



(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 201309634 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：101105983

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 02 月 23 日

(51)Int. Cl.：

C07C317/32 (2006.01)

C07C317/36 (2006.01)

C07C317/44 (2006.01)

C07D213/71 (2006.01)

C07D215/36 (2006.01)

C07D217/06 (2006.01)

C07D223/12 (2006.01)

C07D231/12 (2006.01)

C07D263/32 (2006.01)

C07D263/56 (2006.01)

C07D271/113(2006.01)

C07D295/192(2006.01)

C07D333/20 (2006.01)

A61K31/10 (2006.01)

A61K31/16 (2006.01)

A61K31/215 (2006.01)

A61K31/275 (2006.01)

A61K31/381 (2006.01)

A61K31/415 (2006.01)

A61K31/421 (2006.01)

A61K31/423 (2006.01)

A61K31/4245(2006.01)

A61K31/44 (2006.01)

A61K31/4453(2006.01)

A61K31/47 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61P35/04 (2006.01)

(30)優先權：2011/02/24

美國

61/446,246

(71)申請人：塞佛隆公司(美國) CEPHALON, INC. (US)

美國

夏威夷大學(美國) UNIVERSITY OF HAWAII (US)

美國

猶他大學研究基金會(美國) UNIVERSITY OF UTAH RESEARCH FOUNDATION
(US)

美國

(72)發明人：朵西 布魯斯 D DORSEY, BRUCE D. (US)；庫瓦達 史考特 K KUWADA, SCOTT
K. (US)；堤羅夫 杰 P THEROFF, JAY P. (US)；齊飛克薩克 克雷格 A
ZIFCSAK, CRAIG A. (US)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：61 項 圖式數：0 共 151 頁

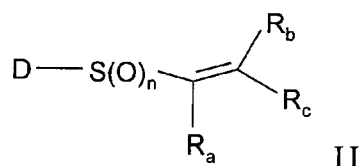
(54)名稱

經取代之芳香硫化合物及其使用方法

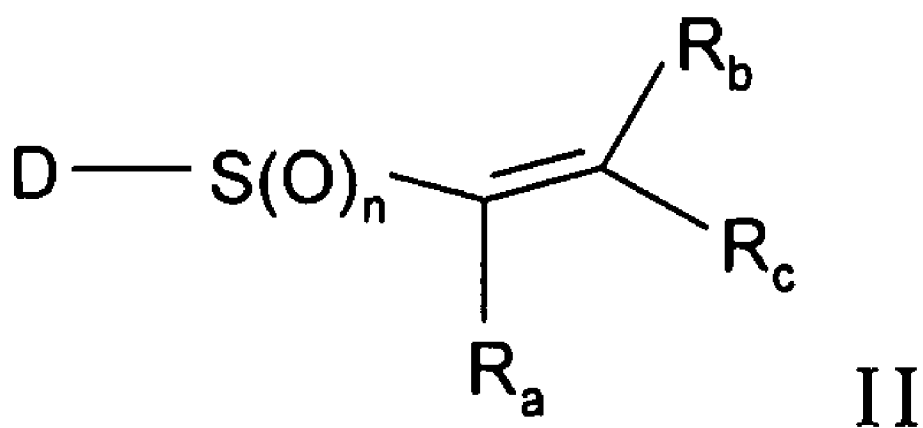
SUBSTITUTED AROMATIC SULFUR COMPOUNDS AND METHODS OF THEIR USE

(57)摘要

在此描述了具有式 II 的化合物：



其中 D、n、R_a、R_b 以及 R_c 如在此所定義，連同使用具有式 II 的化合物用於治療病人的腹膜轉移癌或降低其風險的藥學組合物和方法。





(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 201309634 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：101105983

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 02 月 23 日

(51)Int. Cl.：

C07C317/32 (2006.01)

C07C317/36 (2006.01)

C07C317/44 (2006.01)

C07D213/71 (2006.01)

C07D215/36 (2006.01)

C07D217/06 (2006.01)

C07D223/12 (2006.01)

C07D231/12 (2006.01)

C07D263/32 (2006.01)

C07D263/56 (2006.01)

C07D271/113(2006.01)

C07D295/192(2006.01)

C07D333/20 (2006.01)

A61K31/10 (2006.01)

A61K31/16 (2006.01)

A61K31/215 (2006.01)

A61K31/275 (2006.01)

A61K31/381 (2006.01)

A61K31/415 (2006.01)

A61K31/421 (2006.01)

A61K31/423 (2006.01)

A61K31/4245(2006.01)

A61K31/44 (2006.01)

A61K31/4453(2006.01)

A61K31/47 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61P35/04 (2006.01)

(30)優先權：2011/02/24

美國

61/446,246

(71)申請人：塞佛隆公司(美國) CEPHALON, INC. (US)

美國

夏威夷大學(美國) UNIVERSITY OF HAWAII (US)

美國

猶他大學研究基金會(美國) UNIVERSITY OF UTAH RESEARCH FOUNDATION
(US)

美國

(72)發明人：朵西 布魯斯 D DORSEY, BRUCE D. (US)；庫瓦達 史考特 K KUWADA, SCOTT
K. (US)；堤羅夫 杰 P THEROFF, JAY P. (US)；齊飛克薩克 克雷格 A
ZIFCSAK, CRAIG A. (US)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：61 項 圖式數：0 共 151 頁

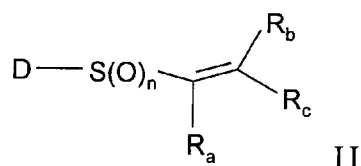
(54)名稱

經取代之芳香硫化合物及其使用方法

SUBSTITUTED AROMATIC SULFUR COMPOUNDS AND METHODS OF THEIR USE

(57)摘要

在此描述了具有式 II 的化合物：



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：101105983

※申請日：101.2.23

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

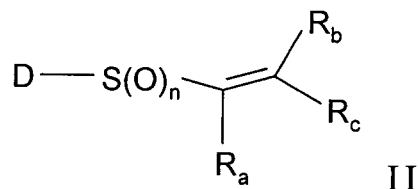
經取代之芳香硫化合物及其使用方法

SUBSTITUTED AROMATIC SULFUR COMPOUNDS AND
METHODS OF THEIR USE

C07C 317/32 (2006.01) C07D 333/20 (2006.01)
C07C 317/36 (2006.01) A61K 31/10 (2006.01)
C07C 317/44 (2006.01) A61K 31/16 (2006.01)
C07D 213/71 (2006.01) A61K 31/215 (2006.01)
C07D 215/36 (2006.01) A61K 31/275 (2006.01)
C07D 217/06 (2006.01) A61K 31/381 (2006.01)
C07D 223/12 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01) A61K 31/421 (2006.01)
C07D 263/32 (2006.01) A61K 31/423 (2006.01)
C07D 263/56 (2006.01) A61K 31/4245 (2006.01)
C07D 271/113 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
C07D 295/192 (2006.01) A61K 31/4453 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

二、中文發明摘要：

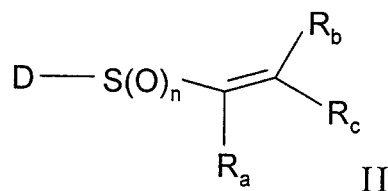
在此描述了具有式 II 的化合物：



其中 D、n、R_a、R_b 以及 R_c 如在此所定義，連同使用具有式 II 的化合物用於治療病人的腹膜轉移癌或降低其風險的藥學組合物和方法。

三、英文發明摘要：

Compounds of formula II are described:



wherein D, n, R_a, R_b, and R_c are as herein defined, along with pharmaceutical compositions and methods of using compounds of formula II for treating or reducing the risk of peritoneal carcinomatosis in a patient.

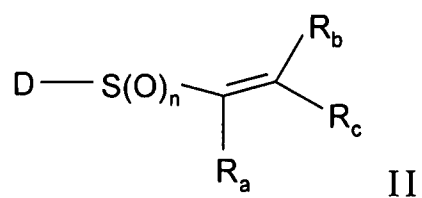
四、指定代表圖：

(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】

本發明係針對取代的芳香硫化合物以及將它們用於治療和預防癌症尤其是腹膜轉移癌（peritoneal carcinomatosis）的方法。

【先前技術】

腹膜轉移癌係癌轉移的一種致命形式，它發生於腹腔內癌侵入腹膜腔並且附著到腹膜上時，腹膜係襯於腹腔及其內部器官的彈性組織。腹膜轉移癌也可以在腹腔內癌手術切除後發生，手術切除使得癌細胞、血液以及淋巴釋放進入腹膜腔中。在患有胃癌的病人中，在擴展淋巴結切除術後，腹膜和肝係復發的主要位置（Maruyama 等人世界手術雜誌 1987（World J Surg 1987），11: 418-25; Kaibara 等人 .Am J Surg 1990, 159:218-21; Korenaga 等人 Surg Gynecol Obstet 1992, 174: 387-93）。在切除卵巢癌之後，最常復發的部位係腹膜腔（Armstrong 等人 NEJM 2006, 354: 34-43）。

胃癌切除術後大約 50% 的病人的腹腔內局部復發係首要的復發部位（Sugarbaker 等人腫瘤外科治療學術會議 2003, 21:233-248）。腹腔內局部復發影響病人存活的證據來自多個研究，表明在很多情況下即使在病人死亡時復發的胃癌仍然局限於腹腔內（Gunderson 等人 Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992, 8: 1-11; Wisbeck 等人 Radiother Oncol 1986,

7:13-18; Landry 等人 Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990: 1357-1362) 。

其他腹腔內惡性腫瘤，特別是腹膜假粘液瘤、闌尾癌以及間皮瘤，通常也會導致腹膜轉移癌。

癌症的標誌係侵入和轉移。轉移最常發生在癌細胞進入淋巴或造血血管中，癌細胞藉由淋巴或造血血管遊歷然後在次生組織中在毛細血管床內離開。轉移中的限速階段係循環癌細胞何時再次粘附到繼發部位內的組織上。眾所周知，患有晚期癌症的病人通常具有高水平的循環癌細胞。在手術切晚期惡性腫瘤過程中，通常也會出現循環癌細胞的瞬間升高。由於循環細胞的轉移可能性，高水平的循環癌細胞預示更差的存活率。

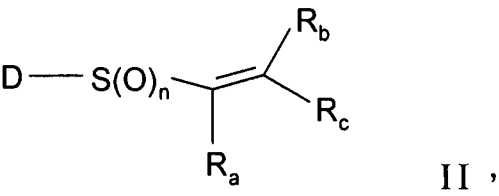
大多數進行了卵巢癌切除術的女性會經歷腹膜腔復發，伴有通常少見的全身播散。近期一項 III 期卵巢癌女性參與的大型隨機比較靜脈和腹膜內給予紫杉醇（總共 6 個週期，每 3 個星期一個週期）的試驗表明接受腹膜內化療的女性的長期存活率增加了 15.9 個月（Armstrong 等人新英格蘭醫學雜誌 2006, 354: 34-43）。儘管事實上只有 42% 的病人完成了所有 6 個週期的化療，但是還是出現了這一存活率方面的改善。該等結果使得 NCI（國家癌症研究所）宣佈將腹腔內治療作為最佳減積（debulked）卵巢癌的推薦控制策略。

因此，需要改進的並且更加有效的治療和預防腹膜轉移癌的化合物。

國際公開號 WO 2009/124272 A2 揭露了抑制癌細胞增生、癌細胞再粘附的方法以及其他的使用 NF-κ B 抑制劑和 JNK 啟動劑的方法，以及對此有用的化合物。

【發明內容】

本發明係針對具有式 II 的化合物、或其藥學上可接受的鹽形式：

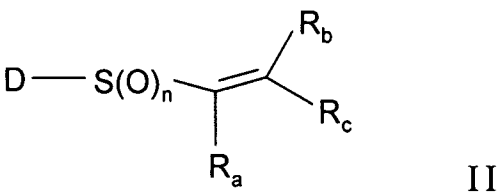


其中 D、n、R_a、R_b、以及 R_c 如在此所定義。

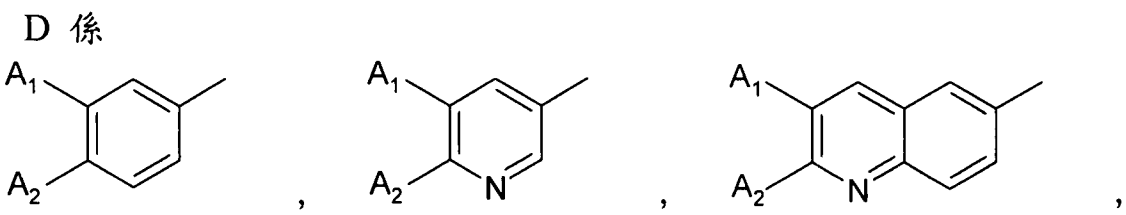
在此還描述了包含具有式 II 的化合物、或其藥學上可接受的鹽形式的藥學組合物。本發明還包含使用式 II 的化合物、或其藥學上可接受的鹽形式的方法。

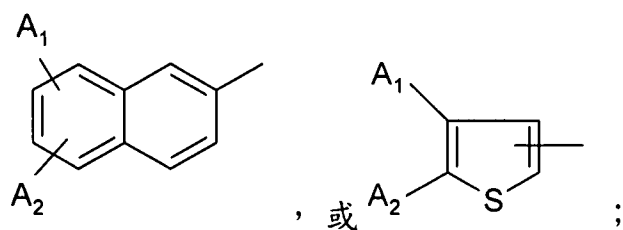
【實施方式】

本發明係針對具有式 II 的化合物、或其藥學上可接受的鹽形式：



其中：





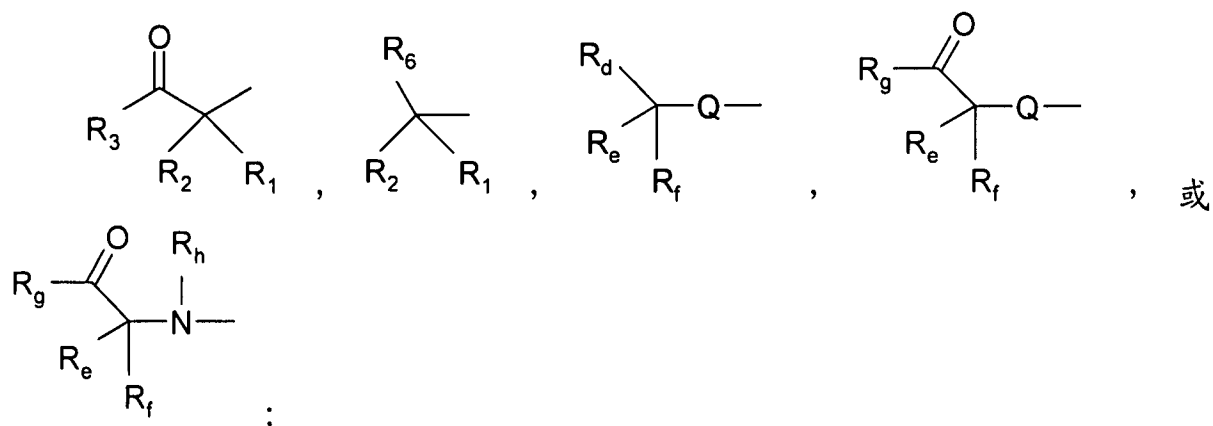
n 係 0、1 或 2；

R_a 係 氫、烷基或苯基；

R_b 係 氫、氰基、烷基、苯基、胺基甲醯、或烷氧羰基；

R_c 係 氫、氰基、烷基、苯基、胺基甲醯或烷氧羰基；

A_1 和 A_2 各自是 氫，



其中

Q 係 O 或 S；

R_1 和 R_2 各自獨立地是取代的或未取代的烷基，或者 R_1 和 R_2 與它們附連到其上的碳原子一起形成一個三至七員的取代的或未取代的環烷基環，或者 R_1 和 R_2 與它們附連到其上的碳原子一起形成一個取代的或未取代的雜環烷基；

R_3 係 -OH、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的環烷基、取代的或未取代的環烯烷基 (cycloalkalkyl)、取代的或未取代的烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的雜芳基、取代的或未取代的雜環烷基、取代的或未取代的雜環烷基烷基 (heterocycloalkylalkyl)；或

-NR₄R₅ ;

R₄ 和 R₅ 各自獨立地是氫、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的鏈烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的環氧烷、取代的或未取代的環烷基、取代的或未取代的雜環烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的芳烷基、取代的或未取代的雜芳基、取代的或未取代的雜芳烷基、-COO 烷基、-CO 烷基、-CO 環烷基、-NHCO 烷基、-NHCO 芳基、或 -NHCO 環烷基，或者 R₄ 和 R₅ 與它們附連到其上的原子一起形成一個取代的或未取代的雜環烷基環；

R₆ 係取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的雜芳基、取代的或未取代的芳烷基、或者取代的或未取代的雜芳烷基；

R_d 係取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的雜芳基、取代的或未取代的芳烷基、或者取代的或未取代的雜芳烷基；

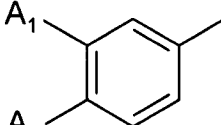
R_e 和 R_f 獨立地是取代的或未取代的烷基，或者 R_e 和 R_f 與它們附連到其上的碳原子一起形成一個三至七員的取代的或未取代的環烷基環，或者 R_e 和 R_f 與它們附連到其上的碳原子一起成一取代的或未取代的雜環烷基；

R_g 係 -OH、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的環烷基、取代的或未取代的環烯烷基、取代的或未取代的烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的雜芳基、取代的或未取代的雜環烷基、取代的或未取代的雜環

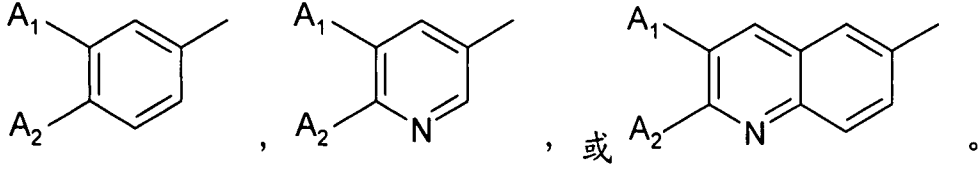
烷基烷基；或 $-NR_4R_5$ ；並且

R_h 係 H、取代的或未取代的烷基、或者取代的或未取代的苯基；

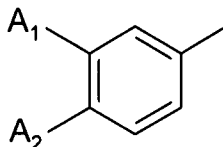
條件係 A_1 或 A_2 之一不是氫，並且進一步的條件係

當 D 係 ，n 係 2，並且 R_a 、 R_c 和 A_1 係氫，並且 R_b 係氰基時，那麼 A_2 不是叔丁基。

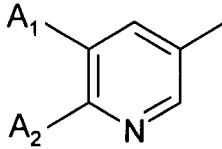
本發明的一實施方式係針對式 II 的化合物、或其藥學上可接受的鹽形式，其中 D 係



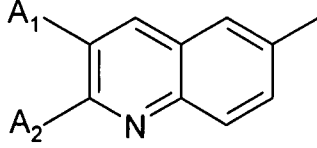
本發明的另一實施方式係針對式 II 的化合物、或其藥

學上可接受的鹽形式，其中 D 係 。

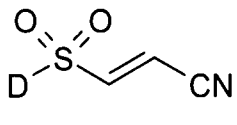
本發明的另一實施方式針對式 II 的化合物、或其藥學

上可接受的鹽形式，其中 D 係 。

本發明的另一實施方式係針對式 II 的化合物、或其藥

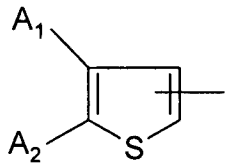
學上可接受的鹽形式，其中 D 係 。

本發明的另一實施方式係針對式 II 的化合物、或其藥學上可接受的鹽形式，其中 Q 係 O。

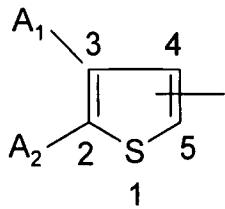
本發明的一優選實施方式係針對根據式  的

化合物，其中 D 如在此所定義。

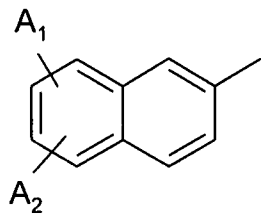
指定 D 的值為



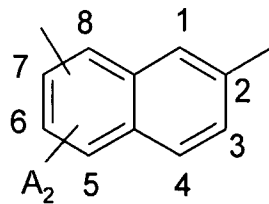
表明取代基 A₁ 和 A₂ 分別在噻吩環的 3 和 2 位置上，並且含硫側鏈可以在噻吩環的 4 或 5 位置上，



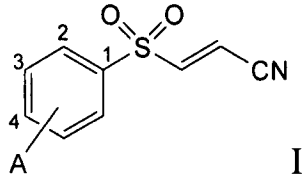
指定 D 的值為



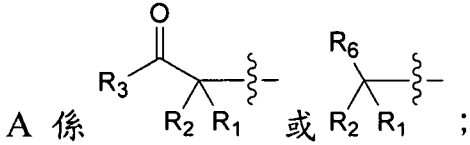
表明含硫側鏈在萘環的 2 位置上，而取代基 A₁ 和 A₂ 可以在萘環的 5,6,7 或 8 位置上，



本發明的另一實施方式係針對式 I 的化合物、或其藥學上可接受的鹽形式：



其中 A 在苯環的 3-或 4-位置上；並且



R₁ 和 R₂ 各自獨立地是取代的或未取代的烷基，或者 R₁

和 R_2 與它們附連到其上的碳原子一起形成一個三至七員的
的取代的或未取代的環烷基環

R_3 係 -OH、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的
環烷基、取代的或未取代的環烯烷基、取代的或未取代的
烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的雜芳
基、取代的或未取代的雜環烷基、取代的或未取代的雜環
烷基烷基、或者 $-NR_4R_5$ ；

R_4 和 R_5 各自獨立地是 H、取代的或未取代的烷基、取
代的或未取代的環氧烷、取代的或未取代的環烷基、取代
的或未取代的雜環烷基、取代的或未取代的芳基、取代的
或未取代的芳烷基、取代的或未取代的雜芳基、取代的或
未取代的雜芳烷基、-COO 烷基、-CO 烷基、-CO 環烷基、
-NHCO 烷基、-NHCO 芳基、或 -NHCO 環烷基；或者 R_4 和
 R_5 與它們附連的原子一起形成一個取代的或未取代的雜環
烷基環；並且

R_6 係取代的或未取代的雜芳基。

包含式 I 或 II 的一化合物、或其一藥學上可接受的鹽
形式的藥學組合物也在本發明的範圍之內。

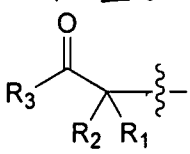
本發明的化合物、以及包含本發明的化合物的藥學組
合物對於治療病人的腹膜轉移癌或降低其風險是有用的。
具體而言，該等化合物對於治療病人的腹膜轉移癌或降低
其風險是有用的，其中藉由手術切除病人的腹腔內癌，並
且將包含式 I 或 II 的化合物、或其藥學上可接受的鹽形式
的一藥學組合物給予病人。

因此，本發明提供了治療在已經切除腹腔內癌的病人的腹膜轉移癌或降低其風險的方法，所述方法包括對所述病人給予一治療有效量的本發明的化合物。在本發明的一實施方式中，腹腔內癌位於病人的結腸或其附近、卵巢或其附近、直腸或其附近、胃或其附近、或者胰腺或其附近。

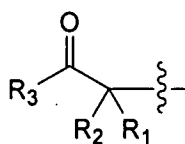
另外，本發明提供了本發明的化合物用於治療在已經切除腹腔內癌的病人的腹膜轉移癌或降低其風險的用途。本發明的一實施方式中，腹腔內癌位於病人的結腸或其附近、卵巢或其附近、直腸或其附近、胃或其附近、或者胰腺或其附近。

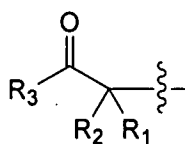
另外，本發明提供了本發明的化合物用於製造治療在已經切除腹腔內癌的病人的腹膜轉移癌或降低其風險的藥劑的用途。在本發明的一實施方式中，腹腔內癌位於病人的結腸或其附近、卵巢或其附近、直腸或其附近、胃或其附近、或者在胰腺或其附近。

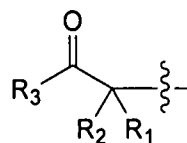
本發明的一優選實施方式中，式 I 的 A 在苯環的 4-位置上。在其他實施方式中，A 在苯環的 3-位置上。

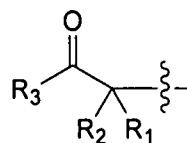
本發明優選的化合物包括其中 A 係  的那些。

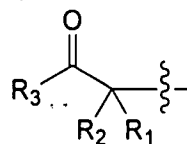
在該等實施方式中，A 的 R_1 和 R_2 優選地各自獨立地是取代的或未取代的烷基，例如 $-\text{CH}_3$ 。在其他一些實施方式中， R_1 和 R_2 與它們附連到其上的碳原子一起形成一個三至七員的取代的或未取代的環烷基環，例如環丙基或環丁基。

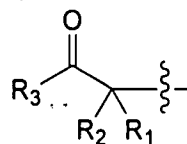


在該等實施方式中，其中 A 係 ，優選地， R_3 係 -OH。在其他實施方式中， R_3 係取代的或未取代的烷基。仍然在其他實施方式中， R_3 係取代的或未取代的環烷基。仍然在其他實施方式中， R_3 係取代的或未取代的環烯烷基。在進一步的實施方式中， R_3 係取代的或未取代的烷氧基。在另外的實施方式中， R_3 係取代的或未取代的芳基。在其他實施方式中， R_3 係取代的或未取代的雜芳基。仍然在其他實施方式中， R_3 係取代的或未取代的雜環烷基。仍然在其他實施方式中， R_3 係取代的或未取代的雜環烷基烷基。

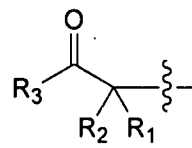


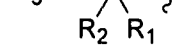
在其他優選實施方式中，其中 A 係 ， R_3 優選是 $-NR_4R_5$ 。優選的實施方式包括其中 R_4 係氫的那些。在其他實施方式中， R_4 係未取代的烷基，例如， $-\text{CH}_3$ 。

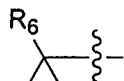


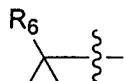
在優選的實施方式中，其中 A 係  並且 R_3 係 $-NR_4R_5$ ， R_5 係氫。在其他實施方式中， R_5 優選地是取代的或未取代的烷基。在其他一些實施方式中， R_5 係取代的或未取代的芳基。仍然在其他實施方式中， R_5 係取代的或未取代的芳烷基。仍然在其他實施方式中， R_5 係取代的或未取代的雜芳基。在一些實施方式中， R_5 係取代的或未取代的雜芳烷基。在其他實施方式中， R_5 係取代的或未取代的環烷基。在進一步的實施方式中， R_5 係取代的或未取代的雜環烷基。在另外的實施方式中， R_5 係取代的或未取代的

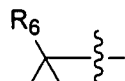
環氧烷。在其他實施方式中， R_5 係 -NHCO 環烷基。在其他實施方式中， R_5 係 -COO 烷基。仍然在其他實施方式中， R_5 係 -CO 烷基。在其他實施方式中， R_5 係 -NHCO 烷基。在另外的實施方式中， R_5 係 -NHCO 芳基。

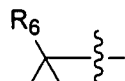


仍然在其他實施方式中，其中 A 係  並且 R_3 係 -NR₄R₅，其中 R_4 和 R_5 與它們附連的原子一起形成一個取代的或未取代的雜環烷基環，例如，取代的或未取代的嗎啉基、取代的或未取代的哌嗪基、取代的或未取代的四氫異喹啉基、或者取代的或未取代的哌啶基。



在其他實施方式中，A 係 。在該等實施方式中， R_1 和 R_2 各自獨立地是取代的或未取代的烷基，例如，-CH₃。可替代地， R_1 和 R_2 與它們附連到其上的碳原子一起形成一三至七員的取代的或未取代的環烷基環，例如，環丙基或環丁基。



在該等實施方式中，其中 A 係 ， R_6 係一取代的或未取代的雜芳基，例如，取代的或未取代的噁二唑基、取代的或未取代的苯並咪唑基、取代的或未取代的苯並噁唑基、或者取代的或未取代的噁唑基。

如在此所使用，術語“烷基”係指分支或未分支飽和烴鏈。例子包括但不限於：甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、異丙基、叔丁基、異丁基及其類似物。烷基典型地包含 1-10

個碳原子，優選 1-6 個或 1-3 個碳原子，並且可以是取代的或未取代的。

如在此所使用，術語“鏈烯基”係指一包含如上所述的“烷基”所需數目的碳原子的“烷基”，並且包含至少一個雙鍵。鏈烯基的代表例子包括但不限於乙烯基、烯丙基、異丙烯基、以及 2-甲基-1-丙烯基。

如在此所使用，術語“烯基”係指一個二價烷基基團。例子包括，但不限於：甲烯基、乙烯基、丙烯基及其類似物。

如在此所使用，術語“烷氧基”係指 -O-烷基，其中烷基如在此所定義。

如在此所使用，術語“烷氧羰基”係指一個烷基 -O(C=O)-基團。

如在此所使用，術語“炔基”係指包含如在此所述“烷基”所必需的碳原子數目的“烷基”基團，並且包含至少一個三鍵。炔基的代表例子包括但不限於：乙炔基、炔丙基、以及 1-和 2-丁炔基。

如在此所使用，術語“芳基”係指一個苯基或萘基基團。

如在此所使用，術語“芳烷基”係指一如在此所定義的藉由一烯烴基部分直接鍵合的芳基。該烯烴基具有 1-10 個碳原子，優選 1-6 個碳原子，更優選 1 或 2 個碳原子。另外，該芳烷基中的烯烴基可以是未取代的或取代的。在取代的烯烴基實施方式中，取代基可以是在此定義的任何一

個取代基並且優選是 -OH、-NH₂、烯烴基 -OH、或烷基。

如在此所使用，術語“環氧烷”係指一個烯烴基，其中該烯烴基的一或多個亞甲基單位被一氧原子取代。

如在此所使用，“胺基甲醯”係指一個 NH₂C(=O)-基團。

如在此所使用，術語“環烷基”係指一個單或雙環碳環。例子包括但不限於：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、二環[2.2.1]庚基及其類似物。環烷基典型地包含 3-12 個碳原子，優選 3-6 個碳原子。

如在此所使用，術語“環烯烷基”係指一如在此所定義的藉由一個烯烴基部分直接鍵合的環烷基。烯烴基可以具有 1-10 個碳原子，優選 1-6 個碳原子，更優選 1 或 2 個碳原子。另外，環烯烷基基團的烯烴基可以是未取代的或取代的。在取代的烯烴基實施方式中，取代基可以是在此定義的任何一取代基，並且優選是 -OH、-NH₂、或烷基。

如在此所使用，術語“雜環烷基”係指包含 1 至 5 個 N、O 或 S 原子的一個單或雙環碳環。例子包括但不限於：吡咯烷基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫吡喃基、吡喃基、硫代吡喃基、乙烯亞胺基、環氧乙基、異噁唑烷基、1,3-噁唑烷-3-基、異噻唑烷基、1,2-吡唑烷-2-基、1,3-吡唑烷-1-基、哌啶基、硫代嗎啉基、嗎啉基、1,2-四氫噻嗪-2-基、哌嗪基及其類似物。熟習該項技術者可以理解雜環烷基環可以藉由一碳原子或者在可能時藉由一氮雜原子連接。術語“雜環烷基”還包括含有一 -NH-CO-基團（例如，

吡咯-2-酮、哌啶-2-酮以及疊氮烷-2-酮)的單或雙環碳環的那些。

包括在雜環烷基的定義中的是稠合環系統，包括例如，其中一個芳基或雜芳基環稠合到一個雜環烷基環上的環系統。例子包括吲哚啉、異吲哚啉、色滿(chorman)以及異色滿。

如在此所使用，術語“雜環烯烷基”(“heterocycloalkalkyl”)係指一如在此所定義的藉由一烯烴基部分直接鍵合的雜環烷基。烯烴基可以具有1-10個碳原子，優選具有1-6個碳原子，更優選1或2個碳原子。另外，該雜環烯烷基中的烯烴基可以是未取代的或取代的。在取代的烯烴基實施方式中，取代基可以是任何一個在此定義的取代基，並且優選是-OH、-NH₂或烷基。

如在此所使用，術語“雜芳基”係指包含5至10個環碳原子的芳香族基團，其中一或多個環碳原子被至少一個例如-O-、-N-或-S-的雜原子所取代。雜芳基的例子包括吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁唑基、氧硫雜環戊二烯基(oxathioly)、噁二唑基、三唑基、噁三唑基、呋呔基(furazanyl)、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、三嗪基、甲代吡啶基、吲哚基、異吲哚基、吲唑基、苯並呋喃基、異苯並呋喃基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基、異喹啉基、苯並咪唑基、苯並噻唑基、苯並苯硫基、硫節基、苯並噁唑基、苯並異噁唑基、噌嗪基、酞嗪基、茶啖基、以及喹喔啉基。

