



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201815773 A

(43) 公開日：中華民國 107 (2018) 年 05 月 01 日

(21) 申請案號：106112967

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 04 月 18 日

(51) Int. Cl.：

C07D279/28 (2006.01)

A61K31/5415 (2006.01)

A61K47/50 (2017.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2016/10/17

美國

15/295,769

(71) 申請人：德生製藥公司 (美國) ACENDA PHARMA, INC. (US)

美國

(72) 發明人：鄭海源 CHENG, HAI-YUNG (US)；林祺峰 LIN, CHI FENG (TW)；石鎮華 SHIH, JHEN HUA (TW)；吳駿翊 WU, CHUN HUNG (TW)

(74) 代理人：李世章；秦建譜

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 83 頁

(54) 名稱

吩噻嗪化合物及其用途

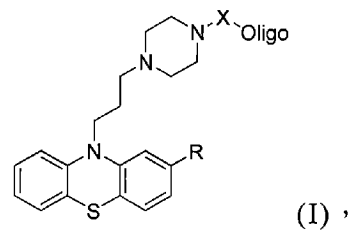
PHENOTHIAZINE COMPOUND AND USE THEREOF

(57) 摘要

本揭露關於吩噻嗪衍生物，例如吩噻嗪化合物之共軛物，以及其藥物組成物。本揭露亦關於製備這些化合物的方法以及使用這些化合物用於治療癌症的方法，例如肺癌、大腸癌、乳癌或是胰腺癌。

The present disclosure relates to phenothiazine derivatives such as conjugates of phenothiazine compounds, as well as pharmaceutical compositions thereof. The present disclosure also relates to a method of making and the use of such compounds for treating cancer, e.g., a lung cancer, a colon cancer, breast cancer or pancreatic cancer.

特徵化學式：



–Oligo 選 自 由 –
[CH₂CH(OR¹)CH₂O]_m–R² 、 –[CH₂CH₂O]_n–R³ 、 –
[CH₂CH(OR¹)CH₂O]_m–[CH₂CH₂O]_n–R² 及
–[CH₂CH₂O]_n–[CH₂CH(OR¹)CH₂O]_m–R²所組成的群組；–R¹ 為
氫基、鹵基、被一個或多個鹵素原子取代的C₁-C₄烷基或是
–S-C₁-C₄烷基；–R²、–R³各自獨立為氫基或C₁-C₄烷基；
X為鍵結、C(O)、C(O)O或是C(O)CH₂O；m為2至16的整數；n
為3至16的整數。

【發明說明書】

【中文發明名稱】 吩噻嗪化合物及其用途

【英文發明名稱】 PHENOTHIAZINE COMPOUND AND USE THEREOF

【技術領域】

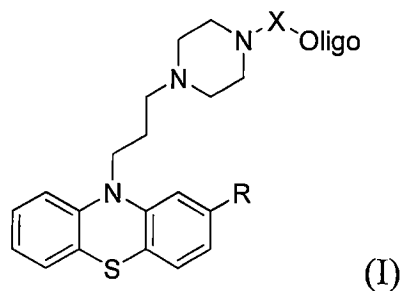
【0001】 本揭露關於一種吩噻嗪衍生物及其使用方法。

【先前技術】

【0002】 多數患有非小細胞肺癌（Non-small cell lung cancer, NSCLC）的病人，具有不能動手術且需要系統性治療的疾病。對化療的抗藥性，例如，表皮生長因子受體 - 酪氨酸激酶抑制劑（Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI），是治療系統性NSCLC的主要問題。例如，化療的抗藥性可以用類癌症幹細胞（Cancer stem-like cell, CSC）理論來解釋。CSCs已經顯示具有幹細胞的特徵，例如自我複製、增強遷移以及抗壓性和抗藥性，所有的這些特徵都涉及癌症復發和癌症轉移(Yeh *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 186, 1180 (2012))。因此，需要用於癌症治療的新藥物。

【發明內容】

【0003】 在一方面，本揭露之特徵在於一種式（I）的吩噻嗪化合物：



或一種其藥學上可接受的鹽，其中：

–Oligo 為一低聚物或是一共低聚物，並選自由 –
 $[\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^1)\text{CH}_2\text{O}]_m\text{R}^2$ 、 $-\text{[CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{R}^3$ 、
 $[\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^1)\text{CH}_2\text{O}]_m-\text{[CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{R}^2$ 及
 $-\text{[CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n-\text{[CH}_2\text{CH}(\text{OR}^1)\text{CH}_2\text{O}]_m\text{R}^2$ 所組成的群組；

–R 為氫基、鹵基、被一個或多個鹵素原子取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基
 或是 –S- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；

– R^1 、– R^2 及 – R^3 各自獨立為氫基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；

X 為一鍵結、C(O)、C(O)O 或是 C(O)CH₂O；

m 為 2 至 16 的整數；以及

n 為 3 至 16 的整數，並且當 –Oligo 為 $-\text{[CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{R}^3$ 時，其
 中 n 為 12 或 13，– R^3 為甲基，則 X 為 C(O)、C(O)O 或是 C(O)CH₂O。

【0004】 在某些實施例中，式 (I) 的化合物對人類 NSCLC
 細胞，例如 H441GL (ATCC[®] HTB-174[™])、A549 (ATCC[®]
 CCL-185[™]) 或 H1299 (ATCC[®] CCL-5803[™])，具有細胞毒性。

【0005】 在某些實施例中，式 (I) 的化合物為 NSCLC 細胞
 的抑制劑，具有一 IC₅₀ 值為約 15 μM 或更低、約 10 μM 或更低、約
 5 μM 或更低、約 1 μM 或更低、約 500 nM 或更低、約 300 nM 或更低、
 約 200 nM 或更低、約 100 nM 或更低、約 50 nM 或更低、約 25 nM 或
 更低、約 10 nM 或更低、約 5 nM 或更低或是約 1 nM 或更低。

【0006】 在某些實施例中，式 (I) 的化合物係對人類癌症細

胞，例如，HCT116、DLD1、MCF7、MDA-MB-231、PANC-1或SUIT-2，具有細胞毒性。

【0007】 在某些實施例中，式(I)的化合物為人類癌細胞（例如，大腸癌細胞、乳癌細胞及胰腺癌細胞）的抑制劑，具有一IC₅₀值為約15μM或更低、約10μM或更低、約5μM或更低、約1μM或更低、約500nM或更低、約300nM或更低、約200nM或更低、約100nM或更低、約50nM或更低、約25nM或更低、約10nM或更低、約5nM或更低或是約1nM或更低。

【0008】 在某些實施例中，式(I)的化合物為類癌症幹細胞（cancer stem-like cell，CSC）的選擇性抑制劑。在另一個實施例中，式(I)的化合物具有抗腫瘤作用，並且抑制NSCLC細胞中CSC的生長。

【0009】 在某些實施例中，本揭露之特徵在於一種式(I)的化合物，其反轉CSC相關的基因表達。

【0010】 在一個實施例中，式(I)的化合物克服了肺癌的抗藥性。在另一個實施例中，式(I)的化合物克服了NSCLC的抗藥性。在再一個實施例中，NSCLC細胞表達表皮生長因子受體-酪氨酸激酶抑制劑（Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor，EGFR-TKI）抗性。

【0011】 在某些實施例中，本揭露之特徵在於一或多種式(I)的化合物與其他抗癌劑的組合對抗性肺癌細胞，例如H441GL、A549或H1299，提供增效的細胞毒性作用，抗癌劑例如為順鉑（Cisplatin）或吉非替尼（Gefitinib）。

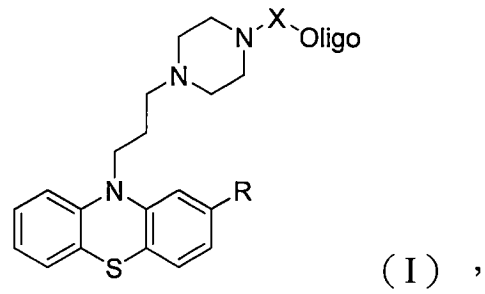
【0012】 本文還提供藥物組成物，其包含一或多種藥學上可

接受的載體以及一或多種本文所述的式 (I) 化合物。

【0013】 在一個實施例中，式 (I) 的化合物為被同位素標記的。

【0014】 例如，被氘標記的化合物可以使用多種本領域所認可的技術中的任一種來製備。例如，本文所述的被氘標記的的式 (I) 化合物或本文所列舉的化合物通常可藉由進行本文所述的程序，經由使用容易取得的氘標記試劑取代非氘標記的試劑來製備。

【0015】 在另一方面，本揭露之特徵在於一種治療癌症（例如，肺癌例如非小細胞肺癌或是NSCLC、大腸癌、乳癌或是胰腺癌）的方法，此方法包含向有需要的一受試者施用一治療有效量的一式I化合物：



或一種其藥學上可接受的鹽，其中：

-Oligo 為一低聚物或是一共低聚物，並選自由 $-\text{[CH}_2\text{CH(OR}^1\text{)CH}_2\text{O]}_m\text{-R}^2$ 、 $-\text{[CH}_2\text{CH}_2\text{O]}_n\text{-R}^3$ 、 $-\text{[CH}_2\text{CH(OR}^1\text{)CH}_2\text{O]}_m\text{-[CH}_2\text{CH}_2\text{O]}_n\text{-R}^2$ 及 $-\text{[CH}_2\text{CH}_2\text{O]}_n\text{-[CH}_2\text{CH(OR}^1\text{)CH}_2\text{O]}_m\text{-R}^2$ 所組成的群組；

-R 為氫基、鹵基、被一個或多個鹵素原子取代的C₁-C₄烷基或是-S-C₁-C₄烷基；

-R¹、-R²及-R³各自獨立為氫基或C₁-C₄烷基；

X為一鍵結、C(O)、C(O)O或是C(O)CH₂O；

m為2至16的整數；以及

n為3至16的整數。

【0016】 在一個實施例中，肺癌為NSCLC。在某些實施例中，NSCLC為腺癌(Adenocarcinoma)、鱗狀細胞癌(Squamous cell carcinoma)或是大細胞癌(Large cell carcinoma)。

【0017】 在一個實施例中，癌症為大腸癌、乳癌或是胰腺癌。

【0018】 在一個實施例中，受試者為人類或是非人類動物。

【0019】 除非另有說明，治療方法的任何描述包含使用一或多種式(I)的化合物，或與其他抗癌劑例如順鉑或吉非替尼組合使用，以提供如本文所述的治療，以及使用一或多種式(I)的化合物，或與其他抗癌劑例如順鉑或吉非替尼組合，以製備或製造治療或預防這種病症的藥物。治療包含治療人類或非人類動物及其他疾病模式，非人類動物包含嚙齒類動物。本文所述的方法可用於鑑別經由抑制CSCs來治療或預防癌症的合適候選對象。例如，本揭露還提供了鑑別CSC抑制劑的方法。

【0020】 除非另有定義，否則本文使用的所有技術和科學術語具有與本揭露所屬領域的普通技術人員通常理解的相同的含義。在說明書中，單數形式也包含複數，除非上下文另有明確規定。雖然與本文所述的方法與材料相似或等同的方法與材料可用於實踐或測試本揭露，但下文描述了適合的方法與材料。本文提及的所有出版物、專利申請、專利及其它參考文獻透過引用併入本文。本文引用的參考文獻不被認為是本揭露的先前技術。在衝突的情況下，本揭露（包含定義）將占主導地位。此外，材料、方法與實例僅是說明性的，而非意在限制。在本文揭露的化學結

構與化合物的名稱相衝突的情況之下，化學結構將占主導地位。

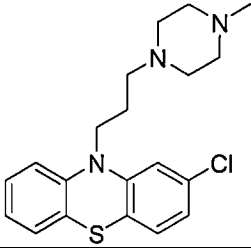
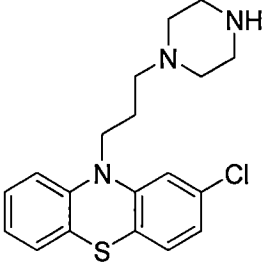
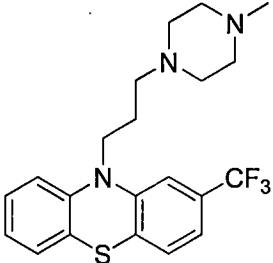
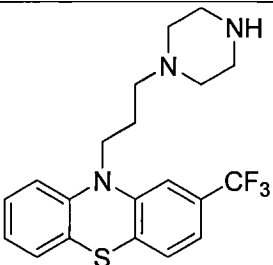
【0021】 本揭露的其他特徵和優點從以下的實施方式和發明申請專利範圍來看將會是明顯的。

【圖式簡單說明】 無

【實施方式】

【0022】 除了抗組織胺、止吐、鎮靜與抗膽鹼的作用之外，某些吩噻嗪化合物如丙氯拉嗪（Prochlorperazine，PCP）與三氟拉嗪（Trifluoperazine，TFP）已經顯示可經由抑制人類NSCLC細胞系中CSCs的生長而具有抗腫瘤作用（參見例如US2014/0294994、WO2013/060305及WO2015/184794）。PCP已經顯示對NSCLC細胞具有細胞毒性（參見例如WO2015/184794）。類似地，TFP以及N-去甲基丙氯拉嗪（N-desmethyl prochlorperazine，NDP）（亦即，10-[3-(1-哌嗪基)丙基]-2-氯-10H-吩噻嗪，10-[3-(1-piperazinyl)propyl]-2-chloro-10H-phenothiazine）也顯示對NSCLC細胞具有細胞毒性（參見例如Yeh *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 186, 1180 (2012)、WO2013/060305及WO2015/184794）。PCP、TFP、NDP以及N-去甲基三氟拉嗪（N-desmethyl trifluoperazine，NDT）之結構如下表所示。

化合物	結構
-----	----

化合物	結構
PCP	
NDP	
TFP	
NDT	

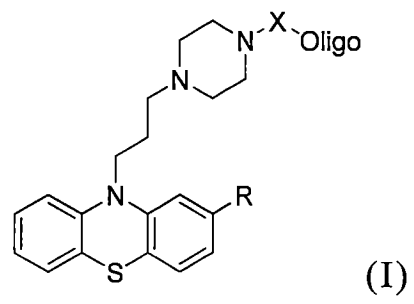
【0023】 異丙嗪（Promethazine）的共軛物係經由N-烷基化N-去甲基異丙嗪（N-desmethyl promethazine）與聚乙二醇單甲醚（methoxypolyethyleneglycol，mPEG）所合成（參見例如US 2012/0046279），並且顯示出與H₁受體鍵結的高親和力。但是，聚乙二醇（Polyethyleneglycol，PEG）共軛導致異丙嗪的鍵結親和力降低。此外，隨著mPEGs的大小增加，鍵結親和力則降低。經由醯胺鍵的N-去甲基吩噻嗪的mPEG共軛物也已經被發表（參見例如Roberts *et al.*, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2002**, 54, 459 及 US 2005/0080075）。

【0024】 本揭露提供了新的低聚物-吩噻嗪共軛物，其避免了

遇到化療抗藥性時所產生的問題。本文所揭露的低聚物-酚噻嗪共軛物的優點包括對具有抗藥性的癌細胞增加細胞毒性，因此，得到用於癌症治療的改良方法。

【0025】 本揭露還提供了用於製備本文所揭露的化合物的合成方法、包含這些化合物的藥物組成物，以及所述化合物的各種用途。

【0026】 在一方面，本揭露提供了式 (I) 的化合物：



或一種其藥學上可接受的鹽，其中：

-Oligo 為一低聚物或是一共低聚物，並選自由 -
[CH₂CH(OR¹)CH₂O]_m-R²、-[CH₂CH₂O]_n-R³、
[CH₂CH(OR¹)CH₂O]_m-[CH₂CH₂O]_n-R² 及
-[CH₂CH₂O]_n-[CH₂CH(OR¹)CH₂O]_m-R²所組成的群組；

-R為氫基(-H)、鹵基、被一個或多個鹵素原子取代的C₁-C₄烷基或是-S-C₁-C₄烷基；

-R¹、-R²及-R³各自獨立為氫基或C₁-C₄烷基；

X為一鍵結、C(O)、C(O)O或是C(O)CH₂O；

m為2至16的整數；以及

n為3至16的整數，並且當-Oligo為-[CH₂CH₂O]_n-R³時，其中n為12或13，-R³為甲基，則X為C(O)、C(O)O或是C(O)CH₂O。

【0027】 當實施時，式(I)的化合物可以具有一或多個以下特徵：

【0028】 例如，-R為鹵基或是被一或多個氟原子(F)取代的C₁-C₄烷基。

【0029】 例如，-R為-Cl、-CF₃、-SCH₃或是-H。

【0030】 例如，-R為-Cl。

【0031】 例如，-R為-CF₃。

【0032】 例如，-R為-SCH₃。

【0033】 例如，X為一鍵結。

【0034】 例如，X為C(O)O。

【0035】 例如，X為C(O)CH₂O。

【0036】 例如，X為C(O)。

【0037】 例如，-Oligo 為一選自由-[CH₂CH(OR¹)CH₂O]_m-R²及-[CH₂CH₂O]_n-R³所組成的群組的低聚物。

【0038】 例如，-Oligo 為一選自由

$$-[CH_2CH(OR^1)CH_2O]_m-[CH_2CH_2O]_n-R^2$$
及-[CH₂CH₂O]_n-[CH₂CH(OR¹)CH₂O]_m-R²所組成的群組的共低聚物。

【0039】 例如，n為3、6、9、12或是16。

【0040】 例如，n為3至11，例如：n為3、4、5、6、7、8、9、10或是11。

【0041】 例如，n為3至9，例如：n為3、4、5、6、7、8或是9。

【0042】 例如， n 為14至16，例如： n 為14、15或是16。

【0043】 例如， n 為3、6或是9。

【0044】 例如， m 為2至9，例如： m 為2、3、4、5、6、7、8或是9。

【0045】 例如， m 為2至6，例如： m 為2、3、4、5或是6。

【0046】 例如， m 為6至12，例如： m 為6、7、8、9、10、11或是12。

【0047】 例如， m 為12至16，例如： m 為12、13、14、15、或是16。

【0048】 例如， m 為3、6或是9。

【0049】 例如， m 為3。

【0050】 例如， m 為3並且 n 為3至9（例如： n 為3、6或是9）。

【0051】 例如，當-Oligo為一共低聚物時， m 與 n 之和不大于16、不大于12或是不大于9。例如， m 與 n 之和為5至16（例如：該和為5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、或是16）。

【0052】 例如，各 $-R^1$ 獨立為氫基(-H)或是甲基。

【0053】 例如，各 $-R^1$ 為氫基。

【0054】 例如，各 $-R^1$ 為甲基。

【0055】 例如， $-R^2$ 為氫基(-H)或是甲基。

【0056】 例如， $-R^2$ 為氫基。

【0057】 例如， $-R^2$ 為甲基。

【0058】 例如， $-R^3$ 為氫基。

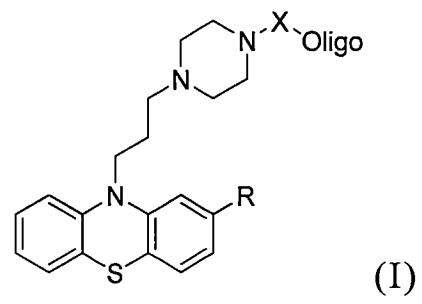
【0059】 例如， $-R^3$ 為甲基。

【0060】 在另一個方面，本揭露提供了包含一式(I)化合物

之一藥物組成物以及一藥學上可接受的載體。

【0061】 在又一個方面，本揭露提供了一種治療癌症的方法，其包含向有需要的一受試者施用一治療有效量的一式I化合物。

【0062】 此外，本揭露還提供了一種治療癌症的方法，其包含向有需要的一受試者施用一治療有效量的一式I化合物：



或一種其藥學上可接受的鹽，其中：

-Oligo 為一低聚物或是一共低聚物，並選自由 $[\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^1)\text{CH}_2\text{O}]_m\text{-R}^2$ 、 $[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{-R}^3$ 、 $[\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^1)\text{CH}_2\text{O}]_m\text{-}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{-R}^2$ 及 $[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{-}[\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^1)\text{CH}_2\text{O}]_m\text{-R}^2$ 所組成的群組；

-R 為氫基、鹵基、被一個或多個鹵素原子取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或是 $\text{-S-C}_1\text{-C}_4$ 烷基；

