



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I552752 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 10 月 11 日

(21)申請案號：103145233

(22)申請日：中華民國 97 (2008) 年 10 月 17 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/505 (2006.01)**A61K31/506 (2006.01)**A61K31/5377 (2006.01)**A61K31/437 (2006.01)**C07D401/12 (2006.01)**C07D403/12 (2006.01)**C07D413/12 (2006.01)**C07D417/12 (2006.01)**C07D471/04 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2007/10/19 美國

60/981,432

2008/05/09 美國

61/052,002

(71)申請人：賽基艾維洛米斯研究股份有限公司 (美國) CELGENE AVIOMICS RESEARCH, INC.
(US)

美國

(72)發明人：辛夫 賈斯溫德 SINGH, JUSWINDER (GB)；葛歐許 休米爾 GHOSH, SHOMIR
(US)；庫吉 亞瑟 F KLUGE, ARTHUR F. (US)；彼得 魯塞爾 C PETTER,
RUSSELL C. (US)；泰斯特 瑞奇蘭 W TESTER, RICHLAND W. (US)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

(56)參考文獻：

WO 2007/056151A2

審查人員：陳瓚如

申請專利範圍項數：22 項 圖式數：19 共 271 頁

(54)名稱

雜芳基化合物及其用途

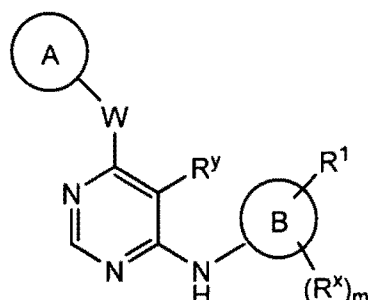
HETEROARYL COMPOUNDS AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明提供化合物、其藥學可接受之組成物，及其使用方法。

The present invention provides compounds, pharmaceutically acceptable compositions thereof, and methods of using the same.

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

※ IPC 分類：

【發明名稱】(中文/英文)

雜芳基化合物及其用途

HETEROARYL COMPOUNDS AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供化合物、其藥學可接受之組成物，及其使用方法。

A61K 31/505 (2006.01)
 A61K 31/506 (2006.01)
 A61K 31/537 (2006.01)
 A61K 31/437 (2006.01)
 C07D 401/12 (2006.01)
 C07D 403/12 (2006.01)
 C07D 413/12 (2006.01)
 C07D 417/12 (2006.01)
 C07D 471/04 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01)

【英文】

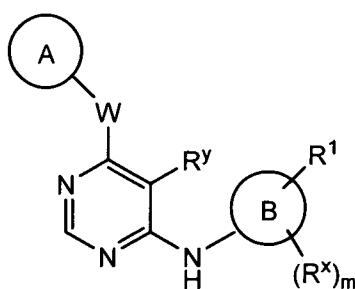
The present invention provides compounds, pharmaceutically acceptable compositions thereof, and methods of using the same.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。（無）

【本代表圖之符號簡單說明】：

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

雜芳基化合物及其用途

HETEROARYL COMPOUNDS AND USES THEREOF

【技術領域】

相關申請案之對照參考資料

[0001]本發明請求美國臨時申請序號第60/981,432號案(2007年10月19日申請)，及美國臨時申請序號第61/052,002號案(2008年5月9日申請)之優先權，其等之每一者之全部在此被併入以供參考之用。

發明領域

[0002]本發明係有關於作為蛋白質激酶之抑制劑之化合物。本發明亦提供包含本發明化合物之藥學可接受之組成物，及使用該等組成物治療各種異常之方法。

【先前技術】

發明背景

[0003]對於新治療劑之研究近年來已藉由較佳地瞭解與疾病有關之酶及其它生物分子之結構而受重大輔助。大量研究主題之一重要種類之酶係蛋白質激酶。

[0004]蛋白質激酶構成負責控制細胞內之各種信號轉導過程之一大家族之結構相關之酶。蛋白質激酶由於保存於結構及催化功能而被認為係自一共同祖先基因發展出。幾乎所有激酶含有相似之250-300個胺基酸催化區域。激酶

可藉由其磷酸化之基材而分類成數個家族(例如，蛋白質-酪胺酸、蛋白質-絲胺酸/蘇胺酸、脂等)。

[0005]一般，蛋白質激酶係藉由產生於信號路徑中涉及之核苷三磷酸鹽之磷醯基轉移至蛋白質受體而媒介細胞內之信號傳遞。此等磷酸化結果係作為可調節或調整標靶蛋白質生物功能之分子之開/關切換。此等磷酸化結果最終會被觸發以回應各種細胞外及其它之刺激。此等刺激之例子包含環境及化學應力之信號(例如，滲壓休克、熱休克、紫外線輻射、細菌內毒素，及 H_2O_2)、細胞激素(例如，白細胞介素-1(IL-1)及腫瘤壞死因子 α (TNF- α))，及生長因子(例如，粒細胞巨噬細胞結落刺激因子(GM-CSF)，及纖維母細胞生長因子(FGF))。細胞外之刺激可能影響與細胞生長、遷移、分化、荷爾蒙分泌、轉錄因子活化、肌肉收縮、葡萄糖代謝、蛋白質合成之控制，及細胞週期之調節有關之一或多種細胞反應。

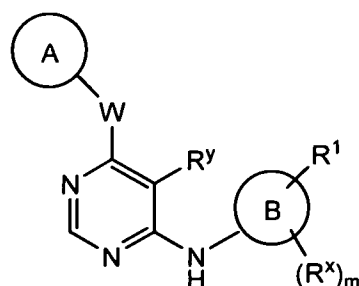
[0006]許多疾病係與藉由如上所述之蛋白質激酶媒介結果觸發之異常細胞反應有關。此等疾病不受限地包含自體免疫性疾病、炎性疾病、骨骼疾病、代謝疾病、神經系統及神經退變性之疾病、癌症、心血管疾病、過敏及氣喘、阿茲罕默氏症，及與荷爾蒙相關之疾病。因此，仍需發現作為治療劑之蛋白質激酶抑制劑。

【發明內容】

發明概要

[0007]現已發現本發明之化合物及其藥學可接受之組

成物係有效地作為一或多種蛋白質激酶之抑制劑。此等化合物具有通式I：



I

或其藥學可接受之鹽，其中，環A、環B、m、R^x、R^y、W，及R¹係如如此間所定義。

[0008]本發明之化合物及其藥學可接受之組成物係用於治療與藉由蛋白質激酶媒介之結果觸發之異常細胞反應有關之各種不同之疾病、異常，或狀況。此等疾病、異常，或狀況包含此間所述者。

[0009]本發明提供之化合物亦用於生物及病理現象之激酶研究；藉由此等激酶媒介之細胞內信號轉導路徑之研究；及新激酶抑制劑之比較評估。

【圖式簡單說明】

第1圖描述化合物I-1之EGF抑制活性。

第2圖描述化合物 I-1於“清洗”實驗與化合物I-93比較之結果。

第3圖描述於A431細胞內以化合物I-16及I-17之EGFR磷酸化及p42/p44 Erk磷酸化之劑量反應抑制。

第4圖描述於A431細胞內以化合物 I-19之EGFR磷酸化及p42/p44 Erk磷酸化之劑量反應抑制。

第5圖描述與其“可逆式對照”化合物 (I^R -3)相比較之於A431細胞之以化合物 I-1之EGFR磷酸化之劑量反應抑制。

第6圖描述與其“可逆式對照”化合物 (I^R -3)相比較之化合物 I-1於”清洗”實驗之結果。

第7圖描述確認藉由化合物 I-1之ErbB4共價改質之MS分析。

第8圖描述確認藉由化合物I-1之於Cys797之ErbB1之共價改質之MS分析。

第9圖描述藉由化合物 I-13抑制Ramos細胞內之BTK信號傳遞。

第10圖描述化合物I-13於Ramos細胞內與BTK之“清洗”實驗之結果。

第11圖描述確認藉由化合物 I-13之TEC激酶之共價改質之胰蛋白酶消化之MS分析。

第12圖描述確認藉由化合物 I-63之BTK之共價改質之MS分析。

第13圖描述確認藉由化合物 I-66之BTK之共價改質之MS分析。

第14圖描述BTK之胺基酸序列(SEQ ID 1)。

第15圖描述TEC之胺基酸序列(SEQ ID 2)。

第16圖描述ITK之胺基酸序列(SEQ ID 3)。

第17圖描述BMX之胺基酸序列(SEQ ID 4)。

第18圖描述JAK3之胺基酸序列(SEQ ID 5)。

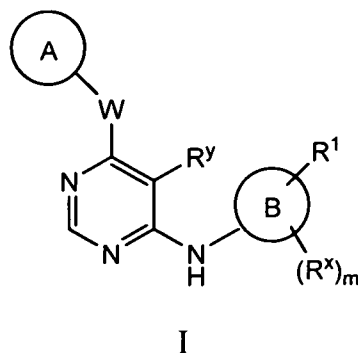
第19圖描述TXK之胺基酸序列(SEQ ID 6)。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

1. 本發明化合物之概略說明

[0010]於某些實施例，本發明提供化學式I之化合物：



或其藥學可接受之鹽，其中：

環A係選自苯基、8-10個成員之二環狀之部份不飽和或芳基之環、具有1-4個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之5-6個成員之單環狀之雜芳基環，或具有1-5個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之8-10個成員之二環狀之雜芳基環之選擇性經取代之基；

環B係苯基、具有1-3個獨立地選自N、O或S之雜原子之5-6個成員之雜芳基環、具有1-2個獨立地選自N、O或S之雜原子之5-6個成員之飽和雜環狀之環，或具有1-3個獨立地選自N、O或S之雜原子之8-10個成員之二環狀之部份不飽和或芳基之環；

R1係彈頭基；

Ry係氫、鹵素、CN、較低之烷基，或較低之鹵烷基；

W係二價之C1-3烷撐基鏈，其中，W之一甲撐基單元係選擇性地以 - NR2-、-N(R2)C(O)-、-C(O)N(R2)-、-N(R2)SO2-、SO2N(R2)-、-O-、C(O)-、-OC(O)-、C(O)O-

-S-、-SO-或-SO₂-替代；

R₂係氫或選擇性經取代之C1-6脂族，或：

R₂及環A上之取代基與介於其間之原子一起形成4-6個成員之飽和環；或

R₂及R_y與介於其間之原子一起形成4-7個成員之碳環狀之環；

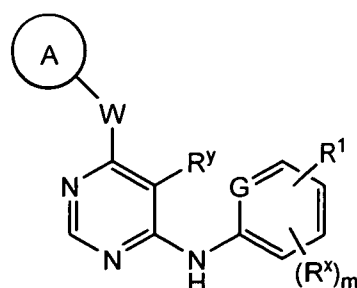
m係0-4；

每一R_x係獨立地選自-R、鹵素、-OR、-CN、-NO₂、SO₂R、SOR、C(O)R、CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)NR₂、-NRSO₂R，或-N(R)₂；或

R_x及R₁與介於其間之原子一起形成具有0-3個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之5-7個成員之飽和、部份不飽和，或芳基環，其中，該環係以彈頭基及0-3個獨立地選自側氧基、鹵素、CN，或C1-6脂族之基取代；且

每一R基獨立地係氫，或選自C1-6脂族、苯基、具有1-2個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之4-7個成員之雜環狀之環，或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5-6個成員之單環狀之雜芳基環之選擇性經取代之基。

[0011]於某些實施例，本發明提供化學式II之化合物：



II

或其藥學可接受之鹽，其中：

環A係選自苯基、8-10個成員之二環狀之部份不飽和或芳基之環、具有1-4個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之5-6個成員之單環狀之雜芳基環，或具有1-5個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之8-10個成員之二環狀之雜芳基環之選擇性經取代之基；

R^1 係彈頭基；

R^y 係氫、鹵素、CN、較低之烷基，或較低之鹵烷基；

G係CH，或N；

W係 $-NR^2-$ 、 $-S-$ ，或 $-O-$ ；

R^2 係氫或選擇性經取代之 C_{1-6} 脂族，或：

R^2 及環A上之取代基與介於其間之原子一起形成4-6個成員之飽和環；

m係0-4；

每一 R^x 係獨立地選自 -R、鹵素、 $-OR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)NR_2$ 、 $-NRSO_2R$ ，或 $-N(R)_2$ ；或：

R^x 及 R^1 與介於其間之原子一起形成具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5-7個成員之飽和、部份不飽和，或芳基環，其中，該環係以彈頭基及0-3個獨立地選自氧、鹵素、CN，或 C_{1-6} 脂族之基取代；及

每一R基獨立地係氫，或選自 C_{1-6} 脂族、苯基、具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之4-7個成員之雜環狀之

環，或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5-6個成員之單環狀之雜芳基環之選擇性經取代之基。

2. 化合物及定義

[0012]本發明之化合物包含如上所概述者，且係以此間揭露之種類、次種類，及物種進一步例示。於此使用時，除非其它指示外，下列定義需被應用。爲了本發明之目的，化學元素係依據Periodic Table of the Elements, CAS版本, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed鑑定。另外，有機化學之一般原理係描述於“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999，及“March’s Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M.B.及 March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001，其等之全部內容在此被併入以供參考之用。

[0013]“脂族”或“脂族基”於此使用時係意指完全飽和或含有一或多個不飽和單元之直鏈(即，未分支)或分支，經取代或未經取代之烴鏈，或完全飽和或含有一或多個不飽和單元，但不是芳香族單環狀之烴或二環狀之烴(亦係此間所指之“單環”“環脂族”或“環烷基”)，其具有單一之與此分子之其餘者之附接點。除非其它特別指示者外，脂族基含有1-6個脂族碳原子。於某些實施例，脂族基含有1-5個脂族碳原子。於其它實施例，脂族基含有1-4個脂族碳原子。於其它實施例，脂族基含有1-3個脂族碳子，且於其它實施例，脂族基含有1-2個脂族碳原子。於某些實施例，“環脂族”(或“碳環”或“環烷基”)係指完全飽和或含有一或多個不

飽和單元，但不是芳香族之單環狀之 C_3 - C_6 烴，其具有單一之與此分子之其餘者之附接點。適合之脂族基不受限地包含線性或分支，經取代或未經取代之烷基、烯基、炔基及其混雜物，諸如，(環烷基)烷基、(環烯基)烷基，或(環烷基)烯基。

[0014]“較低之烷基”一辭係指 C_{1-4} 之直鏈或分支之烷基。例示之較低之烷基係甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基，及第三丁基。

[0015]“較低之鹵烷基”一辭係指以一或多個鹵素原子取代之 C_{1-4} 直鏈或分支之烷基。

[0016]“雜原子”一辭意指一或多個氧、硫、氮、磷，或矽(包含任何氧化型式之氮、硫、磷，或矽；季化型式之任何基本之氮或；雜環狀環之可取代之氮，例如，N(如於3,4-二氫-2H-吡咯基)、NH(如於吡咯烷基)或 NR^+ (如於N-取代之吡咯烷基))。

[0017]“未經取代”一辭於此使用時意指具有一或多個不飽和單元之部份。

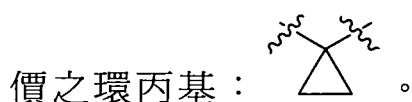
[0018]於此使用時，“二價之 C_{1-8} (或 C_{1-6})之飽和或不飽和，直鏈或分支之烴鏈”一辭係指係如此間所定義之直鏈或分支之二價之烷撐基、烯撐基，及炔撐基鏈。

[0019]“烷撐基”一辭係指二價之烷基。“烷撐基鏈”係聚甲撐基，即， $-(CH_2)_n-$ ，其中， n 係正整數，較佳係1至6，1至4，1至3，1至2，或2至3。經取代之烷撐基鏈係其中一或多個甲撐基之氫係以取代基替代之聚甲撐基。適合之取代

基包含如下對於經取代之脂族基所述者。

[0020]“烯撐基”一辭係指二價之烯基。經取代之烯撐基鏈係其中一或多個氫原子係以取代基替代之含有至少一雙鏈之聚甲撐基。適合之取代基包含如下對於經取代之脂族基所述者。

[0021]於此使用時，“環丙撐基基”係指具下列結構之二



[0022]“鹵素”一辭意指F、Cl、Br，或I。

[0023]“芳基”一辭於此單獨或作為如“芳烷基”、“芳烷氧基”，或“芳基氧烷基”中之較大部份之一部份而使用時，係指具有總數為5至14個環成員之單環狀或二環狀之環系統，其中，此系統中之至少一環係芳香族，且其中，此系統中之每一環含有3至7個環成員。“芳基”一辭可與“芳基環”一辭互換地使用。於本發明之某些實施例，“芳基”係指芳香族環系統，其不受限地包含苯基、二苯基、萘基、蒽基等，其可載負一或多個取代基。當於此間使用時，亦包含於“芳基”一辭之範圍內係其中芳香族環與一或多個非芳香族環稠合之基，諸如，茚滿基、酞內醯胺基、萘醯亞胺基、菲啶基，或四氫萘基等。

[0024]“雜芳基”及“雜芳-”等辭，單獨或作為，例如，“雜芳烷基”或“雜芳烷氧基”之較大部份之一部份使用時，係指具有5至10個環原子，較佳係5、6或9個環原子；具有於環狀陣列分享之6、10，或14個 π 電子；且除碳原子外另具有

•

氧、硫或氮之雜原子之 雜原子之飽和或部份不飽和之環，氮可為N(如於3,4-二氫-2H-吡咯基)、NH(如於吡咯烷基)，或⁺NR(如於N-取代之吡咯烷基)。

[0026]雜環狀之環可於造成穩定結構之任何雜原子或碳原子處附接至其側基，且任何環原子可選擇性地被取代。此等飽和或部份不飽和之雜環之例子不受限地包含四氫呋喃基、四氫硫基苯基吡咯烷基、哌啶基、吡咯啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊環基、二氮呋基、噁氮呋基、噻氮呋基、嗎啉基，及奎寧環基。“雜環”、“雜環基”、“雜環基環”、“雜環狀基團”、“雜環基部份”，及“雜環狀基”等用辭於此可互換地使用，且亦包含其中雜環基與一或多個芳基、雜芳基，或環脂族環稠合之基，諸如，吲哚啉基、3H-吲哚基、苯并二氫吡喃基、菲啶基，或四氫喹啉基，其中，附接之基或點係於雜環基環上。雜環基可為單或二環。“雜環基烷基”係指以雜環基取代之烷基，其中，烷基及環基部份獨立地係選擇性地被取代。

[0027]於此使用時，“部份不飽和”一辭係指包含至少一雙鍵或三鍵之環部份。“部份不飽和”一辭係意欲包含具有數個不飽和位置之環，但非欲包含此間定義之芳基或雜芳基部份。

[0028]如此間所述，本發明之化合物可含有“選擇性經取代”之部份。一般，“經取代”一辭，無論先前是否有“選擇性”一辭，係意指所指之部份之一或多個氫係以適合之取

代基替代。除非其它指示外，“選擇性經取代”之基可於此基之每一可取代之位置具有適合之取代基，且當任何特定結構之多於一位置可以多於一選自特定族群之取代基取代時，於每一位置之取代基可為相同或相異。本發明之想像之取代基之組合較佳係造成穩定或化學上適合之化合物形成者。“穩定”一辭於此使用時係指當接受能使其製造、檢測，且於某些實施例，其回收、純化，及用於一或多種此間揭露之目的之條件時實質上不被改變之化合物。

[0029]“選擇性經取代”之基之可取代之碳原子上之適合之單價取代基獨立地係鹵素； $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ ； $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ； $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ；可以 R° 取代之 $-(CH_2)_{0-4}Ph$ ；可以 R° 取代之 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ ；可以 R° 取代之 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ ； $-C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ ； $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-$ ； $SC(S)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ ； $-C(S)NR^\circ_2$ ； $-C(S)SR^\circ$ ； $-SC(S)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ ； $-C($

$O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}\text{直鏈或分支之烷撐基})O-N(R^\circ)_2$; 或 $-(C_{1-4}\text{直鏈或分支之烷撐基})C(O)O-N(R^\circ)_2$, 其中, 每工 R° 可如下所定義般被取代, 且獨立地係氫、 C_{1-6} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2-(5-6\text{個成員之雜芳基環})$, 或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5-6-個成員之飽和、部份不飽和, 或芳基環, , 或無論上述定義, 二獨立出現之 R° 與介於其間之原子一起形成具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之3-12-個成員之飽和、部份不飽和, 或芳基之單或二環狀之環, 其可如下定義般被取代。

[0030] R° (或藉由二獨立出現之 R° 與介於其間之原子一起形成之環) 上之適合之單價取代基獨立地係鹵素、 $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$ 、 $-(\text{鹵基 } R^\bullet)$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$ 、 $-O(\text{鹵基 } R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^\bullet_3$ 、 $-OSiR^\bullet_3$ 、 $-C(O)SR^\bullet$ 、 $-(C_{1-4}\text{直鏈或分支之烷撐基})C(O)OR^\bullet$, 或 $-SSR^\bullet$, 其中, 每一 $R^\bullet$ 係未經取代或“鹵基”在前時, 係僅以一或多個鹵素取代, 且獨立地選自 C_{1-4} 脂

族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ ，或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5-6個成員之飽和、部份不飽和，或芳基之環。 R° 之飽和碳原子上之適合之二價取代基包含 $=\text{O}$ 及 $=\text{S}$ 。

[0031]“選擇性經取代”之基之飽和碳原子上之適合之二價取代基包含下列： $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NNR}^*_2$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^*$ 、 $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^*$ 、 $=\text{NR}^*$ 、 $=\text{NOR}^*$ 、 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{O}-$ ，或 $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{S}-$ ，其中，每一獨立出現之 R^* 係選自氫、可如下定義般被取代之 C_{1-6} 脂族，或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之未經取代之5-6個成員之飽和、部份不飽和，或芳基之環。與”選擇性經取代”之基之鄰近之可取代之碳鍵結之適合之二價取代基包含： $-\text{O}(\text{CR}^*_2)_{2-3}\text{O}-$ ，其中，每一獨立出現之 R^* 係選自氫、可如下定義般取代之 C_{1-6} 脂族，或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之未經取代之5-6個成員之飽和、部份不飽和，或芳基之環。

[0032] R^* 之脂族基上之適合之取代基包含鹵素、 $-\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{鹵基}\text{R}^\bullet)$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{O}(\text{鹵基}\text{R}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^\bullet$ 、 $-\text{NR}^{\bullet 2}$ ，或 $-\text{NO}_2$ ，其中，每一 $\text{R}^\bullet$ 係未經取代或若鹵基在前，係僅以一或多個鹵素取代，且獨立地係 C_{1-4} 脂族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ ，或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5-6個成員之飽和、部份不飽和，或芳基之環。

[0033]“選擇性經取代”之基之可取代之氮上之適合之取代基包含 $-R^{\dagger}$ 、 $-NR^{\dagger}_2$ 、 $-C(O)R^{\dagger}$ 、 $-C(O)OR^{\dagger}$ 、 $-C(O)C(O)R^{\dagger}$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$ 、 $-S(O)_2R^{\dagger}$ 、 $-S(O)_2NR^{\dagger}_2$ 、 $-C(S)NR^{\dagger}_2$ 、 $-C(NH)NR^{\dagger}_2$ ，或 $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$ ；其中，每一 $R^{\dagger}$ 獨立地係氫、可如下定義般被取代之 C_{1-6} 脂族、未經取代之 $-Oph$ ，或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之未經取代之5-6個成員之飽和、部份不飽和，或芳基之環，或雖然如上之定義，二獨立出現之 $R^{\dagger}$ 與介於其間之原子一起形成具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之未經取代之3-12個成員之飽和、部份不飽和，或芳基之單或二環狀之環。

[0034] $R^{\bullet}$ 之脂族基上之適合之取代基獨立地係鹵素、 $-R^{\bullet}$ 、 $-(\text{鹵基 } R^{\bullet})$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{\bullet}$ 、 $-O(\text{鹵基 } R^{\bullet})$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{\bullet}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{\bullet}$ 、 $-NR^{\bullet}_2$ ，或 $-NO_2$ ，其中，每一 $R^{\bullet}$ 係未經取代，或若“鹵基”在前，係僅以一或多個鹵素取代，且獨立地係 C_{1-4} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ ，或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5-6個成員之飽和、部份不飽和，或芳基之環。

[0035]於此使用時，“藥學可接受之鹽”一辭係指於可靠醫學判斷範圍內適於與人類及較低等動物之組織接觸而無不當之毒性、發炎、過敏反應等且與合理之利益/危險比例相稱之鹽。藥學可接受之鹽係此項技藝中所知。例如，S. M. Berge等人於J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19(在此被併入以供參考之用)詳述藥學可接受之鹽。本發明化合

物之藥學可接受之鹽包含自適當之無機及有機之酸及鹼衍生者。藥學可接受之非毒性酸加成鹽之例子係胺基與無機酸(諸如，氫氯酸、氫溴酸、磷酸、硫酸，及過氫酸)或與有機酸(諸如，乙酸、草酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸，或丙二酸)形成或藉由此項技藝中使用之其它方法(諸如，離子交換)而形成之鹽。其它藥學可接受之鹽包含己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天門冬酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、福馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、帕莫酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫代氰酸鹽、對-甲苯磺酸鹽、十一酸鹽、戊酸鹽等。

[0036]自適當鹼衍生之鹽包含鹼金屬、鹼土金屬、銨，及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 之鹽。代表性之鹼金屬或鹼土金屬之鹽包含鈉、鋰、鉀、鈣、鎂等。適當時，進一步之藥學可接受之鹽，包含使用對兆離子(諸如，鹵化物、氫氧化物、羧酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、較低之烷基磺酸鹽及芳基磺酸鹽)形成之非毒性之銨、季銨，及胺陽離子。

[0037]除非其它指示外，此間所述之結構亦意包含此結構之所有異構物(例如，對映異構物、非對映異構物，及幾何(或結構))型式；例如，每一非對稱中心之R及S結構，Z及E雙鍵異構物，及Z及E結構異構物。因此，本發明化合物之單一立體化學異構物與對映異構物、非對映異構物，及幾何(或結構)混合物係於本發明範圍內。除非其它指示外，所有互變異構物型式之本發明化合物係於本發明範圍內。另外，除非其它指示外，此間所述之結構亦意包含僅於一或多種豐富之同位素原子之存在不同之化合物。例如，具有包含以氘或氚替代氫，或以具豐富 ^{13}C - 或 ^{14}C 之碳替代碳之本發明結構之化合物係於本發明範圍內。此等化合物係用於，例如，分析工具，作為生物分析之探測物，或作為依據本發明之治療劑。於某些實施例，化學式I之 R^1 基包含一或多種氘原子。此等化合物包含第5表中所述之化合物I-61。

[0038]於此使用時，“不可逆”或“不可逆抑制劑”等辭係指能以實質上不可逆之方式與標靶蛋白質激酶共價鍵結之抑制劑(即，化合物)。即，雖然可逆式抑制劑能與標靶蛋白質激酶結合(但一般係不能形成共價鍵)，且因而可自標靶蛋白質激酶分離，但一旦共價鍵形成發生時，不可逆抑制劑會維持實質上與標靶蛋白質激酶之鍵結。不可逆之抑制劑一般展現時間依賴性，因此，抑制程度係隨抑制劑與酶接觸之時間而增加。鑑定化合物是否作為不可逆抑制劑之方法係熟習此項技藝者所知。此等方法不受限地包含化合物

與蛋白質激酶標靶之抑制分佈之酶動態分析，使用於抑制劑化合物存在中改質之蛋白質藥物標靶之質譜術，不連續之曝置(亦稱為“清洗”)實驗，及使用標籤(諸如，雷射標籤)抑制劑以顯示酶之共價改質，與熟習此項技藝者所知之其它方法。

[0039]熟習此項技藝者會瞭解某些反應性官能基可作為“彈頭基”。於此使用時，“彈頭基”或“彈頭基團”等用辭係指存在於本發明化合物上之官能基，其中，此官能基能與存在於標靶蛋白質之結合袋之胺基酸殘餘物(諸如，半胱胺酸、賴胺酸、組胺酸，或能被共價改質之其它殘餘物)共價鍵結，藉此不可逆地抑制此蛋白質。需瞭解此間所定義及描述之-L-Y基提供用於共價且不可逆地抑制此蛋白質之此等彈頭基。

[0040]於此使用時，“抑制劑”一辭係定義為以可測量之親和性與標靶蛋白質激酶結合及對其抑制之化合物。於某些實施例，抑制劑具有少於約 $50\ \mu\text{M}$ ，少於約 $1\ \mu\text{M}$ ，少於約 $500\ \text{nM}$ ，少於約 $100\ \text{nM}$ ，或少於約 $10\ \text{nM}$ 之 IC_{50} 及/或結合常數。

[0041]本發明之化合物可被栓至可檢測之部份。熟習此項技藝者會瞭解可檢測之部份可經由環A上之適當取代基或適合之 R^x 取代基附接至所提供之化合物。於此使用時，“適合取代基”一辭係指能與可檢測部份共價附接之部份。此等部份係熟習此項技藝者所知，且包含含有，例如，羧酸鹽部份、胺基部份、硫醇部份，或羥基部份(僅提及一些)

之基。需瞭解此等部份係直接附接至所提供之化合物(即，直接附接至環A或苯胺環)或經由栓合基(諸如，二價之飽和或不飽和之烴鏈)。

[0042]於此使用時，“可檢測部份”一辭係可與“標籤”一辭互換使用，且係有關於能被檢測之任何部份，即，主要標籤及次要標籤。主要標籤，諸如，放射性同位素(例如，氚、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S ，或 ^{14}C)、質譜標籤，及螢光標籤係無需進一步改質而可被檢測之產生信號之報導基。

[0043]“次要標籤”一辭於此用以指諸如生物素及各種蛋白質抗原之部份，其需要用於產生可檢測之信號之第二中間物之存在。對於生物素，次要中間物可包含卵白素-酶之共軛物。對於抗原標籤，次要中間物可包含抗體-酶之共軛物。某些螢光基作為次要標籤，因為其於非放射性螢光共軛能量轉移(FRET)之方法中將能量轉移至另一基，且第二基產生被檢測之信號。

[0044]“螢光標籤”、“螢組染料”，及“螢光團”等辭於此用以指吸收特定激發波長之光能且釋放不同波長之光能之部份。螢光標籤之例子不受限地包含：Alexa Fluor染料(Alexa Fluor 350、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 532、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 660及Alexa Fluor 680)、AMCA、AMCA-S、BODIPY染料(BODIPY FL、BODIPY R6G、BODIPY TMR、BODIPY TR、BODIPY 530/550、BODIPY 558/568、BODIPY 564/570、BODIPY 576/589、BODIPY 581/591、BODIPY

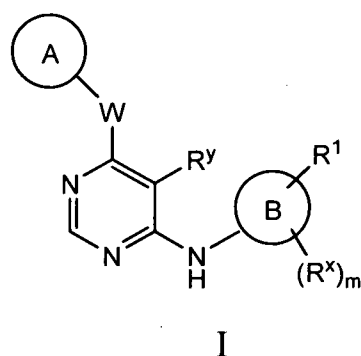
630/650、BODIPY 650/665)、羧基羅丹明6G、羧基-X-羅丹明(ROX)、梯級藍、梯級黃、香豆素343、菁染料(Cy3、Cy5、Cy3.5、Cy5.5)、丹磺醯、Dapoxyl、二烷基胺基香豆素、4',5'-二氯-2',7'-二甲氧基-螢光素、DM-NERF、曙紅、赤蘚紅、螢組素、FAM、羥基香豆素、IR染料(IRD40、IRD 700、IRD 800)、JOE、麗絲胺羅丹明B、海藍色、甲氧基香豆素、蔡并螢光素、奧瑞岡綠 488、奧瑞岡綠 500、奧瑞岡綠514、太平洋藍、PyMPO、芘、羅丹明B、羅丹明6G、羅丹明綠、羅丹明紅、Rhodol綠、2',4',5',7'-四溴碘-螢光素、四甲基-羅丹明(TMR)、羧基四甲基羅丹明 (TAMRA)、德克薩斯紅、德克薩斯紅-X。

[0045]“質譜標籤”一辭於此使用時係指能使用質譜儀(MS)檢測技術藉由其質量而被獨特定檢測之任何部份。質譜標籤之例子包含釋放電子團之標籤，諸如，N-[3-[4'-[(對-甲氧基四氟苯甲基)氧]苯基]-3-甲基甘油酮基]異啉酸、4'-[2,3,5,6-四氟-4-(五氟苯氧基)]甲基苯乙酮，及其衍生物。此等質譜標籤之合成及用途係描述於美國專利第4,650,750、4,709,016、5,360,8191、5,516,931、5,602,273、5,604,104、5,610,020，及5,650,270號案。質譜標籤之其它例子不受限地包含核苷酸、二去氧核苷酸、具各種長度及基本組成物之寡核苷酸、寡肽、寡糖，及具各種長度及單體組成物之其它合成聚合物。大量之各種不同之分子(具適當質量範圍(100-2000道爾頓)之中性及具電荷(生物分子或合成化合物))亦可作為質譜標籤。

[0046]“可測量之親和性”及“可測量之抑制”等辭於此使用時係意指於包含本發明之化合物，或其組成物，及 ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、TEC-激酶，及/或JAK3之至少一者之樣品與包含ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、TEC-激酶，及/或JAK3之至少一者且缺乏該化合物，或其組成物，之等化樣品間之於ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、TEC-激酶，及/或JAK3活性之至少一者之可測量之變化。

3. 例示化合物之說明

[0047]依據一方面，本發明提供化學式I之化合物，



或其藥學可接受之鹽，其中：

環A係選自苯基、8-10個成員之二環狀之部份不飽和或芳基之環、具有1-4個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之5-6個成員之單環狀之雜芳基環，或具有1-5個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之8-10個成員之二環狀之雜芳基環之選擇性經取代之基；

環B係苯基、具有1-3個獨立地選自N、O或S之雜原子之5-6個成員之雜芳基環、具有1-2個獨立地選自N、O或S之雜原子之5-6個成員之飽和雜環狀之環，或具有1-3個獨立地選自N、O或S之雜原子之8-10個成員之二環狀之部份不

飽和或芳基之環；

R^1 係-L-Y，其中：

L係一共價鍵，或二價之 C_{1-8} 飽和或不飽和，直鏈或分支之烴鏈，其中，L之一、二，或三個甲撐基單元係選擇性且獨立地以環丙撐基、-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-C(=S)-、-C(=NR)-、-N=N-，或-C(=N₂)-；替代；

Y係氫、選擇性以側氧基、鹵素、NO₂，或CN取代之 C_{1-6} 脂族，或具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之3-10個成員之單環或二環，飽和，部份不飽和，或芳基之環，且其中，該環係以1-4個 R^e 基取代；且

每一 R^e 係獨立地選自-Q-Z、側氧基、NO₂、鹵素、CN、適合之離去基，或選擇性以側氧基、鹵素、NO₂，或CN取代之 C_{1-6} 脂族，其中：

Q係一共價鍵或二價之 C_{1-6} 飽和或不飽和，直鏈或分支，之烴鏈，其中，Q之一或二個甲撐基單元係選擇性且獨立地以-N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-，或-SO₂-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO₂-，或-SO₂N(R)-替代；且

Z係氫或選擇性以側氧基、鹵素、NO₂，或CN取代之 C_{1-6} 脂族；

R^y 係氫、鹵素、CN、較低之烷基，或較低之鹵烷基；

W係二價之 C_{1-3} 烷撐基鏈，其中，W之一甲撐基單元係

選擇性地以 $-\text{NR}^2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 替代；

R^2 係氫或選擇性經取代之 C_{1-6} 脂族，或：

R^2 及環A上之取代基與介於其間之原子一起形成4-6個成員之飽和環；或

R^2 及 R^y 與介於其間之原子一起形成4-7個成員之碳環狀之環；

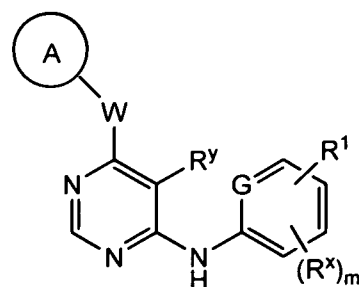
m 係0-4；

每一 R^x 係獨立地選自 $-\text{R}$ 、鹵素、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SOR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{R}$ ，或 $-\text{N}(\text{R})_2$ ；或：

R^x 及 R^l 與介於其間之原子一起形成具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5-7個成員之飽和、部份不飽和，或芳基環，其中，該環係以彈頭基及0-3個獨立地選自氧、鹵素、 CN ，或 C_{1-6} 脂族之基取代；

每一 R 基獨立地係氫，或選自 C_{1-6} 脂族、苯基、具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之4-7個成員之雜環狀之環，或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5-6個成員之單環狀之雜芳基環之選擇性經取代之基。

[0048]於某些實施例，本發明提供化學式II之化合物：



II

或其藥學可接受之鹽，其中：

環A係選自苯基、8-10個成員之二環狀之部份不飽和或芳基之環、具有1-4個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之5-6個成員之單環狀之雜芳基環，或具有1-5個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之8-10個成員之二環狀之雜芳基環之選擇性經取代之基；

R^1 係-L-Y，其中：

L係一共價鍵，或二價之 C_{1-8} 飽和或不飽和，直鏈或分支之烴鏈，其中，L之一、二，或三個甲撐基單元係選擇性且獨立地以環丙撐基、 $-NR-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-N=N-$ ，或 $-C(=N_2)-$ ；替代；

Y係氫、選擇性以側氧基、鹵素、 NO_2 ，或CN取代之 C_{1-6} 脂族，或具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之3-10個成員之單環或二環，飽和，部份不飽和，或芳基之環，且其中，該環係以1-4個 R^e 基取代；且

每一 R^e 係獨立地選自-Q-Z、側氧基、 NO_2 、鹵素、CN、適合之離去基，或選擇性以側氧基、鹵素、 NO_2 ，或CN取

代之 C_{1-6} 脂族，其中：

Q係一共價鍵或二價之 C_{1-6} 飽和或不飽和，直鏈或分支，之烴鏈，其中，Q之一或二個甲撐基單元係選擇性且獨立地以 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO-$ ，或 $-SO_2-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ ，或 $-SO_2N(R)-$ 替代；且

Z係氫或選擇性以側氧基、鹵素、 NO_2 ，或CN取代之 C_{1-6} 脂族；

R^y 係氫、鹵素、CN、較低之烷基，或較低之鹵烷基；

G係CH，或N；

W係 $-NR^2-$ 、 $-S-$ ，或 $-O-$ ；

R^2 係氫或選擇性經取代之 C_{1-6} 脂族，或：

R^2 及環A上之取代基與介於其間之原子一起形成4-6個成員之飽和環；

m係0-4；

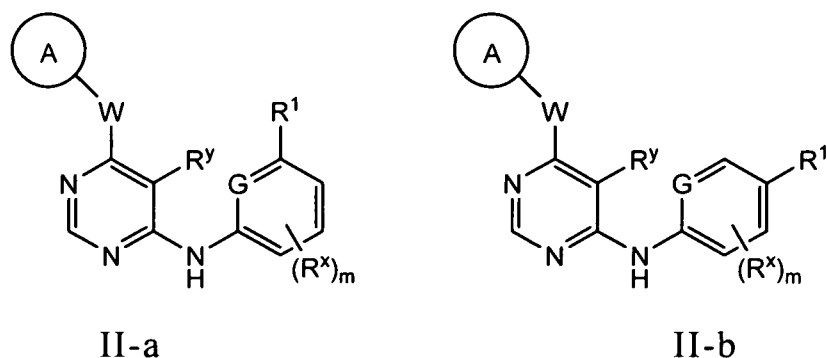
每一 R^x 係獨立地選自 $-R$ 、鹵素、 $-OR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)NR_2$ 、 $-NRSO_2R$ ，或 $-N(R)_2$ ；或：

R^x 及 R^1 與介於其間之原子一起形成具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5-7個成員之飽和、部份不飽和，或芳基環，其中，該環係以彈頭基及0-3個獨立地選自氧、鹵素、CN，或 C_{1-6} 脂族之基取代；且

每一R基獨立地係氫，或選自 C_{1-6} 脂族、苯基、具有1-2

個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之4-7個成員之雜環狀之環，或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5-6個成員之單環狀之雜芳基環之選擇性經取代之基。

[0049]依據一方面，本發明提供化學式II-a或II-b之化合物：



或其藥學可接受之鹽，其中，環A、W、 R^1 、G、 R^y 、 R^x 及m之每一者係如上對於化學式II所定義且係如此間所述。

[0050]於某些實施例，本發明提供化學式II-b之化合物，其中，該化合物係非 N^6 -間-甲苯基- N^4 -對-甲苯基嘧啶-4,6-二胺。

[0051]於某些實施例，本發明提供化學式II-a之化合物，其中，該化合物係非 N^4 -(3-胺基苯基)- N^6 -(3-溴苯基)嘧啶-4,6-二胺、N-(3-(6-(3-(三氟甲基)苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯基)環丙烷-甲醯胺、N-(3-(6-(3-溴苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯基)丙醯胺、 N^4 -(3-胺基苯基)- N^6 -間-甲苯基嘧啶-4,6-二胺，或 N^4 -(3-胺基苯基)- N^6 -甲基-N6-苯基-嘧啶-4,6-二胺。

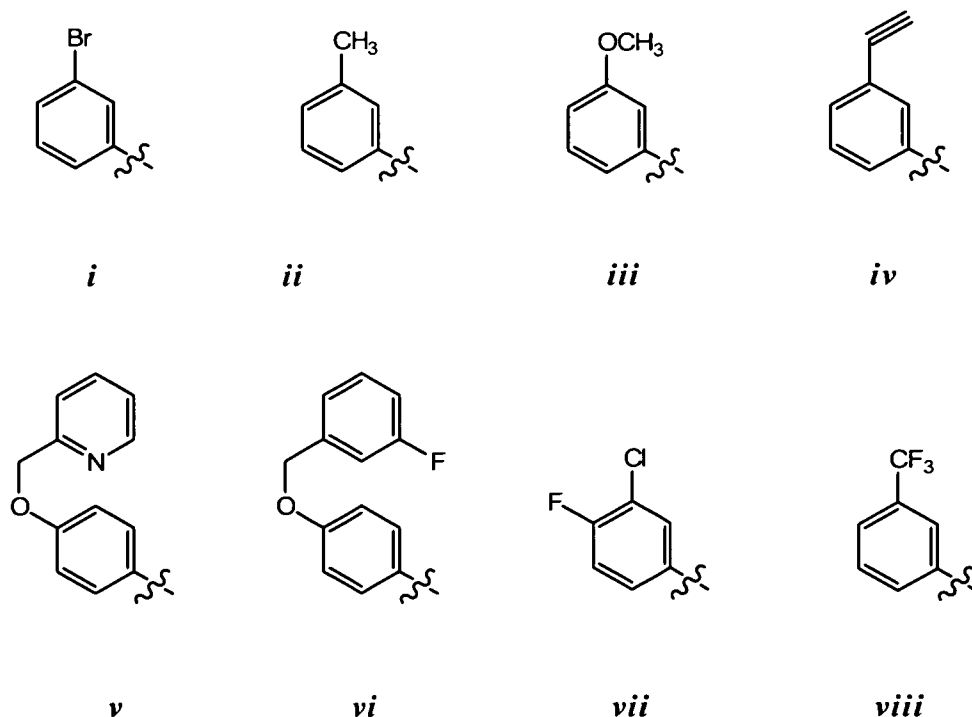
[0052]如上所概略定義，化學式I及II之環A基係選自苯基、8-10個成員之二環狀之部份不飽和或芳基之環、具有

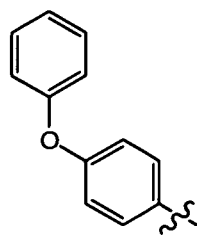
1-4個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之5-6個成員之單環狀之雜芳基環，或具有1-5個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之8-10個成員之二環狀之雜芳基環之選擇性經取代之基。於某些實施例，環A係選擇性經取代之苯基。於某些實施例，環A係選擇性經取代之萘基環，或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之二環狀之8-10個成員之雜芳基環。

[0053]於某些實施例，化學式I及II之環A基係如此間所定義般取代。於某些實施例，環A係以一、二，或三個獨立地選自鹵素、 R^0 ，或 $-(CH_2)_{0-4}OR^0$ ，或 $-O(CH_2)_{0-4}R^0$ 之基取代，其中，每一 R^0 係如此間所定義。環A上之例示之取代基包含Br、I、Cl、甲基、 $-CF_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-OCH_2$ 苯基、 $-OCH_2$ (氟苯基)，或 $-OCH_2$ 吡啶基。

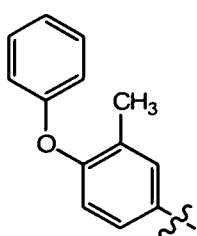
[0054]化學式I及II之例示之環A基係如第1表中所示。

第1表. 例示之環A基

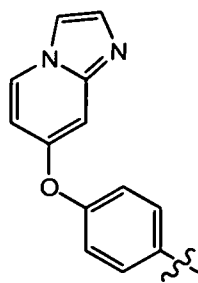




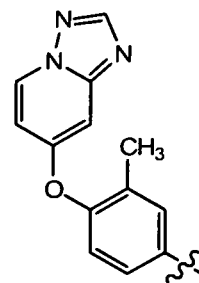
ix



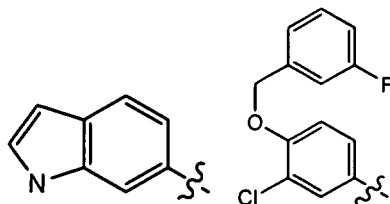
x



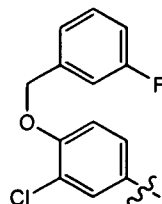
xi



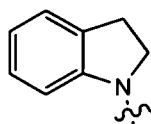
xii



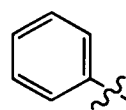
xiii



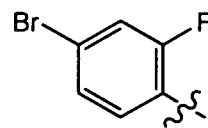
xiv



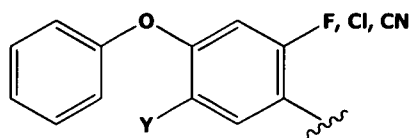
xv



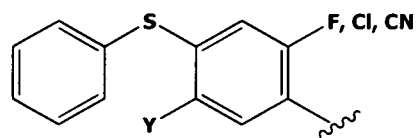
xvi



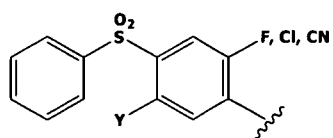
xvii



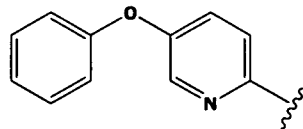
xviii



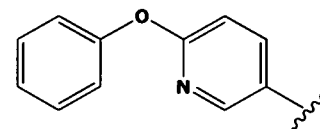
xix



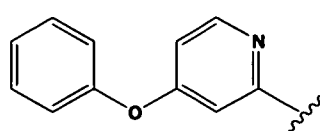
xx



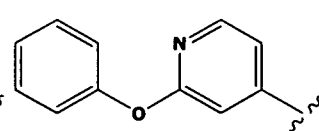
xxi



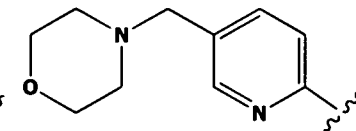
xxii



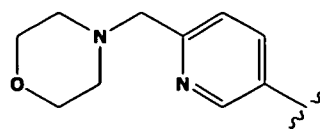
xxiii



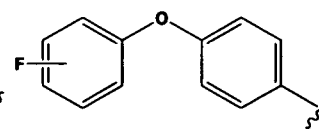
xxiv



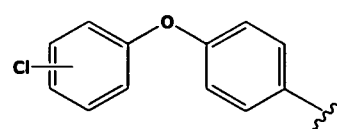
xxv



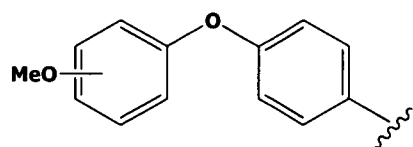
xxvi



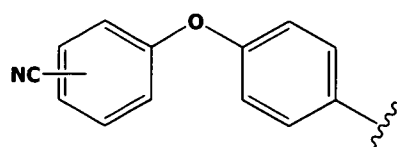
xxvii



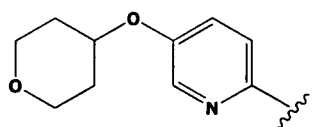
xxviii



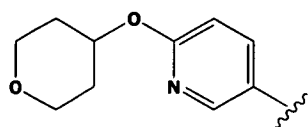
xxix



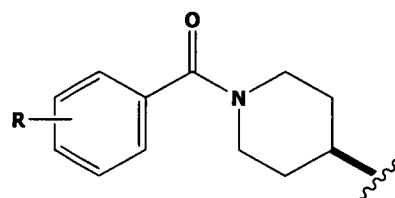
xxx



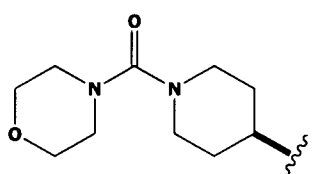
xxxi



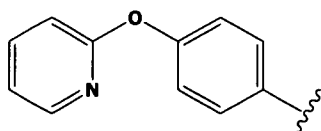
xxxii



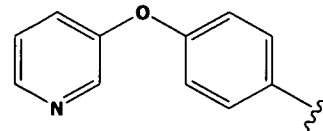
xxxiii



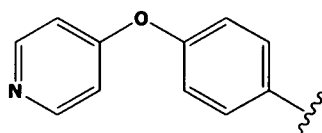
xxxiv



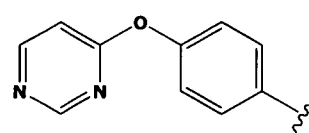
xxxv



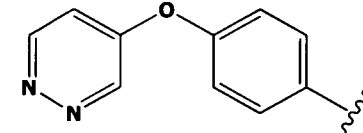
xxxvi



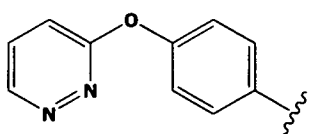
xxxvii



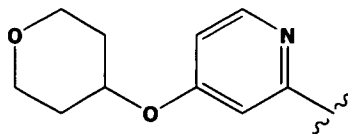
xxxviii



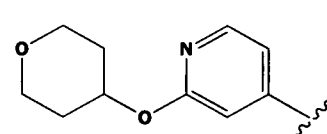
xxxix



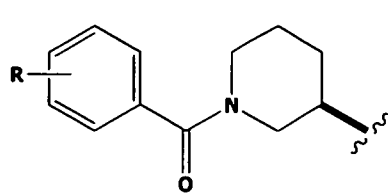
xli



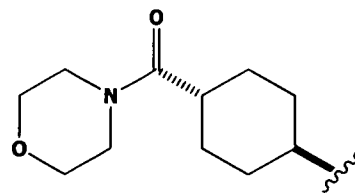
xlii



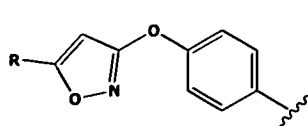
xlii



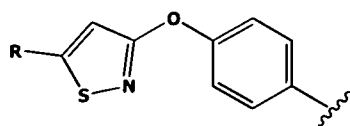
xliii



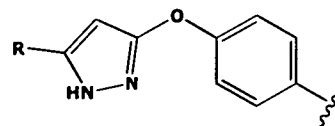
xliiv



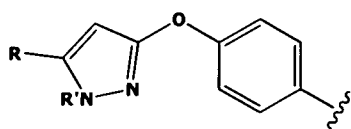
xlvi



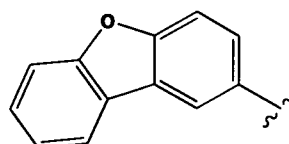
xlvi



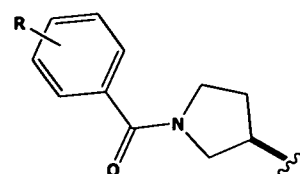
xlvi



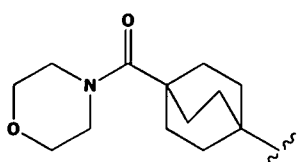
xlvi



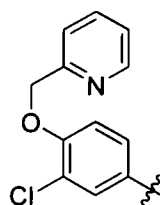
xlix



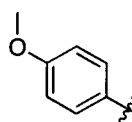
l



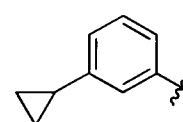
li



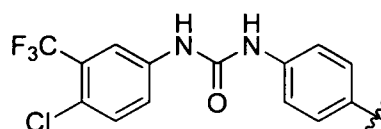
lii



liii



liv



lv

[0055]如上所概略定義，化學式I之環B基係苯基、具有1-3個獨立地選自N、O或S之雜原子之5-6個成員之雜芳基環、具有1-2個獨立地選自N、O或S之雜原子之5-6個成員之飽和雜環狀之環，或具有1-3個獨立地選自N、O或S之雜原子之8-10個成員之二環狀之部份不飽和或芳基之環。

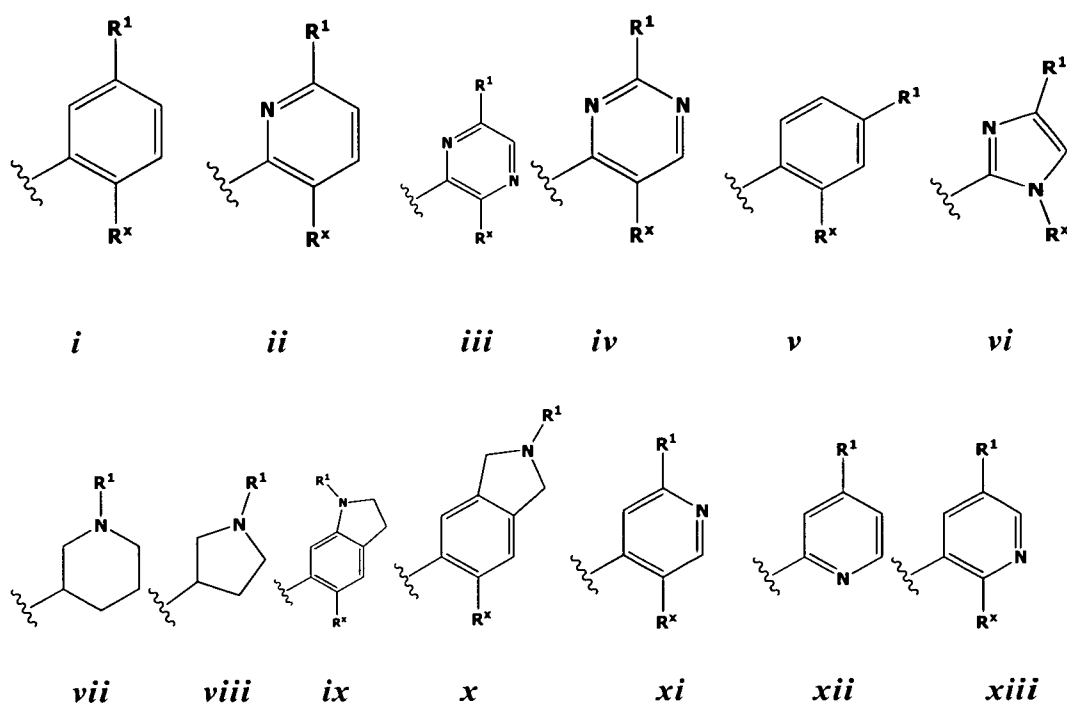
[0056]於某些實施例，化學式I之環B基係苯基。於某些實施例，環B係具有1-3個氮之6-個成員之雜芳基環。於某些實施例，環B係具有1或2或3個獨立地選自 N、O，或S

之雜原子之5-個成員之雜芳基環。

[0057]於某些實施例，化學式I之環B基係具有1個氮之5-6個成員之飽和雜環狀之環。於某些實施例，環B係具有1-3個氮之9-10個成員之二環狀之部份飽和之雜芳基環。於某些實施例，環B係具有1個氮之9-10個成員之二環狀之部份飽和之雜芳基環。

[0058]例示之環B基係如第2表所示。

第2表. 環B基



[0059]於某些實施例，化學式I、II、IIa，或IIb之m部份係1、2、3或4。於某些實施例，m係1。於其它實施例，m係0。

[0060]如上所概略定義，化學式I或II之每一 R^x 基係獨立地選自 -R、鹵素、-OR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R

、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{R}$ ，
或 $-\text{N}(\text{R})_2$ ，或

R^x 及 R^1 與介於其間之原子一起形成具有0-3個獨立地選自氮、氧，或硫之雜原子之5-7個成員之飽和、部份不飽和，或芳基環，其中，該環係以彈頭基取代，其中，彈頭基係-Q-Z，且該環進一步以0-3個獨立地選自側氧基、鹵素、CN，或 C_{1-6} 脂族之基取代。

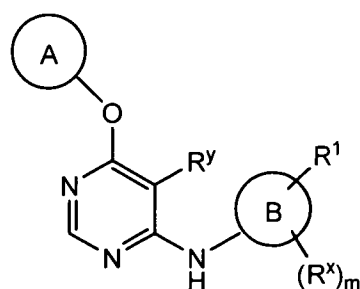
[0061]於某些實施例， R^x 之每一例子係獨立地選自 $-\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ 或鹵素。於某些實施例， R^x 係較低之烷基、較低之烷氧基，或鹵素。例示之 R^x 基包含甲基、甲氧基，及氯。於某些實施例， R^x 係氫。

[0062]於某些實施例，化學式II、II-a，或II-b之任何者之G基係CH。於其它實施例，化學式II、II-a，或II-b之任何者之G基係N。

[0063]如上所概略定義，化學式I之W基係二價之 C_{1-3} 烷撐基鏈，其中，W之一甲撐基單元係選擇性地以 $-\text{NR}^2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 替代。

[0064]於某些實施例，化學式I之W基係 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ ，或 $-\text{O}-$ 。於某些實施例，化學式I之W基係 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ ，或 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 。於某些方面，W係 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ ，或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

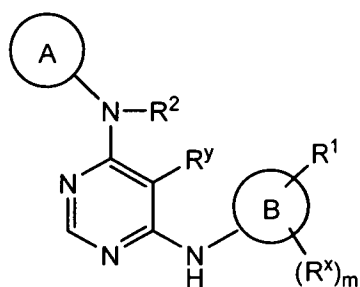
[0065]於某些實施例，化學式I之W基係 $-\text{O}-$ ，因而形成化學式I-i之化合物：



I-i

或其藥學可接受之鹽，其中，環A、 R^1 、 R^x 、 R^y ，及m之每一者係如上所定義，且於如上之種類及次種類中及於此間描述。

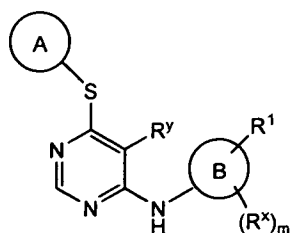
[0066]於某些實施例，W係 $-NR^2-$ ，因而形成化學式I-ii之化合物：



I-ii

或其藥學可接受之鹽，其中，環A、 R^1 、 R^2 、 R^x 、 R^y ，及m之每一者係如上所定義，且於如上之種類及次種類中及於此間描述。

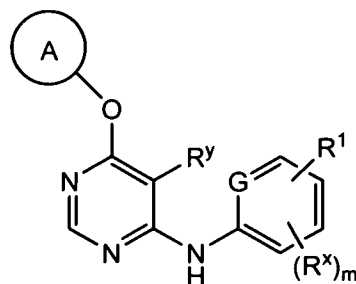
[0067]於某些實施例，W係 $-S-$ ，因而形成化學式I-iii之化合物：



I-iii

或其藥學可接受之鹽，其中，環A、 R^1 、 R^x 、 R^y ，及m之每一者係如上所定義，且於如上之種類及次種類中及於此間描述。

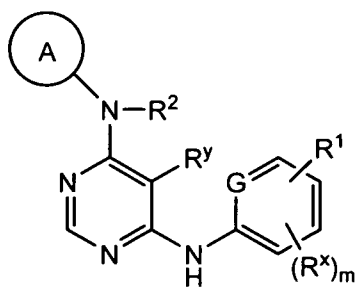
[0068]於某些實施例，化學式II之W基係-O-，因而形成化學式II-i之化合物：



II-i

或其藥學可接受之鹽，其中，環A、 R^1 、 R^x 、 R^y ，及m之每一者係如上所定義，且於如上之種類及次種類中及於此間描述。

[0069]於某些實施例，化學式II之W基係-NR²-，因而形成化學式II-ii之化合物：



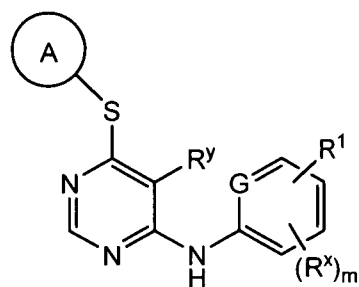
II-ii

或其藥學可接受之鹽，其中，環A、 R^1 、 R^2 、 R^x 、 R^y ，及m之每一者係如上所定義，且於如上之種類及次種類中及於此間描述。

[0070]於某些實施例， R^2 係氫。於某些實施例， R^2 係甲

基。於其它實施例， R^2 係較低之烷基。

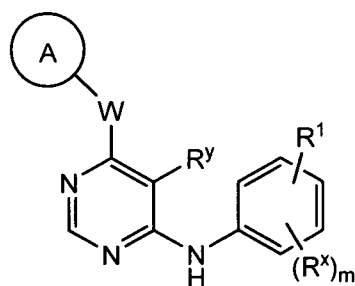
[0071]於某些實施例，化學式II之W基係-S-，因而形成化學式II-iii之化合物：



II-iii

或其藥學可接受之鹽，其中，環A、 R^1 、 R^x 、 R^y ，及m之每一者係如上所定義，且於如上之種類及次種類中及於此間描述。

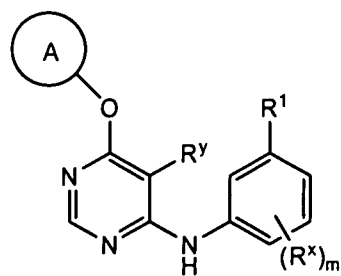
[0072]於某些實施例，化學式II之G基係CH，因而形成化學式III之化合物：



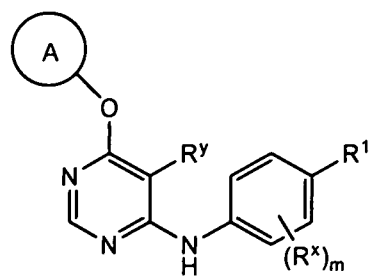
III

或其藥學可接受之鹽，其中，環A、W、 R^1 、 R^x 、 R^y ，及m之每一者係如上所定義，且於如上之種類及次種類中及於此間描述。

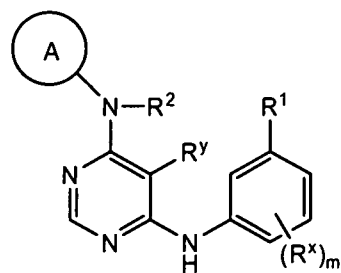
[0073]於某些實施例，化學式III之化合物係具化學式III-a-i、III-b-i、III-a-ii、III-b-ii、III-a-iii，或III-b-iii：



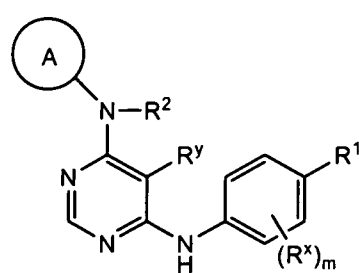
III-a-i



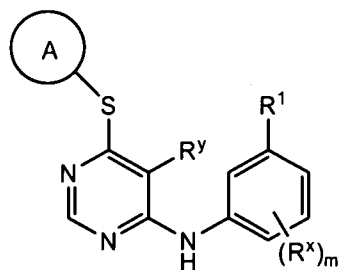
III-b-i



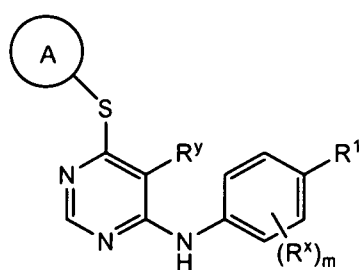
III-a-ii



III-b-ii



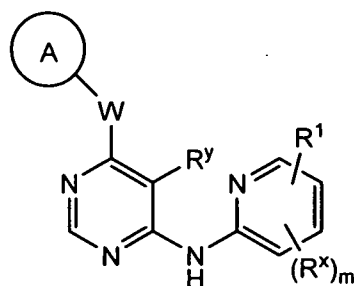
III-a-iii



III-b-iii

或其藥學可接受之鹽，其中，環A、 R^1 、 R^2 、 R^x 、 R^y ，及m之每一者係如上所定義，且於如上之種類及次種類中及於此間描述。

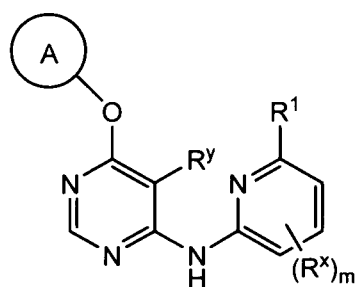
[0074]於某些實施例，化學式II之G基係N，因而形成化學式IV之化合物：



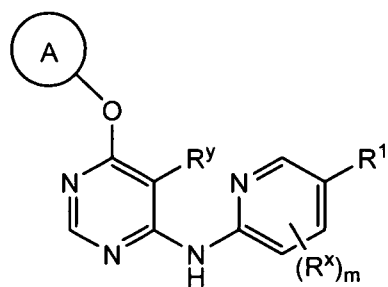
IV

或其藥學可接受之鹽，其中，環A、W、 R^1 、 R^x 、 R^y ，及m之每一者係如上所定義，且於如上之種類及次種類中及於此間描述。

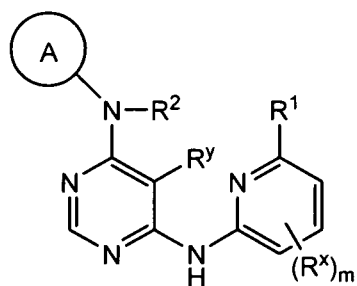
[0075]於某些實施例，化學式IV之化合物係具有化學式IV-a-i、IV-b-i、IV-a-ii、IV-b-ii、IV-a-iii，或IV-b-iii：