如在此所使用，術語“雜芳烷基”係指一如在此所定義的藉由一個烯烴基部分直接鍵合的雜芳基。該烯烴基部分可以具有 1-10 個碳原子，優選具有 1-6 個碳原子，更優選 1 或 2 個碳原子。另外，該芳烷基中的烯烴基可以是未取代的或取代的。在取代的烯烴基實施方式中，取代基可以是任何一個在此定義的取代基，並且優選是 OH、-NH₂ 或烷基。

如在此所使用，術語“鹵素”係指氟、氯、溴以及碘。

如在此所使用，術語“取代的”或“取代基”係指任何 1、2 或 3 個氫被 1、2 或 3 個官能團所取代。該等官能團包括但不限於：-OH、-CN、-C≡CH、-C=CH₂、-COOH、-NH₂、-NH 烷基、-NH 芳基、-NHC(O)O 烷基、-NHC(O)烷基、-NHC(O)環烷基、鹵素、烷基、環烷基、雜芳基、烷氧基、烯烴基-OH、環氧烷、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、-SO₂ 烷基、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH 烷基、以及 -SO₂-NH 芳基。

本發明的化合物將以“治療有效量”用於病人。如在此所使用，“治療有效量”係指有效預防、治療所提出的疾病或失調或者降低其發生率的本發明的化合物的量。治療有效量的確定將取決於幾個因素，包括病人的年齡和體重，以及有待治療的疾病或失調。這樣的確定係在熟習該項技術者的能力範圍之內的。

如在此所使用，“藥學上可接受的載體或稀釋劑”係指生理學相容的溶劑、分散介質、包衣劑、抗菌劑和抗真

菌劑、等滲劑和吸收延遲劑及其類似物。藥學上可接受的載體的例子包括水、鹽、磷酸鹽緩衝鹽水、葡萄糖、甘油、乙醇、糖、多元醇中的一或多種，如甘露醇、山梨醇以及氯化鈉。藥學上可接受的載體可以進一步包括輔助物質，如潤濕劑或乳化劑、防腐劑以及緩衝劑。

如在此所使用，“藥學組合物”係指適合在醫學或獸醫用途中給藥的組合物。該等化合物優選包括與一或多種載體和/或稀釋劑組合的本發明的一化合物。

如在此所使用，“給藥”係指可以將本發明的化合物遞送給病人的本領域內的任何手段。優選的給藥方法包括局部給藥，即將本發明的化合物直接給予到希望該等化合物起作用的部位，以及全身給藥。給藥方法的例子包括但不限於：口服給藥、小腸給藥、舌下給藥、唇下（sublingual）給藥、皮下給藥、鼻腔給藥、靜脈給藥、動脈內給藥、肌肉內給藥以及腹膜內給藥。優選的方法包括向治療位置（例如腹膜腔）藉由噴霧劑或洗劑局部給予本發明的化合物。

本發明包括式 I 的化合物的藥學上可接受的鹽。式 I 的化合物的藥學上可接受的酸加成鹽類包括但不限於：源於無機酸如鹽酸、硝酸、磷酸、硫酸、氫溴酸、氫碘酸和亞磷酸的鹽類，以及基於有機酸如脂肪族單羧酸和二羧酸、苯基取代的鏈烷酸、羥基鏈烷酸、鏈烷雙酸、芳香族酸以及脂肪族和芳香族磺酸的鹽類。因此，該等鹽包括但不限於：硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磷酸一氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸

鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、丙酸鹽、辛酸鹽、異丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽、以及甲磺酸鹽。還被考慮的是胺基酸的鹽類，如精胺酸鹽、葡萄糖酸鹽、半乳糖醛酸鹽、及其類似物；例如參見 Berge 等人，“藥學鹽類”（"Pharmaceutical Salts"），藥學科學雜誌（J. of Pharmaceutical Science），1977；66:1-19。

可以藉由以常規方式使游離域形式與足量的所希望的酸相接觸以產生鹽而製備該等鹼性化合物的酸加成鹽類。藉由以常規方式使鹽形式與一域相接觸、並且分離該游離域可以再生這種游離域形式。該等游離域形式在某些物理性質方面（如在極性溶劑中的溶解度）與它們對應的鹽形式有些不同，但是在其他方面，該等鹽大體上等同于用於本發明的目的它們各自的游離域。

式 I 的化合物的藥學上可接受的域加成鹽係用金屬或胺類形成的，如域和鹼土金屬氫氧化物，或者有機胺類的氫氧化物。用作陽離子的金屬的例子包括但不限於：鈉、鉀、鎂、以及鈣。適合的胺類的例子包括但不限於：N,N'-二苄乙烯二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺（乙烷基-1,2-二胺）、N-甲基葡萄糖胺、以及普魯卡因；例如請參考 Berge 等人, *supra.*, 1977。

可以藉由以常規方式使游離酸形式與足量的所希望的域相接觸以產生鹽而製備該等酸性化合物的域加成鹽類。藉由以常規方式使鹽形式與一酸相接觸、並且分離該游離酸可以再生這種游離酸形式。該等游離酸形式在某些物理性質方面（如在極性溶劑中的溶解度）與它們對應的鹽形式有些不同，但是在其他方面，該等鹽大體上等同于用於本發明的目的它們各自的游離酸。

本發明中的該等化合物的一些可作為立體異構體（包括對映異構體、非對映異構體、以及幾何異構體）而存在。幾何異構體包括本發明的具有鏈烯基的化合物，其中可作為反側（E）或同側（Z）構象而存在，在這種情況下，它的所有幾何形式，包括反側和同側、順式和反式、以及它們的混合物都在本發明的範圍之內。本發明的一些化合物具有環烷基，它們可以在一個以上的碳原子處被取代，在這種情況下，它的所有幾何形式（順式和反式兩者）、以及它們的混合物都在本發明的範圍之內。所有該等形式，包括（R）、（S）、差向異構體、非對映異構體、順式、反式、同式、逆式、（E）、（Z）、互變異構體、以及它們的混合物，都被考慮在本發明的化合物中。

在本發明中使用的該等化合物能夠以非溶劑化物的形式連同溶劑化物的形式（包括水合形式）而存在。通常，該等溶劑化物的形式（包括水合形式）等效於非溶劑化物的形式，並且預期被包含在本發明的範圍之內。

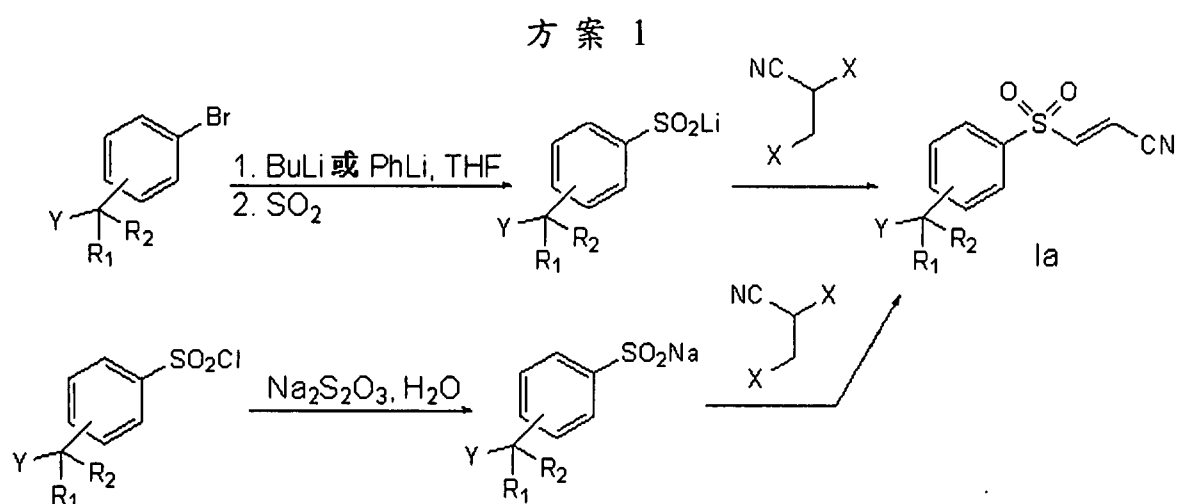
可以按有機合成領域的普通技術人員所熟知的許多方

式製備本發明的該等化合物。可使用以下說明的該等方法、連同使用有機化學領域的普通技術人員已知的方法或者熟習該項技術者所理解的在其上的變化來合成本發明的該等化合物。該等優選的方法包括但不限於以下說明的那些方法。除非另外說明，起始和中間化合物係商業來源的或易於藉由有機合成領域的普通技術人員熟知的標準方法而合成。

可使用本部分中所說明的反應和技術製備本發明的該等化合物。該等反應在適於該等試劑的溶劑中進行，並且所採用的材料適合於所產生的轉化。同樣，在以下合成方法的說明中，應該理解的是所有建議的反應條件（包括溶劑的選擇、反應氣氛、反應溫度、實驗的持續時間以及工作進程的步驟）被選擇為是對該反應而言標準的條件，該等條件應當容易被有機合成領域的技術人員所識別。

應當該理解的是，在此說明的該等實例和實施方式僅用於說明性目的，並且根據該等實例和實施方式熟習該項技術者將提出不同的修改或變化，並且它們應包含在本申請的精神和範疇以及所附申請專利範圍的範圍之內。具體的化學轉化列於隨後的方案中，並且熟習該項技術者理解的是可以使用許多不同的試劑來代替所列出的那些。通常該等試劑的替代物可以在（但不限於）以下文本中找到，例如“有機合成試劑的百科全書”（“Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis”）Leo A. Paquette, John Wiley & Son Ltd (1995) 或者“綜合有機轉化

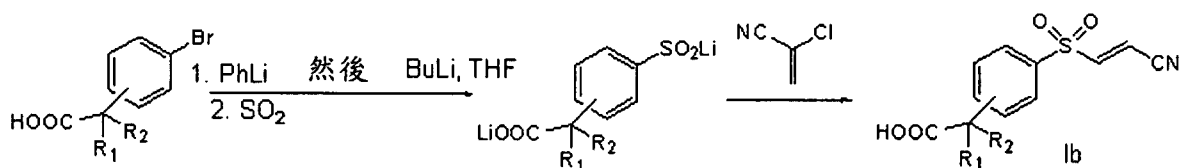
(“Comprehensive Organic Transformations”) : 官能團製備指南”(A Guide to Functional Group Preparations”) Richard C. Larock. Wiley-VCH 和 “在有機合成中的命名反應的戰略應用”(“Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis”) Kurti 和 Czako, Elsevier, 2005 以及在其中的參考文獻。



式 Ia 的化合物 (例如, 其中 Y、R₁ 和 R₂ 例如是烷基) 可以按照方案 1 所列出的進行製備。在一第一步驟中, 在一個非質子溶劑 (例如四氫呋喃或乙醚) 中用一種烷基鋰或芳基鋰試劑 (如正丁基鋰或苯基鋰) 處理一種芳基鹵化物如 3-叔丁基溴苯。新形成的有機金屬種類用二氧化硫驟冷以提供亞磺酸, 作為鋰鹽藉由過濾而被分離。可替代地, 在水中用亞硫酸鈉處理苯磺醯氯如 3-叔丁基苯磺醯氯以製備 3-叔丁基苯基亞磺酸鈉鹽。用取代的 1,2-二鹵乙烷試劑 (即, 其中 X 係鹵素) 處理亞磺酸鋰鹽或鈉鹽以提供具有

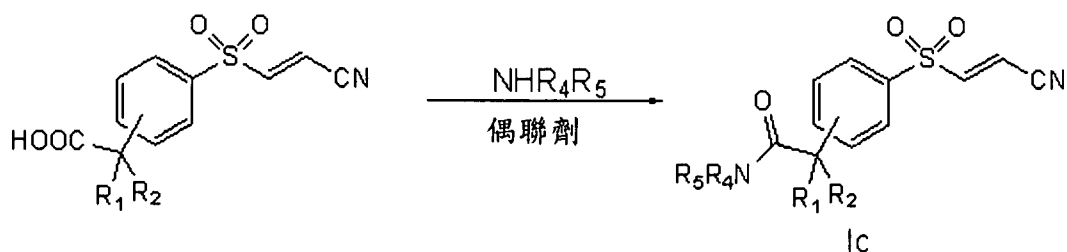
式 Ia 的芳基磺鹽乙烯化合物。

方案 2



類似地，可以如方案 2 中所示製備具有式 Ib 的化合物，其中 R_1 和 R_2 例如是烷基。例如，用苯基鋰之後用正丁基鋰處理 2-(4-溴苯基)異丁酸或 2-(3-溴苯基)異丁酸，然後用二氧化硫驟冷，從而提供二鋰鹽。使該二鋰鹽在水：甲醇：乙酸混合物中與 2-氯丙烯腈反應。一旦亞磺酸加入 2-氯丙烯腈完成，水處理 (aqueous workup) 之後用一種胺域例如三乙胺進行處理，以提供氯化物的消除以及具有式 Ib 的磺鹽丙烯腈的形成。

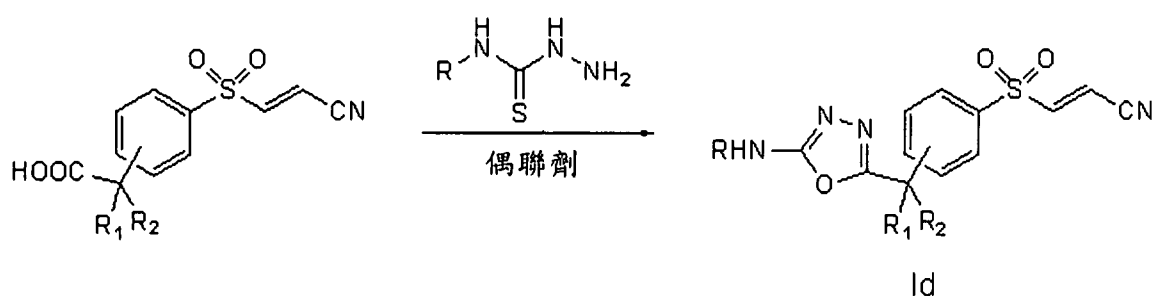
方案 3



為了製備具有通式 Ic 的磺胺類，如方案 3 所示（並且例如，其中 R_1 和 R_2 係甲基），或者可以在磺胺偶聯試劑存在下在一非質子溶劑（如二氯甲烷、四氫呋喃、二甲基甲磺胺及其類似物）中使如在方案 2 中所製備的 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺鹽基)-苯基]-2-甲基-丙酸或者 2-[3-((E)-2-氰基

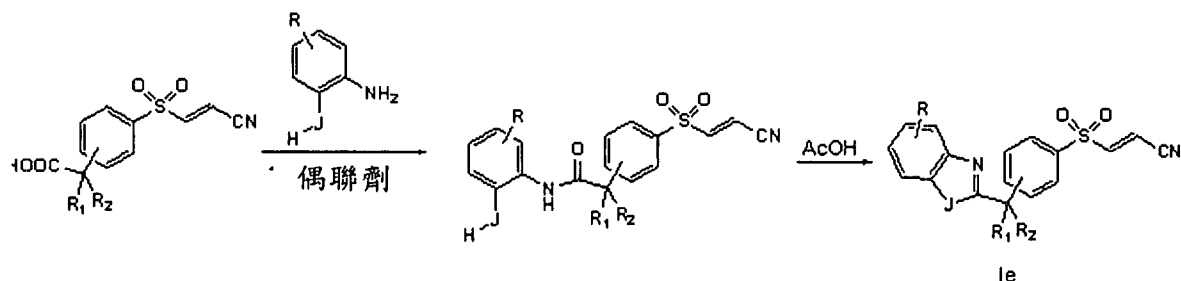
- 乙烯磺醯基)- 苯基]-2- 甲基- 丙酸與伯胺或仲胺反應，其中 R_4 和 R_5 如在此所定義或者是由此合成的先質。適合的醯胺偶聯試劑的例子包括碳二亞胺類（例如二環己基碳二亞胺或 N -(3-二甲基胺基丙基)- N' -乙基碳二亞胺鹽酸鹽）、磷鹽（例如(苯並三唑-1-基氧代)三(二甲胺基)磷代六氟磷酸酯或者溴代三吡咯烷基磷代六氟磷酸酯)、丙基磷酸酐及其類似物。在醯胺鍵合形成之後，藉由在矽膠上或者藉由反相 HPLC 純化易於分離該等化合物。

方案 4



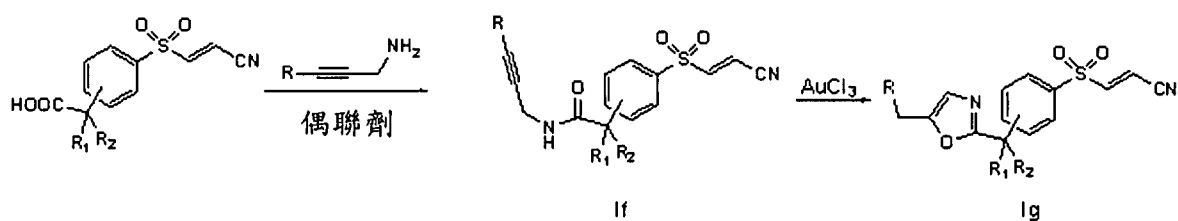
如方案 4 中所示形成具有通式 Id 的雜環衍生物。 R_1 和 R_2 如在此所定義。 R 係如在此所定義的取代基。類似於本領域已知的程式 (Piatnitski Checkler, E. L.; Elokda, H. M.; Butera, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6709.)，例如其中 R_1 和 R_2 係甲基，2-[4-((E)-2-氟基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸或 2-[3-((E)-2-氟基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸在一偶聯劑例如 N -(3-二甲基胺基丙基)- N' -乙基碳二亞胺鹽酸鹽的存在下與胺基硫脲反應，從而提供具有通式 Id 的 2-取代的胺基-1,3,4-噁二唑。

方案 5



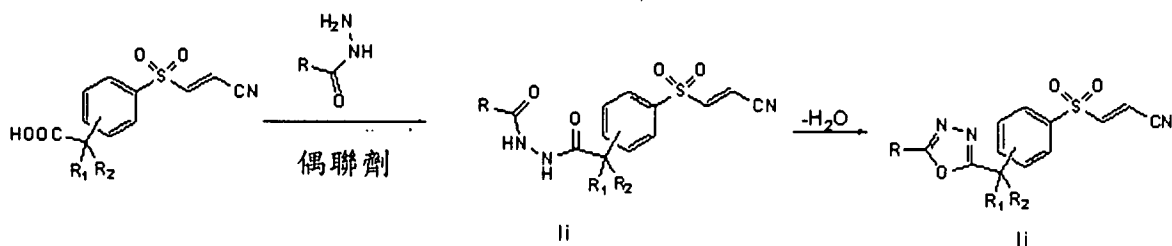
如方案 5 中所示形成具有通式 1e 的苯並咪唑或苯並噁唑化合物，其中 J 係 O 或 NR^4 ，其中 R^4 如在此所定義， R_1 和 R_2 如在此所定義，並且 R 係在此所定義的一或多個取代基。如方案 3 所描述形成開始於醯胺偶聯，之後在乙酸存在下加熱 2-羥基-或者 2-胺基-苯胺以提供通式 1e 的苯並噁唑或苯並咪唑化合物。

方案 6



方案 6 描述了通式 1f 的噁唑衍生物的製備，其中 R_1 和 R_2 如在此所定義，並且 R 係如在此所定義的一取代基。藉由方案 3 所描述的醯胺偶聯的方式將炔丙胺 (propargylic amine) 偶聯到一羧酸上以提供具有通式 1f 的炔丙基胺 (propargylic amide)。藉由本領域已知的方法用在乙腈中的催化氯化金 (III) 處理炔丙基胺 (Hashmi, A. S. K.; Weyrauch, J. P.; Frey, W.; Bats, J. W. *Org. Lett.* 2004, 6, 4391.) 提供具有通式 1g 的環異構化的產物。

方案 7



可以從例如 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸或 2-[3-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸藉由在 N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽或其它適合的醯胺類偶聯試劑存在下在一極性非質子溶劑（如乙腈）中與醯肼偶聯以提供具有通式 II 的醯肼來製備通式 Ij 的化合物（其中 R_1 和 R_2 如在此所定義並且 R 係如在此所定義的一取代基）。可以從醯肼藉由脫水來製備通式 Ij 的 2-取代的-1,3,4-噁二唑，可以用試劑如氯氧化磷、亞硫醯氯或者 Burgess 試劑在有或沒有極性或非極性的非質子溶劑（如乙腈或二噁烷）的存在下來完成。

預防無賴癌細胞（rogue cancer cell）植入腹膜內對於預防癌轉移和進一步疾病發展係很關鍵的。

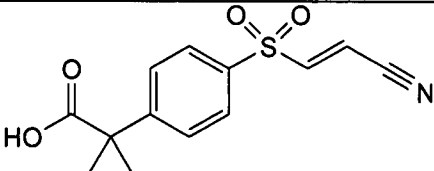
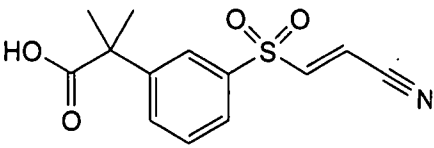
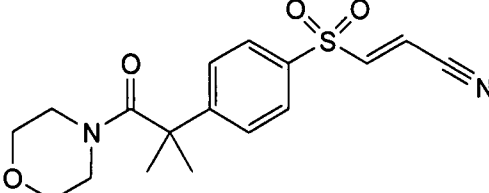
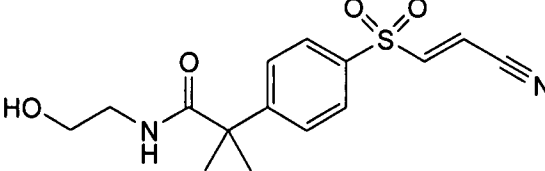
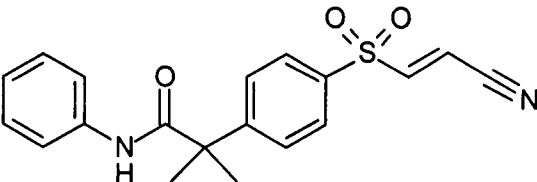
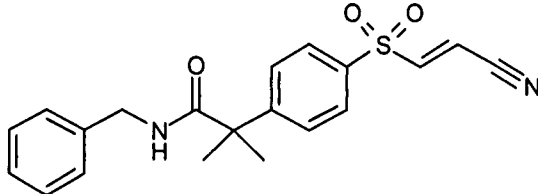
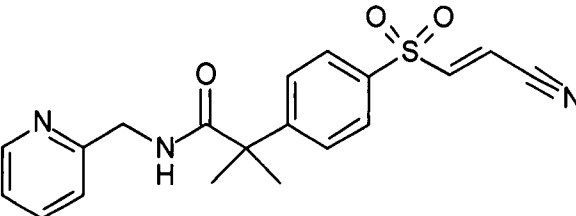
NF- κ B（核因數 kappa B）在腺癌細胞粘附過程中被短暫地但是強烈地啟動（Scaife 等人癌症研究 2002, 62:6870-78）。用本發明的化合物處理懸浮腺癌細胞導致在粘附過程中誘導細胞凋亡。在小鼠的腹膜轉移癌模型中，用本發明的化合物在 IP 注射人結腸和胰腺腺癌細胞之前預處理 4 小時，之後在 9 天期間再處理 3 次（例如 1 mg/kg）顯著抑制了腹膜腫瘤的植入。本發明的化合物還在無胸腺

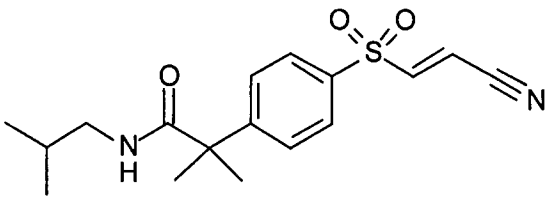
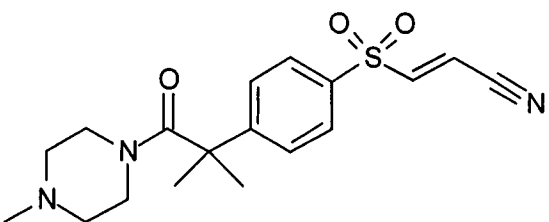
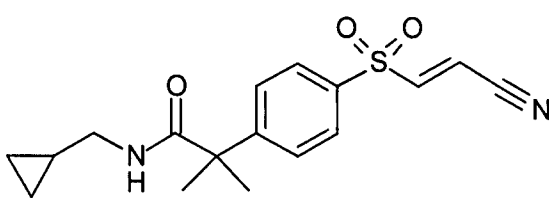
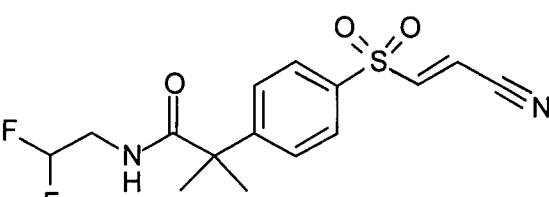
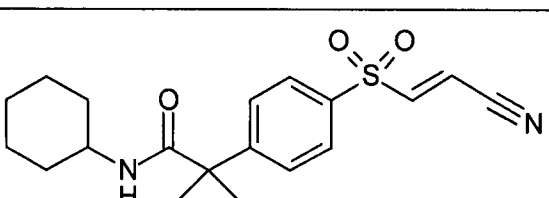
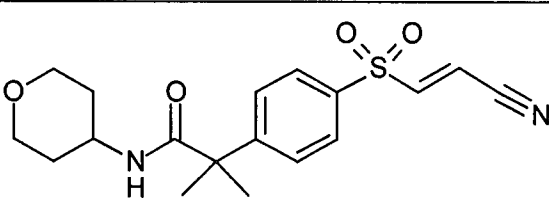
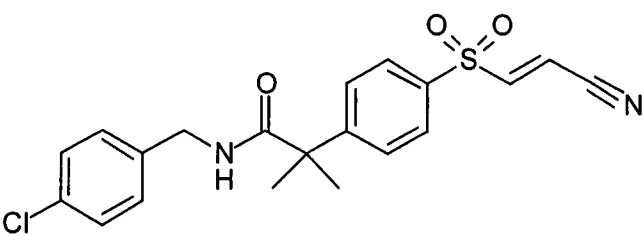
小鼠體內抑制了結腸癌細胞的增生（例如，10 μ M）和結腸癌異種移植。

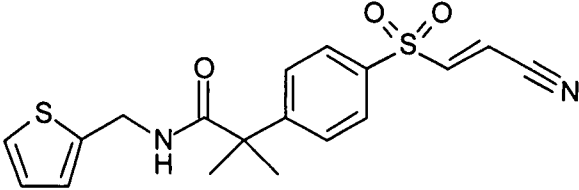
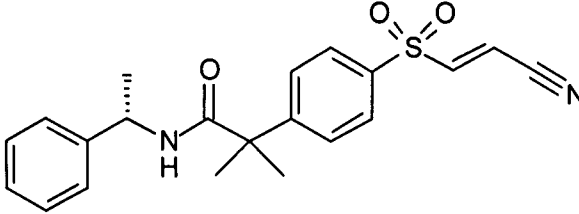
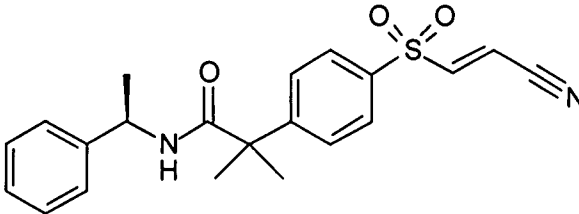
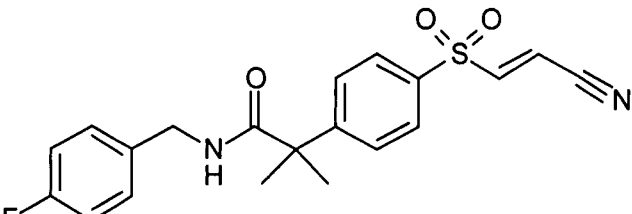
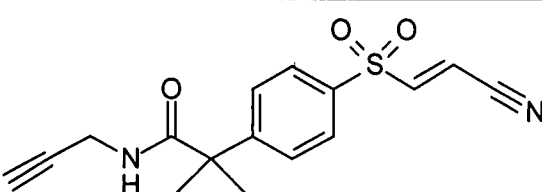
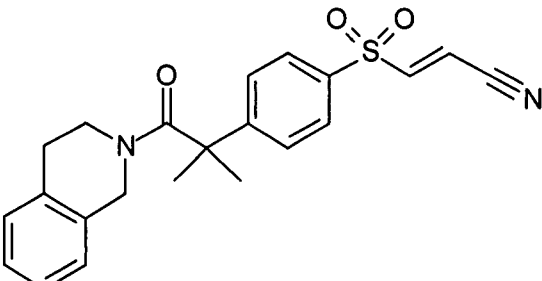
本發明的化合物靶向癌細胞中的多種激酶。本發明的化合物抑制 I κ B（NF- κ B 的內源性抑制劑）的 IKK 介導的磷酸化，但是也啟動 JNK 和 p38/SAPK（Pierce 等人 J Biol Chem 1999）。目前已經顯示 JNK 啟動對於本發明的化合物在人結腸和胰腺癌細胞中的細胞凋亡活性是重要的。另外，對於癌細胞內的降解，JNK 的啟動靶向 FLIP（FLICE 抑制蛋白）。FLICE（半胱天冬酶 8）在癌症中通常被過度表達，是死亡受體誘導的細胞凋亡的關鍵介質。FLIP 表達係藉由 NF- κ B 調節的，因此用本發明的化合物處理癌細胞迅速減少了處於 JNK-依賴方式的 FLIP 表達。FLIP 在結腸和胰腺癌細胞中的表達的抑制提高了本發明的化合物在粘附過程中誘導細胞凋亡的能力，而 FLIP 在結腸和胰腺癌細胞內的過度表達使得它們抵抗本發明的化合物的細胞凋亡作用。因此已經確定本發明的化合物在癌細胞內的細胞凋亡活性需要在 NF- κ B 和 JNK 上的雙重活性。

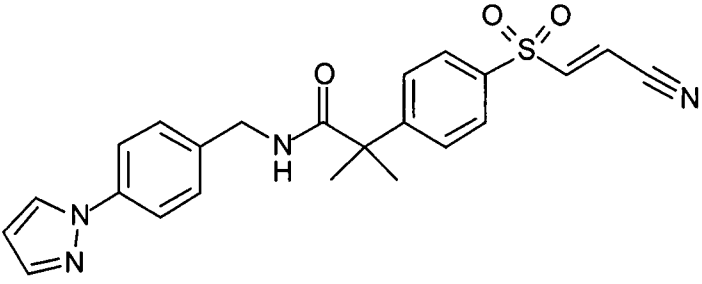
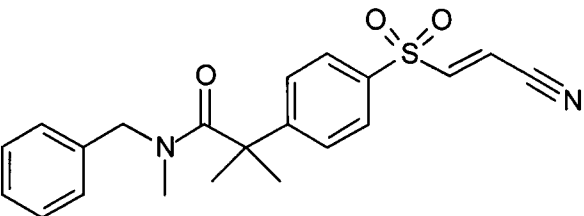
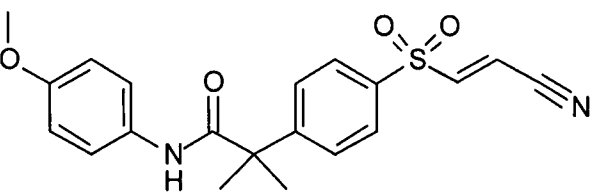
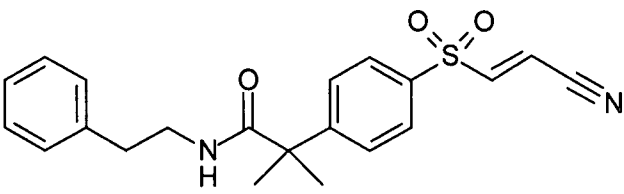
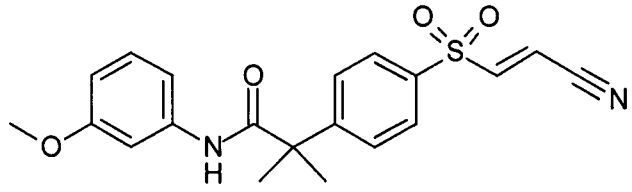
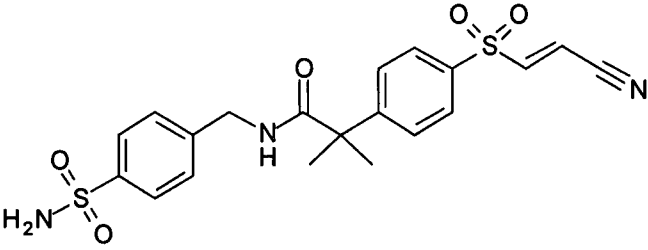
測試本發明的某些化合物對抗不同細胞系的結果如下表 I 中所示。SU86 係一胰腺癌細胞系。HT29 係一結腸癌細胞系。BxPC3 係一胰腺細胞系。A2780 係一卵巢癌細胞系。

