

發明專利說明書

200528111

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93139376

※申請日期：93.12.17,

※IPC 分類：A61K 31/505

一、發明名稱：(中文/英文)

吡啶並-及嘧啶並嘧啶衍生物

PYRIDO-AND PYRIMIDOPYRIMIDINE DERIVATIVES

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

比商健生藥品公司

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

代表人：(中文/英文)

寇菲立/CORTE, FILIP DE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

比利時國 B-2340 比爾斯市賓河街 30 號

Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

國 籍：(中文/英文)

比利時/Belgium

三、發明人：(共8人)

姓 名：(中文/英文)

1. 費艾迪/FREYNE, EDDY JEAN EDGARD

2. 韋馬克/WILLEMS, MARC

3. 史皮耶/STORCK, PIERRE HENRI

4. 彭薇妮/PONCELET, VIRGINIE SOPHIE

5. 范繼道/VAN EMELLEN, KRISTOF

6. 布彼得/BUIJNSTERS, PETER JACOBUS JOHANNES ANTONIUS

7. 艾維納/EMBRECHTS, WERNER CONSTANT JOHAN

8.貝提姆/PERERA, TIMOTHY PIETRO SUREN

國 籍：(中文/英文)

1.、2.、5.、7.皆為比利時

3.~4.皆為法國/France

6.荷蘭/the Netherlands

8.英國/U.K.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利局;西元 2003 年 12 月 18 日;PCT/EP03/51062

2. 歐洲專利局;西元 2003 年 12 月 18 日;PCT/EP03/51058

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

8.貝提姆/PERERA, TIMOTHY PIETRO SUREN

國 籍：(中文/英文)

1.、2.、5.、7.皆為比利時

3.~4.皆為法國/France

6.荷蘭/the Netherlands

8.英國/U.K.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利局;西元 2003 年 12 月 18 日;PCT/EP03/51062

2. 歐洲專利局;西元 2003 年 12 月 18 日;PCT/EP03/51058

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

5 本發明有關由嘧啶並嘧啶衍生之巨環物 (macrocycle)，已發現其具有抗增殖活性，諸如抗癌活性，因此可用於治療人體或動物體之方法，例如製造用於過度增殖疾病諸如動脈硬化、再狹窄及癌症之藥劑。本發明亦有關製造該等嘧啶並嘧啶衍生物之方法、含該等衍生物
10 之醫藥組成物及其於製造供產生抗增殖效果使用之藥劑的用途。

尤其，已發現本發明化合物抑制酪胺酸激酶 (tyrosine kinase enzyme)，亦稱為酪胺酸激酶 (tyrosine kinase)。酪胺酸激酶為一種
15 酶，其催化腺嘌呤核苷三磷酸酯之末端磷酸酯轉移至存在於目標蛋白質中之酪胺酸殘基的酚羥基。已知數種涉及細胞轉形成為惡性腫瘤細胞之致癌基因編碼酪胺酸激酶，包含特定生長因子受體，諸如 EGF、FGF、IGF-1R、IR、PDGF 及 VEGF。此群受體酪胺酸激酶，尤其是 EGF 群受體酪胺酸激酶，經常存在於一般人類癌症，諸如乳癌、非小細胞肺癌包括肺部之腺癌及鱗狀細胞癌、膀胱癌、食道癌、腸胃
20 癌諸如結腸、直腸或胃癌、前列腺癌、白血病

及卵巢、支氣管或胰腺癌，係為與細胞增殖有關之疾病的實例。

【 先 前 技 術 】

5 是故，已確認酪胺酸激酶之選擇性抑制具有治療與細胞增殖有關之疾病的價值。支持此項觀點的是基於目標主之癌症藥物的首例 Herceptin® (搓杜滋美 (Trastuzumab)) 及
10 GleevecTM (甲磺酸伊馬替尼 (imatinib mesylate)) 的發展。Herceptin® (搓杜滋美 (Trastuzumab)) 係定標於 Her2/neu，一種受體酪胺酸激酶，發現其在約 30% 患有侵害性乳癌之患者體內增多達 100 倍。在臨床試驗中，已證明 Herceptin® (搓杜滋美 (Trastuzumab)) 對
15 乳癌具有抗腫瘤活性 (L.K. Shawer 等人之評論 "Smart Drugs: Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy", 2002, Cancer Cell Vol.1, 117)，因此對於定標於受體酪胺酸激酶之治療的原理提供證明。第二種實例，GleevecTM (甲
20 磺酸伊馬替尼 (imatinib mesylate))，係定標於艾貝森 (abelson) 酪胺酸激酶 (BcR-Abl)，一種存在於實質所有患有慢性骨髓性白血病 (CML) 之患者及 15% 至 30% 患有急性淋巴母細胞性白血病的成人患者之基本活性細胞質酪胺酸

激酶。臨床試驗中，GleevecTM (甲磺酸伊馬替尼 (imatinib mesylate)) 於最低副作用下顯示驚人效果，故在送件 3 個月內批准。此藥劑通過臨床試驗及法規檢查之速度已成為快速藥物發展之研究案例 (Drucker B.J. & Lydon N., “Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukaemia.”, 2000, J.Clin.Invest. 105, 3)。

進一步之支持論點係證明 EGF 受體酪胺酸激酶抑制劑特別減緩經移植癌瘤 (諸如人類乳癌或人類鱗狀細胞癌) 於無胸腺裸小鼠 (athymic nude mice) 體內之生長 (T.R. Burke Jr. 之評論, Drugs of the Future, 1992, 17, 119)。

結果，用以治療標定 EGFR 受體之不同癌症的藥物之發展引起相當大之興趣。例如，數種鍵結於 EGFR 之胞外功能部位的抗體正進行臨床試驗，包括 ErbituxTM (亦稱為 C225, Cetuximab)，其係由 Imclone Systems 所發展，正進行治療各種癌症的第三期臨床試驗。而且，數種極具希望之經口活性藥物 (其係為 EGFR 酪胺酸激酶之強效且相對專一性抑制劑) 現在已進行臨床試驗。AstraZeneca 化合物 ZD1839，現在稱為 IRESSA® 且已批准用於治

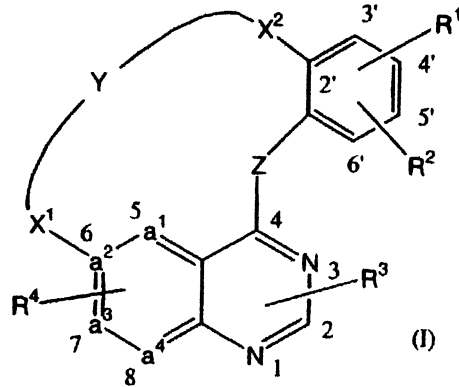
療晚期非小細胞肺癌，OSI/Genentech/Roche
化合物 OSI-774，現在稱為 TarcevaTM
(erlotinib)，已於人類臨床試驗中對於數種癌
症顯示明顯功效 (Morin M.J., "From oncogene
5 to drug: development of small molecule
tyrosine kinase inhibitors as anti-tumour and
anti-angiogenic agents, 2000, Oncogene 19,
6574)。

除前述者外，EGF 受體酪胺酸激酶顯然
10 與非惡性增殖性疾病諸如銀屑病有關 (elder
等人，Science，1989，243;811)。因此預測
EGF 型受體酪胺酸激酶之抑制劑可用於治療
過度細胞增殖之非惡性疾病，諸如銀屑病、良
性前列腺肥大、動脈硬化及再狹窄。國際專利
15 申請案 WO 96/07657 及 WO97/32880 中揭示噻
啉並噻啉可作為酪胺酸激酶之抑制劑，尤其是
EGF 型受體酪胺酸激酶的抑制劑。意外地發
現本發明式 (I) 之結構相異噻啉並噻啉衍生物
具有酪胺酸激酶抑制活性。

20 因此本發明目的係提供其他可用於產製
治療與細胞增殖相關之疾病的藥劑之酪胺酸
激酶抑制劑。

【發明內容】

本發明有關一種式 (I) 之化合物



其 N-氧化物形式、醫藥上可接受之加成鹽及立體化學異構形式，其中

$a^1 - a^2 = a^3 - a^4$ 係表示選自 $-N-CH=CH-CH$ 、 $N-CH=N-CH$ 或 $CH-CH=N-CH$ 之二價基團；

Z 係表示 O、NH 或 S；

Y 係表示 $-C_{3-9}$ 烷基 -、 $-C_{3-9}$ 烯基 -、 $-C_{1-5}$ 烷基
-氧基 - C_{1-5} 烷基 -、 $-C_{1-5}$ 烷基 - NR^{13} - C_{1-5} 烷基 -、
- C_{1-5} 烷基 - NR^{14} -CO- C_{1-5} 烷基 -、 $-C_{1-5}$ 烷基
-CO- NR^{15} - C_{1-5} 烷基 -、 $-C_{1-6}$ 烷基 -CO-NH-、 $-C_{1-6}$
烷基 -NH-CO-、 $-CO-NH-C_{1-6}$ 烷基 -、
-NH-CO- C_{1-6} 烷基 -、 $-CO-C_{1-7}$ 烷基 -、 $-C_{1-7}$ 烷
基 -CO-、 $-C_{1-6}$ 烷基 -CO- C_{1-6} 烷基 -；

X¹ 係表示直接鍵結、O、-O-C₁₋₂ 烷基-、CO、
-CO-C₁₋₂ 烷基-、NR¹¹、-NR¹¹-C₁₋₂ 烷基-、

$\text{NR}^{16}\text{-CO-}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{-CO-C}_{1-2}$ 烷基 -、 -O-N=CH- 或 C_{1-2} 烷基；

X^2 係表示直接鍵結、 O- 、 -O-C_{1-2} 烷基 -、 CO- 、 -CO-C_{1-2} 烷基 -、 NR^{12} 、 $\text{-NR}^{12}\text{-C}_{1-2}$ 烷基 -、
5 $\text{NR}^{17}\text{-CO-}$ 、 $\text{NR}^{17}\text{-CO-C}_{1-2}$ 烷基、 $\text{Het}^{20}\text{-C}_{1-2}$ 烷基 -、 -O-N=CH- 或 C_{1-2} 烷基；

R^1 係表示氫、氟基、鹵基、羥基、甲醯基、
 C_{1-6} 烷氧基 -、 C_{1-6} 烷基 -、經鹵基取代之 C_{1-6}
烷氧基 -、經一或可能之二或多個選自羥基或
10 鹵基之取代基所取代之 C_{1-4} 烷基；

R^2 係表示氫、氟基、鹵基、羥基、羥基羰基
-、 Het^{16} -羰基 -、 C_{1-4} 烷基氧基羰基 -、 C_{1-4} 烷
基羰基 -、胺基羰基 -、單 - 或二 (C_{1-4} 烷基) 胺基
羰基、 Het^1 、甲醯基、 C_{1-4} 烷基 -、 C_{2-6} 炔基 -、
15 C_{3-6} 環烷基 -、 C_{3-6} 環烷基氧基 -、 C_{1-6} 烷氧基 -、
 Ar^5 、 Ar^1 -氧基 -、二羥基甲硼烷、經鹵基所取
代之 C_{1-6} 烷氧基 -、經一或可能之二或多個選
自鹵基、羥基或 NR^5R^6 之取代基所取代之 C_{1-4}
烷基、 C_{1-4} 烷基羰基 - (其中該 C_{1-4} 烷基係視情
20 況經一或可能之二或多個選自羥基或 C_{1-4} 烷
基 - 氧基 - 之取代基所取代)；

R^3 係表示氫、 C_{1-4} 烷基、氟基或經一或多個
選自鹵基、 C_{1-4} 烷基氧基 -、胺基 -、單 - 或二 (C_{1-4}
烷基) 胺基 -、 C_{1-4} 烷基 - 磺醯基 - 或苯基之取代

基所取代的 C_{1-4} 烷基；

R^4 係表示氫、羥基、 Ar^3 -氧基、 Ar^4 - C_{1-4} 烷基氧基-、 C_{1-4} 烷基氧基-、視情況經 Het^{12} 所取代之 C_{2-4} 烯基氧基-，或 R^4 係表示經一或可能
5 之二或多個選自 C_{1-4} 烷基氧基-、羥基、鹵基、 Het^2 -、 $-NR^7R^8$ 、-羰基- NR^9R^{10} 或 Het^3 -羰基-之取代基所取代的 C_{1-4} 烷基氧基；

R^5 及 R^6 個別選自氫或 C_{1-4} 烷基；

R^7 及 R^8 個別選自氫、 C_{1-4} 烷基、 Het^8 、胺基
10 磺醯基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)-胺基磺醯基、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-氧基- C_{1-4} 烷基、羥基羰基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基、 Het^9 -羰基- C_{1-4} 烷基-、 Het^{10} -羰基-、多羥基- C_{1-4} 烷基-、 Het^{11} - C_{1-4} 烷基-或 Ar^2 - C_{1-4} 烷基-；

R^9 及 R^{10} 係個別選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環
15 烷基、 Het^4 、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基氧基
 C_{1-4} 烷基-或多羥基- C_{1-4} 烷基-；

R^{11} 係表示氫、 C_{1-4} 烷基、 Het^5 、 Het^6 - C_{1-4} 烷
基-、視情況經 Het^7 - C_{1-4} 烷基胺基羰基-所取代
20 之 C_{2-4} 烯基羰基-、 C_{2-4} 烯基磺醯基-、 C_{1-4} 烷
基氧基 C_{1-4} 烷基-或視情況經一或可能之二或
多個選自氫、羥基、胺基或 C_{1-4} 烷基氧基-之
取代基所取代的苯基；

R^{12} 表示氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基-氧基-羰基

-、Het¹⁷、Het¹⁸-C₁₋₄ 烷基 -、視情況經 Het¹⁹-C₁₋₄ 烷基胺基羰基 -所取代之 C₂₋₄ 烯基羰基 -、C₂₋₄ 烯基磺醯基 -、C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基 -或視情況經一或可能之二或多個選自氫、羥基、胺基
5 或 C₁₋₄ 烷基氧基 -之取代基所取代的苯基；

R¹³ 係表示氫、C₁₋₄ 烷基、Het¹³、Het¹⁴-C₁₋₄ 烷基 -或視情況經一或可能之二或多個選自氫、羥基、胺基或 C₁₋₄ 烷基氧基 -之取代基所
取代的苯基；

10 R¹⁴ 及 R¹⁵ 個別選自氫、C₁₋₄ 烷基、Het¹⁵-C₁₋₄ 烷基 -或 C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基；

R¹⁶ 及 R¹⁷ 個別選自氫、C₁₋₄ 烷基、Het²¹-C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基；

Het¹ 係表示選自哌啶基、嗎啉基、哌啶基、
15 呋喃基、吡唑基、二氧戊環基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、異噁唑基、噁二唑基、吡啶基或吡咯烷基之雜環，其中該 Het¹ 係視情況經一或可能之二或多個選自胺基、C₁₋₄ 烷基、羥基 -C₁₋₄ 烷基 -、苯基、苯基 -C₁₋₄ 烷基 -、C₁₋₄ 烷基 -氧基
20 -C₁₋₄ 烷基 -單 -或二(C₁₋₄ 烷基)胺基 -或胺基 -羰基 -之取代基所取代；

Het² 係表示選自嗎啉基、哌啶基、哌啶基、吡咯烷基、硫嗎啉基或二噻烷基之雜環，其中該 Het² 係視情況經一或可能之二或多個選自

羥基、鹵基、胺基、 C_{1-4} 烷基-、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-氧基- C_{1-4} 烷基-、羥基- C_{1-4} 烷基-氧基- C_{1-4} 烷基、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基- C_{1-4} 烷基-、胺基 C_{1-4} 烷基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基-磺醯基-、胺基磺醯基-之取代基所取代；

Het³, Het⁴ 及 Het⁸ 個別表示選自嗎啉基、哌啶基、哌啶基、呋喃基、吡啶基、二氧戊環基、噻唑基、嘧啶基、咪唑基、異嘧啶基、嘧二唑基、吡啶基或吡咯烷基之雜環，其中該 Het³, Het⁴ 或 Het⁸ 係視情況經一或可能之二或多個選自羥基-、胺基-、 C_{1-4} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、胺基磺醯基-、單或二(C_{1-4} 烷基)胺基磺醯基或胺基- C_{1-4} 烷基-之取代基所取代；

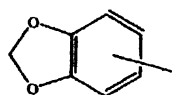
Het⁵ 係表示選自吡咯烷基或哌啶基之雜環，其中該雜環係視情況經一或可能之二或多個選自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基氧基 C_{1-4} 烷基或多羥基- C_{1-4} 烷基-之取代基所取代；

Het⁶ 及 Het⁷ 個別表示選自嗎啉基、吡咯烷基、哌啶基或哌啶基之雜環，其中該 Het⁶ 及 Het⁷ 係視情況經一或可能之二或多個選自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基氧基 C_{1-4} 烷基或多羥基- C_{1-4} 烷基-之取代基所

取代；

Het⁹ 及 Het¹⁰ 個別表示選自呋喃基、哌啶基、嗎啉基、哌嗪基、吡唑基、二氧戊環基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、異噁唑基、噁二唑基、吡啶基或吡咯烷基之雜環，其中該 Het⁹ 或 Het¹⁰ 係視情況經 C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-或胺基-C₁₋₄ 烷基-所取代；

Het¹¹ 係表示選自呋喃基或



10

之雜環；

Het¹² 係表示選自嗎啉基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、硫嗎啉基或二噻烷基之雜環，其中該 Het¹² 係視情況經一或可能之二或多個選自羥基-、鹵基、胺基-、C₁₋₄ 烷基-、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基-氧基-C₁₋₄ 烷基-、羥基-C₁₋₄ 烷基-氧基-C₁₋₄ 烷基-、單或二(C₁₋₄ 烷基)胺基或單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基-C₁₋₄ 烷基-之取代基所取代；

20 Het¹³ 係表示選自吡咯烷基或哌啶基之雜環，其中該雜環係視情況經一或可能之二或多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基

-、C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基或多羥基 -C₁₋₄ 烷基 - 之取代基所取代；

5 Het¹⁴ 係表示選自嗎啉基、吡咯烷基、哌啶基或哌啶基之雜環，其中該雜環係視情況經一或可能之二或多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基 -C₁₋₄ 烷基 -、C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基或多羥基 -C₁₋₄ 烷基 - 之取代基所取代；

10 Het¹⁵ 及 Het²¹ 個別表示選自嗎啉基、吡咯烷基、哌啶基或哌啶基之雜環，其中該 Het¹⁵ 及 Het²¹ 係視情況經一或可能之二或多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基 -C₁₋₄ 烷基 -、C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基或多羥基 -C₁₋₄ 烷基 - 之取代基所取代；

15 Het¹⁶ 係表示選自嗎啉基、吡咯烷基、哌啶基、1,3,2-二氧雜硼腴 (1,3,2-dioxaborolane) 或哌啶基之雜環，其中該雜環係視情況經一或多個選自 C₁₋₄ 烷基之取代基所取代；

20 Het¹⁷ 係表示選自吡咯烷基或哌啶基之雜環，其中該雜環係視情況經一或可能之二或多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基 -C₁₋₄ 烷基 -、C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基或多羥基 -C₁₋₄ 烷基 - 之取代基所取代；

Het¹⁸ 及 Het¹⁹ 個別表示選自嗎啉基、吡咯烷基、哌啶基或哌啶基之雜環，其中該 Het¹⁸ 及

Het¹⁹ 係視情況經一或可能之二或多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基或多羥基-C₁₋₄ 烷基-之取代基所取代；

5 Het²⁰ 係表示選自吡咯烷基、2-吡咯烷基、哌啶基、哌啶基或吡啶基之雜環，其中該雜環係視情況經一或可能之二或多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基或多羥基-C₁₋₄ 烷基-之取代基所取代；且

10 Ar¹、Ar²、Ar³、Ar⁴ 及 Ar⁵ 個別表示視情況經氟基、C₁₋₄ 烷基磺醯基-、C₁₋₄ 烷基磺醯基胺基-、胺基磺醯基胺基-、羥基-C₁₋₄ 烷基、胺基磺醯基-、羥基-、C₁₋₄ 烷基氧基-或 C₁₋₄ 烷基所

15 取代之苯基。

使用於前文定義及下文中時，

- 鹵基係為氟、氯、溴及碘之總稱；

- C₁₋₂ 烷基係界定甲基或乙基；

20 - C₁₋₃ 烷基係界定具有 1 至 3 個碳原子之直鏈及分支鏈飽和烴基，諸如例如甲基、乙基、丙基及其類者；

- C₁₋₄ 烷基係界定具有 1 至 4 個碳原子之直鏈及分支鏈飽和烴基，諸如例如甲基、乙基、丙基、丁基、1-甲基乙基、2-甲基丙基、2,2-

二甲基乙基及其類者；

5 - C_{1-5} 烷基係界定具有 1 至 5 個碳原子之直鏈及分支鏈飽和烴基，諸如例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、1-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、2,2-二甲基乙基及其類者；

