

三、發明人：(共 7 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 史蒂芬妮 班尼喬
BLANCHARD, STEPHANIE
2. 李靜霞
LEE, CHENG HSIA ANGELINE
3. 哈瑞許 庫瑪 密索 那卡伽
NAGARAJ, HARISH KUMAR MYSORE
4. 安德斯 保森
POULSEN, ANDERS
5. 艾瑞克 T 孫
SUN, ERIC T.
6. 陳依伶
TAN, YEE LING EVELYN
7. 安東尼 迪奧東尼亞 威廉
WILLIAM, ANTHONY DEODAUNIA

國 籍：(中文/英文)

1. 法國 FRANCE
2. 新加坡 SINGAPORE
3. 印度 INDIA
4. 丹麥 DENMARK
5. 美國 U.S.A.
6. 新加坡 SINGAPORE
7. 印度 INDIA

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2005 年 11 月 16 日；60/736,838

2. 美國；2006 年 06 月 30 日；60/817,339

3. 美國；2006 年 10 月 13 日；60/851,283

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於可用作抗增生劑之嘧啶化合物。更特定言之，本發明係關於氧連接且經取代之嘧啶化合物、其製備方法、含有此等化合物之醫藥組合物及在治療增生性病征中此等化合物之用途。此等化合物可用作治療數種包括腫瘤及癌征以及與激酶相關的其他病征或病狀之增生性病征的藥劑。

【先前技術】

諸如癌征之增生性病征的特徵為身體內細胞之不受控制的生長。因為該等增生性病征通常涉及異常控制細胞生長及/或分裂，導致形成腫瘤且最終死亡。不願束縛於理論，認為此由癌細胞中調控細胞生長及分裂的路徑受改變引起。該改變使得在細胞生長及分裂控制中此等正常調控機制之效應失敗或被繞過。

不受控制的細胞生長及/或分裂最終證明對於患者而言為致命的，因為在細胞一部分上連續週期的突變接著通常導致在患者體內與正常健康細胞相比較具有選擇優勢之癌細胞，導致在患者之細胞之量中癌細胞佔優勢。接著癌細胞通常轉移以拓殖除癌細胞來源部分外之其他組織或身體部分，導致繼發性腫瘤，最終導致器官衰竭及患者死亡。難於控制癌細胞中特徵性的快速細胞生長及分裂，使得難於提出有效的化學療法策略。

諸如癌征之增生性病征的數種傳統治療探尋利用其較高

增生能力且因此其對DNA損傷的較高敏感性。已利用的治療包括電離輻射(γ -射線、X射線及其類似輻射)以及諸如博萊黴素(bleomycin)、順鉑、長春鹼、環磷醯胺、5'-氟尿嘧啶及甲胺喋呤之細胞毒性劑。此等治療均依賴於引起DNA損傷及染色體結構不穩定，最終導致癌細胞死亡。

許多此等方法之問題為其對於癌細胞為非選擇性的且健康細胞可且經常受該治療不利影響。假設此等策略所靶向的細胞機制發生於健康細胞中以及癌細胞中(雖然通常於較低速率)，且僅用於突出在患者中達成成功治療癌症而不引起健康細胞不可修復的傷害之困難，此為毫不令人吃驚的。因此使用許多此等治療，可存在破壞性的副作用，其不僅可顯著降低患者生命的短期品質，而且亦可對患者的健康有長期損害(若其在癌症發作後存活)。

雖然選擇性抗癌劑(例如他莫昔芬(tamoxifen))的發展已大體上克服一些以上問題，但所有化學療法劑的效用經受患者中癌細胞藥物抗性之發展。患者癌細胞中藥物抗性之發展傾向於特異性分類，且因此若患者的癌細胞對一類抗癌藥物發展藥物抗性，那麼該類別中所有化合物通常在彼患者的進一步治療中表現為無效的。因此為改良患者的臨床結果，在向腫瘤學家提供可用於任何給定狀況之藥物庫中，交替化學療法劑之識別為必需的。

因此發展不同類別治療劑為重要的，因為其可幫助避免藥物抗性之發展且亦可用於組合療法。該等組合療法通常涉及使用具有不同性質及細胞靶標的抗癌藥物，其又傾向

於增加任何所選化學療法之總體效用且限制患者體內藥物抗性發展之可能性。

癌症研究中之主要發展之一為抑制蛋白激酶活性的分子靶標藥物之臨床驗證。現已經核准用於腫瘤學適應症之小分子激酶抑制劑包括伊馬替尼(imatinib)、吉非替尼(gefitinib)、埃羅替尼(erlotinib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)及達沙替尼(dasatinib)[Baselga J., *Science*, 2006, 312, 1175-1178]。諸如JAK2、FLT3及CDK2之數種激酶為實體腫瘤、血液惡性疾病、骨髓增生性病變及例如癥痕瘤之非惡性增生性病變中藥理干涉之有希望的激酶靶。

Janus激酶(JAK)為由JAK1、JAK2、JAK3及Tyk2組成的細胞質酪胺酸激酶之家族。其在各種細胞因子、激素及生長因子之訊號轉導路徑中起關鍵作用[Rawlings JS等人, *J. Cell Sci.*, 2004, 117, 1281-1283]。其細胞內受質包括稱為訊號轉導子及轉錄活化子(Signal Transducer and Activator of Transcription)(STAT)的蛋白家族。JAK-STAT路徑經由配位體的適當作用，調控諸如對病毒的免疫反應、紅血球生成、泌乳、脂質動態平衡等之重要的生理學過程。然而，由無數因素引起的功能障礙性訊號轉導導致諸如過敏、哮喘、類風濕性關節炎、重度複合性免疫缺陷、血液惡性疾病等之病理生理學病變。特定言之，JAK2中之突變已與骨髓增生性病變(包括真性紅血球增多症、原發性血小板增多症及特發性骨髓纖維化)及各種白血病及淋巴瘤相關[Percy MJ

等人，*Hematol. Oncol.*, 2005, 23, 91-93]。重要的是，骨髓增生性病變屬於未滿足的醫療需要之領域，其中一些治療方式在過去幾十年以來未經更新[Schafer AI, *Blood*, 2006, 107, 4214-4222]。

骨髓增生性病變(MPD)屬於由骨髓中突變的原始幹細胞之純系擴張產生的血液惡性疾病之群。一種MPD，亦即骨髓白血病，與費城染色體之相互關係已經充分證明。費城陰性MPD包括原發性血小板增多症(ET)、真性紅血球增多症(PV)及慢性特發性骨髓纖維化(MF)。目前無有效治療。最近發現(JAK2中單一獲得的體細胞突變表現為造成此等MPD的許多特徵之原因)有希望影響患有此等病症的患者之診斷及治療，且有希望推動另外研究進入錯調的細胞生長及功能之起因。直到目前，認為大多數MPD為罕見的或孤立疾病，但目前進行的研究暗示更高的流行。

原發性血小板增多症為一種慢性MPD，其特徵在於循環血小板數目增加、顯著的骨髓巨核細胞增生、脾腫大及由出血性或血栓形成發作或兩者所強調的臨床過程。目前治療選擇包括低劑量阿司匹靈或諸如阿那格雷(anagrelide)、干擾素或羥基尿素之血小板降低劑。此等治療具有危及患者生命品質的嚴重副作用。

真性紅血球增多症為一種慢性進行性MPD，其特徵在於升高的血容比、紅血球質量增加，且通常在於升高的白血球計數、升高的血小板計數及增大的脾。發病率及死亡率之最常見起因為PV患者傾向於發展危及生命的動脈及靜脈

血栓。治療選擇包括：使用低劑量阿司匹靈的靜脈切開術或諸如羥基尿素、干擾素或阿那格雷之骨髓抑止療法。再次重申，此等治療由於嚴重的副作用並不是理想的。

慢性特發性骨髓纖維化(MF)為一種慢性惡性血液病症，其特徵在於增大的脾、不同的貧血度及低血小板計數、外周血中紅血球類似於淚滴、血液中出现少量未成熟有核紅血球及白血球、骨髓腔中不同的纖維化度(骨髓纖維化)及骨髓腔外出現骨髓細胞(髓質外血細胞生成或骨髓化生)。目前治療係針對於減緩體質症狀、貧血及症狀性脾腫大。治療選擇包括羥基尿素、干擾素、沙立度胺(thalidomide)與潑尼松(prednisone)及同種異體幹細胞移植。MF在費城陰性MPD中具有最差的預後，且代表一個最大未經滿足的醫療需要之領域。

另外，由於其在血管收縮素II訊號轉導路徑中之作用，JAK2亦包含於例如充血性心臟衰竭及肺循環血壓過高之心血管疾病之病因學中[Berk BC等人，*Circ. Res.*, 1997, 80, 607-616]。此外，JAK2之一假定作用已在癥痕瘤病因中證實且可組成一種癥痕瘤處理之新穎方法[Lim CP等人，*Oncogene*, 2006, 25, 5416-5425]。JAK2抑制劑之另一可能應用在於治療視網膜疾病，因為已發現JAK2抑制在視網膜退化之小鼠模型中對感光器提供保護性作用[Samardzija M等人，*FASEB J.*, 2006, 10, 1096]。

包括c-Fms、c-Kit、fms樣受體酪胺酸激酶3(FLT3)及血小板衍生的生長因子受體(PDGFR α 及 β)之III類受體酪胺酸激

酶(RTK)在造血及非造血細胞之維持、生長及發展中起重要作用。已知在來自實體及血液來源的各種人類癌症之病理生理學中涉及此等RTK之過表現及活化突變[Hannah AL, *Curr. Mol. Med.*, 2005, 5, 625-642]。FLT3突變首先作為近膜域編碼序列之內部串連重複(FLT3/ITD)報導；隨後，已發現在D835編碼序列周圍之點突變、刪除及插入[Parcells BW等人, *Stem Cells*, 2006, 24, 1174-1184]。FLT3突變為在急性骨髓白血病(AML)中報導的最常見的基因改變，且包括於白血球中自體增殖及分化阻斷之訊號轉導路徑中[Tickenbrock L等人, *Expert Opin. Emerging Drugs*, 2006, 11, 1-13]。若干臨床研究已證實，FLT3/ITD與不良預後強烈相關。因為高劑量化學療法及幹細胞移植不能克服FLT3突變之不利效應，所以FLT3激酶抑制劑之發展可產生對於白血病治療而言更有效的治療策略。

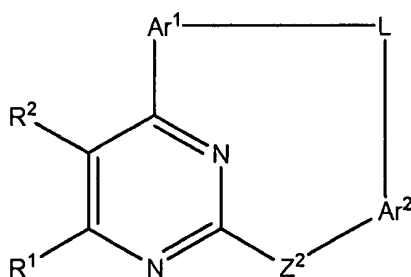
週期素依賴性激酶(CDK)為絲胺酸-蘇胺酸激酶，其在細胞週期控制(CDK1、2、4及6)、轉錄起始(CDK7及9)及神經元功能(CDK5)中起重要作用[Knockaert M等人, *Trends Pharmacol. Sci.*, 2002, 23, 417-425]。已在各種腫瘤類型中觀察到細胞週期CDK及其週期素搭配物畸變，該等腫瘤類型包括乳癌、結腸癌、肝癌及腦癌[Shapiro GI, *J. Clin. Oncol.*, 2006, 24, 1770-1783]。認為CDK1、2、4、6及/或9之藥理抑制可為各種癌症患者提供新的治療選擇。特定言之，CDK1、2及9之同時抑制最近已顯示導致與僅單一CDK之抑制相比較，肺癌(H1299)及骨肉瘤細胞(U2OS)細胞凋亡

殺傷加強[Cai D等人, *Cancer Res*, 2006, 66, 9270-9280]。

因此，為激酶抑制劑之化合物具有滿足以下需要的可能：提供預期在諸如癌症及其他增生性病變之激酶相關病症或病狀治療中具有有用的、改良的醫藥性質之另外生物活性化合物。

【發明內容】

在一個態樣中本發明提供一種式(I)之化合物：



式(I)

或其醫藥學上可接受的鹽、N-氧化物或前藥，
其中：

R¹及R²各係獨立選自由以下基團組成之群H、鹵素、烷基、烯基、炔基、鹵基烷基、鹵基烯基、雜烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、芳基烯基、環烷基雜烷基、雜環烷基雜烷基、雜芳基雜烷基、芳基雜烷基、羥基、羥基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烯基氧基、炔基氧基、環烷基氧基、雜環烷基氧基、芳基氧基、芳基烷基氧基、苯氧基、苄氧基、雜芳基氧基、胺基、烷基胺基、胺基烷基、鹽基胺基、芳基胺基、磺鹽基胺基、亞磺鹽基胺基、-COOH、-COR³、-COOR³、

-CONHR³、-NHCOR³、-NHCOOR³、-NHCONHR³、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、磺醯基、烷基磺醯基、烷基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基亞磺醯基、胺基磺醯基、-SR³、R⁴S(O)R⁶-、R⁴S(O)₂R⁶-、R⁴C(O)N(R⁵)R⁶-、R⁴SO₂N(R⁵)R⁶-、R⁴N(R⁵)C(O)R⁶-、R⁴N(R⁵)SO₂R⁶-、R⁴N(R⁵)C(O)N(R⁵)R⁶-及醯基，其各可視情況經取代；

各R³、R⁴及R⁵係獨立選自由以下基團組成之群：H、烷基、烯基、炔基、鹵基烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基及醯基，其各可視情況經取代；

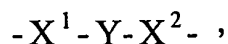
各R⁶係獨立選自由以下基團組成之群：鍵結、烷基、烯基、炔基、鹵基烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基及醯基，其各可視情況經取代；

Z²係獨立選自由以下基團組成之群：鍵結、O、S、-N(R⁷)-、-N(R⁷)C₁₋₂烷基-及-C₁₋₂烷基N(R⁷)-；

各R⁷係獨立選自由以下基團組成之群：H、烷基、烯基、炔基、鹵基烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基及醯基，其各可視情況經取代；

Ar¹及Ar²各係獨立選自由芳基及雜芳基組成之群，其各可視情況經取代；

L為下式之基團：



其中 X^1 係經連接至 Ar^1 且 X^2 係經連接至 Ar^2 ，且其中選擇 X^1 、 X^2 及 Y 使得 L 基團在正鏈中具有 5 與 15 個之間的原子，

X^1 及 X^2 各獨立為在正鏈中含有至少一個氧原子之雜烷基，

Y 為式 $-CR^a=CR^b-$ 之基團或視情況經取代之環烷基，

其中 R^a 及 R^b 各係獨立選自由以下基團組成之群：H、烷基、烯基、炔基、鹵基烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基及醯基，其各可視情況經取代，或

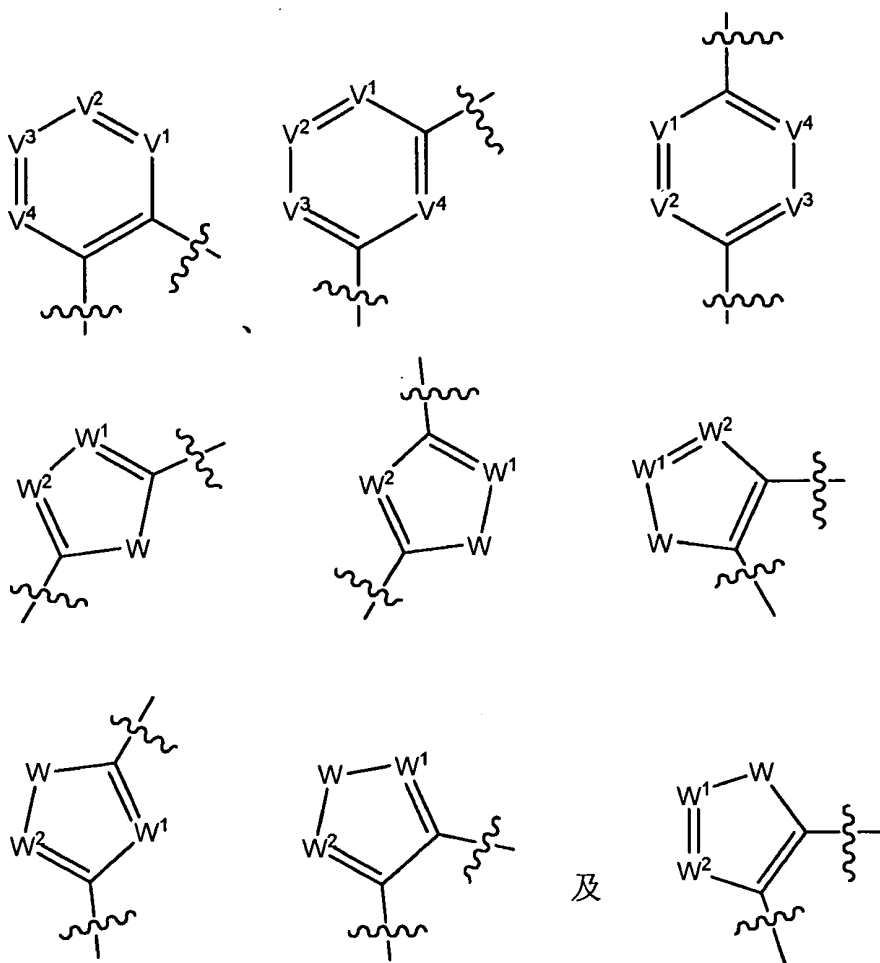
R^a 及 R^b 可經接合使得當其連同其所連接的碳原子時形成環烯基或環雜烯基。

對於擁有特定用途之結構相關化合物的任何基團而言，式 (I) 化合物之變量的某些實施例尤其可用於其最終用途應用。

在某些實施例中 Z^2 係選自由鍵結、 $-N(R^7)-$ 及 $-S-$ 組成之群。在一個特定實施例中 Z^2 為 $-N(R^7)-$ 。在一個甚至更特定實施例中 Z^2 為 $-N(H)-$ 。

Ar^1 及 Ar^2 各係獨立選自由芳基及雜芳基組成之群，且可為單環、雙環或多環部分。在某些實施例中 Ar^1 及 Ar^2 之各者為單環或雙環部分。在某些實施例中 Ar^1 及 Ar^2 之各者為單環部分。

在某些實施例中 Ar^1 係選自由以下基團組成之群：



其中 V^1 、 V^2 、 V^3 及 V^4 各係獨立選自由 N 及 $C(R^{10})$ 組成之群；

W 係選自由 O、S 及 NR^{10} 組成之群；

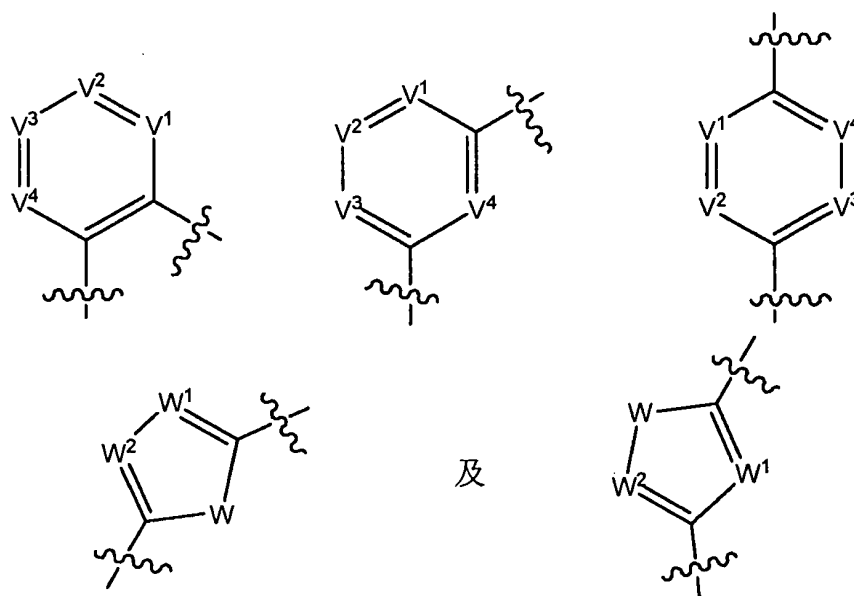
W^1 及 W^2 各係獨立選自由 N 及 CR^{10} 組成之群；

其中各 R^{10} 係獨立選自由以下基團組成之群：H、鹵素、烷基、烯基、炔基、鹵基烷基、鹵基烯基、雜烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、芳基烯基、環烷基雜烷基、雜環烷基雜烷基、雜芳基雜烷基、芳基雜烷基、羥基、羥基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烯基氧基、炔基氧基、環烷基氧基、雜環烷基氧基、芳基氧基、芳基烷基氧基、苯氧基、苄氧基、雜芳基氧基、胺基、烷基胺基、胺基烷基、鹽基胺基、芳基胺基、

磺醯基胺基、亞磺醯基胺基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COR}^3$ 、 $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{CONHR}^3$ 、 $-\text{NHCOR}^3$ 、 $-\text{NHCOOR}^3$ 、 $-\text{NHCONHR}^3$ 、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、磺醯基、烷基磺醯基、烷基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基亞磺醯基、胺基磺醯基、 $-\text{SR}^3$ 、 $\text{R}^4\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ -、 $\text{R}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ -、 $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^6$ -、 $\text{R}^4\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^6$ -、 $\text{R}^4\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ -、 $\text{R}^4\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{R}^6$ -、 $\text{R}^4\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^6$ -及醯基，其各可視情況經取代，

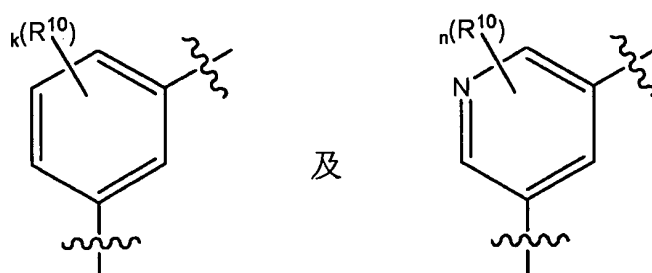
其中 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 如上所定義。

在某些實施例中 Ar^1 係選自由以下基團組成之群：



其中 V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 W 、 W^1 、 W^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 如上所定義。

在某些實施例中 Ar^1 係選自由以下基團組成之群：

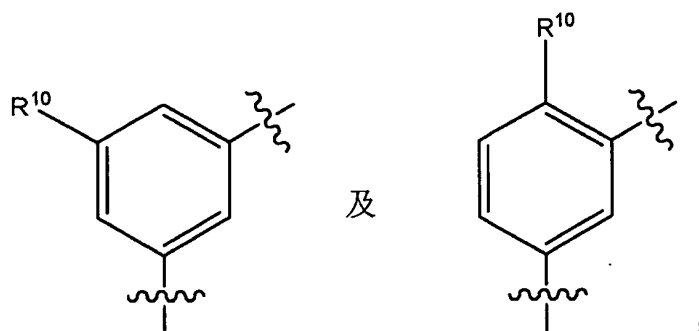


其中各 R^{10} 獨立如上所定義，

k 為選自由 0、1、2、3 及 4 組成之群的整數；且

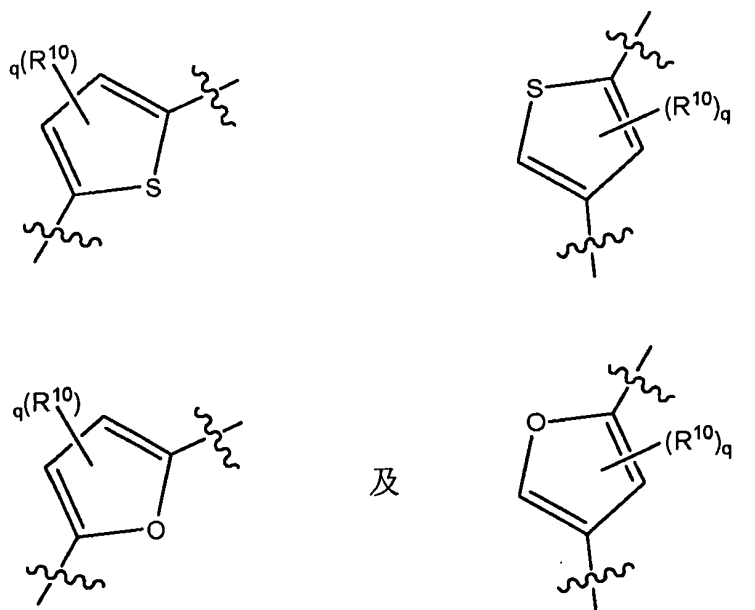
n 為選自由 0、1 及 2 組成之群的整數。

在另一實施例中 Ar^1 係選自由以下基團組成之群：



其中 R^{10} 如上所定義。

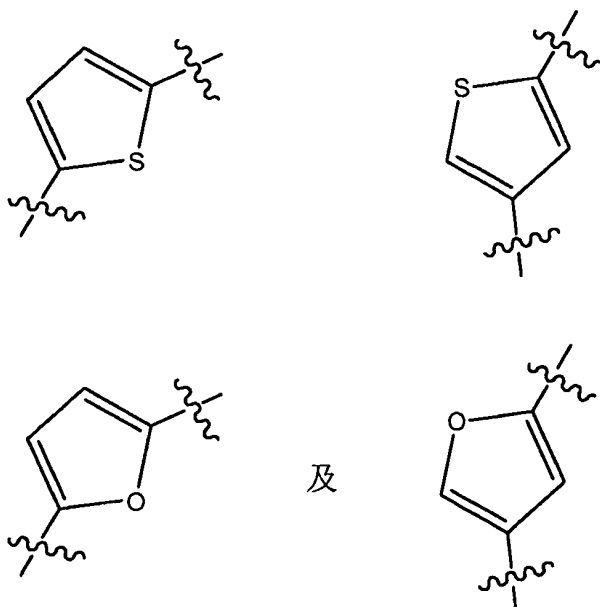
在某些實施例中 Ar^1 係選自由以下基團組成之群：



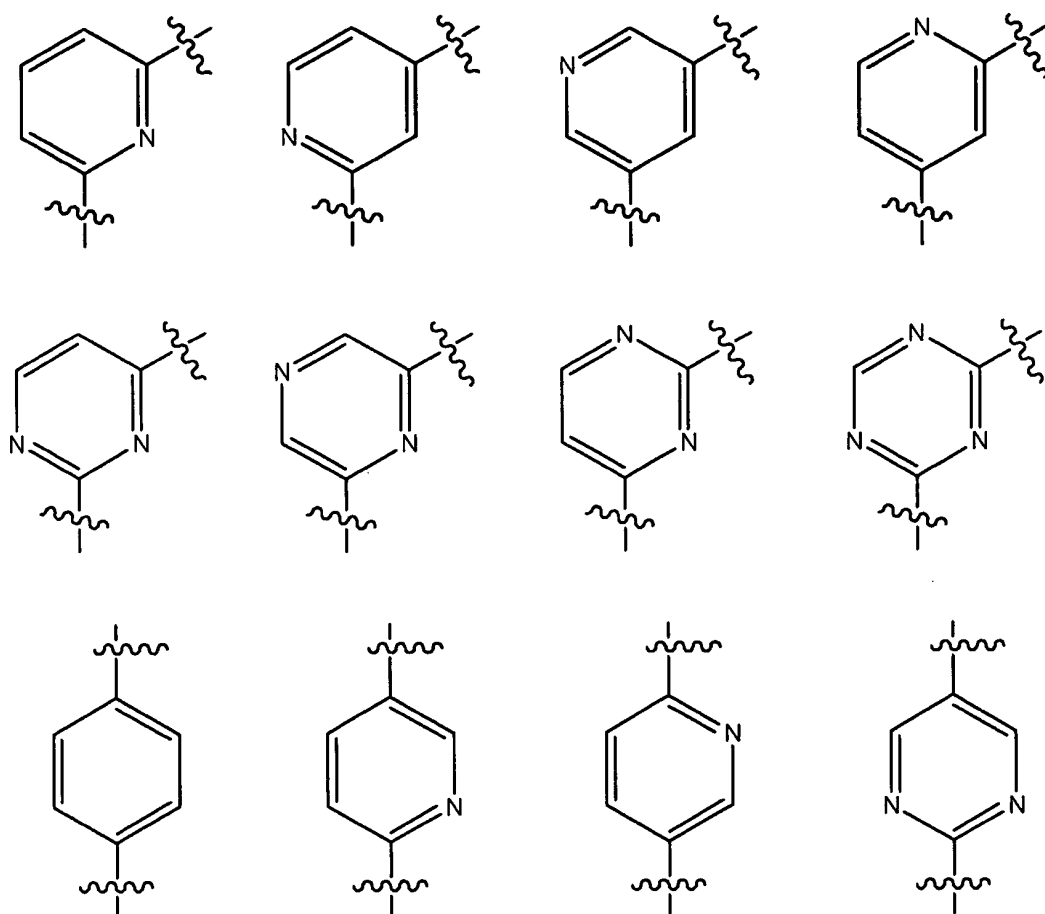
其中各 R^{10} 獨立如上所定義，且

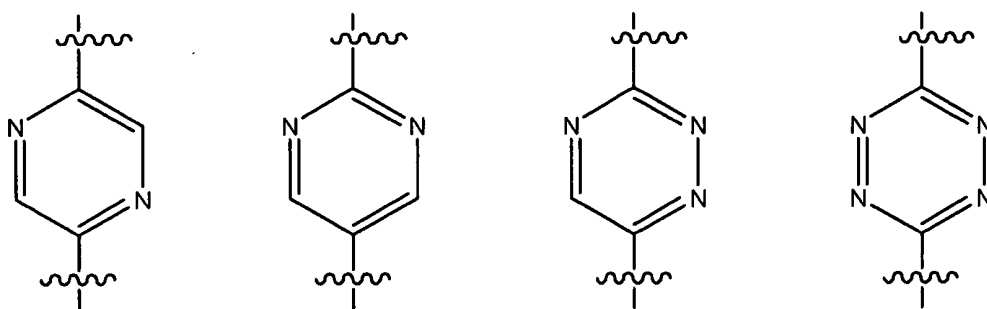
q 為選自由 0、1 及 2 組成之群的整數。

在某些實施例中 Ar^1 係選自由以下基團組成之群：

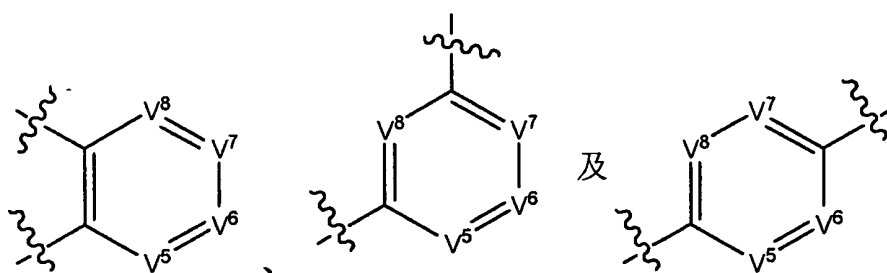


在某些實施例中 Ar^1 係選自由以下基團組成之群：





在某些實施例中 Ar^2 係選自由以下基團組成之群：

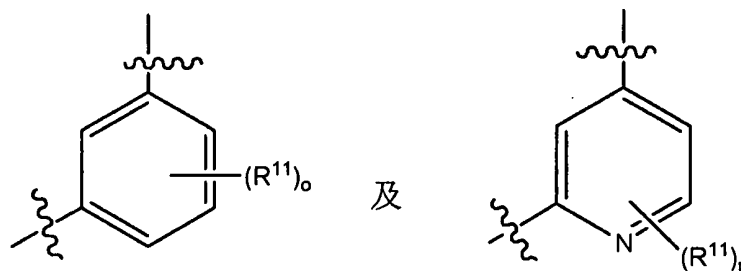


其中 V^5 、 V^6 、 V^7 及 V^8 係獨立選自由 N 及 $C(R^{11})$ 組成之群；

其中各 R^{11} 係獨立選自由以下基團組成之群：H、鹵素、烷基、烯基、炔基、鹵基烷基、鹵基烯基、雜烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、芳基烯基、環烷基雜烷基、雜環烷基雜烷基、雜芳基雜烷基、芳基雜烷基、羥基、羥基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烯基氧基、炔基氧基、環烷基氧基、雜環烷基氧基、芳基氧基、芳基烷基氧基、苯氧基、苄氧基、雜芳基氧基、胺基、烷基胺基、胺基烷基、鹽基胺基、芳基胺基、磺鹽基胺基、亞磺鹽基胺基、 $-COOH$ 、 $-COR^3$ 、 $-COOR^3$ 、 $-CONHR^3$ 、 $-NHCOR^3$ 、 $-NHCOOR^3$ 、 $-NHCONHR^3$ 、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、磺鹽基、烷基磺鹽基、烷基亞磺鹽基、芳基磺鹽基、芳基亞磺鹽基、胺基磺鹽基、 $-SR^3$ 、

$R^4S(O)R^6-$ 、 $R^4S(O)_2R^6-$ 、 $R^4C(O)N(R^5)R^6-$ 、 $R^4SO_2N(R^5)R^6-$ 、
 $R^4N(R^5)C(O)R^6-$ 、 $R^4N(R^5)SO_2R^6-$ 、 $R^4N(R^5)C(O)N(R^5)R^6-$ 及
 鹼基，其各可視情況經取代。

在某些實施例中 Ar^2 係選自由以下基團組成之群：

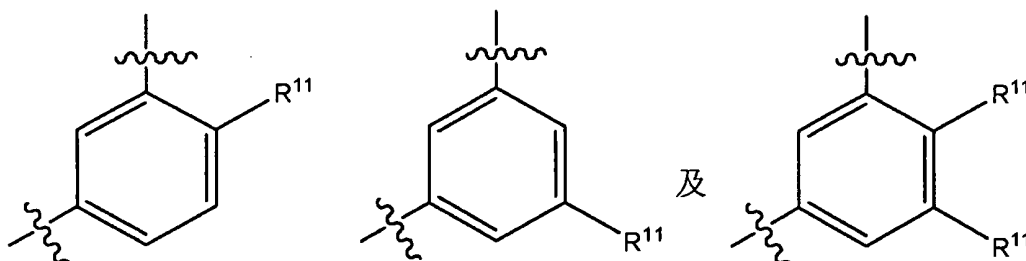


其中各 R^{11} 獨立如上所定義；

o 為選自由 0、1、2、3 及 4 組成之群的整數；且

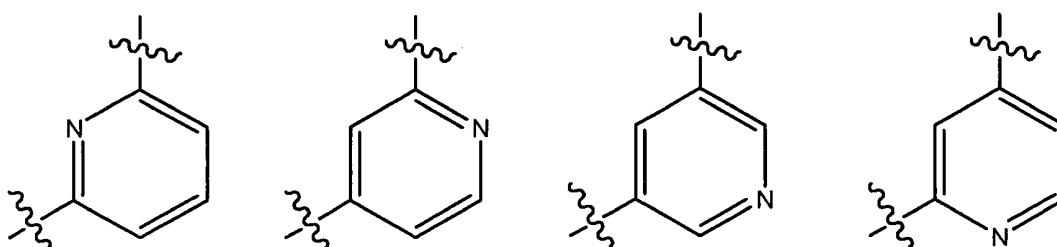
p 為選自由 0、1、2 及 3 組成之群的整數。

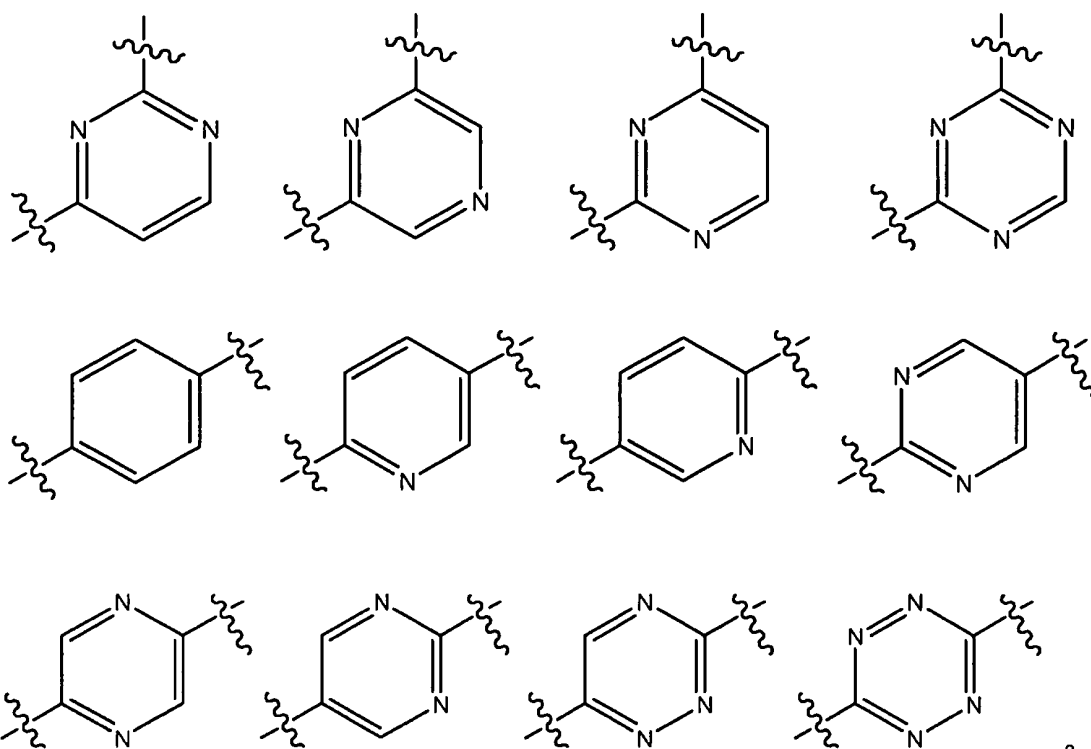
在某些實施例中 Ar^2 係選自由以下基團組成之群：



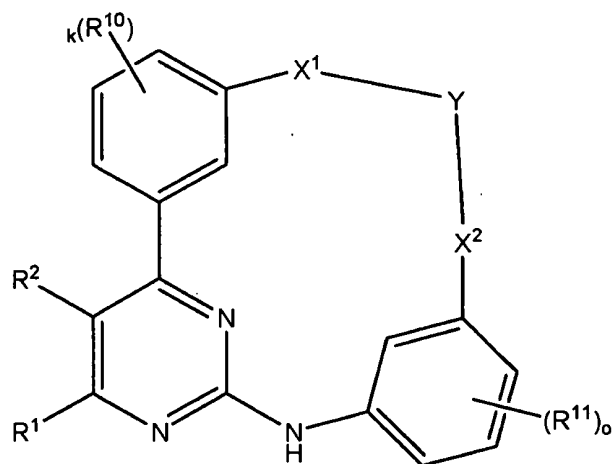
其中各 R^{11} 獨立如上所定義。

在另一實施例中 Ar^2 係選自由以下基團組成之群：





在本發明之一實施例中該化合物為式(II)化合物：

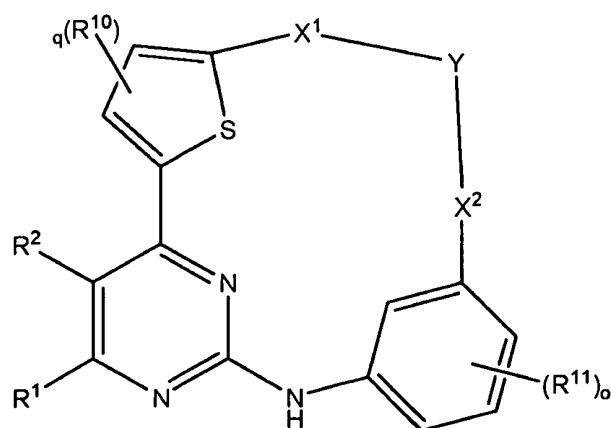


式(II)

或其醫藥學上可接受的鹽或前藥，

其中 R^1 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 、 X^1 、 X^2 、 Y 、 k 及 o 如上所定義。

