} ；或者 R^1 為 R^{1b} 且 R^2 為 R^{2b} ；

在所有情況下， R^1 及 R^2 中至少有一者不為氫；

R^{1a} 及 R^{2a} 乃相同或互異且各自擇自氫， C_{1-4} 烷基， C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基，其中 C_{1-4} 烷基乃隨意地經 C_{1-2} 烷氧基取代；

R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且擇自氫， $C(O)NR^4R^5$ 基團， $C(O)R^6$ 基團或 $C(O)OR^6$ 基團，其中 R^6 為 C_{1-4} 烷基， R^4 及 R^5 均為 C_{1-4} 烷基，或者 NR^4R^5 形成隨意地含有第二個擇自 O，N 或 S 之雜原子環成員及 N 及 S 之氧化形式之 4 至 7 員飽和雜環型環，該雜環型環乃隨意地經一或二個 C_{1-4} 烷基團及 / 或一或二個側氧基團所取代；

n 為 0，1 或 2 且

R^3 擇自由以下所組成之 R^{3a} 基團：

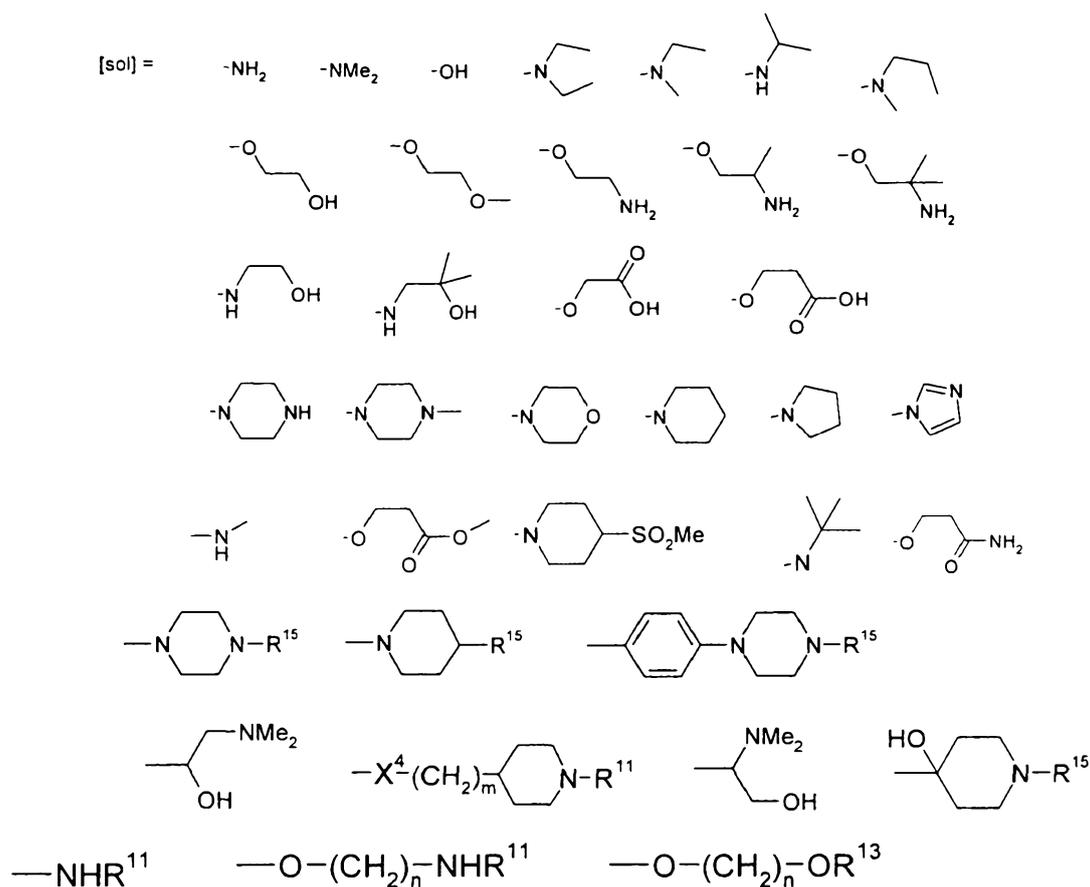
鹵素；

CO_2R^{14} ，其中 R^{14} 為氫或 C_{1-6} 烷基；

隨意地經經基或 C_{1-2} 烷氧基取代之 C_{1-4} 烷基；

隨意地經經基或 C_{1-2} 烷氧基取代之 C_{1-4} 烷氧基；或

{ sol }， CH_2 { sol }， $\text{C}(\text{O})$ { sol }， OCH_2CH_2 { sol } 或 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ { sol } 基團，其中 { sol } 擇自下列基團



其中 X^4 為 NH 或 O ， m 為 0 或 1， n 為 1，2 或 3， R^{11} 為氫， COR^{12} ， $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 或 R^{12} ； R^{12} 為 C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 環烷基，芳基，芳基- C_{1-6} 烷基或 CH_2R^{15} ，且 R^{15} 擇自氫， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 環烷基，經基- C_{1-6} 烷基，哌啶， $\text{N}-\text{C}_{1-6}$ 烷基哌啶，哌啶，嗎啉， COR^{13} 或 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ ；且 R^{13} 為 C_{1-6} 烷基；

但排除下列化合物

二甲基-胺基甲酸 5-二甲基胺基甲醯氧基-2-異丙基-4-〔5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基〕-苯酯；

乙酸 5-乙醯氧基-4-異丙基-2-〔5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基〕-苯酯；

2,2-二甲基-丙酸 5-(2,2-二甲基-丙醯氧基)-4-異丙基-2-〔5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基〕-苯酯；及

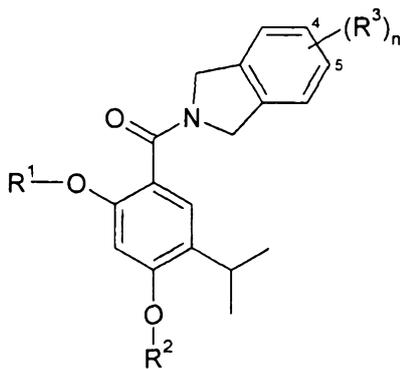
乙酸 5-乙醯氧基-4-異丙基-2-〔5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基〕-苯酯。

(1,3-二氫-異吲哚-2-基)-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基-苯基)-甲酮；

〔5-(1-二甲胺基-2-羥基-乙基)-1,3-二氫-異吲哚-2-基〕-(5-異丙基-2,4-二甲氧基-苯基)-甲酮；及

〔5-(2-二甲胺基-1-羥基-乙基)-1,3-二氫-異吲哚-2-基〕-(5-異丙基-2,4-二甲氧基-苯基)-甲酮。

根據本發明之第四方面(方面 IV)，其提供式(4)化合物：



(4)

或其鹽，溶劑化物，N-氧化物或互變體，

其中 R^1 擇自 R^{1a} 及 R^{1b} ；且 R^2 擇自 R^{2a} 及 R^{2b} ；惟 R^1 及 R^2 中至少有一者不為氫；

R^{1a} 及 R^{2a} 乃相同或互異且各自擇自氫， C_{1-4} 烷基， C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基，其中 C_{1-4} 烷基乃隨意地經 C_{1-2} 烷氧基取代；

R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且擇自氫， $C(O)NR^4R^5$ 基團， $C(O)R^6$ 基團或 $C(O)OR^6$ 基團，其中 R^6 為 C_{1-4} 烷基， R^4 及 R^5 均為 C_{1-4} 烷基，或者 NR^4R^5 形成隨意地含有第二個擇自 O，N 或 S 之雜原子環成員及 N 及 S 之氧化形式之 4 至 7 員飽和雜環型環，該雜環型環乃隨意地經一或二個 C_{1-4} 烷基團及 / 或一或二個側氧基團所取代；

n 為 0，1 或 2 且

R^3 擇自由以下所組成之 R^{3a} 基團：

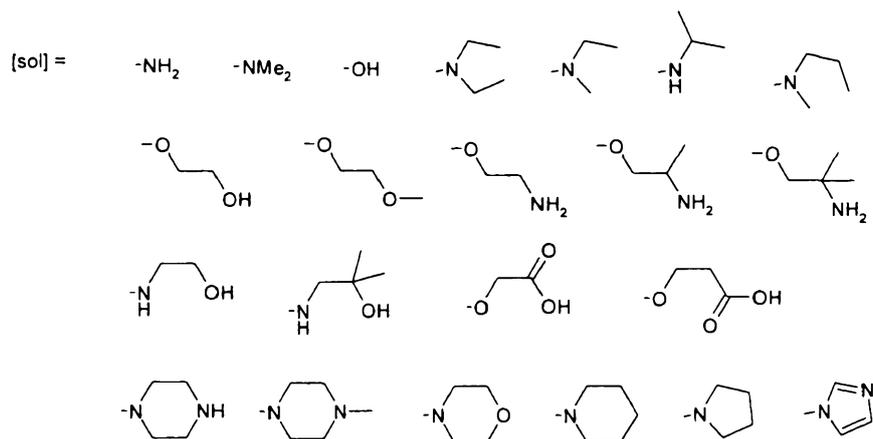
鹵素；

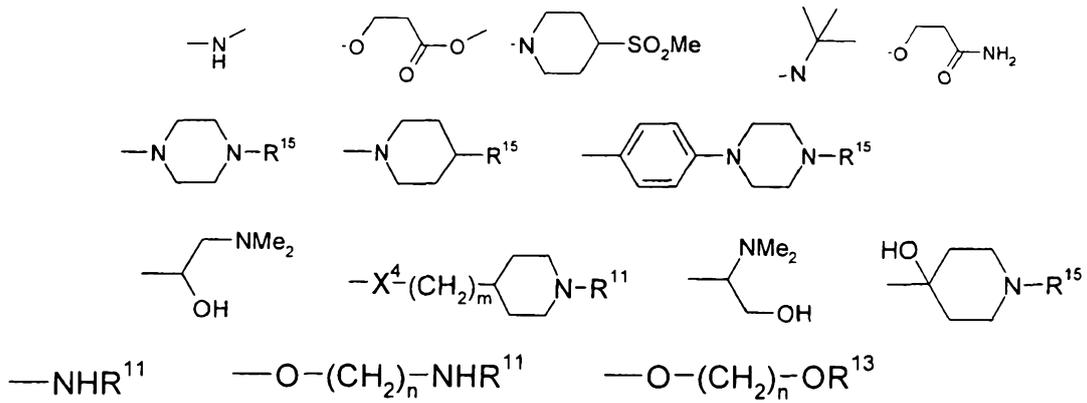
CO_2R^{14} ，其中 R^{14} 為氫或 C_{1-6} 烷基；

隨意地經羥基或 C_{1-2} 烷氧基取代之 C_{1-4} 烷基；

隨意地經羥基或 C_{1-2} 烷氧基取代之 C_{1-4} 烷氧基；或

[sol]， CH_2 [sol]， $C(O)$ [sol]， OCH_2CH_2 [sol] 或 $OCH_2CH_2CH_2$ [sol] 基團，其中 [sol] 擇自下列基團





其中 X^4 為 NH 或 O， m 為 0 或 1， n 為 1，2 或 3， R^{11} 為 氫， COR^{12} ， C(O)OR^{12} 或 R^{12} ； R^{12} 為 C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 環烷基，芳基，芳基- C_{1-6} 烷基或 CH_2R^{15} ，且 R^{15} 擇自 氫， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 環烷基，羥基- C_{1-6} 烷基，哌啶， N-C_{1-6} 烷基哌嗪，哌嗪，嗎啉， COR^{13} 或 C(O)OR^{13} ；且 R^{13} 為 C_{1-6} 烷基；

但排除下列化合物

二甲基-胺基甲酸 5-二甲基胺基甲醯氧基-2-異丙基-4-〔5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基〕-苯酯；

乙酸 5-乙醯氧基-4-異丙基-2-〔5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基〕-苯酯；

2,2-二甲基-丙酸 5-(2,2-二甲基-丙醯氧基)-4-異丙基-2-〔5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基〕-苯酯；及

乙酸 5-乙醯氧基-4-異丙基-2-〔5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基〕-苯酯。

(1,3-二氫-異吲哚-2-基)-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基-苯基)-甲酮；

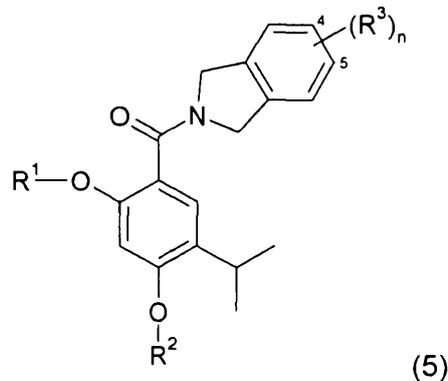
〔5-(1-二甲胺基-2-羥基-乙基)-1,3-二氫-異吲哚-2-基

] - (5-異丙基-2,4-二甲氧基-苯基) - 甲酮 ; 及

[5- (2-二甲胺基-1-羥基-乙基) -1,3-二氫-四吡啶-2-基

] - (5-異丙基-2,4-二甲氧基-苯基) - 甲酮。

根據本發明之第五方面 (方面 V) , 其提供式 (5) 化合物 :



或其鹽 , 溶劑化物 , N-氧化物或互變體 ,

其中

n 為 0 , 1 或 2 ;

R^1 及 R^2 中之一者為 R^{1c} ; 基團 ; 且 R^1 及 R^2 中之另一者擇自 R^{1a} 及 R^{1b} ;

R^{1a} 擇自氫 , C_{1-4} 烷基 , C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基 , 其中 C_{1-4} 烷基乃隨意地經 C_{1-2} 烷氧基取代 ;

R^{1b} 擇自氫 , $C(O)NR^4R^5$ 基團 , $C(O)R^6$ 基團或 $C(O)OR^6$ 基團 , 其中 R^6 為 C_{1-4} 烷基 , R^4 及 R^5 均為 C_{1-4} 烷基 , 或者 NR^4R^5 形成隨意地含有第二個擇自 O , N 或 S 之雜原子環成員及 N 及 S 之氧化形式之 4 至 7 員飽和雜環型環 , 該雜環型環乃隨意地經一或二個 C_{1-4} 烷基團及 / 或一或二個側氧基團所取代 ;

R^{1c} 為 $C(O)NR^{4c}R^{5c}$ 基團 , 其中 $NR^{4c}R^{5c}$ 形成隨意地含

基，芳基，芳基-C₁₋₆烷基或 CH₂R¹⁵，且 R¹⁵ 擇自氫，C₁₋₆烷基，C₃₋₆環烷基，羥基-C₁₋₆烷基，哌啶，N-C₁₋₆烷基哌嗪，哌嗪，嗎啉，COR¹³或 C(O)OR¹³；且 R¹³ 為 C₁₋₆烷基。

本發明之其它方面（如此處所定義之方面（VI），（VII）及（VIII）），其提供如同附加之申請專利範圍所定義之式（1a），（1b）及（1c）化合物。

在如上所定義之方面（II），方面（III），方面（IV）及方面（V）之每一者中，n 最好為 1 或 2。而在方面（II），方面（III），方面（IV）及方面（V）之每一者當中之一般實施例（實施例 BA）中，n 為 1。

在方面（II），（III），（IV）及（V）及實施例 BA 之每一者當中之化合物子群（BAA 群）中，R³ 擇自由以下所組成之 R^{3b} 基團：

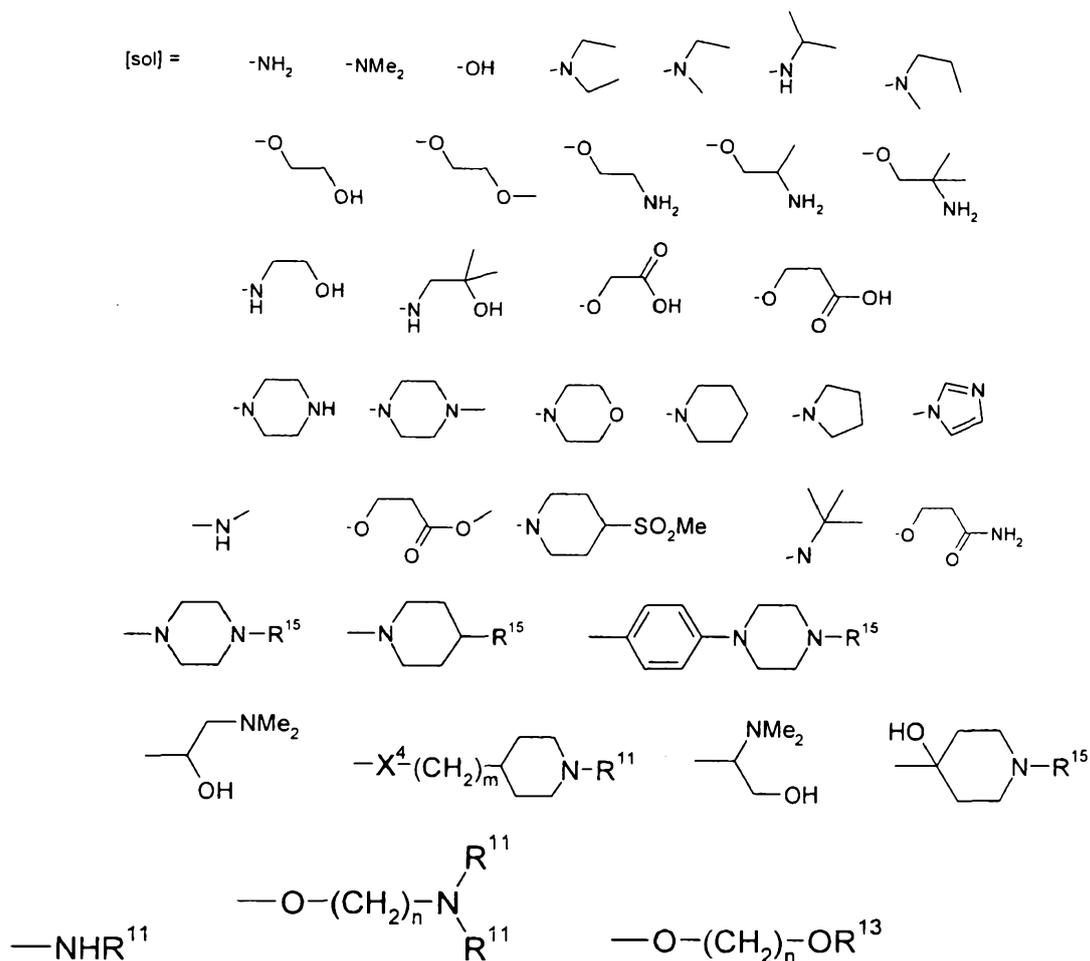
鹵素；

CO₂R¹⁴，其中 R¹⁴ 為氫或 C₁₋₂烷基；

隨意地經羥基或 C₁₋₂烷氧基取代之 C₁₋₂烷基；

隨意地經羥基或 C₁₋₂烷氧基取代之 C₁₋₂烷氧基；或

{ sol }，CH₂{ sol }，C(O){ sol }，OCH₂CH₂{ sol } 或 OCH₂CH₂CH₂{ sol } 基團，其中 { sol } 擇自下列基團



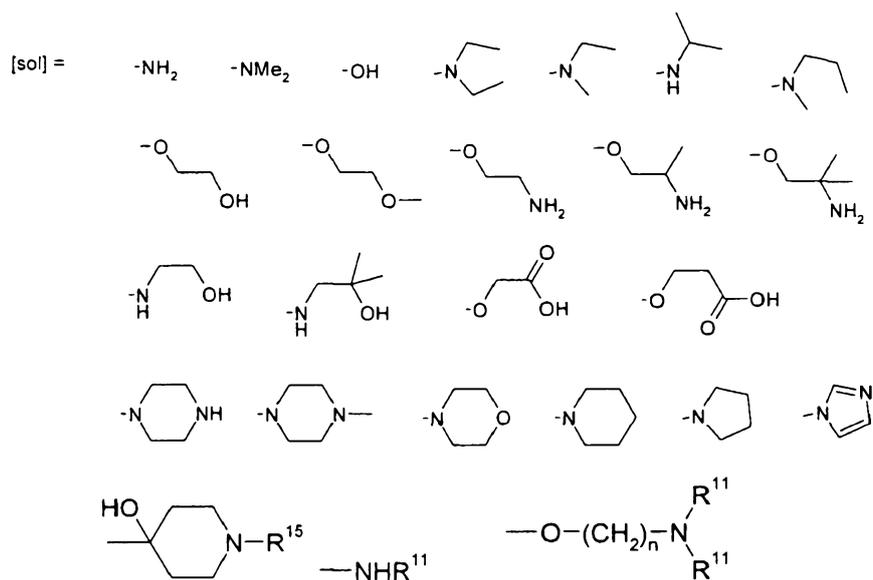
其中 X^4 為 NH 或 O， m 為 0 或 1， n 為 1，2 或 3， R^{11} 為氫， COR^{12} ， C(O)OR^{12} 或 R^{12} ； R^{12} 為 C_{1-4} 烷基， C_{3-6} 環烷基； R^{15} 為氫， C_{1-4} 烷基， COR^{13} 或 C(O)OR^{13} ；且 R^{13} 為 C_{1-4} 烷基。

在方面 (II)，(III)，(IV) 及 (V) 及實施例 BAA 之每一者當中之另一化合物子群 (BAB 群) 中， R^3 擇自由以下所組成之 R^{3c} 基團：

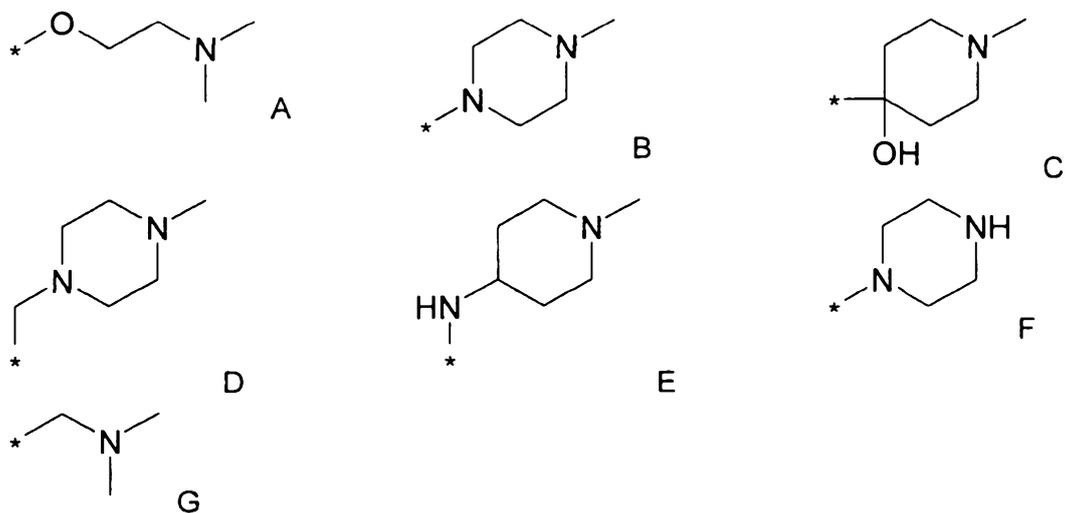
隨意地經羥基或 C_{1-2} 烷氧基取代之 C_{1-2} 烷基；

隨意地經羥基或 C_{1-2} 烷氧基取代之 C_{1-2} 烷氧基；或

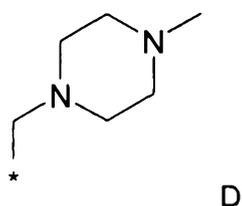
$\{\text{sol}\}$ ， $\text{CH}_2\{\text{sol}\}$ ， $\text{C(O)}\{\text{sol}\}$ ， $\text{OCH}_2\text{CH}_2\{\text{sol}\}$ 或 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\{\text{sol}\}$ 基團，其中 $\{\text{sol}\}$ 擇自下列基團



在方面 (II) , (III) , (IV) 及 (V) 及實施例 BAA 之每一者當中, 理想化合物為其中 R^3 擇自 A 至 G 基團之化合物:



在方面 (II) , (III) , (IV) 及 (V) 及實施例 BAA 之每一者當中之特別理想化合物 (其後稱之為 BAC 群) 為其中 R^3 為 D 基團者:



在方面 (II) , (III) 及 (IV) , 實施例 BA 以及 BAA、BAB 及 BAC 群之每一者中, R^1 及 R^2 可如同上文所定義之實施例 AA 及 AB, 以及 AAA, AAAA, AAAAA, AAAAB, AAAAC, ABA, ABAA, ABAB, ABABA, ABAC, ABACA, ABB, ABBA, ABBB, ABBBA 及 ABAD 之任一者中以及每一該群中優先選擇者所定義。

在方面 (V) 及實施例 BA 以及其 BAA, BAB 及 BAC 群中, R^{1a} 及 R^{1b} 可如同上文所定義之實施例 AA 及 AB, 以及 AAA, AAAA, AAAAA, AAAAB, AAAAC, ABA, ABAA, ABAB, ABABA, ABAC, ABACA, ABB, ABBA, ABBB, ABBBA 及 ABAD 之任一者中以及每一該群中優先選擇者所定義; R^{1c} 部分之飽和雜環型環可如同 ABBA, ABBB 及 ABBBA 群之任一者中以及每一該群中優先選擇者所定義;

本發明之具體化合物為:

(4-羥基-5-異丙基-2-甲氧基-苯基) - [5- (4-甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚-2-基] -甲酮;

(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基-苯基) - [5- (4-甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚-2-基] -甲酮;

(5-異丙基-2,4-二甲氧基-苯基) - [5- (4-甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚-2-基] -甲酮;

(2-烯丙氧基-4-羥基-5-異丙基-苯基) - [5- (4-甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚-2-基] -甲酮;

(4-烯丙氧基-2-羥基-5-異丙基-苯基) - [5- (4-甲基-哌

嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-基]-甲酮；

(2,4-雙-烯丙氧基-5-異丙基-苯基)-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-基]-甲酮；

(4-羥基-5-異丙基-2-(甲氧基甲氧基)-苯基)-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-基]-甲酮；

(2-羥基-5-異丙基-4-(甲氧基甲氧基)-苯基)-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-基]-甲酮；

(5-異丙基-2,4-雙-(甲氧基甲氧基)-苯基)-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-基]-甲酮；

二乙基-胺基甲酸 5-二乙基胺基甲醯氧基-2-異丙基-4-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基]-苯酯；

二甲基-胺基甲酸 5-二甲基胺基甲醯氧基-2-異丙基-4-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基]-苯酯；

2-[2,4-雙-(吡咯烷-1-基羰氧基)-5-異丙基-苯甲醯基]-5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚；

2-[2,4-雙-(嗎啉-4-基羰氧基)-5-異丙基-苯甲醯基]-5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚；

二乙基-胺基甲酸 5-羥基-4-異丙基-2-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基]-苯酯；

二乙基-胺基甲酸 5-羥基-2-異丙基-4-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基]-苯酯；

二甲基-胺基甲酸 5-羥基-4-異丙基-2-[5-(4-甲基-哌嗪-

1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基]-苯酯；

二甲基-胺基甲酸 5-羥基-2-異丙基-4-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基]-苯酯；

2-[2-(吡咯烷-1-基羰氧基)-4-羥基-5-異丙基-苯甲醯基]-5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚；

2-[4-(吡咯烷-1-基羰氧基)-2-羥基-5-異丙基-苯甲醯基]-5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚；

2-[2-(嗎啉-4-基羰氧基)-4-羥基-5-異丙基-苯甲醯基]-5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚；

2-[4-(嗎啉-4-基羰氧基)-2-羥基-5-異丙基-苯甲醯基]-5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚；

碳酸特丁酯 5-二甲基胺基甲醯氧基-4-異丙基-2-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基]-苯酯；

碳酸 5-特丁氧羰氧基-4-異丙基-2-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基]-苯酯特丁酯；

2,2-二甲基-丙酸 5-(2,2-二甲基-丙醯氧基)-2-異丙基-4-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基]-苯酯；

異丁酸 5-異丁醯氧基-2-異丙基-4-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基]-苯酯；

及其鹽，溶劑化物，互變體及 N-氧化物。

本發明一理想化合物群包含

二甲基-胺基甲酸 5-羥基-4-異丙基-2-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基]-苯酯；及

二甲基-胺基甲酸 5-羥基-2-異丙基-4-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基]-苯酯；

及其鹽，溶劑化物，互變體及 N-氧化物。

上述本發明理想化合物群當中，一特殊化合物為：

二甲基-胺基甲酸 5-羥基-2-異丙基-4-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基]-苯酯；

及其鹽，溶劑化物，互變體及 N-氧化物。

如此處所定義之式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4) 及 (5) 化合物及其子群為吾人稍早之專利申請案 PCT/GB2006/001382 中所揭露之化合物之前藥。故式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4) 及 (5) 化合物預估可於活體內轉換而得其中 R^1 及 R^2 均為 OH 之化合物。

另一方面，本發明提供：

- 一種如此處所定義之式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4) 或 (5) 化合物，或其任何實施例，子群，子集，優先選擇或實例，以供用以預防或治療因 Hsp90 所媒介之疾病狀態或病況。
- 一種將如此處所定義之式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4) 或 (5) 化合物，或其任何實施例，子群，子集，優先選擇或實例用於製造供預防或治療因 Hsp90 所媒介之疾病狀態或病況之藥劑上之用途。
- 一種預防或治療因 Hsp90 所媒介之疾病狀態或病況之

方法，該方法包含將如此處所定義之式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4) 或 (5) 化合物，或其任何實施例，子群，子集，優先選擇或實例投服予有該需求之病患。

- 一種如此處所定義之式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4) 或 (5) 化合物，或其任何實施例，子群，子集，優先選擇或實例，以供用以減少或降低因 Hsp90 所媒介之疾病狀態或病況之發生率。
- 一種如此處所定義之式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4) 或 (5) 化合物，或其任何實施例，子群，子集，優先選擇或實例之用途。
- 一種如此處所定義之式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4) 或 (5) 化合物，或其任何實施例，子群，子集，優先選擇或實例，以供用以治療哺乳類之包含或因異常細胞生長所引起之疾病或病況。
- 一種將如此處所定義之式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4) 或 (5) 化合物，或其任何實施例，子群，子集，優先選擇或實例用於製造供治療哺乳類之包含或因異常細胞生長所引起之疾病或病況之藥劑上之用途。
- 一種治療哺乳類之包含或因異常細胞生長所引起之疾病或病況之方法，該方法包含將有效以抑制異常細胞

生長之量之如此處所定義之式 (1) , (1 a) , (1 b) , (1 c) , (2) , (3) , (4) 或 (5) 化合物 , 或其任何實施例 , 子群 , 子集 , 優先選擇或實例投服予哺乳類。

- 一種如此處所定義之式 (1) , (1 a) , (1 b) , (1 c) , (2) , (3) , (4) 或 (5) 化合物 , 或其任何實施例 , 子群 , 子集 , 優先選擇或實例 , 以供用以減少或降低哺乳類之包含或因異常細胞生長所引起之疾病或病況之發生率。
- 一種將如此處所定義之式 (1) , (1 a) , (1 b) , (1 c) , (2) , (3) , (4) 或 (5) 化合物 , 或其任何實施例 , 子群 , 子集 , 優先選擇或實例用於製造供減少或降低哺乳類之包含或因異常細胞生長所引起之疾病或病況之發生率之藥劑上之用途。
- 一種減少或降低哺乳類之包含或因異常細胞生長所引起之疾病或病況之發生率之方法 , 該方法包含將有效以抑制異常細胞生長之量之如此處所定義之式 (1) , (1 a) , (1 b) , (1 c) , (2) , (3) , (4) 或 (5) 化合物 , 或其任何實施例 , 子群 , 子集 , 優先選擇或實例投服予哺乳類。
- 一種治療哺乳類之包含或因異常細胞生長所引起之疾病或病況之方法 , 該方法包含將有效以抑制 Hsp90 活性之量之如此處所定義之式 (1) , (1 a) , (1 b) , (1 c) , (2) , (3) , (4) 或 (5) 化合物 , 或其

任何實施例，子群，子集，優先選擇或實例投服予哺乳類。

- 一種減少或降低哺乳類之包含或因異常細胞生長所引起之疾病或病況之發生率之方法，該方法包含將有效以抑制 Hsp90 活性之量之如此處所定義之式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4) 或 (5) 化合物，或其任何實施例，子群，子集，優先選擇或實例投服予哺乳類。
- 一種如此處所定義之式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4) 或 (5) 化合物，或其任何實施例，子群，子集，優先選擇或實例，以供用以作為 Hsp90 之抑制劑。
- 一種抑制 Hsp90 方法，該方法包含將 Hsp90 與如此處所定義之式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4) 或 (5) Hsp90-抑制化合物，或其任何實施例，子群，子集，優先選擇或實例接合。
- 一種如此處所定義之式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4) 或 (5) 化合物，或其任何實施例，子群，子集，優先選擇或實例，以供用以藉由抑制 Hsp90 之活性而調節細胞製程 (例如細胞分裂)。
- 一種使用如此處所定義之式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4) 或 (5) 化合物，或其任何實施例，子群，子集，優先選擇或實例，以藉由

抑制 Hsp90 之活性而調節細胞製程（例如細胞分裂）之方法。

- 一種如此處所定義之式（1），（1a），（1b），（1c），（2），（3），（4）或（5）化合物，或其任何實施例，子群，子集，優先選擇或實例，以供用以預防或治療此處所述之疾病狀態。
- 一種將如此處所定義之式（1），（1a），（1b），（1c），（2），（3），（4）或（5）化合物，或其任何實施例，子群，子集，優先選擇或實例用於製造藥劑上之用途，其中藥劑乃供如此處所定義之任一或多種用途所用。
- 一種藥學組成物，其包含如此處所定義之式（1），（1a），（1b），（1c），（2），（3），（4）或（5）化合物，或其任何實施例，子群，子集，優先選擇或實例藥學上可接受之載體。
- 一種藥學組成物，其包含如此處所定義之式（1），（1a），（1b），（1c），（2），（3），（4）或（5）化合物，或其任何實施例，子群，子集，優先選擇或實例，以及適於供口服之形式之藥學上可接受之載體。
- 一種藥學組成物，其包含如此處所定義之式（1），（1a），（1b），（1c），（2），（3），（4）或（5）化合物，或其任何實施例，子群，子集，優先選擇或實例，以及適於供非經腸部投服例如藉靜脈內（i.v.

-) 投服之形式之藥學上可接受之載體。
- 一種藥學組成物，其包含如此處所定義之式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4) 或 (5) 化合物，或其任何實施例，子群，子集，優先選擇或實例，以及適於供靜脈內 (i.v.) 藉注射或輸注法投服之形式之藥學上可接受之載體。
 - 一種如此處所定義之式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4) 或 (5) 化合物，或其任何實施例，子群，子集，優先選擇或實例，以供用於藥物中。
 - 一種如此處所定義之供以上所述及供此處其它地方所述之任何用途及方法用之化合物。
 - 一種如此處所定義之式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4) 或 (5) 化合物，或其任何實施例，子群，子集，優先選擇或實例，以供用以治療或預防已經過篩檢且已測出受疾病或病況所苦或有受疾病或病況所苦之危險性之病患之疾病或病況，該疾病或病況容許以具有抗 Hsp90 活性之化合物治療。
 - 一種將如此處所定義之式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4) 或 (5) 化合物，或其任何實施例，子群，子集，優先選擇或實例用於製造供治療或預防已經過篩檢且已測出受疾病或病況所苦或有受疾病或病況所苦之危險性之病患之疾病或病況

之藥劑上之用途，該疾病或病況能以具有抗 Hsp90 活性之化合物治療。

- 一種診斷及治療因 Hsp90 所媒介之疾病狀態或病況之方法，該方法包含 (i) 篩檢病患以測出該病患所罹患或可能因此所苦之疾病或病況是否為能以具有抗 Hsp90 活性之化合物治療者；及 (ii) 當指出病患之疾病或病況能以具有抗 Hsp90 活性之化合物治療時，則其後將如此處所定義之式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4) 或 (5) 化合物，或其任何實施例，子群，子集，優先選擇或實例投服予該病患。

一般優先選擇及定義

本發明化合物為吾人稍早之國際專利申請案 PCT/GB2006/001382 所揭露之羥苯苯甲酸醯胺 Hsp90 抑制劑之前藥。為方便起見，PCT/GB2006/001382 化合物於本專利申請案中稱之為“母化合物”或“酚性化合物”。所提及之由“母化合物”或“酚性化合物”中所“衍出”之前藥僅欲意味結構關係而不欲意味前藥之任何特殊製法。因此，前藥可如下所述地由 PCT/GB2006/001382 化合物中製備，或者彼等可藉由不涉及 PCT/GB2006/001382 酚性化合物中間性之方法製備。

本文節中，如同本專利申請案中之所有其它文節一樣，除非文章中另有指定，否則式 (1) 化合物包括如此處

所定義之所有實施例，子群，子集，優先選擇，實施例，實例及特殊化合物。

同樣地，式（2）化合物包括如此處所定義之所有實施例，子群，子集，優先選擇，實施例，實例及特殊化合物，且式（3）或（4）或（5）化合物包括如此處所定義之所有實施例，子群，子集，優先選擇，實施例，實例及特殊化合物。

而且，式（1），（1a），（1b），（1c），（2），（3），（4）或（5）化合物及其實施例，子群包括如下所討論之其離子形式，鹽類，溶劑化物，異構體，互變體及同位素。

為求便利起見，如此處所定義之式（1），（1a），（1b），（1c），（2），（3），（4）及（5）化合物，或其實施例，子群，子集，包括離子形式，鹽類，溶劑化物，異構體，互變體及同位素可稱之為“本發明化合物”。

此處中所用之所謂“治療”乃意指疼痛之預防性治療以及治癒性或緩和性治療。故該稱謂乃包含其中疼痛已為治療對象或病患已經歷之狀況，以及其中疼痛至今尚未經歷但預期會發生之狀況。所謂“治療”及其相關稱謂亦涵蓋疼痛之完全及部分減輕或預防。故，例如，本發明化合物可阻止現有之疼痛免於惡化，或者彼等可減輕或者甚至解除疼痛。當預防性使用時，化合物可阻止任何疼痛之發展或者彼等可減少疼痛可能發展之程度。

此處中所用之所謂“調節”（應用在熱休克蛋白 Hsp90

活性上) 乃欲定義熱休克蛋白之生物學活性程度之變化。故, ”調節”乃包含造成相關熱休克蛋白活性之增加或降低之生理學變化。在後者之狀況下, ”調節”可以解釋成”抑制”。 ”調節”可直接或間接發生, 且可藉由任何機轉或於任何生理學程度下, 包括(例如)於基因表現之程度下(包括, 例如轉錄, 轉譯及/或轉譯後之修飾), 於編有調節元件(其直接或間接作用至熱休克蛋白活性之程度上)密碼之基因表現之程度下而媒介。故, ”調節”可意味增加/壓制熱休克蛋白之表現或使熱休克蛋白過度表現或減弱表現, 包括基因擴增(例如多重基因拷貝)及/或藉轉錄效應增加或降低表現, 以及藉突變而達成熱休克蛋白之高-(或低-)活性及(去)活性化(包括(去)活化)。

與(例如)此處所述熱休克蛋白連結使用(且例如應用至各種生理學過程, 疾病, 病態, 病況, 療法, 治療或介入上)之此處中所用之所謂”媒介”乃欲限制性地操作以使得該稱謂所應用之各種過程, 疾病, 病態, 病況, 治療及介入為其中熱休克蛋白 Hsp90 扮演生物學角色者。在其中該稱謂應用至疾病, 病態或病況之狀況下, 熱休克蛋白所扮演之生物學角色可為直接或間接且可能必需且/或足以顯現疾病, 病態或病況(或其病原學或進展)。故, 熱休克蛋白 Hsp90 活性(且尤其熱休克蛋白 Hsp90 活性之異常程度, 例如 Hsp90 活性之過度表現)不必必然為疾病, 病態或病況之近因: 更確切而言, 熱休克蛋白 Hsp90 媒介性疾病, 病態或病況預期包括彼些具有多重病原學及複雜

進展且其中 Hsp90 僅部分涉及者。在其中該稱謂應用至治療，預防或介入之狀況下（例如於本發明之“Hsp90-媒介性治療”及“Hsp90-媒介性預防”中），Hsp90 所扮演之角色可為直接或間接且可能必需且/或足以供治療，預防或介入結果之操作。Hsp90 所媒介之疾病狀態或病況包括對任何特殊癌症藥物或治療之抗性之發展（尤其對一或多種此處所述之信號抑制劑具有抗性）。

所謂“介入”為此處所用之技藝稱謂，其定義造成任何程度生理學變化之任何媒介。故，“介入”可包含任何生理學過程，事件，生化路徑，或細胞/生化事件之誘導或抑制。本發明之“介入”典型乃達成（或有助於）疾病或病況之療法，治療或預防。

此處中所用之所謂“組合”（如同應用至二或多種化合物及/或製劑（此處中亦稱之為組份）上）乃欲定義使二或多種化合物/製劑締合之材料。

組合中二或多種化合物/製劑之締合可為物理性或非物理性。物理性締合之組合化合物/製劑之實例包括：

- 組成物（例如單一調合物），其包含混合物形式之二或多種化合物/製劑（例如在相同之單位劑量內）；
- 組成物，其包含材料，其中二或多種化合物/製劑乃經過化學/物化性地聯結（例如藉由交聯法，分子附聚法或結合之常用之載劑部分上）；
- 組成物，其包含材料，其中二或多種化合物/製劑乃經過化學/物化性地共同-包裝（例如配置於液態囊泡，

