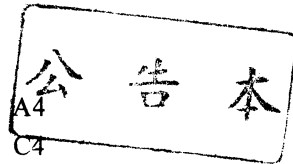


申請日期	87年5月26日
案號	87108171
類別	C07D403/12 B61K31/33



527355

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

新 型

一、發明 名稱	中 文	法呢基蛋白質轉移酶之抑制劑
	英 文	Inhibitors of farnesyl protein transferase
二、發明 人 創作	姓 名	(1) 雷吉夫·拜德 Bhide, Rajeev S. (2) 丁照中 Ding, Charles Z. (3) 約翰·漢特 Hunt, John T.
	國 籍	(1) 美國 (2) 美國 (3) 美國
	住、居所	(1) 美國賓州蘭賀恩邦斯貝里路一五六號 156 Barnsbury Road, Langhorne, PA, USA (2) 美國新澤西州普蘭斯波羅麥里恩路四十號 40 Marion Drive, Plainsboro, NJ, USA (3) 美國新澤西州·普林斯頓·天空路七號 7 Skyfield Drive, Princeton, NJ 08540, U. S. A.
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 必治妥施貴寶公司 Bristol-Myers Squibb Company
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國新澤西州·普林斯頓·勞倫斯維勒/普林斯頓路 Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 史帝芬·大衛 Davis, Stephen B.

裝

訂

線

申請日期	87 年 5 月 26 日
案 號	87108171
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

新 型

一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明人 創作	姓 名	(4) 金松亨 Kim, Soong-Hoon (5) 凱特林納·來塞里斯 Leftheris, Katerina
	國 籍	(4) 美國 (5) 美國
住、居所	(4)	美國新澤西州·勞倫斯維勒東朗大道1312 6號 13126 East Run Drive, Lawrenceville, NJ, USA
	(5)	美國新澤西州史吉耳爾曼李察蒙德路九二號 92 Richmond Drive, Skillman, NJ, USA
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

五、發明說明(1)

本發明係關於可抑制法呢基蛋白質轉移酶及瑞斯蛋白質法呢基化作用之化合物，故其有用以作為抗癌劑。這些化合物亦有用以治療癌症以外之與經由瑞斯運作之信號轉導路徑有關及與非瑞斯之含 C A A X 蛋白質（其亦藉法呢基蛋白質轉移酶予以轉譯後修改）有關之疾病。這些化合物亦作為其它雙苯丙基轉移酶之抑制劑，故有效以治療與蛋白質之其它雙苯丙基修改有關之疾病。

哺乳類瑞斯族含有三種基團：H - 瑞斯，K - 瑞斯及 N - 瑞斯，瑞斯蛋白質為 G T P 結合性及水解性蛋白質族，彼等係調節細胞之生長及分化，正常瑞斯蛋白質之過度製造或抑制其 G T P 酶活性之突變作用將可導致不受控制之細胞分裂。

瑞斯之轉形變異活性乃依蛋白質在漿膜上之座落位置而定。此膜結合作用乃經由細胞溶性瑞斯蛋白質之一系列轉譯後修改作用而發生。此情況順序中之第一及指定步驟為這些蛋白質之法呢基化作用，反應乃藉法呢基蛋白質轉移酶（F P T）來催化，而焦磷酸法呢酯（F P P）則充作此反應之法呢基團施體。瑞斯之 C 端含有稱為“C y s - A a a 1 - A a a 2 - X a a”盒（C A A X 盒）之序列組合，其中 C y s 為半胱胺酸，A a a 為脂族胺基酸，且 X a a 為絲胺酸或甲硫胺酸。法呢基化作用係於 C A A X 盒之半胱胺醯殘基（C y s - 1 8 6）上發生，因而經由硫醚鍵而與蛋白質上之雙苯丙基團接合。

根據本發明，式 I，II 化合物

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

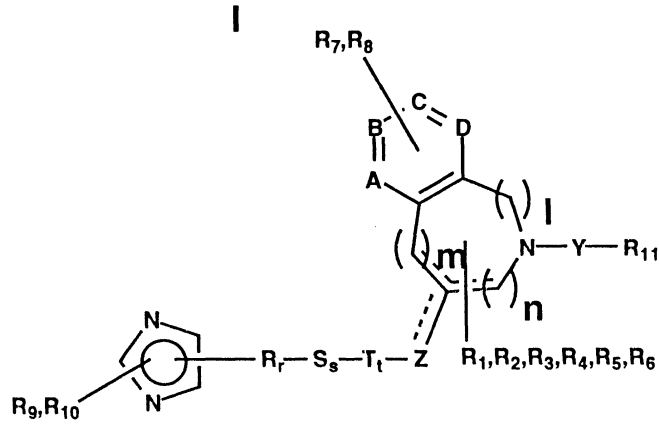
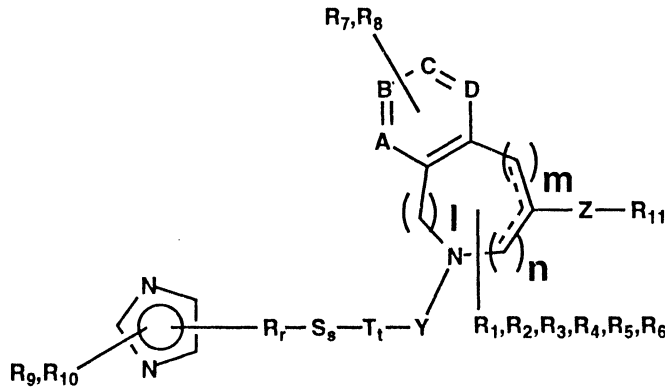
裝

訂

線

A7
B7

五、發明說明(2)



II

其對映體及非對映異構體，及其製藥學上可接受性鹽，前藥及溶劑化物可抑制 S - 法呢基蛋白質轉移酶這種與致腫瘤基因功能有關之酵素。式 I 及 II 以及整個本專利說明書中之符號除非另有指定，否則均定義如下：

l, m, r, s 及 t 為 0 或 1；

n 為 0, 1 或 2；

Y 係由 CHR^{12} , SO_2 , SO_3 , CO , CO_2 , O ,

NR^{13} , SO_2NR^{14} , $CONR^{15}$, $C(NCN)$,

$C(NCN)NR^{16}$, $NR^{17}CO$, $NR^{18}SO_2$,

$CONR^{19}NR^{20}$, $SO_2NR^{21}NR^{22}$,

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(3)

S(O)(NR²³), S(NR²⁴)(NR²⁵)中所擇定, 或者Y並不存在;

Z係由CR¹², S, SO, SO₂, SO₃, CO, CO₂, O, NR¹³, SO₂NR¹⁴, CONR¹⁵,

NR²⁶NR²⁷, ONR²⁸, NR²⁹O,

NR³⁰SO₂NR³¹, NR³²SO₂,

NR³³C(NCN), NR³⁴C(NCN)NR³⁵,

NR³⁶CO, NR³⁷CONR³⁸, NR³⁹CO₂,

CONR⁴⁰, S(O)(NR⁴¹),

S(NR⁴²)(NR⁴³)或CHR¹²之基團中所擇定;

或者Z並不存在;

R⁷, R⁸係由氫, 鹵基, 硝基, 氰基及U-R⁴⁴之基團中所擇定;

U係由S, O, NR⁴⁵, CO, SO, SO₂, CO₂,

NR⁴⁶CO₂, NR⁴⁷CONR⁴⁸, NR⁴⁹SO₂,

NR⁵⁰SO₂NR⁵¹, SO₂NR⁵², NR⁵³CO,

CONR⁵⁴, PO₂R⁵⁵及PO₃R⁵⁶之基團中所擇定或者U並不存在;

R⁹, R¹⁰, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷,

R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵

, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³²,

R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰

, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸,

R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(4)

， R^{57} ， R^{58} ， R^{59} ，係由氫，低級烷基，芳基，雜環基，經取代烷基或芳基或經取代雜環基之基團中所擇定；

R^{11} 及 R^{14} 係由氫，烷基，經取代烷基，烯基，經取代烯基，炔基，經取代炔基，芳烷基，環烷基，芳基，經取代芳基，雜環基，經取代雜環基之基團中所擇定；

R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^5 及 R^6 係由氫，烷基，經取代烷基，烯基，經取代烯基，炔基，經取代炔基，芳烷基，環烷基，芳基，經取代芳基，雜環基，經取代雜環基，氨基，羧基，胺基甲醯（例如 $CONH_2$ ），經取代胺基甲醯（其中氮可彼由氫，烷基，經取代烷基，芳基或芳烷基，經取代芳基，雜環基，經取代雜環基中所擇定之基團所取代），烷氧羰基之基團中所擇定； R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^5 及 R^6 中之任兩者可結合以形成環烷基團； R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^5 及 R^6 中之任兩者可共同為合氧基，惟當帶有取代基之碳原子為雙鍵之一部分時除外；

R ， S 及 T 係由 CH_2 ， CO 及 $CH(CH_2)_p$ 之基團中所擇定，其中 Q 為 $NR^{57}R^{58}$ ， OR^{59} ，或 CN ；且 p 為0，1或2；

A ， B 及 C 為碳，氧，硫或氮； D 為碳，氧，硫或氮，或者 D 並不存在。

惟具有下列之但書：

1. 當 l 及 m 均為0時，則 n 不為0，
2. R^{11} 可為氫，惟當 Z 為 SO 時，或者當 Z 為0， NR^{13} 或 S 且彼所接合之碳為雙鍵之一部分時，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(5)

或者當 Y 為 $S O_2$, $C O_2$, $N R^{18} S O_2$,
 $S(O)(N R^{23})$, 或
 $S(N R^{24})(N R^{25})$ 時除外。

3. R^{44} 可為氫，惟當 U 為 $S O$, $S O_2$,
 $N R^{46} C O_2$ 或 $N R^{49} S O_2$ 時除外。

專門名詞之定義

下列者為用以說明本發明之各種專門名詞。

這些定義除非有特別狀況之限制，否則乃應用至本篇專利說明書之所有專利名詞上，無論個別亦或為較大基團之一部分均然。

所謂“烷基”乃意指具 1 至 20 個碳原子，最好具 1 至 7 個碳原子之直或支鏈未經取代烴基團，而“低級烷基”乃意指具 1 至 4 個碳原子之未經取代烷基團。

所謂“經取代烷基”乃意指烷基團，其乃被（例如）一至四個取代基諸如鹵基，三氟甲基，三氟甲氧基，羥基，烷氧基，環烷氧基，雜環氧基，合氧基，烷醯，醯氧基，烷醯氧基，胺基，烷胺基，芳胺基，芳烷胺基，環烷胺基，雜環胺基，經雙取代之胺（其中 2 個胺基取代基乃由烷基，芳基或芳烷基中所擇定），烷醯胺基，芳醯胺基，芳烷醯胺基，經取代烷醯胺基，經取代芳胺基，經取代芳烷醯胺基，硫趕，烷硫基，芳硫基，芳烷硫基，環烷硫基，雜環硫基，烷硫逐，芳硫逐，芳烷硫逐，烷磺醯，芳磺醯，芳烷磺醯，磺醯胺基（例如 $S O_2 N H_2$ ），經取代磺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(6)

醯胺基，硝基，氰基，羧基，胺基甲醯（例如 $C O N H_2$ ），經取代胺基甲醯（例如 $C O N H$ 烷基， $C O N H$ 芳基， $C O N H$ 芳烷基或其中氮上之兩個取代基係由烷基，芳基或芳烷基中所擇定之事例），烷氧羰基，芳基，經取代芳基，胍基及雜環類諸如吡啶基，咪唑基，呋喃基，噻吩基，噻唑基，吡咯啉基，吡啶基，嘧啶基等所取代。以上所提及者之取代基更進一步被取代時，其乃帶有烷基，烷氧基，芳基，芳烷基或鹵素。

所謂“鹵素”或“鹵基”乃意指氟，氯，溴及碘。

所謂“芳基”乃意指在環部分中具 6 至 12 個碳原子之單環或二環烴基團，諸如苯基，萘基，聯苯基及二苯基團，每一者均可被取代。

所謂“芳烷基”乃意指直接經由烷基團鍵結之芳基團，諸如苄基。

所謂“經取代芳基”乃意指被（例如）一至四個取代基諸如烷基；經取代烷基，鹵基，三氟甲氧基，三氟甲基，羥基，烷氧基，環烷氧基，雜環氧基，烷醯，烷醯氧基，胺基，烷胺基，芳烷胺基，環烷胺基，雜環胺基，二烷胺基，烷醯胺基，硫羰，烷硫基，環烷硫基，雜環硫基，脲基，硝基，氰基，羧基，羧烷基，胺基甲醯，烷氧羰基，烷硫逐，芳硫逐，烷磺醯，磺醯胺基，芳氧基等所取代之芳基團，取代基可更進一步被鹵素，羥基，烷基，烷氧基，芳基，經取代芳基，經取代烷基或芳烷基所取代。

所謂“烯基”乃意指含一至四個雙鍵之具 2 至 20 個

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(7)

碳原子，最好 2 至 15 個碳原子，尤其 2 至 8 個碳原子之直鏈或支鏈烴基團。

所謂“經取代烯基”乃意指被（例如）一至兩個取代基諸如鹵基，羥基，烷氧基，烷醯，烷醯氧基，胺基，烷胺基，二烷胺基，烷醯胺基，硫趕，烷硫基，烷硫逐，烷磺醯，磺醯胺基，硝基，氰基，羧基，胺基甲醯，經取代胺基甲醯，胍基，吡啶基，咪唑基，呋喃基，噻吩基，噻唑基，吡咯啉基，吡啶基，嘧啶基等所取代之烯基團。

所謂“炔基”乃意指含有一至四個三鍵之具 2 至 20 個碳原子，最好 2 至 15 個碳原子，尤其 2 至 8 個碳原子之直鏈或支鏈烴基團。

所謂“經取代炔基”乃意指被（例如）一個取代基諸如鹵基，羥基，烷氧基，烷醯，烷醯氧基，胺基，烷胺基，二烷胺基，烷醯胺基，硫趕，烷硫基，烷硫逐，烷磺醯，磺醯胺基，硝基，氰基，羧基，胺基甲醯，經取代胺基甲醯，胍基及雜環，例如咪唑基，呋喃基，噻吩基，噻唑基，吡咯啉基，吡啶基，嘧啶基等所取代之炔基團。

所謂“環烷基”乃意指最好於環中含有 1 至 3 個環及 3 至 7 個碳之任經取代，飽和環狀烴環系統，彼可更進一步與未飽和之 $C_3 - C_7$ 碳環稠合。基團之實例包括環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環庚基，環辛基，環癸基，環十二烷基及金剛烷基。取代基之實例包括一或更多上述之烷基團，或一或更多上述之作爲烷基取代基之基團。

所謂“雜環”乃意指任經取代，完全飽和或未飽和，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(9)

[2 , 3 - c] 吡啶基，呋喃並 [3 , 1 - b] 吡啶基或呋喃並 [2 , 3 - b] 吡啶基)，二氫異吲哚基，二氫喹啉基（諸如 3 , 4 - 二氫 - 4 - 合氧基 - 喹啉基），苯並異噻唑基，苯並異噁唑基，苯並二噁基，苯並呋喃基，苯並噻喃基，苯並三唑基，苯並吡唑基，二氫苯並呋喃基，二氫苯並噻吩基，二氫苯並噻喃基，二氫苯並噻喃基，二氫苯並吡喃基，吲哚滿基，異色滿基，異吲哚滿基，萘啶基，酞嗪基，胡椒基，嘌呤基，吡啶並吡啶基，喹啉基，四氫喹啉基，噻吩並呋喃基，噻吩並吡啶基，噻吩並噻吩基等。

取代基之實例包括一或更多上述之烷基團或一或更多上述作為烷基取代基之基團。亦包括較小之雜環，諸如環氧化物及氮丙啶基等。

所謂“雜原子”應包括氧，硫及氮。

“A B C D”稠環本質上可為單環或二環，例如萘基或喹啉基。

式 I - II 化合物可形成鹽，其亦在本發明之範圍內，以製藥學上可接受性（亦即無毒性，生理上可接受性）鹽較理想，然其它鹽亦有用於（例如）本發明化合物之離析或純化。

式 I - II 化合物可與鹼金屬諸如鈉，鉀及鋰等，與鹼土金屬諸如鈣及鎂等，與有機鹼諸如二環己胺，三丁胺，吡啶及胺基酸，諸如精胺酸，賴胺酸等形成鹽類。此鹽類可（例如）藉將式 I - II 化合物中（如果彼等含有羧酸）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

之羧酸質子以介質中之期望離子交換，其中鹽乃沈澱或於水性介質中，繼而蒸發而得。其它鹽類可依熟知技藝者已知之方法形成。

式 I - II 化合物可與各種不同之有機及無機酸形成鹽類，此鹽類包括以氯化氫，溴化氫，甲磺酸，羥基乙磺酸，硫酸，乙酸，三氟乙酸，馬來酸，苯磺酸，甲苯磺酸及其它不同之酸（例如硝酸鹽，磷酸鹽，硼酸鹽，酒石酸鹽，檸檬酸鹽，琥珀酸鹽，苯甲酸鹽，抗壞血酸鹽，水楊酸鹽等）所形成者。此些鹽類可藉令式 I - II 化合物與等量之酸於介質中起反應，其中鹽乃沈澱或於水性介質中，繼而蒸發而得。此外，兩性離子（“內鹽”）可予形成。

式 I - II 化合物可具有前藥形式，可於活體內轉換以提供生物活化劑（亦即式 I - II 化合物）之任何化合物均為在本發明範圍及精髓內之前藥。

例如羧酸酯，彼一般乃藉將在已揭示之環結構上所發現之羧酸官能基予以酯化而形成。

各種不同之前藥已於技藝中詳知。此些前藥衍生物之實例請參見：

- a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol.42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, "Design and Applicatioin of Prodrugs," by H. Bundgaard,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (11)

P. 113-191 (1991);

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8,
1-38 (1992);

d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical
Sciences, 77, 285 (1988); and

e) N. Kakeya, et al., Chem Phar Bull, 32, 692 (1984).