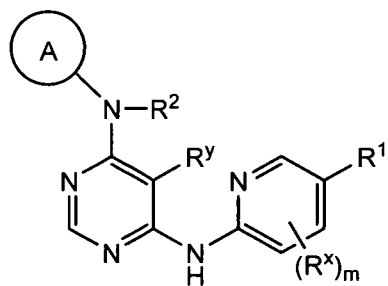
IV-a-i



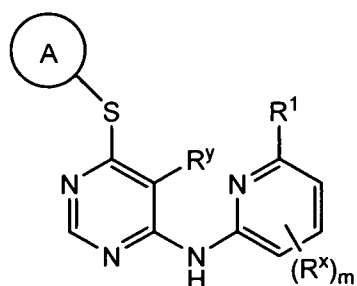
IV-b-i



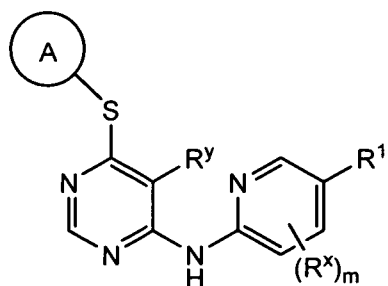
IV-a-ii



IV-b-ii



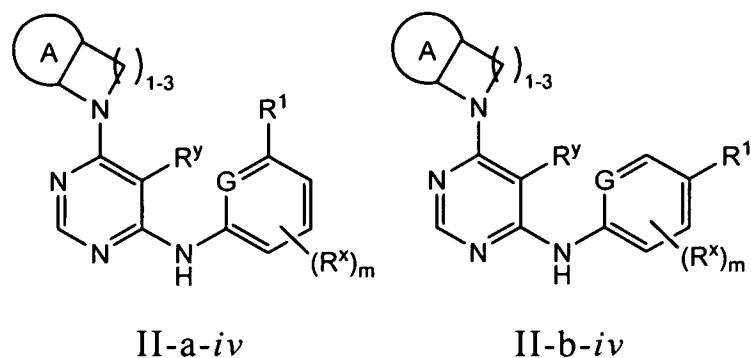
IV-a-iii



IV-b-iii

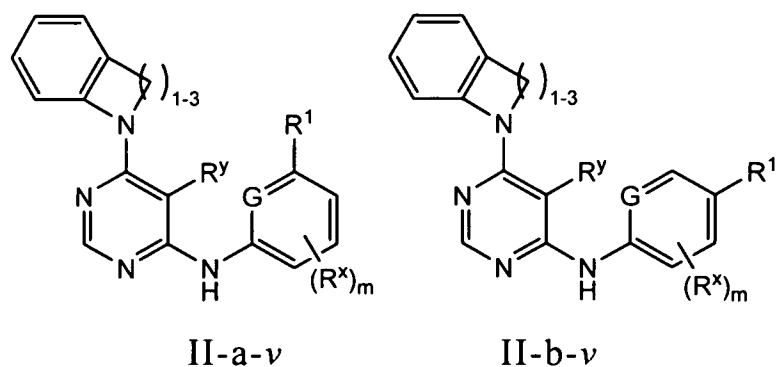
或其藥學可接受之鹽，其中，環A、 R^1 、 R^2 、 R^x 、 R^y ，及m之每一者係如上所定義，且於如上之種類及次種類中及於此間描述。

[0076]依據某些方面， R^2 及環A上之取代基與介於其間之原子一起形成4-7個成員之飽和或部份不飽和之環，因而形成化學式II-a-iv或II-b-iv之化合物：



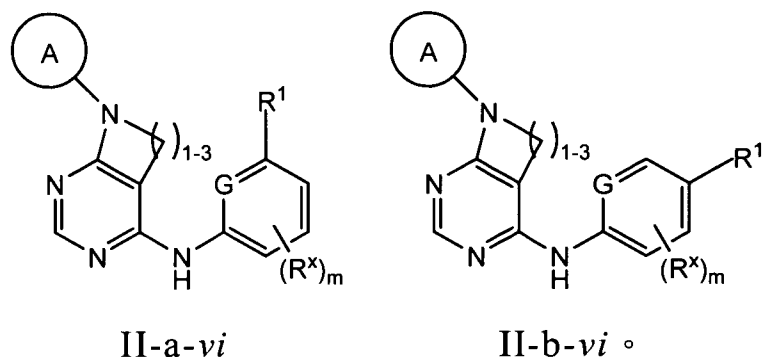
或其藥學可接受之鹽，其中，環A、 R^1 、 R^x ，及m之每一者係如上所定義，且於如上之種類及次種類中及於此間描述。

[0077]於某些實施例，本發明提供化學式II-a-v或II-b-v之化合物，其中，環A係苯基，且該化合物係具有化學式II-a-v或II-b-v：



或其藥學可接受之鹽，其中，環A之苯基部份係選擇性經取代，且 R^1 、 R^x 、 R^y ，及m之每一者係如上所定義，且於如上之種類及次種類中及於此間描述。

[0078]於某些實施例， R^2 係氫。於其它實施例， R^2 及 R^y 係一起藉此形成化學式II-a-vi或II-b-vi之化合物：



[0079]如上所概略定義，化學式I及II之 R^1 基係-L-Y，其中：

L係一共價鍵，或二價之 C_{1-8} 飽和或不飽和，直鏈或分支之烴鏈，其中，L之一、二，或三個甲撐基單元係選擇性且獨立地以環丙撐基、-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-C(=S)-、-C(=NR)-、-N=N-，或-C(=N₂)-；替代；

Y係氫、選擇性以側氧基、鹵素、NO₂，或CN取代之 C_{1-6} 脂族，或具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之3-10個成員之單環或二環，飽和，部份不飽和，或芳基之環，且其中，該環係以1-4個 R^e 基取代；且

每一 R^e 係獨立地選自-Q-Z、側氧基、NO₂、鹵素、CN、適合之離去基，或選擇性以側氧基、鹵素、NO₂，或CN取代之 C_{1-6} 脂族，其中：

Q係一共價鍵或二價之 C_{1-6} 飽和或不飽和，直鏈或分支，之烴鏈，其中，Q之一或二個甲撐基單元係選擇性且獨立地以-N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-，或-SO₂-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO₂-，或-SO₂N(R)-

替代；且

Z係氫或選擇性以側氧基、鹵素、NO₂，或CN取代之C₁₋₆脂族。

[0080]於某些實施例，L係一共價鍵。

[0081]於某些實施例，L係二價之C₁₋₈飽和或不飽和，直鏈或分支，之烴基。於某些實施例，L係-CH₂-。

[0082]於某些實施例，L係一共價鍵、-CH₂-、-NH-、-CH₂NH-、-NHCH₂-、-NHC(O)-、-NHC(O)CH₂O C(O)-、-CH₂NHC(O)-、-NHSO₂-、-NHSO₂CH₂-、-NHC(O)CH₂OC(O)-，或-SO₂NH-。

[0083]於某些實施例，L係二價之C₂₋₈直鏈或分支之烴鏈，其中，L具有至少一雙鍵，且L之一或二個另外之甲撐基單元係選擇性且獨立地以-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-、-C(O)O-、環丙撐基、-O-、-N(R)-，或-C(O)-替代。

[0084]於某些實施例，L係二價之C₂₋₈直鏈或分支之烴鏈，其中，L具有至少一雙鍵，且L之至少一甲撐基單元係以-C(O)-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-，或-C(O)O-替代，且L之一或二另外之甲撐基單元係選擇性且獨立地以環丙撐基、-O-、-N(R)-，或-C(O)-替代。

[0085]於某些實施例，L係二價之C₂₋₈直鏈或分支之烴鏈，其中，L具有至少一雙鍵，且L之至少一甲撐基單元係

以-C(O)-替代，且L之一或二另外之甲撐基單元係選擇性且獨立地以環丙撐基、-O-、-N(R)-，或-C(O)-替代。

[0086]如上所述，於某些實施例，L係二價之C₂₋₈直鏈或分支之烴鏈，其中，L具有至少一雙鍵。熟習此項技藝者會瞭解此一雙鍵可存在於烴鏈主幹內，或可為主幹鏈之”外”，且因而形成伸烷基。舉例而言，具有伸烷基分支鏈之此一L基包含-CH₂C(=CH₂)CH₂-。因此，於某些實施例，L係二價之C₂₋₈直鏈或分支之烴鏈，其中，L具有至少一伸烷基雙鍵。例示之L基包含-NHC(O)C(=CH₂)CH₂-。

[0087]於某些實施例，L係二價之C₂₋₈直鏈或分支之烴鏈，其中，L具有至少一雙鍵，且L之至少一甲撐基單元係以-C(O)-替代。於某些實施例，L係-C(O)CH=CH(CH₃)-、-C(O)CH=CHCH₂NH(CH₃)-、-C(O)CH=CH(CH₃)-、-C(O)CH=CH-、-CH₂C(O)CH=CH-、-CH₂C(O)CH=CH(CH₃)-、-CH₂CH₂C(O)CH=CH-、-CH₂CH₂C(O)CH=CHCH₂-、-CH₂CH₂C(O)CH=CHCH₂NH(CH₃)-，或-CH₂CH₂C(O)CH=CH(CH₃)-，或-CH(CH₃)OC(O)CH=CH-。

[0088]於某些實施例，L係二價之C₂₋₈直鏈或分支之烴鏈，其中，L具有至少一雙鍵，且L之至少一甲撐基單元係以-OC(O)-替代。

[0089]於某些實施例，L係二價之C₂₋₈直鏈或分支之烴鏈，其中，L具有至少一雙鍵，且L之至少一甲撐基單元係以-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、

-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-，或-C(O)O-替代，且L之一或二另外之甲撐基單元係選擇性且獨立地以環丙撐基、-O-、-N(R)-，或-C(O)-替代。於某些實施例，L係-CH₂OC(O)CH=CHCH₂-、-CH₂-OC(O)CH=CH-，或-CH(CH=CH₂)OC(O)CH=CH-。

[0090]於某些實施例，L係-NRC(O)CH=CH-、-NRC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-、-NRC(O)CH=CHCH₂O-、-CH₂NRC(O)CH=CH-、-NRSO₂CH=CH-、-NRSO₂CH=CHCH₂-、-NRC(O)(C=N₂)C(O)-、-NRC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-、-NRSO₂CH=CH-、-NRSO₂CH=CHCH₂-、-NRC(O)CH=CHCH₂O-、-NRC(O)C(=CH₂)CH₂-、-CH₂NRC(O)-、-CH₂NRC(O)CH=CH-、-CH₂CH₂NRC(O)-，或-CH₂NRC(O)環丙撐基，其中，每一R獨立地係氫或選擇性經取代之C₁₋₆脂族。

[0091]於某些實施例，L係-NHC(O)CH=CH-、-NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-、-NHC(O)CH=CHCH₂O-、-CH₂NHC(O)CH=CH-、-NHSO₂CH=CH-、-NHSO₂CH=CHCH₂-、-NHC(O)(C=N₂)C(O)-、-NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-、-NHSO₂CH=CH-、-NHSO₂CH=CHCH₂-、-NHC(O)CH=CHCH₂O-、-NHC(O)C(=CH₂)CH₂-、-CH₂NHC(O)-、-CH₂NHC(O)CH=CH-、-CH₂CH₂NHC(O)-，或-CH₂NHC(O)環丙撐基。

[0092]於某些實施例，L係二價之C₂₋₈直鏈或分支之烴鏈，其中，L具有至少一個三鍵。於某些實施例，L係二價

之C₂₋₈直鏈或分支之烴鏈，其中，L具有至少一個三鍵，且L之一或二另外之甲撐基單元係選擇性且獨立地以-NRC(O)-、-C(O)NR-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-C(=S)-、-C(=NR)-、-O-、-N(R)-，或-C(O)-替代。於某些實施例，L具有至少一個三鍵，且L之至少一甲撐基單元係以-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)-、-C(O)O-，或-OC(O)-，或-O-替代。

[0093]例示之L基包含-C≡C-、-C≡CCH₂N(異丙基)-、-NHC(O)C≡CCH₂CH₂-、-CH₂-C≡C-CH₂-、-C≡CCH₂O-、-CH₂C(O)C≡C-、-C(O)C≡C-，或-CH₂OC(=O)C≡C-。

[0094]於某些實施例，L係二價之C₂₋₈直鏈或分支之烴鏈，其中，L之一甲撐基單元係以環丙撐基替代，且L之一或二另外之甲撐基單元係獨立地以-C(O)-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-，或-SO₂N(R)-替代。例示之L基包含-NHC(O)-環丙撐基-SO₂-及-NHC(O)-環丙撐基-。

[0095]如上所概略定義，Y係氫、選擇性以側氧基、鹵素、NO₂，或CN取代之C₁₋₆脂族，或具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之3-10個成員之單環或二環，飽和，部份不飽和，或芳基之環，且其中，該環係以1-4個R^e基取代，每一R^e係獨立地選自-Q-Z、側氧基、NO₂、鹵素、CN、適合之離去基，或C₁₋₆脂族，其中，Q係一共價鍵或二價之C₁₋₆飽和或不飽和，直鏈或分支，之烴鏈，其中，Q之一或二個甲撐基單元係選擇性且獨立地以-N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-，或-SO₂-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO₂-，或-SO₂N(R)-替代；且Z係氫或選

擇性以側氧基、鹵素、 NO_2 ，或CN取代之 C_{1-6} 脂族。

[0096]於某些實施例，Y係氫。

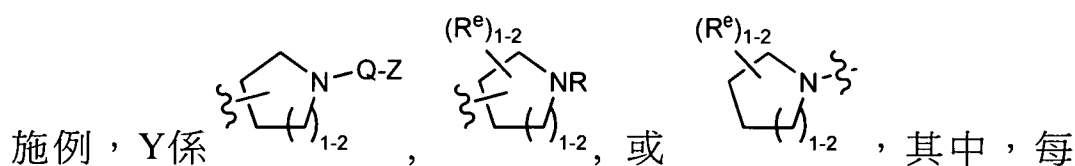
[0097]於某些實施例，Y係選擇性以側氧基、鹵素、 NO_2 ，或CN取代之 C_{1-6} 脂族。於某些實施例，Y係選擇性以側氧基、鹵素、 NO_2 ，或CN取代之 C_{2-6} 烯基。於某些實施例，Y係選擇性以側氧基、鹵素、 NO_2 ，或CN取代之 C_{2-6} 炔基。於某些實施例，Y係 C_{2-6} 烯基。於其它實施例，Y係 C_{2-4} 炔基。

[0098]於其它實施例，Y係以側氧基、鹵素、 NO_2 ，或CN取代之 C_{1-6} 烷基。此等Y基包含 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ ，及 $-\text{CH}_2\text{NO}_2$ 。

[0099]於某些實施例，Y係具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之飽和之3-6個成員之單環狀之環，其中，Y係以1-4個 R° 基取代，其中，每一 R° 係如上所定義且於此間描述。

[0100]於某些實施例，Y係具有1選自氧或氮之雜原子之飽和之3-4個成員之雜環狀之環，其中，該環係以1-2個 R° 基取代，其中，每一 R° 係如上所定義且於此間所述。例示之此環係環氧化物及氧雜環丁烷環，其中，每一環係以1-2個 R° 基取代，其中，每一 R° 係如上所定義且於此間所述。

[0101]於其它實施例，Y係具有1-2個選自氧或氮之雜原子之飽和之5-6個成員之雜環狀之環，其中，該環係以1-4個 R° 基取代，其中，每一 R° 係如上所定義且於此間所述。此等環包含哌啶及吡咯烷，其中，每一環係以1-4個 R° 基取代，其中，每一 R° 係如上所定義及於此間所述。於某些實



一R、Q、Z，及R^e係如上所定義及於此間所述。

[0102]於某些實施例，Y係飽和之3-6成員之碳環狀之環，其中，該環係以1-4個R^e基取代，其中，每一R^e係如上所定義及於此間所述。於某些實施例，Y係環丙基、環丁基、環戊基，或環己基，其中，每一環係以1-4個R^e基取代，其中，每一R^e係如上所定義及於此間所述。於某些實施例，Y係 , 其中，R^e係如上所定義及於此間所述。於某些實施例，Y係選擇性以鹵素、CN或NO₂取代之環丙基。

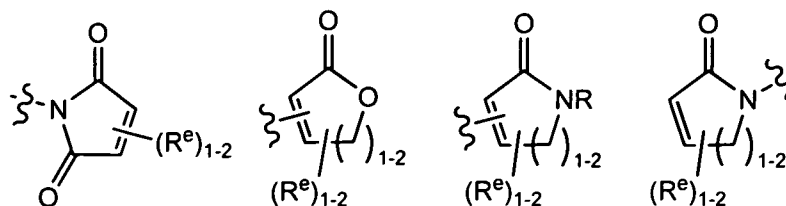
[0103]於某些實施例，Y係具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之部份不飽和之3-6個成員之單環狀之環，其中，該環係以1-4個R^e基取代，其中，每一R^e係如上所定義及於此間所述。

[0104]於某些實施例，Y係部份不飽和之3-6個成員之碳環狀之環，其中，該環係以1-4個R^e基取代，其中，每一R^e係如上所定義及於此間所述。於某些實施例，Y係環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基，或環己烯基，其中，每一環係以1-4個R^e基取代，其中，每一R^e係如上所定義及於此間所

述。於某些實施例，Y係 , 其中，每一R^e係如上所定義及於此間所述。

[0105]於某些實施例，Y係具有1-2個獨立地選自氮、氧

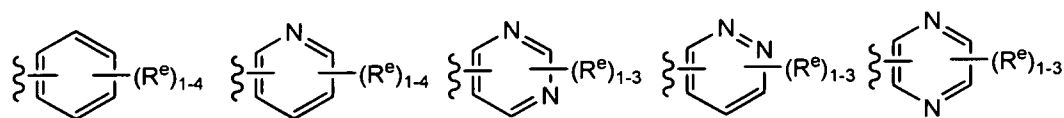
或硫之雜原子之部份不飽和之4-6個成員之雜環狀之環，其中，該環係以1-4個R^e基取代，其中，每一R^e係如上所定義及於此間所述。於某些實施例，Y係選自：



其中，每一R及R^e係如上所定義及於此間所述。

[0106]於某些實施例，Y係具有0-2個氮之6-個成員之芳香族環，其中，該環係以1-4個R^e基取代，其中，每一R^e基係如上所定義及於此間所述。於某些實施例，Y係苯基、吡啶基，或嘧啶基，其中，每一環係以1-4個R^e基取代，其中，每一R^e係如上所定義及於此間所述。

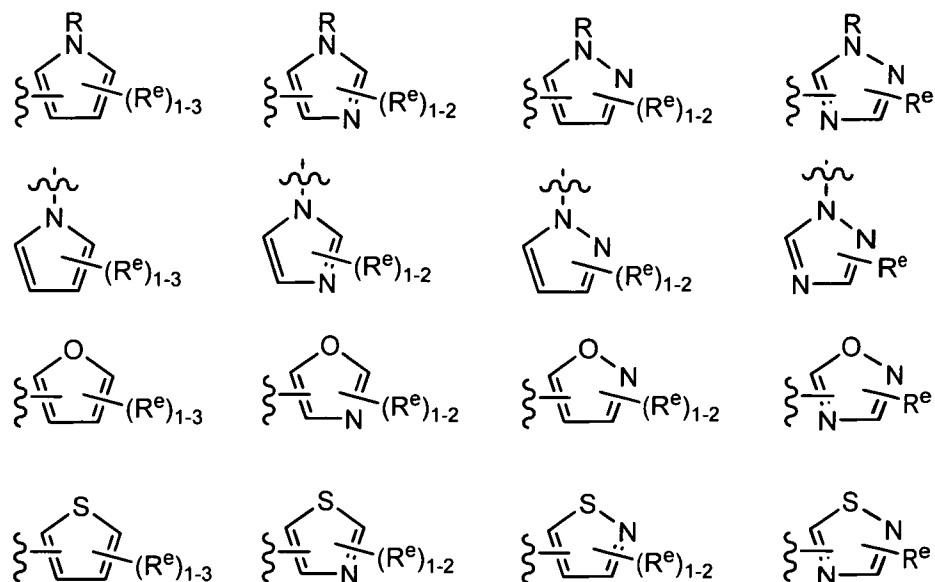
[0107]於某些實施例，Y係選自：



其中，每一R^e係如上所定義及於此間所述。

[0108]於其它實施例，Y係具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5-個成員之雜芳基之環，其中，該環係以1-3個R^e基取代，其中，每一R^e基係如上所定義及於此間所述。於某些實施例，Y係具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5個成員之部份不飽和或芳基之環，其中，該環係以1-4個R^e基取代，且每一R^e基係如上所定義及於此間所述。例示之此等環係異噁唑基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、三唑、噻二唑，及噁

二唑，其中，每一環係以1-3個R^e基取代，其中，每一R^e基係如上所定義及於此間所述。於某些實施例，Y係選自：



其中，每一R及R^e係如上所定義及於此間所述。

[0109]於某些實施例，Y係具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之8-10個成員之二環，飽和，部份不飽和，或芳基之環，其中，該環係以1-4個R^e基取代，其中，R^e係如上所定義及於此間所述。依據另一方面，Y係具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之9-10個成員之二環，部份不飽和，或芳基之環，其中，該環係以1-4個R^e基取代，其中，R^e係如上所定義及於此間所述。例示之此二環狀之環包含2,3-二氫苯并[d]異噻唑，其中，該環係以1-4個R^e基取代，其中，R^e係如上所定義及於此間所述。

[0110]如上所概略定義，每一R^e基係獨立地選自-Q-Z、側氧基、NO₂、鹵素、CN、適合之離去基，或選擇性以側氧基、鹵素、NO₂，或CN取代之C₁₋₆脂族，其中，Q係一共價鍵，或二價之C₁₋₆飽和或不飽和，直鏈或分支，之烴鏈，

其中，Q之一或二甲撐基單元係選擇性且獨立地以-N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-，或-SO₂-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO₂-，或-SO₂N(R)-替代；且Z係氫或選擇性以側氧基、鹵素、NO₂，或CN取代之C₁₋₆脂族。

[0111]於某些實施例，R^e係選擇性以側氧基、鹵素、NO₂，或CN取代之C₁₋₆脂族。於其它實施例，R^e係側氧基、NO₂、鹵素，或CN。

[0112]於某些實施例，R^e係-Q-Z，其中，Q係一共價鍵，且Z係氫(即，R^e係氫)。於其它實施例，R^e係-Q-Z，其中，Q係二價之C₁₋₆飽和或不飽和，直鏈或分支，之烴鏈，其中，Q之一或二甲撐基單元係選擇性且獨立地以-NR-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-S-、-O-、-C(O)-、-SO-，或-SO₂-替代。於其它實施例，Q係具有至少一雙鍵之二價之C₂₋₆直鏈或分支之烴鏈，其中，Q之一或二甲撐基單元係選擇性且獨立地以-NR-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-S-、-O-、-C(O)-、-SO-，或-SO₂-替代。於某些實施例，R^e基之Z部份係氫。於某些實施例，-Q-Z係-NHC(O)CH=CH₂或-C(O)CH=CH₂。

[0113]於某些實施例，每一R^e係獨立地選自側氧基、NO₂、CN、氟、氯、-NHC(O)CH=CH₂、-C(O)CH=CH₂、-CH₂CH=CH₂、-C≡CH、-C(O)OCH₂Cl、-C(O)OCH₂F、-C(O)OCH₂CN、-C(O)CH₂Cl、-C(O)CH₂F、-C(O)CH₂CN，或-CH₂C(O)CH₃。

[0114]於某些實施例，R^e係適合之離去基，即，易親核

性置換之基。“適合離去”係藉由所欲之進入化學部份(諸如，感興趣之半胱胺酸之硫醇部份)輕易置換之化學基。適合之離去基係此項技藝已知，例如，見"Advanced Organic Chemistry," Jerry March, 5th Ed., 351-357頁, John Wiley and Sons, N.Y。此等離去基不受限地包含鹵素、烷氧基、磺醯基氧、選擇性經取代之烷基磺醯基氧、選擇性經取代之烯基磺醯基氧、選擇性經取代之芳基磺醯基氧、醯基，及疊氮鎘部份。適合之離去基之例子包含氯、碘、溴、氟、乙醯氧基、甲烷磺醯基氧(甲磺醯基氧)、甲苯磺醯基氧、三氟甲磺醯基氧、硝基-苯基磺醯基氧(硝基苯磺醯基氧)，及溴-苯基磺醯基氧(溴苯磺醯基氧)。

[0115]於某些實施例，-L-Y之下列實施例及組合係適用：

(a) L係二價之C₂₋₈直鏈或分支之烴基鏈，其中，L具有至少一雙鍵，且L之一或二另外之甲撐基單元係選擇性且獨立地以 -NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-、-C(O)O-、環丙撐基、-O-、-N(R)-，或-C(O)-替代；且Y係氫或選擇性以側氧基、鹵素、NO₂，或CN取代之C₁₋₆脂族；或

(b) L係二價之C₂₋₈直鏈或分支之烴基鏈，其中，L具有至少一雙鍵，且L之至少一甲撐基單元係以 -C(O)-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-，或-C(O)O-替代，且L之一或二另外之甲撐基單元係選擇性且獨立以環丙撐基、-O-、-N(R)-，或

-C(O)-替代；且Y係氫或選擇性以側氧基、鹵素、NO₂，或CN取代之C₁₋₆脂族；或

(c) L係二價之C₂₋₈直鏈或分支之烴鏈，其中，L具有至少一雙鍵，且L之至少一甲撐基單元係以-C(O)-替代，且L之一或二另外之甲撐基單元係選擇性且獨立地以環丙撐基、-O-、-N(R)-，或-C(O)-替代；且Y係氫或選擇性以側氧基、鹵素、NO₂，或CN取代之C₁₋₆脂族；或

(d) L係二價之C₂₋₈直鏈或分支之烴鏈，其中，L具有至少一雙鍵，且L之至少一甲撐基單元係以-C(O)-替代；且Y係氫或選擇性以側氧基、鹵素、NO₂，或CN取代之C₁₋₆脂族；

(e) L係二價之C₂₋₈直鏈或分支之烴鏈，其中，L具有至少一雙鍵，且L之至少一甲撐基單元係以-OC(O)-替代；且Y係氫或選擇性以側氧基、鹵素、NO₂，或CN取代之C₁₋₆脂族；或

(f) L係-NRC(O)CH=CH-、-NRC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-、-NRC(O)CH=CHCH₂O-、-CH₂NRC(O)CH=CH-、-NRSO₂CH=CH-、-NRSO₂CH=CHCH₂-、-NRC(O)(C=N₂)-、-NRC(O)(C=N₂)C(O)-、-NRC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-、-NRSO₂CH=CH-、-NRSO₂CH=CHCH₂-、-NRC(O)CH=CHCH₂O-、-NRC(O)C(=CH₂)CH₂-、-CH₂NRC(O)-、-CH₂NRC(O)CH=CH-、-CH₂CH₂NRC(O)-，或-CH₂NRC(O)環丙撐基-；其中，R係H或選擇性經取代之C₁₋₆脂族；且Y係氫或選擇性以側氧基、鹵素、NO₂，或CN取代之C₁₋₆脂；或

(g) L 係 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ 、
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、
 $-\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}=\text{N}_2)-$ 、
 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}=\text{N}_2)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、
 $-\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$ ，
 或 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})$ 環丙撐基；且Y係氫或選擇性以側氧基、鹵
 素、 NO_2 ，或CN取代之 C_{1-6} 脂族；或

(h) L係二價之 C_{2-8} 直鏈或分支之烴鏈，其中，L具有至
 少一伸烷基雙鍵，且L之至少一甲撐基單元係以
 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{S}-$ 、
 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ ，或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 替代，且L之一或二另
 外之甲撐基單元係選擇性且獨立地以環丙撐基、 $-\text{O}-$ 、
 $-\text{N}(\text{R})-$ ，或 $-\text{C}(\text{O})-$ 替代；且Y係氫或選擇性以側氧基、鹵素、
 NO_2 ，或CN取代之 C_{1-6} 脂族；或

(i) L係二價之 C_{2-8} 直鏈或分支之烴鏈，其中，L具有至
 少一個三鍵，且L之一或二另外之甲撐基單元係選擇性且獨
 立地以 $-\text{NRC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{S}-$ 、
 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ ，或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 替代，且Y係氫或選擇
 性以側氧基、鹵素、 NO_2 ，或CN取代之 C_{1-6} 脂族；或

(j) L 係 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{異丙基})-$ 、
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{O}-$ 、

-CH₂C(O)C≡C-、-C(O)C≡C-，或-CH₂OC(=O)C≡C-；且Y係氫或選擇性以側氧基、鹵素、NO₂，或CN取代之C₁₋₆脂族；或

(k) L係二價之C₂₋₈直鏈或分支之烴鏈，其中，L之一甲撐基單元係以環丙撐基替代，且L之一或二另外之甲撐基單元係獨立地以-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-，或-C(O)O-替代；且Y係氫或選擇性以側氧基、鹵素、NO₂，或CN取代之C₁₋₆脂族；或

(l) L係一共價鍵，且Y係選自：

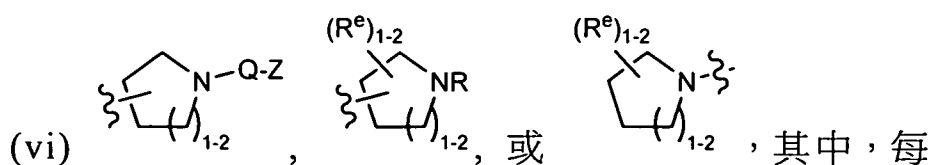
(i) 以側氧基、鹵素、NO₂，或CN取代之C₁₋₆烷基；

(ii) 選擇性以側氧基、鹵素、NO₂，或CN取代之C₂₋₆烯基；或

(iii) 選擇性以側氧基、鹵素、NO₂，或CN取代之C₂₋₆炔基；或

(iv) 具有1個選自氧或氮之雜原子之飽和之3-4個成員之雜環狀之環，其中，該環係以1-2個R^e基取代，其中，每一R^e係如上所定義及於此間所述；或

(v) 具有1-2個選自氧或氮之雜原子之飽和之5-6個成員之雜環狀之環，其中，該環係以1-4個R^e基取代，其中，每一R^e係如上所定義及於此間所述；或

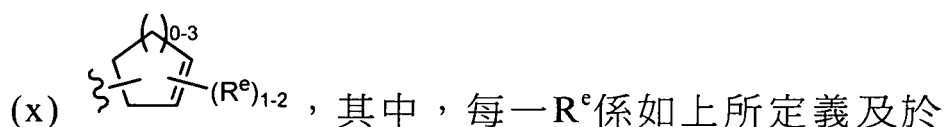


—R、Q、Z，及R^e係如上所定義及於此間所述；或

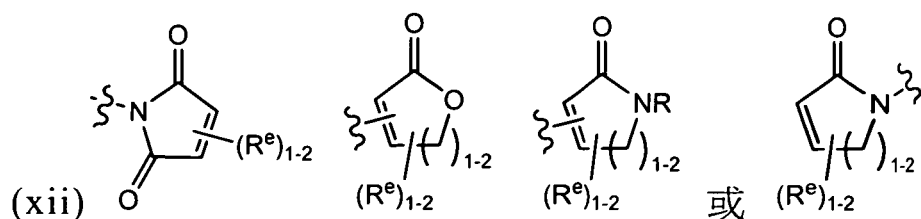
(vii)飽和之3-6個成員之碳環狀之環，其中，該環係以1-4個R^e基取代，其中，每一R^e係如上所定義及於此間所述；或

(viii) 具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之部份不飽和之3-6個成員之單環狀之環，其中，該環係以1-4個R^e基取代，其中，每一R^e係如上所定義及於此間所述；或

(ix)部份不飽和之3-6個成員之碳環狀之環，其中，該環係以1-4個R^e基取代，其中，每一R^e係如上所定義及於此間所述；或



(xi) 具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之部份不飽和之4-6個成員之雜環狀之環，其中，該環係以1-4個R^e基取代，其中，每一R^e係如上所定義及於此間所述；或

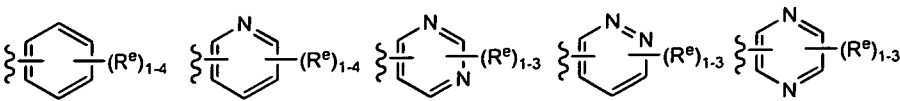


其中，每一R及R^e係如上所定義及於此間所述；或

(xiii) 具有0-2個氮之6-個成員之芳香族環，其中，該環係以1-4個R^e基取代，其中，每一R^e係如上所定義

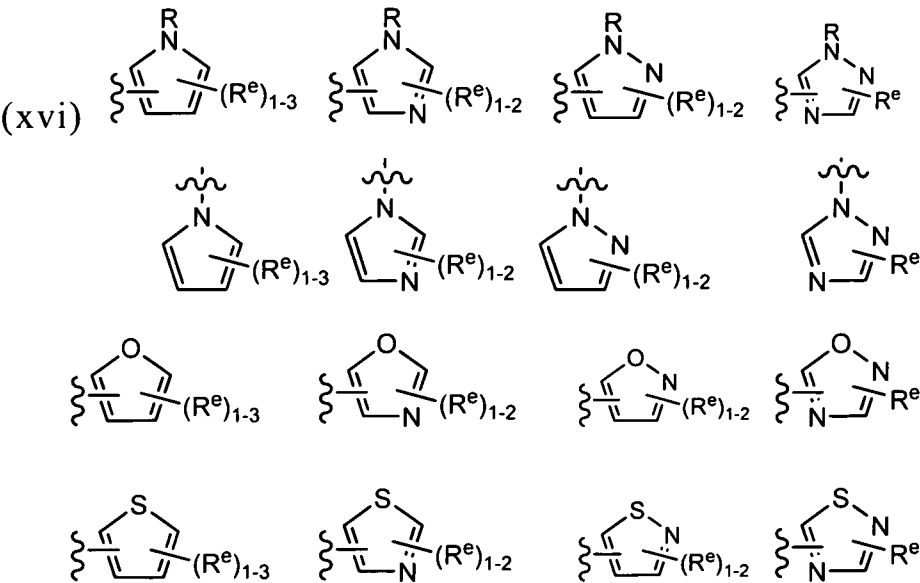
及於此間所述；或

(xiv)



每一R^e係如上所定義及於此間所述；或

(xv) 具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5-個成員之雜芳基環， 其中，該環係以1-3個R^e基取代， 其中，每一R^e基係如上所定義及於此間所述；或



其中，每一R及R^e係如上所定義及於此間所述；或

(xvii) 具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之8-10個成員之二環，飽和，部份不飽和，或芳基之環， 其中，該環係以1-4個R^e基取代， 其中，每一R^e係如上所定義及於此間所述；

(m) L係-C(O)-且Y係選自：

(i)以側氧基、鹵素、NO₂，或CN取代之C₁₋₆烷基；或

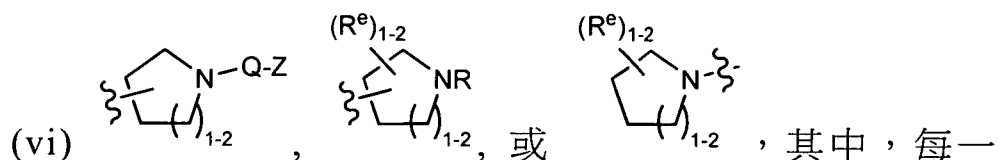
(ii)選擇性以側氧基、鹵素、NO₂，或CN取代之C₂₋₆烯

基；

(iii) 選擇性以側氧基、鹵素、 NO_2 ，或CN取代之 C_{2-6} 炔基；或

(iv) 具有1個選自氧或氮之雜原子之飽和之3-4個成員之雜環狀之環，其中，該環係以1-2個 R^e 基取代，其中，每一 R^e 係如上所定義及於此間所述；或

(v) 具有1-2個選自氧或氮之雜原子之飽和之5-6個成員之雜環狀之環，其中，該環係以1-4個 R^e 基取代，其中，每一 R^e 係如上所定義及於此間所述；或

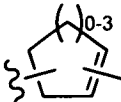


R 、 Q 、 Z ，及 R^e 係如上所定義及於此間所述；或

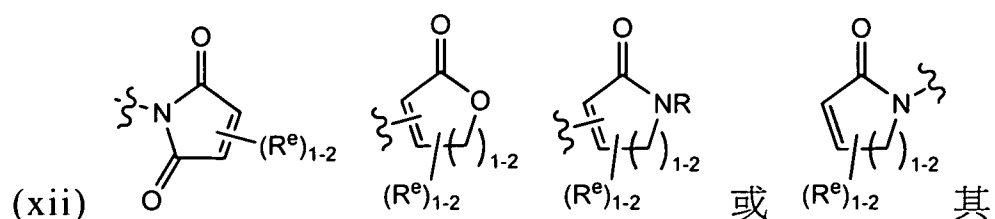
(vii) 飽和之3-6個成員之碳環狀之環，其中，該環係以1-4個 R^e 基取代，其中，每一 R^e 係如上所定義及於此間所述；或

(viii) 具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之部份不飽和之3-6個成員之單環狀之環，其中，該環係以1-4個 R^e 基取代，其中，每一 R^e 係如上所定義及於此間所述；或

(ix) 部份不飽和之3-6個成員之碳環狀之環，其中，該環係以1-4個 R^e 基取代，其中，每一 R^e 係如上所定義及於此間所述；或

(x) , 其中，每一 R^e 係如上所定義及於此間所述；或

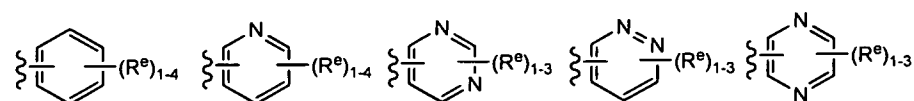
(xi) 具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之部份不飽和之4-6個成員之雜環狀之環，其中，該環係以1-4個 R^e 基取代，其中，每一 R^e 係如上所定義及於此間所述；或



中，每一 R 及 R^e 係如上所定義及於此間所述；或

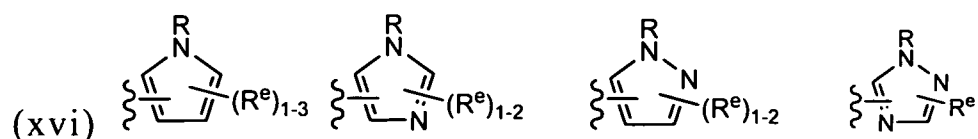
(xiii) 具有0-2個氮之6-個成員之芳香族環，其中，該環係以1-4個 R^e 基取代，其中，每一 R^e 基係如上所定義及於此間所述；或

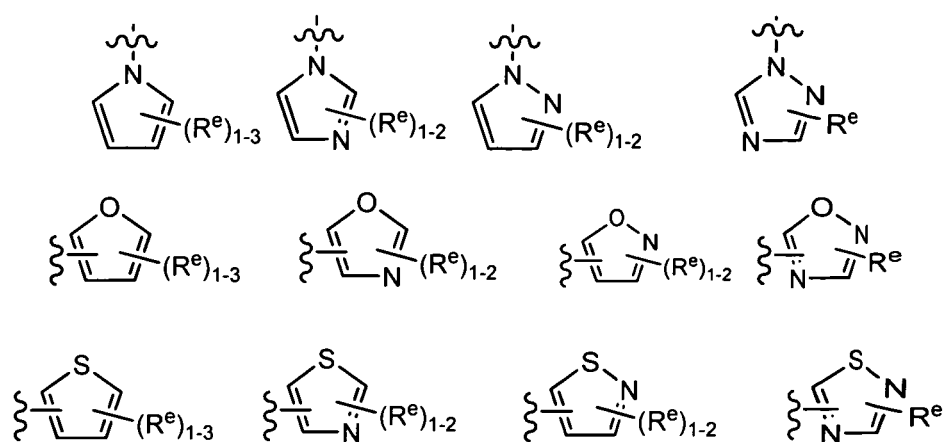
(xiv)



其中，每一 R^e 係如上所定義及於此間所述；或

(xv) 具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5-個成員之雜芳基環，其中，該環係以1-3個 R^e 基取代，其中，每一 R^e 基係如上所定義及於此間所述；或

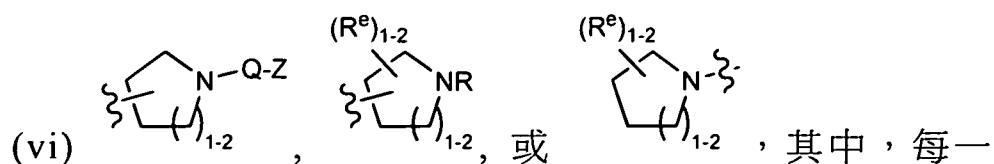




其中，每一R及 R^e 係如上所定義及於此間所述；或
(xvii) 具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之8-10個成員之二環，飽和，部份不飽和，或芳基之環，其中，該環係以1-4個 R^e 基取代，其中， R^e 係如上所定義及於此間所述；

(n) L係 $-N(R)C(O)-$ 且Y係選自：

- (i)以側氧基、鹵素、 NO_2 ，或CN取代之 C_{1-6} 烷基；或
- (ii)選擇性以側氧基、鹵素、 NO_2 ，或CN取代之 C_{2-6} 烯基；
- (iii)選擇性以側氧基、鹵素、 NO_2 ，或CN取代之 C_{2-6} 炔基；或
- (iv)具有1個選自氧或氮之雜原子之飽和之3-4個成員之雜環狀之環，其中，該環係以1-2個 R^e 基取代，其中，每一 R^e 係如上所定義及於此間所述；或
- (v)具有1-2個選自氧或氮之雜原子之飽和之5-6個成員之雜環狀之環，其中，該環係以1-4個 R^e 基取代，其中，每一 R^e 係如上所定義及於此間所述；或

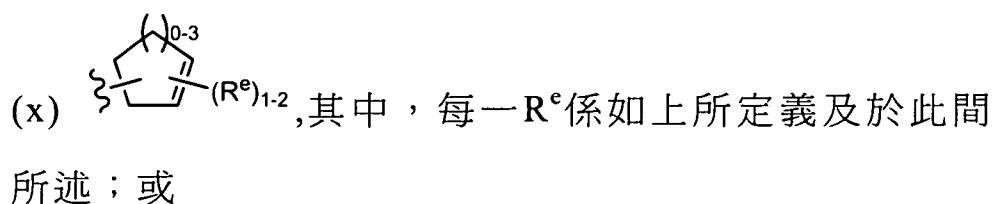


R、Q、Z, 及R^e係如上所定義及於此間所述; 或

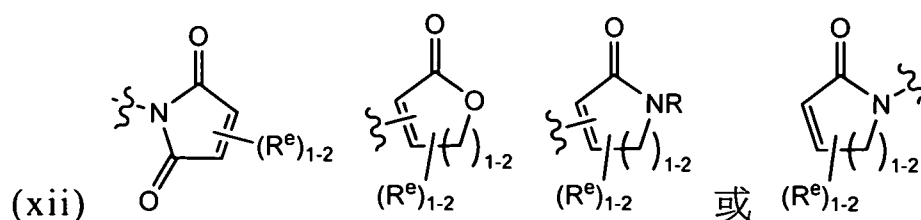
(vii)飽和之3-6個成員之碳環狀之環, 其中, 該環係以1-4個R^e基取代, 其中, 每一R^e係如上所定義及於此間所述; 或

(viii)具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之部份不飽和之3-6個成員之單環狀之環, 其中, 該環係以1-4個R^e基取代, 其中, 每一R^e係如上所定義及於此間所述; 或

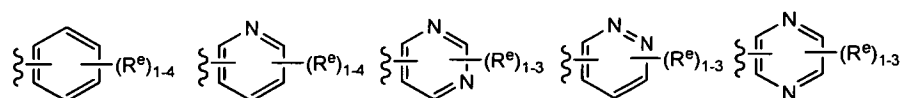
(ix)部份不飽和之3-6個成員之碳環狀之環, 其中, 該環係以1-4個R^e基取代, 其中, 每一R^e係如上所定義及於此間所述; 或



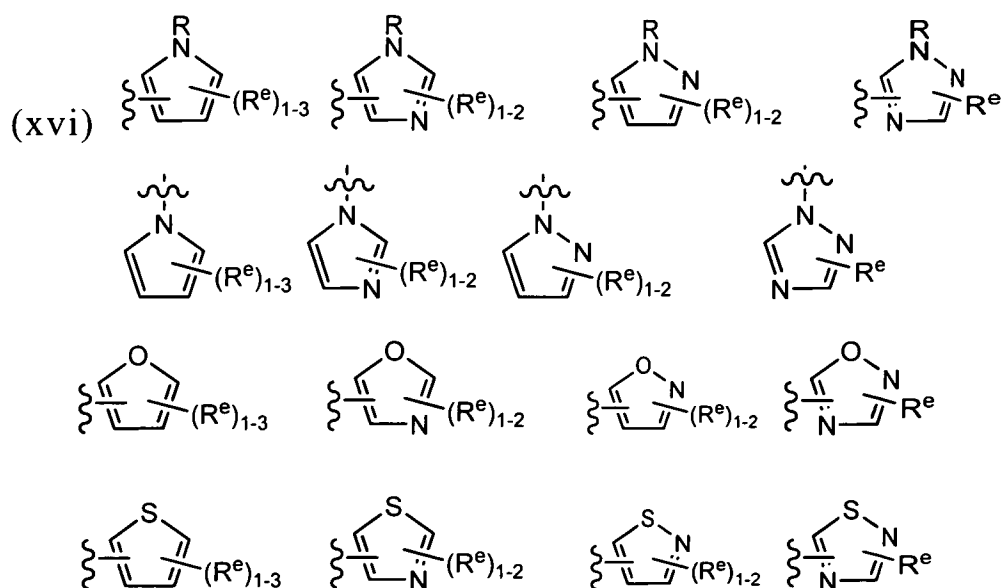
(xi) 具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之部份不飽和之4-6個成員之雜環狀之環, 其中, 該環係以1-4個R^e基取代, 其中, 每一R^e係如上所定義及於此間所述; 或



其中，每一R及R^e係如上所定義及於此間所述；或
 (xiii)具有0-2個氮之6-個成員之芳香族環，其中，該環係以1-4個R^e基取代，其中，每一R^e基係如上所定義及於此間所述；或
 (xiv)



其中，每一R^e係如上所定義及於此間所述；或
 (xv)具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5-個成員之雜芳基環，其中，該環係以1-3個R^e基取代，其中，每一R^e基係如上所定義及於此間所述；或



其中，每一R及R^e係如上所定義及於此間所述；或
 (xvii)具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之8-10個成員之二環，飽和，部份不飽和，或芳基之環，其中，該環係以1-4個R^e基取代，其中，R^e係如上所定義及於此間所述；

(o)L係二價之C₁₋₈飽和或不飽和，直鏈或分支，之烴鏈；

且Y係選自：

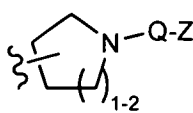
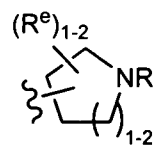
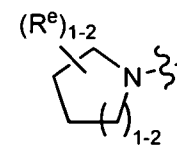
(i)以側氧基、鹵素、NO₂，或CN取代之C₁₋₆烷基；或

(ii)選擇性以側氧基、鹵素、NO₂，或CN取代之C₂₋₆烯基；

(iii)選擇性以側氧基、鹵素、NO₂，或CN取代之C₂₋₆炔基；或

(iv)具有1個選自氧或氮之雜原子之飽和之3-4個成員之雜環狀之環，其中，該環係以1-2個R^e基取代，其中，每一R^e係如上所定義及於此間所述；或

(v)具有1-2個選自氧或氮之雜原子之飽和之5-6個成員之雜環狀之環，其中，該環係以1-4個R^e基取代，其中，每一R^e係如上所定義及於此間所述；或

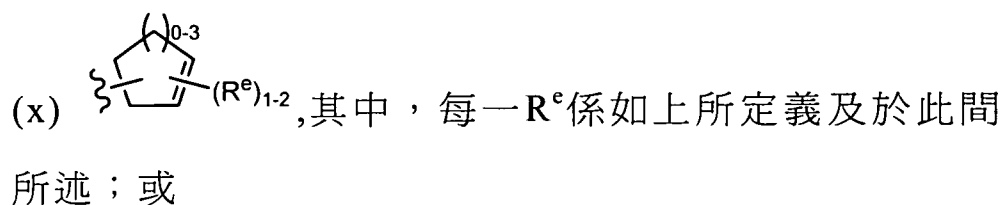
(vi)  ,  , 或  , 其中，每一

R、Q、Z，及R^e係如上所定義及於此間所述；或

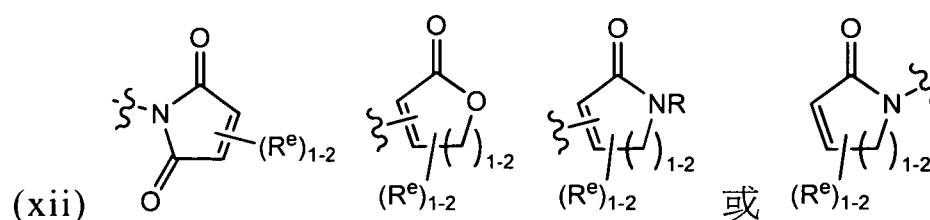
(vii)飽和之3-6個成員之碳環狀之環，其中，該環係以1-4個R^e基取代，其中，每一R^e係如上所定義及於此間所述；或

(viii)具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之部份不飽和之3-6個成員之單環狀之環，其中，該環係以1-4個R^e基取代，其中，每一R^e係如上所定義及於此間所述；或

(ix)部份不飽和之3-6個成員之碳環狀之環，其中，該環係以1-4個 R^e 基取代，其中，每一 R^e 係如上所定義及於此間所述；或



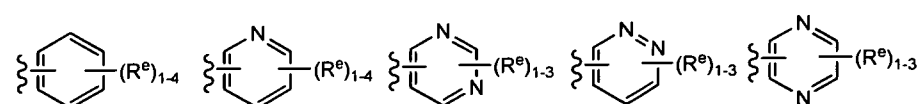
(xi)具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之部份不飽和之4-6個成員之雜環狀之環，其中，該環係以1-4個 R^e 基取代，其中，每一 R^e 係如上所定義及於此間所述；或



其中，每一 R 及 R^e 係如上所定義及於此間所述；或

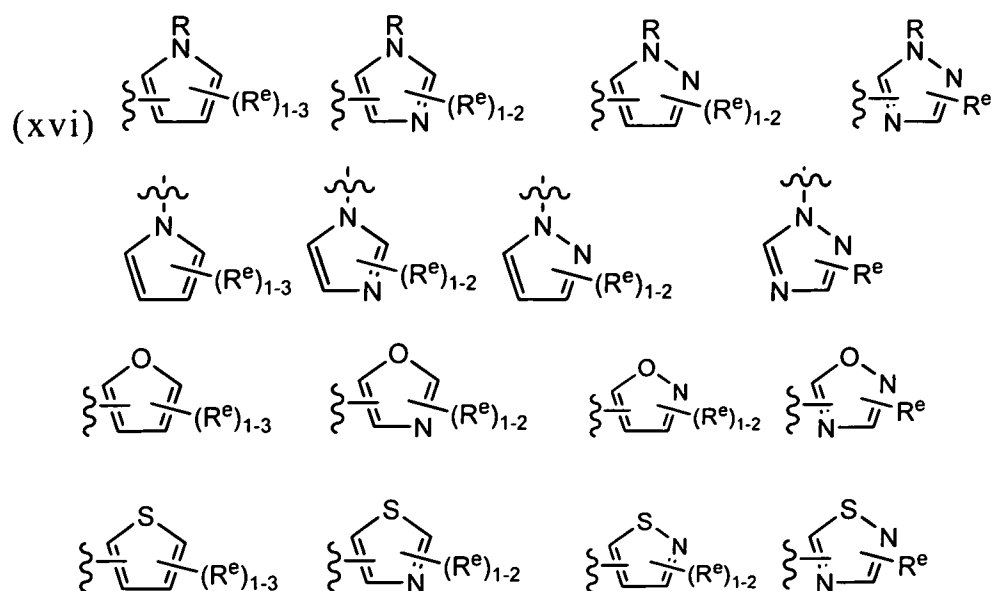
(xiii)具有0-2個氮之6-個成員之芳香族環，其中，該環係以1-4個 R^e 基取代，其中，每一 R^e 基係如上所定義及於此間所述；或

(xiv)



其中，每一 R^e 係如上所定義及於此間所述；或

(xv)具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5-個成員之雜芳基環，其中，該環係以1-3個 R^e 基取代，其中，每一 R^e 基係如上所定義及於此間所述；或



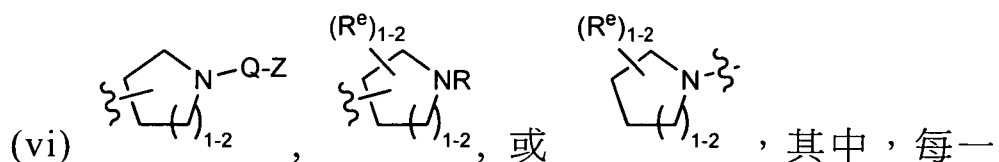
其中，每一R及R^e係如上所定義及於此間所述；或
(xvii)具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之8-10個成員之二環，飽和，部份不飽和，或芳基之環，其中，該環係以1-4個R^e基取代，其中，R^e係如上所定義及於此間所述；

(p) L 係 一 共 價 鍵 、 -CH₂- 、 -NH- 、 -C(O)- 、 -CH₂NH- 、 -NHCH₂- 、 -NHC(O)- 、 -NHC(O)CH₂O C(O)- 、 -CH₂NHC(O)- 、 -NHSO₂- 、 -NHSO₂CH₂- 、 -NHC(O)CH₂OC(O)-，或-SO₂NH-；且Y係選自：

- (i)以側氧基、鹵素、NO₂，或CN取代之C₁₋₆烷基；或
- (ii)選擇性以側氧基、鹵素、NO₂，或CN取代之C₂₋₆烯基；
- (iii)選擇性以側氧基、鹵素、NO₂，或CN取代之C₂₋₆炔基；或
- (iv)具有1個選自氧或氮之雜原子之飽和之3-4個成員之雜環狀之環，其中，該環係以1-2個R^e基取代，其中，

每一 R^e 係如上所定義及於此間所述；或

(v)具有1-2個選自氧或氮之雜原子之飽和之5-6個成員之雜環狀之環，其中，該環係以1-4個 R^e 基取代，其中，每一 R^e 係如上所定義及於此間所述；或

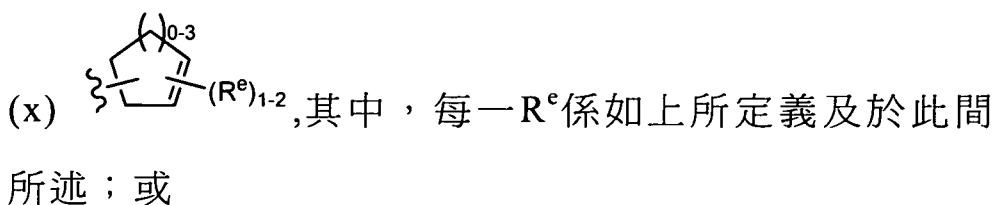


R 、 Q 、 Z ，及 R^e 係如上所定義及於此間所述；或

(vii)飽和之3-6個成員之碳環狀之環，其中，該環係以1-4個 R^e 基取代，其中，每一 R^e 係如上所定義及於此間所述；或

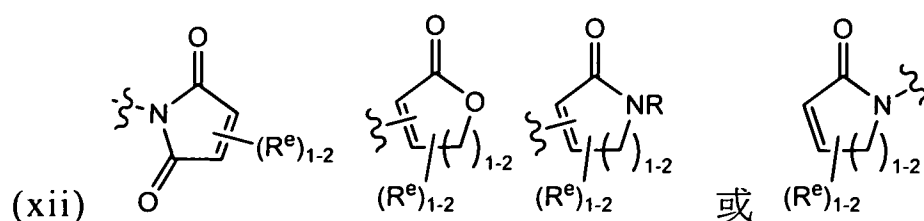
(viii)具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之部份不飽和之3-6個成員之單環狀之環，其中，該環係以1-4個 R^e 基取代，其中，每一 R^e 係如上所定義及於此間所述；或

(ix)部份不飽和之3-6個成員之碳環狀之環，其中，該環係以1-4個 R^e 基取代，其中，每一 R^e 係如上所定義及於此間所述；或



(xi)具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之部份不飽和之4-6個成員之雜環狀之環，其中，該環係以1-4個 R^e 基取代，其中，每一 R^e 係如上所定義及於此間所

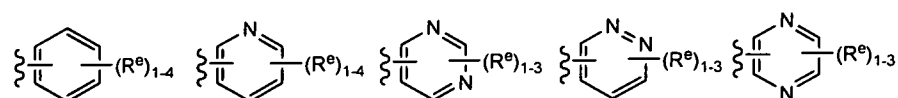
述；或



其中，每一R及R^e係如上所定義及於此間所述；或

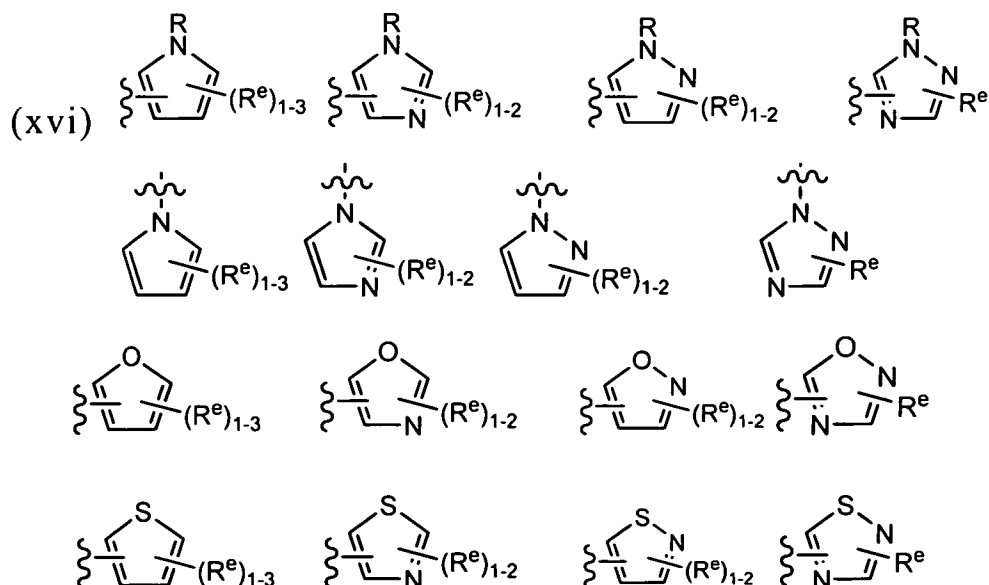
(xiii)具有0-2個氮之6-個成員之芳香族環，其中，該環係以1-4個R^e基取代，其中，每一R^e基係如上所定義及於此間所述；或

(xiv)



其中，每一R^e係如上所定義及於此間所述；或

(xv)具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5-個成員之雜芳基環，其中，該環係以1-3個R^e基取代，其中，每一R^e基係如上所定義及於此間所述；或

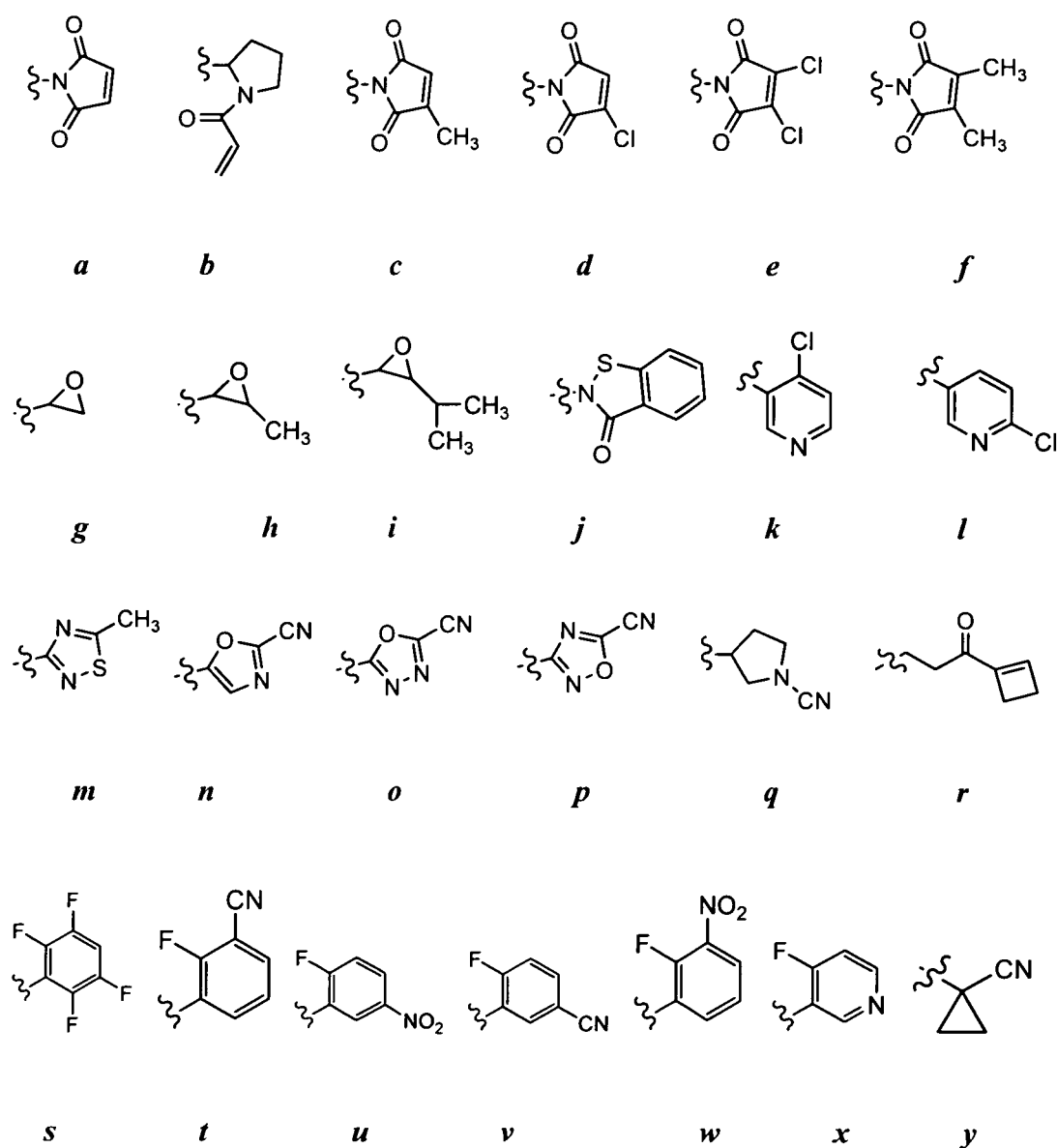


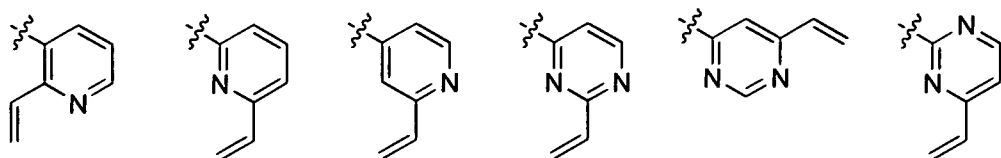
其中，每一R及R^e係如上所定義及於此間所述；或

(xvii)具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之8-10個成員之二環，飽和，部份不飽和，或芳基之環，其中，該環係以1-4個R^e基取代，其中，R^e係如上所定義及於此間所述。

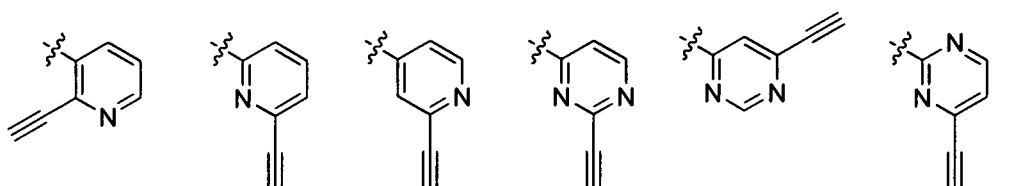
[0116]於某些實施例，化學式I之Y基係選自如下第3表所示者，其中，每一波狀線表示與分子之剩餘者之附接點。