微粒（例如微米微粒或奈米微粒）或乳膠小滴之上或之內）；

- 藥學套組，藥學包或病患包，其中二或多種化合物/製劑乃共同包裝或共同呈現（例如作為單位劑量陣列之一部分）；

非物理性締合之組合化合物/製劑之實例包括：

- 材料（例如非單一調合物），其包含二或多種化合物/製劑中之至少一者並連同供至少一種化合物之即席締合以形成二或多種化合物/製劑之物理性締合用之教示；
- 材料（例如非單一調合物），其包含二或多種化合物/製劑中之至少一者並連同供與二或多種化合物/製劑進行組合療法之教示；
- 材料（例如非單一調合物），其包含二或多種化合物/製劑中之至少一者並連同供投服予病患（其中二或多種化合物/製劑中之其它者業已（或正在）投服）用之教示；
- 材料，其包含二或多種化合物/製劑中之至少一者，其量或其形式乃特別適於與二或多種化合物中之其它者組合使用。

此處中所用之所謂“組合”可意指作為同一整體治療方案中之一部分之所投服之化合物/製劑。就此而言，二或多種化合物/製劑中之每一者之藥量學可能互異：每一者可在相同時間或在不同時間投服。因此，組合中之化合物

/製劑已知可接續地（例如之前或之後）或同時地，以同一藥學調合物（亦即一起地）或以不同之藥學調合物（亦即分別地）投服。同一調合物同時投服者為單一調合物，而不同藥學調合物同時投服則為非單一性。組合療法中之二或多種化合物/製劑中之每一者之藥量學亦可在投服路徑上有所不同。

此處中所用之所謂“藥學套組”乃定義為一陣列之含一或多種單位劑量之藥學組成物，連同投藥器具（例如測量裝置）及/或遞送器具（例如吸入器或注射器），且隨意地全部含在常用之外包裝內。在含有二或多種化合物/製劑之組合之藥學套組中，個別之化合物/製劑可為單一調合物或非單一調合物。單位劑量可含於單板包裝內。藥學套組可隨意地另包含使用教示。

此處中所用之所謂“藥學包”乃定義為一陣列之含一或多種單位劑量之藥學組成物，且隨意地全部含在常用之外包裝內。在含有二或多種化合物/製劑之組合之藥學包中，個別之化合物/製劑可為單一調合物或非單一調合物。單位劑量可含於單板包裝內。藥學包可隨意地另包含使用教示。

此處中所用之所謂“病患包”乃定義為處方予病患之一種包裝，其含有供整個療程用之藥學組成物。病患包通常含有一或多種單板包裝。病患包之優於傳統處方（傳統處方係由藥師將製藥之整體供應分割成對病患之供應）之優點在病患總是可輕易接觸到病患包中所含之藥品包裝說明

書，這通常在病患處方中所沒有的。藥品說明書之含入業已顯示可改善病患對醫師教示之順從性。

除非文中另有指定，否則下列之一般優先選擇及定義應應用至取代基 R^1 ， R^2 及 R^3 上。

此處中所用之所謂“烷基”乃用於其慣用之觀念中以意指實驗式 C_nH_{2n+1} 基團，其中 n 為整數（例如 1 至 6）。所謂“烷基”涵蓋直鏈及支鏈烷基團。烷基團之實例包括甲基，乙基，丙基，異丙基，正丁基，異丁基，特丁基，正戊基，2-戊基，3-戊基，2-甲基丁基，3-甲基丁基，及正己基及其異構體。在具有 1 至 6 個碳原子之烷基團子集中，特殊實例為 C_{1-4} 烷基團（例如 C_{1-3} 烷基團或 C_{1-2} 烷基團或 C_{2-3} 烷基團或 C_{2-4} 烷基團）。

此處中所用之所謂“環烷基”乃用於其慣用之觀念中以意指實驗式 C_nH_{2n-1} 之環型烷基團，其中 n 為整數。該環烷基團之實例包括環丙基，環丁基，環戊基及環己基。

此處中所用之所謂“烯基”乃用於其慣用之觀念中以意指含有一或多個碳-碳雙鍵，且最好單一個碳-碳雙鍵之非環型烴基團。烯基團之實例包括乙烯基，1-丙烯基，2-丙烯基（烯丙基），異丙烯基，丁烯基及丁-1,4-二烯基。

此處中所用之所謂“炔基”乃用於其慣用之觀念中以意指含有一個碳-碳三鍵之烴基團。理想之炔基團為炔丙基團。

此處中所用之字首“ C_{x-y} ”（其中 x 及 y 為整數）乃意指既定基團中之碳原子數。故， C_{1-4} 烷基團含有 1 至 4 個

碳原子， C_{3-6} 環烷基團含有 3 至 6 個碳原子， C_{1-4} 烷氧基團含有 1 至 4 個碳原子等。

此處中所用之所謂“烷氧基”乃用於其慣用之觀念中以意指實驗式 OC_nH_{2n+1} 基團，其中 n 為整數（例如 1 至 6）。烷氧基團之實例包括甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，1-甲基丙氧基，2-甲基丙氧基及特丁氧基。

此處中所用之所謂“飽和雜環型環”乃意指環型基團，其含有一或多個雜原子環節，其餘環節則為碳原子，且在相鄰近之環節之間不含有多重鍵（例如雙鍵）。除非另有說明，否則飽和雜環型環乃含有一或二個擇自 O，N 及 S 以及 N 及 S 之氧化形式中之雜原子環節。理想飽和雜環型基團為具有五或六個環節者。飽和雜環型基團之實例包括氮雜丁烷，吡咯烷，哌啶，氮平，嗎啉，硫代嗎啉，硫代嗎啉 S-氧化物及 S,S-二氧化物，哌嗪，及 N-甲基哌嗪。特殊之飽和雜環型基團為吡咯烷，哌啶，嗎啉，哌嗪，及 N-甲基哌嗪。

此處中所用之所謂“芳基”乃用於其慣用之觀念中以意指芳族基團，其中所有環節均為碳原子。芳基團可為單環型或二環型，因此可為苯基團或萘基團。芳基團可未經取代或經最多 4 個取代基，更典型最多 3 個取代基且最好最多 2 個取代基所取代。在此處取代基團 R^{12} 中，芳基團最好為單環型且為經隨意取代之苯基團，其中供苯基團用之隨意取代基乃擇自 C_{1-4} 烷基（例如甲基），鹵素（例如氯，氟或溴），氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，二氟甲氧基

， C_{1-4} 烷氧基（例如甲氧基），甲二氧基。——一般實施例中，取代基團 R^{12} 中之芳基團形成部分可為未經取代之苯基或經一或二個擇自甲基，甲氧基，氟或氯中之取代基所取代之苯基。

製成式（1），（1a），（1b），（1c），（2），（3），（4），（5）化合物及其實施例，子群，子集及優先選擇及實例之各種官能基團及取代基典型乃選擇使本發明化合物之分子量不超過 1000 者。化合物之分子量更常小於 750，例如小於 700，或小於 650，或小於 600，或小於 550。分子量以小於 525 更佳，例如為 500 或更小。

鹽類，溶劑化物，互變體，異構體，N-氧化物及同位素

所提及之式（1），（1a），（1b），（1c），（2），（3），（4），（5）化合物及其實施例，子群，子集及優先選擇及實例亦包括其離子形式，鹽類，溶劑化物，異構體，互變體，N-氧化物，酯類，同位素及經保護形式，例如如下所討論者；最好為其鹽類或互變體或異構體或N-氧化物或溶劑化物；且以其鹽類或互變體或N-氧化物或溶劑化物更佳。

許多化合物可以鹽類形式存在，例如酸加成鹽，或者某些狀況下為有機及無機鹼之鹽類諸如酚鹽，羧酸鹽，磺酸鹽及磷酸鹽。所有之該些鹽類均在本發明範圍內，而所提及之之式（1），（1a），（1b），（1c），（2），（3），（4），（5）化合物及其實施例，子群，子集及優

先選擇及實例則包括化合物之鹽形式。

本發明鹽類可由含有鹼性或酸性部分之母化合物中，藉慣用之化學方法諸如述於 *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002 中之方法合成。該些鹽類通常可藉令游離酸或鹼形式之這些化合物與適當之鹼或酸，於水或於有機溶劑中，或於二者之混合液中（通常使用非水性介質諸如乙醚，乙酸乙酯，乙醇，異丙醇，或乙腈）起反應而製得。

酸加成鹽可以各種各樣之酸類包括無機酸及有機酸形成。酸加成鹽之實例包括以擇自乙酸，2,2-二氯乙酸，己二酸，藻酸，抗壞血酸（例如 L-抗壞血酸），L-天冬胺酸，苯磺酸，苯甲酸，4-乙醯胺基苯甲酸，丁酸，（+）樟腦酸，樟腦磺酸，（+）-（1S）-樟腦-10-磺酸，癸酸，己酸，辛酸，肉桂酸，檸檬酸，環拉酸，十二烷基硫酸，乙烷-1,2-二磺酸，乙磺酸，2-羥基乙磺酸，甲酸，富馬酸，半乳糖二酸，龍膽酸，葡庚糖酸，D-葡萄糖酸，葡萄糖醛酸（例如 D-葡萄糖醛酸），谷胺酸（例如 L-谷胺酸）， α -側氧基戊二酸，羥基乙酸，馬尿酸，氫溴酸，氫氰酸，氫碘酸，羥乙磺酸，（+）-L-乳酸，（ \pm ）-DL-乳酸，乳糖酸，馬來酸，蘋果酸，（-）-L-蘋果酸，丙二酸，（ \pm ）-DL-扁桃酸，甲磺酸，萘-2-磺酸，萘-1,5-二磺酸，1-羥基-2-萘甲酸，菸鹼酸，硝酸，油酸，乳清酸，草酸，棕櫚

酸，帕莫酸，磷酸，丙酸，L-焦谷胺酸，水楊酸，4-胺基-水楊酸，癸二酸，硬脂酸，琥珀酸，硫酸，丹寧酸，(+)-L-酒石酸，硫氰酸，對位-甲苯磺酸，十一烯酸及戊酸中之酸，以及醯化之胺基酸及陽離子交換樹脂所形成之鹽類。

如果化合物為陰離子性，或者具有可為陰離子性之官能基團（例如-COOH可為-COO⁻），則鹽可以適當之陽離子形成。適當無機陽離子之實例包括（但不限定於）鹼金屬離子諸如Na⁺及K⁺，鹼土金屬離子諸如Ca²⁺及Mg²⁺，及其它陽離子諸如Al³⁺。適當有機陽離子之實例包括（但不限定於）銨離子（亦即NH₄⁺）及經取代銨離子（例如NH₃R⁺，NH₂R₂⁺，NHR₃⁺，NR₄⁺）。一些適當之經取代銨離子為彼些由乙胺，二乙胺，二環己胺，三乙胺，丁胺，乙二胺，乙醇胺，二乙醇胺，哌嗪，苄胺，苯基苄胺，膽鹼，葡甲胺，及胺基丁三醇，以及胺基酸，諸如賴胺酸及精胺酸中所衍出者。常見之四級銨實例為N(CH₃)₄⁺。

當式（1），（1a），（1b），（1c），（2），（3），（4），（5）化合物及其實施例，子群，子集及優先選擇及實例含有胺官能基時，彼等可藉（例如）與烷基化劑根據熟知技藝者詳知之方法起反應以形成四級銨鹽。該四級銨化合物乃在式（1），（1a），（1b），（1c），（2），（3），（4），（5）化合物及其實施例，子群，子集及優先選擇及實例之範圍內。

本發明化合物之鹽形式典型為藥學上可接受之鹽類，

且藥學上可接受之鹽類乃討論於 Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp.1-19 中。然而，非藥學上可接受之鹽類亦可製成中間體形式，其可繼而轉換成藥學上可接受之鹽類。該非藥學上可接受之鹽類（其可有用於，例如，本發明化合物之純化或分離中）亦形成本發明之一部分。

含有胺官能基之式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4)，(5) 化合物及其實施例，子群，子集及優先選擇及實例亦可形成 N-氧化物。此處所提及之含有胺官能基之任何式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4)，(5) 化合物及其實施例，子群，子集及優先選擇及實例亦包括 N-氧化物。

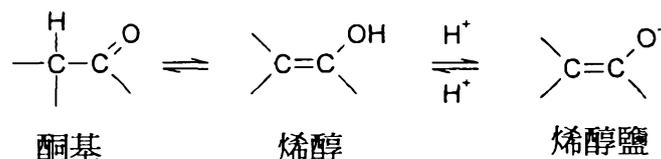
當化合物含有一些胺官能基時，一或大於一個氮原子可氧化以形成 N-氧化物。N-氧化物之特殊實例為三級胺或含氮雜環中之氮原子之 N-氧化物。

N-氧化物可藉將相對應之胺以氧化劑諸如過氧化氫或過酸（例如過氧酸）處理而形成，例如參見 *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages。尤其，N-氧化物可藉 L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514) 之步驟製得，其中胺化合物乃與間位-氯基過苯甲酸 (MCPBA)，例如，於惰性溶劑諸如二氯甲烷中起反應。

式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4)，(5) 化合物及其實施例，子群，子集及優先選

擇及實例可以一些不同之幾何異構體，及互變體形式存在，且所提及之式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4)，(5) 化合物及其實施例，子群，子集及優先選擇及實例乃包括所有之該些形式。為避免疑義，雖然化合物可以一些幾何異構體或互變體形式中之一者存在且僅有一者特別說明或展示，然而所有之其它者亦涵蓋在式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4)，(5) 化合物及其實施例，子群，子集及優先選擇及實例中。

互變體形式之實例包括 (例如) 酮基-，烯醇-及烯醇鹽-形式，如同 (例如) 下列之互變體配對：酮基/烯醇 (如下示)，亞胺/烯胺，醯胺/亞胺醇，脘/脘，亞硝基/脞，硫酮/烯硫醇，及硝基/異硝基。



當式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4)，(5) 化合物及其實施例，子群，子集及優先選擇及實例含有一或多個手性中心，且可以二或多種光學異構體形式存在時，所提及之式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4)，(5) 化合物及其實施例，子群，子集及優先選擇及實例乃包括所有之其光學異構體形式 (例如對映體，差向異構體，非對映異構體)，除非另有需要，否則可為個別之光學異構體形式，或為二或多種光學異構體之混合物形式 (例如消旋混合物)。

光學異構體可藉由彼等之光學活性（亦即為+及-異構體，或 d 及 l 異構體）予以特徵化及鑑定且彼等可使用 Cahn, Ingold and Prelog, see *Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114, 且亦參見 Cahn, Ingold & Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415。所發展出之“R 及 S”命名法根據彼等之絕對立體化學予以特徵化。

光學異構體可藉由一些技術包括手性層析法（於手性載體上進行層析）予以分離且該些技術已為熟知技藝者詳知。

作為替代手性層析之方法方面，光學異構體之分離法可藉以手性酸諸如（+）-酒石酸，（-）-焦谷胺酸，（-）-二-甲苯醯基-L-酒石酸，（+）-扁桃酸，（-）-蘋果酸，及（-）-樟腦磺酸以形成非對映異構體鹽，將非對映異構體藉優先結晶法予以分離，而後將鹽解離，以得游離鹼形式之個別對映體。

當式（1），（1a），（1b），（1c），（2），（3），（4），（5）化合物及其實施例，子群，子集及優先選擇及實例以二或多種光學異構體形式存在時，一對對映體當中的一種對映體在生物學活性方面可顯現優於其它對映體之優點。故某些狀況下，最好僅使用一對對映體當中的一種對映體，或僅使用多個非對映異構體中之一種非對映異構體來作為醫療劑。因此，本發明提供組成物，其包

含具一或多個手性中心之式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4)，(5) 化合物及其實施例，子群，子集及優先選擇及實例，其中至少 55 % (例如至少 60 %，65 %，70 %，75 %，80 %，85 %，90 % 或 95 %) 本發明化合物係以單一光學異構體 (例如對映體或非對映異構體) 形式存在。一一般實施例中，式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4)，(5) 化合物及其實施例，子群，子集及優先選擇及實例之總量中有 99 % 或更多 (例如實質全部) 係以單一光學異構體 (例如對映體或非對映異構體) 形式存在。

本發明化合物包括具一或多個同位素取代作用之化合物，且所提及之特殊元素包括元素在其範圍內之所有同位素。例如，所提及之氫包括在其範圍內之 ^1H ， ^2H (D) 及 ^3H (T)。同樣地，所提及之碳及氧分別包括在其範圍內之 ^{12}C ， ^{13}C 及 ^{14}C 以及 ^{16}O 及 ^{18}O 。

同位素可為放射活性或非放射活性。本發明之一實施例中，化合物含有非放射活性之同位素。該化合物理想以供醫療用途。然而，另一實施例中，化合物可含有一或多種放射同位素。含有該放射同位素之化合物可有用於診斷環境中。

亦涵蓋在式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4)，(5) 化合物及其實施例，子群，子集及優先選擇及實例內者為化合物之多形態形式，化合物之溶劑化物 (例如水合物) 及複合物 (例如與化合物諸如環

糊精形成包合物或插合物，或與金屬形成複合物）形式。

理想溶劑化物為藉將無毒性藥學上可接受之溶劑分子（其後稱之為溶劑化溶劑）置入固態結構（例如晶狀結構）之本發明化合物中而形成。該些溶劑之實例包括水，醇類（諸如乙醇，異丙醇及丁醇）及二甲亞砷。溶劑化物可藉將本發明化合物以含有溶劑化溶劑之溶劑或溶劑混合液予以再結晶而製得。溶劑化物是否已於既定情況中形成可藉令化合物結晶使用已詳知且標準之方法諸如熱重分析（TGE），差示掃描量熱術（DSC）及 X 射線結晶學進行分析而測知。

溶劑化物可為化學計量或非化學計量溶劑化物。

特別理想之溶劑化物為水合物，且水合物之實例包括半水合物，單水合物及二水合物。

欲更詳盡地討論溶劑化物及用以製備及特徵化彼等之方法，請參見 Bryn et al., *Solid-State Chemistry of Drugs*, Second Edition published by SSCI, Inc of West Lafayette, IN, USA, 1999, ISBN 0-967-06710-3。

生物學活性及醫療用途

式（1），（1a），（1b），（1c），（2），（3），（4），（5）化合物及其實施例，子群，子集及優先選擇及實例乃視為是作為 Hsp90 抑制劑之化合物之前藥。

本發明前藥化合物與其母化合物相比之下具有一些優點。例如，彼等可提供改善之口服生物利用率，例如藉由

改善腸部吸收而達成。此外，藉由形成前藥，則母化合物之輻合及/或代謝可實質降低。本發明化合物預期有利以治療廣譜之增殖性病徵。該些增殖性病徵包括（但不限定於）癌瘤，例如膀胱癌，乳癌，結腸癌（例如結腸直腸癌諸如結腸腺癌及腺瘤），腎癌，表皮癌，肝癌，肺癌，例如腺癌，小細胞肺癌及非小細胞肺癌，食道癌，膽囊癌，卵巢癌，胰臟癌，例如胰臟外分泌癌，胃癌，子宮頸癌，甲狀腺癌，攝護腺癌，胃腸系統癌，例如胃腸道基質瘤，或皮膚癌，例如鱗狀細胞癌；淋巴系之造血腫瘤，例如白血病，急性淋巴球性白血病，慢性淋巴球性白血病，B細胞淋巴瘤（諸如瀰漫性大B細胞淋巴瘤），T細胞淋巴瘤，霍奇金氏淋巴瘤，非-霍奇金氏淋巴瘤，毛細胞淋巴瘤，或巴氏淋巴瘤（Burkitt's lymphoma）；骨髓系之造血腫瘤，包括急性骨髓性白血病，慢性骨髓性白血病，骨髓性白血病，及伊馬替尼（imatinib）敏感性且難治性慢性骨髓性白血病，骨髓造血不良症候群，硼替左米（bortezomib）敏感性且難治性多發性骨髓瘤，骨髓增殖性疾病或原髓細胞白血病；甲狀腺濾泡癌；間葉來源的腫瘤，例如纖維肉瘤或橫紋肌肉瘤；中樞或周邊神經系統之腫瘤，例如星形細胞瘤，神經母細胞瘤，神經膠質瘤（高惡性神經膠質瘤）或雪旺細胞瘤；黑色素瘤（例如惡性或轉移性黑色素瘤）；精原細胞瘤；畸胎瘤；骨肉瘤；角化棘皮瘤；甲狀腺濾泡癌；或卡波西氏肉瘤。間葉來源的腫瘤之另一實例為伊汶氏肉瘤（Ewing's Sarcoma）。

癌症之一亞群包括癌瘤，例如膀胱癌，乳癌，結腸癌（例如結腸直腸癌諸如結腸腺癌及腺瘤），腎癌，表皮癌，肝癌，肺癌，例如腺癌，小細胞肺癌及非小細胞肺癌，膽囊癌，卵巢癌，胰臟癌，例如胰臟外分泌癌，胃癌，甲狀腺癌，攝護腺癌，胃腸系統癌，例如胃腸道基質瘤，或皮膚癌，例如鱗狀細胞癌；淋巴系之造血腫瘤，例如白血病，急性淋巴球性白血病，慢性淋巴球性白血病，B細胞淋巴瘤（諸如瀰漫性大B細胞淋巴瘤），T細胞淋巴瘤，霍奇金氏淋巴瘤，非-霍奇金氏淋巴瘤，毛細胞淋巴瘤，或巴氏淋巴瘤（Burkitt's lymphoma）；骨髓系之造血腫瘤，包括急性骨髓性白血病，慢性骨髓性白血病，骨髓性白血病，及伊馬替尼（imatinib）敏感性且難治性慢性骨髓性白血病，骨髓造血不良症候群，硼替左米（bortezomib）敏感性且難治性多發性骨髓瘤，骨髓增殖性疾病或原髓細胞白血病；甲狀腺濾泡癌；間葉來源的腫瘤，例如纖維肉瘤或橫紋肌肉瘤；中樞或周邊神經系統之腫瘤，例如星形細胞瘤，神經膠質瘤（高惡性神經膠質瘤）；黑色素瘤（例如惡性或轉移性黑色素瘤）；骨肉瘤；甲狀腺濾泡癌。間葉來源的腫瘤之另一實例為伊汶氏肉瘤（Ewing's Sarcoma）。

一理想之癌症群包含擇自 HER2 陽性轉移性乳癌；攝護腺腺癌；轉移性黑色素瘤；非小細胞肺癌（NSCLC）；小細胞肺癌（SCLC）；高惡性神經膠質瘤；胃腸道基質瘤（GIST），結腸直腸癌；膠質母細胞瘤；黑色素瘤；轉

移性甲狀腺癌；攝護腺癌；及直腸癌之固狀腫瘤。

於該癌症群中，特殊之子群包含結腸直腸癌；膠質母細胞瘤；黑色素瘤；轉移性甲狀腺癌；攝護腺癌；及直腸癌。

癌症可為對 Hsp90 敏感之癌症，且該癌症可藉由標題為”診斷方法”之文節中所示之方法測知。

一癌症群包括人類乳癌（例如原發性乳腫瘤，淋巴結陰性乳癌，侵襲性乳腺管癌，非內膜樣乳癌）；及套細胞淋巴瘤。此外，其它癌症為結腸直腸癌及子宮內膜癌。

癌症之另一子集包括淋巴及骨髓系之造血腫瘤，例如急性淋巴母細胞性白血病，慢性淋巴性白血病（T 及 B 細胞二者），急性骨髓性白血病，慢性骨髓性白血病，套細胞淋巴瘤及 B 細胞淋巴瘤（諸如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤），且隨意另包括慢性骨髓性白血病及多發性骨髓瘤。

癌症之理想子集包括 ErbB2-陽性乳癌，攝護腺癌，肺癌及胃癌；慢性骨髓性白血病；雄激素受體依賴性攝護腺癌；Flt3-依賴性急性骨髓性白血病；與 Braf 突變有關之黑色素瘤；多發性骨髓瘤；velcade 難治性多發性骨髓瘤；及胃腸道基質瘤（GIST）。

其中，特別理想之癌症為如此處所定義之多發性骨髓瘤及 velcade 難治性腫瘤型式。

癌症之另一理想子集包括荷爾蒙難治性攝護腺癌，轉移性黑色素瘤，HER2 陽性乳癌，突變 EGFR 陽性非小細胞肺癌及 Gleevec 抗性胃腸道基質瘤。

癌症之另一理想子集包含荷爾蒙難治性攝護腺癌，轉移性黑色素瘤，HER2 陽性乳癌，突變 EGFR 陽性非小細胞肺癌，小細胞肺癌及胃腸道基質瘤。

Esp90 抑制劑亦可用以治療其它病況諸如病毒感染，寄生蟲病，自體免疫疾病（例如多發性硬化及紅斑性狼瘡），神經退化性病況（例如阿滋海默氏症），發炎，第 I 及 II 型糖尿病，動脈粥狀硬化，心臟病及著色性乾皮症（一種與 DNA 修復有關之遺傳性複合系統的疾病，其並非癌症但具有罹患紫外線誘導性皮膚癌之傾向）。

Esp90 抑制劑亦在移植及免疫抑制上具有臨床優勢。

Esp90 抑制劑當與現存或新穎之醫療劑組合使用於前述疾病時，亦具有臨床優勢。

基於 Hsp90 受質蛋白之活性及實驗證據，下述疾病可特別對使用 Hsp90 抑制劑之治療為敏感的。

ErbB2-陽性乳癌，攝護腺癌，肺癌及胃癌

約有 30 %乳癌會發生 ErbB2 (HER-2) 之過度表現，其牽涉到預後不佳及藥物抗性 (Tsugawa et al., 1993. *Oncology* 1993; 50:418)。

肺癌中之突變 EGFR

表皮生長因子受體 (EGFR) 激酶結構域之體細胞突變 (包括 L858R 及外顯子 19 之缺失) 構成非小細胞肺癌 (NSCLC) 對吉非替尼 (gefitinib) 及得舒緩 (erlotinib)

) 之反應。對該些酪胺酸激酶抑制劑之後天抗性有時乃藉由第二種突變 (T790M) 所媒介。安莎黴素類 (ansamycin) 抗生素諸如膠達納黴素 (geldanamycin) 有效以抑制熱休克蛋白 90 (Hsp90) ，促進致癌基因激酶 (其需要伴護子以供適當之構象折疊) 之泛素-媒介性降解作用。EGFR-突變細胞系暴露至膠達納黴素 (geldanamycin) 後，可誘導 phospho-Akt 及週期素 D1 之消滅以及細胞凋亡。這些資料顯示，EGFR 之突變活性乃與在安定性方面對 Hsp90 之依賴相關聯，而 Hsp90 抑制作用可代表供治療 EGFR-突變性 NSCLC 之新策略。

慢性骨髓性白血病

異常 BCR-Abl 蛋白係經由染色體轉位而產生且導致組成性活性 Abl 激酶結構域。該轉位事件業已顯示為慢性骨髓性白血病之原因。P210BcrAbl 為已知之 Hsp90 受質蛋白。將 BCR-Abl 陽性之細胞系 K562 以 hsp90 抑制劑治療則可誘導細胞凋亡。Bcr-Abl 抑制劑 Gleevec[®] 亦誘導 K562 細胞之凋亡；然而 Gleevec[®] 抗性 K562 細胞對 Hsp90 抑制劑仍保留敏感性 (Gorre et. al. 2002, Blood 100:3041-3044) 。

雄激素受體依賴性攝護腺癌

雄激素受體激酶為一種 Hsp90 受質蛋白。睪固酮仍然為非侷限性疾病之主要療法，然而抗性之發展仍無可避免

。一些狀況下，當突變之結果發生在授予配位體-非依賴性信號之雄激素受體中時，會發展出抗性。於該些狀況下，Hsp90 抑制作用後之雄激素受體表現之負向調節代表潛在之醫療方法。

在雌激素依賴性乳癌中存在一平行系統。

Flt3-依賴性急性骨髓性白血病

酪胺酸激受體 Flt3 之內部複製導致其組成性活化及腫瘤發生。所有已報告之急性骨髓性白血病病例中有 20 % 觀察到內部複製現象且為預後不佳的指標。抑制 Flt3 信號已顯示會導致短暫之反應。Hsp90 抑制劑預料臨床上有利於該些當 Flt3 為 Hsp90 受質蛋白之病患 (Bali et. al., 2004 Cancer Res. 64 (10) :3645-52) 。

與 Braf 突變有關之黑色素瘤

Braf 編碼有絲胺酸/蘇胺酸激酶，所有黑色素瘤中有 70 % 會產生 Braf 突變。這些當中有 80 % 為單一 V599E 之點突變，其增加了激酶對 BRAF 之活性。該突變亦於 NIH3T3 細胞中轉化 (Bignell et. al., 2002 Nature. 417 (6892) :949-54) 。

多發性骨髓瘤

Hsp90 抑制劑 17-AAG 有效以抑制硼替左米 (Bortezomib) 難治性多發性骨髓瘤細胞系之增殖。IGF-1R

及 IL-6R 之細胞表面濃度亦於經 17-AAG 處理之 MM-1 細胞中減少 (Mitsiades et al., Blood 107:1092-1100, 2006) 。多發性骨髓瘤細胞之自分泌刺激，以及含 IL-6 之骨髓基質細胞之旁分泌刺激亦經由 Hsp90 受質 IKK 之負向調節而減弱。

硼替左米 (Bortezomib, Velcade) 難治性癌症

本發明化合物可用以治療 Velcade 難治性腫瘤型包括多發性骨髓瘤，套細胞淋巴瘤，慢性非-霍奇金氏淋巴瘤，第 IIIB 及 IV 期支氣管肺泡癌，末期非小細胞肺癌，乳癌，攝護腺癌及卵巢癌及非-霍奇金氏淋巴瘤病患之治療。

胃腸道基質瘤 (GIST)

胃腸道基質瘤 (GIST) 為一種特殊之依賴生長因子活性或過度表現 (例如 c-kit) 之疾病。

B-CLL

ZAP-70 為一種在慢性淋巴性白血病 (CLL) 病患之循環淋巴球中，但不在 T 細胞中，之 Hsp90 受質蛋白，該激酶在 T 細胞中係正常表現。因此，ZAP-70 在已確認之 Hsp90 受質當中係惟一的，因其伴護子依賴性對其所表現之細胞型式係有條件性的。

Hsp90 抑制劑可能具有臨床優勢之其它病況及病症包

括，但不限定於：

神經退化性病徵

亨丁頓氏症（HD）為一種進行性神經退化性病徵，其並無有效之治療法。Hsp90 之 GA 抑制作用及所致之 Hsps 之正向調節乃有效以預防神經元細胞中之亨丁頓蛋白之聚集。（Sittler *et. al.*, 2001, *Human Molecular Genetics*, Vol. 10, No. 12 1307-1315）。HSP 之正向調節在其它之蛋白質錯誤折疊疾病例如庫賈氏病（CJD）及阿滋海默氏症中亦具有臨床優勢。

炎性疾病，包括類風濕性關節炎，氣喘，慢性阻塞性肺病，及炎性腸病

GA 已顯示可將 HSF-1 由 Hsp90 中分離出而導致 HSF-1 之活化及核轉位。HSF-1 繼而充作轉錄因子以誘導 Hsp90 及 Hsp70。Hsp70 之誘導牽連到經誘導之水腫鼯鼠模型中炎症之解除（Iannaro *et al.*, 2004 *Human Molecular Genetics*, 2001, Vol. 10, No. 12 1307-1315）。此外，GA 治療可抑制 IKK β 激酶（IKK）藉 TNF- α 或 PMA 之活化。IKK 為 Nf- κ B 及 Ap-1 之調節劑。（Broemer *et. al.* 2004）。Ap-1 及 Nf- κ B 為導致前炎性細胞激素產生之一種主要轉錄因子（Yeo *et. al.*, 2004 *Biochem Biophys Res Commun.* 30; 320 (3) :816-24）。前炎性細胞激素轉錄子之安定性亦經由 p38 MapK 之抑制作用而調節。（Wax *et.*

al., 2003. *Rheumatism Vol. 48, No.2, pp 541-550*) 。

動脈粥狀硬化

炎性及免疫細胞已知在人類粥狀硬化之開始及進展中扮演中樞角色 (Riganò et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2007, 1107:1-10) 且 Hsp90 已被提出可充作頸動脈粥狀硬化斑塊中之自體抗原。Riganò 等人發現在受測試之受頸動脈粥狀硬化斑塊所苦但無特異性抗體之病患血清當中有 60 % 之病患血清有對抗 Hsp90 之特異性抗體及細胞及於健康病患血清中發現標靶為 Hsp90 之 T 細胞。因此，Hsp90 抑制劑可用以治療或預防動脈粥狀硬化。

血管新生相關性疾病，包括但不限定於：腫瘤血管新生，牛皮癬，類風濕性關節炎，及糖尿病視網膜病變

血管新生之誘生係藉由內皮細胞內之 Hsp90 受質蛋白 eNOS 及 Akt 所調節 (Sun and Liao, 2004 *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 24 (12) :2238-44) 。缺氧誘發因子 (HIF) -1a 之抑制亦可削弱鼯鼠模型中胃腫瘤之生長，血管新生及血管成熟 (Stoeltzing et al., 2004 *J Natl Cancer Inst*; 96 : 946-956) 。

第 I 型及第 II 型糖尿病

Hsp90 抑制作用對 Akt 信號以及 e-nos 具有深切之效應。該二者為第 I 型糖尿病之高葡萄糖誘導性內皮細胞凋

亡中 (Lin et. al., 2005 *J Cell Biochem.* 1; 94 (1) :194-201) 及第 II 型糖尿病之高血壓發展中 (Kobayashi et. al., 2004 *Hypertension.* 44 (6) :956-62) 之關鍵調節劑。

免疫抑制及移植

Hsp90 抑制作用已顯示可負向調節 Lck，Lck 為一種供 T 細胞活化所需之 T 細胞特異性酪胺酸激酶 (Yorgin et. al., 2000 *J Immunol.* 15; 164 (6) :2915-23) 。

心臟病

心臟缺血為西方世界最常見之死因。Hsps，且值得注意的是 Hsp70 (藉瑞迪士可黴素 (radicicol) 治療所誘生) 於鼠心肌細胞中具有經證實之心臟保護活性 (Griffin et al., 2004) 。Hsp90 抑制作用可導致 HSF-1 由伴護子複合物及其接續之 Hsp 基因活化作用中釋出。Hsp90 抑制作用亦導致 HSF-1 之負向調節，其業已牽涉到缺血性心臟病及中風之致病機制。

感染性疾病

C 型肝炎病毒 NS2/3 蛋白酶為一種 Hsp90 受質蛋白，而 Hsp90 活性為供病毒製程及複製所需 (Whitney et. al., 2001. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 20;98 (24) :13931-5) 。

牛皮癬病

膠達納黴素 (geldanamycin, GA) 經報告具有對抗在惡性瘧原蟲內所發現之 Hsp90 直系同源之抗瘧活性。瘧原蟲之生長受膠達納黴素 (geldanamycin, GA) 所抑制且其 IC₅₀ 值類似於以氫喹處理所觀察到者。膠達納黴素 (geldanamycin, GA) 亦有效以對抗氫喹抗性之惡性瘧原蟲病種 (Kumar et. al., 2003, Malar J. 15;2 (1) :30) 。

藥物抗性發展之抑制，預防或逆轉

如上所討論，一般壓力蛋白質功能 (且尤其 Hsp90) 之調節劑或抑制劑代表一類別之化療法，其具有之潛能為：(i) 使惡性細胞對抗癌藥及 / 或治療敏感；(ii) 減輕或降低對抗癌藥及 / 或治療產生抗性之發生率；(iii) 逆轉對抗癌藥及 / 或治療之抗性；(iv) 強化抗癌藥及 / 或治療之活性；(v) 延緩或預防對抗癌藥及 / 或治療開始產生抗性。

因此，本發明進一步提供：

- 一種預防或治療 (或減輕或降低罹患率) 因 Hsp90 所媒介之疾病狀態或病況之方法，該方法包含將本發明化合物投服予有此需求之病患，其中該因 Hsp90 所媒介之疾病狀態或病況為對癌症藥物之抗性之發展。
- 一種方法，其供 (i) 使惡性細胞對抗癌藥敏感；(ii) 減輕或降低對抗癌藥產生抗性之發生率；(iii) 逆轉對抗癌藥之抗性；(iv) 強化抗癌藥之活性；(v) 延緩或預防對抗癌藥開始產生抗性，該方法包含將本

發明化合物投服予有此需求之病患。

- 一種供治療癌症之方法，該方法包含將本發明化合物投服予有此需求之病患，該方法係以不存在藥物抗性為特徵。
- 一種預防或治療（或減輕或降低罹患率）正接受醫療劑（諸如抗癌劑）治療之病患之因 Hsp90 所媒介之疾病狀態或病況之方法，該方法包含將本發明化合物投服予該病患，其中該因 Hsp90 所媒介之疾病狀態或病況為對該醫療劑產生抗性之發展者。
- 一種方法，其供（i）使惡性細胞對抗癌劑敏感；（ii）減輕或降低對抗癌劑產生抗性之發生率；（iii）逆轉對抗癌劑之抗性；（iv）強化抗癌劑之活性；（v）延緩或預防對抗癌劑開始產生抗性，該方法包含將本發明化合物投服予有此需求之病患。
- 一種供治療正接受抗癌劑治療之病患之癌症之方法，該方法包含將本發明化合物投服予有此需求之病患，該方法係以不存在對抗癌劑之藥物抗性為特徵。

生物學活性

本發明前藥化合物所衍自之酚性化合物之生物學活性（例如作為 Hsp90 抑制劑）可使用下列實例中所示之分析法測量，例如實例 46 中所述之等溫滴定量熱法（ITC）及實例 47 中所述之抗增殖活性分析法。既定化合物於 ITC 分析法中所顯現之活性程度可以 K_d 值定義，而本發明理

想化合物為具有小於 1 微莫耳 K_d 值之化合物，以小於 0.1 微莫耳更佳。抗增殖活性分析法中，化合物於分析法中所顯現之活性程度可以 IC_{50} 值定義，而本發明理想化合物為具有小於 1 微莫耳 IC_{50} 值之化合物，以小於 0.1 微莫耳更佳。

hERG

在 1990 年代末期，有一些美國食品及藥物管理局所認可之藥物發現牽涉到心臟功能不全致死，故而必需停售。繼而發現該些藥物之副作用為阻斷心臟細胞之 hERG 管道而導致發展成心律不整。hERG 管道為鉀離子管道家族中之一成員，其第一成員乃在 1980 年代末期於突變之黑腹果蠅中鑑定出（參見 Jan, L.Y. and Jan. Y.N. (1990). A Superfamily of Ion Channels. *Nature*, 345 (6277):672）。hERG 鉀離子管道之生物物理性質乃述於 Sanguinetti, M. C., Jiang, C., Curran, M.E., and Keating, M.T. (1995). A Mechanistic Link Between an Inherited and an Acquired Cardiac Arrhythmia: HERG encodes the I_{Kr} potassium channel. *Cell*, 81: 299-307, and Trudeau, M.C., Warmke, J.W., Ganetzky, B., and Robertson, G.A. (1995), HERG, a Human Inward Rectifier in the Voltage-Gated Potassium Channel Family. *Science*, 269: 92-95 中。

hERG 阻斷活性之排除仍為任何新穎藥物發展上之重要考量。

有許多本發明前藥化合物所衍自之酚性化合物已發現具有低 hERG 活性且在 Hsp90 抑制活性與 hERG 活性之間具有良好之分別。

理想之前藥化合物為酚性化合物之前藥化合物，其具有之對抗 hERG 之平均 IC₅₀ 值乃大於細胞增殖分析法中化合物 IC₅₀ 值之 30 倍，或者大於 40 倍，或者大於 50 倍。理想之前藥為酚性化合物之前藥，其具有之對抗 hERG 之平均 IC₅₀ 值乃大於 5 μ M，更尤其大於 10 μ M，且以大於 15 μ M 更佳。有一些本發明前藥化合物所衍自之酚性化合物所有之對抗 hERG 之平均 IC₅₀ 值乃大於 50 μ M。

本發明可具有有利之 ADME 性質且尤其具有比酚性母化合物更佳之口服生物利用率。

疼痛，神經病變，中風及相關病況之治療

本發明化合物具有 Hsp90 抑制及調節活性，因此有用以供治療，減輕或預防某些 cdk5 媒介性疾病及病況。

因此，本發明提供一種將如此處所定義之本發明化合物用於製造供治療疼痛之藥劑上之用途。

另一方面，本發明提供一種將如此處所定義之本發明化合物用於製造供預防或治療中風之藥劑上之用途。

另一方面，本發明提供一種將如此處所定義之本發明化合物用於製造供用以作為神經保護劑之藥劑上之用途。

另一方面，本發明提供：

■ 一種如此處所定義之本發明化合物，其係用以治療疼

痛。

- 一種如此處所定義之本發明化合物，其係用以降低或排除受疼痛所苦之病患（例如哺乳類諸如人類）之疼痛。
- 一種將如此處所定義之本發明化合物用於製造供用以降低或排除受疼痛所苦之病患（例如哺乳類諸如人類）之疼痛之藥劑上之用途。
- 一種將如此處所定義之本發明化合物用於製造供治療傷害感受，軀體性疼痛，內臟性疼痛，急性疼痛，慢性疼痛，痛覺過敏，觸覺痛，手術後疼痛，因過敏所致之疼痛，頭痛，炎性疼痛（風濕痛，牙痛，經痛或感染），神經學疼痛，肌肉骨骼疼痛，癌症相關性疼痛或血管疼痛中之任一者或多者之藥劑上之用途。
- 一種如此處所定義之本發明化合物，其係用以治療傷害感受，軀體性疼痛，內臟性疼痛，急性疼痛，慢性疼痛，痛覺過敏，觸覺痛，手術後疼痛，因過敏所致之疼痛，頭痛，炎性疼痛（風濕痛，牙痛，經痛或感染），神經學疼痛，肌肉骨骼疼痛，癌症相關性疼痛或血管疼痛中之任一者或多者。
- 一種治療病患諸如哺乳類（例如人類）之疼痛之方法，該法包含將醫療有效量之如此處所定義之本發明化合物投服予該病患。
- 一種降低或排除受疼痛所苦之病患（例如哺乳類諸如人類）之疼痛之方法，該法包含將有效降低疼痛量或