吾人更進一步需知，式 I - II 化合物之溶劑化物（例如水合物）亦在本發明之範圍內。溶劑化之方法通常於技藝中已知。

理想之部分

本發明化合物以下列之部分較為理想：

式 I 及 II 化合物中，n 為 1 或 2，

更理想者為式 I 及 II 化合物其中 n 為 1 或 2 且

“A B C D” 為碳環例如苯並者。

用途及用法

式 I - II 化合物為 S - 法呢基蛋白質轉移酶之抑制劑，故彼等有用以治療各種不同之癌症，包括（但不限定於）下列者：

- 癌，包括膀胱，乳房，結腸，腎，肝，肺，卵巢，胰臟，胃，子宮頸，甲狀腺及皮膚癌；包括鱗狀細胞癌；
- 淋巴樣譜系之造血腫瘤，包括白血病，急性淋巴球性

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(12)

白血病，急性淋巴母細胞性白血病，B-細胞淋巴瘤，T-細胞淋巴瘤，霍杰金氏淋巴瘤，非霍杰金氏淋巴瘤，髮狀細胞淋巴瘤及伯奇氏淋巴瘤；

- 骨髓樣譜系之造血腫瘤，包括急性及慢性骨髓性白血病及前骨髓細胞性白血病；
- 間葉來源之腫瘤，包括纖維肉瘤及橫紋肌肉瘤；
- 其它腫瘤，包括黑色素瘤，精細胞瘤，畸胎瘤，神經母細胞瘤及神經膠質瘤；
- 中樞及周邊神經系統之腫瘤，包括星形細胞瘤，神經母細胞瘤，神經膠質瘤，及神經鞘瘤；
- 間葉來源之腫瘤，包括纖維肉瘤，橫紋肌肉瘤，及骨肉瘤；及
- 其它癌症，包括黑色素瘤，色素斑乾皮病，角質棘皮瘤，精細胞瘤，甲狀腺濾泡癌及畸胎瘤。

式 I - II 化合物特別有效以治療具有瑞斯高度發生率之腫瘤，諸如結腸，肺及胰臟瘤等。藉由投服具有一種（或結合）本發明化合物之組成物，則可降低哺乳類宿主體內腫瘤之發展。

式 I - II 化合物亦有用以治療癌症以外之與經由瑞斯運作之信號轉導路徑有關之疾病，例如纖維神經瘤等，動脈粥瘤硬化，肺纖維化，關節炎，牛皮癬，腎小球腎炎，血管造形術或血管手術後之再狹窄，肥大性疤痕形成及內毒性休克。

式 I - II 化合物亦有用以作為抗真菌劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(13)

式 I - II 化合物亦有用以治療與非瑞斯之法呢基轉移酶基質(例如核之層子及轉導子)(彼亦藉法呢基蛋白質轉移酶進行轉譯後修改)有關之疾病。

式 I - II 化合物亦充作其它雙苯丙基轉移酶(例如香葉草基香葉草基轉移酶 I 及 II)之抑制劑,故可有效以治療與蛋白質(例如瑞普,瑞伯,瑞克及洛基團產物等)之其它雙苯丙基修改(例如香葉草基香葉草基化)有關之疾病。例如,彼等經發現可用以作為抗 D 型肝炎(HDV)之藥物,如同最近所發現之 D 型肝炎病毒之 δ 抗原之大量異構重整物之香葉草基香葉草基化為供生產病毒感染之必要條件〔J. S. Glen, et al., Science, 256, 1331 (1992)〕一樣。

式 I - II 化合物亦可誘導或抑制衍下垂作用,這是一種供正常發展及等穩性所不可或缺之生理學細胞死亡過程。衍下垂之路徑之改變促成各種不同人類疾病之發生。式 I - II 化合物(作為衍下垂作用之調節)乃有用以治療各種因衍下垂之脫軌所致之人類疾病包括癌症(尤其,但不限定於濾泡性淋巴瘤,具 p 5 3 突變之癌,激素依賴性乳,攝護腺及卵巢瘤,及癌前損傷諸如家族性腺瘤性息肉病),病毒感染(包括,但不限定於疱疹病毒,痘病毒,艾伯斯坦-巴爾病毒,辛德畢斯病毒及腺病毒),自體免疫病毒(包括,但不限定於系統性紅斑性狼瘡,免疫促成性腎小球腎炎,類風濕性關節炎,牛皮癬,炎性腸病及自體免疫性糖尿病),神經變性病(包括,但不限於阿滋海

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(14)

默氏病，愛滋病相關性痴呆，巴金森氏病，肌萎縮性側索硬化，色素性視網膜炎，脊髓肌肉萎縮及小腦變性)，愛滋病，脊髓發育不良症候群，再生不良性貧血，缺血性損傷相關性心肌梗塞，中風及再灌流損傷，心律不整，動脈粥瘤硬化，毒素誘導性或酒精誘導性肝病，血液學疾病(包括，但不限定於慢性貧血及再生不良性貧血)，肌與骨系統之變性疾病(包括，但不限定於骨質疏鬆症及關節炎)，阿斯匹靈敏感性鼻竇炎，囊腫性纖維化，多發性硬化，腎病，及癌痛。

本發明化合物亦有用以與已知之抗癌劑及細胞毒性劑結合使用，亦即與他普異構物 I 及 II 抑制劑，抗代謝物，影響微管之製劑，DNA 插入劑及結合劑，干擾血管生成之製劑，DNA 烷化劑，激素製劑，蛋白質激酶抑制劑，核糖核苷酸還原酶抑制劑，粒線體呼吸抑制劑，影響高爾基器之製劑，端粒酶抑制劑，雙苯丙基轉移酶抑制劑，細胞膜交互作用劑，及治療，包括輻射等結合使用，如果調配成固定劑量，則此結合產物可使用在下述劑量範圍內之本發明化合物及在被其認可劑量範圍內之其它製藥學有效劑。如果結合之配方並不適當，則式 I - II 化合物可接續與已知抗癌劑或細胞毒性劑以及治療，包括輻射使用。

法呢基轉移酶分析法乃依 V. Manne et al., Drug Development Research, 34, 121-137, (1995) 所述之法進行。實例 1 - 13 化合物在抑制法呢基轉移酶上具有 1 毫微莫耳濃度至 100 微莫耳濃度間之 IC₅₀ 值。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(15)

本發明化合物可以製藥學載色劑或稀釋劑調配以供經口，靜脈內或皮下投服。製藥學組成物可使用適於製成期望投服型式之固態或液態載色劑，稀釋劑及添加劑而以正統方法調配。經口投服方面，化合物可以片劑，膠囊，顆粒，粉末等形式投服。化合物係以約0.05至200毫克／公斤／天之劑量範圍，最好小於100毫克／公斤／天，以單一劑量或分成2至4次之離散劑量投服。

製法

式 I 或 II 化合物係以下列反應圖製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

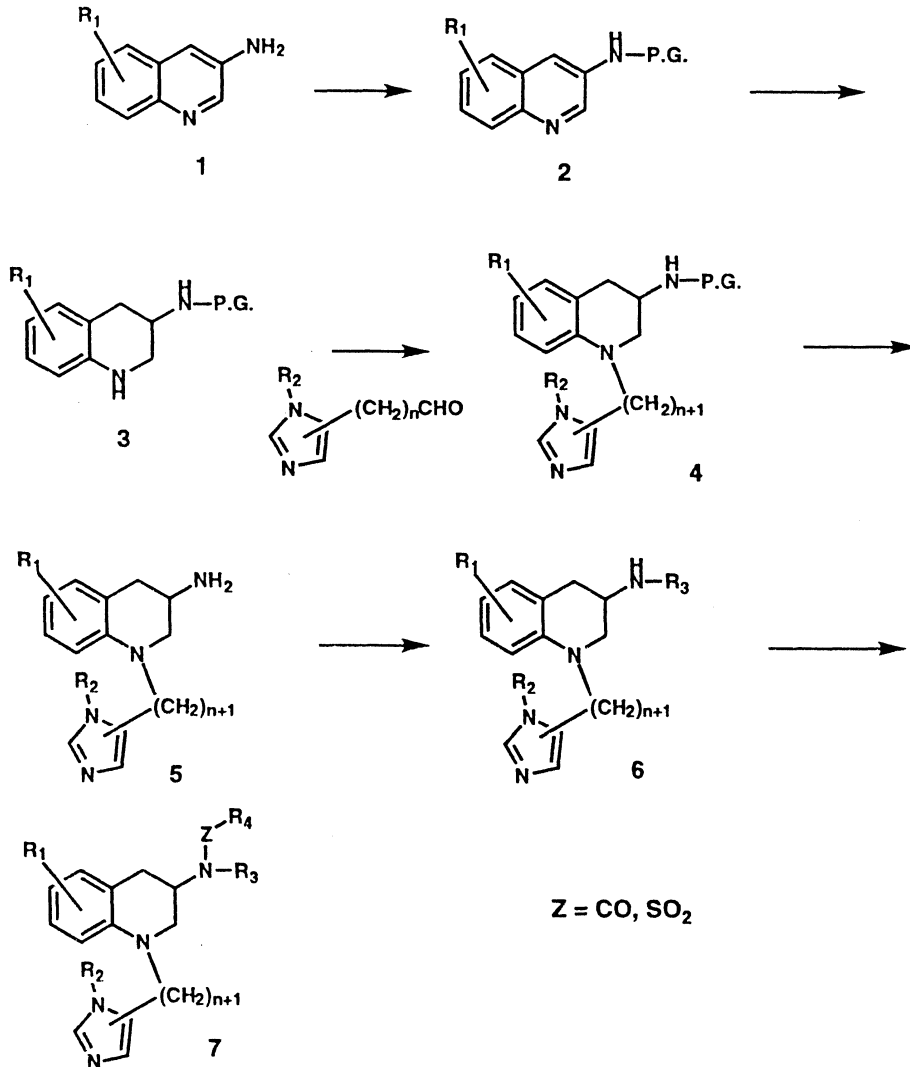
裝

訂

線

五、發明說明 (16)

反應圖 1



步驟 1

反應圖 1 中，化合物 1 乃藉由（例如）特丁氧羰基團或烷磺醯予以適當保護。反應乃於惰性有機溶劑例如四氫呋喃中，於 -78°C 至室溫下，於鹼例如六甲基二矽疊氮化鈉之存在下進行。

步驟 2

化合物 2 乃經由於催化劑例如氧化鉑之存在下進行氫

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(17)

化而還原。反應係於醇例如乙醇之存在下，於約室溫下進行。

其中 R_1 為鹵素例如溴之化合物 3 可由其中 $R_1 = H$ 之化合物 3 中藉與鹵化劑，例如四丁銨化三溴，於惰性溶劑諸如氯仿中，於約室溫下起反應而製得。

步驟 3

其後各種不同之產物可於酸例如乙酸，還原劑例如三乙醯氧基氫硼化鈉之存在下，於惰性有機溶劑例如二氯乙烷中，於約室溫至 $60^\circ C$ 下承受還原烷化作用。還原烷化作用亦可使用氫及催化劑例如鈀／碳，於溶劑諸如乙醇中，於酸諸如乙酸之存在下，於約室溫下進行。

步驟 4

反應圖 1 之步驟 4 中，乃將胺基保護基團移除（例如特丁氧羰基係藉酸諸如三氟乙酸，於有機溶劑諸如二氯甲烷中移除）。

步驟 5

反應圖 1 之步驟 5 中，乃令所得化合物於標準狀況下與各種不同之醯化劑或磺醯化劑（諸如使用酸於碳化二亞胺狀況下或醯基氯以形成醯胺；磺醯氯以形成磺醯胺）起反應以形成其中 $R_3 = H$ 之請求申請專利之化合物 7。另外，可依反應圖 1 步驟 3 所述之方法令化合物 5 於標準還原

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

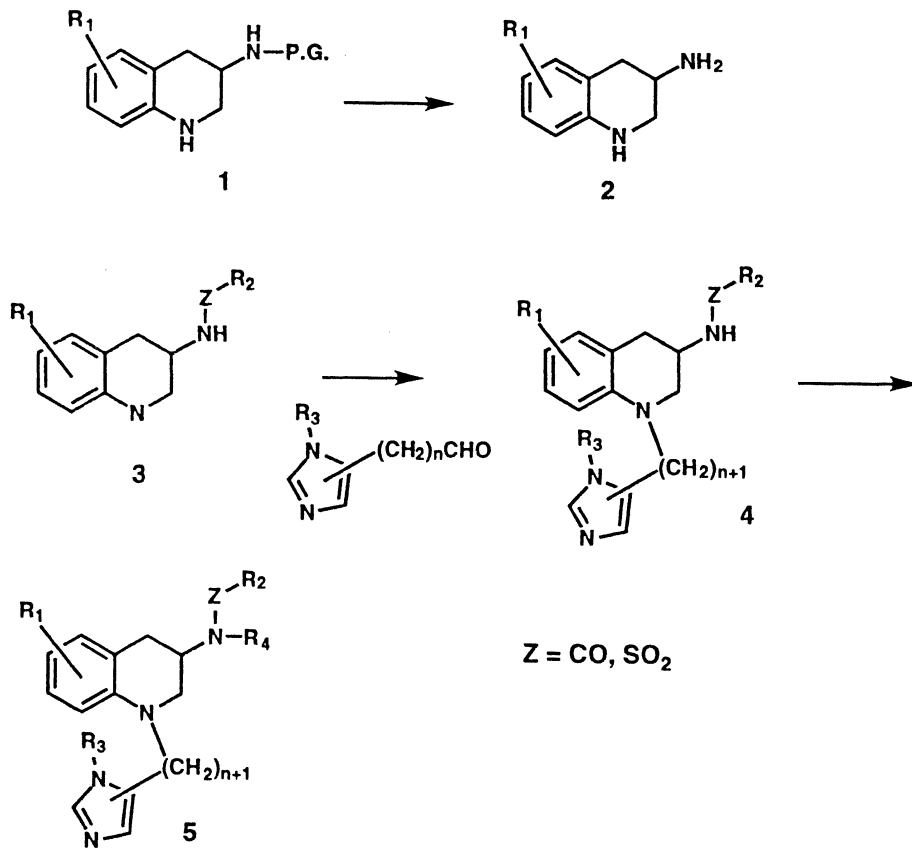
訂

線

五、發明說明(18)

胺化狀況下與醛起反應以形成其中 $R_3 \neq H$ 之化合物 6。再將所得化合物依上述之法於標準狀況下以各種不同之活性醯化劑或磺醯化劑起反應以形成請求申請專利之化合物 7。