第3表. 例示之Y基

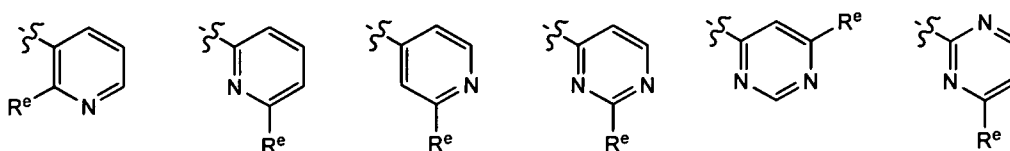




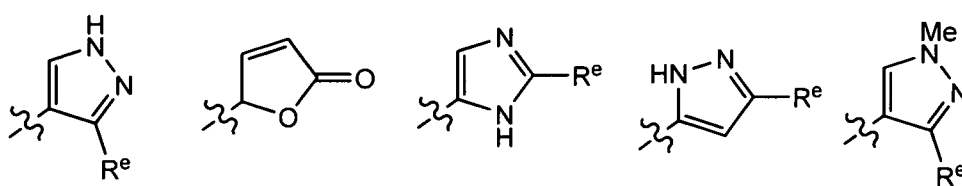
z aa bb cc dd ee



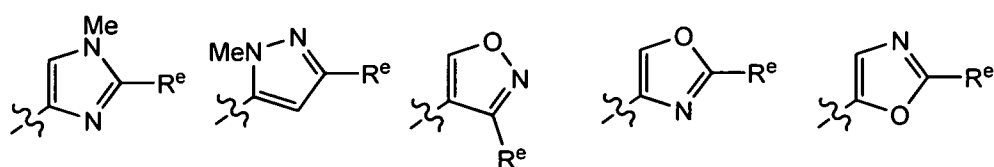
ff gg hh ii jj kk



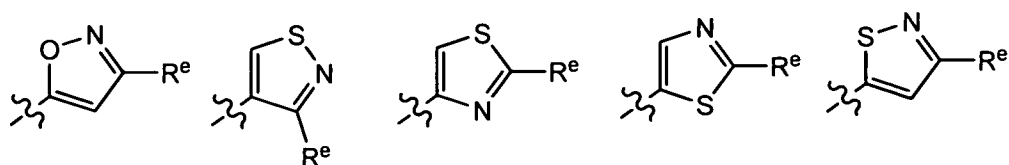
ll mm nn oo pp qq



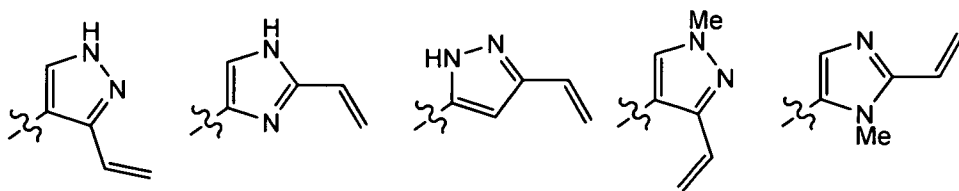
rr ss tt uu vv



ww xx yy zz aaa



bbb ccc ddd eee fff



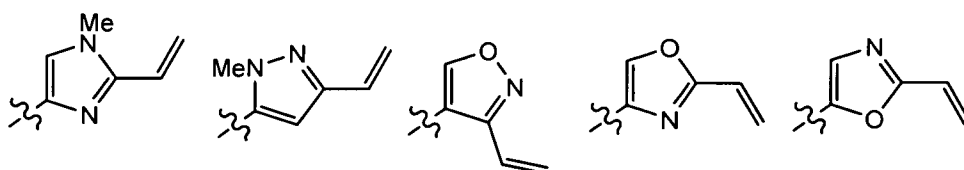
ggg

hhh

iii

jjj

kkk



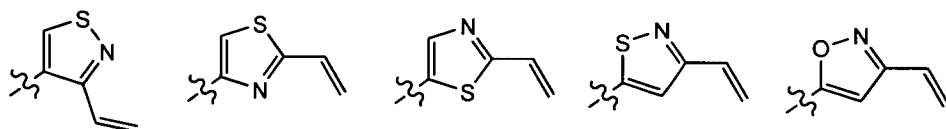
ll

mmm

nnn

ooo

ppp



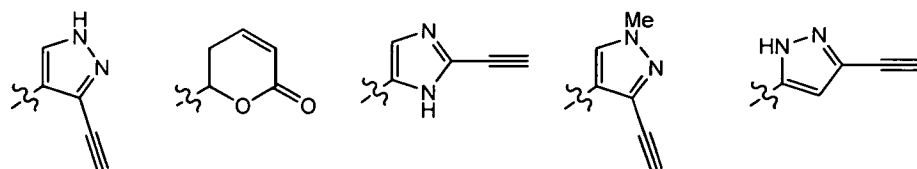
qq

rrr

sss

ttt

uuu



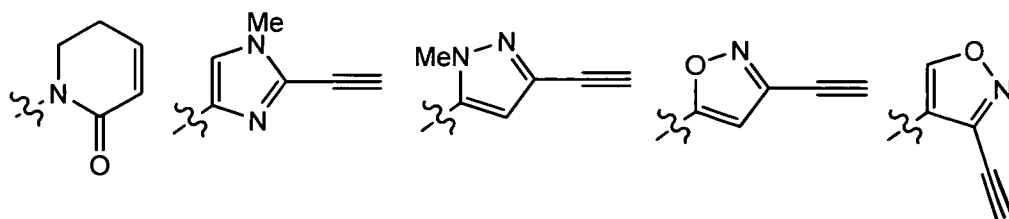
vvv

qq

www

xxx

yyy



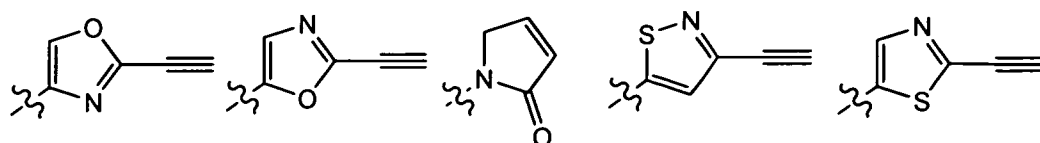
zzz

aaaa

bbbb

cccc

dddd



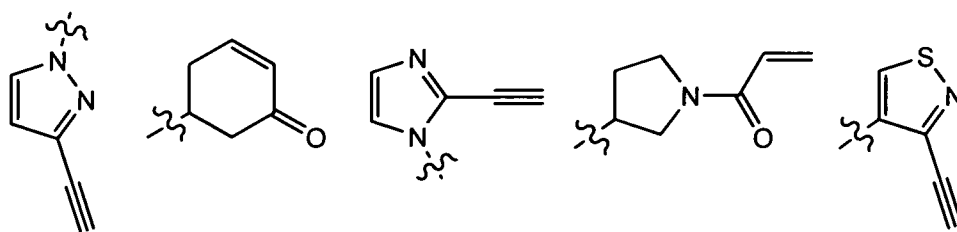
eeee

ffff

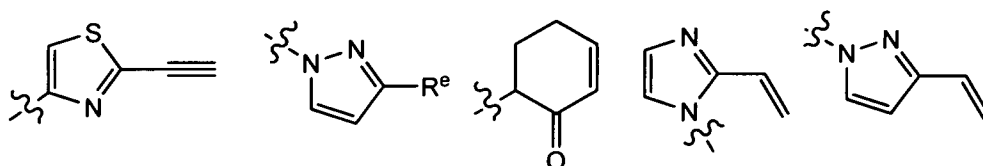
gggg

hhhh

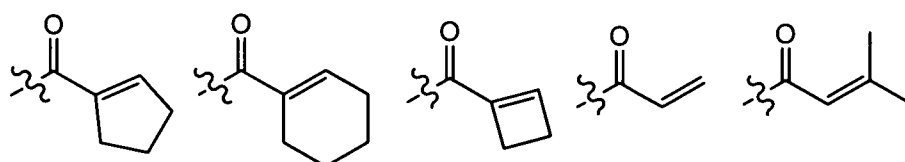
iiii



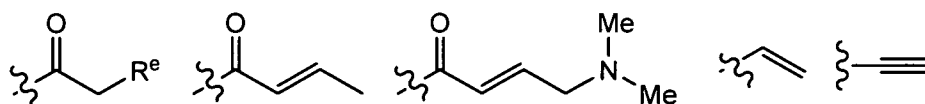
jjjj *kkkk* *llll* *mmmm* *nnnn*



oooo *pppp* *qqqq* *rrrr* *ssss*



tttt *uuuu* *vvvv* *www* *xxxx*



yyyy *zzzz* *aaaaa* *bbbbb* *ccccc*

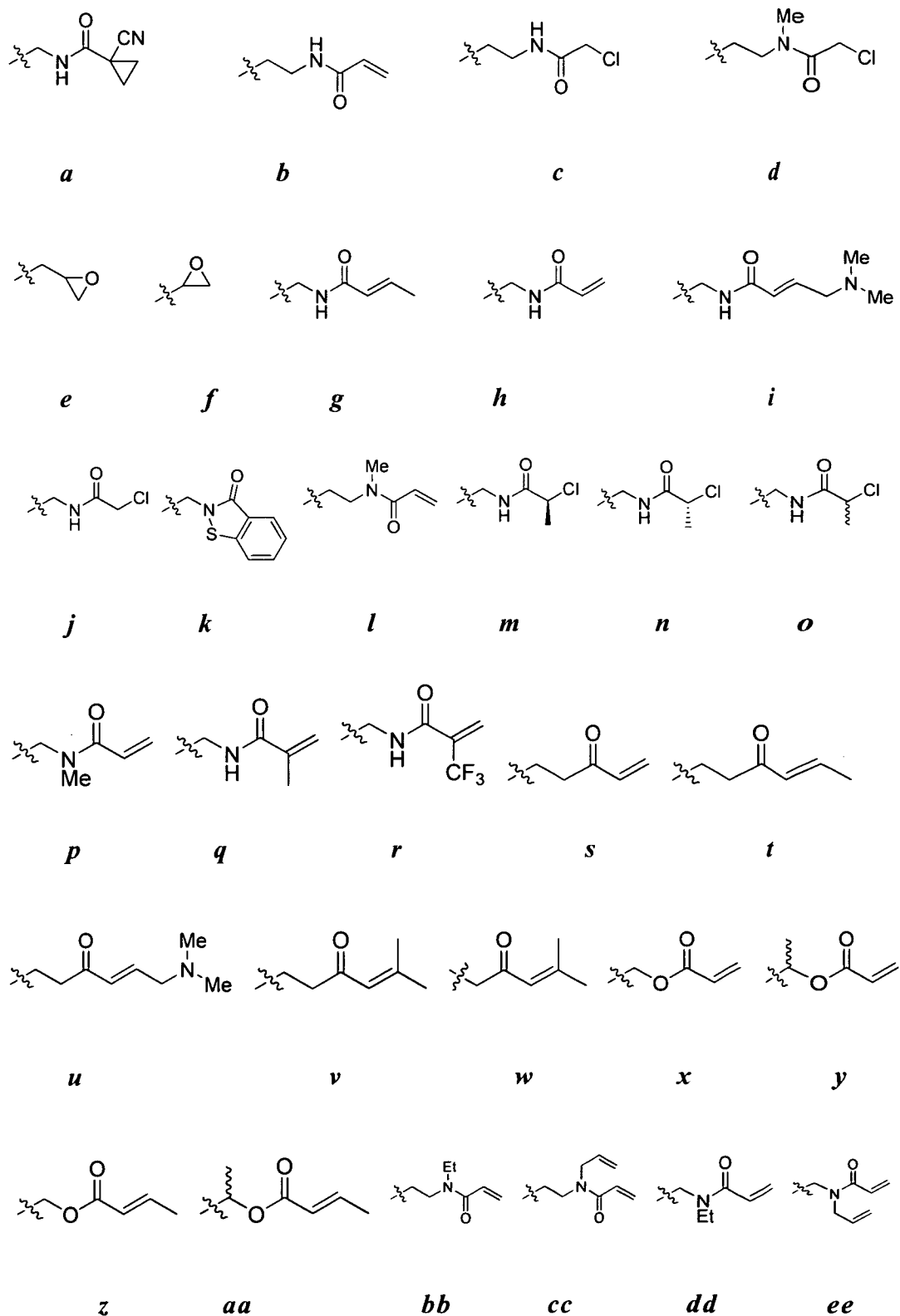
其中，每一R^e獨立地係適合之離去基、NO₂、CN，或側氧基。

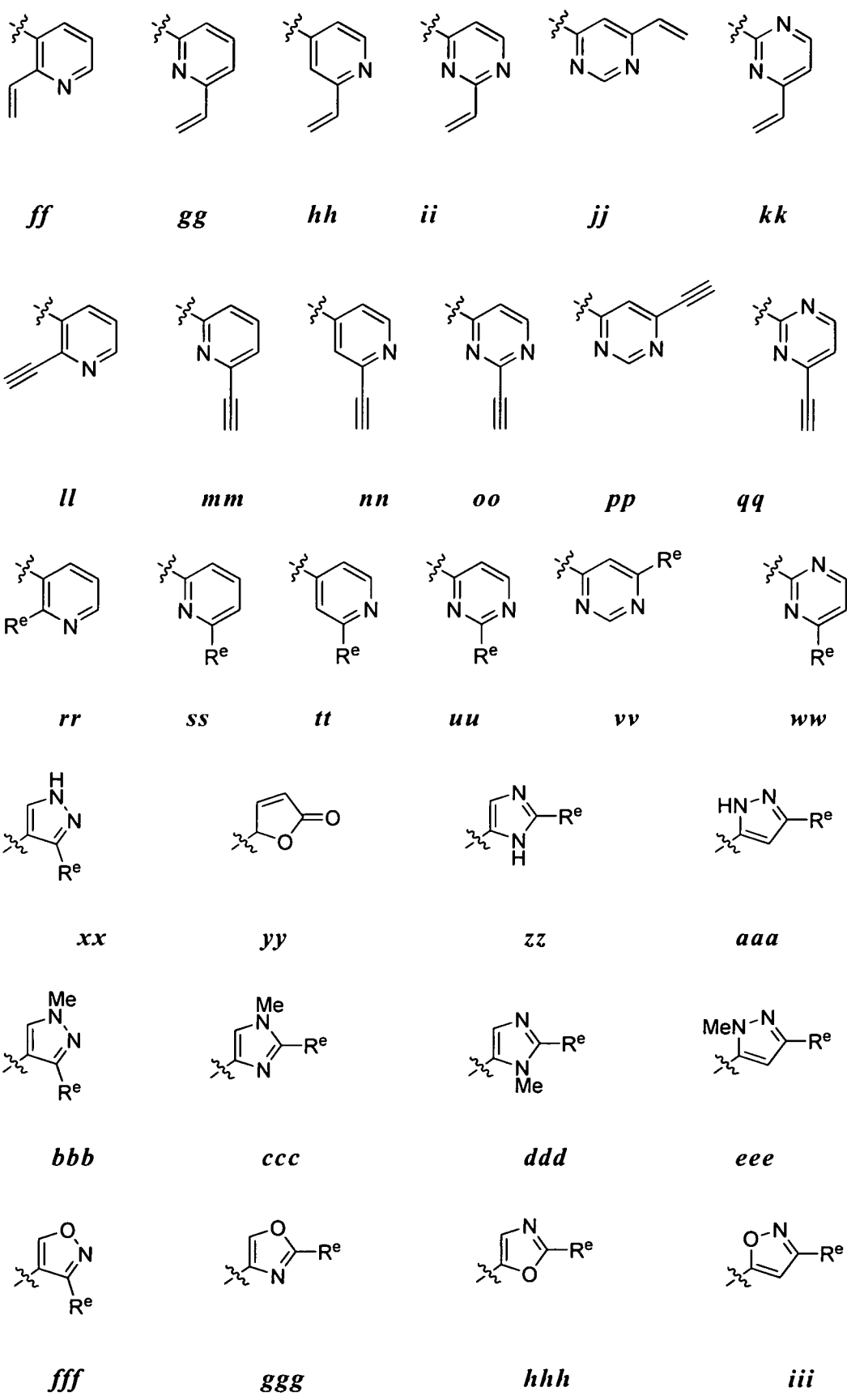
[0117]於某些實施例，R¹係-C≡CH、-C≡CCH₂NH(異丙基)、-NHC(O)C≡CCH₂CH₃、-CH₂-C≡C-CH₃、-C≡CCH₂OH、-CH₂C(O)C≡CH、-C(O)C≡CH，或-CH₂OC(=O)C≡CH。於某些實施例，R¹係選自-NHC(O)CH=CH₂、-NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂，

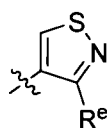
或-CH₂NHC(O)CH=CH₂。

[0118]於某些實施例，R¹係選自如下第4表所示者，其中，每一波狀線表示與此分子之其餘者附接之點。

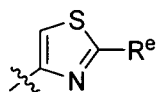
第4表：例示之R¹基：



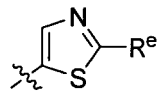




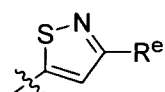
jjj



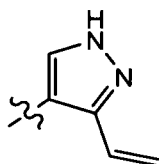
kkk



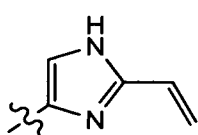
lll



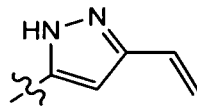
mmm



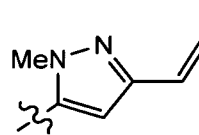
nnn



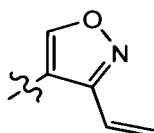
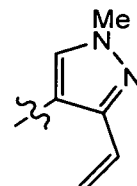
ooo



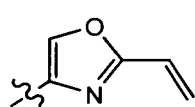
ppp



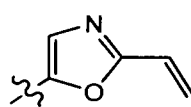
qqq



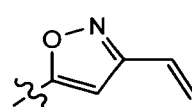
rrr



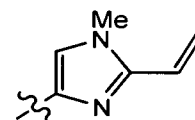
sss



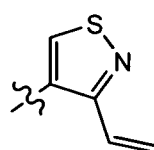
ttt



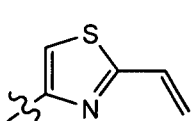
uuu



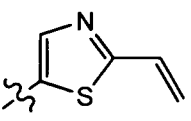
vvv



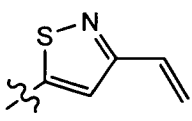
www



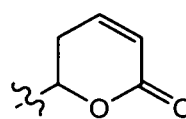
xxx



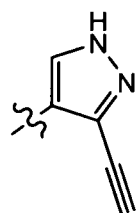
yyy



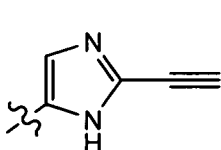
zzz



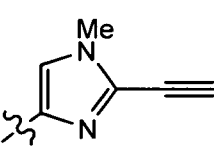
aaaa



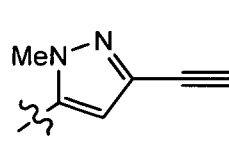
bbb



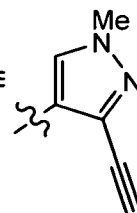
ccc



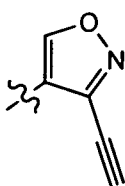
ddd



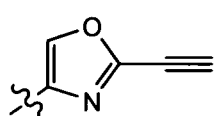
eee



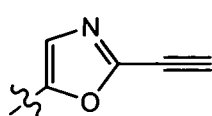
fff



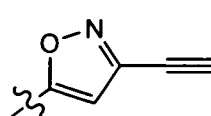
ggg



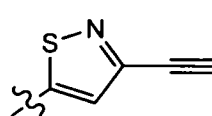
hhh



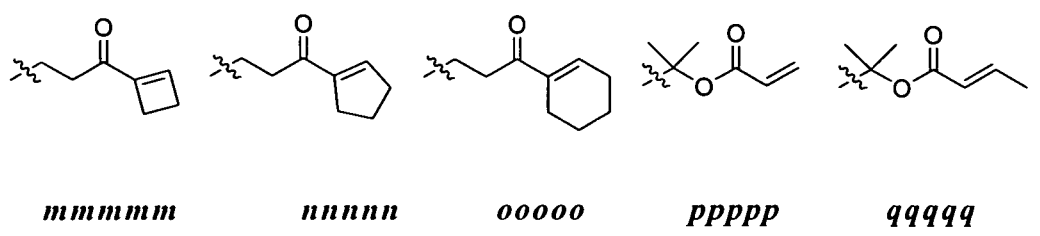
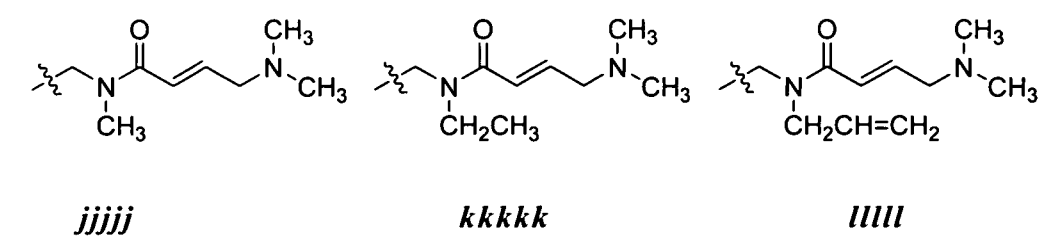
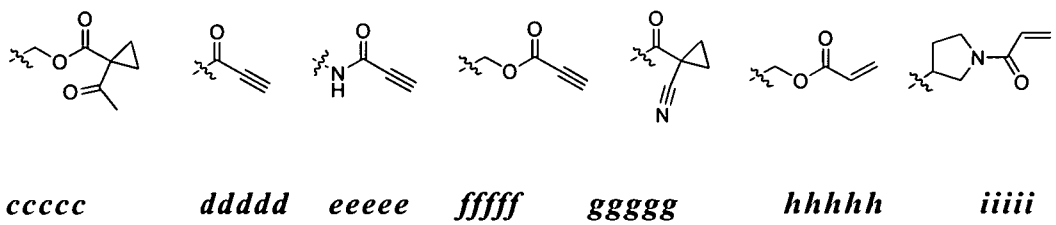
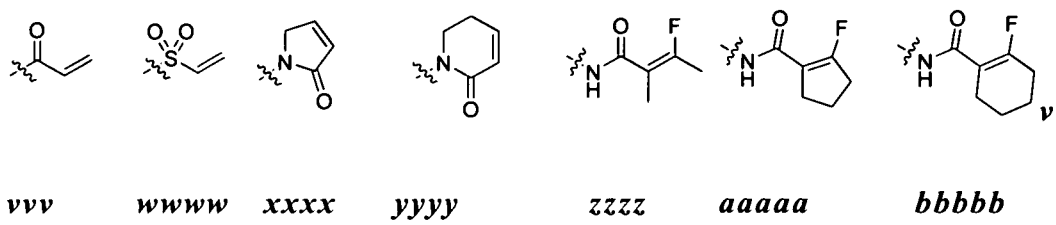
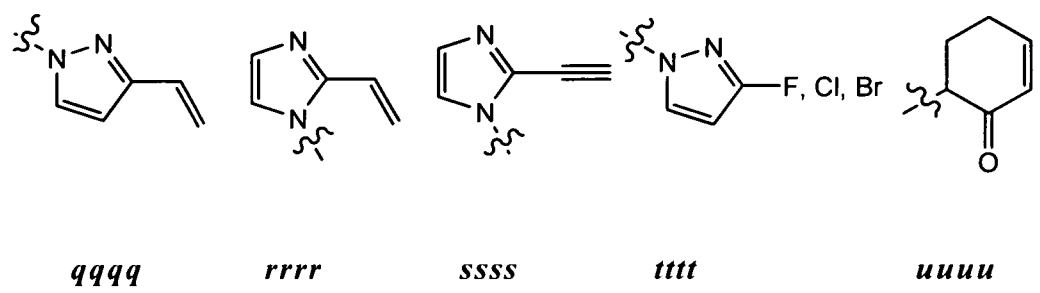
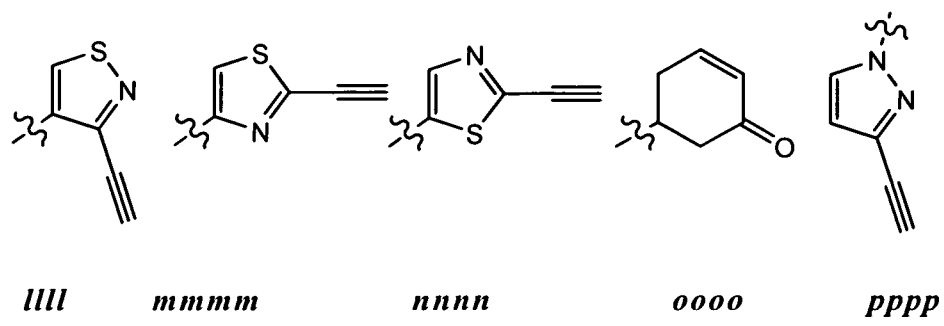
iii

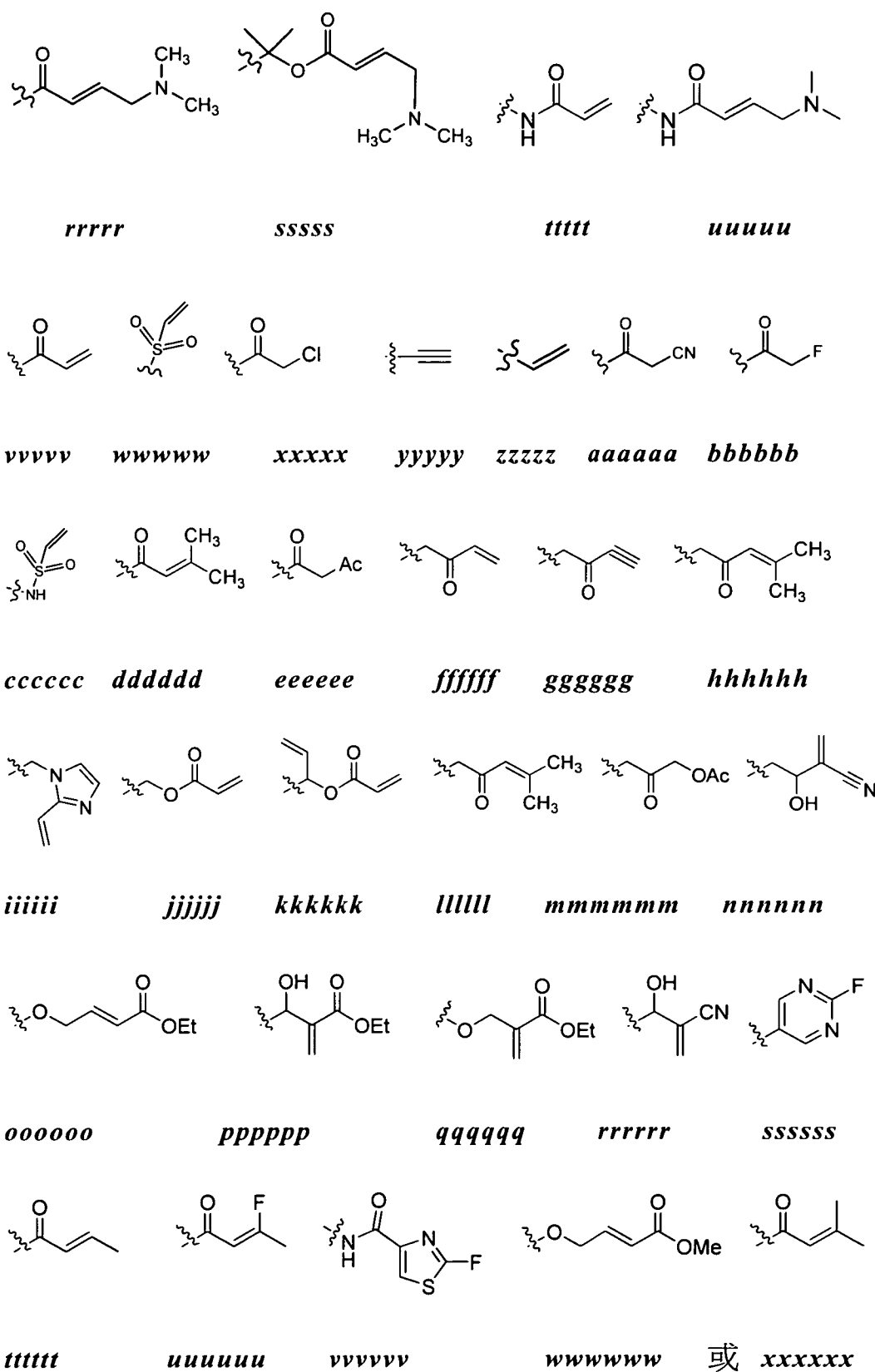


jjj



kkk





其中，每一R^e獨立地係適合之離去基、NO₂、CN，或側氧基。

[0119]如上所概略定義， R^1 係彈頭基，或當 R^1 及 R^x 形成一環時，則-Q-Z 係彈頭基。雖不欲受任何特定理論所限，但認為此等 R^1 基，即，彈頭基，係特別適於與某些蛋白質激酶之結合區域內之關鍵半胱胺酸之殘餘物共價鍵結。於結合區域具有半胱胺酸之殘餘物之蛋白質激酶係熟習此項技藝者已知，且包含ErbB1、ErbB2，及ErbB4，或其等之突變體。於某些實施例，本發明之化合物具有彈頭基，其特徵在於本發明之化合物瞄準一或多種下列之半胱胺酸殘餘物：

ERBB1 SEQ ID 7: ITQLMPFGCLLDYVREH

ERBB2 SEQ ID 8: VTQLMPYGCLLDHVREN

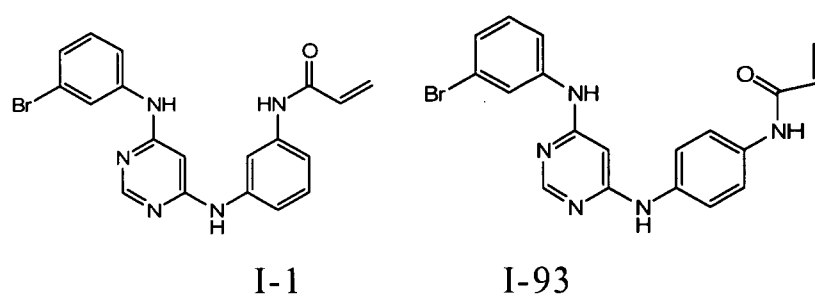
ERBB4 SEQ ID 9: VTQLMPHGCLLEYVHEH

[0120]因此，於某些實施例， R^1 之特徵在於-L-Y部份能與半胱胺酸殘餘物共價鍵結，藉此，不可逆地抑制此酶。於某些實施例，半胱胺酸殘餘物係ErbB1之Cys797、ErbB2之Cys805，及ErbB4之Cys803，或其等之突變體，其中，所提供之殘餘物之編號係依據 Uniprot (ErbB1 係編碼 P00533；ErbB2係編碼PO4626 for，且ErbB4係Q15303)。需瞭解ErbB1 (EGFR)之Cys係可變化地稱為773或797，其係依母序列是否含有信號肽與否而定。因此，依據本發明，ErbB1之相關半胱胺酸殘餘物可描述為Cys 773或Cys 797，且此等用辭係可互換地使用。

[0121]熟習此項技藝者會瞭解各種如此間所定義之彈頭基係適於此共價鍵結。此等 R^1 基不受限地包含於此間所

述且於下之第4表描述之基。熟習此項技藝者會瞭解ErbB3不具有相對應之殘餘物，且如相關技藝所瞭解般，係不具催化活性。

[0122]如上之化學式I所描述， R^1 彈頭基可於鄰、間，或對之位置。於某些實施例， R^1 彈頭基相對於此分子之剩餘物係於苯基環之間位。雖不欲受任何特定理論所限制，但認為當 R^1 於此間位時，彈頭基係對於半胱胺酸殘餘物之共價改質之較佳位置，因此產生此酶之不可逆之抑制。事實上，已驚訝地發現具有於間位之彈頭基之化合物(化合物 I-1)係與ErbB1不可逆地結合，而具有於對位之彈頭基之化合物(化合物 I-93)係與ErbB1可逆地結合。此等化合物具有下列結構：



[0123]此現象係藉由使用於下之實施例42中詳述之方式實施清洗實驗而決定。此實驗之結果係描述於第2圖，其中，顯示化合物I-1於”清洗”後維持酶抑制，而化合物I-93於此實驗中被清洗掉，因此，造成重新活化之酶活性。

[0124]於某些實施例， R^1 特徵在於-L-Y部份能與TEC之半胱胺酸殘餘物共價結合，因此，不可逆地抑制此酶。於某些實施例，半胱胺酸殘餘物係Cys 449。

[0125]於某些實施例， R^1 特徵在於-L-Y部份能與BTK

之半胱胺酸殘餘物共價結合，因此，不可逆地抑制此酶。
於某些實施例，半胱胺酸殘餘物係Cys 481。

[0126]於某些實施例， R^1 特徵在於-L-Y部份能與ITK之半胱胺酸殘餘物共價結合，因此，不可逆地抑制此酶。於某些實施例，半胱胺酸殘餘物係Cys 442。

[0127]於某些實施例， R^1 特徵在於-L-Y部份能與BMX之半胱胺酸殘餘物共價結合，因此，不可逆地抑制此酶。於某些實施例，半胱胺酸殘餘物係Cys 496。

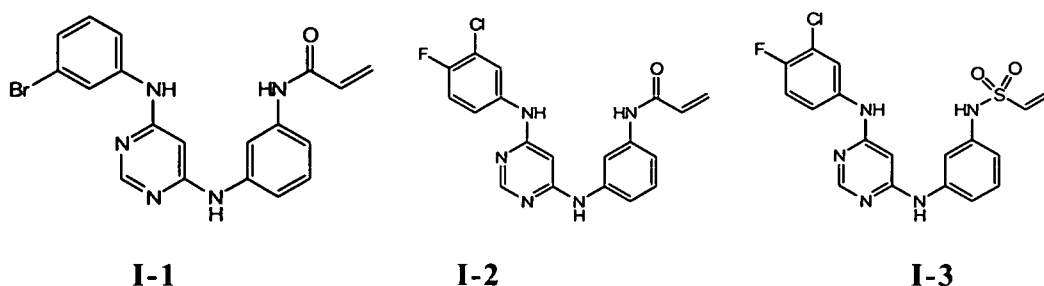
[0128]於某些實施例， R^1 特徵在於-L-Y部份能與JAK3之半胱胺酸殘餘物共價結合，因此，不可逆地抑制此酶。於某些實施例，半胱胺酸殘餘物係Cys 909。

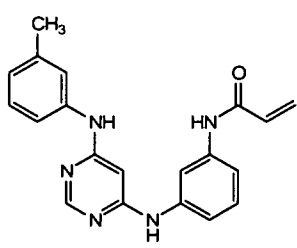
[0129]於某些實施例， R^1 特徵在於-L-Y部份能與TXK之半胱胺酸殘餘物共價結合，因此，不可逆地抑制此酶。於某些實施例，半胱胺酸殘餘物係Cys 350。

[0130]熟習此項技藝者會瞭解各種如此間所定義之彈頭基係適於此共價結合。此等 R^1 基不受限地包含此間所述及於下之第3表中所描述者。

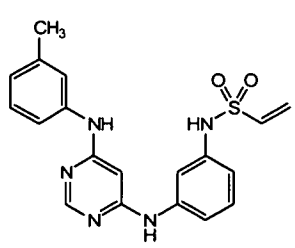
[0131]例示之化學式I之化合物係如下之第5表中所示。

第5表. 例示之化學式I之化合物

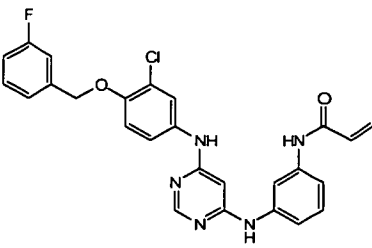




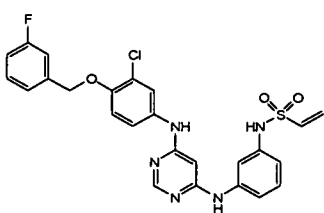
I-4



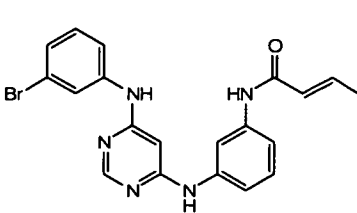
I-5



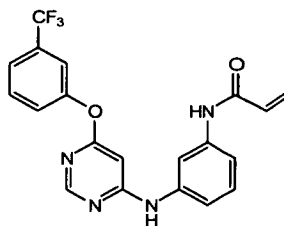
I-6



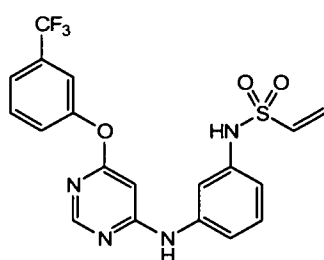
I-7



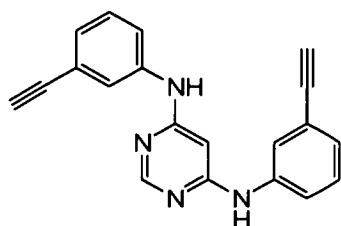
I-8



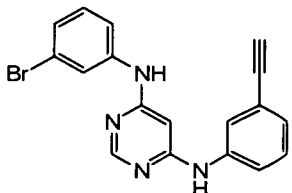
I-9



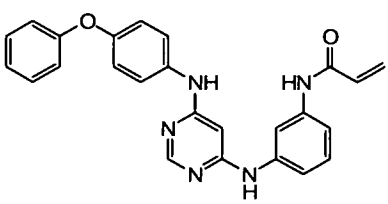
I-10



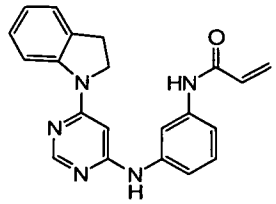
I-11



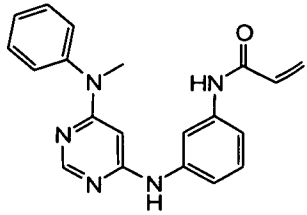
I-12



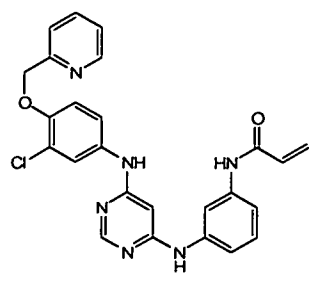
I-13



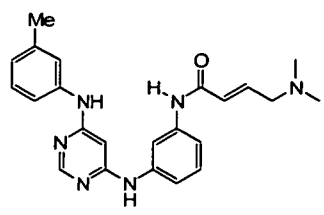
I-14



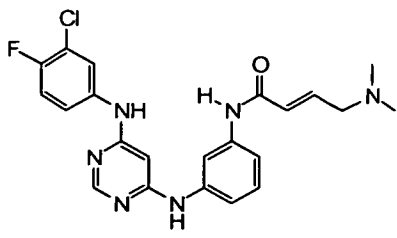
I-15



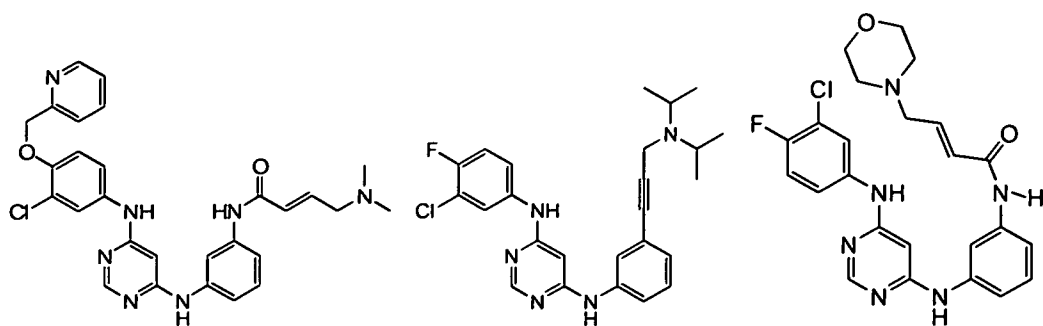
I-16



I-17



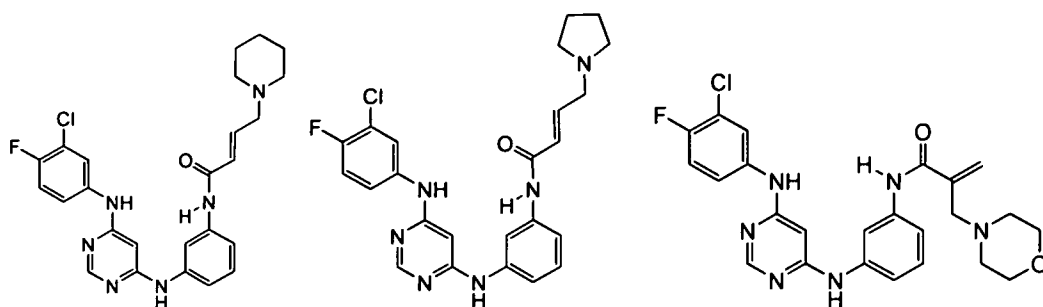
I-18



I-19

I-20

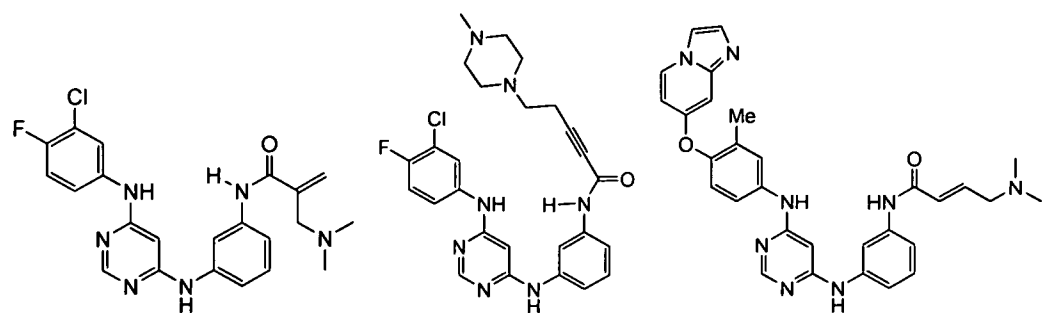
I-21



I-22

I-23

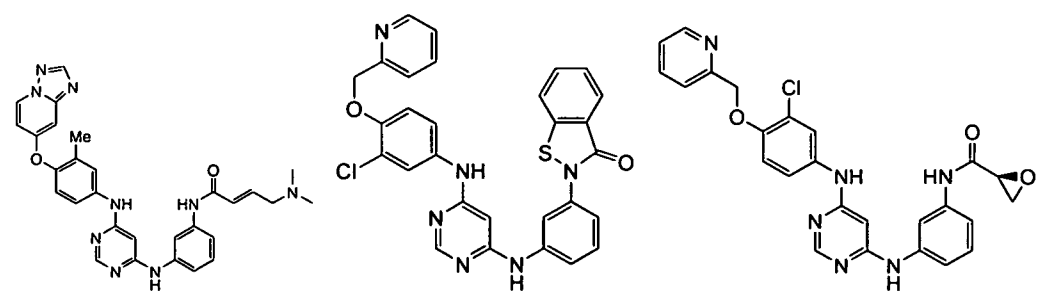
I-24



I-25

I-26

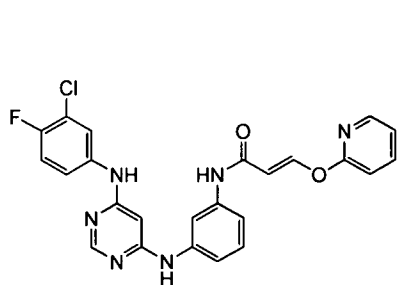
I-27



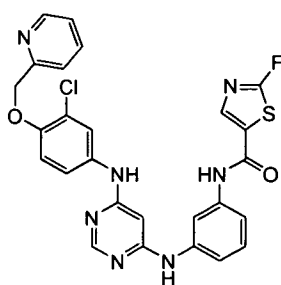
I-28

I-29

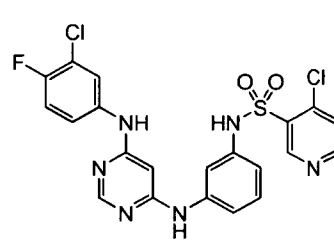
I-30



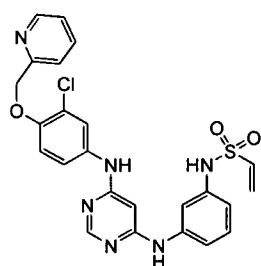
I-31



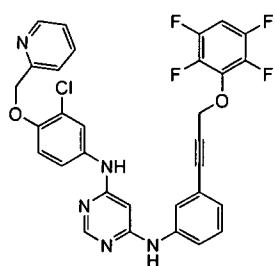
I-32



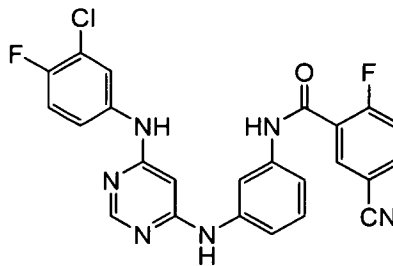
I-33



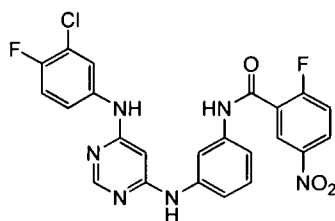
I-34



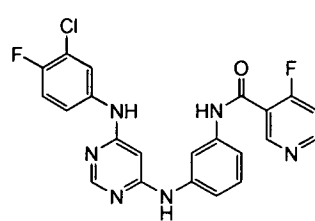
I-35



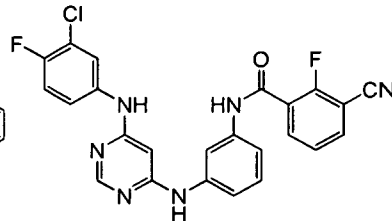
I-36



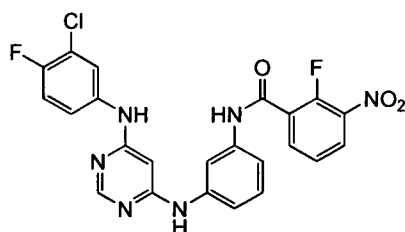
I-37



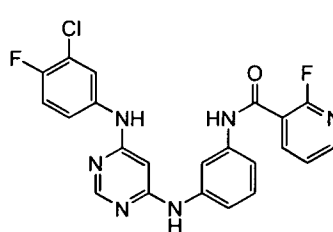
I-38



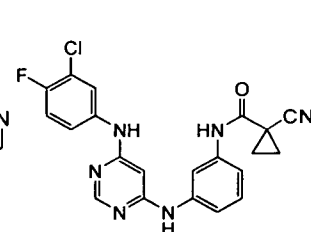
I-39



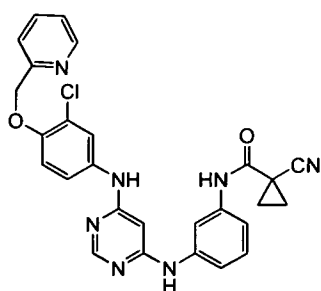
I-40



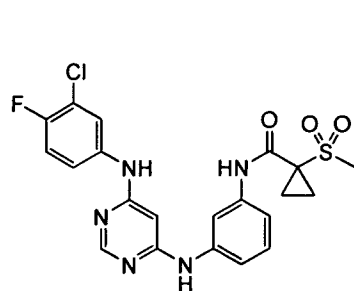
I-41



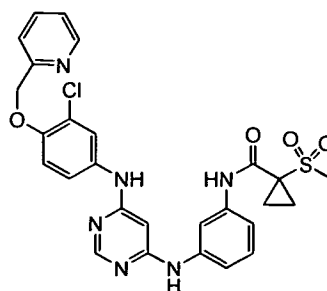
I-42



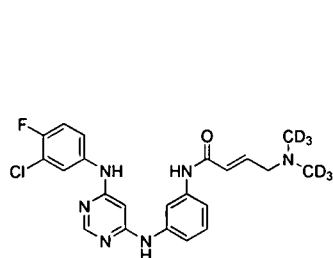
I-43



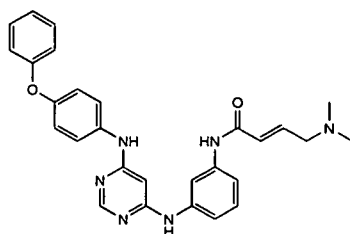
I-44



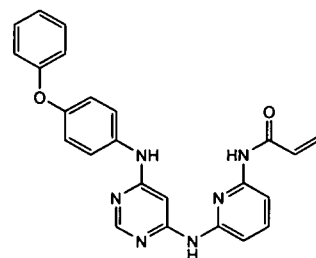
I-45



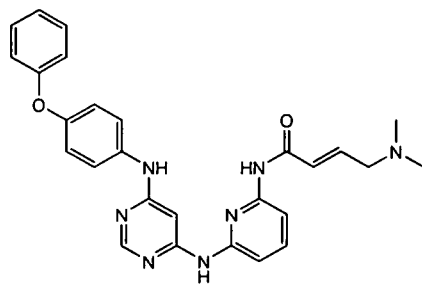
I-61



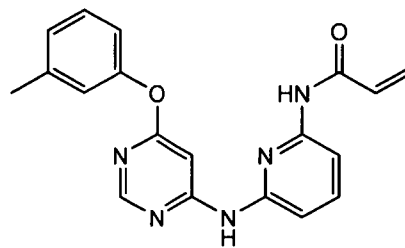
I-62



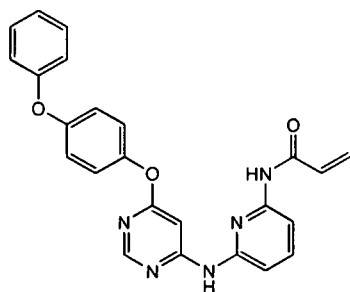
I-63



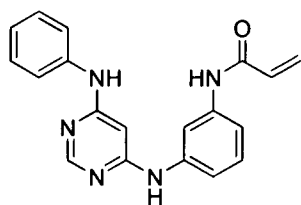
I-64



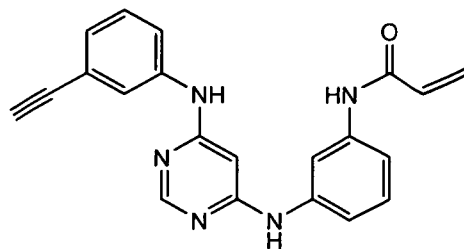
I-65



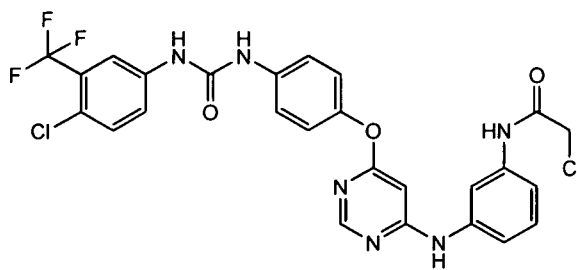
I-66



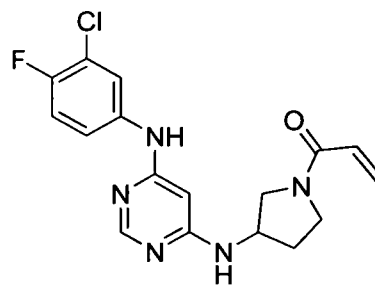
I-67



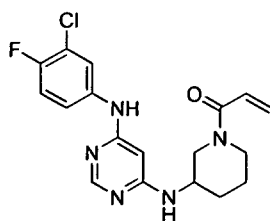
I-68



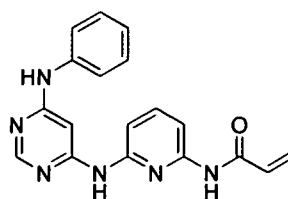
I-69



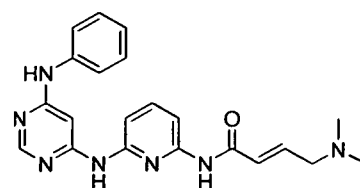
I-70



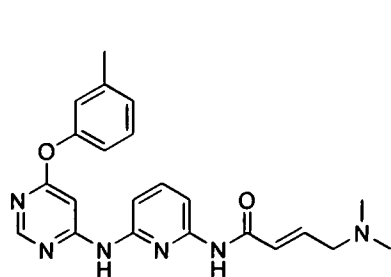
I-71



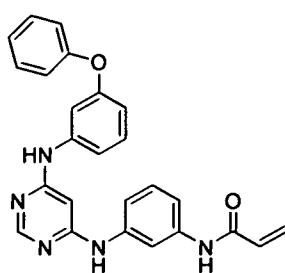
I-72



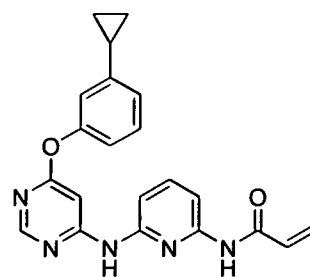
I-73



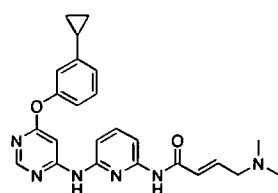
I-74



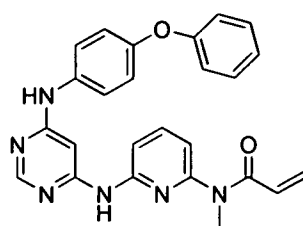
I-75



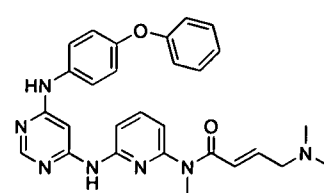
I-76



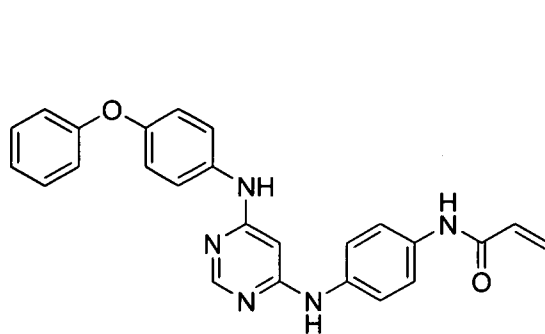
I-77



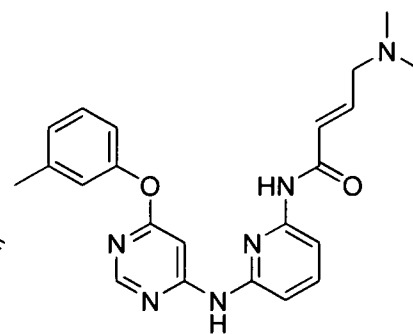
I-78



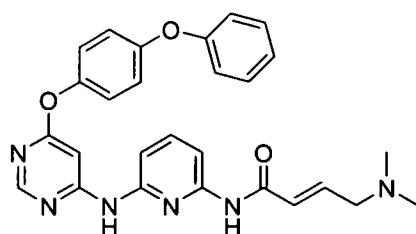
I-79



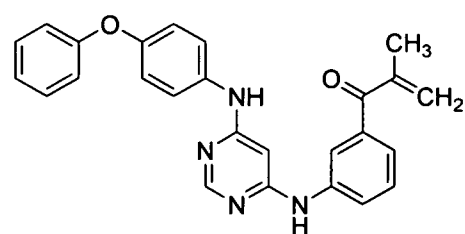
I-80



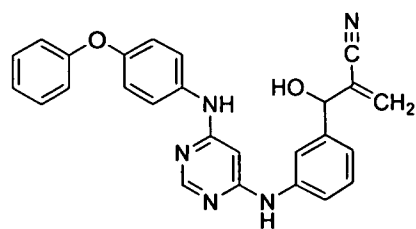
I-81



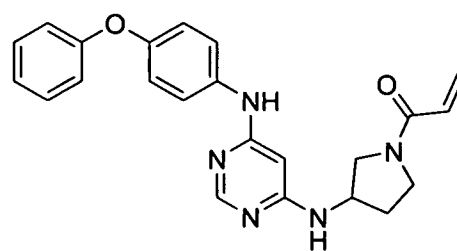
I-82



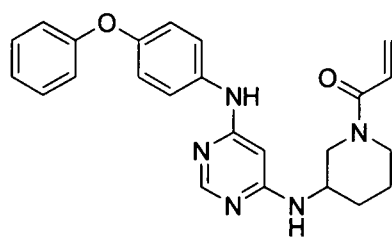
I-83



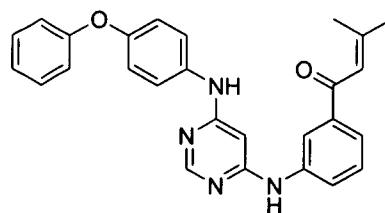
I-84



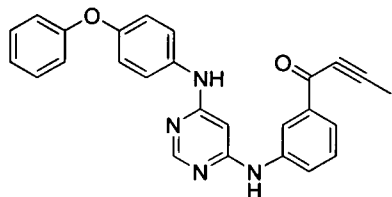
I-85



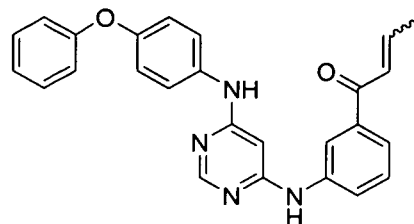
I-86



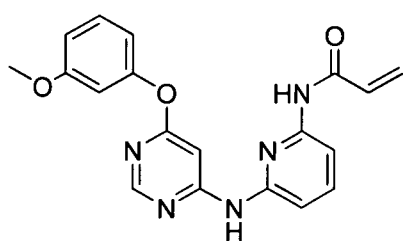
I-87



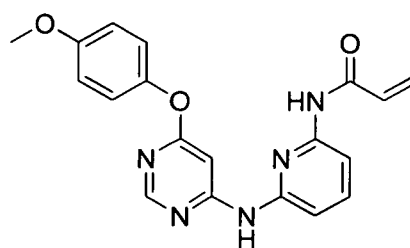
I-88



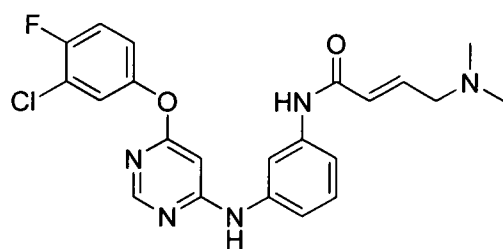
I-89



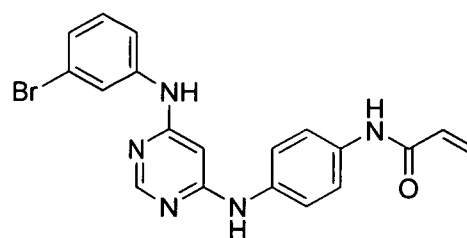
I-90



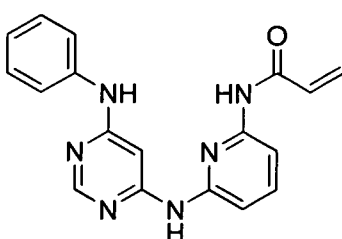
I-91



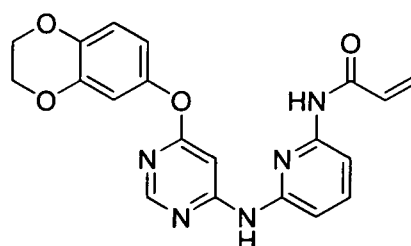
I-92



I-93



I-94

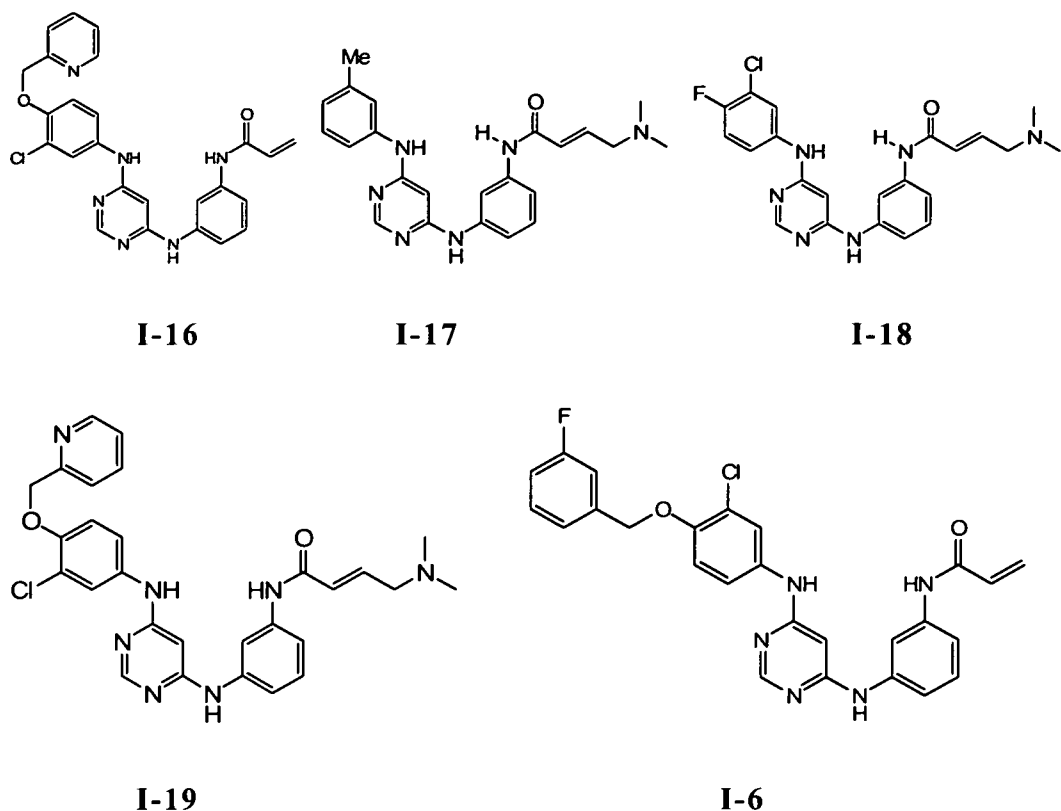


I-95

[0132]於某些實施例，本發明提供於上之第5表中所描

述之任何化合物，或其藥學可接受之鹽。

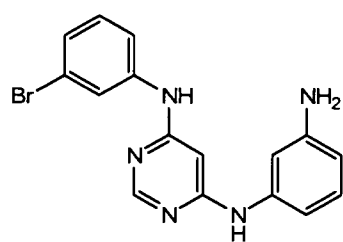
[0133]於某些實施例，本發明提供選自下述之化合物：



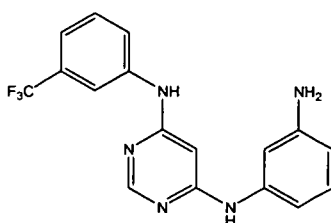
或其藥學可接受之鹽。

[0134]如此間所述，本發明之化合物係ErbB1、ErbB2、ErbB3及ErbB4，或其等之突變體之至少一者之不可逆抑制劑。於某些實施例，提供之化合物係TEC-激酶(例如，BTK)及JAK3之不可逆抑制劑。熟習此項技藝者會瞭解某些本發明化合物係可逆抑制劑。於某些實施例，此等化合物係作為分析比較物化合物。於其它實施例，此等可逆化合物係作為ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、TEC-激酶，及/或JAK3，或其等之突變體之抑制劑，因此，係用於治療如此間所述之一或多種異常。例示之本發明可逆化合物係如下之第6表所示。

