

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：

9420975

※申請日期：

94.6.7

※IPC 分類：C07D $\rightarrow$ 29/28, 25/28, 40/12 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

有機化合物

ORGANIC COMPOUNDS

403/12, 405/12, 409/12 (2006.01)

A61K 31/505, 31/506

A61P 35/00

(2006.01)

(2006.01)

二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

2. 美商艾姆公司

IRM LLC

代表人：(中文/英文)

1. 亞瑟 科隆尼卡

CANONICA, ARTHUR

華納 帝提克

DIETIKER, WERNER

2. 亨列特 布魯諾

BRUNNER, HENRIETTE

哈恩茲 摩斯特斯

MOSTOSI, HEINZ

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 瑞士巴塞爾市利曲街 35 號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

2. 百慕達群島漢彌頓市卓特路胡斯 12 號何姆大廈

HURST HOLME, 12 TROTT ROAD, HAMILTON, BERMUDA, HM

11

國籍：(中文/英文)

1. 瑞士 SWITZERLAND

2. 美國 U.S.A.

三、發明人：(共 17 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 丁強
DING, QIANG
2. 那桑奈 史凱德 蓋瑞
GRAY, NATHANAEL SCHIANDER
3. 李兵
LI, BING
4. 劉異
LIU, YI
5. 沈台輔
SIM, TAEBO
6. 宇野 哲郎
UNO, TETSUO
7. 張國寶
ZHANG, GUOBAO
8. 卡洛林 皮索特 索德曼
PISSOT SOLDERMANN, CAROLE
9. 華納 柏堤史汀
BREITENSTEIN, WERNER
10. 古托 波德
BOLD, GUIDO
11. 喬治歐 卡羅維堤
CARAVATTI, GIORGIO
12. 帕斯卡 弗瑞
FURET, PASCAL
13. 維多 甘那諾
GUAGNANO, VITO

14. 馬克 蘭

LANG, MARC

15. 保羅 W 曼利

MANLEY, PAUL W.

16. 喬瑟芬 史奇歐弗

SCHOEPFER, JOSEPH

17. 卡斯汀 史帕卡

SPANKA, CARSTEN

國 籍：(中文/英文)

1. 中國大陸 P.R.C.
2. 美國 U.S.A.
3. 中國大陸 P.R.C.
4. 中國大陸 P.R.C.
5. 韓國 REPUBLIC OF KOREA
6. 日本 JAPAN
7. 中國大陸 P.R.C.
8. 法國 FRANCE
9. 瑞士 SWITZERLAND
10. 瑞士 SWITZERLAND
11. 瑞士 SWITZERLAND
12. 法國 FRANCE
13. 義大利 ITALY
14. 法國 FRANCE
15. 英國 U.K.
16. 瑞士 SWITZERLAND
17. 德國 GERMANY

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2004 年 06 月 24 日；60/582,425

2. 英國；2005 年 06 月 16 日；0512324.5

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎化合物、調配物、方法及用途。更特定言之，其係關於化合物，其可被描述為雜芳基芳基脲類，可用於治療蛋白質激酶依賴性疾病，或製造用於治療該疾病之醫藥組合物。本發明進一步關於此種化合物在治療該疾病上之使用方法，包含雜芳基芳基脲類之醫藥製劑，及製造雜芳基芳基脲類之方法。本發明係關於如下文揭示之其他主題事項。

【先前技術】

蛋白質激酶(PK)為會在細胞蛋白質中催化專一絲胺酸、蘇胺酸或酪胺酸殘基之磷醯化作用之酵素。受質蛋白質之此等轉譯後改質物，係充作調節細胞增生、活化作用及/或分化之分子開關。迷行或過度PK活性已被發現於許多疾病狀態中，包括良性與惡性增生病症。在許多情況中，已能夠於活體外及在許多情況中為活體內，利用PK抑制劑治療疾病，譬如增生病症。

此等激酶大部份係落在兩組群中，對於使絲胺酸與蘇胺酸磷醯基化專一者，與對於使酪胺酸磷醯基化專一者。一些激酶，被稱為"雙重專一性"激酶，係能夠使酪胺酸以及絲胺酸/蘇胺酸殘基磷醯基化。

蛋白質激酶之特徵亦可為其在細胞內之位置。一些激酶為跨膜受體蛋白質，其能夠使配位體外部結合至細胞膜。使配位體結合，會改變受體蛋白激酶之催化活性。其他為

缺乏跨膜功能部位之非受體蛋白質，而又其他為外激酶，具有催化功能部位在跨膜蛋白質之胞外(外)部份上，或其係以可溶性胞外蛋白質分泌。

許多激酶係涉及調節階式反應，其中其受質可包括其他激酶，其活性係藉由其磷醯化狀態調節。因此，下游效應子之活性係藉由此途徑之活化作用所造成之磷醯化作用進行調制。

受體蛋白酪胺酸激酶(RPTK)係為跨越擁有內在配位體可刺激酪胺酸激酶活性之受體之跨膜亞組。RPTK活性係緊密地受控。當突變或於結構上改變時，RPTK可變成有效腫瘤蛋白質，造成細胞轉變。原則上，對於所有涉及癌症之RPTK而言，致癌基因失調係由於一或數個確保催化功能部位正常壓制之自動控制機制之解除或擾亂所造成。超過一半之已知RPTK已被重複發現於與人類惡性病症有關聯之無論是突變或過度表現形式中(包括偶爾發生病例；Blume-Jensen等人, *Nature* 411: 355-365 (2001))。

RPTK過度表現係藉由增加二聚體之濃度，導致構成激酶活化作用。實例為Neu/ErbB2與表皮生長因子受體(EGFR)，其經常在乳房與肺癌中被放大，及與骨骼及增生病症有關聯之成纖維細胞生長因子(FGFR)(Blume-Jensen等人, 2001)。

血管生成係為新微血管藉以製自現有血管之機制。當需要時，血管系統具有產生新微血管網絡之潛力，以保持組織與器官之適當發揮功能。但是，在成人中，血管生成係相當地受到限制，僅發生於傷口癒合之過程與月經期間之

子宮內膜之新血管生成作用中。參閱 Merenmies 等人,細胞生長與分化,8,3-10(1997)。另一方面,不期望之血管生成係為數種疾病之正字標記,譬如視網膜病、牛皮癬、風濕性關節炎、與老化有關聯之斑點變性(AMD)及癌症(固態腫瘤)。Folkman, *Nature Med.*, 1, 27-31 (1995)。已被証實涉及血管生成過程之蛋白質激酶,包括生長因子受體酪胺酸激酶族群之三個成員:VEGF-R2(血管內皮生長因子受體2,亦稱為KDR(激酶插入功能部位受體)及稱為FLK-1); FGF-R(成纖維細胞生長因子受體);及TEK(亦稱為Tie-2)。

TEK(亦稱為Tie-2)係為僅表現在內皮細胞上之受體酪胺酸激酶,其已被証實在血管生成上扮演一項角色。因子血管生成素-1之結合,會造成TEK之激酶功能部位之自磷酸化作用,及造成訊息轉導過程,其顯示會媒介內皮細胞與外被內皮載體細胞之交互作用,於是幫助新形成血管之成熟。另一方面,因子血管生成素-2顯示會拮抗血管生成素-1對於TEK之作用,及瓦解血管生成。Maisonpierre 等人, *Science*, 277, 55-60 (1997)。

投予Ad-ExTek,一種可溶性腺病毒表現之Tie-2胞外功能部位,當在臨床上有關聯之腫瘤轉移老鼠模式中,於手術切除原發性腫瘤時間下傳輸時,會抑制腫瘤轉移(Lin 等人, *Proc Natl Acad Sci USA* 95, 8829-8834 (1998))。Tie-2功能被ExTek抑制,可為血管生成素配位體之多價整合作用,及/或與天然Tie-2受體之異種二聚合作用之結果。此項研究証實Tie-2發出訊息途徑之瓦解,首先,可在健康生物體中良好地被容

許，而其次，可提供治療利益。

費城染色體為慢性骨髓性白血病(CML)之正字標記，且帶有雜種基因，其含有bcr基因之N-末端表現序列，與c-Abl基因之主要C-末端部份(表現序列2-11)。此基因產物為210 kD蛋白質(p210 Bcr-Abl)。Bcr-Abl蛋白質之Abl-部份含有abl-酪胺酸激酶，其在野生型c-abl中係緊密地被調節，但在Bcr-Abl融合蛋白質中係於構成上經活化。此已失調之酪胺酸激酶係與多重細胞發出訊息途徑交互作用，導致細胞之轉變與失調增生(Lugo 等人, Science 247, 1079 [1990])。

Bcr-Abl蛋白質之突變形式亦已被確認。Bcr-Abl突變形式之詳細回顧已被發表(Cowan-Jones 等人, 醫藥化學上之微小回顧, 2004, 4 285-299)。

EphB4 (亦被稱為HTK)及其配位體，ephrinB2 (HTKL)，在建立與測定血管網絡上具有關鍵性角色。EphB4係專一性地表現於靜脈上皮上，然而，在血管發展之早期階段期間，ephrinB2係專一性地且反向地表現於動脈內皮細胞上。機能障礙基因會導致老鼠中之胚胎致死現象，且胚胎在無論是缺陷ephrinB2與EphB4之情況下，於形成微血管連接上，顯示相同缺陷。兩者均表現於胚胎發生期間之造血與血管發展之第一個位置處。關於正確造血、內皮、血管母細胞及原始中胚層發展之必要角色係經建立。EphB4缺乏會造成胚胎幹細胞中胚層分化結果上之變更。EphB4在乳房組織上之異位表現，會造成不規則構造、異常組織功能及惡性病症之傾向(參閱，例如 N. Munarini 等人, J. Cell. Sci. 115, 25-37 (2002))。

自此等及其他資料，已獲得之結論是不適當 EphB4 表現可能涉及惡性病徵之形成，且因此可預期 EphB4 之抑制係為對抗惡性病徵例如癌症等之工具。

c-Src (亦稱為 p60 c-Src) 為細胞溶質性、非受體酪胺酸激酶。c-Src 係涉及有絲分裂原訊息之轉導，該訊息係來自多種多肽生長因子，譬如表皮生長因子 (EGF) 與血小板衍生之生長因子 (PDGF)。c-Src 係被過度表現於乳房癌、胰癌、神經胚細胞瘤及其他之中。突變型 c-Src 已被確認於人類結腸癌中。c-Src 會使涉及調節胞外間質與細胞質肌動蛋白細胞骨架間之串擾之多種蛋白質磷酸基化。調制 cSrc 活性可在關於細胞增生、分化及死亡之疾病上具有關聯性。參閱 Bjorge, J. D., 等人, (2000) 致癌基因 19(49): 5620-5635; Halpern, M. S., 等人, (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 93(2), 824-7; Belsches, A. P., 等人, (1997) 於生物科技上之未知領域 [電子刊物] 2: D501-D518; Zhan, X., 等人, (2001) 化學回顧 101: 2477-2496; Haskell, M.D., 等人, (2001) 化學回顧 101: 2425-2440。

fms 狀酪胺酸激酶 3 (FLT3) 受體酪胺酸激酶，目前被認為是髓樣與一些淋巴樣白血病發病原理上之關鍵介體。於白血病細胞上之 FLT3 被 FLT3 配位體之活化作用，會導致在促進細胞生長與抑制細胞凋零途徑上之受體二聚合作用與訊息轉導 (Blood, 第 98 卷, 第 3 期, 第 885-887 頁 (2001))。

酪胺酸激酶抑制劑對於 AML 療法之用途，係因激酶催化功能部位中突變型之獲取而受阻，而在 BCR-ABL 之情況中，此等突變型會賦予對愛馬汀尼伯 (imatinib) 之抗藥性。

FLT3 係被廣泛地表現於 AML 及急性淋巴球白血病之一些情況中。使 FLT3 中之突變型活化，係在患有 AML 之病人中賦予不良風險。因此，FLT3 係為治療介入之有希望標的。

血小板衍生之生長因子受體 (PDGFR) 酪胺酸激酶係被表現於多種腫瘤中，譬如小細胞肺癌、前列腺癌及神經膠質母細胞瘤，以及在許多腫瘤之基質與血管隔室中。PDGF 與 PDGFR 兩受體 (PDGFR) 之表現已被發現於胰癌中 (Ebert M 等人, *Int J Cancer*, 62: 529-535 (1995))。

成纖維細胞生長因子

正常生長以及組織修復與改造，需要活化生長因子及其受體之專一與精緻控制。成纖維細胞生長因子 (FGF) 係構成超過二十種結構上相關多肽之族群，其係在極多種組織中以發展方式調節與表現。FGF 會刺激增生、細胞潛移及分化，且在骨骼與肢體發育、傷口癒合、組織修復、造血、血管生成及腫瘤發生上扮演一項主要角色 (回顧於 Ornitz, *Novartis Found Symp* 232: 63-76; 討論 76-80, 272-82 (2001) 中)。

FGF 之生物學作用係藉由歸屬於蛋白質激酶之 RPTK 族群之專一細胞表面受體所媒介。此等蛋白質包含胞外配位體結合功能部位、單一跨膜功能部位及胞內酪胺酸激酶功能部位，其係在 FGF 結合時進行磷醯化作用。迄今已確認四種 FGFR: FGFR1 (亦稱為 Flg、fms-狀基因、flt-2、bFGFR、N-bFGFR 或 Cek1)、FGFR2 (亦稱為 Bek-細菌表現激酶-、KGFR、Ksam、Ksam1 及 Cek3)、FGFR3 (亦稱為 Cek2) 及 FGFR4。所有成熟 FGFR 均共有一種共同結構，包括胺基末端訊息肽，三個胞外免

疫球蛋白狀功能部位(Ig 功能部位 I、Ig 功能部位 II、Ig 功能部位 III)，具有一個酸性區域在 Ig 功能部位之間("酸性箱"功能部位)，跨膜功能部位及胞內激酶功能部位(Ullrich 與 Schlessinger, Cell 61: 203,1990; Johnson 與 Williams (1992) Adv. Cancer Res. 60: 1-41)。獨特 FGFR 異構重組物對於不同 FGF 配位體具有不同結合親和力，因此 FGF8(雄激素所引致之生長因子)與 FGF9(神經膠質活化因子)顯示對於 FGFR3 具有增加之選擇性(Chellaiah 等人, J Biol. Chem 1994; 269: 11620)。

另一個主要種類之細胞表面結合位置，包括對硫酸乙醯肝素蛋白多醣(HSPG)之結合位置，其係為 FGF 族群之所有成員之高親和力交互作用與活化作用所需要。硫酸乙醯肝素結構變型之組織專一表現，係賦予 FGF 之配位體-受體專一性與活性。

FGFR-相關之疾病

最近發現証實成長中之骨骼異常數目，包括軟骨發育不全，人類侏儒症之最常見形式，係由於 FGFR 中之突變型所造成。

於 FGFR3 之不同功能部位中之專一點突變型，係與正染色體優勢人類骨骼病症有關聯，包括季肋發育不全、嚴重軟骨發育不全伴隨著發育遲緩及黑色棘皮病(SADDAN)與死亡恐懼發育異常(TD)(Cappellen 等人, *Nature Genetics*, 23: 18-20 (1999); Webster 等人, *趨勢遺傳學* 13(5): 178-182 (1997); Tavormina 等人, *Am. J. Hum. Genet.*, 64: 722-731 (1999))。FGFR3 突變型亦已被描述於兩種顱縫線封閉過早表現型：Muenke 冠狀顱縫線

封閉過早 (Bellus 等人, *Nature Genetics*, 14: 174-176 (1996); Muenke 等人, *Am. J. Hum. Genet.*, 60: 555-564 (1997)) 與具有黑色棘皮病之 Crouzon 徵候簇 (Meyers 等人, *Nature Genetics*, 11: 462-464 (1995)) 中。Crouzon 徵候簇係與 FGFR2 專一點突變型有關聯, 而 Pfeiffer 徵候簇之家族性與偶發形式兩者係與 FGFR1 及 FGFR2 之突變型有關聯 (Galvin 等人, *PNAS USA*, 93: 7894-7899 (1996); Schell 等人, *Hum Mol Gen*, 4: 323-328 (1995))。FGFR 中之突變型會造成突變受體之構成活化作用, 與增加之受體蛋白酪胺酸激酶活性, 使得細胞與組織不能夠分化。

明確言之, 軟骨發育不全突變型會造成突變受體之提高安定性, 使受體活化作用自向下調節解離, 導致受壓抑之軟骨細胞成熟及骨頭生長抑制 (回顧於 Vajo 等人, *內分泌回顧*, 21(1): 23-39 (2000) 中)。

關於使各種類型癌症中之 FGFR3 活化之突變型, 有累積之証據。

在兩種常見上皮癌症, 膀胱與子宮頸, 以及有多發性骨髓瘤中之構成上活化之 FGFR3, 係為 FGFR3 在癌瘤中之致癌角色之最初証據。此外, 極最近之研究報告 FGFR3 活化突變型存在於大比例之良性皮膚腫瘤中 (Logie 等人, *Hum Mol Genet* 2005)。FGFR3 目前似乎是膀胱癌中之最頻繁突變致癌基因, 其中其係在幾乎 50% 全部膀胱癌病例中, 及在約 70% 具有表面膀胱腫瘤之病例中突變 (Cappellen 等人, *Nature Genetics* 1999, 23: 19-20; van Rhijn 等人, *癌症研究 (Cancer Research)* 2001, 61: 1265-1268; Billerey 等人, *Am. J. Pathol.* 2001, 158: 1955-1959,

WO 2004/085676)。FGFR3 迷行過度表現作為染色體移位作用 t(4,14) 之結果，係被報告於 10-25% 多發性骨髓瘤病例中 (Chesi 等人, Nature Genetics 1997, 16: 260-264; Richelda 等人, Blood 1997, 90: 4061-4070; Sibley 等人, BJH 2002, 118: 514-520; Santra 等人, Blood 2003, 101: 2374-2476)。FGFR3 活化突變型係在 5-10% 具有 t(4,14) 之多發性骨髓細胞瘤中見及，且係與腫瘤進展有關聯 (Chesi 等人, Nature Genetics 1997, 16: 260-264; Chesi 等人, Blood, 97 (3): 729-736 (2001); Intini 等人, BJH 2001, 114: 362-364)。

就此而論，FGFR3 發出訊息之結果似乎是細胞類型專一。在軟骨細胞中，FGFR3 活動過度會造成生長抑制 (回顧於 Omritz, 2001 中)，然而在骨髓細胞瘤細胞中，其有助於腫瘤進展 (Chesi 等人, 2001)。

已發現 FGFR3 活性之抑制，係代表一種治療 T 細胞所媒介炎性或自身免疫疾病之方式，例如在 T 細胞所媒介炎性或自身免疫疾病之治療上，包括但不限於風濕性關節炎 (RA)、膠原 II 關節炎、多發性硬化 (MS)、系統紅斑狼瘡 (SLE)、牛皮癬、幼年開始型糖尿病、Sjogren 氏疾病、甲狀腺疾病、肉狀瘤病、自身免疫葡萄膜炎、炎性腸疾病 (克隆氏病與潰瘍性結腸炎)、腹腔疾病及重症肌無力。參閱 WO 2004/110487。

由於 FGFR3 突變型所造成之病症，亦被描述於 WO 03/023004 與 WO 02/102972 中。

FGFR1、FGFR2 及 FGFR4 之基因放大作用及 / 或過度表現，已牽連乳癌 (Penault-Llorca 等人, Int J Cancer 1995; Theillet 等人, Genes Chrom. Cancer 1993; Adnane 等人, 致癌基因 1991; Jaakola 等

人, Int J Cancer 1993 ; Yamada 等人, Neuro Res 2002) 。 FGFR1 與 FGFR4 之過度表現亦與胰腺癌及星細胞瘤有關聯 (Kobrin 等人, 癌症研究 (Cancer Research) 1993 ; Yamanaka 等人, 癌症研究 1993 ; Shah 等人, 致癌基因 2002 ; Yamaguchi 等人, PNAS 1994 ; Yamada 等人, Neuro Res 2002) 。 前列腺癌亦已有關聯於 FGFR1 過度表現 (Giri 等人, Clin Cancer Res 1999) 。

對於能夠阻斷迷行構成受體蛋白酪胺酸激酶活性，特別是 FGFR 活性，藉以尋求解決與上述突變型有關聯之臨床表象，及調制各種生物學功能之高度選擇性分子，有未達到之需求。

鑒於大數目之蛋白質激酶抑制劑，與眾多增生及其他 PK-相關疾病，一直存有需要以提供新穎化合物種類，其可作為 PK 抑制劑使用，且因此用於治療此等蛋白質酪胺酸激酶 (PTK) 相關之疾病。所需要者為新穎種類之藥學上有利之 PK 抑制化合物。

表皮生長因子族群及相關疾病

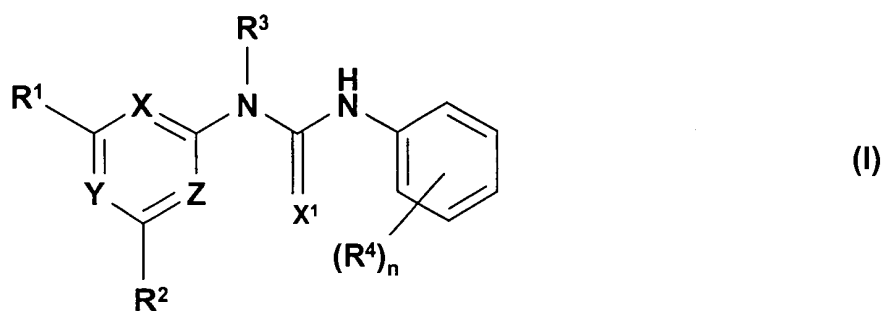
表皮生長因子受體 (EGF-R) 與 ErbB-2 激酶係為蛋白質酪胺酸激酶受體，其伴隨著其族群成員 ErbB-3 與 ErbB-4，在極大數目哺乳動物細胞中之訊息傳遞上，係扮演一項關鍵角色，包括人類細胞，尤其是上皮細胞，免疫系統細胞及中樞與末梢神經系統細胞。例如，在各種細胞類型中，受體有關聯蛋白質酪胺酸激酶之 EGF-所引致之活化作用，係為對細胞分裂，且因此是對細胞群集之增生之先決條件。最重要的是，EGF-R (*HER-1*) 及 / 或 ErbB-2 (*HER-2*) 之過度表現，已被

發現於實質分率之許多人類腫瘤中。例如，已發現 EGF-R 係被過度表現於非小細胞肺癌、鱗狀癌(頭部與頸部)，乳房、胃、卵巢、結腸及前列腺癌症中，以及在神經膠質瘤中。已發現 ErbB-2 係被過度表現於鱗狀癌(頭部與頸部)，乳房、胃及卵巢癌中，以及在神經膠質瘤中。

於本文中任何文件之引用，並非意欲作為承認此種文件係為相關先前技藝或被視為本申請案任何請求之可取得專利性之資料。關於任何文件之內容或日期之任何陳述，係以申請人在整理彙集時可取得之資訊為基礎，並非構成承認關於此種陳述之正確性。

【發明內容】

本發明係關於式 (I) 化合物及其鹽、酯、N-氧化物或前體藥物：



其中

n 為 0, 1, 2, 3, 4 或 5；

X , Y 及 Z 各獨立選自 N 或 $C-R^5$ ，其中 X , Y 及 Z 之至少兩個為 N ；且

X^1 為氧，

R^1 , R^2 , R^3 及 R^4 ，若存在時，係各獨立選自有機或無機部份

- 18 -

⑤

其中有機部份基團為經取代或未經取代，且可經由連結基-L¹-連接，有機部份基團係尤其是選自氫；低碳脂族(尤其是C₁, C₂, C₃或C₄脂族)，例如低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基；胺基；胍基；羥基胍基；亞胺甲基胺；異硫脲基；脲基；巯基；C(O)H或其他醯基；醯氧基；經取代之羥基；羧基；磺酸基；胺磺醯基；胺甲醯基；經取代或未經取代之環狀基團，例如此環狀基團(無論是經取代或未經取代)可為環烷基，例如環己基，苯基、吡咯、咪唑、吡啶、異噁唑、噁唑、噻唑、嗒咩、嘧啶、吡咩、吡啶基、吡啶、異吡啶、吡啶、嘌呤、吡咩、喹啉、異喹啉、喹啉、喋啶、喹諾里西啶、六氫吡啶基、六氫吡咩基、四氫吡咯、嗎福啉基或硫代嗎福啉基，及例如經取代之低碳脂族或經取代之羥基可被此種經取代或未經取代之環狀基團取代。

而 $-L^1-$ 具有 1, 2, 3, 4 或 5 個在鏈中之原子 (例如選自 C、N、O 及 S)，且視情況選自 (i) C_1 , C_2 , C_3 或 C_4 烷基，此種烷基係視情況被 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-NR^a-$ 鏈結插入及 / 或封端； $-O-$ ； $-S-$ ； $-C(O)-$ ；環丙基 (被認為是具有兩個在鏈中之原子) 及其化學上適當之組合；及 $-NR^a-$ ，其中 R^a 為氫、羥基、烴基氧基或烴基，其中烴基係視情況被 $-O-$ 或 $-NH-$ 鏈結插入，且可例如選自脂族基團 (例如具有 1 至 7 個碳原子，例如 1, 2, 3 或 4)，環烷基，尤其是環

己基，環烯基，尤其是環己烯基，或另一個碳環族基團，例如苯基；其中烴基部份基團為經取代或未經取代；

各 R^4 為相同或不同，且選自有機或無機部份基團，例如各 R^4 為相同或不同，且選自鹵素；羥基；經保護羥基，例如三烷基矽烷基羥基；胺基；甲脒基；胍基；羥基胍基；亞胺甲基胺；異硫脲基；脲基；巰基； $C(O)H$ 或其他醯基；醯氧基；羧基；磺酸基；胺磺醯基；胺甲醯基；氰基；偶氮基；硝基； C_1 - C_7 脂族，視情況被一或多個鹵素及/或一或兩個官能基取代，該官能基選自羥基，經保護羥基，例如三烷基矽烷基羥基，胺基、甲脒基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脲基、脲基、巰基、 $C(O)H$ 或其他醯基、醯氧基、羧基、磺酸基、胺磺醯基、胺甲醯基、氰基、偶氮基或硝基；所有前述之羥基、胺基、甲脒基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脲基、脲基、巰基、羧基、磺酸基、胺磺醯基及胺甲醯基係依次視情況在至少一個雜原子上被一或多個 C_1 - C_7 脂族基團取代。

在一項特定具體實施例中，其係提供式 (I) 化合物，其中：
 n 為 0, 1, 2, 3, 4 或 5；

X , Y 及 Z 各獨立選自 N 或 $C-R^5$ ，其中 X , Y 及 Z 之至少兩個為 N ；且

R^1 , R^2 及 R^5 各獨立選自 H 、 R^2-L^1 ；鹵素；羥基；經保護羥基，例如三烷基矽烷基羥基；胺基；甲脒基；胍基；羥基胍基；亞胺甲基胺；異硫脲基；脲基；巰基； $C(O)H$ 或其他醯基；

、 醯氧基；羧基；磺酸基；胺磺醯基；胺甲醯基；氰基；偶氮基；硝基； C_1 - C_7 脂族，視情況被一或多個鹵素及/或一或兩個官能基取代，該官能基選自羥基，經保護羥基，例如三烷基矽烷基羥基、胺基、甲脒基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脒基、脒基、巯基、 $C(O)H$ 或其他醯基、醯氧基、羧基、磺酸基、胺磺醯基、胺甲醯基、氰基、偶氮基或硝基；所有前述之羥基、胺基、甲脒基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脒基、脒基、巯基、羧基、磺酸基、胺磺醯基及胺甲醯基係依次視情況在至少一個雜原子上被一個或在可能之情況下為多個 C_1 - C_7 脂族基團取代，

其中 $-L^1$ - 具有 1, 2, 3, 4 或 5 個在鏈中之原子，且係選自

C_1 , C_2 , C_3 或 C_4 脂族，視情況被鏈結插入及/或封端，該鏈結選自包括 $-NR^a-$ ； $-O-$ ； $-S-$ ； $-C(O)-$ ；環丙基(被認為是具有兩個在鏈中之原子)及其化學上適當之組合；

$-NR^a-$ ； $-O-$ ； $-S-$ ； $-C(O)-$ ；環丙基(被認為是具有兩個在鏈中之原子)及其化學上適當之組合；及 $-NR^a-$ ，

其中 R^a 為氫、羥基、烴基氧基或烴基，其中烴基具有 1 至 15 個碳原子，係視情況被 $-O-$ 或 $-NH-$ 鏈結插入，且為未經取代或係被羥基、鹵基、胺基或單-或二- (C_1-C_4) 烷胺基、低碳烷醯基、三氟甲基、氰基、偶氮基或硝基取代；

及 R^2 為部份基團，含有 1 至 30 個多價原子，選自 C、N、O、S 及 Si，以及單價原子，選自 H 與鹵基；

R^3 為 H，或部份基團，含有 1 至 30 個多價原子，選自 C、N、

O、S及Si，以及單價原子，選自H與鹵基；

各 R^4 為相同或不同，且選自鹵素；羥基；經保護羥基，例如三烷基矽烷基羥基；胺基；甲脒基；胍基；羥基胍基；亞胺甲基胺；異硫脒基；脒基；巯基； $C(O)H$ 或其他醯基；醯氧基；羧基；磺酸基；胺磺醯基；胺甲醯基；氰基；偶氮基；硝基； C_1 - C_7 脂族，視情況被一或多個鹵素及/或一或兩個官能基取代，該官能基選自羥基，經保護羥基，例如三烷基矽烷基羥基，胺基、甲脒基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脒基、脒基、巯基、 $C(O)H$ 或其他醯基、醯氧基、羧基、磺酸基、胺磺醯基、胺甲醯基、氰基、偶氮基或硝基；所有前述之羥基、胺基、甲脒基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脒基、脒基、巯基、羧基、磺酸基、胺磺醯基及胺甲醯基係依次視情況在至少一個雜原子上被一個或在可能之情況下為多個 C_1 - C_7 脂族基團取代，或其藥學上可接受之鹽、酯、N-氧化物或前體藥物。

經常， R^1 , R^2 及 R^5 之至少一個不為H；在舉例之化合物中，單獨一個 R^1 , R^2 及 R^5 不為H。於正常情況下， R^1 不為H。本發明包括尤其是其中 R^1 , R^2 及 R^5 之至少一個為 R^Z-L^1 -之化合物。其包括一種化合物，其中單獨一個 R^1 , R^2 及 R^5 為 R^Z-L^1 -，特別是 R^1 。本發明包括一種化合物，其中 R^2 與 R^5 為H，且 R^1 不為H，例如為 R^Z-L^1 -。

$-NR^a-$ ； $-O-$ ； $-S-$ ； $-C(O)-$ ；環丙基之化學上適當組合係為形成化學上安定部份基團之組合，譬如 $-NR^aC(O)-$ ； $-C(O)NR^a-$ ； $-C(O)O-$ 及 $-OC(O)-$ 。在許多化合物種類中， L^1 並未包含環丙

基。

目前已發現上述化合物，其可被描述為歸屬於雜芳基芳基脲種類，係顯示多種蛋白質酪胺酸激酶之抑制。

咸信某些式(I)化合物本身缺乏新穎性。因此，於一項具體實施例中，本發明係提供式(I)化合物及其鹽、酯、N-氧化物或前體藥物，排除一些式(I)化合物，其中：

(A) n 為 0； R^3 為 H；Y 與 Z 為 N；X 為 N、C-SO₂(NH) 或 C-NO₂ (或在較寬廣排除具體實施例中，為任何 C-R⁵ 基團)； R^2 為 H、SCH₂CH=CH₂ 或 SMe；且 R^1 具有式 NR'R"，其中 R' 與 R" 和其鄰接之氮一起形成嗎福啉基，或 R' 與 R" 之一為 H，而另一個為苯基，被選自 Me 與 Cl 之單一取代基取代之苯基，或為 -C(O)NHPh；

(B) n 為 1； R^4 為甲氧基； R^3 為 H；X 為 CH；Y 與 Z 為 N； R^1 為 NH₂；且 R^2 為 H 或 SMe；

(C) n 為 1； R^4 為 Cl； R^3 為乙基；X, Y 與 Z 為 N；且 R^1 與 R^2 之一為 H，而另一個為 NEt₂；或

(D) n 為 2；一個 R^4 為間位 -Cl，而另一個為對位 -甲基， R^3 為 H；X, Y 及 Z 為 N；且 R^1 與 R^2 之一為 H，而另一個為 PhNH-、間-氯基 PhNH-、對-氯基 PhNH-、間-甲基 PhNH- 或對-甲基 PhNH-。

在具體實施例中，有另外被排除者，(a) 被排除化合物之鹽，(b) 被排除化合物之酯，(c) 被排除化合物之 N-氧化物，(d) 被排除化合物之前體藥物，或 (e) (a), (b), (c) 及 (d) 中之 1, 2, 3 或 4 個，例如其全部。

被包含在本發明內者為一種在溫血動物例如人類中治療

蛋白質激酶依賴性疾病之方法，其包括對該動物投予治療上有效量之式I化合物或其鹽、酯、N-氧化物或前體藥物。

亦包括式I化合物或其鹽、酯、N-氧化物或前體藥物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療蛋白質激酶依賴性疾病。

作為本發明之另一方面，可指出口服醫藥調配物，其包含式I化合物或其鹽、酯、N-氧化物或前體藥物。亦欲被指出作為進一步方面者為靜脈內醫藥調配物，其包含式I化合物或其鹽、酯、N-氧化物或前體藥物。

在前述方法、用途及調配物之具體實施例中，化合物係呈式(I)化合物本身之形式。在其他具體實施例中，化合物係呈其鹽、酯、N-氧化物或前體藥物之形式。因此，在某些具體實施例中，化合物係呈鹽之形式，而在其他實施例中則否。

更詳細地描述於下文之式(I)化合物(或其舉例化學式)，係顯示蛋白質激酶，例如蛋白質酪胺酸激酶之抑制。可指出FGFR1、FGFR2、FGFR3及FGFR4作為被揭示化合物所抑制激酶之實例。另一種被抑制之激酶為受體酪胺酸激酶VEGF-R，特別是VEGF受體KDR(VEGF-R2)。所揭示之化合物係適於抑制一或多種此等及/或其他蛋白質酪胺酸激酶及/或抑制此等酵素之突變型。鑒於此等活性，該化合物可用於治療相關於尤其是此種激酶類型，尤其是所提及者之迷行或過度活性之疾病。

揭示內容之化合物可以不同形式存在，譬如自由態酸、

自由態鹼、酯類，以及其他前體藥物、鹽及互變異構物，例如揭示內容包括化合物之所有變異形式。

保護之範圍包括含有或宣稱包含本發明化合物之仿冒或欺騙產物，而不管其實際上是否確實含有此種化合物，且不管任何此種化合物是否以治療上有效量被包含。因此，被包含在保護範圍內者為包含描述文或說明書之包裝，其係指示該包裝含有本發明之物種或醫藥調配物或組合物，及產物，其係為或包含或意圖成為或包括此種調配物、組合物或物種。

在本專利說明書之整個說明文與請求項中，單數係涵蓋複數，除非內文另有需要。特定言之，在使用不定冠詞之情況下，應明瞭本專利說明書係意欲涵蓋複數以及單數，除非內文另有需要。

搭配本發明之特定方面、具體實施例或實例所描述之特徵、整數、特性、化合物、化學部份基團或基團，應明瞭係可適用於本文中所述之任何其他方面、具體實施例或實例，除非與其不相容。

在本專利說明書之整個說明文與請求項中，字詞"包含"與"含有"及此等字詞之變型，例如"包括"與"由...所組成"係意謂"包括但不限於"，並非意欲(且不會)排除其他部份基團、添加劑、成份、整數或步驟。

揭示內容之進一步方面與具體實施例係敘述於下文說明與請求項中。

詳細說明

本發明係關於如上文所述之式I化合物及其鹽、酯、N-氧化物或前體藥物。因此，在一方面，本發明係提供式I化合物及其鹽、酯、N-氧化物或前體藥物之產物。

在具體實施例中，該產物並未包括咸認被包含在先前技藝中之化合物，而其中：

(A) n 為 0； R^3 為 H；Y 與 Z 為 N；X 為 N、C-SO₂(NH) 或 C-NO₂ (或在較寬廣排除具體實施例中，為任何 C-R⁵ 基團)； R^2 為 H、SCH₂CH=CH₂ 或 SMe；且 R^1 具有式 NR'R"，其中 R' 與 R" 和其鄰接之氮一起形成嗎福啉基，或 R' 與 R" 之一為 H，而另一個為苯基，被選自 Me 與 Cl 之單一取代基取代之苯基，或為 -C(O)NHPh；

(B) n 為 1； R^4 為甲氧基； R^3 為 H；X 為 CH；Y 與 Z 為 N； R^1 為 NH₂；且 R^2 為 H 或 SMe；

(C) n 為 1； R^4 為 Cl； R^3 為乙基；X, Y 及 Z 為 N；且 R^1 與 R^2 之一為 H，而另一個為 NEt₂；或

(D) n 為 2；一個 R^4 為間位 -Cl，而另一個為對位 -甲基， R^3 為 H；X, Y 及 Z 為 N；且 R^1 與 R^2 之一為 H，而另一個為 PhNH-、間-氯基 PhNH-、對-氯基 PhNH-、間-甲基 PhNH- 或對-甲基 PhNH-。

於另一項具體實施例中，被排除種類 (A), (B), (C) 及 (D) 中之 1, 2, 3 或 4 個係被擴大記載如下：

(A) n 為 0； R^3 為 H；Y 與 Z 為 N；X 為 N 或 C-R⁵； R^2 為 H 或取代基；且 R^1 具有式 NR'R"，其中 R' 與 R" 和氮一起形成經取代或未經取代之環，或 R' 與 R" 各獨立為 H 或取代基；

(B) n 為 1； R^4 為取代基； R^3 為 H；Y 與 Z 為 N；X 為 CH (或在

他具體實施例中，為 $C-R^5$ ； R^2 為 H 或 SMe (或在一些被排除化合物中，S 係被任何取代基取代)；且 R^1 為 NH_2 (或在被排除化合物之一個種類中，為經取代之胺基，或 - 於一些情況中 - 為任何取代基)

(C) n 為 1； R^4 為鹵基或烷基 (或在具體實施例之一個種類中，為任何取代基)； R^3 為烷基；X, Y 及 Z 為 N；且 R^1 與 R^2 之一為 H，而另一個為取代基；或

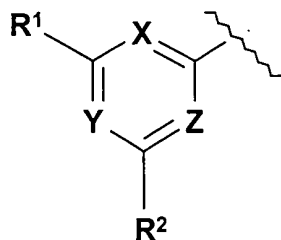
(D) n 為 2；各 R^4 係獨立選自鹵基與烷基 (或在具體實施例之一個種類中，為任何取代基)； R^3 為 H；X, Y 及 Z 為 N；且 R^1 與 R^2 之一為 H，而另一個為胺基或經取代之胺基 (或在一項具體實施例中，為任何取代基)。

在具體實施例中，有另外被排除者，(a) 被排除化合物之鹽，(b) 被排除化合物之酯，(c) 被排除化合物之 N-氧化物，(d) 被排除化合物之前體藥物，或 (e) (a), (b), (c) 及 (d) 中之 1, 2, 3 或 4 個，例如其全部。

現在依次考量式 (I) 化合物之結構片段與取代基：

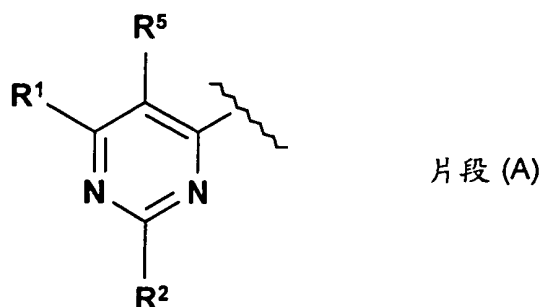
左手環

所謂 "左手環" 係意謂以下片段：



在化合物之一個種類中，X, Y 及 Z 中之兩個為 N，且在一個亞組中，X 與 Y 為 N，而在另一個中，X 與 Z 為 N；在一個

替代種類中，所有 X, Y 及 Z 均為 N。一個特定種類包括其中 Y 與 Z 為 N 之化合物，舉例言之，因此形成片段 (A)：



取代基 R^5

現在考量左手環，而非限制，意即不限於片段 (A)，該或各 R^5 可獨立地為 R^1 基團，例如更特定地如下文所定義者，無關於 R^1 之身分。

在一些化合物中，該或各 R^5 係獨立為 H；羥基；鹵基；胺基或單-或二-烷胺基；氰基；偶氮基或硝基；脂族基團，具有 1 至 7 個碳原子，且視情況被 -O- 或 -NH- 鏈結插入，及/或藉由該鏈結連結至左手環，及/或被羥基、鹵基、胺基或單-或二-烷胺基、氰基、偶氮基或硝基取代；或醯基，其中羰基部份基團係被該脂族基團取代；羥基、胺基、單-或二-烷胺基、氰基、偶氮基或硝基。烷基可具有例如 1 至 7 個，例如 1, 2, 3 或 4 個碳原子。

經常， R^5 為 H、鹵基、羥基、胺基、單-或二-烷胺基、烷基(例如甲基)，被 -O- 或 -NH- 鏈結插入及/或藉由該鏈結連結至左手環之烷基(例如為形成烷氧基，例如甲氧基)，三氟甲基、羥基、胺基、單-或二-烷胺基；任何烷基部份基團(經插入或未經插入)典型上具有 1, 2, 3 或 4 個碳原子。

在化合物之一個種類中， R^5 為H或鹵基，特別是H、F或Cl，例如為H或F。在化合物之一個特定種類中，該或各 R^5 為H。

R^5 之上述說明當然係適用於片段(A)達對其他左手環結構之程度。

取代基 R^2

再一次考量左手環，而非限制， R^2 可為上文關於 R^5 所述之任何部份基團(例如，可為如更特定地描述於下文之任何 R^1 基團)，且當然 R^2 與 R^5 可為相同或不同。

在一些化合物中， R^2 與該或各 R^5 係獨立為H；鹵基；脂族基團(例如具有1至7個碳原子，例如1,2,3或4個)，該脂族基團係視情況被-O-或-NH-鏈結插入，及/或藉由該鏈結連結至左手環，及/或被羥基、鹵基、胺基或單-或二-烷胺基取代，醯基，其中羰基部份基團係被該脂族基團、三氟甲基、羥基、胺基、單-或二-烷胺基、氰基、偶氮基或硝基取代。

經常， R^2 與該或各 R^5 兩者係獨立為H、鹵基、烷基，被-O-或-NH-鏈結插入及/或藉由該鏈結連結至左手環之烷基，三氟甲基、羥基、胺基、單-或二-烷胺基；任何烷基部份基團(經插入或未經插入)典型上具有1,2,3或4個碳原子。

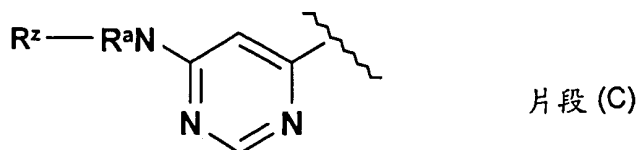
在化合物之一個種類中， R^2 與該或各 R^5 兩者係獨立為H或鹵基，特別是H、F或Cl，例如為H或F。在化合物之一個特定種類中， R^2 與該或各 R^5 為H。

R^2 及 R^2 與 R^5 之上述說明，當然係適用於片段(A)，達對其

C_1, C_2, C_3 或 C_4 脂族 (值得注意的是線性脂族, 且脂族特別是烷基), 視情況被鏈結插入及/或封端, 該鏈結選自包括 $-NR^a-$; $-O-$; $-S-$; $-C(O)-$; 環丙基 (被認為是具有兩個在鏈中之原子) 及其化學上適當之組合; $-NR^a-$; $-O-$; $-S-$; $-C(O)-$; 環丙基 (被認為是具有兩個在鏈中之原子) 及其化學上適當之組合; 而 $-NR^a-$, 其中 R^a 為氫、羥基、烴基氧基或烴基, 其中烴基具有 1 至 15 個碳原子 (例如 1 至 7), 係視情況被 $-O-$ 或 $-NH-$ 鏈結插入, 且可例如選自脂族基團 (例如具有 1 至 7 個碳原子, 例如 1, 2, 3 或 4 個脂族, 特別是烷基), 環烷基, 尤其是環己基, 環烯基, 尤其是環己烯基, 或另一種碳環族基團, 例如苯基; 其中烴基部份基團為經取代或未經取代。舉例之取代基為羥基、鹵基、胺基或單-或二- (C_1-C_4) 烷胺基、低碳烷醯基、三氟甲基、氰基、偶氮基或硝基。 R^a 特別為 H。

在化合物之一個種類中, R^1 包含連結基 L^1 ; 在一個亞組中, 連結基為 $-NR^a-$, 在左手環處被 $-NR^a-$ 封端 (意即被其接合至左手環) 之烷基, 在其遠離左手環之末端處被 $-NR^a-$ 封端之烷基, 或被 $-NR^a-$ 插入之烷基, 其中烷基具有 1, 2, 3 或 4 個碳原子。在此化合物種類中, R^a 特別為 H。較佳連結基為 $-NH-$ 。

換言之, 共同左手環結構係以片段 (C) 表示:



其中 R^a 係如上述，且較佳為 H，而 R^z 為如上述且如進一步描述於下文之經取代或未經取代之有機部份基團。亦欲被指出之化合物為其中 R^z 為 H，意即其中當 R^a 亦為 H 時， R^1 為胺基，以及變型，其中 R^1 為另一種經取代或未經取代之鹼性基團，例如甲脒基、胍基；羥基胍基；亞胺甲基胺；異硫脒基或脒基。

因此，如前文所述， R^1 在某些化合物中可包括經取代或未經取代之有機部份基團，視情況經過連結基 L^1 接合至左手環。因此， R^1 在此種化合物中可以 R^z-L^1 表示，其中 R^z 為經取代或未經取代之有機部份基團。這同樣地適用於未相應於片段 (C) 之左手環結構，關於其各方面。

R^z 通常為一種部份基團，含有 1 至 30 個鏈中及/或環內原子，選自 C、N、O、S 及 Si，且其中一或多個氫係視情況被鹵素置換。以替代方式陳述，此種 R^z 基團具有 1 至 30 個多價原子，選自 C、N、O、S 及 Si，以及單價原子，選自 H 與鹵基，例如選自 H、F、Cl 及 Br，例如 H、F 及 Cl。在一些 R^z 部份基團中，有 1 至 25 個多價原子，例如 1 至 20，譬如 1 至 16。

被包含之化合物為其中 R^z 含有選自下文種類 1)、2) 及 3) 之部份基團之一或組合，及視情況選自下文種類 4) 之一或多個部份基團：

- 1) 脂族部份基團，特別是具有 1 至 7 個碳原子，例如 1, 2, 3 或 4，特別是烷基或烯基部份基團，例如烷基；
- 2) 碳環族環，其可為飽和或不飽和(例如芳族)，特別提及

者為雙環狀與單環狀環，且尤其是具有5或6個環員之單環狀環；

- 3) 雜環，其可為飽和或不飽和(例如芳族)，特別提及者為雙環狀與單環狀環，且尤其是具有5或6個環員之單環狀環；
- 4) 連結部份基團，選自O、N、Si及C(O)，其中兩個或多個連結部份基團可合併而形成較大連結基團，例如C(O)O、C(O)NH或OC(O)NH。

在此等化合物中，選自1), 2)及3)之多個部份基團可被連結在一起，無論是直接地或經過連結部份基團4)。當然，一種化合物可含有一個或多個連結部份基團。三-或更多價連結部份基團，譬如N與Si，可用以將只有兩個選自1), 2)及3)之部份基團連結在一起，於此種情況中，其餘價鍵係適當地被氫所佔據；或者，N或Si可使三個該部份基團連結在一起，或Si可使四個該部份基團連結在一起。在R²含有多個選自1), 2)及3)之部份基團之情況下，該部份基團可為相同或不同，且可獨立選自種類1), 2)及3)。

部份基團1), 2)及3)可被一或多個取代基取代，取代基特別選自羥基、胺基、甲脞基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脲基、脲基、巰基、C(O)H或其他低碳醯基、低碳醯氧基、羧基、磺酸基、胺磺醯基、胺甲醯基、氰基、偶氮基或硝基，該羥基、胺基、甲脞基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脲基、脲基、巰基、羧基、磺酸基、胺磺醯基、胺甲醯基及氰基係依次視情況在至少一個雜原子

上被一個或在可能之情況下為多個 C_1 - C_7 脂族基團取代。經常但未必， R^Z 具有 0, 1, 2, 3 或 4 個此種取代基；有時有較大數目之取代基，當可發生時，例如當 R^Z 含有一個或多個全氟化烷基或環狀基團，例如 CF_3 ，以及其他選用取代基時。

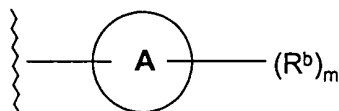
指出之特定部份基團 1), 2) 及 3) 係為直鏈與分枝狀烷基，5-與 6-員碳環族環（特別是苯基與環己基），及 5-與 6-員雜環（特別是含有單一雜原子之 5-員環，例如呋喃、噻吩、吡咯；及含有一或兩個雜原子之 6-員環，例如六氫吡啶、六氫吡啶、嗎福啉、吡啶、嘧啶及吡嗪）。

本發明包含式 (I) 化合物，其中 R^1 為具有如上述之 R^Z - NR^a ，且 R^Z 係選自

(i) C_1 - C_7 脂族部份基團，

(ii) C_1 - C_7 脂族，被一或多個鹵素及 / 或一或兩個官能基取代，該官能基選自羥基、胺基、甲脒基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脲基、脲基、巯基、 $C(O)H$ 或其他低碳醯基、低碳醯氧基、羧基、磺酸基、胺磺醯基、胺甲醯基、氰基、偶氮基或硝基，該羥基、胺基、甲脒基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脲基、脲基、巯基、羧基、磺酸基、胺磺醯基、胺甲醯基及氰基係依次視情況在至少一個雜原子上被一個或在可能之情況下為多個 C_1 - C_7 脂族基團取代，

(iii) 下式基團



其中：

環 A 係表示單-或雙環狀環，特別是 5-或 6-員碳環狀或雜環狀環；

m 為 0, 1, 2, 3, 4 或 5，例如 0, 1 或 2；

該或各 R^b 係獨立選自 $-L^2-NR^cR^d$ ； $-L^2$ -環，其中環 (RING) 為單-或雙環狀環，特別是 5-或 6-員碳環狀或雜環狀環，視情況如下文定義經取代；鹵素；羥基；經保護羥基，例如三烷基矽烷基羥基；胺基；甲脒基；胍基；羥基胍基；亞胺甲基胺；異硫脲基；脲基；巰基； $C(O)H$ 或其他低碳醯基；低碳醯氧基；羧基；磺酸基；胺磺醯基；胺甲醯基；氰基；偶氮基；或硝基；及 C_1-C_7 脂族，視情況被一或多個鹵素及/或一或兩個官能基取代，該官能基選自羥基，經保護羥基，例如三烷基矽烷基羥基，胺基、甲脒基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脲基、脲基、巰基、 $C(O)H$ 或其他低碳醯基、低碳醯氧基、羧基、磺酸基、胺磺醯基、胺甲醯基、氰基、偶氮基或硝基；該全部之羥基、胺基、甲脒基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脲基、脲基、巰基、羧基、磺酸基、胺磺醯基、胺甲醯基及氰基係依次視情況在至少一個雜原子上被一個或在可能之情況下為多個 C_1-C_7 脂族基團取代，

其中 L^2 為直接鍵結；鍵結選自 $-O-$ ； $-S-$ ； $-C(O)-$ ； $-OC(O)-$ ； $-NR^aC(O)-$ ； $-C(O)-NR^a-$ ； $-OC(O)-NR^a-$ ；環丙基及 $-NR^a-$ ；或為 C_1-C_7 脂族基團，視情況在單一末端或在兩端被該鍵

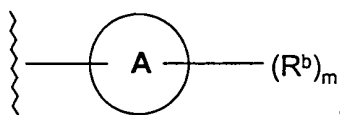
結插入及/或封端(R^a 係如前文定義，且典型上為H)；
 且其中 R^c 與 R^d 各獨立選自氫與 C_1 - C_7 脂族，視情況被一或多個鹵素、被視情況經取代之5-或6-員雜環族或碳環族環及/或一或兩個官能基取代，該官能基選自羥基，經保護羥基，例如三烷基矽烷基羥基，胺基、甲脒基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脲基、脲基、巯基、 $C(O)H$ 或其他低碳醯基、低碳醯氧基、羧基、磺酸基、胺磺醯基、胺甲醯基、氰基、偶氮基或硝基，該羥基、胺基、甲脒基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脲基、脲基、巯基、羧基、磺酸基、胺磺醯基、胺甲醯基及氰基係依次視情況在至少一個雜原子上被一或多個 C_1 - C_7 脂族基團取代，
 或 R^c 與 R^d 和其鄰接之氮一起形成5-或6-員環，視情況如下文所述經取代，
 該視情況經取代之環係互相獨立地被0, 1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基選自鹵素；羥基；經保護羥基，例如三烷基矽烷基羥基；胺基；甲脒基；胍基；羥基胍基；亞胺甲基胺；異硫脲基；脲基；巯基； $C(O)H$ 或其他低碳醯基；低碳醯氧基；羧基；磺酸基；胺磺醯基；胺甲醯基；氰基；偶氮基；硝基； C_1 - C_7 脂族，視情況被一或多個鹵素及/或一或兩個官能基取代，該官能基選自羥基，經保護羥基，例如三烷基矽烷基羥基，胺基、甲脒基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脲基、脲基、巯基、 $C(O)H$ 或其他低碳醯基；低碳醯氧基

羧基、磺酸基、胺磺醯基、胺甲醯基、氰基、偶氮基或硝基；所有前述之羥基、胺基、甲脒基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脲基、脲基、巰基、羧基、磺酸基、胺磺醯基及胺甲醯基係依次視情況在至少一個雜原子上被一個，在可能之情況下為多個 C_1-C_7 脂族基團取代(例如，因此，環可被烷氧基例如甲氧基或乙氧基取代)。

又考量一些化合物，其中 R^1 具有式 R^z-NR^a- ，且 R^z 係選自上述種類(i)、(ii)及(iii)，脂族經常具有1,2,3或4個碳原子，且經常為線性，但有時為分枝狀。在化合物之一個種類中，脂族為烷基，例如線性或分枝狀烷基，具有1,2,3或4個碳原子；線性烷基較常用，無關於碳原子數。

在以下化合物之亞組中，其中 R^1 具有式 R^z-NR^a- ， R^z 為烷基，例如線性或分枝狀烷基，具有1,2,3或4個碳原子；線性烷基較常用，無關於碳原子數。正如已經描述者，亦包括其中 R^z 為 H 之化合物。因此，此亞組包括其中 R^1 為胺基或單-或二-烷胺基之化合物。

現在轉到以下化合物，其中 R^z 為種類(iii)基團，意即具有下式



環 A 典型上為 6-員碳環狀或雜環狀環，特別是苯基、環己基或環己烯基。其中，苯基為較佳。在其他情況中，環 A 為 5-員碳環狀或雜環狀環。形成環 A 之其他舉例殘基為吡啶

基與嘧啶基。

整數 m 可為 0。

整數 m 經常為 1。在 m 大於一之情況下，所有 R^b 基團或除了一個以外之所有 R^b 基團，經常為鹵素(特別是 F 或 Cl)、甲基或三氟甲基。關於此點，亦欲被指出者為羥基與胺基。經常，單一 R^b 基團係選自 $-L^2-NR^cR^d$ 與 $-L^2$ -環，且有 0, 1 或 2 個其他取代基，其不為 $-L^2-NR^cR^d$ 或 $-L^2$ -環，但為例如鹵素(特別是 F 或 Cl)、低碳烷基(例如甲基)、低碳烷氧基(例如甲氧基)、羥基、胺基或三氟甲基。

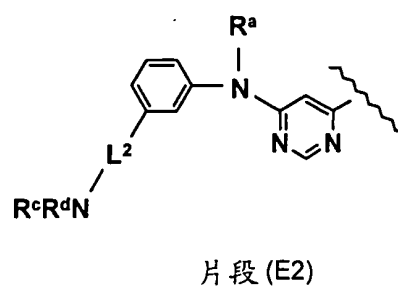
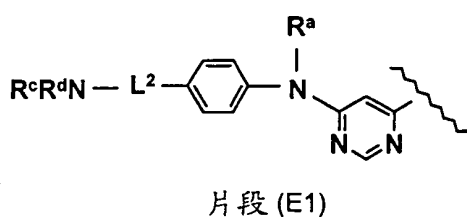
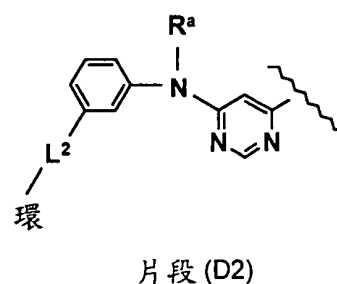
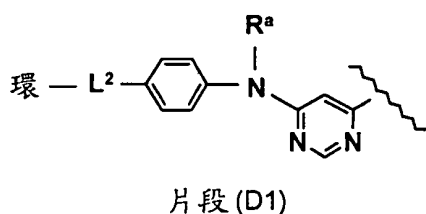
因此，本發明包括一些化合物，其中 R^z 為例如 6-員碳環(特別是苯基)，被 1, 2, 3, 4 或 5 個例如選自 F、Cl 及 Br 之鹵素取代；典型上，此種苯環係經單-或二-取代，例如被 F 2-及/或 4-取代或被 Cl 3-取代。在被鹵素多重取代之一些情況中，所有鹵素均為相同。因此，在化合物之一個種類中， R^z 為單環狀環，特別是 6-員碳環(特別是苯基)，僅被一或多個鹵素取代，鹵素特別選自 F 與 Cl；有時，該或各鹵素為 F，但在一些其他情況中，該或各鹵素為 Cl。

在另一種類化合物中， R^z 為單環狀環，特別是 6-員碳環(特別是苯基)，被 1, 2, 3, 4 或 5 個取代基，例如 1 或 2 個取代基取代，取代基選自烷基、烷氧基、烷酯基、烷酯氧基、鹵烷基、胺基、單-或二-烷胺基、氰基、鹵素、羥基或經保護羥基，其中烷基，或烷氧基或烷酯基(氧基)之烷基部份，具有 1, 2, 3 或 4 個碳原子；於此情況中之舉例取代基為甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酯基、三氟甲基、氰基、

F、Cl及OH。某些此種環具有0,1或2個取代基，例如0或1個。

在化合物之一個種類中， L^2 為直接鍵結、線性烷基、鄰近環A被該鏈結封端之線性烷基，或為該鏈結。在一個亞組中，任何該鏈結為-O-或-C(O)-，其中可特別指出-O-。

本發明包括化合物之一個種類，其中環A為6-員環，特別是苯基、環己基或環己烯基，且具有一或兩個取代基 R^b ，獨立選自如前文定義之 $-L^2-NR^cR^d$ 與 $-L^2$ -環。在一個亞組中，有單一取代基在特別是3-位置或4-位置處，選自 $-L^2-NR^cR^d$ 與 $-L^2$ -環，以致左手環具有相應於片段(D1), (D2), (E1)或(E2)之結構：



如前文所述， R^a 通常為H。亦如前文所述，苯環可被環己基或環己烯基置換，特別是環己基。其可替代地被5-或6-員雜環置換，特別是吡啶。

在一些具體實施例中，上述片段之苯環(或其他置換苯基

之環)具有1,2,3或4個其他取代基,例如選自鹵素(特別是F或Cl)、甲基、甲氧基或三氟甲基,例如1或2個此種取代基。關於此點亦欲被指出者為羥基與胺基。

L^2 係如前文所述,意即為直接鍵結;鏈結,選自-O-; -S-; -C(O)-; -OC(O)-; -NR^aC(O)-; -C(O)-NR^a-; -OC(O)-NR^a-; 環丙基及-NR^a-; 或C₁-C₇脂族,視情況在單一末端或在兩端被該鏈結插入及/或封端(R^a係如前文定義,且典型上為H)。任何脂族部份基團經常為烷基,例如烷基或其他脂族,具有1,2,3或4個碳原子,當在連結基 L^2 亞組之情況中時,其中脂族部份基團為甲基、乙基或正-丙基。

在特定片段(D)與(E)中, L^2 為直接鍵結、線性烷基、在上文片段表示圖中鄰近苯環被該鏈結封端之線性烷基,或為該鏈結;適當地但未必任何該鏈結為-O-或-C(O)-,其中可特別指出-O-。因此,上述片段(D)與(E)可包含亞片段-Ph-NR^cR^d、-Ph-環、-Ph-O-烷基-NR^cR^d、-Ph-O-烷基-環、-Ph-烷基-NR^cR^d、-Ph-烷基-環,且亦欲被指出者為亞片段-Ph-O-NR^cR^d、-Ph-O-環、-Ph-C(O)-NR^cR^d及-Ph-C(O)-環,其中在所有此等亞片段中,其含有烷基,烷基可為例如甲基、乙基或正-丙基或正-丁基。

現在更詳細地考量片段(D1)與(D2),此等含有部份基團環(RING),其為環狀部份基團,而在許多情況中,為5-或6-員碳環狀或雜環狀環,視情況如前文定義經取代。舉例之環為飽和,例如環戊烷或環己烷。在特定化合物中,環為5-或6-員雜環,經常含有一或兩個雜原子,典型上選自O

與N；在一個亞組中，雜環含有一或兩個氮，且其中有單一氮，視情況為氧。特定雜環包含氮，其不為雙鍵之一個成員，且此等係更特別是飽和雜環。可指出作為雜環者為四氫吡咯、六氫吡啶、六氫吡嗪及嗎福啉；在一些化合物中，環為六氫吡啶，具有其氮在相對於L²之4-位置處。正如已描述者，環可經取代，且在化合物之一個種類中，被0, 1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基例如選自C₁-C₇脂族基團，視情況如上文所述經取代，而較不常為C₁-C₇脂族-氧基，其中脂族基團係視情況如上述經取代。任何脂族基團經常為烷基(直鏈或分枝狀)，例如烷基或其他脂族，具有1, 2, 3或4個碳原子，當在片段(D1)與(D2)亞組之情況中時，具有甲基、乙基或正-丙基之取代基。於環上之舉例取代基包括直鏈或分枝狀C₁, C₂, C₃或C₄烷基，譬如甲基、乙基、正-丙基、異丙基或第三-丁基，其中可特別指出甲基，鹵素(特別是F或Cl)及C₁, C₂, C₃或C₄烷氧基；亦欲被指出者為羥基與胺基。烷基部份基團可為未經取代或經取代，例如被鹵素(特別是F或Cl)，或在一些情況中被羥基或胺基。

在環部份基團之一些種類中，有0, 1, 2, 3, 4或5個此種取代基，選自烷基、烷氧基、烷酯基、烷酯氧基、鹵烷基、胺基、單-或二-烷胺基、氰基、鹵素、羥基或經保護羥基，其中烷基，或烷氧基與烷酯基(氧基)之烷基部份，具有1, 2, 3或4個碳原子；於此情況中之舉例取代基為甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酯基、三氟甲基、氰基、F、Cl及OH。某些環部份基團具有0, 1或2個取代基，例如0或1個。

現在更詳細地考量片段(E1)與(E2)，此等含有部份基團 NR^cR^d 。 R^c 與 R^d 係如前文所述。在此等片段之一個種類中， R^c 與 R^d 為相同或不同(但更通常為相同)，且選自 C_1 - C_7 ，例如 C_1 - C_4 脂族基團，視情況如上述經取代。可指出作為脂族 R^c 與 R^d 部份基團者為烷基，例如具有1,2,3或4個碳原子，當在片段(E1)與(E2)亞組之情況中時，具有甲基、乙基或正-丙基之取代基。烷基或其他脂族部份基團可經取代，例如被胺基或單-或二(C_1 - C_4)烷胺基，或例如被5-或6-員雜環族或碳環族環，視情況如前文所述經取代或未經取代。因此，特定 $\text{L}^2\text{NR}^c\text{R}^d$ 部份基團為 $-\text{OCH}_2\text{NMe}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{NEt}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NEt}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$ 。

在片段(E1)與(E2)之另一種類中， R^c 與 R^d 和鄰接之氮一起形成雜環族部份基團(通常為5-或6-員雜環)，視情況如前文所述經取代。除了部份基團 NR^cR^d 之氮以外，該雜環可含有至少一個其他雜原子，且經常正好一個其他雜原子，在任一情況中，典型上係選自O與N；在一個亞組中，雜環含有合計一或兩個氮，及其中有單一氮，視情況選用之一個氧。特定雜環包含一個氮，其不為雙鍵之一個成員，且此等係更特別是飽和雜環。可指出作為雜環者為四氫吡咯、六氫吡啶、六氫吡啶及嗎福啉；其中，特定雜環為六氫吡啶與嗎福啉。正如已經描述者，雜環可為經取代，而在化合物之一個種類中，係被0,1,2,3,4或5個取代基取代，取代

基例如選自 C_1 - C_7 脂族基團，視情況如上文所述經取代，而較不常為 C_1 - C_7 脂族-氧基，其中脂族基團係視情況如上述經取代。任何脂族基團係經常為烷基(直鏈或分枝狀)，例如烷基或其他脂族，具有 1, 2, 3 或 4 個碳原子，當在環狀 (E1) 與 (E2) 片段亞組之情況中時，具有甲基、乙基或正-丙基之取代基。於環狀 (E1) 與 (E2) 片段上之舉例取代基包括直鏈或分枝狀 C_1 , C_2 , C_3 或 C_4 烷基，譬如甲基、乙基、正-丙基、異丙基或第三-丁基，其中可特別指出甲基，鹵素(特別是 F 或 Cl)，及 C_1 , C_2 , C_3 或 C_4 烷氧基；亦欲被指出者為羥基與胺基。烷基部份基團可為未經取代或經取代，例如被鹵素(特別是 F 或 Cl)，或在一些情況中，被羥基或胺基。

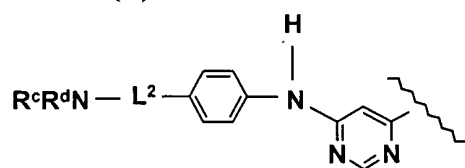
在環狀 (E1) 與 (E2) 片段之一些種類(換言之，其中 R^c 與 R^d 和鄰接之氮一起形成環之片段)中，有 0, 1, 2, 3, 4 或 5 個此種取代基，選自烷基、烷氧基、烷酯基、烷酯氧基、鹵烷基、胺基、單-或二-烷胺基、氰基、鹵素、羥基或經保護羥基，其中烷基，或烷氧基與烷酯基(氧基)之烷基部份，具有 1, 2, 3 或 4 個碳原子；於此情況中之舉例取代基為甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酯基、三氟甲基、氰基、F、Cl 及 OH。某些環狀片段具有 0, 1 或 2 個取代基，例如 0 或 1 個。

特定 $L^2NR^cR^d$ 部份基團為 -Pip、-Morph、-OCH₂Pip、-OCH₂Morph、-OCH₂CH₂Pip、-OCH₂CH₂Morph、-OCH₂CH₂CH₂Pip、-OCH₂CH₂CH₂Morph、-CH₂Pip、-CH₂Morph、-CH₂CH₂Pip、-CH₂CH₂Morph、-CH₂CH₂CH₂Pip 及 -CH₂CH₂CH₂Morph。亦欲被指出者為 -C(O)Pip 與 -C(O)Morph。縮寫 "Pip" 表示六氫吡啶，而

"Morph" 表示嗎福啉，且此等環可如前文所述經取代。特定言之，六氫吡啶係視情況經 N-取代。六氫吡啶與嗎福啉可被如在前文段落中所指出之 C_1 - C_7 脂族基團取代，例如直鏈或分枝狀 C_1 , C_2 , C_3 或 C_4 部份基團，選自烷基與鹵烷基，譬如甲基、三氟甲基、乙基、正-丙基、異丙基或第三-丁基，其中甲基與三氟甲基為舉例。如前文所述， R^a 特別為氫。

其中特別提及之化合物種類，為其中左手環具有相應於片段 (D1) 或 (E1) 之結構者。特別舉例者為此種具有片段 (E1) 之化合物，其中 R^c 與 R^d 和鄰接之氮一起形成如上述之 5- 或 6- 員雜環。此等環可如前文所述經取代。特定言之，其係視情況被如前文所述之 C_1 - C_7 脂族基團 N-取代，例如直鏈或分枝狀 C_1 , C_2 , C_3 或 C_4 部份基團，選自烷基與鹵烷基，譬如甲基、三氟甲基、乙基、正-丙基、異丙基或第三-丁基，其中甲基與三氟甲基為舉例。如前文所述， R^a 特別為氫。

自前文應明瞭的是，本發明係包括具有左手環之化合物，其具有下列片段 (F) 之結構：



片段 (F)

其中 $L^2NR^cR^d$ 特別為 -Pip、-Morph、-OCH₂ Pip、-OCH₂ Morph、-OCH₂ CH₂ Pip、-OCH₂ CH₂ Morph、-OCH₂ CH₂ CH₂ Pip、-OCH₂ CH₂ CH₂ Morph、-CH₂ Pip、-CH₂ Morph、-CH₂ CH₂ Pip、-CH₂ CH₂ Morph、-CH₂ CH₂ CH₂ Pip 及 -CH₂ CH₂ CH₂ Morph 或為

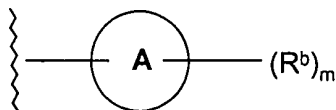
-C(O)Pip 或 -C(O)Morph。"Pip" 與 "Morph" 均如倒數第二個段落中所述。

取代基 R^3

取代基 R^3 係如前文關於式 (I) 所述。

在具體實施例中， R^3 係選自 H、 R^b 基團，及上文關於 R^z 所述之種類 (i)、(ii) 及 (iii)，無關於 R^z 之身分。在一種具體實施例中， R^3 為 H 或 C_1 - C_7 脂族基團，例如直鏈或分枝狀 C_1 - C_4 烷基，譬如甲基、乙基或正-丙基，其中甲基為舉例。在其他化合物中， R^3 為 C_1 - C_7 脂族基團（例如直鏈或分枝狀 C_1 - C_4 烷基，譬如甲基、乙基或正-丙基），被單-或雙環狀環，特別是 5-或 6-員飽和或不飽和碳環狀或雜環狀環取代，例如被苯基、四氫吡咯、六氫吡啶、六氫吡啶、嗎福啉、噻吩、呋喃、吡咯、吡啶、吡啶或哌喃。因此， R^3 可為直鏈烷基（或其他直鏈脂族基團，例如在任一情況中具有至高 4 個碳原子）在其自由端被此種單-或雙環狀環取代。

在化合物之一個種類中， R^3 為種類 (iii) 部份基團，意即，具有以下結構之部份基團：



如前文所述。 R^3 之身分係與 R^z 無關，如已經敘述者。

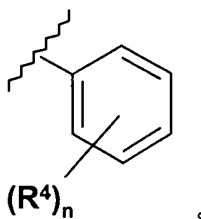
但是，可指出作為特定化合物者係為其中只有一個 R^z 與 R^3 為種類 (iii) 部份基團。在一個亞組中， R^z 與 R^3 之一為種類 (iii) 部份基團，而另一個為 H；關於此點欲被指出之化合物為其中 R^3 為種類 (iii) 部份基團，而 R^1 為 NH_2 ，或者，單-或二

-烷基。

在 R^3 為種類 (iii) 部份基團之情況下，其可具有一種結構，相應於如前文所述片段 (D1), (D2), (E1), (E2) 或 (F) 中所發現之種類 (iii) 結構。

右手環

所謂"右手環"係意謂以下片段：



於先前已指出 n 為 0, 1, 2, 3, 4 或 5，而各 R^4 為相同或不同，且選自有機或無機部份基團，例如各 R^4 為相同或不同，且選自鹵素；羥基；經保護羥基，例如三烷基矽烷基羥基；胺基；甲脒基；胍基；羥基胍基；亞胺甲基胺；異硫脲基；脲基；巯基； $C(O)H$ 或其他醯基；醯氧基；羧基；磺酸基；胺磺醯基；胺甲醯基；氰基；偶氮基；硝基； C_1-C_7 脂族，視情況被一或多個鹵素及/或一或兩個官能基取代，該官能基選自羥基，經保護羥基，例如三烷基矽烷基羥基，胺基、甲脒基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脲基、脲基、巯基、 $C(O)H$ 或其他醯基、醯氧基、羧基、磺酸基、胺磺醯基、胺甲醯基、氰基、偶氮基或硝基；所有前述之羥基、胺基、甲脒基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脲基、脲基、巯基、羧基、磺酸基、胺磺醯基及胺甲醯基係依次視情況在至少一個雜原子上被一個或在可能之情況下為多

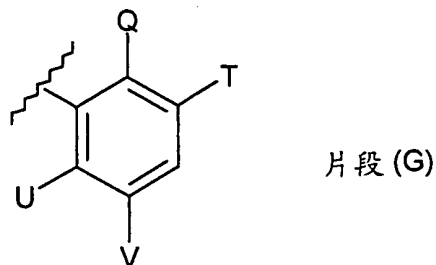
個 C_1 - C_7 脂族基團取代 (例如 R^4 環可因此為烷氧基，例如甲氧基或乙氧基)。

整數 n 更通常為 1, 2, 3 或 4，例如 2, 3 或 4。特定言之，經常有 R^4 基團在兩個鄰位，及視情況在至少一個或兩個其他位置經取代，例如可以有單一之其他間或對位取代基。

R^4 係特別選自羥基、經保護羥基、低碳烷氧基、低碳烷基、三氟甲基及鹵基，特別是 F 或 Cl。 R^4 亦可為 Br。烷基，及烷氧基之烷基部份可為分枝狀或更通常為直鏈，且經常具有 1, 2, 3, 或 4 個碳原子，例如在甲基、乙基、甲氧基及乙氧基之情況中。 R^4 係尤其是選自 Cl、F、羥基、甲基、甲氧基及三氟甲基，例如係選自 Cl、F、甲基、甲氧基及三氟甲基，譬如在其中 R^4 為 Cl、F、甲基或甲氧基之化合物中。在此段落中所提及之一些化合物中，氯為單獨鹵素，在一些其他化合物中，氟為單獨鹵素。提醒讀者的是，其中有複數個 R^4 基團，其可為相同或不同。

被包含之化合物為其中有鹵素，選自 F 與 Cl，在一或兩個鄰位上。

欲被指出者為相應於片段 (G) 之右手環：



其中：

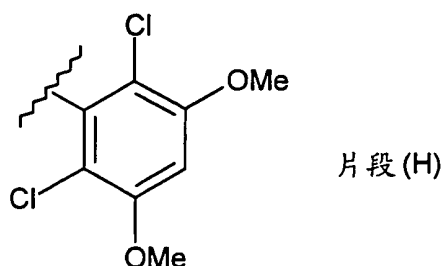
Q 係選自 F 與 Cl；

U係選自H、F、Cl、甲基、三氟甲基及甲氧基，而特別是Q與U為相同或不同，且兩者係選自F與Cl；

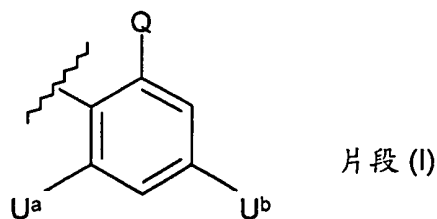
T與V為相同或不同，且選自H、甲基、三氟甲基及甲氧基，例如H、甲基及甲氧基。

在一些片段(G)中，所有U、T及V均為H。在其他片段(G)中，Q與U為相同，且選自F與Cl。

特定右手環為片段(H)：



欲被指出者為相應於片段(I)之右手環：



其中：

Q係選自F與Cl；

U^a 與 U^b 各獨立選自H、F、Cl、甲基、三氟甲基及甲氧基；在一些化合物中， U^a 與 U^b 為相同。

在舉例之片段(I)結構中，所有Q、 U^a 及 U^b 為相同，且為氟，或更特別是氯。在其他舉例之結構中，Q為F，或特別是Cl，而 U^a 與 U^b 為相同或不同，且選自甲基、三氟甲基及甲氧基； U^a 與 U^b 可為相同，例如均可為甲氧基。

式(I) 化合物

已於上文描述式(I)化合物如何具有下列可變功能部位：

- 左手環
- R^3
- 右手環。

各種特定部份基團已針對各此等可變功能部位作描述，而應明瞭的是，此種部份基團之任何組合係為允許的。

欲被指出者為具有下列組合之化合物，其中特別是：

左手環	R^3	右手環
片段(A)	H、 C_1 - C_4 烷基或被視情況經取代之5-或6-員環取代之 C_1 - C_4 烷基	$n=1, 2, 3$ 或 4。 R^4 =選自 Cl、F、羥基、甲基、甲氧基及三氟甲基。
片段(B)	H、 C_1 - C_4 烷基或被視情況經取代之5-或6-員環取代之 C_1 - C_4 烷基	$n=1, 2, 3$ 或 4。 R^4 =選自 Cl、F、羥基、甲基、甲氧基及三氟甲基。
片段(C)	H、 C_1 - C_4 烷基或被視情況經取代之5-或6-員環取代之 C_1 - C_4 烷基	$n=1, 2, 3$ 或 4。 R^4 =選自 Cl、F、羥基、甲基、甲氧基及三氟甲基。
片段(C), $R^a=H$, R^z =種類(i)或(ii)	H、 C_1 - C_4 烷基或被視情況經取代之5-或6-員環取代之 C_1 - C_4 烷基	$n=1, 2, 3$ 或 4。 R^4 =選自 Cl、F、羥基、甲基、甲氧基及三氟甲基。
片段(C), $R^a=H$, R^z =種類(i)或(ii)	種類(iii)部份基團，例如具有相應於片段(D1)種類(iii)結構之結構	$n=1, 2, 3$ 或 4。 R^4 =選自 Cl、F、羥基、甲基、甲氧基及三氟甲基。

片段 (C), $R^a = H$, $R^z =$ 種類 (i) 或 (ii)	種類 (iii) 部份基團， 例如具有相應於 片段 (D2) 種類 (iii) 結構之結構	$n = 1, 2, 3$ 或 4 。 $R^4 =$ 選自 Cl、F、 羥基、甲基、甲氧 基及三氟甲基。
片段 (C), $R^a = H$, $R^z =$ 種類 (i) 或 (ii)	種類 (iii) 部份基團， 例如具有相應於 片段 (E1) 種類 (iii) 結 構之結構。	$n = 1, 2, 3$ 或 4 。 $R^4 =$ 選自 Cl、F、 羥基、甲基、甲氧 基及三氟甲基。
片段 (C), $R^a = H$, $R^z =$ 種類 (i) 或 (ii)	種類 (iii) 部份基團， 例如具有相應於 片段 (E2) 種類 (iii) 結 構之結構。	$n = 1, 2, 3$ 或 4 。 $R^4 =$ 選自 Cl、F、 羥基、甲基、甲氧 基及三氟甲基。
片段 (C), $R^a = H$, $R^z =$ 種類 (i) 或 (ii)	種類 (iii) 部份基團， 例如具有相應於 片段 (F) 種類 (iii) 結 構之結構。	$n = 1, 2, 3$ 或 4 。 $R^4 =$ 選自 Cl、F、 羥基、甲基、甲氧 基及三氟甲基。
片段 (C), $R^a = H$, $R^z =$ 種類 (iii)	C_1 - C_4 烷基或被視 情況經取代之 5- 或 6-員環取代之 C_1 - C_4 烷基	$n = 1, 2, 3$ 或 4 。 $R^4 =$ 選自 Cl、F、 羥基、甲基、甲氧 基及三氟甲基。
片段 (D1)	C_1 - C_4 烷基或被視 情況經取代之 5- 或 6-員環取代之 C_1 - C_4 烷基	$n = 1, 2, 3$ 或 4 。 $R^4 =$ 選自 Cl、F、 羥基、甲基、甲氧 基及三氟甲基。
片段 (D2)	C_1 - C_4 烷基或被視 情況經取代之 5- 或 6-員環取代之 C_1 - C_4 烷基	$n = 1, 2, 3$ 或 4 。 $R^4 =$ 選自 Cl、F、 羥基、甲基、甲氧 基及三氟甲基。
片段 (E1)	C_1 - C_4 烷基或被視 情況經取代之 5- 或 6-員環取代之 C_1 - C_4 烷基	$n = 1, 2, 3$ 或 4 。 $R^4 =$ 選自 Cl、F、 羥基、甲基、甲氧 基及三氟甲基。

片段 (E2)	C ₁ -C ₄ 烷基或被視 情況經取代之5- 或6-員環取代之 C ₁ -C ₄ 烷基	n=1, 2, 3 或 4。 R ⁴ =選自 Cl、F、 羥基、甲基、甲氧 基及三氟甲基。
片段 (F)	C ₁ -C ₄ 烷基或被視 情況經取代之5- 或6-員環取代之 C ₁ -C ₄ 烷基	n=1, 2, 3 或 4。 R ⁴ =選自 Cl、F、 羥基、甲基、甲氧 基及三氟甲基。
片段 (C), R ^a 典型上 = H, R ^z = 種類 (iii)	H	n=1, 2, 3 或 4。 R ⁴ =選自 Cl、F、 羥基、甲基、甲氧 基及三氟甲基。
片段 (D1); R ^a 典型上 = H	H	n=1, 2, 3 或 4。 R ⁴ =選自 Cl、F、 羥基、甲基、甲氧 基及三氟甲基。
片段 (D2); R ^a 典型上 = H	H	n=1, 2, 3 或 4。 R ⁴ =選自 Cl、F、 羥基、甲基、甲氧 基及三氟甲基。
片段 (E1); R ^a 典型上 = H	H	n=1, 2, 3 或 4。 R ⁴ =選自 Cl、F、 羥基、甲基、甲氧 基及三氟甲基。
片段 (E2); R ^a 典型上 = H	H	n=1, 2, 3 或 4。 R ⁴ =選自 Cl、F、 羥基、甲基、甲氧 基及三氟甲基。
片段 (F)	H	n=1, 2, 3 或 4。 R ⁴ =選自 Cl、F、 羥基、甲基、甲氧 基及三氟甲基。

片 段 (A)	H、C ₁ -C ₄ 烷基或 被視情況經取代之 5-或6-員環取代之 C ₁ -C ₄ 烷基	R ⁴ 為片 段 (G)、(H) 或 (I)。
片 段 (B)	H、C ₁ -C ₄ 烷基或 被視情況經取代之 5-或6-員環取代之 C ₁ -C ₄ 烷基	R ⁴ 為片 段 (G)、(H) 或 (I)。
片 段 (C)	H、C ₁ -C ₄ 烷基或 被視情況經取代之 5-或6-員環取代之 C ₁ -C ₄ 烷基	R ⁴ 為片 段 (G)、(H) 或 (I)。
片 段 (C), R ^a =H, R ^z =種類 (i) 或 (ii)	H、C ₁ -C ₄ 烷基或 被視情況經取代之 5-或6-員環取代之 C ₁ -C ₄ 烷基	R ⁴ 為片 段 (G)、(H) 或 (I)。
片 段 (C), R ^a =H, R ^z =種類 (i) 或 (ii)	種類 (iii) 部份基團， 例如具有相應於 片 段 (D1) 種類 (iii) 結構之結構	R ⁴ 為片 段 (G)、(H) 或 (I)。
片 段 (C), R ^a =H, R ^z =種類 (i) 或 (ii)	種類 (iii) 部份基團， 例如具有相應於 片 段 (D2) 種類 (iii) 結構之結構	R ⁴ 為片 段 (G)、(H) 或 (I)。
片 段 (C), R ^a =H, R ^z =種類 (i) 或 (ii)	種類 (iii) 部份基團， 例如具有相應於 片 段 (E1) 種類 (iii) 結 構之結構。	R ⁴ 為片 段 (G)、(H) 或 (I)。
片 段 (C), R ^a =H, R ^z =種類 (i) 或 (ii)	種類 (iii) 部份基團， 例如具有相應於 片 段 (E2) 種類 (iii) 結 構之結構。	R ⁴ 為片 段 (G)、(H) 或 (I)。
片 段 (C), R ^a =H, R ^z =種類 (i) 或 (ii)	種類 (iii) 部份基團， 例如具有相應於 片 段 (F) 種類 (iii) 結 構之結構。	R ⁴ 為片 段 (G)、(H) 或 (I)。

