



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201109331 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：099125727

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 03 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/4427(2006.01)

(30)優先權：2009/08/06

日本

2009-183833

2010/05/26

日本

2010-121046

(71)申請人：腫瘤療法 科學股份有限公司 (日本) ONCOTHERAPY SCIENCE, INC. (JP)
日本

(72)發明人：日下部兼一 KUSAKABE, KEN-ICHI (JP)；山口奈緒子 YAMAGUCHI, NAOKO (JP)；三岡恭典 MITSUOKA, YASUNORI (JP)

(74)代理人：洪澄文

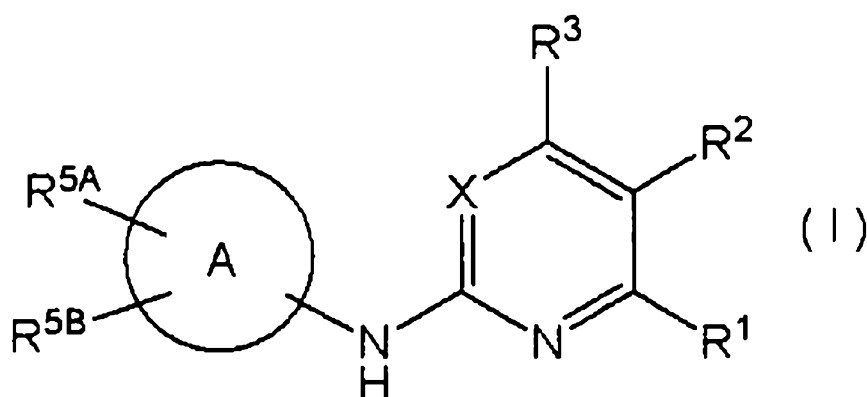
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 198 頁

(54)名稱

具有 TTK 抑制作用的吡啶及嘧啶衍生物

(57)摘要

【課題】本發明提供 TTK 蛋白質激酶之有效抑制劑並提供有效的醫藥。【解決手段】利用本發明中提供的化合物及其關連發明（例如，醫藥組成物、TTK 抑制劑等）解決。本案申請人發現具特定特性的新穎的一系列化合物，對於抑制 TTK 激酶之作用並將治療上述疾病之醫藥品製劑化特別有用。因此，本化合物在認為藉由抑制 TTK 激酶之作用而有效的疾病中為有用。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201109331 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：099125727

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 03 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/4427(2006.01)

(30)優先權：2009/08/06 日本

2009-183833

2010/05/26 日本

2010-121046

(71)申請人：腫瘤療法 科學股份有限公司 (日本) ONCOTHERAPY SCIENCE, INC. (JP)
日本

(72)發明人：日下部兼一 KUSAKABE, KEN-ICHI (JP)；山口奈緒子 YAMAGUCHI, NAOKO (JP)；三岡恭典 MITSUOKA, YASUNORI (JP)

(74)代理人：洪澄文

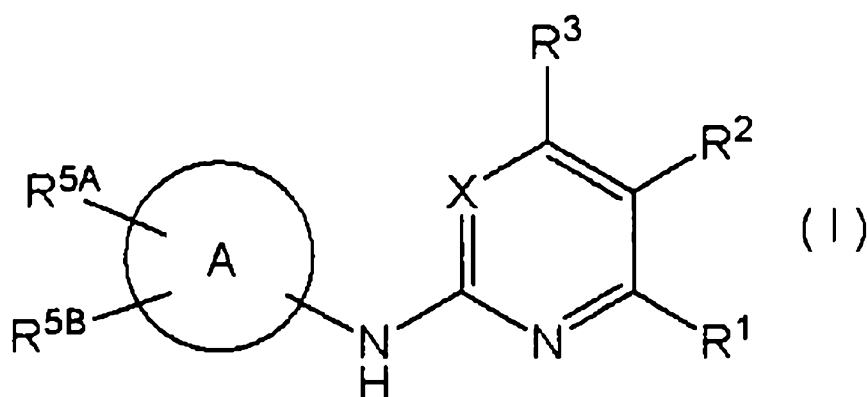
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 198 頁

(54)名稱

具有 TTK 抑制作用的吡啶及嘧啶衍生物

(57)摘要

【課題】本發明提供 TTK 蛋白質激酶之有效抑制劑並提供有效的醫藥。【解決手段】利用本發明中提供的化合物及其關連發明（例如，醫藥組成物、TTK 抑制劑等）解決。本案申請人發現具特定特性的新穎的一系列化合物，對於抑制 TTK 激酶之作用並將治療上述疾病之醫藥品製劑化特別有用。因此，本化合物在認為藉由抑制 TTK 激酶之作用而有效的疾病中為有用。

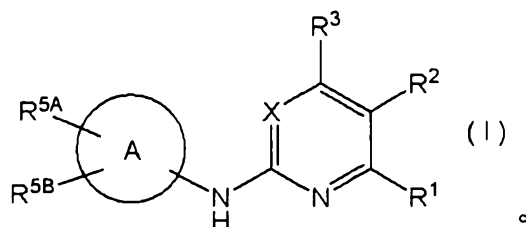


四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無。

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具有 TTK(TTK 蛋白質激酶)活性之阻礙、抑制作用之吡啶及嘧啶衍生物。於其他態樣中，本發明係關於含有該吡啶及嘧啶衍生物之醫藥。

【先前技術】

蛋白質激酶，係指在其他蛋白質分子加成磷酸基(磷酸化)的酵素。蛋白質激酶，具有將磷酸基從 ATP 移動到位在蛋白質分子內的胺基酸殘基的羥基並使共價鍵結之活性。許多蛋白質激酶，有與蛋白質分子中之絲胺酸與蘇胺酸的羥基反應者(絲胺酸/蘇胺酸激酶)、與酪胺酸之羥基反應者(酪胺酸激酶)、與此等 3 種全部反應者(雙專一性激酶)。蛋白質激酶之活性受到精密調節，有時蛋白質激酶本身也

利用磷酸化受調節。此等調節係利用其他活化(或抑制)蛋白質或低分子化合物之鍵結、於細胞內之局部變化等而發生。激酶的機能異常也常成為生病的原因。

TTK 蛋白質激酶，係將成為基質之蛋白質中之絲胺酸、蘇胺酸及酪胺酸殘基予以磷酸化（例如參照非專利文獻 1）的雙專一性激酶。展現激酶活性必要之激酶微域為已知（例如參照非專利文獻 1 及 2）。就內因性之基質而言，已知 Mad1（例如參照非專利文獻 3）、Spcl10p(Nuf1p)（例如參照非專利文獻 4）、CHK2（例如參照非專利文獻 5）、Borealin（例如參照非專利文獻 6）等。TTK 表現，與細胞增殖相關，且於細胞周期之控制發揮作用。又，於專利文獻 1，記載 TTK 於惡性卵巢癌中表現，記載包含測定 TTK 之表現量的步驟的篩選方法。又，於專利文獻 2，為相關於利用檢測 TTK 活性將癌細胞特定之方法、特定抑制腫瘤成長之藥劑的申請案，就篩選方法而言，記載將 tau、cdc25、及此等的部分胜肽作為基質利用的 TTK 活性測定方法。又，於專利文獻 3 中，記載就 TTK 活性之篩選方法，將 p38MAPK 之部分胜肽作為基質利用之 TTK 活性測定方法。又，就 TTK 抑制劑之例而言，例如專利文獻 4 及 5 記載者。

吡啶及嘧啶衍生物之例，例如記載於專利文獻 6～59 及非專利文獻 7～20 者，但是並非已知為 TTK 抑制劑者，且於專利文獻 60 未記載關於 TTK 抑制活性。

【先前技術文獻】

【專利文獻】

- 【專利文獻 1】國際公開第 01/94629 號
- 【專利文獻 2】國際公開第 02/068444 號
- 【專利文獻 3】日本特開 2007-104911 號公報
- 【專利文獻 4】國際公開第 2009/024824 號
- 【專利文獻 5】國際公開第 2009/032694 號
- 【專利文獻 6】國際公開第 2009/073575 號
- 【專利文獻 7】國際公開第 2008/129255 號
- 【專利文獻 8】國際公開第 2008/054292 號
- 【專利文獻 9】國際公開第 2008/053812 號
- 【專利文獻 10】國際公開第 2006/118231 號
- 【專利文獻 11】國際公開第 2006/087538 號
- 【專利文獻 12】國際公開第 2006/082392 號
- 【專利文獻 13】國際公開第 2006/117560 號
- 【專利文獻 14】國際公開第 2009/007029 號
- 【專利文獻 15】國際公開第 2008/156726 號
- 【專利文獻 16】國際公開第 2007/109355 號
- 【專利文獻 17】國際公開第 2006/081388 號
- 【專利文獻 18】國際公開第 2006/076646 號
- 【專利文獻 19】國際公開第 2006/042289 號
- 【專利文獻 20】國際公開第 2007/077005 號
- 【專利文獻 21】國際公開第 2003/080564 號
- 【專利文獻 22】德國專利發明申請案公開第 3111937 號說明書
- 【專利文獻 23】英國專利第 1405308 號說明書

- 【專利文獻 24】國際公開第 98/28257 號
- 【專利文獻 25】國際公開第 94/15936 號
- 【專利文獻 26】國際公開第 98/37150 號
- 【專利文獻 27】國際公開第 95/07318 號
- 【專利文獻 28】國際公開第 94/20469 號
- 【專利文獻 29】德國專利發明申請案公開第 3528759 號說明書
- 【專利文獻 30】德國專利發明申請案公開第 3201268 號說明書
- 【專利文獻 31】歐洲專利第 43575 號說明書
- 【專利文獻 32】歐洲專利出願公開第 35172 號說明書
- 【專利文獻 33】德國專利發明出願公開第 2454492 號說明書
- 【專利文獻 34】德國專利發明出願公開第 2438130 號說明書
- 【專利文獻 35】荷蘭暫定專利第 133955 號說明書
- 【專利文獻 36】日本特公昭 49-094677 號公報
- 【專利文獻 37】德國專利發明第 2260827 號說明書
- 【專利文獻 38】美國專利第 3853895 號說明書
- 【專利文獻 39】德國專利發明出願公開第 2230392 號說明書
- 【專利文獻 40】國際公開第 2003/002544 號
- 【專利文獻 41】國際公開第 2004/014382 號
- 【專利文獻 42】法國專利發明申請案公開第 2042360 號說

明 書

【專利文獻 43】德國專利發明申請案公開第 2015955 號說明書

【專利文獻 44】國際公開第 2009/012421 號

【專利文獻 45】國際公開第 2008/107096 號

【專利文獻 46】國際公開第 2004/056786 號

【專利文獻 47】國際公開第 2004/048343 號

【專利文獻 48】國際公開第 2003/063794 號

【專利文獻 49】國際公開第 2003/037877 號

【專利文獻 50】國際公開第 2003/032997 號

【專利文獻 51】國際公開第 2003/002544 號

【專利文獻 52】歐洲專利第 135472 號說明書

【專利文獻 53】國際公開第 2007/071455 號

【專利文獻 54】國際公開第 2007/003596 號

【專利文獻 55】日本特開 2006-241089 號公報

【專利文獻 56】國際公開第 2006/034872 號

【專利文獻 57】國際公開第 2002/096887 號

【專利文獻 58】國際公開第 2002/004429 號

【專利文獻 59】國際公開第 2004/065378 號

【專利文獻 60】國際公開第 2009/067547 號

【非專利文獻】

【非專利文獻 1】Mills 等，J.Biol.Chem.(1992) 267,
16000-16006

【非專利文獻 2】Lindberg 等，Oncogene(1993) 8,351-

【非專利文獻 3】Liu 等，Mol. Biol. Cell. (2003) 14, 1638-51

【非專利文獻 4】Friedman 等，J. Biol. Chem. (2001) 276, 17958-17967

【非專利文獻 5】Wei 等，J. Biol. Chem. (2005) 280, 7748-7757

【非專利文獻 6】Jelluma 等，Cell (2008) 25, 233-246

【非專利文獻 7】Gozgit 等，Journal of Biological Chemistry (2008), 283(47), 32334-32343

【非專利文獻 8】Rickborn 等，Organic Reactions (1998), 53

【非專利文獻 9】Garcia 等，Synlett (2001), (1), 57-60

【非專利文獻 10】Cobo 等，Tetrahedron (1997), 53(24), 8225-8236

【非專利文獻 11】Cobo 等，Tetrahedron (1996), 52(16), 5845-5856

【非專利文獻 12】Low 等，Acta Crystallographica (1996), C52(1), 145-148

【非專利文獻 13】Cobo 等，Synlett (1993), (4), 297-299

【非專利文獻 14】Kim 等，Journal of the Korean Fiber Society (2000), 37(5), 293-300

【非專利文獻 15】Akagi 等，Nippon Noyaku Gakkaishi (1995), 20(3), 279-290

【非專利文獻 16】Nagajima 等，ACS Symposium Series (1995), 584, 443-448

【非專利文獻 17】Guo 等，Journal of Organic Chemistry(1991), 56(11), 3692-3700

【非專利文獻 18】Walker 等，Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters(2008)18(23), 6071-6077

【非專利文獻 19】Arvanitis 等，Journal of Combinatorial Chemistry(2004), 6(3), 414-419

【非專利文獻 20】Boschelli 等，Journal of Medicinal Chemistry(1998), 41(22), 4365-4377

【發明內容】

【發明欲解決之課題】

本發明之課題在於提供 TTK 蛋白質激酶之有效抑制劑，及有效的醫藥。

【解決課題之方法】

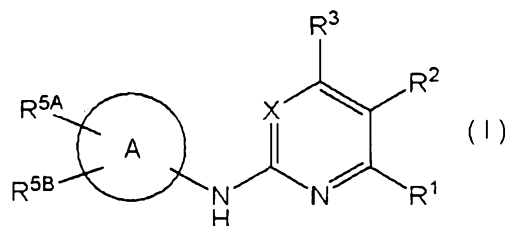
上述課題，利用本發明提供的化合物及其關連發明(例如醫藥組成物、TTK 抑制劑等)解決。

本案申請人，發現具有對於抑制 TTK 激酶之作用並將治療上述疾病之醫藥品製劑化特別有用的特定特性的新穎的一系列化合物。因此，本化合物對於認為藉由抑制 TTK 激酶之作用為有效的疾病中為有用。

因此，例如本發明提供以下項目。

(1A)一種式(I)表示之基之化合物、其在製藥上可容許之鹽

或此等的溶劑合物：



(式中，X 為 $=C(R^4)-$ 或 $=N-$ ，A 為取代或非取代之芳香族烴環、取代或非取代之芳香族雜環(惟，取代或非取代之吡唑或縮合吡唑除外)、取代或非取代之非芳香族烴環或取代或非取代之非芳香族雜環，

R^1 為氫、取代或非取代之烷基、式： $-NR^{1A}R^{1A'}$ 表示之基或式： $-OR^{1B}$ 表示之基，

R^{1A} 為氫、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基，

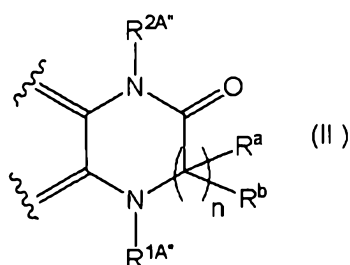
$R^{1A'}$ 為取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基，

R^{1B} 為取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基，

R^2 為氰基、硝基、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之雜芳基、取

代或非取代之雜環基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之烷氧基羰基、取代胺基、鹵素、羧基或氫，或、

R^1 及 R^2 也可與相鄰的碳原子一起而形成以式(II)表示之基：
式(II)：



(式中， R^{1A*} 及 R^{2A*} 各自獨立為取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基， R^a 及 R^b 各自獨立為氫或取代或非取代之烷基， n 為 0~3 之整數)；

R^3 為氫、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基或鹵素，

R^4 為氫或鹵素，

R^{5A} 及 R^{5B} 各自獨立為氫、鹵素、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之環烷基、取代或非取代之環烯基、取代或非取代之芳基、取代或非取代之雜芳基、取代或非取代之雜環基、取代或非取代之胺基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺甲醯基、以式： $-SO_2-R'$ 表示之基、以式： $-SO-R'$ 表示之基或以式： $-SR'$ 表示之基，

R' 為氫、取代或非取代之烷基、取代或非取代之胺基、取代或非取代之芳基、取代或非取代之環烷基、取代或非取代之雜芳基或取代或非取代之雜環基，

惟，

(i) X 為 $=C(R^4)-$ ， A 為取代或非取代之嘓啉、取代或非取代之噻吩、取代或非取代之四氫吡喃、取代或非取代之縮合嘓啉、取代或非取代之縮合吡啉或取代或非取代之四氫呋喃之情形， R^2 為氰基，

(ii) X 為 $=C(R^4)-$ ， A 為取代或非取代之芳香族烴環， R^2 為硝基之情形， R^1 不為以式： $-NR^{1A}R^{1A'}$ 表示之基（在此， $R^{1A'}$ 為苯乙基）及以式： $-OR^{1B}$ 表示之基（在此， R^{1B} 為甲基），

(iii) X 為 $=C(R^4)-$ ， A 為取代或非取代之非芳香族烴環之情形， R^1 不為以式： $-NR^{1A}R^{1A'}$ 表示之基（在此， $R^{1A'}$ 為取代或非取代之烷基）及式： $-OR^{1B}$ 表示之基（在此， R^{1B} 為取代或非取代之烷基），

(iv) X 為 $=C(R^4)-$ ， A 為取代或非取代之芳香族烴環， R^2 為氰基， R^1 為以式： $-NR^{1A}R^{1A'}$ 表示之基（在此， $R^{1A'}$ 為取代或非取代之烷基）或式： $-OR^{1B}$ 表示之基（在此， R^{1B} 為甲基或乙基）之情形， R^3 為氫，

(v) X 為 $=C(R^4)-$ ， A 為非芳香族雜環之情形， R^1 不為以式： $-NR^{1A}R^{1A'}$ 表示之基（在此， $R^{1A'}$ 為取代或非取代之烷基），

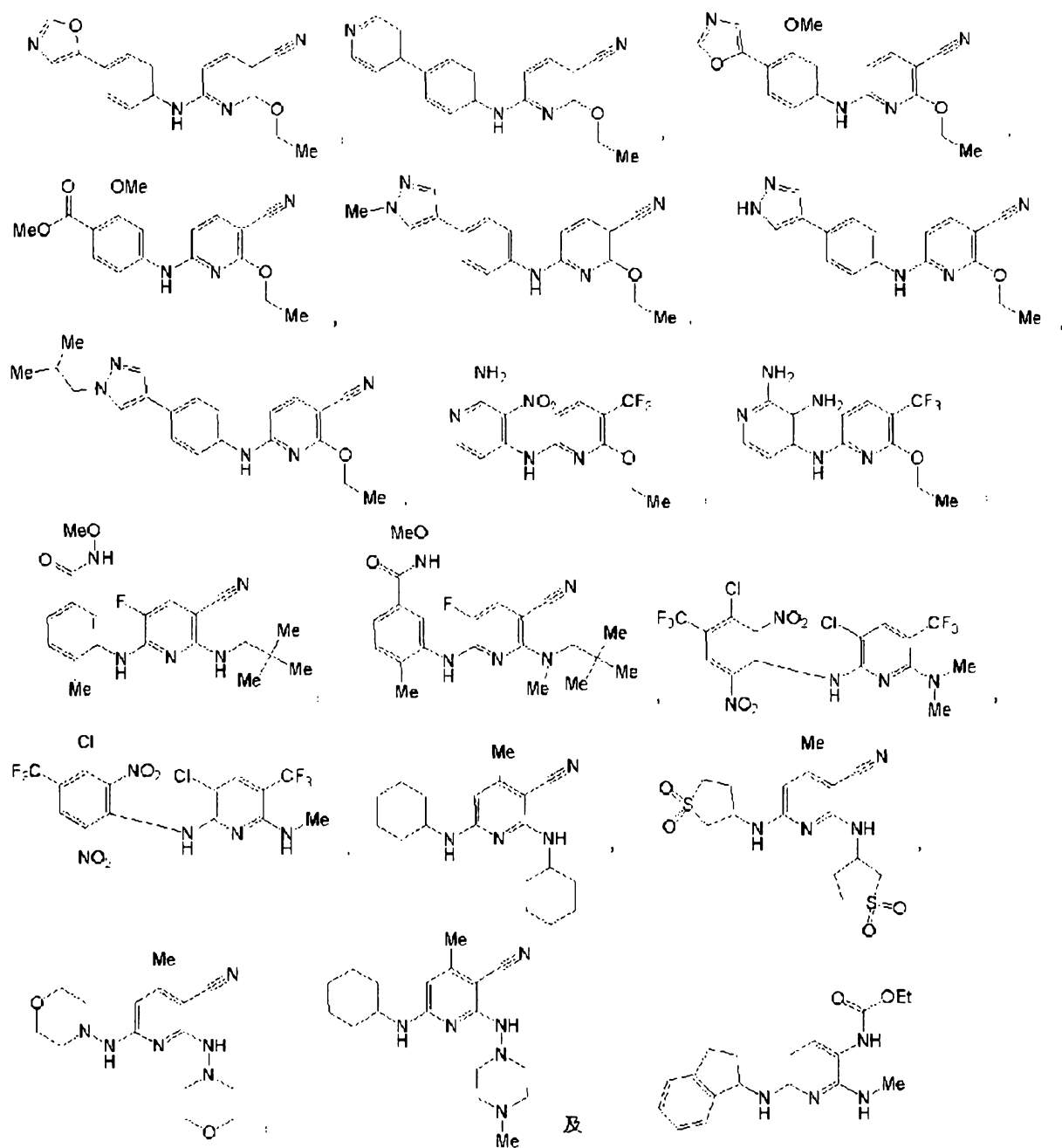
(vi) X 為 $=C(R^4)-$ 之情形， R^1 、 R^3 及 R^4 之中的氫之數為 2 以下，

(vii) X 為 $=N-$ 之情形， A 為取代或非取代之芳香族烴環

或取代或非取代之芳香族雜環(惟，不含取代或非取代之吡啶)， R^2 為氰基， R^3 為氫， R^1 不為以式： $-NR^{1A}R^{1A'}$ 表示之基(在此， $R^{1A'}$ 為取代或非取代之烷基、取代或非取代之哌啶基及取代或非取代之環丙基)以及式： $-OR^{1B}$ 表示之基(在此， R^{1B} 為取代或非取代之烷基)，或

(viii)X 為 $=N-$ 之情形，A 為取代或非取代之芳香族烴環或取代或非取代之芳香族雜環(惟，不含取代或非取代之吡啶)， R^2 為氰基， R^3 為氫， R^{5A} 不為取代亞磺醯基、取代或非取代之胺甲醯基、羧基、取代或非取代之嗎啉基及取代磺醯基。

) (惟，以下所示化合物除外)：



)。

(2A) 如項目(1A)記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 R^1 為以式： $-NR^{1A}R^{1A'}$ 表示之基或以式： $-OR^{1B}$ 表示之基(在此， R^{1A} 、 $R^{1A'}$ 及 R^{1B} 同項目(1A)之定義)，

R^2 為氰基、硝基、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之雜芳基、取代或非取代之雜環基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或

非取代之醯基、取代或非取代之烷氧基羰基、取代胺基或羧基。

(3A) 如項目(1A)或(2A)記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 A 為取代或非取代之芳香族烴環。

(4A) 如項目(1A)～(3A)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 X 為 $=C(R^4)-$ (在此， R^4 同項目(1A)之定義)。

(5A) 如項目(1A)～(4A)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 X 為 $=CH-$ 。

(6A) 如項目(1A)～(5A)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 R^2 為氰基、硝基、取代或非取代之烷基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之雜芳基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之烷氧基羰基、取代胺基或羧基。

(7A) 如項目(1A)～(6A)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 R^2 為氰基。

(8A) 如項目(1A)～(7A)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 R^3 為氫。

(8' A) 如項目(1A)～(7A)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 R^3 為取代或非取代之烷基。

(9A) 如項目(1A)～(8A)及(8' A)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 R^1 為

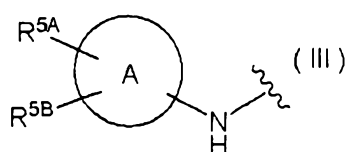
以式： $-NHR^{1A'}$ 表示之基或以式： $-OR^{1B}$ 表示之基（在此， $R^{1A'}$ 及 R^{1B} 同項目(1A)之定義）。

(10A) 如項目(1A)~(8A)、(8' A)及(9A)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 R^1 為以式： $-NHR^{1A'}$ 表示之基， $R^{1A'}$ 為取代或非取代之烷基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基。

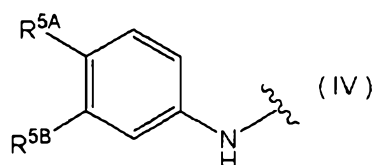
(11A) 如項目(1A)~(8A)、(8' A)、及(9A)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 R^1 為以式： $-OR^{1B}$ 表示之基， R^{1B} 為取代或非取代之環烷基。

(12A) 如項目(1A)~(8A)、(8' A)、及(9A)~(11A)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中以式(III)表示之基為以式(IV)表示之基：

式(III)



式(IV)：



表示之基（在此， R^{5A} 及 R^{5B} 同項目(1A)之定義）。

(13A) 如項目(1A)~(8A)、(8' A)、及(9A)~(12A)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 R^{5A} 為取代或非取代之雜芳基或取代或非取代之烯基。

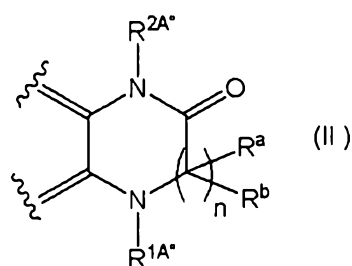
(14A) 如項目(1A)~(8A)、(8' A)、及(9A)~(13A)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 R^{5A} 為取代或非取代之吡唑基、取代或非取代之咪唑基、取代或非取代之噁唑基、取代或非取代之噁二唑基或取代或非取代之烯基。

(15A) 如項目(1A)~(8A)、(8' A)、及(9A)~(14A)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 R^{5B} 為氫或取代或非取代之烷氧基。

(16A) 如項目(1A)~(5A)、(8A)、(8' A)、及(12A)~(15A)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 X 為 $=C(R^4)-$ (在此， R^4 同項目(1A)之定義)，

R^1 及 R^2 與相鄰的碳原子一起形成以式(II)表示之基：

式(II)：



(式中， R^{1A*} 及 R^{2A*} 各自獨立為取代或非取代之烷基或取代或非取代之環烷基，

n 為 0~2 之整數， R^a 及 R^b 同項目(1A)之定義)，

A 為取代或非取代之芳香族烴環，

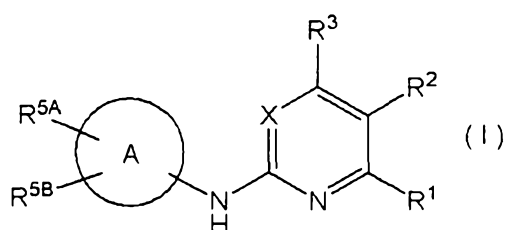
R^3 為氫。

(17A) 一種醫藥組成物，含有項目(1A)~(8A)、(8' A)、

(9A)~(16A)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物。

(18A) 如項目(17A)記載之醫藥組成物，為 TTK 抑制劑。

(19A) 一種具有 TTK 抑制活性之醫藥組成物，含有以式(I)表示之基之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，



(式中，X 為 $=C(R^4)-$ ，A 為取代或非取代之芳香族烴環、取代或非取代之芳香族雜環(惟，不含取代或非取代之吡唑或縮合吡唑及取代或非取代之噻吩)、取代或非取代之非芳香族烴環或取代或非取代之非芳香族雜環，

R^1 為氫、取代或非取代之烷基、式： $-NR^{1A}R^{1A'}$ 表示之基或式： $-OR^{1B}$ 表示之基，

R^{1A} 為氫、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基，

$R^{1A'}$ 為取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基，

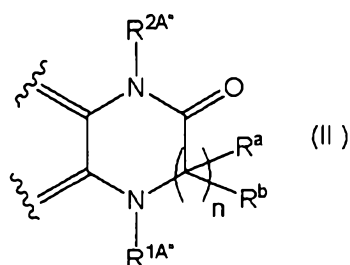
R^{1B} 為取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或

非取代之炔基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基，

R^2 為氰基、硝基、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之雜芳基、取代或非取代之雜環基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之烷氧基羰基、取代胺基、鹵素、羧基或氫，或

R^1 及 R^2 與相鄰的碳原子一起而為以式(II)表示之基，

式(II)：



(式中，

R^{1A} 及 R^{2A} 各自獨立為取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基，

R^a 及 R^b 各自獨立為氫或取代或非取代之烷基，

n 為 0~3 之整數)表示之基；

R^3 為氫、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基或鹵素，

R^4 為氫或鹵素，

R^{5A} 及 R^{5B} 各自獨立為氫、鹵素、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之環烷基、取代或非取代之環烯基、取代或非取代之芳基、取代或非取代之雜芳基、取代或非取代之雜環基、取代或非取代之胺基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺甲醯基、式： $-SO_2-R'$ 表示之基、式： $-SO-R'$ 表示之基或式： $-SR'$ 表示之基， R' 為氫、取代或非取代之烷基、取代或非取代之胺基、取代或非取代之芳基、取代或非取代之環烷基、取代或非取代之雜芳基或取代或非取代之雜環基。

(20A) 如項目(17A)～(19A)之中任一項記載之醫藥組成物，係用於治療或預防與 TTK 相關之疾病、殘障或狀態之醫藥。

(21A) 如項目(17A)～(20A)之中任一項記載之醫藥組成物，係用於癌症的治療及/或預防。

(22A) 一種癌症的預防或治療方法，其特徵在於，投予項目(1A)～(8A)、(8' A)、(9A)～(16A)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物。

(23A) 一種項目(1A)～(8A)、(8' A)、(9A)～(16A)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物之用途，係用於製造癌症的治療藥及/或預防藥。

(24A) 如項目(1A)～(8A)、(8' A)、(9A)～(16A)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，係用於癌症的治療及/或預防。

(25A) 一種 TTK 抑制劑，含有項目(1A)～(8A)、(8' A)、(9A)～(16A)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許的鹽或此等的溶劑合物。

(26A) 一種抗癌劑，含有項目(1A)～(8A)、(8' A)、(9A)～(16A)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許的鹽或此等的溶劑合物。

(27A) 一種免疫系統疾病治療劑，含有項目(1A)～(8A)、(8' A)、(9A)～(16A)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許的鹽或此等的溶劑合物。

(28A) 一種免疫抑制劑，含有項目(1A)～(8A)、(8' A)、(9A)～(16A)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許的鹽或此等的溶劑合物。

(29A) 一種自體免疫疾病治療劑，含有項目(1A)～(8A)、(8' A)、(9A)～(16A)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許的鹽或此等的溶劑合物。

(30A) 一種方法、系統、裝置、套組等，係製造項目(1A)～(8A)、(8' A)、(9A)～(16A)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許的鹽或此等的溶劑合物。

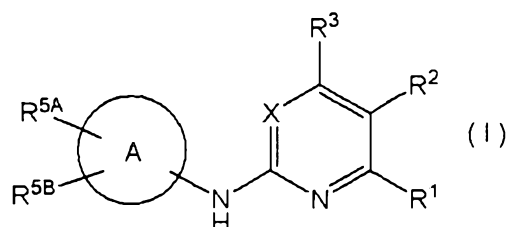
(31A) 一種製備醫藥組成物之方法、系統、裝置、套組等，該醫藥組成物含有項目(1A)～(8A)、(8' A)、(9A)～(16A)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許的鹽或此等的溶劑合物。

(32A) 一種方法、系統、裝置、套組等，係使用項目(1A)～(8A)、(8' A)、(9A)～(16A)之中任一項記載之化合物、

其在製藥上可容許的鹽或此等的溶劑合物。

(33A) 一種癌症的預防或治療方法，其特徵在於，投予項目(19A)記載之具有 TTK 抑制活性之醫藥組成物。

(1B) 一種式(I)表示之基之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物：



(式中，

X 為 $=C(R^4)-$ 或 $=N-$ ，

A 為取代或非取代之芳香族烴環、取代或非取代之芳香族雜環(惟，取代或非取代之吡唑或縮合吡唑除外)、取代或非取代之非芳香族烴環或取代或非取代之非芳香族雜環， R^1 為氫、取代或非取代之烷基、式： $-NR^{1A}R^{1A'}$ 表示之基或式： $-OR^{1B}$ 表示之基，

R^{1A} 為氫、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基，

$R^{1A'}$ 為取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基、取代或非取代之芳基或取代或非取代之雜芳基，

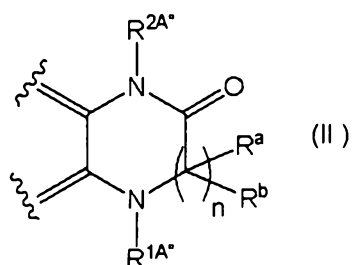
R^{1B} 為取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或

非取代之炔基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之環烷基、取代或非取代之飽和雜環基、取代或非取代之芳基或取代或非取代之雜芳基，

R^2 為氰基、硝基、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之芳基、取代或非取代之雜芳基、取代或非取代之雜環基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之烷氧基羰基、取代胺基、鹵素、羧基或氫，或

R^1 及 R^2 也可與相鄰的碳原子一起而形成以式(II)表示之基：

式(II)：



(式中，

$R^{1A'}$ 及 $R^{2A'}$ 各自獨立為氫、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基，

R^a 及 R^b 各自獨立為氫或取代或非取代之烷基，

n 為 0~3 之整數)；

R^3 為氫、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基或鹵素，

R^4 為氫或鹵素，

R^{5A} 及 R^{5B} 各自獨立為氫、鹵素、羥基、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之環烷基、取代或非取代之環烯基、取代或非取代之芳基、取代或非取代之雜芳基、取代或非取代之雜環基、取代或非取代之胺基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺甲醯基、式： $-SO_2-R'$ 表示之基、式： $-SO-R'$ 表示之基或式： $-SR'$ 表示之基， R' 為氫、取代或非取代之烷基、取代或非取代之胺基、取代或非取代之芳基、取代或非取代之環烷基、取代或非取代之雜芳基或取代或非取代之雜環基；

惟，

(i) X 為 $=C(R^4)-$ ， A 為取代或非取代之吡啶、取代或非取代之噻吩、取代或非取代之四氫吡喃、取代或非取代之縮合嘧啶、取代或非取代之縮合吡啶或取代或非取代之四氫呋喃之情形， R^2 為氰基，

(ii) X 為 $=C(R^4)-$ ， A 為取代或非取代之芳香族烴環， R^2 為硝基之情形， R^1 不為以式： $-NR^{1A}R^{1A'}$ 表示之基（在此， $R^{1A'}$ 為苯乙基）及式： $-OR^{1B}$ 表示之基（在此， R^{1B} 為甲基），

(iii) X 為 $=C(R^4)-$ ， A 為取代或非取代之非芳香族烴環之情形， R^1 不為以式： $-NR^{1A}R^{1A'}$ 表示之基（在此， $R^{1A'}$ 為取代或非取代之烷基）及式： $-OR^{1B}$ 表示之基（在此， R^{1B} 為取代或非取代之烷基），

(iv) X 為 $=C(R^4)-$ ， A 為取代或非取代之芳香族烴環， R^2 為氰基， R^1 為以式： $-NR^{1A}R^{1A'}$ 表示之基（在此， $R^{1A'}$ 為取代

或非取代之烷基)或式： $-OR^{1B}$ 表示之基(在此， R^{1B} 為甲基或乙基)之情形， R^3 為氫，

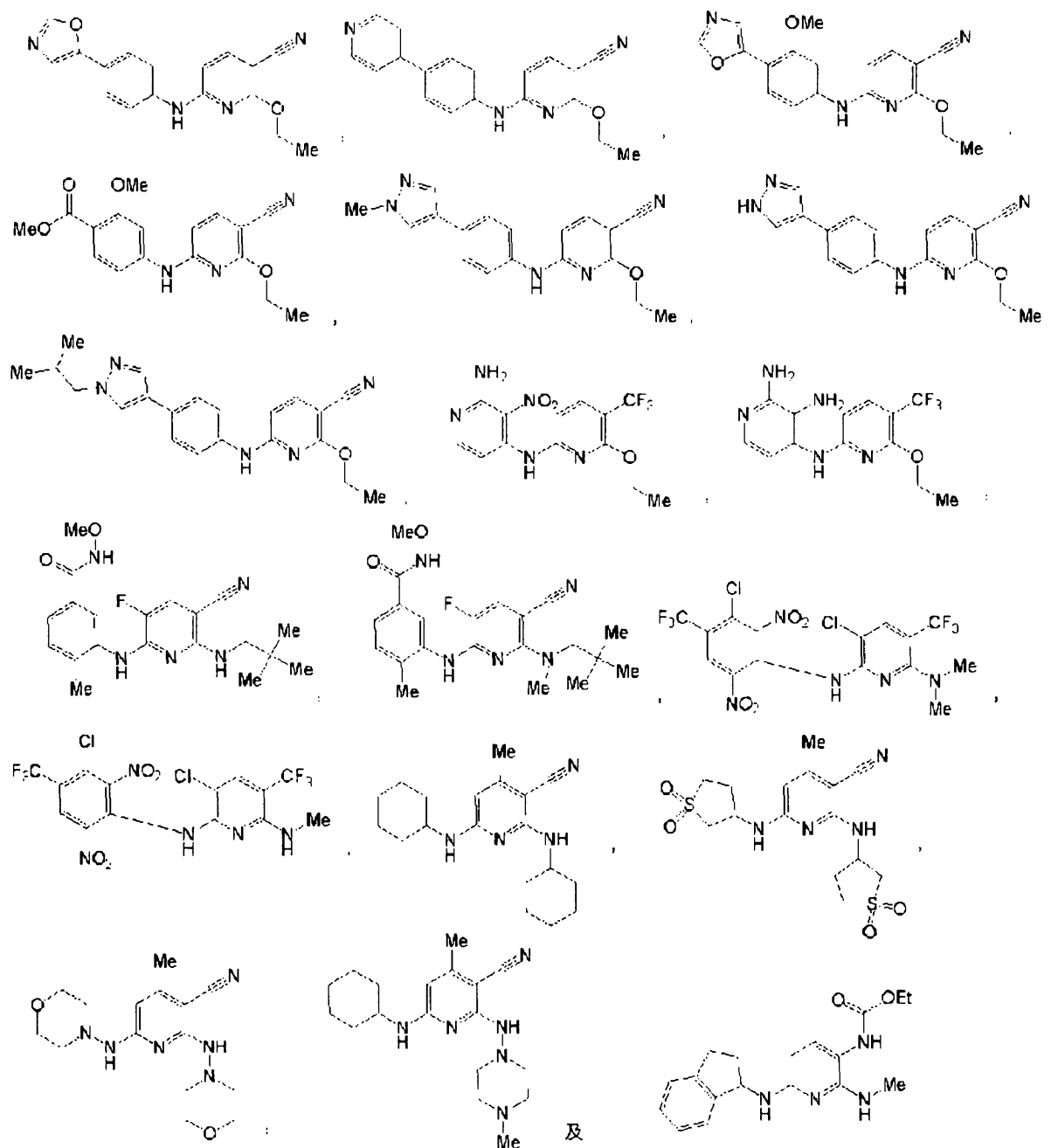
(v)X 為 $=C(R^4)-$ ，A 為非芳香族雜環之情形， R^1 不為以式： $-NR^{1A}R^{1A'}$ 表示之基(在此， $R^{1A'}$ 為取代或非取代之烷基)，

(vi)X 為 $=C(R^4)-$ 之情形， R^1 、 R^3 及 R^4 中之氫之數為 2 以下，

(vii)X 為 $=N-$ 之情形，A 為取代或非取代之芳香族煙環或取代或非取代之芳香族雜環(惟，取代或非取代之吡啶除外)， R^2 為氰基， R^3 為氫， R^1 不為：以式： $-NR^{1A}R^{1A'}$ 表示之基(在此， $R^{1A'}$ 為取代或非取代之烷基、取代或非取代之哌啶基及取代或非取代之環丙基)以及式： $-OR^{1B}$ 表示之基(在此， R^{1B} 為取代或非取代之烷基)，或

(viii)X 為 $=N-$ 之情形，A 為取代或非取代之芳香族煙環或取代或非取代之芳香族雜環(惟，取代或非取代之吡啶除外。)， R^2 為氰基， R^3 為氫， R^{5A} 不為：取代亞磺醯基、取代或非取代之胺甲醯基、羧基、取代或非取代之嗎啉基及取代磺醯基；