- C_{1-6} 烷基係包含 C_{1-5} 烷基及其具有 6 個碳原子之更高級同系物，諸如例如己基、1,2-二甲基丁基、2-甲基戊基及其類者；

10 - C_{1-7} 烷基係包含 C_{1-6} 烷基及其具有 7 個碳原子之更高級同系物，諸如例如 1,2,3-二甲基丁基、1,2-甲基戊基及其類者；

- C_{3-9} 烷基係界定具有 3 至 9 個碳原子之直鏈及分支鏈飽和烴基，諸如例如丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基及其類者；

15 - C_{2-4} 烯基係界定含有一個雙鍵且具有 2 至 4 個碳原子之直鏈及分支鏈烴基，諸如例如乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基及其類者；

20 - C_{3-9} 烯基係界定含有一個雙鍵且具有 3 至 9 個碳原子之直鏈及分支鏈烴基，諸如例如 2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、3-甲基-2-丁烯基、3-己烯基及其類者；

- C_{2-6} 炔基係界定含有一個參鍵且具有 2 至 6 個碳原子之直鏈及分支鏈烴基，諸如例如 2-丙炔基、3-丁炔基、2-丁炔基、2-戊炔基、2-

戊炔基、3-甲基-2-丁炔基、3-己炔基及其類者；

- C₃₋₆ 環烷基係為環丙基、環丁基、環戊基及環己基之總稱；

5 -C₁₋₄ 烷基氧基係界定直鏈或分支鏈飽和烴基諸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、1-甲基乙氧基、2-甲基丙氧基及其類者；

- C₁₋₆ 烷基氧基係包含 C₁₋₄ 烷基氧基及較高級同系物，諸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、1-甲基乙氧基、2-甲基丙氧基及其類者；

10 -多羥基-C₁₋₄ 烷基係為具有二、三或可能之多個羥基取代基的前文定義 C₁₋₄ 烷基之總稱，諸如例如三氟甲基。

前文定義及下文中所使用之術語甲醯基係表示式 -CH(=O)- 之基團。當 X¹ 或 X² 係表示二價基團 -O-N=CH- 時，該基團係分別以碳原子連接於式 (I) 化合物帶有 R³，R⁴ 之環狀部分，帶有 R¹，R² 之苯基部分。

前文定義及下文中所提及之雜環係包含其有可能之異構形式，例如吡咯基亦包含 2H-吡咯基；三唑基包含 1,2,4-三唑基及 1,3,4-三唑基；嘮二唑基包含 1,2,3-嘮二唑基、1,2,4-嘮二唑基、1,2,5-嘮二唑基及 1,3,4-嘮二唑基；噻二唑基包含 1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基及 1,3,4-噻二唑基；

吡喃基包含 2H-吡喃基及 4H-吡喃基。

此外，前文定義及下文中所提及之雜環可經由任何適當之環碳或雜原子連接於式(I)分子之其餘部分。因此，例如，當雜環係為咪唑基時，其可為 1-咪唑基、2-咪唑基、3-咪唑基、4-咪唑基及 5-咪唑基；當其係為噻唑基時，其可為 2-噻唑基、4-噻唑基及 5-噻唑基；當其為三唑基時，其可為 1,2,4-三唑基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,4-三唑-5-基、1,3,4-三唑-1-基及 1,3,4-三唑-2-基；當其係為苯并噻唑基時，其可為 2-苯并噻唑基、4-苯并噻唑基、5-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基及 7-苯并噻唑基。

前文提及之醫藥上可接受之加成鹽係包括式(I)化合物可形成之治療活性無毒性酸加成鹽形式。後者可簡便地藉以該適當之酸處理鹼形式而製得。適當之酸係包括例如無機酸，諸如氫鹵酸，例如鹽酸或氫溴酸；硫酸；硝酸；磷酸及其類酸；或有機酸諸如例如乙酸、丙酸、羥基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸(即丁烷-二酸)、順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對-甲苯磺酸、環己基胺基磺酸、對-胺基水楊酸、雙羥荼酸(pamoic acid)及其類酸。

前文提及之醫藥上可接受之加成鹽係包括式(I)化合物可形成之治療活性無毒性鹼加成鹽。該鹼加成鹽形式之實例有例如鈉、鉀、鈣鹽，及與醫藥上可接受之胺諸如例如氨、烷基胺、苺星、N-甲基-D-葡萄糖胺、海巴胺(hydrobamine)、胺基酸(例如精胺酸、離胺酸)形成之鹽。

相反地，該鹽形式可藉著以鹼或酸處理以轉化成游離酸或鹼形式。前文所使用之術語加成鹽亦包括式(I)化合物及其鹽可形成之溶劑合物。該等溶劑合物係為例如水合物、醇鹽及其類者。

前文使用之術語立體化學異構形式係界定式(I)化合物可具有之可能不同異構及構形式。除非另有陳述或說明，否則化合物之化學名稱係表示所有可能之立體化學及構異構形式的混合物，該混合物係含有基本分子結構之所有非鏡像異構物、鏡像異構物及/或構像。式(I)化合物之所有立體化學異構形式(純物質形式或彼此摻合兩者)係涵蓋於本發明範圍內。

部分式(I)化合物亦可存在其互變異構形式。該等形式雖然未詳細出示於前式中，但係涵蓋於本發明範圍內。

式(I)化合物之 N-氧化物形式係包括其中一或數個氮原子係氧化成為所謂之 N-氧化物的式(I)化合物。

較佳化合物群係為其中應用下列限制中之一或多項的式(I)化合物：

Z 係表示 NH；

Y 係表示 -C₃₋₉ 烷基 -、-C₂₋₉ 烯基 -、-C₁₋₅ 烷基 - 氧基 -C₁₋₅ 烷基 -、-C₁₋₅ 烷基 -NR¹³-C₁₋₅ 烷基 -、
-C₁₋₆ 烷基 -NH-CO-、-CO-C₁₋₇ 烷基 -、-C₁₋₇ 烷基 -CO-或 -C₁₋₆ 烷基 -CO-C₁₋₆ 烷基 -；

X¹ 係表示 O、-O-C₁₋₂ 烷基 -、-O-N=CH-、NR¹¹ 或 -NR¹¹-C₁₋₂ 烷基；特別具體實施樣態中 X¹ 係表示 -NR¹¹-、-O-或 -O-CH₂-；

X² 係表示直接鍵結、O、-O-C₁₋₂ 烷基 -、
-O-N=CH-、C₁₋₂ 烷基、NR¹² 或 -NR¹²-C₁₋₂ 烷基 -；特別具體實施樣態中，X² 係表示直接鍵結、
-O-N=CH-、-C₁₋₂ 烷基 -、-O-C₁₋₂ 烷基、-O-或 -O-CH₂-；

R¹ 係表示氫、氟基、鹵基或羥基，以鹵基為佳；

R² 係表示氫、氟基、鹵基、羥基、羥基羰基 -、C₁₋₄ 烷基氧基羰基 -、Het¹⁶-羰基 -、C₁₋₄ 烷基 -、C₂₋₆ 炔基 -、Ar⁵ 或 Het¹；另一具體實施樣態中，R² 係表示氫、氟基、鹵基、羥基或 Ar⁵；

R^3 係表示氫；

R^4 係表示氫、羥基、 C_{1-4} 烷基氧基 -、 Ar^4-C_{1-4} 烷基氧基 - 或 R^4 係表示經一或可能之二或多個選自 C_{1-4} 烷基氧基 - 或 Het^2 之取代基所取代的 C_{1-4} 烷基氧基；

R^{11} 係表示氫、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷基 - 氧基 - 羰基；

R^{12} 表示氫、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷基 - 氧基 - 羰基 -；

R^{13} 係表示 $Het^{14}-C_{1-4}$ 烷基，尤其是嗎啉基 - C_{1-4} 烷基；

Het^1 係表示視情況經胺基、 C_{1-4} 烷基、羥基 - C_{1-4} 烷基 -、苯基、苯基 - C_{1-4} 烷基 -、 C_{1-4} 烷基 - 氧基 - C_{1-4} 烷基 -、單 - 或二 (C_{1-4} 烷基) 胺基 - 或胺基 - 羰基 - 取代之噻唑基；

Het^2 係表示選自嗎啉基、哌啶基、哌啶基或吡咯烷基之雜環，其中該 Het^2 係視情況經一或可能之二或多個選自羥基、胺基或 C_{1-4} 烷基 - 之取代基所取代；

另一具體實施樣態中， Het^2 係表示選自嗎啉基或哌啶基之雜環，其係視情況經 C_{1-4} 烷基 - (以甲基為佳) 所取代；

Het^{14} 係表示選自嗎啉基、哌啶基、哌啶基或吡咯烷基之雜環，其中該 Het^{14} 係視情況經一

或可能之二或多個選自羥基、胺基或 $-C_{1-4}$ 烷基
-之取代基所取代；

Het¹⁶ 係表示選自哌啶基、嗎啉基或吡咯烷基
之雜環；

5 Ar⁴ 係表示視情況經氟基、羥基-、 C_{1-4} 烷基
氧基-或 C_{1-4} 烷基所取代之苯基；

Ar⁵ 係表示視情況經氟基、羥基-、 C_{1-4} 烷基
氧基-或 C_{1-4} 烷基所取代之苯基。

10 另一群化合物係為其中應用下列限制中之一
或多項的式(I)化合物：

Z 係表示 NH；

Y 係表示 $-C_{3-9}$ 烷基-、 $-C_{1-5}$ 烷基-NR¹³- C_{1-5}
烷基-、 $-C_{1-6}$ 烷基-NH-CO-或-CO-NH- C_{1-6} 烷基
-；

15 X¹ 係表示 -O-或 NR¹¹-；

X² 係表示直接鍵結、 $-C_{1-2}$ 烷基-、-O- C_{1-2} 烷
基-、-O-或-O-CH₂-；

R¹ 係表示氫或鹵基；

20 R² 係表示氫、氟基、鹵基、羥基羰基-、 C_{1-4}
烷基氧基羰基-、Het¹⁶-羰基-或 Ar⁵；

R³ 係表示氫；

R⁴ 係表示氫、羥基、 C_{1-4} 烷基氧基-、Ar⁴- C_{1-4}
烷基氧基-或 R⁴ 係表示經一或可能之二或多個
選自 C_{1-4} 烷基氧基-或 Het² 之取代基所取代的

C_{1-4} 烷基氧基；

R^{11} 係表示氫；

R^{12} 表示氫、 C_{1-4} 烷基-或 C_{1-4} 烷基-氧基-羰基-；

5 R^{13} 係表示 $Het^{14}-C_{1-4}$ 烷基，尤其是嗎啉基- C_{1-4} 烷基；

Het^2 係表示選自嗎啉基、哌啶基、哌啶基或吡咯烷基之雜環，其中該 Het^2 係視情況經一或可能之二或多個選自羥基、胺基或 C_{1-4} 烷基-
10 之取代基所取代；

另一具體實施樣態中， Het^2 係表示選自嗎啉基或哌啶基之雜環，其係視情況經 C_{1-4} 烷基-(以甲基為佳)所取代；

Het^{14} 係表示嗎啉基；

15 Het^{16} 係表示選自嗎啉基或吡咯烷基之雜環；

Ar^4 係表示苯基；

Ar^5 係表示視情況經氟基所取代之苯基。

較佳化合物群係為其中應用下列限制中之一或多項的式(I)化合物：

20 Z 係表示 NH；

Y 係表示 $-C_{3-9}$ 烷基-、 $-C_{2-9}$ 烯基-、 $-C_{1-5}$ 烷基-氧基- C_{1-5} 烷基-、 $-C_{1-5}$ 烷基- $NR^{13}-C_{1-5}$ 烷基-、 $-C_{1-5}$ 烷基- $NR^{14}-CO-C_{1-5}$ 烷基-、 $-C_{1-6}$ 烷基- $NH-CO-$ 、 $-CO-C_{1-7}$ 烷基-、 $-C_{1-7}$ 烷基- $CO-$ 或

-C₁₋₆ 烷基 -CO-C₁₋₆ 烷基 - ;

X¹ 係表示 O、-O-C₁₋₂ 烷基 -、-O-N=CH-、NR¹¹
 或 -NR¹¹-C₁₋₂ 烷基 ; 特別具體實施樣態中 X¹ 係
 表示直接條件、C₁₋₂ 烷基 -、-O-C₁₋₂ 烷基 -、
 5 -NR¹¹、-O-或 -O-CH₂- ;

X² 係表示直接鍵結、O、-O-C₁₋₂ 烷基 -、
 -O-N=CH-、NR¹⁷-CO、-NR¹⁷-CO-C₁₋₂ 烷基 -、
 C₁₋₂ 烷基、Het²⁰-C₁₋₂ 烷基 -、NR¹² 或 -NR¹²-C₁₋₂
 烷基 - ; 特別具體實施樣態中，X² 係表示直接
 10 鍵結、C₁₋₂ 烷基 -、-O-C₁₋₂ 烷基 -、NR¹⁷-CO、
 -NR¹⁷-CO-C₁₋₂ 烷基 -、Het²⁰-C₁₋₂ 烷基、-O-或
 -O-CH₂- ;

R¹ 係表示氫、氟基、鹵基或羥基，以鹵基為
 佳 ;

15 R² 係表示氫、氟基、鹵基、羥基、羥基羰基
 -、C₁₋₄ 烷基氧基羰基 -、Het¹⁶-羰基 -、C₁₋₄ 烷
 基 -、C₂₋₆ 炔基 -、Ar⁵ 或 Het¹ ; 另一具體實施樣
 態中，R² 係表示氫、氟基、鹵基、羥基或 Ar⁵ ;
 另一特別具體實施樣態中，R² 係表示氫或鹵
 20 基 ;

R³ 係表示氫 ;

R⁴ 係表示氫、羥基、C₁₋₄ 烷基氧基 -、Ar⁴-C₁₋₄
 烷基氧基 -或 R⁴ 係表示經一或可能之二或多個
 選自 C₁₋₄ 烷基氧基 -或 Het² 之取代基所取代的

C_{1-4} 烷基氧基；

R^{11} 係表示氫、 C_{1-4} 烷基 - 或 C_{1-4} 烷基 - 氧基 - 羰基；

5 R^{12} 表示氫、 C_{1-4} 烷基 - 或 C_{1-4} 烷基 - 氧基 - 羰基 - ；

R^{13} 係表示氫或 Het^{14} - C_{1-4} 烷基，尤其是嗎啉基 - C_{1-4} 烷基；

R^{14} 係表示氫或 C_{1-4} 烷基；

10 R^{17} 表示氫、 C_{1-4} 烷基、 Het^{21} - C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷基 - 氧基 - C_{1-4} 烷基；尤其是 R^{17} 表示氫或 C_{1-4} 烷基；

15 Het^1 係表示視情況經胺基、 C_{1-4} 烷基、羥基 - C_{1-4} 烷基 -、苯基、苯基 - C_{1-4} 烷基 -、 C_{1-4} 烷基 - 氧基 - C_{1-4} 烷基 -、單 - 或二 (C_{1-4} 烷基) 胺基 - 或胺基 - 羰基 - 取代之噻唑基；

Het^2 係表示選自嗎啉基、哌啶基、哌啶基或吡咯烷基之雜環，其中該 Het^2 係視情況經一或可能之二或多個選自羥基、胺基或 C_{1-4} 烷基 - 之取代基所取代；

20 另一具體實施樣態中， Het^2 係表示選自嗎啉基或哌啶基之雜環，其係視情況經 C_{1-4} 烷基 - (以甲基為佳) 所取代；

Het^{14} 係表示選自嗎啉基、哌啶基、哌啶基或吡咯烷基之雜環，其中該 Het^{14} 係視情況經一

或可能之二或多個選自羥基、胺基或 $-C_{1-4}$ 烷基
-之取代基所取代；

Het¹⁶ 係表示選自哌啶基、嗎啉基或吡咯烷基
之雜環；

5 Het²⁰ 係表示選自吡咯烷基、2-吡咯烷基或哌
啶基之雜環；

Het²¹ 係表示選自嗎啉基、哌啶基、哌啶基或
吡咯烷基之雜環，其中該 Het²¹ 係視情況經一
或可能之二或多個選自羥基、胺基或 $-C_{1-4}$ 烷基
10 -之取代基所取代；

Ar⁴ 係表示視情況經氟基、羥基-、 C_{1-4} 烷基
氧基-或 C_{1-4} 烷基所取代之苯基；

Ar⁵ 係表示視情況經氟基、羥基-、 C_{1-4} 烷基
氧基-或 C_{1-4} 烷基所取代之苯基。

15 另一群化合物係為其中應用下列限制中之一
或多項的式(I)化合物：

Z 係表示 NH；

Y 係表示 $-C_{3-9}$ 烷基-、 $-C_{1-5}$ 烷基-NR¹³- C_{1-5}
烷基-、 $-C_{1-5}$ 烷基-NR¹⁴-CO- C_{1-5} 烷基-、 $-C_{1-6}$
20 烷基-NH-CO-或-CO-NH- C_{1-6} 烷基-；

X¹ 係表示直接鍵結、 $-C_{1-2}$ 烷基-、 $-O-C_{1-2}$ 烷
基-、 $-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 或-NR¹¹-；

X² 係表示 $-O-$ 、 $-O-C_{1-2}$ 烷基-、-NR¹²、
-NR¹²- C_{1-2} 烷基-、NR¹⁷-CO-、-NR¹⁷-CO- C_{1-2}

烷基 - 或 Het^{20} - C_{1-2} 烷基 ;

R^1 係表示氫或鹵基 ;

R^2 係表示氫、氟基、鹵基、羥基羰基 -、 C_{1-4} 烷基氧基羰基 -、 Het^{16} -羰基 - 或 Ar^5 ; 尤其是

5 R^2 係表示氫或鹵基 ;

R^3 係表示氫 ;

R^4 係表示氫、羥基、 C_{1-4} 烷基氧基 -、 Ar^4 - C_{1-4} 烷基氧基 - 或 R^4 係表示經一或可能之二或多個
選自 C_{1-4} 烷基氧基 - 或 Het^2 之取代基所取代的

10 C_{1-4} 烷基氧基 ;

R^{11} 係表示氫 ;

R^{12} 表示氫、 C_{1-4} 烷基 - 或 C_{1-4} 烷基 - 氧基 - 羰基 - ;

15 R^{13} 係表示氫或 Het^{14} - C_{1-4} 烷基 , 尤其是氫或嗎啉基 - C_{1-4} 烷基 ;

R^{14} 係表示氫 ;

R^{17} 係表示氫 ;

20 Het^2 係表示選自嗎啉基、哌啶基、哌啶基或吡咯烷基之雜環 , 其中該 Het^2 係視情況經一或可能之二或多個選自羥基、胺基或 C_{1-4} 烷基 - 之取代基所取代 ;

另一具體實施樣態中 , Het^2 係表示選自嗎啉基或哌啶基之雜環 , 其係視情況經 C_{1-4} 烷基 -(以甲基為佳) 所取代 ;

Het¹⁴ 係表示嗎啉基；

Het¹⁶ 係表示選自嗎啉基或吡咯烷基之雜環；

Het²⁰ 係表示吡咯烷基或哌啶基；

Ar⁴ 係表示苯基；

5 Ar⁵ 係表示視情況經氬基所取代之苯基。

其他特定群之化合物有：

-式(I)之化合物，其中 $a^1-a^2=a^3-a^4$ 係表示
N-CH=CH-CH；

10 -式(I)之化合物，其中 $a^1-a^2=a^3-a^4$ 係表示
N-CH=N-CH；

-式(I)之化合物，其中 $a^1-a^2=a^3-a^4$ 係表示
CH-CH=N-CH；

-式(I)之化合物，其中 -X¹-係表示 -O-；

15 -式(I)之化合物，其中 -X¹-係表示 -NR¹¹-，尤
其是 -NH-；

-式(I)之化合物，其中 -X²-係表示
-NR¹⁷-CO-C₁₋₂ 烷基-，尤其是 -NH-CO-C₁₋₂ 烷基
-；

20 -式(I)之化合物，其中 -X²-係表示 -NR¹²-C₁₋₂
烷基-，尤其是 -NH-C₁₋₂ 烷基-；

-式(I)之化合物，其中 Y 係表示 -C₁₋₅ 烷基
-NR¹⁴-CO-C₁₋₅ 烷基，尤其是 -C₁₋₅ 烷基
-NH-CO-C₁₋₅ 烷基-；

-式(I)之化合物，其中 R¹ 係為氟、氯或溴；

- 式(I)之化合物，其中 R^2 係為 氟、氯或溴；
- 式(I)之化合物，其中 R^1 及 R^2 係表示鹵基，
尤其是其中 R^1 表示 氟且 R^2 表示 氯之式(I)
化合物；
- 5 -式(I)之化合物，其中 R^2 係為 Het^1 ，尤其是
視情況經 甲基所取代之 噻唑基；
- 式(I)之化合物，其中 R^2 係為 C_{2-6} 炔基-，尤
其是 乙炔基；
- 式(I)之化合物，其中 R^2 係為 Ar^5 ，尤其是
10 視情況經 氟基所取代之 苯基；
- 式(I)之化合物，其中 R^3 係為 氟基；
- 式(I)之化合物，其中 R^4 係表示 甲氧基且其
中該 甲氧基係位於式(I)結構之位置 7。
- 式(I)之化合物，其中 R^4 係表示經一個選自
15 C_{1-4} 烷基氧基-或 Het^2 -之取代基所取代之
 C_{1-4} 烷基氧基，尤其是經 嗎啉基所取代之
丙氧基；
- 式(I)之化合物，其中 R^{12} 係為 氫或 C_{1-4} 烷基
-，尤其是 甲基，或其中 R^{12} 係為 C_{1-4} 烷基
-氧基-羰基-，尤其是 第三丁基-氧基-羰基-
20 -式(I)之化合物，其中 Het^2 係表示視情況經
 C_{1-4} 烷基所取代之 嗎啉基，較佳係經由 氮
原子連接於式(I)化合物之其餘部分的 嗎
啉基；