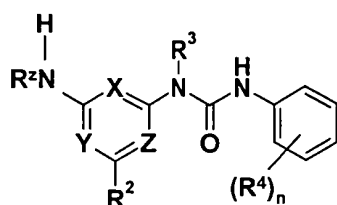
片 段 (C), $R^a = H$, $R^z = \text{種類 (iii)}$	C_1 - C_4 烷基 或被視 情況經取代之 5- 或 6- 員 環 取 代 之 C_1 - C_4 烷基	R^4 為 片 段 (G)、(H) 或 (I)。
片 段 (D1)	C_1 - C_4 烷基 或被視 情況經取代之 5- 或 6- 員 環 取 代 之 C_1 - C_4 烷基	R^4 為 片 段 (G)、(H) 或 (I)。
片 段 (D2)	C_1 - C_4 烷基 或被視 情況經取代之 5- 或 6- 員 環 取 代 之 C_1 - C_4 烷基	R^4 為 片 段 (G)、(H) 或 (I)。
片 段 (E1)	C_1 - C_4 烷基 或被視 情況經取代之 5- 或 6- 員 環 取 代 之 C_1 - C_4 烷基	R^4 為 片 段 (G)、(H) 或 (I)。
片 段 (E2)	C_1 - C_4 烷基 或被視 情況經取代之 5- 或 6- 員 環 取 代 之 C_1 - C_4 烷基	R^4 為 片 段 (G)、(H) 或 (I)。
片 段 (F)	C_1 - C_4 烷基 或被視 情況經取代之 5- 或 6- 員 環 取 代 之 C_1 - C_4 烷基	R^4 為 片 段 (G)、(H) 或 (I)。
片 段 (C), R^a 典 型 上 = H, $R^z = \text{種類 (iii)}$	H	R^4 為 片 段 (G)、(H) 或 (I)。
片 段 (D1); R^a 典 型 上 = H	H	R^4 為 片 段 (G)、(H) 或 (I)。
片 段 (D2); R^a 典 型 上 = H	H	R^4 為 片 段 (G)、(H) 或 (I)。
片 段 (E1); R^a 典 型 上 = H	H	R^4 為 片 段 (G)、(H) 或 (I)。

片段 (E2) ; R ^a 典型上 = H	H	R ⁴ 為片段 (G) 、 (H) 或 (I) 。
片段 (F)	H	R ⁴ 為片段 (G) 、 (H) 或 (I) 。

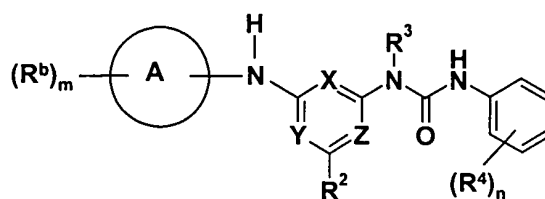
當 R³ 為視情況經取代之環時，取代基係如前述，例如甲基、乙基、甲氧基、三氟甲基、胺基或羥基。

上表之各橫列係提供對個別專利請求項之支持，該請求項係獨自或與一或多個其他請求項一起呈現，各相應於該表之個別橫列。前述本文係對請求項提供支持，依此種請求項在描述各橫列個別特徵或特徵組合之亞組而定。對於表中之各橫列，可撰寫一或多個專利請求項，以個別地保護以橫列表示之主題事項之一或多個亞組。

自前文將明瞭的是，式 (I) 化合物之子集係具有下列式 (II) 與 (III)：



(II)



(III)

在式 (II) 與 (III) 中，經常情況是 X, Y 及 Z 中之兩個為 N，且 R⁵ 與 R² 為 H，例如在許多化合物中，X 為 CH，Y 與 Z 為 N，及 R² 為 H。或者，所有 X, Y 及 Z 均為 N，且 R² 為 H。環 A 典型上為苯基，或其全部或部份氫化之類似物。或者，其可為雜環，典型上具有六個成員，例如吡啶或嘧啶。整數 m 可為 0, 1 或 2，例如 1。在一些情況中，有一或多個 R^b 部份基團，

其係為F或Cl，如前文所述，例如僅有之 R^b 部份基團可為一或兩個選自F與Cl之部份基團。

因此，式(II)與(III)係涵蓋下列亞組，尤其是：

1) X, Y及Z中之兩個為N， R^5 與 R^2 為H，環A為苯基，或其全部或部份氫化之類似物，m為0, 1或2，例如1；

2) X, Y及Z中之兩個為N， R^5 與 R^2 為H，環A為雜環，典型上具有六個成員，例如吡啶或嘧啶，m為0, 1或2，例如1；

3) 所有X, Y及Z均為N， R^2 為H，環A為苯基，或其全部或部份氫化之類似物，m為0, 1或2，例如1；

4) 所有X, Y及Z均為N， R^2 為H，環A為雜環，典型上具有六個成員，例如吡啶或嘧啶，m為0, 1或2，例如1；

5) X為CH，Y與Z為N， R^2 為H，環A為苯基，或其全部或部份氫化之類似物，m為0, 1或2，例如1；

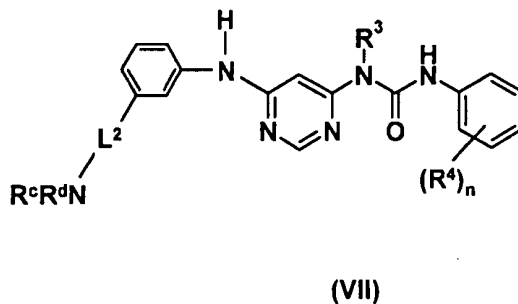
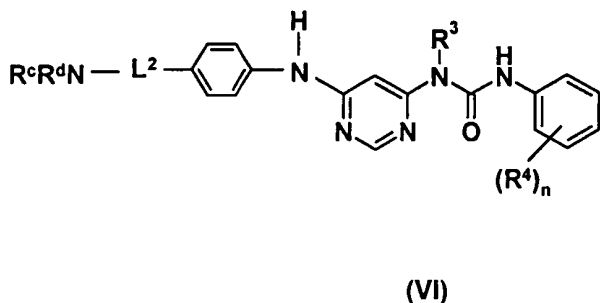
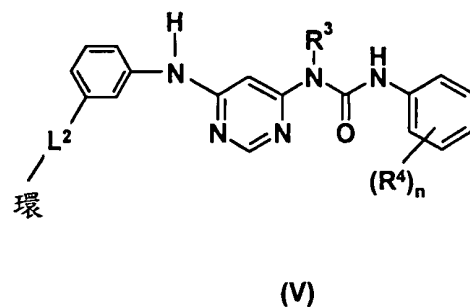
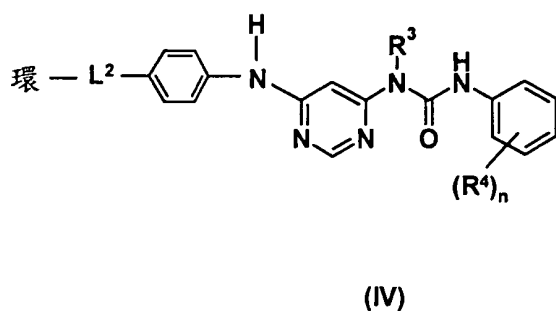
6) X為CH，Y與Z為N， R^2 為H，環A為雜環，典型上具有六個成員，例如吡啶或嘧啶，m為0, 1或2，例如1。

於亞組1), 2), 3), 4), 5)及6)之一些情況中，有一或多個 R^b 部份基團，其係為F或Cl，如前文所述，例如僅有之 R^b 部份基團可為一或兩個選自F與Cl之部份基團。

較一般情況是，環A係被一或兩個包括 $-L^2$ -環或 $-L^2-NR^cR^d$ 之 R^b 部份基團(而通常為單一 R^b 部份基團)，及選用之其他取代基(例如編號1, 2或3)取代，該取代基選自例如鹵素；羥基；經保護羥基，例如三烷基矽烷基羥基；胺基；甲脒基；胍基；羥基胍基；亞胺甲基胺；異硫脲基；脲基；巯基； $C(O)H$ 或其他低碳醯基；低碳醯氧基；羧基；磺酸基；

胺磺醯基；胺甲醯基；氰基；偶氮基；硝基；該取代基係依次視情況在至少一個雜原子上被一個或在可能之情況下為多個 C_1, C_2, C_3 或 C_4 個烷基取代。在環 A 上之特定其他取代基為鹵素、低碳烷基(例如甲基)、低碳烷氧基(例如甲氧基)、羥基、胺基或三氟甲基。

因此，亦欲被指出者為下列式 (IV)、(V)、(VI) 及 (VII) 化合物：



其中

$L^2NR^cR^d$ 係特別為 -Pip、-Morph、 $-OCH_2$ Pip、 $-OCH_2$ Morph、 $-OCH_2CH_2$ Pip、 $-OCH_2CH_2$ Morph、 $-OCH_2CH_2CH_2$ Pip、 $-OCH_2CH_2CH_2$ Morph、 $-CH_2$ Pip、 $-CH_2$ Morph、 $-CH_2CH_2$ Pip、 $-CH_2CH_2$ Morph、 $-CH_2CH_2CH_2$ Pip 及 $-CH_2CH_2CH_2$ Morph，或為 $-C(O)$ Pip 或 $-C(O)$ Morph (或當然此等雜環係被本文中所述之另

一種置換，或在其他具體實施例中， R^c 與 R^d 係形成如前文所述之非環狀結構)；

L^2 環係特別為-環、 $-OCH_2$ 環、 $-OCH_2CH_2$ 環、 $-OCH_2CH_2CH_2$ 環、 $-CH_2$ 環、 $-CH_2CH_2$ 環、 $-CH_2CH_2CH_2$ 環，或為 $-C(O)$ 環，其中該環係特別為四氫吡咯、六氫吡啶、六氫吡啶或嗎福啉，或其可為本文中所揭示之另一種環部份基團；

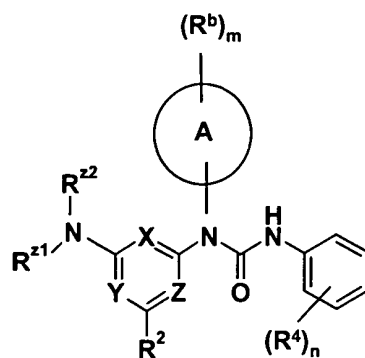
R^3 係如前文所述，且特別是但未必為H；

R^4 係如前文所述，且特別是但未必選自Cl、F、羥基、甲基、甲氧基及三氟甲基；

n 為0, 1, 2, 3, 4或5，例如為1, 2, 3或4。

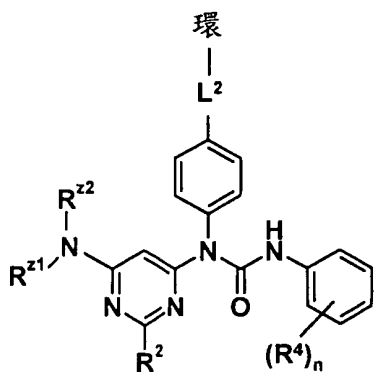
在具體實施例中，藉由 $L^2NR^cR^d$ 所形成之環或雜環係被1, 2, 3, 4或5個取代基，例如1或2個取代基取代，取代基選自烷基、烷氧基、烷酯基、烷酯氧基、鹵烷基、胺基、單-或二-烷胺基、氰基、鹵素、羥基或經保護羥基，其中烷基，或烷氧基與烷酯基(氧基)之烷基部份具有1, 2, 3或4個碳原子；於此情況中之舉例取代基為甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酯基、三氟甲基、氰基、F、Cl及OH。N-烷基取代之六氫吡啶或六氫吡啶為舉例，環部份基團係為被一或兩個或更多個取代基取代之種類，取代基選自烷基與鹵烷基(例如三氟甲基)。作為取代之一種替代方式，可以沒有取代。

另一項具體實施例包括式(XX)化合物：

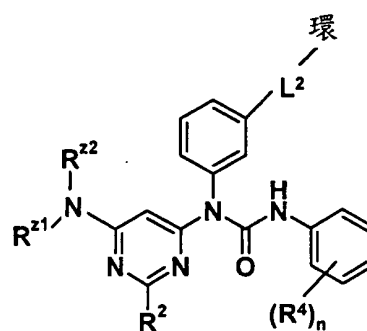


(XX)

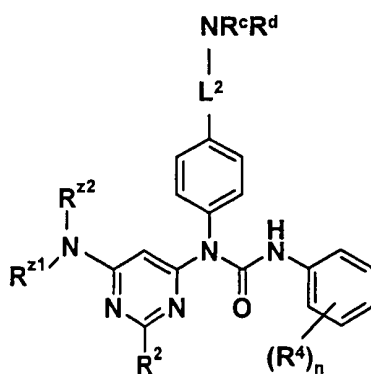
其中 R^{z1} 與 R^{z2} 係選自氫與直鏈或分枝狀烷基，具有 1, 2, 3 或 4 個碳原子，例如甲基或乙基。在具體實施例中， R^{z1} 與 R^{z2} 之一為氫，而更特別是兩者均為氫。經常情況是 X 為 CH，Y 與 Z 為 N，且 R^2 為 H。化合物之一個特定種類係具有式 (XXI)、(XXII)、(XXIII) 及 (XXIV)：



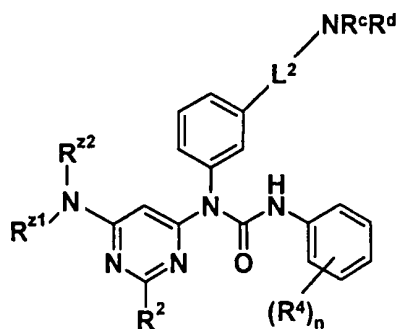
(XXI)



(XXII)



(XXIII)

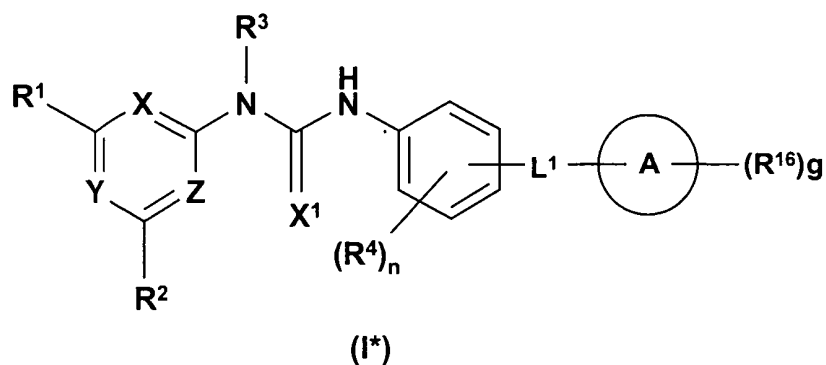


(XXIV)

其中 R^{z1} 與 R^{z2} 係選自氫與直鏈或分枝狀烷基，具有 1, 2, 3 或 4 個碳原子，例如甲基或乙基，且 $L^2NR^cR^d$, L^2 環, R^3 及 R^4 均如關於式 (IV)-(VII) 所述。

本發明係包括相應於式 (IV)、(V)、(VI)、(VII)、(XXI)、(XXII)、(XXIII) 及 (XXIV) 之化合物種類，其中嘧啶環係被三吡環置換。

本發明之一項具體實施例係關於式 (I*) 化合物，其表示式 I 化合物之亞組，及其鹽、酯、N-氧化物或前體藥物：



於該式 (I*) 化合物中，基團與符號係具有下述意義：

g 為 0, 1, 2, 3, 4 或 5；

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；

X , Y 及 Z 各獨立選自 N 或 $C-R^{15}$ ，其中 X 、 Y 及 Z 中至少一個為 N ；

X^1 為氧，

L^1 為連結基；

環 *A 為單-或雙環狀環；且

R^1 , R^2 , R^3 , R^{15} 及 R^{16} ，若存在時，係各獨立選自有機或無機部份基團，

其中無機部份基團尤其是選自鹵基，尤其是氯基、羥

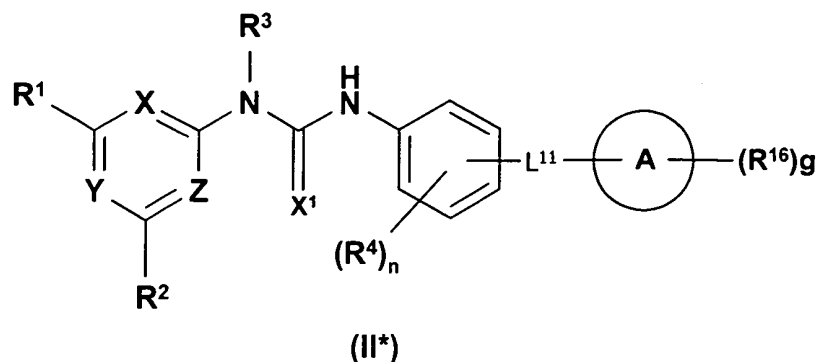
各 R^4 為相同或不同，且選自有機或無機部份基團，例如各 R^4 為相同或不同，且選自鹵素；羥基；經保護羥基，例如三烷基矽烷基羥基；胺基；甲脒基；胍基；羥基胍基；亞胺甲基胺；異硫脒基；脒基；巰基； $C(O)H$ 或其他醯基；醯氧基；羧基；磺酸基；胺磺醯基；胺甲醯基；氰基；偶氮基；硝基； C_1 - C_7 脂族，視情況被一或多個鹵素及/或一或兩個官能基取代，該官能基選自羥基，經保護羥基，例如三烷基矽烷基羥基，胺基、甲脒基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脒基、脒基、巰基、 $C(O)H$ 或其他醯基、醯氧基、羧基、磺酸基、胺磺醯基、胺甲醯基、氰基、偶氮基或硝基；所有前述之羥基、胺基、甲脒基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脒基、脒基、巰基、羧基、磺酸基、胺磺醯基及胺甲醯基係依次視情況在至少一個雜原子上被一或多個 C_1 - C_7 脂族基團取代。

對式 I 化合物所提供關於醫藥組合物、劑量、組合、藥理學檢測等之揭示內容，係據此適用於式 I* 化合物。

$-NR^a-$ ； $-O-$ ； $-S-$ ； $-C(O)-$ ；環丙基之化學上適當組合，係為形成化學上安定部份基團之組合，譬如 $-NR^aC(O)-$ ； $-C(O)NR^a-$ ； $-C(O)O-$ 及 $-OC(O)-$ 。在化合物之許多種類中， L^1 並未包含環丙基。

L^1 係尤其是選自 $-NR^aCO-$ 與 $-CONR^a-$ 。

在另一項特定具體實施例中，其係提供式 (II*) 化合物：



其中 L^{11} 係選自 $-NR^aCO-$ 與 $-CONR^a-$ ，而其他符號均如關於式 (I*) 之定義。

經常， R^1 , R^2 及 R^{16} 中至少一個不為 H；在舉例之化合物中，單獨一個 R^1 , R^2 及 R^{16} 不為 H。於正常情況下， R^1 不為 H。本發明包括尤其是其中 R^1 , R^2 及 R^{16} 中至少一個為 Rz^*-L^3- 之化合物。其包括化合物之一個種類，其中單獨一個 R^1 , R^2 及 R^{16} 為 Rz^*-L^3- ，特別是 R^1 。本發明包括化合物之一個種類，其中 R^2 與 R^{16} 為 H，且 R^1 不為 H，例如為 Rz^*-L^3- ，其中 L^3 可為如前文關於 L^1 之定義。

特定言之，本發明係關於式 I* 化合物，其中

- (a) 所有 X, Y 及 Z 均為 N，
- (b) X, Y 及 Z 之一為 N，
- (c) 兩個或三個 X 與 Y 為 N，或
- (d) X 與 Z 均為 N。

式 I* 與 II* 化合物係特別可經由抑制 Flt-3 之酪胺酸激酶功能部位，而用以治療 AML。本發明之進一步具體實施例為一種治療急性髓樣白血病 (AML) 之方法，其包括投予治療上有效量之所請求化合物。

Raf 絲胺酸 / 蘇胺酸激酶為 Ras / 有絲分裂原活化蛋白質激

酶(MAPK)發出訊息模組之必要成份，其係控制複雜轉錄程序，以回應外部細胞刺激。Raf基因係對高度地保守之絲胺酸-蘇胺酸專一蛋白質激酶進行編碼，已知該激酶會結合至ras致癌基因。其係為咸信包含受體酪胺酸激酶、p21 ras、Raf蛋白質激酶、Mek1(ERK活化劑或MAPK)激酶及ERK(MAPK)激酶之訊息轉導途徑之一部份，其最後會使轉錄因子磷醯基化。在此途徑中，Raf激酶係被Ras活化，且會磷醯基化與活化有絲分裂原活化蛋白質激酶之兩種異構重組物(稱為Mek1與Mek2)，其係為雙重專一性蘇胺酸/酪胺酸激酶。兩種Mek異構重組物會活化有絲分裂原活化激酶1與2(MAPK，亦稱為胞外配位體調節激酶1與2或Erk1與Erk2)。MAPK會磷醯基化許多受質，包括轉錄因子，且在如此進行時，設立其轉錄程序。Raf激酶參與Ras/MAPK途徑，會影響且調節許多細胞功能，譬如增生、分化、存活、致癌基因轉變及細胞凋零。

Raf在許多發出訊息途徑上之必要角色與位置兩者，已在哺乳動物細胞中自使用失調與優勢抑制Raf突變型之研究，以及自採用生物化學與基因技術模式生物體之研究被証實。在許多情況中，Raf被會刺激細胞酪胺酸磷醯化作用之受體之活化作用，係依Ras之活性而定，這顯示Ras係在Raf之上游發揮功能。於活化作用時，Raf-1係接著使Mek1磷醯基化與活化，而造成訊息傳播至下游效應子，譬如MAPK(有絲分裂原活化蛋白質激酶)(Crews等人(1993) Cell 74: 215)。Raf絲胺酸/蘇胺酸激酶係被認為是涉及動物細胞增生之主要

Ras 效應子 (Avruch 等人 (1994) Trends Biochem. Sci. 19 : 279) 。

Raf 激酶具有三種不同異構重組物，Raf-1 (c-Raf)、A-Raf 及 B-Raf，藉由其與 Ras 交互作用，使 MAPK 激酶途徑活化，組織分佈及亞細胞定位之能力作區別 (Marias 等人, Biochem. J. 351 : 289-305, 2000 ; Weber 等人, 致癌基因 19 : 169-176, 2000 ; Pritchard 等人, Mol. Cell. Biol. 15 : 6430-6442, 1995) 。

最近研究已証實皮膚痣中之 B-Raf 突變型為在黑細胞腫瘤形成之引發中之一個重要步驟 (Pollock 等人, Nature Genetics 25 : 1-2, 2002) 。再者，最近研究已浮現 B-Raf 之激酶功能部位中之活化突變型，係發生在約 66% 黑色素瘤、12% 結腸癌及 14% 肝癌中 (Davies 等人, Nature 417 : 949-954, 2002) (Yuen 等人, 癌症研究 (Cancer Research) 62 : 6451-6455, 2002) (Brose 等人, 癌症研究 (Cancer Research) 62 : 6997-7000, 2002) 。

在 Raf 激酶之層次下，Raf/Mek/ERK 途徑之抑制劑，可潛在地作為治療劑，以抵抗具有過度表現或突變之受體酪胺酸激酶、活化胞內酪胺酸激酶之腫瘤，具有迷行表現 Grb2 (一種允許 Ras 被 Sos 交換因子刺激之接合體蛋白質) 之腫瘤，以及 Raf 本身之潛伏活化突變型之腫瘤。在早期臨床試驗中，Raf-1 激酶之抑制劑，其亦會抑制 B-Raf，已証實有希望在癌症療法中作為治療劑 (Crump, 現行醫藥設計 8 : 2243-2248, 2002 ; Sebastien 等人, 現行醫藥設計 8 : 2249-2253, 2002) 。

Raf 在細胞系中之表現，經由應用 RNA 反有意義技術之瓦解，已被証實會壓抑 Ras 與 Raf 兩者所媒介之生瘤性 (Kolch 等人, Nature 349 : 416-428, 1991 ; Monia 等人, Nature Medicine 2(6) :

668-675, 1996)。

作為被揭示內容之化合物所抑制激酶之實例，可指出 c-Abl 與 Bcr-Abl，特別是，可指出 Bcr-Abl 之抑制。另一種被抑制之激酶為受體酪胺酸激酶 VEGF-R，特別是 VEGF 受體 KDR (VEGF-R2)。本發明化合物亦會抑制 Bcr-Abl 激酶之突變形式。所揭示之化合物係適於抑制一或多種此等及/或其他蛋白質酪胺酸激酶及/或非受體酪胺酸激酶 Raf，及/或抑制此等酵素之突變型。鑒於此等活性，此等化合物可用於治療相關於尤其是此種激酶類型，尤其是所提及者之迷行或過度活性之疾病。

例如，作為 VEGF-受體酪胺酸激酶活性之抑制劑，本發明化合物主要可抑制血管生長，且因此例如有效抵抗多種與不規則血管生成有關聯之疾病，尤其是因眼睛新血管生成作用所造成之疾病，尤其是視網膜病，譬如糖尿病患者之視網膜病，或與老化有關聯之斑點變性，牛皮癬，血管母細胞瘤，譬如血管瘤，腎小球環間膜細胞增生病症，譬如慢性或急性腎病，例如糖尿病患者之腎病、惡性腎硬變，血栓形成微血管病徵候簇或移植排斥，或尤其是炎性腎病，譬如絲球體性腎炎，尤其是血管間增生性絲球體性腎炎，溶血尿毒症徵候簇、糖尿病患者之腎病、高血壓腎硬變、動脈粥瘤、動脈再狹窄、自身免疫疾病、糖尿病、子宮內膜組織異位形成、慢性氣喘，且尤其是贅瘤疾病(固態腫瘤，以及白血病，及其他"液態腫瘤"，尤其是表現 c-kit、KDR、Flt-1 或 Flt-3 者)，譬如尤其是乳癌、結腸癌症、肺癌(尤

其是小細胞肺癌)、前列腺癌症或卡波西氏肉瘤。式 I*, II*, III*, IV*, V*, VI*, VII*, VIII* 或 IX* 化合物 (或其舉例之化學式) (或其 N-氧化物) 會抑制腫瘤生長, 且尤其是適合預防腫瘤之轉移性擴散, 及微轉移之生長。

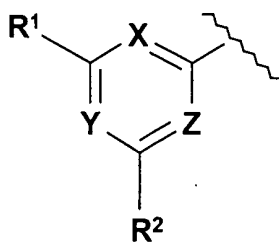
本發明化合物之標的激酶之一個種類係為 Bcr-Abl 突變型。可特別指出突變型 Glu255→離胺酸、Glu255→纈胺酸或 Thr315→異白胺酸, 最特別是 Thr315→異白胺酸突變型。

其他 Bcr-Abl 突變型包括 Met244→Val, Phe317→Leu, Leu248→Val, Met343→Thr, Gly250→Ala, Met351→Thr, Gly250→Glu, Glu355→Gly, Gln252→His, Phe358→Ala, Gln252→Arg, Phe359→Val, Tyr253→His, Val379→Ile, Tyr253→Phe, Phe382→Leu, Glu255→Lys, Leu387→Met, Glu255→Val, His396→Pro, Phe311→Ile, His396→Arg, Phe311→Leu, Ser417→Tyr, Thr315→Ile, Glu459→Lys 及 Phe486→Ser。

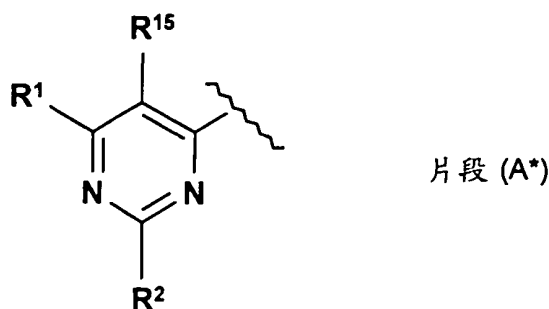
現在依次考量式 (I*) 化合物之結構片段與取代基:

左手環

所謂"左手環"係意謂以下片段:



在化合物之一個種類中, X, Y 及 Z 中之兩個為 N, 且在一個亞組中, X 與 Y 為 N, 而在另一個中, X 與 Z 為 N; 在一個替代種類中, 所有 X, Y 及 Z 均為 N。一個特定種類包括其中 Y 與 Z 為 N 之化合物, 舉例言之, 因此形成片段 (A*):



取代基 R^{15}

現在考量左手環，而非限制，意即不限於片段(A*)，該或各 R^{15} 可獨立地為 R^1 基團，例如更特定地如下文所定義者，無關於 R^1 之身分。

在一些化合物中，該或各 R^{15} 係獨立為 H；羥基；鹵基；胺基或單-或二-烷胺基；氰基；偶氮基或硝基；脂族基團，具有 1 至 7 個碳原子，且視情況被 -O- 或 -NH- 鏈結插入及/或藉由該鏈結連結至左手環及/或被羥基、鹵基、胺基或單-或二-烷胺基、氰基、偶氮基或硝基取代；或鹽基，其中羧基部份基團係被該脂族基團；羥基、胺基、單-或二烷胺基、氰基、偶氮基或硝基取代。烷基可具有例如 1 至 7 個，例如 1, 2, 3 或 4 個碳原子。

經常， R^{15} 為 H、鹵基、羥基、胺基、單-或二烷胺基、烷基(例如甲基)，被 -O- 或 -NH- 鏈結插入及/或藉由該鏈結連結至左手環之烷基(例如為形成烷氧基，例如甲氧基)，三氟甲基、羥基、胺基、單-或二烷胺基；任何烷基部份基團(經插入或未經插入)典型上具有 1, 2, 3 或 4 個碳原子。

在化合物之一個種類中， R^{15} 為 H 或鹵基，特別是 H、F 或 Cl，例如為 H 或 F。在化合物之一個特定種類中，該或各

R^{15} 為 H。

R^{15} 之上述說明當然係適用於片段(A*)，達對其他左手環結構之程度。

取代基 R^2

再一次考量左手環，而非限制， R^2 可為上文關於 R^{15} 所述之任何部份基團(例如，可為任何如更特定地描述於下文之 R^1 基團)，而當然 R^2 與 R^{15} 可為相同或不同。

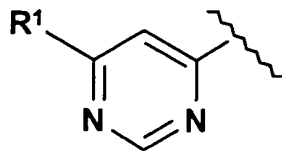
在一些化合物中， R^2 與該或各 R^{15} 係獨立為 H；鹵基；脂族基團(例如具有 1 至 7 個碳原子，例如 1, 2, 3 或 4 個)，脂族基團係視情況被 -O- 或 -NH- 鏈結插入及/或藉由該鏈結連結至左手環，及/或被羥基、鹵基、胺基或單-或二-烷胺基取代，鹽基，其中羰基部份基團係被該脂族基團、三氟甲基、羥基、胺基、單-或二-烷胺基、氰基、偶氮基或硝基取代。

經常， R^2 與該或各 R^{15} 係獨立為 H、鹵基、烷基，被 -O- 或 -NH- 鏈結插入及/或藉由該鏈結連結至左手環之烷基，三氟甲基、羥基、胺基、單-或二烷胺基；任何烷基部份基團(經插入或未經插入)典型上具有 1, 2, 3 或 4 個碳原子。

在化合物之一個種類中， R^2 與該或各 R^{15} 係獨立為 H 或鹵基，特別是 H、F 或 Cl，例如為 H 或 F。在化合物之一個特定種類中， R^2 與該或各 R^{15} 為 H。

R^2 及 R^2 與 R^{15} 之上述說明，當然係適用於片段(A*)，達對其他左手環結構之程度。

自前文說明應明瞭的是，特定左手環結構為片段(B*)：



片段 (B*)

取代基 R^1

如前文所述， R^1 為有機或無機部份基團。

作為無機部份基團，可指出鹵基、羥基、胺基、氰基、偶氮基 ($N=N=N$) 及硝基。F 與 Cl 為舉例之鹵素。

有機部份基團，稱為 R_z^* ，係為經取代或未經取代，且可經由連結基 $-L^3-$ 連接，有機部份基團係尤其是選自

氫；

低碳脂族 (尤其是 C_1, C_2, C_3 或 C_4 脂族)，例如低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基，特別是低碳且尤其是 C_1, C_2, C_3 或 C_4 烷基；

經取代或未經取代之官能基，選自胺基；胍基；羥基胍基；亞胺甲基胺；異硫脲基；脲基；巯基；羧基；磺酸基；及羥基，舉例之取代基為保護基，該低碳脂族基團，鹽基，特別是低碳烷鹽基，例如其中烷基部份具有 1, 2, 3 或 4 個碳原子，羧基，酯化羧基 (例如被該低碳脂族基團酯化)；

胺磺鹽基；胺甲鹽基； $C(O)H$ 或其他鹽基；鹽氧基；其中鹽基係為特別是低碳烷鹽基，例如其中烷基部份具有 1, 2, 3 或 4 個碳原子；

經取代或未經取代之環狀基團，例如環狀基團 (無論是經取代或未經取代) 可為環烷基，例如環己基，苯基、吡咯、咪唑、吡唑、異噁唑、噁唑、噻唑、嗒吡、嘧啶、吡吡、

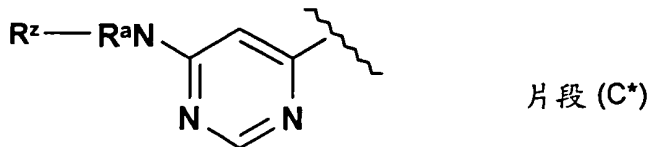
吡啶基、吲哚、異吲哚、吲唑、嘌呤、吲哚啉、喹啉、異喹啉、喹唑啉、喋啶、喹諾里西啶、六氫吡啶基、六氫吡啶基、四氫吡咯、嗎福啉基或硫代嗎福啉基，及例如經取代之低碳脂族或經取代之羥基可被此種經取代或未經取代之環狀基團取代。參閱下文關於特定種類Rz*部份基團之描述。

連結基 $-L^3-$ 具有 1, 2, 3, 4 或 5 個在鏈中之原子，且係選自 C_1, C_2, C_3 或 C_4 脂族 (特別是線性脂族，且脂族特別是烷基)，視情況被鏈結插入及 / 或封端，該鏈結係選自包括 $-NR^a-$ ； $-O-$ ； $-S-$ ； $-C(O)-$ ；環丙基 (被認為是具有兩個在鏈中之原子) 及其化學上適當之組合； $-NR^a-$ ； $-O-$ ； $-S-$ ； $-C(O)-$ ；環丙基 (被認為是具有兩個在鏈中之原子) 及其化學上適當之組合；而 $-NR^a-$ ，其中 R^a 為氫、羥基、烴基氧基或烴基，其中烴基具有 1 至 15 個碳原子 (例如 1 至 7)，係視情況被 $-O-$ 或 $-NH-$ 鏈結插入，且可例如選自脂族基團 (例如具有 1 至 7 個碳原子，例如 1, 2, 3 或 4 個，脂族特別是烷基)，環烷基，尤其是環己基，環烯基，尤其是環己烯基，或另一種碳環族基團，例如苯基；其中烴基部份基團為經取代或未經取代。舉例之取代基為羥基、鹵基、胺基或單- 或二- (C_1-C_4) 烷胺基、低碳烷醯基、三氟甲基、氰基、偶氮基或硝基。 R^a 特別是 H。

在化合物之一個種類中， R^1 包含連結基 L^3 ；在一個亞組中，連結基為 $-NR^a-$ ，在左手環處被 $-NR^a-$ 封端（意即被其接合至左手環）之烷基，在其遠離左手環之末端處被 $-NR^a-$ 封端之烷基，或被 $-NR^a-$ 插入之烷基，其中烷基具有 1, 2, 3 或 4

個碳原子。在此化合物種類中， R^a 特別為H。較佳連結基為-NH-。

換言之，共同左手環結構係以片段(C*)表示：



其中 R^a 係如上述，且較佳為H，而 Rz^* 為經取代或未經取代之有機部份基團，如上述且如下文進一步描述者。亦欲被指出者為以下化合物，其中 Rz^* 為H，意即其中當 R^a 亦為H時， R^1 為胺基，以及變型，其中 R^1 為另一種經取代或未經取代之鹼性基團，例如甲脒基、胍基；羥基胍基；亞胺甲基胺；異硫脒基或脒基。

如前文所述，因此， R^1 可在某些化合物中包含經取代或未經取代之有機部份基團，經過連結基 L^3 視情況接合至左手環。因此， R^1 在此種化合物中可被表示為 Rz^*-L^3- ，其中 Rz^* 為經取代或未經取代之有機部份基團。這同樣地適用於未相應於片段(C*)之左手環結構，關於其各方面。

Rz^* 通常為一種部份基團，其含有1至30個鏈中及/或環內之原子，選自C、N、O、S及Si，且其中一或多個氫係視情況被鹵素置換。以替代方式陳述，此種 Rz^* 基團具有1至30個多價原子，選自C、N、O、S及Si，以及單價原子，選自H與鹵基，例如選自H、F、Cl及Br，例如H、F及Cl。在一些 Rz^* 部份基團中，有1至25個多價原子，例如1至20個，譬如1至16個。

被包含之化合物為其中 Rz^* 含有選自下文種類 1), 2) 及 3) 部份基團之一或組合，及視情況選自下文種類 4) 之一或多個部份基團：

- 1) 脂族部份基團，特別是具有 1 至 7 個碳原子，例如 1, 2, 3 或 4 個，特別是烷基或烯基部份基團，例如烷基；
- 2) 碳環族環，其可為飽和或不飽和(例如芳族)，特別提及者為雙環狀與單環狀環，且尤其是具有 5 或 6 個環員之單環狀環；
- 3) 雜環，其可為飽和或不飽和(例如芳族)，特別提及者為雙環狀與單環狀環，且尤其是具有 5 或 6 個環員之單環狀環；
- 4) 連結部份基團，選自 O、N、Si 及 C(O)，其中兩個或多個連結部份基團可合併而形成較大之連結基團，例如 C(O)O、C(O)NH 或 OC(O)NH。

在此等化合物中，多個選自 1), 2) 及 3) 之部份基團可被連結在一起，無論是直接或經過連結部份基團 4)。當然，一種化合物可含有一個或多個連結部份基團。三-或更多價連結部份基團，譬如 N 與 Si，可用以使只有兩個選自 1), 2) 及 3) 之部份基團連結在一起，於此種情況中，其餘價鍵係適當地被氫所佔據；或者，N 或 Si 可使三個該部份基團連結在一起，或 Si 可使四個該部份基團連結在一起。在 Rz^* 含有多個選自 1), 2) 及 3) 之部份基團之情況下，該部份基團可為相同或不同，且可獨立地選自種類 1), 2) 及 3)。

部份基團 1), 2) 及 3) 可被一或多個取代基取代，取代基特

別選自羥基、胺基、甲脞基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脲基、脲基、巰基、 $C(O)H$ 或其他低碳醯基、低碳醯氧基、羧基、磺酸基、胺磺醯基、胺甲醯基、氰基、偶氮基或硝基，該羥基、胺基、甲脞基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脲基、脲基、巰基、羧基、磺酸基、胺磺醯基、胺甲醯基及氰基係依次視情況在至少一個雜原子上被一個或在可能之情況下為多個 C_1 - C_7 脂族基團取代。經常但未必， Rz^* 具有0, 1, 2, 3或4個此種取代基；有時有較大數目之取代基可能發生，例如當 Rz^* 含有一或多個全氟化烷基或環狀基團，例如 CF_3 以及其他選用取代基時。

指出之特定部份基團1), 2)及3)係為直鏈與分枝狀烷基、5-與6-員碳環族環(特別是苯基與環己基)及5-與6-員雜環(特別是，含有單一雜原子之5-員環，例如呋喃、噻吩、吡咯；與含有一或兩個雜原子之6-員環，例如六氫吡啶、六氫吡嘐、嗎福啉、吡啶、嘧啶及吡嘐)。

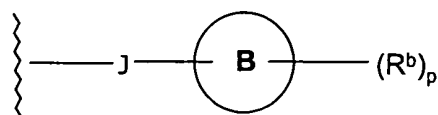
本發明包含式(I*)或(II*)化合物，其中 R^1 具有如上文所述之式 Rz^*-NR^a- ，且 Rz^* 係選自

(i) $-G-R^x$ ，其中G為直接鍵結、 $C(=O)$ 或 $C(=O)O$ ，且 R^x 係選自H與 C_1 - C_7 脂族部份基團，

(II*) $-G-R^y$ ，其中G為直接鍵結、 $C(=O)$ 或 $C(=O)O$ ，且 R^y 係選自 C_1 - C_7 脂族，被一或多個鹵素及/或一或兩個官能基取代，該官能基選自羥基、胺基、甲脞基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脲基、脲基、巰基、 $C(O)H$ 或其他低碳醯基、低碳醯氧基、羧基、磺酸基、胺磺醯基、胺甲醯基、氰基、

偶氮基或硝基，該羥基、胺基、甲脒基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脲基、脲基、巯基、羧基、磺酸基、胺磺醯基、胺甲醯基及氰基係依次視情況在至少一個雜原子上被一個或在可能之情況下為多個 C_1 - C_7 脂族基團取代，

(iii) 下式基團



其中：

J 表示直接鍵結、烷基或被 $C(=O)$ 或 $C(=O)O$ 封端或插入之烷基，其中 J 具有 1, 2, 3, 4 或 5 個在鏈中之原子；

環 B 表示單-或雙環狀環，特別是 5-或 6-員碳環狀或雜環狀環；

p 為 0, 1, 2, 3, 4 或 5，例如 0, 1 或 2；

該或各 R^b 係獨立選自 $-L^4-NR^cR^d$ ； $-L^4$ -環*，其中環*為單-或雙環狀環，特別是 5-或 6-員碳環狀或雜環狀環，視情況如下文定義經取代；鹵素；羥基；經保護羥基，例如三烷基矽烷基羥基；胺基；甲脒基；胍基；羥基胍基；亞胺甲基胺；異硫脲基；脲基；巯基； $C(O)H$ 或其他低碳醯基；低碳醯氧基；羧基；磺酸基；胺磺醯基；胺甲醯基；氰基；偶氮基；或硝基；及 C_1 - C_7 脂族，視情況被一或多個鹵素及/或一或兩個官能基取代，該官能基選自羥基，經保護羥基，例如三烷基矽烷基羥基，胺基、甲脒基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脲基、脲基、巯基、 $C(O)H$ 或其他低碳醯基、低碳

醯氧基、羧基、磺酸基、胺磺醯基、胺甲醯基、氰基、偶氮基或硝基；該全部之羥基、胺基、甲脞基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脲基、脲基、巯基、羧基、磺酸基、胺磺醯基、胺甲醯基及氰基係依次視情況在至少一個雜原子上被一個或在可能之情況下為多個 C_1 - C_7 脂族基團取代，

其中 L^4 為直接鍵結；鍵結選自 $-O-$ ； $-S-$ ； $-C(O)-$ ； $-OC(O)-$ ； $-NR^aC(O)-$ ； $-C(O)-NR^a-$ ； $-OC(O)-NR^a-$ ；環丙基及 $-NR^a-$ ；或為 C_1 - C_7 脂族基團，視情況在單一末端或在兩端被該鍵結插入及/或封端 (R^a 係如前文定義，且典型上為 H)；

且其中 R^c 與 R^d 各獨立選自氫，及 C_1 - C_7 脂族，視情況被一或多個鹵素，被視情況經取代之 5- 或 6- 員雜環族或碳環族環及/或一或兩個官能基取代，該官能基選自羥基，經保護羥基，例如三烷基矽烷基羥基，胺基、甲脞基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脲基、脲基、巯基、 $C(O)H$ 或其他低碳醯基、低碳醯氧基、羧基、磺酸基、胺磺醯基、胺甲醯基、氰基、偶氮基或硝基，該羥基、胺基、甲脞基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脲基、脲基、巯基、羧基、磺酸基、胺磺醯基、胺甲醯基及氰基係依次視情況在至少一個雜原子上被一或多個 C_1 - C_7 脂族基團取代，

或 R^c 與 R^d 和其鄰接之氮一起形成 5- 或 6- 員環，視情況如下文所述經取代，

該視情況經取代之環係互相獨立地被 0, 1, 2, 3, 4 或 5 個取

代基取代，取代基選自鹵素；羥基；經保護羥基，例如三烷基矽烷基羥基；胺基；甲脒基；胍基；羥基胍基；亞胺甲基胺；異硫脲基；脲基；巰基；C(O)H或其他低碳醯基；低碳醯氧基；羧基；磺酸基；胺磺醯基；胺甲醯基；氰基；偶氮基；硝基；C₁-C₇脂族，視情況被一或多個鹵素及/或一或兩個官能基取代，該官能基選自羥基，經保護羥基，例如三烷基矽烷基羥基，胺基、甲脒基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脲基、脲基、巰基、C(O)H或其他低碳醯基；低碳醯氧基羧基、磺酸基、胺磺醯基、胺甲醯基、氰基、偶氮基或硝基；所有前述之羥基、胺基、甲脒基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脲基、脲基、巰基、羧基、磺酸基、胺磺醯基及胺甲醯基係依次視情況在至少一個雜原子上被一個或在可能之情況下為多個C₁-C₇脂族基團取代(例如，環可因此被烷氧基例如甲氧基或乙氧基取代)。

又考量一些化合物，其中R¹具有式Rz*-NR^a-，且Rz*係選自上文種類(i)、(ii)及(iii)，脂族經常具有1,2,3或4個碳原子，且經常為線性，但有時為分枝狀。在化合物之一個種類中，脂族為烷基，例如線性或分枝狀烷基，具有1,2,3或4個碳原子；線性烷基較常用，無關於碳原子數。

在上述種類(i)化合物之一個亞組中，-G-為直接鍵結，而R^x為H或該脂族基團，且更特定言之，R^x為H或烷基，例如線性或分枝狀烷基，具有1,2,3或4個碳原子；線性烷基較

常用，無關於碳原子數。因此，此亞組包括其中 R^1 為胺基或單-或二-烷胺基之化合物。被包括者為此亞組之成員，其中 R^x 不為 H，但為該脂族基團。

在種類 (i) 化合物之另一個亞組中，-G- 為 $C(=O)$ 或 $C(=O)O$ ，而 R^x 為 H 或該脂族基團，且更特定言之， R^x 為 H 或烷基，例如線性或分枝狀烷基，具有 1, 2, 3 或 4 個碳原子，線性烷基較常用，無關於碳原子數。被包括者為此亞組之成員，其中 R^x 不為 H，但為該脂族基團。可指出甲基作為舉例之 R^x 。應明瞭的是，在此亞組之一些化合物中，-G- 為 $C(=O)$ ，然而在其他化合物中，G 為 $C(=O)O$ 。作為藉由此亞組所形成之 R^1 基團，可指出烷醯胺基，特別是乙醯胺基 ($-NHC(O)Me$)，與烷氧羰基胺基，特別是甲氧羰基胺基 ($-NHC(O)OMe$)。

自緊接於前之兩個段落，應明瞭的是，本發明包括種類 (i) 化合物，其中 R^x 不為 H，但為該脂族基團，如在烷基之情況中，例如線性或分枝狀烷基，具有 1, 2, 3 或 4 個碳原子。

化合物之一個特定種類係為其中 R^a 係如前文定義者，例如係選自氫與脂族基團，特別是烷基(例如在任一情況中，具有 1 至 7 個碳原子，例如 1, 2, 3 或 4 個)，且 R^1 係選自包括：

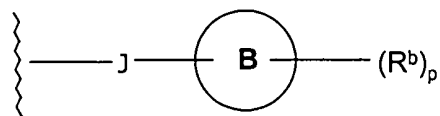
- 1) 落在上述種類 (i) 內之部份基團，其中 -G- 為直接鍵結，而 R^x 為 H 或該脂族基團，且脂族經常具有 1, 2, 3 或 4 個碳原子，及典型上為線性，但有時為分枝狀。在此等化合物之一個亞組中，脂族為烷基，例如線性或分枝狀烷基，具有 1, 2, 3 或 4 個碳原子；線性烷基較常用，無關於碳原子數；

- 2) 式 Rz^*-NR^a- 之部份基團，其中 Rz^* 為醯基；醯氧基；其中醯基係特別為低碳烷醯基，例如，其中烷基部份具有 1, 2, 3 或 4 個碳原子；
- 3) 落在上述種類 (i) 內之部份基團，其中 $-G-$ 為 $C(=O)$ 或 $C(=O)O$ ，而 R^x 為 H 或該脂族基團，且更特定言之， R^x 為 H 或烷基，例如線性或分枝狀烷基，具有 1, 2, 3 或 4 個碳原子，線性烷基較常用，無關於碳原子數。被包括者為此亞組之成員，其中 R^x 不為 H，但為該脂族基團；可指出甲基作為舉例之 R^x ；
- 4) C_1, C_2, C_3 或 C_4 烷基， C_1, C_2, C_3 或 C_4 鹵烷基（例如三氟甲基），鹵基（例如 F 或 Cl）、羥基、烷氧基（例如甲氧基）、氰基、偶氮基 ($N=N=N$) 或硝基。

在此種類之許多化合物中， R^a 為 H。通常， Rz^* 係如前文段落之亞子句 1) 或 3) 中之定義，例如為 H； C_1, C_2, C_3 或 C_4 烷基； C_1, C_2, C_3 或 C_4 烷醯基；或烷氧羰基，其中烷氧基部份具有 1, 2, 3 或 4 個碳原子。

落在種類 (ii) 內之特定化合物係為其中 $-G-$ 為直接鍵結者。亦欲被指出者為種類 (ii) 化合物，其中 $-G-$ 為 $C(=O)$ 或 $C(=O)O$ 。

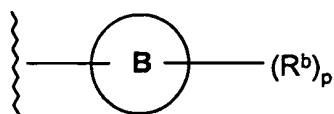
現在轉至其中 Rz^* 為種類 (iii) 基團之化合物，意即具有下式



環 B 典型上為 6-員碳環狀或雜環狀環，特別是苯基、環己基或環己烯基。其中，苯基為較佳。在其他情況中，環 B 為 5-員碳環狀或雜環狀環。形成環 B 之其他舉例殘基為吡啶基

與嘧啶基。

J經常為直接鍵結，因此形成下式之片段H：



片段 H

整數 p 可為 0。

整數 p 經常為 1。在 p 大於一之情況下，所有 R^b 基團，或除了一個以外之所有 R^b 基團，係經常為鹵素（特別是 F 或 Cl）、甲基或三氟甲基。關於此點亦欲被指出者為羥基與胺基。經常，單一 R^b 係選自 $-L^4-NR^cR^d$ 與 $-L^4$ -環*，且有 0, 1 或 2 個其他取代基，其不為 $-L^4-NR^cR^d$ 或 $-L^4$ -環*，但為例如鹵素（特別是 F 或 Cl）、低碳烷基（例如甲基）、低碳烷氧基（例如甲氧基）、羥基、胺基或三氟甲基。

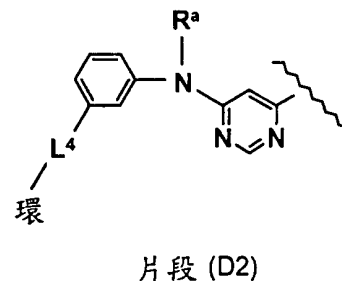
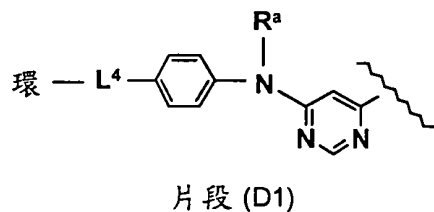
因此，本發明係包括以下化合物，其中 Rz^* 為例如 6-員碳環（特別是苯基），被 1, 2, 3, 4 或 5 個鹵素取代，鹵素例如選自 F、Cl 及 Br；此種苯環典型上為單-或二-取代，例如被 F 2-及 / 或 4-取代或被 Cl 3-取代。在被鹵素多取代之一些情況中，所有鹵素係為相同。因此，在化合物之一個種類中， Rz^* 為單環狀環，特別是 6-員碳環（特別是苯基），僅被一或多個鹵素取代，鹵素特別選自 F 與 Cl；有時該或各鹵素為 F，但在一些其他情況中，該或各鹵素為 Cl。

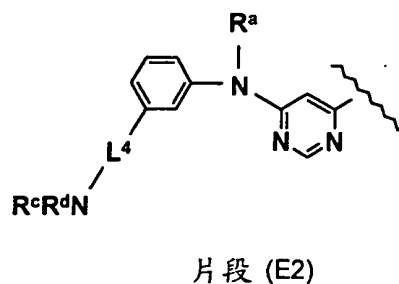
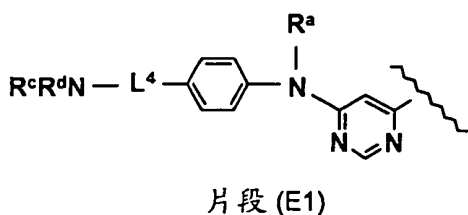
在化合物之另一種類中， Rz^* 為單環狀環，特別是 6-員碳環（特別是苯基），被 1, 2, 3, 4 或 5 個取代基，例如 1 或 2 個取

代基取代，取代基選自烷基、烷氧基、烷醯基、烷醯氧基、鹵烷基、胺基、單-或二-烷胺基、氰基、鹵素、羥基或經保護羥基，其中烷基，或烷氧基與烷醯基(氧基)之烷基部份具有1,2,3或4個碳原子；於此情況中之舉例取代基為甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙醯基、三氟甲基、氰基、F、Cl及OH。某些此種環具有0,1或2個取代基，例如0或1個。

在化合物之一個種類中， L^4 為直接鍵結、線性烷基、鄰近環A被該鏈結封端之線性烷基，或為該鏈結。在一個亞組中，任何該鏈結為-O-、-C(O)-或直接鍵結，其中可特別指出-O-與直接鍵結，例如-O-。

本發明係包括化合物之一個種類，其中環A為6-員環，特別是苯基、環己基或環己烯基，且具有一或兩個取代基 R^b ，獨立選自如前文定義之 $-L^4-NR^cR^d$ 與 $-L^4$ -環*。在一個亞組中，有單一取代基在特別是3-位置或4-位置處，選自 $-L^4-NR^cR^d$ 與 $-L^4$ -環*，以致左手環具有相應於片段(D1), (D2), (E1)或(E2)之結構：





如前文所述， R^a 通常為 H。亦如前文所述，苯環可被環己基或環己烯基置換，特別是環己基。其可替代地被 5- 或 6- 員雜環置換，特別是吡啶。

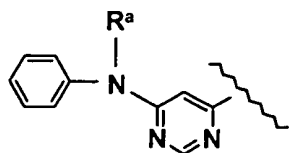
在一些具體實施例中，上述片段之苯環(或其他置換苯基之環)具有 1, 2, 3 或 4 個其他取代基，例如選自鹵素(特別是 F 或 Cl)、甲基、甲氧基或三氟甲基，例如 1 或 2 個此種取代基。關於此點亦欲被指出者為羥基與胺基。

L^4 係如前文所述，意即為直接鍵結；鏈結，選自 -O-；-S-；-C(O)-；-OC(O)-；-NR^aC(O)-；-C(O)-NR^a-；-OC(O)-NR^a-；環丙基及 -NR^a-；或 C₁-C₇ 脂族，視情況在單一末端或在兩端被該鏈結插入及/或封端(R^a 係如前文定義，且典型上為 H)。任何脂族部份基團係經常為烷基，例如烷基或其他脂族，具有 1, 2, 3 或 4 個碳原子，如在連結基 L^2 亞組之情況中，其中脂族部份基團為甲基、乙基或正-丙基。

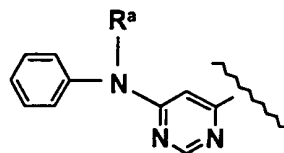
在特定片段 (D) 與 (E) 中， L^4 為直接鍵結、線性烷基、在上文片段表示圖中鄰近苯環被該鏈結封端之線性烷基，或為該鏈結；適當地但未必，任何該鏈結為 -O- 或 -C(O)-，其中可特別指出 -O-。因此，上述片段 (D) 與 (E) 可包含亞片段 -Ph-NR^cR^d、-Ph-環*、-Ph-O-烷基-NR^cR^d、-Ph-O-烷基-環*、-Ph-烷基-NR^cR^d、-Ph-烷基-環*，且亦欲被指出者為亞片段

-Ph-O-NR^cR^d、-Ph-O-環*、-Ph-C(O)-NR^cR^d及 -Ph-C(O)-環*，其中，在含有烷基之所有此等亞片段中，烷基可為例如甲基、乙基或正-丙基或正-丁基。

在一些具體實施例中，L⁴為H，因此提供片段(E3)與(E4)：



片段(E3)



片段(E4)

現在更詳細地考量片段(D1)與(D2)，其含有部份基團環(RING)*，其係為環狀部份基團，而在許多情況中，為5-或6-員碳環狀或雜環狀環，視情況如前文定義經取代。舉例之環為飽和，例如環戊烷或環己烷。在特定化合物中，環*為5-或6-員雜環，經常含有一或兩個雜原子，典型上選自O與N；在一個亞組中，雜環含有一個或兩個氮，而在有單一氮之情況下，視情況含有一個氧。特定雜環包含氮，其不為雙鍵之一個成員，且其更特別是飽和雜環。作為雜環，可指出四氫吡咯、六氫吡啶、六氫吡啶及嗎福啉；在一些化合物中，環*為六氫吡啶，具有其氮在相對於L²之4-位置處。正如已描述者，環*可為經取代，而在化合物之一個種類中，係被0, 1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基例如選自C₁-C₇脂族基團，視情況如上文所述經取代，而較不常為C₁-C₇脂族-氧基。任何脂族基團係經常為烷基(直鏈或分枝狀)，例如烷基或其他脂族，具有1, 2, 3或4個碳原子，當在片段(D1)與(D2)亞組之情況中時，具有甲基、乙基或正-丙基之取代基。於環*上之舉例取代基包括直鏈或分枝狀

C_1, C_2, C_3 或 C_4 烷基，譬如甲基、乙基、正-丙基、異丙基或第三-丁基，其中可特別指出甲基，鹵素(特別是F或Cl)及 C_1, C_2, C_3 或 C_4 烷氧基；亦欲被指出者為羥基與胺基。烷基部份基團可為未經取代或經取代，例如被鹵素(特別是F或Cl)，或在一些情況中，被羥基或胺基。

在環*部份基團之一些種類中，有0, 1, 2, 3, 4或5個此種取代基，選自烷基、烷氧基、烷醯基、烷醯氧基、鹵烷基、胺基、單-或二-烷胺基、氰基、鹵素、羥基或經保護羥基，其中烷基，或烷氧基與烷醯基(氧基)之烷基部份具有1, 2, 3或4個碳原子；於此情況中之舉例取代基為甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙醯基、三氟甲基、氰基、F、Cl及OH。某些環*部份基團具有0, 1或2個取代基，例如0或1個。

現在更詳細地考量片段(E1)與(E2)，其含有部份基團 NR^cR^d 。 R^c 與 R^d 係如前文所述。在此等片段之一個種類中， R^c 與 R^d 為相同或不同(但更通常為相同)，且選自 C_1-C_7 ，例如 C_1-C_4 脂族基團，視情況如上述經取代。作為脂族 R^c 與 R^d 部份基團，可指出烷基，例如具有1, 2, 3或4個碳原子，當在片段(E1)與(E2)亞組之情況中，具有為甲基、乙基或正-丙基之取代基。烷基或其他脂族部份基團可經取代，例如被胺基或單-或二(C_1-C_4)烷胺基，或例如被5-或6-員雜環族或碳環族環，視情況如前文所述經取代，或未經取代。因此，特定 $L^4NR^cR^d$ 部份基團為 $-OCH_2NMe_2$ 、 $-OCH_2NEt_2$ 、 $-OCH_2CH_2NMe_2$ 、 $-OCH_2CH_2NEt_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2NEt_2$ 、 $-CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2NEt_2$ 、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$ 。

在一些化合物中， R^c 與 R^d 可各獨立地含有羰基部份基團。在 R^c 或 R^d 之一含有羰基部份基團之情況下，該羰基部份基團可與氮一起形成例如醯胺鍵結。包含醯胺鍵結之衍生物包含在碳環族酸殘基中末端化之部份基團或酯，例如烷基酯，例如甲基或乙基酯。典型上，含有羰基部份基團之化合物具有酯之形式。

典型上，當 R^c 或 R^d 之一含有羰基部份基團時， R^c 或 R^d 之另一個為氫。

在片段之一個種類中， L^4 為直接鍵結，且 R^c 與 R^d 各獨立選自氫、 $-\text{C}(\text{O})$ -烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ -烷基，其中烷基可為經取代或未經取代。烷基典型上為 $\text{C}_1, \text{C}_2, \text{C}_3$ 或 C_4 烷基，例如甲基、乙基、正-丙基、異丙基或第三-丁基，其中可特別指出甲基。

在片段 (E1) 與 (E2) 之另一種類中， R^c 與 R^d 和鄰接之氮一起形成雜環族部份基團（通常為 5- 或 6- 員雜環），視情況如前文所述經取代。除了部份基團 NR^cR^d 之氮以外，該雜環可含有至少一個其他雜原子，且經常剛好一個其他雜原子，在任一情況中，典型上係選自 O 與 N；在一個亞組中，該雜環含有合計一或兩個氮，而在有單一氮之情況下，視情況含有一個氧。特定雜環包含一個氮，其不為雙鍵之一個成員，且此等係更特別為飽和雜環。作為雜環，可指出四氫吡咯、六氫吡啶、六氫吡啶及嗎福啉；其中，特定雜環為六氫吡啶與嗎福啉。正如已描述者，雜環可經取代，而在化合物之一個種類中，係被 0, 1, 2, 3, 4 或 5 個取代基取代，取代基例

如選自 C_1 - C_7 脂族基團，視情況如上文所述經取代，而較不常為 C_1 - C_7 脂族-氧基。任何脂族基團係經常為烷基(直鏈或分枝狀)，例如烷基或其他脂族，具有 1, 2, 3 或 4 個碳原子，當在環狀 (E1) 與 (E2) 片段亞組之情況中時，具有甲基、乙基或正-丙基之取代基。在環狀 (E1) 與 (E2) 片段上之舉例取代基包括直鏈或分枝狀 C_1 , C_2 , C_3 或 C_4 烷基，譬如甲基、乙基、正-丙基、異丙基或第三-丁基，其中可特別指出甲基，鹵素(特別是 F 或 Cl) 及 C_1 , C_2 , C_3 或 C_4 烷氧基；亦欲被指出者為羥基與胺基。烷基部份基團可為未經取代或經取代，例如被鹵素(特別是 F 或 Cl)，或在一些情況中，被羥基或胺基。

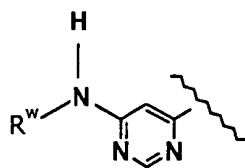
在環狀 (E1) 與 (E2) 片段之一些種類(換言之，其中 R^c 與 R^d 和鄰接之氮一起形成環之片段)中，有 0, 1, 2, 3, 4 或 5 個此種取代基，選自烷基、烷氧基、烷醯基、烷醯氧基、鹵烷基、胺基、單-或二-烷胺基、氰基、鹵素、羥基或經保護羥基，其中烷基，或烷氧基與烷醯基(氧基)之烷基部份具有 1, 2, 3 或 4 個碳原子；於此情況中之舉例取代基為甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙醯基、三氟甲基、氰基、F、Cl 及 OH。某些環狀片段具有 0, 1 或 2 個取代基，例如 0 或 1 個。

特定 $L^4NR^cR^d$ 部份基團為 -Pip、-Morph、-OCH₂Pip、-OCH₂Morph、-OCH₂CH₂Pip、-OCH₂CH₂Morph、-OCH₂CH₂CH₂Pip、-OCH₂CH₂CH₂Morph、-CH₂Pip、-CH₂Morph、-CH₂CH₂Pip、-CH₂CH₂Morph、-CH₂CH₂CH₂Pip 及 -CH₂CH₂CH₂Morph。亦欲被指出者為 -C(O)Pip 與 -C(O)Morph。縮寫 "Pip" 表示六氫吡啶，而 "Morph" 表示嗎福啉，且此等環可如前文所述經取代。特定

言之，六氫吡咩係視情況經N-取代。六氫吡咩與嗎福啉可如在前文段落中所指出者，被 C_1 - C_7 脂族基團取代，例如直鏈或分枝狀 C_1 , C_2 , C_3 或 C_4 部份基團，選自烷基與鹵烷基，譬如甲基、三氟甲基、乙基、正-丙基、異丙基或第三-丁基，其中甲基與三氟甲基為舉例。如前文所述， R^a 特別為氫。

其中特別欲被指出之化合物種類為其中左手環具有相應於片段(D1*)或(E1)之結構者。特別舉例者為此種具有片段(E1*)之化合物，其中 R^c 與 R^d 和鄰接之氮一起形成如上述之5-或6-員雜環。此等環可如前文所述經取代。特定言之，其係視情況被如前文所述之 C_1 - C_7 脂族基團N-取代，例如直鏈或分枝狀 C_1 , C_2 , C_3 或 C_4 部份基團，選自烷基與鹵烷基，譬如甲基、三氟甲基、乙基、正-丙基、異丙基或第三-丁基，其中甲基與三氟甲基為舉例。如前文所述， R^a 特別為氫。

自前文應明瞭的是，本發明係包括具有左手環之化合物，該左手環具有下列片段(F*)之結構：



片段(F)

其中 R^w 係選自包括：

- (i) H; C_1 , C_2 , C_3 或 C_4 烷基; C_1 , C_2 , C_3 或 C_4 烷鹽基; 或烷氧羰基，其中烷氧基部份具有1, 2, 3或4個碳原子，
- (ii) 4-苯基或被 $-L^4NR^cR^d$ 取代之4-苯基，其中 $-L^4NR^cR^d$ 係如先前定義，且特別為：

(a) -Pip、-Morph、 $-OCH_2$ Pip、 $-OCH_2$ Morph、 $-OCH_2CH_2$ Pip、

-OCH₂CH₂Morph、-OCH₂CH₂CH₂Pip、-OCH₂CH₂CH₂Morph、
-CH₂Pip、-CH₂Morph、-CH₂CH₂Pip、-CH₂CH₂Morph、
-CH₂CH₂CH₂Pip 或 -CH₂CH₂CH₂Morph，或為 -C(O)Pip 或
-C(O)Morph，其中 "Pip" 與 "Morph" 均如倒數第二個段落中所
述；或

(b) -OCH₂NMe₂、-OCH₂NEt₂、-OCH₂CH₂NMe₂、-OCH₂CH₂NEt₂、
-OCH₂CH₂CH₂NMe₂、-OCH₂CH₂CH₂NEt₂、-CH₂NMe₂、-CH₂NEt₂、
-CH₂CH₂NMe₂、-CH₂CH₂NEt₂、-CH₂CH₂CH₂NMe₂ 或
-CH₂CH₂CH₂NEt₂。

在某些化合物中，R^w為H、甲醯基、乙醯基或甲氧羰基。

在具體實施例中，片段(D1), (D2), (E1), (E2) 及 (F) 之嘧啶環係
被吡啶或三吡啶環置換。

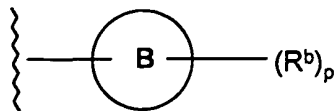
取代基 R³

取代基 R³係如前文關於式(I*)或(II*)所述。

在具體實施例中，R³係選自H、R^b基團及上文關於Rz*所
述之種類(i)、(ii)及(iii)，無關於Rz*之身分。在具體實施例
之一個種類中，R³為H或C₁-C₇脂族基團，例如直鏈或分枝
狀C₁-C₄烷基，譬如甲基、乙基或正-丙基，其中甲基為舉例。
在其他化合物中，R³為C₁-C₇脂族基團(例如直鏈或分枝狀
C₁-C₄烷基，譬如甲基、乙基或正-丙基)，被單-或雙環狀環
取代，特別是5-或6-員飽和或不飽和碳環狀或雜環狀環，
例如被苯基、四氫吡咯、六氫吡啶、六氫吡啶、嗎福啉、
噻吩、呋喃、吡咯、吡啶、吡啶或哌喃。因此，R³可為直
鏈烷基(或其他直鏈脂族基團，例如，在任一情況中具有至

高4個碳原子)，在其自由端被此種單-或雙環狀環取代。

在化合物之一個種類中， R^3 為種類(iii)部份基團，意即，其係特別為具有片段H結構之部份基團：



片段H

如前文所述。 R^3 之身分係與 Rz^* 無關，如已經敘述者。

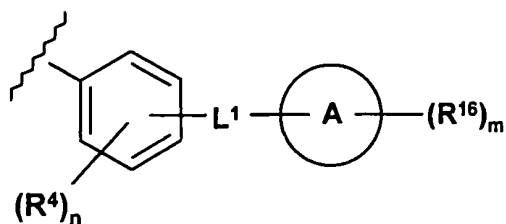
但是，作為特定化合物，可指出其中只有一個 Rz^* 與 R^3 為種類(iii)部份基團者。在一個亞組中， Rz^* 與 R^3 之一為種類(iii)部份基團，而另一個為H；關於此點欲被指出者為其中 R^3 為種類(iii)部份基團，且 R^1 為 NH_2 ，或者單-或二-烷胺基之化合物。

在 R^3 為種類(iii)部份基團之情況下，其可具有一種結構，相應於如前文所述片段(D1), (D2), (E1), (E2)或(F)中所發現之種類(iii)結構。

在許多化合物中， R^3 為H；在其不為H之情況下，其經常為 C_1 , C_2 , C_3 或 C_4 烷基(例如乙基或甲基)。其亦可為例如此種例如在其自由端被5-或6-員雜環取代之烷基；典型上，此環為飽和，例如其可選自六氫吡啶、六氫吡嘧、噻唑啶、嗎福啉及硫代嗎福啉。

右手環

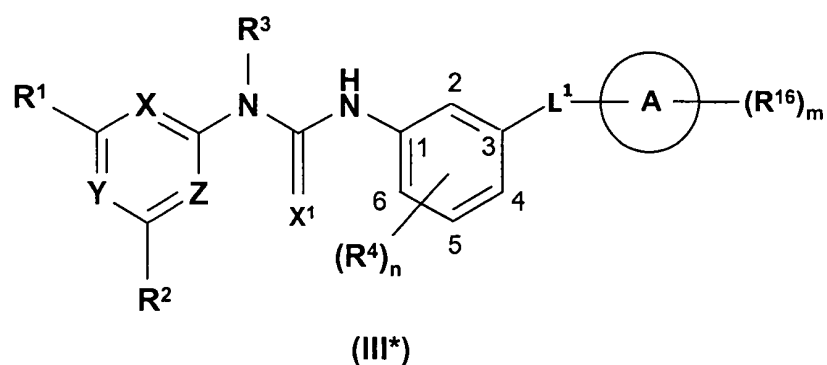
所謂"右手環"係意謂片段(G^*):



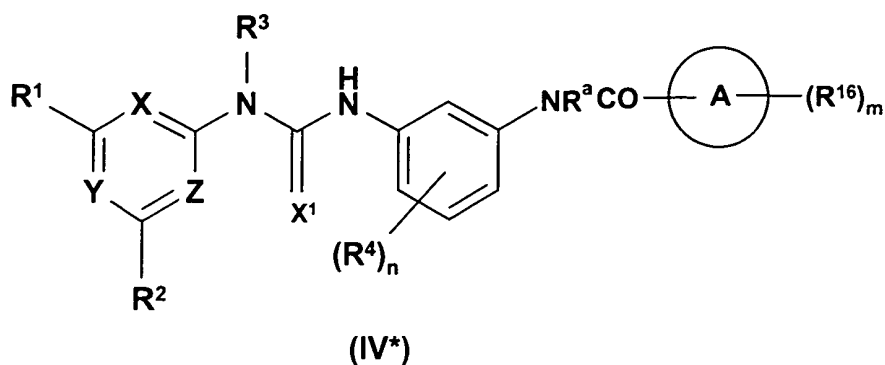
片段 G

其已在先前指出：n 為 0, 1, 2, 3 或 4；m 為 0, 1, 2, 3, 4 或 5；各 R^4 為相同或不同，且選自有機與無機部份基團； L^1 為連結基；環 A 為單-或雙環狀環；及各 R^{16} 為相同或不同，且選自有機與無機部份基團。

整數 m 通常為 1。典型上，有一個 L^1 在相對於 L^1 之苯環之 3-位置處。因此，較佳化合物具有式 (III*)：



在式 (I*) 與 (II*) 中， L^1 典型上為連結基 L^{11} ，選自 $-NR^aCO-$ 與 $-CONR^a-$ ，其中 R^a 係如前文定義，且典型上為 H 或低碳（例如 1, 2, 3 或 4C）烷基，特別是 H。 L^1 更尤其是 $-NR^aCO-$ ，例如 $-NHCO-$ ，以形成式 (IV*) 化合物：



整數 n 經常為 0, 1, 2 或 3，例如 0, 1 或 2。在化合物之一個種類中， n 為 0；於另一種類中， n 為 1。

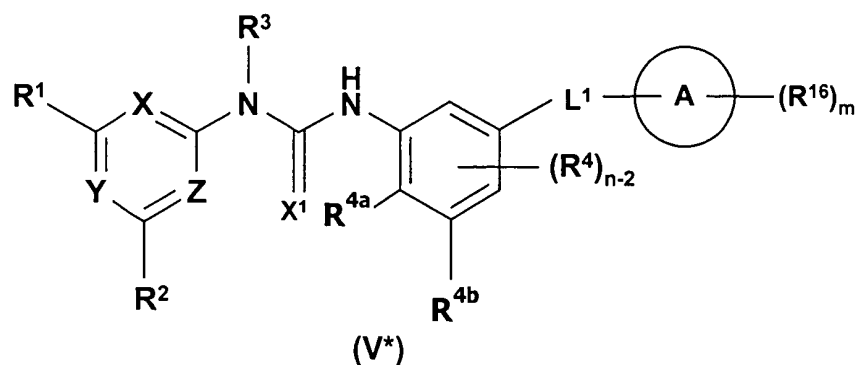
在具體實施例中，各 R^4 為相同或不同，且選自鹵素；羥基；經保護羥基，例如三烷基矽烷基羥基；胺基；甲脒基；胍基；羥基胍基；亞胺甲基胺；異硫脲基；脲基；巰基； $C(O)H$ 或其他醯基；醯氧基；羧基；磺酸基；胺磺醯基；胺甲醯基；氰基；偶氮基；硝基； C_1 - C_7 脂族，視情況被一或多個鹵素及/或一或兩個官能基取代，該官能基選自羥基，經保護羥基，例如三烷基矽烷基羥基，胺基、甲脒基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脲基、脲基、巰基、 $C(O)H$ 或其他醯基、醯氧基、羧基、磺酸基、胺磺醯基、胺甲醯基、氰基、偶氮基或硝基；所有前述之羥基、胺基、甲脒基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脲基、脲基、巰基、羧基、磺酸基、胺磺醯基及胺甲醯基係依次視情況在至少一個雜原子上被一個或在可能之情況下為多個 C_1 - C_7 脂族基團取代(例如，因此 R^4 可為烷基氧基，例如甲氧基或乙氧基)。

R^4 係特別選自羥基、經保護羥基、低碳烷基氧基、低碳烷基、三氟甲基及鹵基，特別是 F 或 Cl。 R^4 亦可為 Br。烷基與

烷氧基之烷基部份可為分枝狀，或更通常為直鏈，且經常具有1,2,3或4個碳原子，例如在甲基、乙基、甲氧基及乙氧基之情況中。 R^4 係尤其是選自Cl、F、羥基、甲基、甲氧基及三氟甲基，例如係選自Cl、F、甲基、甲氧基及三氟甲基，譬如在其中 R^4 為Cl、F、甲基或甲氧基之化合物中。在某些化合物中， R^4 為甲基或甲氧基，其中可特別指出甲基。在此段落中所提及之一些化合物中，氯為僅有之鹵素，在一些其他化合物中，氟為僅有之鹵素。提醒讀者的是，在有多個 R^4 基團之情況下，其可為相同或不同。

在化合物之一個特定種類中， n 為1，意即有單一 R^4 基團，譬如甲基、甲氧基或三氟甲基。

被包含之化合物為其中有一個 R^4 基團在相對於脲部份基團($-NR^3C(O)NH-$)之一個或兩個鄰位處。亦被包含於本發明中者，係為以下化合物，其中有單一 R^4 基團(例如甲基、甲氧基或三氟甲基)，其係在相對於脲部份基團之6-位置處。因此，有被包含之式(V*)化合物：



其中 R^{4a} 與 R^{4b} 各獨立選自H、鹵基(尤其是F或Cl)、烷基、鹵烷基或烷氧基，其中烷基與烷氧基之烷基部份為分枝狀或直鏈，且經常具有1,2,3或4個碳原子；在具體實施例中，

R^{4a} 與 R^{4b} 可另外選自羥基與胺基。典型上， R^{4a} 為H、烷基、鹵烷基或烷氧基，例如H、低碳烷基、低碳鹵烷基或低碳烷氧基，譬如H、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基或乙氧基。在化合物之特定種類中， R^{4a} 為H、甲基或甲氧基，或在另一種類中為三氟甲基。典型上， R^{4b} 為H或烷氧基，譬如甲氧基或乙氧基。

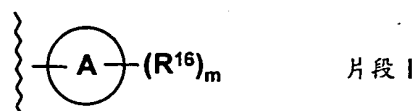
被包含之具體實施例為其中至少一個 R^{4a} 或 R^{4b} 不為H，以及具體實施例，其中 R^{4a} 或 R^{4b} 均為H。在化合物之一個特定種類中， R^{4a} 或 R^{4b} 之一為H，而另一個不為H。

經常，沒有 R^4 基團。例如，在特定化合物中，沒有 R^4 基團，且無論是(i) R^{4a} 為甲基或甲氧基，或在一些情況中為三氟甲基，且 R^{4b} 為H，或(ii) R^{4a} 為H，且 R^{4b} 為甲氧基。

在具體實施例中，各 R^{16} 為相同或不同，且選自鹵素；羥基；經保護羥基，例如三烷基矽烷基羥基；胺基；甲脒基；胍基；羥基胍基；亞胺甲基胺；異硫脲基；脲基；巰基；C(O)H或其他醯基；醯氧基；羧基；磺酸基；胺磺醯基；胺甲醯基；氰基；偶氮基；硝基； C_1 - C_7 脂族，視情況被一或多個鹵素及/或一或兩個官能基取代，該官能基選自羥基，經保護羥基，例如三烷基矽烷基羥基，胺基、甲脒基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脲基、脲基、巰基、C(O)H或其他醯基、醯氧基、羧基、磺酸基、胺磺醯基、胺甲醯基、氰基、偶氮基或硝基；所有前述之羥基、胺基、甲脒基、胍基、羥基胍基、亞胺甲基胺、異硫脲基、脲基、巰基、羧基、磺酸基、胺磺醯基及胺甲醯基係依次視情況在

至少一個雜原子上被一個或在可能之情況下為多個 C_1-C_7 脂族基團 (例如 R^{16} 可因此為烷氧基, 例如甲氧基或乙氧基) 取代。

環 A 與任何取代基 R^{16} , 為方便起見, 將於隨後被指稱為片段 I:



片段 I 可具有本文中關於片段 H 所述之任何結構, 且若存在時可與片段 H 相同, 或不同。因此, 環 A 可為單-或雙環狀環, 特別是 5-或 6-員碳環狀或雜環狀環, 例如苯基、環己基或環己烯基。其中, 苯基為較佳。在其他情況中, 環 A 為 5-員碳環狀或雜環狀環。形成環 A 之其他舉例殘基為吡啶基與嘧啶基。

整數 m 經常為 0, 1, 2 或 3, 例如 0, 1 或 2, 譬如在其中 m 為 0 或 1 之化合物情況中。例如, 在環 A 為 6-員環之情況下, 經常有取代基在 3-或 4-位置處。

整數 m 經常為 1。在 m 大於 1 之情況下, 所有 R^{16} 基團, 除了 1 個之外, 係經常為鹵素 (特別是 F 或 Cl)、甲基或三氟甲基。關於此點, 亦欲被指出者為羥基與胺基。經常, 單一 R^{16} 基團係選自 $-L^5-NR^cR^d$ 與 $-L^5\text{-環}^*$, 且有 0, 1 或 2 個其他取代基, 其不為 $-L^5-NR^cR^d$ 或 $-L^5\text{-環}^*$, 但為例如鹵素 (特別是 F 或 Cl)、低碳烷基 (例如甲基)、低碳烷氧基 (例如甲氧基)、羥基、胺基或三氟甲基。

因此, 本發明係包括一些化合物, 其中 R^{16} 為例如 6-員碳

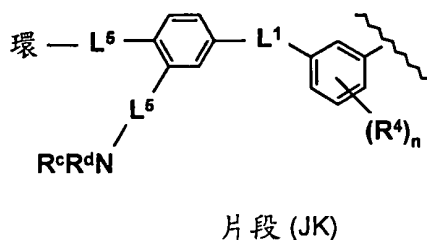
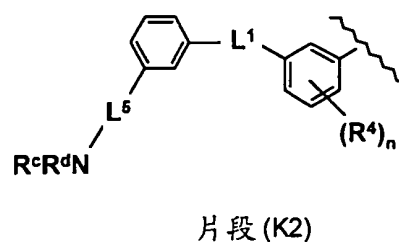
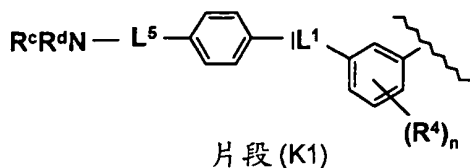
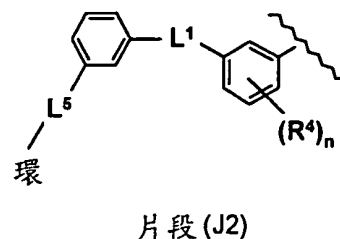
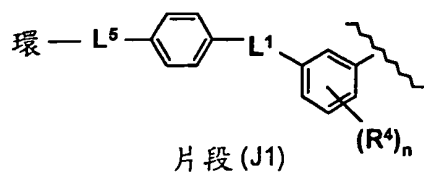
環(特別是苯基)，被1,2,3,4或5個鹵素取代，例如選自F、Cl及Br；此種苯環典型上為單-或二-取代，例如 R^2 ，及/或被F4-取代或被Cl3-取代。在被鹵素多取代之一些情況中，所有素均為相同。因此，在化合物之一個種類中， R^{16} 為單環狀環，特別是6-員碳環(特別是苯基)，僅被一或多個鹵素取代，鹵素特別選自F與Cl；有時，V或各鹵素為F，但在一些其他情況中，V或各鹵素為Cl。

在化合物之另一種類中， R^{16} 為單環狀環，特別是6-員碳環(特別是苯基)，被1,2,3,4或5個取代基，例如1或2個取代基取代，取代基選自烷基、烷氧基、烷醯基、烷醯氧基、鹵基烷基、胺基、單-或二-烷胺基、氰基、鹵素、羥基或經保護羥基，其中烷基，或烷氧基與烷醯基(氧基)之烷基部份具有1,2,3或4個碳原子；於此情況中舉例之取代基為甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙醯基、三氟甲基、氰基、F、Cl及OH。某些此種環具有0,1或2個取代基，例如0或1個。

在化合物之一個種類中， L^5 為直接鍵結、線性烷基、被部份基團環*封端之直線烷基。在一個亞組中， L^5 為-O或-C(O)-或線性烷基，具有1,2,3或4個在鏈中之碳原子，或可特別指出-CH₂-，-C(O)-亦然。

本發明係包括化合物之一個種類，其中環A為六員環，特別是苯基、環己基或環己烯基，且具有1或2個取代基 R^{16} ，獨立選自 $-L^5-NR^cR^d$ 與 $-L^5$ -環*，如前文定義。在一個亞組中，有單一取代基在特別是3-位置或4-位置處，選自

$-L^5-NR^cR^d$ 與 $-L^5$ -環^{*}，以致右手環具有相應於片段 (J1), (J2), (K1), (K2) 或 (JK) 之結構：



在一些具體實施例中，上述片段 (J1), (J2), (K1), (K2) 或 (JK) 之苯環 (或其他置換苯基之環，譬如環己基) 具有 1, 2, 3 或 4 個其他取代基，例如選自鹵素 (特別是 F 或 Cl)、甲基、甲氧基或三氟甲基，例如 1 或 2 個此種取代基。關於此點，亦欲被指出者為羥基與胺基。

L^5 係如前文所述，其係為直接鍵結；鍵結選自 $-O-$ ； $-S-$ ； $-C(O)-$ ； $-OC(O)-$ ； $-NR^aC(O)-$ ； $-C(O)-NR^a-$ ； $-OC(O)-NR^a-$ ；環丙基及 $-NR^a-$ ；或 C_1-C_7 脂族，視情況在單一末端或在兩端被該鍵結插入及 / 或封端 (R^a 係如前文定義，且典型上為 H)。任何