有效排除疼痛量之如此處所定義之本發明化合物投服予該病患。

- 一種治療傷害感受，軀體性疼痛，內臟性疼痛，急性疼痛，慢性疼痛，痛覺過敏，觸覺痛，手術後疼痛，因過敏所致之疼痛，頭痛，炎性疼痛（風濕痛，牙痛，經痛或感染），神經學疼痛，肌肉骨骼疼痛，癌症相關性疼痛或血管疼痛中之任一者或多者之方法，該法包含將醫療有效量之如此處所定義之本發明化合物投服予該病患。
- 一種如此處所定義之本發明化合物，其係用以預防或治療中風。
- 一種預防或治療病患諸如哺乳類（例如人類）之中風之方法，該法包含將醫療有效量之如此處所定義之本發明化合物投服予該病患。
- 一種如此處所定義之本發明化合物，其係用以作為神經保護劑。
- 一種預防或降低受中風所苦之病患之神經元損傷之方法，該法包含將有效神經保護量之如此處所定義之本發明化合物投服予該病患。
- 一種將如此處所定義之本發明化合物用於製造供預防或降低有中風危險性之病患（例如顯現任一或多種擇自血管發炎，動脈粥狀硬化，動脈性高血壓，糖尿病，高血脂症及心房纖維顫動中之危險因子之病患）之中風危險性之藥劑上之用途。

- 一種如此處所定義之本發明化合物，其係供預防或降低有中風危險性之病患（例如顯現任一或多種擇自血管發炎，動脈粥狀硬化，動脈性高血壓，糖尿病，高血脂症及心房纖維顫動中之危險因子之病患）之中風危險性。
- 一種預防或降低有中風危險性之病患（例如顯現任一或多種擇自血管發炎，動脈粥狀硬化，動脈性高血壓，糖尿病，高血脂症及心房纖維顫動中之危險因子之病患）之中風危險性之方法，該法包含將有效醫療量之如此處所定義之本發明化合物投服予該病患。
- 一種如此處所定義之本發明化合物，其係用以預防或治療藉由週期素依賴性激酶 5 所媒介之疾病狀態或病況。
- 一種將如此處所定義之本發明化合物用於製造供預防或治療藉由週期素依賴性激酶 5 所媒介之疾病狀態或病況之藥劑上之用途。
- 一種預防或治療藉由週期素依賴性激酶 5 所媒介之疾病狀態或病況之方法，該法包含將如此處所定義之本發明化合物投服予有此需求之病患。
- 一種減輕或降低藉由週期素依賴性激酶 5 所媒介之疾病狀態或病況之罹患率之方法，該法包含將如此處所定義之本發明化合物投服予有此需求之病患。
- 一種將如此處所定義之本發明化合物用於製造供預防或治療藉由 cdk5 或 p35 所媒介之疾病狀態或病況之藥

劑上之用途。

- 一種將如此處所定義之本發明化合物用於製造供預防或治療藉由 cdk5 或 p35 所媒介之疾病狀態或病況之藥劑上之用途，該疾病狀態或病況並非阿滋海默氏症，亨丁頓氏症或庫賈氏病。
- 一種將如此處所定義之本發明化合物用於製造供預防或治療藉由 cdk5 或 p35 所媒介之疾病狀態或病況之藥劑上之用途，該疾病狀態或病況並非神經退化性疾病。
- 一種將如此處所定義之本發明化合物用於製造供預防或治療以高程度之 cdk5 或 p35 為特徵之疾病狀態或病況之藥劑上之用途。
- 一種如此處所定義之本發明化合物，其係用以預防或治療藉由 cdk5 或 p35 所媒介之疾病狀態或病況，該疾病狀態或病況並非阿滋海默氏症，亨丁頓氏症或庫賈氏病。
- 一種如此處所定義之本發明化合物，其係用以預防或治療藉由 cdk5 或 p35 所媒介之疾病狀態或病況，該疾病狀態或病況並非神經退化性疾病。
- 一種如此處所定義之本發明化合物，其係用以預防或治療以高程度之 cdk5 或 p35 為特徵之疾病狀態或病況。
- 一種預防或治療藉由 cdk5 或 p35 所媒介之疾病狀態或病況之方法，該疾病狀態或病況並非阿滋海默氏症，

亨丁頓氏症或庫賈氏病，該方法包含將醫療有效量之如此處所定義之本發明化合物投服予有此需求之病患。

- 一種預防或治療藉由 cdk5 或 p35 所媒介之疾病狀態或病況之方法，該疾病狀態或病況並非神經退化性疾病，該方法包含將醫療有效量之如此處所定義之本發明化合物投服予有此需求之病患。
- 一種預防或治療以高程度之 cdk5 或 p35 為特徵之疾病狀態或病況之方法，該方法包含將醫療有效量之如此處所定義之本發明化合物投服予有此需求之病患。
- 一種如此處所定義之本發明化合物，其係用以預防或治療神經病變，諸如周邊神經病變，並非阿滋海默氏症，亨丁頓氏症或庫賈氏病。
- 一種將如此處所定義之本發明化合物用於製造供預防或治療神經病變，諸如周邊神經病變，並非阿滋海默氏症，亨丁頓氏症或庫賈氏病，之藥劑上之用途。
- 一種預防或治療神經病變，諸如周邊神經病變，並非阿滋海默氏症，亨丁頓氏症或庫賈氏病，之方法，該方法包含將醫療有效量之如此處所定義之本發明化合物投服予有此需求之病患。

抗黴菌，抗原蟲，抗病毒及抗寄生蟲活性

本發明化合物及其酸加成鹽及結晶形式可具有抗黴菌活性，抗原蟲活性及抗寄生蟲活性。

尤其，本發明化合物可有用以治療病原性黴菌，原蟲及寄生蟲，其中病原體之感染正常乃與對 HSP90 之抗體反應有關。

一實施例中，本發明提供如此處所定義之本發明化合物，其係用以作為抗黴菌劑。

黴菌之實例包括彼些在人類及其它動物中之致病性者，例如：

- 念珠菌種諸如白色念珠菌 (*Candida albicans*) 及熱帶念珠菌 (*Candida tropicalis*) ；
- 隱球菌種諸如新型隱球菌 (*Cryptococcus neoformans*) 及隱球菌腦膜炎 (*Cryptococcal meningitis*) ；
- 麴菌種諸如煙麴菌 (*Aspergillus fumigatus*)，黃麴菌 (*Aspergillus flavus*) 及黑麴菌 (*Aspergillus niger*) ；
- 小孢子菌種諸如犬小孢子菌 (*Microsporum canis*) 及石膏樣小孢子菌 (*Microsporum gypseum*) ；
- 表皮癬菌種 (*Epidermophyton species*) ；
- 毛癬菌種諸如馬毛癬菌 (*Trichophyton equinum*)，對鬚毛癬菌 (*Trichophyton mentagrophytes*) 及紅色毛癬菌 (*Trichophyton rubrum*) ；
- 絮狀表皮癬菌 (*Epidermophyton floccosum*) ；
- 威尼克外瓶黴 (*Exophiala werneckii*) ；
- 鐮胞菌種諸如茄形鐮胞菌 (*Fusarium solani*) ；
- 申克氏孢子絲狀菌 (*Sporothrix schenckii*) ；

- 青黴菌種諸如紅色青黴菌 (*Penicillium rubrum*) ；
- 鍊格孢菌種 (*Altermaria species*) ；
- 毛長喙殼菌 (*Ceratocystis pilifera*) ；
- 霜粉金孢子菌 (*Chrysosporium pruinatum*) ；
- 長蠕孢菌種 (*Helminthosporium species*) ；
- 多變擬青黴菌 (*Paecilomyces variotii*) ；
- 酵母菌，例如釀酒酵母菌 (*Saccharomyces cerevisiae*) 及皮屑芽孢菌種諸如正圓型皮屑芽孢菌 (*Pityrosporum orbiculare*) 及卵圓皮屑芽孢菌 (*Pityrosporum ovale*) ；
- 組織胞漿菌種諸如莢膜組織胞漿菌 (*Histoplasma capsulatum*) ；
- 球孢子菌種 (*Coccidioides species*) ；
- 球孢子菌種 (*Paracoccidioides species*) ；及
- 芽生菌種 (*Blastomyces species*) 。

另一實施例中，本發明提供如此處所定義之本發明化合物，其係用以作為抗原蟲劑。

原蟲之實例包括：

- 枯西錐蟲 (*Trypanosoma cruzi*) ；
- 利什曼原蟲 (*Leishmania species*) ；例如杜氏利什曼原蟲 (*Leishmania donovani*) 複合體 (杜氏利什曼原蟲 (*L. donovani*) ，嬰兒利什曼原蟲 (*L. infantum*) 及夏科氏利什曼原蟲 (*L. chagasi*)) ；墨西哥利什曼原蟲 (*L. mexicana*) 複合體 (3 種主要種別 - 墨西哥利

什曼原蟲 (*L. mexicana*) ， 亞馬遜利什曼原蟲 (*L. amazonensis*) 及委內瑞拉利什曼原蟲 (*L. venezuelensis*) ； 熱帶利什曼原蟲 (*L. tropica*) ； 碩大利什曼原蟲 (*L. major*) ； 埃塞俄比亞利什曼原蟲 (*L. aethiopica*) ； 及亞屬維納尼亞利什曼原蟲含有四種種別 (巴西利什曼原蟲 (*L. (V.) braziliensis*) ， 奎亞那利什曼原蟲 (*L. (V.) guyanensis*) ， 巴拿馬利什曼原蟲 (*L. (V.) panamensis*) ， 及秘魯利什曼原蟲 (*L. (V.) peruviana*) ；

- 剛地弓漿蟲 (*Toxoplasma gondii*) ； 及
- 陰道滴蟲 (*Trichomonas vaginalis*) 。

另一實施例中，本發明提供如此處所定義之本發明化合物，其係用以作為抗寄生蟲劑。

寄生蟲之實例包括：

- 寄生性圓形蟲諸如蛔蟲 (*Ascaris lumbricoides*) ；
- 寄生性扁形蟲諸如寄生性吸蟲，例如曼氏血吸蟲 (*Schistosoma mansoni*) 。

本發明尤其亦提供：

- 一種如此處所定義之本發明化合物，其係用以預防或治療黴菌，原蟲或寄生蟲疾病狀態或病況（並非因惡性瘧原蟲 (*Plasmodium falciparum*) 所致之疾病狀態或病況），例如以對 Hsp90 之抗體反應為特徵之疾病狀態或病況。
- 一種將如此處所定義之本發明化合物用於製造供預防

或治療黴菌，原蟲或寄生蟲疾病狀態或病況（並非因惡性瘧原蟲（*Plasmodium falciparum*）所致之疾病狀態或病況），例如以對 Hsp90 之抗體反應為特徵之疾病狀態或病況之藥劑上之用途。

- 一種預防或治療黴菌，原蟲或寄生蟲疾病狀態或病況（並非因惡性瘧原蟲（*Plasmodium falciparum*）所致之疾病狀態或病況），例如以對 Hsp90 之抗體反應為特徵之疾病狀態或病況之方法，該方法包括將如此處所定義之本發明化合物投服予有此需求之病患。
- 一種如此處所定義之本發明化合物，其係用以預防或治療黴菌疾病狀態或病況，例如以對 Hsp90 之抗體反應為特徵之疾病狀態或病況。
- 一種將如此處所定義之本發明化合物用於製造供預防或治療黴菌疾病狀態或病況，例如以對 Hsp90 之抗體反應為特徵之疾病狀態或病況之藥劑上之用途。
- 一種預防或治療黴菌疾病狀態或病況，例如以對 Hsp90 之抗體反應為特徵之疾病狀態或病況之方法，該方法包括將如此處所定義之本發明化合物投服予有此需求之病患。
- 一種如此處所定義之本發明化合物，其係用以預防，遏止或逆轉動物（諸如哺乳類，例如人類）所遭受之病原性黴菌感染。
- 一種將如此處所定義之本發明化合物用於製造供預防，遏止或逆轉動物（諸如哺乳類，例如人類）所遭受

之病原性黴菌感染之藥劑上之用途。

- 一種預防，遏止或逆轉動物（諸如哺乳類，例如人類）所遭受之病原性黴菌感染之方法，該方法包括將如此處所定義之本發明化合物投服予有此需求之病患。
- 一種如此處所定義之本發明化合物，其係用以供上述以及此處其它處所述之任何用途及方法。
- 一種將如此處所定義之本發明化合物用於製造供預防或治療此處所述任何疾病狀態或病況之藥劑上之用途。
- 一種如此處所定義之本發明化合物與其它輔助化合物之組合，該輔助化合物為抗黴菌劑（例如唑類抗黴菌劑）。
- 一種藥學組成物，其包含如此處所定義之本發明化合物與輔助化合物，該輔助化合物為抗黴菌劑（例如唑類抗黴菌劑）。
- 一種如此處所定義之本發明化合物，其係用以預防，降低或逆轉對所共同投服之抗黴菌劑，抗原蟲劑或抗寄生蟲劑（最好為抗黴菌劑）之抗性之發展。
- 一種將如此處所定義之本發明化合物用於製造供與抗黴菌劑，抗原蟲劑或抗寄生蟲劑（最好為抗黴菌劑）共同投服以預防，降低或逆轉對抗黴菌劑，抗原蟲劑或抗寄生蟲劑之抗性發展之藥劑上之用途。
- 一種預防或降低病患（例如人類病患）對抗黴菌劑之抗性發展之方法，該方法包含將抗黴菌劑，抗原蟲劑

或抗寄生蟲劑（最好為抗黴菌劑）與如此處所定義之本發明化合物之組合投服予該病患。

- 一種預防或治療（或減輕或降低罹患率）因 Hsp90 所媒介之疾病狀態或病況之方法，該方法包含將如此處所定義之本發明化合物與抗黴菌藥，抗原蟲藥或抗寄生蟲藥之組合投服予有此需求之病患，其中該因 Hsp90 所媒介之疾病狀態或病況為對該抗黴菌藥，抗原蟲藥或抗寄生蟲藥產生抗性之發展者。
- 一種方法，其供：（i）使黴菌，原蟲或寄生蟲細胞對抗黴菌藥，抗原蟲藥或抗寄生蟲藥敏感；（ii）減輕或降低對抗黴菌藥，抗原蟲藥或抗寄生蟲藥產生抗性之發生率；（iii）逆轉對抗黴菌藥，抗原蟲藥或抗寄生蟲藥之抗性；（iv）強化抗黴菌藥，抗原蟲藥或抗寄生蟲藥之活性；（v）延緩或預防對抗黴菌藥，抗原蟲藥或抗寄生蟲藥開始產生抗性，該方法包含將如此處所定義之本發明化合物與該抗黴菌藥，抗原蟲藥或抗寄生蟲藥之組合投服予有此需求之病患。
- 一種治療黴菌，原蟲或寄生蟲疾病或病況之方法，該方法包含將如此處所定義之本發明化合物與抗黴菌藥，抗原蟲藥或抗寄生蟲藥之組合投服予有此需求之病患，該方法係以不存在藥物抗性為特徵。
- 一種預防或治療（或減輕或降低罹患率）正接受抗黴菌藥，抗原蟲藥或抗寄生蟲藥治療之病患之因 Hsp90 所媒介之疾病狀態或病況之方法，該方法包含將如此

處所定義之本發明化合物投服予該病患，其中該因 Hsp90 所媒介之疾病狀態或病況為對該抗黴菌藥，抗原蟲藥或抗寄生蟲藥產生抗性之發展者。

- 一種方法，其供 (i) 使黴菌，原蟲或寄生蟲細胞對抗黴菌藥，抗原蟲藥或抗寄生蟲藥敏感；(ii) 減輕或降低對抗黴菌藥，抗原蟲藥或抗寄生蟲藥產生抗性之發生率；(iii) 逆轉對抗黴菌藥，抗原蟲藥或抗寄生蟲藥之抗性；(iv) 強化抗黴菌藥，抗原蟲藥或抗寄生蟲藥之活性；(v) 延緩或預防對抗黴菌藥，抗原蟲藥或抗寄生蟲藥開始產生抗性，該方法包含將如此處所定義之本發明化合物投服予正接受該輔助化合物治療之病患。
- 一種供治療正接受抗黴菌藥，抗原蟲藥或抗寄生蟲藥治療之病患之黴菌，原蟲或寄生蟲疾病之方法，該方法包含將如此處所定義之本發明化合物投服予有此需求之病患，該方法係以不存在對(例如)該抗黴菌藥，抗原蟲藥或抗寄生蟲之藥物抗性為特徵。

如同上文本專利申請案之介紹部分中所述，具有 Hsp90 抑制活性之化合物業已發現能顯現有效之抗黴菌活性及預防對抗黴菌劑之抗性，尤其對抗黴菌劑之 Hsp90 依賴性抗性之發展。而且，Hsp90 活性之抑制作用經發現可降低對常用之抗黴菌藥諸如唑類之抗性之發展。因此，可設想本發明化合物乃有用以預防或治療一系列黴菌疾病及病況且亦有用以(當與其它抗黴菌藥共同投服時)增強抗

黴菌藥之活性。

本發明化合物之抗黴菌活性可藉測定最小抑黴菌（抑制）濃度（m.i.c.）來評估。此測試之進行通常係先製備含有適當營養培養基之一系列培養皿或管，每一培養皿或管亦含有不同濃度之測試化合物，而後將培養基接種上黴菌菌種。經過培育期後，以目測法檢視培養皿內之黴菌生長與否。m.i.c.為避免黴菌生長所需之最小濃度。

化合物可用於動物醫藥中（例如用於治療哺乳類諸如人類）。

如此處所定義之本發明化合物可用以對抗之動物之黴菌感染包括：

- 表皮黴菌病 - 亦即限制在皮膚及毛髮最外層之黴菌感染；
- 皮膚黴菌病 - 亦即延伸較深入表皮但典型仍限制在皮膚，毛髮及指甲之角化層之黴菌感染；
- 皮下黴菌病 - 亦即涉入真皮，皮下組織，肌肉及筋膜之黴菌感染；
- 由於主要病原體所致之系統性黴菌病（這些典型主要係於肺中開始，且可擴散至其它器官系統）；及
- 由於伺機性病原體所致之系統性黴菌病（未另受感染之具有免疫缺陷之病患之感染）。

如此處所定義之本發明化合物可予使用之黴菌疾病狀態之特殊實例包括：

- 皮黴癬菌感染諸如花斑癬（皮膚之一種淺部黴菌感染

），足癬（香港腳），頭癬（頭上之淺部黴菌感染），鬚癬（鬚鬚區域之黴菌感染），股癬（平滑皮膚區域之黴菌感染）。

- 黏膜念珠菌病諸如口部念珠菌病，食道及陰道念珠菌病。
- 侵入性或深部器官念珠菌病（例如黴菌敗血症，心內膜炎，及眼內炎）。
- 隱球菌感染諸如隱球菌腦膜炎。
- 組織漿菌症。
- 芽生菌病，一種肺部且偶爾皮膚之黴菌感染。
- 免疫系統弱化的病患，諸如愛滋病患（例如以抗愛滋病藥治療之病患）或以抗癌劑治療之病患之侵入性黴菌感染（例如侵入性念珠菌病及侵入性麴菌症）。
- 麴菌症諸如過敏性支氣管肺部麴菌症。
- 麴菌球病。
- 對磨疹感染（發生在皮膚摺疊處，例如在腳趾間或手指間，在腋下區域，或在鼠蹊區域之黴菌感染）。
- 足分支菌病（足部組織之黴菌侵入，亦已知為足菌腫）。
- 球孢子菌病。
- 白黴菌病。
- 芽生菌病。
- 地絲菌病。
- 產色黴菌病。

- 分生孢子病。
- 組織漿菌症。
- 鼻孢子蟲病。
- 諾卡菌病。
- 副放線菌病。
- 青黴病。
- 念珠菌病。
- 孢子絲狀菌症。

特別引人注意之黴菌感染為念珠菌病及麴菌症。

本發明化合物亦具有抗原蟲活性及抗寄生蟲活性。本發明化合物之抗原蟲活性可藉慣用之方法評估，例如藉測定最小抑制濃度（m.i.c.）或 50 % 抑制濃度（IC₅₀ 值）。

本發明化合物可證實有用之原蟲或寄生蟲疾病或病況包括：

- 查加斯氏病（錐蟲病）- 一種因寄生蟲枯西錐蟲（*Trypanosoma cruzi*）所致之感染。
- 蛔蟲病 - 一種因寄生性圓形蟲蛔蟲所致之感染。
- 利什曼病 - 一種因利什曼原蟲屬所致之感染。
- 弓漿蟲病 - 一種因原蟲剛地弓漿蟲（*Toxoplasma gondii*）所致之感染。
- 血吸蟲病（一種因寄生蟲曼氏血吸蟲（*Schistosoma mansoni*）所致之感染。
- 滴蟲病 - 一種因寄生蟲陰道滴蟲（*Trichomonas vaginalis*）所致之性傳播疾病。

抗病毒活性

如同上文本專利申請案之介紹部分中所討論，宿主細胞被病毒 RNA/DNA 感染將導致細胞之蛋白質合成實質改向至被病毒核酸所編碼之關鍵病毒蛋白質上，且此經常引起熱休克蛋白之正向調節。HSP 誘導作用之一功能感信可幫助使病毒複製製備中所產生之高程度“外來蛋白質”安定化及摺疊，而 HSP90 抑制劑業已顯示（Nagkagawa 等人）可阻斷病毒複製。因此，本發明化合物可有用以對抗病毒感染，例如藉由阻斷或抑制病毒複製達成。

因此，另一方面，本發明提供如此處所定義之本發明化合物，其係用以預防或治療病毒感染（或病毒疾病）。

另一方面，本發明提供：

- 一種將如此處所定義之本發明化合物用於製造供預防或治療病毒感染（或病毒疾病）之藥劑上之用途。
- 一種預防或治療病毒感染（或病毒疾病）之方法，該方法包含將如此處所定義之本發明化合物投服予有此需求之病患。
- 一種如此處所定義之本發明化合物，其係用以阻斷或抑制宿主生物體（例如動物諸如哺乳類（例如人類））之病毒複製。
- 一種將如此處所定義之本發明化合物用於製造供用以阻斷或抑制宿主生物體（例如動物諸如哺乳類（例如人類））之病毒複製之藥劑上之用途。

- 一種阻斷或抑制宿主生物體（例如動物諸如哺乳類（例如人類））之病毒複製之方法，該方法包含將如此處所定義之本發明化合物投服予該宿主生物體。

可以本發明化合物治療之病毒感染之實例包括由於下列病毒中之任一或多者所致之感染：

- 小核糖核酸病毒諸如鼻病毒（感冒病毒），柯沙奇病毒（例如柯沙奇 B 型病毒）；及手口足病毒；
- 肝炎病毒諸如 A 型肝炎病毒（HAV），B 型肝炎病毒（HBV），C 型肝炎病毒（HCV），D 型肝炎病毒（HDV）及 E 型肝炎病毒（HEV）。
- 冠狀病毒（例如感冒病毒及嚴重呼吸道症候群（SARS）病毒）；
- 腺病毒諸如人類腺病毒（呼吸及結膜感染之一原因）；
- 星狀病毒（類流感症狀之一原因）；
- 黃病毒諸如黃熱病毒；
- 正黏液病毒諸如流感病毒（例如 A，B 及 C 型流感）；
- 副流感病毒；
- 呼吸道融合瘤病毒；
- 腸病毒諸如小兒麻痺病毒（脊髓灰質炎病毒）；
- 副黏液病毒諸如麻疹病毒，腮腺炎病毒，呼吸道融合瘤病毒（RSV）及犬瘟熱病毒（CDV）；
- 披蓋病毒諸如德國麻疹病毒及辛德畢斯（Sindbis）病

毒；

○ 皰疹病毒諸如

■ 單純皰疹病毒（HSV），例如 HSV-1，其導致熱病性皰疹（唇皰疹），齒齦口腔炎，皰疹病毒性角膜炎，皰疹型濕疹及 HSV 腦炎）；及 HSV-2，其導致外陰部病變，新生兒感染，HSV 腦膜炎，HSV 直腸炎；

■ 水痘-帶狀皰疹病毒（VZV），其導致水痘，先天性水痘症候群及帶狀皰疹；

■ 艾伯斯坦-巴爾病毒（Epstein-Barr virus，EBV），其導致傳染性單核細胞增多症，巴氏淋巴瘤及鼻咽癌；

■ 巨細胞病毒（CMV），例如人類巨細胞病毒（HCMV）；

■ 人類皰疹病毒 6 型（HHV-6），其導致幼兒急疹或嬰兒玫瑰疹；

■ 人類皰疹病毒 8 型（HHV-8）或卡波西氏肉瘤相關性皰疹病毒（KSHV），其於許多愛滋病患之唾液中發現且與卡波西氏肉瘤相關。

○ 乳多泡病毒科諸如多瘤病毒及人類乳突病毒（HPV）；

○ 小病毒；

○ 痘病毒諸如天花病毒（人類天花病毒）；

○ 彈狀病毒諸如狂犬病病毒及濾泡性口炎病毒（VSV）

；及

- 反轉錄病毒諸如人類免疫缺乏病毒（HIV），其為後天免疫缺乏症候群（AIDS）的原因；及人類 T-淋巴營養性病毒（HTLV）。

可使用本發明化合物來對抗之特殊病毒感染包括皰疹病毒，痘病毒，艾伯斯坦-巴爾（Epstein-Barr）病毒，辛德畢斯（Sindbis）病毒，腺病毒，HIV（供預防受 HIV 感染之個體之愛滋病發展），人類乳突病毒（HPV），C 型肝炎病毒（HCV），及人類巨細胞病毒（HCMV）。

病毒感染可為非受 C 型肝炎病毒（HCV）之感染者。

本發明化合物作為供阻斷或預防宿主生物體或宿主細胞中病毒複製之製劑上之活性可根據熟知技藝者詳知之標準步測定。

本發明化合物可用以作為唯一之抗病毒劑或者彼等可與其它抗病毒劑諸如阿昔洛韋（acyclovir），更昔洛韋（ganciclovir），奧司他韋（oseltamivir，Tamiflu®）及扎那米韋（zanamavir，Relenza®），金剛烷（amantidine），金剛乙胺（rimantadine），阿德福韋酯（adefovir dipivoxil），干擾素（例如干擾素 α -2b 及聚乙二醇化之 α -2a），拉米夫定（lamivudine），恩替卡韋（entecavir），利巴韋林（ribavirin），泛昔洛韋（famciclovir），瓦昔洛韋（valcyclovir），伐昔洛韋（valacyclovir），疊氮胸苷（AZT-Retrovir®），阿扎那韋（atazanavir），夫沙那韋（fosamprenavir），拉米夫定（lamivudine），

拉米夫定+阿巴卡韋 (lamivudine+abacavir) ， 泰諾福韋酯 (tenofovir disoproxil fumarate) ， 泰諾福韋酯+恩曲他濱 (tenofovir disoproxil fumarate+ emtricitabine) ， 替拉那韋 (tipranavir) ， 奈非那韋 (nelfinavir) ， 茚地那韋 (indinavir) ， 雷特格韋 (raltegravir) ， 利托那韋 (ritonavir) ， 洛匹那韋+利托那韋 (lopinavir+ritonavir) ， 地瑞那韋 (darunavir) ， 安普那韋 (amprenavir) ， 恩夫韋地 (enfuvirtide) ， 沙奎那維 (saquinavir) ， 羥基脲， VGV-1 及抗病毒疫苗連結使用。

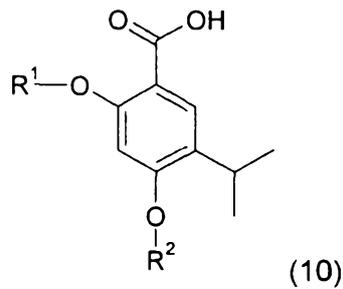
因此，本發明進一步提供：

- 一種如此處所定義之本發明化合物與其它輔助化合物之組合，該輔助化合物為抗病毒劑。
- 一種藥學組成物，其包含如此處所定義之本發明化合物與其它輔助化合物之組合，該輔助化合物為抗病毒劑。

式 (1) ， (1a) ， (1b) ， (1c) ， (2) ， (3) ， (4) 及 (5) 化合物及其子群之製造方法

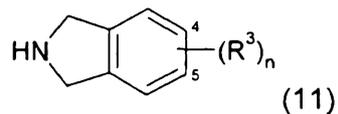
本文節中，如同本專利申請案中之所有其它文節一樣，除非文章中另有指定，否則式 (1) ， (1a) ， (1b) ， (1c) ， (2) ， (3) ， (4) 及 (5) 亦包括所有其實施例，子群，子集。

式 (1) ， (1a) ， (1b) ， (1c) ， (2) ， (3) ， (4) 及 (5) 化合物可藉令式 (10) 化合物：



或其反應衍生物（諸如醯基氨），

與式（11）化合物



於可形成醯胺之條件下起反應。

例如，可令式（10）化合物與式（11）化合物於常用於形成醯胺或肽鍵之型式之醯胺偶合劑之存在下起反應。該試劑之實例包括 1,1'-羰基二咪唑（CDI），1,3-二環己基碳化二亞胺（DCC）（Sheehan *et al*, *J. Amer. Chem. Soc.* 1955, 77, 1067），1-乙基-3-(3'-二甲胺基丙基)-碳化二亞胺（此處稱之為 EDC 或 EDAC，但技藝中亦已知為 EDCI 及 WSCDI）（Sheehan *et al*, *J. Org. Chem.* 1961, 26, 2525），以脲鎘為基底之偶合劑諸如 O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽（HATU）及以磷為基底之偶合劑諸如 1-苯並-三唑氧基參（吡咯烷基）磷六氟磷酸鹽（PyBOP）（Castro *et al*, *Tetrahedron Letters*, 1990, 31, 205）。以碳化二亞胺為基底之偶合劑可有利於與 1-羥基-7-氮雜苯並三唑（HOAt）（L. A. Carpino, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1993, 115, 4397）或 1-羥基苯並三唑（HOBt）（Konig *et al*, *Chem. Ber.*, 103, 708,

2024-2034) 組合使用。理想之偶合劑包括 EDC (EDAC) 及 DCC 且組合上 HOAt 或 HOBt。

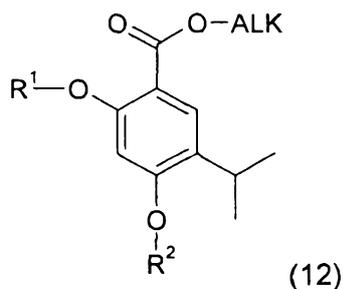
一種特殊之偶合劑包含 EDC 組合上 HOBt。

偶合反應通常於非水性、非質子溶劑諸如乙腈，二噁烷，二甲亞砜，二氯甲烷，二甲基甲醯胺或 N-甲基吡咯烷中，或於水性溶劑中且隨意地與一或多種可溶混之助溶劑中一起進行。反應可於室溫下進行，或者當反應物較不具反應性時，則於適當增溫下，例如於最高 100°C 下，或者通常於最高約 80°C 下進行。反應可於無干擾性鹼，例如三級胺諸如三乙胺或 N,N-二異丙基乙胺等之存在下進行。

另外，羧酸 (10) 可首先轉換成反應衍生物諸如醯基氯，而後再與式 (11) 之異吡啶啉化合物起反應。醯基氯可藉將羧酸以亞硫醯氯處理，或藉與草醯氯於催化量之二甲基甲醯胺之存在下起反應，或藉將酸之鉀鹽與草醯氯起反應而製得。醯基氯可繼而與式 (11) 化合物於無干擾性鹼諸如三乙胺之存在下起反應。反應可於約室溫下，於極性溶劑諸如二噁烷中進行。

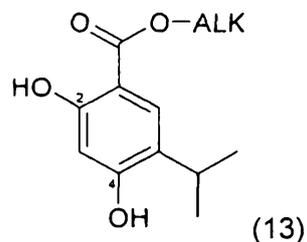
式 (11) 化合物可藉 WO 2006/109085 中所述之方法或其類似之方法製備。

式 (10) 化合物可藉將式 (12) 之酯化合物予以水解而製得：



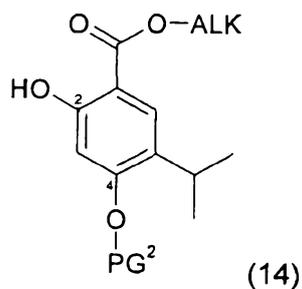
其中 ALK 為甲基或乙基團且最好為甲基團。酯 (12) 之水解作用可使用鹼金屬氫氧化物諸如氫氧化鉀或氫氧化鈉，於水性溶液或水性醇性（例如甲醇性）溶液中進行。水解作用通常伴隨加熱（例如）至水性溶液之迴流溫度來進行。

式 (12) 化合物可由式 (13) 之間苯二酚衍生物中：



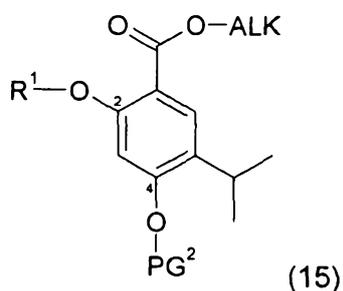
藉如同本專利申請案之實驗文節中之實例中所述之各種烷基化及醯化反應而製得。

例如，欲得其中 R^1 為氫之式 (12) 化合物，可將式 (13) 化合物與式 PG^2-L^1 化合物（其中 PG^2 為可移除之保護基團且 L^1 為離基團諸如鹵素）於鹼之存在下起反應以選擇性地保護式 (13) 化合物中之 4-羥基團而得中間體 (14)：



理想保護基團 PG^2 為苄基。以苄氧基團形式對 4-羥基團之保護可藉令式 (13) 化合物與恰超過一當量之苄基溴於鹼金屬碳酸鹽鹼諸如碳酸鉀之存在下，於極性質子惰性溶劑諸如乙腈中起反應而達成。另一個替代苄基保護基團之方法係將 4-羥基團以甲氧基甲氧基團之形式保護，其係藉令式 (13) 化合物與約一當量甲氧基甲基氯，於乙腈中，於碳酸鉀之存在下起反應而達成。

式 (14) 化合物可繼而與式 R^2-L^2 化合物（其中 L^2 為離基團諸如鹵素）起反應，或者可與烷基化劑諸如硫酸二甲酯起反應，以得式 (15) 化合物。



式 (14) 化合物可與 R^1-L^2 化合物或烷基化劑，於鹼諸如碳酸鉀之存在下，於極性質子惰性溶劑諸如乙腈中起反應。

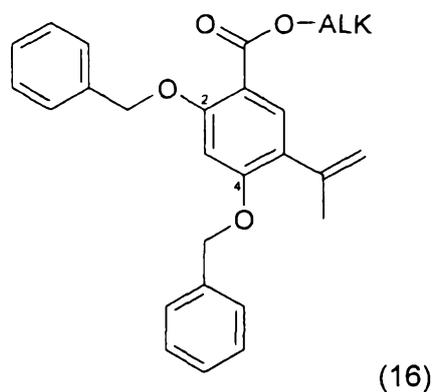
保護基團 PG^2 可繼而予以移除（例如，如為苄基團，則藉於鈹/碳上進行氫化反應），以得其中 R^2 為氫之式 (12) 化合物。

當 PG^2 為甲氧基甲基團時，則可就地留下（因而得到其中 R^1 及 R^2 互異之中間體化合物（12）），或者其可藉與酸諸如氫氟酸，於水性醇性溶劑諸如甲醇中起反應而移除。

欲得其中 R^1 為氫之式（12）化合物，可令式（13）化合物與約一當量之式 R^2-L^2 化合物（其中 L^2 為離基團諸如鹵素）起反應，或者可與約一當量之烷基化劑諸如硫酸二甲酯起反應。反應可於類似於上述所用之與製備式（14）化合物有關之狀況下進行。

欲得其中 $R^1=R^2$ 且二者均不為氫之式（12）化合物，式（13）化合物可與約二當量之式 $R-L^2$ 化合物（其中 $R=R^1=R^2$ 且 L^2 為離基團諸如鹵素）起反應，或者可與約一當量之烷基化劑諸如硫酸二甲酯起反應。

式（13）化合物可藉將式（16）化合物：

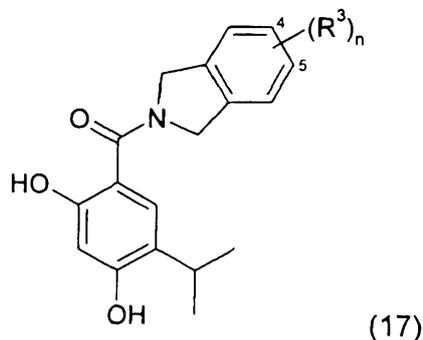


於鈮/碳上，於醇性溶劑諸如乙醇，甲醇或其混合液中進行氫化反應而製得。式（16）化合物可根據 WO 2006/109085 中所述之方法製得，尤其參見 WO 2006/109085 第 84 頁之 Preparation B5。

前述方法特別適於製備其中 R^1 及/或 R^2 為隨意經取代

烷基或烯基團之化合物。

式 (1), (1a), (1b), (1c), (2), (3), (4) 及 (5) 化合物亦可藉令式 (17) 化合物：



與適於供置入 R^1 及 / 或 R^2 基團之試劑 (一或多種) 起反應而製得。

例如，欲製備其中 R^1 及 / 或 R^2 為 $C(O)NR^4R^5$ 且其中 R^4 及 R^5 均為 C_{1-4} 烷基，或者 NR^4R^5 形成 4 至 7 員飽和雜環型環之式 (1), (1a), (1b), (1c), (2), (3), (4) 及 (5) 化合物，可令式 (17) 化合物與式 $Cl-C(O)NR^4R^5$ 化合物於極性質子惰性溶劑諸如四氫呋喃 (THF) 中，於無干擾性鹼諸如三乙胺或 *N,N*-4-二甲胺基吡啶之存在下起反應。反應可邊和緩加熱邊進行 (例如加熱至 50°C 與 100°C 間)。如果使用二或更多當量之式 $Cl-C(O)NR^4R^5$ 化合物，則形成 R^1 及 R^2 均為 $C(O)NR^4R^5$ 之式 (1), (1a), (1b), (1c), (2), (3), (4) 或 (5) 化合物。

如有需要，兩個 $C(O)NR^4R^5$ 基團中有一者可藉以鹼金屬氫氧化物諸如水性甲醇性氫氧化鈉加熱而移除以得單-羥基區域異構體之混合物，其可藉製備型 HPLC 予以分離

。所得單-羥基化合物可繼而以適於將不同基團 R^1 或 R^2 置入之一或多種試劑處理。例如，其中 R^1 及 R^2 中之一者為 $C(O)NR^4R^5$ 且另一者為氫之化合物可與式 $R^6OC(O)OR^6$ 之碳酸二烷酯（諸如碳酸二特丁酯）起反應以得其中 R^1 及 R^2 中之一者為 $C(O)NR^4R^5$ 且另一者為 $C(O)OR^6$ （其中 R^6 為 C_{1-4} 烷基（例如特丁基））之式（1），（1a），（1b），（1c），（2），（3），（4）或（5）化合物。與碳酸二烷酯之反應通常於極性質子惰性溶劑諸如四氫呋喃中，於無干擾性鹼諸如 N,N -4-二甲胺基吡啶之存在下，通常邊加熱（例如邊加熱至 50°C 與 100°C 間之溫度）來進行。

另外，其中 R^1 及 R^2 中之一者為 $C(O)NR^4R^5$ 且另一者為氫之化合物可與烷基化劑諸如硫酸二烷酯或甲氧基甲基氫起反應以得其中 R^1 及 R^2 中之一者為 $C(O)NR^4R^5$ 且另一者為隨意經取代烷基團之式（4）或（5）化合物。

其中 R^1 及 R^2 均為 $C(O)OR^6$ 之化合物可由式（17）化合物中，藉與至少二當量之 $R^6OC(O)OR^6$ 於類同或類似於上述之狀況下起反應而製得。

其中 R^1 及 R^2 均為 $C(O)R^6$ 之化合物可由式（17）化合物中，藉與至少二當量之 $Cl-C(O)R^6$ 於極性質子惰性溶劑諸如四氫呋喃中，於無干擾性鹼諸如三乙胺及 / 或 N,N -4-二甲胺基吡啶之存在下起反應而製得。反應通常於室溫下進行。

式（17）化合物可藉 WO 2006/109085（PCT/GB2006/001382）中所述之方法製得，其內容乃併入此處中以供參

考，尤其參見第 123 頁之實例 36，第 125 頁之實例 42，第 128 頁之實例 50，第 137 頁之實例 55，第 143 頁之實例 61，第 143 頁之實例 63 及第 155 頁之實例 68。

上述之許多步驟已為熟知技藝者詳知，而烷基化，醯化，官能基團交互轉換及供進行該轉換之試劑及狀況之實例可見於（例如）Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th edition, 119, Wiley Interscience, New York; Fiesers' Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17, John Wiley, edited by Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2) ; and Organic Syntheses, Volumes 1-8, John Wiley, edited by Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8) 。

