



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I513701 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：103121058

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 22 日

(51)Int. Cl. : C07D491/048(2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/06/23 南韓

10-2010-0059686

(71)申請人：韓美科學股份有限公司 (南韓) HANMI SCIENCE CO., LTD. (KR)

南韓

(72)發明人：車美英 CHA, MI YOUNG (KR)；姜錫宗 KANG, SEOK JONG (KR)；金美羅 KIM, MI RA (KR)；李珠娟 LEE, JU YEON (KR)；全智映 JEON, JI YOUNG (KR)；趙明紀 JO, MYOUNG GI (KR)；郭垠周 KWAK, EUN JOO (KR)；李光玉 LEE, KWANG OK (KR)；河泰曦 HA, TAE HEE (KR)；徐貴賢 SUH, KWEE HYUN (KR)；金孟燮 KIM, MAENG SUP (KR)

(74)代理人：憚軼群；陳文郎

(56)參考文獻：

WO 2009/062258A1

WO 2009/158571A1

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：12 項 圖式數：3 共 138 頁

(54)名稱

用於抑制酪胺酸激酶活性之新穎稠合嘧啶衍生物

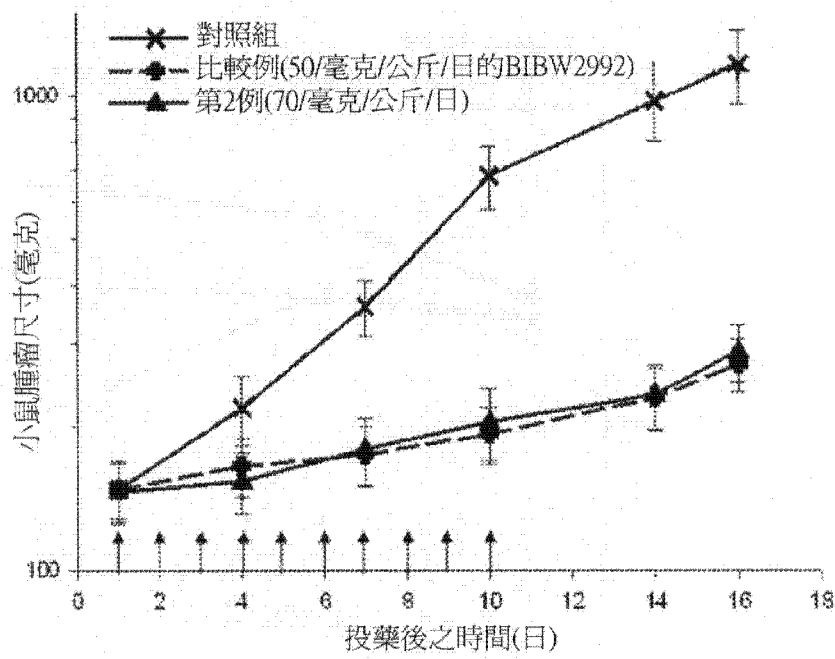
NOVEL FUSED PYRIMIDINE DERIVATIVES FOR INHIBITION OF TYROSINE KINASE ACTIVITY

(57)摘要

本發明係有關於對於酪胺酸激酶具有抑制性活性之一種新穎的稠合嘧啶衍生物，及有關於一種包含該稠合嘧啶衍生物作為一有效成分之用於預防或治療癌症、腫瘤、發炎性疾病、自體免疫疾病或免疫媒介性疾病之藥學組成物。

The present invention relates to a novel fused pyrimidine derivative having an inhibitory activity for tyrosine kinases, and a pharmaceutical composition for preventing or treating cancers, tumors, inflammatory diseases, autoimmune diseases, or immunologically mediated diseases comprising same as an active ingredient.

第1圖



發明摘要

※ 申請案號： 103121058 (由 100121796 分案)

※ 申請日： 100.6.22 ※IPC 分類： C07D491/048 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

用於抑制酪胺酸激酶活性之新穎稠合嘧啶衍生物

NOVEL FUSED PYRIMIDINE DERIVATIVES FOR INHIBITION OF
TYROSINE KINASE ACTIVITY

【中文】

本發明係有關於對於酪胺酸激酶具有抑制性活性之一種新穎的稠合嘧啶衍生物，及有關於一種包含該稠合嘧啶衍生物作為一有效成分之用於預防或治療癌症、腫瘤、發炎性疾病、自體免疫疾病或免疫媒介性疾病之藥學組成物。

【英文】

The present invention relates to a novel fused pyrimidine derivative having an inhibitory activity for tyrosine kinases, and a pharmaceutical composition for preventing or treating cancers, tumors, inflammatory diseases, autoimmune diseases, or immunologically mediated diseases comprising same as an active ingredient.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

(無)

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

用於抑制酪胺酸激酶活性之新穎稠合嘧啶衍生物
NOVEL FUSED PYRIMIDINE DERIVATIVES FOR
INHIBITION OF TYROSINE KINASE ACTIVITY

【技術領域】

發明領域

[0001]本發明係有關於對於酪胺酸激酶具有抑制性活性之一種新穎的稠合嘧啶衍生物及包含該稠合嘧啶衍生物作為一有效成分之一種藥學組成物。

【先前技術】

發明背景

[0002]在細胞中有許多訊息傳遞系統，其等在功能上相互連接以控制細胞的增生、生長、轉移及凋亡(William G. Kaelin Jr.於期刊“*Nature Reviews Cancer*”第5期第689頁(2005年)乙文)。因遺傳與環境因子所造成之細胞內控制系統的崩潰，引發該訊息傳遞系統的異常擴增或破壞而導致腫瘤細胞產生(Douglas Hanahan與Robert A. Weinberg於期刊“*Cell*”第100期第57頁(2000年)乙文)。

[0003]蛋白酪胺酸激酶在該細胞調節作用中扮演重要角色(Irena Melnikova與James Golden於期刊“*Nature Reviews Drug Discovery*”第3期第993頁(2004年)乙文)，及在癌細胞或自體免疫疾病中觀察到其等的異常表現或突變作用。蛋白酪胺酸激酶係催化磷酸根從ATP至位於蛋白受質上的酪胺酸之輸送作用之一酵素。多種生長因子受體蛋白係

作用為酪胺酸激酶，以傳輸細胞訊息。生長因子及其等的受體之間之交互作用通常控制細胞生長作用，但因該等受體中的任一者之突變或過度表現所造成之異常訊息傳遞，往往引發各種癌症或自體免疫疾病諸如類風濕性關節炎。

[0004]已就該等酪胺酸激酶所扮演的角色，研究過多種生長因子及其受體，及其中已密切研究表皮生長因子(EGF)與EGF受體(EGFR)酪胺酸激酶(Nancy E. Hynes與Heidi A. Lane於期刊“*Nature Reviews Cancer*”第5期第341頁(2005年)乙文)。EGFR酪胺酸激酶係由一受體與酪胺酸激酶所組成，及將細胞外的訊息傳輸通過細胞膜而達細胞核。基於各種EGFR酪胺酸激酶的結構差異而將其等分成四種亞型，亦即EGFR(Erb-B1)、Erb-B2、Erb-B3及Erb-B4，及據了解EGFR活化型突變作用，諸如在EGFR酪胺酸激酶域之外顯子21中的L858R點突變作用及外顯子19中的框內刪除作用，係非小細胞肺癌的重要病因。

[0005]吉非替尼(Gefitinib)(阿斯特捷利康(AstraZeneca)公司)起初係研發作為用於抑制EGFR酪胺酸激酶之一種小分子，其選擇性與可逆地抑制EGFR(Erb-B1)。厄洛替尼(Erlotinib)(羅氏(Roche)公司)亦具有類似特性。該等EGFR靶向型藥物對於非小細胞肺癌(NSCLC)具有效用，及提供具有EGFR活化型突變作用的病患之治療便利性。

[0006]然而，據報導抗藥性之出現，降低EGFR靶向型療法中所用的一特定藥物之活性。已有報導指出，投予吉非替尼或厄洛替尼的半數病患由於引發二級EGFR T790M

突變作用而出現抗藥性(William Pao等人於期刊“*Public Library of Science Medicine*”第2(3)期第225頁(2005年)乙文；於期刊“*Cancer Res.*”第67(24)期第11924頁(2007年)乙文)。此外，最近已發現相較於習用的可逆性抑制劑諸如吉非替尼與厄洛替尼，靶向EGFR的不可逆性抑制劑更有益於確保極佳的功效及克服抗藥性之出現(Danan Li等人於期刊“*Cancer Cell*”第12期第81頁(2007年)乙文；及Anja Michalczyk等人於期刊“*Bioorganic & Medicinal Chemistry*”第16期第3482頁(2008年)乙文)。因此，已研發出不可逆性抑制劑諸如BIBW- 2992(勃林格殷格翰(Boeringer Ingelheim)公司之阿法替尼(Afatinib))(C H Mom等人於期刊“*British Journal of Cancer*”第98期第80頁(2007年)乙文)、PF00299804(輝瑞(Pfizer)公司之達米替尼(Dacomitinib))(Engelman JA等人於期刊“*Cancer Res.*”第67期第11924頁(2007年)乙文)及AV-412(愛唯歐製藥(AVEO Pharmaceuticals)公司)(Tsuyoshi Suzuki等人於期刊“*Cancer Sci.*”第98(12)期第1977頁(2007年)乙文)，及其等目前處於臨床階段。已知該等化合物與位於EGFR之一ATP域的半胱氨酸773(Cys773)形成一共價鍵，藉此以不可逆方式阻斷EGFR的自磷酸化作用及因而有效地抑制癌症細胞的訊息傳遞作用(David W. Fry等人於期刊“*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*”第95期第12022頁(1998年)乙文)，及在試管內活性及在惡性腫瘤的各種活體內模式中作為EGFR/HER-2的雙重抑制劑或泛HER抑制劑方面，展現高於商品化可逆性抑制劑之抑

制性活性(Jeff B. Smaill等人於期刊“*J. Med. Chem.*”第42期第1803頁(1999年)乙文)。然而，當該等化合物以足以克服EGFR T790M突變作用所引發的抗藥性之一劑量投藥時，其等由於對於正常細胞中所存在的EGFR WT(野生型)之高活性而可能引起嚴重的副作用諸如皮膚疹、腹瀉及體重減輕，及這一點已限制其等的臨床應用(Martin L. Sos等人於期刊“*Cancer Res.*”第70期第868頁(2010年)乙文)。

[0007]正如不可逆性抑制劑在非小細胞肺癌之臨床試驗所證明，相較於習用的可逆性抑制劑而言，該等化合物已展現增進的活性，但在癌症病患產生抗藥性方面仍展現弱的治療效應。因此，持續地需要研發在抗藥性癌症中有效及不具有不良副作用之新穎藥物。

[0008]同時，各種證據顯示B細胞(B淋巴球)及T細胞(T淋巴球)在發炎性疾病、自體免疫疾病及/或免疫媒介性疾病的致病機轉中扮演一關鍵角色。

[0009]例如，異常訊息傳導作用可引發未受管制的B細胞增生作用與分化作用而造成各類的淋巴瘤，包括各種急性或慢性淋巴性白血病，及可造成形成自體抗體而導致多重發炎性疾病、自體免疫疾病及/或免疫媒介性疾病。

[0010]布魯頓氏(Bruton)酪胺酸激酶(BTK)係酪胺酸激酶的TEC家族之一成員，及在B細胞活化作用與訊息傳遞方面扮演一重要角色。BTK在連接B細胞表面上的B細胞受體(BCR)刺激與下游細胞中的反應之B細胞訊息傳導途徑中，扮演不可或缺的角色。此外，已知BTK係B細胞發育及

成熟B細胞的活化作用與存活之一關鍵性調控子(Khan等人於期刊“*Immunity*”第3期第283頁(1995年)乙文；Ellmeier等人於期刊“*J. Exp. Med.*”第192期第1611頁(2000年)乙文；Kurosaki於期刊“*Current Opinion in Immunology*”第12期第276頁(2000年)乙文；Schaeffer與Schwartzberg於期刊“*Current Opinion in Immunology*”第12期第282頁(2000年)乙文)。因此，BTK的抑制作用可為用於阻斷B細胞媒介型疾病進程之一種治療方法。

[0011]例如，已知BTK缺陷型小鼠能抵抗膠原蛋白所引發的關節炎，及BTK抑制劑已在關節炎的小鼠模式中顯示劑量依賴性功效(Jansson與Holmdahl於期刊“*Clin. Exp. Immunol.*”第94期第459頁(1993年)乙文；Pan等人於期刊“*Chem. Med Chem.*”第2期第58頁(2007年)乙文)。因此，有效的BTK抑制劑可用於治療類風濕性關節炎。

[0012]此外，BTK亦在涉及疾病進程之B細胞以外的細胞亦即源自骨髓的肥大細胞中表現。據報導在源自骨髓的BTK缺陷型肥大細胞中之抗原引發型脫顆粒作用受到抑制(Iwaki等人於期刊“*J. Biol. Chem.*”第280期第40261頁(2005年)乙文)。其顯示BTK可能有益於治療病理性肥大細胞反應，諸如過敏與氣喘。

[0013]此外，缺少BTK活性的單核白血球顯示TNF- α 之生產在刺激作用後降低(Horwood等人於期刊“*J Exp Med.*”第197期第1603頁(2003年)乙文)。因此，可藉由BTK抑制劑調控TNF- α 媒介型發炎作用。

[0014]此外，已報導BTK在凋亡中扮演作為某些調控子之角色(Islam與Smith於期刊“*Immunol. Rev.*”第178期第49頁(2000年)乙文)。因此，BTK抑制劑將有益於治療一些B細胞淋巴瘤與白血病(Feldhahn等人於期刊“*J. Exp. Med.*”第201期第1837頁(2005年)乙文)。

[0015]同時，T細胞在傳送訊息中扮演一角色，該訊息係在藉由活化細胞間的各種激酶諸如詹納斯(Janus)激酶，而經由細胞表面上的T細胞受體(TCR)將訊息自呈現抗原細胞輸送至下游受動器。此時，其等分泌各種介白素(IL)或干擾素- γ 來活化各種白血球以及B細胞。涉及T細胞中的訊息傳遞之蛋白激酶係詹納斯激酶(JAK)，諸如JAK1、JAK2、JAK3與TYK2、IL-2可誘導型T細胞激酶(ITK)及TEC激酶家族諸如靜息淋巴球激酶(RLK)。

[0016]曾廣泛研究作為自體免疫及/或發炎性疾病的標的之包括JAK3在內的詹納斯激酶。其中，不同於涉及造血作用與紅血球恆定之JAK2或在各種組織中表現之JAK1，JAK3係在淋巴球中表現及在經由各種細胞介素亦即IL-2、IL-4、IL-7、IL-9及IL-15的訊息傳遞作用中扮演非常重要的角色，而使其更具吸引力(Flanagan等人於期刊“*Journal of medicinal Chemistry*”第53期第8468頁(2010年)乙文)。根據動物研究，JAK3在B細胞與T細胞之成熟以及在T細胞功能之維持中扮演一角色。

[0017]因此，JAK3抑制劑可能適用於治類風濕性關節炎、牛皮癬、異位性皮膚炎、狼瘡、多發性硬化症、第I型

糖尿病與糖尿病的併發症、癌症、氣喘、自身免疫性甲狀腺疾病、潰瘍性大腸炎、克隆氏(Crohn)病、阿茲海默氏(Alzheimer)症、白血病及其中免疫抑制作用將為所欲之其他適應症，諸如器官移植或異種移植(Pesu M、Laurence A、Kishore N等人於期刊“*Immunol Rev*”第223期第132頁(2008年)乙文；Kawahara A、Minami Y、Miyazaki T等人於期刊“*Proc Natl Acad Sci USA*”第92期第8724頁(1995年)乙文；Nosaka T、van Deursen JMA、Tripp RA等人於期刊“*Science*”第270期第800頁(1995年)乙文；Papageorgiou Ac、Wikman LEK.等人於期刊“*Trends Pharm Sci*”第25期第558頁(2004年)乙文2004)。

[0018]同時，其他的TEC激酶家族亦在T細胞活化作用中扮演一重要角色(Pamela L. Schwartzberg等人於期刊“*Nature Reviews Immunology*”第5期第284頁(2005年)乙文)。例如，刪除小鼠的T細胞中所特徵性表現之ITK，導致由經由T細胞受體的刺激作用所引發之細胞增生作用的降低，及導致各種細胞介素諸如IL-2、IL-4、IL-5、IL-10及IFN- γ 的分泌降低(Schaeffer等人於期刊“*Science*”第284期第638頁(1999年)乙文；Fowell等人於期刊“*Immunity*”第11期第399頁(1999年)乙文；Schaffer等人於期刊“*Nature Immunology*”年第2期第1183頁(2001年)乙文)。

[0019]此外，在ITK缺陷型小鼠中，過敏性氣喘的免疫症狀減弱，及回應過敏原卵白蛋白的挑戰之肺發炎、嗜伊紅白血球浸潤及黏液產生大幅降低(Muller等人於期刊

“*Journal of Immunology*”第170期第5056頁(2003年)乙文)。
其顯示ITK抑制劑將可用於治療氣喘。

[0020]此外，ITK亦涉及異位性皮膚炎。已報導相較於對照組或患有輕度異位性皮膚炎的病患，該基因在來自患有嚴重異位性皮膚炎之病患的末梢血液T細胞中更加高度表現(Matsumoto等人於期刊“*International archives of Allergy and Immunology*”第129期第327頁(2002年)乙文)。

[0021]同時，RLK發揮功用而活化IL-2的分泌作用，IL-2係藉由脾細胞的T細胞受體之訊息傳遞而產生。因此，RLK的抑制作用可能降低T細胞的各種反應(Schaeffer等人於期刊“*Nature Immunology*”第2期第1183頁(2001年)乙文；Schaeffer等人於期刊“*Science*”第284期第638頁(1999年)乙文)。

[0022]此外，已知骨髓酪胺酸激酶(BMX)涉及上皮與內皮細胞遷移(Pan等人於2002年期刊“*Mol. Cell. Biol.*”第22期第7512頁乙文)。因此，可研發BMK抑制劑作為用於抑制癌細胞轉移及血管生成之抗癌劑。

[0023]如上所述，因TEC家族的激酶諸如BTK、ITK、RLK、BMX與其他者及詹納斯激酶諸如JAK3係在涉及發炎性疾病、自體免疫疾病及免疫媒介性疾病的致病機轉之B細胞及/或T細胞的活化作用中扮演一關鍵角色，有效抑制該等激酶之一化合物可適用作為用於各種發炎性疾病、自體免疫疾病及免疫媒介性疾病之治療劑。

[0024]此外，用於抑制涉及B細胞活化作用引發型B細

胞淋巴瘤的BTK及涉及癌細胞轉移的BMX之一化合物，可適用作為一種抗癌或抗腫瘤劑。

[0025]因此，研發可抑制上述激酶及選擇性地抑制變異體EGFR諸如二級T790M突變作用以及在外顯子21的L858R點突變作用或在外顯子19的框內刪除作用之一化合物，係一項非常重要的挑戰。

[0026]儘管曾提出與位於EGFR之一ATP域的半胱胺酸773(Cys773)形成一共價鍵之EGFR不可逆性抑制劑，可能顯示對於其中半胱胺酸係存在於該胺基酸序列的相同位置之TEC激酶家族諸如BTK、ITK、RLK及BMX以及對於激酶諸如JAK3或BLK的活性之抑制性效應(Wooyoung Hur等人於期刊“Bioorg. Med. Chem. Lett.”第18期第5916頁(2008年)乙文)，然而尚未研發出能以不可逆、選擇性及有效方式抑制變異體EGFR、BTK、JAK3、ITK、RLK、BMX及/或BLK之一化合物。

【發明內容】

發明概要

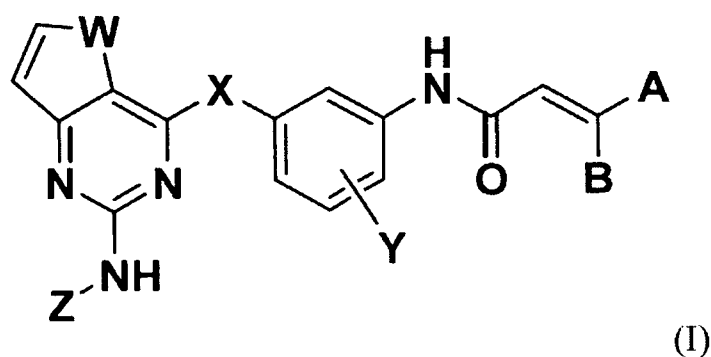
[0027]因此，本發明之一目標係提供一種新穎的稠合嘧啶衍生物，其選擇性及有效地抑制由一種表皮生長因子受體(EGFR)酪胺酸激酶或其一突變體所引發之癌症或腫瘤及具有較少的不良副作用。

[0028]本發明之另一目標係提供一種新穎的稠合嘧啶衍生物，其可藉由抑制非受體型酪胺酸激酶諸如TEC家族激酶(如BTK、ITK、BMX或RLK)及詹納斯激酶(如JAK3)，而治療由異常活化的B淋巴球、T淋巴球或二者所媒介之癌

症、腫瘤、發炎性疾病、自體免疫疾病或免疫媒介性疾病。

[0029]本發明之又一目標係提供用於預防或治療癌症、腫瘤、發炎性疾病、自體免疫疾病或免疫媒介性疾病之一種藥學組成物，其包含該新穎的稠合嘧啶衍生物。

[0030]如本發明之一方面提供具化學式(I)之一化合物或其藥學上可接受的一鹽類：



其中，

W係氧或硫；

X係氧、NH、硫、SO或SO₂；

Y係氫原子、鹵素原子、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基；

A與B各獨立為氫原子、鹵素原子或二(C₁₋₆烷基)胺基甲基；

Z係具有選自由下列所組成之群組之一或多個取代基之芳基或雜芳基：氫原子、鹵素原子、羥基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基、二(C₁₋₆烷基)胺基C₂₋₆烷氧基羰基、胺基、C₁₋₆烷基胺基、二(C₁₋₆烷基)胺基、胺甲醯基、C₁₋₆烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆烷基)胺甲醯基、二(C₁₋₆烷基)胺基C₂₋₆烷基胺甲醯基、胺磺醯基、C₁₋₆烷基胺磺醯基、二(C₁₋₆烷基)胺磺醯基、二(C₁₋₆烷基)胺

基C₂₋₆烷基胺磺醯基、C₁₋₆烷基磺醯基、C₁₋₆烷基亞磺醯基、二(C₁₋₆烷基)膦醯基、羥基C₁₋₆烷基、羥基羰基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基磺醯基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基亞磺醯基C₁₋₆烷基、二(C₁₋₆烷基)膦醯基C₁₋₆烷基、羥基C₂₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基C₂₋₆烷氧基、胺基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基胺基C₁₋₆烷基、二(C₁₋₆烷基)胺基C₁₋₆烷基、二(C₁₋₆烷基)胺基乙醯基、胺基C₂₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基C₂₋₆烷氧基、二(C₁₋₆烷基)胺基C₂₋₆烷氧基、羥基C₂₋₆烷基胺基、C₁₋₆烷氧基C₂₋₆烷基胺基、胺基C₂₋₆烷基胺基、C₁₋₆烷基胺基C₂₋₆烷基胺基、二(C₁₋₆烷基)胺基C₂₋₆烷基胺基、雜芳基、雜環、雜環氧基、雜環硫代基、雜環亞磺醯基、雜環磺醯基、雜環胺磺醯基、雜環C₁₋₆烷基、雜環C₁₋₆烷氧基、雜環胺基、雜環C₁₋₆烷基胺基、雜環胺基C₁₋₆烷基、雜環羰基、雜環C₁₋₆烷基羰基、雜環羰基C₁₋₆烷基、雜環C₁₋₆烷基硫代基、雜環C₁₋₆烷基亞磺醯基、雜環C₁₋₆烷基磺醯基、雜環胺基羰基、雜環C₁₋₆烷基胺基羰基、雜環胺基羰基C₁₋₆烷基、雜環甲醯胺基及雜環C₁₋₆烷基甲醯胺基；

芳基係指一種C₆₋₁₂環狀或雙環芳環；

雜芳基係各獨立地指具有一或多個氮、氧或硫之一種5至12員的環狀或雙環芳族雜環；

雜環係各獨立地指一種具有一或多個氮、氧、硫、SO或SO₂之飽和或部分不飽和的3至12員環狀或雙環雜環，其中形成該雜環的一個碳原子係選擇性地具有選自由C₁₋₆烷基、羥基、羥基C₁₋₆烷基、羥基羰基、C₁₋₆烷氧基、胺基、

C₁₋₆烷基胺基、二(C₁₋₆烷基)胺基、二(C₁₋₆烷基)胺基C₁₋₆烷基、二(C₁₋₆烷基)胺基羰基、雜環、雜環C₁₋₆烷基及雜芳基所組成之群組之一或多個取代基，及其中在該雜環選擇性地包含一個氮原子之前提下，該氮原子選擇性地具有選自由氫原子、C₁₋₆烷基、單鹵C₁₋₆烷基、二鹵C₁₋₆烷基、三鹵C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、羥基C₂₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₂₋₆烷基、C₁₋₆烷基羰基、羥基C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基、胺甲醯基、C₁₋₆烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆烷基)胺甲醯基、胺磺醯基、C₁₋₆烷基胺磺醯基、二(C₁₋₆烷基)胺磺醯基、C₁₋₆烷基磺醯基、胺基C₂₋₆烷基、C₁₋₆烷基胺基C₂₋₆烷基、二(C₁₋₆烷基)胺基C₂₋₆烷基、二(C₁₋₆烷基)胺基C₁₋₆烷基羰基、雜環、雜環氧基、雜環硫代基、雜環亞磺醯基、雜環磺醯基、雜環C₁₋₆烷基、雜環羰基、雜環C₁₋₆烷基羰基、雜環C₁₋₆烷基亞磺醯基及雜環C₁₋₆烷基磺醯基所組成之群組之一取代基(其中當該氮原子形成三級胺時，其選擇性地為一種N-氧化物之形式)；及

選擇性地，C₁₋₆烷基係部分不飽和或具有一個C₃₋₆環烷基基團，及雜環中的一個碳原子係以一羰基形式存在。

如本發明的另一方面提供用於預防或治療癌症、腫瘤、發炎性疾病、自體免疫疾病或免疫媒介性疾病之一種藥學組成物，其包含具化學式(I)的化合物或其藥學上可接受的一鹽類。

【圖式簡單說明】

[0031] 自本發明的下列說明及聯同所附圖式，將明瞭本

發明的上述與其他目標與特性，該等圖式係分別顯示：

第1圖：在異體移植NCI-H1975癌細胞的裸鼠中，藉由口服投予第2例所得的化合物之腫瘤尺寸變化；

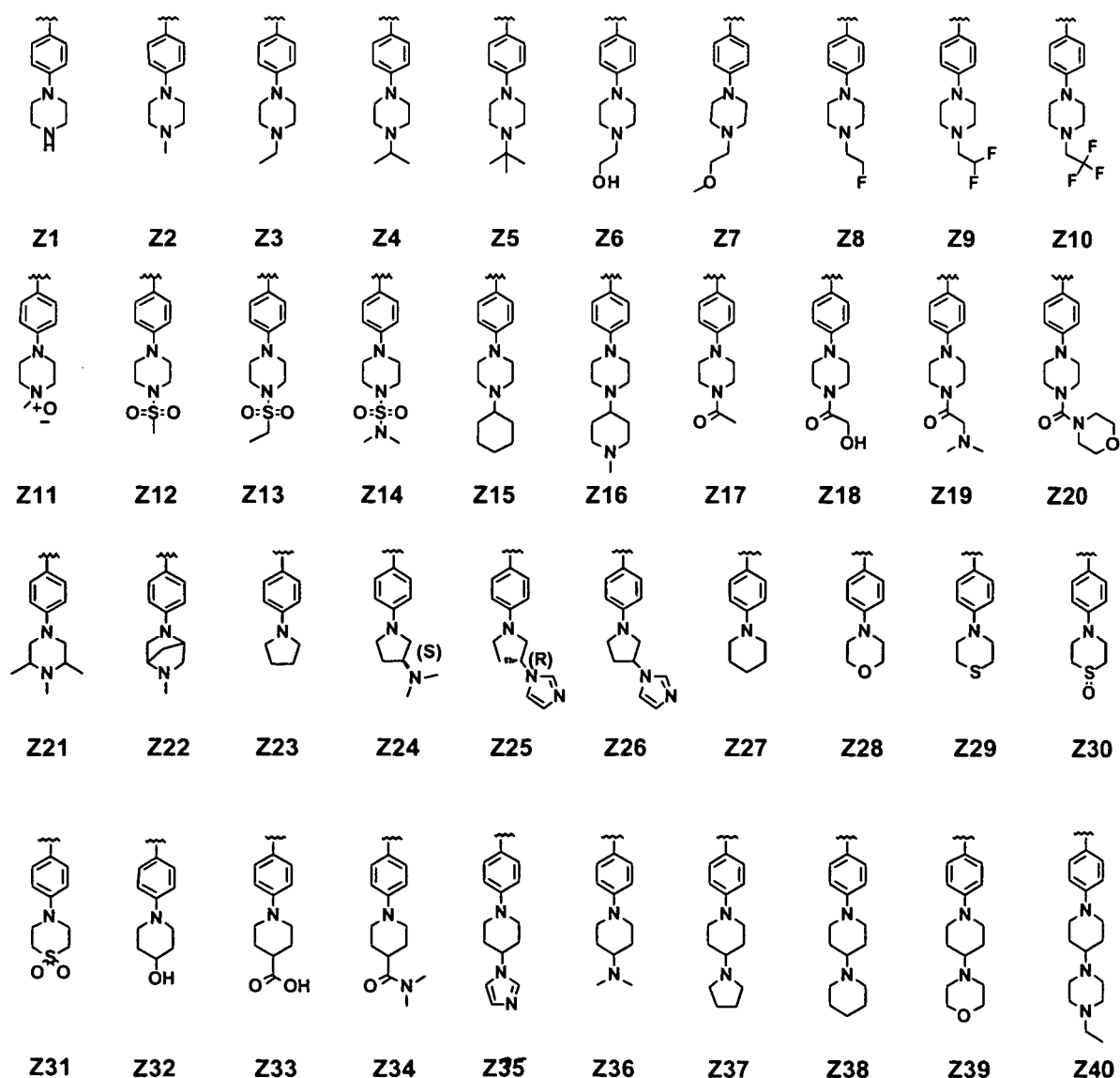
第2圖：在異體移植NCI-H1975癌細胞的裸鼠中，藉由口服投予第2例所得的化合物之體重變化；及