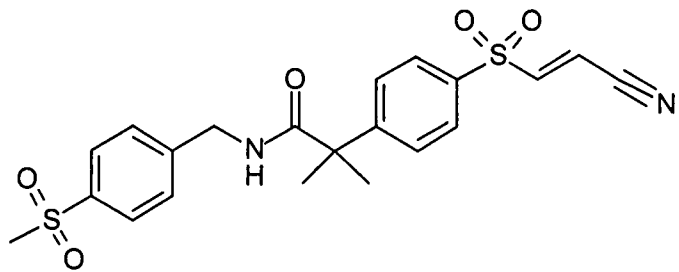
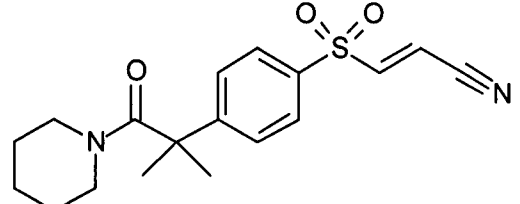
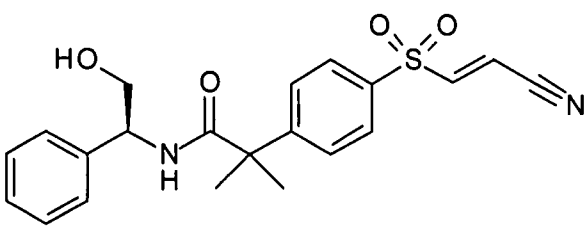
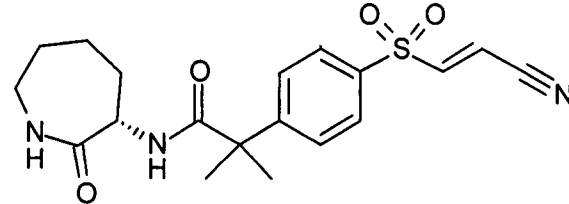
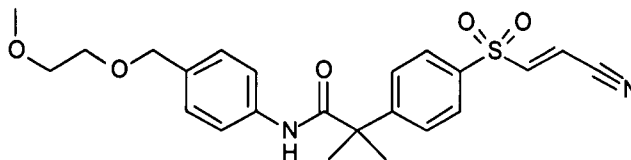
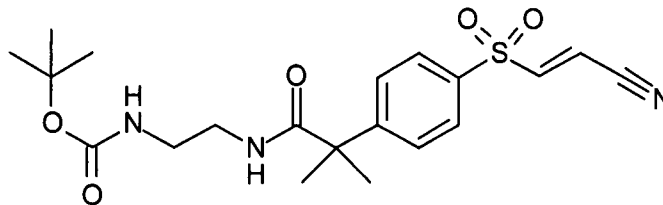
表 I

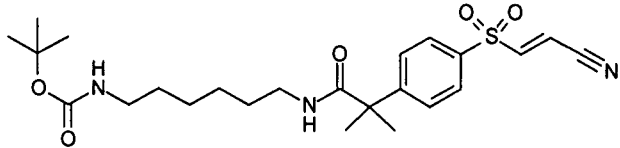
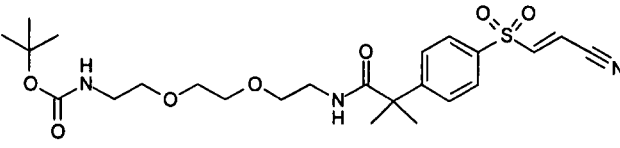
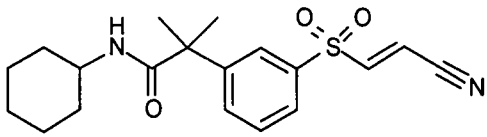
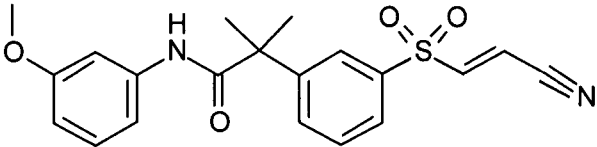
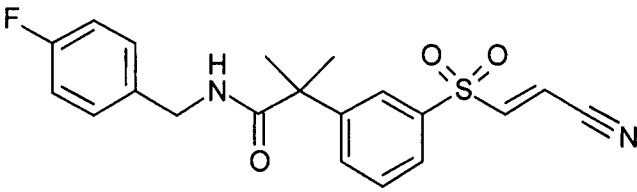
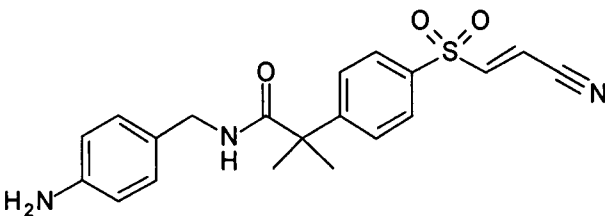
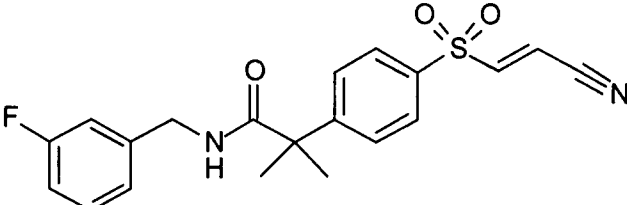
編號	化合物	SU86 10 μM	HT29 10 μM	BxPC 3 10 μM	A27 80 10 μM
1		**	**	*	*
2		*	**	**	*
3		*	*	**	**
4		*	**	*	*
5		**	*	***	***
6		***	*	***	****
7		**	*	**	**

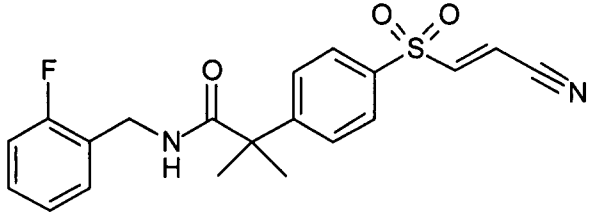
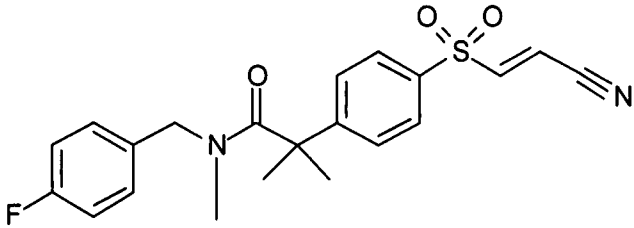
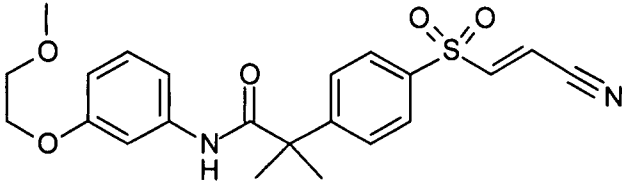
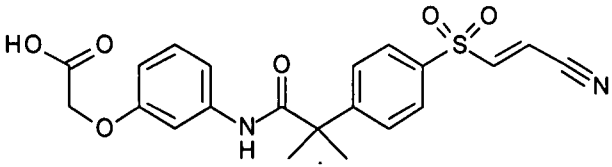
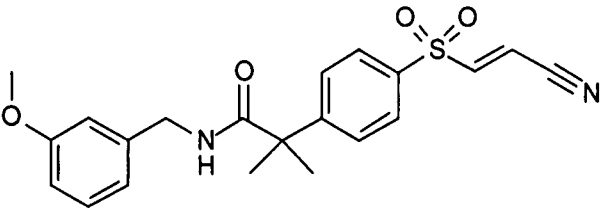
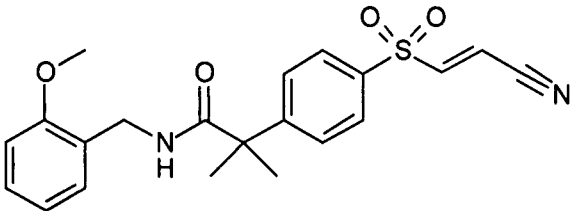
編號	化合物	SU86 10 μM	HT29 10 μM	BxPC 3 10 μM	A27 80 10 μM
8		***	**	***	***
9		*	*	*	*
10		**	*	**	***
11		**	*	**	**
12		***	*	***	***
13		*	**	*	*
14		***	**	***	****

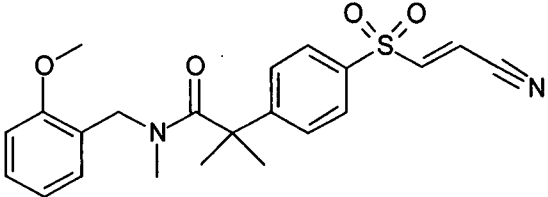
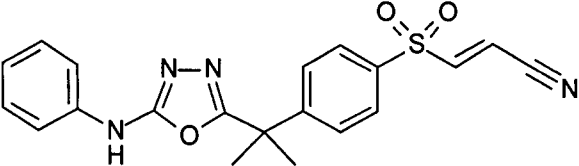
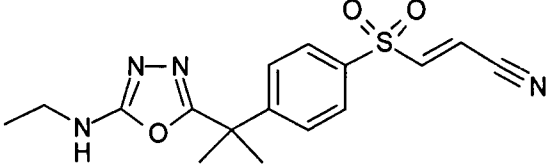
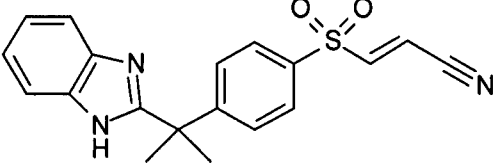
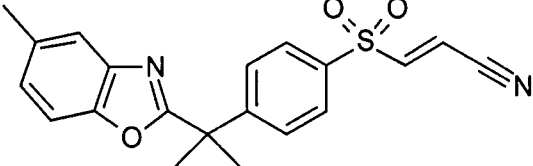
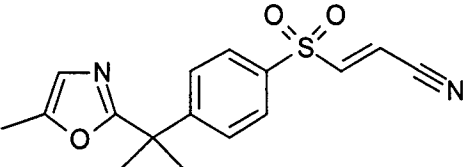
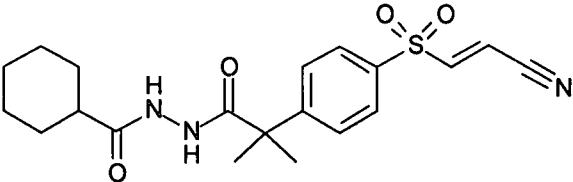
編號	化合物	SU86 10 μM	HT29 10 μM	BxPC 3 10 μM	A27 80 10 μM
15		***	*	***	****
16		***		***	****
17		***		***	****
18		***		***	****
19		**		**	**
20		***		****	****

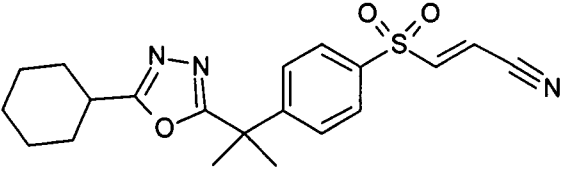
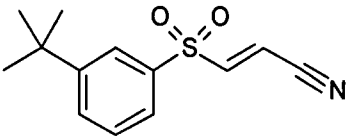
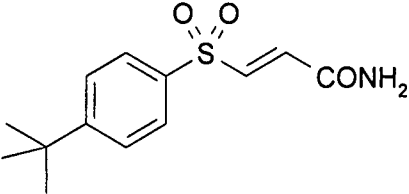
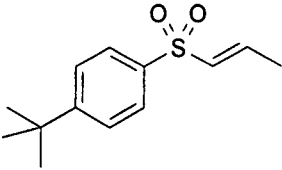
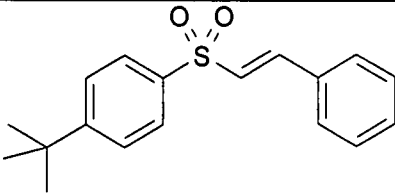
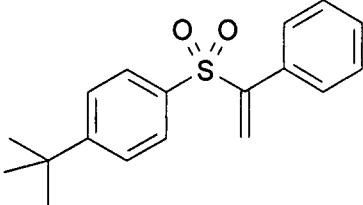
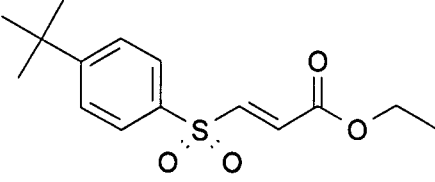
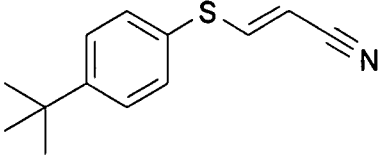
編號	化合物	SU86 10 μM	HT29 10 μM	BxPC 3 10 μM	A27 80 10 μM
21		***		***	***
22		***		****	****
23		***		***	****
24		***		***	****
25		***		***	****
26		*	*	*	

編號	化合物	SU86 10 μM	HT29 10 μM	BxPC 3 10 μM	A27 80 10 μM
27		*	**	*	
28		**	****	***	
29		*	****	*	
30		*	****	*	
31		**	****	****	
32		**	****	**	

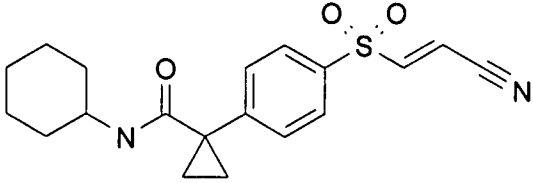
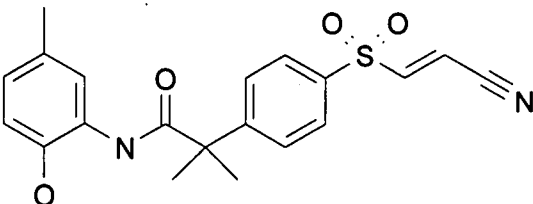
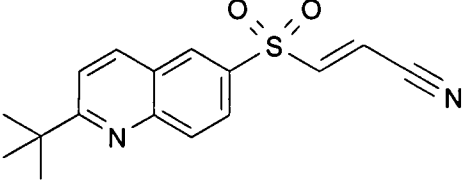
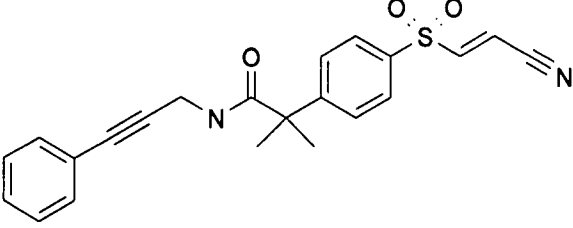
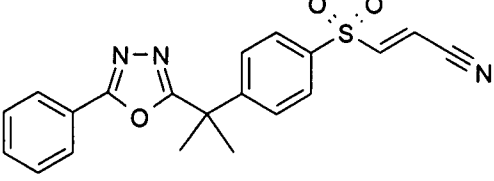
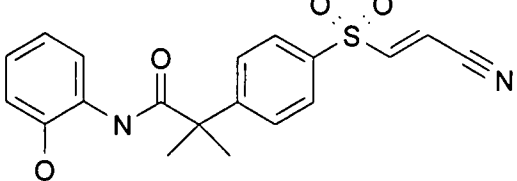
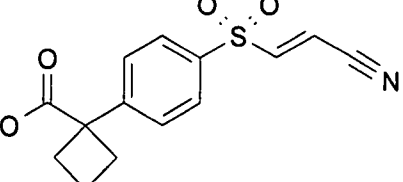
編號	化合物	SU86 10 μM	HT29 10 μM	BxPC 3 10 μM	A27 80 10 μM
33		*	***	**	
34				*	
35				***	
36				***	
37				***	
38				**	
39				**	

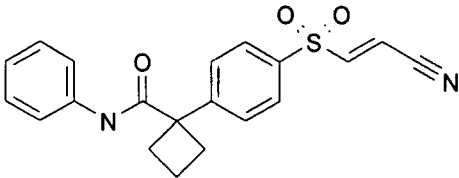
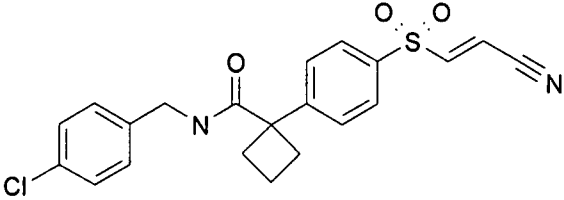
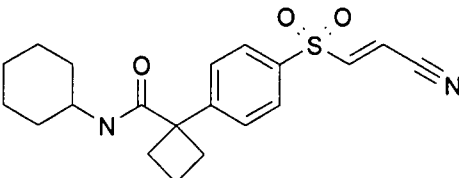
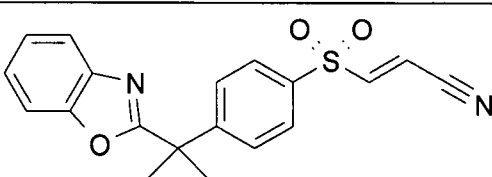
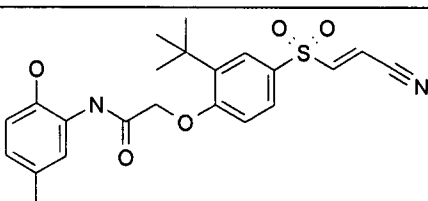
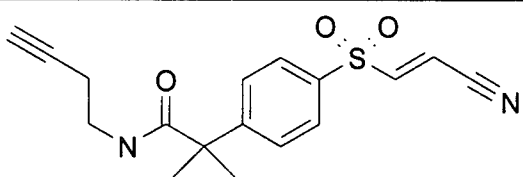
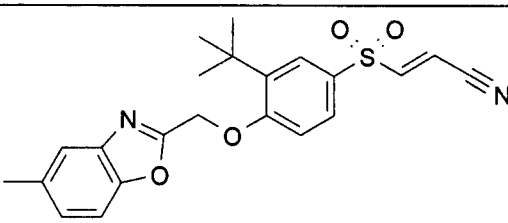
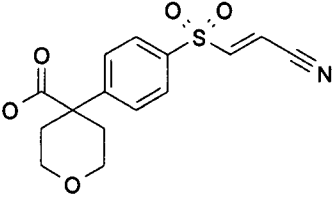
編號	化合物	SU86 10 μM	HT29 10 μM	BxPC 3 10 μM	A27 80 10 μM
40		***	****	****	
41		***	****	****	
42		***	****	***	
43		*	*	*	
44		***	****	****	
45		***	****	****	

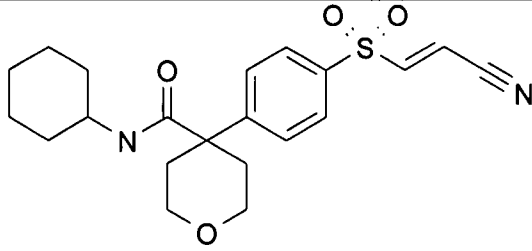
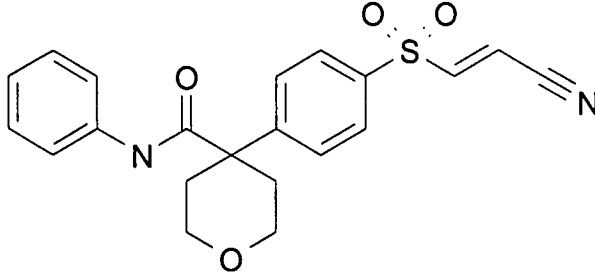
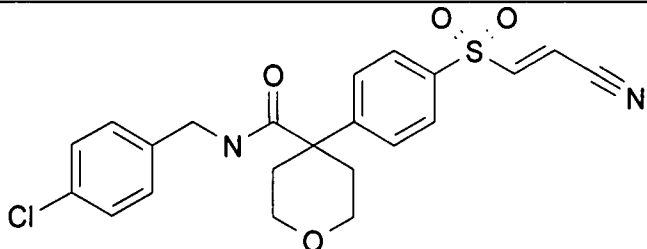
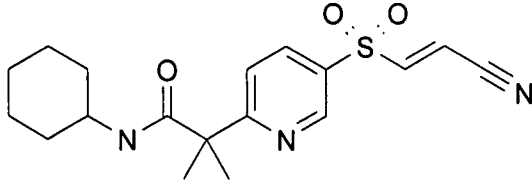
編號	化合物	SU86 10 μM	HT29 10 μM	BxPC 3 10 μM	A27 80 10 μM
46		***	****	****	
47		**		***	***
48		*		*	**
49		*		*	*
50		***	****	****	
51		***	****	****	
52		**	***	*	

編號	化合物	SU86 10 μM	HT29 10 μM	BxPC 3 10 μM	A27 80 10 μM
53		***	****	****	
54		****	*	****	****
55		**	**	***	**
56		*	*	*	*
57		*	*	*	*
58		**	**	****	*
59		**	**	****	****
60		*	*	*	*

編號	化合物	SU86 10 μ M	HT29 10 μ M	BxPC 3 10 μ M	A27 80 10 μ M
61		*	*	**	*
62		**	*	*	**
63		***	****	****	****
64		***	****	****	****
65		***	****	***	****
66		***	****	***	****
67				***	****

編號	化合物	SU86 10 μM	HT29 10 μM	BxPC 3 10 μM	A27 80 10 μM
68				***	****
69		**	***	**	***
70		***	****	***	****
71		***	****	****	****
72		***	****	***	****
73		**	****	***	***
74				*	*

編號	化合物	SU86 10 μM	HT29 10 μM	BxPC 3 10 μM	A27 80 10 μM
75				****	***
76				***	****
77				***	****
78		***	****	***	****
79				****	****
80		**	****	***	***
81				***	****
82				*	*

編號	化合物	SU86 10 μM	HT29 10 μM	BxPC 3 10 μM	A27 80 10 μM
83				**	*
84				**	**
85				***	***
86		**	****	***	**

* = < 10%螢光素酶活性的相對降低

** = 10%-50%螢光素酶活性的相對降低

*** = 50%-85%螢光素酶活性的相對降低

**** = > 85%螢光素酶活性的相對降低

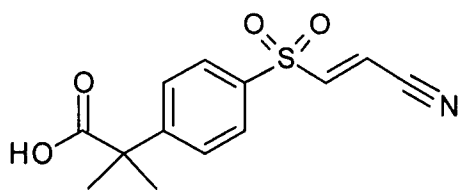
實驗部分

所有試劑和溶劑從商業來源獲得並且如所公認的進行使用。用四甲基矽烷作為內標物指示的溶劑中在一台 Bruker

Avance 上在 400 MHz 處獲得 ^1H -NMR 光譜。使用 Zorbax Eclipse XDB-C8 3.5 μm 4.6 x 75 mm 柱進行分析 HPLC，用含有 0.1% 的三氟乙酸的乙腈和水的混合物以 10%-100% 的 5 分鐘梯度洗脫。在兩個設備中的任何一臺上獲得 LCMS 結果。帶有 Waters Aquity UPLC BEH C18 1.7 μm 2.1 x 50 mm 柱的 Waters Aquity Ultra Performance LC 與帶有電噴射電離的 Micromass-ZQ 2000 四極質譜儀配對。可替代地，帶有 Zorbax Eclipse XDB-C8 3.5 μm 2.1 x 30mm 柱的 Agilent 1100 系列 HPLC 與帶有電噴射電離的 Bruker Esquire 3000 質譜儀配對。使用帶有紫外探測的 Phenomenex Gemini NX 5 μm C18, 21.2 x 100 mm 柱的 Gilson HPLC 或帶有 MS 檢測的 Waters XBridge PrepC8 5 μm OBD 30 x 75 mm 柱的 Waters HPLC 在帶有電噴射電離的 Micromass-ZQ 2000 四極質譜儀上進行製備 HPLC。在 CombiFlash Companion (Teledyne Isco Inc.) 上進行自動化柱色譜。在一台 Mel-Temp 裝置上測定熔點並且沒有校正。

實施例 1

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺基)-苯基]-2-甲基-丙酸

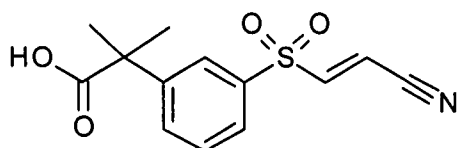


在氮氣下在 -80°C (乙醚/乾冰) 下向無水 TNF (150 ml) 中的 2-(4-溴苯基)-2-甲基丙酸 (2.43 g, 10 mmol) 的溶液

緩慢加入在甲苯 (1.8 M, 11 mmol) 中的苯基鋰。5 分鐘後，向該混合物加入 n-BuLi (2.5 M, 在己烷中, 11 mmol)。緩慢形成一混濁懸浮液。加入 BuLi 後二十分鐘，向該混合物內吹入 SO₂ 氣流持續 15 分鐘。然後將該反應混合物加熱至室溫並且在真空下除去溶劑。將亞磺酸鹽殘留物溶解在水 (15 ml)、乙酸 (8 ml) 以及 MeOH (20 ml) 中，之後加入 2-氯丙烯腈 (18 mmol)。將生成的混合物在室溫下攪拌過夜。在真空下除去有機溶劑，殘留物用 20 ml 的水稀釋。用飽和 K₂HPO₄ 水溶液將該溶液調整至 pH 5-6，然後用二氯甲烷 (2 x 100 ml) 萃取，然後在 MgSO₄ 上乾燥。過濾後，濾液用三乙胺 (20 mmol) 攪拌 1 小時。用 10% 的檸檬酸水溶液和鹽水洗滌該溶液，然後在 MgSO₄ 上乾燥。最終產物藉由快速柱色譜 (矽膠, 二氯甲烷/EtOAc, 梯度) 純化，從而產生作為白色固體的 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (1.2 g, 43%)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.65 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.88 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 6.91 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 1.51 (s, 6H); ¹³C-NMR:(DMSO-d₆, 100 MHz) 176.7, 152.4, 149.1, 135.6, 128.2, 127.5, 114.6, 112.0, 46.4, 26.1。

實施例 2

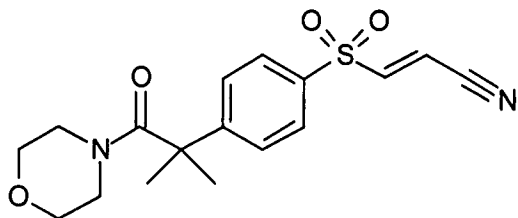
2-[3-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸



在氮氣下在 -80°C (乙醚/乾冰) 下向無水 TNF (300 ml) 中的 2-(4-溴苯基)-2-甲基丙酸 (7.3 g, 30 mmol) 的溶液緩慢加入在甲苯 (1.8 M, 33 mmol) 中的苯基鋰。5 分鐘後，向該混合物加入 n-BuLi (2.5 M, 在己烷中, 33 mmol)。緩慢形成一混濁懸浮液。加入 BuLi 後 20 分鐘，向該混合物內吹入 SO_2 氣流持續大約 15 分鐘。然後將該反應混合物加熱至室溫並且在真空下除去溶劑。將該亞磺酸鹽殘留物溶解在水 (50 ml)、乙酸 (25 ml) 以及 MeOH (50 ml) 中，之後加入 2-氯丙烯腈 (60 mmol)。將生成的混合物在室溫下攪拌過夜。在真空下移除有機溶劑，殘留物用 50 ml 的水稀釋。用飽和 K_2HPO_4 水溶液將該溶液調整至 pH 5-6，然後用二氯甲烷 (2 x 100 ml) 萃取，然後在 MgSO_4 上乾燥。過濾之後，濾液用三乙胺 (20 mmol) 攪拌 1 小時。用 10% 的檸檬酸水溶液和鹽水洗滌該溶液，然後在 MgSO_4 上乾燥。藉由快速柱色譜 (矽膠，二氯甲烷/EtOAc，梯度) 純化最終產物，從而產生作為白色固體的 2-[3-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (4.1 g, 49%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.65 (s, 1H), 8.30 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 7.82 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 6.94 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 1.53 (s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$: (DMSO- d_6 , 100 MHz) 176.8, 149.0, 147.2, 137.6, 132.7, 130.1, 126.4, 124.8, 114.6, 112.3, 46.1, 26.1。

實施例 3

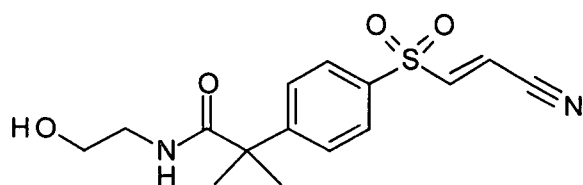
(E)-3-[4-(1,1-二甲基-2-嗎啉-4-基-2-氧代-乙基)-苯磺醯]-丙烯腈



將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (50.0 mg, 0.179 mmol)、嗎啉 (0.0156 ml, 0.179 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (34.3 mg, 0.179 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (12.1 mg, 0.0895 mmol) 溶解於四氫呋喃中 (5.0 ml) 且將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。將該反應混合物傾倒於飽和碳酸氫鈉中，有機物用二氯甲烷/乙酸乙酯萃取。然後將合併的萃取物在硫酸鈉上乾燥、過濾並且濃縮。藉由 Gilson 反向色譜純化該反應混合物粗品。凍乾合併的餾分以提供 (E)-3-[4-(1,1-二甲基-2-嗎啉-4-基-2-氧代-乙基)-苯磺醯]-丙烯腈 (11 mg, 17%)。MS: 349 (M+H); ¹H-NMR (DMSO-d₆ 400 MHz) δ 8.24 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 7.91 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 7.55 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 6.90 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 3.57 (br s, 8H), 1.47 (s, 6H)。

實施例 4

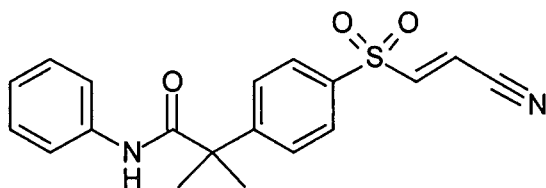
2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(2-羥基-乙基)-異丁醯胺



將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (75.0 mg, 0.268 mmol)、乙醇胺 (0.0162 ml, 0.268 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (51.5 mg, 0.268 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (18.1 mg, 0.134 mmol) 溶解於四氫呋喃 (7.5 ml) 中且將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。將該反應混合物傾倒於飽和碳酸氫鈉中並且將有機物用二氯甲烷/乙酸乙酯萃取。然後將合併的萃取物在硫酸鈉上乾燥、過濾並且濃縮。藉由 Gilson 反向色譜純化該反應混合物粗品。凍乾合併的餾分以提供作為白色泡沫的 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(2-羥基-乙基)-異丁醯胺 (10 mg, 12%)。MS:323 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.23 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 7.85 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.62 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.45 (m, 1H), 6.90 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 4.39 (t, 1H, $J = 5.3$ Hz), 3.40 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 1.47 (s, 6H)。

實施例 5

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-苯基-異丁醯胺

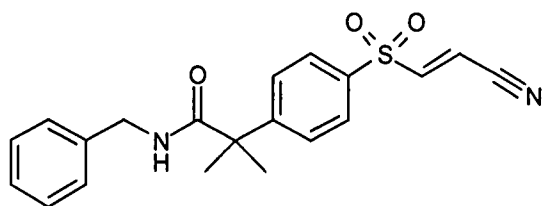


將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸

(300.0 mg, 1.074 mmol)、苯胺(0.0979 ml, 1.07 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(206 mg, 1.07 mmol)以及1-羥基苯並三唑(72.6 mg, 0.537 mmol)溶解於四氫呋喃(30 ml)中,並且將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。將該反應混合物傾倒於飽和碳酸氫鈉中,並且將有機物用二氯甲烷/乙酸乙酯萃取。然後將合併的萃取物在硫酸鈉上乾燥、過濾並且濃縮。將該反應混合物粗品用快速柱(己烷類/乙酸乙酯)純化以提供作為泡沫的2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-苯基-異丁醯胺(171 mg, 45%)。MS:355 (M+H); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.22 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 7.90 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.68 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.57 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz), 7.27 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.90 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 1.60 (s, 6H); ^{13}C -NMR:(DMSO- d_6 , 100 MHz) 173.7, 153.2, 149.2, 139.0, 135.5, 128.4, 128.2, 127.6, 123.5, 120.4, 114.6, 112.0, 47.9, 26.5。

實施例 6

N-苄基-2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-異丁醯胺

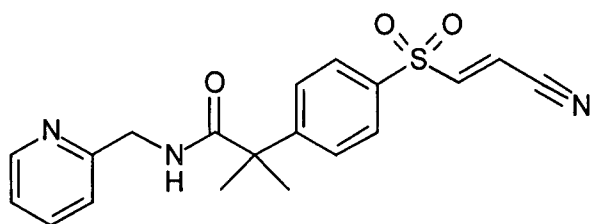


將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸(300.0 mg, 1.074 mmol)、苄胺(0.115 g, 1.07 mmol)、