(惟，以下表示之化合物除外：



。

(2B) 如項目(1B)記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 R^1 為以式： $-NR^{1A}R^{1A'}$ 表示之基或式： $-OR^{1B}$ 表示之基(在此， R^{1A} 、 $R^{1A'}$ 及 R^{1B} 同項目(1B)之定義)，

R^2 為氰基、硝基、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之芳基、取代或非取代之雜芳基、取代或非取代之雜環基、取代或非取

代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之烷氧基羰基、取代胺基或羧基。

(3B) 如項目(1B)或(2B)記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 A 為取代或非取代之芳香族烴環。

(4B) 如項目(1B)~(3B)之中任一項記載之化合物、其在製藥上容許之鹽或此等的溶劑和物，其中 X 為 $=C(R^4)-$ (在此， R^4 同項目(1B)之定義)。

(5B) 如項目(1B)~(4B)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 X 為 $=CH-$ 。

(6B) 如項目(1B)~(5B)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 R^2 為氰基、硝基、取代或非取代之烷基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之芳基、取代或非取代之雜芳基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之烷氧基羰基、取代胺基或羧基。

(7B) 如項目(1B)~(6B)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 R^2 為氰基。

(8B) 如項目(1B)~(7B)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 R^3 為氫。

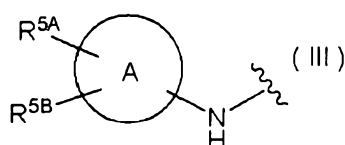
(9B) 如項目(1B)~(8B)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中， R^1 為以式： $-NHR^{1A}$ 表示之基或式： $-OR^{1B}$ 表示之基 (在此， R^{1A} 及 R^{1B} 同項目(1B)之定義)。

(10B) 如項目(1B)～(9B)之中任一項記載之化合物、其製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 R^1 為以式： $-NHR^{1A}$ 表示之基， R^{1A} 為取代或非取代之烷基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基。

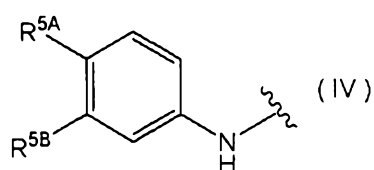
(11B) 如項目(1B)～(10B)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 R^1 為以式： $-OR^{1B}$ 表示之基， R^{1B} 為取代或非取代之環烷基。

(12B) 如項目(1B)～(11B)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中以式(III)表示之基為以式(IV)表示之基：

式(III)



式(IV)：



表示之基(在此， R^{5A} 及 R^{5B} 同項目(1B)之定義)。

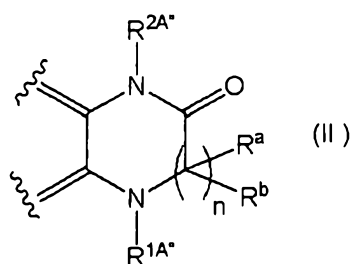
(13B) 如項目(1B)～(12B)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 R^{5A} 為取代或非取代之雜芳基或取代或非取代之烯基。

(14B) 如項目(1B)～(13B)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 R^{5A} 為取代或非取代之吡唑基、取代或非取代之咪唑基、取代或非取代之噁唑基、取代或非取代之噁二唑基或取代或非取代之烯基。

(15B) 如項目(1B)～(14B)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 R^{5B} 為氫、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺基或取代或非取代之烷基。

(16B) 如項目(1B)～(15B)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中，X 為 $=C(R^4)-$ (在此， R^4 同項目(1B)之定義)，

R^1 及 R^2 與相鄰的碳原子一起形成式(II)表示之化合物，
式(II)：



(式中， R^{1A*} 及 R^{2A*} 各自獨立為取代或非取代之烷基或取代或非取代之環烷基，

n 為 0～2 之整數， R^a 及 R^b 同項目(1B)之定義)，

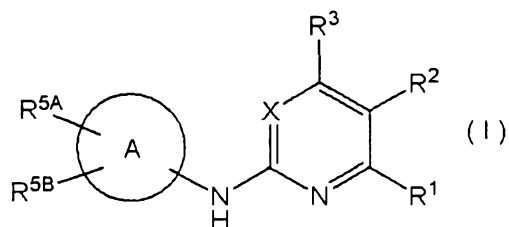
A 為取代或非取代之芳香族烴環，

R^3 為氫。

(17B) 一種醫藥組成物，含有項目(1B)～(16B)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物。

(18B) 如項目(17B)之醫藥組成物，為 TTK 抑制劑。

(19B) 一種具有 TTK 抑制活性之醫藥組成物，含有以式(I)表示之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，
式(I)



(式中，

X 為 $=C(R^4)-$ ，

A 為取代或非取代之芳香族烴環、取代或非取代之芳香族雜環(惟，取代或非取代之吡唑或縮合吡唑及取代或非取代之噻吩除外)、取代或非取代之非芳香族烴環或取代或非取代之非芳香族雜環，

R^1 為氫、取代或非取代之烷基、式： $-NR^{1A}R^{1A'}$ 表示之基或式： $-OR^{1B}$ 表示之基，

R^{1A} 為氫、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基，

$R^{1A'}$ 為取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基，

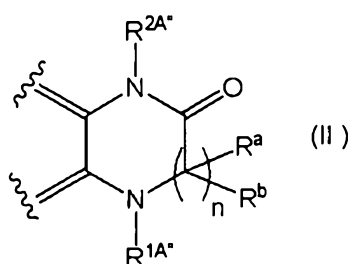
R^{1B} 為取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基，

R^2 為氰基、硝基、取代或非取代之烷基、取代或非取代之

烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之芳基、取代或非取代之雜芳基、取代或非取代之雜環基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之烷氧基羰基、取代胺基、鹵素、羧基或氫，或

R^1 及 R^2 與相鄰的碳原子一起，而為以式(II)表示之基，

式(II)：



(式中，

R^{1A} 及 R^{2A} 各自獨立為取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基，

R^a 及 R^b 各自獨立為氫或取代或非取代之烷基，

n 為 0~3 之整數)，

R^3 為氫、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基或鹵素，

R^4 為氫或鹵素，

R^{5A} 及 R^{5B} 各自獨立為氫、鹵素、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之環烷基、取代或非取代之環烯基、取代或非取代之芳基、取代或非取代之雜芳基、取代或非取代之雜環基、取代或

非取代之胺基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺甲醯基、式： $-SO_2-R'$ 表示之基、式： $-SO-R'$ 表示之基或式： $-SR'$ 表示之基，

R' 為氫、取代或非取代之烷基、取代或非取代之胺基、取代或非取代之芳基、取代或非取代之環烷基、取代或非取代之雜芳基或取代或非取代之雜環基。

(20B) 如項目(17B)～(19B)之中任一項記載之醫藥組成物，係用於治療或預防相關於 TTK 之疾病、殘障或狀態之醫藥。

(21B) 如項目(17B)～(20B)之中任一項記載之醫藥組成物，係用於癌症的治療及/或預防。

(22B) 一種癌症的預防或治療方法，其特徵在於投予項目(1B)～(16B)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物。

(23B) 一種項目(1B)～(16B)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物之用途，係用於製造癌症的治療藥及/或預防藥。

(24B) 如項目(1B)～(16B)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，係用於癌症的治療及/或預防。

(25B) 一種 TTK 抑制劑，含有項目(1B)～(16B)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許的鹽或此等的溶劑合物。

(26B) 一種抗癌劑，含有項目(1B)～(16B)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許的鹽或此等的溶劑合物。

(27B) 一種免疫系統疾病治療劑，含有項目(1B)～(16B)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許的鹽或此等的溶劑合物。

(28B) 一種免疫抑制劑，含有項目(1B)～(16B)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許的鹽或此等的溶劑合物。

(29B) 一種自體免疫疾病治療劑，含有項目(1B)～(16B)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許的鹽或此等的溶劑合物。

(30B) 一種方法、系統、裝置、套組等，係製造項目(1B)～(16B)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許的鹽或此等的溶劑合物。

(31B) 一種製備醫藥組成物之方法、系統、裝置、套組等，該醫藥組成物含有項目(1B)～(16B)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許的鹽或此等的溶劑合物。

(32B) 一種方法、系統、裝置、套組等，使用項目(1B)～(16B)之中任一項記載之化合物、其在製藥上可容許的鹽或此等的溶劑合物。

(33B) 一種癌症的預防或治療方法，其特徵在於，投予項目(19B)記載之具有 TTK 抑制活性之醫藥組成物。

因此，本發明之此等及其他優點，若閱讀以下之詳細說明即可明白。

【發明之效果】

本發明提供 TTK 蛋白質激酶之有效抑制劑，及提供對於癌症等 TTK 相關之疾病、殘障或狀態為有效的醫藥。

【實施方式】**【實施發明之形態】**

以下顯示本發明之最佳形態並說明。本說明書全體中，單數形之表現，只要無特別指明，應理解為也包含其複數形之概念。因此，單數形之修飾語等（例如英語之情形，「a」、「an」、「the」等冠詞等），只要無特別指明，應理解為也包含期複數形之概念。又，本說明書使用之用語，只要無特別指明，應理解為於該上述領域中通常使用之含意使用者。因此，只要未有其他定義，本說明書中使用的所有專門用語及科學技術用語，具有與本發明所屬領域之該技術領域中一般理解者相同含意。有衝突時，以本說明書（含定義）優先。

以下說明本說明書中使用的各用語的含意。各用語於本說明書中以統一過的含意使用，於單獨使用之情形，或與其他用語組合使用之情形，均一相同含意使用。

本說明書中使用之縮寫語記載如下。

【數 1】

縮寫語	名稱
HATU	O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎗六氟磷酸鹽
DIEA	N,N-二異丙胺
Et ₃ N	三乙胺
NMP	N-甲基吡咯烷酮
DMSO	二甲基亞砜
THF	四氫呋喃
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMA	N,N-二甲基乙酰胺
DCM	二氯甲烷
DME	1,2-二甲氧基乙烷
BBr ₃	三溴化硼
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
t-BuOH	第三丁醇
EtOAc	乙酸乙酯
DPPF	1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵
BINAP	2,2'-雙(二苯基膦)-1,1'-聯苯
S-Phos	2-二環己基膦-2',6'-二甲氧基聯苯
X-Phos	2-二環己基膦-2',4',6'-三異丙基聯苯
Xantphos	4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基咕啉
P(t-Bu) ₃	三第三丁基膦
PPh ₃	三苯基膦
Pd(PPh ₃) ₄	肆三苯基膦鉀
PdCl ₂	氯化鉀
Pd(OAc) ₂	乙酸鉀
Pd(dba) ₂	雙(二苯叉丙酮)鉀
Pd ₂ (dba) ₃	叁(二苯叉丙酮)雙鉀
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	氯化雙(三苯基膦)鉀
PdCl ₂ (dppf)·	[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]-二氯鉀
CH ₂ Cl ₂	(II)-二氯甲烷錯合物
Pd[P(t-Bu) ₃] ₂	雙(三第三丁基膦)鉀
Ac ₂ O	乙酸酐
POCl ₃	磷基氯化磷
MeI	碘甲烷
TosMIC	對甲苯磺酰基甲基異脲
mw	微波
Me	甲基
Et	乙基

本說明書中，「鹵素」例如：氟、氯、溴及碘。

本說明書中，「烷基」，包含碳數 1~10 之直鏈狀或分枝狀烷基，例如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、異己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基等。例如，碳數 1~6 或 1~4 之烷基，例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、異己基。

本說明書中，「烯基」，包含於上述「烷基」具有 1 個或 1 個以上之雙鍵之碳數 2~8 之直鏈狀或分枝狀烯基，例如，乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1,3-丁二烯基、3-甲基-2-丁烯基等。

本說明書中，「炔基」，包含上述「烷基」具有 1 個或 1 個以上之參鍵之碳數 2~8 之直鏈狀或分枝狀炔基，例如，乙炔基、丙炔基、丁炔基等。又，也可具有 1 個或 1 個以上之雙鍵。

本說明書中，「環烷基」，包含碳數 3~15 之環狀飽和烴基，例如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、交聯環式烴基、螺烴基等。例如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、交聯環式烴基。

又，本說明書中，「交聯環式烴基」，包含從 2 個以上之環共有 2 個或 2 個以上之原子之碳數 5~12 之脂肪族環除去 1 個氫而成之基團。具體而言，例：雙環[2.1.0]戊基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基及雙環[3.2.1]

辛基、參環[2.2.1.0]庚基、雙環[3.3.1]壬烷、1-金剛基、2-金剛基等。

又，本說明書中，「螺烴基」，包含從 2 個烴環共有 1 個碳原子而構成之環除去 1 個氫而成之基團。具體而言，例：螺[3.4]辛基等。

本說明書中，「環烯基」，包含碳數 3~7 之環狀不飽和脂肪族烴基，例如，環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基，例如：環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基。環烯基，也包含環中具不飽和鍵之交聯環式烴基及螺烴基。

本說明書中，「芳基」包含單環或縮合環之芳香族烴環。其也可與上述「環烷基」在所有可能的位置縮合。芳基為單環及縮合環任一情形，均可在所有可能的位置鍵結。例如，苯基、1-萘基、2-萘基、蒽基、四氫萘基等。例如，苯基、1-萘基、2-萘基。例如，苯基。

本說明書中，「芳香族烴環」，包含環內僅含碳原子之芳香族之 5~8 員環或此等 2 個以上縮合成之環。單環芳香族烴環，包含從 6 員芳香族烴環衍生之可在能取代之任意位置具有鍵結手之環。縮合芳香族烴環，包含 6 員芳香族烴環與 1~4 個之 6 員芳香族烴環縮合之可在能取代之任意位置具鍵結手之環。例如，6 員芳香族烴環。芳香族烴環，例如，苯環、萘環、蒽環、四氫萘環等。例如，苯環、萘環。

本說明書中，「非芳香族烴環」，包含環內僅含碳原

子之非芳香族之 3~8 員環或此等 2 個以上縮合之環。單環非芳香族烴環，包含從 3~8 員非芳香族烴環衍生之可於能取代之任意位置具鍵結手之基團。縮合非芳香族烴環，包含 5~8 員之非芳香族烴環與 1~4 個 5~8 員之非芳香族烴環縮合之也可在能取代之任意位置具鍵結手之基團。只要是非芳香族，可為飽和也可為不飽和。例如，5~6 員非芳香族烴環。非芳香族烴環，例如，環丙烷環、環丁烷環、環戊烷環、環己烷環、環庚烷環、環辛烷環、環丙烯環、環丁烯環、環戊烯環、環己烯環、環庚烯環。例如，環戊烷環、環己烷環、環戊烯環、環己烯環。

本說明書中，「雜芳基」，包含任意選擇之在環內含 1 個以上氧原子、硫原子、及/或氮原子之 5~8 員芳香族烴環。其可與上述「環烷基」、上述「芳基」、下述「雜環基」、或其他雜芳基在所有可能的位置縮合。雜芳基為單環及縮合環任一之情形，均能於所有可能的位置鍵結。例如，吡咯基(例如，1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基)、呋喃基(例如，2-呋喃基、3-呋喃基)、噻吩基(例如，2-噻吩基、3-噻吩基)、咪唑基(例如，2-咪唑基、4-咪唑基)、吡唑基(例如，1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基)、異噻唑基(例如，3-異噻唑基)、異𪗇唑基(例如，3-異𪗇唑基)、𪗇唑基(例如，2-𪗇唑基、4-𪗇唑基、5-𪗇唑基)、噻唑基(例如，2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、吡啶基(例如，2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、吡𪗇基(例如，2-吡𪗇基)、𪗇啶基(例如，2-𪗇啶基、4-𪗇啶基)、

嗒吡基(例如，3-嗒吡基)、四唑基(例如，1H-四唑基)、
噤二唑基(例如，1,3,4-噤二唑基)、噻二唑基(例如，1,3,4-噻二唑基)、引吡基(例如，2-引吡基、6-引吡基)、異
引噪基(例如，2-異引噪基)、引噪基(例如，1-引噪基、
2-引噪基、3-引噪基)、引唑基(例如，3-引唑基)、嘧
呤基(例如，8-嘧呤基)、喹吡基(例如，2-喹吡基)、異
喹啉基(例如，3-異喹啉基)、喹啉基(例如，2-喹啉基、
5-喹啉基)、呋吡基(例如，1-呋吡基)、噻吡基(例如，2-噻吡基)、喹唑啉基(例如，2-喹唑啉基)、嘧啉基(例如，
3-嘧啉基)、喋啶基(例如，2-喋啶基)、卟啉基(例如，2-卟啉基、4-卟啉基)、啡啶基(例如，2-啡啶基、3-啡
啶基)、吡啶基(例如，1-吡啶基、2-吡啶基)、二苯并呋喃基(例如，1-二苯并呋喃基、2-二苯并呋喃基)、苯并
咪唑基(例如，2-苯并咪唑基)、苯并異噤唑基(例如，3-
苯并異噤唑基)、苯并噤唑基(例如，2-苯并噤唑基)、苯并
噤二唑基(例如，4-苯并噤二唑基)、苯并異噻唑基(例如，
3-苯并異噻唑基)、苯并噻唑基(例如，2-苯并噻唑基)、
苯并呋喃基(例如，3-苯并呋喃基)、苯并噻吩基(例如，2-
苯并噻吩基)、二苯并噻吩基(例如，2-二苯并噻吩基)、
苯并二氧雜環戊烯基(例如，1,3-苯并二氧雜環戊烯基)
等。

本說明書中，「雜環基」，包含也可在環內包含 1~4 個氧原子、硫原子、及/或氮原子，也可在能取代之任意位置具鍵結手之非芳香族雜環。又，如此的非芳香族雜環也

可再以碳數 1~4 之烷基鏈交聯，非芳香族雜環(例 5~6 員環)或芳香族烴環(例如，苯環)也可縮合。若為非芳香族，可為飽和也可不飽和。例如 5~8 員環。例如，吡咯啉基(例如，1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基)、吡咯啉基(例如，1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基)、吡咯啉酮、咪唑啉基(例如，1-咪唑啉基、2-咪唑啉基、4-咪唑啉基)、咪唑啉基(例如，1-咪唑啉基、2-咪唑啉基、4-咪唑啉基)、咪唑啉酮、吡唑啉基(例如，1-吡唑啉基、3-吡唑啉基、4-吡唑啉基)、吡唑啉基(例如，1-吡唑啉基、3-吡唑啉基、4-吡唑啉基)、哌啉酮、哌啉基、哌啉基(例如，2-哌啉基、3-哌啉基、4-哌啉基)、哌啉基(例如，1-哌啉基、2-哌啉基)、哌啉基、嗎啉基(例如，2-嗎啉基、3-嗎啉基)、嗎啉基、四氫哌喃基、四氫呋喃基等。

本說明書中，「飽和雜環基」，包含上述「雜環基」當中，環內不具不飽和鍵(雙鍵)之環，也可在能取代之任意位置具鍵結手之非芳香族雜環。又，如此的非芳香族雜環可再以碳數 1~4 之烷基鏈交聯，也可非芳香族雜環(例:5~6 員環)或非芳香族烴環縮合。例如 5~8 員環。例如，吡咯啉基(例如，1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基)、吡咯啉酮、咪唑啉基(例如，1-咪唑啉基、2-咪唑啉基、4-咪唑啉基)、咪唑啉酮、吡唑啉基(例如，1-吡唑啉基、3-吡唑啉基、4-吡唑啉基)、哌啉酮、哌啉基、哌啉基(例如，2-哌啉基、3-哌啉基、4-哌啉基)、

哌啶基(例如, 1-哌啶基、2-哌啶基)、哌啶基、嗎啉基(例如, 2-嗎啉基、3-嗎啉基)、嗎啉基、四氫哌喃基、四氫呋喃基等。

本說明書中，「芳香族雜環」，包含任意選擇之在環內含 1 個以上氧原子、硫原子、及 / 或氮原子之芳香族之 5~8 員環或此等有 2 個以上縮合之環。單環芳香族雜環，包含從可於環內含 1~4 個氧原子、硫原子、及 / 或氮原子之 5~8 員芳香族烴環衍生之環。該單環芳香族雜環，也可在能取代之任意位置具鍵結手。縮合芳香族雜環，包含也可在環內含 1~4 個氧原子、硫原子、及 / 或氮原子之 5~8 員芳香族烴環與 1~4 個 5~8 員芳香族烴環或其他之 5~8 員芳香族雜環縮合之環。該縮合芳香族雜環，也可在能取代之任意位置具鍵結手。例如，5~6 員芳香族雜環。芳香族雜環，例如，吡咯環、呋喃環、噻吩環、咪唑環、吡啶環、異噻唑環、異𪔐唑環、𪔐唑環、噻唑環、吡啶環、吡嗪環、嘧啶環、嗒嗪環、四唑環、𪔐二唑環、噻二唑環、𪔐咻環、異𪔐咻環、𪔐咻環、𪔐唑環、𪔐呤環、喹𪔐環、異喹𪔐環、喹𪔐環、酞𪔐環、茶啖環、喹唑𪔐環、𪔐𪔐環、喋啖環、𪔐唑環、啡啖環、𪔐啖環、二苯并呋喃環、苯并咪唑環、苯并異𪔐唑環、苯并𪔐唑環、苯并𪔐唑環、苯并異噻唑環、苯并噻唑環、苯并呋喃環、苯并噻吩環、二苯并噻吩環、苯并 1,3-二𪔐唑環等。例如，噻吩環、吡啶環、呋喃環、噻唑環、𪔐唑環、嘧啶環。

本說明書中，「非芳香族雜環」，包含任意選擇之於

環內含 1 個以上氧原子、硫原子及/或氮原子之非芳香族 5～8 員環或此等 2 個以上縮合之環。例如，吡咯啉環、吡咯啉酮環、咪唑啉環、咪唑啉酮環、吡唑啉環、吡唑啉酮環、哌啶酮環、哌啶環、哌嗪環、哌嗪基環、嗎啉環、四氫吡喃環、四氫呋喃環、二氫吡喃環、二氫呋喃環等。例如，二氫吡喃環、四氫吡喃環、二氫呋喃環、四氫呋喃環。

本說明書中，「醯基」，包含甲醯基、取代或非取代之烷基羰基、取代或非取代之烯基羰基、取代或非取代之環烷基羰基、取代或非取代之環烯基羰基、取代或非取代之芳基羰基、取代或非取代之雜芳基羰基、取代或非取代之雜環基羰基。

本說明書中，「縮合吡唑」、「縮合嘧啶」、及「縮合吡啶」，包含吡唑、嘧啶、及吡啶與上述「環烷基」、上述「芳基」、上述「雜環基」、或上述「雜芳基」在所有可能之位置縮合之縮合環。縮合吡唑，例如，4,6-二氫-1H-噻吩并[3,4-c]吡唑等。縮合嘧啶，例如，6,7,8,9-四氫-5H-嘧啶并[4,5-d]氮呋等。縮合吡啶，例如：吡啶并[3,2-b]吡嗪、1,8-萘啶、喹啉等。

本說明書中，「烷氧基」，例如，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、2-戊氧基、3-戊氧基、正己氧基、異己氧基、2-己氧基、3-己氧基、正庚氧基、正辛氧基等。例如，C1-C6 烷氧基。又，例如，C1

— C4 烷氧基。特別指定碳數之情形，代表具有其數之範圍之碳數的「烷氧基」。

本說明書中，「取代或非取代之烷基」、「取代或非取代之烯基」、「取代或非取代之炔基」、「取代或非取代之環烷基」、「取代或非取代之環烯基」、「取代或非取代之芳基」、「取代或非取代之雜芳基」、「取代或非取代之雜環基」、「取代或非取代之飽和雜環基」、「取代或非取代之烷氧基」、「取代或非取代之鹼基」、「取代或非取代之烷氧基羰基」、「取代或非取代之哌啶」、「取代或非取代之噻吩」、「取代或非取代之四氫吡喃」、「取代或非取代之縮合嘧啶」、「取代或非取代之縮合吡啶」、「取代或非取代之四氫呋喃」、「取代或非取代之芳香族烴環」、「取代或非取代之非芳香族烴環」、「取代或非取代之芳香族雜環」、「取代或非取代之非芳香族雜環」、「取代或非取代之吡唑基」、「取代或非取代之咪唑基」、「取代或非取代之噁唑基」、「取代或非取代之噁二唑基」、「取代或非取代之吡唑」、「取代或非取代之吡啶」、「取代或非取代之哌啶基」、「取代或非取代之環丙基」、「取代亞磺醯基」、「取代或非取代之嗎啉基」、或「取代磺醯基」中之取代基，例如，羥基、羧基、鹵素、鹵素化烷基（例： CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CCl_3 ）、硝基、亞硝基、氰基、烷基（例：甲基、乙基、異丙基、第三丁基）、烯基（例：乙烯基）、炔基（例：乙炔基）、環烷基（例：環己基、環丙基、金剛基）、環烷基烷基（例：環己基甲基、金剛基甲基）、環

烯基(例：環丙烯基)、芳基(例：苯基、萘基)、芳基烷基(例：苄基、苯乙基)、雜芳基(例：吡唑基、吡啶基、呋喃基)、雜芳基烷基(例：吡啶基甲基)、雜環基(例：哌啶基、四氫哌喃基)、雜環基烷基(例：嗎啉基甲基)、烷氧基(例：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基)、鹵素化烷氧基(例： OCF_3)、烯氧基(例：乙烯氧基、烯丙氧基)、芳氧基(例：苯氧基)、烷氧基羰基(例：甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基)、芳基烷氧基(例：苄氧基)、非取代胺基、取代胺基[例：烷基胺基(例：甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基)、醯基胺基(例：乙醯基胺基、苯甲醯基胺基)、芳基烷基胺基(例：苄基胺基、三苯甲基胺基)、羥基胺基]、烷基胺基烷基(例：二乙基胺基甲基)、胺磺醯基、側氧基、胺甲醯基等構成之群組中選出。也可經 1~4 個該取代基取代。

本說明書中，「取代或非取代之胺基」、「取代胺基」及「取代或非取代之胺甲醯基」之取代基，例：烷基、烯基、芳基、雜芳基、烷基羰基、芳基羰基、雜芳基羰基、雜環基羰基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、雜芳氧基羰基、雜環氧基羰基、胺磺醯基、胺甲醯基、烷基磺醯基、環烷基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、雜環基磺醯基、烷基亞磺醯基、環烷基亞磺醯基、芳基亞磺醯基、雜芳基亞磺醯基、雜環基亞磺醯基、羥基、巯基、亞磺酸基、磺基、胺基等。

本說明書中，「取代或非取代之烷氧基」、及「鹵素化烷基」之烷基部分，意指上述「烷基」。

本說明書中，「取代或非取代之烷氧基」、「取代或非取代之烷氧基羰基」、及「鹵素化烷氧基」之烷氧基部分，意指上述「烷氧基」。

本發明之化合物之製藥上可容許之鹽，例如以下之鹽。

鹼性鹽，例如：鈉鹽、鉀鹽等鹼金屬鹽；鈣鹽、鎂鹽等鹼土類金屬鹽；銨鹽；三甲基胺鹽、三乙基胺鹽、二環己基胺鹽、乙醇胺鹽、二乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、普魯卡因鹽、美洛明（Meglumine）鹽、二乙醇胺鹽或乙二胺鹽等脂肪族胺鹽；N,N-二苄基乙二胺鹽、苄明（Benethamine）鹽等芳烷基胺鹽；吡啶鹽、甲吡啶（picoline）鹽、喹啉鹽、異喹啉鹽等雜環芳香族胺鹽；四甲基銨鹽、四乙基銨鹽、苄基三甲基銨鹽、苄基三乙基銨鹽、苄基三丁基銨鹽、甲基三辛基銨鹽、四丁基銨鹽等第4級銨鹽；精胺酸鹽、離胺酸鹽等鹼性胺基酸鹽等。

酸性鹽，例如：乙酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、碳酸鹽、碳酸氫鹽、過氯酸鹽等無機酸鹽；乙酸鹽、丙酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、酒石酸鹽、蘋果酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽等有機酸鹽；甲磺酸鹽、羥乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽等磺酸鹽；天冬胺酸鹽、麩胺酸鹽等酸性胺基酸等。

本說明書中，溶劑合物，意指本發明之化合物或其製藥上可容許之鹽之溶劑合物，例如，醇（例：乙醇）合物或水合物等。水合物，例：1水合物、2水合物等。

又，式(I)之化合物之一個以上之氮、碳或其他原子，

能以氫、碳或其他原子之同位素取代。式(I)之化合物，包含式(I)之化合物之所有的放射性標記體。式(I)之化合物之其「放射性標記化」、「放射性標記體」等，也包含在本發明，作為代謝藥物動態研究及鍵結分析中之研究及/或診斷工具有用。又，作為醫藥品也有用。

本發明之式(I)之化合物可納入的同位素之例，各如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、及 ^{36}Cl ，包含氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、及氯。本發明之放射性標記化合物，可利用該技術領域周知之方法製備。例如，式(I)之氬標記化合物，例如可利用使用氬之觸媒的脫鹵素化反應，在式(I)之特定之化合物導入氬而製備。此方法，也可包含於適當的觸媒，例如Pd/C之存在下、鹼之存在或非存在下，使將式(I)之化合物適當地經鹵素取代之前驅物與氬氣反應。用於製備其他氬標記化合物之適當方法，可參照文獻 *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6* (1987年)。 ^{14}C -標記化合物，可利用具 ^{14}C 碳之原料製備。

(本發明之較佳吡啶及嘧啶衍生物化合物)

此具有TTK抑制活性之醫藥組成物中包含之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物或前驅藥(酯、醯胺等)中，上述取代基可使用本說明書記載之任意取代基，例如，可使用於解決課題之方法中例示之任意較佳取代基。

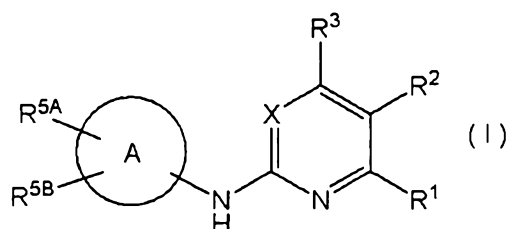
考慮本發明之吡啶及嘧啶衍生物時，可考慮以下的要

素。

本發明之較佳實施形態，例如以下(A1)～(A12)、(B1)～(B6)、(C1)～(C13)、及(D1)～(D6)。若無特別指明，各記號與上述記載同義。

(A1)

通式(I)：



中，

X，例如： $=C(R^4)-$ 或 $=N-$ 。

例如，X，例如： $=C(R^4)-$ 。

例如，X，例如： $=CH-$ 。

例如，X，例如： $=N-$ 。

A，例：取代或非取代之芳香族烴環、取代或非取代之芳香族雜環(惟，取代或非取代之吡啶或縮合吡啶(例如，4,6-二氫-1H-噻吩并[3,4-c]吡啶除外。))、取代或非取代之非芳香族碳化氫環或取代或非取代之非芳香族雜環。

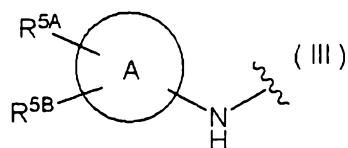
例如，A，例：取代或非取代之芳香族烴環、取代或非取代之芳香族雜環(惟，取代或非取代之吡啶或縮合吡啶及取代或非取代之噻吩除外。))、取代或非取代之非芳香族烴環或取代或非取代之非芳香族雜環。

例如，A，例：取代或非取代之芳香族烴環。

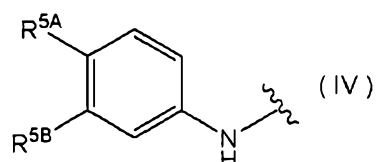
例如，A中，以式(III)表示之基例如以式(IV)表示之

基：

式 (III)



式 (IV)：



R^1 ，例如氫、取代或非取代之烷基、式： $-NR^{1A}R^{1A'}$ 表示之基或式： $-OR^{1B}$ 表示之基。

例如， R^1 ，例如式： $-NR^{1A}R^{1A'}$ 表示之基或式： $-OR^{1B}$ 表示之基。

例如， R^1 ，例如式： $-NHR^{1A'}$ 表示之基或式： $-OR^{1B}$ 表示之基。

例如， R^1 ，例如以式： $-NHR^{1A'}$ 表示之基。

例如， R^1 ，例如以式： $-OR^{1B}$ 表示之基。

在此 R^{1A} ，例如氫、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基。

在此 $R^{1A'}$ ，例如取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基。

在此， R^{1B} ，例如取代或非取代之烷基、取代或非取代

之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基。

例如， R^1 ，例如以式： $-NHR^{1A}$ 表示之基， R^{1A} 例：取代或非取代之烷基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基。

例如， R^1 ，例如以式： $-OR^{1B}$ 表示之基， R^{1B} ，例：取代或非取代之環烷基。

R^2 ，例：氰基、硝基、取代或非取代之烷基、取代或非取代之芳基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之雜芳基、取代或非取代之雜環基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之烷氧基羰基、取代胺基、鹵素、羧基或氫。

例如， R^2 例：氰基、硝基、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之芳基、取代或非取代之雜芳基、取代或非取代之雜環基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之烷氧基羰基、取代胺基或羧基。

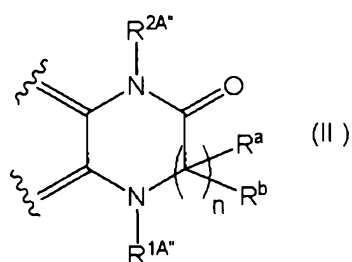
例如， R^2 ，例：氰基、硝基、取代或非取代之烷基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之芳基、取代或非取代之雜芳基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之烷氧基羰基、取代胺基或羧基。

例如， R^2 例：氰基。

或、 R^1 及 R^2 也可與相鄰的碳原子一起，形成以式(II)

表示之基，

式 (II)：



在此式中，

R^{1A} 及 R^{2A} 例：各自獨立為取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基。

例如， R^{1A} 及 R^{2A} ，例：各自獨立為取代或非取代之烷基或取代或非取代之環烷基。

R^a 及 R^b ，例：各自獨立為氫或取代或非取代之烷基。

n 例：0～3 之整數。

例如， n 例：0～2 之整數。

R^3 ，例：氫、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基或鹵素。

例如， R^3 ，例如氫。

例如， R^3 ，例如取代或非取代之烷基。

R^4 ，例如氫或鹵素。

例如， R^4 ，例如氫。

R^{5A} 及 R^{5B} ，例：各自獨立為氫、鹵素、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代

或非取代之環烷基、取代或非取代之環烯基、取代或非取代之芳基、取代或非取代之雜芳基、取代或非取代之雜環基、取代或非取代之胺基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺甲醯基、式： $-\text{SO}_2-$ R' 表示之基、式： $-\text{SO}-\text{R}'$ 表示之基或式： $-\text{SR}'$ 表示之基。

例如， $\text{R}^{5\text{A}}$ ，例：取代或非取代之雜芳基或取代或非取代之烯基。

例如， $\text{R}^{5\text{A}}$ ，例：取代或非取代之吡唑基、取代或非取代之咪唑基、取代或非取代之噁唑基、取代或非取代之噁二唑基或取代或非取代之烯基。

例如， $\text{R}^{5\text{B}}$ ，例：氫、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺基或取代或非取代之烷基。

在此， R' ，例：氫、取代或非取代之烷基、取代或非取代之胺基、取代或非取代之芳基、取代或非取代之環烷基、取代或非取代之雜芳基或取代或非取代之雜環基。

惟，(i)X 為 $=\text{C}(\text{R}^4)-$ ，A 為取代或非取代之嘓啉、取代或非取代之噻吩、取代或非取代之四氫吡喃、取代或非取代之縮合嘓啉(例如，6, 7, 8, 9-四氫-5H-嘓啉并[4, 5-d]氮呋)、取代或非取代之縮合吡啉(例如，吡啉并[3, 2-b]吡啉、1, 8-萘啉、喹啉)或取代或非取代之四氫呋喃之情形， R^2 為氰基。

惟，(ii)X 為 $=\text{C}(\text{R}^4)-$ ，A 為取代或非取代之芳香族烴環， R^2 為硝基之情形， R^1 不為以式： $-\text{NR}^{1\text{A}}\text{R}^{1\text{A}'}$ 表示之基

(在此， $R^{1A'}$ 為苯乙基)及式： $-OR^{1B}$ 表示之基(在此， R^{1B} 為甲基)。

惟，(iii)X 為 $=C(R^4)-$ ，A 為取代或非取代之非芳香族烴環之情形， R^1 不為以式： $-NR^{1A}R^{1A'}$ 表示之基(在此， $R^{1A'}$ 為取代或非取代之烷基)及式： $-OR^{1B}$ 表示之基(在此， R^{1B} 為取代或非取代之烷基)。

惟，(iv)X 為 $=C(R^4)-$ ，A 為取代或非取代之芳香族烴環， R^2 為氰基， R^1 為以式： $-NR^{1A}R^{1A'}$ 表示之基(在此， $R^{1A'}$ 為取代或非取代之烷基)或式： $-OR^{1B}$ 表示之基(在此， R^{1B} 為甲基或乙基)之情形， R^3 為氫。

惟，(v)X 為 $=C(R^4)-$ ，A 為非芳香族雜環之情形， R^1 不為以式： $-NR^{1A}R^{1A'}$ 表示之基(在此， $R^{1A'}$ 為取代或非取代之烷基)。

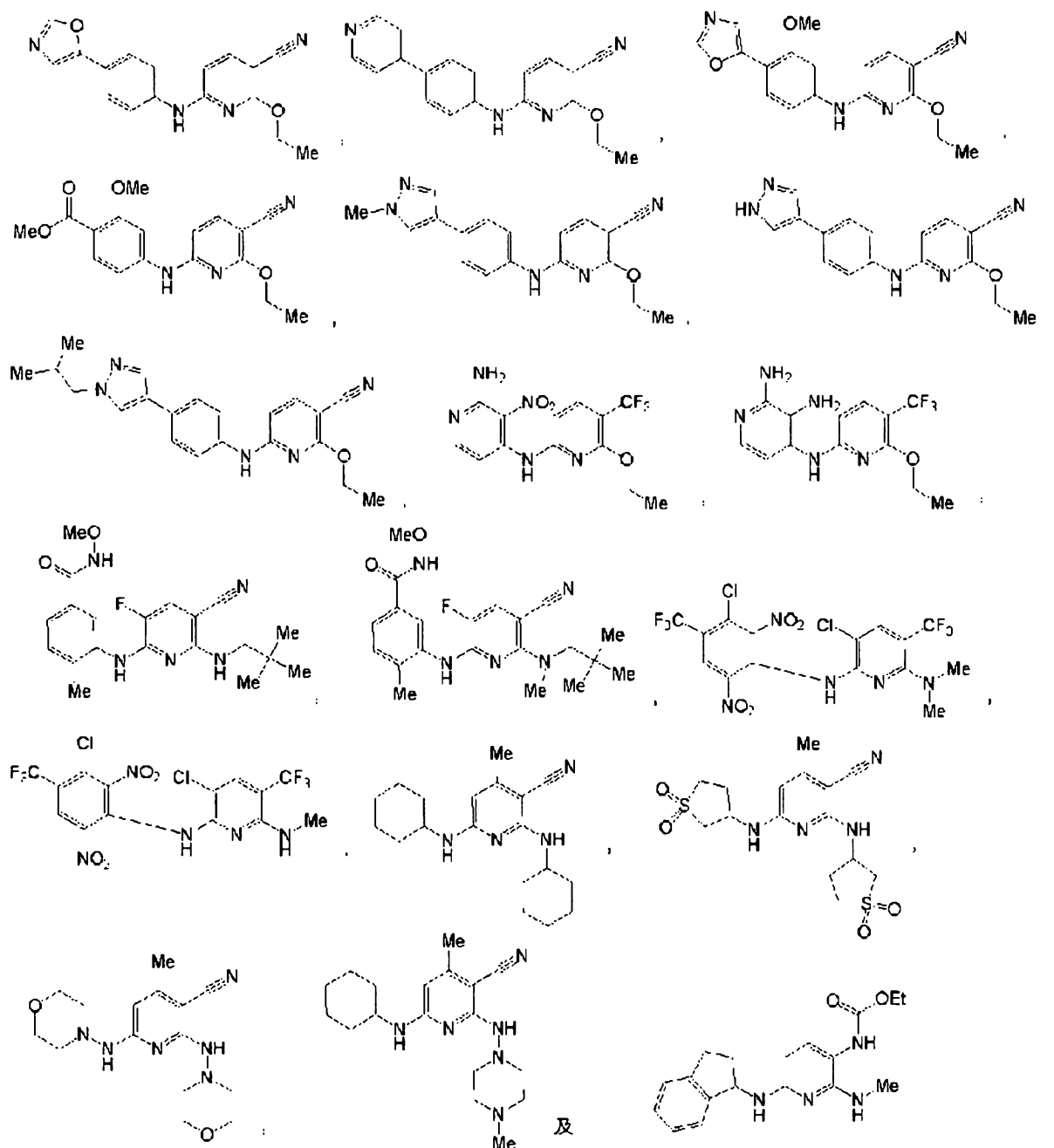
惟，(vi)X 為 $=C(R^4)-$ 之情形， R^1 、 R^3 及 R^4 當中，氫之數為 2 以下。