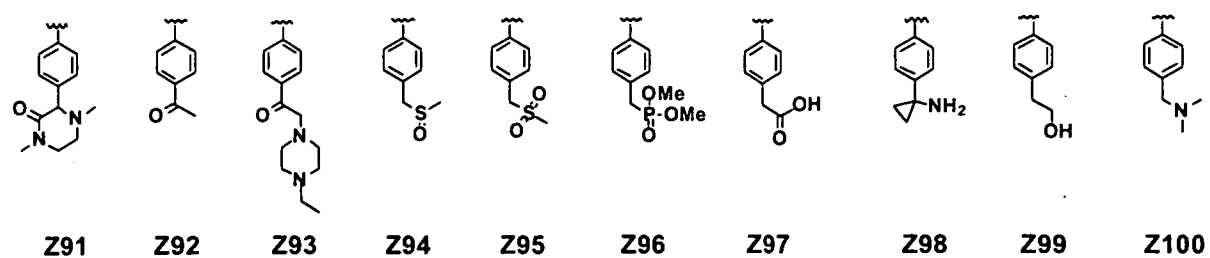
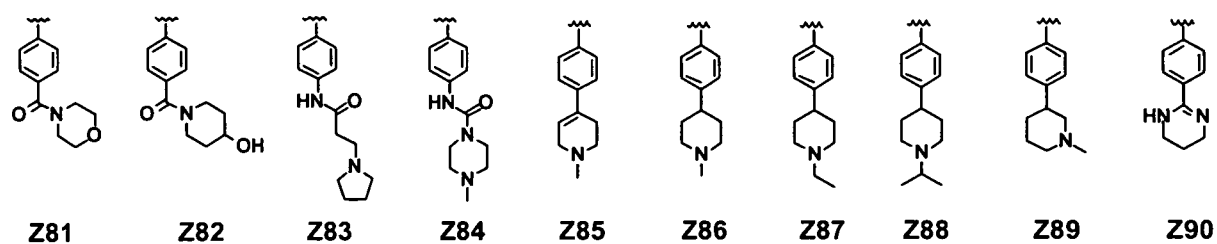
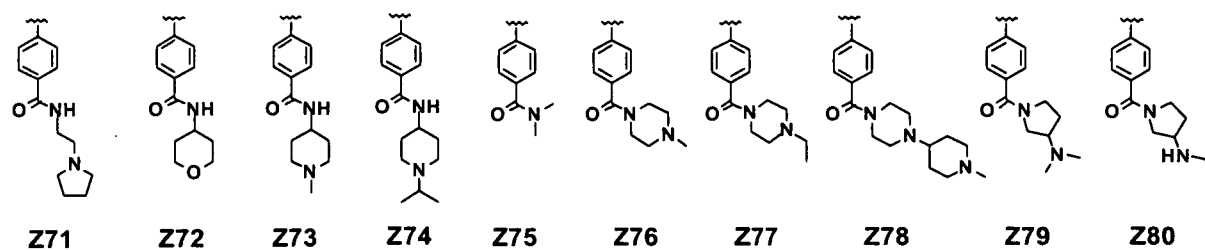
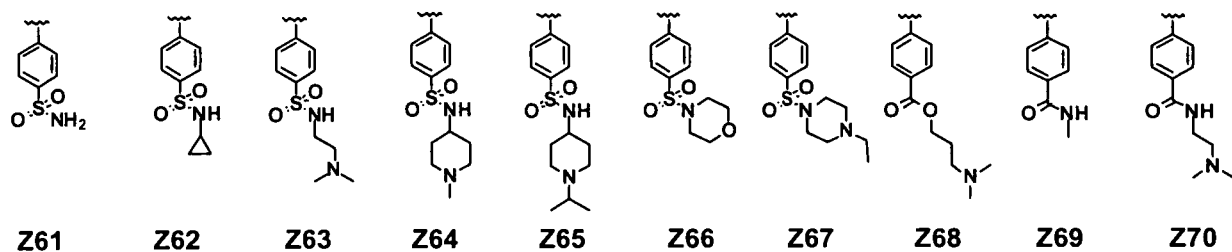
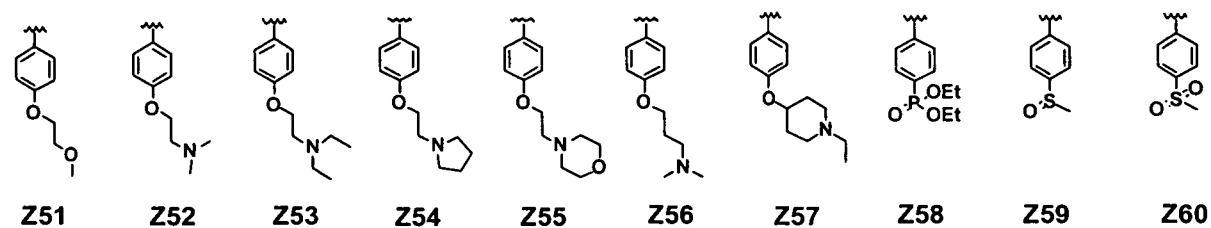
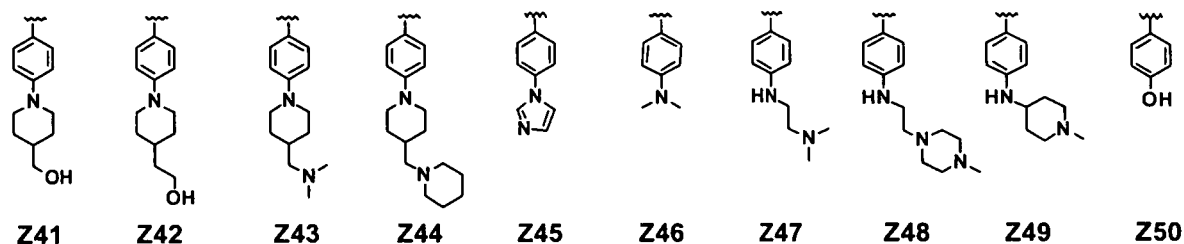
第3圖：在一種膠原蛋白引發型關節炎(CIA)模式中，藉由口服投予第1例所得的化合物之關節炎臨床評分之變化。

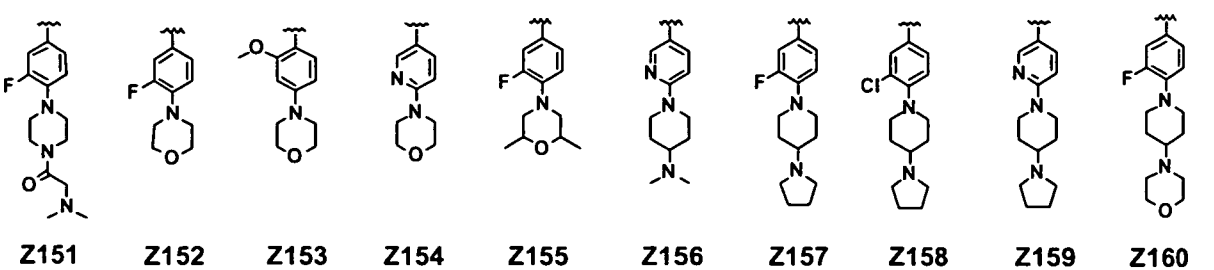
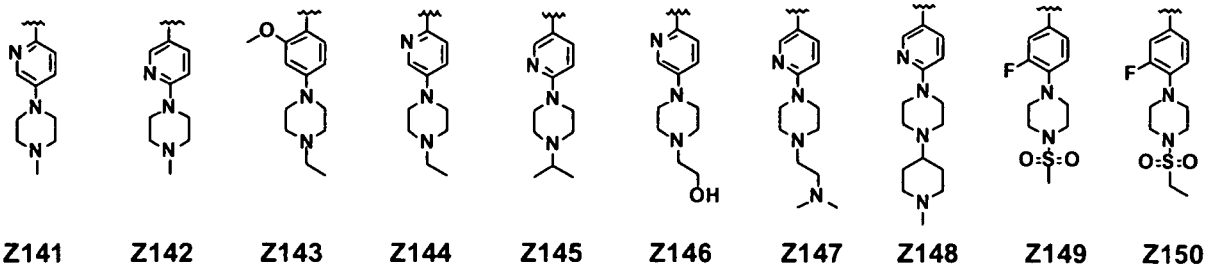
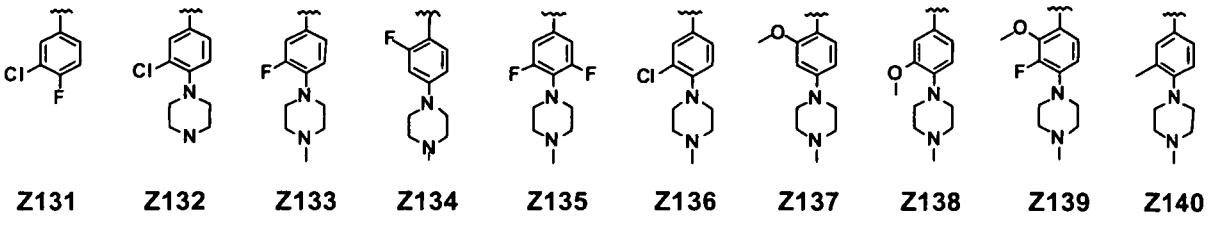
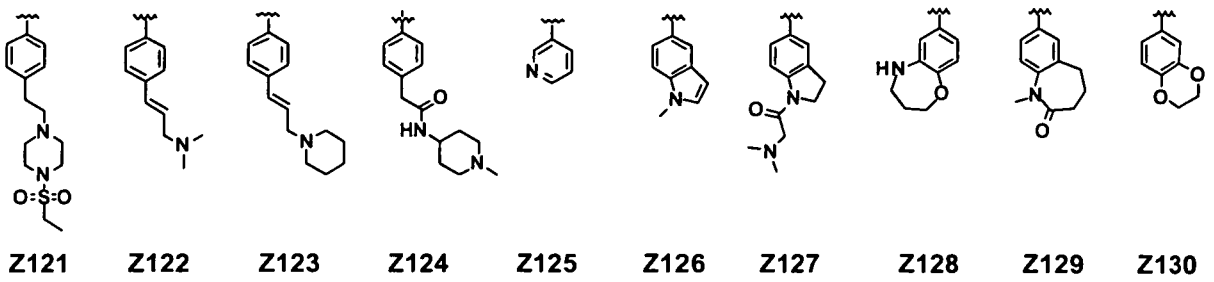
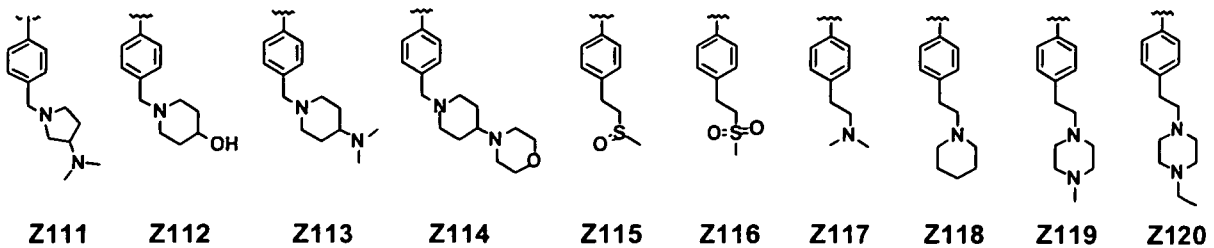
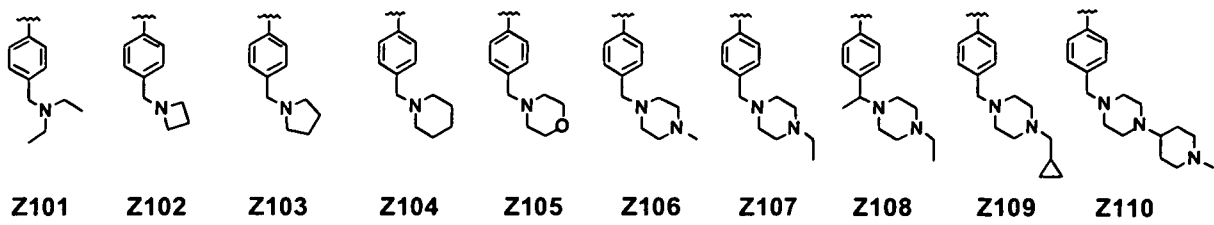
【實施方式】

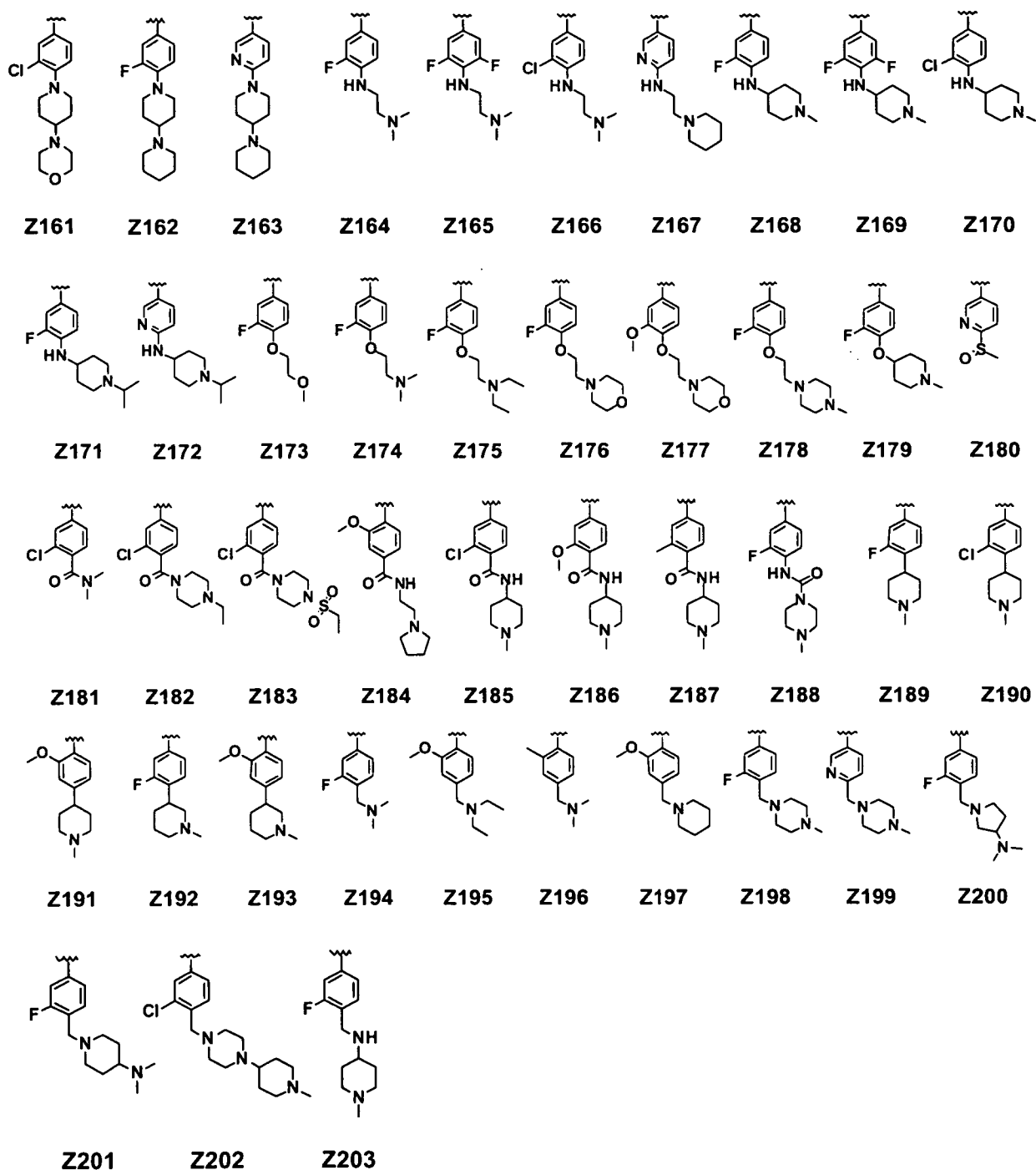
較佳實施例之詳細說明

[0032]在具化學式(I)的化合物中，Z的較佳實例係包括但不限於選自由化學式Z1至Z203所組成之群組之取代基：









[0033] 如本發明之具化學式(I)的化合物之更佳實例係如下：

N-(3-(2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-三級丁基-哌咁-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-(2-氟-乙基)-哌咁-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌咁-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-(2-甲氧基-乙基)-哌咁-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-(2-羥基-乙基)-哌咁-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-羥基-4-甲基-哌咁-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(3,4,5-三甲基-哌咁-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(5-甲基-2,5-二吡-雙環[2.2.1]庚-2-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(1-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1*H*-苯并[*b*]吡啶-7-基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-哌啶-3-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌咁-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

二乙基(4-((4-(3-丙烯醯胺基苯氧基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-2-基)胺基)苯基)膦酸酯；

N-(3-(2-(4-[1,4']二哌啶基-1'-基-3-氟-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-((2-((3-氯-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(1-甲基哌啶-4-基胺基)-3-氯苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(2-氟-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(3-甲基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

4-((4-(3-丙烯醯胺基苯氧基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基-*N*-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲醯胺；

N-(4-甲基-3-(2-(4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(4-氟-3-(2-(4-(4-甲基哌啶-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(4-甲氧基-3-(2-(4-(4-甲基哌啶-1-基)-苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(5-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

4-甲基-哌啶-1-羧酸(4-(4-(3-丙烯醯基胺基-苯氧基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-2-基胺基)-苯基)-醯胺；

N-(4-((4-(3-丙烯醯胺基苯氧基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-2-基)胺基)-2-氟苯基)-4-甲基哌吡-1-甲醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-乙基哌吡-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-異丙基-哌吡-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-(2,2-二氟-乙基)-哌吡-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-咪唑-1-基-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(哌吡-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-(2-二甲基胺基-乙醯基)-哌吡-1-基)-3-氟-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(3-氯-4-(哌吡-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-(甲基磺醯基)哌吡-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-乙醯基哌吡-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-(咪啉-4-羰基)-哌吡-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(1,4-二甲基-3-側氧-哌吡-2-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-咪啉苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-((2-(二甲基胺基)乙基)胺基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-((2-(4-甲基哌咩-1-基)乙基)胺基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-硫代基咪啉苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(1-側氧-1 λ^4 -硫代基咪啉-4-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

(*S*)-*N*-(3-(2-(4-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-吡咯啉-1-基-哌啶-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-[1,4']二哌啶基-1'-基-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

1-(4-(4-(3-丙烯醯基胺基-苯氧基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-2-基胺基)-苯基)-哌啶-4-羧酸二甲基醯胺；

N-(3-(2-(4-(二甲基胺基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(2-羥基-乙基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(2-二甲基胺基-乙基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(3-氯-4-氟苯基氨基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-羥基苯基氨基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-乙醯基苯基)氨基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-(1,4,5,6-四氫嘧啶-2-基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)側氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(3-氟-2-甲氧基-4-(4-甲基-哌咾-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-(4-乙基哌咾-1-基)哌啶-1-基)苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(3*R*-咪唑-1-基-吡咯啶-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(3-咪唑-1-基-吡咯啶-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-咪唑-1-基-哌啶-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-二甲基胺基-哌啶-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-咪啉-4-基-哌啶-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(3-氟-4-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(3-氟-4-(4-咪啉-4-基-哌啶-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(3-氯-4-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(3-氯-4-(4-咪啉-4-基-哌啶-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-羥基哌啶-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-(4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-(乙基磺醯基)哌啶-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-((4-乙基哌啶-1-基)甲基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-二乙基胺基甲基-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-咪啉-4-基-哌啶-1-基甲基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

(*E*)-*N*-(3-((2-((4-(3-(二甲基胺基)丙-1-烯-1-基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-二乙基胺基甲基-2-甲氧基-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-((4-甲基哌咩-1-基)甲基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基-哌咩-1-基甲基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-四氫吡啶-1-基甲基-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-吡咯啶-1-基甲基-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(咪啉甲基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-((3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基)甲基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-((4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

二甲基(4-((4-(3-丙烯醯胺基苯氧基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-2-基)胺基)膦酸苄酯；

N-(3-(2-(4-((二甲基胺基)甲基)-3-氟苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-((3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)甲基)3-氟苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-((4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)甲基)3-氟苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-((1-甲基哌啶-4-基胺基)甲基)-3-氟苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-二甲基胺基甲基-2-甲基-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-((4-(環丙基甲基)哌啶-1-基)甲基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-((4-(1-甲基哌啶-4-基)哌啶-1-基)甲基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-甲磺醯基甲基-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(2-甲磺醯基-乙基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(3-氯-4-(4-(1-甲基-哌啶-4-基)哌啶-1-基甲基)苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌啶-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-環己基-哌啶-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(5-(4-乙基哌啶-1-基)吡啶-2-基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(5-(4-(2-羥基-乙基)-哌咁-1-基)-吡啶-2-基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(1-(4-乙基哌咁-1-基)乙基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-乙基哌咁-1-羰基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-(2-羥基-乙醯基)-哌咁-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-(2-二甲基胺基-乙醯基)-哌咁-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

2-(4-((4-(3-丙烯醯胺基苯氧基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-2-基)胺基)苯基)乙酸；

N-(3-((2-((4-(甲基亞磺醯基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-(甲基磺醯基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

4-((4-(3-丙烯醯胺基苯氧基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-2-基)胺基)-*N*-甲基苯甲醯胺；

4-((4-(3-丙烯醯胺基苯氧基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-2-基)胺基)-*N,N*-二甲基苯甲醯胺；

N-(3-((2-((4-(咪啉-4-羰基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-(4-甲基哌咁-1-羰基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-(1-甲基-哌啶-4-基)-哌啶-1-羰基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-羥基-哌啶-1-羰基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(3-甲基胺基-吡咯啶-1-羰基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(3-二甲基胺基-吡咯啶-1-羰基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

4-(4-(3-丙烯醯基胺基-苯氧基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-2-基胺基)-*N*-(2-二甲基胺基-乙基)-苯甲醯胺；

N-(3-(2-(3-氯-4-(4-乙基哌啶-1-羰基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((3-氯-4-((2-(二甲基胺基)乙基)胺基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

4-(4-(3-丙烯醯基胺基-苯氧基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-2-基胺基)-2-氯-*N,N*-二甲基-苯甲醯胺；

N-(3-(2-(3-氯-4-(4-乙磺醯基-哌啶-1-羰基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

4-((4-(3-丙烯醯胺基苯氧基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-2-基)胺基-2-氯-*N*-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-乙基哌啶-1-基磺醯基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-((甲基亞磺醯基)甲基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-(2-(甲基亞磺醯基)乙基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-(胺磺醯基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-(咪啉磺醯基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-(*N*-環丙基胺磺醯基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-(*N*-(2-(二甲基胺基)乙基)胺磺醯基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-(*N*-(1-甲基哌啶-4-基)胺磺醯基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-(*N*-(1-異丙基哌啶-4-基)胺磺醯基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

3-(二甲基胺基)丙基-4-((4-(3-丙烯醯胺基)苯氧基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-2-基)胺基)苯甲酸酯；

N-(3-(2-(4-(2-(4-乙基哌啶-1-基)乙基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(2-哌啶-1-基-乙基)-苯基)胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(1,1-二側氧-1λ⁶-硫代基咪啉-4-基)-苯基)胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(2-(4-乙基哌啶-1-基)乙基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(1-乙基哌啶-4-基氧)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(3-氟-4-(1-甲基-哌啶-4-基氧)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(2-咪啉乙氧基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-(2-(二乙基胺基)乙氧基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((2,3,4,5-四氫苯并[*b*][1,4]氧吡啶-7-基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(2,3-二氫-苯并[1,4]戴奧辛-6-基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(3-氟-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-3-氟-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(2-二乙基胺基-乙氧基)-3-氟-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(3-氟-4-(2-(4-甲基-哌咁-1-基)-乙氧基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(3-甲氧基-4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

(*E*)-4-(二甲基胺基)-*N*-(3-(2-(4-(4-甲基哌咁-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丁-2-烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-甲基哌咁-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-乙基-哌咁-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-異丙基-哌咁-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(1-甲基-哌啶-3-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-二甲基胺基甲基-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-哌啶-1-基甲基-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(2-二甲基胺基-乙基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-(2-(4-甲基哌咁-1-基)乙基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(3-二甲基胺基-丙氧基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基-哌咁-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(3-氟-4-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(3-氟-4-(1-甲基-哌啶-4-基胺基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(2-甲氧基-4-哌啶-1-基甲基-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(4-氟-3-(2-(4-(4-甲基-哌咁-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(4-氟-3-(2-(3-氟-4-(4-甲基-哌咁-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-甲基哌咁-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基硫代基)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(3-氟-4-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基磺醯基)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(3-氟-4-咪啉-4-基-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基磺醯基)-苯基)-丙烯醯胺；

(*E*)-4-(二甲基胺基)-*N*-(3-(2-(4-(4-甲基哌咁-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基硫代基)苯基)丁-2-烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基亞磺醯基)苯基)丙烯醯胺；

(*Z*)-3-氯-*N*-(3-(2-(4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

(*E*)-3-氯-*N*-(3-(2-(4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-乙基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(2-甲氧基-4-咪啉苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

4-((4-(3-丙烯醯胺基苯氧基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-2-基)胺基)-2-甲氧基-*N*-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲醯胺；

N-(3-(2-(4-(哌啶-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

1-(4-((4-(3-丙烯醯胺基苯氧基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-2-基)胺基)苯基)哌啶-4-羧酸；

N-(3-(2-(4-(4-二甲基胺基甲基-哌啶-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-哌啶-1-基甲基-哌啶-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(1-甲基-1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(1-乙基-哌啶-4-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(1-異丙基-哌啶-4-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(1-甲基-哌啶-3-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-二甲基胺基甲基-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(3-氯-4-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

4-(4-(3-丙烯醯胺基苯氧基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-2-基胺基)-*N*-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)苯甲醯胺；

N-(3-((2-((4-(2-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-2-側氧乙基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(3-哌啶-1-基-丙烯基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(3-吡咯啶-1-基-丙醯基胺基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

4-((4-(3-丙烯醯胺基苯氧基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-2-基)胺基)-*N*-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)苯甲醯胺；

4-((4-(3-丙烯醯胺基苯氧基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-2-基)胺基)-*N*-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲醯胺；

4-((4-(3-丙烯醯胺基苯氧基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-2-基)胺基)-*N*-(1-異丙基哌啶-4-基)苯甲醯胺；

4-(4-(3-丙烯醯基胺基-苯氧基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-2-基胺基)-3-甲氧基-*N*-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-苯甲醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-(*N,N*-二甲基胺磺醯基)哌啶-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(2-(4-(乙基磺醯基)哌啶-1-基)乙基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(6-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-(吡啶-3-基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((6-咪啉吡啶-3-基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((6-(4-異丙基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((6-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((6-(4-(2-(二甲基胺基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((6-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((6-(4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((6-([1,4'-二哌啶]-1'-基)吡啶-3-基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((6-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)吡啶-3-基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((6-((2-(哌啶-1-基)乙基)胺基)吡啶-3-基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((6-((1-異丙基哌啶-4-基)胺基)吡啶-3-基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((6-(甲基亞磺醯基)吡啶-3-基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(3-氟-4-咪啉苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((3-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((3-氟-4-((1-異丙基哌啶-4-基)胺基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(3-氟-4-(4-(甲基磺醯基)哌啶-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(4-(乙磺醯基哌啶-1-基)-3-氟-苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(2,6-順-二甲基咪啉)-3-氟苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(3-氟-4-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(3-氟-4-(1-甲基-哌啶-3-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(3-氟-4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-((2-(二甲基胺基)乙基)胺基)-3-氟苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((3,5-二氟-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-((2-(二甲基胺基)乙基)胺基)-3,5-二氟苯基)胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((3,5-二氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)苯基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(4-(1-胺基-環丙基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-[1-(2-二甲基胺基-乙醯基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基胺基]-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-(2-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)呋喃并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-(4-異丙基哌啶-1-基)苯基)胺基)呋喃并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-咪啉苯基)胺基)呋喃并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-((二甲基胺基)甲基)苯基)胺基)呋喃并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-((4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)胺基)呋喃并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((3-氟-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)胺基)呋喃并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-(2-二甲基胺基)乙基)胺基)-3-氟苯基)胺基)呋喃并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