-R^1 、 -R^2 及 -R^3 各自獨立為氫基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；

X 為一鍵結、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 或是 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}$ ；

m 為 2 至 16 的整數；以及

n 為 3 至 16 的整數。

【0063】 當實施時，本文所揭露的方法可以具有一或多個以下特徵。

【0064】 例如，癌症為肺癌。

【0065】 例如，癌症為非小細胞肺癌。

【0066】 例如，非小細胞肺癌為腺癌、鱗狀細胞癌或是大細胞癌。

【0067】 例如，癌症為大腸癌。

【0068】 例如，癌症為乳癌。

【0069】 例如，癌症為胰腺癌。

【0070】 例如，受試者為人類。

【0071】 例如，方法進一步包含給受試者施用抗癌劑。

【0072】 例如，抗癌劑為順鉑或是吉非替尼。

【0073】 例如，式(I)的化合物對NSCLC細胞具有細胞毒性。例如，式(I)的化合物為NSCLC細胞的抑制劑，NSCLC細胞例如為H441GL(ATCC[®] HTB-174[™])、A549(ATCC[®] CCL-185[™])或是H1299(ATCC[®] CCL-5803[™])，其細胞抑制IC₅₀值為約15μM或更低、約10μM或更低、約5μM或更低、約1μM或更低、約500nM或更低、約300nM或更低、約200nM或更低、約100nM或更低、約50nM或更低、約25nM或更低、約10nM或更低、約5nM或更低或是約1nM或更低。

【0074】 在另一個方面，本揭露之特徵在於一種治療癌症的方法，例如肺癌(例如：NSCLC)。方法包含向有需要的一受試者施用一治療有效量的一式I化合物。

【0075】 例如，式(I)的化合物抑制NSCLC細胞，如H441GL細胞、A549細胞或是H1299細胞。例如，NSCLC細胞表達EGFR-TKI抗性。例如，非小細胞肺癌(NSCLC)細胞表達與類癌症幹細胞(CSC)相關的基因表達。

【0076】 在一實施例中，式(I)的化合物係與其他抗癌劑，如順鉑或是吉非替尼，組合使用。

【0077】 例如，式(I)的化合物對癌細胞具有細胞毒性。例如，式(I)的化合物為大腸癌細胞的抑制劑，如HCT116(ATCC® CCL-247™)或是 DLD1(ATCC® CCL-221™)；乳癌細胞的抑制劑，如MCF7(ATCC® HTB-22™)或是MDA-MB-231(ATCC® HTB-26™)；以及胰腺癌細胞的抑制劑，如PANC-1(ATCC® CRL-1469™)或是SUIT-2，其細胞抑制IC₅₀值為約15μM或更低、約10μM或更低、約5μM或更低、約1μM或更低、約500nM或更低、約300nM或更低、約200nM或更低、約100nM或更低、約50nM或更低、約25nM或更低、約10nM或更低、約5nM或更低、或是約1nM或更低。

【0078】 不希望被任何理論所束縛，據信被本文揭露之所設想的式(I)的化合物可以經由選擇性地抑制CSCs來治療癌症（例如NSCLC、大腸癌、乳癌或是胰腺癌）。

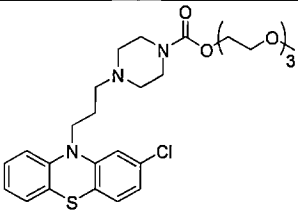
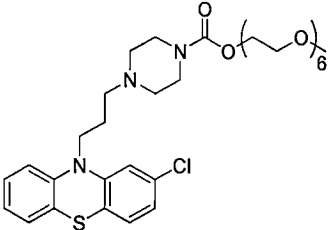
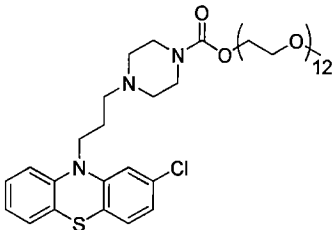
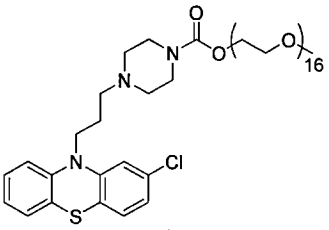
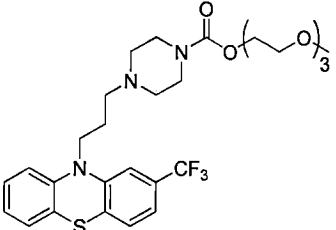
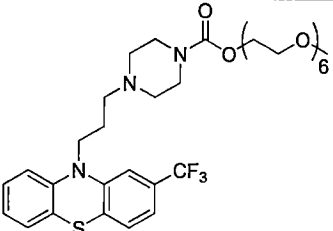
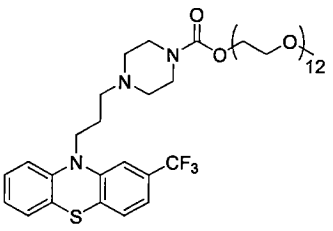
【0079】 在再一個方面，本揭露之特徵在於一製備一式(I)化合物的方法。

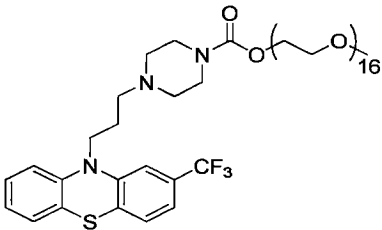
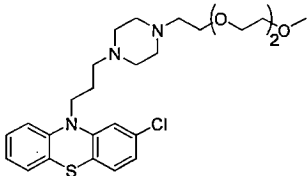
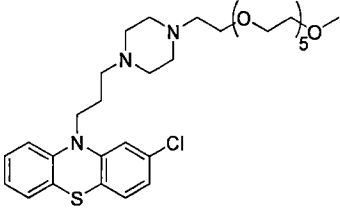
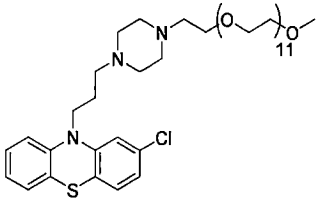
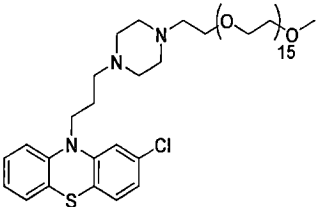
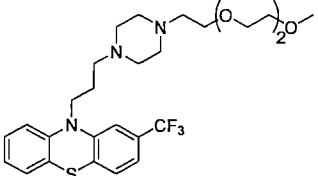
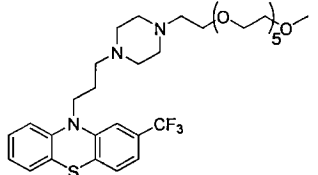
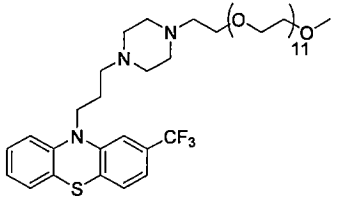
【0080】 本揭露之特徵還在於一藥物組成物，其包含一式(I)的化合物或一其藥學上可接受的鹽，以及一藥學上可接受的載體。

【0081】 本揭露的代表性化合物包含列於表1中的化合物或其鹽類。

表 1

化合物編號	結構	化合物英文名稱
-------	----	---------

化合物編號	結構	化合物英文名稱
5-1a		2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl 4-(3-(2-chloro-10H-phenothiazin-10-yl)propyl)piperazine-1-carboxylate
5-2a		2,5,8,11,14,17-hexaoxanonadecan-19-yl 4-(3-(2-chloro-10H-phenothiazin-10-yl)propyl)piperazine-1-carboxylate
5-3a		2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-dodecaoxaheptatriacontan-37-yl 4-(3-(2-chloro-10H-phenothiazin-10-yl)propyl)piperazine-1-carboxylate
5-4a		2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47-hexadecaoxonatetracontan-49-yl 4-(3-(2-chloro-10H-phenothiazin-10-yl)propyl)piperazine-1-carboxylate
5-1b		2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl 4-(3-(2-(trifluoromethyl)-10H-phenothiazin-10-yl)propyl)piperazine-1-carboxylate
5-2b		2,5,8,11,14,17-hexaoxanonadecan-19-yl 4-(3-(2-(trifluoromethyl)-10H-phenothiazin-10-yl)propyl)piperazine-1-carboxylate
5-3b		2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-dodecaoxaheptatriacontan-37-yl 4-(3-(2-(trifluoromethyl)-10H-phenothiazin-10-yl)propyl)piperazine-1-carboxylate

化合物編號	結構	化合物英文名稱
5-4b		2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47-hexadecaoxanonatetracontan-49-yl 4-(3-(2-(trifluoromethyl)-10H-phenothiazin-10-yl)propyl)piperazine-1-carboxylate
4-1a		2-chloro-10-(3-(4-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl)piperazin-1-yl)propyl)-10H-phenothiazine
4-2a		10-(3-(4-(2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-yl)piperazin-1-yl)propyl)-2-chloro-10H-phenothiazine
4-3a		10-(3-(4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-dodecaoxahaptatriacontan-37-yl)piperazin-1-yl)propyl)-2-chloro-10H-phenothiazine
4-4a		10-(3-(4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47-hexadecaoxonatetracontan-49-yl)piperazin-1-yl)propyl)-2-chloro-10H-phenothiazine
4-1b		10-(3-(4-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl)piperazin-1-yl)propyl)-2-(trifluoromethyl)-10H-phenothiazine
4-2b		10-(3-(4-(2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-yl)piperazin-1-yl)propyl)-2-(trifluoromethyl)-10H-phenothiazine
4-3b		10-(3-(4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-dodecaoxahaptatriacontan-37-yl)piperazin-1-yl)propyl)-2-(trifluoromethyl)-10H-phenothiazine

化合物編號	結構	化合物英文名稱
4-4b		10-(3-(4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47-hexadecaioxanonatetracontan-49-yl)piperazin-1-yl)propyl)-2-(trifluoromethyl)-10H-phenothiazine
6-1a		13-(4-(3-(2-chloro-10H-phenothiazin-10-yl)propyl)piperazin-1-yl)-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-one
6-2a		22-(4-(3-(2-chloro-10H-phenothiazin-10-yl)propyl)piperazin-1-yl)-2,5,8,11,14,17,20-heptaoadocosan-22-one
6-3a		40-(4-(3-(2-chloro-10H-phenothiazin-10-yl)propyl)piperazin-1-yl)-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-tridecaoxatetracontan-40-one
6-4a		52-(4-(3-(2-chloro-10H-phenothiazin-10-yl)propyl)piperazin-1-yl)-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-heptadecaoadopentacontan-52-one
6-1b		13-(4-(3-(2-(trifluoromethyl)-10H-phenothiazin-10-yl)propyl)piperazin-1-yl)-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-one
6-2b		22-(4-(3-(2-(trifluoromethyl)-10H-phenothiazin-10-yl)propyl)piperazin-1-yl)-2,5,8,11,14,17,20-heptaoadocosan-22-one
6-3b		40-(4-(3-(2-(trifluoromethyl)-10H-phenothiazin-10-yl)propyl)piperazin-1-yl)-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-tridecaoxatetracontan-40-one

化合物編號	結構	化合物英文名稱
6-4b		52-(4-(3-(2-(trifluoromethyl)-10H-phenothiazin-10-yl)propyl)piperazin-1-yl)-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-heptadecaodopentacontan-52-one
24a		2-chloro-10-(3-(4-(3-(3-(2,3-dimethoxypropoxy)-2-methoxypropoxy)-2-methoxypropyl)piperazin-1-yl)propyl)-10H-phenothiazine
24b		10-(3-(4-(3-(3-(2,3-dimethoxypropoxy)-2-methoxypropoxy)-2-methoxypropyl)piperazin-1-yl)propyl)-2-(trifluoromethyl)-10H-phenothiazine
25-1a		2-chloro-10-(3-(4-(4,8,12-trimethoxy-2,6,10,14,17,20-hexaoxadocosan-22-yl)piperazin-1-yl)propyl)-10H-phenothiazine
25-1b		2-(trifluoromethyl)-10-(3-(4-(4,8,12-trimethoxy-2,6,10,14,17,20-hexaoxadocosan-22-yl)piperazin-1-yl)propyl)-10H-phenothiazine
25-2a		2-chloro-10-(3-(4-(4,8,12-trimethoxy-2,6,10,14,17,20,23,26,29,32,35,38-dodecaoxatetracontan-40-yl)piperazin-1-yl)propyl)-10H-phenothiazine
25-2b		2-(trifluoromethyl)-10-(3-(4-(4,8,12-trimethoxy-2,6,10,14,17,20,23,26,29,32,35,38-dodecaoxatetracontan-40-yl)piperazin-1-yl)propyl)-10H-phenothiazine
26-1a		2-chloro-10-(3-(4-(13,17,21-trimethoxy-2,5,8,11,15,19-hexaoxadocosan-22-yl)piperazin-1-yl)propyl)-10H-phenothiazine

化合物編號	結構	化合物英文名稱
26-1b		2-(trifluoromethyl)-10-(3-(4-(13,17,21-trimethoxy-2,5,8,11,15,19-hexaoxadocosan-2-yl)piperazin-1-yl)propyl)-10H-phenothiazine
26-2a		2-chloro-10-(3-(4-(31,35,39-trimethoxy-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,33,37-dodecaoxatetracontan-40-yl)piperazin-1-yl)propyl)-10H-phenothiazine
26-2b		2-(trifluoromethyl)-10-(3-(4-(31,35,39-trimethoxy-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,33,37-dodecaoxatetracontan-40-yl)piperazin-1-yl)propyl)-10H-phenothiazine
33a		3-(3-(3-(4-(3-(2-chloro-10H-phenothiazin-10-yl)propyl)piperazin-1-yl)-2-hydroxypropoxy)-2-hydroxypropoxy)propane-1,2-diol
33b		3-(2-hydroxy-3-(2-hydroxy-3-(4-(3-(2-(trifluoromethyl)-10H-phenothiazin-10-yl)propyl)piperazin-1-yl)propoxy)propoxy)propane-1,2-diol

【0082】 除非在本文中另有說明或與上下文明顯矛盾，否則在以下的描述及專利範圍中使用的冠詞「一」、「一個」與「該」應被解釋為覆蓋單數和複數。除非另有說明，否則術語「包含」、「具有」、「包括」與「含有」應被解釋為開放術語（即，意味著「包含但不限於」）。此外，當在實施例中使用「包含」或另一開放式術語時，應當理解，使用中間術語「基本上由...組成」或閉合術語「由...組成」可以更狹義地要求保護相同的實施例。

【0083】 除非另有說明，否則術語「及/或」在本揭露中用於

表示「及」或「或」。

【0084】 本文中所使用的「烷基」、「 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 或 C_6 烷基」或「 C_1 - C_6 烷基」旨在包含 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 或 C_6 直鏈飽和脂肪族烴基以及 C_3 、 C_4 、 C_5 或 C_6 支鏈飽和脂肪族烴基。例如， C_1 - C_6 烷基旨在包含 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 或 C_6 烷基。烷基的例子包含具有1至6個碳原子的部分，例如但不限於甲基、乙基、n-丙基、i-丙基、n-丁基、s-丁基、t-丁基、n-戊基、s-戊基或n-己基。

【0085】 在某些實施例中，直鍊或支鏈烷基具有6個或更少的碳原子（例如，直鍊為 C_1 - C_6 ，支鏈為 C_3 - C_6 ）。並且在另一個實施例中，直鍊或支鏈烷基具有4個或更少的碳原子。

【0086】 本文中所使用的「鹵素(halo)」或「鹵素(halogen)」是指氟、氯、溴及碘。術語「全鹵化」通常是指其中所有氫原子被鹵素原子替代的部分。術語「鹵代烷基」或「鹵代烷氧基」是指被一個或多個鹵素原子取代的烷基或烷氧基。

【0087】 本文中所使用的術語「被取代」是指指定原子上的任一個或多個氫原子被選擇的指定基團所取代，條件是不能超過指定原子的正常原子價，並且由此取代得到穩定的化合物。當取代物為側氧基(oxo)或酮基(keto)（即，=O）時，則該原子上的2個氫原子被取代。「穩定化合物」及「穩定結構」是指足夠穩定從一反應混合物中分離至一有用純度，並配製成有效治療劑之一化合物。

【0088】 當任何可變物（例如： R 、 R^1 、 R^2 或 R^3 ）在一化合物的任何成分或式中出現多於一次時，其在每次出現時的定義係

獨立於任何其他出現時的定義。因此，例如，如果基團顯示被0~2個 R^1 部分所取代，則該基團可以選擇性地被至多兩個 R^1 部分取代，並且 R^1 在每次出現時獨立地選自 R^1 的定義。此外，取代物及/或可變物的組合是可允許的，但只有當這種組合導致穩定的化合物時。

【0089】 「異構性 (Isomerism)」是指具有相同分子式，但在其原子的鍵結順序或其原子在空間的排列上不同的化合物。在空間中其原子排列不同的異構物稱為「立體異構物 (Stereoisomer)」。彼此不為鏡像的立體異構物稱為「非鏡像異構物 (Diastereoisomer)」，彼此為不重疊的鏡像的立體異構物稱為「鏡像異構物 (Enantiomer)」，或有時稱為光學異構物 (Optical isomer)。含有等量的具有相反手性的個別鏡像形式的混合物稱為「外消旋混合物 (Racemic mixture)」。

【0090】 與四個不相同的取代基鍵結的碳原子被稱為「手性中心 (Chiral center)」。

【0091】 「手性異構物」是指一具有至少一手性中心的化合物。具有多於一個手性中心的化合物可以存在為單獨的非鏡像異構體或存在為非鏡像異構體的混合物，稱之為「非對映異構體混合物」。當存在一個手性中心時，立體異構物之特徵在於該手性中心的絕對構型 (R或S)。絕對構型是指連接到手性中心之取代物的空間排列。連接到所考慮的手性中心的取代物係根據坎-殷高-普利洛 (Cahn-Ingold-Prelog) 序列法則排列。(Cahn *et al.*, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385 ; errata 511 ; Cahn *et al.*, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413 ; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.*

1951 (London), 612; Cahn *et al.*, *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116) 。

【0092】 應瞭解到，本揭露的化合物可以被繪示為不同的手性異構物或是幾何異構物。還應當理解到，當化合物具有手性異構形式或幾何異構形式時，所有的異構形式旨在被包含於本揭露的範圍內，並且化合物的命名不排除任何的異構形式。

【0093】 本揭露的化合物當實施時，包含化合物的本身，及其鹽類，及其溶劑合物 (Solvate)。例如，可以在陰離子及位於芳基或雜芳基取代苯化合物上的帶正電荷基團 (例如，胺 (amino)) 之間形成鹽。適合的陰離子包含氯化物、溴化物、碘化物、硫酸鹽、硫酸氫鹽、氨磺酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、檸檬酸鹽、甲磺酸鹽、三氟醋酸鹽、谷氨酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、戊二酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、琥珀酸鹽、延胡索酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、水楊酸鹽、乳酸鹽、萘磺酸鹽以及醋酸鹽 (例如，三氟醋酸鹽)。術語「藥學上可接受的陰離子」是指適合於形成一藥學上可接受的鹽的陰離子。同樣地，也可以在陽離子及位於芳基或雜芳基取代苯化合物上的帶負電荷基團 (例如羧酸鹽 (carboxylate)) 之間形成鹽。合適的陽離子包括鈉離子、鉀離子、鎂離子、鈣離子以及銨離子，銨離子例如為四甲基銨離子。芳基或雜芳基取代苯化合物還包括四級銨鹽。在此種鹽形式中，應當理解到化合物與鹽的陽離子或陰離子的比例可以為1:1，或者除了1:1之外的任何比例，例如3:1、2:1、1:2 或1:3。

【0094】 此外，本揭露的化合物，例如化合物的鹽，可以以水合或未水合 (無水) 形式存在，或與溶劑分子共同存在而為溶

劑合物。水合物的非限制性例示包含單一水合物、二水合物等。溶劑合物的非限制性例示包含乙醇溶劑合物、丙酮溶劑合物等。

【0095】 「溶劑合物」是指含有化學計量或非化學計量的溶劑的溶劑添加形式。一些化合物具有在結晶固態中捕獲固定莫耳比溶劑分子的傾向，從而形成溶劑合物。如果溶劑是水，則形成的溶劑合物為水合物；並且如果溶劑是乙醇，則形成的溶劑合物為醇化物。水合物經由一或多個水分子與一物質分子的結合所形成，而在該物質中水保持其分子狀態為 H_2O 。

【0096】 本揭露旨在包含存在於本揭露化合物中的原子的所有同位素。同位素包含那些具有相同原子序但質量數不同的原子。作為一般例示而非限制，氫的同位素包含氕及氘，並且碳的同位素包含C-13及C-14。

【0097】 在某些實施例中，「聯合治療」旨在包含以依序的方式施用二或更多種治療劑，其中每種治療劑在不同時間施用，以及這些治療劑或至少兩種治療劑在同時施用，或以實質上同時的方式施用。同時施用可例如藉由向受試者施用具有一固定比例的每種治療劑的單個膠囊，或者向受試者施用在多個單一膠囊的每種治療劑。依序或是實質上同時施用每種治療劑可以藉由任何適合的途徑實現，其包含但不限於口服途徑、靜脈內途徑、肌肉途徑及粘膜組織的直接吸收。治療劑可以藉由相同的途徑或是不同的途徑施用。例如，所選擇的組合的第一治療劑可以經由靜脈內注射施用，而組合的其他治療劑可以口服施用。或者，例如，所有治療劑可以口服施用或所有治療劑可以經由靜脈內注射施用。治療劑也可以交替給藥。