N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (206 mg, 1.07 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (72.6 mg, 0.537 mmol) 溶解於四氫呋喃 (30 ml) 中，並且將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。將該反應混合物傾倒於飽和碳酸氫鈉上，將有機物用二氯甲烷/乙酸乙酯萃取。然後將合併的萃取物在硫酸鈉上乾燥、過濾並且濃縮。藉由 Isco 快速柱 (己烷類/乙酸乙酯) 純化該反應混合物粗品，從而提供作為白色粉末的 N-苄基-2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-異丁醯胺 (173 mg, 44%)。MS:369 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.24 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 8.06 (t, 1H, $J = 5.6$ Hz), 7.86 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.63 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.27 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.11 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 6.90 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 4.24 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz), 1.52 (s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$:(DMSO- d_6 , 100 MHz) 174.6, 153.4, 149.2, 139.6, 135.3, 128.0, 127.9, 127.6, 126.7, 126.5, 114.5, 111.9, 46.6, 42.3, 26.3。

實施例 7

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-吡啶-2-基甲基-異丁醯胺

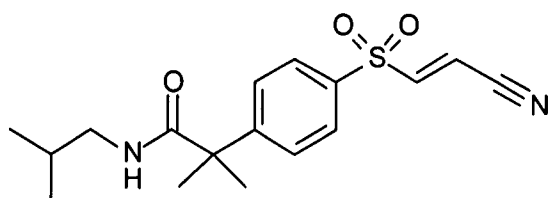


將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸

(75.0 mg, 0.268 mmol)、吡啶-2-基-甲胺(0.0290 g, 0.268 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(51.5 mg, 0.268 mmol)以及1-羥基苯並三唑(18.1 mg, 0.134 mmol)溶解於四氫呋喃(7.5 ml, 92 mmol)中,並且將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。將該反應混合物傾倒於飽和碳酸氫鈉上,將有機物用二氯甲烷/乙酸乙酯萃取。然後將合併的萃取物在硫酸鈉上乾燥、過濾並且濃縮。藉由 Gilson 反向色譜純化該反應混合物粗品。凍乾合併的餾分以提供一作為 TFA 鹽的 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-吡啶-2-基甲基-異丁醯胺(24 mg, 24%)。MS:370 (M+H); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.63 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 8.26 (m, 2H), 8.06 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 7.89 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.67 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.54 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 4.43 (d, 2H, J = 5.4 Hz), 1.57 (s, 6H)。

實施例 8

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-異丁基-異丁醯胺

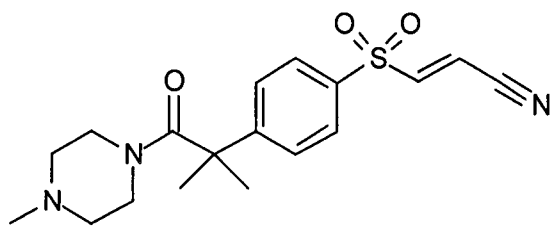


將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸(75.0 mg, 0.268 mmol)、異丁胺(0.0255 ml, 0.268 mmol)、

N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (51.5 mg, 0.268 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (18.1 mg, 0.134 mmol) 溶解於四氫呋喃 (7.5 ml) 中，並且將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。將該反應混合物傾倒於飽和碳酸氫鈉上，將有機物用二氯甲烷/乙酸乙酯萃取。然後將合併的萃取物在硫酸鈉上乾燥、過濾並且濃縮。藉由 Gilson 反向色譜純化該反應混合物粗品。凍乾合併的餾分以提供 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-異丁基-異丁醯胺 (18 mg, 20%)。MS:335 (M+H); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.23 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 7.86 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.61 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.45 (m, 1H), 6.90 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 2.84 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.48 (s, 6H), 0.74 (d, 6H, J = 6.6 Hz)。

實施例 9

(E)-3-{4-[1,1-二甲基-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-氧代-乙基]-苯磺醯}-丙烯腈

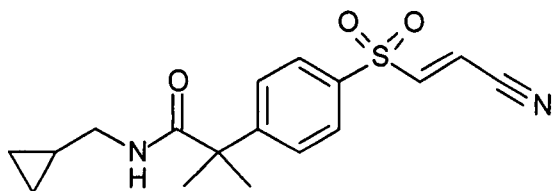


將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (75.0 mg, 0.268 mmol)、1-甲基哌嗪 (0.0298 ml, 0.268 mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (51.5 mg, 0.268 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (18.1 mg, 0.134 mmol) 溶解於四氫呋喃 (7.5 ml) 中，並且將該反應

混合物在室溫下攪拌過夜。將該反應混合物傾倒於飽和碳酸氫鈉上，將有機物用二氯甲烷/乙酸乙酯萃取。然後將合併的萃取物在硫酸鈉上乾燥、過濾並且濃縮。藉由 Gilson 反向色譜純化該反應混合物粗品。凍乾合併的餾分以提供作為 TFA 鹽的 (E)-3-{4-[1,1-二甲基-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-氧代-乙基]-苯磺醯}-丙烯腈 (17 mg, 17%)。MS: 362 (M+H); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.67 (br s, 1H), 8.25 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.92 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.56 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 6.91 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 3.53 (br s, 4H), 3.27 (br s, 2H), 2.84 (br s, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.50 (s, 6H)。

實施例 10

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-環丙基甲基-異丁醯胺

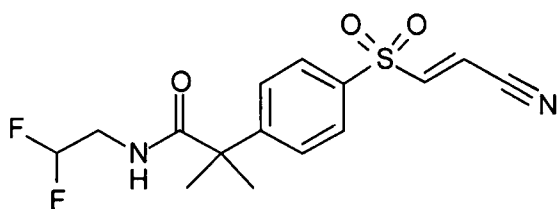


將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (100.0 mg, 0.3580 mmol)、環丙基甲胺 (0.0307 ml, 0.358 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (68.6 mg, 0.358 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (24.2 mg, 0.179 mmol) 溶解於四氫呋喃 (10 ml) 中，並且將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。將該反應混合物傾倒於飽和碳酸氫鈉上，將有機物用二氯甲烷/乙酸乙酯萃取。然後將合

併的萃取物在硫酸鈉上乾燥、過濾並且濃縮。藉由 Gilson 反向色譜純化該反應混合物粗品。凍乾合併的餾分以提供作為泡沫的 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-環丙基甲基-異丁醯胺 (45 mg, 38%)。MS:333 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.87 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.63 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.21 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz), 6.55 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz), 5.36 (br s, 1H), 3.10 (m, 2H), 1.61 (s, 6H), 0.87 (m, 1H), 0.47 (m, 2H), 0.15 (m, 2H)。

實施例 11

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(2,2-二氟-乙基)-異丁醯胺

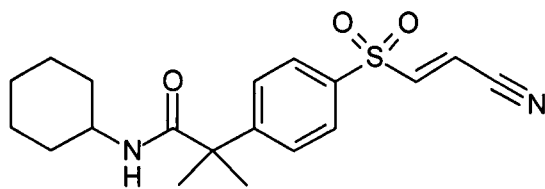


將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (100.0 mg, 0.3580 mmol)、2,2-二氟-乙胺 (0.0290 g, 0.358 mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (68.6 mg, 0.358 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (24.2 mg, 0.179 mmol) 溶解於四氫呋喃 (10 ml) 中，並且將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。將該反應混合物傾倒於飽和碳酸氫鈉上，將有機物用二氯甲烷/乙酸乙酯萃取。然後將合併的萃取物在硫酸鈉上乾燥、過濾並且濃縮。藉由 Gilson 反向色譜純化該反應混合物粗品。凍乾合併的餾分以提供

作為白色泡沫的 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(2,2-二氟-乙基)-異丁醯胺 (40 mg, 32%)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.89 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.60 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 6.57 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 5.84 (tt, 1H, J = 4.0, 56 Hz), 5.46 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 1.62 (s, 6H)。

實施例 12

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-環己基-異丁醯胺

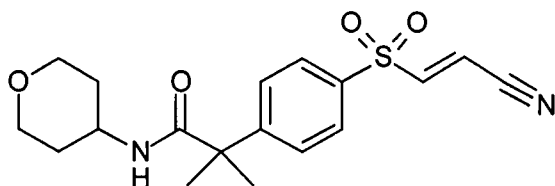


將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (100 mg, 0.358 mmol)、環己胺 (35.5 mg, 0.358 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (68.6 mg, 0.358 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (24.2 mg, 0.179 mmol) 溶解於四氫呋喃 (10.0 ml) 中，並且將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下濃縮該反應物並且將殘留物吸收在 1.2 ml 的乙腈中。使用 25%-75%梯度的 MeCN/水 (二者均含有 0.1% TFA 作為洗脫溶劑) 藉由質量定向 HPLC 純化以提供 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-環己基-異丁醯胺 (79 mg, 61%), mp = 191°C-193°C。MS: 361 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.86 (d, 2H, J = 8.1 Hz),

7.60 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.21 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 6.55 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 5.05 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.64 (m, 3H), 1.62 (s, 6H), 1.34 (m, 2H), 1.13 (m, 1H), 1.00 (m, 2H)。

實施例 13

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(四氫-吡喃-4-基)-異丁醯胺

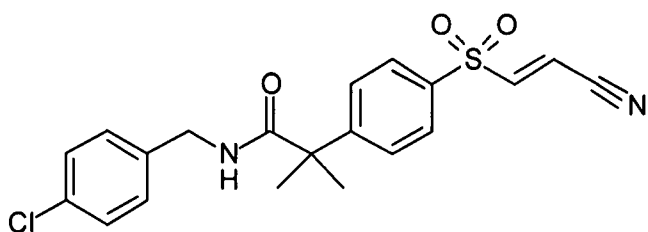


將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (100.0 mg, 0.3580 mmol)、四氫-吡喃-4-基胺 (0.0362 g, 0.358 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (68.6 mg, 0.358 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (24.2 mg, 0.179 mmol) 溶解於四氫呋喃 (10 ml) 中，並且將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。將該反應混合物傾倒於飽和碳酸氫鈉上，將有機物用二氯甲烷/乙酸乙酯萃取。然後將合併的萃取物在硫酸鈉上乾燥、過濾並且濃縮。藉由 Gilson 反向色譜純化該反應混合物粗品。凍乾合併的餾分以提供作為白色粉末的 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(四氫-吡喃-4-基)-異丁醯胺 (45 mg, 35%)。MS:363 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.87 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.60 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.21 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 6.56 (d,

1H, $J = 15.6$ Hz), 5.08 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.34 (m, 2H)。

實施例 14

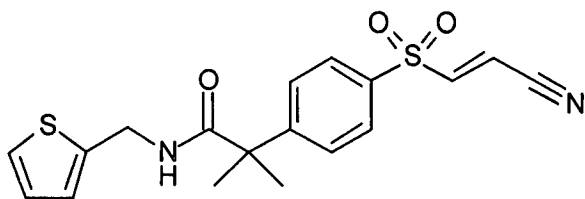
N-(4-氯-苄基)-2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-異丁醯胺



將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (100.0 mg, 0.3580 mmol)、p-氯苄胺 (0.0507 g, 0.358 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (68.6 mg, 0.358 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (24.2 mg, 0.179 mmol) 溶解於四氫呋喃 (10 ml) 中，並且將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。將該反應混合物傾倒於飽和碳酸氫鈉上，將有機物用二氯甲烷/乙酸乙酯萃取。然後將合併的萃取物在硫酸鈉上乾燥、過濾並且濃縮。藉由 Gilson 反向色譜純化該反應混合物粗品。凍乾合併的餾分以提供作為白色粉末的 N-(4-氯-苄基)-2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-異丁醯胺 (69 mg, 48%)。1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.86 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.60 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.27 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.20 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 7.11 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz), 6.55 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 5.53 (br s, 1H), 4.37 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz), 1.62 (s, 6H).

實施例 15

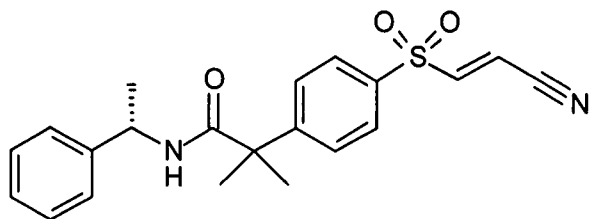
2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺基)-苯基]-N-噻吩-2-基甲基-異丁醯胺



將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (100.0 mg, 0.3580 mmol)、噻吩-2-甲胺 (0.0405 g, 0.358 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (68.6 mg, 0.358 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (24.2 mg, 0.179 mmol) 溶解於四氫呋喃 (10 ml) 中，並且將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。將該反應混合物傾倒於飽和碳酸氫鈉中，將有機物用二氯甲烷/乙酸乙酯萃取。然後將合併的萃取物在硫酸鈉上乾燥、過濾並且濃縮。藉由 Gilson 反向色譜純化該反應混合物粗品。凍乾合併的餾分以提供作為白色粉末的 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺基)-苯基]-N-噻吩-2-基甲基-異丁醯胺 (67 mg, 50%)。MS:375 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.85 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 7.60 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 7.20 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 6.54 (d, 1H, J = 15.4 Hz), 5.55 (br s, 1H), 4.59 (d, 2H, J = 5.4 Hz), 1.62 (s, 6H)。

實施例 16

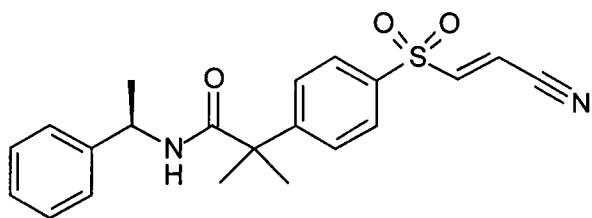
2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺酰基)-苯基]-N-((S)-1-苯基-乙基)-異丁醯胺



將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺酰基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (75.0 mg, 0.268 mmol)、(S)-1-苯基-乙胺 (34.3 μ L, 0.268 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (51.5 mg, 0.268 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (18.1 mg, 0.134 mmol) 溶解於二氯甲烷 (7.50 ml) 中，並且將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下濃縮該反應物並且將殘留物吸收在 1.3 ml 的乙腈中。使用 25%-75%梯度的 MeCN/水 (二者均含有 0.1% TFA 作為洗脫溶劑) 藉由質量定向 HPLC 純化以提供作為無定形白色固體的 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺酰基)-苯基]-N-((S)-1-苯基-乙基)-異丁醯胺 (66 mg, 64%)。MS:383 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.84 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.55 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.37-7.25 (m, 3H), 7.24-7.14 (m, 3H), 6.53 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 5.59 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz), 5.16-5.06 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.43 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz)。

實施例 17

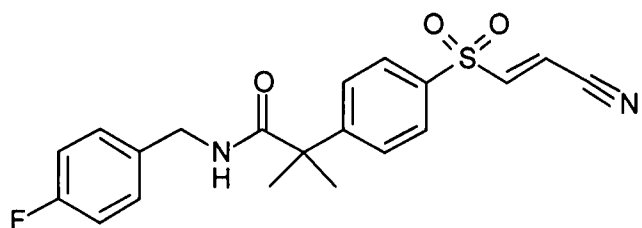
2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺酰基)-苯基]-N-((R)-1-苯基-乙基)-異丁醯胺



將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (75.0 mg, 0.268 mmol)、(R)-1-苯基-乙胺 (34.2 μ L, 0.268 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (51.5 mg, 0.268 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (18.1 mg, 0.134 mmol) 溶解於二氯甲烷 (7.50 ml) 中，並且將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下濃縮該反應物並且將殘留物吸收在 1.3 ml 的乙腈中。使用 25%-75%梯度的 MeCN/水 (二者均還有 0.1%的 TFA 作為洗脫溶劑) 藉由質量定向 HPLC 進行純化以提供作為無定形白色固體的 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-((R)-1-苯基-乙基)-異丁醯胺 (69 mg, 67%)。MS:383 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.84 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.54 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.37-7.26 (m, 3H), 7.23-7.15 (m, 3H), 6.54 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 5.68 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 5.16-5.06 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.44 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz)。

實施例 18

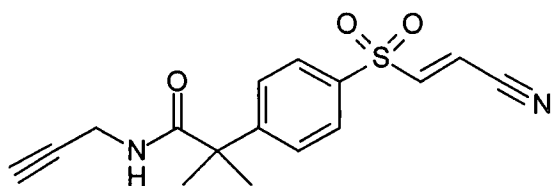
2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(4-氟-苄基)-異丁醯胺



將 2-[4-((E)-2-氟基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (75.0 mg, 0.268 mmol)、4-氟-苄胺 (30.5 μ L, 0.268 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (51.5 mg, 0.268 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (18.1 mg, 0.134 mmol) 溶解於二氯甲烷 (7.50 ml) 中，並且將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下濃縮該反應物，並且將殘留物吸收在 1.2 ml 的乙腈中。使用 25%-75% 梯度的 MeCN/水 (二者均還有 0.1% TFA 作為洗脫試劑) 藉由質量定向 HPLC 進行純化，提供作為白色泡沫的 2-[4-((E)-2-氟基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(4-氟-苄基)-異丁醯胺 (34 mg, 34%)。MS: 387 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.85 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.59 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 7.04-6.95 (m, 2H), 6.55 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 5.63-5.50 (m, 1H), 4.37 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz), 1.63 (s, 6H)。

實施例 19

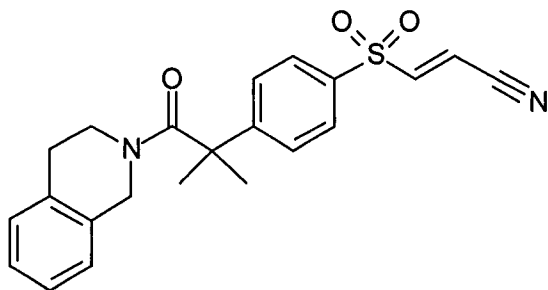
2-[4-((E)-2-氟基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-丙-2-基-異丁醯胺



將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (145 mg, 0.519 mmol)、丙炔-2-基胺 (50.0 μ L, 0.729 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (139 mg, 0.727 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (37 mg, 0.28 mmol) 在二氯甲烷 (3.00 ml) 中混合。1 小時之後，將該混合物濃縮至乾燥。將殘留物吸收在 DMSO 中並且純化 (質量定向 HPLC, 15%-55% MeCN: H₂O, TFA 改性劑) 以提供作為灰白色泡沫的 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-丙炔-2-基-異丁醯胺 (66 mg, 40%)。MS: 317 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.88 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.61 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 6.56 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 5.40 (s, 1H), 4.03 (m, 2H), 2.21 (s, 1H), 1.62 (s, 6H)。

實施例 20

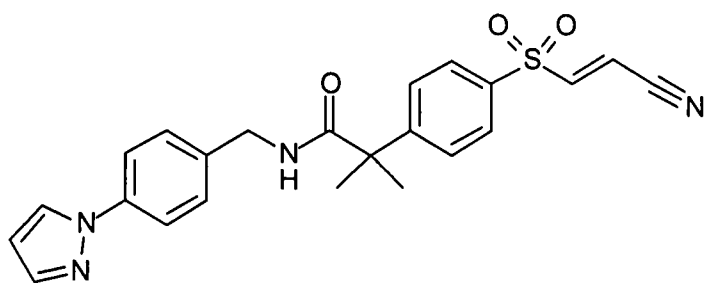
(E)-3-{4-[2-(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-1,1-二甲基-2-氧代-乙基]-苯磺醯}-丙烯腈



將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (75.0 mg, 0.268 mmol)、1,2,3,4-四氫異喹啉 (35.8 mg, 0.268 mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (51.5 mg, 0.268 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (18.1 mg, 0.134 mmol) 溶解於二氯甲烷 (7.50 ml) 中，並且將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下濃縮該反應物，並且將殘留物吸收在 1.2 ml 的乙腈中。使用 25%-75% 梯度 MeCN/水 (二者均含有 0.1% TFA 作為洗脫溶劑) 藉由質量定向 HPLC 純化以提供作為白色固體的 (E)-3-{4-[2-(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-1,1-二甲基-2-氧代-乙基]-苯磺醯}-丙烯腈 (23 mg, 22%)，mp = 54°C-60°C。MS: 395 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.00-7.60 (m, 2H), 7.60-7.33 (m, 2H), 7.25-6.87 (m, 5H), 6.65-6.41 (m, 1H), 4.93-4.62 (m, 1H), 4.22-3.72 (m, 2H), 3.31-3.03 (m, 1H), 3.00-2.78 (m, 1H), 2.52-2.23 (m, 1H), 1.62 (s, 6H)。

實施例 21

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(4-吡唑-1-基-苄基)-異丁醯胺

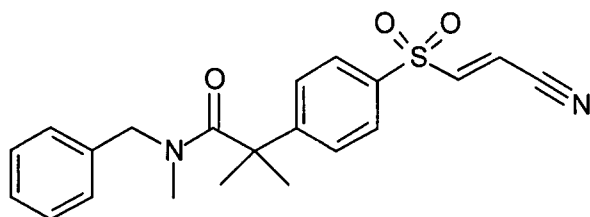


將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸

(75.0 mg, 0.268 mmol)、4-吡啶-1-基-苄胺 (46.5 mg, 0.268 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (51.5 mg, 0.268 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (18.1 mg, 0.134 mmol)，溶解於二氯甲烷 (7.50 ml) 中，並且將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下濃縮該反應物，並且將殘留物吸收在 1.2 ml 的乙腈中。使用 25%-75% 梯度的 MeCN/水 (二者均含有 0.1% TFA 作為洗脫溶劑) 藉由質量定向 HPLC 純化以提供作為淺黃色固體的 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(4-吡啶-1-基-苄基)-異丁醯胺三氟乙酸鹽 (33 mg, 28%)，mp = 47°C-53°C。MS: 435 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.92-7.83 (m, 3H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.64-7.57 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.21 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 6.55 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 6.52-6.47 (m, 1H), 5.73-5.63 (m, 1H), 4.44 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 1.64 (s, 6H)。

實施例 22

N-苄基-2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-甲基-異丁醯胺

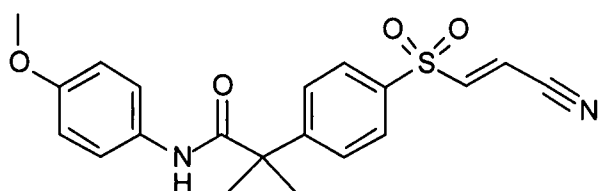


將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (75.0 mg, 0.268 mmol)、N-甲基-苄基甲胺 (34.6 μL, 0.268

mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (51.5 mg, 0.268 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (18.1 mg, 0.134 mmol) 溶解於二氯甲烷 (7.50 ml) 中, 並且將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下濃縮該反應物, 並且將殘留物吸收在 1.2 ml 的乙腈中。使用 25%-75% 梯度的 MeCN/水 (二者均含有 0.1% TFA 作為洗脫試劑) 藉由質量定向 HPLC 純化以提供作為白色泡沫的 N-苄基-2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-甲基-異丁醯胺 (33 mg, 32%)。MS:383 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, mixture of rotamers) δ 7.92-7.76 (m, 2H), 7.49 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.40-7.01 (m, 6H), 6.55 (d, 1H, J = 14.7 Hz), 4.72-3.94 (m, 2H), 3.02-2.31 (m, 3H), 1.63 (s, 6H)。

實施例 23

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(4-甲氧基-苯基)-異丁醯胺

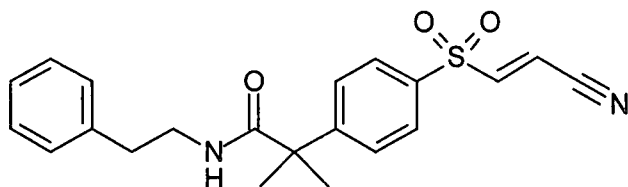


將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (75.0 mg, 0.268 mmol)、4-甲氧基苯胺 (33.1 mg, 0.268 mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (51.5 mg, 0.268 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (18.1 mg, 0.134 mmol) 溶解於二氯甲烷 (7.50 ml) 中, 並且將該反

應混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下濃縮該反應物，並且將殘留物吸收在 1.2 ml 的乙腈中。使用 25%-75% 梯度 MeCN/水（二者均含有 0.1% TFA 作為洗脫溶劑）藉由質量定向 HPLC 純化以提供作為白色固體的 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(4-甲氧基-苯基)-異丁醯胺（53 mg，52%）， $mp = 123^{\circ}\text{C}-126^{\circ}\text{C}$ 。MS:385 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.90 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.69 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.28 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.21 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 6.83 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.77 (bs, 1H), 6.57 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 3.78 (s, 3H), 1.71 (s, 6H)。

實施例 24

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-苯乙基-異丁醯胺

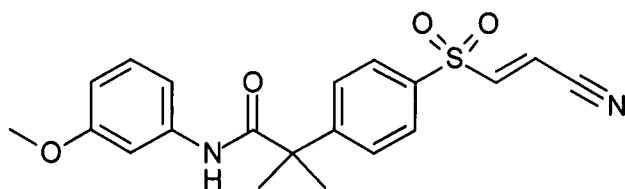


將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸（75.0 mg，0.268 mmol）、苯乙胺（33.7 μL ，0.268 mmol）、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽（51.5 mg，0.268 mmol）以及 1-羥基苯並三唑（18.1 mg，0.134 mmol）溶解於二氯甲烷（7.50 ml）中，並且將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下濃縮該反應物，並且將殘留物吸收在 1.2 ml 的乙腈中。使用 25%-75% 梯度的 MeCN/

水（二者均含有 0.1% TFA 作為洗脫溶劑）藉由質量定向 HPLC 純化以提供作為白色泡沫 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-苯乙基-異丁醯胺 (39 mg, 38%)。MS: 383 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.79 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.49 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.29-7.21 (m, 3H), 7.19 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.55 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 5.20-5.08 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 2H), 2.76 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 1.54 (s, 6H)。

實施例 25

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(3-甲氧基-苯基)-異丁醯胺

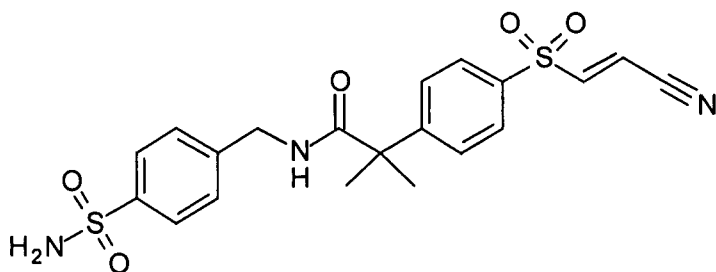


將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (150.0 mg, 0.5370 mmol)、3-甲氧基苯胺 (80.3 μ L, 0.715 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (143 mg, 0.745 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (36.1 mg, 0.267 mmol) 溶解於乙腈 (2.50 ml) 中，並且將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。用 0.4 ml DMSO 將該反應物稀釋、過濾並且純化。使用 25%-75%梯度的 MeCN/水（二者均含有 0.1% TFA 作為洗脫溶劑）藉由質量定向 HPLC 純化以提供作為白色泡沫的 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(3-甲氧基-苯基)-異丁醯胺。

基]-N-(3-甲氧基-苯基)-異丁醯胺(108 mg, 52.3%)。MS:385 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.91 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.68 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.25-7.16 (m, 3H), 6.86-6.78 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H, J = 1.9, 8.3 Hz), 6.57 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 3.79 (s, 3H), 1.71 (s, 6H)。

實施例 26

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(4-胺磺醯基-苄基)-異丁醯胺

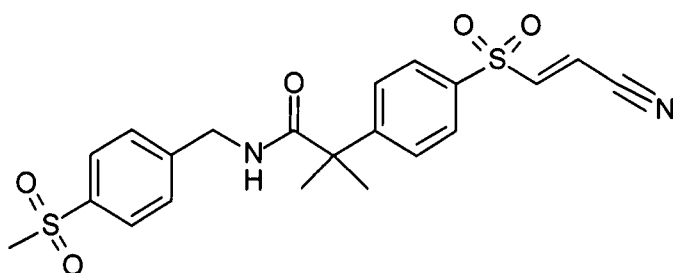


將 4-胺基苄基-苯磺醯胺鹽酸鹽(59.8 mg, 0.268 mmol)置於二氯甲烷中(10.00 ml),並且加入大孔碳酸酯樹脂(3.16 mmol/g 負荷, 255 mg, 0.806 mmol)。在室溫下攪拌該反應物持續 30 分鐘,然後過濾除去樹脂。將該溶液加入含有 2-[4-((E)-2-氰基-2-氧基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸(75.0 mg, 0.268 mmol)、1-羥基苯並三唑(18.1 mg, 0.134 mmol)、以及 N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(51.5 mg, 0.268 mmol)的一小瓶中。在 40°C 將該反應物攪拌過夜,然後在減壓下濃縮。將殘留物吸收在 1.6 ml 的 DMSO 中並且藉由使用 10%-45%梯度的 MeCN/水(二者均含有 0.1% TFA 作為洗脫溶劑)藉由製備 HPLC 純化以提供

作為白色泡沫的 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(4-胺磺醯基-苄基)-異丁醯胺 (17 mg, 14%)。MS:448 (M+H); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.24 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 8.16 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 7.88 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.73 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.35-7.26 (m, 4H), 6.91 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 4.28 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 1.52 (s, 6H)。

實施例 27

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(4-甲磺醯-苄基)-異丁醯胺

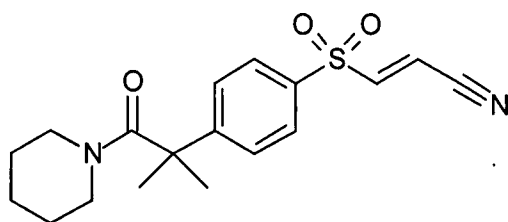


將 4-甲磺醯-苄胺鹽酸鹽 (59.5 mg, 0.268 mmol) 置於二氯甲烷中 (10.00 ml) 並且加入大孔碳酸酯樹脂 (3.16 mmol/g 負荷, 255 mg, 0.806 mmol)。在室溫下攪拌該反應物持續 30 分鐘, 然後過濾除去大孔碳酸酯樹脂。將該溶液加入含有 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (75.0 mg, 0.268 mmol)、1-羥基苯並三唑 (18.1 mg, 0.134 mmol)、以及 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (51.5 mg, 0.268 mmol) 的一小瓶中。在 40°C 將該反應物攪拌過夜, 然後在減壓下濃縮。將殘留物吸收在 1.6 ml 的 DMSO 中並且藉由使用 10%-45%梯度的 MeCN/

水（二者均含有 0.1% TFA 作為洗脫溶劑）藉由製備 HPLC 純化以提供作為白色泡沫 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(4-甲磺醯基-苄基)-異丁醯胺（33 mg，28%）。MS:447 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.87 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.80 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.62 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.32 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 6.57 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 5.99 (t, 1H, $J = 5.6$ Hz), 4.49 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.03 (s, 3H), 1.66 (s, 6H)。

實施例 28

(E)-3-[4-(1,1-二甲基-2-氧代-2-哌啶-1-基-乙基)-苯磺醯]-丙烯腈



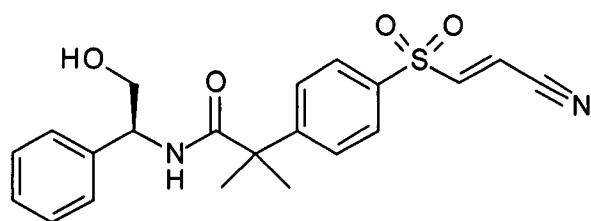
將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸（75.0 mg，0.268 mmol）、哌啶（26.6 μL ，0.268 mmol）、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽（51.5 mg，0.268 mmol）以及 1-羥基苯並三唑（18.1 mg，0.134 mmol）溶解於二氯甲烷（7.50 ml）中，並且將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下濃縮該反應物，並且將殘留物吸收在 1.6 ml 的 DMSO 中。使用 25%-75% 梯度的 MeCN/水（二者均含有 0.1% TFA 作為洗脫溶劑）藉由質量定向 HPLC 純化以提供作為黃色油的 (E)-3-[4-(1,1-二甲基-2-氧

代-2-哌啶-1-基-乙基)-苯磺醯]-丙烯腈 (25 mg, 27%)。

MS: 347 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.88 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.49 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 6.56 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 3.26-2.64 (m, 3H), 1.93-1.68 (m, 1H), 1.57 (s, 6H), 1.56-1.44 (m, 4H), 1.25-0.95 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$: (DMSO-d_6 , 100 MHz, 95 °C) 172.3, 153.9, 149.6, 135.7, 128.6, 126.4, 114.3, 111.5, 47.1, 45.1, 28.1, 24.9, 23.7。