在本發明之一實施例中該化合物為式(III)化合物：

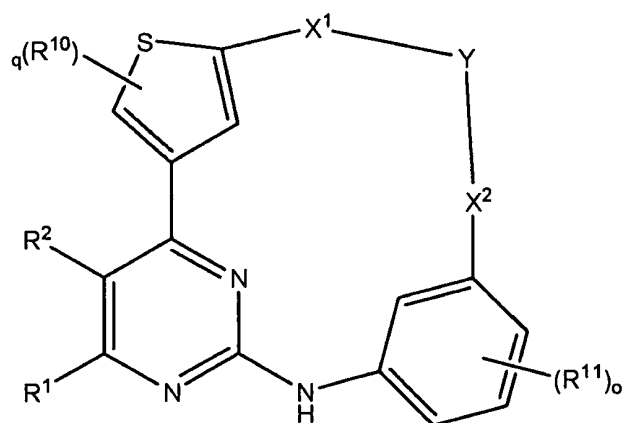


式 (III)

或其醫藥學上可接受的鹽或前藥，

其中 R^1 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 、 X^1 、 X^2 、 Y 、 q 及 o 如上所定義。

在本發明之一實施例中該化合物為式(IV)化合物：

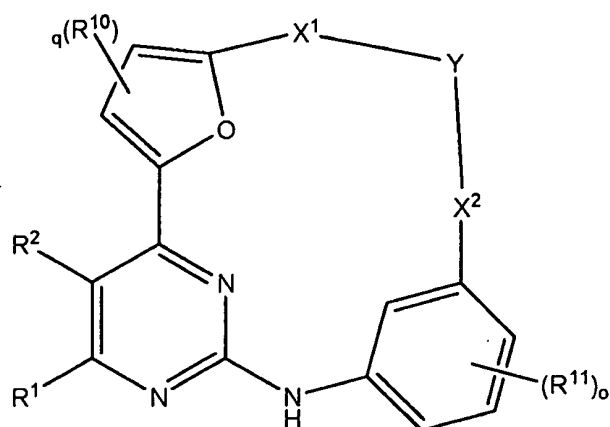


式 (IV)

或其醫藥學上可接受的鹽或前藥，

其中 R^1 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 、 X^1 、 X^2 、 Y 、 q 及 o 如上所定義。

在本發明之一實施例中該化合物為式(V)化合物：

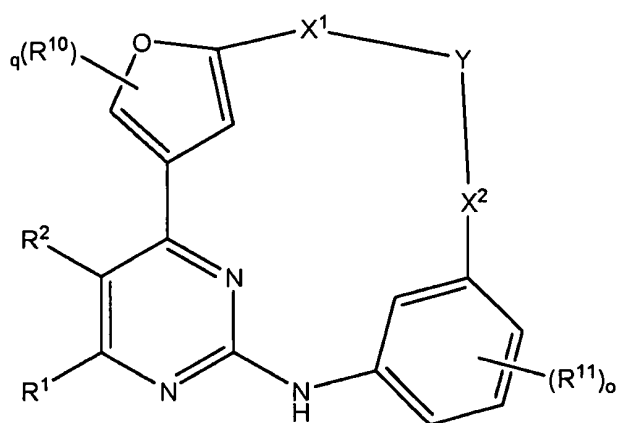


式(V)

或其醫藥學上可接受的鹽或前藥，

其中 R^1 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 、 X^1 、 X^2 、 Y 、 q 及 o 如上所定義。

在本發明之一實施例中該化合物為式(VI)化合物：

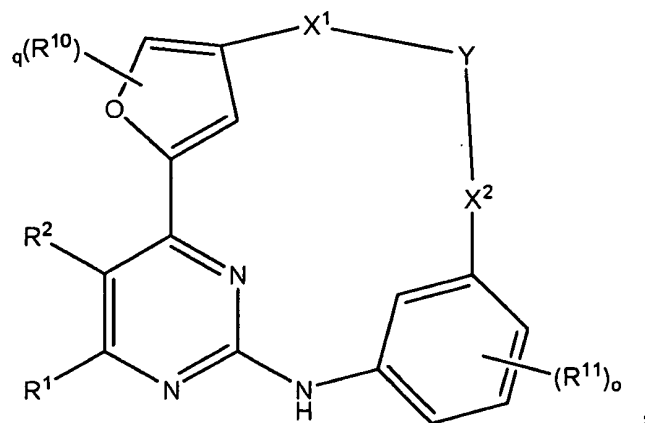


式(VI)

或其醫藥學上可接受的鹽或前藥，

其中 R^1 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 、 X^1 、 X^2 、 Y 、 q 及 o 如上所定義。

在本發明之一實施例中該化合物為式(VII)化合物：



式 (VII)

或其醫藥學上可接受的鹽或前藥，

其中 R^1 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 、 X^1 、 X^2 、 Y 、 q 及 o 如上所定義。

在本發明化合物中，選擇 X^1 、 X^2 及 Y 使得在正鏈中存在5與15個之間的原子。在本發明化合物之一實施例中，選擇 X^1 、 X^2 及 Y 使得在正鏈中存在6與15個之間的原子。在本發明化合物之一特定實施例中，選擇 X^1 、 X^2 及 Y 使得在正鏈中存在7個原子。在本發明化合物之另一特定實施例中，選擇 X^1 、 X^2 及 Y 使得在正鏈中存在8個原子。

在本發明化合物中， X^1 及 X^2 各獨立為在正鏈中含有至少一個氧原子之雜烷基。

在某些實施例中 X^1 係選自由以下基團組成之群：

- (a) $-\text{OC}_{1-5}\text{烷基}-$ ，
- (b) $-\text{C}_{1-5}\text{烷基O}-$ ，及
- (c) $-\text{C}_{1-5}\text{烷基OC}_{1-5}\text{烷基}$ 。

在某些實施例中 X^1 係選自由以下基團組成之群：

- (a) $-\text{OCH}_2-$ ，
- (b) $-\text{CH}_2\text{O}-$ ，

- (c) $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$,
- (d) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$,
- (e) $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, 及
- (f) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 。

在一個特定實施例中 X^1 為 $-\text{OCH}_2-$ 。在另一個特定實施例中 X^1 為 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 。在另一個特定實施例中 X^1 為 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 。在另一個特定實施例中 X^1 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 。在另一個特定實施例中 X^1 為 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 。在另一個特定實施例中 X^1 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 。

在某些實施例中 X^2 係選自由以下基團組成之群：

- (a) $-\text{OC}_{1-5}\text{烷基}-$,
- (b) $-\text{C}_{1-5}\text{烷基}\text{O}-$, 及
- (c) $-\text{C}_{1-5}\text{烷基}\text{OC}_{1-5}\text{烷基}$ 。

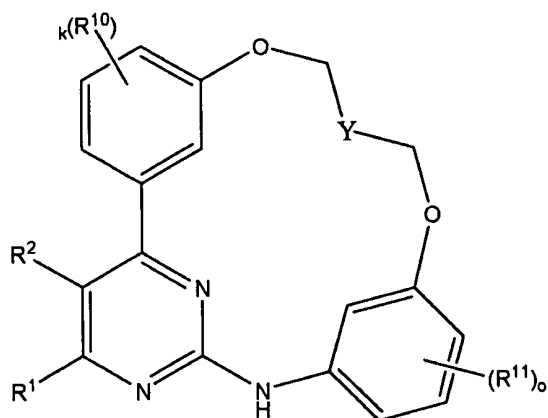
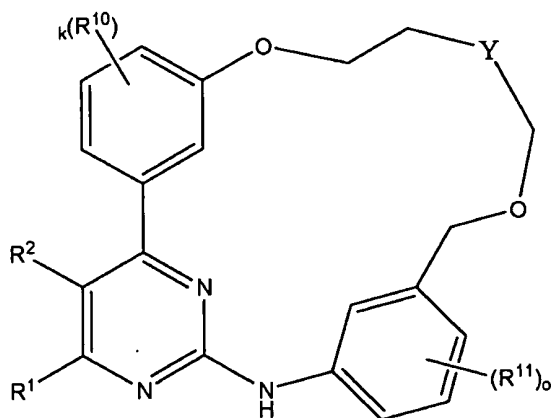
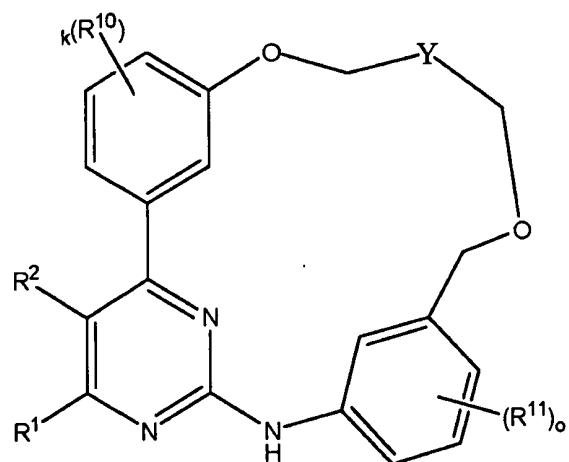
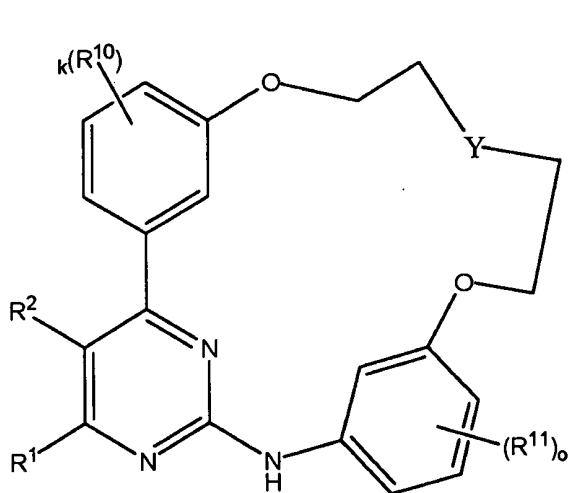
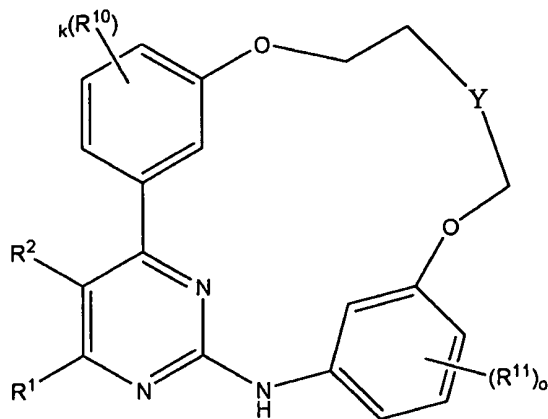
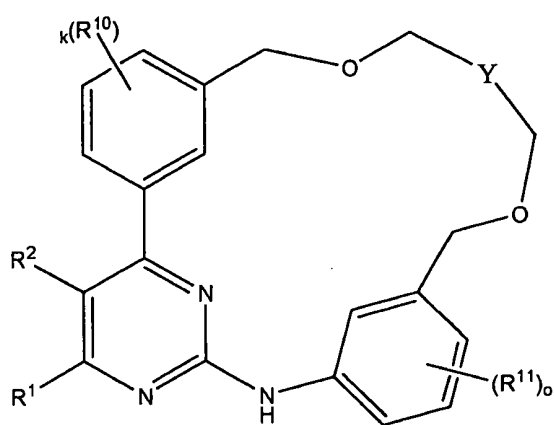
在某些實施例中 X^2 係選自由以下基團組成之群：

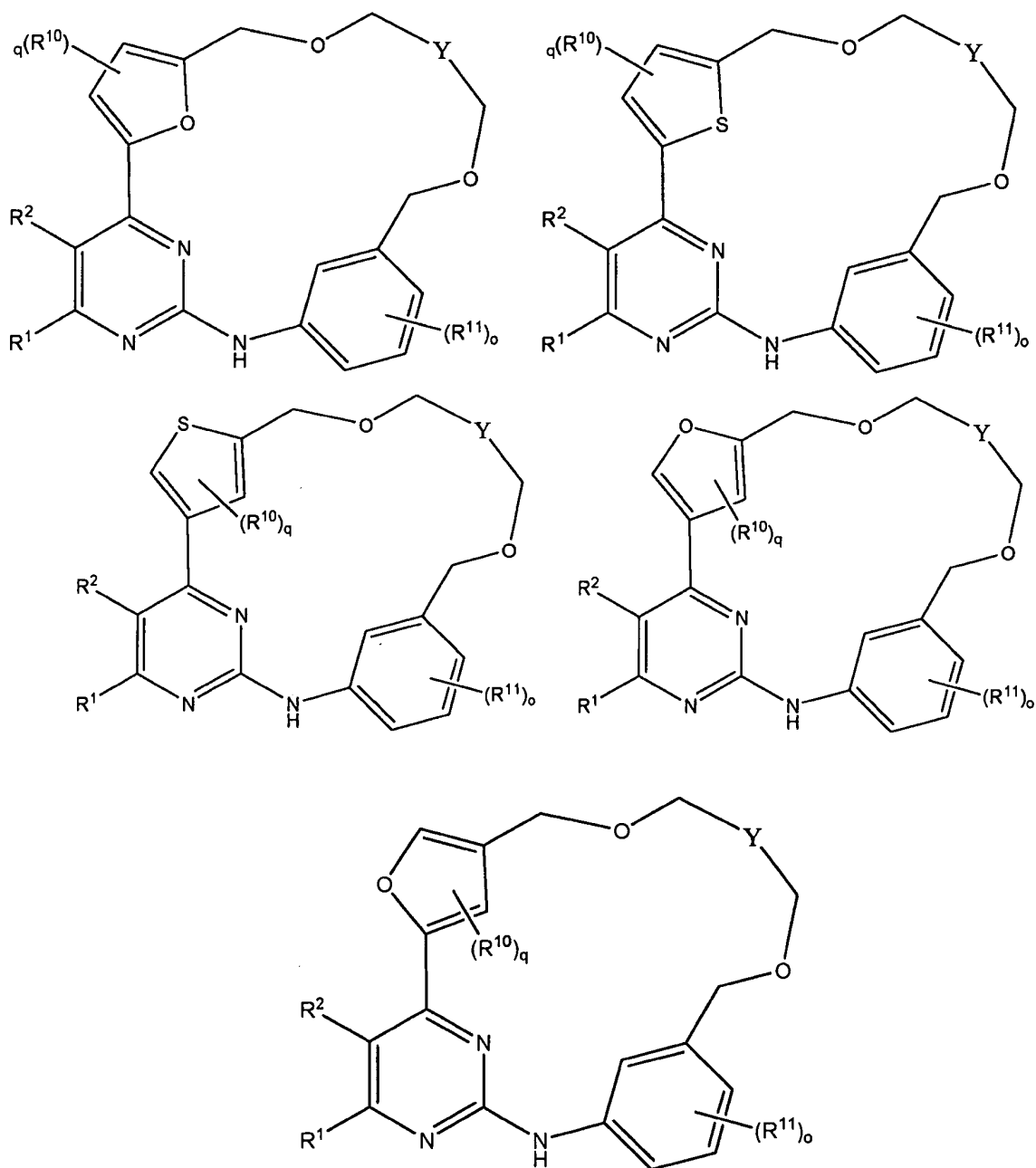
- (a) $-\text{OCH}_2-$,
- (b) $-\text{CH}_2\text{O}-$,
- (c) $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$,
- (d) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$,
- (e) $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, 及
- (f) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 。

在一個特定實施例中 X^2 為 $-\text{OCH}_2-$ 。在另一個特定實施例中 X^2 為 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 。在另一個特定實施例中 X^2 為 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 。在另一個特定實施例中 X^2 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 。在另一個特定實施例中 X^2 為 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 。在另一個特定實施例中 X^2 為

-CH₂CH₂OCH₂-。

本發明化合物之一尤其有用的子集係選自由以下物質組成之群：





或其醫藥學上可接受的鹽；

其中 R^1 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 、 k 、 Y 、 q 及 o 如上所定義。

在某些實施例中 R^1 係選自由以下基團組成之群：H、鹵素、烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基雜烷基、雜環烷基雜烷基、雜芳基雜烷基、芳基雜烷基、羥基、羥基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、環烷基氧基、

雜環烷基氧基、芳基氧基、芳基烷基氧基、苯氧基、苄氧基、雜芳基氧基、胺基、烷基胺基、芳基胺基、磺醯基胺基、亞磺醯基胺基、 COOH 、 COR^3 、 COOR^3 、 CONHR^3 、 NHCOR^3 、 NHCOOR^3 、 NHCONHR^3 、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、磺醯基、烷基磺醯基、烷基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基亞磺醯基、胺基磺醯基及醯基，其各可視情況經取代。

在本發明某些實施例中， R^1 係選自由以下基團組成之群：H、氯基、溴基、碘基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、環丙基、環丁基、苯基、羥基、甲氧基、乙氧基、苯氧基、苄氧基、胺基、甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、丁基胺基、戊基胺基及己基胺基，其各可視情況經取代。

在某些實施例中 R^1 係選自由以下基團組成之群：H、氯基、溴基、碘基、胺基、甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、丁基胺基、戊基胺基及己基胺基，其各可視情況經取代。

在一個特定實施例中 R^1 為H。

在某些實施例中 R^2 係選自由以下基團組成之群：H、鹵素、烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基雜烷基、雜環烷基雜烷基、雜芳基雜烷基、芳基雜烷基、羥基、羥基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、環烷基氧基、雜環烷基氧基、芳基氧基、芳基烷基氧基、苯氧基、苄氧基、雜芳基氧基、胺基、烷基胺基、芳基胺基、磺醯基胺

基、亞磺醯基胺基、 COOH 、 COR^3 、 COOR^3 、 CONHR^3 、 NHCOR^3 、 NHCOOR^3 、 NHCONHR^3 、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、磺醯基、烷基磺醯基、烷基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基亞磺醯基、胺基磺醯基及醯基，其各可視情況經取代。

在本發明某些實施例中， R^2 係選自由以下基團組成之群： H 、氯基、溴基、碘基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、環丙基、環丁基、苯基、羥基、甲氧基、乙氧基、苯氧基、苄氧基、胺基、甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、丁基胺基、戊基胺基及己基胺基，其各可視情況經取代。

在某些實施例中 R^2 係選自由以下基團組成之群： H 、氯基、溴基、碘基、胺基、甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、丁基胺基、戊基胺基及己基胺基，其各可視情況經取代。

在一個特定實施例中 R^2 係選自由 H 及烷基組成之群。

在另一特定實施例中 R^2 為 H 或甲基。

在某些實施例中 R^3 係選自由 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基及醯基組成之群。在另一實施例中 R^3 係選自由 H 及 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基組成之群。在一個特定實施例中 R^3 為 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基。

在某些實施例中 R^4 係選自由 H 及 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基組成之群。在一個特定實施例中 R^4 為 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基。

在某些實施例中 R^5 係選自由 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、雜烷基及醯基組成之群。在一個特定實施例中 R^5 為 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基。

在某些實施例中 R^6 係選自由鍵結、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、雜烷基及

鹽基組成之群。在一個特定實施例中 R^6 為 C_1 - C_4 烷基或鍵結。

在某些實施例中 R^7 係選自由 H 及 C_1 - C_4 烷基組成之群。在一個特定實施例中 R^7 為 H。

在本發明化合物之某些實施例中，各 R^{10} 係獨立選自由以下基團組成之群：H、鹵素、胺基、烷基、鹵基烷基、鹵基烯基、雜環烷基、芳基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基雜烷基、雜環烷基雜烷基、雜芳基雜烷基、芳基雜烷基、羥基、羥基烷基、烷氧基及烷氧基烷基，其各可視情況經取代。

在某些實施例中，各 R^{10} 係獨立選自由以下基團組成之群：H、羥基、氟、胺基、甲氧基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、苯基及 2-N-嗎啉基-乙氧基，其各可視情況經取代。

在某些實施例中，各 R^{11} 係獨立選自由以下基團組成之群：H、鹵素、烷基、胺基、 NR^3R^4 、烷基磺鹽基、鹵基烷基、雜烷基、鹵基烯基、雜環烷基、芳基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基雜烷基、雜環烷基雜烷基、雜芳基雜烷基、芳基磺鹽基氧基、芳基雜烷基、羥基、羥基烷基、烷氧基及烷氧基烷基，其各可視情況經取代。

在某些實施例中，各 R^{11} 係獨立選自由以下基團組成之群：H、羥基、甲氧基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、苯基及 2-N-嗎啉基-乙氧基，其各可視情況經取代。

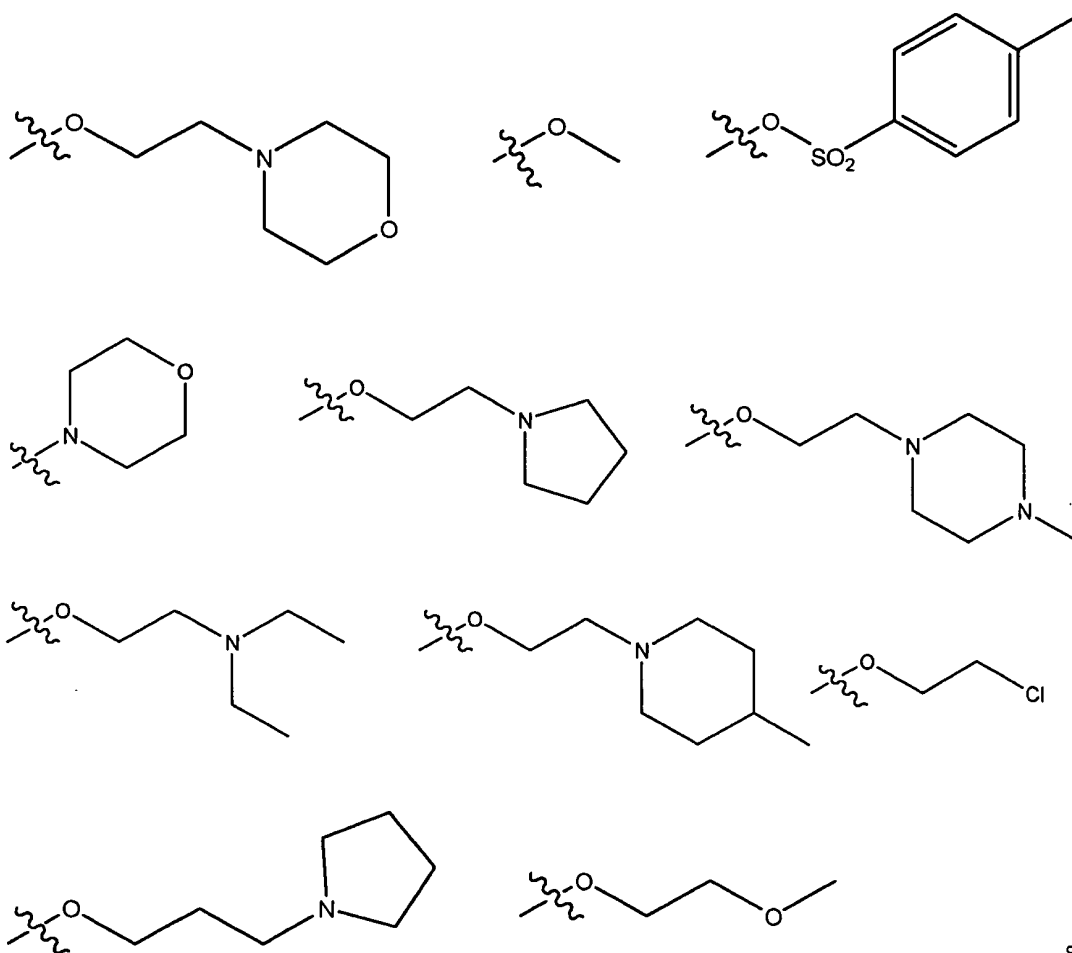
在本發明某些實施例中，各 R^{11} 係獨立選自由以下基團組成之群：H、烷氧基、雜烷基、雜環烷基、雜環烷基雜烷基及芳基磺醯基氧基，其各可視情況經取代。

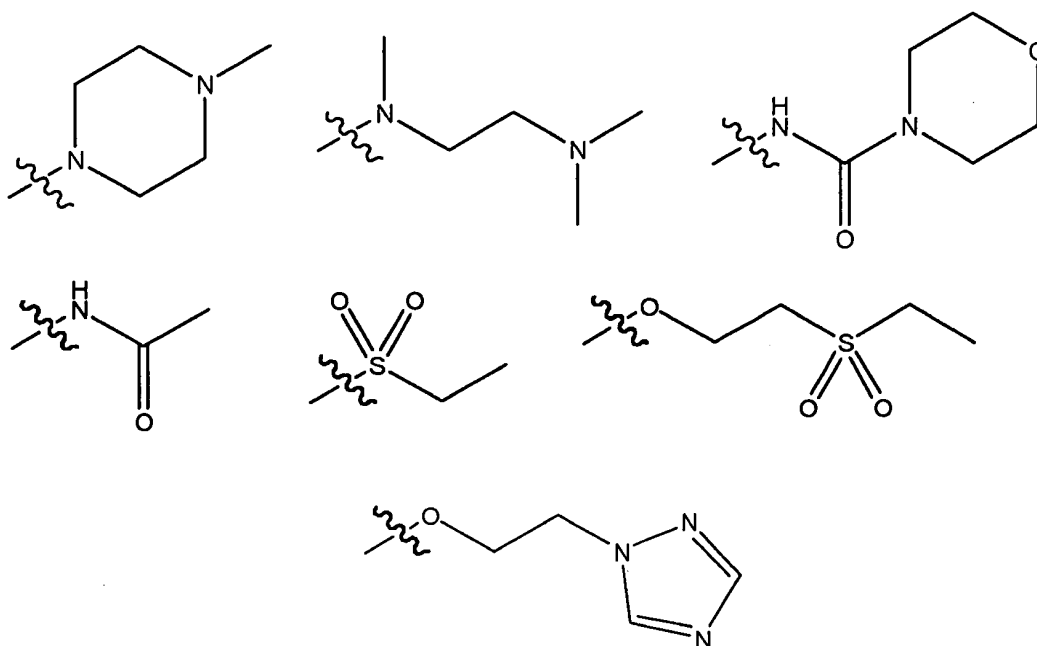
在本發明某些實施例中 k 為0或1。在一個實施例中 k 為0。在另一個實施例中 k 為1。

在本發明某些實施例中 q 為0或1。在一個實施例中 q 為0。在另一個實施例中 q 為1。

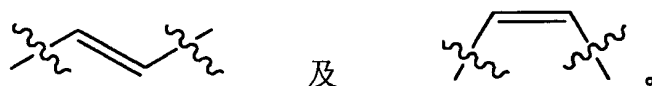
在本發明某些實施例中 o 為0、1或2。在一個實施例中 o 為0。在另一個實施例中 o 為1。在另一個實施例中 o 為2。

在本發明某些實施例中，各 R^{11} 係獨立選自由以下基團組成之群：

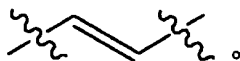




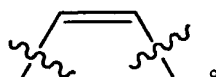
在一個實施例中 Y 係選自由以下基團組成之群：



在一個特定實施例中 Y 為



在另一個特定實施例中 Y 為



在另一特定實施例中 Y 為環丙基。

若非全部，則上述變量之許多可視情況經取代。若該等變量視情況經取代，則在某些實施例中該可選之取代基係選自由以下基團組成之群：鹵素、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、烷基、烯基、炔基、鹵基烷基、鹵基烯基、鹵基炔基、雜烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基、雜芳基、羥基、羥基烷基、烷氧基、烷氧基烷

基、烷氧基芳基、烷氧基雜芳基、烯基氧基、炔基氧基、環烷基氧基、環烯基氧基、雜環烷基氧基、雜環烯基氧基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基氧基、-胺基、烷基胺基、鹼基胺基、胺基烷基、芳基胺基、磺鹼基、烷基磺鹼基、芳基磺鹼基、胺基磺鹼基、胺基烷基、烷氧基烷基、-COOH、-COR⁵、-C(O)OR⁵、-SH、-SR⁵、-OR⁶及鹼基。

在某些實施例中，該等取代基係選自由以下基團組成之群：鹵素、=O、=S、-CN、-NO₂、烷基、烯基、雜烷基、鹵基烷基、炔基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、羥基、羥基烷基、烷氧基、烷基胺基、胺基烷基、鹼基胺基、苯氧基、烷氧基烷基、苄氧基、烷基磺鹼基、芳基磺鹼基、胺基磺鹼基、-C(O)OR⁵、COOH、SH及鹼基。

除式I化合物外，所揭示實施例亦係針對該等化合物之醫藥學上可接受的鹽、醫藥學上可接受的N-氧化物、醫藥學上可接受的前藥及該等化合物之醫藥學上活性代謝物，及該等代謝物之醫藥學上可接受的鹽。

本發明亦係關於包括本發明化合物與醫藥學上可接受的載劑、稀釋劑或賦形劑之醫藥組合物。

在另一態樣中本發明提供一種抑制一或多種蛋白激酶之方法，包括將該或該等蛋白激酶及/或其輔因子暴露於有效量之本發明化合物。在一個實施例中該化合物為式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)或(VII)化合物。

本文所揭示化合物可直接且單獨作用於激酶分子以抑制

生物學活性。然而，應瞭解該化合物亦可至少部分作用於在磷酸化過程中涉及的輔因子。舉例而言，其中激酶為週期素依賴性時，在磷酸基自ATP(亦認為其本身為輔因子)轉移至受質分子中涉及諸如cyclinA之輔因子。其他激酶輔因子包括離子種類(例如鋅及鈣)、脂質(例如磷脂醯絲胺酸)及二醯基甘油。

在本方法一個實施例中，該或該等蛋白激酶為週期素依賴性蛋白激酶。在一個特定實施例中該週期素依賴性激酶為I組CMCG激酶。在一個實施例中該I組CMCG激酶係選自由以下物質組成之群：CDC2Hs、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK9、PCTAIRE1、PCTAIRE2、PCTAIRE3、CAK/MO15、Dm2、Dm2c、Ddc2、DdPRK、LmmCRK1、PfC2R、EhC2R、CfCdc2R、cdc2+、CDC28、PHO85、KIN28、FpCdc2、MsCdc2B及OsC2R或其功能等價物。在一個特定實施例中該I組CMCG激酶為CDK2或其功能等價物。

在本方法另一個實施例中，該或該等蛋白激酶為蛋白酪胺酸激酶。在此實施例之一種形式中，該蛋白酪胺酸激酶為VII組蛋白酪胺酸激酶。在一個實施例中，該VII組蛋白酪胺酸激酶係選自由以下物質組成之群：TYK2、JAK1、JAK2及HOP或其功能等價物。在一特定實施例中該VII組蛋白酪胺酸激酶為JAK2或其功能等價物。在本方法之一形式中，該JAK2包括一複現獨特獲得的純系突變。在大部分真性紅血球增多症(PV)患者及顯著比例的患有包括原發性血小板增多症(ET)及慢性特發性骨髓纖維化(IMF)之其他骨

髓增生性病征的患者中觀察到此突變。在本方法之一種形式中該突變為於位置617之纈胺酸至苯丙胺酸取代(V617F)。PV患者中此突變的發生率非常高(約78%的患者)。

JAK2突變為體細胞的且於造血幹細胞之水平發生。研究已證明，在骨髓(myeloid)細胞(亦即骨髓(bone marrow)細胞)、粒細胞、血小板及來源於CD34+細胞之紅血球母細胞而非T細胞中發現突變的JAK2。另外，在來源於造血原始細胞之造血純系中發現突變JAK2。申請者已證明本文描述之激酶抑制劑能抑制野生型及突變JAK2之活性。

在本方法之另一實施例中，該蛋白酪胺酸激酶為XIV組蛋白酪胺酸激酶。在此實施例之一種形式中，該XIV組蛋白酪胺酸激酶係選自由以下物質組成之群：PDGFR-b、PDGFR-a、CSF1R、c-kit、Flk2、FLT1、FLT2、FLT3及FLT4或其功能等價物。在一個特定實施例中該XIV組蛋白酪胺酸激酶為FLT3或其功能等價物。在該方法之另一形式中，該FLT3激酶包括一突變。存在實質的實驗及臨床證據支持FLT3突變在一些患者中AML之起始或維持中為重要的之假設。如在免疫缺陷小鼠中由因子獨立生長之轉化及腫瘤形成所證明，FLT3之活化突變導致FLT3酪胺酸激酶活性之組成性活化，且可使因子依賴性造血細胞轉型。另外，患有AML患者來源的FLT3 ITD(內部串連重複)cDNA之原發性鼠骨髓導致致死骨髓增生徵候群。此外，以FLT3 ITD反轉錄病毒轉導來源於前髓細胞白血病/視黃酸受體(PML-RAR)轉基因小鼠的骨髓，導致當與接收模擬物轉導

的骨髓之移植的小鼠相比較時該小鼠中急性前粒細胞 (APL) 樣白血病發生率顯著增加。申請者已證明，本文描述之激酶抑制劑能抑制包括其中在胺基酸位置 592-601 存在胺基酸 VDFREYEYDH 之重複之 ITD 的 FLT3。在本方法之一更特定實施例中，該 FLT3 包括一內部串連重複。在一更特定實施例中，該內部串連重複為於位置 592-601 的胺基酸 VDFREYEYDH 之重複。

在本方法之一實施例中，將該或該等蛋白激酶暴露於該化合物包括將該化合物投與含有該或該等蛋白激酶之哺乳動物。

在一個實施例中該或該等蛋白激酶包括選自由以下物質組成之群的至少兩種激酶：CDK2、FLT3 及 JAK2 或其功能等價物。在此實施例之一種形式中該或該等蛋白激酶包括所有三種 CDK2、FLT3 及 JAK2 或其功能等價物。

在另一態樣中本發明提供一種本發明化合物之用途，其係用於抑制一或多種蛋白激酶。在一個實施例中該化合物為式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 或 (VII) 化合物。

在一個實施例中，該或該等蛋白激酶為週期素依賴性蛋白激酶。在一個特定實施例中該週期素依賴性激酶為 I 組 CMCG 激酶。在一個實施例中該 I 組 CMCG 激酶係選自由以下物質組成之群：CDC2Hs、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK9、PCTAIRE1、PCTAIRE2、PCTAIRE3、CAK/MO15、Dm2、Dm2c、Ddc2、DdPRK、LmmCRK1、PfC2R、EhC2R、CfCdc2R、cdc2+、CDC28、PHO85、KIN28、

FpCdc2、MsCdc2B及OsC2R或其功能等價物。在一特定實施例中該I組CMCG激酶為CDK2或其功能等價物。

在本方法另一個實施例中，該或該等蛋白激酶為蛋白酪胺酸激酶。在此實施例之一種形式中，該蛋白酪胺酸激酶為VII組蛋白酪胺酸激酶。在一個實施例中，該VII組蛋白酪胺酸激酶係選自由以下物質組成之群：TYK2、JAK1、JAK2及HOP或其功能等價物。在一特定實施例中該VII組蛋白酪胺酸激酶為JAK2或其功能等價物。在一更特定實施例中該JAK2於位置617包括一個V至F突變。

在另一實施例中，該蛋白酪胺酸激酶為XIV組蛋白酪胺酸激酶。在此實施例之一種形式中，該XIV組蛋白酪胺酸激酶係選自由以下物質組成之群：PDGFR-b、PDGFR-a、CSF1R、c-kit、Flk2、FLT1、FLT2、FLT3及FLT4或其功能等價物。在一個特定實施例中該XIV組蛋白酪胺酸激酶為FLT3或其功能等價物。在一更特定實施例中FLT3包括一內部串連重複。在一更特定實施例中，該內部串連重複為於位置592-601的胺基酸VDFREYEYDH之重複。

在一個實施例中該或該等蛋白激酶包括選自由以下物質組成之群的至少兩種激酶：CDK2、FLT3及JAK2或其功能等價物。在此實施例之一種形式中該或該等蛋白激酶包括所有三種CDK2、FLT3及JAK2或其功能等價物。

在一另外態樣中本發明提供一種治療或預防哺乳動物之病症的方法，其中一或多種蛋白激酶及/或其輔因子之抑制預防、抑制或改善該病症的病狀或症狀，該方法包括投與

治療上有效量之本發明化合物。在一個實施例中該化合物為式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)或(VII)化合物。

在本方法一個實施例中，該或該等蛋白激酶為週期素依賴性蛋白激酶。在一個特定實施例中該週期素依賴性激酶為I組CMCG激酶。在一個實施例中該I組CMCG激酶係選自由以下物質組成之群：CDC2Hs、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK9、PCTAIRE1、PCTAIRE2、PCTAIRE3、CAK/MO15、Dm2、Dm2c、Ddc2、DdPRK、LmmCRK1、PfC2R、EhC2R、CfCdc2R、cdc2+、CDC28、PHO85、KIN28、FpCdc2、MsCdc2B及OsC2R或其功能等價物。在一個特定實施例中該I組CMCG激酶為CDK2或其功能等價物。在一個實施例中該病症係選自由以下病症組成之群：前列腺癌、視網膜胚細胞瘤、乳房惡性腫瘤、結腸惡性腫瘤、子宮內膜增生、骨肉瘤、鱗狀細胞癌、非小細胞肺癌、黑色素瘤、肝細胞癌、胰腺惡性腫瘤、骨髓白血病、子宮頸癌、纖維瘤、結腸腺癌、T細胞白血病、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、少突神經膠質瘤、淋巴瘤、卵巢癌、再狹窄、星形細胞瘤、膀胱腫瘤、肌肉骨骼腫瘤及阿茲海默氏症。

在本方法另一實施例中，該或該等蛋白激酶為蛋白酪氨酸激酶。在此實施例之一種形式中，該蛋白酪氨酸激酶為VII組蛋白酪氨酸激酶。在一個實施例中，該VII組蛋白酪氨酸激酶係選自由以下物質組成之群：TYK2、JAK1、JAK2及HOP或其功能等價物。在一個特定實施例中該VII組蛋白酪氨酸激酶為JAK2或其功能等價物。在一個更特定實施例

中該JAK2於位置617包括一個V至F突變。在一個實施例中該病症係選自由以下病症組成之群：骨髓增生性病症(慢性特發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症、原發性血小板增多症、慢性骨髓白血病)、骨髓化生、慢性骨髓單核細胞性白血病、急性淋巴細胞白血病、急性紅血球母細胞白血病、霍奇金病、B細胞淋巴瘤、急性T細胞白血病、乳癌、卵巢癌、結腸癌、前列腺癌、黑色素瘤、骨髓發育不良徵候群、癥痕瘤、充血性心臟衰竭、局部缺血、血栓形成、心肥大、肺循環血壓過高及視網膜退化。

在本方法之另一實施例中，該蛋白酪胺酸激酶為XIV組蛋白酪胺酸激酶。在此實施例之一種形式中，該XIV組蛋白酪胺酸激酶係選自由以下物質組成之群：PDGFR-b、PDGFR-a、CSF1R、c-kit、Flk2、FLT1、FLT2、FLT3及FLT4或其功能等價物。在一個特定實施例中該XIV組蛋白酪胺酸激酶為FLT3或其功能等價物。在一更特定實施例中FLT3包括內部串連重複。在一更特定實施例中，該內部串連重複為於位置592-601的胺基酸VDFREYEYDH之重複。在一個實施例中該病症係選自由以下病症組成之群：急性骨髓白血病、急性前髓細胞白血病、急性淋巴細胞白血病、骨髓發育不良徵候群、白血球增多症、青少年骨髓單核細胞性白血病、急性B細胞白血病、慢性骨髓白血病、急性T細胞白血病、骨髓增生性病症及慢性骨髓單核細胞性白血病。

在一個實施例中該或該等蛋白激酶包括選自由以下物質

組成之群的至少兩種激酶：CDK2、FLT3及JAK2或其功能等價物。在此實施例之一種形式中該或該等蛋白激酶包括所有三種CDK2、FLT3及JAK2或其功能等價物。

在另一態樣中本發明提供一種本發明化合物之用途，其係用於製備用於治療動物之病症的藥劑，其中一或多種蛋白激酶之抑制可預防、抑制或改善該病症之病狀或症狀。在一個實施例中該化合物為式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)或(VII)化合物。