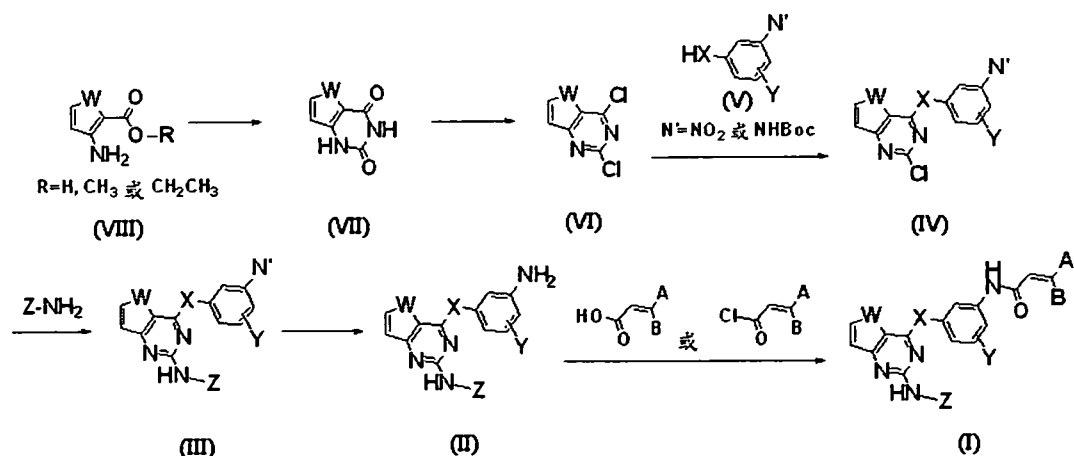
N-(3-((2-((3-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)苯基)胺基)呋喃并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-哌啶-1-基)-苯基胺基)-呋喃并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；及

N-(3-((2-((4-胺磺醯基苯基)胺基)呋喃并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺。

[0034]可藉由反應流程圖(I)中所示的程序，製備如本發明之具化學式(I)的化合物：

反應流程圖(I)



其中，

A、B、W、X、Y及Z具有如上所界定之相同意涵；

R係氫、甲基或乙基；及

N'係經三級丁氧羰基(Boc)保護之硝基或胺。

[0035]如反應流程圖(I)中所示，具化學式(VIII)之一化合物係在有機溶劑(如*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺或*N*-甲基吡咯啉酮)中及在自回流溫度至200℃之一溫度，進行與尿素之縮合反應；或在酸性條件諸如6%至50%的乙酸水溶液及在自室溫至100℃之一溫度，進行與氰酸鉀之縮合反應，而得具化學式(VII)之一縮合化合物。

[0036]依此方式製得之具化學式(VII)的化合物係在一種氯化劑(如磷醯氯或亞硫醯氯)之存在下，在攪拌下進行回流，而得一種具化學式(VI)的氯化化合物；接著在一種有機溶劑(如二甲亞砷、*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、*N*-甲基吡咯啉酮、乙腈、四氫呋喃、1,4-二噁烷、甲苯或苯)中及在一種無機鹼(如碳酸銨、碳酸鈉或碳酸鉀)之存在下，在自室溫至100℃之一溫度進行一反應，引發以具化學式(V)的苯胺、苯酚或苯硫酚衍生物取代具化學式(VI)的化合物之C-4位置的取代作用，而得具化學式(IV)的一化合物。

[0037]具化學式(IV)的化合物係在一種無機酸(如鹽酸)或有機酸(如三氟乙酸)之存在下及在自70℃至回流溫度之一溫度，在一種醇溶液(如2-丙醇或2-丁醇)中與Z-NH₂反應；或在一種鈀催化劑(如乙酸鈀(II)或叁(二亞苺基丙酮)二鈀(0)之存在下，及在一種配位體(如雙(二苺基膦)(二苺并哌喃)(4,5-雙(二苺基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽)或2,2'-雙(二苺

膦基)-1,1'-聯萘(BINAP))及一種無機鹼(如碳酸鈉或三級丁醇鈉)之存在下，在約100℃之一溫度，在有機溶劑(如1,4-二噁烷)中與Z-NH₂反應，而得具有一個Z-NH₂基之具化學式(III)的一化合物。

[0038] 其中N'為硝基之具化學式(III)的化合物係使用一種鈀/碳催化劑進行氫化作用或進行由鐵所媒介的還原反應，而製得其硝基被胺基取代之具化學式(II)的苯胺化合物。其中N'為經三級丁氧羰基(Boc)保護的胺基之具化學式(III)的化合物係在有機溶劑(如二氯甲烷)中進行與一種酸(如三氟乙酸或鹽酸)之反應，而得一種具化學式(II)之經去保護的苯胺化合物。

[0039] 之後，具化學式(II)的苯胺化合物係在有機溶劑(如二氯甲烷或四氫呋喃)或混合溶劑諸如50%四氫呋喃水溶液中，在一種無機鹼(如碳酸氫鈉)或有機鹼(如三乙胺或二異丙基乙基胺)之存在下，在自-10℃至10℃之一低溫與一種經A與B取代的丙烯醯氯進行反應；或在吡啶中，使用一種偶合劑(如1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(EDCI)或2-(1*H*-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯甲基銨(HATU))與經A與B取代的丙烯酸進行反應，而得具有一個丙烯醯胺基之具化學式(I)的本發明化合物。

[0040] 本發明之具化學式(I)的化合物亦能以與一種無機或有機酸所形成之一種藥學上可接受的鹽類形式製備，該無機或有機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、乙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、

反丁烯二酸、蘋果酸、苯乙醇酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、棕櫚酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、苯甲酸、羥基苯甲酸、苯基乙酸、桂皮酸、柳酸、甲磺酸、苯磺酸及甲苯磺酸。

[0041]可藉由習用方法製備本發明之藥學上可接受的鹽類，例如藉由將具化學式(I)的化合物溶於一種水混溶性有機溶劑諸如丙酮、甲醇、乙醇及乙腈中，在其中添加過量的有機酸或無機酸水溶液，以引發所產生的混合物之鹽類沉澱作用，自其中移除溶劑及剩餘的游離酸，及將所沉澱的鹽類分離。

[0042]本發明之具化學式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽類可包括其水合物及溶劑化物。

[0043]因此，本發明提供本發明的化合物用於製造供預防或治療癌症、腫瘤、發炎性疾病、自體免疫疾病或免疫媒介性疾病所用的一藥劑之用途。

[0044]此外，本發明提供用於預防或治療癌症、腫瘤、發炎性疾病、自體免疫疾病或免疫媒介性疾病之一種藥學組成物，其包含本發明的化合物作為一有效成分。

[0045]此外，本發明提供用於預防或治療癌症、腫瘤、發炎性疾病、自體免疫疾病或免疫媒介性疾病之一種方法，其包括對於有需要的一哺乳類動物投予本發明之化合物。

[0046]本發明之具化學式(I)的化合物或其藥學上可接受的一鹽類係選擇性及有效地抑制由一種表皮生長因子受

體(EGFR)酪胺酸激酶或其一突變體所引發的癌細胞生長以及抗藥性。因此，本發明提供用於預防或治療由一種EGFR酪胺酸激酶或其一突變體所引發之癌症或腫瘤之一種藥學組成物，其包含具化學式(I)的化合物或其藥學上可接受的一鹽類作為一有效成分。

[0047]癌症或腫瘤的代表性實例可包括但不限於肝癌、肝細胞惡性腫瘤、甲狀腺癌、大腸直腸癌、睪丸癌、骨癌、口腔癌、基底細胞惡性腫瘤、卵巢癌、腦腫瘤、膽囊惡性腫瘤、膽管癌、頭頸癌、大腸直腸癌、精囊惡性腫瘤、舌癌、食道癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、腎癌、惡性黑色素瘤、胃癌、乳癌、肉瘤、咽喉惡性腫瘤、子宮癌、子宮頸癌、攝護腺癌、直腸癌、胰臟癌、肺癌、皮膚癌及其他實體癌。

[0048]本發明之具化學式(I)的化合物或其藥學上可接受的一鹽類當與用於治療癌症或腫瘤之另一抗癌劑合併投藥時，可提供增強的抗癌效用。

[0049]用於治療癌症或腫瘤之抗癌劑的代表性實例可包括但不限於細胞訊息傳遞抑制劑(如伊馬替尼(imatinib)、吉非替尼、硼替佐米(bortezomib)、厄洛替尼、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、達沙替尼(dasatinib)、伏立諾他(vorinostat)、拉帕替尼(lapatinib)、泰西羅莫司(temsirolimus)、尼羅替尼(nilotinib)、依維莫司(everolimus)、帕唑帕尼(pazopanib)、曲司珠單株抗體(trastuzumab)、貝伐珠單株抗體(bevacizumab)、西妥昔單株

抗體(cetuximab)、雷珠單株抗體(ranibizumab)、培加他尼(pegaptanib)、帕木單株抗體(panitumumab)之類);有絲分裂抑制劑(如太平洋紫杉醇、長春新鹼、長春鹼之類);烷化劑(如順鉑、環磷醯胺、瘤克寧(chromabucil)、卡莫司汀(carmustine)之類);抗代謝物(如甲氨蝶呤、5-FU之類);嵌入性抗癌劑(如放線菌素、蔥環黴素、博來黴素(bleomycin)、絲裂黴素C之類);拓撲異構酶抑制劑(如伊立替康(irinotecan)、托泊替康(topotecan)、替尼泊苷(teniposide)之類);免疫治療劑(如介白素、干擾素之類);及抗荷爾蒙劑(如泰莫西芬(tamoxifen)、雷洛昔芬(raloxifene)之類),及在本發明之藥學組成物中可包括選自其中的至少一種抗癌劑。

[0050]此外,本發明之具化學式(I)的化合物或其藥學上可接受的一鹽類係選擇性及有效地抑制布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)、詹納斯激酶3(JAK3)、介白素-2引發型T細胞激酶(ITK)、靜息淋巴球激酶(RLK)及骨髓酪胺酸激酶(BMX),其等主要在異常活化的B淋巴球及/或T淋巴球中表現。亦即本發明之具化學式(I)的化合物或其藥學上可接受的一鹽類可治療或預防由異常活化的B淋巴球、T淋巴球或二者所造成之癌症、腫瘤、發炎性疾病、自體免疫疾病或免疫媒介性疾病。因此,本發明亦提供用於治療或預防癌症、腫瘤、發炎性疾病、自體免疫疾病或免疫媒介性疾病之一種藥學組成物,其包含具化學式(I)的化合物或其藥學上可接受的一鹽類作為一有效成分。

[0051]發炎性疾病、自體免疫疾病及免疫媒介性疾病之代表性實例可包括但不限於關節炎、類風濕性關節炎、脊椎關節病變、痛風性關節炎、骨關節炎、幼年型關節炎、其他關節炎性病況、狼瘡、全身性紅斑狼瘡(SLE)、皮膚相關疾病、牛皮癬、濕疹、皮膚炎、異位性皮膚炎、疼痛、肺部疾患、肺發炎、成人呼吸窘迫症候群(ARDS)、肺部類肉瘤病、慢性肺發炎性疾病、慢性阻塞性肺部疾病(COPD)、心血管疾病、動脈粥狀硬化、心肌梗塞、鬱血性心臟衰竭、心臟再灌注損傷、發炎性腸疾、克隆氏(Crohn)病、潰瘍性大腸炎、激躁性腸症候群、氣喘、休格倫氏(Sjogren)症候群、自體免疫性甲狀腺疾病、風疹(蕁麻疹)、多發性硬化症、硬皮症、器官移植排斥、異種移植、自發性血小板減少性紫癜症(ITP)、帕金森氏(Parkinson)症、阿茲海默氏(Alzheimer)症、糖尿病相關疾病、發炎、骨盆發炎性疾病、過敏性鼻炎、過敏性支氣管炎、過敏性鼻竇炎、白血病、淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、骨髓瘤、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性淋巴性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、毛樣細胞白血病、霍奇金氏(Hodgkin)病、非霍奇金氏淋巴瘤、多重骨髓瘤、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生性腫瘤(MPN)、瀰漫性大型B細胞淋巴瘤及濾泡性淋巴瘤。

[0052]本發明之具化學式(I)的化合物或其藥學上可接受的一鹽類當與用於治療發炎性疾病、自體免疫疾病或免疫媒介性疾病之另一治療劑合併投藥時，可提供增強的治

療效用。

[0053]用於治療發炎性疾病、自體免疫疾病或免疫媒介性疾病之治療劑的代表性實例，可包括但不限於類固醇藥物(如普賴松(prednisone)、去氫皮質醇、甲基去氫皮質醇、皮質酮、羥基皮質酮、倍他米松(betametasone)、地塞米松(dexametasone)之類)；甲氨蝶呤類；來氟米特(leflunomide)類；抗TNF α 劑(如依那西普(etanercept)、英利昔單株抗體(infliximab)、阿達利單株抗體(adalimumab)之類)；鈣調磷酸酶抑制劑(如他克莫司(tacrolimus)、吡美莫司(pimecrolimus)之類)及抗組織胺藥物(如雙苯羥基胺、羥嗪、氯雷他定(loratadine)、依巴斯汀(loratadine)、酮替芬(ketotifen)、西替利嗪(cetirizine)、左西替利嗪(levocetirizine)、非索非那丁(fexofenadine)之類)，及在本發明之藥學組成物中可包括選自其中的至少一種治療劑。

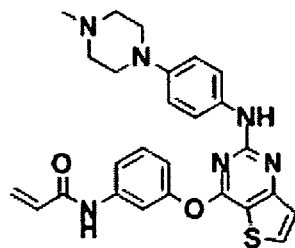
[0054]本發明之具化學式(I)的化合物或其藥學上可接受的一鹽類可作為一有效成分，以口服或非經腸方式投予自約0.1至2,000毫克/公斤之一有效量，在包括人類(體重約70公斤)的哺乳類動物之情況下，較佳以每日或按時/不按時的單個或4個分次劑量投予每日1至1,000毫克/公斤體重。可依據各種相關因子諸如待治療個體的狀況、疾病類型與嚴重程度、投藥速率及醫師意見，調整有效成分的劑量。在某些情況下，適宜的量可能低於上述劑量。可使用高於上述劑量之一量，除非其造成有害副作用，及該量可每日以分次劑量投予。

[0055]可依據任一習用方法，將本發明的藥學組成物調配成供口服投藥或供包括肌肉、靜脈肉及皮下途徑的非經腸投藥用之錠劑、顆粒劑、散劑、膠囊劑、糖漿劑、乳劑或微乳劑之形式。

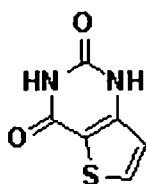
[0056]可藉由將有效成分與一載劑諸如纖維素、矽酸鈣、玉米澱粉、乳糖、蔗糖、右旋糖、磷酸鈣、硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、明膠、滑石、表面活性劑、懸浮劑、乳化劑及稀釋劑混合，而製備供口服用之本發明的藥學組成物。本發明的可注射式組成物中所用之載劑實例為水、鹽水溶液、葡萄糖溶液、葡萄糖類溶液、醇、乙二醇、醚(如聚乙二醇400)、油、脂肪酸、脂肪酸酯、甘油、表面活性劑、懸浮劑及乳化劑。

[0057]在下列所提供的實例中進一步敘述與說明本發明，然而其等並非意欲限制本發明的範圍。

第1例：*N*-(3-(2-(4-(4-甲基哌咩-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺之製備作用



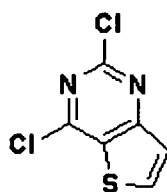
步驟1)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮之製備作用



[0058] 將甲基3-胺基噻吩-2-羧酸酯(4.9克，31.3毫莫耳)與尿素(19克，187毫莫耳)溶於*N,N*-二甲基甲醯胺(10毫升)中，將反應溫度升至190℃，接著攪拌12小時。在反應完成後，將反應混合物添加至1N氫氧化鈉水溶液中，冷卻至室溫及在減壓下濾除不溶性沉澱物。以2N鹽酸水溶液將濾液酸化(pH 2)，及使用蒸餾水清洗所產生的固體物及在減壓下過濾。在減壓下乾燥所產生的固體物，而得標題化合物(產量：3.2克，61.5%)。

[0059] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 11.59 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 6.90 (d, 1H).

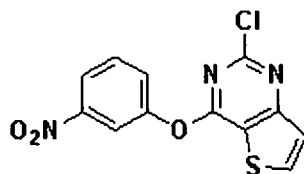
步驟2) 2,4-二氯噻吩并[3,2-*d*]嘧啶之製備作用



[0060] 將步驟1所得的化合物(3.2克，19.4毫莫耳)溶於磷醯氯(12毫升)中，及在200℃與攪拌下進行回流3小時。在反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，及在劇烈攪拌下逐滴添加至4℃蒸餾水中。使用蒸餾水清洗所產生的固體物及在減壓下過濾，及在減壓下乾燥所產生的固體物，而得標題化合物(產量：2.9克，73.3%)。

[0061] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (d, 1H), 7.78 (d, 1H).

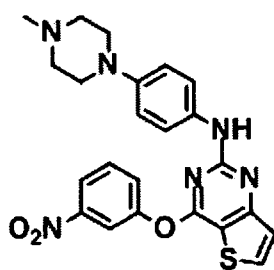
步驟3) 2-氯-4-(3-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶之製備作用



[0062] 將步驟2所得的化合物(2.9克，14.2毫莫耳)溶於 *N,N*-二甲基磺醯胺(70毫升)中，及在其中添加3-硝基苯酚(1.9克，14.2毫莫耳)與碳酸鉀(9.2克，28.4毫莫耳)，接著在室溫攪拌1小時。在反應完成後，在反應混合物中添加蒸餾水，及以蒸餾水清洗所產生的固體物及在減壓下過濾。在減壓下乾燥所產生的固體物，而得標題化合物(產量：4.0克，91.8%)。

[0063] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.25-8.17 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.57 (d, 1H).

步驟4) *N*-(4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)-4-(3-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-2-胺之製備作用

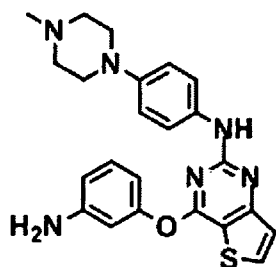


[0064] 將步驟3所得的化合物(4克，12.9毫莫耳)溶於2-丁醇(70毫升)中，及在其中添加4-(4-甲基哌啶-1-基)苯胺(2.7克，12.9毫莫耳)與三氟乙酸(1.5毫升，12.9毫莫耳)。該混合物在100°C攪拌16小時來完成反應，以二氯甲烷稀釋，然後以飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗。以無水硫酸鈉乾燥有機層，然後在減壓下過濾與蒸餾。藉由管柱層析法(二氯甲

烷：甲醇=20：1(體積比))分離殘餘物，而得標題化合物(產量：2.67克，42%)。

[0065] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.57 (d, 1H), 6.29 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.19 (m, 4H), 2.62 (m, 4H), 2.36 (s, 3H).

步驟5) 4-(3-胺基苯氧基)-*N*-(4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-2-胺之製備作用



[0066] 以50%乙醇水溶液(30毫升)稀釋鐵(1.5克，27.1毫莫耳)與12N鹽酸水溶液(0.18毫升，2.17毫莫耳)，接著在100℃攪拌10分鐘。將步驟4所得的化合物(2.67克，5.42毫莫耳)溶於50%乙醇水溶液(30毫升)中，然後添加至鐵在其中被活化之反應燒瓶中，接著在100℃攪拌1小時。在反應完成後，將反應混合物過濾通過矽藻土而移除鐵，及在減壓下蒸餾濾液。殘餘物係與二氯甲烷蒸餾，及以飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗。以無水硫酸鈉乾燥有機層，然後在減壓下過濾與蒸餾。藉由管柱層析法(二氯甲烷：甲醇=10：1(體積比))分離殘餘物，而得標題化合物(產量：1.7克，67.8%)。

[0067] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 7.91

(m, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.57 (d, 1H), 6.29 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.19 (m, 4H), 2.62 (m, 4H), 2.36 (s, 3H).

步驟6) *N*-(3-(2-(4-(4-甲基哌咁-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺之製備作用

[0068] 步驟5所得的化合物(1.7克, 3.69毫莫耳)及碳酸氫鈉(930毫克, 11.07毫莫耳)係與四氫呋喃(40毫升)及蒸餾水(6毫升)蒸餾, 及於0°C在其中緩慢地添加丙烯醯氯(0.36毫升, 3.69毫莫耳)及攪拌15分鐘。在反應完成後, 反應混合物係與二氯甲烷蒸餾, 然後以飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗。以無水硫酸鈉乾燥有機層, 然後在減壓下過濾與蒸餾, 及藉由管柱層析法(氯仿: 甲醇=20: 1(體積比))分離殘餘物, 而得標題化合物(產量: 1.3克, 68.2%)。

[0069] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.96 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.35-6.32 (m, 3H), 5.71 (dd, 1H);

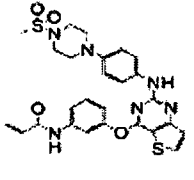
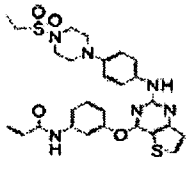
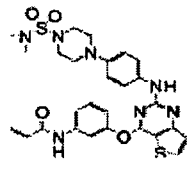
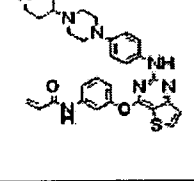
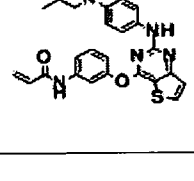
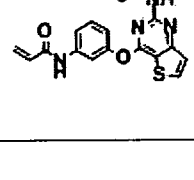
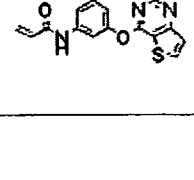
[0070] MS (ESI^+): $m/z = 517.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0071] 除了在步驟4中使用由Z-NH₂(Z係與如上所界定者相同)所代表的各種胺衍生物而非4-(4-甲基哌咁-1-基)苯胺之外, 重複第1例的程序, 而製備示於下列第1a至1v表中之第2至156例的化合物。

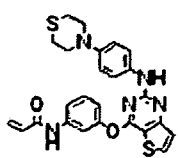
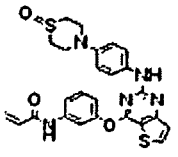
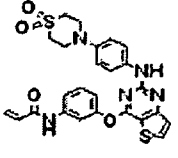
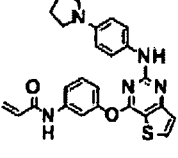
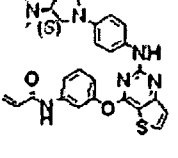
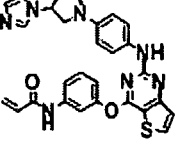
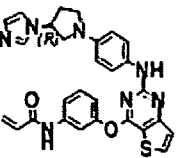
<第1c表>

實例	結構	分析數據
16		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.34 (brs, 1H), 9.22 (brs, 1H), 8.26-8.24 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 3H), 7.31-7.29 (d, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.70-6.68 (m, 2H), 6.46-6.37 (m, 1H), 6.27-6.21 (m, 1H), 5.77-5.74 (m, 1H), 3.25-3.15 (q, 2H), 2.98 (m, 4H), 2.71 (m, 4H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 554.97 [M+H] ⁺ .
17		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.81-7.79 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.42-7.32 (m, 3H), 7.23 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.80-6.77 (m, 2H), 6.46-6.40 (m, 1H), 6.27-6.24 (m, 1H), 5.78-5.74 (m, 1H), 3.57-3.53 (t, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.14-3.10 (m, 4H), 2.67-2.61 (m, 4H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 531.3 [M+H] ⁺ .
18		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (brs, 1H), 9.22 (brs, 1H), 8.27-8.25 (d, 1H), 7.70-7.69 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.72-6.69 (m, 2H), 6.43-6.39 (m, 1H), 6.29-6.24 (m, 1H), 5.80-5.76 (m, 1H), 4.43-4.39 (t, 1H), 3.56-3.50 (q, 2H), 2.98 (m, 4H), 2.51 (m, 4H), 2.44-2.40 (t, 2H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 517.2 [M+H] ⁺ .
19		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.33 (brs, 1H), 9.41 (brs, 1H), 8.26-8.24 (m, 1H), 7.68-7.67 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.74-6.71 (m, 2H), 6.41-6.38 (m, 1H), 6.28-6.27 (m, 1H), 5.78-5.74 (m, 1H), 3.54-3.52 (m, 4H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.93-2.89 (m, 2H), 2.01 (s, 3H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 515.3 [M+H] ⁺ .
20		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (brs, 1H), 9.59 (brs, 1H), 8.31-8.30 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80-7.43 (m, 4H), 7.37(d, 1H), 7.19-7.09 (m, 3H), 6.51-6.43 (m, 1H), 6.29-6.23 (m, 1H), 5.79-5.76 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.51-3.49 (m, 4H), 3.21-3.18 (m, 4H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 531.1 [M+H] ⁺ .
21		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.85(d, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 4H), 7.26 (d, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.80-6.87 (m, 2H), 6.41-6.41 (m, 1H), 6.35-6.32 (m, 1H), 5.77-5.74 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 4H), 3.19 (s, 2H), 3.15-3.06 (m, 4H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 558.2 [M+H] ⁺ .
22		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.38 (brs, 1H), 9.28 (brs, 1H), 8.31-8.26 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.31(d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.74-6.71 (m, 2H), 6.49-6.40 (m, 1H), 6.29-6.23 (m, 1H), 5.79-5.76 (m, 1H), 3.59-3.57 (m, 4H), 3.34-3.28 (m, 4H), 3.18-3.17 (m, 4H), 3.05-2.97 (m, 4H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 586.2 [M+H] ⁺ .

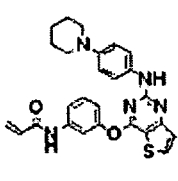
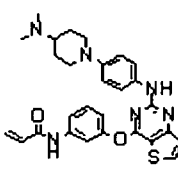
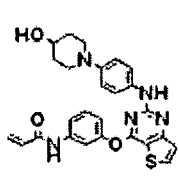
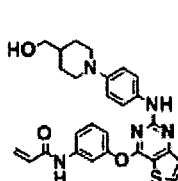
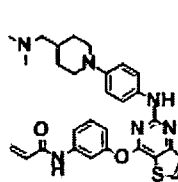
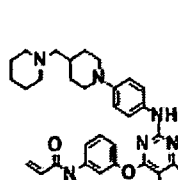
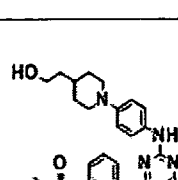
<第1d表>

實例	結構	分析數據
23		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (brs, 1H), 9.26 (brs, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.77-6.74 (m, 2H), 6.42-6.38 (m, 1H), 6.28-6.22 (m, 2H), 5.79-5.75 (m, 1H), 3.22-3.20 (m, 4H), 3.10-3.08 (m, 4H), 2.91 (s, 3H); MS (ESI $^+$): m/z = 551.2 [M+H] $^+$.
24		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (brs, 1H), 9.25 (brs, 1H), 8.26-8.24 (d, 1H), 7.68-7.67 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 3H), 7.31-7.29 (d, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.75-6.72 (m, 2H), 6.43-6.38 (m, 1H), 6.28-6.27 (m, 1H), 5.78-5.74 (m, 1H), 3.27-3.26 (m, 4H), 3.12-3.06 (q, 2H), 3.06-3.03 (m, 4H), 1.24-1.29 (t, 3H); MS (ESI $^+$): m/z = 565.09 [M+H] $^+$.
25		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (brs, 1H), 9.26 (brs, 1H), 8.26-8.24 (d, 1H), 7.68-7.67 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.31-7.30 (d, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.74-6.71 (m, 2H), 6.41-6.38 (m, 1H), 6.28-6.27 (m, 1H), 5.78-5.74 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 4H), 3.04-3.01 (m, 4H), 2.78 (s, 6H); MS (ESI $^+$): m/z = 580.08 [M+H] $^+$.
26		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD $_3$ OD) δ ; 8.07 (d, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.82 (d, 2H), 6.44-6.40 (m, 2H), 5.82-5.78 (dd, 1H), 3.12 (m, 4H), 3.08 (m, 2H), 2.77 (m, 4H), 2.29 (s, 1H), 2.09 (m, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.64 (m, 2H); MS (ESI $^+$): m/z = 570.3 [M+H] $^+$.
27		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl $_3$) δ 10.35 (s, NH), 9.35 (s, NH), 8.25 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.71 (d, 2H), 6.45 (dd, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 3.38 (m, 2H), 2.30 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.05 (s, 6H); MS (ESI $^+$): m/z = 515.2 [M+H] $^+$.
28		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl $_3$) δ 7.80-7.78 (d, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.44-7.22 (m, 3H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.55-6.41 (m, 3H), 6.28-6.15 (m, 1H), 5.80-5.76 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.51-3.25 (m, 4H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.63-2.60 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.98-1.80 (m, 3H), 1.25-1.12 (m, 2H); MS (ESI $^+$): m/z = 499 [M+H] $^+$.
29		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.74 (m, 2H), 6.45 (m, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 3.72 (m, 4H), 2.98 (m, 4H); MS (ESI $^+$): m/z = 474.4 [M+H] $^+$.