【0098】 在本揭露的某些方面，「聯合治療」還包含施用如上所述的治療劑，並進一步與其他生物活性成分與非藥物療法（例如手術或放射治療）進一步組合。

【0099】 在本揭露的某些方面，本揭露中特徵的聯合治療可以導致在治療疾病或癌症中產生增效效應。「增效效應」被定義為，治療劑組合之療效大於任何單獨給予的藥劑（治療劑）的療效的總和。增效效應也可以是藉由施用任何化合物或其他治療劑為單一藥劑時所無法達到的效果。增效效應可以包含但不限於經由減少腫瘤大小、抑制腫瘤生長或增加受試者的存活來治療癌症的效果。增效效應還可以包含降低癌細胞活力、誘導癌細胞死亡，以及抑制或延遲癌細胞生長。

【0100】 聯合治療可以藉由施用兩種或更多種藥劑來實現，例如一種或多種式（I）的化合物以及一種或多種其他治療劑，每種都被分開配製及施用，或者藉由施用於單一配方中的兩種或更多種藥劑。其他的組合也包含於聯合治療中。例如，兩種藥劑可以被一起配製並與含有一第三藥劑的一單獨配方結合施用。儘管聯合治療中的兩種或更多種藥劑可以被同時施用，但它們不必需要如此。例如，第一藥劑（或藥劑組合）的給藥可以在第二藥劑（或藥劑組合）給藥之前的數分鐘、數小時、數天或數週。因此，兩種或更多種藥劑可以在相距數分鐘內施用，或在相距1、2、3、6、9、12、15、18或24小時內施用，或在相距1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、或14天內施用，或在相距2、3、4、5、6、7、8、9或10週內施用。在一些情況下，甚至更長的間隔是可能的。儘管在許多情況下，期望在聯合治療中使用的兩種或更多種藥劑

同時存在於患者體內，但是不必如此。

【0101】 本揭露還提供藥物組成物，其包含本揭露之一化合物或其藥學上可接受的鹽，以及本文所揭露的一或多種其他治療劑，與藥學上適合的載體或賦形劑以一定的劑量混合，以治療或預防如本文所述的癌症（例如，肺癌、大腸癌，乳癌或胰腺癌）。在一個方面，本揭露還提供藥物組成物，其包含本揭露之任一化合物或其藥學上可接受的鹽，以及一或多種其他治療劑，與藥學上適合的載體或賦形劑以一定的劑量混合，以治療或預防本文所述的肺癌。本揭露的藥物組成物還可以與其它治療劑或治療形式同時、依序或交替結合施藥。 在一些實施例中，式（I）化合物之一藥物組成物係與另一種抗癌劑，如順鉑或吉非替尼結合施藥。

【0102】 「藥物組成物」是一種配方，包含本揭露之化合物，其具有適合於施藥予受試者之一形式。本揭露的化合物以及本文所述的一或多種其他治療劑可以在以有效成分的任何組合方式下被各自配製為藥物組成物，或是被配製成多種藥物組成物。據此，可以基於每種藥物組成物的劑型來適當地選擇一或多種施藥途徑。或者，本揭露的化合物以及本文所述的一或多種其它治療劑可以被配製為一種藥物組成物。

【0103】 在一些實施例中，藥物組成物是散裝的或是以單位劑型存在。單位劑型是如本文所述多種形式中的任一種，包含例如膠囊、IV袋、錠劑、氣溶膠吸入器上的單泵或小瓶。單位劑量組合物中的活性成分的量（例如，所揭露化合物或其鹽、水合物、溶劑合物或異構物的配方）為一有效量，並且根據所涉及的特別治療而有所不同。本領域具有通常知識者將理解，有時需要根據

患者的年齡及狀況對劑量進行常規性的改變。劑量還將取決於施藥的途徑。各種各樣的途徑被提出，包含口服、肺、直腸、胃腸外、經皮、皮下、靜脈內、肌內、腹膜內、吸入、口腔、舌下、胸膜內、鞘內、鼻內等途徑。用於局部或經皮施用之本揭露化合物的劑型包含粉劑、噴霧劑、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠劑、溶液、貼劑及吸入劑。在一些實施例中，活性化合物係在無菌條件下與一藥學上可接受的載體，以及與任何所需的防腐劑、緩沖劑或推進劑混合。

【0104】 本文中所使用的片語「藥學上可接受的」是指在合理的醫學判斷範圍內，適合用於與人類及動物組織接觸的那些化合物、陰離子、陽離子、材料，組成物、載體及/或劑型，而沒有過度的毒性、刺激、過敏反應或其它問題或併發症，並具有適當的利益/風險比。

【0105】 「藥學上可接受的載體」是指於製備藥物組成物時有用之一賦形劑，藥物組成物通常是安全的、無毒性的，並且既不是生物學上不良的也不是其他方面不良的，同時包含獸醫用途以及人類藥物用途可接受的賦形劑。

【0106】 本揭露的藥物組成物係被配製成與其預期的給藥途徑相容。給藥途徑的例示包括腸胃外，例如靜脈內、皮內、皮下、口服（例如吸入）、經皮（局部）以及穿粘膜給藥。用於胃腸外、皮內或是皮下應用的溶液或懸浮液可以包含以下組分：一無菌稀釋劑，例如注射用水、食鹽水、不揮發油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶劑；抗菌劑如苯醇或羥苯甲酯；抗氧化劑如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑如乙二胺四乙酸；緩沖劑如乙酸

鹽，檸檬酸鹽或磷酸鹽，以及用於調節張力的藥劑如氯化鈉或葡萄糖。酸鹼值（pH）可以用酸或鹼調節，例如鹽酸或氫氧化鈉。腸胃外製劑可以封裝在由玻璃或塑料製成的安瓿、拋棄性注射器或多劑量小瓶中。

【0107】 本揭露之組合物可以以目前用於化療治療的許多熟知方法施用給受試者。例如，對於癌症的治療，本揭露的化合物可以被直接注射到腫瘤中，注射到血流或體腔中，或口服或經由皮膚用貼劑施用。所選擇的劑量應足以構成有效治療，但不應高到引起不可接受的副作用。優選地，在治療中及在治療之後的合理期間內，應密切監測疾病的狀況（例如癌症、癌前期等）以及患者的健康狀態。

【0108】 在本文所使用的術語「治療有效量」是指治療、改善或預防一被識別的疾病或狀況，或顯示可檢測的治療或抑制效果之一藥劑的量。可以經由本領域已知的任何測定方法檢測該效果。對一受試者的精確有效量將取決於受試者的體重、大小及健康；狀況的性質與程度；以及選擇用於施用的治療劑或組合治療劑。對於一給定情況的治療有效量，可以藉由臨床醫師的技能與判斷內的常規實驗來決定。

【0109】 在某些實施例中，當與單獨使用每種藥劑的單一療法相比較時，組合使用的每種藥劑的治療有效量將更低。這種較低的治療有效量可提供治療方案的較低的毒性。

【0110】 對於任何式（I）化合物，治療有效量最初可以在細胞培養測定如CSCs，或動物模型，通常是大鼠、小鼠、兔，狗、豬或猴中估計。動物模型也可被用以決定適當的濃度範圍以及給

藥途徑。這樣的資訊然後可以用於決定施用於人類的有用劑量以及途徑。治療/預防效能及毒性可以藉由細胞培養或是實驗動物中的標準製藥程序，例如ED₅₀（半數有效量）和LD₅₀（半數致死量）來決定。毒性和治療效果之間的劑量比為治療指數，並且其可以被表示為比率LD₅₀/ED₅₀。表現出大治療指數的藥物組成物較為優選。劑量可以在該範圍內變化，這取決於所使用的劑型、患者的敏感性以及給藥途徑。

【0111】 劑量及給藥係被調節以提供足夠水準的活性劑或維持所需的效果。可以列入考慮的因素包含疾病狀態的嚴重性、受試者的一般健康狀況、受試者的年齡、體重及性別、飲食、給藥的時間與頻率、藥物組合、反應敏感性以及對治療的耐受性/反應性。長效藥物組成物可以每3至4天、每週或每兩週施用，取決於特定製劑的半衰率與清除率。

【0112】 含有本揭露之活性化合物之藥物組成物可以被已知的方式製備，例如經由傳統混合、溶解、製粒、糖衣製造、研磨、乳化、包囊、包埋或冷凍乾燥製程來製備。藥物組成物可以被以一傳統方式使用一或多種藥學上可接受的載體配製，藥學上可接受的載體包含促進活性化合物加工成為可藥用製劑的賦形劑及/或助劑。當然，適合的配方取決於所選擇的給藥途徑。

【0113】 活性化合物可以與藥學上可接受的載體一起製備，其將保護化合物免於從體內快速消除，例如緩製劑，包含植入物及微囊化釋藥系統。可以使用生物可降解的、生物相容的高分子，例如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、膠原、聚原酸酯及聚乳酸。製備這種製劑的方法對本領域具有通常知識者是顯而易知

的。

【0114】 在治療應用中，本文所述的式(I)化合物，本文所述的其他治療劑，包含本揭露化合物以及一或多種其他治療劑之組成物，或是依據本揭露使用的藥物組成物的劑量，除了影響所選劑量的其他因素之外，取決於藥劑（治療劑）、接受患者的年齡、體重及臨床狀況，以及施用該治療的臨床醫師或醫師的經驗與判斷。一般而言，劑量應足以導致腫瘤生長減緩，並且優選地消退，並且還優選地引起癌症的完全消退。劑量可以為約0.017mg/kg/天至約10mg/kg/天。在優選的方面，劑量可以為約0.067mg/kg/天至約5mg/kg/天，並以單次、分割或連續劑量（該劑量可以針對患者的體重(kg)、體表面積(m²)、年齡(年)調整)施用。藥劑的有效量是提供如臨床醫師或其他合格的觀察者所指出的客觀可識別的改善的量。例如，可以參照腫瘤的直徑來測量患者腫瘤的消退。腫瘤直徑的縮小表示消退。消退也可意指治療停止後腫瘤不再復發。本文中所使用的術語「劑量有效方式(Dosage effective manner)」是指在受試者或細胞中產生所需生物效應之一活性化合物之量。

【0115】 藥物組成物可與給藥說明書一起包含在容器、包裝或分配器中。

【0116】 本揭露的化合物能夠進一步形成鹽。所有這些形式也在所要求保護的揭露的範圍內。

【0117】 如本文中所使用的「藥學上可接受的鹽」是指本揭露化合物的衍生物，其中母體化合物係藉由製備其酸式或鹼式鹽而加以改性。藥學上可接受的鹽的例示包含但不限於鹼性殘基(例

如胺)的礦物質或有機酸鹽，酸性殘基(例如羧酸)的鹼或有機鹽等，及類似物。藥學上可接受的鹽包含從例如無毒的無機酸或有機酸形成的母體化合物之常規無毒鹽或四級銨鹽。舉例來說，此類常規無毒鹽包含但不限於從無機酸與有機酸而生的衍生物，無機酸與有機酸係選自2-乙醯氧基苯甲酸、2-羥基乙烷磺酸、乙酸、抗壞血酸、苯磺酸、苯甲酸、重碳酸、碳酸、檸檬酸、依地酸、乙烷二磺酸、1, 2-乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、對氨基苯甲酸、己基間苯二酚酸、海巴胺酸、氫溴酸、鹽酸、氫碘酸、羥基順丁烯二酸、羥基萘甲酸、羥乙基磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂基磺酸、順丁烯二酸、蘋果酸、杏仁酸、甲烷磺酸、萘磺酸、硝酸、草酸、雙羥萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、聚半乳糖醛酸、丙酸、水楊酸、硬脂酸、亞乙酸、丁二酸、氨基磺酸、對氨基苯磺酸、硫酸、鞣酸、酒石酸、甲苯磺酸以及常見氨基酸，例如甘氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、精氨酸等。

【0118】 應理解到，所有提及的藥學上可接受的鹽包含如本文所定義的相同鹽的溶劑添加形式(溶劑合物)或晶體形式(多形體)。

【0119】 本揭露的化合物還可以被製備為酯，例如藥學上可接受的酯。例如，化合物中的醇基可以被轉化為其相應的酯，例如乙酸酯、丙酸酯或其他酯。

【0120】 化合物或其藥學上可接受的鹽係經由口、鼻、經皮、肺，吸入、口腔、舌下、腹膜內、皮下、肌內、靜脈內、直腸、胸膜內、鞘內和胃腸外施用。在一個實施例中，化合物係口服給

藥。本領域的技術人員將理解到某些給藥途徑的優點。

【0121】 配製及施用本揭露所揭露之化合物的技術可以在 *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)中找到。在一個實施例中，本文中所述的化合物及其藥學上可接受的鹽，係與藥學上可接受的載體或稀釋劑組合用於藥物製劑中。適合的藥學上可接受的載體包含惰性固體填充物或稀釋劑以及無菌水溶液或有機溶液。化合物將以足夠提供本文所述範圍內的所需劑量的量存在於藥物組成物中。

【0122】 除非另有說明，本文所使用的所有百分比與比例均為重量比。本揭露的其他特徵與優點在不同的例示中為顯而易知的。所提供的例示示出了在實踐本揭露時有用的不同組件和方法。這些例示不限制所要求保護的揭露內容。基於本揭露的內容，本領域技術人員可以識別及運用實踐本揭露時有用的其他組件和方法。

【0123】 本文中所使用的「有需要的受試者」是具有肺癌的受試者，或是相對於大眾來說，具有增加發展此類病症的風險的受試者。有需要的受試者可以具有癌前狀態。「受試者」包含哺乳動物。哺乳動物可以是，例如任何哺乳動物，如人、靈長類動物、鳥、小鼠、大鼠、家禽、狗、貓、牛，馬，山羊、駱駝、綿羊或豬。優選地，哺乳動物為人。

【0124】 本揭露的受試者包含已經被診斷患有肺癌、具有肺癌症狀或處於發展肺癌風險中的任何人類受試者。本揭露的受試者包含表達化療抗藥性，例如表皮生長因子受體 - 酪氨酸激酶抑

製劑（EGFR-TKI）抗性的任何人類受試者。

【0125】 有需要的受試者可以具有難治的或抗性的癌症（即，對治療沒有反應或尚未反應的癌症）。癌症在治療開始時可能是抗性的，或者在治療期間可能變得有抗性。在一些實施例中，有需要的受試者在最近的治療緩解後癌症復發。在一些實施例中，有需要的受試者接受用於癌症治療的所有已知有效療法並且均失敗。在一些實施例中，有需要的受試者接受至少一種先前療法。在某些實施例中，先前療法為單一療法。在某些實施例中，先前療法為聯合治療。

【0126】 本文中所使用的「治療」描述為了對抗疾病、病症或障礙而管理及護理患者，並且包含給予本揭露的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑合物，以減輕疾病的症狀或併發症、病症或障礙、或是消除疾病、病症或障礙。術語「治療」還可以包含體外或是動物模型的細胞治療。

【0127】 癌症為一組可能引起幾乎任何體徵或症狀的疾病。體徵和症狀取決於癌症的位置、癌症的大小、以及它對附近器官或結構影響的多寡。如果癌症擴散（轉移），則症狀可能會出現在身體的不同部分，例如肺癌擴散到附近的器官或結構。

【0128】 癌症的治療可以導致腫瘤尺寸縮小。腫瘤尺寸縮小也可以稱為「腫瘤消退」。優選地，在治療後，腫瘤尺寸相對於治療前的尺寸縮小5%或更多；更優選地，腫瘤尺寸縮小10%或更多；更優選地，縮小20%或以上；更優選地，縮小30%或更多；更優選地，縮小40%或更多；甚至更優選地，縮小50%或更多；並且最優選地，縮小75%或更多。可以藉由任何可再現的測

量方法測量腫瘤的尺寸。腫瘤的尺寸可以被測量為腫瘤的直徑。

【0129】 治療癌症可以導致腫瘤體積的減少。優選地，在治療後，腫瘤體積相對於治療前的尺寸減少5%或更多；更優選地，腫瘤體積減少10%或更多；更優選地，降低20%或更多；更優選地，降低30%或更多；更優選地，降低40%或更多；甚至更優選地，降低50%或更多；並且最優選地，降低75%或更多。可以藉由任何可再現的測量方法測量腫瘤的體積。

【0130】 治療癌症導致腫瘤數量的減少。優選地，在治療後，腫瘤數量相對於治療前的數量減少5%或更多；更優選地，腫瘤數量減少10%或更多；更優選地，減少20%或更多；更優選地，減少30%或更多；更優選地，減少40%或更多；甚至更優選地，減少50%或更多；並且最優選地，減少超過75%。可以藉由任何可再現的測量方法測量腫瘤的數量。可藉由計數肉眼可見的腫瘤或在指定的放大倍數下測量腫瘤的數量。優選地，指定的放大倍數為2x、3x、4x、5x、10x或50x。

【0131】 治療癌症可以導致在遠離原發腫瘤位置的其他組織或器官中的轉移病變數量減少。優選地，在治療後，相對於治療前的數量，轉移病變的數量減少5%或更多；更優選地，轉移性病變的數量減少10%或更多；更優選地，減少20%或更多；更優選地，減少30%或更多；更優選地，減少40%或更多；甚至更優選地，減少50%或更多；並且最優選地，減少超過75%。可以藉由任何可再現的測量方法測量病變的數量。可藉由計數肉眼可見的病變或在指定的放大倍數下測量病變的數量。優選地，指定的放大倍數為2x、3x、4x、5x、10x或50x。

【0132】 與未接受治療的受試者群體相較，治療癌症可以致使接受治療的受試者群體的平均存活時間的增加。優選地，平均存活時間增加超過30天；更優選地，超過60天；更優選地，超過90天；並且最優選地，超過120天。可以藉由任何可再現的方法測量一群體之平均存活時間的增加。一群體的平均存活時間的增加，例如可以藉由計算群體在以活性化合物開始治療後的平均存活時間長度來測量。一群體的平均存活時間的增加，例如還可以藉由計算群體在以活性化合物完成第一輪治療後的平均生存時間長度來測量。

【0133】 與接受非本揭露化合物、或非其藥學上可接受的鹽、溶劑合物、類似物或衍生物之藥物的單一療法的群體相較，治療癌症可以致使接受治療的受試者群體的平均存活時間增加。優選地，平均存活時間增加超過30天；更優選地，超過60天；更優選地，超過90天；並且最優選地，超過120天。可以藉由任何可再現的方法測量一群體之平均存活時間的增加。一群體的平均存活時間的增加，例如可以藉由計算群體在以活性化合物開始治療後的平均存活時間長度來測量。一群體的平均存活時間的增加，例如還可以藉由計算群體在以活性化合物完成第一輪治療後的平均生存時間長度來測量。

【0134】 治療癌症可以導致腫瘤生長速率的降低。優選地，在治療後，腫瘤生長速率相對於治療前的數量降低至少5%；更優選地，腫瘤生長速率降低至少10%；更優選地，降低至少20%；更優選地，降低至少30%；更優選地，降低至少40%；甚至更優選地，降低至少50%；並且最優選地，降低至少75%。可以藉由

任何可再現的測量方法測量腫瘤生長速率降，腫瘤生長速率可以依據每單位時間腫瘤直徑的變化來測量。

【0135】 治療癌症可導致腫瘤生長率的減少。優選地，在治療後，腫瘤生長率小於5%；更優選地，腫瘤生長率小於10%；更優選地，小於20%；更優選地，小於30%；更優選地，小於40%；甚至更優選地，小於50%；並且最優選地，小於75%。可以藉由任何可再現的測量方法測量腫瘤的生長率。腫瘤的生長率，例如是藉由測量在治療後之先前腫瘤縮小後的腫瘤直徑的增加來測量。腫瘤生長率的減少可藉由治療停止後腫瘤不再復發來指出。

【0136】 治療癌症或細胞增殖性疾病可導致細胞死亡，並且優選地，細胞死亡導致一群體中細胞數量減少至少10%。更優選地，細胞死亡意指減少至少20%；更優選地，減少至少30%；更優選地，減少至少40%；更優選地，減少至少50%；最優選地，減少至少75%。一群體中的細胞數量可以經由本領域技術人員所知的任何可再現方法來測量。

【0137】 本揭露還提供了合成本文所述的式(I)的化合物的方法。本揭露還提供了依據以下方案以及例示所示，合成本揭露所揭露的的各種化合物的詳細方法。

【0138】 在整個說明書中，當組成物被描述為具有、包括或包含特定組分時，也涵蓋組成物基本上由所述組分組成或由所述組分組成。類似地，當方法或製程被描述為具有、包括或包含特定製程步驟時，製程也基本上由所述製程步驟組成或由所述製程步驟組成。此外，應當理解的是，只要本發明保持可實施，步驟的順序或用於執行某些動作的順序是無關緊要的。除此之外，兩