在一個實施例中，該或該等蛋白激酶為週期素依賴性蛋白激酶。在一個特定實施例中該週期素依賴性激酶為I組CMCG激酶。在一個實施例中該I組CMCG激酶係選自由以下物質組成之群：CDC2Hs、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK9、PCTAIRE1、PCTAIRE2、PCTAIRE3、CAK/MO15、Dm2、Dm2c、Ddc2、DdPRK、LmmCRK1、PfC2R、EhC2R、CfCdc2R、cdc2+、CDC28、PHO85、KIN28、FpCdc2、MsCdc2B及OsC2R或其功能等價物。在一個特定實施例中該I組CMCG激酶為CDK2或其功能等價物。在一個實施例中該病症係選自由以下病症組成之群：前列腺癌、視網膜胚細胞瘤、乳房惡性腫瘤、結腸惡性腫瘤、子宮內膜增生、骨肉瘤、鱗狀細胞癌、非小細胞肺癌、黑色素瘤、肝細胞癌、胰腺惡性腫瘤、骨髓白血病、子宮頸癌、纖維瘤、結腸腺癌、T細胞白血病、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、少突神經膠質瘤、淋巴瘤、卵巢癌、再狹窄、星形細胞瘤、膀胱腫瘤、肌肉骨骼腫瘤及阿茲海默氏

症。

在本方法另一個實施例中，該或該等蛋白激酶為蛋白酪胺酸激酶。在此實施例之一種形式中，該蛋白酪胺酸激酶為VII組蛋白酪胺酸激酶。在一個實施例中，該VII組蛋白酪胺酸激酶係選自由以下物質組成之群：TYK2、JAK1、JAK2及HOP或其功能等價物。在一個特定實施例中該VII組蛋白酪胺酸激酶為JAK2或其功能等價物。在一個更特定實施例中該JAK2於位置617包括一個V至F突變。在一個實施例中該病症係選自由以下病症組成之群：骨髓增生性病症(慢性特發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症、原發性血小板增多症、慢性骨髓白血病)、骨髓化生、慢性骨髓單核細胞性白血病、急性淋巴細胞白血病、急性紅血球母細胞白血病、霍奇金病、B細胞淋巴瘤、急性T細胞白血病、乳癌、卵巢癌、結腸癌、前列腺癌、黑色素瘤、骨髓發育不良徵候群、癥痕瘤、充血性心臟衰竭、局部缺血、血栓形成、心肥大、肺循環血壓過高及視網膜退化。

在另一實施例中，該蛋白酪胺酸激酶為XIV組蛋白酪胺酸激酶。在此實施例之一種形式中，該XIV組蛋白酪胺酸激酶係選自由以下物質組成之群：PDGFR-b、PDGFR-a、CSF1R、c-kit、Flk2、FLT1、FLT2、FLT3及FLT4或其功能等價物。在一個特定實施例中該XIV組蛋白酪胺酸激酶為FLT3或其功能等價物。在一更特定實施例中FLT3包括內部串連重複。在一更特定實施例中，該內部串連重複為於位置592-601的胺基酸VDFREYDYDH之重複。在一個實施例中

該病症係選自由以下病症組成之群：急性骨髓白血病、急性前髓細胞白血病、急性淋巴細胞白血病、骨髓發育不良徵候群、白血球增多症、青少年骨髓單核細胞性白血病、急性B細胞白血病、慢性骨髓白血病、急性T細胞白血病、骨髓增生性病症及慢性骨髓單核細胞性白血病。

在一個實施例中該或該等蛋白激酶包括選自由以下物質組成之群的至少兩種激酶：CDK2、FLT3及JAK2或其功能等價物。在此實施例之一種形式中該或該等蛋白激酶包括所有三種CDK2、FLT3及JAK2或其功能等價物。

在另一態樣中本發明提供一種本發明化合物之用途，其係用於製備用於治療或預防激酶相關病症之藥劑。在一個實施例中該化合物為式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)或(VII)化合物。

在一個實施例中該激酶相關病症為增生性病症。在一個特定實施例中該增生性病症係選自由以下病症組成之群：骨髓增生性病症(慢性特發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症、原發性血小板增多症、慢性骨髓白血病)、骨髓化生、慢性骨髓單核細胞性白血病、急性骨髓白血病、青少年骨髓單核細胞性白血病、急性前髓細胞白血病、急性淋巴細胞白血病、急性紅血球母細胞白血病、急性B細胞白血病、白血球增多症、霍奇金病、B細胞淋巴瘤、急性T細胞白血病、乳癌、卵巢癌、結腸癌、前列腺癌、黑色素瘤、骨髓發育不良徵候群、癥痕瘤、視網膜胚細胞瘤、乳房惡性腫瘤、結腸惡性腫瘤、子宮內膜增生、骨肉瘤、鱗狀細胞癌、

非小細胞肺癌、黑色素瘤、肝細胞癌、胰腺惡性腫瘤、骨髓白血病、子宮頸癌、纖維瘤、結腸腺癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、少突神經膠質瘤、淋巴瘤、卵巢癌、再狹窄、星形細胞瘤、膀胱腫瘤及肌肉骨骼腫瘤。

在一個實施例中該增生性病徵為骨髓增生性病徵。在一個特定實施例中該骨髓增生性病徵係選自由以下病徵組成之群：真性紅血球增多症、原發性血小板增多症及特發性骨髓纖維化。

在另一實施例中該增生性病徵為癌症。在一個實施例中該癌症為實體腫瘤。在一個實施例中該實體腫瘤為存在於或轉移自選自由以下器官或組織組成之群的器官或組織之腫瘤：乳房、卵巢、結腸、前列腺、子宮內膜、骨、皮膚、肺、肝、胰腺、子宮頸、腦、神經組織、淋巴組織、血管、膀胱及肌肉。

在一個實施例中該癌症為血液癌症。在一個特定實施例中該血液癌症係選自由以下病徵組成之群：急性骨髓白血病、急性前髓細胞白血病、急性淋巴細胞白血病、骨髓發育不良徵候群、白血球增多症、青少年骨髓單核細胞性白血病、急性B細胞白血病、慢性骨髓白血病、急性T細胞白血病、慢性骨髓單核細胞性白血病、骨髓化生、慢性骨髓單核細胞性白血病、急性紅血球母細胞白血病、霍奇金病及B細胞淋巴瘤。

在另一實施例中該激酶相關病徵為心血管病徵。在一個實施例中該心血管病徵係選自由以下病徵組成之群：充血

性心臟衰竭、局部缺血、血栓形成、心肥大及再狹窄。

在一個實施例中該激酶相關病症為神經退化性病症。在一特定實施例中該神經退化性病症為阿茲海默氏症。

在另一態樣中本發明提供一種治療或預防激酶相關病症的方法，包括向有治療或預防需要之患者投與治療上有效量之本發明化合物。在一個實施例中該化合物為式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)或(VII)化合物。

在一個實施例中該激酶相關病症為增生性病症。在一個特定實施例中該增生性病症係選自由以下病症組成之群：骨髓增生性病症(慢性特發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症、原發性血小板增多症、慢性骨髓白血病)、骨髓化生、慢性骨髓單核細胞性白血病、急性骨髓白血病、青少年骨髓單核細胞性白血病、急性前髓細胞白血病、急性淋巴細胞白血病、急性紅血球母細胞白血病、急性B細胞白血病、白血球增多症、霍奇金病、B細胞淋巴瘤、急性T細胞白血病、乳癌、卵巢癌、結腸癌、前列腺癌、黑色素瘤、骨髓發育不良徵候群、癥痕瘤、視網膜胚細胞瘤、乳房惡性腫瘤、結腸惡性腫瘤、子宮內膜增生、骨肉瘤、鱗狀細胞癌、非小細胞肺癌、黑色素瘤、肝細胞癌、胰腺惡性腫瘤、骨髓白血病、子宮頸癌、纖維瘤、結腸腺癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、少突神經膠質瘤、淋巴瘤、卵巢癌、再狹窄、星形細胞瘤、膀胱腫瘤及肌肉骨骼腫瘤。

在一個實施例中該增生性病症為骨髓增生性病症。在一特定實施例中該骨髓增生性病症係選自由以下病症組成之

群：真性紅血球增多症、原發性血小板增多症及特發性骨髓纖維化。

在另一實施例中該增生性病症為癌症。在一個實施例中該癌症為實體腫瘤。在一個實施例中該實體腫瘤為存在於或轉移自選自由以下器官或組織組成之群的器官或組織之腫瘤：乳房、卵巢、結腸、前列腺、子宮內膜、骨、皮膚、肺、肝、胰腺、子宮頸、腦、神經組織、淋巴組織、血管、膀胱及肌肉。

在一個實施例中該癌症為血液癌症。在一個特定實施例中該血液癌症係選自由以下病症組成之群：急性骨髓白血病、急性前髓細胞白血病、急性淋巴細胞白血病、骨髓發育不良徵候群、白血球增多症、青少年骨髓單核細胞性白血病、急性B細胞白血病、慢性骨髓白血病、急性T細胞白血病、慢性骨髓單核細胞性白血病、骨髓化生、慢性骨髓單核細胞性白血病、急性紅血球母細胞白血病、霍奇金病及B細胞淋巴瘤。

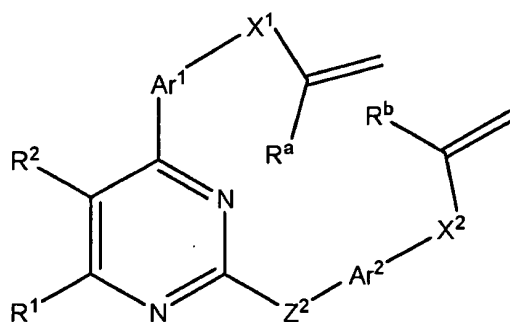
在另一實施例中該激酶相關病症為心血管病症。在一個實施例中該心血管病症係選自由以下病症組成之群：充血性心臟衰竭、局部缺血、血栓形成、心肥大及再狹窄。

在一個實施例中該激酶相關病症為神經退化性病症。在一特定實施例中該神經退化性病症為阿茲海默氏症。

本發明亦提供一種用於抑制細胞增生之方法，包括投與有效量之式(I)化合物。在一個實施例中該化合物為式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)或(VII)化合物。

在另一態樣中本發明提供一種合成式(I)化合物之方法，該方法包括以下步驟：

(a)提供下式化合物



其中 R^1 、 R^2 、 R^a 、 R^b 、 Z^2 、 Ar^1 、 Ar^2 、 X^1 及 X^2 如上所定義。

(b)使該化合物經受閉環複分解反應 (ring closing metathesis)；

(c)視情況使因此形成的雙鍵反應以形成環烷基。

【實施方式】

在此說明書中使用數個對於熟練從事者而言熟知的術語。然而為清晰起見將定義數個術語。

如本文所用之術語未經取代意謂不存在取代基或僅有的取代基為氫。

如本說明書通篇所用之術語"視情況經取代"表示該基團可經或可未經一或多個非氫取代基進一步取代或稠合(以形成稠多環系統)。在某些實施例中，該等取代基為獨立選自由以下基團組成之群的一或多個基團：鹵素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、烷基、烯基、炔基、鹵基烷基、鹵基烯基、鹵基炔基、雜烷基、環烷基、環烯基、雜環烷

基、雜環烯基、芳基、雜芳基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、雜芳基烷基、芳基烷基、環烷基烯基、雜環烷基烯基、芳基烯基、雜芳基烯基、環烷基雜烷基、雜環烷基雜烷基、芳基雜烷基、雜芳基雜烷基、羥基、羥基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基環烷基、烷氧基雜環烷基、烷氧基芳基、烷氧基雜芳基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、烯基氧基、炔基氧基、環烷基氧基、環烯基氧基、雜環烷基氧基、雜環烯基氧基、芳基氧基、苯氧基、苄氧基、雜芳基氧基、芳基烷基氧基、芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、芳基烷基氧基、胺基、烷基胺基、鹽基胺基、胺基烷基、芳基胺基、磺鹽基胺基、亞磺鹽基胺基、磺鹽基、烷基磺鹽基、芳基磺鹽基、胺基磺鹽基、亞磺鹽基、烷基亞磺鹽基、芳基亞磺鹽基、胺基亞磺鹽基胺基烷基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COR}^5$ 、 $-\text{C(O)OR}^5$ 、 CONHR^5 、 NHCOR^5 、 NHCOOR^5 、 NHCONHR^5 、 C(=NOH)R^5 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 及鹽基。

除非另外註釋，否則作為基團或基團之部分，"烷基"係指直鏈或支鏈脂族烴基團，較佳地 $\text{C}_1\text{-C}_{14}$ 烷基、更佳地 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、最佳地 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。適當直鏈及支鏈 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基取代基之實例包括甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、己基及其類似物。該基團可為一末端基團或橋接基團。

除非指定，否則"烷基胺基"包括單烷基胺基及二烷基胺基。"單烷基胺基"意謂 $-\text{NH-}$ 烷基，其中烷基如上所定義。"二烷基胺基"意謂 $-\text{N(烷基)}_2$ ，其中各烷基可相同或不同，且

各如本文關於烷基所定義。該烷基較佳地為C₁-C₆烷基。該基團可為一末端基團或橋接基團。

除非指定，否則"芳基胺基"包括單芳基胺基及二芳基胺基。單芳基胺基意謂式芳基NH-之基團，其中芳基如本文所定義。二芳基胺基意謂式(芳基)₂N-之基團，其中各芳基可相同或不同，且各如本文關於芳基所定義。該基團可為一末端基團或橋接基團。

"醯基"意謂烷基-CO-基團，其中該烷基如本文所描述。醯基之實例包括乙醯基及苄醯基。該烷基較佳地為C₁-C₆烷基。該基團可為一末端基團或橋接基團。

作為基團或基團之部分，"烯基"表示含有至少一個碳-碳雙鍵且可為在正鏈中較佳地具有2-14個碳原子、更佳地2-12個碳原子、最佳地2-6個碳原子之直鏈或支鏈的脂族烴基團。該基團可在正鏈中含有複數個雙鍵且沿各自的取向獨立為E或Z。例示性烯基包括(但不限於)乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基及壬烯基。該基團可為一末端基團或橋接基團。

"烷氧基"係指-O-烷基，其中烷基如本文所定義。較佳地該烷氧基為C₁-C₆烷氧基。實例包括(但不限於)甲氧基及乙氧基。該基團可為一末端基團或橋接基團。

"烯基氧基"係指-O-烯基，其中烯基如本文所定義。較佳烯基氧基為C₁-C₆烯基氧基。該基團可為一末端基團或橋接基團。

"炔基氧基"係指-O-炔基，其中炔基如本文所定義。較佳

炔基氧基為 C_1 - C_6 炔基氧基。該基團可為一末端基團或橋接基團。

"烷氧基羰基"係指 $-C(O)-O-$ 烷基，其中烷基如本文所定義。該烷基較佳地為 C_1 - C_6 烷基。實例包括(但不限於)甲氧基羰基及乙氧基羰基。該基團可為一末端基團或橋接基團。

"烷基亞磺醯基"意謂 $-S(O)-$ 烷基，其中烷基如上所定義。該烷基較佳地為 C_1 - C_6 烷基。例示性烷基亞磺醯基包括(但不限於)甲基亞磺醯基及乙基亞磺醯基。該基團可為一末端基團或橋接基團。

"烷基磺醯基"意謂 $-S(O)_2-$ 烷基，其中烷基如上所定義。該烷基較佳地為 C_1 - C_6 烷基。實例包括(但不限於)甲基磺醯基及乙基磺醯基。該基團可為一末端基團或橋接基團。

作為基團或基團之部分，"炔基"意謂含有一個碳-碳參鍵且可為在正鏈中較佳地具有 2-14 個碳原子、更佳地 2-12 個碳原子、更佳地 2-6 個碳原子之直鏈或支鏈的脂族烴基團。例示性結構包括(但不限於)乙炔基及丙炔基。該基團可為一末端基團或橋接基團。

"烷基胺基羰基"係指烷基胺基羰基，其中烷基胺基如本文所定義。該基團可為一末端基團或橋接基團。

除非另外指定，否則"環烷基"係指飽和或部分飽和的單環或稠合或螺多環，碳環每環較佳地含有 3 至 9 個碳，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基及其類似物。其包括諸如環丙基及環己基之單環系統及諸如十氫萘之雙環系統，

以及諸如金剛烷之多環系統。該基團可為一末端基團或橋接基團。

"環烯基"意謂含有至少一個碳-碳雙鍵且每環較佳地具有5-10個碳原子之非芳族單環或多環系統。例示性單環烯基環包括環戊烯基、環己烯基或環庚烯基。環烯基可經一或多個取代基取代。該基團可為一末端基團或橋接基團。

烷基及環烷基取代基之以上討論亦適用於其他取代基之烷基部分，例如(但不限於)烷氧基、烷基胺、烷基酮、芳基烷基、雜芳基烷基、烷基磺醯基及烷基酯取代基及其類似物。

"環烷基烷基"意謂環烷基-烷基，其中環烷基及烷基部分如先前所討論。例示性單環烷基烷基包括環丙基甲基、環戊基甲基、環己基甲基及環庚基甲基。該基團可為一末端基團或橋接基團。

"鹵素"表示氯、氟、溴或碘。

"雜環烷基"表示在至少一個環中含有至少一個選自氮、硫、氧之雜原子，較佳地1至3個雜原子的飽和或部分飽和單環、雙環或多環。各環較佳地為3至10員、更佳地為4至7員。適當雜環烷基取代基之實例包括吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫硫呋喃基、哌啉基、哌嗪基、四氫哌喃基、嗎啉、1,3-二氮環庚烷、1,4-二氮環庚烷、1,4-噁氮吡(1,4-oxazepane)及1,4-噁噻吡(1,4-oxathiapane)。該基團可為一末端基團或橋接基團。

"雜環烯基"係指如上所述但含有至少一個雙鍵之雜環烷基。該基團可為一末端基團或橋接基團。

"雜環烷基烷基"係指雜環烷基-烷基，其中雜環烷基及烷基部分如先前所討論。例示性雜環烷基烷基包括(2-四氫呋喃基)甲基、(2-四氫硫呋喃基)甲基。該基團可為一末端基團或橋接基團。

"雜烷基"係指在鏈中較佳地具有2至14個碳、更佳地2至10個碳，其中一或多個已經選自S、O、P及N之雜原子取代的直鏈或支鏈烷基部分。例示性雜烷基包括烷基醚、二級及三級烷基胺、醯胺、烷基硫醚及其類似物。該基團可為一末端基團或橋接基團。如本文所使用參考正鏈，當用於上下文中時，橋接基團係指連接該橋接基團兩個末端位置之原子的直接鏈。

作為基團或基團之部分，"芳基"指示(i)視情況經取代之單環或稠合多環芳族碳環(具有均為碳之環原子的環結構)，每環較佳地具有5至12個原子。芳基之實例包括苯基、萘基及其類似物；(ii)視情況經取代的部分飽和雙環芳族碳環部分，其中苯基及C₅₋₇環烷基或C₅₋₇環烯基經稠合在一起以形成一環狀結構，例如四氫萘基、茛基或二氫茛基。該基團可為一末端基團或橋接基團。

"芳基烯基"意謂芳基-烯基-，其中芳基及烯基如先前所討論。例示性芳基烯基包括苯基烯丙基。該基團可為一末端基團或橋接基團。

"芳基烷基"意謂芳基-烷基-，其中芳基及烷基部分如先前

所討論。較佳芳基烷基含有C₁₋₅烷基部分。例示性芳基烷基包括苄基、苯乙基及萘甲基。該基團可為一末端基團或橋接基團。

單獨或作為基團之部分，"雜芳基"係指含有在芳環中具有一或多個雜原子作為環原子其中剩餘環原子為碳原子之芳環(較佳地5或6員芳環)的基團。適當雜原子包括氮、氧及硫。雜芳基之實例包括噻吩、苯并噻吩、苯并呋喃、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并異噻唑、萘并[2,3-b]噻吩、呋喃、異吲哚嗪、二苯并呋喃(xantholene)、氧硫雜蒽(phenoxatene)、吡咯啉、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、嗒嗪、吲哚、異吲哚、1H-吲唑、嘌呤、喹啉、異喹啉、酞嗪、哌啶、喹啉、吡啶、吡嗪、嘧啶、咪唑、異咪唑、吡嗪、噁唑、異噁唑、呋喃、啡噁、2-、3-或4-吡啶基、2-、3-、4-、5-或8-喹啉基、1-、3-、4-或5-異喹啉基、1-、2-或3-吲哚基及2-或3-噻吩基。該基團可為一末端基團或橋接基團。

"雜芳基烷基"意謂雜芳基-烷基，其中雜芳基及烷基部分如先前所討論。較佳雜芳基烷基含有一低碳烷基部分。例示性雜芳基烷基包括吡啶基甲基。該基團可為一末端基團或橋接基團。

除非另外指定，否則作為基團"低碳烷基"意謂可為鏈中具有1至6個碳原子、更佳地1至4個碳原子之直鏈或支鏈的脂族烴，例如甲基、乙基、丙基(正丙基或異丙基)或丁基(正丁基、異丁基或第三丁基)。該基團可為一末端基團或橋接

基團。

應瞭解包括於式(I)化合物之家族中的為包括非對映異構體、對映異構體、互變異構體及處於"E"或"Z"組態異構體的幾何異構體或E及Z異構體的混合物之異構形式。亦應瞭解諸如非對映異構體、對映異構體及幾何異構體之一些異構形式可由彼等熟習此項技術者藉由物理及/或化學方法分離。

所揭示實施例之一些化合物可作為單一立體異構體、外消旋體及/或對映異構體及/或非對映異構體之混合物存在。所有該等單一立體異構體、外消旋體及其混合物意欲處於所描述及所主張主旨的範疇內。

另外，若適當，則式(I)意欲覆蓋該化合物之溶劑化以及未經溶劑化形式。因此，各式包括具有所指示結構的化合物，包括水合以及非水合形式。

除式(I)化合物外，各種實施例之化合物包括該等化合物之醫藥學上可接受的鹽、前藥、N-氧化物及活性代謝物及該等代謝物之醫藥學上可接受的鹽。

術語"醫藥學上可接受的鹽"係指保持以上確定化合物之所要生物活性的鹽，且包括醫藥學上可接受的酸加成鹽及鹼加成鹽。式(I)化合物之適當醫藥學上可接受的酸加成鹽可自無機酸或自有機酸製備。該等無機酸之實例包括氫氯酸、硫酸及磷酸。適當有機酸可選自有機酸之脂族、環脂族、芳族、雜環羧酸及磺酸類，其實例為甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、

檸檬酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、烷基磺酸、芳基磺酸。式(I)化合物之適當醫藥學上可接受的鹼加成鹽包括自鋰、鈉、鉀、鎂、鈣、鋁及鋅製備的金屬鹽，及自諸如膽鹼、二乙醇胺、嗎啉之有機鹼製備的有機鹽。有機鹽之其他實例為：銨鹽、諸如四甲基銨鹽之四級鹽；諸如與甘胺酸及精胺酸的鹽之胺基酸加成鹽。關於醫藥學上可接受的鹽之額外資訊可在Remington's Pharmaceutical Sciences，第19版，Mack Publishing Co., Easton, PA 1995中發現。在藥物為固體狀況時，彼等熟習此項技術者應瞭解本發明化合物、藥劑及鹽可以不同結晶或多晶型形式存在，所有該等物質均意欲處於本發明範疇及指定式內。

"前藥"意謂可藉由代謝手段(例如藉由水解、還原或氧化)活體內轉化為式(I)化合物之化合物。舉例而言含有羥基之式(I)化合物的酯前藥可藉由水解活體內轉化為母體分子。含有羥基之式(I)化合物的適當酯類為(例如)乙酸酯、檸檬酸酯、乳酸酯、酒石酸酯、丙二酸酯、草酸酯、水楊酸酯、丙酸酯、琥珀酸酯、反丁烯二酸酯、順丁烯二酸酯、亞甲基-雙- β -羥基萆酸、gestisates、羥乙磺酸酯、二-對甲苯磺基酒石酸酯、甲磺酸酯、乙磺酸酯、苯磺酸酯、對甲苯磺酸酯、環己基胺基磺酸酯及奎尼酸酯。作為另一實例，含有羧基之式(I)化合物的酯前藥可藉由水解活體內轉化為母體分子。(酯前藥之實例為由F.J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18:379, 1987所描述之彼等實例)。

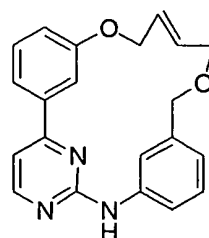
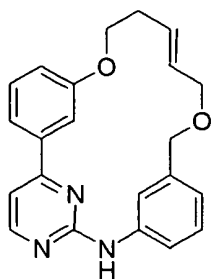
術語"治療上有效量"或"有效量"為足以實現有利的或所

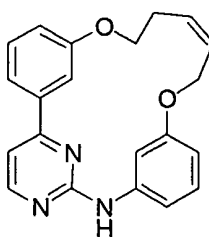
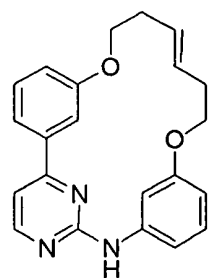
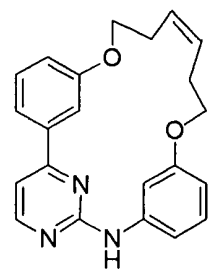
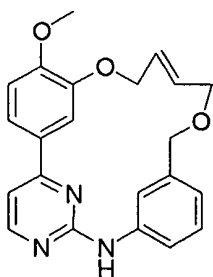
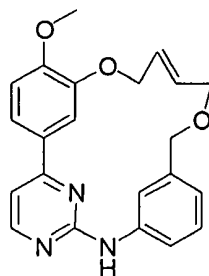
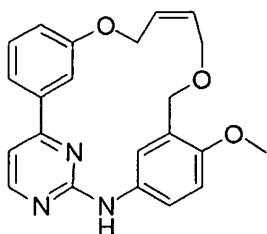
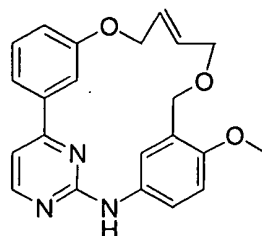
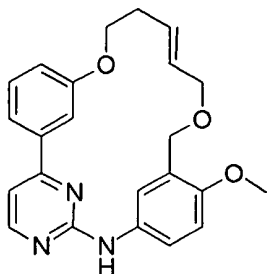
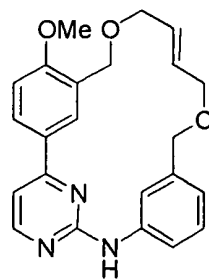
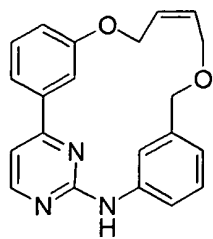
要的臨床結果之量。可以一或多次投藥投與有效量。有效量通常足以使疾病狀態的進程減輕、改善、穩定、逆轉、減緩或延遲。

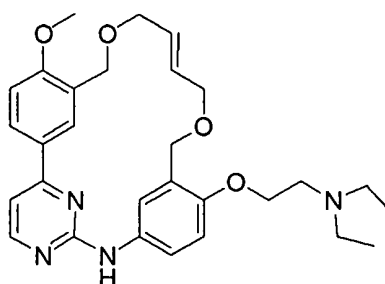
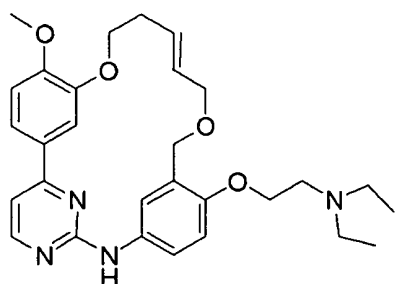
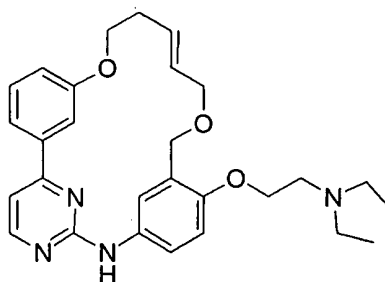
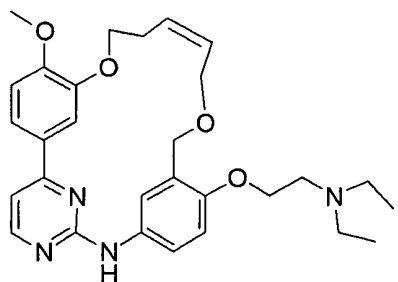
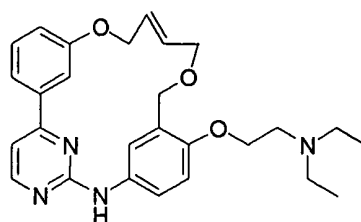
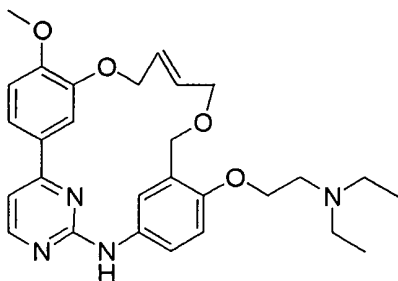
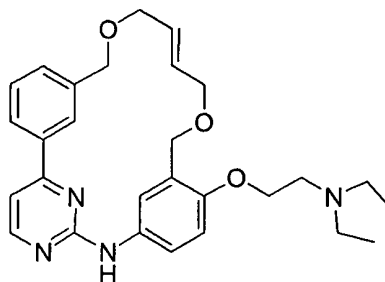
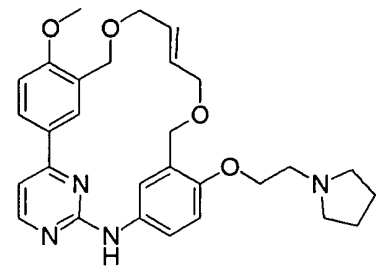
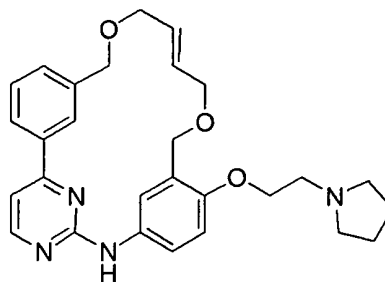
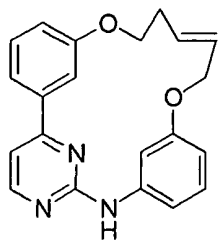
術語"正鏈"係指接合一連接部分兩端之直接鏈。參考本發明化合物，烷氧基烷基為在正鏈中含有雜原子(在此狀況下為氧原子)的雜烷基。醯胺基團亦為雜烷基，但其在正鏈中不含有氧原子(其在正鏈中具有氮原子)。

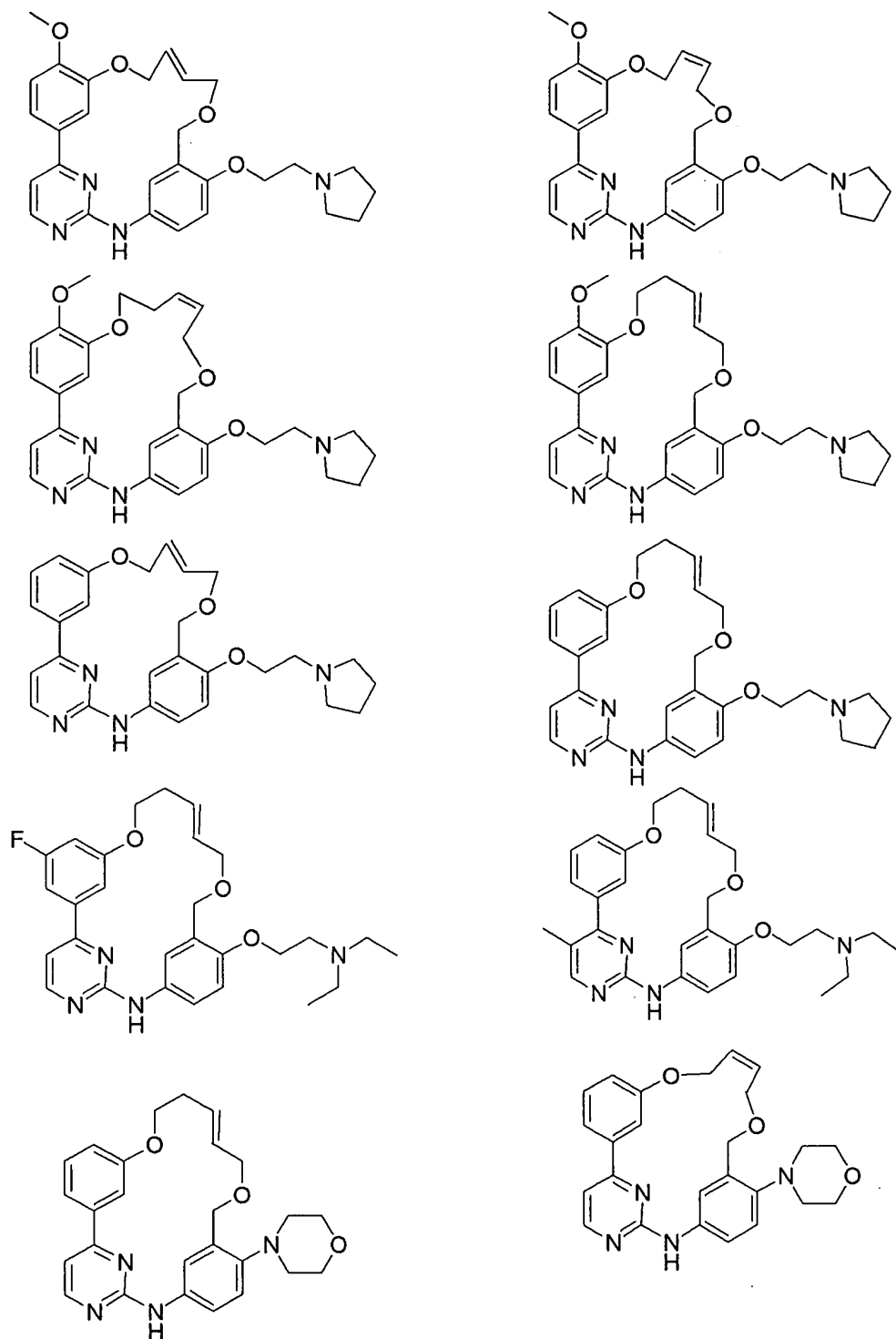
術語"功能等價物"意欲包括本文所述指定蛋白激酶類型的變體。應瞭解激酶可具有不同的同功異型物，使得當給定激酶的一級、二級、三級或四級結構不同於原型激酶時，該分子維持作為蛋白激酶的生物活性。同功異型物可自一人群內正常等位基因突變產生且包括諸如胺基酸取代、刪除、插入、截斷或重複之突變。同樣包括於術語"功能等價物"內的位於轉錄水平產生的變體。許多激酶(包括JAK2及CDK2)具有自轉錄突變產生的同功異型物。亦已知FLT3具有自外顯子跳讀產生的同功異型物。其他功能等價物包括具有改變的翻譯後修飾(例如糖基化)之激酶。

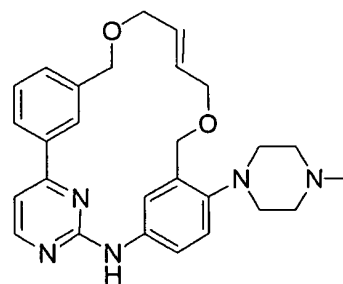
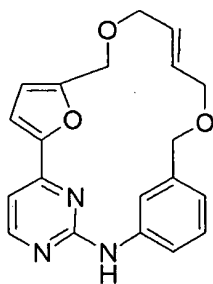
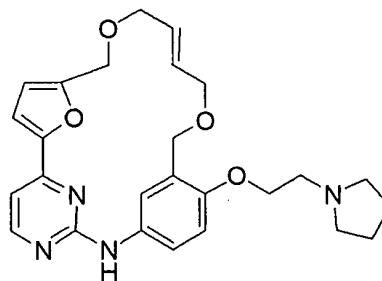
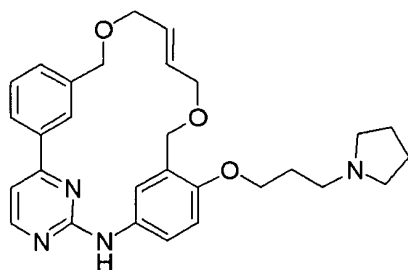
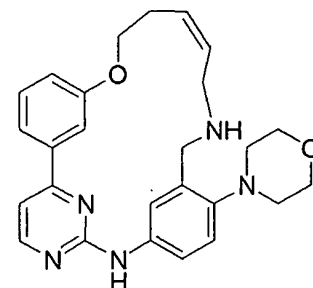
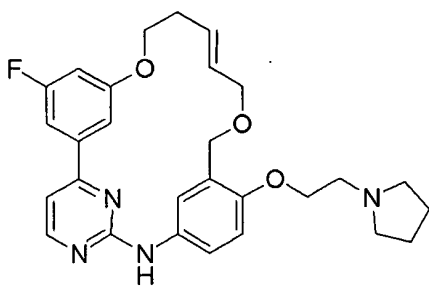
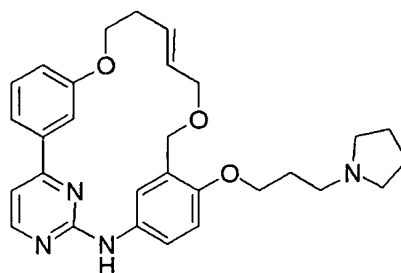
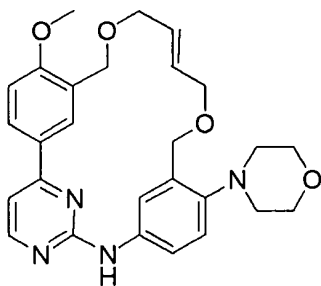
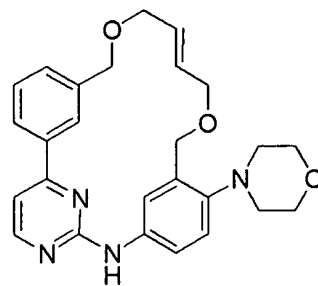
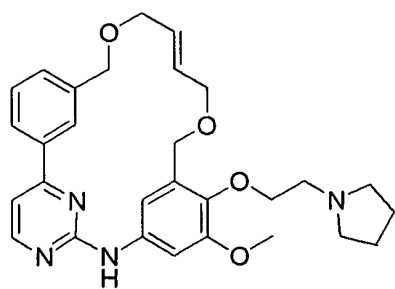
本發明特定化合物包括以下：