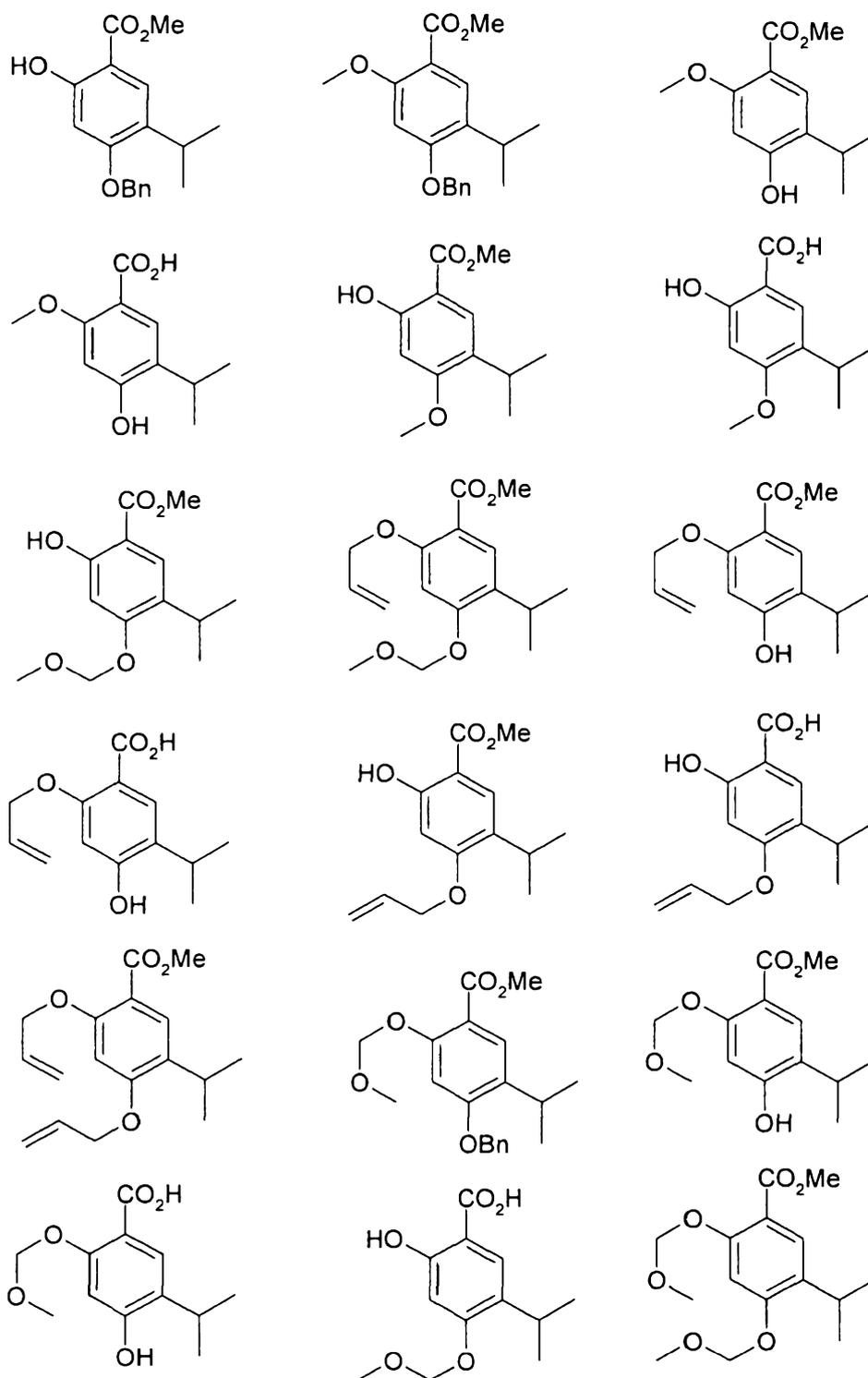
上述一些反應中，可能必要將一或多個基團加以保護以避免在分子上之不期望位置發生反應。保護基團之實例，及將官能基團保護及去保護之方法可見於 Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999) 。

新穎中間體

許多之過程中間體 (10) ， (12) ， (14) 及 (15) 為新穎者，因而形成本發明之另一方面。

因此，本發明亦提供一種過程中間體，其為如此處所定義之式 (10) 或式 (12) 或式 (14) 或式 (15) 化合物，但排除化合物 2,4-二甲氧基-5-異丙基苯甲酸甲酯及 2,4-二甲氧基-5-異丙基苯甲酸。

特別新穎之過程中間體化合物乃如下所示：



純化方法

本發明化合物可藉熟知技藝者詳知之一些方法予以離

析及純化，該方法之實例包括層析技術諸如柱式層析（例如急驟層析）及 HPLC。製備 LC-MS 為供小有機分子諸如此處所述化合物之純化所用之標準且有效之方法。供液態層析（LC）及質譜（MS）用之方法可加以變化以提供原材料較佳之分離作用並改善樣品藉由 MS 之檢測。製備梯度 LC 法之最理想化包括多樣化之柱，揮發性溶劑及改性劑，及梯度。供將製備 LC-MS 法最理想化且繼而使用彼等以將化合物純化之方法已於技藝中詳知。該些方法乃述於 Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; *J Comb Chem.*; 2004; 6 (2) , 159-64 and Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J Comb Chem.*; 2003; 5 (3) ; 322-9 中。

另外，以正相製備 LC 為基底之方法可用以替代逆相法。大多數製備 LC-MS 系統係使用逆相 LC 及揮發性酸性改性劑，因此法極有效以供將小分子純化且因為洗提液可與正離子電噴灑質譜術相容之故。使用上述分析法中所述之層析溶液，例如正相 LC，另緩衝化之流動相，鹼性改性劑等可另用以將化合物純化。

藥學調合物

雖然可能將前藥化合物單獨投服，但最好以藥學組成物（例如調合物）形式呈現，藥學組成物乃包含至少一種本發明之活性化合物，和一或多種藥學上可接受之賦形劑（例如載體，輔劑，稀釋劑，填料，緩衝劑，安定劑，防腐劑，潤滑劑或熟知技藝者詳知之其它材料），以及隨意含有其它醫療或預防劑；例如供降低或減輕一些化療相關副作用之製劑。該些製劑之特殊實例包括止吐劑，預防或降低化療-相關性嗜中性白血球減少症之時間並預防因紅血球或白血球數減少所致之併發症之製劑，例如紅血球生成素（EPO），顆粒性白血球巨噬細胞-集落刺激因子（GM-CSF），及顆粒性白血球-集落刺激因子（G-CSF），及使胃腸道毒性降至最小之製劑。

故，本發明進一步提供如同上文所定義之藥學組成物，及製造藥學組成物之方法，該方法包含將至少一種上文所定義之活性化合物，與一或多種此處所述之藥學上可接受之賦形劑諸如載體，緩衝劑，輔劑，安定劑，或其材料等結合（例如混合）。

此處所用之所謂”賦形劑”意指藥學組成物中除了活性化合物（亦即在本例中為前藥化合物）以外之任何組份。

此處所用之所謂”藥學上可接受”意指在可靠之醫學診斷範圍內，適於與病患（例如人類）之組織接觸而無過量毒性，刺激，過敏反應，或其它問題或併發症之化合物，材料，組成物，及/或劑型乃具有合理之效益風險比。每一種賦形劑（例如載體等）基於可與調合物之其它成分相

容，故亦必需為“可接受”。

因此，本發明另一方面係提供以藥學組成物形式存在之如此處所定義之本發明化合物及其子群。

藥學組成物可為適於供經口，非經腸部，局部，鼻內，眼部，耳部，直腸部，陰道內或經皮投服之任何形式。當組成物欲非經腸部投服時，彼等可調配以供靜脈內，肌內，腹膜內，皮下投服或者供藉注射，輸注或其它遞送方式直接遞送至標靶器官或組織中。遞送可為快速注射，短期輸注或長期輸注且可經由被動遞送或經由使用適當輸注泵達成。

適合非經腸部投服之藥學調合物包括水性及非水性無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑，緩衝液，抑菌劑及使調合物與所欲接受者之血液成等張之溶質；及水性及非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑及稠化劑。這些之實例乃述於 R.G. Strickly, *Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations*, *Pharmaceutical Research*, Vol 21 (2) 2004, p 201-230 中。此外，彼等亦可含有助溶劑，有機溶劑混合液，環糊精絡合劑，乳化劑（供形成乳膠及其乳膠安定化），供形成微脂體之微脂體組份，供形成聚合物凝膠之可凝膠化聚合物，低壓凍乾保護劑以及供（尤其）將活性成分於可溶形式中安定化及使調合物與所欲接受者之血液成等張狀態之製劑組合。調合物可存在於單位劑量或多劑量容器中，例如於密封安瓶及管瓶中，且可貯存於凍乾（低壓凍乾）狀況中，只需在使用前立即加入無

菌液態載體，例如注射用水即可。

如果藥物之 pK_a 充分遠離調合物之 pH 值，則可離子化之藥物分子可藉由 pH 之調整而溶解成期望之濃度。供靜脈內及肌內投服之可接受範圍為 pH 2-12，但皮下之範圍為 pH 2.7-9.0。溶液 pH 乃藉由藥物之鹽形式，強酸/鹼諸如氫氯酸或氫氧化鈉，或藉緩衝溶液（其包括但不限定於由甘胺酸，檸檬酸鹽，馬來酸鹽，琥珀酸鹽，組織胺酸，磷酸鹽，參（羥甲基）-胺基甲烷（TRIS）或碳酸鹽中所形成之緩衝溶液）而控制。

水性溶液及水溶性有機溶劑/表面活性劑（亦即助溶劑）之組合通常用於注射調合物中。注射調合物中所用之水溶性有機溶劑及表面活性劑包括但不限定於丙二醇，乙醇，聚乙二醇 300，聚乙二醇 400，甘油，二甲基乙醯胺（DMA），N-甲基-2-吡咯烷酮（NMP；Pharmasolve），二甲亞砷（DMSO），Solutol HS 15，Cremophor EL，Cremophor RH 60，及聚山梨酯 80。該些調合物通常，但非都是，在注射前稀釋。

聚丙二醇，聚乙二醇 300，乙醇，Cremophor EL，Cremophor RH 60，及聚山梨酯 80 為市售注射調合物中所用之完全有機水-可溶混性溶劑及表面活性劑且彼此可組合使用。所得有機調合物通常在靜脈內團注或靜脈內輸注前稀釋至少 2-倍。

另外，經由與環糊精進行分子絡合，則可增加水溶解度。

微脂體為封閉之球形小泡，其係由外部脂肪雙層及內部水性核心所組成且整體直徑小於 100 微米。依疏水程度而定，如果藥物適合包膠囊或插入微脂體內，則中等疏水性藥物可藉微脂體溶解。如果藥物適於作為脂肪雙層膜之主要部分，則疏水性藥物亦可藉微脂體溶解，該狀況下，乃令疏水性藥物溶於脂肪雙層之脂肪部分中。典型之微脂體調合物含有具 5-20 毫克/毫升磷脂之水，等張化劑，pH 5-8 緩衝劑，及隨意之膽固醇。

調合物可於單位劑量或多劑量之容器中呈現，例如密封安瓶，管瓶或預裝藥品之注射器，且可貯存於凍乾（低壓凍乾）狀況下，只需在使用前立即加入無菌液態載體，例如注射用水即可。

藥學調合物可藉將式（I）化合物或其酸加成鹽低壓凍乾而製得。低壓凍乾意指將組成物凍乾之步驟。因此此處中所用之凍乾及低壓凍乾為同義字。典型之方法係將化合物溶解，再將所得調合物澄清，無菌過濾而後無菌轉移至適於供低壓凍乾之容器（例如管瓶）中。如為管瓶，則將其以凍乾膠塞予以部分塞住。調合物可予冷卻至冷凍狀態，再於標準狀況下進行低壓凍乾，而後密封套蓋以形成安定，乾燥低壓凍乾調合物。組成物通常具有低殘留水量，例如小於低壓凍乾物重量之 5%，又例如小於 1%。

低壓凍乾調合物可含有其它賦形劑，例如稠化劑，分散劑，緩衝劑，抗氧化劑，防腐劑，及張力調節劑。典型之緩衝劑包括磷酸鹽，乙酸鹽，檸檬酸鹽及甘油。抗氧化

劑之實例包括抗壞血酸，亞硫酸氫鈉，偏亞硫酸氫鈉，單硫代甘油，硫脲，丁基化羥基甲苯，丁基化羥基茴香醚，及乙二胺四乙酸鹽。防腐劑可包括苯甲酸及其鹽類，山梨酸及其鹽類，對位-羥基苯甲酸之烷酯，酚，環丁醇，苜蓿醇，硫柳汞，氯化苜蓿胺及西吡氫胺。如有需要，前述之緩衝劑，以及右旋糖及氯化鈉，可用以作為張力調節劑。

膨鬆劑通常用於低壓凍乾技術中以供加速過程並提供低壓凍乾塊膨鬆及機械完整性。膨鬆劑意指自由水溶性，固態微粒稀釋劑，其當與化合物或其鹽共同低壓凍乾時，可提供物理安定性低壓凍乾塊，更加最理想化之凍乾過程及快速且完全之再構成。膨鬆劑亦可用以使溶液成等張狀態。

水溶性膨鬆劑可為典型供低壓凍乾用之任何藥學上可接受之惰性固態材料。該些膨鬆劑包括（例如）糖類諸如葡萄糖，麥芽糖，蔗糖，及乳糖；多元醇諸如山梨糖醇或甘露糖醇；胺基酸諸如甘胺酸；聚合物諸如聚乙烯基吡咯烷；及多醣類諸如聚葡萄糖。

膨鬆劑重量與活性化合物重量之比通常在約 1 至約 5 之範圍內，例如約 1 至約 3，又例如在約 1 至 2 之範圍內。

另外，彼等可以溶液形式供應，其可濃縮且密封於適當管瓶中。劑型之殺菌可經由過濾或藉在調配過程之適當階段將管瓶及其容物壓熱。所供應之調合物在遞送之前可能需再稀釋或製備，例如稀釋成適合之無菌輸液包。

即係注射溶液及懸浮液可由無菌粉末，顆粒及片劑中製得。

本發明之一實施例中，藥學組成物為適於供靜脈內投服，例如藉注射或輸注法投服之形式。

另一實施例中，藥學組成物為適於供皮下投服之形式。

本發明之理想實施例中，藥學組成物適於供經口投服。

含有本發明化合物之藥學組成物包括片劑，膠囊（硬或軟殼），囊片，丸劑，錠劑，糖漿，溶液，粉末，顆粒，醃劑及懸浮液，舌下片劑，糯米紙囊劑或貼片（諸如頰部貼片）。

含有本發明化合物之藥學組成物可根據已知技術調配，例如參見 *Remington's Pharmaceutical Science*, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA。

故，片劑組成物可含有單位劑量之活性化合物和惰性稀釋劑諸如糖或糖醇，例如乳糖，蔗糖，山梨糖醇或甘露糖醇；及/或非-糖衍生性釋劑諸如碳酸鈉，磷酸鈣，碳酸鈣，或纖維素或其衍生物諸如甲基纖維素，乙基纖維素，羥丙基甲基纖維素，微晶纖維素（MCC），及澱粉諸如玉米澱粉。片劑亦可含有標準成分諸如結合劑及粒化劑諸如聚乙烯基吡咯烷酮，崩解劑（例如可膨脹式交聯聚合物諸如交聯羧甲基纖維素），潤滑劑（例如硬脂酸酯），防腐劑（例如對位苯磺酸酯），抗氧化劑（例如 BHT），緩衝劑

（例如磷酸鹽或檸檬酸鹽緩衝劑）及發泡劑諸如檸檬酸鹽/碳酸氫鹽混合物。此些賦形劑已詳知，故不必於此處詳論。

膠囊調合物可為硬凝膠或軟凝膠樣式且可含有固態，半固態或液態形式之活性成分。凝膠膠囊可由動物凝膠或其合成或植物衍生性同等物中形成。

藥學組成物（片劑或膠囊）可設計成與胃液接觸後釋出藥物（即釋型組成物）或長時間地或隨著胃腸道之特定部分地以控制之方式釋出（控釋型組成物）。

固態劑型（例如片劑，膠囊等）可予包衣或未包衣，但通常具有包衣，例如保護膜包衣（例如聚合物，蠟或清漆）或控釋型包衣。包衣（例如 Eudragit™ 型聚合物）可設計成在胃腸道之期望位置釋出活性成分。故，包衣可選擇可於胃腸道之某些 pH 條件下降解，因而於胃或迴腸內選擇性地釋出化合物者。另外或此外，包衣另可或亦可用以作為遮味劑以遮掩令人不悅之味道諸如苦味藥。包衣可含有糖或其它有助於遮掩不悅味道之製劑。

取而代之，或除了包衣之外，藥物可以包含控釋劑例如緩釋劑（其可適應於在胃腸道之各種酸度或鹼度狀況下選擇性地釋出化合物）之固態基質呈現。另外，基質材料或緩釋包衣可採用易蝕聚合物形式（例如馬來酸酐聚合物），當劑型通過胃腸道時，其可實質地連續浸蝕。另一方法，活性成分可調配於遞送系統中以滲透壓地控制化合物之釋出。滲透壓釋外型及其它緩釋或持釋型調合物可根據

熟知技藝者詳知之方法製得。

藥學組成物包含約 1 %至約 95 %，最好約 20 %至約 90 %之活性成分。根據本發明之藥學組成物可為（例如）單位劑型諸如安瓶，管瓶，坐藥，糖衣丸，片劑或膠囊形式，尤其是片劑及膠囊形式。

熟知技藝者具有專門技術來選擇適量之供用於調合物中之成分。例如，片劑及膠囊通常含有 0-20 %崩解劑，0-5 %潤滑劑，0-5 %助流劑及 /或 0-100 %填料 /或膨鬆劑（依藥物劑量而定）。彼等亦可含有 0-10 %聚合物結合劑，0-5 %抗氧化劑，0-5 %色素。緩釋片劑可另含有 0-100 %聚合物（依劑量而定）。片劑或膠囊之膜包衣通常含有 0-10 %聚合物，0-3 %色素，及 /或 0-2 %增塑劑。

非經腸部調合物通常含有 0-20 %緩衝劑，0-50 %助溶劑，及 /或 0-100 %注射用水（WFI）（依劑量及是否凍乾而定）。供肌內注射之調合物亦可含有 0-100 %油類。

供口服之藥學組成物可藉將活性成分與固態載體結合，如有需要，將所得混合物粒化，如有需要，則在加入適當賦形劑之後，將混合物加工成片劑，糖衣丸核或膠囊而得。亦可將彼等置入塑膠載體中，以令活性成分以實測量擴散或釋出。

藥學調合物可以單一包裝形式之含有整個療程之”病患包”呈現予病患，通常為單板包裝。病患包具有優於傳統處方（傳統處方係由藥師將製藥之整體供應分割成對病患之供應）之優點在於病患總是可輕易接觸到病患包中所

含之藥品包裝說明書，這通常在病患處方中所沒有的。藥品說明書之含入業已顯示可改善病患對醫師教示之順從性。

供局部使用之組成物包括軟膏，乳油，噴霧，貼片，凝膠，滴液及插入片（例如眼內插入片）。該些組成物可根據已知之方法調配。

供非經腸部投服之組成物通常以無菌水性或油性溶液或微細懸浮液之形式呈現，或者以極細之無菌粉末形式供應以供以注射用水即時製備。

供直腸部或陰道內投服之調合物實例包括陰道藥栓及坐藥，彼等可（例如）由含有活性化合物之定形可模壓或蠟狀材料中形成。因此，單一-劑量之坐藥或陰道栓塞可藉將活性成分與一或多種慣用之固態載體，例如可可脂混合，再將所得混合物定形而製得。可模壓之蠟狀材料之其它實例包括聚合物諸如高分子量聚烷撐二醇，例如高分子量聚乙二醇。

另外，如為陰道投服，則調合物可以浸有活性成分及隨意之一或多種賦形劑或稀釋劑之棉栓呈現。適於供直腸部及陰道部投服之其它調合物包括乳油，凝膠，泡沫，糊及噴霧。

局部投服之其它實例包括浸有活性成分及隨意之一或多種賦形劑或稀釋劑之敷料諸如繃帶及絆創膏。可予使用之載體包括（例如）多元醇諸如聚乙二醇，丙二醇或甘油。適當之賦形劑為技藝中已知之適當者。

藉由吸入法投服之組成物可採用可吸入式粉末組成物或液體或粉末噴霧形式，且可以標準形式使用粉末吸入裝置或氣溶膠撒佈裝置投服。該些裝置已詳知。供藉吸入法投服方面，粉狀調合物通常包含活性化合物和惰性固態粉狀稀釋劑諸如乳糖。

本發明組成物通常以單位劑型呈現，且通常含有足夠之化合物以提供期望程度之生物學活性。例如，調合物可含有 1 奈克至 2 克之活性成分。該範圍內，化合物之特殊子範圍為 1 微克至 2 克，或 1 微克至 1 克，或 0.1 毫克至 2 克之活性成分（更常為 10 毫克至 1 克，例如 50 毫克至 500 毫克）或 1 微克至 20 毫克（例如 1 微克至 10 毫克，又例如 0.1 毫克至 2 毫克之有效成分）。

供口服組成物方面，單位劑型可含有 1 毫克至 2 克，更常 10 毫克至 1 克，例如 50 毫克至 1 克，又例如 100 毫克至 1 克之活性化合物。

活性化合物係以足以達到期望療效之量投服予有該需求之病患（例如人類或動物病患）。

治療方法

如此處所定義之本發明化合物及子群想見可用以預防或治療因 Hsp90 受質蛋白所媒介之一系列疾病狀態或病況。該些疾病狀態或病況之實例乃示於上。

本發明前藥化合物之優點在於彼等可經口投服。理想之本發明前藥化合物當經口投服時，可提供增強之生物利

用率（與母活性化合物相比之下）。

該化合物通常被投服至需要此種投服之主體，例如人類或動物病患，較佳是人類。

化合物典型係以醫療或預防有用且通常無毒性之量投服。然而，某些狀況下（例如在危及生命之疾病狀況下），投服本發明化合物之好處勝過於任何毒性效應或副作用之缺點，該狀況下，最好可考慮以與毒性程度相關之量來投服化合物。

化合物可長期投服以保持有利之療效或可僅短期投服。另外，彼等可以連續方式或以提供持續性間歇給藥之方式（例如脈衝方式）投服。

式（I）化合物之典型每日劑量可為每公斤體重由 100 皮克至 100 毫克之範圍內，更典型為每公斤體重由 5 奈克至 25 毫克，且更常為每公斤體重由 10 奈克至 15 毫克（例如每公斤 10 奈克至 10 毫克，更典型為每公斤 1 微克至每公斤 20 毫克，例如每公斤 1 微克至 10 毫克），然而當有需要則可投服更高或更低之劑量。化合物可每日地或重覆地每 2，或 3，或 4，或 5，或 6，或 7，或 10 或 14，或 21，或 28 天（例如）投服。

特殊給藥計劃表中，將化合物輸注予病患每日一小時至 4 小時最多達十天，尤其輸注最多兩天地達一星期，三星期中每兩星期如此進行，且治療乃於期望之間隔時間重覆進行，諸如三至六星期，尤其每三星期。

更尤其，將化合物輸注予病患每日一小時，每星期兩

次地達二星期，三星期中每兩星期如此進行，且治療乃每三星期重覆進行。

另外，將化合物輸注予病患每日一小時，每星期兩次地達三星期，四星期中有三星期如此進行，且治療乃每四星期重覆進行。

另一特殊給藥計劃表中，將化合物輸注予病患每日一小時最多達十天，尤其輸注最多五天地達一星期，且治療乃於期望之間隔時間重覆進行，諸如二至四星期，尤其每三星期。

更尤其，將化合物輸注予病患每日一小時地達五天且治療乃每三星期重覆進行。

另一特殊給藥計劃表中，將化合物於 30 分鐘至 1 小時期間輸注予病患，其後在可變時間持續輸注，例如 1 至 5 小時，又例如 3 小時。

另一特殊給藥計劃表中，將化合物連續注予病患 12 小時至 5 天，尤其連續輸注 24 小時至 72 小時。

然而，所投服之化合物量及所用之組成物型式最終將與疾病特性或待治療生理病況相稱，且依醫師之意見決定。

如此處所定義之化合物可以單獨醫療劑投服或者彼等可與一或多種供治療特殊疾病狀態例如腫瘤疾病諸如上文所定義之癌症之化合物形成組合療法而投服。

可與本發明化合物一起投服（無論是否同時或於不同時間間隔）之其它醫療劑或治療實例包括但不限定於：

- 拓樸異構酶 I 抑制劑
- 抗代謝藥
- 微管蛋白標靶劑
- DNA 結合劑及拓樸異構酶 II 抑制劑
- 烷基化劑
- 單株抗體
- 抗荷爾蒙藥
- 信號轉導抑制劑
- 蛋白酶體抑制劑
- DNA 甲基轉移酶
- 細胞激素及類視色素
- 染色質標靶療法，例如 HDAC 或 HAT 調節劑
- 放射療法；及
- 其它醫療或預防劑；例如降低或減輕一些與化學療法有關之副作用之製劑。該些製劑之特殊實例包括止吐劑，預防或降低化療-相關性嗜中性白血球減少症之時間且預防因紅血球或白血球數減少所致之併發症之製劑，例如紅血球生成素（EPO），顆粒性白血球巨噬細胞-集落刺激因子（GM-CSF），及顆粒性白血球-集落刺激因子（G-CSF），及使伴隨之胃腸毒性降至最小之製劑。亦包括抑制骨溶蝕作用之製劑諸如雙膦酸鹽，例如唑來膦酸鹽（zoledronate），帕米膦酸鹽（pamidronate）及伊班膦酸鹽（ibandronate），抑制炎症反應之製劑（諸如地塞米松（dexamethazone），潑

尼松 (prednisone) ， 及 潑 尼 松 龍 (prednisolone)) 及 用 以 降 低 肢 端 肥 大 症 病 患 血 液 中 生 長 激 素 及 IGF-1 濃 度 之 製 劑 諸 如 合 成 形 式 之 腦 荷 爾 蒙 體 抑 素 ， 其 包 括 乙 酸 奧 曲 肽 (octreotide acetate) ， 其 為 一 種 模 擬 天 然 荷 爾 蒙 體 抑 素 藥 學 性 質 之 長 效 型 八 肽 。 另 包 括 製 劑 諸 如 亞 葉 酸 鈣 (leucovorin) ， 其 乃 用 以 作 為 藥 物 之 解 毒 劑 以 降 低 葉 酸 ， 或 亞 葉 酸 本 身 之 濃 度 ， 及 製 劑 諸 如 乙 酸 甲 地 孕 酮 (megestrol acetate) 。

可 與 本 發 明 前 藥 化 合 物 組 合 投 服 之 其 它 醫 療 劑 包 括 於 PCT/GB2007/003864 (公 告 號 WO/2008/044029) 中 所 述 之 醫 療 劑 ， 其 揭 露 內 容 乃 併 入 此 處 中 以 供 參 考 。

理 想 之 用 於 本 發 明 組 合 中 之 其 它 醫 療 劑 係 擇 自 下 列 類 別 ：

1. 荷 爾 蒙 ， 荷 爾 蒙 激 動 劑 ， 荷 爾 蒙 拮 抗 劑 及 荷 爾 蒙 調 節 劑 (包 括 皮 質 類 固 醇 ， 抗 雄 激 素 ， 抗 雌 激 素 及 GNRA s) 。
2. 細 胞 激 素 及 細 胞 激 素 活 化 劑 ；
3. 類 視 色 素 及 rexinoids ； ；
4. 單 株 抗 體 (包 括 對 細 胞 表 面 抗 原 之 單 株 抗 體) ；
5. 喜 樹 鹼 (camptothecin) 化 合 物 及 其 它 拓 撲 異 構 酶 I 抑 制 劑 ；
6. 抗 代 謝 藥 ；
7. 長 春 花 生 物 鹼 類 及 其 它 微 管 蛋 白 標 靶 劑 ；
8. 紫 杉 烷 類 ；

9. 埃博黴素類 (epothilones) ；
10. 鉑化合物 ；
11. DNA 結合劑及拓樸異構酶 II 抑制劑 (包括蔥環素衍生物) ；
12. 烷基化劑 (包括氮丙啶，氮芥及亞硝基脲烷基化劑) ；
13. CDK 抑制劑 ；
14. COX-2 抑制劑 ；
15. HDAC 抑制劑 ；
16. 選擇性免疫反應調節劑 ；
17. DNA 甲基轉移酶抑制劑 ；
18. 蛋白酶體抑制劑 ；
19. 極光激酶 (Aurora) 抑制劑 ；
20. Hsp90 抑制劑 (包括輔助 Hsp90 抑制劑) ；
21. 關卡標靶劑 ；
22. DNA 修復抑制劑 ；
23. G-蛋白偶合性受體抑制劑之抑制劑 ；
24. 信號抑制劑 ；
25. 其它醫療或預防劑 ；例如降低或減輕一些與化學療法有關之副作用之製劑。該些製劑之特殊實例包括止吐劑，預防或降低化療-相關性嗜中性白血球減少症之時間且預防因紅血球或白血球數減少所致之併發症之製劑，例如紅血球生成素 (EPO)，顆粒性白血球巨噬細胞-集落刺激因子 (GM-CSF)，及顆粒性白血球-集落刺激因子 (G-

CSF)。亦包括抑制骨溶蝕作用之製劑諸如雙膦酸鹽，例如唑來膦酸鹽 (zoledronate)，帕米膦酸鹽 (pamidronate) 及伊班膦酸鹽 (ibandronate)，抑制炎性反應之製劑 (諸如地塞米松 (dexamethazone)，潑尼松 (prednisone)，及潑尼松龍 (prednisolone)) 及用以降低肢端肥大症病患血液中生長激素及 IGF-1 濃度之製劑諸如合成形式之腦荷爾蒙體抑素，其包括乙酸奧曲肽 (octreotide acetate)，其為一種模擬天然荷爾蒙體抑素藥學性質之長效型八肽。另包括製劑諸如亞葉酸鈣 (leucovorin)，其乃用以作為藥物之解毒劑以降低葉酸，或亞葉酸本身之濃度，及製劑諸如乙酸甲地孕酮 (megestrol acetate)。

本案例中，可與本發明之前藥併用之「其他治療劑」(1) 至 (24) 可為了方便被稱為「輔助化合物」。

本專利申請案中，上述每一種型式之醫療劑 (輔助化合物) (1) 至 (24) 之定義，生物學活性，優先選擇，具體實施例及藥量學均如同稍早之國際專利申請案 PCT/GB2007/003864 (公告號 WO/2008/044029) 中所定義，其揭露內容乃併入此處中以供參考。

本發明之實施例中，當組合含有一或多種其它輔助化合物時，則該輔助化合物最好獨立地擇自類別 (1) (尤其皮質類固醇)，(4)，(6)，(7)，(8)，(10)，(11)，(12)，(16)，(17)，(18)，(22) 及 (23)。理想者，輔助化合物乃獨立地擇自上示類別 (1) 至 (24) (例如類別 (1) 至 (23))。最理想者，一

或多種其它輔助化合物乃獨立地擇自類別（1），尤其皮質類固醇，（4），（6），（8），（10），（11），（12），（17），（18），及（23）。

本發明之實施例中，當組合含有二或多種輔助化合物時，則二或多種輔助化合物最好獨立地擇自上示類別（1）至（24）（例如類別（1）至（23））。

本發明之當組合含有二或多種輔助化合物（除了本發明前藥化合物之外）之進一步實施例乃包括：

- 利諾達胺（lenolidamide）及沙利度胺（thalidomide）之組合；
- 二或多種前述之獨立地擇自（1），最好皮質類固醇，（12）及（16），最好利諾達胺（lenolidamide）或沙利度胺（thalidomide）之類別之組合；
- 二或多種前述之獨立地擇自（1），最好皮質類固醇，（7）及（11）之組合；
- 二種前述類別（1），最好皮質類固醇及（18）之組合；
- 二種前述類別（17）及（22）之組合；
- 二種前述類別（10）及（22）之組合；
- 二或多種前述之獨立地擇自（1），最好皮質類固醇，（4），（6），（7），（8），（10），（11），（12），（16），（17），（18），（22）及/或（23）之類別之組合；
- 二或多種前述之獨立地擇自（1），最好皮質類固醇，

(4) ， (6) ， (8) ， (10) ， (11) ， (12) ， (17) ， (18) ， 及 / 或 (23) 之類別之組合；

- 二或多種前述之獨立地擇自 (1) ， 最好皮質類固醇， (11) ， (12) ， (16) ， 及 / 或 (18) 之類別之組合。

本發明前藥化合物與鉑劑，紫杉醇 (taxol) ， 剋癌易 (taxotere) ， 健澤 (gemcitabine) ， 培美曲塞 (pemetrexed) ， 絲裂黴素 (mitomycin) ， 異環磷醯胺 (ifosfamide) ， 長春瑞濱 (vinorebine) ， 得舒緩 (erlotinib) 及癌思停 (bevacizumab) 之組合或式 (I) 化合物與卡鉑 (carboplatin) 及紫杉醇 (taxol) 或順鉑 (cisplatin) 及健擇 (gemcitabine) 之組合特別適於供治療非-小細胞肺癌；

本發明前藥化合物與 5-FU ， 亞葉酸鈣 (leucovorin) 及 CPT 11 之組合或式 (I) 化合物與 5-FU ， 亞葉酸鈣 (leucovorin) 及草酸鉑 (oxaliplatin) 之組合，每一者與貝伐單抗 (bevacizumab) 一起乃特別適於治療結腸癌。

特別適於治療乳癌者為本發明前藥化合物與 (a) 單株抗體 (例如曲妥珠單抗 (trastuzumab) 及貝伐單抗 (bevicizamab)) 之組合； (b) 單株抗體 (例如曲妥珠單抗 (trastuzumab) 及貝伐單抗 (bevicizamab)) 及紫杉烷類之組合；及 (c) 抗代謝藥 (例如卡培他濱 (capecitabine)) 及信號抑制劑 (例如拉帕替尼 (lapatinib)) 之組合。

適於治療乳癌之其它組合為本發明前藥化合物與 5-

FU，多柔比星（doxorubicin）及環磷醯胺（cyclophosphamide）之組合，或特別是本發明前藥與多柔比星（doxorubicin）及環磷醯胺（cyclophosphamide）之組合。

供用以治療 HER2 乳癌之特殊組合包含本發明前藥化合物及拉帕替尼（lapatinib）。

本發明前藥化合物與環磷醯胺（cyclophosphamide），多柔比星（doxorubicin，羥基柔紅黴素），長春新鹼，利妥昔單抗（rituximab）及潑尼松（prednisone）之組合特別適於治療非-霍奇金氏淋巴瘤（且尤其高度惡性非-霍奇金氏淋巴瘤）。

本發明前藥化合物與環磷醯胺（cyclophosphamide），長春新鹼，利妥昔單抗（rituximab）及潑尼松（prednisone）之組合特別適於治療非-霍奇金氏淋巴瘤（且尤其低度惡性非-霍奇金氏淋巴瘤）。

特別適於供治療多發性骨髓瘤者為本發明前藥化合物與（a）單株抗體（例如標靶為間白素 6 者）之組合；（b）蛋白酶體抑制劑（例如硼替左米（bortezomib））之組合；（c）蛋白酶體抑制劑及皮質類固醇之組合（例如萬珂（velcade）及地塞米松（dexamethasone））；及（d）皮質類固醇，烷基化劑及利諾達胺（lenolidamide）/沙利度胺（thalidomide）之組合（例如潑尼松龍（prednisolone），美法侖（melphalan）及沙利度胺（thalidomide））。

適於供治療多發性骨髓瘤之具體組合為本發明前藥化合物與長春新鹼，多柔比星（doxorubicin），沙利度胺（thalidomide）及地塞米松（dexamethasone）之組合。

本發明前藥化合物與氟達拉賓（fludarabine）及利妥昔單抗（rituximab）之組合特別適於供治療慢性淋巴球性白血病。

特別適於供治療黑色素瘤者為本發明前藥化合物與（a）DNA 甲基酶抑制劑/去甲基化劑（例如替莫唑胺（temozolamide））之組合；（b）烷基化劑（例如氮烯咪胺（dacarbazine）或福莫司汀（fotemustine））之組合；及（c）DNA 甲基酶抑制劑/去甲基化劑（例如替莫唑胺（temozolamide））及 DNA 修復抑制劑/PARP 抑制劑之組合；

特別適於供治療胃腸道基質瘤（GIST）者為本發明前藥化合物與擇自伊馬替尼（imatinib），尼羅替尼（nilotinib），達沙替尼（dasatinib）及舒尼替尼（sunitinib）中之輔助劑之組合。

特別適於供治療攝護腺癌者為本發明前藥化合物與荷爾蒙及 G-蛋白偶合性受體抑制劑之組合。

特別適於供治療非小細胞肺癌（NSCLC）者為本發明前藥化合物與（a）鉑化合物及紫杉烷類之組合；（b）鉑化合物及抗代謝藥之組合；（c）吉非替尼（gefitinib）及/或西妥昔單抗（cetuximab）之組合。

一種供治療非小細胞肺癌（NSCLC）之特殊組合包含

本發明前藥及吉非替尼（gefitinib）及/或西妥昔單抗（cetuximab）。

供癌症（尤其急性骨髓性白血病）治療方面，二或多種獨立地擇自蔥環素，Ara C（亦稱阿糖胞苷），6-巰基嘌呤，硫嘌呤，胺甲蝶呤（methotrexate），米托蒽醌（mitoxantrone），柔紅黴素（daunorubicin），伊達比星（idarubicin），吉妥單抗奧唑米星（gemtuzumab ozogamicin）及顆粒性白血球-集落刺激因子中之抗癌劑可與本發明前藥組成物組合使用。另外，二或多種抗癌劑可獨立地擇自蔥環素，Ara C（亦稱阿糖胞苷），柔紅黴素（daunorubicin），伊達比星（idarubicin），吉妥單抗奧唑米星（gemtuzumab ozogamicin）及顆粒性白血球-集落刺激因子。

供癌症（且尤其乳癌）治療方面，二或多種獨立地擇自癌思停（bevacizumab），紫杉烷類，胺甲蝶呤（methotrexate），太平洋紫杉醇（paclitaxel），多烯紫杉醇（docetaxel），健澤（gemcitabine），阿那曲唑（anastrozole），依西美坦（exemestane），來曲唑（letrozole），他莫昔芬（tamoxifen），多柔比星（doxorubicin），賀癌平（herceptin），5-氟尿嘧啶，環磷醯胺（cyclophosphamide），表柔比星（epirubicin）及卡培他濱（capecitabine），尤其5-氟尿嘧啶，胺甲蝶呤（methotrexate）及環磷醯胺（cyclophosphamide）；5-氟尿嘧啶，多柔比星（doxorubicin）及環磷醯胺（

cyclophosphamide)；或多柔比星 (doxorubicin) 及環磷醯胺 (cyclophosphamide) 中之抗癌劑可與本發明前藥化合物組合使用。理想者，供癌症 (且尤其乳癌) 治療方面，二或多種抗癌劑亦可獨立地擇自紫杉烷類，胺甲蝶呤 (methotrexate)，太平洋紫杉醇 (paclitaxel)，多烯紫杉醇 (docetaxel)，健澤 (gemcitabine)，阿那曲唑 (anastrozole)，依西美坦 (exemestane)，來曲唑 (letrozole)，他莫昔芬 (tamoxifen)，多柔比星 (doxorubicin)，賀癌平 (herceptin)，5-氟尿嘧啶，環磷醯胺 (cyclophosphamide)，表柔比星 (epirubicin) 及卡培他濱 (capecitabine)，尤其 5-氟尿嘧啶，胺甲蝶呤 (methotrexate) 及環磷醯胺 (cyclophosphamide)；5-氟尿嘧啶，多柔比星 (doxorubicin) 及環磷醯胺 (cyclophosphamide)；或多柔比星 (doxorubicin) 及環磷醯胺 (cyclophosphamide)。

供癌症 (且尤其慢性淋巴球性白血病 (CLL)) 治療方面，二或多種獨立地擇自阿來組單抗 (alemtuzumab)，苯丁酸氮芥 (chlorambucil)，環磷醯胺 (cyclophosphamide)，阿門組單抗 (almentuzumab)，長春新鹼，潑尼松龍 (prednisolone)，氟達拉賓 (fludarabine)，米托蒽醌 (mitoxantrone) 及利妥昔單抗 (rituximab) / 利妥沙單抗 (rituxamab) 中之抗癌劑可與本發明前藥化合物組合使用。理想者，供癌症 (且尤其慢性淋巴球性白血病 (CLL)) 治療方面，二或多種抗癌劑

乃獨立地擇自苯丁酸氮芥 (chlorambucil) , 環磷醯胺 (cyclophosphamide) , 長春新鹼 , 潑尼松龍 (prednisolone) , 氟達拉賓 (fludarabine) , 米托蒽醌 (mitoxantrone) 及利妥昔單抗 (rituximab) / 利妥沙單抗 (rituxamab) , 尤其氟達拉賓 (fludarabine) 及利妥沙單抗 (rituxamab) 。

供癌症 (且尤其慢性骨髓性白血病 (CML)) 治療方面 , 二或多種獨立地擇自羥基脲 , 阿糖胞苷 , 地沙替尼 (desatinib) , 尼羅替尼 (nilotinib) , 及伊馬替尼 (imatinib) 中之抗癌劑可與本發明前藥化合物組合使用。