實施例 29

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-((S)-2-羥基-1-苯基-乙基)-異丁醯胺

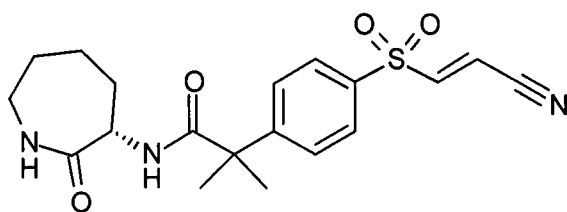


將 N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (116 mg, 0.602 mmol) 加入到在二氯甲烷 (6.0 ml) 中的 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (153 mg, 0.548 mmol)、(S)-2-胺基-2-苯基-乙醇 (86.0 mg, 0.627 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (6.8 mg, 0.050 mmol) 中，並且攪拌 1 小時。將該混合物在真空中濃縮，溶解在 DMSO 中並且純化 (質量定向 HPLC, 15%-55% MeCN/水, TFA 改性劑)。濃縮產品餾分，提供了作為白色泡沫的 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-((S)-2-羥基-1-苯基-乙基)-異丁

醯胺 (143 mg, 65.5%)。MS: 399 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.25 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 7.83 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.69 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.61 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.25 (m, 2H), 7.17 (m, 3H), 6.91 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 4.87 (m, 1H), 3.53 (d, 2H, $J = 6.7$ Hz), 1.51 (s, 6H)。

實施例 30

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-((S)-2-氧代-氮雜環庚烷-3基)-異丁醯胺

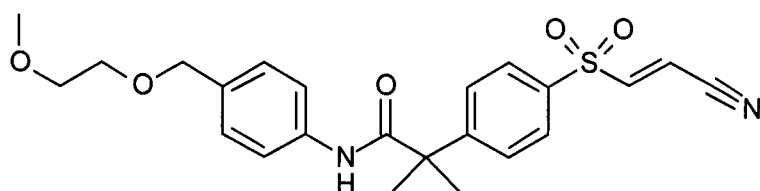


將 (S)-3-胺基-氮雜環庚-3 酮鹽酸鹽 (44.2 mg, 0.268 mmol) 置於二氯甲烷 (10.00 ml) 中，並且加入大孔碳酸酯樹脂 (3.16 mmol/g 負荷, 255 mg, 0.806 mmol)。在室溫下攪拌該反應物持續 30 分鐘，然後過濾除去樹脂。將該溶液加入含有 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (75.0 mg, 0.268 mmol)、1-羥基苯並三唑 (18.1 mg, 0.134 mmol)、以及 N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (51.5 mg, 0.268 mmol) 的一小瓶中。在 40 °C 將該反應物攪拌過夜，然後在減壓下濃縮。將殘留物吸收在 1.6 ml 的 DMSO 中並且藉由使用 10%-45% 梯度的 MeCN/水 (二者均含有 0.1% TFA 作為洗脫溶劑) 藉由製備 HPLC 純化以提供作為白色泡沫的 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-((S)-2-

氧代-氮雜環庚烷-3 基)-異丁醯胺 (60 mg, 57%)。MS:390 (M+H); HNMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.23 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.86 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.69 (d, 2H, J = 6.5 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 6.2 Hz), 6.90 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 4.41-4.30 (m, 1H), 3.23-3.10 (m, 1H), 3.10-2.97 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.69-1.55 (m, 1H), 1.51 (s, 6H), 1.41-1.26 (m, 1H), 1.25-1.10 (m, 1H)。

實施例 31

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-[4-(2-甲氧基-乙氧基甲基)-苯基]-異丁醯胺



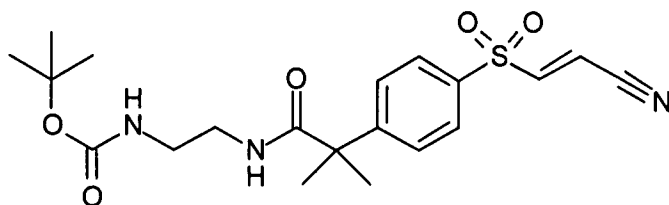
a) 將氫氧化鉀 (0.682 g, 10.3 mmol) 加入到在 2-甲氧乙醇 (20.0 ml, 254 mmol) 中的 p-硝基溴化苄 (2.048 g, 9.480 mmol) 的懸浮液中，將該混合物在一小瓶中在 105°C 加熱。90 分鐘後，將該混合物冷卻至室溫。將該混合物倒入 EtOAc (100 ml) 中並且用水 (3 X 10 ml)、鹽水 (20 ml) 洗滌，然後用硫酸鈉乾燥。過濾後在真空下濃縮得到一油，在 ISCO (25 g 預裝的 w/DCM, 80g 柱, 5%-40% EtOAc:Hex) 上將其純化。合併純化餾分並且濃縮以提供作為橙油的 1-(2-甲氧基-乙氧基甲基)-4-硝基-苯 (1.245 g, 62.18%)。

b) 將 1-(2-甲氧基-乙氧基甲基)-4-硝基-苯 (200 mg, 0.947 mmol) 溶解於甲醇 (9.5 ml) 中，並加入 5% 的在硫化碳 (0.5%) 上的鉑 (36.9 mg, 0.00947 mmol)。在 50 磅/平方英寸下將該反應物氫化 60 分鐘，然後通過矽藻土過濾除去催化劑。然後在減壓下將濾液濃縮以提供作為黃色油的 4-(2-甲氧基-乙氧基甲基)-苯胺。

c) 將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (75.0 mg, 0.268 mmol)、4-(2-甲氧基-乙氧基甲基)-苯胺 (48.7 mg, 0.268 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (51.5 mg, 0.268 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (18.1 mg, 0.134 mmol) 溶解在二氯甲烷 (7.50 ml) 中，並且將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下將該反應物濃縮，並且將殘留物吸收在 1.6 ml 的 DMSO 中。使用 25%-75% 梯度的 MeCN/水 (二者均含有 0.1% TFA 作為洗脫溶劑) 藉由質量定向 HPLC 純化以提供作為橙油的 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-[4-(2-甲氧基-乙氧基甲基)-苯基]-異丁醯胺 (57 mg, 48%)。MS: 465 (M+Na); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.23 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 7.89 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.67 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.54 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.22 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.0 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 4.40 (s, 2H), 3.53-3.43 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 1.60 (s, 6H)。

實施例 32

(2-{2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺酰基)-苯基]-2-甲基-丙酰
胺基}-乙基)-胺基甲酸叔丁酯



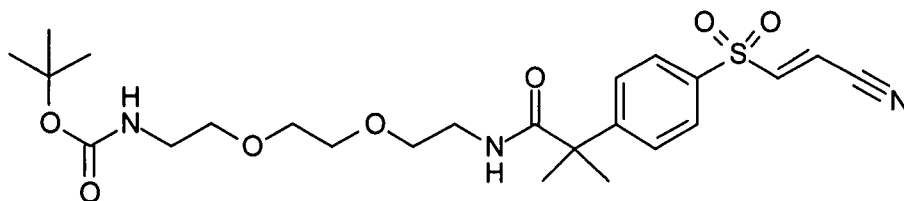
將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺酰基)-苯基]-2-甲基-丙酸
(1.00E2 mg, 0.358 mmol)、N-(2-胺乙基)(叔-丁氧基)羰
基胺(62.3 uL, 0.394 mmol)、以及 N,N-二異丙基乙胺(168
uL, 0.967 mmol)置於二氯甲烷中(3.00 ml)，並且加入
溴三吡咯烷基磷代六氟磷酸酯(184 mg, 0.394 mmol)。在
室溫下將該反應物攪拌持續 45 分鐘，然後在減壓下濃縮。
將殘留物吸收在 DMSO 中並且使用 25%-75%梯度的 MeCN/
水(二者均含有 0.1% TFA 作為洗脫溶劑)藉由質量定向
HPLC 純化以提供作為白色泡沫的(2-{2-[4-((E)-2-氰基-乙
烯磺酰基)-苯基]-2-甲基-丙酰胺基}-乙基)-胺基甲酸叔-丁
酯(101 mg, 67%)。MS:444 (M+Na); HNMR (CDCl₃, 400 MHz)
 δ 7.85 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.61 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.20 (d,
1H, J = 15.6 Hz), 6.77-6.66 (m, 1H), 6.53 (d, 1H, J = 15.6
Hz), 4.93-4.80 (m, 1H), 3.38-3.21 (m, 4H), 1.61 (s, 6H), 1.41
(s, 9H)。

實施例 33

(6-{2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺酰基)-苯基]-2-甲基-丙酰
胺基}-己基)-胺基甲酸叔-丁酯

實施例 34

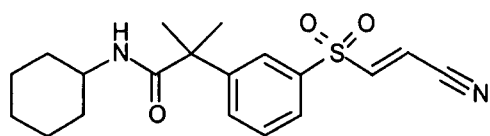
{2-[2-(2-{2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺基)-苯基]-2-甲基-丙基}-乙氧基)-乙氧基]-乙基}-胺基甲酸叔-丁酯



將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (150 mg, 0.537 mmol)、{2-[2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙基}-胺基甲酸叔-丁酯 (147 mg, 0.591 mmol)、以及 N,N-二異丙基乙胺 (252 μ L, 1.45 mmol) 置於二氯甲烷 (4.50 ml) 中，然後加入溴三吡咯烷基磷代六氟磷酸酯 (275 mg, 0.591 mmol)。在室溫下將該反應物攪拌持續 45 分鐘，然後在減壓下濃縮。將殘留物吸收在 DMSO 中，使用 25%-75% 梯度的 MeCN/水 (二者均含有 0.1% TFA 作為洗脫溶劑) 藉由質量定向 HPLC 純化以提供作為油的 {2-[2-(2-{2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺基)-苯基]-2-甲基-丙基}-乙氧基)-乙氧基]-乙基}-胺基甲酸叔-丁酯 (214 mg, 78%)。MS: 532 (M+Na); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.86 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.61 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 6.55 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 5.83-5.30 (m, 2H), 3.60-3.48 (m, 8H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.34-3.20 (m, 2H), 1.61 (s, 6H), 1.45 (s, 9H)。

實施例 35

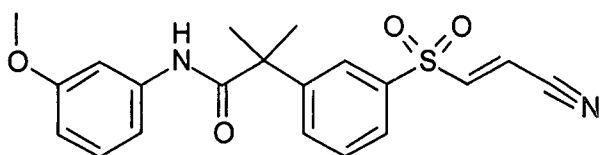
2-[3-((E)-2-氰基-乙烯磺基)-苯基]-N-環己基-異丁胺



將 2-[3-((E)-2-氰基-乙烯磺酰基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (83.0 mg, 0.297 mmol)、環己胺 (45.2 μ L, 0.396 mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (79.0 mg, 0.412 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (20.0 mg, 0.148 mmol) 溶解於乙腈中 (1.50 ml)，然後將該反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。將該反應物用 0.4 ml DMSO 稀釋、過濾並且純化。使用 25%-75%梯度的 MeCN/水 (二者均含有 0.1% TFA 作為洗脫溶劑) 藉由質量定向 HPLC 純化以提供作為灰白色泡沫的 2-[3-((E)-2-氰基-乙烯磺酰基)-苯基]-N-環己基-異丁醯胺 (78 mg, 73%)。MS:361 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.25 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 7.78 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.20 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.90 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 3.55 (m, 1H), 1.64 (m, 4H), 1.55 (m, 1H), 1.47 (s, 6H), 1.0-1.3 (m, 5H)。

實施例 36

2-[3-((E)-2-氰基-乙烯磺酰基)-苯基]-N-(3-甲氧基-苯基)-異丁醯胺

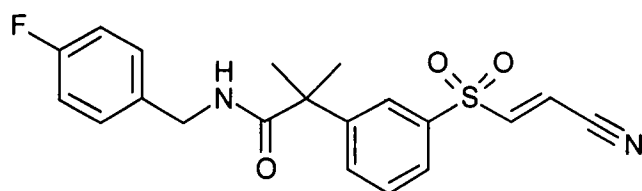


將 2-[3-((E)-2-氰基-乙烯磺酰基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (83.0 mg, 0.297 mmol)、3-甲氧基苯胺 (44.4 μ L, 0.396

mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (79.0 mg, 0.412 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (20.0 mg, 0.148 mmol) 溶解於乙腈 (1.50 ml) 中, 在室溫下將該反應混合物攪拌持續 1 小時。將該反應用 0.4 ml DMSO 稀釋、過濾和純化。使用 25%-75%梯度的 MeCN/水 (二者均含有 0.1% TFA 作為洗脫溶劑) 藉由質量定向 HPLC 純化以提供作為淺粉色凍乾劑 (lyophilate) 的 2-[3-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(3-甲氧基-苯基)-異丁醯胺 (29 mg, 25%)。MS:385 (M+H); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.19 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.85 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.91 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 6.62 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.61 (s, 6H)。

實施例 37

2-[3-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(4-氟-苄基)-異丁醯胺

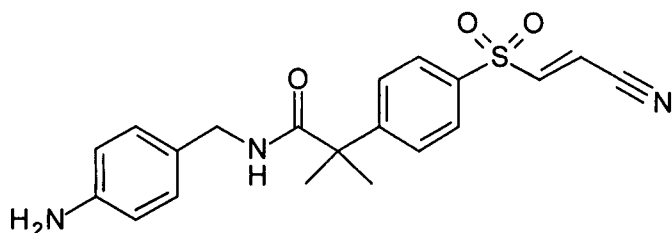


將 2-[3-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (83.0 mg, 0.297 mmol)、4-氟-苄胺 (45.0 μL, 0.396 mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (79.0 mg, 0.412 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (20.0 mg, 0.148 mmol) 溶解於乙腈 (1.50 ml) 中, 並在室溫下將該反應混

合物攪拌持續 1 小時。將該反應物用 0.4 ml DMSO 稀釋、過濾和純化。使用 25%-75%梯度的 MeCN/水（二者均含有 0.1% TFA 作為洗脫溶劑）藉由質量定向 HPLC 純化以提供作為淺褐色凍乾劑的 2-[3-((E)-2-氰基-乙烯磺基)-苯基]-N-(4-氟-苄基)-異丁醯胺（61 mg, 53%）。MS:387 (M+H); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.25 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 8.08 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 6.91 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 4.22 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 1.53 (s, 6H)。

實施例 38

N-(4-氨基-苄基)-2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺基)-苯基]-異丁醯胺

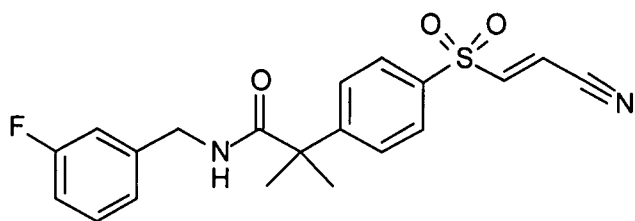


將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺基)-苯基]-2-甲基-丙酸（83.0 mg, 0.297 mmol）、4-氨基苄胺（44.8 μ L, 0.396 mmol）、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽（79.0 mg, 0.412 mmol）以及 1-羥基苯並三唑（20.0 mg, 0.148 mmol）溶解於乙腈（1.50 ml）中，並在室溫下將該反應混合物攪拌持續 1 小時。將該反應物用 0.4 ml DMSO 稀釋、過濾和純化。使用 25%-75%梯度的 MeCN/水（二者均含有 0.1% TFA 作為洗脫溶劑）藉由質量定向 HPLC 純化

以提供作為白色凍乾劑的 N-(4-胺基-苄基)-2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-異丁醯胺三氟乙酸鹽 (69 mg, 47%)。MS: 384 (M+H); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.23 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 8.05 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 7.86 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.62 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.12 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.02 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.90 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 4.35 (br s, 3H), 4.19 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 1.51 (s, 6H)。

實施例 39

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(3-氟-苄基)-異丁醯胺

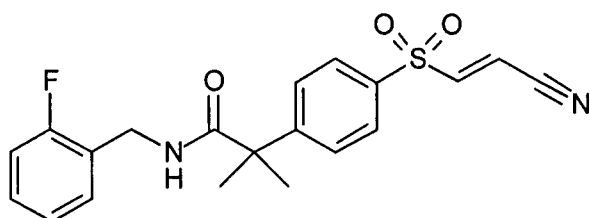


將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (75.0 mg, 0.268 mmol)、3-氟苄胺 (30.6 μL, 0.268 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (51.5 mg, 0.268 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (18.1 mg, 0.134 mmol) 溶解於乙腈 (1.00 mL) 中，並且將該反應混合物在室溫下攪拌持續 2 個小時。在減壓下濃縮該反應物，並且將殘留物吸收在 1.6 mL 的 DMSO 中。使用 25%-75%梯度的 MeCN/水 (二者均含有 0.1% TFA 作為洗脫溶劑) 藉由質量定向 HPLC 純化以提供作為白色凍乾劑的 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(3-氟-苄基)-異丁醯胺 (17 mg, 16%)。MS: 387 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.87

(d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.61 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.32-7.23 (m, 1H), 7.20 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 7.00-6.91 (m, 2H), 6.84-6.78 (m, 1H), 6.55 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 5.62-5.49 (m, 1H), 4.40 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz), 1.64 (s, 6H)。

實施例 40

2-[4-((E)-2-氟基-乙烯磺基)-苯基]-N-(2-氟-苄基)-異丁酰胺

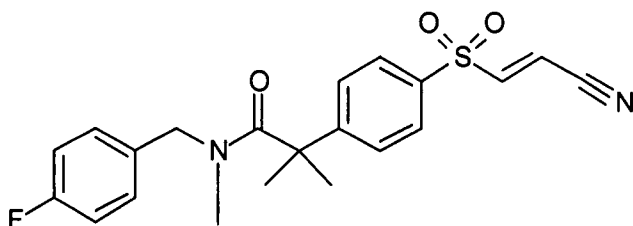


將 2-[4-((E)-2-氟基-乙烯磺基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (75.0 mg, 0.268 mmol)、2-氟苄胺 (30.6 μ L, 0.268 mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (51.5 mg, 0.268 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (18.1 mg, 0.134 mmol) 溶解於乙腈 (1.00 mL) 中，並且在室溫下將該反應混合物攪拌持續 2 個小時。在減壓下濃縮該反應物，並且將殘留物吸收在 1.6 mL 的 DMSO 中。使用 25%-75%梯度的 MeCN/水 (二者均含有 0.1% TFA 作為洗脫溶劑) 藉由質量定向 HPLC 純化以提供作為白色凍乾劑的 2-[4-((E)-2-氟基-乙烯磺基)-苯基]-N-(2-氟-苄基)-異丁酰胺 (40 mg, 38%)。MS:387 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.83 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.31-7.22 (m, 2H), 7.19 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.05-6.98

(m, 1H), 6.54 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 5.69-5.54 (m, 1H), 4.44 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz), 1.60 (s, 6H)。

實施例 41

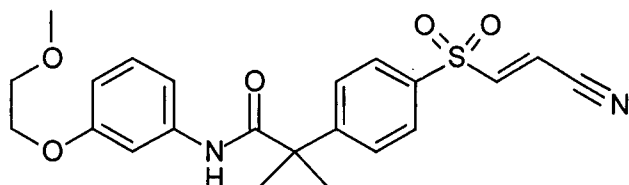
2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-異丁醯胺



將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (75.0 mg, 0.268 mmol)、(4-氟-苄基)-甲基-胺 (37.4 mg, 0.268 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (51.5 mg, 0.268 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (18.1 mg, 0.134 mmol) 溶解於乙腈 (1.00 mL) 中，並且在室溫下將該反應混合物攪拌持續 2 個小時。在減壓下濃縮該反應物，並且將殘留物吸收在 1.6 mL 的 DMSO 中。使用 25%-75% 梯度的 MeCN/水 (二者均含有 0.1% TFA 作為洗脫溶劑) 藉由質量定向 HPLC 純化以提供作為白色凍乾劑的 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-異丁醯胺 (24 mg, 22%)。MS: 401 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, mixture of rotamers) δ 7.84 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.46 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.32-7.13 (m, 3H), 7.06-6.96 (m, 2H), 6.55 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 4.68-3.79 (m, 2H), 3.00-2.24 (m, 3H), 1.61 (s, 6H)。

實施例 42

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-異丁醯胺



a) 將 2-溴乙基甲醚 (0.800 mL, 8.51 mmol) 加入在 N-甲基吡咯烷酮 (6.0 mL) 中的 m-硝基酚 (1.00 g, 7.19 mmol) 與碳酸鉀 (1.49 g, 10.8 mmol) 的混合物中，並且將混合物在 50°C 在一小瓶中加熱過夜，然後冷卻至室溫。用水 (6 mL) 稀釋該混合物並且用 2:1 EtOAc:Hex (3 X 18 mL) 萃取。將合併的有機物用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) 和鹽水 (30 mL) 洗滌，在硫酸鈉上乾燥，過濾，並且在真空下濃縮以提供作為橙油的 1-(2-甲氧基-乙氧基)-3-硝基-苯 (1.328g, 93%)。

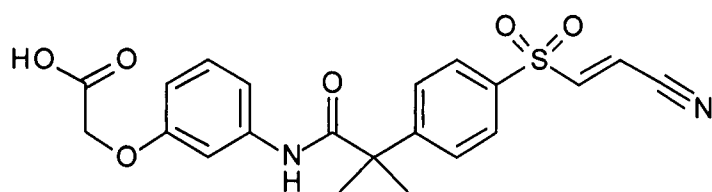
b) 將在甲醇 (15.0 mL) 中的 1-(2-甲氧基-乙氧基)-3-硝基-苯 (1.32 g, 6.69 mmol) 與在碳上的 10% 鈀 (50% 濕基) (0.210 g, 0.0987 mmol) 在氫氣氣氛 (30 psi) 下振搖 2 h，通過矽藻土過濾，並且在真空下濃縮以提供作為橙油的 3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯胺 (1.064 g, 95%)。

c) 將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (85.0 mg, 0.304 mmol)、3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯胺 (65 mg, 0.39 mmol)、N-(3-二甲胺基-丙基)-N'-乙基碳二亞胺

鹽酸鹽 (88 mg, 0.46 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (41.0 mg, 0.303 mmol) 溶解於乙腈 (1.5 mL, 29 mmol) 中，並且將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。用 0.4 mL DMSO 稀釋該反應物、過濾並且純化。使用 25%-75% 梯度的 MeCN/水 (二者均含有 0.1% TFA 作為洗脫溶劑) 藉由質量定向 HPLC 純化以提供作為白色泡沫的 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-異丁醯胺 (72 mg, 55%)。MS: 429 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.91 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.68 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.22 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.84 (ddd, 1H, J = 0.6, 1.9, 8.0 Hz), 6.79 (br s, 1H), 6.68 (ddd, 1H, J = 0.6, 2.4, 8.3 Hz), 6.58 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 4.11 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)。

實施例 43

(3-{2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙醯胺基}-苯氧基)-乙酸

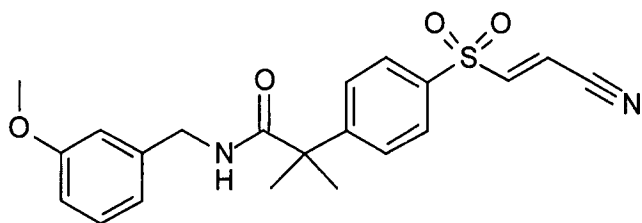


將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (85.0 mg, 0.304 mmol)、(3-胺基-苯氧基)-乙酸叔-丁酯 (91 mg, 0.41 mmol, 如武田公司所製備, Y 等人 *Chem. Pharm. Bull.* 1993, 46, 434)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳

二亞胺鹽酸鹽 (88 mg, 0.46 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (42 mg, 0.31 mmol) 溶解於乙腈 (2.0 mL) 中，並且將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。然後將該混合物用三氟乙酸 (1.00 mL, 13.0 mmol) 處理。攪拌過夜之後，過濾該混合物並且藉由質量定向 HPLC 純化以提供作為白色凍乾劑的 (3-{2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙醯胺基}-苯氧基)-乙酸 (69 mg, 53%)。MS:429 (M+H); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.98 (br s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.90 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.67 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.28 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.91 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 6.59 (ddd, 1H, J = 1.1, 2.5, 8.0 Hz), 4.61 (s, 2H), 1.59 (s, 6H)。

實施例 44

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(3-甲氧基-苄基)-異丁醯胺

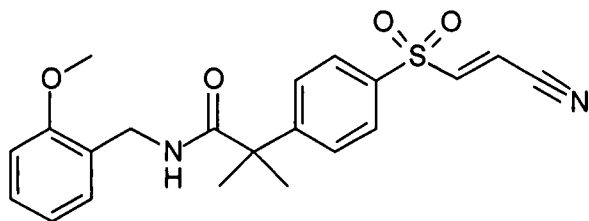


將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (75.0 mg, 0.268 mmol)、3-甲氧基-苄胺 (34.7 μ L, 0.268 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (51.5 mg, 0.268 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (18.1 mg, 0.134 mmol) 溶解於乙腈 (1.00 mL) 中，並且將該反應混

合物在室溫下攪拌 2 個小時。在減壓下濃縮該反應物，並且將殘留物吸收在 1.6 mL 的 DMSO 中。使用 25%-75%梯度的 MeCN/水（二者均含有 0.1% TFA 作為洗脫溶劑）藉由質量定向 HPLC 純化以提供作為白色凍乾劑的 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(3-甲氧基-苄基)-異丁醯胺（40 mg，37%）。MS:399 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.85 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.61 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.84-6.78 (m, 1H), 6.77-6.72 (m, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 6.54 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 5.57-5.48 (m, 1H), 4.38 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 3.77 (s, 3H), 1.64 (s, 6H)。

實施例 45

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(2-甲氧基-苄基)-異丁醯胺

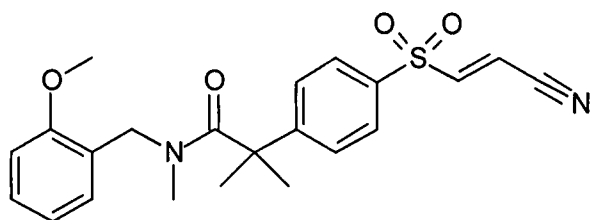


將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸（75.0 mg，0.268 mmol）、2-甲氧基-苄胺（34.7 L，0.268 mmol）、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽（51.5 mg，0.268 mmol）以及 1-羥基苯並三唑（18.1 mg，0.134 mmol）溶解於乙腈（1.00 mL）中，並且將該反應混合物在室溫下攪拌 2 個小時。在減壓下濃縮該反應物，並且將殘留物吸收在 1.6 mL 的 DMSO 中。使用 25%-75%梯度

的 MeCN/水 (二者均含有 0.1% TFA 作為洗脫溶劑) 藉由質量定向 HPLC 純化以提供作為白色凍乾劑的 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(2-甲氧基-苄基)-異丁醯胺 (48 mg, 45%)。MS:399 (M+H); HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.81 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 6.94-6.87 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.54 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 5.89-5.80 (m, 1H), 4.38 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 3.69 (s, 3H), 1.58 (s, 6H)。

實施例 46

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(2-甲氧基-苄基)-N-甲基-異丁醯胺

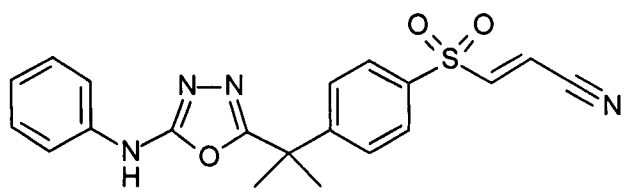


將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (75.0 mg, 0.268 mmol)、(2-甲氧基-苄基)-甲基-胺 (40.6 mg, 0.268 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (51.5 mg, 0.268 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (18.1 mg, 0.134 mmol) 溶解於乙腈 (1.00 mL) 中，並且將該反應混合物在室溫下攪拌 2 個小時。在減壓下濃縮該反應物，並且將殘留物吸收在 1.6 mL 的 DMSO 中。使用 25%-75% 梯度的 MeCN/水 (二者均含有 0.1% TFA 作為洗脫溶劑) 藉由質量定向 HPLC 純化以提供作為白色凍乾劑的 2-[4-((E)-2-

氯基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(2-甲氧基-苄基)-N-甲基-異丁醯胺 (28 mg, 25%)。MS:413 (M+H); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, 100 °C) δ 8.03 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.96-6.85 (m, 2H), 6.75 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 4.35 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.52 (s, 6H)。

實施例 47

(E)-3-{4-[1-甲基-1-(5-苯胺基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-乙基]-苯磺醯}-丙烯腈

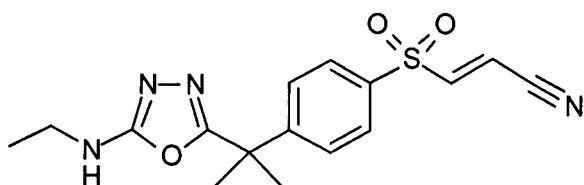


將 2-[4-((E)-2-氯基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (101 mg, 0.362 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (211 mg, 1.10 mmol) 以及 4-苯基-3-胺基硫脲 (65 mg, 0.39 mmol) 在二氯甲烷 (3.00 mL) 中混合，並且攪拌過夜。將該混合物在真空下濃縮，吸收在 DMSO 中，並且藉由質量定向 HPLC (25%-75% MeCN/水，TFA 改性劑) 純化。凍乾之後，將作為灰白色凍乾劑的 (E)-3-{4-[1-甲基-1-(5-苯胺基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-乙基]-苯磺醯}-丙烯腈三氟乙酸鹽 (35 mg, 19%) 分離。MS:395 (M+H); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.38 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.91 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.66 (d, 2H, J = 8.0 Hz),

7.52 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.32 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.92 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 1.77 (s, 6H)。

實施例 48

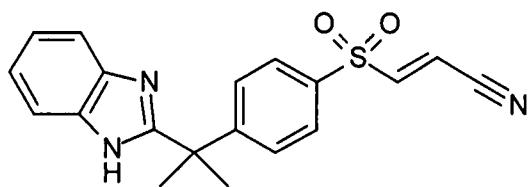
(E)-3-{4-[1-(5-乙胺基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1-甲基-乙基]-苯磺醯}-丙烯腈



將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (105 mg, 0.376 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (241 mg, 1.26 mmol) 以及 4-乙基-3-胺基硫脲 (60.0 mg, 0.503 mmol) 在二氯甲烷 (3 mL) 中混合，並且攪拌過夜。將該混合物在真空下濃縮，吸收在 DMSO 中，並且藉由質量定向 HPLC (25%-75% MeCN/水，TFA 改性劑) 純化。凍乾之後，將作為淺褐色凍乾劑的 (E)-3-{4-[1-(5-乙胺基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1-甲基-乙基]-苯磺醯}-丙烯腈三氟乙酸鹽 (19 mg, 11%) 分離。MS: 347 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 400 MHz) δ 7.94 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.89 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 7.66 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 6.83 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 6.53 (br s, 1H), 3.30 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.76 (s, 6H), 1.20 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz)。

實施例 49

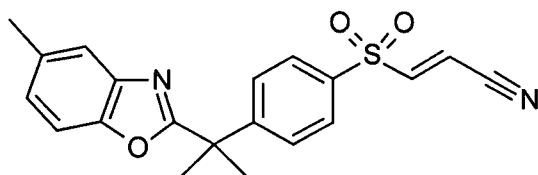
(E)-3-{4-[1-(1H-苯並咪唑-2-基)-1-甲基-乙基]-苯磺醯}-丙烯腈



將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (112 mg, 0.401 mmol)、1,2-苯二胺 (51.0 mg, 0.472 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (98 mg, 0.51 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (27 mg, 0.20 mmol) 在四氫呋喃 (6.0 mL) 中混合，並且在室溫下攪拌。1 小時之後，加入二氯甲烷 (1.0 mL) 以增加溶解度。攪拌過夜之後，加入乙酸 (0.65 mL, 11 mmol) 並且將該混合物加熱至 70°C 直至苯胺-醯胺完全環化。將該混合物在真空下濃縮，吸收在 DMSO 中，並且藉由質量定向 HPLC 純化以提供作為灰白色凍乾劑的 (E)-3-{4-[1-(1H-苯並咪唑-2-基)-1-甲基-乙基]-苯磺醯}-丙烯腈三氟乙酸鹽 (45 mg, 24%)。MS:352 (M+H); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.23 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 7.90 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.65 (m, 4H), 7.39 (br s, 2H), 6.91 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 1.89 (s, 6H)。