反應圖 2



反應圖 2 之化合物 1 可藉供反應圖 1 化合物 3 所述之步驟製得，胺保護基團乃予移除（例如特丁氧羰基係藉酸諸如三氟乙酸於惰性溶劑諸如二氯甲烷中移除）。再依反應圖 1 步驟 5 所述之方法令所得化合物 2 於標準狀況下與各種不同之活性醯化劑或磺醯化劑起反應以形成化合物 3。如果化合物 2 係以旋光醯基團諸如扁桃酸處理，則所得

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

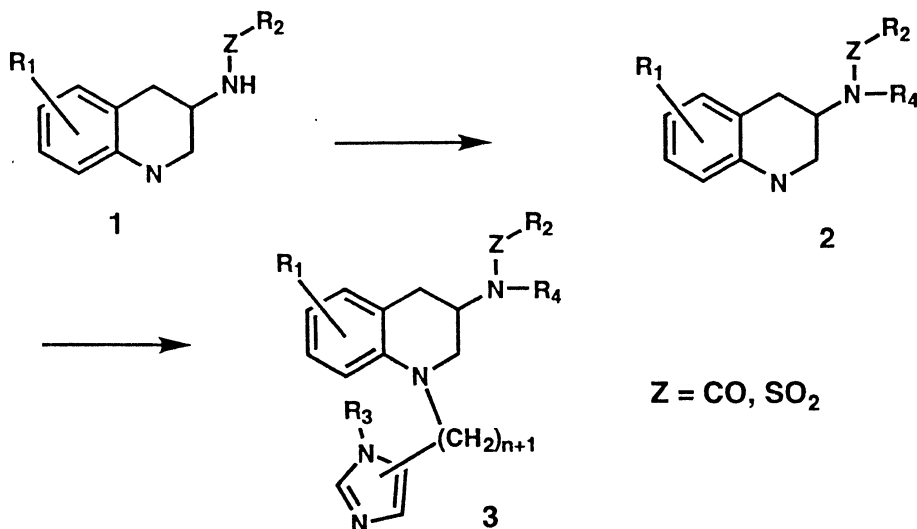
訂

線

五、發明說明 (19)

非對映異構體可藉標準之純化法諸如矽膠色層分離法予以分離。於標準狀況下諸如以硫酸處理以移除醯化基團後，可得同素對掌型化合物 2，如果化合物 1 中之保護基團為 Z - R₂，則化合物 4 可直接由化合物 1 中獲得。其後，可依反應圖 1 步驟 3 所述之方法於標準還原胺化狀況下起反應。化合物 4 之咪唑乃任予保護，而所得化合物可與 R₄ - L 於惰性溶劑諸如二甲基甲醯胺，四氫呋喃或二氯甲烷中，於鹼諸如氫化鈉之存在下，於 0 °C 至 100 °C 之溫度下起反應，其中 L 為脫離基團諸如氯化物，溴化物，甲磺酸鹽，甲苯磺酸鹽或三氟甲磺酸鹽具有 R₄ 為經取代烷基團，經取代芳基團或經取代雜環基團，此外，可將經保護之化合物 4 以醇於 "Mitsunobu" 狀況下，例如於三苯磷及偶氮二羧酸二乙酯之存在下處理。其後，將產物（例如）於三氟乙酸之存在下予以去保護，即得請求申請專利之化合物 5。

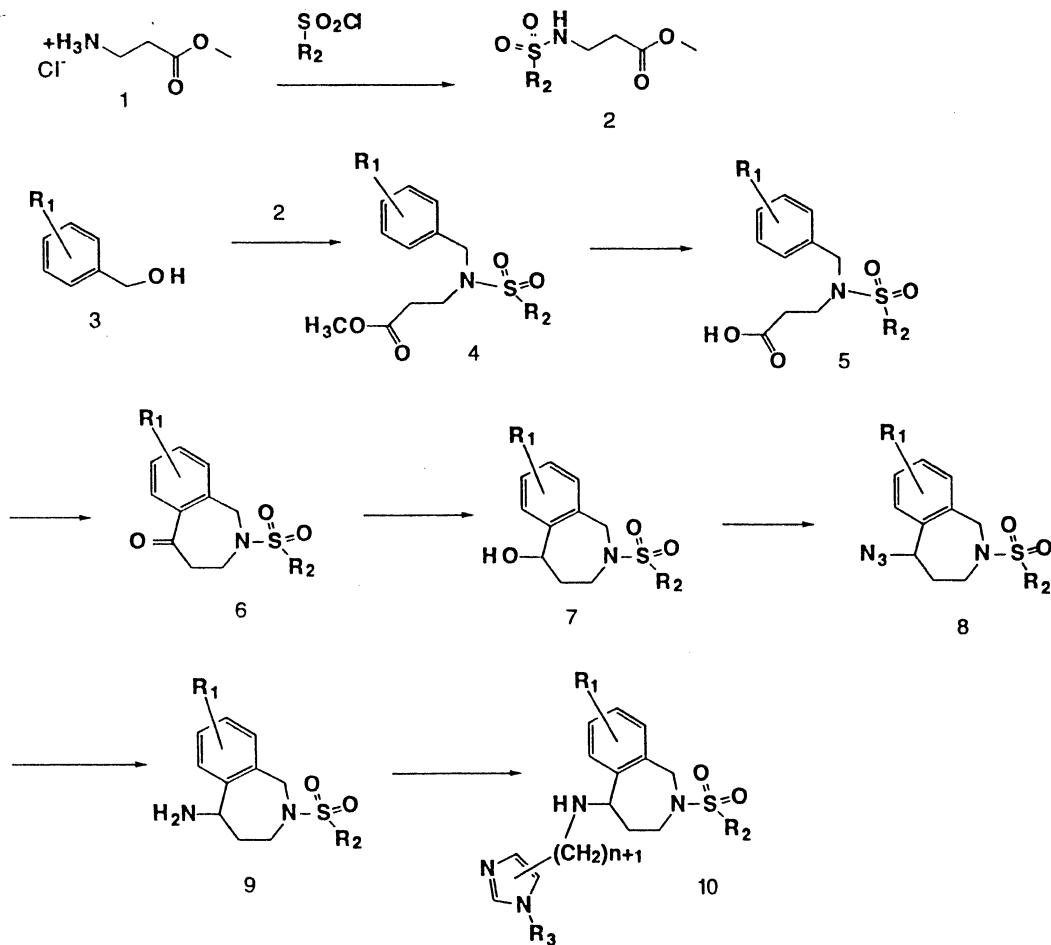
反應圖 3



五、發明說明 (20)

其中 R₁ 為 C N 之反應圖 3 化合物 1 可由其中 R₁ = 鹵素之反應圖 2 化合物 3 中藉以氰化亞銅於惰性溶劑諸如 N-甲基吡咯酮中，於增溫下或以氰化鋅於催化劑如肆個三苯膦鈀之存在下置換而製得。反應圖 3 之化合物 1 可依反應圖 2 步驟 3 所述之方法予以烷化。其後依反應圖 1 步驟 3 所述之方法令其於標準還原胺化狀況下起反應，即得請求申請專利之化合物。

反應圖 4



五、發明說明 (21)

步驟 1

第一步驟係藉將磺醯氯與胺基酸酯之氫氯酸鹽於有機溶劑中，於鹼諸如三級胺之存在下，於室溫下結合而完成，由此可得化合物 2。

步驟 2

令化合物 2 與化合物 3 諸如苺醇於標準 Mitsunobu 狀況下（三苯膦，偶氮二羧酸二異丙酯，四氫呋喃作為溶劑）於室溫下起反應以得化合物 4，其中 R_1 為芳基之化合物 3 可由其中 R_1 為溴基，碘基或三氟甲磺醯之化合物 3 中藉使用催化劑諸如乙酸鈹或肆個（三苯膦）鈹，於混合溶劑諸如水／丙酮中，於鹼諸如碳酸鈉之存在下，於室溫至 90 °C 下經由芳基或雜芳基類金屬衍生物諸如苯基硼酸之偶合而製得。

步驟 3

其後，將產物於鹼性狀況諸如氫氧化鋰下，於溶劑諸如水／四氫呋喃中皂化，即得化合物 5。

步驟 4

其後，將化合物 5 藉以亞硫醯氯於有機溶劑諸如二氯甲烷中，於催化量之吡啶之存在下，於 35 °C 下處理而轉換成醯基氯。再將所得醯基氯經由弗瑞爾德－克來福特型環化作用，於路易斯酸諸如三氯化鋁之存在下，於有機溶

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(22)

劑諸如二氯甲烷中環化成化合物6。

步驟5

其後，將化合物6藉以還原劑諸如氫硼化鈉，於室溫下，於質子性溶劑諸如乙醇中處理而還原成化合物7。

步驟6

其後，將化合物7藉以疊氮化物諸如二苯基磷醯疊氮於鹼諸如1,8-重氮-雙環〔5.4.0〕-7-十一碳烯(DBU)之存在下，於有機溶劑諸如甲苯中，於0℃下處理而轉換成化合物8。

步驟7

其後，將化合物8藉以還原劑諸如氫化鋰鋁，於有機溶劑諸如四氫呋喃中處理而轉換成化合物9。

步驟8

其後，各種不同之產物可於酸諸如乙酸，還原劑諸如三乙醯氧基氫硼化鈉及醛諸如甲醯咪唑之存在下，於惰性有機溶劑諸如二氯甲烷中，於室溫至50℃下承受還原烷化作用，即得化合物10。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

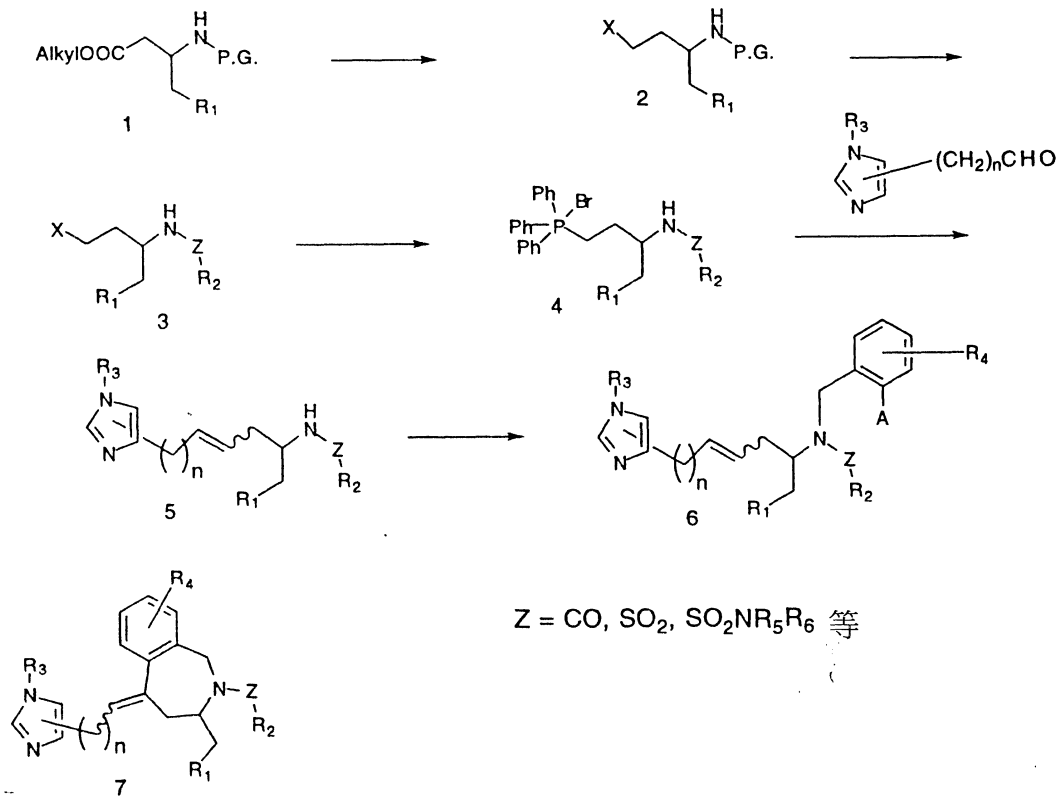
裝

訂

線

五、發明說明 (23)

反應圖 5



β -胺基酯 1 (藉技藝中已知之法由 α -胺基酯中獲得) 可藉還原劑諸如氫硼化鋰而還原成醇 (X = OH), 醇基團可繼而藉技藝中已知之法諸如於三苯磷之存在下使用四溴化碳而轉換成鹵素諸如溴。如有需要, 則保護基團 P.G. 可予移除, 例如特丁氧羰基團可藉以氫氯酸之二噁烷液處理而移除。游離胺可藉以各種不同之磺醯氨諸如苯磺醯氨處理而轉換成磺醯胺 (Z = SO₂), 其後, 化合物 3 可藉以三芳磷或三烷磷諸如三苯磷處理而轉換成磷炔化物。其後, 炔化物 4 可以經各種不同取代之咪唑醛諸如 1-三苯甲基-4-甲醯咪唑, 於強鹼諸如六甲基二矽氮烷鋰之存在下處理以得含有順式或反式雙鍵之化合物 5,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (24)

其後，化合物 5 可以在甲基團上含有脫離基團之經各種不同取代之 2 - 溴基甲苯諸如 4 - 溴基 - 3 - (溴甲基) 苄腈，於鹼諸如六甲基二矽氮烷鉀之存在下處理而於氮上烷化，以得第 6 型化合物。其後，將化合物 6 於催化劑諸如乙酸鈹之存在下，於鹼諸如三乙胺之存在下環化以得化合物 7，如果使用保護基團諸如三苯甲烷，則其可藉以酸諸如三氟乙酸處理而移除。

本文所用之保護基團可於上述與具有反應官能基諸如羥基，羧基，胺基，巰基，胍基，咪唑基，吡啶基等之胺類有關之過程中使用，供任何胺基酸殘基所用之特定保護基團乃依其它待保護之基團而定且通常於技藝中已知。保護基團之實例包括供羥基用之乙醯，苯醯，苄基，特丁基等；供羧基用之環己基，苄基，甲基，乙基，特丁基等；供巰基團之苄基，4 - 甲苄基，4 - 甲氧基苄基，乙醯，乙醯胺基甲基，三苯甲基等；供胺基用之特丁氧羰基

(B o c)，苄氧羰基 (C b z)，N - [9 H - 芴 - 9 - 基甲氧基] 羰基 (F m o c)，酞醯 (P h t)，對位 - 甲苯磺醯 (T o s)，三氟乙醯，2 - (三甲基甲矽烷基) 乙氧羰基 (T e o c) 等；供咪唑基用之 2，4 - 二硝基苯基，苄氧基甲基，對位 - 甲苯磺醯，特丁氧羰基，三苯甲基等；供吡啶基用之甲醯，苄氧羰基，2 - (三甲基甲矽烷基) 乙氧羰基，2，2，2 - 三氟乙基胺基甲酸鹽 (T R O C) 等；及供胍基用之甲苯磺醯，硝基，雙 (1 - 金剛烷氧羰基) 等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

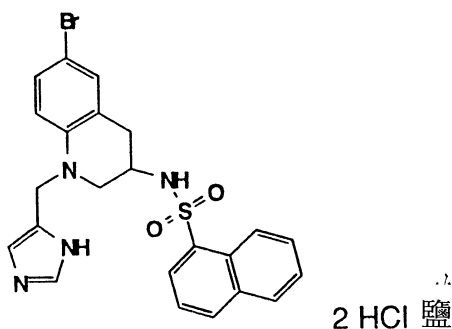
訂

線

五、發明說明 (25)

如有需要，保護基團可藉（例如）以一或多種去保護劑於惰性溶劑或溶劑混合液中處理而移除。保護基團及適當去保護劑之實例可參見 M. Bodansky and A. Bodansky, "The Practice of Peptide Synthesis", Springer-Verlag, Inc. (1984); 及 T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Second Edition, John Wiley & Sons, New York 1991。下列實例及製備乃說明製造及使用本發明理想具體實施例之方法，其係說明而非限制本發明。必需了解的是，可能有其他如同本文附加之申請專利範圍所定義之具體實施例亦落在本發明之精髓及範圍內。

實例 1



N - [6 - 溴基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 哌啶基] - 1 - 萘磺醯胺，二氫氨酸鹽

A) 3 - 喹啶基胺基甲酸，1，1 - 二甲基乙酯

於氫下，將六甲基二矽疊氮化鈉（1 莫耳濃度之四氫咪喃液，2 1 毫升，2 1 毫莫耳）加至 3 - 胺基喹啶（

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(26)