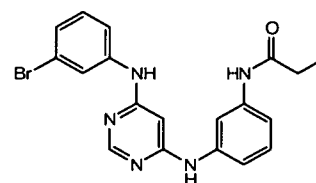
第6表. 可逆之抑制劑



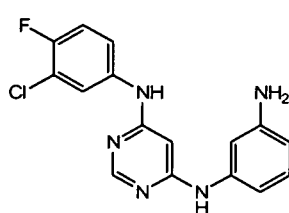
I^R-1



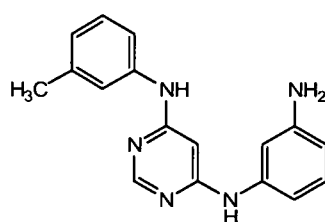
I^R-2



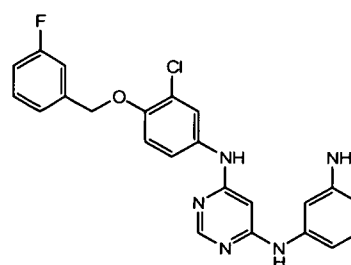
I^R-3



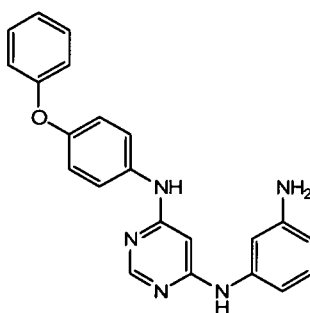
I^R-4



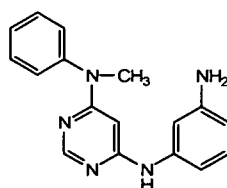
I^R-5



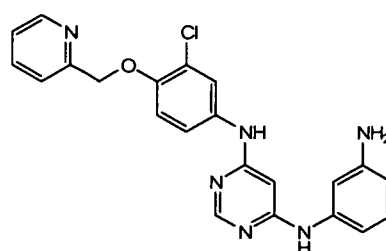
I^R-6



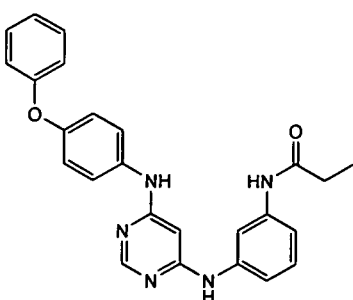
I^R-7



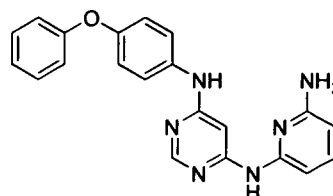
I^R-8



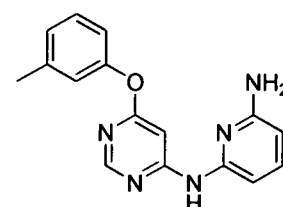
I^R-9



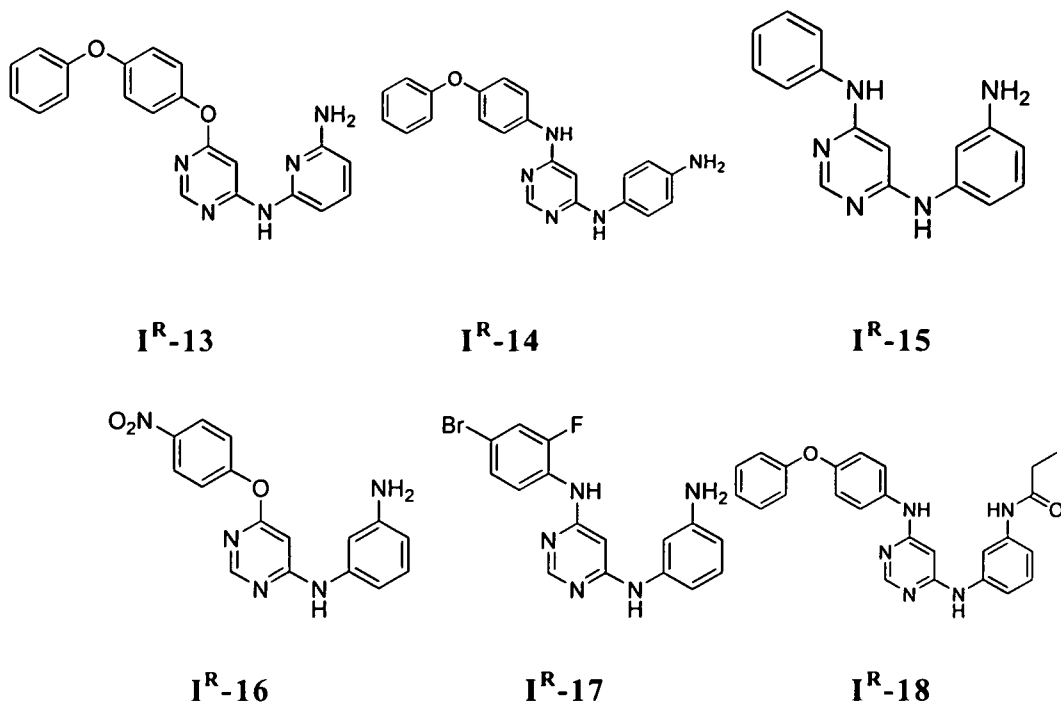
I^R-10



I^R-11



I^R-12



或其藥學可接受之鹽。

4. 用途、配製，及投藥

藥學可接受之組成物

[0135]依據另一實施例，本發明提供一種組成物，其包含本發明之化合物或其藥學可接受之衍生物，及藥學可接受之載劑、佐劑，或載體。本發明組成物內之化合物之量係有效地可測量抑制於生物樣本或患者之蛋白質激酶，特別是ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、TEC-激酶，及/或JAK3，或其等之突變體之至少一者。於某些實施例，本發明組成物中之化合物之量係有效地可測量抑制生物樣本或患者之ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、TEC-激酶，及/或JAK3，或其等之突變體之至少一者。於某些實施例，本發明之組成物係被配製成用於投用至需要此組成物之患者。於某些實施例，本發明之組成物係被配製成口服投用至患者。

[0136]“患者”一辭於此使用時係意指動物，較佳係哺乳動物，且最佳係人類。

[0137]“藥學可接受之載劑、佐劑，或載體”一辭係指不會破壞被配製之化合物之藥理活性之無毒性之載劑、佐劑，或載劑。可用於本發明組成物之藥學可接受之載劑、佐劑，或載體不受限地包含離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白，諸如，人類血清蛋白，緩衝物質，諸如，磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和蔬菜脂肪酸之部份甘油酯混合物、水、鹽或電解質，諸如，角精蛋白硫酸鹽、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠體矽石、三矽酸鎂、聚乙烷基吡咯烷酮、以纖維素為主之物質、聚乙二醇、羧基甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇，及羊毛脂。

[0138]“藥學可接受之衍生物”意指投用至接受者時能直接或間接地提供本發明化合物或其抑制性活性代謝物或殘餘物之本發明化合物之任何非毒性之鹽、酯、酯之鹽，或其它衍生物。

[0139]於此使用時，“其抑制性活性代謝物或殘餘物”一辭意指其代謝物或殘餘物亦係ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、TEC-激酶，及/或JAK3，或其等之突變體之至少一者之抑制劑。

[0140]本發明之組成物可經口、經非腸胃、藉由吸入性噴灑、局部、經直腸、經鼻、口頰。陰道，或經由植入之貯存器而投藥。“非經腸道”一辭於此使用時係包含皮下、

靜脈、肌內、骨關節內、滑膜內、胸骨內、椎管內、肝內、病灶內，及顱內之注射或輸注投術。較佳地，組成物係經口、經腹腔內或經靜脈而投藥。無菌可注射型式之本發明組成物可為水性或油脂性之懸浮液。此等懸浮液可依據此項技藝已知之技術使用適合之分散劑或濕化劑及懸浮劑配製。無菌可注射之製備物亦可為於非毒性之非腸胃之可接受稀釋劑或溶劑之無菌可注射之溶液或懸浮液，例如，於1,3-丁二醇內之溶液。可被使用之可接受之載體及溶劑係水、Ringer溶液及生理鹽溶液。此外，無菌之固定油傳統上被作為溶劑或懸浮介質。

[0141]為了此目的，任何品牌之固定油可被使用，包含合成之單-或二-甘油酯。如天然之藥學可接受之油(諸如，橄欖油或蓖麻油，特別是其聚氧乙基化型式)般，脂肪酸(諸如，油酸及其甘油酯衍生物)係可用於製備可注射物。此等油溶液或懸浮液亦可含有普遍用於配製藥學可接受之藥劑型式(包含乳化液及懸浮液)之長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如，羧基甲基纖維素或相似分散劑。普遍用於製造藥學可接受之固體、液體，或其它藥劑型式之其它普遍使用之表面活性劑(諸如，Tweens、Spans及其它乳化劑或生物利用率促進劑)亦可用於配製目的。

[0142]本發明之藥學可接受之組成物可以任何口服可接受之藥劑型式經口投藥，其不受限地包含膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。於用於口服使用之錠劑之情況，普遍使用之載劑包含乳糖及玉米澱粉。潤滑劑(諸如，硬脂酸鎂)

典型上亦被添加。對於膠囊型式之經口投藥，有用之稀釋劑包含乳糖及乾燥之玉米澱粉。當水性懸浮液對於口服使用係必要時，活性成份係與乳化劑及懸浮劑混合。若有的話，某些甜化劑、口味劑或著色劑亦可被添加。

[0143]另外，本發明之藥學可接受之組成物可以栓劑型式用於經直腸之投藥。此等可藉由使此藥劑與於室溫時係固體但於直腸溫度時係液體因而於直腸內熔融而釋放藥物之適合的非刺激性賦形劑混合而製備。此等物料包含可可脂、蜂蠟，及聚乙二醇。

[0144]本發明之藥學可接受之組成物亦可局部投藥，特別是當治療之標靶包含可藉由局部塗敷而輕易接近之區域或器官，包含眼睛、皮膚，或下腸道之疾病。適合之局部配製物可對此等區域或器官之每一者而輕易製備。

[0145]用於下腸道之局部塗敷可以直腸栓劑配製物(見上述)或適合之灌腸配製物而生效。局部之透皮式貼片亦可被使用。

[0146]對於局部塗敷，提供之藥學可接受之組成物可被配製成含有懸浮或溶解於一或多種載劑內之活性成份之適合軟膏。用於本發明化合物之局部投藥之載劑不受限地包含礦物油、液體石蠟、白石蠟、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟，及水。另外，提供之藥學可接受之組成物可被配製成含有懸浮或溶解於一或多種藥學可接受之載劑內之活性成份之適合乳液或乳霜。適合載劑不受限地包含礦物油、失水山梨醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、

十六烷基酯蠟、十六烷基醇、2-辛基十二烷醇、苯甲基醇，及水。

[0147]爲了眼科用途，提供之藥學可接受之組成物可被配製成於等滲壓，pH調整之無菌生理食鹽水內之微米化懸浮液，或較佳係於等滲壓，pH調整之無菌生理食鹽水內之溶液，其可具有或不具有防腐劑，諸如，苯甲基酮氯化物。另外，用於眼科用途，藥學可接受之組成物可被配製於軟膏(諸如，石蠟)內。

[0148]本發明之藥學可接受之組成物亦可藉由鼻用氣化噴霧劑或吸入而投藥。此等組成物係依據藥學配製技藝所知之技術製備，且係以於生理食鹽水內之溶液，其係使用苯甲基醇或其它適合之防腐劑、用以促進生物利用率之吸收促進劑、氟碳化物，及/或其它傳統之助溶劑或分散劑而製備。

[0149]最佳地，本發明之藥學可接受之組成物被配製成用於經口投藥。

[0150]可與載劑物料混合而製造單藥劑型式之組成物之本發明化合物之量會依被治療之宿主、特定投藥模式而定。較佳地，提供之組成物需被配製成使0.01 –100毫克/公斤體重/天之劑量之抑制劑可被投用至接受此等組成物之患者。

[0151]需瞭解對於任何特定患者之特定劑量及治療型態會依各種因素而定，包含使用之特定化合物之活性、年齡、體重、一般之健康、性別、飲食、投藥時間、排泄率、

藥物混合，及治療醫師之判斷，及預被治療之特定疾病之嚴重性。組成物內之本發明化合物之量亦依組成物內之特定化合物而定。

化合物及藥學可接受組成物之用途

[0152]此間所述之化合物及組成物一般係用於抑制一或多種酶之蛋白質激酶活性。

[0153]抗藥性正顯現係對於標靶治療之一重大挑戰。例如，抗藥性已對於Gleevec[®]及Iressa[®]與發展中之數種其它激酶抑制劑而報導。此外，抗藥性已對於cKit及PDGFR受體而報導。已報導可不逆之抑制劑能有效對抗抗藥性型式之蛋白質激酶 (Kwak, E. L., R. Sordella 等人 (2005). “Irreversible inhibitors of the EGF receptor may circumvent acquired resistance to gefitinib.” PNAS 102(21): 7665-7670.)。雖不欲受任何特別理論所限制，但認為本發明之化合物可為抗藥性型式之蛋白質激酶之有效抑制劑。

[0154]於此間使用時，“臨床抗藥性”一辭係指因藥物標靶突變而使藥物標靶對藥物治療之敏感性喪失。

[0155]於此間使用時，“抗性”一辭係指使標靶之蛋白質及/或此標靶之蛋白質序列編碼之野生型核酸序列之變化改變、減少或廢除抑制劑對標靶蛋白質之抑制效果。

[0156]藉由此間所述之化合物及組成物抑制且可使用此間所述之方法對抗之激酶之例子包含ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、TEC-激酶，及/或JAK3，或其等之突變體。

[0157]於本發明作為ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、

TEC-激酶，及/或JAK3，或其等之突變體之抑制劑之化合物之活性可於試管內、於活體內，或於細胞株分析。於試管內之分析包含決定經活化之ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、TEC-激酶，及/或JAK3，或其等之突變體之磷酸化活性及/後其後之功能方面之結果或ATPase活性之抑制。另類之試管內分析係量化抑制劑與ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、TEC-激酶，及/或JAK3結合之能量。抑制劑之結合可藉由於結合前放射性標記抑制劑，隔離抑制劑/ErbB1、抑制劑/ErbB2、抑制劑/ErbB3、抑制劑/ErbB4、抑制劑/TEC-激酶，或抑制劑/JAK3錯合物，及決定結合之放射性標籤之量而測量。另外，抑制劑之結合可藉由進行競爭性實驗而決定，其間，新的抑制劑以與已知之放射性配位體結合之ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、TEC-激酶，及/或JAK3培養。用於分析於本發明中作為ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、TEC-激酶，及/或JAK3，或其等之突變體之抑制劑之化合物之詳細條件係如下之實施例中所示。

[0158]蛋白質酪胺酸激酶係一類催化磷酸鹽基從ATP或GTP轉移至位於蛋白質基材上之酪胺酸殘餘物之酶。受體酪胺酸激酶用以藉由經磷酸化結果活化第二信使效應物而使信號從細胞外側傳送至內側。各種不同之細胞處理係藉由此等信號促進，包含增殖、碳水化合物之利用、蛋白質合成、血管新生、細胞生長，及細胞生存。

[0159]ErbB受體(一主要之受體酪胺酸激酶家族)係由細胞外之配位體結合區域、單一穿膜區域，及具酪胺酸激

酶活性之細胞內區域所組成。ErbB家族包含B1(一般稱為EGFR)、ErbB2(一般稱為HER2或neu)、ErbB3(一般稱為HER3)，及ErbB4(一般稱為HER4)。多於10種配位體(包含EGF、TGF α 、AR、BTC、EPR、HB-EGF、NRG-1、NRG-2、NRG-3、NRG-4)已對各種受體家族成員鑑別。當與細胞定區域結合之配位體進行結用上變化，能形成具ErbB家族之其它成員之均二聚物或異質二聚物。二聚合化誘發為接頭蛋白質及下游效應物之停泊位置之細胞內區域之特定殘餘物之酪胺酸磷酸化。於某些情況，磷酯醯基-肌醇3-激酶(PI3K)之活化及促分裂素原活化之蛋白質激酶路徑發生，導致細胞增殖及生存(Lin, N. U.; Winer, E. P., *Breast Cancer Res* 6: 204-210, 2004)。

[0160] 家族成員間之交互作用因ErbB2(其不具已知配位體)及ErbB3(其係無激酶活性)之不足而變成必要。EGFR、ErbB3，及ErbB4與配位體結合而誘發ErbB受體均二聚化或異質二聚化，而ErbB2係作為較佳之二聚化之伙伴。成對混合物之組成對於信號多元化係重要，因為二聚物之性質決定被活化之下游路徑。ErbB信號轉導路徑之代表性下游基因產物包含Shc、Grb2、SOS1、Ras、Raf1、Mek、ERK1、ERK2、ER α 、Akt、mTOR、FKHR、p27、Cyclin D1、FasL、GSK-3、Bad，及STAT3。

[0161] 對於EGFR及ErbB家族之其它成員涉及人類癌症係具強而有力之前例，因為超過60%之所有實體腫瘤過度表現此等蛋白質或其配位體之至少一者。構成之活性致癌

EGFR vIII(一種擁有截短細胞外區域之突變體)已被報導存在於最高達78%之乳腺癌，且亦於膠質母細胞瘤中發現。EGFR之過度表現係於乳房、肺、頭及頸、膀胱之腫瘤中普遍發現，而ErbB2之表現於人類之上皮來源中經常係升高。酪胺酸激酶區域之活化突變已於具非小細胞肺癌之患者中鑑別(Lin, N. U.; Winer, E. P., *Breast Cancer Res* 6: 204-210, 2004)。ErbB1及/或ErbB2之放大亦涉及鱗狀上皮細胞癌、唾液腺癌、卵巢癌，及胰臟癌(Cooper, G.C. *Oncogenes*. 2nd ed. Sudbury: Jones and Barlett, 1995; Zhang, Y.等人，*Cancer Res* 66 : 1025-32, 2006)。ErbB2之過度表現具有有效之突變活性，其可能係由於其與其它ErbB受體合作之能力(Sherman, L.等人，*Oncogene* 18: 6692-99, 1999)。事實上，過度表現EGFR及ErbB2之某些人類癌症具有比過度單獨表現任一受體之癌症更差之預測。

[0162]ErbB信號網絡經常係乳癌發病機制之一關鍵要素。ErbB2之放大係與特徵在於相對較快速之腫瘤生長、轉移擴散至內臟位置，及抗藥性之侵略性腫瘤型態有關。ErbB2已被證明放大20%之腋淋巴結陰性(“ANN”)之乳癌情況，且此放大已被鑑別係ANN乳癌復發危險之一獨立之預測因素。(Andrulis, I.L.等人，*J Clin Oncol* 16: 1340-9, 1998)。

[0163]具曲妥珠單抗(Herceptin)(於導引之單株抗體)之ErbB信號傳遞之標定阻礙物，已被證明改良具ErbB2-陽性晚期乳癌之女性之存活。導引對抗ErbB受體之其它單株抗體包含西妥昔單抗(Erbitux)及帕尼單抗(Vectibix)。

[0164] 數種小分子酪胺酸激酶抑制劑(TKI)已被發現選擇性對ErbB家族成員作用。值得注意之例子包含吉非替尼(Iressa)及埃羅替尼(Tarceva)，二者皆係靶定EGFR。此等小分駕與ATP競爭與受體之激酶區域之結合。與單株抗體相比，TKI具有數個優點，因為其係可經口服生物利用，可被接受，且於試管內似乎能活性對抗截短型式之ErbB2及EGFR受體(例如，EGFR vIII)。此外，小尺寸之小分子TKI能穿透神聖位置，諸如，中樞神經系統。最後，ErbB受體之激酶區域間之相同能使同時標定ErbB家族之多於一成員之TKI發展，其優點係於此間描述。

[0165] 雖然某些惡性腫瘤係與個別受體之過度表面相關連，有效率之信號轉導係依賴ErbB受體家族成員之共同表現。ErbB受體家族成員於信號轉導及惡性轉化之此一合作會於癌症治療限制標定個別受體之藥劑之成功；對抗標定單一ErbB受體之藥劑之有效機構係上調此受體家族之其它成員(Britten, C. D., Mol Cancer Ther 3: 1335-42, 2004)。

[0166] 標定二或更多種ErbB受體之藥劑稱為pan-ErbB調節劑。ERRP係一種於大部份之良性胰腺管上皮胰島細胞表現之pan-ErbB負調節劑。腫瘤已被發現遭受漸進式喪失ERRP表現。Pan-ErbB調節劑於治療腫瘤係比僅標定一ErbB受體之化合物更成功。Erbitux及Herceptin於有限之病人基礎(具有增加之EGFR或ErbB2表現之腫瘤)證明成功，其可能部份係由於缺乏pan-ErbB活性。

[0167] 於試管內及活體內之模式，使用雙重ErbB方式之

策略似乎比標定單一ErbB受體之藥劑具有更大之抗腫瘤活性。因此，標定多數個ErbB家族成員之藥劑可能對更廣大患者人口提供治療利益(Zhang, Y.等人，Cancer Res 66: 1025-32, 2006)。於某些實施例，提供之化合物抑制ErbB1、ErbB2、ErbB3，及ErbB4之一或多者。於某些實施例，提供之化合物抑制ErbB1、ErbB2、ErbB3，及ErbB4，或其突變體之二或更多者，因此係pan-ErbB抑制劑。

[0168]清楚地，具有不斷增加之證據支持於癌症治療同時抑制二或更多種之ErbB(即，pan-erbB)受體。以小分子之可能之pan-ErbB方式包含使用標定個別ErbB受體之藥劑之混合物，使用標定多數個ErbB受體之單一藥劑，或使用干擾ErbB受體交互作用(例如，二聚合化)之藥劑。另外之策略包含使用與抗體結合之小分子之治療，或化學預防治療(Lin, N. U.; Winer, E. P., Breast Cancer Res 6: 204-210, 2004)。

[0169]小分子pan-ErbB抑制之一例子係CI-1033，一種不可逆之pan-ErbB抑制劑，其與細胞內之激酶區域之ATP結合位置共價結合。另一不可逆之pan-ErbB受體酪胺酸激酶抑制劑係HKI-272，其抑制於培養基及異種移植物之表現ErbB-1(EGFR)及ErbB-2(HER-2)之腫瘤細胞之生長，且於HER-2-陽性乳癌具抗腫瘤活性(Andrulis, I.L.等人，J Clin Oncol 16: 1340-9, 1998)。與可逆之抑制劑相比，不可逆之抑制劑已證實較優異之抗腫瘤活性。

[0170]神經纖維瘤I型(NF1)係影響2500-3500個人之一

之顯性遺傳性之人類疾病。數種器官系統被影響，包含骨骼、皮膚、虹彩，及中樞神經系統，如於學習障礙及膠質瘤所顯現。NF1之特徵係周圍神經系統之良好腫瘤之發展(神經纖維瘤)，其於患者間於數量及尺寸係具極大變化。神經纖維瘤係由雪旺(Schwann)細胞、神經元、纖維母細胞，及其它細胞所組成之異質性腫瘤，且雪旺細胞係主要(60-80%)之細胞型式。

[0171]EGFR之異常表現係與NF1之腫瘤發展及NF1之動物模式有關，其暗示於發病機制之要角且代表一種新穎之有效治療標靶。EGFR表現影響於EGF不是趨動細胞生長之主要因素之情況下之自NF1患者衍生之腫瘤細胞株之生長。此等資料暗示EGFR於NF1腫瘤及雪旺細胞轉化扮演重要角色(DeClue, J. E., et al., J Clin Invest 105: 1233-41, 2000)。

[0172]具NF1之患者發展稱為惡性周圍神經鞘膜腫瘤(MPNST)之侵略性雪旺細胞腫瘤。雪旺細胞係周圍神經系統之主要支持細胞族群。此等腫瘤內之腫瘤性雪旺細胞變化式地表現調節NRG-1反應之ErbB酪胺酸激酶(ErbB2、ErbB3、ErbB4)。Neuregulin-1(NRG-1)蛋白質促進發展中之神經系統之許多細胞型式之分化、生存及/或增殖，且髓鞘雪旺細胞之NRG-1之過度表現誘發惡性周圍神經鞘膜腫瘤(MPNST)之形成(Fallon, K. B., et al., J Neuro Oncol 66: 273-84, 2004)。

[0173]雪旺細胞生長反常係趨動神經纖維瘤I型(NF1)

患者之良性神經纖維瘤及MPNST發展之主要缺失。試管內之MPNST及變型小鼠之雪旺細胞之生長係高度依賴EGF且可於EGF係主要生長因子之條件下藉由EGFR抑制劑阻斷。某些人類MPNST細胞株已被發現證實組成ErbB磷酸化。雖然以ErbB抑制劑治療於此等細胞株中廢除ErbB磷酸化且降低DNA合成，但MPNST之有效化療方案仍難以捉摸(Stonecypher, M. S.等人，*Oncogene* 24: 5589-5605, 2005)。

[0174]神經鞘膜瘤係幾乎完全由雪旺樣細胞所組成之周圍神經腫瘤，且典型上於神經纖維瘤II型(NF2)腫瘤抑制基因具突變。90%之NF2患者發展成兩側前庭r 神經鞘膜瘤及/或脊椎神經鞘膜瘤。增大之神經鞘膜瘤會壓迫鄰近之結構，造成耳聾及其它神經問題。手術移除此等腫瘤係困難，經常造成增加之患者病態。

[0175]正常之人類雪旺細胞及神經鞘膜瘤細胞皆表現神經調節蛋白受體(即，ErbB受體)，且神經鞘膜瘤細胞回應神經調節蛋白而增殖。可能係異常之神經調節蛋白產生或反應造成異常之神經鞘膜瘤細胞增殖(Pelton, P. D.等人，*Oncogene* 17: 2195-2209, 1998)。

[0176]NF2腫瘤抑制劑，Merlin，係涉及酪胺酸激酶活性調節之與細胞膜/細胞骨架連接之蛋白質。Merlin突變及EGFR路徑突變間之基因交互作用提供於Drosophila (LaJeunesse, D. R.等人，*Genetics* 158: 667-79, 2001)。其它證據暗示Merlin可藉由使EGFR限制於其使不能信號傳送及內部化之細胞膜區室內而抑制細胞-細胞接觸時之EGFR內

部化及信號傳送 (McClatchey, A. I. 等人, Genes and Development 19: 2265-77, 2005; Curto, M. C. 等人, J Cell Biol 177: 893-903, 2007)。

[0177]於此間使用時，“治療”一辭係指取消、減緩、延遲此間所述之疾病或異常，或其一或多種症狀之開始，或抑制其發展。於某些實施例，治療可於一或多種症狀已發展後執行。於其它實施例，治療可於無症狀時執行。例如，治療可於症狀開始前對易受感染之個人執行(例如，基於症狀之歷史及/或基於基因或其它易感染性因素)。治療亦可於症狀解決後持續，例如，以避免或延遲其復發。

[0178]提供之化合物係 ErbB1、ErbB2、ErbB3，及ErbB4之一或多者之抑制劑，因此，係用於治療與ErbB1、ErbB2、ErbB3，及ErbB4之一或多者之活性有關之一或多種異常。因此，於某些實施例，本發明提供一種治療ErbB1-媒介、ErbB2-媒介、ErbB3-媒介，及/或ErbB4-媒介之異常之方法，包含對其需要之患者投用本發明之化合物，或其藥學可接受之組成物。

[0179]於此使用時，“ErbB1-媒介”、“ErbB2-媒介”、“ErbB3-媒介”，及/或“ErbB4-媒介”之異常或狀況等用辭於此間使用時係意指其中ErbB1、ErbB2、ErbB3，及/或ErbB4，或其突變體之一或多者已知扮演要角之任何疾病或其它不利狀況。因此，本發明之另一實施例係有關於治療或減少其中ErbB1、ErbB2、ErbB3，及/或ErbB4，或其突變體之一或多者已知扮演要角之一或多種疾病之嚴重性。特別地，

本發明係有關於一種治療或減少選自增殖異常之疾病或狀況之嚴重性之方法，其中，該方法包含對其需要之患者投用依據本發明之化合物或組成物。

[0180]於某些實施例，本發明提供一種治療或減少一或多種選自癌症之異常之嚴重性之方法。於某些實施例，癌症係與實體腫瘤有關。於某些實施例，癌症係乳癌、膠質瘤、肺癌、頭及頸部之癌症、大腸直腸癌、膀胱癌，或非小細胞之肺癌。於某些實施例，本發明提供一種治療或減少一或多種選自鱗狀上皮細胞癌、唾液腺癌、卵巢癌，或胰臟癌之異常之嚴重性之方法。

[0181]於某些實施例，本發明提供一種治療或減少神經纖維瘤I型(NF1)、神經纖維瘤II型(NF2)雪旺細胞腫瘤(例如，MPNST)，或神經鞘膜瘤之嚴重性之方法。

[0182]TEC家族之非受體酪胺酸激酶(此間稱為“TEC-激酶”)於經由抗原-受體(諸如，TCR、BCR及Fcε受體)之信號傳送扮演中心角色(查閱Miller A等人之Current Opinion in Immunology 14; 331-340 (2002)。TEC-激酶對於T細胞活化係重要。此家族之三成員，Itk、Rlk及，係T細胞內之抗原受體接合之活化下游，且傳送信號至下游效應物(包含PLC-g)。結合式刪除小鼠內之Itk及Rlk導致徹底抑制TCR反應，包含增殖、細胞激素之產生，及對細胞內寄生之免疫反應(*Toxoplasma gondii*)(Schaeffer等人，Science 284; 638-641 (1999))。TCR接合後之細胞內信號傳送係於ITK/RLK不足之T細胞產生；肌醇三磷酸鹽之產生、鈣離子

活動及MAP激酶活化皆被降低。Tec-激酶對於B細胞之發展及活化亦重要。

[0183]TEC-激酶包含五個家族成員，其主要係於造血細胞表現：TEC、BTK、ITK(亦稱為TSK及EMT)、RLK(亦稱為TXK)，及BMX(亦稱為ETK)。另外之相關TEC-激酶係已於黑腹果蠅、斑馬魚(*Danio rerio*)、鰩(鯨吻鰩)，及海膽(紫海膽)中發現。

[0184]提供之化合物係一或多種之TEC-激酶之抑制劑，因此係用於治療一或多種與一或多種TEC-激酶之活性有關之異常。因此，於某些實施例，本發明提供一種治療TEC-媒介之異常之方法，包含對其需要之患者投用本發明之化合物，或其藥學可接受之組成物。

[0185]“TEC-媒介之狀況”一辭於此間使用係意指其間TEC-激酶已知扮演要角之任何疾病或其它不利狀況。此等狀況包含於此間及Melcher, M等人於“The Role of TEC Family Kinases in Inflammatory Processes”, *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, 第6冊，編號1，61-69頁(2007年2月)中所述者。因此，本發明之另一實施例係有關於治療或減少一或多種其間TEC-激酶已知扮演要角之疾病之嚴重性。特別地，本發明係有關於一種治療或減少選自自體免疫、發炎、增殖，及過度增殖之疾病及免疫學媒介疾病(包含移植器官或組織之排斥及後天免疫不全症候群(AIDS))之疾病或狀況之嚴重性之方法，其中，該方法包含對其需要之患者投用本

發明之組成物。

[0186]於某些實施例，本發明提供一種治療或減少一或多種與TEC-激酶有關之疾病及狀況之嚴重性之方法，包含呼吸道疾病，其不受限地包含可逆阻塞性氣道疾病，包含氣喘，諸如，支氣管、過敏性、內在、外在，及粉灰塵之氣喘，特別是慢性或宿疾性氣喘(例如，晚期氣喘氣道高反應)及支氣管炎。於某些實施例，本發明提供一種治療或減少一或多種與Tec-激酶有關之疾病或狀況之嚴重性，其包含特徵在於鼻黏膜發炎之狀況，包含急性鼻炎、過敏性、萎縮性鼻炎及慢性鼻炎，包含乾酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎、乾燥性鼻炎，及藥物性鼻炎；膜性鼻炎，包含哮喘性、纖維素性，及偽膜性之鼻炎及結核性鼻炎、季節性鼻炎，包含神經性鼻炎(花粉症)及血管運動性鼻炎、類肉瘤、農民肺及相關疾病、纖維性肺及特發性間質性肺炎。

[0187]於某些實施例，本發明提供一種治療或減少一或多種與TEC-激酶有關之疾病及條件之嚴重性之方法，包含骨骼及關節之疾病，其不受限地包含類風濕性關節炎(血管翳之形成)、血清陰性脊椎關節病(包含僵直性脊椎炎、關節銀屑病，及瑞特氏症)、貝西氏症、薛格連氏症候群，及全身性硬化症。

[0188]於某些實施例，本發明提供一種治療或減少一或多種與TEC-激酶有關之疾病及狀況之嚴重性之方法，包含皮膚之疾病及異常，其不受限地包含牛皮癬、全身性硬化症、異位性皮膚炎、接觸性皮炎，及其它濕疹皮炎、脂溢

性皮炎、扁平苔癬、天皰瘡、搔癢性天皰瘡、大皰性表皮鬆解、蕁麻疹、組織發炎(angiodermas)、血管炎、紅腫、皮膚嗜酸性細胞增多症、葡萄膜炎、禿頭、脫髮症及春季結膜炎。

[0189]於某些實施例，本發明提供一種治療或減少一或多種與TEC-激酶有關之疾病及狀況之嚴重性之方法，包含胃腸道之疾病及異常，其不受限地包含腹腔性疾病、直腸炎、嗜酸粒細胞性胃腸炎、肥大細胞增生症、胰臟炎、克隆氏症、潰瘍性大腸炎、與具有遠離腸道之作用之食物有關之過敏，例如，偏頭痛、鼻炎，及濕疹。

[0190]於某些實施例，本發明提供一種治療或減少一或多種與TEC-激酶有關之疾病及狀況之嚴重性之方法，包含其它組織及之疾病及異常及全身性疾病，不受限地包含多發性硬化症、動脈粥樣硬化症、紅斑性狼瘡、全身性紅斑、狼瘡、橋本甲狀腺炎、重症肌無力、I型糖尿病、腎病症候群、嗜酸性筋膜炎、高IgE症候群、瘤型麻風、西紮利症候群及自發性血小板缺乏紫斑症、血管成形術後之再狹窄、腫瘤(例如，白血病、淋巴瘤，包含前列腺癌)、動脈粥狀硬化，及全身性紅斑狼瘡。

[0191]於某些實施例，本發明提供一種治療或減少一或多種與TEC-激酶有關之疾病及狀況之嚴重性之方法，包含器官移植排斥，不受限地包含，例如，腎臟、心臟、肝臟、肺臟、骨髓、皮膚及角膜移植後之急性及慢性之器官移植排斥；慢性移植物抗宿主病。

[0192]於某些實施例，本發明係有關於一種治療或減少如上所述之一或多種與TEC-激酶有關之疾病及狀況之嚴重性之方法，其中，該方法包含對其需要之患者投用依據本發明之化合物或組成物。

[0193]布魯頓氏酪胺酸激酶(“BTK”)，TEC-激酶之一成員，係於除T細胞及自然殺傷細胞外之所有造血細胞型式中表現之主要之信號傳送酶。BTK於連接對下游細胞內反應之細胞表面B-細胞受體(BCR)刺激之B-細胞細胞傳送路徑扮演重要角色。

[0194]BTK係B-細胞發展、活化、信號傳送及生存之主要調節劑(Kurosaki, Curr Op Imm, 2000, 276-281; Schaeffer and Schwartzberg, Curr Op Imm 2000, 282-288)。此外，BTK於數種其它造血細胞信號傳送路徑扮演要角，例如，巨噬細胞中之類鐸受體(TLR)及細胞激素受體—媒介 TNF- α 之產生，於肥大細胞之IgE受體(Fc ϵ psilonRI)之信號傳送，B-系統淋巴細胞之Fas/APO-1 細胞凋亡信號傳送之抑制，及膠原刺激之血小板聚集。見，例如，C. A. Jeffries等人，(2003), Journal of Biological Chemistry 278:26258-26264; N. J. Horwood等人，(2003), The Journal of Experimental Medicine 197: 1603- 1611 ; Iwaki等人(2005), Journal of Biological Chemistry 280(48):40261 -40270; Vassilev 等人 (1999), Journal of Biological Chemistry 274(3): 1646-1656，及Quek et al. (1998), Current Biology 8(20): 1137-1140。

[0195]具BTK突變之患者於B細胞之發展具重大阻礙，

造成B細胞及血漿細胞幾乎完全缺乏，嚴重降低之Ig量，及對回憶抗原之體液反應之嚴重抑制(於 Vihinen 等人之 *Frontiers in Bioscience* 5 : d917-928中評論)。BTK不全之小鼠亦具有降低數量之周圍B細胞及大量減少量之IgM及IgG3。小鼠中之BTK刪除對於anti-IgM誘發之B細胞增殖具重大作用，且抑制對不依賴胸之腺之II型抗原之免疫反應(Ellmeier等人，*J Exp Med* 192: 1611-1623 (2000))。BTK於經由高親和性IgE受體 (FcεRI)之肥大細胞活化扮演重要角色。BTK不足之鼠科動物之肥大細胞於FcεRI交聯後後具有降低之脫粒及減少產生促發炎細胞激素(Kawakami等人，*Journal of leukocyte biology* 65: 286-290)。

[0196]提供之化合物係BTK之抑制劑，因此係用於治療一或多種與BTK活性有關之異常。因此，於某些實施例，本發明提供一種治療BTK-媒介之異常之方法，包含對其需要患者投用本發明之化合物，或其藥學可接受之組成物。

[0197]於此使用時，“BTK-媒介”之異常或狀況一辭於此使用時係意指其間BTK或其突變體已知扮演要角之任何異常或其它不利狀況。因此，本發明之另一實施例係有關於治療或減少其間BTK或其突變體已知扮演要角之一或多種疾病之嚴重性。特別地，本發明係有關於一種治療或減少選自細胞增殖性異常之疾病或狀況之嚴重性之方法，其中，該方法包含對其需要患者投用依據本發明之化合物或組成物。

[0198]於某些實施例，本發明提供一種治療或減少一或

多種與BTK有關之疾病及異常之嚴重性之方法。於某些實施例，此疾病或狀況係自體免疫疾病，例如，炎症性腸病、關節炎、紅斑、類風濕性關節炎、銀屑病關節炎、骨關節炎、斯蒂爾氏症、幼年關節炎、糖尿病、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎、歐德式甲狀腺炎、格瑞夫氏症、修格蘭氏症候群、多發性硬發症、格林-巴利症候群、急性擴散性腦脊髓膜炎、愛迪生氏症、眼陣攣肌陣攣症候群、僵直性脊椎炎、抗磷脂抗體症候群、再生不良性貧血、自體免疫肝炎、乳糜瀉、Goodpasture症候群、原發性血小板缺乏紫斑症、視神經炎、硬皮症、原發性膽汁性肝硬化、Reiter症候、Takayasu動脈炎、顱動脈炎、溫自體免疫溶血性貧血、Wegener肉芽腫病、牛皮癬、脫髮症、貝西氏症、慢性疲勞症、自主神經異常、子宮內膜異位、間質性膀胱炎、神經性肌僵直、硬皮症，或外陰痛。

[0199]於某些實施例，本發明提供一種治療或減少一或多種與BTK有關之疾病及狀況之嚴重性之方法，其中，此疾病或狀況係選自異體免疫狀況或疾病，其不受限地包含移植物對抗宿主疾病、移植、輸血、過敏性反應、過敏(例如，對植物花粉、乳膠、藥物、食物、昆蟲毒素、動物毛髮、動物毛屑、塵蟎，或蟑螂等)、I型過敏症、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎，及異位性皮膚炎。

[0200]於某些實施例，本發明提供一種治療或減少一或多種與BTK有關之疾病及狀況之嚴重性之方法，其中，此疾病或狀況係選自炎性疾病，例如，氣喘、闌尾炎、眼瞼

炎、細支氣管炎、支氣管炎、滑囊炎、子宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、結腸炎、結膜炎、膀胱炎、淚腺炎、皮膚炎、皮膚肌炎、腦炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、結腸炎、上髁炎、副睪丸炎、筋膜炎、纖維織炎、胃炎、腸胃炎、肝炎、化膿性肝腺炎、喉炎、乳腺炎、腦膜炎、骨髓炎、心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睪丸炎、骨炎、耳炎、胰臟炎、腮腺炎、心包膜炎、腹膜炎、咽頭炎、肋膜炎、靜脈炎、肺炎、肺炎、直腸炎、攝護腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、輸卵管炎、鼻竇炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、葡萄膜炎、陰道炎、血管炎，或外陰炎。

[0201]於某些實施例，本發明提供一種治療或減少一或多種與BTK有關之疾病及狀況之嚴重性之方法，其中，此疾病或狀況係選自癌症。於一實施例，癌症係B-細胞增殖異常，例如，瀰漫性B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病、B-細胞幼淋巴細胞白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤/Waldenstrom氏巨蛋白血、脾臟邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、結外邊緣區域B細胞淋巴瘤、節邊緣區域B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤、burkitt淋巴瘤/白血病，或淋巴瘤樣肉芽腫病。於某些實施例，癌症係乳癌或前列腺癌。

[0202]於某些實施例，本發明提供一種治療或減少一或多種與BTK有關之疾病及狀況之嚴重性之方法，其中，此疾病或狀況係選自栓塞性血栓症，例如，心肌梗死、心絞

痛、血管成形術後再閉塞、血管成形術後再狹窄、主動脈冠狀動脈分流術後再閉塞、主動脈冠狀動脈分流術後再狹窄、中風、短暫性缺血、周邊動脈硬化閉塞症、肺動脈栓塞，或深靜脈血栓。

[0203]於某些實施例，本發明提供一種治療或減少一或多種與BTK有關之疾病及狀況之嚴重性之方法，包含傳染性及非傳染性之炎性事件及自體免疫及其它炎性疾病。此等自體免疫及炎性疾病、異常及症候群包含骨盆腔發炎、尿道炎、皮膚曬傷、鼻竇炎、肺炎、腦炎、腦膜炎、心肌炎、腎炎、骨髓炎、肌炎、肝炎、胃炎、腸炎、皮膚炎、齦炎、闌尾炎、胰臟炎、膽囊炎、無丙種球蛋白血症、牛皮癬、過敏、克隆氏症、激躁性結腸症、潰瘍性大腸炎、Sjogren氏症、組織移植排斥、移植器官之超急性排斥、氣喘、過敏性鼻炎、慢性阻塞性肺部疾病(COPD)、自體免疫多腺體症候群(亦稱為自體免疫多內分泌腺症候群)、自體免疫脫髮、惡性貧血、腎盂腎炎、皮肌炎、多發性硬化症、硬皮症、血管炎、自體免疫溶血性及血小板減少狀態、Goodpasture氏症候群、動脈硬化症、愛迪生氏症、巴金森氏症、阿茲罕默氏症、I型糖尿病、感染性休克、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、類風濕性關節炎、銀屑病關節炎、幼年關節炎、骨關節炎、慢性血小板缺乏紫斑症、Waldenstrom氏巨球蛋白血症、重症肌無力、大橋甲狀腺炎、異位性皮膚炎、退化性關節炎、白斑、自體免疫垂體機能減退、格林巴利症候群、貝西氏症、硬皮症、蕈狀肉芽腫、急性炎症

反應(諸如，急性呼吸窘迫症候群及缺血/再灌注損傷)，及 Grave 氏症。

[0204]於某些實施例，本發明提供一種治療或減少一或多種與BTK有關之疾病及狀況之嚴重性之方法，選自類風濕性關節炎、多發性硬化症、B-細胞慢性淋巴細胞白血病、毛細胞白血病、非何金(Hodgkin)氏淋巴瘤、激躁性結腸症、克隆氏症、紅斑及腎臟移植。

[0205]白細胞介素-2 酪胺酸激酶(“ITK”)係於T細胞、肥大細胞，及自然殺傷細胞表現。其係於T細胞中於T細胞受體(TCR)刺激時活化，且於肥大細胞係於高親和性IgE受體活化時活化。於T細胞內受體刺激後，Lck(一src酪胺酸激酶家族成員)使Itk之激酶區域活化迴路中之Y511磷酸化(S. D. Hyeck等人，1997, J. Biol. Chem, 272, 25401-25408)。與Zap-70一起之經活化之Itk對於PLC- γ 之磷酸化及活化係必要(S. C. Bunnell等人，2000, J. Biol. Chem., 275, 2219-2230)。PLC- γ 催化肌醇1,4,5-三磷酸鹽及二醯基甘油之形成，個別導致鈣移動及PKC活化。此等事件活化數種下游路徑，且最終導致脫粒化(肥大細胞)及細胞激素基因表現(T細胞)(Y. Kawakami等人，1999, J. Leukocyte Biol., 65, 286-290)。

[0206]ITK於T細胞活化作用之角色已於ITK 基因剔除鼠確認。來自ITK基因剔除鼠之CD4⁺ T細胞於混合淋巴細胞培養反應或於Con A或anti-CD3刺激時具有減少之增殖反應(X. C. Liao 及 D. R. Littman, 1995, Immunity, 3,

757-769)。再者，來自ITK基因剔除鼠之T細胞於TCR刺激時產生極少之IL-2，造成此等細胞減低之增殖。於另一研究，ITK不全之CD4⁺ T細胞於TCR刺激時產生減少量之包含IL-4、IL-5及IL-13之細胞激素，即使以誘發條件促使後。(D. J. Fowell, 1999, *Immunity*, 11, 399-409)

[0207]ITK於PLC- γ 活化作用及於鈣移動之角色亦於此等基因剔除鼠之T細胞確認，於TCR刺激時具有嚴重受損之IP₃產生且無細胞外之鈣湧入(K. Liu等人，1998, *J. Exp. Med.* 187, 1721-1727)。此等研究支持ITK於T細胞及肥大細胞之活化之主要角色。因此，ITK之抑制劑於藉由此等細胞之不適當活化而媒介之疾病具治療利益。

[0208]已被充份建立係T細胞於調節免疫反應扮演重要角色 (Powrie 及 Coffman, 1993, *Immunology Today*, 14, 270-274)。事實上，T細胞之活化經常係免疫異常之起始事件。於TCR活化後，具有鈣湧入，其對於T細胞活化係必要。T細胞產生包含IL-2、4、5、9、10，及13之細胞激素，導致T細胞增殖、分化，及效應物功能。IL-2之抑制劑之臨床研究已顯示T細胞活化及增殖之干擾有效抑制活體內之免疫反應(Waldmann, 1993, *Immunology Today*, 14, 264-270)。因此，抑制T 淋巴細胞活化及其後之細胞激素產生之藥劑係於治療上用於選擇性抑制需要此免疫抑剛之患者之免疫反應。

[0209]肥大細胞藉由釋放促發炎媒介物及細胞激素於氣喘及過敏之異常扮演重要角色。Fc. ϵ RI(IgE之高親和性

受體)之抗原-媒介聚集造成肥大細胞活化(D. B. Corry等人，1999, *Nature*, 402, B18-23)。此促發一系列之信號傳送事件，造成包含組織胺、蛋白酶、白三烯，及細胞激素之媒介物之釋放。(J. R. Gordon等人，1990, *Immunology Today*, 11, 458-464.)此等媒介物造成增加之血管滲透性、黏液產生、支氣管縮小、組織降解，及發炎，因此，於氣喘及過敏異常之病原及症候扮演重要角色。

[0210]使用ITK基因剔除鼠之公告資料暗示於無ITK功能時，產生增加數量之記憶T細胞(A. T. Miller等人，2002 *The Journal of Immunology*, 168, 2163-2172)。一種改良疫苗方法之策略係增加產生之記憶T細胞之數量(S. M. Kaech等人，*Nature Reviews Immunology*, 2, 251-262)。此外，刪除小鼠中之ITK造成減少之T細胞受體(TCR)誘發之增殖及細胞激素IL-2、IL-4、IL-5、IL-10及IFN- γ 之分泌(Schaeffer等人，*Science* 284; 638-641 (1999))，Fowell等人，*Immunology* 11, 399-409 (1999)，Schaeffer等人，*Nature Immunology* 2 (12): 1183-1188 (2001))。過敏性氣喘之免疫學症候群於ITK^{-/-}小鼠中減弱。肺炎、嗜酸性粒細胞浸潤，及黏膜產生於ITK^{-/-}小鼠中回應過敏原OVA之挑戰而徹底減少(Mueller等人，*Journal of Immunology* 170: 5056-5063 (2003))。ITK亦涉及異位性皮膚炎。此基因已被報導於具中度及/或嚴重之異位性皮膚炎之患者之周圍血液T細胞內係比對照組或具溫和異位性皮膚炎之患者更高度地表現(Matsumoto等人，*International archives of Allergy and Immunology* 129:

327-340 (2002))。

[0211]RLK-/-小鼠分泌物之脾細胞回應TCR接合而使野生型動物產生之IL-2減半(Schaeffer等人，Science 284: 638-641 (1999))，而小鼠中之ITK及RLK之混合刪除導致重大地抑制TCR誘發之包含增殖及細胞激素IL-2、IL-4、IL-5及IFN- γ 之產生之反應(Schaeffer等人，Nature Immunology 2 (12): 1183-1188 (2001))，Schaeffer等人，Science 284: 638-641 (1999))。TCR結合後之細胞內信號傳送於ITK/RLK不全之T細胞內產生；肌醇三磷酸鹽之產生、鈣移動、MAP激酶之活化，及轉錄因子NFAT及AP-1之活化皆降低(Schaeffer等人，Science 284: 638-641 (1999), Schaeffer等人，Nature Immunology 2 (12): 1183-1188 (2001))。

[0212]提供之化合物係ITK之抑制劑，因此係用於治療一或多種與ITK之活性有關之異常。因此，於某些實施例，本發明提供一種治療ITK-媒介之異常之方法，包含對於需要之患者投用本發明之化合物，或其藥學可接受之組成物之步驟。

[0213]於此使用時，“ITK-媒介”之異常或狀況之一辭於此使用時係意指其中ITK或其突變體已知扮演要角之任何疾病或其它不利狀況。因此，本發明之另一實施例係有關於治療或減少其中ITK或其突變體已知扮演要角之一或多種疾病之嚴重性。特別地，本發明係有關於一種治療或減少選自肥大細胞媒介之狀況、嗜鹼性粒細胞媒介之異常、免疫或過敏性異常之疾病或狀況之嚴重性之方法，其中，

該方法包含對於需要之患者投用依據本發明之化合物或組成物。

[0214]於某些實施例，本發明提供一種治療或減少一或多種與ITK有關之疾病及狀況之嚴重性之方法，其中，此疾病或狀況係免疫異常，包含炎性疾病、自體免疫疾病、器官及骨髓移植排斥，及與T細胞媒介之免疫反應或肥大細胞媒介之免疫反應有關之其它異常。

[0215]於某些實施例，本發明提供一種治療或減少一或多種與ITK有關之疾病及狀況之嚴重性之方法，其中，此疾病或狀況係急性或慢性之炎症、過敏、接觸性皮炎、牛皮癬、類風濕性關節炎、多發性硬化症、1型糖尿病、炎症性腸病、格林巴利症候群、克隆氏症、潰瘍性大腸炎、癌症、移植物抗宿主疾病(及其它型式之器官或骨髓移植排斥)或紅斑性狼瘡。

[0216]於某些實施例，本發明提供一種治療或減少一或多種與ITK有關之疾病及狀況之嚴重性之方法，其中，此疾病或狀況係肥大細胞趨使之狀況、嗜鹼性粒細胞媒介之異常、可逆性氣道阻塞疾病、氣喘、鼻炎、慢性阻塞性肺部疾病(COPD)、周圍T-細胞淋巴瘤，或HIV。此等狀況包含於Reader, J.A.等人之“Selective Targeting of ITK Blocks Multiple Steps of HIV Replication”，PNAS 2008，第105冊，編號18(May 6, 2008)中述者。

[0217]Janus激酶(JAK)係由JAK1、JAK2、JAK3及TYK2所組成之一家族之酪胺酸激酶。JAK於細胞激素信號傳送

扮演重要角色。JAK激酶家族之下游基材包含信號傳導子及轉錄活化子(STAT)蛋白質。JAK/STAT信號傳送涉及許多異常免疫反應之媒介，諸如，過敏、氣喘、自體免疫疾病，諸如，移植排斥，類風濕性關節炎、肌萎縮側索硬化症，及多發性硬化症，與實體及血液之惡性腫瘤，諸如，白血病及淋巴瘤。JAK/STAT路徑之藥物性干預已被評論[Frank Mol. Med. 5 : 432-456 (1999) & Seidel,等人，Oncogene 19 : 2645-2656 (2000)]。

[0218]JAK1、JAK2，及TYK2係無所不在地表現，而JAK3主要於造血細胞表現。JAK3係排他性地與常見之細胞激素受體 γ 鏈(γc)結合且藉由IL-2、IL-4、IL-7、IL-9，及IL-15活化。

[0219]藉由IL-4及IL-9誘發之小鼠肥大細胞之增殖及生存事實上已顯示依JAK3-及 γc -信號傳送而定[Suzuki等人，Blood 96 : 2172-2180 (2000)]。

[0220]經敏感化之肥大細胞之高親和性免疫球蛋白(Ig)E受體之交聯作用導致釋放促發炎之媒介物，包含數種血管活性細胞激素，造成急性過敏，或立即性(I型)過敏反應[Gordon等人，Nature 346 : 274-276 (1990) & Galli, N. Engl. J. Med., 328 : 257- 265 (1993)]。JAK3於試管內及活體內之IgE受體媒介之肥大細胞反應之重要角色已被建立[Malaviya等人，Biochem. Biophys. Res. Commun. 257 : 807-813 (1999)]。此外，經由抑制JAK3而避免藉由肥大細胞活化而媒介之I型過敏反應(包含過敏性休克)亦已被報導

[Malaviya等人，J. Biol. Chem. 274 : 27028-27038 (1999)]。以JAK3抑制劑標定肥大細胞調節試管內之肥大細胞脫粒作用，且避免活性體內之IgE 受體/抗原媒介之過敏休克反應。

[0221]最近之研究描述成功標定用於免疫抑制及移植接受之JAK3。此研究證明於投用JAK3抑制劑時，接受體之水牛心臟移植之依藥劑而定之生存指示調節移植物抗宿主病之不要的免疫反應[Kirken, transpl. proc. 33 : 3268-3270 (2001)]。

[0222]IL-4-媒介之STAT-磷酸化已暗示為類風濕性關節炎(RA)之早期及晚期涉及之機構。RA滑膜及關節液內之促炎性細胞激素之上調係此疾病之特徵。已證明IL-4/STAT路徑之IL-4媒介之活化係經由Janus激酶(JAK 1 & 3)活化，且與IL-4-有關之JAK激酶係於RA滑膜表現[Muller-Ladner等人，J. Immunol. 164 : 3894-3901 (2000)]。

[0223]家族性肌萎縮性側索硬化(FALS)係影響約10%之ALS患者之致命性經神退化異常。FALS小鼠之存活率於以JAK3特異性抑制劑治療時增加。此確認JAK3於FALS扮演要角[Trieu等人，Biochem. Biophys. Res. Commun. 267 : 22-25 (2000)]。

[0224]信號傳導子及轉錄活化子(STAT)蛋白質係藉由JAK家族激酶等而活化。最近研究結果暗示藉由以用於治療白血病之特異性抑制劑標定JAK家族激酶而介入JAK/STAT信號傳送路徑之可能性[Sudbeck等人，Clin.

Cancer Res. 5 : 1569-1582 (1999)]。 JAK3特異性化合物已顯示抑制JAK3-表現細胞株DAUDI、RAMOS、LC1 ; 19、NALM-6、MOLT-3及HL-60之殖株生長。JAK3及TYK 2之抑制取消STAT3之酪胺酸磷酸化，且抑制蕈狀肉芽腫(一種皮膚T細胞淋巴瘤)之細胞生長。

[0225]依據另一實施例，本發明提供一種治療或減少患者之JAK3-媒介之疾病或狀況之嚴重性之方法，包含對該患者投用依據本發明之組成物之步驟。

[0226]“JAK3-媒介之疾病”一辭於此使用時係意指其中JAK3激酶已知扮演要角之任何疾病或其它不利狀況。因此，本發明之另一實施例係有關於治療或減少一或多種 其中JAK3激酶已知扮演要角之疾病之嚴重性。特別地，本發明係有關於一種治療或減少選自免疫反應，諸如，過敏或I型過敏反應，氣喘、自體免疫疾病，諸如，移植物抗宿主病，類風濕性關節炎、肌萎縮側索硬化症，及多發性硬化症、神經退化異常，諸如，家族性肌萎縮性側索硬化症(FALS)，與實體及血液之惡性腫瘤，諸如，白血症及淋巴瘤之疾病或狀況之嚴重性之方法，其中，該方法包含對其需要之患者投用依據本發明之組成物。

[0227]依據本發明之方法之化合物及組成物可使用能有效治療或減少癌症、自體免疫異常、神經退化或神經異常、精神分裂症、與骨骼有關之異常、肝臟疾病，或心臟異常之任何量及任何投藥路徑投藥。所需之正確量會隨患者，依患者之個體、年齡及一般狀況，感染嚴重性，特定

藥劑，投藥模式等而改變。本發明之化合物較佳係配製成劑量單元型式，以便於輕易投藥及劑量均一性。"劑量單元型式"之表示於此使用係指適於欲被治療之患者之物質上個別單元。但需瞭解本發明之化合物及組成物之總每日使用量係由主治醫師於可靠醫學判斷內決定。對任何特定患者或器官之特定有效劑量會依各種因素而定，包含欲被治療之異常及此異常之嚴重性；使用之特定化合物之活性；使用之特定組成物；患者之年齡、體重、一般健康、性別及飲食；使用之特定化合物之投藥時間、投藥路徑，及排泄率；與使用之特定化合物混合或同時使用之藥物，及於醫學技藝所知之可能因素。"患者"一辭於此使用時係意指動物，較佳係哺乳動物，且最佳係人類。

[0228]本發明之藥學可接受之組成物可經口、直腸、胃腸外、腦池內、葉鞘內、腹腔內、局部(諸如，以粉末、軟膏，或液液)、口頰、以口腔或鼻噴液等投用至人類及其它動物，其係依欲被治療之感染嚴重性而定。於某些實施例，本發明之化合物可以每天患者體重之約0.01毫克/公斤至約50毫克/公斤且較佳係約1毫克/公斤至約25毫克/公斤之劑量，每天一次或多次，經口或胃腸外投藥，而獲得所欲之治療效果。

[0229]用於經口投藥之液體藥劑型式不受限地包含藥學可接受之乳液液、微乳化液、溶液、懸浮液、糖漿，及酏劑。除活性化合物外，液體藥劑型式可含有於此項技藝普遍使用之惰性稀釋劑，諸如，水或其它溶劑、助溶劑及

乳化劑，諸如，乙基醇、異丙基醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲基醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(特別是棉花籽、花生、玉米、胚芽、橄欖、蓖麻，及芝麻之油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇，及失水山梨醇之脂肪酸酯，及其等之混合物。除惰性稀釋劑外，口服組成物亦可包含佐劑，諸如，濕潤劑、乳化及懸浮劑、甜化、加味及芳香之試劑。

[0230]可注射之製備物，例如，無菌可注射之水性或油性懸浮液，可依據已知技藝使用適合之分散劑或濕潤劑及懸浮劑而配製。無菌可注射之製備物亦可為於無毒性胃腸外可接受之稀釋劑或溶劑內之無菌可注射之溶液、懸浮液，或乳化液，例如，於1,3-丁二醇內之溶液。可使用之可接受之載劑及溶劑係水、Ringer溶液、U.S.P.及等滲透氯化氯溶液。此外，無菌之固定油傳統上被作為溶劑或懸浮介質。對於此目的，任何品牌之固定油可被使用，包含合成之單或二甘油酯。此外，諸如油酸之脂肪酸可用於可注射物之製備。

[0231]可注射之配製物可藉由，例如，經留置細菌之過濾器過濾，或藉由以無菌固體組成物(可於使用前溶解或分散於無菌之水或其它無菌之可注射介質內)之型式併納殺菌劑而殺菌。

[0232]為延長本發明化合物之功效，一般所欲者係減緩自皮下或肌內注射之化合物之吸收。此可藉由使用具差的吸水性之結晶或非結晶物質之液體懸浮液需完成。化合物

之吸收速率係依其溶解速率而定，因而可依結晶尺寸及結晶型式而定。另外，經胃腸外投藥之化合物型式之延遲吸收係藉由使化合物溶解或懸浮於油質載劑而完成。可注射之緩釋製劑型式可藉由於生物可降解之聚合物(諸如，聚乳酸-聚乙醇酸)內形成此聚合物之微膠囊基質而製備。依化合物對聚合物之比例及使用之特定聚合物之性質而定，化合物釋放速率可被控制。其它生物可降解之聚合物之例子包含聚(原酯)及聚(酐)。緩釋製劑可注射配製物亦可使化合物捕陷於可與身體組織相容之脂質體或微乳化液內而製備。

[0233]用於直腸或陰道投藥之組成物較佳係栓劑，其可藉由使本發明之化合物與適合之無刺激性賦形劑或載劑(諸如，可可脂、聚乙二醇，或栓劑蠟)混合而製備，其於周圍溫度時係固體，低於體溫時係液體，因此，於直腸或陰道腔內熔融且釋放活性化合物。

[0234]用於口服投藥之固體藥劑型式包含膠囊、錠劑、藥丸、粉末，及顆粒。於此等固體藥劑型式，活性化合物與至少一惰性之藥學可接受之賦形劑或載劑(諸如，檸檬酸鈉或磷酸二鈣及/或a)填料或增量劑(諸如，澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇，及矽酸，b)結合劑，諸如，羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙炔基吡咯烷酮、蔗糖，及阿拉伯膠，c)吸濕劑，諸如，甘油，d)崩解劑，諸如，瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽，及碳酸鈉，e)溶液阻遲劑，諸如，石蠟，f)吸收加速劑，諸如，季銨化合物，g)濕潤劑，諸如，十六醇及甘油單硬

脂酸酯，h)吸收劑，諸如，高嶺土及膨潤土，及i)潤滑劑，諸如，滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉，及其等之混合物混合。於膠囊、錠劑，及藥丸之情況，藥劑型式亦可包含緩衝劑。

[0235]相似型式之固體組成物亦可使用諸如乳糖或奶糖及高分子量聚乙二醇等之賦形劑之以於軟式及硬式填充明膠膠囊內之填充劑而使用。固體藥劑型式之錠劑、糖衣丸、膠囊、藥丸，及顆粒亦可以塗料及殼體(諸如，腸溶性塗料及藥學配製技藝所知之其它塗料)製備。其可選擇性地含有遮光劑，且亦可具有僅釋放活性成份(或較佳地，於腸道之特定部份，選擇性地，以延遲方式)之組成物。可被使用之包埋組成物之例子包含聚合物質及蠟。相似型式之固體組成物亦可使用諸如乳糖或奶糖與高分子量聚乙二醇等之賦形劑以於軟式及硬式填充之明膠膠囊內之填充劑而使用。

[0236]活性化合物亦可為具一或多種如上所示之賦形劑之微包覆型式。固體藥劑型式之錠劑、糖衣丸、膠囊、藥丸，及顆粒可以諸如腸溶性塗料、控制釋放之塗料及藥學配製技藝充分已知之其它塗料之塗料及殼體製備。於此等固體藥劑型式，活性化合物可與至少一惰性稀釋劑(諸如，蔗糖、乳糖，或澱粉)混合。此等藥劑型式亦可如一般實務般包含非惰性稀釋劑之另外物質，例如，製錠潤滑劑，及其它製錠助劑，諸如，硬脂酸鎂及微結晶纖維素。於膠囊、錠劑及藥丸之情況，藥劑型式亦可包含緩衝劑。其可

選擇性地含有遮光劑，且亦可具有僅釋放活性成份(或較佳地，於腸道之特定部份，選擇性地，以延遲方式)之組成物。可被使用之包埋組成物之例子包含聚合物質及蠟。

[0237]用於局部或透皮式投用本發明化合物之藥劑型式包含軟膏、糊料、乳霜、乳液、凝膠、粉末、溶液、噴液、吸入劑，或貼片。活性組份係於無菌條件下與藥學可接受之載劑及於需要時之任何需要之防腐劑或緩衝劑混合。眼用配製物、耳液，及眼液亦可於本發明範圍內被考量。另外，本發明考量使用透皮式貼片，其具有提供控制式遞化合物至身體之額外優點。此等藥劑型式亦可藉由使化合物溶解或分散於適當介質中而製造。吸收促進劑亦可被用以增加化合物通過皮膚之流動率。此速率可藉由提供速率控制膜或藉由使化合物分散於聚合物基質或凝膠內而控制。

[0238]依據一實施例，本發明係有關於一種抑制生物樣本內之蛋白質激酶活性之方法，包含使該生物樣本與本發明之化合物或包含該化合物之組成物接觸之步驟。

[0239]依據另一實施例，本發明係有關於一種抑制生物樣本內之ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、TEC-激酶，及/或JAK3，或其突變體之活性之方法，包含使該生物樣本與本發明之化合物或包含該化合物之組成物接觸之步驟。於某些實施例，本發明係有關於一種不可逆地抑制生物樣本內之ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、TEC-激酶，及/或JAK3，或其突變體之活性之方法，包含使該生物樣本與本發明之

化合物或包含該化合物之組成物接觸之步驟。

[0240]“生物樣本”一辭於此使用時不受限地包含細胞培養物或其萃取物；自哺乳動物獲得之切片材料或其萃取物；及血液、唾液、尿液、糞便、精液、淚液，或其它體液，或其等之萃取物。

[0241]生物樣本內之蛋白質激酶或選自 ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、TEC-激酶，及/或JAK3，或其突變體之蛋白質激酶之活性之抑制係用於熟習此項技藝者所知之各種目的。此等目的之例子不受限地包含輸血、器官移植、生物樣本之貯存，及生物分析。

[0242]本發明之另一實施例係一種抑制患者之蛋白質激酶活性之方法，包含對該患者投用本發明之化合物或包含該化合物之組成物之步驟。

[0243]依據另一實施例，本發明係有關於一種抑制患者之 ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、TEC-激酶，及/或JAK3，或其突變體一或多種之活性之方法，包含對該患者投用本發明之化合物或包含該化合物之組成物之步驟。依據某些實施例，本發明係有關於一種不可逆地抑制患者之 ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、TEC-激酶，及/或JAK3，或其突變體一或多種之活性之方法，包含對該患者投用本發明之化合物或包含該化合物之組成物之步驟。於其它實施例，本發明提供一種治療其需要之患者之藉由 ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、TEC-激酶，及/或JAK3，或其突變體一或多種媒介之異常之方法，包含對該患者投用依據本發明之

化合物或其藥學可接受之組成物之步驟。此等異常係於此間詳細描述。

[0244] 依欲被治療之特定條件或疾病而定，一般被投用以治療此狀況之治療劑亦可存在於本發明之組成物。於此使用時，一般被投用以治療特定之疾病或狀況之另外治療劑係稱為“適於欲被治療之疾病或狀況”。

