201738245

(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 201738245 A

(43)公開日： 中華民國 106 (2017) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：106103823 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 02 月 06 日

(51)Int. Cl.： *C07D473/00 (2006.01)* *A61K31/52 (2006.01)*
*A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2016/02/05 美國 62/291,794

(71)申請人：中央研究院 (中華民國) ACADEMIA SINICA (TW)
臺北市南港區研究院路 2 段 128 號
國立臺灣大學 (中華民國) NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY (TW)
臺北市羅斯福路 4 段 1 號

(72)發明人：翁啟惠 WONG, CHI HUEY (TW)；方俊民 FANG, JIM MIN (TW)；鄭婷仁 CHENG, TING JEN (TW)；李苓瑋 LI, LING WEI (TW)；楊泮池 YANG, PAN CHYR (TW)；潘思樺 PAN, SZU HUA (TW)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：56 項 圖式數：1 共 158 頁

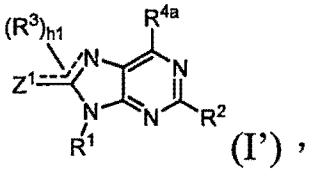
(54)名稱

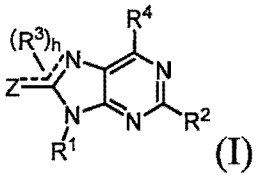
具有抗癌活性之嘌呤化合物

PURINE COMPOUNDS POSSESSING ANTICANCER ACTIVITY

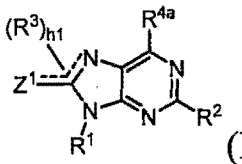
(57)摘要

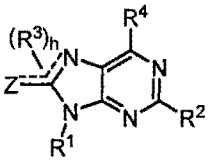
本案之揭示係提供式(I')及(I)化合物，及其製藥上可接受的鹽類。本文所述之化合物可用來治療及/或預防增生性疾病(如，癌症)。本發明亦於本揭示中提供製藥組成物、套組及其等於治療增生性疾病上之用途。


(I')，

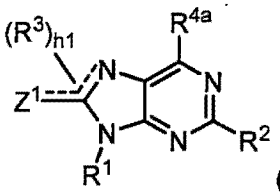

(I)

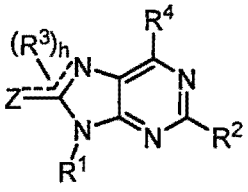
The present disclosure provides compounds of Formulas (**I'**) and (**I**), and pharmaceutically acceptable salts thereof. The compounds described herein may be useful in treating and/or preventing proliferative diseases (e.g., cancer). Also provided in the present disclosure are pharmaceutical compositions, kits, and uses thereof for treating proliferative diseases.


(I')，


(I)

特徵化學式：


(I')


(I)

201738245

# 發明摘要

※ 申請案號：106103823

※ 申請日： 106/02/06 ※IPC 分類： C07D 473/00 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

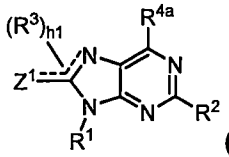
【發明名稱】

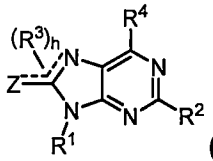
具有抗癌活性之嘌呤化合物

PURINE COMPOUNDS POSSESSING ANTICANCER ACTIVITY

【中文】

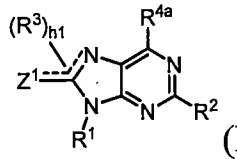
本案之揭示係提供式(I')及(I)化合物，及其製藥上可接受的鹽類。本文所述之化合物可用來治療及/或預防增生性疾病(如，癌症)。本發明亦於本揭示中提供製藥組成物、套組及其等於治療增生性疾病上之用途。

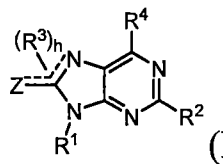

(I')，


(I)

【英文】

The present disclosure provides compounds of Formulas (**I'**) and (**I**), and pharmaceutically acceptable salts thereof. The compounds described herein may be useful in treating and/or preventing proliferative diseases (*e.g.*, cancer). Also provided in the present disclosure are pharmaceutical compositions, kits, and uses thereof for treating proliferative diseases.


(I')，


(I)

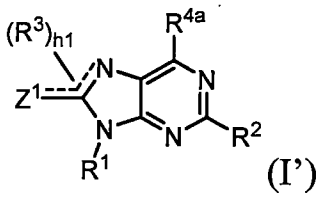
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

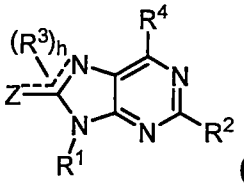
【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I')



(I)

# 發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】

具有抗癌活性之嘌呤化合物

PURINE COMPOUNDS POSSESSING ANTICANCER ACTIVITY

【技術領域】

【0001】 本案之揭示係請求於 2016 年 2 月 5 日申請之美國臨時申請案 No. 62/291,794 之優先權。其等之內容係合併於本文中作為參考。本案揭示提供式(I')及(I)化合物，及其製藥上可接受的鹽類。本文所述之化合物可用來治療及/或預防增生性疾病(如，癌症)。本發明亦於本揭示中提供製藥組成物、套組及其等於治療增生性疾病上之用途。

【先前技術】

【0002】 表皮生長因子受體（EGFR）屬於受體酪胺酸激酶（RTK）的 ErbB 家族，且參與如細胞增生、細胞凋亡、遷移、存活及複雜過程包括血管生成及腫瘤發生之細胞增生的調節(Wheeler，D. L.；et al. Nat. Rev. Clin. Oncol. 2010，7，493)。已經確定，EGFR 異常表現及信號傳導在人類癌症的病因學中扮演關鍵角色(Ullrich, A.; et al. Nature 1984, 309, 418. Veale, D.; et al. Brit. J. Cancer 1987, 55, 513. Weichselbaum, R. R.; et al. Head Neck 1989, 11，437)。

【0003】 肺癌是全世界有關癌症死亡之主要原因。儘管醫藥及外科治療方面取得了最新進展，但由於目前治療而導致的肺癌死亡率的改善仍然不能令人滿意。最近，針對肺癌的特異性標靶治療已經迅速發展。這些標靶治療之一，使用表皮生長因子受體酪胺酸激酶抑制劑（EGFR TKIs），成功地實施用於肺癌治療，係由於非小細胞肺癌（NSCLC）中之 EGFR 突變普遍。然而，大多數患者在此治療大約一年後最終會發展成為治療後抗性。因此，迫切需要開發有效治療肺癌的新抗癌藥物。

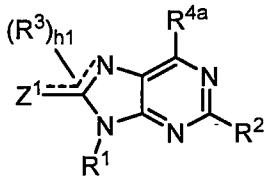
【0004】 乳癌是一種異質性疾病，經常發生在婦女之絕經期之前及之後。大部份之乳癌細胞，如 MCF，對人類表皮生長因子受體 2（HER2）之過度表現而

對雌激素受體（ER）及孕酮受體（PR）敏感。(Subik, K.; et al. Breast Cancer: Basic Clin. Res. 2010, 4, 35–41. Holliday D. L. & Speirs, V. Breast Cancer Res. 2011, 13, 215. Beelen, K.; et al. Nat. Rev. Clin. Oncol. 2012, 9, 529–541)。相較之下，MDA-MB-231 細胞為三陰性乳癌（TNBC）細胞，因其 HER2 表現低且 ER 或 PR 無表現。TNBC 的癒後及治療是困難的，因為大多數藥物僅靶向三種受體之一。開發用來治療 TNBC 患者的治療劑亦尤其重要。

【發明內容】

【0005】 本案之揭示係提供式(I')及(I)化合物，及其製藥上可接受的鹽類、溶劑合物、水合物、多晶型物、共結晶、互變異構體、立體異構物、同位素標記之衍生物、前藥及組成物。式(I')及(I)化合物，及其製藥上可接受的鹽類、溶劑合物、水合物、多晶型物、共結晶、互變異構體、立體異構物、同位素標記之衍生物、前藥及組成物可破壞癌細胞，例如，肺癌細胞內的微管組織。本案之揭示進一步提供使用本發明化合物，及其製藥上可接受的鹽類、溶劑合物、水合物、多晶型物、共結晶、互變異構體、立體異構物、同位素標記之衍生物、前藥及組成物，作為治療劑以在需要的個體中治療增生性疾病如癌症(如，肺癌或乳癌)的方法。於一些具體例中，該個體罹患肺癌，如，非小細胞肺癌。於一些具體例中，該個體罹患對藥物治療具有抗性之肺癌，例如，對酪胺酸激酶抑制劑具有抗性，包括該等於本文中說明者。於一些具體例中，該個體罹患乳癌，例如，對雌激素受體（ER）、孕激素受體（PR）及/或 Her2/neu 為陰性之乳癌。於一些實例中，該個體為罹患三陰性乳癌(對雌激素受體(ER)、孕激素受體(PR)及 Her2/neu 為陰性)之人類患者。

【0006】 於一方面，本案之揭示係提供式(I')化合物：




(I')，

或其製藥上可接受的鹽，

其中：

$Z^1$ 獨立為 Cl、O、S 或 N，如價數許可；

h1 為 0、1 或 2；

$R^1$ 及 $R^2$ 係各自獨立為任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜環基或任意經取代之雜芳基；

$R^3$ 為氫、任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之雜環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜芳基、–CN、$–OR^A$、$–SR^A$、$–NHR^B$、$–N(R^B)_2$、$–C(=O)R^A$、$–C(=O)R^A$、$–C(=O)OR^A$、$–C(=O)NHR^B$、$–C(=O)N(R^B)_2$、$–SO_2R^A$ 或 $R^3$ 之兩個例示與 Z 一起形成任意經取代之雜環基；

$R^{4a}$ 為任意經取代之烷基、$–C(=O)N(R^B)_2$、–CN、$–C(=O)OR^A$、$–C(=O)R^A$、$–C(=O)NR^B(OR^A)$、$–C(=O)NHN(R^B)_2$、$–C(=NH)NH(OR^A)$、$–C(=N(OR^A)NH_2$、$–C(=NH)NHN(R^B)_2$、$–C(=NHN(R^B)_2)NH_2$、$–C(=NH)N(R^B)_2$ 或含氮雜環；

其中

$R^A$ 為氫、任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之雜環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜芳基或氧保護基；且

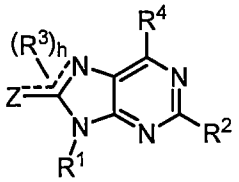
$R^B$ 為氫、任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之雜環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜芳基、氮保護基或 $OR^X$；

或 $R^B$ 之兩個例示與插入之氮一起形成任意經取代之雜環基；

或 $R^A$ 及 $R^B$ 與插入之原子一起形成任意經取代之雜環基；且

$R^X$ 為氫、任意經取代之烷基或氧保護基。

【0007】 於特定具體例中，式(I')化合物為式(I)：



(I)，

或其製藥上可接受的鹽，

其中：

Z 獨立為 N、O 或 S，如價數許可；

h 為 1 或 2；

$R^1$ 及 $R^2$ 係各自獨立為任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜環基或任意經取代之雜芳基；

$R^3$ 為氫、任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之雜環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜芳基、–CN、$–OR^A$、$–SR^A$、$–NHR^B$、$–N(R^B)_2$、$–C(=O)R^A$、$–C(=O)OR^A$、$–C(=O)NHR^B$、$–C(=O)N(R^B)_2$、$–SO_2R^A$ 或 $R^3$ 之兩個例示與 Z 一起形成任意經取代之雜環基；

$R^4$ 為任意經取代之烷基、$–C(=O)N(R^B)_2$、–CN、$–C(=O)OR^A$、$–C(=O)R^A$、$–C(=O)NR^B(OR^A)$、$–C(=O)NHN(R^B)_2$、$–C(=NH)NH(OR^A)$、$–C(=N(OR^A)NH_2$、$–C(=NH)NHN(R^B)_2$、$–C(=NHN(R^B)_2)NH_2$、$–C(=NH)N(R^B)_2$ 或四唑；

其中，

$R^A$ 為氫、任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之雜環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜芳基或氧保護基；且

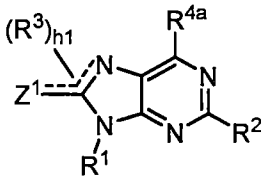
$R^B$ 為氫、任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之雜環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜芳基、氮保護基或 $OR^X$；

或 $R^B$ 之兩個例示與插入之氮一起形成任意經取代之雜環基；

或 $R^A$ 及 $R^B$ 與插入之原子一起形成任意經取代之雜環基；且

$R^X$ 為氫、任意經取代之烷基或氧保護基。

【0008】　於特定具體例中，式(I')化合物為式(I'-A)：




(I'-A)，

或其製藥上可接受的鹽，其中：

$R^1$ 及 $R^2$ 係各自獨立為任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜環基或

任意經取代之雜芳基；

$R^3$ 為氫、任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之雜環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜芳基、CN、$OR^A$、$SR^A$、$NHR^B$、$N(R^B)_2$、$C(=O)R^A$、$C(=O)OR^A$、$C(=O)NHR^B$、$C(=O)N(R^B)_2$、$SO_2R^A$ 或 $R^3$ 之兩個例示與 Z 一起形成任意經取代之雜環基；

$R^4$ 為 $-C(=O)NR^B(OR^A)$、$-C(=O)NHN(R^B)_2$、$-C(=NH)NH(OR^A)$、$-C(=N(OR^A)NH_2$、$-C(=NH)NHN(R^B)_2$、$-C(=NHN(R^B)_2)NH_2$、$-C(=NH)N(R^B)_2$ 或含氮雜環；

當 $Z^1$ 獨立為 Cl、S 或 N，如價數許可，h1 為 0、1 或 2；

當 $Z^1$ 為 O，h1 為 1；其中：

$R^A$ 為氫、任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之雜環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜芳基或氧保護基；且

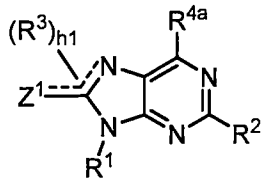
$R^B$ 為氫、任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之雜環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜芳基、氮保護基或 $OR^X$；

或 $R^B$ 之兩個例示與插入之氮一起形成任意經取代之雜環基；

或 $R^A$ 及 $R^B$ 與插入之原子一起形成任意經取代之雜環基；且

$R^X$ 為氫、任意經取代之烷基或氧保護基。

【0009】 於特定具體例中，式(I')化合物為式(I'-B)：



(I'-B)，

或其製藥上可接受的鹽，其中：

$R^1$ 及 $R^2$ 係各自獨立為任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜環基或任意經取代之雜芳基；

$R^3$ 為氫、任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之雜環基、任意經取代之芳基、任意經取代之

雜芳基、CN、$OR^A$、$SR^A$、$NHR^B$、$N(R^B)_2$、$C(=O)R^A$、$C(=O)OR^A$、$C(=O)NHR^B$、$C(=O)N(R^B)_2$、$SO_2R^A$ 或 $R^3$ 之兩個例示與 Z 一起形成任意經取代之雜環基；

$R^{4a}$ 為 –CN、 $–C(=O)OR^A$、 $–C(=O)NR^B(OR^A)$、 $–C(=O)NHN(R^B)_2$、 $–C(=NH)NH(OR^A)$、$–C(=N(OR^A)NH_2$、$–C(=NH)NHN(R^B)_2$、$–C(=NHN(R^B)_2)NH_2$、$–C(=NH)N(R^B)_2$ 或含氮雜環；

當 $Z^1$ 獨立為 Cl、S 或 N，如價數許可，h1 為 0、1 或 2；

當 $Z^1$ 為 O，h1 為 1；其中：

$R^A$ 為氫、任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之雜環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜芳基或氧保護基；且

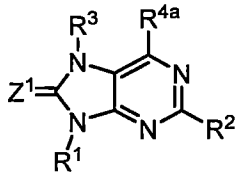
$R^B$ 為氫、任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之雜環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜芳基、氮保護基或 $OR^X$；

或 $R^B$ 之兩個例示與插入之氮一起形成任意經取代之雜環基；

或 $R^A$ 及 $R^B$ 與插入之原子一起形成任意經取代之雜環基；及

$R^X$ 為氫、任意經取代之烷基或氧保護基。

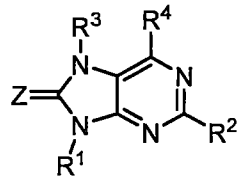
【0010】 於特定具體例中，式(I')化合物為式(IA')：



(IA')，

或其製藥上可接受的鹽，其中 $R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$ 及 $Z^1$ 係說明如本文中者。

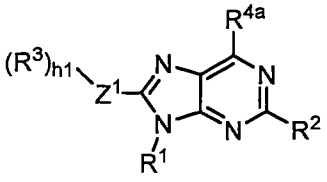
【0011】 於特定具體例中，式(I)化合物為式(IA)：



(IA)，

或其製藥上可接受的鹽，其中 $R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$ 及 Z 係說明如本文中者。

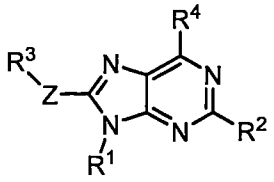
【0012】 於特定具體例中，式(I')化合物為式(IB ')：



(IB')，

或其製藥上可接受的鹽，其中 Z、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^{4a}$ 及 h1 係說明如本文中者。

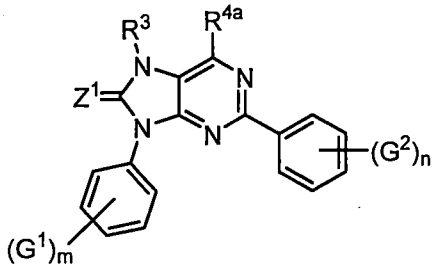
【0013】 於特定具體例中，式(I)化合物為式(IB)：



(IB)，

或其製藥上可接受的鹽，其中 Z、$R^1$、$R^2$、$R^3$ 及 $R^4$ 係說明如本文中者。

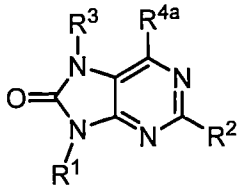
【0014】 於特定具體例中，式(IA')化合物為式(IA'-1)：



(IA'-1)，

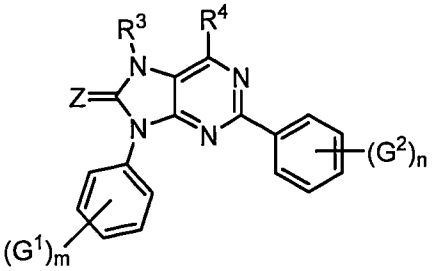
或其製藥上可接受的鹽，其中 $Z^1$、$R^3$、$R^{4a}$、$G^1$、$G^2$、m 及 n 係定義如本文中者。

【0015】 於特定具體例中，式(IA')化合物為式(IA'-2)：



(IA'-2)，

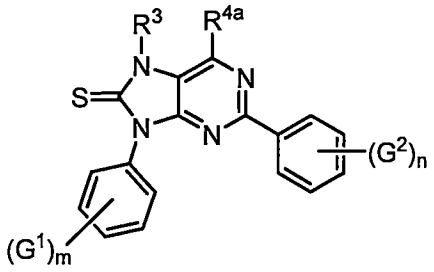
【0016】 於特定具體例中，式(IA)化合物為式(IA-1)：



(IA-1)，

或其製藥上可接受的鹽，其中 Z、$R^3$、$R^4$、$G^1$、$G^2$、m 及 n 係定義如本文中者。

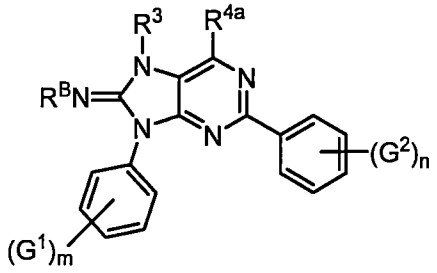
【0017】　於特定具體例中，式(IA')化合物為式(I'-a2)：



(I'-a2)

或其製藥上可接受的鹽，其中 $R^3$、$R^{4a}$、$G^1$、$G^2$、m 及 n 係定義如本文中者。

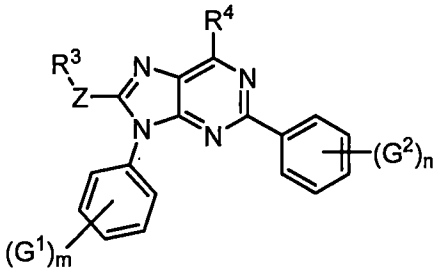
【0018】　於特定具體例中，式(IA')化合物為式(I'-a3)：



(I'-a3)

或其製藥上可接受的鹽，其中 $R^3$、$R^4$、$G^1$、$G^2$、$R^B$、m 及 n 係定義如本文中者。

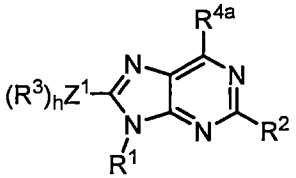
【0019】　於特定具體例中，式(IB)化合物為式(IB-1)：



(IB-1)，

或其製藥上可接受的鹽、溶劑合物、水合物、多晶型物、共結晶、互變異構體、立體異構物、同位素標記之衍生物或前藥，其中 Z、$R^3$、$R^4$、$G^1$、$G^2$、m 及 n 係定義如本文中者。

【0020】　於特定具體例中，式(IB')化合物為式(IB'-2)：

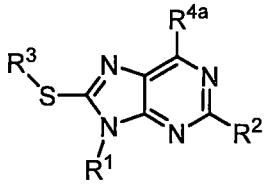


(IB'-2)，

或其製藥上可接受的鹽、溶劑合物、水合物、多晶型物、共結晶、互變異構體、

立體異構物、同位素標記之衍生物或前藥，其中 $Z^1$、h、$R^1$、$R^2$、$R^3$ 及 $R^{4a}$ 係說明如本文中者。

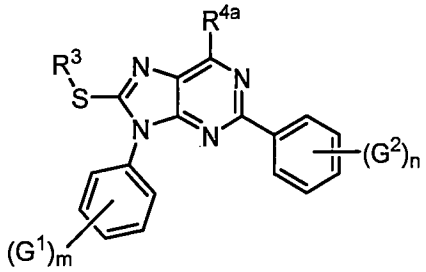
【0021】 於特定具體例中，式(IB')化合物為式(IB'-3)：



(IB'-3)，

或其製藥上可接受的鹽、溶劑合物、水合物、多晶型物、共結晶、互變異構體、立體異構物、同位素標記之衍生物或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^3$ 及 $R^{4a}$ 係說明如本文中者。

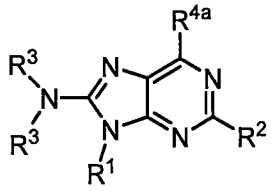
【0022】 於特定具體例中，式(IB'-3)化合物為式(I'-b2)：



(I'-b2)，

或其製藥上可接受的鹽、溶劑合物、水合物、多晶型物、共結晶、互變異構體、立體異構物、同位素標記之衍生物或前藥，其中 $R^3$、$R^{4a}$、$G^1$、$G^2$、m 及 n 係定義如本文中者。

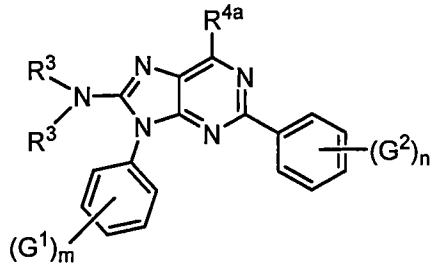
【0023】 於特定具體例中，式(IB')化合物為式(IB'-4)：



(IB'-4)，

或其製藥上可接受的鹽、溶劑合物、水合物、多晶型物、共結晶、互變異構體、立體異構物、同位素標記之衍生物或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^3$ 及 $R^{4a}$ 係說明如本文中者。

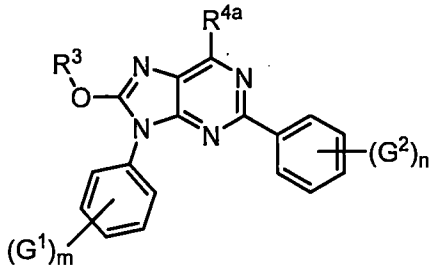
【0024】 於特定具體例中，式(IB′-4)化合物為式(I'-b3)：



(I′-b3)，

或其製藥上可接受的鹽、溶劑合物、水合物、多晶型物、共結晶、互變異構體、立體異構物、同位素標記之衍生物或前藥，其中 $R^3$、$R^{4a}$、$G^1$、$G^2$、m 及 n 係定義如本文中者。

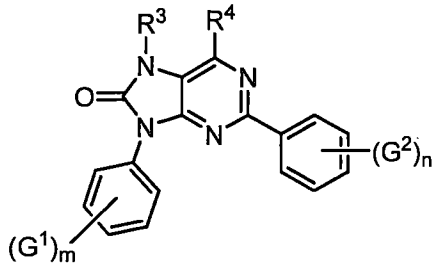
【0025】 於特定具體例中，式(IB')化合物為式(IB'-5)：



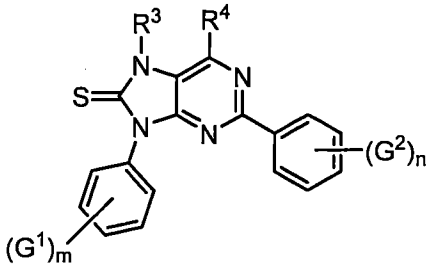
(IB'-5)，

或其製藥上可接受的鹽、溶劑合物、水合物、多晶型物、共結晶、互變異構體、立體異構物、同位素標記之衍生物或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^3$ 及 $R^4$ 係係說明如本文中者。

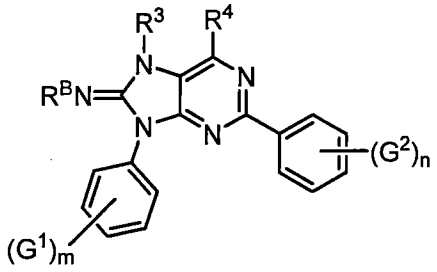
【0026】 於特定具體例中，式(I)化合物為具下式者：



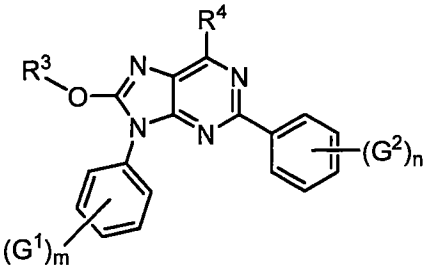
(I-a1)、



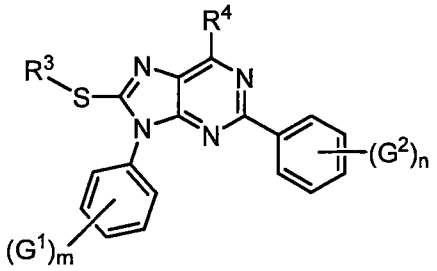
(I-a2)、



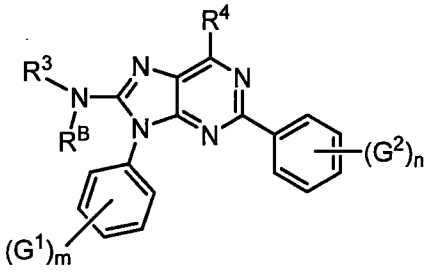
(I-a3)、



(I-b1)、



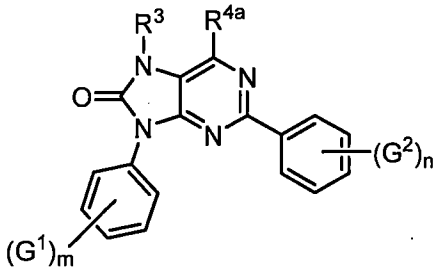
(I-b2)、



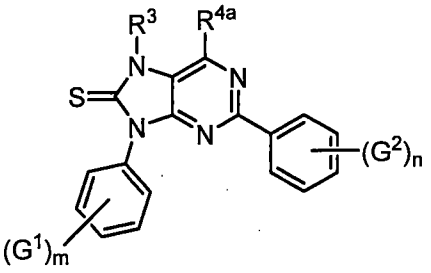
(I-b3)、

或其製藥上可接受之鹽。

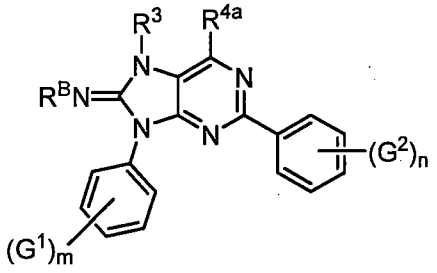
【0027】 於特定具體例中，式(I')及(I)化合物為具下式者：



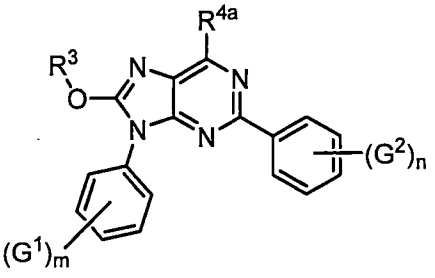
(I'-a1)、



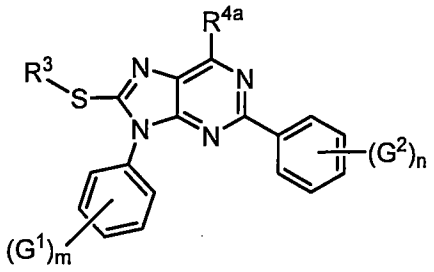
(I'-a2)、



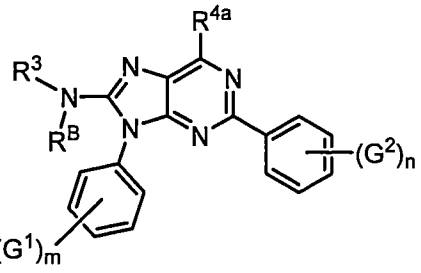
(I'-a3)、



(I'-b1)、



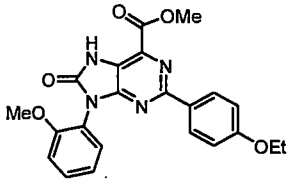
(I′-b2)、



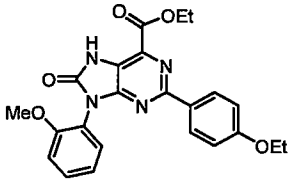
(I′-b3)