脂族部份基團係經常為烷基，例如烷基或其他脂族，具有1,2,3或4個碳原子，譬如在連結基 L^2 亞組之情況中，其中脂族部份基團為甲基、乙基或正-丙基。

在特定片段(J)與(K)中， L^2 為直接鍵結、線性烷基、在上文片段表示圖中鄰近苯環被該鏈結封端之線性烷基，或為該鏈結；適當地但未必，任何該鏈結係為-O-或-C(O)-，其中可特別指出-O-。因此，上述片段(J)與(K)可包含亞片段-Ph-NR^cR^d、-Ph-環*、-Ph-O-烷基-NR^cR^d、-Ph-O-烷基-環*、-Ph-烷基-NR^cR^d、-Ph-烷基-環*，且亦欲被指出者為亞片段-Ph-O-NR^cR^d、-Ph-O-環*、-Ph-C(O)-NR^cR^d及-Ph-C(O)-環*，其中在含有烷基之所有此等亞片段中，烷基可為例如甲基、乙基或正-丙基或正-丁基。

在片段(JK)中，連結基 L^5 可為相同或不同。

現在更詳細地考量片段(K1)與(K2)，其含有部份基團環*，其為環狀部份基團，且在許多情況中，5-或6-員碳環狀或雜環狀環，視情況如前文定義經取代。舉例之環為飽和，例如環戊烷或環己烷。在特定化合物中，環*為5-或6-員雜環，經常含有一或兩個雜原子，典型上係選自O與N；在一個亞組中，雜環含有一或兩個氮，且在有單一氮之情況下，視情況為氧。特定雜環包含氮，其不為雙鍵之一個成員，且此等係更特別是飽和雜環。作為雜環，可指出四氫吡咯、六氫吡啶、六氫吡啶及嗎福啉；在一些化合物中，環*為六氫吡啶，具有其氮在相對於 L^2 之4-位置處。正如已經描述者，環*可為經取代，且在化合物之一個種類中，係被0,1,2,3,4

或5個取代基取代，取代基例如選自 C_1 - C_7 脂族基團，視情況如上文所述之經取代，而較不常為 C_1 - C_7 脂族-氧基。任何脂族基團係經常為烷基(直鏈或分枝狀)，例如烷基或其他脂族，具有1,2,3或4個碳原子，譬如在片段(H1)與(H2)亞組之情況中，具有甲基、乙基或正-丙基之取代基。於環*上之舉例取代基包括直鏈或分枝狀 C_1 , C_2 , C_3 或 C_4 烷基，譬如甲基、乙基、正-丙基、異丙基或第三-丁基，其中可特別指出甲基，鹵素(特別是F或Cl)及 C_1 , C_2 , C_3 或 C_4 烷氧基；亦欲被指出者為羥基與胺基。烷基部份基團可為未經取代或經取代，例如被鹵素(特別是F或Cl)或在一些情況中被羥基或胺基。

在環*部份基團之一些種類中，有0,1,2,3,4或5個此種取代基，選自烷基、烷氧基、烷醯基、烷醯氧基、鹵烷基、胺基、單-或二-烷胺基、氰基、鹵素、羥基或經保護羥基，其中烷基，或烷氧基與烷醯基(氧基)之烷基部份具有1,2,3或4個碳原子；於此情況中之舉例取代基為甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙醯基、三氟甲基、氰基、F、Cl及OH。某些環*部份基團具有0,1或2個取代基，例如0或1個。

現在更詳細地考量片段(J1)與(J2)，其含有部份基團 NR^cR^d 。 R^c 與 R^d 係如前文所述。在此等片段之一個種類中， R^c 與 R^d 為相同或不同(但更通常為相同)，且選自 C_1 - C_7 ，例如 C_1 - C_4 脂族基團，視情況如上述經取代。作為脂族 R^c 與 R^d 部份基團，可指出烷基，例如具有1,2,3或4個碳原子，譬如在片段(J1)與(J2)亞組之情況中，具有甲基、乙基或正-丙

基之取代基。烷基或其他脂族部份基團可經取代，例如被胺基或單-或二(C_1 - C_4)烷胺基，或例如被視情況如前文所述經取代之5-或6-員雜環族或碳環族環，或未經取代。因此，特定 $L^2NR^cR^d$ 部份基團為 $-OCH_2NMe_2$ 、 $-OCH_2NEt_2$ 、 $-OCH_2CH_2NMe_2$ 、 $-OCH_2CH_2NEt_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2NEt_2$ 、 $-CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2NEt_2$ 、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2CH_2NEt_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NMe_2$ 及 $-CH_2CH_2CH_2NEt_2$ 。

在片段(J1)與(J2)之另一種類中， R^c 與 R^d 和鄰接之氮一起形成雜環族部份基團(通常為5-或6-員雜環)，視情況如前文所述經取代。除了部份基團 NR^cR^d 之氮以外，該雜環可含有至少一個其他雜原子，且經常剛好一個其他雜原子，在任一情況中，典型上係選自O與N；在一個亞組中，雜環含有合計一或兩個氮，而在有單一氮之情況下，視情況為氧。特定雜環包含一個氮，其不為雙鍵之一個成員，且此等係更特別為飽和雜環。作為雜環，可指出四氫吡咯、六氫吡啶、六氫吡啶及嗎福啉；其中特定雜環為六氫吡啶與嗎福啉。正如已經描述者，雜環可為經取代，且在化合物之一個種類中，係被0,1,2,3,4或5個取代基取代，取代基例如選自 C_1 - C_7 脂族基團，視情況如上文所述經取代，而較不常為 C_1 - C_7 脂族-氧基。任何脂族基團係經常為烷基(直鏈或分枝狀)，例如烷基或其他脂族，具有1,2,3或4個碳原子，譬如在環狀(K1)與(K2)片段亞組之情況中，具有甲基、乙基或正-丙基之取代基。於環狀(K1)與(K2)片段上之舉例取代基包括直鏈或分枝狀 C_1 , C_2 , C_3 或 C_4 烷基，譬如甲基、乙基、正-

丙基、異丙基或第三-丁基，其中可特別指出甲基，鹵素(特別是F或Cl)及 C_1, C_2, C_3 或 C_4 烷氧基；亦欲被指出者為羥基與胺基。烷基部份基團可為未經取代或經取代，例如被鹵素(特別是F或Cl)或在一些情況中被羥基或胺基。

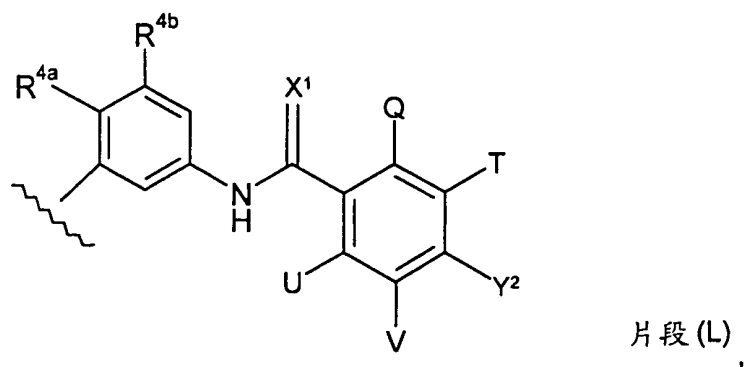
在環狀(J1)與(J2)片段之一些種類(換言之，其中 R^c 與 R^d 和鄰接之氮一起形成環之片段)中，有0, 1, 2, 3, 4或5個此種取代基，選自烷基、烷氧基、烷酯基、烷酯氧基、鹵烷基、胺基、單-或二-烷胺基、氰基、鹵素、羥基或經保護羥基，其中烷基，或烷氧基與烷酯基(氧基)之烷基部份具有1, 2, 3或4個碳原子；於此情況中之舉例取代基為甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酯基、三氟甲基、氰基、F、Cl及OH。某些環狀片段具有0, 1或2個取代基，例如0或1個。

特定 $L^2NR^cR^d$ 部份基團為-Pip、-Morph、-OCH₂Pip、-OCH₂Morph、-OCH₂CH₂Pip、-OCH₂CH₂Morph、-OCH₂CH₂CH₂Pip、-OCH₂CH₂CH₂Morph、-CH₂Pip、-CH₂Morph、-CH₂CH₂Pip、-CH₂CH₂Morph、-CH₂CH₂CH₂Pip及-CH₂CH₂CH₂Morph。亦欲被指出者為-C(O)Pip與-C(O)Morph。縮寫"Pip"表示六氫吡啶，而"Morph"表示嗎福啉，且此等環可為如前文所述經取代。特定言之，六氫吡啶係視情況經N-取代。六氫吡啶與嗎福啉可如前文段落中所提及，被 C_1 - C_7 脂族基團取代，例如直鏈或分枝狀 C_1, C_2, C_3 或 C_4 部份基團，選自烷基與鹵烷基，譬如甲基、三氟甲基、乙基、正-丙基、異丙基或第三-丁基，其中甲基與三氟甲基為舉例。如前文所述， R^a 特別為氫。

其中特別欲被指出化合物之一個種類為其中左手環具有

相應於片段(J1)或(K1)之結構者。特別舉例為此種具有片段(K1)之化合物，其中 R^c 與 R^d 和鄰接之氮一起形成如上述之5-或6-員雜環。此等環可如前文所述經取代。特定言之，其係視情況被如前文所述之 C_1 - C_7 脂族基團N-取代，例如直鏈或分枝狀 C_1 , C_2 , C_3 或 C_4 部份基團，選自烷基與鹵烷基，譬如甲基、三氟甲基、乙基、正-丙基、異丙基或第三-丁基，其中甲基與三氟甲基為舉例。如前文所述， R^a 特別為氫。

欲被指出者為相應於片段(L)之右手環：



其中：

R^{4a} 與 R^{4b} 係如前文定義；

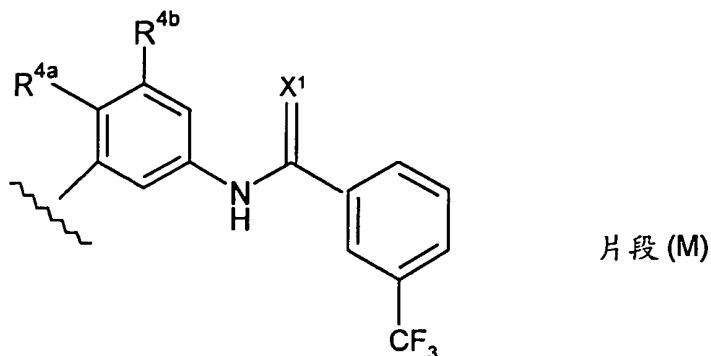
Q與U為相同或不同，且選自H、F及Cl，例如均為H；

T與V為相同或不同，且選自H、甲基、三氟甲基及甲氧基，例如選自H與三氟甲基，譬如在T與V之一為H，而另一個為三氟甲基之情況中；

Y^2 係選自H， C_1 , C_2 , C_3 或 C_4 烷基(例如甲基或乙基)，其可為未經取代或經取代，例如在其自由端，被5或6員雜環，視情況被1C、2C、3C或4C烷基取代；視情況經取代之環典型上為飽和，且可選自例如六氫吡啶、4-(C_1 - C_4)烷基六氫吡啶、六氫吡嗪、4-(C_1 - C_4)烷基六氫吡

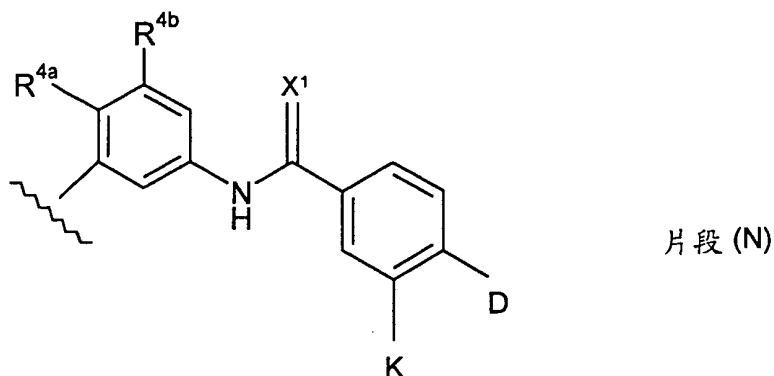
吡、噻唑啉、嗎福啉或硫代嗎福啉。

特定右手環為片段(M)：



其中 R^{4a} 與 R^{4b} 係如前文定義。

欲被指出者為相應於片段(N)之右手環：



其中：

R^{4a} 與 R^{4b} 係如前文定義；

K 係選自 H、甲基、三氟甲基及甲氧基，且特別為 H 或三氟甲基；且

D 係選自 1C、2C、3C 及 4C 烷基，及被六氫吡啶、4-(C₁-C₄) 烷基六氫吡啶、六氫吡啶、4-(C₁-C₄) 烷基六氫吡啶、噻唑啉、嗎福啉或硫代嗎福啉取代之 1C、2C、3C 或 4C 烷基。特定 D 基團為 4-甲基六氫吡啶；例如在許多化合物中，D 為 4-甲基六氫吡啶，且 K 為 H 或三氟甲基。

在片段L與N中，烷基係特別為線性烷基，而在許多情況中為甲基。

於本文中所揭示之任何化學式可具有其所示之右手環，被式L、M或N之右手環置換。

式(I*)化合物

已於上文描述式(I*)化合物如何具有下列可變功能部位：

- 左手環
- R^3
- 右手環。

各種特定部份基團已針對各此等可變功能部位進行描述，而應明瞭的是，此種部份基團之任何組合是允許的。

欲被指出者為具有下述組合之化合物，其中特別是：

左手環	R^3	右手環
片段(A*)	H、 C_1 - C_4 烷基或被視情況經取代之5-或6-員環取代之 C_1 - C_4 烷基	$n=1, 2, 3$ 或4。 R^4 =選自Cl、F、羥基、甲基、甲氧基、三氟甲基及被視情況經取代之5-或6-員環取代之烷基
片段(B*)	H、 C_1 - C_4 烷基或被視情況經取代之5-或6-員環取代之 C_1 - C_4 烷基	$n=1, 2, 3$ 或4。 R^4 =選自Cl、F、羥基、甲基、甲氧基、三氟甲基及被視情況經取代之5-或6-員環取代之烷基

片 段 (C*)	H、C ₁ -C ₄ 烷基 或 被視情況經取代之 5- 或 6- 員環取代之 C ₁ -C ₄ 烷基	n = 1, 2, 3 或 4。 R ⁴ = 選自 Cl、F、羥 基、甲基、甲氧基、 三氟甲基及被視情 況經取代之 5- 或 6- 員環取代之烷基
片 段 (C*), R ^a = H, R _z * = 種類 (i) 或 (ii)	H、C ₁ -C ₄ 烷基 或 被視情況經取代之 5- 或 6- 員環取代之 C ₁ -C ₄ 烷基	n = 1, 2, 3 或 4。 R ⁴ = 選自 Cl、F、羥 基、甲基、甲氧基、 三氟甲基及被視情 況經取代之 5- 或 6- 員環取代之烷基
片 段 (C*), R ^a = H, R _z * = 種類 (i) 或 (ii)	種類 (iii) 部份基團， 例如具有相應於 片 段 (D1*) 種類 (iii) 結構之結構	n = 1, 2, 3 或 4。 R ⁴ = 選自 Cl、F、羥 基、甲基、甲氧基、 三氟甲基及被視情 況經取代之 5- 或 6- 員環取代之烷基
片 段 (C*), R ^a = H, R _z * = 種類 (i) 或 (ii)	種類 (iii) 部份基團， 例如具有相應於 片 段 (D2*) 種類 (iii) 結構之結構	n = 1, 2, 3 或 4。 R ⁴ = 選自 Cl、F、羥 基、甲基、甲氧基、 三氟甲基及被視情 況經取代之 5- 或 6- 員環取代之烷基
片 段 (C*), R ^a = H, R _z * = 種類 (i) 或 (ii)	種類 (iii) 部份基團， 例如具有相應於 片 段 (E1*) 種類 (iii) 結構之結構	n = 1, 2, 3 或 4。 R ⁴ = 選自 Cl、F、羥 基、甲基、甲氧基、 三氟甲基及被視情 況經取代之 5- 或 6- 員環取代之烷基
片 段 (C*), R ^a = H, R _z * = 種類 (i) 或 (ii)	種類 (iii) 部份基團， 例如具有相應於 片 段 (E2*) 種類 (iii) 結構之結構	n = 1, 2, 3 或 4。 R ⁴ = 選自 Cl、F、羥 基、甲基、甲氧基、 三氟甲基及被視情 況經取代之 5- 或 6- 員環取代之烷基

片段 (C*), $R^a = H$, $Rz^* =$ 種類 (i) 或 (ii)	種類 (iii) 部份基團， 例如具有相應於 片段 (E3) 種類 (iii) 結 構之結構	$n = 1, 2, 3$ 或 4 。 $R^4 =$ 選自 Cl、F、羥 基、甲基、甲氧基、 三氟甲基及被視情 況經取代之 5- 或 6- 員環取代之烷基
片段 (C*), $R^a = H$, $Rz^* =$ 種類 (i) 或 (ii)	種類 (iii) 部份基團， 例如具有相應於 片段 (E4) 種類 (iii) 結 構之結構	$n = 1, 2, 3$ 或 4 。 $R^4 =$ 選自 Cl、F、羥 基、甲基、甲氧基、 三氟甲基及被視情 況經取代之 5- 或 6- 員環取代之烷基
片段 (C*), $R^a = H$, $Rz^* =$ 種類 (i) 或 (ii)	種類 (iii) 部份基團， 例如具有相應於 片段 (F*) 種類 (iii) 結 構之結構	$n = 1, 2, 3$ 或 4 。 $R^4 =$ 選自 Cl、F、羥 基、甲基、甲氧基、 三氟甲基及被視情 況經取代之 5- 或 6- 員環取代之烷基
片段 (C*), $R^a = H$, $Rz^* =$ 種類 (iii)	C_1 - C_4 烷基或被視 情況經取代之 5- 或 6- 員環取代之 C_1 - C_4 烷基	$n = 1, 2, 3$ 或 4 。 $R^4 =$ 選自 Cl、F、羥 基、甲基、甲氧基、 三氟甲基及被視情 況經取代之 5- 或 6- 員環取代之烷基
片段 (D1*)	C_1 - C_4 烷基或被視 情況經取代之 5- 或 6- 員環取代之 C_1 - C_4 烷基	$n = 1, 2, 3$ 或 4 。 $R^4 =$ 選自 Cl、F、羥 基、甲基、甲氧基、 三氟甲基及被視情 況經取代之 5- 或 6- 員環取代之烷基
片段 (D2*)	C_1 - C_4 烷基或被視 情況經取代之 5- 或 6- 員環取代之 C_1 - C_4 烷基	$n = 1, 2, 3$ 或 4 。 $R^4 =$ 選自 Cl、F、羥 基、甲基、甲氧基、 三氟甲基及被視情 況經取代之 5- 或 6- 員環取代之烷基

片段 (E1*)	C ₁ -C ₄ 烷基或被視 情況經取代之 5- 或 6-員環取代之 C ₁ -C ₄ 烷基	n = 1, 2, 3 或 4。 R ⁴ = 選自 Cl、F、羥 基、甲基、甲氧基、 三氟甲基及被視情 況經取代之 5- 或 6- 員環取代之烷基
片段 (E2*)	C ₁ -C ₄ 烷基或被視 情況經取代之 5- 或 6-員環取代之 C ₁ -C ₄ 烷基	n = 1, 2, 3 或 4。 R ⁴ = 選自 Cl、F、羥 基、甲基、甲氧基、 三氟甲基及被視情 況經取代之 5- 或 6- 員環取代之烷基
片段 (E3)	C ₁ -C ₄ 烷基或被視 情況經取代之 5- 或 6-員環取代之 C ₁ -C ₄ 烷基	n = 1, 2, 3 或 4。 R ⁴ = 選自 Cl、F、羥 基、甲基、甲氧基、 三氟甲基及被視情 況經取代之 5- 或 6- 員環取代之烷基
片段 (E4)	C ₁ -C ₄ 烷基或被視 情況經取代之 5- 或 6-員環取代之 C ₁ -C ₄ 烷基	n = 1, 2, 3 或 4。 R ⁴ = 選自 Cl、F、羥 基、甲基、甲氧基、 三氟甲基及被視情 況經取代之 5- 或 6- 員環取代之烷基
片段 (F*)	C ₁ -C ₄ 烷基或被視 情況經取代之 5- 或 6-員環取代之 C ₁ -C ₄ 烷基	n = 1, 2, 3 或 4。 R ⁴ = 選自 Cl、F、羥 基、甲基、甲氧基、 三氟甲基及被視情 況經取代之 5- 或 6- 員環取代之烷基
片段 (C*), R ^a 典型上 = H, R _z * = 種類 (iii)	H	n = 1, 2, 3 或 4。 R ⁴ = 選自 Cl、F、羥 基、甲基、甲氧基、 三氟甲基及被視情 況經取代之 5- 或 6- 員環取代之烷基

片段 (D1*) ; R ^a 典型上 = H	H	n = 1, 2, 3 或 4 。 R ⁴ = 選自 Cl、F、羥基、甲基、甲氧基、三氟甲基及被視情況經取代之 5- 或 6- 員環取代之烷基
片段 (D2*) ; R ^a 典型上 = H	H	n = 1, 2, 3 或 4 。 R ⁴ = 選自 Cl、F、羥基、甲基、甲氧基、三氟甲基及被視情況經取代之 5- 或 6- 員環取代之烷基
片段 (E1*) ; R ^a 典型上 = H	H	n = 1, 2, 3 或 4 。 R ⁴ = 選自 Cl、F、羥基、甲基、甲氧基、三氟甲基及被視情況經取代之 5- 或 6- 員環取代之烷基
片段 (E2*) ; R ^a 典型上 = H	H	n = 1, 2, 3 或 4 。 R ⁴ = 選自 Cl、F、羥基、甲基、甲氧基、三氟甲基及被視情況經取代之 5- 或 6- 員環取代之烷基
片段 (F*)	H	n = 1, 2, 3 或 4 。 R ⁴ = 選自 Cl、F、羥基、甲基、甲氧基、三氟甲基及被視情況經取代之 5- 或 6- 員環取代之烷基
片段 (A*)	H、C ₁ -C ₄ 烷基或被視情況經取代之 5- 或 6- 員環取代之 C ₁ -C ₄ 烷基	R ⁴ 為片段 (L), (M) 或 (N) 。

片段 (B*)	H、C ₁ -C ₄ 烷基或被視情況經取代之5-或6-員環取代之C ₁ -C ₄ 烷基	R ⁴ 為片段 (L), (M) 或 (N)。
片段 (C*)	H、C ₁ -C ₄ 烷基或被視情況經取代之5-或6-員環取代之C ₁ -C ₄ 烷基	R ⁴ 為片段 (L), (M) 或 (N)。
片段 (C*), R ^a = H, R _Z * = 種類 (i) 或 (ii)	H、C ₁ -C ₄ 烷基或被視情況經取代之5-或6-員環取代之C ₁ -C ₄ 烷基	R ⁴ 為片段 (L), (M) 或 (N)。
片段 (C*), R ^a = H, R _Z * = 種類 (i) 或 (ii)	種類 (iii) 部份基團，例如具有相應於片段 (D1*) 種類 (iii) 結構之結構	R ⁴ 為片段 (L), (M) 或 (N)。
片段 (C*), R ^a = H, R _Z * = 種類 (i) 或 (ii)	種類 (iii) 部份基團，例如具有相應於片段 (D2*) 種類 (iii) 結構之結構	R ⁴ 為片段 (L), (M) 或 (N)。
片段 (C*), R ^a = H, R _Z * = 種類 (i) 或 (ii)	種類 (iii) 部份基團，例如具有相應於片段 (E1*) 種類 (iii) 結構之結構。	R ⁴ 為片段 (L), (M) 或 (N)。
片段 (C*), R ^a = H, R _Z * = 種類 (i) 或 (ii)	種類 (iii) 部份基團，例如具有相應於片段 (E2*) 種類 (iii) 結構之結構。	R ⁴ 為片段 (L), (M) 或 (N)。
片段 (C*), R ^a = H, R _Z * = 種類 (i) 或 (ii)	種類 (iii) 部份基團，例如具有相應於片段 (E3) 種類 (iii) 結構之結構。	R ⁴ 為片段 (L), (M) 或 (N)。
片段 (C*), R ^a = H, R _Z * = 種類 (i) 或 (ii)	種類 (iii) 部份基團，例如具有相應於片段 (E4) 種類 (iii) 結構之結構。	R ⁴ 為片段 (L), (M) 或 (N)。

片段 (C*), $R^a = H$, $Rz^* =$ 種類 (i) 或 (ii)	種類 (iii) 部份基團， 例如具有相應於 片段 (F*) 種類 (iii) 結 構之結構。	R^4 為 片段 (L), (M) 或 (N)。
片段 (C*), $R^a = H$, $Rz^* =$ 種類 (iii)	C_1 - C_4 烷基或被視 情況經取代之 5- 或 6- 員環取代之 C_1 - C_4 烷基	R^4 為 片段 (L), (M) 或 (N)。
片段 (D1*)	C_1 - C_4 烷基或被視 情況經取代之 5- 或 6- 員環取代之 C_1 - C_4 烷基	R^4 為 片段 (L), (M) 或 (N)。
片段 (D2*)	C_1 - C_4 烷基或被視 情況經取代之 5- 或 6- 員環取代之 C_1 - C_4 烷基	R^4 為 片段 (L), (M) 或 (N)。
片段 (E1*)	C_1 - C_4 烷基或被視 情況經取代之 5- 或 6- 員環取代之 C_1 - C_4 烷基	R^4 為 片段 (L), (M) 或 (N)。
片段 (E2*)	C_1 - C_4 烷基或被視 情況經取代之 5- 或 6- 員環取代之 C_1 - C_4 烷基	R^4 為 片段 (L), (M) 或 (N)。
片段 (E3)	C_1 - C_4 烷基或被視 情況經取代之 5- 或 6- 員環取代之 C_1 - C_4 烷基	R^4 為 片段 (L), (M) 或 (N)。
片段 (E4)	C_1 - C_4 烷基或被視 情況經取代之 5- 或 6- 員環取代之 C_1 - C_4 烷基	R^4 為 片段 (L), (M) 或 (N)。

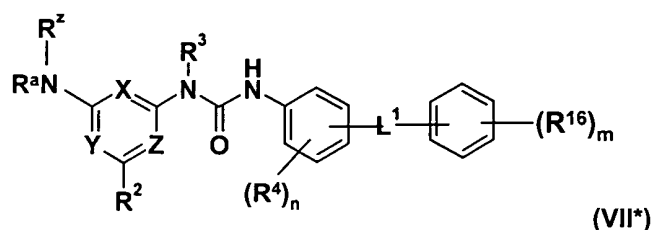
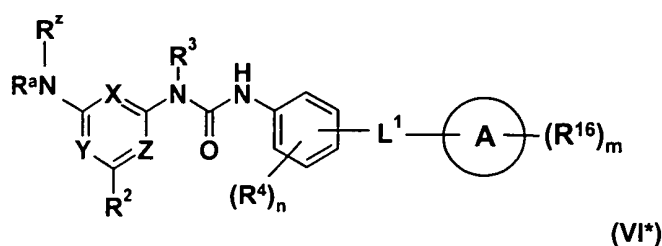
片段 (F*)	C ₁ -C ₄ 烷基或被視 情況經取代之 5- 或 6-員環取代之 C ₁ -C ₄ 烷基	R ⁴ 為 片段 (L), (M) 或 (N)。
片段 (C*), R ^a 典型上 = H, R _Z * = 種類 (iii)	H	R ⁴ 為 片段 (L), (M) 或 (N)。
片段 (D1*); R ^a 典型上 = H	H	R ⁴ 為 片段 (L), (M) 或 (N)。
片段 (D2*); R ^a 典型上 = H	H	R ⁴ 為 片段 (L), (M) 或 (N)。
片段 (E1*); R ^a 典型上 = H	H	R ⁴ 為 片段 (L), (M) 或 (N)。
片段 (E2*); R ^a 典型上 = H	H	R ⁴ 為 片段 (L), (M) 或 (N)。
片段 (E3); R ^a 典型上 = H	H	R ⁴ 為 片段 (L), (M) 或 (N)。
片段 (E4); R ^a 典型上 = H	H	R ⁴ 為 片段 (L), (M) 或 (N)。
片段 (F*)	H	R ⁴ 為 片段 (L), (M) 或 (N)。

當 R³ 為視情況經取代之環時，取代基均如前述，例如甲基、乙基、甲氧基、三氟甲基、胺基或羥基。

上述表之各橫列係提供對個別專利請求項之支持，獨自或與一或多個其他請求項一起呈現，各相應於該表之個別橫列。前述之本文係提供對請求項之支持，依描述各橫列個別特徵或特徵組合之亞種類之此種請求項而定。對於表中之各橫列，可撰寫一或多個專利請求項，以個別地保護由該橫列所表示主題事項之亞組或亞種類。

自前述應明瞭的是，式 (I*) 化合物之子集係具有下列式

(VI*) 與 (VII*) :



在式 (VI*) 與 (VII*) 中，經常情況是 X, Y 及 Z 中之兩個為 N，且 R^3 與 R^2 為 H，例如，在許多化合物中，X 為 CH，Y 與 Z 為 N，且 R^2 為 H。或者，所有 X, Y 及 Z 均為 N，且 R^2 為 H。環 A 典型上為苯基，或其全部或部份氫化之類似物。或者，其可為雜環，典型上具有六個成員，例如吡啶或嘧啶。整數 m 可為 0, 1 或 2，例如 1。在一些情況中，有一或多個 R^b 部份基團，其係為 F 或 Cl，如前文所述，例如僅有 R^b 部份基團可為一或兩個選自 F 與 Cl 之部份基團。

因此，式 (VI*) 與 (VII*) 係涵蓋下列亞種類，尤其是：

1) X, Y 及 Z 之一為 N， R^{15} 與 R^2 為 H，環 A 為苯基或其全部或部份氫化之類似物，m 為 0, 1 或 2，例如 1；

2) X, Y 及 Z 之一為 N， R^{15} 與 R^2 為 H，環 A 為雜環，典型上具有六個成員，例如吡啶或嘧啶，m 為 0, 1 或 2，例如 1；

3) X, Y 及 Z 中之兩個為 N， R^{15} 與 R^2 為 H，環 A 為苯基或其全部或部份氫化之類似物，m 為 0, 1 或 2，例如 1；

4) X, Y 及 Z 中之兩個為 N， R^{15} 與 R^2 為 H，環 A 為雜環，典

型上具有六個成員，例如吡啶或嘧啶， m 為0, 1或2，例如1；

5) 所有X, Y及Z均為N， R^2 為H，環A為苯基或其全部或部份氫化之類似物， m 為0, 1或2，例如1；

6) 所有X, Y及Z均為N， R^2 為H，環A為雜環，典型上具有六個成員，例如吡啶或嘧啶， m 為0, 1或2，例如1；

7) X為CH，Y與Z為N， R^2 為H，環A為苯基或其全部或部份氫化之類似物， m 為0, 1或2，例如1；

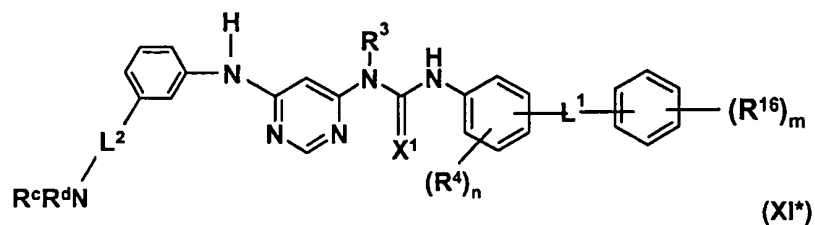
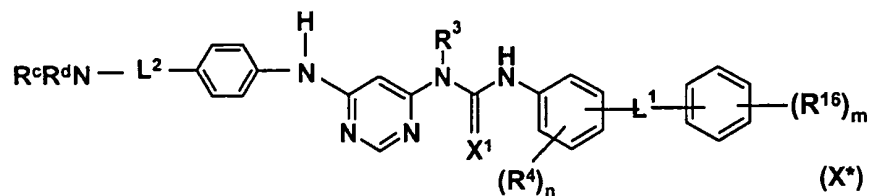
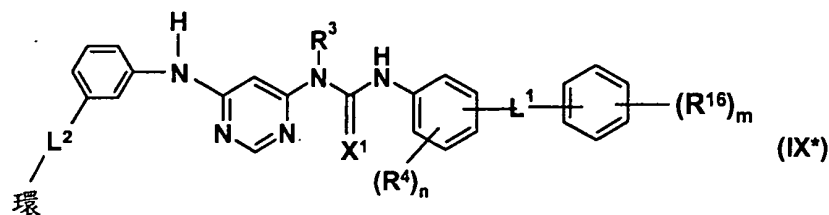
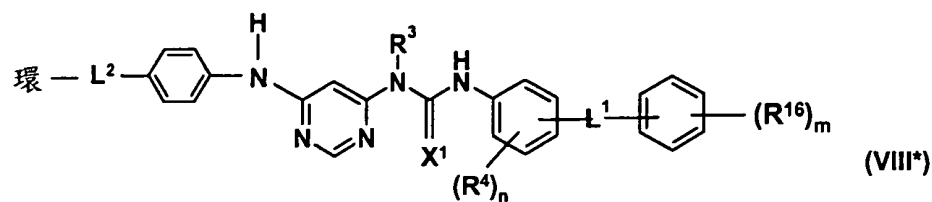
8) X為CH，Y與Z為N， R^2 為H，環A為雜環，典型上具有六個成員，例如吡啶或嘧啶， m 為0, 1或2，例如1。

於亞種類1), 2), 3), 4), 5)及6)之一些情況中，有一或多個 R^b 部份基團，其係為F或Cl，如前文所述，例如僅有 R^b 部份基團可為一或兩個選自F與Cl之部份基團。

較常情況是，環A係被一或兩個 R^b 部份基團(而通常為單一 R^b 部份基團)取代，該部份基團包括 $-L^2$ -環*或 $-L^2-NR^cR^d$ ，及選用之其他取代基(例如編號1, 2或3)，選自例如鹵素；羥基；經保護羥基，例如三烷基矽烷基羥基；胺基；甲脒基；胍基；羥基胍基；亞胺甲基胺；異硫脒基；脒基；脒基； $C(O)H$ 或其他低碳醯基；低碳醯氧基；羧基；磺酸基；胺磺醯基；胺甲醯基；氰基；偶氮基；硝基；該取代基係依次視情況在至少一個雜原子上被一個或在可能之情況下為多個 C_1, C_2, C_3 或 C_4 烷基取代。在環A上之特定其他取代基為鹵素、低碳烷基(例如甲基)、低碳烷氧基(例如甲氧基)、羥基、胺基或三氟甲基。

因此，亦欲被指出者為具有下列式(VIII*)、(IX*)、(X*)及

(XI*)之化合物：



其中

$L^2NR^cR^d$ 係特別為 -Pip、-Morph、-OCH₂Pip、-OCH₂Morph、-OCH₂CH₂Pip、-OCH₂CH₂Morph、-OCH₂CH₂CH₂Pip、-OCH₂CH₂CH₂Morph、-CH₂Pip、-CH₂Morph、-CH₂CH₂Pip、-CH₂CH₂Morph、-CH₂CH₂CH₂Pip 及 -CH₂CH₂CH₂Morph，或為 -C(O)Pip 或 -C(O)Morph (或當然此等雜環係被本文中所述之另一種置換，或在其他具體實施例中， R^c 與 R^d 係形成如前文所述之非環狀結構)；

L^2 環 * 係特別為 -環 *、 $-OCH_2$ 環 *、 $-OCH_2CH_2$ 環 *、 $-OCH_2CH_2CH_2$ 環 *、 $-CH_2$ 環 *、 $-CH_2CH_2$ 環 *、 $-CH_2CH_2CH_2$ 環 *，或為 $-C(O)$ 環 *，其中環 * 係特別為四氫吡咯、六氫吡啶、六氫吡啶或嗎福啉，或其可為本文中所揭示之另一種環 * 部份基團；

R^3 係如前文所述，且特別但未必為 H；

R^4 係如前文所述，且特別但未必選自 Cl、F、羥基、甲基、甲氧基及三氟甲基；

L^1 係特別為 $-NR^aCO-$ 與 $-CONR^a-$ ；

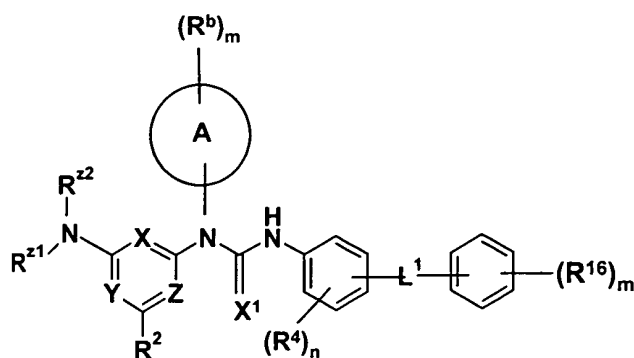
R^{16} 係如前文所述，但係特別為經取代之烷基，其中取代基係特別為氟與六氫吡啶，

m 為 0, 1, 2, 3, 4 或 5，例如為 1 或 2；

n 為 0, 1, 2, 3, 4 或 5，例如為 1, 2, 3 或 4。

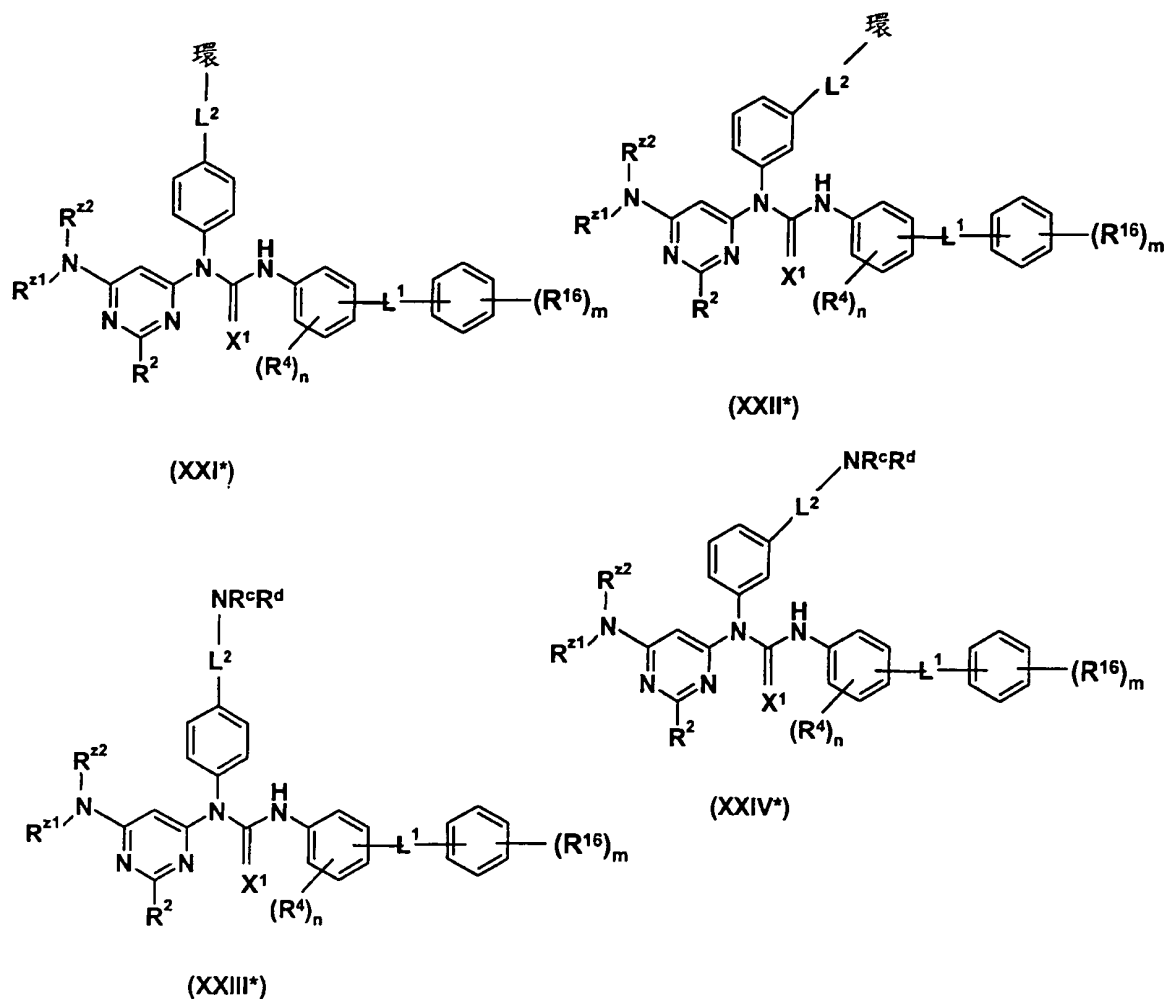
在具體實施例中，藉由 $L^2NR^cR^d$ 所形成之環 * 或雜環係被 1, 2, 3, 4 或 5 個取代基，例如 1 或 2 個取代基取代，取代基選自烷基、烷氧基、烷酯基、烷酯氧基、鹵烷基、胺基、單-或二-烷胺基、氟基、鹵素、羥基或經保護羥基，其中烷基，或烷氧基與烷酯基(氧基)之烷基部份具有 1, 2, 3 或 4 個碳原子；於此情況中之舉例取代基為甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酯基、三氟甲基、氟基、F、Cl 及 OH。N-烷基取代之六氫吡啶或六氫吡啶係為舉例，譬如環 * 部份基團為被一或兩個或更多個取代基取代之種類，取代基選自烷基與鹵烷基(例如三氟甲基)。作為取代之一種替代方式，可以無取代。

另一項具體實施例包括式 (XXI*) 化合物：



(XX*)

其中 R^{z1} 與 R^{z2} 係選自氫與直鏈或分枝狀烷基，具有 1, 2, 3 或 4 個碳原子，例如甲基或乙基。在具體實施例中，R^{z1} 與 R^{z2} 之一為氫，而更特別是均為氫。經常情況是，X 為 CH，Y 與 Z 為 N，且 R² 為 H。化合物之特定種類係具有式 (XXI*)、(XXII*)、(XXIII*) 及 (XXIV*)：



其中 R^{z1} 與 R^{z2} 係選自氫與直鏈或分枝狀烷基，具有 1, 2, 3 或 4 個碳原子，例如甲基或乙基，且 $L^2 NR^c R^d$, L^2 環*, R^3 及 R^4 均如關於式 (IV*)-(VII*) 所述。

本發明包括相應於式 (IV*)、(V*)、(VI*)、(VII*)、(XXI*)、(XXII*)、(XXIII*) 及 (XXIV*) 化合物之一個種類，其中嘧啶環係被三吡環置換。

取代基

下述定義係適用於本發明化合物，按適當與權宜方式，且若未另外提及時。

"經取代"，無論在何處用於部份基團，係意謂個別部份基團中之一或多個氫原子，尤其是至高 5 個，更尤其是 1, 2

或3個氫原子，係互相獨立地被其相應數目之取代基置換，其較佳係獨立選自包括低碳烷基，例如甲基、乙基或丙基，鹵基低碳烷基，例如三氟甲基， C_6-C_{16} -芳基，尤其是苯基吡啶。

C_6-C_{16} -芳基為未經取代，或被一或多個，尤其是1,2或3個部份基團取代，該部份基團選自例如低碳烷基、鹵素、羧基、低碳烷氧基羰基、羥基、經醚化或酯化之羥基、低碳烷氧基、苯基-低碳烷氧基、低碳烷醯基氧基、低碳烷醯基、胺基、單-或二-取代之胺基、鹵基、鹵基低碳烷基(例如三氟甲基)、磺酸基、胺磺醯基、胺甲醯基、N-單取代或N,N-二取代之胺甲醯基、N-低碳烷基-胺甲醯基、N-(羥基-低碳烷基)-胺甲醯基(譬如N-(2-羥乙基)-胺甲醯基)、氰基、氰基-低碳烷基及硝基；

取代基亦包括羥基， C_3-C_{10} -環烷基，尤其是環丙基或環己基，羥基- C_3-C_8 -環烷基，譬如羥基-環己基，雜環基，其具有5或6個環原子及1至3個環雜原子，選自O、N及S，尤其是六氫吡啶基，尤其是六氫吡啶-1-基，六氫吡嗪基，尤其是六氫吡嗪-1-基，嗎福啉基，尤其是嗎福啉-1-基，羥基，低碳烷氧基，例如甲氧基，鹵基-低碳烷氧基，尤其是2,2,2-三氟乙氧基，苯基-低碳烷氧基，胺基-低碳烷氧基，譬如2-胺基乙氧基；低碳烷醯基氧基，羥基-低碳烷基，譬如羥甲基或2-羥乙基，胺基、單-或二-取代之胺基、胺甲醯基-低碳烷氧基、N-低碳烷基胺甲醯基-低碳烷氧基或N,N-二低碳烷基胺甲醯基-低碳烷氧基、甲脒基、脲基、巰基、N-羥基

-甲脞基、胍基，甲脞基-低碳烷基，譬如2-甲脞基乙基，N-羥基甲脞基-低碳烷基，譬如N-羥基-甲脞基-甲基或-2-乙基，鹵素，例如氟基、氯基、溴基或碘基，羧基、酯化羧基、低碳烷氧基羰基、苯基-、萘基-或蒽基-低碳烷氧基羰基，譬如苄氧羰基、苯甲醯基、低碳烷醯基、磺酸基，低碳烷磺醯基，例如甲烷磺醯基($\text{CH}_3\text{-S(O)}_2\text{-}$)，低碳烷硫基、苯硫基、苯基-低碳烷硫基、低碳烷基苯硫基、低碳烷基亞磺醯基、苯亞磺醯基、苯基-低碳烷基亞磺醯基、低碳烷基苯亞磺醯基、鹵素-低碳烷基磺基、鹵素-低碳烷基磺醯基，譬如尤其是三氟甲烷磺醯基，二羥基硼(-B(OH)_2)、磷酸基(-P(=O)(OH)_2)、羥基-低碳烷氧基磷醯基或二低碳烷氧基磷醯基、胺甲醯基、單-或二-低碳烷基胺甲醯基、單-或二-(羥基-低碳烷基)-胺甲醯基、胺磺醯基、單-或二-低碳烷胺基磺醯基、硝基，氟基-低碳烷基，譬如氟基甲基，及氟基、低碳烯基、低碳炔基。

無庸贅言，取代基僅在其中其係為化學上可能之位置上，熟諳此藝者能夠在無需不適當費力下，決定(無論是實驗上或理論上)何種取代可行，而何者不可行。例如，具有自由態氫之胺基或羥基，若結合至具有不飽和(例如烯烴)鍵結之碳原子，可能不安定。此外，當然應明瞭的是，如上文列示之取代基本身可被任何取代基取代，受到前文所提及對適當取代之限制，如熟練人員所明瞭者。

其他定義

於前文與後文使用之一般術語，在此揭示內容之內文

中，較佳係具有下述意義，除非另有指明：

字首"低碳"表示基團，具有至高且包含最高7個在鏈中之原子，尤其是至高且包含最高4個在鏈中之原子。烷基與脂族之特定種類包括1,2,3或4個碳原子。於討論中之基團係為無論是線性或分枝狀，具有單一或多重分枝。

低碳烷基較佳為具有且包含1至高達且包含7個碳原子之烷基，較佳為1,2,3或4個碳原子，且為線性或分枝狀；例如，低碳烷基為丁基，譬如正-丁基、第二-丁基、異丁基、第三-丁基，丙基，譬如正-丙基或異丙基，乙基或甲基。舉例之低碳烷基為甲基、丙基或第三-丁基。

在複數形式被使用於化合物、鹽及其類似物之情況下，此亦意謂單一化合物、鹽或其類似物。

任何不對稱碳原子可以(R)-、(S)-或(RS)-組態存在，較佳係呈(R)-或(S)-組態。具有任何不飽和性之基團係以順式-、反式-或(順式，反式)形式存在。因此，化合物可以異構物之混合物或以純異構物，較佳係以對掌異構物-純非對映異構物存在。

本發明亦關於所揭示化合物之可能互變異構物。

鑒於雜芳基芳基脲類，呈自由態形式與呈其鹽形式間之密切關係，該鹽形式包括可作為中間物使用之鹽，例如在新穎化合物、互變異構物或互變異構混合物及其鹽之純化或確認上，故應明瞭前文與後文對此等化合物之任何指稱，係亦指此等化合物之相應互變異構物或任何此等之鹽，按適當與權宜方式，且若未另外提及時。

互變異構物可例如存在於一些情況中，其中各具有至少一個經結合氫之胺基或羥基，係結合至藉由雙鍵結合至相鄰原子之碳原子(例如酮基-烯醇或亞胺-烯胺互變異構現象)。

在指出"其化合物...、互變異構物；或其鹽"或類似措辭之情況下，其係意謂"其化合物...、互變異構物，或該化合物或該互變異構物之鹽"。

所謂醯基係指相應於例如羥基已自其移除之有機酸殘基之有機基團，意即具有式 $R-C(O)-$ 之基團，其中R可特別是脂族或經取代之脂族，或其可為例如經取代或未經取代之單-或雙環狀環。因此，R可選自低碳 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_7 環烷基、苯基、苄基或苯乙基。其中特別舉例之醯基為烷基-羧基。醯基之實例包括但不限於甲醯基、乙醯基、丙醯基及丁醯基。低碳醯基為例如甲醯基或低碳烷基羧基，特別是乙醯基。

脂族可具有至高20個，例如至高12個碳原子，且為線性或分枝一或多次；較佳為低碳脂族，尤其是 C_1-C_4 -脂族。脂族部份基團可為烷基、烯基或炔基；烯基與炔基可含有一或多個，例如一或兩個不飽和碳-碳鍵結。

烷基可具有至高20個，例如至高12個碳原子，且為線性或分枝一或多次；較佳為低碳烷基，尤其是 C_1-C_4 -烷基，特別是甲基、乙基或異-丙基或第三-丁基。其中烷基可被一或多個獨立選自上文在標題"取代基"下所提及之取代基取代。未經取代之烷基，較佳為低碳烷基，係為尤佳。烷基

一詞亦涵蓋環烷基，如進一步於下文所定義者：

烷基可視情況被一或多個在鏈中之雜原子插入，例如-O-，因此形成例如醚鏈結。

環烷基較佳為C₃-C₁₀-環烷基，尤其是環丙基、二甲基環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基，環烷基為未經取代或被一或多個，尤其是1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自包括上文在標題"取代基"下所定義之取代基。

烯基可具有一或多個雙鍵，且較佳為具有2至20個，更佳為至高12個碳原子；其係為線性或分枝一或多次(儘可能地多，鑒於碳原子數)。較佳為C₂-C₇-烯基，尤其是C₃或C₄-烯基，譬如烯丙基或巴豆基。烯基可為未經取代或經取代，尤其是被一或多個，更尤其是至高三個，上文在標題"取代基"下所指出之取代基。取代基，譬如胺基或羥基(具有可自由解離氫)，較佳係未結合至參與雙鍵之碳原子，而且不足夠安定之其他取代基，較佳係被排除在外。未經取代烯基，特別是C₂-C₇-烯基，係為較佳。

炔基較佳為具有一或多個參鍵，且較佳為具有2至20個，更佳為至高12個碳原子之部份基團；其係為線性或分枝狀一或多次(儘可能地多，鑒於碳原子數)。較佳為C₂-C₇-炔基，尤其是C₃或C₄-炔基，譬如乙炔基或丙炔-2-基。炔基可為未經取代或經取代，尤其是被一或多個，更尤其是至高三個上文在標題"取代基"下所指出之取代基。取代基，譬如胺基或羥基(具有可自由解離氫)，較佳為未結合至參與參鍵之碳原子，以及不足夠安定之其他取代基較佳係被

排除在外。未經取代之炔基，特別是 C_2-C_7 -炔基，係為較佳。

芳基為芳族基團，且可為雜環族或碳環族。芳基較佳為碳環族，且係經由位在基團之芳族環碳原子處之鍵結，結合至該分子(或視情況經由連結基團譬如-O-或- CH_2 -結合)。芳基較佳係具有不超過16個碳原子之環系統，且較佳為單-、雙-或三-環狀，並可經完全或部份取代，例如被至少兩個取代基取代。芳基較佳係選自苯基、萘基、茛基、萹基及蔥基，且於各情況中較佳為未經取代，或為低碳烷基，尤其是甲基、乙基或正-丙基，鹵基(尤其是氟基、氯基、溴基或碘基)、鹵基低碳烷基(尤其是三氟甲基)、羥基、低碳烷氧基(尤其是甲氧基)、鹵基低碳烷氧基(尤其是2,2,2-三氟乙氧基)、胺基-低碳烷氧基(尤其是2-胺基-乙氧基)、低碳烷基(尤其是甲基或乙基)胺甲鹽基、N-(羥基-低碳烷基)-胺甲鹽基(尤其是N-(2-羥乙基)-胺甲鹽基)及/或胺磺鹽基取代之芳基，尤其是相應經取代或未經取代之苯基。此處亦可指出雜環族基團，如下文定義。

任何碳環族基團尤其是包含3,4,5,6或7個在環中之碳原子，且可為芳族(芳基)或非芳族。在碳環為非芳族之情況下，其可為飽和或不飽和。尤佳碳環為苯基、環己基及環戊基。

雜環基(或雜環族基團)較佳為雜環基，其係為不飽和、飽和或部份飽和，且較佳為單環狀，或在本發明之較廣義方面為雙環狀或三環狀環；具有3至24，更佳為4至16個環原子。雜環可含有一或多個，較佳為一至四個，尤其是一

或兩個可形成環之雜原子，選自包括氮、氧及硫，環較佳係具有4至12，尤其是5至7個環原子。雜環可為未經取代或被一或多個，尤其是1至3個取代基取代，取代基獨立選自包括上文標題"取代基"下所定義之取代基。雜環尤其是以下基團，選自包括環氧乙烷基、一氮三環基、1,2-氧硫伍環基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、四氫呋喃基、哌喃基、硫代哌喃基、噻噁基、異苯并呋喃基、苯并呋喃基、吡烯基、2H-吡咯基、吡咯基、二氫吡咯基、四氫吡咯基、咪唑基、四氫咪唑基、苯并咪唑基、吡唑基、吡嗪基、四氫吡唑基、哌喃鹽基、噻唑基、異噻唑基、二噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基，六氫吡啶基，尤其是六氫吡啶-1-基，六氫吡嗪基，尤其是六氫吡嗪-1-基，嗒嗪基，嗎福啉基，尤其是嗎福啉并，硫代嗎福啉基，尤其是硫代嗎福啉并，吲哚基、異吲哚基、3H-吲哚基、吲哚基、苯并咪唑基、香豆基、吲唑基、三唑基、四唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、異喹啉基、喹啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、八氫異喹啉基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、苯并硫苯基、二苯并苯硫基、吡嗪基、噻啶基、噻噁基、噻唑啉基、噻唑啉基、嘧啶基、喋啶基、卟啉基、 β -卟啉基、啡啶基、吡啶基、哌啶基、啡啉基、呋喃基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基、吡烯基、異吡基及吡基，各此等基團係為未經取代或被一至二個基團取代，該基團選自包括低碳烷基，尤其是甲基或第三-丁基，低碳烷氧基，尤其是甲氧基，及鹵基，尤其是溴基或氯基。未經取代之

雜環基，尤其是六氫吡啶基、六氫吡嗪基、硫代嗎福啉基或嗎福啉基為較佳。

任何雜環族基團尤其是包含五或六個在鏈中之原子，其中至少一個為雜原子，選自N、O或S。雜環尤佳為吡啶、四氫吡咯、六氫吡啶及嗎福啉。

單-或二-取代之胺基可為胺基，被一或多個如在標題"取代基"下所列示之取代基取代，且可形成二級或三級胺基及/或尤其是胺基且具有式 NR^k_2 、 NR^kOH 、 NR^kCOR^k (例如 NHCO -烷基)、 NR^kCOOR^k (例如 NR^kCOO -烷基)、 $\text{NR}^k\text{C}(\text{NR}^k)\text{H}$ (例如 $\text{NHC}(\text{NH})\text{H}$)、 $\text{NR}^k\text{C}(\text{NR}^k)\text{NR}^k\text{OH}$ (例如 $\text{NHC}(\text{NH})\text{NHOH}$)、 $\text{NR}^k\text{C}(\text{NR}^k)\text{NR}^k\text{CN}$ (例如 $\text{NHC}(\text{NH})\text{NHCN}$)、 $\text{NR}^k\text{C}(\text{NR}^k)\text{NR}^k\text{COR}^k$ (例如 $\text{NHC}(\text{NH})\text{NHCOR}^k$)、 $\text{NR}^k\text{C}(\text{NR}^k)\text{NR}^k\text{R}^2$ (例如 $\text{NHC}(\text{NH})\text{NHR}^k$)、 $\text{N}(\text{COOR}^k)\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NCOOR}^k$ (例如 $\text{N}(\text{COOR}^k)\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NCOOR}^k$)，其中各 R^k 係獨立選自如在標題"取代基"下所列示之取代基，且可特別選自氫、羥基、烷基、經取代之烷基，低碳烷基，譬如甲基；羥基-低碳烷基，譬如2-羥乙基；鹵基低碳烷基，低碳烷氧基低碳烷基，譬如甲氧基乙基；烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、雜環基，低碳烷醯基，譬如乙醯基；苯甲醯基；經取代之苯甲醯基，苯基，苯基-低碳烷基，譬如苄基或2-苯基乙基。

任何 R^k 基團可被如在標題"取代基"下所定義之取代基取代，且取代基可選自較佳為一或兩個硝基、胺基、鹵素、

羥基、氰基、羧基、低碳烷氧基羰基、低碳烷酯基及胺甲酯基；以及苯基-低碳烷氧基羰基。

因此，舉例之經取代胺基為N-低碳烷胺基，譬如N-甲胺基、N,N-二低碳烷胺基、N-低碳烷胺基胺基-低碳烷基，譬如胺基甲基或2-胺基乙基，羥基-低碳烷胺基，譬如2-羥乙基胺基或2-羥丙基，低碳烷氧基低碳烷基，譬如甲氧基乙基，苯基-低碳烷胺基，譬如苄胺基，N,N-二低碳烷胺基、N-苯基-低碳烷基-N-低碳烷胺基、N,N-二低碳烷基苯基胺基，低碳烷酯基胺基，譬如乙酯胺基，苯甲酯胺基、苯基-低碳烷氧基羰基胺基、胺甲酯基或胺基羰基胺基、胺基-低碳烷基-氧基苯基-胺基、胺磺酯基苯基胺基、[N-(羥基-低碳烷基)-胺甲酯基]-苯基胺基。經取代胺基之實例為被4-取代之環己基例如環己-4-醇取代之胺基。

二取代胺基亦可為低碳次烷基-胺基，例如四氫吡咯并、2-酮基四氫吡咯或六氫吡啶基；低碳氧次烷基-胺基，例如嗎福啉基，或低碳氮次烷基-胺基，例如六氫吡啶基或N-取代之六氫吡啶基，譬如N-甲基六氫吡啶、N-甲氧羰基六氫吡啶基，N-單取代或N,N-二取代胺甲酯基、N-低碳烷基-胺甲酯基或N-(羥基-低碳烷基)-胺甲酯基，譬如N-(2-羥乙基)-胺甲酯基。亦意欲涵蓋的是烷酯胺基擴大至胺基甲酸酯，譬如胺基甲酸甲酯。

鹵素(鹵基)係尤其是氟、氯、溴或碘，尤其是氟、氯或溴，最特別是氯或氟。

經醚化之羥基係為尤其是C₈-C₂₀烷氧基，譬如正-癸氧基，

低碳烷氧基(較佳)，譬如甲氧基、乙氧基、異丙基氧基或第三-丁氧基、苯基-低碳烷氧基，譬如苄氧基、苯基氧基，鹵素-低碳烷氧基，譬如三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基或1,1,2,2-四氟基乙氧基，或低碳烷氧基，其係被包含一或兩個氮原子之單-或雙環狀雜芳基取代，低碳烷氧基較佳係被以下基團取代，咪唑基，譬如1H-咪唑-1-基，吡咯基，苯并咪唑基，譬如1-苯并咪唑基，吡啶基，尤其是2-,3-或4-吡啶基，嘧啶基，尤其是2-嘧啶基，吡嗪基，異喹啉基，尤其是3-異喹啉基，喹啉基、吲哚基或噻唑基。

酯化羥基係為尤其是低碳烷酯基氧基、苯甲酯氧基，低碳烷氧基羰基氧基，譬如第三-丁氧羰基氧基，或苯基-低碳烷氧基羰基氧基，譬如苄氧羰基氧基。

酯化羰基係為尤其是低碳烷氧基羰基，譬如第三-丁氧羰基、異丙氧羰基、甲氧羰基或乙氧羰基，苯基-低碳烷氧基羰基或苯基氧基羰基。

烷酯基為烷羰基，尤其是低碳烷酯基，例如乙酯基。烷酯基之烷基部份可經取代以形成部份基團 R^{10} 。

N-單-或N,N-二取代之胺甲酯基，係為尤其是被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自低碳烷基、苯基-低碳烷基及羥基-低碳烷基，或低碳次烷基、氧-低碳次烷基或氮-低碳次烷基，視情況在末端氮原子處經取代。

鹽係為尤其是式(I)化合物(或其舉例化學式)之藥學上可接受鹽，尤其是若其係形成可形成鹽之基團時。

可形成鹽之基團為具有鹼性或酸性性質之基團或原子

團。具有至少一個鹼性基團或至少一個鹼性原子團之化合物，例如胺基，未形成肽鍵或吡啶基之二級胺基，可形成酸加成鹽，例如與無機酸，譬如鹽酸、硫酸或磷酸，或與適當有機羧酸或磺酸，例如脂族單-或二-羧酸類，譬如三氟醋酸、醋酸、丙酸、乙醇酸、琥珀酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸或草酸或胺基酸，譬如精胺酸或離胺酸，芳族羧酸類，譬如苯甲酸、2-苯氧基-苯甲酸、2-乙醯氧基-苯甲酸、柳酸、4-胺基柳酸，芳族-脂族羧酸類，譬如苯乙醇酸或桂皮酸，雜芳族羧酸類，譬如菸鹼酸或異菸鹼酸，脂族磺酸類，譬如甲烷-、乙烷-或2-羥基乙烷磺酸，或芳族磺酸類，例如苯-、對-甲苯-或萘-2-磺酸。當數個鹼性基團存在時，可形成單-或多酸加成鹽。

具有酸性基團、羧基或酚性羥基之化合物，可形成金屬或銨鹽，譬如鹼金屬或鹼土金屬鹽，例如鈉、鉀、鎂或鈣鹽，或與氨或適當有機胺類，譬如三級單胺類，例如三乙胺或三-(2-羥基-乙基)-胺，或雜環族鹼，例如N-乙基-六氫吡啶或N,N'-二甲基六氫吡啶之銨鹽。鹽之混合物為可行。

具有酸性與鹼性兩種基團之化合物可形成內鹽。

對單離或純化之目的而言，以及在化合物被進一步使用作為中間物之情況中，亦可使用藥學上無法接受之鹽，例如苦味酸鹽。但是，只有藥學上可接受之無毒性鹽可用於治療目的，因此，此等鹽係為較佳。

此種鹽係自具有鹼性氮原子之式(I)化合物(或其舉例之

化學式)，被形成例如酸加成鹽，較佳係使用有機或無機酸，尤其是藥學上可接受之鹽。適當無機酸類為例如鹵素酸，譬如鹽酸、硫酸或磷酸。適當有機酸類為例如羧酸、膦酸、磺酸或胺基磺酸，例如醋酸、丙酸、辛酸、癸酸、十二烷酸、乙醇酸、乳酸、反丁烯二酸、琥珀酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸，胺基酸，譬如麩胺酸或天門冬胺酸，順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、甲基順丁烯二酸、環己烷羧酸、金剛烷羧酸、苯甲酸、柳酸、4-胺基柳酸、鄰苯二甲酸、苯基醋酸、苯乙醇酸、桂皮酸、甲烷-或乙烷-磺酸、2-羥基乙烷磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、1,5-萘-二磺酸、2-,3-或4-甲苯磺酸、甲基硫酸、硫酸乙基酯酸、十二基硫酸、N-環己基胺基磺酸、N-甲基-,N-乙基-或正-丙基-胺基磺酸，或其他有機質子酸，譬如抗壞血酸。

於帶負電荷基團譬如羧基或磺酸基存在下，鹽亦可以鹼形成，例如金屬或銨鹽，譬如鹼金屬或鹼土金屬鹽，例如鈉、鉀、鎂或鈣鹽，或與氨或適當有機胺類，譬如三級單胺類，例如三乙胺或三(2-羥乙基)胺，或雜環族鹼，例如N-乙基-六氫吡啶或N,N'-二甲基六氫吡啶之銨鹽。

當鹼性基團與酸基存在於相同分子中時，式(I)化合物(或其舉例之化學式)亦可形成內鹽。

對於單離或純化目的，亦可使用藥學上無法接受之鹽，例如苦味酸鹽或過氯酸鹽。對於治療用途，只有藥學上可接受之鹽或自由態化合物被採用(在合適之情況下，呈醫藥

製劑形式)，因此，此等係為較佳。

鑒於新穎化合物在呈自由態形式與呈其鹽形式間之密切關係，該鹽形式包括可作為中間物使用之鹽，例如在新穎化合物之純化或確認上，在前文與後文對於自由態化合物之任何指稱，應明瞭係亦指其相應之鹽，按適當與權宜方式。

式(I)化合物(或其舉例之化學式)及其N-氧化物，具有有價值之藥理學性質，如前文與後文所述。

生物學

本發明化合物作為 Bcr-Abl、EGF-R、VEGF-R2 (KDR) 及 FGFR3 (KDR) 受體酪胺酸激酶活性抑制劑之功效，可按下述証實：抵抗 Bcr-Abl 活性之試驗：

以 p210 Bcr-Abl 表現載體 pGDp210Bcr/Abl 轉染之老鼠髓樣原始粒子細胞系 32Dcl3 (32D-bcr/abl) 係得自 J. Griffin (Dana Faber 癌症研究所, Boston, MA, USA)。此細胞會表現獨立與構成上活性之 Abl 激酶及增生生長因子之融合 Bcr-Abl 蛋白質。使細胞在 RPMI 1640 (AMIMED)、10% 牛胎兒血清、2 mM 麩醯胺 (Gibco) ("完全培養基") 中擴大，並經由使每小玻瓶 2×10^6 個細胞在冷凍培養基 (95% FCS, 5% DMSO (SIGMA)) 中之液份冷凍，製備工作儲備液。於解凍後，在最高 10-12 次繼代期間，將細胞使用於此實驗。將得自 Upstate 生物技術之抗體抗-abl SH3 功能部位目錄 #06-466 用於 ELISA。關於 bcr-abl 磷醯化作用之偵測，係使用抗-磷酸酪胺酸抗體 Ab PY20，以鹼性磷酸酶 (PY10 (AP)) 標識，得自 ZYMED (目錄 #03-7722)。作為比較與參考化

合物，係使用(N-{5-[4-(4-甲基-六氫吡咩基-甲基)-苯甲醯基醯胺基]-2-甲基苯基}-4-(3-吡啶基)-2-嘧啶-胺，呈甲烷磺酸鹽(單甲烷磺酸鹽)形式(STI571)(以Gleevec®或Glivec®銷售, Novartis)。10 mM之儲備溶液係在DMSO中製備，並儲存於-20°C下。關於細胞檢測，係將儲備溶液在兩步驟中稀釋於完全培養基中(1:100與1:10)，產生10 μ M之起始濃度，接著於完全培養基中製備序列三倍稀釋液。使用此程序，未遭遇到溶解度問題。待測化合物係以類似方式處理。關於檢測，係將50微升中之200,000個32D-bcr/abl細胞接種在96井圓形底部組織培養板之每井中。將每井50微升之待測化合物之序列三倍稀釋液，以一式三份添加至細胞中。待測化合物之最後濃度範圍，例如從5 μ M降至0.01 μ M。使用未經處理細胞作為對照組。將化合物與細胞在37°C，5% CO₂下一起培養90分鐘，接著為組織培養板在1300 rpm下之離心分離(Beckman GPR離心機)，並藉由小心吸氣移除上層清液，小心不要移除任何已粒化之細胞。藉由添加150微升溶胞緩衝劑(50 mM Tris/HCl, pH 7.4, 150 mM 氯化鈉, 5 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1% NP-40(非離子性清潔劑, Roche 診斷劑, GmbH, Mannheim, Germany), 2 mM 原鈇酸鈉, 1 mM 氟化苯基甲磺醯, 50微克/毫升抑肽酶及80微克/毫升亮肽素)，使細胞丸粒溶解，且無論是立即使用於ELISA，或於-20°C下冷凍儲存，直到使用。將抗-*abl* SH3功能部位抗體，以每井，在50微升PBS中，於200毫微克下，塗覆至黑色ELISA板(Packard HTRF-96黑色板；6005207)，於4°C下過夜。以含有0.05% Tween 20 (PBST)

與 0.5% TopBlock (Juro, 目錄 #TB232010) 之 200 微升 / 井 PBS 洗滌 3x 後，殘留蛋白質結合位置係以 200 微升 / 井 PBST, 3% TopBlock 在室溫下阻斷 4 小時，接著與未經處理或經待測化合物處理細胞之 50 微升溶胞產物 (每井總共 20 微克蛋白質) 於 4°C 下一起培養 3-4 小時。3x 洗滌後，添加已在阻斷緩衝劑中稀釋至 0.5 微克 / 毫升之 50 微升 / 井 PY20(AP) (Zymed)，並培養過夜 (4°C)。對所有培養步驟，係將板以板封閉器 (Costar, 目錄 #3095) 覆蓋。最後，將板以洗滌緩衝劑另外洗滌三次，及以去離子水一次，然後添加 90 微升 / 井具有祖母綠 II 之 AP 受質 CPDStar RTU。將目前以 Packard Top SealTM-A 板封閉器 (目錄 #6005185) 密封之板，在室溫下，於黑暗中培養 45 分鐘，並以 Packard Top Count 微板閃爍計數器 (Top Count)，藉由度量每秒之計數 (CPS) 定量發光。關於最後達最佳化之 ELISA 變型，係將在 96 井組織培養板中生長、處理及溶解之 50 微升細胞溶胞產物，直接從此等板轉移至預先塗覆 50 毫微克 / 井得自 Upstate 之兔子多株抗 -abl-SH3 功能部位 AB 06-466ELISA 之板。可使抗 -磷酸酪胺酸 AB PY20 (AP) 之濃度降至 0.2 微克 / 毫升。以發光受質洗滌、阻斷及培養，均如上述。定量係按下述達成：在關於使用未經處理 32D-bcr/abl 細胞之溶胞產物所獲得 ELISA 之示值讀數 (CPS) 與關於檢測背景 (所有成份，但未使用細胞溶胞產物) 之示值讀數間之差異，係經計算，並取為 100% 反映出存在於此等細胞中之構成上磷醯基化之 bcr-abl 蛋白質。化合物在 bcr-Abl 激酶活性上之活性，係以 bcr-abl 磷醯化作用之降低百分比表示。IC₅₀ 之數值係藉由圖

形之內或外推法，測定自劑量回應曲線。本發明化合物於此處較佳係顯示 IC_{50} 值在 15 nM 至 500 μ M 之範圍內，最佳為 15 nM 至 200 μ M。

關於細胞檢測，係使化合物溶於 DMSO 中，並以完全培養基稀釋，而產生起始濃度為 10 μ M，接著於完全培養基中製備序列 3-倍稀釋液。將表現無論是 'wt'-Bcr-Abl 或 Bcr-Abl 突變型 (例如 T-315-I) 之 32D 或 Ba/F3 細胞在 50 微升完全培養基中，於 200,000 個細胞下，以每井接種在 96 井圓形底部組織培養板中。將每井 50 微升待測化合物之序列 3-倍稀釋液，以一式三份添加至細胞中。使用未經處理之細胞，作為對照組。將化合物與細胞，在 37°C，5% CO_2 下一起培養 90 分鐘，接著為組織培養板在 1300 rpm 下之離心分離 (Beckmann GPR 離心機)，並藉由小心吸氣，移除上層清液，小心不要移除任何已粒化之細胞。藉由添加 150 微升溶胞緩衝劑 (50 mM Tris/HCl, pH 7.4, 150 mM 氯化鈉, 5 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1% NP-40, 2 mM 正鈳酸鈉, 1 mM PMSF, 50 微克/毫升抑肽酶及 80 微克/毫升亮肽素)，使細胞丸粒溶解，且無論是立即使用於 ELISA，或在 -20°C 下冷凍儲存於板中，直到使用。

將得自 Upstate 之兔子多株抗 -abl-SH3 功能部位 Ab 06-466，在 50 微升 PBS 中，於 50 毫微克下，以每井塗覆至黑色 ELISA 板 (Packard HTRF-96 黑色板；6005207)，於 4°C 下過夜。以含有 0.05% Tween20 (PBST) 與 0.5% TopBlock (Juro) 之 200 微升/井 PBS 洗滌 3 次後，將殘留蛋白質結合位置，以 200 微升/井 PBST, 3% TopBlock，在室溫下阻斷 4 小時，接著與 50 升未經處理或

經化合物處理細胞之溶胞產物(每井20微克總蛋白質)於4℃下一起培養3-4小時。於3次洗滌後，添加以鹼性磷酸酶(Zymed)標識，並在阻斷緩衝劑中稀釋至0.2微克/毫升之50微升/井抗-磷酸酪胺酸Ab PY20(AP)，並培養過夜(4℃)。對所有培養步驟，係將板以板封閉器(Costar)覆蓋。最後，將板以洗滌緩衝劑另外洗滌三次，並以去離子水一次，然後添加90微升/井具有祖母綠II之AP-受質CDPStar RTU。將目前以Packard TopSealTM-A板封閉器密封之板，在室溫下，於黑暗中培養45分鐘，並以Packard Top Count微板閃爍計數器(Top Count)，藉由度量每秒計數(CPS)，定量發光。

在以未經處理32D-Bcr/Abl細胞之溶胞產物所獲得之ELISA-示值讀數(CPS)與檢測背景(所有成份，但未使用細胞溶胞產物)之示值讀數間之差異係經計算，並取為100%反映出存在於此等細胞中之構成上磷醯基化Bcr-Abl蛋白質。化合物對於Bcr-Abl激酶活性之活性，係以bcr-abl磷醯化作用之降低百分比表示。IC₅₀(與IC₉₀)之數值係藉由圖形外推法測定自劑量回應曲線。

本發明化合物於此處對於抑制自磷醯化作用，及抑制Bcr-Abl突變型在Ba/F3轉染細胞，特別是T315I中之IL-3獨立增生，較佳係顯示IC₅₀值低於500 nM。

32D cl3細胞係得自美國培養物類型收集處(ATCC CRL11346)，而Ba/F3細胞係得自德國微生物與細胞培養物收集處(DSMZ, Braunschweig 與 DSMZ 編號 ACC 300)

Palacios 等人, Nature 309 : 1984, 126, PubMed ID 6201749.

Palacios 等人, Cell 41 : 1985, 727, PubMed ID 3924409

Ba/F3.p210 細胞與老鼠造血 32D cl3 細胞 (32D p210 細胞) 係經由以含有 p210BCR-ABL (B2A2) cDNA 之 pGD 載體轉染 IL-3-依賴性老鼠造血 Ba/F3 細胞系而獲得。

Daley 與 Baltimore, 1988 ; Sattler 等人, 1996 ; Okuda 等人, 1996.

Daley, G.Q., Baltimore, D. (1988) 間白血球活素3-依賴性造血細胞系藉由慢性髓樣白血病專一 p210BCR-ABL 蛋白質之轉變。 PNAS 85, 9312-9316

Sattler M, Salgia R, Okuda K, Uemura N, Durstin MA, Pisick E 等人 (1996) 原致癌基因產物 p120CBL 及接合子蛋白質 CRKL 與 c-CRK 使 c-ABL, p190BCR-ABL 及 p210BCR-ABL 連結至磷脂酰肌醇-3' 激酶途徑。 致癌基因 12, 839-46.

Okuda K, Golub TR, Gilliland DG, Griffin JD. (1996) p210BCR-ABL, p190BCR-ABL 及 TEL/ABL 在造血細胞系中活化類似訊息轉導途徑。 致癌基因 13, 1147-52.