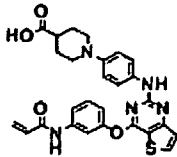
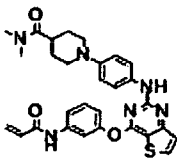
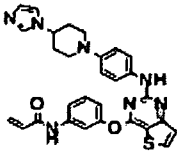
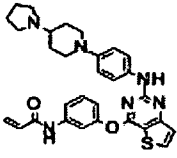
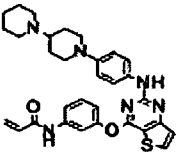
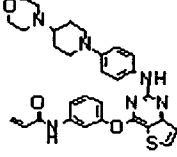
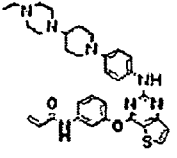
<第1e表>

實例	結構	分析數據
30		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.77 (d, 2H), 6.45 (dd, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.65 (dd, 1H), 3.40 (m, 4H), 2.76 (m, 4H); MS (ESI $^+$): m/z = 490.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
31		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (brs, 1H), 7.84-7.82 (d, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.43-7.37 (t, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.79-6.76 (m, 2H), 6.41 (m, 1H), 6.32-6.29 (m, 1H), 5.77-5.74 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 2H), 3.42-3.34 (m, 2H), 2.91-2.81 (m, 4H); MS (ESI $^+$): m/z = 506.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
32		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.86-7.84 (s, 1H), 7.60-7.53 (m, 3H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.79-6.76 (m, 2H), 6.48-6.43 (m, 1H), 6.30-6.21 (m, 1H), 5.82-5.78 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.11-3.10 (m, 4H); MS (ESI $^+$): m/z = 522.02 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
33		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.34 (brs, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.45-7.26 (m, 4H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.47-6.23 (m, 6H), 5.76 (d, 1H), 3.16-3.12 (m, 4H), 1.91 (m, 4H); MS (ESI $^+$): m/z = 458.16 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
34		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.77 (d, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.11 (t, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.18 (m, 1H), 1.72 (m, 1H); MS (ESI $^+$): m/z = 501.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
35		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (s, NH), 9.17 (s, NH), 8.25 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.47 (m, 2H), 6.27 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.00 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.44 (m, 3H), 2.51 (m, 2H); MS (ESI $^+$): m/z = 524.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
36		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (s, NH), 9.13 (s, NH), 8.24 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.42 (m, 3H), 6.26 (dd, 1H), 5.75 (dd, 1H), 4.99 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.41 (m, 3H), 2.49 (m, 2H); MS (ESI $^+$): m/z = 524.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

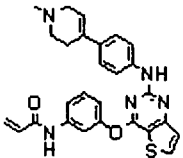
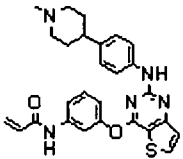
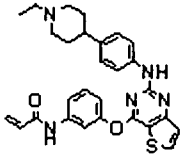
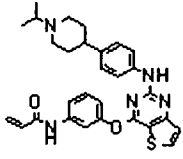
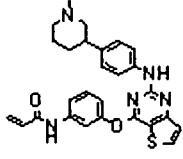
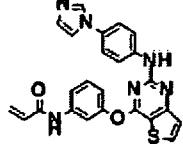
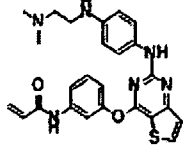
<第1f表>

實例	結構	分析數據
37		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.71 (m, 2H), 6.44 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 2.96 (t, 4H), 1.59 (m, 4H), 1.50 (m, 2H); MS (ESI^+): $m/z = 472.10$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
38		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.74 (m, 2H), 6.45 (m, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 3.72 (m, 4H), 2.98 (m, 4H); MS (ESI^+): $m/z = 515$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
39		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.73 (m, 2H), 6.47 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.81 (m, 1H), 4.67 (d, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.50 (m, 2H); MS (ESI^+): $m/z = 488.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
40		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.05 (S, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.34 (m, 3H), 6.97 (d, 2H), 6.70 (S, 2H), 6.28 (m, 2H), 5.69 (d, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.01 (m, 4H) 1.58 (m, 1H), 1.34 (m, 4H); MS (ESI^+): $m/z = 501.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
41		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.82 (m, 3H), 6.45 (d, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 3.55 (d, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.20 (d, 2H), 1.82 (m, 3H), 1.37 (m, 2H); MS (ESI^+): $m/z = 529$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
42		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.68 (m, 2H), 6.43 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 3.48 (d, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.34 (m, 4H), 2.17 (d, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.57 (m, 5H), 1.42 (m, 4H); MS (ESI^+): $m/z = 569$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
43		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.03 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.38 (m, 2H), 5.78 (d, 1H), 3.50 (t, 2H), 3.01 (m, 4H) 1.49 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.34 (m, 4H); MS (ESI^+): $m/z = 515.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

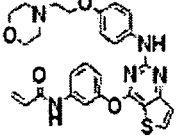
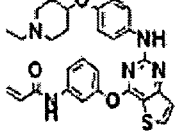
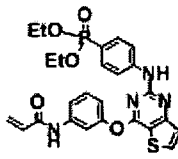
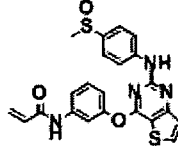
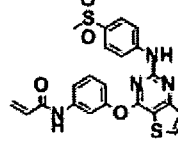
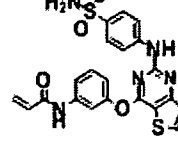
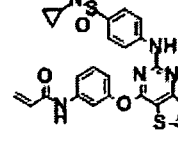
<第1g表>

實例	結構	分析數據
44		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.17 (brs, 1H), 10.31 (brs, 1H), 9.23 (brs, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.70 (d, 2H), 6.44-6.38 (m, 1H), 6.25 (dd, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.42 (d, 2H), 2.48-2.35 (m, 3H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 2H); MS (ESI $^+$): m/z = 516.16 [M+H] $^+$.
45		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO) δ 10.35 (s, NH), 9.22 (s, NH), 8.31 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.39-7.31 (m, 3H), 7.28 (d, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.73 (d, 2H), 6.48 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 5.79 (m, 1H), 3.55 (d, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.67-2.57 (m, 3H), 1.67 (m, 4H); MS (ESI $^+$): m/z = 543.0 [M+H] $^+$.
46		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD $_3$ OD) δ 8.08 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.44 (m, 2H), 5.81 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.68 (d, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.24 (m, 4H); MS (ESI $^+$): m/z = 538.2 [M+H] $^+$.
47		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl $_3$) δ 8.40 (s, NH), 7.77 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.11 (s, NH), 7.01 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.43 (m, 2H), 5.68 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 2.73 (m, 4H), 2.56 (t, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.92 (m, 4H), 1.74 (m, 2H); MS (ESI $^+$): m/z = 541.0 [M+H] $^+$.
48		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD $_3$ OD) δ 8.05 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.40 (m, 2H), 5.77 (dd, 1H), 4.78 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.51 (m, 2H); MS (ESI $^+$): m/z = 555.0 [M+H] $^+$.
49		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.3 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.63 (d, 2H), 6.34 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.43 (m, 1H), 3.20 (brs, 1H); MS (ESI $^+$): m/z = 556.68 [M+H] $^+$.
50		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.70 (m, 2H), 6.43 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.50 (m, 6H), 2.33 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 0.97 (t, 3H); MS (ESI $^+$): m/z = 584.3 [M+H] $^+$.

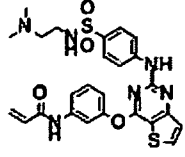
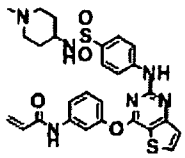
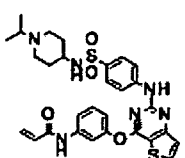
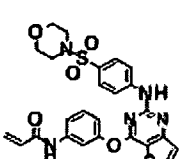
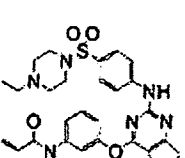
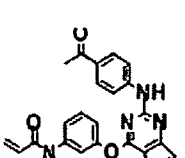
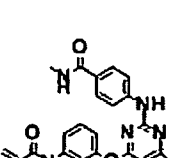
<第1h表>

實例	結構	分析數據
51		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.98 (m, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.42 (s, 3H); MS (ESI^+): $m/z = 484.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
52		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.13 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.02 (d, 3H), 6.36 (m, 2H), 5.74 (d, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.85 (m, 2H); MS (ESI^+): $m/z = 486.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
53		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.38 (m, 2H), 5.71 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.51 (q, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 1.16 (t, 3H); MS (ESI^+): $m/z = 500.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
54		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 9.63 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.20 (m, 4H), 6.94 (m, 3H), 6.67 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.35 (d, 6H); MS (ESI^+): $m/z = 514.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
55		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.27 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.45 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.02 (m, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.36 (m, 1H); MS (ESI^+): $m/z = 486.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
56		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, NH), 9.67 (s, NH), 8.33 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.58 (m, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 6.43 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.74 (m, 1H); MS (ESI^+): $m/z = 455.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
57		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.34(s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.35(d, 1H), 8.23(m, 1H), 7.65(d, 1H), 7.57(m, 1H), 7.42(m, 2H), 7.28(d, 1H), 7.04(m, 1H), 6.42(m, 2H), 6.28(m, 2H), 6.02(d, 1H), 5.74(dd, 1H), 2.67(m, 4H), 2.16(m, 2H), 1.84(m, 2H), 1.33(m, 2H), 0.97(m, 6H); MS (ESI^+): $m/z = 475.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

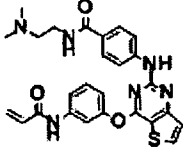
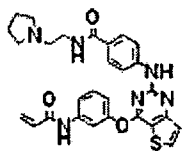
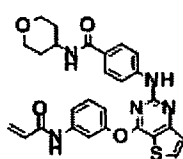
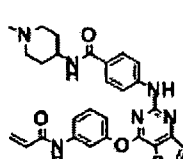
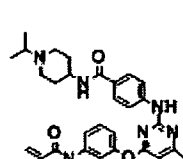
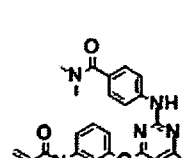
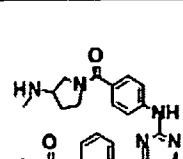
<第1j表>

實例	結構	分析數據
65		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.14 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.72 (d, 2H), 6.39 (d, 1H), 6.25 (dd, 2H), 5.72 (d, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.71 (m, 4H), 2.75 (t, 2H), 2.56 (m, 4H); MS (ESI^+): m/z = 518.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
66		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.43 (m, 6H), 7.04 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.76 (m, 2H), 6.45 (d, 1H), 6.26 (m, 1H), 5.74 (d, 1H), 4.23 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.47 (q, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.12 (t, 3H); MS (ESI^+): m/z = 516.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
67		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (brs, 1H), 9.92 (brs, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.87-7.31 (m, 8H), 7.09 (d, 1H), 6.46-6.37 (m, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 3.91 (t, 4H), 1.20-1.12 (m, 6H); MS (ESI^+): m/z = 525.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
68		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-D_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.11 (d, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 2.65 (s, 3H); MS (ESI^+): m/z = 451.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
69		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-D_6) δ 10.40 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.55 (m, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.62 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.54 (dd, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.79 (d, 1H), 3.10 (s, 3H); MS (ESI^+): m/z = 467.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
70		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.32 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.54 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.12 (s, 2H), 6.42 (m, 1H), 6.23 (dd, 1H), 5.75 (dd, 1H); MS (ESI^+): m/z = 468.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
71		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.68 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.21 (dd, 1H), 5.75 (dd, 1H), 1.99 (m, 1H), 0.41 (m, 2H), 0.34 (m, 2H); MS (ESI^+): m/z = 508.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

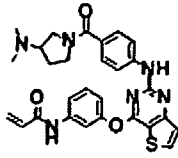
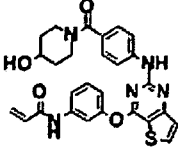
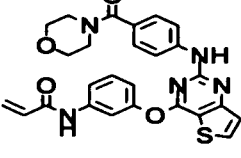
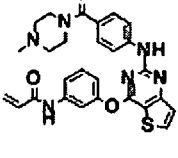
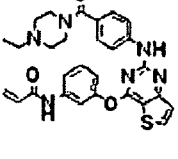
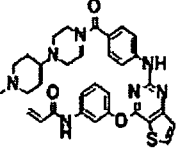
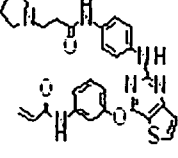
<第1k表>

實例	結構	分析數據
72		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.73-7.21 (m, 6H), 7.09 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.21 (dd, 1H), 5.74 (dd, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.04 (s, 6H); MS (ESI^+): $m/z = 539.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
73		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.46 (m, 6H), 7.12 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.33 (m, 2H); MS (ESI^+): $m/z = 565.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
74		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.61-7.43 (m, 6H), 7.12 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.24 (dd, 1H), 5.76 (dd, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 0.87 (m, 6H); MS (ESI^+): $m/z = 593.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
75		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.59 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.10 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.22 (dd, 1H), 5.76 (dd, 1H), 3.59 (s, 4H), 2.92 (s, 4H); MS (ESI^+): $m/z = 538.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
76		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.60 (m, 8H), 7.10 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 2.76 (m, 4H), 2.38 (m, 4H), 2.29 (q, 2H), 0.91 (t, 3H). MS (ESI^+): $m/z = 565.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
77		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (brs, 1H), 9.81 (brs, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.78-7.71 (m, 4H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.17-7.09 (m, 1H), 6.48-6.39 (m, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 2.46 (s, 3H); MS (ESI^+): $m/z = 431.11$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
78		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.39(s, 1H), 9.79(s, 1H), 8.34(d, 1H), 8.16(d, 1H), 7.67(s, 1H), 7.57(m, 4H), 7.46(m, 1H), 7.42(m, 1H), 7.11(m, 1H), 6.48(m, 1H), 6.28(dd, 1H), 5.75(dd, 1H), 2.74(s, 3H); MS (ESI^+): $m/z = 446.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

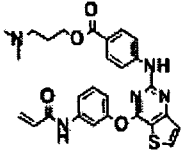
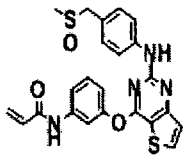
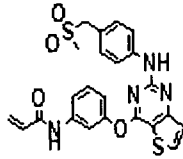
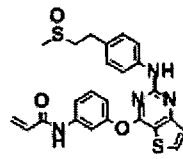
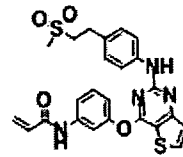
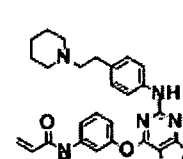
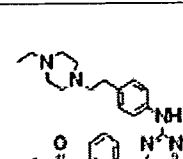
<第11表>

實例	結構	分析數據
79		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.4 (brs, 1H), 9.80 (brs, 1H), 8.36-8.34 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64-7.43 (m, 5H), 7.41(d, 2H), 7.13-7.10 (m, 1H), 6.46-6.41 (m, 1H), 6.28-6.23 (m, 1H), 5.79-5.75 (m, 1H), 3.31-3.17 (m, 2H), 2.63-2.50 (m, 2H), 2.31 (s, 6H); MS (ESI^+): $m/z = 503.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
80		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 9.02 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.83 (d, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.26 (t, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.68 (dd, 1H), 3.70 (bs, 1H), 3.61 (d, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.79 (bs, 4H), 1.89 (bs, 4H); MS (ESI^+): $m/z = 529.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
81		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.45 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.58 (m, 2H); MS (ESI^+): $m/z = 516.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
82		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.96 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (m, 4H), 7.47 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 3.69 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.55 (m, 2H); MS (ESI^+): $m/z = 529.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
83		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.60 (m, 5H), 7.41 (m, 2H), 6.41 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 0.94 (d, 6H); MS (ESI^+): $m/z = 557.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
84		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.34(s, 1H), 9.74(s, 1H), 8.31(d, 1H), 7.60(s, 1H), 7.58(m, 3H), 7.48(m, 1H), 7.41(m, 1H), 7.18(m, 2H), 7.08(m, 1H), 6.47(m, 1H), 6.27(dd, 1H), 5.75(dd, 1H), 2.92(s, 6H); MS (ESI^+): $m/z = 460.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
85		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.42 (brs, 1H), 9.78 (brs, 1H), 8.36-8.34 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.62-7.40 (m, 5H), 7.26(d, 2H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.48-6.43 (m, 1H), 6.28-6.22 (m, 1H), 5.79-5.75 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.17-2.90 (m, 3H), 2.30-2.17 (m, 3H), 1.93-1.73 (m, 2H); MS (ESI^+): $m/z = 515.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

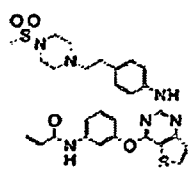
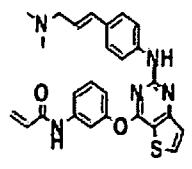
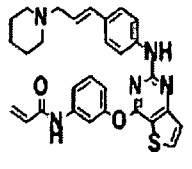
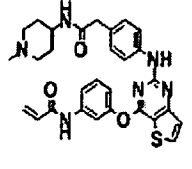
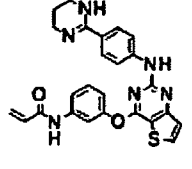
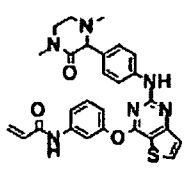
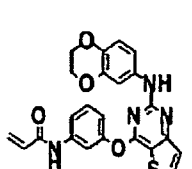
<第1m表>

實例	結構	分析數據
86		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.5 (brs, 1H), 9.80 (brs, 1H), 8.30-8.20 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.60-7.40 (m, 5H), 7.35(d, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.50-6.40 (m, 1H), 6.30-6.20 (m, 1H), 5.80-5.70 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 1H), 2.30-2.00 (m, 7H), 1.80-1.60 (m, 1H); MS (ESI $^+$): m/z = 529.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
87		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (brs, 1H), 9.80 (brs, 1H), 8.40-8.35 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60-7.30 (m, 4H), 7.25(d, 1H), 7.10-7.00 (m, 3H), 6.40-6.35 (m, 1H), 6.20-6.15 (m, 1H), 5.75-5.80 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.20-3.10 (m, 4H); MS (ESI $^+$): m/z = 516.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
88		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.36-(s, 1H), 9.76(s, 1H), 8.35(d, 1H), 7.76(d, 1H), 7.58(m, 3H), 7.45(m, 1H), 7.39(m, 1H), 7.15(m, 2H), 7.08(m, 1H), 6.47(m, 1H), 6.22(dd, 1H), 5.75(dd, 1H), 3.58(m, 4H), 3.46(m, 4H); MS (ESI $^+$): m/z = 502.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
89		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.34(s, 1H), 9.75(s, 1H), 8.35(d, 1H), 7.88(d, 1H), 7.76(d, 1H), 7.57(m, 4H), 7.46(m, 1H), 7.42(m, 1H), 7.10(m, 1H), 6.48(m, 1H), 6.28(dd, 1H), 5.78(dd, 1H), 3.45(m, 4H), 2.28(m, 4H), 2.10(s, 3H); MS (ESI $^+$): m/z = 515.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
90		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.90 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.60 (d, 1H), 3.66-2.31 (m, 4H), 2.35 (t, 2H), 2.33-2.31 (m, 4H), 1.00 (t, 3H); MS (ESI $^+$): m/z = 528.63 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
91		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.27(d, 1H), 7.79-7.77 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.34-7.09 (m, 5H), 6.99 (m, 1H), 6.37-6.31 (m, 1H), 6.20-6.15 (m, 1H), 5.68-5.67 (m, 1H), 5.77-5.74 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 4H) 2.86-2.82 (m, 2H), 2.47 (m, 4H), 2.19 (m, 3H), 1.95 (m, 4H), 1.88-1.39 (m, 5H); MS (ESI $^+$): m/z = 598.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
92		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 9.02 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.83 (d, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.26 (t, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.68 (dd, 1H), 3.70 (bs, 1H), 3.61 (d, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.79 (bs, 4H), 1.89 (bs, 4H); MS (ESI $^+$): m/z = 529.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

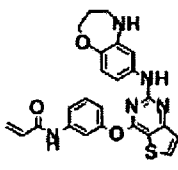
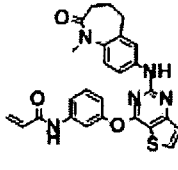
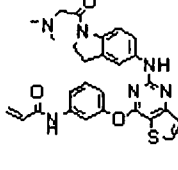
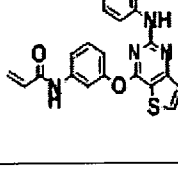
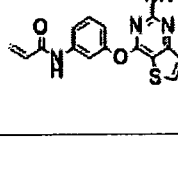
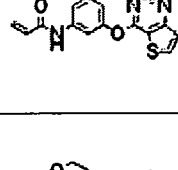
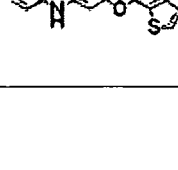
<第1n表>

實例	結構	分析數據
93		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.68 (m, 3H), 7.49 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.20 (dd, 1H), 5.73 (dd, 1H), 4.20 (t, 2H), 2.30 (t, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.76 (m, 2H); MS (ESI^+): m/z = 518.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
94		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.45 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 2.27 (s, 3H); MS (ESI^+): m/z = 465.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
95		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.47 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.84 (s, 3H); MS (ESI^+): m/z = 481.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
96		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 10.36 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.48 (m, 4H), 7.36 (d, 1H), 7.07 (m, 3H), 6.40 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.54 (s, 3H); MS (ESI^+): m/z = 479.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
97		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.48 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 7.05 (m, 3H), 6.42 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.87 (m, 2H); MS (ESI^+): m/z = 495.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
98		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) : δ 10.36 (brs, 1H), 9.40 (brs, 1H), 8.31-8.30 (d, 1H), 7.72-7.71 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 3H), 7.36-7.34 (d, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.96-6.93 (m, 2H), 6.43-6.39 (m, 1H), 6.29-6.21 (m, 1H), 5.79-5.75 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.41 (m, 6H), 1.51 (m, 4H), 1.40 (m, 2H); MS (ESI^+): m/z = 500.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
99		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ; 7.84 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 3H), 7.06-7.00 (m, 4H), 6.47 (dd, 1H), 6.33 (dd, 1H), 5.75 (dd, 1H), 2.79-2.45 (m, 14H), 1.12 (t, 3H); MS (ESI^+): m/z = 529.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<第10表>

實例	結構	分析數據
100		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.82 (t, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 7.03 (m, 4H), 6.67 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 3.33 (s, 4H), 2.97 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.59 (brs, 6H), 1.38 (t, 3H);
101		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.38 (d, 1H), 7.12 (m, 3H), 6.37 (m, 3H), 6.11 (m, 1H), 5.75 (d, 1H), 2.98 (d, 2H), 2.15 (s, 6H); MS (ESI $^+$): m/z = 472.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
102		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.40 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.42 (m, 3H), 6.34 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 3.24 (d, 2H), 2.47 (m, 4H), 1.75 (m, 4H), 1.54 (m, 2H); MS (ESI $^+$): m/z = 512.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
103		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.36 (d, 1H), 7.05 (m, 3H), 6.44 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.40 (m, 2H); MS (ESI $^+$): m/z = 543.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
104		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.26 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.71 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.26 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.50 (m, 1H); MS (ESI $^+$): m/z = 471.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
105		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 (brs, 1H), 9.35 (brs, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.42-7.38 (m, 3H), 7.26-7.24 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.96-6.92 (m, 2H), 6.34-6.29 (m, 1H), 6.18-6.13 (m, 1H), 5.68-5.67 (m, 1H), 3.45-3.44 (m, 2H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); MS (ESI $^+$): m/z = 515.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
106		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, NH), 8.35 (m, 2H), 8.23 (dd, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 4.12 (s, 4H); MS (ESI $^+$): m/z = 447.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

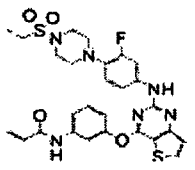
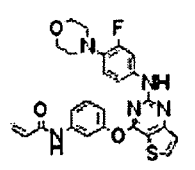
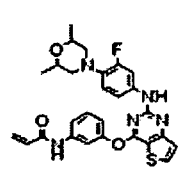
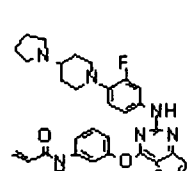
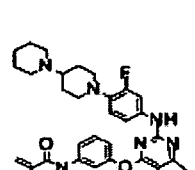
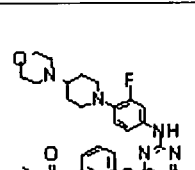
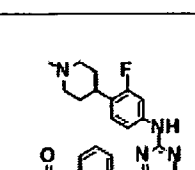
<第1p表>

實例	結構	分析數據
107		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.42 (dd, 1H), 5.77 (dd, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 1.81 (m, 2H); MS (ESI^+): m/z = 460.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
108		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (brs, 1H), 9.60 (brs, 1H), 8.32-8.30 (m, 1H), 7.78-7.77 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.48-7.39 (m, 3H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.46-6.41 (m, 1H), 6.25-6.20 (m, 1H), 5.76-5.72 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.04-2.02 (m, 2H), 1.93-1.89 (m, 2H); MS (ESI^+): m/z = 486.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
109		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI^+): m/z = 515.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
110		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.35(s, 1H), 9.68(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.50(d, 1H), 8.06(d, 2H), 7.75(s, 1H), 7.56(m, 1H), 7.38(m, 2H), 7.05(m, 2H), 6.42(m, 1H), 6.23(dd, 1H), 5.70(dd, 1H); MS (ESI^+): m/z = 390.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
111		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H), 9.43 (bm, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.10 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.76 (m, 1H); MS (ESI^+): m/z = 441.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
112		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.44 (bs, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.27-6.24 (m, 2H), 5.65 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.10 (bs, 4H), 2.47 (bs, 4H), 2.45 (dd, 2H), 1.12 (t, 3H); MS (ESI^+): m/z = 531.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
113		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.29 (m, 2H), 5.77 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (m, 4H), 3.03 (m, 4H); MS (ESI^+): m/z = 504.08 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<第1q表>

實例	結構	分析數據
114		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.38 (brs, 1H), 8.31-8.30 (d, 1H), 7.84-7.72 (m, 3H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.48-7.43 (t, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.61-6.58 (m, 1H), 6.49-6.40 (m, 1H), 6.29-6.24 (m, 1H), 5.80-5.76 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.91-1.71 (m, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 516.2 [M+H] ⁺ .
115		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.64 (brs, 1H), 8.31-8.29 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 3H), 7.70 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.20-2.95 (m, 3H), 2.72 (s, 3H), 1.95-1.80 (m, 3H), 1.60 (m, 1H); MS (ESI ⁺): m/z = 516.1 [M+H] ⁺ .
116		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.30 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.44 (dd, 1H), 6.27 (dd, 1H), 5.78 (dd, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.56 (m, 4H), 2.63 (t, 2H), 2.46 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 548.1 [M+H] ⁺ .
117		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.93 (m, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.37 (m, 2H), 5.70 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.63 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.75 (m, 4H), 1.90 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 558.9 [M+H] ⁺ .
118		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.32 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.62 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.50 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 559.2 [M+H] ⁺ .
119		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.86 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 6.99 (t, 2H), 6.76 (t, 1H), 6.40 (m, 2H), 5.73 (m, 1H), 3.71 (m, 4H), 3.17 (s, 2H), 2.95 (m, 4H), 2.31 (s, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 575.9 [M+H] ⁺ .
120		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (brs, 1H), 9.56 (brs, 1H), 8.33-8.31 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.61-7.43 (m, 3H), 7.39-7.38 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.43-6.39 (m, 1H), 6.28-6.22 (m, 1H), 5.79-5.75 (m, 1H), 3.24 (m, 4H), 2.98 (m, 4H), 2.93 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 591.06 [M+Na] ⁺ .