供癌症 (且尤其結腸癌) 治療方面 , 二或多種獨立地擇自西妥昔單抗 (cetuximab) , 5-氟尿嘧啶 , 朋土單抗 (pantumab) , 亞葉酸鈣 (leucovorin) , 依立替康 (irinotecan) , 草酸鉑 (oxaliplatin) , 雷替曲塞 (raltirexed) , 卡培他濱 (capecitabine) , 癌思停 (bevacizumab) , 草酸鉑 (oxaliplatin) , CPT 11 中之抗癌劑 , 尤其 5-氟尿嘧啶 , 亞葉酸鈣 (Leucovorin) 及 CPT 11 或者 5-氟尿嘧啶 , 亞葉酸鈣 (Leucovorin) 及草酸鉑 (Oxaliplatin) 可與本發明前藥化合物組合使用。

另外 , 供癌症 (且尤其結腸癌) 治療方面 , 二或多種獨立地擇自 5-氟尿嘧啶 , 亞葉酸鈣 (leucovorin) , 依立替康 (irinotecan) , 草酸鉑 (oxaliplatin) , 雷替曲塞 (raltirexed) , 卡培他濱 (capecitabine) , 癌思停 (bevacizumab) , 草酸鉑 (oxaliplatin) , CPT 11 中之抗

癌劑，尤其 5-氟尿嘧啶，亞葉酸鈣（Leucovorin）及 CPT 11 或者 5-氟尿嘧啶，亞葉酸鈣（Leucovorin）及草酸鉑（Oxaliplatin）可與本發明前藥化合物組合使用。

供癌症（且尤其多發性骨髓瘤治療）方面，二或多種獨立地擇自長春新鹼，多柔比星（doxorubicin），地塞米松（dexamethasone），美法侖（melphalan），潑尼松（prednisone），環磷醯胺（cyclophosphamide），依托泊苷（etoposide），帕米膦酸鹽（pamidronate），沙利度胺（thalidomide），唑來膦酸鹽（zoledronate）及硼替左米（bortezomib）中之抗癌劑，尤其長春新鹼，多柔比星（doxorubicin）及地塞米松（dexamethasone）可與本發明前藥化合物組合使用。

供癌症（且尤其非-霍奇金氏淋巴瘤治療）方面，二或多種獨立地擇自環磷醯胺（cyclophosphamide），多柔比星（doxorubicin）/羥基柔紅黴素，長春新鹼/Onco-TCS（V/O），潑尼松龍（prednisolone），胺甲蝶呤（methotrexate），阿糖胞苷，博來黴素（bleomycin），依托泊苷（etoposide），利妥昔單抗（rituximab）/利妥沙單抗（rituxamab），氟達拉賓（fludarabine），順鉑（cisplatin），及異環磷醯胺（ifosfamide）中之抗癌劑，尤其供高度惡性非-霍奇金氏淋巴瘤用之環磷醯胺（cyclophosphamide），多柔比星（doxorubicin，羥基柔紅黴素），長春新鹼及潑尼松（prednisone），或者供低度惡性非-霍奇金氏淋巴瘤用之環磷醯胺（cyclophosphamide）

），長春新鹼及潑尼松（prednisone）可與本發明前藥化合物組合使用。

供癌症（且尤其非小細胞肺癌（NSCLC）治療）方面，二或多種獨立地擇自癌思停（bevacizumab），吉非替尼（gefitinib），得舒緩（erlotinib），順鉑（cisplatin），卡鉑（carboplatin），絲裂黴素（mitomycin），長春鹼（vinblastine），太平洋紫杉醇（paclitaxel），多烯紫杉醇（docetaxel），健澤（gemcitabine），及長春瑞濱（vinorelbine）中之抗癌劑，尤其紫杉醇（taxol）及卡鉑（carboplatin）或者健澤（gemcitabine）及順鉑（cisplatin）可與本發明前藥化合物組合使用。

供癌症（且尤其卵巢癌）治療方面，二或多種獨立地擇自鉑化合物（例如順鉑（Cisplatin），卡鉑（Carboplatin）），多柔比星（doxorubicin），微脂體多柔比星，太平洋紫杉醇（paclitaxel），多烯紫杉醇（docetaxel），健澤（gemcitabine），美法侖（melphalan）及米托蒽醌（mitoxantrone）中之抗癌劑可與本發明前藥化合物組合使用。

供癌症（且尤其攝護腺癌）治療方面，二或多種獨立地擇自米托蒽醌（mitoxantrone），潑尼松（prednisone），布舍瑞林（buserelin），戈舍瑞林（goserelin），比卡魯胺（bicalutamide），尼魯米特（nilutamide），氟他胺（flutamide），醋酸環丙孕酮（cyproterone acetate），甲地孕酮（megestrol）/甲地孕酮（megestrel），二乙人

造春情素 (diethylstilboestrol) ， 多烯紫杉醇 (docetaxel) ， 太平洋紫杉醇 (paclitaxel) ， 唑來膦酸 (zoledronic acid) ， 潑尼松龍 (prednisolone) 及剋癌易 (taxotere) 中之抗癌劑可與本發明前藥化合物組合使用。

一特別理想實施例中，本發明前藥化合物乃與一或多種擇自順鉑 (cisplatin) ， 硼替左米 (bortezomib) ， 得舒緩 (erlotinib) ， 太平洋紫杉醇 (paclitaxel) ， 曲妥珠單抗 (trastuzumab) 及阿糖胞苷中之輔助劑組合投服。

在 Hsp90 抑制劑組合上其它療法之事例方面，二或多種治療可以個別之多樣化劑量計劃表及經由不同之路徑供應。

當化合物與一，二，三，四或更多種其它醫療劑 (最好一或二種，尤其一種) 組合投服時，諸化合物可同時或接續投服。當接續投服時，彼等可以緊密之間隔時間 (例如在 5-10 分鐘期間) 或較長之間隔時間 (例如間隔 1，2，3，4 或更多小時，或者當需要時，則間隔更長時間) 投服，精確之給藥方案則與醫療劑之性質相對應。

本發明化合物亦可連同非-化療之治療法諸如放射療法，光動力療法，基因療法；手術及飲食控制法一起執行。

供用於与其它化療劑之組合療法方面，化合物及一，二，三，四或更多種其它醫療劑可 (例如) 一起調配在含有二，三，四或更多醫療劑之劑型中。另外，個別之醫療劑可分別調配而一起以套組形式 (隨意地含有彼用途之教

示) 呈現。

熟知技藝者乃經由其常見之一般對給藥方案及組合療法方面之知識而得知。

本發明另一方面係提供：

- 一種組合 (例如用以治療非-小細胞肺癌) ，其包含 (2,4-二羥基-5-異丙基-苯基) - [5- (4-甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吡啶-2-基] -甲酮或其藥學上可接受之鹽 (例如 L-乳酸鹽) 及吉非替尼 (gefitinib) 及 / 或西妥昔單抗 (cetuximab) ；
- 一種組合 (例如用以治療胃腸道基質瘤 (GIST)) ，其包含 (2,4-二羥基-5-異丙基-苯基) - [5- (4-甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吡啶-2-基] -甲酮或其藥學上可接受之鹽 (例如 L-乳酸鹽) 及擇自伊馬替尼 (imatinib) ，尼羅替尼 (nilotinib) ，達沙替尼 (dasatinib) 及舒尼替尼 (sunitinib) 中之輔助劑。
- 一種組合 (例如用以治療 HER2 乳癌) ，其包含 (2,4-二羥基-5-異丙基-苯基) - [5- (4-甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吡啶-2-基] -甲酮或其藥學上可接受之鹽 (例如 L-乳酸鹽) 及拉帕替尼 (lapatinib) ；及
- 一種組合 (例如用以治療急性骨髓性白血病) ，其包含 (2,4-二羥基-5-異丙基-苯基) - [5- (4-甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吡啶-2-基] -甲酮或其藥學上可接受之鹽 (例如 L-乳酸鹽) 及擇自柔紅黴素 (daunorubicin) 及伊達比星 (idarubicin) 中之輔助劑

供上述含有 (2,4-二羥基-5-異丙基-苯基) - [5- (4-甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚-2-基] -甲酮或其藥學上可接受之鹽 (例如 L-乳酸鹽) 之組合用之給藥方案，調合物及投服擬案可如同上文關於供前藥化合物用之給藥方案，調合物及投服擬案所示或如同 WO2008/044027 (其內容乃整體併入此處中以供參考) 所示。

化合物 (2,4-二羥基-5-異丙基-苯基) - [5- (4-甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚-2-基] -甲酮可依 WO2006/109085 中所述之法製得，而 L-乳酸鹽及其它鹽類則可依 WO2008/044034 中所述之法製得。WO2006/109085 及 WO2008/044034 之內容乃整體併入此處中以供參考。

診斷方法

在投服化合物之前，可先篩檢病患以測知該病患所罹患或可能受其所苦之疾病或病況是否為可以具有抗 Hsp90 活性之化合物治療者。

例如，採集自病患之生物學樣品可予分析以測知該病患所罹患或可能受其所苦之疾病或病況，諸如癌症，是否是以基因異常或異常蛋白表現為特徵而導致 Hsp90 受質蛋白之突變或過度活化者。此導致 Hsp90 受質蛋白活化之異常之實例包括：Bcr-ABL 易位，Flt-3 內部複製，及 Braf 或 ErbB2 之突變。

故，病患可接受診斷試驗以檢測正向調節之標記特徵

。所謂診斷包括篩檢。我們的標記包括基因標記，例如測量 DNA 組份以鑑定 Braf, BCR-abl, 及 Flt-3 或其它受影響受質蛋白之突變。所謂標記亦包括蛋白諸如 ErbB2, 包括該蛋白或一些片段或降解產物之程度或濃度以及供酵素方面之酵素活性。蛋白（例如磷酸化或未磷酸化）及上述蛋白之 mRNA 程度亦可予評估以將活性之變化予以特徵化。例如，磷酸化之 AKT 可為對 HSP90 抑制劑敏感度之指標。

診斷試驗典型係針對擇自（例如）腫瘤活組織切片樣品，血液樣品（分離且富含脫落之腫瘤細胞），糞便活組織切片，痰，染色體分析，胸水，腹水，腔口針或活組織切片或尿中之生物學樣品進行。

篩檢過程典型包含直接定序，寡核苷酸或蛋白質微陣列分析，藉質譜術進行之蛋白質組學分析，免疫組織化學技術或使用特異性抗體進行之檢測。

蛋白質之突變及正向調節之鑑定及分析方法已為熟知技藝者詳知。篩檢方法可包括，但不限定於，標準方法諸如反轉錄酶聚合酶鏈鎖反應（RT-PCR），原位雜交法或免疫墨點法。

藉 RT-PCR 進行之篩檢中，腫瘤中之 mRNA 程度乃藉產生 mRNA 之 cDNA 拷貝，其後將 cDNA 藉 PCR 擴增來評估。PCR 擴增之方法，引子之選擇，及擴增之狀況，乃為熟知技藝者已知。核酸操作及 PCR 乃藉標準方法，例如於 Ausubel, F.M. et al., eds. Current Protocols in Molecular

Biology, 2004, John Wiley & Sons Inc., or Innis, M.A. et al., eds. PCR Protocols: a guide to methods and applications, 1990, Academic Press, San Diego 中所述之法進行。涉及核酸技術之反應及操作亦述於 Sambrook et al., 2001, 3rd Ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press 中。另外，供進行 RT-PCR 之市售套組（例如 Roche Molecular Biochemicals）可予使用，或者使用示於美國專利 4,666,828；4,683,202；4,801,531；5,192,659；5,272,057；5,882,864；及 6,218,529 中之方法。

供評估 mRNA 表現之原位雜交技術之實例為螢光原位雜交法（FISH）（參見 Angerer, 1987 Meth. Enzymol., 152:649）。

通常，原位雜交法包含下列之主要步驟：（1）將待分析之組織固定；（2）將樣品進行前置雜交處理以增加標靶核酸之可接觸性；且降低非專一性結合反應；（3）將核酸混合物雜交至生物學結構或組織中之核酸上；（4）進行雜交反應後之清洗處理以移除雜交反應中未結合之核酸片段，再（5）檢測雜交之核酸片段。該應用中所用之探子典型乃標記上（例如）放射線同位素或螢光報告者。理想之探子乃夠長（例如由約 50，100 或 200 個核苷酸至約 1000 或更多之核苷酸）以得以於嚴格條件下與標靶核酸進行特異性雜交。市售之 FISH 探子亦存在以供染色體重排之細胞遺傳檢測，其可用檢測白血病細胞群體內之

Bcr-Abl 融合產物。供進行 FISH 之標準方法乃述於 Ausubel, F.M. et al., eds. *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004, John Wiley & Sons Inc and *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview* by John M. S. Bartlett in *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: *Methods in Molecular Medicine* 中。

供將基因表現圖譜化之方法乃述於 (DePrimo *et al.*, *BMC Cancer* 2003, 3:3) 中。簡言之，擬案如下：雙股 cDNA 之合成法係由總 RNA 開始，使用 (dT)₂₄ 寡聚體以供導引第一股 cDNA 之合成，其後以隨意六聚體引子進行第二股 cDNA 之合成。雙股 cDNA 乃用以作為模板以供使用生物素化之核糖核苷酸進行 cRNA 之活體外轉錄。cRNA 乃根據 Affymetrix (Santa Clara, CA, USA) 所述之擬案予以化學片段化，而後於人類基因組陣列 (Human Genome Arrays) 上雜交過夜。

另外，由 mRNAs 中所表現之蛋白產物可藉腫瘤樣品之免疫組織化學法，以微滴定盤進行之固相免疫分析法，西方墨點法，二維十二烷基磺酸鈉-聚丙烯醯胺凝膠電泳法，酵素免疫分析法 (ELISA)，流式細胞技術及技藝中已知之供檢測特異性蛋白之其它方法來評估。檢測方法包含位點專一性抗體之使用。熟知技藝者會知道所有供檢測代表 bcr-ABL 易位之“費城染色體”之詳知技術。

因此，所有之這些技術亦可用以鑑定特別適於供以本

發明化合物治療之腫瘤。

【實施方式】

實例

本發明現將參照下列實例中所述之具體實施例而加以說明，但非限定之。

實例中，可使用下列之縮寫。

AcOH	乙酸
BOC	特丁氧羰基
Bn	苄基
CDI	1,1-羰基二咪唑
DMAW90	溶劑混合液：二氯甲烷：甲醇，乙酸，水（ 90：18：3：2）
DMAW120	溶劑混合液：二氯甲烷：甲醇，乙酸，水（ 120：18：3：2）
DMAW240	溶劑混合液：二氯甲烷：甲醇，乙酸，水（ 240：20：3：2）
DCM	二氯甲烷
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EDC	1-乙基-3-(3'-二甲胺基丙基)-碳化二亞胺
Et ₃ N	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
Et ₂ O	乙醚

h	小時
HOAt	1-羥基氮雜苯並三唑
HOBt	1-羥基苯並三唑
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
min.	分鐘
P.E.	石油醚
r.t.	室溫
SiO ₂	二氧化矽
TBTU	N,N,N',N'-四甲基-O-(苯並三唑-1-基)脲 鎘四氟硼酸鹽
THF	四氫呋喃

除非另有指定，否則質子核磁共振 (¹H NMR) 光譜乃於在 400.13 MHz 下，於 DMSO-d₆ 或 MeOH-d₄ (依指示) 中，於 27°C 下運作之 Bruker AV400 儀器上記錄且報告如下：化學位移 δ/ppm (質子數，多重性，其中 s=單峰，d=雙峰，t=三重峰，q=四重峰，m=多重峰，br=寬峰)。殘餘之質子溶劑乃用以作為中間參考劑。

實例中，所製得之化合物係以使用 Agilent LC-MS 製備系統且於下示狀況下運作之液態層析及質譜術予以特徵化。當有不同同位素之原子存在而引用單一質量時，則化合物所引用之質量為單一同位素質量 (亦即 ³⁵Cl; ⁷⁹Br 等)。

Agilent 1100 LC-MS 製備系統：

硬體：

自動採檢器：1100 系列 "prepALS"

泵：1100 系列 "PrepPump" 供製備流動梯度所用及 1100 系列 "QuatPump" 供製備流動中泵抽改性劑所用

紫外光檢測器：1100 系列 "MWD" 多重波長檢測器

MS 檢測器：1100 系列 "LC-MSD VL"

溶離份收集器：2×"Prep-FC"

補給泵："Waters RMA"

Aglient 活性分選儀

軟體：

化學工作站：Chem32

Aglient MS 運行狀況：

毛細管電壓 4000 V (電噴霧陰性上為 3500V)

碎裂電壓/增益 150/1

乾燥氣流 13.0 升/分

氣體溫度 350°C

噴霧器壓力 50 psig

掃描範圍 125-800 amu

電離模式 電噴霧陽性或電噴霧陰性

酸法：

Phenomenex Synergy MAX-RP, 10 微米, 100×21.2 毫米

溶劑 A：水 + 0.1 % 三氟乙酸

溶劑 B：乙腈 + 0.1 % 三氟乙酸

鹼性法：

Waters XBridge C18 5 微米 100×19 毫米

溶劑 A：水 + 10 mM 碳酸氫銨 + 氫氧化銨，pH=9.2

溶劑 B：乙腈

補給溶劑：

甲醇 + 0.2 % 甲酸（供兩種層析型式均可用）

方法：

欲決定製備型 HPLC 之最理想化狀況，乃先使用最適於供特殊化合物結構用之層析型式（低或高 pH）來進行分析 LC-MS。一旦鑑定出供應層析之一套狀況，再選擇相同型式下之適當製備方法。低及高 pH 層析法均可用之典型運行狀況為：

流速：24 毫升/分鐘

梯度：通常所有梯度均具有以 95 %A+5 %B 作為起始之 0.4 分鐘之步驟。而後根據分析圖形，選擇 3.6 分鐘之梯度以達到良好之分離（例如 5 %至 50 %B 以供早期保留化合物用；35 %至 80 %B 以供中期保留化合物用等）

清洗：於梯度終了之時進行 1.2 分鐘之清洗步驟

再平衡：進行 2.1 分鐘之再平衡步驟以製備供下一次運行用之系統

補給流速：1 毫升/分鐘

溶劑：

所有化合物通常係溶於 100 % 甲醇或 100 % 二甲亞砜中

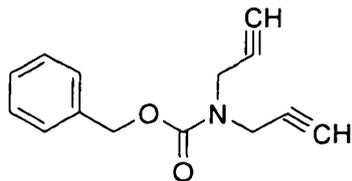
由熟知技藝者所提供之資訊，則可將此處所述之化合物藉製備 LC-MS 予以純化。

中間體之製備

製備例 A1

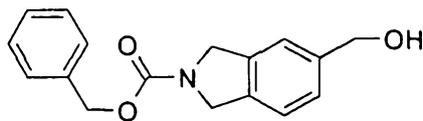
5- (4- 甲基哌嗪 -1- 基甲基) -2,3- 二氫 -1*H*- 異吲哚三氫氨酸鹽

步驟 1：二 - 丙 - 2- 炔基 - 胺基甲酸苄酯



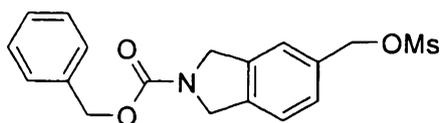
將 N- (苄氧羰氧基) 琥珀醯亞胺 (125 克，502 毫莫耳) 之乙酸乙酯 (500 毫升) 溶液於 20 分鐘期間加至已冷卻 (0°C) 之二炔丙胺 (46.7 克，502 毫莫耳) 於乙酸乙酯 (200 毫升) 及 10% K₂CO₃ 水溶液 (700 毫升，507 毫莫耳) 中所成溶液中。再將溶液於 0°C 下攪拌 2 小時，而後於室溫下攪拌 16 小時。繼而分相，再將有機相以 10 % 水性碳酸鉀 (700 毫升，507 毫莫耳) 而後飽和鹽水 (500 毫升) 清洗，繼而以乙酸乙酯稀釋至 1000 毫升，即得 0.5M 溶液。

步驟 2：5-羥甲基-1,3-二氫-異吲哚-2-羧酸苄酯



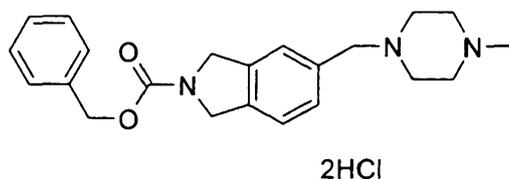
將炔丙醇（26.4 毫升，424 毫莫耳）之甲苯（120 毫升）溶液脫氣。再將上述 0.5M-二炔溶液（440 毫升，220 毫莫耳）蒸發，令餘留物溶於甲苯（80 毫升）中。將該經保護之二炔溶液及威爾金森氏（Wilkinson's）催化劑（2.26 克，2.44 毫莫耳，1.11 %）分成 14 等份於 2 小時期間加入，同時恆定監測內部溫度使溫度保持於 50-100°C。當將溶液蒸發（以移除過量之炔丙醇）時，令溶液於 30 分鐘期間冷卻至 50°C。將餘留物以甲苯（500 毫升）及炭（Darco 4-12 篩目，20 克），於 100°C 下加熱 30 分鐘，而後通過賽力特矽藻土床中濾熱，再將棕色溶液蒸發。當將矽膠（層析級 65 克）加入時，令餘留物於 80°C 下溶於乙酸乙酯（400 毫升）中，再持續加熱 20 分鐘。在仍熱時，將溶液過濾，而後蒸發（同時晶種）以得淺棕色固狀物。將 10 % 乙酸乙酯/庚烷（體積/體積，100 毫升）加入，再將固狀物藉過濾法移出。而後將固狀物於多孔狀澱土上以庚烷（100 毫升）清洗，再予乾燥（50°C，油泵，16 小時），即得標題化合物 59.0 克（95 %）。¹H NMR（400 MHz, Me-d₃-OD）：7.51-7.16（m, 8H），5.21（s, 2H），4.74（s, 2H），4.70（s, 2H），4.61（s, 2H）。

步驟 3：5-甲磺醯氧基甲基-1,3-二氫-異吲哚-2-羧酸苄酯



將三乙胺（39 毫升，0.28 莫耳）加至 5-羥甲基-1,3-二氫-異吲哚-2-羧酸苄酯（65.75 克，0.232 莫耳）之四氫呋喃（470 毫升）及乙酸乙酯（770 毫升）溶液中。再將溶液於冰浴中冷卻，而後將甲磺醯氯（19 毫升，0.245 莫耳）之乙酸乙酯（50 毫升）溶液加入（以使內部溫度 12°C）。於冰浴中攪拌 2 小時後，將另外之甲磺醯氯（1.9 毫升及 0.95 毫升）及三乙胺（3.9 毫升）加入（進一步攪拌 1 小時後，藉 tlc 得知無殘留之原材料）。將碳酸氫鈉（550 毫升）加入，再將溶液攪拌 20 分鐘，而後將飽和鹽水（200 毫升）加入，繼而分相。將有機相乾燥（硫酸鎂）及邊晶種邊蒸發，即得潮濕固狀物，其可不必經由乾燥而直接用於下一步驟中。

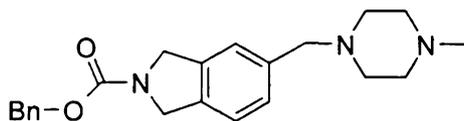
步驟 4：5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羧酸苄酯二氫氯酸鹽



令得自步驟 3 之固狀物（設定為 0.232 莫耳）溶於丙酮（700 毫升）中，再將該溶液於 45 分鐘期間加至已冷卻（內部溫度 $15-17^{\circ}\text{C}$ ）之碳酸鉀（48 克）及 N-甲基哌嗪（50 毫升，0.45 莫耳）之丙酮（330 毫升）懸浮液中。當將

溶液蒸發至小量且令餘留物分配於乙酸乙酯（1000 毫升）與水（500 毫升）/飽和鹽水（50 毫升）混合液之間時，將懸浮液於 15°C 下攪拌 3 小時（藉 tlc 得知完全移除原材料）。將有機相以水（500 毫升）/飽和鹽水（150 毫升）混合液清洗，最後再以飽和鹽水（300 毫升）清洗。將溶液乾燥（硫酸鎂）及過濾，再將 1M 氫氯酸之甲醇液（430 毫升，0.43 莫耳）加至該溶液中。而後將懸浮液冷卻（0°C 下 30 分鐘），將固狀物藉過濾法移出，於多孔狀澱土上以乙酸乙酯而後庚烷清洗，再將固狀物乾燥（油泵，室溫 72 小時），即得無色固狀之收成 1 之標題化合物 66.34 克（65 %）。¹H NMR（400 MHz, Me-d₃-OD）：7.64-7.51（m, 2H），7.51-7.29（m, 6H），5.23（s, 2H），4.79（dd, J=16.2, 6.1Hz, 4H），4.49（s, 2H），3.66（s, 8H），3.03（s, 3H）。

替代步驟 4A：5-（4-甲基-哌嗪-1-基甲基）-1,3-二氫-異吲哚-2-羧酸苄酯二氫氯酸鹽

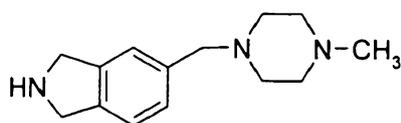


步驟 4A 可用以作為取代上文步驟 3 及 4 之替代路徑。

將 5-羥甲基-1,3-二氫-異吲哚-2-羧酸苄酯（3.35 克，11.8 毫莫耳）加至二氧化錳（15.5 克，178 毫莫耳）之二氯甲烷（100 毫升）懸浮液中，於室溫下攪拌 6 小時後，

將另外之二氧化錳（5 克，57 毫莫耳）加入。於室溫下攪拌另 1 小時後，將賽力特矽藻土（7 克）加入，再令溶液通過賽力特矽藻土（Celite™）床中過濾以得清澈淺黃色溶液。將 Celite™ 以二氯甲烷清洗，再藉蒸發法將結合之有機溶液之量調整至 100 毫升。將 N-甲基哌嗪（1.31 毫升，11.8 毫莫耳）及乙酸（0.68 毫升）其後三乙醯氧基氫硼化鈉（4.98 克，23.5 毫莫耳）加入。將黃色溶液攪拌 16 小時以得無色溶液。而後將 2M 氫氯酸（10 毫升，20 毫莫耳）加至溶液中以得泡騰。30 分鐘後，將水（10 毫升）及碳酸鉀（5.5 克，39.8 毫莫耳）加入，再將有機相乾燥（硫酸鈉）。過濾後，邊攪拌邊將 4M 氫氯酸之二噁烷液（6 毫升）加入，再將懸浮液蒸發至乾。邊加溫邊令餘留物溶於甲醇中，蒸發後，將固狀物於多孔狀澱土上以乙酸乙酯而後石油醚（沸點 40-60℃）清洗，繼而於真空中，於 50℃ 下乾燥，即得標題化合物 3.61 克（70 %）。¹H NMR（400 MHz, Me-d₃-OD）：7.65-7.51（2H, m），7.51-7.27（6H, m），5.23（2H, s），4.83-4.69（4H, m），4.49（2H, s），3.66（8H, d），3.03（3H, s）。

步驟 5：5-（4-甲基哌嗪-1-基甲基）-2,3-二氫-1H-異吲哚三氫氯酸鹽

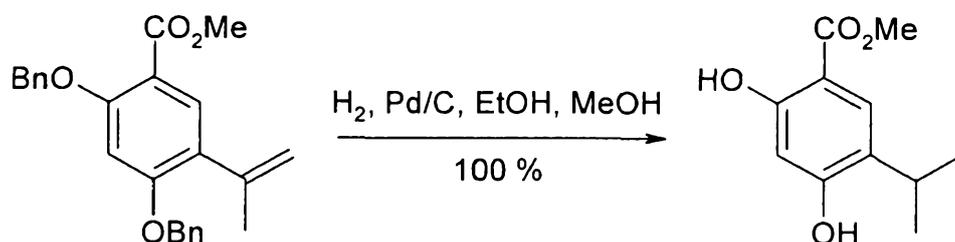


將 10 % 鈹 / 碳（300 毫克）加至 5-（4-甲基哌嗪-1-基

甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羧酸苄酯 (3.65 克, 10.0 毫莫耳) 之甲醇 (50 毫升) 懸浮液中, 再將混合物於室溫下, 於氫氣氛下攪拌 5 小時。而後將催化劑藉過濾法移除, 以甲醇 (2×5 毫升) 潤洗, 再將結合之濾液以飽和氯化氫氣體之乙酸乙酯飽和溶液 (20 毫升) 處理。將混合物於室溫下攪拌 30 分鐘, 再將揮發性材料及溶劑於真空中移除, 即得灰白色固狀 5-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-2,3-二氫-1*H*-異吲哚三氫氨酸鹽 (3.39 克, 99%)。¹H NMR (MeOH-d₄) 7.73 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.57 (1H, d), 4.72 (2H, s), 4.70 (2H, s), 4.52 (2H, s), 3.70 (8H, br s), 3.02 (3H, s)。MS: [M+H]⁺ 232。

製備例 A2

2,4-二羥基-5-異丙基苯甲酸甲酯

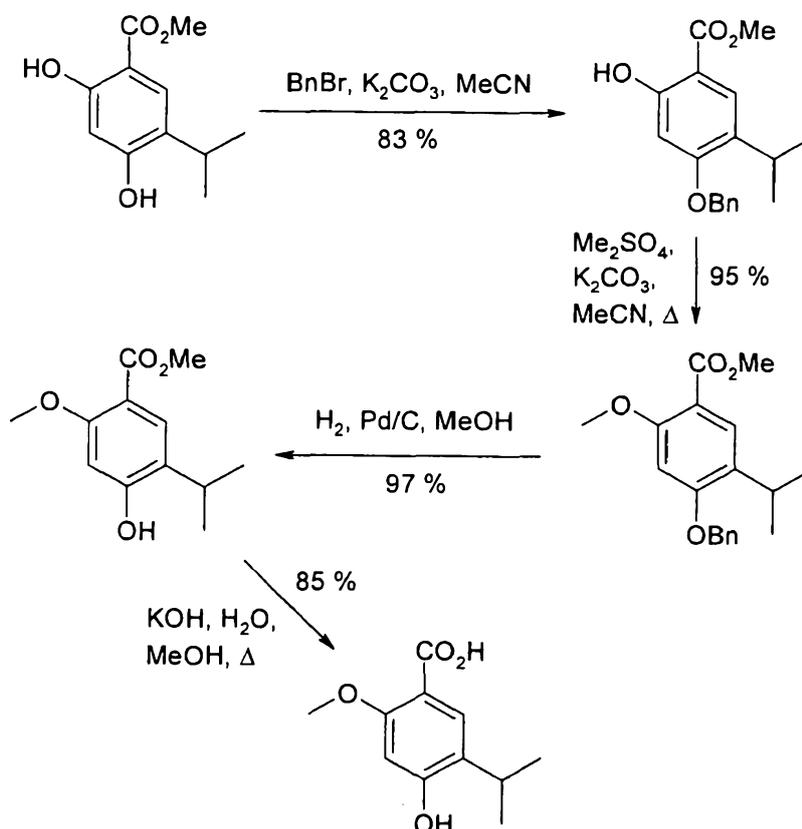


將 10% 鈀/碳 (350 毫克) 加至 2,4-雙-苄氧基-5-異丙基苯甲酸甲酯 [依 WO 2006/109085 A1 之法製得] (3.88 克, 10.0 毫莫耳) 之乙醇 (30 毫升) 懸浮液中, 再將混合物於室溫下, 於氫氣氛下攪拌 1 小時。而後將甲醇 (20 毫升) 加入以幫助溶解, 再將混合物於室溫下, 於氫氣氛下攪拌 16 小時。繼而將混合物過濾, 將催化劑以甲醇 (3×20 毫升) 潤洗, 再將結合之濾液於真空中蒸發,

即得無色固狀之 2,4-二羥基-5-異丙基苯甲酸甲酯 (2.10 克, 100%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 10.54 (1H, s), 10.44 (1H, br s), 7.52 (1H, s), 6.37 (1H, s), 3.85 (3H, s), 3.08 (1H, m), 1.13 (6H, d)。MS: [M+H]⁺ 211。

製備例 A3

4-羥基-5-異丙基-2-甲氧基苯甲酸



將 2,4-二羥基-5-異丙基苯甲酸甲酯 (1.05 克, 5.0 毫莫耳) 及無水碳酸鉀 (828 毫克, 6.0 毫莫耳) 之乙腈 (25 毫升) 混合液以苄基溴 (0.655 毫升, 5.5 毫莫耳) 處理, 再將混合物於室溫下攪拌 24 小時。而後將溶劑於真空中移除, 再將餘留物以水 (50 毫升) 清洗。將固狀材料

藉吸濾法收集，以水（2×50 毫升）潤洗，再於減壓下吸乾，即得無色針狀之 4-苄氧基-2-羥基-5-異丙基苯甲酸甲酯（1.25 克，83 %）。¹H NMR（DMSO-d₆）10.68（1H, br s），7.57（1H, s），7.48-7.40（4H, m），7.34（1H, m），6.64（1H, s），5.20（2H, s），3.87（3H, s），3.18（1H, m），1.17（6H, d）。MS：[M+H]⁺ 301。

將無水碳酸鉀（450 毫克，3.26 毫莫耳）及硫酸二甲酯（0.25 毫升，2.64 毫莫耳）加至 4-苄氧基-2-羥基-5-異丙基苯甲酸甲酯（650 毫克，2.17 毫莫耳）之乙腈（20 毫升）懸浮液中，再將混合物攪拌及保持於迴流下 16 小時。冷卻至室溫後，將溶劑於真空中移除，再藉加入 2M 氫氯酸（20 毫升）將餘留物酸化。將有機材料以乙酸乙酯（2×30 毫升）萃取，再將結合之有機萃取液於真空中蒸發，即得淺黃色固狀之 4-苄氧基-5-異丙基-2-甲氧基苯甲酸甲酯（644 毫克，95 %）。¹H NMR（DMSO-d₆）7.56（1H, s），7.50（2H, d），7.43（2H, t），7.37（1H, t），6.80（1H, s），5.26（2H, s），3.83（3H, s），3.75（3H, s），3.19（1H, m），1.17（6H, d）。MS：[M+H]⁺ 315。

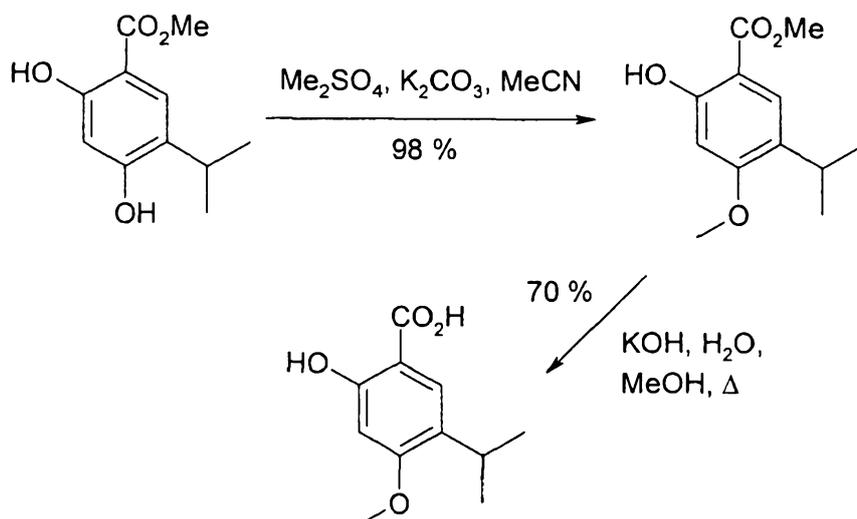
將 10 % 鈀/碳（80 毫克）加至 4-苄氧基-5-異丙基-2-甲氧基苯甲酸甲酯（624 毫克，1.99 毫莫耳）之甲醇（16 毫升）懸浮液中，再將混合物於室溫下，於氫氣氛下攪拌 3 小時。而後將混合物過濾，將催化劑以甲醇（3×5 毫升）潤洗，再將結合之濾液於真空中蒸發，即得灰白色固狀

之 4-羥基-5-異丙基-2-甲氧基苯甲酸甲酯 (432 毫克, 97%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 10.18 (1H, br s), 7.52 (1H, s), 6.52 (1H, s), 3.73 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.11 (1H, m), 1.14 (6H, d)。MS: [M+Na]⁺ 247。

將水性氫氧化鉀 (50 %重量/體積, 0.5 毫升) 加至 2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯甲酸甲酯 (418 毫克, 1.87 毫莫耳) 之甲醇 (4 毫升) 及水 (2 毫升) 懸浮液中, 再將混合物攪拌並保持於迴流下 4 小時。冷卻至室溫後, 將有機溶劑於真空中移除, 再藉加入 2M 氫氯酸 (10 毫升) 將餘留物酸化。將固狀材料藉吸濾法收集, 以水 (2×10 毫升) 潤洗, 再於減壓下吸乾, 即得灰白色固狀之 4-苜氧基-5-異丙基-2-甲氧基苯甲酸 (332 毫克, 85%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 11.88 (1H, br s), 10.11 (1H, s), 7.54 (1H, s), 6.51 (1H, s), 3.75 (3H, s), 3.11 (1H, m), 1.13 (6H, d)。MS: [M+Na]⁺ 233。

製備例 A4

2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯甲酸



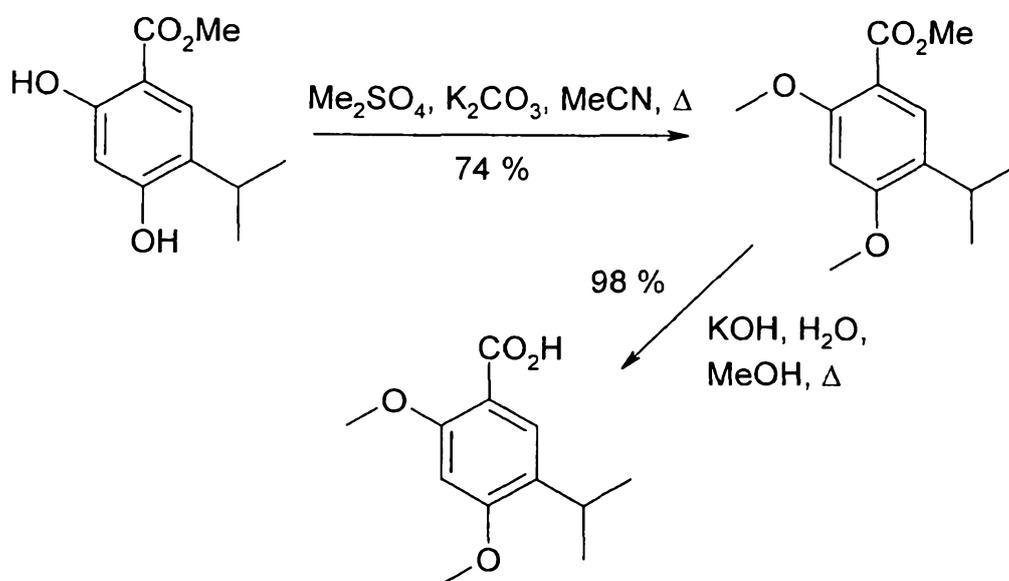
將 2,4-二羥基-5-異丙基苯甲酸甲酯 (420 毫克, 2.0 毫莫耳) 及無水碳酸鉀 (331 毫克, 2.4 毫莫耳) 之乙腈 (10 毫升) 混合液以硫酸二甲酯 (0.2 毫升, 2.1 毫莫耳) 處理, 再將混合物於室溫下攪拌 16 小時。而後將溶劑於真空中移除, 再藉加入 2M 氫氨酸 (10 毫升) 將餘留物酸化。將固狀材料藉吸濾法收集, 以水 (2×10 毫升) 潤洗, 再於減壓下吸乾, 即得無色固狀之 2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯甲酸甲酯 (440 毫克, 98%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 10.70 (1H, br s), 7.54 (1H, s), 6.53 (1H, s), 3.87 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.12 (1H, m), 1.13 (6H, d)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 225。

將水性氫氧化鉀 (50% 重量/體積, 0.2 毫升) 加至 2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯甲酸甲酯 (420 毫克, 1.88 毫莫耳) 之甲醇 (5 毫升) 及水 (2 毫升) 懸浮液中, 再將混合物攪拌並保持於迴流下 3 小時。冷卻至室溫後, 將有機溶劑於真空中移除, 再藉加入 2M 氫氨酸 (10 毫升) 將餘留物酸化。將固狀材料藉吸濾法收集, 以水 (2×10 毫

升) 潤洗, 再於減壓下吸乾, 即得無色固狀之 2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯甲酸 (275 毫克, 70%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 13.50 (1H, br s), 11.40 (1H, br s), 7.53 (1H, s), 6.51 (1H, s), 3.83 (3H, s), 3.12 (1H, m), 1.13 (6H, d)。MS: [M+H]⁺ 211。