惟，(vii)X 為 $=N-$ 之情形，A 為取代或非取代之芳香族烴環或取代或非取代之芳香族雜環(惟，取代或非取代之吡啶除外)， R^2 為氰基， R^3 為氫， R^1 不為：以式： $-NR^{1A}R^{1A'}$ 表示之基(在此， $R^{1A'}$ 為取代或非取代之烷基、取代或非取代之哌啶基及取代或非取代之環丙基)以及式： $-OR^{1B}$ 表示之基(在此， R^{1B} 為取代或非取代之烷基)。

惟，(viii)X 為 $=N-$ 之情形，A 為取代或非取代之芳香族烴環或取代或非取代之芳香族雜環(惟，取代或非取代之吡啶除外。)， R^2 為氰基， R^3 為氫， R^{5A} 不為：取代亞磺醯

基、取代或非取代之胺甲醯基、羧基、取代或非取代之嗎啉基及取代磺醯基。

惟，以下表示之化合物除外：



以下實施形態，也為 1 個實施形態。

(A2)

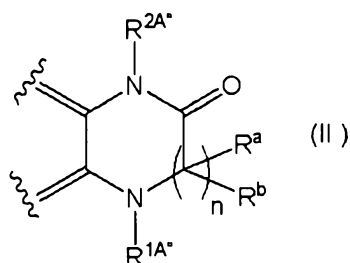
各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)為同義。

通式(I)中

X，例如： $=C(R^4)-$ （在此， R^4 與上述項目(1A)或(1B)為同義）。

R^1 及 R^2 ，也可為 R^1 及 R^2 與相鄰的碳原子一起，而形成以式(II)表示之基，

式(II)：



。

在此式中，

R^{1A} 及 R^{2A} ，例：各自獨立為取代或非取代之烷基或取代或非取代之環烷基。

n 例：0~2 之整數。

A 例：取代或非取代之芳香族烴環。

R^3 例：氫。

(A3)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)為同義。

通式(I)中

X 為 $=CH-$ ，

A 為取代或非取代之芳香族烴環，

R^1 為以式： $-NHR^{1A}$ 表示之基，

R^{1A} 為取代或非取代之烷基、取代或非取代之環烷基或取

代或非取代之飽和雜環基，

R^2 為氰基，

R^3 為氫，

R^{5A} 為取代或非取代之雜芳基或取代或非取代之烯基，

R^{5B} 為氫、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺基或取代或非取代之烷基。

(A4)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)為同義。

通式(I)中

X 為 $=CH-$ ，

A 為取代或非取代之苯，

R^1 為以式： $-NHR^{1A'}$ 表示之基，

$R^{1A'}$ 為取代或非取代之烷基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基，

R^2 為氰基，

R^3 為氫，

R^{5A} 為取代或非取代之雜芳基或取代或非取代之烯基，

R^{5B} 為氫、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺基或取代或非取代之烷基。

(A5)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)為同義。

通式(I)中

X 為 $=CH-$,

A 為取代或非取代之苯 ,

R^1 為以式 : $-NHR^{1A'}$ 表示之基 ,

$R^{1A'}$ 為取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基 ,

R^2 為氰基 ,

R^3 為氫 ,

R^{5A} 為取代或非取代之雜芳基或取代或非取代之烯基 ,

R^{5B} 為氫、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺基或取代或非取代之烷基。

(A6)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)為同義。

通式(I)中

X 為 $=CH-$,

A 為取代或非取代之苯 ,

R^1 為以式 : $-NHR^{1A'}$ 表示之基 ,

$R^{1A'}$ 為取代或非取代之環烷基 ,

R^2 為氰基 ,

R^3 為氫 ,

R^{5A} 為取代或非取代之雜芳基或取代或非取代之烯基 ,

R^{5B} 為氫、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺基或取代或非取代之烷基。

(A7)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)為同義。

通式(I)中

X 為 $=CH-$ ，

A 為取代或非取代之苯，

R^1 為以式： $-NHR^{1A'}$ 表示之基，

$R^{1A'}$ 為取代或非取代之環烷基，

R^2 為氰基，

R^3 為氫，

R^{5A} 為取代或非取代之雜芳基，

R^{5B} 為氫、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺基或取代或非取代之烷基。

(A8)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)為同義。

通式(I)中

X 為 $=CH-$ ，

A 為取代或非取代之苯，

R^1 為以式： $-NHR^{1A'}$ 表示之基，

$R^{1A'}$ 為取代或非取代之環烷基，

R^2 為氰基，

R^3 為氫，

R^{5A} 為取代或非取代之吡唑基、取代或非取代之咪唑基、取代或非取代之噁唑基、取代或非取代之噁二唑基或取代或

非取代之烯基，

R^{5B} 為氫、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺基或取代或非取代之烷基。

(A9)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)為同義。

通式(I)中

X 為 $=CH-$ ，

A 為取代或非取代之苯，

R^1 為以式： $-NHR^{1A}$ 表示之基，

R^{1A} 為取代或非取代之環烷基，

R^2 為氰基，

R^3 為氫，

R^{5A} 為經 C1—C6 烷基取代之吡唑基或非取代之吡唑基、經 C1—C6 烷基取代之咪唑基或非取代之咪唑基、經 C1—C6 烷基取代之噁唑基或非取代之噁唑基、經 C1—C6 烷基取代之噁二唑基或非取代之噁二唑基或經胺甲醯基取代之烯基或非取代之烯基，

R^{5B} 為氫、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺基或取代或非取代之烷基。

(A10)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)為同義。

通式(I)中

X 為 $=CH-$ ，

A 為取代或非取代之苯，

R^1 為以式： $-NHR^{1A}$ 表示之基，

R^{1A} 為取代或非取代之環烷基，

R^2 為氰基，

R^3 為氫，

R^{5A} 為經 C1-C6 烷基取代之吡唑基或非取代之吡唑基或經
胺甲醯基取代之烯基或非取代之烯基，

R^{5B} 為氫、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺基或
取代或非取代之烷基。

(A11)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)
為同義。

通式(I)中

X 為 $=CH-$ ，

A 為取代或非取代之苯，

R^1 為以式： $-NHR^{1A}$ 表示之基，

R^{1A} 為取代或非取代之環烷基，

R^2 為氰基，

R^3 為氫，

R^{5A} 為經 C1-C6 烷基取代之吡唑基或非取代之吡唑基或經
胺甲醯基取代之烯基或非取代之烯基，

R^{5B} 為取代或非取代之烷氧基。

(A12)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)為同義。

通式(I)中

X 為 $=CH-$ ，

A 為取代或非取代之苯，

R^1 為以式： $-NHR^{1A'}$ 表示之基，

$R^{1A'}$ 為取代或非取代之環烷基，

R^2 為氰基，

R^3 為氫，

R^{5A} 為經 C1—C6 烷基取代之吡啶基或非取代之吡啶基或經胺甲醯基取代之烯基或非取代之烯基，

R^{5B} 為經氰基取代之烷氧基或非取代之烷氧基。

(A1)~(A12)中，A 例：非取代(除去 R^{5A} 及 R^{5B})之芳香族烴環、非取代(除去 R^{5A} 及 R^{5B})之芳香族雜環、非取代(除去 R^{5A} 及 R^{5B})之非芳香族烴環、非取代(除去 R^{5A} 及 R^{5B})之非芳香族雜環、非取代(除去 R^{5A} 及 R^{5B})之苯。

(B1)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)為同義。

通式(I)中

X 為 $=CH-$ ，

A 為取代或非取代之吡啶，

R^1 為以式： $-NHR^{1A'}$ 表示之基，

$R^{1A'}$ 為取代或非取代之環烷基，

R^2 為 氰基，

R^3 為 氫，

R^{5A} 為 取代或非取代之雜芳基，

R^{5B} 為 氫、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺基或取代或非取代之烷基。

(B2)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)為同義。

通式(I)中

X 為 $=CH-$ ，

A 為 取代或非取代之吡啶，

R^1 為 以式： $-NHR^{1A}$ 表示之基，

R^{1A} 為 取代或非取代之環烷基，

R^2 為 氰基，

R^3 為 氫，

R^{5A} 為 取代或非取代之吡唑基、取代或非取代之咪唑基、取代或非取代之噁唑基、取代或非取代之噁二唑基或取代或非取代之烯基，

R^{5B} 為 氫、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺基或取代或非取代之烷基。

(B3)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)為同義。

通式(I)中

X 為 $=CH-$ ，

A 為取代或非取代之吡啶，

R^1 為以式： $-NHR^{1A'}$ 表示之基，

$R^{1A'}$ 為取代或非取代之環烷基，

R^2 為氰基，

R^3 為氫，

R^{5A} 為經 C1—C6 烷基取代之吡唑基或非取代之吡唑基、經 C1—C6 烷基取代之咪唑基或非取代之咪唑基、經 C1—C6 烷基取代之噁唑基或非取代之噁唑基、經 C1—C6 烷基取代之噁二唑基或非取代之噁二唑基或經胺甲醯基取代之烯基或非取代之烯基，

R^{5B} 為氫、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺基或取代或非取代之烷基。

(B4)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)為同義。

通式(I)中

X 為 $=CH-$ ，

A 為取代或非取代之吡啶，

R^1 為以式： $-NHR^{1A'}$ 表示之基，

$R^{1A'}$ 為取代或非取代之環烷基，

R^2 為氰基，

R^3 為氫，

R^{5A} 為經 C1—C6 烷基取代之吡唑基或非取代之吡唑基或經

胺甲鹽基取代之烯基或非取代之烯基，

R^{5B} 為氫、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺基或取代或非取代之烷基。

(B5)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)為同義。

通式(I)中

X 為 $=CH-$ ，

A 為取代或非取代之吡啶，

R^1 為以式： $-NHR^{1A'}$ 表示之基，

$R^{1A'}$ 為取代或非取代之環烷基，

R^2 為氰基，

R^3 為氫，

R^{5A} 為經 C1-C6 烷基取代之吡啶基或非取代之吡啶基或經胺甲鹽基取代之烯基或非取代之烯基，

R^{5B} 為取代或非取代之烷氧基。

(B6)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)為同義。

通式(I)中

X 為 $=CH-$ ，

A 為取代或非取代之吡啶，

R^1 為以式： $-NHR^{1A'}$ 表示之基，

$R^{1A'}$ 為取代或非取代之環烷基，

R^2 為氰基，

R^3 為氫，

R^{5A} 為經 C1—C6 烷基取代之吡啶基或非取代之吡啶基或經
胺甲醯基取代之烯基或非取代之烯基，

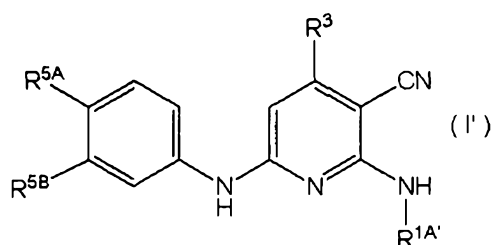
R^{5B} 為經氰基取代之烷氧基或非取代之烷氧基。

(B1)~(B6)中，A 例：非取代(除去 R^{5A} 及 R^{5B})之吡啶。

(C1)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)
為同義。

通式(I')：



式中，

$R^{1A'}$ 為取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環
基，

R^3 為氫或取代或非取代之烷基，

R^{5A} 為取代或非取代之雜芳基，

R^{5B} 為氫、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺基或
取代或非取代之烷基。

(C2)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)
為同義。

通式(I')中

$R^{1A'}$ 為取代或非取代之環烷基，

R^3 為氫或取代或非取代之烷基，

R^{5A} 為取代或非取代之雜芳基，

R^{5B} 為氫、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺基或取代或非取代之烷基。

(C3)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)為同義。

通式(I')中

$R^{1A'}$ 為取代或非取代之環烷基，

R^3 為氫，

R^{5A} 為取代或非取代之雜芳基，

R^{5B} 為氫、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺基或取代或非取代之烷基。

(C4)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)為同義。

通式(I')中

$R^{1A'}$ 為取代或非取代之環烷基，

R^3 為氫，

R^{5A} 為取代或非取代之吡唑基、取代或非取代之咪唑基、取代或非取代之噁唑基、取代或非取代之噁二唑基或取代或非取代之烯基，

R^{5B} 為氫、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺基或

取代或非取代之烷基。

(C5)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)為同義。

通式(I')中

$R^{1A'}$ 為取代或非取代之環烷基，

R^3 為氫，

R^{5A} 為經 C1—C6 烷基取代之吡唑基或非取代之吡唑基、經 C1—C6 烷基取代之咪唑基或非取代之咪唑基、經 C1—C6 烷基取代之噁唑基或非取代之噁唑基、經 C1—C6 烷基取代之噁二唑基或非取代之噁二唑基或經胺甲醯基取代之烯基或非取代之烯基，

R^{5B} 為氫、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺基或取代或非取代之烷基。

(C6)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)為同義。

通式(I')中

$R^{1A'}$ 為取代或非取代之環烷基，

R^3 為氫，

R^{5A} 為經 C1—C6 烷基取代之吡唑基或非取代之吡唑基或經胺甲醯基取代之烯基或非取代之烯基，

R^{5B} 為氫、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺基或取代或非取代之烷基。

(C7)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)為同義。

通式(I')中

$R^{1A'}$ 為取代或非取代之環烷基，

R^3 為氫，

R^{5A} 為經 C1-C6 烷基取代之吡唑基或非取代之吡唑基或經胺甲醯基取代之烯基或非取代之烯基，

R^{5B} 為取代或非取代之烷氧基。

(C8)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)為同義。

通式(I')中

$R^{1A'}$ 為取代或非取代之環烷基，

R^3 為氫，

R^{5A} 為經 C1-C6 烷基取代之吡唑基或非取代之吡唑基或經胺甲醯基取代之烯基或非取代之烯基，

R^{5B} 為經氰基取代之烷氧基或非取代之烷氧基。

(C9)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)為同義。

通式(I')中

$R^{1A'}$ 為取代或非取代之環烷基，

R^3 為取代或非取代之烷基，

R^{5A} 為取代或非取代之吡唑基、取代或非取代之咪唑基、取代或非取代之噁唑基、取代或非取代之噁二唑基或取代或非取代之烯基，

R^{5B} 為氫、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺基或取代或非取代之烷基。

(C10)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)為同義。

通式(I')中

$R^{1A'}$ 為取代或非取代之環烷基，

R^3 為取代或非取代之烷基，

R^{5A} 為經 C1—C6 烷基取代之吡唑基或非取代之吡唑基、經 C1—C6 烷基取代之咪唑基或非取代之咪唑基、經 C1—C6 烷基取代之噁唑基或非取代之噁唑基、經 C1—C6 烷基取代之噁二唑基或非取代之噁二唑基或經胺甲醯基取代之烯基或非取代之烯基，

R^{5B} 為氫、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺基或取代或非取代之烷基。

(C11)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)為同義。

通式(I')中

$R^{1A'}$ 為取代或非取代之環烷基，

R^3 為取代或非取代之烷基，

R^{5A} 為經 C1—C6 烷基取代之吡唑基或非取代之吡唑基或經
胺甲醯基取代之烯基或非取代之烯基，

R^{5B} 為氫、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺基或
取代或非取代之烷基。

(C12)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)
為同義。

通式(I')中

$R^{1A'}$ 為取代或非取代之環烷基，

R^3 為取代或非取代之烷基，

R^{5A} 為經 C1—C6 烷基取代之吡唑基或非取代之吡唑基或經
胺甲醯基取代之烯基或非取代之烯基，

R^{5B} 為取代或非取代之烷氧基。

(C13)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)
為同義。

通式(I')中

$R^{1A'}$ 為取代或非取代之環烷基，

R^3 為取代或非取代之烷基，

R^{5A} 為經 C1—C6 烷基取代之吡唑基或非取代之吡唑基或經
胺甲醯基取代之烯基或非取代之烯基，

R^{5B} 為經氰基取代之烷氧基或非取代之烷氧基。

(D1)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)

2

$R^{1A'}$ 及 $R^{2A'}$ 各自獨立為取代或非取代之烷基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基。

(D3)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)為同義。

通式(I'')中，

R^{5A} 為經 C1-C6 烷基取代之吡唑基或非取代之吡唑基、經 C1-C6 烷基取代之咪唑基或非取代之咪唑基、經 C1-C6 烷基取代之噁唑基或非取代之噁唑基、經 C1-C6 烷基取代之噁二唑基或非取代之噁二唑基或經胺甲醯基取代之烯基或非取代之烯基，

R^{5B} 為氫、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺基或取代或非取代之烷基，

R^a 及 R^b 各自獨立為氫，

n 為 0~3 之整數，

$R^{1A'}$ 及 $R^{2A'}$ 各自獨立為取代或非取代之烷基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基。

(D4)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)為同義。

通式(I'')中，

R^{5A} 為經 C1-C6 烷基取代之吡唑基或非取代之吡唑基或經胺甲醯基取代之烯基或非取代之烯基，

R^{5B} 為氫、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺基或

取代或非取代之烷基，

R^a 及 R^b 各自獨立為氫，

n 為 0~3 之整數，

$R^{1A'}$ 及 $R^{2A'}$ 各自獨立為取代或非取代之烷基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基。

(D5)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)為同義。

通式(I'')中，

R^{5A} 為經 C1-C6 烷基取代之吡唑基或非取代之吡唑基或經胺甲醯基取代之烯基或非取代之烯基，

R^{5B} 為取代或非取代之烷氧基，

R^a 及 R^b 各自獨立為氫，

n 為 0~3 之整數，

$R^{1A'}$ 及 $R^{2A'}$ 各自獨立為取代或非取代之烷基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基。

(D6)

各取代基之定義如無特別指明，與上述項目(1A)或(1B)為同義。

通式(I'')中，

R^{5A} 為經 C1-C6 烷基取代之吡唑基或非取代之吡唑基或經胺甲醯基取代之烯基或非取代之烯基，

R^{5B} 為經氟基取代之烷氧基或非取代之烷氧基，

R^a 及 R^b 各自獨立為氫，

n 為 $0 \sim 3$ 之整數，

$R^{1A'}$ 及 $R^{2A'}$ 各自獨立為取代或非取代之烷基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基。

其他實施形態中，本發明提供含有上述任一記載之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物、或其前驅藥（例如，酯類、醯胺類）之醫藥組成物。

本說明書中，「前驅藥」、「前驅藥化合物」，為具有能以化學的或代謝分解之基團，且由於水解或溶劑分解或於生理條件下分解而顯示藥學活性之本發明之化合物之衍生物。在該技術領域已知有各種形式的前驅藥。關於此種前驅藥衍生物之例，可參照以下文獻(a)~(f)。式(I)之化合物之前驅藥，可利用將式(I)之化合物中存在之官能基，以若在活體內分裂則會釋出母化合物之修飾方法修飾而製造。例如，前驅藥，包含式(I)之化合物中之羥基、巰基或胺基若於活體內分裂，會與再生此各別的游離羥基、胺基、或巰基之基鍵結之式(I)之化合物。前驅藥之例，不限於此等，包含式(I)之化合物中之羥基官能基之酯（例如，乙酸酯、甲酸酯，及苯甲酸酯衍生物）、胺甲酸酯（例如，N,N-二甲基胺基羰基）等。

(a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods

in Enzymology, Vol. 42. p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

(b) A Textbook of Drug Design and Development,

edited by Krogsgaard-Larsen ;

(c)H. Bundgaard, Chapter 5 “Design and Application of Prodrugs” , by H. Bundgaard p. 113-191(1991) ;

(d)H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38(1992) ;

(e)H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285(1988) ; 及

(f)N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984) 。

1 個前驅藥基之例，為在人或動物體內分裂而產生母酸之藥學上可容許之酯之能於體內分裂之酯基。例如，前驅藥基為與此等所鍵結之羧基一起形成 C_{1-6} 烷酯或 C_{1-6} 環烷酯，例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基或環戊基之酯； C_{1-6} 烷氧基甲酯、例如，甲氧基甲酯； C_{1-6} 烷醇氧基甲酯、例如，三甲基乙醯氧基甲酯；酞酯； C_{3-8} 環烷氧基羧基 C_{1-6} 烷酯、例如，1-環己基羧基乙酯；1,3-二氧戊環-2-基甲酯、例如，5-甲基-1,3-二氧戊環-2-基甲酯； C_{1-6} 烷氧基羧基乙酯、例如 1-甲氧基羧基乙酯；胺基羧基甲酯及其單一或二-N-(C_{1-6} 烷基)變型、例如，如 N,N-二甲基胺基羧基甲酯及 N-乙基胺基羧基甲酯之藥學上可容許之酯、及取代或非取代之雜環式基之藥學上可容許之酯。1 個實施形態中，前驅藥為例如異丙基或環戊基之 C_{1-4} 烷基、或如 N-甲基四氫吡啶基之從也可經

取代之雜環式基中選擇者之酯。

包含上述列舉之具體化合物之任意之化合物之本發明之醫藥組成物，特徵為 TTK 抑制劑。因此，提供藉由對於 TTK 抑制為必要之患者投予而發揮藥效之任意醫藥組成物。

其他實施形態，本發明提供為癌症或免疫疾病之治療或預防用之醫藥，包含上述列舉之具體化合物之任意之化合物的醫藥。

(製造方法)

本發明之化合物之一般製造法於以下例示。又，萃取、精製等，以通常有機化學之實驗進行之處理進行即可。

以下記載本發明之化合物之製造方法。

本發明之化合物之合成，可參酌該領域中公知之手法實施。

原料化合物，可利用市售之化合物、專利文獻 4～60 及非專利文獻 7～20 記載者、此外本說明書記載者及本說明書中其他引用之文獻中記載者及其他公知之化合物。

本發明之化合物之中，可能存在互變異構物、位置異構物、光學異構物，本發明包含此等所有可能的異構物及此等的混合物。

欲取得本發明之化合物之鹽時，當本發明之化合物以鹽之形態得到時，可直接精製，又，當以游離形式得到時，使在適當的有機溶劑中溶解或懸浮，加入酸或鹼並以通常方法形成鹽即可。

又，本發明之化合物及其製藥上可容許之鹽，有時會

以與水或各種溶劑之加成物(水合物或溶劑合物)之形式存在，此等加成物也包含在本發明。

此等衍生物，係在體內變換而活化者，本說明書中也稱為「前驅藥」。前驅藥之例，例如，上述鹽、溶劑合物以外，可理解為也包含酯(例如，烷酯等)、醯胺等。

本發明之化合物之例，於實施例列舉了各種，該技術領域之人士可參考此等，未在本發明之例示之化合物也能製造、使用。

本發明也關於製造本發明之化合物之系統、裝置、套組。如此的系統、裝置、套組之構成要件，可利用於該領域公知者，可理解為該技術領域之人士能適當設計。

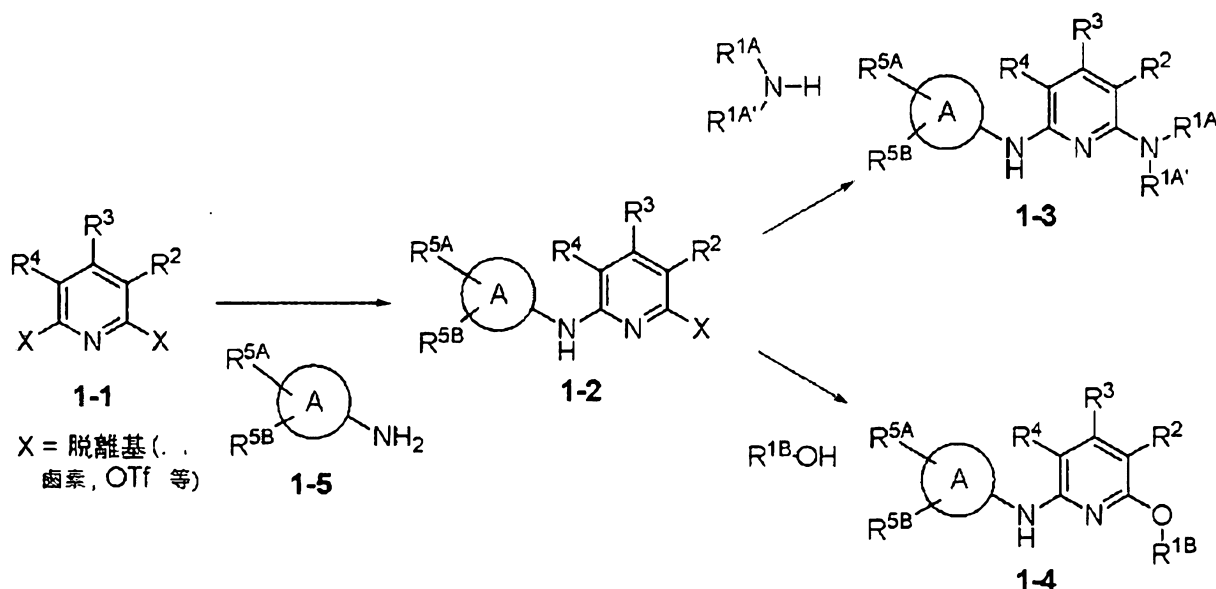
(一般合成法)

本發明之化合物之代表製造法如下述方案。可依照下述所示方案或實施例所示方法製造本發明之化合物，但本發明之化合物之製造法不限於此等。

一般合成法 1~11 中，已提示此等之中較佳者，但不特別限於此等。

(一般合成法 1：R¹ 為胺基、或烷氧基之情形)

方案 1



(式中，各記號與上述項目(1A)或(1B)為同義，X表示脫離基(鹵素、OTf等)。在此，「Tf」表示三氟甲烷磺醯基。)

式(1-3)、及式(1-4)表示之化合物，可由式(1-1)表示之化合物以2步驟製造。

式(1-1)、及式(1-5)表示之化合物，可使用公知之化合物，也可使用由公知之化合物以常法衍生之化合物。式(1-5)表示之化合物，也可利用方案7所示之方法製造。

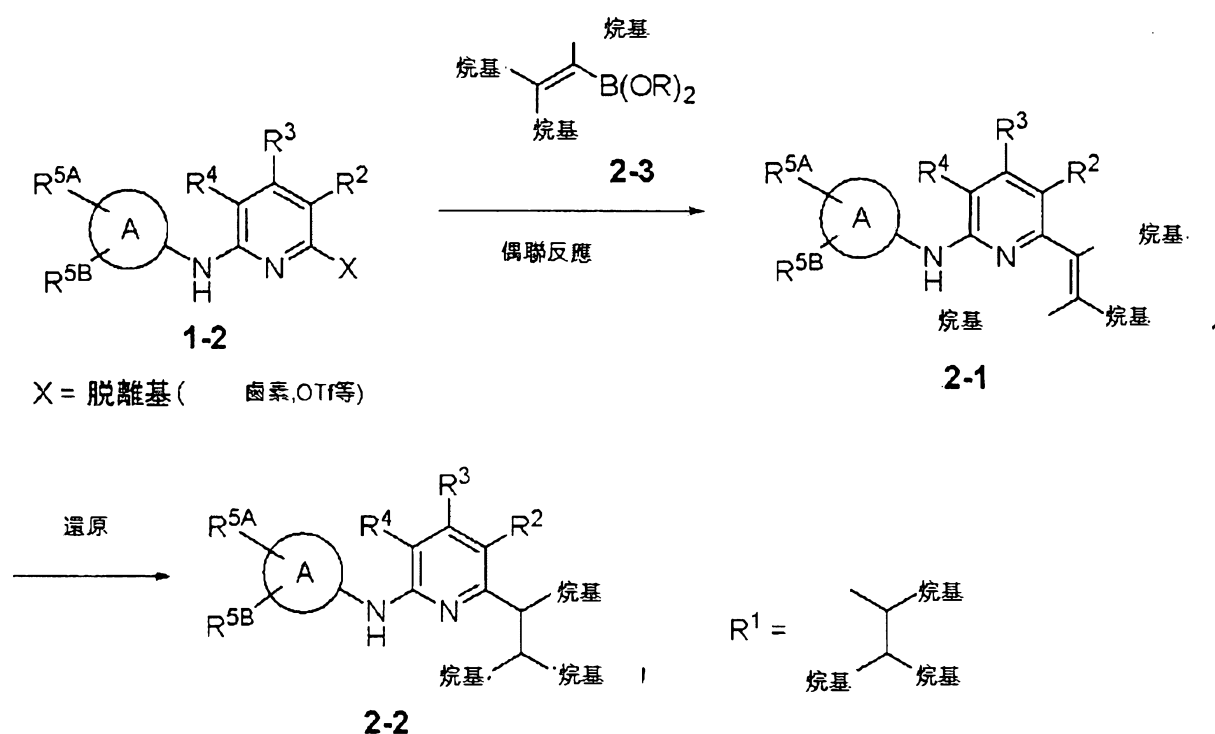
式(1-2)表示之化合物，可利用與以式(1-1)及式(1-5)表示之化合物的反應製造。亦即，於DIEA等有機鹼存在下，於NMP、DMF、醚系溶劑(例：THF、二噁烷等)、及醇系溶劑(例：乙醇、丙醇等)中，於80℃以上之溫度實施，藉此製造對應的式(1-2)表示的化合物。又，本反應也可在鈀觸媒(例：Pd(OAc)₂、Pd₂(dba)₃等)、膦系配位子(例：BINAP、Xantphos等)、及鹼(例：碳酸鈣、碳酸鉀)存在下，於二噁烷、及甲苯等溶劑中、80℃以上之溫度實施。

式(1-3)表示之化合物，可藉由與式(1-2)及式 $(\text{NHR}^{1A}\text{R}^{1A'})$ 表示之化合物反應而製造。亦即，對於式(1-2)，將 2 當量以上之式 $(\text{NHR}^{1A}\text{R}^{1A'})$ 表示之化合物於 NMP、及 DMF 等溶劑中， 100°C 以上之溫度實施，而製造對應的式(1-3)表示之化合物。又，反應進行慢或不進行之情形，可使用微波反應裝置升溫至約 250°C 。

式(1-4)表示之化合物，可藉由與式(1-2)及式 (R^{1B}OH) 表示之化合物反應而製造。亦即，對於式(1-2)，將式 (R^{1B}OH) 表示之化合物於氫化鈉存在下、NMP、及 DMF 等溶劑中， 80°C 以上之溫度實施，而製造對應的式(1-4)表示之化合物。又，反應進行慢，或不進行之情形，可使用微波反應裝置，升溫至約 250°C 。

(一般合成法 2： R^1 為烷基之情形)

方案 2



(式中，各記號與上述項目(1A)或(1B)為同義，X 表示脫

離基(鹵素、OTf等)。在此，「Tf」表示三氟甲烷磺醯基。式(2-3)表示之化合物，意指對應的硼酸、或硼酸酯。)

式(2-2)表示之化合物，可從式(1-1)表示之化合物以2步驟製造。

式(1-2)表示之化合物，與方案1所示之化合物同義，也能以方案1表示之方法製造，但也可使用公知之化合物，或使用從公知之化合物以常法衍生之化合物。

式(2-1)表示之化合物，可利用與式(1-2)及式(2-3)表示之化合物之鈴木偶聯反應製造。亦即，於鈀觸媒(例： $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 等)、及鹼(例：碳酸鈉、碳酸鉀)存在下、NMP、DMF、醚系溶劑(例：THF、二噁烷等)、及醇系溶劑(例：乙醇、丙醇等)中，於 50°C 以上之溫度實施，可藉由製造對應之式(2-1)表示之化合物。

本反應不限於此等條件，可適用公知之方法。

式(2-2)表示之化合物，可利用對烯烴之氫化反應製造。亦即，於鈀碳存在下，於NMP、DMF、乙酸乙酯、醚系溶劑(例：THF、二噁烷等)、醇系溶劑(例：乙醇、丙醇等)、或此等之混合溶劑中，於氫氣氛圍下實施，藉此可製造對應之式(2-2)表示之化合物。

本反應不限於此等條件，可適用公知之方法。

(一般合成法3： R^1 為烷基之情形)

方案 3



$X =$ 脫離基 (鹵素, OTf等)

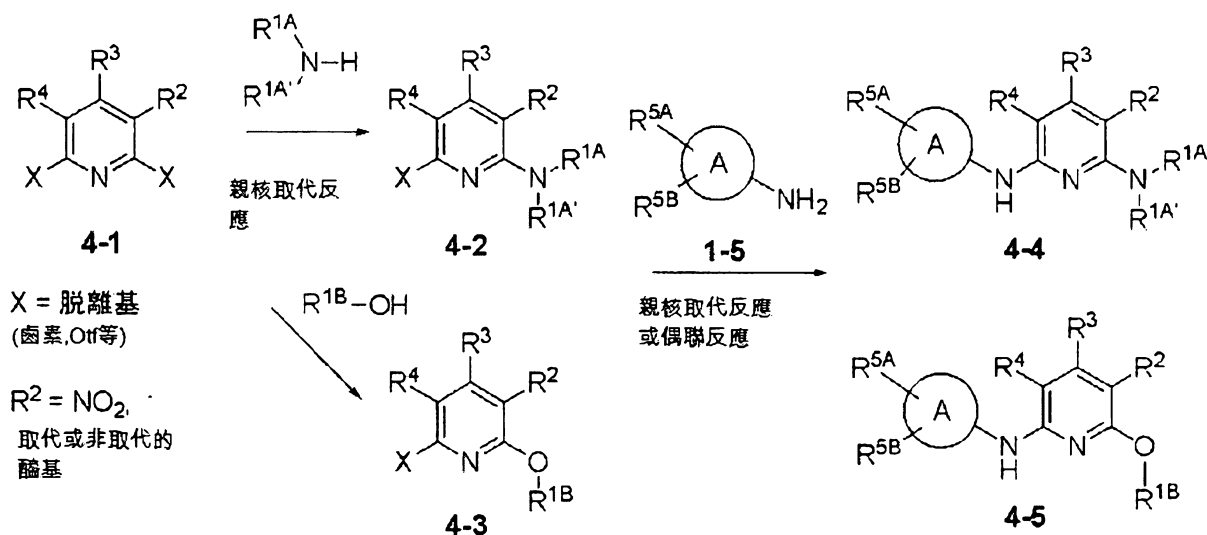
(式中，各記號與上述項目(1A)或(1B)為同義， X 表示脫離基(鹵素、OTf等)。在此，「Tf」表示三氟甲烷磺醯基。)

式(3-1)表示之化合物，可從式(1-2)表示之化合物製造。

式(3-1)表示之化合物，可從與式(1-2)及式(R^1-ZnX : $X=$ 鹵素)表示之化合物之 Negishi 偶聯反應製造。亦即，於鈀觸媒(例： $Pd(PPh_3)_4$ 等)存在下、THF 溶劑中，於 $50^\circ C$ 以上之溫度實施，可製造對應之式(3-1)表示之化合物。本反應，不限於此等條件，可適用公知之方法。

(一般合成法 4： $R^2=NO_2$ 或取代或非取代之醯基之情形)

方案 4



$X =$ 脫離基
(鹵素,OTf等)

$R^2 = NO_2$,
取代或非取代的
醯基

(式中，各記號與上述項目(1A)或(1B)為同義， X 表示脫

離基(鹵素、OTf等)。在此,「Tf」表示三氟甲烷磺醯基。)

式(4-5)、及式(4-5)表示之化合物,可從式(4-1)表示之化合物以2步驟製造。

式(4-1)表示之化合物,可使用公知之化合物,也可使用從公知之化合物依常法衍生的化合物。

式(4-2)表示之化合物,可藉由與式(4-1)及式($\text{NHR}^{1A}\text{R}^{1A'}$)表示之化合物反應而製造。亦即,對於式(4-1),將2當量以上之式($\text{NHR}^{1A}\text{R}^{1A'}$)表示之化合物於NMP、及DMF等溶劑中,於室溫實施以製造對應之式(4-2)表示之化合物。又,反應進行慢或不進行之情形,可升溫至約 100°C 。

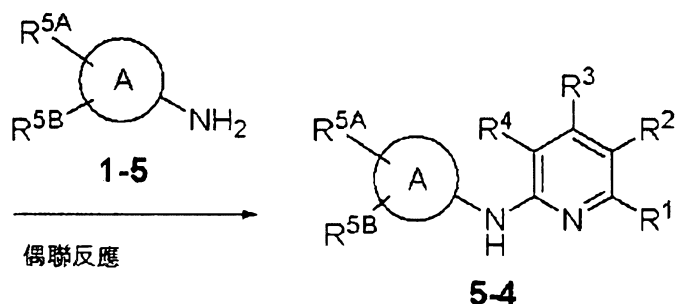
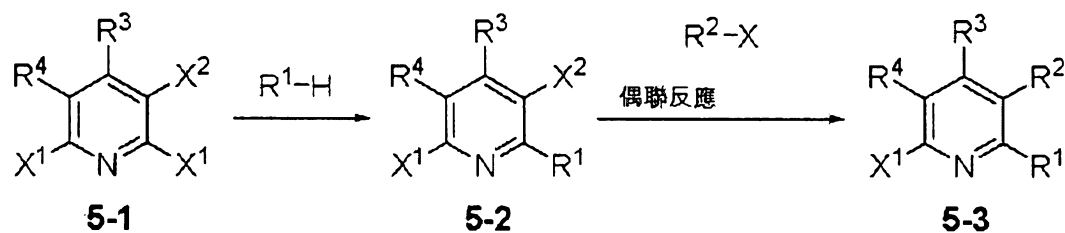
式(4-3)表示之化合物,可藉由與式(4-1)及式(R^{1B}OH)表示之化合物反應而製造。亦即,使對於式(4-1),將式(R^{1B}OH)表示之化合物於氫化鈉存在下、NMP、及DMF等溶劑中, 80°C 以上之溫度實施,可製造對應之式(4-3)表示之化合物。又,反應進行慢,或不進行之情形,可升溫至約 100°C 。

式(4-4)或式(4-5)表示之化合物,可利用與式(4-2)或式(4-3)表示之化合物及式(1-5)表示之化合物之反應製造。亦即,於鈀觸媒(例: $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 等)、膦系配位子(例:BINAP、Xantphos等)、及鹼(例:碳酸鈉、碳酸鉀)存在下,於二噁烷、及甲苯等溶劑中,於 80°C 以上之溫度實施,可製造式(4-4)或式(4-5)表示之化合物。

(一般合成法5: R^2 為取代或非取代之芳基、雜芳基、烯基、

或炔基之情形)

方案 5



$R^2 =$

取代或非取代的芳基,雜芳基,烯基或炔基

(式中,各記號與上述項目(1A)或(1B)為同義, X 表示脫離基(鹵素、OTf 等)。在此,「Tf」表示三氟甲烷磺醯基。)

式(5-4)表示之化合物,可從式(5-1)表示之化合物以3步驟製造。

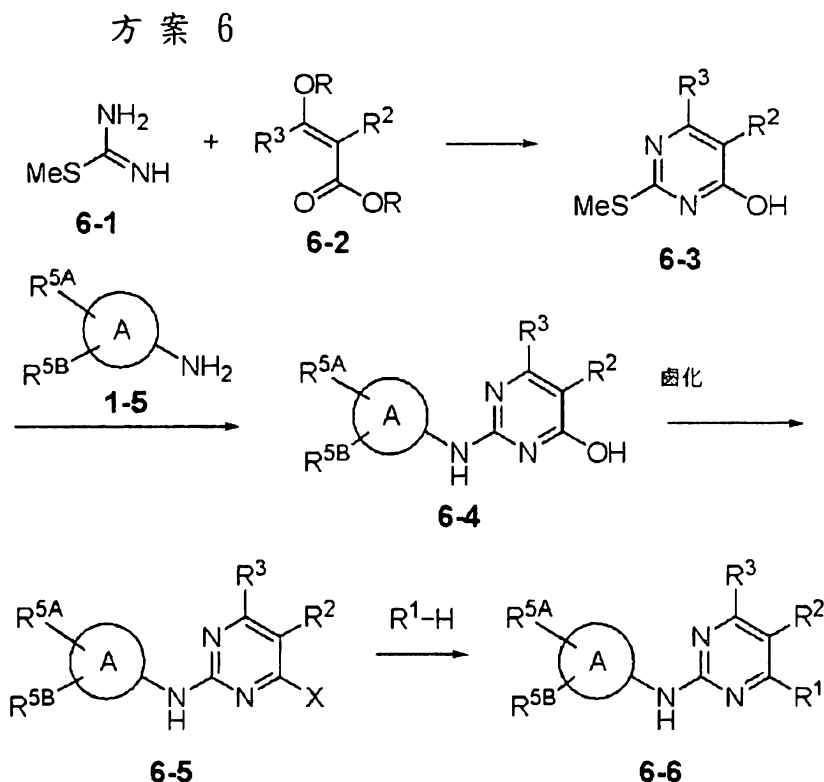
方案 5 表示之 X^1 , 為鹵素原子、或 OTf 基, 較佳為氟或氯原子。又, X^2 為鹵素原子、或 OTf 基, 較佳為溴、或碘原子。又, X 與上述記載之化合物同義。式(5-1)或式(R^2-X)表示之化合物, 可使用公知之化合物, 也可使用從公知之化合物以常法衍生的化合物。式(R^1-H)表示之化合物, 與上述記載之式($NHR^{1A}R^{1A'}$)、或式($R^{1B}OH$)表示之化合物同義。