<第1r表>

實例	結構	分析數據
121		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (<i>brs</i> , 1H), 9.55 (<i>brs</i> , 1H), 8.32-8.30 (<i>d</i> , 1H), 7.79 (<i>s</i> , 1H), 7.60-7.43 (<i>m</i> , 3H), 7.39-7.37 (<i>d</i> , 1H), 7.28-7.25 (<i>m</i> , 1H), 7.09-7.06 (<i>m</i> , 1H), 6.89-6.82 (<i>t</i> , 1H), 6.47-6.38 (<i>m</i> , 1H), 6.28-6.22 (<i>m</i> , 1H), 5.78-5.75 (<i>m</i> , 1H), 3.20-3.07 (<i>m</i> , 6H), 2.94 (<i>m</i> , 4H), 1.26-1.21 (<i>t</i> , 3H).
122		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (<i>s</i> , 1H), 8.30 (<i>m</i> , 1H), 7.73 (<i>s</i> , 1H), 7.46 (<i>m</i> , 3H), 7.38 (<i>d</i> , 1H), 7.25 (<i>m</i> , 1H), 7.07 (<i>d</i> , 1H), 6.84 (<i>d</i> , 1H), 6.41 (<i>m</i> , 1H), 6.26 (<i>d</i> , 1H), 3.63 (<i>m</i> , 4H), 2.86 (<i>m</i> , 4H); MS (ESI $^+$): m/z = 492.54 [M+H] $^+$.
123		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl $_3$) δ 7.86 (<i>d</i> , 1H), 7.71 (<i>s</i> , 1H), 7.53 (<i>m</i> , 2H), 7.46 (<i>m</i> , 2H), 7.29 (<i>d</i> , 1H), 7.14 (<i>s</i> , 1H), 7.05 (<i>m</i> , 1H), 6.93 (<i>m</i> , 1H), 6.78 (<i>t</i> , 1H), 6.45 (<i>dd</i> , 1H), 6.25 (<i>m</i> , 1H), 5.79 (<i>dd</i> , 1H), 3.87 (<i>m</i> , 2H), 3.15 (<i>d</i> , 2H), 2.39 (<i>t</i> , 2H), 1.23 (<i>d</i> , 6H); MS (ESI $^+$): m/z = 520.2 [M+H] $^+$.
124		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl $_3$) δ 7.86 (<i>d</i> , 1H), 7.79 (<i>s</i> , 1H), 7.67 (<i>s</i> , 1H), 7.42 (<i>m</i> , 2H), 6.97 (<i>m</i> , 1H), 6.90 (<i>s</i> , 1H), 6.77 (<i>d</i> , 1H), 6.46 (<i>t</i> , 1H), 6.40 (<i>d</i> , 1H), 6.29 (<i>dd</i> , 1H), 5.76 (<i>d</i> , 1H), 3.42 (<i>d</i> , 2H), 3.09 (<i>m</i> , 2H), 2.95 (<i>m</i> , 2H), 2.06 (<i>m</i> , 6H); MS (ESI $^+$): m/z = 559.2 [M+H] $^+$.
125		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl $_3$) δ 7.87 (<i>d</i> , 1H), 7.78 (<i>s</i> , 1H), 7.48 (<i>d</i> , 1H), 7.25 (<i>d</i> , 1H), 7.01 (<i>d</i> , 1H), 7.00 (<i>d</i> , 1H), 6.82 (<i>t</i> , 1H), 6.47 (<i>m</i> , 2H), 5.70 (<i>m</i> , 1H), 4.42 (<i>t</i> , 1H), 4.37 (<i>m</i> , 1H), 3.33 (<i>m</i> , 4H), 2.58 (<i>m</i> , 4H), 2.35 (<i>m</i> , 1H), 1.95 (<i>m</i> , 2H), 1.78 (<i>m</i> , 2H), 1.63 (<i>m</i> , 4H), 1.46 (<i>m</i> , 2H); MS (ESI $^+$): m/z = 573.0 [M+H] $^+$.
126		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (<i>s</i> , 1H), 9.49 (<i>s</i> , 1H), 8.30 (<i>d</i> , 1H), 7.71 (<i>s</i> , 1H), 7.59 (<i>d</i> , 1H), 7.46 (<i>m</i> , 2H), 7.20 (<i>d</i> , 1H), 7.05 (<i>d</i> , 1H), 6.40 (<i>dd</i> , 1H), 6.26 (<i>d</i> , 1H), 5.77 (<i>d</i> , 1H), 3.68 (<i>m</i> , 4H), 3.19 (<i>d</i> , 2H), 2.71 (<i>m</i> , 1H), 2.67 (<i>m</i> , 4H), 2.20 (<i>m</i> , 2H), 1.81 (<i>m</i> , 2H), 1.47 (<i>m</i> , 2H); MS (ESI $^+$): m/z = 575.1 [M+H] $^+$.
127		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl $_3$) δ 7.98 (<i>s</i> , 1H), 7.91 (<i>d</i> , 1H), 7.45 (<i>m</i> , 2H), 7.32 (<i>m</i> , 2H), 7.04 (<i>m</i> , 3H), 6.43 (<i>m</i> , 2H), 5.78 (<i>m</i> , 1H), 3.04 (<i>m</i> , 2H), 2.78 (<i>m</i> , 1H), 2.40 (<i>s</i> , 3H), 2.17 (<i>m</i> , 2H), 1.85 (<i>m</i> , 4H); MS (ESI $^+$): m/z = 504.2 [M+H] $^+$.

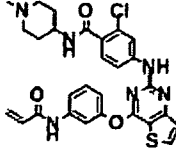
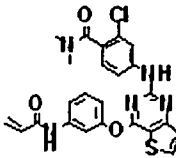
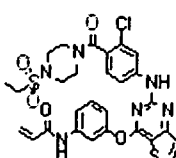
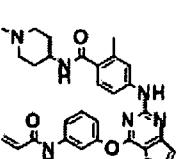
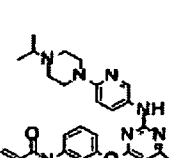
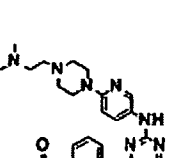
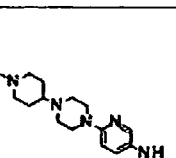
<第1s表>

實例	結構	分析數據
128		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.77 (m, 3H), 1.44 (m, 1H); MS (ESI ⁺): m/z = 504.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
129		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.50 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 4.58 (d, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.44 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 519.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
130		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.34 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 6.55 (m, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.96 (d, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 547.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
131		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.83 (m, 2H), 6.43 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.72 (dd, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.43 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 481.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
132		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.21 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.00 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.20 (s, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 494.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
133		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.25 (dd, 1H), 5.65 (dd, 1H), 4.02 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.56 (m, 4H), 0.97 (m, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 522.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
134		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.24 (dd, 1H), 5.76 (dd, 1H), 4.02 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.30 (m, 4H), 2.14 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 549.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

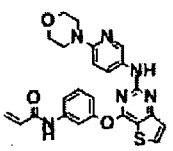
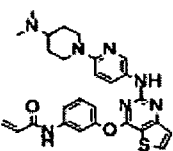
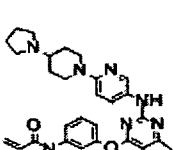
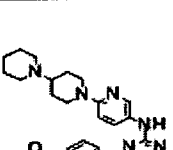
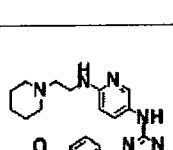
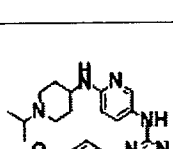
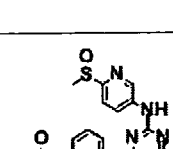
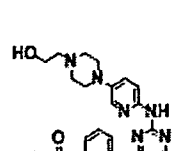
<第1表>

實例	結構	分析數據
135		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.81 (t, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.77 (d, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.75 (t, 4H), 2.80 (t, 2H), 2.59 (t, 4H); MS (ESI^+): m/z = 536.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
136		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) : δ 10.36 (brs, 1H), 9.54 (brs, 1H), 8.30-8.29 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.46-7.41 (t, 1H), 7.37-7.35 (d, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.46-6.38 (m, 1H), 6.26-6.21 (m, 1H), 5.77-5.74 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.22 (m, 5H), 1.84 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 2H); MS (ESI^+): m/z = 520.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
137		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.32 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.21 (dd, 1H), 5.75 (dd, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.84 (t, 2H), 1.67 (d, 2H), 1.35 (m, 2H); MS (ESI^+): m/z = 537.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
138		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, 1H), 7.68 (dd, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.42 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.98 (m, 5H), 1.25 (m, 3H); MS (ESI^+): m/z = 575 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
139		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.6 (brs, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.79 (d, 1H), 3.99 (d, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.48 (d, 2H), 3.25 (d, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.82 (m, 2H); MS (ESI^+): m/z = 591 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
140		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.85 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.03 (m, 4H), 6.41 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 5.73 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.82 (m, 4H); MS (ESI^+): m/z = 519.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
141		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.04 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.42 (t, 3H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.42-6.38 (m, 2H), 5.79-5.75 (m, 1H), 3.32-3.30 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 5H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 2H); MS (ESI^+): m/z = 535.16 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

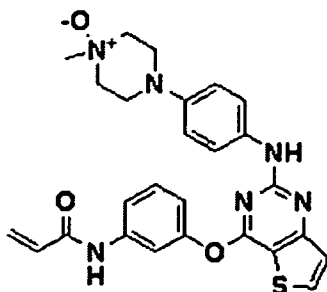
<第1u表>

實例	結構	分析數據
142		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- D_6) δ 10.24 (s, 1H), 8.40 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.26 (m, 4H), 6.87 (m, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 3.56 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.55 (m, 2H); MS (ESI $^+$): m/z = 563.2 [M+H] $^+$.
143		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.04 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.85 (s, 3H); MS (ESI $^+$): m/z = 494 [M+H] $^+$.
144		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.45 (d, 1H), 6.30 (dd, 1H), 5.79 (d, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 1.24 (t, 2H), 1.25 (s, 3H); MS (ESI $^+$): m/z = 627.7 [M+H] $^+$.
145		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.07 (m, 2H), 6.41 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 3.64 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.94 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.49 (m, 2H); MS (ESI $^+$): m/z = 543.2 [M+H] $^+$.
146		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.33(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.28(d, 1H), 8.26(m, 1H), 7.69(m, 1H), 7.59(m, 1H), 7.45(m, 1H), 7.34(m, 1H), 7.32(m, 1H), 7.08(m, 1H), 6.63(m, 1H), 6.33(m, 1H), 6.28(dd, 1H), 5.77(dd, 1H), 3.62(m, 4H), 2.69(m, 1H), 2.48(m, 4H), 1.07(d, 6H); MS (ESI $^+$): m/z = 516.20 [M+H] $^+$.
147		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.36(s, 1H), 9.22(s, 1H), 8.32(m, 1H), 8.26(m, 1H), 7.78(m, 1H), 7.68(m, 1H), 7.58(m, 1H), 7.41(m, 2H), 7.31(m, 1H), 7.05(m, 1H), 6.64(m, 1H), 6.42(m, 3H), 6.24(dd, 1H), 5.76(dd, 1H), 3.33(m, 2H), 2.49~2.37(m, 10H), 2.13(s, 6H); MS (ESI $^+$): m/z = 515.2 [M+H] $^+$.
148		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.33(s, 1H), 9.30(s, 1H), 8.27(m, 1H), 8.25(m, 1H), 7.75(m, 1H), 7.68(m, 1H), 7.58(m, 1H), 7.43(m, 1H), 7.31(m, 1H), 7.04(m, 1H), 6.60(m, 1H), 6.43(m, 1H), 6.28(dd, 1H), 5.76(dd, 1H), 3.31(m, 5H), 2.76(m, 2H), 2.50(m, 4H), 2.12(s, 3H), 1.74(m, 4H), 1.38(m, 2H); MS (ESI $^+$): m/z = 571.30 [M+H] $^+$.

<第1v表>

實例	結構	分析數據
149		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.33(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.28(d, 1H), 8.26(m, 1H), 7.69(m, 1H), 7.59(m, 1H), 7.45(m, 1H), 7.34(m, 1H), 7.32(m, 1H), 7.08(m, 1H), 6.63(m, 1H), 6.33(m, 1H), 6.28(dd, 1H), 5.77(dd, 1H), 3.65(m, 4H), 3.57(m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 474.2 [M+H] ⁺ .
150		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.28(m, 1H), 8.25(m, 1H), 7.73(m, 1H), 7.59(m, 1H), 7.45(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.30(m, 1H), 7.03(m, 1H), 6.64(m, 1H), 6.43(m, 1H), 6.28(dd, 1H), 5.76(dd, 1H), 3.32(m, 2H), 2.63(m, 2H), 2.23(m, 1H), 2.15(s, 6H), 1.74(m, 2H), 1.29(m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 516.2 [M+H] ⁺ .
151		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.31(d, 1H), 8.25(m, 1H), 7.82(m, 1H), 7.79(m, 1H), 7.55(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.33(m, 1H), 7.05(m, 1H), 6.63(m, 1H), 6.33(m, 1H), 6.28(dd, 1H), 5.77(dd, 1H), 4.01(m, 2H), 3.16(m, 2H), 2.78(m, 2H), 2.51(m, 2H), 2.12(m, 1H), 1.88(m, 2H), 1.67(m, 4H), 1.44(m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 542.2 [M+H] ⁺ .
152		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.33(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.36(m, 1H), 8.25(m, 1H), 7.73(m, 1H), 7.69(m, 1H), 7.47(m, 1H), 7.41(m, 1H), 7.31(m, 1H), 7.04(m, 1H), 6.61(m, 1H), 6.45(m, 1H), 6.29(dd, 1H), 5.76(dd, 1H), 4.08(m, 2H), 3.43(m, 1H), 2.65(m, 2H), 2.49(m, 4H), 1.72(m, 2H), 1.39(m, 4H), 1.36(m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 556.2 [M+H] ⁺ .
153		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.33(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.31(d, 1H), 8.26(m, 1H), 7.82(m, 1H), 7.79(m, 1H), 7.58(m, 1H), 7.42(m, 1H), 7.32(m, 1H), 7.05(m, 1H), 6.63(m, 1H), 6.33(m, 1H), 6.28(dd, 1H), 5.76(dd, 1H), 3.67(m, 4H), 3.28(m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 516.2 [M+H] ⁺ .
154		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.34(s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.35(d, 1H), 8.23(m, 1H), 7.65(d, 1H), 7.57(m, 1H), 7.42(m, 2H), 7.28(d, 1H), 7.04(m, 1H), 6.42(m, 2H), 6.28(m, 2H), 6.02(d, 1H), 5.74(dd, 1H), 2.67(m, 4H), 2.16(m, 2H), 1.84(m, 2H), 1.33(m, 2H), 0.97(m, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 530.2 [M+H] ⁺ .
155		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.39(s, 1H), 10.05(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.37(d, 1H), 8.31(d, 1H), 7.80(s, 1H), 7.45~7.63(m, 4H), 7.10(d, 1H), 6.39(m, 1H), 6.22(dd, 1H), 5.75(dd, 1H); MS (ESI ⁺): m/z = 452.1 [M+H] ⁺ .
156		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) : δ 10.38 (brs, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.31-8.29 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.48-7.43 (t, 1H), 7.36-7.34 (d, 1H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.48-6.41 (m, 1H), 6.27-6.21 (m, 1H), 5.78-5.75 (m, 1H), 4.52-4.41 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.66-2.48 (m, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 518 [M+H] ⁺ .

第157例：*N*-(3-(2-(4-(4-甲基-4-oxy-嘓咩-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘓咩-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺之製備作用

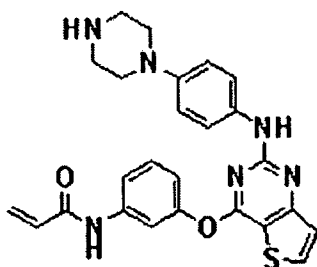


[0072] 將第1例得的化合物(100毫克，0.21毫莫耳)溶於二氯甲烷(2毫升)中，及在其中添加間氯過氧苯甲酸(71毫克，0.42毫莫耳)，接著在45℃攪拌12小時。在反應完成後，以二氯甲烷稀釋反應混合物，及以飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗。以無水硫酸鈉乾燥有機層，然後在減壓下過濾與蒸餾，及藉由管柱層析法(以氯仿飽和之氯仿：甲醇=4：1(體積比))分離殘餘物，而得標題化合物(產量：25毫克，40%)。

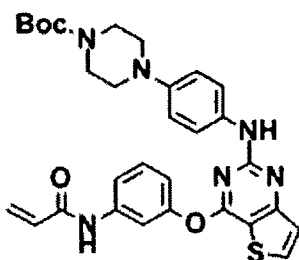
[0073] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, NH), 9.27 (s, NH), 8.28 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.43 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 3.57 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.50 (m, 2H);

[0074] MS (ESI $^+$): m/z = 503.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第158例：*N*-(3-(2-(4-(嘓咩-1-基)苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘓咩-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺之製備作用



步驟1) 4-(4-(4-(3-丙烯醯基胺基-苯氧基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-2-基胺基)-苯基)-哌咭-1-羧酸三級丁基酯之製備作用



[0075]除了使用三級丁基4-(4-胺基苯基)哌啶-1-羧酸酯而非4-(4-甲基哌啶-1-基)苯胺之外，重複第1例的步驟4之程序，而得標題化合物(產量：610毫克，91%)。

[0076] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.82-7.80 (m, 1H), 7.59- 7.52 (m, 3H), 7.43-7.34 (m, 3H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.80-6.77 (m, 2H), 6.47-6.41 (m, 1H), 6.27-6.24 (m, 1H), 5.79-5.75 (m, 1H), 3.57 (m, 4H), 3.02-2.99 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

步驟2) *N*-(3-(2-(4-(哌咁-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺之製備作用

[0077] 將步驟1中所得的化合物(600毫克，1.05毫莫耳)溶於二氯甲烷(10毫升)中，及在其中添加三氟乙酸(1.62毫升，21.0毫莫耳)，接著在室溫攪拌1小時。在反應完成後，反應混合物在減壓下蒸餾除去溶劑，以飽和的碳酸氫鈉水

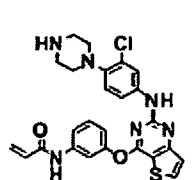
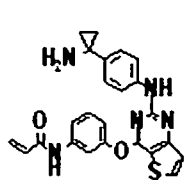
溶液鹼化(pH 8)，及以氯仿萃取二次。將有機層分離，以水與飽和鹽水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，然後在減壓下過濾與蒸餾。藉由管柱層析法(氯仿：甲醇=10：1(體積比))分離殘餘物，而得標題化合物(產量：316毫克，72%)。

[0078] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 10.28 (brs, 1H), 9.15 (brs, 1H), 8.26-8.24 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.50-7.41 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.74-6.71 (m, 2H), 6.44-6.38 (m, 1H), 6.27-6.21 (m, 1H), 5.78-5.74 (m, 1H), 3.31 (m, 4H), 3.04-2.96 (m, 4H);

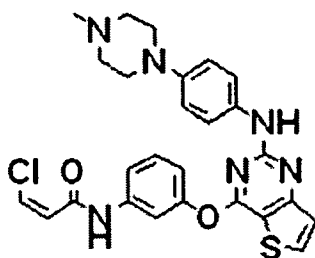
[0079] MS (ESI^+): $m/z = 473.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0080]除了在步驟4中使用三級丁基4-(4-胺基-2-氯苯基)哌啶-1-羧酸酯或[1-(4-胺基苯基)環丙基]胺甲酸三級丁基酯而非三級丁基4-(4-胺基苯基)哌啶-1-羧酸酯之外，重複第158例之程序，而製備示於下列第2表中之第159與160例的化合物。

<第2表>

實例	結構	分析數據
159		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (brs, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.86-7.71 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.39-6.50 (m, 1H), 6.27-6.16 (m, 1H), 5.77-5.74 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 8H); MS (ESI^+): $m/z = 507.13$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
160		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.25 (dd, 1H), 5.79 (d, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.89 (m, 2H); MS (ESI^+): $m/z = 444$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第161例：(Z)-3-氯-N-(3-(2-(4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺之製備作用



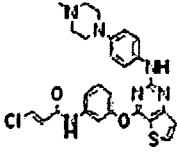
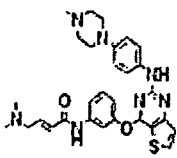
[0081]將第1例步驟5所得的化合物(50毫克，0.12毫莫耳)溶於吡啶(1.5毫升)中，及在其中添加順式-3-氯丙烯酸(18毫克，0.17毫莫耳)與N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(44毫克，0.23毫莫耳)，接著在室溫攪拌1小時。在反應完成後，以一混合溶劑(氯仿：2-丙醇=3：1(體積比))稀釋反應混合物及以飽和鹽水清洗。以無水硫酸鈉乾燥有機層，然後在減壓下過濾與蒸餾。藉由管柱層析法(二氯甲烷：甲醇=6：1(體積比))分離殘餘物，而得標題化合物(產量：15毫克，24%)。

[0082] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.24 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 3.13 (t, 4H), 2.59 (t, 4H), 2.36 (s, 3H);

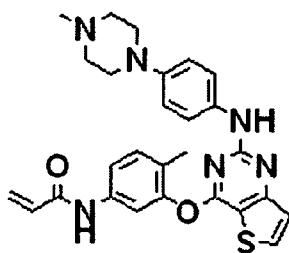
[0083] MS (ESI $^+$): m/z = 521.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0084]除了使用反式-3-氯丙烯酸與(E)-4-(二甲基氨基)-2-丁烯酸之外，重複第161例的程序，而製備示於下列第3表中之第162與163例的化合物。

<第3表>

實例	結構	分析數據
162		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.40 (d, 1H), 3.14 (t, 4H), 2.61 (t, 4H), 2.38 (s, 3H); MS (ESI $^+$): m/z = 521.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
163		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.07 (m, 1H), 3.12 (t, 4H), 3.10 (d, 2H), 2.59 (t, 4H), 2.36 (s, 3H) 2.27 (s, 6H); MS (ESI $^+$): m/z = 544.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第164例：*N*-(4-甲基-3-(2-(4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺之製備作用



[0085]除了在步驟3)中使用2-甲基-5-硝基苯酚(25毫莫耳)而非3-硝基苯酚之外，進行與第1例程序類似之一程序，而得標題化合物(30毫克，最終產率：34%)。

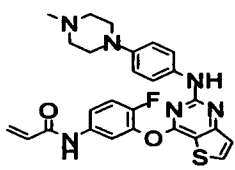
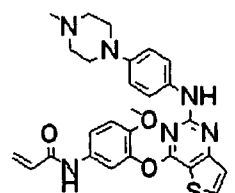
[0086] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.33 (m, 4H), 6.69 (m, 2H), 6.39 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.75 (d, 1H), 2.96 (m, 4H), 2.42 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.07 (s, 3H);

[0087] MS (ESI $^+$): m/z = 501.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

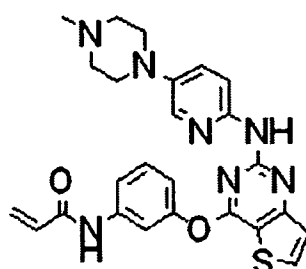
[0088]除了使用2-氟-5-硝基苯酚與2-甲氧基-5-硝基苯

酚之外，進行與第164例程序類似之一程序，而分別製得第165例與第166例之化合物。

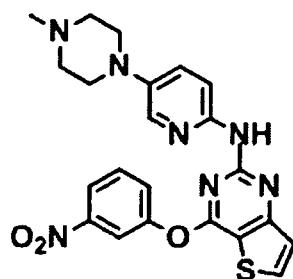
<第4表>

實例	結構	分析數據
165		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.27 (dd, 1H), 5.79 (dd, 1H), 3.00 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H); MS (ESI $^+$): m/z = 505.2 [M+H] $^+$.
166		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.18 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.36 (dd, 1H), 6.22 (dd, 1H), 5.75 (dd, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.98 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.20 (s, 3H); MS (ESI $^+$): m/z = 517.2 [M+H] $^+$.

第167例：N-(3-(2-(5-(4-甲基哌咩-1-基)吡啶-2-基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺之製備作用



步驟1) *N*-(5-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-4-(3-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-2-胺之製備作用



[0089]將第1例步驟3所得之0.6克(1.94毫莫耳)的化合物及0.75克(3.88毫莫耳)的5-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-胺溶於8毫升的1,4-二噁烷中，及在其中添加178毫克(0.2毫莫耳)的叁(二亞苺基丙酮)二鈹(0)與122毫克(0.2毫莫耳)的2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘，及於室溫攪拌5分鐘。在其中添加1.27克(3.88毫莫耳)的碳酸銨，及於100℃攪拌3小時。一旦反應完成後，將所產生的混合物冷卻至室溫及過濾通過矽藻土過濾器短床，以二氯甲烷稀釋及以水清洗。將有機層分離，以無水硫酸鈉乾燥，加以過濾及在減壓下蒸餾。藉由管柱層析法(二氯甲烷：甲醇(20：1，體積/體積))分離所產生的殘餘物，而得630毫克的標題化合物(產率：70%)。

[0090] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.33 (m, 2H), 8.20 (m, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 3.05 (m, 4H), 2.49 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).

步驟2) *N*-(3-(2-(5-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯醯胺之製備作用

[0091]除了使用步驟1)中所得的化合物(1.35毫莫耳)而

非 *N*-(4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)-4-(3-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-2-胺之外，依序重複第1例的步驟5)與6)之程序，而得50毫克的標題化合物(最終產率：34%)。

[0092] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.47 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.42 (dd, 1H), 6.25 (dd, 1H), 5.77 (dd, 1H), 3.01 (m, 4H), 2.42 (m, 4H), 2.22 (s, 3H);

[0093] MS (ESI^+): $m/z = 488.3[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0094]除了使用 Z-NH_2 (Z具有如本發明中所界定之相同意涵)的各種胺衍生物而非第167例步驟1)中的5-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-胺之外，重複第167例之程序或一類似程序，而得如第5a至5f表中所示之第168至205例的標題化合物。

<第5a表>

實例	結構	分析數據
168		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.94 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.23 (m, 1H), 5.79 (dd, 1H), 3.14 (t, 4H), 2.62 (t, 4H), 2.48 (q, 2H), 1.14 (t, 3H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 502.4 [M+H] ⁺ .
169		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35(s, 1H), 9.62(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.30(d, 1H), 7.99(m, 1H), 7.71(m, 1H), 7.54(m, 1H), 7.37(m, 2H), 7.06(m, 2H), 6.41(m, 1H), 6.21(dd, 1H), 5.74(dd, 1H), 3.45(m, 2H), 2.32(m, 8H), 2.12(s, 3H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 502.2 [M+H] ⁺ .
170		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (brs, 1H), 9.71 (brs, 1H), 8.33-8.31 (m, 1H), 7.85-7.84 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56-7.37 (m, 3H), 7.17-7.11 (t, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.45-6.36 (m, 1H), 6.25-6.20 (m, 1H), 5.77-5.73 (m, 1H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 441.3 [M+H] ⁺ .
171		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.42 (m, 4H), 7.06 (m, 1H), 6.50 (m, 3H), 6.24 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 2.78 (s, 3H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 432.3 [M+H] ⁺ .
172		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.60 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.26 (dd, 1H), 5.77 (dd, 1H), 3.42 (m, 4H), 2.29 (m, 4H), 2.17 (s, 3H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 530.2 [M+H] ⁺ .
173		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.34 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.29(d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.99 (d, 2H), 6.40 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.06 (s, 6H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 446.4 [M+H] ⁺ .
174		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.87-7.83 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.42-7.37 (t, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.10 (brs, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.43-6.37 (m, 2H), 5.73-5.69 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.71-2.64 (m, 4H), 1.08-1.03 (t, 6H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 473.96 [M+H] ⁺ .