製備例 A5

5-異丙基-2,4-二甲氧基苯甲酸



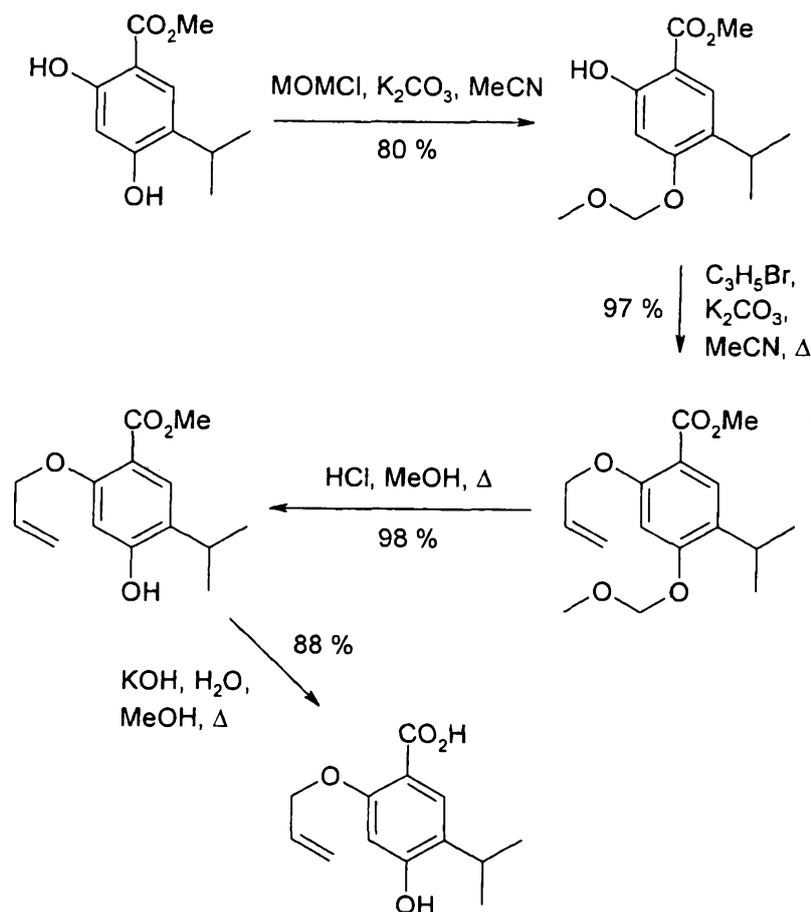
將 2,4-二羥基-5-異丙基苯甲酸甲酯 (420 毫克, 2.0 毫莫耳) 及無水碳酸鉀 (662 毫克, 4.8 毫莫耳) 之乙腈 (10 毫升) 混合液以硫酸二甲酯 (0.4 毫升, 4.2 毫莫耳) 處理, 再將混合物於室溫下攪拌 16 小時, 繼而保持於迴流下 6 小時。冷卻至室溫後, 將溶劑於真空中移除, 再藉加入 2M 氫氯酸 (10 毫升) 將餘留物酸化。將固狀材料藉吸濾法收集, 以水 (2×10 毫升) 潤洗, 再於減壓下吸乾, 即得無色固狀之 5-異丙基-2,4-二甲氧基苯甲酸甲酯 (

350 毫克，74 %)。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.53 (1H, s)，6.67 (1H, s)，3.92 (3H, s)，3.86 (1H, s)，3.75 (3H, s)，3.13 (1H, m)，1.14 (6H, d)。MS: [M+Na]⁺ 261。

將水性氫氧化鉀 (50 %重量/體積，0.2 毫升) 加至 5-異丙基-2,4-二甲氧基苯甲酸甲酯 (330 毫克，1.39 毫莫耳) 之甲醇 (5 毫升) 及水 (2 毫升) 懸浮液中，再將混合物攪拌並保持於迴流下 3 小時。冷卻至室溫後，將有機溶劑於真空中移除，再藉加入 2M 氫氟酸 (10 毫升) 將餘留物酸化。將有機材料以乙酸乙酯 (2×30 毫升) 萃取，再將結合之有機萃取液於真空中蒸發，即得無色固狀之 5-異丙基-2,4-二甲氧基苯甲酸 (305 毫克，98 %)。¹H NMR (DMSO-d₆) 12.07 (1H, br s)，7.57 (1H, s)，6.64 (1H, s)，3.90 (3H, s)，3.85 (3H, s)，3.13 (1H, m)，1.14 (6H, d)。MS: [M+H]⁺ 225。

製備例 A6

2-烯丙氧基-4-羥基-5-異丙基苯甲酸



將 2,4-二羥基-5-異丙基苯甲酸甲酯 (1.05 克, 5.0 毫莫耳) 及無水碳酸鉀 (828 毫克, 6.0 毫莫耳) 之乙腈 (25 毫升) 混合液以氯甲基甲基醚 (0.4 毫升, 5.27 毫莫耳) 處理, 再將混合物於室溫下攪拌 3 小時。而後將溶劑於真空中移除, 再將餘留物以水 (30 毫升) 處理。將固狀材料藉吸濾法收集, 以水 (2×20 毫升) 潤洗, 再於減壓下吸乾, 即得無色固狀之 2-羥基-5-異丙基-4-(甲氧基甲氧基) 苯甲酸甲酯 (1.02 克, 80%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 10.61 (1H, br s), 7.58 (1H, s), 6.62 (1H, s), 5.30 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.17 (1H, m), 1.17 (6H, d)。MS: [M+H]⁺ 255。

將 2-羥基-5-異丙基-4-(甲氧基甲氧基) 苯甲酸甲酯

(995 毫克， 3.92 毫莫耳) 及無水碳酸鉀 (650 毫克， 4.71 毫莫耳) 之乙腈 (25 毫升) 混合液以烯丙基溴 (0.356 毫升， 4.11 毫莫耳) 處理，再將混合物攪拌並保持於迴流下 16 小時。冷卻至室溫後，將溶劑於真空中移除，將水 (30 毫升) 加入，再將有機材料以二氯甲烷 (2×30 毫升) 萃取。將結合之有機萃取液於真空中蒸發至乾，即得淺黃色油狀之 2-烯丙氧基-5-異丙基-4-(甲氧基甲氧基)苯甲酸甲酯 (1125 毫克， 97 %)。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.58 (1H, s)， 6.78 (1H, s)， 6.03 (1H, m)， 5.52 (1H, dm)， 5.33 (2H, s)， 5.28 (1H, dm)， 4.61 (2H, m)， 3.78 (3H, s)， 3.42 (3H, s)， 3.19 (1H, m)， 1.18 (6H, d)。MS : [M+Na]⁺ 317。

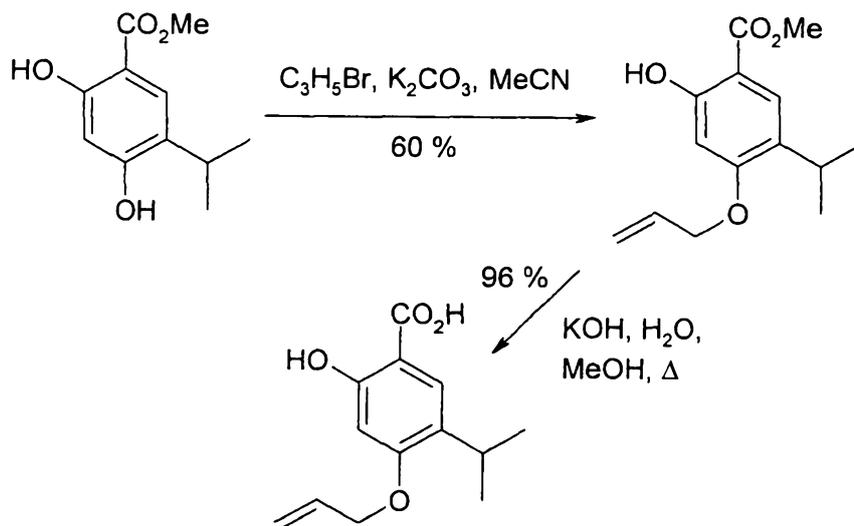
將濃氫氟酸 (0.4 毫升) 加至 2-烯丙氧基-5-異丙基-4-(甲氧基甲氧基)苯甲酸甲酯 (1049 毫克， 3.57 毫莫耳) 之甲醇 (25 毫升) 溶液中，再將混合物攪拌並保持於迴流下 3 小時。冷卻至室溫後，將揮發性材料及溶劑於真空中移除，即得淺綠色油狀之 2-烯丙氧基-4-羥基-5-異丙基苯甲酸甲酯 (880 毫克， 98 %)。¹H NMR (DMSO-d₆) 10.18 (1H, s)， 7.54 (1H, s)， 6.51 (1H, s)， 6.03 (1H, m)， 5.51 (1H, dm)， 5.27 (1H, dm)， 4.52 (2H, m)， 3.73 (3H, s)， 3.10 (1H, m)， 1.15 (6H, d)。MS : [M+Na]⁺ 273。

將水性氫氧化鉀 (50 % 重量 / 體積， 2 毫升) 加至 2-烯丙氧基-4-羥基-5-異丙基苯甲酸甲酯 (860 毫克， 3.44

毫莫耳) 之甲醇 (12 毫升) 及水 (4 毫升) 混合液中，再將混合物攪拌並保持於迴流下 5 小時。冷卻至室溫後，將有機溶劑於真空中移除，再藉加入 2M 氫氯酸 (30 毫升) 將餘留物酸化。將固狀材料藉吸濾法收集，以水 (2×20 毫升) 潤洗，再於減壓下吸乾，即得淺綠色固狀之 2-烯丙氧基-4-羥基-5-異丙基苯甲酸 (715 毫克，88 %)。¹H NMR (DMSO-d₆) 11.92 (1H, br s)，10.08 (1H, s)，7.56 (1H, s)，6.48 (1H, s)，6.03 (1H, m)，5.50 (1H, dm)，5.27 (1H, dm)，4.53 (2H, m)，3.11 (1H, m)，1.13 (6H, d)。MS: [M+Na]⁺ 259。

製備例 A7

4-烯丙氧基-2-羥基-5-異丙基苯甲酸



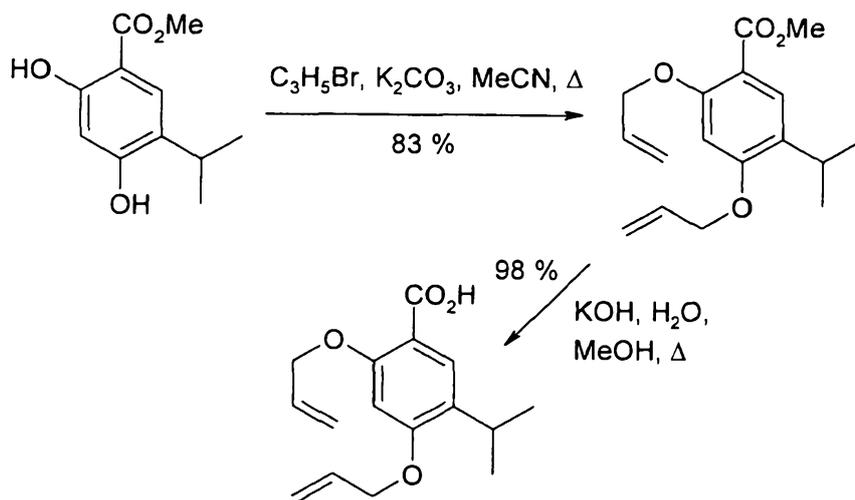
將 2,4-二羥基-5-異丙基苯甲酸甲酯 (420 毫克，2.0 毫莫耳) 及無水碳酸鉀 (662 毫克，4.8 毫莫耳) 之乙腈 (10 毫升) 混合液以烯丙基溴 (0.35 毫升，4.0 毫莫耳) 處理，再將混合物於室溫下攪拌 24 小時。將溶劑於真空

中移除，再藉加入 2M 氫氯酸（10 毫升）將餘留物酸化。將有機材料以二氯甲烷（2×20 毫升）萃取，將結合之有機萃取液於真空中蒸發，再令餘留物於二氧化矽上進行柱式層析。以 2-10 % 乙酸乙酯之石油醚液洗提後，即得無色固狀之 4-烯丙氧基-2-羥基-5-異丙基苯甲酸甲酯（330 毫克，60 %）。¹H NMR (DMSO-d₆) 10.68 (1H, s), 7.55 (1H, s), 6.54 (1H, s), 6.06 (1H, m), 5.42 (1H, dm), 5.29 (1H, dm), 4.65 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.16 (1H, m), 1.16 (6H, d)。

將水性氫氧化鉀（50 % 重量/體積，0.2 毫升）加至 4-烯丙氧基-2-羥基-5-異丙基苯甲酸甲酯（313 毫克，1.25 毫莫耳）之甲醇（6 毫升）及水（2 毫升）混合液中，再將混合物攪拌並保持於迴流下 4 小時。冷卻至室溫後，將有機溶劑於真空中移除，再藉加入 2M 氫氯酸（10 毫升）將餘留物酸化。將固狀材料藉吸濾法收集，以水（2×10 毫升）潤洗，再於減壓下吸乾，即得無色固狀之 4-烯丙氧基-2-羥基-5-異丙基苯甲酸（285 毫克，96 %）。¹H NMR (DMSO-d₆) 13.50 (1H, br s), 11.40 (1H, s), 7.55 (1H, s), 6.51 (1H, s), 6.06 (1H, m), 5.42 (1H, dm), 5.28 (1H, dm), 4.64 (2H, m), 3.17 (1H, m), 1.17 (6H, d)。MS: [M+H]⁺ 237。

製備例 A8

2,4-雙-烯丙氧基-5-異丙基苯甲酸



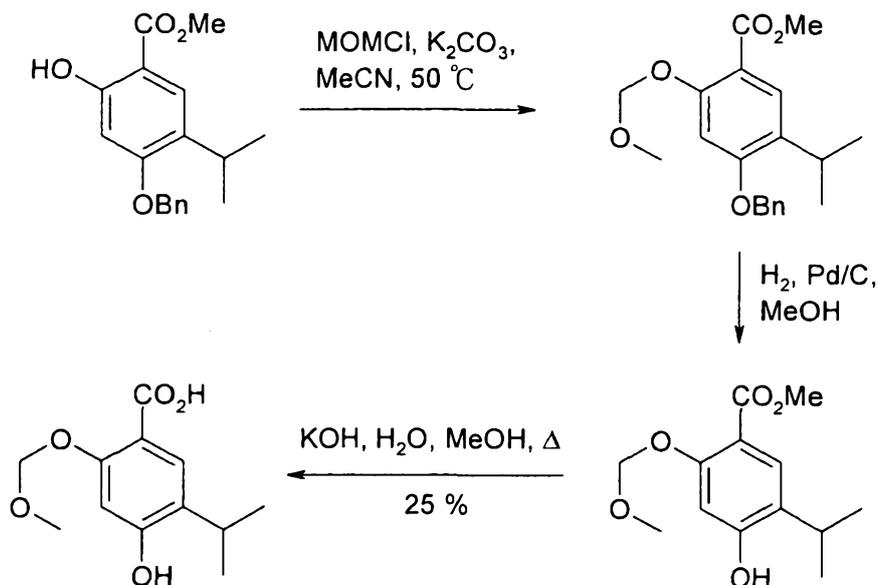
將 2,4-二羥基-5-異丙基苯甲酸甲酯 (420 毫克, 2.0 毫莫耳) 及無水碳酸鉀 (662 毫克, 4.8 毫莫耳) 之乙腈 (10 毫升) 混合液以烯丙基溴 (0.364 毫升, 4.2 毫莫耳) 處理, 再將混合物於室溫下攪拌 16 小時。將另一份烯丙基溴 (0.364 毫升, 4.2 毫莫耳) 加入, 再將混合物攪拌並保持於迴流下另 16 小時。冷卻至室溫後, 將溶劑於真空中移除, 再藉加入 2M 氫氟酸 (20 毫升) 將餘留物酸化。將有機材料以乙酸乙酯 (2×20 毫升) 萃取, 將結合之有機萃取液於真空中蒸發, 即得淺黃色油狀之 2,4-雙-烯丙氧基-5-異丙基苯甲酸甲酯 (480 毫克, 83%)。 1H NMR ($DMSO-d_6$) 7.56 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.07 (2H, m), 5.51 (1H, dm), 5.44 (1H, dm), 5.28 (2H, m), 4.68 (2H, m), 4.64 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.18 (1H, m), 1.16 (6H, d)。MS: $[M+Na]^+$ 313。

將水性氫氧化鉀 (50% 重量/體積, 0.5 毫升) 加至 2,4-雙-烯丙氧基-5-異丙基苯甲酸甲酯 (450 毫克, 1.55 毫

莫耳) 之甲醇 (6 毫升) 及水 (2 毫升) 混合液中，再將混合物攪拌並保持於迴流下 3 小時。冷卻至室溫後，將有機溶劑於真空中移除，再藉加入 2M 氫氯酸 (10 毫升) 將餘留物酸化。將固狀材料藉吸濾法收集，以水 (2×10 毫升) 潤洗，再於減壓下吸乾，即得灰白色固狀之 2,4-雙-烯丙氧基-5-異丙基苯甲酸 (418 毫克, 98%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 12.16 (1H, br s), 7.58 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.07 (2H, m), 5.51 (1H, dm), 5.44 (1H, dm), 5.28 (2H, m), 4.68 (2H, m), 4.64 (2H, m), 3.17 (1H, m), 1.15 (6H, d)。MS: [M+Na]⁺ 299。

製備例 A9

4-羥基-5-異丙基-2-(甲氧基甲氧基)苯甲酸



將 4-苄氧基-2-羥基-5-異丙基苯甲酸甲酯 (900 毫克, 3.0 毫莫耳) 及無水碳酸鉀 (994 毫克, 7.2 毫莫耳) 之乙腈 (20 毫升) 混合液以氯甲基甲基醚 (0.24 毫升, 6.6

毫莫耳) 處理，再將混合物攪拌並保持於 50°C 下 24 小時，其後將另外之無水碳酸鉀 (994 毫克，7.2 毫莫耳) 及氯甲基甲基醚 (0.96 毫升，26.4 毫莫耳) 加入，再將混合物攪拌並保持於 50°C 下另 4 天。冷卻至室溫後，將溶劑於真空中移除，再將餘留物以水 (30 毫升) 處理。將有機材料以二氯甲烷 (2×20 毫升) 萃取，再將結合之萃取液於真空中蒸發，即得淺黃色油狀之 4-苄氧基-5-異丙基-2-(甲氧基甲氧基) 苯甲酸甲酯，其乃用於下一步驟中而不必進一步純化。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.57 (1H, s), 7.48 (2H, d), 7.44 (2H, t), 7.38 (1H, t), 6.90 (1H, s), 5.23 (4H, s), 3.78 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.21 (1H, m), 1.17 (6H, d)。MS: [M+Na]⁺ 367。

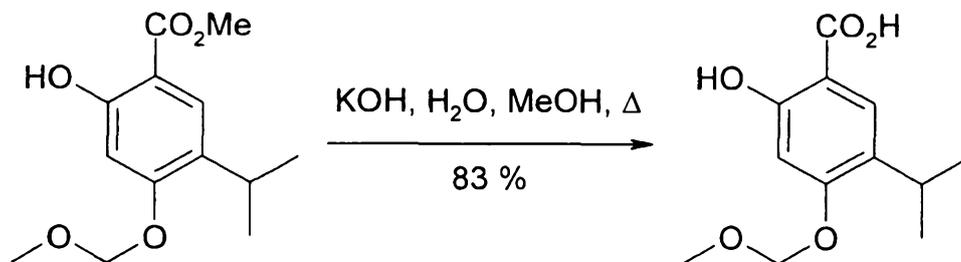
將 10 % 鈀/碳 (160 毫克) 加至粗製 4-苄氧基-5-異丙基-2-(甲氧基甲氧基) 苯甲酸甲酯之甲醇 (20 毫升) 溶液中，再將混合物於室溫下，於氫氣氛下攪拌 16 小時。而後將混合物過濾，將催化劑以甲醇 (3×5 毫升) 潤洗，再將結合之濾液於真空中蒸發，即得無色油性固狀之粗製 4-羥基-5-異丙基-2-(甲氧基甲氧基) 苯甲酸甲酯，其乃用於下一步驟中而不必進一步純化。¹H NMR (DMSO-d₆) 10.19 (1H, br s), 7.52 (1H, s), 6.57 (1H, s), 5.13 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.11 (1H, m), 1.13 (6H, d)。MS: [M-H]⁻ 253。

將水性氫氧化鉀 (50 % 重量/體積，5 毫升) 加至 4-羥基-5-異丙基-2-(甲氧基甲氧基) 苯甲酸甲酯之甲醇 (

20 毫升) 及水 (8 毫升) 溶液中，再將混合物攪拌並保持於迴流下 16 小時。冷卻至室溫後，將有機溶劑於真空中移除，再藉加入 2M 氫氨酸 (30 毫升) 將餘留物酸化。將有機材料以乙酸乙酯 (2×20 毫升) 萃取，再將結合之有機萃取液於真空中蒸發以得黃色油狀物，而後令其於 Strata-NH2 層析柱進行柱式層析。以 2M 氨之甲醇液洗提後，即得淺灰色固狀之 4-羥基-5-異丙基-2-(甲氧基甲氧基) 苯甲酸 (180 毫克，25%)。MS: $[M+Na]^+$ 263。

製備例 A10

2-羥基-5-異丙基-4-(甲氧基甲氧基) 苯甲酸

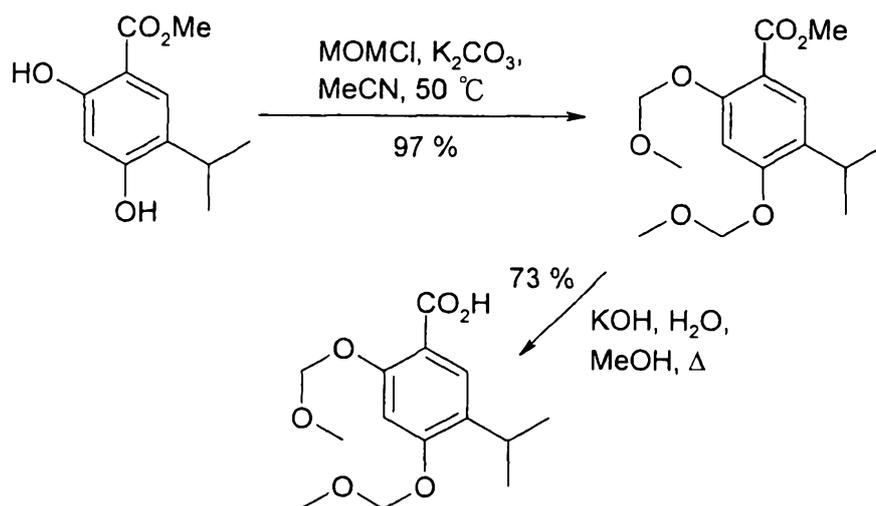


將水性氫氧化鉀 (50 %重量/體積，1 毫升) 加至 2-羥基-5-異丙基-4-(甲氧基甲氧基) 苯甲酸甲酯 (508 毫克，2.0 毫莫耳) 之甲醇 (10 毫升) 及水 (4 毫升) 混合液中，再將混合物攪拌並保持於迴流下 6 小時。冷卻至室溫後，將有機溶劑於真空中移除，再藉加入 2M 氫氨酸 (30 毫升) 將餘留物酸化。將固狀材料藉吸濾法收集，以水 (2×20 毫升) 潤洗，再於減壓下吸乾，即得無色固狀之 2-羥基-5-異丙基-4-(甲氧基甲氧基) 苯甲酸 (400 毫克，83%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 13.60 (1H, br s), 11.30

(1H, br s) , 7.58 (1H, s) , 6.58 (1H, s) , 5.30 (2H, s) , 3.42 (3H, s) , 3.15 (1H, m) , 1.18 (6H, d) 。 MS : [M+H]⁺ 241 。

製備例 A11

2,4-雙 - (甲氧基甲氧基) -5-異丙基苯甲酸



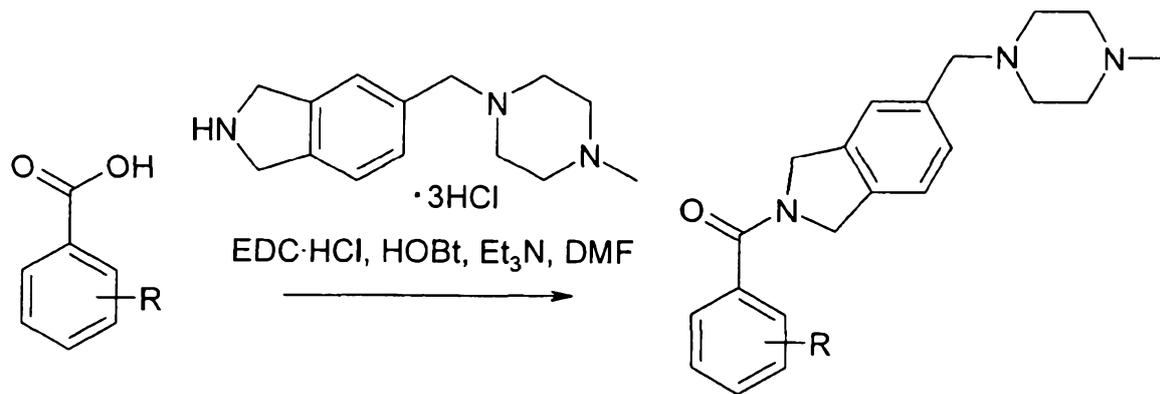
將 2,4-二羥基 -5-異丙基苯甲酸甲酯 (420 毫克 , 2.0 毫莫耳) 及無水碳酸鉀 (332 毫克 , 2.4 毫莫耳) 之乙腈 (12 毫升) 混合液以氯甲基甲基醚 (0.16 毫升 , 2.1 毫莫耳) 處理 , 再將混合物於室溫下攪拌 16 小時 , 其後將另外之無水碳酸鉀 (1.38 克 , 10.0 毫莫耳) 及氯甲基甲基醚 (0.76 毫升 , 10.0 毫莫耳) 加入 , 再將混合物攪拌並保持於 50°C 下另 4 天 。 冷卻至室溫後 , 將溶劑於真空中移除 , 再將餘留物以水 (30 毫升) 處理 。 將有機材料以二氯甲烷 (2×20 毫升) 萃取 , 再將結合之有機萃取液於真空中蒸發 , 即得淺黃色油狀之 2,4-雙 - (甲氧基甲氧基) -5-異丙基苯甲酸甲酯 (580 毫克 , 97 %) 。 ¹H NMR (DMSO-d₆)

7.57 (1H, s), 6.88 (1H, s), 5.32 (2H, s), 5.20 (2H, s), 3.78 (3H, s), 3.41 (6H, s), 3.21 (1H, m), 1.17 (6H, d)。MS: $[M+Na]^+$ 321。

將水性氫氧化鉀 (50 %重量/體積, 1.0 毫升) 加至 2,4-雙-(甲氧基甲氧基)-5-異丙基苯甲酸甲酯 (560 毫克, 1.88 毫莫耳) 之甲醇 (12 毫升) 及水 (4 毫升) 混合液中, 再將混合物攪拌並保持於迴流下 3 小時。冷卻至室溫後, 將有機溶劑於真空中移除, 將餘留物以水 (20 毫升) 稀釋, 再藉加入 2M 氫氯酸 (10 毫升) 酸化。將有機材料以二氯甲烷 (2×20 毫升) 萃取, 再將結合之有機萃取液於真空中蒸發。而後將餘留物以石油醚與乙醚之混合液碾磨, 即得無色固狀之 2,4-雙-(甲氧基甲氧基)-5-異丙基苯甲酸 (392 毫克, 73 %)。¹H NMR (DMSO-d₆) 12.38 (1H, br s), 7.59 (1H, s), 6.84 (1H, s), 5.31 (2H, s), 5.20 (2H, s), 3.41 (6H, s), 3.21 (1H, m), 1.18 (6H, d)。MS: $[M+Na]^+$ 307。

製備例 B1

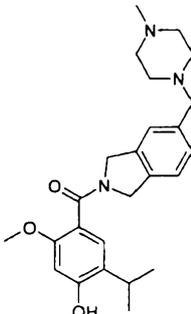
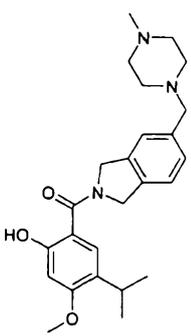
供合成經 *N*-苯甲醯基取代之 5-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-2,3-二氫-1*H*-異吲哚之一般方法

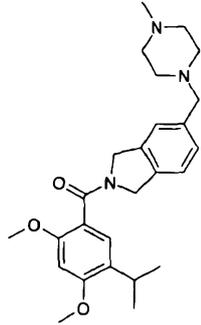
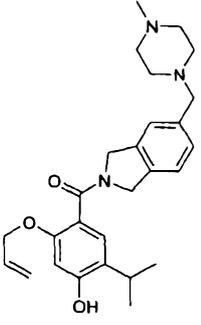


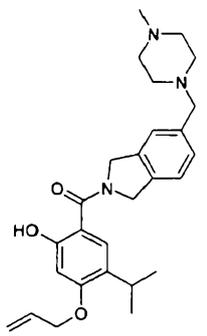
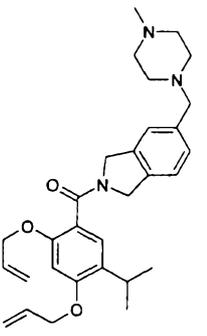
將 5- (4-甲基哌嗪 -1-基甲基) -2,3-二氫 -1*H*-異吡啶三氫氨酸鹽 (409 毫克 , 1.2 毫莫耳) 加至經取代苯甲酸 (1.0 毫莫耳) , 1- (3-二甲胺基丙基) -3-乙基碳化二亞胺氫氨酸鹽 (211 毫克 , 1.1 毫莫耳) , 1-羥基苯並三唑 (149 毫克 , 1.1 毫莫耳) 及三乙胺 (606 毫克 , 6.0 毫莫耳) 之 *N,N*-二甲基甲醯胺 (8 毫升) 混合液中 , 再將混合物於室溫下或於 50-80°C 下攪拌 16 小時。而後將溶劑於真空中移除 , 再將餘留物以水性碳酸氫鈉及甲醇處理。將有機溶劑於真空中移除 , 再將水性層藉傾析法移除。令暗色油狀餘留物於二氧化矽上進行柱式層析。以 5-10 % 甲醇之二氯甲烷液洗提後 , 即得相對應之 *N*-苯甲醯基取代之 5- (4-甲基哌嗪 -1-基甲基) -2,3-二氫 -1*H*-異吡啶。如有需要 , 乃將化合物藉於 SCX 層析柱上以 2M 氨之甲醇液洗提進行柱式層析而予以進一步純化。

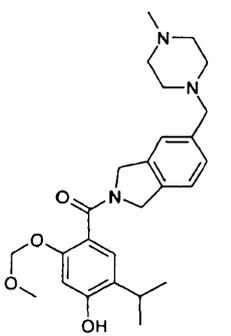
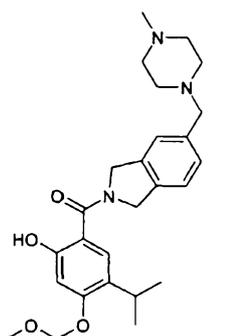
實例 1 至 9

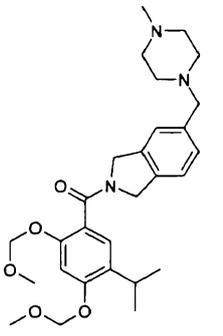
藉由遵循上述之一般方法 , 即可製得表中所列之實例 1 至 9 化合物。

實例	化合物	化學名	經取代苯甲酸先質	N.M.R. 資料	M.S.
1		(4-羥基-5-異丙基-2-甲氧基-苯基)-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吡啶-2-基]-甲酮	4-羥基-5-異丙基-2-甲氧基-苯甲酸	¹ H NMR (DMSO-d ₆) [旋轉異構體之混合物] 9.66 (1H, s), 7.32 (1H, m), 7.24-7.16 (2H, m), 6.97 (1H, s), 6.52 (1H, s), 4.75 (2H, br s), 4.51 及 4.49 (2H, 2 × s), 3.72 (3H, s), 3.44 and 3.41 (2H, 2 × s), 3.14 (1H, m), 2.31 (8H, br s), 2.14 及 2.12 (3H, 2 × s), 1.15 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 424
2		(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基-苯基)-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吡啶-2-基]-甲酮	2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基-苯甲酸	¹ H NMR (DMSO-d ₆) [旋轉異構體之混合物] 10.28 and 10.23 (1H, 2 × br s), 7.35-7.20 (3H, br m), 7.12 (1H, s), 6.50 (1H, s), 4.78 (4H, br s), 3.80 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.13 (1H, m), 2.33 (8H, br s), 2.15 (3H, s), 1.15 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 424

3		(5-異丙基-2,4-二甲氧基-苯基)-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-基]-甲酮	5-異丙基-2,4-二甲氧基-苯甲酸	¹ H NMR (DMSO-d ₆) [旋轉異構體之混合物] 7.30 (1H, m), 7.24-7.16 (2H, m), 7.04 (1H, s), 6.71 (1H, s), 4.75 (2H, br s), 4.51 及 4.49 (2H, 2 × s), 3.90 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.44 及 3.41 (2H, 2 × s), 3.19 (1H, m), 2.31 (8H, br s), 2.14 及 2.12 (3H, 2 × s), 1.13 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 438
4		(2-烯丙氧基-4-羥基-5-異丙基-苯基)-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-基]-甲酮	2-烯丙氧基-4-羥基-5-異丙基-苯甲酸	¹ H NMR (DMSO-d ₆) [旋轉異構體之混合物] 9.64 (1H, s), 7.30 (1H, m), 7.24-7.16 (2H, m), 6.99 (1H, s), 6.53 (1H, s), 5.97 (1H, m), 5.32 (1H, dm), 5.17 (1H, dm), 4.77 (2H, br s), 4.53 (4H, m), 3.44 及 3.41 (2H, 2 × s), 3.13 (1H, m), 2.34 (8H, br s), 2.14 及 2.12 (3H, 2 × s), 1.15 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 450

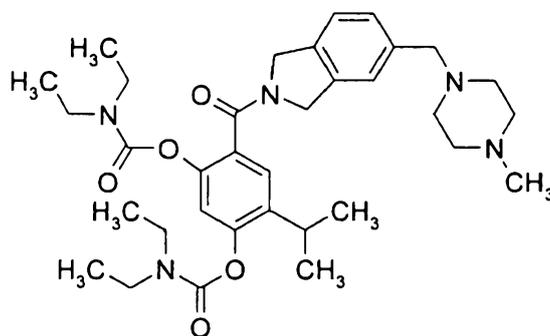
5		(4-烯丙氧基-2-羟基-5-异丙基-苯基)-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-甲酮	4-烯丙氧基-2-羟基-5-异丙基-苯甲酸	¹ H NMR (DMSO-d ₆) [旋轉異構體之混合物] 10.28 and 10.23 (1H, 2 × br s), 7.35-7.18 (3H, br m), 7.13 (1H, br s), 6.50 (1H, s), 6.09 (1H, m), 5.44 (1H, dm), 5.30 (1H, dm), 4.78 (4H, br s), 4.58 (2H, m), 3.45 (2H, br s), 3.18 (1H, m), 2.40 (8H, br s), 2.21 (3H, br s), 1.18 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 450
6		(2,4-雙-烯丙氧基-5-异丙基-苯基)-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-甲酮	2,4-雙-烯丙氧基-5-异丙基-苯甲酸	¹ H NMR (DMSO-d ₆) [旋轉異構體之混合物] 7.31 (1H, m), 7.24-7.17 (2H, m), 7.06 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.11 (1H, m), 5.98 (1H, m), 5.47 (1H, dm), 5.35-5.28 (2H, m), 5.17 (1H, dm), 4.78 (2H, br s), 4.64 (4H, m), 4.52 及 4.50 (2H, 2 × s), 3.44 and 3.41 (2H, 2 × s), 3.21 (1H, m), 2.33 (8H, br s), 2.14 及 2.12 (3H, 2 × s), 1.17	MS: [M+H] ⁺ 490

7		(4-羥基-5-異丙基-2-(甲氧基甲氧基)-苯基)-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-基]-甲酮	4-羥基-5-異丙基-2-(甲氧基甲氧基)-苯甲酸	(6H, d) ¹ H NMR (DMSO-d ₆) [旋轉異構體之混合物] 9.68 (1H, s), 7.32 (1H, m), 7.24-7.17 (2H, m), 7.01 (1H, s), 6.69 (1H, s), 5.13 (2H, s), 4.77 (2H, br s), 4.54 及 4.53 (2H, 2 × s), 3.45 及 3.43 (2H, 2 × s), 3.34 (3H, s), 3.12 (1H, m), 2.31 (8H, br s), 2.14 及 2.12 (3H, 2 × s), 1.14 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 454
8		(2-羥基-5-異丙基-4-(甲氧基甲氧基)-苯基)-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-基]-甲酮	2-羥基-5-異丙基-4-(甲氧基甲氧基)-苯甲酸	¹ H NMR (DMSO-d ₆) [旋轉異構體之混合物] 10.12 及 10.07 (1H, 2 × br s), 7.35-7.20 (3H, br m), 7.12 (1H, br s), 6.67 (1H, s), 5.23 (2H, s), 4.80-4.65 (4H, br m), 3.42 (5H, s), 3.18 (1H, m), 2.36 (8H, br s), 2.15 (3H, s), 1.18 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 454

9		[5-異丙基-2,4-雙-(甲氧基甲氧基)-苯基]-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-基]-甲酮	2,4-雙-(甲氧基甲氧基)-5-異丙基-苯甲酸	$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) [旋轉異構體之混合物] 7.31 (1H, m), 7.24-7.16 (2H, m), 7.14 (1H, s), 6.91 (1H, s), 5.27 (2H, s), 5.18 (2H, s), 4.78 (2H, br s), 4.55 及 4.53 (2H, 2 × s), 3.44 (6H, s), 3.44 及 3.41 (2H, 2 × s), 3.23 (1H, m), 2.34 (8H, br s), 2.16 及 2.14 (3H, 2 × s), 1.19 (6H, d)	MS: [M+H] ⁺ 498
---	---	---	--------------------------	--	----------------------------

實例 10

二乙基-胺基甲酸 5-二乙基胺基甲醯氧基-2-異丙基-4-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基-環己-1,3-二烯酯之製備

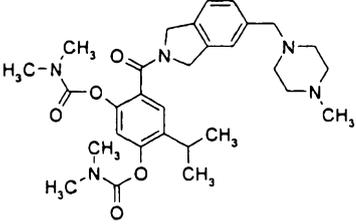


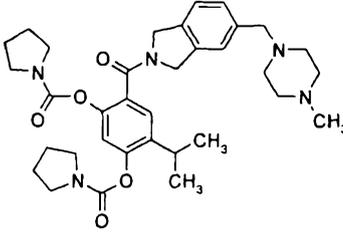
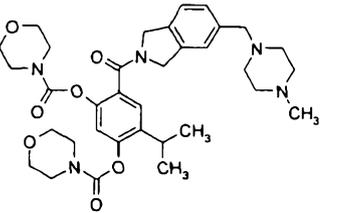
將 N,N-二乙基胺基甲醯氨 (1.5 毫升, 11.62 毫莫耳) 加至含有三乙胺 (0.68 毫升, 4.88 毫莫耳) 及 N,N-4-二甲胺基吡啶 (5 毫克, 0.41 毫莫耳) 之 (2,4-二羥基-5-異丙基-苯基) - [5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-基] - 甲酮 (1.0 克, 2.44 毫莫耳) 之四氫呋喃

(25 毫升) 溶液中。當將乙酸乙酯 (50 毫升) 及 10 % 水性碳酸鉀 (50 毫升) 加入之時，將溶液加熱至 60°C 18 小時。而後將有機相以飽和鹽水 (30 毫升) 清洗，將有機相分離出，再蒸發成小量。而後將餘留物之二氯甲烷溶液施至含矽膠之柱上，再將產物接續以二氯甲烷，其後 0.2 % 水性氨之 5 % 甲醇之二氯甲烷液洗提。將含有產物之溶離份由二氯甲烷其後乙醚中蒸發，即得 1.07 克泡沫狀之標題化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 77.44 (1H, d) , 7.37-7.30 (1H, m) , 7.30-7.15 (2H, m) , 7.01 (1H, s) , 4.75 (2H, s) , 4.61 (2H, d) , 3.56-3.40 (4H, m) , 3.33 (4H, d) , 3.24 (3H, d) , 3.19-3.09 (2H, m) , 3.09-2.95 (2H, m) , 2.85-2.56 (4H, m) , 2.42 (3H, s) , 1.38-0.76 (18H, m) ; m/z 608 (MH) 。

實例 11 至 13

實例 11 至 13 係藉類似於實例 10 所述之方法製得。

實例 號碼	化學結構	m/z (MH)	NMR
11	 <p>The chemical structure of compound 11 is a complex molecule. It features a central benzene ring substituted with a dimethylamino group (-N(CH₃)₂), a dimethylaminoacetate group (-CH₂-CO₂-N(CH₃)₂), and a dimethylaminoethyl group (-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂). The dimethylaminoacetate group is further substituted with a dimethylaminoethyl group. The dimethylaminoethyl group is further substituted with a dimethylaminoethyl group. The dimethylaminoethyl group is further substituted with a dimethylaminoethyl group.</p>	552	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 7.43 (1H, d), 7.35-7.28 (1H, m), 7.26-7.16 (2H, m), 7.01 (1H, s), 4.77 (2H, d), 4.61 (2H, d), 3.43 (2H, d), 3.09 (3H, s), 3.08-3.02 (1H, m), 2.95 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.44-2.21 (8H, m), 2.14 (3H, d), 1.20 (6H, dd).