-式(I)之化合物，其中 Het^3 係表示視情況經 C_{1-4} 烷基所取代之嗎啉基，較佳係經由氮原子連接於式(I)化合物之其餘部分的嗎啉基；

5 -式(I)之化合物，其中 Het^{12} 係表示視情況經 C_{1-4} 烷基所取代之嗎啉基，較佳係經由氮原子連接於式(I)化合物之其餘部分的嗎啉基。

10 另一本發明具體實施樣態中， R^1 取代基係位於式(I)結構之位置 4'， R^2 取代基係位於位置 5'， R^3 取代基係於位置 2，而 R^4 取代基係於位置 6。本發明一組特別之化合物係為符合下列條件之式(I)化合物：其中苯胺片段之 5'位置經 R^2 取代基所取代，且 4'位置經 R^1 取代基所取
15 代，且其中該 R^1 取代基係表示鹵基，尤其是氯，且其中該 R^2 取代基係選自由鹵基、 C_{1-4} 烷基氧基羰基-、 Het^{16} -羰基-、羥基羰基-、氰基或 Ar^5 所組成之群；尤其該 R^2 係選自氯、溴、甲氧羰基、吡咯烷基-羰基、嗎啉基-羰基、羥基羰基、氰基或苯基。
20 基羰基、氰基或苯基。

本發明化合物可藉一般熟習有機化學技術者所使用且描述於例如下列參考資料中的數種標準合成方法中之任一種來製備；

“Heterocyclic Compounds” - Vol.24 (part4) p

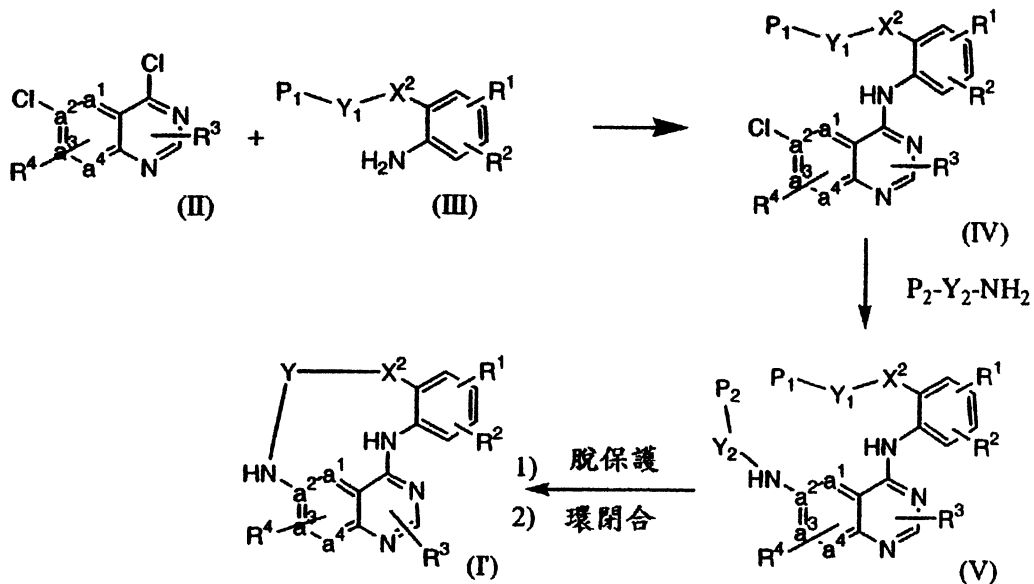
261-304 Fused pyrimidines,
Wiley-Interscience; Chem. Pharm. Bull., Vol
41(2) 362-368 (1993); J.Chem.Soc., Perkin
Trans. 1, 2001, 130-137.

5 簡言之，就其中 X^1 表示 -NH- 之式 (I) 化合物而言，該等化合物通常係藉著 4-氯-6-氯-吡啶並嘧啶或式 (II) 之 4,6-二氯-吡啶並嘧啶與適當之苯胺 (III) 使用技術界已知之反應條件，諸如例如使用鹼 (諸如三乙胺、N-乙基
10 -N-(1-甲基乙基)-2-丙胺 (DIPEA) 及其類者，或無機鹼，諸如 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 及其類者)，於適當之極性溶劑 (諸如丙烷-2-醇、1-丁醇、乙腈及其類者)，於高溫 (60 至 90°C 或回流溫度) 下進行反應而製備。所得之苯胺基吡啶並嘧啶
15 (IV) 於另一步驟中由適當之式 (VII) 胺置換，產生式 VIII 之中間物。此第二置換反應係於已知反應條件下進行，諸如例如於高溫 (70 至 100°C) 視情況於適當之溶劑 (諸如丙烷-2-醇、1-丁醇或 DMSO) 中於鹼 (諸如例如三乙胺、N-
20 乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺 (DIPEA) 及其類者) 存在下攪拌試劑。本發明化合物最終係於使用技術界已知之條件脫保護及環閉合之後製得。環閉合一般係於偶合試劑 (諸如例如 1,3-二環己基碳化二醯亞胺 (DCC)、N,N'-羰基

二咪唑 (CDI)、 POCl_3 、 TiCl_4 、氯化氯化硫 (SO_2ClF) 或 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺 (EDCI) 存在下，於羥基苯並三唑 (HOBt) 存在或不存在下進行。

5

流程圖 0



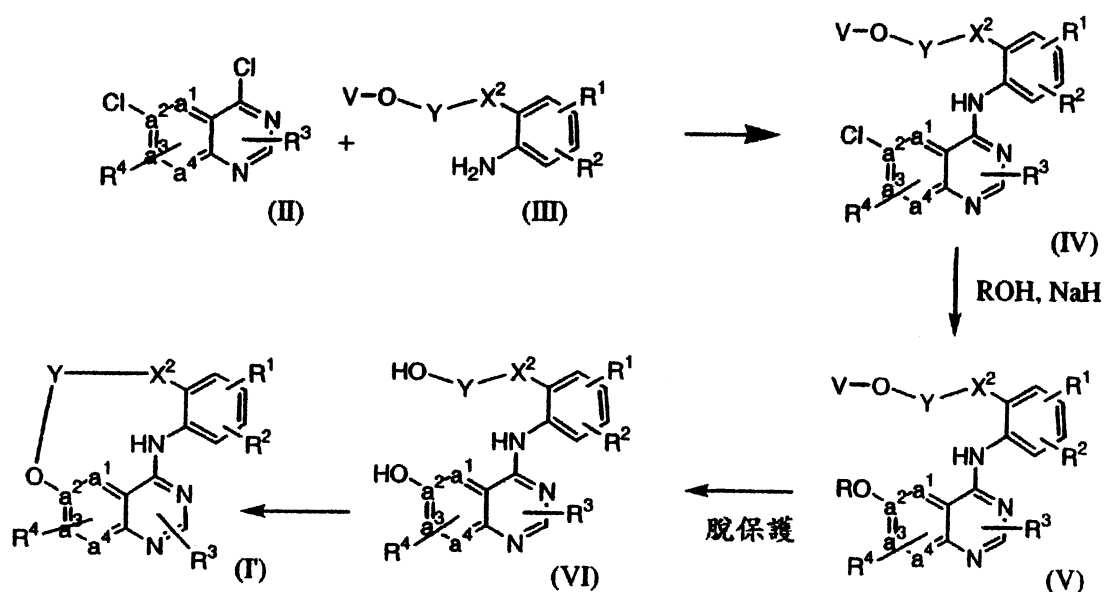
10 P_1 及 P_2 個別表示視情況經保護之官能基，諸如例如一級或二級胺、羥基、羥基羰基或鹵基 (Cl 、 Br 或 I)，其於反應時個別與其所連接之 Y_1 及 Y_2 取代基一起產生二價 Y 基團，如前述式 (I) 化合物所定義。 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係如前文式 (I) 化合物所定義。

15

如同說明之實驗部分所進一步例示，其

中 X^1 表示 -O- 之式 (I) 化合物 (以下稱為式 (I')) 化合物) 通常係使用以下合成流程圖製備。本發明化合物可藉著已知之 4-氯-6-氯嘧啶並嘧啶 (II) 與適當之經取代苯胺 (III) (其又可根據反應流程圖 3 至 7 製備) 偶合而製備，產生中間化合物 (IV)。6-氯基於技術界已知條件下以適當之醇鹽 (諸如例如苺氧化物、甲醇鹽、2-三甲基甲矽烷基乙醇) 置換，脫保護，個別催化氫化， $TMSCl$ ， Na_2S ， TFA ，產生所需之式 (VI) Mitsunobu 前驅物 (流程圖 1)。其次，在 Mitsunobu 條件下之環閉合產生標的化合物 (I')。

流程圖 1



5

V=氫或保護基，諸如例如甲基羰基、第三丁基、甲基、乙基、苄基或三烷基甲矽烷基；R係表示苄基或甲基；且 $a^1-a^2=a^3-a^4$ 、Y、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係如式 (I) 化合物所定義。

10

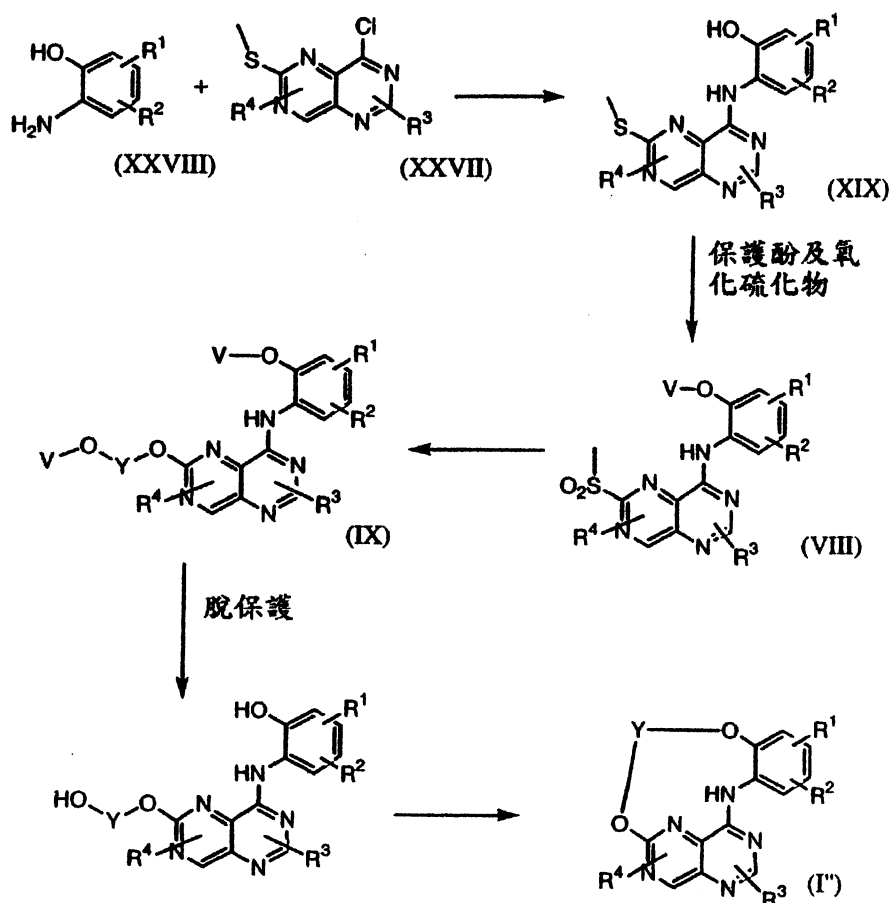
其中 X^2 表示 -O- 且 $a^1-a^2=a^3-a^4$ 表示之 N-C=N-C 之式 (I') 化合物係藉著使已知之 8-氯-2-(甲硫基)-嘓啶並 [5,4-d] 嘓啶 (XXVII) 與式 (XXVIII) 之 2-胺基酚衍生物偶合而製備，產生式 (XXIX) 之中間化合物。其次，酚經保護且將甲硫基氧化之後，式 (VIII) 之嘓啶並嘓啶使用適當之醇鹽轉化成式 (IX) 之中間物。之後脫

15

保護，接著在 Mitsunobu 條件下環閉合，應產生式(I'')之標的化合物。

流程圖 2

5

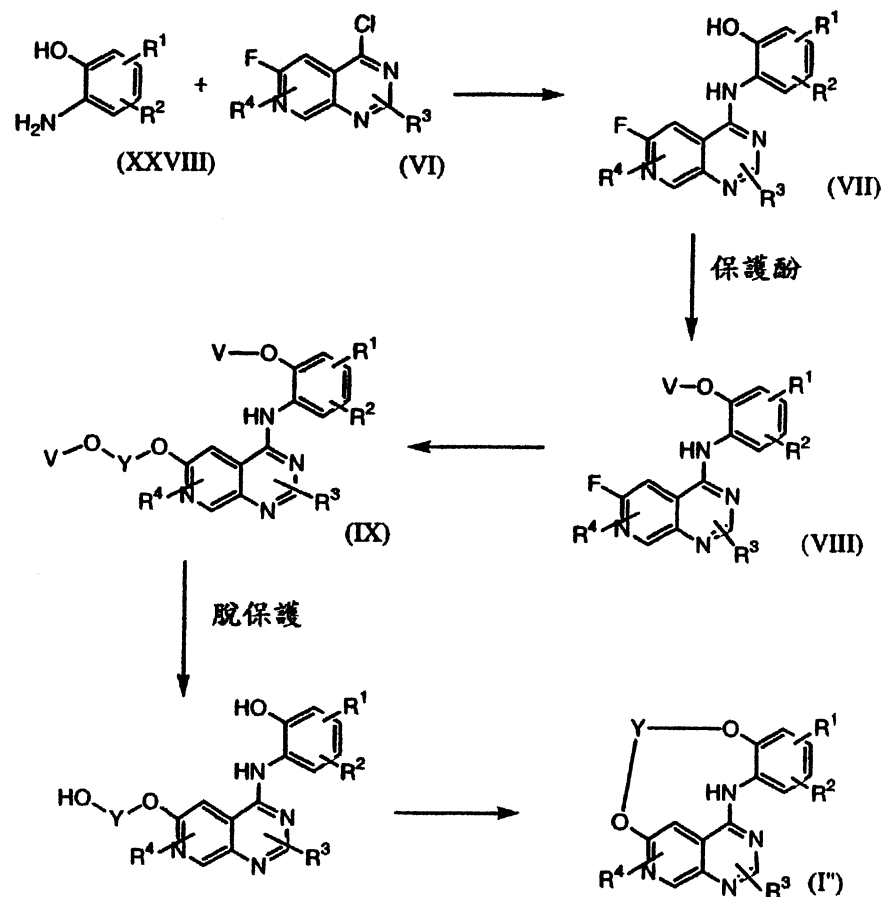


V=氫或保護基，諸如例如甲基羰基、第三丁基、甲基、乙基、苄基或三烷基甲矽烷基；且 Y、X²、R¹、R²、R³ 及 R⁴ 係如前文式(I)化合物所定義。

或其中 X² 表示 -O- 且 a¹-a²=a³-a⁴ 表示

5 C-C=C-N 之式 (I') 化合物係藉著已知之 4-氯-6-氯吡啶並嘧啶 (II) 與式 (XXVIII) 之 2-胺基酚衍生物偶合而製備，產生式 (VII) 之中間化合物。之後，在酚保護後，式 (VIII) 之吡啶並嘧啶使用適當之醇鹽轉化成式 (IX) 之中間物。隨之脫保護，之後於 Mitsunobu 條件下環閉合，應產生式 (I'') 之標的化合物。

流程圖 3

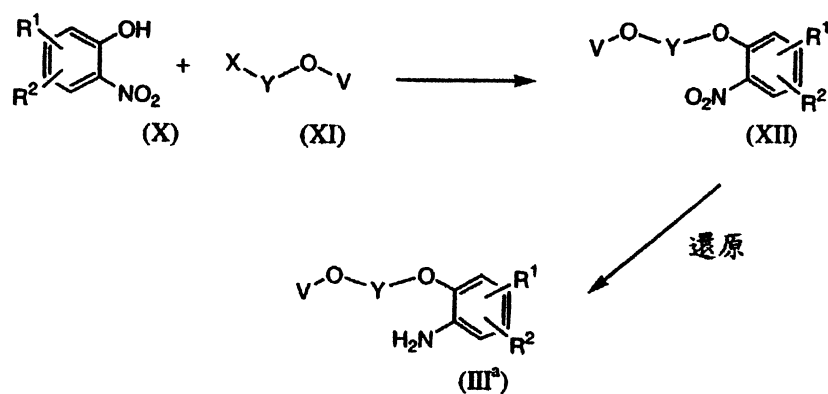


V=氫或保護基，諸如例如甲基羰基、第三丁

基、甲基、乙基、苄基或三烷基甲矽烷基；且
Y、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係如前文式 (I) 化合物所
定義。

就其中 X^2 係表示 -O- 之化合物而言，適
當之式 (III^a) 經取代苯胺通常係自市售硝基-
5 酚 (X) 及 α, ω -經保護鹵化醇 (XI) 於鹼性條件
下在反應惰性溶劑中製備，例如於 K_2CO_3 存
在下使用二甲基乙醯胺 (DMA)。形成之硝基-
苯基衍生物 (XII) 隨後根據標準條件加以還
10 原，例如使用鐵/乙酸，產生式 (III^a) 之經取代
苯胺 (流程圖 4)。

流程圖 4



15

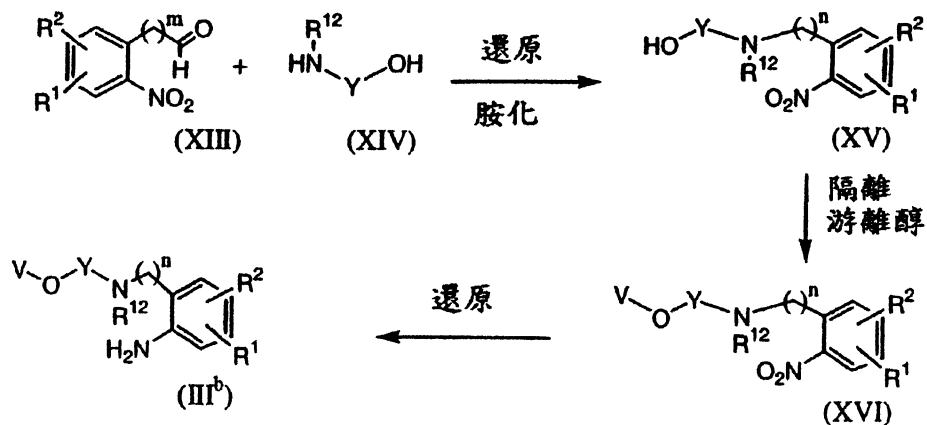
X 係表示鹵素，諸如例如 Cl、Br 及 I

V 係表示保護基，諸如例如甲基羰基。

就其中 X^2 表示 -NR¹²- 或 -NR¹²-C₁₋₂ 烷基 -

之化合物而言，適當之式(III^b)經取代苯胺通常係藉著於標準條件下還原胺化而自市售 2-硝基-苯甲醛(XIII)及經胺取代之醇(XIV)製備，例如於乙醇溶劑中使用作為還原劑之 NaBH₄ 及異丙醇鈦(IV)，於第一步驟中產生式(XV)之硝基-苄基胺。之後，該一級游離醇使用技術界已知方法加以保護，例如於吡啶存在下以乙酸酐進行酯化反應。所得之式(XVI)中間物隨後根據標準條件還原，例如使用鐵/乙酸，產生式(III^b)之經取代苯胺。