[0245] 例如，本發明之化合物或其藥學可接受之組成物係與治療增殖性疾病及癌症之化療劑混合投用。已知化療劑之例子不受限地包含亞德利亞黴素、地塞米松、長春新鹼、環磷醯胺、氟尿嘧啶、拓撲替康、泰素、干擾素、鉑衍生物、紫杉烷類(例如，紫杉醇)、長香花生物鹼類(例如，長香鹼)、蔥環類(例如，阿黴素)、鬼臼素(例如，依托泊苷)、順鉑、mTOR抑制劑(例如，雷帕黴素)、甲氨喋呤、放射菌素D、海兔毒素10、秋水仙鹼、依米丁、三甲曲沙、氯苯氨啶、環孢靈、柔紅黴素、替尼泊苷、丙性黴素、烷基化劑(例如，苯丁酸氮芥)、5-氟尿嘧啶、坎疏辛、順鉑、甲硝唑，及 Gleevec™等。於其它實施例，本發明之化合物係與生物劑(諸如，Avastin或VECTIBIX)混合投藥。

[0246] 於某些實施例，本發明之化合物或其藥學可接受之組成物係與選自阿巴瑞克、阿地白介素、阿地白介素、阿侖單抗、阿利維A酸、安樂普利諾、六甲蜜胺、氨磷汀、阿那曲唑、三氧化二砷、天冬醯胺酶、阿扎胞苷、BCG活疫苗、比伐庫立瑪、氟尿嘧啶、蓓薩羅丁、博來黴素、保特佐米、白消安、卡普羅酮、卡培他濱、喜樹鹼、卡鉑、卡

莫司汀、塞來昔布、西妥昔單抗、苯丁酸氮芥、克拉曲濱、
 氯伐拉濱、環磷醯胺、阿糖胞苷、放線菌素、達比波廷 α 、
 柔紅黴素、地尼白介素、右雷佐生、多烯紫杉醇、多柔比
 星(中性)、多柔比星氫氯酸鹽、屈他雄酮丙酸鹽、表柔比星、
 依泊丁 α 、埃羅替尼、雌莫司汀、依托泊苷磷酸鹽、依托
 泊苷、依西美坦、非格司亭、氟尿苷、氟達拉濱、氟維斯
 群、吉非替尼、吉西他濱、吉妥單抗、戈舍瑞林乙酸鹽、
 組氨瑞林乙酸鹽、羥基尿素、替依莫單抗、依達比星、異
 環磷醯胺、伊馬替尼甲磺酸鹽、干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、
 依立替康、來那度胺、來曲唑、亞葉酸、柳培林乙酸鹽、
 左美索、洛莫司汀、甲地孕酮乙酸鹽、美法侖、巯基嘌呤、
 6-MP、美司那、氮甲喋呤、甲氧沙林、絲裂黴素C、米托
 坦、米托蒽醌、諾龍、奈拉濱、諾非突莫馬、奧普端白介
 素、草酸鉑、紫杉醇、帕利夫明、帕米膦酸、培加酶、培
 門冬酶、乙二醇化非格司亭、培莫曲塞二鈉、噴司他汀、
 哌泊溴烷、普卡黴素、吡吩姆鈉、甲基苄肼、奎納克林、
 拉布立酶、利妥昔單抗、沙格司汀、索拉非尼、鏈脲佐菌
 素、舒尼替尼馬來酸鹽、滑石、他莫昔芬、替莫唑胺、替
 尼泊苷、VM-26、羥內酯、硫鳥嘌呤、6-TG、噻替派、拓
 撲替康、托瑞米芬、托西莫單抗、曲妥珠單抗、維生素A
 酸、ATRA、尿嘧啶單芥、戊柔比星、長春鹼、長春新鹼、
 長春瑞濱、唑來磷酸鹽，或唑來磷酸之一或多種之抗增殖
 劑或化療劑混合投藥。

[0247] 亦可與本發明之抑制劑混合之藥劑之其它例子不受

限地包含：阿茲罕默氏症之治療劑，諸如，Aricept[®]及Exelon[®]；
 帕金森氏症之治療劑，諸如，L-DOPA/卡比多巴、安托卡朋、
 若比若、普拉克索、溴麥角隱亭、培高利特、苯海索，及阿曼他
 汀；用於治療多發性硬化症(MS)之藥劑，諸如， β 干擾素(例如，
 Avonex[®]及Rebif[®])、Copaxone[®]，及米托蒽醌；氣喘之治療劑，
 諸如，沙丁胺醇及Singulair[®]；用於治療精神分裂症之藥劑，
 諸如，金普薩、理思必妥、喹硫平，及氟哌啶醇；抗發炎藥劑 諸
 如，皮質類固醇、TNF阻斷劑、IL-1 RA、硫唑嘌呤、環磷醯胺，
 及柳氮磺吡啶；免疫調節及免疫抑制之藥劑，諸如，環孢靈、他
 克莫司、雷帕黴素、嗎替麥考酚酯、干擾素、皮質類固醇、環磷
 醯胺、硫唑嘌呤，及柳氮磺吡啶；神經營養因子，諸如，乙醯膽
 鹼酯酶抑制劑、MAO抑制劑、干擾素、抗痙攣藥物、鐵通道阻斷
 劑、利魯唑，及抗帕金森氏症藥劑；用於治療心血管疾病之藥劑，
 諸如， β -且斷劑、ACE抑制劑、利尿劑、硝酸鹽、鈣通道阻斷劑，
 及他汀類；用於治療肝臟疾病之藥劑，諸如，皮質類固醇、考來
 烯胺、干擾素，及抗病毒劑；用於治療血液異常之藥劑，諸如，
 皮質類固醇、抗白血病藥劑，及生長因子；及用於治療免疫不全
 異常之藥劑，諸如， γ 球蛋白。

[0248]於某些實施例，本發明之化合物或其藥學可接受
 之組成物係與單株抗體或siRNA治療劑混合投藥。

[0249]此等另外藥劑可與含本發明化合物之組成物分
 別地投藥，作為多藥劑方案之一部份。另外，此等藥劑可
 為單一藥劑型式之一部份，於單一組成物內與本發明之化
 合物一起混合。若以多藥劑方案之一部份投藥時，二活性

藥劑可同時、依序或彼此於一段時間內(一般係彼此於5小時內)提出。

[0250]於此使用時，“混合”、“經混合”等辭及相關用辭係指同時或依序投用依據本發明之治療劑。例如，本發明之化合物可與另外之治療劑於個別之單位藥劑形式同時或依序或單一之單元藥劑型式一起投藥。因此，本發明提供包含化學式I之化合物、另外之治療劑，及藥學可接受之載體、佐劑，或載劑之單一之單元藥劑型式。

[0251]可與載體材料混合產生單一藥劑型式之本發明化合物及另外之治療劑二者之量(於包含如上所述之另外治療劑之組成物內)會依治療之宿主及特定投藥模式而改變。較佳地，本發明之組成物需被配製成0.01-100毫克/公斤體重/天之本發明之藥劑可被投藥。

[0252]於包含另外治療劑之組成物，另外之治療劑及本發明化合物可增效地作用。因此，此等組成物中之另外治療劑之量會少於僅利用此治療劑之單一藥物治療所需者。於此等組成物，0.01 – 1,000 μg /公斤體重/天之劑量之另外治療劑可被投用。

[0253]存在於本發明組成物之另外治療劑之量將不多於一般於包含治療劑作為唯一活性劑之組成物中投用之量。較佳地，本發明揭露之組成物內之另外治療劑之量範圍係包含該藥劑作為唯一治療活性劑之組成物內一般存在之量之約50%至100%。

[0254] 本發明之化合物或其藥學組成物亦可被併納於用於

塗覆可移植之醫學裝置(諸如，人工器官、人造瓣膜、血管移植物、支架，及導管)之組成物內。例如，血管支架已被用於克服再狹窄(損傷後血管壁再變窄)。但是，使用支架或其它可移植裝置之患者冒有血栓形成或血小板活化之危險。此等不要之作用可藉由預先以包含激酶抑制劑之藥學可接受之組成物塗覆此裝置可避免或減輕。以本發明化合物塗覆之可移植裝置係本發明之另一實施例。

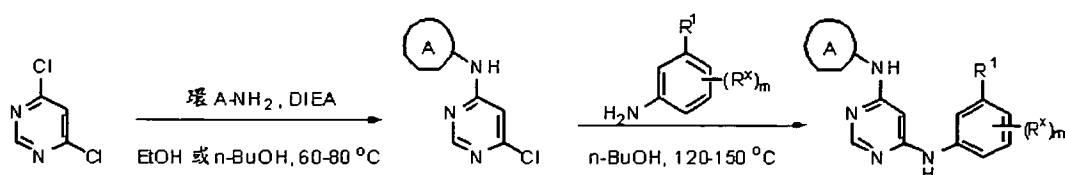
範例

[0255] 如下之實施例中所描述，於某些例示之實施例，化合物係依據下列概略程序製備。需瞭解雖然此等概略方法描述某些本發明化合物之合成，但下列概略方法及熟習此項技藝者所知之其它方法可被應用於此間所述之所有化合物及此等化合物之每一者之次種類及物種。

實施例1

流程1a

化學式II-a之化合物之合成



[0256] (6-氯-嘓啶-4-基)-(3-溴-苯基)-胺之合成：於乙醇(40毫升)內之4,6-二氯嘓啶(5克，33.6毫莫耳)、3-溴苯胺(5.8克，33.7毫莫耳)及N,N-二異丙基乙基胺(DIEA)(5.2克，40.2毫莫耳)之溶液於80°C加熱16小時。反應混合物冷卻至周圍溫度，添加二乙基醚(35毫升)，同時攪拌此混合物。產物沈

澱，過濾，以水清洗，及乾燥而提供5.9克(62%產率)之淡色固體。MS (m/z): $MH^+ = 284, 286, 288$ 。

[0257] 3-[6-(3-溴苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]-苯基胺之合成：於3毫升n-BuOH內之(6-氯-嘧啶-4-基)-(3-溴-苯基)-胺(300毫克，1.1毫莫耳)及苯-1,3-二胺(300毫克，2.75毫莫耳)之混合物於密封管內加熱至150°C持續16小時。溶劑藉由真空蒸發移除，且粗製產物藉由於矽石凝膠上以EtOAc/DCM溶劑系統之閃式色譜分析術純化而提供255毫克(65%產率)之標題化合物，呈黃色固體。MS (m/z): $MH^+ = 356, 358$ 。

[0258] 下列化合物係以實質上相似於如上之流程1a及實施列所述者之方式製備：

(a) 3-溴苯胺及苯-1,4-二胺產生4-[6-(3-溴苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基胺：MS (m/z): $MH^+ = 356, 358$ 。

(b) 3-氯-4-氟苯胺及苯-1,3-二胺產生3-[6-(3-氯-4-氟苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基胺 (I^R-4)。MS (m/z): $MH^+ = 330, 332$ 。

(c) 3-甲基苯胺及苯-1,3-二胺產生3-[6-(3-甲基苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基胺 (I^R-5)。MS (m/z): $MH^+ = 292$ 。

(d) 3-氯-4-(3-氟苯基)甲氧基苯胺及苯-1,3-二胺產生3-{6-[3-氯-4-(3-氟苯基)甲氧基苯基胺基]-嘧啶-4-基胺基}苯基胺 (I^R-6)。MS (m/z): $MH^+ = 436, 438$ 。

(e) 3-溴苯胺及3-乙炔基苯胺產生 N^4 -(3-溴苯基)- N^6 -(3-乙炔基苯基)嘧啶-4,6-二胺 ($I-12$)。MS ($M + H^+$) 365, 367;

^1H NMR (400 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 9.73 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.25 (s, 1H) ppm。

(f) 3-乙炔基苯胺產生 N^4, N^6 -雙(3-乙炔基苯基)嘧啶-4,6-二胺 (I-11)。 MS ($\text{M} + \text{H}^+$) 311, 312; ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 9.24 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.25 (t, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.12 (s, 2H) ppm。

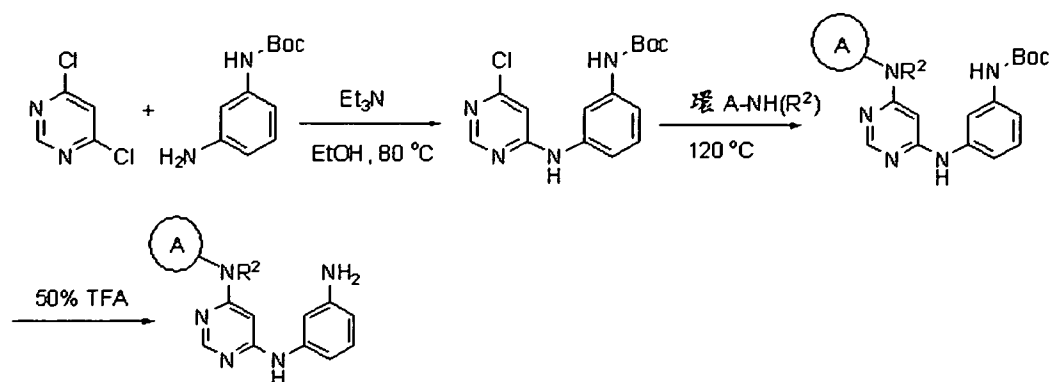
(g) 4-苯氧基苯胺及2,6-二胺基吡啶產生2-[6-(4-苯氧基苯基)-胺基嘧啶-4-基]胺基-6-胺基吡啶($\text{I}^{\text{R}}\text{-11}$) MS (m/z): $\text{MH}^+ = 372, 371$ 。

(h) 4-苯氧基苯胺及1,4-二胺基苯產生4-[6-(4-苯氧基苯基)胺基-嘧啶-4-基]胺基-胺基苯 ($\text{I}^{\text{R}}\text{-14}$) MS (m/z): $\text{MH}^+ = 370$

實施例2

流程2a

用於合成3-(6-單或二取代之胺基)嘧啶-4-基胺基)-苯基胺之序列A



[0259]雖然BOC保護基於上之流程2a及於下接著之流程中描述，但熟習此項技藝者會瞭解其它之胺保護基係適用於製備本發明之化合物。因此，各種不同之胺保護基被考量。

[0260]合成第三丁基3-(6-氯嘧啶-4-基胺基)苯基氨基甲酸酯 4,6-二氯嘧啶(1.5克，10毫莫耳)、第三丁基3-胺基苯基氨基甲酸酯(2.1克，10毫莫耳)及三乙基胺(2.2克，20毫莫耳)於乙醇(20毫升)內混合，於80°C加熱16小時。反應混合物冷卻至室溫，且溶劑於真空移除。膠狀粗製產物與20毫升之DCM混合，且於室溫攪拌產生灰白色固體，其被過濾且於真空下乾燥(1.6克，5毫莫耳)。MS (m/z): $MH^+ = 321, 323$ 。

[0261]合成第三丁基3-(6-[N-甲基-N-苯基胺基]嘧啶-4-基胺基)苯基-氨基甲酸酯 第三丁基3-(6-氯嘧啶-4-基胺基)苯基氨基甲酸酯(1.6克，5毫莫耳)及N-甲基苯胺(1.07克，10毫莫耳)之混合物於密封管內於120°C加熱2小時。反應混合物冷卻至室溫，與1毫升之1N NaOH及5毫升之DCM混合，攪拌30分鐘，產物被過濾且於真空下乾燥，產生固體產物。

MS (m/z): $MH^+ = 392$ 。

[0262] 合成3-[6-(N-甲基-N-苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基胺(I^R-8) 第三丁基3-(6-[N-甲基-N-苯基胺基]嘧啶-4-基胺基)苯基氨基甲酸酯(1.17克, 3毫莫耳)及TFA(50%, 於DCM, 10毫升)之混合物於室溫攪拌4小時。反應溶劑於真空下移除。粗製產物與1毫升之2N NaOH及5毫升之EtOAc混合, 攪拌30分鐘, 過濾及於真空下乾燥, 產生0.65克(75%)之標題化合物, 灰白色固體。(I^R-8) MS (m/z): $MH^+ = 292$ 。

[0263] 下列化合物係以實質上相似於流程2a所述之方式製備:

(a) 4-苯氧基苯基胺產生3-[6-(4-苯氧基苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基胺。(I^R-7) MS (m/z): $MH^+ = 370$ 。

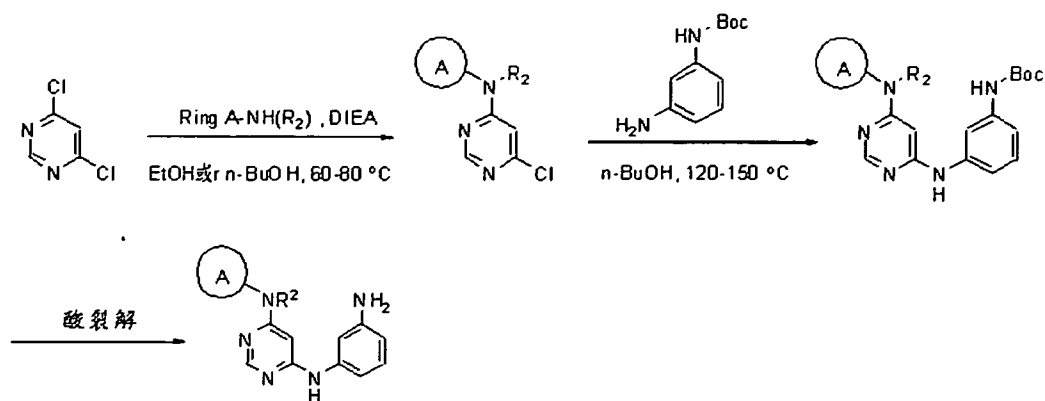
(b) 3-氯-4-(2-吡啶基)甲氧基苯胺產生3-{[6-(3-氯-4-(2-吡啶基)甲氧基苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基胺}。(I^R-9) MS (m/z): $MH^+ = 419, 421$ 。

(c) 3-氯-4-(3-氟苯甲氧基)苯胺產生3-[6-(3-氯-4-{3-氟苯甲氧基}苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]-苯基胺。(I^R-6) MS (m/z): $M^+ = 436, 438$ 。

(d) 苯胺產生3-[6-(苯基胺基)-嘧啶-4-基]胺基苯基胺。(I^R-15) MS (m/z): $MH^+ = 278$ 。

流程2b

用於合成3-(6-單或二取代之胺基嘧啶-4-基)胺基-苯基胺之序列B

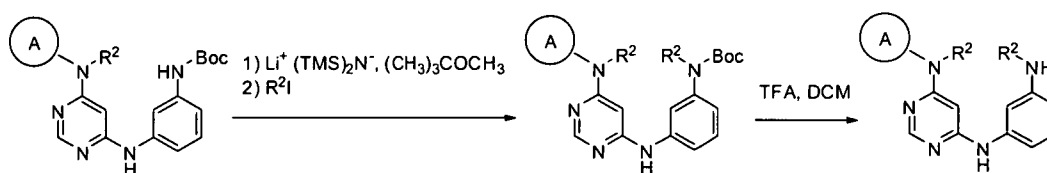


[0264] 合成3-[6-(4-溴-2-氟苯基氨基)-嘧啶-4-基-胺基]-苯基胺 (I^R-17)。於EtOH(10毫升)內之4-溴-2-氟苯胺(701毫克，3.69毫莫耳)、二異丙基乙基胺(0.70毫升，4.03毫莫耳)，及4,6-二氯嘧啶(500毫克，3.36毫莫耳)之溶液於85°C油浴加熱5天。殘餘物之閃式色譜分析術(2% MeOH / CHCl₃)產生380毫克(37%)之N-(4-溴-2-氟苯基)-6-氯嘧啶-4-胺，呈淡黃色固體。MS (m/z): 304, 302。於n-BuOH(4毫升)內之N-(4-溴-2-氟苯基)-6-氯嘧啶-4-胺(0.37克，1.22毫莫耳)及第三丁基3-胺基苯基氨基甲酸酯(0.28克，1.35毫莫耳)之懸浮液於120-130°C之油浴加熱6小時。反應混合物被冷卻及濃縮產生0.68克之棕色發泡體。閃式色譜分析術產生0.16克(28%)之第三丁基3-(6-[4-溴-2-氟苯基]胺基嘧啶-4-基)胺基苯基氨基甲酸酯，呈白色固體。MS (m/z): (M + H) 476, 474。第三丁基3-(6-[4-溴-2-氟苯基]胺基嘧啶-4-基)胺基苯基氨基甲酸酯(0.15克，0.32毫莫耳)被取至於二噁烷內之4M HCl(5毫升)。數分鐘後，白色固體開始沈澱。混合物靜置3小時，且經由旋轉式蒸發濃縮。添加飽和含水碳酸氫鈉(5毫升)，且混合物以音波處理數分鐘。固體藉由過濾收集，

且以水(5毫升)清洗，且於真空下乾燥隔夜產生0.12克(100%)之3-[6-(4-溴-2-氟苯基胺基)-嘧啶-4-基-胺基]-苯基胺(I^R-17)，呈白色粉末。MS (m/z): (M + H) 376, 374。

流程2c

合成3-(6-單或二取代之胺基嘧啶-4-基)胺基-N-取代之苯基胺



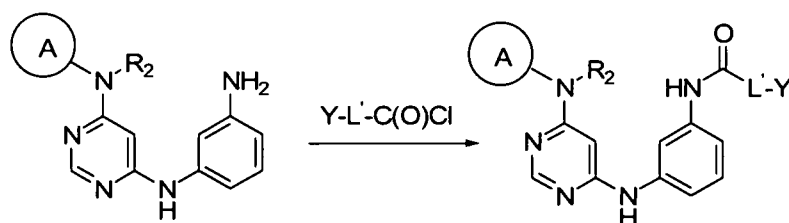
[0265] 合成第三丁基N-3-(6-氯嘧啶-4-基胺基)苯基-N-甲基氨基甲酸酯 對於0℃之10毫升THF內之第三丁基3-(6-氯嘧啶-4-基胺基)苯基氨基甲酸酯(2.000克，6.235毫莫耳)之攪拌溶液，於N₂下，以滴液方式添加於第三丁基甲基醚內之1.0 M之雙(三甲基矽烷基)鹽胺鋰溶液(6.23毫升，6.23毫莫耳)。淡黃色溶液於0℃攪拌30分鐘，然後，添加碘甲烷(0.43毫升，6.892毫莫耳，1.1當量)。溶液被緩慢加溫至室溫隔夜，濃縮，然後，於EtOAc及飽和KH₂PO₄溶液間分配。有機萃取物以鹽水溶液清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾，於真空濃縮，及進行色譜分析術(矽石凝膠，2% MeOH，於CH₂Cl₂)產生0.904克之第三丁基N-3-(6-氯嘧啶-4-基胺基)苯基-N-甲基氨基甲酸酯，呈灰白色固體。MS (m/z) M+1 = 335/337 (100/44%)，¹H NMR (CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 7.49 (bs, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.71 (bs, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

[0266] 合成N-3-[6-(3-氯-4-氟苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基-N-甲基胺(Int-C) 於25毫升之CH₂Cl₂內之第三丁基N-3-(6-氯嘧啶-4-基胺基)苯基-N-甲基氨基甲酸酯(0.486克, 1.095毫莫耳)之溶液以三氟乙酸(5毫升)處理。溶液於室溫於N₂下攪拌2小時, 濃縮, 且於CHCl₃及10% aq. NH₄OH溶液間分配。有機萃取物以鹽水溶液清洗, 乾燥(MgSO₄)。過濾, 及濃縮產生0.630克之N-3-[6-(3-氯-4-氟苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基-N-甲基胺(Int-C), 呈黃色油。MS (m/z): 344/346 (M+1, 100/68%)。TLC (SiO₂, 10% MeOH, 於CHCl₃): R_f 0.44。

實施例3

流程3a

用於成3-(6-單或二取代之胺基嘧啶-4-基)胺基-苯基胺之序列B



其中, L'係如此間所定義之L之子集, 以使Y-L'C(O)Cl造成其中R¹係-L-Y之提供之化合物之形成, 其中, L之終端甲撐基單元係以-NHC(O)-替代。

[0267] 合成N-{3-[6-(3-溴苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]-苯基}-2-丙烯醯胺(I-1) 於5毫升THF內之3-[6-(3-溴苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基胺(250毫克, 0.7毫莫耳)及三乙基胺(180毫克, 1.75毫莫耳)之溶液於室溫攪拌。丙烯醯氯(80毫

克，0.9毫莫耳)添加至反應混合物內，且於室溫攪拌1小時。溶劑藉由真空蒸發移除，且粗製產物藉由於矽石凝膠上以EtOAc/DCM溶劑系統之閃式色譜分析術純化提供115毫克(40%產率)之標題化合物，呈淡色固體。MS (m/z): MH^+ = 410, 412. 1H NMR (DMSO): 10.15 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.51-7.11 (m, 5H), 6.47 (dd, 1H, J_1 = 10.1 Hz, J_2 = 17.0 Hz), 6.27 (dd, 1H, J_1 = 1.9 Hz, J_2 = 17.0 Hz), 6.20 (s, 1H), 5.76 (dd, 1H, J_1 = 10.1 Hz, J_2 = 1.9 Hz) ppm。

[0268]下列化合物係以實質上相似於流程3a所述之方式製備：

(a) 4-[6-(3-溴苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基胺及丙烯醯氯產生N-{4-[6-(3-溴苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基}-2-丙烯醯胺(I-93)。MS (m/z): MH^+ = 410, 412. 1H NMR (DMSO): 10.10 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.22 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.43 (dd, 1H, J_1 = 10.0 Hz, J_2 = 17.0 Hz), 6.24 (d, 1H, J = 17.0 Hz), 6.13 (s, 1H), 5.73 (d, 1H, J = 10.0 Hz) ppm。

(b) 3-[6-(3-溴苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基胺及丙醯氯產生N-{3-[6-(3-溴苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基}-丙醯胺(I^R-3)。MS (m/z): MH^+ = 412, 414. 1H NMR (DMSO): 9.78 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.20 (m, 2H), 7.05 (m,

3H), 6.12 (s, 1H), 2.27 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz), 1.03 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz) ppm。

(c) 3-[6-(3-溴苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基胺及(E)-2-丁烯醯氯產生(E)-N-{3-[6-(3-溴苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]-苯基}-2-丁烯醯胺(I-8)。MS (m/z): $M+H^+ = 424, 426$. 1H NMR (DMSO): 9.87 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.44 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.20 (m, 4H), 7.05 (dd, 1H, $J_1 = 1.0$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz), 6.75 (m, 1H), 6.15 (m, 2H), 1.81 (d, 3H, $J = 7.8$ Hz) ppm。

(d) 3-[6-(3-氯-4-氟苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基胺(I^R -4)及丙烯醯氯產生N-{3-[6-(3-氯-4-氟苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基}-2-丙烯醯胺(I-2)。MS (m/z): $MH^+ = 384, 386$. 1H NMR (DMSO): 9.29 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.25 (m, 5H), 6.42 (dd, 1H, $J_1 = 10.1$ Hz, $J_2 = 17.0$ Hz), 6.22 (dd, 1H, $J_1 = 1.9$ Hz, $J_2 = 17.0$ Hz), 6.09 (d, 1H, $J_1 = 0.7$ Hz), 5.69 (dd, 1H, $J_1 = 10.1$ Hz, $J_2 = 1.9$ Hz) ppm。

(e) 3-[6-(3-甲基苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基胺及丙烯醯氯產生N-{3-[6-(3-甲基苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基}-2-丙烯醯胺(I-4)。MS (m/z): $M+H^+ = 346$. 1H NMR (DMSO): 9.11 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), 7.31-7.05 (m, 7H), 6.74 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 6.41 (dd, 1H, $J_1 = 10.0$ Hz, $J_2 = 17.0$ Hz), 6.20 (dd, 1H, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 17.0$ Hz), 6.14 (s, 1H), 5.69 (dd, 1H, $J_1 = 10.1$

Hz, $J_2 = 2.0$ Hz), 2.23 (s, 3H) ppm。

(f) 3-{6-[3-氯-4-(3-氟苯基)甲氧基苯基胺基]-嘧啶-4-基胺基}苯基胺 (I^R -6)及丙烯醯氯產生N-{3-[6-(3-氯-4-(3-氟苯基)甲氧基苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基}-2-丙烯醯胺 (II-6)。MS (m/z): $M+H^+ = 490, 492$. 1H NMR (DMSO): 9.13 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 7.40-7.10 (m, 10H), 6.41 (dd, 1H, $J_1 = 10.0$ Hz, $J_2 = 17.0$ Hz), 6.20 (dd, 1H, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 17.0$ Hz), 6.05 (s, 1H), 5.70 (dd, 1H, $J_1 = 10.1$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz), 5.14 (s, 2H) ppm。

(g) 4-苯氧基苯基胺產生3-[6-(4-苯氧基苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基胺 (I^R -7)及丙烯醯氯產生N-{3-[6-(4-苯氧基苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基}-2-丙烯醯胺 (I-13)。MS (m/z): $MH^+ = 424$. 1H NMR (DMSO): 9.14 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.35 – 6.92 (m, 11H), 6.42 (dd, 1H, $J_1 = 10.1$ Hz, $J_2 = 16.9$ Hz), 6.22 (dd, 1H, $J_1 = 1.9$ Hz, $J_2 = 16.9$ Hz), 6.12 (s, 1H), 5.70 (dd, 1H, $J_1 = 1.9$ Hz, $J_2 = 10.1$ Hz) ppm。

(h) 3-[6-(N-甲基-N-苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基胺 (I^R -8)及丙烯醯氯產生N-{3-[6-(N-甲基-N-苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基}-2-丙烯醯胺(I-15)：灰白色固體；70毫克；20%；MS (m/z): $MH^+ = 346$ 。 1H NMR (DMSO): 10.02 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.45 – 7.12 (m, 6H), 6.45 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.70 (m, 1H), 3.35 (s, 3H) ppm。

(i) 3-[[6-(3-氯-4-(2-吡啶基)甲氧基苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基胺(I^R -9)及丙烯醯氯產生N-(3-(6-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯基)-2-丙烯醯胺(I -16)。MS (m/z): $MH^+ = 473, 475(3:1)$ 。 1H NMR (DMSO): 10.10 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92 – 7.73 (m, 4H), 7.57 (d, 1H), 7.38 – 7.06 (m, 5H), 6.45 (dd, 1H), 6.23 (dd, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.72 (dd, 1H), 5.20 (s, 2H) ppm。

(j) 3-[6-(3-氯-4-氟苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基胺(I^R -4)及1-氰基環丙烷羰基氯產生N-[3-(6-{3-氯-4-氟苯基胺基}嘧啶-4-基)胺基]苯基-1-氰基環丙烷甲醯胺(I -47)。MS (m/z): $M+1 = 423/425$, 1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.04 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.47-7.16 (m, 9H), 6.74 (b, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.1 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.18 (s, 6H)。

(k) 3-[6-(3-氯-4-氟苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基胺(I^R -4)及氯乙醯氯產生2-氯-N-{3-[6-(3-氯-4-氟苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]-苯基}-乙醯胺(I -49)。MS (ES^+): $(M+1)^+ = 406$ (100%), $(M+3)^+ = 408$ (75%)。 1H -NMR (DMSO- d_6 , δ 10.31 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.47-7.24 (m, 5H), 6.15 (s, 1H), 4.26 (s, 2H)。

(l) 3-[6-(3-氯-4-氟苯基)胺基嘧啶-4-基]胺基苯基胺(I^R -4)及2-氯丙醯氯產生2-氯-N-[3-(6-{3-氯-4-氟苯基}胺基

嘧啶-4-基)胺基苯基]丙醯胺(I-50)。MS (ES⁺): (M + 1)⁺ = 420 (100%), (M + 3)⁺ = 422 (75%)。¹H-NMR (DMSO-d₆, δ 10.32 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.47-7.26 (m, 5H), 6.14 (s, 1H), 4.69 (四重, 1H), 1.61 (d, 3H)。

(m) 3-[6-(3-氯-4-氟苯基胺基)嘧啶-4-基胺基]苯基胺(I^R-4)及1-三氟甲基環丙烷羰基氯產生N-[3-(6-{3-氯-4-氟苯基}胺基嘧啶-4-基)胺基苯基]-1-三氟甲基環丙烷甲醯胺(I-51)。MS (ES) (m/z): 466/468 [M+1, 100/45%]。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.61 (m, 1H), 9.07-9.18 (m, 2H), 8.14 (m, 1H), 7.63-7.8 (m, 2H), 7.03-7.21 (m, 5H), 5.94 (bs, 1H), 1.12-1.27 (m, 4H)。

(n) N-3-[6-(3-氯-4-氟苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基-N-甲基胺(Int-D)及丙烯醯氯產生N-3-[6-(3-氯-4-氟苯基胺基)嘧啶-4-基]胺基苯基-N-甲基-2-丙烯醯胺(I-53)。MS (m/z): 398/400 (M+1, 100/63%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.32 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.25-7.68 (m, 5H), 7.06 (bs, 1H), 6.41-6.47 (m, 1H), 6.26-6.29 (m, 1H), 5.71-5.80 (m, 2H)。

(o) 3-[6-(4-溴-2-氟苯基)胺基嘧啶-4-基]胺基苯基胺(I^R-17)及丙烯醯氯產生N-3-[6-(4-溴-2-氟苯基胺基)嘧啶-4-基]胺基苯基]-2-丙烯醯胺(I-55)。MS (M + H⁺) 430, 428。 ¹H NMR (d⁶-DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.57 (d, J = 11 Hz, 1H), 7.45-7.15

(m, 4H), 6.46 (dd, $J = 12$ 及 10 Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.75 (d, $J = 10$ Hz, 1H)。

(p) 2-[6-(4-苯氧基苯基)胺基-嘧啶-4-基]胺基-6-胺基吡啶(I^R -11)及丙烯醯氯產生N-6-[6-(4-苯氧基苯基)胺基-嘧啶-4-基]]胺基吡啶-2-基丙烯醯胺(I-63)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 5.75 (d, $J = 10.20$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 17.04$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 10.08$ & 16.92 Hz, 1H), 6.96-7.00 (m, 4H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.18 (bd, $J = 3.28$ Hz, 1H), 7.33-7.38 (m, 3H), 7.62-7.69 (m, 4H), 8.29 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 10.15 (s, 1H); MS: m/z 425.3 ($M+1$)。

(q) 2-[6-(3-甲基苯氧基)-嘧啶-4-基]胺基-6-胺基吡啶(I^R -12)及丙烯醯氯產生N-6-[6-(3-甲基苯氧基)-嘧啶-4-基]]胺基吡啶-2-基丙烯醯胺(I-65) ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.40 (s, 3H), 5.86 (d, $J = 9.44$ Hz, 1H), 6.49-6.61 (m, 2H), 6.83 (bs, 1H), 6.95-7.05 (m, 3H), 7.15 (d, $J = 7.48$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 15.08$ Hz, 2H), 7.54 (bd, $J = 5.56$ Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 10.78 (s, 1H); LCMS: m/z 348.8 ($M+1$)。

(r) 2-[6-(4-苯氧基苯氧基)-嘧啶-4-基]胺基-6-胺基吡啶(I^R -13)及丙烯醯氯產生N-6-[6-(4-苯氧基苯氧基)-嘧啶-4-基]]胺基吡啶-2-基}丙烯醯胺(I-66) ^1H NMR (MeOD) δ ppm: 5.92 (dd, $J = 11.60$, Hz, 1H), 6.50-6.54 (m, 2H), 6.75-7.28 (m, 10H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.91 (t, $J = 16.08$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H); LCMS: m/z 426 ($M+1$)。

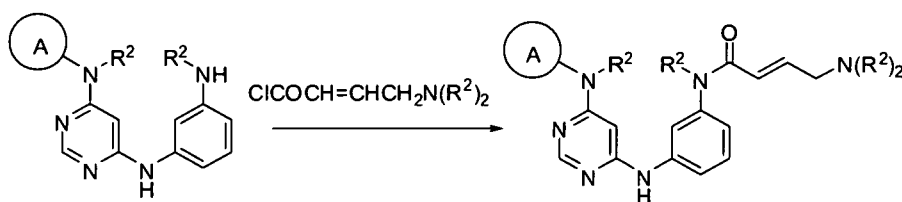
(s) 3-[6-(苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基胺。 $(I^R$ -15)丙烯

醯氯產生N-3-[6-(苯基胺基)-嘓啶-4-基]胺基苯基丙烯醯胺
(I-67) ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 5.72 (dd, $J = 2.04$ & 10.04 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.25 (dd, $J = 2$ & 16.92 Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 10.04$ & 16.88 Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 7.36$ Hz, 1H), 7.19-7.31 (m, 4H), 7.54 (d, $J = 7.68$ Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.11 (s, 1H); MS: m/z 332.8 ($M+1$)。

實施例4

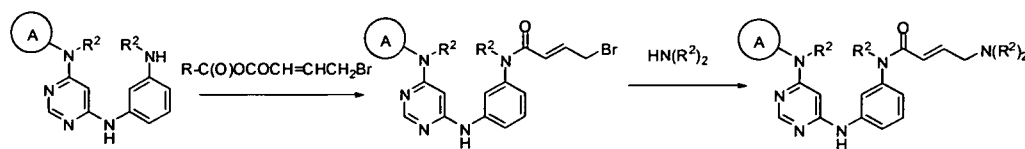
流程4a

用於合成N-3-(6單或二取代之胺基嘓啶-4-基)胺基-N-單或未取代之苯基-4-胺基-取代之-2丁烯醯胺之序列A



流程4b

用於合成N-3-(6-單或二取代之-胺基嘓啶-4-基)胺基-N-單或未取代之-苯基-4-胺基-取代之-2-丁烯醯胺之序列B



[0269] 合成(E)-N-(3-(6-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基胺基)-嘓啶-4-基胺基)苯基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯胺 (I-19). 3-{[6-(3-氯-4-(2-吡啶基)甲氧基苯基胺基)-嘓啶-4-基胺基]苯基胺} (I^R-9) 溶於N-甲基吡咯烷酮(1.2毫升), 且於10分鐘期間以滴液方式添加至於乙腈內之(E)-4-(二甲基胺基)

丁-2-烯醯氯氫氨酸鹽之冰冷溶液。反應於冰浴攪拌2小時。對此混合物添加碳酸氫鈉至pH大於9。形成之油以EtOAc (3 x 25毫升)萃取。一部份之物料係不可溶且被置於一側。有機層被乾燥(MgSO₄)，過濾，及蒸發成暗紅色油。藉由TLC: SiO₂ CHCl₃:MeOH/NH₄OH (8:1) 19:1顯示，二油皆含有大量之產物。此等油被混合，且藉由於矽石凝膠(25X300 mm)之閃式管柱色譜分析術純化，其係先以5%甲醇/氫氧化銨8/1洗提移除非極性之雜質，其後，以10%甲醇/氫氧化銨8/1洗提59毫克之產物。樣品藉由第二次於矽石凝膠(25x250 mm)之閃式管柱色譜分析術進一步純化，其係以10%甲醇/氫氧化銨8/1洗提，產生標題化合物(16.3毫克，0.03毫莫耳，6.4%產率)。MS (ES+) 530(M⁺): 552, (M+Na); ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ (ppm): 10.04 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.14(s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.29 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.22 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.18 (m, 2H), 6.74 (m, 1H), 6.30 (d, 1H, J = 15 Hz) 6.10 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.18 (s, 6H) ppm; HPLC: t_R = 5.15分鐘，97.5% (YMC-Pack ODS-A 4.6x100 mm, 於5.5分鐘期間由80%水/20%乙腈至5%水/95%乙腈，維持至9分鐘)。

[0270]合成(E)-N-3-(6-[3-甲基苯基]胺基嘧啶-4-基)胺基苯基-4-溴-2-丁烯醯胺(Int-D) 對於0℃之4-溴-丁-2-烯酸(0.72克)之攪拌溶液，於氮氛圍下，及於5毫升THF內之三乙基胺(0.61毫升，4.38毫莫耳)，添加異丁基氯甲酸酯

(0.56毫升，4.32 毫莫耳)。混合物攪拌15分鐘，其後，以滴液方式添加於50毫升內之N-(3-胺基-苯基)-N'-3-甲基苯基胺基-嘧啶-4,6-二胺(1.015克，3.483毫莫耳)之溶液。反應加溫至室溫隔夜。樣品被濃縮，然後，於EtOAc及飽和NaHCO₃溶液間分配。有機萃取物以鹽水溶液清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮。形成之棕色發泡狀固體以二乙基醚清洗，及真空乾燥產生0.960克之粗製(E)-N-3-(6-[3-甲基苯基]胺基嘧啶-4-基)胺基苯基-4-溴-2-丁烯醯胺(Int-D)，呈磚棕色固體。 MS (m/z): (M+1) 438/440 (71/75%)。

[0271] 合成(E)-N-3-(6-[3-甲基苯基]胺基嘧啶-4-基)胺基苯基-4-(甲基-丙-2-炔基)胺基-2-丁烯醯胺(I-58) 對於10毫升THF內之N-[3-(6-{3-甲基苯基}胺基-嘧啶-4-基胺基)-4-溴-2-丁烯醯胺(Int-D)(0.492克，1.122毫莫耳)及三乙基胺(0.20毫升，1.44毫莫耳)之於0 °C時於N₂下之攪拌溶液，添加(經由注射器)N-甲基-丙炔胺(0.11毫升，1.173毫莫耳)。溶液加溫至室溫隔夜，濃縮，然後，於EtOAc與飽和NaHCO₃溶液間分配。有機萃取物以鹽水溶液清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮。殘餘物進行色譜分析術(矽石凝膠，10% MeOH，於CHCl₃中)產生0.110克之(E)-N-3-(6-[3-甲基苯基]胺基嘧啶-4-基)胺基苯基-4-(甲基-丙-2-炔基)胺基-2-丁烯醯胺(I-58)。 MS (APCI) m/z 427 (M+1, 100%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.06 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.16-7.36 (m, 6H), 6.70-6.73 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.32 (d, 1H), 3.30-3.49 (m),

3.14-3.27 (m, 3H), 2.18-2.39 (m, 7H, 於 δ 2.25 [3H]及 δ 2.29 [3H]含有單重)。

[0272]合成(E)-N-3-(6-[3-甲基苯基]胺基嘧啶-4-基)胺基苯基-4-哌嗪基-2-丁烯醯胺(I-57) 對於10毫升THF內之N-[3-(6-{3-甲基苯基}胺基-嘧啶-4-基胺基)-4-溴-2-丁烯醯胺(Int-D)(2.15克, 4.91毫莫耳)及三乙基胺(0.86毫升, 6.17毫莫耳)之於0°C於N₂下之攪拌溶液, 以滴液方式添加於10毫升THF內之1-Boc-哌嗪(0.92克, 4.91毫莫耳)之溶液。溶液加溫至室溫隔夜, 濃縮, 然後, 於EtOAc與飽和NaHCO₃溶液間分配。有機萃取物以鹽水溶液清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾, 及濃縮, 產生2.76克之4-{3-[3-(6-{3-甲基苯基}胺基-嘧啶-4-基胺基)-苯基氨基甲醯基]-烯丙基}-哌嗪-1-羧酸第三丁基酯, 呈膠狀棕色固體。此物料被溶於100毫升之CH₂Cl₂。添加20毫升之三氟乙酸, 且混合物於室溫於N₂下攪拌2小時。混合物於真空濃縮, 以飽和NaHCO₃溶液鹼化, 且以EtOAc(2x 100毫升)萃取。混合之有機萃取物被乾燥(MgSO₄), 過濾, 及於真空濃縮。殘餘物進行色譜分析術(矽石凝膠, 5% MeOH, 於CHCl₃[500毫升]內, 然後, 1% NH₄OH-10% MeOH, 於CHCl₃)產生0.404克之(E)-N-3-(6-[3-甲基苯基]胺基嘧啶-4-基)胺基苯基-4-哌嗪基-2-丁烯醯胺。(I-57) MS (m/z): 444 (M+1, 100%)。 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.03 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.17-7.36 (m, 6H), 6.79-6.80 (d, 1H), 6.72-6.75 (m, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.08-3.39 (m, 含有水

及~3H), 2.70-2.72 (m, 4H), 2.30-2.42 (m, 4H), 2.29 (s, 3H)。

[0273]下列化合物係以實質上相似於如上之流程4a所述者之方式製備：

(a) 3-(6-[3-氯-4-{3-氟苯甲基氧}]苯基胺基)-嘧啶-4-基)胺基苯基胺 (I^R -6) 及 4-二甲基胺基-2-丁烯醯氯產生 (E)-N-3-([6-(3-氯-4-{3-氟苯甲基氧}]苯基胺基)-嘧啶-4-基)胺基苯基-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯胺(I-46)。MS (m/z): M^+ = 547, 549(3:1), H-NMR (DMSO- d_6) δ 10.04 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.47-7.16 (m, 9H), 6.74 (b, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.1 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.18 (s, 6H)。

(b) 3-[6-(3-甲基苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基胺 (I^R -5) 及 4-(二甲基胺基)-2-丁烯醯氯產生 (E)-N-{3-[6-(3-甲基苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基}-4-二甲基胺基-2-丁烯醯胺 (I-17)。MS (m/z): MH^+ = 403。

(c) 3-[6-(3-氯-4-氟苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基胺 (I^R -4) 及 4-(二甲基胺基)-2-丁烯醯氯產生 (E)-N-{3-[6-(3-氯-4-氟苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基}-4-二甲基胺基-2-丁烯醯胺 (I-18)。MS ($M + H^+$) 441, 443; 1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 10.01 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.95 (dd, $J = 7$ 及 3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.35-7.10 (m, 3H), 6.69 (dt, $J = 15$ and 5 Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.02 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 2.14 (s, 6H) ppm。

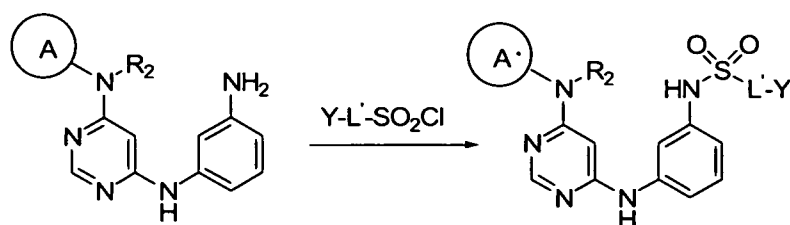
(d) N-3-[6-(3-氯-4-氟苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]苯基-N-甲基胺 (Int-C) 及 4-二甲基氨基-2-丁烯醯氯產生 (E)-N-(3-[6-(3-氯-4-氟苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]苯基-N-甲基-4-(二甲基氨基)丁-2-烯醯胺 (I-48) MS (ES) (m/z): 455/457 (M+1, 37/13%)及228 (100%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.22 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.25-7.68 (m, 5H), 7.05 (bs, 1H), 6.73-6.76 (m, 1H), 6.26-6.29 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.06 (bs, 2H), 1.99 (s, 6H)。

(e) 3-[6-(4-苯氧基苯基氨基)-嘧啶-4-基]氨基苯基胺 ($\text{I}^{\text{R}}-7$)及4-二甲基氨基-2-丁烯醯氯產生 (E)-N-3-[6-(4-苯氧基苯基)氨基-嘧啶-4-基]氨基苯基-4-(二甲基氨基)丁-2-烯醯胺 (I-62) ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 2.19 (s, 6H), 3.07 (d, $J = 5.36$ Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 6.29 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 6.68-6.75 (m, 1H), 6.95-6.98 (m, 4H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.20 (dd, $J = 7.88$ & 8.12 Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.32$ Hz, 2H), 7.36 (dd, $J = 7.52$ & 7.84 Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.76$ Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.15 (d, $J = 8.84$ Hz, 2H), 10.04 (s, 1H); LCMS: m/z 481 (M+1)。

實施例5

流程5a

合成N-{3-[6-(芳基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-苯基}-乙烯磺醯胺



[0274] 其中，L'係如上定義之L之子集，如此，Y-L'SO₂Cl造成其中R¹係-L-Y之提供之化合物之形成，其中，L之終端甲撐基單元係以-NHSO₂-替代。

[0275] 合成N-{3-[6-(3-氯-4-氟苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基}-乙烯磺醯胺(I-3) 於10毫升THF內之3-[6-(3-氯-4-氟苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基胺 (I^R-4)(300毫克，0.9毫莫耳)及三乙基胺(500毫克，5毫莫耳)之溶液於室溫攪拌。2-氯乙烷磺醯氯(360毫克，2.25毫莫耳)添加至反應混合物，且攪拌於室溫持續1小時。粗製產物藉由矽石凝膠上以EtOAc/庚烷溶劑系統之閃式色譜分析術純化，提供35毫克(9%)之標題化合物，棕色固體。MS (m/z): MH⁺ = 420, 422。 ¹H NMR (DMSO): 9.92 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.40-7.22 (m, 4H), 7.14 (m, 1H), 6.20 (m, 2H), 6.05 (m, 3H) ppm。

[0276] 下列化合物係以實質上相似於流程5a之方式製備：

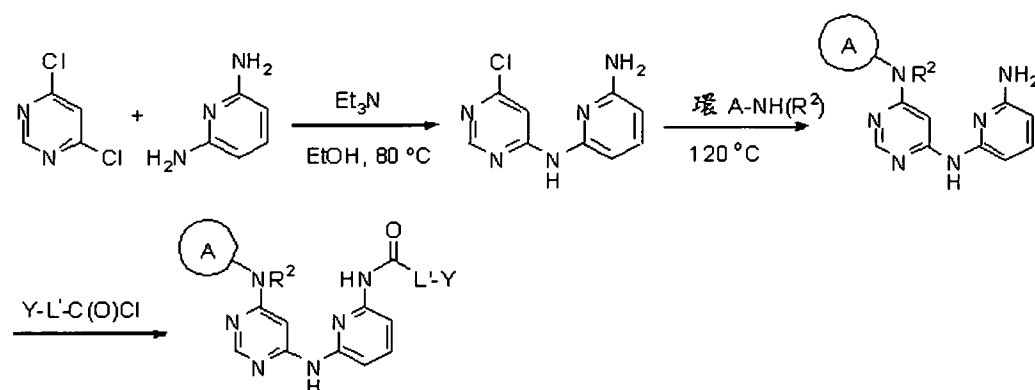
(a) 3-{6-[3-氯-4-(3-氟苯基)甲氧基苯基胺基]-嘧啶-4-基胺基}苯基胺 (I^R-6)產生N-{3-[6-(3-氯-4-(3-氟苯基)甲氧基-苯基胺基)-嘧啶-4-基胺基]苯基}-乙烯磺醯胺(I-7)。MS (m/z): M+H⁺ = 526, 528 (2:1). MS (m/z): M+H⁺ = 490, 492 (2:1). ¹H NMR (DMSO): 9.91 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.40-7.10 (m, 9H), 6.70 (m, 2H), 6.12 (d, 1H, J = 17.0 Hz), 6.02 (m, 2H), 5.14 (s, 2H) ppm。

(b) 3-[6-(3-甲基苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]苯基胺(I^R-5) 產生N-{3-[6-(3-甲基苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]苯基}-乙烯磺醯胺(II-5)。MS (m/z): M+H⁺ = 382. ¹H NMR (DMSO): 9.90 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.37 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 7.26 (m, 3H), 7.13 (m, 2H), 6.70 (m, 3H), 6.13 (m, 2H), 6.00 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 2.24 (s, 3H) ppm。

實施例6

流程6a

合成N²-醯基化之6-(6-單或二取代之-氨基嘧啶-4-基)氨基-2-氨基吡啶



[0277] 合成N-(6-氯-嘧啶-4-基)-吡啶-2,6-二胺 於密封玻璃瓶內之15毫升之正丁醇內之2,6-二氨基吡啶(1.530克，14.020毫莫耳)及4,6-二氯嘧啶(2.610克，17.519毫莫耳)之混合物於100°C加熱72小時。暗棕色樣品被冷卻，濃縮移除大部份之正丁醇，然後，於EtOAc及飽和NaHCO₃溶液間分配。乳化液形成，樣品經由塞里塑料(Celite)墊材過濾，且層被分離。有機萃取物以飽和KH₂PO₄及鹽水溶液清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮成棕色油狀固體。樣品懸浮於50毫升之CH₂Cl₂內，冷卻，及過濾產生1.017克之N-(6-氯-嘧

啖-4-基)-吡啖-2,6-二胺，呈黃橙色固體。MS (ES) (m/z) 222/224 ($M+1$, 100/63%)。TLC (SiO_2 , 50% EtOAc，於己烷內): R_f 0.33。

[0278] 合成N-(6-胺基-吡啖-2-基)-N'-(3-氯-4-氟苯基)-嘧啖-4,6-二胺 (Int-E) 於密封玻璃瓶內之10毫升之正丁醇內之N-(6-氯-嘧啖-4-基)-吡啖-2,6-二胺(1.000克，4.512毫莫耳)及3-氯-4-氟苯胺(1.380毫莫耳)之混合物於120 °C加熱24小時。樣品被冷卻，濃縮移除大部份之正丁醇，然後，以EtOAc及飽和 NaHCO_3 溶液稀釋。樣品於室溫攪拌30分鐘，及過濾。固體以新的EtOAc及水清洗，及真空乾燥產生1.063克之N-(6-胺基-吡啖-2-基)-N'-(3-氯-4-氟苯基)-嘧啖-4,6-二胺 (Int-E)，呈褐色固體。MS (ES) (m/z) 331/333 ($M+1$, 100/65%)。TLC (SiO_2 , 10% MeOH，於 CHCl_3 內): R_f 0.25。

[0279] 合成(E)-N-[6-(3-氯-4-氟苯基胺基)嘧啖-4-基胺基吡啖-2-基]-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯胺(I-52)

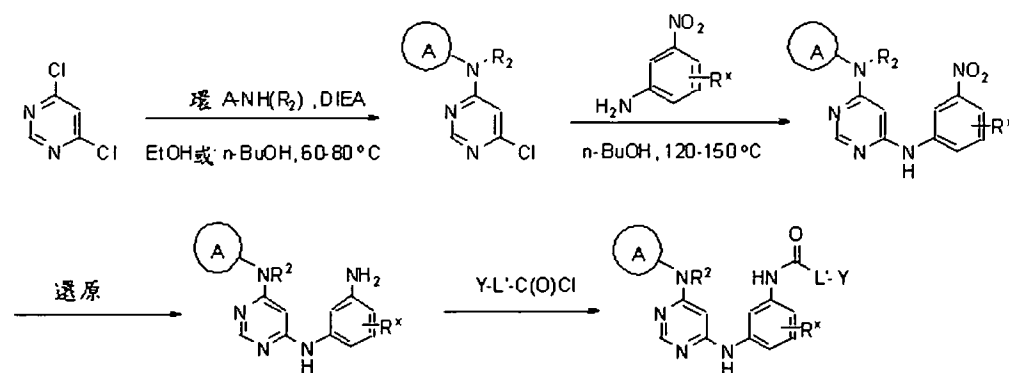
對於15毫升之含有5滴DMF之THF內之4-二甲基胺基-丁-2-烯酸氫氨酸鹽(0.500克，3.019毫莫耳)之於0 °C於 N_2 下之攪拌懸浮液，以滴液方式添加(經由注射器)草醯氫(0.28毫升，3.210毫莫耳)。氣體之形成立即開始。樣品於0 °C攪拌~30分鐘，於室溫~2小時，再次冷卻至0 °C，然後，以滴液方式添加於15毫升THF及3毫升NMP內之N-(6-胺基-吡啖-2-基)-N'-(3-氯-4-氟-苯基)-嘧啖-4,6-二胺(Int-E)(0.500克，1.512毫莫耳)之溶液而處理。冰浴被移除，樣品於室溫攪拌2小時，然後，於EtOAc及飽和 NaHCO_3 溶液間分配。有機

萃取物以鹽水溶液清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮成黃色固體。固體懸浮於EtOAc(~25毫升)內，於室溫攪拌~ 12小時，過濾，及真空乾燥產生0.459克(69%)之(E)-N-[6-(3-氯-4-氟苯基氨基)嘧啶-4-基氨基吡啶-2-基]-4-(二甲基氨基)丁-2-烯醯胺(I-52)，呈淡黃色固體。MS (m/z): 442/444 (M+1, 100/37%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.19 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.05-8.07 (m, 1H), 7.54-7.72 (m, 4H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.10 (bs, 1H), 6.79-6.82 (m, 1H), 6.54-6.57 (m, 1H), 3.14 (bs, 2H), 2.23 (bs, 6H)。

實施例7

流程7a

合成N-醯基化之3-(6-單或二取代之-胺基嘧啶-4-基)胺基-單取代之-苯基胺



[0280] 合成N-(5-胺基-2-甲基苯基)-N'-(3-氯-4-氟苯基)-嘧啶-4,6-二胺 (Int-F) 於10毫升之正丁醇內之4-(3-氯-4-氟苯基)-6-氯嘧啶-4-基胺(I^R-4) (1.2克，4.6毫莫耳)、2-甲基-5-硝基苯胺(0.85克，5.5毫莫耳)及1毫升之濃HCl之混合物於120°C加熱16小時。攪拌時，5毫升EtOAc添加至反應混合

物。沈澱之淡黃色產物被過濾，且於真空下乾燥，產生N-(3-氯-4-氟苯基)-N'-(2-甲基-5-硝基苯基)嘧啶-4,6-二胺。 MS (APCI) (m/z): 374/376 (M+1)。於5毫升HOAc及2毫升MeOH內之N-(3-氯-4-氟苯基)-N'-(2-甲基-5-硝基苯基)嘧啶-4,6-二胺(0.55克，1.5毫莫耳)及鐵粉(35篩目，0.5克，5 eq)之混合物迴流加熱2小時。溶劑於真空移除，且暗色殘餘物與150毫升之CH₂Cl₂及15毫升之飽和K₂CO₃溶液混合，且於室溫攪拌30分鐘。有機層被乾燥(MgSO₄)，濃縮，然後，藉由閃式色譜分析術(矽石凝膠，MeOH/NH₄OH/CH₂Cl₂)純化提供0.115克之N-(5-胺基-2-甲基苯基)-N'-(3-氯-4-氟苯基)嘧啶-4,6-二胺，呈淡色固體。(Int-F) MS (m/z): 344/346 (M+1)。

[0281]以實質上相似於上述者之方式，4-(3-氯-4-氟苯基胺基)-6-氯嘧啶及2-甲氧基-5-硝基苯胺產生N-(5-胺基-2-甲氧基苯基)-N'-(3-氯-4-氟苯基)嘧啶-4,6-二胺。(Int-G) MS (m/z): 360/362 (M+1)。

[0282]合成(E)-N-[3-(6-{3-氯-4-氟苯基}胺基)-嘧啶-4-基胺基)-4-甲基苯基]-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯胺(I-54) N-(5-胺基-2-甲基苯基)-N'-(3-氯-4-氟苯基)嘧啶-4,6-二胺(Int-F)及4-二甲基胺基-2-丁烯醯氯以相似於流程4a所述者之方式混合產生(E)-N-[3-(6-{3-氯-4-氟苯基}胺基)-嘧啶-4-基胺基)-4-甲基苯基]-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯胺(I-54)。MS (m/z): 455/457 (M+1, 100/39%)。 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.02 (bs, 1H), 10.66 (bs, 1H), 9.92 (bs, 1H), 9.39 (bs, 1H), 7.92-7.94 (m, 1H), 7.75 (bs, 1H), 7.27-7.56 (m, 4H), 6.80 (m,

1H), 6.54 (d, 1H), 5.89 (bs, 1H), 3.92 (bs, 2H), 2.75 (bs, 6H), 2.17 (bs, 3H)。

[0283]以實質上相似於對於合成(I-54)所述之方式，N-(5-胺基-2-甲氧基苯基)-N'-(3-氯-4-氟苯基)嘧啶-4,6-二胺(Int-G)及4-二甲基胺基-2-丁烯醯氯產生(E)-N-[3-(6-[3-氯-4-氟苯基]-胺基嘧啶-4-基)胺基-4-甲氧基苯基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯胺(I-59)。MS (m/z): 471/473 (M+1, 100/41%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9.97 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.93-7.98 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.69-6.72 (m, 1H), 6.26 (d, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.17 (s, 6H)。

實施例8

合成2-[6-(3-甲基苯氧基)-嘧啶-4-基]胺基-6-胺基吡啶(I^R-12)

[0284]於密封玻璃瓶內之15毫升之正丁醇內之2,6-二胺基吡啶(1.530克，14.020毫莫耳)及4,6-二氯嘧啶(2.610克，17.519毫莫耳)之混合物於100°C加熱72小時。暗棕色樣品被冷卻，且於減壓濃縮而移除大部份之正丁醇。然後，殘餘物於EtOAc及飽和NaHCO₃溶液間分配。乳化液形成，樣品經由塞里塑料墊材過濾，且層被分離。有機萃取物以飽和KH₂PO₄及鹽水溶液清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾，且濃縮成棕色油狀固體。樣品懸浮於~50毫升之CH₂Cl₂，冷卻，及過濾產生1.017克(36%)之N-(6-氯-嘧啶-4-基)-吡啶-2,6-二胺，呈黃橙色固體。MS: m/z 222/224 (M+1, 100/63%)。對

於DMF(1毫升)內之N-(6-氯-嘧啶-4-基)-吡啶-2,6-二胺(100毫克, 0.45毫莫耳)之溶液, 添加3-甲基酚(88毫克, 0.8毫莫耳)及無水K₂CO₃(93毫克, 0.6毫莫耳)。反應混合物於145°C加熱16小時。然後, 冷卻且DMF於減壓下移除, 產生黃色膠狀殘餘物。殘餘物被取至EtOAc(20毫升)內, 依序以水(5毫升)及鹽水(5毫升)清洗, 且於Na₂SO₄乾燥。過濾後於減壓下濃縮, 提供黃色凝膠, 其藉由管柱色譜分析術(SiO₂, 60-120, EtOAc/己烷, 5/5)進一步純化產生100毫克之2-[6-(3-甲基苯氧基)-嘧啶-4-基]胺基-6-胺基吡啶(I^R-12), 呈淡黃色固體。MS: m/z 294 (M+H)

[0285] 下列化合物係以實質上相似於上述程序之方式製備:

(a) 4-苯氧基酚及2,6-二胺基吡啶產生2-[6-(4-苯氧基苯氧基)-嘧啶-4-基]胺基-6-胺基吡啶(I^R-13) MS (m/z): MH⁺ = 372。

(b) 4-硝基酚及1,3-二胺基苯產生3-[6-(4-硝基苯氧基)-嘧啶-4-基]胺基-胺基苯 (I^R-16) MS (m/z): MH⁺ = 324

實施例9

[0286] 合成N-3-[6-(3-乙炔基苯基胺基)-嘧啶-4-基]胺基苯基-2-丙烯醯胺(I-68) 對於乾DMF(4.0毫升)內之I^R-1(150毫克, 0.42毫莫耳)之攪拌溶液, 於N₂下添加Pd(PPh₃)₂Cl₂(14.7毫克, 0.021毫莫耳)、CuI(3.9毫克, 0.021毫莫耳)、PPh₃(22.07毫克, 0.08毫莫耳), 及二乙基胺(94.8毫克, 6.3毫莫耳)。反應混合物另外以N₂吹掃10分鐘, 添加

三甲基矽烷基乙炔(45.5毫克, 0.46毫莫耳), 然後, 於120 °C 接受微波照射30分鐘。混合物被冷卻, 以5 毫升之水稀釋, 經由塞里塑料(celite®)過濾, 且以EtOAc(2x10毫升)萃取。混合之EtOAc萃取物以水及其後以鹽水清洗, 且於Na₂SO₄ 乾燥。於減壓下濃縮產生粗製產物, 其藉由管柱色譜分析術(SiO₂, MeOH/CHCl₃, 1/99)純化產生100毫克之棕色固體。含有無水K₂CO₃(73.9毫克, 0.53毫莫耳)之於氮氛圍下之於2毫升乾甲醇內之此物料之溶液於室溫攪拌16小時。反應混合物被過濾, 且濾液於減壓下濃縮產生殘餘物, 其藉由管柱色譜分析術(SiO₂, 230-400, MeOH/CHCl₃, 1/99)進一步純化產生70毫克之淡棕色固體。對於0°C 之NMP(1.0毫升)內之此物料之攪拌溶液, 添加丙烯醯氨(105毫克, 1.16毫莫耳), 且反應混合物於0 °C攪拌1小時。然後, 反應混合物以水淬熄, 以10% NaHCO₃溶液鹼化, 且以EtOAc萃取。混合之EtOAc萃取物依序以水及鹽水清洗, 於Na₂SO₄乾燥, 且於減壓下濃縮。獲得之殘餘物藉由製備之HPLC進一步純化產生8毫克之N-3-[6-(3-乙炔基苯基)胺基嘧啶-4-基]胺基-苯基-2-丙烯醯胺 (I-68), 呈灰白色固體。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 4.15 (s, 1H), 5.73-5.76 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.25 (dd, J = 1.96 & 17.00 Hz, 2H), 6.46 (dd, J = 10.2 & 16.96 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.64 Hz, 1H), 7.21-7.33 (m, 3H), 7.54 (d, J = 7.96 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.28 (d, J = 11.08 Hz, 2H), 10.13 (s, 1H); MS: m/z 356.8 (M+1)。

實施例10

[0287] 合成 N-3-[6-(4-[4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺基]-羰基]胺基)苯氧基嘧啶-4-基]胺基苯基氯乙醯胺(I-69)

[0288] **步驟1**：對 THF(10毫升)內之 3-[6-(4-硝基苯氧基)-嘧啶-4-基]胺基-胺基苯(I^R-16)(650毫克，2.01毫莫耳)之溶液，於 N₂ 氛圍下添加 Et₃N(305毫克，3.01毫莫耳)及 (Boc)₂O(525毫克，2.4毫莫耳)。反應混合物於 60 °C 進一步加熱16小時。殘餘物於冷卻至室溫及於真空下移除溶劑後獲得。殘餘物溶於 EtOAc(10毫升)。EtOAc 萃取物依序以水(5毫升)及鹽水(2毫升)清洗，於 Na₂SO₄ 乾燥。於減壓下濃縮，其後藉由管柱色譜分析術(SiO₂, 60-120, CHCl₃/MeOH, 9/1)純化產生400毫克之 Boc 衍生物，呈黃色固體。