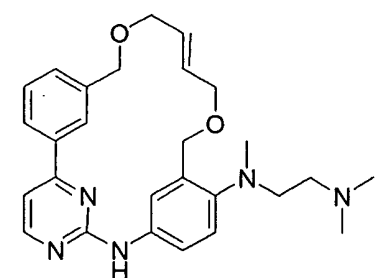
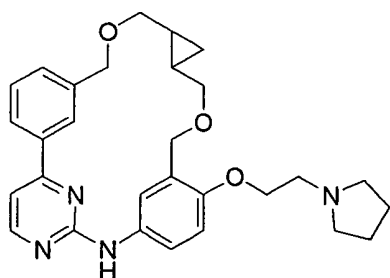
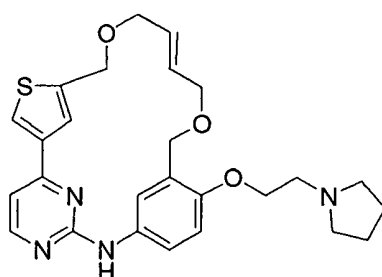
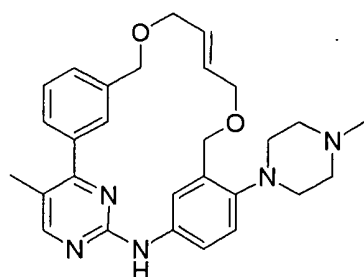
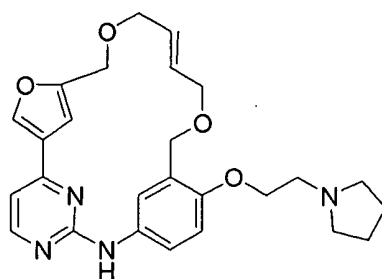
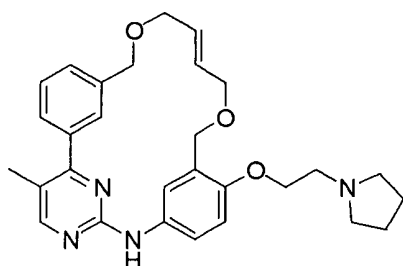
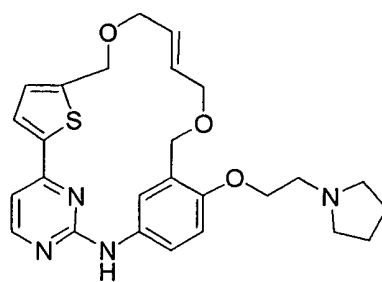
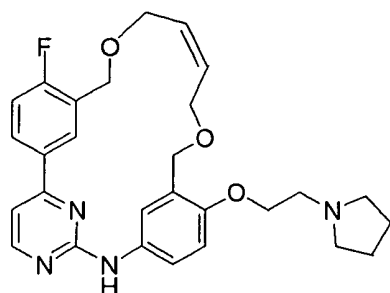
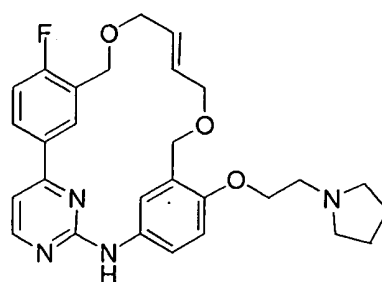
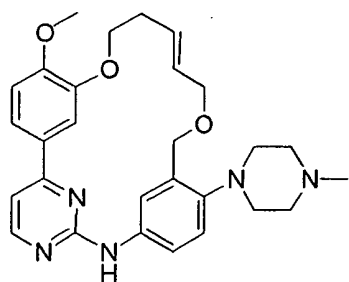


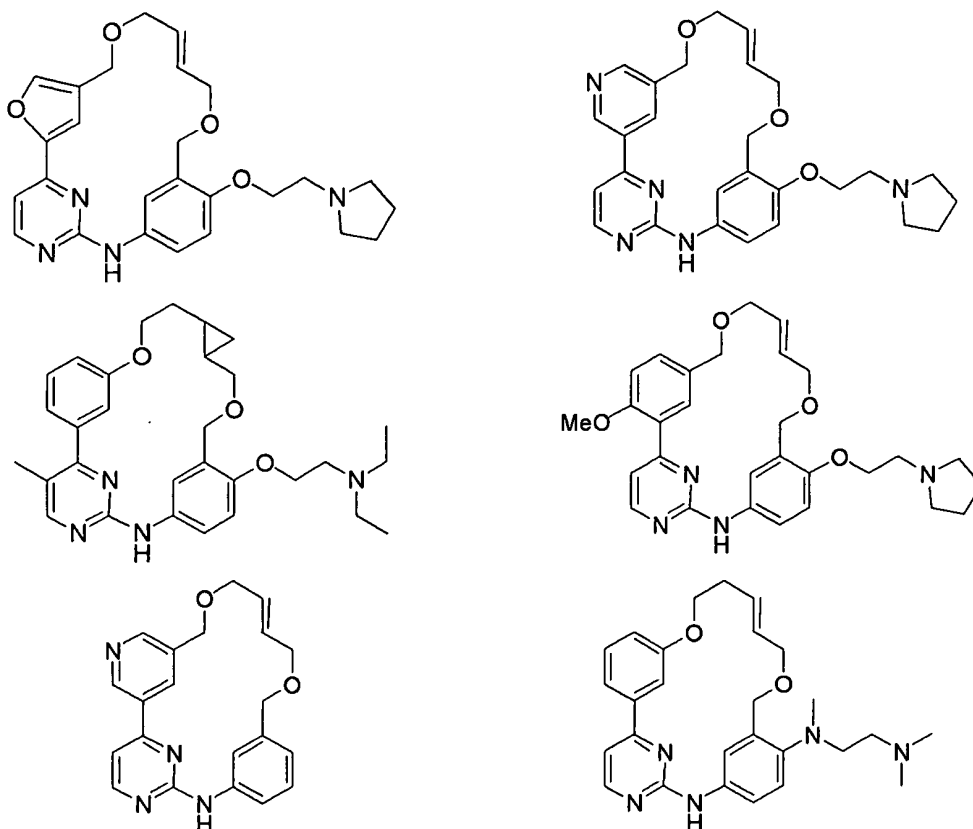












本發明化合物具有抑制某些蛋白激酶活性之能力。抑制激酶活性之能力可為本發明化合物直接且單獨作用於激酶分子以抑制生物學活性之結果。然而，應瞭解該化合物亦可至少部分作用於在磷酸化過程中涉及的所討論激酶之輔因子。舉例而言，其中激酶為週期素依賴性時，在磷酸基自ATP(亦認為其本身為輔因子)轉移至受質分子中涉及諸如cyclinA之輔因子。其他激酶輔因子包括離子種類(例如鋅及鈣)、脂質(例如磷脂醯絲胺酸)及二醯基甘油。

該等化合物可對各種蛋白激酶具有活性。蛋白激酶的一個適當家族為週期素依賴性蛋白激酶。週期素依賴性激酶之實例為I組CMCG激酶。I組CMCG激酶之實例包括CDC2Hs、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK9、PCTAIRE1、PCTAIRE2、PCTAIRE3、CAK/MO15、Dm2、

Dm2c、Ddcdc2、DdPRK、LmmCRK1、PfC2R、EhC2R、CfCdc2R、cdc2+、CDC28、PHO85、KIN28、FpCdc2、MsCdc2B及OsC2R。尤其關注的I組CMCG激酶為CDK2。

蛋白激酶之另一家族為蛋白酪胺酸激酶。蛋白酪胺酸激酶之一實例為VII組蛋白酪胺酸激酶。VII組蛋白酪胺酸激酶之實例包括TYK2、JAK1、JAK2及HOP。尤其關注之VII組蛋白酪胺酸激酶為JAK2。JAK2蛋白激酶可包括一複現獨特獲得的純系突變。如先前表明，在大部分真性紅血球增多症(PV)患者及顯著比例患有包括原發性血小板增多症(ET)及慢性特發性骨髓纖維化(IMF)之其他骨髓增生性病症的患者中觀察到此突變。典型突變為於位置617的纈胺酸至苯丙胺酸取代(V617F)。PV患者中此突變的發生率非常高(約78%的患者)。

蛋白酪胺酸激酶之另一實例為XIV組蛋白酪胺酸激酶。XIV組蛋白酪胺酸激酶之實例包括PDGFR-b、PDGFR-a、CSF1R、c-kit、Flk2、FLT1、FLT2、FLT3及FLT4。尤其關注的XIV組蛋白酪胺酸激酶為FLT3。FLT3激酶可包括一個突變。存在實質的實驗及臨床證據支持FLT3突變在一些患者中AML之起始或維持中為重要的之假設。如在免疫缺陷小鼠中由因子獨立生長之轉化及腫瘤形成所證明，FLT3之活化突變導致FLT3酪胺酸激酶活性之組成性活化，且可使因子依賴性造血細胞轉型。另外，患有AML患者來源的FLT3 ITD(內部串連重複)cDNA之原發性鼠骨髓導致致死骨髓增生徵候群。此外，以FLT3 ITD反轉錄病毒轉導來源於前髓

細胞白血病/視黃酸受體(PML-RAR)轉基因小鼠的骨髓，導致當與接收模擬物轉導的骨髓之移植的小鼠相比較時該小鼠中急性前粒細胞(APL)樣白血病發生率之顯著增加。申請者已證明，本文描述之激酶抑制劑能抑制包括其中在胺基酸位置592-601存在胺基酸VDFREYEYDH之重複之ITD的FLT3。在一更特定實施例中，該內部串連重複為於位置592-601的胺基酸VDFREYEYDH之重複。

蛋白激酶之抑制可以數種此項技術中熟知方式之任一執行。舉例而言，若需要蛋白激酶之活體外抑制，則可將適當量本發明化合物添加至含有該激酶之溶液。在其中需要在哺乳動物中抑制激酶活性之狀況下，激酶之抑制通常包括將該化合物投與含有該激酶之哺乳動物。

因此本發明化合物可發現數種應用，其中可利用其抑制上述類型蛋白激酶之能力。舉例而言該等化合物可用於抑制蛋白激酶。該等化合物亦可用於治療或預防哺乳動物之病症，其中蛋白激酶及/或其輔因子之抑制預防、抑制或改善該病症之病狀或症狀。

可藉由抑制蛋白激酶治療的病症之實例包括：前列腺癌、視網膜胚細胞瘤、乳房惡性腫瘤、結腸惡性腫瘤、子宮內膜增生、骨肉瘤、鱗狀細胞癌、非小細胞肺癌、黑色素瘤、肝細胞癌、胰腺惡性腫瘤、骨髓白血病、子宮頸癌、纖維瘤、結腸腺癌、T細胞白血病、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、少突神經膠質瘤、淋巴瘤、卵巢癌、再狹窄、星形細胞瘤、膀胱腫瘤、肌肉骨骼腫瘤及阿茲海默氏症。

可藉由抑制蛋白激酶治療的其他病症包括以下病症，例如：骨髓增生性病症(慢性特發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症、原發性血小板增多症、慢性骨髓白血病)、骨髓化生、慢性骨髓單核細胞性白血病、急性淋巴細胞白血病、急性紅血球母細胞白血病、霍奇金病、B細胞淋巴瘤、急性T細胞白血病、乳癌、卵巢癌、結腸癌、前列腺癌、黑色素瘤、骨髓發育不良徵候群、癥痕瘤、充血性心臟衰竭、局部缺血、血栓形成、心肥大、肺循環血壓過高及視網膜退化。

可藉由抑制蛋白激酶治療的其他病症包括：急性骨髓白血病、急性前髓細胞白血病、急性淋巴細胞白血病、骨髓發育不良徵候群、白血球增多症、青少年骨髓單核細胞性白血病、急性B細胞白血病、慢性骨髓白血病、急性T細胞白血病、骨髓增生性病症及慢性骨髓單核細胞性白血病。

本發明化合物亦可用於製備治療動物之病症之藥劑，其中蛋白激酶之抑制可預防、抑制或改善該病症之病狀或症狀。本發明化合物亦可用於製備用於治療或預防激酶相關病症之藥劑。

激酶相關病症之一實例為增生性病症。在一個特定實施例中該增生性病症係選自由以下病症組成之群：骨髓增生性病症(慢性特發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症、原發性血小板增多症、慢性骨髓白血病)、骨髓化生、慢性骨髓單核細胞性白血病、急性骨髓白血病、青少年骨髓單核細胞性白血病、急性前髓細胞白血病、急性淋巴細胞白血病、

急性紅血球母細胞白血病、急性B細胞白血病、白血球增多症、霍奇金病、B細胞淋巴瘤、急性T細胞白血病、乳癌、卵巢癌、結腸癌、前列腺癌、黑色素瘤、骨髓發育不良徵候群、癥痕瘤、視網膜胚細胞瘤、乳房惡性腫瘤、結腸惡性腫瘤、子宮內膜增生、骨肉瘤、鱗狀細胞癌、非小細胞肺癌、黑色素瘤、肝細胞癌、胰腺惡性腫瘤、骨髓白血病、子宮頸癌、纖維瘤、結腸腺癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、少突神經膠質瘤、淋巴瘤、卵巢癌、再狹窄、星形細胞瘤、膀胱腫瘤及肌肉骨骼腫瘤。

增生性病變之一實例為癌症。癌症可為實體腫瘤。實體腫瘤為存在於或轉移自選自由以下器官或組織組成之群的器官或組織之腫瘤：乳房、卵巢、結腸、前列腺、子宮內膜、骨、皮膚、肺、肝、胰腺、子宮頸、腦、神經組織、淋巴組織、血管、膀胱及肌肉。

癌症之另一實例為血液癌症。血液癌症之實例包括急性骨髓白血病、急性前髓細胞白血病、急性淋巴細胞白血病、骨髓發育不良徵候群、白血球增多症、青少年骨髓單核細胞性白血病、急性B細胞白血病、慢性骨髓白血病、急性T細胞白血病、慢性骨髓單核細胞性白血病、骨髓化生、慢性骨髓單核細胞性白血病、急性紅血球母細胞白血病、霍奇金病及B細胞淋巴瘤。

另一激酶相關病症為心血管病症。心血管病症之實例包括充血性心臟衰竭、局部缺血、血栓形成、心肥大及再狹窄。

另一激酶相關病症為神經退化性病症。神經退化性病症可為阿茲海默氏症。

所揭示化合物具有用於治療增生性病症之能力。該病症之一實例為癌症。

向人類投與式(I)內化合物可為藉由用於經腸投藥之任何可接受模式(例如口服或經直腸)，或藉由非經腸投藥(例如皮下、肌肉內、靜脈內及皮內途徑。注射可為大丸劑或經由持續或間歇灌輸。該活性化合物通常包括於醫藥學上可接受的載劑或稀釋劑中且處於足以向患者遞送治療上有效劑量之量。在各種實施例中，與正常細胞相比較，該抑制劑化合物可對例如癌腫瘤之快速增殖細胞為選擇性毒性的或更毒性的。

如本文所用之術語"癌"為意欲包括由細胞之不受控制的異常生長表徵之大量病症的通用術語。

應瞭解本發明化合物將可用於治療各種癌症，包括(但不限於)包括尤文氏肉瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤及其類似物之骨癌，包括聽神經瘤、神經母細胞瘤、神經膠質瘤及其他腦腫瘤之腦及CNS腫瘤，脊髓腫瘤，乳癌，結腸直腸癌，晚期結腸直腸腺癌，包括腎上腺皮質腺癌、胰腺癌、垂體癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、胸腺癌、多發性內分泌腫瘤之內分泌癌症，包括胃癌、食管癌、小腸癌、肝癌、肝內外膽管癌、胃腸類癌、膽囊癌之胃腸癌，包括睪丸癌、陰莖癌、前列腺癌之泌尿生殖器癌症，包括子宮頸癌、卵巢癌、陰道癌、子宮/子宮內膜癌、陰戶癌、妊娠滋養細胞癌、輸卵

管癌、子宮肉瘤之婦科癌症，包括口腔癌、唇癌、唾液腺癌、喉癌、咽下部癌、正咽癌、鼻癌、鼻側癌、鼻咽之頭部及頸部癌症，包括兒童白血病、急性淋巴細胞白血病、急性骨髓白血病、慢性淋巴細胞白血病、慢性骨髓白血病、毛細胞白血病、急性前髓細胞白血病、漿細胞白血病、骨髓瘤之白血病，包括骨髓發育不良徵候群、骨髓增生性病變、再生障礙性貧血、範可尼貧血(Fanconi anaemia)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstroms Macroglobulinemia)之血液病變，包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌之肺癌，包括霍奇金病、非霍奇金氏淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、外週T細胞淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、AIDS相關淋巴瘤之淋巴瘤，包括視網膜胚胎細胞瘤、眼內黑色素瘤之眼癌，包括黑色素瘤、非黑色素瘤皮膚癌、梅克爾細胞癌(merkel cell cancer)之皮膚癌變，諸如兒童軟組織肉瘤、成人軟組織肉瘤、卡堡氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)之軟組織肉瘤，包括腎癌、威爾姆氏腫瘤(Wilms tumour)、膀胱癌、尿道癌及移行細胞癌之泌尿系統癌症。可由本發明化合物治療之例示性癌症包括諸如骨髓增生性病變(特發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症、原發性血小板增多症、慢性骨髓白血病)、骨髓化生、慢性骨髓單核細胞性白血病、急性淋巴細胞白血病、急性紅血球母細胞白血病、霍奇金及非霍奇金病、B細胞淋巴瘤、急性T細胞白血病、骨髓發育不良徵候群、漿細胞病變、毛細胞白血病、卡堡氏肉瘤、淋巴瘤之血液癌症；諸如乳癌、卵巢癌、子

宮頸癌、陰道及陰戶癌、子宮內膜增生之婦科癌症；諸如結腸直腸癌、息肉、肝癌、胃癌、胰腺癌、膽囊癌之胃腸道癌；諸如前列腺癌、腎及腎臟癌之泌尿道癌；泌尿膀胱癌、尿道癌、陰莖癌；諸如黑色素瘤之皮膚癌；諸如神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、星形細胞瘤、室管膜瘤、腦幹神經膠質瘤、神經管胚細胞瘤、腦膜瘤、星形細胞瘤、少突神經膠質瘤之腦腫瘤；諸如肺癌(NSCLC及SCLC)、間皮瘤之頭部及頸部癌症；諸如視網膜胚細胞瘤之眼睛疾病；諸如骨肉瘤、肌肉骨骼腫瘤之肌肉骨骼疾病；鱗狀細胞癌及纖維瘤。

可藉由本發明化合物治療的例示性癌症包括(但不限於)膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、結腸癌、胃癌、神經母細胞瘤、視網膜胚細胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、白血病、淋巴瘤、前列腺癌及肺癌。

可藉由本發明化合物治療之例示性癌症為結腸癌、結腸直腸癌、胰腺癌及子宮頸癌。

可藉由本發明化合物治療之另外例示性癌症包括(但不限於)B細胞淋巴瘤(例如伯基特淋巴瘤)、白血病(例如急性前髓細胞白血病、紅白血病)、皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL)及外週T細胞淋巴瘤。

可藉由本發明化合物治療之另外例示性癌症包括實體腫瘤及血液惡性疾病。

應瞭解依靠JAK2抑制，本發明化合物亦可用於治療各種骨髓增生性病變，包括真性紅血球增多症、原發性血小板

增多症及特發性骨髓纖維化。

在本發明化合物使用中，其可以使得該化合物生物可用之任何形式或模式投與。熟習製備調配物技術者可視所選化合物之特定性質、待治療病症、待治療病症階段及其他相關狀況而定，容易地選擇投藥之適當形式及模式。吾等推薦讀者參考Remingtons Pharmaceutical Sciences，第19版，Mack Publishing Co. (1995)以獲得進一步資訊。

本發明化合物可單獨或與醫藥學上可接受的載劑、稀釋劑或賦形劑組合以醫藥組合物形式投與。雖然本發明化合物本身有效，但通常使其經調配且以其醫藥學上可接受的鹽形式投藥，因為此等形式通常更穩定、更容易結晶且具有更高的溶解度。

然而，該等化合物通常以視所要投藥模式而定調配的醫藥組合物之形式使用。因此在另一實施例中本發明提供一種包括式(I)化合物及醫藥學上可接受的載劑、稀釋劑或賦形劑之醫藥組合物。該等組合物以此項技術中熟知技術製備。

在其他實施例中本發明提供一種醫藥包裝或套組，其包含一或多個以本發明醫藥組合物之一或多種成份填充的容器。在該包裝或套組中可發現具有該(等)藥劑之單位劑量的容器。該套組可包括一包含有效量作為濃縮物之藥劑的組合物(包括凍乾組合物)，其可在使用前經進一步稀釋或其可於使用濃度提供，其中該等小瓶可包括一或多個劑量。便利起見，在該套組中可以無菌小瓶提供單一劑量使得醫師

可直接利用該等小瓶，其中該等小瓶將具有藥劑之所要量及濃度。諸如使用說明書或以調控醫藥之生產、使用或銷售或生物產品的政府代辦規定形式的通知之各種書寫材料可與該等容器相聯，該通知反映代辦核準用於人類投藥之生產、使用或銷售。

本發明化合物可與一或多種為抗癌藥物及/或前藥之額外藥物(例如手術、放射線療法)組合使用或投藥，用於治療所提及病症/疾病。可以相同調配物或以分別調配物投與該等組份。若以分別調配物投與，則本發明化合物可與該等其他藥物相繼或同時投與。

除能與一或多種包括抗癌藥物之額外藥物組合投與外，本發明化合物可用於組合療法中。當實行此時，通常彼此組合投與該等化合物。因此可同時(作為組合製劑)或相繼投與一或多種本發明化合物以達成所要效應。其中各化合物之治療曲線不同時，尤其需要此以使得該兩種藥物之組合效應提供改良的治療結果。

用於非經腸注射之本發明醫藥組合物包含醫藥學上可接受的無菌水性或非水性溶液、分散液、懸浮液以及無菌粉末，用於在使用前不久復水為無菌可注射溶液或分散液。適當水性及非水性載劑、稀釋劑、溶劑或媒劑之實例包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)及其適當混合物、植物油(例如橄欖油)及諸如油酸乙酯之可注射有機酯。適當流動性可(例如)藉由使用諸如卵磷脂之塗佈材料維持，在分散液狀況下藉由維持所要的粒度且

藉由使用界面活性劑維持。

此等組合物亦可含有諸如防腐劑、濕潤劑、乳化劑及分散劑之佐劑。可藉由包括各種抗細菌劑及抗真菌劑確保微生物作用之預防，該等藥劑例如對氧苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸及其類似物。亦可需要包括等張劑，例如糖、氯化鈉及其類似物。可注射醫藥形式之延長的吸收可藉由包括諸如單硬脂酸鋁及明膠之延遲吸收之藥劑達成。

若需要，且出於更有效分佈目的，則可將該化合物併入諸如聚合物基質、脂質體及微球體之減緩釋放或靶向遞送系統。

可注射調配物可(例如)藉由經由細菌保持過濾器過濾滅菌或藉由在使用前以可溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式併入滅菌劑滅菌。

用於口服投藥的固體劑型包括膠囊劑、錠劑、丸劑、粉劑及顆粒劑。在該等固體劑型中，活性化合物與至少一種諸如檸檬酸鈉或磷酸氫二鈣之惰性、醫藥學上可接受的賦形劑或載劑及/或以下物質混合：a)填充劑或展劑，例如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸；b)黏合劑，例如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，例如甘油；d)崩解劑，例如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e)溶液阻滯劑，例如石蠟；f)吸收促進劑，例如四級銨化合物；g)濕潤劑，例如鯨蠟醇及單硬脂酸甘油酯；h)吸附劑，例如高嶺土及膨潤土；及i)潤滑劑，例如滑石粉、硬脂

酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊劑、錠劑及丸劑狀況下，該劑型亦可包含緩衝劑。

亦可使用諸如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)之賦形劑以及高分子量聚乙二醇及其類似物將類似類型固體組合物在軟及硬填充明膠膠囊中用作填充劑。

錠劑、糖衣藥丸、膠囊劑、丸劑及顆粒劑之固體劑型可以諸如膠溶塗膜及醫藥調配技術中熟知的其他塗層之塗層及殼製備。其可視情況含有遮光劑且亦可為使得其僅或優先在腸道的某部分視情況以延遲方式釋放活性成份之組合物。可使用之嵌入組合物的實例包括聚合物質及蠟。

若需要，且出於更有效分佈目的，則可將該化合物併入諸如聚合物基質、脂質體及微球體之減緩釋放或靶向遞送系統。

若適當，則該等活性化合物亦可與一或多種上述賦形劑處於微囊封形式。

用於口服投藥的液體劑型包括醫藥學上可接受的乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性化合物外，液體劑型可含有此項技術中通常使用的惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑、助溶劑及乳化劑，例如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油類(尤其棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯及其混合物。

除惰性稀釋劑外，該等口服組合物亦可包括諸如濕潤劑、乳化及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑之佐劑。

除活性化合物外，懸浮液可含有諸如乙氧基化異十八醇、聚氧化乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃耆膠及其混合物之懸浮劑。

用於直腸或陰道投藥之組合物較佳地為栓劑，其可藉由將本發明化合物與諸如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟(其於室溫為固態但於體溫為液態且因此在直腸或陰道腔內熔融並釋放活性化合物)之適當無刺激賦形劑或載劑混合製備。

用於本發明化合物局部投藥之劑型包括散劑、貼片、噴霧劑、軟膏及吸入劑。活性化合物在無菌條件下與醫藥學上可接受的載劑及任何需要的防腐劑、緩衝劑或可需要之推進劑混合。

所投與化合物之量將較佳地治療且降低或減緩該病症。可由主治診斷者藉由使用習知技術及藉由觀察在類似狀況下獲得的結果容易地確定治療上有效量。在確定治療上有效量中，應考慮數個因素，包括(但不限於)動物種類、尺寸、年齡及總體健康狀況、所涉及指定病症、病症嚴重度、患者對治療的反應、所投與特定化合物、投藥模式、所投與製劑的生物可用度、所選劑量療法、使用其他藥劑及其他相關狀況。

較佳劑量將為每天每公斤體重約0.01至300 mg範圍內。更佳劑量將為每天每公斤體重0.1至100 mg範圍內，更佳地每天每公斤體重0.2至80 mg，更佳地每天每公斤體重0.2至

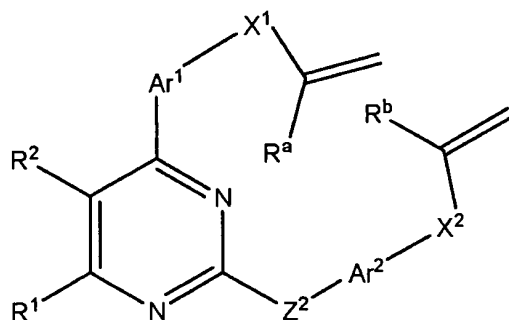
50 mg。每天可以多個子劑量投與適當劑量。

如上所討論，該等實施例之化合物可用於治療增生疾病。該等細胞增生疾病或病症之實例包括癌症(包括任何癌轉移)、牛皮癬及諸如再狹窄之平滑肌細胞增生病症。本發明化合物可尤其用於治療諸如乳癌、結腸癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、頭部及/或頸部癌或腎臟癌、胃癌、胰腺癌及腦癌之腫瘤，以及諸如淋巴瘤及白血病之血液惡性疾病。另外，本發明化合物可用於治療用其他抗癌藥物進行的治療難治癒的增生疾病，及用於治療諸如白血病、牛皮癬及再狹窄之過度增生病症。在其他實施例中，本發明化合物可用於治療前癌症病症或增生，包括家族腺瘤性息肉病、結腸腺瘤性息肉、骨髓發育不良、子宮內膜發育不良、具有異形型之子宮內膜增生、子宮頸發育不良、陰道上皮內瘤形成、良性前列腺增生、喉乳頭狀瘤、光化性及陽光性角化腫瘤、皮脂溢性角化腫瘤及角化棘皮瘤。

嘧啶大環之合成

如上所述，本發明提供一種合成式(I)化合物之方法，該方法包括以下步驟：

(a)提供下式化合物：



其中 R^1 、 R^2 、 R^a 、 R^b 、 Z^2 、 Ar^1 、 Ar^2 、 X^1 及 X^2 如上所定義；

(b)使該化合物經受閉環複分解反應；

(c)視情況使因此形成的雙鍵反應以形成環烷基。

本發明方法涉及將上述式之二烯化合物環化，該二烯化合物可使用此項技術中熟知的程序或藉由以下詳述程序產生。用於產生用於環化的二烯之方法的精確選擇將視所選二烯而定，且該等二烯之合成方法屬於熟練從事者技術範圍內。化合物可以其游離形式反應，但通常其首先經轉化為適當的酸式鹽。如上所討論，酸式鹽為熟知的，其中發現氫氯酸鹽及三氟乙酸鹽尤其適合。

一旦如上所討論提供適當式之二烯，接著使用標準條件使其經受閉環複分解反應。熟知數種催化劑適於閉環複分解反應，包括數種以鈦為主的催化劑。適當以鈦為主的催化劑用於烯烴複分解反應中之以鈦為主的催化劑，例如格魯布斯催化劑(Grubb's catalyst)(第一及第二代)、荷維達氏催化劑(Hoveyda's catalyst)(第一及第二代)及諾蘭氏催化劑(Nolan's catalyst)。在各實例中可需要對反應條件作出適當調整以允許發生閉環反應。在一個特定實施例中，該催化劑為格魯布斯第二代催化劑。

如上所討論，可用於複分解環化作用步驟之以鈦為主的催化劑為熟知催化劑，其可藉由已知合成技術獲得。舉例而言，參見(例如)適當以鈦為主的催化劑之以下參考案：

Organometallics 2002, 21, 671；1999, 18, 5416；及1998, 17, 2758；

J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 6543 ; 1999, 121, 791 ; 1999, 121, 2674 ; 2002, 124, 4954 ; 1998, 120, 2484 ; 1997, 119, 3887 ; 1996, 118, 100 ; 及 1996, 118, 9606 ;

J. Org. Chem. 1998, 63, 9904 ; 及 1999, 64, 7202 ;

Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1998, 37, 2685 ; 1995, 34, 2038 ; 2000, 39, 3012 及 2002, 41, 4038 ;

美國專利第 5,811,515 號 ; 第 6,306,987 B1 號 ; 及第 6,608,027 B1 號。

如此項技術之熟練從事者所清楚的，二烯與催化劑之比率可廣泛變化。然而適當比率為(例如)該比率為 100:1 至 1:1。尤其適當比率為 20:1 至 2:1。更特定比率為 20:1 至 10:1。

閉環複分解反應步驟可在寬溫度範圍上進行，其中通常基於待閉環二烯、反應時間及所選催化劑選擇溫度範圍。在一個實施例中於 20 至 200°C 之溫度進行該反應。在另一實施例中溫度為 30 至 120°C。在另一實施例中溫度處於 30 至 50°C 範圍內。在一特定實施例中溫度為 40°C。

閉環步驟可在不干擾反應之任何適當非干擾性溶劑存在下進行。此項技術中之熟練從事者可容易地選擇不干擾反應之適當溶劑，然而適當溶劑之實例包括諸如正戊烷、正己烷或正庚烷之烷烴，諸如苯、甲苯或二甲苯之芳族烴，諸如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷或二氯乙烷之氯化烴，諸如四氫呋喃、2-甲基-四氫呋喃、3-甲基-四氫呋喃、環戊基甲基醚、甲基第三丁基醚、甲醚、乙醚或二噁烷及甲醇之醚溶劑。特定溶劑之一實例為二氯甲烷。

閉環複分解反應步驟可在溶劑中各種範圍的二烯稀釋中進行，其中二烯與稀釋劑的比率通常處於以重量計1:4000至以重量計1:25範圍內。在另一實施例中該比率為以重量計1:200至以重量計1:50。

環烷基化步驟可使用此項技術中熟知的任何環烷基化劑進行。適當環烷基化劑之實例為環丙基化劑。環丙基化劑之實例為此項技術中熟知的且包括重氮甲烷及碳烯。此等藥劑之用途為熟知的且處於熟練從事者範疇內，以能進行此類型反應。

環烷基化反應通常在諸如乙腈、乙酸乙酯/己烷混雜物、乙酸乙酯、四氫呋喃、醚、甲苯、丙酮、四氯化碳及二氯甲烷或其混合物之非干擾性溶劑中進行。熟習此項技術者將瞭解事實上各種溶劑將適用於進行本發明反應。在特定狀況中可藉由使用上述及其他溶劑之試驗及實驗確定最佳溶劑。

各實施例之藥劑可使用下述反應途徑及合成流程，使用此項技術中可獲得的技術，使用容易獲得的起始材料製備。實施例之特定化合物的製備在以下實例中詳細描述，但工匠將認識到所述化學反應可經容易地調適為製備各個實施例之數種其他藥劑。舉例而言，非例示性化合物之合成可藉由熟習此項技術者顯而易見的改變成功執行，例如藉由適當保護干擾基團、藉由改變為此項技術中已知的其他適當試劑或藉由作出反應條件之慣例改變。有機合成中適當保護基之清單可在T.W. Greene's Protective Groups in

Organic Synthesis, 第3版, John Wiley & Sons, 1991中發現。或者, 將認識到, 本文所揭示或此項技術中已知的其他反應具有製備各實施例之其他化合物的應用性。

可用於合成化合物之試劑可根據此項技術中已知的技術獲得或製備。

在以下描述的實例中, 除非另外指示, 否則以下描述中所有溫度以攝氏度為單位, 且除非另外指出, 否則所有部分及百分比以重量計。

各種起始材料及其他試劑自諸如 Aldrich Chemical Company或Lancaster Synthesis Ltd.之化學供應商購得, 其除非另外說明, 否則不經進一步純化使用。四氫呋喃(THF)及N,N-二甲基甲醯胺(DMF)自Aldrich以SureSeal瓶購得且如接收到時使用。除非另外指出, 否則所有溶劑藉由使用此項技術中之標準方法純化。

以下提出之反應在氮、氬之正壓下或使用乾燥管, 於周圍溫度(除非另外表明), 在無水溶劑中執行, 且反應燒瓶裝備有橡膠隔片用於經由注射器引入受質及試劑。玻璃器具經烘箱乾燥及/或加熱乾燥。分析薄層層析在玻璃支撐的矽膠60 F 254板(E Merck(0.25 mm))上執行, 且以適當溶劑比率(v/v)溶離。反應藉由TLC檢定且如藉由起始材料消耗之判斷終止。

TLC板藉由UV吸收或使用對大茴香醛噴霧試劑或磷鉬酸試劑(Aldrich Chemical, 乙醇中20重量%)(其以熱活化)或藉由在碘腔室中著色顯現。通常藉由以反應溶劑或萃取溶劑

使反應體積加倍，接著使用25體積%萃取體積(除非另外說明)以所指示水性溶液洗滌完成發展。產物溶液經無水硫酸鈉乾燥後，經旋轉式汽化器減壓過濾、蒸發溶劑，且當真空移除溶劑時注意。除非另外表明，否則急驟柱層析[Still等人，J. Org. Chem., 43, 2923 (1978)]使用墨克(Merck)級急驟矽膠(47-61 mm)且矽膠：粗材料比率為約20:1至50:1。氫解作用於所指示壓力或於周圍壓力完成。

於400 MHz經Bruker儀器記錄 ^1H NMR光譜，且於100 MHz操作記錄 ^{13}C -NMR光譜。使用氯仿作為參考標準(7.27 ppm及77.00 ppm)或使用 CD_3OD (3.4及4.8 ppm及49.3 ppm)作為參考標準或當適當時內部四甲基矽烷標準(0.00 ppm)，作為 CDCl_3 溶液獲得NMR譜(以ppm為單位報導)。若需要使用其他NMR溶劑。當報導峰多樣性時，使用以下縮寫：s=單峰，d=雙峰，t=三重峰，m=多重峰，br=展寬，dd=雙峰之雙峰，dt=三重峰之雙峰。當給出耦合常數時，以赫茲為單位報導。

使用LC/MS以ESI或APCI獲得質譜。所有熔點均未經修正。

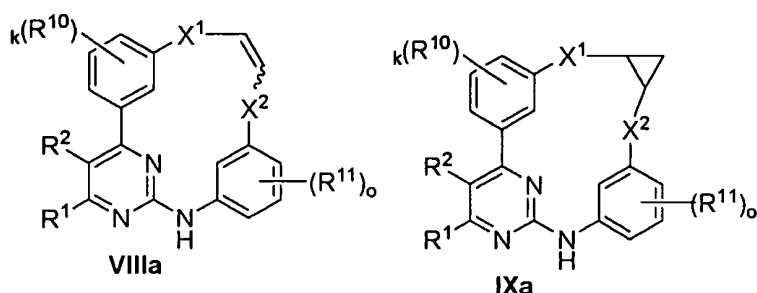
所有終產物之純度大於90%(藉由HPLC，於220 nm及254 nm之波長)。

以下實例意欲說明所揭示實施例且並不應理解為對其限制。除以下描述彼等化合物外之額外化合物可使用以下描述之反應流程或其適當變異或改變製備。

一般合成流程

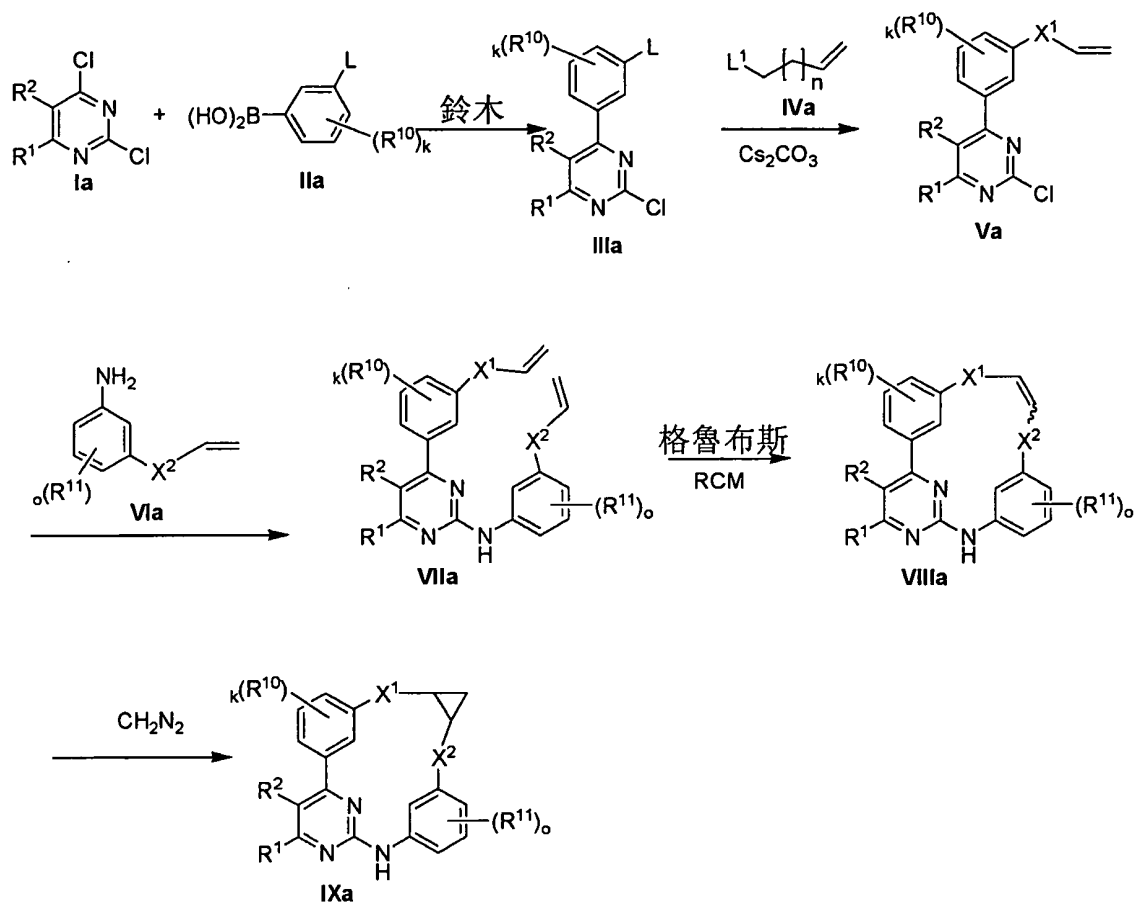
流程1為概述製造通式(VIIIa)的本發明化合物的程序之

一般合成流程，且(IXa)為其中 X^1 及 X^2 為在正鏈中含有至少一個氧原子之雜烷基，且 Ar^1 及 Ar^2 為伸苯基的本發明化合物。此一般程序可經改變，藉由所使用試劑及起始材料之適當改變產生對於 X^1 、 X^2 、 Ar^1 及 Ar^2 而言具有不同值的其他本發明化合物。熟練從事者將能容易地作出此等改變。式(VIIIa)化合物可與適當試劑反應以產生式(IXa)之相關環丙基類似物。