或其製藥上可接受之鹽。

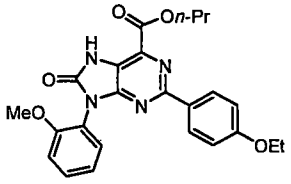
【0028】 例示之式(I′)及(I)化合物包括，但非侷限於：



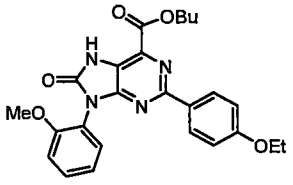
(18c)、



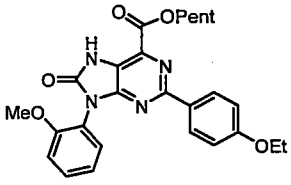
(18d)、



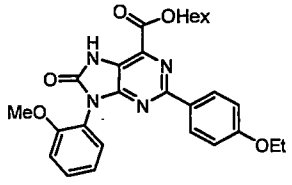
(18e)、



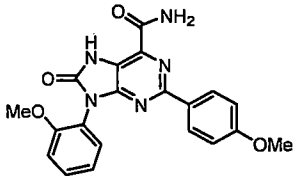
(18f)、



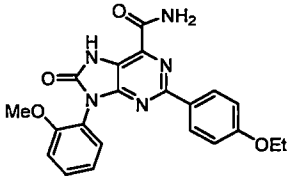
(18g)、



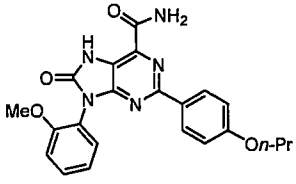
(18h)、



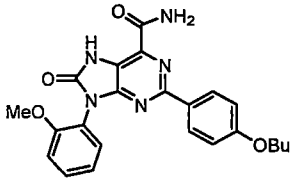
(5a-Me)、



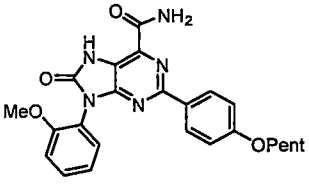
(5a)、



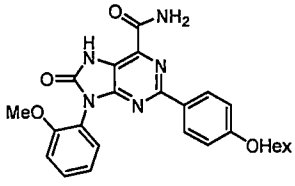
(5a-Pr)、



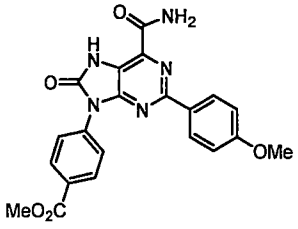
(5c)、



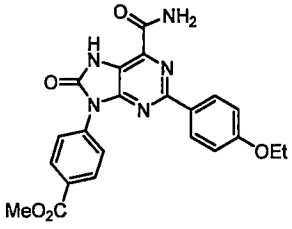
(5a-Pent)、



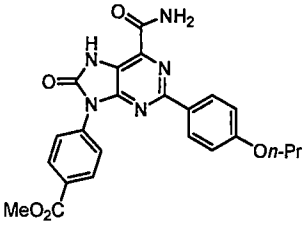
(5d)、



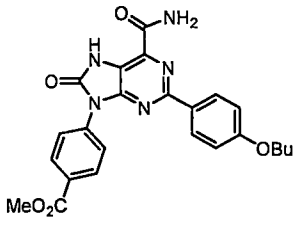
(5f-Me)、



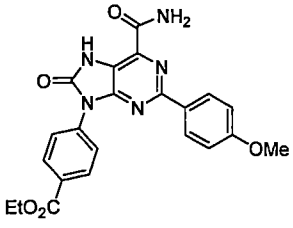
(5f)、



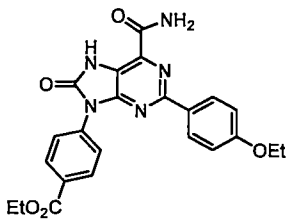
(5f-Pr)、



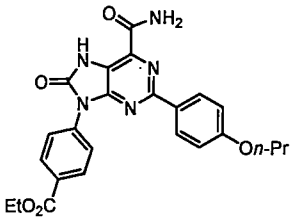
(5f-Bu)、



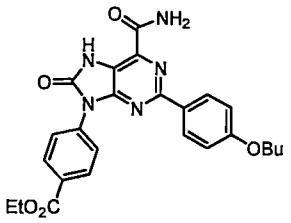
(5f-$CO_2$Et/Me)、



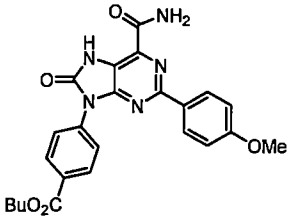
(5f-$CO_2$Et)、



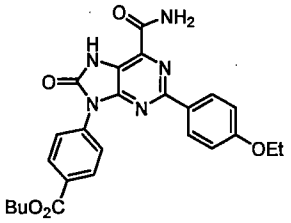
(5f-$CO_2$Et/Pr)、



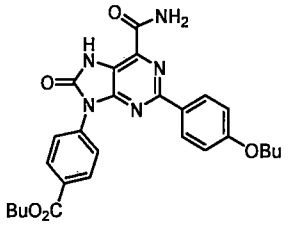
(5f-$CO_2$Et/Bu)、



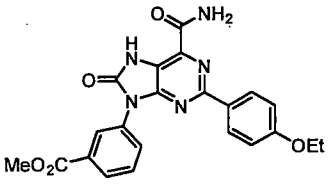
(5f-$CO_2$Bu/Me)、



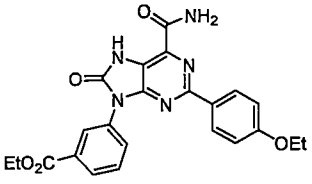
(5f-$CO_2$Bu)、



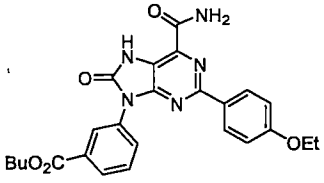
(5f-$CO_2$Bu/Bu)、



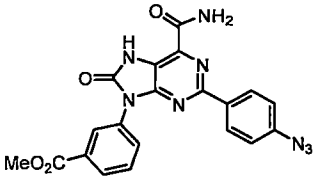
(5e)、



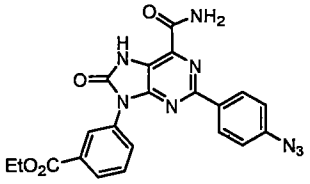
(5e-$CO_2$Et)、



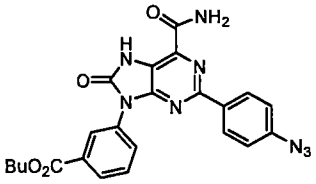
(5e-$CO_2$Bu)、



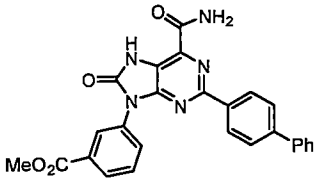
(5g)、



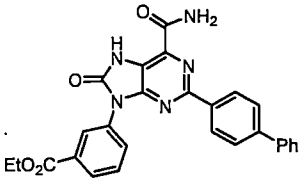
(5g-$CO_2$Et)、



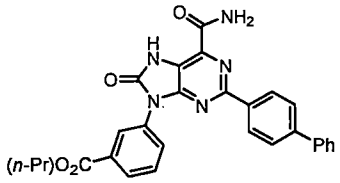
(5g-$CO_2$Bu)、



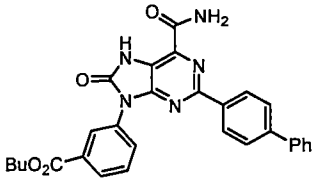
(5i)、



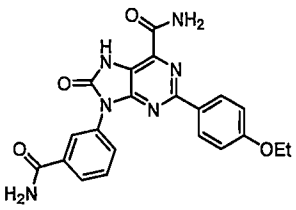
(5i-$CO_2$Et)、



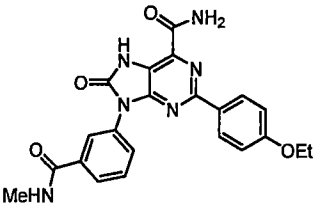
(5i-$CO_2$Pr)、



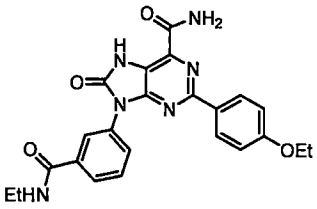
(5i-$CO_2$Bu)、



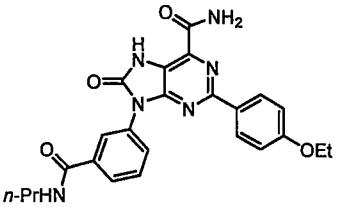

(8a-$NH_2$)、



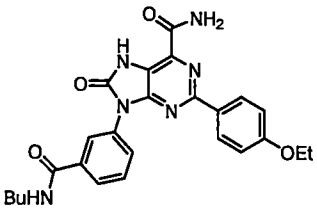

(8a-NHMe)、



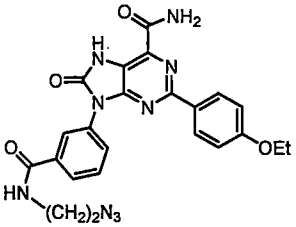

(8a-NHEt)、



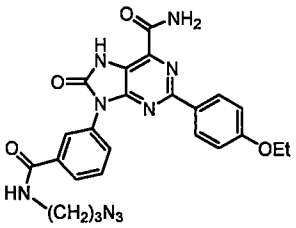

(8a-NHPr)、



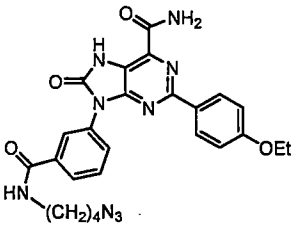

(8a-NHBu)、



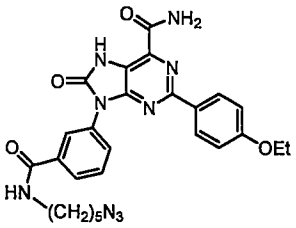

(8c-亞乙基)、



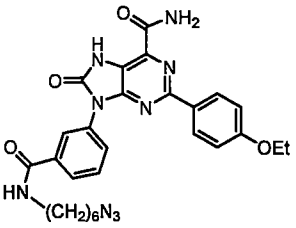

(8c-亞丙基)、



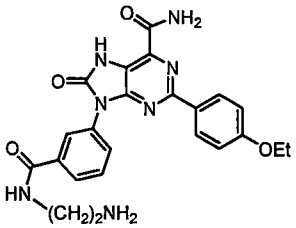

(8c-亞丁基)、



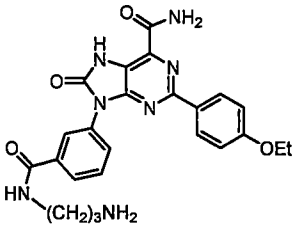

(8c)、



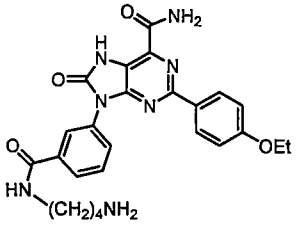

(8c-亞己基)、



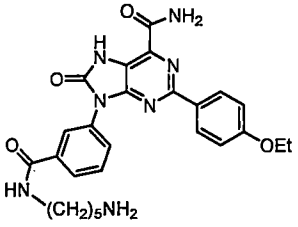

(8c-亞乙基-$NH_2$)、



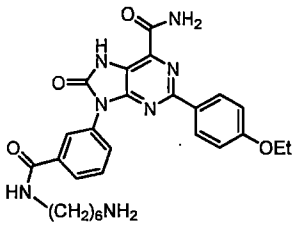

(8c-亞丙基-$NH_2$)、



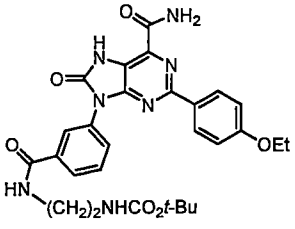

(8c-亞丁基-$NH_2$)、



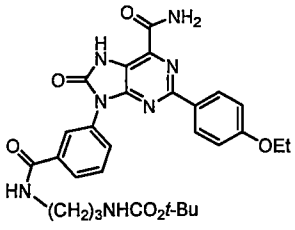

(8c-亞戊基-$NH_2$)、



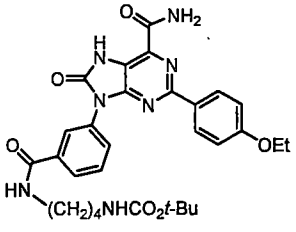

(8c- 亞己基 -$NH_2$) 、



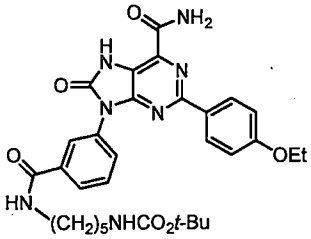

(8d- 亞乙基) 、



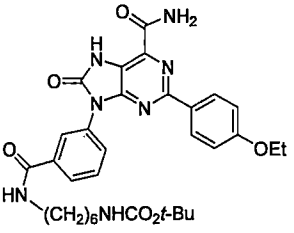

(8d- 亞丙基) 、




(8d- 亞丁基) 、




(8d) 、




(8d- 亞己基) 、




(8f- 亞乙基) 、




(8f- 亞丙基) 、



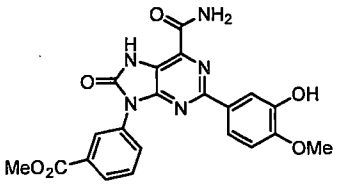

(8f- 亞丁基) 、



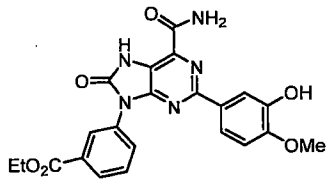

(8f) 、



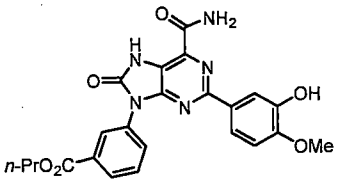

(8f- 亞己基) 、



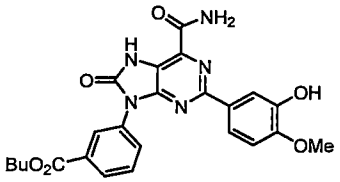
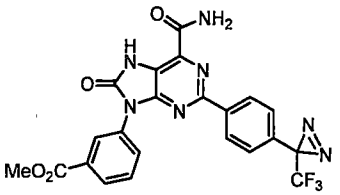
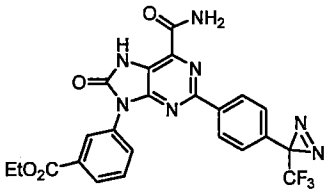
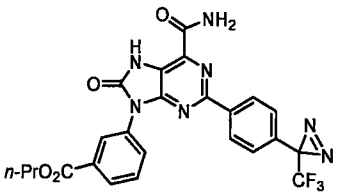
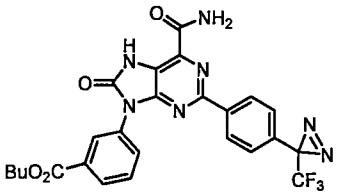
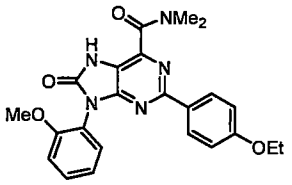
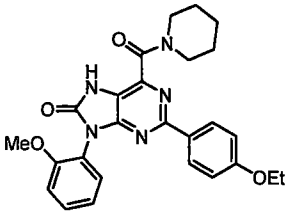
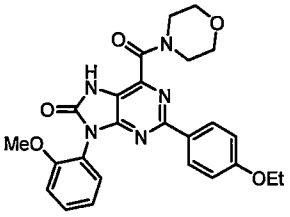
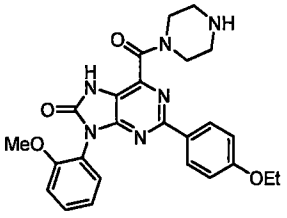
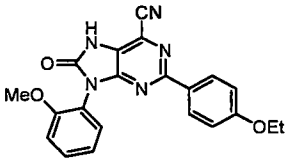
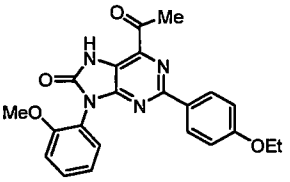
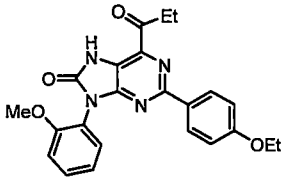
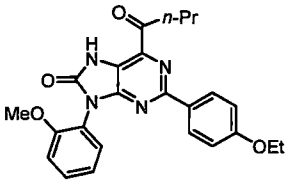
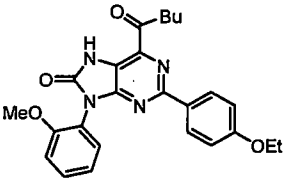
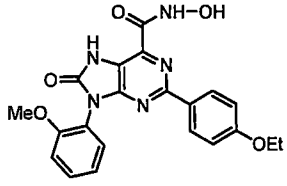
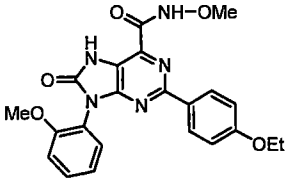
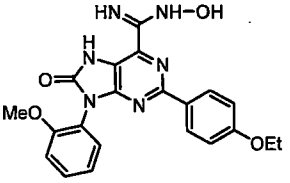
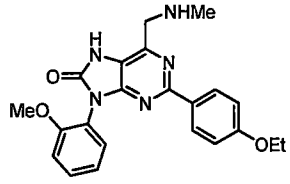
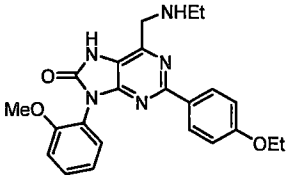
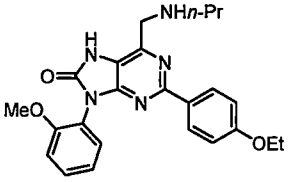
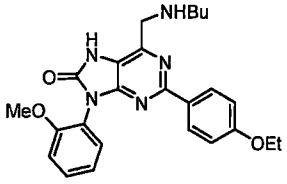

(5j) 、

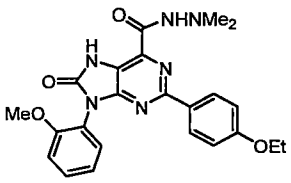


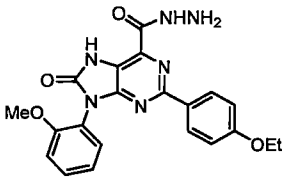

(5j-$CO_2Et$) 、

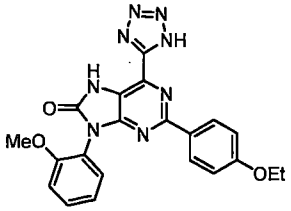


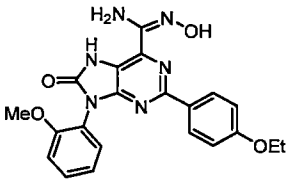

(5j-$CO_2Pr$) 、

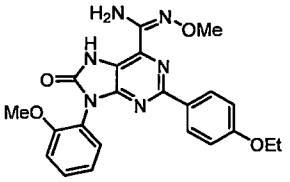

(5j-$CO_2$Bu)、

(5h)、

(5h-$CO_2$Et)、

(5h-$CO_2$Pr)、

(5h-$CO_2$Bu)、

(16d)、

(16e)、

(16f)、

(16g)、

(12a)、

(37a)、

(37b)、

(37c)、

(37d)、

(19a)、

(19b)、

(14a')、

(38a)、

(38b)、

(38c)、

(38d)、

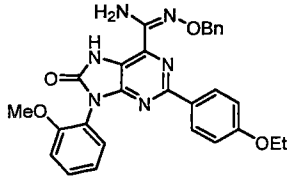


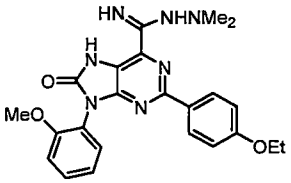
(20b)、


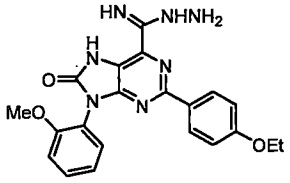
(20a)、


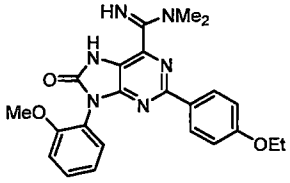
(24b)、


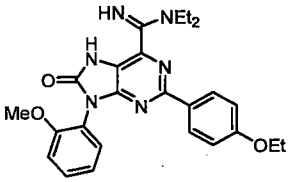
(14a)、


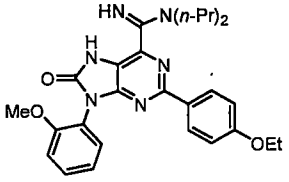
(14h')、


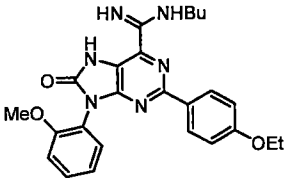
(14i')、


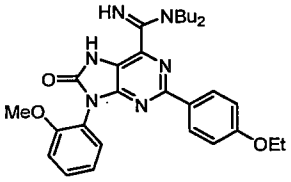
(14j)、


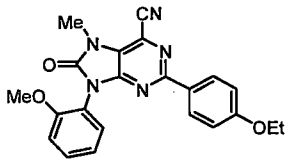
(14k)、


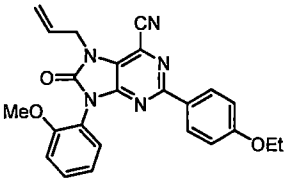
(14l)、


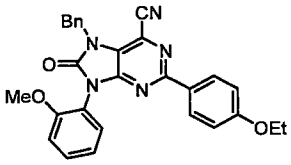
(14m)、


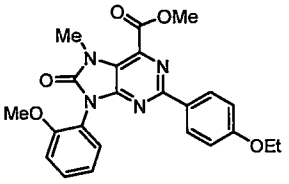
(14n)、


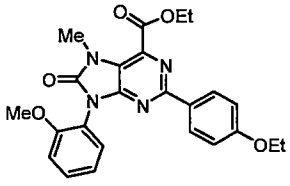
(14o)、


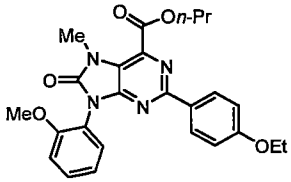
(14p)、


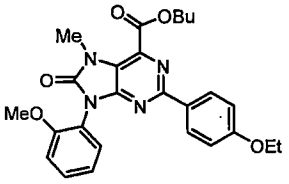
(15a')、


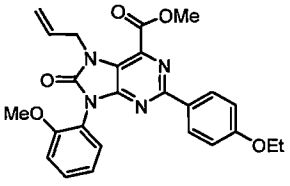
(15b)、


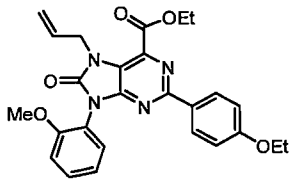
(15c)、


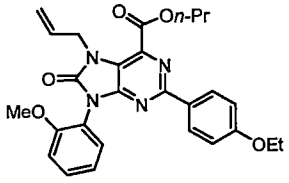
(18i)、


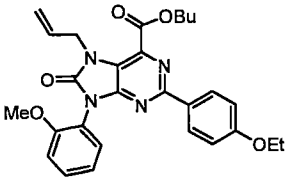
(18j)、


(18k)、


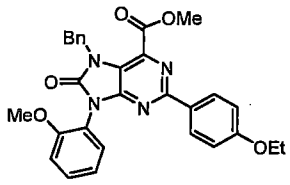
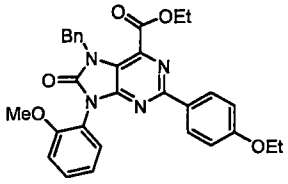
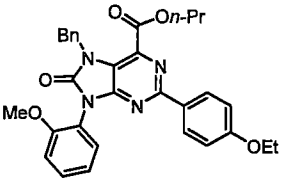
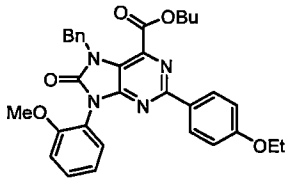
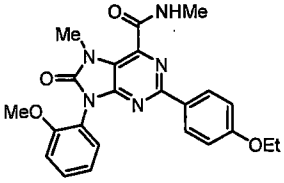
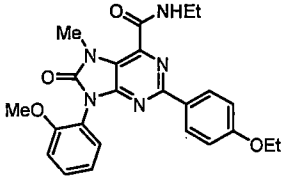
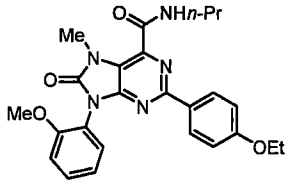
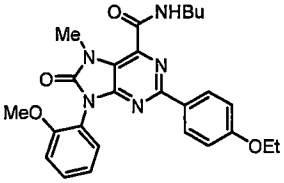
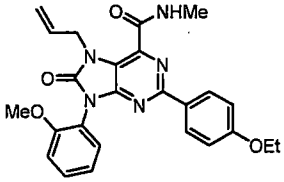
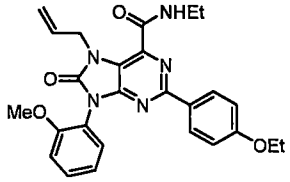
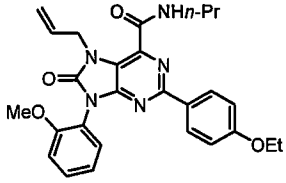
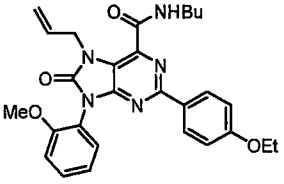
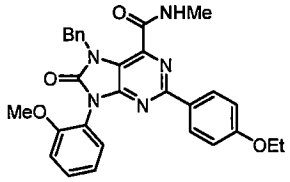
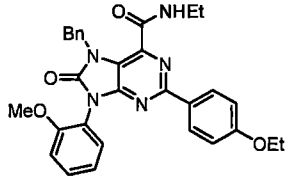
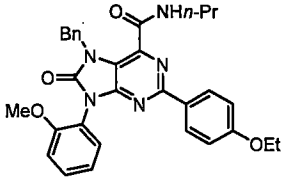
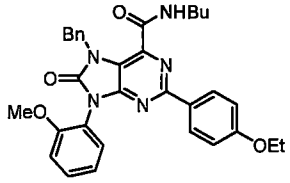
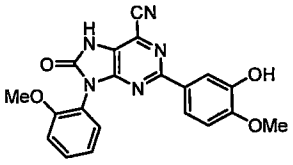
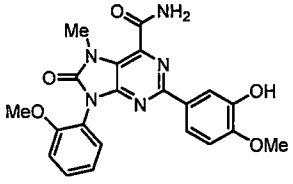
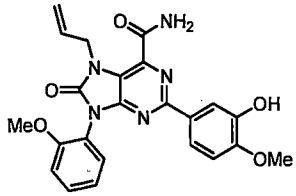
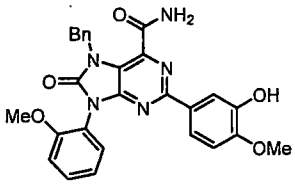
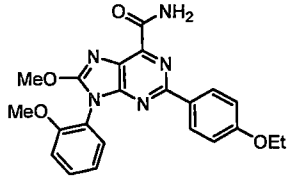
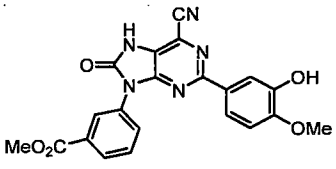
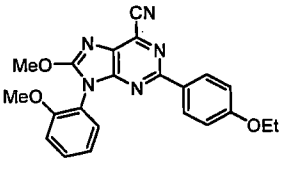
(18l)、


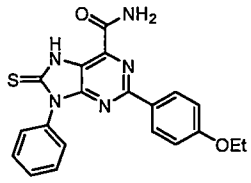
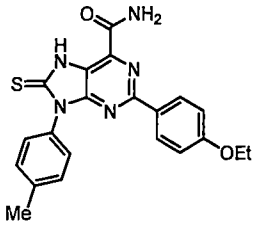
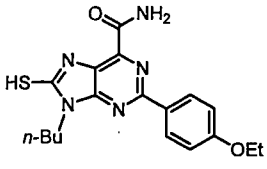
(18m)、


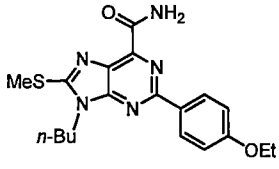
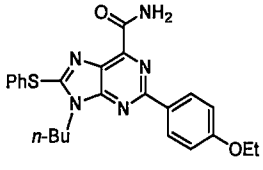
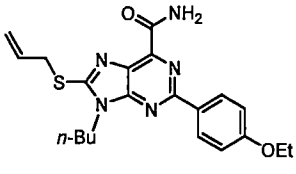
(18n)、


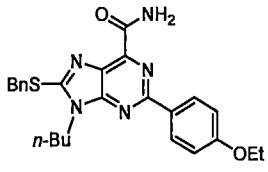
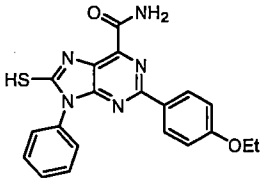
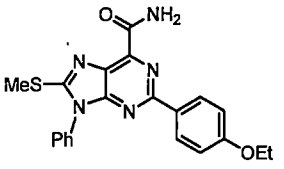
(18o)、


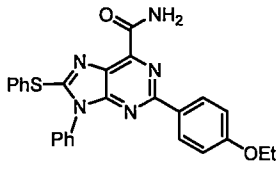
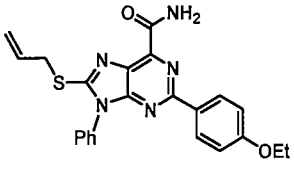
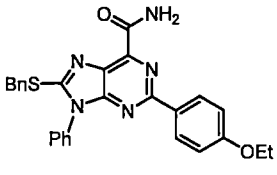
(18p)、

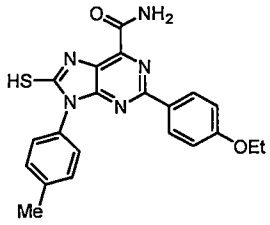
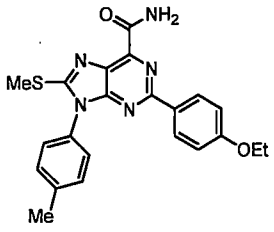
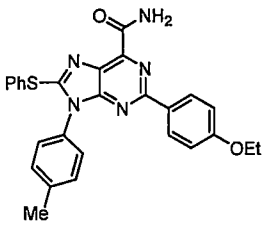

(18q)、

(18r)、

(18s)、

(18t)、

(16h)、

(16i)、

(16j)、

(16k)、

(16l)、

(16m)、

(16n)、

(16o)、

(16p)、

(16q)、

(16r)、

(16s)、

(12f)、

(16b)、

(16b-烯丙基)、

(16b-苄基)、

(16a)、

(12h)、

(15a)、

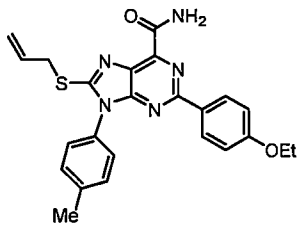
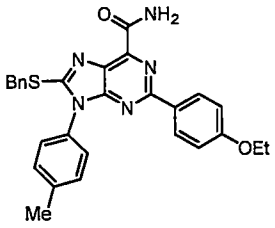
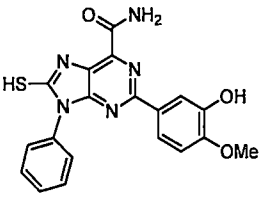