式(5-2)表示之化合物, 可藉由與以式(5-1)及式(R^1-H)表示之化合物反應而製造。本反應, 可與式(1-3)或式(1-4)之製造方法以同樣條件實施。

式(5-3)表示之化合物，可利用與式(5-2)及式(R^2-X)表示之化合物之 Suzuki 偶聯反應製造。亦即，於鈀觸媒(例： $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 等)、及鹼(例：碳酸鈉、碳酸鉀)存在下、NMP、DMF、醚系溶劑(例：THF、二噁烷等)、及醇系溶劑(例：乙醇、丙醇等)中、於 $50^\circ C$ 以上之溫度實施，可製造對應之式(5-3)表示之化合物。本反應不限於此等條件，可適用公知方法。

式(5-4)表示之化合物，可藉由與式(1-5)表示之化合物反應以製造。本反應，能以與式(1-2)之製造方法同樣條件實施。

(一般合成法 6：嘧啶衍生物之情形)



(式中，各記號與上述項目(1A)或(1B)為同義，R 表示低級(例如，C1—C6)烷基，X 表示脫離基(鹵素、OTf 等)。在此，「Tf」表示三氟甲烷磺醯基。)

式(6-6)表示之化合物，可從式(6-1)及式(6-2)表示之化合物以4步驟製造。

式(6-1)或式(6-2)表示之化合物，可使用公知之化合物，也可使用從公知之化合物以常法衍生的化合物。式(1-5)、及式(R^1-H)表示之化合物，與上述記載之化合物同義。

式(6-3)表示之化合物，可利用與式(6-1)表示之化合物、或其鹽及式(6-2)表示之化合物的反應製造。亦即，於鹼(例：氫氧化鉀水溶液等)存在下、醚系溶劑(例：THF、二噁烷等)、或醇系溶劑(例：乙醇等)中，於 0°C ～室溫實施，藉此可製造對應之式(6-3)表示之化合物。

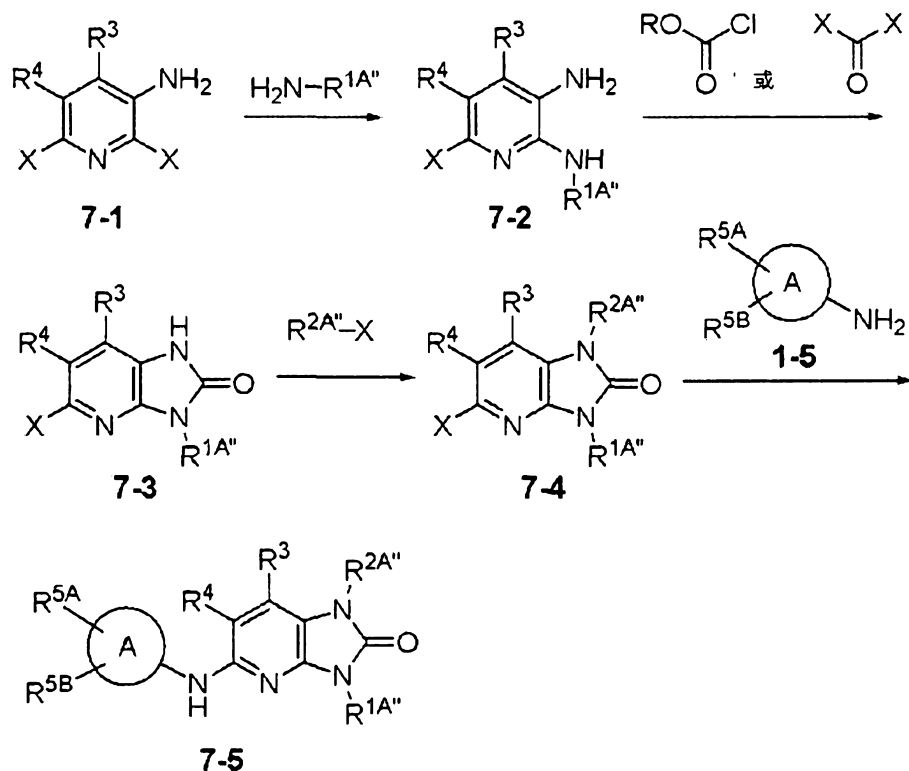
式(6-4)表示之化合物，可利用與式(6-3)及式(1-5)表示之化合物之反應製造。亦即，於乙酸存在下、醚系溶劑(例：二噁烷、二甘醇二甲醚等)、及醇系溶劑(例：第三丁醇、乙醇、丙醇等)中，於 80°C 以上之溫度實施，可藉此製造對應之式(6-4)表示之化合物。

式(6-5)表示之化合物，可藉由使式(6-4)於羥基氯化磷中加熱回流而製造。

式(6-6)表示之化合物，可藉由與以式(6-5)及式(R^1-H)表示之化合物反應而製造。本反應，能與式(1-3)或式(1-4)之製造方法以同樣條件實施。

(一般合成法7：縮環吡啶衍生物之情形)

方案 7



(式中，各記號與上述項目(1A)或(1B)為同義，R 表示苯基、低級(例如，C1—C6)烷基。X 表示脫離基(鹵素、OTf 等)。在此，「Tf」表示三氟甲烷磺醯基。)

式(7-5)表示之化合物，可從式(7-1)表示之化合物以 4 步驟製造。

式(7-1)或式($R^{2A''}-X$)表示之化合物，可使用公知之化合物，也可使用從公知之化合物以常法衍生的化合物。式(1-5)、及式(R^1-H)表示之化合物，與上述記載之化合物同義。

式(7-2)表示之化合物，可藉由與式(7-1)及式($NH_2R^{1A''}$)表示之化合物反應而製造。亦即，對於式(7-1)，將 2 當量以上之式($NH_2R^{1A''}$)表示之化合物於 NMP、及 DMF 等溶劑中， $150^{\circ}C$ 以上之溫度實施，可製造對應之式(7-2)表示之化合

物。又，反應進行慢或不進行之情形，可使用微波反應裝置使升溫至約 250℃。

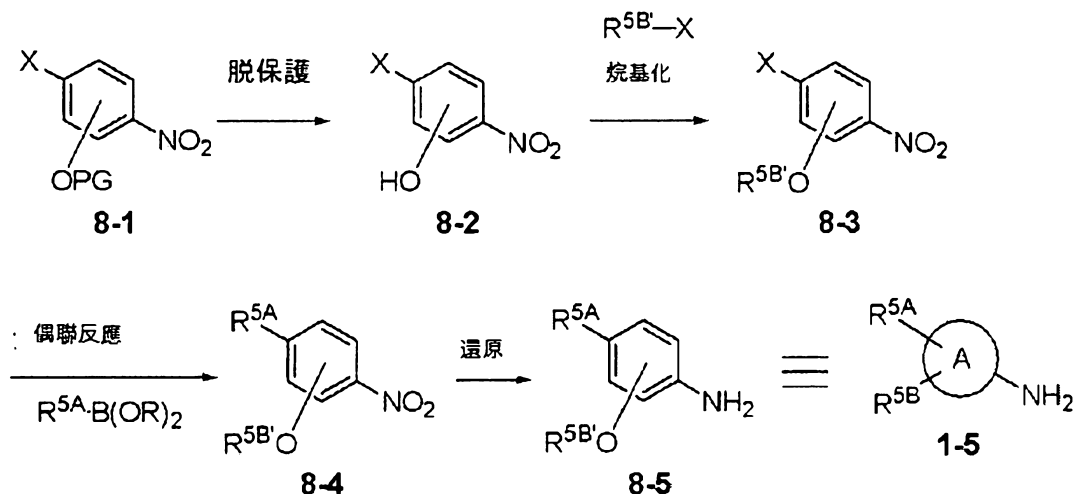
式(7-3)表示之化合物，可藉由使式(7-2)及式(C1C(=O)OR)或式(XC(=O)X)表示之化合物反應製造。式(C1C(=O)OR)表示之化合物，氯甲酸苯酯較佳，式(XC(=O)X)表示之化合物以羰基二咪唑或三光氣較佳。本反應，可於鹼(例：重碳酸鈉水溶液、三乙胺等)存在下、乙酸乙酯、THF、或乙腈等溶劑中，於室溫～約 100℃ 程度之溫度實施，而製造對應之式(7-3)表示之化合物。又，鹼視使用之反應劑，也可不使用。

式(7-4)表示之化合物，可藉由與式(7-3)及式($R^{2A}-X$)表示之化合物反應而製造。亦即，於氫化鈉存在下，於 DMF、NMP、或醚系溶劑(例：二噁烷、二甘醇二甲醚等)中，於室溫實施，藉此製造對應之式(7-4)表示之化合物。

式(7-5)表示之化合物，可藉由與式(1-5)表示之化合物反應而製造。本反應，可與式(1-2)之製造方法以同樣條件實施。

(一般合成法 8：A 中導入取代基 R^{5A} 及 R^{5B})

方案 8



(式中，各記號與上述項目(1A)或(1B)為同義，X 表示脫離基(鹵素、OTf 等)。在此，「Tf」表示三氟甲烷磺醯基。 $\text{R}^{5\text{A}}-\text{B}(\text{OR})_2$ 表示之化合物意指對應之硼酸、或硼酸酯。)

式(1-5)表示之化合物之 A，為苯環時之製造法記載於方案 8，但不限於上述記載之方法。

式(8-5)表示之化合物，可從式(8-1)表示之化合物以 4 步驟製造。

式(8-1)、 $\text{R}^{5\text{A}}-\text{B}(\text{OR})_2$ (硼酸、或硼酸酯)或式($\text{R}^{5\text{B}'}-\text{X}$)表示之化合物，可使用公知之化合物，也可使用從公知之化合物以常法衍生之化合物。上述記載之 PG，表示羥基之保護基，例如甲基、甲氧基甲基(MOM)基等醚系保護基、或第丁基二甲基矽基(TBS)基等 Si 系保護基等，但不限於此等。

式(8-2)表示之化合物，可將式(8-1)以常法脫保護而製造。

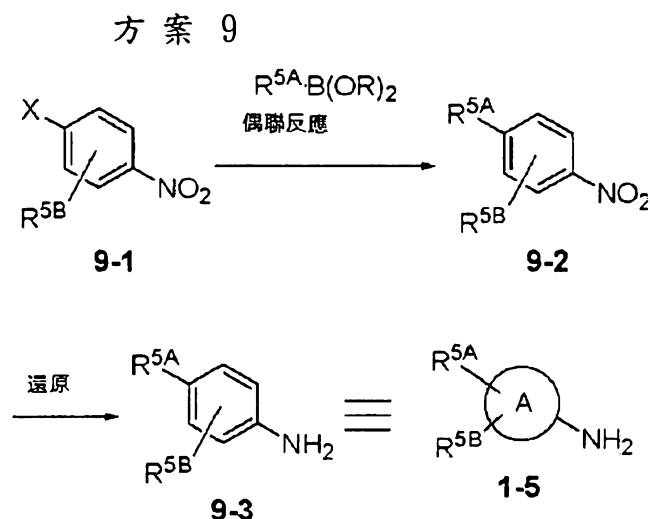
式(8-3)表示之化合物，可利用與式(7-3)及式($\text{R}^{5\text{B}'}-\text{X}$)

表示之化合物之反應製造。亦即，於鹼（例：碳酸鉀、氫化鈉等）存在下，於 DMF、NMP、或醚系溶劑（例：THF、二噁烷、二甘醇二甲醚等）中，於室溫實施，可製造對應之式(8-3)表示之化合物。

式(8-4)表示之化合物，可利用與式(8-3)及式($R^{5A}-B(OR)_2$)表示之化合物的 Suzuki 偶聯反應製造。亦即，於鈀觸媒（例：Pd(PPh₃)₄、Pd₂(dba)₃ 等）、及鹼（例：碳酸鈉、碳酸鉀）存在下、NMP、DMF、醚系溶劑（例：THF、二噁烷等）、及醇系溶劑（例：乙醇、丙醇等）中，於 50℃ 以上之溫度實施，藉此可製造對應之式(5-3)表示之化合物。本反應不限於此等條件，可適用公知之方法。

式(8-5)表示之化合物，可利用硝基之還原反應製造。本反應，可利用公知方法實施，例如於鈀碳存在下、NMP、DMF、乙酸乙酯、醚系溶劑（例：THF、二噁烷等）、醇系溶劑（例：乙醇、丙醇等）、或此等之混合溶劑中，於氫氣氛圍下實施，藉此可製造對應之式(2-2)表示之化合物。本反應不限於此等條件，可適用公知之方法。

（一般合成法 9：A 中導入取代基 R^{5A} ）



(式中，各記號與上述項目(1A)或(1B)為同義，X 表示脫離基(鹵素、OTf 等)。在此，「Tf」表示三氟甲烷磺醯基。R，例：氫、或烷基、芳基、烯基、醯基、胺基、烷氧基、胺磺醯基、胺甲醯基等作為取代基為適當之任意者。又，也可 2 個 R 一起形成環。)

式(9-3)表示之化合物，可從式(9-1)表示之化合物以 2 步驟製造。

式(9-1)、及 $R^{5A}-B(OR)_2$ (硼酸、或硼酸酯)表示之化合物，可使用公知之化合物，也可使用從公知之化合物以常法衍生之化合物。

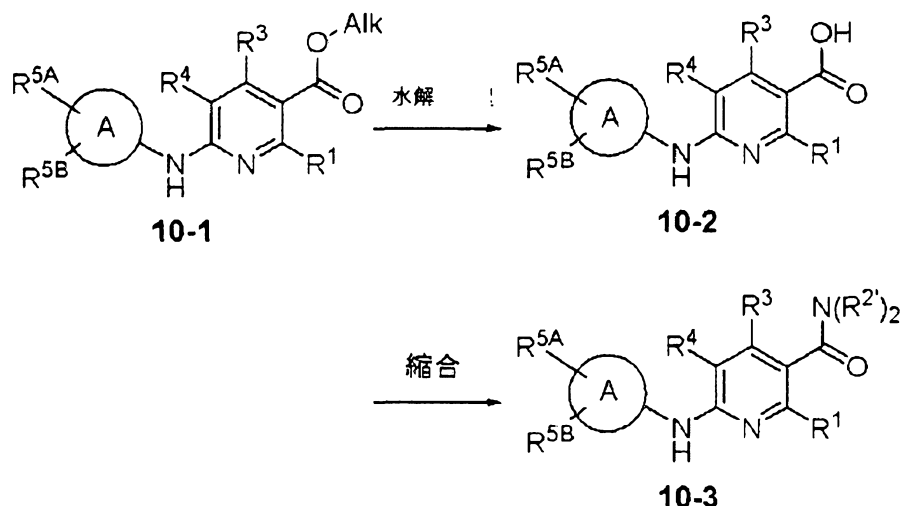
式(9-2)表示之化合物，可利用與式($R^{5A}-B(OR)_2$)表示之化合物反應製造。本反應，可以與式(8-4)之製造方法同樣條件實施。

式(9-3)表示之化合物，可利用硝基之還原反應製造。本反應，可與式(8-5)之製造方法以同樣條件實施。

(一般合成法 10: R^2 為取代或非取代之醯基、胺甲醯基或

羧基之情形)

方案 10



(式中，各記號與上述項目(1A)或(1B)為同義，Alk表示低級(例如，C1—C6)烷基。R^{2'}，例如氫、烷基等作為取代基為適當的任意者。又，2個R^{2'}也可一起形成環。)

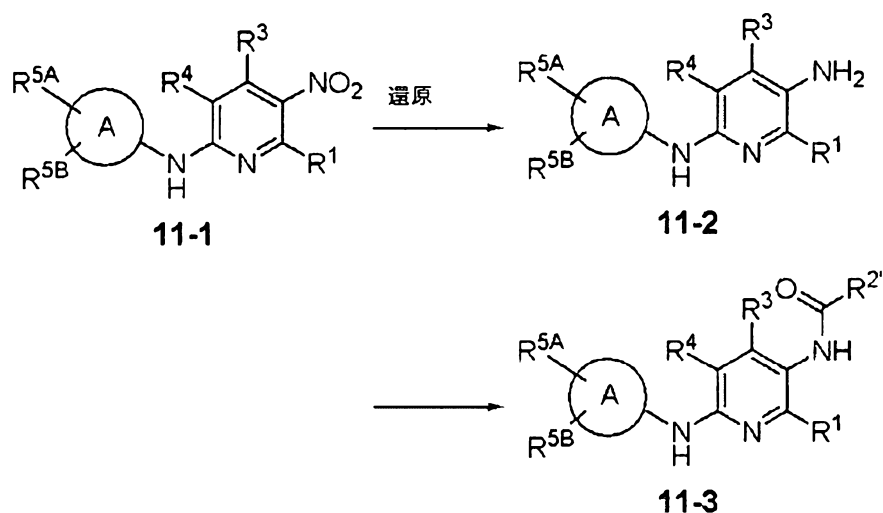
式(10-3)表示之化合物，可從式(10-1)表示之化合物以2步驟製造。

式(10-2)表示之化合物，可利用將式(10-1)表示之化合物水解製造。反應溶劑，將二噁烷、THF、DME等醚系溶劑、乙醇、甲醇等醇系溶劑、DMF、DMA、DMSO、及NMP等溶劑與水混合使用，鹼可使用氫氧化鈉、氫氧化鋰等。反應溫度希望為室溫，但反應進行慢之情形，可進一步升溫。

式(10-3)表示之化合物，可藉由使式(10-2)表示之化合物與式NH(R^{2'})₂表示之化合物縮合而合成。反應溶劑可使用DMF、NMP、DMA、二甲基亞砷、二氯甲烷、四氫呋喃、二噁烷、乙腈等。縮合劑，可使用DCC(二環己基碳二醯亞胺)、BOP(苯并三唑-1-基氧-參二甲基胺基磷酸酯)、

PyBOP(六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧)三吡咯啶基鎂)、PyBrop(六氟磷酸 溴三吡咯啶基鎂)、HATU、DPPA、WSC(1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺乙酸鹽)、DMT-MM(4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基嗎啉鎂)等。又,此等試藥可與例如 HOSu(1-羥基琥珀醯亞胺)、HOBt(1-羥基苯并三唑)、HOAt(1-羥基-7-氮雜苯并三唑)等組合使用。視情形,於三乙胺或 DIEA 等有機胺存在下實施較佳。反應溫度、及反應時間不特別限定,通常於室溫實施反應,反應進行慢時,有時可利用加溫促進反應。(一般合成法 11: R^2 為取代或非取代之胺基之情形)

方案 11



(式中,各記號與上述項目(1A)或(1B)為同義, $R^{2'}$, 例: 氫、烷基等作為取代基為適當之任意者。)

式(11-3)表示之化合物,可從式(11-1)表示之化合物以2步驟製造。

式(11-2)表示之化合物,可利用將式(11-1)表示之化合物還原以製造。反應溶劑,係將二噁烷、THF、DME等醚

系溶劑、乙醇、甲醇等醇系溶劑、DMF、DMA、DMSO、及 NMP 等溶劑與水混合使用。還原劑，可使用例如氫及鈀碳等。反應溫度希望為室溫，但反應進行慢之情形，可進一步升溫。

式(11-3)表示之化合物，可藉由將式(11-2)表示之化合物與式 $R^2-C(=O)OH$ 表示之羧酸、或對應之醯氯、及酸酐反應而合成。使用羧酸之情形，能以與式(10-3)之製造方法同樣條件實施。又，關於與醯氯、酸酐之反應，可依照常法實施。

本發明之製造，可適當改變上述較佳實施形態或組合，或附加公知技術以實施。

本發明之化合物，可使用保護基保護。例如，代表性地，可將鹵素(I、Br、Cl、F等)低級(在此代表性地顯示C1—C6，但不限於此)烷氧基、低級烷硫基、低級烷基磺醯氧基、芳基磺醯氧基等。)中適當的取代基以該領域中公知之手法保護而製造。如此的保護基，例如乙氧基羰基、第三丁氧基羰基、乙醯基、苄基等、Protective Groups in Organic Synthesis、T.W.Green 著、John Wiley & Sons Inc.(1981年)等記載之保護基。保護基之導入及脫離方法，可依照有機合成化學常用之方法[例如，Protective Groups in Organic Synthesis、T.W.Greene 著、John Wiley & Sons Inc.(1981年)參照]等記載之方法或依此等為準得到。又，各取代基包含之官能基之變換，除利用上述製造法以外，也可利用公知

的方法 [例如 , Comprehensive Organic Transformations、R.C.Larock 著(1989 年)等] 進行, 本發明之化合物之中, 有時以此等為合成中間體, 能再衍生為新穎的衍生物。上述各製造法中, 中間體及目的化合物, 可實施有機合成化學常用之精製法、例如中和、過濾、萃取、清洗、乾燥、濃縮、再結晶、各種層析等進行單離精製。又, 中間體也可不特別精製, 而供其次之反應。

(TTK 蛋白質激酶)

「TTK 蛋白質激酶」, 係記載、定義於專利文獻 3 之酵素例如, 以 Genbank NM_003318 登記的胺基酸序列、或該胺基酸序列有 1 或數個胺基酸缺失、加成、插入或取代者, 且含有具激酶活性之胺基酸序列之多胜肽等。在此, 較佳之胺基酸序列, 可採專利文獻 3 中列舉之任意者。在此, 「TTK 蛋白質激酶之活性」及「TTK 活性」, 意指蘇胺酸及/或絲胺酸及/或酪胺酸之磷酸化。例如, p38MAPK(參照專利文獻 3)中第 180 號之蘇胺酸及/或 182 號之酪胺酸之磷酸化。TTK 活性, 可使用於專利文獻 3 之篩選方法使用之測定方法測定。多胜肽是否具激酶活性, 例如可使多胜肽與 TTK 活性測定用基質及磷酸基提供體接觸, 測定 TTK 活性, 比較於同一條件之野生型 TTK 蛋白質激酶之 TTK 活性藉此檢查。可使用公知之 TTK 活性測定用基質及磷酸提供體。又, 也可使用本發明記載之新穎 TTK 活性測定用基質。關於 TTK 活性, 可參酌非專利文獻 1 記載者。又, TTK 活性之測定, 例如, 專利文獻 3 記載者。又, TTK 蛋白質

激酶為具 TTK 蛋白質激酶活性之多胜肽即可，即，於作為激酶活性微域之公知專利文獻 3 記載之胺基酸序列中，可有 1 或數個胺基酸經缺失、加成、插入或取代，且只要為含有具激酶活性之胺基酸序列之多胜肽即可。多胜肽之全長或修飾基之加成、胺基酸殘基之改變等，可視必要適當選擇，不僅限於本說明書記載之序列。因此，本說明書中，於單稱為「TTK」時，只要無特別註釋，理解為與「TTK 蛋白質激酶」以同義使用。又，TTK 有以下別名，也可參照此等。

TTK→TTK 蛋白質激酶(TTK PROTEIN KINASE)

hMPS1→人單極紡錘體 1(human MONOPOLARSPINDLE 1)

PYT→磷酸酪胺酸－挑選之蘇胺酸激酶
(PHOSPHOTYROSINE-PICKED THREONINE KINASE)

MPS1L1→單極紡錘體 1－類 1(MONOPOLARSPINDLE 1-LIKE 1)

ESK→ESK、小鼠 ESK(=EC STY 激酶)之同系物(ESK; MOUSE HOMOLOG OF ESK(=EC STY Kinase))。

依照本發明之篩選方法得到的化合物或其鹽，對於與 TTK 活性之上升相關而發病的疾病可發揮治療或預防作用。例如，依照本發明之篩選方法，可篩選對與 TTK 活性之上升相關而發病的癌症、免疫疾病等為有效之治療劑或預防劑之候選化合物。

上述「癌」，例如：固體癌、血管腫瘤、血管內皮腫瘤、肉腫瘤、卡波西肉腫及造血器腫瘤等各種惡性新生物，包

含大腸癌及肝癌等，又也包含此等癌症之轉移。本發明成功發現：對於抑制 TTK 激酶之作用且將治療上述疾病之醫藥品製劑化尤為有用之具特定特性之新穎的一系列之化合物。尤其，本化合物於充實性腫瘤或血液腫瘤任一者之形式發生之已知 TTK 激酶為活性之癌的這種增殖性疾病的治療中，尤其結腸直腸癌、乳癌、肺癌、前列腺癌、胰臟癌或膀胱癌及腎臟癌有用，同樣，於如白血病及淋巴瘤之疾病為有用。

「免疫疾病」，例如：濕疹、氣喘、風濕、膠原病、過敏等。

又，依照本發明之化合物或其鹽，提供用於治療或預防 TTK 蛋白質激酶相關疾病，例如，TTK 蛋白質激酶參與之癌、免疫疾病等之醫藥組成物。

上述醫藥組成物，其中一特徵在於：含有本發明之化合物或其鹽為有效成分。因此，該醫藥組成物，對於與 TTK 蛋白質激酶相關而發病的疾病，發揮經由抑制該酵素活性而作用之優異效果。例如，本發明之醫藥組成物，發揮對於癌、免疫疾病等尤其與 TTK 活性相關而發病之癌、免疫疾病等，介由該酵素活性之抑制而作用之優異效果。該醫藥組成物使用於癌治療或預防之情形，可於通常之癌症療法、例如放射線療法、化學療法、尤其施用用以將腫瘤細胞事前感應化之 DNA 劣化劑的同時或其前使用。

上述醫藥組成物中，前述化合物或其鹽之含量，可視治療目的之疾病、患者年齡、體重等適當調節，為治療上

有效量即可，為低分子化合物或高分子化合物之情形，例如 0.0001~1000mg，較佳為 0.001~100mg，於多胜肽或其衍生物之情形，例如，0.0001~1000mg，較佳為 0.001~100mg，核酸或其衍生物之情形，例如，0.00001~100mg，較佳希望為 0.0001~10mg。

上述醫藥組成物，可進一步含有能穩定保持前述化合物或其鹽之各種助劑。具體而言，例如：於到達有效成分之送達對象的部位為止之期間，呈現抑制有效成分分解之性質的藥學上可容許之助劑、賦形劑、黏結劑、安定劑、緩衝劑、溶解輔助劑、等張劑等。

上述醫藥組成物之投予形態，視有效成分種類；成為投予對象之個體、器官、局部部位、組織；成為投予對象之個體年齡、體重等適當選擇。前述投予形態，例如：皮下注射、肌肉內注射、靜脈內注射、局部投予等。

又，上述醫藥組成物之投予量，可視有效成分種類；成為投予對象之個體、器官、局部部位、組織；成為投予對象之個體年齡、體重等適當選擇。投予不特別限定，有效成分為低分子化合物或高分子化合物時，前述有效成分之量，例如，0.0001~1000mg/kg 體重，較佳為 0.001~100mg/kg 體重，為多胜肽或其衍生物之情形，例如，0.0001~1000mg/kg 體重，較佳為 0.001~100mg/kg 體重，為核酸或其衍生物之情形，例如，0.00001~100mg/kg 體重，較佳為 0.0001~10mg/kg 體重之 1 次投予之方式，每日投予多次，例如，投予 1~3 次等。

(醫藥)

本發明之化合物或其製藥上可容許之鹽，可直接單獨投予，但通常以各種醫藥製劑之形式提供較佳。又，此等醫藥製劑，使用於動物及人。

投予路徑，使用於治療時最具效果者較佳，可經口或例如直腸內、口腔內、皮下、肉內、靜脈內等非經口。

投予形態，有膠囊劑、錠劑、顆粒劑、散劑、糖漿劑、乳劑、坐劑、注射劑等。對經口投予為適當的例如乳劑及糖漿劑之液體製備物，可使用水、蔗糖、山梨醇、果糖等糖類、聚乙二醇、丙二醇等醇類、麻油、橄欖油、大豆油等油類、對羥基苯甲酸酯類等防腐劑、草莓香料、薄荷等香料類等製造。又，膠囊劑、錠劑、散劑、顆粒劑等，可使用乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇等賦形劑、澱粉、海藻酸鈉等崩散劑、硬脂酸鎂、滑石等潤滑劑、聚乙烯醇、羥基丙基纖維素、明膠等黏結劑、脂肪酸酯等界面活性劑、甘油等可塑劑等製造。

對非經口投予為適當的製劑，較佳為由含受容者之血液與等張活性化合物之滅菌水性製劑構成。例如，注射劑之情形，使用由鹽溶液、葡萄糖溶液或鹽水與葡萄糖溶液之混合物構成之載體等製備注射用溶液。

局部製劑，係使活性化合物溶解或懸浮於1種或1種以上之介質、例如礦物油、石油、多元醇等或局部醫藥製劑使用之其他基劑中而製備。

腸內投予用製劑，使用通常之載體例如可可脂、氫化

脂肪、氫化脂肪羧酸等製備，並以栓劑形式提供。

本發明中，非經口劑中，也可添加於經口劑例示之由醇類、油類、香料類、防腐劑(含抗氧化劑)、賦形劑、崩散劑、潤滑劑、黏結劑、界面活性劑、可塑劑等選出之 1 種或 1 種以上之輔助成分。

本發明之化合物或其製藥上可容許之鹽之有效用量及投予次數，視投予形態、患者年齡、體重、待治療之症狀性質或嚴重度等而異，通常投予量為 1 日為 0.01~1000mg/人、較佳為 5~500mg/人，投予次數為 1 日 1 次或分割投予。

本發明之化合物較佳為於使用 p38MAPK 胜肽篩選具 TTK 激酶活性抑制作用之化合物之篩選之情形，以無受測物質之情形之 TTK IC_{50} 之螢光值為基準，受測物質之抑制活性為 $1\mu M$ 以下，較佳為 $0.1\mu M$ 以下，更佳為具 $0.01\mu M$ 以下之值者，或於篩選癌細胞增殖抑制化合物(A549 分析)之情形， IC_{50} 值為 $10nM\sim 10\mu M$ 之範圍內，較佳為小於 $10\mu M$ ，更佳為小於 $1\mu M$ 之化合物。

關於製劑化之進一步資訊，可參照 Comprehensive Medicinal Chemistry(Corwin Hansch;Chairman of Editorial Board),Pergamon Press 1990 年之第 5 卷之第 25.2 章。

本發明，也關於製造本發明之醫藥組成物之系統、裝置、套組。如此的系統、裝置、套組之構成要件，可利用該領域中公知者，可理解為該技術領域之人士可適當設計。

本發明也關於使用本發明之化合物、其在製藥上可容許的鹽或此等的溶劑合物之系統、裝置、套組。如此的系統、裝置、套組之構成要件，可使用該領域中公知者，可理解為該技術領域之人士可適當設計。

本發明之化合物，為具有作為醫藥之有用性的化合物。在此，作為醫藥之有用性，包含代謝安定性良好之觀點、藥物代謝酵素之誘導少之觀點、對於代表其他藥劑之藥物代謝酵素之抑制小之觀點、經口吸收性高之化合物之觀點、廓清率小之觀點，或半減期為對於表現藥效而言足夠長之點等。

本說明書中引用之科學文獻、專利、專利申請案等參考文獻，其全體以分別具體記載者為同程度在本說明書援用作為參考。

【實施例】

以下以實施例更詳細說明本發明，但是此等實施例等並非限制本發明之技術範圍。

使用機器、及測定條件等採用下述記載者。

LC/MS 分析使用 Waters 公司之系統(ZQ2000 質量檢測器；1525 HPLC 泵浦；2996 光二極體陣列檢測器；2777 自動取樣器)。分析使用逆相 C18 管柱 (Waters, X-Bridge C18, 4.6×50 mm, 5 μ M)，以水/乙腈(0.1%甲酸)作為洗提溶劑。洗提條件以流速 3mL/min 中，10—100%乙腈(3 分 線性梯度)、及 100%乙腈(1 分)實施。記載之 LC/MS t_R ，顯示 LC/MS 分析中之目的化合物之保持時間(分)，峰部檢測

於 254nm 使用 UV。

逆相分取液體層析，使用 Waters 公司之系統實施（ZQ 2000 質量檢測器；2525 HPLC 泵浦；2996 光二極體陣列檢測器；2777 自動取樣器）。使用逆相 C18 管柱（Waters, X-Bridge, 19×50 mm, 5 μ M），以水/乙腈（0.1% 甲酸）作為洗提溶劑。洗提條件，以流速 25mL/min、10–100% 乙腈（5 分 線性梯度）、及 100% 乙腈（2 分）實施。

矽膠層析，使用山善（YFLC – Wprep2XY）、moritex（Purif- α 2）、或 Isco 公司（Combi Flash Companion）之系統。管柱使用山善之 Hi-Flash column（S ~ 5L），洗提溶劑使用己烷/乙酸乙酯、或氯仿/甲醇。

¹H NMR 譜使用 Varian Gemini-300（300MHz）、或 Bruker AV-400（400 MHz）測定。化學偏移，以 TMS（四甲基矽烷）作為內部標準，以 δ 值（ppm）記載。分析結果使用 s：單譜線、d：雙譜線、t：三譜線、q：四譜線、m：多譜線、br：寬廣，作為簡稱。

微波反應裝置，使用 Biotage 公司 initiator 8、或 initiator 60。

（評價方法）

使用 p38 MAPK 胜肽篩選具有 TTK 激酶活性抑制作用之化合物

將受測物質 1.0 μ L（溶劑：10%（v/v）DMSO）、TTK 溶液 5 μ L（組成：4 μ g/ml TTK、25mM Tris-HCl、pH7.5、5mM β -甘油磷酸酯、2mM DTT、0.1mM Na_3VO_4 、5mM MgCl_2 、

0.1%(w/v) BSA)、基質溶液 5 μ L(組成: 60 μ M p38 MAPK 胜肽、60 μ M ATP、25mM Tris-HCl、pH7.5、5mM β -甘油磷酸酯、2mM DTT、0.1mM Na_3VO_4 、5mM MgCl_2 、0.1%(w/v) BSA)於聚丙烯製 384 孔微滴定盤(康寧公司)中混合,並放入恆溫濕潤器中。於溫度 25 $^{\circ}\text{C}$ 、濕度 95%靜置一晚後,加入反應停止液(組成: 25mM Tris-HCl、pH7.5、100mM EDTA、0.01%(v/v) TritonX-100、0.1%(w/v)BSA)50 μ L 並混合。

從其中抽取 1.7 μ L,於聚丙烯製 384 孔微滴定盤(康寧公司)中與反應停止液 60 μ L 混合後,將 40 μ L 移到 384 孔黑色 NeutrAvidin 盤(Pias 公司),密封並於室溫下溫育 30 分鐘。將盤以 TTBS(組成: 10mM Tris、40mM Tris-HCl、150mM NaCl 、0.05%(v/v)Tween 20)100 μ L 清洗 3 次後,加入 1 次抗體溶液(Anti-phosphop38 抗體-28B10(Cell Signaling 公司、#9216)) 40 μ L,於室溫下溫育 1 小時。同樣,以 TTBS 100 μ L 清洗 3 次後,加入 2 次抗體溶液(Eu-N1 labeled Anti-mouse IgG(Perkin Elmer 公司、#AD0124))40 μ L,於室溫下溫育 30 分鐘。將盤以 TTBS 100 μ L 清洗 5 次後,加入增強液(Perkin Elmer 公司)40 μ L,於室溫下溫育 5 分鐘,以 ARVO(Perkin Elmer 公司)測定 615nm 之螢光值。以無受測物質之情形之螢光值為基準,計算受測物質之抑制活性,得到顯示 TTK 激酶活性抑制作用之化合物作為 TTK 活性抑制劑之候選化合物。

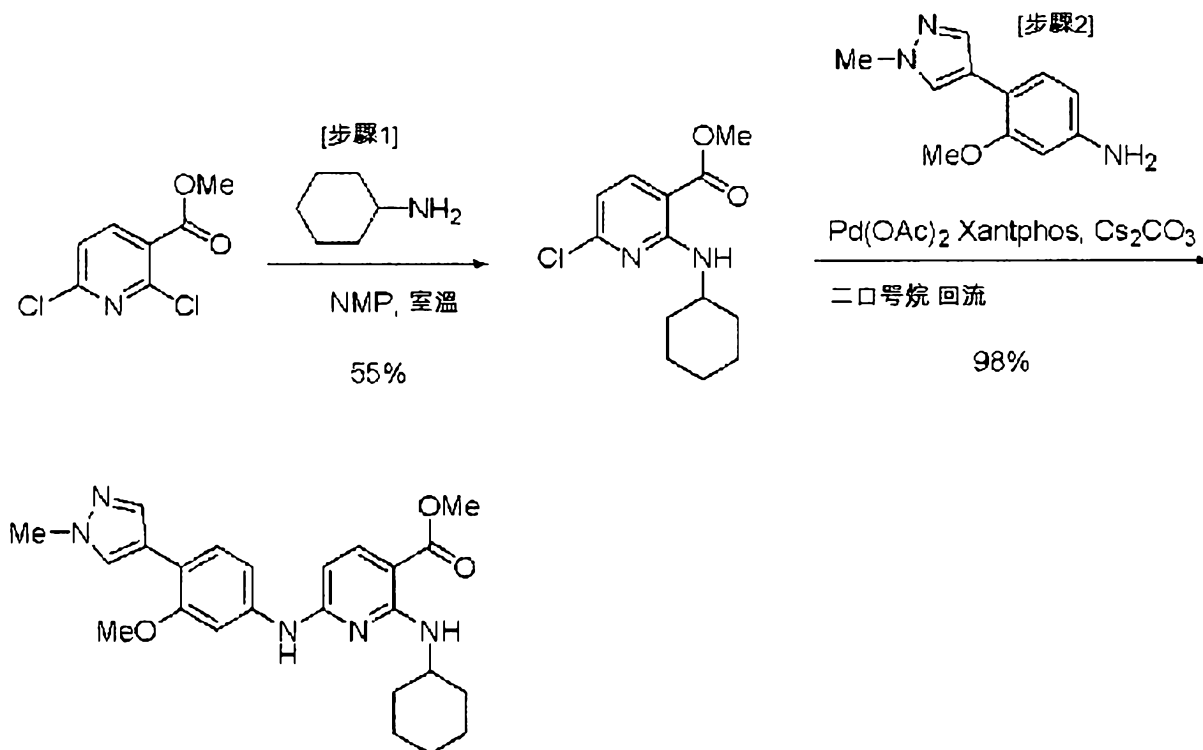
癌細胞增殖抑制化合物之篩選

將以加入 10%FBS(Hyclone 公司)之 D-MEM(Nacalai 公司)(以下稱為培養液)，調整為適當濃度之細胞浮游液(RERF-LC-AI、A549 : 1×10^4 /ml、MRC5: 3×10^4 /ml 與 1×10^5 /ml)以 $100 \mu\text{L}$ /井加入 96 井盤(以下稱井盤)，於 37 度之 CO_2 溫育器培養 1 日。將於 96 井分析區塊內顯示 TTK 激酶活性抑制作用之 10mM 之化合物(100%DMSO 溶液)，於 $998 \mu\text{L}$ 培養液加入 $2 \mu\text{L}$ ，製成 $20 \mu\text{M}$ 溶液，以二倍稀釋系列製備 10 濃度。其次，於準備好細胞的井盤的各井，將上述化合物稀釋液各井添加 $100 \mu\text{L}$ /井，作為 $200 \mu\text{L}$ /井。之後，再於 37 度之 CO_2 溫育箱培養 3 日。於井盤之各井各添加細胞數測定用 WST-8 套組(Kishida 化學)溶液 $10 \mu\text{L}$ ，於 CO_2 溫育箱內進行 1~4 小時呈色反應。測定微盤讀取儀測定 450nm(參照波長 620nm)之吸光度後，以無受測物質之情形之吸光度值作為基準，計算受測物之抑制活性，選擇顯示於癌細胞之增殖抑制作用的化合物。

(實施例 1)