個或更多個步驟或動作可以同時進行。

【0139】 本揭露的合成製程可以容許多種官能基，因此可以使用各種被取代的起始原料。所述製程通常在整個製程結束或接近結束時提供所需的最終化合物，雖然某些情況下可能需要將化合物進一步轉化成其藥學上可接受的鹽。

【0140】 本揭露的化合物可以使用市售的起始原料、文獻中已知的化合物或容易製備的中間物，藉著運用本領域技術人員已知的標準合成方法與程序，或對於本領域技術人員而言依據本文的教示為顯而易見的合成方法與程序，以各種方式製備。用於製備有機分子以及官能基轉換與操作的標準合成方法及程序可以從相關科學文獻或本領域的標準教科書中獲得。雖然不限於任何一個或多個來源，經典文本如Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001 ; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999 ; R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989) ; L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994) ; 及 L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)，透過引用併入本文，是本領域技術人員已知有用並且認可的有機合成參考教科書。以下描述的合成方法係被設計為說明而非用於限制製備本揭露化合物的一般程序。

【0141】 本揭露化合物可以使用本領域技術人員所熟知的各種方式方便地製備。本文所述的式(I)化合物可以依據以下方案1-7中所示的程序，由市售起始原料或可以使用文獻步驟製備的起始原料製備。除非另有說明，方案1-7中的可變物（例如，R及n等）係如本文所述的任何式中所定義。

【0142】 本領域的技術人員將注意到，在本文所述的反應程序以及執行合成方案期間，某些步驟的順序可以被改變，例如保護基的引入和去除。

【0143】 本領域的技術人員將理解到，某些基團可能需要藉由使用保護基以免受反應條件影響。保護基也可以被用於區分分子中相似的官能基。保護基的列表以及如何引入與去除這些基團可以在 Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999中找到。

【0144】 優選的保護基包括但不限於：

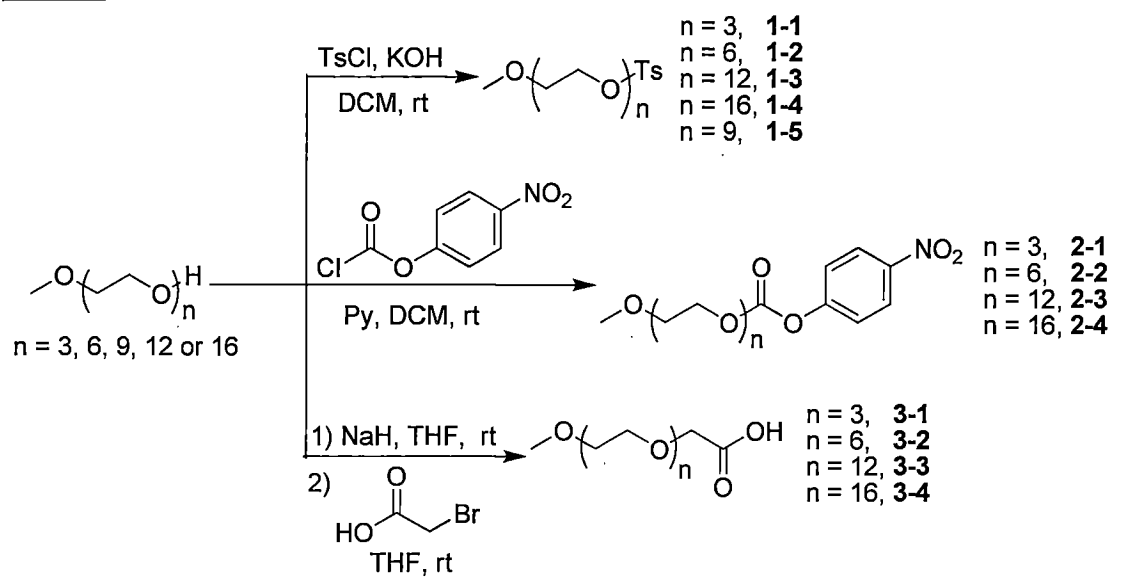
【0145】 對於羥基部分：叔丁基二苯基硅烷基（*tert*-Butyldiphenylsilyl, TBDPS）、苄基（Benzyl）、四氫吡喃基（Tetrahydropyran, THP）。

【0146】 在本文所述的反應方案中，可以產生多種立體異構體。當沒有指明特定的立體異構體時，應理解為是指可以由反應產生的所有可能的立體異構體。本領域的技術人員將理解到，可以優化反應以優先得得到一種異構體，或者可以設計新方案以產生單一異構體。如果產生混合物，則可以使用例如製備型薄層層析、製備型高效液相層析（High performance liquid

chromatography, HPLC)、製備型手性高效液相層析、或製備型超臨界流體層析 (Supercritical fluid chromatography, SFC) 技術來分離異構體。

【0147】 以下的方案1說明了化合物1-1、1-2、1-3、1-4、1-5、2-1、2-2、2-3、2-4、3-1、3-2、3-3與3-4的製備。

方案1

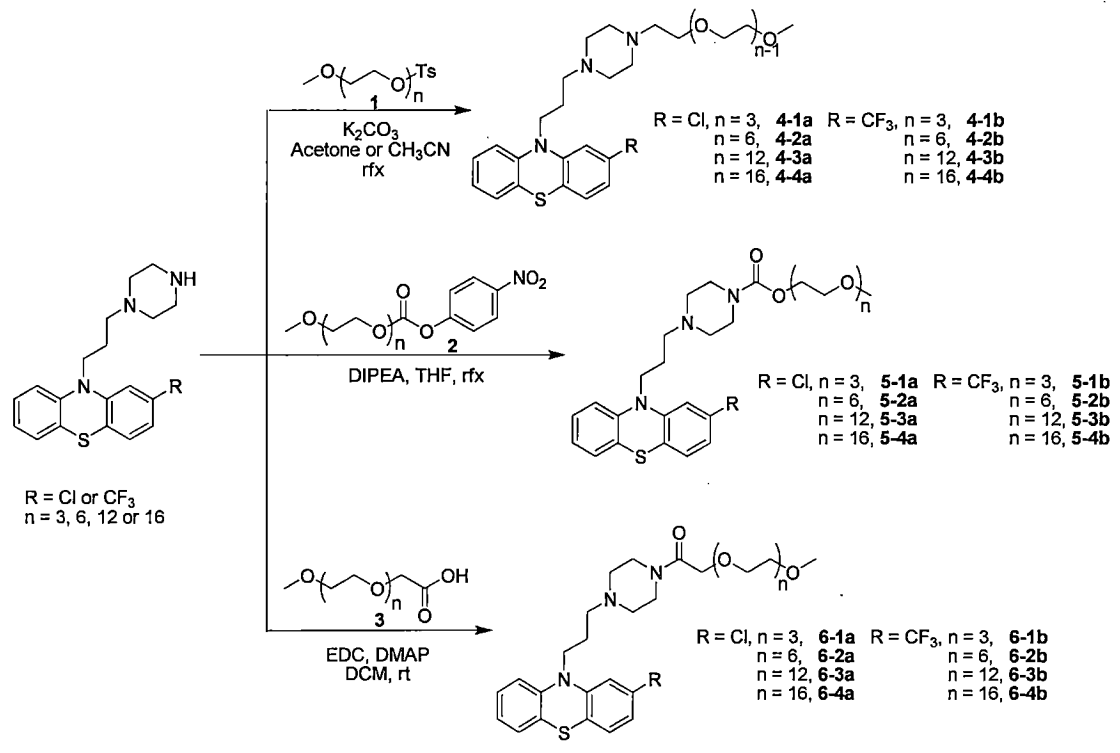


【0148】 如上述方案1所示，隨著有機溶劑的不同，向於有機溶劑中的 $\text{CH}_3\text{O}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{H}$ ($n = 3, 6, 9, 12$ 或 16) 溶液，添加不同的反應物。舉例來說，(1) 當有機溶劑為二氯甲烷 (Dichloromethane, DCM)或四氫呋喃 (Tetrahydrofuran, THF) /水時，在例如 0°C 下加入甲苯磺醯氯 (Tosyl chloride, TsCl) 與氫氧化鉀 (KOH) 於溶液內，(2) 當有機溶劑為吡啶 (Pyridine, Py) 在無水DCM中時，在例如 0°C 下加入對硝基苯基氯甲酸酯 (4-nitrophenyl chloroformate) 於溶液內，(3) 當有機溶劑為溴乙酸在THF中時，在例如 0°C 下加入氫化鈉 (NaH) 於溶液內。將反應混合物在例如室溫 (Room temperature, rt) 下攪拌。於分離和純化後，獲得化合物1-1、1-2、1-3、1-4、1-5、2-1、2-2、

2-3、2-4、3-1、3-2、3-3或3-4。

【0149】 以下的方案2說明了數種NDT或NDP共軛物的製備。

方案2

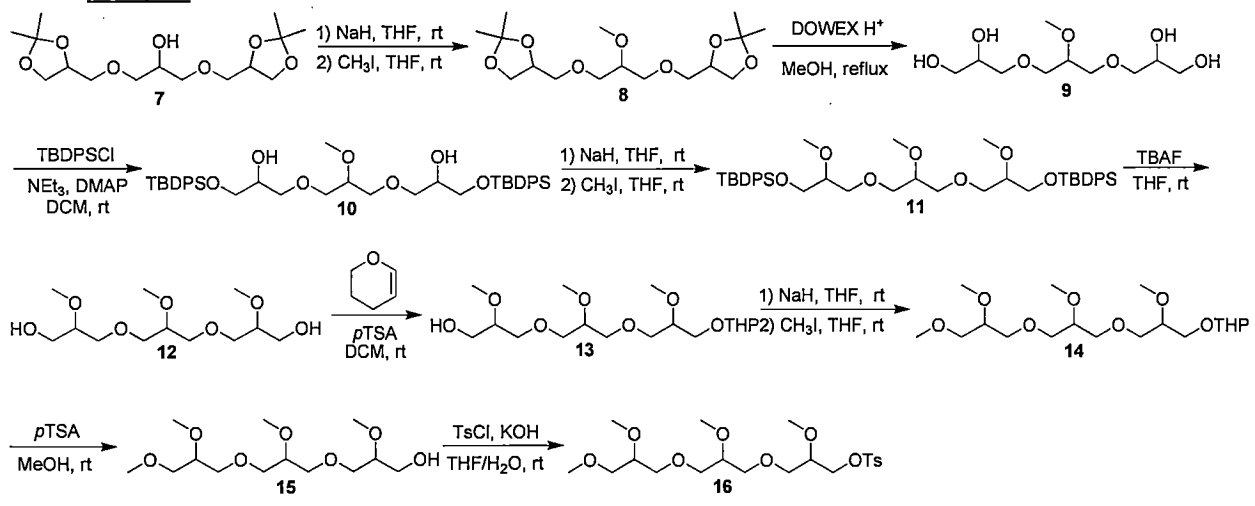


【0150】 如上述方案2所示，（1）向NDP或NDT與Ts-O-[CH₂CH₂O]_n-CH₃（即化合物1-1（n = 3）、1-2（n = 6）、1-3（n = 12）或1-4（n = 16））於無水丙酮（Acetone）或乙腈（CH₃CN）中的攪拌溶液中，在例如室溫下在氬氣氛圍下加入碳酸鉀（K₂CO₃），（2）向NDP或NDT與4-硝基苯-[CH₂CH₂O]_n-CH₃碳酸鹽（4-nitrophenyl-[CH₂CH₂O]_n-CH₃ carbonate，即化合物2-1（n = 3）、2-2（n = 6）、2-3（n = 12）或2-4（n = 16））於例如THF的攪拌溶液中，在例如室溫下在氬氣下加入二異丙基乙胺（diisopropylethylamine，DIPEA），或（3）向NDP或NDT與化合物3-1（n = 3）、3-2（n = 6）、3-3（n = 12）or 3-4（n = 16）於例如DCM的溶液中，在例如0℃下加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基

丙 基) 碳 醯 二 亞 胺
(1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide, EDC) 與4-二甲氨基吡啶 (4-dimethylaminopyridine, DMAP)。於從反應混合物分離與純化後，獲得化合物4-1a、4-2a、4-3a、4-4a、4-1b、4-2b、4-3b、4-4b、5-1a、5-2a、5-3a、5-4a、5-1b、5-2b、5-3b、5-4b、6-1a、6-2a、6-3a、6-4a、6-1b、6-2b、6-3b或6-4b。

【0151】 方案3顯示了Ts-O-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]_m-CH₃的製備。

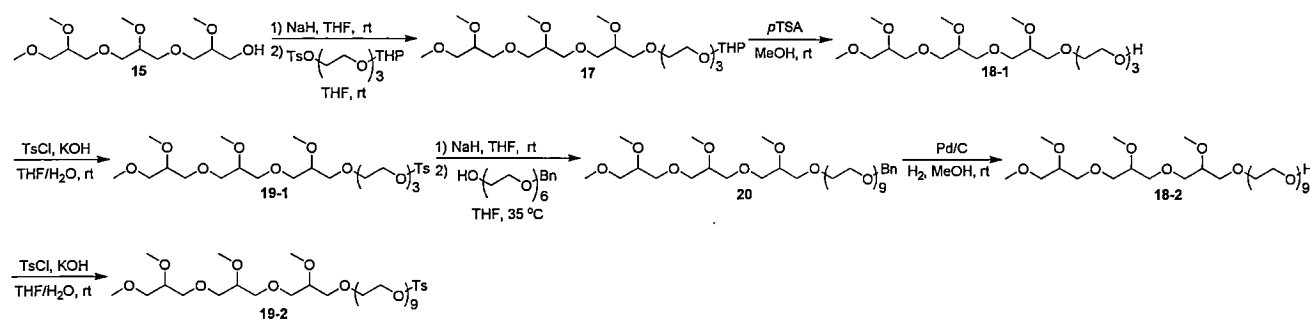
方案3



【0152】 如上述方案3所示，將化合物7在鹼性條件下甲基化，以提供化合物8，在酸性條件下完成全面脫保護（Global deprotection），以提供化合物9。對末端醇進行矽保護，接著在標準流程下甲基化化合物10，以提供化合物11。使用四丁基氟化銨（tetrabutylammonium fluoride, TBAF）進行全面脫保護以提供化合物12，接著進行單四氫吡喃（Tetrahydropyran, THP）保護得到化合物13。甲基化化合物13，隨後在酸性條件下脫保護，得到化合物15，甲苯磺醯化化合物15，以提供Ts-O-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-CH₃（化合物16）。

【0153】 以 下 的 方 案 4 說 明 了
Ts-O-[CH₂CH₂O]_n-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-CH₃ (化合物 19-1
(n = 3) 及化合物 19-2 (n = 9)) 的製備。

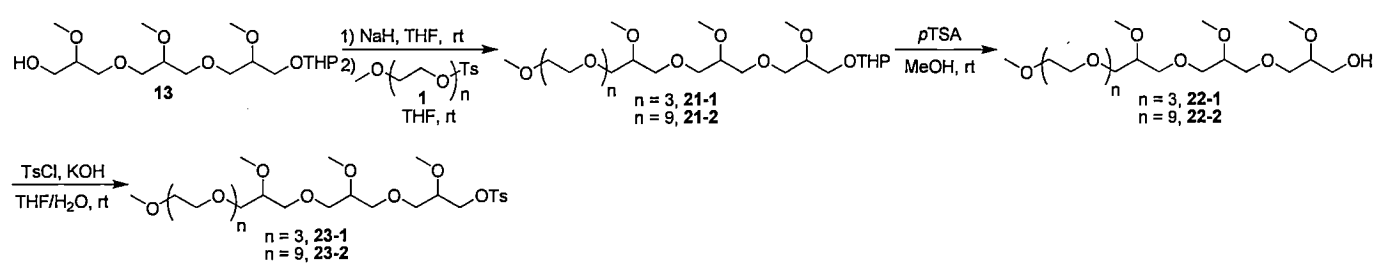
方案4



【0154】 如上述方案4所示，將化合物15在鹼性條件下耦合，
得到化合物17。在酸性條件下完成脫保護，以提供化合物18-1。甲
苯磺醯化化合物18-1以提供化合物19-1。在鹼性條件下耦合以提
供化合物20。使用H₂與Pd/C進行脫保護，以提供化合物18-2。甲
苯磺醯化化合物18-2以提供化合物19-2。

【0155】 以 下 的 方 案 5 顯 示 了
CH₃-O-[CH₂CH₂O]_n-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-Ts (化合物 23-1
(n = 3) 與 23-2 (n = 9))的一般製備。

方案5

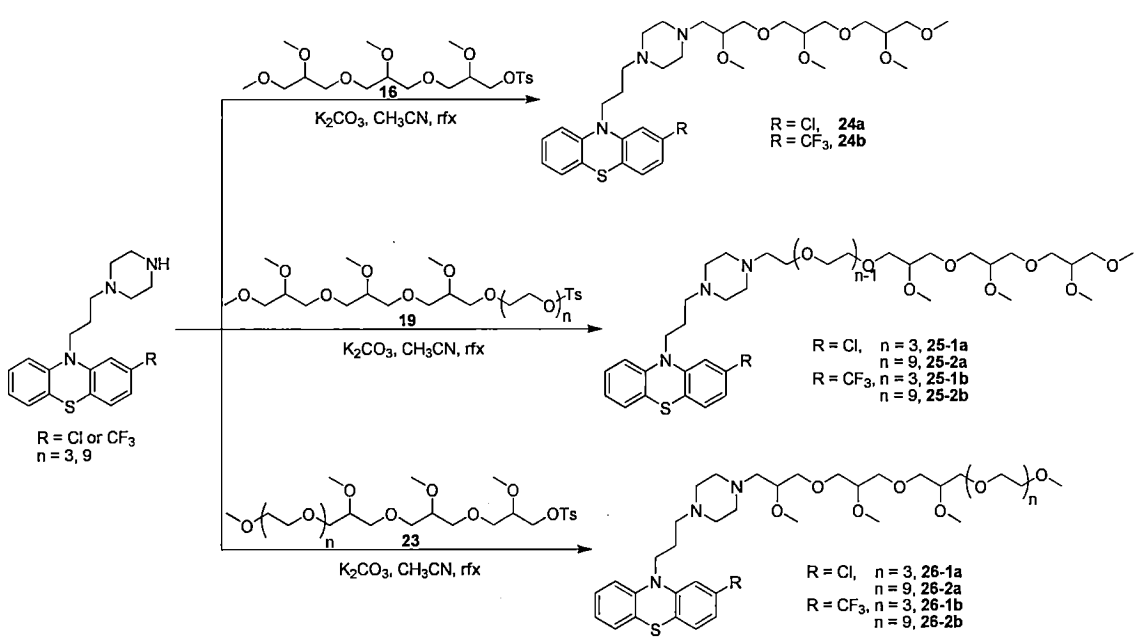


【0156】 如上述方案5所示，將化合物13在鹼性條件下耦合，
以提供化合物21-1 (n = 3) 或21-2 (n = 9)。在酸性條件下完成

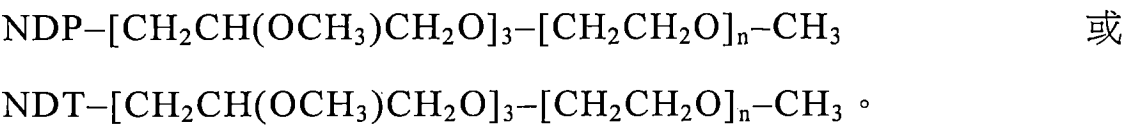
脫保護，以提供化合物**22-1** ($n = 3$) 或**22-2** ($n = 9$)。甲苯磺醯化化合物**22-1** ($n = 3$) 或**22-2** ($n = 9$) 以分別提供化合物**23-1** ($n = 3$) 或**23-2** ($n = 9$)。

【0157】 以下 的 方 案 6 說 明 了
NDP-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-CH₃、
NDT-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-CH₃、
NDP-[CH₂CH₂O]_n-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-CH₃,
NDT-[CH₂CH₂O]_n-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-CH₃、
NDP-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-[CH₂CH₂O]_n-CH₃ 或
NDT-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-[CH₂CH₂O]_n-CH₃的製備。