[0289] **步驟2**：得自步驟1之物料溶於 MeOH(8毫升)，且 10% Pd/C(40毫克)於 N₂ 氛圍下添加。反應混合物於 Parr 裝置氫化(H₂，3公斤，室溫，16小時)。反應混合物經由塞里塑料(celite®)過濾，且溶劑於減壓下移除，產生250毫克之胺，呈黃色固體。

[0290] **步驟3**：對得自步驟2之物料，添加藉由於 0 °C 氮氛圍下使於 10 毫升甲苯內之 24 毫克之 4-氯-3-三氟甲基苯胺與於甲苯內之 0.08 毫升之 20%-光氣溶液反應而製備之 4-氯-3-三氟甲基苯基異氰酸酯之甲苯溶液，其後，添加 Et₃N(0.07毫升)且於 110 °C 持續16小時。胺及異氰酸酯之反應混合物於 110 °C 進一步加熱4小時，然後，以水(1毫升)淬熄，且以 EtOAc(2x20毫升)萃取。EtOAc 萃取物以水(5毫

升)、鹽水(2毫升)清洗，且於 Na_2SO_4 乾燥。過濾後於真空濃縮而提供殘餘物，其藉由管柱色譜分析術(SiO_2 , 230-400, 己烷/ EtOAc , 9/1)純化成20毫克之Boc/尿素中間產物，呈黃色固體。

[0291]步驟4: 對於 0°C 之 CH_2Cl_2 (2毫升)內之45毫克之此中間產物之溶液，於 N_2 氛圍下添加TFA(0.01毫升)。反應混合物於室溫攪拌4小時，依序以10% NaHCO_3 溶液(1毫升)及鹽水(1毫升)清洗，且於 Na_2SO_4 乾燥。於減壓下濃縮產生25毫克之胺/尿素中間產物，呈微棕色固體。

[0292]步驟5: 於 0°C 之THF(2毫升)及 Et_3N (10毫克，0.1毫莫耳)內之得自步驟4之胺/尿素中間產物(45毫克，0.05毫莫耳)之溶液，於 N_2 氛圍下添加氯乙醯氯(55毫克，0.1毫莫耳)。反應混合物冷卻至室溫，且攪拌2小時。反應混合物於減壓下濃縮，且殘餘物於 EtOAc (4毫升)及水(1毫升)間分配。 EtOAc 層被分離，以鹽水(2毫升)清洗，且於 Na_2SO_4 乾燥。過濾後於減壓下濃縮，產生殘餘物，其藉由管柱色譜分析術(SiO_2 , 230-400, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 9/1)進一步純化產生N-3-[6-(4-[4-[[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺基]羰基]胺基]苯氧基]苯基)胺基-嘧啶-4-基]胺基苯基氯乙醯胺(I-69)，呈淡黃色固體。 ^1H NMR (MeOD) δ ppm: 4.19 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 6.92$ Hz, 2H), 7.14-7.23 (m, 3H), 7.50-7.55 (m, 3H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.30 (s, 1H); MS: m/z 593 ($\text{M}+1$)。

實施例11

[0293] 合成(E)-N-3-(6-[3-甲基苯基氨基]-嘧啶-4-基)胺基苯基-4-(4-乙醯基哌嗪-1基)-2-丁烯醯胺(I-60)

對於10毫升THF內之(E)-N-3-(6-[3-甲基苯基]胺基嘧啶-4-基)胺基苯基-4-哌嗪基-2-丁烯醯胺(I-57)(0.291克，0.655毫莫耳)及三乙基胺(0.14毫升，1.004毫莫耳)之於0 °C於N₂下之攪拌溶液，添加(經由注射器)乙醯氯(0.05毫升，0.70毫莫耳)。樣品加溫至室溫隔夜，濃縮，然後於EtOAc及飽和NaHCO₃溶液間分配。有機萃取物以鹽水溶液清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾，濃縮，及進行色譜分析術(矽石凝膠，1% NH₄OH-10% MeOH，於CHCl₃)產生0.0705克之(E)-N-3-(6-[3-甲基苯基]胺基嘧啶-4-基)胺基苯基-4-(4-乙醯基哌嗪-1基)-2-丁烯醯胺(I-60)，白色固體。¹H NMR (DMSO-d₆, δ 2.00 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.35-2.41 (m, 4H), 3.15-3.16 (m, 2H), 3.31-3.46 (m, 含有水及~ 4H), 6.19 (s, 1H), 6.32 (d, 1H), 6.73-6.80 (m, 2H), 7.16-7.35 (m, 6H), 7.90 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.17 (s, 1H)及10.05 (s, 1H); MS: m/z 486 (M+1, 100%)。

實施例12

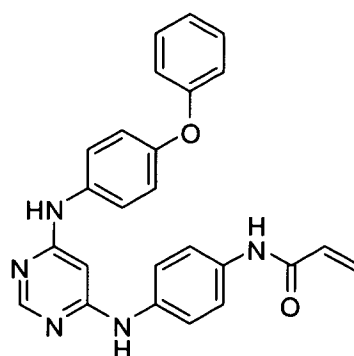
[0294] 合成(E)-N-(3-[6-(3-氯-4-氟苯基氨基)-嘧啶-4-基胺基]苯基-N-甲基-4-(二甲基-d₆-胺基)丁-2-烯醯胺(I-61)

對於3毫升THF內之於0 °C於氮氛圍下之4-溴-丁-2-烯酸(0.28克)及三乙基胺(0.25毫升)之攪拌溶液，添加異丁基氯甲酸酯(0.22毫升)。混合物攪拌15分鐘，其後，以滴液方

式添加於50毫升THF內之3-[6-(3-氯-4-氟苯基)胺基嘧啶-4-基]胺基苯基胺(I^R-4)(0.46克)之溶液。反應加溫至室溫隔夜。樣品被濃縮，然後，於EtOAc及飽和NaHCO₃溶液間分配。有機萃取物以鹽水溶液清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮。形成之棕色發泡體狀之固體以二乙基醚清洗，及真空乾燥，產生0.378克之(E)-N-3-(6-[3-氯-4-氟苯基胺基]嘧啶-4-基)胺基苯基-4-溴-2-丁烯醯胺(Int-E)。MS (m/z): 480, 478, 476 (25/100/80 %)。對於10毫升THF內之Int-E(0.378克，0.794毫莫耳)及三乙基胺(0.28毫升，2.01毫莫耳)之於0℃於N₂下之攪拌溶液，以一份式添加二甲基-d₆-胺氫氨酸鹽(0.070克，0.799毫莫耳)。樣品加溫至室溫隔夜，然後，於EtOAc及飽和NaHCO₃溶液間分配。有機萃取物以鹽水溶液清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮。殘餘物進行色譜分析術(矽石凝膠，1% NH₄OH-10% MeOH，於CHCl₃)產生0.0582克(16%)之(E)-N-(3-[6-(3-氯-4-氟苯基胺基)-嘧啶-4-基]胺基苯基-4-(二甲基-d₆-胺基)丁-2-烯醯胺(I-61)，褐色固體。¹H NMR (DMSO-d₆) δ, 3.05-3.07 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 6.29-6.32 (m, 1H), 6.72-6.75 (m, 1H), 7.21-7.47 (m, 5H), 7.90 (s, 1H), 7.92-8.01 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.36 (s, 1H)及10.06 (s, 1H); MS: m/z 447/449 (M+1, 100/49%)。

實施例13

[0295]I-80可以實質上相似於如上之流程4a所述之方式製備：

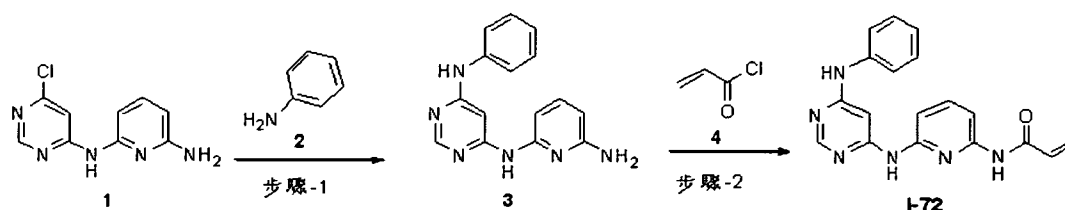


I-80

4-[6-(4-苯氧基苯基)胺基-嘧啶-4-基]胺基-胺基苯
(I^R-14)及丙烯醯氯產生N-4-[6-(4-苯氧基苯基)胺基-嘧啶-4-基]胺基苯基丙烯醯胺(I-80)，灰白色固體。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 5.73 (dd, J = 1.6 & 10.0 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 2 & 16.8 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 10 & 16.8 Hz, 1H), 6.95-6.70 (m, 4H), 7.09 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.55-7.61 (m, 4H), 8.23 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 10.1 (s, 1H); LCMS : m/e 423.8 (M⁺)。

實施例14

流程14a



[0296] 合成N-6-(6-(苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)吡啶-2-基)
丙烯醯胺 (I-72)

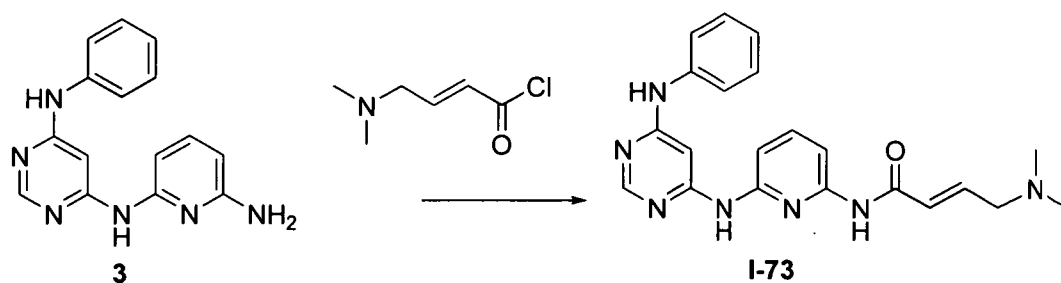
步驟-1 於n-BuOH(25毫升)內之N²-(6-氯嘧啶-4-基)吡
啶-2,6-二胺(1)(0.25克，1.1毫莫耳)及苯胺(2)(0.16克，1.7

毫莫耳)之溶液於壓力管內於120 °C加熱12小時。反應混合物被冷卻，溶於甲醇(10毫升)，且於減壓下濃縮。殘餘物溶於乙酸乙酯(35毫升)，且連續以10%碳酸氫鈉溶液(20毫升)、水(20毫升)，及飽和鹽水(20毫升)清洗。乙酸乙酯萃取物於Na₂SO₄乾燥，且於減壓下濃縮產生殘餘物，其以二乙基醚研製產生(260毫克，83%)之N⁴-(6-胺基吡啶-2-基)-N⁶-苯基嘧啶-4,6-二胺 (3)，呈灰白色固體。

步驟-2 對於NMP(10毫升)內之3(0.2克，0.7毫莫耳)之攪拌溶液，於0°C以滴液方式添加丙烯醯氯(0.097克，1毫莫耳)。反應混合物於相同溫度攪拌20分鐘，然後，加溫至室溫持續1.5小時。其以10%碳酸氫鈉溶液(4毫升)淬熄，且以乙酸乙酯(2×35毫升)萃取。混合之乙酸乙酯層以水(20毫升)、飽和鹽水(20毫升)清洗，於Na₂SO₄乾燥，且於減壓下濃縮。殘餘物藉由管柱色譜分析術(SiO₂，60-120，石油醚/EtOAc：90/10)進一步純化產生N-6-(6-(苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)吡啶-2-基)丙烯醯胺(I-72)，呈棕色固體。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm：5.80 (dd, J = 1.84 & 10.12 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 1.8 & 16.96 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 10.08 & 16.88 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.32 Hz, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.28 (t, J = 7.52 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.60-7.70 (m, 4H), 8.30 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 10.06 (s, 1H); LCMS：m/e 332.6 (M⁺)。

實施例15

流程15a



[0297] 合成(E)-4-(二甲基胺基)-N-(6-(6-(苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)吡啶-2-基)丁-2-烯醯胺 (I-73)

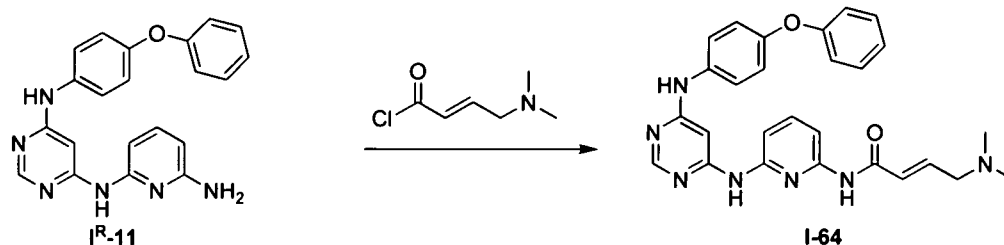
對於N₂下之乙腈(20毫升)及DMF(0.05毫升)之攪拌溶液，添加N,N-二甲基胺基巴豆酸氫氯酸鹽(0.47克，2.8毫莫耳)。10分鐘後，此溶液被冷卻至0-5 °C。添加草醯氯(0.44克，3.5毫莫耳)，且反應混合物於0-5 °C維持30分鐘。使其加溫至室溫，且攪拌持續2小時。然後，加熱至40 °C持續5分鐘，且再次使其達室溫，且攪拌10分鐘，獲得淡微綠色之二甲基胺基巴豆醯氯溶液，其以此用於下步驟。

對於NMP(10毫升)內之N⁴-(6-胺基吡啶-2-基)-N⁶-苯基嘧啶-4,6-二胺(0.2克，0.7毫莫耳)之攪拌溶液，於N₂氛圍下於0 °C以滴液方式添加二甲基胺基巴豆醯氯溶液。反應混合物於此溫度維持30分鐘，且加溫至室溫且攪拌2小時。混合物以碳酸氫鈉溶液(1毫升)淬熄，且以EtOAc(2×35毫升)萃取。混合之乙酸乙酯萃取物以水(20毫升)及鹽水(20毫升)清洗，於Na₂SO₄乾燥，且於減壓下濃縮。殘餘物藉由管柱色譜分析術(SiO₂, 60-120，產物係以於氯仿內之4-6%甲醇洗提)純化產生(E)-4-(二甲基胺基)-N-(6-(6-(苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)吡啶-2-基)丁-2-烯醯胺(I-73)，呈微黃色固體。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.24 (s, 6H), 3.13 (d, J = 5.76 Hz,

2H), 6.56 (d, $J = 15.52$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 15.36$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J = 7.36$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 1.16$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 7.56$ Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.65-7.7 (m, 4H), 8.31 (d, $J = 2.44$ Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 10.16 (s, 1H); LCMS : m/e 390.3 ($M+1$)。

實施例16

流程16a



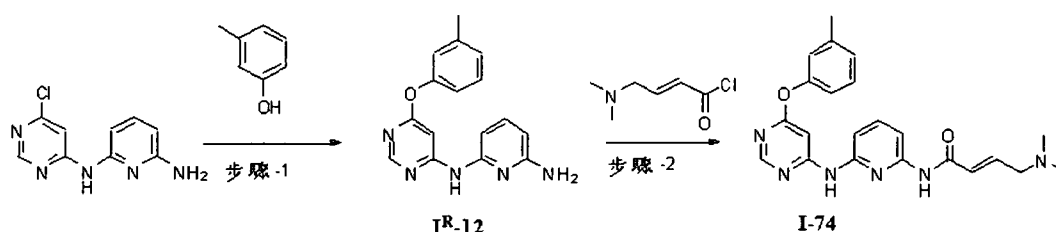
[0298] 合成(E)-4-(二甲基氨基)-N-(6-(6-(4-苯氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)吡啶-2-基)丁-2-烯醯胺(I-64)

二甲基氨基巴豆醯氯溶液係藉由依據實施例15a之程序使於含有DMF(1滴)之 CH_3CN (4毫升)內之二甲基氨基巴豆酸氫氯酸鹽(0.36克, 2.16毫莫耳)與草醯氯(0.34克, 2.70毫莫耳)反應而製備。此酸氯化物係於 0°C 以滴液方式添加至於NMP(8毫升)內之 N^4 -(6-氨基吡啶-2-基)- N^6 -4-苯氧基苯基嘧啶-4,6-二胺(IR^{R} -11)(0.2克, 0.54毫莫耳)之攪拌溶液。反應於 0°C 攪拌1小時, 以EtOAc(5毫升)稀釋, 且以10% NaHCO_3 (2毫升)、水(2毫升)及鹽水(2毫升)清洗。於 Na_2SO_4 乾燥, 其後, 於減壓下濃縮而提供殘餘物, 其藉由管柱色譜分析術(SiO_2 , 60-120, 氯仿/甲醇, 9/1)進一步純化產生(E)-4-(二甲基氨基)-N-(6-(6-(4-苯氧基苯基氨基)嘧啶-4-基

胺基)吡啶-2-基)丁-2-烯醯胺(I-64)，呈黃色固體。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.18 (s, 6H), 3.05 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 6 & 15.6 Hz, 1H), 6.96-6.99 (m, 4H), 7.07-7.15 (m, 2H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.64-7.7 (m, 4H), 8.30 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 10.07 (s, 1H); LCMS : m/e 482.4 (M+1)。

實施例17

流程17a



[0299] 合成(E)-4-(二甲基胺基)-N-(6-(6-(3-甲基苯氧基)嘧啶-4-基胺基)吡啶-2-基)丁-2-烯醯胺(I-74)

步驟1

對於DMF(1毫升)內之N²-(6-氯嘧啶-4-基)吡啶-2,6-二胺(100毫克，0.45毫莫耳)之溶液，添加3-甲基酚(88毫克，0.8毫莫耳)及無水K₂CO₃(93毫克，0.6毫莫耳)。反應混合物於145 °C加熱16小時。然後，冷卻且DMF於減壓下移除而產生黃色膠狀殘餘物。殘餘物被取至EtOAc(20毫升)內，且以水(5毫升)、鹽水(5毫升)清洗，且於Na₂SO₄乾燥。過濾後於減壓下濃縮而提供黃色凝膠，其藉由管柱色譜分析術(SiO₂, 60-120, EtOAc/己烷, 5/5)進一步純化產生N²-(6-(3-甲基苯氧基)嘧啶-4-基)吡啶-2,6-二胺(IR-12)(100毫克，75%)，呈淡

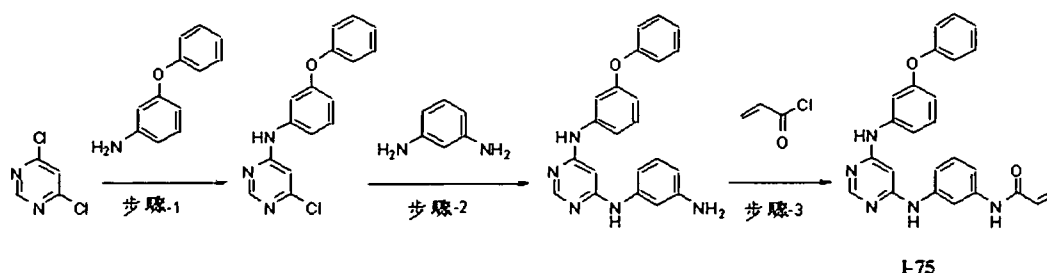
黃色固體。

步驟2

對於NMP(2毫升)內之I^R-12(75毫克，0.25毫莫耳)之溶液，於0℃添加二甲基胺基巴豆醯氯(168毫克，1.02毫莫耳)。反應混合物於室溫攪拌1小時，然後，以NaHCO₃溶液(2毫升)淬熄。混合物以EtOAc(3x5毫升)萃取，且混合之EtOAc萃取物以水(5毫升)、鹽水(5毫升)清洗，且於Na₂SO₄乾燥。於減壓下濃縮提供黃色油，其進一步藉由管柱色譜分析術(SiO₂, 60-120, 氯仿/甲醇, 9/1)純化產生(E)-4-(二甲基胺基)-N-(6-(6-(3-甲基苯氧基)嘧啶-4-基胺基)吡啶-2-基)丁-2-烯醯胺(I-74)，呈淡棕色固體。¹H NMR (CD₃OD) δ ppm: 2.35 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 3.25 (dd, J = 1.2 & 6.6 Hz, 2H), 6.40 (d, J = 13.16 Hz, 1H), 6.92-7.01 (m, 3H), 7.12 (t, J = 8.12 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.84 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.69 (t, J = 6.24 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H); LCMS: m/e 404.8 (M⁺)。

實施例18

流程18a



[0300] 合成N-(3-(6-(3-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯基)丙烯醯胺 (I-75)

步驟1

於正丁醇(5毫升)內之4,6-二氯嘧啶(0.5克, 3.3毫莫耳)、3-苯氧基苯胺(0.75克, 4毫莫耳)及DIPEA(0.65克, 5毫莫耳)之溶液接受微波照射(110°C , 30分鐘)。反應混合物被冷卻, 於減壓下濃縮, 且殘餘物溶於EtOAc(10毫升)。溶液以水(5毫升)及鹽水(5毫升)清洗, 且於 Na_2SO_4 乾燥。於減壓下濃縮產生殘餘物, 其藉由管柱色譜分析術(SiO_2 , 60-120, 己烷/乙酸乙酯, 8/2)純化產生6-氯-N-(3-苯氧基苯基)嘧啶-4-胺(0.56克, 56%), 呈灰白色固體。

步驟2

6-氯-N-(3-苯氧基苯基)嘧啶-4-胺(0.25克, 0.8毫莫耳)、1,3-二胺基苯(0.36克, 3.3毫莫耳)、正丁醇(10毫升)及濃HCl(61毫克, 1.6毫莫耳)之溶液接受微波照射(160°C , 15分鐘)。反應混合物被冷卻, 於減壓下濃縮, 且殘餘物被取至EtOAc(10毫升)內。EtOAc溶液以水(5毫升)及鹽水(5毫升)清洗, 且於 Na_2SO_4 乾燥。於減壓下濃縮產生殘餘物, 其藉由管柱色譜分析術(SiO_2 , 60-120, 己烷/乙酸乙酯, 6/4)純化產生 N^4 -(3-胺基苯基)- N^6 -(3-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺(0.1克, 32%), 呈棕色固體。

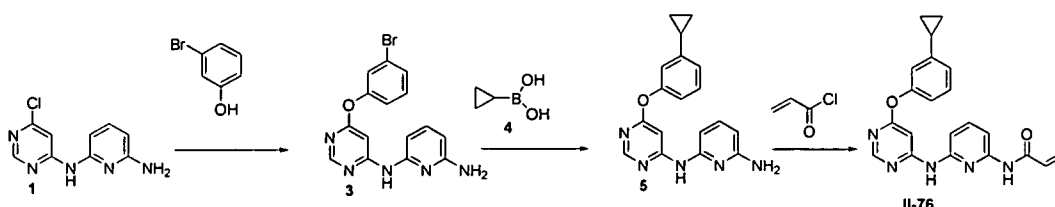
步驟3

對於 CH_2Cl_2 (2毫升)內之 N^4 -(3-胺基苯基)- N^6 -(3-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺(40毫克, 0.1毫莫耳)、 Et_3N (0.03毫升, 0.2毫莫耳)及NMP(0.4毫升)之攪拌溶液, 於 0°C 添加丙烯醯氯(6)(29毫克, 0.3毫莫耳)。使反應混合物達室溫, 且於此

溫度攪拌3小時。以10% NaHCO₃溶液(2毫升)、水(2毫升)、鹽水(2毫升)清洗，且於Na₂SO₄乾燥。過後後於減壓下濃縮而提供殘餘物，其藉由管柱色譜分析術(SiO₂, 230-400, 氯仿/甲醇, 9/1)純化產生N-(3-(6-(3-苯氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯基)丙烯醯胺(I-75)，呈淡棕色固體。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 5.73 (dd, J = 1.72 & 10 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.24 (dd, J = 1.92 & 17 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 10.04 & 16.88 Hz, 1H), 6.54-6.57 (m, 1H), 7.01-7.05 (m, 2H), 7.11-7.15 (dd, J = 0.88 & 7.48 Hz, 1H), 7.19-7.32 (s, 4H), 7.35-7.41 (m, 4H), 7.89 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 10.26 (s, 1H); LCMS : m/e 423.8 (M+1)。

實施例19

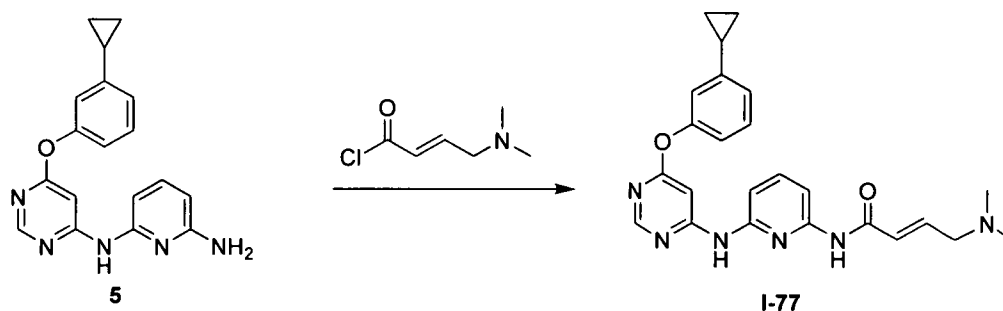
流程19a



[0301]化合物I-76可依據流程19a藉由使中間產物1與3-溴酚偶合，其後使中間產物3及4進行硼酸偶合產生中間產物5而製備。然後，中間產物5可使用與實施例6者相似之方案以丙烯醯氯處理產生化合物 I-76。

實施例20

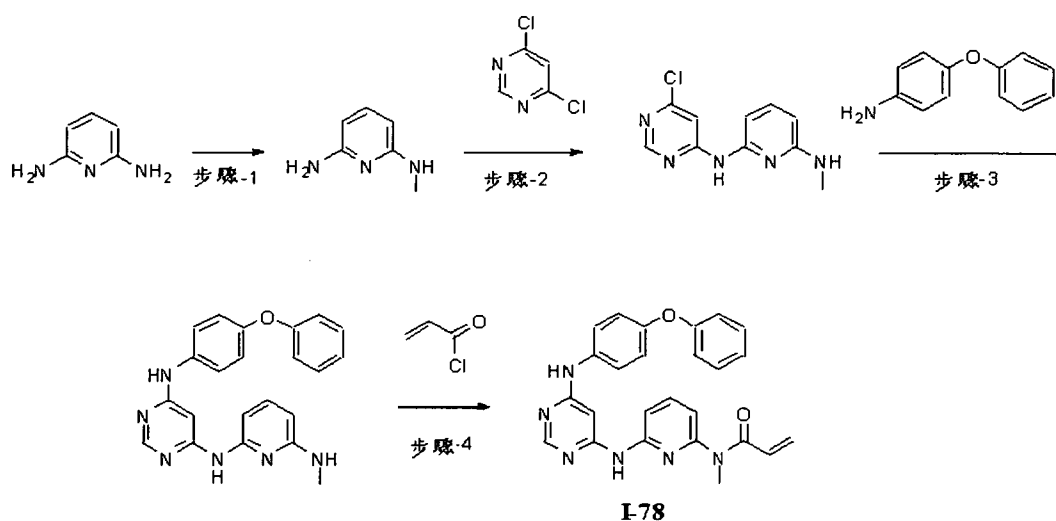
流程20a



[0302] 化合物I-77可依據流程20a藉由使用相似於實施列6之方案以(E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯氯處理中間產物5而製備。

實施例21

流程21



[0303] 合成N-甲基-N-(6-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)吡啶-2-基)丙烯醯胺(I-78)

步驟1

對於乾THF(100毫升)內之2,6-二胺基吡啶(10克，91.63毫莫耳)之溶液，添加K₂CO₃(18.8克，136.23毫莫耳)及CH₃I(13克，91.63毫莫耳)，且反應混合物於室溫攪拌16小

時。添加水(10毫升)，且混合物以EtOAc(100毫升)萃取。EtOAc層被乾燥，且於減壓下濃縮。殘餘物以管柱色譜分析術(SiO_2 , 60-120, 氯仿)進一步純化產生2-甲基氨基-6-氨基吡啶(1.1克，10%)，呈棕色固體。

步驟2

於正丁醇(5毫升)內之2-甲基氨基-6-氨基吡啶(0.5克，4.04毫莫耳)、4,6-二氯嘧啶(1.51克，10.13毫莫耳)、DIPEA(1.5克，12.17毫莫耳)之混合物於120 $^{\circ}\text{C}$ 加熱16小時。反應混合物被冷卻，於減壓下濃縮，且殘餘物被取至二氯甲烷(25毫升)內。二氯甲烷溶液以 NaHCO_3 溶液(2毫升)、水(2毫升)，及鹽水(2毫升)溶液，於 Na_2SO_4 乾燥，且於減壓下濃縮。殘餘物藉由管柱色譜分析術(SiO_2 , 60-120, 石油醚/乙酸乙酯, 6/4)純化產生 N^2 -(6-氯嘧啶-4-基)- N^6 -甲基吡啶-2,6,二胺(0.3克, 33%)，呈黃色固體。

步驟3

於正丁醇(2毫升)內之 N^2 -(6-氯嘧啶-4-基)- N^6 -甲基吡啶-2,6,二胺(0.3克，1.27毫莫耳)、4-苯氧基苯胺(0.28克，1.52毫莫耳)及濃HCl(2滴)之溶液接受微波照射(120 $^{\circ}\text{C}$, 1小時)。反應混合物被冷卻，於減壓下濃縮，且殘餘物以 CH_2Cl_2 (5毫升)稀釋。二氯甲烷溶液以 NaHCO_3 (2毫升)、水(2毫升)，及鹽水(2毫升)清洗，且於 Na_2SO_4 乾燥。過濾後於減壓下濃縮產生殘餘物，其藉由管柱色譜分析術(SiO_2 , 60-120, 氯仿/甲醇, 9/1)純化產生 N^4 -(6-(甲基氨基)吡啶-2-基)- N^6 -(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺(0.2克，41%)，呈淡棕

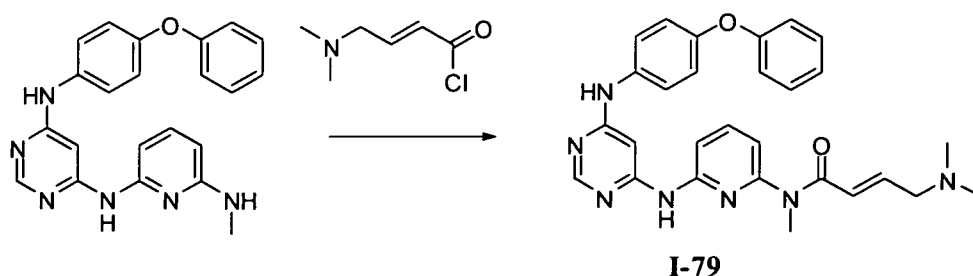
色固體。

步驟4

對於 NMP(1 毫升)內之 N^4 -(6-(甲基胺基)吡啶-2-基)- N^6 -(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺(0.07克, 0.18毫莫耳)之溶液, 於0°C 添加丙烯醯氯(0.032克, 0.36毫莫耳), 且反應混合物於室溫攪拌1小時。反應混合物以二氯甲烷(2毫升)稀釋, 以 NaHCO_3 (1毫升)、水(1毫升), 及鹽水(1毫升)清洗。二氯甲烷溶液於 Na_2SO_4 乾燥, 且於減壓下濃縮。殘餘物藉由管柱色譜分析術(SiO_2 , 60-120, 氯仿/甲醇, 9/1)純化產生N-甲基-N-(6-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)吡啶-2-基)丙烯醯胺(I-78), 呈黃色固體。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3.22 (s, 3H), 5.60 (dd, $J = 2.56$ & 9.76 Hz, 1H), 6.12-6.16 (m, 2H), 6.79 (d, $J = 7.56$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.64$ Hz, 5H), 7.09 (t, $J = 7.32$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.33-7.37 (m, 4H), 7.45 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H); LCMS: m/e 439.3 ($M+1$)。

實施例22

流程22a

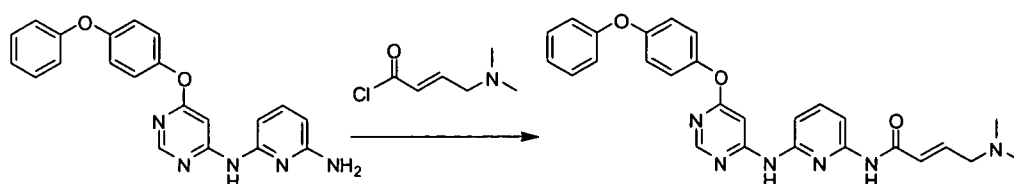


[0304] 合成(E)-4-(二甲基胺基)-N-甲基-N-(6-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)吡啶-2-基)丁-2-烯醯胺

(I-79)

對於CH₃CN(1.4毫升)內之二甲基胺基巴豆酸氫氨酸鹽(0.120克, 0.72毫莫耳)之溶液, 於0°C於氮氛圍下添加DMF(1滴), 其後添加草醯氯(0.07毫升, 0.91毫莫耳)。反應於此溫度攪拌30分鐘, 然後, 於室溫攪拌2小時。此酸氯化物於0 °C以滴液方式添加至於NMP(2.8毫升)內之N⁴-(6-(甲基胺基)吡啶-2-基)-N⁶-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺(0.07克, 0.18毫莫耳)之攪拌溶液。反應於0 °C攪拌1小時, 以EtOAc(5毫升)稀釋, 且以10% NaHCO₃(2毫升)、水(2毫升)及鹽水(2毫升)清洗, 於Na₂SO₄乾燥, 其後於減壓下濃縮產生殘餘物, 其藉由管柱色譜分析術(SiO₂, 60-120, 氯仿/甲醇, 9/1)進一步純化產生(E)-4-(二甲基胺基)-N-甲基-N-(6-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)吡啶-2-基)丁-2-烯醯胺(I-79), 呈黃色固體。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.05 (s, 6H), 2.91 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 6.08 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 5.6 & 14.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97-7.00 (m, 4H), 7.10 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.75 (t, J = 8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.95 (s, 1H); LCMS: m/e 496 (M+1)。

實施例23**流程23a**

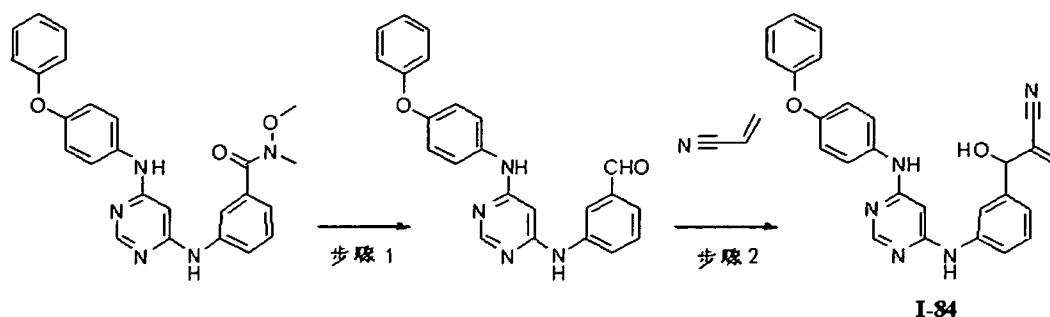


[0305] 合成(E)-4-二甲基胺基)-N-(6-(6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-4-基胺基)吡啶-2-基)丁-2-烯醯胺 (I-82)

對於NMP(10毫升)內之N²-(6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-4-基)吡啶-2,6-二胺(0.65克，1.75毫莫耳)之攪拌溶液，於0℃添加二甲基胺基巴豆醯氯(1.026克，7毫莫耳)。使反應混合物達室溫，且維持1小時。以二氯甲烷(10毫升)稀釋，以NaHCO₃溶液(2毫升)及水(2毫升)清洗，且於Na₂SO₄乾燥。二氯甲烷溶液被過濾，且於減壓下濃縮產生殘餘物，其藉由管柱色譜分析術(SiO₂，60-120，氯仿/甲醇，9/1)純化產生(E)-4-二甲基胺基)-N-(6-(6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-4-基胺基)吡啶-2-基)丁-2-烯醯胺 (I-82)，呈灰白色固體。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.19 (s, 6H), 3.08 (d, J = 5.52 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.77 (td, J = 5.92 & 15.4 Hz, 1H), 7.00-7.07 (m, 5H), 7.15 (t, J = 7.36 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 2.2 & 8.92 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.52 Hz, 2H), 7.68 (t, J = 7.96 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.96 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); LCMS : m/e 483 (M+1)。

實施例24

流程24a



[0306] 合成2-(羥基(3-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯基)甲基)丙烯醯胺 (I-84)

步驟1

對於THF(10毫升)內之N-甲氧基-N-甲基-3-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯甲醯胺(0.75克，1.7毫莫耳)之攪拌溶液，於-60°C添加LAH(3.4毫升，3.4毫莫耳，1 M溶液，於THF內)。反應混合物於-60°C攪拌1小時，以Na₂SO₄溶液(2毫升)淬熄，且以乙酸乙酯(10毫升)萃取。有機層被分離且以水(2毫升)及以鹽水溶液(2毫升)清洗，且於無水Na₂SO₄乾燥。過濾後於減壓下濃縮產生殘餘物，其藉由管柱色譜分析術(SiO₂，60-120，氯仿/甲醇，9/1)純化產生3-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯甲醛(0.6克，92%)，呈灰黃色固體。

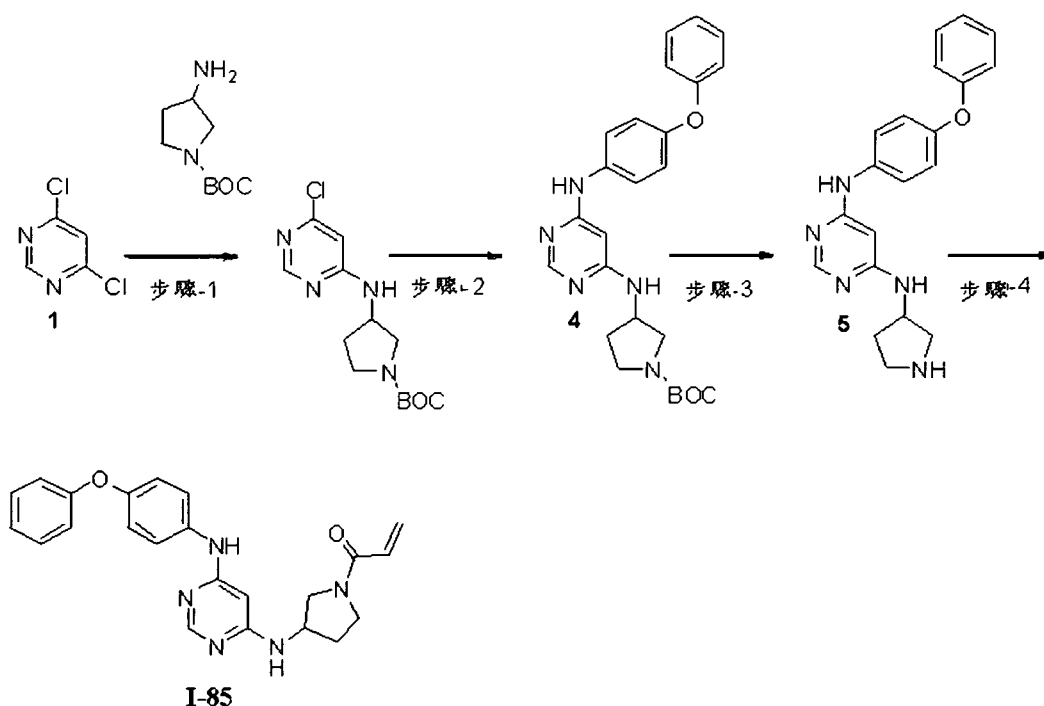
步驟2

對於1,4-二噁烷/H₂O(0.5毫升/0.5毫升)內之3-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯甲醛(100毫克，0.26毫莫耳)及丙烯腈(36毫克，0.52毫莫耳)之攪拌溶液，於室溫添加DABCO(29毫克，0.26毫莫耳)。攪拌於室溫持續48小時，其後，反應混合物於減壓下濃縮。獲得之殘餘物藉由管柱

色譜分析術(SiO_2 , 60-120, 石油醚/乙酸乙酯, 6/4)進一步純化產生2-(羥基(3-(6-(4-苯氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯基)甲基)丙烯醯胺 (I-84), 呈白色固體。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 5.33 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.95-7.05 (m, 4H), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.16 (bd, $J = 7.92$ Hz, 1H), 7.32-7.39 (m, 5H), 7.47 (s, 1H), 8.31 (s, 1H); LCMS : m/e 436 ($M+1$)。

實施例25

流程25a



[0307] 合成1-(3-(6-(4-苯氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(I-85)

步驟1

於正丁醇(5.0毫升)內之4,5-二氯嘧啶(0.6克, 4.02毫莫耳)、3-氨基-Boc-吡咯烷(0.5克, 2.6毫莫耳)及DIPEA(1.73

克，13.3毫莫耳)之溶液於壓力管加熱(120°C , 12小時)。冷卻，以水(10毫升)淬熄，且以EtOAc(2x25毫升)萃取。混合之EtOAc萃取物以水(5毫升)、鹽水(5毫升)清洗，於 Na_2SO_4 乾燥，且於減壓下濃縮而提供第三丁基3-(6-氯嘧啶-4-基胺基)吡咯烷-1-羧酸酯(0.4克，50%)，呈黃色固體。

步驟2

對於乙醇(4毫升)內之第三丁基3-(6-氯嘧啶-4-基胺基)吡咯烷-1-羧酸酯(0.5克，1.6毫莫耳)及4-苯氧基苯胺(0.309克，1.6毫莫耳)之攪拌溶液，添加乙酸(0.1毫升)，且反應混合物於 100°C 加熱36小時。反應混合物被冷卻，乙醇於減壓下移除，且殘餘物被取至乙酸乙酯(10毫升)內。以 NaHCO_3 溶液(2 毫升)、鹽水(2毫升)清洗，於 Na_2SO_4 乾燥，且於減壓下濃縮。殘餘物以管柱色譜分析術(SiO_2 , 60-120, 氯仿/甲醇, 9/1)進一步純化產生第三丁基3-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)吡咯烷-1-羧酸酯(0.3克，42.8%)，呈白色固體。

步驟3

對於 0°C 之乾 CH_2Cl_2 (2.0毫升)內之第三丁基3-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)吡咯烷-1-羧酸酯(0.1克，0.2毫莫耳)之攪拌溶液，添加 CF_3COOH (2毫升，20體積)，且反應混合物於此溫度保持30分鐘。使其冷卻至室溫，且於此溫度攪拌3小時。反應混合物於減壓下濃縮，且殘餘物以水(2毫升)淬熄，且以 NaHCO_3 溶液鹼化，且以乙酸乙酯(2x8毫升)萃取。混合之乙酸乙酯萃取物以水(2毫升)及鹽水(2毫

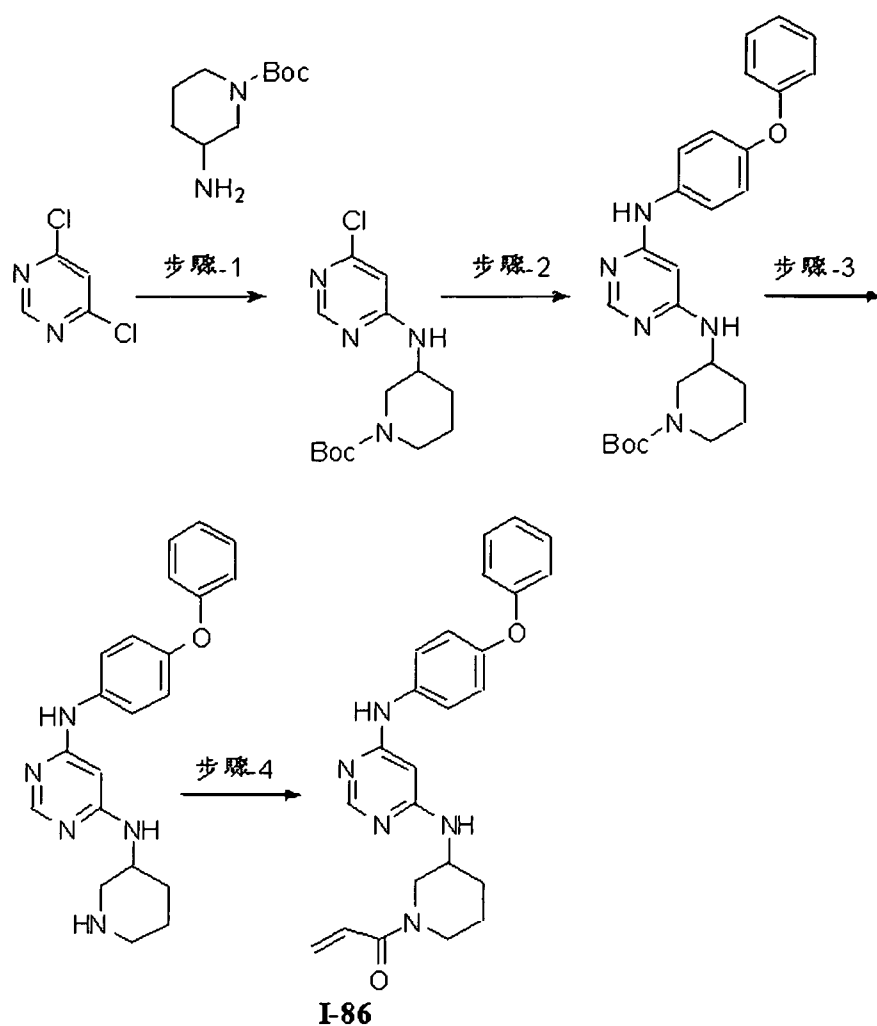
升)清洗，以 Na_2SO_4 乾燥，且於減壓下濃縮產生 N^4 -(4-苯氧基苯基)- N^6 -(吡咯烷-3-基)嘧啶-4,6-二胺(0.025克，32.4%)，呈淡棕色固體。

步驟4

對於 $-60\text{ }^\circ\text{C}$ 之 THF(1.5 毫升)內之 N^4 -(4-苯氧基苯基)- N^6 -(吡咯烷-3-基)嘧啶-4,6-二胺(0.13克，0.3毫莫耳)之攪拌溶液，添加DIPEA(0.07克，0.5毫莫耳)及丙烯醯氯(1 M溶液，於THF內，0.3毫升，0.3毫莫耳)，且反應混合物於 $-60\text{ }^\circ\text{C}$ 攪拌5分鐘。反應混合物藉由添加水而淬熄，且以EtOAc(2x5毫升)萃取。混合之EtOAc萃取物以鹽水(3毫升)清洗，於 Na_2SO_4 乾燥，且於減壓下濃縮。獲得之殘餘物藉由管柱色譜分析術(SiO_2 ，230-400，氯仿/甲醇：98/2)純化產生1-(3-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(I-85)，呈淡綠色固體。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.83-1.86 & 1.90-1.94 (m, 1H), 2.07-3.0 & 2.16-2.20 (m, 1H), 3.38-3.86 (m, 4H), 4.2-4.75 & 4.35-4.5 (bs, 1H), 5.65 (dt, $J = 2$ & 10 Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.11 & 6.15 (dd, $J = 2.4$ & 7.0 Hz & dd, $J = 2.4$ & 7.2 Hz, 1H), 6.51-6.64 (m, together 1H), 6.93-7.00 (m, 4H), 7.07-7.18 (m, 2H), 7.36 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.93 (s, 1H); LCMS : m/e 401.8 ($\text{M}+1$)。

實施例26

流程26a



[0308] 合成1-(3-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(I-86)

步驟1

於正丁醇(5.0毫升)內之4,6-二氯嘧啶(0.1克, 0.671毫莫耳)、3-胺基-Boc-哌啶(0.16克, 0.80毫莫耳)及DIPEA(0.086克, 6.71毫莫耳)之溶液於壓力管內加熱(120 °C, 12小時)。溶液被冷卻, 以水(2毫升)淬熄, 且以EtOAc(2x15毫升)萃取。混合之EtOAc萃取物以水(5毫升)、鹽水(5毫升)清洗,

於 Na_2SO_4 乾燥，且於減壓下濃縮產生第三丁基3-(6-氮嘧啶-4-基胺基)哌啶-1-羧酸酯，其於高度真空下乾燥，且未進一步純化下以此用於下步驟。

步驟2

於經脫氣之甲苯(甲苯以 N_2 吹掃15分鐘)內之第三丁基3-(6-氮嘧啶-4-基胺基)哌啶-1-羧酸酯(0.15克，0.48毫莫耳)、4-苯氧基苯胺(0.089克，0.48毫莫耳)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.010克，0.048毫莫耳)、BINAP(0.014克，0.024毫莫耳)及 Cs_2CO_3 (0.39克，1.2毫莫耳)之溶液於 100°C 於 N_2 氛圍下加熱12小時。反應混合物被冷卻，以 EtOAc (20毫升)稀釋，且以水(4毫升)及鹽水(2毫升)清洗，且於 Na_2SO_4 乾燥。獲得之粗製產物藉由管柱色譜分析術(SiO_2 ，230-400，氯仿/甲醇：99/1)純化產生第三丁基3-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)哌啶-1-羧酸酯(90毫克，40.9%)，呈淡黃色固體。

步驟3

對於 0°C 之乾 CH_2Cl_2 (1.0毫升)內之第三丁基3-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)哌啶-1-羧酸酯(110毫克，0.238毫莫耳)之攪拌溶液，添加 CF_3COOH (0.5毫升，5體積)，且反應混合物於此溫度維持30分鐘。使其達室溫，且於此溫度攪拌3小時。反應混合物於減壓下濃縮，且殘餘物以水(2毫升)淬熄，以 NaHCO_3 溶液鹼化，且以乙酸乙酯(2x8毫升)萃水。混合之乙酸乙酯萃取物以水(2毫升)、鹽水(2毫升)清洗，於 Na_2SO_4 乾燥且於減壓下濃縮產生 N^4 -(4-苯氧基苯基)- N^6 -(哌啶-3-基)嘧啶-4,6-二胺(0.07克，81%)，呈淡黃

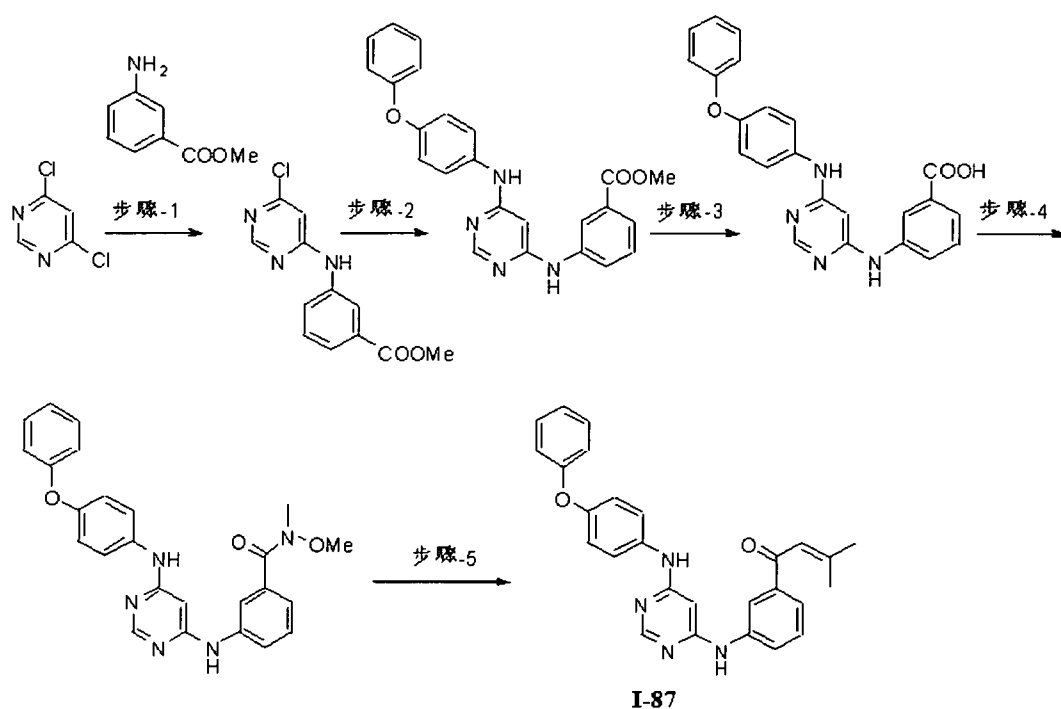
色固體。

步驟4

對於 0 °C 之 NMP(0.5 毫升) 內之 N⁴-(4- 苯氧基苯基)-N⁶-(哌啶-3-基)嘧啶-4,6-二胺(0.025克, 0.069毫莫耳)之攪拌溶液, 添加丙烯醯氯(0.007克, 0.083毫莫耳), 且反應混合物於 0 °C 攪拌 5 分鐘。反應混合物藉由添加 10% NaHCO₃ 溶液淬熄, 且以 EtOAc(2x5 毫升) 萃取。混合之 EtOAc 萃取物以水(3 毫升)及鹽水(3 毫升)清洗, 於 Na₂SO₄ 乾燥, 且於減壓下濃縮。獲得之殘餘物藉由管柱色譜分析術(SiO₂, 230-400, 氯仿/甲醇: 98/2)純化產生 1-(3-(6-(4- 苯氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1 酮(I-86), 呈灰白色固體。¹H NMR (MeOD) δ ppm: 1.5-1.75 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 1H), 2.0-2.20 (m, 1H), 2.70-2.90 (m, 1H), 2.90-3.05 (m, 1H), 3.80-4.00 (m, 2H), 4.30-4.45 (m, 1H), 5.65 & 5.75 (個別係 d, J = 10.8 Hz & d, J = 10.8 Hz, 一起 1H), 5.81 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.14 & 6.18 (個別係 d, J = 17.2 Hz & d, J = 19.2 Hz, 一起 1H), 6.60-6.70 & 6.70-6.85 (m, 一起 1H), 6.97-7.00 (m, 4H), 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 4H), 8.04 & 8.07 (s, 一起 1H); LCMS: m/e 416.1 (M+1)。

實施例27

流程27a



[0309] 合成3-甲基-1-(3-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯基)丁-2-烯-1-酮(I-87)

步驟1

對於正丁醇(10毫升)內之4,6-二氯嘧啶(0.5克，3.7毫莫耳)之攪拌溶液，添加甲基3-胺基苯甲酸酯(0.498克，3.7毫莫耳)及DIPEA(0.65克，5.0毫莫耳)，且反應混合物於110⁰C加熱12小時。使其冷卻，且過量之正丁醇於減壓下移除。殘餘物以EtOAc(2x30毫升)萃取，且混合之EtOAc萃取物以水(5毫升)、鹽水(2.5毫升)清洗，於Na₂SO₄乾燥，且於減壓下濃縮。殘餘物以石油醚(30毫升)攪拌30分鐘，石油醚藉由傾析移除，且獲得之固體於高度真空下乾燥產生甲基3-(6-氯嘧啶-4-基胺基)苯甲酸酯(0.3克，34%)，呈淡棕色固體。

步驟2

對於乙醇(5毫升)內之甲基3-(6-氮嘧啶-4-基胺基)苯甲酸酯(1.0克，3.8毫莫耳)及4-苯氧基苯胺(0.703克，3.8毫莫耳)之攪拌溶液，添加乙酸(0.22毫升)，且反應混合物於100⁰C加熱48小時。反應混合物被冷卻，乙醇於減壓下移除，且殘餘物溶於乙酸乙酯(50毫升)。以NaHCO₃溶液(5毫升)及鹽水(5毫升)清洗，於Na₂SO₄乾燥，且於減壓下濃縮。殘餘物藉由管柱色譜分析術(SiO₂, 60-120, 氯仿/甲醇, 9/1)純化產生甲基3-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯甲酸酯 (1克，66%)，呈灰白色固體。

步驟3

對於甲醇/THF (2/2, 4毫升)內之甲基3-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯甲酸酯(0.3克，0.72毫莫耳)之攪拌溶液，添加H₂O(4毫升)內之LiOH(0.122克，2.9毫莫耳)，且反應混合物於室溫攪拌2小時。於減壓下濃縮，殘餘物以水(2毫升)稀釋，且以二氯甲烷(5毫升)萃取。水性層被分離，且以1.5 N HCl(pH ~5-6)酸化產生白色沈澱物，其藉由過濾收集，且於真空下乾燥產生3-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯甲酸(0.2克，69%)，呈白色固體。

步驟4

對於DMF(2毫升)內之3-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯甲酸(0.05克，0.12毫莫耳)之攪拌溶液，添加MeNH-OMe.HCl(0.0084克，0.12毫莫耳)、EDCI.HCl(0.0361克，0.18毫莫耳)、HOBT(0.0084克，0.062毫莫耳)及

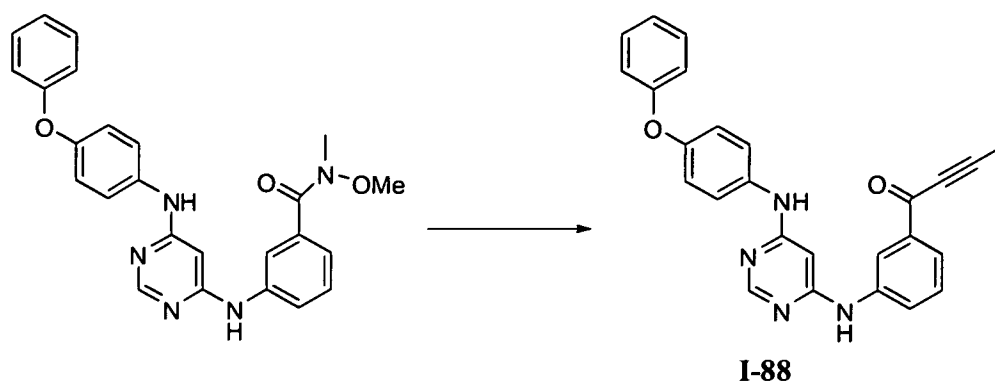
DIPEA(0.023克，0.18毫莫耳)。反應混合物於室溫攪拌1小時，且以水淬熄。白色固體藉由過濾隔離，且於真空下乾燥產生N-甲氧基-N-甲基-3-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯甲醯胺(0.025克，44.5%)，呈白色固體。

步驟5

對於0℃之THF(0.5毫升)內之N-甲氧基-N-甲基-3-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯甲醯胺(50毫克，0.11毫莫耳)之攪拌溶液，添加2-甲基丙烯基鎂溴化物(1.1毫升，0.55毫莫耳，0.5 M，於THF內)。反應混合物於室溫攪拌30分鐘。以飽和NH₄Cl溶液(0.5毫升)淬熄，且以EtOAc(3x2毫升)萃取。混合之有機層以鹽水清洗，於無水Na₂SO₄乾燥，過濾，且於減壓下濃縮產生白色固體，藉由管柱色譜分析術(SiO₂，60-120，氯仿/甲醇，9/1)進一步純化產生3-甲基-1-(3-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯基)丁-2-烯-1-酮(I-87)，呈灰白色固體。¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.01 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 6.14 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.99-7.02 (m, 5H), 7.11 (t, J = 7.36 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.34 (t, J = 7.56 Hz, 2H), 7.40-7.53 (m, 2H), 7.65 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.32 (s, 1H); LCMS : m/e 437.2 (M+1)。

實施例28

流程28a

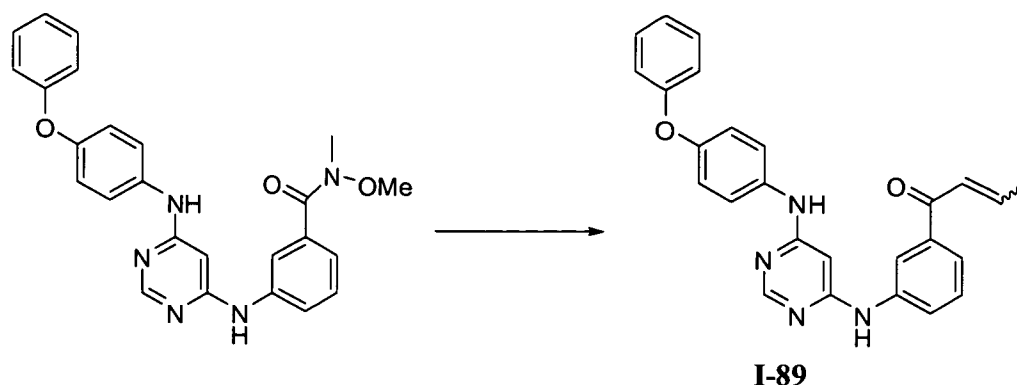


[0310]合成1-(3-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯基)丁-2-炔-1-酮 (I-88)

對於 0 °C 之 THF(0.5 毫升)內之 N-甲氧基-N-甲基-3-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯甲醯胺(50 毫克, 0.11 毫莫耳)之攪拌溶液, 添加1-丁炔基鎂溴化物(1.1 毫升, 1.1 毫莫耳)之 THF 溶液。使反應混合物達室溫, 且於室溫攪拌30分鐘。反應混合物以飽和 NH₄Cl 溶液(0.5 毫升)淬熄, 且以 EtOAc(2x3 毫升)萃取。混合之 EtOAc 層以鹽水清洗, 於無水 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾, 及於減壓下濃縮產生白色固體, 藉由管柱色譜分析術(SiO₂, 60-120, 氯仿/甲醇, 9/1)進一步純化產生 1-(3-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯基)丁-2-炔-1-酮(I-88), 呈灰黃色固體。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.22 (s, 3H), 6.16 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.1 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.47 (s, 1H); LCMS : m/e 421.1 (M+1)。

實施例29

流程29a

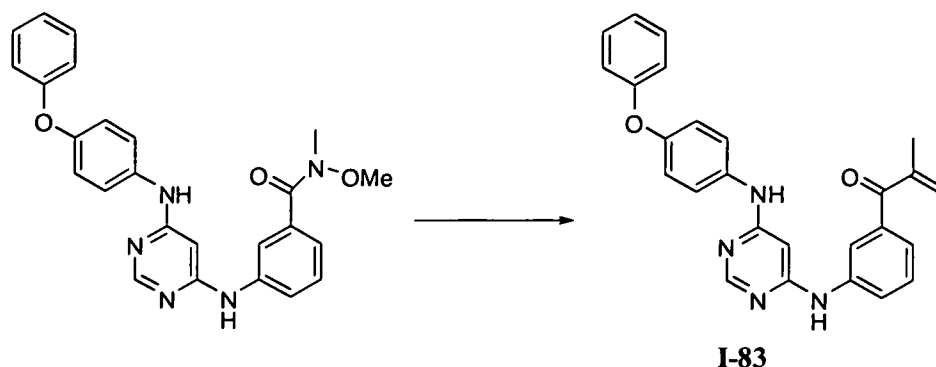


[0311] 合成(E,Z)-1-(3-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯基)丁-2-烯-1-酮 (I-89)

對於 0 °C 之 THF(0.5 毫升)內之 N-甲氧基-N-甲基-3-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯甲醯胺(50 毫克, 0.11 毫莫耳)之攪拌溶液, 添加丙烯基鎂溴化物之 THF 溶液(2.2 毫升, 1.1 毫升, 0.5 M 溶液, 於 THF 內)。反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。以飽和 NH₄Cl 溶液(0.5 毫升)淬熄, 且以 EtOAc(2x3 毫升)萃取。混合之有機層以鹽水清洗, 於無水 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾, 且於減壓下濃縮獲得白色固體, 藉由管柱色譜分析術(SiO₂, 60-120, 氯仿/甲醇, 9/1)進一步純化產生(E,Z)-1-(3-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯基)丁-2-烯-1-酮(I-89), 呈淡黃色固體。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.98 (dd, J = 1.6 & 6.8 Hz, 3H) & 2.13 (dd, J = 1.6 & 7.2 Hz, 3H), 6.10-6.13 (m, 1H), 6.75-6.90 (m, 1H), 6.90-7.13 (m, 7H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.34-7.50 (m, 2H), 7.63-7.65 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 8.32 (s, 1H); LCMS: m/e 423 (M+1)。

實施例30

流程30a

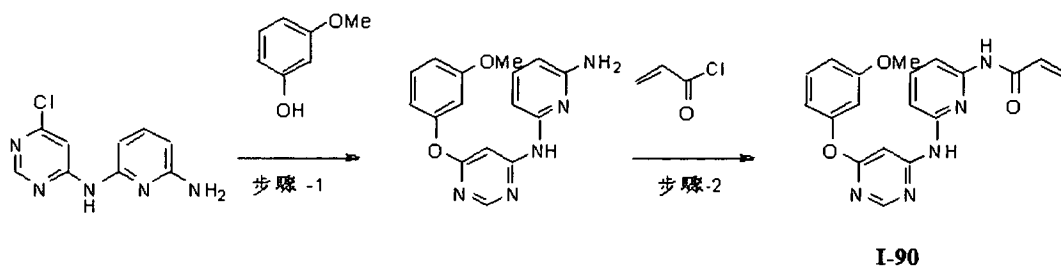


[0312] 合成2-甲基-1-(3-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯基)丙-2-烯-1-酮 (I-83)