實施例 50

(E)-3-{4-[1-甲基-1-(5-甲基-苯並噁唑-2-基)-乙基]-苯磺醯}-丙烯腈

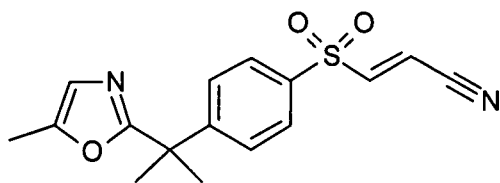


a) 將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (124 mg, 0.444 mmol)、2-胺基-4-甲基-苯酚 (61.0 mg, 0.495 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (6.0 mg, 0.044 mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (4.0 mL, 51 mmol) 中混合，然後加入 N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (105 mg, 0.548 mmol)。在一小瓶中在室溫下攪拌 2 h，然後將該混合物在真空下濃縮，吸收在 DMSO 中，並且藉由質量定向 HPLC 純化以提供作為油的 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(2-羥基-5-甲基-苯基)-異丁醯胺。

b) 將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(2-羥基-5-甲基-苯基)-異丁醯胺 (42 mg, 0.11 mmol) 溶解於乙酸 (2.0 mL, 35 mmol) 中，並且在 105°C 加熱 3 天。將該混合物在真空下濃縮，吸收在 DMSO 中，並且藉由質量定向 HPLC (25%-85% MeCN: 水, TFA 改性劑) 純化以提供作為灰白色凍乾劑的 (E)-3-{4-[1-甲基-1-(5-甲基-苯並噁唑-2-基)-乙基]-苯磺醯}-丙烯腈三氟乙酸鹽 (15 mg, 28%)。MS: 367 (M+H); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.21 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.88 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.63 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.56 (s, 1H), 7.52 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.90 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 2.42 (s, 3H), 1.84 (s, 6H)。

實施例 51

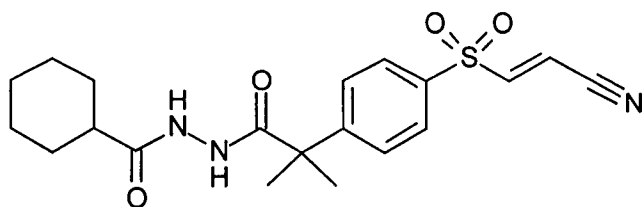
(E)-3-{4-[1-甲基-1-(5-甲基-噁唑-2-基)-乙基]-苯磺醯}-丙烯腈



將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-丙炔-2-基-異丁醯胺 (53 mg, 0.17 mmol) 和氯化金 (III) (5.0 mg, 0.016 mmol) 在乙腈- d_3 (1.0 mL) 中混合，藉由 ^1H -NMR 監測異構化速率。一旦完成 (4 天)，過濾該混合物並且藉由質量定向 HPLC 純化，然後凍乾以提供一油。從 MeCN 再濃縮得到一油，其緩慢變成紫色。將該混合物在 MeCN 中再溶解，用大孔碳酸酯樹脂 (3 mmol/g, 0.1 g) 處理 30 min，然後過濾以產生澄清的溶液以及在截留在過濾器上的紫色固體。作為游離域再凍乾以提供作為灰白色蠟的 (E)-3-{4-[1-甲基-1-(5-甲基-噁唑-2-基)-乙基]-苯磺醯}-丙烯腈 (16 mg, 30%)。MS: 317 (M+H); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.22 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 7.86 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.54 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.91 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 6.79 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.71 (s, 6H)。

實施例 52

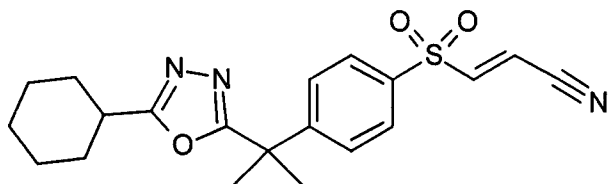
環己烷羧酸 N'-{2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基丙醯}-醯肼



將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (131 mg, 0.469 mmol)、環己烷羧酸醯肼 (72.0 mg, 0.506 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (119 mg, 0.621 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (7.0 mg, 0.052 mmol) 在乙腈 (3.0 mL) 中混合，並且在室溫下攪拌。4 小時之後，用 DMSO (0.4 mL) 稀釋該混合物，過濾並且藉由質量定向 HPLC (25%-85% MeCN: 水, TFA 改性劑) 純化以提供作為白色凍乾劑的環己烷羧酸 N'-{2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙醯}-醯肼 (108 mg, 57%)。MS: 404 (M+H); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.52 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.86 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.73 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.90 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 2.15 (m, 1H), 1.6-1.7 (m, 5H), 1.50 (s, 6H), 1.1-1.4 (m, 5H)。

實施例 53

(E)-3-{4-[1-(5-環己基-[1,3,4] 噁二唑-2-基)-1-甲基-乙基]-苯磺醯}-丙烯腈

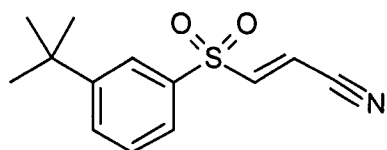


將環己烷羧酸 N'-{2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯

基]-2-甲基-丙醯}-醯肼 (52 mg, 0.13 mmol) 溶解於 1,4-二噁烷 (2.00 mL) 中並且加入磷醯氯 (0.200 mL, 2.14 mmol), 然後將該混合物在 80°C 加熱 2 h, 然後在加到 5 g 冰上之前在冰上冷卻。將該混合物用飽和碳酸氫鈉 (10 mL) 稀釋並且用 DCM (3 X 10 mL) 萃取。用 1:1 鹽水: 飽和碳酸氫鈉 (10 mL) 洗滌該有機提取物, 在硫酸鈉上乾燥, 過濾, 並且在真空下濃縮以提供作為白色泡沫的 (E)-3-{4-[1-(5-環己基-[1,3,4]噁二唑-2 基)-1-甲基-乙基]-苯磺醯}-丙烯腈 (38 mg, 76%)。MS: 386 (M+H); HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.85 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.51 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 6.55 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 2.84 (tt, 1H, J = 3.7, 11.3 Hz), 2.03 (m, 2H), 1.84 (s, 6H), 1.79 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.24-1.40 (m, 4H)。

實施例 54

(E)-3-(3-叔-丁基-苯磺醯)-丙烯腈

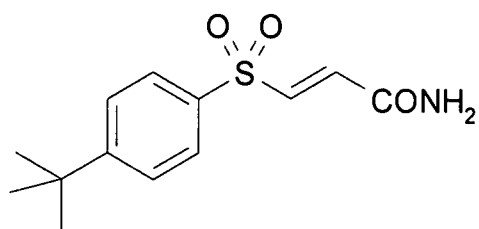


在氮氣下在 -80°C (乙醚/乾冰) 向無水 THF (50 mL) 中的 3-叔-丁基-溴苯溶液 (2.13 g, 10 mmol) 緩慢加入 n-BuLi (2.5 M, 在己烷中, 11 mmol)。緩慢形成一混濁的懸浮液。加入 BuLi 20 分鐘之後, 向該混合物吹入二氧化硫氣流持續 15 min。然後將該反應混合物加熱至室溫, 在減壓下除去溶劑。將亞磺酸鹽殘留物溶解在水 (15 mL)、乙酸 (8

mL)、以及 MeOH (20 mL) 中，之後加入 2-氯丙烯腈 (18 mmol)。將生成的混合物在室溫下攪拌過夜。在真空下將有機溶劑除去，並且將殘留物用 20 mL 水稀釋。用飽和 K_2HPO_4 水溶液將該溶液調整至 pH 5-6，然後用二氯甲烷 (2 x 50 mL) 萃取，在 $MgSO_4$ 上乾燥。過濾之後，將濾液用三乙胺 (20 mmol) 攪拌 1 h。用 10% 檸檬酸水溶液和鹽水洗滌該溶液，然後在 $MgSO_4$ 上乾燥。將該粗製品藉由快速柱色譜 (矽膠，二氯甲烷/EtOAc，梯度) 純化以產生作為白色固體的 (E)-3-(3-叔-丁基-苯磺醯)-丙烯腈 (0.76 g, 31%)。MS: 250 (M+H); ^1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.89 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.55 (m, 1H), 7.23 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 6.55 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 1.37 (s, 9H)。

實施例 55

(E)-3-(4-叔-丁基-苯磺醯)-丙烯醯胺



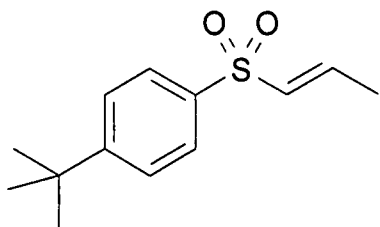
a) 將乾燥 THF (10 mL) 中的 4-叔-丁基-溴苯 (500 mg, 2.34 mmol) 溶液冷卻至 $-80^\circ C$ ，在 $-80^\circ C$ 逐滴地用苯基鋰 (1.5 M, 2.58 mmol) 和 n -BuLi (1.5 M, 2.58 mmol) 處理。30 min 之後，向該混合物吹入二氧化硫氣體持續 1 小

時，然後允許該混合物達到室溫。濃縮該反應混合物並且用二乙醚洗滌以獲得作為白色固體的 4-叔-丁基-苯亞磺酸鋰鹽 (450 mg, 94%)。

b) 將 DMF (5 mL) 中的 4-叔-丁基-苯亞磺酸鋰鹽 (500 mg, 2.4 mmol) 和 2,3-二溴-丙醯胺 (678 mg, 2.93 mmol) 溶液加熱至 80°C 持續 15 小時。然後將該反應混合物用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，在硫酸鈉上乾燥、過濾並且濃縮。將該產品粗品用矽膠柱色譜法 (20% 乙酸乙酯：己烷) 純化以獲得作為灰白色固體的 (E)-3-(4-叔-丁基-苯磺醯)-丙烯醯胺 (50 mg, 8%)，mp = 151°C。LCMS (ESI): 268 (M+H); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.31 (s, 9H), 6.95-6.98 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 7.40-7.44 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 7.69-7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.83-7.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.03 (brs, 2H)。

實施例 56

1-叔-丁基-4-[((E)-丙-1-烯)-1-磺醯]-苯

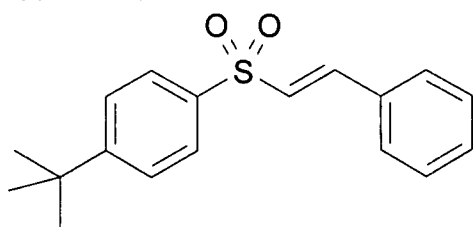


a) 將水 (9 mL) 中的碳酸氫鈉 (1.44 g, 17.2 mmol) 和亞硫酸鈉 (2.16 g, 17.2 mmol) 溶液加熱至 80°C 持續 3 h，然後以兩部分加入 4-叔-丁基-苯磺醯氯 (2 g, 8.59 mmol)，然後再加熱至 80°C 持續 1 h。將該混合物冷卻至室溫，靜置 2 h，藉由過濾收集固體，然後在高真空下乾燥以獲得作

為白色固體的 4-叔-丁基亞磺酸鈉鹽 (1.61 g, 85%)。

b) 類似於實施例 57b, 1,2-二溴丙烷和 4-叔-丁基亞磺酸鈉鹽 (0.7 g) 提供了作為灰白色固體的 1-叔-丁基-4-[((E)-丙-1-烯)-1-磺基]-苯 (130 mg, 17%), mp = 80°C. LCMS (ESI): 239 (M+H); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.34 (s, 9H), 1.91-1.93 (dd, J = 6.8, 1.6Hz, 3H), 6.32-6.37 (m, 1H), 6.93-6.99 (m, 1H), 7.53-7.55 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.78-7.80 (d, J = 8.8Hz, 2H)。

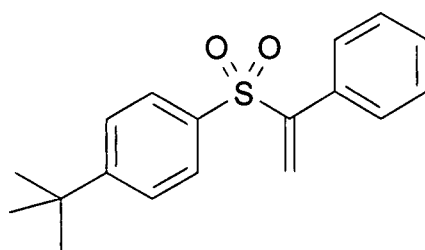
實施例 57



1-叔-丁基-4-((E)-2-苯基-乙烯磺基)-苯

將在 DMF (30 mL) 中的 4-叔-丁基亞磺酸鈉鹽 (3.0 g, 13.6 mmol) 和 1,2-二溴乙基苯 (4.31 g, 16.3 mmol) 溶液加熱至 80°C 持續 15 h。藉由矽膠柱色譜法 (5% 乙酸乙酯: 己烷) 純化該反應混合物以獲得作為灰白色固體的 1-叔-丁基-4-((E)-2-苯基-乙烯磺基)-苯 (104 mg, 3%), mp = 95°C. LCMS (ESI): 301 (M+H); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.34 (s, 9H), 6.84-6.88 (d, J = 15.6Hz, 1H), 7.38-7.49 (m, 5H), 7.54-7.57 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.65-7.69 (d, J = 15.6Hz, 1H), 7.85-7.88 (d, J = 8.4Hz, 2H)。

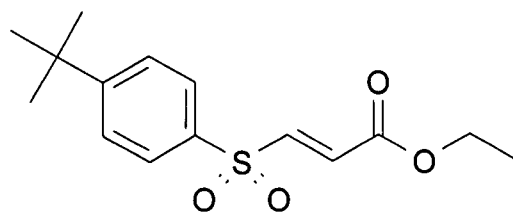
實施例 58



1-叔-丁基-4-(1-苯基-乙烯磺醯基)-苯

還從實施例 59 中所描述的反應混合物中分離出作為灰白色固體的 1-叔-丁基-4-(1-苯基-乙烯-磺醯)-苯 (147 mg, 4%), mp = 99°C. LCMS (ESI):301 (M+H); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.29 (s, 9H), 5.93 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.28-7.62 (m, 9H)。

實施例 59

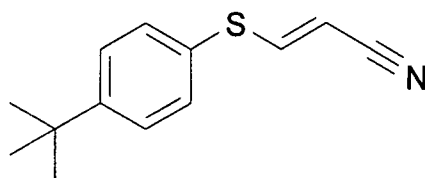


(E)-3-(4-叔-丁基-苯磺醯)-丙烯酸乙酯

將在 DMF (5 mL) 中的 4-叔-丁基苯亞磺酸鋰鹽 (500 mg, 2.44 mmol) 和 乙基 2,3-二溴丙酸鹽 (700 mg, 2.69 mmol) 溶液加熱至 80°C 持續 20 h。將該反應混合物用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，在 Na₂SO₄ 上乾燥，過濾並且濃縮。將該粗製品用矽膠柱色譜法 (5% 乙酸乙酯：己烷) 純化以獲得作為灰白色固體的 (E)-3-(4-叔-丁基-苯磺醯)-丙烯酸乙酯 (100 mg, 15%)，mp = 88°C-91°C。LCMS (ESI):297 (M+H); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.29-1.32 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.35 (s, 9H), 4.22-4.27 (q, J = 7.2Hz, 2H), 6.79-6.83 (d, J =

15.2 Hz, 1H), 7.31-7.35 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 7.58-7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.83-7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H)。

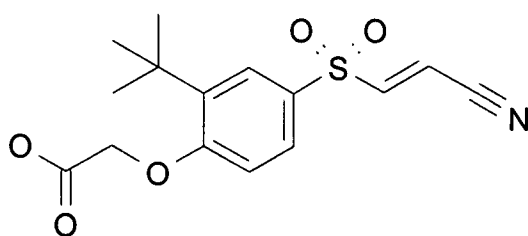
實施例 60



(E)-3-(4-叔-丁基-苯硫基)-丙烯腈

將(E)-3-(4-叔-丁基-苯磺醯)-丙烯腈 (100.0 mg, 0.4011 mmol) 溶解在氯仿 (2.00 mL) 中並且加入 4-叔-丁基-苯硫酚 (69 μ L, 0.40 mmol)，之後加入三乙胺 (57 μ L, 0.41 mmol)，並且將該混合物在室溫下攪拌 3 h，然後應用於一 ISCO 裝載筒中 (5 g, DCM 轉移)。色譜法 (ISCO 12 g, 0-20% EtOAc: 己烷) 提供了作為澄清無色油的(E)-3-(4-叔-丁基-苯硫基)-丙烯腈 (84 mg, 97%)。LCMS (ESI): $m/z = 218$ ($M+H$)+; ^1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.3-7.5 (m, 5H), 4.96 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 1.34 (s, 9H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 153.7, 152.7, 133.5, 127.2, 124.8, 117.3, 92.6, 34.9, 31.2。

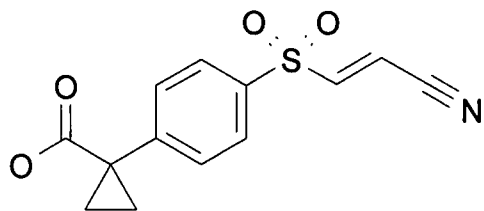
實施例 61



[2-叔-丁基-4-((E)-2-氰基-乙基磺基)-苯氧基]-乙酸

在氮氣下在 -80°C (乙醚/乾冰) 向無水 THF (100 mL) 中的 2-(4-溴代-2-叔-丁基苯氧基)乙酸溶液 (2.86 g, 10 mmol) 緩慢加入在甲苯 1.8 M (7 mL, 12.5 mmol) 中的苯基鋰。5 分鐘之後，向該混合物加入 n-BuLi (2.5 M, 己烷中) (5.2 mL, 13 mmol)。緩慢地形成一混濁懸浮液。加入 BuLi 之後 20 分鐘，向該混合物吹入二氧化硫氣流持續 15 min。然後將該反應混合物加熱至室溫並且在真空下除去溶劑。將亞磺酸鹽殘留物溶解在水 (15 mL)、乙酸 (8 mL)、以及 MeOH (20 mL) 中，之後加入 2-氯丙烯腈 (1.3 g, 15 mmol)。將生成的混合物在室溫下攪拌過夜。除去有機溶劑並且用 20 mL 水稀釋殘留物。用飽和 K_2HPO_4 水溶液將該溶液調節至 pH 5-6，然後用二氯甲烷 (2 x 50 mL) 萃取並且在 MgSO_4 上乾燥。過濾之後，濾液用三乙胺 (2.8 mL, 20 mmol) 攪拌 1 h。將該溶液用 10% 檸檬酸水溶液和鹽水洗滌，然後在 MgSO_4 上乾燥。最終產物藉由快速柱色譜 (矽膠，二氯甲烷/乙酸乙酯，梯度) 純化以提供作為白色固體的 [2-叔-丁基-4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯氧基]-乙酸 (1.03 g, 32%)。LCMS (ESI): $m/z = 322$ (M-H)-; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 13.19 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, $J = 16.6$ Hz), 7.74 (dd, 1H, $J = 2.3, 8.7$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.18 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.84 (d, 1H, $J = 16.6$ Hz), 4.90 (s, 2H), 1.40 (s, 9H); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 169.3, 161.4, 149.8, 139.0, 128.6, 128.5, 126.4, 114.7, 113.3, 110.7, 64.9, 34.9, 29.0。

實施例 62

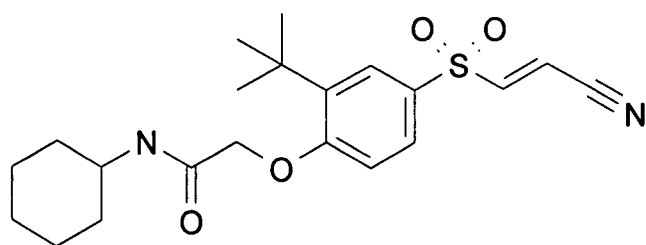


1-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺基)-苯基]-環丙烷羧酸

在氮氣下在 -80°C (乙醚/乾冰) 向無水 THF (50 mL) 中的 1-(4-溴苯基)環丙烷羧酸 (1.0 g, 4.15 mmol) 緩慢加入在甲苯 1.8 M (2.77 mL, 4.98 mmol) 中的苯基鋰。5 分鐘之後，向該混合物加入 n-BuLi (2.5 M, 己烷中) (2.2 mL, 5.4 mmol)。緩慢形成一混濁懸浮液。加入 BuLi 之後 20 分鐘，向該混合物吹入二氧化硫氣流持續 10 min。然後將該反應混合物加熱至室溫並且在真空下除去溶劑。將亞磺酸鹽殘留物溶解在水 (10 mL)、乙酸 (5 mL)、以及 MeOH (15 mL) 中，之後加入 2-氯丙烯腈 (0.54 g, 6.23 mmol)。將生成的混合物在室溫下攪拌過夜。除去有機溶劑，用 20 mL 的水稀釋該殘留物。該溶液用飽和 K_2HPO_4 水溶液調整至 pH 5-6，然後用二氯甲烷 (2 x 30 mL) 萃取並且在 MgSO_4 上乾燥。過濾之後，濾液用三乙胺 (1.16 mL, 8.3 mmol) 攪拌 1 h。將該溶液用 10% 檸檬酸水溶液和鹽水洗滌，然後在 MgSO_4 上乾燥。最終產物藉由快速柱色譜 (矽膠，二氯甲烷/乙酸乙酯，梯度) 純化以提供作為白色固體的 1-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺基)-苯基]-環丙烷羧酸 (112 mg, 10%)。LCMS (ESI): m/z = 232 (M-CO₂H)-; ¹H-NMR

(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.59 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, J = 16.6 Hz), 7.83 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.66 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.91 (d, 1H, J = 16.6 Hz), 1.51 (m, 2H), 1.22 (m, 2H)。

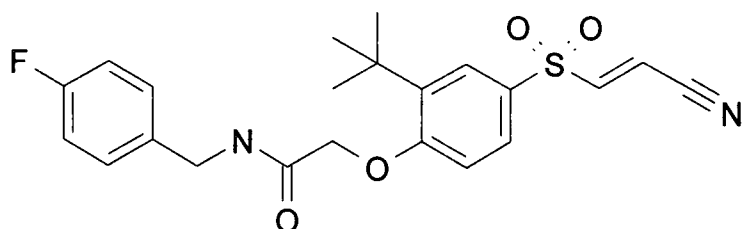
實施例 63



2-[2-叔-丁基-4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯氧基]-N-環己基-乙醯胺

將在乙腈 (0.70 mL) 中的 [2-叔-丁基-4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯氧基]-乙酸 (57 mg, 0.18 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (41.0 mg, 0.214 mmol)、1-羥基苯並三唑 (5.1 mg, 0.038 mmol) 以及環己胺 (25 μ L, 0.22 mmol) 在室溫下攪拌 5 h，然後過濾，用 DMSO (0.3 mL) 沖洗小瓶，濾液藉由質量定向 HPLC (25%-95% MeCN: 水，二者均含有 0.1% TFA) 純化以提供作為灰白色凍乾劑的 2-[2-叔-丁基-4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯氧基]-N-環己基-乙醯胺 (27 mg; 38%)。LCMS (ESI): m/z = 405 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.22 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.94 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.74 (dd, 1H, J = 2.4, 7.8 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 4.67 (s, 2H), 3.60 (m, 1H), 1.6-1.8 (m, 4H), 1.55 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.1-1.3 (m, 5H)。

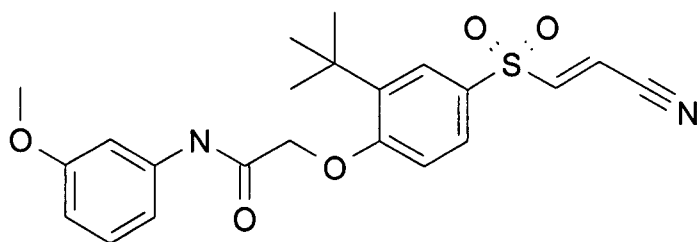
實施例 64



2-[2-叔-丁基-4-((E)-2-氟基-乙烯磺醯基)-苯氧基]-N-(4-氟-苄基)-乙醯胺

將在乙腈 (2.0 mL) 中的 [2-叔-丁基-4-((E)-2-氟基-乙烯磺醯基)-苯氧基]-乙酸 (104 mg, 0.322 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (77 mg, 0.40 mmol)、1-羥基苯並三唑 (51 mg, 0.38 mmol) 以及 4-氟-苄胺 (45 μ L, 0.40 mmol) 在室溫下攪拌 1 h, 然後加入到 ISCO 預裝載筒 (5 g) 中並且進行色譜 (ISCO 12 g, 0-20% 乙酸乙酯: 己烷)。一些乙腈以及一些 HOBt 與產品一起洗脫。濃縮含有產品的餾分, 用 MeCN 和 DCM (各 3 mL) 稀釋並且用大孔碳酸酯樹脂處理 1 h。過濾和濃縮之後, 將殘留物溶解在 MeCN 中, 用水稀釋, 然後凍乾以提供作為灰白色凍乾劑的 2-[2-叔-丁基-4-((E)-2-氟基-乙烯磺醯基)-苯氧基]-N-(4-氟-苄基)-乙醯胺 (64 mg, 46%)。LCMS (ESI): 431 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8.63 (t, 1H, $J = 5.9$ Hz), 8.23 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 7.74 (dd, 1H, $J = 2.4, 8.7$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.32 (m, 2H), 7.1-7.2 (m, 3H), 6.84 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 4.79 (s, 2H), 4.33 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz), 1.38 (s, 9H)。

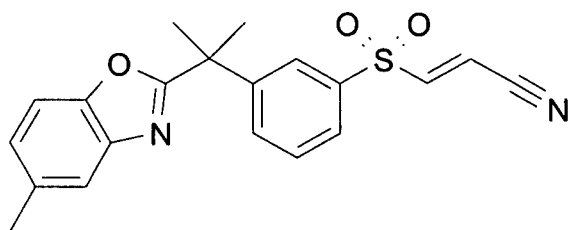
實施例 65



2-[2-叔-丁基-4-((E)-2-氰基-乙烯磺酰基)-苯氧基]-N-(3-甲氧基-苯基)-乙酰胺

將在乙腈 (1.0 mL) 中的 [2-叔-丁基-4-((E)-2-氰基-乙烯磺酰基)-苯氧基]-乙酸 (81 mg, 0.25 mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (58.3 mg, 0.304 mmol)、1-羥基苯並三唑 (22 mg, 0.16 mmol) 以及 3-甲氧基苯胺 (35 μ L, 0.31 mmol) 在室溫下攪拌 5 h, 然後過濾, 用 DMSO (0.3 mL) 沖洗小瓶並且將濾液藉由製備 HPLC (25%-95% MeCN: 水, 二者均含有 0.1% TFA) 純化以提供作為白色凍乾劑的 2-[2-叔-丁基-4-((E)-2-氰基-乙烯磺酰基)-苯氧基]-N-(3-甲氧基-苯基)-乙酰胺 (41 mg; 38%)。LCMS (ESI): 429 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 10.26 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 7.77 (dd, 1H, $J = 2.4, 8.6$ Hz), 7.69 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.30 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.17 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.12 (m, 1H), 6.84 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 6.67 (dd, 1H, $J = 2.5, 8.2$ Hz), 4.95 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。

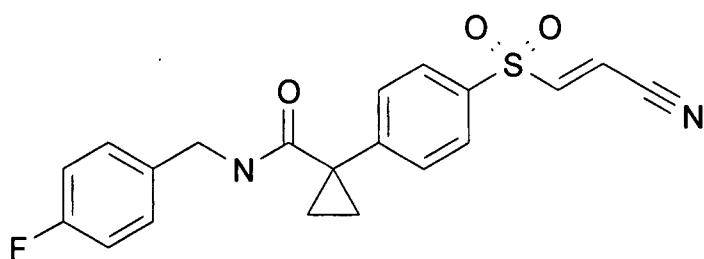
實施例 66



(E)-3-{3-[1-甲基-1-(5-甲基-苯並噁唑-2-基)-乙基]-苯磺醯}-丙烯腈；與三氟醋酸的化合物

將 1-羥基苯並三唑 (40.5 mg, 0.300 mmol)、2-[3-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (78.5 mg, 0.281 mmol)、以及 2-胺基-4-甲基-苯酚 (38.5 mg, 0.313 mmol) 在乙腈 (2.0 mL) 中混合並且在一小瓶中攪拌 6 h，然後加入乙酸 (3.0 mL, 53 mmol) 並且將該混合物在一密封的小瓶中在 90°C 加熱 4 天。將該混合物在真空下濃縮，在 DMSO 中溶解並且藉由製備的質量定向 HPLC (25%-75% MeCN：水，二者均含有 0.1% TFA) 純化以提供作為略帶紫色的白色凍乾劑的 (E)-3-{3-[1-甲基-1-(5-甲基-苯並噁唑-2-基)-乙基]-苯磺醯}-丙烯腈；與三氟乙酸的化合物 (15 mg; 11%)。LCMS (ESI): $m/z = 367$ (M+H)⁺; ¹H-NMR (CD₃CN, 400 MHz) δ 7.84 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.51 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 7.38 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.17 (m, 1H), 6.60 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 2.44 (s, 3H), 1.88 (s, 6H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 170.3, 148.9, 148.6, 147.2, 140.6, 137.9, 133.9, 132.8, 130.4, 126.8, 126.1, 124.7, 119.6, 114.6, 112.4, 110.2, 41.6, 27.3, 20.9。

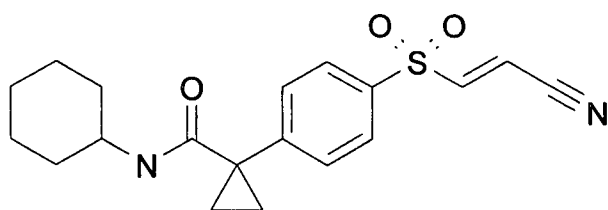
實施例 67



1-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺酰基)-苯基]-環丙烷羧酸 4-氟-苄胺

將 1-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺酰基)-苯基]-環丙烷羧酸 (51 mg, 0.18 mmol)、4-氟-苄胺 (24.2 μ L, 0.213 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (42.3 mg, 0.221 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (29 mg, 0.21 mmol) 在乙腈 (1.0 mL) 中混合，並且該反應混合物在室溫下攪拌 60 min。用 0.5 mL 的 DMSO 稀釋該反應物、過濾並且藉由質量定向 HPLC 使用 25%-75% AcN/水梯度 (二者均含有 0.1% TFA 作為洗脫溶劑) 純化以提供作為白色泡沫的 1-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺酰基)-苯基]-環丙烷羧酸 4-氟-苄胺 (49 mg; 69%)。LCMS (ESI): m/z = 385 (M+H)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.23 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.87 (m, 2H), 7.66 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 6.90 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 4.18 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 1.42 (dd, 2H, J = 4.2, 7.0 Hz), 1.08 (dd, 2H, J = 4.2, 7.0 Hz)。LCMS = 385 (M+H)。

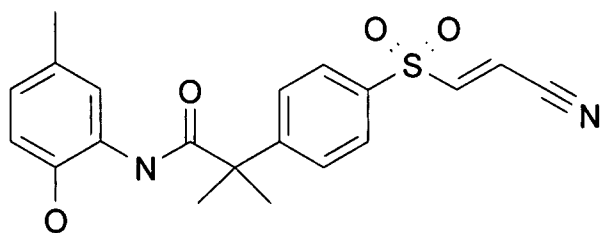
實施例 68



將 1-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺基)-苯基]-環丙烷羧酸環己胺

將 1-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺基)-苯基]-環丙烷羧酸 (37 mg, 0.13 mmol)、環己胺 (18 μ L, 0.16 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (32 mg, 0.17 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (23 mg, 0.17 mmol) 在乙腈 (1.0 mL) 中混合，並且將該反應混合物在室溫下攪拌 60 min。用 0.3 mL 的 DMSO 稀釋該反應物，過濾並且藉由質量定向 HPLC 使用 25%-75% MeCN/水梯度 (二者均含有 0.1% TFA 作為洗脫溶劑) 純化以提供作為白色泡沫的 1-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺基)-苯基]-環丙烷羧酸環己胺 (26 mg; 54%)。LCMS (ESI): m/z = 359 (M+H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.23 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.84 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.90 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 3.54 (m, 1H), 1.63 (m, 4H), 1.53 (m, 1H), 1.37 (dd, 2H, J = 4.4, 7.0 Hz), 1.05 (dd, 2H, J = 4.4, 7.0 Hz), 1.02 (m, 1H)。LCMS = 359 (M+H)。

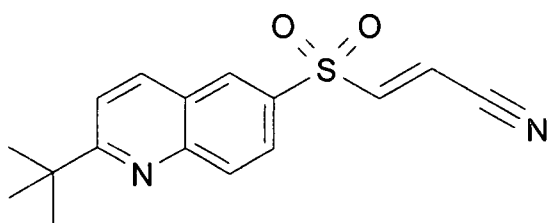
實施例 69



2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺酰基)-苯基]-N-(2-羥基-5-甲基-苯基)-異丁醯胺

將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺酰基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (256 mg, 0.916 mmol)、2-胺基-4-甲基-苯酚 (0.133 g, 1.08 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (221 mg, 1.15 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (124 mg, 0.916 mmol) 溶解在乙腈 (7.0 mL) 中，並且將該反應混合物在室溫下攪拌 48 h。將該反應物濃縮至大約 1 mL，然後用 DMSO 稀釋並且藉由質量定向 HPLC (25%-75% MeCN：水，二者均含有 0.1% TFA) 純化。分離出作為淺褐色凍乾劑的 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺酰基)-苯基]-N-(2-羥基-5-甲基-苯基)-異丁醯胺 (78 mg; 22%)。LCMS (ESI): $m/z = 385$ ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.42 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 7.91 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.76 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.53 (s, 1H), 6.91 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 6.74 (dd, 1H, $J = 2.5, 8.1$ Hz), 6.70 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 2.17 (s, 3H), 1.62 (s, 6H)。