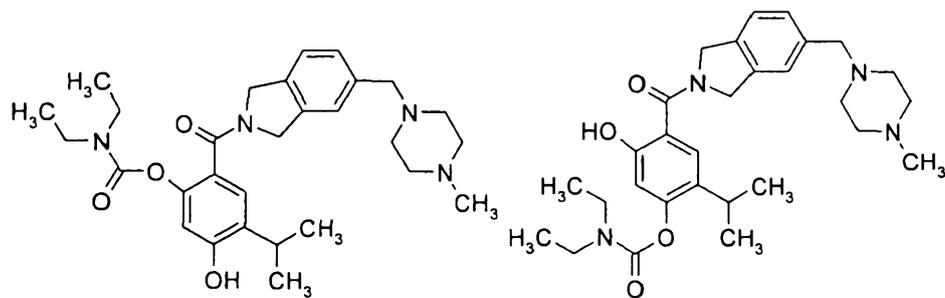
實例號碼	化學結構	m/z (MH)	NMR
12		604	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.42 (1H, d), 7.36-7.30 (1H, m), 7.25-7.15 (2H, m), 7.06 (1H, s), 4.76 (2H, s), 4.61 (2H, d), 3.58-3.50 (2H, m), 3.44 (2H, d), 3.41-3.34 (2H, m), 3.31 (1H, m), 3.28-3.23 (1H, m), 3.18 (2H, t), 3.12-3.01 (1H, m), 2.33 (8H, s), 2.15 (3H, d), 2.01-1.84 (4H, m), 1.80-1.70 (4H, m), 1.20 (6H, d).</p>
13		636	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.47 (1H, d), 7.39-7.29 (1H, m), 7.28-7.16 (2H, m), 7.08 (1H, s), 4.78 (2H, s), 4.61 (2H, d), 3.67 (6H, s), 3.54-3.36 (10H, m), 3.36-3.21 (2H, m), 3.13-3.00 (1H, m), 2.33 (8H, s), 2.14 (3H, d), 1.27-1.16 (6H, m).</p>

實例 14

二乙基-胺基甲酸 5-羥基-4-異丙基-2-〔5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基〕-苯酯
及

實例 15

二乙基-胺基甲酸 5-羥基-2-異丙基-4-〔5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基〕-苯酯



令實例 10 產物 (0.826 克) 之甲醇 (36 毫升) 及 2M 水性氫氧化鈉 (4 毫升) 溶液加熱至 60°C 24 小時。再將溶液冷卻至室溫，而後將 5M 氫氨酸 (1.6 毫升，至 pH 6) 加入，再將溶液蒸發成小量。將餘留物分配於飽和鹽水與乙酸乙酯之間，再將有機層蒸發成油狀物。將油狀物藉製備型 hplc (鹼性法) 予以純化，即得兩種經分離之異構性單-二乙基胺基甲醯基衍生物：

二乙基-胺基甲酸 5-羥基-4-異丙基-2-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚-2-羰基] -苯酯 (137 毫克)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : 9.86 (1H, s) , 7.35-7.25 (1H, m) , 7.25-7.12 (3H, m) , 6.65 (1H, s) , 4.71 (2H, s) , 4.57 (2H, d) , 3.43 (2H, d) , 3.27-3.08 (5H, m) , 2.32 (8H, s) , 2.14 (3H, d) , 1.18 (6H, d) , 1.05-0.85 (6H, m) ; m/z 509 (MH)

及

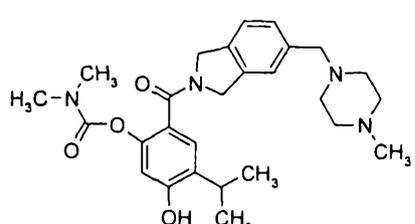
二乙基-胺基甲酸 5-羥基-2-異丙基-4-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚-2-羰基] -苯酯 (292 毫克)

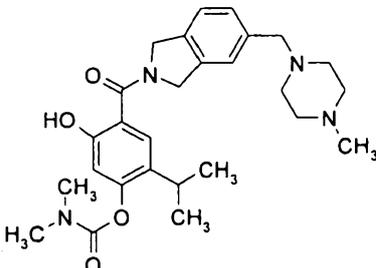
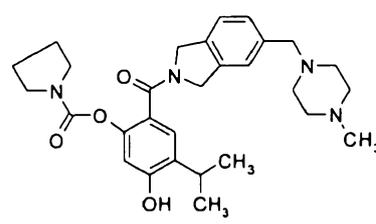
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : 10.01 (1H, s) , 7.37-7.27 (1H, m) , 7.27-7.17 (2H, m) , 7.15 (1H, d)

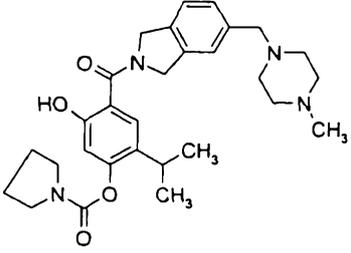
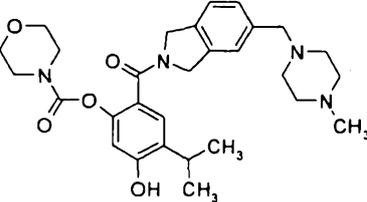
， 6.60 (1H, s) ， 4.79 (2H, s) ， 4.63 (2H, d) ，
 3.44 (4H, m) ， 3.34 (2H, m) ， 3.01-2.87 (1H, m) ，
 ， 2.32 (8H, s) ， 2.14 (3H, d) ， 1.22 (3H, s) ，
 1.15 (9H, d) ； m/z 509 (MH) 。

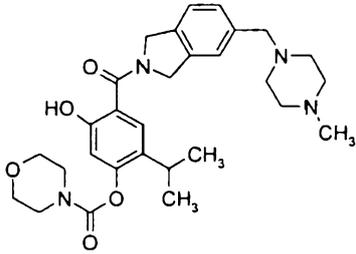
實例 16 至 21

實例 16 至 21 係藉類似於實例 14 及 15 所述之方法藉
 將二醯化之衍生物 (實例 11, 12 及 13) 以氫氧化鈉之甲
 醇液處理 (60°C, 3.5 小時 -24 小時) 。再將產物之混合物
 藉製備型 hplc 予以分離而製得。

實例 號碼	化學結構	m/z (MH)	NMR	製備型 HPLC 溶劑 狀況
16	 <p>得自實例11</p>	481	1H NMR (400 MHz, DMSO- d6): 9.88 (1H, s), 7.36-7.27 (1H, m), 7.27- 7.13 (3H, m), 6.64 (1H, s), 4.74 (2H, s), 4.57 (2H, d), 3.46 (2H, d), 3.24-3.13 (1H, m), 2.85 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.61- 2.30 (8H, m), 2.25 (3H, s), 1.18 (6H, d).	酸*

17	 <p>得自實例11</p>	481	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.01 (1H, d), 7.37-7.27 (1H, m), 7.27-7.11 (3H, m), 6.61 (1H, s), 4.79 (2H, s), 4.63 (2H, d), 3.50-3.41 (2H, m), 3.08 (3H, s), 3.01-2.86 (4H, m), 2.35 (8H, s), 2.17 (3H, d), 1.14 (6H, d).</p>	酸性*
18	 <p>得自實例12</p>	507	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.88 (1H, s), 7.36-7.27 (1H, m), 7.27-7.12 (3H, m), 6.67 (1H, s), 4.73 (2H, s), 4.57 (2H, d), 3.43 (2H, d), 3.27 (2H, t), 3.23-3.09 (3H, m), 2.32 (8H, s), 2.14 (3H, d), 1.72 (4H, s), 1.18 (6H, d)</p>	鹼性

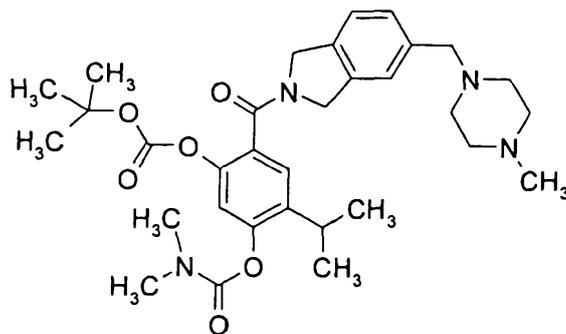
19	 <p>得自實例12</p>	507	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.95 (1H, s), 7.37-7.27 (1H, m), 7.27-7.17 (2H, m), 7.14 (1H, d), 4.79 (2H, s), 4.64 (2H, d), 3.53 (2H, t), 3.43 (2H, d), 3.40-3.34 (2H, m), 3.04-2.90 (1H, m), 2.32 (8H, s), 2.14 (3H, d), 1.98-1.81 (4H, m), 1.15 (6H, d).</p>	鹼性
20	 <p>得自實例13</p>	523	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.93 (1H, s), 7.37-7.27 (1H, m), 7.26-7.14 (3H, m), 6.66 (1H, s), 4.74 (2H, s), 4.58 (2H, d), 3.53-3.25 (10H, m), 3.25-3.14 (1H, m), 2.32 (8H, s), 2.14 (3H, d), 1.19 (6H, d).</p>	鹼性

21	 <p>得自實例13</p>	523	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.04 (1H, d), 7.37-7.26 (1H, m), 7.26-7.17 (2H, m), 7.16 (1H, d), 6.63 (1H, s), 4.79 (2H, s), 4.63 (2H, d), 3.65 (6H, d), 3.45 (4H, d), 3.00-2.88 (1H, m), 2.33 (8H, s), 2.14 (3H, d), 1.15 (6H, d).</p> <p>鹼性 其後 酸*法</p>
----	---	-----	--

*由製備型鹼性 hplc 法中所得之峰之離析係藉將溶劑蒸發以得游離鹼。使用酸性 hplc 法時，離析係藉蒸發，其後吸附至 SCX 離子交換柱（2 克，Stata）上，繼而以 2M 氨之甲醇液洗提。

實例 22

碳酸特丁酯 5-二甲基胺基甲醯氧基-4-異丙基-2-〔5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基〕-苯酯



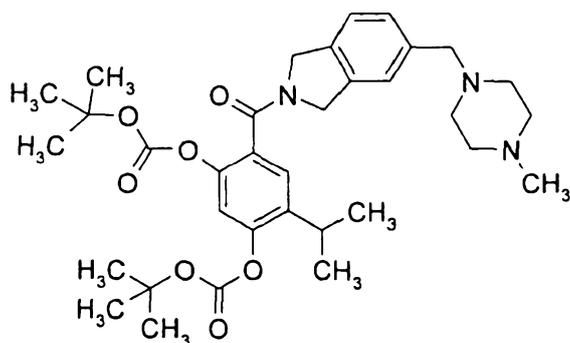
將二碳酸二特丁酯（54.5 毫克）及 N,N-4-二甲胺基吡啶（1.25 毫克）加至二甲基-胺基甲酸 5-羥基-2-異丙基-4-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基]-苯酯（實例 17，50 毫克）之四氫呋喃（10 毫升）溶液中。再將溶液加熱至 60°C 1 小時，冷卻至室溫並蒸發至乾。將餘留物於矽膠上純化並以 0.2 % 水性氨之 5 % 甲醇之二氯甲烷液洗提。再將含有產物之溶離份由二氯甲烷及乙醚中予以蒸發，即得泡沫狀之標題化合物（40 毫克）。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 7.51 (1H, d), 7.36-7.28 (1H, m), 7.26-7.17 (2H, m), 7.08 (1H, s), 4.77 (2H, s), 4.62 (2H, d), 3.44 (2H, d), 3.10 (3H, s), 3.05 (1H, dd), 2.95 (3H, s), 2.32 (8H, d), 2.14 (3H, d), 1.34 (9H, s), 1.21 (6H, dd)。

立體化學分配係藉由觀察丁基團與異吲哚 CH_2N 之間之核奧夫豪澤 (Overhauser) 效應 (nOe) 證實。

實例 23

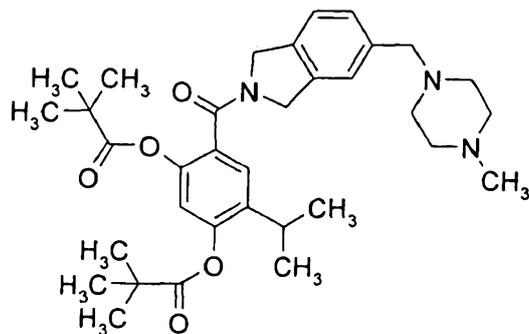
碳酸 5-特丁氧羰氧基-4-異丙基-2-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基]-苯酯特丁酯



將二碳酸二特丁酯（1.17 克，5.5 毫莫耳）及 N,N-4-二甲胺基吡啶（45 毫克，0.37 毫莫耳）加至（2,4-二羥基-5-異丙基-苯基）-[5-（4-甲基-哌嗪-1-基甲基）-1,3-二氫-異吲哚-2-基]-甲酮（1 克，2.44 毫莫耳）之四氫呋喃（25 毫升）溶液中。再將溶液加熱至 60°C 3 小時，而後冷卻至室溫並蒸發至乾。將餘留物於矽膠上以二氯甲烷其後 0.2 % 水性氨之 5 % 甲醇之二氯甲烷液洗提而予以純化。再將含有產物之溶離份蒸發成泡沫狀，即得標題化合物（1.52 克）。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）：7.58（1H, d），7.38-7.28（1H, m），7.28-7.15（3H, m），4.77（2H, s），4.61（2H, d），3.44（2H, d），3.09-2.96（1H, m），2.47-2.17（8H, m），2.15（3H, d），1.52（9H, s），1.34（9H, s），1.21（6H, dd）；m/z 610（MH）。

實例 24

2,2-二甲基-丙酸 5-（2,2-二甲基-丙醯氧基）-2-異丙基-4-〔5-（4-甲基-哌嗪-1-基甲基）-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基〕-苯酯二氫氨酸鹽

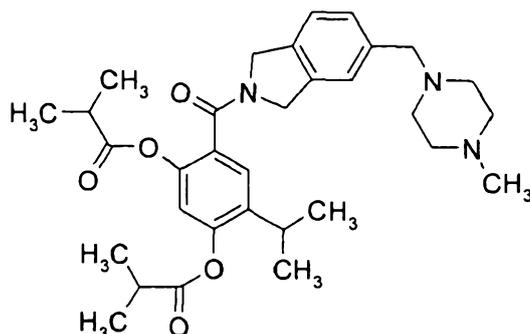


將三乙胺（0.464 毫升），特戊醯氯（0.492 毫升，3.99 毫莫耳）及 N,N-4-二甲胺基吡啶（15 毫克，0.123 毫莫耳）加至（2,4-二羥基-5-異丙基-苯基）-〔5-（4-甲基-哌嗪-1-基甲基）-1,3-二氫-異吡啶-2-基〕-甲酮（0.546 克，1.33 毫莫耳）之四氫呋喃（10 毫升）溶液中。再將溶液於室溫下攪拌 5 小時，而後將溶劑藉蒸發法移除。令餘留物分配於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉之間，再將有機相以飽和鹽水清洗，並予乾燥（硫酸鈉）。將溶劑蒸發以得油狀物，令其溶於乙醚及乙酸乙酯中，再將 4N 氫氨酸之二噁烷液（0.67 毫升，2.68 毫莫耳）加至該溶液中。而後將該懸浮液蒸發及於真空下乾燥，即得泡沫狀之標題化合物（0.835 克）。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）：7.64-7.42（3H, m），7.39（1H, d），7.06（1H, s），4.78（2H, s），4.61（2H, s），3.44（10H, s），3.07-2.95（1H, m），2.79（3H, s），1.35（9H, s），1.20（6H, d），1.18-1.15（9H, m）；m/z 578（MH）。

實例 25

異丁酸 5-異丁醯氧基-2-異丙基-4-〔5-（4-甲基-哌嗪-1-基

甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基]-苯酯



標題化合物係依類似於實例 24 所述之方法，使用異丁醯氯製得。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 7.53 (1H, d), 7.38-7.28 (1H, m), 7.28-7.16 (2H, m), 7.07 (1H, s), 4.75 (2H, s), 4.58 (2H, d), 3.44 (2H, d), 3.07-2.95 (1H, m), 2.95-2.83 (1H, m), 2.72-2.64 (1H, m), 2.48-2.18 (8H, m), 2.15 (3H, d), 1.28 (6H, d), 1.23-1.17 (6H, m), 1.08 (6H, d) ; m/z 510 (MH)。

生物學活性

實例 26

等溫滴定量熱法

本發明前藥化合物之母酚性化合物結合至人類 Hsp90 蛋白上之能力可使用等溫滴定量熱法來測定。

等溫滴定量熱法 (ITC) 實驗係使用 VP-ITC 滴定量熱儀 (Microcal Inc., Northampton, MA, USA) 進行。人類 Hsp90α N-端結構域之選殖，表現及純化係根據已公布之方法 (Jez, J.M. *et al*, *Chem Biol*. 2003 Apr;10 (4) :361-

8.) 進行。人類 Hsp90 α N-端結構域及化合物之溶液乃於含有 25mM Tris, 100 mM 氯化鈉, 1 mM 氯化鎂, 1 mM TCEP, 5 %二甲亞砷之緩衝液 pH 7.4 中製備。進行滴定前, 所有溶液均予過濾及脫氣。因配體之每一次注入所致之焓變則經由熱量信號之積分而得。數據乃使用 Origin 7.0 (Microcal Software Inc., Northampton, MA) 分析。稀釋熱係使用每一個別滴定之最終注入來評估, 且於數據擬合前扣除。不同之 ITC 實驗格式乃予使用以求在廣範圍之親合力中得到化合物解離常數 (K_d 's)。對弱結合力之化合物而言, 乃使用低 c -值 ITC 法 (Turnbull W.B. & Daranas A.H. *J. Am. Chem. Soc.* 2003 Dec 3;125 (48) :14859-66), 其中蛋白以 10-20 μ M 存在於量熱元件中且化合物於注射管中之濃度為 1-20 mM。該型實驗中, 化合計量參數 (N) 乃鎖定為 1 以供數擬據合。對 20-0.004 μ M 範圍內之解離常數 (K_d 's) 而言, 實驗乃予配置以使得結合位濃度除以 K_d (c -值) 介於 5 與 1000 之間。對大多數之這些實驗而言, 量熱元件中之蛋白濃度在 4-100 μ M 之範圍內且注射管內之配體濃度在 50-1500 μ M 之範圍內。在化合物溶解度受限之罕見狀況下, 乃將化合物溶液置於量熱元件中並以來自注射管之蛋白滴定, 同時保持 c -值介於 5 與 1000 之間。競爭型 ITC 實驗係根據 Sigurskjold B.W. *Anal Biochem.* 2000 Jan 15;277 (2) :260-6 中所述之方法, 於較弱結合力競爭者之存在下進行滴定而用以取得 K_d 's < 4 nM。

實例 27

抗增殖活性

本發明前藥化合物之母酚性化合物之抗增殖活性可藉測量化合物於一些細胞系諸如人類結腸癌細胞系 HCT116 中抑制細胞生長之能力而測知。細胞生長之抑制作用係使用 Alamar Blue 分析法 (Nociari, M. M, Shalev, A., Benias, P., Russo, C. *Journal of Immunological Methods* 1998, 213, 157-167) 測量。該法係以活存細胞將刃天青 (resazurin) 還原成其螢光產物試鹵靈 (resorufin) 之能力為基礎。對每一增殖分析法而言，乃將細胞置於 96 孔式盤上，且於加入抑制化合物另 72 小時之前，令其復收 16 小時。於培育期終了之時，將 10 % (體積 / 體積) Alamar Blue 加入，培育另 6 小時，其後於 535nm_{ex}/590nm_{em} 下測定螢光產物。至於在非-增殖性細胞分析法中，乃將細胞保持於融合狀態下 96 小時，其後將抑制劑化合物加入另 72 小時。活存細胞數則依前所述藉 Alamar Blue 分析法測定。細胞系可得自 ECACC (European Collection of Cell Cultures)。

將實例 1 至 25 前藥之母化合物 (亦即 2,4-二羥基-5-異丙基-苯基) - [5- (4-甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚-2-基] -甲酮)，以其 L-乳酸鹽形式存在，藉 Oncodesign (Dijon, France) 於抗增殖分析法中測試其對抗一百種細胞系之能力。對抗每一種細胞系之 IC₅₀ 值則示

於下表中，而表中之數字代表奈莫耳濃度。化合物最高測試到 10,000 奈莫耳濃度。

N°	細胞系	測試化合物之濃度 (奈莫耳)
血液		
1	ARH-77	>10000
2	BV-173	73
3	CCRF-CEM	107
4	CCRF-CEM/VLB	>10000
5	Daudi	136
6	EHEB	>10000
7	HL-60	389
8	HL-60/R10	847
9	K-562	147
10	K-562/Gleevec	175
11	KCL-22	24
12	KG-1	>10000
13	LAMA-84	1098
14	MC90	93
15	NAMALWA	93
16	OCI-AML2	>10000
17	Raji	881
18	Ramos	46
19	RPMI 8226	10
20	RPMI 8226/Dox40	213
21	SUP-B15	37
22	U-937	104
腦		
23	CGL-1	>10000
24	CGL-3	75
25	CGL-9	161
乳房		

26	CAMA-1	22
27	Evsa-T	168
28	HCC1954	28
29	MCF-7	>10000
30	MCF-7/ras	166
31	MDA-MB-435	122
32	MDA-MB-435S	26
33	ZR-75-1	131
結腸		
34	DLD-1	56
35	HCT 116	38
36	HCT-15	>10000
37	LoVo	51
38	LS 174T	159
結締組織		
39	SW-872	>10000
頭頸		
40	BB30-HNSCC	273
41	BB49-HNSCC	146
42	FaDu	29
43	KB	48
44	KB3	48
45	LB1617-HNSCC	139
46	LB771-HNSCC	391
腎		
47	A-498	267
48	BB64-RCC	>10000
49	BB65-RCC	1251
50	Caki-1	>10000
51	LB1047-RCC	58
52	LB996-RCC	158
肝		
53	Hep 3B2.1-7	95
54	SK-HEP-1	>10000
肺		

55	A-427	130
56	Calu-1	270
57	Calu-3	>10000
58	Calu-6	32
59	LB11-SCLC/OC1	17
60	LB12-SCLC/OC2	52
61	LB13-SCLC/OC3	21
62	LB37-NSCLC	63
63	LB61-NSCLC	>10000
64	NCI-H1299	587
65	NCI-H460	118
66	NCI-H520	98
67	NCI-H596	84
68	NCI-H69	162
69	NCI-H82	>10000
70	SK-MES-1	270
卵巢		
71	Caov-3	94
72	IGROV-1	109
73	IGROV-1/CDDP	147
74	NIH:OVCAR-3	45
75	HIH:OVCAR-3/CPT20	>10000
76	PA-1	>10000
胰		
77	BxPC-3	196
78	Capan-2	144
79	PANC-1	327
攝護腺		
80	DU 145	85
81	LNCaP-FGC	78
皮膚		
82	A-375	1481
83	A-375-SM	340
84	A-431	3799

85	BB74-MEL	162
86	CMEL-5	130
87	Hs 294T	219
88	LB1319-MEL	35
89	Malme-3M	157
90	SK-MEL-2	138
91	SK-MEL-5	185
92	UZG4-MEL	180
胃		
93	AGS	66
94	Hs 746T	34
95	KATO III	162
甲狀腺		
96	FTC-238	26
膀胱		
97	J82	20
98	LB796-BLC	83
99	LB831-BLC	149
100	T24	852

結果證實 (2,4-二羥基 -5-異丙基 -苯基) - [5- (4-甲基 -哌嗪 -1-基 甲基) -1,3-二氫 -異吡啶 -2-基] -甲酮具有有效之對抗廣範圍不同細胞系之抗增殖活性。

藥學調合物

實例 28

(i) 片劑調合物

含有本發明化合物之片劑調合物係藉將 50 毫克化合物與 197 毫克作為稀釋劑之乳糖 (BP) , 及 3 毫克作為潤滑劑之硬脂酸鎂混合, 再以已知方法壓縮成片劑而製得。

(ii) 膠囊調合物

膠囊調合物係藉將 100 毫克本發明化合物與 100 毫克乳糖混合，再將所得混合物填入標準不透明硬凝膠中而製得。

(iii) 注射調合物 I

藉注射法投服之非經腸部調合物係藉令本發明化合物（例如以鹽形式）溶於含有 10 % 丙二醇之水中以得 1.5 重量 % 之活性化合物濃度而製得。而後將溶液藉過濾法殺菌，填入安瓶中再密封。

(iv) 注射調合物 II

供注射用之非經腸部調合物係藉令本發明化合物（例如以鹽形式）（ 2 毫克 / 毫升 ）及甘露糖醇（ 50 毫克 / 毫升 ）溶於水中，將溶液無菌過濾，再填入可密封之 1 毫升管瓶或安瓶中而製得。

(v) 注射調合物 III

藉注射或輸注法由靜脈內遞送之調合物可藉令式（ I ）化合物（例如以鹽形式）以 20 毫克 / 毫升之濃度溶於水中而製得。而後將管瓶密封，再藉壓熱法殺菌。

(vi) 注射調合物 IV

藉注射或輸注法由靜脈內遞送之調合物可藉令式 (I) 化合物 (例如以鹽形式) 以 20 毫克 / 毫升之濃度溶於含有緩衝液 (例如 0.2M 乙酸鹽 , pH 4.6) 之水中而製得。而後將管瓶密封 , 再藉壓熱法殺菌。

(vii) 皮下注射調合物

供皮下投服之組成物係藉將本發明化合物與藥學級玉米油混合以得 5 毫克 / 毫升濃度製得。再將組成物殺菌 , 而後填入適當容器中。

(viii) 低壓凍乾調合物

將整除份之經調合物之式 (I) 化合物置入 50 毫升管瓶中 , 再低壓凍乾。低壓凍乾期間 , 將化合物使用單 - 步驟冷凍擬案 (-45°C) 予以冷凍。再將溫度升至 -10°C 以供退火 , 而後降至冷凍 (-45°C) , 繼而於 +25°C 下首度乾燥約 3400 分鐘 , 其後隨著溫度逐步增至 50°C 進行二度乾燥 , 首度及二度乾燥期間之壓力乃設為 80 毫托。

(ix) 2 % 局部凝膠調合物

	% 重量 / 重量
化合物	2.00
羥丙基甲基纖維素 (Methocel F4M)	2.50
聚氧化乙烯 (Polyox WSR -205)	0.25

丙二醇	10.00
對位羥基苯甲酸甲酯	0.15
對位羥基苯甲酸丙酯	0.05
純化水加至	100.00

實例 29

血漿安定性研究

本發明前藥化合物轉換成活性部分之容易度可藉測量化合物於試管內之血漿安定性來評估。該法係以血漿酵素將化合物代謝成活性部分之能力為基礎。將化合物加至血漿中，再於 37°C 下培育約 1 小時。將整除份之血漿於定時間隔時間移出，再將化合物藉加入含有內部標準劑之乙腈予以萃取。而後使用化合物專一性 LCMS-MS 分析法分析所有萃取物之母化合物，活性部分及內部標準劑。安定性係藉將零時點時之母化合物與內部標準劑之峰面積比與培育樣品中之母化合物與內部標準劑之峰面積比相比較而測知。樣品中活性部分之產生亦予評估。

實例 30

全血及肝均漿安定性之研究

前藥於活體內之裂解可發生在一或多個不同之部位例如血液/血漿，肝，胃，標靶組織（例如腫瘤）中。供最理想形成母化合物之理想位置乃依前藥及母化合物於活體內之配置以及對每一者於循環中之使活性部分於標靶組織

中之暴露最大化所需之最理想濃度之瞭解而定。前藥分子遞送活性母藥之潛力可於試管內藉測量前藥於相關體液存在下之裂解力來評估。欲達初步瞭解本發明化合物於此兩個身體部位對酵素水解作用之安定性之目的，乃將得自鼯鼠及人類之全血及肝均漿於培育後進行化合物周轉之研究。由這些研究所得之數據所提供之初步了解為前藥在這些部位中具有較佳之遞送母化合物之能力（亦即較快速裂解成母化合物）。進一步之研究亦可測定於其它部位中之安定性（例如於標靶腫瘤中藉測量於腫瘤溶胞液中之安定性）。

供這些研究方面，將取自 3 個男性健康自願者之人類全血收集至肝素鈣管中。將血液混集，並於開始培育之前，貯存於室溫下最多 2 小時。鼯鼠血液則取自 70 隻雄鼯鼠（品系：Balb/c），且收集至肝素鈣管中並予混集。

鼯鼠肝得自 20 隻雄鼯鼠（品系：Balb/c）。人類肝組織得自 3 個源自 UK 人類組織庫之個體。肝乃冷凍保存。將肝解凍而後以 30 %（重量/體積）之量於磷酸鹽緩衝液，100 mM，pH 7.4（稱之為”緩衝液”）中均化以形成均漿。均漿乃保持於冰上直至使用為止。

每一次培育之量為 1 毫升。將含有測試化合物之溶液以 1 μ M 最終化合物濃度之量刺入每一均漿中。再於氣氛中，於搖動水浴中，於 37 $^{\circ}$ C 下進行培育。

將整除份之培育樣品於各個不同之時點移至等量之冰-冷乙腈中。再將樣品（全血/均漿+乙腈）離心，而後將

整除份之上層液藉 UPLC-MS/MS 分析。

將化合物 X (2,4-二羥基-5-異丙基-苯基) - [5- (4-甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚-2-基] -甲酮) 及實例 1 至 24 化合物於全血及肝均漿中藉 Quotient Bioresearch (Rushden,UK) 培育。於人類及鼯鼠全血/肝均漿中培育後所餘留之母化合物百分比乃示於下表中。

實例號碼	餘留百分比			
	鼯鼠血	人血	鼯鼠肝	人肝
X	102%	100%	112%	94%
1	104%	100%	104%	99%
2	129%	122%	100%	85%
3	100%	107%	93%	79%
4	106%	109%	63%	92%
5	124%	115%	86%	81%
6	125%	105%	75%	94%
7	104% *	109%	115%	92%
8	104%	114%	79%	102%
9	105% *	111%	82%	98%
10	93%	108%	60%	56%
11	38%	93%	1%	31%
12	37%	110%	1%	43%
13	0%	76%	0%	0%
14	94%	94%	89%	88%
15	58%	123%	26%	35%
16	91%	104%	82%	73%
17	24%	90%	0%	0%
18	103% *	110%	80%	65%
19	79% *	102%	0%	0%
20	16%	97%	45%	23%
21	0%	82%	0%	0%
22	0%	18%	0%	6%
23	0%	26%	0%	1%
24	0%	11%	0%	2%

*這些培育中，所示之餘留百分比係於 60 分鐘，而非如規定之 120 分鐘。

實例 31

鼯鼠之藥物動力學

將 Balb/c 鼯鼠藉由經口灌食法給予前藥。給予方式為將 24 個實例中之其中一實例化合物進行單一投服且供口服之給藥量為 10 毫升/公斤。

於選定之時點將血液樣品收集於塗有肝素鈣之管內。再藉離心法離出血漿並於分析前冷凍之。

血漿樣品係藉以含有內部標準劑之乙腈進行液體-液體萃取法而製得。定量則係藉將其與每一化合物所建構之標準校正線相比較並使用對每一化合物具專一性之 LC-MS/MS 法測得。已給予 24 個實例中之其中一實例化合物之動物則進行前藥及化合物 X (2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-基]-甲酮) 之分析。藥物動力參數係使用 WinNonLin® 非-間室分析軟體計算。

所選定實例經口投服後之血漿 $AUC_{0.25-2 \text{ 小時}}$ 乃列於下表中。實例 16, 17 及 11 方面, $AUC_{0.25-2 \text{ 小時}}$ 係於單一投服 120 微莫耳/公斤或 240 微莫耳/公斤後測定。因此, 相對於初始劑量, 實例 17 化合物可提供活性藥學劑之最理想暴露。

實例	劑量濃度 (微莫耳/公斤)	$AUC_{0.25-2 \text{ 小時}}$	
		實例	化合物 X
16	120	280	73
17	120	1534	298
11	240	13512	247

於個別研究中，實例 17 及 11 在連續四天給予 120 微莫耳/公斤或 240 微莫耳/公斤每日劑量後，顯示具有良好耐受性。

實例 32

抗黴菌活性之測定

本發明前藥化合物之活性母化合物之抗黴菌活性乃使用下列擬案測定。

將化合物對抗黴菌名單近平滑念珠菌 (*Candida parapsilosis*)，熱帶念珠菌 (*Candida tropicalis*)，白色念珠菌 -ATCC 36082 (*Candida albicans* -ATCC 36082) 及新型隱球菌 (*Cryptococcus neoformans*) 之活性進行測試。將測試生物體保持於 4°C 下之沙氏葡萄糖瓊脂斜面培養基上。每一生物體之單態懸浮液係藉令酵母菌於 27°C 下，於轉筒上，於酵母-氮源肉湯 (YNB) 中 (含有胺基酸 (Difco, Detroit, Mich.)，pH 7.0 及 0.05 嗎啉丙磺酸 (MOPS)) 生長過夜而製得。而後將懸浮液離心並以 0.85 % 氯化鈉清洗兩次，其後將已清洗之細胞懸浮液以超音波振動 4 秒 (Branson Sonifier, model 350, Danbury, Conn.)。將單態芽生孢子於血球計數器中計數，再於 0.85 % 氯化鈉中調整至期望濃度。

測試化合物之活性係使用肉湯微稀釋技術之改良法測定。將測試化合物於二甲亞砷中稀釋成 1.0 毫克/毫升之比，而後於含有 MOPS 之 YNB 肉湯，pH 7.0 中稀釋成 64 微

克/毫升（氟可那唑（fluconazole）用以作為對照組）以提供每一化合物之操作溶液。使用 96 孔式盤，將第 1 及第 3 至 12 孔使用 YNB 肉湯製備，於第 2 至 11 孔進行化合物溶液之十倍稀釋（濃度範圍為 64 至 0.125 微克/毫升）。第 1 孔充作供分光光度分析用之無菌對照組及空白組。第 12 孔充作生長對照組。在微滴定盤之 2 至 11 孔之每一孔內接種 10 微升（最終接種量為 10^4 個生物體/毫升）。將已接種之盤於 35°C 下培育 48 小時。MIC 值則於將盤以渦動-混合器（Vorte-Genie 2 Mixer, Scientific Industries, Inc., Bolemia, N.Y.）攪動 2 分鐘之後，藉測量於 420nm 下之吸光度（Automatic Microplate Reader, Dupont Instruments, Wilmington, Del.）而予以分光光度測定。MIC 終點乃定義為與對照孔相比之下，使生長力降低約 50% 或更多所需之最低藥物濃度。如使用混濁分析法，則定義為使孔中之混濁度小於對照組之 50% 所需之最低藥物濃度（IC50）。最小溶胞濃度（MCC）係藉將 96 孔式盤中所所有孔均次代培養至沙氏葡萄糖瓊脂（SDA）培養皿上，於 35°C 下培育 1 至 2 天，而後檢查活存力而測知。

實例 33

測試降低疼痛或預防疼痛之活性之方法

（i）炎性痛覺過敏試驗

機械痛覺過敏可於炎性疼痛之鼠模型中檢測。在將弗氏完全佐劑（FCA）由腳掌內注射至左後爪內之前，藉

Randal-Sellito 技術，使用電子壓痛儀（Ugo Basile, Milan）測量空白動物對漸增之壓力刺激所致之縮足閾值。24 小時後，再度於之前（投藥前）及繼而於投服藥物或載劑之 10 分鐘至 6 小時後測量縮爪閾值。同側爪之痛覺過敏之逆轉率乃根據下式計算出：

$$\text{逆轉}\% = \frac{\text{投藥後閾值} - \text{投藥前閾值}}{\text{空白閾值} - \text{投藥前閾值}} \times 100$$

（ii）神經病理性痛覺過敏試驗

機械痛覺過敏可於將左坐骨神經部分結紮所誘導之神經病理性疼痛之動物模型中檢測。手術後約 14 天，測量在投服藥物或載劑之前（投藥前）及之後 10 分鐘至 6 小時之結紮（同側）及未結紮（對側）爪之機械縮爪閾值。每一時點之痛覺過敏之逆轉率乃根據下式計算出：

$$\text{逆轉}\% = \frac{\text{同側投藥後閾值} - \text{同側投藥前閾值}}{\text{對側投藥前閾值} - \text{同側投藥前閾值}} \times 100$$

所有實驗均以 6 隻動物為一群來進行。令儲備濃度之藥物溶於蒸餾水中，繼而於 0.9% 鹽水中稀釋以供以 4 毫升/公斤之量由皮下投服。所有藥物均於塑膠管瓶內製備並保持於暗室中。

使用重複測量變異分析其後 Tukey's HSD 試驗以對縮爪閾值判讀進行統計分析。效力意指於所用劑量下所觀察到之痛覺過敏之最大逆轉率。

(iii) 測試本發明前藥化合物之活性母化合物於骨癌疼痛鼠模型中之效應

將 MRMZ-1 鼠乳腺癌細胞 (3 微升, 10^7 個細胞/毫升) 由脛骨內注射予成年雌鼠。動物通常於細胞注射之第 12-14 天開始, 漸次發展成機械痛覺過敏, 機械觸覺痛 (對無害刺激之皮膚敏感性) 及後肢瘦弱。由細胞注射之日算起, 每星期三次地投服式 (0) 化合物 (例如以 10 及 30 微克/公斤之皮下劑量), 再測定其與經載劑處理之對照組相比之下, 對後肢瘦弱及機械觸覺痛之抑制程度。

同等物

前述實例係呈現以供說明本發明之目的而不應被解釋為對本發明範圍加以任何限制。顯而易見地, 只要不脫離本發明原則, 上述及實例中所述之本發明具體實施例可進行許多修飾及改變。所有之修飾及改變均欲涵蓋在本專利申請案之內。

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98112063

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

※申請日：98年04月10日

※IPC分類：

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

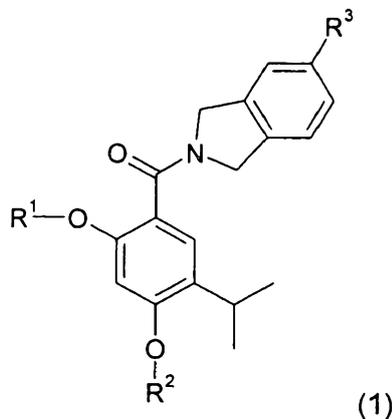
一、發明名稱：(中文/英文)

藥學化合物

Pharmaceutical compounds

二、中文發明摘要：

本發明提供式(1)化合物：



或其鹽，溶劑化物，N-氧化物或互變體，

其中 R^1 為 R^{1a} 且 R^2 為 R^{2a} ；或者 R^1 為 R^{1b} 且 R^2 為 R^{2b} ；

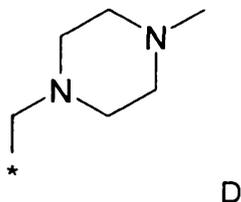
惟在每一情況下， R^1 及 R^2 中至少有一者不為氫；

R^{1a} 及 R^{2a} 乃相同或互異且各自擇自氫， C_{1-4} 烷基， C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基，其中 C_{1-4} 烷基乃隨意地經 C_{1-2} 烷氧基取代；

R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且擇自氫， $C(O)NR^4R^5$ ， $C(O)R^6$ 及 $C(O)OR^6$ ，其中 R^6 為 C_{1-4} 烷基， R^4 及 R^5 均為 C_{1-4} 烷

基，或者 NR^4R^5 形成隨意地含有第二個擇自 O，N 或 S 之雜原子環成員及 N 及 S 之氧化形式之 4 至 7 員飽和雜環型環，該雜環型環乃隨意地經一或二個 C_{1-4} 烷基團及 / 或一或二個側氧基團所取代；且

R^3 為 D 基團：



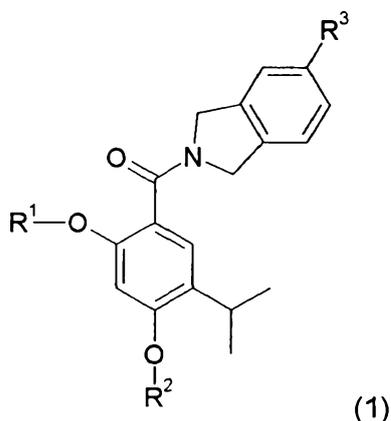
其中星號代表接合至異吡啶啉環上之接合點；

但排除

乙酸 5-乙醯氧基-4-異丙基-2-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吡啶-2-羰基]-苯酯。

三、英文發明摘要：

The invention provides a compound of the formula (1):

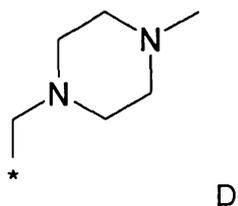


or a salt, solvate, N-oxide or tautomer thereof;

wherein either R¹ is R^{1a} and R² is R^{2a}; or R¹ is R^{1b} and R² is R^{2b}; provided that in each case at least one of R¹ and R² is other than hydrogen;

R^{1a} and R^{2a} are the same or different and each is selected from hydrogen, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl and C₂₋₄ alkynyl wherein the C₁₋₄ alkyl is optionally substituted by C₁₋₂ alkoxy;

R^{1b} and R^{2b} are the same or different and are selected from hydrogen, C(O)NR⁴R⁵, C(O)R⁶ and C(O)OR⁶ where R⁶ is C₁₋₄ alkyl, R⁴ and R⁵ are both C₁₋₄ alkyl, or NR⁴R⁵ forms a 4 to 7 membered saturated heterocyclic ring optionally containing a second heteroatom ring member selected from O, N or S and oxidised forms of N and S, the heterocyclic ring being optionally substituted by one or two C₁₋₄ alkyl groups and/or one or two oxo groups; and R³ is a group D:



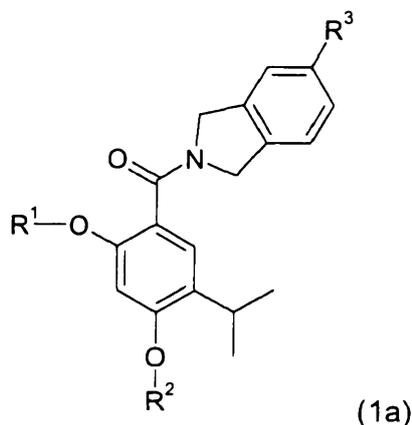
wherein the asterisk denotes the point of attachment to the isoindole ring;

but excluding acetic acid

5-acetoxy-4-isopropyl-2-[5-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-1,3-dihydro-isoindole-2-carbonyl]-phenyl ester.