抵抗 c-KIT 活性之試驗

使用桿狀病毒供應載體 pFbacG01 GIBCO，以產生重組桿狀病毒，其會表現人類 c-Kit 之細胞質激酶功能部位之胺基酸區域胺基酸 544-976。c-Kit 之細胞質功能部位之編碼順序，係自人類子宮 c-DNA 基因庫 (Clontech)，藉由 PCR 放大。經放大之 DNA 片段與 pFbacG01 載體係經由以 BamHI 與 EcoRI 消化，造成可對連接相容。此等 DNA 片段之連接會造成桿狀病毒供體質粒 c-Kit。病毒之產生，蛋白質在 Sf9 細胞中之表現，及 GST-融合蛋白質之純化，係按下述進行：

病毒之產生：使含有 c-Kit 激酶功能部位之轉移載體 pFbacG01-c-Kit 轉染至 DH10Bac 細胞系 (GIBCO) 中，並將已轉染細胞覆蓋於選擇性瓊脂板上。未插入融合順序至病毒基因組(被細菌帶有)之菌落係為藍色。選取單一白色菌落，並使病毒 DNA(桿狀病毒基因組)藉由標準質粒純化程序，自細菌單離。然後，將美國培養物類型收集處之 Sf9 細胞或 Sf21 細胞，使用 Cellfectin 試劑，以病毒 DNA 轉染於 25 平方公分燒瓶中。

Sf9 細胞中小規模蛋白質表現之測定：從已轉染之細胞培養物中收集含病毒培養基，並用於感染，以增加其滴定度。將兩次感染後所獲得之含病毒培養基，使用於大規模蛋白質表現。關於大規模蛋白質表現，係將 100 平方公分圓形組織培養板以 5×10^7 個細胞/板接種，並以 1 毫升含病毒培養基(約 5 MOI)感染。3 天後，將細胞刮離板，並在 500 rpm 下離心 5 分鐘。使得自 10-20 個 100 平方公分板之細胞丸粒再懸浮於 50 毫升冰冷溶胞緩衝劑 (25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1% NP-40, 1 mM DTT, 1 mM PMSF) 中。將細胞在冰上攪拌 15 分鐘，然後在 5000 rpms 下離心 20 分鐘。

GST-標記之蛋白質之純化：將已離心之細胞溶胞產物裝填至 2 毫升谷胱甘肽-瓊脂糖管柱 (Pharmacia) 上，並以 10 毫升 25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1 mM DTT, 200 mM NaCl 洗滌三次。將 GST-標記之蛋白質藉由 10 次施加(各 1 毫升) 25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM 經還原谷胱甘肽, 100 mM NaCl, 1 mM DTT, 10% 甘油進行溶離，並儲存於 -70°C 下。

激酶檢測：使用經純化 GST-c-Kit 之酪胺酸蛋白質激酶檢測，係在含有 200-1800 毫微克酵素蛋白質(依比活性而定)，20 mM Tris-HCl, pH 7.6, 3 mM MnCl_2 , 3 mM MgCl_2 , 1 mM DTT, 10 μM Na_3VO_4 , 5 微克 / 毫升聚 (Glu, Tyr) 4: 1, 1% DMSO, 1.0 μM ATP 及 0.1 μCi [$\gamma^{33}\text{P}$] ATP 之 30 微升最後體積中進行。此活性係於抑制劑存在或不存在下檢測，其方式是度量 ^{33}P 從 [$\gamma^{33}\text{P}$] ATP 進入聚 (Glu, Tyr) 4: 1 受質中之併入量。檢測(30 微升)係在 96-井板中，於環境溫度下，在下文所述之條件下進行 20 分鐘，並藉由添加 20 微升 125 mM EDTA 終止。接著，將 40 微升反應混合物轉移至 Immobilon-PVDF 薄膜 (Millipore, Bedford, MA, USA) 上，該薄膜係預先以甲醇浸泡 5 分鐘，以水沖洗，然後以 0.5% H_3PO_4 浸泡 5 分鐘，及裝載在切斷真空來源之真空歧管上。在點加所有試樣後，連接真空，並將各井以 200 微升 0.5% H_3PO_4 沖洗。移除薄膜，並於振盪器上，以 1.0% H_3PO_4 洗滌 4x，及以乙醇一次。於環境溫度下乾燥後，裝載在 Packard TopCount 96-井框架中，並添加 10 微升 / 井 Microscint TM (Packard)，計數薄膜。IC₅₀ 值係藉由各化合物重複，在四種濃度(通常為 0.01、0.1、1 及 10 μM) 下之抑制百分比之線性回歸分析計算而得。一單位之蛋白質激酶活性係被定義為每分鐘每毫克蛋白質，在 37°C 下，1 毫微莫耳 ^{33}P ATP 從 [$\gamma^{33}\text{P}$] ATP 轉移至受質蛋白質。

抵抗 EphB4 活性之試驗

式 I 化合物作為 Ephrin B4 受體 (EphB4) 激酶抑制劑之功效，可按下述証實：

Bac-to-BacTM (Invitrogen 生命技術, Basel, Switzerland) GST-融合表現載體之產生：*EphB*-種類之整個細胞質編碼區域係從個別衍生自人類胎盤或腦部之cDNA基因庫，藉PCR放大。產生重組桿狀病毒，其係表現人類*EphB4*受體之胺基酸區域566-987 (SwissProt 資料庫, 收受號碼P54760)。使GST順序無性繁殖至pFastBac1[®]載體 (Invitrogen 生命技術, Basel, Switzerland) 中，並經PCR放大。使*EphB4*-受體功能部位編碼之cDNA，係個別在架構3'引動至GST順序中無性繁殖至此經改質之FastBac1載體內，以產生p*Bac-to-BacTM*供應載體。將源自此轉變之單一菌落接種，而得過夜培養物，供小規模質粒製備。質粒DNA之限制酵素分析顯現出數種無性繁殖系包含預期大小之插入物。藉由將插入物自動化定序，並在兩股鏈上確認大約50 bp之側接載體順序。

病毒之產生：若未另外述及，則對各激酶之病毒，係根據由GIBCO所提供之擬案製成。簡言之，係使含有激酶功能部位之轉移載體轉染至DH10Bac細胞系(GIBCO)中，並覆蓋於選擇性瓊脂板上。未插入融合順序至病毒基因組(藉由細菌帶有)中之菌落係為藍色。選取單一白色菌落，並藉由標準質粒純化程序，使病毒DNA(桿狀病毒基因組)自細菌單離。然後，根據擬案，使用Cellfectin試劑，以病毒DNA，使Sf9細胞或Sf21細胞轉染在25平方公分燒瓶中。

GST-標記激酶之純化：將已離心之細胞溶胞產物裝載至2毫升谷胱甘肽-瓊脂糖管柱(Pharmacia)上，並以10毫升25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1 mM DTT, 200 mM NaCl洗滌三次。然

後，將 GST-標記之蛋白質藉由 10 次施加 (各 1 毫升) 25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM 經還原谷胱甘肽, 100 mM NaCl, 1 mM DTT, 10% 甘油進行溶離，並儲存於 -70°C 下。

蛋白質激酶檢測：蛋白質激酶之活性係於抑制劑存在或不存在下檢測，其方式是度量 ^{33}P 從 $[\gamma^{33}\text{P}]\text{ATP}$ 進入作為受質之麩胺酸與酪胺酸聚合體 (聚 (Glu, Tyr)) 中之併入量。使用經純化 GST-EphB (30 毫微) 之激酶檢測係於環境溫度下，在含有 20 mM Tris • HCl, pH 7.5, 10 mM MgCl_2 , 3-50 mM MnCl_2 , 0.01 mM Na_3VO_4 , 1% DMSO, 1 mM DTT, 3 微克 / 毫升聚 (Glu, Tyr) 4 : 1 (Sigma ; St. Louis, Mo., USA) 及 2.0-3.0 μM ATP (γ - ^{33}P -ATP 0.1 μCi) 之 30 微升最後體積中進行 15-30 分鐘。藉由添加 20 微升 125 mM EDTA，使檢測終止。接著，將 40 微升反應混合物轉移至 Immobilon-PVDF 薄膜 (Millipore, Bedford, MA, USA)，該薄膜係預先以甲醇浸泡 5 分鐘，以水沖洗，然後以 0.5% H_3PO_4 浸泡 5 分鐘，及裝載在已切斷真空來源之真空歧管上。在點加所有試樣後，連接真空，並將各井以 200 微升 0.5% H_3PO_4 沖洗。移除薄膜，並在振盪器上，以 1.0% H_3PO_4 洗滌 4x，以乙醇一次。於環境溫度下乾燥後，裝載在 Packard TopCount 96-井框架中，並添加 10 微升 / 井 MicroscintTM (Packard)，計數薄膜。IC₅₀ 值係藉由各化合物重複，在四種濃度 (通常為 0.01、0.1、1 及 10 μM) 下之抑制百分比之線性回歸分析計算而得。一單位之蛋白質激酶活性係被定義為每分鐘每毫克蛋白質，在 37°C 下，1 毫微莫耳之 ^{33}P ATP 從 $[\gamma^{33}\text{P}]\text{ATP}$ 轉移至受質蛋白質。

抵抗 EGF-R 活性之試驗：

EGF-R 酪胺酸激酶活性之抑制，可使用已知方法証實，例如使用 EGF-受體之重組胞內功能部位 [EGF-RICD；參閱，例如 E. McGlynn 等人, *Europ. J. Biochem.* 207, 265-275 (1992)]。與未具有抑制劑之對照組比較，式 I 化合物會抑制酵素活性達 50% (IC_{50})，例如在 0.0005 至 0.5 μM 之濃度下，尤其是 0.001 至 0.1 μM 。

以及或代替抑制 EGF-R 酪胺酸激酶活性，式 I 化合物亦會抑制此受體族群之其他成員，例如 ErbB-2。抑制活性 (IC_{50}) 係大約在 0.001 至 0.5 μM 之範圍內。ErbB-2 酪胺酸激酶 (HER-2) 之抑制可例如以類似用於 EGF-R 蛋白質酪胺酸激酶之方法測定 [參閱 C. House 等人, *Europ. J. Biochem.* 140, 363-367 (1984)]。ErbB-2 激酶可經單離，且其活性係藉由本質上已知之擬案測定，例如根據 T. Akiyama 等人, *Science* 232, 1644 (1986)。

抵抗 VEGF-R2 (KDR) 活性之試驗：

VEGF-所引致之受體自磷酸化作用之抑制，可以其他活體外實驗在細胞中確認，譬如經轉染之 CHO 細胞，其係永久地表現人類 VEGF-R2 受體 (KDR)，將其接種在 6-井細胞培養板中之完全培養基 (具有 10% 牛胎兒血清 = FCS) 內，並在 37°C 及 5% CO₂ 下培養，直到其顯示約 80% 匯合為止。然後，使欲被測試之化合物稀釋於培養基 (未具有 FCS，具有 0.1% 牛血清白蛋白) 中，並添加至細胞中。(對照組包含培養基，未具有待測化合物)。在 37°C 下培養兩小時後，添加重組 VEGF；最後 VEGF 濃度為 20 毫微克/毫升。於 37°C 下再五分鐘培養

後，將細胞以冰冷PBS(磷酸鹽緩衝之鹽水)洗滌兩次，且立即溶解於每井100微升溶胞緩衝劑中。然後，使溶胞產物離心，以移除細胞核，並使用市售蛋白質檢測(BIORAD)，測定上層清液之蛋白質濃度。然後，可將溶胞產物無論是立即使用，或若必要，則儲存於-20°C下。

進行夾層ELISA以度量VEGF-R2磷酸化作用：對VEGF-R2之單株抗體(例如Mab 1495.12.14；由H. Towbin, Novartis製備，或可比擬之單株抗體)係被固定於黑色ELISA板(OptiPlate™ HTRF-96，得自Packard)上。然後，將板洗滌，並使其餘自由態蛋白質結合位置，在具有Tween 20®(聚氧化乙烯(20)花楸聚糖單月桂酸酯, ICI/Uniquema)之磷酸鹽緩衝鹽水(PBST)中，以3% TopBlock®(Juro, 目錄#TB232010)飽和。接著，使細胞溶胞產物(每井20微克蛋白質)，在此等板中，使用與鹼性磷酸酶偶合之抗磷酸酪胺酸抗體(PY20：AP，得自Zymed)，於4°C下一起過夜培養。然後，(將板再一次洗滌，且)抗磷酸酪胺酸抗體對經捕獲磷酸基化受體之結合，係使用發光AP受質(CDP-Star，立即可用，具有祖母綠II；Applied Biosystems)証實。發光係在Packard Top Count微板閃爍計數器中度量。在正對照組(以VEGF刺激)與負對照組(未以VEGF刺激)之信號間之差異，係相應於VEGF所引致之VEGF-R2磷酸化作用(=100%)。經測試物質之活性係以VEGF所引致之VEGF-R2磷酸化作用之百分比抑制計算，其中引致一半最高抑制之物質濃度係被定義為IC₅₀(對50%抑制之抑制劑量)。

抵抗重組蛋白質激酶 Ret (Ret-Men2A) 、 Tie-2 (Tek) 及 FGFR3-K650E 活性之試驗：

重組蛋白質激酶之無性繁殖與表現：(Ret)；使用桿狀病毒供應載體 pFB-GSTX3，以產生重組桿狀病毒，其會表現人類 Ret-Men2A 之內細胞質激酶功能部位之胺基酸區域 658-1072，其係相應於 Ret 之野生型激酶功能部位。對 Ret 之細胞質功能部位之編碼順序，係自質粒 pBABEpuro Ret-Men2A，藉由 PCR 放大，該質粒係接收自 Cincinnati 大學醫藥學院之 James Fagin 博士 (Novartis 共同研究)。經由以 Sall 與 KpnI 消化，使經放大之 DNA 片段與 pFB-GSTX3 載體成為對連接可相容。此等 DNA 片段之連接會造成桿狀病毒供體質粒 pFB-GX3-Ret(-Men2A)。

(Tie-2/Tek)：使用桿狀病毒供應載體 pFbacG01，以產生重組桿狀病毒，其會表現 N-末端融合至 GST 之人類 Tek (由分子醫藥研究所 (Freiburg, Germany) 之 Marme 博士提供，基於共同研究) 之細胞質激酶功能部位之胺基酸區域胺基酸 773-1124。藉由 EcoRI 切除及連接至 EcoRI 消化之 pFbacG01 中，使 Tek 再無性繁殖於 pFbacG01 轉移載體中 (FBG-Tie2/Tek)。

(FGFR-3-K650E)：使用桿狀病毒供應載體 pFastBacGST2，以產生重組桿狀病毒，其會表現 N-末端融合至 GST 之人類 FGFR-3 (由 Dana Farber 癌症研究所 (Boston, USA) 之 Jim Griffin 博士提供，基於共同研究) 之細胞質功能部位之胺基酸(aa)區域胺基酸 411-806。使胺基酸 411-806 編碼之 DNA 係藉由 PCR 放大，被插入 pFastBac-GT2 載體中，而產生 pFB-GT2-FGFR3-wt。

接著使用此質粒，以產生會使具有突變在 K650 之 FGFR3 (411-806) 編碼之載體，使用 Stratagene XL-位置引導致突變套件，以產生 pFB-GT2-FGFR3-K650E。病毒之產生，蛋白質在 Sf9 細胞中之表現，及 GST-融合蛋白質之純化，係按下文段落中所述進行。

病毒之產生：使含有激酶功能部位之轉移載體轉染至 DH10Bac 細胞系 (GIBCO) 中，並覆蓋於選擇性瓊脂板上。未具有插入融合順序至病毒基因組(藉由細菌帶有)中之菌落係為藍色。選取單一白色菌落，並藉由標準質粒純化程序，使病毒 DNA (桿狀病毒基因組) 自細菌單離。然後，以病毒 DNA，使用 Cellfectin 試劑，使 Sf9 細胞或 Sf21 細胞轉染於 25 平方公分燒瓶中。

在 Sf9 細胞中小規模蛋白質表現之測定：含病毒培養基係從已轉染之細胞培養物中收集，並使用於感染，以增加其滴定度。將兩次感染後所獲得之含病毒培養基，使用於大規模蛋白質表現。關於大規模蛋白質表現，係將 100 平方公分圓形組織培養板以 5×10^7 個細胞/板接種，並以 1 毫升含病毒培養基 (約 5 MOI) 感染。3 天後，自板刮除細胞，並在 500 rpm 下離心 5 分鐘。使得自 10-20 個 100 平方公分板之細胞丸粒再懸浮於 50 毫升冰冷溶胞緩衝劑 (25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1% NP-40, 1 mM DTT, 1 mM PMSF) 中。將細胞在冰上攪拌 15 分鐘，然後在 5000 rpm 下離心 20 分鐘。

GST-標記蛋白質之純化：將已離心之細胞溶胞產物裝填至 2 毫升谷胱甘肽-瓊脂糖管柱上，並以 10 毫升 25 mM

Tris-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1 mM DTT, 200 mM NaCl 洗滌三次。然後，將 GST-標記之蛋白質藉由 10 次施加 (各 1 毫升) 25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM 經還原之谷胱甘肽, 100 mM NaCl, 1 mM DTT, 10% 甘油進行溶離，並儲存於 -70°C 下。

酵素活性之度量：使用無論是經純化 GST-Ret、GST-Tek 或 GST-FGFR-3-K650E 之酪胺酸蛋白質激酶檢測，係在 30 微升最後體積中進行，具有下列成份之最後濃度：Ret 包含 15 毫微克 GST-Ret, 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 1 mM MnCl_2 , 10 mM MgCl_2 , 1 mM DTT, 3 微克 / 毫升聚 (Glu, Tyr) 4 : 1, 1% DMSO 及 2.0 μM ATP (γ - ^{33}P]-ATP 0.1 μCi)。Tek 包含 150 毫微克 GST-Tek, 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 3 mM MnCl_2 , 3 mM MgCl_2 , 1 mM DTT, 0.01 mM Na_3VO_4 , 250 微克 / 毫升 PEG 20,000, 10 微克 / 毫升聚 (Glu, Tyr) 4 : 1, 1% DMSO 及 4.0 μM ATP (γ - ^{33}P]-ATP 0.1 μCi)。FGFR-3-K650E 包含 10 毫微克 GST-FGFR-3-K650E, 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 3 mM MnCl_2 , 3 mM MgCl_2 , 1 mM DTT, 0.01 mM PEG 20,000, 10 微克 / 毫升聚 (Glu, Tyr) 4 : 1, 1% DMSO 及 4.0 μM ATP (γ - ^{33}P]-ATP 0.1 μCi)。活性係於抑制劑存在或不存在下檢測，其方式是度量 ^{33}P 從 [γ - ^{33}P] ATP 進入聚 (Glu, Tyr) 4 : 1 中之併入量。

此檢測係在 96-井板中，於環境溫度下，在下文所述之條件下進行 30 分鐘，並藉由添加 50 微升 125 mM EDTA 而終止。接著，將 60 微升反應混合物轉移至 Immobilon-PVDF 薄膜 (Millipore) 上，該薄膜係預先以甲醇浸泡 5 分鐘，以水沖洗，然後以 0.5% H_3PO_4 浸泡 5 分鐘，及裝載在已切斷真空來源之真空歧管上。在點加所有試樣後，連接真空，並將各井以

200 微升 0.5% H_3PO_4 沖洗。移除薄膜，並在振盪器上，以 1.0% H_3PO_4 洗滌 4x，以乙醇一次。於環境溫度下乾燥後，裝載在 Packard TopCount 96-井框架中，並添加 10 微升 / 井 Microscint TM (Packard)，計數薄膜。IC₅₀ 值係藉由各化合物重複，在四種濃度 (通常為 0.01、0.1、1 及 10 μM) 下之抑制百分比之線性回歸分析計算而得。一單位蛋白質激酶活性係被定義為每分鐘每毫克蛋白質，在 37°C 下，1 毫微莫耳 ^{33}P ATP 從 [$\gamma^{33}\text{P}$] ATP 轉移至受質蛋白質。

以前述抑制研究為基礎，根據本發明之式 (I) 或 (I*) 化合物 (或其舉例之化學式) 係顯示治療功效，尤其是抵抗依賴蛋白質激酶之病症，尤其是增生疾病。

根據本發明可使用之雜芳基芳基脲類，尤其是式 (I) 化合物 (或其舉例之化學式)，其會抑制所提及之蛋白質激酶活性，尤其是上文與下文所提及之酪胺酸蛋白質激酶，因此可用於治療蛋白質激酶依賴性疾病。蛋白質激酶依賴性疾病係為尤其是增生疾病，較佳為良性或尤其是惡性腫瘤 (例如腎臟、肝臟、腎上腺、膀胱、乳房、胃、卵巢、結腸、直腸、前列腺、胰臟、肺臟、陰道或甲狀腺之癌瘤，肉瘤、神經膠質母細胞瘤及頸部與頭部之許多腫瘤，以及白血病)。其能夠致使腫瘤退化，及預防腫瘤轉移形成與 (亦為微) 轉移之生長。此外，其可被使用於表皮過度增生 (例如牛皮癬)，前列腺增生，及治療腫瘤形成，尤其是上皮特性，例如乳房癌。亦可使用式 (I) 化合物 (或其舉例之化學式) 以治療免疫系統疾病，達涉及數種或尤其是個別酪胺酸蛋白

質激酶之程度；再者，式(I)化合物(或其舉例之化學式)亦可用以治療中樞或末梢神經系統疾病，其中係涉及藉由至少一種酪胺酸蛋白質激酶，尤其是選自特別是所提及者之訊息傳遞。

歸屬於成纖維細胞生長因子受體族群之FGFR1(亦稱為"Flg")、FGFR2(亦稱為"Bek")等之表現，據報告已被發現於各種癌症中，譬如腦部腫瘤、肺癌、乳癌、胃癌、頭部與頸部癌及前列腺癌(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87: 5710-5714 (1990); 致癌基因, 1997年8月14日；15(7): 817-26; Cancer Res. 1994年1月15日；54(2): 523-30; Cancer Res. 1992年2月1日；52(3): 571-7)。特定言之，關於胃癌之報告是，FGFR2之過度表現係與不良預後有關聯，主要在不良分化之癌症，譬如硬胃癌(Clin Cancer Res. 1996年8月；2(8): 1373-81; J Cancer Res Clin Oncol. 2001年4月；127(4): 207-16; Int Rev Cytol. 2001；204: 49-95)。其他與FGFR1及FGFR4有關聯之疾病為糖尿病與肥胖。

相關於FGFR1、FGFR2、FGFR3及FGFR4之疾病，係描述於前文，在標題"先前技術"中，且作為此等激酶之抑制劑，已發現本發明化合物可應用於治療此等疾病。

作為VEGF-受體酪胺酸激酶活性之抑制劑，本發明化合物可主要抑制血管之生長，且因此例如有效抵抗與不規則血管生成有關聯之多種疾病，尤其是因眼睛新血管生成作用所造成之疾病，尤其是視網膜病，譬如糖尿病患者之視網膜病，或與老化有關聯之斑點變性，牛皮癬，血管母細胞瘤，譬如血管瘤，腎小球環間膜細胞增生病症，譬如慢性

或急性腎病，例如糖尿病患者之腎病、惡性腎硬變症、血栓形成微血管病徵候簇或移植排斥，或尤其是炎性腎病，譬如絲球體性腎炎，尤其是血管間增生性絲球體性腎炎、溶血尿毒症徵候簇、糖尿病患者之腎病、高血壓腎硬變，動脈粥瘤、動脈再狹窄、自身免疫疾病、糖尿病、子宮內膜組織異位形成、慢性氣喘及尤其是贅瘤疾病(固態腫瘤，以及白血病，及其他"液態腫瘤"，尤其是表現KDR者)，譬如尤其是乳癌、結腸癌、肺癌(尤其是小細胞肺癌)、前列腺癌或卡波西氏肉瘤。式(I)化合物(或其舉例之化學式)(或其N-氧化物)會抑制腫瘤生長，且尤其是適合預防腫瘤之轉移性擴散，及微轉移之生長。

血管內皮生長因子受體-2(VEGF-R2; KDR)係選擇性地表現於初生血管內皮上，且為正常血管發展所必須。為了生長超過最小尺寸，腫瘤必須產生新血管供應處。血管生成或新血管之萌發，為固態腫瘤生長上之中樞過程。對許多癌症而言，腫瘤血管形成之程度為負面預後指標，表示攻擊性疾病與增加之轉移可能性。為瞭解腫瘤有關聯血管生成之分子基礎之最近努力，已確認數種潛在治療標的，包括對血管原因子血管內皮生長因子(VEGF)之受體酪胺酸激酶(參閱 Zeng 等人, J. Biol. Chem. 276(35), 32714-32719 (2001))。根據本發明之雜芳基芳基脲類，尤其是式(I)化合物(或其舉例之化學式)，作為KDR抑制劑使用，因此尤其適於與VEGF受體酪胺酸激酶過度表現有關聯疾病之療法。在此等疾病中，尤其是視網膜病、與老化有關聯之斑點變性、牛皮癬、血

管母細胞瘤、血管瘤、動脈硬化，炎性疾病，譬如風濕性或風濕炎性疾病，尤其是關節炎，譬如風濕性關節炎，或其他慢性炎性病徵，譬如慢性氣喘、動脈或移植後動脈粥瘤硬化、子宮內膜組織異位形成，及尤其是贅瘤疾病，例如所謂固態腫瘤(尤其是胃腸道、胰臟、乳房、胃、子宮頸、膀胱、腎臟、前列腺、卵巢、子宮內膜、肺臟、腦部之癌症，黑色素瘤、卡波西氏肉瘤、頭部與頸部之鱗狀細胞癌、惡性胸膜間皮瘤、淋巴瘤或多發性骨髓瘤)與液態腫瘤(例如白血病)，係為尤其重要的。

特定言之，本發明係關於式I化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療增生病症、骨骼病症、癌症，固態腫瘤，尤其是上皮癌症，T細胞所媒介之炎性或自身免疫疾病。

在慢性骨髓性白血病(CML)中，於造血幹細胞(HSC)中之反向平衡染色體移位作用，會產生BCR-ABL雜種基因。後者會使致癌性Bcr-Abl融合蛋白質編碼。雖然ABL會使緊密地調節之蛋白質酪胺酸激酶編碼，其係在調節細胞增生、黏連及細胞凋零上扮演一項基本角色，但BCR-ABL融合基因會使剛構成上活化之激酶編碼，其會使HSC轉變，以產生一種表現型，顯示失調之無性繁殖增生、降低黏連至骨髓基質之能力及降低對致突變刺激之細胞凋零回應，這使其能夠漸進地蓄積更多惡性轉變。所形成之粒性細胞未能發展成為成熟淋巴細胞，且被釋入循環中，導致缺乏成熟細胞及增加對感染之易感染性。Bcr-Abl之ATP-競爭性抑制劑

已被描述，其會防止激酶活化有絲分裂原與抗細胞凋零途徑（例如 P-3 激酶與 STAT5），導致 BCR-ABL 表現型細胞之死亡，且藉以提供有效療法，以抵抗 CML。根據本發明可使用之雜芳基芳基脲類，尤其是式 (I) 化合物（或其舉例之化學式），因此尤其適於與其過度表現有關聯疾病之療法，尤其是白血病，譬如白血病，例如 CML 或 ALL。

式 I*, II*, III*, IV*, V*, VI*, VII*, VIII* 或 IX* 化合物（或其舉例之化學式），鑒於其作為 PDGF 受體抑制劑之活性，故亦尤其適於治療增生疾病，尤其是小肺癌、動脈粥瘤硬化、血栓形成、牛皮癬、硬皮病或纖維變性。

亦有實驗証實式 (I) 化合物（或其舉例之化學式）於活體內之抗腫瘤活性：測試此活體內抗腫瘤活性，係使用例如乳房癌細胞系，譬如人類雌激素依賴性乳房癌 MCF-7 (ATCC：HTB22) 或 ZR-75-1 (ATCC：CRL1500)，或與雌激素無關之乳房癌 MDA-MB468 (ATCC：HTB132) 或 MDA-MB231 (ATCC：HTB26)；結腸癌細胞系，譬如結腸癌 Colo 205 (ATCC：CCL222)；神經膠質母細胞瘤細胞系，譬如神經膠質母細胞瘤 U-87MG (ATCC：HTB14) 或 U-373MG (ATCC：HTB17)；肺癌細胞系，譬如"小細胞肺癌" NCI-H69 (ATCC：HTB119) 或 NCI-H209 (ATCC：HTB172)，或肺癌 NCI-H596 (ATCC：HTB178)；皮膚腫瘤細胞系，譬如黑色素瘤 Hs294T (ATCC：HTB140) 或 A375 (ATCC：CRL1619)；得自生殖泌尿系統之腫瘤細胞系，譬如卵巢癌 NIH-Ovcar3 (ATCC：HTB161)，以及前列腺癌 DU145 (ATCC：HTB81) 或 PC-3 (ATCC：CRL1435)，或膀胱癌 T24 (ATCC：HTB4)；上皮癌，譬如上皮

癌 KB31；或(尤其是關於白血病) K562 細胞(美國培養物類型收集處, Mannassas, VA) 或人類 CFU-G 細胞 (CFU-G 表示粒性細胞菌落形成單位，且其係表示早期但交付之粒性細胞形成先質細胞，在血流或骨髓中循環)，其每一個係被移植至雌性或雄性 Balb/c 無毛老鼠中。其他細胞系包括白血病細胞系，譬如 K-562, SUPB15, MEG01, Ku812F, MOLM-13, BaF3, CEM/0, JURKAT/0 或 U87MG。

腫瘤係在皮下注射個別細胞(最少 2×10^6 個細胞，在 100 毫升磷酸鹽緩衝生理食鹽水中)至載體老鼠(例如每細胞系 4-8 隻老鼠)中之後獲得。在開始治療之前，使所形成之腫瘤連續性地通過至少三次後續移植。將腫瘤碎片(各約 25 毫克)使用 13-號套針針頭，在供移植之 Forene (Abbott, Switzerland) 麻醉下，以皮下注射至動物之左腰窩。將雌激素依賴性腫瘤所移植之老鼠，另外供應雌激素丸粒(具有適於醫療目的品質之 1.0 公分管件，Dow 化學品，其中具有 5 毫克雌二醇，Sigma)。一旦腫瘤已達到平均大小為 100 立方毫米，治療即以例行方式開始(意即，在低或中間腫瘤負荷下)。腫瘤生長係每週測定一次、兩次或三次(依細胞系之腫瘤生長而定)及在最後治療後 24 小時，其方式是度量垂直直徑。在腫瘤之情況中，腫瘤體積係根據公式 $L \times D \times p/6$ 測定(參閱 Evans, B.D., Smith, I.E., Shorthouse, A.J. 及 Millar, J.J., Brit. J. Cancer, 45: 466-468, 1982)。抗腫瘤活性係以 T/C% 表示(經治療動物腫瘤體積之平均增加，除以對照動物中腫瘤體積之平均增加，乘以 100)。腫瘤退化(%)係表示與治療開始時之平均腫瘤體

積比較之最小平均腫瘤體積。其中腫瘤達到超過1.5至2立方公分直徑之每隻動物係被犧牲。白血病負荷係在以白血細胞系形成腫瘤之動物中，藉由檢驗脾臟與胸腺之末梢白血計數與重量進行評估。

關於雜芳基芳基脲，尤其是式(I)(或其舉例之化學式)或其鹽之投藥之舉例(惟並非限制)時間表，係為每日投藥，較佳係以1至3份每日劑量，歷經較長時間，可能直到疾病治癒，或若只達成治標治療，則歷經長達所需要之時間；或者，治療例如5天，及/或在第1、4及9天時投藥，其中在某一時間未治療後之最後重複是可能的。或者，一天治療數次(例如2至5次)或藉由連續投藥(例如灌注劑)治療，例如在上一句子中所指示之時間點下，係為可能。一般而言，投藥係為口服或非經腸方式，較佳為口服。待測化合物較佳係被稀釋於水中，或於無菌0.9%鹽水中。

若未另外指明，則所有人類腫瘤細胞系均得自美國培養物類型收集處(ATCC, Rockville, MD., USA)，及若未另外提及，則係在所建議之具有相應添加劑之培養基中培養(ATCC培養條件)。c-sis-與v-sis-轉變之BALB/c 3T3細胞係得自C. Stiles博士(Dana Farber 癌症研究所, Boston, MA, USA)。其係在"Dulbecco氏變性Eagle培養基"(DMEM)中培養，其中係補充10%小牛血清，與潮黴素B，在0.2毫克/毫升之濃度下，或G418，在0.5毫克/毫升之濃度下。將BALB/c AMuLVA.6R.1細胞(ATCC)保持在補充10%牛胎兒血清之DMEM中。

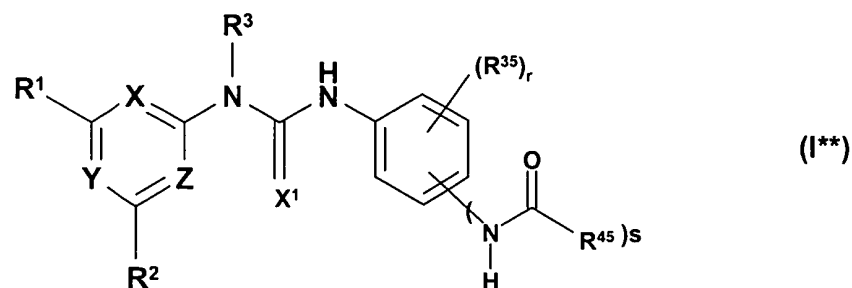
式(I)雜芳基芳基脲(或其舉例之化學式)之藥理學活性，

可例如在如基本上於後文所述之臨床研究或試驗程序中証實。

適當臨床研究係為例如在患有其中一種上文所提及腫瘤疾病之病人中之開放標識非隨機劑量逐步修正研究。對於增生疾病之有利作用，可直接經過此等研究之結果，或藉由其本身為熟諳此藝者所已知之研究設計上之改變而測得。治療之功效可在此種研究中測得，例如在腫瘤之情況中，於18或24週後，每6週藉由腫瘤之放射學評估，在白血病之情況中，例如藉由測定迷行白血球之計數，及藉由將單核細胞染色，及/或藉由測定最少殘留疾病(MRD)，例如藉由FACS-LPC MRD或PCR。

或者，可使用安慰劑控制之雙盲研究，以証實根據本發明可使用之雜芳基芳基脲類，尤其是本文中所指出之式(I)化合物(或其舉例之化學式)之利益。

於進一步具體實施例中，本發明係提供式I**化合物，代表式I化合物之一個亞族群



其中

r 係選自 0, 1 及 2;

s 係選自 0 與 1;

X¹ 係選自 O 或 S;

X 為 CR_6 ；

Y 與 Z 均為氮；

R_1 係選自 $-\text{X5NR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{X5NR}_7\text{X5NR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{X5NR}_7\text{X5C(O)OR}_8$ 、 $-\text{X5OR}_7$ 、 $-\text{X5R}_7$ 及 $-\text{X5S(O)}_{0-2}\text{R}_7$ ；其中 X5 為一個鍵結或 C_{1-4} 次烷基，視情況被 1 至 2 個 C_{1-6} 烷基取代； R_7 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{5-10} 雜芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{0-4} 烷基及 C_{3-10} 雜環烷基- C_{0-4} 烷基；且 R_8 係選自氫與 C_{1-6} 烷基；或 R_7 與 R_8 和 R_7 與 R_8 所連接之氮一起形成雜芳基或雜環烷基；

其中 R_7 或 R_7 與 R_8 組合之任何芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基可視情況被 1 至 3 個基團取代，該基團獨立選自鹵基、硝基、氰基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵基取代之烷基、鹵基取代之烷氧基、 $-\text{X5NR}_9\text{R}_{10}$ 、 $-\text{X5OR}_9$ 、 $-\text{X5NR}_9\text{S(O)}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{X5NR}_9\text{S(O)R}_{10}$ 、 $-\text{X5NR}_9\text{SR}_{10}$ 、 $-\text{X5C(O)NR}_9\text{R}_{10}$ 、 $-\text{X5NR}_9\text{C(O)NR}_9\text{R}_{10}$ 、 $-\text{X5NR}_9\text{C(O)R}_{10}$ 、 $-\text{X5NR}_9\text{X5NR}_9\text{R}_{10}$ 、 $-\text{X5NR}_9\text{X5OR}_9$ 、 $-\text{X5NR}_9\text{C(=NR}_9\text{)NR}_9\text{R}_{10}$ 、 $-\text{X5S(O)}_{0-2}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{X5NR}_9\text{C(O)R}_{10}$ 、 $-\text{X5NR}_9\text{C(O)R}_{11}$ 、 $-\text{X5R}_{11}$ 、 $-\text{X5C(O)OR}_{10}$ 、 $-\text{X5S(O)}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$ 、 $-\text{X5S(O)NR}_9\text{R}_{10}$ 及 $-\text{X5SNR}_9\text{R}_{10}$ ；其中 X5 為一個鍵結或 C_{1-4} 次烷基； R_9 與 R_{10} 係獨立選自氫與 C_{1-4} 烷基；且 R_{11} 為 C_{3-10} 雜環烷基，視情況被 1 至 3 個基團取代，該基團選自 C_{1-4} 烷基、 $-\text{X5NR}_9\text{X5NR}_9\text{R}_9$ 、 $\text{X5NR}_9\text{X5OR}_9$ 及 $-\text{X5OR}_9$ ；

R_3 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{5-10} 雜芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{0-4} 烷基及 C_{3-10} 雜環烷基- C_{0-4} 烷基；其中 R_3 之任何烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環

烷基係視情況被1-3個基團取代，該基團選自鹵基、 C_{1-4} 烷基、 $-X_5S(O)_{0-2}NR_9R_{10}$ 及 $-X_5OR_9$ ；其中 X_5 、 R_9 及 R_{10} 均如上述；

R_{45} 係選自 C_{6-10} 芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{5-10} 雜芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{0-4} 烷基及 C_{3-10} 雜環烷基- C_{0-4} 烷基；其中 R_{45} 之任何芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基係視情況被1至3個基團取代，該基團選自鹵基、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、鹵基取代之 C_{1-4} 烷基、鹵基取代之 C_{1-4} 烷氧基及 C_{3-8} 雜環基 C_{0-4} 烷基；其中 R_4 之任何雜環烷基取代基係視情況被1至3個 C_{1-4} 烷基取代；

R_2 、 R_6 及 R_{35} 係獨立選自鹵基、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、鹵基取代之 C_{1-4} 烷基及鹵基取代之 C_{1-4} 烷氧基；與其N-氧化物衍生物、前體藥物衍生物、經保護衍生物、個別異構物及異構物之混合物；及此種化合物之藥學上可接受鹽與溶劑合物(例如水合物)。

關於式I**化合物之定義，下述定義係適用：

"烷基"作為一個基團及作為其他基團之結構元件，例如鹵基取代之烷基與烷氧基，可為無論是直鏈狀或分枝狀。 C_{1-4} -烷氧基包括甲氧基、乙氧基等。鹵基取代之烷基包括三氟甲基、五氟乙基等。

"芳基"係意謂單環狀或稠合雙環狀芳族環組裝，含有六至十個環碳原子。例如，芳基可為苯基或萘基，較佳為苯基。"次芳基"係意謂二價基團，衍生自芳基。

"雜芳基"係如關於上文芳基之定義，其中一或多個環員為雜原子。例如，雜芳基包括吡啶基、吡啶基、吡啶基、

喹啉基、喹啉基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并[1,3]二氧五環烯、咪唑基、苯并-咪唑基、嘧啶基、呋喃基、嘧啶基、異嘧啶基、三唑基、四唑基、吡唑基、噻吩基等。

"環烷基"係意謂飽和或部份不飽和，單環狀、稠合雙環狀或橋接多環狀環組裝，含有所指示之環原子數。例如 C_{3-10} 環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。

"雜環烷基"係意謂如本申請案中定義之環烷基，其條件是一或多個所指示之環碳係被部份基團置換，該部份基團選自 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ，其中 R 為氫、 C_{1-4} 烷基或氮保護基。例如， C_{3-8} 雜環烷基，當使用於本申請案中以描述本發明化合物時，係包括嗎福啉基、四氫吡咯基、四氫吡咯基-2-酮、六氫吡啶基、六氫吡啶基、六氫吡啶基酮、1,4-二氧-8-氮-螺[4.5]癸-8-基等。

"鹵素"(或鹵基)較佳係表示氯基或氟基，但亦可為溴基或碘基。

"BCR-Abl 之突變形式"係意謂自野生型順序之單一或多重胺基酸改變。迄今，超過 22 種突變型已被報告，其中最常見為 G250E、E255V、T315I、F317L 及 M351T。

"治療"、"處理"及"治療作業"係指減輕或消除疾病及/或其伴隨病徵之方法。

融合蛋白質 BCR-Abl 係為會使 Abl 原致癌基因與 Bcr 基因融合之彼此相反移位作用之結果。然後，BCR-Abl 能夠經過有絲分裂原活性之增加，使 B-細胞轉變。此增加會造成降低

對細胞凋零之敏感性，以及改變CML原始粒子細胞之黏連與導航。本發明係提供式I**化合物、組合物及方法，用於治療激酶相關之疾病，特別是Abl、Bcr-Abl、BMX、FGFR35、Lck、JNK1、JNK2、CSK、RAF、MKK6及P38激酶相關之疾病。例如，白血病及其他與BCR-Abl有關聯之增生病症，可經過抑制BCR-Abl之野生型與突變形式而被治療。

關於式I**化合物，較佳情況是

r 係選自0, 1及2；

s 係選自0與1；

X₁ 係選自O或S；

R₁ 係選自-X5NR₇R₈、-X5NR₇X5NR₇R₈、-X5NR₇X5C(O)OR₈；

其中X5為一個鍵結或C₁₋₄次烷基，視情況被1至2個C₁₋₆烷基取代；R₇係選自氫、C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基-C₀₋₄烷基、C₅₋₁₀雜芳基-C₀₋₄烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₀₋₄烷基及C₃₋₁₀雜環烷基-C₀₋₄烷基；且R₈係選自氫與C₁₋₆烷基；或R₇與R₈和R₇與R₈所連接之氮一起形成雜芳基或雜環烷基；

其中R₇或R₇與R₈組合之任何芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基可視情況被1至3個基團取代，該基團獨立選自鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、鹵基取代之烷基、-X5NR₉R₁₀、-X5C(O)NR₉R₁₀、-X5NR₉C(O)R₁₀、-X5S(O)₀₋₂R₁₁、-X5R₁₁；R₉與R₁₀係獨立選自氫與C₁₋₄烷基；且R₁₁為C₃₋₁₀雜環烷基，視情況被1至3個C₁₋₄烷基取代；

R₃ 係選自氫、C₁₋₄烷基、C₆₋₁₀芳基-C₀₋₄烷基、C₅₋₁₀雜芳基-C₀₋₄烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₀₋₄烷基及C₃₋₁₀雜環烷基-C₀₋₄

烷基；其中 R_3 之任何烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基係視情況被1-3個基團取代，該基團選自鹵基、 C_{1-4} 烷基、 $-X_5S(O)_{0-2}NR_9R_{10}$ 及 $-X_5OR_9$ ；其中 X_5 、 R_9 及 R_{10} 均如上述；

R_{45} 係選自 C_{6-10} 芳基- C_{0-4} 烷基，視情況被1至3個基團取代，該基團選自鹵基取代之 C_{1-4} 烷基與 C_{3-8} 雜環基 C_{0-4} 烷基；其中 R_{45} 之任何雜環烷基取代基係視情況被1至3個 C_{1-4} 烷基取代；

R_{35} 、 R_2 及 R_6 係獨立選自鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及鹵基取代之 C_{1-4} 烷基。

於另一項具體實施例中，本發明係提供式I**化合物，其中 R_1 表示 NR_7R_8 ，其中：

R_7 係選自氫、甲基、異丙基、羧基-乙基、胺基-丙基、四氫-呋喃-2-基甲基、二異丙基-胺基-乙基、苯并[1,3]二氧伍圓烯-5-基、苯基、呋喃基-甲基、苄基、1-苯基-乙基、吡啶基、苯乙基、嗎福啉基-丙基、3-(2-酮基-四氫吡咯-1-基)-丙基、環庚基、嗎福啉基-乙基、環丙基、吡啶基-乙基；其中任何苯基、苄基、吡啶基、苯乙基、嗎福啉基、環丙基、環庚基、吡啶基、呋喃基及苯并-二氧伍圓烯基係視情況被1至2個基團取代，該基團選自甲基、二甲基-胺基、甲基-羧基-胺基、嗎福啉基、嗎福啉基-甲基、嗎福啉基-磺醯基、甲基-六氫吡啶基、三氟-甲基、鹵基、甲氧基、甲基-胺基-羧基、胺基-羧基、甲基-羧基-胺基，

R_8 為氫，或 R_7 與 R_8 和 R_7 與 R_8 所連接之氮原子一起形成嗎福啉基，

X_1 為氧，而其他基團與符號具有如關於上文式 I** 化合物所提供之相同意義。

於進一步具體實施例中，關於式 I** 化合物， R_3 係選自氫、甲基、2-甲氧基-1-甲基-乙基、吡啶基-甲基、吡啶基-乙基、嗎福啉基、四氫吡咯基-乙基、苯乙基、嗎福啉基-乙基、嗎福啉基-丙基、3-(2-酮基-四氫吡咯-1-基)-丙基、環庚基、3-(四氫-呋喃-2-基)-甲基、四氫吡咯基-乙基及吡嗪基-甲基；其中 R_3 之任何烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基係視情況被 1-3 個基團取代，該基團選自氟基、甲基及胺基-磺醯基。

於另一項具體實施例中，關於式 I** 化合物， s 與 r 均為 1； R_{35} 係選自甲基、甲氧基及氟基；且 R_{45} 係選自苯基，視情況被三氟甲基、六氫吡嗪基-甲基取代；其中 R_{45} 之任何六氫吡嗪基取代基係視情況被甲基取代。

於另一項具體實施例中， r 為 0； s 係選自 1 或 2；且 R_{35} 係選自甲氧基與三氟甲基。

較佳式 I** 化合物係選自：N-[4-甲基-3-(3-甲基-3-{6-[(四氫-呋喃-2-基甲基)-胺基]-嘧啶-4-基}-脲基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-(3-{3-[6-(苯并[1,3]二氧五環烯-5-基胺基)-嘧啶-4-基]-3-甲基-脲基}-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-(3-{3-[6-(3-二甲胺基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-3-甲基-脲基}-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-(3-{3-[6-(3-乙醯胺基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-3-甲基-脲基}-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-(4-甲基-3-{3-甲基-3-[6-(4-嗎福啉-4-基-苯基胺基)-

嘧啶-4-基]-脲基}-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺；N-[4-甲基-3-(3-
 甲基-3-{6-[4-(4-甲基-六氢吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲
 基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺；N-{3-[3-(6-胺基-嘧啶-4-
 基)-3-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-脲基]-4-甲基-苯基}-3-三氟甲基-苯
 甲酰胺；N-(3-{3-(6-胺基-嘧啶-4-基)-3-[3-(2-酮基-四氢吡咯-1-
 基)-丙基]-脲基}-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺；N-(4-氟
 基-3-{3-[6-(4-三氟甲基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-脲基}-苯基)-4-(4-
 甲基-六氢吡啶-1-基甲基)-苯甲酰胺；N-(3-{3-[6-(4-氟-苄胺基)-
 嘧啶-4-基]-3-甲基-脲基}-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺
 ；N-{4-甲基-3-[3-甲基-3-(6-苄乙基胺基-嘧啶-4-基)-脲基]-苯
 基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺；N-(3-{3-[6-(4-甲氧基-苄胺基)-嘧啶
 -4-基]-3-甲基-脲基}-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺；N-[4-
 甲基-3-(3-甲基-3-{6-[3-(2-酮基-四氢吡咯-1-基)-丙胺基]-嘧啶-4-
 基}-脲基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺；N-{4-甲基-3-[3-甲基
 -3-(6-甲胺基-嘧啶-4-基)-脲基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺；
 N-(4-甲基-3-{3-甲基-3-[6-(1-苄基-乙胺基)-嘧啶-4-基]-脲基}-苯
 基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺；N-(4-甲基-3-{3-甲基-3-[6-(3-嗎福啉
 -4-基-丙胺基)-嘧啶-4-基]-脲基}-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺
 ；N-{3-[3-(6-環戊基胺基-嘧啶-4-基)-3-甲基-脲基]-4-甲基-苯
 基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺；N-(3-{3-[6-(2-二異丙基胺基-乙胺
 基)-嘧啶-4-基]-3-甲基-脲基}-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺
 ；N-(4-甲基-3-{3-甲基-3-[6-(2-吡啶-2-基-乙胺基)-嘧啶-4-基]-
 脲基}-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺；N-{3-[3-(6-異丙基胺基-嘧
 啶-4-基)-3-甲基-脲基]-4-甲基-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺；

N-[3-(3-{6-[(呋喃-2-基甲基)-胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲基-脲基)-4-甲基-苯基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-{3-[3-(6-胺基-嘧啶-4-基)-3-甲基-脲基]-4-甲基-苯基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-(3-{3-[6-(2-胺基-乙胺基)-嘧啶-4-基]-3-甲基-脲基}-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-[3-(3-{6-[2-(4-氟苯基)-乙胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲基-脲基)-4-甲基-苯基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-(3-{3-[6-(4-氟-苄胺基)-嘧啶-4-基]-3-甲基-脲基}-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺；3-(6-{1-甲基-3-[2-甲基-5-(3-三氟甲基-苯甲醯胺基)-苯基]-脲基}-嘧啶-4-基胺基)-丙酸；N-(3-{3-[6-(3-胺基-丙胺基)-嘧啶-4-基]-3-甲基-脲基}-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-[3-(3-{6-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲基-脲基)-4-甲基-苯基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-(3-{3-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基胺基)-嘧啶-4-基]-3-甲基-脲基}-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-(4-甲基-3-{3-甲基-3-[6-(2-三氟甲基-苄胺基)-嘧啶-4-基]-脲基}-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-[3-(3-{6-[(苯并[1,3]二氧五環烯-5-基甲基)-胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲基-脲基)-4-甲基-苯基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-{4-甲基-3-[3-甲基-3-(6-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基)-脲基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-(4-甲基-3-{3-甲基-3-[6-(2-嗎福啉-4-基-乙胺基)-嘧啶-4-基]-脲基}-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-(4-甲基-3-{3-甲基-3-[6-((3-甲基-胺基-羰基-苯基)-胺基)-嘧啶-4-基]-脲基}-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-{3-[3-(6-環丙胺基-嘧啶-4-基)-3-甲基-脲基]-4-甲基-苯基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-(4-甲基-3-{3-甲基-3-[6-((4-胺基-羰基-苯基)-胺基)-嘧啶-4-基]-脲基}-苯

基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-(3-{3-[6-(4-乙醯胺基-苯基胺基)-
嘧啶-4-基]-3-甲基-脲基}-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯
胺；N-[4-甲基-3-(3-甲基-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基甲基)-
苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-(4-
甲基-3-{3-甲基-3-[6-(3-嗎福啉-4-基甲基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-
脲基}-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-[4-甲基-3-(3-甲基-
3-{6-[3-(嗎福啉-4-磺醯基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲基)-苯
基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-{3-[3-(6-胺基-嘧啶-4-基)-3-環戊
基-脲基]-4-甲基-苯基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-{3-[3-(6-胺基-
嘧啶-4-基)-3-(四氫-呋喃-2-基甲基)-脲基]-4-甲基-苯基}-3-三氟
甲基-苯甲醯胺；N-{3-[3-(6-胺基-嘧啶-4-基)-3-(2-四氫吡咯-1-
基-乙基)-脲基]-4-甲基-苯基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺；
N-{3-[3-(6-胺基-嘧啶-4-基)-3-(5-甲基-吡咩-2-基甲基)-脲基]-4-甲
基-苯基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-{3-[3-(6-胺基-嘧啶-4-
基)-3-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-脲基]-4-甲基-苯基}-3-三氟甲基-
苯甲醯胺；N-{3-[3-(6-胺基-嘧啶-4-基)-3-吡啶-2-基甲基-脲基]-4-
甲基-苯基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-{3-[3-(6-胺基-嘧啶-4-
基)-3-(2-吡啶-2-基-乙基)-脲基]-4-甲基-苯基}-3-三氟甲基-苯甲
醯胺；N-{3-[3-(6-胺基-嘧啶-4-基)-3-嗎福啉-4-基-脲基]-4-甲基-
苯基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-(3-{3-(6-胺基-嘧啶-4-
基)-3-[2-(1-甲基-四氫吡咯-2-基)-乙基]-脲基}-4-甲基-苯基)-3-
三氟甲基-苯甲醯胺；N-(3-{3-(6-胺基-嘧啶-4-基)-3-[2-(4-胺磺醯
基-苯基)-乙基]-脲基}-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺；
N-{3-[3-(6-胺基-嘧啶-4-基)-3-(3-嗎福啉-4-基-丙基)-脲基]-4-甲基

- 苯基 }-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-(3-{3-(6-胺基-嘧啶-4-基)-3-[2-(2-氟苯基)-乙基]-脲基}-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-{3-[3-[6-(2,6-二甲基-吡啶-3-基胺基)-嘧啶-4-基]-3-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-脲基]-4-甲基-苯基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-{3-[3-[6-(4,6-二甲基-吡啶-3-基胺基)-嘧啶-4-基]-3-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-脲基]-4-甲基-苯基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-{3-[3-(6-胺基-5-甲基-嘧啶-4-基)-3-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-脲基]-4-甲基-苯基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-{3-[3-(6-胺基-2-甲基-嘧啶-4-基)-3-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-脲基]-4-甲基-苯基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺；1-(6-胺基-嘧啶-4-基)-3-(2,4-二甲氧基-苯基)-1-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-脲；1-(6-胺基-嘧啶-4-基)-3-(2,5-二甲氧基-苯基)-1-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-脲；1-(6-胺基-嘧啶-4-基)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-1-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-脲；1-(6-胺基-嘧啶-4-基)-3-(3,5-二甲氧基-苯基)-1-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-脲；1-(6-胺基-嘧啶-4-基)-3-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-1-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-脲；及1-(6-胺基-嘧啶-4-基)-3-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-1-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-硫脲。

其他較佳式I**化合物係詳述於下文實例與表I中。

式I**化合物會抑制abl激酶，尤其是v-abl激酶。式I**化合物亦會抑制野生型BCR-Abl激酶及BCR-Abl激酶之突變型，且因此適用於治療Bcr-abl-陽性癌症與腫瘤疾病，譬如白血病（尤其是慢性髓樣白血病與急性淋巴胚細胞白血病，其中尤其是已發現細胞凋零之作用機制），且亦顯示對於白血病幹細胞亞組之作用，以及在移除該細胞（例如骨髓移除）後，

於活體外純化此等細胞，且一旦其已被去除癌細胞，再植入該細胞(例如再植入經純化之骨髓細胞)之可能性。

PDGF(血小板衍生之生長因子)為一種極常發生之生長因子，其在正常生長以及在病理學細胞增生兩者上，係扮演一項重要角色，譬如在致癌作用上，及在血管平滑肌細胞之疾病上見及，例如在動脈粥瘤硬化與血栓形成上。式I**化合物可抑制PDGF受體(PDGFR)活性，因此適合用於治療腫瘤疾病，譬如神經膠質瘤、肉瘤、前列腺腫瘤，以及結腸、乳房及卵巢之腫瘤。

式I**化合物不僅可作為腫瘤抑制物質，例如在小細胞肺癌上，且亦作為藥劑使用，以治療非惡性增生病症，譬如動脈粥瘤硬化、血栓形成、牛皮癬、硬皮病及纖維變性，以及保護幹細胞，例如對抗化學治療劑譬如5-氟尿嘧啶之害血作用，及在氣喘上。式I**化合物可尤其是用於治療對於PDGF受體激酶之抑制有回應之疾病。

式I**化合物在源自於移植，例如同種異基因移植，所造成病症之治療上，顯示可使用作用，尤其是組織排斥，譬如尤其是閉塞性細枝氣管炎(OB)，意即同種異基因肺臟移植之慢性排斥。與未具有OB之病患對照，具有OB者經常顯示提高之PDGF濃度，在枝氣管與肺泡灌洗流體中。

式I**化合物在與血管平滑肌細胞潛移與增生有關聯之疾病(其中PDGF與PDGF-R經常亦扮演一項角色)上亦有效，譬如再狹窄與動脈粥瘤硬化。此等作用及其對於血管平滑肌細胞於活體外與活體內之增生或潛移之影響，可藉

由本發明化合物之投藥，以及藉由研究其在機械損傷之後，對於活體內血管內膜變厚之作用而証實。

式 I** 化合物亦會抑制涉及幹細胞因子 (SCF，亦稱為 c-kit 配位體或鋼因子) 之細胞過程，譬如抑制 SCF 受體 (kit) 自磷酸化作用及 MAPK 激酶 (有絲分裂原活化蛋白質激酶) 之 SCF-刺激活化作用。MO7e 細胞係為人類原巨核細胞白血病細胞系，其係依對於增生之 SCF 而定。本發明化合物可抑制 SCF 受體之自磷酸化作用。

神經營養素受體之 trk 族群 (trkA、trkB、trkC) 會促進神經元與非神經元組織之存活、生長及分化。TrkB 蛋白質係被表現於小腸與結腸中之神經內分泌型細胞中，於胰臟之 α 細胞中，於淋巴節與脾臟之單細胞與巨噬細胞中，及在表皮層之粒狀層中 (Shibayama 與 Koizumi, 1996)。TrkB 蛋白質之表現係與 Wilms 腫瘤及神經胚細胞瘤之不利進展有關聯。再者，TrkB 係被表現於癌性前列腺細胞中，但不在正常細胞中。trk 受體下游之發出訊息途徑，係涉及 MAPK 經過 Shc、經活化 Ras、ERK-1 及 ERK-2 基因之活化作用之階式反應，及 PLC- γ 轉導途徑 (Sugimoto 等人, 2001)。

激酶 c-Src 會傳送許多受體之致癌性訊息。例如，EGFR 或 HER3/neu 在腫瘤中之過度表現，會導致 c-src 之構成活化作用，其係為惡性細胞之特徵，但不存在於正常細胞中。另一方面，缺乏 c-src 表現之老鼠，顯示骨質石化表現型，這表示 c-Src 之主要參與破骨細胞功能，且可能涉及相關病症。

Tec 族群激酶 Bmx，一種非受體蛋白質-酪胺酸激酶，係控

制乳房上皮癌細胞之增生。

已証實成纖維細胞生長因子受體3對於骨頭生長會施加負面調節作用，且抑制軟骨細胞增生。死亡恐懼發育異常係因成纖維細胞生長因子受體3中之不同突變型所造成，而一種突變型，TDII FGFR35，具有構成酪胺酸激酶活性，其會活化轉錄因子Stat1，導致細胞循環抑制劑之表現，生長停止及異常骨骼發育(Su等人, Nature, 1997, 386, 288-292)。FGFR35亦經常被表現於多發性骨髓瘤型癌症中。

血清與類皮質糖調節之激酶(SGK)之活性，係與擾動離子通道活性有關聯，特別是鈉及/或鉀通道，且本發明化合物可用於治療高血壓。

Lin 等人 (1997) J. Clin. Invest. 100, 8 : 2072-2078 與 P. Lin (1998) PNAS 95, 8829-8834 已在乳房腫瘤與黑色素瘤異種移植物模式中，証實腫瘤生長與血管形成之抑制，以及在腺病毒感染期間或在Tie-2 (Tek) 之胞外功能部位之注射期間減少肺臟轉移。Tie2抑制劑可被使用於其中新血管生成作用不適當地發生之狀況中(意即，在糖尿病患者之視網膜病、慢性發炎、牛皮癬、卡波西氏肉瘤、由於斑點變性所致之慢性新血管生成作用、風濕性關節炎、幼兒血管瘤及癌症中)。

Lck在T細胞發出訊息中，係扮演一項角色。缺乏Lck基因之老鼠具有發展胸腺細胞之不良能力。Lck作為T細胞發出訊息之正活化劑之功能，指出Lck抑制劑可用於治療自身免疫疾病，譬如風濕性關節炎。

JNK伴隨著其他MAPK，具有一種角色，與媒介對癌症之

細胞回應、凝血酶所引致之血小板凝集、免疫不全病症、自身免疫疾病、細胞死亡、過敏反應、骨質疏鬆症及心臟疾病有關聯。相關於JNK途徑活化作用之治療標的，包括慢性骨髓性白血病(CML)、風濕性關節炎、氣喘、骨關節炎、絕血、癌症及神經變性疾病。由於與肝病或肝絕血之偶發事件有關聯之JNK活化作用重要性之結果，故亦可使用本發明化合物，以治療各種肝病。JNK在心血管疾病譬如心肌梗塞或鬱血性心衰竭中之角色，亦已被報告，已証實JNK會媒介對各種形式心臟壓力之肥大回應。已証實JNK階式反應在T細胞活化作用中，包括IL-2啟動子之活化作用，亦扮演一項角色。因此，JNK之抑制劑在改變病理學免疫回應上，可具有治療價值。JNK活化作用在各種癌症中之角色，亦已被確立，這指出JNK抑制劑在癌症中之潛在用途。例如，構成上活化之JNK係與HTLV-1所媒介之腫瘤發生有關聯[致癌基因 13: 135-42 (1996)]。JNK在卡波西氏肉瘤(KS)中可扮演一項角色。牽涉KS增生之其他細胞活素之其他增生作用，譬如血管內皮生長因子(VEGF)、IL-6及TNF α ，亦可藉由JNK所媒介。此外，c-jun基因在p210 BCR-ABL經轉變細胞中之調節，係與JNK之活性相應，這指出JNK抑制劑在治療慢性骨髓性白血病(CML)上之角色[血液 92: 2450-60 (1998)]。

咸認某些異常增生症狀係與raf表現有關聯，且因此咸認對raf表現之抑制具回應性。異常高含量之raf蛋白質表現亦與轉變及異常細胞增生有關聯。亦咸認此等異常增生症狀對raf表現之抑制具回應性。例如，咸認c-raf蛋白質之表現，

在異常細胞增生上，係扮演一項角色，因為已報告所有肺癌細胞系之60%係表現不尋常高含量之c-raf mRNA與蛋白質。異常增生症狀之其他實例，係為過高增生病症，譬如癌症、腫瘤、增生、肺纖維變性、血管生成、牛皮癬、動脈粥瘤硬化及在血管中之平滑肌細胞增生，譬如狹窄，或於血管造形術後之再狹窄。其中raf為一部份之細胞發出訊息途徑，亦與特徵為T細胞增生(T細胞活化作用與生長)之炎性病症有關聯，譬如組織移植物排斥、內毒素休克及絲球體性腎炎。

壓力活化蛋白質激酶(SAPK)為蛋白質激酶族群，其係代表訊息轉導途徑中之倒數第二個步驟，其會造成c-jun轉錄因子之活化作用，及藉由c-jun所調節基因之表現。特定言之，c-jun係涉及基因之轉錄，該基因會使涉及由於基因毒性侵入而受到傷害之DNA修補之蛋白質編碼。因此，會抑制細胞中SAPK活性之藥劑，可預防DNA修補，及使細胞對於會引致DNA傷害或抑制DNA合成及引致細胞之細胞凋零或抑制細胞增生之藥劑敏化。

有絲分裂原活化蛋白質激酶(MAPK)係為保守訊息轉導途徑之成員，其會活化轉錄因子、轉譯因子及其他標的分子，以回應多種胞外訊息。MAPK係在具有順序Thr-X-Tyr之雙磷酸化作用主體處，被有絲分裂原活化蛋白質激酶(MKK)，藉由磷酸化作用活化。在較高等真核生物中，MAPK發出訊息之生理學角色，已與細胞事件有關聯，譬如增生、腫瘤生成、發育及分化。因此，經由此等途徑(特別是經由MKK4

與 MKK6) 調節訊息轉導之能力，可導致治療藥品與預防療法之發展，用於與 MAPK 發出訊息有關聯之人類疾病，譬如炎症疾病、自身免疫疾病及癌症。

根據前文，本發明進一步提供一種在需要治療之病患中預防或治療任何上述疾病或病症之方法，此方法包括對該病患投予治療上有效量(參閱下文"投藥與醫藥組合物")之式 I** 化合物或其藥學上可接受之鹽。對任何上述用途而言，所需要之劑量將依投藥模式、欲被治療之特定症狀及所要之作用而改變。

一般而言，式 I** 化合物係以治療上有效量，經由此項技藝中已知之任何常用且可接受之模式投藥，無論是單獨或併用一或多種治療劑。治療上有效量可廣泛地改變，依疾病之嚴重性、病患之年齡與相對健康情況、所使用化合物之功效及其他因素而定。一般而言，令人滿意之結果係需要在每日劑量為根據體重約 0.03 至 2.5 毫克/公斤下，於系統上獲得。在較大哺乳動物，例如人類中，所需要之日服劑量係在約 0.5 毫克至約 100 毫克之範圍內，可合宜地例如在分離劑量中，至高一天四次，或呈減緩形式投藥。供口服投藥之適當單位劑型，包含約 1 至 50 毫克活性成份。

式 I** 化合物可以醫藥組合物，藉任何習用途徑投藥，特別是經腸方式，例如口服，例如呈片劑或膠囊形式，或以非經腸方式，例如呈可注射溶液或懸浮液形式，以局部方式，例如呈洗劑、凝膠、軟膏或乳膏形式，或呈鼻或栓劑形式。包含本發明化合物，呈自由態形式或呈藥學上可接

受鹽形式，伴隨著至少一種藥學上可接受之載劑或稀釋劑之醫藥組合物，可以習用方式，藉由混合、粒化或塗覆方法製造。例如，口服組合物可為片劑或明膠膠囊，包含活性成份，伴隨著a)稀釋劑，例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、花楸醇、纖維素及/或甘胺酸；b)潤滑劑，例如矽石、滑石粉，硬脂酸，其鎂或鈣鹽，及/或聚乙二醇；對於片劑，亦含有c)黏合劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉糊、明膠、西黃蓍樹膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烷基四氫吡咯酮；若需要則含有d)崩解劑，例如澱粉、瓊脂、海藻酸或其鈉鹽，或起泡混合物；及/或e)吸收劑、著色劑、矯味劑及增甜劑。可注射組合物可為等滲水溶液或懸浮液，而栓劑可製自脂肪乳化液或懸浮液。組合物可經滅菌及/或含有佐劑，譬如防腐、安定化、潤濕或乳化劑，溶解促進劑、調節滲透壓之鹽及/或緩衝劑。此外，其亦可含有其他治療上有價值之物質。供經皮塗敷之適當調配物，包含有效量之本發明化合物與載劑。載劑可包括可被吸收之藥理學上可接受之溶劑，以幫助通過宿主之皮膚。例如，經皮裝置係呈繃帶形式，其包含背襯構件，儲器，其含有化合物，視情況具有載劑，選用之一種速率控制障壁，以傳輸該化合物至宿主之皮膚，在受控且預定速率下，歷經長期時間，及使該裝置固定至皮膚之設置。亦可使用基質經皮調配物。供局部塗敷至例如皮膚與眼睛之適當調配物，較佳為此項技藝中所習知之水溶液、軟膏、乳膏或凝膠。此種可含有增溶劑、安定劑、滲透性增強劑、緩衝劑及防腐劑。

式 I** 化合物可以治療上有效量，併用一或多種治療劑（醫藥組合）投藥。例如，增效作用可伴隨著其他免疫調制或消炎物質而發生，例如當合併使用環孢素、雷帕黴素或阿斯可黴素 (ascomycin)，或其免疫抑制劑類似物，例如環孢素 A (CsA)、環孢素 G、FK-506、雷帕黴素或可比擬化合物、皮質類固醇、環磷醯胺、硝基咪唑硫嘌呤、胺甲喋呤、布瑞奎那 (brequinar)、列弗諾醯胺 (leflunomide)、米左利賓 (mizoribine)、黴菌酚酸、分枝酚酸莫非替 (mycophenolate mofetil)、15-去氧史伯加林 (deoxyspergualin)，免疫抑制劑抗體，尤其是對白血球受體之單株抗體，例如 MHC、CD2、CD3、CD4、CD7、CD25、CD28、B7、CD45、CD58 或其配位體，或其他免疫調制化合物，譬如 CTLA41g。在本發明化合物搭配其他治療劑投藥之情況下，共同投予化合物之劑量，當然係依被採用共藥物之類型、被採用之特定藥物、被治療之症狀等等而改變。

本發明亦提供醫藥組合，例如一種套件，其包含 a) 第一種藥劑，其係為如本文中所揭示之式 I** 化合物，呈自由態形式，或呈藥學上可接受之鹽形式，與 b) 至少一種共作用劑。此套件可包含關於其投藥之說明書。

"共同投藥"或"合併投藥"或其類似術語，當於本文中使用時，係意謂涵蓋經選擇治療劑對單一病患之投藥，且意欲包括治療服用法，其中藥劑未必藉由相同投藥途徑或同時投藥。

於本文中使用之"醫藥組合"一詞，係意謂由超過一種活

性成份之混合或合併所形成之產物，且包括活性成份之固定與非固定組合。"固定組合"一詞係意謂活性成份，例如式I**化合物與共作用劑，呈單一實體或劑量形式，同時被投予病患。"非固定組合"一詞係意謂活性成份，例如式I**化合物與共作用劑，係以個別實體被投予病患，無論是同時、共同或相繼，未有特定時間限制，其中此種投藥係提供2種化合物在病患身體中之治療上有效含量。後者亦適用於雞尾酒療法，例如3種或更多種活性成份之投藥。

本發明亦包括製備式I**化合物之方法。在本文中所述之反應中，可能必須保護反應性官能基，例如羥基、胺基、亞胺基、硫基或羧基，其中此等係為最後產物中所需要，以避免其不想要之參與反應。習用保護基可根據標準實務使用，例如參閱 T.W. Greene 與 P.G.M. Wuts，在"有機化學上之保護基"，John Wiley & Sons, 1991 中。

式I**化合物合成之詳細實例，可參閱下文實例。實例包括式I**化合物之固相合成。

式(I)化合物(或其舉例之化學式)可單獨或併用一或多種其他治療劑投藥，可能之組合療法係採用固定組合形式，或本發明化合物與一或多種其他治療劑之投藥係為交錯，或互相獨立地給予，或固定組合與一或多種其他治療劑之合併投藥。式(I)化合物(或其舉例之化學式)可並且或另外尤其是針對腫瘤療法進行投藥，譬如白血病療法，且併用化學療法、放射療法、免疫療法、手術介入，或此等之組合。長期療法係同樣地可行，就如上述之其他治療策略而

論，作為輔助療法。其他可能治療為在腫瘤退化後保持病患狀態之療法，或甚至是化學預防療法，例如在處於危險下之病患。

供可能組合用之治療劑，係為尤其是一或多種細胞抑制或細胞毒性化合物，例如一種或數種化學治療劑，選自包括因達紅菌素、阿糖胞苷、干擾素、羥基脲、雙硫凡(bisulfan)，或多胺生物合成之抑制劑，蛋白質激酶之抑制劑，該激酶尤其是絲胺酸/蘇胺酸蛋白質激酶，譬如蛋白質激酶C，或酪胺酸蛋白質激酶，譬如表皮生長因子受體酪胺酸激酶，細胞活素，負生長調節劑，譬如TGF- β 或IFN- β ，芳香酶抑制劑，古典細胞抑制劑，及SH2功能部位與磷醯基化蛋白質交互作用之抑制劑。組合劑之特殊實例為(N-{5-[4-(4-甲基-六氫吡啶基-甲基)-苯甲醯基醯胺基]-2-甲基苯基}-4-(3-吡啶基)-2-嘧啶-胺(Glivec®/Gleevec®)。

根據本發明之化合物不僅(預防且較佳為治療)處理人類，且亦用於治療其他溫血動物，例如商業上有用之動物，例如齧齒動物，譬如老鼠、兔子或大白鼠或天竺鼠。此種化合物亦可在上述試驗系統中作為參考標準物使用，以允許與其他化合物比較。

一般而言，本發明亦關於利用式(I)化合物(或其舉例之化學式)或其N-氧化物，以抑制酪胺酸激酶活性，無論是於活體外或活體內。

關於較佳式(I)化合物(或其舉例之化學式)及其N-氧化物之組群，可合理地使用得自前文所指出一般定義之取代基

定義，例如以更特定定義或尤其是以特徵為較佳之定義，置換較一般之定義。

尤其是，本發明係關於式(I)化合物(或其舉例之化學式)或其N-氧化物或可能之互變異構物或此種化合物之藥學上可接受鹽於醫藥組合物製備上之用途，該醫藥組合物係用於治療疾病，其對於蛋白質激酶活性之抑制有回應，其中疾病為贅瘤疾病。

更特定言之，本發明係關於式(I)化合物(或其舉例之化學式)或其N-氧化物或可能之互變異構物或此種化合物之藥學上可接受鹽於醫藥組合物製備上之用途，該醫藥組合物係用於治療白血病，其對於Abl，Abl-Bcr，包括其突變形式，及VEGF-R2酪胺酸激酶活性之抑制有回應。

特定活性產物為在實例中指稱之化合物，及其鹽、酯、N-氧化物或前體藥物。

此外，本發明係提供一種治療對於蛋白質激酶活性之抑制有回應之疾病之方法，其包括將式(I)化合物(或其舉例之化學式)或其N-氧化物或藥學上可接受之鹽，其中基團與符號均具有如上述所定義之意義，以有效抵抗該疾病之量，投予需要此種治療之溫血動物。

本發明化合物可藉由雖然迄今未施用於本發明之新穎化合物，但本質上為已知之方法製備，其中化合物與中間物亦可存在而具有官能基，若必要係呈經保護形式，及/或呈鹽形式，其條件是有可形成鹽之基團存在，且呈鹽形式之反應為可行；

在式(I)化合物(或其舉例之化學式)之經保護衍生物中之任何保護基，係被移除；

而若有如此需要，則可獲得之式(I)化合物(或其舉例之化學式)係被轉化成另一種式(I)化合物(或其舉例之化學式)或其N-氧化物，自由態式(I)化合物(或其舉例之化學式)係被轉化成鹽，可獲得之式(I)化合物(或其舉例之化學式)之鹽係被轉化成自由態化合物或另一種鹽，及/或式(I)(或其舉例之化學式)之異構化合物之混合物係被分離成個別異構物。

呈未氧化形式之本發明化合物可製自本發明化合物之N-氧化物，其方式是以還原劑(例如硫、二氧化硫、三苯膦、硼氫化鋰、硼氫化鈉、三氯化磷、三溴化磷或其類似物)，在適當惰性有機溶劑(例如乙腈、乙醇、二氧陸圓水溶液或其類似物)中，於0至80°C下處理。

本發明化合物之前體藥物衍生物，可藉一般熟諳此藝者已知之方法製備(例如，關於進一步細節，可參閱Saulnier等人，(1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 第4卷，第1985頁)。例如，適當前體藥物可經由使未經衍化之本發明化合物與適當胺甲鹽基化劑(例如碳氯酸1,1-鹽氧基烷酯、碳酸對-硝基苯酯或其類似物)反應而製成。

本發明化合物之經保護衍生物可藉一般熟諳此藝者已知之方式製成。可應用於產生保護基及其移除之技術之詳細說明，可參閱T. W. Greene, "有機化學之保護基", 第3版, John Wiley & Sons公司, 1999。

本發明化合物可合宜地在本發明方法期間，以溶劑合物(例如水合物)製備或形成。本發明化合物之水合物可合宜地自水性/有機溶劑混合物，使用有機溶劑，譬如二氧陸圓、四氫呋喃或甲醇，藉再結晶製成。

本發明化合物可被製成其個別立體異構物，其方式是使化合物之外消旋混合物與光學活性解析劑反應，以形成一對非對映異構化合物，分離此非對映異構物，及回收光學上純對掌異構物。雖然對掌異構物之解析可使用本發明化合物之共價非對映異構衍生物進行，但可解離之複合物為較佳(例如結晶性非對映異構鹽)。非對映異構物具有不同物理性質(例如熔點、沸點、溶解度、反應性等)，且可容易地利用此等相異性分離。非對映異構物可藉層析分離，或較佳係藉由分離/解析技術，以溶解度上之差異為基礎。然後，伴隨著解析劑，藉任何不會造成消旋作用之實用方式，回收光學上純對掌異構物。可應用於化合物之立體異構物自其外消旋混合物解析之技術之更詳細說明，可參閱Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "對掌異構物、外消旋物及解析", John Wiley & Sons 公司, 1981。

就未特別描述之起始物質之製造而論，此等化合物係為已知，或可類似此項技藝中已知之方法或按後文實例中所揭示進行製備。

熟諳此藝者將明瞭上述轉變僅為製備本發明化合物方法之代表例，而可同樣地使用其他習知方法。

保護基

若一或多種其他官能基，例如羧基、羥基、胺基或巰基係為或必須在式(I)化合物(或其舉例之化學式)中被保護，因其不應參與反應，則此等係為以下基團，譬如經常被使用於醯胺類之合成者，特別是肽化合物，以及頭孢菌素與青黴素，以及核酸衍生物與糖類。

保護基可能已經存在於先質中，且應保護官能基關於抵抗不期望之副反應，譬如醯化作用、醚化作用、酯化作用、氧化作用、溶劑分解及類似反應。保護基之特徵是其有助於容易地(意即無不期望之副反應)移除，典型上係藉由溶劑分解、還原作用、光解作用，或亦藉由酵素活性，例如在類似生理學條件之條件下，且其不存在於最終產物中。專家已知或可容易地確立何種保護基適合上文與後文所提及之反應。

此種官能基藉由此種保護基之保護、保護基本身及其移除反應，係被描述於例如標準參考書籍中，關於如前文引述之肽合成，及在關於保護基之專業書籍中，譬如 J. F. W. McOmie, "有機化學上之保護基", Plenum 出版社, London 與 New York 1973, 在 "Methoden der Organischen Chemie" (有機化學之方法), Houben-Weyl, 第 4 版, 第 15 卷 /I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, 及在 T. W. Greene, "有機合成上之保護基", Wiley, New York 中。

醫藥製劑、方法及用途

本發明亦關於醫藥組合物，其包含式(I)化合物(或其舉例之化學式)或其N-氧化物作為活性成份，且其可使用於尤其

是治療前文所提及之疾病。

本發明之藥理學上可接受之化合物可用於例如製備醫藥組合物，其包含藥學上有效量之式(I)化合物(或其舉例之化學式)或其藥學上可接受之鹽作為活性成份，伴隨著或混合顯著量之一或多種無機或有機固體或液體藥學上可接受之載劑。

本發明亦關於醫藥組合物，其係適合投予溫血動物，尤其是人類(或衍生自溫血動物，尤其是人類之細胞或細胞系，例如淋巴細胞)，以治療或在本發明之較廣義方面係為防止(=預防以抵抗)疾病，其對於酪胺酸蛋白質激酶活性之抑制有回應，尤其是上文所提及為較佳利用式(I)化合物(或其舉例之化學式)之疾病之一，其包含一數量之新穎式(I)化合物(或其舉例之化學式)或其藥學上可接受之鹽，其對於該抑制係有效，伴隨著至少一種藥學上可接受之載劑。

對於溫血動物，尤其是人類，供經腸投藥，譬如鼻、面頰、直腸或尤其是口服投藥，及供非經腸投藥，譬如靜脈內、肌內或皮下投藥之組合物，係為尤佳。此等組合物係包含活性成份，單獨或較佳係伴隨著藥學上可接受之載劑。活性成份之劑量係依欲被治療之疾病，及物種，其年齡、體重及個別症狀，個別藥物動力學數據及投藥模式而定。

本發明係關於尤其是包含式(I)化合物(或其舉例之化學式)，其互變異構物、N-氧化物或藥學上可接受之鹽或水合物或溶劑合物，及至少一種藥學上可接受之載劑之醫藥組

合物。

本發明亦關於供使用於預防或尤其是治療處理人類或動物身體之方法之醫藥組合物，其製備方法(尤其是呈用於治療腫瘤之組合物形式)，及治療腫瘤疾病，尤其是上文所提及者之方法。

本發明亦關於式(I)化合物(或其舉例之化學式)或其N-氧化物於醫藥製劑製備上之方法與用途，該醫藥製劑包含式(I)化合物(或其舉例之化學式)或其N-氧化物，作為活性成份(活性組份)。

此等醫藥組合物包含大約1%至大約95%活性成份，單一劑量投藥形式於較佳具體實施例中包含大約20%至大約90%活性成份，而並非單一劑量類型之形式，於較佳具體實施例中，係包含大約5%至大約20%活性成份。單位劑型係為例如經塗覆與未經塗覆之片劑、安瓿瓶、小玻璃瓶、栓劑或膠囊。其他劑型為例如軟膏、乳膏、糊劑、泡沫物、酏劑、噴霧劑等。實例為含有約0.05克至約1.0克活性成份之膠囊。

本發明之醫藥組合物係以本質上已知之方式製備，例如利用習用混合、粒化、塗覆、溶解或凍乾方法。

較佳係使用活性成份之溶液，以及懸浮液或分散液，尤其是等滲水溶液、分散液或懸浮液，其例如在單獨包含活性成份或伴隨著載劑之經凍乾組合物之情況中，可在使用之前構成。醫藥組合物可被滅菌及/或可包含賦形劑，例如防腐劑、安定劑、潤濕劑及/或乳化劑、增溶劑、調節滲透

壓之鹽及/或緩衝劑，且係以本質上已知之方式製備，例如利用習用溶解與凍乾方法。該溶液或懸浮液可包含黏度增加劑或增溶劑，譬如羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素、葡聚糖、聚乙烷基四氫吡咯酮或明膠。

於油中之懸浮液係包含習用於注射目的之植物、合成或半合成油類，作為油成份。因此，可指出尤其是液體脂肪酸酯類，其含有作為酸成份之長鏈脂肪酸，具有8至22，尤其是12至22個碳原子，例如月桂酸、十三酸、肉豆蔻酸、十五酸、棕櫚酸、珠脂酸、硬脂酸、花生酸、正廿二烷酸，或相應之不飽和酸類，例如油酸、反油酸、順廿二烯酸、雲薑酸或亞麻仁油酸，若需要則添加抗氧化劑，例如維生素E、 β -胡蘿蔔素或3,5-二-第三-丁基-4-羥基甲苯。此等脂肪酸酯類之醇成份具有最高6個碳原子，且為單-或多羥基，例如單-、二-或三-羥醇，例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇或戊醇，或其異構物，但尤其是二醇與甘油。因此，下述脂肪酸酯類之實例係欲被指出：油酸乙酯、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、"Labrafil M 2375" (聚氧化乙烯三油酸甘油酯, Gattefosse, Paris)、"Miglyol 812" (具有C₈至C₁₂鏈長之飽和脂肪酸類之三酸甘油酯, Huls AG, Germany)，但尤其是植物油類，譬如棉籽油、杏仁油、橄欖油、蓖麻油、芝麻油、大豆油，及更尤其是花生油。

注射組合物係以習用方式，於無菌條件下製備；其亦適用於將組合物引進安瓿瓶或小玻瓶中，並密封容器。

供口服投藥之醫藥組合物可以下述方式獲得，將活性成

份與固體載劑合併，若需要則粒化所形成之混合物，而若需要或必要，則於添加適當賦形劑後，將混合物處理成片劑、糖衣錠核芯或膠囊。亦可將彼等併入塑膠載體中，以允許活性成份以所度量之量擴散或釋出。

適當載劑為尤其是填料，譬如糖類，例如乳糖、蔗糖、甘露醇或花楸醇、纖維素製劑及/或磷酸鈣，例如磷酸三鈣或磷酸氫鈣，及黏合劑，譬如澱粉糊劑，使用例如玉米、小麥、稻米或馬鈴薯澱粉、明膠、西黃蓍樹膠、甲基纖維素、羥丙甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烷基四氫吡咯酮，及/或若需要則使用崩解劑，譬如上文所提及之澱粉及/或羧甲基澱粉、交聯之聚乙烷基四氫吡咯酮、瓊脂、海藻酸或其鹽，譬如海藻酸鈉。賦形劑係為尤其是流動調節劑與潤滑劑，例如矽酸、滑石、硬脂酸或其鹽，譬如硬脂酸鎂或鈣，及/或聚乙二醇。糖衣錠核芯係具有適當、視情況選用之腸溶性塗層，使用尤其是濃糖溶液，其可包含阿拉伯膠、滑石、聚乙烷基四氫吡咯酮、聚乙二醇及/或二氧化鈦，或在適當有機溶劑中之塗覆溶液，或供製備腸溶性塗層，為適當纖維素製劑之溶液，譬如乙基纖維素鄰苯二甲酸酯或羥丙甲基纖維素鄰苯二甲酸酯。膠囊為由明膠製成之乾充填膠囊，及由明膠與可塑劑譬如甘油或花楸醇製成之軟性密封膠囊。乾充填膠囊可包含活性成份，呈顆粒形式，例如伴隨著填料，譬如乳糖，黏合劑，譬如澱粉，及/或助流劑，譬如滑石或硬脂酸鎂，及若需要則具有安定劑。在軟膠囊中，較佳係使活性成份溶解或懸浮於適當油

性賦形劑中，譬如脂肪油類、石蠟油或液態聚乙二醇，亦可添加安定劑及/或抗細菌劑。可將染料或色素添加至片劑或糖衣錠塗層或膠囊殼中，例如用於識別目的，或指示不同劑量之活性成份。

片劑核芯可具有適當、視情況選用之腸溶性塗層，經由利用尤其是濃糖溶液，其可包含阿拉伯膠、滑石、聚乙烯基四氫吡咯酮、聚乙二醇及/或二氧化鈦，或在適當有機溶劑或溶劑混合物中之塗覆溶液，或供製備腸溶性塗層，為適當纖維素製劑之溶液。

供口服投藥之醫藥組合物，亦包括由明膠所組成之硬膠囊，以及由明膠與增塑劑所組成之軟性密封膠囊。硬膠囊可含有活性成份，呈顆粒形式，例如與填料、黏合劑及/或助流劑以及視情況選用之安定劑混合。在軟膠囊中，較佳係使活性成份溶解或懸浮於適當液體賦形劑中，於其中亦可添加安定劑與清潔劑。

適合直腸投藥之醫藥組合物，係為例如包含活性成份與栓劑基料組合之栓劑。

對非經腸投藥而言，呈水溶性形式，例如水溶性鹽之活性成份之水溶液，或含水注射懸浮液，其含有黏度增加物質，例如羧甲基纖維素鈉、花楸醇及/或葡聚糖及若需要則使用安定劑，係為尤其適當。活性成份，視情況伴隨著賦形劑，亦可呈凍乾物形式，且可在非經腸投藥之前，藉由添加適當溶劑被製成溶液。

溶液，譬如用於非經腸投藥，亦可被採用作為灌注溶液。

本發明係同樣地關於用於治療上文所提及之其中一種病理學症狀之程序或方法，尤其是對於酪胺酸激酶之抑制有回應之疾病，尤其是相應之贅瘤疾病。式(I)化合物(或其舉例之化學式)或其N-氧化物，可以本身或尤其是呈醫藥組合物形式，以預防或治療方式，較佳係以有效抵抗該疾病之量，對需要此種治療之溫血動物，例如人類投藥。在具有體重為約70公斤個人之情況中，所投予之日服劑量為大約0.05克至大約5克，較佳為大約0.25克至大約1.5克本發明化合物。

本發明亦提供一種治療蛋白質激酶依賴性疾病之方法，其包括對溫血動物，例如人類，投予一或多種細胞抑制或細胞毒性化合物，例如 Glivec®，且併用本發明化合物，無論是同時或個別時間下。"同時"一詞係被採用為意謂在快速連續下，或緊接在彼此之後。

本發明亦尤其是關於利用式(I)化合物(或其舉例之化學式)或其N-氧化物，或其藥學上可接受之鹽，尤其是被稱為較佳之式(I)化合物(或其舉例之化學式)或其藥學上可接受之鹽，以本身或呈醫藥調配物形式，伴隨著至少一種藥學上可接受之載劑，以治療且亦預防處理一或多種上文所提及之疾病，較佳為對於蛋白質激酶之抑制有回應之疾病，尤其是贅瘤疾病，更尤其是白血病，其對於Abl酪胺酸激酶之抑制有回應。

欲被使用於各情況中之醫藥調配物(醫藥)之較佳服用量、組合物及製備，係描述於上文。

式(I)化合物(或其舉例之化學式)亦可併用其他抗增生劑一起使用,以提供利益。此種抗增生劑包括但不限於芳香酶抑制劑、抗雌激素劑、拓撲異構酶I抑制劑、拓撲異構酶II抑制劑、微管活性劑、烷基化劑、組織蛋白脫乙酰酶抑制劑、法呢基轉移酶抑制劑、COX-2抑制劑、MMP抑制劑、mTOR抑制劑、抗贅瘤抗代謝物、鉑化合物、會降低蛋白質激酶活性之化合物,及其他抗血管生成化合物、促性腺激素釋放因子催動劑、抗雄性激素劑、印度大麻醯胺、雙膦酸鹽、抗增生抗體及天莫洛醯胺(temozolomide)(TEMODAL®)。

於本文中使用的"芳香酶抑制劑"一詞,係關於會抑制雌激素生產之化合物,意即受質雄烯二酮與孕酮之個別轉化成雌酮與雌二醇。此術語包括但不限於類固醇,尤其是約克美斯烷(exemestane)與弗美斯烷(formestane),且特別是非類固醇,尤其是胺基導眠能(aminoglutethimide)、波羅唑(vorozole)、發德羅唑(fadrozole)、安那史唑(anastrozole),且極特別是列特羅唑(letrozole)。約克美斯烷(exemestane)可例如以其被銷售時之形式投藥,例如以商標 AROMASINTM。弗美斯烷(formestane)可例如以其被銷售時之形式投藥,例如以商標 LENTARONTM。發德羅唑(fadrozole)可例如以其被銷售時之形式投藥,例如以商標 AFEMATM。安那史唑(anastrozole)可例如以其被銷售時之形式投藥,例如以商標 ARIMIDEXTM。列特羅唑(letrozole)可例如以其被銷售時之形式投藥,例如以商標 FEMARATM或 FEMARTM。胺基導眠能(aminoglutethimide)可例如以其被銷售時之形式投藥,例如以商標 ORIMETENTM。

本發明之組合，其包含抗贅瘤劑，其係為芳香酶抑制劑，係特別可用於治療激素受體陽性乳房腫瘤。

於本文中使用之"抗雌激素劑"一詞，係關於會拮抗雌激素對雌激素受體含量之作用之化合物。此術語包括但不限於他摩西吩(tamoxifen)、弗爾威斯傳(fulvestrant)、瑞洛西吩(raloxifene)及瑞洛西吩(raloxifene)鹽酸鹽。他摩西吩(tamoxifen)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標NOLVADEXTM。瑞洛西吩(raloxifene)鹽酸鹽可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標EVISTATM。弗爾威斯傳(fulvestrant)可按US 4,659,516中所揭示經調配，或其可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標FASLODEXTM。

於本文中使用之"拓撲異構酶I抑制劑"一詞，包括但不限於拓波提肯(topotecan)、伊利諾提肯(irinotecan)、9-硝基喜樹鹼及巨分子喜樹鹼共軛物PNU-166148(WO 99/17804中之化合物A1)。伊利諾提肯(irinotecan)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標CAMPTOSARTM。拓波提肯(topotecan)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標HYCAMTINTM。

於本文中使用之"拓撲異構酶II抑制劑"一詞，包括但不限於抗轉導環素多克索紅菌素(包括微脂粒調配物，例如CAELYXTM)、表紅菌素、依達紅菌素及內莫紅菌素(nemorubicin)，蔥醌絲裂黃酮(mitoxantrone)與洛索山酮(losoxantrone)，及鬼白素衣托糖苷(etoposide)與天尼苷(teniposide)。衣托糖苷(etoposide)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標ETOPOPHOSTM。天尼苷(teniposide)可例如

以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 VM26-BRISTOL™。多克索紅菌素可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 ADRIBLASTIN™。表紅菌素可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 FARMORUBICIN™。依達紅菌素可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 ZAVEDOS™。絲裂黃酮 (mitoxantrone) 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 NOVANTRON™。

"微管活性劑"一詞係關於微管安定化與微管去安定化劑，包括但不限於紅豆杉烷類培克里他索 (paclitaxel) 與多謝他索 (docetaxel)，長春花植物鹼，例如長春花鹼，尤其是長春花鹼硫酸鹽，長春新鹼，尤其是長春新鹼硫酸鹽，及威諾賓 (vinorelbine)、迪斯可得內酯 (discodermolide) 及艾波希酮 (epothilone)，譬如艾波希酮 B 與 D。多謝他索 (docetaxel) 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 TAXOTERE™。長春花鹼硫酸鹽可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 VINBLASTIN R.P.™。長春新鹼硫酸鹽可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 FARMISTIN™。

於本文中使用的"烷基化劑"一詞，包括但不限於環磷醯胺、依發斯醯胺 (ifosfamide) 及苯丙胺酸氮芥。環磷醯胺可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 CYCLOSTIN™。依發斯醯胺 (ifosfamide) 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 HOLOXAN™。

"組織蛋白脫乙醯酶抑制劑"一詞係關於會抑制組織蛋白脫乙醯酶且具有抗增生活性之化合物。

"法呢基轉移酶抑制劑"一詞係關於會抑制法呢基轉移酶且具有抗增生活性之化合物。

"COX-2 抑制劑"一詞係關於會抑制環氧化酶類型2酵素(COX-2)且具有抗增生活性之化合物，譬如塞拉庫西比(celecoxib) (Celebrex[®])、羅費庫西比(rofecoxib) (Vioxx[®])及魯米庫西比(lumiracoxib) (COX189)。