實施例 70



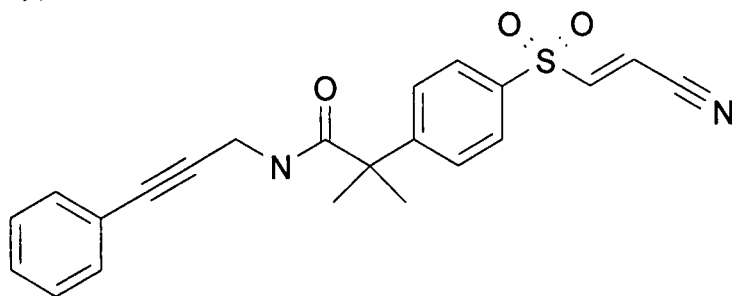
(E)-3-(2-叔-丁基-喹啉-6-磺酰)-丙烯腈

a) 將氫氧化鉀 (0.322 g, 5.74 mmol) 和水 (1.3 mL) 加入到在室溫下的 2-胺基-5-溴-苯甲醛 (0.933 g, 4.66 mmol) 和 3,3-二甲基-2-丁酮 (0.700 mL, 5.60 mmol) 的混合物中。5 分鐘之後，將該混合物在回流下加熱 3 h。將該混合物用水 (40 mL) 稀釋然後用 DCM (40 mL, 2 X 20 mL) 萃取。將有機提取物用鹽水 (20 mL) 洗滌，在硫酸鈉上乾燥，過濾，然後在真空下濃縮。純化殘留物 (DCM 裝載至 24 g 裝載筒，然後 ISCO 40 g, 0-20% 乙酸乙酯：己烷) 以提供作為一帶有小結晶的黃色油的 6-溴-2-叔-丁基-喹啉 (0.97 g; 64%)。

b) 在氮氣下在 -80°C (乙醚/乾冰) 向無水 THF (50 mL) 中的 6-溴-2-叔-丁基喹啉 (1 g, 3.8 mmol) 溶液緩慢加入 n-BuLi (2.5 M, 在己烷中) (2 mL, 4.94 mmol)。緩慢形成一混濁懸浮液。加入 BuLi 之後 20 分鐘，向該混合物吹入二氧化硫氣流持續 15 min。然後將該反應混合物加熱至室溫，在減壓下除去溶劑。將亞磺酸鹽殘留物溶解在水 (10 mL)、乙酸 (5 mL)、以及 MeOH (15 mL) 中，之後加入 2-氯丙烯腈 (0.54 g, 6.23 mmol)。將生成的混合物在室溫下攪拌過夜。除去有機溶劑並且用 20 mL 的水稀釋殘留物。用飽和 K₂HPO₄ 水溶液將該溶液調節至 pH 5-6，然後用二氯

甲烷 (2 x 50 mL) 萃取並且在 MgSO_4 上乾燥。過濾之後，將濾液用三乙胺 (1.16 mL, 8.3 mmol) 攪拌 1 h。用 10% 檸檬酸水溶液和鹽水洗滌該溶液，然後在 MgSO_4 上乾燥。最終產物藉由快速柱色譜 (矽膠，二氯甲烷/乙酸乙酯，梯度) 純化以提供作為白色固體的 (E)-3-(2-叔-丁基-喹啉-6-磺醯)-丙烯腈 (0.68 g, 59%)。LCMS (ESI): $m/z = 301$ ($M+H$)⁺; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 8.68 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 8.61 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 8.30 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 8.21 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 8.07 (dd, 1H, $J = 2.2, 8.9$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.96 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 1.43 (s, 9H)。

實施例 71

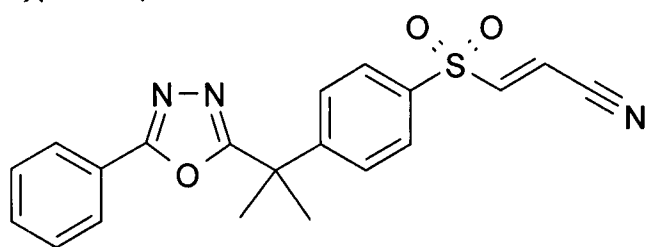


2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(3-苯基-丙炔-2-基)-異丁醯胺

將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (0.254 g, 0.909 mmol)、3-苯基-丙炔-2-基胺鹽酸鹽 (0.272 g, 1.62 mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (0.225 g, 1.18 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (0.019 g, 0.14 mmol) 在乙腈中 (6.0 mL) 混合。1 小時之後，加入 4-甲基嗎啉 (0.100 mL, 0.909 mmol)，由於僅有微量轉

化成醯胺。4 小時之後，在真空下濃縮該混合物至約 1 mL，加入 DMSO (1 mL) 並且過濾該混合物。藉由製備質量定向 HPLC (25%-75% MeCN: 水，二者均含有 0.1% TFA) 純化該濾液，在真空下部分蒸發之後以及凍乾之後提供了 2-[4-((E)-2-氯基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(3-苯基-丙炔-2-基)-異丁醯胺(165 mg; 46%)。LCMS (ESI): $m/z = 393$ (M+H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.22 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 8.08 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 7.86 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.37 (m, 5H), 6.90 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 4.08 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 1.51 (s, 6H)。

實施例 72



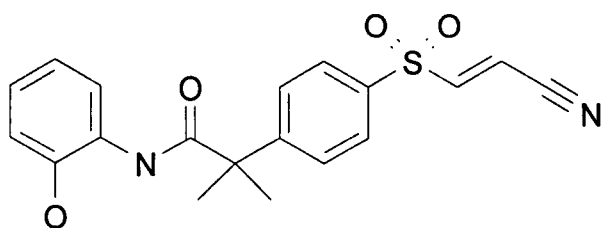
(E)-3-{4-[1-甲基-1-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-乙基]-苯磺醯}-丙炔腈

a) 將 2-[4-((E)-2-氯基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸(0.262 g, 0.938 mmol)、苯甲醯肼(0.160 g, 1.17 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(0.232 g, 1.21 mmol)以及 1-羥基苯並三唑(0.019 g, 0.14 mmol)溶解在乙腈(6.0 mL)中，並且將該反應混合物在室溫下攪拌 4 h。將該混合物傾倒進乙酸乙酯中(60 mL)，用 1N HCl (20 mL)和鹽水(20 mL)洗滌，在硫酸鈉上乾燥，過濾，

並且在真空下濃縮。在下一步中使用苯甲酸 N'-{2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺基)-苯基]-2-甲基-丙基}-噁肼而不進行純化。

b) 將苯甲酸 N'-{2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺基)-苯基]-2-甲基-丙基}-噁肼 (324 mg, 0.815 mmol) 溶解在 1,4-二噁烷 (12.0 mL) 中並且加入磷磺氯 (0.500 mL, 5.36 mmol), 將該混合物在 90°C 加熱 2 h, 然後冷卻至室溫並且用乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋。用飽和 NaHCO₃ (25 mL) 和鹽水 (10 mL) 洗滌該混合物, 在硫酸鈉上乾燥, 過濾, 並且在真空下濃縮。將殘留物溶解在 DCM 中並且施用於 ISCO 筒 (5 g) 上並且純化 (ISCO 24 g, 0-50% 乙酸乙酯: 己烷類), 在濃縮含有產品的餾分之後提供一泡沫。將該泡沫溶解在 MeCN 和水中, 然後凍乾從而產生作為白色固體的 (E)-3-{4-[1-甲基-1-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-乙基]-苯磺基}-丙烯腈 (223 mg, 72%)。LCMS (ESI): m/z = 380 (M+H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.22 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 7.97 (m, 2H), 7.90 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.70 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.55-7.65 (m, 3H), 6.91 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 1.86 (s, 6H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 170.5, 164.5, 151.6, 149.0, 136.2, 132.0, 129.4, 128.6, 127.5, 126.6, 123.3, 114.5, 112.3, 40.2, 27.1。

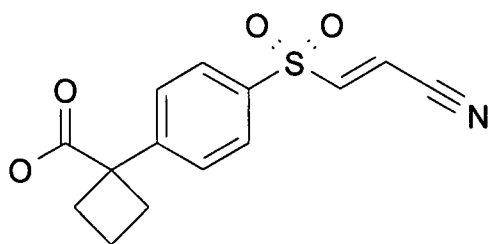
實施例 73



2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺基)-苯基]-N-(2-羥基-苯基)-異丁醯胺

將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺基)-苯基]-2-甲基-丙酸 (0.336 g, 1.20 mmol)、2-胺基苯酚 (0.234 g, 2.14 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (0.298 g, 1.56 mmol) 以及 1-羥基苯並三唑 (0.162 g, 1.20 mmol) 溶解在乙腈中 (11.1 mL)，並且將該反應混合物在室溫下攪拌 20 h。將該混合物傾倒在乙酸乙酯中 (200 mL)，用 1N HCl (25 mL) 和鹽水 (50 mL) 洗滌，在硫酸鈉上乾燥，過濾，並且在真空下濃縮。將殘留物施加到 ISCO 裝載筒 (24 g) 上作為一 DCM 溶液並且在矽膠上 (ISCO 40 g, 5%-50% 乙酸乙酯：己烷類) 純化以產生作為灰白色固體的 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺基)-苯基]-N-(2-羥基-苯基)-異丁醯胺 (213 mg, 48%)。LCMS (ESI): m/z = 371 (M+H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.70 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 7.91 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.77 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.70 (dd, 1H, J = 1.5, 8.0 Hz), 6.88-6.96 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H, J = 1.5, 8.0 Hz), 6.75 (dd, 1H, J = 1.2 Hz, 7.5 Hz), 1.62 (s, 6H)。

實施例 74

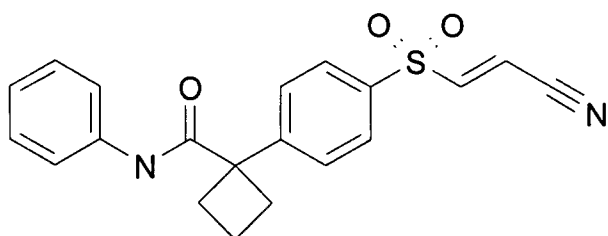


1-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺酰基)-苯基]-環丁烷羧酸

在氮氣下在 -80°C (乙醚/乾冰) 向無水 THF (150 ml) 中的 1-(4-溴苯基)環丁烷羧酸 (5.1 g, 20 mmol) 溶液緩慢加入在甲苯 1.8 M (13.9 mL, 25 mmol) 中的苯基鋰。5 分鐘之後，向該混合物加入 n-BuLi (2.5 M, 在己烷中) (10.4 mL, 26 mmol)。緩慢形成一混濁懸浮液。加入 BuLi 之後二十分鐘，向該混合物吹入二氧化硫氣流持續 15 min。然後將該反應混合物加熱至室溫並且在真空下除去溶劑。將亞磺酸鹽殘留物溶解在水 (30 ml)、乙酸 (16 ml)、以及 MeOH (40 ml) 中，之後加入 2-氯丙烯腈 (2.6 g, 30 mmol)。將生成的混合物在室溫下攪拌過夜。除去有機溶劑並且用 20 ml 的水稀釋殘留物。用飽和 K_2HPO_4 水溶液調整該溶液至 pH 5-6，然後用二氯甲烷 (2 x 100 ml) 萃取，在 MgSO_4 上乾燥。過濾之後，濾液用三乙胺 (5.6 mL, 40 mmol) 攪拌 1 h。將該溶液用 10% 檸檬酸水溶液和鹽水洗滌，在 MgSO_4 上乾燥。最終產物藉由快速柱色譜 (矽膠，二氯甲烷/乙酸乙酯，梯度) 純化從而產生作為白色固體的 1-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺酰基)-苯基]-環丁烷羧酸 (1.52 g, 26%)。LCMS (ESI): $m/z = 246$ ($\text{M}-\text{CO}_2\text{H}$) $^{+}$; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 12.66 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 7.88 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.58 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 6.91 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz),

2.75 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.81 (m, 1H);
 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 175.5, 151.4, 149.1,
 135.5, 128.2, 127.8, 114.6, 112.0, 52.0, 31.8, 16.1。

實施例 75

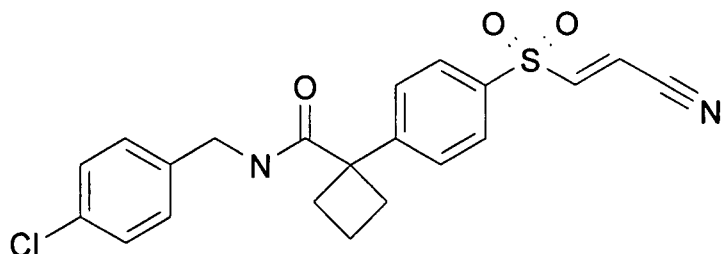


1-[4-((E)-2-氰基-2-乙烯磺醯基)-苯基]-環丁烷羧酸苯醯胺

在一小瓶中將在乙腈 (0.5 mL) 中的 1-[4-((E)-2-氰基-2-乙烯磺醯基)-苯基]-環丁烷羧酸 (58 mg, 0.20 mmol)、1-羥基苯並三唑 (6 mg, 0.04 mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (51 mg, 0.27 mmol) 以及苯胺 (21 μL , 0.23 mmol) 在室溫下攪拌 1 h。將該混合物用 DMSO (0.2 mL) 稀釋，過濾，並且藉由質量定向 HPLC 純化以提供 1-[4-((E)-2-氰基-2-乙烯磺醯基)-苯基]-環丁烷羧酸苯醯胺 (34 mg; 47%)。LCMS (ESI): m/z = 367 ($M+H$) $^{+}$; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.55 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.91 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.77 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.58 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.90 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 2.90 (M, 2H), 2.53 (m, 2H), 1.86 (m, 2H); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 172.6, 151.6, 149.1, 139.0, 135.5, 128.5, 128.3, 127.6, 123.5, 119.9, 114.6, 112.0, 54.1, 32.2,

15.7。

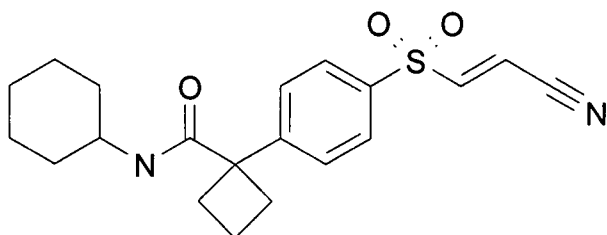
實施例 76



1-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-環丁烷羧酸 4-氯-苄胺

在一小瓶中將在乙腈 (1.0 mL) 中的 1-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-環丁烷羧酸 (62 mg, 0.21 mmol)、1-羥基苯並三唑 (6 mg, 0.04 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (52 mg, 0.27 mmol) 以及 p-氯苄胺 (31 μ L, 0.25 mmol) 在室溫下攪拌 4 h。將該混合物在真空下濃縮，用 DMSO (0.6 mL) 稀釋，過濾，並且藉由質量定向 HPLC 純化以提供 1-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-環丁烷羧酸 4-氯-苄胺 (44 mg; 50%)。LCMS (ESI): m/z = 367 (M+H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.37 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.25 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.89 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.28 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.06 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 4.19 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 2.78 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.84 (m, 2H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 173.8, 152.2, 149.2, 138.7, 135.4, 131.1, 128.5, 128.13, 128.08, 127.5, 114.6, 112.0, 53.3, 41.7, 32.1, 16.0。

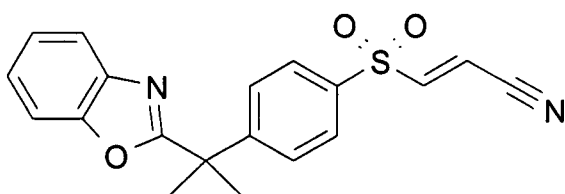
實施例 77



1-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-環丁烷羧酸環己胺

在一小瓶中將在乙腈 (1.0 mL) 中的 1-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-環丁烷羧酸 (58 mg, 0.20 mmol)、1-羥基苯並三唑 (6 mg, 0.04 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (51 mg, 0.27 mmol) 以及環己胺 (26 μ L, 0.23 mmol) 在室溫下攪拌。5 小時之後，將該混合物傾倒入乙酸乙酯中，用 1N HCl 和鹽水洗滌，在硫酸鈉上乾燥，過濾，然後濃縮。純化殘留物以提供 1-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-環丁烷羧酸環己胺 (32 mg; 43%)。LCMS (ESI): m/z = 373 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.23 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.86 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.90 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 3.46 (m, 1H), 2.74 (M, 2H), 2.35 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.57 (m, 5H), 1.0-1.2 (m, 5H)。

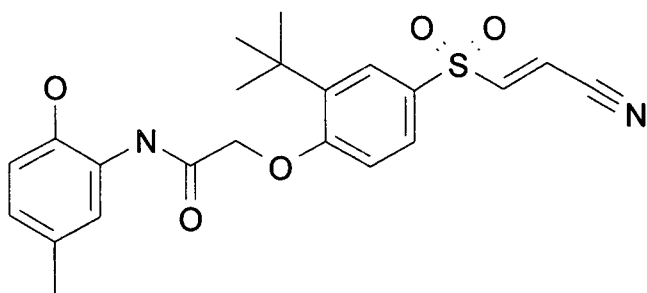
實施例 78



(E)-3-[4-(1-苯並噁唑-2-基-1-甲基-乙基)-苯磺醯]-丙烯腈

在一小瓶中將 2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(2-羥基-苯基)-異丁醯胺 (99 mg, 0.27 mmol) 和甲磺酸 (0.50 mL, 7.7 mmol) 在 1,4-二噁烷 (3.0 mL) 中在 90°C 下加熱 24 h。將該混合物冷卻至室溫，在乙酸乙酯 (60 mL) 與飽和碳酸氫鈉 (60 mL) 之間進行分離。分離之後，用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取該水溶液，然後用鹽水 (50 mL) 洗滌合併的有機物，在硫酸鈉上乾燥，過濾，並且在真空下濃縮。將殘留物溶解在 DCM 中並且施加到 ISCO 筒 (5 g) 上，之後藉由色譜法 (ISCO 40 g, 0-40% 乙酸乙酯：己烷類) 純化以提供作為白色固體的 (E)-3-[4-(1-苯並噁唑-2-基-1-甲基-乙基)-苯磺醯]-丙烯腈 (55% 產量)。LCMS (ESI): m/z = 353 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.22 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.89 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.78 (m, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 6.90 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 1.86 (s, 6H); ¹³C-NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 170.2, 152.3, 150.4, 149.0, 140.4, 136.0, 128.5, 127.6, 125.2, 124.5, 119.8, 114.6, 112.2, 110.9, 41.9, 27.3。

實施例 79



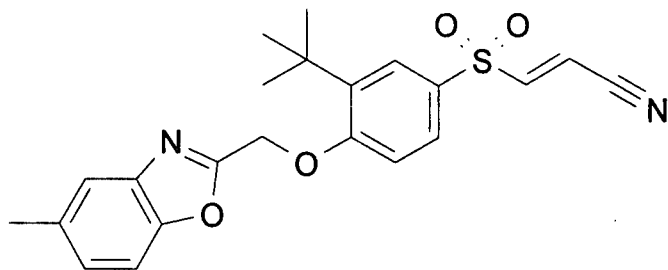
2-[2-叔-丁基-4-((E)-2-氰基-乙烯磺基)-苯氧基]-N-(2-羥基-5-甲基-苯基)-乙醯胺

將 [2-叔-丁基-4-((E)-2-氰基-乙烯磺基)-苯氧基]-乙酸 (186 mg, 0.575 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (138 mg, 0.719 mmol)、1-羥基苯並三唑 (85.5 mg, 0.633 mmol)、以及 2-胺基-4-甲基-苯酚 (0.142 g, 1.15 mmol) 在乙腈 (6.0 mL) 中混合並且在一小瓶中攪拌 3 h。然後將該混合物加入到乙酸乙酯 (100 mL) 中並且用 1N HCl (15 mL) 和鹽水 (20 mL) 洗滌。在硫酸鈉上乾燥有機物，用己烷 (20 mL) 稀釋，並且通過 4 mL 矽膠 (己烷床) 過濾，用 60 mL 的 1:1 乙酸乙酯:己烷沖洗。濾液在真空下濃縮，溶解在 DCM 中並且施加到 ISCO 筒 (5 g) 上並且純化 (ISCO 24 g, 0-50% 乙酸乙酯:己烷類) 以提供 2-[2-叔-丁基-4-((E)-2-氰基-乙烯磺基)-苯氧基]-N-(2-羥基-5-甲基-苯基)-乙醯胺 (0.195 g; 79%)。LCMS (ESI): $m/z = 429$ ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.80 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 7.89 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H, $J = 2.4, 8.7$ Hz), 7.71 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.25 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.84 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 6.75 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.44 (s, 9H); ¹³C-NMR

•

C#CCCC(=O)N1C(C)(C)C1C2=CC=C(C=C2)S(=O)(=O)C#CC#N

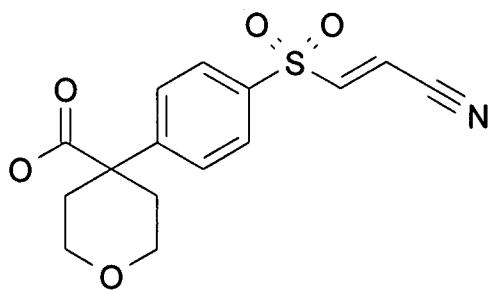
實施例 81



(E)-3-[3-叔-丁基-4-(5-甲基-苯並噁唑-2-基甲氧基)-苯磺醯]-丙烯腈

將 2-[2-叔-丁基-4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯氧基]-N-(2-羥基-5-甲基-苯基)-乙醯胺 (0.178 g, 0.415 mmol) 在 1,4-二噁烷 (6.0 mL) 與甲磺酸 (1.0 mL, 15 mmol) 中在 90°C 下加熱 8 h。將該混合物冷卻至室溫，攪拌 48 h，然後用另外的甲磺酸 (1 mL) 處理並且在 90°C 下加熱 3 h。將該混合物冷卻並且加入到乙酸乙酯 (80 mL) 和飽和 NaHCO₃ (40 mL) 中。分離各層，用鹽水 (20 mL) 洗滌有機物，在硫酸鈉上乾燥，過濾，並且在真空下濃縮。將殘留物溶解在 DCM 中，施加到 ISCO 筒 (5 g) 上並且純化 (ISCO 40 g, 0-40% 乙酸乙酯：己烷類) 以提供 (E)-3-[3-叔-丁基-4-(5-甲基-苯並噁唑-2-基甲氧基)-苯磺醯]-丙烯腈 (86 mg; 50%)。LCMS (ESI): m/z = 411 (M+H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.23 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 7.80 (dd, 1H, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.61 (m, 1H), 7.46 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.26 (dd, 1H, J = 1.2, 8.4 Hz), 6.85 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 5.67 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)。

實施例 82

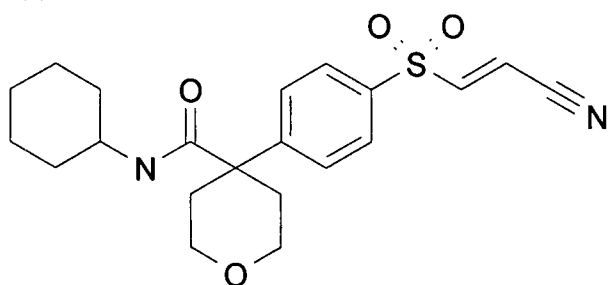


4-[4-((E)-2-氰基-2-丙烯磺基)-苯基]-四氫-吡喃-4-羧酸

在氮氣下在 -80°C (乙醚/乾冰) 向無水 THF (100 ml) 中的 1-(4-溴苯基)四氫-2H-吡喃-4-羧酸 (2.85 g, 10 mmol) 緩慢加入在甲苯 1.8 M (7 mL, 12.5 mmol) 中的苯基鋰。5 分鐘之後，向該混合物加入 n-BuLi (2.5 M, 在己烷中) (5.2 mL, 13 mmol)。緩慢形成一混濁懸浮液。加入 BuLi 之後二十分鐘，向該混合物吹入二氧化硫氣流持續 15 min。然後將該反應混合物加熱至室溫，在真空下除去溶劑。將亞磺酸鹽殘留物溶解在水 (15 ml)、乙酸 (8 ml)、以及 MeOH (20 ml) 中，之後加入 2-氯丙烯腈 (1.3 g, 15 mmol)。將生成的混合物在室溫下攪拌過夜。除去有機溶劑並且用 20 ml 的水稀釋殘留物。該溶液用飽和 K_2HPO_4 水溶液調節至 pH 5-6，然後用二氯甲烷 (2 x 50 ml) 萃取，在 MgSO_4 上乾燥。過濾之後，濾液用三乙胺 (2.8 mL, 20 mmol) 攪拌 1 h。該溶液用 10% 檸檬酸水溶液和鹽水洗滌，在 MgSO_4 上乾燥。最終產物藉由快速柱色譜 (矽膠，二氯甲烷/乙酸乙酯，梯度) 純化從而產生作為白色固體的 4-[4-((E)-2-氰

基-乙烯磺基)-苯基]-四氫-吡喃-4-羧酸 (0.87 g, 27%)。LCMS (ESI): m/z = 276 (M-CO₂H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 13.00 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 7.91 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.74 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 3.82 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.88 (m, 2H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 174.3, 150.2, 149.0, 136.1, 128.4, 127.6, 114.6, 112.2, 64.6, 48.5, 33.7。

實施例 83

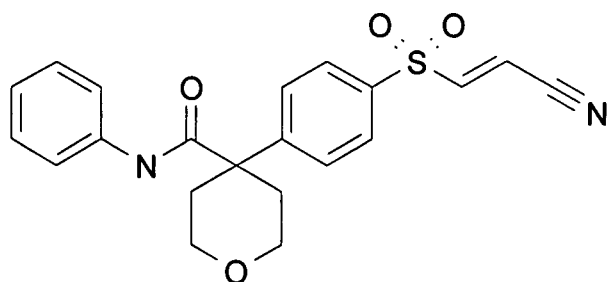


4-[4-((E)-2-氰基-2-乙烯磺基)-苯基]-四氫-吡喃-4-羧酸環己醯胺

將 4-[4-((E)-2-氰基-2-乙烯磺基)-苯基]-四氫-吡喃-4-羧酸 (61 mg, 0.19 mmol)、環己胺 (33 μ L, 0.29 mmol)、1-羥基苯並三唑 (25.6 mg, 0.190 mmol) 以及 N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (46 mg, 0.24 mmol) 在乙腈 (6.0 mL) 中混合並且在室溫下攪拌。4 小時之後，在真空下濃縮該混合物，在 DMSO 中溶解並且藉由質量定向 HPLC (25%-75% MeCN: 水, 0.1% TFA) 純化以提供 4-[4-((E)-2-氰基-2-乙烯磺基)-苯基]-四氫-吡喃-4-羧酸環己醯胺 (39 mg, 51%)。LCMS (ESI): m/z = 403 (M+H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.23 (d, 1H, J = 15.6 Hz),

7.87 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.66 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.45 (d, 1H, 8.0 Hz), 6.91 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 3.77 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.62 (m, 6H), 1.12 (m, 6H)。

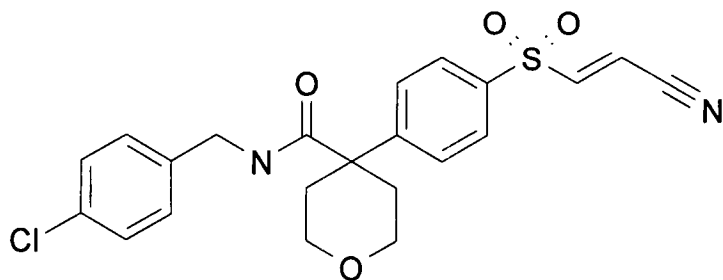
實施例 84



4-[4-((E)-2-氰基-2-烯基磺基)-苯基]-四氫-吡喃-4-羧酸苯胺

將 4-[4-((E)-2-氰基-2-烯基磺基)-苯基]-四氫-吡喃-4-羧酸 (67 mg, 0.21 mmol)、苯胺 (29 μ L, 0.32 mmol)、1-羥基苯並三唑 (7.0 mg, 0.052 mmol) 以及 N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (50.0 mg, 0.261 mmol) 在乙腈 (3.00 mL) 中混合並且在室溫下攪拌。24 小時之後，在真空下濃縮該混合物，在 DMSO 中溶解並且藉由質量定向 HPLC (25%-75% MeCN : 水, 0.1% TFA) 純化以提供 4-[4-((E)-2-氰基-2-烯基磺基)-苯基]-四氫-吡喃-4-羧酸苯胺 (23 mg, 28%)。LCMS (ESI): $m/z = 397$ (M+H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.38 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 7.93 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.76 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.54 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.91 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 3.81 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.00 (m, 2H)。

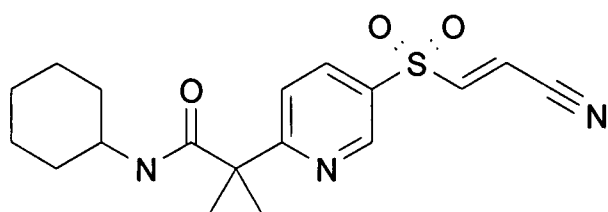
實施例 85



4-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺基)-苯基]-四氫-吡喃-4-羧酸 4-氯-苄胺

將 4-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺基)-苯基]-四氫-吡喃-4-羧酸 (72 mg, 0.22 mmol)、p-氯苄胺 (45 μ L, 0.37 mmol)、1-羥基苯並三唑 (9.0 mg, 0.067 mmol) 以及 N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (57 mg, 0.30 mmol) 在乙腈中 (6.0 mL, 110 mmol) 混合並且在室溫下攪拌。2 小時之後，在真空下濃縮該混合物，在 DMSO 中溶解並且藉由質量定向 HPLC (25%-75% MeCN: 水, 0.1% TFA) 純化以產生 4-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺基)-苯基]-四氫-吡喃-4-羧酸 4-氯-苄胺 (32 mg, 32%)。LCMS (ESI): m/z = 445 (M+H)⁺; ¹H-NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.36 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 8.26 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.90 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.69 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.27 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.03 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.93 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 4.21 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 3.76 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 1.90 (m, 2H)。

實施例 86



2-[5-((E)-2-氰基-2-氧基-乙基)-2-吡啶基]-N-環己基-異丁醯胺

a) 向 25 mL 的 DMF 中的 2-(5-溴吡啶-2-基)-2-甲基丙酸 (1.22 g, 5 mmol) 懸浮液中加入 TEA (2.1 mL, 15 mmol) 和環己胺 (0.86 mL, 7.5 mmol)，之後在室溫下在氮氣下加入丙基磷酸酐 (在 DMF 中的 50% 溶液) (8.9 mL, 15 mmol)。將生成的混合物在室溫下攪拌 2 h。在真空下濃縮該混合物，在 DCM (100 mL) 和鹽水 (50 mL) 中溶解，分離並且在真空下濃縮有機相。該粗製品通過快速柱色譜 (矽膠，二氯甲烷/丙酮，梯度) 純化從而產生作為白色固體的 2-(5-溴-吡啶-2-基)-N-環己基-異丁醯胺 (0.83 g, 51%)。

b) 氮氣下在 -80°C (乙醚/乾冰) 向無水 THF (100 mL) 中的 2-(5-溴-吡啶-2-基)-N-環己基-異丁醯胺 (0.8 g, 3.3 mmol) 緩慢加入在甲苯 1.8 M (2.3 mL, 4.1 mmol) 中的苯基鋰。5 分鐘之後，向該混合物加入 n-BuLi (2.5 M, 在己烷中) (1.7 mL, 4.3 mmol)。緩慢形成一混濁懸浮液。加入 BuLi 之後二十分鐘，向該混合物吹入二氧化硫氣流持續 10 min。然後將反應混合物加熱至室溫並且在真空下除去溶劑。將亞磺酸鹽殘留物溶解在水 (10 mL)、乙酸 (5 mL)、以及 MeOH (15 mL)，之後加入 2-氯丙烯腈 (0.43 g, 5.0

mmol)。將生成的混合物在室溫下攪拌過夜。除去有機溶劑並且用 20 ml 的水稀釋殘留物。用飽和 K_2HPO_4 水溶液調節該溶液至 pH 5-6，然後用二氯甲烷 (2 x 30 ml) 萃取並且在 $MgSO_4$ 上乾燥。過濾之後，濾液用三乙胺 (0.92 mL, 6.6 mmol) 攪拌 1 h。該溶液用 10% 檸檬酸水溶液和鹽水洗滌，然後在 $MgSO_4$ 上乾燥。最終產物藉由快速柱色譜 (矽膠，二氯甲烷/乙酸乙酯，梯度) 純化從而產生作為白色固體的 2-[5-((E)-2-氰基-乙烯磺基)-吡啶-2-基]-N-環己基-異丁醯胺 (182 mg, 15%)。LCMS (ESI): $m/z = 362 (M+H)^+$; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.97 (dd, 1H, $J = 0.6, 2.4$ Hz), 8.28 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 8.24 (dd, 1H, $J = 2.4, 8.5$ Hz), 7.62 (dd, 1H, $J = 0.6, 8.5$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.97 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 3.55 (m, 1H), 1.66 (m, 4H), 1.53 (m, 1H), 1.49 (s, 6H), 1.0-1.2 (m, 5H)。

細胞培養和轉染。BxPc-3 和 Su.86.86 胰腺和 HT-29 結腸以及 A2780 卵巢癌細胞系從 ATCC 購買並且在添加了 10% 的胎牛血清、穀胺醯胺、青黴素和鏈黴素的 DMEM 中培養。所有的細胞在 37°C 在一增濕的培養箱內在 5% CO_2 氣氛下培養。癌細胞系用含有 pLuc-puro (一組成性螢光素酶報告基因) 的反轉錄病毒轉導並且在含有 G418 的介質中選擇。如先前所述進行在載體 pcDNA3 中的全長人 c-FLIP 構建體的瞬間轉染。Scaife 等人癌症研究 2002, 62:6870-78。

細胞存活和粘附分析。將用螢火蟲螢光素酶構建體穩

定轉染的胰腺癌細胞培養物 (BxPc-3 和 Su.86.86) 和結腸癌細胞 (HT-29) 以及卵巢癌 (A2780) 細胞用胰蛋白酶-PBS 短暫懸浮。將 10^5 個細胞覆蓋到在 96 孔板中匯合的人間皮細胞單層上而同時加入不同濃度的本發明的化合物或 DMSO 作用 5 h。兩次用 $100\ \mu\text{l}$ /孔的封閉緩衝液 (1% BSA, 在 PBS 中) 並且再一次地兩次用冰冷的 PBS 小心地將非粘附細胞從該等孔中洗下。如下在一光度計中藉由螢光素酶活性檢測粘附和存活細胞。將細胞溶解在 0.1% TritonX-100、25 mM Gly-Gly (7.8)、 MgSO_4 、4 mM EGTA、以及 1 mM DTT 中。用溶解緩衝液將總蛋白濃度標準化。96 孔微量滴定板的每個孔中加入 50 μl 的細胞溶解產物。每個孔加入 50 μl 的螢光素底物 (Promega)，然後在一光度計中測定光輸出。濃度為 10 μM 的本發明的化合物的結果如表 I 中所示。

無胸腺小鼠癌症研究。動物研究得到猶他州大學和夏威夷大學實驗動物保護和使用委員會的批准並且按照他們的規定執行。在 IP 注射 10^6 懸浮 Su.86.86、BxPc-3、或 HT-29 細胞、或 FLIP-high (CD133+) 之前，隨機地用本發明的化合物 (5 mg/kg) 或相等體積的載體 (DMSO) 腹膜內 (IP) 治療 4 h 無胸腺的 5 周齡的雌性裸小鼠。使小鼠每 3 天連續接受 DMSO 或本發明的化合物 (5 mg/kg) IP，持續 8-9 天。就在生物螢光成像之前，IP 注射在 pH 7.4 的 PBS 中的 10 $\mu\text{l}/\text{gm}$ 的螢火蟲 D-螢光素 (15 mg/ml 原液) (Xenogen)、

200 μ l (原液 = 100 mg/ml) 鹽酸氯胺酮、以及 20 μ l 賽拉嗪 (原液 = 100 mg/ml) 的混合物以便麻醉小鼠並且提供螢光素酶表達癌細胞的底物。使小鼠安樂死並且藉由手術暴露腹腔。用 Xenogen 生物螢光成像系統使腹膜腫瘤植入物成像。用解剖變焦顯微鏡 (dissecting zoom microscope) 以及組織病理學證實每個小鼠的植入物。

參考文獻

Burns, T. F., and El-Deiry, W. S. (2001). Identification of inhibitors of TRAIL-induced death (ITIDs) in the TRAIL-sensitive colon carcinoma cell line SW480 using a genetic approach. *J Biol Chem* 276, 37879-37886.