(10g′)、

(10h′)、

(10f)、

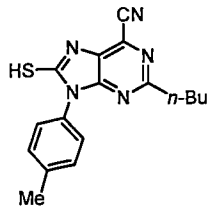
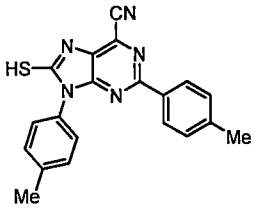
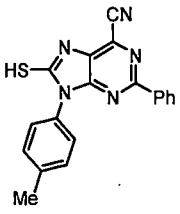
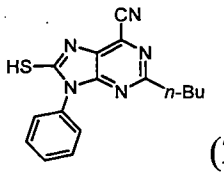

(11h)、

(11i)、

(11j)、

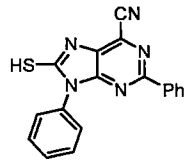
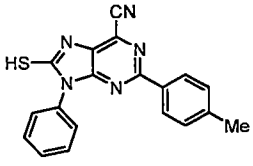
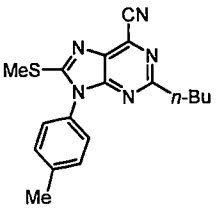

(11k)、

(10a)、

(11a)、

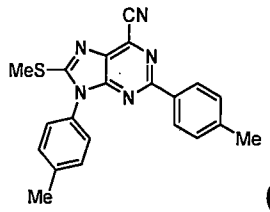
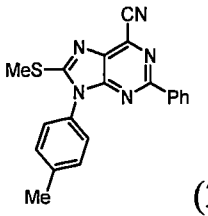
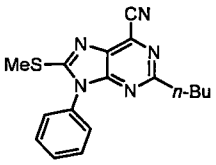
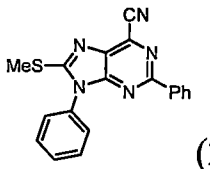

(11l)、

(11m)、

(11n)、

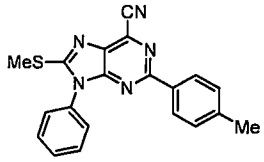
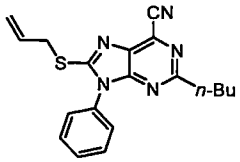
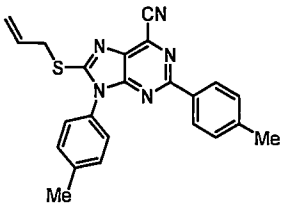

(10e)、

(11o)、

(11p)、

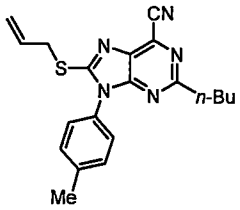
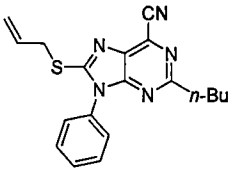
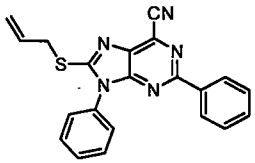

(11q)、

(11r)、

(10d)、

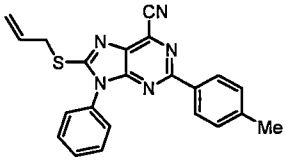
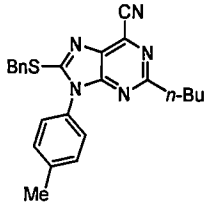
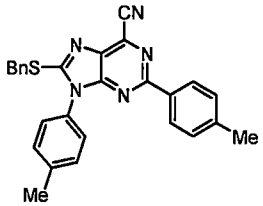

(27b)、

(27c)、

(27d)、

(27e)、

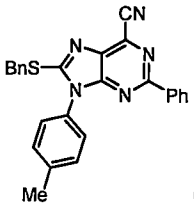
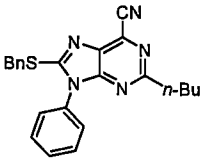
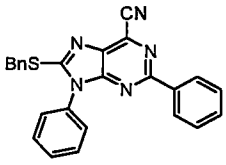
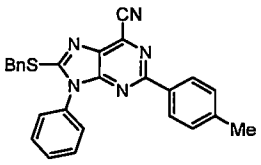

(27f)、

(27g)、

(28b)、

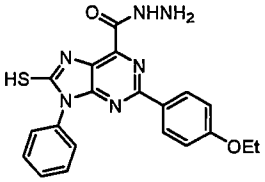
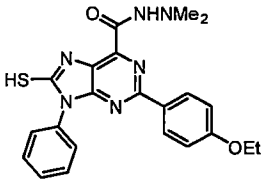

(28c)、

(28d)、

(28e)、

(28f)、


(28g)、

(28h)、

(28i)、

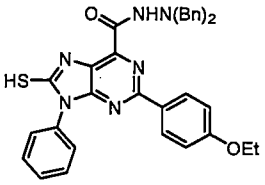
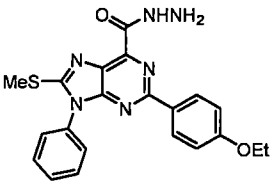
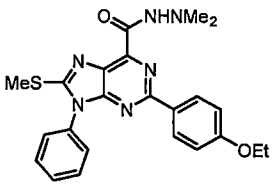

(28j)、

(28k)、

(28l)、

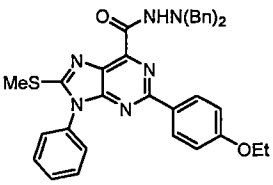
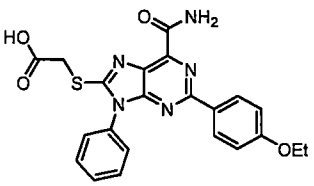

(28m)、

(28n)、

(28o)、

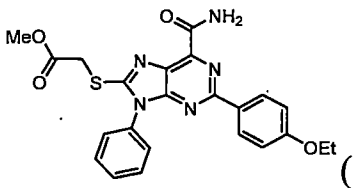
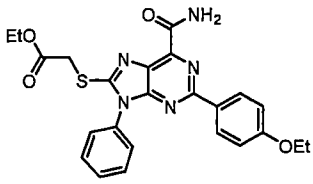
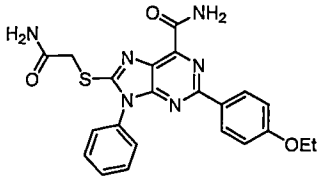

(28p)、

(28q)、

(28r)、

(28s)、

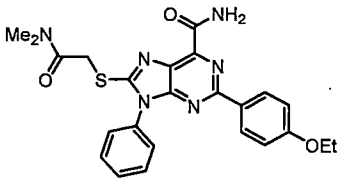
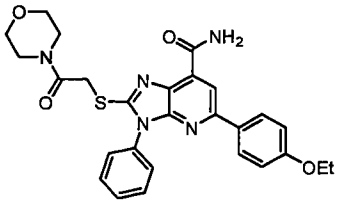

(30b)、

(30c)、

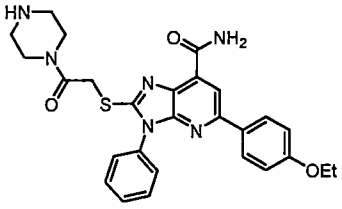
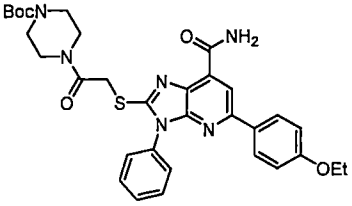
(30d)、

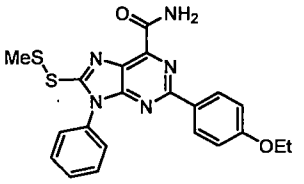
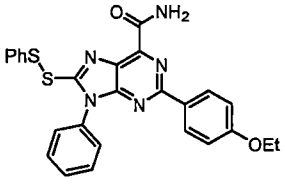
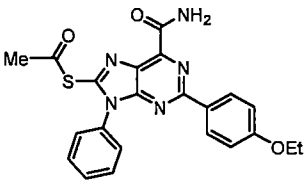

(30e)、

(30f)、

(30g)、

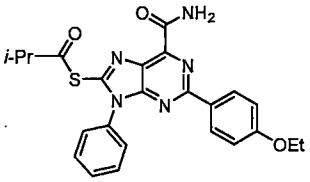
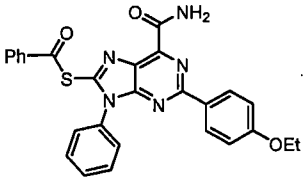

(30h)、

(30i)、

(11g)、

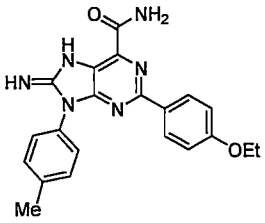
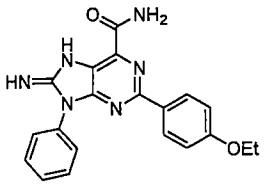

(11f)、
(11s)、
(11t)、

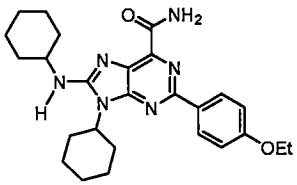
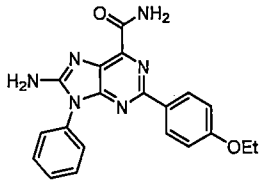
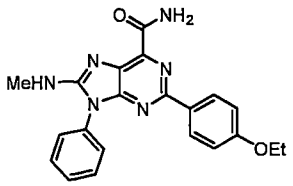

(11u)、
(11c)、

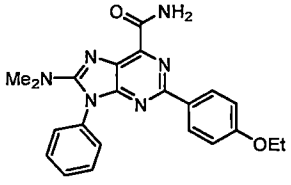
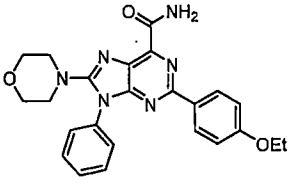
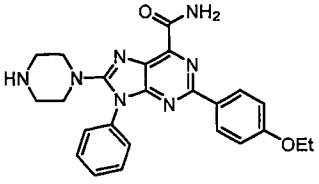

(11e)、
(11d)、

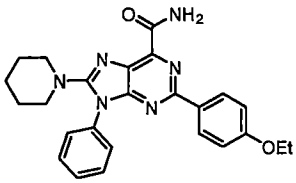
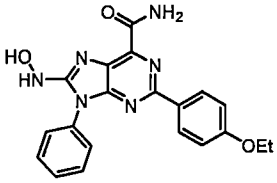
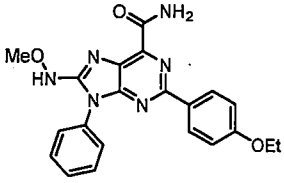

(26d)、
(26e)、
(26a)、

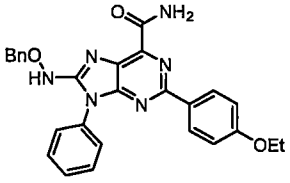
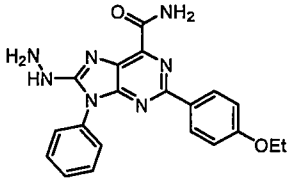
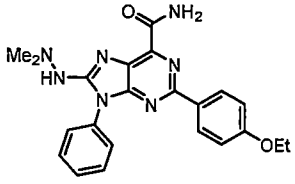

(26b)、
(26c)、

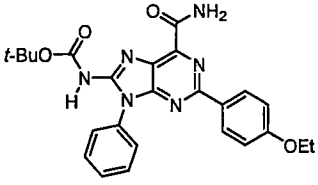
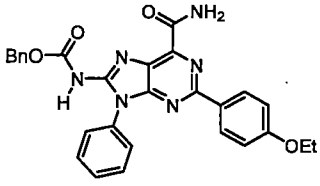
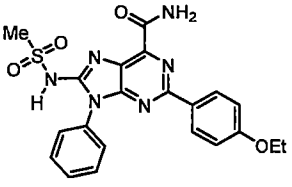

(32b'-甲苯)、
(32b')、

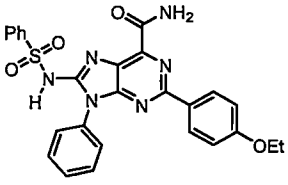
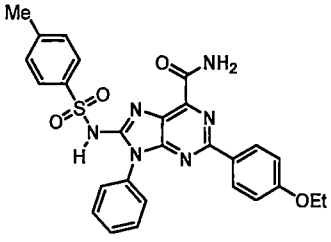

(32a)、
(32b)、
(32c)、


(32d)、
(32e)、
(32f)、

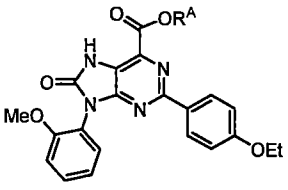

(32g)、
(32h)、
(32i)、

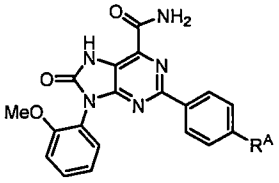

(32j)、
(32k)、
(32l)、

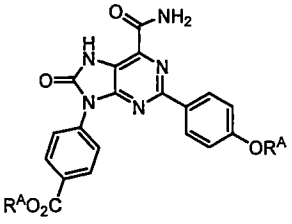

(32m)、
(32n)、
(32o)、

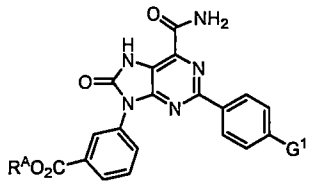

(32p)、
(32q)或其製藥上可接受之鹽。

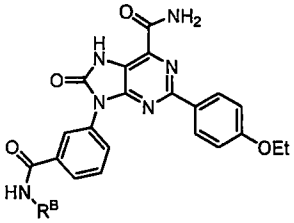
【0029】 其他例示之式(I')及(I)化合物包括，但非侷限於：

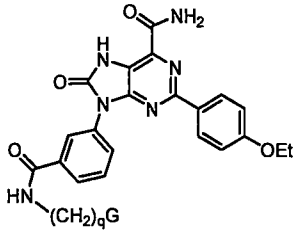

酮基嘌呤-羧酸酯-1
$R^A$= H 或 $C_{1-6}$ 烷基

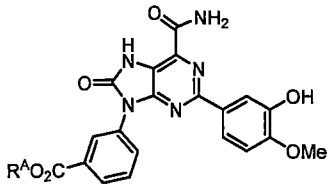

酮基嘌呤-羧醯胺-1
$R^A$= H 或 $C_{1-6}$ 烷基

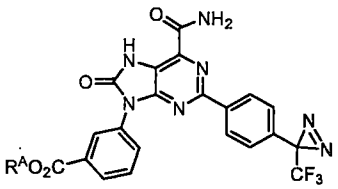

酮基嘌呤-羧醯胺-2
$R^A$= H 或 $C_{1-6}$ 烷基


酮基嘌呤-羧醯胺-3
$R^A$= H 或 $C_{1-6}$ 烷基
$G^1$ = OEt, $N_3$, Ph

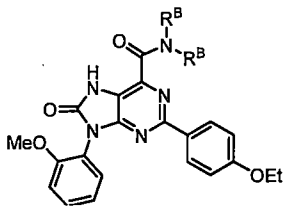

酮基嘌呤-羧醯胺-4
$R^B$= H 或 $C_{1-12}$ 烷基


酮基嘌呤-羧醯胺-5
G=$N_3$, $NH_2$, $NHCO_2$t-Bu, NH-生物素
q =1-12

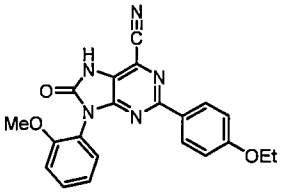

酮基嘌呤-羧醯胺-3
$R^A$= H 或 $C_{1-12}$ 烷基



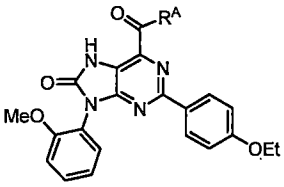
酮基嘌呤-羧醯胺-6
$R^A$= H 或 $C_{1-12}$ 烷基



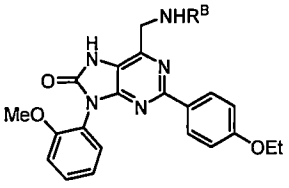
酮基嘌呤-羧醯胺-7
($R^B$, $R^B$)=(Me, Me); 或 $R^B$ 之兩個例示與插入之氮一起形成六氫吡啶，嗎福啉，或六氫吡咔



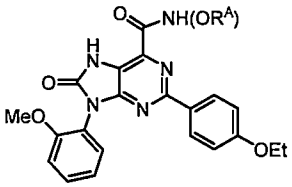
酮基嘌呤-甲腈-1



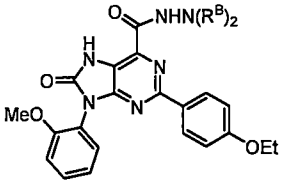
酮基嘌呤-羰基
$R^A$ = H 或 $C_{1-6}$ 烷基



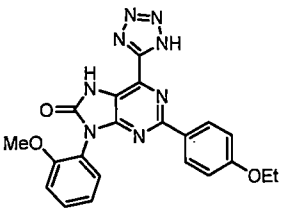
胺基甲基-酮基嘌呤
$R^B$ = H 或 $C_{1-6}$ 烷基



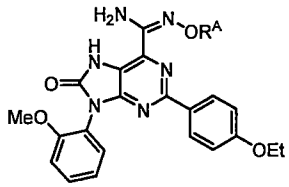
酮基嘌呤-(N-烷氧基)羧醯胺
$R^A$ = H,Me,苄基



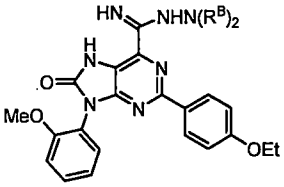
酮基嘌呤-碳醯肼
$R^B$= H,Me



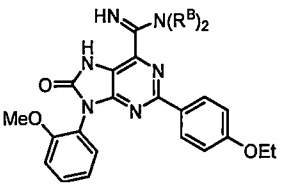
酮基嘌呤-四唑



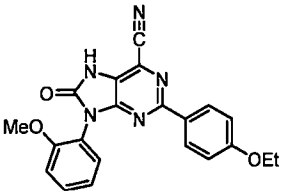
酮基嘌呤-(N-烷氧基)羧醯胺
$R^A$= H,Me,苄基



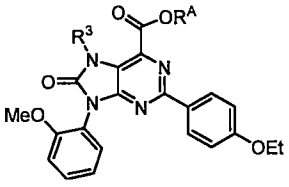
酮基嘌呤-亞胺醯肼
$R^B$ = H,Me



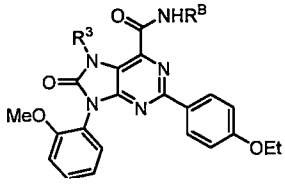
酮基嘌呤-脒
$R^B$= H 或 $C_{1-6}$ 烷基



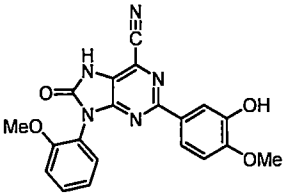
酮基嘌呤-甲腈-3
$R^3$= Me,烯丙基, 苄基



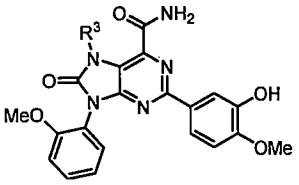
酮基嘌呤-羧酸酯-2
$R^A$= H 或 $C_{1-6}$ 烷基
$R^3$= Me,烯丙基, 苄基



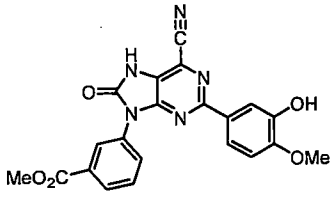
酮基嘌呤-羧醯胺-9
$R^3$= Me,烯丙基, 苄基
$R^B$= H 或 $C_{1-6}$ 烷基



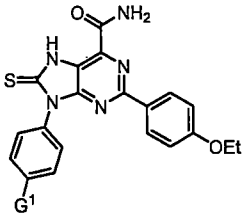
酮基嘌呤-甲腈-1



酮基嘌呤-羧醯胺-7
$R^3$= Me,烯丙基, 苄基



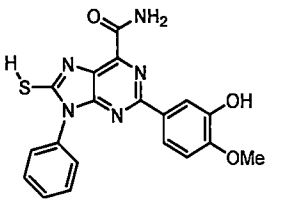
酮基嘌呤-甲腈-2



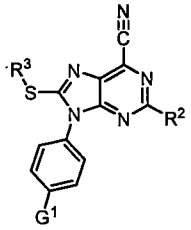
硫代嘌呤-羧醯胺
$G^1$ = H, Me



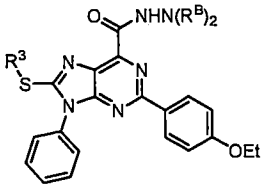
巯基嘌呤-羧醯胺-2
$R^1$=n-Bu, Ph, 4-Me-$C_6H_4$
$R^3$=H, Me,烯丙基,苄基



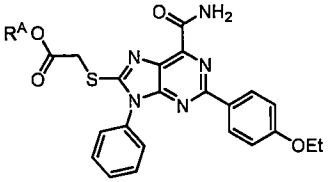
巯基嘌呤-羧醯胺-1



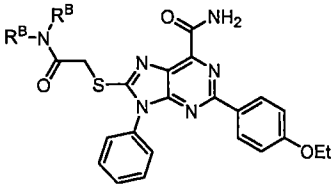
巯基嘌呤-甲腈
$G^1$ = H, Me
$R^2$=n-Bu, Ph, 4-Me-$C_6H_4$
$R^3$=H, Me,烯丙基,苄基



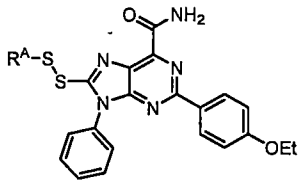
巯基嘌呤-碳醯肼
$R^3$=H, Me,烯丙基,苄基
$R^B$=H, Me



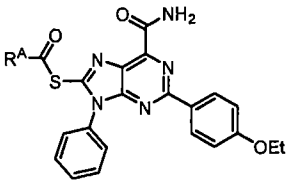
巯基嘌呤-羧醯胺-3
$R^A$=H, Me,Et



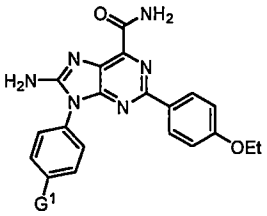
巯基嘌呤-羧醯胺-4
($R^B$,$R^B$)=(H,H),(Me,Me);或 $R^B$ 之兩個例示與插入之氮一起形成嗎福啉，六氫吡 咔,或 Boc-六氫吡 咔



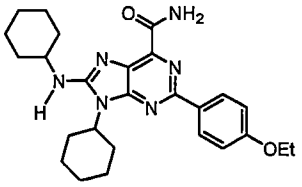
巯基嘌呤-羧醯胺-5
$R^A$=Me,Ph



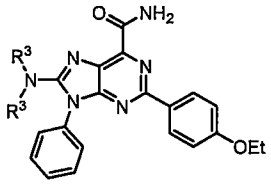
巯基嘌呤-羧醯胺-6
$R^A$=Me,i-Pr,Ph



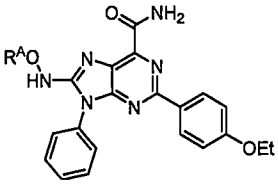
胺基嘌呤-羧醯胺-1
$G^1$ = H, Me



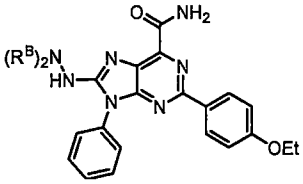
胺基嘌呤-羧醯胺-2



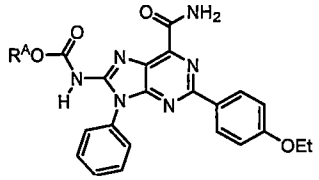
胺基嘌呤-羧醯胺-3
($R^3$,$R^3$)=(H,H),(H,Me),(Me,Me);或 $R^3$ 之兩個例示與插入之氮一起形成六氫吡啶，嗎福啉或六氫吡啡



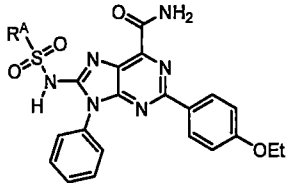
(N-烷氧基胺基)嘌呤-羧醯胺
$R^A$=H, Me,Bn



(肼基)嘌呤-羧醯胺
$R^B$=H, Me



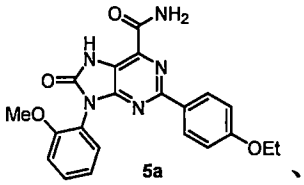
(烷氧基羰基胺基)嘌呤-羧醯胺
$R^A$=t-Bu, $PhCh_2$



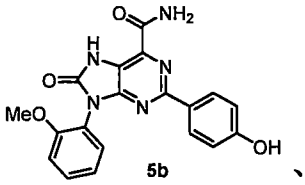
(磺胺基)嘌呤-羧醯胺
$R^A$=Me, Ph, 4-$MeC_6H_4$

或其製藥上可接受之鹽。

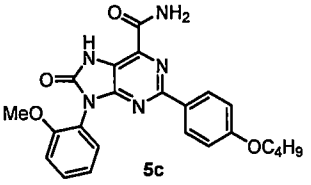
【0030】 另外例示之式(I)化合物包括，但非侷限於：



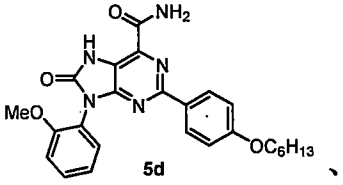
5a、



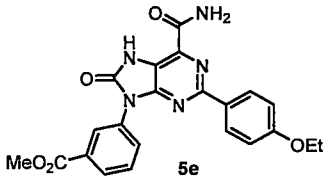
5b、



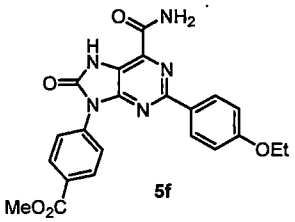
5c、



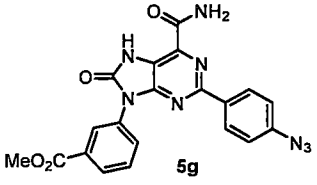
5d、



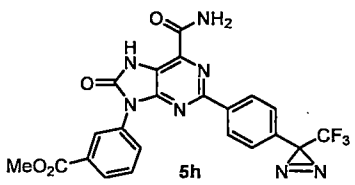
5e、



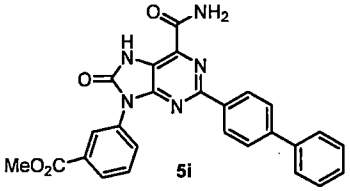
5f、



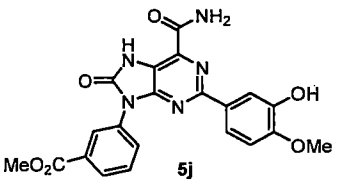
5g、



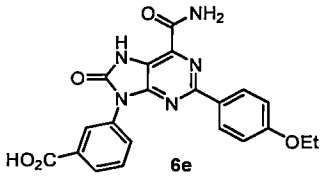
5h、

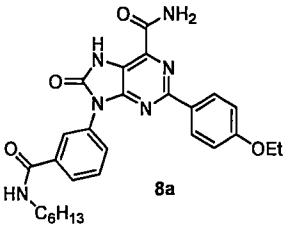


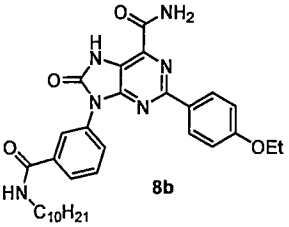
5i、

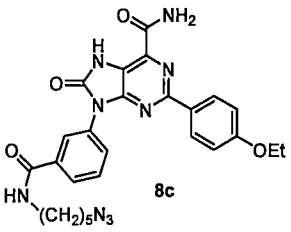


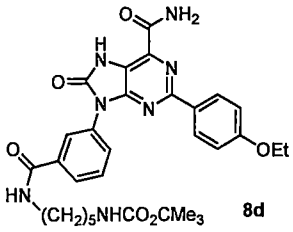
5j、

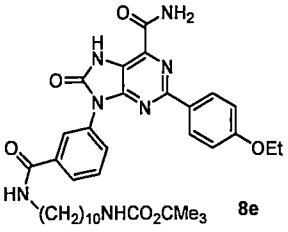

6e

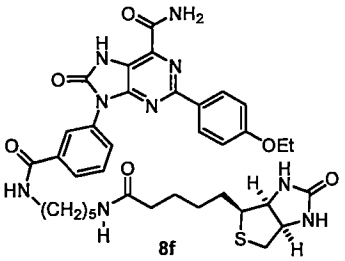

8a

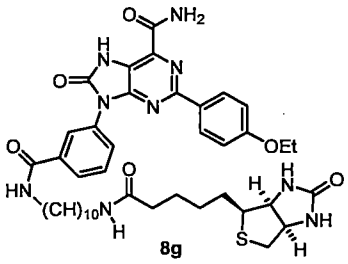

8b

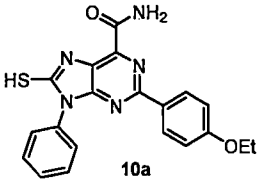

8c

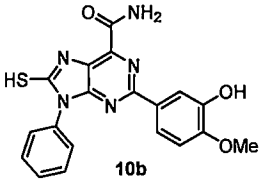

8d

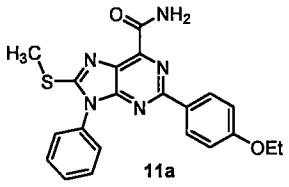

8e

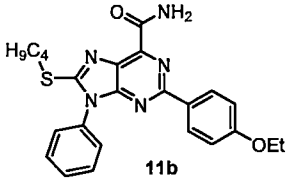

8f

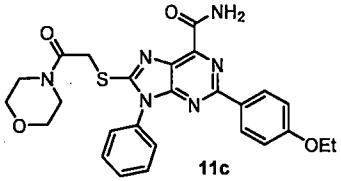

8g

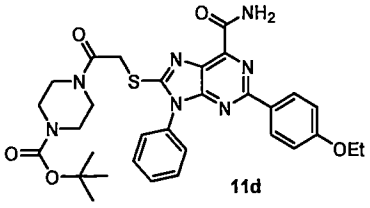

10a

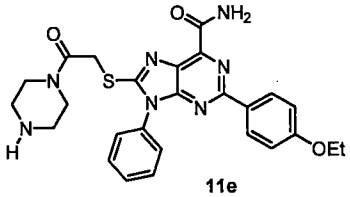

10b

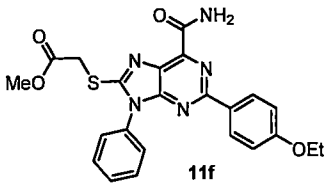

11a

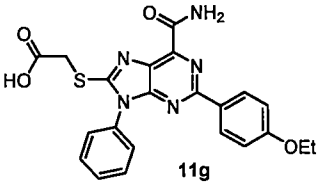

11b

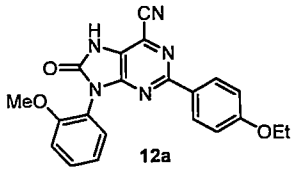

11c

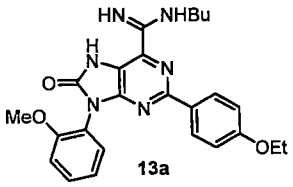

11d

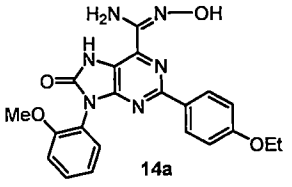

11e

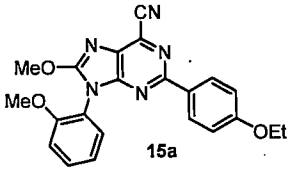

11f

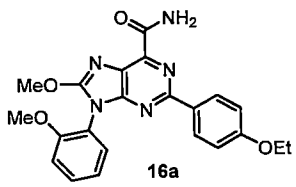

11g


12a


13a

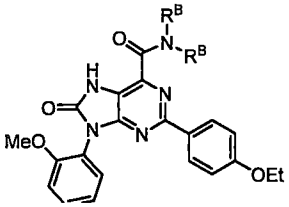

14a


15a

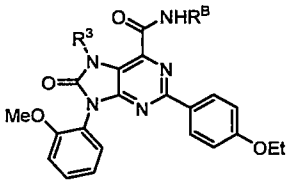

16a

或其製藥上可接受之鹽。

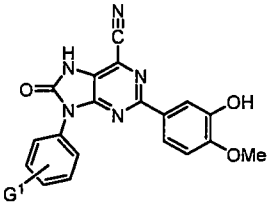
【0031】 其他例示之式(I')及(I)化合物包括，但非侷限於：



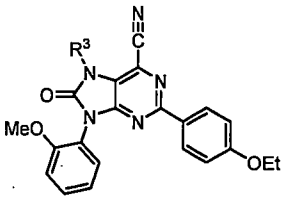
酮基嘌呤-羧醯胺-8
($R^B$,$R^B$)=(Me,Me);或 $R^B$ 之兩個例示與插入之氮一起形成六氫吡啶，嗎福啉或六氫吡啡