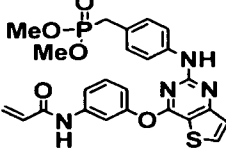
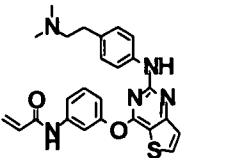
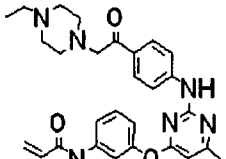
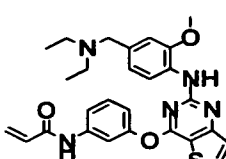
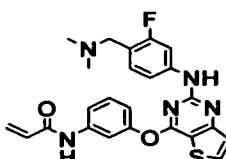
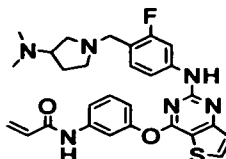
<第5b表>

實例	結構	分析數據
175		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.04 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 5.72 (d, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.18 (m, 4H), 2.03 (m, 2H); MS (ESI^+): m/z = 458.17 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
176		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 9.75 (brs, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.21 (m, 3H), 6.96 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.36 (dd, 1H), 5.67 (d, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.02 (m, 4H), 2.17 (m, 4H); MS (ESI^+): m/z = 472.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
177		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.07 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.28 (d, 1H), 7.10-7.03 (m, 3H), 6.43-6.38 (m, 2H), 5.80-5.76 (m, 1H), 3.59-3.47 (m, 2H), 2.91-2.74 (m, 3H), 2.50-2.47 (m, 6H), 2.30-2.22 (m, 7H), 2.01-1.99 (m, 1H), 1.72-1.71 (m, 1H); MS (ESI^+): m/z = 515.22 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
178		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.78-7.28 (m, 4H), 7.19 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.59 (d, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.75 (t, 4H), 1.82 (t, 4H), 1.53-1.51 (m, 2H); MS (ESI^+): m/z = 486.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
179		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.42 (brs, 1H), 9.61 (brs, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.74-7.08 (m, 9H), 6.45-6.40 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 5.77 (dd, 1H), 3.74-3.62 (m, 2H), 2.75-2.71 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 3H); MS (ESI^+): m/z = 502.18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
180		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (brs, 1H), 9.45 (brs, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.34 (d, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.46-6.37 (m, 1H), 6.27-6.21 (m, 1H), 5.75 (dd, 1H), 3.33-3.21 (m, 2H), 2.76-2.72 (m, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.28-1.04 (m, 2H); MS (ESI^+): m/z = 529.23 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
181		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, NH), 9.47 (s, NH), 8.32 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.31 (m, 4H), 2.76 (m, 2H), 2.43 (m, 4H), 1.86 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.36 (m, 2H); MS (ESI^+): m/z = 571.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

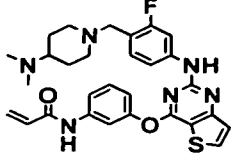
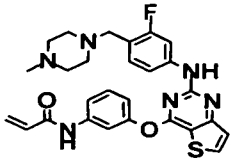
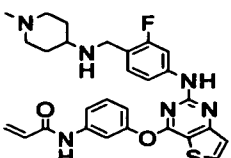
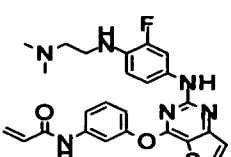
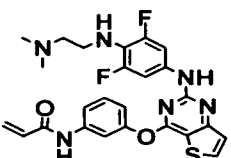
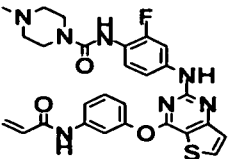
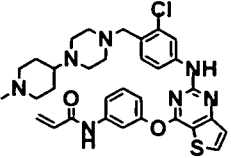
81

5

<第5d表>

實例	結構	分析數據
189		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (brs, 1H), 9.49 (brs, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59-7.47 (m, 4H), 7.37 (d, 1H), 7.03-7.00 (m, 3H), 6.48-6.41 (m, 1H), 6.31-6.29 (m, 1H), 5.79-5.92 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.16 (s, 2H); MS (ESI^+): $m/z = 511.11 [\text{M}+\text{H}]^+$.
190		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.4 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.42 (q, 1H), 6.24 (dd, 1H), 5.77 (dd, 1H), 3.51 (m, 2H), 2.60 (m, 2H); MS (ESI^+): $m/z = 433 [\text{M}+\text{H}]^+$.
191		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.31 (t, 3H), 5.74 (dd, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.30 (s, 6H); MS (ESI^+): $m/z = 460 [\text{M}+\text{H}]^+$.
192		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.38-7.29 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.34 (dd, 1H), 5.72 (d, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.42-3.40 (m, 2H), 2.40-2.38 (m, 4H), 1.58-1.55 (m, 4H), 1.01 (t, 3H);
193		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 9.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.43 (m, 2H), 5.69 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.94 (m, 4H), 1.15 (m, 6H); MS (ESI^+): $m/z = 504.2 [\text{M}+\text{H}]^+$.
194		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.10 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.20-7.05 (m, 3H), 6.50-6.33 (m, 2H), 5.78 (d, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI^+): $m/z = 464.15 [\text{M}+\text{H}]^+$.
195		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.10 (d, 1H), 7.78-7.77 (m, 1H), 7.59-7.42 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.15-7.04 (m, 3H), 6.43-6.38 (m, 2H), 5.78 (dd, 1H), 3.59-3.57 (m, 2H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 2H), 2.52-2.48 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 6H), 2.09-1.92 (m, 1H), 1.78-1.63 (m, 1H); MS (ESI^+): $m/z = 533.21 [\text{M}+\text{H}]^+$.

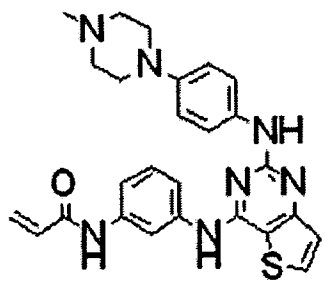
<第5e表>

實例	結構	分析數據
196		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.16 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.19-7.05 (m, 3H), 6.51-6.34 (m, 2H), 5.80 (dd, 1H), 3.49-3.45 (m, 2H), 2.98-2.94 (m, 2H), 2.41-2.01 (m, 9H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.69-1.42 (m, 2H); MS (ESI^+): $m/z = 547.22$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.
197		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.29 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.43 (dd, 1H), 6.24 (dd, 1H), 5.76 (dd, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.33 (m, 8H), 2.08 (s, 3H); MS (ESI^+): $m/z = 519.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.
198		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.11 (d, 1H), 7.74-7.73 (m, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.48-6.33 (m, 2H), 5.79-5.76 (m, 1H), 3.78-3.77 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.15-1.89 (m, 4H), 1.53-1.49 (m, 2H); MS (ESI^+): $m/z = 533.21$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.
199		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.52 (m, 2H), 6.43 (m, 3H), 6.23 (dd, 1H), 5.76 (dd, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.17 (s, 3H); MS (ESI^+): $m/z = 493.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.
200		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.21 (dd, 1H), 5.75 (dd, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.12 (s, 6H); MS (ESI^+): $m/z = 511.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.
201		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.43 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 3.41 (m, 4H), 2.33 (m, 4H), 2.24 (s, 3H); MS (ESI^+): $m/z = 548.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.
202		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.65 (m, 8H), 2.26 (s, 3H), 1.90 (m, 4H), 1.45 (m, 4H); MS (ESI^+): $m/z = 618.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

<第5f表>

實例	結構	分析數據
203		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8.07 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.77 (dd, 1H), 3.76-3.74 (m, 2H), 3.26-3.24 (m, 2H), 2.48 (dd, 2H), 2.44 (d, 2H), 2.37 (m, 1H), 1.09 (t, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 563.4 [M+H] ⁺ .
204		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.33(s, 1H), 9.22(s, 1H), 8.24(m, 1H), 7.75(m, 1H), 7.57(m, 1H), 7.42(m, 1H), 7.30(m, 2H), 7.14(m, H), 7.06(m, 1H), 6.52(m, 2H), 6.43(m, 3H), 6.23(dd, 1H), 5.76(dd, 1H), 3.05(m, 2H), 2.44(m, 2H), 2.17(s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 509.1 [M+H] ⁺ .
205		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.97 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.46 (dd, 1H), 6.30 (dd, 1H), 5.79 (dd, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.26 (s, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 459.94 [M+H] ⁺ .

第206例：N-(3-(2-(4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)苯基)丙烯醯胺之製備作用



[0095]除了使用3-硝基苯胺(0.05毫莫耳)而非第1例步驟3)中的3-硝基苯酚之外，重複第1例的程序，而得5毫克的標題化合物(最終產率：55%)。

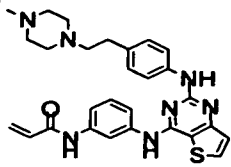
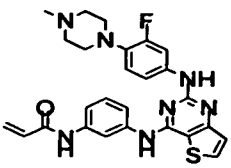
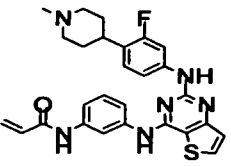
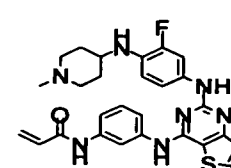
[0096]¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.10 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.89 (d, 2H), 6.39 (m, 2H), 5.79 (d, 1H), 3.29 (m, 4H), 2.68

(m, 4H), 2.38 (s, 3H);

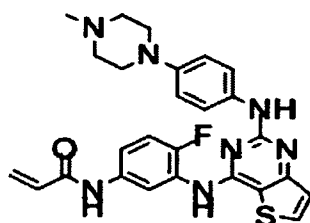
[0097] MS (ESI⁺): $m/z = 486.2$ [M+H]⁺.

[0098]除了使用Z-NH₂(Z具有如本發明中所界定之相同意涵)的各種胺衍生物而非第1例的5-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-胺之外，重複第206例之程序或一類似程序，而得如第6a與6b表中所示之第207至217例的標題化合物。

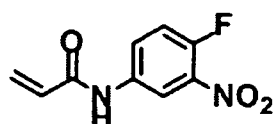
<第6b表>

實例	結構	分析數據
214		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.68-7.66 (d, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.42-7.32 (4H), 7.24-7.22 (d, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.50-6.44 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 5.82-5.78 (m, 1H), 2.81-2.52 (m, 12H), 2.32 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 514.2 [M+H] ⁺ .
215		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.06 (s, NH), 9.50 (s, NH), 9.02 (s, NH), 8.00 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.81 (t, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.64 (d, 1H), 2.91 (m, 4H), 2.41 (m, 4H), 2.13 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 504.2 [M+H] ⁺ .
216		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.12 (s, NH), 9.60 (s, NH), 9.21 (s, NH), 8.08 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.72 (d, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.64 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 503.2 [M+H] ⁺ .
217		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.23 (s, NH), 9.49 (s, NH), 8.84 (s, NH), 8.02 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.65 (t, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 5.75 (d, 1H), 4.50 (d, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.40 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 518.2 [M+H] ⁺ .

第218例：N-(4-氟-3-(2-(4-(4-甲基-哌咩-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)-苯基)-丙烯醯胺之製備作用



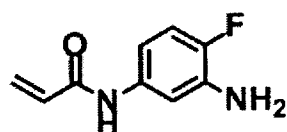
步驟1) N-(4-氟-3-硝基-苯基)-丙烯醯胺之製備作用



[0099]在20毫升的四氫呋喃與5毫升的蒸餾水中稀釋2克(12.81毫莫耳)的4-氟-3-硝基苯胺與3.2克(38.43毫莫耳)的碳酸氫鈉，及於0℃在其中緩慢地添加1.14毫升(14.09毫莫耳)的丙烯醯氯，及攪拌1小時。一旦反應完成後，以乙酸乙酯稀釋所產生的混合物，及以飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗。將有機層分離，以無水硫酸鈉乾燥，加以過濾及在減壓下蒸餾，而得2克的標題化合物(產率：74%)。

[0100] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.58 (s, 1H), 8.58 (m, 1H), 7.91(m, 1H), 7.54 (t, 1H), 6.35 (m, 2H), 5.81(m, 1H);

步驟2) *N*-(3-胺基-4-氟-苯基)-丙烯醯胺之製備作用

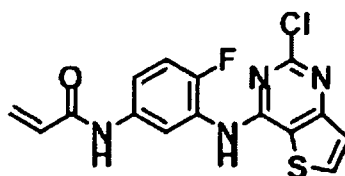


[0101]在40毫升的50%含水乙醇中稀釋2.65克(47.59毫莫耳)的鐵與0.31毫升(3.80毫莫耳)的12N鹽酸水溶液，及於100℃攪拌1小時。在其中添加步驟1所得之2.00克(9.51毫莫耳)的化合物，及於100℃攪拌1小時。一旦反應完成後，將所產生的混合物過濾通過矽藻土過濾器短床而移除鐵，及在減壓下蒸餾。以二氯甲烷稀釋所產生的殘餘物，及以飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗。將有機層分離，以無水硫酸鈉乾燥，加以過濾及在減壓下蒸餾。藉由管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯(1：1，體積/體積))分離所產生的殘餘物，而得1.5克的標題化合物(產率：75%)。

[0102] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.87 (s, 1H),

7.17 (m, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.16 (s, 2H);

步驟3) *N*-(3-(2-氯-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)-4-氟-苯基)-丙烯醯胺之製備作用



[0103]將第1例步驟2)中所得的化合物與步驟2)中所得之461毫克(2.22毫莫耳)的化合物溶於5毫升的1-丙醇中，及在其中添加0.6毫升(3.33毫莫耳)的二異丙基乙基胺，及於110℃攪拌24小時。一旦反應完成後，將所產生的混合物冷卻至0℃以形成固體物，以丙醇清洗及在減壓下過濾。在減壓下乾燥所產生的固體物，而得270毫克的標題化合物(產率：36%)。

[0104] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.31 (s, 1H), 10.22(s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 5.76 (m, 1H);

步驟4) *N*-(4-氟-3-(2-(4-(4-甲基-吡啶-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)-苯基)-丙烯醯胺之製備作用

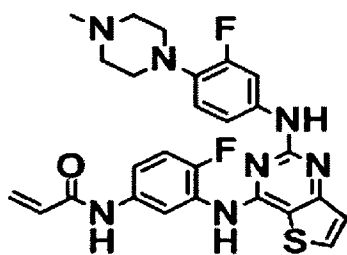
[0105]將步驟3)所得之100毫克(0.30毫莫耳)的化合物溶於3毫升的2-丁醇中，及在其中添加55毫克(0.28毫莫耳)的4-(4-甲基吡啶-1-基)苯胺與42微升(0.57毫莫耳)的三氟乙酸，及於100℃攪拌5小時。一旦反應完成後，以乙酸乙酯

稀釋所產生的混合物，及以飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗。將有機層分離，以無水硫酸鈉乾燥，加以過濾及在減壓下蒸餾。藉由管柱層析法(二氯甲烷：甲醇(10：1，體積/體積))分離所產生的殘餘物，而得77毫克的標題化合物(產率：50%)。

[0106] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.26 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.68 (m, 2H), 6.40 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 5.73 (m, 1H), 2.96 (m, 4H), 2.42 (m, 4H), 2.20 (s, 3H);

[0107] MS (ESI^+): $m/z = 504.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第219例：*N*-(4-氟-3-(2-(3-氟-4-(4-甲基-哌咩-1-基)-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)-苯基)-丙烯醯胺之製備作用



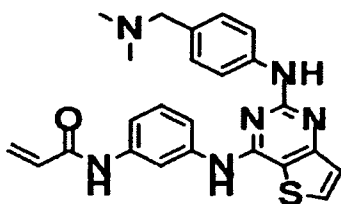
[0108]除了使用3-氟-4-(4-甲基哌咩-1-基)苯胺(0.03毫莫耳)而非第218例步驟4)的4-(4-甲基哌咩-1-基)苯胺之外，進行與第218例步驟4)的程序類似之一程序，而得8毫克的標題化合物(最終產率：50%)。

[0109] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.25 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.59 (m,

2H), 7.26 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 6.78 (t, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 2.87 (m, 4H), 2.25 (m, 4H), 2.21 (s, 3H);

[0110] MS (ESI⁺): $m/z = 522.2$ [M+H]⁺.

第220例：*N*-(3-(2-(4-二甲基胺基甲基-苯基胺基)-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)-苯基)-丙烯醯胺之製備作用



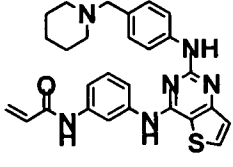
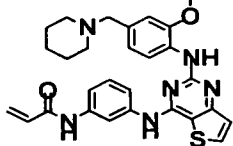
[0111]除了使用第218例步驟1)至3)中所得之0.67克(1.94毫莫耳)的*N*-(3-(2-氯-噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基胺基)苯基)丙烯醯胺與0.29克(1.94毫莫耳)的4-((二甲基胺基)甲基)苯胺之外，進行與第218例步驟4)的程序類似之一程序，而得0.69克的標題化合物(產率：80%)。

[0112] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, 2H), 7.63 (dd, 3H), 7.55 (m, 4H), 7.18 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.30 (q, 1H), 5.74 (d, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.01 (s, 6H);

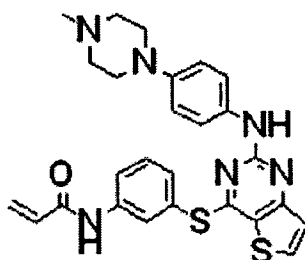
[0113] MS (ESI⁺): $m/z = 467.1$ [M+H]⁺.

[0114]除了使用4-(哌啶-1-基)甲基苯基胺與2-甲氧基-4-(哌啶-1-基)甲基苯基胺之外，進行與第220例的程序類似之一程序，而得如第7表中所示之第221與222例的標題化合物。

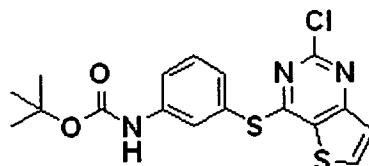
<第7表>

實例	結構	分析數據
221		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, NH), 8.32 (d, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.88 (s, NH), 6.61 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 2.28 (br, 4H), 1.48 (br, 4H), 1.24 (br, 2H); MS (ESI $^+$): m/z = 485.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
222		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, NH), 8.32 (d, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.88 (s, NH), 6.61 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 2.28 (br, 4H), 1.48 (br, 4H), 1.24 (br, 2H); MS (ESI $^+$): m/z = 516.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第223例：N-(3-(2-(4-(4-甲基哌咩-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基硫代基)苯基)丙烯醯胺之製備作用



步驟1)三級丁基3-(2-氯噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基硫代基)胺甲酸苯酯之製備作用

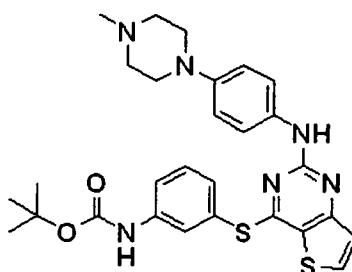


[0115]將第1例步驟2)所得之1.1克(5.32毫莫耳)的化合物溶於30毫升的*N,N*-二甲基磺醯胺中，及在其中添加1.2克(5.32毫莫耳)的三級丁基-3-巰基胺甲酸苯酯與3.4克(10.6毫莫耳)的碳酸鉀，及於室溫攪拌1小時。一旦反應完成後，

在所產生的混合物中添加蒸餾水以形成一固體物，以蒸餾水清洗所產生的混合物及在減壓下過濾。在減壓下乾燥所產生的固體物，而得1.5克的標題化合物(產率：70%)。

[0116] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.45-7.36 (m, 3H), 1.54 (s, 9H).

步驟2)三級丁基3-(2-(4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基硫代基)胺甲酸苯酯之製備作用

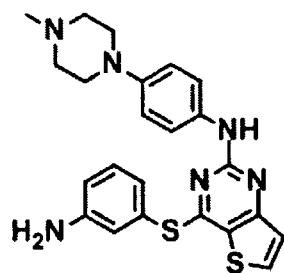


[0117]將步驟1)所得之1.5克(3.72毫莫耳)的化合物溶於30毫升的2-丁醇中，及在其中添加0.8克(3.72毫莫耳)的4-(4-甲基哌啶-1-基)苯胺與0.4毫升(3.72毫莫耳)的三氟乙酸。在100℃攪拌該混合物10小時，一旦反應完成後，以二氯甲烷稀釋，及以飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗。以無水硫酸鈉乾燥有機層，加以過濾及在減壓下蒸餾。藉由管柱層析法(二氯甲烷：甲醇(20：1，體積/體積))分離殘餘物，而得1.0克的標題化合物(產率：46%)。

[0118] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.76 (d, 2H), 3.25 (m, 4H), 2.58 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

步驟3) 4-(3-胺基苯基硫代基)-*N*-(4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)

噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-2-胺之製備作用



[0119]將步驟2)所得之1.0克(1.82毫莫耳)的化合物溶於20毫升的二氯甲烷中，及在其中添加10毫升的三氟乙酸，及於室溫攪拌2小時。一旦反應完成後，所產生的混合物在減壓下蒸餾除去溶劑，及以飽和的碳酸氫鈉水溶液鹼化(pH=8)所產生的殘餘物，及以氯仿萃取。將有機層分離，以無水硫酸鈉乾燥，加以過濾及在減壓下蒸餾，及乾燥而得603毫克的標題化合物(產率：75%)。

[0120] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 7.96 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.80 (d, 2H), 3.14 (m, 4H), 2.65 (m, 4H).

步驟4) *N*-(3-(2-(4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基硫代基)苯基)丙烯醯胺之製備作用

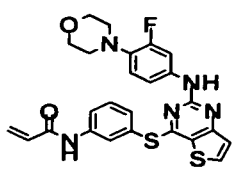
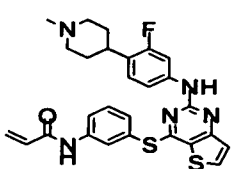
[0121]除了使用步驟3)所得的化合物而非步驟5)所得的化合物之外，進行與第1例步驟6)的程序類似之一程序，而得452毫克的標題化合物(產率：67%)。

[0122] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.78 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.20 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.41 (d, 1H), 6.21 (dd, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.12 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 2.36 (s, 3H);

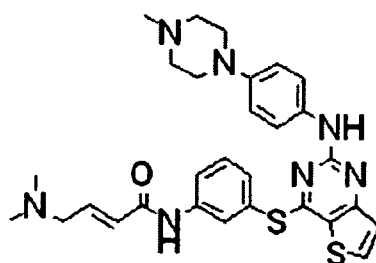
[0123] MS (ESI⁺): $m/z = 503.7$ [M+H]⁺.

[0124]除了使用3-氟-4-咪啉-4-基苯基胺與3-氟-4-(1-甲基-哌啶-4-基)苯基胺而非第223例步驟2)的54-(4-甲基哌啶-1-基)苯基胺之外，重複第223例的程序或一類似程序，而得如第8表中所示之第224與225例的標題化合物。

<第8表>

實例	結構	分析數據
224		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 3.70 (m, 4H), 2.85 (m, 4); MS (ESI ⁺): $m/z = 508.1$ [M+H] ⁺ .
225		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 3.83 (d, 2H), 3.48 (d, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.83 (s, 3H); MS (ESI ⁺): $m/z = 520.2$ [M+H] ⁺ .

第226例：(E)-4-(二甲基胺基)-N-(3-(2-(4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基胺基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基硫代基)苯基)丁-2-烯醯胺之製備作用



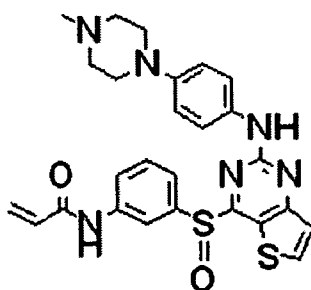
[0125]將第223例步驟2所得之40毫克(0.09毫莫耳)的化合物溶於1.5毫升的吡啶中，及在其中添加22毫克(0.14毫莫耳)的(E)-4-(二甲基胺基)-2-丁烯酸鹽酸鹽與35毫克(0.18毫

莫耳)的*N*-(3-二甲基氨基丙基)-*N'*-乙基碳二亞胺鹽酸鹽，及於80℃攪拌30分鐘。一旦反應完成後，以氯仿：2-丙醇(3：1(體積/體積))的混合溶劑稀釋所產生的混合物，及以飽和鹽水清洗。將有機層分離，以無水硫酸鈉乾燥，加以過濾及在減壓下蒸餾。藉由管柱層析法(二氯甲烷：甲醇=6：1(體積/體積))分離所產生的殘餘物，而得2毫克的標題化合物(產率：4%)。

[0126] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.10 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.21 (m, 3H), 6.90 (m, 1H), 6.74 (d, 2H), 6.28 (d, 1H), 3.20 (d, 2H), 3.10 (t, 4H), 2.66 (t, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.17 (s, 6H);

[0127] MS (ESI^+): $m/z = 560.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第227例：*N*-(3-(2-(4-(4-甲基哌咩-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基亞磺醯基)苯基)丙烯醯胺之製備作用



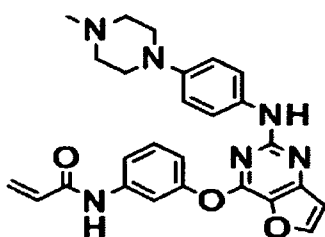
[0128] 將第223例所得之11毫克(0.02毫莫耳)的化合物溶於1.0毫升的二氯甲烷中，及在其中添加20毫克(0.04毫莫耳)的間氯過氧苯甲酸，及於室溫攪拌60分鐘。一旦反應完成後，以氯仿稀釋所產生的混合物，及以飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗。將有機層分離，以無水硫酸鈉乾燥，加以過濾及在減壓下蒸餾。藉由管柱層析法(二氯甲烷：甲醇=6：

1(體積/體積))分離所產生的殘餘物，而得3.0毫克的標題化合物(產率：25%)。

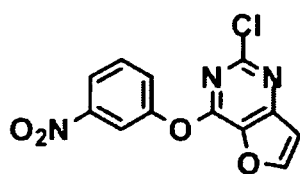
[0129] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.08 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.22 (m, 3H), 6.73 (d, 1H), 6.38 (m, 2H), 5.76 (dd, 1H), 3.63-3.56 (m, 4H), 3.42-3.34 (m, 4H), 3.23 (s, 3H);

[0130] MS (ESI $^+$): m/z = 519.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第228例：*N*-(3-((2-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)呋喃并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺之製備作用



步驟1) 2-氯-4-(3-硝基苯氧基)-呋喃并[3,2-*d*]嘧啶之製備作用

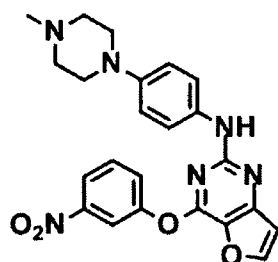


[0131] 將6.4克(33.9毫莫耳)的2,4-二氯呋喃并[3,2-*d*]嘧啶(參見：第WO 2008073785號與第WO 2008152394號國際公開案)溶於32毫升的甲醇中，及在其中添加5.7克(40.6毫莫耳)的3-硝基苯酚與12毫升(67.7毫莫耳)的二異丙基乙基胺，及於室溫攪拌24小時。一旦反應完成後，將所產生的固體物過濾及在減壓下乾燥，而得6.3克的標題化合物(產

率：64%)。

[0132] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.27 (s, 1H);

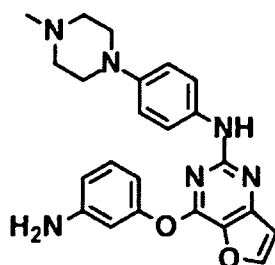
步驟2) *N*-[4-(4-甲基-哌咩-1-基)-苯基]-4-(3-硝基苯氧基)-呋喃并[3,2-*d*]嘧啶-2-胺之製備作用



[0133] 將步驟1)所得之2.5克(8.6毫莫耳)的化合物溶於50毫升的2-丁醇中，及在其中添加2.0克(10.3毫莫耳)的4-(4-甲基-哌咩-1-基)苯胺與1.5毫升(8.6毫莫耳)的三氟乙酸。在100℃攪拌反應混合物12小時，一旦反應完成後，以二氯甲烷稀釋，及以飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗。將有機層分離，以無水硫酸鈉乾燥，加以過濾及在減壓下蒸餾及加以乾燥。藉由管柱層析法(二氯甲烷：甲醇=20：1(體積/體積))分離所產生的殘餘物，而得2.0克的標題化合物(產率：53%)。

[0134] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.79 (m, 4H), 3.14 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 2.37 (s, 3H);

步驟3) 4-(3-胺基苯氧基)-*N*-[4-(4-甲基-哌咩-1-基)-苯基]-呋喃并[3,2-*d*]嘧啶-2-胺之製備作用



[0135] 在10毫升的50%含水乙醇中稀釋1.3克(22.4毫莫耳)的鐵與2毫升的12N鹽酸水溶液，及於100℃攪拌10分鐘。將步驟2)所得之2.0克(4.5毫莫耳)的化合物溶於10毫升的50%含水乙醇中，及添加至鐵在其中被活化之燒瓶中，及於100℃攪拌1小時。一旦反應完成後，將所產生的混合物過濾通過矽藻土過濾器短床而移除鐵，及在減壓下蒸餾。以二氯甲烷稀釋所產生的殘餘物，及以飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗。將有機層分離，以無水硫酸鈉乾燥，加以過濾及在減壓下蒸餾，而得1.8克的標題化合物(產率：97%)。

[0136] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.79 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.65 (m, 3H), 3.22 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 2.36 (s, 3H);

步驟4) *N*-(3-{2-[4-(4-甲基-哌啶-1-基)-苯基胺基]-呋喃并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧}-苯基)-丙烯醯胺之製備作用

[0137] 以20毫升的四氫呋喃與5毫升的蒸餾水稀釋步驟3)中所得之1.8克(4.3毫莫耳)的化合物與1.1克(23.0毫莫耳)的碳酸氫鈉，及於0℃在其中緩慢地添加0.4毫升(4.3毫莫耳)的丙烯醯氯，及攪拌30分鐘。一旦反應完成後，以二氯甲烷稀釋所產生的混合物，及以飽和的碳酸氫鈉水溶液清

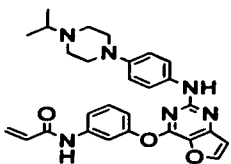
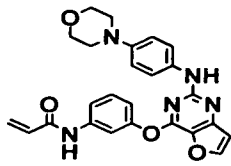
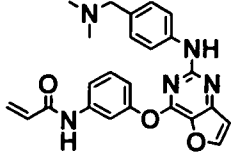
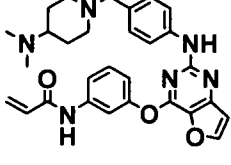
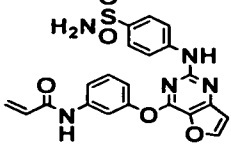
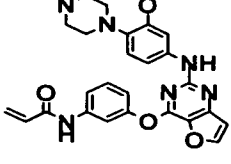
洗。將有機層分離，以無水硫酸鈉乾燥，加以過濾及在減壓下蒸餾，及加以乾燥。藉由管柱層析法(氯仿：甲醇=20：1(體積/體積))分離所產生的殘餘物，而得940毫克的所欲化合物(產率：46%)。

[0138] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.78 (m, 3H), 6.45 (m, 2H), 5.80 (d, 1H), 3.08 (m, 4H), 2.61 (m, 4H), 2.35 (s, 3H);

[0139] MS (ESI^+): $m/z = 470.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0140]除了使用Z-NH₂(Z具有如本發明中所界定之相同意涵)的各種胺衍生物而非第228例步驟2)的4-(4-甲基哌啶-1-基)苯胺之外，重複第228例的程序或一類似程序，而得如第9a與9b表中所示之第229至237例的標題化合物。

<第9a表>

實例	結構	分析數據
229		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.78 (m, 3H), 6.40 (m, 2H), 5.79 (d, 1H), 3.23 (m, 4H), 2.76 (m, 5H), 1.15 (d, 6H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 498.2 [M+H] ⁺ .
230		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.82 (s, 3H), 6.49 (m, 2H), 5.80 (d, 1H), 3.81 (m, 4H), 3.01 (m, 4H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 457.1 [M+H] ⁺ .
231		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.47 (m, 2H), 5.83 (d, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.16 (s, 6H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 429.1 [M+H] ⁺ .
232		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.02 (d, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.40 (m, 2H), 5.76 (d, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.90 (d, 2H), 2.25 (d, 6H), 2.15 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.50 (m, 2H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 512.2 [M+H] ⁺ .
233		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.38 (m, 2H), 5.77 (d, 1H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 451.1 [M+H] ⁺ .
234		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.96 (s, 1H), 7.64 (brs, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.94-6.92 (m, 2H), 6.80-6.74 (m, 2H), 6.40 (m, 1H), 6.29-6.25 (m, 1H), 5.79-5.75 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.02 (m, 4H), 2.61 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 501.2 [M+H] ⁺ .
235		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.04 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.38 (m, 2H), 5.77 (d, 1H), 2.99 (d, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.76 (m, 4H); MS (ESI ⁺): <i>m/z</i> = 487.2 [M+H] ⁺ .