如流程1中可看出的，使經適當取代的2,4-二氯嘧啶(Ia)在鈴木(Suzuki)偶合條件下與經適當官能基化的(IIa)型酮酸反應，以產生(IIIa)型聯芳基化合物，其一旦在諸如 Cs_2CO_3 之鹼存在下與烯丙基溴(IV)處理產生(Va)型烯丙基化合物。式(IIIa)化合物及式(IVa)化合物均分別以適當L及 L^1 基團官能基化以在反應後產生所要的 X^1 基團。基團L及 L^1 一致性的改變容易地允許進入本發明所涵蓋之各種不同 X^1 基團。在標準條件下以適當官能基化的苯胺(VIa)取代產生末端烯烴(VIIa)，亦即一種預備用於閉環複分解反應(RCM)的關鍵中間體。再次，選擇經適當取代的苯胺(VIa)允許進入本發明所涵蓋之各種可能 X^2 基團。使用格魯布斯第2代催化劑RCM產生呈順-及反-異構體之混合物狀的(VIIIa)，其可藉由層析分離。IXa型化合物可藉由在標準條件下環丙基

化獲得。

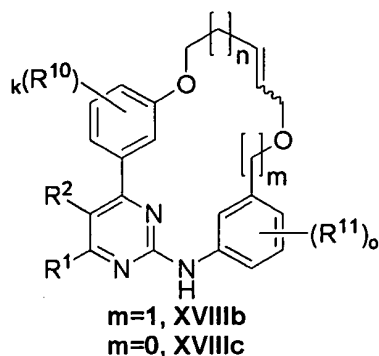
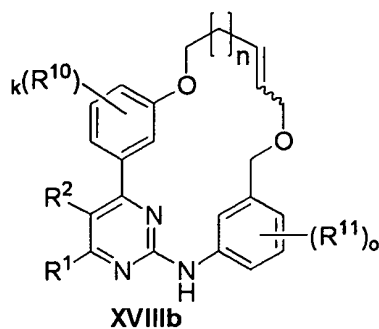


流程 1

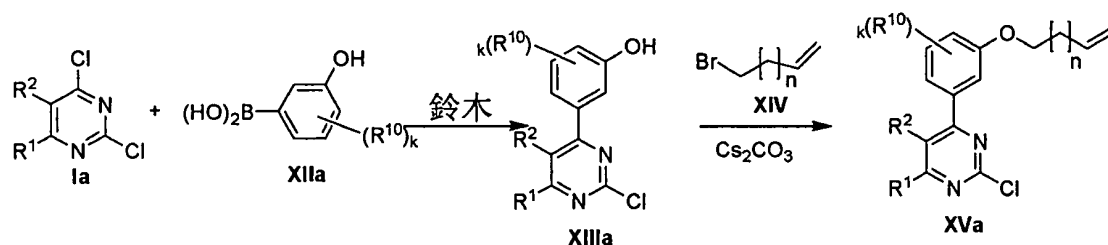
藉由改變起始材料之一致性，若可存在數種經不同取代形式的 Ar^1 及 Ar^2 ，則可展望及產生 X^1 及 X^2 之數種不同組合。在所顯示流程中 Ar^1 及 Ar^2 均表示為苯基部分，然而藉由使用如流程 1 中所描述類似化學可獲得其他芳基。式 VIIIa 化合物之數種類似物的合成之合成程序如下詳細描述。

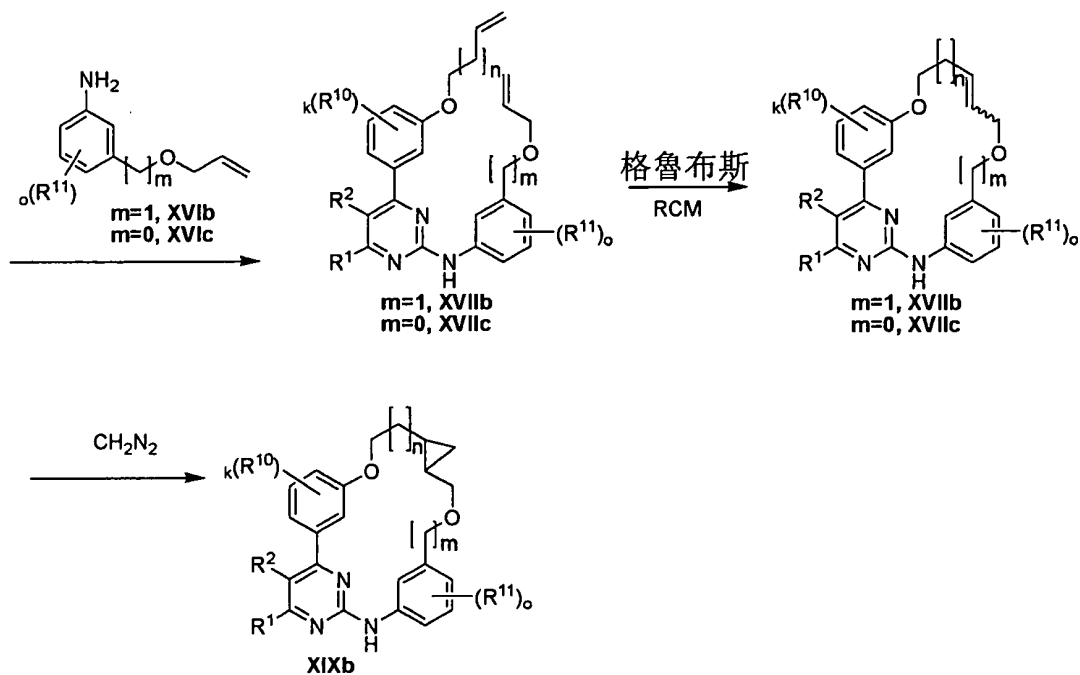
XVIIIb 及 XVIIIc 之合成

流程 2 說明用於製備式 (XVIIIb 及 XVIIIc) 化合物之程序，其可藉由類似程序 (例如藉由選擇適當起始材料) 製備。



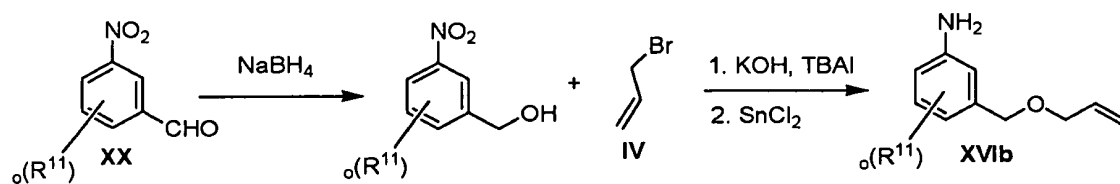
再次，在鈴木偶合條件下使市售 2,4-二氯嘧啶 (Ia) 與 (XIIa) 型硼酸偶合產生 (XIIIa) 型聯芳基化合物，其一旦在諸如 Cs_2CO_3 之鹼存在下以烯基溴 (XIV) 處理產生 (XVa) 型不飽和醚。在標準條件下以適當苯胺 (XVIb 或 XVIc) 取代產生末端烯烴 (XVIIb 或 XVIIc)，亦即一種預備用於閉環複分解反應 (RCM) 的關鍵中間體。使用格魯布斯第 2 代催化劑 RCM 產生 (XVIIIb 或 XVIIIc)。(XIXb) 型化合物藉由在標準條件下環丙基化獲得。





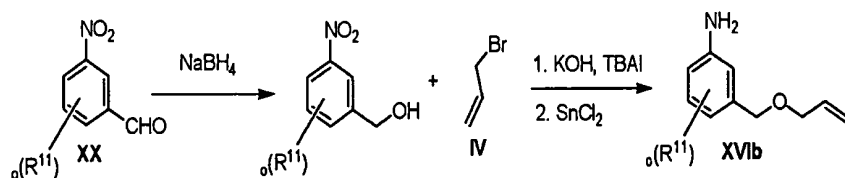
流程 2

中間體 XVIb 之合成



苯胺(XVIb)自硝基-醛(XX)藉由以烯丙基溴(IVa1)烷基化對應的醇(藉由以硼氫化鈉還原醛(XX)製備)接著藉由 SnCl₂ 還原硝基官能基獲得。

中間體 XVIc 之合成

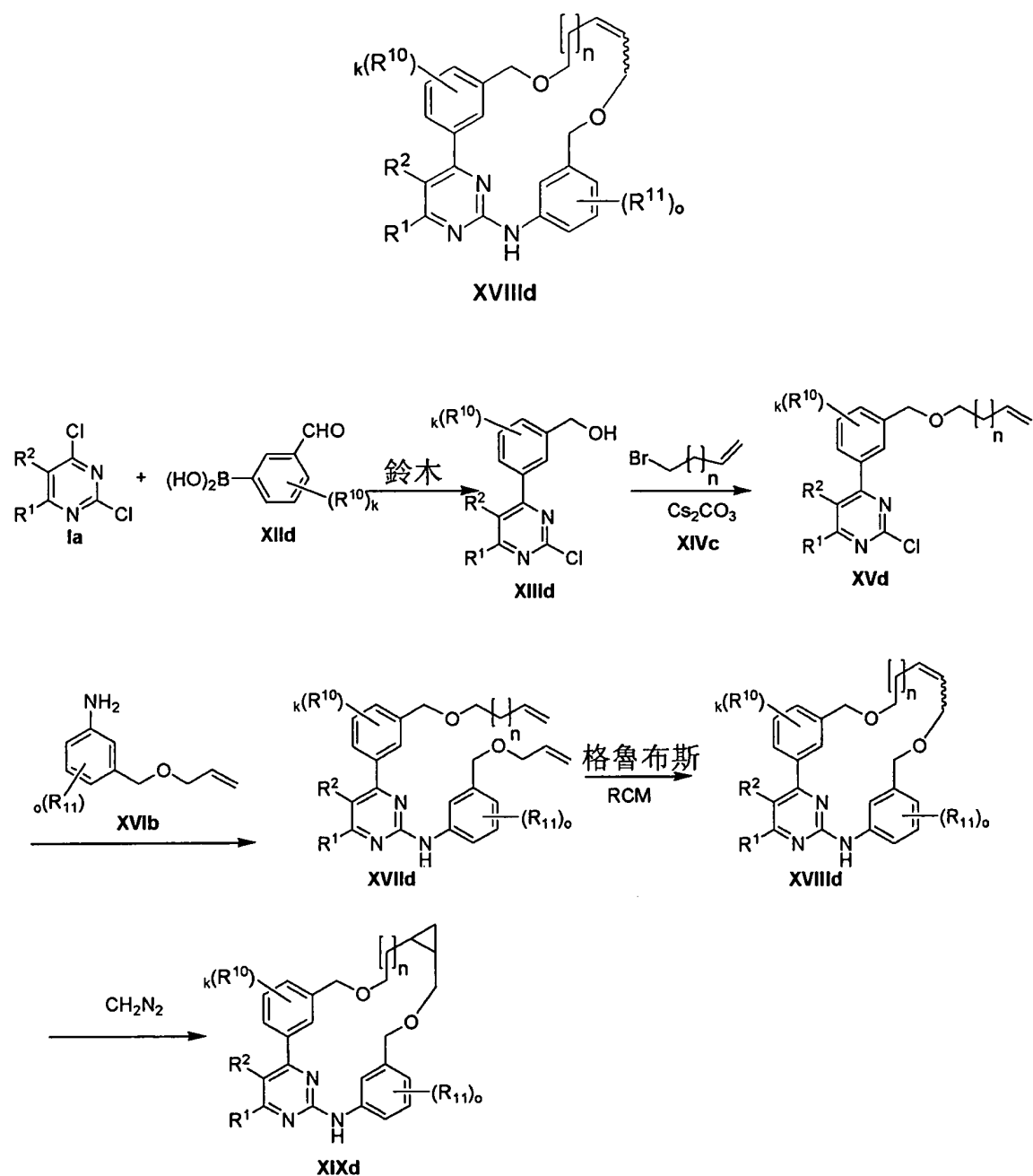


苯胺(XVIc)自 3-硝基苯酚藉由以烯丙基溴(IVa1)烷基化接著藉由 SnCl₂ 還原獲得。

XVIIId 之合成

流程 3 說明用於製備式(XVIIId)化合物之程序，其可藉由

類似程序(例如藉由選擇適當起始材料)製備。



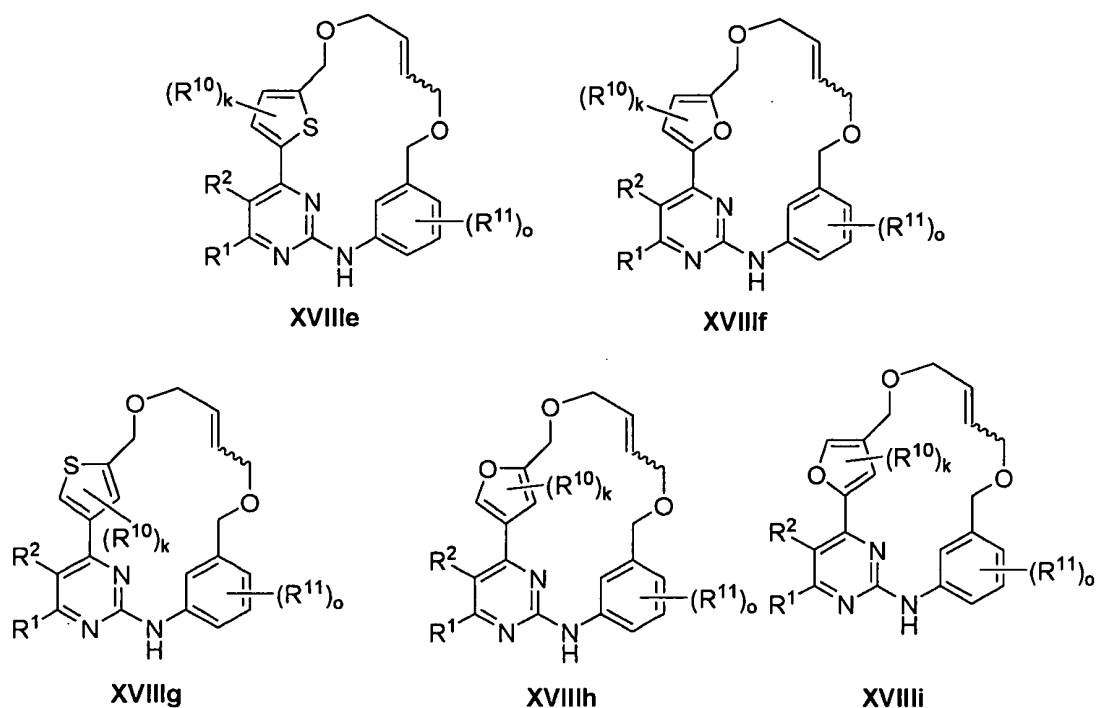
流程 3

在鈴木偶合條件下使市售2,4-二氯嘧啶(Ia)與(XIIId)型硼酸偶合產生(XIIIId)型聯芳基化合物，其一旦在諸如 Cs_2CO_3 之鹼存在下以烯丙基溴(XIVc)處理產生(XVd)型烯丙基醚。在標準條件下以苯胺(XVIb)取代產生末端烯烴(XVIIId)，

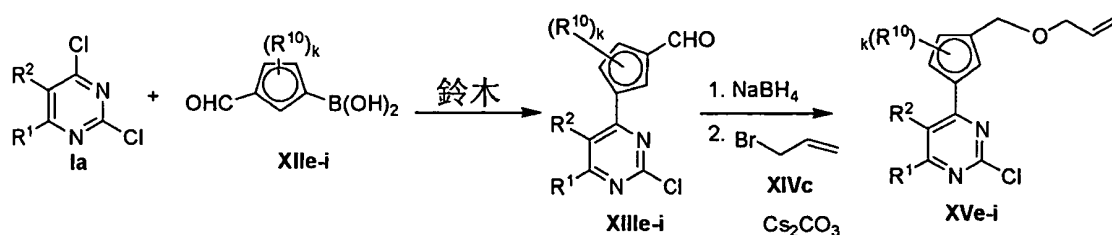
亦即一種預備用於閉環複分解反應(RCM)的關鍵中間體。
使用格魯布斯第2代催化劑RCM產生(XVIIIId)。(XIXd)型化合物藉由在標準條件下環丙基化獲得。

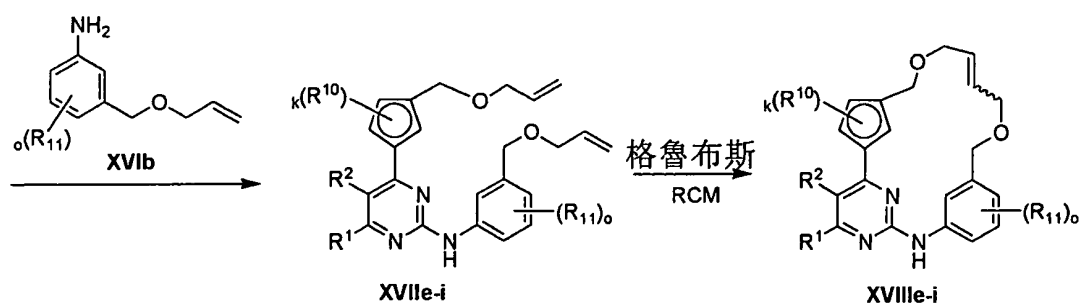
XVIIIe-i之合成

含有連接至嘧啶系統的五員雜環之大環可藉由類似於關於XVIIIId所描述程序之程序，藉由自替換酞酸起始製備。
以下結構XVIIIe-i為此類化合物之代表。



流程 4

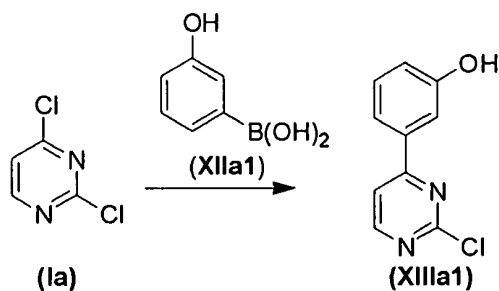




流程4說明 XVIIIe、XVIIIf、XVIIIg及XVIIIh型化合物之製備。在鈴木偶合條件下使市售2,4-二氯嘓啶(Ia)與(XIIe-i)型酮酸偶合產生(XIIIe-i)型聯芳基化合物，其一旦在諸如Cs₂CO₃之鹼存在下以烯丙基溴(XIVc)處理產生(XVe-h)型烯丙基醚。在標準條件下反應苯胺(XVIb)接著使用格魯布斯第2代催化劑之閉環複分解反應(RCM)，接著產生所要產物(XVIIIe-i)。

(XVIIIb)型化合物合成之代表性程序

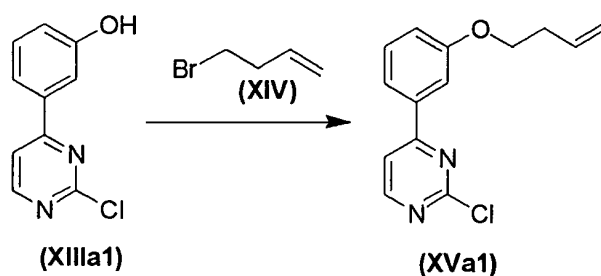
3-(2-氯-嘓啶-4-基)-苯酚(XIIIa1)



向1,2-二甲氧基乙烷(10 mL)中(Ia)(1.0 g, 6.71 mmol)及(XIIa1)(1.1 g, 8.05 mmol)之除氣溶液中相繼添加水性Na₂CO₃(1.06 g, 10.06 mmol)及Pd(PPh₃)₄(0.387 g, 0.335 mmol)。將所得混合物於80-85℃攪拌4 h，冷卻至0℃且以飽和NH₄Cl中止反應。產物以CH₂Cl₂萃取三次且經合併萃取物以鹽水洗滌、經Na₂SO₄乾燥且減壓濃縮。粗混合物經柱

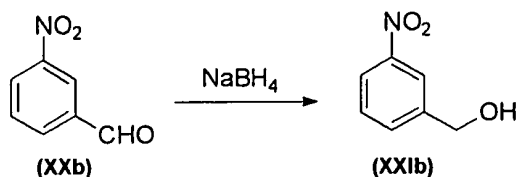
(EtOAc/己烷)純化以產生 0.450 g(**XIIIa1**)。LC-MS (ESI正離子模式) m/z 207 ($[M+H]^+$) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.74 (s, 1H), 9.23 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.35 (t, 1H), 6.94-6.99 (m, 1H)。

4-(3-丁-3-烯基氧基-苯基)-2-氯-嘓啶(**XVa1**)



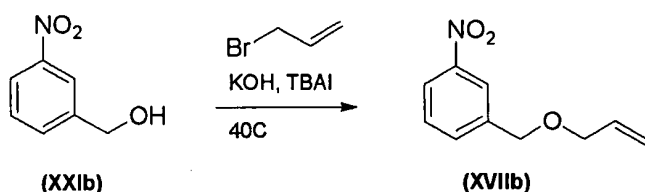
於周圍溫度向無水 DMF(10 mL)中 (**XIIIa1**)(2.0 g, 9.68 mmol)及 (**XIV**)(7.8 g, 5.80 mmol)之混合物中添加碳酸鉍 (14.19 g, 43.55 mmol)且於 40°C 將所得混合物攪拌 6 h。將反應混合物冷卻至 0°C 且以 H_2O 中止反應。產物以 CH_2Cl_2 萃取三次且將經合併有機萃取物以 H_2O 接著鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮以產生油狀物，其藉由柱 (EtOAc/己烷)純化以獲得 1.61 g(**XVa1**)。LC-MS (ESI正離子模式) m/z 261 ($[M+H]^+$) ; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.82 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.18 (dd, 1H), 5.86-5.98 (m, 1H), 5.16-5.24 (m, 1H), 5.09-5.13 (m, 1H), 4.13 (t, 2H), 2.49-2.56 (m, 2H)。

(3-硝基-苯基)-甲醇(**XXIb**)



於周圍溫度向 MeOH (25 mL) 中 (XXb) (5 g, 33.1 mmol) 之溶液中添加 NaBH₄ (1.25 g, 33.1 mmol) 且將所得混合物攪拌 30 min。反應混合物以水中止反應。產物以 CH₂Cl₂ 萃取三次且將經合併有機萃取物以 H₂O 接著鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且減壓濃縮以產生 (而不經純化) 5 g 化合物 (XXIb)。LC-MS (ESI 正離子模式) m/z 154 ([M+H]⁺)；¹H NMR (CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.57 (t, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.07 (s, 1H)。

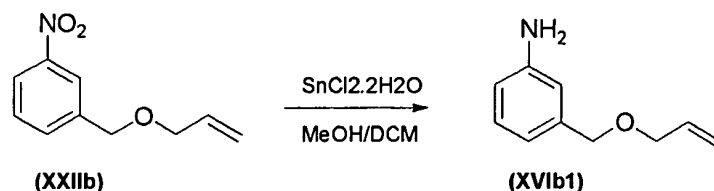
1-烯丙基氧基甲基-3-硝基-苯 (XXIIb)



於周圍溫度向 (XXIb) (5 g, 32.6 mmol) 及烯丙基溴 (11.3 mL, 130.4 mmol) 之混合物中添加 KOH (3.65 g, 65.2 mmol) 及 TBAI (602 mg, 1.63 mmol) 且於 40°C 將所得混合物攪拌隔夜。冷卻反應混合物且以 H₂O 中止反應。產物以 CH₂Cl₂ 萃取三次且將經合併有機萃取物以 H₂O 接著鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且減壓濃縮以產生油狀物，其藉由柱 (EtOAc/己烷:9/1) 純化以獲得 6.3 g (XXIIb)。LC-MS (ESI 正離子模式) m/z 194 ([M+H]⁺)；¹H NMR (CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.57 (t, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.29

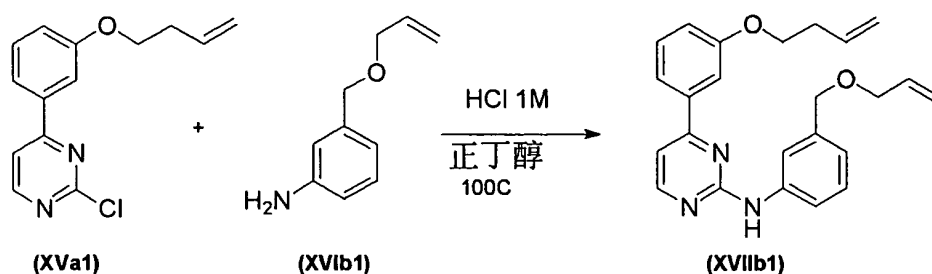
(m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.13 (dt, 2H)。

3-烯丙基氧基甲基-苯基胺(XVIb1)



於周圍溫度向 MeOH/CH₂Cl₂(1:1, 150 mL) 中 (XXIIb)(10 g, 51.75 mmol) 之溶液中添加 SnCl₂·2H₂O(46.7 g, 207 mmol) 且將所得混合物攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至 0℃ 且以飽和 Na₂CO₃ 中止反應。產物以 CH₂Cl₂ 萃取三次且將經合併有機萃取物以 H₂O、接著鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且減壓濃縮以產生油狀物，其藉由柱(EtOAc/己烷:5/1)純化從而以 80% 產率獲得 6.80 g(XVIb1)。LC-MS (ESI 正離子模式) *m/z* 164 ([M+H]⁺)；¹H NMR (CDCl₃) δ 7.17 (t, 1H), 6.79 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 5.95-6.06 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.38 (s, 2H)。

(3-烯丙基氧基甲基-苯基)-[4-(3-丁-3-烯基氧基-苯基)-嘓啶-2-基]-胺(XVIIb1)



於周圍溫度向正丁醇(15 mL) 中 (XVa1)(100 mg, 0.38 mmol) 及 (XVIb1)(93.9 mg, 0.57 mmol) 之混合物中添加 1 N

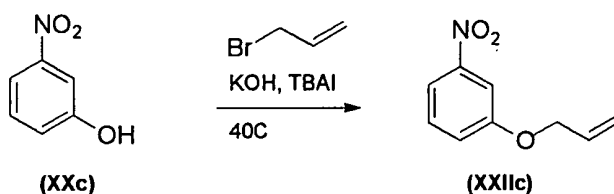


25

7.20 (m, 3H), 5.61-5.73 (m, 2H, $J_{\text{A}} = 16.0\text{Hz}$), 4.51 (s, 2H), 4.11 (t, 2H), 4.08 (d, 2H), 2.48 (q, 2H)。

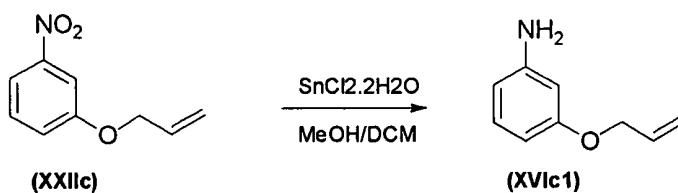
(XVIIIc)型化合物合成之代表性程序

1-烯丙基氧基-3-硝基-苯(XXIc)



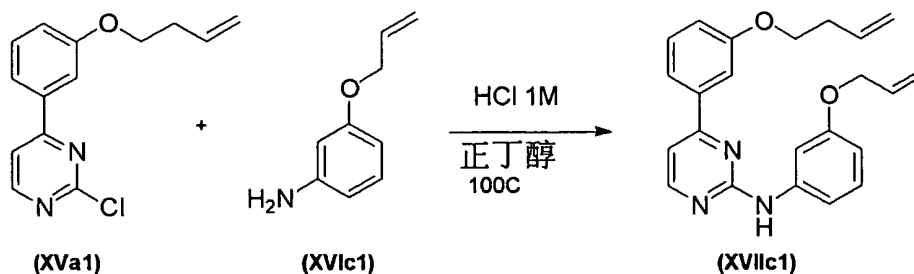
使用關於化合物(XXIb)所描述相同程序獲得化合物(XXIc)；LC-MS (ESI正離子模式) m/z 180 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

3-烯丙基氧基-苯基胺(XVIc1)



使用關於化合物(XVIb1)所描述相同程序獲得化合物(XVIc1)；LC-MS (ESI正離子模式) m/z 150 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

(3-烯丙基氧基-苯基)-[4-(3-丁-3-烯基氧基-苯基)-嘓啶-2-基]-胺(XVIIc1)



使用關於化合物(XVIIb1)所描述相同程序獲得化合物(XVIIc1)；LC-MS (ESI正離子模式) m/z 374 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

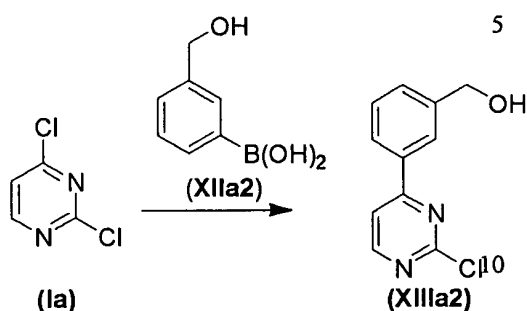
大環實例2(化合物12)



使用關於化合物(1)所述相同程序獲得化合物(12)，於254 nm之HPLC純度為：99%；LC-MS (ESI正離子模式) m/z 346 ($[M+H]^+$)； ^1H NMR (CDCl_3) δ 11.30 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.21 (t, 1H), 8.11 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.22-7.25 (m, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.02-6.08 (m, 1H, CH= , $J_{\text{反}} = 11\text{Hz}$), 5.87-5.93 (m, 1H, CH= , $J_{\text{反}} = 11\text{Hz}$), 4.78 (d, 2H), 4.29 (t, 2H), 2.63-2.68 (m, 2H)。

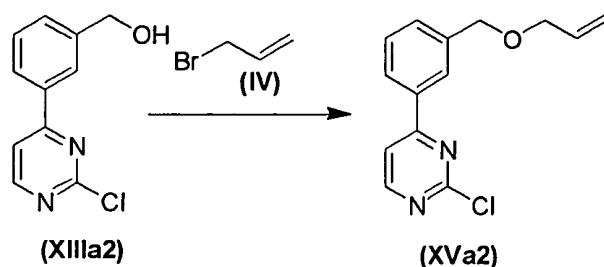
(XVIIIId)型化合物合成之代表性程序

[3-(2-氯-嘓啶-4-基)-苯基]-甲醇(XIIIa2)



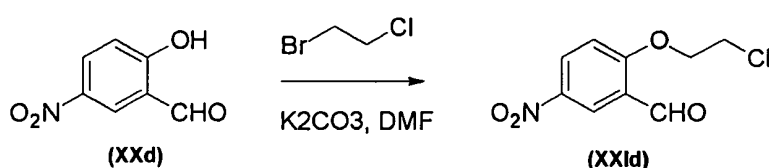
使用關於化合物(XIIIa1)所描述相同程序獲得化合物(XIIIa2)；LC-MS (ESI正離子模式) m/z 221 ($[M+H]^+$)。

4-(3-烯丙基氧基甲基-苯基)-2-氯-嘓啶(XVa2)



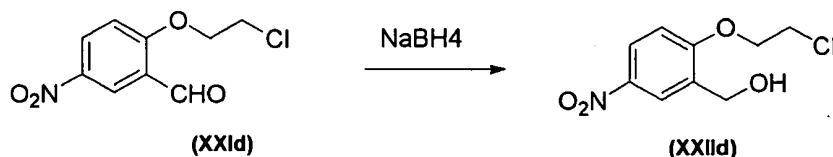
使用關於化合物 (XVa1) 所描述相同程序獲得化合物 (XVa2)；LC-MS (ESI正離子模式) m/z 271 ($[M+H]^+$)。

2-(2-氯-乙氧基)-5-硝基-苯甲醛 (XXId)



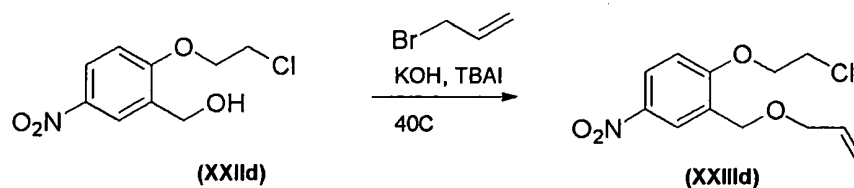
於周圍溫度向無水 DMF (15 mL) 中之 (XXd) (1.0 g, 5.98 mmol) 及溴基氯乙烷 (996 L, 11.96 mmol) 之混合物中添加碳酸鉀 (1.64 g, 11.96 mmol) 且於 60°C 將所得混合物攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至 0°C 且以 H₂O 中止反應。產物以 CH₂Cl₂ 萃取三次且將經合併有機萃取物以 H₂O 接著鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且減壓濃縮從而以 94% 的產率產生 1.29 g 黃色固體 (XXId)。LC-MS (ESI正離子模式) m/z 229 ($[M+H]^+$)；¹H NMR (CDCl₃) δ 10.56 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.50 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.54 (t, 2H), 3.99 (t, 2H)。

[2-(2-氯-乙氧基)-5-硝基-苯基]-甲醇 (XXIId)



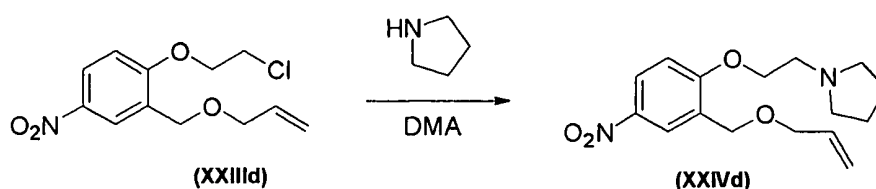
使用關於化合物 (XXIb) 所描述相同程序獲得化合物 (XXIId)。LC-MS (ESI正離子模式) m/z 232 ($[M+H]^+$)。

2-烯丙基氧基甲基-1-(2-氯-乙氧基)-4-硝基-苯 (XXIIIId)



使用關於化合物 (XXIIb) 所描述相同程序獲得化合物 (XXIIIId)；LC-MS (ESI正離子模式) m/z 272 ($[M+H]^+$)。

1-[2-(2-烯丙基氧基甲基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-吡咯啉 (XXIVd)



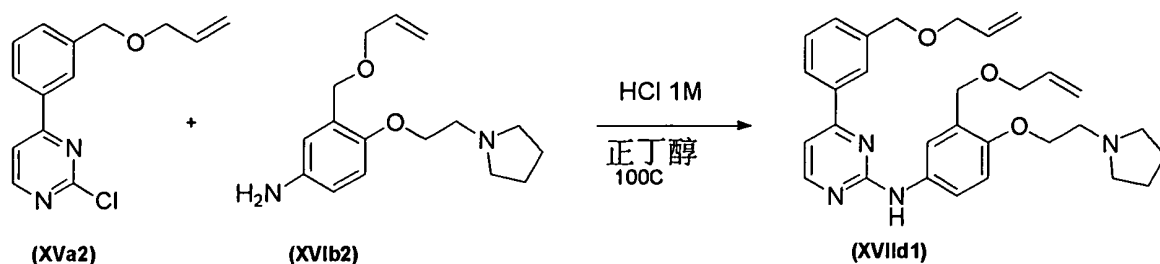
向 DMA (10 mL) 中 (XXIIIId) (1 g, 3.68 mmol) 之溶液中添加吡咯啉 (0.61 mL, 7.36 mmol) 且於 60°C 將所得混合物攪拌隔夜。反應混合物以水中止反應。產物以 CH_2Cl_2 萃取三次且將經合併有機萃取物以 H_2O 接著鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且減壓濃縮以產生 (而不經純化) 750 mg 化合物 (XXIVd)，其中產率為 70%。LC-MS (ESI正離子模式) m/z 307 ($[M+H]^+$)。

3-烯丙基氧基甲基-4-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-苯基胺 (XVIb2)



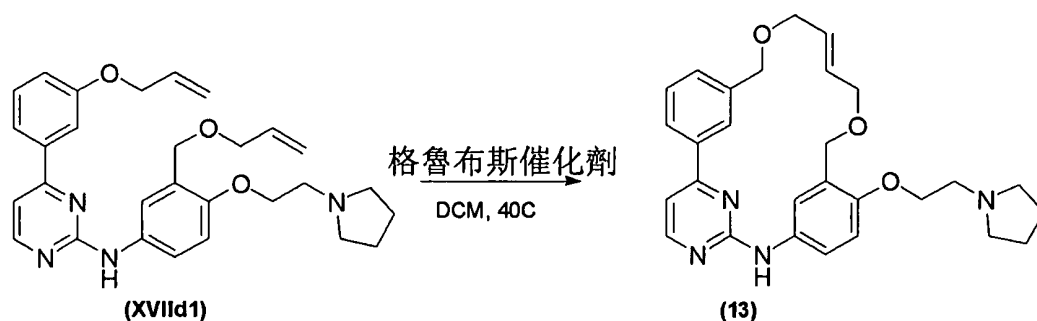
使用關於化合物 (XVIb) 所描述相同程序獲得化合物 (XVIb2)；LC-MS (ESI正離子模式) m/z 277 ($[M+H]^+$)。

[4-(3-烯丙基氧基甲基-苯基)-嘧啶-2-基]-[3-烯丙基氧基甲基-4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基)-苯基]-胺 (XVIIId1)



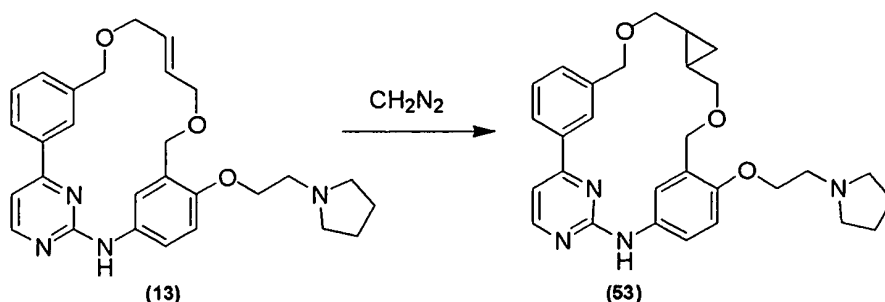
使用關於化合物 (XVIIb1) 所描述相同程序獲得化合物 (XVIIId1)；LC-MS (ESI正離子模式) m/z 501。

大環實例3(化合物13)



使用關於化合物 (1) 所述相同程序獲得化合物 (13)，於 254 nm 之 HPLC 純度為：99%；LC-MS (ESI正離子模式) m/z 473 ($[M+H]^+$)； ^1H NMR (MeOD- d_4) δ 8.79 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.34-8.31 (m, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.62-7.49 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 5.98-5.75 (m, 2H, 2x=CH), 4.67 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.39-4.36 (m, 2H), 4.17 (d, 2H), 4.08 (d, 2H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.70 (t, 2H), 2.23-2.21 (m, 2H), 2.10-2.07 (m, 2H)。

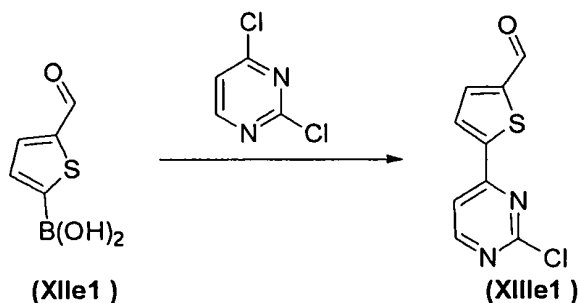
大環實例4(化合物53)



於 0°C 向 CH₂Cl₂ (2 mL) 二噁烷混合物 (1 mL) 中 (13) (0.02 g) 溶液中添加 5 莫耳 % Pd(OAc)₂。接著緩慢添加新鮮製備的 CH₂N₂ 之醚溶液。所得混合物於 0°C 攪拌 3 h。接著將反應混合物減壓濃縮以產生油狀物，其藉由製備性 HPLC 純化以獲得 0.005 g (53)。(CDCl₃) δ 8.78 (br s, 1H), 8.63 (br s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.83 (m, 2H), 5.12 (d, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.14-4.19 (m, 2H), 4.03-4.07 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.81-2.86 (m, 1H), 2.74 (br s, 4H), 2.66-2.71 (m, 1H), 1.81-1.86 (m, 4H), 1.04-1.15 (m, 2H), 0.28-0.33 (m, 1H), 0.15-0.20 (m, 1H)。