流程圖 5



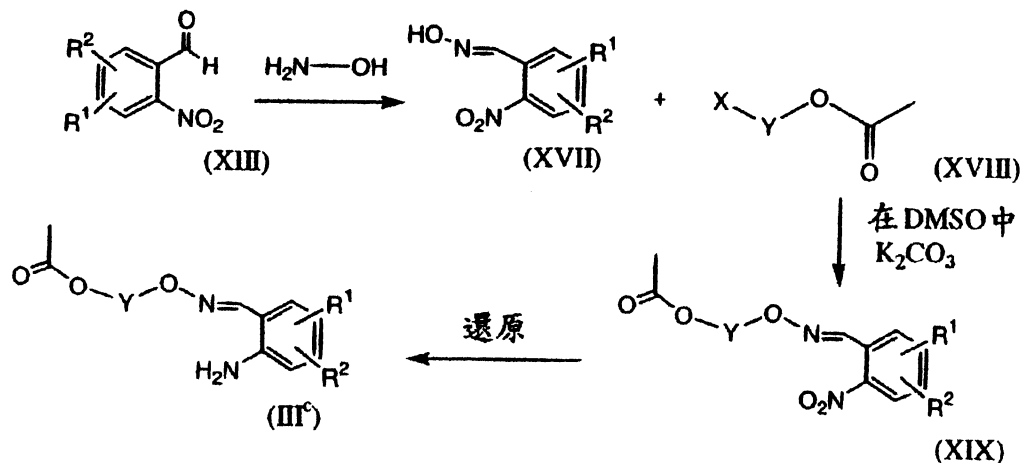
V 表示保護基，諸如例如甲基羰基
m=0 或 1 且 n=1 或 2。

就其中 X² 表示 -O-N=CH- 之化合物而言，適當之式(III^c)經取代苯胺通常係根據反

應流程圖 5 製備。在第一步驟中，已知之 2-硝基-苯甲醛 (XIII) 係使用例如技術界已知之縮合反應以羥基胺轉化成對應之肟 (XVII)。之後，該式 XVII 之肟與例如乙酸鹵化烷酯於鹼性條件下反應，例如於 DMSO 中使用 K_2CO_3 或於 THF 中使用較強之甲矽烷基保護基如 TBDMS 或 TBDPS 及 NaH 為反應條件，之後例如以鐵/乙酸還原該硝基，產生適當之式 (III^c) 經取代苯胺。

10

流程圖 6



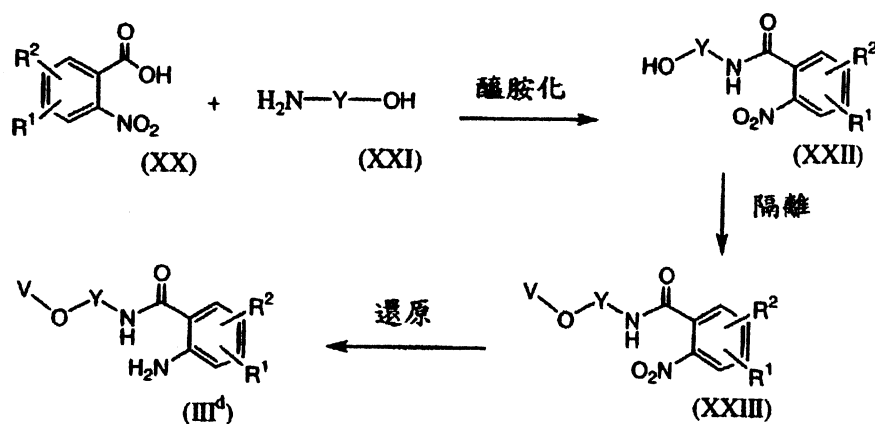
15

X 係表示鹵素，諸如例如 Cl、Br 或 I

就其中 X^2 表示直接鍵結且 Y 表示 C_{1-6}

烷基-NH-CO-之化合物而言，適當之式(III^d)
 經取代苯胺通常係根據反應流程圖 7 製備。在
 第一步驟中，已知之 2-硝基-苄酸 (XX) 係於技
 術界已知條件下醯胺化成式 (XXII) 之中間
 物，例如於 1,1'-羰基雙-1H-咪唑存在下，使
 用逐滴添加於 (XX) 在 CH₂Cl₂ 中之混合物中的
 式 (XXI) 之羥化胺。之後，一級游離醇使用技
 術界已知方法保護，例如於吡啶存在下使用乙
 酸酐進行酯化反應。所得之式 (XXIII) 中間物
 隨之根據標準條件還原，例如使用鐵/乙酸，
 產生式 (III^d) 之經取代苯胺。

流程圖 7

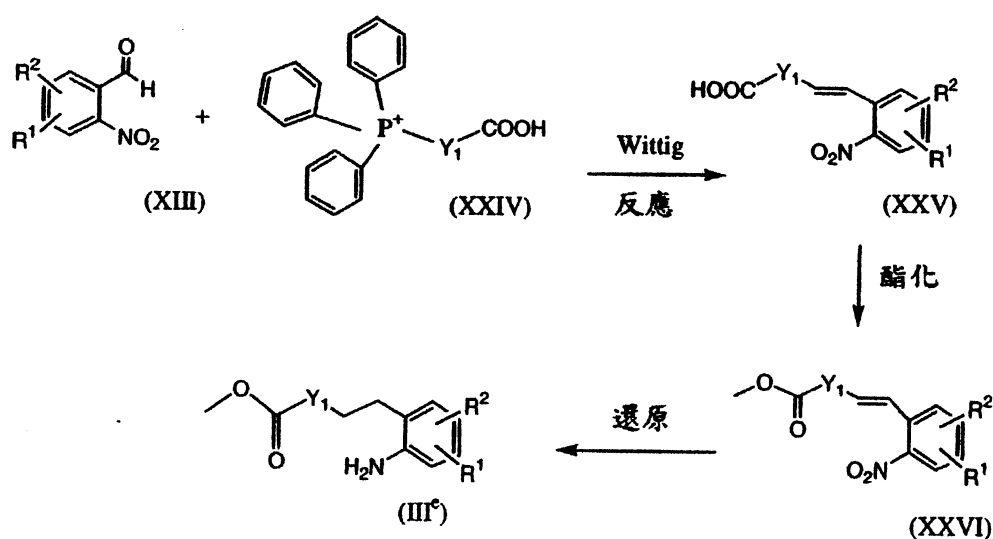


V 係表示保護基，諸如例如甲基羰基。

就其中 X² 表示直接鍵結之化合物而言，

適當之式(III^e)經取代苯胺通常係根據反應流程图 7 製備。在第一步驟中，已知之 2-硝基-苯甲醛(XIII)係於技術界已知條件下烯化成式(XXV)之中間物，例如使用適當之式(XXIV)磷鹽的 Wittig 反應。游離羧酸於標準條件下酯化(例如於酸性條件下使用乙醇)後，式(XXVI)之中間物還原產生所需之式(III^e)經取代苯胺。

流程图 8

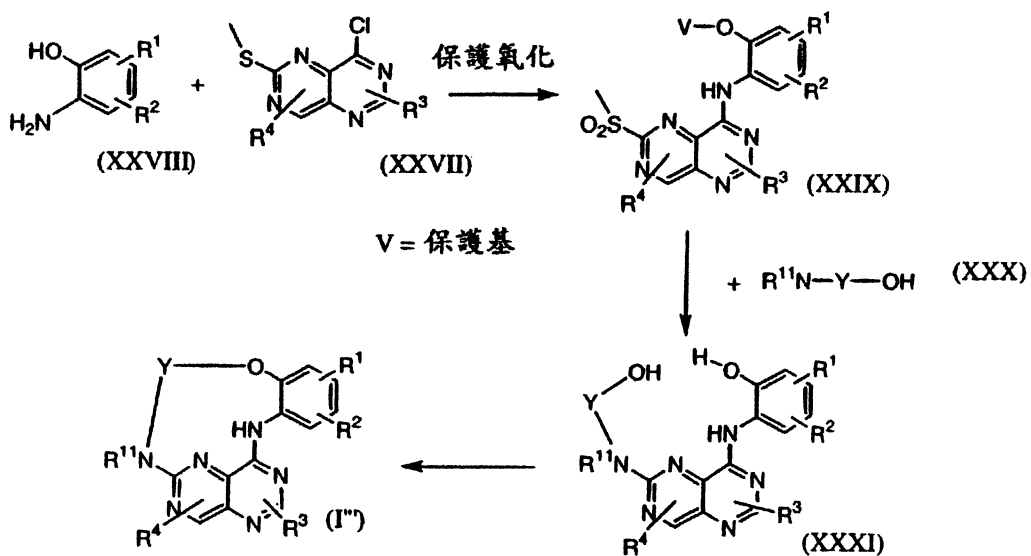


Y_1 表示 C_{1-7} 烷基。

如說明之實驗部分所進一步例示，其中 $-\text{X}^1-$ 表示 $-\text{NR}^{11}-$ 且 $\text{a}^1-\text{a}^2=\text{a}^3-\text{a}^4$ 表示 $\text{N}-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}$ 之式(I)化合物群，以下稱為式(I'')化合物，通常係使用以下合成流程图(流

程圖 9)製備。該等化合物可藉著使已知 8-氯-2(甲硫基)-嘓啶並 [5,4-d]嘓啶與式 (XXVIII) 之 2-溫度酚衍生物偶合來製備，產生式 (XXIX) 之中間化合物。之後，式 (XXIX) 之嘓啶並 [5,4-d]嘓啶於技術界已知之條件下使用胺化醇 (XXX) 加以胺化，之後於 Mitsunobu 條件下環閉合，產生式 (I'') 之標的化合物。

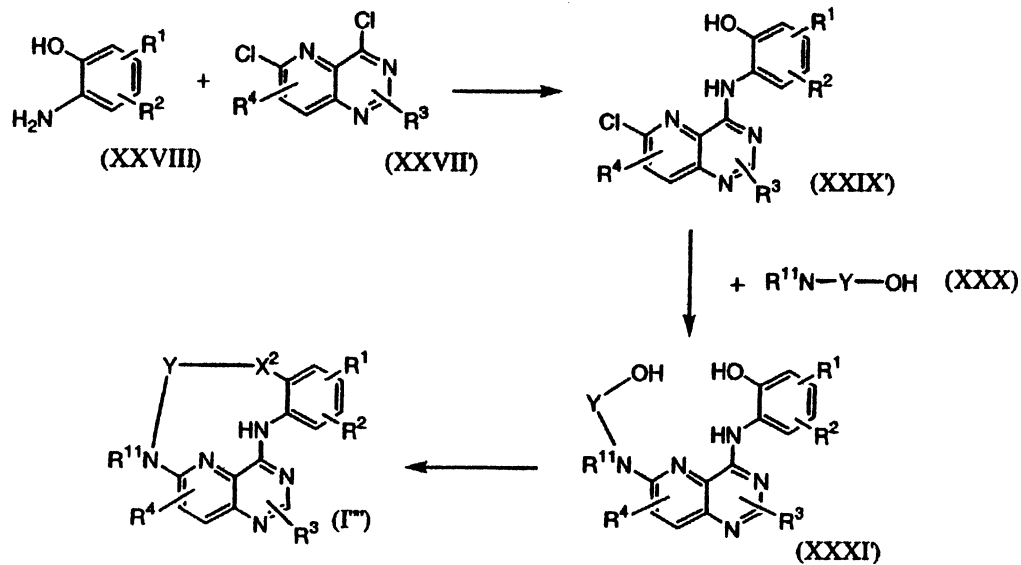
流程圖 9



或就其中 -X¹- 表示 -NR¹¹- 且 a¹-a²=a³-a⁴ 表示 N-CH=CH-CH 之化合物而言，該等化合物係藉著已知之 4,6-二氯-(XXVII') 與式 (XXVIII) 之 2-胺基酚衍生物偶合而製備，產生式 (XXIX') 之中間化合物。之後，吡啶並 [3,2-d]

嘧啶於技術界已知條件下使用胺化醇(XXX)胺化，之後於 Mitsunobo 條件下環閉合，產生式(I''')之標的化合物(流程圖 10)。

流程圖 10



5

當必要或需要時，可依任何順序進行下列其他步驟中之任一或多個步驟：

(i) 移除任何殘留之保護基(等)；

10 (ii) 將式(I)化合物或其經保護形式轉化成其他式(I)化合物或其保護形式；

(iii) 將式(I)化合物或其經保護形式轉化成式(I)化合物之 N-氧化物、鹽、四級胺或溶劑合物或其經保護形式；

15 (iv) 將式(I)化合物之 N-氧化物、鹽、四

級胺或溶劑合物或其經保護形式轉化成式(I)化合物或其經保護形式；

5 (v)將式(I)化合物之 N-氧化物、鹽、四級胺或溶劑合物或其經保護形式轉化成式(I)化合物之另一種 N-氧化物、鹽、四級胺或溶劑合物或其經保護形式；

(vi)當得到(R)與(S)鏡像異構物之混合物形式的式(I)化合物時，離析該混合物，以得到所期望之鏡像異構物。

10 式(I)化合物、其 N-氧化物、加成鹽、四級胺及立體化學異構形式可使用技術界已知之方法轉化成其他本發明化合物。

熟習此技術者應瞭解在前述方法中，中間化合物之官能基可能須藉保護基加以封端。

15 期望保護之官能基包含羥基、胺基及羧酸。適用於羥基之保護基係包含三烷基甲矽烷基(例如第三丁基二甲基甲矽烷基、第三丁基二苯基甲矽烷基或三甲基甲矽烷基)、苄基及四氫吡喃基。適用於胺基之保護基係包含第三
20 丁基氧基羰基或苄基氧基羰基。適用於羧酸之保護基係包含 C₍₁₋₆₎烷基或苄基酯。

官能基之保護及脫保護可在反應步驟之前或之後進行。

此外，式(I)化合物中之 N-原子可藉技術

界已知方法於適當之溶劑(諸如例如 2-丙酮、四氫呋喃或二甲基甲醯胺)中使用 $\text{CH}_3\text{-I}$ 加以甲基化。

式(I)化合物亦可依技術界已知之官能基轉變方法(下文提及部分實例)彼此轉化。

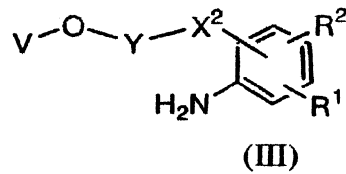
式(I)化合物亦可依技術界已知將三價氮轉化成其 N-氧化物形式之方法轉化成對應之 N-氧化物形式。該 N-氧化反應通常可藉著使式(I)之起始物質與 3-苯基-2-(苯基磺醯基)氧雜氮丙啶或與適當之有機或無機過氧化物反應來進行。適當之有機過氧化物係包括例如過氧化氫、鹼金屬或鹼土金屬過氧化物，例如過氧化鈉、過氧化鉀；適當之有機過氧化物可包括過氧酸，諸如例如苯過氧甲酸或經鹵基取代之苯過氧甲酸，例如 3-氯苯過氧甲酸，過氧烷酸例如過氧乙酸，烷基過氧化氫例如第三丁基過氧化氫。適當之溶劑有例如水、低烷醇例如乙醇及其類者、烴類例如甲苯、酮類例如 2-丁酮、鹵化烴類例如二氯甲烷及該等溶劑之混合物。

式(I)化合物之純立體化學異構形式可藉著應用技術界已知之方法製得。非鏡像異構物可藉物理方法諸如選擇性結晶及層析技術(例如逆流分布、液體層析及其類者)分離。

本發明某些式(I)化合物及某些中間物可含有不對稱碳原子。該等化合物及中間物之純立體化學異構形式可藉著應用技術界已知之方法而製得。例如，非鏡像異構物可藉物理方法諸如選擇性結晶或層析技術(例如逆流分布、液體層析及其類方法)加以分離。鏡像異構物可藉著先使用適當之離析劑(諸如例如對掌性酸)將消旋混合物轉化成非鏡像異構鹽或化合物之混合物；之後藉例如選擇性結晶或層析技術(例如液體層析及其類方法)物理性分離該鏡像異構鹽或化合物之混合物；最後將所分離之非鏡像異構鹽或化合物轉化成對應之鏡像異構物，而自該消旋混合物製得。純立體化學異構形式亦可得自適當之中間物及起始物質的純立體化學異構形式，其限制條件為中間反應係立體專一性地進行。

分離式(I)化合物及中間物之鏡像異構形式的備擇方式包括液體層析，尤其是使用對掌性靜態相之液體層析。

前述反應方法中所使用之部分中間物及起始物質係已知化合物，且可購得或可根據技術界已知方法製備。然而，在式(I)化合物之合成中，本發明另提供式(III)之中間物：



其醫藥上可接受之加成鹽及立體化學異構形式，其中

V 係表示氫或保護基，較佳係選自由甲基羰基、第三丁基、甲基、乙基、苄基或三烷基甲矽烷基所組成之群；

Y 係表示 -C₃₋₉ 烷基 -、-C₃₋₉ 烯基 -、-C₁₋₅ 烷基 - 氧基 -C₁₋₅ 烷基 -、-C₁₋₅ 烷基 -NR¹³-C₁₋₅ 烷基 -、-C₁₋₅ 烷基 -NR¹⁴-CO-C₁₋₅ 烷基 -、-C₁₋₅ 烷基 -CO-NR¹⁵-C₁₋₅ 烷基 -、-C₁₋₆ 烷基 -CO-NH-、-C₁₋₆ 烷基 -NH-CO-、-C₁₋₇ 烷基 -CO-、-C₁₋₆ 烷基 -CO-C₁₋₆ 烷基 -；

X² 係表示直接鍵結、O、-O-C₁₋₂ 烷基 -、CO、-CO-C₁₋₂ 烷基 -、NR¹²、-NR¹²-C₁₋₂ 烷基 -、-CH₂-、-O-N=CH-或 C₁₋₂ 烷基；

R¹ 係表示氫、氰基、鹵基、羥基、甲醯基、C₁₋₆ 烷氧基 -、C₁₋₆ 烷基 -、經鹵基取代之 C₁₋₆ 烷氧基、經一或可能之二或多個選自羥基或鹵基之取代基所取代之 C₁₋₄ 烷基；且

R^2 係表示氫、氧基、鹵基、羥基、羥基羰基
 -、Het⁶-羰基-、C₁₋₄ 烷基氧基羰基-、C₁₋₄ 烷基
 羰基-、胺基羰基-、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基羰
 基-、Het¹、甲醯基、C₁₋₄ 烷基-、C₂₋₆ 炔基-、
 5 C₃₋₆ 環烷基-、C₃₋₆ 環烷基氧基-、C₁₋₆ 烷氧基-、
 Ar⁵、Ar¹-氧基-、二羥基甲硼烷、經鹵基所取
 代之 C₁₋₆ 烷氧基-、經一或可能之二或多個選
 自鹵基、羥基或 NR⁵R⁶ 之取代基所取代之 C₁₋₄
 烷基、C₁₋₄ 烷基羰基-，其中該 C₁₋₄ 烷基係視情
 10 況經一或可能之二或多個選自羥基或 C₁₋₄ 烷
 基-氧基-之取代基所取代；

R^5 及 R^6 個別選自氫或 C₁₋₄ 烷基；

R^{12} 表示氫、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基-氧基-羰基
 -、Het¹⁷、Het¹⁸-C₁₋₄ 烷基-、視情況經 Het¹⁹-C₁₋₄
 15 烷基胺基羰基-所取代之 C₂₋₄ 烯基羰基-、C₂₋₄
 烯基磺醯基-、C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基-或視情
 況經一或可能之二或多個選自氫、羥基、胺基
 或 C₁₋₄ 烷基氧基-之取代基所取代的苯基；

R^{13} 係表示氫、C₁₋₄ 烷基、Het¹³、Het¹⁴-C₁₋₄
 20 烷基-或視情況經一或可能之二或多個選自
 氫、羥基、胺基或 C₁₋₄ 烷基氧基-之取代基所
 取代的苯基；

R^{14} 及 R^{15} 個別選自氫、C₁₋₄ 烷基、Het¹⁵-C₁₋₄
 烷基-或 C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基；

Het¹ 係表示選自哌啶基、嗎啉基、哌咭基、
 呋喃基、吡啶基、二氧戊環基、噻啶基、噁啶
 基、咪啶基、異噁啶基、噁二啶基、吡啶基或
 吡咯烷基之雜環，其中該 Het¹ 係視情況經胺
 基、C₁₋₄ 烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、苯基、苯基
 5 -C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基-氧基-C₁₋₄ 烷基-單-或二
 (C₁₋₄ 烷基)胺基-或胺基-羰基-所取代；

Het¹³ 係表示選自吡咯烷基或哌啶基之雜
 環，其中該雜環係視情況經一或可能之二或多
 10 個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基
 -、C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基或多羥基-C₁₋₄ 烷基-
 之取代基所取代；

Het¹⁴ 係表示選自嗎啉基、吡咯烷基、哌咭基
 或哌啶基之雜環，其中該雜環係視情況經一或
 15 可能之二或多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、
 羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基或多
 羥基-C₁₋₄ 烷基-之取代基所取代；

Het¹⁵ 係表示選自嗎啉基、吡咯烷基、哌咭基
 或哌啶基之雜環，其中該雜環係視情況經一或
 20 可能之二或多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、
 羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基或多
 羥基-C₁₋₄ 烷基-之取代基所取代；