對於0°C之N-甲氧基-N-甲基-3-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯甲醯胺(0.150克, 0.340毫莫耳), 添加2-甲基丙烯基鎂溴化物(6.8毫升, 3.4毫莫耳, 0.5M溶液, 於THF內)。反應混合物於室溫攪拌30分鐘。以飽和NH₄Cl溶液(0.5毫升)淬熄, 且以EtOAc(2x3毫升)萃取。混合之有機層以鹽水清洗, 於Na₂SO₄乾燥, 過濾, 且於減壓下濃縮獲得白色固體, 藉由管柱色譜分析術(SiO₂, 60-120, 產物於甲醇/氯仿: 2/98洗提)進一步純化產生2-甲基-1-(3-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯基)丙-2-烯-1-酮(I-83), 呈白色固體。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.99 (s, 3H), 5.64 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.96-7.02 (m, 4H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35-7.43 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.38 (s, 1H); LCMS : 423 m/e (M+1)。

實施例31

流程31a



[0313] 合成N-(6-(6-(3-甲氧基苯氧基)嘧啶-4-基胺基)吡啶-2-基)丙烯醯胺 (I-90)

步驟1

對於乾DMF(2毫升)內之N²-(6-氯嘧啶-4-基)吡啶-2,6-二胺(200毫克, 0.90毫莫耳)之溶液, 添加3-甲氧基酚(112毫克, 0.90毫莫耳)及無水K₂CO₃(186毫克, 1.353毫莫耳)。反應混合物於100 °C於N₂氛圍下加熱16小時。然後, 冷卻, 且DMF於減壓下移除產生微黃色膠狀殘餘物, 被取至EtOAc(10毫升)內。以水(5毫升)、鹽水(5毫升)清洗, 於Na₂SO₄乾燥, 然後, 於減壓下濃縮產生粗製產物。藉由管柱色譜分析術(SiO₂, 60-120, 己烷/EtOAc, 5/5)進一步純化產生N²-(6-(3-甲氧基1苯氧基)嘧啶-4-基)吡啶-2,6-二胺(110毫克, 40.7%), 呈淡黃色固體。

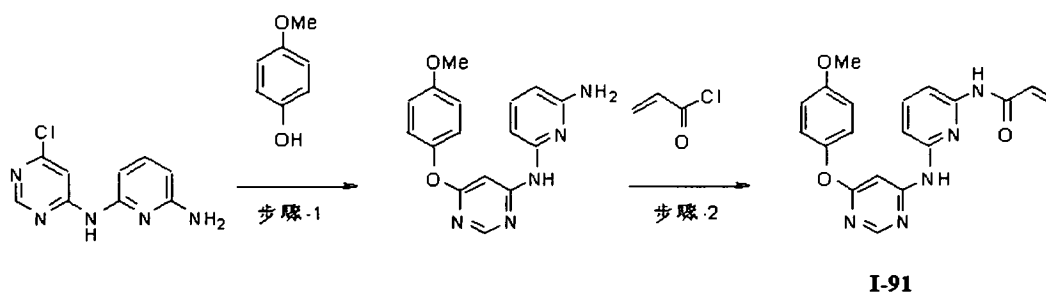
步驟2

對於THF/NMP(1毫升/0.5毫升)內之N²-(6-(3-甲氧基苯氧基)嘧啶-4-基)吡啶-2,6-二胺(100毫克, 0.323毫莫耳)之攪拌溶液, 於N₂氛圍下於-10 °C添加丙烯醯氯(0.029克, 0.3毫莫耳)。攪拌於相同溫度持續2小時, 且反應混合物於減

壓下濃縮產生殘餘物，藉由管柱色譜分析術(SiO₂, 60-120, 氯仿/甲醇)進一步純化產生N-(6-(6-(3-甲氧基苯氧基)嘧啶-4-基胺基)吡啶-2-基)丙烯醯胺(I-90)，呈淡黃色固體。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3.75 (s, 3H), 5.79 (dd, J = 1.8 & 10.08 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 1.8 & 16.96 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 10.12 & 16.96 Hz, 1H), 6.74-6.76 (m, 2H), 6.82 (td, J = 1.52 & 9.24 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.92 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.28 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.96 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 10.48 (s, 1H); LCMS : m/e 364 (M+1)。

實施例32

流程32a



[0314] 合成N-(6-(6-(4-甲氧基苯氧基)嘧啶-4-基胺基)吡啶-2-基)丙烯醯胺(I-91)

步驟1

對於乾DMF(2毫升)內之N²-(6-氯嘧啶-4-基)吡啶-2,6-二胺(200毫克，0.90毫莫耳)之溶液，添加4-甲氧基酚(168毫克，1.3毫莫耳)及無水K₂CO₃(179毫克，1.3毫莫耳)。反應混合物於100 °C於N₂氛圍下加熱16小時。然後，冷卻，且

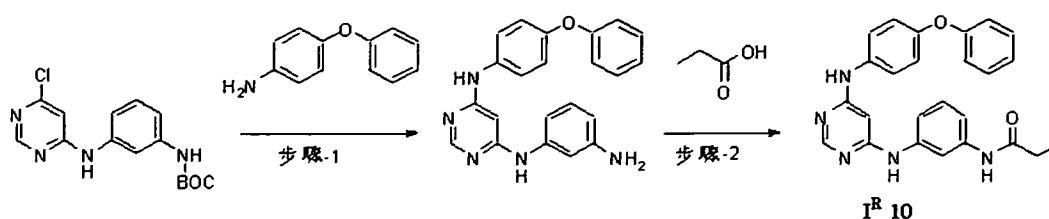
DMF於減壓下移除產生微黃色膠狀殘餘物，其被取至EtOAc(10毫升)內。溶液以水(5毫升)及鹽水(5毫升)清洗，於Na₂SO₄乾燥，然後，於減壓下濃縮獲得粗製產物。藉由管柱色譜分析術(SiO₂, 60-120, 己烷/EtOAc, 5/5)進一步純化產生N²-(6-(4-甲氧基苯氧基)嘧啶-4-基)吡啶-2,6-二胺(160毫克，59.2 %)，呈淡黃色固體。

步驟2

對於THF/NMP(1毫升/0.5毫升)內之N²-(6-(4-甲氧基苯氧基)嘧啶-4-基)吡啶-2,6-二胺(150毫克，0.474毫莫耳)之攪拌溶液，於-10 °C於N₂氛圍下添加丙烯醯氯(64毫克，0.712毫莫耳)。於此溫度攪拌30分鐘後，反應停止，且反應混合物緩慢添加至NaHCO₃溶液(10毫升)。白色固體沈澱，其藉由過濾隔離，且溶於乙酸乙酯(5毫升)及Et₃N(0.5毫升)之混合物。溶液以水(2毫升)及鹽水(2毫升)清洗。於Na₂SO₄乾燥，其後過濾及於減壓下濃縮而提供黃色固體。藉由管柱色譜分析術(SiO₂, 60-120, 氯仿/甲醇, 9/1)進一步純化產生N-(6-(6-(4-甲氧基苯氧基)嘧啶-4-基氨基)吡啶-2-基)丙烯醯胺(I-91)，呈灰白色固體。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3.76 (s, 3H), 5.79 (dd, J = 1.84 & 10.16 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 1.84 & 17 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 10.12 & 16.92 Hz, 1H), 6.96-6.99 (m, 2H), 7.02 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.69 (t, J = 7.96 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.44 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.30 (d, J = 0.88 Hz, 1H), 10.17 (s, 1H), 10.17 (s, 1H); LCMS : m/e 364 (M+1)。

實施例33

流程33a



[0315] 合成N-(3-(6-(4-苯氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)

苯基)丙醯胺 (I^R -10)

步驟1

於正醇(8毫升)內之第三丁基 3-(6-氯嘧啶-4-基胺基)苯基氨基甲酸酯(200毫克, 0.6 毫莫耳)、4-苯氧基苯胺(346毫克, 1.8毫莫耳)及濃HCl(45毫克, 1.2毫莫耳)之溶液接受微波照射(160⁰C, 20分鐘)。反應混合物以NaHCO₃溶液(2毫升)淬熄, 且以EtOAc(2x10毫升)萃取。混合之EtOAc萃取物以水(5毫升)、鹽水(5毫升)清洗, 於Na₂SO₄乾燥, 且於減壓下濃縮。殘餘物以管柱色譜分析術(SiO₂, 60-120, 氯仿/甲醇, 9/1)進一步純化產生N⁴-(3-胺基苯基)-N⁶-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺(87毫克, 37.8%), 呈棕色固體。

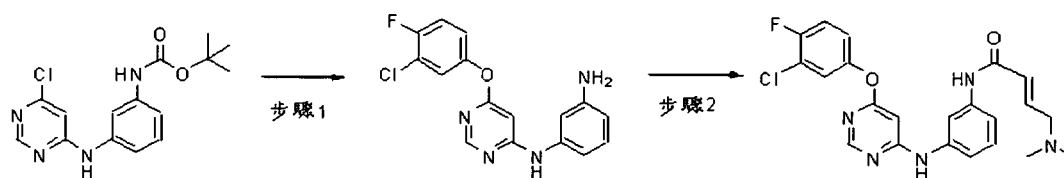
步驟2

對於DMF(0.6毫升)內之丙酸(12毫克, 0.1毫莫耳)之溶液, 添加HATU(92毫克, 0.2毫莫耳), 且反應混合物於室溫攪拌30分鐘。對此添加N⁴-(3-胺基苯基)-N⁶-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺(60毫克, 0.1毫莫耳), 其後添加DIPEA(41毫克, 0.3毫莫耳), 且反應混合物於此溫度攪拌16小時。於減

壓下濃縮。殘餘物以 CH_2Cl_2 (5毫升)稀釋，且以 NaHCO_3 溶液(2毫升)、水(2毫升)，及鹽水(2毫升)清洗。於 Na_2SO_4 乾燥，其後，於減壓下濃縮而提供殘餘物，藉由管柱色譜分析術(SiO_2 , 230-400, 氯仿/甲醇: 9/1)純化產生N-(3-(6-(4-苯氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯基)丙醯胺($\text{I}^{\text{R}}-10$)，呈棕色固體。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.06 (t, $J = 7.56$ Hz, 3H), 2.30 (q, $J = 7.48$ Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 6.94-6.99 (m, 4H), 7.08 (t, $J = 7.36$ Hz, 1H), 7.16-7.24 (m, 3H), 7.36 (t, $J = 7.44$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.88$ Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 9.81 (s, 1H); LCMS: m/e 426.3 ($\text{M}+1$)。

實施例34

流程34a



[0316] 合成(E)-N-(3-(6-(3-氯-4-氟苯氧基)嘧啶-4-基氨基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯醯胺 ($\text{I}-92$)

步驟1

於15毫升之DMF內之第三丁基3-(6-氯嘧啶-4-基氨基)苯基氨基甲酸酯(1.6克，5毫莫耳)、3-氯-4-氟酚(1.4克，10毫莫耳)及碳酸鉀(1.4克，10毫莫耳)之溶液加熱至 120°C 持續16小時。反應混合物於15毫升之水內混合，粗製產物沈澱，過濾，藉由於矽石凝膠上以 MeOH/DCM 溶液系統之閃式色譜分析術純化，提供750毫克(45%產率)之 N^1 -(6-(3-氯

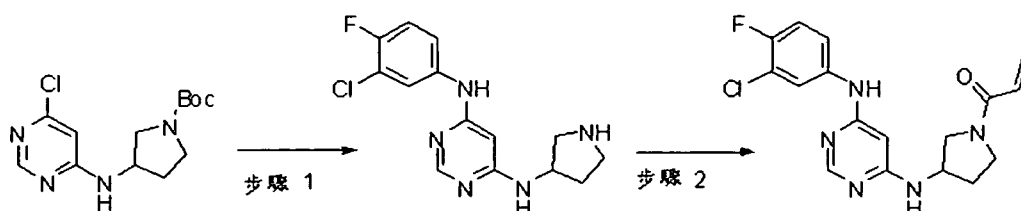
-4-氟苯氧基)嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺，呈灰白色固體。MS (m/z): $MH^+ = 331$ 。

步驟2

草醯氯(155毫克，1.2毫莫耳)以滴液方式添加至於0℃之5毫升THF內之4-N,N-二甲基 胺基巴豆酸HCl鹽(200毫克，1.2毫莫耳)之混合物。對此混合物，添加3滴DMF/THF溶液(自於1毫升THF內5滴DMF而製造)。反應混合物於室溫攪拌2小時，然後，冷卻至0℃冰浴。於2毫升NMP內之N¹-(6-(3-氯-4-氟苯氧基)嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺(200毫克，0.6毫莫耳)之溶液添加至二甲基胺基巴豆醯氯溶液，且形成之混合物於0℃攪拌3小時。反應以3毫升之1N NaOH淬熄，且以EtOAc(2 x 25毫升)萃取。粗製產物藉由於矽石凝膠上以MeOH/NH₄OH/DCM溶劑系統之閃式色譜分析術純化，提供(E)-N-(3-(6-(3-氯-4-氟苯氧基)嘧啶-4-基胺基)苯基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯胺(I-92)，呈淡色固體。MS (m/z): $MH^+ = 442, 444(3:1)$, H-NMR (DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.53-7.24 (m, 4H), 6.29 (b, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.51 (d, 2H), 2.21 (s, 6H)。

實施例35

流程35a



[0317] 合成1-(3-(6-(3-氯-4-氟苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 (I-70)

步驟1

第三丁基 3-(6-氯嘧啶-4-基胺基)吡咯烷-1-羧酸酯(354 毫克, 1.18毫莫耳)及3-氯-4-氟苯胺(3.03克, 20.8毫莫耳)之淨混合物於140 °C加熱21小時。冷卻至周圍溫度時, 熔融物以EtOAc稀釋, 且混合物攪拌1小時。灰棕色非結晶沈澱物被收集, 以水清洗, 且於50-60 °C之真空乾燥, 產生292 毫克(80%)之 N^4 -(3-氯-4-氟苯基)- N^6 -(吡咯烷-3-基)嘧啶-4,6-二胺。MS (APCI): $(M + 1) = 308$, $(M - 1) = 306$ 。

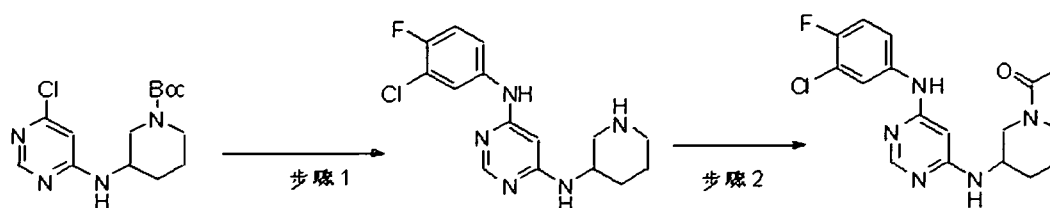
步驟2

對於氮氣下之於無水THF(5毫升)內之 N^4 -(3-氯-4-氟苯基)- N^6 -(吡咯烷-3-基)嘧啶-4,6-二胺(287毫克, 0.93毫莫耳)及三乙基胺(0.32毫升, 2.33毫莫耳)之溶液, 添加丙烯醯氯(91 μ l, 1.12毫莫耳)。反應混合物於室溫攪拌1小時, 且於減壓下濃縮。殘餘物經由閃式管柱(矽石凝膠60, 230-400 篩目, 於EtOAc內之5% MeOH至於EtOAc內之10% MeOH)產生二產物。較不具極性之產物($R_f = 1$ 中之0.24: 9 MeOH: EtOAc)被發現係二丙烯基化之類似物。較具極性之產物($R_f = 1$ 中之0.14: 9 MeOH: EtOAc)係1-(3-(6-(3-氯-4-氟苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(I-70)。MS (APCI) $(M + 1)^+ = 362$, $(M - 1)^+ = 360$: $^1\text{H-NMR}$ DMSO- d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.38-7.23 (m, 3H), 6.58-6.48 (m, 1H), 6.13-6.08 (m, 1H), 5.75 (d, 1H) 5.63-5.59

(m, 1H), 3.64-3.59 (m, 2H), 2.17-1.81 (m, 6H)。

實施例36

流程36a

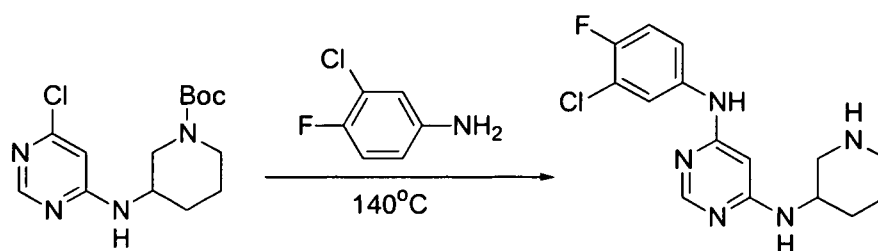


[0318] 合成1-(3-(6-(3-氯-4-氟苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)

哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(I-71)

步驟1

N-(3-氯-4-氟苯基)-N'-哌啶-3-基 嘧啶-4,6-二胺



第三丁基3-(6-氯嘧啶-4-基胺基)哌啶-1-羧酸酯(295毫克, 0.94毫莫耳)及3-氯-4-氟苯胺(2.83克, 19.4毫莫耳)之混合物於140 °C淨加熱19小時。冷卻時, 熔融物於EtOAc內攪拌, 且於室溫攪拌1小時。沈澱物被收集, 以EtOAc清洗及乾燥而產生256毫克(85%)之N⁴-(3-氯-4-氟苯基)-N⁶-(哌啶-3-基)嘧啶-4,6-二胺, 微灰紫色非結晶固體。MS (APCI): (M + 1)⁺ = 322。

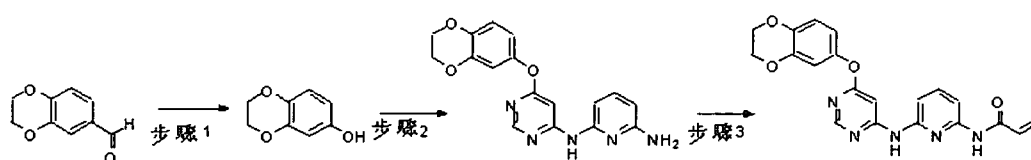
步驟2

對於氮氣下之於無水THF(7毫升)內之N⁴-(3-氯-4-氟苯基)-N⁶-(哌啶-3-基)嘧啶-4,6-二胺(251毫克, 0.78毫莫耳)及

三乙基胺(0.27毫升，1.95毫莫耳)之溶液，添加丙烯醯氨(76 μ l，0.94毫莫耳)。反應混合物於室溫攪拌1小時，且於減壓下濃縮。殘餘物經由閃式管柱(矽石凝膠60，230-400篩目，以於EtOAc內之5% MeOH)洗提產生二產物。較不具極性之產物(R_f = 1中之0.33 : 9 MeOH : EtOAc)被發現係二丙烯基化之類似物。較具極性之產物(R_f = 1中之0.24 : 9 MeOH : EtOAc)係1-(3-(6-(3-氯-4-氟苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(I-71)。MS (APCI) ($M + 1$)⁺ = 376, ($M - 1$)⁺ = 374: ¹H-NMR DMSO-*d*₆, δ 9.15 (br s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.43-7.20 (m, 2H), 7.03-6.48 (m, 3H), 6.26-5.97 (m, 2H), 5.86-5.51 (m, 3H), 3.90-3.66 (m, 2H), 1.98-1.66 (m, 2H), 1.59-1.12 (m, 2H)。

實施例37

流程37a



[0319] 合成N-(6-(6-(2,3-二氫苯并[b][1,4]戴奧辛-6-基氧)嘧啶-4-基胺基)吡啶-2-基)丙烯醯胺(I-95)

步驟1

對於CH₂Cl₂(16毫升)內之2,3-二氫苯并[b][1,4]戴奧辛-6-甲醛(1克，6.09毫莫耳)之攪拌溶液，添加m-CPBA(4.204克，24.36毫莫耳)。懸浮液於50 °C加熱2天，冷卻至室溫，以飽和NaHCO₃溶液淬熄，且以CH₂Cl₂(3x10毫升)萃取。混

合之萃取物於減壓下濃縮，然後，溶於含有NaOH之MeOH。溶液於室溫攪拌2小時，以HCl酸化，且以乙酸乙酯(3x10毫升)萃取。混合之萃取物以飽和NaHCO₃溶液及鹽水清洗，於無水Na₂SO₄乾燥，過濾及於減壓下濃縮。殘餘物溶於CH₂Cl₂並且過濾。DCM溶液於無水Na₂SO₄乾燥，過濾，且於減壓下濃縮，產生2,3-二氫苯并[b][1,4]戴奧辛-6-醇(0.591克，63%)，呈微紅棕色油狀液體。

步驟2

NMP(1毫升)內之2,3-二氫苯并[b][1,4]戴奧辛-6-醇(0.137克，0.90毫莫耳)、Cs₂CO₃(0.734克，2.25毫莫耳)、CuI(0.02克，10% w/w)，及N²-(6-氯嘧啶-4-基)吡啶-2,6-二胺(0.29克，0.90毫莫耳)之攪拌混合物於100 °C加熱16小時。反應混合物冷卻至室溫，且緩慢添加至去礦物化之水。沈澱之固體藉由過濾收集，且藉由管柱色譜分析術(SiO₂, 60-120, 石油醚/乙酸乙酯, 7/3)進一步純化產生N²-(6-(2,3-二氫苯并[b][1,4]戴奧辛-6-基氧)嘧啶-4-基)吡啶-2,6-二胺(0.088克，29%)，呈黃色固體。

步驟3

對於0 °C 於NMP(0.8毫升)內之N²-(6-(2,3-二氫苯并[b][1,4]戴奧辛-6-基氧)嘧啶-4-基)吡啶-2,6-二胺(0.080克，0.23毫莫耳)及碳酸鉀(0.065克，0.47毫莫耳)之攪拌溶液，添加丙烯醯氯(0.026克，0.29毫莫耳)，且反應混合物於0 °C攪拌30分鐘。反應混合物以滴液方式添加10% NaHCO₃之冷的攪拌溶液，且於0 °C攪拌30分鐘。白色固體藉由過濾隔

離。固體以冷水及己烷清洗，且溶於2毫升之甲醇/二氯甲烷(1/1)。此溶液於減壓下濃縮。獲得之殘餘物懸浮於冷水(5毫升)，添加Et₃N，且以乙酸乙酯(2 x 5毫升)萃取。混合之乙酸乙酯萃取物以水(2毫升)及鹽水(2毫升)清洗，於Na₂SO₄乾燥，且於減壓下濃縮獲得N-(6-(6-(2,3-二氫苯并[b][1,4]戴奧辛-6-基氧)嘧啶-4-基胺基)吡啶-2-基)丙烯醯胺(I-95)，呈淡黃色固體。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 4.25 (s, 4H), 5.79 (dd, J = 1.84 & 10.08 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 1.84 & 16.96 Hz, 1H), 6.62-6.72 (m, 3H), 6.88 (d, J = 8.72 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.84 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.96 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.84 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.32 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 10.16 (s, 1H), 10.47 (s, 1H); LCMS: m/e 392。

[0320]以下係描述用以測量提供之化合物作為ErbB1 (EGFR)、ErbB2、ErbB4、TEC、BTK、ITK、BMX，及JAK3之抑制劑之生物活性之分析。

實施例38

使用桿狀病毒及昆蟲細胞之EGFR-WT及EGFR C797S突變體之選殖、表現及純化

(i) EGFR-WT及突變體激酶區域之次選殖

[0321]EGFR-WT激酶區域(NM_005228, NP_005219.2)胺基酸696至1022被次選殖於PFastHTa載體(Invitrogen, Carlsbad, CA)之NcoI及HindIII位置內。為製造EGFR-突變體蛋白質，位置797之半胱胺酸係使用Stratagene QuikChange試劑盒(Stratagene, Cedar Creek, TX)依據製造者之指示改

變成絲胺酸。

(ii) 表現

[0322]P1 桿狀病毒種苗於 SF9 細胞內經由 Blue Sky Biotech 懸浮轉染方案(Worcester, MA)產生。表現分析係於 125 毫升之 SF21 昆蟲細胞培養物 ((於 SF900I SFM (Invitrogen cat # 10902-088)內生長，以 10 毫克/公升之慶大黴素(Invitrogen, Carlsbad, CA, cat# 15710-064)補充)內使用每 100 毫升細胞懸浮液為 0.1 毫升病毒之病毒載荷量進行。表現係使用 Blue Sky Biotech 之感染動力學監測系統 (Worcester, MA)最佳化。

(iii) 純化

[0323]經感染之蟲昆細胞被粒化。細胞粒以每克濕細胞糊料為 10 毫升之比例再次懸浮於 Blue Sky Biotech 之裂解緩衝液(Worcester, MA, 1X WX；助溶性緩衝液，含有亮胺素、胃蛋白酶抑制劑、PMSF、抑肽酶，及 EDTA 之蛋白酶抑制劑混合物)。細胞藉由音波處理而裂解，且裂解物藉由於 GSA 轉子內以 9,000 RPM 離心處理 30 分鐘而澄清。500 μ l 床體積之 NiNTA 樹脂(Qiagen, Valencia, CA)添加至上清液，且批次物束縛 2 小時並固定攪拌。物料藉由重力轉移至空的 2 毫升管柱內。此管柱以 2 毫升之清洗緩衝液(Blue Sky Biotech, Worcester, MA, 1X WX, 25mM 咪唑)清洗。蛋白質以 1X WX + 變化濃度之咪唑洗提：洗提 1：75 mM 之咪唑(2 分級物，1 管柱體積)；洗提 2：150 mM 之咪唑(2 分級物，1 管柱體積)；洗提 3：300 mM 之咪唑(2 分級物，1 管柱體積)。

所有洗提分級物係使用anti-penta-his抗體(Qiagen, Valencia, CA)藉由SDS膠體電泳及其後以考馬斯染色及西方點墨而分析。羧基終結之六-組氨酸”標籤”係使用AcTEV蛋白酶試劑盒(Invitrogen, Carlsbad, CA, Cat# 12575-015)依循製造者之指示自一些經純化之蛋白質移除。所有樣本(前-及後-Tev切片)係藉由如上所述之SDS膠體電泳及其後之考馬斯染色及西方點墨而分析。

實施例39

EGFR之質譜

[0324] EGFR野生型及EGFR突變體(C797S)以10-倍過量之化合物I-1培養1小時及3小時。於使用芥子酸作為脫附基質以微C4 ZipTipp吸管直接置於MALDI標靶上前，1 ul等分樣品之此等樣品(總體積5-8 ul)以10 ul之0.1% TFA稀釋(10毫克/毫升，於0.1%TFA:乙腈50:50內)。完整質量測量顯示野生型具有約37557之公稱質量，且突變體係些微較低於37500。反應性僅對於野生型EGFR觀察到，於與具410 Da之質量之化合物I-1之單一位置共價改質一致之質量處出現新波峰(見第8圖)。突變體EGFR(C797S)未顯示重大反應性，甚至於3小時後，確認感興趣之半胱胺酸，Cys797之改質。

實施例40

對抗EGFR (WT)及EGFR之效能評估之Omnia分析方案(T790M/L858R)活性酶

[0325] 下述方案係描述測量化合物對抗活性型式之

EGFR(WT)及EGFR(T790M/L858R)酶之固有效能之連續讀取激酶分析。分析平台之力學係由賣主(Invitrogen, Carlsbad, CA)在其於下列URL之網站作最佳描述:<http://www.invitrogen.com/content.cfm?pageid=11338> 或 <http://www.invitrogen.com/site/us/en/home/Products-and-Services/Applications/Drug-Discovery/Target-and-Lead-Identification-and-Validation/KinaseBiology/KB-Misc/Biochemical-Assays/Omnia-Kinase-Assays.html>。

[0326]概言之，Invitrogen之EGFR-WT (PV3872)及BPS Bioscience, San Diego, CA, 1.13X ATP (AS001A)之EGFR-T790M/L858R (40350)之10X原料及適當之Tyr-Sox共軛肽基質(KCZ1001)於由20 mM Tris, pH 7.5、5 mM MgCl₂、1 mM EGTA、5 mM β -甘油磷酸鹽、5% 甘油(10X原料, KB002A)及0.2 mM DTT (DS001A)所組成之1X激酶反應緩衝液製備。5 μ L之每一酶於Corning (#3574) 384-孔之白色之未結合表面微量培養板(Corning, NY)於27°C以0.5 μ L體積之50% DMSO及於50% DMSO內製備之系列式稀釋之化合物預先培養30分鐘。激酶反應係藉由添加45 μ L之ATP/Tyr-Sox肽基材混合物而開始，且於BioTek (Winooski, VT)之Synergy⁴板式讀取器，於 λ_{ex} 360/ λ_{em} 485，每30-90秒監測持續60分鐘。於每一分析結束時，每一乳之進度曲線係對於線性反應動力學及擬合統計學而檢查(R^2 , 95%信賴區間，絕對平方和)。每一反應之起始速率(0分鐘至~30分鐘)係自相對螢光單位對時間(分鐘)之作圖之斜率

決定，然後，對抑制劑濃度作圖以自 $\log[\text{抑制劑}]$ 對反應估算 IC_{50} ，GraphPad Software (San Diego, CA) GraphPad Prism 之變化式斜率模式。

[0327] EGFR-WT-及EGFR T790M/L858R改質之最佳化試劑條件係：

[EGFR-WT] = 5 nM, [ATP] = 15 mM, [Y12-Sox] = 5 mM (ATP $K_{Mapp} \sim 12$ mM)；及

[EGFR-T790M/L858R] = 3 nM, [ATP] = 50 mM, [Y12-Sox] = 5 mM (ATP $K_{Mapp} \sim 45$ mM)。

實施例41

[0328] 第7表顯示於EGFR抑制分析中被挑選之本發明化合物之活性。化合物編號係相對應於第5表中之化合物編號。具有標示為“A”之活性之化合物提供 $IC_{50} \leq 10$ nM；具有標示為“B”之活性之化合物提供 IC_{50} 10-100 nM；具有標示為“C”之活性之化合物提供100-1000 nM 之 IC_{50} ；具有標示為“D”之活性之化合物提供1000-10,000 nM 之 IC_{50} ；且具有標示為“E”之活性之化合物提供 $IC_{50} \geq 10,000$ nM。

第7表. EGFR野生型及EGFR(突變體C797S)之抑制資料

化合物 #	EGFR 抑制	EGFR (T790M/L858R)抑制
I-1	A	A
I-2	A	A
I-3	A	A
I-4	A	B
I-5	A	A
I-6	B	B
I-7	A	B
I-8	A	D
I-9	A	C
I-10	A	C
I-11	B	E
I-12	B	E
I-13	A	B
I-14	A	B
I-15	A	B
I-16	A	B
I-17	A	B
I-18	A	A
I-19	A	A
I-46	A	A
I-47	A	E
I-48	C	C
I-49	A	A
I-50	A	B
I-51	A	D
I-52	A	A
I-53	B	C
I-54	A	A
I-55	A	A
I-56	A	A
I-57	-	C
I-58	-	C
I-59	A	A
I-60	D	C
I-61	-	A
I-63	A	A

化合物 #	EGFR 抑制	EGFR (T790M/L858R)抑制
I-65	A	B
I-66	A	C
I-67	A	A
I-68	A	-
I-69	B	-
I-70	A	-
I-71	A	-
I-73	A	-
I-75	A	-
I-78	A	-
I-79	A	-
I-80	C	-
I-81	A	-
I-82	A	-
I-83	B	-
I-84	B	-
I-85	B	-
I-86	B	-
I-87	B	-
I-88	A	-
I-89	A	-
I-90	A	-
I-91	A	-
I-92	A	-
I-93	A	-
I-94	A	A

實施例42

EGFR活性之細胞分析

[0329] 化合物係於A431人類鱗狀細胞癌之細胞使用實質上與Fry等人於Proc. Natl. Acad. Sci. USA第95冊，12022-12027頁，1998所述者相似之方法分析。特別地，A431人類鱗狀細胞癌之細胞係於6-孔板內生長至90% 匯合率，然後，於無血清培養基內培養18小時。複製之細胞組以1 μ M

之指定化合物處理2、5、10、30，或60分鐘。細胞以加溫之無血清培養基洗掉化合物，培養2小時，再次清洗，另外培養2小時，再次清洗，然後，另外培養2小時，再次清洗，且另外培養2小時，然後，以100 ng/ml之EGF刺激5分鐘。萃取物係如Fry等人所述般製造。第1圖描述化合物 I-1之EGFR抑制活性。

[0330]化合物係於A431人類鱗狀細胞癌之細胞使用實質上與Fry等人所述者相似之方法分析。特別地，A431人類鱗狀細胞癌之細胞係於6-孔板內生長至90% 匯合率，然後，於無血清培養基內培養18小時。然後，細胞以10、1、0.1、0.01，或0.001 μ M之測試化合物處理1小時。然後，細胞以100 ng/ml之EGF刺激5分鐘，且萃取物係如Fry等人所述般製造。得自裂解物之20 μ g總量之蛋白質被載荷於凝膠上，且漬痕被探測EGFR磷酸化或p42/p44 Erk磷酸化。

[0331]A431細胞內之以化合物I-16及I-17之EGFR磷酸化及p42/p44 Erk磷酸化之劑量反應抑制係描述於第3圖。A431細胞內之以化合物I-19之EGFR磷酸化及p42/p44 Erk磷酸化之劑量反應抑制係描述於第4圖。於A431細胞內之以化合物I-1之EGFR磷酸化之劑量反應抑制與其“可逆對照”化合物(I^R-3)相比係描述於第5圖。

實施例43

EGFR活性之清洗實驗

[0332]A431人類鱗狀細胞癌之細胞於6-孔板生長至90%匯合率，然後，於無血清之培養基培養18小時。複製

細胞組以1 μ M之指定化合物處理1小時。然後，一組細胞係以100 ng/ml之EGF刺激5分鐘，且萃取物係如所述般製造。另一組細胞係以加溫之無化合物之介質洗掉化合物，培養2小時，再次清洗，另外培養2小時，再次清洗，然後，另外培養2小時，且另外培養2小時，然後，以EGF刺激。此實驗之結果係描述於第6圖，其中，顯示化合物I-1於”清洗”後維持酶抑制，而其“可逆對照”化合物(I^R-3)於此實驗被清洗掉，因此，造成再次活化之酶活性。

實施例44

ErbB4之質譜

[0333] ErbB4激酶區域(Upstate)係以化合物以10-倍過量之化合物 I-1對蛋白質培養90分鐘。於使用芥子酸作為脫附基質以微C4 ZipTipp吸管直接置於MALDI標靶上前，1 ul等分之樣品(總體積4.24ul)以10 ul之0.1% TFA稀釋(10毫克/毫升，於0.1%TFA:乙腈50:50)。對於完整蛋白質質量測量，儀器設定為線性模式，對於用以校正此儀器(Shimadzu Axima TOF²)之肌紅蛋白標準物係使用16,952之脈衝式萃取設定。

[0334] 完整ErbB4蛋白質係於35850之MH⁺發生，相對應之芥子酸(基質)加成物係於高約200 Da發生。化學計量式併納化合物 I-1(410 Da之Mw)產生約高410 Da之新質量峰(36260之MH⁺)。此係與如第7圖所述之以化合物I-1之ErbB4之共價改質一致。

實施例45

ErbB1、ErbB2及/或ErbB4激酶抑制

[0335]本發明之化合物係以實質上相似於Invitrogen Corp (Invitrogen Corporation, 1600 Faraday Avenue, Carlsbad, California, CA; http://www.invitrogen.com/downloads/Z-LYTE_Brochure_1205.pdf)所述之方法之方式，使用Z'-LYTE™生化分析程序或相似生化分析，分析作為ErbB1、ErbB2及/或ErbB4之一或多者之抑制劑。Z'-LYTE™生化分析使用以螢光為主之偶合酶格式，且係以磷酸化及非磷酸化之肽對蛋白質切割之差異敏感性為基礎。

實施例46

[0336]第8表顯示於ErbB抑制分析之被挑選之本發明化合物之活性。化合物編號係相對應於第5表中之化合物編號。

第8表. ErbB1、ErbB2及/或ErbB4之抑制資料

化合物 #	ErbB1 抑制%	ErbB2 抑制%	ErbB4 抑制%
I-1	99% @ 10 nM	76% @ 1µM 61% @ 100 nM	86% @ 1µM 64% @ 100 nM
I-2	98% @ 100 nM 75% @ 10 nM	96% @ 1 µM 39% @ 100 nM	75% @ 1 µM
I-3	96% @ 100nM 56% @ 10 nM	89% @ 1 µM	95% @ 1 µM
I-4	100% @ 10 nM	86% @ 1 µM	78% @ 1 µM
I-5	100% @ 10 nM	86% @ 1 µM	95% @ 1µM
I-6	100% @ 100 nM 49% @ 10 nM	84% @ 1 µM	97% @ 1 µM
I-7	100% @ 100 nM 53% @ 10 nM	89% @ 1 µM	100% @ 1 µM
I-8	83% @ 10 nM	-	57% @ 1 µM
I-9	100% @ 1 µM	-	75% @ 1 µM
I-10	96% @ 1 µM	-	-
I-11	79% @ 1 µM	-	-
I-12	82% @ 1 µM	-	-
I-13	92% @ 1 µM	98% @ 1 µM	-
I-14	96% @ 1 µM	-	-
I-15	98% @ 1 µM	-	-
I-16	98% @ 1 µM	87% @ 100 nM 24% @ 10 nM	93% @ 100 nM 26% @ 10 nM
I-17	95% @ 1 µM	89% @ 1 µM	94% @ 1 µM
I-18	-	91% @ 1 µM	94% @ 1 µM
I-19	96% @ 1 µM	98% @ 1 µM	97% @ 1 µM

實施例47

TEC激酶之質譜

[0337] TEC激酶(45 pmols; Invitrogen)係於胰蛋白酶消化前以以(I-13)(450 pmols)以10X過量培養3小時。於化合物

培養後，碘乙醯胺被作為烷基化劑。對照樣品(45 pmols)亦被製備，其係未添加(I-13)。為了胰蛋白酶消化，於使用 α 氰基-4-羥基肉桂酸作為基質以微C18 ZipTipp吸管直接置於MALDI標靶上前，5ul等分樣品(7.5 pmols)係以15 ul之0.1% TFA稀釋(5mg/ml，於0.1%TFA:乙腈50:50)。

[0338]如第 11 圖所述，預期之欲被改質之肽(GCLLNFLR)於 1358.65 之 MH⁺ 立即顯現。此係當具有 423.17 之加成物質量之化合物 I-13 添加至 935.51 之肽質量時被預期之質量。當碘乙醯胺改質時，此肽於 992.56 之 MH⁺ 時於對照樣品亦相當明顯。有趣地，以碘乙醯胺改質之肽於以化合物 I-13 反應之消化物內並不明顯，表示反應完全。並無任何其它經改質之肽之證據。

[0339]化合物 I-13 之證據於此光譜之低質量範圍於 424.20 之 MH⁺ 被觀察到。424.20 峰之片斷光譜的確顯示於 1358.65 之經改質肽之 PSD 光譜係明顯之許多診斷片斷(見第 11 圖)。

[0340]為進一步證明以化合物 I-13 改質之肽之存在，於 1358.65 之 MH⁺ 之肽接受 PSD (MS/MS) 分析。以智人(homosapien)資料庫之相關分析鑑定以 I-13 改質之正確肽。
儀器:

[0341]對於胰蛋白酶消化，儀器被設定為具 2200 之脈衝萃取設定之反射模式。校正係使用 Laser Biolabs Pep Mix 標準物(1046.54, 1296.69, 1672.92, 2093.09, 2465.20)為之。對於 CID/PSD 分析，肽係使用游標設定離子閘計時及於高約

20%之雷射動力發生之片段而選擇，且He被作為CID之碰撞氣體。片斷物之校正係使用曲線領域反射(Curved field Reflectron)之P14R片斷校正而為之。

實施例48

對抗BTK之效能評估之Omnia分析方案

[0342]對抗BTK之效能評估之Omnia分析方案係以實質上與如上於實施例25中所述者相似之方式實施，但經改質之BTK-最佳化試劑條件係：

[BTK] = 5 nM, [ATP] = 40 mM, [Y5-Sox] = 10 mM (ATP KMapp ~ 36 mM)。

實施例49

[0343]第9表顯示於BTK抑制分析之經挑選之本發明化合物之活性。化合物編號係相對應於第5表之化合物編號。具有標示為“A”之活性之化合物提供 $IC_{50} \leq 10$ nM；具有標示為“B”之活性之化合物提供 IC_{50} 10-100 nM；具有標示為“C”之活性之化合物提供100-1000 nM之 IC_{50} ；具有標示為“D”之活性之化合物提供1000-10,000 nM之 IC_{50} ；且具有標示為“E”之活性之化合物提供 $IC_{50} \geq 10,000$ nM。

第9表. BTK抑制資料

化合物 #	BTK 抑制
I-1	B
I-2	B
I-3	B
I-4	A
I-5	A
I-6	C
I-7	B
I-8	E
I-9	C
I-10	C
I-11	E
I-12	E
I-13	A
I-14	C
I-15	B
I-16	B
I-17	A
I-18	B
I-19	B
I-46	C
I-47	E
I-48	B
I-49	A
I-50	D
I-51	E
I-52	A
I-53	B
I-54	C
I-55	B
I-56	B
I-57	D
I-58	D
I-59	C
I-60	D
I-61	B
I-62	A
I-63	A

化合物 #	BTK 抑制
I-64	A
I-65	A
I-66	A
I-67	B
I-68	B
I-69	C
I-70	C
I-71	D
I-73	A
I-75	A
I-78	A
I-79	A
I-80	D
I-81	A
I-82	A
I-83	B
I-84	D
I-85	B
I-86	B
I-87	E
I-88	A
I-89	A
I-90	A
I-91	A
I-92	B
I-93	D
I-94	A

實施例50

BTK Ramos細胞分析

[0344] 化合物I-13及(I-52)係於Ramos人類Burkitt淋巴瘤細胞分析。Ramos細胞係於T225燒瓶內之懸浮液生長，消旋，再次懸浮於50毫升之無血清培養基並且培養1小時。化合物添加至於無血清之培養基內之Ramos細胞至1、0.1、0.01，或0.001 μ M之最終濃度。Ramos細胞以化合物培養1

小時，再次清洗，且再次懸浮於100ul之無血清之培養基。然後，細胞以1 μ g之羊F(ab')₂ Anti-Human IgM刺激，且於冰上培養10分鐘以活化B細胞受體信號傳送路徑。10分鐘後，細胞以PBS清洗一次，然後，於冰上以Invitrogen細胞萃取緩衝液裂解。得自裂解物之16 μ g總量之蛋白質被載荷於凝膠上，且探測BTK基材PLC γ 2之磷酸化。於1 μ M，I-13顯示85%之抑制，且(I-52)顯示Ramos細胞內之BTK信號傳送之50%抑制。以I-13之另外之BTK信號傳送之劑量反應抑制係描述於第9圖。

[0345]第10表提供經挑選之化合物於Ramos細胞之抑制資料。化合物編號係相對應於第5表中之化合物編號。具有標示為“A”之活性之化合物提供IC₅₀ $\leq$ 10 nM；有標示為“B”之活性之化合物提供10-100 nM之IC₅₀；具有標示為“C”之活性之化合物提供100-1000 nM之IC₅₀；具有標示為“D”之活性之化合物提供 $\geq$ 1000 nM之IC₅₀。

第10表. BTK Ramos細胞之抑制資料

化合物 #	BTK 抑制(nM)
I-5	C
I-13	B
I-17	D
I-63	A
I-64	B
I-65	A
I-66	A
I-78	A
I-79	A
I-81	A
I-82	A

實施例51

以Ramos細胞之BTK活性之清洗實驗

[0346] Ramos細胞於37°C 之RPMI培養基+1% 麩醯胺酸進行血清飢餓1小時。飢餓後，Ramos細胞以於無血清之RPMI培養基稀釋之100nM化合物處理1小時。化合物處理後，培養基被移除，且細胞以無化合物之培養基清洗。其後，Ramos細胞每2小時清洗，且再次懸浮於新的無化合物之培養基。細胞於特定時間點收集，於冰上以1ug之anti-human IgM(Southern Biotech cat # 2022-01)處理10分鐘以誘發BCR信號傳送，然後，於PBS清洗。然後，Ramos細胞於以Roche完全蛋白酶抑制劑錠劑(Roche 11697498001)及磷酸酶抑制劑(Roche 04 906 837 001)補充之細胞萃取緩衝液(Invitrogen FNN0011)裂解，且18 ug總量之蛋白質裂解物被載荷於每一路徑。Btk激酶活性之抑制係藉由西方點墨以Cell Signaling Technologies cat# 3871之磷酸化特異抗體測量其基材(PLC γ 2)磷酸化而分析。第10圖描述化合物I-13於清洗實驗於0小時、4小時、6小時，及8小時之時間點之結果。如第10圖所示，化合物I-13維持BTK之抑制8小時。

[0347] 第11表提供經挑選之化合物於Ramos清洗分析之資料。

第11表. BTK清洗資料

化合物 #	BTK 抑制型式
I-13	不可逆
I-63	不可逆
I-64	不可逆
I-65	可逆
I-66	不可逆
I-82	不可逆

實施例52**BTK之質譜**

[0348] 完整之BTK於10x倍過量之化合物 I-63或I-66對蛋白質培養1小時。於使用芥子酸作為脫附基質以微C4 ZipTipp吸管直接置於MALDI標靶上前，等分(2 ul)之樣品以10ul之0.1% TFA稀釋(10毫克/毫升，於0.1%TFA:乙腈20:80)。質譜軌跡係顯示於第12圖及第13圖。第12及13圖之上方格顯示完整BTK 蛋白質之質譜軌跡(m/z 81,169 Da)。下方格顯示個別於第12及13圖之當BTK以化合物I-63(mw 424.5)或化合物 I-66(mw 425.5)培養時之質譜軌跡。第10a圖之形心質量(m/z 81,593 kDa)顯示約424 Da之正位移，表示BTK藉由化合物I-63完全改質。第10b圖之形心質量(m/z 81,593 kDa)顯示約407 Da之正位移，表示BTK藉由化合物I-66完全改質。

實施例53**對抗活性型式之ITK激酶之效能評估之Omnia分析方案**

[0349] 此實施例描述測量如上於實施例10所述之化合物對抗活性型式之ITK酶之固有效能之連續讀取激酶分

析，但經改質ITK-最佳化試劑條件係：

$[ITK] = 10 \text{ nM}$, $[ATP] = 25 \text{ } \mu\text{M}$, $[Y6\text{-}Sox] = 10 \text{ } \mu\text{M}$
($ATP \text{ } K_{Mapp} = 33 \text{ } \mu\text{M}$)。

實施例54

[0350]第12表顯示於ITK抑制分析之經挑選之本發明化合物之活性。化合物編號係相對應於第5表之化合物編號。具有標示為”A”之活性之化合物提供 $IC_{50} \leq 10 \text{ nM}$ ；具有標示為”B”之活性之化合物提供 $IC_{50} 10\text{-}100 \text{ nM}$ ；具有標示為”C”之活性之化合物提供 $100\text{-}1000 \text{ nM}$ 之 IC_{50} ；具有標示為”D”之活性之化合物提供 $1000\text{-}10,000 \text{ nM}$ 之 IC_{50} ；且具有標示為”E”之活性之化合物提供 $IC_{50} \geq 10,000 \text{ nM}$ 。

[0351] **第12表. ITK抑制資料**

化合物 #	ITK 抑制
I-10	E
I-13	D
I-14	D
I-15	D
I-63	D
I-64	B
I-65	B
I-66	D
I-78	B
I-79	A
I-81	B
I-88	B
I-89	C
I-90	C
I-94	B

實施例55

對抗活性型式之BMX激酶之效能評估之Omnia分析方案

[0352]此實施例描述測量如上於實施例10所述之化合物對抗活性型式之BMX酶之固有效能之連續讀取激酶分析，但經改質之BMX-最佳化試劑條件係：

[BMX] = 2.5 nM, [ATP] = 100 μ M, [Y5-Sox] = 7.5 μ M (ATP K_{Mapp} = 107 μ M)。

實施例56

[0353]第13表顯示於BMX抑制分析之經挑選之本發明化合物之活性。化合物編號係相對應於第5表之化合物編號。具有標示為”A”之活性之化合物提供IC₅₀ ≤10 nM；具有標示為”B”之活性之化合物提供IC₅₀ 10-100 nM；具有標示為”C”之活性之化合物提供100-1000 nM之IC₅₀；具有標示為”D”之活性之化合物提供1000-10,000 nM之IC₅₀；且具有標示為”E”之活性之化合物提供IC₅₀ ≥10,000 nM。

第13表. BMX抑制資料

化合物 #	BMX 抑制
I-10	-
I-13	A
I-14	-
I-15	-
I-63	A
I-64	B
I-65	A
I-66	A
I-78	B
I-79	A
I-81	A
I-94	A

實施例57

對抗活性型式之Janus-3激酶(JAK3)之效能評估之Omnia 分析方案：

[0354]對抗JAK3之效能評估之Omnia分析方案係以實質上與如上於實施例25中所述者相似之方式實施，但經改質之JAK3-最佳化試劑條件係：

[JAK3] = 5 nM, [ATP] = 5 μ M, [Y12-Sox] = 5 μ M
(ATP K_{Mapp} $\sim$ 5 μ M)。

實施例58

[0355]第14表顯示於JAK3抑制分析之經挑選之本發明化合物之活性。化合物編號係相對應於第5表之化合物編號。具有標示為“A”之活性之化合物提供 $IC_{50} \leq 10$ nM；具有標示為“B”之活性之化合物提供 IC_{50} 10-100 nM；具有標示為“C”之活性之化合物提供100-1000 nM 之 IC_{50} ；具有標示為“D”之活性之化合物提供1000-10,000 nM 之 IC_{50} ；且具有標示為“E”之活性之化合物提供 $IC_{50} \geq 10,000$ nM。

第14表. JAK3抑制資料

化合物 #	JAK3 抑制
I-1	A
I-2	A
I-3	A
I-4	A
I-5	A
I-6	D
I-7	C
I-8	D
I-9	C
I-10	C
I-11	E
I-12	E
I-13	C
I-14	A
I-15	B
I-16	B
I-17	B
I-18	B
I-19	C
I-46	D
I-47	E
I-48	E
I-49	A
I-50	C
I-51	E
I-52	A
I-53	C
I-54	D
I-55	B
I-56	B
I-57	E
I-58	C
I-59	D
I-60	D
I-61	B
I-62	C
I-63	B

化合物 #	JAK3 抑制
I-64	A
I-65	A
I-66	C
I-67	A
I-68	A
I-69	C
I-70	C
I-71	D
I-73	A
I-75	C
I-78	A
I-79	A
I-80	E
I-81	A
I-82	B
I-83	B
I-84	E
I-85	D
I-86	E
I-92	B
I-93	E
I-94	A

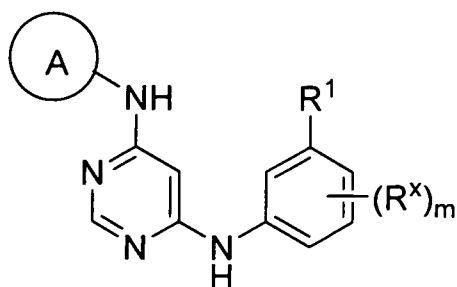
[0356] 雖然吾等已描述數個本發明實施例，但明顯地係吾等之基本實施例可被改變以提供利用本發明之化合物及方法之其它實施例。因此，明顯地係本發明之範圍係藉由所附之申請專利範圍界定，而非藉由已被呈現作為範例之特別實施例。

【符號說明】

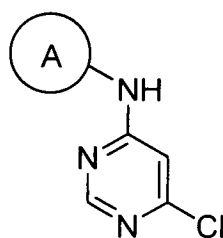
(無)

申請專利範圍

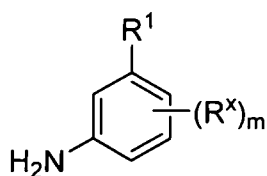
1. 一種用於製備一具有下列化學式之化合物或其醫藥上可接受之鹽類的方法，



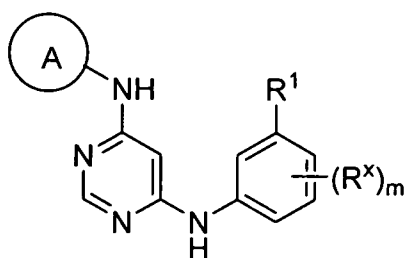
該方法包括令下列化學式之化合物



與下列化學式之化合物接觸



以產生下列化學式之化合物

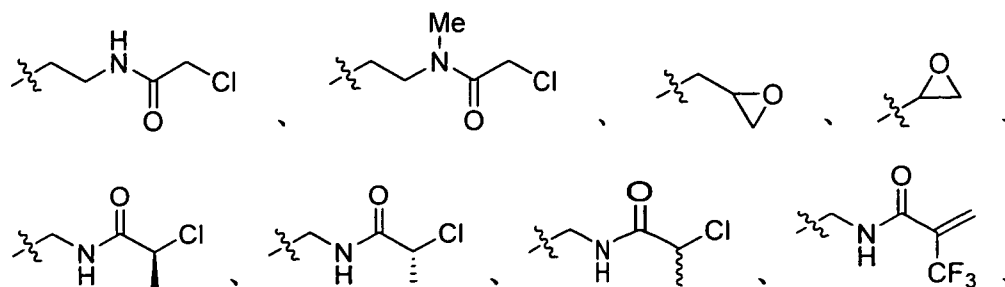


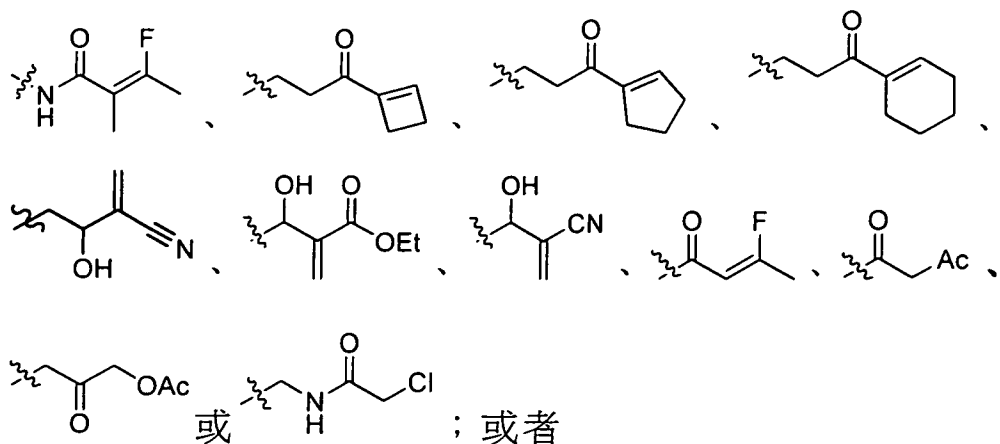
其中：

環A是選自於：



環A係選自下述之選擇性經取代之基團：苯基、8-10員之雙環部份不飽和環或芳環、具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5-6員單環雜芳環，或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之8-10員雙環雜芳環；
R¹係選自於下列所構成之群組：





R^1 係-L-Y，其係選自下述(a)、(b)、(c)、(h)、(i)、(k)、
(l)、(m)、(n)、(o)及(p)之-L與-Y組合：

- (a) L係二價之 C_{2-8} 直鏈或分支之烴鏈，其中L具有至少一個碳-碳雙鍵，且L之一或二個甲撐基單元(methylene unit)係選擇性且獨立地被-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-、-C(O)O-、環丙撐基(cyclopropylene)、-O-、-N(R)-或-C(O)-所置換；或
- (b) L係二價之 C_{2-8} 直鏈或分支之烴鏈，其中L具有至少一個碳-碳雙鍵，且L之至少一個甲撐基單元係被-C(O)-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-、或-C(O)O-所置換，且L之一或二個另外之甲撐基單元係選擇性且獨立地被環丙撐基、-O-、-N(R)-或-C(O)-所置換；或
- (c) L係二價之 C_{2-8} 直鏈或分支之烴鏈，其中L具有至少一個碳-碳雙鍵，且L之至少一個甲撐基單元係被-C(O)-所置換，且L之一或二個另外之甲撐基單元係選擇性

且獨立地被環丙撐基、-O-、-N(R)-或-C(O)-所置換；
或

(h) L係二價之C₂₋₈直鏈或分支之烴鏈，其中L具有至少一個伸烷基(alkylidenyl)碳-碳雙鍵，且L之至少一個甲撐基單元係被-C(O)-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-或-C(O)O-所置換，且L之一或二個另外之甲撐基單元係選擇性且獨立地被環丙撐基、-O-、-N(R)-或-C(O)-所置換；或

(i) L係二價之C₂₋₈直鏈或分支之烴鏈，其中L具有至少一個碳-碳三鍵，且L之一或二個甲撐基單元係選擇性且獨立地被-C(O)-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-O-、-N(R)-、-OC(O)-、或-C(O)O-所置換，以及

Y係氫、選擇性以側氧基、鹵素、NO₂或CN取代之C₁₋₆脂族，或是一具有0-3個獨立地選自於氮、氧或硫之雜原子的3-10員單環或雙環之飽和環、部分不飽和環或芳環，且其中該環係以1-4個R^e基團取代；或

(k) L係二價之C₂₋₈直鏈或分支之烴鏈，其中L之一個甲撐基單元係被環丙撐基所置換，且L之一或二個另外之甲撐基單元係獨立地被-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-、或-C(O)O-所置換；且Y係選擇性以側氧基、鹵素、NO₂或CN取代之C₁₋₆脂族，或是一具有0-3個獨立地選

自於氮、氧或硫之雜原子的3-10員單環或雙環之飽和環、部分不飽和環或芳環，且其中該環係以1-4個R^e基團取代；或

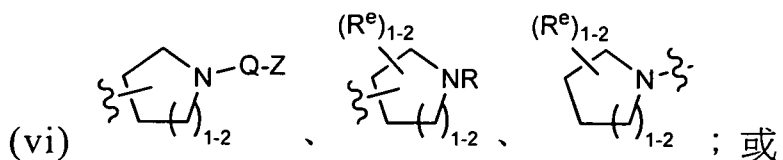
(l) L係一共價鍵，且Y係選自：

(ii)選擇性以側氧基、鹵素、NO₂或CN取代之C₂₋₆烯基；或

(iii)選擇性以側氧基、鹵素、NO₂或CN取代之C₂₋₆炔基；或

(iv)具有1個選自氧或氮之雜原子之飽和3-4員雜環，其中該環係以1-2個R^e基團取代；或

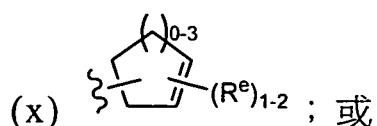
(v)具有1-2個選自氧或氮之雜原子之飽和5-6員雜環，其中該環係以1-4個R^e基團取代；或



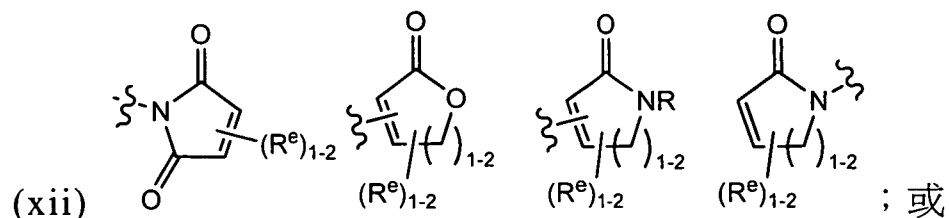
(vii)飽和之3-6員碳環，其中該環係以1-4個R^e基團取代；或

(viii)具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之部份不飽和3-6員單環，其中該環係以1-4個R^e基團取代；或

(ix)部份不飽和之3-6員碳環，其中該環係以1-4個R^e基團取代；或

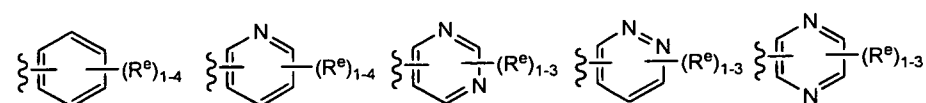


(xi)具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之部份不飽和之4-6員雜環，其中該環係以1-4個R^e基團取代；或



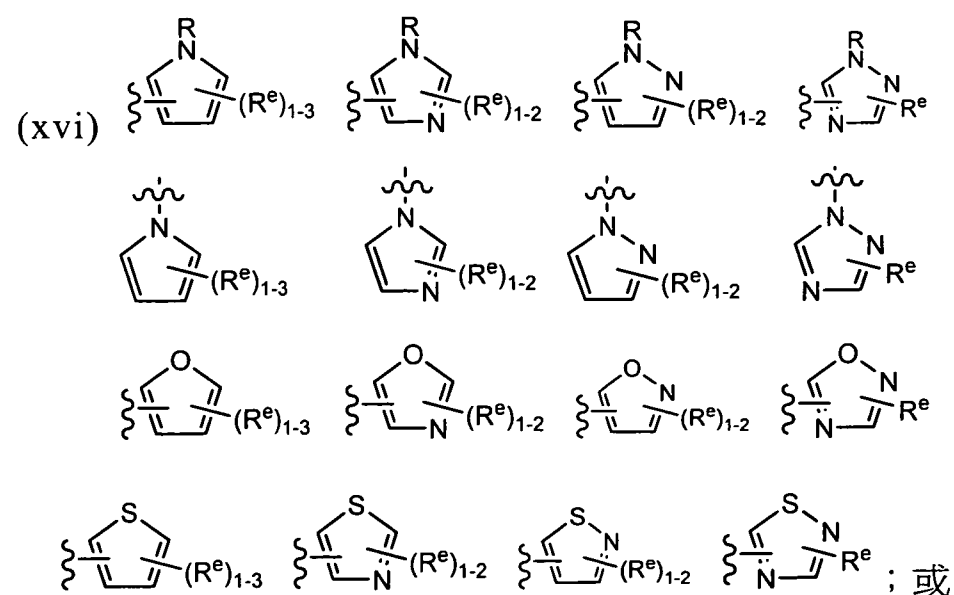
(xiii)具有0-2個氮之6員芳香環，其中該環係以1-4個R^e基團取代；或

(xiv)



；或

(xv) 具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5員雜芳環，其中該環係以1-3個R^e基團取代；或



(xvii)具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之8-10員雙環之飽和環、部份不飽和環或芳環，其中

該環係以 1-4 個 R^e 基團取代；或

(m) L 係 $-C(O)-$ 且 Y 係選自：

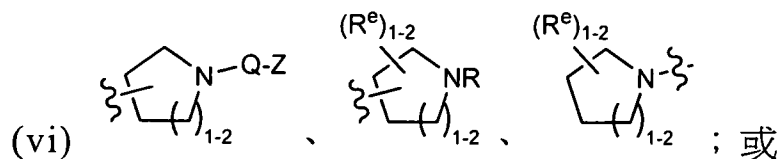
(i) 以側氧基、鹵素、 NO_2 或 CN 取代之 C_{1-6} 烷基；或

(ii) 選擇性以側氧基、鹵素、 NO_2 或 CN 取代之 C_{2-6} 烯基；或

(iii) 選擇性以側氧基、鹵素、 NO_2 或 CN 取代之 C_{2-6} 炔基；或

(iv) 具有 1 個選自氧或氮之雜原子之飽和 3-4 員雜環，其中該環係以 1-2 個 R^e 基團取代；或

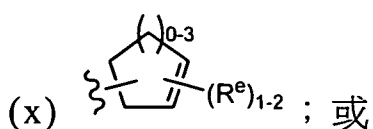
(v) 具有 1-2 個選自氧或氮之雜原子之飽和 5-6 員雜環，其中該環係以 1-4 個 R^e 基團取代；或



(vii) 飽和之 3-6 員碳環，其中該環係以 1-4 個 R^e 基團取代；或

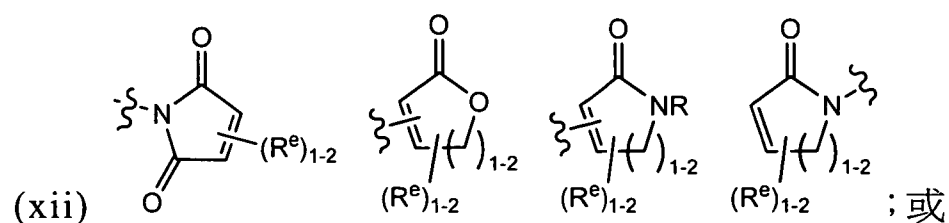
(viii) 具有 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之部份不飽和之 3-6 員單環，其中該環係以 1-4 個 R^e 基團取代；或

(ix) 部份不飽和之 3-6 員碳環，其中該環係以 1-4 個 R^e 基團取代；或



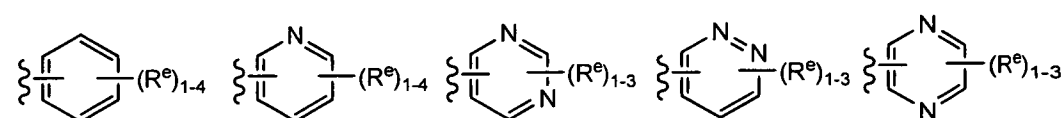
(xi) 具有 1-2 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之部