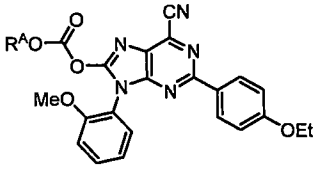
酮基嘌呤-羧醯胺-9
$R^3$=Me,烯丙基,苄基
$R^8$=H 或 $C_{1-6}$ 烷基



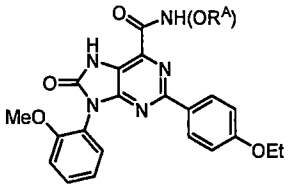
酮基嘌呤-甲腈-2
$G^1$=2-OMe,3-$NO_2$, 3-$CO_2$Me, 4-CONHEt, 3,5-二氟



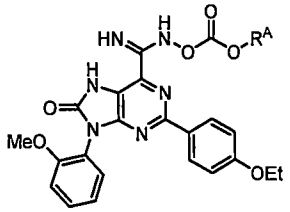
酮基嘌呤-甲腈-3
$R^3$=H,Me,烯丙基,苄基



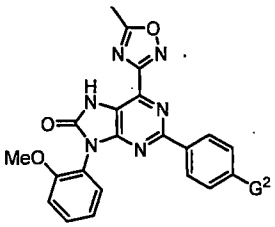
(碳酸基)嘌呤-甲腈
$R^A$=Me,Et,烯丙基,苄基,苯基



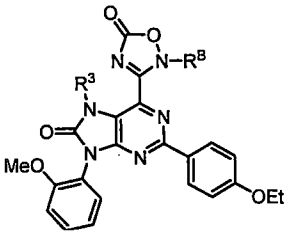
酮基嘌呤-(N-烷氧基)羧醯胺
$R^A$=H,Me,苄基



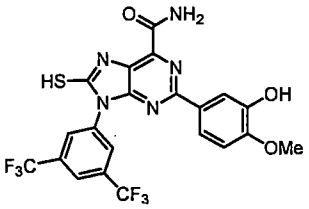
酮基嘌呤-(N-碳酸基)脒



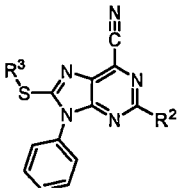
酮基嘌呤-噁二唑-1
$G^2$=H,Me,OEt,$NO_2$



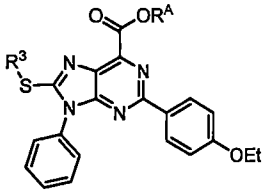
酮基嘌呤-噁二唑-2
$R^3$= $R^B$=Me,烯丙基,苄基



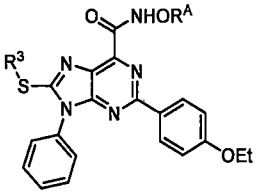
巯基嘌呤-羧醯胺-2



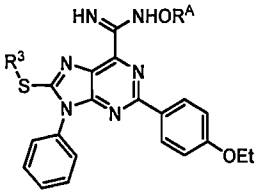
巯基嘌呤-甲腈-2
$R^2$= 環己基,Ph,4-Me$C_6H_4$
$R^3$= H,Me,烯丙基,苄基,乙烯基



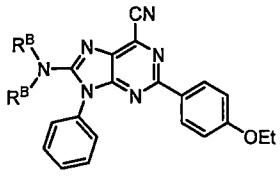
巯基嘌呤-羧酸酯
$R^3$= H,Me,烯丙基,苄基
$R^A$=H,$C_{1-6}$ 烷基



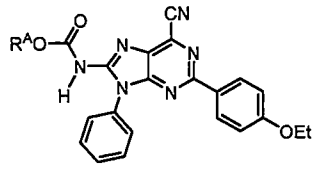
巯基嘌呤-(N-烷氧基)羧醯胺
$R^3$=H,Me,烯丙基,苄基
$R^A$= H,Me,Et,苄基



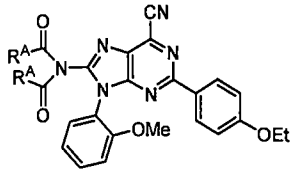
巯基嘌呤-(N-烷氧基)脒
$R^3$=H,Me,烯丙基,苄基
$R^A$=H,Me,Et,苄基



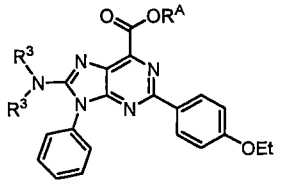
胺基嘌呤-甲腈
($R^B$,$R^B$)=(H,H),(Me,Me);或 $R^B$ 之兩個例示與插入之氮一起形成嗎福啉,六氫吡啡,或 Boc-六氫吡啡



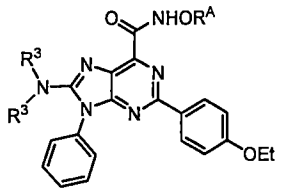
(烷氧羰基胺基)嘌呤-甲腈
$R^A$= Et,t-Bu,$PhCH_2$



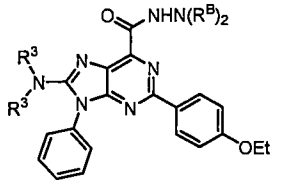
(二醯基胺基)嘌呤-甲腈
($R^A$, $R^A$)=(Me,Me),(Ph,Ph),
($CH_2CH_2$),(CH=CH)



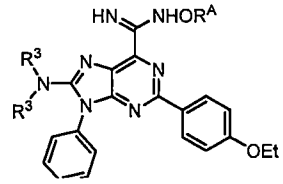
胺基嘌呤-羧酸酯
$R^A$=H,$C_{1-6}$ 烷基
($R^3$,$R^3$)=(H,H),(H,Me),(Me,Me); 或 $R^3$ 之兩個例示與插入之氮一起形成六氫吡啶,嗎福啉或六氫吡啡



胺基嘌呤-(N-烷氧基)羧醯胺
$R^A$=H,Me,Et,苄基
($R^3$,$R^3$)=(H,H),(H,Me),(Me,Me); 或 $R^3$ 之兩個例示與插入之氮一起形成六氫吡啶,嗎福啉或六氫吡啡



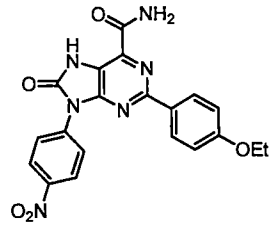
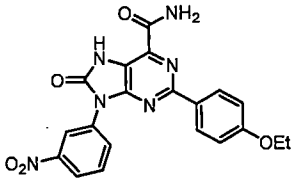
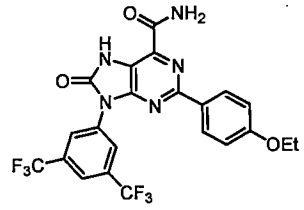
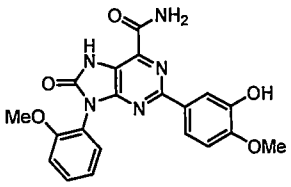
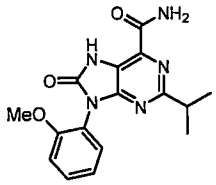
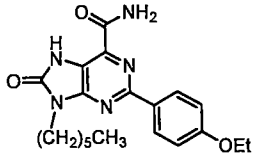
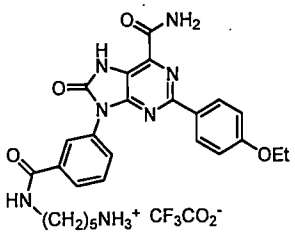
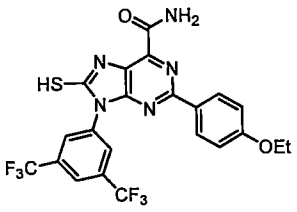
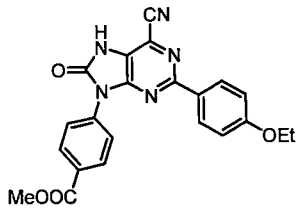
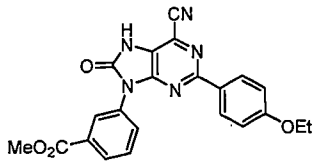
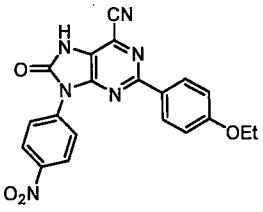
胺基嘌呤-碳醯肼
$R^B$=H,Me
($R^3$,$R^3$)=(H,H),(H,Me),(Me,Me);或 $R^3$ 之兩個例示與插入之氮一起形成六氫吡啶,嗎福啉或六氫吡啡

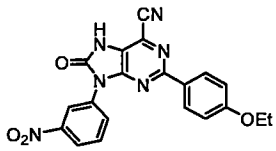
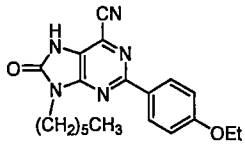
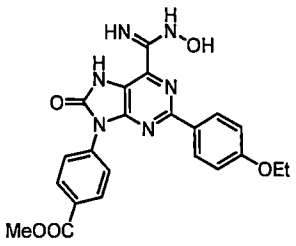


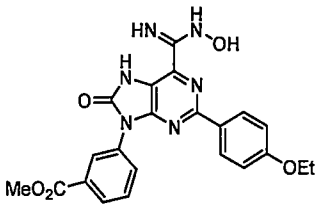
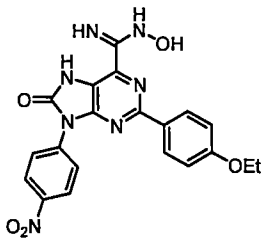
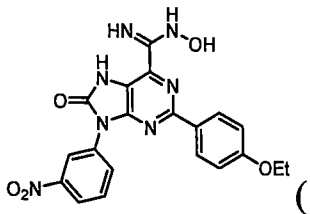
胺基嘌呤-(N-烷氧基)脒
$R^A$=H,Me,Et,苄基
($R^3$,$R^3$)=(H,H),(H,Me),(Me,Me);或 $R^3$ 之兩個例示與插入之氮一起形成六氫吡啶,嗎福啉或六氫吡啡

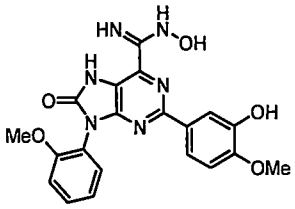
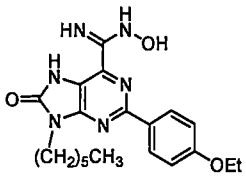
或其製藥上可接受之鹽。

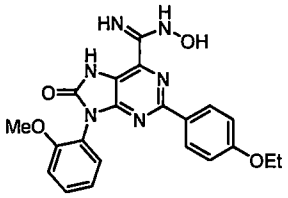
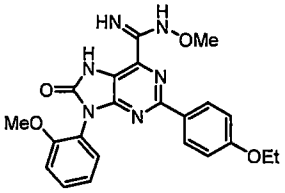
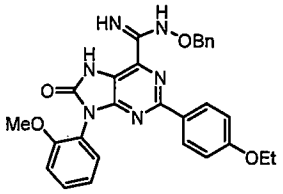
【0032】 另外例示之式(I')及(I)化合物包括，但非侷限於：

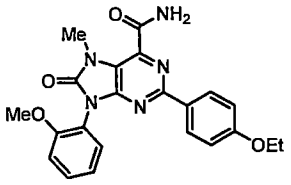
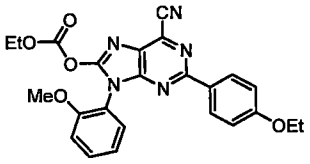
【0033】  (5k)、 (5l)、 (5m)、 (5n)、 (5o)、 (5p)、 (5q)、 (10c)、 (12b)、 (12c)、 (12d)、

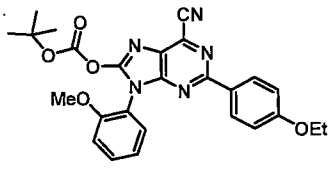
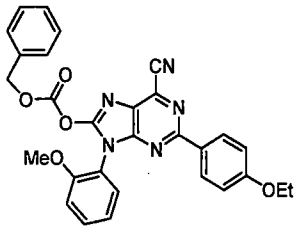

(12e)、

(12g)、

(14b)、

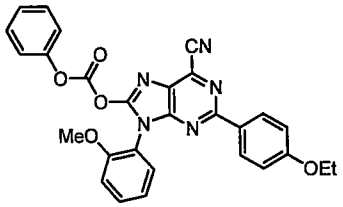
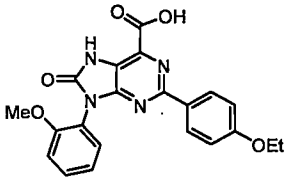
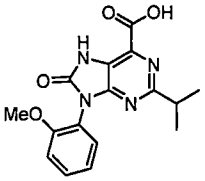

(14c)、

(14d)、

(14e)、

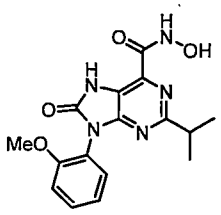
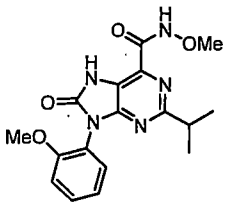
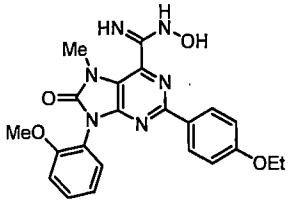
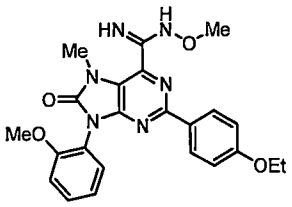
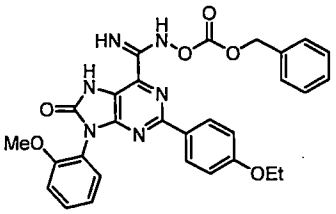
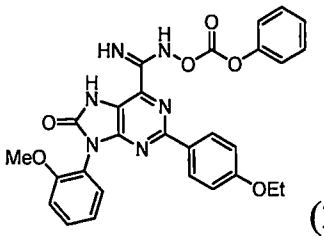
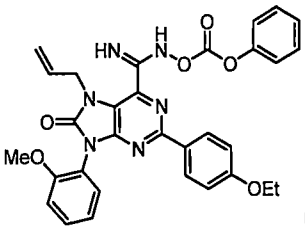
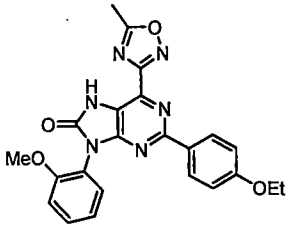
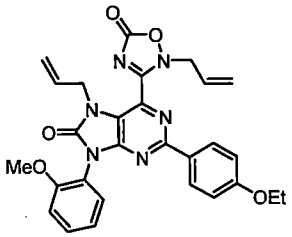
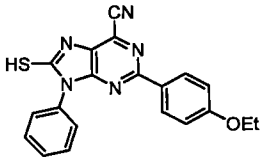
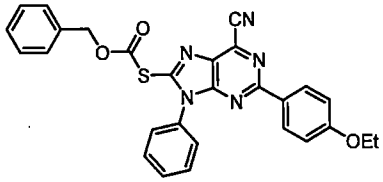
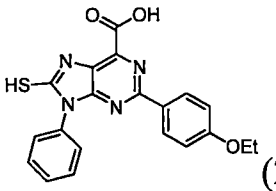
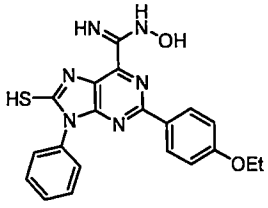
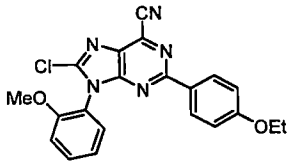
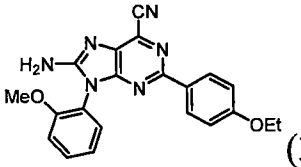
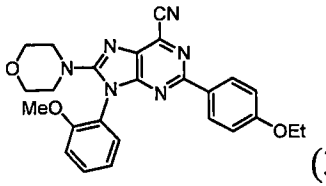
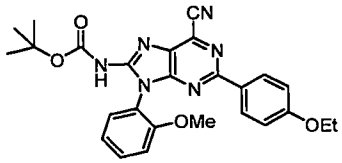
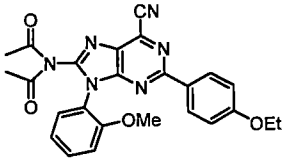
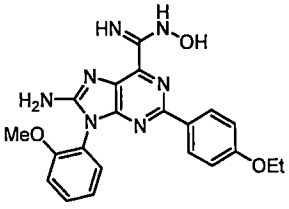

(14f)、

(14g)、


(14a')、

(14h)、

(14i)、


(16a')、

(17a)、


(17b)、

(17c)、


(17d)、

(18a)、

(18b)、


(19c)、

(19d)、

(21a)、

(21b)、

(22a)、

(22b)、

(23a)、

(24a)、

(25a)、

(27a)、

(28a)、

(29a)、

(30a)、

(31a)、

(33a)、

(33b)、

(34a)、

(35a)、

(36a)

或其製藥上可接受之鹽。

【0034】 於另一方面，本案之揭示係提供製藥組成物，其包括一種或多種本文中說明之化合物，及製藥上可接受的賦形劑。

【0035】 於另一方面，本案之揭示係提供在需要的個體中治療增生性疾病(如，癌症)的方法。於一些具體例中，本文中提供之方法係用來治療肺癌，如非小細胞肺癌。於一些具體例中，該個體對於抗癌劑，如，酪胺酸激酶抑制劑具有抗性。於一些具體例中，該個體對於吉非替尼(gefitinib)、厄洛替尼(erlotinib)、西妥昔單抗(cetuximab)、馬妥珠單抗(matuzumab)或帕尼單抗(panitumumab)具有抗性。

【0036】 於一些具體例中，本文中之方法係用來治療乳癌。於一些具體例中，該個體診斷為罹患三陰性乳癌。

【0037】 於特定具體例中，所提供之方法包括在需要的個體中給藥以包含式(I')或(I)化合物結合第二抗癌藥物之製藥組成物。於特定具體例中，該第二抗癌藥物係選自包含下列者：伊馬替尼甲磺酸鹽(imatinib mesylate) (Gleevec)、BAY43-9006、勃塔里辛(Brostallicin)、來那度胺(lenalidomide) (Revlimid)、沙利度胺(thalidomide) (Thalomid)、多西紫杉醇(docetaxel) (Taxotere)、厄洛替尼(Tarceva)、維他利尼(vatalinib) (PTK-787)、VEGF-trap、芬維 A 胺(fenretidine)、硼替佐米(bortezomib)、貝伐珠單抗(bevacizumab) (Avastin)、依妥珠單抗(pertuzumab)及利妥昔單抗(rituximab)。

【0038】 於特定具體例中，所提供之方法係包括將含有式(I')或(I)化合物合併有第二抗癌藥物之製藥組成物給藥至需要的個體。於特定具體例中，該第二抗癌藥物係選自包含下列者：多柔比星(doxorubicin) (Adriamycin)、伊馬替尼甲磺酸鹽 (Gleevec)、吉非替尼 (Iressa)、厄洛替尼(Tarceva)、紫杉醇(paclitaxel) (Taxol)、多西紫杉醇 (Taxotere)、BAY43-9006、勃塔里辛、來那度胺 (Revlimid)、沙利度胺 (Thalomid)、維他利尼(PTK-787)、VEGF-trap、芬維 A 胺、硼替佐米、貝伐珠單抗(Avastin)、依妥珠單抗及利妥昔單抗。

【0039】 於另一方面，本發明係提供套組，其包括本文中提供之化合物或其製藥組成物。該套組可包括單一劑量或複數劑量之所提供化合物。該套組可用於所揭示之方法中。於特定具體例中，該套組進一步包括該化合物或製藥組成物之使用說明。所提供之套組可用來治療增生性疾病如癌症。於特定具體例中，本文中說明之套組進一步包括所提供之化合物的給藥說明或包裝資訊。該套組亦可任意地包括該化合物或組成物之給藥裝置(如，供腸胃外給藥之注射器)。

【0040】 本文中亦說明者為任何化合物及製藥組成物，如本文中所說明用來治療增生性疾病如癌症(如，肺癌)，及此等化合物/製藥組成物於製備醫藥品以用來治療任何如本文中說明之增生性疾病的用途。

【0041】 本發明之特定具體例的細節係在本文中闡述。本發明之其他特徵、目的及優點可顯而易見於詳細說明，實例及申請專利範圍中。

定義

【0042】 任何本文中說明之化合物可能有多種形式，例如，但非侷限於，鹽類、溶劑合物、水合物、互變異構體及異構物。下列定義為在本申請案中使用之較為一般的術語：

【0043】 如本文中所使用，「烷基」係指直鏈或分支具有 1 至 10 個碳原子之飽和烴基(「$C_{1-10}$ 烷基」)。於一些具體例中，烷基基團具有 1 至 9 個碳原子(「$C_{1-9}$ 烷基」)。於一些具體例中，烷基基團具有 1 至 8 個碳原子(「$C_{1-8}$ 烷基」)。於一些具體例中，烷基基團具有 1 至 7 個碳原子(「$C_{1-7}$ 烷基」)。於一些具體例中，烷基基團具有 1 至 6 個碳原子(「$C_{1-6}$ 烷基」)。於一些具體例中，烷基基團具有 1 至 5 個碳原子(「$C_{1-5}$ 烷基」)。於一些具體例中，烷基基團具有 1 至 4 個碳原子(「$C_{1-4}$ 烷基」)。於一些具體例中，烷基基團具有 1 至 3 個碳原子(「$C_{1-3}$ 烷基」)。於一些具體例中，烷基基團具有 1 至 2 個碳原子(「$C_{1-2}$ 烷基」)。除非另有指明，烷基基團之各個例示係獨立為未經取代(一「未經取代之烷基」)或為含有一個或多個取代基之經取代(一「經取代之烷基」)。於特定具體例中，該烷基基團為未經取代之 $C_{1-10}$ 烷基(如，$-CH_3$)。於特定具體例中，該烷基基團為經取代之 $C_{1-10}$ 烷基。

【0044】 如本文中所使用，「鹵代烷基」為一如本文中所定義之經取代之烷基基團，其中一個或多個氫原子係獨立地被鹵素，如，氟、溴、氯或碘所代替。「全鹵烷基」為鹵代烷基之子集，且係指一烷基基團，其中，所有的氫原子係獨立被鹵素，如，氟、溴、氯或碘所代替。於一些具體例中，該鹵代烷基部份具有 1 至 8 個碳原子(「$C_{1-8}$ 鹵代烷基」)。於一些具體例中，該鹵代烷基部份具有 1 至 6 個碳原子(「$C_{1-6}$ 鹵代烷基」)。於一些具體例中，該鹵代烷基部份具有 1 至 4 個碳原子(「$C_{1-4}$ 鹵代烷基」)。於一些具體例中，鹵代烷基部份具有 1 至 3

個碳原子(「$C_{1-3}$ 鹵代烷基」)。於一些具體例中，鹵代烷基部份具有 1 至 2 個碳原子(「$C_{1-2}$ 鹵代烷基」)。鹵代烷基基團之實例包括–$CF_3$、–$CF_2CF_3$、–$CF_2CF_2CF_3$、–$CCl_3$、–$CFCl_2$、–$CF_2Cl$ 等。

【0045】 如本文中所使用，「芳基」係指一單環或多環(如，二環或三環)4n+2 芳族環系基團(如，具有 6、10、或 14 個 π 電子共用於環列中)具有 6–14 個環碳原子及 0 個雜原子提供於芳族環系(「$C_{6-14}$ 芳基」)。於一些具體例中，芳基基團具有 6 個環碳原子(「$C_6$ 芳基」；如，苯基)。於一些具體例中，芳基基團具有 10 個環碳原子(「$C_{10}$ 芳基」；如，萘基如 1-萘基及 2–萘基)。於特定具體例中，該芳基基團為未經取代之 $C_{6-14}$ 芳基。於特定具體例中，該芳基基團為經取代之 $C_{6-14}$ 芳基。

【0046】 如本文中所使用，「雜芳基」係指一 5–14 員單環或多環基團(如，二環、三環) 4n+2 芳族環系(如，具有 6、10、或 14 個 π 電子共用於環列中)具有環碳原子及 1–4 個環雜原子提供於芳族環系，其中各個雜原子係獨立選自氮、氧及硫(「5–14 員雜芳基」)。

【0047】 由上文所理解，烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基基團，如本文中所定義，於特定具體例中，任意經取代係指一基團其可經取代或未經取代(如，「經取代」或「未經取代」之烷基、「經取代」或「未經取代」之烯基、「經取代」或「未經取代」之炔基、「經取代」或「未經取代」之雜烷基、「經取代」或「未經取代」之雜烯基、「經取代」或「未經取代」之雜炔基、「經取代」或「未經取代」之碳環基、「經取代」或「未經取代」之雜環基、「經取代」或「未經取代」之芳基或「經取代」或「未經取代」之雜芳基基團)。通常，「經取代」之詞意指至少一個出現在基團上之氫被允許的取代基代替，如，於取代時取代基形成穩定的化合物，如，不會自發性地進行轉化反應，如重排、環化、消除或其他反應之化合物。除非另有指明，一「經取代之」基團於基團之一個或多個可取代之位置具有取代基，且當任何給定結構中多於一個位置被取代時，該取代基在每個位置係相同或不同。「經取代」之詞考慮到包括用有機化合物之所有可能取代基來取代，本文中說明之任意取代基導致形成穩定的化合物。本發明預期任何及所有此等組合以便達成一

穩定化合物。為了本發明之目的，雜原子如氮可具有氫取代基及/或本文中說明之任何適當取代基，其滿足雜原子之價數，並導致形成穩定的部分。

【0048】 如本文中所使用，氮保護基包括，但非侷限於，–OH、–$OR^{aa}$、–$N(R^{cc})_2$、–$C(=O)R^{aa}$、–$C(=O)N(R^{cc})_2$、–$CO_2R^{aa}$、–$SO_2R^{aa}$、–$C(=NR^{cc})R^{aa}$、–$C(=NR^{cc})OR^{aa}$、–$C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$、–$SO_2N(R^{cc})_2$、–$SO_2R^{cc}$、–$SO_2OR^{cc}$、–$SOR^{aa}$、–$C(=S)N(R^{cc})_2$、–$C(=O)SR^{cc}$、–$C(=S)SR^{cc}$、$C_{1-10}$ 烷基(如，芳烷基、雜芳烷基)、$C_{2-10}$ 烯基、$C_{2-10}$ 炔基、$C_{1-10}$ 雜烷基、$C_{2-10}$ 雜烯基、$C_{2-10}$ 雜炔基、$C_{3-10}$ 碳環基、3–14 員雜環基、$C_{6-14}$ 芳基及 5–14 員雜芳基基團，其中各個烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環基、雜環基、芳烷基、芳基及雜芳基係獨立地被 0、1、2、3、4 或 5 個 $R^{dd}$ 基團所取代，且其中 $R^{aa}$、$R^{bb}$、$R^{cc}$ 及 $R^{dd}$ 係定義如下：

$R^{aa}$ 之各個例示係獨立選自 $C_{1-10}$ 烷基、$C_{1-10}$ 全鹵烷基、$C_{2-10}$ 烯基、$C_{2-10}$ 炔基、$C_{3-10}$ 碳環基、3–14 員雜環基、$C_{6-14}$ 芳基及 5–14 員雜芳基、或兩個 $R^{aa}$ 基團係合併形成 3–14 員雜環基或 5–14 員雜芳基環，其中各個烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基係獨立地被 0、1、2、3、4 或 5 個 $R^{dd}$ 基團所取代；

$R^{bb}$ 之各個例示係獨立選自氫、–OH、–$OR^{aa}$、–$N(R^{cc})_2$、–CN、–$C(=O)R^{aa}$、–$C(=O)N(R^{cc})_2$、–$CO_2R^{aa}$、–$SO_2R^{aa}$、–$C(=NR^{cc})OR^{aa}$、–$C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$、–$SO_2N(R^{cc})_2$、–$SO_2R^{cc}$、–$SO_2OR^{cc}$、–$SOR^{aa}$、–$C(=S)N(R^{cc})_2$、–$C(=O)SR^{cc}$、–$C(=S)SR^{cc}$、–$P(=O)(R^{aa})_2$、–$P(=O)(OR^{cc})_2$、–$P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$、$C_{1-10}$ 烷基、$C_{1-10}$ 全鹵烷基、$C_{2-10}$ 烯基、$C_{2-10}$ 炔基、$C_{3-10}$ 碳環基、3–14 員雜環基、$C_{6-14}$ 芳基及 5–14 員雜芳基、或兩個 $R^{bb}$ 基團係合併形成 3–14 員雜環基或 5–14 員雜芳基環，其中各個烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基係獨立地被 0、1、2、3、4 或 5 個 $R^{dd}$ 基團所取代；其中 $X^-$ 為抗衡離子；