實施例 1-1

2-(環己基胺基)-6-(3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基胺基)菸鹼酸甲酯



步驟 1： 6-氯-2-(環己基胺基)菸鹼酸甲酯

於 -6- 氯 -2-(環己基胺基)菸鹼酸甲酯 (5.65g, 27.4mmol) 之 NMP (20mL) 溶液加入環己胺 (5.71g, 6.59mL, 57.6mmol)，於室溫攪拌 5 小時。於反應溶液加入水及乙酸乙酯並分離後，將水相以乙酸乙酯萃取，將合併的有機相以水及飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥。藉由將有機相過濾後進行減壓濃縮，殘渣以二氯甲烷/醚使固化，得到標題化合物 (4.03g, 15.0mmol, 55%) 無色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.27-1.38 (m, 5H), 1.53 (brs, 1H), 1.64 (brs, 2H), 1.90 (brs, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.91 (s, 1H), 6.61 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H)

$\text{MS}(\text{ESI})$ $m/z=269$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$\text{LC/MS}_{\text{tr}}=2.85\text{min}$

步驟 2： 2-(環己基胺基)-6-(3-甲氧基-4-(1-甲基

-1H-吡唑-4-基)苯基胺基)菸鹼酸甲酯

於 6-氯-2-(環己基胺基)菸鹼酸甲酯 (213mg, 0.793mmol)、3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺 (177mg, 0.872mmol)、Xantphos (68.8mg, 0.119mmol)、及碳酸鉍 (387mg, 1.19mmol) 之二噁烷 (2.0mL) 溶液中，加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (17.8mg, 0.079mmol)，於過熱回流下攪拌 8 小時。於反應溶液加入水及乙酸乙酯並分離後，將水相以乙酸乙酯萃取，合併的有機相以水及飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥。將有機相過濾後進行減壓濃縮。將得到的殘渣以逆相 HPLC (乙腈/水/0.3%甲酸:10-100%乙腈) 精製，得到標題化合物 (344mg, 0.789mmol, 100%) 茶色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6)

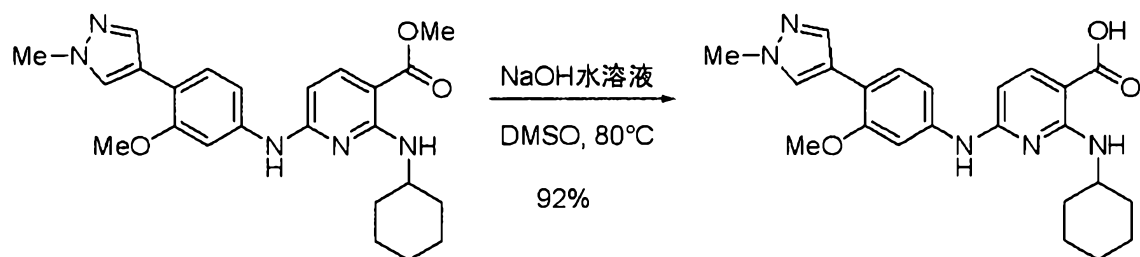
δ 1.23-1.42(m, 5H), 1.54-1.60(m, 1H), 1.68(brs, 2H), 1.96(brs, 2H), 3.16(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 3.72(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.87(s, 3H), 4.03-4.10(m, 1H), 6.02(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.27(s, 1H), 7.45(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.53(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.79(s, 1H), 7.82(s, 1H), 8.02(s, 1H), 8.21(d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 9.39(s, 1H)

MS(ESI) $m/z=436(\text{M}+\text{H})^+$

LC/MS $t_R=2.48\text{min}$

實施例 1-2

2-(環己基胺基)-6-(3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基胺基)菸鹼酸



於 2-(環己基胺基)-6-(3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基胺基)菸鹼酸甲酯 (144mg, 0.332mmol) 之 DMSO 溶液 (3.0mL) 加入 2N 氫氧化鈉水溶液 (633 μ L), 於 80°C 攪拌 3 小時。加入 2N 乙酸水溶液後, 加入乙酸乙酯並分離。將水相以乙酸乙酯萃取, 合併的有機相以水及飽和食鹽水清洗, 以硫酸鎂乾燥。將有機相過濾後, 藉由濃縮反應溶液, 得到標題化合物 (344mg, 0.789mmol, 100%) 茶色固體。

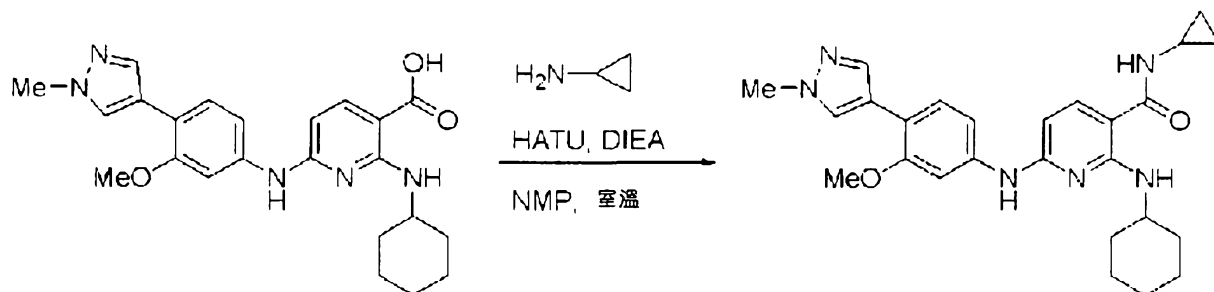
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.28-1.41(m, 5H), 1.58(brs, 1H), 1.68(brs, 2H), 1.97(brs, 2H), 3.84(s, 3H), 3.87(s, 3H), 4.02(s, 1H), 6.00(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.28(s, 1H), 7.45(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.54(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.79(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.82(s, 1H), 8.01(s, 1H), 8.35(d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 9.31(s, 1H), 12.02(s, 1H)

MS(ESI) $m/z=422(\text{M}+\text{H})^+$

LC/MS $t_R=1.92\text{min}$

實施例 1-3

2-(環己基胺基)-N-環丙基-6-(3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基胺基)菸鹼醯胺



於 2-(環己基胺基)-6-(3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基胺基)菸鹼酸 (54.4mg, 0.129mmol)、DIEA(41.7mg, 56 μ L, 0.323mmol)、及環丙胺 (14.7mg, 0.258mmol) 之 DMF(0.5mL) 溶液中，加入 HATU(98mg, 0.258mmol)，並攪拌 5 小時。於反應溶液加入水及乙酸乙酯並分離後，將水相以乙酸乙酯萃取，將合併的有機相以飽和重碳酸鈉水溶液、0.1mol/L 乙酸、及飽和食鹽水清洗，並以硫酸鎂乾燥。將有機相過濾後進行減壓濃縮，將得到的殘渣以逆相 HPLC(乙腈/水/0.3%甲酸:10-100% 乙腈)精製，得到標題化合物(19.9mg, 0.043mmol, 34%)白色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 0.50(brs, 2H), 0.63(brs, 2H), 1.23-1.41(m, 6H), 1.57(brs, 1H), 1.68(brs, 2H), 1.94(brs, 2H), 2.72(brs, 1H), 3.84(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.99(brs, 1H), 7.26(s, 1H), 7.41(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.49(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.71(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.80(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.99(s, 1H), 9.05(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 9.11(s, 1H)

MS(ESI) m/z=461(M+H)⁺

LC/MS t_R=2.02min

【 表 1 】

表 1

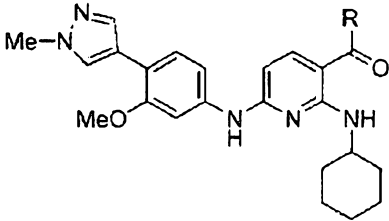
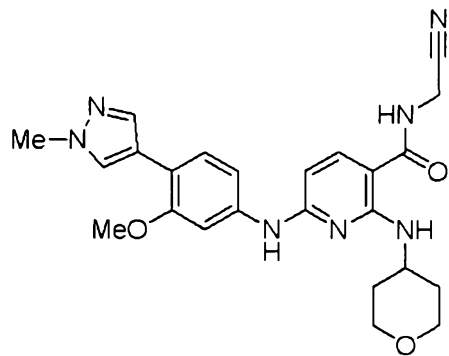


表1記載之化合物依照實施例1-3之方法合成

實施例號碼	R	物性資料
實施例 1-4		¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.26-1.40 (m, 6H), 1.57 (br s, 1H), 1.68 (br s, 2H), 1.95 (br s, 2H), 3.99 (br s, 1H), 5.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 9.13 (d, J = 9.9 Hz, 2H). MS (ESI) m/z = 421 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.71 min.
實施例 1-5		MS (ESI) m/z = 449 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.91 min.
實施例 1-6		MS (ESI) m/z = 461 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 2.08 min.
實施例 1-7		MS (ESI) m/z = 460 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.99 min.

實施例 1-8

N-(氰基甲基)-6-(3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基胺基)-2-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)菸鹼鹽胺



標題化合物依照實施例 1-3 之方法合成。

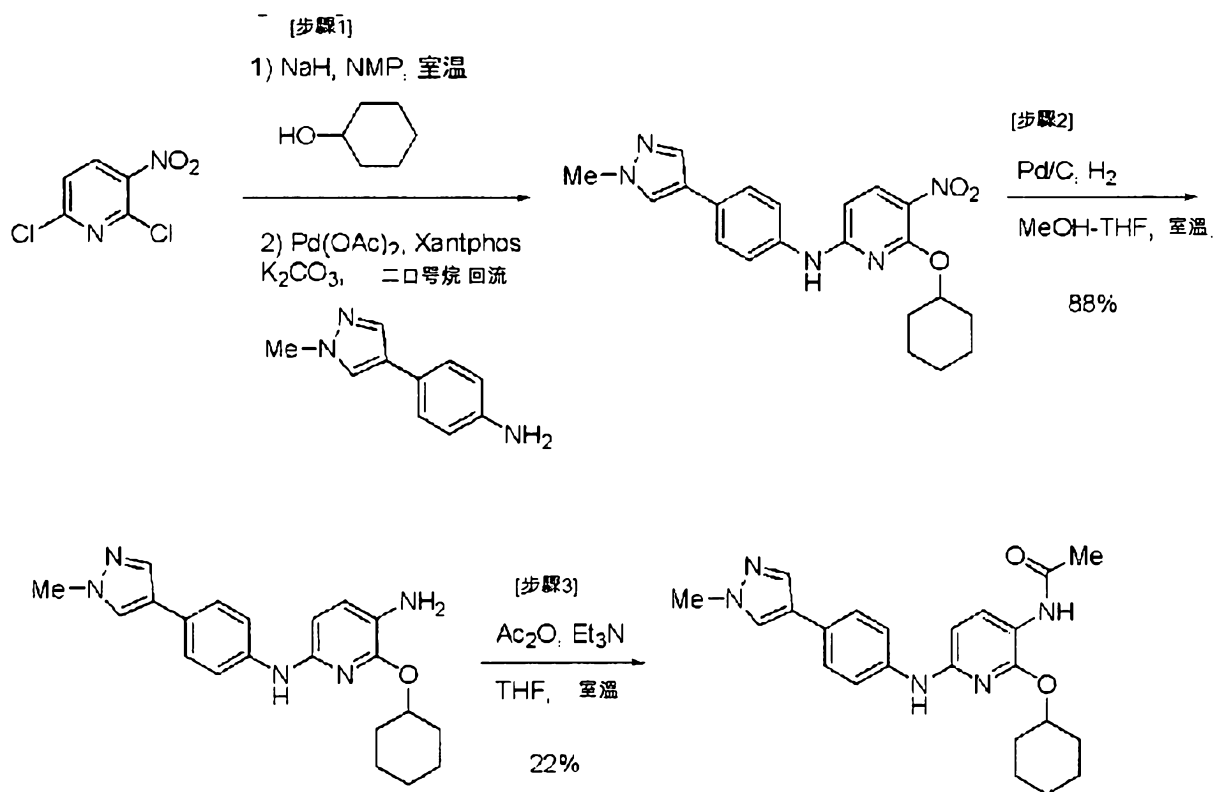
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.47(m, 2H), 2.00(m, 2H), 3.49(t, 2H, $J=11.1\text{Hz}$), 3.86(s, 3H), 3.87(m, 2H), 3.88(s, 3H), 4.18(s, 1H), 4.22(d, 2H, $J=4.0\text{Hz}$), 6.02(d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.18(s, 1H), 7.48(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.57(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.76(d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.84(s, 1H), 8.03(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.90(d, 1H, $J=6.6\text{Hz}$), 9.29(s, 1H)

MS(ESI) $m/z=462(\text{M}+\text{H})^+$

LC/MS $t_R=1.54\text{min}$

實施例 1-9

N-(2-(環己氧基)-6-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基氨基)吡啶-3-基)乙醯胺



步驟 1：6-(環己氧基)-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-5-硝基吡啶-2-胺

於環己醇 (778mg, 7.77mmol)、及 60% 氫化鈉 (249mg, 6.22mmol) 之 NMP 溶液 (7mL) 中加入 2,6-二氯-3-硝基吡啶 (1.0g, 5.18mmol)，於室溫攪拌 1 小時。於反應溶液中加入水、及乙酸乙酯並分離後，將水相以乙酸乙酯萃取，將合併的有機相以水及飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥。將有機相過濾後進行減壓濃縮，將得到的殘渣以中壓矽膠層析 (己烷：乙酸乙酯=95：5) 精製，得到 6-氯-2-(環己氧基)-3-硝基吡啶 (956mg, 1.86mmol, 72%) 無色油。

於 6-氯-2-(環己氧基)-3-硝基吡啶 (444mg, 0.865mmol)、4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 苯胺 (360mg, 2.08mmol)、Xantphos (200mg, 0.346mmol)、及碳酸鉀 (359mg, 2.59mmol) 之二噁烷 (4.0mL) 溶液中，加入

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (38.8mg, 0.173mmol), 於過熱回流下攪拌 3 小時。於反應溶液加入水及乙酸乙酯並分離後, 將水相以乙酸乙酯萃取, 將合併的有機相以水及飽和食鹽水清洗, 以硫酸鎂乾燥。將有機相過濾後進行減壓濃縮。將得到的殘渣以中壓矽膠層析(己烷/乙酸乙酯:30%乙酸乙酯)精製, 得到標題化合物(206mg, 0.523mmol, 30%)紅茶色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.38-1.49(m, 3H), 1.62(brs, 4H), 1.79(brs, 2H), 1.99(brs, 3H), 3.86(s, 3H), 5.17(brs, 1H), 6.45(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.55(d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.66(d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.83(s, 1H), 8.11(s, 1H), 8.25(d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H)

步驟 2: 6-(環己基)- N^2 -(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶-2,5-二胺

於 6-(環己氧基)-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-5-硝基吡啶-2-胺(25mg, 0.073mmol)之 THF: 甲醇 = 1:1(8mL)溶液中, 加入 10%鈀碳(26mg), 於氫氣氛圍下於室溫攪拌 8 小時。將反應溶液以矽藻土過濾, 將得到之殘渣以己烷固化、清洗, 得到標題化合物(111mg, 0.305mmol, 88%)黑色固體。

MS(ESI) $m/z=364(\text{M}+\text{H})^+$

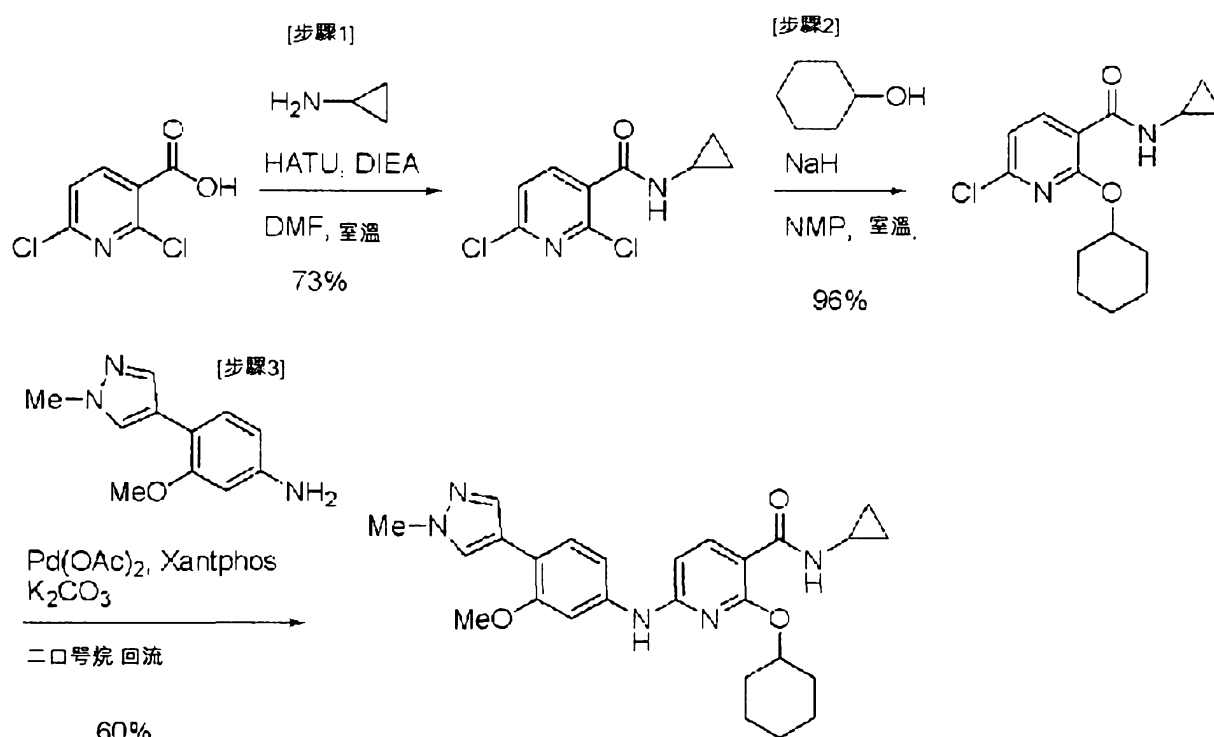
LC/MS $t_R=1.35\text{min}$

步驟 3: N-(2-(環己氧基)-6-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基胺基)吡啶-3-基)乙醯胺於 6-(環己基)- N^2 -(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶-2,5-二胺(35mg, 0.096mmol)、及三乙胺(48.7mg, 67 μL , 0.481mmol)

之 THF(2.0mL) 溶 液 中 ， 加 入 乙 酸 酐
 (19.7mg, 18 μ L, 0.193mol)，於室溫攪拌 1 小時。於反應溶
 液加入水及乙酸乙酯並分離後，將水相以乙酸乙酯萃取，
 將合併的有機相以飽和重碳酸鈉水溶液、及飽和食鹽水清
 洗，以硫酸鎂乾燥。將有機相過濾後進行減壓濃縮，將得
 到的殘渣以中壓矽膠層析(己烷/乙酸乙酯:80%乙酸乙酯)
 精製，得到標題化合物(8.3mg, 0.020mmol, 23%)米色固體。
¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 1.30(m, 1H), 1.41-1.62(m, 5H)
 , 1.80(m, 2H), 2.03(s, 3H), 2.03(m, 2H), 3.85(s, 3H), 4.96(
 m, 1H), 6.33(d, 1H, J=8.1Hz), 7.42(d, 2H, J=7.6Hz), 7.60(d
 , 2H, J=7.6Hz), 7.76(s, 1H), 7.80(d, 1H, J=8.1Hz), 8.02(s,
 1H), 8.86(s, 1H), 8.95(s, 1H)
 MS(ESI) m/z =406(M+H)⁺
 LC/MS t_R =1.87min

實施例 1-10

2-(環己氧基)-N-環丙基-6-(3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡
 啶-4-基)苯基胺基)菸鹼鹽胺



步驟 1：2,6-二氯-N-環丙基菸鹼醯胺

與實施例 1-3 以同樣方法實施得到標題化合物 (265mg, 1.15mmol, 73%) 白色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 0.51 (s, 2H), 0.70 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 2.80 (s, 1H), 7.63 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.65 (s, 1H)

步驟 2：6-氯-2-(環己氧基)-N-環丙基菸鹼醯胺

於環己醇 (195mg, 1.95mmol)、及氫化鈉 (51.9mg, 1.30mmol) 之 NMP 溶液 (2mL) 中，加入 2,6-二氯-N-環丙基菸鹼醯胺 (150mg, 0.649mmol) 60%，於室溫攪拌 3 小時。於反應溶液加入水及乙酸乙酯並分離後，將水相以乙酸乙酯萃取，合併的有機相以水及飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥。將有機相過濾後進行減壓濃縮，將得到的殘渣以中壓矽膠層析 (己烷/乙酸乙酯：40-50% 乙酸乙酯梯度) 精製，得到 6-氯-2-(環己氧基)-N-環丙基菸鹼醯胺

(184mg, 0.623mmol, 96%) 無色油。

MS(ESI) $m/z=295(M+H)^+$

LC/MS $t_R=2.39\text{min}$

步驟 3：2-(環己氧基)-N-環丙基-6-(3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基胺基)菸鹼醯胺

與實施例 1-1・步驟 2 以同樣方法實施，得到標題化合物(51.1mg, 0.111mmol, 60%)米色非晶物。

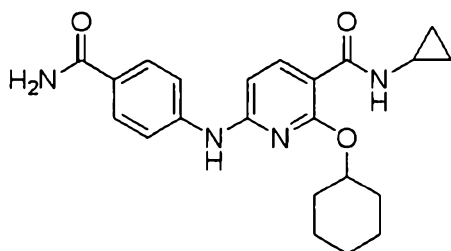
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 0.48(m, 2H), 0.75(m, 2H), 1.47(br, 4H), 1.65(m, 4H), 1.98(m, 2H), 2.85(m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.88(s, 3H), 5.26(m, 1H), 6.48(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.22(s, 1H), 7.38(d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.49(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.83(s, 1H), 7.87(m, 1H), 8.03(s, 1H), 8.06(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 9.51(s, 1H)

MS(ESI) $m/z=462(M+H)^+$

LC/MS $t_R=2.13\text{min}$

實施例 1-11

6-(4-胺甲醯基苯基胺基)-2-(環己氧基)-N-環丙基菸鹼醯胺



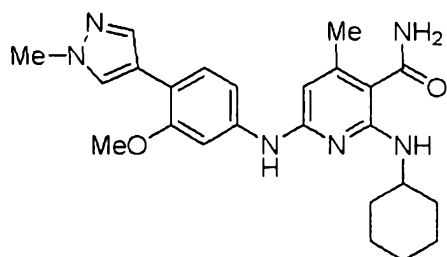
標題化合物，依照實施例 1-10 之方法合成。

MS(ESI) $m/z=395(M+H)^+$

LC/MS $t_R=1.68\text{min}$

實施例 1-12

2-(環己基胺基)-6-(3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基胺基)-4-甲基菸鹼醯胺



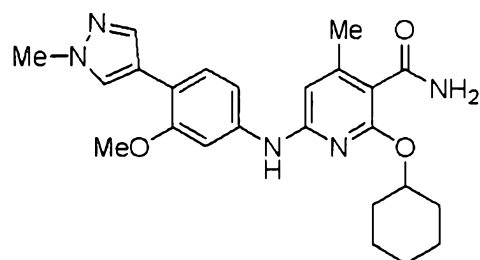
標題化合物，依照實施例 1-1 之方法合成。

MS(ESI) $m/z=435(M+H)^+$

LC/MS $t_R=1.86\text{min}$

實施例 1-13

2-(環己氧基)-6-(3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基胺基)-4-甲基菸鹼醯胺



標題化合物依照實施例 1-10 之方法合成。

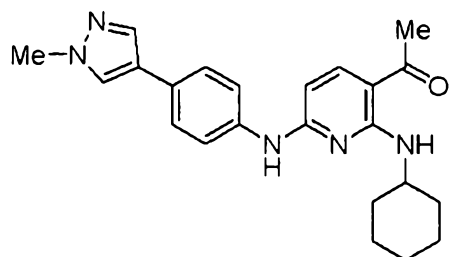
$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) \delta$ 1.36(m, 3H), 1.54(m, 3H), 1.74(m, 2H), 1.91(m, 2H), 2.20(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.86(s, 3H), 5.06(m, 1H), 6.22(s, 1H), 7.27(s, 2H), 7.30(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.37(s, 1H), 7.44(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.81(s, 1H), 8.00(s, 1H), 9.06(s, 1H)

MS(ESI) $m/z=435(M+H)^+$

LC/MS $t_R=1.86\text{min}$

實施例 1-14

1-(2-(環己基胺基)-6-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基胺基)吡啶-3-基)乙酮



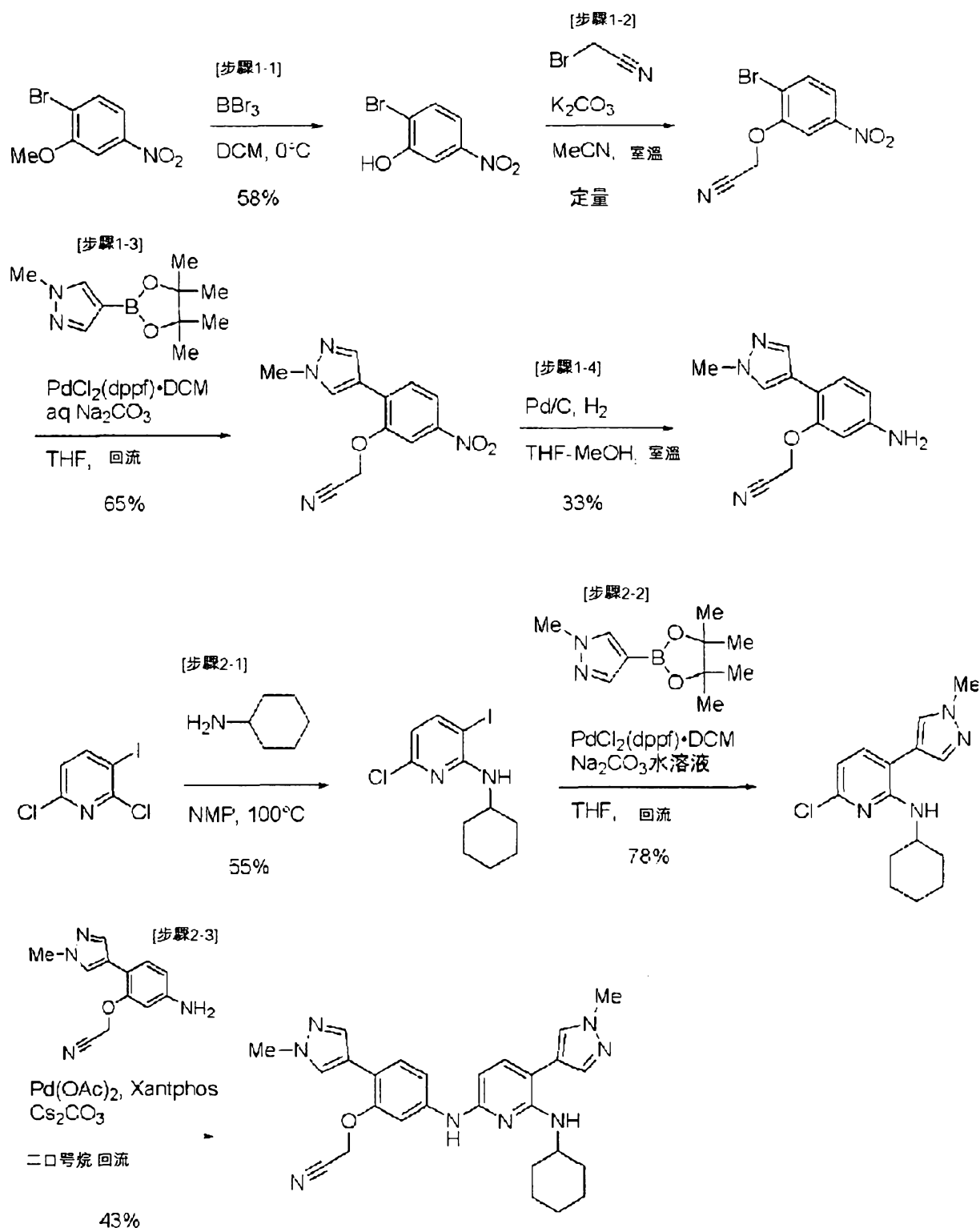
標題化合物依照實施例 1-1 之方法合成。

MS(ESI) $m/z=420(M+H)^+$

LC/MS $t_R=2.24\text{min}$

實施例 1-15

2-(5-(6-(環己基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基胺基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙腈



步驟 1-1：2-溴-5-硝基酚

於 1-溴-2-甲氧基-4-硝基苯 (5.0g, 21.6mmol) 之二氯甲烷 (50mL) 溶液中，將 BBr_3 (1M DCM 溶液, 32.3mL) 於 0°C 加入並終夜攪拌。於反應溶液中加入水、及乙酸乙酯並分離。將水相以乙酸乙酯萃取，將合併的有機相以水、及飽

和食鹽水清洗、以硫酸鎂乾燥。將有機相過濾後進行減壓濃縮，將得到的殘渣以中壓矽膠層析(己烷/乙酸乙酯:10%乙酸乙酯)精製得到標題化合物(3.16g, 14.5mmol, 67%)白色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.57(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.70(s, 1H), 7.77(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 11.35(s, 1H)

步驟 1-2: 2-(2-溴-5-硝基苯氧基)乙腈

於 2-溴-5-硝基酚(5.64g, 25.9mmol)、及碳酸鉀(10.7g, 78.0mmol)之乙腈(100mL)溶液中，加入溴乙腈(3.72g, 2.16mL, 31.0mmol)後，於室溫終夜攪拌。於反應溶液中加入水、及乙酸乙酯並分離。將水相以乙酸乙酯萃取，將合併的有機相以水、及飽和食鹽水清洗、以硫酸鎂乾燥。將有機相過濾後進行減壓濃縮，將得到的殘渣以中壓矽膠層析(己烷/乙酸乙酯:10-50%乙酸乙酯 梯度)精製得到標題化合物(6.69g, 26.0mmol, 100%)橙色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.49(s, 2H), 7.89(dd, $J=8.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.99(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.07(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H)

步驟 1-3: 2-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯氧基)乙腈

於 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-吡唑 (6.50g, 31.2mmol)、2-(2-溴-5-硝基苯氧基)乙腈(6.69g, 26.0mmol)、及 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2.13g, 2.61mmol)之 THF(80mL)溶液中加入 2M 碳酸鈉水溶液(26mL)，於加熱回流下攪拌 8 小時。於反應溶液加入水及

乙酸乙酯並分離後，將水相以乙酸乙酯萃取，合併的有機相以水及飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥。將有機相過濾後進行減壓濃縮，以乙酸乙酯使固化，得到標題化合物 (4.39g, 17.0mmol, 65%) 黃色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 3.91(s, 3H), 5.49(s, 2H), 7.96-7.97(m, 2H), 8.04(d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 8.09(s, 1H), 8.36(s, 1H)

步驟 1-4：2-(5-胺基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙腈

與實施例 1-9。步驟 2 以同樣方法實施，將殘渣以中壓矽膠層析(氯仿/乙酸乙酯；20-100%乙酸乙酯 梯度)精製，得到標題化合物 (1.27g, 5.54mmol, 33%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 3.82(s, 3H), 5.08(s, 2H), 5.24(s, 2H), 6.29(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.34(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.23(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.66(s, 1H), 7.84(s, 1H)

步驟 2-1：6-氯-N-環己基-3-碘吡啶-2-胺

於 2,6-二氯-3-碘吡啶 (6.85g, 25.0mmol) 之 NMP (100mL) 溶液中，加入環己胺 (5.45g, 6.29mL, 55.0mmol) 後，於 100°C 攪拌 8 小時。於反應溶液中加入水、及乙酸乙酯並分離。將水相以乙酸乙酯萃取，將合併的有機相以水、及飽和食鹽水清洗、以硫酸鎂乾燥。將有機相過濾後進行減壓濃縮，將得到的殘渣以中壓矽膠層析(己烷/乙酸乙酯：10-90%乙酸乙酯 梯度)精製得到標題化合物 (4.65g, 13.8mmol, 55%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.20-1.36(m, 6H), 1.57-1.61(m, 1H), 1.68-1.72(m, 2H), 1.83-1.86(m, 2H), 3.75-3.76(m, 1H), 5.56(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.38-6.41(m, 1H), 7.88(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H)

步驟 2-2：6-氯-N-環己基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺

步驟 1-3 以同樣方法實施得到標題化合物 (3.14g, 10.8mmol, 78%) 紅色油。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.14-1.35(m, 5H), 1.60-1.67(m, 3H), 1.86-1.89(m, 2H), 3.88(s, 3H), 5.46(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.58(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.36(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.64(s, 1H), 7.95(s, 1H)

步驟 2-3：2-(5-(6-(環己基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基胺基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙腈

與實施例 1-1 步驟 2 以同樣方法實施得到標題化合物 (71.9mg, 0.149mmol, 43%)。

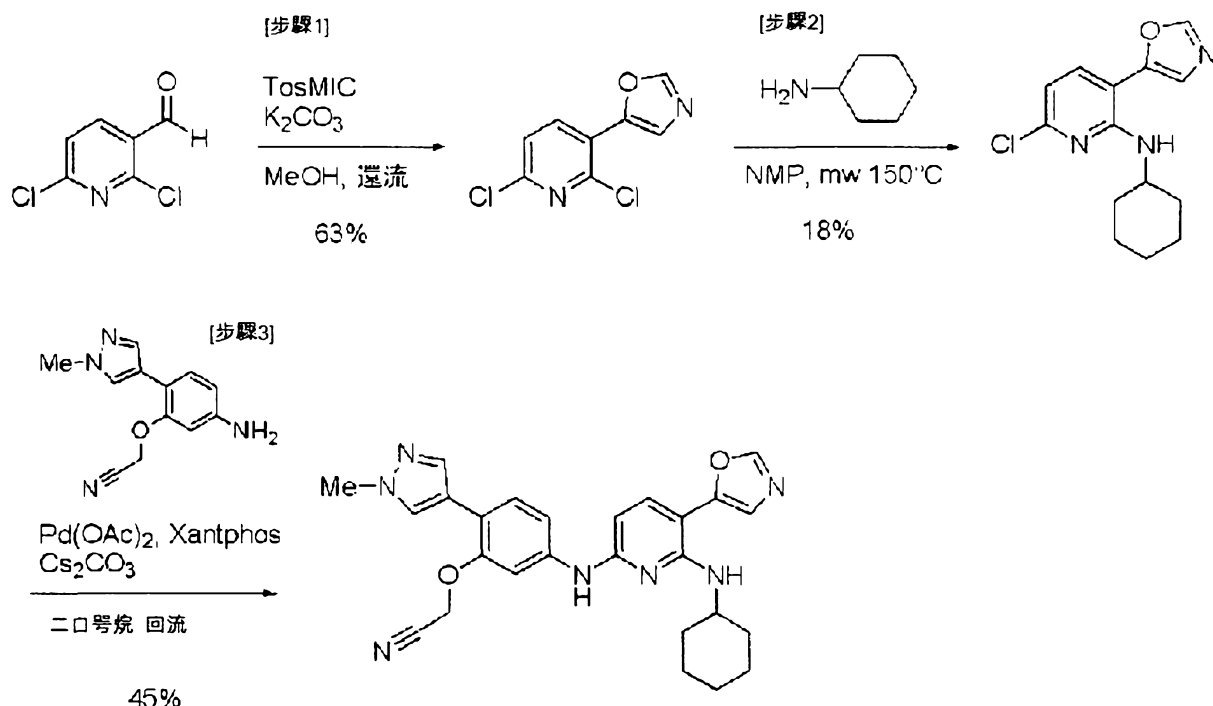
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.28-1.35(m, 5H), 1.68-1.71(m, 3H), 1.99-2.02(m, 2H), 3.86-3.87(m, 7H), 4.99(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.12(s, 2H), 6.09(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.23(m, 2H), 7.44(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.56(s, 1H), 7.72(dd, $J=8.6, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.79(s, 1H), 7.83(s, 1H), 8.00(s, 1H), 8.89(s, 1H)

MS(ESI) $m/z=483(\text{M}+\text{H})^+$

LC/MS $t_R=1.78\text{min}$

實施例 1-16

2-(5-(6-(環己基胺基)-5-(噁唑-5-基)吡啶-2-基胺基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙腈



步驟 1：5-(2,6-二氯吡啶-3-基)噁唑

於 2,6-二氯菸鹼醛 (4.90g, 27.8mmol)、及 TosMIC(6.52g, 33.4mmol)之甲醇(60mL)溶液中加入碳酸鉀 (5.00g, 36.2mmol)後，於加熱回流下攪拌 2 小時。於反應溶液中加入水、及乙酸乙酯並分離。將水相以乙酸乙酯萃取，將合併的有機相以水、及飽和食鹽水清洗、以硫酸鎂乾燥。將有機相過濾後進行減壓濃縮，得到的殘渣以中壓矽膠層析(己烷/乙酸乙酯:30%乙酸乙酯)精製，得到標題化合物(3.74g, 17.4mmol, 63%)。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.73(d, J=8.2Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 8.29(d, J=8.2Hz, 1H), 8.67(s, 1H)

步驟 2：6-氯-N-環己基-3-(噁唑-5-基)吡啶-2-胺

於 5-(2,6-二氯吡啶-3-基)噁唑 (430mg, 2.0mmol) 之 NMP(2.0mL) 溶液中，加入環己胺 (436mg, 0.503mL, 4.40mmol) 後，於微波照射下於 150℃ 攪拌 10 小時。於反應溶液中加入水、及乙酸乙酯並分離。將水相以乙酸乙酯萃取，將合併的有機相以水、及飽和食鹽水清洗、以硫酸鎂乾燥。將有機相過濾後進行減壓濃縮，將得到的殘渣以中壓矽膠層析 (己烷/乙酸乙酯:10%乙酸乙酯) 精製，得到標題化合物 (126mg, 0.454mmol, 18%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.15-1.41(m, 6H), 1.58-1.72(m, 3H), 1.89-1.92(m, 2H), 3.87-3.88(m, 1H), 6.03(d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.68(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.70(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.47(s, 1H)

步驟 3：2-(5-(6-(環己基胺基)-5-(噁唑-5-基)吡啶-2-基胺基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯氧基)乙醇

與實施例 1-1 步驟 2 以同樣方法實施得到標題化合物 (95mg, 0.202mmol, 45%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.34-1.42(m, 5H), 1.66-1.70(m, 3H), 2.00-2.03(m, 2H), 3.86(s, 3H), 3.94-3.97(m, 1H), 5.14(s, 2H), 5.58(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.16(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.22(d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 7.47(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.55(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.77(dd, $J=8.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 8.02(s, 1H), 8.35(s, 1H), 9.18(s, 1H)

MS(ESI) $m/z=470(\text{M}+\text{H})^+$

LC/MS $t_R=2.00\text{min}$

【表 2-1】

表 2

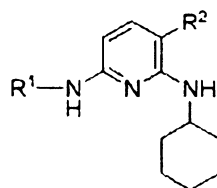
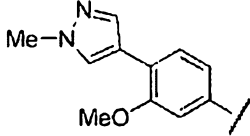
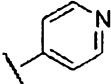
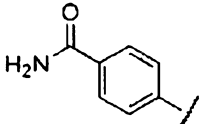
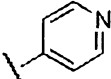
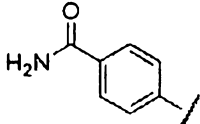
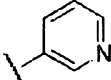


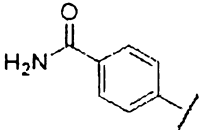
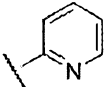
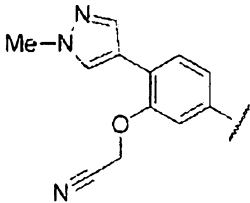
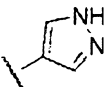
表2記載之化合物依照實施例1-15之方法合成

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-17			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.18–1.38 (brm, 5H), 1.62 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 3.88 (br, 10H), 4.98 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 6.08 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.24 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.56 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.77 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 458 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.76 min.
實施例 1-18			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.18–1.33 (m, 3H), 1.41 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 5.08 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.11 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.07 (s, 1H), 7.26 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.58 (s, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.78 (br, 1H), 7.86 (s, 1H), 9.08 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 391 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.53 min.