<第10表>

成分	量/錠劑
有效成分	100毫克
玉米澱粉	80毫克
乳糖	80毫克
硬脂酸鎂	5毫克

製備第2例

[0142]以第11表的配方為基礎，藉由習用方法製備口服用硬質明膠膠囊劑，其包含第1至237例中所得之具化學式(I)的各化合物作為一有效成分。

<第11表>

成分	量/錠劑
有效成分	100 毫克
玉米澱粉	40 毫克
乳糖	80 毫克
結晶型纖維素	80 毫克
硬脂酸鎂	5 毫克

製備第3例

[0143]以第12表的配方為基礎，藉由習用方法製備包含第1至237例中所得之具化學式(I)的各化合物作為一有效成分之注射液調配物，其中當使用具化學式(I)的化合物之一鹽類時，未調節pH值。

<第12表>

成分	量/錠劑
有效成分	20 毫克
5%葡萄糖溶液	10 毫升
鹽酸(1N)	調整至 pH 4

製備第4例

[0144]以第13表的配方為基礎，藉由習用方法製備包含第1至237例中所得之具化學式(I)的各化合物作為一有效成分之注射液調配物。

<第13表>

成分	量/錠劑
有效成分	20 毫克
聚乙二醇 400	2 毫升
無菌水	8 毫升

試驗第1例：針對表現EGFR的癌細胞生長之抑制試驗

[0145]為確定第1至237例中所得的本發明化合物係選擇性抑制表現EGFR突變體而非EGFR野生型的癌細胞之生長作用，如下進行本發明的化合物對於癌細胞生長之抑制試驗。為進行試驗，採用一種過度表現EGFR野生型(WT)之皮膚癌細胞株A431；其框內係在EGFR酪胺酸激酶中的位置19外顯子被刪除之一種肺癌細胞株HCC827；及表現EGFR L858R/T790M突變體及對於核准的EGFR抑制劑諸如吉非替尼或厄洛替尼具有抗藥性之NCI-H1975。

[0146]本發明的化合物對於癌細胞生長之抑制試驗係在A431 (ATCC CRL-1555)、HCC827(ATCC CRL-2868)及NCI-H1975 (ATCC CRL-5908)細胞株中進行。

[0147]A431細胞株係在增補10%胎牛血清(FBS)與1%盤尼西林/鏈黴素(吉柏柯(GIBCO BRL)公司)的高葡萄糖DMEM (杜貝可(Dulbecco)改良型伊格氏(Eagle)培養基)中培養，及HCC827與NCI-H1975細胞株係在增補10%FBS、1%盤尼西林/鏈黴素及1%丙酮酸鈉的RPMI培養基中培養。

[0148]儲存於液態氮槽中的癌細胞株係各在37°C迅速解凍，及離心除去培養基。將所得的細胞沉澱物與一種培養基混合，在37°C及5%二氧化碳下，在一培養瓶中培養2至3天，及移除培養基。以DPBS(杜貝可磷酸鹽緩衝型鹽水)清洗所留存的細胞，及藉由使用胰蛋白酶-EDTA而從培養瓶分離。以培養基將所分離的細胞稀釋至 1×10^5 個A431細胞/毫升之濃度，除了在HCC827與NCI-H1975細胞的情況下之

稀釋作用係進行至 5×10^4 細胞/毫升之外。將100微升的稀釋細胞溶液添加至96孔式平皿的各孔，及在 37°C 及5%二氧化碳下培養1天。NCI-H1975細胞在含有0.1% FBS與1%盤尼西林/鏈黴素的RPMI-1640培養基中挨餓，以最大化細胞在第二天對於試驗化合物的反應活性。

[0149]將第1至237例中所得的化合物各溶於99.5%二甲亞砜(DMSO)中，而達25 mM之濃度。在試驗化合物不溶於DMSO之情況下，在其中添加1%鹽酸及在 40°C 水浴中處理30分鐘直至達到完全溶解為止。以培養基將含有試驗化合物的DMSO溶液稀釋至最終濃度100 μM ，然後連續稀釋10次而達 $10^{-6}\mu\text{M}$ (DMSO的最終濃度係低於1%)。

[0150]自96孔式平皿的各孔中移除培養基。然後在具有所培養的細胞之各孔中添加100微升的試驗化合物溶液，及平皿在 37°C 及5%二氧化碳下培養72小時(除了NCI-H1975細胞培養48小時之外)。在從平皿移除培養基之後，在各孔中添加50微升的10%三氯乙酸，及將平皿置於 4°C 達1小時，以讓細胞固定至平皿底部。自各孔移除所添加的10%三氯乙酸溶液，將平皿乾燥，在其中添加溶於1%乙酸之濃度為0.4%的100微升SRB(磺醯羅丹明B)染料溶液，及所產生的混合物在室溫反應10分鐘。在除去染料溶液後，以水清洗平皿，及將孔乾燥。當無法用水有效地移除染料溶液時，則使用1%乙酸。在各孔中添加150微升的10 mM三羥甲基胺基甲烷鹼，及以微量平皿讀數器測定在540奈米波長的吸光度。在NCI-H1975的情況下，使用塞爾泰特(Celltiter) 96

Aqueous One溶液(普洛麥格(Promega)公司之MTS)，以490奈米波長的吸光度形式測定細胞生存率。

[0151]以試驗細胞的最終密度與被視為100%之在未經試驗化合物處理的孔中培養之細胞初始密度之間之差異為基礎評估 GI_{50} ，即發生50%抑制之濃度。使用微軟公司(Microsoft)的Excel進行 GI_{50} 之計算及結果分析，及結果示於第14a至14f表。其中，A係指 $GI_{50} \leq 50 \text{ nM}$ ，B係指 GI_{50} 為50至100 nM，C係指 GI_{50} 為100至1,000 nM，及D係指 $GI_{50} \geq 1,000 \text{ nM}$ 。

<第14a表>

實例	GI ₅₀		
	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR DelE746_A750	EGFR L858R/T790M	EGFR野生型
1	A	A	D
2	B	B	D
3	A	A	D
4	B	B	D
6	B	A	-
7	A	A	-
8	A	A	D
9	A	A	-
10	A	A	C
11	A	A	C
12	A	A	-
13	A	A	C
14	A	B	-
15	A	A	-
16	B	A	-
17	A	A	-
18	A	A	-
22	A	B	-
23	B	A	D
24	A	B	D
25	B	B	-
26	A	A	D
27	A	A	-
28	B	A	-
29	B	A	D
30	C	A	D
31	A	A	D
32	A	A	D
35	A	A	-
36	B	A	-

<第14b表>

實例	GI ₅₀		
	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR DelE746_A750	EGFR L858R/T790M	EGFR野生型
37	C	A	D
38	A	A	-
40	A	B	
41	A	A	-
42	A	A	D
45	A	A	-
46	A	A	-
47	A	A	-
48	A	A	D
49	A	A	-
50	A	C	D
51	A	A	D
52	A	A	D
53	A	A	D
54	A	A	D
55	A	A	-
56	B	A	-
57	A	C	-
59	A	C	-
60	C	C	-
61	B	A	-
62	A	A	D
65	A	A	D
66	A	A	D
69	B	A	-
71	B	A	-
72	A	A	-
76	A	B	D
77	A	A	-
78	B	B	-
79	A	C	-
80	A	A	D

<第14c表>

實例	GI ₅₀		
	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR DelE746_A750	EGFR L858R/T790M	EGFR野生型
82	A	A	D
83	A	A	C
84	B	B	-
90	A	A	D
92	A	A	-
93	B	B	-
94	A	A	D
95	A	A	-
97	B	A	-
98	A	A	-
99	B	A	D
100	A	A	D
102	A	B	-
103	C	A	-
106	B	A	-
107	A	A	D
108	B	B	-
109	A	A	D
111	B	A	-
112	A	A	D
114	B	A	-
115	A	A	-
116	A	A	-
117	A	B	-
118	A	B	-
119	A	A	-
120	A	A	D
121	B	A	-
122	A	A	D
123	B	B	-
124	A	A	-
125	A	A	D

<第14d表>

GI ₅₀			
實例	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR DelE746_A750	EGFR L858R/T790M	EGFR野生型
126	A	A	-
127	A	A	-
128	A	A	D
129	A	A	D
130	A	A	-
131	B	A	-
132	A	A	-
133	A	A	-
134	A	A	-
135	B	A	-
136	A	A	-
138	A	A	-
139	A	A	-
140	B	B	-
142	A	A	D
143	B	A	-
144	A	B	-
148	A	A	-
154	B	B	-
156	A	B	-
158	A	C	D
159	A	A	D
160	A	A	-
165	A	A	D
167	A	A	D
168	A	A	D
169	A	B	-
172	B	A	-
173	A	A	C
174	A	A	-
175	A	A	-
176	A	A	D

<第14e表>

實例	GI ₅₀		
	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR DelE746_A750	EGFR L858R/T790M	EGFR野生型
178	A	A	D
180	A	A	D
181	A	A	D
182	A	A	D
183	A	A	D
184	A	A	D
185	A	A	D
186	A	A	D
187	B	A	D
189	A	A	D
190	A	A	-
191	A	A	-
196	A	B	-
197	A	A	-
199	A	A	D
201	A	B	-
202	B	A	-
203	A	A	D
205	A	A	-
206	A	A	D
207	A	A	-
208	A	A	-
209	A	A	-
210	A	A	-
211	A	A	-
212	B	B	-
213	B	A	-
214	B	A	-
215	A	A	-
216	A	A	-
217	A	B	-
218	A	B	D

<第14f表>

GI ₅₀			
實例	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR DelE746_A750	EGFR L858R/T790M	EGFR野生型
219	A	A	D
220	A	A	-
221	A	A	-
222	B	B	-
223	A	A	D
224	A	A	-
225	A	A	-
228	A	A	C
229	A	A	C
232	B	B	-
234	A	A	D
235	A	A	-
237	A	A	D
厄洛替尼	A	D	B
拉帕替尼	C	D	B
BIBW2992	A	A	A

[0152]如第14a至14f表中所示，幾乎所有的本發明化合物藉由選擇性地抑制表現EGFR突變體的HCC827與NCI-H1975非小細胞肺癌(NSCLC)細胞之生長作用而顯示極佳的抗癌活性(GI₅₀=A或B)，對於表現EGFR野生型的A431細胞則無抗癌活性(GI₅₀=D)。本發明的化合物之該等抑制機制，係與市售的EGFR酪胺酸激酶(如厄洛替尼與拉帕替尼)或研發中的物質(BIBW2992)之機制相當不同。

[0153]如第14f表中所示，第一代EGFR抑制劑厄洛替尼非常有效地抑制表現EGFR突變體的NSCLC細胞株之生長(HCC827，GI₅₀=A)，雖然其對於表現EGFR T790M點突變

作用的NSCLC細胞株未提供抑制活性(NCI-H1975, $GI_{50}=D$)。此外, 同時抑制EGFR與HER-2之目前市售的拉帕替尼, 顯示對於NSCLC細胞株之弱的抑制活性(HCC827, $GI_{50}=C$)或無抑制活性(NCI-H1975, $GI_{50}=D$)。此外, 目前處於第III期階段之具有喹唑啉結構之不可逆性抑制劑BIBW2992(勃林格殷格翰公司), 展現對於泛HER的強烈抑制活性及有效地抑制第14a至14f表中揭露的所有癌細胞株, 包括A431細胞株($GI_{50}=A$)。然而, 當具有喹唑啉結構之該不可逆性抑制劑以用於抑制EGFR T790M的一量治療時, 可能造成嚴重的不良副作用(如腹瀉、皮膚疹及體重減輕), 及因此仍需研發一種安全的藥物來克服EGFR T790M的抗藥性產生之問題。因此, 本發明之化合物顯示對於包括EGFR T790M在內的EGFR突變體之大幅增進的抑制活性, 而對於正常細胞中所表現的EGFR野生型並無抑制活性, 其表明本發明的化合物可作為NSCLC病患之更有效與安全的抗癌藥物。

試驗第2例: 針對EGFR野生型與L858R/T790M激酶活性之抑制試驗

[0154]使用z-lyte激酶分析試劑盒(英杰(Invitrogene)公司之PV3191), 測定第1至237例中所得的本發明化合物對於EGFR野生型與EGFR L858R/T790M激酶之抑制活性。該試驗中所用的激酶係購自英杰公司。

[0155]第1至237例中所得的化合物係各製備成10 mM DMSO溶液, 及自其製備含有4% DMSO的一溶液及稀釋至1

μM 至0.0001 μM 的濃度。然後計算各激酶的 K_d 近似值，及使用一種激酶緩衝劑(50 mM HEPES(PH 7.4)、10 mM毫克 Cl_2 、1 mM EGTA及 0.01% BRIJ-35)稀釋至1至100奈克/分析之濃度。該試驗係在384孔的聚苯乙烯平底式平皿中進行。在各孔中添加5微升的各化合物稀釋溶液，及在其中陸續添加10微升之適宜濃度的肽受質與激酶混合物及5微升的5至300 μM 的ATP溶液，及該平皿在一攪拌器及室溫中培養60分鐘。60分鐘後，在所產生的混合物中添加10微升的著色劑，以啓始肽受質的螢光反應；及在其中添加一終止溶液，以終止該反應。使用螢光計(分子儀器(Molecular Device)公司)在400奈米(激發光濾鏡)與520奈米(發射光濾鏡)測定各孔的螢光值。依據試劑盒操作程序，以相較於對照組之磷酸化百分比(%)的形式測定試驗化合物對於激酶之抑制活性，及測量 IC_{50} 即觀察到50%抑制時之x軸濃度。藉由使用微軟公司(Microsoft)的Excel，進行 IC_{50} 的計算與結果分析。結果示於第15表中。其中，A係指 $\text{IC}_{50} \leq 50 \text{ nM}$ ，B係指 IC_{50} 為50至100 nM，C係指 IC_{50} 為100至1,000 nM，及D係指 $\text{IC}_{50} \geq 1,000 \text{ nM}$ 。

<第15表>

IC ₅₀		
實例	EGFR野生型	EGFR L858R/T790M
1	C	A
2	D	A
48	C	A
115	D	A
122	D	A
206	C	A
215	D	A
厄洛替尼	A	C
拉帕替尼	B	D
BIBW2992	A	A

[0156]如第15表中所示，本發明之化合物顯示對於與不良效應相關之EGFR野生型之較低的抑制活性(IC₅₀=C或D)，同時顯示對抗對於市售EGFR抑制劑具有抗藥性的EGFR L858R/T790M突變體之極佳抑制活性(IC₅₀=A)。如同試驗第1例的結果，本發明的化合物之該等抑制機制，係與強力抑制EGFR野生型(IC₅₀=A或B)之市售的EGFR酪胺酸激酶(如厄洛替尼與拉帕替尼)或研發中的物質(BIBW2992)之機制相當不同。因此，本發明之化合物藉由展現對於包括EGFR T790M在內的EGFR突變體之有效與極佳的抑制活性及對於正常細胞中所表現的EGFR野生型並無抑制活性，而為NSCLC病患可採用之有效與安全的藥物。

試驗第3例：針對BTK與JAK3激酶活性之抑制試驗

[0157]分別測定第1至237例中所得的本發明化合物對於BTK與JAK3激酶之抑制活性。重複試驗第2例之程序，除了採用BTK與JAK3激酶(英杰公司)而非使用EGFR激酶之

外。結果示於第16a至16c表。其中，A係指 $IC_{50} \leq 50$ nM，B係指 IC_{50} 為50至100 nM，C係指 IC_{50} 為100至1,000 nM，及D係指 $IC_{50} \geq 1,000$ nM。

<第16a表>

IC_{50}		
實例	BTK	JAK3
1	A	A
3	A	B
7	A	B
9	A	A
11	A	A
21	A	B
28	A	A
29	A	A
36	B	B
40	B	B
41	B	B
42	A	B
44	B	B
47	B	B
48	A	A
50	A	B
51	A	B
53	A	A
55	B	A
57	A	B
59	A	B
62	A	A
66	A	B
67	A	A
68	B	A
70	A	A
72	A	A
73	A	B
74	A	B
79	A	A

<第16b表>

IC ₅₀		
實例	BTK	JAK3
82	A	A
83	A	A
85	A	A
88	B	B
89	A	B
91	A	B
95	B	B
99	A	B
103	A	A
104	A	A
105	B	A
125	A	A
127	B	B
129	A	A
130	B	A
141	A	B
142	A	A
145	A	A
146	B	B
148	A	B
151	B	B
152	A	B
154	A	B
169	A	B
173	A	A
174	A	B
177	A	A
179	A	A
180	A	A
181	A	A

<第16c表>

IC ₅₀		
實例	BTK	JAK3
182	A	B
183	B	B
187	B	B
199	A	A
203	A	B
219	A	A
223	A	A
228	A	A
229	A	A
232	A	A
233	A	A
237	A	A

[0158]如第16a至16c表中所示，本發明之化合物顯示對於BTK與JAK激酶之極佳的抑制活性(IC₅₀=A或B)。

試驗第4例：針對BMX、ITX及RLK激酶活性之抑制試驗

[0159]測量第1例所得的化合物對於TEC家族激酶亦即BMX、ITK、TEX及RLK之抑制性活性。以第2例中的相同方法進行測量，除了使用BMX、ITK、TEC及RLK酵素(英杰公司)而非EGFR酵素之外。結果示於第17表中。表中的字母‘A’係指IC₅₀≤50nM，‘B’係指IC₅₀=50至100nM，‘C’係指IC₅₀=100至1,000nM，及‘D’係指IC₅₀≥1,000nM。

<第17表>

IC ₅₀			
實例	BMX	ITK	RLK
1	A	B	A

[0160]如第17表中所示，如本發明之第1例的化合物有效地抑制TEC家族激酶諸如BTK、BMX、ITK及RLK激酶($IC_{50}=A$ 或B)。

試驗第5例：在異體移植NCI-H1975癌細胞的裸鼠中之抗癌功效試驗

[0161]在異體移植NCI-H1975癌細胞的裸鼠中試驗如本發明(第2例)的化合物之抗癌效應與毒性，該裸鼠由於獲致EGFR T790M點突變作用而顯示對於先前核准用於治療非小細胞肺癌之厄洛替尼的抗藥性。為評估如本發明的化合物之抗癌功效與毒性，在該試驗中亦使用目前對於抗藥性非小細胞肺癌展現極佳活性及正積極研發中之BIBW2992(勃林格殷格翰公司)。

[0162]NCI-H1975細胞(肺癌細胞)係購自美國菌種保存中心(ATCC)。藉由在小鼠的背上皮下注射 1×10^8 個細胞/0.3毫升的腫瘤細胞懸浮液而形成腫瘤之後，進行繼代培養，及在試驗中使用至少第三代的腫瘤。

[0163]在該試驗中，將自一個體所分離之至少第六代的腫瘤切成30毫克的尺寸，及使用12號套管針移植至小鼠的右側腹脇皮下。在18天的試驗期間每星期使用游標卡尺測量長徑(L)與短徑(S)二次之後，自下列公式1計算腫瘤體積(V)。所有試驗物質皆每天口服一次及總共投藥10天，及使用下列公式2與3計算腫瘤生長抑制率(IR：以經載劑治療的對照組為基礎而計算所得之腫瘤生長抑制率(%))與最大減重(mBWL：以投藥前的體重為基礎而計算所得之最大減

重)。結果示於第6表及第1與2圖中。

<公式1>

$$V = L \times S^2/2$$

其中，L為長徑及S為短徑。

<公式2>

$$IR(\%) = (1 - (\text{試驗物質治療組之RTG}) / (\text{對照組之RTG})) \times 100$$

其中，RTG係相對腫瘤生長作用，其係以日平均腫瘤體積為基礎之某特定日的平均腫瘤體積。

<公式3>

$$mBWL(\%) = (1 - (\text{在x日的平均體重} / \text{投藥前的平均體重})) \times 100$$

其中，x日係試驗期間體重減少最多之一日。

[0164]下列第18表係一種NCI-H1975活體內模式中之IR與mBWL結果。

<第18表>

化合物	BIBW2992	第2例
劑量	50毫克/公斤	70毫克/公斤
IR ¹⁾	77%	75%
mBWL ²⁾	9.1%	-7.6%

1)在投藥後第16日測得；

2)在投藥後第10日測得。

[0165]本發明的化合物不抑制EGFR野生型及對於非小細胞肺癌特異性的EGFR突變體(活性突變體：EGFR DelR746_ A750、EGFR L858R；後天性突變作用：EGFR

T790M)展現極佳的活性。如第18表及第1與2圖中所示，EGFR抑制劑在NCI-H1975中展現可與BIBW2992相比的功效(IR=77%相對於75%)，而NCI-H1975係最難顯示功效之一動物模式，同時其未展現因藥理作用所造成的任何不良副作用，諸如皮膚疾病與體重減輕(BIBW2992：體重減輕9.1%，第2例：在治療等效劑量之體重增加7.6%)。該等實驗結果顯示如本發明的化合物選擇性及有效地抑制癌症生長作用及因EGFR突變作用所造成的抗藥性，同時未顯現不良副作用。

試驗第6例：對於小鼠的膠原蛋白引發型關節炎之抑制作用

[0166]為評估如本發明的化合物用於類風濕性關節炎之功效，該化合物在一種膠原蛋白引發型關節炎(CIA)模式中進行關節炎抑制試驗。CIA模式係一種廣泛使用的代表性自體免疫關節炎模式，其關節炎係藉由對於一種特定的小鼠品系注射第II型膠原蛋白與一種免疫佐劑的混合物而引發，該小鼠具有具H-2^q或H-2^r之主要組織相容性複合體(MHC)第II類，及因而對於第II型膠原蛋白特異性反應之CD4⁺T細胞與B細胞係異常活化。

[0167]將其中等體積之2毫克/毫升的第II型膠原蛋白係在增補結核病菌之4毫克/毫升的完全弗氏(Freund)佐劑中乳化之0.7毫升的懸浮液，以皮內方式注射至雄性DBA/1J小鼠(8週大)，而進行首度免疫接種。在21天後，小鼠係如上述藉由注射而進行第二次免疫接種，除了使用其中等體積之2毫克/毫升的第II型膠原蛋白係在不含有結核病菌的

完全弗氏佐劑中乳化之懸浮液之外。在第二次免疫接種1星期之後，以第19表為基礎而評估小鼠的臨床評分，及將七隻動物分組，藉此實驗組的平均係介於1與2之間。藉由使用一探針，每日口服投予每體重10毫升的量之既定濃度的試驗試樣與載劑達14天。每天評估關節炎的臨床評分(David D Brand等人於期刊“Nature Protocol.”第2(5)期第1269頁(2007年)乙文)三次。

[0168]相較於對照組，第1例的化合物在10毫克/公斤與30毫克/公斤組別中減少水腫與復發直至試驗的最後一天(14天)，及在30毫克/公斤組別中顯著減少水腫、發炎與復發(第3圖)。

[0169]如第16a、16b與16c表及第3圖中所示，相較於對照組，如本發明的化合物抑制BTK與JAK3激酶的活性，及該抑制作用減少水腫、發炎與復發以及自體免疫關節炎的CIA模式中之抗膠原蛋白抗體數值，及亦減少病理組織學試驗中之血管翳形成。在關節炎的嚙齒動物模式中之上述結果表明，如本發明的化合物可對於類風濕性關節炎病患提供臨床效用。

[0170]此外，相較於對照組，如本發明的化合物在巴豆酯-12-肉豆蔻酸酯-13-乙酸酯(PMA)、植物性血球凝集素(PHA)、洛諾黴素(lonomycin)及其他刺激淋巴球者之處理後，顯著減少在大量存在T淋巴球、B淋巴球、細胞(Cytes)及巨噬細胞的人類末梢血液單核細胞(PBMC)與小鼠脾細胞中之介白素-6(IL-6)與TNF- α 分泌作用。其顯示如本發明

的化合物抑制淋巴球活化作用。

<第19表>

關節炎臨床評分之評估

等級	特徵
0	在爪、踝及踝關節並無水腫與復發
1	在踝或踝關節有復發與輕度水腫
2	一般從踝關節至踝有復發與輕度水腫
3	從踝關節至趾關節有復發與水腫
4	整體關節、爪及趾之嚴重水腫或痙攣性四肢癱瘓

[0171]雖然本發明已就上述特定實施例進行說明，應認知嫺熟技藝者可進行本發明之各種修飾與變化，其等亦位於本發明由所附申請專利範圍所界定之範圍內。

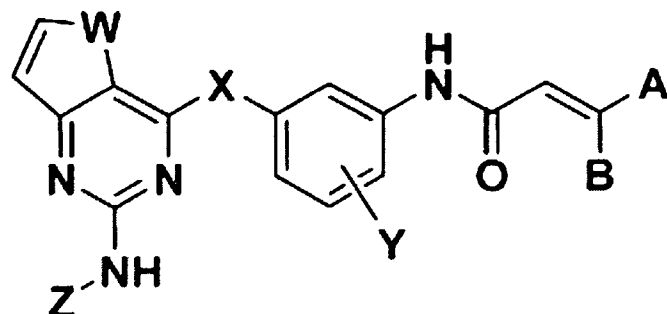
【符號說明】

(無)

申請專利範圍

104年8月19日修(更)正本

1. 一種具化學式(I)之化合物或其藥學上可接受的一鹽類：



(I)

其中，

W係氧；

X係氧、NH、硫、SO或SO₂；

Y係氫原子、鹵素原子、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基；

A與B各獨立為氫原子、鹵素原子或二(C₁₋₆烷基)胺基甲基；

Z係具有選自由下列所組成之群組之一或多個取代基之芳基或雜芳基：氫原子、鹵素原子、羥基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基、二(C₁₋₆烷基)胺基C₂₋₆烷氧基羰基、胺基、C₁₋₆烷基胺基、二(C₁₋₆烷基)胺基、胺甲醯基、C₁₋₆烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆烷基)胺甲醯基、二(C₁₋₆烷基)胺基C₂₋₆烷基胺甲醯基、胺磺醯基、C₁₋₆烷基胺磺醯基、二(C₁₋₆烷基)胺磺醯基、二(C₁₋₆烷基)胺基C₂₋₆烷基胺磺醯基、C₁₋₆烷基磺醯基、C₁₋₆烷基亞磺醯基、二(C₁₋₆烷基)膦醯基、羥基C₁₋₆烷基、羥基羰基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆

烷基磺醯基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基亞磺醯基C₁₋₆烷基、二(C₁₋₆烷基)膦醯基C₁₋₆烷基、羥基C₂₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基C₂₋₆烷氧基、胺基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基胺基C₁₋₆烷基、二(C₁₋₆烷基)胺基C₁₋₆烷基、二(C₁₋₆烷基)胺基乙醯基、胺基C₂₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基C₂₋₆烷氧基、二(C₁₋₆烷基)胺基C₂₋₆烷氧基、羥基C₂₋₆烷基胺基、C₁₋₆烷氧基C₂₋₆烷基胺基、胺基C₂₋₆烷基胺基、C₁₋₆烷基胺基C₂₋₆烷基胺基、二(C₁₋₆烷基)胺基C₂₋₆烷基胺基、雜芳基、雜環、雜環氧基、雜環硫代基、雜環亞磺醯基、雜環磺醯基、雜環胺磺醯基、雜環C₁₋₆烷基、雜環C₁₋₆烷氧基、雜環胺基、雜環C₁₋₆烷基胺基、雜環胺基C₁₋₆烷基、雜環羰基、雜環C₁₋₆烷基羰基、雜環羰基C₁₋₆烷基、雜環C₁₋₆烷基硫代基、雜環C₁₋₆烷基亞磺醯基、雜環C₁₋₆烷基磺醯基、雜環胺基羰基、雜環C₁₋₆烷基胺基羰基、雜環胺基羰基C₁₋₆烷基、雜環甲醯胺基及雜環C₁₋₆烷基甲醯胺基；

芳基係指一種C₆₋₁₂環狀或雙環芳環；

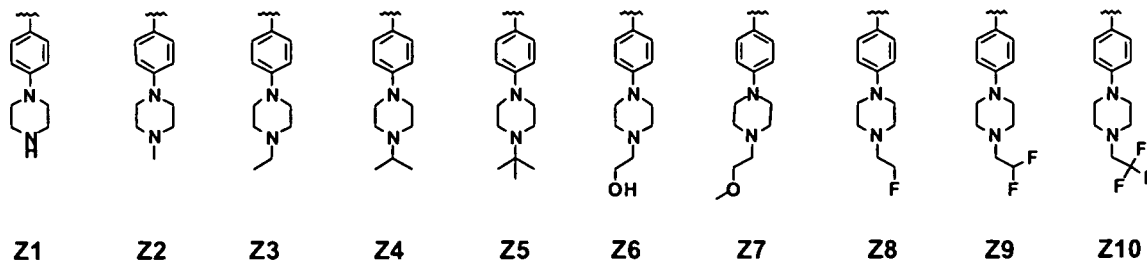
雜芳基係各獨立地指具有一或多個氮、氧或硫之一種5至12員的環狀或雙環芳族雜環；

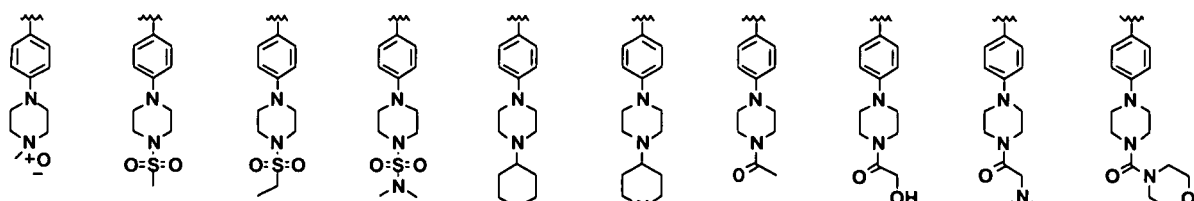
雜環係各獨立地指一種具有一或多個氮、氧、硫、SO或SO₂之飽和或部分不飽和的3至12員環狀或雙環雜環，其中形成該雜環的一個碳原子係選擇性地具有選自由C₁₋₆烷基、羥基、羥基C₁₋₆烷基、羥基羰基、C₁₋₆烷氧基、胺基、C₁₋₆烷基胺基、二(C₁₋₆烷基)胺基、二(C₁₋₆烷基)胺基C₁₋₆烷基、二(C₁₋₆烷基)胺基羰基、雜環、雜環

C₁₋₆烷基及雜芳基所組成之群組之一或多個取代基，及其中在該雜環選擇性地包含一個氮原子之前提下，該氮原子選擇性地具有選自由氫原子、C₁₋₆烷基、單鹵C₁₋₆烷基、二鹵C₁₋₆烷基、三鹵C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、羥基C₂₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₂₋₆烷基、C₁₋₆烷基羰基、羥基C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基、胺甲醯基、C₁₋₆烷基胺甲醯基、二(C₁₋₆烷基)胺甲醯基、胺磺醯基、C₁₋₆烷基胺磺醯基、二(C₁₋₆烷基)胺磺醯基、C₁₋₆烷基磺醯基、胺基C₂₋₆烷基、C₁₋₆烷基胺基C₂₋₆烷基、二(C₁₋₆烷基)胺基C₂₋₆烷基、二(C₁₋₆烷基)胺基C₁₋₆烷基羰基、雜環、雜環氧基、雜環硫代基、雜環亞磺醯基、雜環磺醯基、雜環C₁₋₆烷基、雜環羰基、雜環C₁₋₆烷基羰基、雜環C₁₋₆烷基亞磺醯基及雜環C₁₋₆烷基磺醯基所組成之群組之一或多個取代基(其中當該氮原子形成三級胺時，其選擇性地為一種N-氧化物之形式)；及

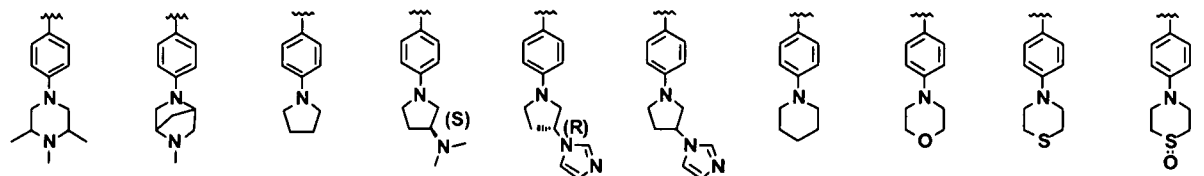
選擇性地，該C₁₋₆烷基係部分不飽和或具有一個C₃₋₆環烷基基團，及雜環中的一個碳原子係以一羰基形式存在。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中Z係選自由化學式Z1至Z203所組成之群組：

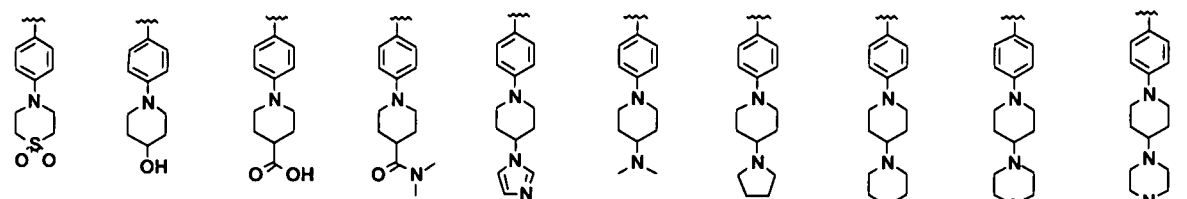




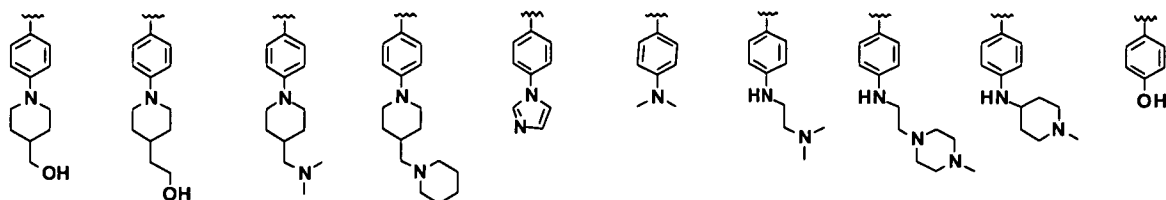
Z11 Z12 Z13 Z14 Z15 Z16 Z17 Z18 Z19 Z20



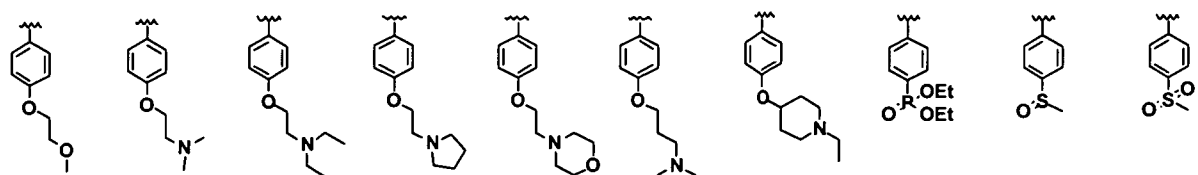
Z21 Z22 Z23 Z24 Z25 Z26 Z27 Z28 Z29 Z30



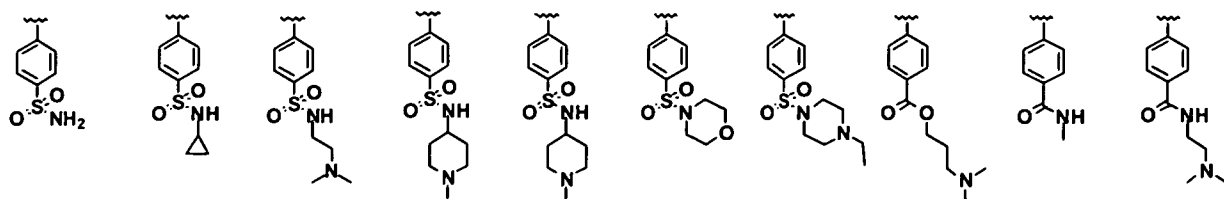
Z31 Z32 Z33 Z34 Z35 Z36 Z37 Z38 Z39 Z40



Z41 Z42 Z43 Z44 Z45 Z46 Z47 Z48 Z49 Z50

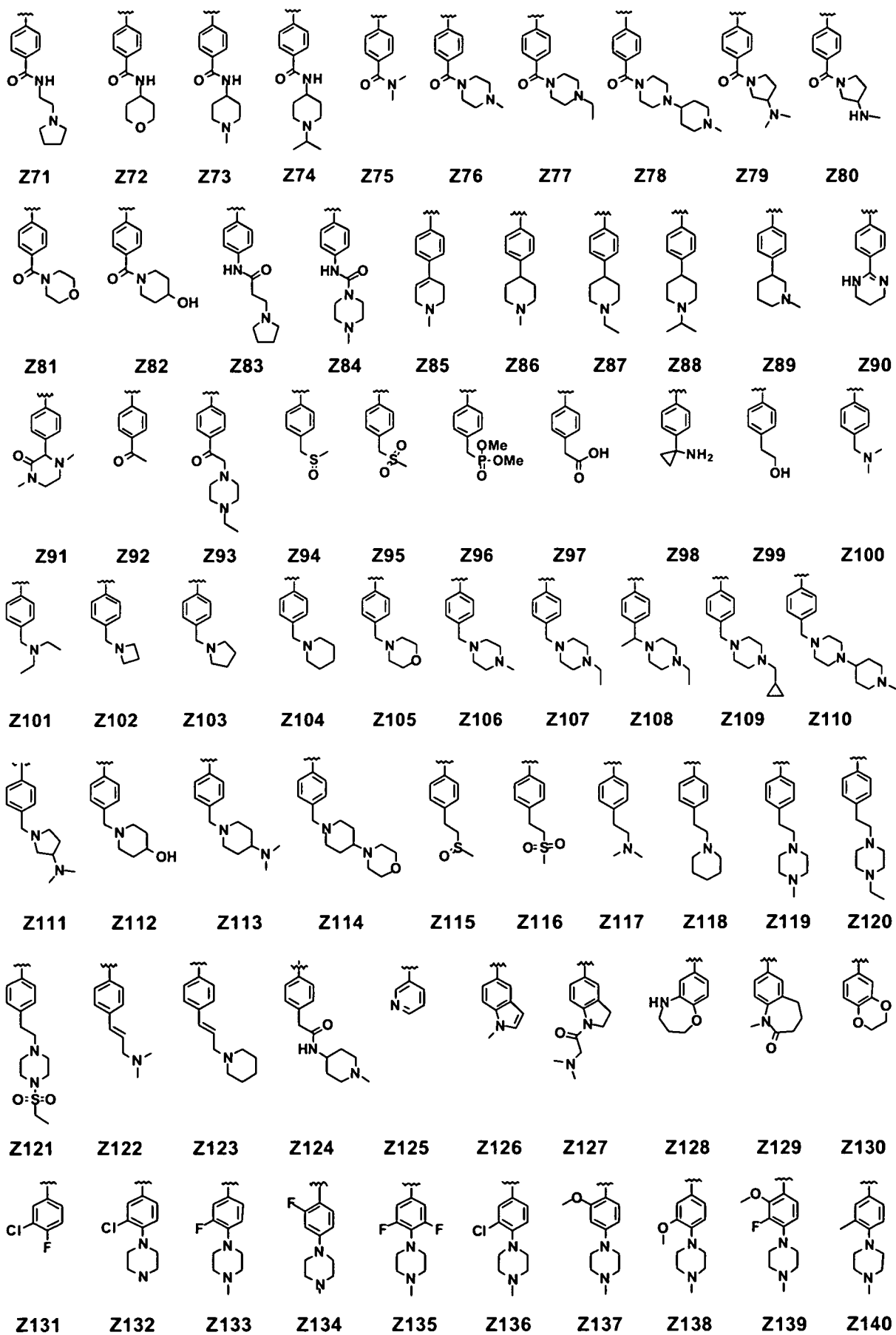


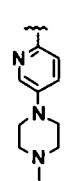
Z51 Z52 Z53 Z54 Z55 Z56 Z57 Z58 Z59 Z60



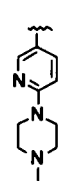
Z61 Z62 Z63 Z64 Z65 Z66 Z67 Z68 Z69 Z70

第 103121058 專利申請案申請專利範圍替換本 104.8.19

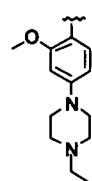




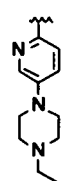
Z141



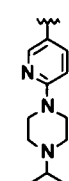
Z142



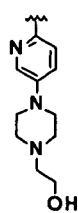
Z143



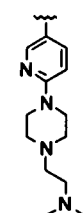
Z144



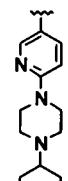
Z145



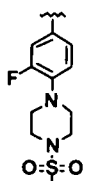
Z146



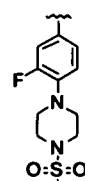
Z147



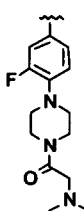
Z148



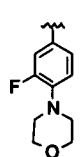
Z149



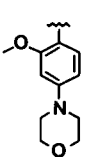
Z150



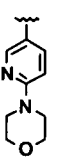
Z151



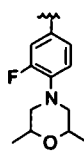
Z152



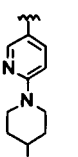
Z153



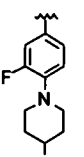
Z154



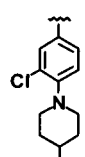
Z155



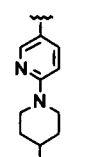
Z156



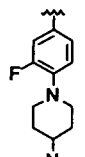
Z157



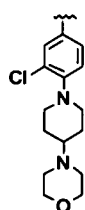
Z158



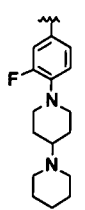
Z159



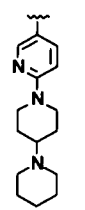
Z160



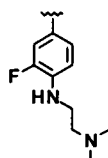
Z161



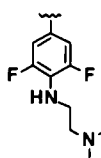
Z162



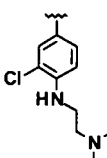
Z163



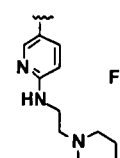
Z164



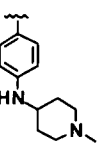
Z165



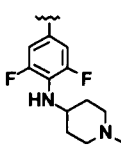
Z166



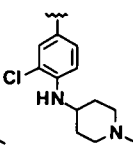
Z167



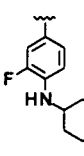
Z168



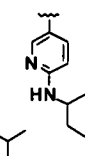
Z169



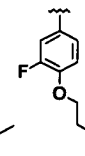
Z170



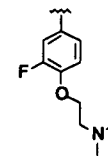
Z171



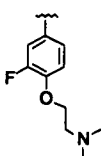
Z172



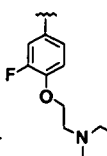
Z173



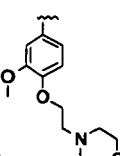
Z174



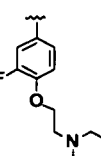
Z175



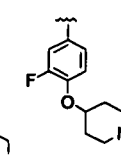
Z176



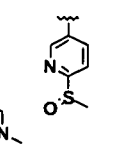
Z177



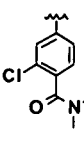
Z178



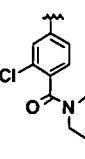
Z179



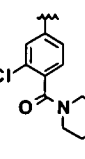
Z180



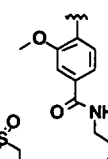
Z181



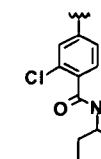
Z182



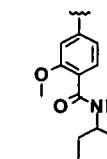
Z183



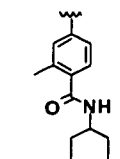
Z184



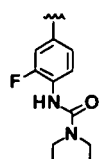
Z185



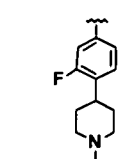
Z186



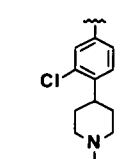
Z187



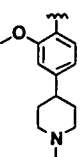
Z188



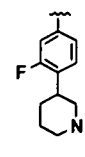
Z189



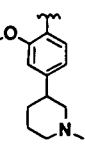
Z190



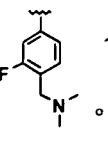
Z191



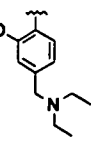
Z192



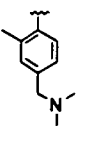
Z193



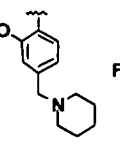
Z194



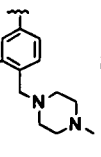
Z195



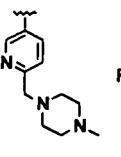
Z196



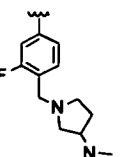
Z197



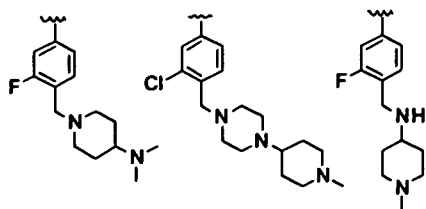
Z198



Z199



Z200



Z201

Z202

Z203

3. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中具化學式(I)的化合物係選自由下列所組成之群組：

N-(3-((2-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)呋喃并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-(4-異丙基哌啶-1-基)苯基)胺基)呋喃并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-咪啉苯基)胺基)呋喃并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-((二甲基胺基)甲基)苯基)胺基)呋喃并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-((4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)胺基)呋喃并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((3-氟-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)胺基)呋喃并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((4-(2-二甲基胺基)乙基)胺基)-3-氟苯基)胺基)呋喃并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-((2-((3-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)苯基)胺基)呋喃并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺；

N-(3-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-哌啶-1-基)-苯基胺基)-呋喃并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧)-苯基)-丙烯醯胺；及

N-(3-((2-((4-胺磺醯基苯基)胺基)呋喃并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯醯胺。

4. 一種如申請專利範圍第1項之化合物用於製造一藥劑之用途，該藥劑係用於預防或治療癌症、腫瘤、發炎性疾病、自體免疫疾病或免疫媒介性疾病。
5. 如申請專利範圍第4項之用途，其中該癌症或腫瘤係由一種表皮生長因子受體(EGFR)酪胺酸激酶或其一突變體所引發。
6. 如申請專利範圍第4項之用途，其中該癌症、腫瘤、發炎性疾病、自體免疫疾病或免疫媒介性疾病係由選自由布魯頓氏(Bruton)酪胺酸激酶(BTK)、詹納斯(Janus)激酶3(JAK3)、介白素-2引發型T細胞激酶(ITK)、靜息淋巴球激酶(RLK)及骨髓酪胺酸激酶(BMX)所組成之群組之至少一種激酶所媒介。
7. 如申請專利範圍第4項之用途，其中該癌症、腫瘤、發炎性疾病、自體免疫疾病或免疫媒介性疾病係由異常活化的B淋巴球、T淋巴球或二者所媒介。
8. 如申請專利範圍第4項之用途，其中該發炎性疾病、自體免疫疾病或免疫媒介性疾病係關節炎、狼瘡、皮膚相關疾病、疼痛、肺部疾患、心血管疾病、發炎性腸疾、休格倫氏(Sjogren)症候群、自體免疫性甲狀腺疾病、多發性硬化症、硬皮症、器官移植排斥、自發性血小板減少性紫癍症(ITP)、帕金森氏(Parkinson)症、阿茲海默氏(Alzheimer)症、糖尿病相關疾病、發炎、白血病或淋巴

瘤。

9. 如申請專利範圍第8項之用途，其中該關節炎包含類風濕性關節炎、脊椎關節病變、痛風性關節炎、骨關節炎、幼年型關節炎及其他關節炎性病況；其中該狼瘡包含全身性紅斑狼瘡(SLE)；其中該皮膚相關疾病包含牛皮癬、濕疹、皮膚炎、異位性皮膚炎及風疹(蕁麻疹)；其中該肺部疾患包含肺發炎、成人呼吸窘迫症候群(ARDS)、肺部類肉瘤病、慢性肺發炎性疾病、慢性阻塞性肺部疾病(COPD)及氣喘；其中該心血管疾病包含動脈粥狀硬化、心肌梗塞、鬱血性心臟衰竭及心臟再灌注損傷；其中該發炎性腸疾包含克隆氏(Crohn)病、潰瘍性大腸炎及激躁性腸症候群；其中該器官移植排斥包含異種移植；其中該發炎包含骨盆發炎性疾病、過敏性鼻炎、過敏性支氣管炎及過敏性鼻竇炎；其中該白血病及淋巴瘤包含B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、骨髓瘤、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性淋巴性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、毛樣細胞白血病、霍奇金氏(Hodgkin)病、非霍奇金氏淋巴瘤、多重骨髓瘤、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生性腫瘤(MPN)、瀰漫性大型B細胞淋巴瘤及濾泡性淋巴瘤。
10. 如申請專利範圍第4項之用途，其係與選自由下列所組成之群組之一抗癌劑合併投藥：細胞訊息傳遞抑制劑、有絲分裂抑制劑、烷化劑、抗代謝物、嵌入性抗癌劑、

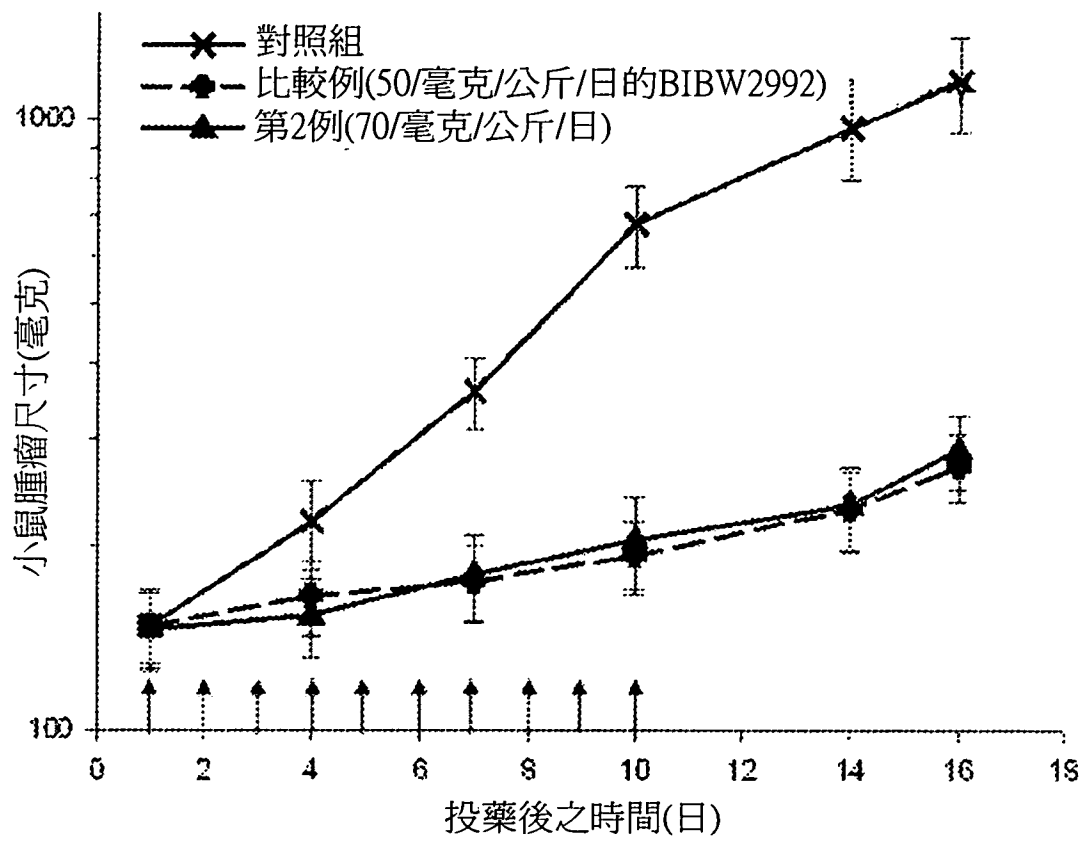
第 103121058 專利申請案申請專利範圍替換本 104.8.19

拓樸異構酶抑制劑、免疫治療劑、抗荷爾蒙劑及其混合物。

11. 如申請專利範圍第4項之用途，其係與選自由下列所組成之群組之一治療劑合併投藥：類固醇藥物、甲氨蝶呤、來氟米特(leflunomide)、抗TNF α 劑、鈣調磷酸酶抑制劑、抗組織胺藥物及其混合物。
12. 一種用於預防或治療癌症、腫瘤、發炎性疾病、自體免疫疾病或免疫媒介性疾病之藥學組成物，其包含如申請專利範圍第1項之具化學式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽類作為一有效成分。

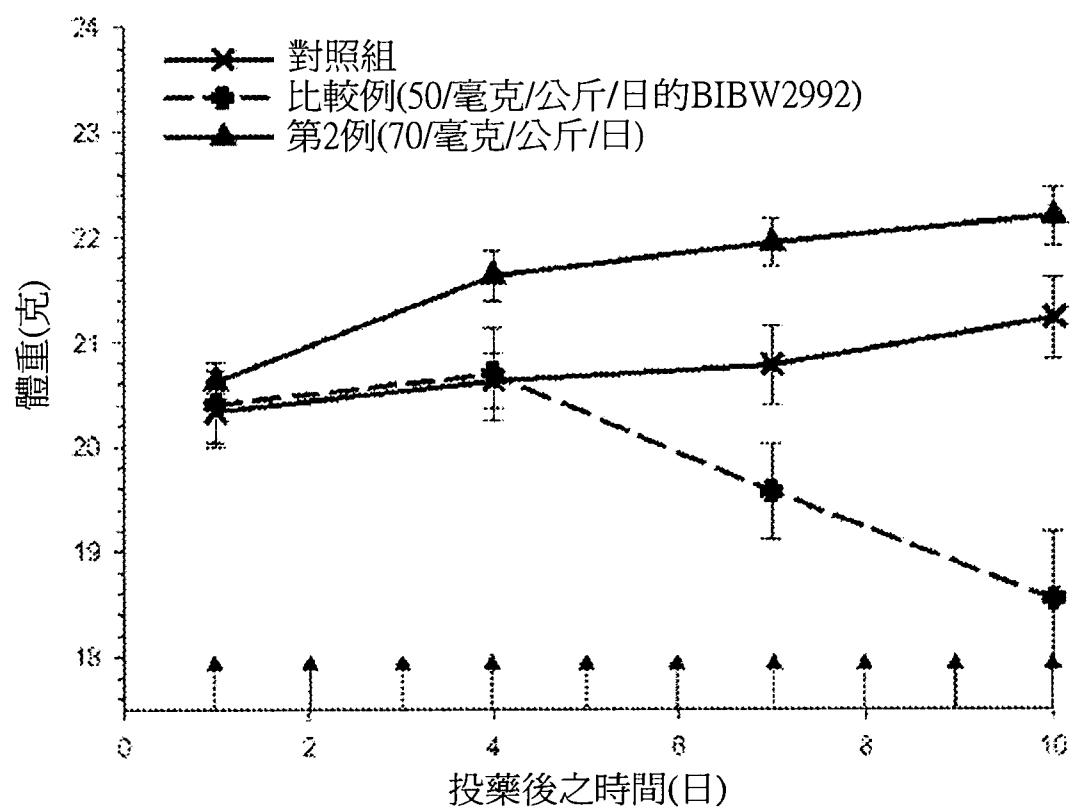
1/3

第1圖



2/3

第2圖



3/3

第3圖