份不飽和之4-6員雜環，其中該環係以1-4個R^e基團取代；或



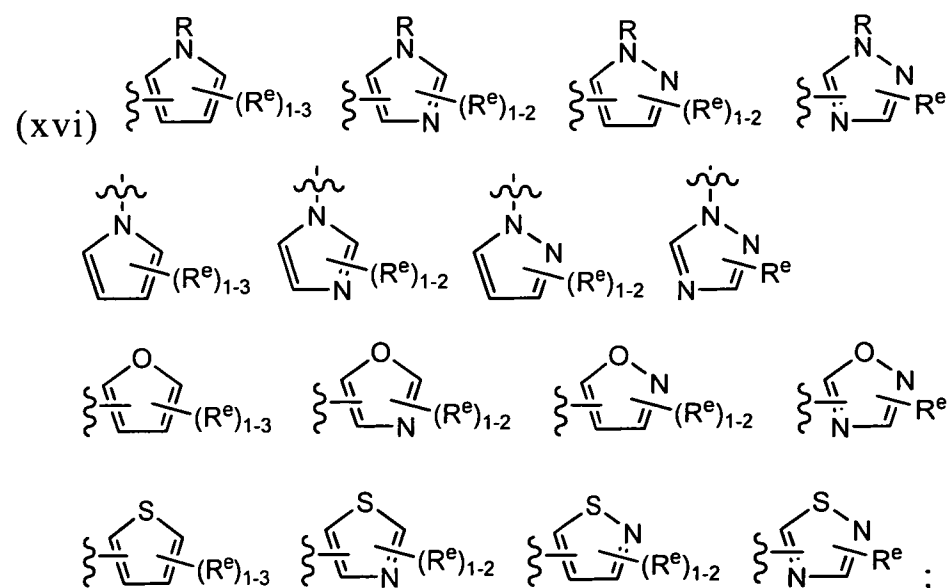
(xiii)具有0-2個氮之6員芳香環，其中該環係以1-4個R^e基團取代；或

(xiv)



；或

(xv)具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5員雜芳環，其中該環係以1-3個R^e基團取代；或



或

(xvii)具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之8-10員雙環之飽和環、部份不飽和環或芳環，其中

該環係以 1-4 個 R^e 基團取代；或

(n) L 係 $-N(R)C(O)-$ ，且 Y 係選自：

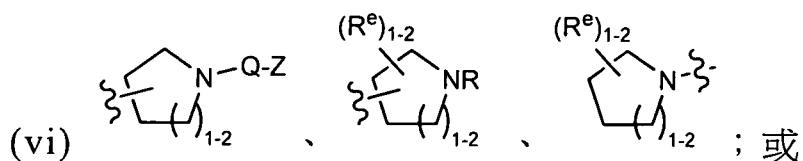
(i) 以側氧基、鹵素、 NO_2 或 CN 取代之 C_{1-6} 烷基；或

(ii) 選擇性以側氧基、鹵素、 NO_2 或 CN 取代之 C_{2-6} 烯基；或

(iii) 選擇性以側氧基、鹵素、 NO_2 或 CN 取代之 C_{2-6} 炔基；或

(iv) 具有 1 個選自氧或氮之雜原子之飽和 3-4 員雜環，其中該環係以 1-2 個 R^e 基團取代；或

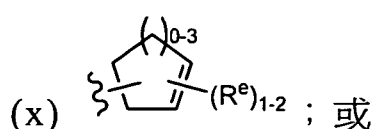
(v) 具有 1-2 個選自氧或氮之雜原子之飽和 5-6 員雜環，其中該環係以 1-4 個 R^e 基團取代；或



(vii) 飽和之 3-6 員碳環，其中該環係以 1-4 個 R^e 基團取代；或

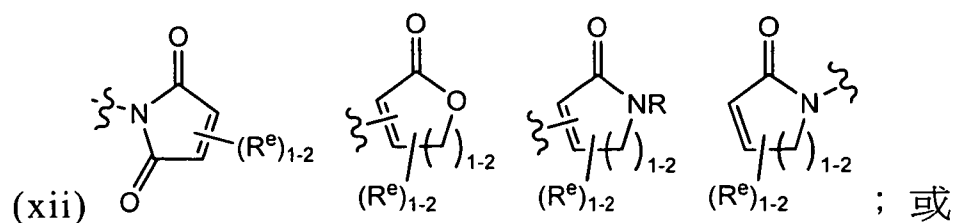
(viii) 具有 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之部份不飽和之 3-6 員單環，其中該環係以 1-4 個 R^e 基團取代；或

(ix) 部份不飽和之 3-6 員碳環，其中該環係以 1-4 個 R^e 基團取代；或



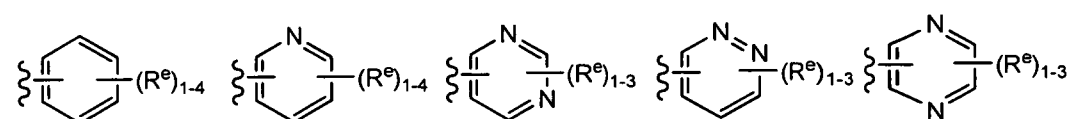
(xi) 具有 1-2 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之部

份不飽和之4-6員雜環，其中該環係以1-4個R^e基團取代；或



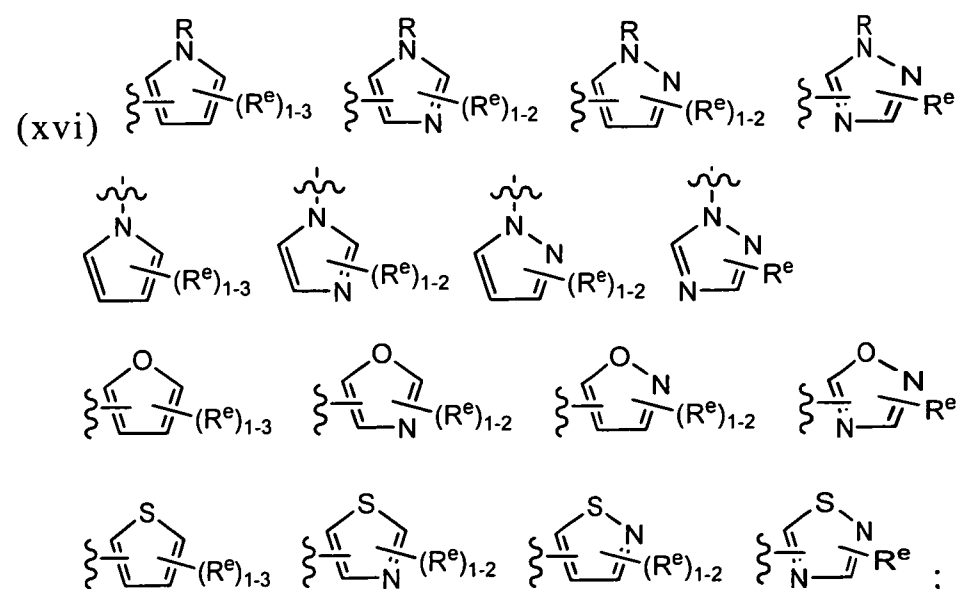
(xiii)具有0-2個氮之6員芳香環，其中該環係以1-4個R^e基團取代；或

(xiv)



；或

(xv)具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5員雜芳環，其中該環係以1-3個R^e基團取代；或



或

(xvii)具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之8-10員雙環之飽和環、部份不飽和環或芳環，其中

該環係以 1-4 個 R^e 基團取代；或

(o) L 係二價之 C_{1-8} 飽和或不飽和、直鏈或分支之烴鏈；

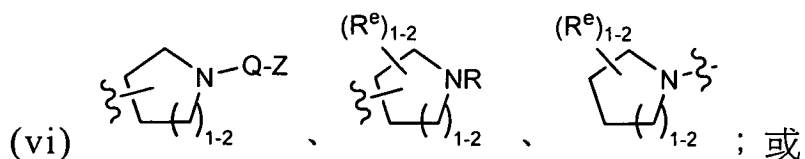
且 Y 係選自：

(ii) 選擇性以側氧基、鹵素、 NO_2 或 CN 取代之 C_{2-6} 烯基；或

(iii) 選擇性以側氧基、鹵素、 NO_2 或 CN 取代之 C_{2-6} 炔基；或

(iv) 具有 1 個選自氧或氮之雜原子之飽和之 3-4 員雜環，其中該環係以 1-2 個 R^e 基團取代；或

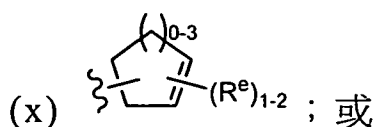
(v) 具有 1-2 個選自氧或氮之雜原子之飽和之 5-6 員雜環，其中該環係以 1-4 個 R^e 基團取代；或



(vii) 飽和之 3-6 員碳環，其中該環係以 1-4 個 R^e 基團取代；或

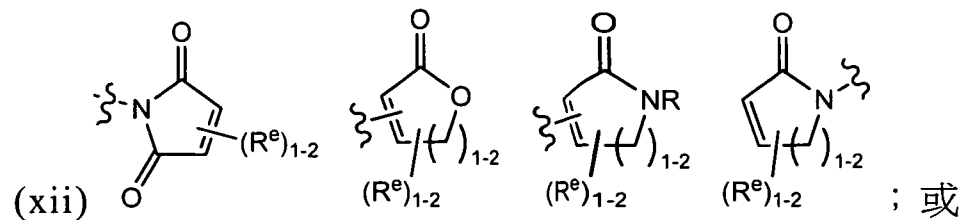
(viii) 具有 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之部份不飽和之 3-6 員單環，其中該環係以 1-4 個 R^e 基團取代；或

(ix) 部份不飽和之 3-6 員碳環，其中該環係以 1-4 個 R^e 基團取代；或



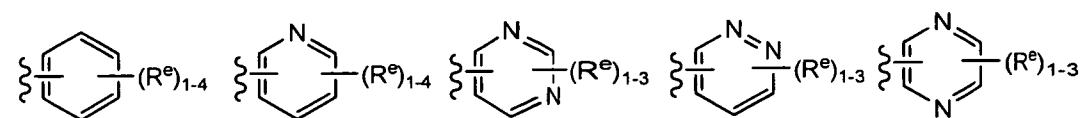
(xi) 具有 1-2 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之部

份不飽和之4-6員雜環，其中該環係以1-4個 R^e 基團取代；或



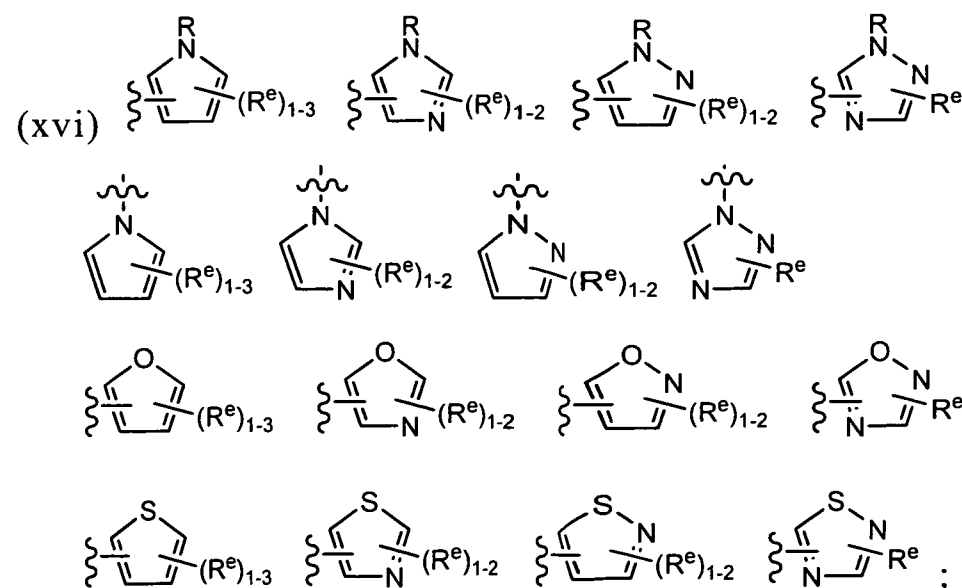
(xiii)具有0-2個氮之6員芳香環，其中該環係以1-4個 R^e 基團取代；或

(xiv)



；或

(xv)具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5員雜芳環，其中該環係以1-3個 R^e 基團取代；或



或

(xvii)具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之8-10員雙環之飽和環、部份不飽和環或芳環，其中

該環係以 1-4 個 R^e 基團取代；或

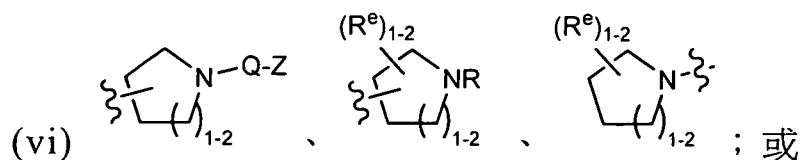
(p) L 係 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)CH_2OC(O)-$ 、 $-CH_2NHC(O)-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NHSO_2CH_2$ 或 $-SO_2NH-$ ；且 Y 係選自：

(ii) 選擇性以側氧基、鹵素、 NO_2 或 CN 取代之 C_{2-6} 烯基；或

(iii) 選擇性以側氧基、鹵素、 NO_2 或 CN 取代之 C_{2-6} 炔基；或

(iv) 具有 1 個選自氧或氮之雜原子之飽和之 3-4 員雜環，其中該環係以 1-2 個 R^e 基團取代；或

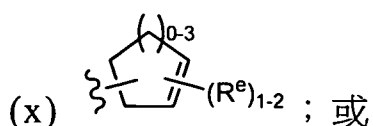
(v) 具有 1-2 個選自氧或氮之雜原子之飽和之 5-6 員雜環，其中該環係以 1-4 個 R^e 基團取代；或



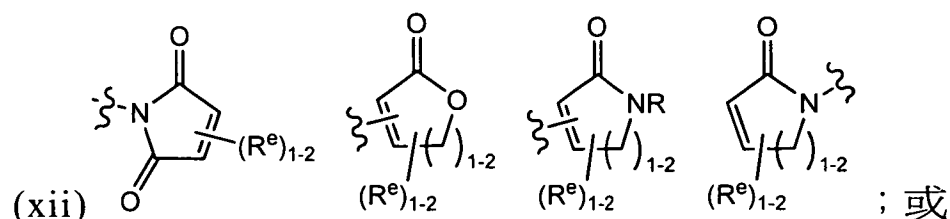
(vii) 飽和之 3-6 員碳環，其中該環係以 1-4 個 R^e 基團取代；或

(viii) 具有 0-3 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之部份不飽和之 3-6 員單環，其中該環係以 1-4 個 R^e 基團取代；或

(ix) 部份不飽和之 3-6 員碳環，其中該環係以 1-4 個 R^e 基團取代；或

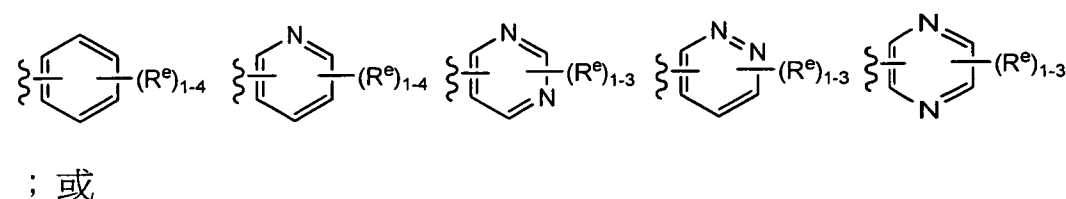


(xi)具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之部份不飽和之4-6員雜環，其中該環係以1-4個R^e基團取代；或

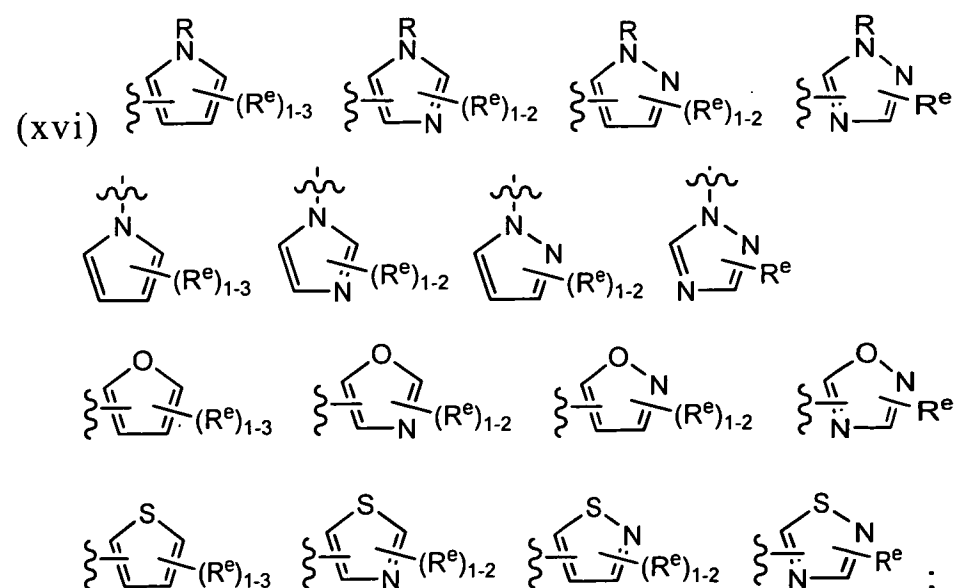


(xiii)具有0-2個氮之6員芳香環，其中該環係以1-4個R^e基團取代；或

(xiv)



(xv)具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5員雜芳環，其中該環係以1-3個R^e基團取代；或



或

(xvii)具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之

8-10員雙環之飽和環、部份不飽和環或芳環，其中

該環係以1-4個R^e基團取代；

各個R^e係獨立地選自於-Q-Z；側氧基；NO₂；鹵素；CN；以側氧基、鹵素、NO₂、或CN取代之C₁₋₆脂族；一選自於下述之適合之離去基：烷氧基、磺醯氧基(sulphonyloxy)、選擇性經取代之烷基磺醯氧基、選擇性經取代之烯基磺醯氧基、選擇性經取代之芳基磺醯氧基、及疊氮鎗(diazonium)；其中：

Q 係二價之 C₂₋₆ 不飽和、直鏈或分支烴鏈，其中 Q 之一或二個甲撐基單元係選擇性且獨立地被-N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-、-SO₂-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO₂-或-SO₂N(R)-所置換；以及

各個 Z 獨立地係氫，或選擇性以側氧基、鹵素、NO₂或 CN 取代之 C₁₋₆ 脂族；

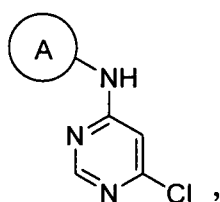
m為0-4；

各個R^x係獨立地選自-R、鹵素、-OR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)NR₂、-NRSO₂R或-N(R)₂；或

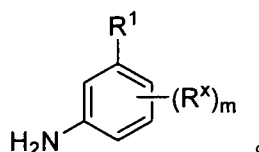
R^x及R¹與介於其間之原子一起形成具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5-7員飽和環、部份不飽和環或芳環，其中該環係以-L-Y基團及0-3個獨立地選自側氧基、鹵素、CN或C₁₋₆脂族之基團取代；以及

各個R基團獨立地係氫或選自下述之選擇性經取代之基團：C₁₋₆脂族、苯基、一具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之4-7員雜環，或一具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5-6員單環雜芳環。

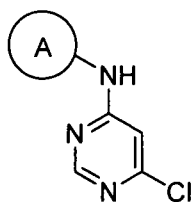
2. 如請求項1之方法，其進一步包括加熱下列化學式之化合物



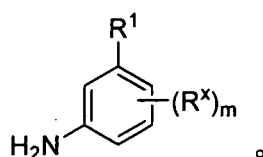
與下列化學式之化合物



3. 如請求項2之方法，其中該加熱係從120°C至150°C。
4. 如請求項1之方法，其進一步包括使用一溶劑接觸下列化學式之化合物

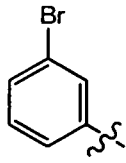


與下列化學式之化合物

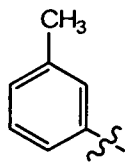


5. 如請求項4之方法，其中該溶劑為n-BuOH。

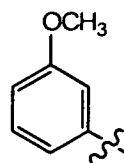
6. 如請求項1之方法，其中環A是選自於：



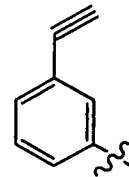
i



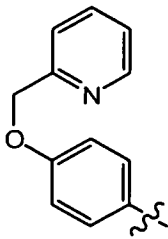
ii



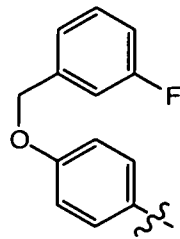
iii



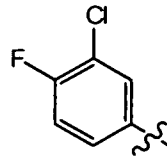
iv



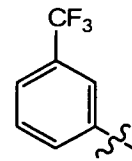
v



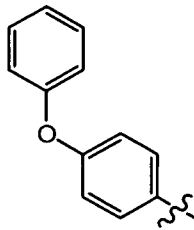
vi



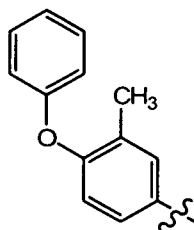
vii



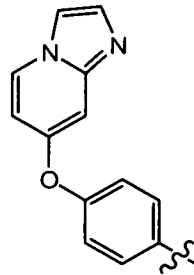
viii



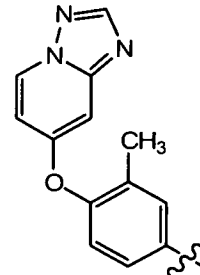
ix



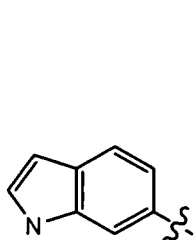
x



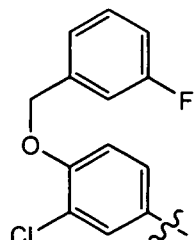
xi



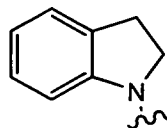
xii



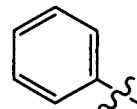
xiii



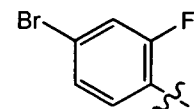
xiv



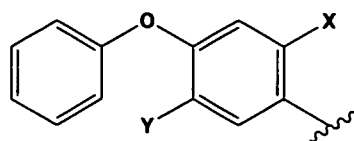
xv



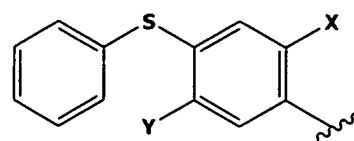
xvi



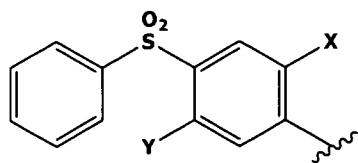
xvii



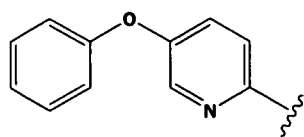
xviii



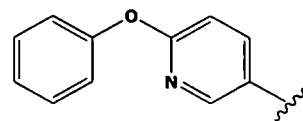
xix



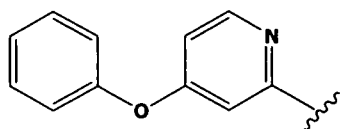
xx



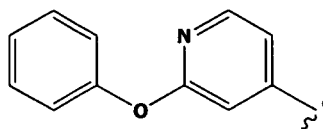
xxi



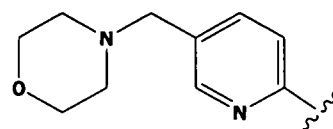
xxii



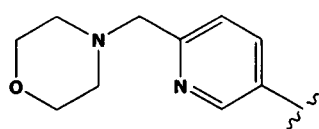
xxiii



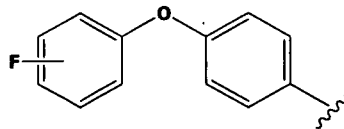
xxiv



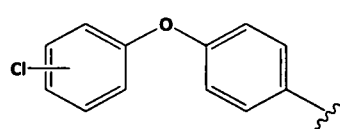
xxv



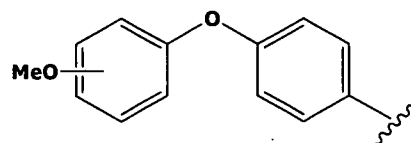
xxvi



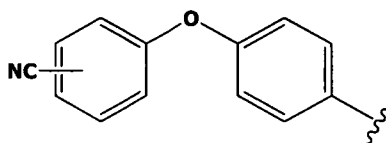
xxvii



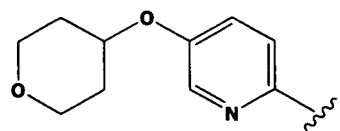
xxviii



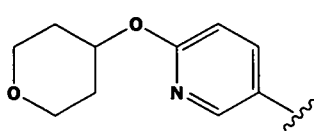
xxix



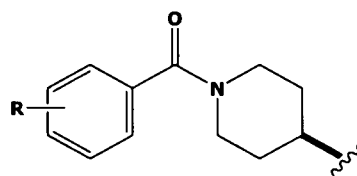
xxx



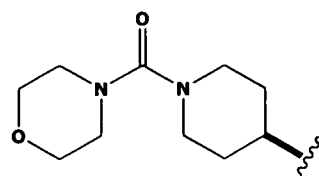
xxxi



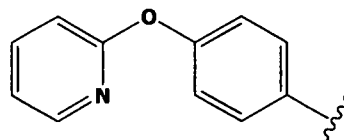
xxxii



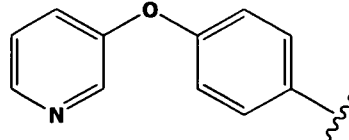
xxxiii



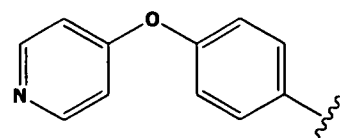
xxxiv



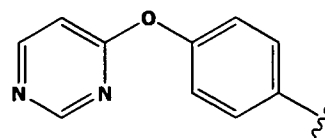
xxxv



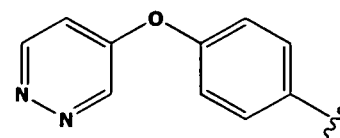
xxxvi



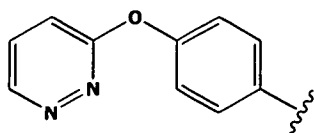
xxxvii



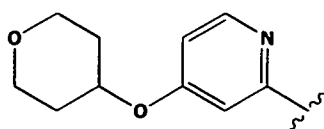
xxxviii



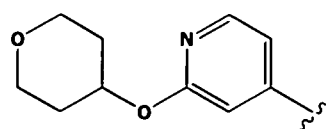
xxxix



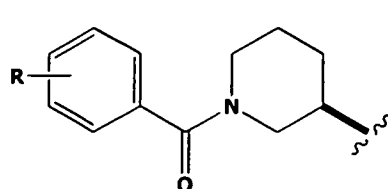
xl



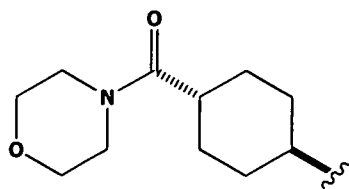
xli



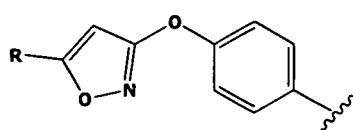
xlii



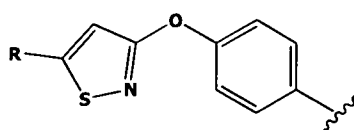
xliii



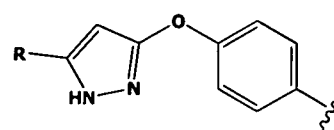
xliv



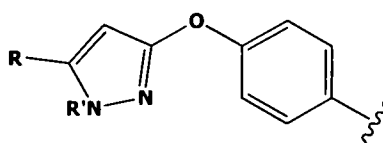
xl v



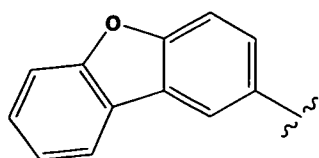
xlvi



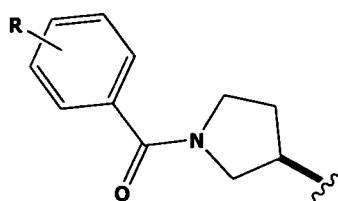
xl vii



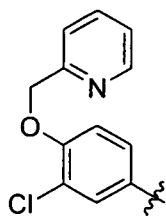
xl viii



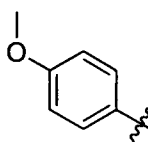
xlix



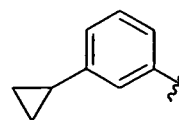
l



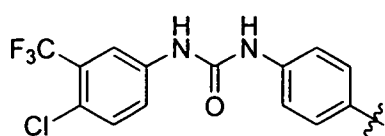
lii



liii

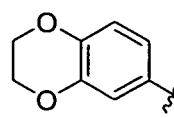


liv



lv

或



lvi

其中 X 為 F、Cl 或 CN。

7. 如請求項1之方法，其中m為1、2、3或4。

8. 如請求項1之方法，其中：

L係二價之C₂₋₈直鏈或分支之烴鏈，其中L具有至少一個碳-碳雙鍵，且L之一或二個甲撐基單元係選擇性且獨立地被-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-、-C(O)O-、環丙撐基、-O-、-N(R)-或-C(O)-所置換；及

Y係氫，或選擇性以側氧基、鹵素、NO₂或CN取代之C₁₋₆脂族。

9. 如請求項1之方法，其中：

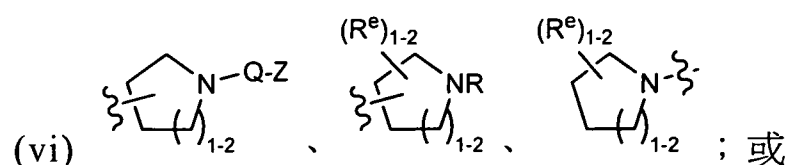
L係二價之C₂₋₈直鏈或分支之烴鏈，其中L具有至少一個碳-碳雙鍵，且L之至少一個甲撐基單元係被-C(O)-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-、或-C(O)O-所置換，且L之一個另外之甲撐基單元係選擇性地被環丙撐基、-O-、-N(R)-或-C(O)-所置換；及

Y係氫，或選擇性以側氧基、鹵素、NO₂或CN取代之C₁₋₆脂族。

10. 如請求項1之方法，其中L係二價之C₂₋₈直鏈或分支之烴鏈，其中L具有至少一個碳-碳雙鍵，且L之至少一個甲撐基單元係被-C(O)-所置換，且L之一個另外之甲撐基單元係選擇性地被環丙撐基、-O-、-N(R)-或-C(O)-所置換。

11. 如請求項1之方法，其中L係二價之C₂₋₈直鏈或分支之烴鏈，其中L具有至少一個碳-碳雙鍵，且L之至少一個甲撐基單元係被-OC(O)-所置換。
12. 如請求項1之方法，其中L係-NRC(O)CH=CH-、-NRC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-、-NRC(O)CH=CHCH₂O-、-CH₂NRC(O)CH=CH-、-NRSO₂CH=CH-、-NRSO₂CH=CHCH₂-或-NRC(O)C(=CH₂)CH₂-，其中R係H或選擇性經取代之C₁₋₆脂族；及Y係氫，或選擇性以側氧基、鹵素、NO₂或CN取代之C₁₋₆脂族。
13. 如請求項1之方法，其中L係-NHC(O)CH=CH-、-NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-、-NHC(O)CH=CHCH₂O-、-CH₂NHC(O)CH=CH-、-NH₂SO₂CH=CH-、-NH₂SO₂CH=CHCH₂-或-NHC(O)C(=CH₂)CH₂-。
14. 如請求項1之方法，其中L係二價之C₂₋₈直鏈或分支之烴鏈，其中L具有至少一個伸烷基碳-碳雙鍵，且L之至少一個甲撐基單元係被-C(O)-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-或-C(O)O-所置換，且L之一個另外之甲撐基單元係選擇性被環丙撐基、-O-、-N(R)-或-C(O)-所置換。
15. 如請求項1之方法，其中L係二價之C₂₋₈直鏈或分支之烴鏈，其中L具有至少一個三鍵，且L之一或二個甲撐基單元係選擇性且獨立地被-C(O)-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-O-、-N(R)-、-OC(O)-或-C(O)O-所置換。

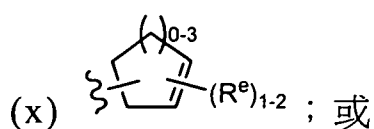
16. 如請求項15之方法，其中L係-C≡C-、-C≡CCH₂N(異丙基)-、-NHC(O)C≡CCH₂CH₂-、-CH₂-C≡C-CH₂-、-C≡CCH₂O-、-CH₂C(O)C≡C-、-C(O)C≡C-或-CH₂OC(=O)C≡C-。
17. 如請求項1之方法，其中L係二價之C₂₋₈直鏈或分支之烴鏈，其中L之一個甲撐基單元係被環丙撐基所置換，且L之一或二個另外之甲撐基單元係獨立地被-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-或-C(O)O-所置換。
18. 如請求項1之方法，其中：
- L係共價鍵、-C(O)-、-N(R)C(O)-，或二價之C₁₋₈飽和或不飽和、直鏈或分支之烴鏈；及
- Y係選自下列之(ii)至(xvii)：
- (ii) 選擇性以側氧基、鹵素、NO₂或CN取代之C₂₋₆烯基；或
 - (iii) 選擇性以側氧基、鹵素、NO₂或CN取代之C₂₋₆炔基；或
 - (iv) 具有1個選自氧或氮之雜原子之飽和3-4員雜環，其中該環係以1-2個R^e基團取代；或
 - (v) 具有1-2個選自氧或氮之雜原子之飽和5-6員雜環，其中該環係以1-4個R^e基團取代；或



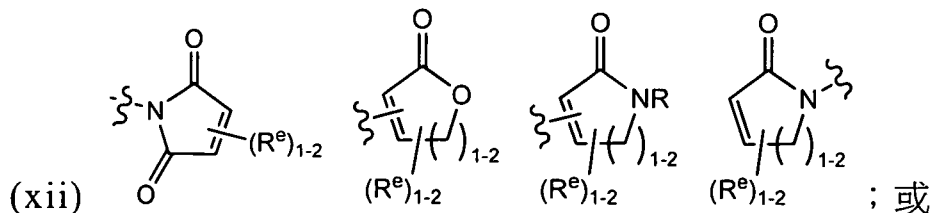
(vii) 飽和之3-6員碳環，其中該環係以1-4個R^e基團取代；或

(viii) 具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之部份不飽和之3-6員單環，其中該環係以1-4個R^e基團取代；或

(ix) 部份不飽和之3-6員碳環，其中該環係以1-4個R^e基團取代；或

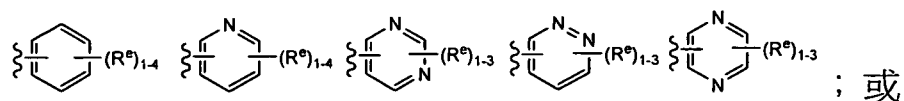


(xi) 具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之部份不飽和之4-6員雜環，其中該環係以1-4個R^e基團取代；或

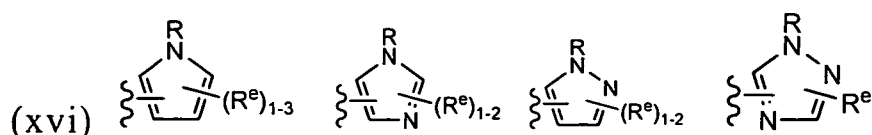


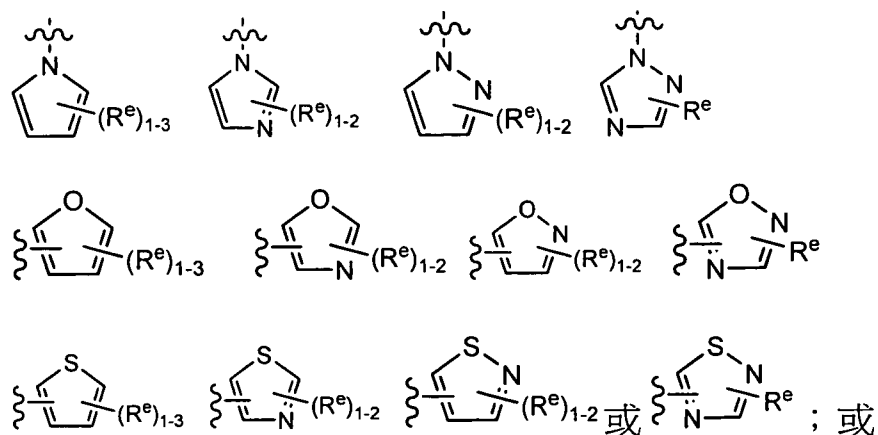
(xiii) 具有0-2個氮之6員芳香環，其中該環係以1-4個R^e基團取代；或

(xiv)



(xv) 具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之5員雜芳環，其中該環係以1-3個R^e基團取代；或



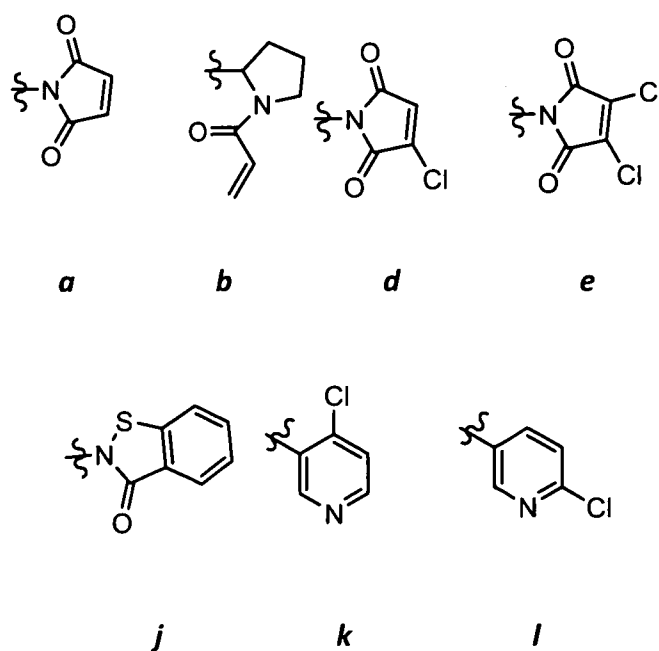


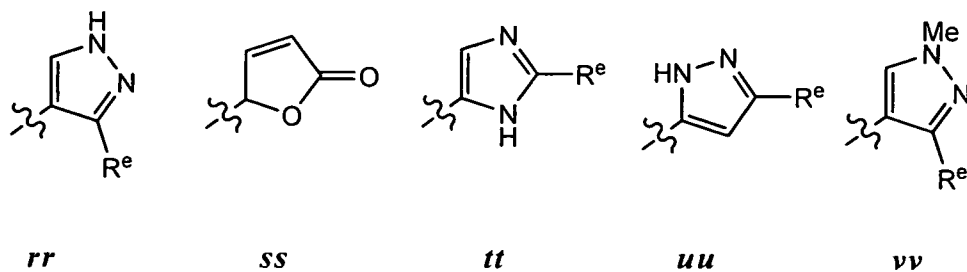
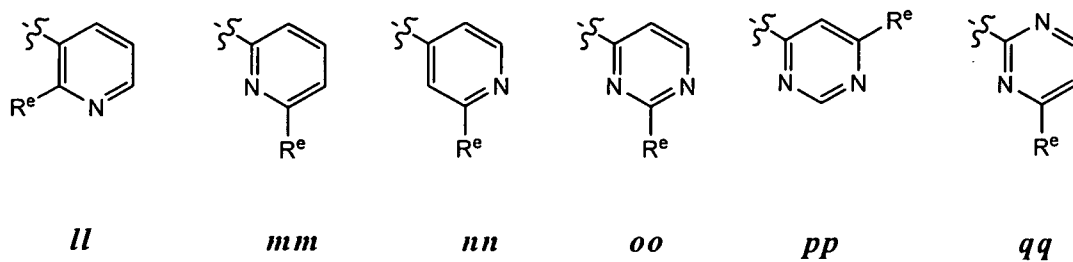
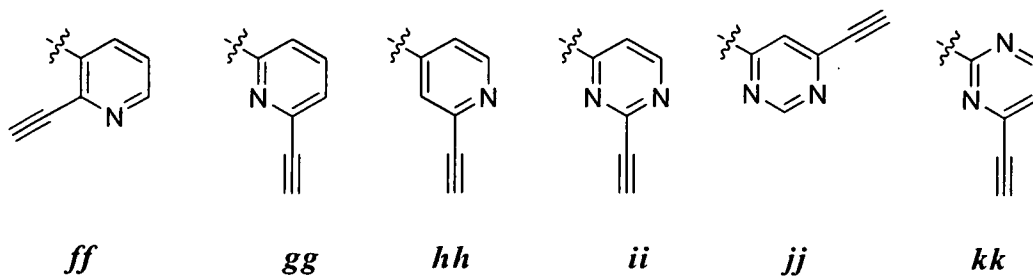
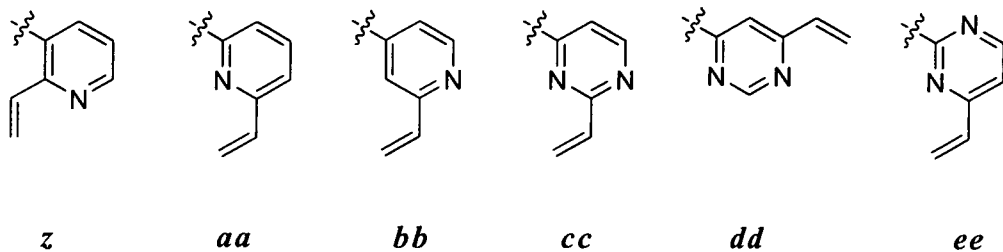
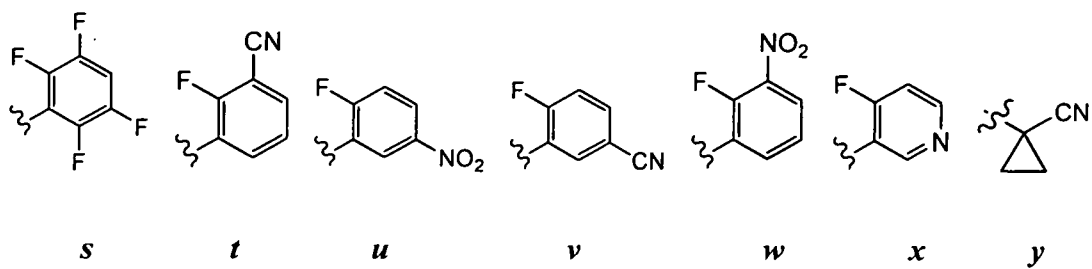
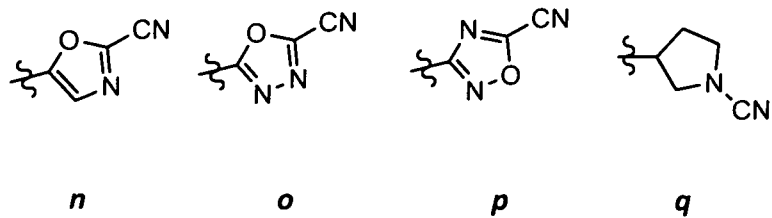
(xvii) 具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之
8-10員雙環之飽和環、部份不飽和環或芳環，其中
該環係以1-4個 R^e 基團取代。

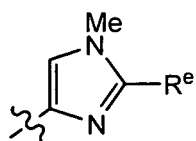
19. 如請求項1之方法，其中L係共價鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、
 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、
 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 。

20. 如請求項1之方法，其中L係共價鍵。

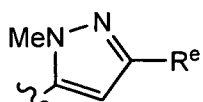
21. 如請求項18、19或20之方法，其中Y係選自於：



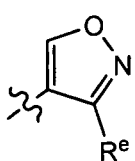




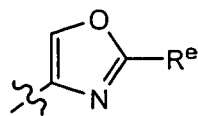
ww



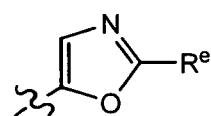
xx



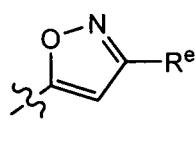
yy



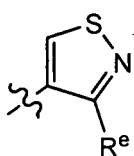
zz



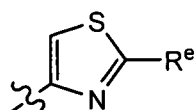
aaa



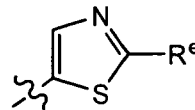
bbb



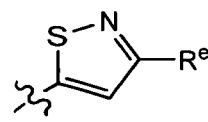
ccc



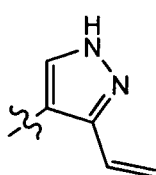
ddd



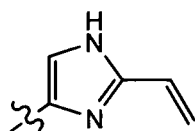
eee



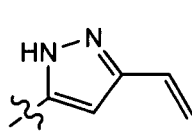
fff



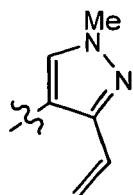
ggg



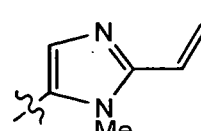
hhh



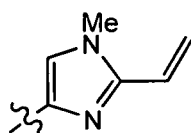
iii



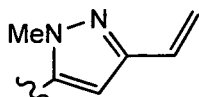
jjj



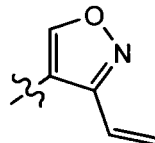
kkk



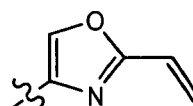
lll



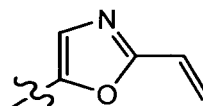
mmm



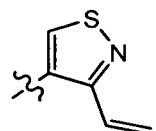
nnn



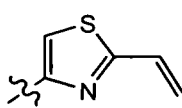
ooo



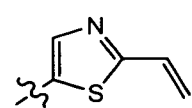
ppp



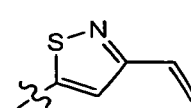
qqq



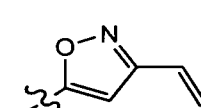
rrr



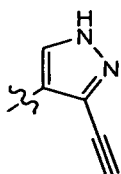
sss



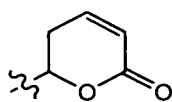
ttt



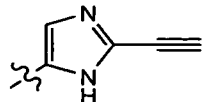
uuu



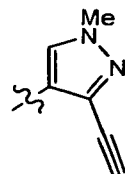
vvv



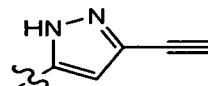
qqq



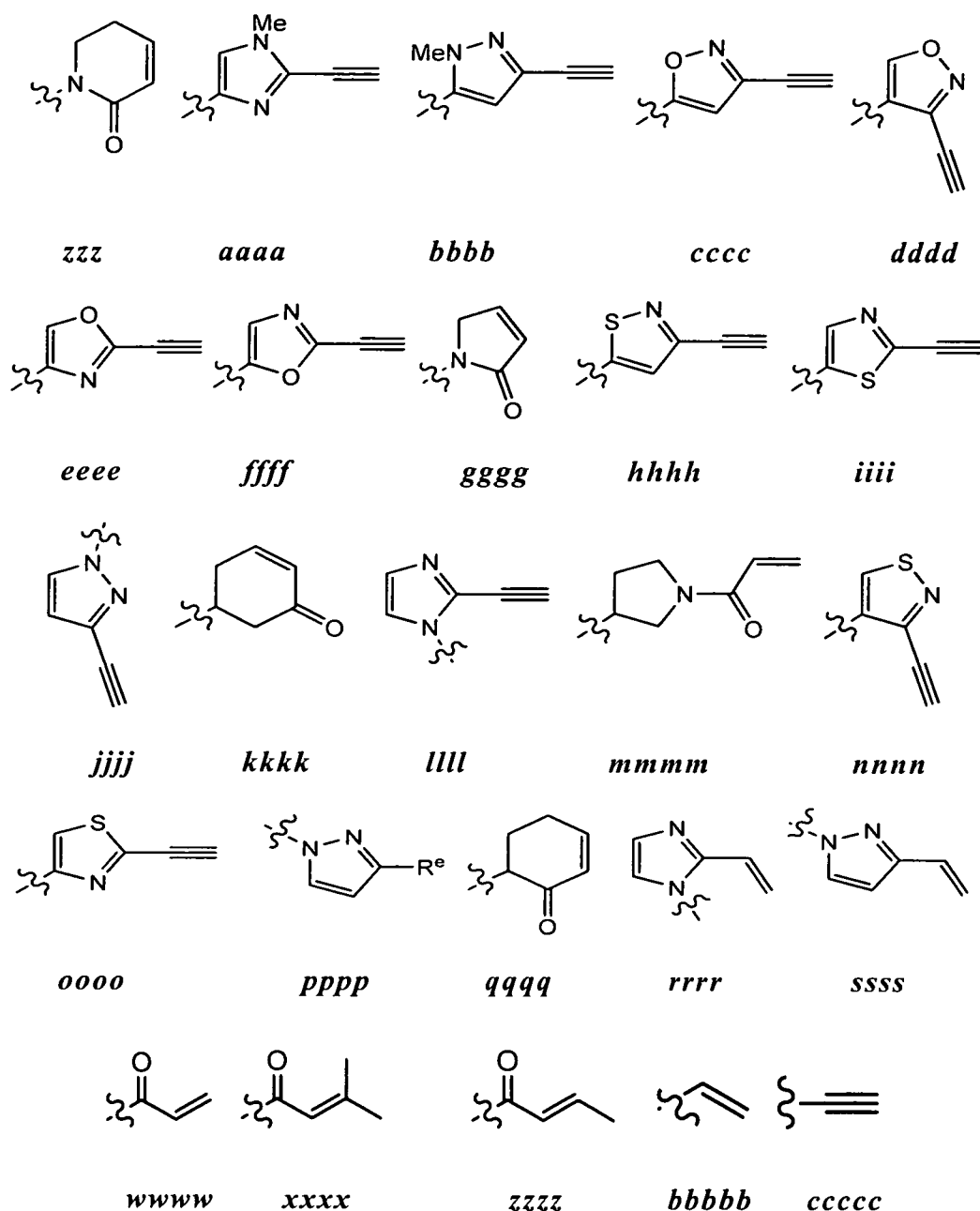
www



xxx

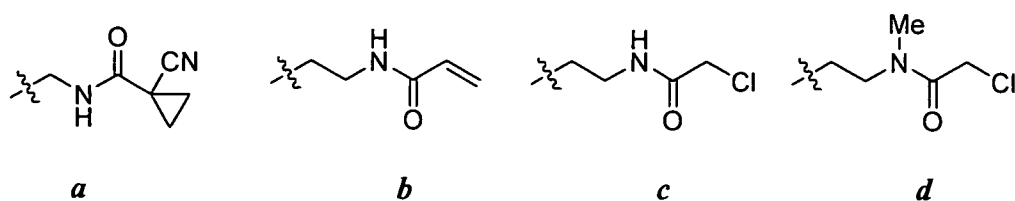


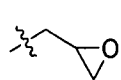
yyy



其中，各個R^e係獨立地為鹵素。

22. 如請求項1之方法，其中R¹係選自於：

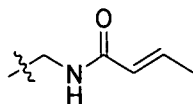




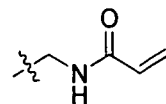
e



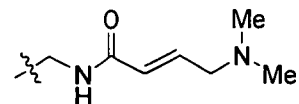
f



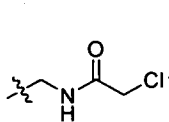
g



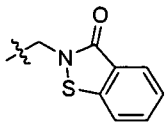
h



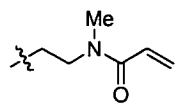
i



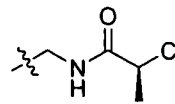
j



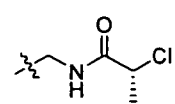
k



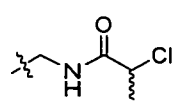
l



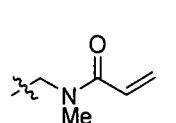
m



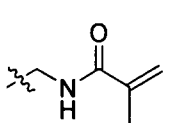
n



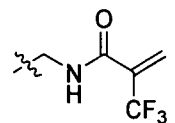
o



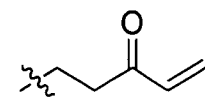
p



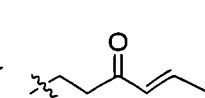
q



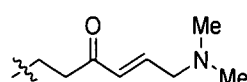
r



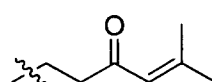
s



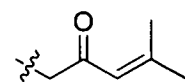
t



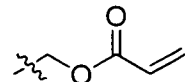
u



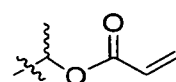
v



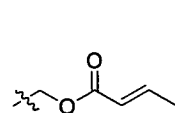
w



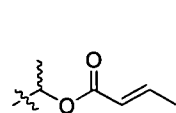
x



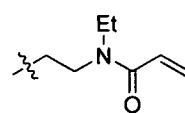
y



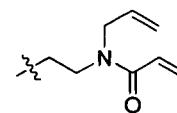
z



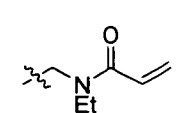
aa



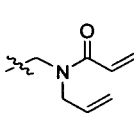
bb



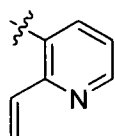
cc



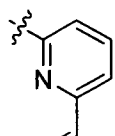
dd



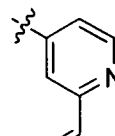
ee



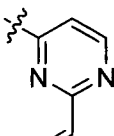
ff



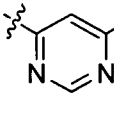
gg



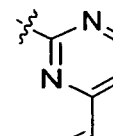
hh



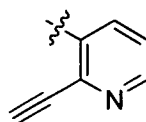
ii



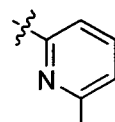
jj



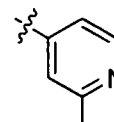
kk



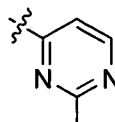
ll



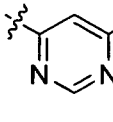
mm



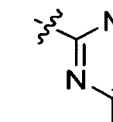
nn



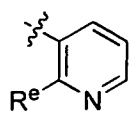
oo



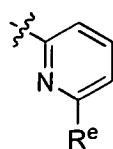
pp



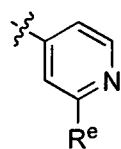
qq



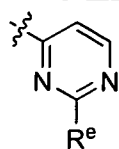
rr



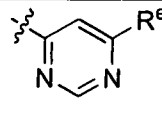
ss



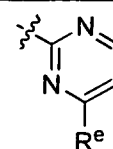
tt



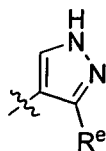
uu



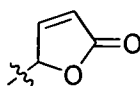
vv



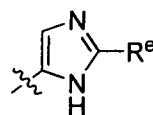
ww



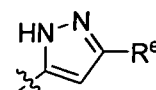
xx



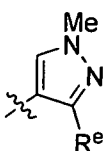
yy



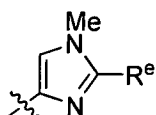
zz



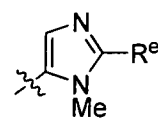
aaa



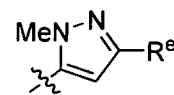
bbb



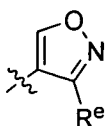
ccc



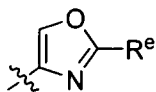
ddd



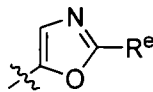
eee



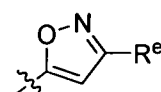
fff



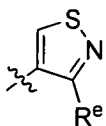
ggg



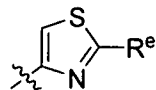
hhh



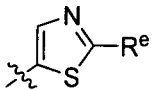
iii



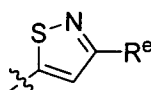
jjj



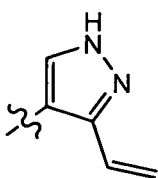
kkk



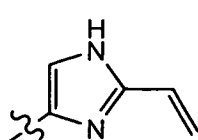
lll



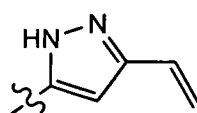
mmm



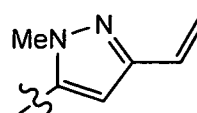
nnn



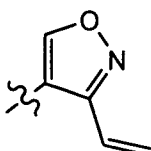
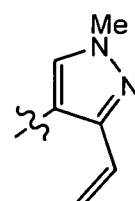
ooo



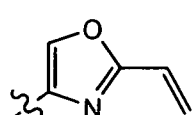
ppp



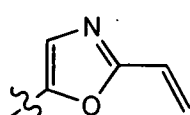
qqq



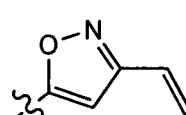
rrr



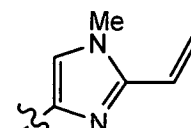
sss



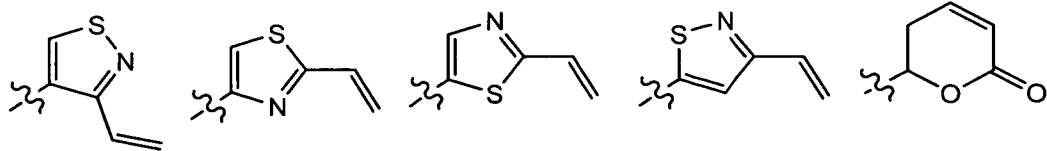
ttt



uuu



vvv



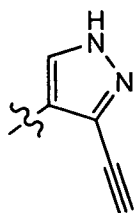
www

xxx

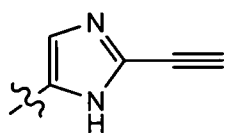
yyy

zzz

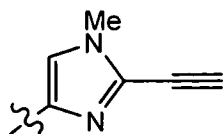
aaaa



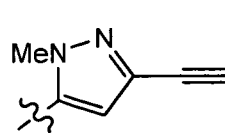
bbbb



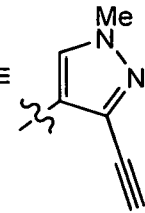
cccc



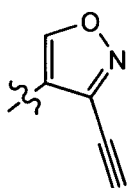
dddd



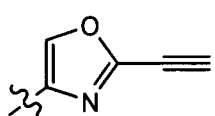
eeee



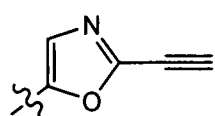
ffff



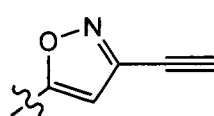
gggg



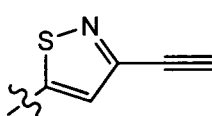
hhhh



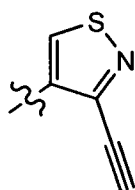
iiii



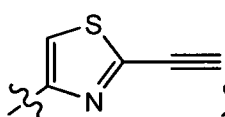
jjjj



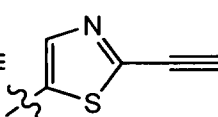
kkkk



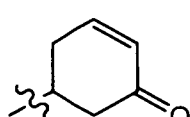
llll



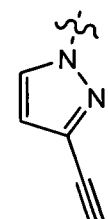
mmmm



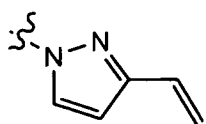
nnnn



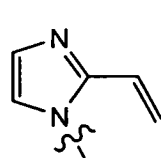
oooo



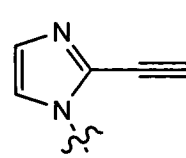
pppp



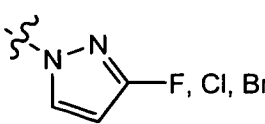
qqqq



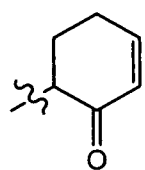
rrrr



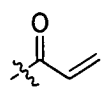
ssss



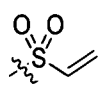
tttt



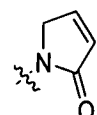
uuuu



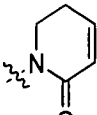
vvvv



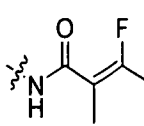
wwww xxxx



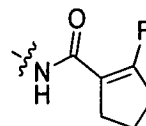
yyyy



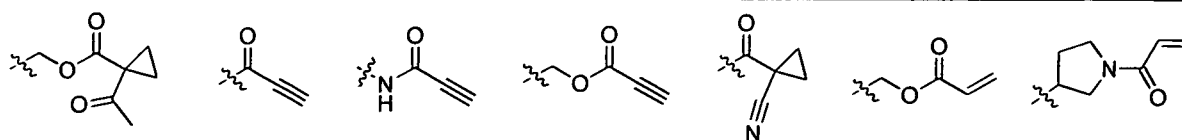
zzzz



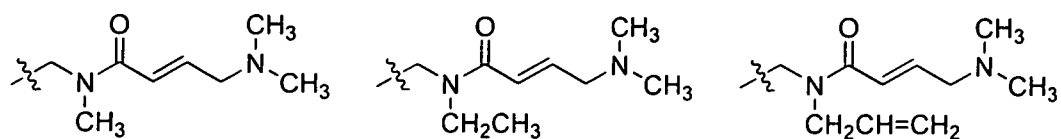
aaaaa



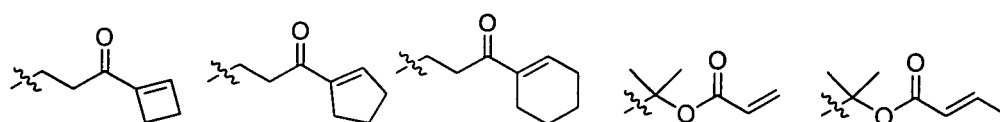
bbbbb



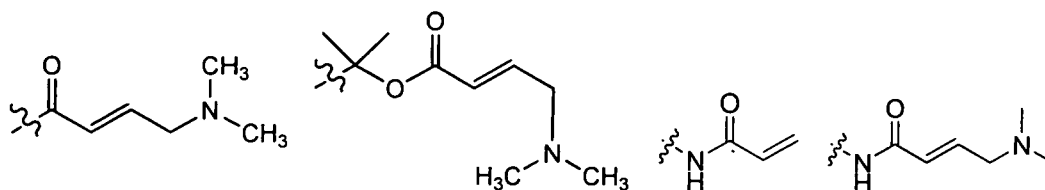
ccccc *ddddd* *eeee* *fffff* *ggggg* *hhhhh* *iiii*



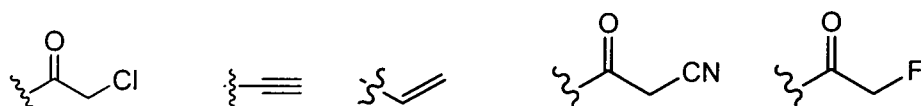
jjjjj *kkkkk* *lllll*



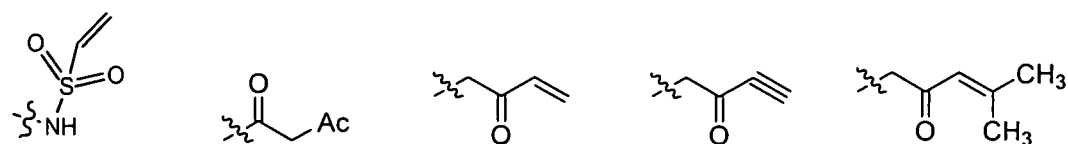
mmmmm *nnnnn* *ooooo* *ppppp* *qqqqq*



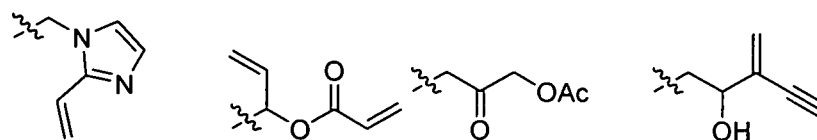
rrrrr *sssss* *ttttt* *uuuuu*



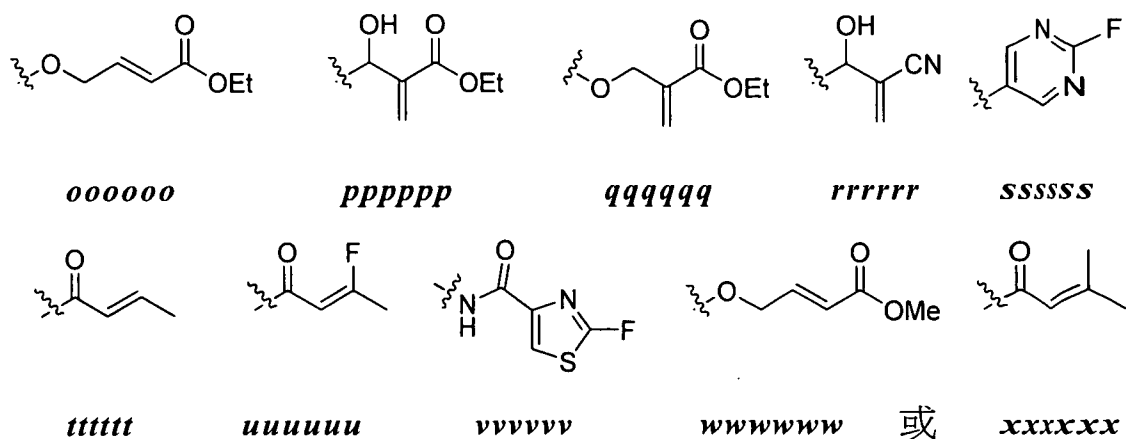
xxxxx *yyyyy* *zzzzz* *aaaaaa* *bbbbbbb*



cccccc *eeeeee* *ffffff* *gggggg* *hhhhhh*



iiiiii *kkkkkk* *mmmmm* *nnnnnn*



其中各個R^e獨立地係一適合之離去基、NO₂、CN或側氧基。