七、申請專利範圍：

1. 一種式 (1a) 化合物：



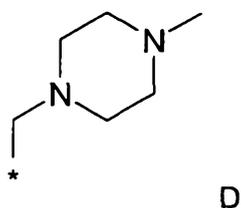
或其鹽，溶劑化物，N-氧化物或互變體，

其中 R^1 為 R^{1a} 且 R^2 為 R^{2a} ；或者 R^1 為 R^{1b} 且 R^2 為 R^{2b} ；
惟在每一情況下， R^1 及 R^2 中至少有一者不為氫；

R^{1a} 及 R^{2a} 乃相同或互異且各自擇自氫， C_{1-4} 烷基， C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基，其中 C_{1-4} 烷基乃隨意地經 C_{1-2} 烷氧基取代；

R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且擇自氫， $C(O)NR^4R^5$ ， $C(O)R^6$ 及 $C(O)OR^6$ ，其中 R^6 為 C_{1-4} 烷基， R^4 及 R^5 均為 C_{1-4} 烷基，或者 NR^4R^5 形成隨意地含有第二個擇自 O，N 或 S 之雜原子環成員及 N 及 S 之氧化形式之 4 至 7 員飽和雜環型環，該雜環型環乃隨意地經一或二個 C_{1-4} 烷基團及 / 或一或二個側氧基團所取代；且

R^3 為 D 基團：

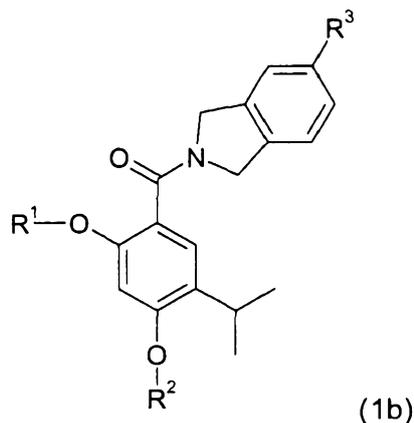


其中星號代表接合至異吲哚啉環上之接合點；

但排除

乙酸 5-乙醯氧基-4-異丙基-2-〔5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基〕-苯酯。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式 (1b)：



或其鹽，溶劑化物，N-氧化物或互變體，

其中 R^1 為 R^{1a} 且 R^2 為 R^{2a} ；或者 R^1 為 R^{1b} 且 R^2 為 R^{2b} ；

惟在每一情況下， R^1 及 R^2 中至少有一者不為氫；

R^{1a} 及 R^{2a} 乃相同或互異且各自擇自氫， C_{1-2} 烷基， C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基，其中 C_{1-2} 烷基乃隨意地經甲氧基取代；

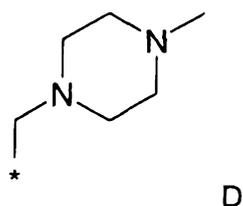
R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且擇自氫及 $C(O)NR^4R^5$ ，其中 R^4 及 R^5 均為 C_{1-4} 烷基，或者 NR^4R^5 形成隨意地含有第二個擇自 O，N 或 S 之雜原子環成員及 N 及 S 之氧化形式之 4 至 7 員飽和雜環型環，該雜環型環乃隨意地經一或二個 C_{1-4} 烷基團及 / 或一或二個側氧基團所取代；或者

R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且擇自氫及 $C(O)R^{6a}$ ，其中 R^{6a} 為 C_{2-4} 烷基；或者

R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且擇自氫及 $C(O)R^6$ ，其中 R^6 擇自甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基及特丁基；或者

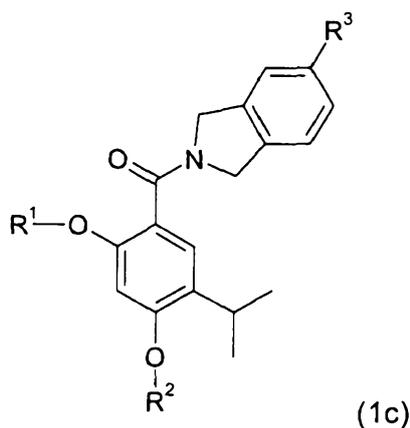
R^{1b} 及 R^{2b} 中之一者為 $C(O)NR^{4a}R^{5a}$ ，其中 R^{4a} 及 R^{5a} 均為 C_{1-4} 烷基，且 R^{1b} 及 R^{2b} 中之另一者擇自 $C(O)R^6$ 及 $C(O)OR^6$ ；且

R^3 為 D 基團：



其中星號代表接合至異吲哚啉環上之接合點。

3. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其具有式 (1c)：

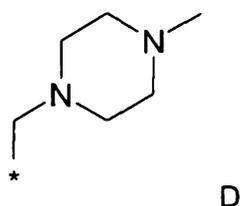


或其鹽，溶劑化物，N-氧化物或互變體，

其中 R^1 為 R^{1b} 且 R^2 為 R^{2b} ；惟 R^1 及 R^2 中至少有一者不為氫；

R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且擇自氫及 $C(O)NR^4R^5$ ，其中 R^4 及 R^5 均為 C_{1-4} 烷基，或者 NR^4R^5 形成隨意地含有第二個

擇自 O，N 或 S 之雜原子環成員及 N 及 S 之氧化形式之 4 至 7 員飽和雜環型環，該雜環型環乃隨意地經一或二個 C₁₋₄ 烷基團及 / 或一或二個側氧基團所取代；且 R³ 為 D 基團：



其中星號代表接合至異吡啶啉環上之接合點。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R¹ 為 R^{1a} 且 R² 為 R^{2a}。

5. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R^{1a} 及 R^{2a} 乃相同或互異且各自擇自氫，C₁₋₂ 烷基，C₂₋₃ 烯基及 C₂₋₃ 炔基，其中 C₁₋₂ 烷基乃隨意地經甲氧基取代。

6. 根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 R^{1a} 及 R^{2a} 各自擇自氫，甲基，甲氧基甲基及烯丙基。

7. 根據申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 R^{1a} 及 R^{2a} 各自擇自氫及甲基。

8. 根據申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 R^{1a} 及 R^{2a} 各自擇自氫及甲氧基甲基。

9. 根據申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 R^{1a} 及 R^{2a} 各自擇自氫及烯丙基。

10. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R¹ 為 R^{1b} 且 R² 為 R^{2b}。

11. 根據申請專利範圍第 3 或 10 項之化合物，其中

R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且擇自氫， $C(O)NR^4R^5$ ， $C(O)R^6$ 及 $C(O)OR^6$ ，其中 R^6 為 C_{1-4} 烷基， R^4 及 R^5 均為 C_{1-4} 烷基。

12. 根據申請專利範圍第 11 項之化合物，其中 R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且擇自氫及 $C(O)NR^4R^5$ 。

13. 根據申請專利範圍第 12 項之化合物，其中 R^4 及 R^5 均為 C_{1-3} 烷基。

14. 根據申請專利範圍第 13 項之化合物，其中 R^4 及 R^5 均擇自甲基及乙基。

15. 根據申請專利範圍第 14 項之化合物，其中 R^4 及 R^5 均為甲基。

16. 根據申請專利範圍第 11 項之化合物，其中 R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且擇自氫及 $C(O)R^6$ 。

17. 根據申請專利範圍第 16 項之化合物，其中 R^6 擇自甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基及特丁基。

18. 根據申請專利範圍第 17 項之化合物，其中 R^6 為 C_{2-4} 烷基。

19. 根據申請專利範圍第 18 項之化合物，其中 R^6 為 C_{3-4} 烷基。

20. 根據申請專利範圍第 19 項之化合物，其中 R^6 為特丁基或異丙基。

21. 根據申請專利範圍第 11 項之化合物，其中 R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且擇自氫及 $C(O)OR^6$ 。

22. 根據申請專利範圍第 21 項之化合物，其中 R^6 擇自甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基及特丁基。

23. 根據申請專利範圍第 22 項之化合物，其中 R^6 為 C_{2-4} 烷基。

24. 根據申請專利範圍第 23 項之化合物，其中 R^6 為 C_{3-4} 烷基。

25. 根據申請專利範圍第 24 項之化合物，其中 R^6 為特丁基或異丙基。

26. 根據申請專利範圍第 11 項之化合物，其中 R^{1b} 及 R^{2b} 中之一者為 $C(O)NR^4R^5$ ，其中 R^4 及 R^5 均為 C_{1-4} 烷基，且 R^{1b} 及 R^{2b} 中之另一者擇自 $C(O)R^6$ 及 $C(O)OR^6$ ，其中 R^6 乃如申請專利範圍第 17 至 25 項中任一項所定義。

27. 根據申請專利範圍第 3 或 10 項之化合物，其中 R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且各自為氫或 $C(O)NR^4R^5$ 基團，其中 NR^4R^5 形成隨意地含有第二個擇自 O、N 或 S 之雜原子環成員及 N 及 S 之氧化形式之 4 至 7 員飽和雜環型環，該雜環型環乃隨意地經一或二個 C_{1-4} 烷基團及 / 或一或二個側氧基團所取代。

28. 根據申請專利範圍第 27 項之化合物，其中該飽和雜環型環擇自氮雜丁烷，吡咯烷，吡咯烷酮，哌啶，哌啶酮，氮雜環庚三烯，哌嗪，4-甲基哌嗪，嗎啉及硫代嗎啉。

29. 根據申請專利範圍第 27 項之化合物，其中

NR^4R^5 形成隨意地含有第二個擇自 O, N 或 S 之雜原子環成員及 N 及 S 之氧化形式之 5 或 6 員飽和雜環型環, 該雜環型環乃隨意地經一或二個 C_{1-4} 烷基團及 / 或一或二個側氧基團所取代。

30. 根據申請專利範圍第 29 項之化合物, 其中該飽和雜環型環擇自吡咯烷, 哌啶, 哌嗪, 4-甲基哌嗪及嗎啉。

31. 根據申請專利範圍第 30 項之化合物, 其中該飽和雜環型環為吡咯烷。

32. 根據申請專利範圍第 30 項之化合物, 其中該飽和雜環型環為嗎啉。

33. 根據申請專利範圍第 1 至 32 項中任一項之化合物, 其中 R^1 及 R^2 中之一者不為氫且另一者為氫。

34. 根據申請專利範圍第 33 項之化合物, 其中 R^2 不為氫。

35. 根據申請專利範圍第 1 至 32 項中任一項之化合物, 其中 R^1 及 R^2 均不為氫。

36. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物, 其擇自:

(4-羥基-5-異丙基-2-甲氧基-苯基) - [5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-基] - 甲酮;

(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基-苯基) - [5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-基] - 甲酮;

(5-異丙基-2,4-二甲氧基-苯基) - [5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-基] - 甲酮;

(2-烯丙氧基 -4-羥基 -5-異丙基 -苯基) - [5- (4-甲基 -哌嗪 -1-基甲基) -1,3-二氫 -異吲哚 -2-基] -甲酮 ;

(4-烯丙氧基 -2-羥基 -5-異丙基 -苯基) - [5- (4-甲基 -哌嗪 -1-基甲基) -1,3-二氫 -異吲哚 -2-基] -甲酮 ;

(2,4-雙 -烯丙氧基 -5-異丙基 -苯基) - [5- (4-甲基 -哌嗪 -1-基甲基) -1,3-二氫 -異吲哚 -2-基] -甲酮 ;

[4-羥基 -5-異丙基 -2- (甲氧基甲氧基) -苯基] - [5- (4-甲基 -哌嗪 -1-基甲基) -1,3-二氫 -異吲哚 -2-基] -甲酮 ;

[2-羥基 -5-異丙基 -4- (甲氧基甲氧基) -苯基] - [5- (4-甲基 -哌嗪 -1-基甲基) -1,3-二氫 -異吲哚 -2-基] -甲酮 ;

[5-異丙基 -2,4-雙 - (甲氧基甲氧基) -苯基] - [5- (4-甲基 -哌嗪 -1-基甲基) -1,3-二氫 -異吲哚 -2-基] -甲酮 ;

二乙基 -胺基甲酸 5-二乙基胺基甲醯氧基 -2-異丙基 -4- [5- (4-甲基 -哌嗪 -1-基甲基) -1,3-二氫 -異吲哚 -2-羰基] -苯酯 ;

二甲基 -胺基甲酸 5-二甲基胺基甲醯氧基 -2-異丙基 -4- [5- (4-甲基 -哌嗪 -1-基甲基) -1,3-二氫 -異吲哚 -2-羰基] -苯酯 ;

2- [2,4-雙 - (吡咯烷 -1-基羰氧基) -5-異丙基 -苯甲醯基] -5- (4-甲基 -哌嗪 -1-基甲基) -1,3-二氫 -異吲哚 ;

2- [2,4-雙 - (嗎啉 -4-基羰氧基) -5-異丙基 -苯甲醯基] -5- (4-甲基 -哌嗪 -1-基甲基) -1,3-二氫 -異吲哚 ;

二乙基 -胺基甲酸 5-羥基 -4-異丙基 -2- [5- (4-甲基 -哌嗪 -1-基甲基) -1,3-二氫 -異吲哚 -2-羰基] -苯酯 ;

二乙基-胺基甲酸 5-羥基-2-異丙基-4-〔5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基〕-苯酯；

二甲基-胺基甲酸 5-羥基-4-異丙基-2-〔5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基〕-苯酯；

二甲基-胺基甲酸 5-羥基-2-異丙基-4-〔5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基〕-苯酯；

2-〔2-(吡咯烷-1-基羰氧基)-4-羥基-5-異丙基-苯甲醯基〕-5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚；

2-〔4-(吡咯烷-1-基羰氧基)-2-羥基-5-異丙基-苯甲醯基〕-5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚；

2-〔2-(嗎啉-4-基羰氧基)-4-羥基-5-異丙基-苯甲醯基〕-5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚；

2-〔4-(嗎啉-4-基羰氧基)-2-羥基-5-異丙基-苯甲醯基〕-5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚；

碳酸特丁酯 5-二甲基胺基甲醯氧基-4-異丙基-2-〔5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基〕-苯酯；

碳酸 5-特丁氧羰氧基-4-異丙基-2-〔5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基〕-苯酯特丁酯；

2,2-二甲基-丙酸 5-(2,2-二甲基-丙醯氧基)-2-異丙基-4-〔5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基〕-苯酯；

異丁酸 5-異丁醯氧基-2-異丙基-4-〔5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基〕-苯酯；

及其鹽，溶劑化物，互變體及 N-氧化物。

37. 一種二甲基-胺基甲酸 5-羥基-2-異丙基-4-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基]-苯酯。

38. 一種如此處所述之式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4) 或 (5) 化合物及其任何實施例，群，子群或優先選擇。

39. 根據申請專利範圍第 1 至 38 項中任一項之化合物，其為鹽，溶劑化物，互變體或 N-氧化物形式。

40. 根據申請專利範圍第 1 至 38 項中任一項之化合物，其為鹽，溶劑化物或互變體形式。

41. 根據申請專利範圍第 1 至 40 項中任一項之化合物，其供用於醫藥中。

根據申請專利範圍第 1 至 40 項中任一項之化合物，其供用以

(i) 作為 Hsp90 抑制劑；或

(ii) 預防或治療因 Hsp90 所媒介之疾病狀態或病況；或

(iii) 治療哺乳類包含或因異常細胞生長所引起之疾病或病況；或

(iv) 治療癌症；或

(v) 治療膀胱癌，乳癌，結腸癌（例如結腸直腸癌，諸如結腸腺癌及結腸腺瘤），腎癌，表皮癌，肝癌，肺癌，例如腺癌，小細胞肺癌及非小細胞肺癌，食道癌，膽囊癌，卵巢癌，胰臟癌，例如胰臟外分泌癌，胃癌，子宮

頸癌，甲狀腺癌，攝護腺癌，胃腸系統癌，例如胃腸道基質瘤，或皮膚癌，例如鱗狀細胞癌；淋巴系之造血腫瘤，例如白血病，急性淋巴球性白血病，慢性淋巴球性白血病，B細胞淋巴瘤（諸如瀰漫性大B細胞淋巴瘤），T細胞淋巴瘤，霍奇金氏淋巴瘤，非-霍奇金氏淋巴瘤，毛細胞淋巴瘤，或巴氏淋巴瘤（Burkitt's lymphoma）；骨髓系之造血腫瘤，包括急性骨髓性白血病，慢性骨髓性白血病，骨髓性白血病，及伊馬替尼（Imatinib）敏感性且難治性慢性骨髓性白血病，骨髓造血不良症候群，硼替左米（Bortezomib）敏感性且難治性多發性骨髓瘤，骨髓增殖性疾病或原髓細胞白血病；甲狀腺濾泡癌；間葉來源的腫瘤，例如纖維肉瘤或橫紋肌肉瘤；中樞或周邊神經系統之腫瘤，例如星形細胞瘤，神經母細胞瘤，神經膠質瘤（高惡性神經膠質瘤）或雪旺細胞瘤；黑色素瘤（例如惡性或轉移性黑色素瘤）；精原細胞瘤；畸胎瘤；骨肉瘤；角化棘皮瘤；甲狀腺濾泡癌；或卡波西氏肉瘤，間葉來源的腫瘤之另一實例為伊汶氏肉瘤（Ewing's Sarcoma）；或

（vi）治療膀胱癌，乳癌，結腸癌（例如結腸直腸癌，諸如結腸腺癌及結腸腺瘤），腎癌，表皮癌，肝癌，肺癌，例如腺癌，小細胞肺癌及非小細胞肺癌，膽囊癌，卵巢癌，胰臟癌，例如胰臟外分泌癌，胃癌，甲狀腺癌，攝護腺癌，胃腸系統癌，例如胃腸道基質瘤，或皮膚癌，例如鱗狀細胞癌；淋巴系之造血腫瘤，例如白血病，急性淋巴球性白血病，慢性淋巴球性白血病，B細胞淋巴瘤（諸

如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤) , T 細胞淋巴瘤, 霍奇金氏淋巴瘤, 非-霍奇金氏淋巴瘤, 毛細胞淋巴瘤, 或巴氏淋巴瘤 (Burkitt's lymphoma) ; 骨髓系之造血腫瘤, 包括急性骨髓性白血病, 慢性骨髓性白血病, 骨髓性白血病, 及伊馬替尼 (Imatinib) 敏感性且難治性慢性骨髓性白血病, 骨髓造血不良症候群, 硼替左米 (Bortezomib) 敏感性且難治性多發性骨髓瘤, 骨髓增殖性疾病或原髓細胞白血病 ; 甲狀腺濾泡癌 ; 間葉來源的腫瘤, 例如纖維肉瘤或橫紋肌肉瘤 ; 中樞或周邊神經系統之腫瘤, 例如星形細胞瘤, 神經膠質瘤 (高惡性神經膠質瘤) ; 黑色素瘤 (例如惡性或轉移性黑色素瘤) ; 骨肉瘤 ; 或甲狀腺濾泡癌, 間葉來源的腫瘤之另一實例為伊汶氏肉瘤 (Ewing's Sarcoma) ; 或

(vii) 治療擇自 HER2 陽性轉移性乳癌 ; 攝護腺腺癌 ; 轉移性黑色素瘤 ; 非小細胞肺癌 (NSCLC) ; 小細胞肺癌 (SCLC) ; 高惡性神經膠質瘤 ; 胃腸道基質瘤 (GIST) , 結腸直腸癌 ; 膠質母細胞瘤 ; 黑色素瘤 ; 轉移性甲狀腺癌 ; 攝護腺癌 ; 及直腸癌中之癌症 ; 或

(viii) 治療擇自結腸直腸癌 ; 膠質母細胞瘤 ; 黑色素瘤 ; 轉移性甲狀腺癌 ; 攝護腺癌 ; 及直腸癌中之癌症。

42. 一種如申請專利範圍第 1 至 40 項中任一項之化合物於製造供如申請專利範圍第 41 項所定義之一或多種用途之藥劑上之用途。

43. 一種藥學組成物, 其包含根據申請專利範圍第 1

至 40 項中任一項之化合物及藥學上可接受之載體。

44. 根據申請專利範圍第 43 項之藥學組成物，其適合於供口服。

45. 根據申請專利範圍第 44 項之藥學組成物，其為片劑或膠囊之形式。

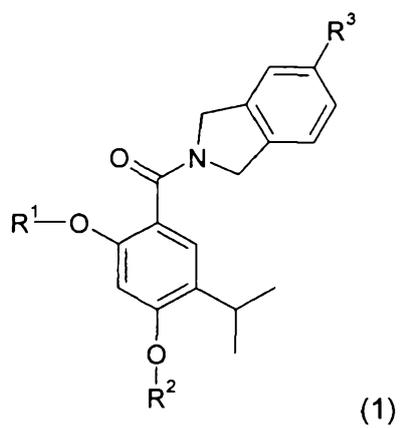
46. 一種治療有此需求之病患（例如哺乳類諸如人類）之如申請專利範圍第 41 項所定義之疾病狀態，病況或癌症之方法，該方法包含將醫療有效量之如申請專利範圍第 1 至 40 項中任一項所定義之化合物投服予該病患。

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：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



七、申請專利範圍：

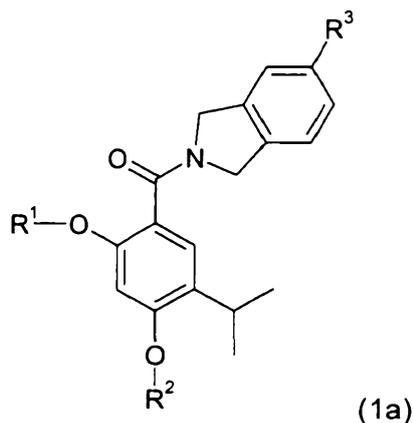
附件 2： 第 98112063 號專利申請案

中文申請專利範圍替換本

民國 98 年 10 月 7 日修正



1. 一種式 (1a) 化合物：



或其鹽，溶劑化物，N-氧化物或互變體，

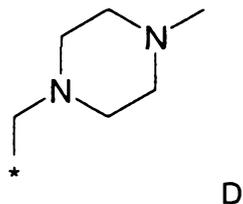
其中 R^1 為 R^{1a} 且 R^2 為 R^{2a} ；或者 R^1 為 R^{1b} 且 R^2 為 R^{2b} ；

惟在每一情況下， R^1 及 R^2 中至少有一者不為氫；

R^{1a} 及 R^{2a} 乃相同或互異且各自擇自氫， C_{1-4} 烷基， C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基，其中 C_{1-4} 烷基乃隨意地經 C_{1-2} 烷氧基取代；

R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且擇自氫， $C(O)NR^4R^5$ ， $C(O)R^6$ 及 $C(O)OR^6$ ，其中 R^6 為 C_{1-4} 烷基， R^4 及 R^5 均為 C_{1-4} 烷基，或者 NR^4R^5 形成隨意地含有第二個擇自 O，N 或 S 之雜原子環成員及 N 及 S 之氧化形式之 4 至 7 員飽和雜環型環，該雜環型環乃隨意地經一或二個 C_{1-4} 烷基團及/或一或二個側氧基團所取代；且

R^3 為 D 基團：

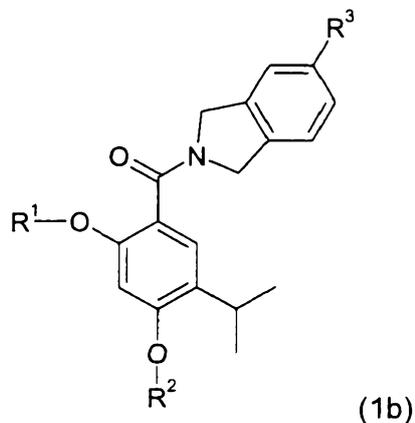


其中星號代表接合至異吲哚啉環上之接合點；

但排除

乙酸 5-乙醯氧基-4-異丙基-2-〔5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基〕-苯酯。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式 (1b)：



或其鹽，溶劑化物，N-氧化物或互變體，

其中 R^1 為 R^{1a} 且 R^2 為 R^{2a} ；或者 R^1 為 R^{1b} 且 R^2 為 R^{2b} ；

惟在每一情況下， R^1 及 R^2 中至少有一者不為氫；

R^{1a} 及 R^{2a} 乃相同或互異且各自擇自氫， C_{1-2} 烷基， C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基，其中 C_{1-2} 烷基乃隨意地經甲氧基取代；

R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且擇自氫及 $C(O)NR^4R^5$ ，其中 R^4 及 R^5 均為 C_{1-4} 烷基，或者 NR^4R^5 形成隨意地含有第二個擇自 O，N 或 S 之雜原子環成員及 N 及 S 之氧化形式之 4

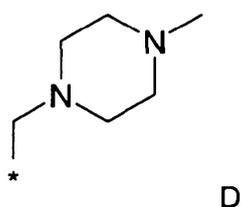
至 7 員飽和雜環型環，該雜環型環乃隨意地經一或二個 C_{1-4} 烷基團及 / 或一或二個側氧基團所取代；或者

R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且擇自氫及 $C(O)R^{6a}$ ，其中 R^{6a} 為 C_{2-4} 烷基；或者

R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且擇自氫及 $C(O)R^6$ ，其中 R^6 擇自甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基及特丁基；或者

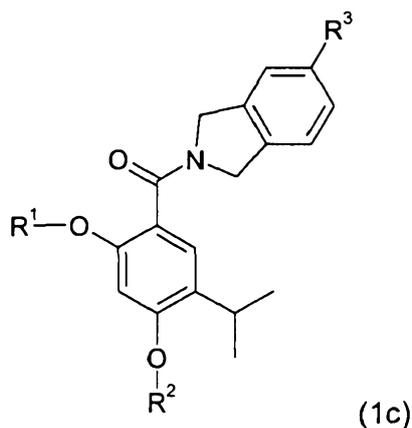
R^{1b} 及 R^{2b} 中之一者為 $C(O)NR^{4a}R^{5a}$ ，其中 R^{4a} 及 R^{5a} 均為 C_{1-4} 烷基，且 R^{1b} 及 R^{2b} 中之另一者擇自 $C(O)R^6$ 及 $C(O)OR^6$ ；且

R^3 為 D 基團：



其中星號代表接合至異吲哚啉環上之接合點。

3. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其具有式 (1c)：

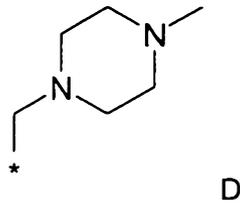


或其鹽，溶劑化物，N-氧化物或互變體，

其中 R^1 為 R^{1b} 且 R^2 為 R^{2b} ；惟 R^1 及 R^2 中至少有一者不為氫；

R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且擇自氫及 $C(O)NR^4R^5$ ，其中 R^4 及 R^5 均為 C_{1-4} 烷基，或者 NR^4R^5 形成隨意地含有第二個擇自 O，N 或 S 之雜原子環成員及 N 及 S 之氧化形式之 4 至 7 員飽和雜環型環，該雜環型環乃隨意地經一或二個 C_{1-4} 烷基團及 / 或一或二個側氧基團所取代；且

R^3 為 D 基團：



其中星號代表接合至異吲哚啉環上之接合點。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 為 R^{1a} 且 R^2 為 R^{2a} 。

5. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R^{1a} 及 R^{2a} 乃相同或互異且各自擇自氫， C_{1-2} 烷基， C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基，其中 C_{1-2} 烷基乃隨意地經甲氧基取代。

6. 根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 R^{1a} 及 R^{2a} 各自擇自氫，甲基，甲氧基甲基及烯丙基。

7. 根據申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 R^{1a} 及 R^{2a} 各自擇自氫及甲基。

8. 根據申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 R^{1a} 及 R^{2a} 各自擇自氫及甲氧基甲基。

9. 根據申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 R^{1a} 及

R^{2a} 各自擇自氫及烯丙基。

10. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 為 R^{1b} 且 R^2 為 R^{2b} 。

11. 根據申請專利範圍第 10 項之化合物，其中 R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且擇自氫， $C(O)NR^4R^5$ ， $C(O)R^6$ 及 $C(O)OR^6$ ，其中 R^6 為 C_{1-4} 烷基， R^4 及 R^5 均為 C_{1-4} 烷基。

12. 根據申請專利範圍第 11 項之化合物，其中 R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且擇自氫及 $C(O)NR^4R^5$ 。

13. 根據申請專利範圍第 12 項之化合物，其中 R^4 及 R^5 均為 C_{1-3} 烷基。

14. 根據申請專利範圍第 13 項之化合物，其中 R^4 及 R^5 均擇自甲基及乙基。

15. 根據申請專利範圍第 14 項之化合物，其中 R^4 及 R^5 均為甲基。

16. 根據申請專利範圍第 11 項之化合物，其中 R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且擇自氫及 $C(O)R^6$ 。

17. 根據申請專利範圍第 16 項之化合物，其中 R^6 擇自甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基及特丁基。

18. 根據申請專利範圍第 17 項之化合物，其中 R^6 為 C_{2-4} 烷基。

19. 根據申請專利範圍第 18 項之化合物，其中 R^6 為 C_{3-4} 烷基。

20. 根據申請專利範圍第 19 項之化合物，其中 R^6 為

特丁基或異丙基。

21. 根據申請專利範圍第 11 項之化合物，其中 R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且擇自氫及 $C(O)OR^6$ 。

22. 根據申請專利範圍第 21 項之化合物，其中 R^6 擇自甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基及特丁基。

23. 根據申請專利範圍第 22 項之化合物，其中 R^6 為 C_{2-4} 烷基。

24. 根據申請專利範圍第 23 項之化合物，其中 R^6 為 C_{3-4} 烷基。

25. 根據申請專利範圍第 24 項之化合物，其中 R^6 為特丁基或異丙基。

26. 根據申請專利範圍第 11 項之化合物，其中 R^{1b} 及 R^{2b} 中之一者為 $C(O)NR^4R^5$ ，其中 R^4 及 R^5 均為 C_{1-4} 烷基，且 R^{1b} 及 R^{2b} 中之另一者擇自 $C(O)R^6$ 及 $C(O)OR^6$ ，其中 R^6 乃如申請專利範圍第 17 至 25 項中任一項所定義。

27. 根據申請專利範圍第 10 項之化合物，其中 R^{1b} 及 R^{2b} 乃相同或互異且各自為氫或 $C(O)NR^4R^5$ 基團，其中 NR^4R^5 形成隨意地含有第二個擇自 O, N 或 S 之雜原子環成員及 N 及 S 之氧化形式之 4 至 7 員飽和雜環型環，該雜環型環乃隨意地經一或二個 C_{1-4} 烷基團及 / 或一或二個側氧基團所取代。

28. 根據申請專利範圍第 27 項之化合物，其中該飽和雜環型環擇自氮雜丁烷，吡咯烷，吡咯烷酮，哌啶，哌

啞酮，氮雜環庚三烯，哌嗪，4-甲基哌嗪，嗎啉及硫代嗎啉。

29. 根據申請專利範圍第 27 項之化合物，其中 NR^4R^5 形成隨意地含有第二個擇自 O，N 或 S 之雜原子環成員及 N 及 S 之氧化形式之 5 或 6 員飽和雜環型環，該雜環型環乃隨意地經一或二個 C_{1-4} 烷基團及 / 或一或二個側氧基團所取代。

30. 根據申請專利範圍第 29 項之化合物，其中該飽和雜環型環擇自吡咯烷，哞啞，哞嗪，4-甲基哞嗪及嗎啉。

31. 根據申請專利範圍第 30 項之化合物，其中該飽和雜環型環為吡咯烷。

32. 根據申請專利範圍第 30 項之化合物，其中該飽和雜環型環為嗎啉。

33. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 及 R^2 中之一者不為氫且另一者為氫。

34. 根據申請專利範圍第 33 項之化合物，其中 R^2 不為氫。

35. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 及 R^2 均不為氫。

36. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其擇自：
(4-羥基-5-異丙基-2-甲氧基-苯基) - [5-(4-甲基-哞嗪-1-基甲基) - 1,3-二氫-異吲哞-2-基] - 甲酮；
(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基-苯基) - [5-(4-甲基-哞嗪-

1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚-2-基] -甲酮；

(5-異丙基-2,4-二甲氧基-苯基) - [5-(4-甲基-哌嗪-1-基
甲基) -1,3-二氫-異吲哚-2-基] -甲酮；

(2-烯丙氧基-4-羥基-5-異丙基-苯基) - [5-(4-甲基-哌
嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚-2-基] -甲酮；

(4-烯丙氧基-2-羥基-5-異丙基-苯基) - [5-(4-甲基-哌
嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚-2-基] -甲酮；

(2,4-雙-烯丙氧基-5-異丙基-苯基) - [5-(4-甲基-哌嗪-
1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚-2-基] -甲酮；

[4-羥基-5-異丙基-2-(甲氧基甲氧基)-苯基] - [5-(4-
甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚-2-基] -甲酮；

[2-羥基-5-異丙基-4-(甲氧基甲氧基)-苯基] - [5-(4-
甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚-2-基] -甲酮；

[5-異丙基-2,4-雙-(甲氧基甲氧基)-苯基] - [5-(4-甲
基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚-2-基] -甲酮；

二乙基-胺基甲酸 5-二乙基胺基甲醯氧基-2-異丙基-4-[5-
(4-甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚-2-羰基] -苯
酯；

二甲基-胺基甲酸 5-二甲基胺基甲醯氧基-2-異丙基-4-[5-
(4-甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚-2-羰基] -苯
酯；

2-[2,4-雙-(吡咯烷-1-基羰氧基)-5-異丙基-苯甲醯基
] -5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚；

2-[2,4-雙-(嗎啉-4-基羰氧基)-5-異丙基-苯甲醯基] -5-

(4-甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚 ;

二乙基-胺基甲酸 5-羥基-4-異丙基-2- [5- (4-甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚-2-羰基] -苯酯 ;

二乙基-胺基甲酸 5-羥基-2-異丙基-4- [5- (4-甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚-2-羰基] -苯酯 ;

二甲基-胺基甲酸 5-羥基-4-異丙基-2- [5- (4-甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚-2-羰基] -苯酯 ;

二甲基-胺基甲酸 5-羥基-2-異丙基-4- [5- (4-甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚-2-羰基] -苯酯 ;

2- [2- (吡咯烷-1-基羰氧基) -4-羥基-5-異丙基-苯甲醯基] -5- (4-甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚 ;

2- [4- (吡咯烷-1-基羰氧基) -2-羥基-5-異丙基-苯甲醯基] -5- (4-甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚 ;

2- [2- (嗎啉-4-基羰氧基) -4-羥基-5-異丙基-苯甲醯基] -5- (4-甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚 ;

2- [4- (嗎啉-4-基羰氧基) -2-羥基-5-異丙基-苯甲醯基] -5- (4-甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚 ;

碳酸特丁酯 5-二甲基胺基甲醯氧基-4-異丙基-2- [5- (4-甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚-2-羰基] -苯酯 ;

碳酸 5-特丁氧羰氧基-4-異丙基-2- [5- (4-甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚-2-羰基] -苯酯特丁酯 ;

2,2-二甲基-丙酸 5- (2,2-二甲基-丙醯氧基) -2-異丙基-4- [5- (4-甲基-哌嗪-1-基甲基) -1,3-二氫-異吲哚-2-羰基] -苯酯 ;

異丁酸 5-異丁醯氧基-2-異丙基-4-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基]-苯酯；

及其鹽，溶劑化物，互變體及 N-氧化物。

37. 一種二甲基-胺基甲酸 5-羥基-2-異丙基-4-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基]-苯酯。

38. 一種如此處所述之式 (1)，(1a)，(1b)，(1c)，(2)，(3)，(4) 或 (5) 化合物及其任何實施例，群，子群或優先選擇。

39. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其為鹽，溶劑化物，互變體或 N-氧化物形式。

40. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其為鹽，溶劑化物或互變體形式。

41. 根據申請專利範圍第 1 至 40 項中任一項之化合物，其供用於醫藥中。

42. 根據申請專利範圍第 1 至 40 項中任一項之化合物，其供用以

(i) 作為 Hsp90 抑制劑；或

(ii) 預防或治療因 Hsp90 所媒介之疾病狀態或病況；或

(iii) 治療哺乳類包含或因異常細胞生長所引起之疾病或病況；或

(iv) 治療癌症；或

(v) 治療膀胱癌，乳癌，結腸癌（例如結腸直腸癌

，諸如結腸腺癌及結腸腺瘤），腎癌，表皮癌，肝癌，肺癌，例如腺癌，小細胞肺癌及非小細胞肺癌，食道癌，膽囊癌，卵巢癌，胰臟癌，例如胰臟外分泌癌，胃癌，子宮頸癌，甲狀腺癌，攝護腺癌，胃腸系統癌，例如胃腸道基質瘤，或皮膚癌，例如鱗狀細胞癌；淋巴系之造血腫瘤，例如白血病，急性淋巴球性白血病，慢性淋巴球性白血病，B細胞淋巴瘤（諸如瀰漫性大B細胞淋巴瘤），T細胞淋巴瘤，霍奇金氏淋巴瘤，非-霍奇金氏淋巴瘤，毛細胞淋巴瘤，或巴氏淋巴瘤（Burkitt's lymphoma）；骨髓系之造血腫瘤，包括急性骨髓性白血病，慢性骨髓性白血病，骨髓性白血病，及伊馬替尼（Imatinib）敏感性且難治性慢性骨髓性白血病，骨髓造血不良症候群，硼替左米（Bortezomib）敏感性且難治性多發性骨髓瘤，骨髓增殖性疾病或原髓細胞白血病；甲狀腺濾泡癌；間葉來源的腫瘤，例如纖維肉瘤或橫紋肌肉瘤；中樞或周邊神經系統之腫瘤，例如星形細胞瘤，神經母細胞瘤，神經膠質瘤（高惡性神經膠質瘤）或雪旺細胞瘤；黑色素瘤（例如惡性或轉移性黑色素瘤）；精原細胞瘤；畸胎瘤；骨肉瘤；角化棘皮瘤；甲狀腺濾泡癌；或卡波西氏肉瘤，間葉來源的腫瘤之另一實例

爲伊汶氏肉瘤 (Ewing's Sarcoma) ； 或

- (vi) 治療膀胱癌，乳癌，結腸癌 (例如結腸直腸癌，諸如結腸腺癌及結腸腺瘤) ，腎癌，表皮癌，肝癌，肺癌，例如腺癌，小細胞肺癌及非小細胞肺癌，膽囊癌，卵巢癌，胰臟癌，例如胰臟外分泌癌，胃癌，甲狀腺癌，攝護腺癌，胃腸系統癌，例如胃腸道基質瘤，或皮膚癌，例如鱗狀細胞癌；淋巴系之造血腫瘤，例如白血病，急性淋巴球性白血病，慢性淋巴球性白血病，B 細胞淋巴瘤 (諸如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤) ，T 細胞淋巴瘤，霍奇金氏淋巴瘤，非-霍奇金氏淋巴瘤，毛細胞淋巴瘤，或巴氏淋巴瘤 (Burkitt's lymphoma) ；骨髓系之造血腫瘤，包括急性骨髓性白血病，慢性骨髓性白血病，骨髓性白血病，及伊馬替尼 (Imatinib) 敏感性且難治性慢性骨髓性白血病，骨髓造血不良症候群，硼替左米 (Bortezomib) 敏感性且難治性多發性骨髓瘤，骨髓增殖性疾病或原髓細胞白血病；甲狀腺濾泡癌；間葉來源的腫瘤，例如纖維肉瘤或橫紋肌肉瘤；中樞或周邊神經系統之腫瘤，例如星形細胞瘤，神經膠質瘤 (高惡性神經膠質瘤) ；黑色素瘤 (例如惡性或轉移性黑色素瘤) ；骨肉瘤；或甲狀腺濾泡癌，間葉來源的腫瘤之另一實例爲伊汶氏肉瘤 (

Ewing's Sarcoma) ; 或

(vii) 治療擇自 HER2 陽性轉移性乳癌 ; 攝護腺腺癌 ; 轉移性黑色素瘤 ; 非小細胞肺癌 (NSCLC) ; 小細胞肺癌 (SCLC) ; 高惡性神經膠質瘤 ; 胃腸道基質瘤 (GIST) , 結腸直腸癌 ; 膠質母細胞瘤 ; 黑色素瘤 ; 轉移性甲狀腺癌 ; 攝護腺癌 ; 及直腸癌中之癌症 ; 或

(viii) 治療擇自結腸直腸癌 ; 膠質母細胞瘤 ; 黑色素瘤 ; 轉移性甲狀腺癌 ; 攝護腺癌 ; 及直腸癌中之癌症。

43. 一種如申請專利範圍第 1 至 40 項中任一項之化合物於製造供如申請專利範圍第 42 項所定義之一或多種用途之藥劑上之用途。

44. 一種藥學組成物，其包含根據申請專利範圍第 1 至 40 項中任一項之化合物及藥學上可接受之載體。

45. 根據申請專利範圍第 44 項之藥學組成物，其適合於供口服。

46. 根據申請專利範圍第 45 項之藥學組成物，其為片劑或膠囊之形式。