1. 44克，10毫莫耳)之四氫呋喃(30毫升)溶液中。再將Boc酐(2.4克，11毫莫耳)加至所得暗棕色混合物中。1小時後，將水(10毫升)及1當量濃度氫氯酸(15毫升)加至混合物中。再將水性層分離出並以乙酸乙酯(25毫升)萃取。而後將結合之有機層以鹽水(15毫升)清洗，並予乾燥(硫酸鎂)及濃縮，即得實際純質之化合物A(2.5克，100%)。MS；
(M+H)⁺ = 245。

B) (1, 2, 3, 4-四氫-3-喹啉基)胺基甲酸
, 1, 1-二甲基乙醚

將乙酸(3毫升)及氧化鉑(100毫克)加至化合物A(1.0克，4.1毫莫耳)之甲醇(25毫升)溶液中。再將混合物於45psi之壓力下接受氫化作用。18小時後，將混合物過濾，再將濾液於真空中濃縮。而後令餘留物溶於氯仿(30毫升)中並以飽和水性碳酸氫鈉溶液(30毫升)清洗。繼而將有機層乾燥(硫酸鎂)及濃縮。再藉急驟矽膠柱色層分離法並以30%乙酸乙酯之己烷液洗提而予以純化，即得淡黃色固狀之化合物B(460毫克，46%)。MS；(M-H)⁻ = 247。

C) (6-溴基-1, 2, 3, 4-四氫-3-喹啉基)
胺基甲酸, 1, 1-二甲基乙酯

將三溴化吡錠(128毫克，0.41毫莫耳)之四氫呋喃(2毫升)溶液逐滴加至化合物B(90毫克，0.37毫莫耳)之四氫呋喃(2毫升)溶液中。15分

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(27)

鐘後，將水及乙醚（各5毫升）加入。再將有機層分離出並以水（10毫升）清洗。而後將結合之水性層以乙酸乙酯（10毫升）萃取。繼而將有機層結合，並予乾燥（硫酸鎂）及濃縮。再藉急驟矽膠柱色層分離法並以30%乙酸乙酯之己烷液洗提而予以純化，即得固狀之化合物C（90毫克，75%）。MS； $(M+H)^+ = 327$

1 Br 型式。

D) [6 - 溴基 - 1, 2, 3, 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] 胺基甲酸, 1, 1 - 二甲基乙酯

將4-甲醯咪唑（96毫克，1毫莫耳），乙酸（0.5毫升）及3A篩加至化合物（200毫克，0.61毫莫耳）之二氯甲烷（3毫升）溶液中。15分鐘後，將三乙醯氧基氫硼化鈉（212毫克，1毫莫耳）加入，再將混合物強烈攪拌。3小時後，令混合物通過賽力特矽藻土中過濾，再將濾液以水性氨溶液（10當量濃度，20毫升）及氯仿（15毫升）處理。1小時後，將有機層分離出，並予乾燥（硫酸鎂）及濃縮。再將餘留物藉矽膠急驟柱色層分離法並以0.5%甲醇之氯仿液洗提而予以純化，即得固狀之化合物D（208毫克，93%）。MS； $(M+H)^+ = 407, 409, 1 Br$ 型式。

E) 6 - 溴基 - 1, 2, 3, 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉胺三氫氨酸鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(28)

將三氟乙酸(1.5毫升)加至化合物D(200毫克, 0.49毫莫耳)之氯仿(3毫升)溶液中。2小時後,將混合物於真空中濃縮。繼而令餘留物溶於氯仿(20毫升)中並以0.5當量濃度氫氧化鈉(10毫升)清洗。而後將有機層分離出,並予乾燥及濃縮以得期望產物(35毫克),將水性層於真空中濃縮,再將餘留物以甲醇(2×10毫升)碾磨。而後將甲醇萃取液與前所得產物結合,再將混合物濃縮以得固狀物(600毫克),令其溶於甲醇(5毫升)中,再以1當量濃度氫氯酸之乙醚(20毫升)液處理,而後於旋轉蒸發器上將乙醚移除,再將餘留之溶液過濾。繼而將濾液濃縮,即得黃色粉狀之化合物E(190毫克,93%)。

MS; $(M+H)^+ = 307^+, 309^+, 1 \text{ Br}$ 型式。

F) N-[6-溴基-1,2,3,4-四氫-1-(1H-咪唑-4-基甲基)-3-喹啉基]-1-萘磺醯胺, 二氫氨酸鹽

將二異丙基乙胺(0.5毫升)及1-萘磺醯氯(58毫克, 0.26毫莫耳)加至化合物E(50毫克, 0.12毫莫耳)之二氯甲烷(3毫升)懸浮液中。18小時後,將氯仿及飽和水性碳酸氫鈉溶液(各10毫升)加至混合物中。再將有機層分離出,並予乾燥及濃縮。而後藉矽膠急驟柱色層分離法並以10%甲醇之氯仿液洗提而予以純化以得雙磺醯化之產物,令其溶於甲醇(0.5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

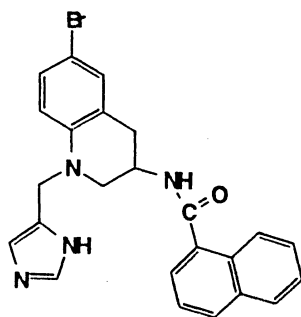
訂

線

五、發明說明(29)

毫升)中，再將1當量濃度氫氧化鈉(0.3毫升)加入。1小時後，將水(2毫升)加入，再將混合物以氯仿(5毫升)萃取。繼而將有機層乾燥(碳酸鉀)及濃縮。再將餘留物藉矽膠急驟柱色層分離法並以0.5%甲醇之氯仿液洗提而予以純化以得游離鹼形式之標題化合物(28毫克，47%)，將1當量濃度氫氨酸之乙醚(2毫升)液加至此固狀物中，再將混合物於真空中乾燥，即得標題化合物(30毫克)。MS: $(M+H)^+ = 497, 499$ 。R_f: 0.33(10%甲醇之氯仿液)

實例 2



2 HCl 鹽

N - [6 - 溴基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - 1 - 萘甲醯胺，二氫氨酸鹽

將1-羥基氮雜苯並三唑(19毫克，0.15毫莫耳)，1-萘甲酸(25毫克，0.15毫莫耳)，二異丙基乙胺(0.7毫升，0.4毫莫耳)及1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺氫氨酸鹽(28毫克，0.15毫莫耳)連續加至6-溴基-1,2,3,4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(30)

— 四氫 — 1 — (1 H — 咪唑 — 4 — 基甲基) — 3 — 喹啉胺
 (30 毫克， 0 . 072 毫莫耳) 之二甲基甲醯胺 (1 毫
 升) 溶液中。 18 小時後，將混合物以氯仿 (10 毫升)
 稀釋及以飽和碳酸氫鈉溶液 (10 毫升) 清洗。繼而將有
 機層分離出，並予乾燥及濃縮。再藉矽膠急驟柱色層分離
 法並以 50 % 乙酸乙酯之己烷液繼而 1 : 9 甲醇之氯仿液
 洗提而予以純化以得兩個溶離份。較具極性之溶離份 2 (14
 毫克) 為期望產物，而較不具極性之溶離份 1 (35
 毫克) 為二醯基化之產物。令溶離份 1 溶於甲醇 (1 毫升)
 中，再以氫氧化鈉溶液 (1 當量濃度， 0 . 2 毫升) 處
 理。 30 分鐘後，將混合物濃縮，再與以上所得溶離份 2
 混合。令所得混合物溶於氯仿 (10 毫升) 中，再以水 (10
 毫升) 清洗。而後將有機層乾燥 (硫酸鎂)，濃縮，
 再藉矽膠急驟柱並以 5 % 甲醇之氯仿液洗提而予以純化，
 以得游離鹼形式之標題化合物 (20 毫克， 60 %)，令
 此固狀物溶於氯仿中，再令氯化氫氣起泡進入 30 秒。而
 後將混合物於真空中濃縮，即得標題化合物 (23 毫克)
 。 MS : (M + H) ⁺ = 461, 463 (1 : 1 比)， 1
 B r 型式。 IR : 638, 1499 c m ⁻¹

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

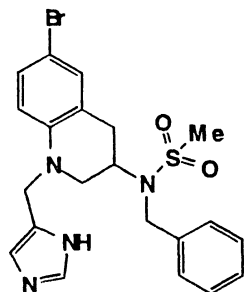
裝

訂

線

五、發明說明 (31)

實例 3



2 HCl 鹽

N - [6 - 溴基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - (苯甲基) 甲磺醯胺，二氫氯酸鹽

標題化合物乃製備如下：

A) 6 - 溴基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - N - (苯甲基) - 3 - 喹啉胺

於室溫下，將苯甲醛（0.45毫升，0.45毫莫耳），乙酸（0.5毫升）及無水硫酸鎂（1克）加至6 - 溴基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉胺（184毫克，0.45毫莫耳）之甲醇（2毫升）及氯仿（2毫升）溶液中。15分鐘後，將三乙醯氧基氫硼化鈉（10毫克，0.5毫莫耳）加入。1小時及5小時期間後，將三乙醯氧基氫硼化鈉（分別215毫克及110毫克）加入。6小時後，將混合物過濾及濃縮。再將餘留物以氯仿（20毫升）稀釋，再與氫氧化銨（20毫升）強烈攪拌。1小時後，將水性層分離出，並以氯仿（15毫升）萃取。再將結合之有機層乾燥（碳酸鉀）及於真空中濃縮，即得油狀之化合物 A（

五、發明說明(32)

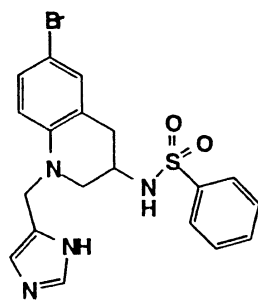
120 毫克，67%)。

MS: (M + H)⁺ = 397。

B) N - [6 - 溴基 - 1, 2, 3, 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - (苯甲基) 甲磺醯胺二氫氨酸鹽

化合物 A (40 毫克，0.1 毫莫耳) 係以與實例 1 步驟 F 中所述之步驟類似之方法轉換成化合物 B，惟由反應混合物操作中之所得之餘留物係以 50% 三氟乙酸之二氫甲烷 (1 毫升) 液處理。2 小時後，將混合物濃縮，再藉逆相高效能液體色層分離並以含 0.1% 三氟乙酸之 40 - 90% 水性甲醇洗提而予以純化。收集適當之溶離份，再濃縮及以 4 當量濃度氫氨酸之二噶烷液 (1 毫升) 處理，而後於真空中濃縮。後面之步驟乃重覆兩次，最後令餘留物溶於水中，並予低壓凍乾，即得標題化合物 (10 毫克，18%)。MS: (M + H)⁺ = 475, 1 Br 型式。

實例 4



1 HCl 鹽

N - [6 - 溴基 - 1, 2, 3, 4 - 四氫 - 1 - (1 H -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

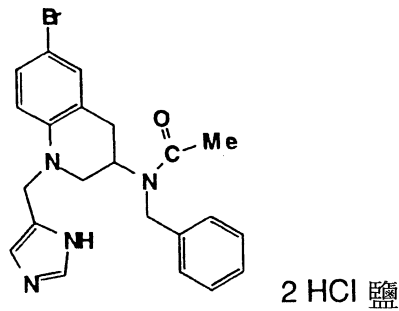
線

五、發明說明 (33)

咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] 苯磺醯胺，二氫氨酸鹽

標題化合物係以類似於實例 1 步驟 F 之方法製得。故將 6 - 溴基 - 1, 2, 3, 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉胺 (42 毫克, 0.1 毫莫耳) 之 二甲基甲醯胺 (0.2 毫升) 液以三乙胺 (0.3 毫升, 2.1 毫莫耳), 二甲胺基吡啶 (10 毫克) 及 苯磺醯氯 (0.014 毫升, 0.11 毫莫耳) 處理, 即得固狀物 (17 毫克, 32%)。MS; $(M + H)^+ = 447$, 1 Br 型式。

實例 5



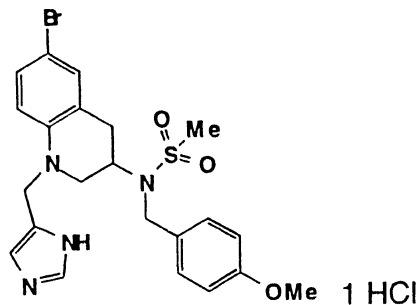
N - [6 - 溴基 - 1, 2, 3, 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - (苯甲基) 乙醯胺，二氫氨酸鹽

於室溫下，將二甲胺基吡啶 (10 毫克) 及乙酸酐 (0.3 毫升) 加至化合物 A 實例 3 (50 毫克, 0.12 毫莫耳) 之吡啶 (0.4 毫升) 溶液中。18 小時後，將氯仿 (15 毫升) 及 pH 4 磷酸鹽緩衝溶液 (10 毫升)

五、發明說明 (34)

加至混合物中。繼而將有機層分離出，以水（10 毫升）清洗，並予乾燥（碳酸鉀）及於真空中濃縮。再將餘留物藉逆相（RP）高效能液體色層分離並以含 0.1% 三氟乙酸之 40-90% 水性甲醇洗提而予以純化。而後收集適當之溶離份，並予濃縮及以 1 當量濃度氫氯酸及甲醇（各 1 毫升）處理，繼而於真空中濃縮。後面之步驟乃重覆兩次，最後令餘留物溶於水中並予低壓凍乾，即得標題化合物（10 毫克，20%）MS； $(M+H)^+ = 439$ ， 441 ，1 Br 型式。

實例 6



N - [6 - 溴基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 哌啶基] - N - (4 - 甲氧基苯基) 甲基] 甲磺醯胺，二氫氯酸鹽

標題化合物乃製備如下。

A) 6 - 溴基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 3 - 哌啶基

於室溫下，於氫下，將三氟乙酸（1 毫升）加至 （ 6 - 溴基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 3 - 哌啶基 ） 胺基甲酸，1，1 - 二甲基乙酯（652 毫克，2 毫莫耳）之二氫

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (35)

甲烷溶液中。3 小時後，將混合物濃縮。再將氯仿 (1 0 毫升) 加入，並再度於真空中濃縮，即得油狀標題化合物 (1 克)，彼乃直接使用而不需更進一步純化。

M S ; (M + H) ⁺ = 2 2 7 。

B) N - (6 - 溴基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 3 - 喹啉基) 甲磺醯胺

標題化合物 (4 0 0 毫克，經兩步驟得 6 6 %) 係以灰白色固狀物形式以類似於實例 3 步驟 B 之方法由化合物 A (2 毫莫耳粗製) 中製得，M S ; (M + H) ⁺ = 3 0 5 , 3 0 7 , 1 B r 型式。

C) N - [6 - 溴基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] 甲磺醯胺

標題化合物係以類似於實例 1 步驟 D 之方法製備，即得固狀物 (3 2 0 毫克，6 9 %)。M S ; (M + H) ⁺ = 3 8 5 , 3 8 7 , 1 B r 型式。

D) N - [6 - 溴基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - [(1 - (三苯甲基) - 1 H - 咪唑 - 4 - 基) 甲基] - 3 - 喹啉基] 甲磺醯胺

於室溫下，於氫下，將二異丙基乙胺 (0 . 1 8 毫升，1 毫莫耳) 及三苯甲基氫 (2 2 3 毫克，0 . 8 毫莫耳) 加至化合物 C (2 8 0 毫克，0 . 7 8 毫莫耳) 之乙腈 (4 毫升) 溶液中。攪拌過夜 (1 6 小時) 後，將混合物於真空中濃縮。再令餘留物溶於氯仿 (2 0 毫升) 中並以飽和碳酸氫鈉 (2 0 毫升) 清洗。繼而將有機層乾燥 (硫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(36)

酸鎂)及濃縮以得粗製化合物D(500毫克,105%)，彼乃直接使用而不需更進一步純化。

MS: $(M+H)^+ = 627$; $(M-H)^- = 625$ 。

E) N-[6-溴基-1,2,3,4-四氫-1-(1H-咪唑-4-基甲基)-3-喹啉基]-N-(4-甲氧基苯基)甲基]-甲磺醯胺,單氫氨酸鹽

將三苯膦(52毫克,0.2毫莫耳),偶氮二羧酸二異丙酯(26微升,0.13毫莫耳),及4-甲氧基苯甲醇(18毫克,0.13毫莫耳)加至化合物D(62毫克,0.1毫莫耳)之四氫呋喃(1毫升)溶液中。18小時後,將另一份等量之三苯膦,偶氮二羧酸二異丙酯及4-甲氧基苯甲醇加入。5小時後,將混合物於真空中濃縮,再將餘留物藉矽膠急驟柱色層分離法並以50%乙酸乙酯之己烷液洗提而予以純化以得不純之產物。令此不純產物溶於二氯甲烷(2毫升)中並以三氟乙酸(1毫升)處理。2小時後,將混合物濃縮,再將餘留物藉逆相高效能液體色層分離法並以含0.1%三氟乙酸之35%至90%水性甲醇洗提而予以純化。收集適當之溶離份,再予濃縮,令餘留物溶於1當量濃度氫氨酸中,而後將混合物再度濃縮。重覆後面之步驟兩次後,令所得餘留物溶於水中,再予低壓凍乾,即得標題化合物(14毫克,26%)。