De Vita, V. T., Hellman, S., and Rosenberg, S. A. (2001). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5 edn (Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins).

Elnemr, A., Ohta, T., Yachie, A., Kayahara, M., Kitagawa, H., Fujimura, T., Ninomiya, I., Fushida, S., Nishimura, G. I., Shimizu, K., and Miwa, K. (2001). Human pancreatic cancer cells disable function of Fas receptors at several levels in Fas signal transduction pathway. *Int J Oncol* 18, 311-316.

Fujiwara, K. (2000). Intraperitoneal chemotherapy and intraperitoneal washing cytology in management of ovarian cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 27 Suppl 2, 354-358.

Johnstone, P. A., and Sindelar, W. F. (1993). Patterns of disease recurrence following definitive therapy of adenocarcinoma of the pancreas using surgery and adjuvant radiotherapy: correlations of a clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27, 831-834.

Kanellos, I., Demetriades, H., Zintzaras, E., Mandrali, A., Mantzoros, I., and Betsis, D. (2003). Incidence and prognostic value of positive peritoneal cytology in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 46, 535-539.

Nakatsuka, A., Yamaguchi, K., Shimizu, S., Yokohata, K., Morisaki, T., Chijiwa, K., and Tanaka, M. (1999). Positive washing cytology in patients with pancreatic cancer indicates a contraindication of pancreatectomy. *Int J Surg Investig* 1, 311-317.

Santala, M., Talvensaari-Mattila, A., and Kauppila, A. (2003). Peritoneal cytology and preoperative serum CA 125 level are important prognostic indicators of overall survival in advanced endometrial cancer. *Anticancer Res* 23, 3097-3103.

Terauchi, F., Moritake, T., Yamamoto, Y., and Ogura, H. (2002). Combination chemotherapy with paclitaxel and intraperitoneal cisplatin for ovarian cancer with disseminated lesions in the peritoneum and the diaphragm. *Int J Clin Oncol* 7, 356-360.

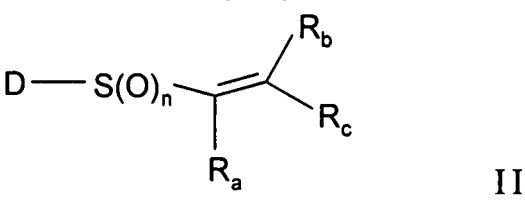
Yachida, S., Fukushima, N., Sakamoto, M., Matsuno, Y., Kosuge, T., and Hirohashi, S. (2002). Implications of peritoneal washing cytology in patients with potentially resectable pancreatic cancer. *Br J Surg* 89, 573-578.

Yu, W., Whang, I., Suh, I., Averbach, A., Chang, D., and Sugarbaker, P. H. (1998). Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer. *Ann Surg* 228, 347-354.

Zhang, L., and Fang, B. (2005). Mechanisms of resistance to TRAIL-induced apoptosis in cancer. *Cancer Gene Ther* 12, 228-237.

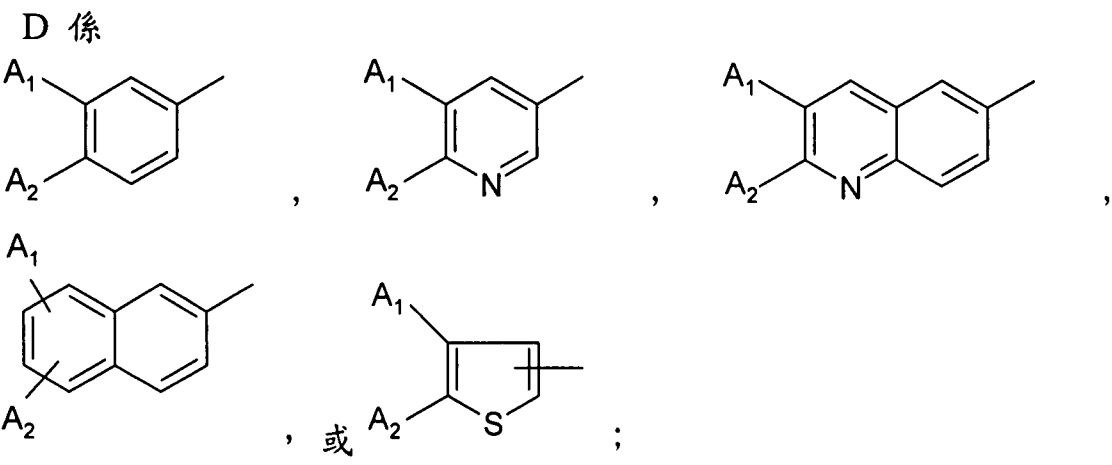
七、申請專利範圍：

1.一種具有式 II 的化合物，



或它的一藥學上可接受的鹽形式，

其中：



Q 係 O 或 S；

R_1 和 R_2 各自獨立地是取代的或未取代的烷基，或者 R_1 和 R_2 與它們附連到其上的碳原子一起形成一個三至七員的取代的或未取代的環烷基環，或者 R_1 和 R_2 與它們附連到其上的碳原子一起形成一個取代的或未取代的雜環烷基；

R_3 係 -OH、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的環烷基、取代的或未取代的環烯烷基、取代的或未取代的烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的雜芳基、取代的或未取代的雜環烷基、取代的或未取代的雜環烷基烷基；或 $-NR_4R_5$ ；

R_4 和 R_5 各自獨立地是氫、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的鏈烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的環氧烷、取代的或未取代的環烷基、取代的或未取代的雜環烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的芳烷基、取代的或未取代的雜芳基、取代的或未取代的雜芳烷基、 $-COO$ 烷基、 $-CO$ 烷基、 $-CO$ 環烷基、 $-NHCO$ 烷基、 $-NHCO$ 芳基、或 $-NHCO$ 環烷基；或者 R_4 和 R_5 與它們附連到其上的原子一起形成一個取代的或未取代的雜環烷基環；

R_6 係取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的雜芳基、取代的或未取代的芳烷基、或者取代的或未取代的雜芳烷基；

R_d 係取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的雜芳基、取代的或未取代的芳烷基、

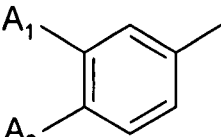
或者取代的或未取代的雜芳烷基；

R_e 和 R_f 獨立地是取代的或未取代的烷基，或者 R_e 和 R_f 與它們附連到其上的碳原子一起形成一個三至七員的取代的或未取代的環烷基環，或者 R_e 和 R_f 與它們附連到其上的碳原子一起形成一個取代的或未取代的雜環烷基；

R_g 係 -OH、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的環烷基、取代的或未取代的環烯烷基、取代的或未取代的烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的雜芳基、取代的或未取代的雜環烷基、取代的或未取代的雜環烷基烷基；或 $-NR_4R_5$ ；並且

R_h 係 H、取代的或未取代的烷基、或者取代的或未取代的苯基；

條件係 A1 或 A2 之一不是氫，並且進一步的條件係



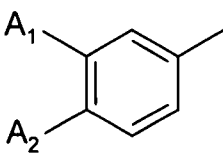
當 D 係



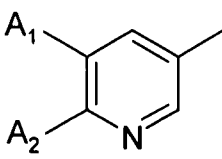
時，n 係 2，並且 R_a 、 R_c 和 A_1 係氫，

並且 R_b 係氰基，那麼 A_2 不是叔丁基。

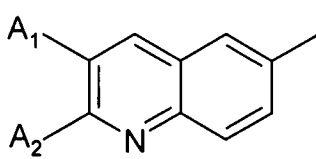
2.如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 D 係



，

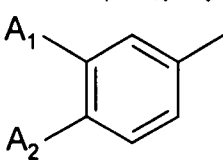


，或



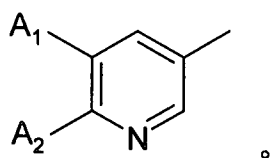
。

3.如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 D 係

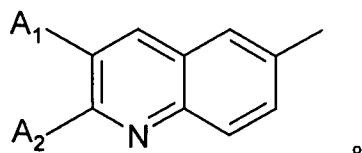


。

4.如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 D 係

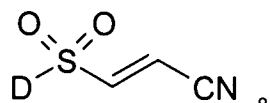


5.如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 D 係

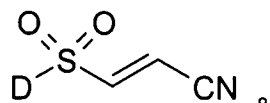


6.如申請專利範圍第 1 至 5 項的任一項所述之化合物，其中 Q 係 O。

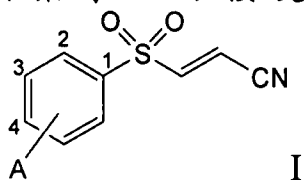
7.如申請專利範圍第 1 至 5 項的任一項所述之化合物，具有式



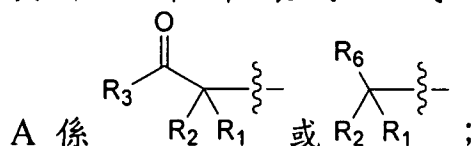
8.如申請專利範圍第 6 項之化合物，具有式



9.如申請專利範圍第 1 項所述之具有式 I 的一化合物、或其藥學上可接受的鹽形式，



其中 A 在苯環的 3-或 4-位置；並且



R_1 和 R_2 各自獨立地是取代的或未取代的烷基，或者 R_1 和 R_2 與它們附連到其上的碳原子一起形成一個三至七員的取代的或未取代的環烷基環

R_3 係 -OH、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的

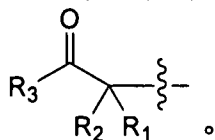
環烷基、取代的或未取代的環烯烷基、取代的或未取代的烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的雜芳基、取代的或未取代的雜環烷基、取代的或未取代的雜環烷基烷基、或者 $-NR_4R_5$ ；

R_4 和 R_5 各自獨立地是 H、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的環氧烷、取代的或未取代的環烷基、取代的或未取代的雜環烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的芳烷基、取代的或未取代的雜芳基、取代的或未取代的雜芳烷基、 $-COO$ 烷基、 $-CO$ 烷基、 $-CO$ 環烷基、 $-NHCO$ 烷基、 $-NHCO$ 芳基、或 $-NHCO$ 環烷基；或者 R_4 和 R_5 與它們附連的原子一起形成一個取代的或未取代的雜環烷基環；並且

R_6 係取代的或未取代的雜芳基。

10. 如申請專利範圍第 9 項所述之化合物，其中 A 在苯環的 4-位置上。

11. 申請專利範圍第 9 項所述之化合物，其中 A 係



12. 如申請專利範圍第 9 項所述之化合物，其中 R_1 和 R_2 各自是 $-CH_3$ 。

13. 如申請專利範圍第 11 項所述之化合物，其中 R_3 係 $-OH$ 。

14. 如申請專利範圍第 11 項所述之化合物，其中 R_3 係取代的或未取代的雜環烷基。

15.如申請專利範圍第 11 項所述之化合物，其中 R_3 係 $-NR_4R_5$ 。

16.如申請專利範圍第 15 項所述之化合物，其中 R_4 係 H。

17.如申請專利範圍第 16 項所述之化合物，其中 R_5 係取代的或未取代的烷基。

18.如申請專利範圍第 16 項所述之化合物，其中 R_5 係取代的或未取代的芳基。

19.如申請專利範圍第 16 項所述之化合物，其中 R_5 係取代的或未取代的芳烷基。

20.如申請專利範圍第 16 項所述之化合物，其中 R_5 係取代的或未取代的雜芳基。

21.如申請專利範圍第 16 項所述之化合物，其中 R_5 係取代的或未取代的雜芳烷基。

22.如申請專利範圍第 16 項所述之化合物，其中 R_5 係取代的或未取代的環烷基。

23.如申請專利範圍第 16 項所述之化合物，其中 R_5 係取代的或未取代的雜環烷基。

24.如申請專利範圍第 16 項所述之化合物，其中 R_5 係取代的或未取代的環氧烷。

25.如申請專利範圍第 16 項所述之化合物，其中 R_5 係 $-NHCO$ 環烷基。

26.如申請專利範圍第 16 項所述之化合物，其中 R_4 和 R_5 與它們附連到其上的原子一起形成一個取代的或未取代

的雜環烷基環。

27.如申請專利範圍第 11 項所述之化合物，其中 R_3 係 $-\text{CH}_3$ 。

28.如申請專利範圍第 27 項所述之化合物，其中 R_5 係取代的或未取代的烷基。

29.如申請專利範圍第 27 項所述之化合物，其中 R_5 係取代的或未取代的芳基。

30.如申請專利範圍第 27 項所述之化合物，其中 R_5 係取代的或未取代的芳烷基。

31.如申請專利範圍第 27 項所述之化合物，其中 R_5 係取代的或未取代的雜芳基。

32.如申請專利範圍第 27 項所述之化合物，其中 R_5 係取代的或未取代的雜芳烷基。

33.如申請專利範圍第 27 項所述之化合物，其中 R_5 係取代的或未取代的環烷基。

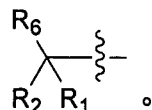
34.如申請專利範圍第 27 項所述之化合物，其中 R_5 係取代的或未取代的雜環烷基。

35.如申請專利範圍第 27 項所述之化合物，其中 R_5 係取代的或未取代的環氧烷。

36.如申請專利範圍第 27 項所述之化合物，其中 R_5 係 $-\text{NHCO}$ 環烷基。

37.如申請專利範圍第 27 項所述之化合物，其中 R_4 和 R_5 與它們附連到其上的原子一起形成一個取代的或未取代的雜環烷基環。

38.如申請專利範圍第 9 項所述之化合物，其中 A 係



39.如申請專利範圍第 38 項所述之化合物，其中 R₁ 和 R₂ 各自是 -CH₃。

40.如申請專利範圍第 38 項所述之化合物，其中 R₆ 係取代的或未取代的噁二唑基。

41.如申請專利範圍第 38 項所述之化合物，其中 R₆ 係取代的或未取代的苯並咪唑基。

42.如申請專利範圍第 38 項所述之化合物，其中 R₆ 係取代的或未取代的苯並噁唑基。

43.如申請專利範圍第 38 項所述之化合物，其中 R₆ 係取代的或未取代的噁唑基。

44.如申請專利範圍第 1 項所述之化合物係：

2-[4-((E)-2-氟基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸；

2-[3-((E)-2-氟基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙酸；

(E)-3-[4-(1,1-二甲基-2-嗎啉-4-基-2-氧-乙基)-苯磺醯]-
丙烯腈；

2-[4-((E)-2-氟基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(2-羥基-乙基)-
異丁醯胺；

2-[4-((E)-2-氟基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-苯基-異丁醯
胺；

N-苄基-2-[4-((E)-2-氟基-乙烯磺醯基)-苯基]-異丁醯
胺；

2-[4-((E)-2-氟基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-吡啶-2-基甲基

-異丁醯胺；

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-異丁基-異丁醯胺；

(E)-3-{4-[1,1-二甲基-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-氧-乙基]-苯磺醯}-丙烯腈；

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-環丙基甲基-異丁醯胺；

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(2,2-二氟-乙基)-異丁醯胺；

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-環己基-異丁醯胺；

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(四氫-吡喃-4-基)-異丁醯胺；

N-(4-氟-苄基)-2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-異丁醯胺；

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-噻吩-2-基甲基-異丁醯胺；

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-((S)-1-苯基-乙基)-異丁醯胺；

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-((R)-1-苯基-乙基)-異丁醯胺；

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(4-氟-苄基)-異丁醯胺；

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-丙炔-2-基-異

丁鹽胺；

(E)-3-{4-[2-(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-1,1-二甲基-2-氧-乙基]-苯磺醯}-丙烯腈；

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(4-吡啶-1-基-苄基)-異丁鹽胺；

N-苄基-2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-甲基-異丁鹽胺；

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(4-甲氧基-苯基)-異丁鹽胺；

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-苄基-異丁鹽胺；

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(3-甲氧基-苯基)-異丁鹽胺；

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(4-胺磺醯基-苄基)-異丁鹽胺；

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(4-甲磺醯-苄基)-異丁鹽胺；

(E)-3-[4-(1,1-二甲基-2-氧-2-哌嗪-1-基-乙基)-苯磺醯]-丙烯腈；

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-((S)-2-羥基-1-苄基-乙基)-異丁鹽胺；

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-((S)-2-氧-氮雜環庚烷-3-基)-異丁鹽胺；

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-[4-(2-甲氧基-

乙氧基甲基)-苯基]-異丁醯胺；

(2-{2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙醯胺基}-乙基)-胺基甲酸叔-丁酯；

(6-{2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙醯胺基}-己基)-胺基甲酸叔-丁酯；

{2-[2-(2-{2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙醯胺基}-乙氧基)-乙氧基]-乙基}-胺基甲酸叔-丁酯；

2-[3-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-環己基-異丁醯胺；

2-[3-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(3-甲氧基-苯基)-異丁醯胺；

2-[3-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(4-氟-苄基)-異丁醯胺；

N-(4-胺基-苄基)-2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-異丁醯胺；

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(3-氟-苄基)-異丁醯胺；

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(2-氟-苄基)-異丁醯胺；

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-異丁醯胺；

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-異丁醯胺；

(3-{2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-2-甲基-丙醯

胺基}-苯氧基)-乙酸；

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺酰基)-苯基]-N-(3-甲氧基-苄基)-異丁酰胺；

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺酰基)-苯基]-N-(2-甲氧基-苄基)-異丁酰胺；

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺酰基)-苯基]-N-(2-甲氧基-苄基)-N-甲基-異丁酰胺；

(E)-3-{4-[1-甲基-1-(5-苯胺基-[1,3,4] 噁二唑-2-基)-乙基]-苯磺酰}-丙烯腈；

(E)-3-{4-[1-(5-乙胺基-[1,3,4] 噁二唑-2-基)-1-甲基-乙基]-苯磺酰}-丙烯腈；

(E)-3-{4-[1-(1H-苯並咪唑-2-基)-1-甲基-乙基]-苯磺酰}-丙烯腈；

(E)-3-{4-[1-甲基-1-(5-甲基-苯並噁唑-2-基)-乙基]-苯磺酰}-丙烯腈；

(E)-3-{4-[1-甲基-1-(5-甲基-噁唑-2-基)-乙基]-苯磺酰}-丙烯腈；

環己烷羧酸 N'-{2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺酰基)-苯基]-2-甲基-丙基}-醯肼；

(E)-3-{4-[1-(5-環己基-[1,3,4] 噁二唑-2-基)-1-甲基-乙基]-苯磺酰}-丙烯腈；

(E)-3-(3-叔-丁基-苯磺酰)-丙烯腈；

[2-叔-丁基-4-((E)-2-氰基-乙烯磺酰基)-苯氧基]-乙酸；

1-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺酰基)-苯基]-環丙烷羧酸；

2-[2-叔-丁基-4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯氧基]-N-環己基-乙醯胺；

2-[2-叔-丁基-4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯氧基]-N-(4-氟-苄基)-乙醯胺；

2-[2-叔-丁基-4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯氧基]-N-(3-甲氧基-苯基)-乙醯胺；

(E)-3-{3-[1-甲基-1-(5-甲基-苯並噁唑-2-基)-乙基]-苯磺醯}-丙烯腈；與三氟乙酸的化合物

1-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-環丙烷羧酸 4-氟-苄胺；

1-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-環丙烷羧酸環己醯胺；

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(2-羥基-5-甲基-苯基)-異丁醯胺；

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(3-苯基-丙炔-2-基)-異丁醯胺；

(E)-3-{4-[1-甲基-1-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-乙基]-苯磺醯}-丙烯腈；

2-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-N-(2-羥基-苯基)-異丁醯胺；

1-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-環丁烷羧酸；

1-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-環丁烷羧酸苄胺；

1-[4-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-苯基]-環丁烷羧酸 4-氟-苄胺；

1-[4-((E)-2-氟基-乙烯磺醯基)-苯基]-環丁烷羧酸環己
醯胺；

(E)-3-[4-(1-苯並噁唑-2-基-1-甲基-乙基)-苯磺醯]-丙烯
腈；

2-[2-叔-丁基-4-((E)-2-氟基-乙烯磺醯基)-苯氧
基]-N-(2-羥基-5-甲基-苯基)-乙醯胺；

2-[2-叔-丁基-4-((E)-2-氟基-乙烯磺醯基)-苯氧
基]-N-(2-羥基-5-甲基-苯基)-乙醯胺；

(E)-3-[3-叔-丁基-4-(5-甲基-苯並噁唑-2-基甲氧基)-苯
磺醯]-丙烯腈；

4-[4-((E)-2-氟基-乙烯磺醯基)-苯基]-四氫-吡喃-4-羧
酸；

4-[4-((E)-2-氟基-乙烯磺醯基)-苯基]-四氫-吡喃-4-羧
酸環己醯胺；

4-[4-((E)-2-氟基-乙烯磺醯基)-苯基]-四氫-吡喃-4-羧
酸苯胺；或

4-[4-((E)-2-氟基-乙烯磺醯基)-苯基]-四氫-吡喃-4-羧
酸 4-氯-苄胺；或

其一藥學上可接受的鹽形式。

45.如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，係 (E)-3-(4-
叔-丁基-苯磺醯)-丙烯醯胺或它的一藥學上可接受的鹽形
式。

46.如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，係 1-叔-丁基
-4-(((E)-丙烯-1-基)-1-磺醯基)-苯或它的一藥學上可接受的

鹽形式。

47.如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，係 1-叔-丁基-4-((E)-2-苯基-乙烯磺醯基)-苯或它的一藥學上可接受的鹽形式。

48.如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，係 1-叔-丁基-4-(1-苯基-乙烯磺醯基)-苯或它的一藥學上可接受的鹽形式。

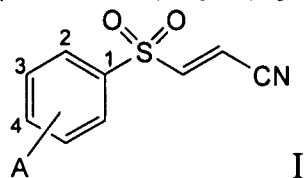
49.如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，係(E)-3-(4-叔-丁基-苯磺醯)-丙烯酸乙酯或它的一藥學上可接受的鹽形式。

50.如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，係 (E)-3-(4-叔-丁基-苯硫基)-丙烯腈或它的一藥學上可接受的鹽形式。

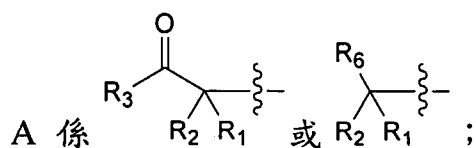
51.如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，係 2-[5-((E)-2-氰基-乙烯磺醯基)-吡啶-2-基]-N-環己基-異丁醯胺或它的一藥學上可接受的鹽形式。

52.如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，係 (E)-3-(2-叔-丁基-喹啉-6-磺醯)-丙烯腈或它的一藥學上可接受的鹽形式。

53.一種藥學組合物，包含具有式 I 的化合物或它的一藥學上可接受的鹽形式：



其中 A 在苯環的 3-或 4-位置；並且



R_1 和 R_2 各自獨立地是取代的或未取代的烷基，或者 R_1 和 R_2 與它們附連到其上的碳原子一起形成一個三至七員的取代的或未取代的環烷基環

R_3 係 -OH、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的環烷基、取代的或未取代的環烯烷基、取代的或未取代的烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、取代的或未取代的雜環烷基、取代的或未取代的雜環烷基烷基、或 -NR₄R₅；

R_4 和 R_5 各自獨立地是 H、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的環氧烷、取代的或未取代的環烷基、取代的或未取代的雜環烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的芳烷基、取代的或未取代的雜芳基、取代的或未取代的雜芳烷基、-COO 烷基、-CO 烷基、-CO 環烷基、-NHCO 烷基、-NHCO 芳基、或 -NHCO 環烷基；或者 R_4 和 R_5 與它們附連的原子一起形成一個取代的或未取代的雜環烷基環；並且

R_6 係取代的或未取代的雜芳基；

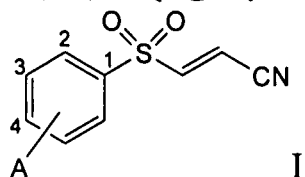
以及一藥學上可接受的載體或稀釋劑。

54. 一種藥學組合物，包含如申請專利範圍第 1 至 52 項的任一項所述之化合物以及一藥學上可接受的載體或稀釋劑。

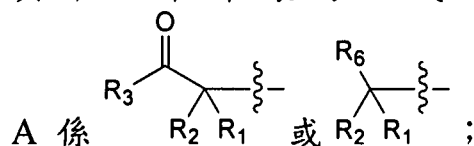
55. 如申請專利範圍第 54 項之藥學組合物，其係用來治

療在已經切除腹腔內癌的病人的腹膜轉移癌或降低其風險。

56.一種用來治療在已經切除腹腔內癌的病人的腹膜轉移癌或降低其風險之藥學組合物，該藥學組合物包含式 I 的化合物或它的一藥學上可接受的鹽形式：



其中 A 在苯環的 3-或 4-位置；和



R_1 和 R_2 各自獨立地是取代的或未取代的烷基，或者 R_1 和 R_2 與它們附連到其上的碳原子一起形成一個三至七員的取代的或未取代的環烷基環

R_3 係 -OH、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的環烷基、取代的或未取代的環烯烷基、取代的或未取代的烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的雜芳基、取代的或未取代的雜環烷基、取代的或未取代的雜環烷基烷基；或 $-\text{NR}_4\text{R}_5$ ；

R_4 和 R_5 各自獨立地是氫、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的環氧烷、取代的或未取代的環烷基、取代的或未取代的雜環烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的芳烷基、取代的或未取代的雜芳基、取代的或未取代的雜芳烷基、 $-\text{COO}$ 烷基、 $-\text{CO}$ 烷基、 $-\text{CO}$ 環烷基、 $-\text{NHCO}$ 烷基、 $-\text{NHCO}$ 芳基、或 $-\text{NHCO}$ 環烷基，或者 R_4 和

R_5 與它們附連到其上的原子一起形成一個取代的或未取代的雜環烷基環；

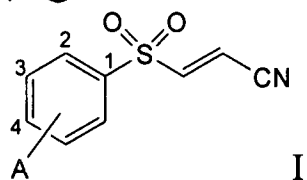
R_6 係取代的或未取代的雜芳基。

57. 如申請專利範圍第 55 或 56 項之一所述之藥學組合物，其中腹腔內癌位於病人的結腸或其附近、卵巢或其附近、直腸或其附近、胃或其附近、或者胰腺或其附近。

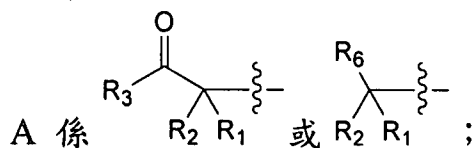
58. 一種如申請專利範圍第 1 至 52 項的任一項所述之化合物的用途，其係用於製造用來治療在已經切除腹腔內癌的病人的腹膜轉移癌或降低其風險之醫藥品。

59. 如申請專利範圍第 58 項所述之用途，其中腹腔內癌位於病人的結腸或其附近、卵巢或其附近、直腸或其附近、胃或其附近、或者胰腺或其附近。

60. 一種式 I 的化合物或它的一藥學上可接受的鹽形式的用途：



其係用於製造用來治療已經切除腹腔內癌的病人的腹膜轉移癌或降低其風險之醫藥品，其中 A 在苯環的 3-或 4-位置；和



R_1 和 R_2 各自獨立地是取代的或未取代的烷基，或者 R_1 和 R_2 與它們附連到其上的碳原子一起形成一個三至七員的取代的或未取代的環烷基環

R_3 係 -OH、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的環烷基、取代的或未取代的環烯烷基、取代的或未取代的烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的雜芳基、取代的或未取代的雜環烷基、取代的或未取代的雜環烷基烷基；或 $-NR_4R_5$ ；

R_4 和 R_5 各自獨立地是氫、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的環氧烷、取代的或未取代的環烷基、取代的或未取代的雜環烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的芳烷基、取代的或未取代的雜芳基、取代的或未取代的雜芳烷基、-COO 烷基、-CO 烷基、-CO 環烷基、-NHCO 烷基、-NHCO 芳基、或 -NHCO 環烷基，或者 R_4 和 R_5 與它們附連到其上的原子一起形成一個取代的或未取代的雜環烷基環；

R_6 係取代的或未取代的雜芳基。

61. 如申請專利範圍第 60 項所述之用途，其中腹腔內癌位於病人的結腸或其附近、卵巢或其附近、直腸或其附近、胃或其附近、或者胰腺或其附近。

八、圖式：

(無)

R_3 係 -OH、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的環烷基、取代的或未取代的環烯烷基、取代的或未取代的烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的雜芳基、取代的或未取代的雜環烷基、取代的或未取代的雜環烷基烷基；或 $-NR_4R_5$ ；

R_4 和 R_5 各自獨立地是氫、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的環氧烷、取代的或未取代的環烷基、取代的或未取代的雜環烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的芳烷基、取代的或未取代的雜芳基、取代的或未取代的雜芳烷基、-COO 烷基、-CO 烷基、-CO 環烷基、-NHCO 烷基、-NHCO 芳基、或 -NHCO 環烷基，或者 R_4 和 R_5 與它們附連到其上的原子一起形成一個取代的或未取代的雜環烷基環；

R_6 係取代的或未取代的雜芳基。

61.如申請專利範圍第 60 項所述之用途，其中腹腔內癌位於病人的結腸或其附近、卵巢或其附近、直腸或其附近、胃或其附近、或者胰腺或其附近。

八、圖式：

(無)