【表 2-2】

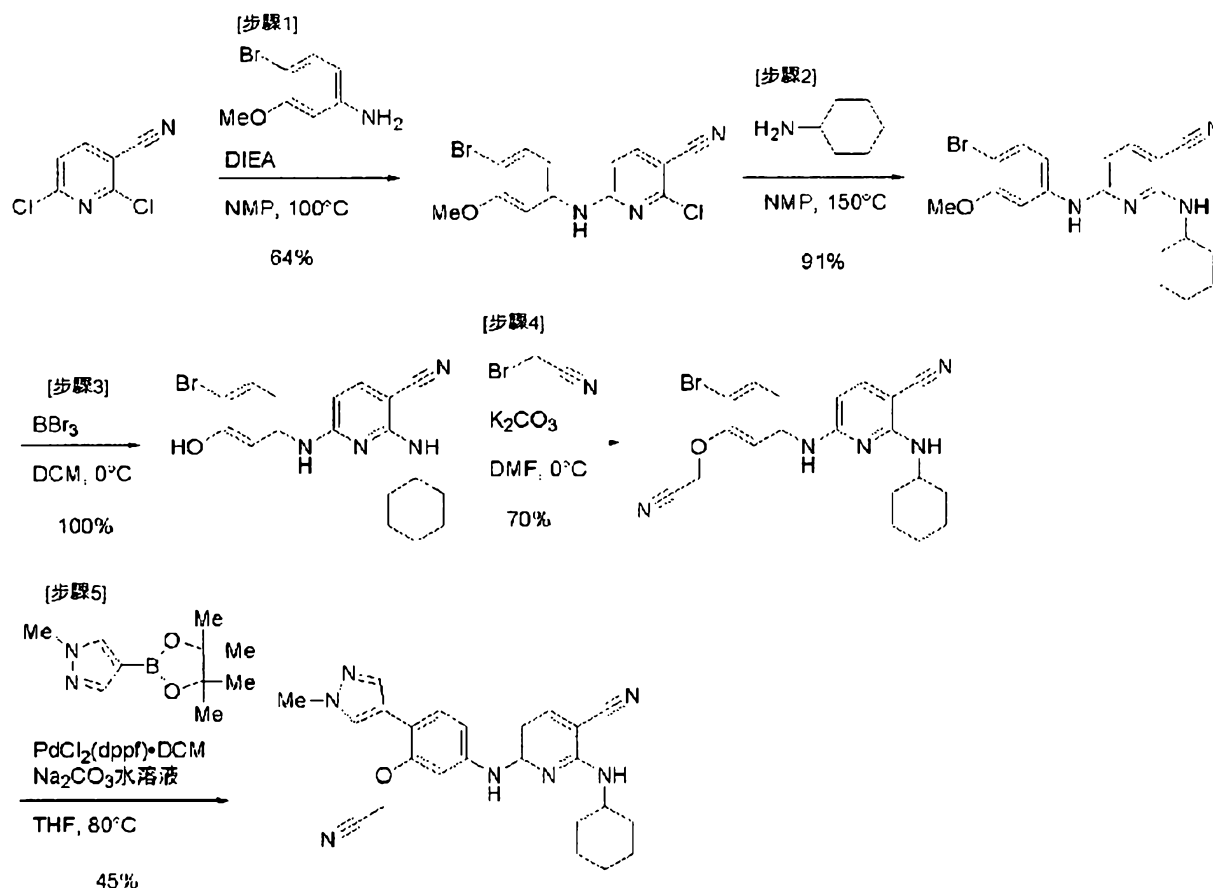
實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-19			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.17 (m, 1H), 1.30 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 5.47 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.15 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 7.22 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 7.43 (s, 2H), 7.43 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.80 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.97 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 455 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.46 min.
實施例 1-20			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.16 (m, 1H), 1.29 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 5.60 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.19 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 7.10 (s, 1H), 7.32 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 4.5 Hz), 7.81 (s, 4H), 7.81 (s, 1H), 8.56 (d, 2H, J = 4.5 Hz), 9.26 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 388 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.05 min.
實施例 1-21			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.14-1.29 (m, 3H), 1.39 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 5.40 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 6.18 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.09 (s, 1H), 7.23 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.44 (s, 1H), 7.80 (s, 6H), 8.50 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.19 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 388 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.19 min.

【表 2-3】

實施例	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-22			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.23 (m, 1H), 1.35 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 6.16 (d, 1H, J = 6.1 Hz), 7.11 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.84 (m, 7H), 8.00 (d, 1H, J = 6.1 Hz), 8.53 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.94 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 388 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.96 min.
實施例 1-23			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15-1.46 (m, 5H), 1.63-1.70 (m, 3H), 1.99-2.02 (m, 2H), 3.86-3.87 (m, 4H), 4.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 6.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71-7.77 (m, 4H), 8.00 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 12.93 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 469 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.59 min.

實施例 1-24

6-(3-(氰基甲氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基胺基)-2-(環己基胺基)菸鹼甲腈



步驟 1: 6-(4-溴-3-甲氧基苯基胺基)-2-氯菸鹼甲腈

於 2,6-二氯菸鹼甲腈 (9.15g, 52.9mmol)、及 DIEA (10.3g, 13.9mL, 79mmol) 之 NMP (130mL) 溶液中，加入 4-溴-3-甲氧基苯胺 (12.8g, 63.5mmol) 後，於 100°C 攪拌 10 小時。於反應溶液中加入水、及乙酸乙酯並分離。將水相以乙酸乙酯萃取，將合併的有機相以水、及飽和食鹽水清洗、以硫酸鎂乾燥。將有機相過濾後進行減壓濃縮，於得到之殘渣中加入甲醇/氯仿/己烷溶液 (40mL/60mL/480mL) 使固化並濾取，得到標題化合物 (11.5g, 34.1mmol, 64%) 白色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 3.85 (s, 3H), 6.87 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.14 (dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.52 (m, 2H), 8.00 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 10.24 (s, 1H)

步驟 2: 6-(4-溴-3-甲氧基苯基胺基)-2-(環己基胺基)菸鹼甲腈

於 6-(4-溴-3-甲氧基苯基胺基)-2-氯菸鹼甲腈 (9.03g, 26.7mmol) 之 NMP(90mL) 溶液中，加入環己胺 (15.3mL, 15.3mmol) 後，於 150℃ 攪拌 5 小時。使反應溶液返回室溫後，加入冰水，濾取得到的固體得到標題化合物 (9.74g, 24.3mmol, 91%) 黃色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.21-1.33(br m, 5H), 1.63-1.73(m, 3H), 1.87-1.90(m, 2H), 3.84(s, 4H), 6.04(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.40(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.18(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.40(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.55(m, 2H), 9.50(s, 1H)

步驟 3: 6-(4-溴-3-羥基苯基胺基)-2-(環己基胺基)菸鹼甲腈

實施例 1-15 步驟 1-1 以同樣方法實施得到標題化合物 (9.93g, 25.6mmol, 100%) 茶色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.14-1.40(m, 7H), 1.64-1.69(m, 3H), 1.90(brs, 2H), 3.84(s, 1H), 6.02(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.35(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.07(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.29(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.40(dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.50(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 9.36(s, 1H), 10.02(s, 1H)

步驟 4: 6-(4-溴-3-(氰基甲氧基)苯基胺基)-2-(環己基胺基)菸鹼甲腈

實施例 1-15 步驟 1-2 以同樣方法實施得到標題化合物 (7.10g, 16.7mmol, 70%) 淡綠色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.13-1.43(m, 6H), 1.64-1.74(m, 3H), 1.91(brs, 2H), 3.85(brs, 1H), 5.20(s, 2H), 6.07(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.44(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.31(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.50(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.56(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.68(dd, $J=8.8, 2.3\text{Hz}$, 1H), 9.63(s, 1H)

步驟 5:

實施例 1-15 步驟 1-3 以同樣方法實施得到標題化合物 (1.89g, 4.42mmol, 45%) 黃色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.20(m, 1H), 1.37(m, 4H), 1.66(m, 1H), 1.76(m, 2H), 1.93(m, 2H), 3.87(s, 3H), 3.87(m, 1H), 5.16(s, 2H), 6.08(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 6.37(d, 1H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.24(s, 1H), 7.52(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.54(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.72(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.84(s, 1H), 8.06(s, 1H), 9.54(s, 1H)

MS(ESI) $m/z=428(\text{M}+\text{H})^+$

LC/MS $t_R=2.11\text{min}$

【表 3-1】

表 3

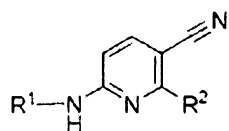
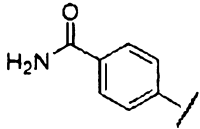
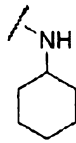
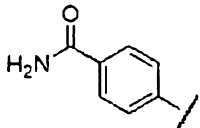
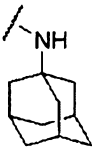
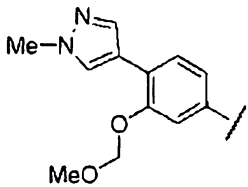
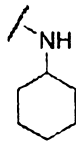
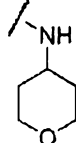
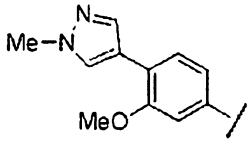
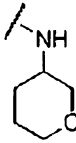


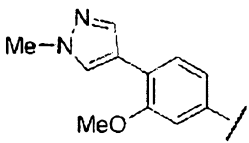
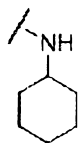
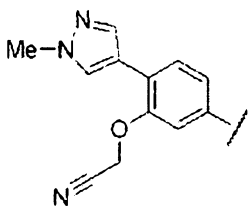
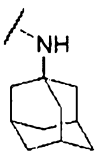
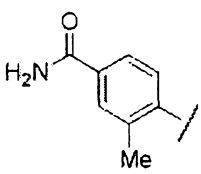
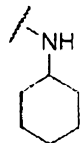
表3記載之化合物依照實施例1-24之方法合成

實施例號碼	R¹	R²	物性資料
實施例 1-25			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.18 (m, 1H), 1.38 (m, 4H), 1.67 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.85 (s, 1H), 6.04 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.38 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.46 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.71 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.80 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 9.41 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 373 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 2.16 min.
實施例 1-26			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.62-1.71 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 3.44 (t, 2H, J = 12.1 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.94 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 6.07 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.64 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 7.49 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.68 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.81 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 9.43 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 375 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.72 min.
實施例 1-27			MS (ESI) m/z = 425 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 2.50 min.

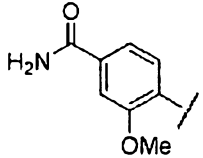
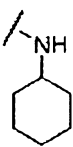
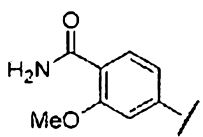
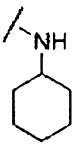
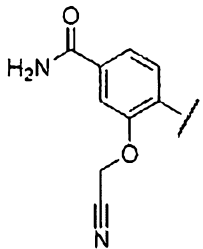
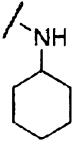
【表 3-2】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-28			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.21 (m, 1H), 1.39 (m, 4H), 1.69 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 6.10 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 6.52 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 7.18 (s, 1H), 7.57 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.82 (m, 4H), 9.67 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 336 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 1.77 min.
實施例 1-29			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.70 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 5.29 (s, 1H), 6.15 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.20 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.69 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.83 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.87 (s, 1H), 9.61 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 388 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 2.04 min.
實施例 1-30			MS (ESI) m/z = 433 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 2.17 min.
實施例 1-31			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.66 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 3.41 (t, 2H, J = 12.1 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.91 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 6.08 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 7.11 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.54 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 9.44 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 405 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 1.96 min.
實施例 1-32			MS (ESI) m/z = 405 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 2.05 min.

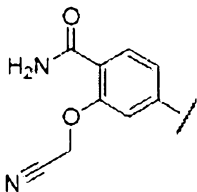
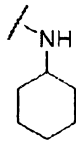
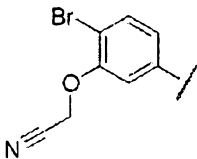
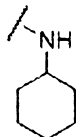
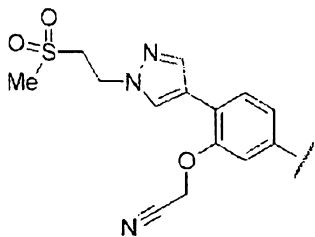
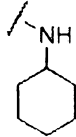
【表 3-3】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-33			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.17 (m, 1H), 1.35 (m, 4H), 1.64 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 6.06 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.33 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.18 (s, 1H), 7.46 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.83 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 9.42 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 403 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 2.48 min.
實施例 1-34			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.61 (6H, s), 2.01-2.06 (9H, m), 3.87 (3H, s), 5.17 (2H, s), 5.19 (1H, s), 6.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.00 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.46-7.55 (3H, m), 7.80 (1H, s), 8.03 (1H, s), 9.40 (1H, s). MS (ESI) m/z = 480 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 2.34 min.
實施例 1-35			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.08-1.37 (m, 5H), 1.61 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 6.18 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 6.34 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.20 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.61 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 350 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.81 min.

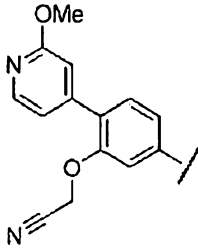
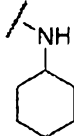
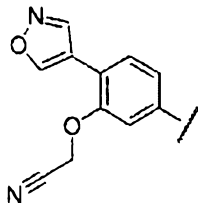
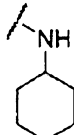
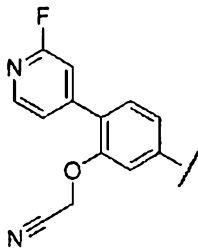
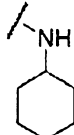
【表 3-4】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-36			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.15-1.39 (m, 5H), 1.72-1.91 (m, 5H), 3.85 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 6.42 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 366 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 1.82 min.
實施例 1-37			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.35-1.40 (m, 5H), 1.76-1.78 (m, 3H), 1.91-1.93 (m, 2H), 3.91 (s, 4H), 6.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.66 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 366 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 1.78 min.
實施例 1-38			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.15-1.39 (m, 5H), 1.64-1.92 (m, 5H), 3.79-3.83 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 6.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 391 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 1.82 min.

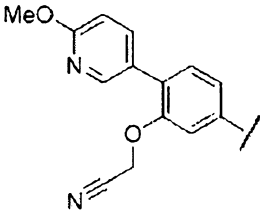
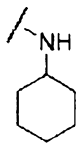
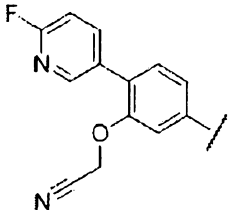
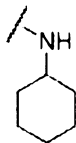
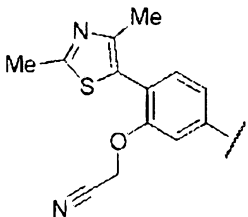
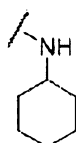
【表 3-5】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-39			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.20-1.39 (m, 5H), 1.64-1.99 (m, 5H), 3.87-3.90 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 6.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 9.76 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 391 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.78 min.
實施例 1-40			¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.19-1.34 (5H, m), 1.64-1.74 (3H, m), 1.90-1.92 (2H, m), 3.85 (1H, br s), 5.21 (2H, s), 6.08 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.44 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.32 (1H, s), 7.51-7.57 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 9.1 Hz), 9.64 (1H, s). MS (ESI) m/z = 426 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 2.48 min.
實施例 1-41			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.17-1.40 (5H, m), 1.67-1.73 (3H, m), 1.92 (2H, br s), 2.89 (3H, s), 3.73 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.89 (1H, br s), 4.57 (2H, t, J = 6.8 Hz), 5.15 (2H, s), 6.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.39 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.23 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.51-7.54 (2H, m), 7.73 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.93 (1H, s), 8.20 (1H, s), 9.54 (1H, s). MS (ESI) m/z = 520 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.92 min.

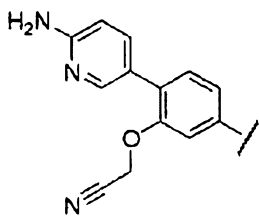
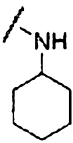
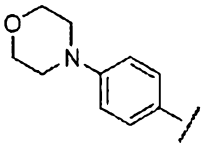
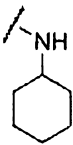
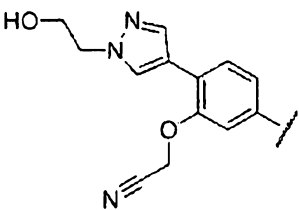
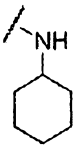
【表 3-6】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-42			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.13-1.44 (5H, m), 1.62-1.75 (3H, m), 1.92-1.94 (2H, m), 3.86-3.89 (4H, m), 5.11 (2H, s), 6.10 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.47 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.91 (1H, s), 7.11 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.28 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.17 (1H, d, J = 5.3 Hz), 9.70 (1H, s). MS (ESI) m/z = 455 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 2.40 min.
實施例 1-43			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.14-1.45 (5H, m), 1.63-1.76 (3H, m), 1.91-1.94 (2H, m), 3.89 (1H, br s), 5.23 (2H, s), 6.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.43 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.21 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.14 (1H, s), 9.26 (1H, s), 9.64 (1H, s). MS (ESI) m/z = 415 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 2.25 min.
實施例 1-44			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.12-1.45 (5H, m), 1.62-1.76 (3H, m), 1.92-1.94 (2H, m), 3.89 (1H, br s), 5.14 (2H, s), 6.12 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.49 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.28-7.30 (2H, m), 7.45-7.51 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.25 (1H, d, J = 5.3 Hz), 9.75 (1H, s). MS (ESI) m/z = 443 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 2.37 min.

【表 3-7】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-45			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.11-1.43 (5H, m), 1.61-1.75 (3H, m), 1.91-1.94 (2H, m), 3.88-3.90 (4H, m), 5.07 (2H, s), 6.09 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.43 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.27-7.30 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.79-7.82 (2H, m), 8.25 (1H, s), 9.62 (1H, s). MS (ESI) m/z = 455 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 2.50 min.
實施例 1-46			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.11-1.44 (5H, m), 1.61-1.75 (3H, m), 1.92-1.94 (2H, m), 3.90 (1H, br s), 5.10 (2H, s), 6.10 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.46 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.23-7.28 (2H, m), 7.36 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.86 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.06-8.11 (1H, m), 8.32 (1H, s), 9.67 (1H, s). MS (ESI) m/z = 443 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 2.38 min.
實施例 1-47			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.11-1.42 (5H, m), 1.60-1.75 (3H, m), 1.90-1.93 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.61 (3H, s), 3.87 (1H, br s), 5.10 (2H, s), 6.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.45 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.22-7.25 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.67 (1H, s). MS (ESI) m/z = 459 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 2.24 min.

【表 3-8】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-48			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.11-1.43 (5H, m), 1.61-1.75 (3H, m), 1.91-1.94 (2H, m), 3.90 (1H, br s), 5.02 (2H, s), 5.97 (2H, s), 6.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.39-6.49 (2H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.47-7.55 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.00 (1H, s), 9.56 (1H, s). MS (ESI) m/z = 440 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.52 min.
實施例 1-49			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.13-1.42 (5H, m), 1.63-1.76 (3H, m), 1.90-1.93 (2H, m), 3.03 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.73 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.81-3.85 (1H, m), 5.96 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.24 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.7 Hz), 9.17 (1H, s). MS (ESI) m/z = 378 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 2.13 min.
實施例 1-50			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15-1.44 (5H, m), 1.63-1.76 (3H, m), 1.92-1.94 (2H, m), 3.76 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.89 (1H, br s), 4.16 (2H, t, J = 5.6 Hz), 5.15 (2H, s), 6.07 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.36 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.22 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.50-7.54 (2H, m), 7.70 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 7.85 (1H, s), 8.06 (1H, s), 9.51 (1H, s). MS (ESI) m/z = 458 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.88 min.

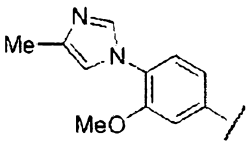
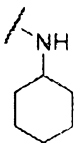
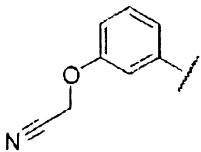
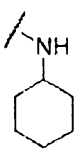
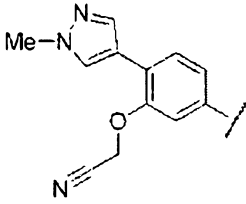
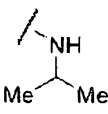
【表 3-9】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-51			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.12-1.41 (5H, m), 1.61-1.91 (5H, m), 3.79-3.86 (4H, m), 3.90 (3H, s), 6.24-6.28 (2H, m), 7.07 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.85 (1H, s), 8.12-8.15 (2H, m), 8.51 (1H, s). MS (ESI) m/z = 403 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 2.26 min.
實施例 1-52			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.11-1.40 (5H, m), 1.60-1.89 (5H, m), 3.74-3.81 (1H, m), 3.87 (3H, s), 5.27 (2H, s), 6.23 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.31 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.4, 1.7 Hz), 7.39 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.86 (1H, s), 8.12-8.15 (2H, m), 8.66 (1H, s). MS (ESI) m/z = 428 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 2.15 min.
實施例 1-53			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.11-1.41 (5H, m), 1.61-1.90 (5H, m), 3.79-3.86 (4H, m), 6.22-6.30 (2H, m), 6.93 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.00 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.69 (1H, s), 7.98-8.01 (2H, m), 8.51 (1H, s), 9.87 (1H, s). MS (ESI) m/z = 389 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.96 min.

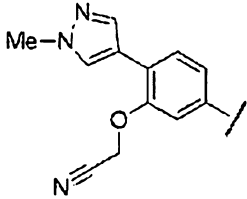
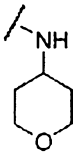
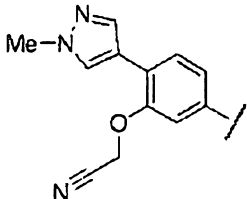
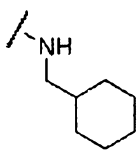
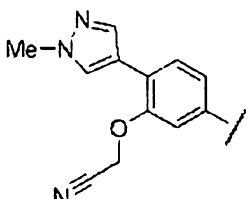
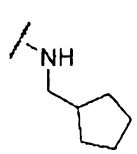
【表 3-10】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-54			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.04-1.37 (5H, m), 1.51-1.66 (3H, m), 1.85-1.89 (2H, m), 3.84-3.87 (4H, m), 6.04 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.32 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.12-7.14 (1H, m), 7.25 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54-7.58 (1H, m), 7.72 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.75 (1H, s), 8.04 (1H, s), 9.37 (1H, s). MS (ESI) m/z = 373 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 2.20 min.
實施例 1-55			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.54-1.71 (6H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.32-4.43 (1H, m), 5.15 (2H, s), 6.08 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.54 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.39 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.51-7.59 (3H, m), 7.83 (1H, s), 8.03 (1H, s), 9.52 (1H, s). MS (ESI) m/z = 414 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.97 min.
實施例 1-56			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.12-1.44 (5H, m), 1.64-1.77 (3H, m), 1.90-1.94 (2H, m), 2.16 (3H, d, J = 0.9 Hz), 3.85 (1H, br s), 6.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.42 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.37 (1H, t, J = 1.1 Hz), 7.48 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.80 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.03 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.53 (1H, s). MS (ESI) m/z = 373 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.45 min.

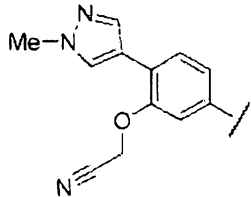
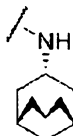
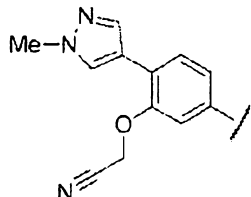
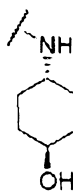
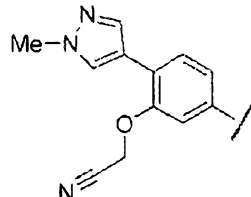
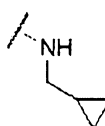
【表 3-11】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-57			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.11-1.44 (5H, m), 1.60-1.92 (5H, m), 2.15 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.88-3.95 (1H, m), 6.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.39 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.05 (1H, s), 7.23 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.67 (1H, s), 9.56 (1H, s). MS (ESI) m/z = 403 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.48 min.
實施例 1-58			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.11-1.46 (5H, m), 1.63-1.77 (3H, m), 1.90-1.92 (2H, m), 3.88 (1H, br s), 5.12 (2H, s), 6.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.42 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.66-6.70 (1H, m), 7.23-7.32 (2H, m), 7.51-7.57 (2H, m), 9.47 (1H, s). MS (ESI) m/z = 348 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 2.24 min.
實施例 1-59			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.23 (6H, d, J = 6.6 Hz), 3.86 (3H, s), 4.26-4.38 (1H, m), 5.15 (2H, s), 6.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.41 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.43-7.56 (4H, m), 7.83 (1H, s), 8.03 (1H, s), 9.51 (1H, s). MS (ESI) m/z = 388 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.80 min.

【表 3-12】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-60			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.58-1.71 (2H, m), 1.82-1.87 (2H, m), 3.38-3.45 (2H, m), 3.86-3.93 (5H, m), 4.06-4.16 (1H, m), 5.16 (2H, s), 6.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.62 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.53-7.56 (2H, m), 7.68 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.84 (1H, s), 8.05 (1H, s), 9.53 (1H, s). MS (ESI) m/z = 430 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 1.61 min.
實施例 1-61			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.85-0.98 (2H, m), 1.13-1.23 (3H, m), 1.60-1.76 (6H, m), 3.25 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.86 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.05 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.84 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.29 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.46-7.53 (2H, m), 7.65 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.80 (1H, s), 8.02 (1H, s), 9.49 (1H, s). MS (ESI) m/z = 442 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 2.19 min.
實施例 1-62			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.25-1.30 (2H, m), 1.46-1.70 (6H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 3.33-3.35 (2H, m), 3.86 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.89 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.35 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.49-7.54 (2H, m), 7.62 (1H, dd, J = 8.8, 1.9 Hz), 7.83 (1H, s), 8.04 (1H, s), 9.51 (1H, s). MS (ESI) m/z = 428 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 2.06 min.

【表 3-13】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-63			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.47-1.99 (14H, m), 3.87 (3H, s), 4.79-4.84 (1H, m), 5.18 (2H, s), 6.05 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.93 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.73 (1H, s), 7.96-7.98 (2H, m), 9.52 (1H, s). MS (ESI) m/z = 468 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 2.32 min.
實施例 1-64			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.21-1.49 (4H, m), 1.85-1.92 (4H, m), 3.35-3.43 (1H, m), 3.81-3.88 (4H, m), 4.54 (1H, d, J = 4.7 Hz), 5.15 (2H, s), 6.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.37 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.18 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.47-7.53 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.80 (1H, s), 8.02 (1H, s), 9.51 (1H, s). MS (ESI) m/z = 444 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.49 min.
實施例 1-65			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.26-0.28 (2H, m), 0.40-0.46 (2H, m), 1.15-1.25 (1H, m), 3.27-3.30 (2H, m), 3.86 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.93 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.51-7.55 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.83 (1H, s), 8.03 (1H, s), 9.51 (1H, s). MS (ESI) m/z = 400 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.84 min.

【表 3-14】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-66			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.44 (9H, s), 3.86 (3H, s), 5.17 (2H, s), 5.47 (1H, s), 6.12 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.09 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.53-7.57 (2H, m), 7.84 (1H, s), 8.05 (1H, s), 9.42 (1H, s). MS (ESI) m/z = 402 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 1.98 min.
實施例 1-67			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.78-1.91 (2H, m), 2.19-2.30 (4H, m), 2.54-2.60 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.33-4.42 (1H, m), 5.16 (2H, s), 6.11 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.65 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.55-7.60 (2H, m), 7.78 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.83 (1H, s), 8.03 (1H, s), 9.57 (1H, s). MS (ESI) m/z = 442 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 1.61 min.
實施例 1-68			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.23-2.01 (m, 14H), 2.42 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.72 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.85-3.89 (m, 1H), 4.24 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 9.52 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 527 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 1.58 min.

【表 4-1】

表 4

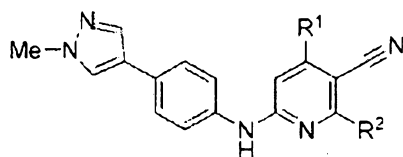
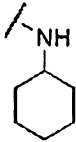
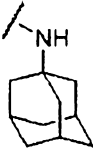


表4記載之化合物依照實施例1-24之方法合成

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-69	Me		¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.66 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.43 (t, 2H, J = 10.9 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.93 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.50 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.48 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.66 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.81 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 9.33 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 389 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.77 min.
實施例 1-70	Me		¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.21 (m, 1H), 1.37 (m, 4H), 1.67 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.21 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.69 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.79 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 9.30 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 387 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 2.26 min.
實施例 1-71	Me		¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.66 (m, 6H), 2.05 (m, 3H), 2.09 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 5.11 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 7.46 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.77 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 9.23 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 439 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 2.59 min.
實施例 1-72	CF ₃		¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.70 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 3.43 (t, 2H, J = 11.4 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.94 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.11 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.54 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.68 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.84 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 9.94 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 443 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.96 min.

【 表 4－2】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-73	CF ₃		MS (ESI) m/z = 441 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 2.44 min.
實施例 1-74	CF ₃		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.62 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 5.59 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.52 (s, 4H), 7.80 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 9.85 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 493 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 2.77 min.

【表 5-1】

表 5

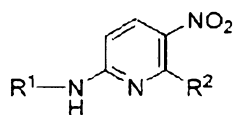
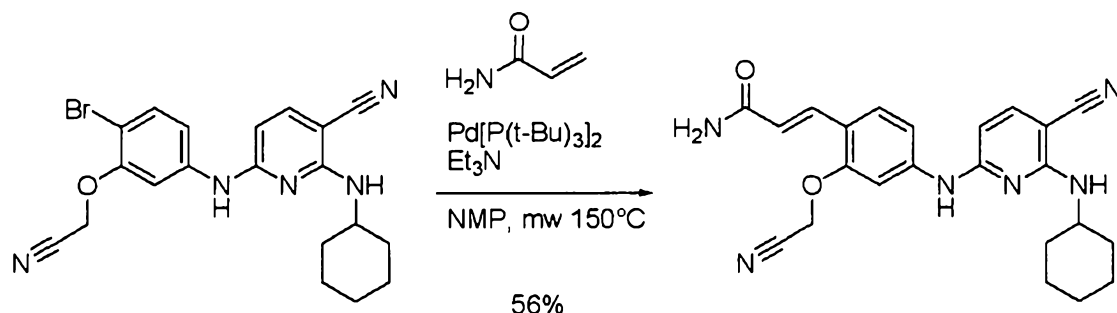


表5記載之化合物依照實施例1-24之方法合成

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-75			MS (ESI) $m/z = 367$ (M+H) ⁺ . LC/MS $t_R = 2.07$ min.
實施例 1-76			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.50 (s, 9H), 6.27 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.27 (s, 1H), 7.72 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.90 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.91 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 9.15 (s, 1H), 10.17 (s, 1H). MS (ESI) $m/z = 331$ (M+H) ⁺ . LC/MS $t_R = 1.87$ min.
實施例 1-77			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.37-1.45 (m, 3H), 1.55-1.65 (m, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 5.18 (s, 1H), 6.45 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.55 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.66 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.83 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 10.09 (s, 1H). MS (ESI) $m/z = 394$ (M+H) ⁺ . LC/MS $t_R = 2.24$ min.
實施例 1-78			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.33-1.49 (m, 3H), 1.57-1.64 (m, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 5.17 (m, 1H), 6.52 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.26 (s, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.90 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.91 (s, 1H), 8.30 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 10.28 (s, 1H). MS (ESI) $m/z = 357$ (M+H) ⁺ . LC/MS $t_R = 1.77$ min.

實施例 1-79

(E)-3-(4-(5-氯基-6-(環己基胺基)吡啶-2-基胺基)-2-(氯基甲氧基)苯基)丙烯醯胺



於丙烯醯胺 (12.1mg, 0.171mmol)、6-(4-溴-3-(氰基甲氧基)苯基胺基)-2-(環己基胺基)菸鹼甲腈 (48.7mg, 0.114mmol)、及 $\text{Pd}[\text{P}(\text{t-Bu})_3]_2$ (5.84mg, 0.011mmol) 之 NMP (1.2mL) 溶液中加入三乙胺 (23.1mg, 0.228mmol)，於微波照射下攪拌 8 小時。於反應溶液加入水及乙酸乙酯並分離後，將水相以乙酸乙酯萃取，合併的有機相以水及飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥。將有機相過濾後進行減壓濃縮，將得到的殘渣以中壓矽膠層析 (氯仿 / 甲醇 : 5% 甲醇) 精製得到標題化合物 (26.6mg, 0.064mmol, 56%) 黃色固體。

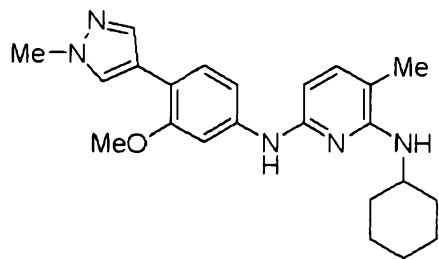
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.14-1.45 (5H, m), 1.63-1.78 (3H, m), 1.92-1.95 (2H, m), 3.88 (1H, brs), 5.19 (2H, s), 6.11 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.49 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 7.02 (1H, brs), 7.15 (1H, s), 7.48-7.62 (4H, m), 7.86 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.73 (1H, s)

MS (ESI) $m/z=417(\text{M}+\text{H})^+$

LC/MS $t_R=1.78\text{min}$

實施例 1-80

N^2 -環己基- N^6 -(3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)-3-甲基吡啶-2,6-二胺



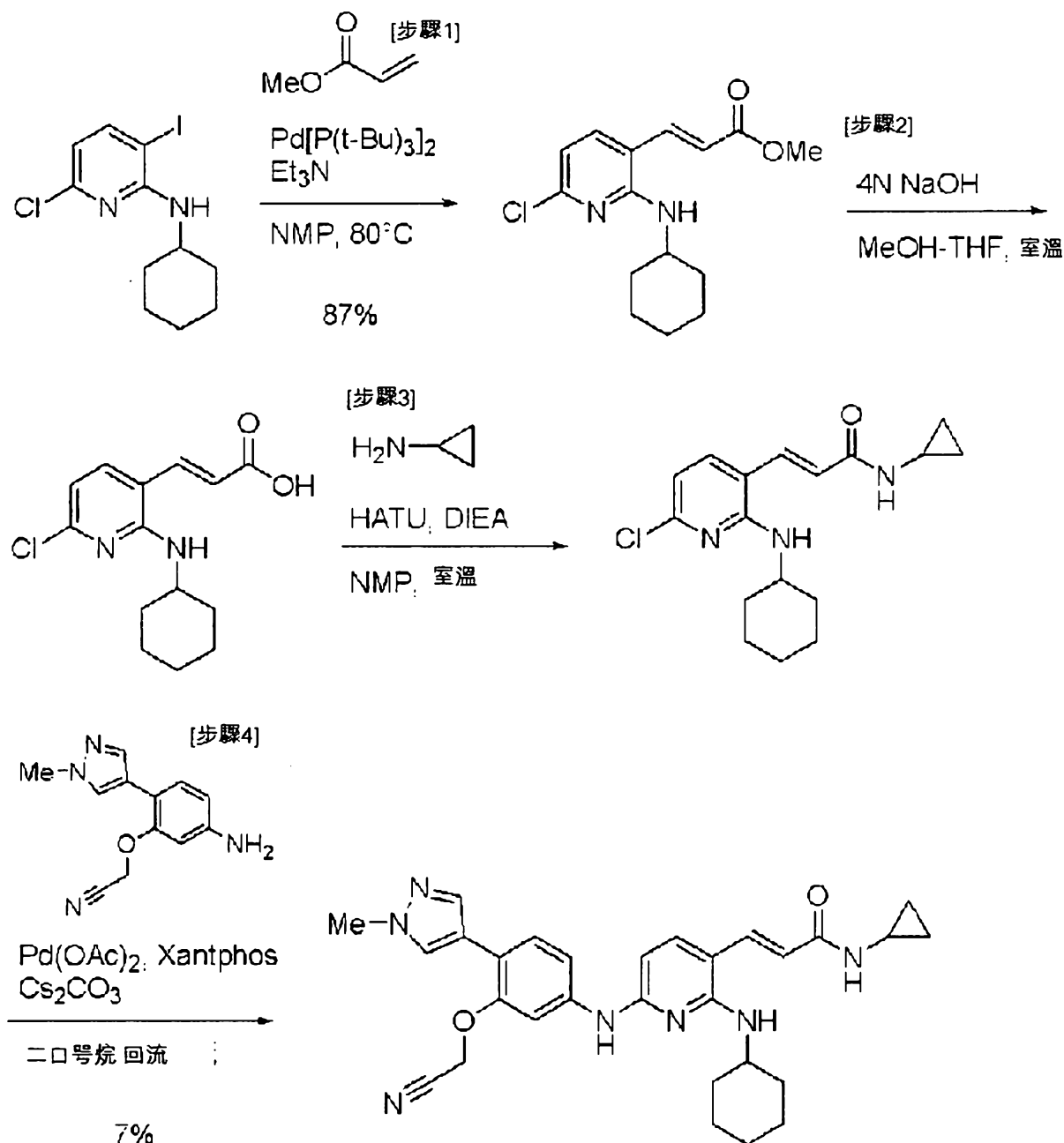
標題化合物依照實施例 1-24 之方法合成。

MS(ESI) $m/z=392(M+H)^+$

LC/MS $t_R=1.58\text{min}$

實施例 1-81

(E)-3-(6-(3-(氰基甲氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基氨基)-2-(環己基氨基)吡啶-3-基)-N-環丙基丙烯醯胺



步驟 1: (E)-3-(6-氯-2-(環己基胺基)吡啶-3-基)丙烯酸甲酯

於丙烯酸醯胺(12.1mg, 0.171mmol)、6-(4-溴-3-(氰基甲氧基)苯基胺基)-2-(環己基胺基)菸鹼甲腈(48.7mg, 0.114mmol)、及 $\text{Pd}[\text{P}(\text{t-Bu})_3]_2$ (5.84mg, 0.011mmol) 之 NMP(1.2mL) 溶液中，加入三乙胺(23.1mg, 0.228mmol)，於微波照射下攪拌 8 小時。於反應溶液加入水及乙酸乙酯並分離後，將水相以乙酸乙酯萃

取，合併的有機相以水及飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥。
將有機相過濾後進行減壓濃縮，將得到的殘渣以中壓矽膠層析（氯仿 / 甲醇 : 5% 甲醇）精製得到標題化合物（26.6mg, 0.064mmol, 56%）黃色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.13-1.31(m, 5H), 1.65-1.81(m, 5H), 3.71(s, 3H), 3.84-3.85(m, 1H), 6.46-6.54(m, 2H), 6.95(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.80-7.84(m, 2H)

步驟 2: (E)-3-(6-氯-2-(環己基胺基)吡啶-3-基)丙烯酸

於 (E)-3-(6-氯-2-(環己基胺基)吡啶-3-基)丙烯酸甲酯 (767mg, 2.60mmol) 之甲醇 / THF 溶液 (4.0mL / 4.0mL) 中，加入 4mol/L 氫氧化鈉水溶液 (1.95mL)，於室溫攪拌 4 小時。加入 2mol/L 乙酸水溶液使成酸性後，加入乙酸乙酯並分離。將水相以乙酸乙酯萃取，合併的有機相以水及飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥。將有機相過濾後，將反應溶液濃縮，得到標題化合物 (831mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.11-1.27(br m, 5H), 1.56-1.83(m, 5H), 3.79(brs, 1H), 6.33(d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 6.42(brs, 1H), 6.50(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.52(d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 7.64(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H)

步驟 3: (E)-3-(6-氯-2-(環己基胺基)吡啶-3-基)-N-環丙基丙烯醯胺

與實施例 1-3 以同樣方法實施得到標題化合物 (428mg, 1.34mmol, 52%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 0.43-0.46(m, 2H), 0.67-0.69(m, 2H), 1.12-1.35(m, 5H), 1.65-1.81(m, 5H), 2.72-2.76(m, 1H), 3.82-3.83(m, 1H), 6.34(d, $J=15.4\text{Hz}$, 1H), 6.54(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.69(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.54(m, 2H), 8.13(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H)

步驟 4: (E)-3-(6-(3-(氰基甲氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基胺基)-2-(環己基胺基)吡啶-3-基)-N-環丙基丙烯醯胺