MS: $(M+H)^+ = 505, 507$ (1:1比)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

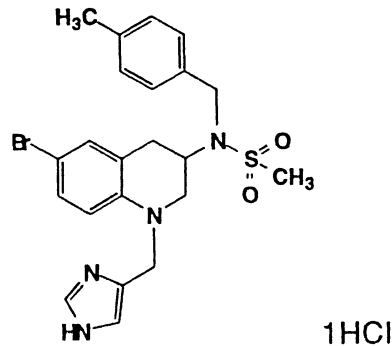
裝

訂

線

五、發明說明(37)

實例 7



N - [6 - 溴基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 咪唑基] - N - [(4 - 甲基) 甲基] 甲磺醯胺單氫氨酸鹽

標題化合物乃製備如下。

A) N - [6 - 溴基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - [(1 - (三苯甲基) - 1 H - 咪唑 - 4 - 基) 甲基] - 3 - 咪唑基] - N - [(4 - 甲基) - 甲基] 甲磺醯胺

於氫下，將氫化鈉（60%分散於油中之分散液，7毫克，0.17毫莫耳）加至已攪拌之實例6化合物D（0.1克，0.16毫莫耳）之二甲基甲磺醯胺（1毫升）溶液中，再攪拌過夜。攪拌30分鐘後，將4-甲基苄基溴（0.035克，0.191毫莫耳）加入，並攪拌過夜，16小時後，將混合物以水（5毫升）及乙酸乙酯（20毫升）稀釋，再予分層。繼而將水性層以乙酸乙酯（2×20毫升）再萃取。再將結合之有機萃取液以水（2×5毫升）清洗，並予乾燥（硫酸鎂），過濾及濃縮。而後將棕色油狀物於矽膠急驟柱上以乙酸乙酯洗提而予以純化，再將適當之溶離份濃縮，即得白色泡沫狀之標題化合

五、發明說明(38)

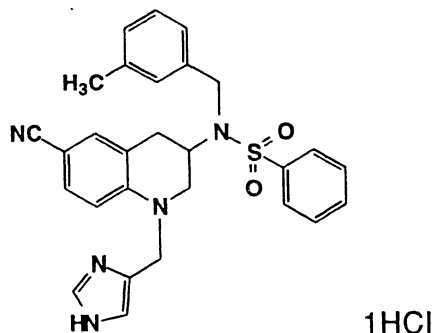
物(60毫克, 52%)。

高效能液體色層分離: Rt. 4.41份, 含0.2%磷酸鹽緩衝液之10-90%水性甲醇, 4分鐘梯度, 4毫升/分鐘, 220毫微米, YMC S5 ODS柱。

B) N - [6 - 溴基 - 1, 2, 3, 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - [(4 - 甲苯基) 甲基] 甲磺醯胺, 單氫氨酸鹽

於氫下, 將三氟乙酸(0.5毫升)加至化合物A(60毫克, 0.081毫莫耳)之無水二氯甲烷(0.5毫升)溶液中。3小時後, 將反應濃縮, 將氯仿(3毫升)加入, 而後再度濃縮。再將餘留物於矽膠急驟柱上以19/1氯仿及甲醇洗提而予以純化。繼而將適當溶離份濃縮, 再將餘留物以1當量濃度水性氫氨酸及甲醇處理, 並予濃縮。此過程乃重覆兩次。令最終餘留物溶於水中, 並予低壓凍乾, 即得淡黃褐色固狀之標題化合物(17毫克, 43%)。MS: [M+H]⁺ = 489。

實例 8



五、發明說明 (39)

N - (6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基) - N - [(3 - 甲基) 甲基] 苯磺醯胺 , 單氫氫酸鹽

標題化合物乃製備如下。

A) N - (6 - 溴基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 3 - 喹啉基) 苯磺醯胺

標題化合物 (680 毫克 , 56% , 白色固狀物) 係以類似於實例 3 步驟 B 之方法由 6 - 溴基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 3 - 喹啉胺 中製得 , MS : (M + H) ⁺ = 366 , 368 (1 : 1 比) 。

另外 , 化合物 A 可使用此處所述之步驟由 N - (1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 3 - 喹啉基) 苯磺醯胺 中製得。

N - (1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 3 - 喹啉基) 苯磺醯胺 係依下列步驟 C 及 D 所述而製得。

B) N - (6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 3 - 喹啉基) 苯磺醯胺

令氫氣起泡通過化合物 A (443 毫克 , 1.2 毫莫耳) 之二甲基甲醯胺 (4 毫升) 溶液中 4 分鐘。再將氰化鋅 (135 毫克 , 1.15 毫莫耳) 加入 , 而後將混合物脫氧。繼而將肆三苯膦鈀 (105 毫克 , 0.09 毫莫耳) 加入 , 再將溶液脫氧。而後將混合物於 90 °C 下加熱 4 小時 , 再將混合物冷卻至室溫 , 並將水及乙酸乙酯 (各 20 毫升) 加入。而後將水性層分離出並以乙酸乙酯 (20 毫升) 萃取 , 繼而將結合之有機層乾燥 (硫酸鎂) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (40)

過濾及於真空中濃縮。再將二氯甲烷 (4 毫升) 加至餘留物中，靜置後，化合物 B (300 毫克，81%) 係以白色結晶固狀形式沈澱出。MS; $(M+H)^+ = 314$ 。

C) N - (3 - 喹啉基) 苯磺醯胺

將吡啶 (25 毫升) 加至 3 - 胺基喹啉 (7.2 克，50 毫莫耳) 之乙腈 (150 毫升) 溶液中，再將所得混合物冷卻至 0°C，繼而將苯磺醯氯 (7 毫升，55 毫莫耳) 之乙腈 (20 毫升) 溶液於 30 分鐘期間逐滴加入。再令混合物加溫並予攪拌 18 小時。而後將混合物以乙酸乙酯 (100 毫升) 稀釋，再連續以 1 當量濃度氫氯酸，鹽水及飽和硫酸銅清洗，並予乾燥 (硫酸鎂) 及於真空中濃縮以得油狀物。藉急驟矽膠柱色層分離法並以 30% 乙酸乙酯之己烷液洗提而予以純化後，即得白色固狀之化合物 C (1.3 克，95%)。MS; $(M+H)^+ = 285$

D) N - (1, 2, 3, 4 - 四氫 - 3 - 喹啉基) 苯磺醯胺

將 20% 氫氧化鈣 / 碳 (1.2 克) 加至化合物 C (1.3.6 克，4.78 毫莫耳) 之甲醇及乙酸乙酯 (個別為 6 及 18 毫升) 混合溶液中，再令混合物於大氣壓下氫化。24 小時後，將混合物過濾，而後將濾液於真空中濃縮，即得白色固狀之化合物 B (1.3.6 克，99.8%)。MS; $(M+H)^+ = 289$ 。

E) N - (6 - 氟基 - 1, 2, 3, 4 - 四氫 - 3 - 喹啉基) - N - [(3 - 甲苯基) 甲基] 苯磺醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(41)

化合物 B (6 5 毫克， 0 . 2 6 毫莫耳) 係以類似於實例 7 化合物 A 之製法惟係使用 3 - 甲基苄基溴 (0 . 0 4 1 毫升， 0 . 3 1 毫莫耳) 而轉換成標題化合物 (3 4 毫克， 3 2 %) 。 高效能液體色層分離： R t 4 . 3 分， 含 0 . 2 % 磷酸鹽緩衝液之 1 0 - 9 0 % 水性甲醇， 4 分鐘梯度， 4 毫升 / 分鐘， 2 2 0 毫微米， Y M C S 5 O D S 柱。

F) N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - [(3 - 甲苄基) 甲基] 苯磺醯胺， 單氫氨酸鹽

將化合物 F (3 4 毫克， 0 . 0 8 1 毫莫耳) 及 4 - 甲醯咪唑 (0 . 3 1 克， 0 . 3 2 5 毫莫耳) 及 3 A 分子篩之二氯甲烷及乙酸 (各 0 . 5 毫升) 混合液於氫下加溫至 5 0 ° C ， 2 小時後， 將三乙醯氧基氫硼化鈉 (0 . 0 1 7 克， 0 . 4 7 9 毫莫耳) 加入。 並每隔 1 小時將等量之三乙醯氧基氫硼化鈉加入達兩次。 而後將混合物冷卻至室溫並攪拌過夜。 繼而將另外之氫硼化物及醛加入， 再加溫至 5 0 ° C ， 2 4 小時後， 將反應混合物以氫氧化鈹 (2 毫升) 及氯仿 (5 毫升) 稀釋， 攪拌 2 0 分鐘後， 予以分層。 將水性層以氯仿 (2 × 1 0 毫升) 再萃取。 再將結合之有機層以碳酸氫鈉 (1 × 5 毫升) 清洗， 並予乾燥 (硫酸鎂) ， 過濾及濃縮。 再將餘留物於矽膠急驟柱上並以乙酸乙酯繼而 1 9 / 1 氯仿 / 甲醇洗提而予以純化。 而後將適當溶離份濃縮， 以 1 當量濃度水性氫氨酸 / 甲醇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

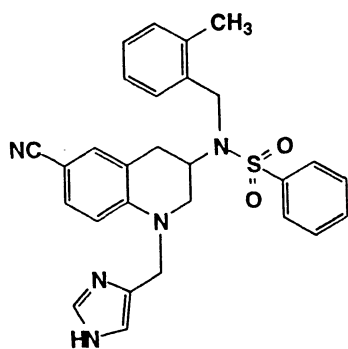
訂

線

五、發明說明(42)

處理，再予濃縮。此過程乃重覆兩次，再令餘留物溶於水中並予降壓凍乾，即得淡黃色固狀之標題化合物（18毫克，45%）。MS：〔M+H〕⁺ = 498。

實例 9

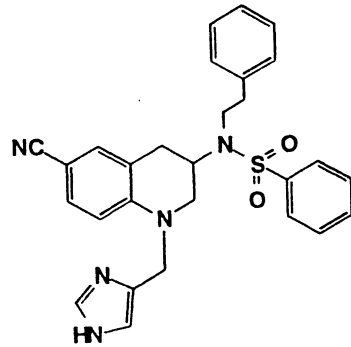


N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - [(2 - 甲基基) 甲基] 苯磺醯胺 單氫氨酸鹽

標題化合物係使用實例 8 製法中步驟 F 及 G 所述之步驟由 N - (6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 3 - 喹啉基) 苯磺醯胺中製得，即得淡黃色固狀物（39毫克，66%）。MS：〔M+H〕⁺ = 498。

五、發明說明(43)

實例 10



1 HCl 鹽

N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - (苯乙基) 苯磺醯胺 單氫氯酸鹽

標題化合物之製備如下。

A) N - (6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 3 - 喹啉基) - N - (苯乙基) 苯磺醯胺

將 N - (6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 3 - 喹啉基) 苯磺醯胺 (50 毫克 , 0 . 2 毫莫耳) 之無水四氫呋喃 (2 毫升) 溶液於氫下攪拌。再將三苯磷 (0 . 156 克 , 0 . 596 毫莫耳) , 苯乙醇 (0 . 023 毫升 , 0 . 2 毫莫耳) 及偶氮二羧酸二乙酯 (0 . 077 毫升 , 0 . 5 毫莫耳) 接續加入。16 小時後 , 將另外等量之苯乙醇加入。48 小時後 , 將反應濃縮。將另一反應所得之粗製產物 (由 0 . 24 毫莫耳實例 8 化合物 B 之反應中獲得) 與此者混合 , 再於矽膠柱上以己烷 / 乙酸乙酯 (3 / 1 , 2 / 1 , 1 / 1) 洗提而予以純化。而後將適當之溶離份濃縮 , 即得不純之化合物 A (

五、發明說明(44)

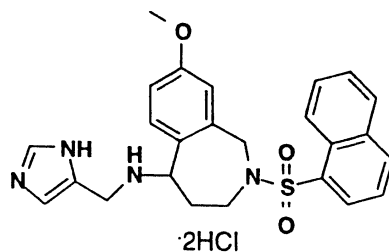
0.1 克，25%，僅50%純度)。MS: [M-H]⁻ = 416⁻。LC/MS: [M+H]⁺ = 418。

B) N-[6-氰基-1,2,3,4-四氫-1-(1H-咪唑-4-基甲基)-3-喹啉基]-N-(苯基)苯磺醯胺 單氫氨酸鹽

將化合物 A (50 毫克，0.119 毫莫耳)，4-甲醯咪唑 (37 毫克，0.4 毫莫耳) 及三乙矽烷 (0.35 毫升，2.19 毫莫耳) 之三氟乙酸及二氯甲烷 (各 0.7 毫升) 混合液於氫下攪拌。2 小時後，將混合物濃縮。再將餘留物於矽膠急驟柱上並以乙酸乙酯繼而 19/1 氯仿/甲醇洗提而予以純化。而後將餘留物以 1 當量濃度水性氫氨酸/甲醇處理，再予濃縮。此過程乃重覆兩次。最後令餘留物溶於沖，再予低壓凍乾，即得淡黃色固狀之標題化合物 (12 毫克，20%)。

MS: [M+H]⁺ = 498。

實例 11



2,3,4,5-四氫-5-[(1H-咪唑-4-基甲基)胺基]-2-(1-萘磺醯)-8-甲氧基-1H-2-苯並氮雜草，二氫氨酸鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(45)

標題化合物乃製備如下。

A) N - (1 - 萘磺醯) - β - 丙胺酸甲酯

將三乙胺 (6 毫升) 繼而將 1 - 萘磺醯氯 (10 克 , 44 毫莫耳) 加至已攪拌之 β - 丙胺酸甲酯氫氯酸鹽 (6.0 克 , 43 毫莫耳) 之無水二氯甲烷 (30 毫升) 懸浮液中。3 小時後 , 將溶液以飽和水性碳酸氫鈉 , 繼而 1 莫耳濃度水性硫酸氫鉀及鹽水清洗。再將有機層乾燥 (硫酸鎂) , 及於真空中濃縮 , 即得白色固狀之化合物 A (6.3 克 , 86 %) 。MS ; (M + H) ⁺ = 294 。

B) 3 - N - (3 - 甲氧基苄基) - N - (1 - 萘磺醯) - β - 丙胺酸甲酯

將間位 - 甲氧基苄醇 (422 毫克 , 3.1 毫莫耳) , 化合物 A (0.9 克 , 3.1 毫莫耳) 及三苯膦 (0.8 克 , 3.1 毫莫耳) 於無水四氫呋喃 (10 毫升) 中結合。再將溶液於氮下攪拌 , 同時將偶氮二羧酸二異丙酯 (620 毫克 , 3.1 毫莫耳) 之四氫呋喃 (1 毫升) 液於 1 分鐘期間逐滴加入。而後將溶液攪拌 2 小時 , 繼而濃縮。再將餘留物藉急驟色層分離法並以乙酸乙酯 : 己烷 (1 : 10 - 10 : 0) 洗提而予以純化。而後收集適當之溶離份 , 再予濃縮 , 即得白色固狀之化合物 B (1.2 克 , 94 %) 。MS ; (M + N H ₄) ⁺ = 431 。

C) 3 - N - (1 - 次萘磺醯) - 3 - N - (3 - 甲氧基苄基) 胺基丙酸

將化合物 B (1.1 克 , 2.4 毫莫耳) 與甲醇 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(46)

20 毫升) 及水性氫氧化鋰(6 毫升, 1 莫耳濃度) 結合, 16 小時後, 將溶液於真空中濃縮。而後將水(30 毫升) 及乙醚(30 毫升) 加至餘留物中, 並予分層。繼而將水性層以乙醚/己烷清洗。再將水性層以 5 當量濃度水性氫氯酸酸化成 pH 2, 而後將產物萃取至乙酸乙酯中。再將乙酸乙酯層乾燥(硫酸鎂) 及濃縮, 即得白色固狀之化合物 C (960 毫克, 99%)。