各個 $R^{cc}$ 例示係獨立選自氫、$C_{1-10}$ 烷基、$C_{1-10}$ 全鹵烷基、$C_{2-10}$ 烯基、$C_{2-10}$ 炔基、$C_{3-10}$ 碳環基、3–14 員雜環基、$C_{6-14}$ 芳基及 5–14 員雜芳基或兩個 $R^{cc}$ 基團係合併形成 3–14 員雜環基或 5–14 員雜芳基環，其中各個烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基係獨立地被 0、1、2、3、4 或 5 個

$R^{dd}$ 基團所取代；

各個 $R^{dd}$ 例示係獨立選自鹵素、–CN、–$NO_2$、–$N_3$、–$SO_2H$、–$SO_3H$、–OH、–$OR^{ee}$、–$ON(R^{ff})_2$、–$N(R^{ff})_2$、–$N(R^{ff})_3^+X^-$、–$N(OR^{ee})R^{ff}$、–SH、–$SR^{ee}$、–$SSR^{ee}$、–$C(=O)R^{ee}$、–$CO_2H$、–$CO_2R^{ee}$、–$OC(=O)R^{ee}$、–$OCO_2R^{ee}$、–$C(=O)N(R^{ff})_2$、–$OC(=O)N(R^{ff})_2$、–$NR^{ff}C(=O)R^{ee}$、–$NR^{ff}CO_2R^{ee}$、–$NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$、–$C(=NR^{ff})OR^{ee}$、–$OC(=NR^{ff})R^{ee}$、–$OC(=NR^{ff})OR^{ee}$、–$C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、–$OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、–$NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、–$NR^{ff}SO_2R^{ee}$、–$SO_2N(R^{ff})_2$、–$SO_2R^{ee}$、–$SO_2OR^{ee}$、–$OSO_2R^{ee}$、–$S(=O)R^{ee}$、–$Si(R^{ee})_3$、–$OSi(R^{ee})_3$、–$C(=S)N(R^{ff})_2$、–$C(=O)SR^{ee}$、–$C(=S)SR^{ee}$、–$SC(=S)SR^{ee}$、–$P(=O)(OR^{ee})_2$、–$P(=O)(R^{ee})_2$、–$OP(=O)(R^{ee})_2$、–$OP(=O)(OR^{ee})_2$、$C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 全鹵烷基、$C_{2-6}$ 烯基、$C_{2-6}$ 炔基、$C_{3-10}$ 碳環基、3–10 員雜環基、$C_{6-10}$ 芳基、5–10 員雜芳基，其中各個烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基係獨立被 0、1、2、3、4 或 5 個 $R^{gg}$ 基團所取代或兩個 $R^{dd}$ 偕取代基可一起形成=O 或=S；其中 $X^-$ 為抗衡離子；

各個 $R^{ee}$ 例示係獨立選自 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 全鹵烷基、$C_{2-6}$ 烯基、$C_{2-6}$ 炔基、$C_{3-10}$ 碳環基、$C_{6-10}$ 芳基、3–10 員雜環基及 3–10 員雜芳基，其中各個烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基係獨立被 0、1、2、3、4 或 5 個 $R^{gg}$ 基團所取代；

各個 $R^{ff}$ 例示係獨立選自氫、$C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 全鹵烷基、$C_{2-6}$ 烯基、$C_{2-6}$ 炔基、$C_{3-10}$ 碳環基、3–10 員雜環基、$C_{6-10}$ 芳基及 5–10 員雜芳基或兩個 $R^{ff}$ 基團係合併形成 3–14 員雜環基或 5–14 員雜芳基環，其中各個烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基係獨立被 0、1、2、3、4、或 5 個 $R^{gg}$ 基團所取代；且

各個 $R^{gg}$ 例示係獨立為鹵素、-CN、-$NO_2$、-$N_3$、-$SO_2H$、–$SO_3H$、-OH、-$OC_{1-6}$ 烷基、–$ON(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、–$N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、–$N(C_{1-6}$ 烷基$)_3^+X^-$、–$NH(C_{1-6}$ 烷基$)_2^+X^-$、–$NH_2(C_{1-6}$ 烷基$)^+X^-$、–$NH_3^+X^-$、–$N(OC_{1-6}$ 烷基$)$ $(C_{1-6}$ 烷基$)$、–$N(OH)(C_{1-6}$ 烷基$)$、–NH(OH)、–SH、–$SC_{1-6}$ 烷基、–$SS(C_{1-6}$ 烷基$)$、–$C(=O)(C_{1-6}$ 烷基$)$、–$CO_2H$、–$CO_2(C_{1-6}$ 烷基$)$、–$OC(=O)(C_{1-6}$ 烷基$)$、–$OCO_2(C_{1-6}$ 烷基$)$、–$C(=O)NH_2$、–$C(=O)N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、–$OC(=O)NH(C_{1-6}$

烷基)、–NHC(=O)($C_{1-6}$ 烷基)、–N($C_{1-6}$ 烷基)C(=O)($C_{1-6}$ 烷基)、–NHCO$_2$($C_{1-6}$ 烷基)、–NHC(=O)N($C_{1-6}$ 烷基)$_2$、–NHC(=O)NH($C_{1-6}$ 烷基)、–NHC(=O)NH$_2$、–C(=NH)O($C_{1-6}$ 烷基)、–OC(=NH)($C_{1-6}$ 烷基)、–OC(=NH)O$C_{1-6}$ 烷基、–C(=NH)N($C_{1-6}$ 烷基)$_2$、–C(=NH)NH($C_{1-6}$ 烷基)、–C(=NH)NH$_2$、–OC(=NH)N($C_{1-6}$ 烷基)$_2$、–OC(NH)NH($C_{1-6}$ 烷基)、–OC(NH)NH$_2$、–NHC(NH)N($C_{1-6}$ 烷基)$_2$、–NHC(=NH)NH$_2$、–NHSO$_2$($C_{1-6}$ 烷基)、–SO$_2$N($C_{1-6}$ 烷基)$_2$、–SO$_2$NH($C_{1-6}$ 烷基)、–SO$_2$NH$_2$、–SO$_2C_{1-6}$ 烷基、–SO$_2$O$C_{1-6}$ 烷基、–OSO$_2C_{1-6}$ 烷基、–SO$C_{1-6}$ 烷基、–Si($C_{1-6}$ 烷基)$_3$、–OSi($C_{1-6}$ 烷基)$_3$、–C(=S)N($C_{1-6}$ 烷基)$_2$、C(=S)NH($C_{1-6}$ 烷基)、C(=S)NH$_2$、–C(=O)S($C_{1-6}$ 烷基)、–C(=S)S$C_{1-6}$ 烷基、–SC(=S)S$C_{1-6}$ 烷基、–P(=O)(O$C_{1-6}$ 烷基)$_2$、–P(=O)($C_{1-6}$ 烷基)$_2$、–OP(=O)($C_{1-6}$ 烷基)$_2$、–OP(=O)(O$C_{1-6}$ 烷基)$_2$、$C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 全鹵烷基、$C_{2-6}$ 烯基、$C_{2-6}$ 炔基、$C_{3-10}$ 碳環基、$C_{6-10}$ 芳基、3–10 員雜環基、5–10 員雜芳基；或兩個 $R^{gg}$ 偕取代基可一起形成=O 或=S；其中 $X^-$ 為抗衡離子。

【0049】 氮保護基係此方面技藝所熟知且包括該等詳述於下者：Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999，合併於本文中作為參考。

【0050】 例如，氮保護基如醯胺基團(如，–C(=O)$R^{aa}$)包括，但非侷限於，甲醯胺、乙醯胺、氯乙醯胺、三氯乙醯胺、三氟乙醯胺、苯基乙醯胺、3-苯基丙醯胺、吡啶醯胺、3-吡啶基羧醯胺、N-苯甲醯基苯基丙胺醯基衍生物、苯甲醯胺、p-苯基苯甲醯胺、o–硝基苯基乙醯胺、-o–硝基苯氧基乙醯胺、乙醯乙醯胺、(N'-二硫代苄基氧基醯基胺基)乙醯胺、3-(p-羥基苯基)丙醯胺、3-(o–硝基苯基)丙醯胺、2-甲基-2-(o-硝基苯氧基)丙醯胺、2-甲基-2-(o-苯基偶氮苯氧基)丙醯胺、4-氯丁醯胺、3-甲基-3-硝基丁醯胺、o-硝基肉桂醯胺、N-乙醯基甲硫胺酸衍生物、o-硝基苯甲醯胺及 o-(苯甲醯氧基甲基)苯甲醯胺。

【0051】 氮保護基團，如胺基甲酸酯基團(如，–C(=O)O$R^{aa}$)包括，但非侷限於，胺基甲酸甲酯、胺基甲酸乙酯、9-芴基胺基甲酸甲酯(Fmoc)、9-(2-磺基)芴基胺基甲酸甲酯、9-(2,7-二溴)芴基胺基甲酸甲酯、2,7-二-t-丁基-[9-(10,10-二酮基-10,10,10,10-四氫硫代呫噸基)]胺基甲酸甲酯(DBD–Tmoc)、4-甲氧基苯甲醯甲

基胺基甲酸酯(Phenoc)、2,2,2-三氯乙基胺基甲酸酯(Troc)、2-三甲基矽烷基乙基胺基甲酸酯(Teoc)、2-苯基乙基胺基甲酸酯(hZ)、1-(1-金剛烷基)-1-甲基乙基胺基甲酸酯(Adpoc)、1,1-二甲基-2-鹵代乙基胺基甲酸酯、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基胺基甲酸酯(DB–t-BOC)、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基胺基甲酸酯(TCBOC)、1-甲基-1-(4-聯苯基)乙基胺基甲酸酯(Bpoc)、1-(3,5-二-t-丁基苯基)-1-甲基乙基胺基甲酸酯(t-Bumeoc)、2-(2'-及 4'-吡啶基)乙基胺基甲酸酯(Pyoc)、2-(N,N'-二環己基甲醯胺甲醯胺)乙基胺基甲酸酯、t-丁基胺基甲酸酯(BOC)、1-金剛烷基胺基甲酸酯(Adoc)、乙烯基胺基甲酸酯(Voc)、烯丙基胺基甲酸酯(Alloc)、1-異丙基烯丙基胺基甲酸酯(Ipaoc)、肉桂基胺基甲酸酯(Coc)、4-硝基肉桂基胺基甲酸酯(Noc)、8-喹啉基胺基甲酸酯、N-羥基六氫吡啶基胺基甲酸酯、烷基二硫代胺基甲酸酯、胺基甲酸苄酯(Cbz)、p-甲氧基苄基胺基甲酸酯(Moz)、p-硝基苄基胺基甲酸酯、p-溴苄基胺基甲酸酯、p-氯苄基胺基甲酸酯、2,4-二氯苄基胺基甲酸酯、4-甲基亞磺醯基苄基胺基甲酸酯(Msz)、9-蒽基甲基胺基甲酸酯、二苯基甲基胺基甲酸酯、2-甲基硫代乙基胺基甲酸酯、2-甲基磺醯基乙基胺基甲酸酯、2-(p-甲苯磺醯基)乙基胺基甲酸酯、[2-(1,3-二噻烷基)]甲基胺基甲酸酯(Dmoc)、4-甲基硫代苯基胺基甲酸酯(Mtpc)、2,4-二甲基硫代苯基胺基甲酸酯(Bmpc)、2-磷基乙基胺基甲酸酯(Peoc)、2-三苯基磷基異丙基胺基甲酸酯(Ppoc)、1,1-二甲基-2-氰基乙基胺基甲酸酯、m-氯-p-醯基氧基苄基胺基甲酸酯、p-(二羥基氧硼基)苄基胺基甲酸酯、5-苯并異噁唑基甲基胺基甲酸酯、2-(三氟甲基)-6-色酮基甲基胺基甲酸酯(Tcroc)、m-硝基苯基胺基甲酸酯、3,5-二甲氧基苄基胺基甲酸酯、o-硝基苄基胺基甲酸酯、3,4-二甲氧基-6-硝基苄基胺基甲酸酯、苯基(o-硝基苯基)甲基胺基甲酸酯、第三戊基胺基甲酸酯、S-苄基硫代胺基甲酸酯、p-氰基苄基胺基甲酸酯、環丁基胺基甲酸酯、環己基胺基甲酸酯、環戊基胺基甲酸酯、環丙基甲基胺基甲酸酯、p-癸氧基苄基胺基甲酸酯、2,2-二甲氧基醯基乙烯基胺基甲酸酯、o-(N,N-二甲基甲醯胺)苄基胺基甲酸酯、1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲醯胺)丙基胺基甲酸酯、1,1-二甲基丙炔基胺基甲酸酯、二(2-吡啶基)甲基胺基甲酸酯、2-呋喃基甲基胺基甲酸酯、2-碘乙基胺基甲酸酯、胺基甲酸異戊烯酯、胺基甲酸酯異丁酯、異菸醯基胺基甲酸酯、p-(p'-甲氧基苯基偶氮)苄基胺基甲酸酯、1-甲基環丁基胺基甲酸酯、1-甲基環己基胺基甲酸酯、1-甲基-1-環丙基甲基胺基甲酸酯、1-甲基

-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙基胺基甲酸酯、1-甲基-1-(p-苯基偶氮苯基)乙基胺基甲酸酯、1-甲基-1-苯基乙基胺基甲酸酯、1-甲基-1-(4-吡啶基)乙基胺基甲酸酯、苯基胺基甲酸酯、p-(苯基偶氮)苄基胺基甲酸酯、2,4,6-三-t-丁基苯基胺基甲酸酯、4-(三甲基銨)苄基胺基甲酸酯及 2,4,6-三甲基苄基胺基甲酸酯。

【0052】 氮保護基如磺醯胺基團(如，$-S(=O)_2R^{aa}$)包括，但非侷限於，p-甲苯磺醯胺(Ts)、苯磺醯胺、2,3,6,-三甲基-4-甲氧基苯磺醯胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺醯胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺醯胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺醯胺 (Mte)、4-甲氧基苯磺醯胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺醯胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺醯胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基色滿-6-磺醯胺(Pmc)、甲烷磺醯胺(Ms)、β-三甲基矽烷基乙烷磺醯胺(SES)、9-蒽磺醯胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基)苯磺醯胺(DNMBS)、苄基磺醯胺、三氟甲基磺醯胺及苯甲醯甲基磺醯胺。

【0053】 其他氮保護基包括，但非侷限於，吩噻吨基-(10)-醯基衍生物、N'-p-甲苯磺醯基胺基醯基衍生物、N'-苯基胺基硫代醯基衍生物、N-苯甲醯基苯基丙胺醯基衍生物、N-乙醯基甲硫胺酸衍生物、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、N-酞醯亞胺、N-二噻琥珀醯亞胺(Dts)、N-2,3-二苯基馬來醯亞胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二矽烷基氮雜環戊烷加成物(STABASE)、5-經取代之 1,3-二甲基-1,3,5-三氮雜環己-2-酮、5-經取代之 1,3-二苄基-1,3,5-三氮雜環己-2-酮、1-經取代之 3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲基胺、N-烯丙基胺、N-[2–(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基胺(SEM)、N-3-乙醯氧基丙基胺、N-(1-異丙基-4-硝基-2-酮基-3-吡咯啉-3-基)胺、四級銨鹽類、N-苄基胺、N-二(4-甲氧基苯基)甲基胺、N-5-二苯并環庚基胺、N-三苯基甲基胺(Tr)、N-[(4–甲氧基苯基)二苯基甲基]胺(MMTr)、N-9-苯基芴基胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-芴基亞甲基胺、N-二茂(絡)鐵甲基胺基(Fcm)、N-2-吡啶甲基胺基 N'-氧化物、N-1,1-二甲基硫代亞甲基胺、N-亞苄基胺、N-p-甲氧基亞苄基胺、N-二苯基亞甲基胺、N-[(2–吡啶基)苯基]亞甲基胺、N-(N',N'-二甲基胺基亞甲基)胺、N,N'-異亞丙基二胺、N-p-硝基亞苄基胺、N-亞水楊酸基胺、N-5-氯亞水楊酸基胺、N-(5-氯-2–羥基苯基)苯基亞甲基胺、N-環亞己基胺、N-(5,5-二甲基-3-酮基-1-環己烯基)胺、N-甲硼烷衍生物、N-二苯基硼酸(borinic acid)衍生物、N-[苯基(五醯基鉻-或鎢)醯基]胺、N-銅螯合物、N-鋅螯合物、N-硝基胺、N-亞硝胺、胺 N-氧化物、二苯基膦醯胺(phosphinamide) (Dpp)、二甲基硫代膦醯

胺(Mpt)、二苯基硫代膦醯胺(Ppt)、二烷基胺基磷酸酯、二苄基胺基磷酸酯、二苯基胺基磷酸酯、苯亞磺醯胺、o-硝基苯亞磺醯胺(Nps)、2,4-二硝基苯亞磺醯胺、五氯苯亞磺醯胺、2-硝基-4-甲氧基苯亞磺醯胺、三苯基甲基亞磺醯胺及 3–硝基吡啶亞磺醯胺(Npys)。

【0054】 氧保護基包括，但非侷限於，$-R^{aa}$、$-N(R^{bb})_2$、$-C(=O)SR^{aa}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-S(=O)R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-Si(R^{aa})_3$、$-P(R^{cc})_2$、$-P(R^{cc})_3$、$-P(=O)_2R^{aa}$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$、$-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 及 $-P(=O)(NR^{bb})_2$，其中 $R^{aa}$、$R^{bb}$ 及 $R^{cc}$ 係如本文所定義。氧保護基係熟知於技藝中且包括該等詳細說明於下列者：Protecting Groups in Organic Synthesis，T. W. Greene and P. G. M. Wuts，3rd edition，John Wiley & Sons，1999，合併於本文中作為參考。

【0055】 例示之氧保護基包括，但非侷限於，甲基、甲氧基甲基(MOM)、甲基硫代甲基(MTM)、t-丁基硫代甲基、(苯基二甲基矽烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苄基氧基甲基(BOM)、p-甲氧基苄基氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(p-AOM)、癒創木酚甲基(GUM)、t-丁氧基甲基、4-戊烯基氧基甲基(POM)、矽氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基 (MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、聯(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氫吡喃基(THP)、3-溴四氫吡喃基、四氫硫代吡喃基、1-甲氧基環己基、4-甲氧基四氫吡喃基(MTHP)、4-甲氧基四氫硫代吡喃基、4-甲氧基四氫硫代吡喃基 S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基六氫吡啶-4-基(CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氫呋喃基、四氫硫代呋喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氫-7,8,8-三甲基-4,7-甲撐苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄基氧基乙基、1-甲基-1-苄基氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基矽烷基乙基、2-(苯基硒基)乙基、t-丁基、烯丙基、p-氯苯基、p-甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苄基(Bn)、p-甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、o-硝基苄基、p-硝基苄基、p-鹵代苄基、2,6-二氯苄基、p-氰基苄基、p-苯基苄基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基 N-氧撐、二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯甲基、5-二苯并環庚基、三苯基甲基、α-萘基二苯基甲基、p-甲氧基苯基二苯基甲基、二(p-甲氧基苯基)苯基甲基、

三(p-甲氧基苯基)甲基、4-(4′-溴苯甲醯甲基氧基苯基)二苯基甲基、4,4′,4″-三(4,5-二氯酞醯亞胺基苯基)甲基、4,4′,4″-三(乙醯丙醯基氧基苯基)甲基、4,4′,4″-三(苯甲醯氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)聯(4′,4″-二甲氧基苯基)甲基、1,1-聯(4-甲氧基苯基)-1′-芘基甲基、9-蒽基、9-(9-苯基)呫噸基、9-(9-苯基-10-酮基)蒽基、1,3-苯并噻茂烷-2-基、苯異噻唑基 S,S–二氧撐、三甲基矽烷基(TMS)、三乙基矽烷基(TES)、三異丙基矽烷基(TIPS)、二甲基異丙基矽烷基(IPDMS)、二乙基異丙基矽烷基(DEIPS)、二甲基哂基矽烷基、t-丁基二甲基矽烷基(TBDMS)、t-丁基二苯基矽烷基(TBDPS)、三苄基矽烷基、三-p-二甲苯基矽烷基、三苯基矽烷基、二苯基甲基矽烷基(DPMS)、t-丁基甲氧基苯基矽烷基(TBMPS)、甲酸鹽、苯甲醯基甲酸酯、醋酸鹽、氯醋酸鹽、二氯醋酸鹽、三氯醋酸鹽、三氟醋酸、甲氧基醋酸酯、三苯基甲氧基醋酸酯、苯氧基醋酸酯、p-氯苯氧基醋酸酯、3-苯基丙酸酯、4-酮基戊酸酯(乙醯丙酸酯)、4,4-(亞乙基二硫代)戊酸酯(乙醯丙醯基二硫代乙縮醛)、新戊酸酯、金剛烷酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、p-苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(菜酮酸酯)、碳酸甲酯、9-芴基甲基碳酸酯(Fmoc)、碳酸乙酯、2,2,2-三氯乙基碳酸酯(Troc)、2-(三甲基矽烷基)乙基碳酸酯(TMSEC)、2-(苯基磺醯基)乙基碳酸酯(Psec)、2-(三苯基磷基)乙基碳酸酯(Peoc)、異丁基碳酸酯、乙烯基碳酸酯、烯丙基碳酸酯、t-丁基碳酸酯(BOC)、p-硝基苯基碳酸酯、苄基碳酸酯、p-甲氧基苄基碳酸酯、3,4-二甲氧基苄基碳酸酯、o-硝基苄基碳酸酯、p-硝基苄基碳酸酯、S-苄基硫代碳酸酯、4-乙氧基-1-萘基碳酸酯、甲基二硫代碳酸酯、2-碘苯甲酸酯、4-疊氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、o-(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲醯基苯磺酸酯、2-(甲基硫代甲氧基)乙基、4-(甲基硫代甲氧基)丁酸酯、2-(甲基硫代甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基醋酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基醋酸酯、2,4-聯(1,1-二甲基丙基)苯氧基醋酸酯、氯二苯基醋酸酯、異丁酸酯、單琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、o-(甲氧基醯基)苯甲酸酯、α-萘甲酸酯、硝酸鹽、烷基 N,N,N’,N’-四甲基磷酸二醯胺酯、烷基 N–苯基胺基甲酸酯、硼酸酯、二甲基膦醯基硫基、烷基 2,4-二硝基苯基次磺酸酯、硫酸酯、甲烷磺酸酯(甲磺酸酯)、苄基磺酸酯及甲苯磺酸酯(Ts)。

【0056】 於特定具體例中，該出現於硫原子上之取代基為硫保護基(亦指稱為「硫赶保護基」)。硫保護基包括，但非侷限

於，$-R^{aa}$、$-N(R^{bb})_2$、$-C(=O)SR^{aa}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-S(=O)R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-Si(R^{aa})_3$、$-P(R^{cc})_2$、$-P(R^{cc})_3$、$-P(=O)_2R^{aa}$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$、$-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 及 $-P(=O)(NR^{bb})_2$，其中 $R^{aa}$、$R^{bb}$ 及 $R^{cc}$ 係如本文所定義。硫保護基係熟知於此方面技藝中且包括該等詳細說明於下者：Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999，合併於本文中作為參考。

【0057】 「溶劑合物」之詞係指化合物與溶劑結合之型式，通常係藉由溶劑分解反應。此物理結合可包括氫鍵。習用溶劑包括水，甲醇、乙醇、醋酸、DMSO、THF、二乙醚等。該式(I')或(I)化合物可，如，以結晶型式來製備，且可溶劑合物化。適當的溶劑合物包括製藥上可接受的溶劑合物且進一步包括化學計量溶劑合物及非化學計量溶劑合物兩者。於特定例示中，該溶劑合物將能夠單離出來，例如，當一個或多個溶劑分子合併至結晶固體之結晶格中。「溶劑合物」包括溶液相及可單離之溶劑合物兩者。代表性之溶劑合物包括水合物、乙醇化物及甲醇化物。

【0058】 「水合物」之詞係指與水結合之化合物。典型地，化合物之水合物中所含有的水分子數目與水合物中化合物分子的數量呈一定比例。因此，化合物之水合物可由，例如，通式 $R{\cdot}xH_2O$ 代表，其中 R 為化合物，且 x 為大於 0 之數目。

【0059】 如本文中所使用，「互變異構體」之詞包括由至少一種氫原子之正式移位及至少一種價數之改變所造成之兩種或多種互換形式(如，單鍵至雙鍵、參鍵至雙鍵、或反之亦然)。互變異構體之精確比例係根據數種因素，包括溫度、溶劑及 pH。互變異構(即，該反應提供一互變異構體對)可藉由酸或鹼來催化。例示之互變異構包括酮-對-烯醇；硫代酮–對–烯硫赶；醯胺-對-醯亞胺；內醯胺–對–內醯亞胺；硫代內醯胺–對–硫代內醯亞胺；烯胺–對–亞胺；及烯胺–對–(不同之)烯胺互變異構。

【0060】 如本文中所使用，「異構物」之詞包括任何及所有位置異構物、幾何異構物及立體異構物(如，鏡像異構物、非對映立體異構物等)。例如，「異構物」包括1,3-轉置異構物；鄰-、間-及對-異構物；順式-及反式-異構物；E-及Z-異構

物；R-及S-鏡像異構物；非對映立體異構物；右旋-及左旋異構物；其消旋混合物，及其等之其他混合物，如落入本發明的範圍內。

【0061】 「多晶型物」之詞係指化合物在一個特定的結晶包裝安排之結晶型式(或其鹽、水合物、或溶劑合物)。所有多晶型物具有相同的元素組成物。不同的結晶型式通常具有不同的 X 射線繞射圖、紅外線光譜、熔點、密度、硬度、結晶形狀、光電性能、穩定性及/或溶解度。再結晶溶劑、結晶速率、儲存溫度及其他因素可能導致一種結晶型式占優勢。化合物之各種多晶型物可藉由在不同條件下結晶而製備。

【0062】 「前藥」之詞係指一化合物，其具有可切割之基團，且藉由溶劑分解或在生理條件下轉變為本文中說明之化合物，其在生體內係製藥上具有活性的。此等實例包括，但非侷限於，膽鹼酯衍生物等、N-烷基嗎福啉酯等。本發明化合物之其他衍生物於其等之酸及酸衍生物型式兩者時具有活性，但於酸敏感形式時經常提供溶解度、組織相容性之優點或延遲於哺乳類動物有機體中之釋放(參見，Bundgard, Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985)。衍生自本發明化合物上之酸性基團的簡單脂族或芳族酯、醯胺及酸酐為特別的前藥。

【0063】 需給藥之「個體」或「患者」預期包括，但非侷限於，人類(即，任何年齡階層之雄性或雌性，如，小兒個體(如，嬰兒、孩童、青少年)或成年人個體(如，年輕的成年人、中年人、或老年人))。該個體或該「患者」亦可包括任何非人類動物包括，但非侷限於，靈長類動物類，如食蟹猴、恒河猴或商業上相關的動物如牛、豬、馬、羊、山羊、貓、狗、老鼠、大鼠、兔子及鳥類(如，商業上相關的鳥類，如雞、鴨、鵝及/或火雞)。於特定具體例中，該非人類動物為哺乳類、靈長類動物類、嚙齒動物、禽鳥、馬、羊、牛、山羊、貓或犬。該非人類動物可為雄性或雌性及於任何發育階段。非人類動物可為轉基因動物。

【0064】 「給藥」、「投藥」、或「服藥」之詞，如本文中所使用者係指植入、吸收、攝入、注射、吸入、或者導入本發明化合物，或其製藥組成物。

【0065】 如本文中所使用，「治療」、「處理」及「處置」係指逆轉、減輕、延緩本文中說明之「病理狀況」(如，疾病、病症或症狀，或一種或多種其之體徵或症狀)的發生或抑制進展。於一些具體例中，治療可以在一種或多種體徵或症

狀已經發展或已經觀察到之後進行。於其他具體例中，治療可以在沒有疾病或病症的體徵或症狀的情況下施用。例如，治療可給藥至一易感個體，或有發生症狀風險的個體，在症狀發作前(如，鑑於症狀的病史及/或根據遺傳或其他易感因素)。症狀解除後亦可繼續治療，例如，以延緩或預防復發。

【0066】 如本文中所使用，「病況」、「疾病」及「障礙」之詞係可交互使用。

【0067】 所提供化合物之「有效量」係指足以引起所想要之生物反應的量，即，治療病況。如將為精於此方面技藝者所理解，所提供化合物之有效量可根據諸如所想要之生物學終點的因素、該化合物之藥物動力學、在治療之病況、給藥模式及該個體之年齡及健康而變化。

【0068】 所提供各式化合物之「治療有效量」是足以在治療症狀或延遲或最小化與症狀相關之一種或多種症候方面提供治療益處的量。化合物之治療有效量意指治療劑之量，單獨或與其他治療劑合併，其係提供治療該症狀之治療益處。「治療有效量」之詞可包括可提高整體療效的量，降低或避免症狀或或病症的原因，或提高另一種治療劑之治療效果的量。

【0069】 所提供化合物之「預防有效量」係指足以預防一症狀，或一種或多種與該症狀有關連之症候或防止其復發之量。化合物之預防有效量意指治療劑之量，單獨或與其他治療劑合併，其係提供預防該症狀之預防益處。「預防有效量」之詞可包括提高整體預防的量，或提高另一種預防劑之預防效果的量。

【0070】 「增生性疾病」係指由於細胞繁殖之異常生長或延長而發生的疾病(Walker, Cambridge Dictionary of Biology; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990)。增生性疾病可合併有：(1) 正常靜止細胞的病理性增殖；(2) 細胞由正常位置的病理性遷移(如，腫瘤細胞轉移)；(3) 蛋白水解酶的病理表現，如基質金屬蛋白酶(如，膠原酶、明膠酶及彈性蛋白酶)；或(4) 病理性血管生成如增生性視網膜病變及腫瘤轉移。例示之增生性疾病包括癌症(即，「惡性腫瘤」)、良性腫瘤、血管生成或與血管生成關連之疾病、發炎性疾病、自體發炎性疾病及自體免疫性疾病。

【0071】 於本文中所用之「腫瘤」及「瘤」之詞可交互使用且係指異常組織質量，其中質量的增長超越且與正常組織的生長並不協調。腫瘤或瘤可以是「良性的」或「惡性的」，取決於以下特徵：細胞差異化程度(包括形態及功能)、生

長速率、侵入處及轉移。「良性腫瘤」通常有良好的分化，與惡性腫瘤相比，具有生長較慢之特徵，且仍然在原位置。此外，良性腫瘤不具有滲透、入侵或轉移到遠處之能力。例示之良性腫瘤包括，但非侷限於，脂肪瘤、軟骨瘤、腺瘤、皮膚贅瘤、老年血管瘤、脂溢性角化病、斑痣及皮脂腺增生。在某些情況下，某些「良性」腫瘤可能隨後引起惡性腫瘤，這可能是由腫瘤之腫瘤細胞亞群中其他遺傳變化所引起，且這些腫瘤係指稱為「惡性前腫瘤」。惡性前腫瘤之一實例為畸胎瘤。相反地，「惡性腫瘤」通常分化不良(肛門壞死)且具有伴隨著周圍組織的進行性浸潤、侵襲及破壞之快速生長的特徵。此外，惡性腫瘤通常具有轉移到遙遠的地點的能力。