"MMP 抑制劑"一詞係關於會抑制間質金屬蛋白酶(MMP)且具有抗增生活性之化合物。

"mTOR 抑制劑"一詞係關於會抑制雷帕黴素之哺乳動物標的(mTOR)且具有抗增生活性之化合物，譬如喜洛利莫斯(sirolimus) (Rapamune[®])、約洛利莫斯(everolimus) (CerticanTM)、CCI-779 及 ABT578。

"抗贅瘤抗代謝物"一詞包括但不限於5-氟尿嘧啶、提佳弗(tegafur)、卡配西塔賓(capecitabine)、克拉利賓(cladribine)、阿糖胞苷、弗達拉賓(fludarabine)磷酸鹽、氟基脲嘧啶核苷、真西塔賓(gemcitabine)、6-巯基嘌呤、羥基脲、胺甲喋呤、伊達催克沙特(edatrexate)及此種化合物之鹽，以及其他ZD 1694 (RALTITREXEDTM)、LY231514 (ALIMTATM)、LY264618 (LOMOTREXOLTM)及 OGT719。

於本文中使用的"鉑化合物"一詞包括但不限於碳氮鉑、順氮鉑及草酸鉑。碳氮鉑可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 CARBOPLATTM。草酸鉑可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 ELOXATINTM。

於本文中使用的"會降低蛋白質激酶活性之化合物及其

他抗血管生成化合物"一詞，係包括但不限於會降低例如血管內皮生長因子(VEGF)、表皮生長因子(EGF)、c-SrC、蛋白質激酶C、血小板衍生之生長因子(PDGF)、Bcr-Abl、c-Kit、Flt-3、似胰島素生長因子I受體(IGF-IR)及環素依賴性激酶(CDK)活性之化合物，及具有降低蛋白質激酶活性以外之另一種作用機制之抗血管生成化合物。

會降低VEGF活性之化合物係為尤其是會抑制VEGF受體，尤其是VEGF受體之酪胺酸激酶活性之化合物，及結合至VEGF之化合物，且特別是一般性地且明確地揭示於WO 98/35958, WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819, WO 01/55114, WO 01/58899 及 EP0 769 947 中之化合物、蛋白質及單株抗體；由 M. Prewett 等人，在癌症研究(Cancer Research) 59(1999) 5209-5218 中，由 F. Yuan 等人，在 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 第 93 卷，第 14765-14770 頁，1996 年 12 月中，由 Z. Zhu 等人，在 Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214 中，及由 J. Mordenti 等人，在毒物病理學，第 27 卷，第 1 期，第 14-21 頁，1999 中；在 WO 00/37502 與 WO94/10202 中所描述；AngiostatinTM，由 M. S. O'Reilly 等人，Cell 79, 1994, 315-328 所述；及 EndostatinTM，由 M. S. O'Reilly 等人，Cell 88, 1997, 277-285 所述；

會降低EGF活性之化合物係為尤其是會抑制EGF受體，尤其是EGF受體之酪胺酸激酶活性之化合物，及結合至EGF之化合物，以及特別是一般性地且明確地揭示於WO 97/02266, EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0 520 722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983

及尤其是 WO 96/33980 中之化合物；

會降低 c-Src 活性之化合物，包括但不限於如下文定義之會抑制 c-Src 蛋白質酪胺酸激酶活性之化合物，及 SH2 交互作用抑制劑，譬如在 WO 97/07131 與 WO 97/08193 中所揭示者；

會抑制 c-Src 蛋白質酪胺酸激酶活性之化合物，包括但不限於歸屬於吡咯并嘧啶類，尤其是吡咯并 [2,3-d]嘧啶，嘌呤類，吡唑并嘧啶類，尤其是吡唑并 [3,4-d]嘧啶，吡唑并嘧啶類，尤其是吡唑并 [3,4-d]嘧啶，及吡啶并嘧啶類，尤其是吡啶并 [2,3-d]嘧啶之結構種類之化合物。此術語較佳係關於揭示於 WO 96/10028, WO 97/28161, WO 97/32879 及 WO 97/49706 中之化合物；

會降低蛋白質激酶 C 活性之化合物，係為尤其是揭示於 EP 0 296 110 中之星形孢素衍生物 (描述於 WO 00/48571 中之醫藥製劑)，該化合物係為蛋白質激酶 C 抑制劑；

會降低蛋白激酶活性且其亦可與本發明化合物合併使用之其他特定化合物係為愛馬汀尼伯 (Imatinib) (Gleevec®/Glivec®)、PKC412、IressaTM (ZD1839)、PKI166、PTK787、ZD6474、GW2016、CHIR-200131、CEP-7055/CEP-5214、CP-547632、KRN-633 及 SU5416；具有降低蛋白質激酶活性以外之另一種作用機制之抗血管生成化合物，包括但不限於例如酞胺哌啶酮 (THALOMID)、塞拉庫西比 (celecoxib) (些利卜瑞斯 (Celebrex)) 及 ZD6126。

於本文中使用的 "促性腺激素釋放因子催動劑" 一詞，包括但不限於阿巴瑞利斯 (abarelix)、郭捨瑞林 (goserelin) 及郭捨瑞林醋酸鹽。郭捨瑞林係揭示於 US 4,100,274 中，且可例如

以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 ZOLADEXTM。阿巴瑞利斯 (abarelix) 可經調配，例如按 US 5,843,901 中所揭示者。

於本文中使用的 "抗雄性激素劑" 一詞包括但不限於二卡如 醯胺 (bicalutamide) (CASODEXTM)，其可經調配，例如按 US 4,636,505 中所揭示者。

"印度大麻醯胺" 一詞係關於印度大麻醯胺，及其具有抗增生性質之衍生物。

於本文中使用的 "雙膦酸鹽" 一詞包括但不限於衣利宗 (etidronic) 酸、可洛宗 (clodronic) 酸、太魯宗 (tiludronic) 酸、帕米宗 (pamidronic) 酸、阿連宗 (alendronic) 酸、愛邦宗 (ibandronic) 酸、利些宗 (risedronic) 酸及卓列宗 (zoledronic) 酸。"衣利宗 (etidronic) 酸" 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 DIDRONELTM。"可洛宗 (clodronic) 酸" 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 BONEFOSTM。"太魯宗 (tiludronic) 酸" 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 SKELIDTM。"帕米宗 (pamidronic) 酸" 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 AREDIATM。"阿連宗 (alendronic) 酸" 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 FOSAMAXTM。"愛邦宗 (ibandronic) 酸" 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 BONDRANATTM。"利些宗 (risedronic) 酸" 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 ACTONELTM。"卓列宗 (zoledronic) 酸" 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 ZOMETATM。

於本文中使用的 "抗增生抗體" 一詞包括但不限於搓史圖諸馬伯 (trastuzumab) (HerceptinTM)、搓史圖諸馬伯 (trastuzumab)-DM1

、矽羅提尼伯 (erlotinib) (TarcevaTM)、貝發西馬伯 (bevacizumab) (AvastinTM)、利圖西馬伯 (rituximab) (Rituxan[®])、PRO64553 (抗-CD40) 及 2C4 抗體。

關於急性髓樣白血病 (AML) 之治療，可將式 (I) 化合物 (或其舉例之化學式) 併用標準白血病療法，尤其是併用被使用於治療 AML 之療法。特定言之，式 (I) 化合物 (或其舉例之化學式) 可併用例如法呢基轉移酶抑制劑及 / 或其他可用於治療 AML 之藥物投藥，譬如道諾紅菌素、亞德里亞黴素、Ara-C、VP-16、天尼苷 (teniposide)、絲裂黃酮 (mitoxantrone)、依達紅菌素、碳氮胺鉑及 PKC412。

藉由密碼編號、總稱或商標名確認之活性劑結構，可取自標準綱要 "Merck 索引" 之實際版本或資料庫，例如國際專利 (例如 IMS 世界公報)。

上文所提及之化合物，其可併用式 (I) 化合物 (或其舉例之化學式)，可按此項技藝中所述製備與投藥，譬如上文引述之文件中所述。

一般處理條件

此處所述之所有處理步驟可在已知反應條件下進行，較佳係在明確指出之條件下，於溶劑或稀釋劑不存在或通常於其存在下，較佳為譬如對所使用之試劑呈惰性，且能夠溶解此等者，於觸媒、縮合劑或中和劑不存在或存在下，例如離子交換劑，典型上為陽離子交換劑，例如呈 H⁺ 形式，依反應及 / 或反應物之類型而定，在降低、正常或提高溫度下，例如在 -100°C 至約 190°C 之範圍內，較佳為約 -80°C 至約

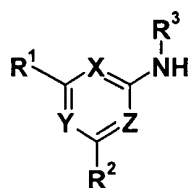
150°C，例如在 -80 至 -60°C 下，在室溫下，在 -20 至 40°C 下，或在所使用溶劑之沸點下，在大氣壓下，或在密閉容器中，在適當情況下，於壓力下，及/或在惰性大氣中，例如於氫或氮氣下。

應強調的是，類似在本章節中所指出轉化之反應，亦可發生於適當中間物之層次下。

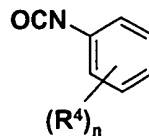
製程之詳細說明

本發明之雜芳基芳基脲類可根據此項技藝中已知之方法製備。

根據一般舉例方法，具有通式 (I) 結構之化合物，可經由使通式 (VIII) 雜芳基胺與通式 (IX) 芳基異氰酸酯反應而製成：

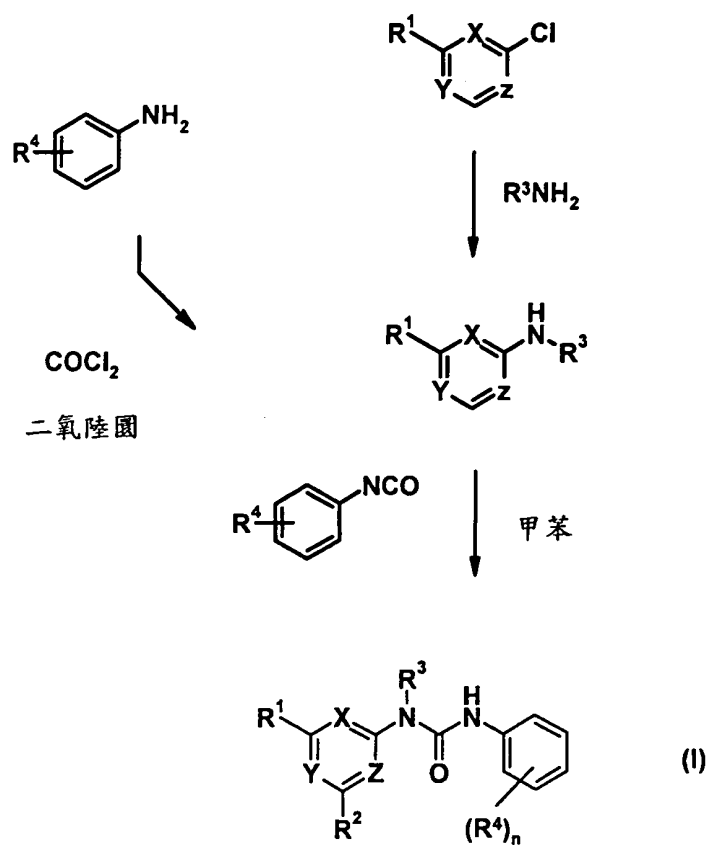


(VIII)

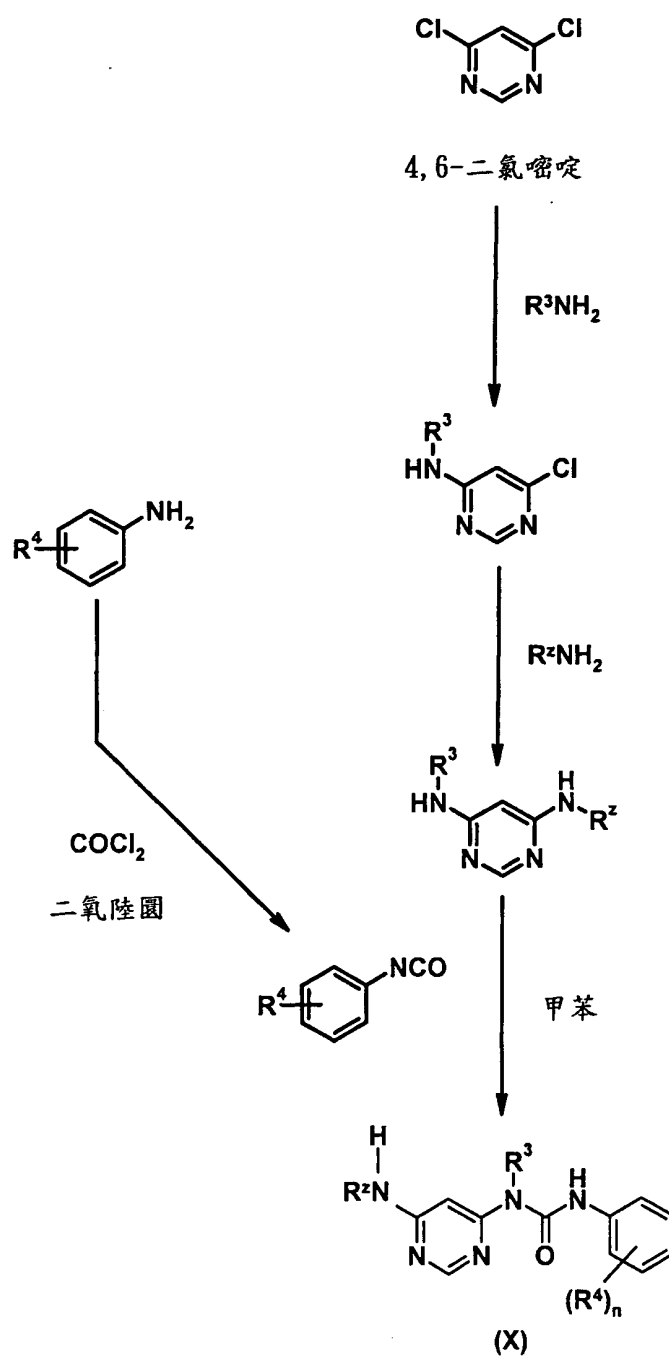


(IX)

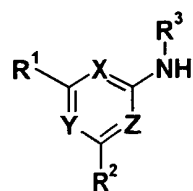
反應可例如在非質子性溶劑譬如甲苯中進行。舉例之程序係示於下文：



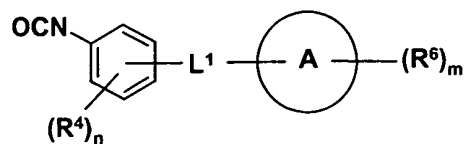
較佳具體實施例係如下述：



根據一般舉例方法，具有通式(I*)結構之化合物，可經由使通式(VIIIp)雜芳基胺與通式(IXp)芳基異氰酸酯反應而製成：

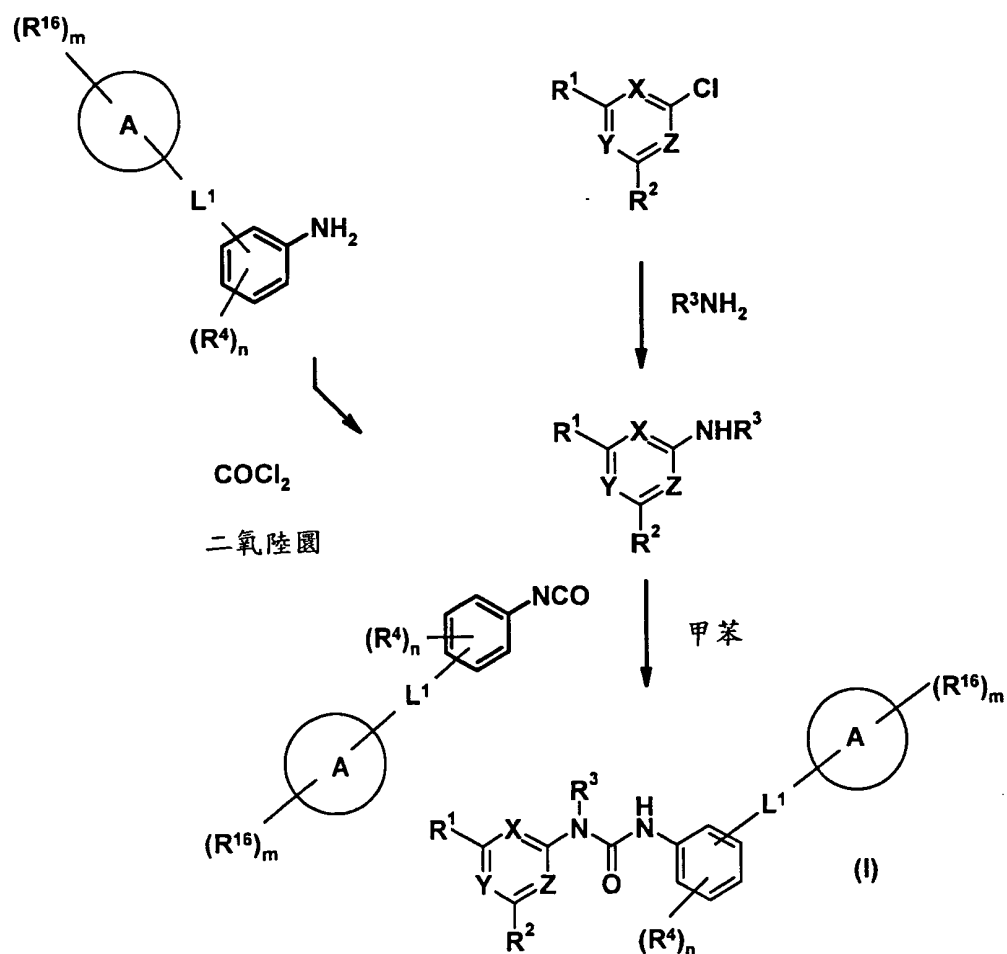


(VIIIp)

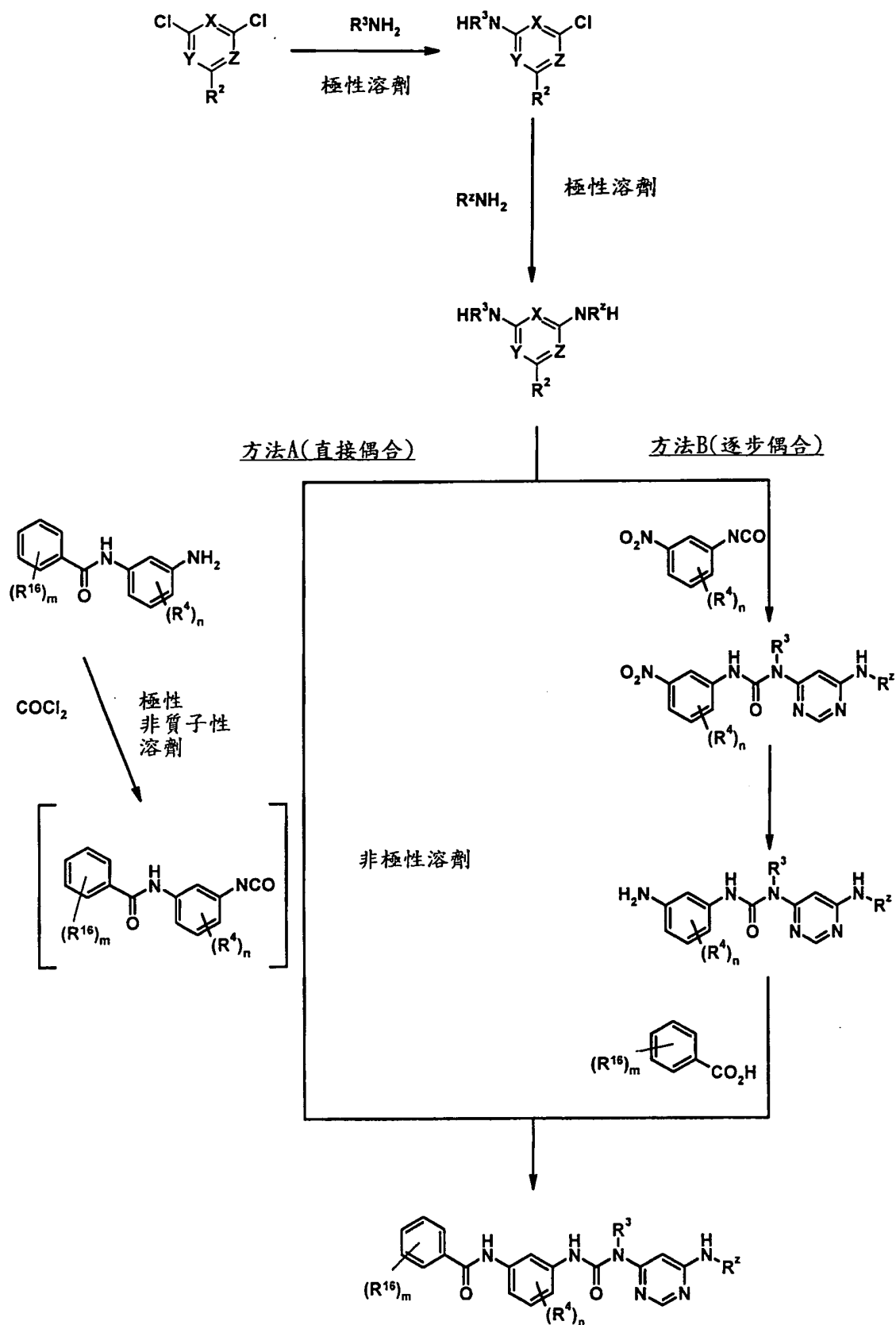


(IXp)

反應可例如在非質子性溶劑譬如甲苯中進行。舉例之程序係示於下文：



較佳具體實施例係如下述：



與反應之官能基，可以未經保護形式存在，或可被例如上文"保護基"中所提及之一或多個保護基保護。然後，根據所述方法之一，將保護基完全或部份移除。

具有可形成鹽基團之式(I)化合物(或其舉例之化學式)之鹽，可以本質上已知之方式製備。因此，式(I)化合物(或其舉例之化學式)之酸加成鹽，可以酸或以適當陰離子交換試劑處理而獲得。

鹽通常可被轉化成自由態化合物，例如經由以適當鹼性劑處理，例如使用鹼金屬碳酸鹽、鹼金屬氫碳酸鹽或鹼金屬氫氧化物，典型上為碳酸鉀或氫氧化鈉。

立體異構混合物，例如非對映異構物之混合物，可以本質上已知之方式，利用適當分離方法，被分離成其相應異構物。例如，非對映異構混合物可利用分級結晶化作用、層析、溶劑分佈及類似程序，被分離成其個別非對映異構物。此分離可發生在無論是起始化合物階層，或在式(I)化合物(或其舉例之化學式)本身中。對掌異構物可經過非對映異構鹽之形成而被分離，例如經由與對掌異構物-純對掌性酸之鹽形成，或利用層析，例如藉HPLC，使用具有對掌性配位體之層析受質。

本發明之化合物，於氫存在之情況下，可被轉化成個別化合物，其中 R^3 或 R^z 為低碳烷基，其方式是例如與重氮基低碳烷基化合物反應，尤其是重氮甲烷，於惰性溶劑中，較佳係於貴金屬觸媒存在下，尤其是呈分散形式，例如銅，或貴金屬鹽，例如氯化銅(I)或硫酸銅(II)。與低碳烷基鹵化

物反應亦可行，或與其他帶有脫離基之低碳烷類反應，例如被強有機磺酸所酯化之低碳烷基醇類，該磺酸譬如低碳烷磺酸(視情況被鹵素，譬如氟基取代)，芳族磺酸，例如未經取代或經取代之苯磺酸，取代基較佳係選自低碳烷基，譬如甲基，鹵素，譬如溴基，及/或硝基，例如被甲烷磺酸或對-甲苯磺酸酯化。烷基化作用係在關於鹽胺類之烷基化作用之一般條件下進行，尤其是在水溶液中，及/或於極性溶劑存在下，典型上為醇類，例如甲醇、乙醇、異丙醇或乙二醇，或偶極性非質子性溶劑，例如四氫呋喃、二氧陸圓或二甲基甲醯胺，在合適之情況下，於酸性或鹼性觸媒存在下，一般係在溫度約0°C至其相應反應混合物之沸騰溫度下，較佳係在20°C與回流溫度之間，若必要則在增加壓力下，例如在密封管中，及/或在惰性氣體下，典型上為氮或氬。

鹽可存在於所有起始化合物與短暫物質中，若其含有可形成鹽之基團時。鹽亦可於此種化合物之反應期間存在，其條件是反應不會因而被擾亂。

在所有反應階段中，所存在之異構混合物，可被分離成其個別異構物，例如非對映異構物或對掌異構物，或成為異構物之任何混合物，例如外消旋物或非對映異構混合物。

本發明亦關於此方法之一些形式，其中吾人係從一種可在任何階段下獲得之化合物開始作為短暫物質，且進行遺漏之步驟，或於任何階段下停止此方法，或在反應條件下形成起始物質，或使用該起始物質，呈反應性衍生物或鹽

形式，或產生一種可利用根據本發明之方法獲得之化合物，及當場處理該化合物。於較佳具體實施例中，吾人係從會導致上文被描述為較佳，特別是尤佳，主要為較佳，及/或尤其是較佳之化合物之起始物質開始。

於較佳具體實施例中，式(I)化合物(或其舉例之化學式)係根據或類似實例中所定義之方法與處理步驟製備。

式(I)化合物(或其舉例之化學式)，包括其鹽，亦可以水合物形式獲得，或其結晶可包含例如用於結晶化作用之溶劑(以溶劑合物存在)。

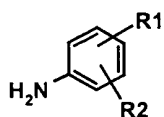
【實施方式】

實例

下述實例係用以說明本發明而非限制其範圍。

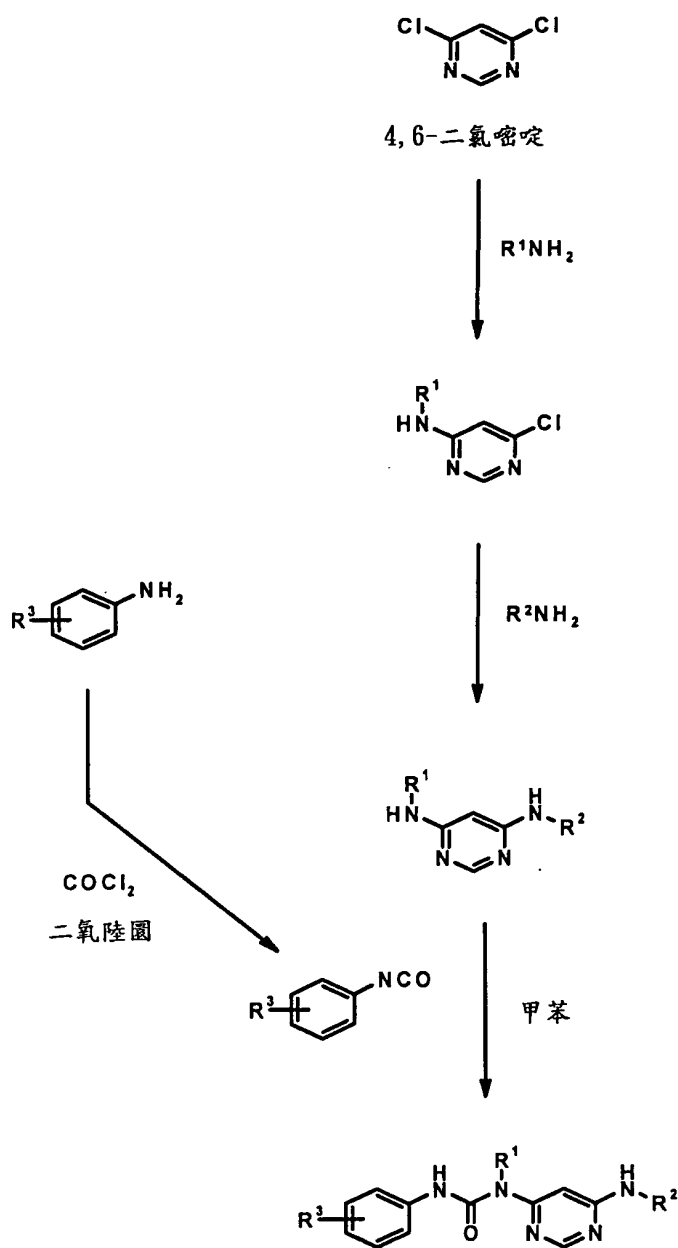
溫度係以攝氏度數度量。除非另有指出，否則反應係在室溫及 N_2 -大氣下進行。

顯示藉由各物質移動距離對藉由溶離劑前方移動距離之比例之 R_f 值，係於矽膠薄層板(Merck, Darmstadt, Germany)上，藉薄層層析法，使用個別指稱之溶劑系統測定。



大部份個別苯胺係被描述於WO 03/099771中，或可類似其中舉例之衍生物製備。所有其他者係描述於別處。

一般合成圖式：



HPLC 條件

梯度液 A：於 Waters 系統上進行，該系統裝有 CTC 分析 HTS PAL 自動取樣器，515 泵，及在 210 毫微米下操作之 996 DAD 偵測器。管柱：CC70/3 Nucleosil 100-3 C₁₈ (3 μ, 70 x 3 毫米，Macherey-Nagel, 訂單 #721791.30)，溫度：45°C，流量：1.2 毫升 / 分鐘。溶離劑：A：水 + 0.2% H₃PO₄ (85%, (Merck 100552)) +

2% Me₄ NOH (10%, Merck 108123) , **B** : 乙腈 + 20% 水 + 0.1% H₃ PO₄ (85%) + 1% Me₄ NOH (10%) 。 梯度液 : 0% B 至 95% B , 在 6.6 分鐘內 , 接著為 95% B , 4.4 分鐘。

梯度液 B : 線性梯度 20-100% CH₃ CN (0.1% TFA) 與 H₂ O (0.1% TFA) 在 7 分鐘內 , + 2 分鐘 100% CH₃ CN (0.1% TFA) ; 於 215 毫微米下偵測 , 流率 1 毫升 / 分鐘 , 於 30°C 下。管柱 : Nucleosil 100-3 C18 (125 x 4.0 毫米)。

梯度液 C : 管柱 : (50 x 4.6 毫米) 經填充逆相材料 C18-Nucleosil (Interchrom UP3ODB-5QS, Optisphere 3 μM ODB) 。 藉由 UV 吸收在 215 毫微米下偵測。滯留時間 (t_R) 係以分鐘表示。流率 : 2 毫升 / 分鐘。梯度液 : 20% 100% a) 在 b) 中 , 歷經 14 分鐘 + 5 分鐘 100% a) 。 a) : 乙腈 + 0.1% TFA ; b) : 水 + 0.1% TFA 。

梯度液 D : 管柱 : (50 x 4.6 毫米) 經填充逆相材料 C18-Nucleosil (Interchrom UP3ODB-5QS, Optisphere 3 μM ODB) 。 藉由 UV 吸收在 215 毫微米下偵測。滯留時間 (t_R) 係以分鐘表示。流率 : 2 毫升 / 分鐘。梯度液 : 15% 100% a) 在 b) 中 , 歷經 2.25 分鐘 + 1.25 分鐘 100% a) 。 a) : 乙腈 + 0.1% TFA ; b) : 水 + 0.1% TFA 。

梯度液 E : 管柱 : (50 x 4.6 毫米) 經填充逆相材料 C18-Nucleosil (Interchrom UP3ODB-5QS, Optisphere 3 μM ODB) 。 藉由 UV 吸收在 215 毫微米下偵測。滯留時間 (t_R) 係以分鐘表示。流率 : 2 毫升 / 分鐘。梯度液 : 5% 60% a) 在 b) 中 , 歷經 9 分鐘 + 7 分鐘 60% a) 。 a) : 乙腈 + 0.1% TFA ; b) : 水 + 0.1% TFA 。

梯度液 F : 管柱 : (125 x 4 毫米) 經填充 Nucleosil 100-5 C18 AB 。 藉由 UV 吸收在 215 毫微米下偵測。滯留時間 (t_R) 係以分鐘表

示。流率：1.5 毫升 / 分鐘。線性梯度液：5%-100% CH₃ CN (0.1% TFA) 與 H₂ O (0.1% TFA)，在 5 分鐘內，然後 100% CH₃ CN (0.1% TFA)，歷經 1 分鐘。

梯度液 G: 管柱：(125 x 4 毫米) 經填充 Nucleosil 100-5 C18 AB。藉由 UV 吸收在 215 毫微米下偵測。滯留時間(t_R)係以分鐘表示。流率：1.5 毫升 / 分鐘。線性梯度液：10%-100% CH₃ CN (0.1% TFA) 與 H₂ O (0.1% TFA)，在 5 分鐘內，然後 100% CH₃ CN (0.1% TFA)，歷經 1 分鐘。

梯度液 H: 管柱：(125 x 4 毫米) 經填充 Nucleosil 100-5 C18 AB。藉由 UV 吸收在 215 毫微米下偵測。滯留時間(t_R)係以分鐘表示。流率：1.5 毫升 / 分鐘。線性梯度液：30%-100% CH₃ CN (0.1% TFA) 與 H₂ O (0.1% TFA)，在 5 分鐘內，然後 100% CH₃ CN (0.1% TFA)，歷經 1 分鐘。

梯度液 I: 管柱：(250 x 4 毫米) 經填充 Nucleosil 100-5 C18 AB。藉由 UV 吸收在 215 毫微米下偵測。滯留時間(t_R)係以分鐘表示。流率：2 毫升 / 分鐘。線性梯度液：2%-100% CH₃ CN (0.1% TFA) 與 H₂ O (0.1% TFA)，在 10 分鐘內，然後 100% CH₃ CN (0.1% TFA)，歷經 3 分鐘。

梯度液 J: 線性梯度液 20-100% CH₃ CN 在 5 分鐘內，+ 1.5 分鐘 100% CH₃ CN (0.1% TFA)；在 215 毫微米下偵測，流率 1 毫升 / 分鐘，於 30°C 下。管柱：Nucleosil 100-3C18 (70 x 4.0 毫米)。

縮寫

Ac = 乙醯基

AcCN = 乙腈

分析	元素分析(對於所顯示之原子，於經計算與 度量數值間之差異 $\leq 0.4\%$)
Brine =	飽和氯化鈉水溶液
conc.	濃
d	天
DCM =	二氯甲烷
DIPE	二異丙基醚
DIPEA=	N,N-二異丙基乙胺
DMAP	二甲胺基吡啶
DMEU	1,3-二甲基-2-四氫咪唑酮
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO=	二甲亞砜
EE=	醋酸乙酯
ESI-MS=	電噴霧離子化作用質量光譜
Ether	乙醚
EtOAc	醋酸乙酯
EtOH =	乙醇
Et ₃ N	三乙胺
Ex.	實例
h	小時
HATU =	六氟磷酸 O-(7-偶氮基苯并三唑-1-基)-1,1,3,3- 四甲基錄
HPLC =	高性能液相層析法
Hx =	己烷

L	升
Me	甲基
MeOH =	甲醇
min	分鐘
m.p. =	熔點
MPLC	中壓液相層析法
- Combi 急驟式系統：正相 SiO_2	
- Gilson 系統：逆相 Nucleosil C18 ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN} + \text{TFA}$)，一般為在使用 NaHCO_3 中和後，以自由態鹼所獲得之產物	
MS	質譜
NEt_3	三乙胺
NMP =	N-甲基-四氫吡咯酮
NMR =	核磁共振光譜學
$\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2 =$	氯化雙(苯甲腈)鉀(II)
$R_f =$	滯留因數(TLC)
RT =	室溫
sat.	飽和
TBME =	第三-丁基甲基醚
TFA =	三氟醋酸
THF =	四氫呋喃
TLC =	薄層層析法
$t_R =$	滯留時間(HPLC)
三光氣	碳酸雙(三氯甲)酯

製備製備 1：異氰酸 2,6-二氯-3-甲氧基

於 2,6-二氯-3-甲氧基苯胺 (0.25 克，1.30 毫莫耳，1.0 當量) 在二氧陸園 (7.5 毫升) 中之溶液內，經由皮下注射器添加甲苯中之 20% 光氣溶液 (0.69 毫升，1.30 毫莫耳，1.0 當量)。將淡褐色反應混合物於氮氣及室溫下攪拌過夜。使所獲得之透明溶液利用迴轉式蒸發器，於 45°C 浴溫下高真空蒸發，而得褐色油，其係於靜置時固化：400 MHz ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 3.90 (s, 3H, OMe), 6.72 (d, 1H, Ar-H4), 7.27 (d, 1H, Ar-H5).

2,6-二氯-3-甲氧基苯胺

於 2,4-二氯-3-胺基酚鹽酸鹽 (GLSynthesis，7.70 克，35.9 毫莫耳，1.0 當量) 在丙酮中之溶液內，以少量分次添加粉末狀氫氧化鉀 85% (9.48 克，143.6 毫莫耳，4.0 當量)。然後，添加硫酸二甲酯 (5.13 毫升，53.9 毫莫耳，1.5 當量)，其速率係致使內部溫度不會上升高於 30°C。於室溫下攪拌 1 小時後，添加水 (50 毫升)，並持續再攪拌一小時。蒸發溶劑，並使殘留物分配在醋酸乙酯 (150 毫升) 與水 (100 毫升) 之間。分離有機層，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，並蒸發，而得黃色油。矽藻土蒸餾獲得所要之產物，為無色油：沸點 150°C / 0.3 毫巴，HPLC： t_R = 5.61 分鐘 (純度：90%，梯度液 A)，400 MHz ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 3.87 (s, 3H, OMe), 4.49 (br s, 2H, NH_2), 6.30 (d, 1H, Ar-H4), 7.11 (d, 1H, Ar-H5).

製備 2：2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯胺

於 N-(2-氯基-3,5-二甲氧基-苯基)-乙醯胺 (6.72 克，25.4 毫莫

耳)在乙醇(400毫升)中之溶液內，添加3 M KOH(134毫升)。然後，使反應混合物回流90小時。於冷卻後，逐滴添加水(270毫升)，並激烈攪拌。濾出所形成之沉澱物，洗滌(1 x EtOH/水 1:1, 50毫升, 1 x 水, 100毫升)，並於50°C下真空乾燥過夜。獲得標題化合物，為無色結晶：HPLC: t_R = 5.43分鐘(純度：>99%，梯度液A), ESI-MS: 221.9/223.9/225.8 $[MH]^+$, 400 MHz 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.89 (s, 6H, 2 x OMe), 4.56 (br s, 2H, NH_2), 6.03 (s, 1H, Ar-H4).

N-(2-氯基-3,5-二甲氧基-苯基)-乙醯胺

在惰性大氣下，將二氯化硫醯(26.9毫升，325毫莫耳，1.93當量)添加(在7分鐘內)至N-(3,5-二甲氧基苯基)-乙醯胺(32.9克，169毫莫耳)在AcCN(500毫升)中之冷(0°C)懸浮液內。將所形成之帶黃色物質攪拌30分鐘，並藉由逐滴添加飽和碳酸氫鈉水溶液(250毫升)使反應淬滅。藉真空過濾收集所形成之沉澱物，以水(300毫升)洗滌，並乾燥，而得20克所要之產物(批次1)。將濾液以飽和碳酸氫鈉水溶液(300毫升)稀釋，並以EE(2 x 300毫升)萃取。將有機相以水與鹽水洗滌，脫水乾燥(硫酸鈉)，過濾，及濃縮。使殘留物藉矽膠管柱層析純化(EE/Hx, 1:1 $\rightarrow$ 2:1)，以提供8.8克產物(批次2)。將批次1與2合併，並在己烷中攪拌。藉過濾收集固體，以己烷洗滌，並乾燥，而得25.8克標題化合物，為白色固體。ESI-MS: 264.0/266.0 $[MH]^+$.

製備3: N-(3-胺基-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

使N-(4-甲基-3-硝基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(9.91克，

30.6 毫莫耳) 與 10% 鈀 / 炭 (990 毫克) 在乙醇 (180 毫升) 中之懸浮液在大氣壓力與室溫下氫化。於 2 小時後，反應已完成，經過矽藻土藉過濾移除觸媒，並使濾液蒸發至乾涸。使粗產物自醋酸乙酯 / 己烷再結晶，接著於 45°C 下真空乾燥過夜，獲得標題化合物，為絨毛狀淡灰色針狀物：HPLC: t_R = 5.38 分鐘 (純度：>99%, 梯度液 A), ESI-MS: 295.3 [MH]⁺

N-(4-甲基-3-硝基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

於 4-甲基-3-硝基苯胺 (5 克，32.2 毫莫耳，1.0 當量) 與三乙胺 (5.38 毫升，38.6 毫莫耳，1.2 當量) 在二氯甲烷 (100 毫升) 中之溶液內，在 30 分鐘內添加氯化 3-三-氟基甲基苯甲醯 (33.8 毫莫耳，1.05 當量) 之溶液。將所形成之懸浮液在室溫下攪拌 1 小時。然後，將反應混合物以二氯甲烷 (800 毫升) 稀釋，並以水 (100 毫升)、2 M Na₂CO₃ 水溶液 (100 毫升)、2 M HCl (100 毫升)、水 (100 毫升) 萃取。將有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，蒸發至體積約為 100 毫升，並以己烷 (100 毫升) 稀釋。濾出沉澱物，以己烷 / 二氯甲烷 1:1 與己烷洗滌。於室溫下真空乾燥過夜，獲得淡黃色微細針狀物：HPLC: t_R = 6.72 分鐘 (純度：>99%, 梯度液 A), ESI-MS: 325.2 [MH]⁺

製備 4：4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酸

於 4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酸乙酯 (7.23 克，21.1 毫莫耳，1.0 當量) 在乙醇 (40 毫升) 中之溶液內添加 1 M NaOH (30.6 毫升，30.6 毫莫耳，1.4 當量)。在室溫下攪拌 2 小時後，獲得透明淡黃色溶液。使混合物蒸發至體積為 30 毫升。然後，藉由添加 1 M HCl，將溶液調整至 pH 7，

並汽提出溶劑。使殘留物溶於甲苯(70 毫升)中三次，並蒸發。使粗製物質溶於乙醇/THF 1: 9 (150 毫升)中，過濾，蒸發，以醋酸乙酯研製，並於 60°C 下真空乾燥過夜，而得米黃色粉末：HPLC： t_R = 3.61 分鐘 (純度：>99%, 梯度液 A), ESI-MS：303.3 [MH]⁺

4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酸乙酯

於 N-甲基六氫吡啶 (5.8 克，57.9 毫莫耳，1.0 當量) 在含有無水微細研磨碳酸鉀 (10.4 克，75.2 毫莫耳，1.3 當量) 之四氫呋喃 (225 毫升) 中之溶液內，在 20 分鐘內添加 4-溴基甲基-3-三氟甲基苯甲酸乙酯 (18.0 克，57.9 毫莫耳，1.0 當量) 在四氫呋喃中之溶液，並以激烈機械攪拌。在室溫下持續攪拌 20 小時。過濾所獲得之懸浮液，並蒸發濾液，而得褐色油。使粗產物藉由中壓層析純化 (290 克矽膠，梯度液：TBME 至 EtOH/TBME 1: 4，在 30 分鐘內，接著為 25% NH₃/EtOH/TBME 1: 19: 80，歷經 60 分鐘)。匯集含有標題化合物之溶離份，並蒸發，而得黃色油：HPLC： t_R = 4.75 分鐘 (純度：>99%, 梯度液 A), ESI-MS：331.4 [MH]⁺.

4-溴基甲基-3-三氟甲基-苯甲酸乙酯

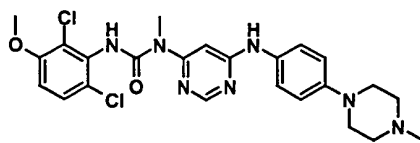
將 4-甲基-3-三氟甲基苯甲酸乙酯 (25.19 克，108.5 毫莫耳，1.0 當量)、N-溴基琥珀醯亞胺 (19.94 克，112.02 毫莫耳，1.03 當量) 及過氧化二苯甲醯 (0.21 克，0.83 毫莫耳，0.75 毫莫耳%) 之混合物加熱至回流，並藉由 100W 日光燈照射 7 小時。於冷卻至室溫後，將所形成琥珀醯亞胺濾出。使蒸發濾液至乾涸，獲得黃色油。急驟式層析 (TBME/己烷)，獲得無色油，

其係於靜置時固化：HPLC： t_R = 7.17 分鐘 (純度：97%, 梯度液 A), TLC： R_f = 0.30 (TBME/ 己烷 1 : 9).

4-甲基-3-三氟甲基苯甲酸乙酯

使市購可得 4-甲基-3-三氟甲基苯甲酸 (24.5 克, 120 毫莫耳) 與濃硫酸 (6.5 毫升) 在無水乙醇 (245 毫升) 中之溶液回流 23 小時。於達到室溫後, 蒸發溶劑, 並藉由添加飽和 NaHCO_3 水溶液使殘留物中和。將混合物以醋酸乙酯 (3 x 40 毫升) 萃取。合併有機萃液, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 並蒸發至乾涸, 而得淡黃色油：HPLC： t_R = 7.15 分鐘 (純度：>96%, 梯度液 A), ESI-MS：233.3 $[\text{MH}]^+$.

實例 1：3-(2,6-二氯-3-甲氧基-苯基)-1-甲基-1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲



於異氰酸 2,6-二氯-3-甲氧基苯酯 (製備 1, 52.3 毫克, 0.24 毫莫耳, 1.2 當量) 在甲苯 (2.5 毫升) 中之溶液內, 添加 N-甲基-N'-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-嘧啶-4,6-二胺 (59.7 毫克, 0.2 毫莫耳, 1.0 當量)。將所獲得之懸浮液於氫氣及 110°C 下攪拌 17 小時。於冷卻後, 濾出粗產物, 並藉急驟式層析純化 (100% DCM 至 DCM 中之 5% MeOH, 於 35 分鐘內)。匯集含有產物之溶離份, 並蒸發至乾涸。將殘留物以醚 (2 毫升) 研製, 並以超音波處理, 直到獲得均質懸浮液為止。濾出沉澱物, 並於 60°C 下真空乾燥過夜, 而得標題化合物, 為無色粉末：熔點 161.5-163°C, HPLC： t_R = 5.07 分鐘 (純度：>99%, 梯度液 A),

ESI-MS : 516.6/518.5/520.4 $[MH]^+$.

N-甲基-N'-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-嘧啶-4,6-二胺

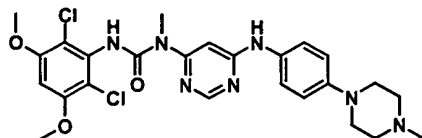
將(6-氯-嘧啶-4-基)-甲基-胺(1.65克, 11.5毫莫耳, 1.1當量)與市購可得之4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-苯胺(2.0克, 10.5毫莫耳, 1.0當量)在水(4毫升)與冰醋酸(16毫升)之混合物中之溶液加熱至內部溫度 100°C , 歷經16小時。於冷卻後, 蒸發溶劑。使殘留物溶於甲醇(50毫升)中, 並藉由添加水中25% NH_3 使其呈鹼性。於其中添加矽膠(11克), 並蒸發溶劑。將矽膠吸附之粗產物藉由中壓液相層析法純化(A: TBME; B: MeOH- NH_3 99: 1; 梯度液: 5% B $\rightarrow$ 25% B, 於180分鐘內)。匯集含有產物之溶離份, 並蒸發至乾涸。將殘留物以醚研製。濾出產物, 以醚洗滌, 並於 50°C 下真空乾燥過夜, 而得標題化合物, 為淡黃色粉末: $t_R = 3.04$ 分鐘(純度: 97%, 梯度液A), ESI-MS : 299.3 $[MH]^+$.

(6-氯-嘧啶-4-基)-甲基-胺

此物質係藉由修改文獻中所發表之程序(*J. Appl. Chem.* 1955, 5, 358)而製成: 於市購可得之4,6-二氯嘧啶(20克, 131.6毫莫耳, 1.0當量)在異丙醇(60毫升)中之懸浮液內, 添加乙醇中之33%甲胺(40.1毫升, 328.9毫莫耳, 2.5當量), 其速率係致使內部溫度不會上升高於 50°C 。於添加完成後, 將反應混合物在室溫下攪拌1小時。然後, 添加水(50毫升), 並使所形成之懸浮液於冰浴中急冷至 5°C 。濾出已沉澱之產物, 以冷異丙醇/水2: 1(45毫升)與水洗滌。使已收集之物質於 45°C 下真空乾燥過夜, 而得標題化合物, 為無色粉末:

$t_R = 3.57$ 分鐘 (純度 : >99%, 梯度液 A), ESI-MS : 144.3/146.2 $[MH]^+$.

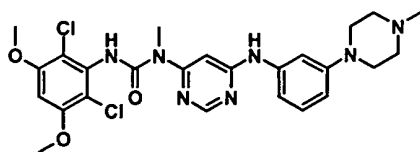
實例 2 : 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲



於 2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯胺 (製備 2, 74 毫克, 0.34 毫莫耳, 1.25 當量) 在二氧陸園中之溶液內, 在氫氣下添加甲苯中之 20% 光氣溶液 (191 微升, 0.36 毫莫耳, 1.35 當量)。將反應混合物在室溫及氫氣下再攪拌 6 小時。然後, 蒸發溶劑, 並使無色結晶性殘留物溶於無水甲苯 (2.5 毫升) 中。於添加 N-甲基-N'-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-嘧啶-4,6-二胺 (參閱實例 1, 80 毫克, 0.27 毫莫耳, 1.0 當量) 後, 將此懸浮液於氫氣及 70°C 下攪拌 36 小時。於冷卻後, 濾出沉澱物, 以甲苯、甲醇/醚 1:1 及醚洗滌, 獲得米黃色粉末。使粗產物藉急驟式層析純化 (1% MeOH 在 DCM 中, 至 16% MeOH 在 DCM 中, 在 30 分鐘內)。匯集含有產物之溶離份, 蒸發, 並以醚研製。濾出沉澱物, 洗滌 (1 x 冷甲醇/醚 1:1, 1 x 醚), 並於 45°C 下真空乾燥過夜, 而得標題化合物, 為無色粉末: 熔點 221°C (分解), ESI-MS : 546.1/548.0/550.0 $[MH]^+$.

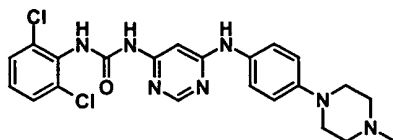
藉由按照實例 1 與 2 之程序, 但使用適當起始物質, 可製備實例 3-:

實例 3 : 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-1-{6-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲



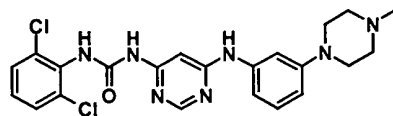
無色粉末, 熔點 157-160°C, ESI-MS : 546.1/547.8/549.9 [MH]⁺.

實例 4 : 1-(2,6-二氯-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲



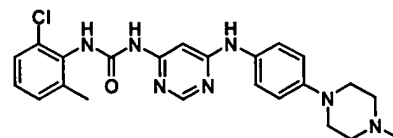
無色粉末, HPLC : t_R = 3.84 分鐘 (純度 : >99%, 梯度液 B), ESI-MS : 472/474/476 [MH]⁺.

實例 5 : 1-(2,6-二氯-苯基)-3-{6-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲



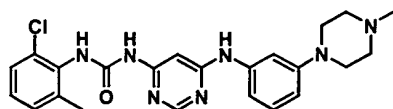
米黃色粉末, 熔點 209-212°C, TLC : R_f = 0.36 (DCM/MeOH/25% NH₃ 350 : 50 : 1), ESI-MS : 472/474/476 [MH]⁺.

實例 6 : 1-(2-氯基-6-甲基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲



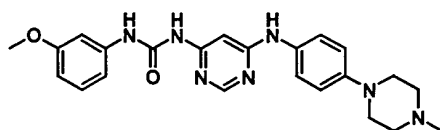
無色粉末, TLC : R_f = 0.41 (DCM/MeOH/25% NH₃ 350 : 50 : 1), HPLC : t_R = 10.39 分鐘 (純度 : 98%, 梯度液 C), ESI-MS : 452/454 [MH]⁺.

實例 7 : 1-(2-氯基-6-甲基-苯基)-3-{6-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲



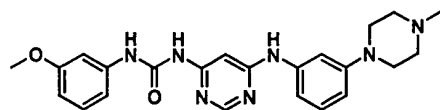
無色粉末, TLC: $R_f = 0.29$ (DCM/MeOH/25%NH₃ 350: 50: 1), HPLC: $t_R = 7.91$ 分鐘 (純度: 99%, 梯度液 C), ESI-MS: 452/454 [MH]⁺.

實例 8: 1-(3-甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡嘰-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-脲



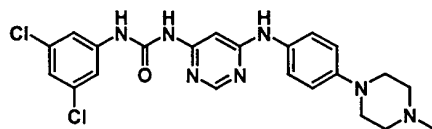
米黃色粉末, HPLC: $t_R = 4.52$ 分鐘 (純度: >99%, 梯度液 A), ESI-MS: 434.4 [MH]⁺.

實例 9: 1-(3-甲氧基-苯基)-3-{6-[3-(4-甲基-六氫吡嘰-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-脲



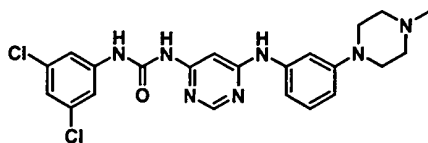
無色粉末, TLC: $R_f = 0.20$ (TBME/MeOH/NH₃ 90: 9: 1), HPLC: $t_R = 4.67$ 分鐘 (純度: >99%, 梯度液 A), ESI-MS: 434.4 [MH]⁺.

實例 10: 1-(3,5-二氯-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡嘰-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-脲



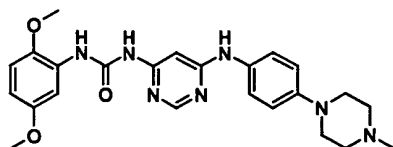
無色粉末, HPLC: $t_R = 5.62$ 分鐘 (純度: >99%, 梯度液 A), ESI-MS: 472.3/474.2 [MH]⁺.

實例 11: 1-(3,5-二氯-苯基)-3-{6-[3-(4-甲基-六氫吡嘰-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-脲



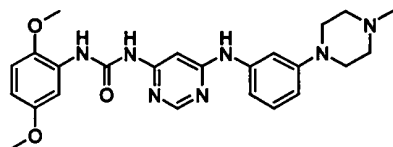
無色粉末, HPLC: $t_R = 5.71$ 分鐘 (純度: >99%, 梯度液 A), ESI-MS: 472.4/474.2 $[MH]^+$.

實例 12: 1-(2,5-二甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡嘰-1-基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲



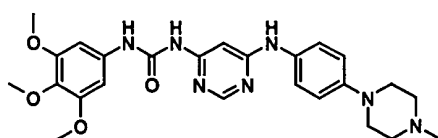
無色粉末, TLC: $R_f = 0.44$ (TBME/MeOH/NH₃ 80 : 18 : 2), HPLC: $t_R = 4.76$ 分鐘 (純度: 90%, 梯度液 A), ESI-MS: 464.4 $[MH]^+$.

實例 13: 1-(2,5-二甲氧基-苯基)-3-{6-[3-(4-甲基-六氫吡嘰-1-基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲



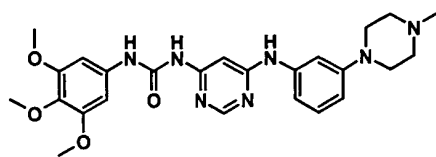
無色粉末, TLC: $R_f = 0.27$ (TBME/MeOH/NH₃ 80 : 18 : 2), HPLC: $t_R = 4.90$ 分鐘 (純度: >99%, 梯度液 A), ESI-MS: 464.4 $[MH]^+$.

實例 14: 1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡嘰-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-3-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-脲



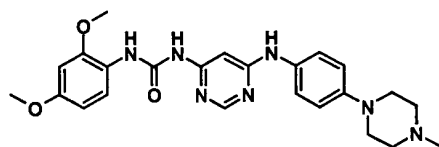
無色粉末, TLC: $R_f = 0.30$ (TBME/MeOH/NH₃ 80 : 18 : 2), HPLC: $t_R = 4.36$ 分鐘 (純度: >99%, 梯度液 A), ESI-MS: 494.5 $[MH]^+$.

實例 15：1-{6-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-3-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-脲



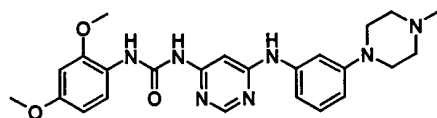
無色粉末, HPLC: $t_R = 4.72$ 分鐘 (純度: >99%, 梯度液 A), ESI-MS: 494.5 $[MH]^+$.

實例 16：1-(2,4-二甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲



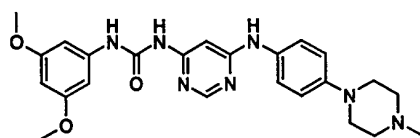
無色粉末, TLC: $R_f = 0.24$ (TBME/MeOH/NH₃ 80 : 18 : 2), HPLC: $t_R = 4.60$ 分鐘 (純度: >99%, 梯度液 A), ESI-MS: 464.4 $[MH]^+$.

實例 17：1-(2,4-二甲氧基-苯基)-3-{6-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲



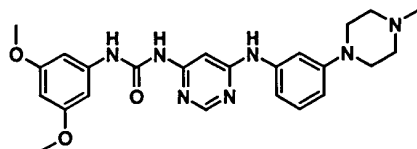
無色粉末, HPLC: $t_R = 4.75$ 分鐘 (純度: >95%, 梯度液 A), ESI-MS: 464.4 $[MH]^+$.

實例 18：1-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲



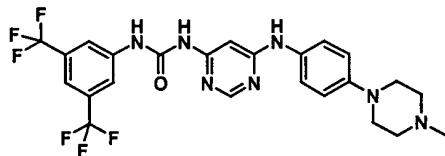
無色粉末, TLC: $R_f = 0.19$ (TBME/MeOH/NH₃ 80 : 18 : 2), HPLC :
 $t_R = 4.66$ 分鐘 (純度 : >99%, 梯度液 A), ESI-MS : 464.4 [MH]⁺.

實例 19 : 1-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-{6-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-
苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲



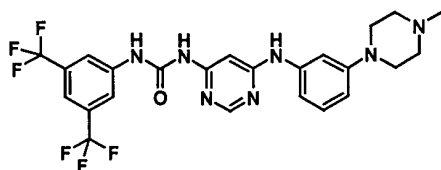
無色粉末, HPLC: $t_R = 4.78$ 分鐘 (純度 : >99%, 梯度液 A), ESI-MS :
 464.4 [MH]⁺.

實例 20 : 1-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-
基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲



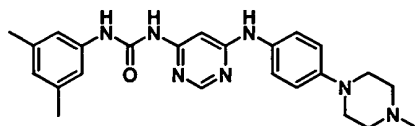
無色粉末, HPLC: $t_R = 5.86$ 分鐘 (純度 : >99%, 梯度液 A), ESI-MS :
 540.4 [MH]⁺.

實例 21 : 1-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-3-{6-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-
基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲



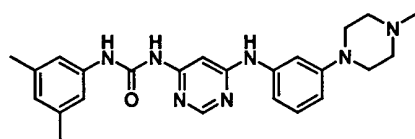
無色粉末, HPLC: $t_R = 5.98$ 分鐘 (純度 : >99%, 梯度液 A), ESI-MS :
 540.3 [MH]⁺.

實例 22 : 1-(3,5-二甲基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯
基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲



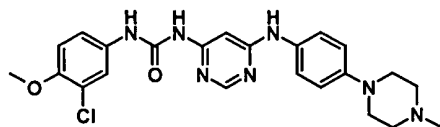
無色粉末, TLC: $R_f = 0.69$ (TBME/MeOH/NH₃ 80 : 18 : 2), HPLC : $t_R = 4.05$ 分鐘 (純度 : >99%, 梯度液 A), ESI-MS : 432.4 [MH]⁺.

實例 23 : 1-(3,5-二甲基-苯基)-3-{6-[3-(4-甲基-六氫吡嘰-1-基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲



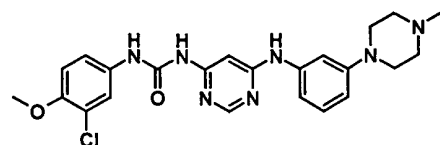
無色粉末, TLC: $R_f = 0.31$ (TBME/MeOH/NH₃ 90: 9: 1), HPLC: $t_R = 5.33$ 分鐘 (純度 : >99%, 梯度液 A), ESI-MS : 432.4 [MH]⁺.

實例 24 : 1-(3-氯基-4-甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡嘰-1-基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲



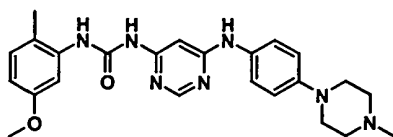
無色粉末, TLC: $R_f = 0.17$ (TBME/MeOH/NH₃ 80 : 18 : 2), HPLC : $t_R = 4.79$ 分鐘 (純度 : >99%, 梯度液 A), ESI-MS : 468.3/470.4 [MH]⁺.

實例 25 : 1-(3-氯基-4-甲氧基-苯基)-3-{6-[3-(4-甲基-六氫吡嘰-1-基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲



無色粉末, TLC: $R_f = 0.57$ (TBME/MeOH/NH₃ 90: 9: 1), HPLC: $t_R = 4.96$ 分鐘 (純度 : >99%, 梯度液 A), ESI-MS : 468.3/470.3 [MH]⁺.

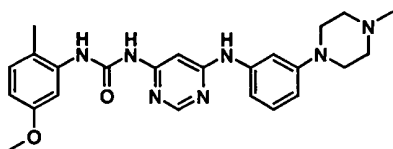
實例 26： 1-(5-甲氧基-2-甲基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲



淡灰色粉末, HPLC: $t_R = 4.87$ 分鐘 (純度: >99%, 梯度液 A),

ESI-MS: 448.4 $[MH]^+$.

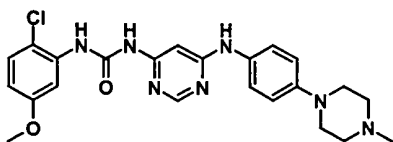
實例 27： 1-(5-甲氧基-2-甲基-苯基)-3-{6-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲



無色粉末, TLC: $R_f = 0.63$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC:

$t_R = 4.95$ 分鐘 (純度: >99%, 梯度液 A), ESI-MS: 448.5 $[MH]^+$.

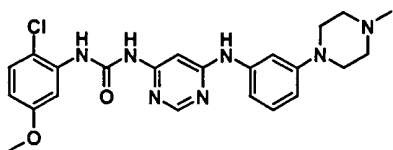
實例 28： 1-(2-氯基-5-甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲



無色粉末, HPLC: $t_R = 5.35$ 分鐘 (純度: >99%, 梯度液 A), ESI-MS:

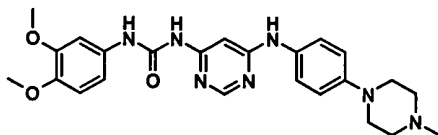
468.3/470.4 $[MH]^+$.

實例 29： 1-(2-氯基-5-甲氧基-苯基)-3-{6-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲



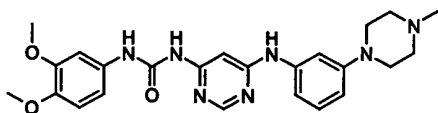
無色粉末, HPLC: $t_R = 5.33$ 分鐘 (純度: >99%, 梯度液 A), ESI-MS: 468.4/470.5 $[MH]^+$.

實例 30: 1-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-
苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲



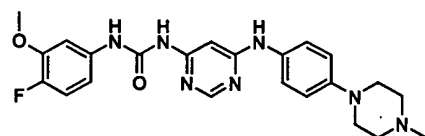
淡黃色粉末, TLC: $R_f = 0.32$ (TBME/MeOH/NH₃ 80 : 18 : 2), HPLC : $t_R = 5.34$ 分鐘 (純度: 98%, 梯度液 A), ESI-MS: 464.4 $[MH]^+$.

實例 31: 1-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-{6-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-
苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲



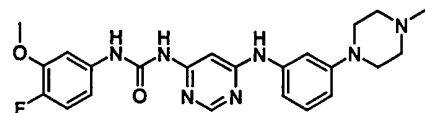
無色粉末, TLC: $R_f = 0.36$ (TBME/MeOH/NH₃ 80 : 18 : 2), HPLC : $t_R = 4.62$ 分鐘 (純度: 98%, 梯度液 A), ESI-MS: 464.4 $[MH]^+$.

實例 32: 1-(4-氟基-3-甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-
基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲



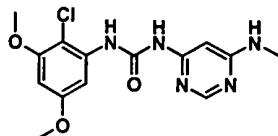
無色粉末, TLC: $R_f = 0.63$ (TBME/MeOH/NH₃ 70 : 27 : 3), HPLC : $t_R = 4.58$ 分鐘 (純度: >99%, 梯度液 A), ESI-MS: 452.4 $[MH]^+$.

實例 33: 1-(4-氟基-3-甲氧基-苯基)-3-{6-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-
基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲



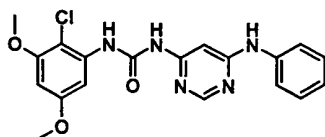
淡黃色粉末, TLC: $R_f = 0.63$ (DCM/MeOH 80 : 20), HPLC: $t_R = 4.84$ 分鐘 (純度: 89%, 梯度液 A), ESI-MS: 533.6/535.5/537.5 $[MH]^+$.

實例 38: 1-(2-氯基-3,5-二甲氧基-苯基)-3-(6-甲胺基-嘓啶-4-基)-脲



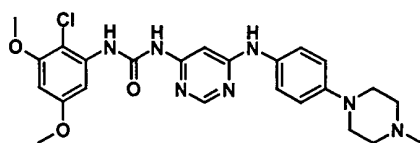
無色粉末, TLC: $R_f = 0.47$ (TBME/MeOH/ NH_3 90: 9: 1), HPLC: $t_R = 5.21$ 分鐘 (純度: >100%, 梯度液 A), ESI-MS: 338.3/340.4 $[MH]^+$.

實例 39: 1-(2-氯基-3,5-二甲氧基-苯基)-3-(6-苯基胺基-嘓啶-4-基)-脲



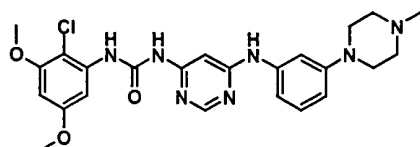
無色粉末, HPLC: $t_R = 6.60$ 分鐘 (純度: >99%, 梯度液 A), ESI-MS: 400.4/402.4 $[MH]^+$.

實例 40: 1-(2-氯基-3,5-二甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-胺基}-嘓啶-4-基}-脲



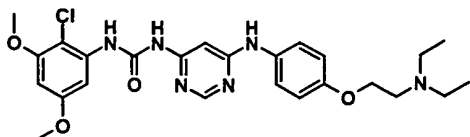
無色粉末, TLC: $R_f = 0.52$ (TBME/MeOH/ NH_3 80 : 18 : 2), HPLC: $t_R = 5.27$ 分鐘 (純度: >99%, 梯度液 A), ESI-MS: 498.4/500.2 $[MH]^+$.

實例 41: 1-(2-氯基-3,5-二甲氧基-2-甲基-苯基)-3-{6-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-胺基}-嘓啶-4-基}-脲



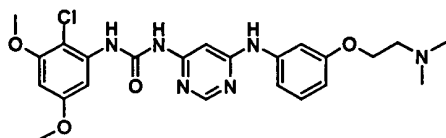
無色粉末, TLC: $R_f = 0.47$ (TBME/MeOH/NH₃ 80 : 18 : 2), HPLC :
 $t_R = 5.29$ 分鐘 (純度 : >99%, 梯度液 A), ESI-MS : 498.4/500.3 [MH]⁺.

實例 42: 1-(2-氯基-3,5-二甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(2-二乙氨基-乙氧基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-脲



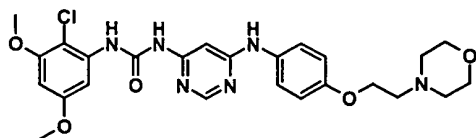
無色粉末, TLC: $R_f = 0.60$ (TBME/MeOH/NH₃ 80 : 18 : 2), HPLC :
 $t_R = 5.49$ 分鐘 (純度 : >99%, 梯度液 A), ESI-MS : 515.5/517.4 [MH]⁺.

實例 43: 1-(2-氯基-3,5-二甲氧基-苯基)-3-{6-[3-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-脲



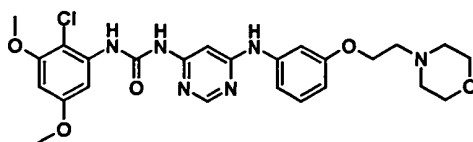
無色粉末, TLC: $R_f = 0.20$ (TBME/MeOH 30 : 70), HPLC : $t_R = 5.38$
 分鐘 (純度 : >99%, 梯度液 A), ESI-MS : 487.4/489.4 [MH]⁺.

實例 44: 1-(2-氯基-3,5-二甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-脲



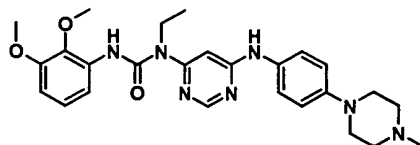
無色粉末, HPLC: $t_R = 5.30$ 分鐘 (純度 : 96%, 梯度液 A), ESI-MS :
 529.4/531.3 [MH]⁺.

實例 45: 1-(2-氯基-3,5-二甲氧基-苯基)-3-{6-[3-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-脲



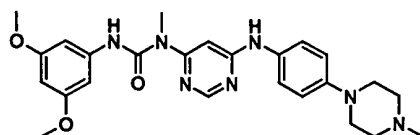
無色粉末, TLC: $R_f = 0.40$ (TBME/MeOH 75 : 25), HPLC: $t_R = 5.29$ 分鐘 (純度: >99%, 梯度液 A), ESI-MS: 529.4/531.4 $[MH]^+$.

實例 46: 3-(2,3-二甲氧基-苯基)-1-乙基-1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲



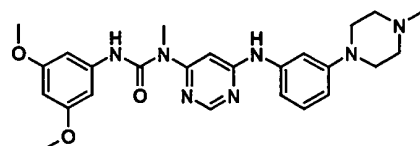
無色粉末, TLC: $R_f = 0.57$ (DCM/MeOH 85 : 15), HPLC: $t_R = 5.29$ 分鐘 (純度: 98%, 梯度液 A), ESI-MS: 492.2 $[MH]^+$.

實例 47: 3-(3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲



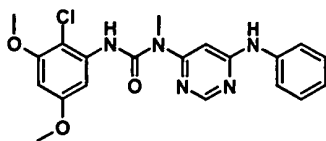
淡黃色粉末, TLC: $R_f = 0.38$ (TBME/MeOH/ NH_3 80 : 18 : 2), HPLC: $t_R = 5.13$ 分鐘 (純度: 95%, 梯度液 A), ESI-MS: 478.5 $[MH]^+$.

實例 48: 3-(3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-1-{6-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲



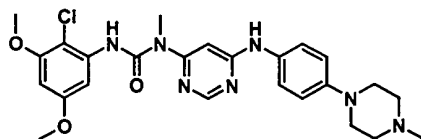
無色粉末, TLC: $R_f = 0.48$ (TBME/MeOH/ NH_3 80 : 18 : 2), HPLC: $t_R = 5.21$ 分鐘 (純度: 95%, 梯度液 A), ESI-MS: 478.4 $[MH]^+$.

實例 49： 3-(2-氯基-3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-1-(6-苯基胺基-嘓啶-4-基)-脲



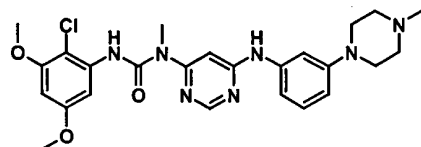
無色粉末, HPLC: $t_R = 7.38$ 分鐘 (純度: 96%, 梯度液 A), ESI-MS: 414.5/416.4 $[MH]^+$.

實例 50： 3-(2-氯基-3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-苯基胺基]-嘓啶-4-基}-脲



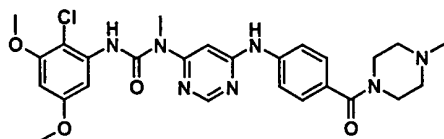
無色粉末, HPLC: $t_R = 5.65$ 分鐘 (純度: 95%, 梯度液 A), ESI-MS: 512.4/514.3 $[MH]^+$.

實例 51： 3-(2-氯基-3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-1-{6-[3-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-苯基胺基]-嘓啶-4-基}-脲



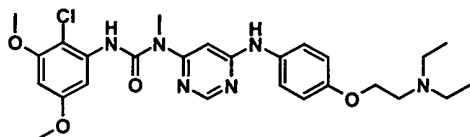
無色粉末, TLC: $R_f = 0.53$ (TBME/MeOH/NH₃ 80 : 18 : 2), HPLC: $t_R = 5.63$ 分鐘 (純度: >99%, 梯度液 A), ESI-MS: 512.5/514.4 $[MH]^+$.

實例 52： 3-(2-氯基-3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-羰基)-苯基胺基]-嘓啶-4-基}-脲



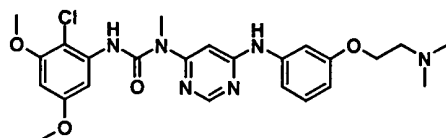
無色粉末, TLC : $R_f = 0.45$ (DCM/MeOH 80 : 20), HPLC : $t_R = 5.33$ 分鐘 (純度 : 90%, 梯度液 A), ESI-MS : 540.5/542.4 $[MH]^+$.

實例 53: 3-(2-氯基-3,5-二甲氧基-苯基)-1-{6-[4-(2-二乙氨基-乙氧基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-1-甲基-脲



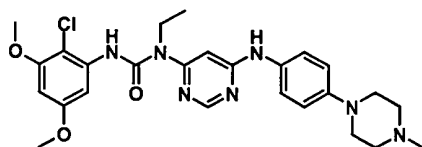
無色粉末, TLC : $R_f = 0.22$ (TBME/MeOH 75 : 25), HPLC : $t_R = 5.74$ 分鐘 (純度 : >99%, 梯度液 A), ESI-MS : 529.4/531.3 $[MH]^+$.

實例 54: 3-(2-氯基-3,5-二甲氧基-苯基)-1-{6-[3-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-1-甲基-脲



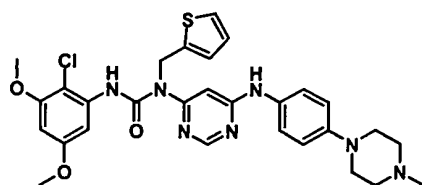
無色粉末, TLC : $R_f = 0.34$ (TBME/MeOH/ NH_3 80 : 18 : 2), HPLC : $t_R = 5.57$ 分鐘 (純度 : >99%, 梯度液 A), ESI-MS : 501.4/503.3 $[MH]^+$.

實例 55: 3-(2-氯基-3,5-二甲氧基-苯基)-1-乙基-1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-脲



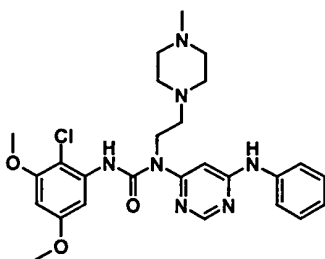
無色粉末, TLC : $R_f = 0.26$ (DCM/MeOH 90 : 10), HPLC : $t_R = 5.69$ 分鐘 (純度 : >100%, 梯度液 A), ESI-MS : 526.5/528.4 $[MH]^+$.

實例 56: 3-(2-氯基-3,5-二甲氧基-苯基)-1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-1-噁吩-2-基甲基-脲



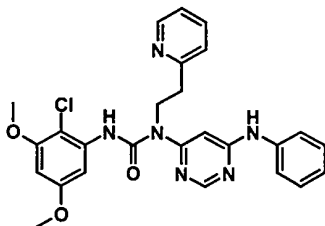
無色粉末, TLC : $R_f = 0.36$ (DCM/MeOH 90 : 10), HPLC : $t_R = 6.10$ 分鐘 (純度 : >100%, 梯度液 A), ESI-MS : 594.5/596.4 $[MH]^+$.

實例 57: 3-(2-氯基-3,5-二甲氧基-苯基)-1-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-1-(6-苯基胺基-嘧啶-4-基)-脲



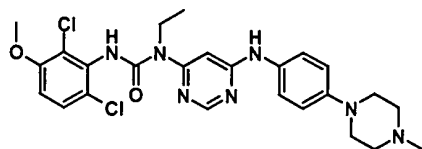
無色粉末, TLC : $R_f = 0.15$ (TBME/MeOH 50 : 50), HPLC : $t_R = 5.82$ 分鐘 (純度 : >100%, 梯度液 A), ESI-MS : 526.5/528.4 $[MH]^+$.

實例 58: 3-(2-氯基-3,5-二甲氧基-苯基)-1-(6-苯基胺基-嘧啶-4-基)-1-(2-吡啶-2-基-乙基)-脲



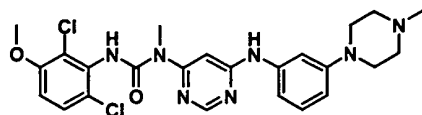
無色粉末, HPLC : $t_R = 7.30$ 分鐘 (純度 : 95%, 梯度液 A), ESI-MS : 505.4/507.4 $[MH]^+$.

實例 59: 3-(2,6-二氯-3-甲氧基-苯基)-1-乙基-1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲



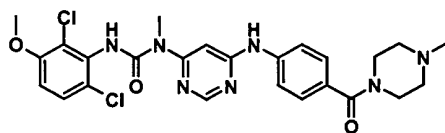
黃色泡沫物, TLC: $R_f = 0.26$ (TBME/MeOH 40 : 60), HPLC: $t_R = 5.37$ 分鐘 (純度 : 96%, 梯度液 A), ESI-MS : 530.1/532.0/534.0 $[MH]^+$.

實例 60: 3-(2,6-二氯-3-甲氧基-苯基)-1-甲基-1-{6-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲



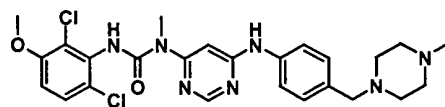
無色粉末, TLC: $R_f = 0.15$ (TBME/MeOH 60 : 40), HPLC: $t_R = 5.31$ 分鐘 (純度 : 97%, 梯度液 A), ESI-MS : 516.1/518.0/520.1 $[MH]^+$.

實例 61: 3-(2,6-二氯-3-甲氧基-苯基)-1-甲基-1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-羰基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲



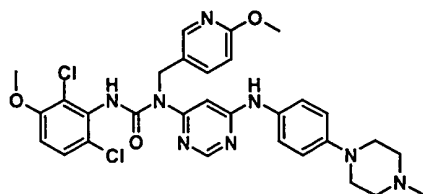
無色粉末, TLC: $R_f = 0.67$ (DCM/MeOH 80 : 20), HPLC: $t_R = 5.11$ 分鐘 (純度 : 91%, 梯度液 A), ESI-MS : 544.4/546.3/548.4 $[MH]^+$.

實例 62: 3-(2,6-二氯-3-甲氧基-苯基)-1-甲基-1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲



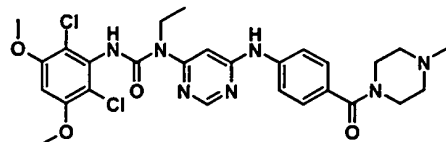
米黃色粉末, HPLC: $t_R = 5.14$ 分鐘 (純度 : 93%, 梯度液 A), ESI-MS : 529.2/531.0/533.1 $[MH]^+$.

實例 63: 3-(2,6-二氯-3-甲氧基-苯基)-1-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲



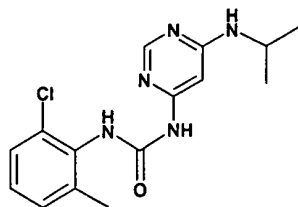
無色粉末, TLC : $R_f = 0.56$ (DCM/MeOH 80 : 20), HPLC : $t_R = 5.69$ 分鐘 (純度 : >99%, 梯度液 A), ESI-MS : 623.0/625.5/627.3 $[MH]^+$.

實例 64 : 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-乙基-1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-羰基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲



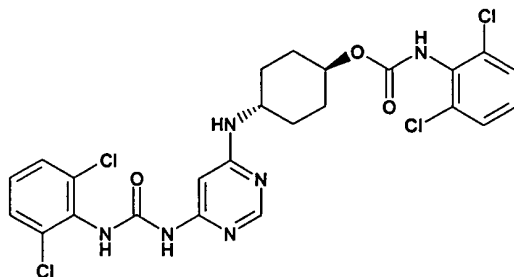
無色粉末, TLC : $R_f = 0.44$ (DCM/MeOH 85 : 15), HPLC : $t_R = 5.23$ 分鐘 (純度 : >99%, 梯度液 A), ESI-MS : 588.5/590.1/592.2 $[MH]^+$.

實例 65 : 1-(2-氯基-6-甲基-苯基)-3-(6-異丙基胺基-嘧啶-4-基)-脲



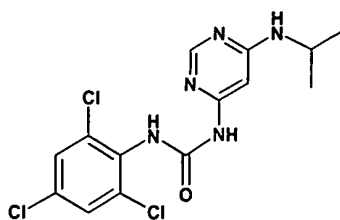
米黃色粉末, 熔點 $233-233^\circ\text{C}$, TLC : $R_f = 0.55$ (DCM/MeOH/25% NH_3 350 : 50 : 1), ESI-MS : 319/321 $[MH]^+$.

實例 66 : (2,6-二氯-苯基)-胺甲基酸 4-{6-[3-(2,6-二氯-苯基)-脲基]-嘧啶-4-基胺基}-環己基酯



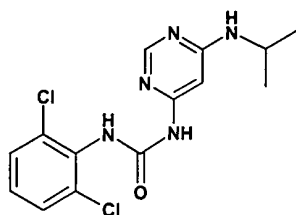
無色粉末, 熔點 $222-224^\circ\text{C}$, ESI-MS : 582/584/586 $[MH]^+$.

實例 67 : 1-(6-異丙基胺基-嘧啶-4-基)-3-(2,4,6-三氯-苯基)-脲



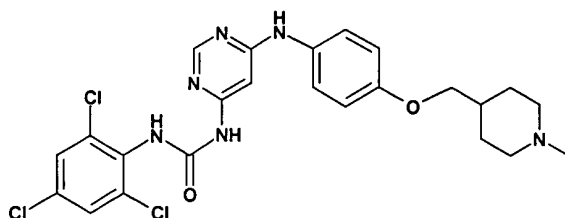
無色粉末, 熔點 218-220°C, HPLC: t_R =9.92 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 C).

實例 68: 1-(2,6-二氯-苯基)-3-(6-異丙基氨基-嘓啶-4-基)-脲



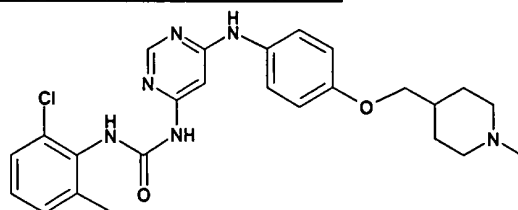
無色粉末, 熔點 203-204°C, ESI-MS: 340/342/586 $[MH]^+$.

實例 69: 1-{6-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基甲氧基)-苯基氨基]-嘓啶-4-基}-3-(2,4,6-三氯-苯基)-脲



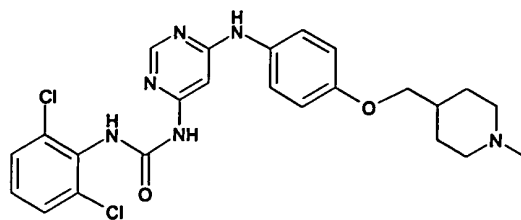
微黃色粉末, 熔點 189-191°C, ESI-MS: 535/537/539 $[MH]^+$.

實例 70: 1-(2-氯基-6-甲基-苯基)-3-{6-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基甲氧基)-苯基氨基]-嘓啶-4-基}-脲



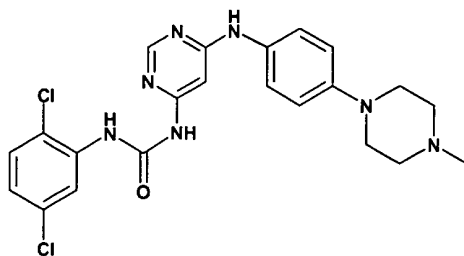
微黃色粉末, 熔點 178-180°C, ESI-MS: 481/483 $[MH]^+$.

實例 71：1-(2,6-二氯-苯基)-3-{6-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基甲氧基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲



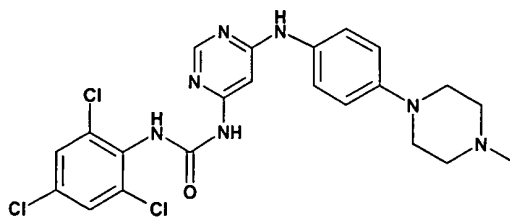
無色粉末, 熔點 183-185°C, ESI-MS: 501/503 [MH]⁺.