與實施例 1-1・步驟 2 以同樣方法實施，得到標題化合物 (11.9mg, 0.023mmol, 7%)。

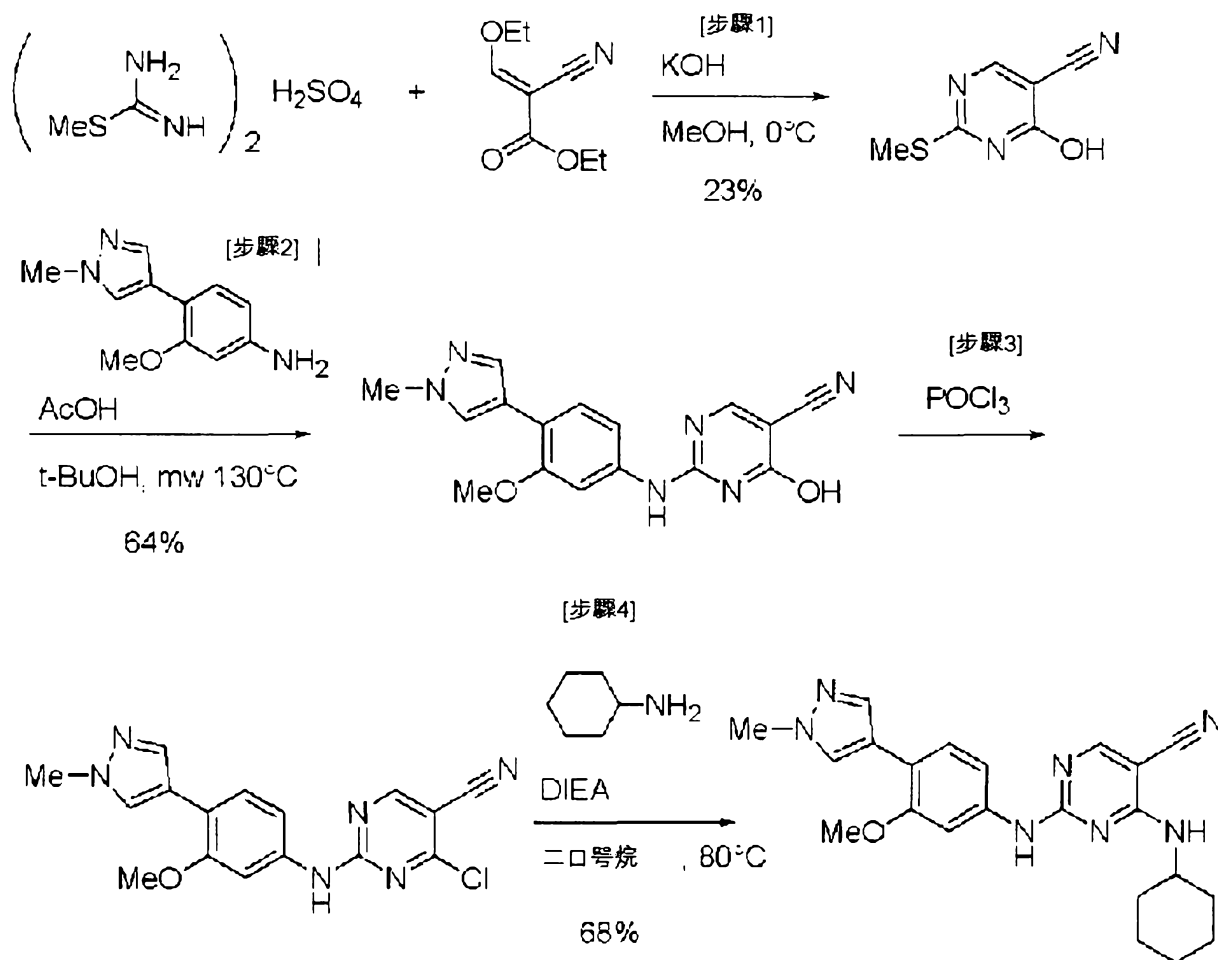
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 0.43-0.44(m, 2H), 0.65-0.67(m, 2H), 1.20-1.35(m, 5H), 1.74-1.77(m, 3H), 1.97-2.00(m, 2H), 2.72-2.74(m, 1H), 3.84-3.88(m, 4H), 5.12(s, 2H), 6.07-6.11(m, 2H), 6.21(d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.20(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.45(dd, $J=8.5, 2.8\text{Hz}$, 2H), 7.52(d, $J=15.4\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.80(m, 2H), 7.89(d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 8.02(s, 1H), 9.15(s, 1H)

MS(ESI) $m/z=512(\text{M}+\text{H})^+$

LC/MS $t_R=1.82\text{min}$

實施例 1-82

4-(環己基胺基)-2-(3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基胺基)嘧啶-5-甲腈



步驟 1：4-羥基-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈

於氫氧化鉀 (2.33g, 41.5mmol) 之甲醇 (15mL) 溶液中，於 0°C 加入 S-甲基異硫脲 硫酸鹽 (6.80g, 24.4mmol) 後，於室溫攪拌 1 小時。將反應溶液過濾並將不溶物除去。於濾液中於 0°C 加入 (E)-2-氰基-3-乙氧基丙烯酸乙酯 (8.27g, 48.9mmol)，於同溫攪拌 1 小時。濾取析出之固體，以於 0°C 冷卻之甲醇、及醚清洗。於得到之固體中加入 0.5mol/L 氫氧化鈉水溶液 (48.9mL, 24.3mmol)，於 50°C 攪拌 30 分鐘。將反應溶液過濾並將不溶物除去後，於冷卻至 0°C 之濾液中加入 2N 乙酸水溶液，製備為約 pH 1。濾取析出之固體，得到標題化合物 (935mg, 5.59mmol, 23%) 白色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 2.62(s, 3H), 8.37(s, 1H)

步驟 2：4-羥基-2-(3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基胺基)嘧啶-5-甲腈

於 4-羥基-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈 (56.2mg, 0.336mmol)、及乙酸 (385 μL , 6.72mmol) 之第三丁醇溶液 (1.7mL) 中，加入 3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺 (89.0mg, 0.437mmol) 後，於微波照射下攪拌 3 小時。將反應溶液放入水，濾取析出之固體，得到標題化合物 (69.1mg, 0.214mmol, 64%) 黃色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 3.86(s, 6H), 7.20(dd, $J=8.3, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.38(d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.54(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.84(s, 1H), 8.05(s, 1H), 8.35(s, 1H), 10.11(s, 1H)

步驟 3：4-氯-2-(3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基胺基)嘧啶-5-甲腈

將 4-羥基-2-(3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基胺基)嘧啶-5-甲腈 (54.3mg, 0.168mmol) 之羥基氯化磷 (1.0mL) 溶液於 80°C 攪拌 2 小時。將溶劑減壓濃縮，並將得到的殘渣以己烷/乙酸乙酯使固化，得到標題化合物 (77.6mg) 黃色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 3.86(s, 3H), 3.87(s, 3H), 7.30(brs, 1H), 7.48(s, 1H), 7.57(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.90(s, 1H), 8.09(s, 1H), 8.91(s, 1H), 10.86(s, 1H)

步驟 4：4-(環己基胺基)-2-(3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基胺基)嘧啶-5-甲腈

於 4-氯-2-(3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基氨基)嘧啶-5-甲腈 (63.6mg, 0.187mmol) 、 及 DIEA (130 μ L, 0.747mmol) 之二噁烷 (2.0mL) 溶液中，加入環己胺 (64 μ L, 0.560mmol) 後，於 80℃ 攪拌 4 小時。於反應溶液中加入水、及乙酸乙酯並分離。將水相以乙酸乙酯萃取，將合併的有機相以水、及飽和食鹽水清洗、以硫酸鎂乾燥。將有機相過濾後進行減壓濃縮、於得到之殘渣中加入乙酸乙酯/己烷使固化、濾取，得到標題化合物 (50.8mg, 0.126mmol, 68%) 黃色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6)

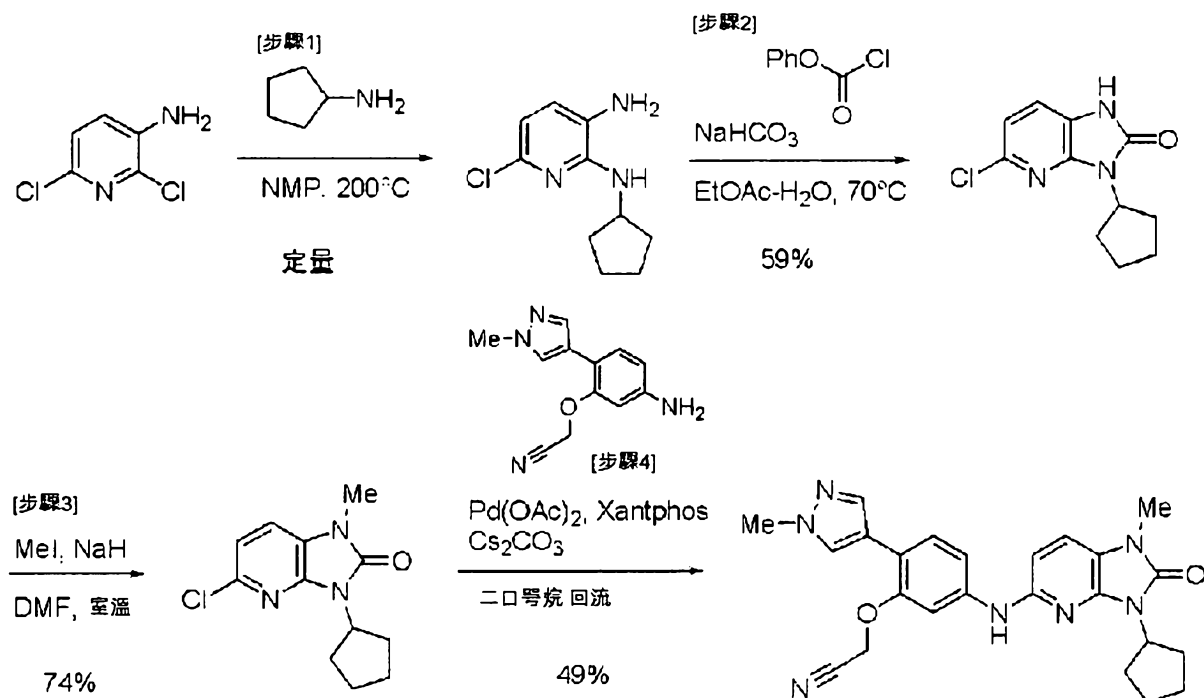
δ : 1.10-1.49 (5H, m), 1.62-1.67 (5H, m), 3.86 (6H, s), 3.98-4.09 (1H, m), 7.42-7.45 (4H, m), 7.83 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.33 (1H, s), 9.74 (1H, brs)

MS (ESI) m/z = 404 ($M+H$)⁺

LC/MS t_R = 1.90min

實施例 1-83

2-(5-(3-環戊基-1-甲基-2-含氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]嘧啶-5-基氨基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙腈



步驟 1: 6-氯-N²-環戊基吡啶-2,3-二胺

於 2,6-二氯吡啶-3-胺(1.63g, 10mmol)之 NMP(10mL)溶液中，加入環戊胺(4.93mL, 50mmol)後，於微波照射下於 200℃ 攪拌 10 小時。於反應溶液加入水及乙酸乙酯並分離後，將水相以乙酸乙酯萃取，合併的有機相以水及飽和食鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥。將有機相過濾後進行減壓濃縮，將得到的殘渣以中壓矽膠層析(己烷/乙酸乙酯:10-30%乙酸乙酯 梯度)精製得到標題化合物(2.33g, 11.0mmol, 100%)。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 1.36-1.73(m, 6H), 1.95-1.99(m, 3H), 4.12-4.17(m, 1H), 4.84(s, 2H), 5.69(d, J=6.5Hz, 1H), 6.30(d, J=7.7Hz, 1H), 6.64(d, J=7.7Hz, 1H)

步驟 2: 5-氯-3-環戊基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

於 6-氯-N²-環戊基吡啶-2,3-二胺(2.33g,

11.0mmol)、及碳酸氫鈉(2.77g, 33.0mmol)之水/乙酸乙酯(10mL/25mL)溶液中, 將氯甲酸苯酯(2.07mL, 16.5mmol)於0°C滴加, 於70°C攪拌2小時。使反應溶液返回室溫, 將有機相分離萃取後, 將溶劑減壓濃縮。將得到的殘渣以異丙基醚使固化得到標題化合物(1.54g, 6.48mmol, 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.61-1.63(m, 2H), 1.90-1.92(m, 5H), 2.08-2.17(m, 2H), 4.66-4.77(m, 1H), 7.04(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.31(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 11.27(s, 1H)

步驟 3: 5-氯-3-環戊基-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

於5-氯-3-環戊基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮(770mg, 3.24mmol)、及60%氫化鈉(194mg, 4.86mmol)之DMF(5.0mL)溶液中, 將碘甲烷(0.304mL, 4.86mmol)於0°C滴加, 於室溫攪拌1小時。使反應溶液返回室溫, 放入冰水中, 濾取得到的固體得到標題化合物(602mg, 2.39mmol, 74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.60-1.67(m, 2H), 1.84-1.94(m, 5H), 2.09-2.14(m, 2H), 3.33(s, 3H), 4.70-4.81(m, 1H), 7.14(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.54(d, $J=8.1$ Hz, 1H)

步驟 4: 2-(5-(3-環戊基-1-甲基-2-含氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基胺基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙腈

與實施例 1-1·步驟 2 以同樣方法實施得到標題化合物(85.9mg, 0.194mmol, 49%)。

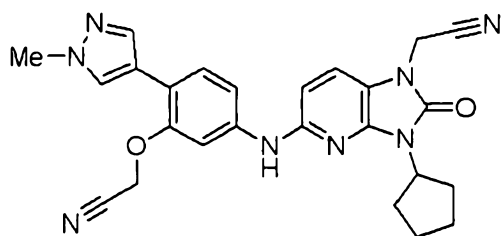
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.64-1.66(m, 2H), 1.94-1.97(m, 4H), 2.21-2.28(m, 2H), 3.29(s, 3H), 3.86(s, 3H), 4.83-4.86(m, 1H), 5.18(s, 2H), 6.58(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.32(dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.41(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.48(m, 2H), 7.80(s, 1H), 8.00(s, 1H), 9.04(s, 1H)

MS(ESI) $m/z=444(\text{M}+\text{H})^+$

LC/MS $t_R=1.70\text{min}$

實施例 1-84

2-(5-(3-(氰基甲氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基胺基)-3-環戊基-2-含氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)乙腈



標題化合物依照實施例 1-83 之方法合成。

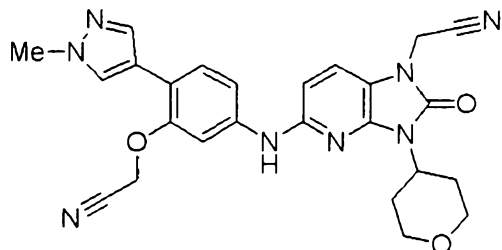
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.64-1.66(m, 2H), 1.94-1.99(m, 4H), 2.20-2.23(m, 2H), 3.86(s, 3H), 4.84-4.86(m, 1H), 5.08(s, 2H), 5.19(s, 2H), 6.63(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.31(dd, $J=8.5, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.45(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.49(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.58(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.80(s, 1H), 8.00(s, 1H), 9.16(s, 1H)

MS(ESI) $m/z=469(\text{M}+\text{H})^+$

LC/MS $t_R=1.71\text{min}$

實施例 1-85

2-(5-(3-(氰基甲氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基胺基)-2-含氧基-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)乙腈



標題化合物依照實施例 1-83 之方法合成。

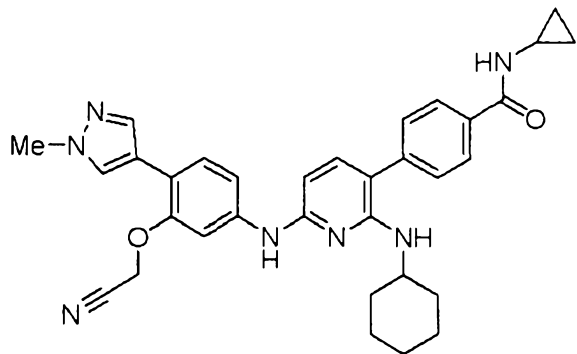
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.67-1.69(m, 2H), 2.61-2.73(m, 2H), 3.47(t, $J=11.5\text{Hz}$, 2H), 3.86(s, 3H), 4.02(dd, $J=11.6, 3.9\text{Hz}$, 2H), 4.45-4.49(m, 1H), 5.23(s, 2H), 6.55(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.11(dd, $J=8.5, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.24(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.47(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.65(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.79(d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H), 7.98(s, 1H), 9.02(s, 1H), 10.76(s, 1H)

MS(ESI) $m/z=446(\text{M}+\text{H})^+$

LC/MS $t_R=1.28\text{min}$

實施例 1-86

4-(6-(3-(氰基甲氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基胺基)-2-(環己基胺基)吡啶-3-基)-N-環丙基苯甲醯胺



標題化合物依照實施例 1-15 之方法合成。

201109331

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ 0.58–0.59(m, 2H), 0.68–0.71(m, 2H), 1.22–1.36(m, 5H), 1.67–1.69(m, 3H), 1.95–1.99(m, 2H), 2.86–2.87(m, 1H), 3.84–3.88(m, 4H), 5.13(s, 3H), 6.16(d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.21–7.24(m, 2H), 7.46(dd, $J=8.4, 3.1\text{ Hz}$, 3H), 7.75(dd, $J=8.5, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.80(s, 1H), 7.87(d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 8.01(s, 1H), 8.43(d, $J=4.3\text{ Hz}$, 1H), 9.03(s, 1H)

MS(ESI) $m/z=562(\text{M}+\text{H})^+$

LC/MS $t_{\text{R}}=1.95\text{ min}$

【表 6-1】

表6

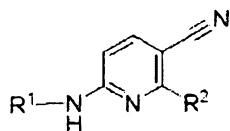


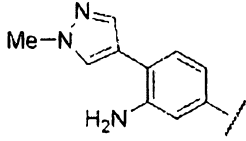
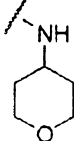
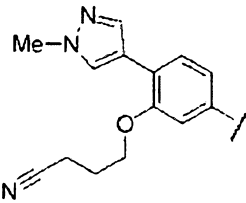
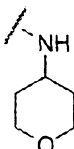
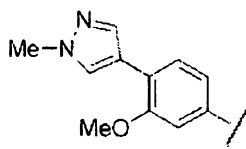
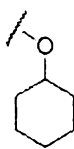
表6記載之化合物依照實施例1-24之方法合成

實施例號碼	R¹	R²	物性資料
實施例 1-87			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ MS (ESI) m/z = (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = min.
實施例 1-88			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ MS (ESI) m/z = (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = min.
實施例 1-89			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.10-1.43 (5H, m), 1.62-1.72 (3H, m), 1.90-1.92 (2H, m), 2.15 (3H, s), 3.87 (1H, br s), 5.11 (2H, s), 6.09 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.44 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.07 (1H, s), 7.31-7.33 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.70 (1H, s), 7.80 (1H, dd, J = 8.8, 1.6 Hz), 9.67 (1H, s). MS (ESI) m/z = 428 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 1.48 min.
實施例 1-90			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.12-1.42 (5H, m), 1.60-1.75 (3H, m), 1.90-1.93 (2H, m), 3.87-3.93 (4H, m), 4.17 (2H, d, J = 6.6 Hz), 5.52 (1H, t, J = 6.6 Hz), 6.07 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.30 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.62 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 8.4, 1.7 Hz), 7.83 (1H, s), 9.35 (1H, s). MS (ESI) m/z = 427 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 2.04 min.

【表 6-2】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-91			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15-1.34 (5H, m), 1.64-1.70 (3H, m), 1.93-2.01 (2H, m), 3.87-3.90 (4H, m), 4.86 (2H, br s), 6.04 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.25 (1H, d, J = 6.3 Hz), 6.88 (1H, s), 7.04 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.21-7.22 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.61 (1H, s), 7.88 (1H, s), 9.19 (1H, s). MS (ESI) m/z = 388 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.90 min.
實施例 1-92			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.14-1.44 (5H, m), 1.62-1.76 (3H, m), 1.90-1.93 (2H, m), 2.11-2.20 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.86 (3H, s), 3.91 (1H, br s), 4.09 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.03 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.31 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.08 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.80 (1H, s), 8.00 (1H, s), 9.38 (1H, s). MS (ESI) m/z = 456 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 2.11 min.
實施例 1-93			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.61-1.69 (2H, m), 1.82-1.86 (2H, m), 3.37-3.41 (2H, m), 3.88-3.91 (5H, m), 4.06-4.18 (3H, m), 5.53 (1H, t, J = 6.5 Hz), 6.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.55-6.62 (2H, m), 7.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.50-7.57 (3H, m), 7.84 (1H, s), 9.38 (1H, s). MS (ESI) m/z = 429 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.56 min.

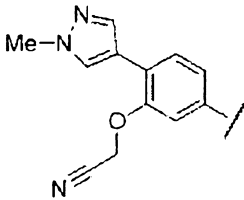
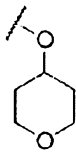
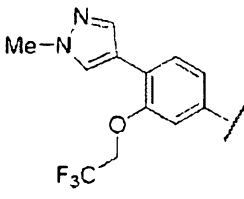
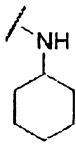
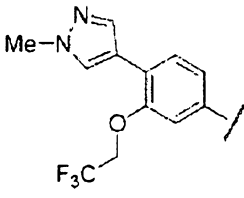
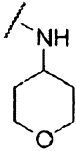
【表 6-3】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-94			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.62-1.65 (2H, m), 1.83-1.86 (2H, m), 3.40-3.45 (2H, m), 3.87-3.91 (5H, m), 4.14 (1H, br s), 4.86 (2H, br s), 6.07 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.52 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.96 (1H, s), 7.07 (2H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (1H, s), 7.89 (1H, s), 9.20 (1H, s). MS (ESI) m/z = 390 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.38 min.
實施例 1-95			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.58-1.72 (2H, m), 1.81-1.86 (2H, m), 2.11-2.20 (2H, m), 2.69 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.36-3.44 (2H, m), 3.87-3.93 (5H, m), 4.07-4.11 (3H, m), 6.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.60 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.02 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 7.83 (1H, s), 8.02 (1H, s), 9.42 (1H, s). MS (ESI) m/z = 458 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.67 min.
實施例 1-96			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.66-1.76 (2H, m), 2.01-2.07 (2H, m), 3.49-3.57 (2H, m), 3.86-3.88 (8H, m), 5.25-5.33 (1H, m), 6.46 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.85 (1H, s), 8.05 (1H, s), 9.81 (1H, s). MS (ESI) m/z = 406 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.69 min.

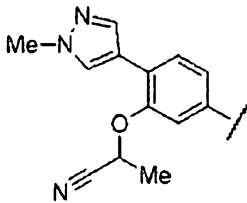
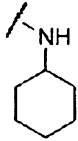
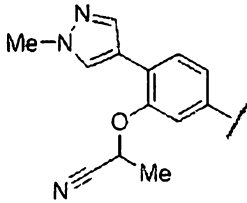
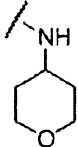
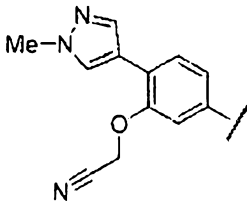
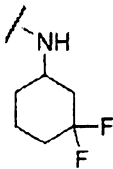
【表 6-4】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-97			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.62-1.73 (2H, m), 2.03-2.08 (2H, m), 3.51-3.58 (2H, m), 3.81-3.90 (5H, m), 5.23-5.32 (1H, m), 6.43 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.12-7.17 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.85 (1H, s), 8.06 (1H, s), 9.67 (1H, s), 9.75 (1H, s). MS (ESI) m/z = 392 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.49 min.
實施例 1-98			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.12-1.44 (5H, m), 1.62-1.75 (3H, m), 1.91-1.94 (2H, m), 3.87-3.90 (4H, br m), 4.55 (2H, s), 4.59 (2H, s), 6.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.34 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.59-7.61 (2H, m), 7.85 (1H, s), 7.90 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 9.50 (1H, s). MS (ESI) m/z = 442 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 2.08 min.
實施例 1-99			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.62-1.70 (2H, m), 1.81-1.85 (2H, m), 3.40 (2H, t, J = 11.0 Hz), 3.89-3.92 (5H, m), 4.12 (1H, br s), 4.55 (2H, s), 4.60 (2H, s), 6.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.60 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.60 (2H, s), 7.82-7.85 (2H, m), 9.52 (1H, s). MS (ESI) m/z = 444 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.61 min.

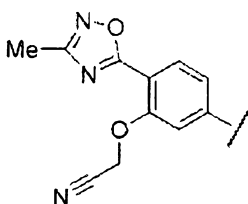
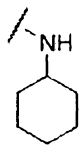
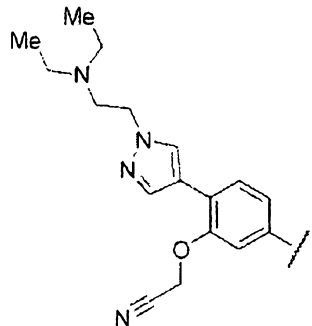
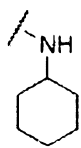
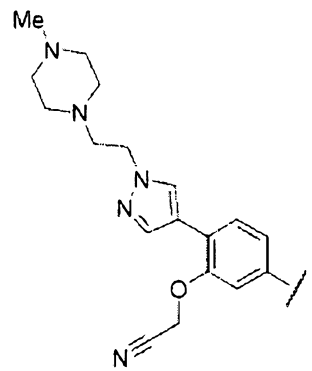
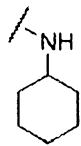
【表 6-5】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-100			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.64-1.75 (2H, m), 2.03-2.08 (2H, m), 3.50-3.58 (2H, m), 3.84-3.91 (5H, m), 5.20 (2H, s), 5.24-5.30 (1H, m), 6.49 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.26 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.86 (1H, s), 8.08 (1H, s), 9.91 (1H, s). MS (ESI) m/z = 431 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.64 min.
實施例 1-101			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.17-1.40 (5H, m), 1.61-1.75 (3H, m), 1.89-1.93 (2H, m), 3.86-3.89 (4H, m), 4.77 (2H, q, J = 8.8 Hz), 6.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.35 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.15 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.49-7.54 (2H, m), 7.62 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.81 (1H, s), 7.96 (1H, s), 9.45 (1H, s). MS (ESI) m/z = 471 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 2.32 min.
實施例 1-102			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.58-1.71 (2H, m), 1.80-1.85 (2H, m), 3.35-3.42 (2H, m), 3.86-3.92 (5H, m), 4.04-4.14 (1H, m), 4.77 (2H, q, J = 8.8 Hz), 6.08 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.62 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.08 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.51-7.55 (2H, m), 7.64 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.82 (1H, s), 7.96 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (ESI) m/z = 473 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.85 min.

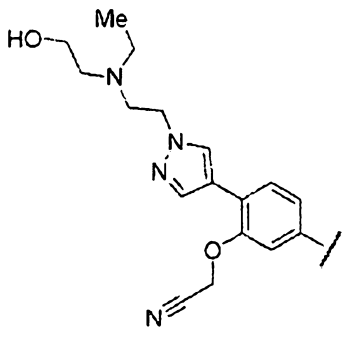
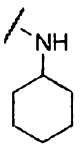
【表 6-6】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-103			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.63-1.79 (6H, m), 1.92-2.01 (2H, m), 3.85-3.91 (4H, m), 5.27 (1H, q, J = 6.7 Hz), 6.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.38 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.32 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.48-7.54 (2H, m), 7.68 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.81 (1H, s), 8.02 (1H, s), 9.53 (1H, s). MS (ESI) m/z = 442 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 2.14 min.
實施例 1-104			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.58-1.72 (2H, m), 1.77-1.86 (5H, m), 3.38-3.46 (2H, m), 3.87-3.94 (5H, m), 4.05-4.16 (1H, m), 5.28 (1H, q, J = 6.6 Hz), 6.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.65 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.26 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.52-7.56 (2H, m), 7.67 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 7.83 (1H, s), 8.02 (1H, s), 9.55 (1H, s). MS (ESI) m/z = 444 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.67 min.
實施例 1-105			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.40-2.12 (7H, m), 2.27-2.37 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.14-4.27 (1H, m), 5.14 (2H, s), 6.11 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.69 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.15 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.4, 1.7 Hz), 7.78 (1H, s), 8.02 (1H, s), 9.56 (1H, s). MS (ESI) m/z = 464 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.89 min.

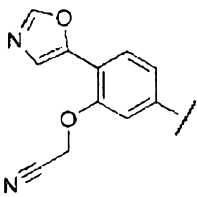
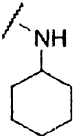
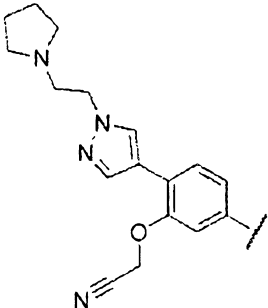
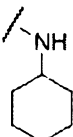
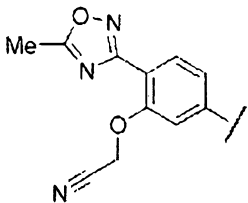
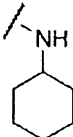
【表 6-7】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-106			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.13-1.46 (5H, m), 1.65-1.78 (3H, m), 1.93-1.96 (2H, m), 2.39 (3H, s), 3.88 (1H, s), 5.28 (2H, s), 6.15 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.61 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.36 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.94-8.01 (2H, m), 9.99 (1H, s). MS (ESI) m/z = 430 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 2.25 min.
實施例 1-107			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.92 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.17-1.39 (m, 6H), 1.62-2.01 (m, 4H), 2.49 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 2.80 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.87-3.90 (m, 1H), 4.15 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 9.51 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 513 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.63 min.
實施例 1-108			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.19-1.35 (m, 6H), 1.68-1.87 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.31-2.39 (m, 8H), 2.72 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.88-3.92 (m, 1H), 4.22 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 9.53 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 540 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.54 min.

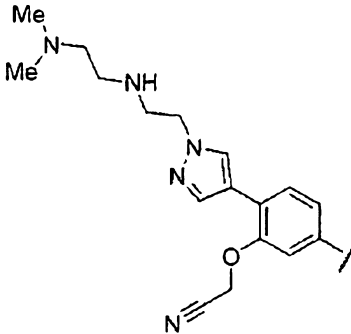
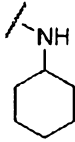
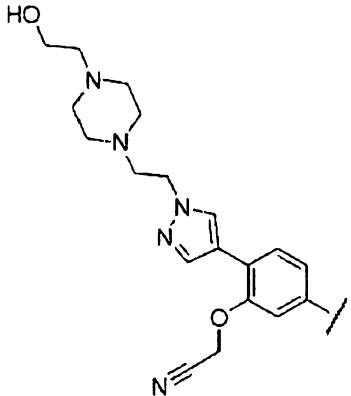
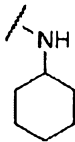
【 表 6－8】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-109			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.91 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.18-1.37 (m, 5H), 1.63-1.99 (m, 5H), 2.50-2.54 (m, 4H), 2.85 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.40 (dd, J = 11.8, 6.3 Hz, 2H), 3.88-3.89 (m, 1H), 4.16 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 6.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.5, 6.6 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 9.52 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 529 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.48 min.

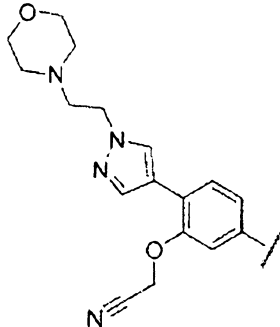
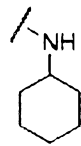
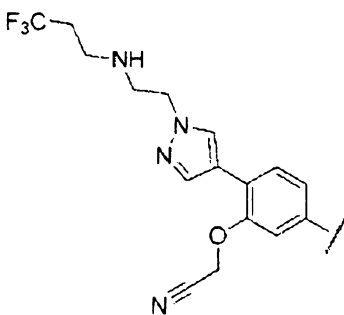
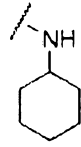
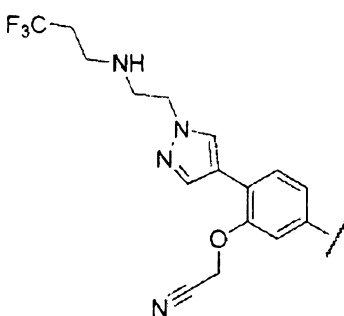
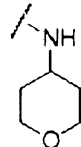
【表 6-9】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-110			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.14-1.99 (m, 10H), 3.94-4.02 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 6.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93-7.96 (m, 3H), 9.91 (s, 1H), 13.28 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 415 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.74 min.
實施例 1-111			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.36-1.40 (m, 5H), 1.67 (s, 7H), 1.90-1.93 (m, 2H), 2.84-2.87 (m, 2H), 4.23 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 9.52 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 511 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.48 min.
實施例 1-112			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.23-2.01 (m, 10H), 2.64 (s, 3H), 3.88-3.92 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 9.84 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 430 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 2.18 min.

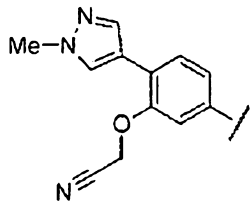
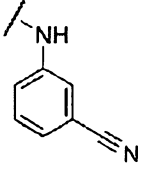
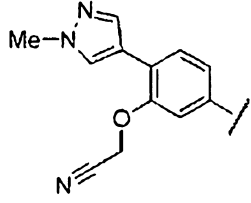
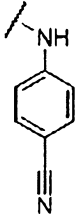
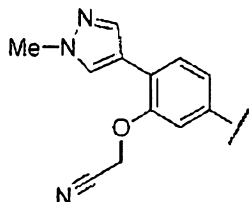
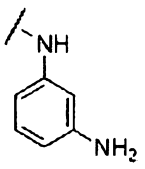
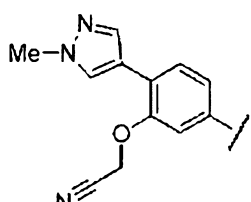
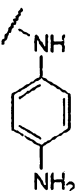
【表 6-10】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-113			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.23-2.05 (m, 10H), 2.09 (s, 6H), 2.26 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.88-3.91 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.6, 6.2 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 9.57 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 528 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.19 min.
實施例 1-114			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.20-1.37 (m, 6H), 1.75-1.78 (m, 3H), 1.94-1.97 (m, 3H), 2.37 (dd, J = 16.1, 9.7 Hz, 8H), 2.71 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.44-3.46 (m, 2H), 4.22 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 6.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.51 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 9.52 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 570 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.40 min.

【表 6-11】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-115			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.64-1.70 (m, 2H), 1.84 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.73 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.39-3.44 (m, 2H), 3.55 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.90 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 4.09-4.12 (m, 1H), 4.24 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 9.53 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 529 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.18 min.
實施例 1-116			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15-1.40 (m, 5H), 1.62-1.67 (m, 1H), 1.75-1.78 (m, 2H), 1.90-1.94 (m, 2H), 3.02-3.06 (m, 2H), 3.88-3.92 (m, 1H), 4.18 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.5, 6.8 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 9.53 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 539 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 2.17 min.
實施例 1-117			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.63-1.67 (m, 2H), 1.84 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.04-3.08 (m, 2H), 3.36-3.42 (m, 4H), 3.90-3.92 (m, 2H), 4.18-4.20 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 9.55 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 541 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.70 min.

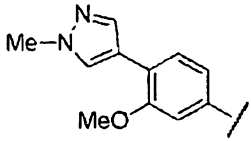
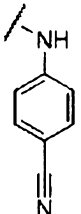
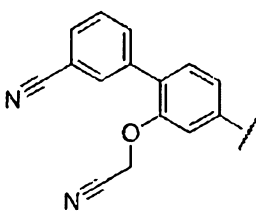
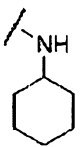
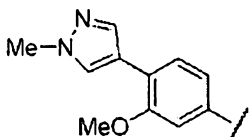
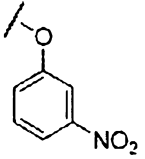
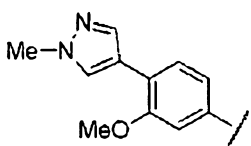
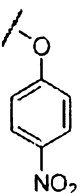
【表 6-12】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-118			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.86 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 6.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40-7.47 (m, 4H), 7.76-7.78 (m, 3H), 7.97 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 9.27 (s, 1H), 9.76 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 447 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 1.74 min.
實施例 1-119			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.86 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 6.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.29-7.30 (m, 2H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.68 (s, 4H), 7.80-7.82 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.79 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 447 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 1.72 min.
實施例 1-120			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.86 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.32 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.95 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.63 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 437 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 1.35 min.
實施例 1-121			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.86 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.54 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 437 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 1.17 min.

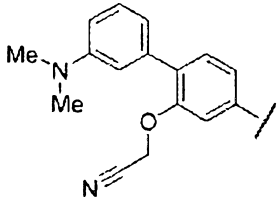
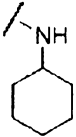
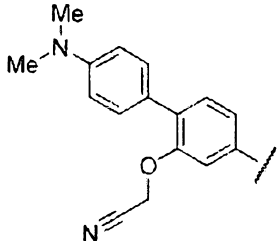
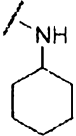
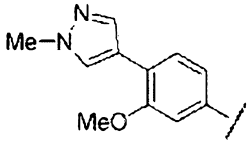
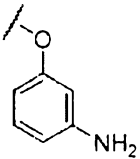
【表 6-13】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-122			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15-1.40 (m, 5H), 1.65-1.72 (m, 3H), 1.92-1.99 (m, 2H), 3.88-3.91 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 6.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.87-7.88 (m, 3H), 9.70 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 449 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 2.46 min.
實施例 1-123			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.63-1.71 (m, 2H), 1.84 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 3.88-3.90 (m, 2H), 4.10-4.12 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 6.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.83-7.87 (m, 3H), 9.72 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 451 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.98 min.
實施例 1-124			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.55 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67-7.76 (m, 3H), 7.84 (dt, J = 6.5, 1.8 Hz, 1H), 7.93-7.97 (m, 3H), 9.91 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 423 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.82 min.

【表 6-14】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-125			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.48 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50-7.52 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.97-8.00 (m, 4H), 9.94 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 423 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.84 min.
實施例 1-126			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15-1.40 (m, 5H), 1.68-1.88 (m, 5H), 3.88-3.90 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 6.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56-7.65 (m, 2H), 7.77-7.88 (m, 3H), 7.92 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 9.68 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 449 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 2.47 min.
實施例 1-127			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.52 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.81-6.83 (m, 1H), 6.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.79-7.80 (m, 2H), 7.94-7.97 (m, 2H), 8.20-8.23 (m, 2H), 9.92 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 443 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.90 min.
實施例 1-128			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.45 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.81-6.83 (m, 1H), 7.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 9.96 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 443 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.90 min.

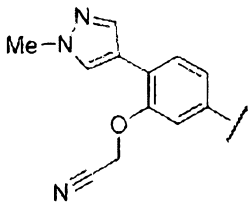
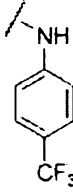
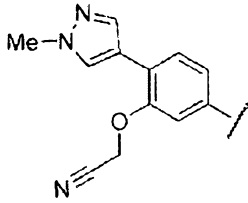
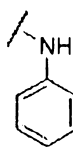
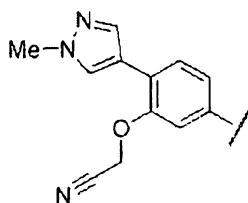
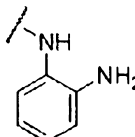
【表 6-15】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-129			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15–1.99 (m, 10H), 2.92 (s, 6H), 3.89–3.90 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 6.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.70–6.76 (m, 3H), 7.19–7.30 (m, 3H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 9.58 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 467 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 2.40 min.
實施例 1-130			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.29–1.85 (m, 10H), 2.92 (s, 6H), 3.88–3.91 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 6.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29–7.32 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 9.54 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 467 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 2.44 min.
實施例 1-131			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.52 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 6.33–6.35 (m, 1H), 6.39 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 6.49–6.51 (m, 1H), 6.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 9.84 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 413 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.61 min.