【0072】　「轉移」、「轉移性」或「轉移之」之詞係指癌細胞由原發或原始腫瘤擴散或遷移到另一個器官或組織且典型地可以藉由原發或原始腫瘤的組織類型的「次級腫瘤」或「次級細胞團」的存在來識別，而非由繼發（轉移性）腫瘤所在的器官或組織。例如，已經遷移到骨骼的前列腺癌被認為是轉移性前列腺癌，並且包括在骨組織中生長的癌性前列腺癌細胞。

【0073】　如本文中所使用「抑制」、「抑制性」、「抑制的」及「抑制劑」等，係指化合物相對於媒劑，在細胞中降低、減緩、停止或預防涉及癌症之特定生物過程之活性的能力。

【0074】　如本文中所使用，「EGFR」之詞代表EGFR之任何型式，包括但非侷限於全長EGFR(同型a)、可溶性EGFR同型(sEGFR)由正常及腫瘤細胞產生(如sEGFR同型b、c及d係編碼因基因選擇性剪接而產生之EGFR變種2(v2)、3(v3)及4(v4) mRNA)。於特定具體例中，EGFR為全長同型a。於特定具體例中，EGFR為Segfr。

**【圖式簡單說明】**

【0075】　本案之揭示非限制性具體例將藉由參考附圖的實例來描述，其等乃示意性且並非按比例繪製。於圖示中，所示之每個相同或幾乎相同之成份典型地是用單一數字代表。為了清楚起見，並非每個成份於每個圖示中，也並非本發明所示每個具體例之每個成份均附標籤，其中之闡釋沒必要讓一般技術人員瞭解本發明。

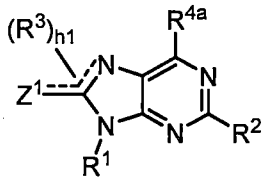
【0076】 圖1係顯示化合物5a (GRC0321)的體外及體內抗腫瘤活性。圖A係顯示化合物5a對抗不同人類非小-細胞肺癌細胞系之抑制活性。該細胞係用化合物5a處理72小時，並用MTT分析來檢視細胞增殖。數據係以四次測定之平均值來表現。圖B係顯示化合物5a之生體外抗腫瘤活性，包括其於生體外對於非小細胞肺癌細胞生長的抑制功效(H1975細胞)。圖C係顯示化合物5a於老鼠模式之生體內抗腫瘤活性，包括治療組及媒劑組於治療前幾天及整個治療期間，小鼠平均腫瘤體積數據。

**【實施方式】**

【0077】 本案之揭示係提供本文中說明之式(I)及式(I')化合物。本文中說明之化合物係用來治療及/或預防增生性疾病(如，癌症)。增生性疾病之實例包括，但非侷限於，癌症、良性腫瘤、與血管生成有關聯之疾病、發炎性疾病、自體發炎性疾病及自體免疫性疾病。於特定具體例中，該疾病為癌症。例示之癌症包括，但非侷限於，肺癌、大腸癌、胰腺癌、膽道癌或子宮內膜癌。於本案之揭示中亦提供製藥組成物、套組，使用本文中說明之化合物以治療增生性疾病如癌症之方法。

**化合物**

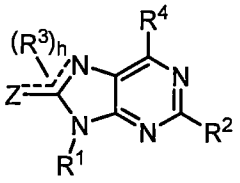
【0078】 如上文之一般說明，本文係提供式(I')化合物：



(I')，

或其製藥上可接受的鹽、溶劑合物、水合物、多晶型物、共結晶、互變異構體、立體異構物、同位素標記之衍生物或前藥，其中$Z^1$、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^{4a}$及h1係如本文所定義。於特定具體例中，式(I')化合物為式(I)。

【0079】 如上文之一般說明，本文係提供式(I)化合物：



(I)，

或其製藥上可接受的鹽、溶劑合物、水合物、多晶型物、共結晶、互變異構體、

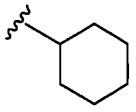
立體異構物、同位素標記之衍生物或前藥，其中Z、$R^1$、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$及h係如本文所定義。

【0080】 式(I)包括附著在芳族環上之 Z。於特定具體例中，Z 可為 N。於特定具體例中，Z 可為 O。於特定具體例中，Z 可為 S。於特定具體例中，Z 可為 $NR^B$，其中 $R^B$ 係如本文所定義。於特定具體例中，Z 可為 $SR^3$，其中 $R^3$ 係如本文所定義。

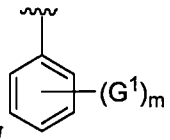
【0081】 式(I')包括附著在芳族環上之 $Z^1$。於特定具體例中，$Z^1$ 可為 Cl。於特定具體例中，$Z^1$ 可為 N。於特定具體例中，$Z^1$ 可為 O。於特定具體例中，$Z^1$ 可為 S。於特定具體例中，$Z^1$ 可為 $NR^B$，其中 $R^B$ 係如本文所定義。於特定具體例中，$Z^1$ 可為 $SR^3$，其中 $R^3$ 係如本文所定義。於特定具體例中，當 $Z^1$ 獨立為 Cl、S 或 N，如價數許可，h1 為 0、1 或 2。於特定具體例中，當 $Z^1$ 為 O，h1 為 1。

【0082】 於特定具體例中，$Z^1$ 可為 N，h1 為 2，且 $R^3$ 之兩個例示為 H。於特定具體例中，$Z^1$ 可為 N，h1 為 2，且 $R^3$ 之兩個例示為 H。

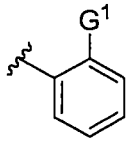
【0083】 於一些具體例中，於式(I)或式(I')中之取代基 $R^1$ 可為任意經取代之烷基。於特定具體例中，$R^1$ 可為任意經取代之甲基、任意經取代之乙基或任意經取代之丁基。於特定具體例中，$R^1$ 可為任意經取代之己基。於特定具體例中，$R^1$ 可為任意經取代之 n-己基。於特定具體例中，$R^1$ 可為任意經取代之烯基。於特定具體例中，$R^1$ 可為任意經取代之炔基。於特定具體例中，$R^1$ 可為任意經取代之碳環基。於特定具體例中，$R^1$ 可為：



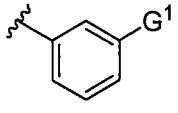
。於特定具體例中，$R^1$ 可為任意經取代之芳基。於特定具體例中，$R^1$ 可為



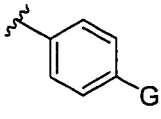

，其中 $G^1$ 及 m 係如本文所定義。於特定具體例中，$R^1$ 可為：



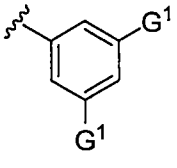

、



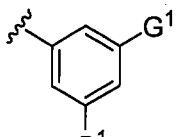
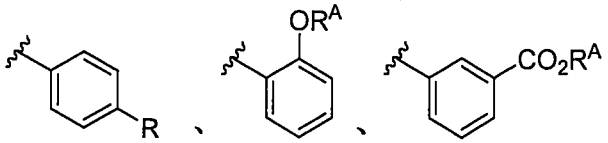
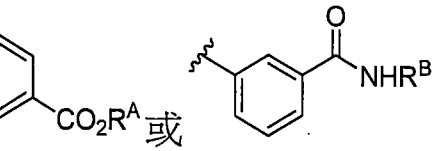
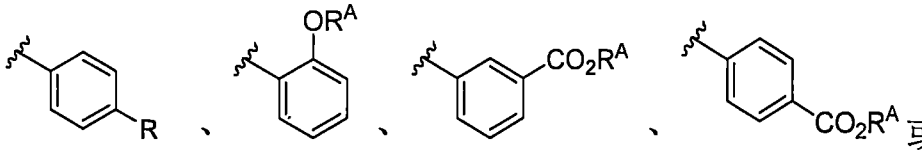
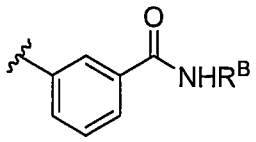
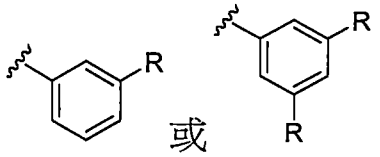
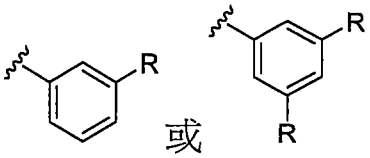

或

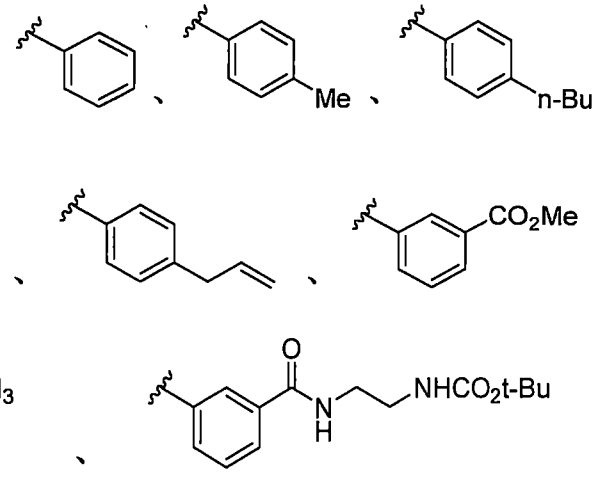


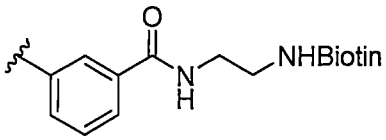

。於特定具體例中，$R^1$ 可為

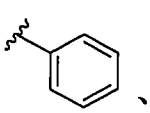
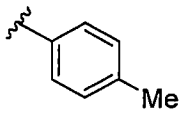


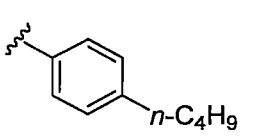

。於

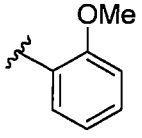
特定具體例中，$R^1$ 可為 ，其中 $G^1$ 為氫、$NO_2$、$CF_3$ 或任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基。於特定具體例中，$R^1$ 可為：、或，其中 R、$R^A$ 及 $R^B$ 係如本文所定義。於特定具體例中，$R^1$ 可為：或，其中 R、$R^A$ 及 $R^B$ 係如本文所定義。於特定具體例中，$R^1$ 可為：。於特定具體例中，$R^1$ 可為：，其中 R 係如本文所定義。於特定具體例中，R 可為氫或任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基。於特定具體例中，$R^A$ 可為氫或任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基。於特定具體例中，$R^B$ 可為氫或任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基。

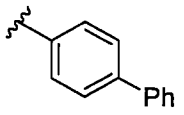
【0084】 於特定具體例中，$R^1$ 可為：或

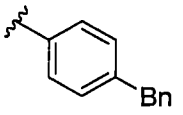


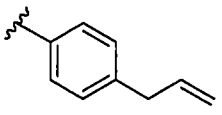
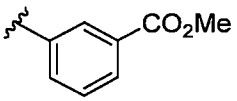

。於特定具體例中，$R^1$ 可為：、

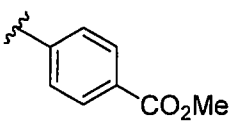
、

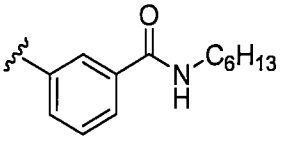
、

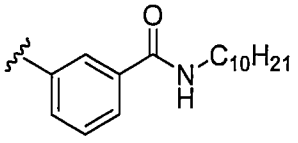
、

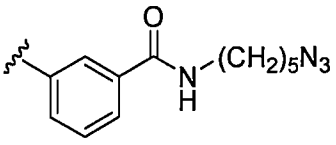
、

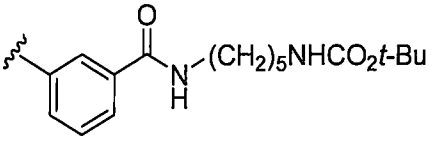
、、

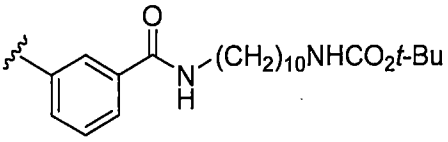
、

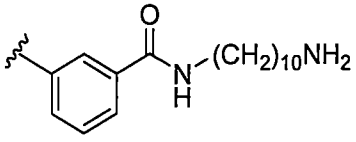
、

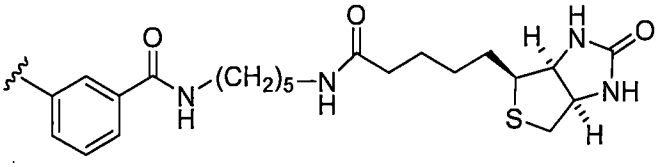
、

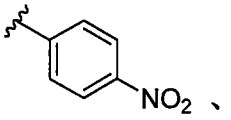
、

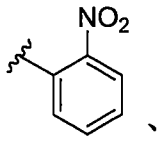
、

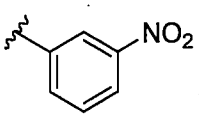
、

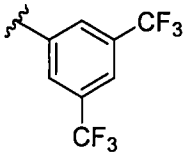
、

或

。於特定具體例中，$R^1$ 可為：

、

、

或

。

【0085】 如本文之一般定義，m 可為 0、1、2、3、4 或 5。於特定具體例中，m 可為 0。於特定具體例中，m 可為 1。於特定具體例中，m 可為 2。於特定具體例中，m 可為 3。於特定具體例中，m 可為 4。於特定具體例中，m 可為 5。

【0086】 如本文之一般定義，$G^1$ 可為氫、鹵素、–CN、–$NO_2$、–$N_3$、任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜環基、任意經取代之雜芳基、–$OR^A$、–$SR^A$、–$NHR^B$、–$N(R^B)_2$、–$C(=O)R^A$、–$C(=O)OR^A$、–$OC(=O)R^A$、–$C(=O)NHR^B$、–$C(=O)N(R^B)_2$、–$NR^BC(=O)R^A$、–$OC(=O)N(R^B)_2$、–$NR^BC(=O)OR^A$、–$NR^BC(=O)N(R^B)_2$、–$S(=O)R^A$、–$OS(=O)_2R^A$、–$SO_2R^A$、–$NR^BSO_2R^A$

或–$SO_2N(R^B)_2$。於特定具體例中，$G^1$ 可為氫。於特定具體例中，$G^1$ 可為鹵素(如，F、Cl、Br 或 I)。於特定具體例中，$G^1$ 可為–CN。於特定具體例中，$G^1$ 可為–$NO_2$。於特定具體例中，$G^1$ 可為–$N_3$。於特定具體例中，$G^1$ 可為任意經取代之烷基(如，Me、i-Pr 或 n-Bu)。於特定具體例中，$G^1$ 可為任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基。於特定具體例中，$G^1$ 可為 $CF_3$。於特定具體例中，$G^1$ 可為甲基。於特定具體例中，$G^1$ 可為 i-Pr。於特定具體例中，$G^1$ 可為 n-Bu。於特定具體例中，$G^1$ 可為任意經取代之烯基。於特定具體例中，$G^1$ 可為任意經取代之炔基。於特定具體例中，$G^1$ 可為任意經取代之碳環基。於特定具體例中，$G^1$ 可為任意經取代之芳基(如，苯基或苯炔基)。於特定具體例中，$G^1$ 可為苯基。於特定具體例中，$G^1$ 可為 4-Me-$C_6H_4$ (甲苯基)。於特定具體例中，$G^1$ 可為任意經取代之雜環基。於特定具體例中，$G^1$ 可為任意經取代之雜芳基。於特定具體例中，$G^1$ 可為–$OR^A$，其中 $R^A$ 係如本文所定義(如，–OH 或–OMe)。於特定具體例中，$R^A$ 可為氫。於特定具體例中，$R^A$ 可為任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基(如，甲基或乙基)。於特定具體例中，$G^1$ 可為–$SR^A$，其中 $R^A$ 係如本文所定義。於特定具體例中，$G^1$ 可為–$NH(R^B)$。於特定具體例中，$G^1$ 可為–$N(R^B)_2$ 且 $R^B$ 係如本文所定義。於特定具體例中，$R^B$ 可為任意經取代之烷基。於特定具體例中，$G^1$ 可為–$C(=O)R^A$，且 $R^A$ 係如本文所定義。於特定具體例中，$G^1$ 可為–$C(=O)OR^A$，且 $R^A$ 係如本文所定義(如，–$CO_2$Me 或–$CO_2$H)。於特定具體例中，$R^A$ 可為氫、任意經取代之烷基或氧保護基。於特定具體例中，$R^A$ 可為未經取代之 $C_{1-6}$ 烷基(如甲基或乙基)。於特定具體例中，$G^1$ 可為–$C(=O)N(R^B)_2$，其中 $R^B$ 係定義如本文中者。於特定具體例中，至少 $R^B$ 之一個例示可獨立為氫、任意經取代之烷基或氮保護基。

【0087】 於特定具體例中，$G^1$ 可為–$C(=O)NHR^B$ 且 $R^B$ 可為任意經取代之烷基 (如，–C(=O)NH(任意經取代之 $C_{1-12}$ 烷基) (如，–C(=O)NHMe)。於特定具體例中，$R^B$ 可為未經取代之烷基。於特定具體例中，$R^B$ 可為經取代之烷基。於特定具體例中，$R^B$ 可為–$(CH_2)_qG$，其中 q 及 G 係定義如本文中者。於特定具體例中，q 可為 2。於特定具體例中，q 可為 3。於特定具體例中，q 可為 4。於特定具體例中，q 可為 5。於特定具體例中，q 可為 6。於特定具體例中，q 可為 7。於特定具體例中，q 可為 8。於特定具體例中，q 可為 9。於特定具體例中，q 可為 10。於特定具體例中，q 可為 11。於特定具體例中，q 可為 12。於特定具體

例中，G 可為氫、鹵素、–CN、$–NO_2$、$–N_3$、任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜環基、任意經取代之雜芳基、–OH、任意經取代之烷氧基、任意經取代之醯基或$–N(R^{a1})_2$。於特定具體例中，G 可為氫。於特定具體例中，G 可為任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基。於特定具體例中，$R^{a1}$ 之各例示可獨立為氫、任意經取代之烷基、任意經取代之醯基或氮保護基。於特定具體例中，$R^B$ 可為$–(CH_2)_2N_3$。於特定具體例中，$R^B$ 可為$–(CH_2)_qCH_3$。於特定具體例中，$R^B$ 可為$–(CH_2)_qNHR^{a1}$。於特定具體例中，$R^B$ 可為$–(CH_2)–NH_2$ 或$–(CH_2)–NHBoc$。於特定具體例中，$G^1$ 可為$–C(=O)NH(CH_2)_2NH$(生物素)。於特定具體例中，$G^1$ 可為 $–C(=O)NH(CH_2)_2NHCO_2t\text{-}Bu$。於特定具體例中，$R^B$ 可為$–(CH_2)_qNHC(=O)(CH_2)_t–T$；其中 t 可為 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；且 T 可為一標籤。於特定具體例中，T 可為生物素。

【0088】 如本文中所使用，「標籤」係指一部份，其具有至少一個，同位素或官能基合併至該部份中，其能夠檢測標籤所附著之本發明多肽。標籤可為直接連接(即，經由一鍵)或可為藉由一連接子(如，例如，一環狀或非環狀，分支或未分支，經取代或未經取代之伸烷基；環狀或非環狀，分支或未分支，經取代或未經取代之伸烯基；環狀或非環狀，分支或未分支，經取代或未經取代之伸炔基；環狀或非環狀，分支或未分支，經取代或未經取代之雜伸烷基；環狀或非環狀，分支或未分支，經取代或未經取代之雜伸烯基；環狀或非環狀，分支或未分支，經取代或未經取代之雜伸炔基；經取代或未經取代之伸芳基；經取代或未經取代之雜伸芳基；或經取代或未經取代之伸醯基或其之任何合併，其可組成一連接子)來連接。應當瞭解，標籤可附於本發明多肽之任何位置而不干擾正在進行檢測之本發明多肽的生物活性或特徵。

【0089】 通常，一標籤可以落入五類中的任何一類(或多類)：(a)一標籤其含有同位素部分，其可是放射性或重同位素，包括，但非侷限於，$^2H$、$^3H$、$^{13}C$、$^{14}C$、$^{15}N$、$^{31}P$、$^{32}P$、$^{35}S$、$^{67}Ga$、$^{99m}Tc$ (Tc-99m)、$^{111}In$、$^{123}I$、$^{125}I$、$^{169}Yb$及 $^{186}Re$；(b)一標籤其可含有免疫部分，其可為抗體或抗原，其可與酶結合(如，例如辣根過氧化物酶)；(c)一標籤其為有色、發光、磷光或螢光部分(如，例如螢光標籤 FITC)；(d)一標籤其具有一種或多種光親和部分；及(e)一標籤其具有含

一種或多種已知結合配偶體之配體部分(例如生物素–鏈黴親和素，FK506–FKBP等)。任何如上所述之這些型式的標籤亦可被稱為如本文中所定義之「診斷劑」。

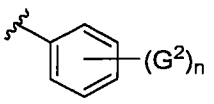
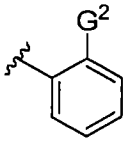
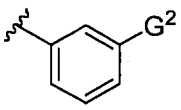
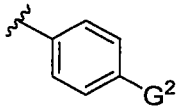
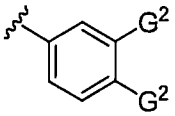
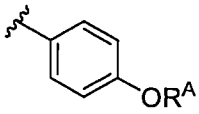
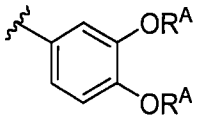
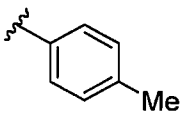
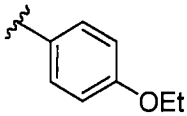
【0090】 於特定具體例中，標籤包括放射性同位素，宜為發射可檢測顆粒（如β顆粒）的同位素。於特定具體例中，該標籤包括一種或多種光親和部分用於直接闡明生物系統中分子間相互作用。於本發明特定具體例中，使用的光親和標籤為 o-、m-及 p-疊氮基苯甲醯基，經一個或多個鹵素部分所取代，包括，但非侷限於 4-疊氮基-2,3,5,6-四氟苯甲酸。

【0091】 於特定具體例中，該標籤係包括一種或多種螢光部分。於特定具體例中，該標籤為螢光標籤 FITC。於特定具體例中，該標籤包括含一種或多種已知結合配偶體之配體部分。於特定具體例中，該標籤包括配體部分生物素。

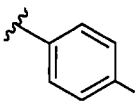
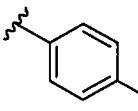
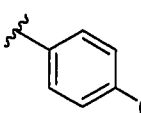
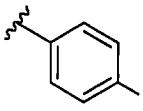
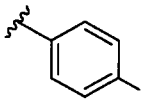
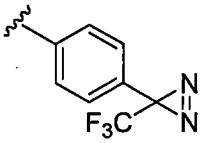
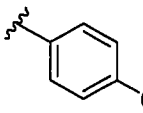
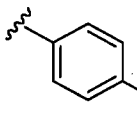
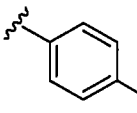
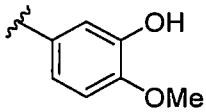
【0092】 於特定具體例中，t 可為 0。於特定具體例中，t 可為 1。於特定具體例中，t 可為 2。於特定具體例中，t 可為 3。於特定具體例中，t 可為 4。於特定具體例中，t 可為 5。於特定具體例中，t 可為 6。於特定具體例中，t 可為 7。於特定具體例中，t 可為 8。於特定具體例中，t 可為 9。於特定具體例中，t 可為 10。

【0093】 於特定具體例中，$G^1$ 可為–C(=O)$R^A$ 且 $R^A$ 可為任意經取代之烷基。於特定具體例中，$R^1$ 可為任意經取代之雜環基。於特定具體例中，$R^1$ 可為任意經取代之雜芳基。

【0094】 於一些具體例中，於式(I')或(I)中之取代基 $R^2$ 可為氫。於特定具體例中，$R^2$ 可為任意經取代之烷基(如，甲基、乙基或丙基)。於特定具體例中，$R^2$ 可為任意經取代之丙基。於特定具體例中，$R^2$ 可為異丙基。於特定具體例中，$R^2$ 可為任意經取代之烯基。於特定具體例中，$R^2$ 可為任意經取代之炔基。於特定具體例中，$R^2$ 可為任意經取代之碳環基。於特定具體例中，$R^2$ 可為任意經取代之環己基。於特定具體例中，$R^2$ 可為任意經取代之芳基。於特定具體例中，$R^2$ 可為苯基。於特定具體例中，$R^2$ 可為

，且 $G^2$ 及 n 係如本文所定義。於特定具體例中，$R^2$ 可為、或。於特定具體例中，$R^2$ 可為：。於特定具體例中，$R^2$ 可為或，且 $R^A$ 係如本文所定義。於特定具體例中，$R^2$ 可為或。如本文之一般定義，n 可為 0，1、2、3、4 或 5。於特定具體例中，n 可為 0。於特定具體例中，n 可為 1。於特定具體例中，n 可為 2。於特定具體例中，n 可為 3。於特定具體例中，n 可為 4。於特定具體例中，n 可為 5。

【0095】 如本文之一般定義，$G^2$ 可為氫、鹵素、–CN、$–NO_2$、$–N_3$、任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜環基、任意經取代之雜芳基、$–OR^A$、$–SR^A$、$–NHR^B$、$–N(R^B)_2$、$–C(=O)R^A$、$–C(=O)OR^A$、$–OC(=O)R^A$、$–C(=O)NHR^B$、$–C(=O)N(R^B)_2$、$–NR^BC(=O)R^A$、$–OC(=O)N(R^B)_2$、$–NR^BC(=O)OR^A$、$–NR^BC(=O)N(R^B)_2$、$–S(=O)R^A$、$–OS(=O)_2R^A$、$–SO_2R^A$、$–NR^BSO_2R^A$或$–SO_2N(R^B)_2$。於特定具體例中，$G^2$ 可為氫。於特定具體例中，$G^2$ 可為鹵素(如，F、Cl、Br 或 I)。於特定具體例中，$G^2$ 可為–CN。於特定具體例中，$G^2$ 可為$–NO_2$。於特定具體例中，$G^2$ 可為$–N_3$。於特定具體例中，$R^2$ 可為未經取代之 $C_{1–6}$ 烷基(如，甲基或乙基)。於特定具體例中，$G^2$ 可為經取代之 $C_{1–6}$ 烷基(如，$–CH_2C(=O)OR^A$)。於特定具體例中，$G^2$ 可為 n-丁基。於特定具體例中，$G^2$ 可為 n-己基。於特定具體例中，$G^2$ 可為任意經取代之芳基。於特定具體例中，$G^2$ 可為任意經取代之雜芳基。於特定具體例中，$G^2$ 可為 3-三氟甲基-3H-二環偶氮-3-基。於特定具體例中，$G^2$ 可為$–OR^A$，且 $R^A$ 可為任意經取代之 $C_{1–6}$ 烷基。於特定具體例中，$G^2$ 可為–OH。於特定具體例中，$G^2$ 可為–OMe。於特定具體例中，$G^2$ 可為–OEt。

於特定具體例中，$R^2$ 可為：、、、、、或。於特定具體例中，$R^2$ 可為：、、或。於特定具體例中，$R^2$ 可為任意經取代之雜環基。於特定具體例中，$R^2$ 可為任意經取代之雜芳基。

【0096】 式(I)包括一種或多種取代基 $R^3$ 之例示。於特定具體例中，h 可為 1。於特定具體例中，h 可為 2。式(I')包括 0、1 或 2 個取代基 $R^3$ 之例示。於特定具體例中，h1 可為 1。於特定具體例中，h1 可為 1。於特定具體例中，h1 可為 2。於一些具體例中，於式(I)或式(I')中之取代基 $R^3$ 之各個例示可獨立為氫、任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之雜環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜芳基、–CN、$–OR^A$、$–SR^A$、$–NHR^B$、$–N(R^B)_2$、$–C(=O)R^A$、$–C(=O)OR^A$、$–C(=O)NHR^B$、$–C(=O)N(R^B)_2$、$–NR^BC(=O)R^A$ 或 $–SO_2R^A$。於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為氫、任意經取代之 $C_{1–6}$ 烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之碳環基或任意經取代之芳基。於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示為 H，且至少 $R^3$ 之一個例示為 t-Boc。於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為氫。於特定具體例中，$R^3$ 之一個例示可為氫且 $R^3$ 之一個例示可為甲基。於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基。於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為甲基。於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為式 $–(CH_2)_pC(=O)OR^A$；其中 p 可為 0、1、2、3、4、5 或 6；且 $R^A$ 可為氫或任意經取代之烷基。於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為式 $–(CH_2)_pC(=O)OR^A$；其中 p 可為 0、1 或 2；且 $R^A$ 可為氫或任意經取代之烷基。於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為式 $–(CH_2)_pC(=O)N(R^B)_2$，其中 p 及 $R^B$ 係如本文所定義。於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為式 $–(CH_2)_pC(=O)N(R^B)_2$，其中 p 為 0、1 或 2；且 $R^B$ 為任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基、

氮保護基或 $R^B$ 之兩個例示一起形成任意經取代之雜環基。於特定具體例中，至少 $R^B$ 之一個例示可為任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基。於特定具體例中，至少 $R^B$ 之一個例示可為氮保護基。於特定具體例中，$R^B$ 之兩個例示為 H。於特定具體例中，$R^B$ 之兩個例示為 Me。於特定具體例中，$R^B$ 之兩個例示與插入之氮一起形成任意經取代之雜環基。於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為 $-(CH_2)_pC(=O)NH_2$。於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為 $-(CH_2)_pC(=O)NMe_2$。於特定具體例中，$R^B$ 之兩個例示與插入之氮一起形成嗎福啉。於特定具體例中，$R^B$ 之兩個例示與插入之氮一起形成六氫吡咔。於特定具體例中，$R^B$ 之兩個例示與插入之氮一起形成 Boc-六氫吡咔。於特定具體例中，$R^B$ 之兩個例示與插入之氮一起形成六氫吡啶。於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為乙醯基。於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為任意經取代之烯基。於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為烯丙基。於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為任意經取代之碳環基。於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為環己基。於特定具體例中，$R^3$ 可為任意經取代之芳基(如，苄基)。於特定具體例中，$R^3$ 可為苄基。於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為 $-OR^A$，其中 $R^A$ 可為如本文中所定義(如，OH、OMe 或 OBn)。於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為 $-N(R^B)_2$，其中 $R^B$ 係如本文所定義。於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為 $-NH_2$ 或 $-NMe_2$。於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為 $-C(=O)R^A$，其中 $R^A$ 係如本文所定義。於特定具體例中，$R^3$ 之兩個例示可為 $-C(=O)R^A$。於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為 –C(=O)Me 或 –C(=O)i-Pr。於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為 –C(=O)Me。於特定具體例中，$R^3$ 之兩個例示均為 –C(=O)(烯丙基)。於特定具體例中，h 為 2，且 $R^3$ 之兩個例示均為 –C(=O)Me。於特定具體例中，$R^3$ 之兩個例示均為 –C(=O)Et。於特定具體例中，$R^3$ 之兩個例示均為 –C(=O)Ph。於特定具體例中，h1 為 2，且 $R^3$ 之兩個例示均為 –C(=O)Me。於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為 –C(=O)Ph。於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為 $-C(=O)OR^A$(如，–C(=O)Ot-Bu 或 –C(=O)OBn)。於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為 –C(=O)OMe。於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為 –C(=O)OEt。於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為 –C(=O)O(t-Bu)。於特