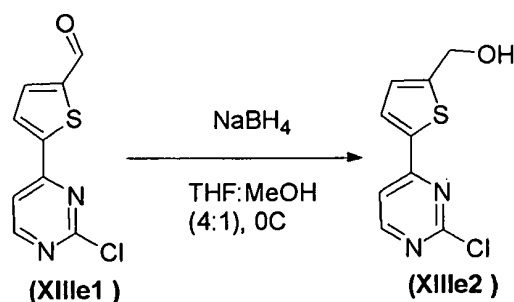
(XVIIIe) 型化合物合成之代表性程序

5-(2-氯-嘓啶-4-基)-噻吩-2-碳醛 (XIIIe1)



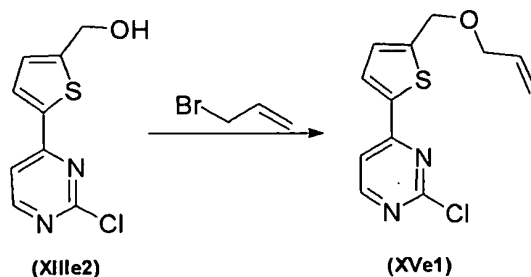
相繼添加(XIIe1)及飽和重碳酸鹽溶液且於85℃在N₂下將該溶液攪拌1 hr。將溶液冷卻且經由矽藻土過濾且以DCM洗滌三次。以水萃取DCM層。以DCM萃取水層且將所有DCM層經Na₂SO₄乾燥並真空移除。粗產物藉由以己烷中40%乙酸乙酯溶離的急驟層析純化以產生淺黃色固體(XIIIe1)(50%)。LC-MS (ESI正離子模式) m/z 225 ($[M+H]^+$) ; ¹H NMR (CDCl₃) δ 10.64 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.57 (d, 1H)。

● [5-(2-氯-嘓啉-4-基)-噻吩-2-基]-甲醇(XIIIe2)



使用關於化合物(XXIb)所描述相同程序獲得化合物(XIIIe2)，其中產率為90%。LC-MS (ESI正離子模式) m/z 227 ($[M+H]^+$) ; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.62 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.68 (bs, 1H)。

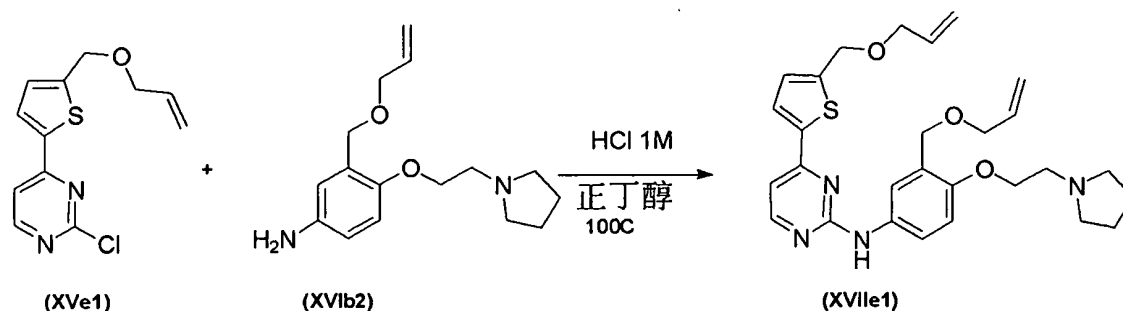
● 4-(5-烯丙基氧基甲基-噻吩-2-基)-2-氯-嘓啉(XVe1)



使用關於化合物(XXIb)所描述相同程序獲得化合物

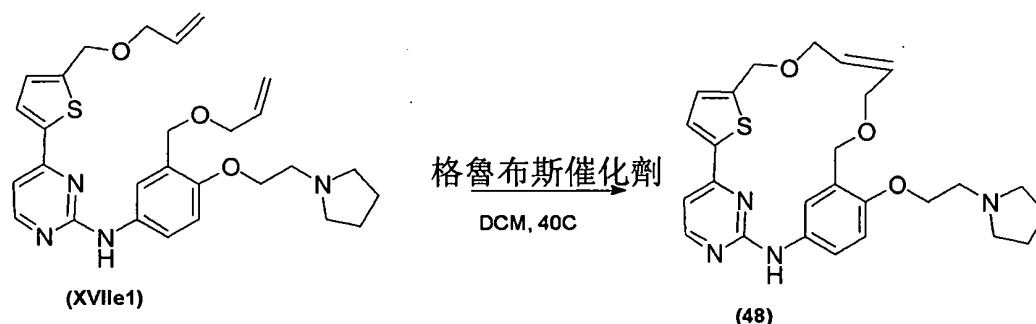
(XVe1)，其中產率為80%。LC-MS (ESI正離子模式) m/z 267 ($[M+H]^+$)。

[3-烯丙基氧基甲基-4-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-苯基]-[4-(5-烯丙基氧基甲基-噻吩-2-基)-嘧啶-2-基]-胺(XVIIe1)



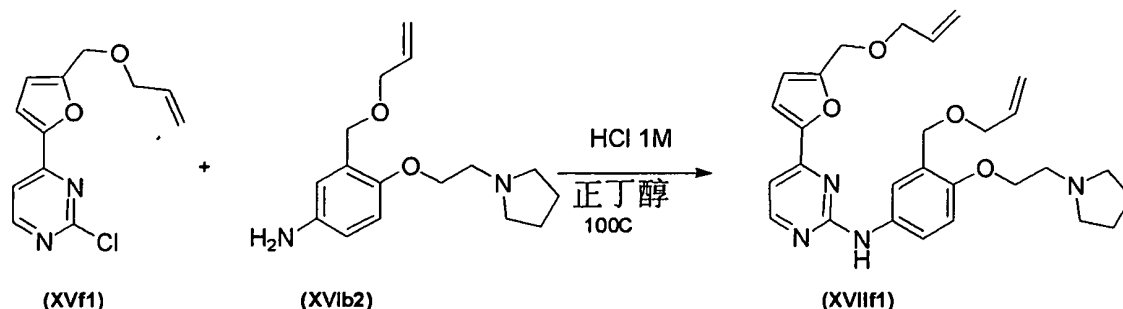
使用關於化合物(XVIIb1)所描述相同程序獲得化合物(XVIIe1)；LC-MS (ESI正離子模式) m/z 507。

大環實例5(化合物48)



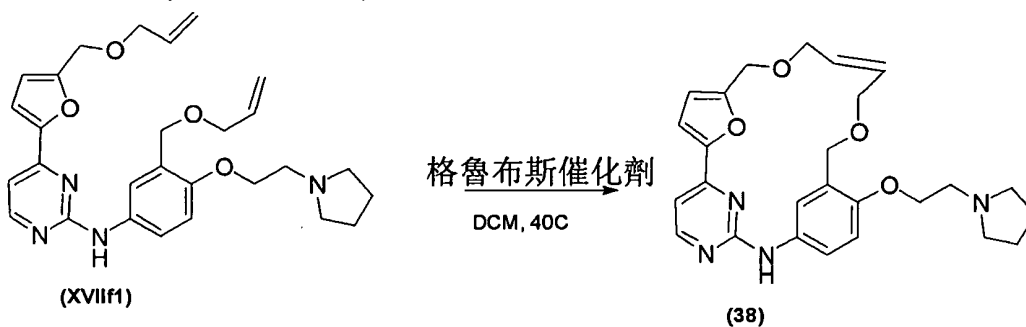
使用關於化合物(1)所述相同程序獲得化合物(48)，於254 nm之HPLC純度為：100%；LC-MS (ESI正離子模式) m/z 479 ($[M+H]^+$)； ^1H NMR (MeOD- d_4): δ 8.66 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.08 (dt, 1H, CH, $J = 4.4\text{Hz}$, $J_{\text{K}} = 15.6\text{Hz}$), 5.98 (dt, 1H, CH, $J = 4.6\text{Hz}$, $J_{\text{K}} = 15.6\text{Hz}$), 4.61 (s, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.18 (d, 4H), 3.81 (br s, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.37-3.35 (m, 2H), 2.22-2.08 (m, 6H)。

基甲基-4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基)-苯基]-胺 (XVIIIf1)



使用關於化合物 (XVIIb1) 所描述相同程序獲得化合物 (XVIIIf1)；LC-MS (ESI正離子模式) m/z 491。

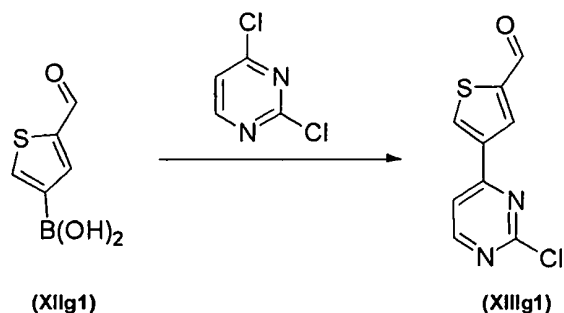
大環實例6(化合物38)



使用關於化合物 (1) 所述相同程序獲得化合物 (38)，於 254 nm 之 HPLC 純度為：99%；LC-MS (ESI正離子模式) m/z 463 ($[M+H]^+$)； ^1H NMR (MeOD- d_4) δ 8.90 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.04 (dt, 1H, CH, $J = 5.2\text{Hz}$, $J_{\text{ax}} = 15.8\text{Hz}$), 5.96 (dt, 1H, CH, $J = 5.0\text{Hz}$, $J_{\text{ax}} = 15.8\text{Hz}$), 4.65 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.14 (d, 2H), 4.09 (d, 2H), 3.81 (br s, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.21-1.98 (m, 4H)。

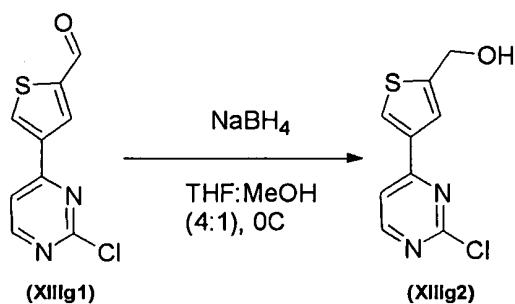
(XVIIIg1) 型化合物合成之代表性程序

4-(2-氯-嘓啶-4-基)-噻吩-2-碳醛 (XIIIg1)



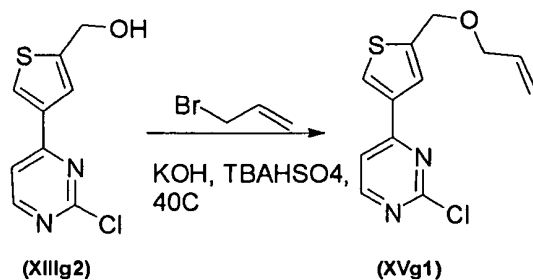
使用關於化合物 (XIIIlg1) 所描述相同程序獲得化合物 (XIIIlg1)；LC-MS (ESI正離子模式) m/z 225 ($[M+H]^+$)。

[4-(2-氯-嘓啶-4-基)-噻吩-2-基]-甲醇 (XIIIlg2)



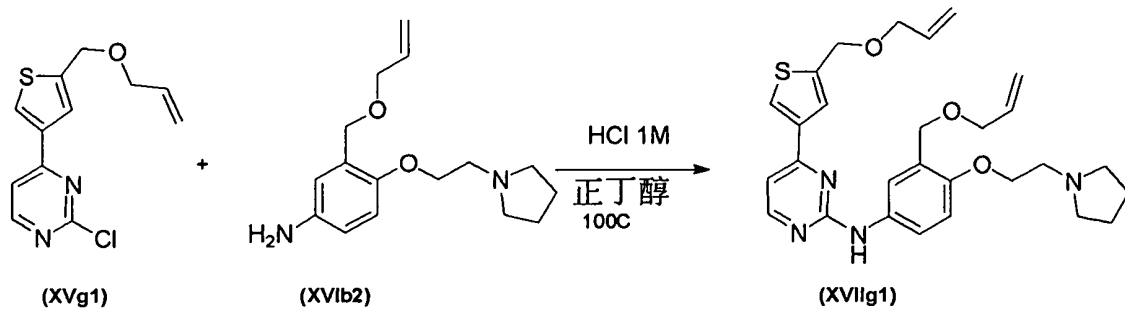
使用關於化合物 (XXIb) 所描述相同程序獲得化合物 (XIIIlg2)；LC-MS (ESI正離子模式) m/z 227 ($[M+H]^+$)。

4-(5-烯丙基氧基甲基-噻吩-3-基)-2-氯-嘓啶 (XVg1)



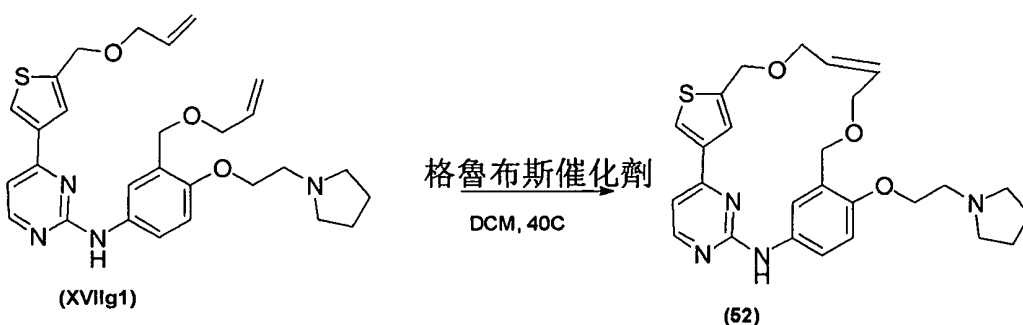
使用關於化合物 (XXIb) 所描述相同程序獲得化合物 (XVg1)；LC-MS (ESI正離子模式) m/z 267 ($[M+H]^+$)。

[3-烯丙基氧基甲基-4-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-苄基]-[4-(5-烯丙基氧基甲基-噻吩-3-基)-嘓啶-2-基]-胺 (XVIIg1)



使用關於化合物(XVIIb1)所描述相同程序獲得化合物(XVIIg1)；LC-MS (ESI正離子模式) m/z 507。

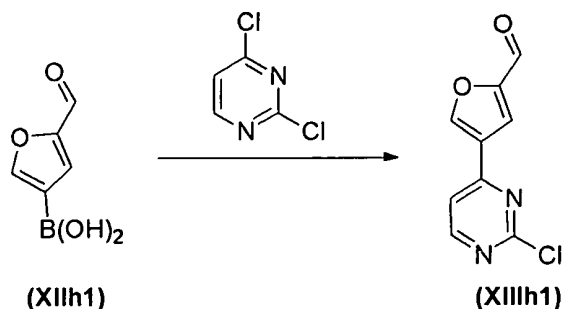
大環實例7(化合物52)



使用關於化合物(1)所述相同程序獲得化合物(52)，於254 nm之HPLC純度為：99%；LC-MS (ESI正離子模式) m/z 479 ($[M+H]^+$)； ^1H NMR (MeOD- d_4): δ 9.03 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 6.38 (dt, 1H, CH, $J = 5.7\text{Hz}$, $J_{\text{H}} = 15.7\text{Hz}$), 6.31 (dt, 1H, CH, $J = 5.4\text{Hz}$, $J_{\text{H}} = 15.7\text{Hz}$), 5.24 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.86 (t, 2H), 4.65 (d, 2H), 4.54 (d, 2H), 4.29 (br s, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.84-3.83 (m, 2H), 2.80-2.48 (m, 4H)。

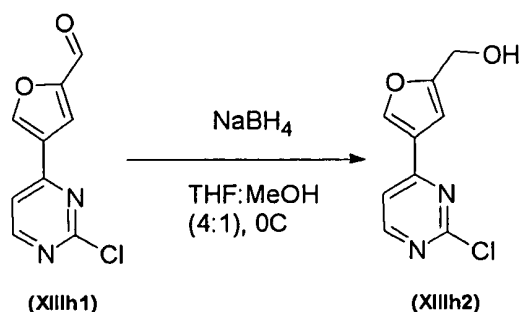
(XVIIIh1)型化合物合成之代表性程序

4-(2-氯-嘓啶-4-基)-呋喃-2-碳醛(XIIIh1)



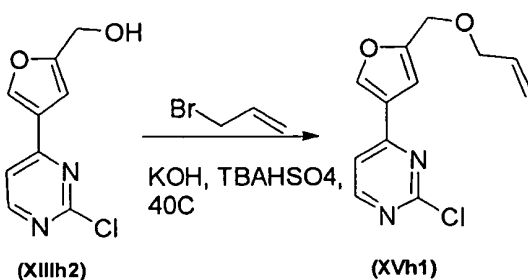
使用關於化合物 (XIIIe1) 所描述相同程序獲得化合物 (XIIIh1)；LC-MS (ESI正離子模式) m/z 209 ($[M+H]^+$)。

4-(2-氯-嘓啶-4-基)-呋喃-2-基]-甲醇 (XIIIh2)



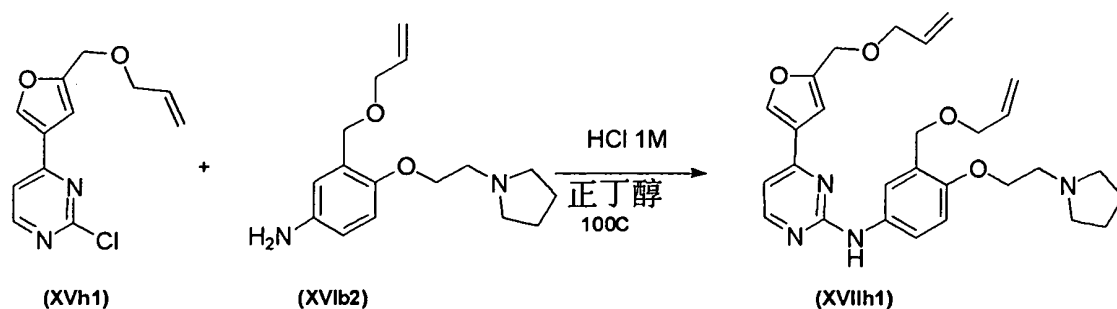
使用關於化合物 (XXIb) 所描述相同程序獲得化合物 (XIIIh2)；LC-MS (ESI正離子模式) m/z 211 ($[M+H]^+$)。

4-(5-烯丙基氧基甲基-呋喃-3-基)-2-氯-嘓啶 (XVh1)



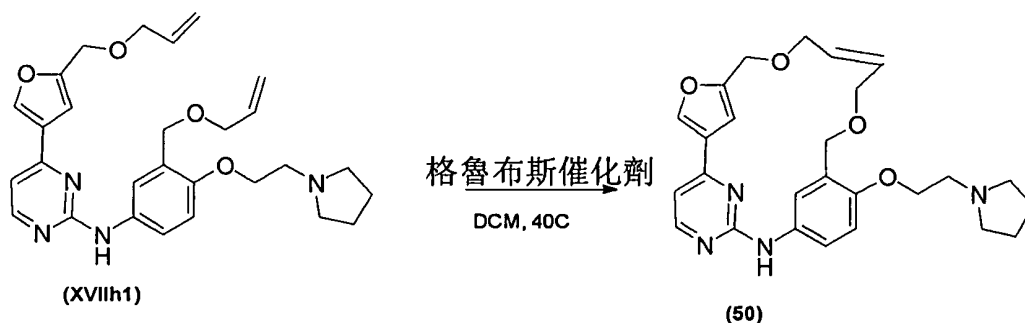
使用關於化合物 (XXIb) 所描述相同程序獲得化合物 (XVh1)；LC-MS (ESI正離子模式) m/z 251 ($[M+H]^+$)。

4-(5-烯丙基氧基甲基-呋喃-3-基)-嘓啶-2-基]-[3-烯丙基氧基甲基-4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基)-苯基]-胺 (XVIIh1)



使用關於化合物(XVIIb1)所描述相同程序獲得化合物(XVIIh1)；LC-MS (ESI正離子模式) m/z 491。

大環實例8(化合物50)

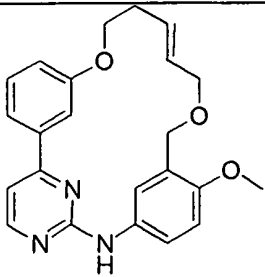
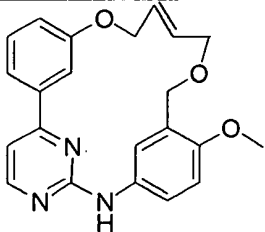
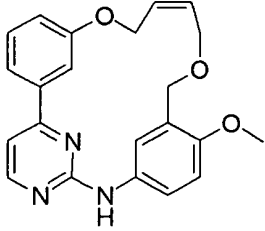
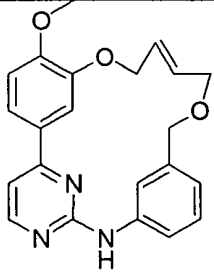
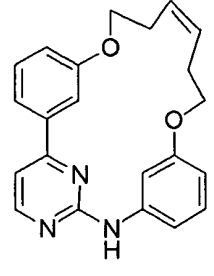


使用關於化合物(1)所述相同程序獲得化合物(50)，於254 nm之HPLC純度為：99%；LC-MS (ESI正離子模式) m/z 463 ($[M+H]^+$)； ^1H NMR (MeOD- d_4): δ 8.56 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.29 (br s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.11-7.06 (m, 2H), 7.03-7.01 (m, 1H), 5.99 (dt, 1H, CH, $J = 6.0\text{Hz}$, $J_{\text{ax}} = 15.6\text{Hz}$), 5.84 (dt, 1H, CH, $J = 5.8\text{Hz}$, $J_{\text{ax}} = 15.6\text{Hz}$), 4.66 (s, 2H₂), 4.57 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.18 (d, 2H), 4.09 (d, 2H), 3.79 (br s, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.35-3.34 (m, 2H), 2.21-2.07 (m, 4H)。

表1中所概述化合物按照以上概述流程合成。

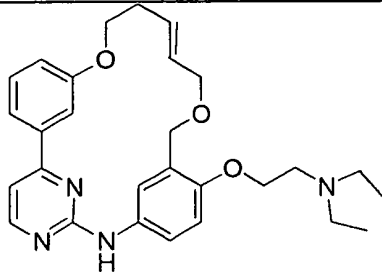
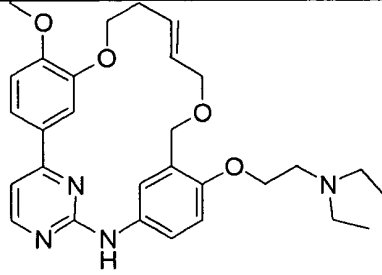
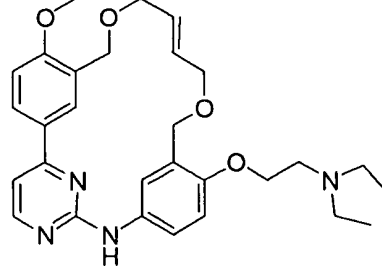
表 1

號碼	結構	¹ H NMR (400 MHz)	m/z [MH] ⁺
1		(CDCl ₃) δ 11.75 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.41-7.42 (m, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.10-7.20 (m, 3H), 5.61-5.73 (m, 2H, J _反 = 16.0Hz), 4.51 (s, 2H), 4.11 (t, 2H), 4.08 (d, 2H), 2.48 (q, 2H).	360
2		(CDCl ₃) δ 11.81 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.36-7.37 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.10 (d, 1H, CH), 6.02 (dt, 1H, CH=, J _反 = 16.0Hz, J = 5.0Hz), 5.78 (dt, 1H, CH=, J _反 = 16.0Hz, J = 5.0Hz), 4.61 (d, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.05 (d, 2H).	346
3		(CDCl ₃) δ 11.82 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94-7.99 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.78-5.84 (m, 1H, CH=, J _順 = 11.0Hz), 5.66-5.72 (m, 1H, CH=, J _順 = 11.0Hz), 4.89 (d, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.15 (d, 2H).	346
4		(CDCl ₃) δ 8.54-8.56 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.91-6.93 (m, 1H), 5.89-5.93 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.16 (d, 2H), 4.11 (d, 2H), 3.95 (s, 3H).	390

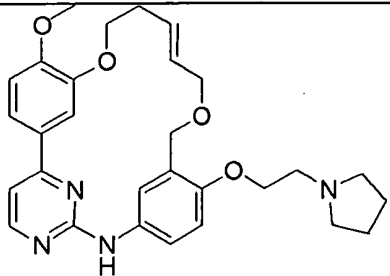
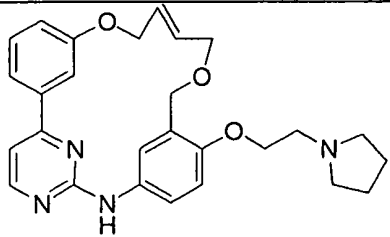
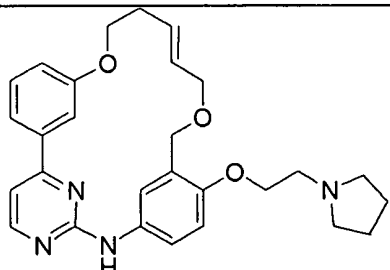
5		順反混合物	390
6		(CDCl ₃) δ 11.76 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.40-7.42 (m, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.07-6.14 (m, 1H, =CH, J _反 = 15.7Hz), 5.82-5.88 (m, 1H, =CH, J _反 = 15.7Hz), 5.67 (d, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.14 (dd, 2H), 3.86 (s, 3H).	376
7		(CDCl ₃) δ 11.75 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.31-7.32 (m, 2H), 7.25-7.26 (m, 1H), 6.94 (d, 1H, CH, J = 8.7Hz), 5.79-5.93 (m, 2H), 5.03 (dd, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.28 (dd, 2H), 3.90 (s, 3H).	376
8		順反混合物	376
9		(DMSO-d ₆) δ 9.72 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.31 (t, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.50 (dd, 1H), 5.53-5.65 (m, 2H, 2XCH=, J _順 = 8.8Hz), 4.07 (t, 2H), 3.99 (t, 2H), 2.45-2.50 (m, 4H)	360

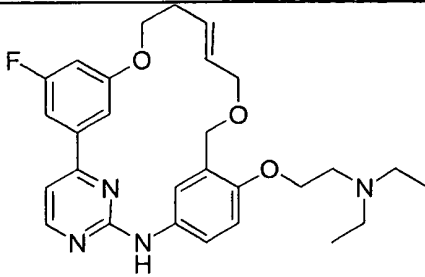
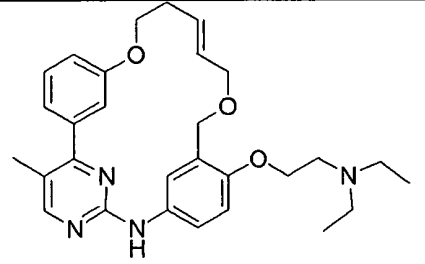
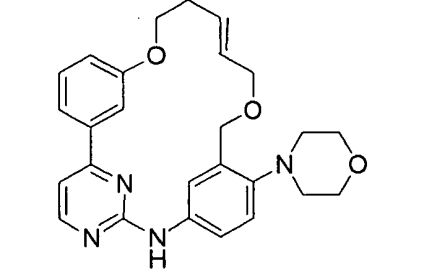
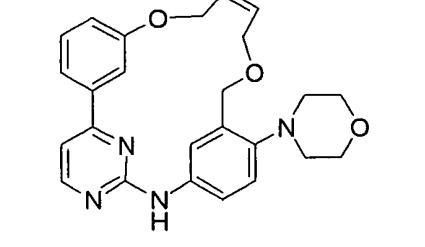
10		(DMSO- d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.48 (t, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.54 (dd, 1H), 5.60-5.68 (m, 2H, 2XCH=), 4.12 (t, 2H), 4.06 (t, 2H), 2.56-2.61 (m, 4H)	360
11		(CDCl ₃) δ 11.30 (s, 1H), 8.20-8.29 (m, 2H), 7.94 (t, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 5.97-6.00 (m, 2H), 4.71 (m, 2H), 4.27 (t, 2H), 2.45-2.50 (m, 2H)	346
12		(CDCl ₃) δ 11.30 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.21 (t, 1H), 8.11 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.22-7.25 (m, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.02-6.08 (m, 1H, CH=, $J_{\text{反}} = 11\text{Hz}$), 5.87-5.93 (m, 1H, CH=, $J_{\text{反}} = 11\text{Hz}$), 4.78 (d, 2H), 4.29 (t, 2H), 2.63-2.68 (m, 2H)	346
13		(MeOD- d_4) δ 8.79 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.34-8.31 (m, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.62-7.49 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 5.98-5.75 (m, 2H, 2x=CH), 4.67 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.39-4.36 (m, 2H), 4.17 (d, 2H), 4.08 (d, 2H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.70 (t, 2H), 2.23-2.21 (m, 2H), 2.10-2.07 (m, 2H)	473

14		(MeOD-d ₄) δ 8.50-8.48 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.17-7.15 (m, 2H), 7.08-7.06 (m, 1H), 5.98-5.86 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.39 (t, 2H), 4.17 (d, 2H), 4.08 (d, 2H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.70 (t, 2H), 2.23-2.21 (m, 2H), 2.10-2.07 (m, 2H).	503
15		(MeOD-d ₄): δ 8.49 (s, 1H), 7.98-7.97 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 4H), 7.14-7.11 (m, 1H), 5.83-5.76 (m, 1H, =CH), 5.42-5.34 (m, 1H, =CH), 4.29-4.27 (m, 1H, CH ₂), 4.13-4.10 (m, 2H), 3.83-3.72 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.25-2.97 (m, 4H), 2.29-2.24 (m, 2H), 2.11-1.92 (m, 4H)	475
16		順反混合物	491
17		順反混合物	461
18		(CDCl ₃) δ 12.11 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.88 (d.), 5.94 (dt, 1H, CH, J = 7.6Hz, J =	505

		10.8Hz), 5.82 (dt, $J = 6.7\text{Hz}$, $J = 10.8\text{Hz}$ 1H), 4.51 (s, 2H), 4.42 (br s, 2H), 4.23-4.09 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.61 (br s, 2H), 3.36 (t, 4H), 2.70-2.60 (m, 2H), 1.41 (t, 6H).	
19		(CDCl ₃) δ 12.01 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.28-8.15 (m, 1H), 7.96-7.84 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.25-7.24 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.88-6.85 (m, 1H), 5.81 (dt, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$, $J_{\text{反}} = 15.4\text{Hz}$), 5.69 (dt, 1H, $J = 6.6\text{Hz}$, $J_{\text{反}} = 15.4\text{Hz}$), 4.99 (s, 2H), 4.39 (brs, 2H), 4.31-4.25 (m, 2H), 4.07-4.00 (m, 2H), 3.60 (br s, 2H), 3.37-3.34 (m, 4H), 2.61-2.44 (m, 2H), 1.41 (t, 6H).	475
20		(CDCl ₃) δ 12.01 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.93 (dt, 1H, CH, $J = 6.3\text{Hz}$, $J_{\text{反}} = 15.6\text{Hz}$), 5.73 (dt, 1H, CH, $J = 5.6\text{Hz}$, $J_{\text{反}} = 15.6\text{Hz}$), 4.55 (s, 2H), 4.37 (br s, 2H), 4.30-4.25 (m, 2H), 4.08 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.60 (br s, 2H), 3.37-3.26 (m, 4H), 2.46-2.42 (m, 2H), 1.41 (t, 6H).	505
21		(DMSO-d ₆) δ 9.53 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H, 7.03 (d, 1H), 5.77-5.83 (m, 1H, =CH, $J_{\text{反}} = 14.4\text{Hz}$), 5.51-5.59 (m, 1H, =CH, $J_{\text{反}} = 14.4\text{Hz}$), 4.52 (d, 4H), 4.30 (t, 2H), 4.08 (d,	506

		4H), 4.03 (d, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.57 (q, 2H), 3.24-3.35 (m, 4H), 2.08 (s, 2H), 1.28 (t, 6H).	
22		(CDCl ₃) δ 11.92 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.08 (dt, 1H, CH, J = 5.6Hz, $J_{反}$ = 15.7Hz), 5.83-5.74 (m, 1H, CH), 4.7 (d, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.09 (d, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.23-2.85 (m, 3H), 2.13 (br s, 5H).	489
23		(CDCl ₃) δ 8.20 (br s, 1H), 8.04 (dd, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 5.99 (dt, 1H, CH, J = 5.3Hz, $J_{顺}$ = 11.1Hz), 5.79 (dt, 1H, CH, J = 4.7Hz, $J_{顺}$ = 11.2Hz), 5.83-5.74 (m, 1H, CH), 4.92 (d, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.44-4.42 (m, 2H), 4.19 (d, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.62-3.60 (m, 2H), 3.43-3.37 (m, 1H), 2.13 (br s, 5H).	489
24		(CDCl ₃) δ 11.95 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.91 (d, 1H, 7.60 (dd, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.94 (dt, 1H, J = 7.7 Hz, $J_{顺}$ = 10.8Hz), 5.86 (dt, 1H, CH, J = 6.9Hz, $J_{顺}$ = 10.8Hz), 4.55 (s, 2H), 4.45 (br s, 2H), 4.26-4.13 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 3.65 (br s, 2H), 3.09-2.91 (m, 3H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.21-2.06 (br s, 5H).	503

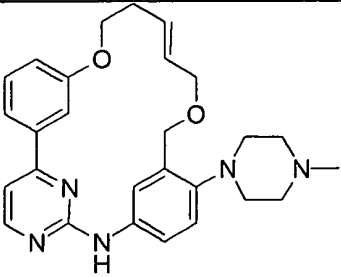
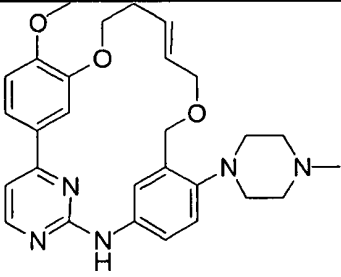
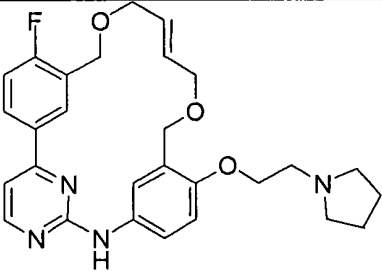
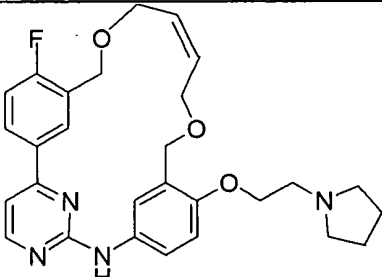
25		(CDCl ₃) δ 8.31 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 5.95 (dt, 1H, CH, J = 6.3Hz, J _反 = 15.6Hz), 5.73 (dt, 1H, CH, J = 5.3Hz, J _反 = 15.6Hz), 4.58 (s, 2H), 4.42-4.37 (m, 2H), 4.29 (t, 2H), 3.65 (br s, 2H), 4.09 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.62-3.57 (m, 2H), 2.45-2.38 (m, 3H), 2.14 (br s, 5H).	503
26		(CDCl ₃) δ 8.24-8.14 (m, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.61-7.92 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.06 (dt, 1H, CH, J = 5.3Hz, J _反 = 15.8Hz), 5.90-5.71 (m, 1H), 4.84 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.40-4.33 (m, 2H), 4.15 (d, 1H), 4.06 (dd, 1H), 3.88 (br s, 2H), 3.57 (br s, 2H), 3.41-3.37 (m, 2H), 2.13 (br s, 4H).	459
27		(CDCl ₃) δ 8.67 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.01-7.88 (m, 1H), 7.56-7.40 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 6.95-6.83 (m, 1H), 5.82 (dt, 1H, CH, J = 6.0Hz, J _反 = 15.5Hz), 5.76 - 5.67 (m, 1H), 4.58-4.53 (m, 2H), 4.40-4.39 (m, 2H), 4.30-4.21 (m, 2H), 4.08-4.01 (m, 2H), 3.91 (br s, 2H), 3.61-3.60 (m, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.63-2.49 (m, 2H), 2.13 (br s, 4H).	473

28		(DMSO-d ₆) δ 9.67 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.17-7.21 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 5.73-5.85 (m, 1H, =CH, J _反 = 15.3Hz), 5.57-5.64 (m, 1H, =CH, J _反 = 15.3Hz), 4.45 (s, 2H), 4.26-4.31 (m, 4H), 4.0 (d, 2H), 3.53-3.57 (m, 2H), 3.28-3.31 (m, 4H), 2.43-2.45 (m, 2H), 1.28 (t, 6H).	493
29		(DMSO-d ₆) δ 9.83 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.13-6.20 (m, 1H, =CH, J _反 = 15.3Hz), 5.73-5.81 (m, 1H, =CH, J _反 = 15.3Hz), 4.21-4.31 (m, 4H), 3.80-3.99 (m, 6H), 3.25-3.29 (m, 4H), 2.59-2.61 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.28 (t, 6H).	489
30		(CDCl ₃) δ 11.97 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 5.83 (dt, 1H, CH, J = 6.0Hz, J _反 = 15.4Hz), 5.69 (dt, 1H, CH, J = 6.7Hz, J _反 = 15.4Hz), 4.72 (s, 2H), 4.25-4.20 (m, 2H), 4.14 (d, 2H), 4.01-3.99 (m, 4H), 3.26-3.22 (m, 4H), 2.56-2.52 (m, 2H).	445
31		(CDCl ₃) δ 11.47 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.09 (br t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.32-7.31 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.89 (dt, 1H, CH, J = 5.2Hz, J _顺 = 11.4Hz), 5.73 (dt, 1H, CH, J =	431

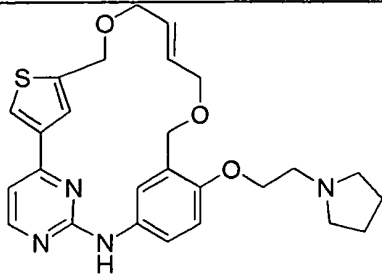
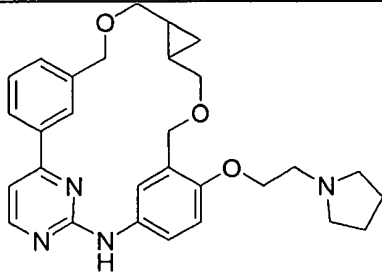
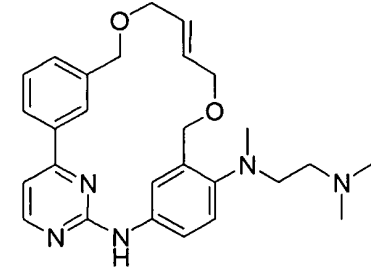
		4.4Hz, $J_{\text{順}} = 11.4\text{Hz}$), 5.02-5.01 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.21-4.20 (m, 2H), 3.87-3.85 (m, 4H), 3.00-2.98 (m, 4H).	
32		(CDCl ₃) δ 8.33-8.28 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.94-5.82 (m, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.18 (d, 2H), 4.11 (d, 2H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.63 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.34-2.22 (m, 4H)	502
33		(CDCl ₃) δ 11.56 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.29-8.27 (m, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.91-5.69 (m, 2H, 2xC=CH), 4.66 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.17-4.15 (m, 2H), 4.06-4.04 (m, 2H), 3.89-3.82 (m, 4H), 2.30-2.96 (m, 4H)	445
348		(CDCl ₃) δ 11.69 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.98-5.85 (m, 2H, 2xC=CH), 4.67 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.19 (d, 2H), 4.10 (d, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.93-3.86 (m, 4H), 2.95 (t, 2H)	475
35		(MeOD-d ₄) δ 8.69 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.89-6.99 (m, 3H), 5.60-5.85 (m, 2H), 4.49 (m, 2H), 4.09 (m, 4H), 3.92 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.83 (m, 2H).	487