方案6

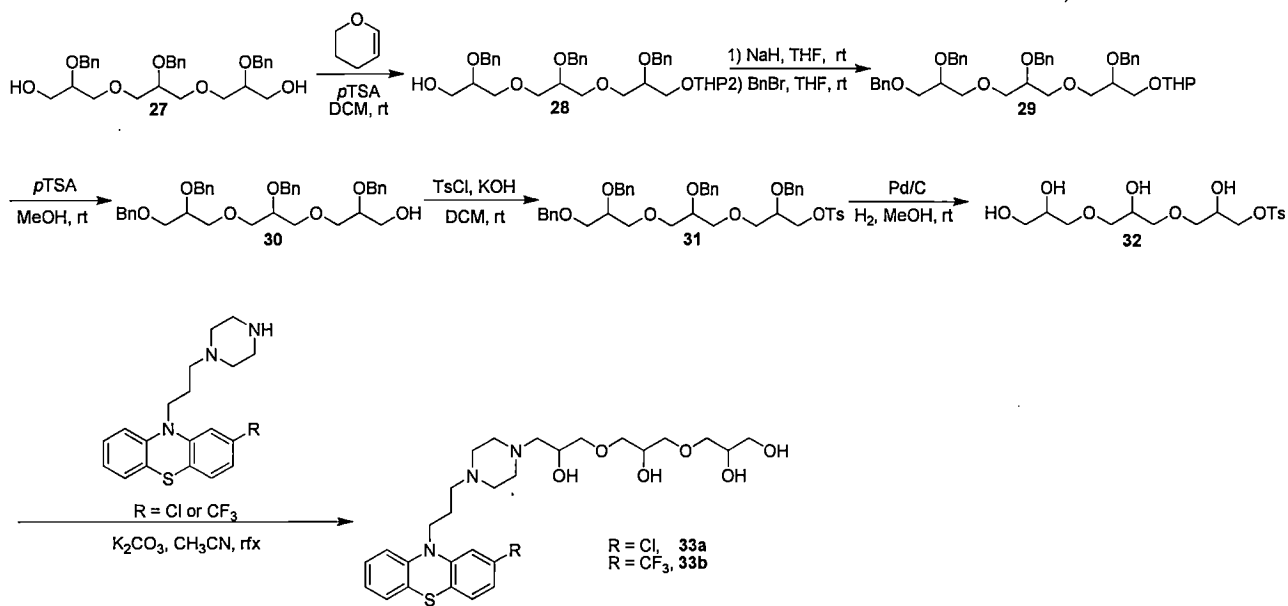


【0158】 如上述方案6所示，在鹼性條件下耦合NDP或NDT
以 提 供 NDP-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-CH₃、
NDT-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-CH₃、
NDP-[CH₂CH₂O]_n-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-CH₃、
NDT-[CH₂CH₂O]_n-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-CH₃、



【0159】 以下的方案7說明了 $\text{NDP}-[\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}]_3-\text{H}$ 與 $\text{NDT}-[\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}]_3-\text{H}$ 的製備。

方案7



【0160】 如上述方案7所示，苄基保護的三甘油被用THP單保護以提供化合物**28**。化合物**28**可以進一步被保護以提供化合物**29**。THP可以在標準方案下被去除以提供化合物**30**，其隨後可以被甲苯磺醯化以提供化合物**31**。使用 H_2 與Pd/C可完成全面脫保護，以提供化合物**32**。在鹼性條件下將化合物**32**與NDP或NDT耦合以提供 $\text{NDP}-[\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}]_3-\text{H}$ 或 $\text{NDT}-[\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}]_3-\text{H}$ 。

【0161】 現在正借助於書面說明描述本發明，本領域的技術人員將認識到，本發明可以按各種實施例實施，並且以上描述和以下實例是出於說明的目的並且非為以下專利範圍的限制。

【0162】 實施例

【0163】 經由以下實例進一步說明本揭露，這些實例不應被解釋為將本揭露的範圍或精神限於本文所述的具體方法。應當理解，提供實例是為了說明某些實施例，並且不意圖限制本揭露的範圍。還應當理解，在不脫離本揭露的精神及/或所附專利範圍的範圍的情況下，可以使用本領域技術人員可思及的各種其它實施例、修改及等同物。

實例1：製備化合物 1-1、1-2、1-3、1-4、1-5、2-1、2-2、2-3、2-4、3-1、3-2、3-3 與 3-4

【0164】 依據 WO2002098949A1 製備 mPEGs，例如 $\text{H}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n-\text{CH}_3$ ($n = 3、6、9$ 或 12)，並且 $\text{H}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_{16}-\text{CH}_3$ 係購自 Alfa Aesar。TFP、PCP、NDP 與 NDT 係依據公開的程序（美國專利號 2,902,484）製備。上面的方案 1 顯示了化合物 1-1、1-2、1-3、1-4、1-5、2-1、2-2、2-3、2-4、3-1、3-2、3-3 與 3-4 的製備。

實例2：製備 $\text{Ts}-\text{O}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n-\text{CH}_3$ ($n = 3、6、12、16$ 或 9 ；化合物 1-1、1-2、1-3、1-4 或 1-5) 之一般程序

【0165】 在 0°C 下，向 $\text{H}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n-\text{CH}_3$ ($n = 3、6、12、16$ 或 9 , 2.00 毫莫耳) 於二氯甲烷 (DCM, 6 毫升) 或四氫呋喃 (THF) / 水 (4.6 毫升 / 1.4 毫升) 中的溶液中加入甲苯磺醯氯 (TsCl , 2.10 毫莫耳) 與氫氧化鉀 (KOH , 8.02 毫莫耳)。將反應混合物在室溫 (rt) 下攪拌 22 小時，然後用 DCM (30 毫升) 與 H_2O (20 毫升) 稀釋。水層被用 DCM (30 毫升 $\times 2$) 分離及萃取。將合併的有機層用鹽水水洗，用硫酸鎂 (MgSO_4) 乾燥，過濾並減壓蒸發。在

矽膠管柱上純化殘餘物，得到Ts-O-[CH₂CH₂O]_n-CH₃ (n = 3、6、12、16或9，化合物 1-1、1-2、1-3、1-4 或1-5)。

【0166】 Ts-O-[CH₂CH₂O]₃-CH₃ (化合物 1-1): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.43 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.50-3.53 (m, 2H), 3.57-3.61 (m, 8H), 3.67 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.14 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H)。

【0167】 Ts-O-[CH₂CH₂O]₆-CH₃ (化合物 1-2): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.42 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.51-3.70 (m, 22H), 4.13 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H)。

【0168】 Ts-O-[CH₂CH₂O]₁₂-CH₃ (化合物 1-3): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.41 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.50-3.80 (m, 46H), 4.12 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H)。

【0169】 Ts-O-[CH₂CH₂O]₁₆-CH₃ (化合物 1-4): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.42 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.50-3.80 (m, 62H), 4.13 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H)。

【0170】 Ts-O-[CH₂CH₂O]₉-CH₃ (化合物 1-5): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.42 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.51-3.67 (m, 34H), 4.13 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H)。

實例3：製備4-硝基苯-[CH₂CH₂O]_n-CH₃ 碳酸鹽(n = 3、6、12 或 16；化合物 2-1、2-2、2-3 或 2-4)之一般程序

【0171】 在0℃下在氫氣氛圍下，向 $\text{CH}_3\text{O}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n-\text{H}$ ($n = 3、6、12$ 或 16 ，2.00毫莫耳)與吡啶(Py，4.00毫莫耳)於無水DCM(5毫升)中的攪拌溶液中，一次性加入4-硝基苯氯甲酸鹽(4-nitrophenyl chloroformate，2.80毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌5小時，將混合物用DCM(40毫升)稀釋，用1當量莫耳濃度(N)的鹽酸(HCl，20毫升)及鹽水水洗，用硫酸鎂乾燥並過濾，將溶劑減壓蒸發。在矽膠管柱上純化殘餘物，得到4-硝基苯- $[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n-\text{CH}_3$ 碳酸鹽($n = 3、6、12$ 或 16 ；化合物**2-1**，**2-2**，**2-3** or **2-4**)。

【0172】 4-硝基苯- $[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_3-\text{CH}_3$ 碳酸鹽(化合物**2-1**): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.35 (s, 3H) , 3.53-3.55 (m, 2H) , 3.63-3.70 (m, 6H) , 3.78-3.81 (m, 2H) , 4.41-4.43 (m, 2H) , 7.37 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H) , 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H) 。

【0173】 4-硝基苯- $[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_6-\text{CH}_3$ 碳酸鹽(化合物**2-2**): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.35 (s, 3H) , 3.51-3.53 (m, 2H) , 3.60-3.69 (m, 18H) , 3.78-3.80 (m, 2H) , 4.41-4.43 (m, 2H) , 7.37 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H) , 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H) 。

【0174】 4-硝基苯- $[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_{12}-\text{CH}_3$ 碳酸鹽(化合物**2-3**): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.35 (s, 3H) , 3.52-3.80 (m, 46H) , 4.41-4.43 (m, 2H) , 7.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H) , 8.27 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H) 。

【0175】 4-硝基苯- $[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_{16}-\text{CH}_3$ 碳酸鹽(化合物**2-4**): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.35 (s, 3H) , 3.52-3.80 (m, 62H) , 4.41-4.43 (m, 2H) , 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H) , 8.27 (d, $J = 8.8$ Hz,

2H)。

實例4：製備乙酸-CH₂O-[CH₂CH₂O]_n-CH₃(n = 3、6、12 或 16；化合物 3-1、3-2、3-3 或 3-4)之一般程序

【0176】 向CH₃O-[CH₂CH₂O]_n-H (n = 3、6、12 或 16，12.18毫莫耳)與溴乙酸（13.4毫莫耳）於THF（24毫升）中的溶液中，加入氫化鈉（NaH，57-63% 在油中，48.72毫莫耳）。將反應混合物在室溫下攪拌5小時。經由加入1N的鹽酸（50毫升）終止過量的氫化鈉。將有機溶劑減壓蒸發。將水溶液用乙酸乙酯（30毫升×3）萃取。將合併的有機層用硫酸鎂乾燥並在減壓下濃縮，得到乙酸-CH₂O-[CH₂CH₂O]_n-CH₃(n = 3、6、12 或 16；化合物 3-1、3-2、3-3 或 3-4)。

【0177】 乙酸-CH₂O-[CH₂CH₂O]₃-CH₃(化合物3-1)：¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.37 (s, 3H)，3.55-3.73 (m, 12H)，4.12 (s, 2H)。

【0178】 乙酸-CH₂O-[CH₂CH₂O]₆-CH₃(化合物3-2)：¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.36 (s, 3H)，3.52-3.77 (m, 24H)，4.12 (s, 2H)。

【0179】 乙酸-CH₂O-[CH₂CH₂O]₁₂-CH₃(化合物3-3)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.26 (s, 3H)，3.43-3.62 (m, 48H)，4.03 (s, 2H)。

【0180】 乙酸-CH₂O-[CH₂CH₂O]₁₆-CH₃(化合物3-4)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.35 (s, 3H)，3.45-3.79 (m, 64H)，4.11 (s, 2H)。

實例5：製備NDP或NDT共軛物

【0181】 以上的方案2顯示NDP或NDT共軛物的製備。

實例6:

【0182】 向 NDP 或 NDT (3.99 毫莫耳) 與 Ts-O-[CH₂CH₂O]_n-CH₃ (4.30毫莫耳, 化合物**1-1** (n = 3) 、 **1-2** (n = 6) 、 **1-3** (n = 12) 或 **1-4** (n = 16)) 於無水丙酮或乙腈 (CH₃CN) (50毫升) 中的攪拌溶液中, 在室溫下且在氬氣氛圍下加入碳酸鉀 (K₂CO₃, 20毫莫耳) 。回流 (Refluxing, rfx) 20 小時後, 將混合物用丙酮 (acetone) 稀釋, 並且經由過濾除去沉澱。將溶劑減壓蒸發。在矽膠管柱上純化殘餘物, 得到化合物 **4-1a** 、 **4-2a** 、 **4-3a** 、 **4-4a** 、 **4-1b** 、 **4-2b** 、 **4-3b** 或 **4-4b** 。

【0183】 化合物**4-1a**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 2.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 8H) , 2.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 3.35 (s, 3H) , 3.51-3.68 (m, 12H) , 3.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 6.82-7.14 (m, 7H) 。

【0184】 化合物**4-2a**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 2.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 8H) , 2.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 3.35 (s, 3H) , 3.51-3.68 (m, 24H) , 3.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 6.82-7.14 (m, 7H) 。

【0185】 化合物**4-3a**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 2.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 8H) , 2.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 3.35 (s, 3H) , 3.51-3.68 (m, 48H) , 3.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 6.82-7.14 (m, 7H) 。

【0186】 化合物**4-4a**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 2.44 (t, *J* = 6.8 Hz, 8H) , 2.55 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H),

3.35 (s, 3H) , 3.51-3.70 (m, 64H) , 3.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) , 6.82-7.12 (m, 7H) 。

【0187】 化合物**4-1b**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.91 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) , 2.45 (t, $J = 6.8$ Hz, 8H) , 2.57 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) , 3.35 (s, 3H) , 3.51-3.68 (m, 12H) , 3.92 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) , 6.88-7.18 (m, 7H) 。

【0188】 化合物**4-2b**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.91 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) , 2.45 (t, $J = 6.8$ Hz, 8H) , 2.57 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) , 3.35 (s, 3H) , 3.51-3.68 (m, 24H) , 3.92 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) , 6.88-7.18 (m, 7H) 。

【0189】 化合物**4-3b**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.91 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) , 2.45 (t, $J = 6.8$ Hz, 8H) , 2.57 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) , 3.35 (s, 3H) , 3.51-3.68 (m, 48H) , 3.92 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) , 6.88-7.18 (m, 7H) 。

【0190】 化合物**4-4b**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.91 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) , 2.45 (t, $J = 6.8$ Hz, 8H) , 2.54 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) , 3.35 (s, 3H) , 3.44-3.80 (m, 64H) , 3.92 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) , 6.88-7.17 (m, 7H) 。

實例7:

【0191】 向 NDP 或 NDT (3.0 毫莫耳) 與 4- 硝基苯- $[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{-CH}_3$ 碳酸鹽 (2.5 毫莫耳, 化合物**2-1** ($n = 3$) 、**2-2** ($n = 6$) 、**2-3** ($n = 12$) 或**2-4** ($n = 16$)) 於 TCF (10 毫升) 中的攪拌溶液中, 在室溫下在氬氣氛圍下加入二異丙基乙胺 (DIEPA), 並且將反應混合物回流 20 小時。 將溶劑減壓蒸發,

在矽膠管柱上純化殘餘物，得到化合物 **5-1a**、**5-2a**、**5-3a**、**5-4a**、**5-1b**、**5-2b**、**5-3b**或**5-4b**。

【0192】 NDP-CO-O-[CH₂CH₂O]₃-CH₃ (化合物 **5-1a**): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 2.30-2.36 (m, 4H) , 2.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 3.35 (s, 3H) , 3.39-3.42 (m, 4H) , 3.51-3.68 (m, 10H) , 3.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 4.19-4.21 (m, 2H) , 6.83-7.15 (m, 7H) 。

【0193】 NDP-CO-O-[CH₂CH₂O]₆-CH₃ (化合物 **5-2a**): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 2.30-2.36 (m, 4H) , 2.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 3.35 (s, 3H) , 3.39-3.42 (m, 4H) , 3.51-3.68 (m, 22H) , 3.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 4.19-4.21 (m, 2H) , 6.83-7.15 (m, 7H) 。

【0194】 NDP-CO-O-[CH₂CH₂O]₁₂-CH₃ (化合物 **5-3a**): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 2.30-2.36 (m, 4H) , 2.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 3.35 (s, 3H) , 3.39-3.42 (m, 4H) , 3.51-3.68 (m, 46H) , 3.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 4.19-4.21 (m, 2H) , 6.83-7.15 (m, 7H) 。

【0195】 NDP-CO-O-[CH₂CH₂O]₁₆-CH₃ (化合物 **5-4a**): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 2.30-2.36 (m, 4H) , 2.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 3.35 (s, 3H) , 3.39-3.42 (m, 4H) , 3.51-3.68 (m, 62H) , 3.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 4.19-4.21 (m, 2H) , 6.83-7.15 (m, 7H) 。

【0196】 NDT-CO-O-[CH₂CH₂O]₃-CH₃ (化合物 **5-1b**): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 2.30-2.36 (m,

4H) , 2.46 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) , 3.35 (s, 3H) , 3.39-3.42 (m, 4H) , 3.51-3.68 (m, 10H) , 3.95 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) , 4.19-4.21 (m, 2H) , 6.88-7.18 (m, 7H) 。

【0197】 NDT-CO-O-[CH₂CH₂O]₆-CH₃ (化合物**5-2b**): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) , 2.30-2.36 (m, 4H) , 2.45 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) , 3.35 (s, 3H) , 3.39-3.42 (m, 4H) , 3.51-3.68 (m, 22H) , 3.95 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) , 4.19-4.21 (m, 2H) , 6.88-7.18 (m, 7H) 。

【0198】 NDT-CO-O-[CH₂CH₂O]₁₂-CH₃ (化合物**5-3b**): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) , 2.30-2.36 (m, 4H) , 2.45 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) , 3.35 (s, 3H) , 3.39-3.42 (m, 4H) , 3.51-3.68 (m, 46H) , 3.95 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) , 4.19-4.21 (m, 2H) , 6.88-7.18 (m, 7H) 。

【0199】 NDT-CO-O-[CH₂CH₂O]₁₆-CH₃ (化合物**5-4b**): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) , 2.30-2.36 (m, 4H) , 2.45 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) , 3.35 (s, 3H) , 3.37-3.40 (m, 4H) , 3.51-3.68 (m, 62H) , 3.96 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) , 4.17-4.20 (m, 2H) , 6.88-7.18 (m, 7H) 。

實例8:

【0200】 向 NDP 或 NDT (2.77 毫莫耳) 與 乙酸-CH₂O-[CH₂CH₂O]_n-CH₃ (3.66毫莫耳, 化合物 **3-1** (n = 3)、**3-2** (n = 6)、**3-3** (n = 12) or **3-4** (n = 16))於DCM (14毫升) 中的溶液中, 在0℃下加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳醯二亞胺 (EDC, 4.1毫莫耳) 與4-二甲氨基吡啶 (DMAP, 0.262毫莫耳) 。

將所得溶液在室溫下攪拌21小時，倒入水中並用DCM萃取。將合併的有機層用鹽水水洗，用硫酸鎂乾燥並且過濾，將濾液減壓濃縮。在矽膠管柱上純化殘餘物，得到化合物 **6-1a**、**6-2a**、**6-3a**、**6-4a**、**6-1b**、**6-2b**、**6-3b**或**6-4b**。

【0201】 NDP-CO-[CH₂CH₂O]₃-CH₃ (化合物 **6-1a**): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 2.35-2.47 (m, 6H) , 3.35-3.39 (m, 5H) , 3.51-3.63 (m, 14H) , 3.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 4.15 (s, 2H) , 6.88-7.19 (m, 7H) 。

【0202】 NDP-CO-[CH₂CH₂O]₆-CH₃ (化合物 **6-2a**): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 2.36-2.46 (m, 6H) , 3.35-3.41 (m, 5H) , 3.52-3.64 (m, 26H) , 3.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 4.15 (s, 2H) , 6.83-7.14 (m, 7H) 。

【0203】 NDP-CO-[CH₂CH₂O]₁₂-CH₃ (化合物 **6-3a**): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 2.34-2.46 (m, 6H) , 3.35-3.41 (m, 5H) , 3.51-3.63 (m, 50H) , 3.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 4.15 (s, 2H) , 6.83-7.13 (m, 7H) 。

【0204】 NDP-CO-[CH₂CH₂O]₁₆-CH₃ (化合物 **6-4a**): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 2.34-2.47 (m, 6H) , 3.35-3.38 (m, 5H) , 3.50-3.62 (m, 66H) , 3.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 4.15 (s, 2H) , 6.83-7.13 (m, 7H) 。

【0205】 NDT-CO-[CH₂CH₂O]₃-CH₃ (化合物 **6-1b**): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 2.35-2.47 (m, 6H) , 3.35-3.39 (m, 5H) , 3.51-3.63 (m, 14H) , 3.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 4.15 (s, 2H) , 6.88-7.19 (m, 7H) 。

【0206】 NDT-CO-[CH₂CH₂O]₆-CH₃ (化合物 6-2b): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 2.35-2.47 (m, 6H) , 3.35-3.39 (m, 5H) , 3.50-3.64 (m, 26H) , 3.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 4.15 (s, 2H) , 6.88-7.18 (m, 7H) 。

【0207】 NDT-CO-[CH₂CH₂O]₁₂-CH₃ (化合物 6-3b): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 2.34-2.47 (m, 6H) , 3.35-3.39 (m, 5H) , 3.51-3.63 (m, 50H) , 3.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 4.15 (s, 2H) , 6.88-7.19 (m, 7H) 。

【0208】 NDT-CO-[CH₂CH₂O]₁₆-CH₃ (化合物 6-4b): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 2.34-2.47 (m, 6H) , 3.35-3.38 (m, 5H) , 3.50-3.62 (m, 66H) , 3.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 4.15 (s, 2H) , 6.88-7.18 (m, 7H) 。