Het¹⁶ 係表示選自嗎啉基、吡咯烷基、哌咭
 基、1,3,2-二氧雜硼腴或哌啶基之雜環，其中

該雜環係視情況經一或多個選自 C_{1-4} 烷基之取代基所取代；且

5 Het^{17} 係表示選自吡咯烷基或哌啶基之雜環，其中該雜環係視情況經一或可能之二或多個選自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基氧基 C_{1-4} 烷基或多羥基- C_{1-4} 烷基-之取代基所取代；

10 Het^{18} 及 Het^{19} 個別表示選自嗎啉基、吡咯烷基、哌啶基或哌啶基之雜環，其中該 Het^{18} 及 Het^{19} 係視情況經一或可能之二或多個選自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基氧基 C_{1-4} 烷基或多羥基- C_{1-4} 烷基-之取代基所取代；

15 Ar^1 、 Ar^2 、 Ar^3 、 Ar^4 及 Ar^5 個別表示視情況經氟基、 C_{1-4} 烷基磺醯基-、 C_{1-4} 烷基磺醯基胺基-、胺基磺醯基胺基-、羥基- C_{1-4} 烷基、胺基磺醯基-、羥基-、 C_{1-4} 烷基氧基-或 C_{1-4} 烷基所取代之苯基。

20 尤其是其中施加下列限制中之一或多項的式 (III) 中間物：

i) Y 係表示 $-C_{3-9}$ 烷基-、 $-C_{1-5}$ 烷基-氧基- C_{1-5} 烷基-、 $-C_{1-5}$ 烷基- NR^{13} - C_{1-5} 烷基-、 $-C_{1-6}$ 烷基-NH-CO-；

ii) X^2 係表示直接鍵結、O、 $-O-C_{1-2}$ 烷基-、

NR^{12} 、 $-\text{NR}^{12}-\text{C}_{1-2}$ 烷基 -、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{N}=\text{CH}-$ 或 C_{1-2} 烷基；

iii) R^1 係表示氫、氟基、鹵基或羥基，以鹵基為佳；

5 iv) R^2 係表示氫、氟基、鹵基、羥基、羥基羰基 -、 C_{1-4} 烷基氧基羰基 -、 Het^{16} -羰基 -、 C_{1-4} 烷基 -、 C_{2-6} 炔基 -、 Ar^5 或 Het^1 ；另一具體實施樣態中， R^2 係表示氫、氟基、鹵基、羥基、
10 C_{2-6} 炔基 - 或 Het^1 ；尤其是 R^2 係表示氫、氟基、鹵基、羥基、或 Ar^5 ；

v) R^{12} 表示氫、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷基 - 氧基 - 羰基 -；

vi) R^{13} 係表示 $\text{Het}^{14}-\text{C}_{1-4}$ 烷基，尤其是嗎啉基 - C_{1-4} 烷基；

15 vii) Het^1 係表示選自視情況經胺基、 C_{1-4} 烷基、羥基 - C_{1-4} 烷基 -、苯基、苯基 - C_{1-4} 烷基 -、 C_{1-4} 烷基 - 氧基 - C_{1-4} 烷基 -、單 - 或二 (C_{1-4} 烷基) 胺基 - 或 胺基 - 羰基 - 所取代之噻唑基；

20 viii) Het^{16} 係表示選自哌啶基或吡咯烷基之雜環。

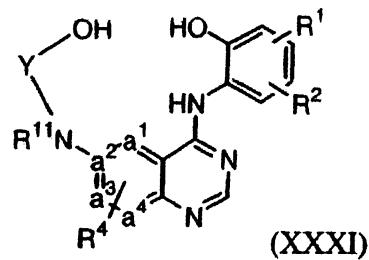
本發明另一目的係提供式 (III) 中間物於合成巨環激酶抑制劑諸如式 (I) 化合物的用途。

本發明化合物因其具有醫藥性質而可使

用。因此可作為藥劑。

是故，本發明另一層面有關一種式(XXXI)之中間物

5



其 N-氧化物、醫藥上可接受之加成鹽及立體化學異構形式，其中

10 $a^1 - a^2 = a^3 - a^4$ - 係表示選自 $N-CH=CH-CH$ 或 $N-CH=N-CH$ 之二價基團；

Y 係表示 $-C_{3-9}$ 烷基 -、 $-C_{1-5}$ 烷基 $-NR^{13}-C_{1-5}$ 烷基 -、 $-C_{1-6}$ 烷基 $-NH-CO-$ 或 $-CO-NH-C_{1-6}$ 烷基 -；

15 R^1 係表示氫或鹵基；

R^2 係表示氫、氰基、鹵基、羥基羰基 -、 C_{1-4} 烷基氧基羰基 -、 Het^{16} -羰基 - 或 Ar^5 ；

R^4 係表示羥基、 C_{1-4} 烷基氧基 -、 Ar^4-C_{1-4} 烷基氧基或 R^4 係表示經一或可能之二或多個選
20 自 C_{1-4} 烷基氧基 - 或 Het^2 -之取代基所取代的

C_{1-4} 烷基氧基；

R^{11} 係表示氫；

R^{13} 表示 $Het^{14}-C_{1-4}$ 烷基-，尤其是嗎啉基- C_{1-4} 烷基；

5 Het^2 係表示選自嗎啉基、哌啶基、哌啶基或吡咯烷基之雜環，其中該 Het^2 係視情況經一或可能之二或多個選自羥基、胺基或 C_{1-4} 烷基之取代基所取代；另一具體實施樣態中， Het^2 係表示選自嗎啉基或哌啶基之雜環，其視情測
10 經 C_{1-4} 烷基-(以甲基為佳)所取代；

Het^{14} 係表示嗎啉基；

Het^{16} 係表示選自嗎啉基或吡咯烷基之雜環；

Ar^4 係表示苯基；

Ar^5 係表示視情況經取代氟基所取代之苯基；及式(XXXI)中間物於巨環激酶抑制劑(諸
15 如例如式(I)化合物)之合成中的用途。

如以下實驗部分所述，本發明化合物之生長抑制效果及抗腫瘤活性已於體外在受體酪氨酸激酶 EGFR 上之酶催化檢定中得到證明。在備擇檢定中，化合物之生長抑制效果係於卵巢癌細胞系 SKOV3 上使用技術界已知之胞毒性檢定諸如 LIVE/DEAD(分子探針
20 (Molecular Probes))或 MTT 測試。

是故，本發明提供用於治療之式(I)化合

物及式(XXXI)之中間物及其醫藥上可接受之
N-氧化物、加成鹽、四級胺及立體化學異構
形式。尤其是治療或預防與細胞增殖有關之疾
病。該式(I)化合物、式(XXXI)之中間物及其
5 醫藥上可接受之 N-氧化物、加成鹽、四級胺
及立體化學異構形式以下可稱為本發明化合
物。

本發明化合物特別可治療之疾病有動脈
硬化、再狹窄、癌症及糖尿病併發症，例如視
10 網膜病變。

就本發明化合物之應用而言，提供一種
治療細胞增殖性疾病之方法，該等疾病係諸如
動脈硬化、再狹窄及癌症，該方法係包括將治
療有效量之本發明化合物投予需治療之動
15 物，例如哺乳類，包含人類。

該方法包括將有效量之本發明化合物全
身性或局部地投予動物，包含人類。熟習此技
術者確知治療有效量之本發明 EGFR 抑制劑
係為足以誘導生長抑制效果之量，而此量特別
20 視細胞增生之尺寸、類型、該化合物於治療調
配物中之濃度及患者之狀況而定。通常，EGFR
抑制劑作為治療細胞增殖性疾病諸如動脈硬
化、再狹窄及癌症之療劑的投藥量係視情況而
由指定醫師決定。

通常，適當之劑量係為在治療部位產生 0.5 nM 至 200 μ M (更常為 5 nM 至 10 μ M) 之 EGFR 抑制劑濃度的量。為得到此等治療濃度，需治療之患需投藥介於 0.1 毫克/公斤至 300 毫克/公斤體重之間，尤其是 10 毫克/公斤至 100 毫克/公斤體重。如前文所示，前述量可視情況而改變。在此等治療方法中，本發明化合物較佳係於投藥前加以調配。如下文所述，適當之醫藥調配物係藉已知方法使用眾所周知且即可取得之成份來製備。

因為作為 EGFR 抑制劑之高度選擇性，前述式 (I) 化合物及式 (XXXI) 中間物亦可用於標記或確認受體酪胺酸激酶受體內之激酶功能部位。使用於此目的時，本發明化合物可經標記，尤其是以放射性同位素部分或完全置換分子中之一或多個原子。令人感興趣之經標記化合物的實例有具有至少一個鹵基 (其係為碘、溴或氟之放射性同位素) 的化合物；或具有至少一個 ^{11}C -原子或氚原子之化合物。

一群特別之化合物係為其中 R^1 係為放射性鹵原子之式 (I) 化合物或式 (XXXI) 中間物。基本上，任何含有鹵原子之本發明化合物皆易於藉著以適當之同位素置換鹵原子而加以放射標記。適用於此目的之鹵素放射性同位素係

為放射性碘化物，例如 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I ；
放射性溴化物，例如 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 及 ^{82}Br ，
及放射性氟化物，例如 ^{18}F 。放射性鹵原子之
導入可藉著適當之交換反應或使用任一種前
述製備式(I)之鹵素衍生物的方法進行。

另一種令人感興趣之放射標記形式係以
 ^{11}C -原子置換碳原子或以氬原子置換氫原子。

因此，該經放射標記之本發明化合物可
使用於生物材料專一性地標記受體部位的方法
中。該方法係包括下列步驟(a)放射性標記
本發明化合物，(b)將此經放射標記之化合物
投予生物材料且之後(c)偵測該經放射標記之
化合物的發射。

術語生物材料係包括各個種類之具有生
物來源的材料。此術語尤其係指組織試樣、血
漿或體液，但亦指動物，尤其是溫血動物，或
動物之某些部分，諸如器官。

當使用於活體內檢定時，該經放射標記
之化合物係於適當之組成物形式下投予動
物，而該經放射標記之化合物的位置係使用成
像技術偵測，諸如例如單光子發射計算斷層攝
影術(Single Photon Emission Computerized
Tomography) (SPECT)或正子發射斷層攝影術
(Positron Emission Tomography) (PET)及其類

者。依此可測量整個體內之特別受體部位的分
布，而含有該等受體部位之器官可藉前述成像
技術加以顯影。此種藉著投予式(I)之經放射
標記化合物並偵測來自該放射性化合物之發
射的器官成像方法亦構成本發明之一部分。

另一態樣中，本發明提供本發明化合物
在製造用以治療任何前述細胞增殖性疾病或
病徵的藥劑之用途。

本發明化合物(此處亦稱為活性成份)達
到療效所需之量當然係視特定化合物、投藥路
徑、受藥者之年齡及狀況及待治療之特定障礙
或疾病而定。適當之日劑量係為 0.01 毫克/公
斤至 300 毫克/公斤體重，尤其是 10 毫克/公
斤至 100 毫克/公斤體重。治療方法亦可包含
依介於每日服用一及四次間之服藥法投予活
性成份。

雖然活性成份可單獨投藥，但較佳係存
在為醫藥組成物形式。是故，本發明另提供一
種醫藥組成物，其包括本發明化合物與醫藥上
可接受之載體或稀釋劑。該載體或稀釋劑在與
組成物之其他成份相容且不傷害受藥者方面
須“可接受”。

本發明醫藥組成物可藉任何製藥界熟知
之方法製備，例如，使用諸如 Gennaro 等人之

Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, 特別參照第 8 部分：Pharmaceutical preparations and their Manufacture)所述之方法。治療有效量之

5 作為活性成份的特定化合物(鹼形式或加成鹽形式)係與醫藥上可接受之載體結合成細密之摻合物，該載體係視投藥所需之製劑形式而採用各種形式。期望此等醫藥組成物係為適於全身投藥(諸如經口、經皮或非經腸投藥)或局部

10 投藥(諸如經由吸入、鼻噴劑、眼滴劑或經乳霜、凝膠、洗髮精或其類者)之單元劑型。例如，製備經口劑型之組成物時，可採用任何一般醫藥介質，當為經口液體製劑諸如懸浮液、糖漿、酏劑及溶液時，諸如例如水、二醇、油、

15 醇及其類者；或當為粉末、丸劑、膠囊及錠劑時，為固體載體諸如澱粉、糖、高嶺土、潤滑劑、黏合劑、崩解劑及其類者。因為其投藥簡易性，錠劑及膠囊顯然為最佳經口劑量單元形式，此時顯然可採用固體醫藥載體。就非經腸

20 組成物而言，該載體通常包括無菌水(至少大部分)，唯可包含其他成份以例如增進溶解度。例如可製備注射溶液，其中該載體係包括鹽水溶液、葡萄糖溶液或鹽水與葡萄糖溶液之混合物。亦可製備注射懸浮液，此時可採用適

當之液體載體、懸浮劑及其類者。在適於經皮投藥之組成物中，載體視情況包括滲透增進劑及/或適當之潤濕劑，視情況結合有次要比例之具有任何性質的適當添加劑。該等添加劑可助於投藥至皮膚且/或可幫助製備所需之組成物。此等組成物可依各種方式投藥，例如經皮敷劑、點塗劑(spot-on)或軟膏。

特佳情況係將前述醫藥組成物調配成投藥簡便且劑量均勻之劑量單元形式。本發明說明書及申請專利範圍中所使用之劑量單元形式是指適於作為單元劑型之物理上不連續單元，各單元含有經計算以結合所需之醫藥載體產生所需療效之預定量活性成份。該等劑量單元形式的實例有錠劑(包含刻痕或塗覆錠劑)、膠囊、丸劑、粉包、糯米紙囊劑、注射溶液或懸浮液、茶匙用劑、湯匙用劑及其類者，及其分離之多份藥劑。

【實施方式】

實驗部分

下文中，術語"ADDP"係定義為1,1'-(偶氮基二羰基)雙-哌啶，"DMF"係定義為二甲基甲醯胺，"THF"係定義為四氫呋喃，"DMSO"係表示二甲基亞砜。

A. 中間物之製備

實施例 A1

a) 酚，4-氯-2-[(6-氯吡啶並[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基]-(中間物 1)之製備

5 4,6-二氯吡啶並[3,2-d]嘧啶(0.00255 莫耳)
與 4-氯-2-胺基酚(0.0046 莫耳)於異丙醇(30
毫升)中之混合物於 50℃ 下攪拌 2 小時 30 分
鐘，之後調至室溫並蒸乾。殘留物置入乙醚
中，過濾並乾燥，產生 1 克(100%)中間物 1。

b) 酚，4-氯-2-[[6-[(6-羥基己基)胺基]吡
10 啶並[3,2-d]嘧啶-4-基]胺基]-(中間物 2)之製
備

中間物 1 (0.00255 莫耳)與 6-胺基-1-己醇
(0.0255 莫耳)之混合物於 100℃ 下攪拌 3 小
時，之後調至室溫。殘留物於矽膠上層析純化
15 (溶離劑：DCM/MeOH/NH₄OH 97/3/0.1; 70 至 200
微米)，產生 0.71 克(72%)中間物 2，熔點 260
℃。

實施例 A2

20 酚，4-氯-2-[[6-[(4-羥基丁基)胺基]吡
啶並[3,2-d]嘧啶-4-基]胺基]-(中間物 3)之
製備

中間物 1 (0.0013 莫耳)與 4-胺基-1-丁
醇(0.026 莫耳)之混合物於 100℃ 下攪拌 4 小
時，之後調至室溫，並水解飽和氯化鈉溶液。

混合物以 DCM 萃取，傾析，以 MgSO_4 乾燥，過濾，並蒸乾溶劑。殘留物 (0.5 克) 以矽膠管柱層析純化 (溶離劑：DCM/MeOH/ NH_4OH 95/5/0.1; 70 至 200 微米)。殘留物 (81 毫克，17%) 自乙腈及二乙醚結晶。濾出沉澱物並乾燥，產生 69 毫克 (15%) 中間物 3，熔點 227°C 。

實施例 A3

酚，4-氯-2-[[6-[(5-羥基戊基)胺基]吡啶並 [3,2-d]嘧啶-4-基]胺基]-(中間物 4)之製備

中間物 1 (0.0013 莫耳)與 5-胺基-1-戊醇 (0.0195 莫耳)之混合物於 100°C 下攪拌 4 小時，之後調至室溫，並水解飽和氯化鈉。混合物以 DCM 萃取，傾析，以 MgSO_4 乾燥，過濾，並蒸乾溶劑。殘留物 (0.45 克) 以矽膠管柱層析純化 (溶離劑：DCM/MeOH/ NH_4OH 95/5/0.1; 70 至 200 微米)。殘留物 (66 毫克，14%) 自乙腈及二乙醚結晶。濾出沉澱物並乾燥，產生 59 毫克 (12%) 中間物 4，熔點 240°C 。

實施例 A4

a) 酚，4-氯-2-[[6-(甲硫基)嘧啶並 [5,4-d]嘧啶-4-基]胺基]-(中間物 5)之製備

8-氯-2-(甲硫基)-嘧啶並 [5,4-d]嘧啶 (0.0047 莫耳)與 2-胺基-4-氯-酚 (0.0094 莫耳)於二噁烷 (5 毫升)中之混合物於 80°C 下攪

拌 1 小時，之後冷卻至室溫，濾出沉澱物，以水及後續二乙醚洗滌，並於真空中乾燥，產生 1.2 克 (80%) 中間物 5。

5 b) 酚，4-氯-2-[[6-[(6-羥基甲基)胺基]嘧啶並 [5,4-d]嘧啶-4-基]胺基]-(中間物 6)之製備

異構物 1 (0.00172 莫耳)於 6-胺基-1-己醇 (0.0022 莫耳)中之混合物在 100°C 下熔融 8 小時。殘留物於矽膠上管柱層析純化 (溶離劑：
10 CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0.1；35 至 70 微米) 產生 0.170 克固體。添加乙醚。濾出固體並於真空中乾燥，產生 135 毫克 (20%) 中間物 (6)。

實施例 A5

15 a) 吡啶並 [3,2-d]嘧啶，4,6-二氯-(中間物 7)之製備

DMF (3 滴)添加於 6-氯-吡啶並 [3,2-d]嘧啶-4(1H)-酮 [171178-33-9] (0.00275)及亞磺酰氯 (0.179 莫耳)之混合物中。反應混合物攪拌且回流 (於 80°C) 90 分鐘。蒸發溶劑。添加部分二氯甲烷且蒸發溶劑。殘留物溶解於二氯甲烷中。有機溶液以飽和 K₂CO₃ 水溶液洗滌，之後乾燥 (MgSO₄)，過濾並蒸發溶劑，產生 0.49
20 克 (89%) 中間物 (7)。(HPLC: 85%P)。

b) 4-[2-(6-氯-吡啶並 [3,2-d]嘧啶-4-基胺

基)-苯氧基]-丁酸乙酯(中間物 8)之製備

中間物(7)(0.00245 莫耳)溶解於 2-丙醇(20 毫升)(非極可溶)中。添加 4-(2-胺基苯氧基)丁酸乙酯(0.00416 莫耳)，之後添加 N,N-二乙基乙胺(0.00490 莫耳)。反應混合物攪拌並回流隔夜。之後，將反應混合物冷卻至室溫並蒸發溶劑。殘留物置入二乙醚內。濾出沉澱物並乾燥(泵)，產生 1.48 克部分(1)(帶綠色固體，HPLC-MS 為 92% P；存有部分起始物質 B)。此部分(1)係如下文般純化。

重複反應。

中間物(7)(0.0055 莫耳)溶解於 2-丙醇(40 毫升)(非極可溶)內。添加 4-(2-胺基苯氧基)丁酸，乙酯(0.00935 莫耳)，之後添加 N,N-二乙基乙胺(0.0110 莫耳)。反應混合物攪拌並回流隔夜。之後，反應混合物冷卻至室溫並蒸發溶劑。殘留物與部分(1)結合，於矽膠上進行快速管柱層析(溶離劑：正己烷/EtOAc 3/1)。收集產物溶離份並蒸發溶劑，產生 3.04 克中間物(8)(定量產率之帶綠色固體，在不進一步純化下使用於後續反應步驟)。

c) 4-{2-[6-(3-第三丁氧羰基胺基-丙基胺基)-吡啶並[3,2-d]嘧啶-4-基胺基]-苯氧基}-丁酸乙酯(中間物 9)之製備

中間物(8) (0.00026 莫耳)及(3-胺基丙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙忝(0.00288 莫耳)於 100°C 在密閉反應器中混合 3 小時，產生部分(1) (HPLC 57% P+35% 鹽胺)。