36		(DMSO-d ₆) δ 9.68 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 5.75-5.83 (m, 1H, =CH, J _反 = 15.4Hz), 5.56-5.65 (m, 1H, =CH, J _反 = 15.4Hz), 4.46 (s, 2H), 4.27 (t, 4H), 4.0 (d, 2H), 3.56-3.69 (m, 6H), 23.15-3.21 (m, 2H), 2.03-2.09 (m, 2H), 1.89-1.95 (m, 2H).	491
37		(CDCl ₃) δ 8.39 (m, 1H), 8.26 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.26-7.34 (m, 2H), 6.89 (m, 1H), 5.60-5.95 (m, 2H), 4.65 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 4.09 (m, 4H), 3.90 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.10 (m, 4H).	487
38		(MeOD-d ₄) δ 8.90 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.04 (dt, 1H, CH, J = 5.2Hz, J _反 = 15.8Hz), 5.96 (dt, 1H, CH, J = 5.0Hz, J _反 = 15.8Hz), 4.65 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.14 (d, 2H), 4.09 (d, 2H), 3.81 (br s, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.21-1.98 (m, 4H).	463
39		(CDCl ₃): δ 10.91(s, 1H), 8.67-8.66 (m, 1H), 8.17-8.14 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.00 (dt, 1H, CH, J = 5.6Hz, J _反 = 15.8Hz), 5.89 (dt, 1H, CH, J = 5.5Hz, J _反 = 15.8Hz), 4.61	350

		(s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.15 (d, 2H), 4.08 (d, 2H).	
40		(CDCl ₃) δ 10.62 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.29-8.24 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.18-7.10 (m, 2H), 5.90-5.69 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.17-4.15 (m, 2H), 4.08-4.06 (m, 2H), 3.68-3.66 (m, 2H), 3.37-3.25 (m, 4H), 2.93-2.91 (m, 2H), 2.90 (s, 3H)	458
41		(CDCl ₃) δ 11.83 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 5.96-5.86 (m, 2H), 4.61 (s, 4H), 4.17-4.15 (m, 2H), 4.11-4.10 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.68-3.66 (m, 2H), 3.35-3.32 (m, 2H), 3.22-3.08 (m, 2H), 3.08-3.06 (m, 2H), 2.90 (s, 3H)	488
42		(CDCl ₃) δ 10.92 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.18-8.16 (m, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.18-7.11 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 5.72-5.64 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.26-4.25 (m, 2H), 4.18-4.17 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.61-3.59 (m, 2H), 3.33-3.26 (m, 4H), 3.22-3.08 (m, 2H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.85 (s, 3H)	488
43		(MeOD-d ₄) δ 8.72 (d, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.05-7.15 (m, 2H), 5.82-5.90 (m, 2H), 4.65 (m, 2H), 4.39 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.27 (m, 4H),	491

		2.08-2.24 (m, 4H).	
44		(MeOD-d ₄): δ 8.95 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 5.89 (dt, 1H, CH, J = 6.1Hz, J _反 = 15.5Hz), 5.71 (dt, 1H, CH, J = 6.7Hz, J _反 = 15.5Hz), 4.63 (s, 2H), 4.29 (t, 2H), 4.13 (d, 2H), 3.60-3.57 (m, 3H), 3.37-3.35 (m, 5H), 2.99 (s, 3H), 2.54-2.48 (m, 2H).	458
45		順反混合物	488
46		(MeOD-d ₄) δ 8.45 (m, 2H), 8.30 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 5.90-5.92 (m, 2H), 4.65 (m, 4H), 4.39 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.08-2.25 (m, 4H).	491
47		(MeOD-d ₄) δ 8.45 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 5.78 (m, 2H), 4.64 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.31 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.08-2.24 (m, 4H).	491

48		(MeOD-d ₄): δ 8.66 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.08 (dt, 1H, CH, J = 4.4Hz, $J_{\text{反}}$ = 15.6Hz), 5.98 (dt, 1H, CH, J = 4.6Hz, $J_{\text{反}}$ = 15.6Hz), 4.61 (s, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.18 (d, 4H), 3.81 (br s, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.37-3.35 (m, 2H), 2.22-2.08 (m, 6H).	479
49		(CDCl ₃): δ 10.4 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65-7.36 (m, 3H), 7.07 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.84-5.64 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.31 (br s, 2H), 4.10 (d, 2H), 3.99 (d, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.05 (m, 4H)	487
50		(MeOD-d ₄): δ 8.56 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.29 (br s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.11-7.06 (m, 2H), 7.03-7.01 (m, 1H), 5.99 (dt, 1H, CH, J = 6.0Hz, $J_{\text{反}}$ = 15.6Hz), 5.84 (dt, 1H, CH, J = 5.8Hz, $J_{\text{反}}$ = 15.6Hz), 4.66 (s, 2H ₂), 4.57 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.18 (d, 2H), 4.09 (d, 2H), 3.79 (br s, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.35-3.34 (m, 2H), 2.21-2.07 (m, 4H).	463
51		(DMSO-d ₆): δ 9.50 (s, 1H), 8.58-8.52 (m, 1H), 8.42-8.41 (m, 1H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 5.86-5.67 (m, 2H), 4.61-4.55 (m, 2H), 4.45-4.43 (m, 2H), 4.12-4.03 (m, 4H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.22-3.18 (m,	472

		2H), 3.20 (s, 3H), 2.46-2.31 (m, 2H), 2.24 (s, 3H)	
52		(MeOD-d ₄) δ 9.03 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 6.38 (dt, 1H, CH, J = 5.7Hz, J _反 = 15.7Hz), 6.31 (dt, 1H, CH, J = 5.4Hz, J _反 = 15.7Hz), 5.24 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.86 (t, 2H), 4.65 (d, 2H), 4.54 (d, 2H), 4.29 (br s, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.84-3.83 (m, 1H), 2.80-2.48 (m, 5H).	479
53		(CDCl ₃) δ 8.78 (br s, 1H), 8.63 (br s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.83 (m, 2H), 5.12 (d, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.14-4.19 (m, 2H), 4.03-4.07 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.81-2.86 (m, 1H), 2.74 (br s, 4H), 2.66-2.71 (m, 1H), 1.81-1.86 (m, 4H), 1.04-1.15 (m, 2H), 0.28-0.33 (m, 1H), 0.15-0.20 (m, 1H).	487
54		(MeOD-d ₄) δ 8.87 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.00-5.78 (m, 2H, J _反 = 15.6 Hz), 4.67 (s, 2H), 4.27 (d, 2H), 4.06 (d, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.76 (s, 3H).	460

55		(MeOD-d ₄) δ 8.51 (bs, 1H), 8.34 (bd, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.11-7.06 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.07 (dt, 1H, $J_{\text{反}} = 15.6\text{Hz}$, $J = 5.4\text{Hz}$), 5.92 (dt, 1H, $J_{\text{反}} = 15.7\text{Hz}$, $J = 5.0\text{Hz}$), 4.63 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.36 (t, 2H), 4.19 (d, 2H), 4.08 (d, 2H), 3.79 (bs, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.27-3.25 (m, 2H), 2.21-2.08 (m, 4H).	463
56		(MeOD-d ₄) δ 9.26 (bs, 1H), 8.90-8.87 (m, 2H), 8.61-8.58 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 5.96 (dt, 1H, $J_{\text{反}} = 15.7\text{Hz}$, $J = 5.3\text{Hz}$), 5.88 (dt, 1H, $J_{\text{反}} = 15.7\text{Hz}$, $J = 5.6\text{Hz}$), 4.77 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.15 (q, 4H), 3.81 (bs, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.27-3.25 (m, 2H), 2.23-1.99 (m, 5H).	474
57		(CDCl ₃) δ 8.27 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.49-7.48 (m, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.11-7.08 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.52 (q, 2H), 4.40-4.38 (br, m, 2H), 4.33-4.23 (m, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 4.78 (dd, 1H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.33-3.28 (br, m, 4H), 3.03 (dd, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.38 (t, 6H), 1.22-1.12 (m, 1H), 1.00-0.93 (m, 1H), 0.86-0.77 (m, 1H), 0.51-0.42 (m, 2H).	503
58		(MeOD-d ₄) δ 8.61 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 5.90 (dt, 1H, $J_{\text{反}} = 15.6\text{ Hz}$, $J = 5.6\text{ Hz}$), 5.79 (dt, 1H, $J_{\text{反}} = 15.8\text{ Hz}$, $J = 5.9\text{ Hz}$), 4.61 (s,	503



(b) (5) DPP

表 2

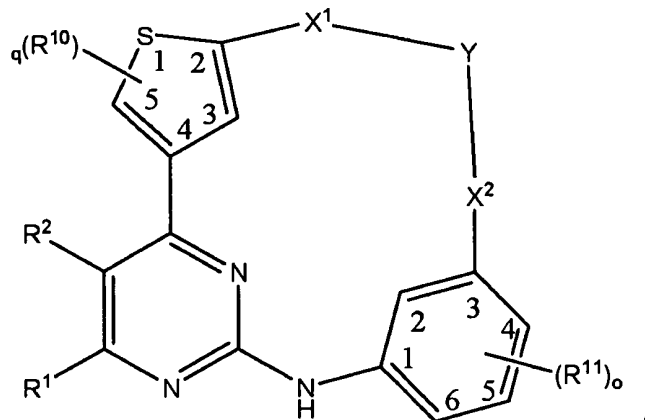
號碼	R ¹	R ²	X ¹	X ²	Y ^A	R ^{10B}	R ^{11B}
III-1	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	H
III-2	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	H
III-3	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	H
III-4	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₃
III-5	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₃
III-6	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	H
III-7	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ O-	-CH=CH-	H	H
III-8	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ O-	-CH=CH-	H	H
III-9	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
III-10	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
III-11	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
III-12	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
III-13	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
III-14	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
III-15	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
III-16	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
III-17	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
III-18	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
III-19	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
III-20	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
III-21	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
III-22	H	CH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
III-23	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	嗎啉-4-基
III-24	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	嗎啉-4-基
III-25	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	嗎啉-4-基
III-26	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	嗎啉-4-基
III-27	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
III-28	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
III-29	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
III-30	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	4-甲基-哌嗪-1-基
III-31	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	4-甲基-哌嗪-1-基
III-32	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
III-33	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	4-甲基-哌嗪-1-基
III-34	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	4-甲基-哌嗪-1-基

號碼	R ¹	R ²	X ¹	X ²	Y ^A	R ^{10B}	R ^{11B}
III-35	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
III-36	H	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
III-37	H	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
III-38	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Et ₂
III-39	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
III-40	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Et ₂
III-41	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -OCH ₃
III-42	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -SO ₂ Et
III-43	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -SO ₂ Et
III-44	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -OCH ₂

^A 在各所列出化合物中，雙鍵周圍的幾何學可為順式或反式

^B R¹⁰及R¹¹之位置可視相關起始材料中對應取代基之位置而定變化

在本發明另一實施例中該等化合物為式(IV)化合物：



式(IV)

按照上述程序之類似程序，藉由對起始材料作出適當修改，亦可製造表3中列出之化合物。

表 3

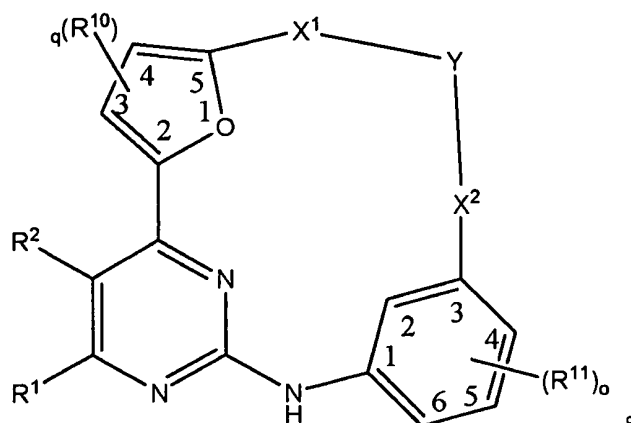
號碼	R ¹	R ²	X ¹	X ²	Y ^A	R ^{10B}	R ^{11B}
IV-1	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	H
IV-2	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	H
IV-3	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	H

號碼	R ¹	R ²	X ¹	X ²	Y ^A	R ^{10B}	R ^{11B}
IV-4	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	H
IV-5	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₃
IV-6	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₃
IV-7	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	H
IV-8	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ O-	-CH=CH-	H	H
IV-9	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ O-	-CH=CH-	H	H
IV-10	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
IV-11	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
IV-12	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
IV-13	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
IV-14	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
IV-15	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
IV-16	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
IV-17	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
IV-18	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
IV-19	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
IV-20	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
IV-21	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
IV-22	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
IV-23	H	CH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
IV-24	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	嗎啉-4-基
IV-25	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	嗎啉-4-基
IV-26	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	嗎啉-4-基
IV-27	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	嗎啉-4-基
IV-28	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
IV-29	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
IV-30	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
IV-31	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	4-甲基-哌嗪-1-基
IV-32	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	4-甲基-哌嗪-1-基
IV-33	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
IV-34	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	4-甲基-哌嗪-1-基
IV-35	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	4-甲基-哌嗪-1-基
IV-36	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
IV-37	H	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
IV-38	H	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
IV-39	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Et ₂
IV-40	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
IV-41	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Et ₂
IV-42	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -OCH ₃
IV-43	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -SO ₂ Et
IV-44	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -SO ₂ Et
IV-46	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -OCH ₃

^A 在各所列出化合物中，雙鍵周圍的幾何學可為順式或反式

^B R^{10} 及 R^{11} 之位置可視相關起始材料中對應取代基之位置而定變化

在本發明另一實施例中該等化合物為式(V)化合物：



式(V)

按照上述程序之類似程序，藉由對起始材料作出適當修改，亦可製造表4中列出之化合物。

表 4

號碼	R^1	R^2	X^1	X^2	Y^A	R^{10B}	R^{11B}
V-1	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	H
V-2	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	H
V-3	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	H
V-4	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	H
V-5	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₃
V-6	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₃
V-7	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	H
V-8	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ O-	-CH=CH-	H	H
V-9	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ O-	-CH=CH-	H	H
V-10	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
V-11	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
V-12	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
V-13	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
V-14	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
V-15	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
V-16	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
V-17	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂

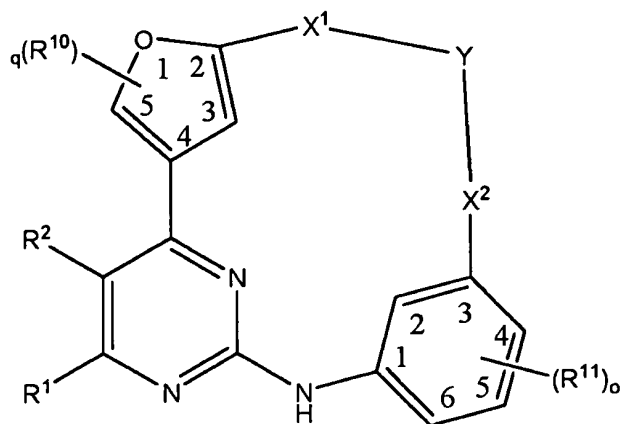
號碼	R ¹	R ²	X ¹	X ²	Y ^A	R ^{10B}	R ^{11B}
V-18	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
V-19	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
V-20	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
V-21	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
V-22	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
V-23	H	CH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
V-24	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	嗎啉-4-基
V-25	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	嗎啉-4-基
V-26	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	嗎啉-4-基
V-27	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	嗎啉-4-基
V-28	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
V-29	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
V-30	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
V-31	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	4-甲基-哌嗪-1-基
V-32	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	4-甲基-哌嗪-1-基
V-33	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
V-34	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	4-甲基-哌嗪-1-基
V-35	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	4-甲基-哌嗪-1-基
V-36	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
V-37	H	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
V-38	H	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
V-39	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Et ₂
V-40	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
V-41	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Et ₂
V-42	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -OCH ₃
V-43	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -SO ₂ Et
V-44	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -SO ₂ Et
V-46	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -OCH ₃

^A 在各所列出化合物中，雙鍵周圍的幾何學可為順式或反式

^B R¹⁰及R¹¹之位置可視相關起始材料中對應取代基之位置而

定變化

在本發明另一實施例中該等化合物為式(VI)化合物：



式(VI)

按照上述程序之類似程序，藉由對起始材料作出適當修改，亦可製造表5中列出之化合物。

表5

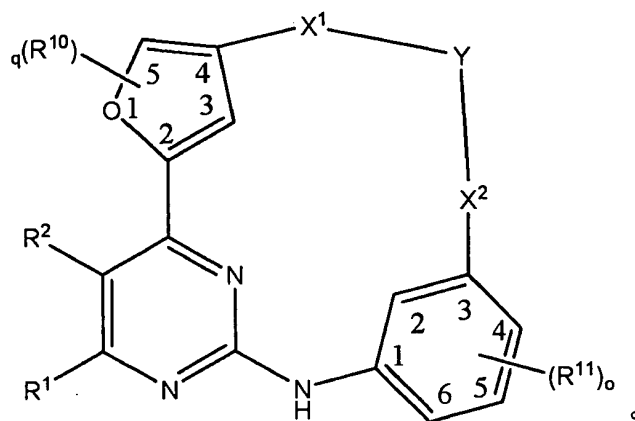
號碼	R ¹	R ²	X ¹	X ²	Y ^A	R ^{10B}	R ^{11B}
VI-1	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	H
VI-2	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	H
VI-3	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	H
VI-4	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	H
VI-5	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₃
VI-6	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₃
VI-7	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	H
VI-8	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ O-	-CH=CH-	H	H
VI-9	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ O-	-CH=CH-	H	H
VI-10	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
VI-11	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VI-12	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VI-13	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VI-14	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VI-15	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VI-16	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VI-17	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VI-18	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
VI-19	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
VI-20	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
VI-21	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
VI-22	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VI-23	H	CH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂

號碼	R ¹	R ²	X ¹	X ²	Y ^A	R ^{10B}	R ^{11B}
VI-24	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	嗎啉-4-基
VI-25	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	嗎啉-4-基
VI-26	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	嗎啉-4-基
VI-27	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	嗎啉-4-基
VI-28	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VI-29	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
VI-30	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
VI-31	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	4-甲基-哌嗪-1-基
VI-32	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	4-甲基-哌嗪-1-基
VI-33	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
VI-34	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	4-甲基-哌嗪-1-基
VI-35	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	4-甲基-哌嗪-1-基
VI-36	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
VI-37	H	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
VI-38	H	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
VI-39	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Et ₂
VI-40	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
VI-41	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Et ₂
VI-42	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -OCH ₃
VI-43	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -SO ₂ Et
VI-44	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -SO ₂ Et
VI-46	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -OCH ₃

^A在各所列出化合物中，雙鍵周圍的幾何學可為順式或反式

^BR¹⁰及R¹¹之位置可視相關起始材料中對應取代基之位置而定變化

在本發明另一實施例中該等化合物為式(VII)化合物：



式 (VII)

按照上述程序之類似程序，藉由對起始材料作出適當修改，亦可製造表6中列出之化合物。

表 6

號碼	R ₁	R ²	X ¹	X ²	Y ^A	R ^{10A}	R ^{10B}
VII-1	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	H
VII-2	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	H
VII-3	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	H
VII-4	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	H
VII-5	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₃
VII-6	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₃
VII-7	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	H
VII-8	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ O-	-CH=CH-	H	H
VII-9	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ O-	-CH=CH-	H	H
VII-10	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
VII-11	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VII-12	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VII-13	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VII-14	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VII-15	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VII-16	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VII-17	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VII-18	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
VII-19	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
VII-20	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
VII-21	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
VII-22	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VII-23	H	CH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VII-24	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	嗎啉-4-基
VII-25	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	嗎啉-4-基
VII-26	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	嗎啉-4-基
VII-27	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	嗎啉-4-基
VII-28	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VII-29	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
VII-30	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
VII-31	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	4-甲基-哌嗪-1-基

號碼	R ₁	R ²	X ¹	X ²	Y ^A	R ^{10A}	R ^{10B}
VII-32	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	4-甲基-哌嗪-1-基
VII-33	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
VII-34	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	4-甲基-哌嗪-1-基
VII-35	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	4-甲基-哌嗪-1-基
VII-36	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
VII-37	H	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
VII-38	H	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
VII-39	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Et ₂
VII-40	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -吡咯啉-1-基
VII-41	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Et ₂
VII-42	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -OCH ₃
VII-43	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -SO ₂ Et
VII-44	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -SO ₂ Et
VII-46	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -OCH ₃

^A在各所列出化合物中，雙鍵周圍的幾何學可為順式或反式

^BR¹⁰及R¹¹之位置可視相關起始材料中對應取代基之位置而定變化

生物學測試

1.活體外激酶活性檢定

重組酶(CDK2/CyclinA、FLT3、JAK2及JAK2 V617F)自Invitrogen(分別為Cat # PV3267、3182、4210及4347)購得。所有檢定在384孔白色微量滴定板中使用來自Cambrex(East Rutherford, New Jersey)之PKLight檢定進行。此檢定平臺基本上為使用螢光素酶偶聯的反應在反應中偵測ATP之亮度檢定。對於CDK2/Cyclin A檢定而言，反應混合物在25 μ L檢定緩衝液(50 mM Hepes pH 7.5、10 mM MgCl₂、5 mM MnCl₂、5 mM BGP、1 mM DTT、0.1 mM原鈳酸鈉)中由以

下組份組成：1.4 $\mu\text{g/mL}$ CDK2/Cyclin A複合物、0.5 μM RbING受質 (Invitrogen, Cat # PV2939)及0.5 μM ATP。於自10 μM 開始的4倍系列稀釋製備的8個濃度測試化合物。將反應於室溫培育2 hr。添加13 μL PKLight ATP偵測試劑且將反應培育10 min。經一個多標籤板讀數器 (Victor² V 1420, Perkin-Elmer)偵測螢光訊號。除以下試劑差異外其他激酶檢定為相同的。對於FLT3檢定而言，該反應含有2.0 $\mu\text{g/mL}$ FLT3酶、5 μM 聚 (Glu、Tyr)受質 (Sigma, Cat # P0275)及4 μM ATP。對於JAK2檢定而言，該反應含有0.6 $\mu\text{g/mL}$ JAK2酶、2 μM 聚 (Glu、Ala、Tyr)受質 (Sigma, Cat # P3899)及0.2 μM ATP。對於JAK2 V617F突變體檢定而言，該反應含有8.0 $\mu\text{g/mL}$ JAK2突變體酶、2 μM 聚 (Glu、Ala、Tyr)受質 (Sigma, Cat # P3899)及0.2 μM ATP。分析軟體Prism 4.0(GraphPad Software Pte Ltd)用於自該等資料產生 IC_{50} 值。 IC_{50} 定義為對於激酶酶活性之50%抑制而言所需要的化合物之濃度。 IC_{50} 資料顯示於以下表7中。

表7-活體外激酶活性檢定 IC_{50} 資料

化合物號碼	CDK2	FLT3	JAK2	JAK2 V617F突變體
6	+++	+++	+++	NT
7	+	+++	+	NT
13	++	+++	+++	+++
14	+	+++	+++	+++
15	++	+++	+++	+++
19	+	+++	+++	+++
20	+	+++	+++	+++
29	+	+++	+++	+++
32	++	+++	+++	NT
33	+	+++	+++	NT
36	++	+++	+++	NT

化合物號碼	CDK2	FLT3	JAK2	JAK2 V617F突變體
38	+	+++	+++	NT
40	+	+++	+++	NT
46	++	+++	+++	NT
48	+	+++	+++	NT
50	+	+++	+++	NT
52	+	+++	+++	NT
53	++	+++	+++	NT
55	+	+++	+++	NT
56	++	+++	+++	NT

NT=未經測試

$IC_{50} \leq 1 \mu M$ +++

$1 \mu M < IC_{50} \leq 5 \mu M$ ++

$IC_{50} > 5 \mu M$ +

2.細胞株

該等研究中所使用細胞株總結於以下表8中：

表8：所使用人類細胞株之特徵

細胞株	腫瘤來源	供應商	基礎培養基	接種密度(每孔)
HCT116	結腸	ATCC	McCoy's培養基	3,000
Colo205	結腸	ATCC	RPMI 1640	5,000
HL60	AML	ATCC	RPMI 1640	8,000
MV4-11	AML	ATCC	Iscove'培養基	6,000
HEL	紅白血病	ATCC	RPMI 1640	6,000
DU145	前列腺	ATCC	RPMI 6140	1,000
U266	骨髓瘤	DSMZ	RPMI 6140	10,000
Karpas	B細胞淋巴瘤	DSMZ	RPMI 1640	10,000

3.為測定 GI_{50} 值之基於細胞的增殖檢定

本發明生物學功效藉由以下檢定證明。人類癌細胞株HL60(急性骨髓白血病細胞株)、Colo205(結腸腺癌細胞株)、HEL92.1.7(紅白血病細胞株)及MV4-11(急性骨髓白血病細胞株)自ATCC獲得。根據ATCC工作說明書將其培養於

培養基中。於每孔5000個細胞之濃度將Colo205細胞接種於96孔板中。於每孔6000個細胞之濃度將HEL92.1.7及MV4-11細胞接種於96孔板中，而於每孔8000個細胞之濃度將HL60細胞接種於96孔板中。於37℃、5% CO₂將該等板培育24 h。以於各濃度之化合物處理細胞歷時96 h。接著使用來自Promega(Madison Wisconsin)的Celltiter96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay監控細胞生長。使用XL-擬合(ID Business Solution, Emeryville, CA)繪製劑量反應曲線以確定化合物之GI₅₀值。GI₅₀定義為對於細胞生長之50%抑制而言所需要的化合物之濃度。如以下表9中所顯示本發明化合物抑制細胞增殖。該等資料指示本發明化合物在腫瘤細胞生長之抑制中為活性的。

表9-基於細胞的增殖檢定GI₅₀資料

	HL60	Colo205	HEL92.1.7	MV4-11
6	++	++	NT	NT
7	+++	+	+	+
13	+++	++	++	+++
14	+++	++	+++	+++
15	+++	++	++	+++
19	+++	+++	+++	+++
20	++	+	+	+++
29	+++	NT	++	+++
32	+++	NT	++	+++
33	++	NT	++	+++
36	+++	NT	++	+++
38	+++	NT	++	+++
40	+++	NT	+++	+++
46	+++	NT	++	+++
48	+++	+++	+++	+++
50	+++	NT	++	+++
52	+++	NT	+++	+++
53	+++	NT	++	+++

	HL60	Colo205	HEL92.1.7	MV4-11
55	++	NT	++	+++
56	+++	NT	++	+++

NT=未經測試

$GI_{50} \leq 1 \mu M$ +++

$1 \mu M < GI_{50} \leq 5 \mu M$ ++

$GI_{50} > 5 \mu M$ +

活體內抗贅生性(或抗腫瘤)功效：

本發明化合物之功效接著可使用活體內動物異種移植研究確定。動物異種移植模型為最常用活體內癌症模型之一。

在此等研究中，12-14週齡之雌性無胸腺裸小鼠(Harlan)將在肋部皮下植入Matrigel中 5×10^6 個細胞之MV4-11人類雙表型B骨髓單核細胞性白血病細胞(BD Biosciences，以1:1之比率)。當腫瘤達到 100 mm^3 尺寸時，將異種移植裸小鼠成雙配對為各種治療組。所選激酶抑制劑將溶解於適當媒劑中且將其每天腹膜內或經口投與異種移植裸小鼠歷時21天。劑量體積將為每公克體重0.01毫升。注射後將隔天或每週兩次使用下式計算腫瘤體積：體積(mm^3)= $(w^2 \times l)/2$ ，其中w=以mm為單位之MV4-11腫瘤寬度且l=以mm為單位之MV4-11腫瘤長度。經測試之本發明化合物在腫瘤體積上相對於僅以媒劑治療的對照組顯示顯著減小。因此結果表明本發明化合物在治療諸如癌症之增生性疾病中有效。

在本發明中所描述特定實施例之細節不應理解為限制條件。在不脫離本發明本質及範疇狀況下可作出各種等價物及修改，且應瞭解該等等價實施例為本發明之部分。

五、中文發明摘要：

本發明係關於可用作抗增生劑之嘧啶化合物。更特定言之，本發明係關於氧連接且經取代之嘧啶化合物、其製備方法、含有此等化合物之醫藥組合物及此等化合物於治療增生性病徵之用途。此等化合物可用作治療數種包括腫瘤及癌徵之增生性病徵以及與激酶相關的其他病徵或病狀的藥劑。

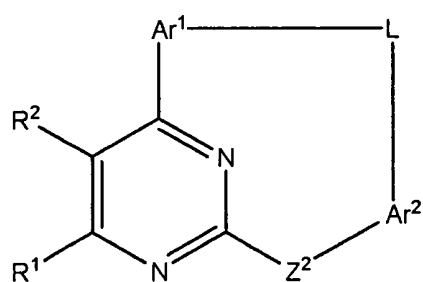
六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式 (I)

公告本

發明專利說明書

103. 10. 22

中文說明書替換頁(103 年 10 月)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：095142296

※ 申請日期：95.11.15

※IPC 分類：C07D; A61K 31/519

498/02

A61P 35/00

一、發明名稱：(中文/英文)

氧連接之嘧啶衍生物

OXYGEN LINKED PYRIMIDINE DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商 CTI 生技製藥有限公司

CTI BIOPHARMA CORP.

代表人：(中文/英文)

傑克 W. 辛格

SINGER, W. JACK

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國華盛頓州西雅圖市西伊莉特大道 201 號 400 室

501 ELLIOTT AVENUE WEST, SUITE 400, SEATTLE, WASHINGTON

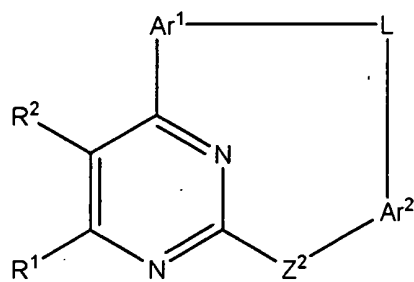
98119, U. S. A.

國 籍：(中文/英文)

美國/U.S.A.

十、申請專利範圍：

1. 一種式I之化合物，



式(I)

或其醫藥學上可接受的鹽，

其中：

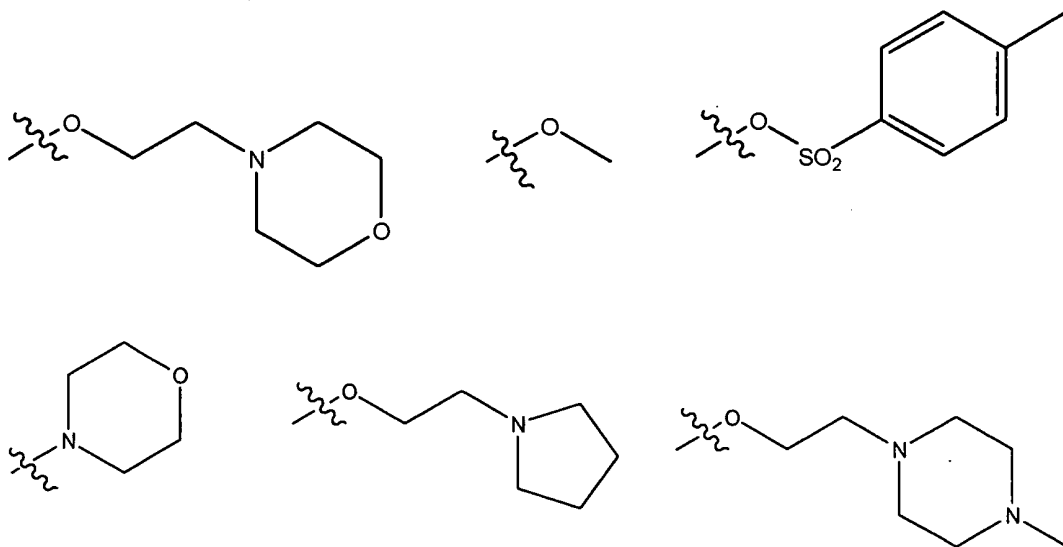
R^1 及 R^2 各係獨立選自由以下基團組成之群：H及 C_1-C_6 烷基；

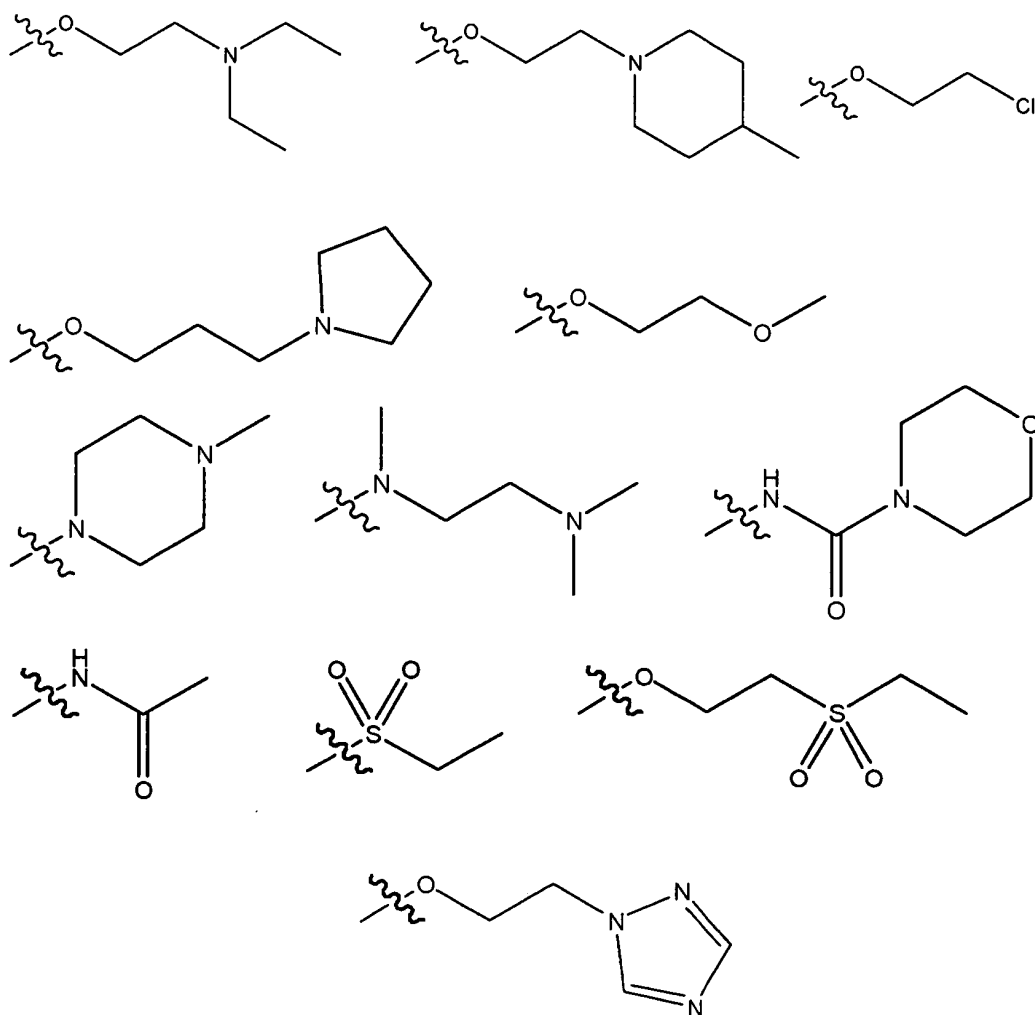
Z^2 係-N(H)-；

Ar^1 及 Ar^2 係各自獨立為苯基，其各可視情況經取代；

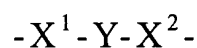
其中 Ar^1 的視情況取代基係獨立選自由以下基團組成之群：H、鹵素、 C_1-C_6 烷氧基及 C_1-C_6 烷基；

其中 Ar^2 的視情況取代基係獨立選自由以下基團組成之群：





L為下式之基團：



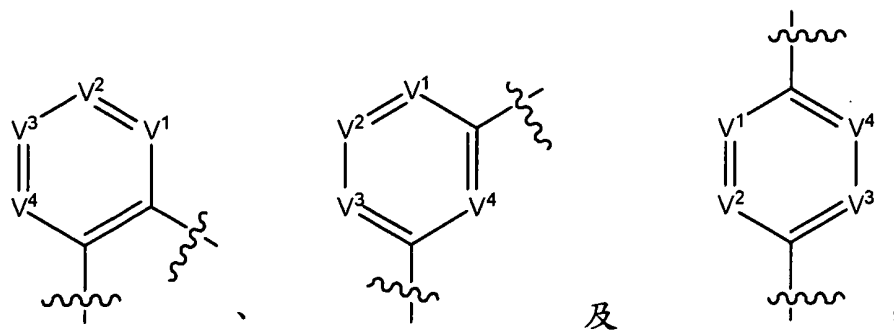
其中 X^1 係連接至 Ar^1 且 X^2 係連接至 Ar^2 ，且其中選擇 X^1 、 X^2 及Y使得L基團在正鏈中具有5與15個之間的原子，

X^1 及 X^2 各獨立為在正鏈中含有至少一個氧原子之 C_2 - C_{14} 雜烷基，

Y為式 $-CR^a=CR^b-$ 之基團或視情況經取代之環丙基，

其中 R^a 及 R^b 各係H。

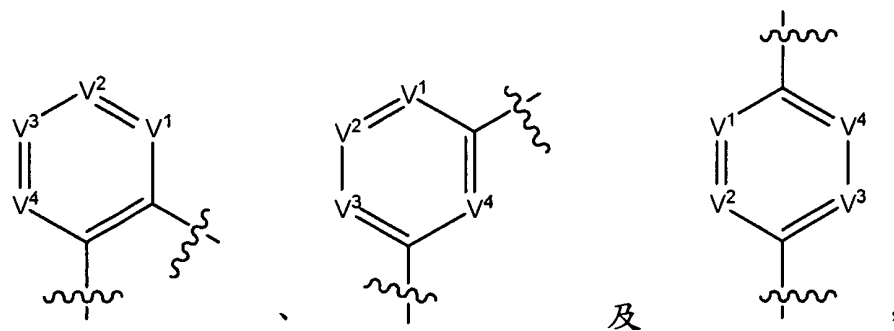
2. 如請求項1之化合物，其中 Ar^1 係選自由以下基團組成之群：



其中 V^1 、 V^2 、 V^3 及 V^4 各係獨立為 $C(R^{10})$ ；

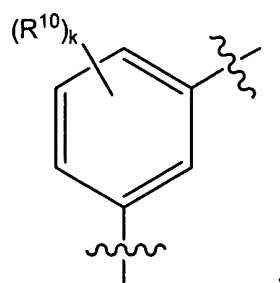
其中各 R^{10} 係獨立選自由以下基團組成之群：H、鹵素、 C_1 - C_6 烷氧基及 C_1 - C_6 烷基。