實例9: 製備Ts-O-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]_m-CH₃之程序

【0209】 以 上 的 方 案 3 顯 示 Ts-O-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]_m-CH₃的製備。將化合物7在鹼性條件下甲基化，以提供化合物8。在酸性條件下完成全面脫保護，以提供化合物9。對末端醇進行矽保護，接著在標準流程下甲基化化合物10，以提供化合物11。使用四丁基氟化銨進行全面脫保護以提供化合物12，接著進行單THP保護得到化合物13。甲基化化合物13，隨後在酸性條件下脫保護，得到化合物15，甲苯磺醯化化合物15，以提供Ts-O-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-CH₃(化合物16)。

實例10: 製備化合物7 (1, 3-雙[2, 2-雙(甲基-1, 3-二氧環戊烷-4-基) 甲 氧 基] 丙 醇 , 1,2,10,11-bis(isopropylidenedioxy)-4,8-dioxaundecan-6-ol)

【0210】 依據公開的程序 (Nemoto et al., *Chem. Lett.*, **2010**, 39, 856-857), 由三甘油($\text{HO}-[\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}]_3-\text{H}$)製備化合物7。 ^1H NMR (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{acetone}$): δ 1.28 (s, 6 H, CH_3) , 1.33 (s, 6 H, CH_3) , 2.83 (s, 1 H, OH) , 3.50 (ddd, $J = 31.8, 10.1, 5.5$ Hz, ddd, $J = 17.4, 11.9, 6.3$ Hz, 8 H) , 3.75 (td, $J = 4.9, 1.5$ Hz, 1 H) , 3.69 (dd, $J = 8.2, 6.3$ Hz, 2 H) , 4.00 (dd, $J = 8.2, 6.4$ Hz, 2 H) , 3.84 (m, 1 H) , 4.19 (q, $J = 11.9, 6.3$ Hz, 2 H) 。

實例11: 製備化合物8

【0211】 向化合物7 (10克, 31.21毫莫耳)於THF (104毫升)中的溶液中, 在 0°C 下加入氫化鈉 (2.25毫克, 56.25毫莫耳) 。將混合物在室溫下攪拌30分鐘後, 在 0°C 下緩慢加入甲基碘 (CH_3I , 2.6毫升, 41.76毫莫耳) 。將所得溶液在室溫下攪拌18小時, 倒入水中並用DCM萃取。將合併的有機層用鹽水水洗, 用硫酸鎂乾燥並且過濾。將濾液減壓濃縮。在矽膠管柱上以乙酸乙酯 (EtOAc) /己烷 (hexane) ($v/v = 1:2$ 與 $1:1$) 進行洗提以純化殘餘物, 得到化合物8 (10.2g, 產率98%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.33 (s, 6H) , 1.39 (s, 6H) , 3.73-3.33 (m, 14H) , 4.04-4.01 (m, 2H) , 4.26-4.22 (m, 2H) 。

實例12: 製備化合物9

【0212】 向化合物8 (10.2克, 30.5毫莫耳)於甲醇 (MeOH , 60毫升)中的溶液中, 在室溫下加入DOWEX H^+ 樹脂 (4.8克) 。將所得溶液在回流下攪拌17小時並過濾。將濾液減壓濃縮得到化合物9 (7.66克, 產率99%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 3.31-3.75 (m, 18H) 。

實例13: 製備化合物10

【0213】 向化合物9 (7.66克, 30.12毫莫耳) 於DCM (280毫升) 中的溶液中, 在室溫下加入三甲胺 (trimethylamine, Et₃N, 17.6毫升, 126.27毫莫耳) 與4-二甲氨基吡啶 (DMAP, 1.84克, 15.06毫莫耳), 然後在0℃下加入叔丁基二苯基氯矽烷 (*tert*-butyl(chloro)diphenylsilane, TBDPSCl, 16.66毫升, 64.07毫莫耳)。將所得溶液在室溫下攪拌18小時, 倒入水中並用DCM萃取。將合併的有機層用鹽水水洗, 用硫酸鎂乾燥並且過濾。將濾液減壓濃縮。在矽膠管柱上以EtOAc/hexane (v / v = 1:1, 1:2 與1:3) 進行洗提以純化殘餘物, 得到化合物10 (16.9克, 產率77%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 的化學位移: δ 1.01 (s, 18H), 2.72 (s, 1H), 3.88-3.30 (m, 19H), 7.42-7.34 (m, 12H), 7.64-7.62 (m, 8H)。

實例14: 製備化合物11

【0214】 向化合物10 (16.9克, 23.11毫莫耳) 於THF (80毫升) 中的溶液中, 在0℃下加入氫化鈉 (3克, 75毫莫耳)。在將混合物在室溫下攪拌30分鐘後, 在0℃下緩慢加入甲基碘 (3.6毫升, 57.83毫莫耳)。將所得溶液在室溫下攪拌20小時, 倒入水中並用DCM萃取。將合併的有機層用鹽水水洗, 在用硫酸鎂乾燥並且過濾。將濾液減壓濃縮。在矽膠管柱上以EtOAc/hexane (v / v = 2:7) 進行洗提以純化殘餘物, 得到化合物11 (15.3克, 產率87%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.01 (s, 18H), 3.27-3.75 (m, 24H), 7.34-7.40 (m, 12H), 7.64-7.66 (m, 8H)。

實例15: 製備化合物12

【0215】 向化合物**11**（15.3克，23.11毫莫耳）於THF（100毫升）中的溶液中，在0℃下緩慢加入1.0體積莫耳濃度（M）在THF中的四丁基氟化銨（tetrabutylammonium fluoride，TBAF）溶液（60毫升，60.0毫莫耳）。將溶液在室溫下攪拌7小時。將所得溶液減壓濃縮。在矽膠管柱上以EtOAc/hexane（v/v = 1:1）、EtOAc/acetone（v/v = 1:4）與DCM/MeOH（v/v = 9:1）進行洗提以純化殘餘物，得到化合物**12**（5.5克，產率97%）。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3.28-3.73 (m, 26H)。

實例16: 製備化合物13

【0216】 向化合物**12**（5.03克，17.82毫莫耳）於DCM（37毫升）中的攪拌溶液中，在0℃下在氬氣氛圍下緩慢加入二氫呋喃（dihydropyran，DHP，1.3毫升，16.88毫莫耳）與對甲苯磺酸（p-toluenesulfonic acid，pTSA，598毫克，3.14毫莫耳），將溶液在室溫下攪拌22小時，倒入水中並用碳酸氫鈉（NaHCO₃）水溶液與DCM萃取。將合併的有機層用鹽水水洗，用硫酸鎂乾燥並且過濾。將濾液減壓濃縮。在矽膠管柱上以acetone/hexane（v/v = 1:1.5 與1:1）及MeOH:DCM（v/v=1:9）進行洗提以純化殘餘物，得到化合物**13**（2.98克，產率57%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.59-1.80 (m, 6H)，2.35-2.36 (m, 1H)，3.33-3.82 (m, 26H)，4.58 (m, 1H)。

實例17: 製備化合物14

【0217】 向化合物**13**（3.2克，8.73毫莫耳）於THF（44毫升）中的溶液中，在0℃下加入氫化鈉（700毫克，17.5毫莫耳）。在將混合物在室溫下攪拌30分鐘後，在0℃下緩慢加入甲基碘（0.82

毫升，13.17毫莫耳）。將溶液在室溫下攪拌18小時，倒入水中並用DCM萃取。將合併的有機層用鹽水水洗，用硫酸鎂乾燥並且過濾。將濾液減壓濃縮。在矽膠管柱上以EtOAc/hexane (v/v = 1:1) 與acetone/hexane (v/v = 1:2) 進行洗提以純化殘餘物，得到化合物**14**（3.27克，產率98%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.51-1.81 (m, 6H) , 3.33-3.82 (m, 29H) , 4.58 (m, 1H)。

實例18: 製備化合物15

【0218】 向化合物**14**（3.27克，8.59毫莫耳）於MeOH（40毫升）中的溶液中，在0℃下加入*p*TSA（165毫克，0.87毫莫耳）。將所得溶液在室溫下攪拌20小時，倒入水中並用碳酸氫鈉（NaHCO₃）水溶液與DCM萃取。將合併的有機層用鹽水水洗，用硫酸鎂乾燥並且過濾。將濾液減壓濃縮，得到化合物**15**，其為無色油狀物（2.39克，產率94%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.31-2.32 (m, 1H) , 3.33-3.82 (m, 27H)。

實例19: 製備化合物16

【0219】 向化合物**15**（529毫克，1.78毫莫耳）於THF（6毫升）與水（2毫升）中的溶液中，在0℃下加入氫氧化鉀（KOH，410毫克，6.21毫莫耳）與TsCl（510毫克，2.68毫莫耳）。將溶液在室溫下攪拌17小時，倒入水中並用DCM萃取。將合併的有機層用鹽水水洗，用硫酸鎂乾燥並且過濾。將濾液減壓濃縮，在矽膠管柱上以EtOAc/hexane (v/v = 1.5:1與4:1) 進行洗提以純化殘餘物，得到化合物**16**（Ts-O-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-CH₃，780毫克，產率97%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.43 (s, 3H) , 3.30-3.61 (m, 25H) , 4.00-4.04 (m, 1H) , 4.12-4.15 (m, 1H) ,

7.32 (d, 2H) , 7.77 (d, 2H) 。

實例20: 製備 $\text{Ts-O-[CH}_2\text{CH}_2\text{O]}_n\text{-[CH}_2\text{CH(OCH}_3\text{)CH}_2\text{O]}_3\text{-CH}_3$
(化合物 19-1 ($n = 3$)與化合物 19-2 ($n = 9$))之程序

【0220】 以 上 的 方 案 4 顯 示
 $\text{Ts-O-[CH}_2\text{CH}_2\text{O]}_n\text{-[CH}_2\text{CH(OCH}_3\text{)CH}_2\text{O]}_3\text{-CH}_3$ (化 合 物 **19-1**
($n = 3$) 與化合物**19-2** ($n = 9$))的製備。將化合物**15**在鹼性條件下
耦合，得到化合物**17**。在酸性條件下完成脫保護，以提供化合物
18-1。甲苯磺醯化化合物**18-1**以提供化合物**19-1**。在鹼性條件下
耦合以提供化合物**20**。使用 H_2 與Pd/C進行脫保護，以提供化合物
18-2。甲苯磺醯化化合物**18-2**以提供化合物**19-2**。

實例21: 製備化合物17

【0221】 向化合物**15** (1.8克, 6.07毫莫耳) 於THF (20毫升)
中的溶液中，在 0°C 下加入NaH (465毫克, 11.63毫莫耳) 。 在
將混合物在室溫下攪拌30分鐘後，在 0°C 下將在THF (10毫升)
中的2-(2-(2-(四氫化-2H-吡喃-2-氧基)乙氧基)乙氧基)乙基對甲
苯磺酸
(2-(2-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethoxy)ethoxy)ethyl
4-methylbenzenesulfonate , $\text{Ts-O-[CH}_2\text{CH}_2\text{O]}_3\text{-THP}$, 3.58 毫
升, 9.22毫莫耳) 緩慢加入。將溶液在室溫下攪拌20小時，倒入
水中並用DCM萃取。將合併的有機層用鹽水水洗，用硫酸鎂乾燥
並且過濾。將濾液減壓濃縮。在矽膠管柱上以EtOAc/hexane (v/v
= 3:1)與acetone/hexane (v/v = 1:2 與 1:1) 進行洗提以純化粗產
物，得到化合物**17** (2.78克, 產率89%) 。 ^1H NMR (400 MHz,
 CDCl_3): δ 1.55-1.82 (m, 6H) , 3.33-3.87 (m, 41H) , 4.60-4.61 (m,

1H)。

實例22: 製備化合物18-1

【0222】 向化合物**17** (2.78克, 5.42毫莫耳) 於MeOH (30毫升) 中的溶液中, 在0°C下加入*p*TSA (110毫克, 0.578毫莫耳)。將所得溶液在室溫下攪拌20小時, 倒入水中並用碳酸氫鈉 (NaHCO₃) 水溶液與DCM萃取。將合併的有機層用鹽水水洗, 用硫酸鎂乾燥並且過濾。將濾液減壓濃縮, 得到化合物**18-1** (2.24克, 產率97%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.33-3.71 (m, 37H), 2.00 (m, 1H)。

實例23: 製備化合物19-1

【0223】 向化合物**18-1** (2.24克, 5.23毫莫耳) 於THF (22毫升) 與水 (7毫升) 中的溶液中, 在0°C下加入KOH (1.38克, 20.9毫莫耳) 與 TsCl (1.5克, 7.87毫莫耳)。將溶液在室溫下攪拌18小時, 倒入水中並用DCM萃取。將合併的有機層用鹽水水洗, 用硫酸鎂乾燥並且過濾。將濾液減壓濃縮, 在矽膠管柱上以 EtOAc/hexane (v/v = 3:1與4:1) 及 acetone/DCM (v/v = 1:2) 進行洗提以純化所得殘餘物, 得到化合物**19-1** (2.95克, 產率97%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.42 (s, 3H), 3.33-3.67 (m, 10H), 3.33-3.67 (m, 37H), 4.13 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.77 (d, 2H)。

實例24: 製備化合物20

【0224】 向 六 乙 二 醇 一 苯 甲 醚
(1-phenyl-2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-ol, Bn-O-[CH₂CH₂O]₆-H, 913毫克, 2.45毫莫耳) 於THF (8毫升)

中的溶液中，在0℃下加入NaH（202毫克，5.05毫莫耳）。將混合物在室溫下攪拌30分鐘。向混合物中，在0℃下緩慢加入在THF（5毫升）中的化合物**19-1**（1.74克，1.99毫莫耳）。將溶液在35℃下攪拌20小時，倒入水中並用DCM萃取。將合併的有機層用鹽水水洗，用硫酸鎂乾燥並且過濾。將濾液減壓濃縮，在矽膠管柱上以acetone/DCM (v/v = 1:2) 及 MeOH/DCM (v/v = 1:15, 1:10 與1:8) 進行洗提以純化殘餘物，得到化合物**20**（1.88克，產率98%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.33-3.65 (m, 63H) , 4.54 (s, 2H) , 7.26-7.32 (m, 5H)。

實例25: 製備化合物**18-2**

【0225】 在大氣壓與室溫下，在氫氣的氛圍下，用10%鈀炭（10重量百分濃度（wt%），200毫克）處理在MeOH（1.8毫升）中的化合物**20**（1.88克，0.085毫莫耳）18小時。透過矽藻土過濾除去催化劑。將濾液減壓濃縮，得到化合物**18-2**（1.64克，產率99%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.33-3.71 (m, 63H)。

實例26: 製備化合物**19-2**

【0226】 向化合物**18-2**（1.64克，2.37毫莫耳）於THF（9毫升）與水（3毫升）中的溶液中，在0℃下加入KOH（619克，9.38毫莫耳）與 TsCl（727毫克，3.81毫莫耳）。將所得溶液在室溫下攪拌19小時，倒入水中並用DCM萃取。將合併的有機層用鹽水水洗，用硫酸鎂乾燥並且過濾。將濾液減壓濃縮，在矽膠管柱上以EtOAc/acetone (v/v = 3:1)及MeOH/DCM (v/v = 1:15, 1:10 與1:8)進行洗提以純化殘餘物，得到化合物**19-2**（1.85克，產率93%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.42 (s, 3H) , 3.33-3.67 (m,

61H) , 4.13 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H) , 7.31 (d, 2H) , 7.77 (d, 2H) 。

實例27: 製備 $\text{CH}_3\text{-O-}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{-}[\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{O}]_3\text{-Ts}$
(化合物 **23-1** ($n = 3$) 及 **23-2** ($n = 9$))之一般程序

【0227】 上 述 方 案 5 顯 示
 $\text{CH}_3\text{-O-}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{-}[\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{O}]_3\text{-Ts}$ (化合物 **23-1**
($n = 3$) 及 **23-2** ($n = 9$))的一般製備。將化合物**13**在鹼性條件下耦
合，以提供化合物**21-1** ($n = 3$) 或**21-2** ($n = 9$)。在酸性條件下
完成脫保護，以提供化合物**22-1** ($n = 3$) 或**22-2** ($n = 9$)。甲苯
磺醯化化合物**22-1** ($n = 3$) 或**22-2** ($n = 9$) 以分別提供化合物**23-1**
($n = 3$) 或**23-2** ($n = 9$) 。

實例28: 製備化合物21-1及21-2之一般程序

【0228】 向化合物**13** (1.45克, 3.96毫莫耳) 於THF (15毫
升) 中的溶液中，在 0°C 下加入NaH (320毫克, 8.0毫莫耳)。在
將混合物在室溫下攪拌30分鐘後，在 0°C 下緩慢加入在 THF (5
毫升) 中的化合物 **1-1** ($n = 3$) 或 **1-5** ($n = 9$) (5.97毫莫耳)。將
溶液在室溫下攪拌20小時，倒入水中並用二甲基甲醯胺(Dimethyl
formamide, DMF) 萃取。將合併的有機層用鹽水水洗，用硫酸
鎂乾燥並且過濾。將濾液減壓濃縮。在矽膠管柱上純化殘餘物，得
到化合物**21-1**或**21-2**。

【0229】 化 合 物 **21-1**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ
1.55-1.68 (m, 6H) , 3.33-3.81 (m, 41H) , 4.58 (m, 1H) 。

【0230】 化 合 物 **21-2**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ
1.54-1.68 (m, 6H) , 3.33-3.80 (m, 65H) , 4.58 (m, 1H) 。

實例29: 製備化合物22-1及22-2之一般程序

【0231】 向化合物**21-1**或**21-2** (3.76毫莫耳) 於MeOH (19毫升) 中的溶液中，在0℃下加入*p*TSA (90毫克，0.47毫莫耳)。將所得溶液在室溫下攪拌20小時，倒入水中並用碳酸氫鈉 (NaHCO₃) 水溶液與DCM萃取。將合併的有機層用鹽水水洗，用硫酸鎂乾燥並且過濾。將濾液減壓濃縮，得到化合物**22-1**或**22-2**。

【0232】 化合物**22-1**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.45 (m, 1H) , 3.29-3.72 (m, 39H) 。

【0233】 化合物**22-2**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.46 (m, 1H) , 3.33-3.70 (m, 63H) 。

實例30: 製備化合物**23-1**及**23-2**之一般程序

【0234】 向化合物**22-1**或**22-2** (3.73毫莫耳) 於THF (15毫升) 與水 (5毫升) 中的溶液中，在0℃下加入KOH (1.0克, 15.22毫莫耳) 與TsCl (1.09克, 5.72毫莫耳)。將所得溶液在室溫下攪拌18小時，倒入水中並用DCM萃取。將合併的有機層用鹽水水洗，用硫酸鎂乾燥並且過濾。將濾液減壓濃縮。在矽膠管柱上純化殘餘物，得到化合物**23-1**或**23-2**。

【0235】 化合物**23-1**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.43 (s, 3H) , 3.30-3.63 (m, 37H) , 4.00-4.14 (m, 2H) , 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H) , 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H) 。

【0236】 化合物**23-2**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.42 (s, 3H) , 3.29-3.79 (m, 61H) , 3.99-4.14 (m, 2H) , 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H) , 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H) 。

實例31: 製備NDP-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-CH₃ (化合物 **24a**)、

NDT-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-CH₃ (化合物 24b)、
NDP-[CH₂CH₂O]_n-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-CH₃ (化合物
25-1a (n = 3) 及 25-2a (n = 9))、
NDT-[CH₂CH₂O]_n-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-CH₃ (化合物
25-1b (n = 3) 及 25-2b (n = 9))、
NDP-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-[CH₂CH₂O]_n-CH₃ (化合物
26-1a (n = 3) 及 26-2a (n = 9))、
NDT-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-[CH₂CH₂O]_n-CH₃ (化合物
26-1b (n = 3) 及 26-2b (n = 9))之程序

【0237】 上 述 方 案 6 顯 示
NDP-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-CH₃、
NDT-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-CH₃、
NDP-[CH₂CH₂O]_n-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-CH₃、
NDT-[CH₂CH₂O]_n-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-CH₃、
NDP-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-[CH₂CH₂O]_n-CH₃ 或
NDT-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-[CH₂CH₂O]_n-CH₃的製備。在鹼性
條 件 下 耦 合 NDP 或 NDT 以 提 供
NDP-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-CH₃、
NDT-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-CH₃、
NDP-[CH₂CH₂O]_n-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-CH₃、
NDT-[CH₂CH₂O]_n-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-CH₃、
NDP-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-[CH₂CH₂O]_n-CH₃ 或
NDT-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-[CH₂CH₂O]_n-CH₃。化合物 24a、
24b、25-1a、25-2a、25-1b、25-2b、26-1a、26-2a、26-1b 及 26-2b