5 此部分(1)係如下文般純化。

重複反應。

中間物(8) (0.00026 莫耳)及(3-胺基丙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯(0.00288 莫耳)於 100°C 開放反應瓶(非如前述之密閉反應器)中
10 混合 2.5 小時。混合物與部分(1)結合。於矽膠上快速管柱層析純化(溶離劑：正己烷/EtOAc 3/1)。收集產物溶離份並蒸發溶劑，產生中間物(9) (HPLC：92%)。

d) 4-{2-[6-(3-胺基-丙基胺基)-吡啶並
15 [3,2-d]嘧啶-4-基胺基]-苯氧基}-丁酸乙酯(中間物 10)之製備

中間物(9) (0.00019 莫耳)溶解於二氯甲烷(4.00 毫升)中。添加三氟乙酸(0.05192 莫耳)且反應混合物於室溫下攪拌 2 小時。溶劑及殘
20 留酸係於旋轉蒸發器中蒸發。將形成之殘留物(油)乾燥(高真空泵)，產生中間物(10) (HPLC：93% P；定量產率；使用於後續反應步驟，不進一步純化)。

e) 4-{2-[6-(3-胺基-丙基胺基)-吡啶並

[3, 2-d] 嘧啶-4-基胺基]-苯氧基}-丁酸(中間物 11)之製備

中間物(10) (0.00019 莫耳; 1 當量)溶解於四氫呋喃(8.00 毫升)中。添加水(1.00 毫升)。添加固狀氫氧化鋰單水合物(0.0019 莫耳)。添加更多氫氧化鋰單水合物, 直至達到鹼性 pH (之前因為 CF_3COOH 殘留物而為酸性)。反應混合物於 65°C 攪拌 2 日。於旋轉蒸發器中蒸發溶劑, 產生中間物(11)。(HPLC: 78% P; 定量產率; 使用於後續反應步驟, 不進一步純化)。

實施例 A6

a) 4-氯-6-氯-吡啶並[3, 4-d]嘧啶(中間物 12)之製備

DMF (5 滴)添加於 6-氯-3H-吡啶並[3, 4-d]嘧啶-4-酮(0.00605)及亞磺醯氯(0.39 莫耳)之混合物中。反應混合物攪拌且回流(於 80°C) 7 小時。蒸發溶劑, 產生 1.254 克中間物(12)(不純定量產率; 使用於後續反應步驟, 不進一步純化)。

b) 4-[2-(6-氯-吡啶並[3, 4-d]嘧啶-4-基胺基)-苯氧基]-丁酸乙酯(中間物 13)之製備

中間物(12) (0.00605 莫耳)溶解於 2-丙醇(40 毫升)中。添加 4-(2-胺基苯氧基)丁酸乙酯[112290-16-1]鹽酸鹽(0.01028 莫耳), 之後

添加 N, N-二乙基乙胺 (0.01210 莫耳)。反應混合物攪拌並回流隔夜。之後，將反應混合物冷卻至室溫並蒸發溶劑。殘留物於矽膠上快速管柱層析純化 (溶離劑：正己烷/EtOAc 3/1)。收集產物溶離份並蒸發溶劑，產生 0.922 克中間物 (13) (兩步驟 41%；帶黃色之固體；HPLC 97% P)。

c) 4-{2-[6-(3-第三丁氧羰基氨基-丙基胺基)-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-苯氧基}-丁酸乙酯 (中間物 14) 之製備

中間物 (13) (0.00027 莫耳) 於反應器中溶解於 DMSO (適量) 中。添加 (3-胺基丙基) 胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯 [75178-96-0] (0.07 毫升) 及 N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺 [7087-68-5] (0.10 毫升)。關閉反應器且混合物於 80°C 加熱 7 日。反應混合物倒入水中，產物以二氯甲烷萃取三次。將結合之有機層乾燥 (MgSO₄)，過濾並蒸發溶劑，產生第 1 份中間物 (14)。

另兩份中間物 14 係如下製備：

中間物 (13) (0.00027 莫耳) 及 (3-胺基丙基) 胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯 [75178-96-0] (0.00299 莫耳) 於 (密閉) 反應器中混合，並於 100°C 加熱 3 小時，產生第 2 份

中間物(14)。

中間物(13)(0.00008 莫耳)及(3-胺基丙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯 [75178-96-0](0.0009 莫耳)於開放反應瓶中
5 混合並於 80°C 加熱 3 日，產生第 3 份中間物 (14)。

結合第 1、2 及 3 份中間物 14，於矽膠上快速管柱層析純化。

中間物 14 亦如下製備：

10 中間物(13)(0.00027 莫耳)溶解於 DMF (3 毫升)中。添加(3-胺基丙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯 [75178-96-0](0.00040 莫耳)及碳酸鉍(0.00135 莫耳)，反應混合物於 100°C 攪拌 4 小時，之後於 115°C 下隔夜。濾出過量之碳酸鉍。
15 將濾液蒸發，產生中間物(14)。

d) 4-{2-[6-(3-胺基-丙基胺基)-吡啶並 [3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-苯氧基}-丁酸乙酯 (中間物 15)之製備

中間物(14)(0.00055 莫耳)溶解於二氯甲烷
20 (11.00 毫升)中。添加三氟乙酸(0.143 莫耳)且反應混合物於室溫下攪拌 2 小時。溶劑及殘留酸係於旋轉蒸發器中蒸發。將形成之殘留物(油)乾燥(高真空泵)，產生中間物(15)(HPLC: 91% P; 定量產率; 使用於後續反應步驟，不

進一步純化)。

e) 4-{2-[6-(3-胺基-丙基胺基)-吡啶並
[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-苯氧基}-丁酸(中間
物 16)之製備

5 中間物(15)(0.00055 莫耳)溶解於四氫呋喃
(16.00 毫升)中。添加水(2.00 毫升)。添加固
狀氫氧化鋰單水合物(0.0055 莫耳)。添加更多
氫氧化鋰單水合物，直至達到鹼性 pH(之前因
為 CF_3COOH 殘留物而為酸性)。反應混合物於
10 65°C 攪拌 2 日。於旋轉蒸發器中蒸發溶劑，產
生中間物(16)。(HPLC: 88% P; 定量產率; 使
用於後續反應步驟，不進一步純化)。

實施例 A7

15 a) 烯丙基-(4-氯-5-氟-2-硝基-苄基)-甲基
-胺(中間物 17)之製備

N-甲基-2-丙烯-1-胺(1.1 當量)添加於 4-氯
-5-氟-2-硝基-苯甲醛(1 當量)於 1,2-二氯乙
烷(207 毫升)中之溶液中，之後添加 MgSO_4 (2
匙)，所得溶液於室溫下攪拌 2 小時。分 5 份
20 添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3 當量)(每小時一份)，反應
混合物以 K_2CO_3 洗滌。以 CH_2Cl_2 萃取後，分層。
有機層以 MgSO_4 乾燥，過濾並蒸發，產生中間
物(17)。

b) 2-[(烯丙基-甲基-胺基)-甲基]-5-氯-4-

氯-苯基胺(中間物 18)之製備

硝基衍生物中間物(17)(1當量)於 H₂O (120 毫升)及 NH₄Cl (5當量)之溶液中的溶液於室溫下溶解於甲苯(120 毫升)中，之後緩緩添加鐵粉(5當量)，反應混合物於 105°C 攪拌並回流。所得粗製物以快速層析純化。收集所需之產物溶離份，蒸發溶劑，產生 4.8 克中間物(18)。

c) {2-[(烯丙基-甲基-胺基)-甲基]-5-氯-4-氯-苯基}-(6-氯-吡啶並[3,2-d]嘧啶-4-基)-胺(中間物 19)之製備

三乙胺(3 當量)添加於 4,6-二氯-吡啶並[3,2-d]嘧啶(1 當量)於乙腈(以 Al₂O₃ 乾燥)(9 毫升)中之溶液中。釋出 HCl，反應混合物以 N₂ 清洗 10 至 15 分鐘。添加中間物(18)(1.7 當量)，之後反應混合物攪拌並回流 5 小時。收集產物，於高度真空下乾燥，產生所需產物。添加 EtOAc 於母層，之後沉澱析出白色固體。過濾後，將濾液濃縮，所得濃縮物於矽膠上以快速層析純化(溶離劑：己烷/EtOAc 9/1)。收集所需溶離份並蒸發溶劑，產生所需產物。收集所需產物之兩溶離份，產生 0.750 克中間物(19)。

d) N⁶-烯丙基-N⁴-{2-[(烯丙基-甲基-胺基)-甲基]-5-氯-4-氯-苯基}-吡啶並[3,2-d]嘧啶

-4, 6-二胺 (中間物 20) 之製備

中間物 (19) (1 當量) 於 2-丙烯基胺 (9.8 當量) 中之溶液於 100°C 下在密閉管中加熱隔夜，之後將形成之溶液濃縮且於高度真空下乾燥，得到 0.487 克 (115%) 半固體，其再溶解於 CH₂Cl₂ 中。之後過濾溶液，濾液再次濃縮，產生 0.412 克 (100%) 中間物 (20)。

e) 4, 6-亞乙二基嘧啶並 [4, 5-b][1, 4, 6, 11] 苯並四氫雜環十四碳炔，16-氯-15-氯-7, 8, 11, 12, 13, 18-六氫-12-甲基-，(9E)-(中間物 21) 之製備

中間物 (20) 與第二代 Grubb 氏觸媒 (0.2 當量) 於 CH₂Cl₂ (7 毫升) 中之混合物攪拌並回流 6 小時，之後反應混合物於室溫下攪拌 72 小時並再次回流。添加額外量之 B (20%)，之後形成之混合物再次攪拌且回流 6 小時。再添加額外 B (20%)，混合物再回流隔夜。濃縮後，所得之殘留物於矽膠上快速層析純化 (溶離劑：乙酸酯/己烷 1/1)。收集所需之溶離份，蒸發溶劑，產生 0.025 克 (38%) 純中間物 (21)。

B. 化合物之製備實施例 B1

7H, 19H-4, 6-亞乙二基嘧啶並 [4, 5-b][13, 1, 4, 6] 苯並氧雜三氫雜環十五碳

炔，17-氯-8, 9, 10, 11, 12, 13-六氫-(化合物 1)
之製備

在兩個分離之滴液漏斗中，於氮氛圍下將三
丁基膦(0.00268 莫耳)於 THF (20 毫升)中之溶
5 液及 ADDP (0.00155 莫耳)於 THF (20 毫升)中
之溶液同時緩緩添加於中間物 2 (0.00103 莫
耳)於 THF (20 毫升)及 DMF (2 毫升)中而冷卻
於 0°C 之溶液中。反應混合物於室溫下攪拌 4
小時，倒入 1N 鹽酸水溶液中，1 小時後，混合
10 物以 DCM 稀釋。濾出沉澱物，有機相以 10%碳
酸鉀水溶液分配，乾燥(MgSO₄)並於真空中濃
縮。固體殘留物於熱異丙氧基中以音波處理，
過濾，以無水乙醚洗滌並於真空中乾燥，產生
0.16 克(44%)化合物(1)。

15 實施例 B2

6, 4-(氮基亞甲基)嘧啶並[4, 5-b][13, 1, 4, 6]
苯并氧雜三氮雜環十五碳炔，17-氯
-7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 19-八氫-(化合物 2)之
製備

20 在兩個分離之滴液漏斗中，將 ADDP (0.00102
莫耳)於 THF (2 毫升)中之溶液及三丁基膦
(0.00177 莫耳)於 THF (2 毫升)中之溶液同時
緩緩添加於中間物 6 (0.000681 莫耳)於 THF
(10 毫升)及 DMF (1.4 毫升)中之溶液中，於室

溫下攪拌 18 小時。之後於室溫下同時添加
 ADDP (0.000340 莫耳)於 THF (0.7 毫升)中之
 溶液及三丁基磷(0.000592 莫耳)於 THF (0.7
 5 毫升)中之溶液。將混合物水解，濾出沉澱物，
 以水及後續之異丙醇及二乙醚洗滌，於真空中
 乾燥，產生 0.124 克(49%)化合物(2)，熔點 >260
 °C。

實施例 B3

7H, 21H-4, 6- 亞 乙 二 基 嘓 啶 並
 10 [4, 5-b][15, 1, 4, 6, 10] 苯並氧雜四氮雜環十
 七碳炔-12(13H)-酮，8, 9, 10, 11, 14, 15-六氮
 -(化合物 3)之製備

1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-3-氧化物-1H-
 苯并三唑鎧，六氟磷酸(1-)
 15 [94790-37-1](0.00057 莫耳)溶解於 DMF (20
 毫升)中並於室溫下攪拌。中間物(11)
 (0.00019 莫耳)溶解於 DMF (10 毫升)中並添加
 N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺(0.00114 莫
 耳)。此溶液以 2 日期間緩緩添加於第一溶液
 20 中。淡綠色溶液於室溫下攪拌隔夜。蒸發溶劑
 (DMF)。殘留物以快速管柱層析純化，產生化
 合物(3)。

根據實施例 B3 製備之化合物	
4,6-亞乙二基嘧啶並 [4,5-b][1,4,6,10,13] 苯并五氮雜環十六碳炔-12(7H)-酮, 18-氯-17-氯-8,9,10,11,13,14,15,20-八氫-	化合物 6
4,6-亞乙二基嘧啶並 [4,5-b] 吡咯並 [2,1-b][1,4,6,10,13] 苯并五氮雜環十六碳炔-12(7H)-酮, 20-氯-19-氯-8,9,10,11,12a,13,14,15,17,22-十氫	化合物 7
4,6-亞乙二基嘧啶並 [4,5-b][1,4,6,10,13] 苯并五氮雜環十六碳炔-12(7H)-酮, 18-氯-17-氯-8,9,10,11,13,14,15,20-八氫-14-甲基	化合物 8
4,6-亞乙二基-11H-嘧啶並 [4,5-b][1,4,6,9,12] 苯并五氮雜環十五碳炔-11-酮, 17-氯-16-氯-7,8,9,10,12,13,14,19-八氫-13-甲基-	化合物 9

4,6- 亞 乙 二 基 嘓 啶 並 [4,5-b][1,4,6,10,13] 苯 并 五 氮 雜 環 十 六 碳 炔 -12(7H)- 酮 , 18- 氯 -17- 氯 -8,9,10,11,13,14,15,20- 八 氮 -13-(2-甲 基 丙 基)-	化 合 物 10
4,6- 亞 乙 二 基 嘓 啶 並 [4,5-b][1,4,6,10,13] 苯 并 五 氮 雜 環 十 八 碳 炔 -15(16H)- 酮 , 20- 溴 -7,8,9,10,11,12,13,14,17,20- 十 氮 -	化 合 物 11
4,6- 亞 乙 二 基 嘓 啶 並 [4,5-b][1,4,6,10,14] 苯 并 五 氮 雜 環 十 八 碳 炔 -16(7H)- 酮 , 20- 氯 -8,9,10,11,12,13,14,15,17,22- 十 氮 -	化 合 物 12
4,6- 亞 乙 二 基 -7H- 嘓 啶 並 [4,5-b][1,4,6,10,14] 苯 并 五 氮 雜 環 十 九 碳 炔 -16(17H)- 酮 , 21- 氯 -8,9,10,11,12,13,14,15,18,23- 十 氮 -	化 合 物 13

4, 6- 亞 乙 二 基 嘧 啶 並 [4, 5-b][1, 4, 6, 10, 13] 苯 并 五 氮 雜 環 十 八 碳 炔 -15(16H)- 酮 , 20- 氮 -7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 22- 十 氮 -	化 合 物 14
---	-------------

實施例 B4

7H, 21H-6, 4-(氮 基 亞 甲 基) 嘧 啶 並
[5, 4-m][1, 6, 10, 15] 苯 並 氧 雜 三 氮 雜 環 十 七
碳 炔 -12(13H)- 酮 , 8, 9, 10, 11, 14, 15- 六 氮
5 -(化合物 4)之製備

1-[雙 (二 甲 基 胺 基) 亞 甲 基]-3-氧 化 物 -1H-
苯 并 三 唑 鎗 , 六 氮 磷 酸 (1-)
[94790-37-1] (0.00165 莫 耳) 溶 解 於 DMF (40
毫 升) 中 並 於 室 溫 下 攪 拌 。 中 間 物 (16)
10 (0.00055 莫 耳) 溶 解 於 DMF (20 毫 升) 中 並 添 加
N-乙 基 -N-(1-甲 基 乙 基)-2-丙 胺 (0.0033 莫
耳) 。 此 溶 液 以 2 日 期 間 緩 緩 添 加 於 第 一 溶 液
中 。 淡 綠 色 溶 液 於 室 溫 下 攪 拌 隔 夜 。 蒸 發 溶 劑
(DMF) , 產 生 化 合 物 (4) 。

根據實施例 B4 製備之化合物	
6, 4-(氮 基 亞 甲 基) 嘧 啶 並 [4, 5-b][1, 6, 10, 13] 苯 並 四 氮 雜 環 十 六 碳 炔 -12(7H)- 酮 , 18- 氮 -17- 氮 -8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 20-八 氮 -	化 合 物 15

6,4-(氮基亞甲基)嘧啶並[4,5-b]吡咯並[2,1-1][1,6,10,13]苯並四氮雜環十六碳炔-12(7H)-酮, 20-氯-19-氯-8,9,10,11,12a,13,14,15,17,22-十氮-	化 合 物 16
6,4-(氮基亞甲基)嘧啶並[4,5-b][1,6,10,13]苯並四氮雜環十六碳炔-12(7H)-酮, 18-氯-17-氯-8,9,10,11,13,14,15,20-八氮-14-甲基-	化 合 物 17
6,4-(氮基亞甲基)-11H-嘧啶並[4,5-b][1,6,9,12]苯並四氮雜環十五碳炔-11-酮, 17-氯-16-氯-7,8,9,10,12,13,14,19-八氮-13-甲基-	化 合 物 18
6,4-(氮基亞甲基)嘧啶並[4,5-b][1,6,10,13]苯並四氮雜環十六碳炔-12(7H)-酮, 18-氯-17-氯-8,9,10,11,13,14,15,20-八氮-13-(2-甲基丙基)-	化 合 物 19

6,4-(氮 基 亞 甲 基) 嘧 啶 並 [4,5-b][1,6,10,13] 苯 並 四 氮 雜 環 十 八 碳 炔 -15(16H)- 酮 , 20- 溴 -7,8,9,10,11,12,13,14,17,22- 十 氮 -	化 合 物 20
6,4-(氮 基 亞 甲 基) 嘧 啶 並 [4,5-b][1,6,10,14] 苯 並 四 氮 雜 環 十 八 碳 炔 -16(7H)- 酮 , 20- 氯 -8,9,10,11,12,13,14,15,17,22- 十 氮 -	化 合 物 21
6,4-(氮 基 亞 甲 基)-7H- 嘧 啶 並 [4,5-b][1,6,10,14] 苯 並 四 氮 雜 環 十 九 碳 炔 -16(17H)- 酮 , 21- 氯 -8,9,10,11,12,13,14,15,18,23- 十 氮 -	組 合 物 22
6,4-(氮 基 亞 甲 基) 嘧 啶 並 [4,5-b][1,6,10,13] 苯 並 四 氮 雜 環 十 八 碳 炔 -15(16H)- 酮 , 20- 氯 -7,8,9,10,11,12,13,14,17,22- 十 氮 -	化 合 物 23

所有化合物皆可根據此等方法製備，附註
cpds 之 Y 係為 C₁₋₅ 烷基，而 X²/X¹ NH 係於環閉
合複分解條件下使用二烯之第二代 Grubbs 觸
媒(參照以下實施例 B5)環化。

實施例 B5

4, 6-亞乙二基嘧啶並[4, 5-b][1, 4, 6, 11]苯
並四氫雜環十四碳炔，16-氯-15-氯
-7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 18-八氫-12-甲基-(化
5 合物 5)之製備

中間物(21) (1 當量)溶解於甲醇/二噁烷混
合物(4/1)中，之後添加觸媒 Pt/C (0.3 當
量)，反應混合物於 H₂ 氛圍下攪拌 4 小時。形
成之混合物以短鈣礦石墊過濾，濾液濃縮至
10 乾。所得之殘留物於高度真空下乾燥，產生
0.29 克(60%)純化合物(5)。

化合物確認

化合物係以 LC/MS 於逆相 HPLC 上使用梯度溶
離系統確認。化合物係以其特定之滯留時間及
其經質子化分子離子 MH⁺波峰確認。HPLC 梯度
15 係由具有設定於 40°C 之管柱加熱器之 Waters
Alliance HT 2790 系統提供。來自管柱之流分
流至 Waters 996 光電二極體陣列(PDA)偵測器
及 Waters-Micromass ZQ 質譜儀，電噴霧離子
20 化來源係於正及負離子化模式下操作。逆相
HPLC 係於 Xterra MS C18 管柱(3.5 微米，4.6
x 100 毫米)上於 1.6 毫升/分鐘流速下進行。
採用三個移動相(移動相 A 95% 25 mM 乙酸銨
+5%乙腈；移動相 B：乙腈；移動相 C：甲醇)