實例 72：1-(2,5-二氯-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲



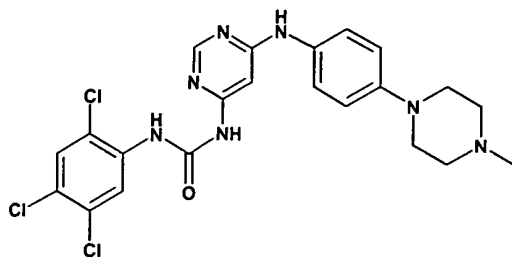
無色粉末, 熔點 223-225°C, ESI-MS: 472/474 [MH]⁺.

實例 73：1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氯-苯基)-脲



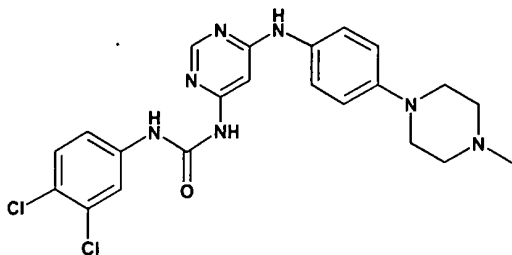
無色粉末, 熔點 209-211°C, ESI-MS: 506/508/510 [MH]⁺.

實例 74：1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氯-苯基)-脲



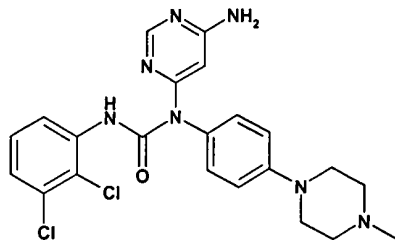
無色粉末, 熔點 252-254°C, ESI-MS: 506/508/510 [MH]⁺.

實例 75: 1-(3,4-二氯-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基
胺基]-嘧啶-4-基}-脲



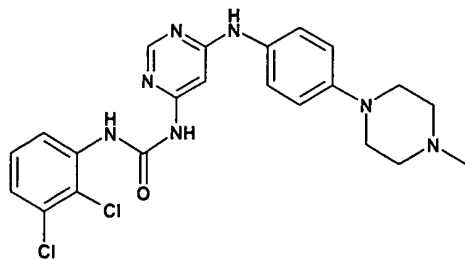
無色粉末, 熔點 260-262°C, ESI-MS: 472/474 [MH]⁺.

實例 76: 1-(6-胺基-嘧啶-4-基)-3-(2,3-二氯-苯基)-1-[4-(4-甲基-六
氫吡啶-1-基)-苯基]-脲



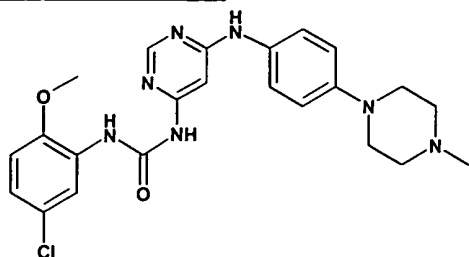
無色粉末, 熔點 280-282°C, ESI-MS: 472/474 [MH]⁺.

實例 77: 1-(2,3-二氯-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基
胺基]-嘧啶-4-基}-脲



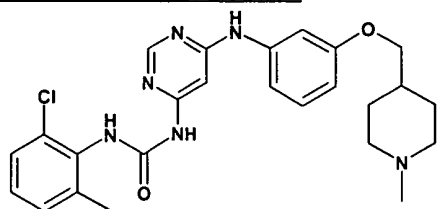
無色粉末, 熔點 279-281°C, ESI-MS: 472/474 [MH]⁺.

實例 78：1-(5-氯基-2-甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲



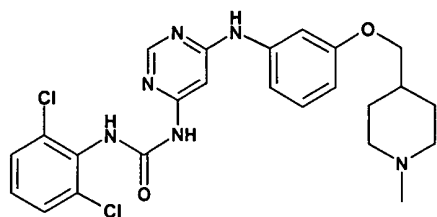
無色樹脂, TLC: $R_f = 0.41$ (DCM/MeOH/25%NH₃ 350: 50: 1), HPLC: $t_R = 13.25$ 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 E), ESI-MS: 468/470 [MH]⁺.

實例 79：1-(2-氯基-6-甲基-苯基)-3-{6-[3-(1-甲基-六氫吡啶-4-基甲氧基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲



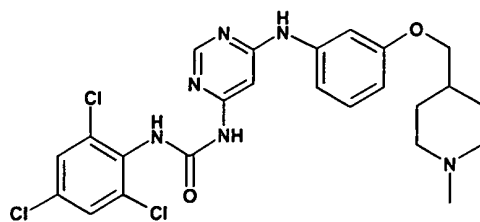
無色粉末, 熔點 200-204°C, ESI-MS: 481/483 [MH]⁺.

實例 80：1-(2,6-二氯-苯基)-3-{6-[3-(1-甲基-六氫吡啶-4-基甲氧基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲



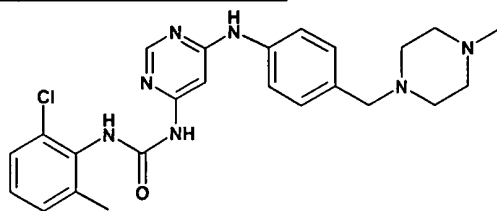
無色粉末, 熔點 198-200°C, ESI-MS: 501/503 [MH]⁺.

實例 81：1-{6-[3-(1-甲基-六氫吡啶-4-基甲氧基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氯-苯基)-脲



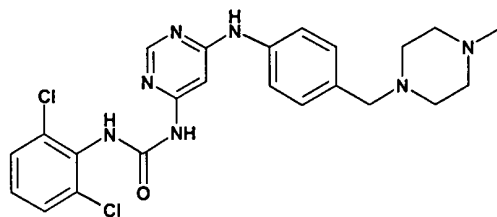
無色粉末, 熔點 222-225°C, ESI-MS : 535/537/539 [MH]⁺.

實例 82 : 1-(2-氯基-6-甲基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡嘰-1-基甲基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲



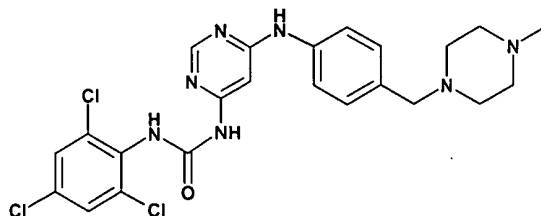
無色粉末, 熔點 199-201°C, ESI-MS : 466/468 [MH]⁺.

實例 83 : 1-(2,6-二氯-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡嘰-1-基甲基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲



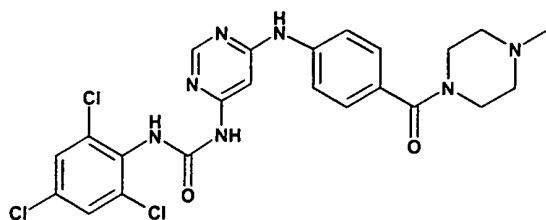
無色粉末, 熔點 199-201°C, ESI-MS : 466/468 [MH]⁺.

實例 84 : 1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡嘰-1-基甲基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氯-苯基)-脲



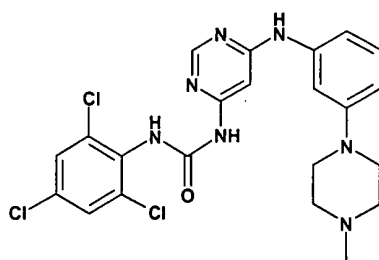
帶黃色粉末, 熔點 194-196°C, ESI-MS : 520/522/524 [MH]⁺.

實例 85：1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-羰基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氯-苯基)-脲



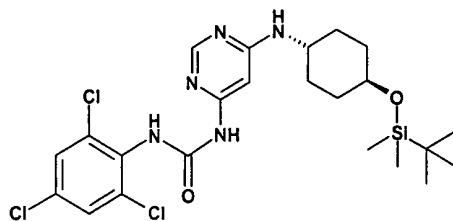
非晶質物質，熔點 165-175°C，TLC：R_f = 0.61 (DCM/MeOH/25%NH₃ 150: 50: 1), HPLC：t_R = 8.63 分鐘 (純度：98.8%, 梯度液 C), ESI-MS：534/536/538 [MH]⁺.

實例 86：1-{6-[3-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氯-苯基)-脲



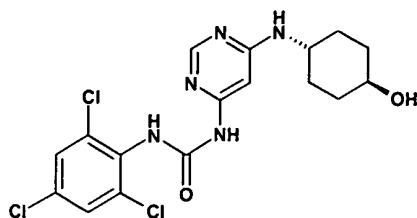
帶黃色非晶質物質，熔點 138-142°C，TLC：R_f = 0.41 (DCM/MeOH/25%NH₃ 350: 50: 1), HPLC：t_R = 8.92 分鐘 (純度：99%, 梯度液 C), ESI-MS：506/508/510 [MH]⁺.

實例 87：1-{6-[(反式)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-環己胺基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氯-苯基)-脲



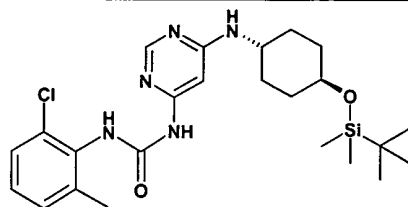
無色粉末，熔點 198-199°C，ESI-MS：570/572/574 [MH]⁺.

實例 88：1-[6-((反式)-4-羥基-環己胺基)-嘓啶-4-基]-3-(2,4,6-三氯-苯基)-脲



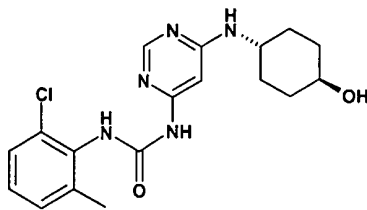
無色粉末, 熔點 171-173°C, ESI-MS: 430/432/434 [MH]⁺.

實例 89：1-{6-[(反式)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-環己胺基]-嘓啶-4-基}-3-(2-氯基-6-甲基-苯基)-脲



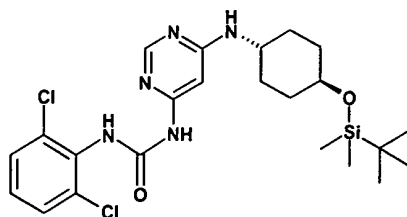
米黃色粉末, 熔點 218-220°C, TLC: R_f=0.74 (醋酸乙酯/甲醇 95:5), HPLC: t_R=13.92 分鐘 (純度: 93.9%, 梯度液 C), ESI-MS: 490/492 [MH]⁺.

實例 90：1-(2-氯基-6-甲基-苯基)-3-[6-((反式)-4-羥基-環己胺基)-嘓啶-4-基]-脲



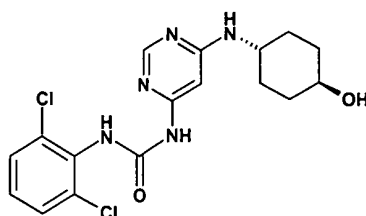
無色粉末, 熔點 149-152°C, TLC: R_f=0.22 (醋酸乙酯/甲醇 95:5), HPLC: t_R=7.77 分鐘 (純度: 95.2%, 梯度液 C), ESI-MS: 376/378 [MH]⁺.

實例 91：1-{6-[(反式)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-環己胺基]-嘓啶-4-基}-3-(2,6-二氯-苯基)-脲



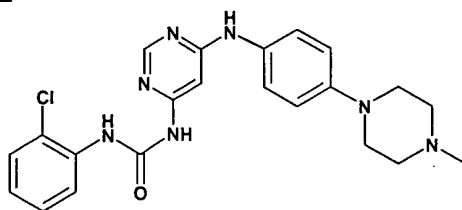
無色粉末, 熔點 211-212°C, HPLC: t_R = 2.63 分鐘 (純度: 97.9%, 梯度液 D), ESI-MS: 510/512 $[MH]^+$.

實例 92: 1-(2,6-二氯-苯基)-3-[6-((反式)-4-羥基-環己胺基)-嘧啶-4-基]-脲



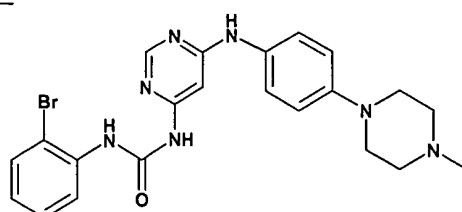
非晶質物質, TLC: R_f = 0.28 (醋酸乙酯 / 甲醇 95: 5), HPLC: t_R = 13.54 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 C), ESI-MS: 396/398 $[MH]^+$.

實例 93: 1-(2-氯苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲



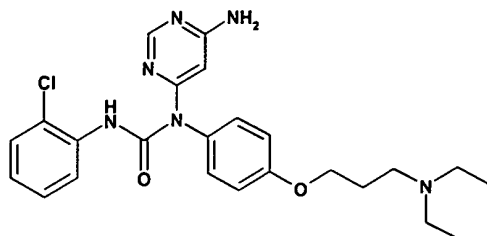
米黃色粉末, HPLC: t_R = 4.17 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 B), ESI-MS: 438/440 $[MH]^+$.

實例 94: 1-(2-溴苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲



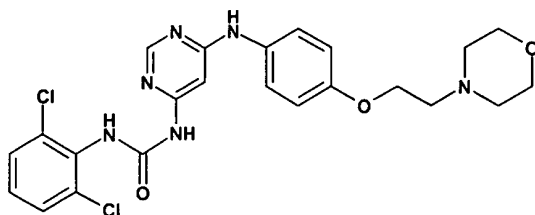
無色粉末, HPLC: $t_R = 4.23$ 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 B), ESI-MS: 482/484 $[MH]^+$.

實例 95: 1-(6-氨基-嘓啶-4-基)-3-(2-氯苯基)-1-[4-(3-二乙氨基-丙氧基)-苯基]-脲



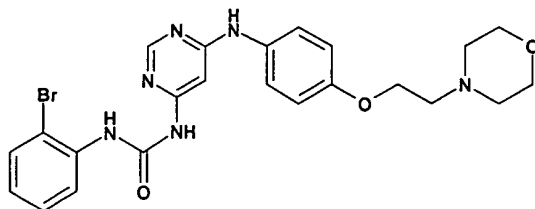
無色粉末, HPLC: $t_R = 4.42$ 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 B), ESI-MS: 469/471 $[MH]^+$.

實例 96: 1-(2,6-二氯-苯基)-3-{6-[4-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯基氨基]-嘓啶-4-基}-脲



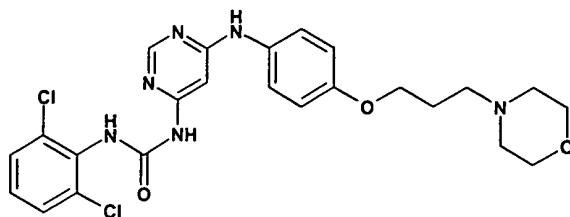
米黃色粉末, HPLC: $t_R = 3.93$ 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 B), ESI-MS: 503/505 $[MH]^+$.

實例 97: 1-(2-溴苯基)-3-{6-[4-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯基氨基]-嘓啶-4-基}-脲



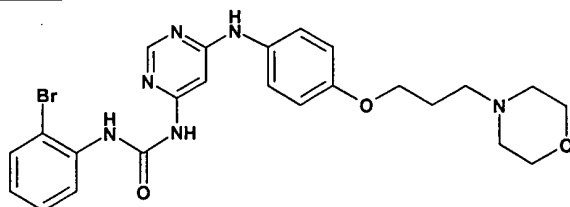
白色粉末, HPLC: $t_R = 4.29$ 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 B), ESI-MS: 513/515 $[MH]^+$.

實例 98：1-(2,6-二氯-苯基)-3-{6-[4-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)-苯基
胺基]-嘓啶-4-基}-脲



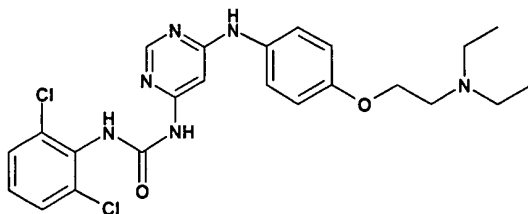
無色粉末, HPLC: $t_R = 4.05$ 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 B), ESI-MS :
 517/519 $[MH]^+$.

實例 99：1-(2-溴苯基)-3-{6-[4-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)-苯基胺
基]-嘓啶-4-基}-脲



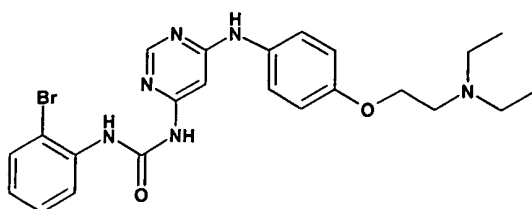
無色粉末, HPLC: $t_R = 4.42$ 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 B), ESI-MS :
 527/529 $[MH]^+$.

實例 100：1-(2,6-二氯-苯基)-3-{6-[4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基胺
基]-嘓啶-4-基}-脲



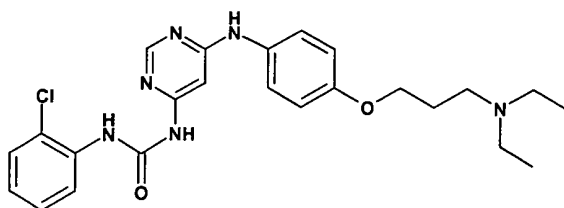
無色粉末, HPLC: $t_R = 4.12$ 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 B), ESI-MS :
 489/491 $[MH]^+$.

實例 101：1-(2-溴苯基)-3-{6-[4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基胺基]-
嘓啶-4-基}-脲



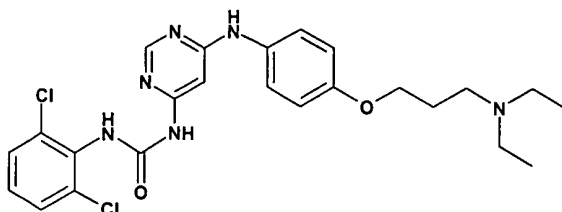
無色粉末, HPLC: t_R = 4.55 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 B), ESI-MS : 499/501 $[MH]^+$.

實例 102: 1-(2-氯苯基)-3-{6-[4-(3-二乙氨基-丙氧基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-脲



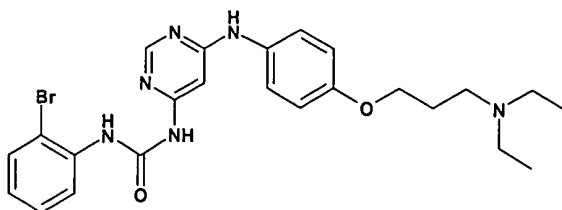
無色粉末, HPLC: t_R = 4.58 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 B), ESI-MS : 469/471 $[MH]^+$.

實例 103: 1-(2,6-二氯-苯基)-3-{6-[4-(3-二乙氨基-丙氧基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-脲



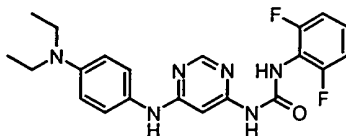
無色粉末, HPLC: t_R = 4.26 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 B), ESI-MS : 503/505 $[MH]^+$.

實例 104: 1-(2-溴苯基)-3-{6-[4-(3-二乙氨基-丙氧基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-脲



無色粉末, HPLC: $t_R = 4.62$ 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 B), ESI-MS: 513/515 $[MH]^+$.

實例 105: 1-[6-(4-二乙胺基-苯基胺基)-嘓啶-4-基]-3-(2,6-二氟-苯基)-脲



A. N-(4-二乙胺基-苯基)-嘓啶-4,6-二胺

使 6-氯-嘓啶-4-基胺 (0.65 克, 5 毫莫耳)、4-胺基-N,N-二乙基苯胺 (0.82 毫升, 5 毫莫耳)、2-丙醇 (5 毫升) 及濃 HCl (0.225 毫升, ~2.5 毫莫耳) 之混合物於 90°C 下振盪 36 小時。於冷卻至室溫後, 使反應混合物分配在半飽和 K_2CO_3 -溶液與醋酸乙酯之間。濾出如此形成之沉澱物, 以 H_2O 與醋酸乙酯洗滌, 並在真空中乾燥, 而得標題化合物。灰色固體, HPLC: $t_R = 2.37$ 分鐘 (梯度液 F), ESI-MS: 258.3 $[MH]^+$.

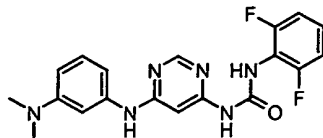
B. 1-[6-(4-二乙胺基-苯基胺基)-嘓啶-4-基]-3-(2,6-二氟-苯基)-脲

使 N-(4-二乙胺基-苯基)-嘓啶-4,6-二胺 (257.4 毫克, 1 毫莫耳)、異氰酸 2,6-二氟苯酯 (170.6 毫克, 1.1 毫莫耳) 在無水二氧陸園 (4 毫升) 中之混合物於 80°C 下振盪 1.5 小時。在真空中蒸發溶劑後, 使殘留物分配在 CH_2Cl_2 與半飽和 K_2CO_3 溶液之間。將有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 蒸發, 並使殘留物藉急驟式層析純化 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$)。蒸發合併之純溶離份, 將殘留物以 CH_2Cl_2 研製, 並過濾固體, 及在真空中乾燥, 而得標題化合物。

白色固體, HPLC: $t_R = 3.35$ 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 F), ESI-MS:

413.4 [MH]⁺.

實例 106: 1-(2,6-二氟-苯基)-3-[6-(3-二甲胺基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-脲



A. N-(3-二甲胺基-苯基)-嘧啶-4,6-二胺

使 N,N-二甲基-間-苯二胺 (1.36 克, 10 毫莫耳)、6-氯-嘧啶-4-基胺 (1.30 克, 10 毫莫耳)、2-丙醇 (10 毫升) 及濃 HCl (0.45 毫升, ~5 毫莫耳) 之混合物於 90°C 下振盪 16 小時。於冷卻至室溫後, 使反應混合物分配在半濃 Na₂CO₃ 溶液與醋酸乙酯之間。將有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 蒸發, 並使殘留物藉急驟式層析純化 (醋酸乙酯/CH₃OH)。蒸發合併之純溶離份, 而得標題化合物。

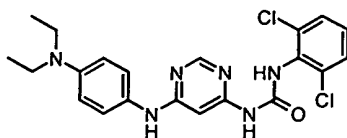
米黃色固體, HPLC: t_R = 1.53 分鐘 (梯度液 F), ESI-MS: 230.3 [MH]⁺.

B. 1-(2,6-二氟-苯基)-3-[6-(3-二甲胺基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-脲

將 N-(3-二甲胺基-苯基)-嘧啶-4,6-二胺 (458.6 毫克, 2 毫莫耳)、異氰酸 2,6-二氟苯酯 (341.2 毫克, 2.2 毫莫耳) 在無水二氧陸圓 (5 毫升) 中之混合物於 80°C 下振盪 2.5 小時。於冷卻下來後, 將反應混合物以醋酸乙酯處理。濾出沉澱物, 並在真空中乾燥, 而得標題化合物。

白色固體, HPLC: t_R = 3.39 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 F), ESI-MS: 385.4 [MH]⁺.

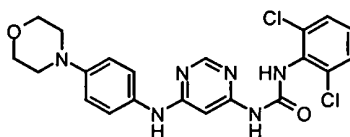
實例 107: 1-(2,6-二氯-苯基)-3-[6-(4-二乙胺基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-脲



標題化合物係按實例 105A 中所述，以類似方式製自異氰酸 N-(4-二乙胺基-苯基)-嘧啶-4,6-二胺與 2,6-二氯苯酯。

白色固體，HPLC： t_R = 3.61 分鐘 (純度：100%，梯度液 F)，ESI-MS：445.3/447.3 [MH]⁺。

實例 108：1-(2,6-二氯-苯基)-3-[6-(4-嗎福啉-4-基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-脲



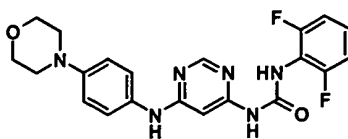
A. N-(4-嗎福啉-4-基-苯基)-嘧啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 105A 中所述，以類似方式製自 6-氯-嘧啶-4-基胺與 4-嗎福啉基苯胺。於冷卻至室溫後，使所得到之半固體反應混合物溶於溫熱甲醇中，以濃氨水溶液鹼化，並將混合物濃縮至其一半體積。於添加 H₂O 後，濾出所獲得之沉澱物，以 H₂O 洗滌，並在真空中乾燥，而得標題化合物。微弱紫色固體，ESI-MS：272.3 [MH]⁺。

B. 1-(2,6-二氯-苯基)-3-[6-(4-嗎福啉-4-基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-脲

標題化合物係按實例 105B 中所述，以類似方式製自 N-(4-嗎福啉-4-基-苯基)-嘧啶-4,6-二胺與異氰酸 2,6-二氯苯酯。微弱紫色固體，HPLC： t_R = 3.74 分鐘 (純度：100%，梯度液 F)，ESI-MS：459.3/461.3 [MH]⁺。

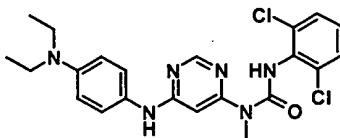
實例 109: 1-(2,6-二氟-苯基)-3-[6-(4-嗎福啉-4-基-苯基胺基)-嘓啶-4-基]-脲



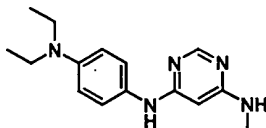
標題化合物係按實例 105B 中所述，以類似方式製自 N-(4-嗎福啉-4-基-苯基)-嘓啶-4,6-二胺與異氰酸 2,6-二氟苯酯。

稍微粉紅色固體，HPLC: t_R = 3.53 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 F), ESI-MS: 427.4 [MH]⁺.

實例 110: 3-(2,6-二氯-苯基)-1-[6-(4-二乙胺基-苯基胺基)-嘓啶-4-基]-1-甲基-脲



A. N-(4-二乙胺基-苯基)-N'-甲基-嘓啶-4,6-二胺



標題化合物係按實例 105A 中所述，以類似方式製自 (6-氯-嘓啶-4-基)-甲基-胺與 4-胺基-N,N-二乙基苯胺。使醋酸乙酯層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及在真空中蒸發。使殘留物懸浮於 CH₂Cl₂ 中，過濾，並乾燥，而得標題化合物。

白色固體，HPLC: t_R = 2.48 分鐘 (梯度液 F), ESI-MS: 272.3 [MH]⁺.

B. 3-(2,6-二氯-苯基)-1-[6-(4-二乙胺基-苯基胺基)-嘓啶-4-基]-1-甲基-脲

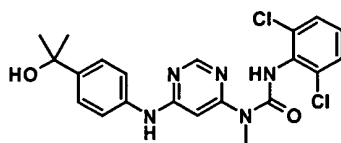
標題化合物係按實例 105B 中所述，以類似方式製自 N-(4-

二乙胺基-苯基)-N'-甲基-嘧啶-4,6-二胺與異氰酸2,6-二氯苯酯。

白色固體, HPLC: t_R = 2.46 分鐘 (純度: 95.6%, 梯度液 H),

ESI-MS: 459.2/461.2 $[MH]^+$.

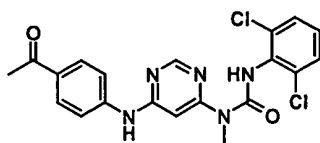
實例 111: 3-(2,6-二氯-苯基)-1-{6-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-1-甲基-脲



A. 1-[4-(6-甲胺基-嘧啶-4-基胺基)-苯基]-乙酮

將(6-氯-嘧啶-4-基)-甲胺(5.76克, 40.1毫莫耳)、4-胺基-苯乙酮(5.40克, 40毫莫耳)、2-丙醇(40毫升)及濃HCl(1.8毫升, ~20毫莫耳)之混合物於90°C下攪拌40小時。添加濃HCl(0.9毫升, ~10毫莫耳), 並持續攪拌56小時。於添加CH₃OH後, 使反應混合物以濃氨水溶液鹼化。添加H₂O, 並濾出沉澱物, 以H₂O洗滌, 並在真空中乾燥, 而得標題化合物。黃色固體, ESI-MS: 243.4 $[MH]^+$.

B. 1-[6-(4-乙醯基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-3-(2,6-二氯-苯基)-1-甲基-脲



使1-[4-(6-甲胺基-嘧啶-4-基胺基)-苯基]-乙酮(3.77克, 15.56毫莫耳)、異氰酸2,6-二氯苯酯(3.22克, 17.12毫莫耳)在無水二氧陸園(30毫升)中之混合物於80°C下振盪16小時。在真空

中蒸發溶劑後，使殘留物分配在醋酸乙酯與半飽和 K_2CO_3 溶液之間。濾出沉澱物，並以 H_2O 與醋酸乙酯洗滌。使固體殘留物懸浮於甲醇中，加熱至回流，歷經數小時，並過濾熱黃色懸浮液。將此程序重複一次。於第二次過濾後，將所得之殘留物以 CH_3OH 洗滌，並在真空中乾燥，而得標題化合物。

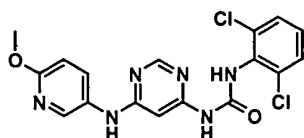
帶黃色固體, HPLC: $t_R = 4.81$ 分鐘 (梯度液 G), ESI-MS: 430.3/432.3 $[MH]^+$.

C. 3-(2,6-二氯-苯基)-1-{6-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯基胺基]-嘓啶-4-基}-1-甲基-脲

於甲基碘化鎂在乙醚(8毫升, ~7毫莫耳)中之剛製成溶液內, 以數部份添加 1-[6-(4-乙醯基-苯基胺基)-嘓啶-4-基]-3-(2,6-二氯-苯基)-1-甲基-脲(0.5克, 1.16毫莫耳)。攪拌5小時後, 添加 THF (4毫升)。於16小時後, 藉由添加 H_2O 與 CH_3OH 使反應淬滅, 及在真空中蒸發。使殘留物以甲苯共蒸發兩次, 並藉急驟式層析純化 (CH_2Cl_2/CH_3OH)。蒸發合併之純溶離份, 而得標題化合物。

白色固體, HPLC: $t_R = 4.39$ 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 G), ESI-MS: 446.4/448.4 $[MH]^+$.

實例 112: 1-(2,6-二氯-苯基)-3-[6-(6-甲氧基-嘓啶-3-基胺基)-嘓啶-4-基]-脲



A. N-(6-甲氧基-嘓啶-3-基)-嘓啶-4,6-二胺

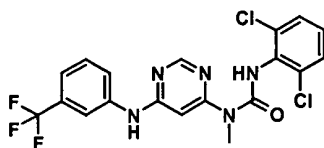
使 6-氯-嘓啶-4-基胺 (0.65 克, 5 毫莫耳)、5-胺基-2-甲氧基嘓啶 (0.62 克, 5 毫莫耳) 及 2-丙醇 (5 毫升) 之混合物於 90°C 下振盪 36 小時。於冷卻至室溫後, 使反應混合物分配在半飽和 Na_2CO_3 溶液與醋酸乙酯之間。將有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 並蒸發。將固體殘留物連續以 CH_3OH 、醋酸乙酯及 CH_2Cl_2 洗滌, 並在真空中乾燥。

略帶粉紅色固體, HPLC: $t_R = 2.68$ 分鐘 (梯度液 F), ESI-MS: 218.3 $[\text{MH}]^+$.

B. 1-(2,6-二氯-苯基)-3-[6-(6-甲氧基-嘓啶-3-基胺基)-嘓啶-4-基]-脲

標題化合物係按實例 105B 中所述, 以類似方式製自 N-(6-甲氧基-嘓啶-3-基)-嘓啶-4,6-二胺與異氰酸 2,6-二氯苯酯。稍微地米黃色固體, HPLC: $t_R = 4.01$ 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 F), ESI-MS: 405.2/407.2 $[\text{MH}]^+$.

實例 113: 3-(2,6-二氯-苯基)-1-甲基-1-[6-(3-三氟甲基-苯基胺基)-嘓啶-4-基]-脲



A. (6-氯-嘓啶-4-基)-(3-三氟甲基-苯基)-胺

使 4,6-二氯嘓啶 (18.6 克, 125 毫莫耳)、3-胺基三氟化苯 (16.5 毫升, 133 毫莫耳)、丙酮 (60 毫升) 及 H_2O (90 毫升) 之經攪拌混合物於回流下保持 3 小時。於真空中移除丙酮, 以濃氨水溶液使其餘水層鹼化, 並以醋酸乙酯萃取。使有機萃液以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 並蒸發。使殘留物懸浮於少量丙酮中,

過濾，並使濾餅在真空中乾燥，而得標題化合物。

白色固體, HPLC: $t_R = 4.82$ 分鐘 (梯度液 G), ESI-MS: 274.2/276.1 [MH]⁺.

B. N-甲基-N'-(3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4,6-二胺

將甲胺在乙醇中之溶液 (32 毫升, 256 毫莫耳) 添加至 (6-氯-嘧啶-4-基)-(3-三氟甲基-苯基)-胺 (3.49 克, 12.8 毫莫耳) 中, 並將混合物在壓力瓶中於 100°C 下攪拌 5 小時。使反應混合物在真空中濃縮, 將殘留物以 CH₃OH 稀釋, 並使用濃氨水溶液鹼化。濾出產物, 以 H₂O 與 CH₃OH 洗滌, 並在真空中乾燥。

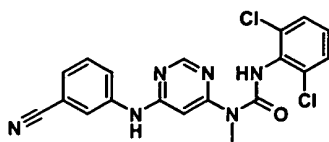
灰色固體, HPLC: $t_R = 3.51$ 分鐘 (梯度液 G), ESI-MS: 269.2 [MH]⁺.

C. 3-(2,6-二氯-苯基)-1-甲基-1-[6-(3-三氟甲基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-脲

使 N-甲基-N'-(3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4,6-二胺 (536.5 毫克, 2 毫莫耳)、異氰酸 2,6-二氯苯酯 (413.6 毫克, 2.2 毫莫耳) 在無水二氧陸圓 (5 毫升) 中之混合物於 80°C 下振盪 1 小時。在真空中蒸發溶劑後, 使殘留物分配在醋酸乙酯與半飽和 K₂CO₃ 溶液之間。將有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 蒸發, 並使殘留物自 CH₂Cl₂/CH₃OH 再結晶。使固體殘留物在真空中乾燥, 而得標題化合物。

白色固體, HPLC: $t_R = 5.08$ 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 H), ESI-MS: 456.3/458.3 [MH]⁺.

實例 114: 1-[6-(3-氯基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-3-(2,6-二氯-苯基)-1-甲基-脲



A. 3-(6-甲胺基-嘧啶-4-基胺基)-苯甲腈

將(6-氯-嘧啶-4-基)-甲胺(1.44克, 10毫莫耳)、3-胺基-苯甲腈(1.18克, 10毫莫耳)、2-丙醇(10毫升)及濃HCl(0.45毫升, ~5毫莫耳)之混合物於90°C下攪拌36小時。於冷卻至室溫後, 添加CH₃OH, 並使反應混合物以濃氨水溶液鹼化。將在添加H₂O時所形成之沉澱物濾出, 以H₂O洗滌, 並在真空中乾燥, 而得標題化合物。

米黃色固體, HPLC: t_R = 2.67分鐘(梯度液G), ESI-MS: 226.2 [MH]⁺.

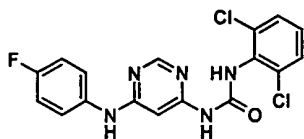
B. 1-[6-(3-氯基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-3-(2,6-二氯-苯基)-1-甲基-脲

使3-(6-甲胺基-嘧啶-4-基胺基)-苯甲腈(450.5毫克, 2毫莫耳)、異氰酸2,6-二氯苯酯(413.6毫克, 2.2毫莫耳)在無水二氧陸圓(5毫升)中之混合物於80°C下振盪1.5小時, 然後在真空中蒸發。使殘留物懸浮於半濃K₂CO₃水溶液中, 濾出, 以H₂O與丙酮洗滌, 並在真空中乾燥, 而得標題化合物。

米黃色固體, HPLC: t_R = 4.34分鐘(純度: 100%, 梯度液H),

ESI-MS: 413.3/415.3 [MH]⁺.

實例 115: 1-(2,6-二氯-苯基)-3-[6-(4-氯苯基胺基)-嘧啶-4-基]-脲



A. N-(4-氯苯基)-嘧啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 114A 中所述，以類似方式製自 6-氯-嘓啶-4-基胺與 4-氯苯胺。

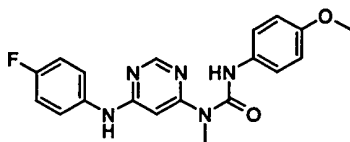
褐色固體，HPLC: t_R = 3.09 分鐘 (梯度液 F), ESI-MS: 205.2 $[MH]^+$.

B. 1-(2,6-二氯-苯基)-3-[6-(4-氯苯基胺基)-嘓啶-4-基]-脲

使 N-(4-氯苯基)-嘓啶-4,6-二胺 (408.4 毫克，2 毫莫耳)、異氰酸 2,6-二氯苯酯 (413.6 毫克，2.2 毫莫耳) 在無水二氧陸園 (5 毫升) 中之懸浮液於 80°C 下振盪 14 小時。於冷卻至 5°C 後，過濾此懸浮液，將殘留物以半飽和 K_2CO_3 溶液、 H_2O 及丙酮洗滌，並在真空中乾燥。

灰色固體，HPLC: t_R = 4.11 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 G), ESI-MS: 392.3/394.3 $[MH]^+$.

實例 116: 1-[6-(4-氯苯基胺基)-嘓啶-4-基]-3-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基-脲

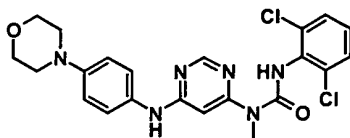


使 N-(4-氯苯基)-N'-甲基-嘓啶-4,6-二胺 (2.18 克，10 毫莫耳)、異氰酸 4-甲氧苯酯 (1.29 毫升，10 毫莫耳) 及二醋酸二丁基錫 (0.54 毫升，2 毫莫耳) 在無水二氧陸園 (20 毫升) 中之混合物於 100°C 下振盪 6 小時。於添加第二部份異氰酸 4-甲氧苯酯 (0.9 毫升，7 毫莫耳) 後，於 100°C 下持續攪拌 9 小時。將反應混合物以醋酸乙酯與半飽和 Na_2CO_3 溶液處理。過濾有機層，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，蒸發，並使殘留物藉急驟式層析純化 (己烷/醋酸乙酯)。蒸發合併之純溶離份，使殘留物懸浮於熱 CH_3OH 中，並過濾熱混合物。重複此程序數次。使

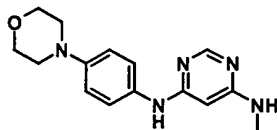
如此獲得之固體在真空中乾燥，而得標題化合物。

白色粉末, HPLC: t_R = 4.54 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 G), ESI-MS: 368.3 $[MH]^+$.

實例 117: 3-(2,6-二氯-苯基)-1-甲基-1-[6-(4-嗎福啉-4-基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-脲



A. N-甲基-N'-(4-嗎福啉-4-基-苯基)-嘧啶-4,6-二胺



標題化合物係按實例 114A 中所述，以類似方式製自 (6-氯-嘧啶-4-基)-甲胺與 4-嗎福啉基苯胺。

稍微地紫色固體, HPLC: t_R = 1.37 分鐘 (梯度液 G), ESI-MS: 286.3 $[MH]^+$.

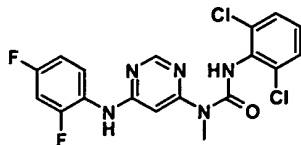
B. 3-(2,6-二氯-苯基)-1-甲基-1-[6-(4-嗎福啉-4-基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-脲

使 N-甲基-N'-(4-嗎福啉-4-基-苯基)-嘧啶-4,6-二胺 (428.0 毫克, 1.5 毫莫耳)、異氰酸 2,6-二氯苯酯 (310.2 毫克, 1.65 毫莫耳) 在無水二氧陸圓 (5 毫升) 中之混合物於 80°C 下振盪 1.5 小時。在真空中蒸發溶劑後，使殘留物藉急驟式層析純化 (CH_2Cl_2 / CH_3OH)。蒸發合併之純溶離份，將殘留物以 CH_2Cl_2 研製，並過濾固體，及在真空中乾燥，而得標題化合物。

白色固體, HPLC: t_R = 2.79 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 H), ESI-MS:

473.3/475.3 $[\text{MH}]^+$.

實例 118： 3-(2,6-二氯-苯基)-1-[6-(2,4-二氯-苯基氨基)-嘓啶-4-基]-1-甲基-脲



A. N-(2,4-二氯-苯基)-N'-甲基-嘓啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 114A 中所述，以類似方式製自 (6-氯-嘓啶-4-基)-甲胺與 2,4-二氯苯胺。

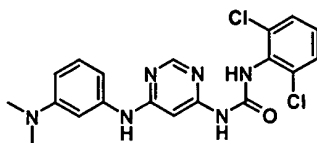
略帶粉紅色固體，HPLC: t_R = 3.21 分鐘 (梯度液 F), ESI-MS: 237.2 $[\text{MH}]^+$.

B. 3-(2,6-二氯-苯基)-1-[6-(2,4-二氯-苯基氨基)-嘓啶-4-基]-1-甲基-脲

標題化合物係按實例 105B 中所述，以類似方式製自 N-(2,4-二氯-苯基)-N'-甲基-嘓啶-4,6-二胺與異氰酸 2,6-二氯苯酯。

白色固體，HPLC: t_R = 4.41 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 H), ESI-MS: 424.2/426.2 $[\text{MH}]^+$.

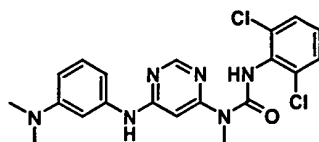
實例 119： 1-(2,6-二氯-苯基)-3-[6-(3-二甲胺基-苯基氨基)-嘓啶-4-基]-脲



標題化合物係按實例 105B 中所述，以類似方式製自 N-(3-二甲胺基-苯基)-嘓啶-4,6-二胺與異氰酸 2,6-二氯苯酯，關於處理程序，係使用醋酸乙酯代替 CH_2Cl_2 。

白色固體, HPLC: $t_R = 3.61$ 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 F), ESI-MS: 417.3/419.2 $[MH]^+$.

實例 120: 3-(2,6-二氯-苯基)-1-[6-(3-二甲胺基-苯基胺基)-嘓啶-4-基]-1-甲基-脲



A. N-(3-二甲胺基-苯基)-N'-甲基-嘓啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 105A 中所述, 以類似方式製自 (6-氯-嘓啶-4-基)-甲胺與 N,N-二甲基-間-苯二胺。於蒸發醋酸乙酯層後所獲得之粗產物, 係藉急驟式層析純化 (CH_2Cl_2/CH_3OH)。米黃色固體, HPLC: $t_R = 2.45$ 分鐘 (梯度液 F), ESI-MS: 244.3 $[MH]^+$.

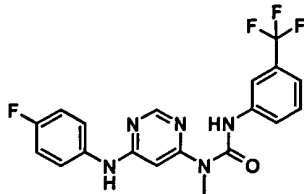
B. 3-(2,6-二氯-苯基)-1-[6-(3-二甲胺基-苯基胺基)-嘓啶-4-基]-1-甲基-脲

使 N-(3-二甲胺基-苯基)-N'-甲基-嘓啶-4,6-二胺 (243.3 毫克, 1 毫莫耳)、異氰酸 2,6-二氯苯酯 (188 毫克, 1 毫莫耳) 在無水二甲基甲醯胺 (2.5 毫升) 中之混合物於 $90^\circ C$ 下振盪 14 小時。於 14 小時與 26 小時後, 添加另外兩份 (188 毫克, 各 1 毫莫耳) 異氰酸 2,6-二氯苯酯。於 38 小時後, 使反應混合物在真空中蒸發, 並使殘留物分配在醋酸乙酯與半飽和 K_2CO_3 溶液之間。將有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 蒸發, 並使殘留物藉急驟式層析純化 (己烷/醋酸乙酯)。蒸發合併之純溶離份, 將殘留物以 CH_2Cl_2 研製, 並過濾固體, 及在真空中乾燥, 而得標題化合物。

白色固體, HPLC: $t_R = 3.79$ 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 G), ESI-MS:

431.1/433.1 [MH]⁺.

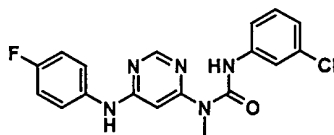
實例 121: 1-[6-(4-氟苯基胺基)-嘓啶-4-基]-1-甲基-3-(3-三氟-甲基-苯基)-脲



使 N-(4-氟苯基)-N'-甲基-嘓啶-4,6-二胺 (218.2 毫克, 1 毫莫耳)、異氰酸 3-三氟甲基苯酯 (165.2 微升, 1.2 毫莫耳) 及二醋酸二丁基錫 (53.7 微升, 0.2 毫莫耳) 在無水二氧陸園 (2.5 毫升) 中之混合物於 100°C 下振盪 14 小時。於 14 小時與 20 小時後, 添加另外兩份 (82.6 微升, 各 0.6 毫莫耳) 異氰酸 3-三氟甲基苯酯。於 26 小時後, 使反應混合物分配在醋酸乙酯與半飽和 Na₂CO₃ 溶液之間。將有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 蒸發, 並將殘留物以 CH₂Cl₂ 研製。濾出固體, 並使濾液藉急驟式層析純化 (己烷/醋酸乙酯)。蒸發合併之純溶離份, 使殘留物自 CH₃OH/CH₂Cl₂ 再結晶, 而得標題化合物。

白色固體, HPLC: t_R = 5.31 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 G), ESI-MS: 406.3 [MH]⁺.

實例 122: 3-(3-氯苯基)-1-[6-(4-氟苯基胺基)-嘓啶-4-基]-1-甲基-脲

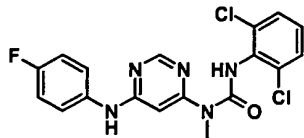


標題化合物係按實例 121 中所述, 以類似方式製自 N-(4-氟苯基)-N'-甲基-嘓啶-4,6-二胺與異氰酸 3-氯苯酯。

白色固體, HPLC: t_R = 5.25 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 G), ESI-MS:

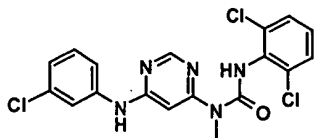
372.2 [MH]⁺.

實例 123： 3-(2,6-二氯-苯基)-1-[6-(4-氟苯基氨基)-嘓啶-4-基]-1-
 甲基-脲



使 N-(4-氟苯基)-N'-甲基-嘓啶-4,6-二胺 (218.2 毫克, 1 毫莫耳)、異氰酸 2,6-二氯苯酯 (188 毫克, 1 毫莫耳) 及三乙胺 (1.11 毫升, 8 毫莫耳) 在無水二甲基甲醯胺 (2.5 毫升) 中之混合物於 90°C 下振盪 14 小時。使反應混合物在真空中蒸發, 並使殘留物分配在醋酸乙酯與半飽和 Na₂CO₃ 溶液之間。將有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 蒸發, 並使殘留物藉急驟式層析純化 (CH₂Cl₂/CH₃OH)。蒸發合併之純溶離份, 將殘留物以 CH₂Cl₂ 研製, 並過濾固體, 及在真空中乾燥, 而得標題化合物。白色固體, HPLC: t_R = 4.33 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 H), ESI-MS: 406.1/408.1 [MH]⁺.

實例 124： 1-[6-(3-氯苯基氨基)-嘓啶-4-基]-3-(2,6-二氯-苯基)-1-
 甲基-脲



A. N-(3-氯苯基)-N'-甲基-嘓啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 105A 中所述, 以類似方式製自 (6-氯-嘓啶-4-基)-甲基-胺與 3-氯苯胺。將醋酸乙酯層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 並蒸發。使固體殘留物懸浮於 CH₂Cl₂ 中, 過濾, 並

在真空中乾燥，而得標題化合物。

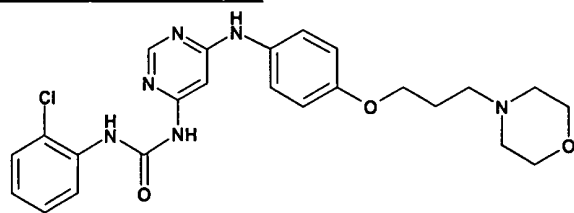
白色固體, HPLC: t_R = 3.23 分鐘 (梯度液 G), ESI-MS: 235.2 $[MH]^+$.

B. 1-[6-(3-氯苯基氨基)-嘓啶-4-基]-3-(2,6-二氯-苯基)-1-甲基-脲

標題化合物係按實例 105B 中所述，以類似方式製自 N-(3-氯苯基)-N'-甲基-嘓啶-4,6-二胺與 2,6-二氯苯胺。於蒸發 CH_2Cl_2 層後，將所得到之油狀殘留物以 CH_2Cl_2 研製，並濾出如此獲得之結晶，及在真空中乾燥，而得標題化合物。

白色固體, HPLC: t_R = 4.97 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 H), ESI-MS: 422.3/424.3 $[MH]^+$.

實例 125: 1-(2-氯苯基)-3-{6-[4-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)-苯基氨基]-嘓啶-4-基}-脲雙-鹽酸鹽



A. 1-(2-氯苯基)-3-(6-氯-嘓啶-4-基)-脲

使 6-氯-嘓啶-4-基胺 (997 毫克, 7.7 毫莫耳) 與異氰酸 2-氯苯酯 (0.46 毫升, 3.85 毫莫耳) 在 THF (20 毫升) 中之溶液回流 4 小時。添加另外量之異氰酸 2-氯苯酯 (0.46 毫升, 3.85 毫莫耳), 並使反應混合物回流 28 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 過濾沉澱物, 而得標題化合物 (1.9 克, 86%)。

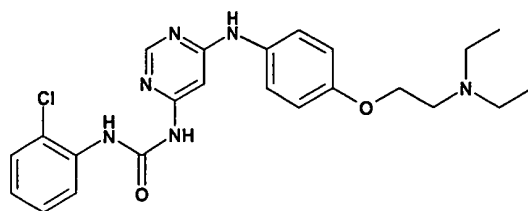
白色粉末. HPLC: t_R = 8.01 分鐘 (梯度液 I), ESI-MS: 281.1/283.1 $[M-H]^-$

B. 1-(2-氯苯基)-3-{6-[4-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)-苯基氨基]-嘓啶-4-基}-脲

使 1-(2-氯苯基)-3-(6-氯-嘓啶-4-基)-脲 (99 毫克, 0.35 毫莫耳)、4-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)-苯胺 [Chabrier 等人, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1955; 1353] (83 毫克, 0.35 毫莫耳) 及濃 HCl (0.1 毫升, 1.4 毫莫耳) 在乙醇 (5 毫升) 中之溶液回流 32 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 並以水稀釋。將酸性溶液以醋酸乙酯洗滌, 以亞摩尼亞膏水溶液鹼化, 並以 DCM 萃取。使合併之有機相以硫酸鈉脫水乾燥, 在真空中蒸發, 使殘留物自水/甲醇/1 N HCl 結晶, 而得標題化合物。

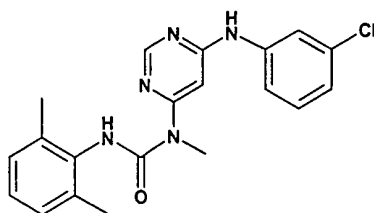
褐色結晶性粉末. HPLC: t_R = 5.92 分鐘 (梯度液 I), ESI-MS: 483 [MH]⁺

實例 126: 1-(2-氯苯基)-3-{6-[4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基胺基]-嘓啶-4-基}-脲



標題化合物係按實例 125B 中所述, 使用 4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯胺以類似方式製成, 自 DCM 結晶, 獲得標題化合物。白色粉末. HPLC: t_R = 6.03 分鐘 (梯度液 I), ESI-MS: 455 [MH]⁺

實例 127: 1-[6-(3-氯苯基胺基)-嘓啶-4-基]-3-(2,6-二甲基-苯基)-1-甲基-脲

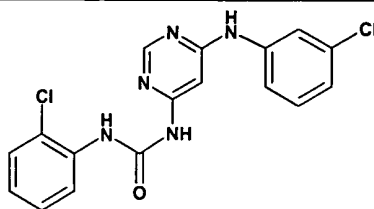


將 N-(3-氯苯基)-N'-甲基-嘓啶-4,6-二胺 (實例 124A, 94 毫克,

0.4 毫莫耳)與 2,6-二甲基異氰酸苯酯(74 毫克, 0.52 毫莫耳)在二乙二醇二甲醚中之溶液於 80°C 下攪拌 18 小時。於真空中蒸發溶劑, 並使殘留物於矽膠上藉管柱急驟式層析純化(醋酸乙酯/己烷 1: 2), 而得標題化合物(29 毫克, 19%)。

白色粉末。HPLC: t_R =9.60 分鐘(梯度液 I), ESI-MS: 382.3 $[MH]^+$ 。

實例 128: 3-(2-氯苯基)-1-[6-(3-氯苯基胺基)-嘓啶-4-基]-脲



A. N-(3-氯苯基)-嘓啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 105A 中所述, 以類似方式製自 6-氯-嘓啶-4-基胺與 3-氯苯胺。

白色粉末。熔點 171-172°C HPLC: t_R =5.11 分鐘(梯度液 I),

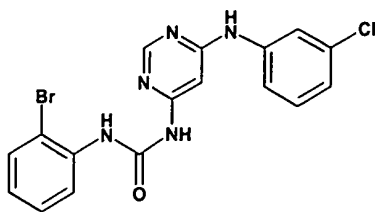
ESI-MS: 221 $[MH]^+$

B. 3-(2-氯苯基)-1-[6-(3-氯苯基胺基)-嘓啶-4-基]-脲

將 N-(3-氯苯基)-嘓啶-4,6-二胺(110 毫克, 0.5 毫莫耳)與異氰酸 2-氯苯酯(60 微升, 0.5 毫莫耳)在二乙二醇二甲醚(1.5 毫升)中之溶液於 80°C 下攪拌 18 小時。將隨著時間形成之沉澱物過濾, 並以己烷/醋酸乙酯洗滌, 而得純標題化合物(98 毫克, 52%)。

白色粉末。HPLC: t_R =8.95 分鐘(梯度液 I), ESI-MS: 374.1/376.1 $[MH]^+$

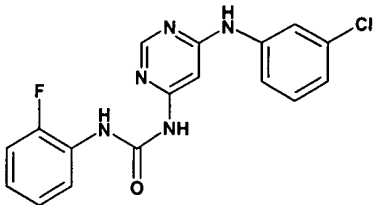
實例 129: 1-(2-溴苯基)-3-[6-(3-氯苯基胺基)-嘓啶-4-基]-脲



標題化合物係按實例 128 中所述，使用異氰酸 2-溴苯酯，以類似方式製成。

白色粉末。HPLC： t_R =9.03 分鐘 (梯度液 I), ESI-MS：418.0/420.0 [MH]⁺

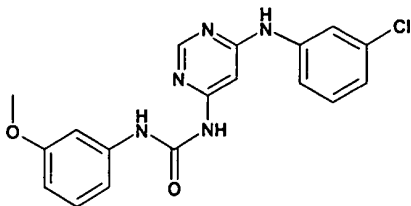
實例 130：1-[6-(3-氯苯基氨基)-嘓啶-4-基]-3-(2-氟苯基)-脲



標題化合物係按實例 128 中所述，使用異氰酸 2-氟苯酯，以類似方式製成。

白色粉末。HPLC： t_R =8.24 分鐘 (梯度液 I), ESI-MS：258.2 [MH]⁺

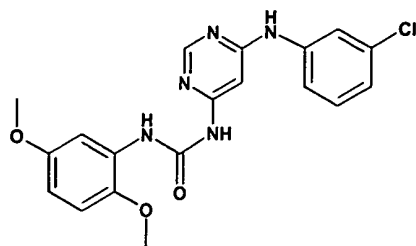
實例 131：1-[6-(3-氯苯基氨基)-嘓啶-4-基]-3-(3-甲氧基-苯基)-脲



標題化合物係按實例 128 中所述，使用異氰酸 3-甲氧基-苯酯，以類似方式製成。

白色粉末。HPLC： t_R =7.90 分鐘 (梯度液 I), ESI-MS：370.2 [MH]⁺

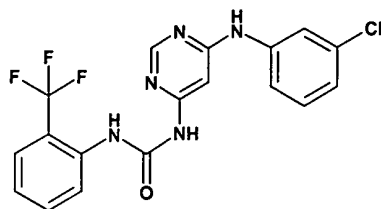
實例 132：1-[6-(3-氯苯基氨基)-嘓啶-4-基]-3-(2,5-二甲氧基-苯基)-脲



標題化合物係按實例 127 中所述，以類似方式製自 N-(3-氯苯基)-嘧啶-4,6-二胺與異氰酸 2,5-二甲氧苯酯。

白色粉末。HPLC： t_R =8.18 分鐘(梯度液 I), ESI-MS：400.2 [MH]⁺

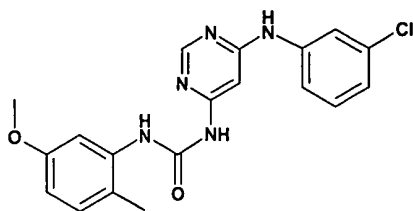
實例 133：1-[6-(3-氯苯基氨基)-嘧啶-4-基]-3-(2-三氟甲基-苯基)-脲



標題化合物係按實例 128 中所述，使用異氰酸 3-三氟甲基苯酯，以類似方式製成。

白色粉末。HPLC： t_R =8.94 分鐘(梯度液 I), ESI-MS：408.1 [MH]⁺

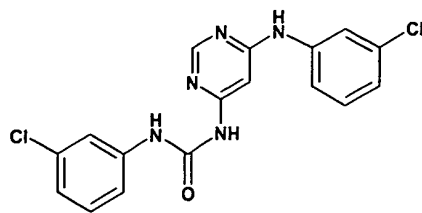
實例 134：1-[6-(3-氯苯基氨基)-嘧啶-4-基]-3-(5-甲氧基-2-甲基-苯基)-脲



標題化合物係按實例 2 中所述，以類似方式製自 5-甲氧基-2-甲基苯胺與 N-(3-氯苯基)-嘧啶-4,6-二胺。

白色粉末。HPLC： t_R =8.38 分鐘(梯度液 I), ESI-MS：384.2 [MH]⁺

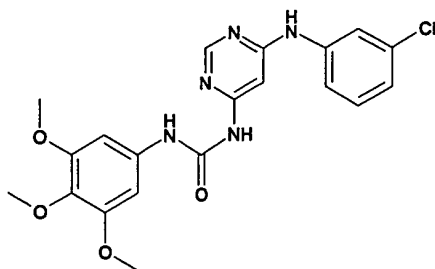
實例 135：1-(3-氯苯基)-3-[6-(3-氯苯基氨基)-嘧啶-4-基]-脲



標題化合物係按實例 128 中所述，使用異氰酸 3-氯苯酯，以類似方式製成。

白色粉末。HPLC： t_R =8.75 分鐘 (梯度液 I), ESI-MS：374.1/376.1 [MH]⁺

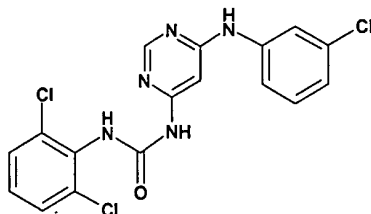
實例 136：1-[6-(3-氯苯基氨基)-嘓啶-4-基]-3-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-脲



標題化合物係按實例 127 中所述，以類似方式製自 N-(3-氯苯基)-嘓啶-4,6-二胺與異氰酸 3,4,5-三甲氧基苯酯。

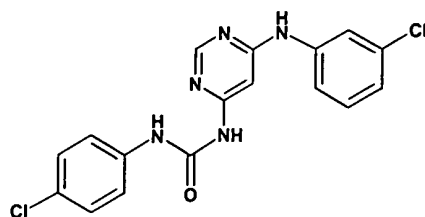
白色粉末。HPLC： t_R =7.60 分鐘 (梯度液 I), ESI-MS：430.2 [MH]⁺

實例 137：1-[6-(3-氯苯基氨基)-嘓啶-4-基]-3-(2,6-二氯-苯基)-脲



標題化合物係按實例 127 中所述，以類似方式製自 N-(3-氯苯基)-嘓啶-4,6-二胺與異氰酸 2,6-二氯苯酯。

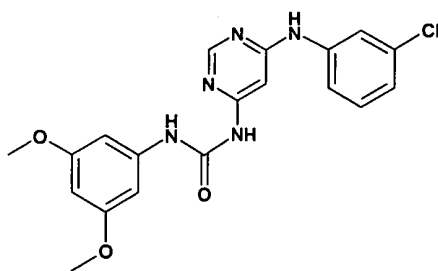
白色粉末。HPLC： t_R =8.30 分鐘 (梯度液 I), ESI-MS：410 [MH]⁺

實例 138：1-(4-氯苯基)-3-[6-(3-氯苯基胺基)-嘓啶-4-基]-脲

標題化合物係按實例 128 中所述，使用異氰酸 4-氯苯酯，以類似方式製成。

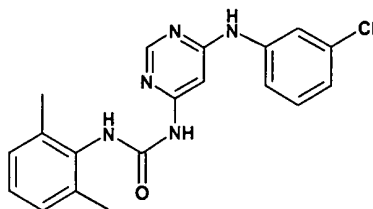
白色粉末。HPLC： t_R =8.63 分鐘(梯度液 I)，ESI-MS：374.1/376.1

[MH]⁺

實例 139：1-[6-(3-氯苯基胺基)-嘓啶-4-基]-3-(3,5-二甲氧基-苯基)-脲

標題化合物係按實例 128 中所述，使用 3,5-二甲氧基異氰酸苯酯，以類似方式製成。

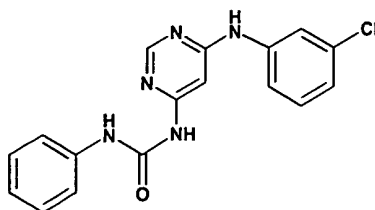
白色粉末。HPLC： t_R =8.06 分鐘(梯度液 I)，ESI-MS：400.2 [MH]⁺

實例 140：1-[6-(3-氯苯基胺基)-嘓啶-4-基]-3-(2,6-二甲基-苯基)-脲

標題化合物係按實例 127 中所述，以類似方式製自 N-(3-氯苯基)-嘓啶-4,6-二胺與異氰酸 2,6-二甲基苯酯。

白色粉末。HPLC: t_R = 7.97 分鐘 (梯度液 I), ESI-MS: 368.2 [MH]⁺

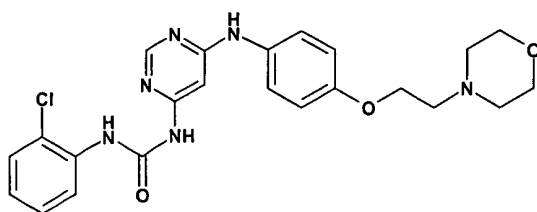
實例 141: 1-[6-(3-氯苯基氨基)-嘓啶-4-基]-3-苯基-脲



標題化合物係按實例 128 中所述，使用異氰酸苯酯，以類似方式製成。

白色粉末。HPLC: t_R = 7.83 分鐘 (梯度液 I), ESI-MS: 338 [MH]⁺

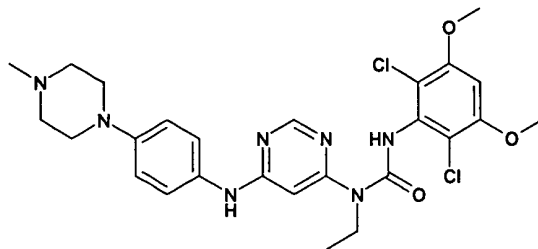
實例 142: 1-(2-氯苯基)-3-{6-[4-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯基氨基]-嘓啶-4-基}-脲



標題化合物係按實例 125B 中所述，使用 4-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯胺，以類似方式製成，自 DCM 結晶，獲得標題化合物。

白色粉末。HPLC: t_R = 5.82 分鐘 (梯度液 I), ESI-MS: 469 [MH]⁺

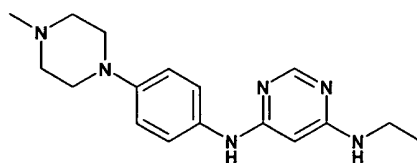
實例 143: 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-乙基-1-{6-[4-(4-甲基-6-氫吡啶-1-基)-苯基氨基]-嘓啶-4-基}-脲



於異氰酸 2,6-二氯-3-甲氧基苯酯 (1.25 當量) 在甲苯 (1.9 毫升)

中之溶液內，在氬大氣下，添加 N-乙基-N'-[4-(4-甲基-六氫吡
 咩-1-基)-苯基]-嘧啶-4,6-二胺 (113 毫克，0.36 毫莫耳)。將所形
 成之混合物於 70°C 下攪拌 18 小時，使其冷卻至室溫，及過
 濾。將回收之固體以乙醚洗滌，乾燥，及藉由 MPLC 進一步
 純化 (矽膠) (DCM/MeOH)，而得 10 毫克標題化合物，為白色
 固體：ESI-MS：559.9/561.9 $[MH]^+$ ； t_R = 3.53 分鐘 (純度：100%，
 梯度液 J)；TLC： R_f = 0.28 (DCM/MeOH, 9 : 1)。

A. N-乙基-N'-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-苯基]-嘧啶-4,6-二胺



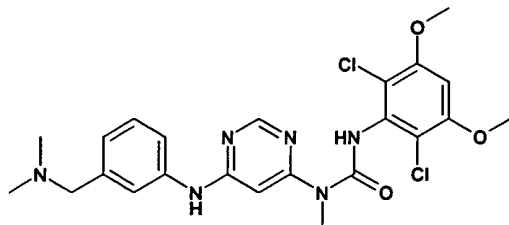
將 (6-氯-嘧啶-4-基)-乙基-胺 (363 毫克，2.30 毫莫耳，1.1 當量)
 與 4-(4-甲基六氫吡咩-1-基)-苯胺 (400 毫克，2.09 毫莫耳) 在水
 (0.8 毫升) 與冰醋酸 (3.2 毫升) 中之混合物加熱至 100°C，歷經
 3 小時。於蒸發溶劑後，使殘留物溶於甲醇中，藉由添加水
 中 25% NH_3 使其呈鹼性，及濃縮。使殘留物藉由 MPLC 純化 (矽
 膠) (DCM/MeOH)，而得 395 毫克標題化合物，為白色固體：
 ESI-MS：313.2 $[MH]^+$ ； t_R = 1.25 分鐘 (純度：~90%，梯度液 J)；TLC：
 R_f = 0.12 (DCM/MeOH, 9 : 1)。

B. (6-氯-嘧啶-4-基)-乙基-胺

將乙胺 (70%，在水中，16 毫升，45.08 毫莫耳，2.5 當量)
 在室溫下逐滴添加 (15 分鐘) 至 4,6-二氯嘧啶 (12 克，80.5 毫莫
 耳) 在 EtOH (36 毫升) 中之懸浮液內。將所形成之帶黃色溶液
 在室溫下攪拌 1 小時，然後冷卻至 0°C。藉真空過濾收集所
 形成之白色沉澱物，以水洗滌，並在真空中乾燥，而得 12.4

克標題化合物：ESI-MS：157.9 $[MH]^+$ ；單一吸收峰在 $t_R=2.02$ 分鐘(純度：100%, 梯度液 J)。

實例 144：3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-[6-(3-二甲胺基甲基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-1-甲基-脲



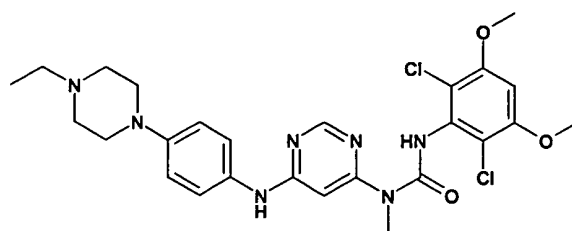
將異氰酸 2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯酯(1.25 當量)於 70°C 及氬大氣下添加至 N-(3-二甲胺基甲基-苯基)-N'-甲基-嘧啶-4,6-二胺(93 毫克, 0.36 毫莫耳, 1 當量)在甲苯(3 毫升)中之溶液內。將所形成之混合物於 70°C 下攪拌 18 小時, 使其冷卻至室溫, 並以 DCM 與飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋。分離水層, 並以 DCM 萃取。將有機相以鹽水洗滌, 脫水乾燥(硫酸鈉), 過濾, 及濃縮。使粗產物藉由矽膠管柱層析純化(DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液, 9:1), 獲得 121 毫克標題化合物, 為白色固體: ESI-MS: 504.9/506.9 $[MH]^+$; $t_R=3.64$ 分鐘(純度: 100%, 梯度液 J); TLC: $R_f=0.12$ (DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液, 9:1)。

A. N-(3-二甲胺基甲基-苯基)-N'-甲基-嘧啶-4,6-二胺

將(6-氯-嘧啶-4-基)-甲基-胺(實例 1)(750 毫克, 5.2 毫莫耳)、3-二甲胺基甲基-苯胺(787 毫克, 5.2 毫莫耳)及 4N HCl 在二氧陸圓(15 毫升)中之混合物於密封管中加熱至 150°C, 歷經 5 小時。使反應混合物濃縮, 以 DCM 與飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋。分離水層, 並以 DCM 萃取。將有機相以鹽水洗滌,

脫水乾燥(硫酸鈉)，過濾，及濃縮。使殘留物藉由矽膠管柱層析純化(DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 9: 1)，獲得800毫克標題化合物，為白色固體：ESI-MS: 258.1 [MH]⁺；t_R = 1.00 分鐘(純度: 100%, 梯度液 J)；TLC: R_f = 0.14 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 9: 1)。

實例 145: 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-{6-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-1-甲基-脲



標題化合物係按實例 144 中所述，但使用 N-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-N'-甲基-嘧啶-4,6-二胺(2.39 克，7.7 毫莫耳，1 當量)製成，並將反應混合物於回流下攪拌 1.5 小時。使粗產物藉由矽膠管柱層析純化(DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95: 5)，獲得標題化合物，為白色固體：ESI-MS: 560.0/561.9 [MH]⁺；t_R = 3.54 分鐘(純度: 100%, 梯度液 J)；TLC: R_f = 0.28 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95: 5)。

A. N-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-N'-甲基-嘧啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 144A 中所述，但使用 4-(4-乙基六氫吡啶-1-基)-苯胺(1 克，4.88 毫莫耳)與(6-氯-嘧啶-4-基)-甲基-胺(實例 1)(771, 1.81 克，12.68 毫莫耳，1.3 當量)製成。使殘留物藉由矽膠管柱層析純化(DCM/MeOH, 93: 7)，接著在乙醚中研製，獲得標題化合物，為白色固體：ESI-MS: 313.2 [MH]⁺；

$t_R = 1.10$ 分鐘 (梯度液 J); TLC: $R_f = 0.21$ (DCM/MeOH, 93 : 7).

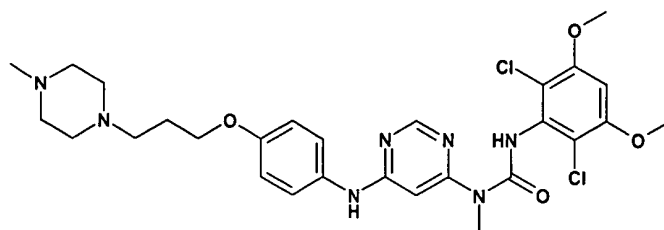
B. 4-(4-乙基六氫吡啶-1-基)-苯胺

將 1-乙基-4-(4-硝基-苯基)-六氫吡啶 (6.2 克, 26.35 毫莫耳) 與 阮尼鎳 (2 克) 在 MeOH (120 毫升) 中之懸浮液在室溫及氫大氣下攪拌 7 小時。使反應混合物經過矽藻土墊過濾, 及濃縮, 而得 5.3 克標題化合物, 為紫色固體: ESI-MS: 206.1 $[MH]^+$; TLC: $R_f = 0.15$ (DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液, 9 : 1).

C. 1-乙基-4-(4-硝基-苯基)-六氫吡啶

將 1-溴基-4-硝基苯 (6 克, 29.7 毫莫耳) 與 1-乙基六氫吡啶 (7.6 毫升, 59.4 毫莫耳, 2 當量) 之混合物加熱至 $80^\circ C$, 歷經 15 小時。於冷卻至室溫後, 將反應混合物以水與 DCM/MeOH 9 : 1 稀釋。分離水層, 並以 DCM/MeOH 9 : 1 萃取。將有機相以鹽水洗滌, 脫水乾燥 (硫酸鈉), 過濾, 及濃縮。使殘留物藉由矽膠管柱層析純化 (DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液, 9 : 1), 獲得 6.2 克標題化合物, 為黃色固體: ESI-MS: 236.0 $[MH]^+$; $t_R = 2.35$ 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 J); TLC: $R_f = 0.50$ (DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液, 9 : 1).

實例 146: 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-1-(6-{4-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-苯基胺基}-嘓啶-4-基)-脲



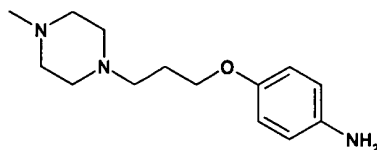
標題化合物係按實例 144 中所述, 但使用 N-甲基-N'-{4-[3-(4-

甲基-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-苯基}-嘧啶-4,6-二胺(93毫克, 0.26毫莫耳, 1當量)製成。使粗產物藉由矽膠管柱層析純化(DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95: 5), 獲得86毫克標題化合物, 為白色固體: ESI-MS: 603.9/605.9 [MH]⁺; t_R = 3.21分鐘(純度: 100%, 梯度液J); TLC: R_f = 0.19 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95: 5).

A. N-甲基-N'-{4-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-苯基}-嘧啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例143A中所述, 但使用4-[3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-苯胺(383毫克, 1.50毫莫耳, 1.1當量)製成, 並將反應混合物於100°C下攪拌18小時。使反應混合物冷卻至室溫, 傾倒在飽和碳酸氫鈉水溶液上, 並以EE與DCM萃取。使有機相脫水乾燥(硫酸鈉), 過濾, 及濃縮。將殘留物在乙醚中研製, 以提供115毫克標題化合物, 為白色固體: ESI-MS: 357.1 [MH]⁺; t_R = 1.10分鐘(梯度液J); 純度: 100%, 梯度液J); TLC: R_f = 0.08 (DCM/MeOH, 9: 1).

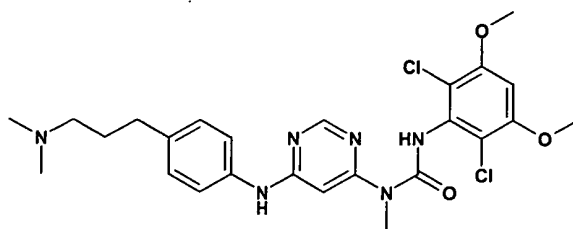
B. 4-[3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-苯胺



將1-(3-氯-丙基)-4-甲基-六氫吡啶鹽酸鹽(1.7克, 9.6毫莫耳, 1.2當量)以一份添加至4-氨基酚(893毫克, 8.0毫莫耳)與微細粉末狀氫氧化鈉(808毫克, 20毫莫耳, 2.5當量)在DMF(27毫升)中之混合物內。將反應混合物在室溫下攪拌17小時。過濾所形成之暗色懸浮液。將濾液以DCM(200毫升)稀釋, 並以鹽水(2 x 50毫升)洗滌。將水層以DCM逆萃

取。使有機相脫水乾燥(硫酸鈉)，過濾，及濃縮。使殘留物藉由矽膠管柱層析純化(DCM/MeOH, 7: 3)，提供1.86克標題化合物，為黃褐色油：ESI-MS：250.2 [MH]⁺；TLC：R_f=0.31 (DCM/MeOH, 7: 3)。

實例 147： 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-{6-[4-(3-二甲胺基-丙基)-苯基胺基]-嘓啶-4-基}-1-甲基-脲



標題化合物係按實例 144 中所述，但使用 N-[4-(3-二甲胺基-丙基)-苯基]-N'-嘓啶-4,6-二胺(206 毫克，0.72 毫莫耳，1 當量)製成。使粗產物藉由矽膠管柱層析純化(DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 93: 7)，獲得 84 毫克標題化合物，為白色固體：ESI-MS：532.9/534.9 [MH]⁺；t_R=3.70 分鐘(純度：100%, 梯度液 J)；TLC：R_f=0.15 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 93: 7)。

A. N-[4-(3-二甲胺基-丙基)-苯基]-N'-嘓啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 144A 中所述，但使用 4-(3-二甲胺基-丙基)-苯胺(311 毫克，1.7 毫莫耳)製成。使殘留物藉由矽膠管柱層析純化(DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 9: 1)，接著在乙醚中研製所形成之固體，獲得 213 毫克標題化合物，為白色固體：ESI-MS：286.1 [MH]⁺；t_R=1.20 分鐘(梯度液 J)；純度：100%, 梯度液 J)；TLC：R_f=0.08 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 9: 1)。

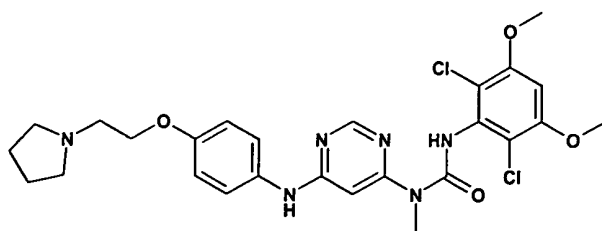
B. 4-(3-二甲胺基-丙基)-苯胺

將二甲基-[3-(4-硝基-苯基)-丙-2-炔基]-胺(1.35克, 6.6毫莫耳)、10%鈀/碳(140毫克)及EtOH(25毫升)之混合物在室溫及氬大氣下攪拌22小時。使反應混合物經過矽藻土墊過濾, 及濃縮。使殘留物藉由矽膠管柱層析純化(DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95: 5), 獲得797毫克標題化合物, 為褐色油: ESI-MS: 179.0 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.14 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95: 5).

C. 二甲基-[3-(4-硝基-苯基)-丙-2-炔基]-胺

將三-第三-丁基膦(0.25 M, 在二氧陸圓中, 11.9毫升, 3.0毫莫耳, 0.2當量)、3-二甲胺基-1-丙炔(2.2毫升, 20.8毫莫耳, 1.4當量)及二異丙基胺(2.7毫升, 19.3毫莫耳, 1.3當量)在氬大氣下相繼地添加至4-溴基硝基苯(3克, 14.9毫莫耳)、碘化銅(I)(198毫克, 1.0毫莫耳, 0.07當量)及Pd(PhCN)₂Cl₂(570毫克, 1.5毫莫耳, 0.1當量)在二氧陸圓(20毫升)中之混合物內。將所形成之混合物在室溫下攪拌22小時, 及濃縮。使殘留物溶於EE與水中, 並經過矽藻土墊過濾。分離水層, 並以EE萃取。將有機相以鹽水洗滌, 脫水乾燥(硫酸鈉), 過濾, 及濃縮。使殘留物藉由矽膠管柱層析純化(DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95: 5), 獲得2.72克標題化合物, 為褐色油: ESI-MS: 205.0 [MH]⁺; t_R = 2.51分鐘(純度: 100%, 梯度液J); TLC: R_f = 0.41 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95: 5).

實例148: 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-1-{6-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲



標題化合物係按實例 144 中所述，但使用 N-甲基-N'-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基]-嘧啶-4,6-二胺 (227 毫克，0.72 毫莫耳，1 當量) 製成。使粗產物藉由矽膠管柱層析純化 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 92: 8)，獲得 156 毫克標題化合物，為白色固體：ESI-MS: 560.9/562.9 [MH]⁺；t_R = 3.64 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 J)；TLC: R_f = 0.42 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 92: 8)。

A. N-甲基-N'-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基]-嘧啶-4,6-二胺

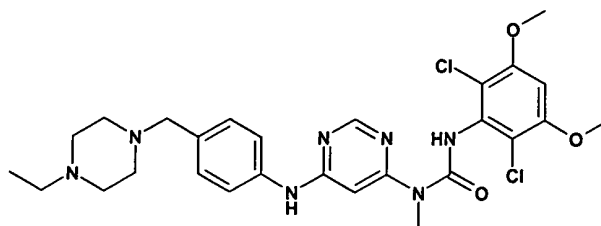
標題化合物係按實例 143A 中所述，但使用 4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯胺 (360 毫克，1.70 毫莫耳，1 當量) 製成，並將反應混合物於 150°C 下攪拌 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，並拋棄上層液相。將膠黏底部殘留物以飽和碳酸氫鈉水溶液與 DCM 稀釋。分離水層，並以 DCM 萃取。使有機相脫水乾燥 (硫酸鈉)，過濾，及濃縮。使粗產物藉由矽膠管柱層析純化 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 9: 1)，接著在乙醚中研製所形成之固體，獲得 402 毫克標題化合物，為灰色固體：ESI-MS: 314.1 [MH]⁺；t_R = 1.15 分鐘 (梯度液 J)；純度: 100%, 梯度液 J)；TLC: R_f = 0.15 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 9: 1)。

B. 4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯胺

標題化合物係按實例 146B 中所述，但使用 1-(2-氯乙基)-四氫吡咯鹽酸鹽 (7.6 克，44.9 毫莫耳，1.2 當量) 製成，並將反

應混合物於 75°C 下攪拌 2 小時。使殘留物藉由矽膠管柱層析純化 (DCM/MeOH, 1 : 1)，獲得 7.7 克標題化合物，為褐色油：ESI-MS : 207.1 [MH]⁺ ; TLC : R_f = 0.22 (DCM/MeOH, 1 : 1).

實例 149: 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-{6-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基氨基]-嘓啶-4-基}-1-甲基-脲



標題化合物係按實例 144 中所述，但使用 N-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-N'-甲基-嘓啶-4,6-二胺 (140 毫克，0.43 毫莫耳，1 當量) 製成。使粗產物藉由 MPLC 純化 (矽膠) (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95 : 5)，獲得 24 毫克標題化合物：ESI-MS : 573.9/575.9 [MH]⁺ ; t_R = 3.25 分鐘 (純度 : 90%, 梯度液 J) ; TLC : R_f = 0.09 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 9 : 1).