MS: $(M + NH_4)^+ = 417$ 。

D) 2, 3, 4, 5-四氫-8-甲氧基-2-(1-萘磺醯)-2-苯並氮雜草-5-酮

將亞硫醯氯(0.3 毫升, 4 毫莫耳) 及吡啶(0.001 毫升) 加至化合物 C (600 毫克, 1.5 毫莫耳) 之二氯甲烷(5 毫升) 溶液中, 再將溶液於 35°C 下攪拌 1 小時。繼而將溶液濃縮, 令餘留物溶於二氯甲烷(10 毫升) 中。將混合物冷卻至 0°C 後, 將三氯化鋁(220 毫克, 1.7 毫莫耳) 加入。15 分鐘後, 將混合物倒至與二氯甲烷(30 毫升) 一起之 2 當量濃度水性氫氯酸/冰(80 毫升) 中。而後將有機層分離出, 濃縮, 令之溶於乙酸乙酯(60 毫升) 中, 以飽和水性碳酸氫鈉清洗, 乾燥(硫酸鎂), 過濾及於高度真空下濃縮, 即得灰白色結晶狀之化合物 D (530 毫克, 92%)。

MS: $(M + NH_4)^+ = 417$ 。

E) 2, 3, 4, 5-四氫-8-甲氧基-2-(1-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(47)

萘磺醯) - 1 H - 2 - 苯並氮雜草 - 5 - 醇

將氫硼化鈉 (1 1 1 毫克, 3 毫莫耳) 徐緩加至化合物 D (2 2 5 毫克, 0 . 5 9 毫莫耳) 之乙醇 (1 5 毫升) 溶液中。1 小時後, 將乙酸乙酯 (6 0 毫升) 及水 (6 0 毫升) 加入, 再予分層。繼而將水性層以乙酸乙酯清洗, 再將有機層結合, 乾燥 (硫酸鎂), 過濾及濃縮, 即得玻璃狀之化合物 E (2 2 8 毫克, 9 9 %)。

MS : (M + H) ⁺ = 3 8 4 。

F) 2 , 3 , 4 , 5 - 四氫 - 8 - 甲氧基 - 2 - (1 -萘磺醯) - 1 H - 2 - 苯並氮雜草 - 5 - 疊氮化物

將 1 , 8 - 重氮 - 雙環 [5 . 4 . 0] - 7 - 十一碳烯 (0 . 9 3 毫升, 0 . 6 3 毫莫耳) 加至已冷卻 (0 °C) 之化合物 E (2 0 0 毫克, 0 . 5 2 毫莫耳) 及二苯基磷醯疊氮 (0 . 1 4 毫升, 0 . 6 2 毫莫耳) 之無水甲苯 (1 毫升) 溶液中。再將溶液於 0 °C 下攪拌 2 小時及於室溫下攪拌 1 6 小時。而後將水 (2 0 毫升), 1 當量濃度水性氫氯酸 (5 毫升) 及乙酸乙酯 (2 0 毫升) 加入, 再予分層。繼而將有機層乾燥 (硫酸鈉), 過濾及濃縮。再將餘留物藉驟急層分離法並以乙酸乙酯 : 己烷 (1 : 3 至 1 : 1) 洗提而予以純化。將含有產物之溶離份結合, 並予濃縮, 即得白色固狀之化合物 F (1 5 0 毫克, 7 0 %)。MS (M + H) ⁺ 4 0 9 。

G) 2 , 3 , 4 , 5 - 四氫 - 8 - 甲氧基 - 2 - (1 -萘磺醯) - 1 H - 2 - 苯並氮雜草 - 5 - 胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(48)

將化合物 F (5 0 毫克 , 0 . 1 2 毫莫耳) 與氫化鋰鋁 (1 毫莫耳濃度之四氫呋喃液 , 1 毫升 , 1 毫莫耳) 於四氫呋喃 (1 毫升) 中結合。0 . 5 小時後 , 將水 (2 0 毫升) , 1 當量濃度水性氫氧化鈉 (1 0 毫升) 及乙醚 (3 0 毫升) 加入。再將有機層分離出。而後將水性層以乙醚萃取 , 再將結合之有機層乾燥 (硫酸鎂) , 過濾及濃縮 , 即得玻璃狀之化合物 G (4 0 毫克 , 8 5 %) 。

MS : (M + H) ⁺ = 3 8 3 。

H) 2 , 3 , 4 , 5 - 四氫 - 5 - [(1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) 胺基] - 2 - (1 - 萘磺醯) - 8 - 甲氧基 - 1 H - 2 - 苯並氮雜草 , 二氫氫酸鹽

將化合物 G (3 0 毫克 , 0 . 7 8 毫莫耳) , 4 - 甲醯咪唑 (7 . 5 毫克 , 0 . 7 8 毫莫耳) , 1 , 2 - 二氯乙烷 (5 毫升) 及乙酸 (5 毫升) 之溶液於室溫下攪拌 3 0 分鐘 , 繼而將三乙醯氧基氫硼化鈉 (1 6 毫克 , 0 . 7 8 毫莫耳) 加入。1 8 小時後 , 將混合物以乙酸乙酯 (2 0 毫升) 及氫氧化銨 (5 毫升) 稀釋 , 再攪拌另 3 0 分鐘。而後將混合物以乙酸乙酯 (2 × 2 5 毫升) 萃取 , 再將結合之有機萃取液以水性碳酸氫鈉 (2 5 毫升) , 繼而水性氯化銨 (2 5 毫升) 清洗 , 並予乾燥 (硫酸鈉) 及於真空中濃縮成半固狀物 , 將此物料藉逆相高效能液體色層分離予以純化。再將含產物之溶離份結合並濃縮至乾。令餘留物溶於 2 當量濃度氫氯酸中 , 再濃縮至乾 , 即得白色固狀之標題化合物 (8 克) 。 MS : (M + H) ⁺ =

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

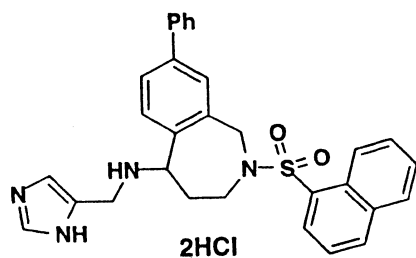
訂

線

五、發明說明(49)

4 6 3。

實例 1 2



2, 3, 4, 5 - 四氫 - 5 - [(1 H - 咪唑 - 4 - 基甲
基) 胺基] - 2 - (1 - 萘磺醯) - 8 - 苯基 - 1 H - 苯
並氮雜草, 二氫氯酸鹽

標題化合物乃製備如下。

A) 間位 - 苯基苄醇

於氮下，將乙酸鈣（1.2 毫克，0.53 毫莫耳）之脫氣丙酮（1.4 毫升）液加至間位 - 溴基苄醇（5.0 克，2.7 毫莫耳），苯基硼酸（3.3 克，2.7 毫莫耳）及碳酸鉀（9.2 克，6.7 毫莫耳）之脫氣丙酮（5.0 毫升）及脫氣水（4.5 毫升）混合溶液中。再將溶液於氮下加熱至 65 °C 1.6 小時。冷卻後，將乙醚（120 毫升）加入，再予分層。而後將水性層以乙醚清洗。繼而將結合之乙醚層以鹽水清洗，並予乾燥（硫酸鎂），過濾及濃縮。再將餘留物藉急驟色層分離法並以乙酸乙酯：己烷；1：10 - 1：1 洗提而予以純化。而後將含產物之溶離份結合並予濃縮，即得白色固狀之化合物 A（4.9 克）。

MS : (M + H)⁺ = 185

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (50)

B) 3 - (間位 - 苯基苄基) - N - (1 - 萘磺醯) - β - 丙胺酸甲酯

標題化合物 (267 毫克, 65%) 係以類似於實例 11 化合物 B 之製法藉令化合物 A 與 N - (1 - 萘磺醯) - β - 丙胺酸甲酯 起反應而製得。

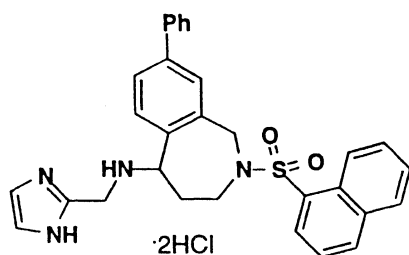
MS : (M + H) ⁺ = 428 。

C) 2, 3, 4, 5 - 四氫 - 5 - [(1H - 咪唑 - 4 - 基甲基) 胺基] - 2 - (1 - 萘磺醯) - 8 - 苯基 - 1H - 2 - 苯並氮雜草, 二氫氨酸鹽

標題化合物 (10 毫克, 白色固狀物) 係使用與實例 11 製備所述相同之合成序列由化合物 B 中製得。

MS : (M + H) ⁺ = 509

實例 13



2, 3, 4, 5 - 四氫 - 5 - [(1H - 咪唑 - 2 - 基甲基) 胺基] - 2 - (1 - 萘磺醯) - 8 - 苯基 - 1H - 2 - 苯並氮雜草, 二氫氨酸鹽

標題化合物 (4 毫克, 白色固狀物) 係使用實例 11 步驟 H 所述之步驟惟係以 2 - 甲醯咪唑取代 4 - 甲醯咪唑而由實例 12 合成中之中間體, 2, 3, 4, 5 - 四氫 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

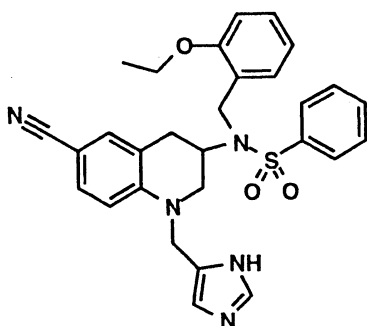
訂

線

五、發明說明(51)

8 - 苯基 - 2 - (1 - 萘磺醯) - 2 - 苯並氮雜草 - 5 - 胺中製得。MS ; (M + H) ⁺ = 509。

實例 14



N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - [(2 - 乙氧基苯基) 甲基] 苯磺醯胺 單氫氨酸鹽

標題化合物乃製備如下。

A) N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] 苯磺醯胺 聚合物之結合物

將二異丙基乙胺 (0 . 17 毫升 , 1 毫莫耳) 及 2 - 氨基三苯甲基氯樹脂 (0 . 2 克 , 100 - 200 篩目 , 1 % 二乙烯基苯 , 1 毫莫耳 / 克填充劑) 加至實例 8 化合物 F (250 毫克 , 0 . 64 毫莫耳) 之二甲基甲醯胺 (3 毫升) 溶液中。再將混合物搖動 24 小時 , 而後將溶劑於真空中移除 , 再將餘留物以 10 % 三乙胺之二氯甲烷液清洗。於真空中乾燥後 , 即得填料樹脂 (360 毫克)。

B) N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

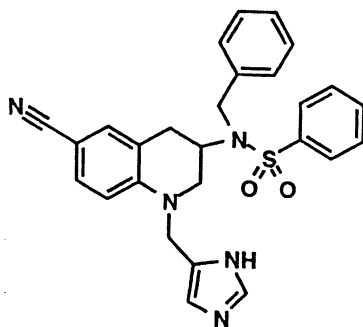
五、發明說明(52)

1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - [(2 - 乙氧基苯基) 甲基] - 苯磺醯胺 單氫氨酸鹽

將三苯膦 (0 . 2 6 克 , 0 . 1 毫莫耳) , 鄰位 - 乙氧基苄醇 (0 . 0 1 4 毫升 , 0 . 1 毫莫耳) 及偶氮二羧酸二異丙酯 (0 . 0 1 5 毫升 , 0 . 1 毫莫耳) 加至化合物 A (3 0 毫克 , 0 . 0 3 毫莫耳) 之無水四氫呋喃 (1 毫升) 懸浮液中 , 再將混合物搖動。6 2 小時後 , 將溶劑汽提出。再將四氫呋喃 (1 毫升) 及另一份等量之三種溶劑加入。2 4 小時後 , 將溶劑移除 , 而後將樹脂以二氯甲烷清洗。繼而將樹脂以 1 : 1 二氯甲烷及三氟乙酸及三乙矽烷之混合液 (1 毫升) 搖動。再將由另一反應所得之粗製產物 (由同等級反應中且使用二醯胺取代偶氮二羧酸二異丙酯而獲得) 與此一者混合 , 而後藉逆相高效能液體色層分離並以含 0 . 1 % 三氟乙酸之水性甲醇洗提而予以純化。再將適當之溶離份濃縮 , 即得化合物 A (6 毫克 , 1 5 %) 。

L C / M S : [M + H] ⁺ = 5 2 8 。

實例 1 5



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(53)

N - [6 - 氟基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - (苯甲基) 苯磺醯胺 單氫氨酸鹽

標題化合物乃製備如下。

A) N - [6 - 氟基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - [[1 - (1 - (三苯甲基) - 1 H - 咪唑 - 4 - 基) 甲基] - 3 - 喹啉基] 苯磺醯胺

標題化合物 (2 . 5 克 , 7 5 %) 係以類似於製備 N - [6 - 溴基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - [[1 - (三苯甲基) - 1 H - 咪唑 - 4 - 基] 甲基] - 3 - 喹啉基] 甲磺醯胺 之方法惟係使用二甲基甲磺胺取代乙腈作為溶劑而由 N - [6 - 氟基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - (苯甲基) 苯磺醯胺 (2 . 6 8 克 , 5 . 3 毫莫耳) 中製得 , 此白色固狀物可直接使用而不需更進一步純化。

B) N - [6 - 氟基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - [苯甲基] 苯磺醯胺 單氫氨酸鹽

標題化合物係以類似於實例 6 化合物 E 之方法惟係將第一部分中之反應混合物迴流 6 小時而製得。即得白色低壓凍乾物 (3 9 毫克 , 8 3 %) 。

M S ; (M + H) ⁺ = 4 8 4

下列實例係以類似於實例 1 5 之製法由 N - [6 - 氟基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - [[1 - (三苯甲基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(54)

— 1 H — 咪唑 — 4 — 基) 甲基) — 3 — 喹啉基) 苯磺醯胺
中製得。

實例 16

N — [6 — 氰基 — 1 , 2 , 3 , 4 — 四氫 — 1 — (1 H —
咪唑 — 4 — 基 甲基) — 3 — 喹啉基] — N — [(2 , 3 —
二甲氧基 苯基) 甲基] 苯磺醯胺 單氫氰酸鹽

實例 17

N — [6 — 氰基 — 1 , 2 , 3 , 4 — 四氫 — 1 — (1
H — 咪唑 — 4 — 基 甲基) — 3 — 喹啉基] — N — [(3 ,
5 — 二甲基 苯基) 甲基] 苯磺醯胺 單氫氰酸鹽

實例 18

N — [6 — 氰基 — 1 , 2 , 3 , 4 — 四氫 — 1 — (1 H —
咪唑 — 4 — 基 甲基) — 3 — 喹啉基] — N — (1 — 萘基)
甲基] 苯磺醯胺 單氫氰酸鹽

實例 19

N — [6 — 氰基 — 1 , 2 , 3 , 4 — 四氫 — 1 — (1 H —
咪唑 — 4 — 基 甲基) — 3 — 喹啉基] — N — [(2 — 噻吩
) 甲基] 苯磺醯胺 單氫氰酸鹽

實例 20

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(55)

N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - [(2 , 5 - 二甲基苯基) 甲基] 苯磺醯胺 單氫氨酸鹽

實例 2 1

N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - [(3 - 噻吩) 甲基] 苯磺醯胺 單氫氨酸鹽

實例 2 2

N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - [(3 - 氯苯基) 甲基] 苯磺醯胺 單氫氨酸鹽

實例 2 3

N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - (2 - 氟苯基) 甲基] 苯磺醯胺 單氫氨酸鹽

實例 2 4

N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - [(3 - 吡啶基) 甲基] 苯磺醯胺 單氫氨酸鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

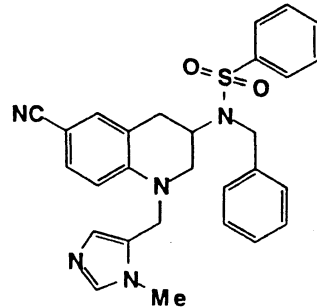
裝

訂

線

五、發明說明(56)