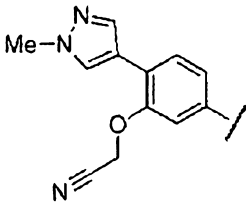
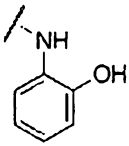
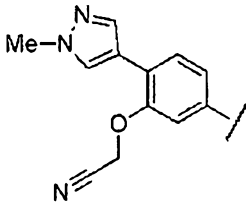
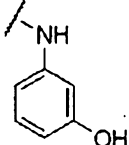
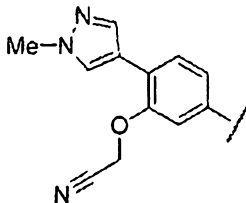
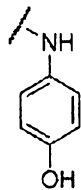
【表 6-16】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-132			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.56 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.63-6.66 (m, 2H), 6.88-6.90 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 9.80 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 413 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.41 min.
實施例 1-133			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.86 (s, 3H), 4.84 (s, 2H), 6.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.84-6.85 (m, 1H), 7.25-7.43 (m, 6H), 7.75-7.77 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.72 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 440 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.84 min.
實施例 1-134			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.86 (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 6.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26-7.27 (m, 2H), 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.9, 5.0 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.64 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 440 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.82 min.
實施例 1-135			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.86 (s, 3H), 4.77 (s, 2H), 6.41 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23-7.38 (m, 5H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.78-7.83 (m, 4H), 7.98 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.73 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 490 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.98 min.

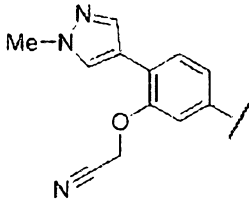
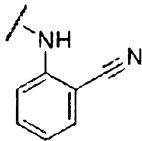
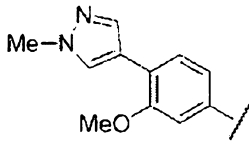
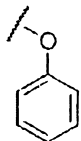
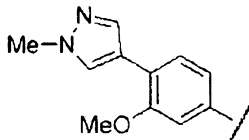
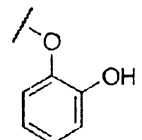
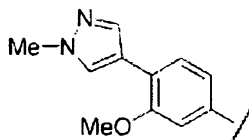
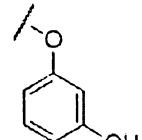
【表 6-17】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-136			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.86 (s, 3H), 4.80 (s, 2H), 6.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 23.4, 8.6 Hz, 5H), 7.78-7.80 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.74 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 490 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 2.01 min.
實施例 1-137			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.86 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 6.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.21-7.33 (m, 3H), 7.38-7.39 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.66 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 422 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 1.81 min.
實施例 1-138			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.85 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59-6.60 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.09-7.10 (m, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 9.54 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 437 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 1.52 min.

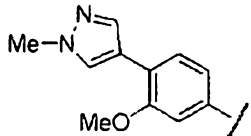
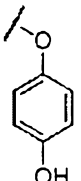
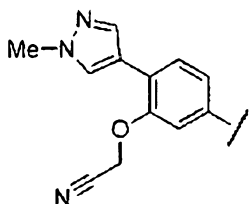
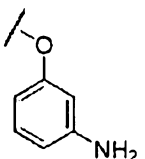
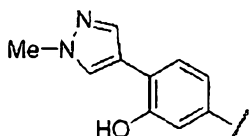
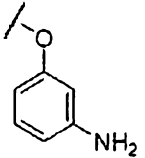
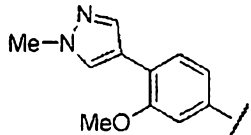
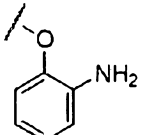
【表 6-18】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-139			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.87 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 6.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.90-6.95 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.87 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 438 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.66 min.
實施例 1-140			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.85 (s, 3H), 4.69 (s, 2H), 6.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 6.87-6.90 (m, 2H), 7.08 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.66 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 438 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.57 min.
實施例 1-141			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.86 (s, 3H), 4.74 (s, 2H), 6.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.72-6.74 (m, 2H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.32-7.33 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.56 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 438 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.54 min.

【表 6-19】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-142			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.86 (s, 3H), 4.82 (s, 2H), 6.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69-7.77 (m, 3H), 7.84 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.69 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 447 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.68 min.
實施例 1-143			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.45 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25-7.36 (m, 3H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.93-7.94 (m, 2H), 9.85 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 398 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.92 min.
實施例 1-144			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.55 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.89-6.94 (m, 4H), 7.12 (dd, J = 20.6, 8.0 Hz, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.91 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 9.64 (s, 1H), 9.76 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 414 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.69 min.
實施例 1-145			¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.50 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.58-6.73 (m, 4H), 6.92-6.94 (m, 1H), 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.92-7.94 (m, 2H), 9.70 (s, 1H), 9.86 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 414 (M+H)⁺. LC/MS t_R = 1.67 min.

【表 6-20】

實施例號碼	R ¹	R ²	物性資料
實施例 1-146			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.53 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82-6.84 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.03-7.05 (m, 3H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.90-7.93 (m, 2H), 9.49 (s, 1H), 9.81 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 414 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 1.64 min.
實施例 1-147			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.85 (s, 3H), 4.77 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.34-6.40 (m, 2H), 6.51-6.60 (m, 2H), 7.09-7.12 (m, 2H), 7.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.93-7.96 (m, 2H), 9.96 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 438 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 1.60 min.
實施例 1-148			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.85 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 6.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.41 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.51-6.56 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.09-7.12 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.67 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 399 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 1.46 min.
實施例 1-149			¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.55 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 6.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.83-6.86 (m, 1H), 6.95-6.97 (m, 4H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.89-7.92 (m, 2H), 9.76 (s, 1H). MS (ESI) m/z = 413 (M+H) ⁺ . LC/MS t _R = 1.71 min.

(實施例 2) TTK 分析及 A549 分析之結果

以下顯示 TTK 分析及 A549 分析之結果之代表者。

表 7

【表 7-1】

實施例	TTK IC ₅₀ (μM)	A549 IC ₅₀ (μM)	實施例	TTK IC ₅₀ (μM)	A549 IC ₅₀ (μM)
1-1	0.0205	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0	1-55	0.0047	IC ₅₀ ≤ 1.0
1-4	0.0148	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0	1-56	0.0074	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0
1-13	0.0191	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0	1-57	0.0039	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0
1-14	0.0243	IC ₅₀ ≤ 1.0	1-58	0.0261	
1-15	0.0122	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0	1-59	0.007	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0
1-16	0.0062	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0	1-60	0.0042	IC ₅₀ ≤ 1.0
1-17	0.016	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0	1-61	0.013	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0
1-18	0.0159	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0	1-62	0.0101	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0
1-23	0.0169	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0	1-63	0.0064	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0
1-24	0.0053	IC ₅₀ ≤ 1.0	1-64	0.0071	IC ₅₀ ≤ 1.0
1-25	0.0058	IC ₅₀ ≤ 1.0	1-65	0.01	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0
1-26	0.0054	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0	1-66	0.0061	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0
1-27	0.0054	IC ₅₀ ≤ 1.0	1-67	0.0064	
1-28	0.0071		1-68	0.0046	
1-29	0.0106	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0	1-69	0.0106	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0
1-30	0.007	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0	1-70	0.0065	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0
1-31	0.0049	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0	1-71	0.0087	
1-32	0.0108	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0	1-72	0.0413	
1-33	0.004	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0	1-73	0.0365	
1-34	0.0062		1-75	0.0056	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0
1-35	0.0112	IC ₅₀ ≤ 1.0	1-76	0.0152	
1-36	0.0115	IC ₅₀ ≤ 1.0	1-77	0.0084	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0
1-37	0.0173	IC ₅₀ ≤ 1.0	1-78	0.0157	
1-38	0.0047	IC ₅₀ ≤ 1.0	1-79	0.0057	IC ₅₀ ≤ 1.0
1-39	0.0064	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0	1-81	0.0061	
1-40	0.0121	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0	1-82	0.015	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0
1-41	0.0039	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0	1-83	0.0138	
1-42	0.007	IC ₅₀ ≤ 1.0	1-84	0.0462	
1-43	0.0054	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0	1-86	0.0144	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0
1-44	0.0072	IC ₅₀ ≤ 1.0	1-87	0.025	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0
1-45	0.0096	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0	1-89	0.0036	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0
1-46	0.0092	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0	1-90	0.007	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0
1-47	0.0104	IC ₅₀ ≤ 1.0	1-91	0.0061	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0
1-48	0.0094		1-92	0.0103	0.5 < IC ₅₀ ≤ 1.0
1-49	0.0251		1-93	0.0119	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0
1-50	0.0049		1-94	0.0422	5.0 < IC ₅₀
1-51	0.0148		1-95	0.0072	0.5 < IC ₅₀ ≤ 1.0
1-52	0.0044		1-96	0.0071	0.5 < IC ₅₀ ≤ 1.0
1-53	0.0094		1-97	0.0104	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0

【表 7-2】

實施例	TTK IC ₅₀ (μM)	A549 IC ₅₀ (μM)	實施例	TTK IC ₅₀ (μM)	A549 IC ₅₀ (μM)
1-98	0.018	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0	1-138	0.0085	0.5 < IC ₅₀ ≤ 1.0
1-99	0.0268	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0	1-139	0.0096	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0
1-100	0.0072	IC ₅₀ ≤ 0.5	1-140	0.0046	0.5 < IC ₅₀ ≤ 1.0
1-101	0.0105	0.5 < IC ₅₀ ≤ 1.0	1-141	0.0112	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0
1-102	0.014	0.5 < IC ₅₀ ≤ 1.0	1-142	0.0097	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0
1-103	0.01	IC ₅₀ ≤ 0.5	1-143	0.0059	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0
1-104	0.0078	IC ₅₀ ≤ 0.5	1-144	0.0157	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0
1-105	0.004	IC ₅₀ ≤ 0.5	1-145	0.0075	0.5 < IC ₅₀ ≤ 1.0
1-106	0.0259	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0	1-146	0.0127	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0
1-107	0.0047	0.5 < IC ₅₀ ≤ 1.0	1-147	0.0038	0.5 < IC ₅₀ ≤ 1.0
1-108	0.005	IC ₅₀ ≤ 0.5	1-148	0.0077	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0
1-109	0.0055	IC ₅₀ ≤ 0.5	1-149	0.0034	5.0 < IC ₅₀
1-110	0.0305	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0			
1-111	0.0052	0.5 < IC ₅₀ ≤ 1.0			
1-112	0.0072	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0			
1-113	0.0053	IC ₅₀ ≤ 0.5			
1-114	0.0048	IC ₅₀ ≤ 0.5			
1-115	0.0057	5.0 < IC ₅₀			
1-116	0.0087	0.5 < IC ₅₀ ≤ 1.0			
1-117	0.0041	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0			
1-118	0.009	IC ₅₀ ≤ 0.5			
1-119	0.0163	5.0 < IC ₅₀			
1-120	0.0064	0.5 < IC ₅₀ ≤ 1.0			
1-121	0.0168	0.5 < IC ₅₀ ≤ 1.0			
1-122	0.0141	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0			
1-123	0.019	5.0 < IC ₅₀			
1-124	0.0069	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0			
1-125	0.0064	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0			
1-126	0.0031	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0			
1-127	0.0018	1.0 < IC ₅₀ ≤ 5.0			
1-128	0.0034	0.5 < IC ₅₀ ≤ 1.0			
1-129	0.0479	5.0 < IC ₅₀			
1-130	0.0285	5.0 < IC ₅₀			
1-131	0.0014	0.5 < IC ₅₀ ≤ 1.0			
1-132	0.007	0.5 < IC ₅₀ ≤ 1.0			
1-133	0.0092	IC ₅₀ ≤ 0.5			
1-134	0.0099	0.5 < IC ₅₀ ≤ 1.0			
1-135	0.0152	0.5 < IC ₅₀ ≤ 1.0			
1-136	0.0203	5.0 < IC ₅₀			
1-137	0.009	0.5 < IC ₅₀ ≤ 1.0			

(實施例 3) CYP3A4 螢光 MBI 試驗

CYP3A4 螢光 MBI 試驗，係利用代謝反應檢查化合物之 CYP3A4 抑制之增強之試驗，酵素使用大腸菌表現 CYP3A4，將 7-苄氧基三氟甲基香豆素(BFC)以 CYP3A4 酵素脫苄基化，以生成發螢光之代謝物 7-羥基三氟甲基香豆素(HFC)之反應作為指標進行。

反應條件如以下：基質、 $5.6 \mu\text{mol/L}$ 7-BFC；預反應時間、0 或 30 分；反應時間、15 分；反應溫度、 25°C （室溫）；CYP3A4 含量（大腸菌表現酵素）、預反應時間 62.5 pmol/mL ，反應時 6.25 pmol/mL （10 倍稀釋時）；受測藥物濃度、0.625、1.25、2.50、5.00、10.0、 $20.0 \mu\text{mol/L}$ （6 點）。

於 96 孔盤作為預反應液之 K-Pi 緩衝液（pH 7.4）中，將酵素、受測藥物溶液以上述預反應之組成加入，在另一 96 孔盤中，基質以 K-Pi 緩衝液稀釋 1/10，移走其一部份，加入輔酶 NADPH，開始作為指標之反應（無預反應），反應既定時間後，加入乙腈： 0.5mol/L Tris（參羥基胺基甲烷）= 4:1，使反應停止。又，於殘留的預反應液中也添加 NADPH，使預反應開始（有預反應），進行既定時間預反應後，於另一盤中，以基質及 K-Pi 緩衝液稀釋 1/10 之方式，移入一部份，開始作為指標之反應。反應既定時間後，添加乙腈： 0.5mol/L Tris（參羥基胺基甲烷）= 4:1，使反應停止。將進行過各指標反應之盤，以螢光盤讀取儀，測定代謝物 7-HFC 之螢光值（ $\text{Ex} = 420\text{nm}$ 、 $\text{Em} = 535\text{nm}$ ）。

以僅在反應系中添加溶有藥物之溶劑 DMSO 者作為對

照(100%)，計算於加有受測藥物溶液之各濃度的殘存活性(%)，使用濃度及抑制率，利用邏輯模型，以逆推定計算 IC_{50} 。 IC_{50} 值差為 $5\mu M$ 以上之情形，定為(+)， $3\mu M$ 以下之情形，定為(-)。

(實施例 4) CYP 抑制試驗

使用市售之集合的人肝微粒體，就人腫瘤 CYP5 分子種(CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4)之典型的基質代謝反應而言，以 7-乙氧基 Resorufin 之 O-脫乙基化(CYP1A2)、甲苯磺丁脲(Tolbutamide)之甲基-氫氧化(CYP2C9)、美芬妥英(Mephenytoin)之 4'-氫氧化(CYP2C19)、Dextrometorfan 之 O 脫甲基化(CYP2D6)、Terfenadinum 之氫氧化(CYP3A4)作為指標，評價各代謝物生成量因受測化合物受抑制之程度。

反應條件如以下：基質、 $0.5\mu mol/L$ 乙氧基 Resorufin(CYP1A2)、 $100\mu mol/L$ 甲苯磺丁脲(CYP2C9)、 $50\mu mol/L$ S-美芬妥英(Mephenytoin)(CYP2C19)、 $5\mu mol/L$ Dextrometorfan(CYP2D6)、 $1\mu mol/L$ Terfenadinum(CYP3A4)；反應時間、15 分；反應溫度、 $37^{\circ}C$ ；酵素、集合的人肝微粒體 $0.2mg$ 蛋白質/mL；受測藥物濃度、1.0、5.0、10、 $20\mu mol/L$ (4 點)。

於 96 孔盤中，就反應溶液而言，於 50 mM Hepes 緩衝液中將各 5 種基質、人肝微粒體、受測藥物以上述組成添加，並添加輔酶 NADPH，開始作為指標之代謝反應，於 $37^{\circ}C$ 、反應 15 分鐘後，添加甲醇/乙腈 = 1/1(v/v)溶液使

反應停止。進行 3000rpm、15 分鐘離心操作後，將離心上清中之 Resorufin(CYP1A2 代謝物)以螢光多重水平計量器定量，將甲苯磺丁脲氫氧化體(CYP2C9 代謝物)、美芬妥英(Mephenytoin)4' 氫氧化體(CYP2C19 代謝物)、Dextrofan (CYP2D6 代謝物)、Terfenadinum 醇體(CYP3A4 代謝物)以 LC/MS/MS 定量。

以僅在反應系中添加溶有藥物之溶劑 DMSO 者作為對照(100%)，計算於加有受測藥物溶液之各濃度之殘存活性(%)，使用濃度及抑制率，利用邏輯模型以逆推定計算 IC₅₀。(實施例 5) FAT 試驗

將冷凍保存之鼠傷寒桿菌(*Salmonella typhimurium* TA98 株、TA100 株)20 μ L 接種於 10mL 液體培養基(2.5%Oxoid nutrient broth No.2)，於 37°C 振盪前培養 10 小時。TA98 株將 9mL 菌液離心(2000 $\times$ g、10 分鐘)，將培養液除去，於 9mL Micro F 緩衝液(K₂HPO₄: 3.5g/L、KH₂PO₄: 1g/L、(NH₄)₂SO₄: 1g/L、檸檬酸三鈉二水合物: 0.25g/L、MgSO₄·7H₂O: 0.1g/L)將菌懸浮，添加於 110mL 之暴露(Exposure)培養基(含生物素: 8 μ g/mL、組胺酸: 0.2 μ g/mL、葡萄糖: 8mg/mL 之 MicroF 緩衝液)，TA100 株，對 3.16mL 菌液添加 Exposure 培養基 120mL，製備試驗菌液。被驗物質 DMSO 溶液(從最高用量 50mg/mL 以 2 倍公比 8 段稀釋)、就陰性對照將 DMSO、陽性對照於非代謝活化條件對於 TA98 株，混合 50 μ g/mL 之 4-硝基喹啉-1-氧化物 DMSO 溶液、對於 TA100 株混合 0.25 μ g/mL 之 2-(2-

呋喃基)-3-(5-硝基-2-呋喃基)丙烯醯胺 DMSO 溶液、於代謝活化條件對於 TA98 株混合 $40\mu\text{g/mL}$ 之 2-胺基蒽 DMSO 溶液、對於 TA100 株混合 $20\mu\text{g/mL}$ 之 2-胺基蒽 DMSO 溶液 $12\mu\text{L}$ 與試驗菌液 $588\mu\text{L}$ (代謝活化條件，為試驗菌液 $498\mu\text{L}$ 與 S9 mix $90\mu\text{L}$ 之混合液)混合，於 37°C 振盪培養 90 分鐘。將暴露於受驗物質之菌液 $460\mu\text{L}$ ，混合於指示 (Indicator) 培養基 (含生物素： $8\mu\text{g/mL}$ 、組胺酸： $0.2\mu\text{g/mL}$ 、葡萄糖： 8mg/mL 、溴甲酚紫： $37.5\mu\text{g/mL}$ 之 MicroF 緩衝液) $2300\mu\text{L}$ ，以 $50\mu\text{L}$ 各分注於微井盤 48 井/用量，於 37°C 靜置培養 3 日。由於含有因胺基酸 (組胺酸) 合成酵素基因之突變而獲得增殖能之菌的井，因 pH 變化從紫色變色為黃色，故計數以 1 用量將 48 井中變色為黃色之菌增殖井，與陰性對照群比較並評價。

(實施例 6) 溶解性試驗

化合物之溶解度，以 1%DMSO 添加條件下決定。以 DMSO 製備 10mM 化合物溶液，將化合物溶液 $6\mu\text{L}$ 添加於 pH 6.8 人工腸液 (0.2mol/L 磷酸二氫鉀試液 250mL 中加入 0.2mol/L NaOH 試液 118mL、水使成 1000mL) $594\mu\text{L}$ 。於 25°C 靜置 16 小時後，將混液吸引過濾。將濾液以甲醇/水 = 1/1 稀釋 2 倍，以絕對檢量線法，使用 HPLC 或 LC/MS/MS，測定濾液中濃度。

(實施例 7) 代謝安定性試驗

使用市售之集合的人肝微粒體，使對象化合物反應一定時間，利用反應樣本與未反應樣本之比較計算殘存率，

評價以肝代謝之程度。

於含人肝微粒體 0.5mg 蛋白質/mL 之 0.2mL 之緩衝液 (50mmol/L tris-HCl pH7.4、150mmol/L 氯化鉀、10mmol/L 氯化鎂) 中，於 1mmol/L NADPH 存在下於 37°C 使反應 0 分或 30 分鐘(氧化的反應)。反應後，於甲醇/乙腈 = 1/1(v/v) 溶液之 100 μ L 中添加反應液 50 μ L 並混合，於 3000rpm 離心 15 分鐘。將此離心上清中之試驗化合物以 LC/MS/MS 定量，以 0 分反應時之化合物量作為 100% 計算反應後之試驗化合物之殘存量。

(實施例 8) hERG 試驗

就心電圖 QT 間隔延長之風險評價為目的，使用表現 human ether-a-go-go related gene(hERG) 通道之 HEK293 細胞，探討對於心室再分極過程中發揮重要作用之延遲整流 K⁺ 電流(I_{Kr})之作用。

使用全自動膜片箝系統(PatchXpress 7000A, Axon Instruments Inc.)，利用全細胞膜片箝法，將細胞保持 -80mV 之膜電位後，記錄進行 +50mV 之脫分極刺激 2 秒，再進行 -50mV 之再分極刺激 2 秒時，所誘發的 I_{Kr}。發生的電流安定後，將受測物質以目的濃度(1.0 μ M) 溶解之細胞外液 (NaCl:137mmol/L、KCl:4mmol/L、CaCl₂ · 2H₂O:1.8 mmol/L、MgCl₂ · 6H₂O:1mmol/L、葡萄糖:10mmol/L、HEPES (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethane-sulfonic acid、4-(2-羥基乙基)-1-哌嗪乙磺酸):10mmol/L、pH=7.4) 於室溫條件下，使細胞適用 10 分鐘。從得到之 I_{Kr}，

使用解析軟體 (DataXpress ver.1、Molecular Devices Corporation)，以保持膜電位之電流值為基準，計測最大尾電流之絕對值。又，計算對於受測物質適用前之最大尾電流的抑制率，與媒體適用群(0.1%二甲基亞砷溶液)比較，並評價對受測物質之 IKr 的影響。

(實施例 9：製劑例 1 錠劑)

依常法製造由其次組成構成之錠劑。

本發明之化合物	100mg
乳 糖	60mg
馬鈴薯澱粉	30mg
聚乙烷基醇	2mg
硬脂酸鎂	1mg
焦油色素	微量。

(實施例 10：製劑例 2 散劑)

依常法製造由以下組成構成之散劑。

本發明之化合物	150mg
乳 糖	280mg。

(實施例 11：製劑例 3 糖漿劑)

依常法製造由以下組成構成之糖漿劑。

本發明之化合物	100mg
精製白糖	40g
對羥基苯甲酸乙酯	40mg
對羥基苯甲酸丙酯	10mg
巧克力香料	0.1cc

於其中加入水使全量為 100cc。

如以上，使用本發明之較佳實施形態例示本發明，但本發明並不限於此實施形態解釋。本發明，理解為僅應以專利申請範圍解釋其範圍。該技術領域之人士，可理解由本發明之具體較佳實施形態之記載，能實施基於本發明之記載及技術常識為等價之範圍。本說明書引用之專利、專利出願及文獻，應理解為其內容本身與具體而言記載於本說明書者為同樣地，其內容於援用作為對本說明書之參考。

本申請案，係以在日本提申的特願 2009-183833 為基礎，其內容完全包含於本說明書。

【產業利用性】

本發明提供用於治療 TTK 激酶依存性疾病之醫藥、使用於其中的化合物、其在製藥上可容許的鹽或此等的溶劑合物。本發明之化合物，如上述實施例之記載，顯示優異的 TTK 激酶抑制作用。

【圖式簡單說明】

無。

【主要元件符號說明】

無。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 99125727

C07D471/64 (2006.01)

※申請日： 99-08-23 ※IPC 分類：

C07D405/14 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K31/437 (2006.01)

具有 TTK 抑制作用的吡啶及嘧啶衍生物 A61K31/427 (2006.01)

二、中文發明摘要：

【課題】

本發明提供 TTK 蛋白質激酶之有效抑制劑並提供有效的醫藥。

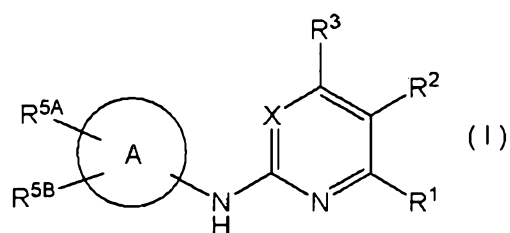
【解決手段】

利用本發明中提供的化合物及其關連發明(例如，醫藥組成物、TTK 抑制劑等)解決。本案申請人發現具特定特性的新穎的一系列化合物，對於抑制 TTK 激酶之作用並將治療上述疾病之醫藥品製劑化特別有用。因此，本化合物在認為藉由抑制 TTK 激酶之作用而有效的疾病中為有用。

三、英文發明摘要：

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)表示之基之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物：



(式中，

X 為 $=C(R^4)-$ 或 $=N-$ ，

A 為取代或非取代之芳香族烴環、取代或非取代之芳香族雜環(惟，取代或非取代之吡唑或縮合吡唑除外)、取代或非取代之非芳香族烴環或取代或非取代之非芳香族雜環，

R^1 為氫、取代或非取代之烷基、式： $-NR^{1A}R^{1A'}$ 表示之基或式： $-OR^{1B}$ 表示之基，

R^{1A} 為氫、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基，

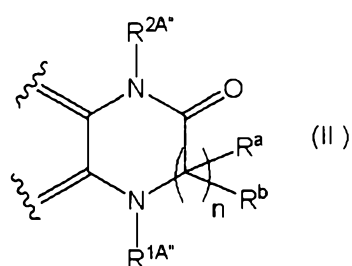
$R^{1A'}$ 為取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基、取代或非取代之芳基或取代或非取代之雜芳基，

R^{1B} 為取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取

代或非取代之炔基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之環烷基、取代或非取代之飽和雜環基、取代或非取代之芳基或取代或非取代之雜芳基， R^2 為氰基、硝基、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之芳基、取代或非取代之雜芳基、取代或非取代之雜環基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之烷氧基羰基、取代之胺基、鹵素、羧基或氫，或

R^1 及 R^2 也可與相鄰的碳原子一起，形成以式(II)表示之基，

式(II)：



(式中，

R^{1A} 及 R^{2A} 各自獨立為氫、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基，

R^a 及 R^b 各自獨立為氫或取代或非取代之烷基，

n 為 0~3 之整數)，

R^3 為氫、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基或鹵素，

R^4 為氫或鹵素，

R^{5A} 及 R^{5B} 各自獨立為氫、鹵素、羥基、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之環烷基、取代或非取代之環烯基、取代或非取代之芳基、取代或非取代之雜芳基、取代或非取代之雜環基、取代或非取代之胺基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺甲醯基、式： $-SO_2-R'$ 表示之基、式： $-SO-R'$ 表示之基或式： $-SR'$ 表示之基，

R' 為氫、取代或非取代之烷基、取代或非取代之胺基、取代或非取代之芳基、取代或非取代之環烷基、取代或非取代之雜芳基或取代或非取代之雜環基；

惟，

(i) X 為 $=C(R^4)-$ ， A 為取代或非取代之哌啶、取代或非取代之噻吩、取代或非取代之四氫吡喃、取代或非取代之縮合嘧啶、取代或非取代之縮合吡啶或取代或非取代之四氫呋喃之情形， R^2 為氰基，

(ii) X 為 $=C(R^4)-$ ， A 為取代或非取代之芳香族烴環， R^2 為硝基之情形， R^1 不為以式： $-NR^{1A}R^{1A'}$ 表示之基（在此， $R^{1A'}$ 為苯乙基）及式： $-OR^{1B}$ 表示之基（在此， R^{1B} 為甲基），

(iii) X 為 $=C(R^4)-$ ， A 為取代或非取代之非芳香族烴環之情形， R^1 不為以式： $-NR^{1A}R^{1A'}$ 表示之基（在此， $R^{1A'}$ 為取代或非取代之烷基）及式： $-OR^{1B}$ 表示之基（在此， R^{1B} 為取代或非取代之烷基），

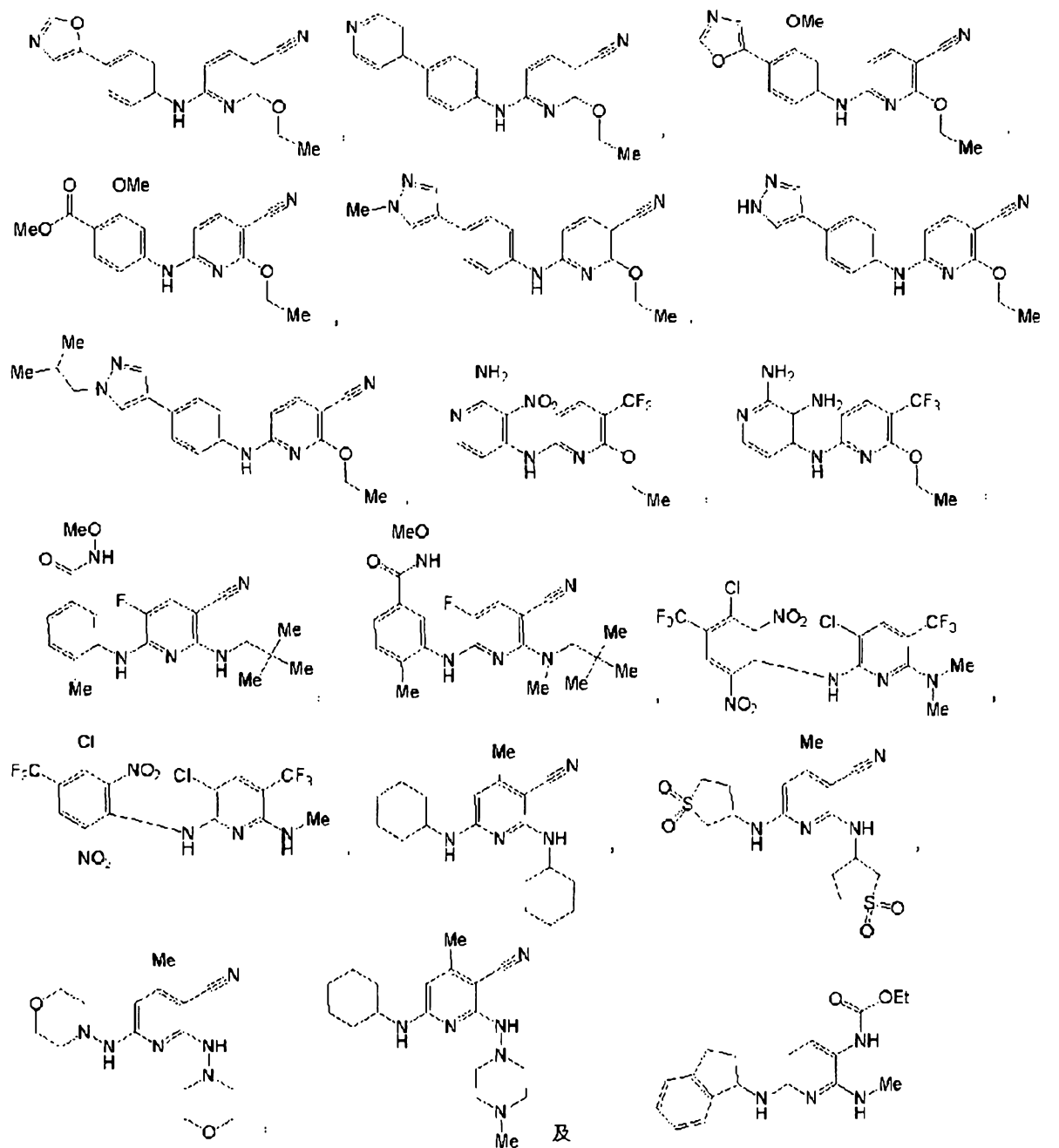
(iv) X 為 $=C(R^4)-$ ，A 為取代或非取代之芳香族烴環， R^2 為氰基， R^1 為以式： $-NR^{1A}R^{1A'}$ 表示之基（在此， $R^{1A'}$ 為取代或非取代之烷基）或式： $-OR^{1B}$ 表示之基（在此， R^{1B} 為甲基或乙基）之情形， R^3 為氫，

(v) X 為 $=C(R^4)-$ ，A 為非芳香族雜環之情形， R^1 不為以式： $-NR^{1A}R^{1A'}$ 表示之基（在此， $R^{1A'}$ 為取代或非取代之烷基），

(vi) X 為 $=C(R^4)-$ 之情形， R^1 、 R^3 及 R^4 中之氫數為 2 以下，

(vii) X 為 $=N-$ 之情形，A 為取代或非取代之芳香族烴環或取代或非取代之芳香族雜環（惟，取代或非取代之吡啶除外）， R^2 為氰基， R^3 為氫， R^1 不為：以式： $-NR^{1A}R^{1A'}$ 表示之基（在此， $R^{1A'}$ 為取代或非取代之烷基、取代或非取代之哌啶基及取代或非取代之環丙基）以及式： $-OR^{1B}$ 表示之基（在此， R^{1B} 為取代或非取代之烷基），或

(viii) X 為 $=N-$ 之情形，A 為取代或非取代之芳香族烴環或取代或非取代之芳香族雜環（惟，取代或非取代之吡啶除外）， R^2 為氰基， R^3 為氫， R^{5A} 不為：取代亞磺醯基、取代或非取代之胺甲醯基、羧基、取代或非取代之嗎啉基及取代磺醯基），（但不包含下示化合物：



2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 R^1 為以式： $-NR^{1A}R^{1A'}$ 表示之基或式： $-OR^{1B}$ 表示之基（在此， R^{1A} 、 $R^{1A'}$ 及 R^{1B} 同申請專利範圍第 1 項之定義），

R^2 為氰基、硝基、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之芳基、取代或非取代之雜芳基、取代或非取代之雜環基、取代或

非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之烷氧基羰基、取代之胺基或羧基。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 A 為取代或非取代之芳香族烴環。

4. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 X 為 $=C(R^4)-$ (在此， R^4 同申請專利範圍第 1 項之定義)。

5. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 X 為 $=CH-$ 。

6. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 R^2 為氰基、硝基、取代或非取代之烷基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之芳基、取代或非取代之雜芳基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之烷氧基羰基、取代之胺基或羧基。

7. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 R^2 為氰基。

8. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 R^3 為氫。

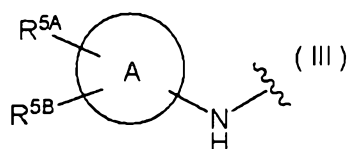
9. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 R^1 為以式： $-NHR^{1A}$ 表示之基或式： $-OR^{1B}$ 表示之基 (在此， R^{1A} 及 R^{1B} 同申請專利範圍第 1 項所定義)。

10. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 R^1 為以式： $-NHR^{1A}$ 表示之基， R^{1A} 為取代或非取代之烷基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基。

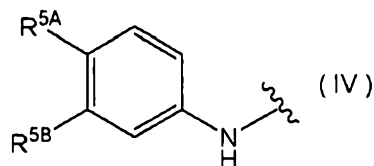
11. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 R^1 為以式： $-OR^{1B}$ 表示之基， R^{1B} 為取代或非取代之環烷基。

12. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中以式(III)表示之基為以式(IV)表示之基：

式(III)



式(IV)：



(在此， R^{5A} 及 R^{5B} 同申請專利範圍第 1 項之定義)。

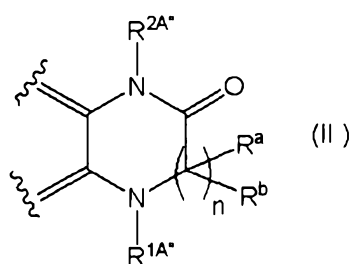
13. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 R^{5A} 為取代或非取代之雜芳基或取代或非取代之烯基。

14. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 R^{5A} 為取代或非取代之吡唑基、取代或非取代之咪唑基、取代或非取代之噁唑基、取代或非取代之噁二唑基或取代或非取代之烯基。

15. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 R^{5B} 為氫、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺基或取代或非取代之烷基。

16. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物，其中 X 為 $=C(R^4)-$ (在此， R^4 同申請專利範圍第 1 項之定義)，

R^1 及 R^2 與相鄰之碳原子一起形成以式 (II) 表示之基：



(式中， R^{1A*} 及 R^{2A*} 各自獨立為取代或非取代之烷基或取代或非取代之環烷基，

n 為 0~2 之整數， R^a 及 R^b 同申請專利範圍第 1 項之定義)，

A 為取代或非取代之芳香族烴環，

R^3 為氫。

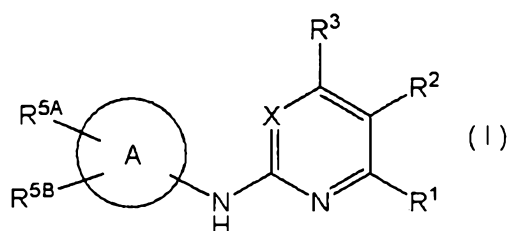
17. 一種醫藥組成物，含有如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合物。

18. 如申請專利範圍第 17 項之醫藥組成物，為 TTK 抑制劑。

19. 一種具 TTK 抑制活性之醫藥組成物，包含式 (I) 表示之基之化合物、其在製藥上可容許之鹽或此等的溶劑合

物：

式(I)



(式中，

X 為 $=C(R^4)-$ ，

A 為取代或非取代之芳香族烴環、取代或非取代之芳香族雜環(惟，取代或非取代之吡唑或縮合吡唑及取代或非取代之噻吩除外)、取代或非取代之非芳香族烴環或取代或非取代之非芳香族雜環，

R^1 為氫、取代或非取代之烷基、式： $-NR^{1A}R^{1A'}$ 表示之基或為以式： $-OR^{1B}$ 表示之基，

R^{1A} 為氫、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基，

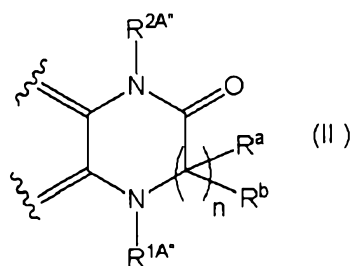
$R^{1A'}$ 為取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基，

R^{1B} 為取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽

和雜環基，

R^2 為氰基、硝基、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之芳基、取代或非取代之雜芳基、取代或非取代之雜環基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之烷氧基羰基、取代胺基、鹵素、羧基或氫，或、

R^1 及 R^2 與相鄰的碳原子一起而為以式(II)表示之基，
式(II)：



(式中，

$R^{1A'}$ 及 $R^{2A'}$ 各自獨立為取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取代之胺甲醯基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之環烷基或取代或非取代之飽和雜環基，

R^a 及 R^b 各自獨立為氫或取代或非取代之烷基，

n 為 0~3 之整數)，

R^3 為氫、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基或鹵素，

R^4 為氫或鹵素，

R^{5A} 及 R^{5B} 各自獨立為氫、鹵素、取代或非取代之烷基、取代或非取代之烯基、取代或非取代之炔基、取代或非取

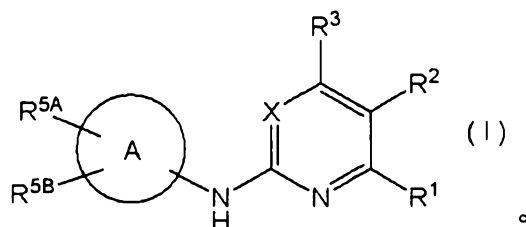
代之環烷基、取代或非取代之環烯基、取代或非取代之芳基、取代或非取代之雜芳基、取代或非取代之雜環基、取代或非取代之胺基、取代或非取代之醯基、取代或非取代之烷氧基、取代或非取代之胺甲醯基、式： $-\text{SO}_2-\text{R}'$ 表示之基、式： $-\text{SO}-\text{R}'$ 表示之基或式： $-\text{SR}'$ 表示之基， R' 為氫、取代或非取代之烷基、取代或非取代之胺基、取代或非取代之芳基、取代或非取代之環烷基、取代或非取代之雜芳基或取代或非取代之雜環基。

四、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：無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具有 TTK(TTK 蛋白質激酶)活性之阻礙、抑制作用之吡啶及嘧啶衍生物。於其他態樣中，本發明係關於含有該吡啶及嘧啶衍生物之醫藥。

【先前技術】

蛋白質激酶，係指在其他蛋白質分子加成磷酸基(磷酸化)的酵素。蛋白質激酶，具有將磷酸基從 ATP 移動到位在蛋白質分子內的胺基酸殘基的羥基並使共價鍵結之活性。許多蛋白質激酶，有與蛋白質分子中之絲胺酸與蘇胺酸的羥基反應者(絲胺酸/蘇胺酸激酶)、與酪胺酸之羥基反應者(酪胺酸激酶)、與此等 3 種全部反應者(雙專一性激酶)。蛋白質激酶之活性受到精密調節，有時蛋白質激酶本身也