以進行於 6.5 分鐘內自 100%A 至 50%B 及 50%C，於 1 分鐘達 100%B，100%歷經 1 分鐘，再以 100%A 平衡 1.5 分鐘之梯度條件。採用注射體積 10 微升。使用 0.1 秒閉模時間於 1 秒中自 100 掃描至 1000 而取得質譜。毛細針電壓為 3 仟伏特，來源溫度保持在 140℃。使用氮為噴霧器氣體。圓錐電壓在正離子化模式為 10 伏特，而負離子化模式為 20 伏特。數據取得係以 Waters-Micomass MassLynx-Openlynx 數據系統進行。

表：滯留時間(以分鐘表示之 RT)及 MH⁺形式之分子量

化合物編號	Rt	MH ⁺
9	6.57	416
5	8.78	387
7	6.87	456
11	5.44	470
14	5.42	426
Int. 20	8.62	413
Int. 21	8.06	387
3	6.08	379
4	5.77	379

C. 醫藥實施例實施例 C.1：EGFR 之體外抑制

EGFR 之體外抑制係使用 Flash Plate 技術或玻璃纖維濾器技術評估，如 Davies, S.P. 等人，Biochem J. (2000), 351; p.95-105 所述。該 Flash Plate 技術大體上由 B.A. Brown 等人描述於 High Throughput Screening (1997), p.317-328，編輯：Devlin, John P.。出版商：Dekker, New York, N.Y.。

在 Flash Plate EGFR 激酶反應檢定中，由生物素化聚(L-穀胺酸 L-酪胺酸)(聚(GT)生物素)組成之激酶受質係於(^{33}P)放射標記 ATP 存在下與前述蛋白質一起培育。該受質之(^{33}P)磷酸化隨之藉著捕集及定量經生物素標記及放射標記之受質而使用塗覆有鏈黴親和素(streptavidin)之 Flash Plate (PerkinELmer Life Sciences)測量發射之光能量。

詳述

EGFR 激酶反應係於 30°C 在 96 井洞微量滴定器 FlashPlate (PerkinELmer Life Sciences)中進行 60 分鐘。針對各個試驗化合物進行 1.10^{-6}M 至 1.10^{-10}M 之全劑量反應。使用 IRESSA® 及 Tarceva™ (erlotinib)作為參考化合物。該 100 微升反應體積含有 54.5 mM

TrisHCl pH 8.0, 10 mM MgCl₂, 100 μ M Na₃VO₄, 5.0 μ M 未標記之 ATP, 10 mM DTT, 0.009% BSA, 0.8 μ Ci AT³³P, 0.35 微克/井洞聚(GT)生物素及 0.5 微克 EGFR-激酶功能部位/井洞。

- 5 該反應藉著吸出反應混合物且以 200 微升洗滌/終止緩衝劑(PBS+ 100 mM EDTA)洗滌該板 3x 而終止。最終洗滌步驟之後，添加 200 微升洗滌/終止緩衝劑於各井洞中，藉著於微量滴定板閃爍計數器中計數(30 秒/井洞)經磷酸化
- 10 (³³P)聚(GT)生物素的量。

- 玻璃纖維濾器技術 EGFR 激酶反應檢定中，由聚(L-穀胺酸-L-酪胺酸)(聚(GT))組成之激酶受質與前述蛋白質一起於(³³P)放射標記 ATP 存在下培育。受質之(³³P)磷酸化隨後以鍵結於
- 15 玻璃纖維濾器上之放射性來測量。

詳述

- EGFR 激酶反應係於 25°C 在 96 井洞微量滴定板中進行 10 分鐘。針對各個試驗化合物進行 1.10⁻⁶M 至 1.10⁻¹⁰M 之全劑量反應。使用
- 20 IRESSA[®]及 Tarceva[™] (erlotinib)作為參考化合物。該 25 微升反應體積含有 60 mM TrisHCl pH 7.5, 3 mM MgCl₂, 3 mM MnCl₂, 3 μ M Na₃VO₄, 50 微克/毫升 PEG20000, 5.0 μ M 未標記之 ATP, 1 mM DTT, 0.1 μ Ci AT³³P, 62.5 毫微克/井洞

聚 (GT) 及 0.5 微克 EGFR-激酶功能部位 / 井洞。

該反應藉著添加 5 微升 3% 磷酸溶液而終止。
之後將 10 微升反應混合物點於 Filtermat A
濾器 (Wallac) 上並於 75 mM 磷酸中洗滌 3 次 5
5 分鐘並於甲醇中洗滌一次 5 分鐘，之後乾燥，
並於 Typhoon (Amersham) 上使用 LE
phosphoragage 儲存網定量。

實施例 C.2：卵巢癌 SKOV3 細胞上之血清飢
餓增殖檢定

10 卵巢癌細胞系 (SKOV3) 使用於表皮生長因子
刺激細胞增殖檢定中，以評估化合物於整體細
胞中對 EGF 之抑制效果。

在第一步驟中，SKOV3 細胞係於 10% FCS 血
清存在下培育 24 小時。在第二步驟中，細胞
15 係使用待測試化合物於無血清條件 (37 及 5%
(體積 / 體積) CO₂) 下培育，之後使用最終濃度
100 毫微克 / 毫升之 EGF 刺激 72 小時。化合物
對於 EGF 刺激之影響最後係於標準 MTT 細胞活
力檢定中評估。

20 下表提供本發明化合物之 pIC₅₀ 值，使用前
述激酶檢定得到。

化合物編號	體外激酶活性 檢定 (C1)：以 nM 表示之 IC ₅₀	SKOV3 細胞 (C2)：以 μ M 表 示之 IC ₅₀
-------	--	---

2	8.5	<5.0
---	-----	------

中間物編號	體外激酶活性 檢定 (C1) : 以 nM 表示之 IC50	SKOV3 細胞 (C2) : 以 μ M 表 示之 IC50
2	8.2	5.5
3	8.4	6.1

化合物編號	體外激酶活性 檢定 (C1) : 以 nM 表示之 IC50	SKOV3 細胞 (C2) : 以 μ M 表 示之 IC50
1	8.3	6.23

中間物編號	體外激酶活性 檢定 (C1) : 以 nM 表示之 IC50	SKOV3 細胞 (C2) : 以 μ M 表 示之 IC50
4	8.3	5.8
6	8.4	6.0

5 D. 組成物實施例

以下調配物係例示本發明適於動物及人類全身投藥之典型醫藥組成物。

此等實施例中所“活性成份”(A.I.)係表示式(I)化合物或其醫藥上可接受之加成鹽。

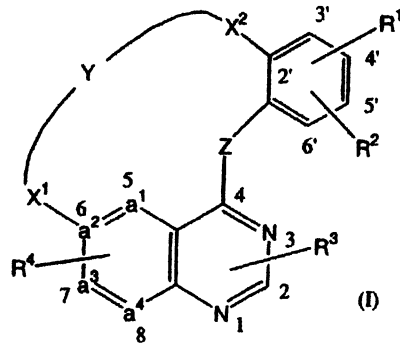
實施例 D.1：經薄膜塗覆之錠劑錠芯之製備

5 A. I. (100 克)、乳糖(570 克)及澱粉(200 克)之混合物充分混合，之後以硫酸十二酯鈉(5 克)及聚乙烷基吡咯烷酮(10 克)於約 200 毫升水中之溶液潤濕。潮濕之粉末混合物過篩、乾燥並再次過篩。之後添加微晶纖維素(100 克)及氫化植物油(15 克)。整體充分混合，並壓製成錠劑，產生 10.000 錠劑，各包括 10 毫克活性成份。

塗層

15 甲基纖維素(10 克)於變性乙醇(75 毫升)中之溶液中添加乙基纖維素(5 克)於 CH_2Cl_2 (150 毫升)中之溶液。之後添加 CH_2Cl_2 (75 毫升)及 1, 2, 3-丙烷三醇(2.5 毫升)。將聚乙二醇(10 克)熔融，溶解於二氯甲烷(75 毫升)中。後一種溶液添加於前一種中，之後添加十八碳酸鎂(2.5 克)、聚乙烷基-吡咯烷酮(5 克)及濃著色劑/懸浮液(30 毫升)，且將整體均質化。該錠
20 芯於塗覆裝置中以所得之混合物加以塗覆。

本發明有關下式之化合物



$a^1 - a^2 = a^3 - a^4$ 係表示選自 $-N-CH=CH-CH$ 、 $N-CH=N-CH$ 或 $CH-CH=N-CH$ 之二價基團；

Z 係表示 NH；Y 係表示 -C₃₋₉ 烷基 -、-C₁₋₅ 烷基 -NR¹³-C₁₋₅ 烷基 -、-C₁₋₆ 烷基 -NH-CO- 或 -CO-NH-C₁₋₆ 烷基 -；

X^1 係表示 $-O-$ 或 $-NR^{11}-$; X^2 係表示 $-C_{1-2}$ 烷基
 $-$ 、 $-O-C_{1-2}$ 烷基 $-$ 、 $-O-$ 或 $-O-CH_2-$;

R^1 係表示氫或鹵基；

R^2 係表示氫、氟基、鹵基、羥基羰基-、 C_{1-4} 烷基氧基羰基-、Het¹⁶-羰基或 Ar^5 ； R^3 係表示氫；

R^4 係表示羥基、 C_{1-4} 烷基氧基 -、 Ar^4-C_{1-4} 烷基氧基或 R^4 係表示經一或可能二或多個選自 C_{1-4} 烷基氧基 - 或 Het^2 - 之取代基所取代的 C_{1-4} 烷基氧基；

5 R^{11} 係表示氫；

R^{12} 係表示氫、 C_{1-4} 烷基 - 或 C_{1-4} 烷基 - 氧基 - 羰基 -；

R^{13} 係表示 $Het^{14}-C_{1-4}$ 烷基，尤其是嗎啉基 - C_{1-4} 烷基；

10 Het^2 係表示選自視情況經 C_{1-4} 烷基 - (以甲基為佳) 所取代之嗎啉基或哌啶基的雜環；

Het^{14} 係表示嗎啉基；

Het^{16} 係表示選自嗎啉基或吡咯烷基之雜環；

15 Ar^4 係表示苯基； Ar^5 係表示視情況經氰基所取代之苯基。

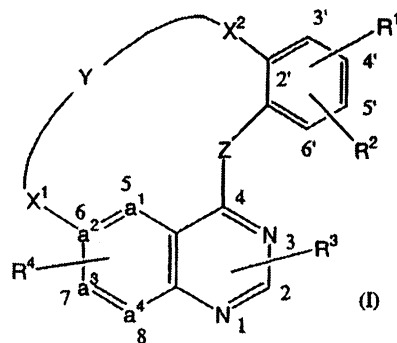
20

25

六、英文發明摘要：

The present invention concerns the compounds of formula

5



the *N*-oxide forms, the pharmaceutically acceptable addition salts and the stereochemically isomeric forms thereof,

10 wherein

$a^1-a^2=a^3-a^4$ represents a divalent radical selected from $N-CH=CH-CH$, $N-CH=N-CH$ or $CH-CH=N-CH$;

Z represents NH; Y represents $-C_{3-9}alkyl-$,

15 $-C_{1-5}alkyl-NR^{13}-C_{1-5}alkyl-$, $-C_{1-6}alkyl-NH-CO-$ or $-CO-NH-C_{1-6}alkyl-$;

X^1 represents $-O-$ or $-NR^{11}-$; X^2 represents $-C_{1-2}alkyl-$, $-O-C_{1-2}alkyl$, $-O-$ or $-O-CH_2-$;

R^1 represents hydrogen or halo;

R^2 represents hydrogen, cyano, halo;
hydroxycarbonyl-, C_{1-4} alkyloxycarbonyl-,
 Het^{16} -carbonyl- or Ar^5 ; R^3 represents
hydrogen;

5 R^4 represents hydroxy, C_{1-4} alkyloxy-,
 Ar^4 - C_{1-4} alkyloxy or R^4 represents
 C_{1-4} alkyloxy substituted with one or where
possible two or more substituents
selected from C_{1-4} alkyloxy- or Het^2 -;

10 R^{11} represents hydrogen;

R^{12} represents hydrogen, $-C_{1-4}alkyl-$ or
 $C_{1-4}alkyl-oxy-carbonyl-$;

R^{13} represents Het^{14} - $C_{1-4}alkyl$, in particular
morpholinyl- $C_{1-4}alkyl$;

15 Het^2 represents a heterocycle selected from
morpholinyl or piperidinyl optionally
substituted with $C_{1-4}alkyl-$, preferably
methyl;

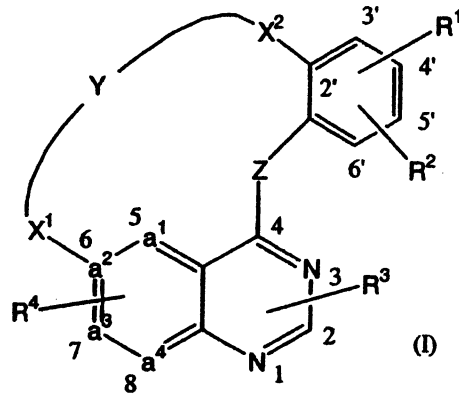
Het^{14} represents morpholinyl;

20 Het^{16} represents a heterocycle selected from
morpholinyl or pyrrolidinyl;

Ar^4 represents phenyl; Ar^5 represents phenyl
optionally substituted with cyano.

十、申請專利範圍：

1. 本發明有關一種具有下式之化合物



5

其 N-氧化物形式、醫藥上可接受之加成鹽及立體化學異構形式，其中

10 $a^1-a^2 = a^3-a^4$ 係表示選自 N-CH=CH-CH、N-CH=N-CH 或 CH-CH=N-CH 之二價基團；

Z 係表示 O、NH 或 S；

Y 係表示 -C₃₋₉ 烷基-、-C₃₋₉ 烯基-、-C₁₋₅ 烷基-氧基-C₁₋₅ 烷基-、-C₁₋₅ 烷基-NR¹³-C₁₋₅ 烷基-、-C₁₋₅ 烷基-NR¹⁴-CO-C₁₋₅ 烷基-、-C₁₋₅ 烷基-CO-NR¹⁵-C₁₋₅ 烷基-、-C₁₋₆ 烷基-CO-NH-、-C₁₋₆ 烷基-NH-CO-、-CO-NH-C₁₋₆ 烷基-、-NH-CO-C₁₋₆ 烷基-、-CO-C₁₋₇ 烷基-、-C₁₋₇ 烷基-CO-、-C₁₋₆ 烷基-CO-C₁₋₆ 烷基-；

X¹ 係表示直接鍵結、O、-O-C₁₋₂ 烷基-、CO、

-CO-C₁₋₂ 烷基 -、NR¹¹、-NR¹¹-C₁₋₂ 烷基 -、
NR¹⁶-CO-、NR¹⁶-CO-C₁₋₂ 烷基 -、-O-N=CH-或 C₁₋₂
烷基；

5 X² 係表示直接鍵結、O、-O-C₁₋₂ 烷基 -、CO、
-CO-C₁₋₂ 烷基 -、NR¹²、-NR¹²-C₁₋₂ 烷基 -、
NR¹⁷-CO-、NR¹⁷-CO-C₁₋₂ 烷基、Het²⁰-C₁₋₂ 烷基 -、
-O-N=CH-或 C₁₋₂ 烷基；

10 R¹ 係表示氫、氟基、鹵基、羥基、甲醯基、
C₁₋₆ 烷氧基 -、C₁₋₆ 烷基 -、經鹵基取代之 C₁₋₆
烷氧基 -、經一或可能之二或多個選自羥基或
鹵基之取代基所取代之 C₁₋₄ 烷基；

15 R² 係表示氫、氟基、鹵基、羥基、羥基羰基 -、
Het¹⁶-羰基 -、C₁₋₄ 烷基氧基羰基 -、C₁₋₄ 烷基羰
基 -、胺基羰基 -、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基羰
基、Het¹、甲醯基、C₁₋₄ 烷基 -、C₂₋₆ 炔基 -、C₃₋₆
環烷基 -、C₃₋₆ 環烷基氧基 -、C₁₋₆ 烷氧基 -、Ar⁵、
Ar¹-氧基 -、二羥基甲硼烷、經鹵基所取代之
C₁₋₆ 烷氧基 -、經一或可能之二或多個選自鹵
基、羥基或 NR⁵R⁶ 之取代基所取代之 C₁₋₄ 烷基、
20 C₁₋₄ 烷基羰基 - (其中該 C₁₋₄ 烷基係視情況經一
或可能之二或多個選自羥基或 C₁₋₄ 烷基-氧基 -
之取代基所取代)；

R³ 係表示氫、C₁₋₄ 烷基、氟基或經一或多個
選自鹵基、C₁₋₄ 烷基氧基 -、胺基 -、單-或二(C₁₋₄

烷基)胺基-、 C_{1-4} 烷基-磺醯基-或苯基之取代基所取代的 C_{1-4} 烷基；

5 R^4 係表示氫、羥基、 Ar^3 -氧基、 Ar^4 - C_{1-4} 烷基氧基-、 C_{1-4} 烷基氧基-、視情況經 Het^{12} 所取代之 C_{2-4} 烯基氧基-，或 R^4 係表示經一或可能之二或多個選自 C_{1-4} 烷基氧基-、羥基、鹵基、 Het^2 -、 $-NR^7R^8$ 、-羰基- NR^9R^{10} 或 Het^3 -羰基-之取代基所取代的 C_{1-4} 烷基氧基；

R^5 及 R^6 個別選自氫或 C_{1-4} 烷基；

10 R^7 及 R^8 個別選自氫、 C_{1-4} 烷基、 Het^8 、胺基磺醯基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)-胺基磺醯基、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-氧基- C_{1-4} 烷基、羥基羰基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基、 Het^9 -羰基- C_{1-4} 烷基-、 Het^{10} -羰基-、多羥基- C_{1-4} 烷基-、
15 Het^{11} - C_{1-4} 烷基-或 Ar^2 - C_{1-4} 烷基-；

R^9 及 R^{10} 係個別選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 Het^4 、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基氧基 C_{1-4} 烷基-或多羥基- C_{1-4} 烷基-；

20 R^{11} 係表示氫、 C_{1-4} 烷基、 Het^5 、 Het^6 - C_{1-4} 烷基-、視情況經 Het^7 - C_{1-4} 烷基胺基羰基-所取代之 C_{2-4} 烯基羰基-、 C_{2-4} 烯基磺醯基-、 C_{1-4} 烷基氧基 C_{1-4} 烷基-或視情況經一或可能之二或多個選自氫、羥基、胺基或 C_{1-4} 烷基氧基-之取代基所取代的苯基；

R^{12} 表示氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基-氧基-羰基-、
 Het^{17} 、 $Het^{18}-C_{1-4}$ 烷基-、視情況經 $Het^{19}-C_{1-4}$
 烷基胺基羰基-所取代之 C_{2-4} 烯基羰基-、 C_{2-4}
 烯基磺醯基-、 C_{1-4} 烷基氧基 C_{1-4} 烷基-或視情
 況經一或可能之二或多個選自氫、羥基、胺基
 或 C_{1-4} 烷基氧基-之取代基所取代的苯基；

R^{13} 係表示氫、 C_{1-4} 烷基、 Het^{13} 、 $Het^{14}-C_{1-4}$
 烷基-或視情況經一或可能之二或多個選自
 氫、羥基、胺基或 C_{1-4} 烷基氧基-之取代基所
 取代的苯基；

R^{14} 及 R^{15} 個別選自氫、 C_{1-4} 烷基、 $Het^{15}-C_{1-4}$
 烷基-或 C_{1-4} 烷基氧基 C_{1-4} 烷基；

R^{16} 及 R^{17} 個別選自氫、 C_{1-4} 烷基、 $Het^{21}-C_{1-4}$
 烷基或 C_{1-4} 烷基氧基 C_{1-4} 烷基；

Het^1 係表示選自哌啶基、嗎啉基、哌啶基、
 呋喃基、吡唑基、二氧戊環基、噻唑基、噁唑
 基、咪唑基、異噁唑基、噁二唑基、吡啶基或
 吡咯烷基之雜環，其中該 Het^1 係視情況經一或
 可能之二或多個選自胺基、 C_{1-4} 烷基、羥基- C_{1-4}
 烷基-、苯基、苯基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-氧基
 - C_{1-4} 烷基-單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基-或胺基-羰
 基-之取代基所取代；

Het^2 係表示選自嗎啉基、哌啶基、哌啶基、
 吡咯烷基、硫嗎啉基或二噻烷基之雜環，其中

該 Het² 係視情況經一或可能之二或多個選自
 羥基、鹵基、胺基、C₁₋₄ 烷基-、羥基-C₁₋₄ 烷基-
 -、C₁₋₄ 烷基-氧基-C₁₋₄ 烷基-、羥基-C₁₋₄ 烷基-
 氧基-C₁₋₄ 烷基、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基-、單-
 5 或二(C₁₋₄ 烷基)胺基-C₁₋₄ 烷基-、胺基 C₁₋₄ 烷基-
 -、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基-磺醯基-、胺基磺
 醯基-之取代基所取代；