3. 如請求項1或2之化合物，其中 Ar^1 係選自由以下基團組成之群：



其中 V^1 、 V^2 、 V^3 及 V^4 係如請求項2中所定義。

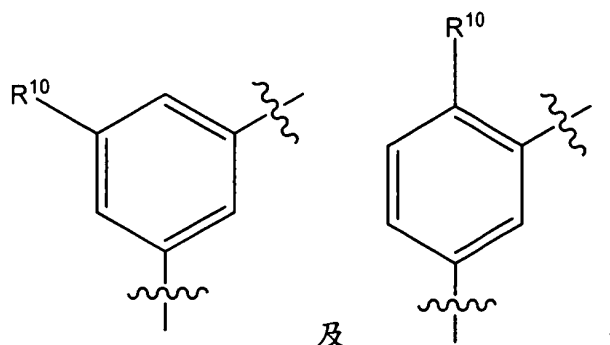
4. 如請求項1或2之化合物，其中 Ar^1 係選自由以下基團組成之群：



其中 R^{10} 係如請求項2中所定義，及

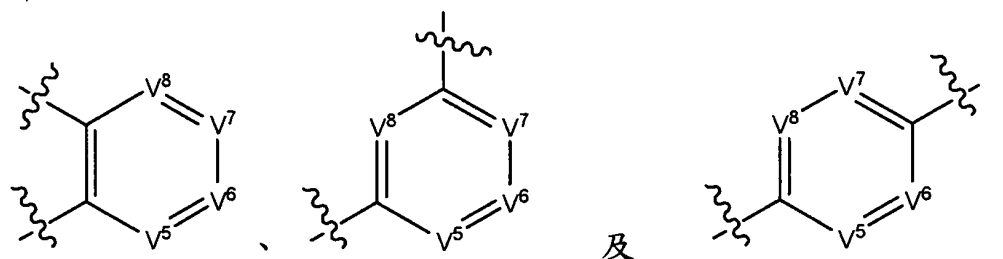
k 為選自由0、1、2、3及4組成之群的整數。

5. 如請求項1或2之化合物，其中 Ar^1 係選自由以下基團組成之群：



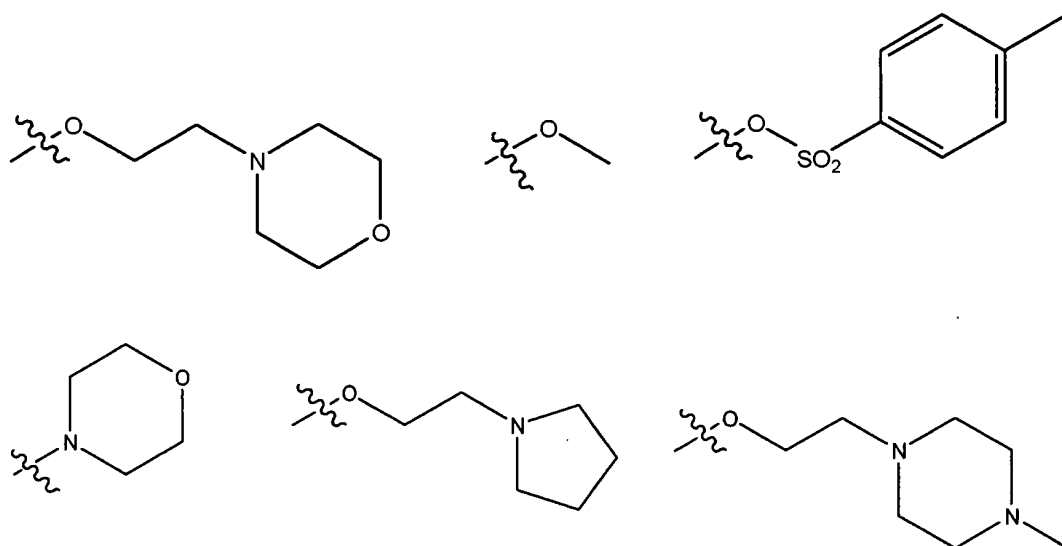
其中 R^{10} 係如請求項2中所定義。

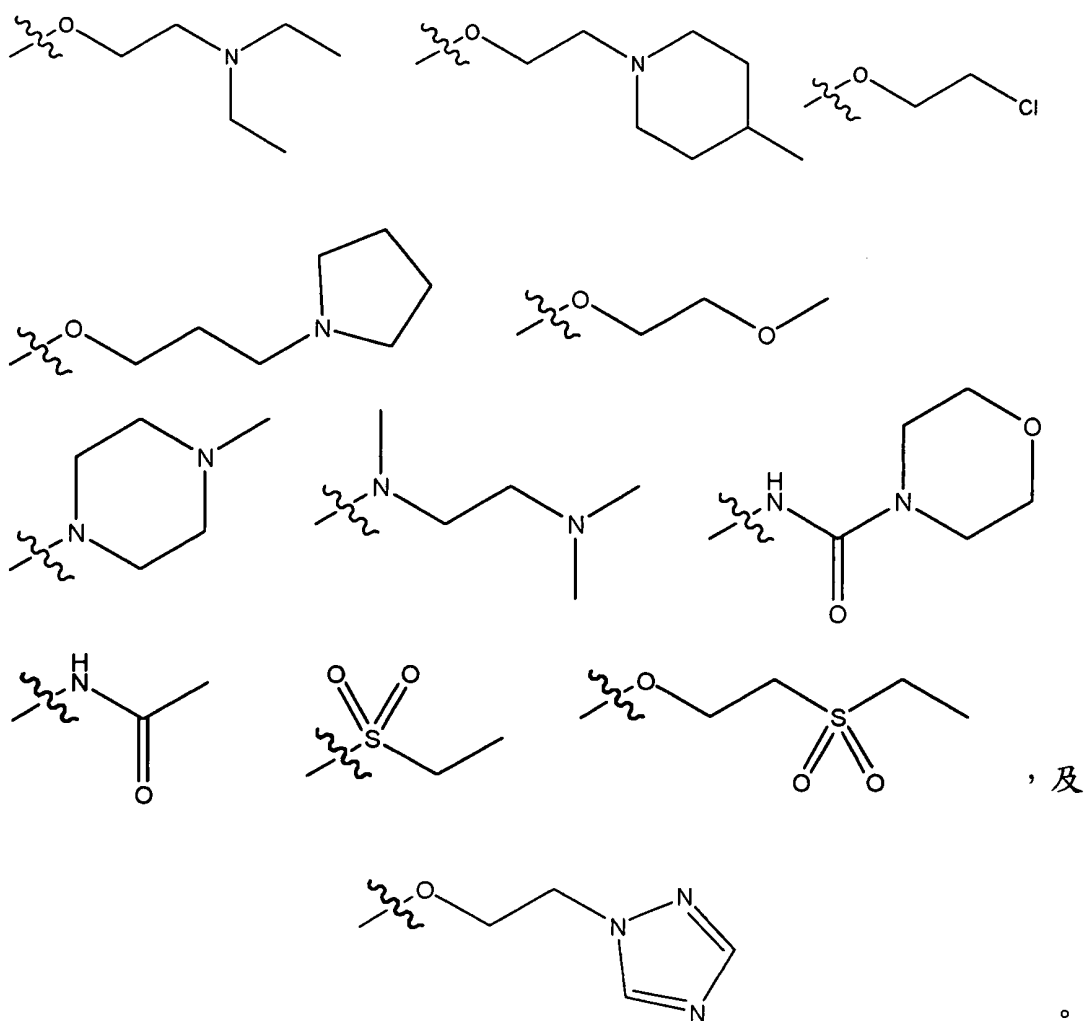
6. 如請求項1或2之化合物，其中 Ar^2 係選自由以下基團組成之群：



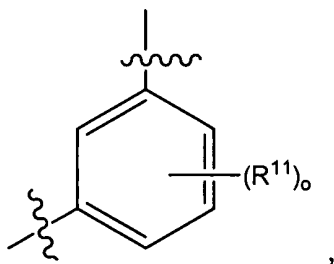
其中 V^5 、 V^6 、 V^7 及 V^8 各係獨立為 $\text{C}(\text{R}^{11})$ ；

其中各 R^{11} 係獨立選自由以下基團組成之群：H、





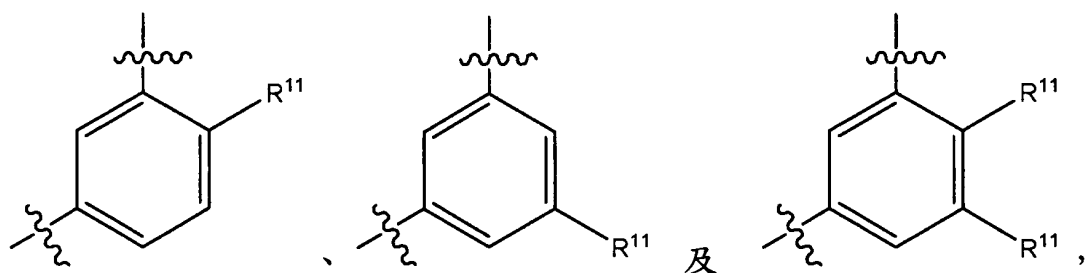
7. 如請求項1或2之化合物，其中 Ar^2 係選自由以下基團組成之群：



其中 R^{11} 係如請求項6中所定義；及

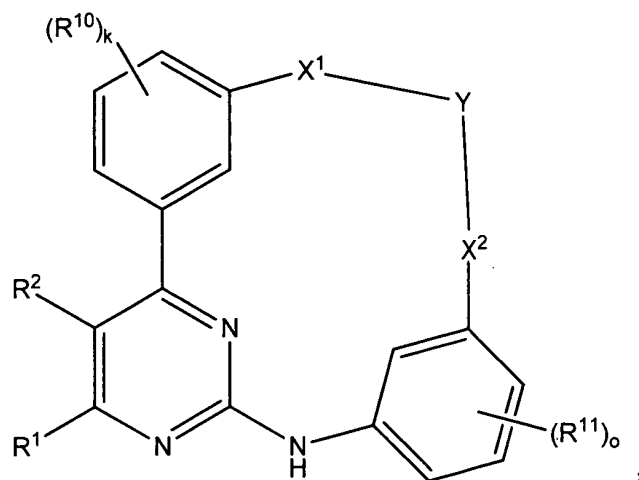
o 為0至4之整數。

8. 如請求項1或2之化合物，其中 Ar^2 係選自由以下基團組成之群：



其中各 R^{11} 係如請求項6中所定義。

9. 如請求項1或2之化合物，其中該化合物係選自由以下物質組成之群：



其中 R^1 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 、 k 、 X^1 、 X^2 、 Y 及 o 係如上所定義，

或其醫藥學上可接受的鹽。

10. 如請求項1或2之化合物，其中 X^1 係選自由以下基團組成之群：

- (a) $-OC_{1-5}$ 烷基 -，
- (b) $-C_{1-5}$ 烷基 O-，及
- (c) $-C_{1-5}$ 烷基 OC_{1-5} 烷基。

11. 如請求項1或2之化合物，其中 X^1 係選自由以下基團組成之群：

- (a) $-OCH_2-$ ，

- (b) $-\text{CH}_2\text{O}-$,
- (c) $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$,
- (d) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$,
- (e) $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, 及
- (f) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 。

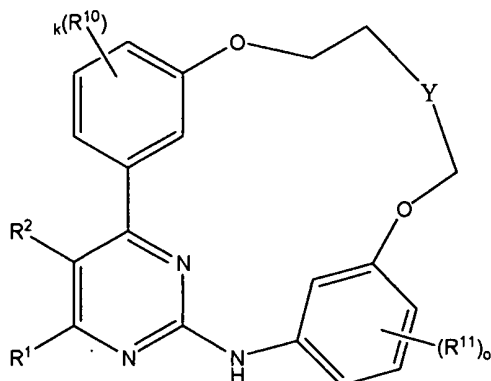
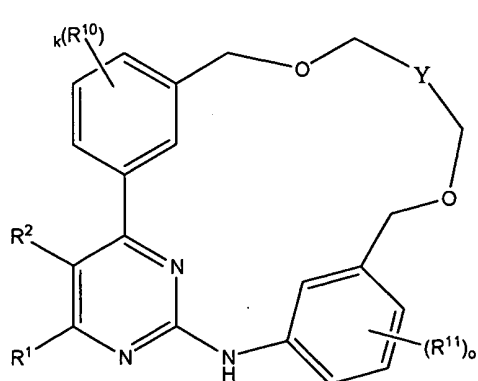
12. 如請求項1或2之化合物，其中 X^2 係選自由以下基團組成之群：

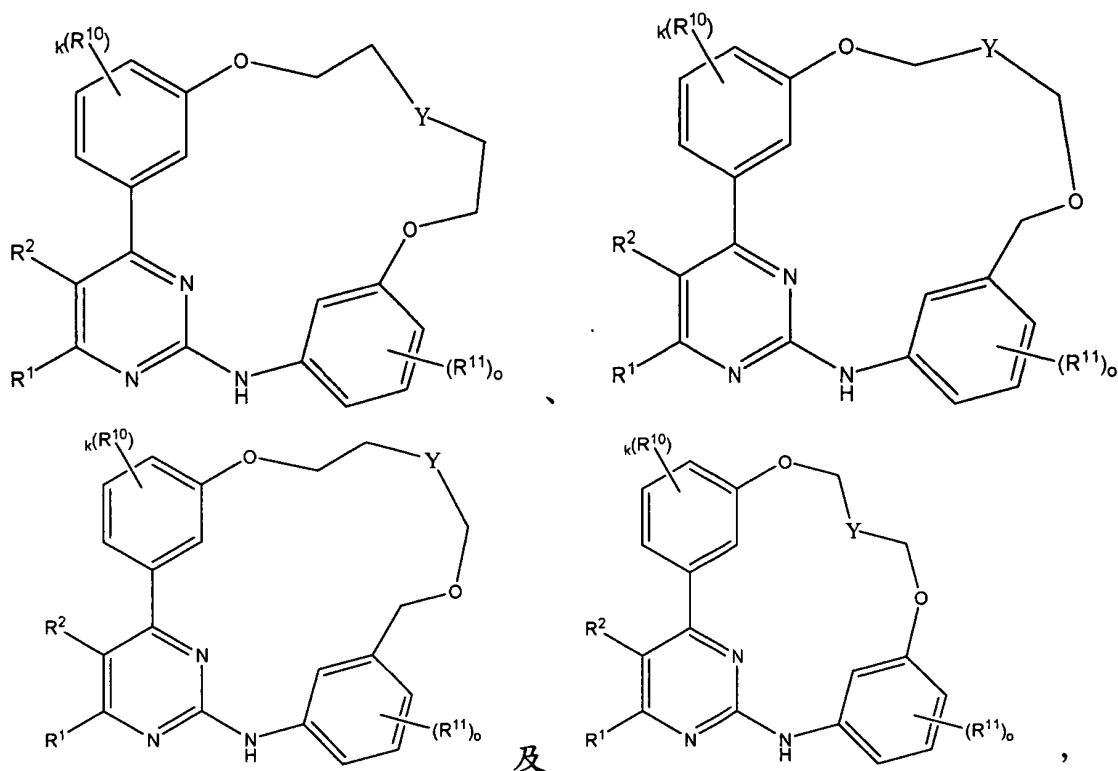
- (a) $-\text{OC}_{1-5}\text{烷基}-$,
- (b) $-\text{C}_{1-5}\text{烷基O}-$, 及
- (c) $-\text{C}_{1-5}\text{烷基OC}_{1-5}\text{烷基}$ 。

13. 如請求項1或2之化合物，其中 X^2 係選自由以下基團組成之群：

- (a) $-\text{OCH}_2-$,
- (b) $-\text{CH}_2\text{O}-$,
- (c) $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$,
- (d) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$,
- (e) $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, 及
- (f) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 。

14. 如請求項1之化合物，其係選自由以下化合物組成之群：





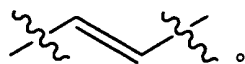
其中 R^1 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 、 k 、 Y 及 o 係如上所定義；

或其醫藥學上可接受的鹽。

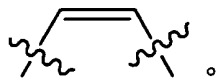
15. 如請求項1或2之化合物，其中 R^1 為 H。
16. 如請求項1或2之化合物，其中 R^2 係選自由 H 及 C_1 - C_{14} 烷基組成之群。
17. 如請求項1或2之化合物，其中 R^2 為 H。
18. 如請求項2之化合物，其中 R^{10} 係選自由以下基團組成之群：H、甲氧基、氟、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基及己基。
19. 如請求項1或2之化合物，其中 Y 係選自由以下基團組成之群：



20. 如請求項1或2之化合物，其中 Y 為：

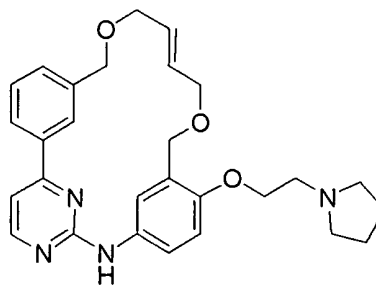
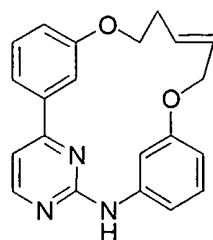
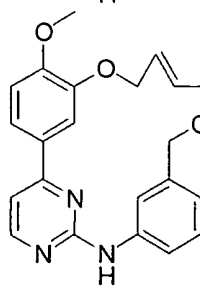
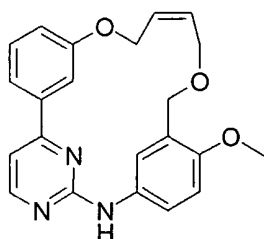
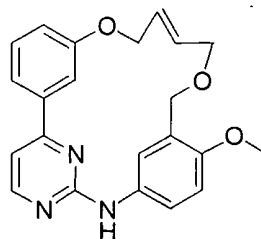
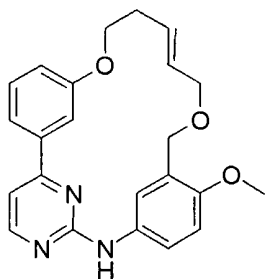
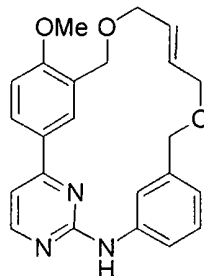
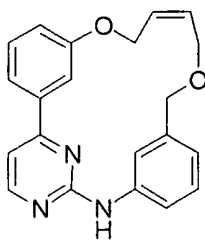
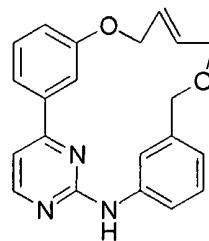
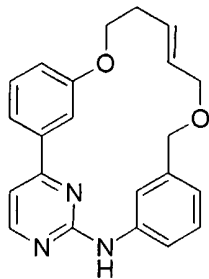


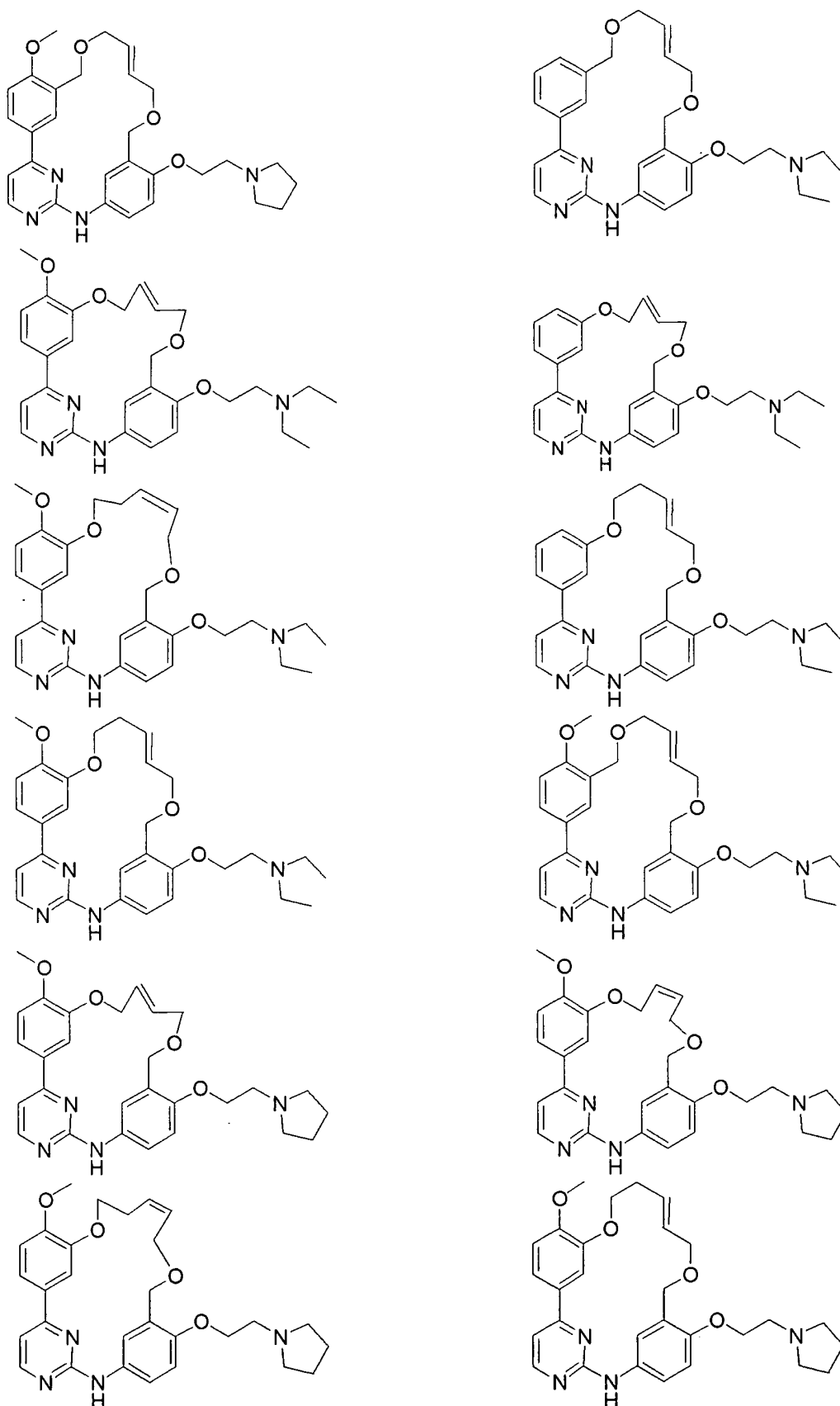
21. 如請求項1或2之化合物，其中Y為：

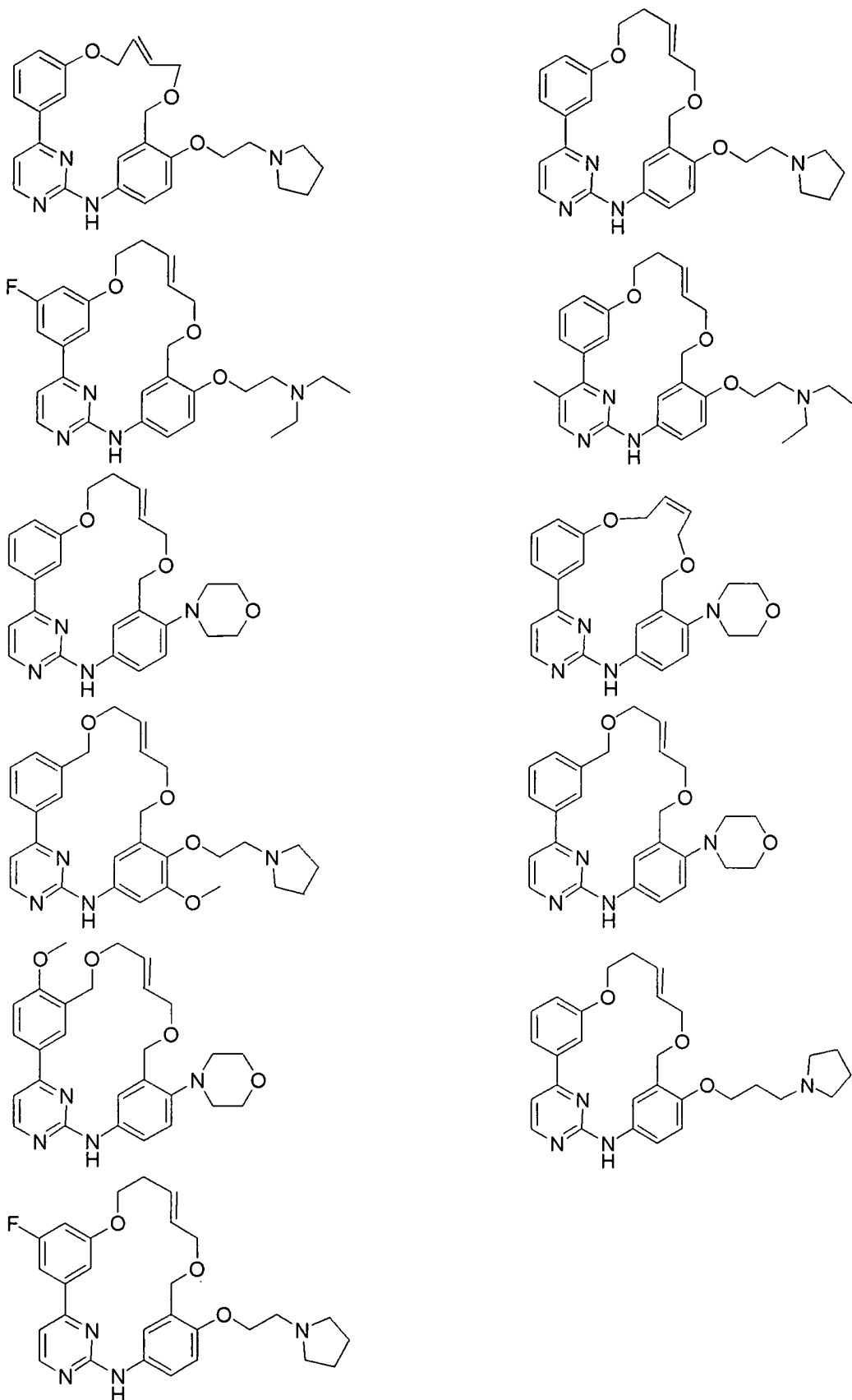


22. 如請求項1或2之化合物，其中Y為環丙基。

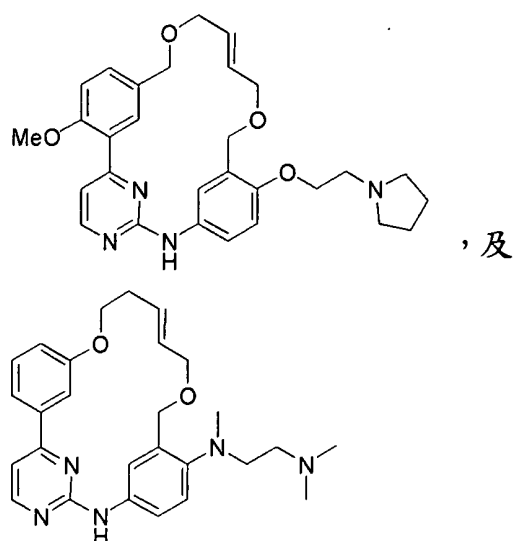
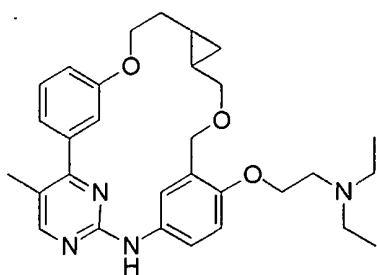
23. 如請求項1之化合物，其係選自由以下化合物組成之群：





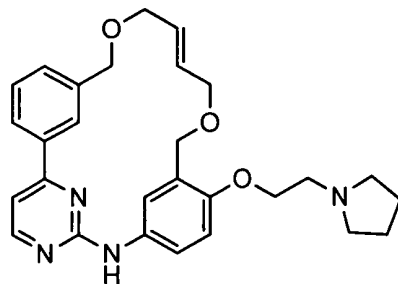






或其醫藥學上可接受的鹽。

24. 如請求項1之化合物，其係表為下式：



或其醫藥學上可接受的鹽。

25. 一種醫藥組合物，其包括如請求項1至24中任一項之化合物及醫藥學上可接受的稀釋劑、賦形劑或載劑。

26. 一種活體外抑制一或多種蛋白激酶之方法，其包括將該或該等蛋白激酶及/或其輔因子暴露於有效量的如請求項1至24中任一項之化合物。

27. 如請求項26之方法，其中該或該等蛋白激酶為週期素依賴性蛋白激酶。

28. 如請求項27之方法，其中該週期素依賴性激酶為I組CMCG激酶。

29. 如請求項28之方法，其中該I組CMCG激酶係選自由以下

物質組成之群：CDC2Hs、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK9、PCTAIRE1、PCTAIRE2、PCTAIRE3、CAK/MO15、Dm2、Dm2c、Ddc2、DdPRK、LmmCRK1、Pfc2R、EhC2R、CfCdc2R、cdc2+、CDC28、PHO85、KIN28、FpCdc2、MsCdc2B及OsC2R或其功能等價物。

30. 如請求項28或29之方法，其中該I組CMCG激酶為CDK2或其功能等價物。
31. 如請求項26之方法，其中該一或多種蛋白激酶為蛋白酪胺酸激酶。
32. 如請求項31之方法，其中該蛋白酪胺酸激酶為VII組蛋白酪胺酸激酶。
33. 如請求項32之方法，其中該VII組蛋白酪胺酸激酶係選自由以下物質組成之群：TYK2、JAK1、JAK2及HOP或其功能等價物。
34. 如請求項32或33之方法，其中該VII組蛋白酪胺酸激酶為JAK2或其功能等價物。
35. 如請求項34之方法，其中該JAK2於位置617包括V至F突變。
36. 如請求項31之方法，其中該蛋白酪胺酸激酶為XIV組蛋白酪胺酸激酶。
37. 如請求項36之方法，其中該XIV組蛋白酪胺酸激酶係選自由以下物質組成之群：PDGFR-b、PDGFR-a、CSF1R、c-kit、Flk2、FLT1、FLT2、FLT3及FLT4或其功能等價物。
38. 如請求項36或37之方法，其中該XIV組蛋白酪胺酸激酶為

FLT3或其功能等價物。

39. 如請求項38之方法，其中該FLT3包括內部串連重複。

40. 如請求項39之方法，其中該內部串連重複為於位置592-601的胺基酸VDFREYEYDH之重複。

41. 如請求項26之方法，其中該一或多種蛋白激酶包括選自由以下物質組成之群的至少兩種激酶：CDK2、FLT3及JAK2或其功能等價物。

42. 如請求項41之方法，其中該一或多種蛋白激酶包括所有三種CDK2、FLT3及JAK2或其功能等價物。

43. 一種如請求項1至24中任一項之化合物的用途，其係用於活體外抑制一或多種蛋白激酶。

44. 如請求項43之用途，其中該一或多種蛋白激酶為週期素依賴性蛋白激酶。

45. 如請求項44之用途，其中該週期素依賴性激酶為I組CMCG激酶。

46. 如請求項45之用途，其中該I組CMCG激酶係選自由以下物質組成之群：CDC2Hs、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK9、PCTAIRE1、PCTAIRE2、PCTAIRE3、CAK/MO15、Dm2、Dm2c、Ddc2、DdPRK、LmmCRK1、PfC2R、EhC2R、CfCdc2R、cdc2+、CDC28、PHO85、KIN28、FpCdc2、MsCdc2B及OsC2R或其功能等價物。

47. 如請求項45或46之用途，其中該I組CMCG激酶為CDK2。

48. 如請求項43之用途，其中該一或多種蛋白激酶為蛋白酪胺酸激酶。

49. 如請求項48之用途，其中該蛋白酪胺酸激酶為VII組蛋白酪胺酸激酶。
50. 如請求項49之用途，其中該VII組蛋白酪胺酸激酶係選自由以下物質組成之群：TYK2、JAK1、JAK2及HOP或其功能等價物。
51. 如請求項49或50之用途，其中該VII組蛋白酪胺酸激酶為JAK2或其功能衍生物。
52. 如請求項51之用途，其中該JAK2於位置617包括V至F突變。
53. 如請求項48之用途，其中該蛋白酪胺酸激酶為XIV組蛋白酪胺酸激酶。
54. 如請求項53之用途，其中該XIV組蛋白酪胺酸激酶係選自由以下物質組成之群：PDGFR-b、PDGFR-a、CSF1R、c-kit、Flk2、FLT1、FLT2、FLT3及FLT4或其功能等價物。
55. 如請求項54之用途，其中該XIV組蛋白酪胺酸激酶為FLT3或其功能等價物。
56. 如請求項55之用途，其中該FLT3包括內部串連重複。
57. 如請求項56之用途，其中該內部串連重複為於位置592-601的胺基酸VDFREYEDH之重複。
58. 如請求項43之用途，其中該一或多種蛋白激酶包括選自由以下物質組成之群的至少兩種激酶：CDK2、FLT3及JAK2或其功能等價物。
59. 如請求項58之用途，其中該一或多種蛋白激酶包括所有三種CDK2、FLT3及JAK2或其功能等價物。

60. 一種如請求項1至24中任一項之化合物的用途，其係用於製備用於治療動物之病症之藥劑，其中一或多種蛋白激酶之抑制可抑制或改善該病症之病狀或症狀。
61. 如請求項60之用途，其中該一或多種蛋白激酶為週期素依賴性蛋白激酶。
62. 如請求項61之用途，其中該週期素依賴性激酶為I組CMCG激酶。
63. 如請求項62之用途，其中該I組CMCG激酶係選自由以下物質組成之群：CDC2Hs、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK9、PCTAIRE1、PCTAIRE2、PCTAIRE3、CAK/MO15、Dm2、Dm2c、Ddc2c、DdPRK、LmmCRK1、PfC2R、EhC2R、CfCdc2R、cdc2+、CDC28、PHO85、KIN28、FpCdc2、MsCdc2B及OsC2R或其功能等價物。
64. 如請求項62或63之用途，其中該I組CMCG激酶為CDK2或其功能等價物。
65. 如請求項61至63中任一項之用途，其中該病症係選自由以下病症組成之群：前列腺癌、視網膜胚細胞瘤、乳房惡性腫瘤、結腸惡性腫瘤、子宮內膜增生、骨肉瘤、鱗狀細胞癌、非小細胞肺癌、黑色素瘤、肝細胞癌、胰腺惡性腫瘤、骨髓白血病、子宮頸癌、纖維瘤、結腸腺癌、T細胞白血病、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、少突神經膠質瘤、淋巴瘤、卵巢癌、再狹窄、星形細胞瘤、膀胱腫瘤、肌肉骨骼腫瘤及阿茲海默氏症。
66. 如請求項60之用途，其中該一或多種蛋白激酶為蛋白酪

胺酸激酶。

67. 如請求項66之用途，其中該蛋白酪胺酸激酶為VII組蛋白酪胺酸激酶。
68. 如請求項67之用途，其中該VII組蛋白酪胺酸激酶係選自由以下物質組成之群：TYK2、JAK1、JAK2及HOP或其功能等價物。
69. 如請求項68之用途，其中該VII組蛋白酪胺酸激酶為JAK2或其功能等價物。
70. 如請求項69之用途，其中該JAK2於位置617包括V至F突變。
71. 如請求項67至70中任一項之用途，其中該病症係選自由以下病症組成之群：骨髓增生性病症(慢性特發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症、原發性血小板增多症、慢性骨髓白血病)、骨髓化生、慢性骨髓單核細胞性白血病、急性淋巴細胞白血病、急性紅血球母細胞白血病、霍奇金病、B細胞淋巴瘤、急性T細胞白血病、乳癌、卵巢癌、結腸癌、前列腺癌、黑色素瘤、骨髓發育不良徵候群、癥痕瘤、充血性心臟衰竭、局部缺血、血栓形成、心肥大、肺循環血壓過高及視網膜退化。
72. 如請求項68之用途，其中該蛋白酪胺酸激酶為XIV組蛋白酪胺酸激酶。
73. 如請求項72之用途，其中該XIV組蛋白酪胺酸激酶係選自由以下物質組成之群：PDGFR-b、PDGFR-a、CSF1R、c-kit、Flk2、FLT1、FLT2、FLT3及FLT4或其功能等價物。

74. 如請求項73之用途，其中該XIV組蛋白酪胺酸激酶為FLT3或其功能等價物。
75. 如請求項74之用途，其中該FLT3包括內部串連重複。
76. 如請求項75之用途，其中該內部串連重複為於位置592-601的胺基酸VDFREYEYDH之重複。
77. 如請求項72至76中任一項之用途，其中該病症係選自由以下病症組成之群：急性骨髓白血病、急性前髓細胞白血病、急性淋巴細胞白血病、骨髓發育不良徵候群、白血球增多症、青少年骨髓單核細胞性白血病、急性B細胞白血病、慢性骨髓白血病、急性T細胞白血病、骨髓增生性病症及慢性骨髓單核細胞性白血病。
78. 如請求項60之用途，其中該一或多種蛋白激酶包括選自由以下組成之群的至少兩種激酶：CDK2、FLT3及JAK2或其功能等價物。
79. 如請求項78之用途，其中該一或多種蛋白激酶包括所有三種CDK2、FLT3及JAK2或其功能等價物。
80. 一種如請求項1至24中任一項之化合物的用途，其係用於製備用於治療激酶相關疾病之藥劑。
81. 如請求項80之用途，其中該激酶相關病症為增生性病症。
82. 如請求項81之用途，其中該增生性病症係選自由以下病症組成之群：骨髓增生性病症(慢性特發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症、原發性血小板增多症、慢性骨髓白血病)、骨髓化生、慢性骨髓單核細胞性白血病、急性骨髓白血病、青少年骨髓單核細胞性白血病、急性前髓細

胞白血病、急性淋巴細胞白血病、急性紅血球母細胞白血病、急性B細胞白血病、白血球增多症、霍奇金病、B細胞淋巴瘤、急性T細胞白血病、乳癌、卵巢癌、結腸癌、前列腺癌、黑色素瘤、骨髓發育不良徵候群、癥痕瘤、視網膜胚細胞瘤、乳房惡性腫瘤、結腸惡性腫瘤、子宮內膜增生、骨肉瘤、鱗狀細胞癌、非小細胞肺癌、黑色素瘤、肝細胞癌、胰腺惡性腫瘤、骨髓白血病、子宮頸癌、纖維瘤、結腸腺癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、少突神經膠質瘤、淋巴瘤、卵巢癌、再狹窄、星形細胞瘤、膀胱腫瘤及肌肉骨骼腫瘤。

83. 如請求項82之用途，其中該增生性病症為骨髓增生性病症。

84. 如請求項83之用途，其中該骨髓增生性病症係選自由以下病症組成之群：真性紅血球增多症、原發性血小板增多症及特發性骨髓纖維化。

85. 如請求項81之用途，其中該增生性病症為癌症。

86. 如請求項85之用途，其中該癌症為實體腫瘤。

87. 如請求項86之用途，其中該實體腫瘤為存在於或轉移自選自由以下器官或組織組成之群的器官或組織之腫瘤：乳房、卵巢、結腸、前列腺、子宮內膜、骨、皮膚、肺、肝、胰腺、子宮頸、腦、神經組織、淋巴組織、血管、膀胱及肌肉。

88. 如請求項85之用途，其中該癌症為血液癌症。

89. 如請求項88之用途，其中該血液癌症係選自由以下病症

組成之群：急性骨髓白血病、急性前髓細胞白血病、急性淋巴細胞白血病、骨髓發育不良徵候群、白血球增多症、青少年骨髓單核細胞性白血病、急性B細胞白血病、慢性骨髓白血病、急性T細胞白血病、慢性骨髓單核細胞性白血病、骨髓化生、慢性骨髓單核細胞性白血病、急性紅血球母細胞白血病、霍奇金病及B細胞淋巴瘤。

90. 如請求項80之用途，其中該激酶相關病症為心血管病症。

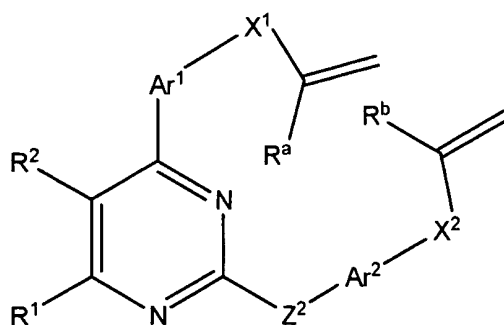
91. 如請求項80之用途，其中該心血管病症係選自由以下病症組成之群：充血性心臟衰竭、局部缺血、血栓形成、心肥大及再狹窄。

92. 如請求項80之用途，其中該激酶相關病症為神經退化性病症。

93. 如請求項92之用途，其中該神經退化性病症為阿茲海默氏症。

94. 一種合成如請求項1中定義之式I化合物的方法，該方法包括以下步驟：

(a)提供下式化合物：



其中 R^1 、 R^2 、 R^a 、 R^b 、 Z^2 、 Ar^1 、 Ar^2 、 X^1 及 X^2 係如請求項1中所定義；

(b)使該化合物經受閉環複分解反應 (ring closing metathesis)；

(c)視情況使因此形成的雙鍵反應以形成環烷基。

95. 如請求項94之方法，其中步驟(b)包括於40°C以二氯甲烷中5-10莫耳%格魯布斯(Grubbs)第2代催化劑處理該化合物之三氟乙酸(TFA)或氫氯酸(HCl)鹽。

96. 如請求項94或95之方法，其中步驟(c)包括於0°C以新鮮製備的二氯甲烷/二噁烷中之重氮甲烷(CH_2N_2)之醚溶液處理該複分解反應產物。