定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為–C(=O)OBn。於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為–C(=O)OPh。於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為–$SR^A$，其中 $R^A$ 係如本文所定義。於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為–SMe，於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為–SPh，於特定具體例中，至少 $R^3$ 之一個例示可為–$SO_2R^A$(如，–$SO_2$Me、–$SO_2$Ph 或–$SO_2$(4-Me$C_2H_2$))。於特定具體例中，$R^3$ 之兩個例示可與 Z 一起形成任意經取代之雜環基，其中 Z 為 N。於特定具體例中，Z 為 N。於特定具體例中，Z 為 O。於特定具體例中，Z 為 S。於特定具體例中，$R^3$ 之兩個例示可與 Z 一起形成嗎福啉。於特定具體例中，$R^3$ 之兩個例示可與 Z 一起形成六氫吡啶。於特定具體例中，$R^3$ 之兩個例示可與 Z 一起形成六氫吡咔。

【0097】 於一些具體例中，於式(I)中之取代基 $R^4$ 可獨立為任意經取代之烷基、–C(=O)N($R^B$)$_2$、–CN、–C(=O)O$R^A$、–C(=O)N$R^B$($OR^A$)、–C(=O)$R^A$、–C(=O)NHN($R^B$)$_2$、–C(=NH)NHO$R^A$、–C(=NO$R^A$)$NH_2$、–C(=NH)NHN($R^B$)$_2$、–C[=NHN($R^B$)$_2$]$NH_2$、–C(=NH)N($R^B$)$_2$ 或四唑。於特定具體例中，$R^4$ 可為任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基。於特定具體例中，$R^4$ 可為–$CH_2$N($R^B$)$_2$ 且 $R^B$ 可為氫或任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基。於特定具體例中，$R^B$ 之一個例示可為氫且 $R^B$ 之其他例示可為任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基。於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=O)N($R^B$)$_2$(如，–C(=O)$NH_2$ 或–C(=O)$NMe_2$)。於特定具體例中，$R^B$ 之一個例示可為氫且 $R^B$ 之其他例示可為任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基。於特定具體例中，$R^B$ 之兩個例示均為氫。於特定具體例中，$R^B$ 之兩個例示與所插入之氮一起形成六氫吡啶。於特定具體例中，$R^B$ 之兩個例示與所插入之氮一起形成嗎福啉。於特定具體例中，$R^B$ 之兩個例示與所插入之氮一起形成六氫吡咔。於特定具體例中，$R^4$ 可為–CN。於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=O)$R^A$，且 $R^A$ 係如本文所定義。於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=O)$N_3$。於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=O)O$R^A$，且 $R^A$ 係如本文所定義。於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=O)OH。於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=O)OMe。於特定具體例中，$R^A$ 可為任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基。於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=O)NH$R^B$ 且 $R^B$ 如本文中所定義。

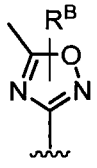
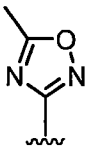
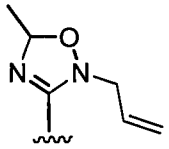
【0098】 於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=O)NHN($R^B$)$_2$。於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=O)$NHNH_2$。於特定具體例中，$R^B$ 之兩個例示與所插入之氮一起形成任

意經取代之雜環基。於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=O)$NR^B(OR^A)$且 $R^A$ 係如本文所定義。於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=NH)$NHOR^A$ 且 $R^A$ 係如本文所定義。於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=NH)NHOH。於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=NH)NHOMe。於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=NH)NHOEt。於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=NH)NHOBn。於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=NH)NHOC(=O)OBn。於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=NH)NHOC(=O)OPh。於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=NH)NHOC(=O)OPh。於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=NH)NHOBn。於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=$NOR^A$)$NH_2$ 且 $R^A$ 係如本文所定義。於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=NOH)$NH_2$ 於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=NH)$NHN(R^B)_2$。於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=NH)$N(R^B)_2)NH_2$。於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=$NHN(R^B)_2$)$NMe_2$。於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=NH)$N(R^B)_2$ 且 $R^B$ 係如本文所定義。於特定具體例中，$R^B$ 可為任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基。於特定具體例中，$R^B$ 可為–$OR^X$，且 $R^X$ 係如本文所定義。於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=O)NH(OH)。於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=O)NH(OMe)。於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=O)NH(OEt)。於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=NH)($NH_2$)。於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=NH)$NMe_2$。於特定具體例中，$R^4$ 可為四唑。

【0099】 於一些具體例中，於式(I')中之取代基 $R^{4a}$ 可獨立為任意經取代之烷基、–C(=O)$N(R^B)_2$、–CN、–C(=O)$OR^A$、–C(=O)$NR^B(OR^A)$、–C(=O)$R^A$、–C(=O)$NHN(R^B)_2$,–C(=NH)$NHOR^A$、–C(=$NOR^A$)$NH_2$、–C(=NH)$NHN(R^B)_2$、–C[=$NHN(R^B)_2$]$NH_2$、–C(=NH)$N(R^B)_2$ 或含氮雜環。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為–$CH_2N(R^B)_2$，且 $R^B$ 可為氫或任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基。於特定具體例中，$R^B$ 之一個例示可為氫且 $R^B$ 之另一個例示可為任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為–C(=O)$N(R^B)_2$ (如，–C(=O)$NH_2$ 或–C(=O)$NMe_2$)。於特定具體例中，$R^B$ 之一個例示可為氫且 $R^B$ 之另一個例示可為任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基。於特定具體例中，$R^B$ 之兩個例示均為可為氫。於特定具體例中，$R^B$ 之兩個例示與所插入之氮一起形成六氫吡啶。於特定具體例中，$R^B$ 之兩個例示與所插入之氮一起形成嗎福啉。於特定具體例中，$R^B$ 之兩個例示與所插入之氮一起形成六氫吡咁。於特定具體例中，$R^{4a}$

可為–CN。於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=O)$R^A$，且 $R^A$ 係如本文所定義。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為–C(=O)$N_3$。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為–C(=O)$OR^A$，且 $R^A$ 係如本文所定義。於特定具體例中，$R^4$ 可為–C(=O)OH。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為–C(=O)OMe。於特定具體例中，$R^A$ 可為任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為–C(=O)NH$R^B$ 且 $R^B$ 如本文中所定義。

【0100】 於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為–C(=O)NHN($R^B$)$_2$。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為–C(=O)NHN$H_2$。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為–C(=O)NH(n-Bu)。於特定具體例中，$R^B$ 之兩個例示與所插入之氮一起形成任意經取代之雜環基。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為–C(=O)N$R^B$($OR^A$)且 $R^A$ 係如本文所定義。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為–C(=NH)NH$OR^A$ 且 $R^A$ 係如本文所定義。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為–C(=NH)NHOH。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為–C(=NH)NHOMe。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為 –C(=NH)NHOBn。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為 –C(=NH)NHOC(=O)OBn。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為–C(=NH)NHOC(=O)OPh。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為–C(=NO$R^A$)$NH_2$ 且 $R^A$ 係如本文所定義。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為–C(=NOH)$NH_2$。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為–C(=NH)NHN($R^B$)$_2$。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為–C(=NH)N($R^B$)$_2$)$NH_2$。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為–C(=NHN($R^B$)$_2$)$NMe_2$。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為–C(=NH)N($R^B$)$_2$ 且 $R^B$ 係如本文所定義。於特定具體例中，$R^B$ 可為任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基。於特定具體例中，$R^B$ 可為–O$R^X$，且 $R^X$ 係如本文所定義。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為 –C(=O)NH(OH)。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為–C(=O)NH(OMe)。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為–C(=NH)($NH_2$)。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為–C(=NH)$NMe_2$。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為一含氮雜環(如，四唑、六氫吡啶、六氫吡咔等)。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為任意經取代之 1-噁-2,4-二唑。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為一含氮雜環，其中至少一個雜環之例示為任意經取代之 1-噁-2,4-二唑。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為四唑。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為式：


且 $R^B$ 係如本文所定義。於特定具體例中，$R^{4a}$ 可為式：或。

【0101】 於一些具體例中，式(I)化合物可為下式之一者：式(IA)、式(IB)或其製藥上可接受的鹽、溶劑合物、水合物、多晶型物、共結晶、互變異構體、立體異構物、同位素標記之衍生物或前藥。

【0102】 於一些具體例中，式(I')或(I)化合物可為式(Ia'-2)、(Ia'-3)、(IB-1)、(IB'-2)、(IB'-3)或(IB-4)。

【0103】 於一些具體例中，式(I)化合物可為式 5a-11g 化合物，或其製藥上可接受的鹽、溶劑合物、水合物、多晶型物、共結晶、互變異構體、立體異構物、同位素標記之衍生物或前藥。

【0104】 於一些具體例中，式(I')或(I)化合物可為式 5a-36a 化合物。於一些具體例中，式(I')或(I)化合物可為式(5i)、(8c)、(8d)、(8f)、(8g)、(10a)–(10d)、(11a)–(11g)、(12a)–(12g)、(13a)、(14b)–(14g)、(15a')、(15a)–(15c)、(16a)、(16a')、(17a) –(17d)、(18a)、(18b)、(19a)–(19d)、(20a)、(20b)、(21a)、(21b)、(22a)、(22b)、(23a)、(24a)、(25a)、(26a)、(27a)、(28a)、(29a)、(30a)、(31a)、(32a)、(33a)、(33b)、(34a)、(35a)及(36a)化合物、或其製藥上可接受的鹽、溶劑合物、水合物、多晶型物、共結晶、互變異構體、立體異構物、同位素標記之衍生物或前藥。

【0105】 於一些具體例中，式(I')或(I)化合物可為上述式之化合物，或其製藥上可接受的鹽、溶劑合物、水合物、多晶型物、共結晶、互變異構體、立體異構物、同位素標記之衍生物或前藥。

【0106】 本文中說明之化合物可藉由技藝已知之方法由立即可得之起始物質來製備。應瞭解雖已給定典型或較佳之反應條件(即，反應溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑及壓力等)，亦可使用其他反應條件，除非另有指明。最佳反應條件可隨所使用之特定反應物或溶劑而變化，但此等條件可由精於此方面技藝者藉由常規優化程式來確定。使用於上述合成途徑之化學品可包括，例如，溶

劑、試劑、催化劑及保護基及去保護基試劑。上述方法亦可包括其他步驟，抑或在本文中特別說明之步驟之前或之後，加入或移除適當的保護基以便最終允許合成化合物。此外，各種合成步驟可以交替的順序或次序進行，而得到想要的化合物。使用來合成適用之化合物的合成化學轉化法及保護基方法（保護和去保護）是技藝已知者且包括，例如，該等說明於下列者：R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)及其後續版本。

**製藥組成物及套組**

【0107】 本案之揭示係提供製藥組成物，其包括本文中所說明之化合物或其製藥上可接受的鹽、及任意製藥上可接受的賦形劑。於特定具體例中，本文所說明之製藥組成物係包括本文所說明之化合物、或其製藥上可接受的鹽、及製藥上可接受的賦形劑。本文所說明之製藥組成物有用於治療及/或預防增生性疾病 (如，癌症)。

【0108】 於特定具體例中，本文所說明之化合物係於製藥組成物中提供有效量。於特定具體例中，該有效量為治療有效量(如，在需要的個體中治療增生性疾病的有效量)。於特定具體例中，該增生性疾病為癌症。於特定具體例中，該增生性疾病為肺癌。於特定具體例中，該有效量為治療有效量(如，在需要的個體中治療增生性疾病的有效量)。於特定具體例中，本文中說明之任意化合物的量可有效抑制癌細胞生長，如，該等於本文中說明者，於癌症患者。於特定具體例中，該有效量為預防有效量(如，在需要的個體中預防增生性疾病的有效量)。

【0109】 本發明化合物及製劑適用於治療增生性疾病如癌症，抑或單獨或與第二抗癌劑合併。因此，本發明係提供製藥組成物，其包括式(I')、式(I)化合物，或其製藥上可接受的鹽、溶劑合物、水合物、多晶型物、共結晶、互變異構體、立體異構物、同位素標記之衍生物或前藥，如本文所說明，及任意製藥上可接受的賦形劑及第二抗癌劑或治療劑。例示之第二抗癌劑或治療劑包括，但非侷

限於，喜樹鹼(camptothecin)、多柔比星(doxorubicin)、順鉑(cisplatin)、伊立替康(irinotecan) (CPT-11)、烷基化劑、拓撲異構酶 I 及 II 抑制劑及放射線治療。再者，本發明化合物可與抗癌藥物，如 Gleevec、BAY43-9006 及勃塔里辛(Brostallicin)，及其他如本文中說明之抗癌藥物合併使用，且發現在對這些抗癌藥物具有抗性之患者身上有特別用途。

【0110】 於一些具體例中，該製藥組成物，其包括本文中說明之化合物及第二抗癌劑或治療劑，於治療患者，如癌症患者時，可同時、分開、或依序給藥。於一些具體例中，該患者為一癌症患者，其對至少一種抗癌藥物，如 Gleevec、BAY43-9006 或勃塔里辛具有抗性。於一些具體例中，該第二抗癌劑及本文中說明之化合物係以單一組成物提供。於其他具體例中，該第二抗癌劑及本文中說明之化合物係分別提供作為套組之一部份。此等套組可進一步包括使用說明。

【0111】 本文中說明之製藥組成物可藉由藥理學技藝中已知之任何方法來製備。通常，此等製備方法包括將式(I')、或式(I)化合物與載劑及/或一種或多種其他輔劑合併之步驟，且然後，如果需要及/或想要，將產物成型及/或包裝成為想要的單一-或複數劑量單位。

【0112】 本發明製藥組成物中，活性組成份，製藥上可接受之賦形劑及/或任何額外組成份的相對量，將根據成份、大小及/或將治療之個體的狀況且進一步根據該組成物給藥之途徑而變化。藉由例示說明，該組成物可包括約 0.1%及約 100% (w/w)之間的活性組成分。

【0113】 可用來製備所提供之製藥組成物之製藥上可接受的賦形劑包括惰性稀釋劑、分散劑及/或成粒劑、表面活性劑及/或乳化劑、崩解劑、粘合劑、防腐劑、緩衝劑、潤滑劑及/或油類。賦形劑，如可哥脂及栓劑蠟、著色劑、包衣劑、甜味劑、矯味劑和芳香劑亦可出現於組成物中。

【0114】 例示之防腐劑包括抗氧化劑、螯合劑、抗微生物防腐劑、抗真菌性防腐劑、醇性防腐劑、酸性防腐劑及其他防腐劑。於特定具體例中，該防腐劑為抗氧化劑。於其他具體例中，該防腐劑為螯合劑。

【0115】 例示之緩衝劑包括檸檬酸鹽緩衝溶液、醋酸緩衝溶液、磷酸緩衝溶液、氯化銨、碳酸鈣、氯化鈣、檸檬酸鈣、葡乳醛酸鈣、葡庚糖酸鈣、葡萄糖酸鈣、D-葡糖酸、甘油磷酸鈣、乳酸鈣、丙酸、乙醯丙酸鈣、戊酸、磷酸氫鈣、

磷酸、磷酸三鈣、氫氧化鈣磷酸鹽、醋酸鉀、氯化鉀、葡糖酸鉀、鉀混合物、磷酸氫二鉀、磷酸二氫鉀、磷酸鉀混合物、醋酸鈉、碳酸氫鈉、氯化鈉、檸檬酸鈉、乳酸鈉、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、磷酸鈉混合物、氨丁三醇、氫氧化鎂、氫氧化鋁、海藻酸、無熱原水、等滲鹽水、林格氏溶液、乙醇及其混合物。

【0116】 供口服及腸胃外給藥之液體劑量型式包括製藥上可接受的乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除了活性組成份，該液體劑量型式可包括此技藝領域通常使用之惰性稀釋劑如，例如，水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、醋酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油類(如，棉籽、花生、玉米、胚芽、橄欖、蓖麻及芝麻油)、甘油、四氫糠醛醇、聚乙烯乙二醇及山梨糖醇酐的脂肪酸酯及其混合物。除了惰性稀釋劑，該口服組成物可包括佐劑如潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、矯味劑及芳香劑。於特定具體例中，於腸胃外給藥時，本發明之共軛物係與增溶劑如 Cremophor™、醇類、油類、改性油、二醇、聚山梨酸酯、環糊精、聚合物及其混合物摻合。於特定具體例中，本案所揭示之組成物係膠囊化於載體媒劑中。於特定具體例中，該膠囊化載體媒劑係選自包括下列者：囊泡、剛性囊泡、彈性囊泡、單層囊泡、多層囊泡、脂質體、泡囊、類脂質體、傳遞體(transfersomes)®、醇質體、L-595-PEG-8-L 囊泡、奈米乳劑、奈米脂質體、奈米顆粒及其組合。

【0117】 供口服給藥之固體劑量型式包括膠囊、錠劑、片劑、粉劑及顆粒。於此等固體劑量型式時，該活性組成份係與至少一種惰性，製藥上可接受的賦形劑或載劑如檸檬酸鈉或磷酸二鈣及/或下列者摻合：(a) 填充劑或增量劑如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸，(b) 粘合劑如，例如，羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯基吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠，(c) 保濕劑如甘油，(d) 崩解劑如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、特定矽酸鹽及碳酸鈉，(e) 溶液阻滯劑如石蠟，(f) 吸收促進劑如季銨化合物，(g) 潤濕劑如，例如，鯨蠟醇及甘油單硬脂酸酯，(h) 吸收劑如高嶺土及膨潤土，及(i) 潤滑劑如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。於膠囊、錠劑及藥片之情況時，該劑量型式可包括緩衝劑。

【0118】 本文中提供之化合物及組成物可藉由任何途徑給藥，包括腸內(如，口服)、腸胃外、靜脈內、肌肉內、動脈內、顱內、髓內、鞘內、皮下、腦室內、經皮、皮內、透皮、直腸、陰道內、腹膜內、局部(如藉由粉末、軟膏、乳霜及/或滴劑)，藉由任何方式促進生體內或生體外運輸本文中說明之化合物或組成物至、進入，或經由個體之組織/皮膚(如離子電滲療法)、粘膜、鼻、口腔、舌下；藉由氣管內滴注、支氣管滴注及/或吸入；及/或呈口腔噴劑、噴鼻劑及/或氣溶膠。特別考慮的途徑是口服給藥、靜脈給藥(如，全身性靜脈注射)、輸血、灌注、經由血液及/或淋巴供應之區域性給藥及/或直接給藥至受影響的位置，如腫瘤內給藥。通常最適當的給藥途徑將根據各種因素，包括試劑之性質(如，其在胃腸道環境中的穩定性)及/或個體之狀況(如，個體是否能夠容忍口服給藥)。

【0119】 達到有效量所需化合物之確實數量將因個體而異，其係根據，例如，品種、年齡及個體之一般情況、副作用之嚴重性或障礙、特定化合物之性質、給藥模式等。該想要之劑量可分為每天三次、每天兩次、每天一次、兩天一次、三天一次、每週一次、兩週一次、三週一次、或四週一次。於特定具體例中，該想要之劑量可分為複數次給藥(如，二、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四或多次給藥)。

【0120】 於特定具體例中，化合物之有效量係每天給藥一次或多次至 70 kg 成人可包括約 0.0001 mg 至約 3000 mg、約 0.0001 mg 至約 2000 mg、約 0.0001 mg 至約 1000 mg、約 0.001 mg 至約 1000 mg、約 0.01 mg 至約 1000 mg、約 0.1 mg 至約 1000 mg、約 1 mg 至約 1000 mg、約 1 mg 至約 100 mg、約 10 mg 至約 1000 mg 或約 100 mg 至約 1000 mg，之化合物每單位劑量型式。

【0121】 於特定具體例中，式(I')或式(I)化合物可以是每天足夠傳遞由約 0.001 mg/kg 至約 100 mg/kg，由約 0.01 mg/kg 至約 50 mg/kg，宜為由約 0.1 mg/kg 至約 40 mg/kg，宜為由約 0.5 mg/kg 至約 30 mg/kg，由約 0.01 mg/kg 至約 10 mg/kg，由約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg 個體體重，且更佳為由約 1 mg/kg 至約 25 mg/kg 之劑量程度，每天一次或多次，以得到想要的療效。

【0122】 應瞭解本文中所說明之劑量範圍係提供將製藥組成物給藥至成人的指導。給藥至，例如，孩童或青少年之劑量可由醫師或精於此方面技藝者決定且可較給藥至成人之量為低，為高或與成年人者相同。

【0123】 雖然本文中提供之製藥組成物的說明主要針對適用於給藥至人類之製藥組成物，精於此方面技藝者應瞭解，此等組成物通常適用於給藥至各種動物。修正及/或操作適用於給藥至人類之製藥組成物以便使該組成物適合給藥至各種動物容易理解，且一般熟練的獸醫藥理學家可使用該獸醫藥理學家所經常使用之技藝來設計及/或進行此等修正/操作，而以合理的成功期望到達想要的組成物形式。

【0124】 亦應瞭解的是，本文中說明之化合物或組成物，可與一種或多種其他藥劑合併給藥。該化合物或組成物可與可改良其生物利用性、降低及/或修改其新陳代謝、抑制其排泄及/或修改其在體內之分佈的其他藥劑合併給藥。亦應瞭解的是，所採用之療法可對相同的障礙、疾病或狀況達到想要的功效及/或其可達到不同的功效。

【0125】 該化合物或組成物可與一種或多種有用於，如，合併療法之其他藥劑，於之前或隨即，同時給藥。藥劑包括治療性活性劑。藥劑亦包括預防性活性劑。各個其他藥劑可於一劑量中給藥及/或根據該藥劑確定的時間表給藥。該其他藥劑亦可與各個其他及/或與本文中說明之化合物或組成物於一單一劑量中給藥或於不同劑量中分開給藥。於方案中採用特定組合要考慮本發明化合物與其他藥劑及/或想要達成之治療功效及/或預防功效的相容性。通常，預期使用於組合中之其他藥劑的程度以不超過其單獨使用時之程度。於一些具體例中，於組合中之使用程度較其等單獨使用時為低。於一些具體例中，藉由以本文中說明之合併療法給藥所達成之治療性功效，與該化合物或組成物，及該一種或多種其他藥劑分開給藥所得到之治療功效相比較時有加乘性。於一些具體例中，加乘功效係以體外細胞毒性抗腫瘤活性顯示(使用如，MTT 分析)。

【0126】 例示之其他藥劑包括，但非侷限於，抗增殖劑、抗癌劑、抗糖尿病藥劑、抗發炎劑、免疫抑制劑及止痛劑。藥劑包括，但非侷限於，小有機分子如藥劑化合物(如，U.S. Food and Drug Administration as provided in the Code of Federal Regulations (CFR)所核准之化合物)、肽類、蛋白質、碳水化合物、單醣、寡糖、多醣、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成之多肽或蛋白質、連接至蛋白質之小分子、糖蛋白、類固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反義寡核苷酸、脂質、荷爾蒙、維生素及細胞。

【0127】 本發明中亦包括者為套組(如，製藥包裝)。本發明套組可用來預防及/或治療增生性疾病(如，癌症(如，白血病、黑素瘤、多發性骨髓瘤)、良性腫瘤、血管生成、發炎性疾病、自體發炎性疾病或自體免疫性疾病)。所提供之套組可包括如上所述本發明之製藥組成物或化合物及一容器(如，小瓶、安瓿、瓶、注射器及/或分配器包裝或其他適當容器)。於一些具體例中，所提供之套組可任意地進一步包括第二容器，其係包含製藥賦形劑供稀釋或本發明製藥組成物或化合物之懸浮液。於一些具體例中，於該容器中提供之本發明製藥組成物或化合物與該第二容器係合併一起形成一個單位劑量型式。

【0128】 因此，一方面，本發明係提供套組，其包括一第一容器，其包含本文中說明之化合物，或其製藥上可接受的鹽、溶劑合物、水合物、多晶型物、共結晶、互變異構體、立體異構物、同位素標記之衍生物及前藥，或其製藥組成物。於特定具體例中，本發明之套組包括一第一容器，其包含本文中說明之化合物，或其製藥上可接受的鹽，或製藥組成物。於特定具體例中，該套組有用於預防及/或治療一個體之增生性疾病。於特定具體例中，該套組進一步包括該化合物，或其製藥上可接受的鹽、溶劑合物、水合物、多晶型物、共結晶、互變異構體、立體異構物、同位素標記之衍生物及前藥，或其製藥組成物，給藥至個體以預防及/或治療增生性疾病的說明。

**治療方法**

【0129】 本案之揭示亦提供使用本文所說明任何式(I')或(I)化合物，或其製藥上可接受的鹽、溶劑合物、水合物、多晶型物、共結晶、互變異構體、立體異構物、同位素標記之衍生物及前藥，或其製藥組成物，以於個體預防及/或治療增生性疾病如癌症(如，肺癌、乳癌、大腸癌、胰腺癌、膽道癌或子宮內膜癌)，良性腫瘤、血管生成、發炎性疾病、自體發炎性疾病或自體免疫疾病)的方法。於特定具體例中，本發明係提供治療癌症的方法，該方法包括將有效量(如，預防或治療有效量)之所提供化合物或其製藥組成物給藥至個體。於特定具體例中，該個體為人類。於特定具體例中，該個體為哺乳類。於特定具體例中，該個體罹患癌症。於特定具體例中，該個體被懷疑罹患癌症或有罹患癌症風險。

【0130】 於一些具體例中，所提供之化合物有用於治療癌症。於一些具體例中，所提供之化合物係用來延遲癌症之發作、減緩進展或改善症狀。於一些具體例中，所提供之化合物係與其他化合物、藥物或治療癌症之治療劑合併給藥。於一些具體例中，所提供之化合物係與第二抗癌劑合併給藥以治療癌症。

【0131】 於一些具體例中，本文中說明之化合物係用來治療癌症，包括，但非侷限於，聽覺神經瘤、腺癌、腎上腺癌、肛門癌、血管肉瘤(如，淋巴血管肉瘤、淋巴血管上皮肉瘤、血管肉瘤)、盲腸癌、單客隆丙種球蛋白病、膽道癌(如，膽管癌)、膀胱癌、乳癌(如，乳腺瘤、乳腺乳頭瘤、乳腺癌、髓母細胞癌)、腦癌(如，腦膜瘤；膠質瘤，如，星形細胞瘤、寡突膠質細胞瘤；髓母細胞瘤)，支氣管癌、類癌腫瘤、子宮頸癌(如，子宮腺瘤)、絨毛膜癌、脊索瘤、顱咽管瘤、結腸直腸癌(如，大腸癌、直腸癌、結腸直腸腺癌)、上皮癌、室管膜瘤、內皮肉瘤(如，卡波西肉瘤、多發性特化出血性肉瘤)、子宮內膜癌(如，子宮癌、子宮肉瘤)、食道癌(如，食道腺癌、巴雷特氏腺癌)、尤文肉瘤、眼癌(如，眼內黑素瘤、視網膜母細胞瘤)、相似嗜酸性粒細胞減少症、膽囊癌、胃癌(如，胃腺癌)、胃腸道間質瘤(GIST)、頭頸癌(如，頭頸鱗狀細胞癌、口腔癌(如，口腔鱗狀細胞癌(OSCC)、咽喉癌(如，喉癌、咽癌、鼻咽癌、口咽癌))、血癌(如，白血病如急性淋巴細胞性白血病(ALL) (如，B-細胞 ALL、T-細胞 ALL)、急性骨髓白血病(AML) (如，B-細胞 AML、T-細胞 AML)、慢性骨髓白血病(CML) (如，B-細胞 CML、T-細胞 CML)及慢性淋巴白血病(CLL) (如，B-細胞 CLL、T-細胞 CLL)；淋巴瘤如霍金氏淋巴瘤(HL) (如，B-細胞 HL、T-細胞 HL)及非霍金氏淋巴瘤(NHL) (如，B-細胞 NHL 如瀰漫性大細胞淋巴瘤(DLCL) (如，瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL))、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴細胞白血病/小淋巴細胞淋巴瘤(CLL/SLL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、邊緣 B 細胞淋巴瘤(如，粘膜相關淋巴組織(MALT)淋巴瘤、節點邊緣 B 細胞淋巴瘤、脾邊緣區 B 細胞淋巴瘤)、原發性縱隔 B 細胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤(即，「Waldenström's 巨球蛋白血症」)、毛細胞白血病(HCL)、免疫母細胞大細胞淋巴瘤、前驅 B 細胞淋巴瘤與原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤；及 T-細胞 NHL 如前驅 T 淋巴細胞淋巴瘤/白血病、前驅 T 細胞淋巴瘤(PTCL) (如，皮膚 T 細胞淋巴瘤(CTCL) (如，蕈樣真菌病、Sezary 症)、血管免疫母細胞性 T 細胞淋巴瘤、節外自然殺手 T 細

胞淋巴瘤、腸病 T 細胞淋巴瘤、皮下脂膜炎樣 T 細胞淋巴瘤、間變性大細胞淋巴瘤)；一種或多種如上所述之白血病/淋巴瘤的混合；及多發性骨髓瘤(MM))、重鏈疾病(如，α 鏈病，γ 鏈病、μ 鏈病)、血管母細胞瘤、發炎肌纖維細胞瘤、免疫細胞澱粉樣變性、腎癌(如，腎母細胞瘤 a.k.a. Wilms 腫瘤、腎細胞癌)、肝癌(如，肝細胞癌(HCC)、惡性肝癌)、肺癌(如，支氣管癌、小細胞肺癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌)、平滑肌肉瘤(LMS)、肥大細胞增多症(如，系統性肥大細胞增多症)、骨髓增生異常症(MDS)、間皮瘤、骨髓增生性疾病(MPD) (如，真性紅細胞增多症(PV)、原發性血小板增多症(ET)、致癌性骨髓化生(AMM)、a.k.a.骨髓纖維化(MF)、慢性特發性骨髓纖維化、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性神經白血病(CNL)、嗜酸性粒細胞綜合徵(HES))、神經母細胞瘤、神經纖維瘤(如，神經纖維瘤病(NF) 1 型或 2 型、神經鞘瘤病)、神經內分泌癌(如，胃腸胰腺神經內分泌腫瘤(GEP-NET)、類癌腫瘤)、骨肉瘤、卵巢癌(如，囊腺癌、卵巢胚胎癌、卵巢腺癌)、乳頭狀腺癌、胰腺癌(如，胰腺腺癌、導管內乳頭狀粘液性腫瘤(IPMN)、胰島細胞腫瘤)、陰莖癌(如，Paget's 陰莖和陰囊疾病)、松果體瘤、原始神經外胚層腫瘤(PNT)、前列腺癌(如，前列腺腺癌)、直腸癌、橫紋肌肉瘤、唾腺癌、皮膚癌(如，鱗狀細胞癌(SCC)、角化棘皮瘤(KA)、黑色素瘤、基底細胞癌(BCC))、小腸癌(如，闌尾癌)、軟組織肉瘤(如，惡性纖維組織細胞瘤(MFH)、脂肪肉瘤、惡性周邊神經鞘瘤(MPNST)、軟骨肉瘤、纖維肉瘤、粘液肉瘤)、皮脂腺癌、汗腺癌、滑膜瘤、睾丸癌(如，精原細胞瘤、睾丸胚胎癌)、甲狀腺癌(如，甲狀腺乳頭狀癌、乳頭狀甲狀腺癌(PTC)、甲狀腺髓樣癌)、尿道癌、陰道癌及外陰癌(如，Paget's 外陰病)。