實例 25



N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - [[1 -
(甲基) - 1 H - 咪唑 - 5 - 基] 甲基] - 3 - 咪啞基]
- N - (苳甲基) 苳磺醯胺 單氫氫酸鹽

標題化合物乃製備如下。

A) N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - [
[1 - (三苳甲基) - 1 H - 咪唑 - 5 - 基] 甲基] - 3
- 咪啞基] - N - (苳甲基) 苳磺醯胺

實例 15 係以類似於實例 15 化合物 A 之方法轉換成標題化合物。

B) N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - [
[1 - (甲基) - 1 H - 咪唑 - 5 - 基] 甲基] - 3 - 咪
啞基] - N - (苳甲基) 苳磺醯胺 單氫氫酸鹽

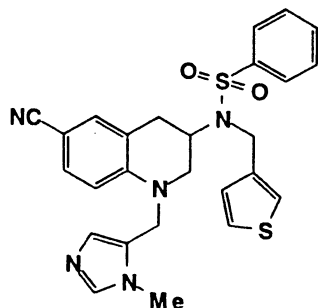
令化合物 A (362 毫克 , 0 . 5 毫莫耳) 溶於四氫呋喃 (5 毫升) 中 , 再冷卻至 -7.8°C , 而後將三苳甲磺酸甲酯 (90 . 2 毫克 , 0 . 55 毫莫耳) 加至此溶液中。繼而將混合物於 -7.8°C 下攪拌 0 . 5 小時及於 0°C 下攪拌 2 小時 , 再將水 (1 毫升) 及乙酸 (1 毫升) 加入 , 而後將溶液迴流 2 小時。繼而將反應混合物冷卻至室溫並

五、發明說明(57)

以 1 當量濃度氫氧化鈉溶液中中和。其後將產物以二氯甲烷 (3 × 20 毫升) 萃取，再將結合之萃取溶液乾燥 (硫酸鈉) 及濃縮。繼而將餘留物以己烷 (2 × 10 毫升) 碾磨，再藉矽膠急驟柱並以二氯甲烷：甲醇：氫氧化銨 / 95 : 5 : 0.1 洗提而予以純化以得期望產物。令此物料溶於 1 當量濃度氫氯酸溶液 (1 毫升) 及水 (10 毫升) 中，再予低壓凍乾，即得無色低壓凍乾狀之標題化合物 (210 毫克，79%)。

MS : (M + H)⁺ = 498。

實例 26



N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - [[1 - (甲基) - 1 H - 咪唑 - 5 - 基] 甲基] - 3 - 噻啞基] - N - [(3 - 噻吩) 甲基] 苯磺醯胺 單氫氯酸鹽

標題化合物係使用與實例 25 製備所述相同之合成序列而由實例 21 中製得。

實例 27

N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(58)

咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - (苯甲基) 甲

磺醯胺 單氫氨酸鹽

標題化合物乃製備如下。

A) N - (6 - 溴基 - 1 , 2 , 3 , 4 , - 四氫 - 3 -

喹啉基) 甲磺醯胺

標題化合物係使用實例 8 步驟 C 至步驟 E 之合成序列由 3 - 胺基喹啉中製得。MS ; (M + H) ⁺ = 305 。

B) N - (6 - 溴基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 3 - 喹

啉基) - N - (苯甲基) 甲磺醯胺

標題化合物係藉實例 7 製驟 A 所述之步驟而製得，產量 (600 毫克，76%)，白色固狀物。

MS ; (M + H) ⁺ = 396 。

C) N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 3 - 喹

啉基] - N - (苯甲基) 甲磺醯胺

標題化合物係藉使用實例 8 步驟 B 所述之步驟而製得，產量 (430 毫克，66%)，白色固狀物。

MS ; (M + H) ⁺ = 342 。

D) N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (

1H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - (苯甲

基) 甲磺醯胺 單氫氨酸鹽

標題化合物係藉使用實例 10 步驟 B 所述之步驟而製得，產量 (30 毫克，66%)。MS ; (M + H) ⁺ =

422 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

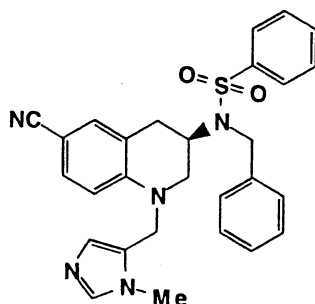
五、發明說明(59)

實例 2 8

N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - [[1 - (甲基) - 1 H - 咪唑 - 5 - 基] 甲基] - 3 - 喹啉基] - N - (苯甲基) 甲磺醯胺 單氫氨酸鹽

標題化合物係以類似於實例 2 9 步驟 G 所提供之方法由實例 2 7 中製得。MS (M + H) ⁺ = 4 3 6

實例 2 9



(R) - N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - [[1 - (甲基) - 1 H - 咪唑 - 5 - 基] 甲基] - 3 - 喹啉基] - N - (苯甲基) 苯磺醯胺單氫氨酸鹽

A) (6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 3 - 喹啉基) 胺基甲酸 , 1 , 1 - 二甲基乙酯

標題化合物係藉使用實例 8 步驟 B 所述之步驟由 (6 - 溴基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 3 - 喹啉基) 胺基甲酸 , 1 , 1 - 二甲基乙酯中製得。產量 (1 4 0 毫克 , 6 7 %) 。 MS ; (M + H) ⁺ = 2 7 3 。

B) 6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 3 - 喹啉胺 氫氨酸鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(60)

於室溫下，將氫氯酸之二噁烷液（4 莫耳濃度，2 毫升，8 毫莫耳）加至化合物 A（546 毫克，2 毫莫耳）之二氯甲烷（5 毫升）溶液中。再將混合物於室溫下攪拌 4 小時。而後將混合物濃縮，再將餘留物以乙醚（20 毫升）碾磨。繼而收集固狀物，以乙醚清洗並予乾燥，即得固狀之化合物 B（420 毫克，100%）。LC / MS； $(M + H)^+ = 174$ 。

C) N - (6 - 氰基 - 1, 2, 3, 4 - 四氫 - 3 - 喹啉基) - α - 羥基苯乙醯胺

將化合物 B（209 毫克，1 毫莫耳）及 N - 甲基嗎啉（0.5 毫升）之二甲基甲醯胺（5 毫升）混合液於室溫下攪拌。10 分鐘後，將 (S) - (+) - 扁桃酸（185 毫克，1.2 毫莫耳），1 - 羥基苯並三唑（153 毫克，1 毫莫耳）及乙二胺碳酸酯氫氯酸鹽（230 毫克，1.2 毫莫耳）連續加入。繼而將混合物於室溫下攪拌過夜，以乙酸乙酯（20 毫升）稀釋及以水（2 × 20 毫升）清洗。再將有機層乾燥（硫酸鎂）及濃縮。而後將餘留物藉急驟柱色層分離法（二氧化矽；乙酸乙酯：己烷 / 2：1）予以純化以得泡沫狀之較快移動之異構體 1（120 毫克，39%）及固狀之較慢移動之異構體 2（100 毫克，33%），將異構物 2 由丙酮中予以再結晶，再藉 X 光單結晶分析法予以分析，結果乃測知為 (S, S) - 構型。

異構體 1；[S - (R*, R*) - N - (6 - 氰基 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(61)

1, 2, 3, 4 - 四氫 - 3 - 喹啉基) - α - 羥基苯乙醯胺

$[\alpha]_D = +54^\circ$ (c = 1.70, MeOH)

$^1\text{H NMR}$ (CD₃OD) 7.23 (m, 2H),

7.14 (m, 3H), 7.03 (m, 2H),

6.37 (d, 1H, J = 7.6 Hz),

4.83 (s, 1H), 4.04 (m, 1H),

3.19 (m, 1H), 3.04 (m, 1H),

2.74 (m, 1H), 2.64 (m, 1H)。

異構體 2; [S - (R*, S*) - N - (6 - 氰基 - 1, 2, 3, 4 - 四氫 - 3 - 喹啉基) - α - 羥基苯乙醯胺

$[\alpha]_D = +99^\circ$ (c = 1.70, MeOH);

mp 151 - 157°C

$^1\text{H NMR}$ (CD₃OD) 7.29 (m, 7H),

6.57 (d, 1H, J = 7.6 Hz),

4.98 (s, 1H), 4.12 (m, 1H),

3.43 (m, 1H), 3.28 (m, 1H),

2.94 (m, 1H), 2.80 (m, 1H)。

D) (R) - 6 - 氰基 - 1, 2, 3, 4 - 四氫 - 3 - 喹啉胺

將異構體 A (120 毫克, 0.39 毫莫耳) 之乙醇 (1 毫升) 及 15% 硫酸 (1 毫升) 溶液於迴流溫度下攪拌 16 小時, 再將混合物冷卻至室溫, 而後將揮發物於真空中移除。將水 (2 毫升) 加入, 再將溶液以二氯甲烷清

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(62)

洗一次。繼而將水性溶液以 4 當量濃度氫氧化鈉鹼化成
pH 10 並以二氯甲烷 (3 × 5 毫升) 萃取。而後將萃取
液結合，乾燥 (硫酸鈉) 及濃縮，即得固狀之化合物 D (48 毫克，72%)。

LC / MS ; (M + H)⁺ = 173。

E) (R) - 6 - 氟基 - 1, 2, 3, 4 - 四氫 - N -
(苯甲基) - 3 - 喹啉胺

將化合物 D (48 毫克，0.28 毫莫耳) 及苯甲醛
(29 毫克，0.28 毫莫耳) 之乙酸混合液於室溫下攪
拌 15 分鐘，再將三乙醯氧基氫硼化鈉 (58 毫克，
0.28 毫莫耳) 加入。0.5 小時後再將等量之苯甲醛
及三乙醯氧基氫硼化鈉 (58 毫克) 加入。再於另 0.5
小時後，將第三份等量之苯甲醛 (29 毫克) 及三乙醯
氧基氫硼化鈉 (58 毫克) 加入。繼而將反應混合物以 1 當
量濃度氫氧化鈉溶液中中和並以二氯甲烷 (3 × 10 毫升)
萃取。再將結合之萃取溶液乾燥 (硫酸鈉) 及濃縮。而後
將餘留物藉急驟柱色層分離法 (二氧化矽；乙酸乙酯) 予
以純化，即得膠狀之標題化合物 (55 毫克，75%)。

LC / MS ; (M + H)⁺ = 264。

F) (R) - N - (6 - 氟基 - 1, 2, 3, 4 - 四氫
- 3 - 喹啉基) - N - (苯甲基) 苯磺醯胺

將化合物 E (55 毫克，0.21 毫莫耳)，苯磺醯
氯 (55 毫克，0.33 毫莫耳)，三乙胺 (50 毫克，
0.5 毫莫耳) 及 4 - 二甲胺基吡啶 (20 毫克) 之二氯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(63)

甲烷(1毫升)混合液於室溫下攪拌3小時，而後以二氯甲烷(10毫升)稀釋。繼而將所得混合物以水清洗，並予乾燥(硫酸鎂)及濃縮。再將餘留物藉急驟柱色層分離法(二氧化矽；乙酸乙酯：己烷／1：2)予以純化，即得泡沫狀之標題化合物(61毫克，72%)。

LC / MS ; (M + H)⁺ = 404。

G) (R) - N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - [[1 - (甲基) - 1 H - 咪唑 - 5 - 基] 甲基] - 3 - 喹啉基] - N - (苯甲基) 苯磺醯胺 單氫氨酸鹽

將化合物F(58毫克，0.14毫莫耳)及1-甲基-5-甲醯咪唑(20毫克，0.18毫莫耳)之1，2-二氯乙烷(0.5毫升)及三氟乙酸(0.2毫升)混合液於室溫下攪拌5分鐘，再將三乙矽烷(0.05毫升)加入。而後將混合物於室溫下攪拌2小時並予濃縮。再將餘留物藉逆相高效能液體色層分離法(柱：YMC S5 ODS 20×100毫米；線性梯度為15分鐘內由含0.1%三氟乙酸之10%至90%甲醇之水溶液，20毫升／分鐘；紫外光20毫微米)予以純化。繼而收集含期望產物之溶離份，再予濃縮。令餘留物溶於1當量濃度氫氨酸溶液(0.5毫升)及水(1毫升)中，再予低壓凍乾，即得無色低壓凍乾狀之標題化合物(42毫克，79%)。MS ; (M + H)⁺ = 498。

[α]_D = +33.2° (c = 0.83, 甲醇)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

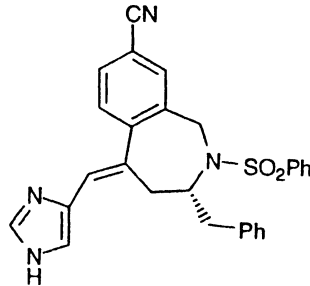
裝

訂

線

五、發明說明(64)

實例 30



(R , E) - 8 - 氰基 - 2 , 3 , 4 , 5 - 四氫 - 3 - (苯甲基) - 2 - (苯磺醯) - 5 - [[1 H - 咪唑 - 4 - 基] 甲撐] - 1 H - 2 - 苯並氮雜草 單氫氰酸鹽

標題化合物乃製備如下。

A) (R) - [3 - 羥基 - 1 - (苯甲基) 丙基] 胺基甲酸 1 , 1 - 二甲基乙酯

將氫硼化鋰 (2 1 8 毫克 , 1 0 毫莫耳) , 繼而將乙醇 (1 0 毫升) 逐滴加至 (R) - β - [[(1 , 1 , - 二甲基乙氧基) 羰基] 胺基] - 苯丁酸甲酯 (1 . 5 克 , 5 . 1 毫莫耳 , J. Med. Chem. 1985 , 28 , 434) 之四氫咪喃 (1 0 毫升) 溶液中 , 於室溫下攪拌 1 8 小時後 , 將另外之氫硼化鋰 (2 1 8 毫克 , 1 0 毫莫耳) 加入 , 再連續攪拌 6 小時。而後將反應混合物冰冷 , 再藉加入 1 0 % 檸檬酸溶液以調整至 p H 4 。繼而將有機溶劑移除 , 再將所得混濁水性溶液以二氯甲烷萃取。而後將萃取液結合 , 乾燥 (硫酸鎂) 及於真空中濃縮 , 以得清澈無色油狀餘留物 , 再藉於矽膠上進行急驟色層分離並以 3 0 % 乙酸乙酯之己烷液洗提而予以純化 , 即得清澈無色油狀之標題化合物 (

五、發明說明(65)

1. 2 克, 89%)。

MS; $(M + H)^+ = 266$ 。

B) (R) - [3 - 溴基 - 1 - (苯甲基) 丙基] 胺基
甲酸 1, 1 - 二甲基乙酯

將三苯磷 (2.5 克, 9.6 毫莫耳) 溶液於 0.5 小時期間分次加至化合物 A (1.4 克, 4.8 毫莫耳) 及四溴化碳 (7.9 克, 9.24 毫莫耳) 之二氯甲烷 (50 毫升) 溶液中, 再將混合物於真空中濃縮, 而後將餘留物藉於矽膠上進行急驟色層分離法並以 10% 乙酸乙酯之己烷液洗提而予以純化, 即得 (1.3 克, 83%) 白色固狀之標題化合物。

MS; $(M + H)^+ = 328$ 。

C) (R) - N - [3 - 溴基 - 1 - (苯甲基) 丙基]
- 苯磺醯胺

將化合物 B (1.3 克, 4 毫莫耳) 之 4 當量濃度氫氯酸之二噶烷 (30 毫升) 溶液攪拌 3 小時, 以得白色沈澱物。再將混合物蒸發至乾, 而後將餘留物以乙醚清洗並於真空中乾燥, 以得 1.0 克白色固狀物, 再將苯磺醯氯 (0.56 毫升, 4.4 毫莫耳) 逐滴加至此固狀物及三乙胺 (1.7 毫升, 12 毫莫耳) 之二氯甲烷 (30 毫升) 溶液中。3 小時後, 令溶液於矽膠上進行急驟色層分離, 並以 3% 乙酸乙酯之氯仿液洗提, 即得 (1.33 克, 90%) 無色油狀之標題化合物。

MS; $(M + H)^+ = 367$, 1 Br 型式。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(66)

D) (R) - 三苯基 [4 - 苯基 - 3 - [(苯磺醯) 胺基] 丁基] - 磷化溴

將化合物 C (1 . 0 克 , 2 . 7 毫莫耳) 及三苯磷 (0 . 7 8 克 , 3 毫莫耳) 之乙腈 (1 0 毫升) 溶液於壓力容器中 , 於 1 2 5 °C 下加熱 . 2 0 小時後 , 將混合物冷卻至室溫 , 再逐滴加至 2 5 0 毫升已強烈攪拌之乙醚中 . 以得白色沈澱物 . 於氮氣層下過濾後 , 即得 (1 . 4 克 , 8 2 %) 白色粉狀之標題化合物 .