A. N-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-N'-甲基-嘓啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 143A 中所述，但使用 4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯胺 (500 毫克，2.28 毫莫耳，1 當量) 製成，並將反應混合物於 150°C 下攪拌 18 小時。使粗產物藉由 MPLC 純化 (矽膠) (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 9 : 1)，獲得 140 毫克不純產物，將其使用而無需進一步純化。

B. 4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯胺

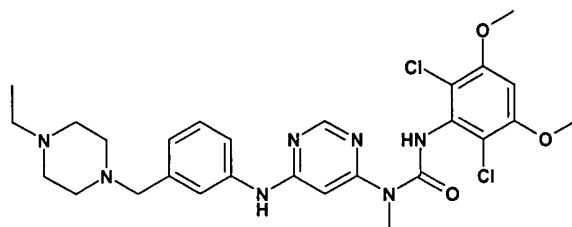
將 1-乙基-4-(4-硝基-苄基)-六氫吡啶 (7.2 克，29.14 毫莫耳) 與

阮尼鎳(1.5 克)在 MeOH(100 毫升)中之懸浮液在室溫及氬大氣下攪拌 6 小時。使反應混合物經過矽藻土墊過濾，及濃縮，而得 6.3 克標題化合物，為黃色固體：ESI-MS：220.1 $[MH]^+$ ；TLC： $R_f=0.08$ (DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液, 9 : 1)。

C. 1-乙基-4-(4-硝基-苄基)-六氫吡啶

將氯化 4-硝基苄(5 克，29.14 毫莫耳)、N-乙基六氫吡啶(4.4 毫升，34.97 毫莫耳，1.2 當量)、碳酸鉀(8 克，58.28，2 當量)及丙酮(100 毫升)之混合物於回流下攪拌 15 小時。使反應混合物冷卻至室溫，過濾，及濃縮，而得 7.2 克標題化合物，為褐色油：ESI-MS：250.1 $[MH]^+$ ；TLC： $R_f=0.31$ (DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液, 9 : 1)。

實例 150: 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-{6-[3-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-1-甲基-脲



標題化合物係按實例 144 中所述，但使用 N-[3-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-N'-甲基-嘧啶-4,6-二胺(306 毫克，0.94 毫莫耳，1 當量)製成。使粗產物藉由 MPLC 純化(矽膠) (DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液, 95 : 5)，獲得 207 毫克標題化合物：ESI-MS：573.9/575.9 $[MH]^+$ ； $t_R=3.28$ 分鐘(純度：100%，梯度液 J)；TLC： $R_f=0.24$ (DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液, 95 : 5)。

A. N-[3-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-N'-甲基-嘧啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 143A 中所述，但使用 3-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯胺 (500 毫克，2.28 毫莫耳，1 當量) 製成，並將反應混合物於 150°C 下攪拌 15 小時。使粗產物藉由 MPLC 純化 (矽膠)(DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 9 : 1)，獲得 306 毫克標題化合物，為米黃色固體：ESI-MS：327.2 [MH]⁺；TLC：R_f= 0.05 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 9 : 1)。

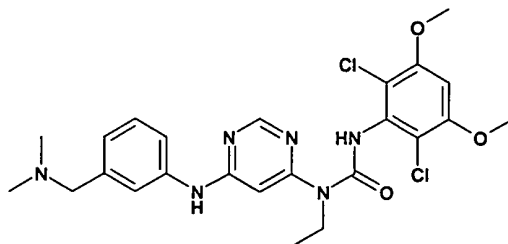
B. 3-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯胺

標題化合物係按實例 149B 中所述製成：ESI-MS：220.1 [MH]⁺；t_R= 0.79 分鐘 (純度：100%，梯度液 J)。

C. 1-乙基-4-(3-硝基-苄基)-六氫吡啶

標題化合物係按實例 149C 中所述製成：ESI-MS：250.1 [MH]⁺；t_R= 1.50 分鐘 (純度：100%，梯度液 J)；TLC：R_f= 0.32 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 9 : 1)。

實例 151：3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-[6-(3-二甲胺基甲基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-1-乙基-脲



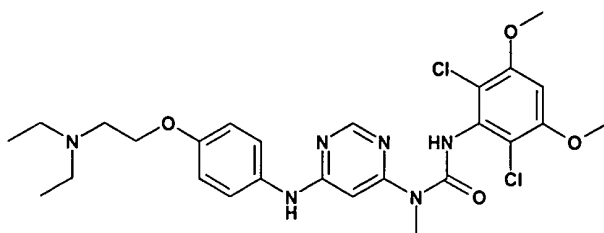
將異氰酸 2,6-二氯-3-甲氧基苯酯 (2 當量) 在甲苯 (3 毫升) 中之懸浮液在氬大氣下添加至 N-(3-二甲胺基甲基-苯基)-N'-甲基-嘧啶-4,6-二胺 (216 毫克，0.80 毫莫耳，1 當量) 在甲苯 (3 毫升)

中之正在回流之溶液內。將所形成之混合物於回流下攪拌2小時，並使其冷卻至室溫。將反應混合物以EE與飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋。分離水層，並以EE萃取。將有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥(硫酸鈉)，過濾，及濃縮。使殘留物藉由矽膠管柱層析純化(DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95 : 5)，接著以逆相 MPLC 純化(AcCN/H₂O/TFA)所形成之產物，獲得161毫克標題化合物，為白色固體：ESI-MS: 518.9/520.9 [MH]⁺; t_R = 3.76分鐘(純度: 100%, 梯度液 J); TLC: R_f = 0.21 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95 : 5)。

A. N-(3-二甲胺基甲基-苯基)-N'-乙基-嘧啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 143A 中所述，但使用 3-二甲胺基甲基-苯胺(334 毫克，2.20 毫莫耳，1 當量)、(6-氯-嘧啶-4-基)-乙基-胺(實例 143B)製成，並將反應混合物於 160°C 下攪拌3小時。使粗產物藉由矽膠管柱層析純化(DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 9 : 1)，接著在乙醚中研製所形成之固體，獲得335毫克標題化合物，為米黃色固體：ESI-MS: 272.1 [MH]⁺; t_R = 1.18分鐘(純度: 100%, 梯度液 J); TLC: R_f = 0.16 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 9 : 1)。

實例 152: 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-{6-[4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-1-甲基-脲



標題化合物係按實例 151 中所述，但使用 N-[4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-N'-甲基-嘓啶-4,6-二胺 (255 毫克，0.81 毫莫耳，1 當量) 製成。使粗產物藉由矽膠管柱層析純化 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95 : 5)，接著在 MeOH 中研製所形成之固體，獲得 220 毫克標題化合物，為白色固體：ESI-MS：562.9/564.9 [MH]⁺；t_R=3.70 分鐘 (純度：93%, 梯度液 J)；TLC：R_f=0.21 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95 : 5)。

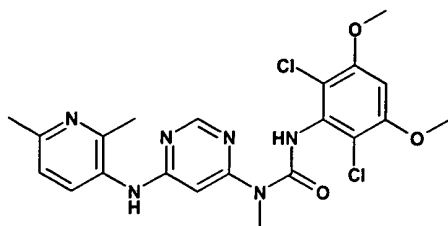
A. N-[4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-N'-甲基-嘓啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 143A 中所述，但使用 4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯胺 (271 毫克，1.3 毫莫耳，1 當量) 製成，並將反應混合物於 150°C 下攪拌 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，並拋棄上層液相。將膠黏底部殘留物以飽和碳酸氫鈉水溶液與 DCM 稀釋。分離水層，並以 DCM 萃取。使有機相脫水乾燥 (硫酸鈉)，過濾，及濃縮。使粗產物藉由矽膠管柱層析純化 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 92 : 8)，提供 261 毫克標題化合物，為灰色固體：ESI-MS：316.1 [MH]⁺；t_R=1.25 分鐘 (純度：100%, 梯度液 J)；TLC：R_f=0.19 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 92 : 8)。

B. 4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯胺

標題化合物係按實例 146B 中所述，但使用 1-(2-氯乙基)-二乙胺鹽酸鹽 (1.9 克，11 毫莫耳，1.2 當量) 製成，並將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。使殘留物藉由矽膠管柱層析純化 (DCM/MeOH, 4 : 1 → 7 : 3)，獲得 1.52 克標題化合物，為褐色油：ESI-MS：209.1 [MH]⁺；TLC：R_f=0.12 (DCM/MeOH, 7 : 3)。

實例 153：3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-[6-(2,6-二甲基-吡啶-3-基胺基)-嘓啶-4-基]-1-甲基-脲

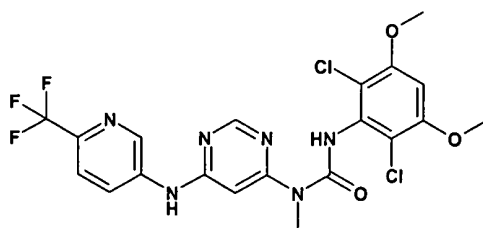


標題化合物係按實例 151 中所述，但使用 N-(2,6-二甲基-吡啶-3-基)-N'-甲基-嘓啶-4,6-二胺製成。ESI-MS: 476.9/478.9 [MH]⁺; t_R = 3.44 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 J); TLC: R_f = 0.40 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 9 : 1).

A. N-(2,6-二甲基-吡啶-3-基)-N'-甲基-嘓啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 152A 中所述，但使用 3-胺基-2,6-二甲基嘓啶製成，並將反應混合物於 150°C 下攪拌 24 小時。ESI-MS: 230.1 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.22 (DCM/MeOH, 9 : 1).

實例 154：3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-1-[6-(6-三氟甲基-吡啶-3-基胺基)-嘓啶-4-基]-脲

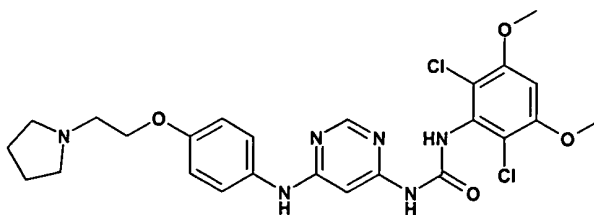


標題化合物係按實例 151 中所述，但使用 N-甲基-N'-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘓啶-4,6-二胺製成。ESI-MS: 514.8/516.8 [MH]⁺; t_R = 5.27 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 J); TLC: R_f = 0.49 (DCM/MeOH, 9 : 1).

A. N-甲基-N'-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘓啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 152A 中所述，但使用 3-胺基-6-(三氟甲基)吡啶製成，並將反應混合物於 150°C 下攪拌 24 小時。
ESI-MS: 270.0 [MH]⁺; t_R = 2.63 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 J); TLC: R_f = 0.32 (DCM/MeOH, 9 : 1).

實例 155: 1-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲

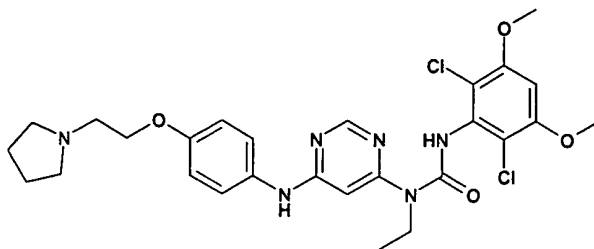


標題化合物係按實例 151 中所述，但使用 N-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基]-嘧啶-4,6-二胺製成。ESI-MS: 546.9/548.8 [MH]⁺; t_R = 3.15 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 J); TLC: R_f = 0.49 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95 : 5)。

A. N-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基]-嘧啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 152A 中所述，但使用 6-氯-嘧啶-4-基胺 4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯胺 (實例 148B) 製成，並將反應混合物於 150°C 下攪拌 2 小時。ESI-MS: 300.1 [MH]⁺; t_R = 1.10 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 J).

實例 156: 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-乙基-1-{6-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲

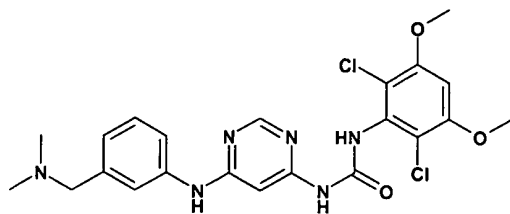


標題化合物係按實例 151 中所述，但使用 N-乙基-N'-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基]-嘧啶-4,6-二胺製成。ESI-MS: 575.2/577.2 $[MH]^+$; t_R = 3.74 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 J); TLC: R_f = 0.42 (DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液, 95 : 5).

A. N-乙基-N'-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基]-嘧啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 152A 中所述，但使用 6-氯-嘧啶-4-基)-乙基-胺 4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯胺 (實例 148B) 製成，並將反應混合物於 150°C 下攪拌 6 小時。使粗產物藉由在乙醚中研製而純化。ESI-MS: 326.1 $[MH]^+$; t_R = 1.45 分鐘 (純度: 95%, 梯度液 J).

實例 157: 1-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-3-[6-(3-二甲胺基甲基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-脲



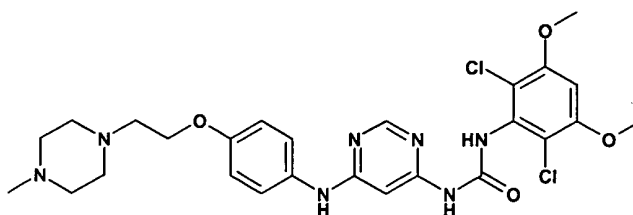
標題化合物係按實例 151 中所述，但使用 N-(3-二甲胺基甲基-苯基)-嘧啶-4,6-二胺製成。ESI-MS: 491.0/493.0 $[MH]^+$; t_R = 3.17 分鐘 (純度: 97%, 梯度液 J); TLC: R_f = 0.25 (DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液, 92 : 8).

A. N-(3-二甲胺基甲基-苯基)-嘧啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 152A 中所述，但使用 3-二甲胺基甲基-苯胺、6-氯-嘧啶-4-基胺製成，並將反應混合物於 150°C 下攪拌 2 小時。使粗產物純化，其方式是在乙醚中研製，接著

為所形成米黃色固體之矽膠管柱層析(DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 92 : 8), 而得標題化合物, 為白色固體。ESI-MS: 242.1 [MH]⁻; t_R = 0.95 分鐘(純度: 100%, 梯度液 J); TLC: R_f = 0.11 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 92 : 8).

實例 158: 1-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-3-(6-{4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基胺基}-嘓啶-4-基)-脲

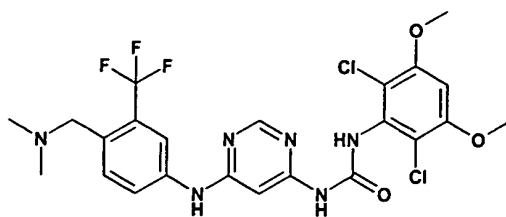


標題化合物係按實例 151 中所述, 但使用 N-(3-二甲胺基甲基-苯基)-嘓啶-4,6-二胺製成。ESI-MS: 575.9/577.9 [MH]⁺; t_R = 2.83 分鐘(純度: 100%, 梯度液 J); TLC: R_f = 0.03 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95 : 5).

A. N-{4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-嘓啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 152A 中所述, 但使用 4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯胺(300 毫克, 1.28 毫莫耳, 1 當量)、6-氯-嘓啶-4-基胺、水(0.5 毫升)製成, 並將反應混合物於 150 °C 下攪拌 2 小時。使粗產物藉由在乙醚中研製而純化, 獲得標題化合物, 為白色固體。ESI-MS: 329.1 [MH]⁺; t_R = 0.98 分鐘(純度: 100%, 梯度液 J).

實例 159: 1-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-3-[6-(4-二甲胺基甲基-3-三氟甲基-苯基胺基)-嘓啶-4-基]-脲



標題化合物係按實例 151 中所述，但使用 N-(4-二甲胺基甲基-3-三氟甲基-苯基)-嘓啶-4,6-二胺製成。ESI-MS：558.9/560.9 $[MH]^+$ ； t_R = 3.69 分鐘 (純度：100%，梯度液 J)；TLC： R_f = 0.21 (DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液, 95 : 5)。

A. N-(4-二甲胺基甲基-3-三氟甲基-苯基)-嘓啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 152A 中所述，但使用 4-二甲胺基甲基-3-三氟甲基-苯胺 (218 毫克，1.46 毫莫耳，1 當量)、6-氯-嘓啶-4-基胺製成，並將反應混合物於 150°C 下攪拌 5 小時。使粗產物藉矽膠管柱層析純化 (DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液, 92 : 8)，而得標題化合物，為白色固體。ESI-MS：312.1 $[MH]^+$ ； t_R = 1.20 分鐘 (純度：100%，梯度液 J)；TLC： R_f = 0.16 (DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液, 92 : 8)。

B. 4-(4-(N,N-二甲胺基-甲基)-3-三氟甲基-苯基)-胺

使 N-(4-二甲胺基甲基-3-三氟甲基-苯基)-嘓啶-4,6-二胺 (359 毫克，1.2 毫莫耳) 溶於 MeOH (12 毫升) 中，並以 K_2CO_3 (6 毫升之 1 N 水溶液) 在室溫下處理。將反應物加熱至回流，歷經 1.5 小時，直到完成，冷卻回復至室溫，及濃縮。使殘留油溶於 EtOAc 中，並以鹽水洗滌。將有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。在高真空下乾燥，獲得標題化合物，為黃色油。ESI-MS：219 $[MH]^+$ 。

C. N-(4-二甲胺基甲基-3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4,6-二胺

將 501 毫克 (1.5 毫莫耳) N-(4-溴基甲基-3-三氟甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙醯胺 (步驟 14.2) 在室溫下添加至 5 毫升二甲胺在 EtOH (33%) 中之溶液內。將反應物於環境溫度下攪拌 0.5 小時，直到完成。使其濃縮，並使殘留粗產物藉急驟式層析純化 (SiO_2 ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 梯度液 0-5% MeOH)，而得標題化合物，為黃色油。ESI-MS: 315 $[\text{MH}]^+$ 。

D. N-(4-溴基甲基-3-三氟甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙醯胺

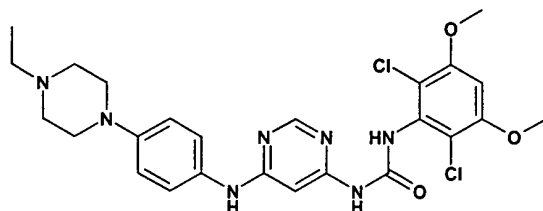
於 60.9 克 (224.6 毫莫耳) N-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙醯胺在 830 毫升醋酸正-丁酯中之溶液內，在氮大氣下添加 44 克 (247 毫莫耳) N-溴基琥珀醯亞胺及 830 毫克 (5 毫莫耳) 偶氮-異丁腈。將此懸浮液加熱至高達 60°C ，然後藉由 Phillips 低電壓燈 (500 W; 10500 lm) 照射 30 分鐘，溫度因而上升至 $70-75^\circ\text{C}$ ，並形成透明褐色溶液。仍然可發覺有殘留之離析物，因此，以 3 部份添加另外 22 克 N-溴基琥珀醯亞胺。於合計 6 小時照射後，濾出所形成之固體，並拋棄，且使濾液濃縮。使殘留物分配在 2 升 CH_2Cl_2 與 1 升 H_2O 之間，並將水層以 1 升 CH_2Cl_2 萃取。將有機相以 1 升 H_2O 、0.5 升鹽水洗滌 4 次，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及濃縮。管柱層析 (SiO_2 ; 己烷/ CH_2Cl_2 2: 1 $\rightarrow$ 1: 1)，並自 CH_2Cl_2 /己烷結晶，產生標題化合物：熔點: $119-120^\circ\text{C}$ 。

E. N-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙醯胺

於 320 克 (1.827 莫耳) 5-胺基-2-甲基三氟化苯與 1.47 升 (18.27 莫耳) 吡啶在 4.5 升 CH_2Cl_2 中之冰冷溶液內，在 N_2 大氣下逐滴

添加 284 毫升 (2.01 莫耳) 三氟醋酸酐。於 50 分鐘後，將混合物以 5 升冰冷 2 N HCl 稀釋。分離出有機相，並以 2 升冷 2 N HCl 洗滌兩次，接著以 1 升 2 N HCl，及最後以 2 升鹽水。將水層以 CH_2Cl_2 萃取兩次，使有機相脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及部份濃縮。藉由添加己烷進行結晶，產生標題化合物：熔點：72-73 $^{\circ}\text{C}$ 。

實例 160: 1-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲

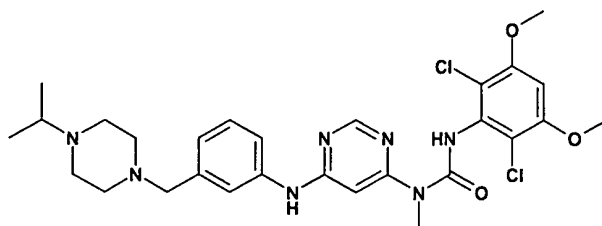


將異氰酸 2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯酯 (1.2 當量) 於 70 $^{\circ}\text{C}$ 及氬大氣下添加至 N-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-嘧啶-4,6-二胺 (350 毫克, 1.18 毫莫耳) 在 NMP (2 毫升) 中之溶液內。將所形成之混合物於 70 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 2 小時，使其冷卻至室溫，及濃縮。將殘留物以 DCM 與飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋。分離水層，並以 DCM 萃取。將有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥 (硫酸鈉)，過濾，及濃縮。使粗產物藉由在 MeOH 中研製，接著以矽膠管柱層析純化 (DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液, 97: 3)，獲得標題化合物，為白色固體：ESI-MS: 545.9/547.9 $[\text{MH}]^+$; t_{R} = 3.10 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 J); TLC: R_f = 0.18 (DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液, 95: 5)。

A. N-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-嘧啶-4,6-二胺

將 6-氯-嘧啶-4-基)-胺 (500 毫克, 3.87 毫莫耳, 1.3 當量) 與 4-(4-乙基六氫吡啶-1-基)-苯胺 (611 毫克, 2.98 毫莫耳) 在水 (3.0 毫升) 與冰醋酸 (10 毫升) 中之混合物加熱至 100°C, 歷經 15 小時。將反應混合物以 DCM 與鹽水稀釋。藉由添加碳酸氫鈉使水層呈鹼性。分離水層, 並以 DCM 萃取。將有機相以鹽水洗滌, 脫水乾燥 (硫酸鈉), 過濾, 及濃縮。使粗產物藉由在 EE 中研製而純化, 獲得標題化合物: ESI-MS: 299.2 [MH]⁺; t_R = 1.05 分鐘 (梯度液 J)。

實例 161: 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-{6-[3-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-1-甲基-脲



標題化合物係按實例 151 中所述, 但使用 N-[3-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-N'-甲基-嘧啶-4,6-二胺製成。使粗產物藉由 MPLC 純化 (矽膠) (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95:5), 獲得標題化合物, 為白色固體: ESI-MS: 587.9/589.9 [MH]⁺; t_R = 3.35 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 J); TLC: R_f = 0.17 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 9:1)。

A. N-[3-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-N'-甲基-嘧啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 152A 中所述, 但使用 3-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯胺製成, 並將反應混合物於 150°C 下攪

拌 17.5 小時。使粗產物藉由 MPLC 純化 (矽膠) (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95 : 5), 而得標題化合物, 為淡黃色固體。ESI-MS: 341.2 [MH]⁺; t_R = 1.05 分鐘 (純度 : 100%, 梯度液 J); TLC : R_f = 0.10 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 9 : 1).

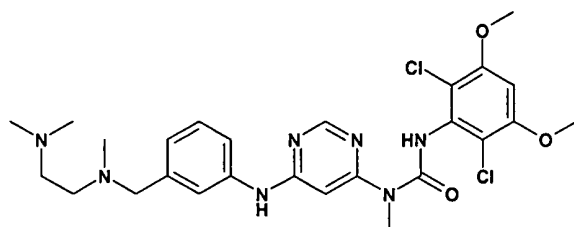
B. 3-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯胺

標題化合物係按實例 149B 中所述製成 : ESI-MS: 234.2 [MH]⁺.

C. 1-異丙基-4-(3-硝基-苄基)-六氫吡啶

標題化合物係按實例 149C 中所述製成。使粗產物藉由矽膠管柱層析純化 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 9 : 1), 獲得標題化合物, 為黃色固體 : ESI-MS : 264.1 [MH]⁺; t_R = 1.64 分鐘 (純度 : 96.5%, 梯度液 J); TLC : R_f = 0.35 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 9 : 1).

實例 162 : 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-[6-(3-[(2-二甲胺基-乙基)-甲基-胺基]-甲基}-苯基胺基)-嘓啶-4-基]-1-甲基-脲



標題化合物係按實例 151 中所述, 但使用 N-(3-[(2-二甲胺基-乙基)-甲基-胺基]-甲基}-苯基)-N'-甲基-嘓啶-4,6-二胺製成。使粗產物藉由 MPLC 純化 (矽膠) (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95 : 5), 獲得標題化合物, 為白色固體 : ESI-MS : 561.9/563.9 [MH]⁺; t_R = 3.24 分鐘 (純度 : 100%, 梯度液 J); TLC : R_f = 0.10 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 9 : 1).

A. N-(3-[(2-二甲氨基-乙基)-甲基-胺基]-甲基)-苄基)-N'-甲基-嘧啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 152A 中所述，但使用 N-(3-胺基-苄基)-N,N',N'-三甲基-乙烷-1,2-二胺製成，並將反應混合物於 150 °C 下攪拌 17.5 小時。使粗產物藉由 MPLC 純化 (矽膠) (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95 : 5)，而得標題化合物，為米黃色固體。ESI-MS: 315.2 [MH]⁺；TLC: R_f = 0.05 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 9 : 1)。

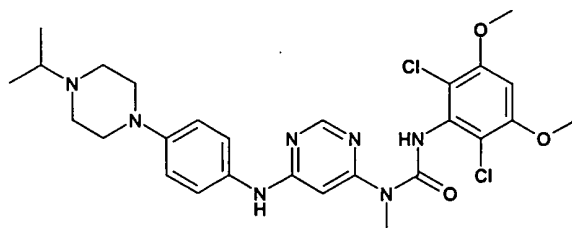
B. N-(3-胺基-苄基)-N,N',N'-三甲基-乙烷-1,2-二胺

標題化合物係按實例 149B 中所述製成：ESI-MS: 208.2 [MH]⁺。

C. N,N',N'-三甲基-N'-(3-硝基-苄基)-乙烷-1,2-二胺

標題化合物係按實例 149C 中所述製成。使粗產物藉由矽膠管柱層析純化 (DCM → DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 9 : 1)，獲得標題化合物，為褐色油：ESI-MS: 238.1 [MH]⁺；t_R = 1.15 分鐘 (純度：96.5%, 梯度液 J)；TLC: R_f = 0.10 (DCM/MeOH, 9 : 1)。

實例 163: 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苄基)-1-{6-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-1-甲基-脲



標題化合物係按實例 151 中所述，但使用 N-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-苄基]-N'-甲基-嘧啶-4,6-二胺製成。ESI-MS: 573.9/575.9 [MH]⁺；t_R = 3.65 分鐘 (純度：97%, 梯度液 J)；TLC:

$R_f = 0.10$ (DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液, 97 : 3).

A. N-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-N'-甲基-嘧啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 152A 中所述，但使用 N-(3-胺基-苄基)-N,N',N'-三甲基-乙烷-1,2-二胺製成，並將反應混合物於 150 °C 下攪拌 4 小時。使粗產物藉矽膠管柱層析純化 (DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液, 92 : 8)，而得標題化合物，為白色固體。ESI-MS : 327.2 $[\text{MH}]^+$; TLC : $R_f = 0.26$ (DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液, 92 : 8).

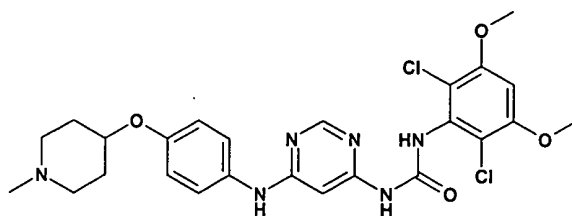
B. 4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-苯胺

標題化合物係按實例 149B 中所述製成：ESI-MS : 220.1 $[\text{MH}]^+$.

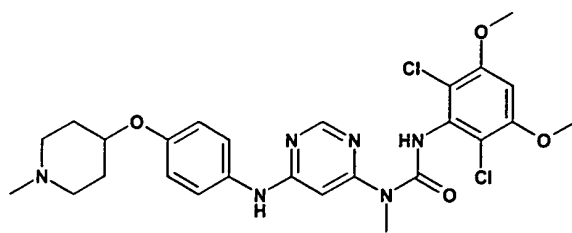
C. 1-異丙基-4-(4-硝基-苯基)-六氫吡啶

標題化合物係按實例 149C 中所述製成。使粗產物藉由矽膠管柱層析純化 (DCM/MeOH, 95 : 5)，獲得標題化合物，為黃色固體：ESI-MS : 238.1 $[\text{MH}]^+$; $t_R = 2.57$ 分鐘 (純度 : 100%, 梯度液 J) ; TLC : $R_f = 0.16$ (DCM/MeOH, 95 : 5).

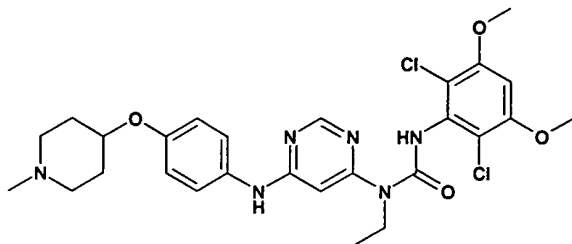
實例 164: 1-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基氧基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲



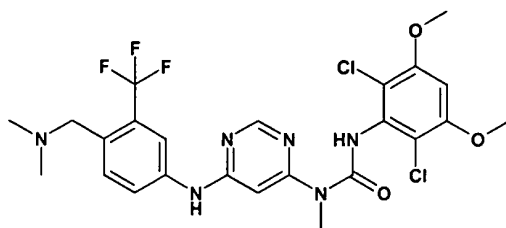
實例 165: 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-{6-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基氧基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲



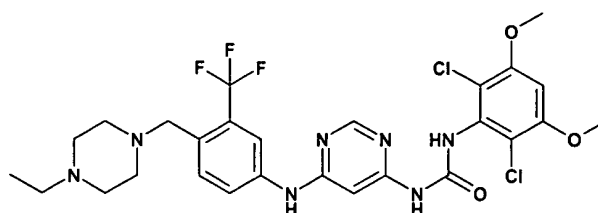
實例 166：3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-乙基-{6-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基氧基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲



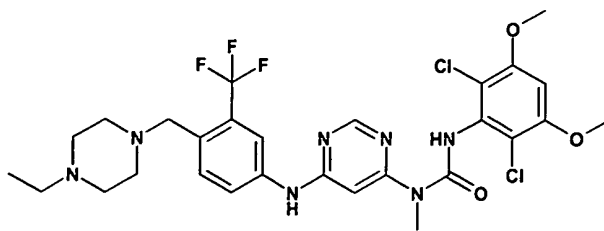
實例 167：3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-[6-(4-二甲胺基甲基-3-三氟甲基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-1-甲基-脲



實例 168：1-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲



實例 169：3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-{6-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-1-甲基-脲



實例 170：活體外酵素數據

將實例 1 至 169 之化合物在如前述之擬案下，測試其抵抗 KDR、FGFR3 及 TEK 之抑制活性。度量係按前文一般說明之方法中所述施行。發現對 KDR 在 10 μ M 下為 67-100% 抑制，對 FGFR3 (K650E) 在 10 μ M 下為 27-100% 抑制，及對 Tek 在 10 μ M 下為 12-100% 抑制。

方法 A：實例 171-193

實例 171：N-[4-甲基-3-(3-甲基-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基-胺基]-嘓啶-4-基}-脲基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺

於 N-(3-胺基-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺 (製備 3, 62 毫克, 0.21 毫莫耳, 1.25 當量) 在二氧陸圀中之溶液內，在氫氣下添加甲苯中之 20% 光氣溶液 (110 微升, 0.21 毫莫耳, 1.25 當量)。將反應混合物於室溫及氫氣下再攪拌 22 小時。然後蒸發溶劑，並使殘留物溶於無水甲苯 (2 毫升) 中。於添加 N-甲基-N'-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-嘓啶-4,6-二胺 (50 毫克, 0.168 毫莫耳, 1.0 當量) 後，使此懸浮液於氫氣下回流 24 小時。於冷卻後，添加醚 (2 毫升)，並將混合物攪拌 30 分鐘。濾出已沉澱之產物，洗滌 (1 x 甲苯/醚 1:1, 1 x 醚)，並於 60°C 下真空乾燥過夜，而得標題化合物，為無色結晶：熔點 189.5-191°C, HPLC: t_R = 6.02 分鐘 (純度: >99%, 梯度液 A),

ESI-MS : 619.6 [MH]⁺.

N-甲基-N'-[4-(4-甲基-六氫吡嘓-1-基)-苯基]-嘓啶-4,6-二胺

將(6-氯-嘓啶-4-基)-甲基-胺(1.65克, 11.5毫莫耳, 1.1當量)與市購可得之4-(4-甲基六氫吡嘓-1-基)-苯胺(2.0克, 10.5毫莫耳, 1.0當量)在水(4毫升)與冰醋酸(16毫升)之混合物中之溶液加熱至內部溫度100°C, 歷經16小時。於冷卻後, 蒸發溶劑。使殘留物溶於甲醇(50毫升)中, 並藉由添加水中25% NH₃使其呈鹼性。於其中添加矽膠(11克), 並蒸發溶劑。使矽膠吸附之粗產物藉由中壓液相層析法純化(A: TBME; B: MeOH-NH₃ 99: 1; 梯度液: 5%B → 25%B, 於180分鐘內)。匯集含有產物之溶離份, 並蒸發至乾涸。將殘留物以醚研製。濾出產物, 以醚洗滌, 並於50°C下真空乾燥過夜, 而得標題化合物, 為淡黃色粉末: t_R=3.04分鐘(純度: 97%, 梯度液A), ESI-MS: 299.3 [MH]⁺.

(6-氯-嘓啶-4-基)-甲基-胺

此物質係藉由修改文獻上所發表之程序(*J. Appl. Chem.* 1955, 5, 358)製成: 於市購可得之4,6-二氯嘓啶(20克, 131.6毫莫耳, 1.0當量)在異丙醇(60毫升)中之懸浮液內添加乙醇中之33%甲胺(40.1毫升, 328.9毫莫耳, 2.5當量), 其速率係致使內部溫度不會上升高於50°C。於添加完成後, 將反應混合物在室溫下攪拌1小時。接著添加水(50毫升), 並使此形成之懸浮液於冰浴中急冷至5°C。濾出已沉澱之產物, 以冷異丙醇/水2: 1(45毫升)與水洗滌。使已收集之物質於45°C下真空乾燥過夜, 而得標題化合物, 為無色結晶: t_R=3.57

分鐘(純度：>99%, 梯度液 A), ESI-MS：144.3/146.2 [MH]⁺.

藉由按照實例 171 之程序，但使用適當起始物質，可製備實例 172-193：

實例 172：N-{4-甲基-3-[3-(6-甲胺基-嘓啶-4-基)-脲基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺

無色結晶，TLC: R_f = 0.40 (TBME/MeOH/NH₃ 90: 9: 1), HPLC: t_R = 5.88 分鐘(純度：85%, 梯度液 A), ESI-MS：445.4 [MH]⁺.

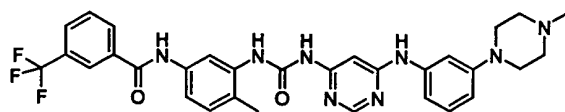
實例 173：N-{4-甲基-3-[3-(6-苯基胺基-嘓啶-4-基)-脲基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺

無色結晶，HPLC: t_R = 6.94 分鐘(純度：>99%, 梯度液 A), ESI-MS：507.4 [MH]⁺.

實例 174：N-[4-甲基-3-(3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-苯基胺基]-嘓啶-4-基}-脲基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺

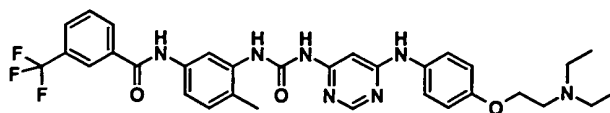
無色結晶，TLC：R_f = 0.53 (TBME/MeOH/NH₃ 80: 18: 2), HPLC：t_R = 5.79 分鐘(純度：>99%, 梯度液 A), ESI-MS：605.5 [MH]⁺.

實例 175：N-[4-甲基-3-(3-{6-[3-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-苯基胺基]-嘓啶-4-基}-脲基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺



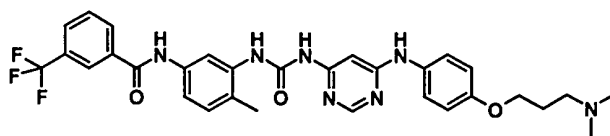
無色結晶，TLC：R_f = 0.34 (TBME/MeOH/NH₃ 80: 18: 2), HPLC：t_R = 5.72 分鐘(純度：>99%, 梯度液 A), ESI-MS：605.5 [MH]⁺.

實例 176：N-[3-(3-{6-[4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基胺基]-嘓啶-4-基}-脲基)-4-甲基-苯基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺



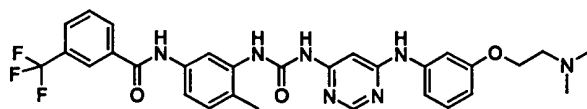
無色結晶, TLC: $R_f = 0.63$ (TBME/MeOH/NH₃ 80 : 18 : 2), HPLC: $t_R = 5.84$ 分鐘 (純度: >99%, 梯度液 A), ESI-MS: 622.4 [MH]⁺.

實例 177: N-[3-(3-{6-[4-(3-二甲胺基-丙氧基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲基)-4-甲基-苯基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺



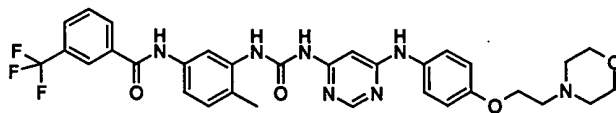
無色結晶, HPLC: $t_R = 5.75$ 分鐘 (純度: $>99\%$, 梯度液 A), ESI-MS: 608.4 $[MH]^+$.

實例 178：N-[3-(3-{6-[3-(2-二甲胺基-乙氧基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲基)-4-甲基-苯基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺



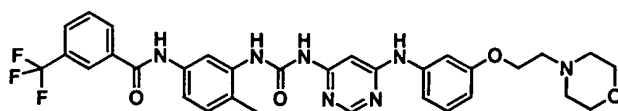
無色結晶, TLC: $R_f = 0.17$ (TBME/MeOH 30 : 70), HPLC: $t_R = 5.72$ 分鐘 (純度 : 95%, 梯度液 A), ESI-MS: 594.5 $[MH]^+$.

實例 179：N-[4-甲基-3-(3-{6-[4-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯基胺基]-嘓啉-4-基}-脲基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺



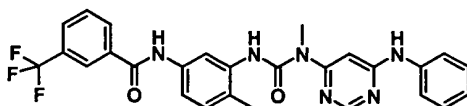
無色結晶, TLC: $R_f = 0.31$ (TBME/MeOH 80 : 20), HPLC: $t_R = 5.66$ 分鐘 (純度: >99%, 梯度液 A), ESI-MS: 636.5.4 $[MH]^+$.

實例 180： N-[4-甲基-3-(3-[6-[3-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯基]基]-嘓啉-4-基}-脲基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺



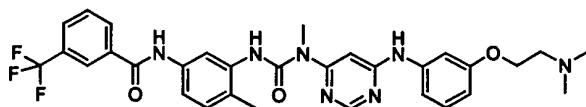
無色結晶, TLC: $R_f = 0.42$ (TBME/MeOH 75 : 25), HPLC: $t_R = 5.86$ 分鐘 (純度: >99%, 梯度液 A), ESI-MS: 636.6 $[MH]^+$.

實例 181: N-[4-甲基-3-[3-甲基-3-(6-苯基氨基-嘓啶-4-基)-脲基]-苯基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺



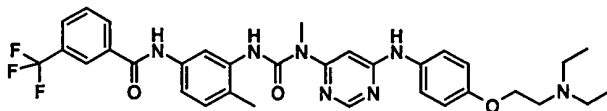
無色結晶, TLC: $R_f = 0.69$ (TBME/MeOH 90 : 10), HPLC: $t_R = 7.67$ 分鐘 (純度: >99%, 梯度液 A), ESI-MS: 521.4 $[MH]^+$.

實例 182: N-[3-(3-{6-[3-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基氨基]-嘓啶-4-基}-3-甲基-脲基)-4-甲基-苯基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺



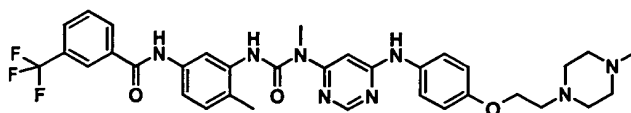
無色結晶, TLC: $R_f = 0.51$ (TBME/MeOH/NH₃ 80 : 18 : 2), HPLC: $t_R = 6.02$ 分鐘 (純度: >99%, 梯度液 A), ESI-MS: 608.4 $[MH]^+$.

實例 183: N-[3-(3-{6-[4-(2-二乙氨基-乙氧基)-苯基氨基]-嘓啶-4-基}-3-甲基-脲基)-4-甲基-苯基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺



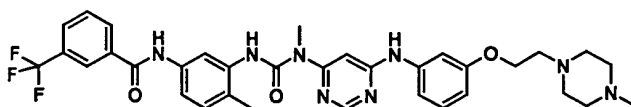
無色結晶, TLC: $R_f = 0.24$ (TBME/MeOH 75 : 25), HPLC: $t_R = 6.23$ 分鐘 (純度: 94%, 梯度液 A), ESI-MS: 636.5 $[MH]^+$.

實例 184: N-[4-甲基-3-[3-甲基-3-(6-{4-[2-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-乙氧基]-苯基氨基}-嘓啶-4-基)-脲基]-苯基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺



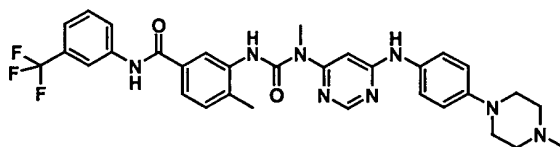
無色結晶, TLC: $R_f = 0.21$ (DCM/MeOH 80 : 20), HPLC: $t_R = 6.07$ 分鐘 (純度: 88%, 梯度液 A), ESI-MS: $633.2 [MH]^+$.

實例 185: N-[4-甲基-3-[3-甲基-3-(6-{3-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基]胺基]-嘧啶-4-基]-脲基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺



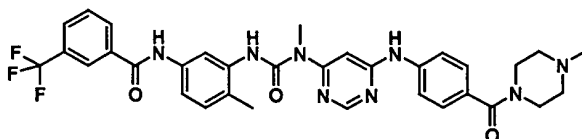
無色結晶, HPLC: $t_R = 6.15$ 分鐘 (純度: 92%, 梯度液 A), ESI-MS: $633.3 [MH]^+$.

實例 186: 4-甲基-3-(3-甲基-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]胺基]-嘧啶-4-基}-脲基)-N-(3-三氟甲基-苯基)-苯甲醯胺



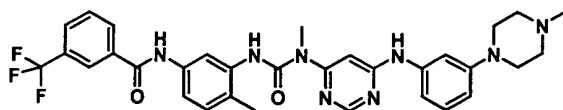
無色粉末, HPLC: $t_R = 6.19$ 分鐘 (純度: 96%, 梯度液 A), ESI-MS: $619.3 [MH]^+$.

實例 187: N-[4-甲基-3-(3-甲基-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-羰基)-苯基]胺基]-嘧啶-4-基}-脲基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺



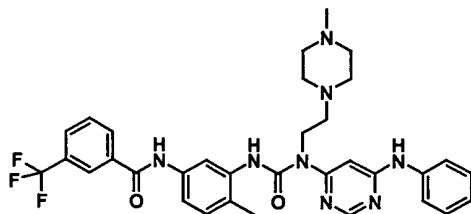
無色結晶, TLC: $R_f = 0.50$ (DCM/MeOH 80 : 20), HPLC: $t_R = 5.82$ 分鐘 (純度: 88%, 梯度液 A), ESI-MS: $647.6 [MH]^+$.

實例 188：N-[4-甲基-3-(3-甲基-3-{6-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-
苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺



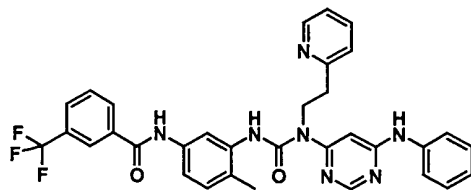
淡黃色結晶, TLC: $R_f = 0.50$ (TBME/MeOH/NH₃ 80 : 18 : 2), HPLC : $t_R = 6.14$ 分鐘 (純度 : 95%, 梯度液 A), ESI-MS : 619.5 [MH]⁺.

實例 189：N-{4-甲基-3-[3-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-3-(6-
苯基胺基-嘧啶-4-基)-脲基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺



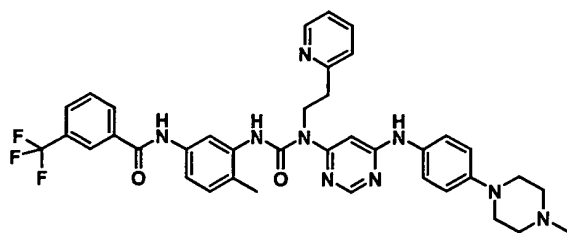
無色結晶, TLC: $R_f = 0.04$ (TBME/MeOH 90 : 10), HPLC : $t_R = 6.26$ 分鐘 (純度 : >100%, 梯度液 A), ESI-MS : 633.5 [MH]⁺.

實例 190：N-{4-甲基-3-[3-(6-苯基胺基-嘧啶-4-基)-3-(2-吡啶-2-基-
-乙基)-脲基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺



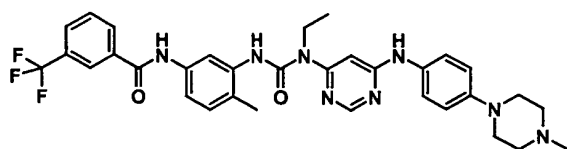
無色結晶, HPLC : $t_R = 7.58$ 分鐘 (純度 : >100%, 梯度液 A),
 ESI-MS : 612.4 [MH]⁺.

實例 191：N-{4-甲基-3-[3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺
基]-嘧啶-4-基}-3-(2-吡啶-2-基-乙基)-脲基]-苯基}-3-三氟甲基-
苯甲醯胺



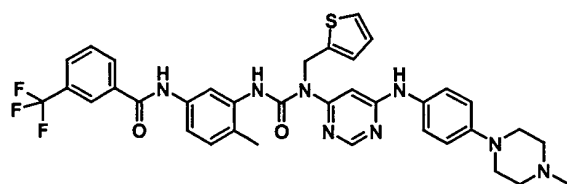
粉紅色結晶, TLC : $R_f = 0.54$ (DCM/MeOH 80 : 20), HPLC : $t_R = 5.87$ 分鐘 (純度 : 92%, 梯度液 A), ESI-MS : 710.6 $[MH]^+$.

實例 192 : N-[3-(3-乙基-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲基)-4-甲基-苯基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺



無色結晶, TLC : $R_f = 0.45$ (DCM/MeOH 80 : 20), HPLC : $t_R = 6.18$ 分鐘 (純度 : >100%, 梯度液 A), ESI-MS : 633.6 $[MH]^+$.

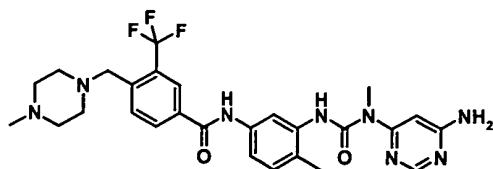
實例 193 : N-[4-甲基-3-(3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-3-噻吩-2-基甲基-脲基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺



無色結晶, TLC : $R_f = 0.26$ (DCM/MeOH 90 : 10), HPLC : $t_R = 6.51$ 分鐘 (純度 : >100%, 梯度液 A), ESI-MS : 701.5 $[MH]^+$.

方法 B : 實例 194-201

實例 194 : N-{3-[3-(6-胺基-嘧啶-4-基)-3-甲基-脲基]-4-甲基-苯基}-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



夜後，形成灰色懸浮液。濾出沉澱物，以DMA與醚洗滌。於60°C下真空乾燥過夜，獲得灰色粉末：HPLC： t_R =6.30分鐘(純度：>99%,梯度液A), ESI-MS：657.4 [MH]⁺.

{6-[3-(5-胺基-2-甲基-苯基)-1-甲基-脲基]-嘓啶-4-基}-胺基甲酸第三-丁酯

在大氣壓力下，使{6-[3-(2-甲基-5-硝基-苯基)-1-甲基-脲基]-嘓啶-4-基}-胺基甲酸第三-丁酯(330毫克，0.82毫莫耳)在甲醇(20毫升)與DMF(50毫升)之混合物中之溶液於10%鈀/炭(500毫克)存在下氫化。於20小時後，氫化作用已完成，並濾出觸媒。蒸發濾液至乾涸。使所得之殘留物以醚研製，濾出，並真空乾燥，獲得灰色粉末：HPLC： t_R =5.38分鐘(純度：97%,梯度液A), ESI-MS：373.4 [MH]⁺.

{6-[3-(2-甲基-5-硝基-苯基)-1-甲基-脲基]-嘓啶-4-基}-胺基甲酸第三-丁酯

將(6-甲胺基-嘓啶-4-基)-胺基甲酸第三-丁酯(240毫克，1.07毫莫耳，1.0當量)、市購可得之異氰酸2-甲基-5-硝基苯酯(210毫克，1.18毫莫耳，1.1當量)及DMAP(26毫克，0.21毫莫耳，0.2當量)在甲苯(10毫升)中之溶液於80°C下攪拌24小時。於冷卻至室溫後，添加甲醇(10毫升)，並將所形成之懸浮液於50°C下攪拌10分鐘。濾出沉澱物，並以甲醇(2 x 10毫升)洗滌。於真空中乾燥後，獲得極端地不溶性無色粉末：HPLC： t_R =8.09分鐘(純度：85%,梯度液A), ESI-MS：403.5 [MH]⁺.

(6-甲胺基-嘓啶-4-基)-胺基甲酸第三-丁酯

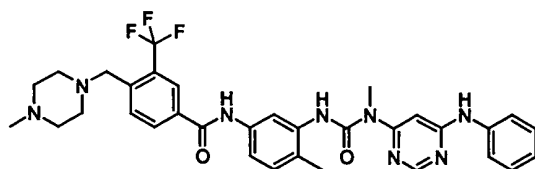
將(6-氯基-4-嘓啶基)-醯亞胺基二羧酸雙(第三-丁基)酯(1

克，3.03 毫莫耳，1.0 當量)在乙醇中之 33% 甲胺(5.63 毫升，45.5 毫莫耳，15 當量)內之溶液，在密封管中加熱至 80°C，歷經 2 小時，然後使其達到室溫。濾出已沉澱之產物，以冷乙醇洗滌，並於 60°C 下真空乾燥過夜。獲得標題化合物，為無色結晶：HPLC： t_R = 3.82 分鐘(純度：99%，梯度液 A)，ESI-MS：225.1 $[MH]^+$ (弱)，169.1 $[MH-tBu]^+$ 。

(6-氯基-4-嘓啉基)-醯亞胺基二羧酸雙(第三-丁基)酯可根據文獻上所發表之程序製成：J. M. Lehn 等人, *Eur. J. Chem.* **2001**, 1515-1521。

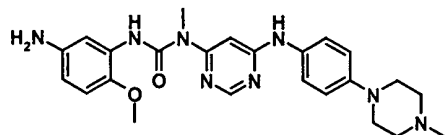
藉由按照實例 194 之程序，但使用適當起始物質，可製備實例 195-201：

實例 195：N-{4-甲基-3-[3-甲基-3-(6-苯基胺基-嘓啉-4-基)-脲基]-苯基}-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



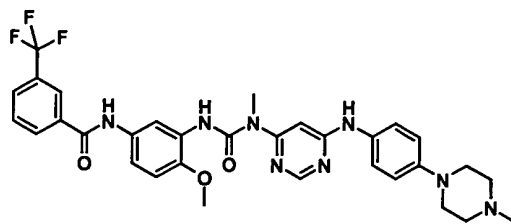
米黃色結晶，HPLC： t_R = 6.33 分鐘(純度：96%，梯度液 A)，ESI-MS：633.8 $[MH]^+$ 。

實例 196：3-(5-胺基-2-甲氧基-苯基)-1-甲基-1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘓啉-4-基}-脲



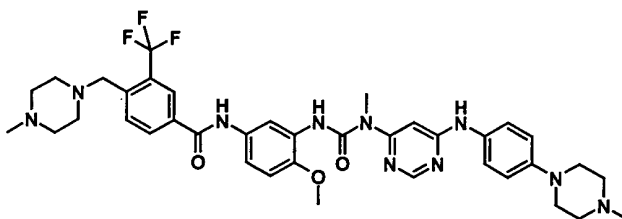
米黃色結晶，TLC： R_f = 0.19 (DCM/MeOH 85：15)，HPLC： t_R = 3.72 分鐘(純度：>100%，梯度液 A)，ESI-MS：463.6 $[MH]^+$ 。

實例 197: N-[4-甲氧基-3-(3-甲基-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-
苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺



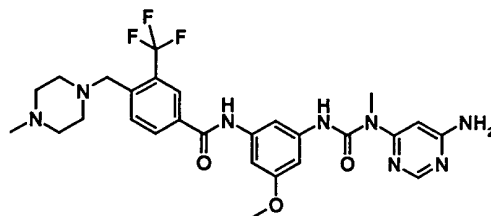
淡黃色結晶, TLC: $R_f = 0.21$ (TBME/MeOH 60 : 40), HPLC: $t_R = 5.94$ 分鐘 (純度 : 97%, 梯度液 A), ESI-MS : 635.2 $[MH]^+$.

實例 198: N-[4-甲氧基-3-(3-甲基-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-
苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲基)-苯基]-4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基
甲基)-3-三氟-甲基-苯甲醯胺



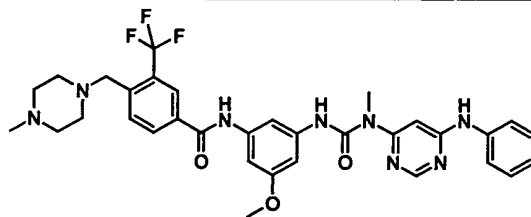
淡黃色結晶, TLC: $R_f = 0.19$ (TBME/MeOH/ NEt_3 50 : 50 : 1.5), HPLC :
 $t_R = 5.07$ 分鐘 (純度 : 96%, 梯度液 A), ESI-MS : 747.4 $[MH]^+$.

實例 199: N-{3-[3-(6-胺基-嘧啶-4-基)-3-甲基-脲基]-5-甲氧基-苯
基}-4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



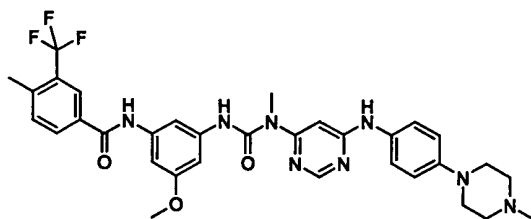
無色結晶, HPLC: $t_R = 5.12$ 分鐘 (純度 : 97%, 梯度液 A), ESI-MS :
573.2 $[MH]^+$.

實例 200： N-[3-甲氧基-5-[3-甲基-3-(6-苯基胺基-嘓啶-4-基)-脲基]-苯基]-4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



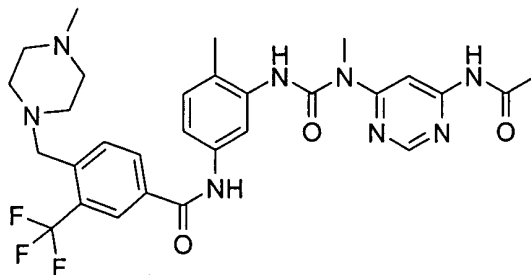
黃色樹脂, HPLC: $t_R = 6.20$ 分鐘 (純度: 99%, 梯度液 A), ESI-MS: 649.4 $[MH]^+$.

實例 201： N-[3-甲氧基-5-(3-甲基-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-苯基-胺基]-嘓啶-4-基}-脲基)-苯基]-4-甲基-3-三氟甲基-苯甲醯胺



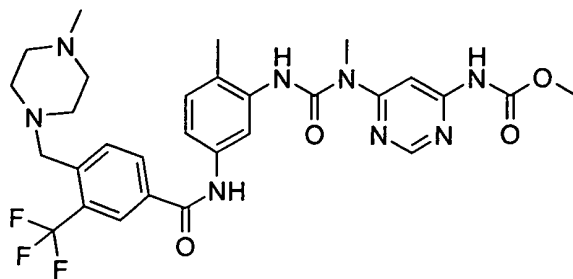
米黃色結晶, TLC: $R_f = 0.39$ (DCM/MeOH 85:15), HPLC: $t_R = 6.17$ 分鐘 (純度: >100%, 梯度液 A), ESI-MS: 649.7 $[MH]^+$.

實例 202： N-[3-[3-(6-乙醯胺基嘓啶-4-基)-3-甲基脲基]-4-甲基苯基]-4-(4-甲基六氫吡咩-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



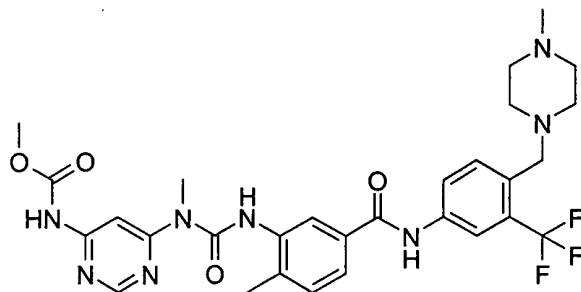
無色結晶性固體, TLC: $R_f = 0.24$ (DCM/EtOH/NH₃ 90:9:1), HPLC: $t_R = 10.57$ 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 B), ESI-MS: 599 $[MH]^+$.

實例 203： [6-(1-甲基-3-{2-甲基-5-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺基]-苯基}-脲基)-嘧啶-4-基]-胺甲基
酸甲酯



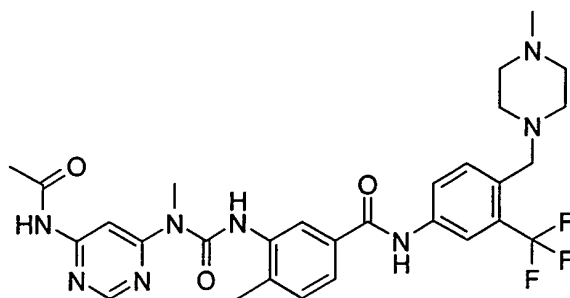
無色粉末, TLC: $R_f = 0.20$ (DCM/EtOH/ NH_3 90: 9: 1), HPLC: $t_R = 11.25$ 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 B), ESI-MS: 615 $[\text{MH}]^+$.

實例 204： [6-(1-甲基-3-{2-甲基-5-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯胺甲醯基]-苯基}-脲基)-嘧啶-4-基]-胺甲基
酸甲酯

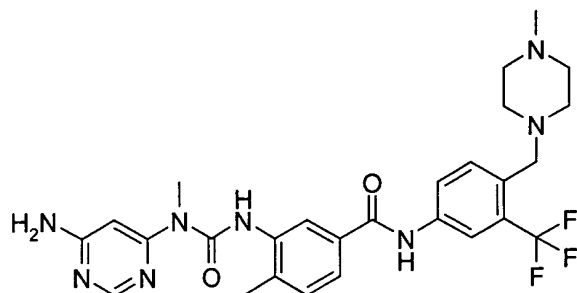


無色粉末, TLC: $R_f = 0.33$ (DCM/EtOH/ NH_3 90: 9: 1), HPLC: $t_R = 10.97$ 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 B), ESI-MS: 615 $[\text{MH}]^+$.

實例 205： 3-[3-(6-乙醯胺基-嘧啶-4-基)-3-甲基-脲基]-4-甲基-N-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-苯甲醯胺



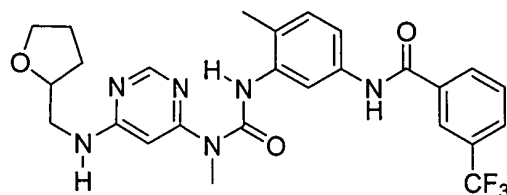
實例 206：3-[3-(6-胺基-嘓啶-4-基)-3-甲基-脲基]-4-甲基-N-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-苯甲醯胺



實例 207：活體外抑制數據

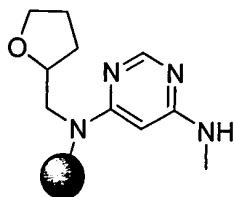
將實例 171 至 206 之化合物在如前述之擬案下，測試其抵抗 c-Abl、KDR 及 FGFR3 之抑制活性。發現對 c-Abl 在 10 μ M 下為 79-100% 抑制，對 KDR 在 10 μ M 下為 87-100% 抑制，及對 FGFR3 在 10 μ M 下為 56-98% 抑制。

實例 208：N-[4-甲基-3-(3-甲基-3-{6-[(四氫-呋喃-2-基甲基)-胺基]-嘓啶-4-基}-脲基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺

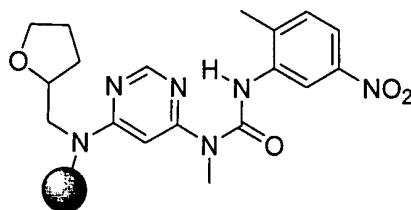


將帶有 C-(四氫-呋喃-2-基)-甲胺之 Pal-樹脂 (1 克，1 毫莫耳)、DIEA (0.52 毫升，3 毫莫耳) 及 4,6-二氯嘓啶 (300 毫克，2 毫莫耳) 在 n-BuOH (15 毫升) 中混合。將反應小玻璃瓶置於正在加熱之

振盪器中，並於 80°C 下加熱 16 小時。過濾所形成之混合物，並將樹脂以 DMF (3 x 20 毫升)、MeOH (3 x 20 毫升)、CH₂Cl₂ (3 x 20 毫升) 洗滌，及在真空下乾燥。將 10 毫克樹脂以 TFA/CH₂Cl₂/H₂O (45/50/5) (200 微升) 處理 1 小時。LC-MS 顯現出只有一個主要吸收峰：發現 MS (M + H⁺) 為 214.2；

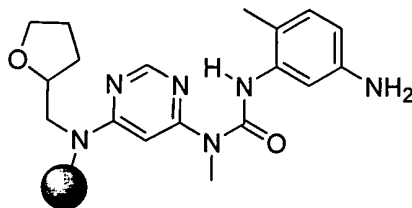


將帶有 (6-氯-嘓啶-4-基)-(四氫-呋喃-2-基甲基)-胺 (1 毫莫耳) 之 Pal-樹脂、40% 甲胺水溶液 (1.95 毫升，25 毫莫耳)、15 毫升 n-BuOH 在密封管中混合在一起。將反應小玻璃瓶置於正在加熱之振盪器中，並於 100°C 下加熱 12 小時。於冷卻後，將另外之 1.95 毫升 40% 甲胺水溶液添加至反應小玻璃瓶中。將反應物加熱至 100°C，歷經 12 小時。過濾所形成之混合物，並將樹脂以 DMF (3 x 20 毫升)、MeOH (3 x 20 毫升)、CH₂Cl₂ (3 x 20 毫升) 洗滌，及在真空下乾燥。將 10 毫克樹脂以 TFA/CH₂Cl₂/H₂O (45/50/5) (200 微升) 處理 1 小時。LC-MS 顯現出只有一個主要吸收峰：發現 MS (M + H⁺) 為 209.2.

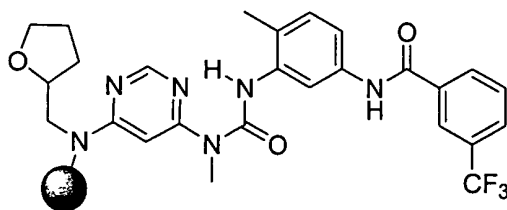


將帶有 N-甲基-N'-(四氫-呋喃-2-基甲基)-嘓啶-4,6-二胺 (1 毫莫耳) 之 Pal-樹脂、異氰酸 2-甲基-5-硝基苯酯 (540 毫克，3 毫莫耳)、DIEA (0.52 毫升，3 毫莫耳)、15 毫升無水 DMF 混合在

一起。將反應小玻璃瓶振盪加熱至 60°C ，歷經 14 小時。過濾所形成之混合物，並將樹脂以 DMF (3 x 20 毫升)、MeOH (3 x 20 毫升)、 CH_2Cl_2 (3 x 20 毫升) 洗滌，及在真空下乾燥。將 10 毫克樹脂以 TFA/ CH_2Cl_2 / H_2O (45/50/5) (200 微升) 處理 1 小時。LC-MS 顯現出只有一個主要吸收峰：發現 MS ($\text{M} + \text{H}^+$) 為 387.2.



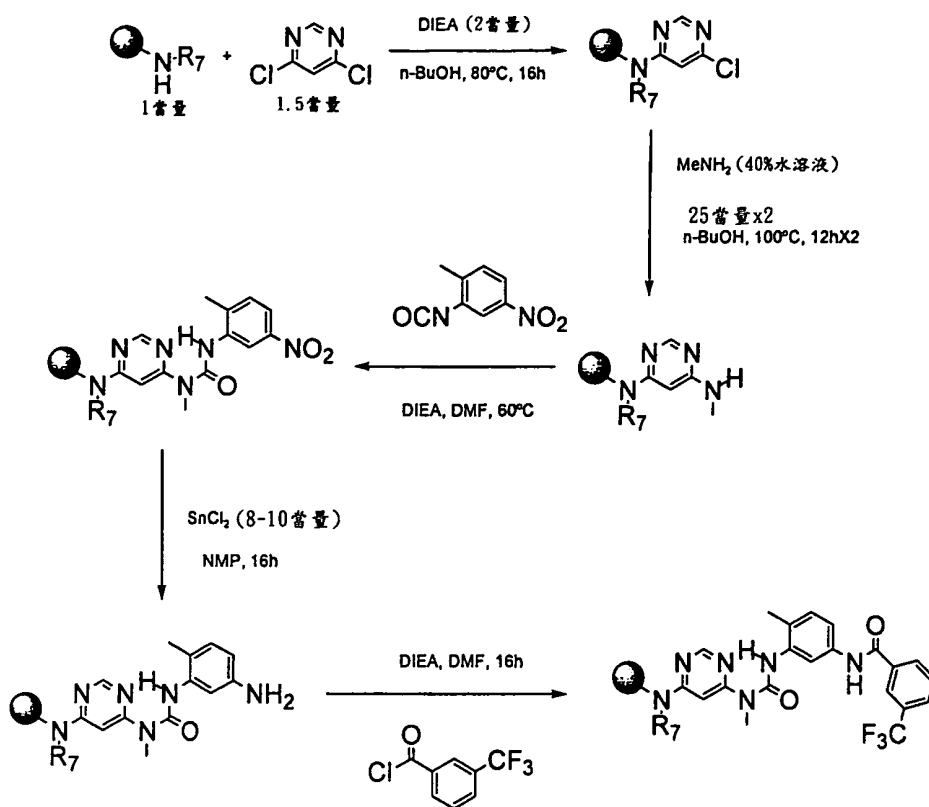
將帶有 1-甲基-3-(2-甲基-5-硝基-苯基)-1-{6-[(四氫-呋喃-2-基甲基)-胺基]-嘧啶-4-基}-脲 (1 毫莫耳) 之 Pal-樹脂、氯化錫 (II) (1.55 克，8 毫莫耳)、15 毫升 NMP 混合在一起。使反應小玻璃瓶在室溫下振盪 16 小時。過濾所形成之混合物，並將樹脂以 DMF (3 x 20 毫升)、MeOH (3 x 20 毫升)、 CH_2Cl_2 (3 x 20 毫升) 洗滌，及在真空下乾燥。將 10 毫克樹脂以 TFA/ CH_2Cl_2 / H_2O (45/50/5) (200 微升) 處理 1 小時。LC-MS 顯現出只有一個主要吸收峰：發現 MS ($\text{M} + \text{H}^+$) 為 357.3.



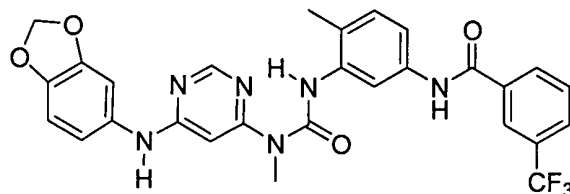
將帶有 3-(5-胺基-2-甲基-苯基)-1-甲基-1-{6-[(四氫-呋喃-2-基甲基)-胺基]-嘧啶-4-基}-脲 (1 毫莫耳) 之 Pal-樹脂、氯化 3-三氟甲基-苯甲醯 (630 毫克，3 毫莫耳)、DIEA (0.52 毫升，3 毫莫耳) 及 15 毫升無水 DMF 混合在一起。使反應小玻璃瓶於室溫中振盪 16 小時。過濾所形成之混合物，並將樹脂以 DMF (3 x 20 毫

升)、MeOH (3 x 20 毫升)、CH₂Cl₂ (3 x 20 毫升)洗滌，及在真空下乾燥。將10毫克樹脂以TFA/CH₂Cl₂/H₂O (45/50/5)(200微升)處理1小時。LC-MS顯現出只有一個主要吸收峰：發現MS (M + H⁺) 為529.3.

將所有pal樹脂以TFA/CH₂Cl₂/H₂O (45/50/5) (10 毫升)處理2小時。於真空下移除溶劑後，使粗產物溶於DMSO中，並藉由逆相預備之HPLC純化，而得最後產物N-[4-甲基-3-(3-甲基-3-{6-[(四氫-呋喃-2-基甲基)-胺基]-嘧啶-4-基}-脲基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺，為白色固體，241毫克。此程序之摘述係描述於下文流程圖中。實心球體表示固態載體(Pal樹脂)；¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.84 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.92-3.79 (m, 3H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.85-1.82 (m, 4H)；ESIMS m/z 529.3 (M⁺ + 1).

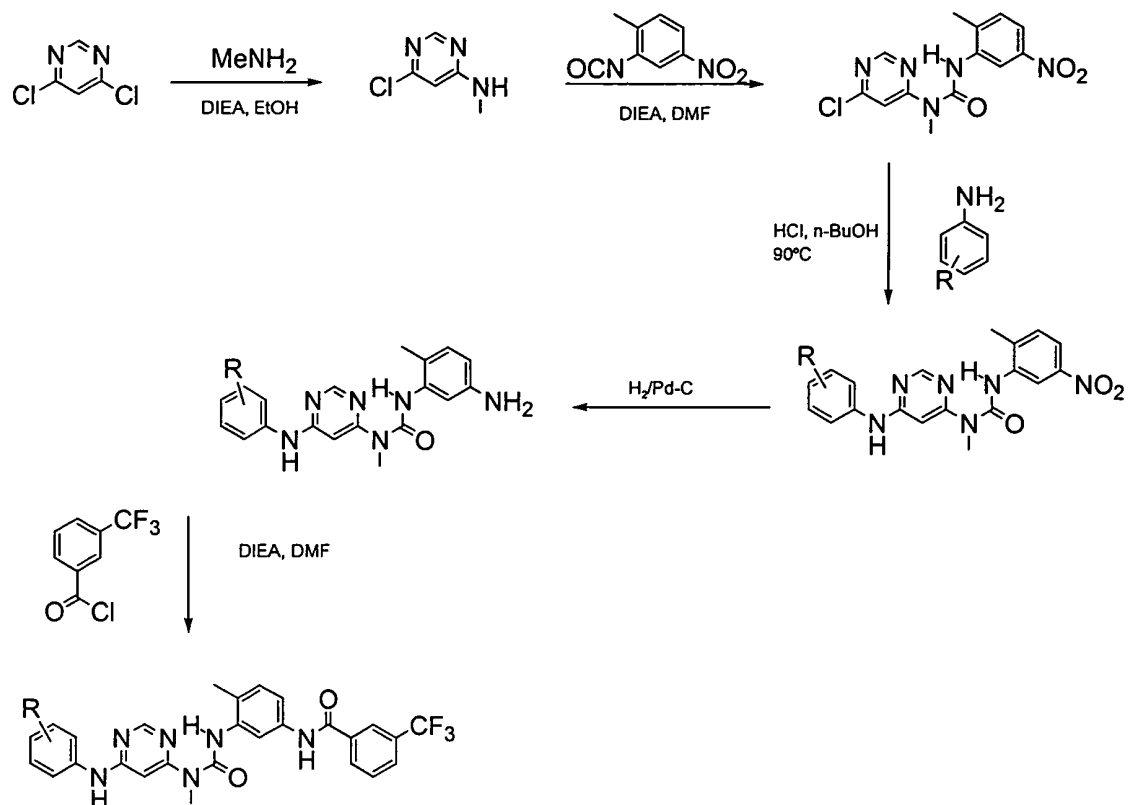


實例 209：N-(3-{3-[6-(苯并[1,3]二氧伍園烯-5-基胺基)-嘓啶-4-基]-3-甲基-脲基}-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



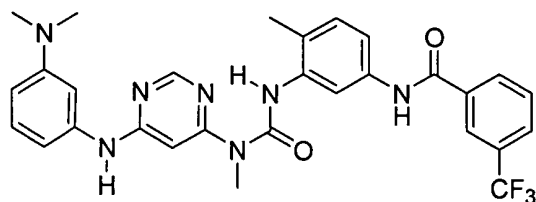
一般程序係與實例 208 相同，惟 Pal-樹脂係連接至苯并[1,3]二氧伍園烯-5-基胺。將所有 pal 樹脂以 TFA/CH₂Cl₂/H₂O (45/50/5) (10 毫升) 處理 2 小時。於真空下移除溶劑後，使粗產物溶於 DMSO 中，並藉由逆相預備之 HPLC 純化，而得最後產物 N-(3-{3-[6-(苯并[1,3]二氧伍園烯-5-基胺基)-嘓啶-4-基]-3-甲基-脲基}-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺，為白色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.70 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.8

Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ESIMS m/z 565.3 ($M^+ + 1$).



其中 R 表示如發明內容中定義之 R_7 取代基。

實例 210：N-(3-{3-[6-(3-二甲胺基-苯基胺基)-嘓啶-4-基]-3-甲基-脲基}-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



關於此提案之反應圖式係示於上文中。使 4,6-二氯嘓啶 (1.0 克, 6.75 毫莫耳)、MeOH 中之 2.0 M 甲胺 (3.38 毫升, 6.75 毫莫耳) 及 DIEA (1.76 毫升, 10.13 毫莫耳) 溶於 30 毫升乙醇

中。將反應物加熱至 70°C，歷經 4 小時。於移除溶劑後，使粗產物藉急驟式層析純化，使用 EA/己烷 (3:7) 以獲得最後產物 (6-氯-嘧啶-4-基)-甲基-胺，為白色固體。

使 (6-氯-嘧啶-4-基)-甲基-胺 (940 毫克，6.57 毫莫耳)、異氰酸 2-甲基-5-硝基苯酯 (1.23 克，6.90 毫莫耳)、DIEA (2.30 毫升，13.15 毫莫耳) 溶於 30 毫升無水 DMF 中。將反應物在室溫中攪拌 14 小時。在移除溶劑後，使粗產物藉急驟式層析純化，使用 EA/己烷 (4:6) 以獲得最後產物 1-(6-氯-嘧啶-4-基)-1-甲基-3-(2-甲基-5-硝基-苯基)-脲，為白色固體。

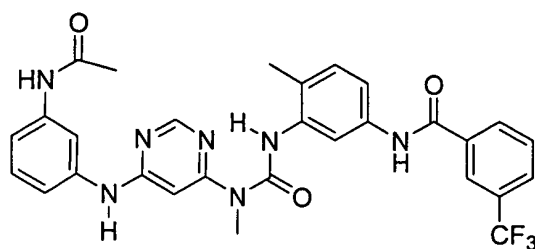
使 1-(6-氯-嘧啶-4-基)-1-甲基-3-(2-甲基-5-硝基-苯基)-脲 (100 毫克，0.31 毫莫耳)、N,N-二甲基-苯-1,3-二胺 HCl 鹽 (82 毫克，0.47 毫莫耳) 溶於 6 毫升 n-BuOH 中。將反應物加熱至高達 90°C，歷經 16 小時。於移除溶劑後，使粗產物藉急驟式層析純化，使用 EA/己烷 (1:1) 以獲得最後產物 1-[6-(3-二甲胺基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-1-甲基-3-(2-甲基-5-硝基-苯基)-脲，為白色固體。

將 1-[6-(3-二甲胺基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-1-甲基-3-(2-甲基-5-硝基-苯基)-脲 (110 毫克，0.26 毫莫耳) 與 10 毫克 10% 鈰碳粉，於氫環境下，在 20 毫升 EtOH 中混合。將反應物於 50°C 下攪拌 4 小時。使反應混合物通過矽藻土填充柱，並藉由甲醇洗滌。於真空下於移除溶劑後，將粗產物 3-(5-胺基-2-甲基-苯基)-1-[6-(3-二甲胺基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-1-甲基-脲使用於下一步驟反應，無需純化。

使 3-(5-胺基-2-甲基-苯基)-1-[6-(3-二甲胺基-苯基胺基)-嘧啶

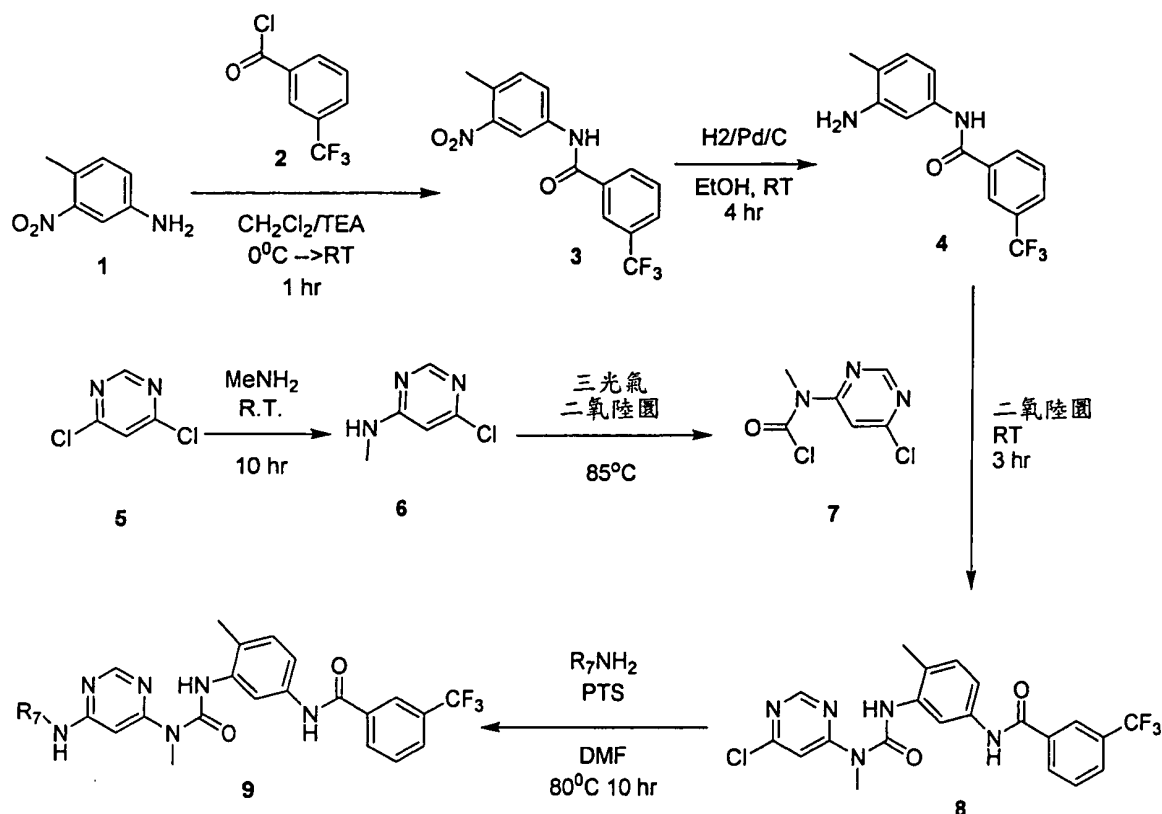
-4-基]-1-甲基-脲(0.26毫莫耳)、氯化3-三氟甲基-苯甲醯(57毫克, 0.27毫莫耳)及DIEA(68微升, 0.39毫莫耳)溶於10毫升無水DMF中。將反應物在室溫中攪拌4小時。於移除溶劑後, 使粗產物溶於DMSO中, 並藉由逆相預備之HPLC純化, 而得最後產物N-(3-{3-[6-(3-二甲胺基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-3-甲基-脲基}-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺, 為白色固體; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.67 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.92 (s, 6H), 2.35 (s, 3H); ESIMS m/z 565.3 ($M^+ + 1$).

實例 211: N-(3-{3-[6-(3-乙醯胺基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-3-甲基-脲基}-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

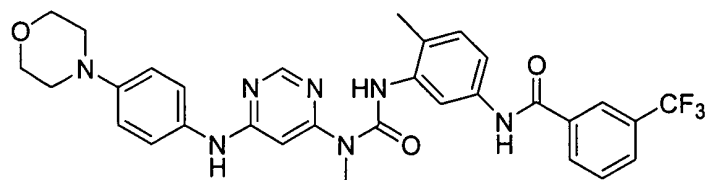


一般程序係與實例3相同, 惟將N-(3-胺基-苯基)-乙醯胺(71毫克, 0.47毫莫耳)與二氧陸園中之0.12毫升4M HCl溶液添加於反應物中。使最後產物N-(3-{3-[6-(3-乙醯胺基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-3-甲基-脲基}-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺藉由逆相預備之HPLC純化, 而得白色固體; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.67 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.56 (s,

1H), 8.40-8.36 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.79 (d, J = 4.2, 3H), 2.34 (s, 3H); ESIMS m/z 578.3 ($M^+ + 1$).



實例 212：N-(4-甲基-3-{3-甲基-3-[6-(4-嗎福啉-4-基-苯基氨基)-嘓啶-4-基]-脲基}-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



使 4-甲基-3-硝基苯胺 (3.0 克，20 毫莫耳) 溶於 100 毫升二氯甲烷中。添加 3 毫升三乙胺 (22 毫莫耳)，使溶液冷卻至 0°C ，並慢慢添加氯化 3-三氟苯甲醯 (4.1 克；20 毫莫耳) 至上述混合

物中，同時攪拌。使反應混合物升高至室溫，並使反應於1小時內完成。將反應混合物以10% NaHCO₃溶液、鹽水洗滌，並以Na₂SO₄脫水乾燥。最後產物(3) N-(4-甲基-3-硝基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺為黃色固體，6.28克。

使 N-(4-甲基-3-硝基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(6.2克，19毫莫耳)溶於80毫升乙醇中，並將600毫克Pd/C添加至該溶液中。將混合物於氫及室溫下攪拌4小時。藉過濾移除Pd/C。使粗產物於醋酸乙酯中再結晶。最後產物(4) N-(3-胺基-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺為暗色固體，5.5克。

使4,6-二氯-嘧啶(10克，67毫莫耳)溶於50毫升甲醇中。然後，將37毫升2M甲胺THF溶液添加至其中。將反應物在室溫下攪拌10小時。藉迴轉式蒸發移除溶劑，並使粗產物在甲醇中再結晶。最後產物(5) (6-氯-嘧啶-4-基)甲胺為淡黃色固體，8.2克。

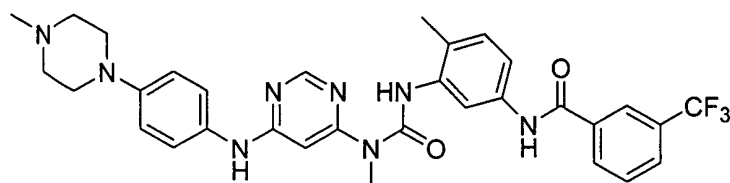
使(6-氯-嘧啶-4-基)-甲基-胺(1.43克10毫莫耳)溶於20毫升二氧陸圀中，並與1.7毫升DIEA(15毫莫耳)混合，接著將1.2克三光氣添加至該溶液中。將反應混合物在85°C下攪拌3小時。使反應混合物冷卻降至室溫。於此反應混合物中，添加1.7毫升DIEA與2.94克N-(3-胺基-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(4)。將反應物在室溫下攪拌3小時。使粗產物於醋酸乙酯中再結晶。最後產物(8) N-{3-[3-(6-氯-嘧啶-4-基)-3-甲基-脲基]-4-甲基-苯基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺為淡黃色固體，3.9克。

將 N-{3-[3-(6-氯-嘧啶-4-基)-3-甲基-脲基]-4-甲基-苯基}-3-三

氟甲基-苯甲醯胺 (50 毫克, 0.107 毫莫耳) 與對-甲苯磺酸 (20 毫克, 0.105 毫莫耳) 混合, 並溶於 1 毫升 DMF 中。然後, 將 4-嗎福啉-4-基-苯胺 (22 毫克, 0.11 毫莫耳) 添加至其中。將反應物於 80°C 下攪拌 10 小時。使粗產物藉逆相 HPLC 純化, 而得最後產物 N-[4-甲基-3-{3-甲基-3-[6-(4-嗎福啉-4-基-苯基胺基)-嘓啶-4-基]-脲基}-苯基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺, 為灰色固體, 48 毫克; $^1\text{H NMR}$ 600 MHz (DMSO) δ 12.74 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.97 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.79 (t, 1H, $J = 4.2$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.47 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.99 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.15 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.10 (m, 3H), 2.32 (s, 3H);

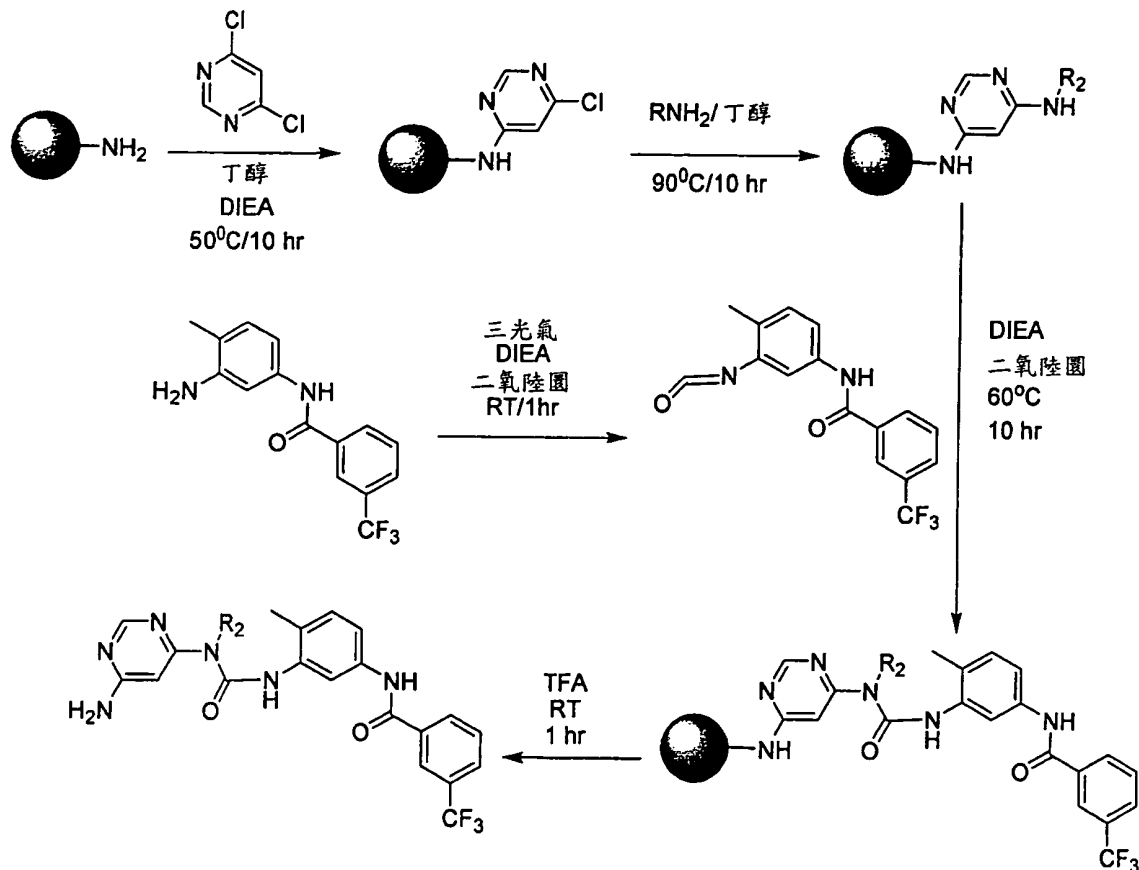
MS m/z 606.2 ($M+1$).