Het³, Het⁴ 及 Het⁸ 個別表示選自嗎啉基、哌
 啉基、哌啶基、呋喃基、吡啶基、二氧戊環基、
 10 噻啶基、噁啶基、咪啶基、異噁啶基、噁二啶
 基、吡啶基或吡咯烷基之雜環，其中該 Het³,
 Het⁴ 或 Het⁸ 係視情況經一或可能之二或多個
 選自羥基-、胺基-、C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₄
 烷基-、胺基磺醯基-、單或二(C₁₋₄ 烷基)胺基
 15 磺醯基或胺基-C₁₋₄ 烷基-之取代基所取代；

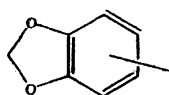
Het⁵ 係表示選自吡咯烷基或哌啶基之雜環，
 其中該雜環係視情況經一或可能之二或多個
 選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、
 C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基或多羥基-C₁₋₄ 烷基-之取
 20 代基所取代；

Het⁶ 及 Het⁷ 個別表示選自嗎啉基、吡咯烷
 基、哌啉基或哌啶基之雜環，其中該 Het⁶ 及
 Het⁷ 係視情況經一或可能之二或多個選自 C₁₋₄
 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基

氧基 C_{1-4} 烷基或多羥基- C_{1-4} 烷基-之取代基所取代；

5 Het⁹ 及 Het¹⁰ 個別表示選自呋喃基、哌啶基、嗎啉基、哌嗪基、吡啶基、二氧戊環基、噻啶基、噁啶基、咪啶基、異噁啶基、噁二啶基、吡啶基或吡咯烷基之雜環，其中該 Het⁹ 或 Het¹⁰ 係視情況經 C_{1-4} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基-或胺基- C_{1-4} 烷基-所取代；

10 Het¹¹ 係表示選自呋喃基或



之雜環；

15 Het¹² 係表示選自嗎啉基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、硫嗎啉基或二噻烷基之雜環，其中該 Het¹² 係視情況經一或可能之二或多個選自羥基-、鹵基、胺基-、 C_{1-4} 烷基-、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-氧基- C_{1-4} 烷基-、羥基- C_{1-4} 烷基-氧基- C_{1-4} 烷基-、單或二(C_{1-4} 烷基)胺基或單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基- C_{1-4} 烷基-之取代基所取代；

20

Het¹³ 係表示選自吡咯烷基或哌啶基之雜環，其中該雜環係視情況經一或可能之二或多

個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基 -C₁₋₄ 烷基 -、C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基或多羥基 -C₁₋₄ 烷基 - 之取代基所取代；

5 Het¹⁴ 係表示選自嗎啉基、吡咯烷基、哌啶基或哌啶基之雜環，其中該雜環係視情況經一或可能之二或多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基 -C₁₋₄ 烷基 -、C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基或多羥基 -C₁₋₄ 烷基 - 之取代基所取代；

10 Het¹⁵ 及 Het²¹ 個別表示選自嗎啉基、吡咯烷基、哌啶基或哌啶基之雜環，其中該 Het¹⁵ 及 Het²¹ 係視情況經一或可能之二或多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基 -C₁₋₄ 烷基 -、C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基或多羥基 -C₁₋₄ 烷基 - 之取代基所取代；

15 Het¹⁶ 係表示選自嗎啉基、吡咯烷基、哌啶基、1,3,2-二氧雜硼腴或哌啶基之雜環，其中該雜環係視情況經一或多個選自 C₁₋₄ 烷基之取代基所取代；

20 Het¹⁷ 係表示選自吡咯烷基或哌啶基之雜環，其中該雜環係視情況經一或可能之二或多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基 -C₁₋₄ 烷基 -、C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基或多羥基 -C₁₋₄ 烷基 - 之取代基所取代；

Het¹⁸ 及 Het¹⁹ 個別表示選自嗎啉基、吡咯烷

基、哌啶基或哌啶基之雜環，其中該 Het^{18} 及 Het^{19} 係視情況經一或可能之二或多個選自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基氧基 C_{1-4} 烷基或多羥基- C_{1-4} 烷基-之取代基所取代；

Het^{20} 係表示選自吡咯烷基、2-吡咯烷基、哌啶基、哌啶基或吡啶基之雜環，其中該雜環係視情況經一或可能之二或多個選自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基氧基 C_{1-4} 烷基或多羥基- C_{1-4} 烷基-之取代基所取代；且

Ar^1 、 Ar^2 、 Ar^3 、 Ar^4 及 Ar^5 個別表示視情況經氨基、 C_{1-4} 烷基磺醯基-、 C_{1-4} 烷基磺醯基胺基-、胺基磺醯基胺基-、羥基- C_{1-4} 烷基、胺基磺醯基-、羥基-、 C_{1-4} 烷基氧基-或 C_{1-4} 烷基所取代之苯基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

Z 係表示 NH；

Y 係表示 $-\text{C}_{3-9}$ 烷基-、 $-\text{C}_{2-9}$ 烯基-、 $-\text{C}_{1-5}$ 烷基-氧基- C_{1-5} 烷基-、 $-\text{C}_{1-5}$ 烷基- NR^{13} - C_{1-5} 烷基-、 $-\text{C}_{1-5}$ 烷基- NR^{14} - CO - C_{1-5} 烷基-、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- NH - CO -、 $-\text{CO}$ - C_{1-7} 烷基-、 $-\text{C}_{1-7}$ 烷基- CO -或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- CO - C_{1-6} 烷基-；

X^1 係表示 O、 $-\text{O}-\text{C}_{1-2}$ 烷基-、 $-\text{O}-\text{N}=\text{CH}-$ 、 NR^{11}

或 $-NR^{11}-C_{1-2}$ 烷基；特別具體實施樣態中 X^1 係表示直接條件、 C_{1-2} 烷基-、 $-O-C_{1-2}$ 烷基-、 $-NR^{11}$ 、 $-O-$ 或 $-O-CH_2-$ ；

X^2 係表示直接鍵結、 O 、 $-O-C_{1-2}$ 烷基-、
 5 $-O-N=CH-$ 、 $NR^{17}-CO$ 、 $-NR^{17}-CO-C_{1-2}$ 烷基-、 C_{1-2} 烷基、 $Het^{20}-C_{1-2}$ 烷基-、 NR^{12} 或 $-NR^{12}-C_{1-2}$ 烷基-；特別具體實施樣態中， X^2 係表示直接鍵結、 C_{1-2} 烷基-、 $-O-C_{1-2}$ 烷基-、 $NR^{17}-CO$ 、 $-NR^{17}-CO-C_{1-2}$ 烷基-、 $Het^{20}-C_{1-2}$ 烷基-、 $-O-$ 或 $-O-CH_2-$ ；

10 R^1 係表示氫、氟基、鹵基或羥基，以鹵基為佳；

R^2 係表示氫、氟基、鹵基、羥基、羥基羰基-、 C_{1-4} 烷基氧基羰基-、 Het^{16} -羰基-、 C_{1-4} 烷基-、 C_{2-6} 炔基-、 Ar^5 或 Het^1 ；另一具體實施樣態中，
 15 R^2 係表示氫、氟基、鹵基、羥基或 Ar^5 ；另一特別具體實施樣態中， R^2 係表示氫或鹵基；

R^3 係表示氫；

R^4 係表示氫、羥基、 C_{1-4} 烷基氧基-、 Ar^4-C_{1-4} 烷基氧基-或 R^4 係表示經一或可能之二或多個
 20 選自 C_{1-4} 烷基氧基-或 Het^2 之取代基所取代的 C_{1-4} 烷基氧基；

R^{11} 係表示氫、 C_{1-4} 烷基-或 C_{1-4} 烷基-氧基-羰基；

R^{12} 表示氫、 C_{1-4} 烷基-或 C_{1-4} 烷基-氧基-羰基

- ;

R^{13} 係表示氫或 $Het^{14}-C_{1-4}$ 烷基，尤其是嗎啉基- C_{1-4} 烷基；

R^{14} 係表示氫或 C_{1-4} 烷基；

5 R^{17} 表示氫、 C_{1-4} 烷基、 $Het^{21}-C_{1-4}$ 烷基或 C_{1-4} 烷基-氧基- C_{1-4} 烷基；尤其是 R^{17} 表示氫或 C_{1-4} 烷基；

10 Het^1 係表示視情況經胺基、 C_{1-4} 烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、苯基、苯基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-氧基- C_{1-4} 烷基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基-或胺基-羰基-取代之噻唑基；

15 Het^2 係表示選自嗎啉基、哌啶基、哌啶基或吡咯烷基之雜環，其中該 Het^2 係視情況經一或可能之二或多個選自羥基、胺基或 C_{1-4} 烷基-之取代基所取代；

另一具體實施樣態中， Het^2 係表示選自嗎啉基或哌啶基之雜環，其係視情況經 C_{1-4} 烷基-(以甲基為佳)所取代；

20 Het^{14} 係表示選自嗎啉基、哌啶基、哌啶基或吡咯烷基之雜環，其中該 Het^{14} 係視情況經一或可能之二或多個選自羥基、胺基或- C_{1-4} 烷基-之取代基所取代；

Het^{16} 係表示選自哌啶基、嗎啉基或吡咯烷基之雜環；

Het²⁰ 係表示選自吡咯烷基、2-吡咯烷基或哌啶基之雜環；

Het²¹ 係表示選自嗎啉基、哌嗪基、哌啶基或吡咯烷基之雜環，其中該 Het²¹ 係視情況經一
5 或可能之二或多個選自羥基、胺基或 -C₁₋₄ 烷基
-之取代基所取代；

Ar⁴ 係表示視情況經氟基、羥基-、C₁₋₄ 烷基
氧基-或 C₁₋₄ 烷基所取代之苯基；

Ar⁵ 係表示視情況經氟基、羥基-、C₁₋₄ 烷基
10 氧基-或 C₁₋₄ 烷基所取代之苯基。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

Z 係表示 NH；

Y 係表示 -C₃₋₉ 烷基-、-C₁₋₅ 烷基-NR¹³-C₁₋₅ 烷
基-、-C₁₋₅ 烷基-NR¹⁴-CO-C₁₋₅ 烷基-、-C₁₋₆ 烷基
15 -NH-CO-或 -CO-NH-C₁₋₆ 烷基-；

X¹ 係表示 -O-、-NR¹¹-、-NR¹⁶-CO- 或
-NR¹¹-CO-C₁₋₂ 烷基-；

X² 係表示直接鍵結、-C₁₋₂ 烷基-、-O-C₁₋₂ 烷
基-、-O-、-O-CH₂-或 Het²⁰-C₁₋₂ 烷基-；

20 R¹ 係表示氫或鹵基；

R² 係表示氫、氟基、鹵基、羥基羰基-、C₁₋₄
烷基氧基羰基-、Het¹⁶-羰基-或 Ar⁵；尤其是
R² 表示氫或鹵基；

R³ 係表示氫；

R^4 係表示氫、羥基、 C_{1-4} 烷基氧基-、 Ar^4-C_{1-4} 烷基氧基-或 R^4 係表示經一或可能之二或多個選自 C_{1-4} 烷基氧基-或 Het^2 之取代基所取代的 C_{1-4} 烷基氧基；

5 R^{11} 係表示氫；

R^{12} 表示氫、 C_{1-4} 烷基-或 C_{1-4} 烷基-氧基-羰基-；

R^{13} 係表示氫或 $Het^{14}-C_{1-4}$ 烷基，尤其是氫或嗎啉基- C_{1-4} 烷基；

10 Het^2 係表示選自嗎啉基、哌啶基、哌啶基或吡咯烷基之雜環，其中該 Het^2 係視情況經一或可能之二或多個選自羥基、胺基或 C_{1-4} 烷基-之取代基所取代；

15 另一具體實施樣態中， Het^2 係表示選自嗎啉基或哌啶基之雜環，其係視情況經 C_{1-4} 烷基-(以甲基為佳)所取代；

Het^{14} 係表示嗎啉基；

Het^{16} 係表示選自嗎啉基或吡咯烷基之雜環；

Het^{20} 係表示吡咯烷基或哌啶基；

20 Ar^4 係表示苯基；

Ar^5 係表示視情況經氫基所取代之苯基。

4. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R^1 取代基係位於式 (I) 結構之位置 4'， R^2 取代基係位於位置 5'， R^3 取代基係位於位置

3，而 R^4 取代基係位於位置 7。

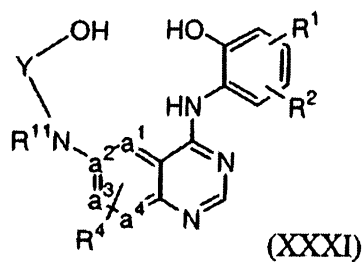
5．如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物，其中 $a^1-a^2=a^3-a^4$ 係表示 $N-CH=CH-CH$ 。

6．如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物，其中 $a^1-a^2=a^3-a^4$ 係表示 $N-CH=N-CH$ 。

7．如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物，其中 $a^1-a^2=a^3-a^4$ 係表示 $CH-CH=N-CH$ 。

8．一種具有下式之中間物

10



其 N-氧化物、醫藥上可接受之加成鹽及立體化學異構形式，其中

15 $a^1-a^2=a^3-a^4$ 係表示選自 $N-CH=CH-CH$ 或 $N-CH=N-CH$ 之二價基團；

Y 係表示 $-C_{3-9}$ 烷基-、 $-C_{1-5}$ 烷基- $NR^{13}-C_{1-5}$ 烷基-、 $-C_{1-6}$ 烷基- $NH-CO-$ 或 $-CO-NH-C_{1-6}$ 烷基-；

R^1 係表示氫或鹵基；

20 R^2 係表示氫、氫基、鹵基、羥基羰基-、 C_{1-4}

烷基氧基羰基-、Het¹⁶-羰基-或 Ar⁵；

R⁴ 係表示羥基、C₁₋₄ 烷基氧基-、Ar⁴-C₁₋₄ 烷基
氧基或 R⁴ 係表示經一或可能之二或多個選自
C₁₋₄ 烷基氧基-或 Het²-之取代基所取代的 C₁₋₄
5 烷基氧基；

R¹¹ 係表示氫；

R¹³ 表示 Het¹⁴-C₁₋₄ 烷基-；

Het² 係表示選自嗎啉基、哌啶基、哌啶基或
吡咯烷基之雜環，其中該 Het² 係視情況經一或
10 可能之二或多個選自羥基、胺基或 C₁₋₄ 烷基-
之取代基所取代；

Het¹⁴ 係表示嗎啉基；

Het¹⁶ 係表示選自嗎啉基或吡咯烷基之雜環；

Ar⁴ 係表示苯基；

15 Ar⁵ 係表示視情況經取代氬基所取代之苯基。

9. 一種式(I)或式(XXXI)之激酶抑制劑。

10. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之
化合物，其係作為藥劑。

11. 一種如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一
20 項之化合物的用途，其係用以製造供治療細胞
增殖性疾病諸如動脈硬化、再狹窄及癌症的藥
劑。

12. 一種醫藥組成物，其包含醫藥上可接受
之載體及作為活性成份之有效激酶抑制量的

如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物。

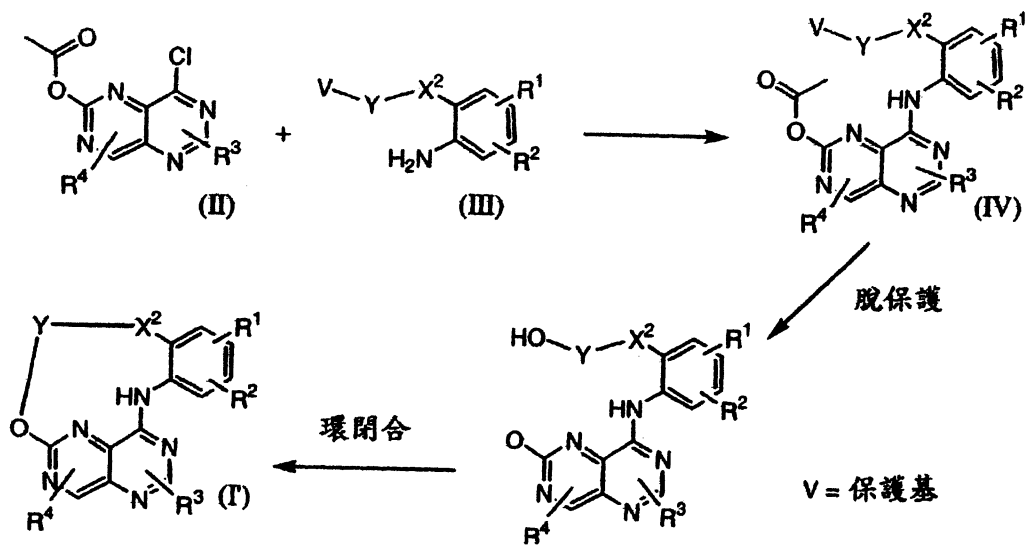
13. 如申請專利範圍第 8 項中間物，其係作為藥劑。

5 14. 一種如申請專利範圍第 8 項之中間物的用途，其係用以製造供治療細胞增殖性疾病諸如動脈硬化、再狹窄及癌症的藥劑。

15. 一種醫藥組成物，其包含醫藥上可接受之載體及作為活性成份之有效激酶抑制量的
10 如申請專利範圍第 6 之中間物。

16. 一種製備如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物的方法，其包括：

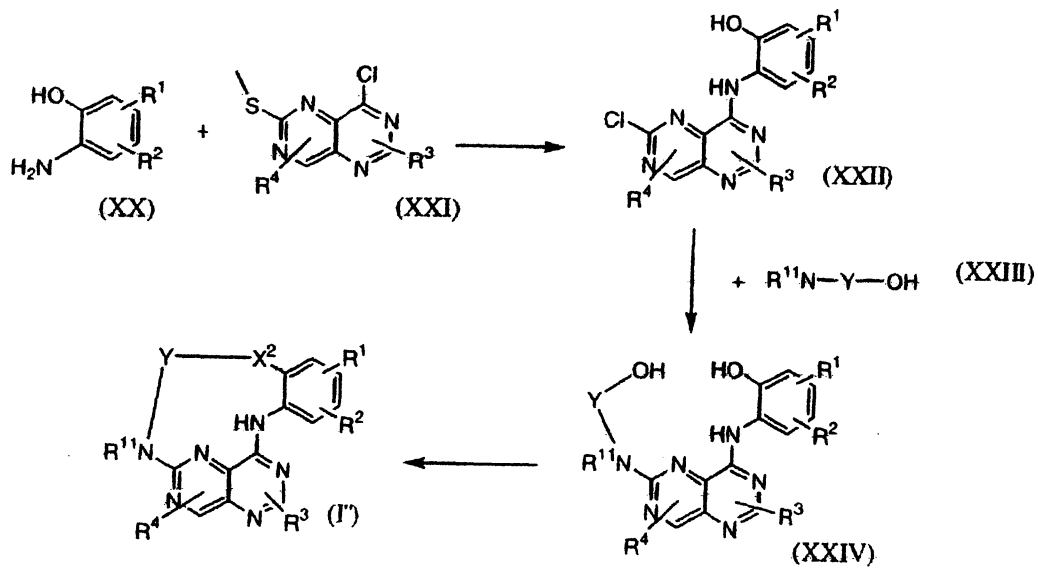
a) 使 2-乙醯氧-8-氯嘧啶並[5,4-d]嘧啶衍生物(II)與適當之經取代苯胺(III)偶合，產生
15 式(IV)之中間物，將式(IV)之中間物脫保護，之後於適當之條件下環閉合



或

5 b) 使已知之 8-氯-2(甲硫基)-嘧啶並[5,4-d]嘧啶與式(XXI)之 2-胺基酚衍生物偶合，產生式(XXII)之中間化合物，之後，式(XXII)之吡啶並[3,2-d]嘧啶於技術界已知條件下使用胺化醇(XXIII)胺化，之後於 Mitsunobu

10 條件下環閉合，產生式(I'')之標的化合物



17. 一種治療細胞增殖性疾病之方法，該方法係包括於需治療之動物身上投予治療有效量之如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物。

18. 一種治療細胞增殖性疾病之方法，該方法係包括於需治療之動物身上投予治療有效量之如申請專利範圍第 8 項之中間物。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(無)圖。

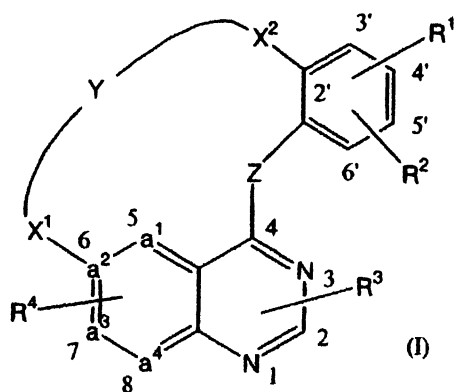
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

5

無

10

15 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



20