依據方案6被製備。

實例32: 製備化合物24a

【0238】 向化合物**16** (447毫克, 0.99毫莫耳) 與NDP (486毫克, 1.35毫莫耳) 於乙腈 (5毫升) 中的溶液中, 在室溫下加入碳酸鉀 (685毫克, 4.96毫莫耳)。將溶液在回流下攪拌22小時並且過濾, 將濾液減壓濃縮。在矽膠管柱上以acetone/DCM (v/v = 1:2) 及MeOH/DCM (v/v = 1:12與1:9) 進行洗提以純化殘餘物, 得到化合物**24a** (375毫克, 產率59%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 2.42-2.45 (m, 10H) , 3.33-3.65 (m, 27H) , 3.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 6.82-7.13 (m, 7H) 。

實例33: 製備化合物24b

【0239】 向化合物**16** (327毫克, 0.726毫莫耳) 與NDT (430毫克, 1.09毫莫耳) 於乙腈 (5毫升) 中的溶液中, 在室溫下加入碳酸鉀 (505毫克, 3.65毫莫耳)。將溶液在回流下攪拌22小時並且過濾, 將濾液減壓濃縮。在正相柱上以EtOAc/hexane (v / v = 3 : 1) 及MeOH / DCM (v / v = 1:12與1:9) 進行洗提以純化殘餘物, 得到化合物**24b** (168毫克, 產率34%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 2.41-2.46 (m, 10H) , 3.33-3.65 (m, 27H) , 3.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 6.88-7.18 (m, 7H) 。

實例34: 製備化合物25-1a

【0240】 向化合物**19-1** (607毫克, 1.04毫莫耳) 與NDP (492毫克, 1.37毫莫耳) 於乙腈 (5毫升) 中的溶液中, 在室溫下加入碳酸鉀 (752毫克, 5.44毫莫耳)。將溶液在回流下攪拌20小時並且過濾, 將濾液減壓濃縮。在矽膠管柱上以acetone/DCM (v/v =

2:3) 及MeOH/DCM (v/v = 1:15, 1:12 與1:8)進行洗提以純化殘餘物，得到化合物**25-1a** (550毫克，產率68%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.91 (t, J = 6.8 Hz, 2H) , 2.42-2.57 (m, 10H) , 3.33-3.61 (m, 39H) , 3.86 (t, J = 6.8 Hz, 2H) , 6.82-7.14 (m, 7H)。

實例35: 製備化合物**25-1b**

【0241】 向化合物**19-1** (606毫克，1.04毫莫耳)與NDT (541毫克，1.37毫莫耳)於乙腈 (5毫升)中的溶液中，在室溫下加入碳酸鉀 (735毫克，4.96毫莫耳)。將溶液在回流下攪拌20小時並且過濾，將濾液減壓濃縮。在矽膠管柱上以acetone/DCM (v/v = 1:2與2:3) 及MeOH/DCM (v/v = 1:12 與1:8)進行洗提以純化殘餘物，得到化合物**25-1b** (702毫克，產率84%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.91 (t, J = 6.8 Hz, 2H) , 2.43-2.56 (m, 10H) , 3.33-3.65 (m, 39H) , 3.92 (t, J = 6.8 Hz, 2H) , 6.88-7.17 (m, 7H)。

實例36: 製備化合物**25-2a**

【0242】 向化合物**19-2** (898毫克，1.027毫莫耳)與NDP (524毫克，1.456毫莫耳)於乙腈 (5毫升)中的溶液中，在室溫下加入碳酸鉀 (751毫克，5.433毫莫耳)。將所得溶液在回流下攪拌20小時並且過濾，將濾液減壓濃縮。在矽膠管柱上以acetone/DCM (v/v = 1:1) 及MeOH/DCM (v/v = v/v = 1:20, 1:12 與1:8)進行洗提以純化殘餘物，得到化合物**25-2a**，其為無色油狀物 (738毫克，產率69%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.91 (t, J = 6.8 Hz, 2H) , 2.42-2.56 (m, 10H) , 3.33-3.61 (m, 63H) , 3.86 (t, J = 6.8 Hz, 2H) , 6.82-7.14 (m, 7H)。

實例37: 製備化合物**25-2b**

【0243】 向化合物**19-2** (905毫克, 1.035毫莫耳) 與NDT (558毫克, 1.418毫莫耳) 於乙腈 (5毫升) 中的溶液中, 在室溫下加入碳酸鉀 (760毫克, 5.5毫莫耳)。將所得溶液在回流下攪拌20小時並且過濾, 將濾液減壓濃縮。在矽膠管柱上以acetone/DCM ($v/v = 1:2$) 及MeOH/DCM ($v/v = 1:15$, $1:10$ 與 $1:8$) 進行洗提以純化所得殘餘物, 得到化合物**25-2b** (1.01克, 產率91%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.91 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.43-2.56 (m, 10H), 3.34-3.62 (m, 63H), 3.92 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.88-7.17 (m, 7H)。

實例38: 製備化合物**26-1a**

【0244】 向化合物**23-1** (1.1克, 1.89毫莫耳) 與NDP (980毫克, 2.72毫莫耳) 於乙腈 (10毫升) 中的溶液中, 在室溫下加入碳酸鉀 (1.31克, 9.48毫莫耳)。將溶液在回流下攪拌1天並且過濾, 將濾液減壓濃縮。在矽膠管柱上以acetone/DCM ($v/v = 1:2$ 與 $1:1$) 及MeOH/DCM ($v/v = 1:22$, $1:15$ 與 $1:8$) 進行洗提以純化殘餘物, 得到化合物**26-1a** (711毫克, 產率49%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.91 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.41-2.45 (m, 10H), 3.33-3.63 (m, 39H), 3.86 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.82-7.12 (m, 7H)。

實例39: 製備化合物**26-1b**

【0245】 向化合物**23-1** (1.3克, 2.23毫莫耳) 與NDT (1.14克, 2.90毫莫耳) 於乙腈 (12毫升) 中的溶液中, 在室溫下加入碳酸鉀 (1.55克, 11.21毫莫耳)。將所得溶液在回流下攪拌20小時並且過濾, 將濾液減壓濃縮。在矽膠管柱上以EtOAc/hexane ($v/v = 3:1$)、acetone/DCM ($v/v = 1:2$) 及MeOH/DCM ($v/v = 1:15$

與1:8)進行洗提以純化殘餘物，得到化合物**26-1b** (649毫克，產率36%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.91 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.42-2.44 (m, 10H), 3.33-3.63 (m, 39H), 3.92 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.88-7.18 (m, 7H)。

實例40: 製備化合物**26-2a**

【0246】向化合物**23-2** (1.1克, 1.3毫莫耳)與NDP (688毫克, 2.90毫莫耳)於乙腈 (7毫升)中的溶液中，在室溫下加入碳酸鉀 (898毫克, 6.5毫莫耳)。將所得溶液在回流下攪拌1天並且過濾，將濾液減壓濃縮。在矽膠管柱上以acetone/DCM (v/v = 1:1)及MeOH/DCM (v/v = 1:20, 1:12與1:8)進行洗提以純化殘餘物，得到化合物**26-2a** (564毫克，產率42%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.91 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.43-2.56 (m, 10H), 3.33-3.62 (m, 63H), 3.86 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.82-7.13 (m, 7H)。

實例41: 製備化合物**26-2b**

【0247】向化合物**23-2** (1.14克, 1.346毫莫耳)與NDT (737毫克, 2.0毫莫耳)於乙腈 (7毫升)中的溶液中，在室溫下加入碳酸鉀 (930毫克, 6.7毫莫耳)。將所得溶液在回流下攪拌1天並且過濾，將濾液減壓濃縮。在矽膠管柱上以acetone/DCM (v/v = 1:1)及MeOH/DCM (v/v = 1:20, 1:12與1:8)進行洗提以純化殘餘物，得到化合物**26-2b** (623毫克，產率43%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.92 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.43-2.56 (m, 10H), 3.33-3.62 (m, 63H), 3.93 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.88-7.16 (m, 7H)。

實例42: 製備NDP-[CH₂CH(OH)CH₂O]₃-H (化合物**33a**)、NDT-[CH₂CH(OH)CH₂O]₃-H (化合物**33b**)之程序

【0248】 上述方案7顯示化合物**33a** 及**33b**的製備。受苄基保護的三甘油被THP單保護以提供化合物**28**。化合物**28**進一步被保護以提供化合物**29**。THP在標準流程下被去除以提供化合物**30**，其隨後被甲苯磺醯化以提供化合物**31**。使用H₂與Pd/C完成全面脫保護，以提供化合物**32**。在鹼性條件下將化合物**32**與NDP或NDT耦合以提供化合物**33a**或化合物**33b**。

實 例 43: 製 備 化 合 物 27
(2,6,10-Tris(benzyloxy)-4,8-dioxaundecane-1,11-diol)

【0249】 化合物**27**係依據公開的程序 (Hamada, M. et al., *Synthesis*. **2008**, 22, 3663-3669) 由化合物**7**製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.25 (br, 2H) , 3.56–3.72 (m, 15H) , 4.54–4.70 (m, 6H) , 7.25–7.38 (m, 15H) 。

實例44: 製備化合物28

【0250】 向化合物**27** (9.50克, 18.6毫莫耳) 與*p*TSA (0.586克, 3.08毫莫耳) 於DCM (120毫升) 中的溶液中, 在0℃下緩慢加入在 DCM (30 毫 升) 中 的 3,4- 二 氫 -2H- 吡 喃 (3,4-dihydro-2H-pyran, 1.40毫升, 15.4毫莫耳), 並且此反應混合物在室溫下攪拌18小時。將反應混合物用水與DCM稀釋。將水層用DCM (150毫升×3) 萃取, 並且將合併的有機層用鹽水水洗及用硫酸鎂乾燥。經由過濾除去乾燥劑, 並在減壓下蒸發溶劑。在矽膠管柱上以 hexane/EtOAc (v/v = 2:1, 1:1 與 1:4) 、 EtOAc/Acetone (v/v = 4:1) 及 DCM/MeOH (v/v = 9:1) 進行洗提以純化殘餘物, 得到化合物**28** (5.18克, 產率57%) 。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.47-1.58 (m, 4H) , 1.65-1.69 (m, 4H) ,

1.79 (d, $J = 9.6$ Hz, 4H) , 3.44-3.59 (m, 11 H) , 3.72-3.84 (m, 8H) , 4.45 (s, 2 H) , 4.66 (s, 6H) , 7.23-7.34 (m, 15 H) 。

實例45: 製備化合物29

【0251】 向化合物**28** (5.18克, 8.71毫莫耳) 於THF (60毫升) 中的溶液中, 在0°C下加入氫化鈉 (0.871克, 21.8毫莫耳), 並且此反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。向懸浮液中緩慢加入溴化苄 (Benzyl bromide, BnBr) (1.35毫升, 11.3毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌20小時, 將反應用水終止並且用DCM稀釋。將水層用DCM (100毫升×3) 萃取, 並且將合併的有機層用鹽水水洗及用硫酸鎂乾燥。經由過濾除去乾燥劑, 並在減壓下蒸發溶劑。在矽膠管柱上以hexane/EtOAc ($v/v = 5:1, 3:1$, 與 $1:1$) 進行洗提以純化殘餘物, 得到化合物**29** (5.59克, 產率94%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41-1.82 (m, 6H) , 3.40-3.90 (m, 17H) , 4.50-4.52 (m, 2H) , 4.57-4.60 (m, 1H) , 4.65-4.70 (m, 6H) , 7.20-7.38 (m, 20H) 。

實例46: 製備化合物30

【0252】 向化合物**29** (5.58克, 8.15毫莫耳) 於MeOH (55毫升) 中的溶液中, 在室溫下加入 $p\text{TSA}$ (0.155克, 0.815毫莫耳), 並且此反應混合物在室溫下攪拌18小時。將反應混合物用飽和的碳酸氫鈉水溶液終止並且用DCM (60毫升×3) 萃取。將合併的有機層用鹽水水洗及用硫酸鎂乾燥。經由過濾除去乾燥劑, 並在減壓下蒸發溶劑, 得到化合物**30** (4.87克, 產率99%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.12-2.20 (m, 1H) , 3.40-3.80 (m, 15H) , 4.50-4.80 (m, 8H) , 7.20-7.38 (m, 20H) 。

實例47: 製備化合物31

【0253】 向化合物**30** (4.86克, 8.09毫莫耳) 於DCM (25毫升) 中的溶液中, 在0°C 下加入甲苯磺醯氯 (2.31克, 12.1毫莫耳) 與氫氧化鉀 (1.82克, 32.4毫莫耳), 並且此反應混合物在室溫下攪拌18小時。將反應混合物用DCM (100毫升) 與水 (80毫升) 稀釋, 將水層分離並用DCM (100毫升×2) 萃取。將合併的有機層用鹽水水洗及用硫酸鎂乾燥。經由過濾除去乾燥劑, 並在減壓下蒸發溶劑。在矽膠管柱上以hexane/EtOAc (v/v = 4:1, 3:1與2:1) 進行洗提以純化殘餘物, 得到化合物**31**, 其為無色油狀物 (5.31克, 產率87%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.38 (s, 3H), 3.40-3.80 (m, 13H), 4.00-4.10 (m, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 4.40-4.80 (m, 8H), 7.20-7.38 (m, 22H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H)。

實例48: 製備化合物32

【0254】 向化合物**31** (0.573克, 0.759毫莫耳) 於MeOH (5毫升) 中的溶液中, 在室溫下加入Pd/C (0.081克, 0.076毫莫耳), 並且此反應混合物在室溫下在氫氣氛圍下 (1大氣壓) 下攪拌22小時。將反應用MeOH稀釋並且過濾。在減壓下蒸發溶劑, 得到化合物**32** (299毫克, 定量)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.20 (brs, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.40-4.10 (m, 15H), 4.55 (brs, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H)。

實例49: 製備化合物33a

【0255】 向NDP (0.355克, 0.987毫莫耳) 與化合物**32** (0.284克, 0.720毫莫耳) 於乙腈 (4毫升) 中的攪拌溶液中, 在室溫下

且在氬氣氛圍下加入碳酸鉀（0.525克，3.80毫莫耳）。將反應混合物回流18小時，用DCM稀釋並且過濾。在減壓下蒸發溶劑。在矽膠管柱上以EtOAc/MeOH (v/v = 2:1與1:1) 進行洗提以純化殘餘物，得到化合物**33a**（243毫克，產率58%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.89 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H) , 2.20-2.50 (m, 14H) , 3.30-4.00 (m, 17H) , 6.82-7.14 (m, 7H) 。

實例50: 製備化合物**33b**

【0256】 向NDT（0.550克，1.40毫莫耳）與化合物**32**（0.424克，1.07毫莫耳）於乙腈（8毫升）中的攪拌溶液中，在室溫下在氬氣氛圍下加入碳酸鉀（0.739克，5.35毫莫耳）。將反應混合物回流20小時，用丙酮稀釋，並且用DCM過濾及水洗。在減壓下蒸發溶劑。在矽膠管柱上以EtOAc/MeOH (v/v = 2:1與1:1) 進行洗提以純化殘餘物，得到化合物**33b**（310毫克，產率47%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 2.20-2.50 (m, 14H) , 3.36-3.90 (m, 15H) , 3.93 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H) , 6.87-7.17 (m, 7H) 。

實例51: 細胞培養及化學品

【0257】 人類非小細胞肺癌（NSCLC）細胞系（例如，A549、H441GL與H1299）、大腸癌細胞系（例如HCT116與DLD1）、乳癌細胞系（例如MCF7與MDA-MB-231），以及胰腺癌細胞系（例如，PANC-1與SUIT-2）係用於細胞毒性研究。這些NSCLC細胞系對表皮生長因子受體（EGFR）抑製劑，例如吉非替尼，具有內在抗性。A549與H441GL是EGFR-野生型腺癌細胞系。H1299是EGFR-野生型大細胞癌細胞系。HCT116與DLD1是轉移

性大腸細胞系。MCF7是激素反應性乳癌細胞系。MDA-MB-231是三陰性乳癌細胞系。PANC-1是轉移性腺癌細胞系。SUIT-2是胰腺導管腺癌細胞系。

【0258】 在補充有10%胎牛血清（FBS，英杰公司）、2毫M（mM）L-谷氨醯胺、100U/mL青黴素、以及100微克/毫升（ $\mu\text{g/mL}$ ）鏈黴素的RPMI培養基中生長並維持所有的細胞系。對於細胞培養實驗，將每種測試化合物的儲備溶液（10mM）溶解在二甲基亞砜（Dimethyl sulfoxide，DMSO，Sigma公司）中。

實例52：細胞毒性及磺醯羅丹明B(Sulforhodamine B，SRB)測定

【0259】 將細胞以每孔2000個細胞的密度植入在96孔板中，一式三份。每個孔中的細胞在第三天（以確保適當的植入效率與活力）用不同濃度（0-50 μM ）的每種測試化合物處理48小時。

【0260】 使用磺醯羅丹明B（SRB）測定法評估細胞活力。棄去培養基，並且將貼附性細胞在4℃下，藉由100 μL 的冷的10%三氯乙酸（Trichloroacetic acid）（w/v）固定在每孔中1小時。於固定後，細胞在室溫下用100 μL /孔的0.4%（w/v，在1%乙酸中）SRB溶液染色30分鐘，然後用1%乙酸水洗5次。在用空氣乾燥後，向每個孔中加入100 μL 的10mM的三羥甲基氨基甲烷(Tris)鹼，並在530奈米（nm）讀取吸光度。細胞毒性被表示為，藥物處理孔中的細胞數相對於僅溶劑對照（設定為100%）中的細胞數之百分比。每個實驗獨立地以一式三份進行，並且從各種濃度下獲得的細胞毒性數據計算每種測試化合物的細胞毒性IC₅₀值。

【0261】 NDP及NDT低聚共軛物的細胞毒性值（IC₅₀）顯示

在表2及表3中。

表 2

化合物	IC ₅₀ (μM)		
	H441GL	A549	H1299
PCP	12.9	14.6	28.7
NDP	8.4	9.7	6.6
5-1a	16.0	15.7	--
5-2a	18.7	25.2	--
5-3a	3.0	2.7	--
5-4a	3.0	6.2	--
TFP	21.6	23.5	28.7
NDT	3.9	6.3	6.9
5-1b	3.2	3.8	--
5-2b	2.7	3.2	--
5-3b	1.6	2.7	--
5-4b	17.5	13.8	--
4-1a	13.2	32.5	--
4-2a	9.1	10.9	--
4-3a	12.7	11.9	--
4-4a	12.9	20.2	--
4-1b	10.5	26.3	--
4-2b	6.8	21.3	--
4-3b	10.5	11.5	--
4-4b	36.4	NA	--
6-1a	21.5	25.8	--
6-2a	25.2	31.5	--
6-3a	24.3	22.3	--
6-4a	39.1	NA	--
6-1b	16.2	17.0	--
6-2b	15.5	15.5	--
6-3b	N.A.	20.6	--
6-4b	30.0	44.2	--
24a	19.1	11.7	14.2
24b	21.0	11.8	10.9
25-1a	13.3	12.7	13.1
25-1b	8.8	11.4	6.9
25-2a	17.5	16.7	16.8
25-2b	11.4	14.0	13.9
26-1a	12.1	11.2	24.9
26-1b	12.1	14.4	20.4
26-2a	25.4	23.8	42.6

化合物	IC ₅₀ (μM)		
	H441GL	A549	H1299
26-2b	12.1	15.6	25.3
33a	25.0	35.2	28.4
33b	17.9	19.8	20.8

表 3

細胞系	組織	IC50 (μM)											
		4-1 a	4-2 a	4-3a	5-1a	5-2a	5-3 a	4-1 b	4-2 b	4-3 b	5-1 b	5-2 b	5-3 b
HCT116	大腸	--	--	--	--	--	--	6.5	6.5	8.4	10.0	7.3	7.9
DLD1	大腸	--	--	--	--	--	--	8.0	13.9	18.0	35.9	15.2	18.2
MCF7	乳房	12.8	13.2	10.0	15.5	15.3	6.5	13.1	13.2	10.2	13.6	12.0	8.3
MDA-M B-231	乳房	11.9	18.1	15.6	22.2	21.6	8.9	14.7	15.8	13.8	21.6	15.8	9.2
PANC-1	胰腺	12.3	13.1	7.1	6.7	6.9	5.0	20.0	10.5	15.2	18.2	12.5	3.6
SUIT-2	胰腺	13.2	13.5	25.4	18.6	16.2	11.3	13.3	15.6	22.0	21.4	10.8	10.8
細胞系	組織	IC50 (μM)											
		24a	24b	25- 1a	25- 1b	25- 2a	25- 2b	26- 1a	26- 1b	26- 2a	26- 2b	33a	33b
HCT116	大腸	--	5.9	--	7.2	--	11.4	11.2	8.5	13.3	8.9	20.2	14.9
DLD1	大腸	--	11.8	--	11.7	--	15.3	22.3	13.9	32.8	19.2	35.2	26.4
MCF7	乳房	14.5	9.9	14.6	12.2	13.3	10.9	14.6	10.3	24.2	10.0	26.0	13.8
MDA-M B-231	乳房	17.6	11.3	12.7	11.2	16.8	13.1	13.5	6.4	16.3	12.5	24.2	14.8
PANC-1	胰腺	12.4	25.8	16.4	10.0	35.4	2.9	15.8	NA	27.9	12.9	30.2	23.5
SUIT-2	胰腺	16.1	13.9	13.0	10.9	25.6	13.0	25.8	12.9	26.9	17.2	34.0	25.7