E) (R) - N - [1 - (苯甲基) - 4 - [1 - (三苯甲基) - 1 H - 咪唑 - 4 - 基] - 3 - 丁烯基] 苯磺醯胺

將化合物 D (4 0 0 毫克 , 0 . 6 3 毫莫耳) 及 1 - 三苯甲基 - 4 - 甲醯咪唑 (3 2 0 毫克 , 0 . 9 4 毫莫耳) 之二氯甲烷溶液於硫酸鎂上乾燥 , 再將固狀物過濾 , 而後將濾液蒸發至乾 . 繼而將白色泡沫狀餘留物以四氫呋喃 (2 4 毫升) 稀釋 , 再將 3 A 分子篩加入 . 1 小時後 , 將雙 (三甲基甲矽烷基) 胺化鋰 (1 . 4 毫升 , 1 莫耳濃度) 之四氫呋喃溶液逐滴加入 . 1 小時後 , 將混合物過濾 , 再將濾液於真空中濃縮 . 而後將餘留物以乙酸乙酯稀釋 , 再將溶液以鹽水清洗 , 並予乾燥 (硫酸鎂) 及濃縮 . 繼而將所得餘留物藉於矽膠上進行急驟色層分離而予以純化 . 以 4 0 % 乙酸乙酯之己烷液洗提後 , 即得 (1 0 8 毫克) 標題化合物 , 及 (1 4 9 毫克) Z - 異構體 (結合之產率為 6 7 %) . $MS ; (M + H)^+ = 610$.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(67)

F) 4-溴基-3-(溴甲基)苄腈

將 N-溴基琥珀醯亞胺 (1.0 克, 5.0 毫莫耳) 繼而將苯醯化過氧 (50 毫克, 0.2 毫莫耳) 加至 4-溴基-3-甲基苄腈 (1.0 克, 5.0 毫莫耳) 之四氯化碳 (7.5 毫升) 溶液中, 再將混合物迴流。10 小時後, 將反應冷卻至室溫, 過濾, 再將濾液以 10% 硫酸氫鈉 (5 毫升) 而後水 (5 毫升) 清洗。而後將有機層乾燥 (硫酸鈉), 過濾, 移除揮發物, 再將餘留物藉於矽膠上進行急驟色層分離而予以純化。以 10% 乙酸乙酯之己烷液洗提後, 即得白色固狀之標題化合物 (0.5 克, 36%)。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ

4.55 (s, 2H),

7.38 - 7.42 (m, 1H),

7.65 - 7.77 (m, 2H)。

G) (R, E)-N-[(2-溴基-5-氟苯基)甲基]-N-[1-(苯甲基)-4-[1-(三苯甲基)-1H-咪唑-4-基]-3-丁烯基]苯磺醯胺

於室溫下及於氫下, 將 0.5 莫耳濃度雙(三甲基甲矽烷基)胺化鉀 (1 毫升) 之甲苯溶液逐滴加至化合物 E (270 毫克, 0.45 毫莫耳) 之四氫呋喃 (4 毫升) 溶液中。攪拌 15 分鐘後, 將化合物 F (151 毫克, 0.55 毫莫耳) 之四氫呋喃 (1 毫升) 溶液加入。18 小時後, 將混合物以乙酸乙酯稀釋, 以鹽水清洗兩次, 並

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(68)

予乾燥(硫酸鎂)，過濾及濃縮。再令餘留物於矽膠上進行急驟色層分離。以10%乙酸乙酯之己烷液洗提液，即得白色泡沫狀之標題化合物(185毫克，51%)。化合物F(118毫克，43%)乃予復收。

MS; $(M+H)^+ = 803$ 。

H) (R, E) - 8 - 氰基 - 2, 3, 4, 5 - 四氫 - 3 - (苯甲基) - 2 - (苯磺醯) - 5 - [[1 - (三苯甲基) - 1H - 咪唑 - 4 - 基] 甲撐] - 1H - 2 - 苯並氮雜草

將化合物G(30毫克，0.37毫莫耳)，乙酸鈣(II)(0.4毫克，0.002毫莫耳)，三苯膦(2毫克，0.008毫莫耳)及三乙胺(11微升)之乙腈(0.5毫升)溶液於80℃下加熱6小時，而後將另量之乙酸鈣(II)(1毫克)及三苯膦(4毫克)加入。

18小時後，將揮發物移除，再令餘留物於矽膠上進行急驟色層分離。以35%乙酸乙酯之己烷液洗提後，即得淡黃色泡沫狀之標題化合物(20毫克，75%)。

MS; $(M+H)^+ = 723$ 。

I) (R, E) - 8 - 氰基 - 2, 3, 4, 5 - 四氫 - 3 - (苯甲基) - 2 - (苯磺醯) - 5 - [[1H - 咪唑 - 4 - 基] 甲撐] - 1H - 2 - 苯並氮雜草單氫氨酸鹽

將三乙矽烷(0.25毫升)及三氟乙酸(0.1毫升)加至化合物H(20毫克，0.027毫莫耳)之二氫甲烷(0.5毫升)溶液中。於室溫下3小時後，將揮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(69)

發性於真空中移除。而後將白色固狀物以乙酸乙酯稀釋，再將少量飽和碳酸氫鈉加入，繼而將混合物強烈攪拌。再將混合物乾燥（硫酸鎂）及濃縮以得膠狀餘留物。而後令此物料於矽膠上進行急驟色層分離。以3%甲醇之氯仿液洗提以得白色固狀之游離鹼形式之期望化合物，令其溶於乙酸乙酯中，再將1莫耳濃度氫氨酸之乙醚液（30微升）加入。繼而將所得沈澱物過濾及於真空中乾燥，即得白色固狀之標題化合物（6.5毫克，47%）。

MS ; (M + H)⁺ = 481。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：法呢基蛋白質轉移酶之抑制劑)

本發明係揭示可抑制法呢基蛋白質轉移酶 (F T a s e) 及致瘤蛋白質瑞斯 (R a s) 之法呢基化作用之喹啉及苯並氮雜草衍生物。故這些化合物有用以作為抗癌劑。這些化合物亦有用以治療癌症以外之疾病。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱：)

INHIBITORS OF FARNESYL PROTEIN TRANSFERASE

Disclosed are quinoline and benzazepine derivatives that inhibit farnesyl-protein transferase (FTase) and the farnesylation of the oncogenic protein Ras. Thus, the compounds are useful as anti-cancer agents. The compounds are also useful in the treatment of diseases other than cancer.

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權美國 1997年 7月 2日 60/051,594 有主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

附件 1 a : 第 87108171 號專利申請

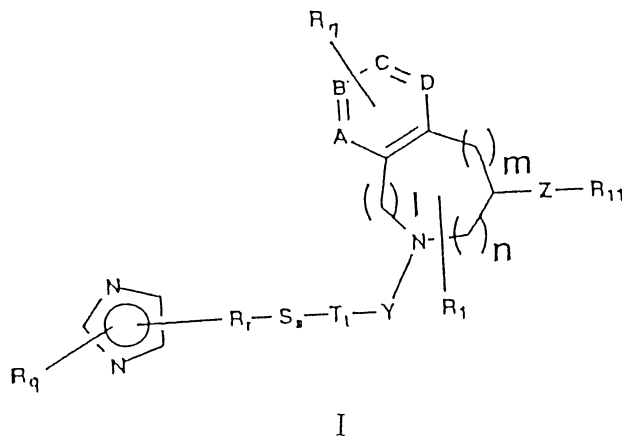
修正
補充
本 91 年 8 月 6 日

中文申請專利範圍修正本

公告本

民國 91 年 8 月 6 日修正

1. 一種如下式 I 或式 II 之化合物



其中

A、B、C、及 D 各為碳原子；

 $l = 0 ; m = 1 ; n = 1 ; r = 0 ; s = 0 ; t = 0$

；

 R_7 為氫、鹵素或氰基；Y 為 CH_2 ； R_9 為氫或 C_{1-6} 烷基；Z 為 $NR^{3,2}SO_2$ 或 $NR^{3,6}CO$ ； R_{11} 為 C_{1-6} 烷基、苯基、或萘基；

$R^{3,2}$ 與 $R^{3,6}$ 各獨立選自由氫、噻吩甲基、吡啶甲基、萘甲基、及苯基 - C_{1-2} 烷基所組成之群組，其中該苯基係選擇性被一或二個選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基及鹵

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

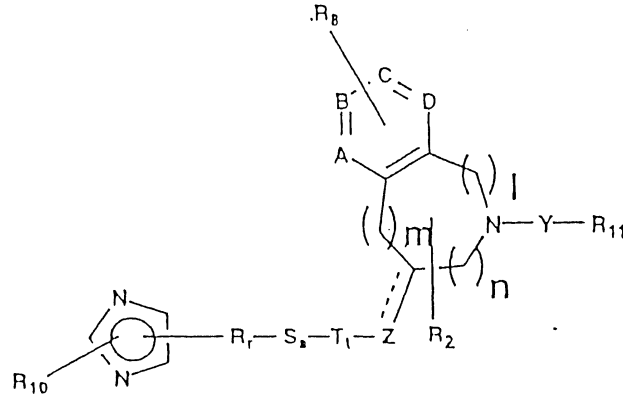
訂

線

六、申請專利範圍

素原子之取代基所取代；且

R^1 為 H；



II

其中

A、B、C、及 D 各為碳原子；

$l = 1$ ； $m = 0$ 或 1 ； $n = 1$ 或 2 ； $r = 0$ ； $s = 0$

； $t = 0$ 或 1 ；

R_{10} 為 H；

R_8 為氰基、苯基或 C_{1-6} 烷氧基；

Y 為 SO_2 ；

R_{11} 為苯基或萘基；

R_2 為 H 或苄基；且

Z 為 NH 或 CH；

當 Z 為 NH 時，T 為 CH_2 且 $t = 1$ ；或

當 Z 為 CH 時， $t = 0$ ；

及其對映體、非對映異構體與藥學上可接受性鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該鹽為有機或無機酸之鹽者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

3. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中該鹽係為氯化氫，溴化氫，甲磺酸，羥基乙磺酸，硫酸，乙酸，三氟乙酸，馬來酸，苯磺酸，甲苯磺酸，硝酸，磷酸，硼酸，酒石酸，檸檬酸，琥珀酸，苯甲酸，抗壞血酸或水楊酸之鹽。

4. 如申請專利範圍第1項之化合物，其為：

N - [6 - 溴基 - 1, 2, 3, 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - 1 - 萘磺醯胺，二氫氫酸鹽；

N - [6 - 溴基 - 1, 2, 3, 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - 1 - 萘甲磺醯胺，二氫氫酸鹽；

N - [6 - 溴基 - 1, 2, 3, 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - (苯甲基) 甲磺醯胺，二氫氫酸鹽；

N - [6 - 溴基 - 1, 2, 3, 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] 苯磺醯胺，二氫氫酸鹽；

N - [6 - 溴基 - 1, 2, 3, 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - (苯甲基) 乙磺醯胺，二氫氫酸鹽；

N - [6 - 溴基 - 1, 2, 3, 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - (4 - 甲氧基苯基) 甲基] 甲磺醯胺 單氫氫酸鹽；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

N - [6 - 溴基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - [(4 - 甲苯基) 甲基] 甲磺醯胺 單氫氨酸鹽 ;

N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - [(3 - 甲苯基) 甲基] 苯磺醯胺 單氫氨酸鹽 ;

N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - [(2 - 甲苯基) 甲基] 苯磺醯胺 單氫氨酸鹽 ;

N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - (苯乙基) 苯磺醯胺 單氫氨酸鹽 ;

2 , 3 , 4 , 5 - 四氫 - 5 - [(1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) 胺基] - 2 - (1 - 萘磺醯) - 8 - 甲氧基 - 1 H - 2 - 苯並氮雜草 , 二氫氨酸鹽 ;

2 , 3 , 4 , 5 - 四氫 - 5 - [(1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) 胺基] - 2 - (1 - 萘磺醯) - 8 - 苯基 - 1 H - 2 - 苯並氮雜草 , 二氫氨酸鹽 ;

2 , 3 , 4 , 5 - 四氫 - 5 - [(1 H - 咪唑 - 2 - 基甲基) 胺基] - 2 - (1 - 萘磺醯) - 8 - 苯基 - 1 H - 2 - 苯並氮雜草 , 二氫氨酸鹽 ;

N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - [(2 - 乙氧基苯基) 甲基] 苯磺醯胺 單氫氨酸鹽 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - (苯甲基) 苯磺醯胺 單氫氰酸鹽 ;

N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - [(2 , 3 - 二甲氧基苯基) 甲基] 苯磺醯胺 單氫氰酸鹽 ;

N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - [(3 , 5 - 二甲苯基) 甲基] 苯磺醯胺 單氫氰酸鹽 ;

N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - [(1 - 萘基) 甲基] 苯磺醯胺 單氫氰酸鹽 ;

N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - [(2 - 噻吩) 甲基] 苯磺醯胺 單氫氰酸鹽 ;

N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - [(2 , 5 - 二甲苯基) 甲基] 苯磺醯胺 單氫氰酸鹽 ;

N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - [(3 - 噻吩) 甲基] 苯磺醯胺 單氫氰酸鹽 ;

N - [6 - 氰基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - [(3 - 氯苯基) 甲基] 苯磺醯胺 單氫氰酸鹽 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

N - [6 - 氟基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - [(2 - 氟苯基) 甲基] 苯磺醯胺 單氫氨酸鹽 ;

N - [6 - 氟基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - [(3 - 吡啶基) 甲基] 苯磺醯胺 單氫氨酸鹽 ;

N - [6 - 氟基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - [(1 - (甲基) - 1 H - 咪唑 - 5 - 基) 甲基] - 3 - 喹啉基] - N - (苯甲基) 苯磺醯胺 單氫氨酸鹽 ;

N - [6 - 氟基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - [(1 - (甲基) - 1 H - 咪唑 - 5 - 基) 甲基] - 3 - 喹啉基] - N - [(3 - 噁吩甲基) 苯磺醯胺 單氫氨酸鹽 ;

N - [6 - 氟基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - 喹啉基] - N - (苯甲基) 甲磺醯胺 單氫氨酸鹽 ;

N - [6 - 氟基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - [(1 - (甲基) - 1 H - 咪唑 - 5 - 基) 甲基] - 3 - 喹啉基] - N - (苯甲基) 甲磺醯胺 單氫氨酸鹽 ;

(R) - N - [6 - 氟基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 1 - [(1 - (甲基) - 1 H - 咪唑 - 5 - 基) 甲基] - 3 - 喹啉基] - N - (苯甲基) 苯磺醯胺 單氫氨酸鹽 ;

及

(R , E) - 8 - 氟基 - 2 , 3 , 4 , 5 - 四氫 - 3 - (苯甲基) - 2 - (苯磺醯) - 5 - [(1 H - 咪唑 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

- 4 . 基) 甲撐) - 1 H - 2 - 苯並氮雜草 單氫氨酸鹽。
- 5 . 一種用以抑制法呢基蛋白質轉移酶之藥學組成物，其包含有效抑制法呢基蛋白質轉移酶之量的如申請專利範圍第 1 項之化合物。
- 6 . 一種用以抑制雙苯丙基轉移酶之藥學組成物，其包含有效抑制雙苯丙基轉移酶之量的如申請專利範圍第 1 項之化合物。
- 7 . 一種用以抑制腫瘤之藥學組成物，其包含有效抑制腫瘤之量的如申請專利範圍第 1 項之化合物。
- 8 . 一種用以治療與經由瑞斯運作之信號轉導路徑有關之疾病之藥學組成物，其包含有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物。
- 9 . 一種用以治療與藉法呢基蛋白質轉移酶予以轉譯後修改之蛋白質有關之疾病之藥學組成物，其包含有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物。
- 10 . 一種用以治療與藉香葉草基香葉草基蛋白質轉移酶進行轉譯後修改之蛋白質有關之疾病之藥學組成物，其包含有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物。
- 11 . 一種用以治療自體免疫疾病之藥學組成物，其包含有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線