實例 213: N-[4-甲基-3-(3-甲基-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘓啶-4-基}-脲基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺

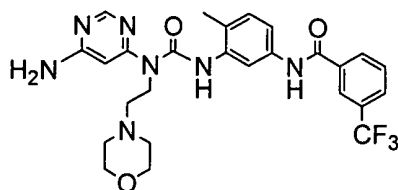


此化合物係使用如上述之相同程序製成, 惟使用 4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯胺代替 4-嗎福啉-4-基-苯胺。最後化合物 N-[4-甲基-3-(3-甲基-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘓啶-4-基}-脲基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺為白色固體, 43 毫克; $^1\text{H NMR}$ 600 MHz (DMSO) δ 12.75 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.97 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.79 (t, 1H, $J = 4.2$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J =$

7.8 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.99 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.18 (m, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); MS m/z 620.2 (M+1).



實例 214：N-{3-[3-(6-氨基-嘓啶-4-基)-3-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-脲基]-4-甲基-苯基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺



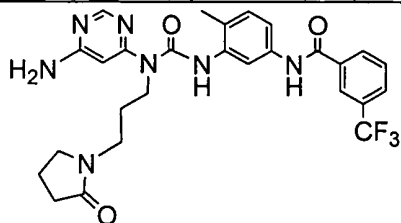
將具有自由態胺基之 Rink 樹脂 (50 克，53 毫莫耳) 與 4,6-二氯嘓啶 (23 克，159 毫莫耳) 在 60 毫升丁醇與 28 毫升 DIEA 中混合。使反應混合物於加熱板塊上，在 50°C 下振盪 10 小時。將樹脂以 DMF、甲醇及二氯甲烷洗滌。接著於 1 克此樹脂

中，添加3當量胺與3毫升丁醇，使反應物於90°C下振盪10小時。將樹脂以DMF、甲醇及二氯甲烷洗滌。

使N-(3-胺基-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(880毫克，3毫莫耳)溶於8毫升二氧陸圓中，並添加0.52毫升DIEA。然後，將三光氣(357毫克，1.2毫莫耳)添加至此溶液中。將反應物在室溫下攪拌1小時。接著，將此反應混合物添加至上文樹脂中。使反應物於60°C下振盪10小時。將樹脂以DMF、甲醇及二氯甲烷洗滌。使樹脂在室溫下以TFA分裂1小時。使粗產物藉RP-HPLC純化。

實例214係使用2-嗎福啉-4-基-乙胺作為上述程序中之胺而製成。最後產物N-{3-[3-(6-胺基-嘓啶-4-基)-3-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-脲基]-4-甲基-苯基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺為白色固體，63毫克；¹H NMR 600 MHz (DMSO) δ 12.95 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.77 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.20 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.03 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.59 (s, 4H), 3.35 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); MS m/z 544.2 (M+1).

實例215：N-(3-{3-(6-胺基-嘓啶-4-基)-3-[3-(2-酮基-四氫吡咯-1-基)-丙基]-脲基}-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



此化合物係使用1-(3-胺基-丙基)-四氫吡咯-2-酮作為上述程序中之胺而製成。最後產物N-(3-{3-(6-胺基-嘓啶-4-基)-

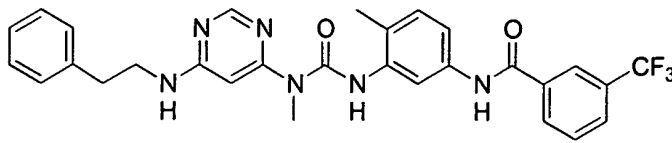
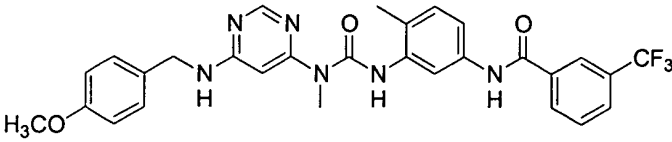
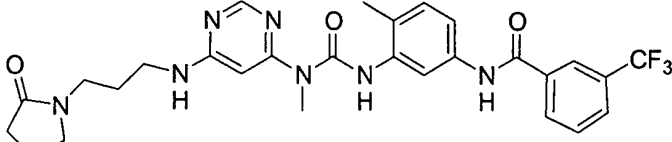
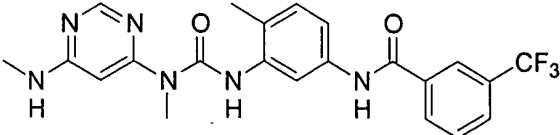
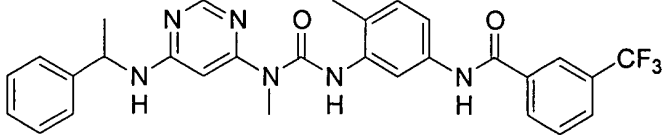
3-[3-(2-酮基-四氫吡咯-1-基)-丙基]-脲基}-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺為白色固體，14毫克； ^1H NMR 600 MHz (DMSO) δ 12.51 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.77 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.54 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 7.20 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.03 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.31 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.24 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.23 (s, 3H), 2.16 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz), 1.87 (m, 2H), 1.74 (m, 2H); MS m/z 556.2 ($M+1$).

實例 216

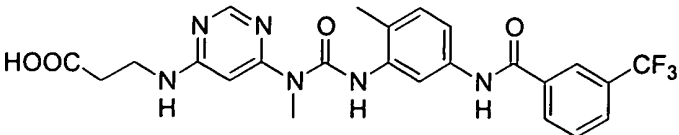
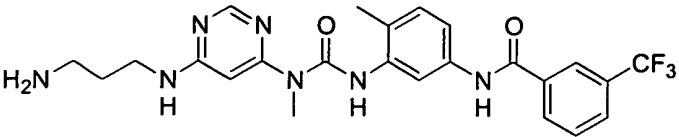
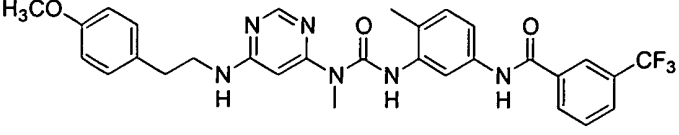
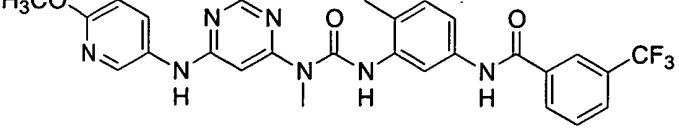
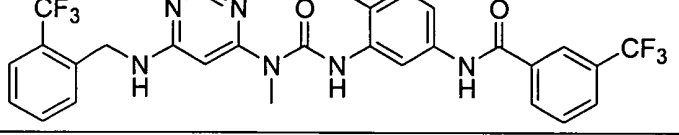
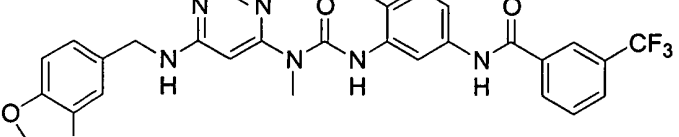
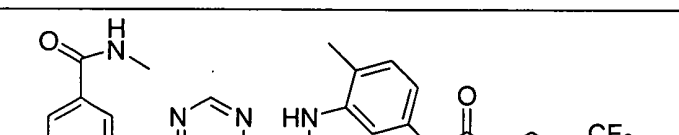
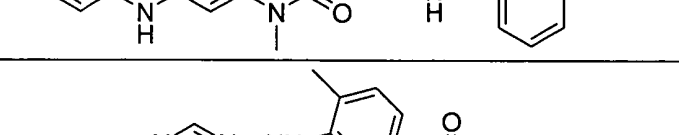
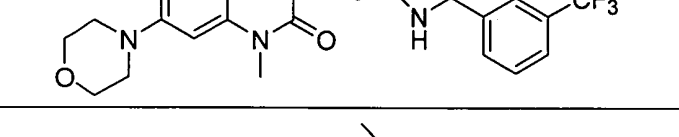
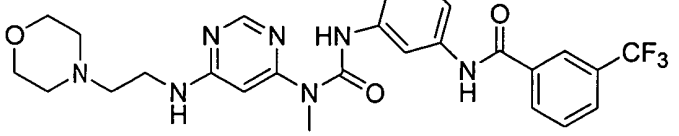
藉由重複上文實例 208 至 215 中所述之程序，使用適當起始物質，獲得下列如表 1 中所確認之式 I 化合物。

表 1

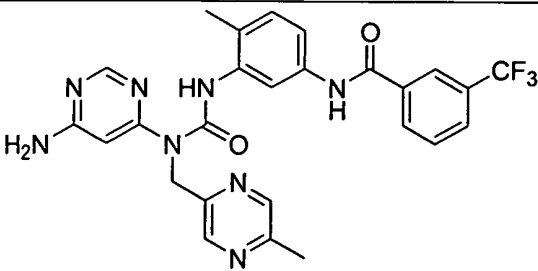
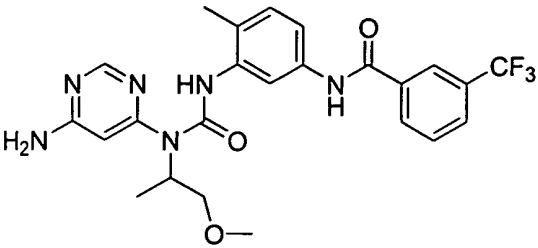
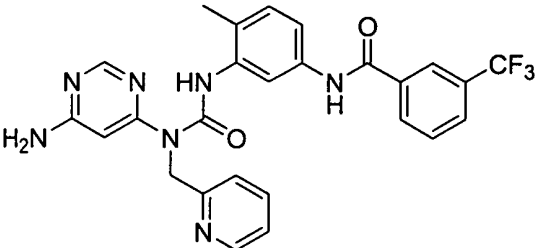
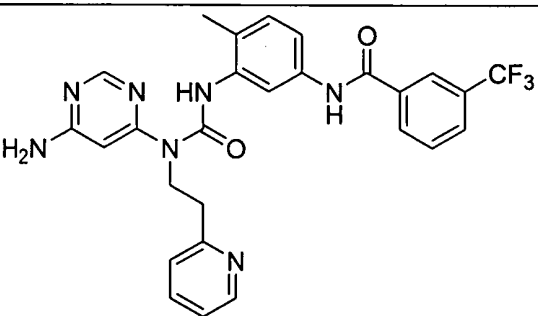
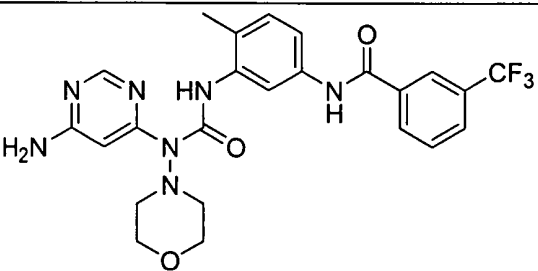
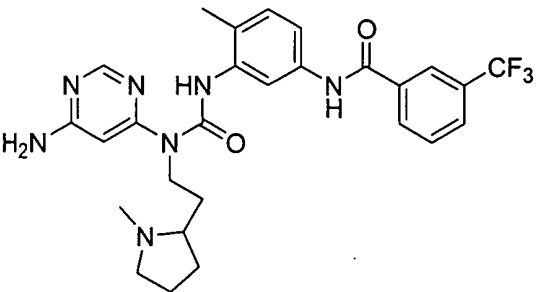
化合物編號	結構	物理數據
1		^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OH}-d_4$) δ 9.92 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.79 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 8.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.46 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.66 (m, 6H); ESIMS m/z 623.20 ($M^+ + 1$).
2		^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.82 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.78 (t, 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ESIMS m/z 569.10 ($M^+ + 1$).

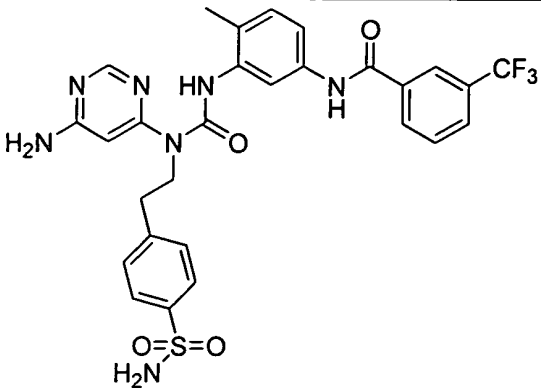
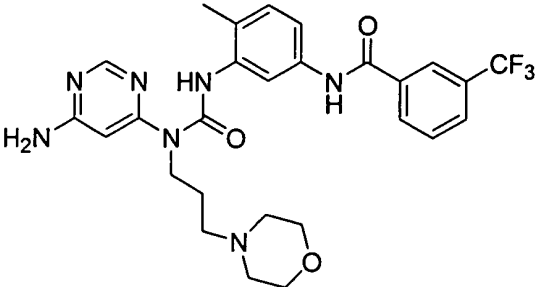
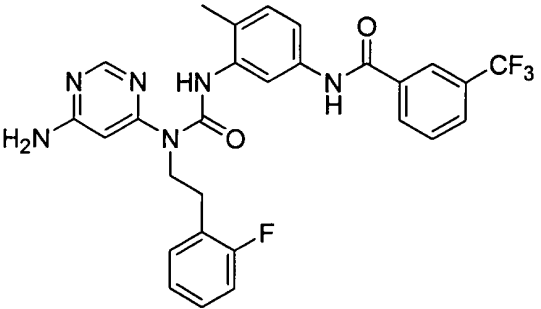
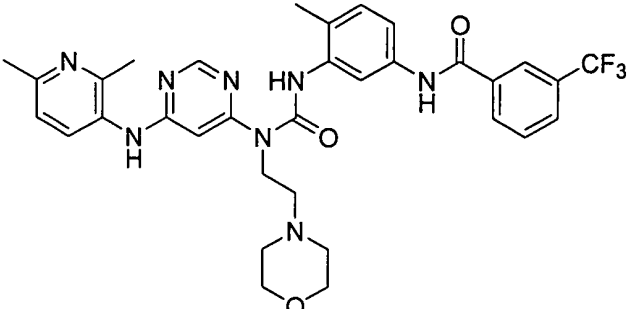
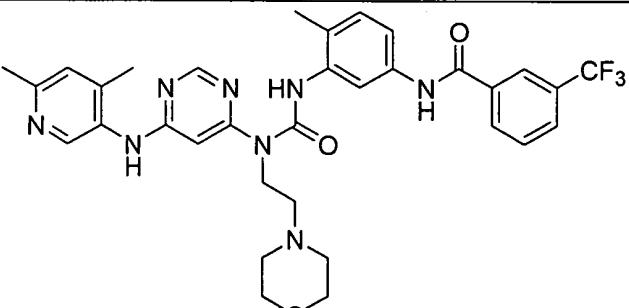
3		¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.85 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.86 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H); ESIMS <i>m/z</i> 549.20 (<i>M</i> ⁺ + 1).
4		¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.83 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.78 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.20 (3H); ESIMS <i>m/z</i> 565.20 (<i>M</i> ⁺ + 1).
5		¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.86 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (br, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.31 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.25 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 1.93 (dt, <i>J</i> = 7.6, 14.1 Hz, 2H), 1.73 (m, 2H); ESIMS <i>m/z</i> 570.20 (<i>M</i> ⁺ + 1).
6		ESIMS <i>m/z</i> 559.10 (<i>M</i> ⁺ + 1).
7		ESIMS <i>m/z</i> 549.20 (<i>M</i> ⁺ + 1).

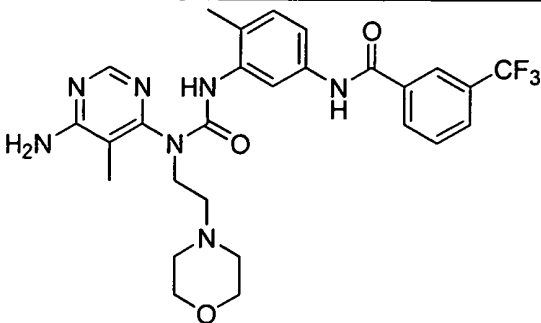
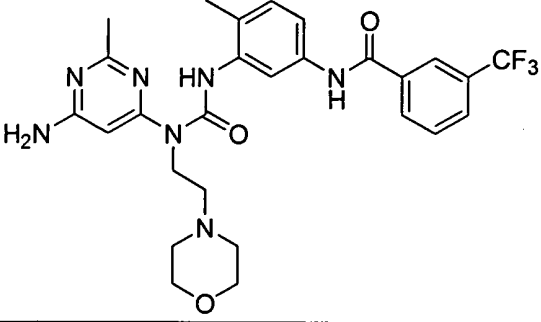
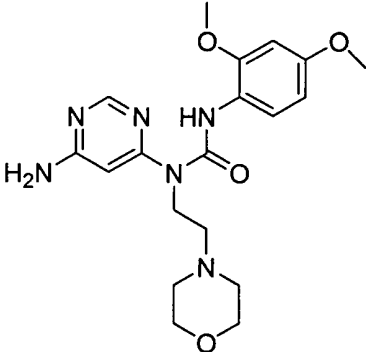
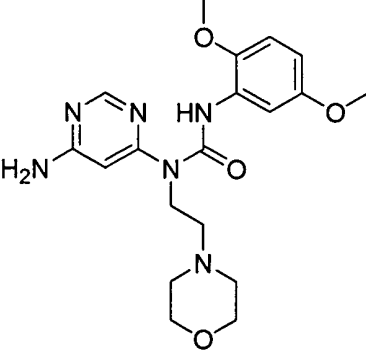
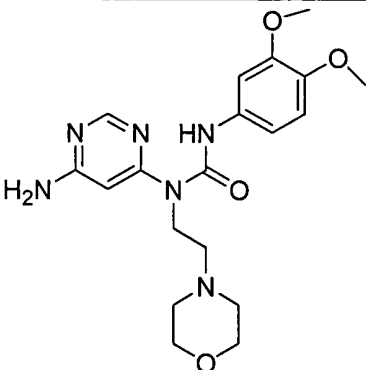
8		ESIMS m/z 572.30 ($M^+ + 1$).
9		ESIMS m/z 513.20 ($M^+ + 1$).
10		ESIMS m/z 572.30 ($M^+ + 1$).
11		ESIMS m/z 550.20 ($M^+ + 1$).
12		ESIMS m/z 487.20 ($M^+ + 1$).
13		ESIMS m/z 525.20 ($M^+ + 1$).
14		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.31-8.25 (m, 2H), 7.96 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 6.0$, 1H), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H) 6.13 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (s, 2H); ESIMS m/z 445.10 ($M^+ + 1$).
15		ESIMS m/z 488.10 ($M^+ + 1$).
16		ESIMS m/z 567.10 ($M^+ + 1$).
17		ESIMS m/z 553.10 ($M^+ + 1$).

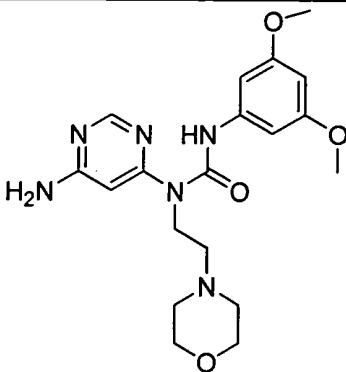
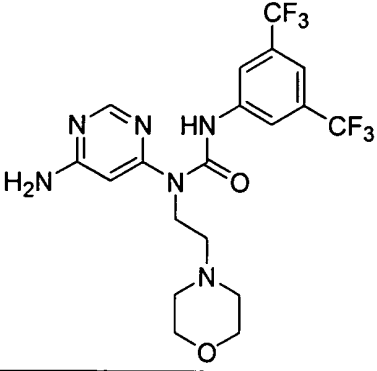
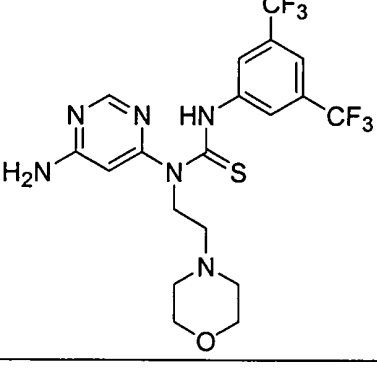
18		ESIMS m/z 517.10 ($M^+ + 1$).
19		ESIMS m/z 502.20 ($M^+ + 1$).
20		ESIMS m/z 579.20 ($M^+ + 1$).
21		ESIMS m/z 552.10 ($M^+ + 1$).
22		ESIMS m/z 603.10 ($M^+ + 1$).
23		ESIMS m/z 579.15 ($M^+ + 1$).
24		ESIMS m/z 578.30 ($M^+ + 1$).
25		ESIMS m/z 515.20 ($M^+ + 1$).
26		ESIMS m/z 558.30 ($M^+ + 1$).
27		ESIMS m/z 485.20 ($M^+ + 1$).

28		ESIMS m/z 564.20 ($M^+ + 1$).
29		ESIMS m/z 578.20 ($M^+ + 1$).
30		ESIMS m/z 633.30 ($M^+ + 1$).
31		ESIMS m/z 620.30 ($M^+ + 1$).
32		ESIMS m/z 670.30 ($M^+ + 1$).
33		ESIMS m/z 499.2 ($M^+ + 1$).
34		ESIMS m/z 515.2 ($M^+ + 1$).
35		ESIMS m/z 528.3 ($M^+ + 1$).

36		ESIMS m/z 537.2 ($M^+ + 1$).
37		ESIMS m/z 503.2 ($M^+ + 1$).
38		ESIMS m/z 522.2 ($M^+ + 1$).
39		ESIMS m/z 536.2 ($M^+ + 1$).
40		ESIMS m/z 516.2 ($M^+ + 1$).
41		ESIMS m/z 542.30 ($M^+ + 1$).

42		ESIMS m/z 614.30 ($M^+ + 1$).
43		ESIMS m/z 558.30 ($M^+ + 1$).
44		ESIMS m/z 553.30 ($M^+ + 1$).
45		ESIMS m/z 649.30 ($M^+ + 1$).
46		ESIMS m/z 649.30 ($M^+ + 1$).

47		ESIMS m/z 558.30 ($M^+ + 1$).
48		ESIMS m/z 558.30 ($M^+ + 1$).
49		ESIMS m/z 403.30 ($M^+ + 1$).
50		ESIMS m/z 403.30 ($M^+ + 1$).
51		ESIMS m/z 403.30 ($M^+ + 1$).

52		ESIMS m/z 403.30 ($M^+ + 1$).
53		ESIMS m/z 495.3 ($M^+ + 1$).
54		ESIMS m/z 479.30 ($M^+ + 1$).

1. 檢測

檢測實例 208 至 216 之化合物，以度量其選擇性地抑制會表現 BCR-Abl 之 32D 細胞 (32D-p210) 之細胞增生之能力，與原始 32D 細胞作比較。選擇性地抑制此等 BCR-Abl 轉變細胞之增生之化合物，係經測試對於表現 Bcr-abl 之無論是野生型或突變形式之 Ba/F3 細胞之抗增生活性。此外，係檢測化合物以度量其抑制 FGFR35 (在酵素與細胞檢測中)、FLT3、PDGFR β 、trkB、c-SRC、BMX、SGK、Tie2、Lck、JNK2 α 2、MKK4、c-RAF、MKK6、SAPK2 α 及 SAPK2 β 激酶之能力。

細胞 BCR-Abl 依賴性增生之抑制 (高通過量方法)

所使用之老鼠細胞系為以 BCR-Abl cDNA 轉變之 32D 造血原始粒子細胞系 (32D-p210)。此等細胞係被保持在 RPMI/10% 牛胎兒血清 (RPMI/FCS) 中，經補充青黴素 50 微克/毫升，鏈黴素 50 微克/毫升及 L-麩醯胺 200 mM。未經轉變之 32D 細胞係同樣地被保持，並添加經 15% WEHI 調理之培養基，作為 IL3 之來源。

將 50 微升 32D 或 32D-p210 細胞懸浮液覆蓋在 Greiner 384 井微板 (黑色) 中，於每井 5000 個細胞之密度下。將 50 毫微升待測化合物 (1mM，在 DMSO 儲備溶液中) 添加至各井中 (加入 STI571，作為正對照組)。使細胞在 37°C，5% CO₂ 下培養 72 小時。將 10 微升 60% Alamar Blue 溶液 (Tek 診斷劑) 添加至各井中，並使細胞再培養 24 小時。螢光強度 (在 530 毫微米下激發，在 580 毫微米下發射) 係使用 AcquestTM 系統 (分子裝置公司) 定量。

細胞 BCR-Abl 依賴性增生之抑制

將 32D-p210 細胞覆蓋於 96 井 TC 板中，在每井 15,000 個細胞密度下。將 50 微升待測化合物之兩倍連續稀釋液 (C_{max} 為 40 μ M) 添加至各井中 (加入 STI571 作為正對照組)。在將細胞於 37°C，5% CO₂ 下培養 48 小時後，將 15 微升 MTT (Promega) 添加至各井中，並使細胞再培養 5 小時。於 570 毫微米下之光密度係以分光光度測定方式定量，而 IC₅₀ 值，關於 50% 抑制所需要之化合物濃度，係測定自劑量回應曲線。

對於細胞循環分佈之作用

將 32D 與 32D-p210 細胞覆蓋於 6 井 TC 板中，於每井 2.5×10^6 個細胞下，在 5 毫升培養基中，並添加 1 或 10 μM 下之待測化合物 (加入 STI571 作為對照組)。然後，將細胞在 37°C ，5% CO_2 下培養 24 或 48 小時。將 2 毫升細胞懸浮液以 PBS 洗滌，於 70% EtOH 中固定 1 小時，並以 PBS/EDTA/RNase A 處理 30 分鐘。添加碘化普羅匹定 (propidium iodide) ($\text{Cf} = 10$ 微克 / 毫升)，且螢光強度係藉由流動細胞計數法，在 FACScaliburTM 系統 (BD 生物科技) 上定量。本發明之待測化合物証實對於 32D-p210 細胞之細胞凋零作用，但並未在 32D 原始細胞中引致細胞凋零。

對於細胞 BCR-Abl 自磷醃化之作用

BCR-Abl 自磷醃化作用係以捕獲 Elisa，使用 c-abl 專一捕獲抗體與抗磷酸酪胺酸抗體定量。將 32D-p210 細胞覆蓋在 96 井 TC 板中，在每井 2×10^5 個細胞下，於 50 微升培養基中。50 微升待測化合物之兩倍連續稀釋液 (C_{max} 為 10 μM) 添加至各井中 (加入 STI571 作為正對照組)。將細胞在 37°C ，5% CO_2 下培養 90 分鐘。然後，將細胞在冰上，以含有蛋白酶與磷酸酶抑制劑之 150 微升溶胞緩衝劑 (50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 150 mM NaCl, 5 mM EDTA, 1 mM EGTA 及 1% NP-40) 處理 1 小時。將 50 微升細胞溶胞產物添加至預先塗覆抗 -abl 專一抗體且經阻斷之 96 井光板中。將板於 4°C 下培養 4 小時。在以 TBS-Tween 20 緩衝劑洗滌後，添加 50 微升鹼性磷酸酶共軛之抗 -磷酸酪胺酸抗體，並將板於 4°C 下進一步培養過夜。在以 TBS-Tween 20 緩衝劑洗滌後，添加 90 微升發光受質，且發光係使用

AcquestTM系統(分子裝置公司)定量。本發明之待測化合物會抑制BCR-Abl表現細胞之增生，以劑量依存方式抑制細胞BCR-Abl自磷酸化作用。

對於表現Bcr-abl突變形式之細胞增生之作用

對本發明化合物測試其對於表現BCR-Abl之無論是野生型或突變形式(G250E、E255V、T315I、F317L、M351T)之Ba/F3細胞之抗增生作用，其係對STI571賦予抗藥性或減縮之敏感性。此等化合物對於突變型-BCR-Abl表現細胞及對於未經轉變細胞之抗增生作用，係在10、3.3、1.1及0.37 μM 下，按上述測試(在缺乏IL3之培養基中)。對於未經轉變細胞缺乏毒性之化合物之 IC_{50} 值，係測定自按上述獲得之劑量回應曲線。

FGFR35(酵素檢測)

使用經純化FGFR35(Upstate)之激酶活性檢測，係在最後體積10微升中進行，其含有0.25微克/毫升酵素，在激酶緩衝劑(30 mM Tris-HCl pH 7.5, 15 mM MgCl_2 , 4.5 mM MnCl_2 , 15 μM Na_3VO_4 及50微克/毫升BSA)中，與受質(5微克/毫升生物素-聚EY(Glu, Tyr)(CIS-US公司)與3 μM ATP)。製作兩種溶液：將含有FGFR35酵素在激酶緩衝劑中之5微升第一種溶液，首先分配至384-格式ProxiPlate[®](Perkin-Elmer)中，接著添加50毫微升已溶於DMSO中之化合物，然後將含有受質(聚EY)與ATP在激酶緩衝劑中之5微升第二種溶液添加至各井中。使反應物在室溫下培養一小時，藉由添加10微升HTRF偵測混合物使其停止，該偵測混合物含有30 mM Tris-HCl pH 7.5, 0.5 M KF,

50 mM ETDA, 0.2 毫克 / 毫升 BSA, 15 微克 / 毫升 鏈黴胺 基 酸 -XL665 (CIS-US 公 司) 及 150 毫 微 克 / 毫 升 隱 性 物 共 軛 抗 -磷 酸 酪 胺 酸 抗 體 (CIS-US 公 司)。於 室 溫 培 養 一 小 時 以 允 許 鏈 黴 胺 基 酸 -生 物 素 交 互 作 用 後，時 間 解 析 螢 光 信 號 係 在 Analyst GT (分 子 裝 置 公 司)上 讀 取。IC₅₀ 值 係 藉 由 各 化 合 物 在 12 種 濃 度 (1 : 3 稀 釋，自 50 μ M 至 0.28 nM) 下 之 抑 制 百 分 比 之 線 性 回 歸 分 析 計 算。在 此 項 檢 測 中，本 發 明 化 合 物 具 有 IC₅₀ 在 10 nM 至 2 μ M 之 範 圍 內。

FGFR35 (細胞檢測)

對 本 發 明 化 合 物 測 試 其 抑 制 經 轉 變 Ba/F3-TEL-FGFR35 細 胞 增 生 之 能 力，該 細 胞 增 生 係 依 賴 FGFR35 細 胞 激 酶 活 性。將 Ba/F3-TEL-FGFR35 培 養 至 高 達 800,000 個 細 胞 / 毫 升，在 懸 浮 液 中，使 用 RPMI 1640，經 補 充 10% 牛 胎 兒 血 清 作 為 培 養 基。將 細 胞 分 配 至 384- 井 格 式 板 中，在 5000 個 細 胞 / 井 下，於 50 微 升 培 養 基 中。使 本 發 明 化 合 物 溶 解，並 稀 釋 於 二 甲 亞 砒 (DMSO) 中。十 二 個 點 1 : 3 連 續 稀 釋 液 係 在 DMSO 中 施 行，以 產 生 濃 度 梯 度 液，涵 蓋 典 型 上 從 10 mM 至 0.05 μ M 之 範 圍。細 胞 係 伴 隨 著 50 毫 微 升 經 稀 釋 之 化 合 物 添 加，並 在 細 胞 培 養 物 之 培 養 器 中 培 養 48 小 時。AlamarBlue® (TREK 診 斷 系 統)，其 可 用 以 監 測 藉 由 增 生 中 之 細 胞 所 產 生 之 還 原 環 境，將 其 添 加 至 細 胞 中，於 最 後 濃 度 10% 下。於 37°C 細 胞 培 養 物 培 養 器 中 培 養 另 外 四 小 時 後，來 自 經 還 原 AlamarBlue® (在 530 毫 微 米 下 激 發，在 580 毫 微 米 下 發 射) 之 螢 光 信 號，係 於 Analyst GT (分 子 裝 置 公 司)上 定 量。IC₅₀ 值 係 藉 由 各 化 合 物 在 12 種 濃 度

下之抑制百分比之線性回歸分析計算。

Upstate KinaseProfilerTM - 放射酵素過濾結合檢測

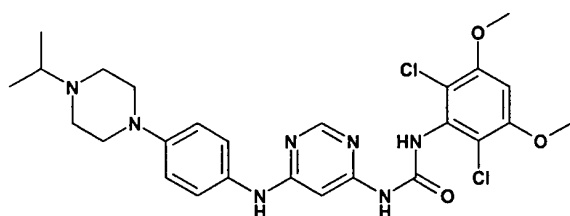
對本發明化合物評估其抑制激酶試驗名單之個別成員之能力(激酶之部份非限制性清單包括:Abl、BCR-Abl、BMX、FGFR35、Lck、JNK1、JNK2、CSK、RAF、MKK6及P38)。化合物係以一式兩份,在最後濃度10 μ M下,按照此一般性提案測試。應指出的是,激酶緩衝劑組成與受質係針對被包含在"Upstate KinaseProfilerTM"試驗名單中之不同激酶而改變。將激酶緩衝劑(2.5微升,10x-含MnCl₂,當需要時)、活性激酶(0.001-0.01單位;2.5微升)、專一或聚(Glu4-Tyr)肽(5-500 μ M或0.01毫克/毫升)在激酶緩衝劑中及激酶緩衝劑(50 μ M;5微升)在Eppendorf中,於冰上混合。添加Mg/ATP混合物(10微升;67.5(或33.75)mM MgCl₂,450(或225) μ M ATP及1 μ Ci/微升 [γ -³²P]-ATP(3000 Ci/毫莫耳)),並將反應物於約30°C下培養約10分鐘。將反應混合物以點添加(20微升)至2公分x2公分P81(磷醯基纖維素,帶正電荷肽受質)或Whatman 1號(聚(Glu4-Tyr)肽受質)方形紙上。將檢測方形物洗滌4次,各5分鐘,使用0.75%磷酸,並以丙酮洗滌一次,歷經5分鐘。將檢測方形物轉移至閃爍瓶,添加5毫升閃爍藥液,並將對肽受質之³²P摻入量(cpm)以Beckman閃爍計數器定量。對各反應計算抑制百分比。

呈自由態形式或呈藥學上可接受鹽形式之式I**化合物,係顯示有價值之藥理學性質,例如,如藉由本申請案中所述之活體外試驗所顯示者。例如,式I**化合物較佳係顯示

ROS (95%)、SAPK2 α (99%)、SAPK2 β (99%)、Tie2 (100%) 及 TrkB (99%)。

應明瞭的是，本文中所述之實例與具體實施例係僅供說明目的用，而在明白後之各種修正或改變，對熟諳此藝者將由然心生，且係欲被包含在本申請案與隨文所附請求項範圍之精神與範疇內。於本文中引用之所有公報、專利及專利申請案，均據此針對所有目的併於本文供參考。

實例 217: 1-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-嘧啶-4-基}-脲



標題化合物係按實例 160 中所述，但使用 N-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-嘧啶-4,6-二胺 (385 毫克，1.23 毫莫耳，1 當量) 製成，並將反應混合物於 70°C 下攪拌 0.5 小時。標題化合物：ESI-MS：560.0/562.0 [MH]⁺；t_R = 3.17 分鐘 (純度：98%，梯度液 J)；TLC：R_f = 0.31 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液，95：5)。

A. N-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-嘧啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 144A 中所述，但使用 4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-苯胺 (400 毫克，1.83 毫莫耳，1 當量)、6-氯-嘧啶-4-基)-胺 (1.3 當量) 製成，並將反應混合物於 150°C 下攪拌 18 小時。使粗產物藉由在乙醚中研製而純化，獲得標題化合物，為白色固體：ESI-MS：313.2 [MH]⁺；t_R = 1.00 分鐘 (梯度液 J)。

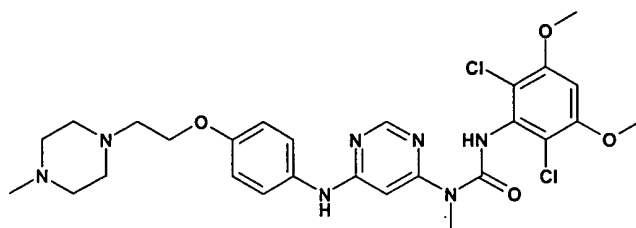
B. 4-(4-異丙基六氫吡啶-1-基)-苯胺

將 1-異丙基-4-(4-硝基-苯基)-六氫吡啶 (5.18 克, 20.80 毫莫耳) 與 鈀 (5%)/ 碳 (0.5 克) 在 MeOH (100 毫升) 中之懸浮液, 在室溫及氬大氣下攪拌 2.7 小時。使反應混合物經過矽藻土墊過濾, 及濃縮, 而得標題化合物, 為紫色固體: ESI-MS: 220.1 [MH]⁺; t_R = 0.95 分鐘 (梯度液 J)。

C. 1-異丙基-4-(4-硝基-苯基)-六氫吡啶

將 1-溴基-4-硝基苯 (6 克, 29.7 毫莫耳) 與 1-乙基六氫吡啶 (7.6 毫升, 59.4 毫莫耳, 2 當量) 之混合物加熱至 80°C, 歷經 15 小時。於冷卻至室溫後, 使反應混合物濃縮。使殘留物藉由矽膠管柱層析純化 (DCM/MeOH, 95: 5), 獲得 5.18 克標題化合物, 為黃色固體: ESI-MS: 250.1 [MH]⁺; t_R = 2.57 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 J); TLC: R_f = 0.16 (DCM/MeOH, 95: 5)。

實例 218: 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-1-(6-{4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基胺基}-嘧啶-4-基)-脲



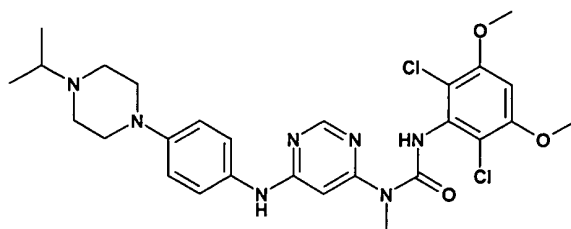
標題化合物係按實例 144 中所述, 但使用 N-{4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-嘧啶-4,6-二胺 (227 毫克, 1.23 毫莫耳, 1 當量) 製成, 並將反應混合物於 70°C 下攪拌 18 小時。使粗產物藉由矽膠管柱層析純化 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95: 5), 獲得標題化合物, 為白色固體: ESI-MS:

589.9/591.9 $[MH]^+$; t_R = 3.11 分鐘 (純度 : 100%, 梯度液 J) ; TLC : R_f = 0.12 (DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液, 95 : 5).

A. N-甲基-N'-{4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-嘧啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 160A 中所述，但使用 4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯胺 (500 毫克，2.13 毫莫耳，1 當量)、(6-氯-嘧啶-4-基)-乙基-胺製成，並將反應混合物於 150°C 下攪拌 20 小時。使粗產物藉由矽膠管柱層析純化 (DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液, 9 : 1)，接著在乙醚中研製，獲得 250 毫克標題化合物，為白色固體：ESI-MS : 343.2 $[MH]^+$; t_R = 1.00 分鐘 (梯度液 J) ; TLC : R_f = 0.23 (DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液, 9 : 1).

實例 219: 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-{6-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-1-甲基-脲

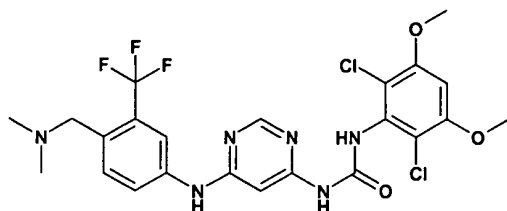


標題化合物係按實例 144 中所述，但使用 N-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-N'-甲基-嘧啶-4,6-二胺 (1.71 克，5.25 毫莫耳，1 當量) 製成，並使反應混合物於回流下進行 45 分鐘。使粗產物藉由在 MeOH 中研製，接著矽膠管柱層析純化 (DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液, 97 : 3)，獲得標題化合物，為白色固體：ESI-MS : 573.9/575.9 $[MH]^+$; t_R = 3.65 分鐘 (純度 : 100%, 梯度液 J) ; TLC : R_f = 0.10 (DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液, 97 : 3).

A. N-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-N'-甲基-嘧啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 144A 中所述，但使用 4-(4-異丙基六氫吡啶-1-基)-苯胺(實例 217B)(2.6 克，11.9 毫莫耳)製成。使殘留物藉由矽膠管柱層析純化(DCM/MeOH, 93: 7)，獲得 1.71 克標題化合物，為白色固體：ESI-MS: 327.2 [MH]⁺；t_R=1.30 分鐘(梯度液 J)；TLC: R_f=0.26 (DCM/MeOH, 93: 7)。

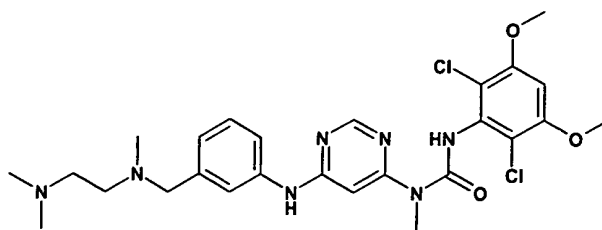
實例 220: 1-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-3-[6-(4-二甲胺基甲基-3-三氟甲基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-脲



標題化合物係按實例 144 中所述，但使用 N-(4-二甲胺基甲基-3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4,6-二胺(250 毫克，0.80 毫莫耳，1 當量)、2 當量異氰酸酯製成，並使反應混合物於回流下進行 30 分鐘。使粗產物藉由矽膠管柱層析純化(DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95: 5)，獲得標題化合物，為白色固體：ESI-MS: 558.9/560.9 [MH]⁺；t_R=3.69 分鐘(純度: 100%, 梯度液 J)；TLC: R_f=0.21 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95: 5)。

A. N-(4-二甲胺基甲基-3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 144A 中所述，但使用 4-二甲胺基甲基-3-三氟甲基-苯胺(300 毫克，1.46 毫莫耳)與 6-氯-嘧啶-4-基)-胺(1.3 當量)製成。使粗產物藉由矽膠管柱層析純化(DCM/MeOH, 93: 7)，獲得標題化合物，為白色固體：ESI-MS:



標題化合物係按實例 144 中所述，但使用 N-(3-[[2-二甲胺基-乙基)-甲基-胺基]-甲基}-苄基)-嘧啶-4,6-二胺 (250 毫克，0.80 毫莫耳，1 當量)、1.5 當量之異氰酸酯製成，並使反應混合物於回流下進行 6 小時。使粗產物藉由 MPLC (藉由矽膠) (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95 : 5)，接著在乙醚中研製而純化，獲得標題化合物，為白色固體：ESI-MS: 561.9/563.9 [MH]⁺；t_R = 3.24 分鐘 (純度：100%，梯度液 J)；TLC: R_f = 0.10 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 9 : 1)。

A. N-(3-[[2-二甲胺基-乙基)-甲基-胺基]-甲基}-苄基)-N'-甲基-嘧啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 144A 中所述，但使用 N-(3-胺基-苄基)-N,N',N'-三甲基-乙烷-1,2-二胺 (500 毫克，2.41 毫莫耳)、1.1 當量 6-氯-嘧啶-4-基)-甲基-胺製成，並將反應混合物攪拌 17.5 小時。使粗產物藉由矽膠管柱層析純化 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95 : 5)，獲得標題化合物，為米黃色固體：ESI-MS: 315.2 [MH]⁺；TLC: R_f = 0.05 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 9 : 1)。

B. N-(3-胺基-苄基)-N,N',N'-三甲基-乙烷-1,2-二胺

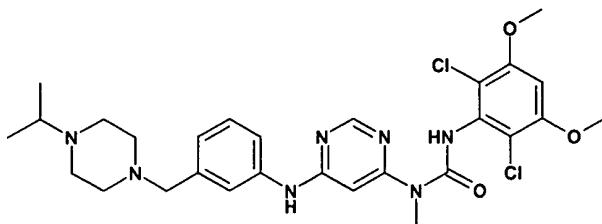
將 N,N',N'-三甲基-N'-(3-硝基-苄基)-乙烷-1,2-二胺 (4.5 克，18.96 毫莫耳) 與阮尼鎳 (1.2 克) 在 MeOH (100 毫升) 中之懸浮液在室溫及氫大氣下攪拌 2 小時。使反應混合物經過矽藻土墊

過濾，及濃縮，而得標題化合物，為黃色油：ESI-MS：208.2.

C. N,N,N'-三甲基-N'-(3-硝基-苄基)-乙烷-1,2-二胺

將氯化3-硝基苄(4.5克，26.23毫莫耳)、N,N,N-三甲基乙二胺(4.1毫升，31.47毫莫耳，1.2當量)、碳酸鉀(7.3克，52.46，2當量)及丙酮(90毫升)之混合物於80°C下攪拌19小時。使反應混合物冷卻至室溫，過濾，及濃縮。使粗產物藉由矽膠管柱層析純化(DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 9 : 1)，獲得標題化合物，為褐色油：ESI-MS：238.1 [MH]⁺；t_R = 1.10分鐘(梯度液J)；TLC：R_f = 0.10 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 9 : 1)。

實例 223: 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-{6-[3-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-1-甲基-脲



標題化合物係按實例 144 中所述，但使用 N-[3-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-N'-甲基-嘧啶-4,6-二胺(250毫克，0.73毫莫耳，1當量)製成。使粗產物藉由 MPLC(矽膠)(DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95 : 5)，接著在乙醚中研製而純化，獲得標題化合物，為白色固體：ESI-MS：587.9/589.9 [MH]⁺；t_R = 3.35分鐘(純度：100%，梯度液J)；TLC：R_f = 0.17 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 9 : 1)。

A. N-[3-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-N'-甲基-嘧啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 143A 中所述，但使用 3-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯胺 (500 毫克，2.14 毫莫耳，1 當量) 製成，並將反應混合物於 150°C 下攪拌 17.5 小時。使粗產物藉由 MPLC 純化 (矽膠) (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95 : 5)，獲得標題化合物，為淡黃色固體：TLC：R_f = 0.10 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 9 : 1)。

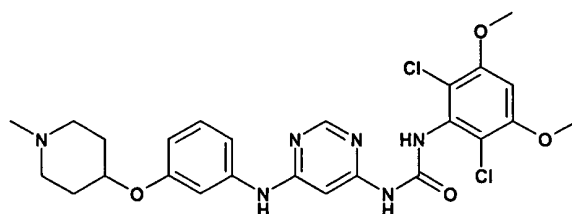
B. 3-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯胺

標題化合物係按實例 149B 中所述製成：ESI-MS：234.1 [MH]⁺；t_R = 0.95 分鐘 (梯度液 J)。

C. 1-異丙基-4-(3-硝基-苄基)-六氫吡啶

標題化合物係按實例 222C 中所述製成：ESI-MS：264.1 [MH]⁺；TLC：R_f = 0.35 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 9 : 1)。

實例 224: 1-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-3-{6-[3-(1-甲基-六氫吡啶-4-基氧基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲



標題化合物係按實例 160 中所述，但使用 N-[3-(1-甲基-六氫吡啶-4-基氧基)-苯基]-嘧啶-4,6-二胺 (205 毫克，0.69 毫莫耳，1 當量) 製成。使粗產物藉由矽膠管柱層析 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95 : 5)，接著在 MeOH 中研製而純化，獲得標題化合物，為白色固體：ESI-MS：546.9/548.9 [MH]⁺；t_R = 3.14 分鐘 (純度：100%，梯度液 J)；TLC：R_f = 0.13 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液，

95 : 5).

A. N-[3-(1-甲基-六氫吡啶-4-基氧基)-苯基]-嘧啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 160A 中所述，但使用 3-(1-甲基-六氫吡啶-4-基氧基)-苯胺 (500 毫克，2.43 毫莫耳，1 當量) 製成，並將反應混合物於 100°C 下攪拌 20 小時。將粗產物在 EE 中研製，獲得標題化合物，為紅色固體：ESI-MS：300.2 [MH]⁺；t_R=0.85 分鐘 (梯度液 J)。

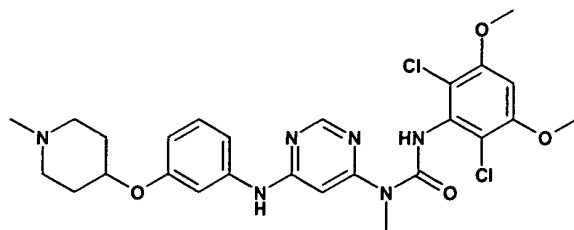
B. 3-(1-甲基-六氫吡啶-4-基氧基)-苯胺

標題化合物係按實例 217B 中所述製成：ESI-MS：207.1 [MH]⁺。

C. 1-甲基-4-(3-硝基-苯氧基)-六氫吡啶

將 4-氟-硝基苯 (10 克，71.0 毫莫耳)、4-羥基-1-甲基-六氫吡啶 (16.6 毫升，141.8 毫莫耳，2 當量)、四丁基溴化銨 (4.6 克，14.2 毫莫耳，0.2 當量)、甲苯 (50 毫升) 及 25% 氫氧化鉀水溶液 (50 毫升) 之混合物於 60°C 下攪拌 15 小時。使反應混合物冷卻至室溫，並傾倒在冰/水上。過濾所形成之懸浮液，並將濾液以 EE 萃取。將有機相以 0.5 N HCl、鹽水洗滌，然後脫水乾燥 (硫酸鈉)，過濾，及濃縮，而得 6 克標題化合物。藉由添加碳酸氫鈉使水層成為中性，並以 EE 萃取。將有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥 (硫酸鈉)，過濾及濃縮，而得另外 10 克標題化合物：ESI-MS：237.0 [MH]⁺；t_R=2.61 分鐘 (純度：90%，梯度液 J)。

實例 225：3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-{6-[3-(1-甲基-六氫吡啶-4-基氧基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲

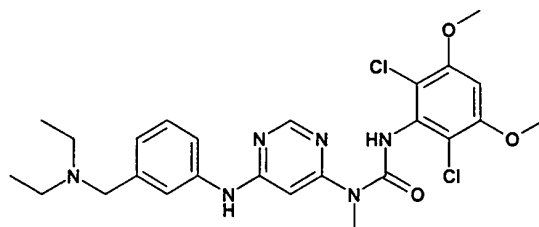


標題化合物係按實例 144 中所述，但使用 N-甲基-N'-[3-(1-甲基-六氫吡啶-4-基氧基)-苯基]-嘧啶-4,6-二胺 (130 毫克，0.41 毫莫耳，1 當量) 製成。使粗產物藉由矽膠管柱層析 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95 : 5)，接著在 MeOH 中研製而純化，獲得標題化合物，為白色固體：ESI-MS: 561.0/563.0 [MH]⁺；t_R = 3.66 分鐘 (純度：97%, 梯度液 J)。

A. N-甲基-N'-[3-(1-甲基-六氫吡啶-4-基氧基)-苯基]-嘧啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 160A 中所述，但使用 3-(1-甲基-六氫吡啶-4-基氧基)-苯胺 (實例 224B) 製成。標題化合物為紅色固體：ESI-MS : 314.2 [MH]⁺；TLC : R_f = 0.16 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 9 : 1)。

實例 226: 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-[6-(3-二乙胺基甲基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-1-甲基-脲



標題化合物係按實例 144 中所述，但使用 N-(3-二乙胺基甲基-苯基)-N'-甲基-嘧啶-4,6-二胺 (128 毫克，0.45 毫莫耳，1 當量) 製成。標題化合物：ESI-MS: 533.0/535.0 [MH]⁺；t_R = 3.94 分鐘 (純

度：100%，梯度液 J)；TLC： $R_f = 0.37$ (DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液, 92 : 8).

A. N-(3-二乙氨基甲基-苯基)-N'-甲基-嘧啶-4,6-二胺

標題化合物係按實例 144A 中所述，但使用 3-二乙氨基甲基-苯胺製成。標題化合物：ESI-MS：286.1 $[\text{MH}]^+$ ；TLC： $R_f = 0.05$ (DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液, 9 : 1).

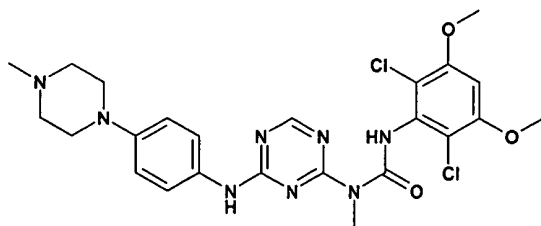
B. 3-二乙氨基甲基-苯胺

標題化合物係按實例 149B 中所述，但使用二乙基-(3-硝基苄基)-胺製成。該標題化合物含有 30% 之 3-甲基-苯胺，並以粗製不純物質使用。

C. 二乙基-(3-硝基苄基)-胺

標題化合物係按實例 149C 中所述，但使用二乙胺製成。標題化合物： $t_R = 1.83$ 分鐘 (純度：100%，梯度液 J)；TLC： $R_f = 0.38$ (DCM/MeOH, 9 : 1).

實例 227：3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-1-[4-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基氨基]-[1,3,5]三吡-2-基}-脲



於 2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯胺 (124 毫克，0.56 毫莫耳；製備 2) 在 2 毫升二氧陸圓中之溶液內，在氮大氣下，添加光氣 (0.52 毫升，20%，在甲苯中，0.98 毫莫耳)。將混合物於 100 °C 下攪拌 70 分鐘，冷卻至室溫，及在真空中濃縮，產生異

氯酸 2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯酯。

在 20 分鐘期間，將所形成之固體分次添加至 N-甲基-N'-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-[1,3,5]三吡啶-2,4-二胺 (140 毫克，0.47 毫莫耳) 在 8 毫升甲苯中之正在沸騰溶液內。於 3 小時後，添加另外 2 當量之異氯酸 2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯酯，並持續攪拌合計 5 小時。然後，將反應混合物以 DCM 與飽和 NaHCO_3 水溶液稀釋。分離水層，並以 DCM 萃取兩次。將有機相以水及鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及濃縮。管柱層析 (SiO_2 ；DCM/MeOH/ NH_3 水溶液, 97: 3: 0.2)，獲得標題化合物：ESI-MS: 547/549 $[\text{MH}]^+$ ； $t_R = 3.5$ 分鐘 (純度: 100%, 梯度液 J)；TLC: $R_f = 0.40$ (DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液, 95: 5)。

A. N-甲基-N'-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-[1,3,5]三吡啶-2,4-二胺

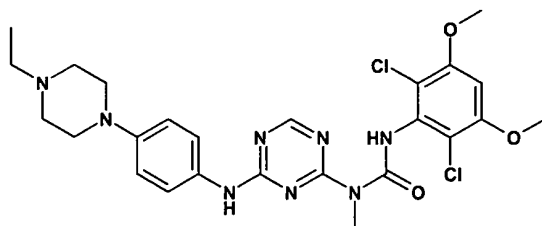
將 (4-氯-[1,3,5]三吡啶-2-基)-甲基-胺 (290 毫克，2.00 毫莫耳) 與 4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-苯胺 (570 毫克，3.0 毫莫耳) 在 EtOH (20 毫升) 與 N-乙基-二異丙基胺 (530 微升，3.1 毫莫耳) 中之溶液在氮大氣下加熱至 80°C ，歷經 2 小時。使反應混合物濃縮，並使殘留物再溶於 EE 與水中。將已分離之水相以 EE 萃取兩次，將有機層以水及鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及濃縮。管柱層析 (SiO_2 ；DCM/MeOH/ NH_3 水溶液, 95: 5: 0.2)，獲得標題化合物：TLC: $R_f = 0.07$ (DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液, 95: 5)。

B. (4-氯-[1,3,5]三吡啶-2-基)-甲基-胺

於 2,4-二氯-[1,3,5]三吡啶 (2.25 克，15 毫莫耳；WO 2004/072063, 實例 9) 在 20 毫升 THF 中之冰冷溶液內，添加 MeNH_2 (15 毫升，

在 THF 中之 2 M 溶液)。於 1 小時後，將混合物以 15 毫升水稀釋，及在真空中部份濃縮。可濾出已沉澱之標題化合物，以冰水洗滌，並乾燥：ESI-MS：143 [M-H].

實例 228：3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-1-[4-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-苯基氨基]-[1,3,5]三吡-2-基}-脲



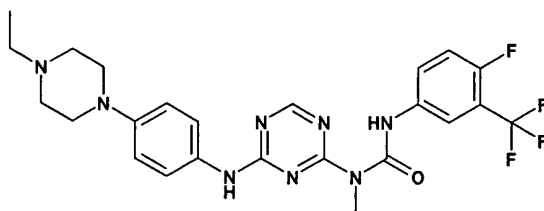
於 2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯胺 (133 毫克，0.60 毫莫耳；製備 2) 在 2 毫升二氧陸圓中之溶液內，在氮大氣下添加光氣 (0.54 毫升，20% 在甲苯中，1.0 毫莫耳)。將混合物於 100°C 下攪拌 60 分鐘，冷卻至室溫，及在真空中濃縮，產生異氰酸 2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯酯。

在 15 分鐘期間，將所形成之固體分次添加至 N-甲基-N'-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-[1,3,5]三吡-2,4-二胺 (156 毫克，0.50 毫莫耳) 在 7 毫升甲苯中之正在沸騰溶液內。於 5 小時後，將反應將混合物以 DCM 與飽和 NaHCO₃ 水溶液稀釋。分離水層，並以 DCM 萃取兩次。將有機相以水及鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na₂SO₄)，及濃縮。管柱層析 (SiO₂；DCM/MeOH/NH₃ 水溶液, 95:5:0.2)，獲得標題化合物：ESI-MS：561/563 [MH]⁺；t_R=3.6 分鐘 (梯度液 J)；TLC：R_f=0.4 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95:5)。

A. N-甲基-N'-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-[1,3,5]三吡-2,4-二胺

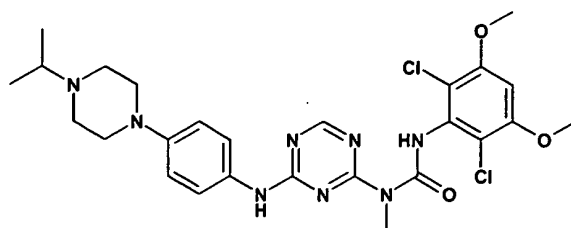
將(4-氯-[1,3,5]三吡-2-基)-甲基-胺(290毫克, 2.00毫莫耳)、NaI(28毫克)及4-(4-乙基六氫吡啶-1-基)-苯胺(410毫克, 2.0毫莫耳)在EtOH(20毫升)與N-乙基-二異丙基胺(350微升, 2.0毫莫耳)中之混合物, 在氮大氣下加熱至80°C, 歷經3小時。使反應混合物冷卻至室溫, 在真空中部份濃縮, 並在0°C下以己烷稀釋。濾出沉澱物, 以Et₂O洗滌, 並再溶於EE與水中。將已分離之水相以EE萃取兩次, 將有機層以水及鹽水洗滌, 脫水乾燥(Na₂SO₄), 及濃縮, 產生標題化合物: ESI-MS: 314 [MH]⁺; TLC: R_f=0.10 (DCM/MeOH 9: 1).

實例 229: 3-(4-氟基-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1-{4-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-[1,3,5]三吡-2-基}-脲



於N-甲基-N'-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-[1,3,5]三吡-2,4-二胺(24毫克, 0.077毫莫耳)在1.5毫升THF與2.5毫升甲苯中之溶液內, 添加異氰酸4-氟基-3-三氟甲基-苯酯(25微升, 0.17毫莫耳), 並將混合物於100°C下攪拌5小時。按實例171中所述, 以類似方式處理, 獲得標題化合物: ESI-MS: 519 [MH]⁺; t_R=4.3分鐘(純度: 100%, 梯度液J); TLC: R_f=0.43 (DCM/MeOH 9).

實例 230： 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-1-{4-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-[1,3,5]三吡-2-基}-脲

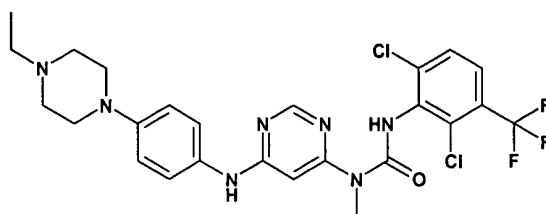


按實例 230 中所述，使 2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯胺 (133 毫克，0.60 毫莫耳；製備 2) 與 N-甲基-N'-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-[1,3,5]三吡-2,4-二胺 (163 毫克，0.50 毫莫耳) 轉化成標題化合物：ESI-MS: 575/577 $[MH]^+$; t_R = 3.7 分鐘 (梯度液 J); TLC: R_f = 0.32 (DCM/MeOH + 1% NH_3 水溶液, 95 : 5).

A. N-甲基-N'-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-[1,3,5]三吡-2,4-二胺

將 (4-氯-[1,3,5]三吡-2-基)-甲基-胺 (290 毫克，2.00 毫莫耳)、NaI (28 毫克) 及 4-(4-丙基六氫吡啶-1-基)-苯胺 (500 毫克，2.0 毫莫耳) 在 EtOH (20 毫升) 與 N-乙基-二異丙基胺 (350 微升，2.0 毫莫耳) 中之混合物，在氮大氣下加熱至 80°C，歷經 3 小時。按實例 228A 中所述處理，獲得標題化合物：ESI-MS: 328 $[MH]^+$; TLC: R_f = 0.14 (DCM/MeOH, 9 : 1).

實例 231： 3-(2,6-二氯-3-三氟甲基-苯基)-1-{6-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘓啶-4-基}-1-甲基-脲



於 2,6-二氯-3-三氟甲基-苯胺 (138 毫克, 0.60 毫莫耳) 在 2 毫升二氧陸園中之溶液內, 在氮大氣下添加光氣 (0.54 毫升, 20% 在甲苯中, 1.0 毫莫耳)。將混合物於 100°C 下攪拌 2 小時, 冷卻至室溫, 及在真空中濃縮, 產生異氰酸 2,6-二氯-3-三氟甲基-苯酯。

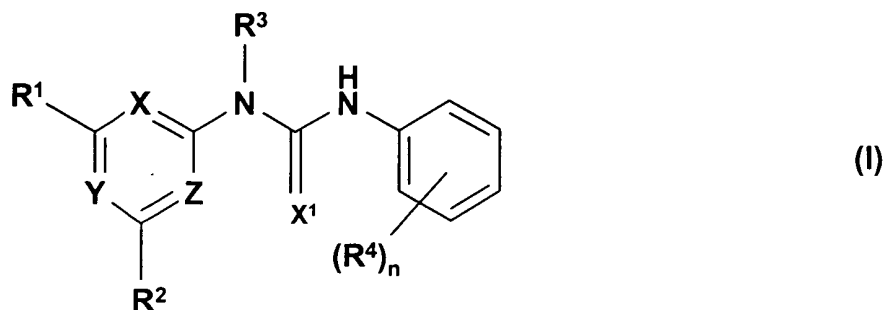
使此油再溶於 2 毫升甲苯中, 並在 10 分鐘期間, 分次添加至 N-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-N'-甲基-嘧啶-4,6-二胺 (156 毫克, 0.50 毫莫耳; 實例 145A) 在 6 毫升甲苯中之正在沸騰溶液內。於 1.5 小時後, 添加另外 2 當量異氰酸 2,6-二氯-3-三氟甲基-苯酯, 並持續攪拌合計 2 小時。然後, 將反應混合物以 DCM 與飽和 NaHCO₃ 水溶液稀釋。分離水層, 並以 DCM 萃取兩次。將有機相以水及鹽水洗滌, 脫水乾燥 (Na₂SO₄), 及濃縮。管柱層析 (SiO₂; CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 水溶液, 95:5:0.5), 獲得標題化合物: ESI-MS: 568/570 [MH]⁺; t_R = 4.1 分鐘 (梯度液 J); TLC: R_f = 0.3 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95:5).

A. 2,6-二氯-3-三氟甲基-苯胺

2,4-二氯-3-硝基-三氟化苯 (5.0 克, 19.2 毫莫耳; ABCR, Karlsruhe/Germany) 在 100 毫升 MeOH 中, 於 1 克阮尼鎳存在下之氫化作用, 過濾及濃縮濾液, 獲得標題化合物: TLC: R_f = 0.67 (EE).

五、中文發明摘要：

本發明係關於式(I)化合物



其中取代基 X^1 , R^1 , R^2 , R^3 及 R^4 均具有如本發明說明文中所敘述與闡釋之意義，製備此等化合物之方法，含有彼等之醫藥組合物，其視情況併用一或多種其他醫藥活性化合物以治療對蛋白質激酶活性之抑制有回應之疾病之用途，及治療此種疾病之方法。

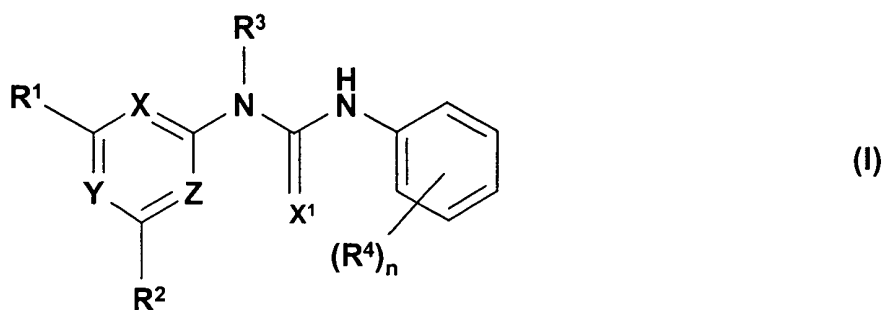
六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

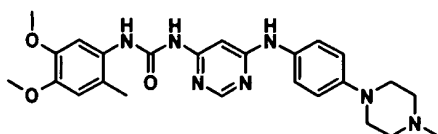
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



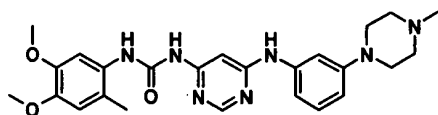
淡黃色粉末, TLC: $R_f = 0.31$ (TBME/MeOH/NH₃ 80 : 18 : 2), HPLC : $t_R = 4.91$ 分鐘 (純度 : >99%, 梯度液 A), ESI-MS : 452.4 [MH]⁺.

實例 34: 1-(4,5-二甲氧基-2-甲基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲



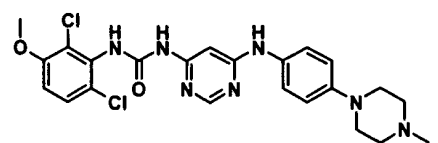
無色粉末, TLC: $R_f = 0.27$ (TBME/MeOH/NH₃ 70 : 27 : 3), HPLC : $t_R = 4.62$ 分鐘 (純度 : >99%, 梯度液 A), ESI-MS : 478.4 [MH]⁺.

實例 35: 1-(4,5-二甲氧基-2-甲基-苯基)-3-{6-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲



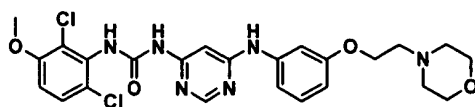
淡黃色粉末, TLC: $R_f = 0.32$ (TBME/MeOH/NH₃ 80 : 18 : 2), HPLC : $t_R = 4.77$ 分鐘 (純度 : >99%, 梯度液 A), ESI-MS : 478.4 [MH]⁺.

實例 36: 1-(2,6-二氯-3-甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲



無色粉末, TLC: $R_f = 0.30$ (DCM/MeOH 80 : 20), HPLC : $t_R = 4.83$ 分鐘 (純度 : >100%, 梯度液 A), ESI-MS : 502.6/504.4/506.4 [MH]⁺.

實例 37: 1-(2,6-二氯-3-甲氧基-苯基)-3-{6-[3-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲



IC₅₀ 在 1×10^{-10} 至 1×10^{-5} M 之範圍內，對於野生型 BCR-Abl 與 G250E、E255V、T315I、F317L 及 M351T BCR-Abl 突變型，較佳係低於 50 nM。式 I** 化合物，在 10 mM 之濃度下，針對 Abl、Bcr-Abl、c-RAF、c-SRC、JNK2 α 2、lck、MKK6、PDGFR α 、SAPK2 α 、SAPK2 β 、Tie2 及 TrkB 激酶，較佳係顯示抑制百分比大於 50%，更佳係大於約 70%。例如：N-(3-{3-[6-(3-乙醯胺基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-3-甲基-脲基}-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 211)，對於野生型、G250E、E255V、T315I、F317L 及 M351T Bcr-abl，具有 IC₅₀ 個別為 <0.5 nM、38 nM、44 nM、41 nM、<0.5 nM 及 <0.5 nM；

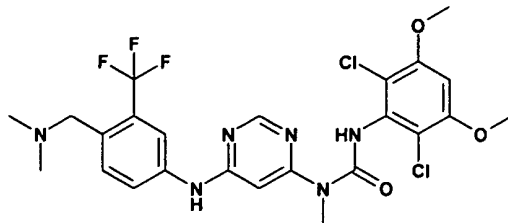
b). N-(3-{3-[6-(胺基-嘧啶-4-基)-3-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-脲基]-4-甲基-苯基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 214)對於 FGFR35 酵素與細胞檢測，個別具有 IC₅₀ 為 65 nM 與 49 nM，而對於 Bcr-abl 野生型與 PDGFR β ，個別為 14.9 nM 與 0.4 nM；

c). N-(3-{3-[6-(胺基-嘧啶-4-基)-3-[3-(2-酮基-四氫吡咯-1-基)-丙基]-脲基]-4-甲基-苯基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 215)對於 FGFR35 酵素與細胞檢測，個別具有 IC₅₀ 為 16 nM 與 15 nM，而對於 Bcr-abl 野生型與 PDGFR β ，個別為 10 nM 與 2 nM；

d). N-(3-{3-[6-(胺基-嘧啶-4-基)-3-[3-(2-酮基-四氫吡咯-1-基)-丙基]-脲基]-4-甲基-苯基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 215)，在 10 μ M 之濃度下，會抑制下列激酶達括弧中所示之百分比(例如 100% 意謂完全抑制，0% 意謂無抑制)：野生型 Abl (99%)、c-RAF (99%)、CSK (97%)、c-SRC (100%)、FGFR35 (99%)、JNK2 α 2 (93%)、lck (100%)、MKK6 (88%)、p70S6K (81%)、

312.1 [MH]⁺ ; TLC : R_f = 0.16 (DCM/MeOH, 93 : 7).

實例 221 : 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-[6-(4-二甲胺基甲基-3-三氟甲基-苯基胺基)-嘓啶-4-基]-1-甲基-脲



標題化合物係按實例 144 中所述，但使用 N-(4-二甲胺基甲基-3-三氟甲基-苯基)-N'-甲基-嘓啶-4,6-二胺 (200 毫克，0.62 毫莫耳，1 當量) 製成，並使反應混合物於回流下進行 1 小時。使粗產物藉由在 MeOH 中研製，接著矽膠管柱層析純化 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95 : 5)，獲得標題化合物，為白色固體 : ESI-MS : 572.8/574.8 [MH]⁺ ; t_R = 4.14 分鐘 (純度 : 100%, 梯度液 J) ; TLC : R_f = 0.24 (DCM/MeOH + 1% NH₃ 水溶液, 95 : 5).

A. N-(4-二甲胺基甲基-3-三氟甲基-苯基)-N'-甲基-嘓啶-4,6-二胺

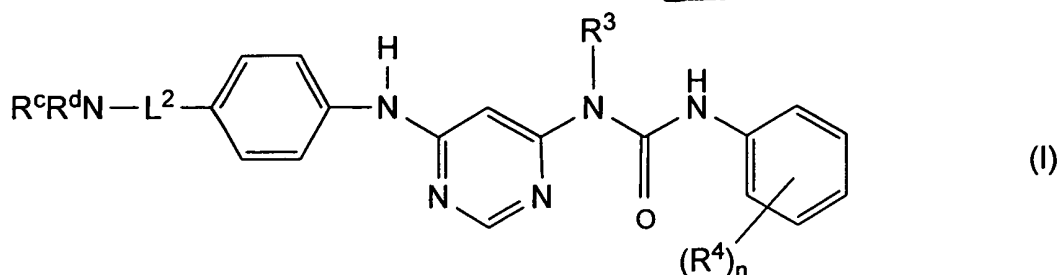
標題化合物係按實例 144A 中所述，但使用 4-二甲胺基甲基-3-三氟甲基-苯胺 (300 毫克，1.46 毫莫耳) 與 1.3 當量之 6-氯-嘓啶-4-基)-甲基-胺製成。使粗產物藉由矽膠管柱層析純化 (DCM/MeOH, 93 : 7)，獲得標題化合物，為白色固體 : ESI-MS : 326.1 [MH]⁺ ; TLC : R_f = 0.27 (DCM/MeOH, 93 : 7).

實例 222 : 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-[6-(3-[(2-二甲胺基-乙基)-甲基-胺基]-甲基)-苯基胺基)-嘓啶-4-基]-1-甲基-脲

十、申請專利範圍：

1. 一種式 (I) 化合物，

100 年 8 月 24 日修(更)正本



其中

 n 為 0, 1, 2, 3 或 4；

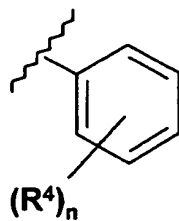
R^3 為 H、直鏈或支鏈 C_1 - C_4 烷基或經 5-或 6-員飽和或不飽和碳環或雜環取代之直鏈或支鏈 C_1 - C_4 烷基；

R^4 選自羥基、烷氧基、烷基、三氟甲基及鹵基，其中烷基及烷氧基之烷基部分為支鏈或直鏈且具有 1、2、3 或 4 個碳原子；

L^2 - $NR^c R^d$ 係選自 -Pip、-Morph、- OCH_2 Pip、- OCH_2 Morph、- $OCH_2 CH_2$ Pip、- $OCH_2 CH_2$ Morph、- $OCH_2 CH_2 CH_2$ Pip、- $OCH_2 CH_2 CH_2$ Morph、- CH_2 Pip、- CH_2 Morph、- $CH_2 CH_2$ Pip、- $CH_2 CH_2$ Morph、- $CH_2 CH_2 CH_2$ Pip、- $CH_2 CH_2 CH_2$ Morph、-C(O)Pip 及 -C(O)Morph，其中 "Pip" 表示六氫吡啶，而 "Morph" 表示嗎福啉，六氫吡啶係視情況被直鏈或分枝狀 C_1 , C_2 , C_3 或 C_4 烷基 N-取代；

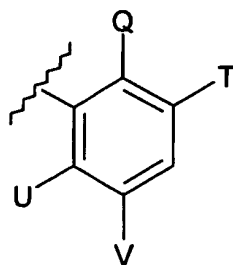
或其藥學上可接受之鹽、N-氧化物、個別異構物及異構物之混合物，

含有下列片段之式 (I) 結構，於後文稱為 "右手環"：



右手環

2. 如請求項1之化合物，其中 R^4 係選自 Cl、F、羥基、甲基、甲氧基及三氟甲基。
3. 如請求項1或2之化合物，其中右手環係相應於片段(G)：



片段(G)

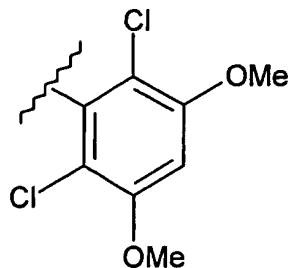
其中：

Q 係選自 F 與 Cl；

U 係選自 H、F、Cl、甲基、三氟甲基及甲氧基；

T 與 V 為相同或不同，且係選自 H、甲基、三氟甲基及甲氧基。

4. 如請求項3之化合物，其中右手環為片段(H)：



片段(H)

5. 如請求項1之化合物，其係選自

3-(2,6-二氯-3-甲氧基-苯基)-1-甲基-1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-

基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲；

3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡
啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲；

1-(2,6-二氯-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧
啶-4-基}-脲；

1-(2-氯基-6-甲基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基-
胺基]-嘧啶-4-基}-脲；

1-(3-甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-
嘧啶-4-基}-脲；

1-(3,5-二氯-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧
啶-4-基}-脲；

1-(2,5-二甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基-胺
基]-嘧啶-4-基}-脲；

1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-3-(3,4,5-
三甲氧基-苯基)-脲；

1-(2,4-二甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基-胺
基]-嘧啶-4-基}-脲；

1-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基-胺
基]-嘧啶-4-基}-脲；

1-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基
胺基]-嘧啶-4-基}-脲；

1-(3,5-二甲基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基-胺
基]-嘧啶-4-基}-脲；

1-(3-氯基-4-甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基

-胺基]-嘧啶-4-基}-脲；

1-(5-甲氧基-2-甲基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡嘧-1-基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲；

1-(2-氯基-5-甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡嘧-1-基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲；

1-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡嘧-1-基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲；

1-(4-氯基-3-甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡嘧-1-基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲；

1-(4,5-二甲氧基-2-甲基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡嘧-1-基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲；

1-(2,6-二氯-3-甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡嘧-1-基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲；

1-(2-氯基-3,5-二甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡嘧-1-基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲；

1-(2-氯基-3,5-二甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲；

3-(2,3-二甲氧基-苯基)-1-乙基-1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡嘧-1-基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲；

3-(3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡嘧-1-基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲；

3-(2-氯基-3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡嘧-1-基)-苯基-胺基]-嘧啶-4-基}-脲；

3-(2-氯基-3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡嘧

-1-羰基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲；

3-(2-氯基-3,5-二甲氧基-苯基)-1-乙基-1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲；

3-(2-氯基-3,5-二甲氧基-苯基)-1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-1-噻吩-2-基甲基-脲；

3-(2,6-二氯-3-甲氧基-苯基)-1-乙基-1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲；

3-(2,6-二氯-3-甲氧基-苯基)-1-甲基-1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-羰基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲；

3-(2,6-二氯-3-甲氧基-苯基)-1-甲基-1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基甲基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲；

3-(2,6-二氯-3-甲氧基-苯基)-1-(6-甲氧基-吡咩-3-基甲基)-1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲；

3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-乙基-1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-羰基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲；

1-(2,5-二氯-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲；

1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,6-三氯-苯基)-脲；

1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-3-(2,4,5-三氯-苯基)-脲；

1-(3,4-二氯-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲；

1-(2,3-二氯-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-苯基胺基]-嘧

啉-4-基}-脲；

1-(5-氯基-2-甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-苯基
胺基]-啉-4-基}-脲；

1-(2-氯基-6-甲基-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基甲基)-苯
基胺基]-啉-4-基}-脲；

1-(2,6-二氯-苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基甲基)-苯基胺
基]-啉-4-基}-脲；

1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基甲基)-苯基胺基]-啉-4-
基}-3-(2,4,6-三氯-苯基)-脲；

1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-羰基)-苯基胺基]-啉-4-
基}-3-(2,4,6-三氯-苯基)-脲；

1-(2-氯苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-苯基胺基]-啉
-4-基}-脲；

1-(2-溴苯基)-3-{6-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-苯基胺基]-啉
-4-基}-脲；

1-(2,6-二氯-苯基)-3-{6-[4-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯基胺基]-啉
啉-4-基}-脲；

1-(2-溴苯基)-3-{6-[4-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯基胺基]-啉
-4-基}-脲；

1-(2,6-二氯-苯基)-3-{6-[4-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)-苯基胺基]-啉
啉-4-基}-脲；

1-(2-溴苯基)-3-{6-[4-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)-苯基胺基]-啉
-4-基}-脲；

1-(2,6-二氯-苯基)-3-[6-(4-嗎福啉-4-基-苯基胺基)-啉-4-基]-

脲；

1-(2,6-二氯-苯基)-3-[6-(4-嗎福啉-4-基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-脲；

3-(2,6-二氯-苯基)-1-甲基-1-[6-(4-嗎福啉-4-基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-脲；

3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-乙基-1-{6-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲；

3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-[6-(3-二甲胺基甲基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-1-甲基-脲；

3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-{6-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-1-甲基-脲；

3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-1-(6-{4-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-苯基胺基}-嘧啶-4-基)-脲；

3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-{6-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-甲基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-1-甲基-脲；

1-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-3-(6-{4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基胺基}-嘧啶-4-基)-脲；

1-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲；

3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-{6-[3-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-甲基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-1-甲基-脲；

3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-{6-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-1-甲基-脲；

1-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-

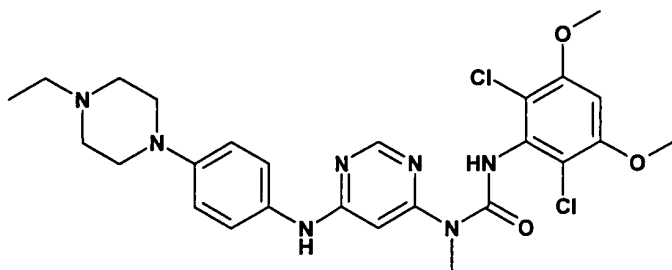
基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲；

3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-1-(6-{4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基胺基}-嘧啶-4-基)-脲；

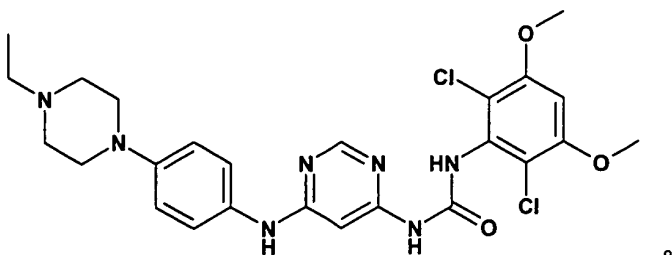
3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-{6-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-1-甲基-脲；及

3-(2,6-二氯-3-三氟甲基-苯基)-1-{6-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-1-甲基-脲。

6. 如請求項5之化合物，其為3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-{6-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-1-甲基-脲，具有下式結構：



7. 如請求項5之化合物，其為1-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-3-{6-[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-脲，具有下式結構：



8. 如請求項6或7之化合物，其為藥學上可接受之鹽或N-氧化物。
9. 如請求項1、2及5至7中任一項之化合物，或其藥學上可接受之鹽或N-氧化物，係作為醫藥使用。

10. 一種如請求項1至8中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽或N-氧化物之用途，其係用於製備治療蛋白質激酶依賴性疾病之藥劑。
11. 如請求項10之用途，其中蛋白質激酶依賴性疾病為酪胺酸激酶依賴性疾病。
12. 如請求項11之用途，其中酪胺酸激酶依賴性疾病為依賴任一種或多種下列酪胺酸蛋白質激酶之增生疾病：FGFR1、FGFR2、FRF3及/或FGFR4。
13. 如請求項11之用途，其中酪胺酸激酶依賴性疾病為依賴任一種或多種下列酪胺酸蛋白質激酶之增生疾病：KDR、HER1、HER2、Bcr-Abl、Tie2及/或Ret。
14. 如請求項11之用途，其中蛋白質激酶依賴性疾病係選自於膀胱癌、乳癌及多發性骨髓瘤。
15. 一種組合，其包含如請求項1至8中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽或N-氧化物與一或多種其他治療劑。
16. 一種組合，其包含如請求項1至8中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽或N-氧化物與一或多種細胞抑制或細胞毒性化合物。
17. 如請求項16之組合，其中該組合包含(N-{5-[4-(4-甲基-六氫吡咩基-甲基)-苯甲醯基醯胺基]-2-甲基苯基}-4-(3-吡啶基)-2-嘧啶-胺。
18. 一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之如請求項1至8中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽或N-氧化物及藥學上可接受之賦形劑。