【0262】 表2顯示PCP，TFP，NDP，NDT， NDP 與 NDT 之氨基甲酸酯（carbamate）共軛物-[CH₂CH₂O]_n-CH₃（化合物 **5-1a**、**5-2a**、**5-3a**、**5-4a**、**5-1b**、**5-2b**、**5-3b** 及 **5-4b**）、NDP 與 NDT 之經-[CH₂CH₂O]_n-CH₃PEG 化的共軛物（化合物 **4-1a**、**4-2a**、**4-3a**、**4-4a**、**4-1b**、**4-2b** 及 **4-3b**）、NDP 與 NDT 之-COCH₂[CH₂CH₂O]_n-CH₃ 醯胺共軛物(化合物 **6-1a**、**6-2a**、**6-3a**、**6-1b** 及 **6-2b**)、NDP-[CH₂CH(OCH₃)CH₂O]₃-CH₃ (化合

物 **24a**)、 $\text{NDT}-[\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{O}]_3-\text{CH}_3$ (化合物 **24b**)、 $\text{NDP}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n-[\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{O}]_3-\text{CH}_3$ (化合物 **25-1a** ($n = 3$) 及 **25-2a** ($n = 9$))、 $\text{NDT}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n-[\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{O}]_3-\text{CH}_3$ (化合物 **25-1b** ($n = 3$) 及 **25-2b** ($n = 9$))、 $\text{NDP}-[\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{O}]_3-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n-\text{CH}_3$ (化合物 **26-1a** ($n = 3$) 及 **26-2a** ($n = 9$))、 $\text{NDT}-[\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{O}]_3-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n-\text{CH}_3$ (化合物 **26-1b** ($n = 3$) 及 **26-2b** ($n = 9$))、 $\text{NDP}-[\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}]_3-\text{H}$ (化合物 **33a**) 及 $\text{NDT}-[\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}]_3-\text{H}$ (化合物 **33b**) 抑制肺癌細胞的細胞增殖。NA 表示無活性。

【0263】 表3中的數據表明，幾乎所有被測試的NDP與NDT共軛物抑制各種癌細胞的細胞增殖。

實例53：由測試化合物調控的抗肺癌效果的活體內檢查

【0264】 如研究1和研究2所示，測試化合物處理抑制小鼠肺癌模型中吉非替尼抗性H441的腫瘤形成。

研究1

【0265】 將H441GL細胞（在100 μL 磷酸鹽緩衝鹽水/注射液中的 1×10^6 個細胞）皮下注射到非肥胖性糖尿病－重症聯合免疫缺陷（nonobese diabetic-severe combined immunodeficient, NOD / SCID）小鼠（雌性，4-6週齡）的右側。給予小鼠2周的時間生長腫瘤。在注射後第3週的第1天，將患瘤小鼠隨機分成對照組（DMSO載體，腹膜內（Intraperitoneal, i.p.）注射）及測試化合物處理組（5毫克/公斤/天，5天/週，i.p.注射）。在10週的時間

內，以每週一次的方式，使用測徑器測量兩組中的腫瘤生長情況。腫瘤大小的變化被表示為從第3週起的倍數變化。在此研究中，還在每個研究週結束時記錄每隻小鼠的體重。

【0266】 在小鼠研究中化合物對腫瘤大小的影響的結果係總結在表4中。如表4所示，與載體對照組相比，所有測試化合物皆抑制並且延遲腫瘤的生長。在這些化合物中，化合物**5-2b**具有最大的抑制腫瘤生長的效果。此外，經測試化合物處理的小鼠的體重與對照組沒有顯著差異（數據未顯示）。

表 4

化合物 (腹膜內注射)	腫瘤大小 [自第 3 週起的倍數變化 (平均 ± 標準差, n=4)]		
	第 3 週	第 9 週	第 13 週
對照組	1 ± 0	38.4 ± 8.8	100.6 ± 26.7
5-1a	1 ± 0	24.9 ± 4.3	55.4 ± 10.8
5-1b	1 ± 0	28.2 ± 7.4	69.8 ± 18.4
5-2a	1 ± 0	28.0 ± 6.5	66.2 ± 18.4
5-2b	1 ± 0	23.4 ± 7.5	51.6 ± 17.6
5-3a	1 ± 0	23.7 ± 3.4	53.9 ± 10.1
5-3b	1 ± 0	33.4 ± 8.2	79.4 ± 20.3

研究2

【0267】 進行類似於研究1的小鼠研究以以評估表5中列出的化合物。在此研究中，日劑量為0.0127毫莫耳/公斤而不是5毫克/公斤。在小鼠研究中化合物對腫瘤大小的影響的結果係總結在表5中。如表5所示，與載體對照組相比，所有測試化合物在第13週時皆抑制並延遲了腫瘤的生長。在這些化合物中，化合物**4-2b**具有最大的抑制腫瘤生長的效果。此外，經測試化合物處理的小鼠的體重與對照組沒有顯著差異（數據未顯示）。

表 5

化合物 (腹膜內注射)	腫瘤大小 [自第 3 週起的倍數變化(平均 ± 標準差, n=4)]		
	第 3 週	第 9 週	第 13 週
對照組	1 ± 0	13.2 ± 1.8	39.8 ± 6.5
4-2a	1 ± 0	10.3 ± 1.6	25.6 ± 5.1
4-2b	1 ± 0	9.4 ± 2.6	23.3 ± 6.2
4-3a	1 ± 0	12.5 ± 1.5	32.6 ± 4.3
4-3b	1 ± 0	11.7 ± 2.1	30.2 ± 6.2
25-1a	1 ± 0	12.3 ± 2.0	31.5 ± 5.4
25-1b	1 ± 0	10.2 ± 1.4	25.0 ± 4.4
25-2b	1 ± 0	13.0 ± 1.6	35.7 ± 5.3

【0268】 雖然本發明已以實施例揭露如上，然其並非用以限定本發明，任何熟習此技藝者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作各種之更動與潤飾，因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

【符號說明】 無

【發明摘要】

申請日：106/04/18

IPC 分類：**C07D 279/28** (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【中文發明名稱】酚噻嗪化合物及其用途

【英文發明名稱】PHENOTHIAZINE COMPOUND AND USE
THEREOF

【中文】

本揭露關於酚噻嗪衍生物，例如酚噻嗪化合物之共軛物，以及其藥物組成物。本揭露亦關於製備這些化合物的方法以及使用這些化合物用於治療癌症的方法，例如肺癌、大腸癌、乳癌或是胰腺癌。

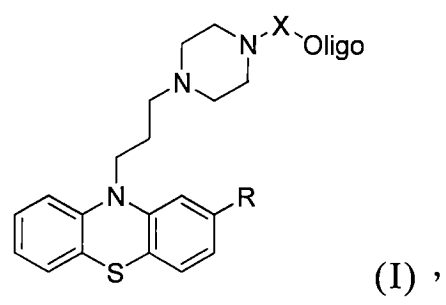
【英文】

The present disclosure relates to phenothiazine derivatives such as conjugates of phenothiazine compounds, as well as pharmaceutical compositions thereof. The present disclosure also relates to a method of making and the use of such compounds for treating cancer, e.g., a lung cancer, a colon cancer, breast cancer or pancreatic cancer.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

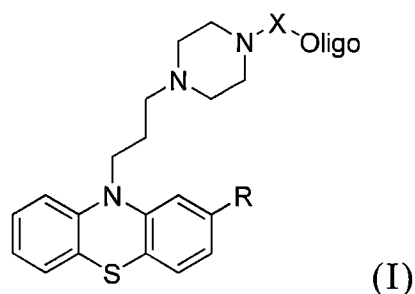
【特徵化學式】



—Oligo 選 自 由 —
[CH₂CH(OR¹)CH₂O]_m—R² 、 —[CH₂CH₂O]_n—R³ 、 —
[CH₂CH(OR¹)CH₂O]_m—[CH₂CH₂O]_n—R² 及
—[CH₂CH₂O]_n—[CH₂CH(OR¹)CH₂O]_m—R²所組成的群組；—R
為氫基、鹵基、被一個或多個鹵素原子取代的C₁-C₄烷基或是
-S-C₁-C₄烷基；—R¹、—R²及—R³各自獨立為氫基或C₁-C₄烷基；
X為鍵結、C(O)、C(O)O或是C(O)CH₂O；m為2至16的整數；n
為3至16的整數。

【發明申請專利範圍】

【第 1 項】一種具有式 (I) 的吩噻嗪化合物：



或一種其藥學上可接受的鹽，其中：

–Oligo 為一低聚物或是一共低聚物，並選自由 –
 $[\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^1)\text{CH}_2\text{O}]_m\text{–R}^2$ 、 $-\text{[CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{–R}^3$ 、
 $[\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^1)\text{CH}_2\text{O}]_m\text{–[CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{–R}^2$ 及
 $-\text{[CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{–[CH}_2\text{CH}(\text{OR}^1)\text{CH}_2\text{O}]_m\text{–R}^2$ 所組成的群組；

–R 為氫基、鹵基、被一個或多個鹵素原子取代的 $\text{C}_1\text{–C}_4$ 烷基或是 –S– $\text{C}_1\text{–C}_4$ 烷基；

– R^1 、– R^2 及 – R^3 各自獨立為氫基或 $\text{C}_1\text{–C}_4$ 烷基；

X 為一鍵結、C(O)、C(O)O 或是 C(O)CH₂O；

m 為 2 至 16 的整數；以及

n 為 3 至 16 的整數，並且當 –Oligo 為 $-\text{[CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{–R}^3$ 時，其中 n 為 12 或 13，– R^3 為甲基，則 X 為 C(O)、C(O)O 或是 C(O)CH₂O。

【第 2 項】如請求項 1 所述之吩噻嗪化合物，其中 –R 為 –Cl、–CF₃、–SCH₃ 或是 –H。

【第 3 項】如請求項 1 所述之酚噻嗪化合物，其中 n 為 3、6、9、12 或是 16。

【第 4 項】如請求項 1 所述之酚噻嗪化合物，其中 m 為 3、6 或是 9。

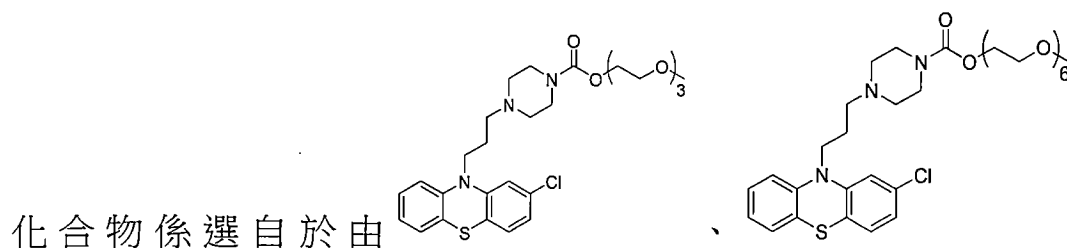
【第 5 項】如請求項 1 所述之酚噻嗪化合物，其中當-Oligo 為該共低聚物時，m 與 n 之和係不大於 16、不大於 12 或是不大於 9。

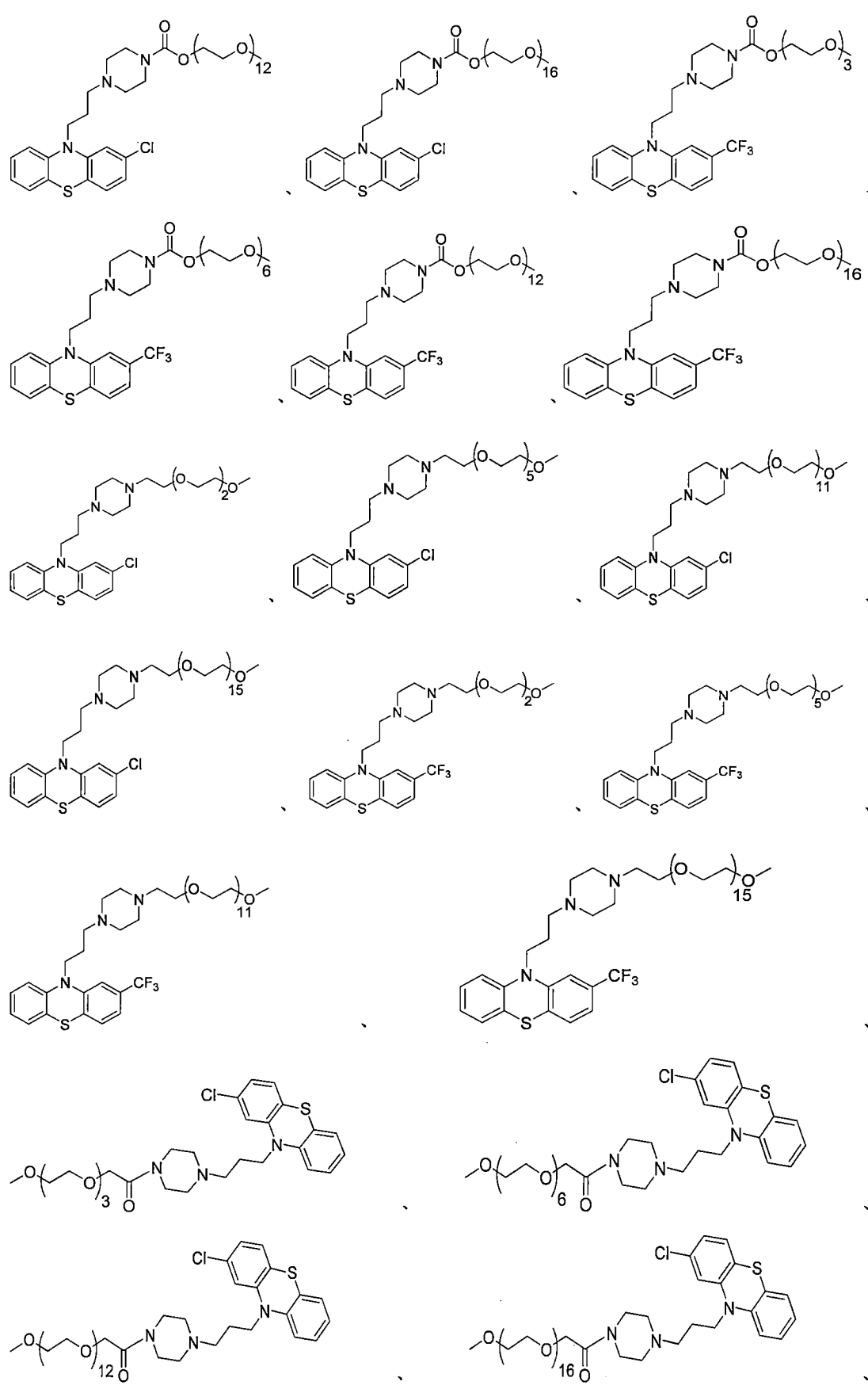
【第 6 項】如請求項 1 所述之酚噻嗪化合物，其中各-R¹獨立為氫基或是甲基。

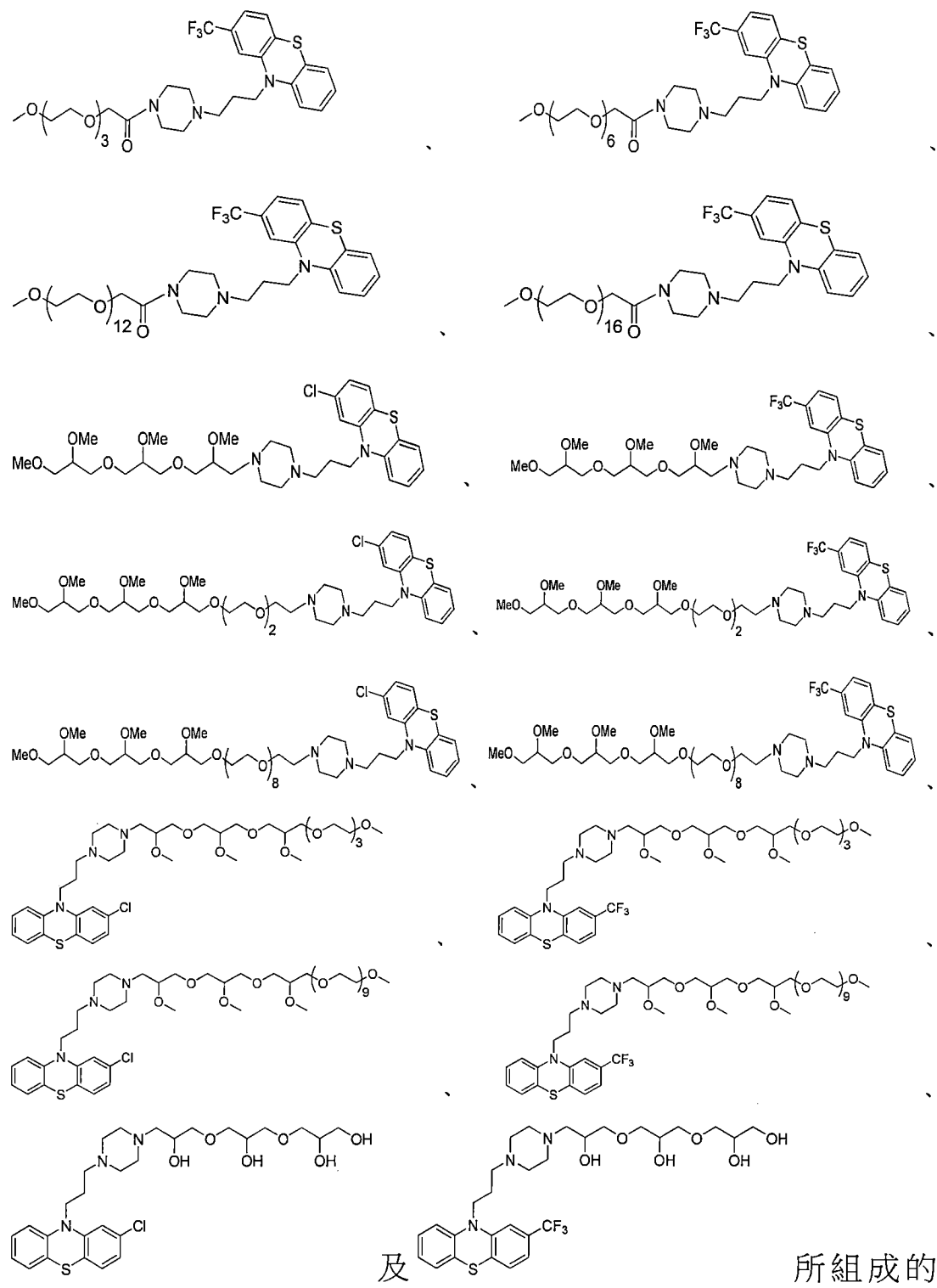
【第 7 項】如請求項 1 所述之酚噻嗪化合物，其中-R² 為氫基或是甲基。

【第 8 項】如請求項 1 所述之酚噻嗪化合物，其中-R³ 為氫基或是甲基。

【第 9 項】如請求項 1 所述之酚噻嗪化合物，其中該酚噻嗪

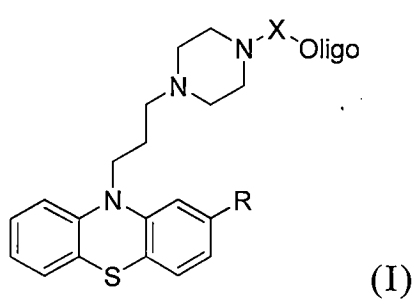






群組。

【第 10 項】一種吩噻嗪化合物之用途，其係用於製備治療一癌症之醫藥組成物，該吩噻嗪化合物具有如式(I)所示之結構：



其中：

-Oligo 為一低聚物或是一共低聚物，並選自由 -
[CH₂CH(OR¹)CH₂O]_m-R²、-[CH₂CH₂O]_n-R³、
[CH₂CH(OR¹)CH₂O]_m-[CH₂CH₂O]_n-R² 及
-[CH₂CH₂O]_n-[CH₂CH(OR¹)CH₂O]_m-R²所組成的群組；

-R為氫基、鹵基、被一個或多個鹵素原子取代的C₁-C₄烷基
或是-S-C₁-C₄烷基；

-R¹、-R²及-R³各自獨立為氫基或C₁-C₄烷基；

X為一鍵結、C(O)、C(O)O或是C(O)CH₂O；

m為2至16的整數；以及

n為3至16的整數。