【0132】　本文中說明之化合物及製藥組成物係用來治療及/或預防個體之增生性疾病。於特定具體例中，該增生性疾病為癌症。於一些具體例中，該癌症為肺癌。於一些具體例中，該癌症為小細胞肺癌。於一些具體例中，該肺癌為非小細胞肺癌。於一些具體例中，該癌症為乳癌。於一些具體例中，該乳癌為三陰性乳癌。於一些具體例中，該癌症為大腸癌。於一些具體例中，該癌症為胰腺癌。於一些具體例中，該癌症為膽道癌或子宮內膜癌。

【0133】　於一些具體例中，該個體為對抗癌劑具抗性之癌症患者。於一些具體例中，該癌症患者對酪胺酸激酶抑制劑具有抗性。於一些具體例中，該癌症

患者對 EGFR 抑制劑具有抗性。於一些具體例中，該癌症患者對酪胺酸激酶抑制劑具有抗性。於一些具體例中，該癌症患者對 EGFR 抑制劑具有抗性。於一些具體例中，該癌症患者對吉非替尼、厄洛替尼、西妥昔單抗、馬妥珠單抗或帕尼單抗具有抗性。於一些具體例中，該個體為人類癌症患者(如，乳癌患者)，其帶有不表現雌激素受體(ER)、孕激素受體(PR)及/或 Her2/neu 之癌細胞。

【0134】 於另一方面，本發明提供在生物樣品或個體中抑制 EGFR 活性及 EGFR 信號傳導的方法。

【0135】 於特定具體例中，該化合物係與一種或多種本文中說明之其他藥劑合併給藥。於特定具體例中，該其他藥劑係抗癌劑。抗癌劑包括生物治療性抗癌劑以及化學治療劑。例示之生物治療性抗癌劑包括，但非侷限於，主動或被動免疫治療、干擾素、細胞因子(如，腫瘤壞死因子、干擾素 α、干擾素 γ)、疫苗、造血生長因子、單克隆血清療法、免疫刺激劑及/或免疫調節劑(如，IL-1、2、4、6 或 12)，免疫細胞生長因子(如，GM-CSF)及抗體(如 HERCEPTIN (trastuzumab)、T-DM1、AVASTIN(貝伐珠單抗)、ERBITUX (西妥昔單抗)、VECTIBIX (帕尼單抗)、RITUXAN (利妥昔單抗)、BEXXAR (托西莫單抗(tositumomab)))。例示之化學治療劑包括，但非侷限於，抗雌激素(如他莫昔芬(tamoxifen)、雷洛昔芬(raloxifene)及甲地孕酮(megestrol))、LHRH 激動劑(如戈舍瑞林(goscrclin)及亮丙瑞林(leuprolide))、抗雄激素(如氟他胺(flutamide)及比卡魯胺(bicalutamide))、光動力療法(如維替泊芬(vertoporfin) (BPD-MA)、酞菁(phthalocyanine)、光敏劑 Pc4 及去甲氧基-hypocrellin A (2BA-2-DMHA))、氮芥(如環磷醯胺(cyclophosphamide)、異環磷醯胺(ifosfamide)、曲伐醯胺(trofosfamide)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、雌莫司汀(estramustine)及美法崙(melphalan))、亞硝基脲(如卡莫司汀(carmustine) (BCNU)及洛莫司汀(lomustine) (CCNU))、烷基磺酸鹽(如白消安(busulfan)及硫丹(treosulfan))、三嗪(triazenes) (如達卡巴嗪(dacarbazine)、替莫唑胺(temozolomide))、含鉑化合物(如順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin))、長春花生物鹼(如長春新鹼、長春花鹼、長春地辛及長春瑞濱)、紫杉烷(如紫杉醇或紫杉醇等同物如奈米顆粒白蛋白結合紫杉醇(ABRAXANE)、二十二碳六烯酸結合紫杉醇(DHA-紫杉醇、Taxoprexin)、聚穀胺酸結合紫杉醇(PG-紫杉醇、紫杉醇 poliglumex、CT-2103、XYOTAX)、

腫瘤啟動前藥(TAP) ANG1005 (Angiopep-2 結合三分子紫杉醇)、紫杉醇-EC-1 (紫杉醇與 erbB2-識別肽 EC-1 結合)及葡萄糖共軛紫杉醇，如，2'-紫杉醇甲基 2-琥珀酸吡喃葡萄糖苷；多西紫杉醇、紫杉醇)、表鬼臼素(如依託泊苷(etoposide)、依託泊苷磷酸鹽、替尼泊苷(teniposide)、拓撲替康(topotecan)、9-胺基喜樹鹼、坎托瑞諾可哥(camptoirinotecan)、伊立替康(irinotecan)、屈納托(crisnatol)、絲裂黴素 C)、抗代謝物、DHFR 抑制劑(如甲氨蝶呤(methotrexate)、二氯甲氨蝶呤、三甲曲沙(trimetrexate)、艾曲汀(edatrexate))、IMP 去氫酶抑制劑(如黴酚酸(mycophenolic acid)、噻唑呋喃(tiazofurin)、利巴韋林(ribavirin)及 EICAR)、核糖核苷酸還原酶抑制劑(如羥基脲及去鐵胺)、尿嘧啶類似物(如 5-氟尿嘧啶(5-FU)、氟尿嘧啶(floxuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、雷替曲塞(ratitrexed)、替加氟尿嘧啶(tegafur-uracil)、卡培他濱(capecitabine))、胞嘧啶類似物(如阿糖胞苷(cytarabine) (ara C)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)及氟達拉濱(fludarabine))、嘌呤類似物(如巯基嘌呤及硫鳥嘌呤(thioguanine))、維生素 D3 類似物(如 EB 1089、CB 1093 及 KH 1060)、異戊烯醯化抑制劑(如洛伐他汀(lovastatin))、多巴胺能神經毒素(如 1-甲基-4-苯基吡啶鎓離子)、細胞週期抑制劑(如星孢菌素(staurosporine))、放線菌素(actinomycin) (如放線菌素 D、更生黴素(dactinomycin))、博來黴素(bleomycin) (如博來黴素 A2、博來黴素 B2、派萊黴素(peplomycin))、蒽環類(如柔紅黴素(daunorubicin)、多柔比星、聚乙二醇化脂質體多柔比星、伊達比星(idarubicin)、表柔比星(epirubicin)、吡柔比星(pirarubicin)、多柔比星(zorubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone))、MDR 抑制劑(如維拉帕米(verapamil))、$Ca^{2+}$ ATP 酶抑制劑(如毒胡蘿蔔素(thapsigargin))、伊馬替尼(imatinib)、沙利度胺、來那度胺、酪胺酸激酶抑制劑(如，阿維替尼(axitinib) (AG013736)、波斯坦尼布(bosutinib) (SKI-606)、西地尼布(cediranib) (RECENTIN™、AZD2171)、達沙替尼(dasatinib) (SPRYCEL®、BMS-354825)、厄洛替尼(TARCEVA®)、吉非替尼(IRESSA®)、伊馬替尼(imatinib) (Gleevec®、CGP57148B、STI-571)、拉帕替尼(lapatinib) (TYKERB®、TYVERB®)、來他替尼(lestaurtinib) (CEP-701)、那他汀(neratinib) (HKI-272)、尼羅替尼(nilotinib) (TASIGNA®)、西瑪山尼(semaxanib) (西瑪辛尼(semaxinib)、SU5416)、舒尼替尼(sunitinib) (SUTENT®、SU11248)、托西尼布(toceranib) (PALLADIA®)、凡德他

尼(vandetanib) (ZACTIMA®、ZD6474)、瓦塔龍尼(vatalanib) (PTK787、PTK/ZK)、曲妥珠單抗(trastuzumab) (HERCEPTIN®)、貝伐珠單抗 (AVASTIN®)、利妥昔單抗 (RITUXAN®)、西妥昔單抗(ERBITUX®)、帕尼單抗(VECTIBIX®)、雷尼珠單抗(ranibizumab) (Lucentis®)、尼羅替尼(nilotinib) (TASIGNA®)、索拉非尼(sorafenib) (NEXAVAR®)、依維莫司(everolimus) (AFINITOR®)、阿崙單抗(alemtuzumab) (CAMPATH®)、吉妥珠單抗奧佐黴素(gemtuzumab ozogamicin) (MYLOTARG®)、替西羅莫司(temsirolimus) (TORISEL®)、ENMD-2076、PCI-32765、AC220、乳酸維生素 B(TKI258、CHIR-258)、BIBW 2992 (TOVOK™)、SGX523、PF-04217903、PF-02341066、PF-299804、BMS-777607、ABT-869、MP470、BIBF 1120 (VARGATEF®)、AP24534、JNJ-26483327、MGCD265、DCC-2036、BMS-690154、CEP-11981、堤夫芐尼(tivozanib) (AV-951)、OSI-930、MM-121、XL-184、XL-647 及/或 XL228)、蛋白酶體抑制劑(如，硼替佐米(VELCADE))、mTOR 抑制劑(如，雷帕黴素(rapamycin)、替西羅莫司(temsirolimus) (CCI-779)、依維莫司(everolimus) (RAD-001)、雷夫裡莫(ridaforolimus)、AP23573 (Ariad)、AZD8055 (AstraZeneca)、BEZ235 (Novartis)、BGT226 (Norvartis)、XL765 (Sanofi Aventis)、PF-4691502 (Pfizer)、GDC0980 (Genetech)、SF1126 (Semafoe)及 OSI-027 (OSI))、奧利默森(oblimersen)、吉西他濱(gemcitabine)、卡明黴素(carminomycin)、亞葉酸(leucovorin)、培美曲塞(pemetrexed)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、達卡巴嗪(dacarbazine)、丙卡巴肼(procarbizine)、潑尼松龍(prednisolone)、地塞米松(dexamethasone)、喜樹鹼(camptothecin)、普卡黴素(plicamycin)、天冬醯胺酶(asparaginase)、氨蝶呤(aminopterin)、甲蝶呤(methopterin)、(porfiromycin)、美法崙(melphalan)、左旋嘧啶(leurosidine)、亮胺酸(leurosine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、曲妥珠單抗(trabectedin)、丙卡巴肼(procarbazine)、圓皮海綿內酯(discodermolide)、卡明黴素(carminomycin)、氨蝶呤(aminopterin)及六甲基三聚氰胺(hexamethyl melamine)。

【0136】 於特定具體例中，該治療之個體為哺乳類。於特定具體例中，該個體為人類。於特定具體例中，該個體為家養動物，如狗、貓、牛、豬、馬、羊或山羊。於特定具體例中，該個體為伴陪動物如狗或貓。於特定具體例中，該個體為家畜動物如牛、豬、馬、羊或山羊。於特定具體例中，該個體為動物園

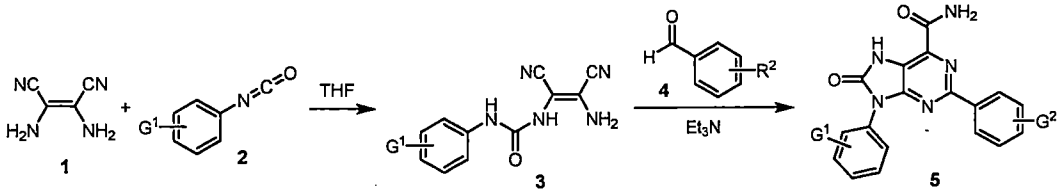
動物。於另一具體例中，該個體為研究動物如囓齒動物(如，老鼠或大鼠)，或非人類靈長類動物。於特定具體例中，該個體為非人類之轉基因動物，如轉基因老鼠或轉基因豬。

**實例**

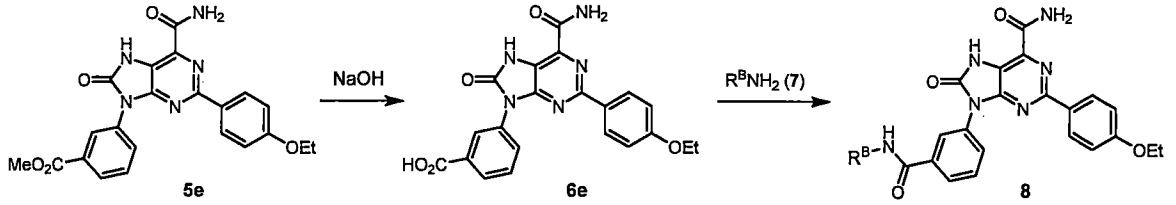
【0137】 為了更充分地理解本文中說明之本發明，列出以下實例。應瞭解，這些實例僅作為說明之目的，而不應被解釋為以任何方式限制本發明。

【0138】 所有試劑及溶劑為試劑級，且未經進一步純化即使用，除非另有指明。所有溶劑為無水級，除非另有指明。$CH_2Cl_2$ 係由 $CaH_2$ 中蒸餾出來。所有的非水性反應係於乾燥的玻璃器皿中進行且係於氬氣或氮氣壓下繼續攪拌。反應係藉由薄層色層分離法於 0.25 mm E. Merck 矽膠 60 $F_{254}$ 玻璃板上使用 $KMnO_4$、p-茴香醛、茚三酮及碘蒸氣作為顯像劑來監控。E. Merck 矽膠 60 (0.040–0.063 mm 粒徑)及 LiChroprep RP-18 (0.040–0.063 mm 粒徑)係用於管柱色層分離法。以 Yanaco 熔點裝置來記錄熔點。以 Thermo Nicolet iS-5 FT-IR 光譜儀來記錄紅外線(IR)光譜。核磁共振(NMR)光譜係於 Bruker Avanced-400 (400 MHz)或 Bruker AVIII (400 MHz)NMR 得到。化學位移(δ)係以百萬分之一給定(ppm)相對於 $CHCl_3$ ($\delta_H$ 7.24)，$CDCl_3$ ($\delta_C$ 77.0 參峰的中心線)，$CD_2HOD$ ($\delta_H$ 3.31)，$CD_3OD$ ($\delta_C$ 49.0)，$(CD_2H)_2SO$ ($\delta_H$ 2.50)，及$(CD_3)_2SO$ ($\delta_C$ 39.5)。偶合參數(J)係以赫茲 Hertz (Hz)表示且分裂模式係以 s (單峰)、d (雙峰)、t (參峰)、q (四峰)、quint (五峰)、m (複數峰)及 br (廣域)來表示。該 ESI–HRMS 實驗係於 Bruker Daltonics BioTOF III 高分辨率質譜儀進行。

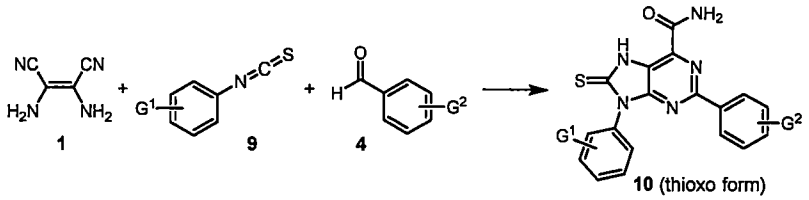
【0139】 實例係顯示化合物之合成，如，8-酮基嘌呤化合物 5。(Booth, et al., J. Org. Chem. 2001, 66, 8436. Mortensen, D. S.; et al. US8383634B2, 2013)。闡述取代基及官能基轉型之方法係報導於適當實例中。(Higashino, et al., Chem. Pharm. Bull. 1982, 30, 4521. Dyer, et al., J. Org. Chem. 1963, 6, 289)。

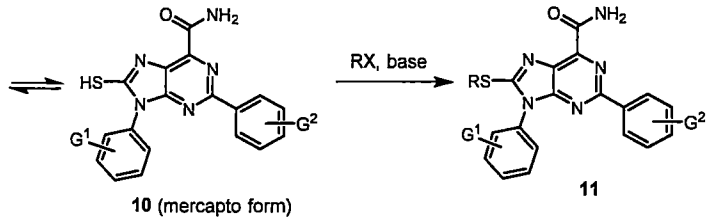


【0140】 實例係顯示於 9-苯基環上攜有胺基羰基取代基之化合物 8-酮基嘌呤化合物 8。



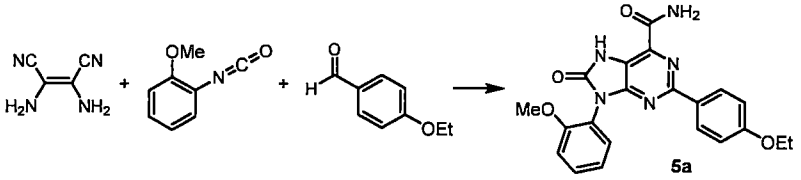

【0141】 實例係顯示 8-硫代嘌呤化合物 10 及 S-烷基化之化合物 11 的合成。




【0142】 闡述取代基及官能基轉型之方法係報導於適當實例中(Higashino, et al., Chem. Pharm. Bull. 1982, 30, 4521. Dyer, et al., J. Org. Chem. 1963, 6, 289)。

【0143】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-酮基嘌呤-6-甲醯胺(5a)

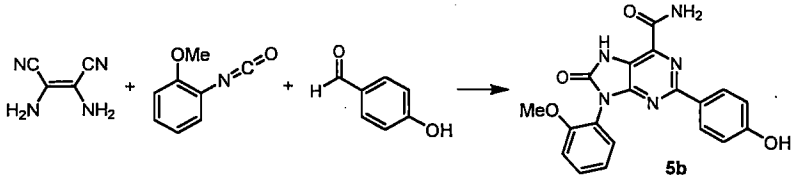



【0144】 在氬氣壓下，將一含有二胺基馬來腈(217 mg，2 mmol)及 2-甲氧基苯基異氰酸酯(0.28 mL，2.1 mmol)於無水 THF(15 mL)之混合物於室溫攪拌 24 小時。將混合物於減壓下濃縮。將殘留之固體過濾出來，並用冷乙醇及二乙醚潤濕而產生一脲化合物(310 mg，60%產率)。$C_{12}H_{11}N_5O_2$；白色固體；mp = 175.2–176.5 °C (分解)；IR $\nu_{max}$ (KBr) 3426，3331，2995，2840，2241，2208，1664，1560 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 8.25 (1 H，br s)，8.20 (1 H，br s)，8.04 (1 H，dd，J = 8.0，1.6 Hz)，7.12 (2 H，s)，7.00 (1 H，dd，J = 8.0，1.2 Hz)，6.94(1 H，td，J = 7.2，1.6 Hz)，6.87 (1 H，td，J = 7.0，1.2 Hz)，3.84 (3 H，s)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 152.0，147.5，128.3，126.2，122.2，120.6，118.2,117.0，114.2，110.8，90.5，55.8。ESI–HRMS $C_{12}H_{12}N_5O_2$ 之計算值：

258.0991，實測值：m/z 258.0991 $[M + H]^+$。($C_{21}H_{19}N_5O_4 \cdot ½ H_2O$) 之分析計算值：C，60.86；H，4.86；N，16.90。實測值：C，60.76；H，5.00；N，16.74。

【0145】 於一含有如上製備之脲化合物(218 mg，0.85 mmol)及 4-乙氧基苯甲醛(0.24 mL，1.74 mmol)於甲醇(10 mL)之懸浮液中，加入三乙胺(125 μL，0.89 mmol)。將混合物於室溫攪拌，並將固體溶解大約 1 小時。將溶液再攪拌 24 小時，在此期間，固體沉澱逐漸形成。將混合物過濾並用冷乙醇及二乙醚清洗而得到該嘌呤-型式 5a (182.1 mg，53%產率)。$C_{21}H_{19}N_5O_4$；白色固體；mp = 261.3–263.2 °C；IR $\nu_{max}$ (KBr) 3507，3454，3290，3235，2972，1744，1702，1577 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 11.62 (1 H，s，N7-H)，8.47 (1 H，s，醯胺)，8.26 (2 H，d，J = 8.8 Hz，H-2″ & H-6″)，7.91 (1 H，s，醯胺)，7.53 (1 H，dd，J = 8.2，7.6 Hz，H-4′)，7.46 (1 H，d，J = 7.6 Hz，H-6′)，7.27 (1 H，d，J = 8.2 Hz，H-3′)，7.13 (1 H，dd，J = 8.2，7.6 Hz，H-5′)，6.93 (2 H，d，J = 8.8 Hz，H-3″ & H-5″)，4.05 (2 H，q，J = 6.8 Hz，$OCH_2$)，3.73 (3 H，s，$OCH_3$)，1.32 (3 H，t，J = 6.8 Hz，$CH_3$)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 165.6，160.2，160.2，155.4，154.8，153.4，152.8，132.7，130.8，130.1，129.2 (2 ×)，129.1，120.7，120.6，114.0 (2 ×)，112.7，63.1，55.8，14.5；ESI–HRMS (負模式) $C_{21}H_{18}N_5O_4$ 之計算值：404.1359，實測值：m/z 404.1374 $[M - H]^-$。($C_{21}H_{19}N_5O_4 \cdot ½ H_2O$)之分析性計算值：C，60.86；H，4.86；N，16.90。實測值：C，60.76；H，5.00；N，16.74。

【0146】 2-(4-羥基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-酮基嘌呤-6-甲醯胺(5b)

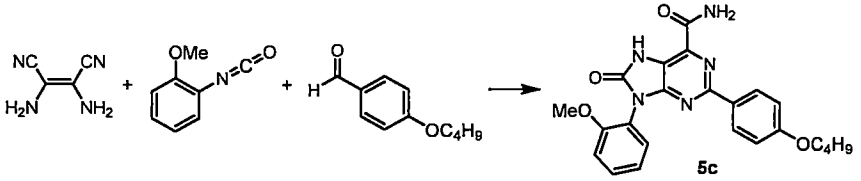



5b

【0147】 藉由類似於 5a 之過程，二胺基馬來腈，2-甲氧基苯基異氰酸酯及 4-羥基苯甲醛之縮合反應可得到嘌呤化合物 5b(33%產率)。$C_{19}H_{15}N_5O_4$；淺橙色固體；mp = 370.2–371.8 °C；IR $\nu_{max}$ (KBr) 3472，3441，3255，1732，1686，1599，1510 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 11.58 (1 H，br s)，9.77 (1 H，s)，8.40 (1 H，s)，8.17 (2 H，d，J = 7.8 Hz)，7.92 (1 H，s)，7.54 (1 H，dd，J = 8.0，7.6 Hz)，7.47 (1 H，d，J = 7.6 Hz)，7.28 (1 H，d，J = 8.0 Hz)，7.14 (1 H，dd，J

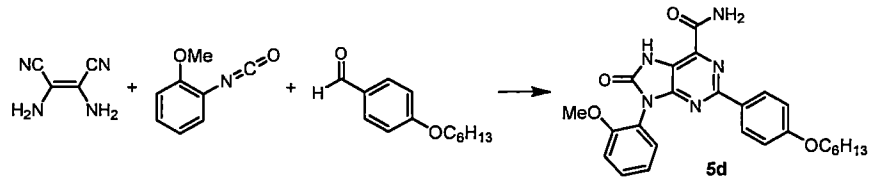
= 8.0，7.6 Hz)，6.78 (2 H，d，J = 7.8 Hz)，3.73 (3 H，s)；$^{13}$C NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 165.7，159.4，155.4，155.3，153.3，152.8，132.8，130.8，130.2，127.9 (2 ×)，120.8，120.7 (2 ×)，119.1 (2 ×)，112.7 (2 ×)，55.9；ESI–HRMS $C_{19}H_{16}N_5O_4$ 之計算值：378.1202，實測值：m/z 378.1201 $[M + H]^+$。($C_{19}H_{15}N_5O_4 \cdot ½\ CH_3OH$)之分析性計算值：C，59.54；H，4.36；N，17.80。實測值：C，59.50；H，3.98；N，18.24。

【0148】 2-(4-丁氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-酮基嘌呤-6-甲醯胺(5c)




【0149】 藉由類似於 5a 之過程，二胺基馬來腈，2-甲氧基苯基異氰酸酯及 4-丁氧基苯甲醛之縮合反應可得到嘌呤化合物 5c (34%產率)。$C_{23}H_{23}N_5O_4$；白色固體；mp = 268.7–270.2 °C；IR $\nu_{max}$ (KBr) 3453，3277，3215，2954，1744，1702，1577 $cm^{-1}$；$^1$H NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 11.62 (1 H，s)，8.45 (1 H，s)，8.27 (2 H，d，J = 8.2 Hz)，7.94 (1 H，s)，7.53 (1 H，dd，J = 8.0，7.6 Hz)，7.47 (1 H，d，J = 7.6 Hz)，7.27 (1 H，d，J = 8.0 Hz)，7.14 (1 H，t，J = 7.6 Hz)，6.94 (2 H，d，J = 8.2 Hz)，3.98 (2 H，t，J = 6.0 Hz)，3.73 (3 H，s)，1.67 (2 H，m)，1.42 (2 H，m)，0.91 (3 H，t，J = 7.2 Hz)；$^{13}$C NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 165.7，160.4，155.4，154.9，153.4，152.8，132.8，130.8，130.2，129.24 (2 ×)，129.16，120.71，120.68，114.1 (2 ×)，112.8，67.2，55.9，30.7，18.7，13.7；ESI–HRMS $C_{23}H_{24}N_5O_4$ 之計算值：434.1828，實測值：m/z 434.1833 $[M + H]^+$。$C_{23}H_{23}N_5O_4$ 之分析性計算值：C，63.73；H，5.35；N，16.16。實測值：C，63.81；H，5.19；N，15.85。

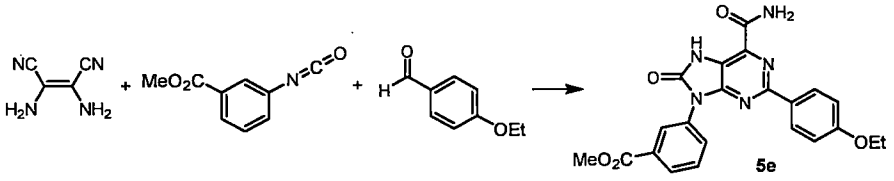
【0150】 2-(4-己氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-酮基嘌呤-6-甲醯胺(5d)




【0151】 藉由類似於 5a 之過程，二胺基馬來腈，2-甲氧基苯基異氰酸酯及 4-己氧基苯甲醛之縮合反應可製得嘌呤化合物 5d (50%產率)。$C_{25}H_{27}N_5O_4$；黃色固體；mp = 219.7–220.3 °C；IR $\nu_{max}$ (KBr) 3443，3301，3129，2949，2855，1760，

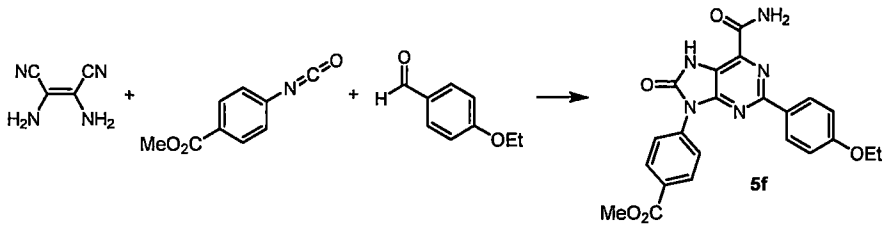
1725，1674 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 11.62 (1 H，br s)，8.45 (1 H，s)，8.27 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，7.94 (1 H，s)，7.54 (1 H，ddd，J = 8.0，7.6，1.6 Hz，H-4′)，7.47 (1 H，dd，J = 7.6，1.6 Hz，H-6′)，7.27 (1 H，dd，J = 8.0，1.0 Hz，H-3′)，7.14 (1 H，ddd，J = 8.0，7.6，1.0 Hz，H-5′)，6.93 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，3.97 (2 H，t，J = 6.8 Hz)，3.73 (3 H，s)，1.69 (2 H，quin，J = 6.8 Hz)，1.44–1.35 (2 H，m)，1.33–1.25 (4 H，m)，0.86 (3 H，t，J = 7.2 Hz)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 165.7，160.4，155.4，154.9，153.4，152.8，132.8，130.8，130.2，129.24 (2 ×)，129.18，120.72，120.68，114.1 (2 ×)，112.8，67.5，55.9，31.0，28.6，25.2，22.0，13.9；ESI–HRMS $C_{25}H_{28}N_5O_4$ 之計算值：462.2141，實測值：m/z 462.2145 $[M + H]^+$。($C_{25}H_{27}N_5O_4 \cdot ½\ H_2O$)之分析性計算值：C，63.82；H，6.00；N，14.88。實測值：C，64.01；H，5.83；N，14.81。

【0152】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(3-甲氧基羰基)苯基-8-酮基嘌呤-6-甲醯胺(5e)



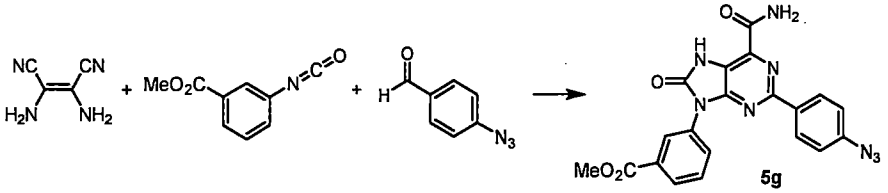

【0153】 藉由類似於 5a 之過程，二胺基馬來腈，3-(甲氧基羰基)苯基異氰酸酯及 4-乙氧基苯甲醛之縮合反應可產生嘌呤化合物 5e (39%產率)。$C_{22}H_{19}N_5O_5$；橙色固體；mp = 330.5–332.0 °C；IR $\nu_{max}$ (KBr) 3456，3285，3217，2983，2942，1753，1701，1597，1578 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 11.74 (1 H，br s，$N_7$-H)，8.48 (1 H，s，醯胺)，8.43 (1 H，t，J = 2.0 Hz，H-2′)，8.39–8.36 (2 H，m，H-4′ & H-6′)，8.10–8.01 (2 H，m，H-2″ & H-6″)，7.94 (1 H，s，醯胺)，7.76 (1 H，dd，J = 8.8，7.4 Hz，H-5′)，6.99–6.96 (2 H，m，H-3″ & H-5″)，4.08 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，3.91 (3 H，s，$CO_2CH_3$)，1.34 (3 H，t，J = 7.2 Hz)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 165.6，165.6，160.3，154.6，152.6，133.3，133.1，130.5，130.5，130.3，129.4，129.2 (4 ×)，128.1，126.5，114.2 (2 ×)，63.2，52.4，14.6；ESI–HRMS $C_{22}H_{20}N_5O_5$ 之計算值：434.1464，實測值：m/z 434.1479 $[M + H]^+$。($C_{22}H_{19}N_5O_5 \cdot ½\ H_2O$)之分析性計算值：C，59.72；H，4.56；N，15.83。實測值：C，59.85；H，4.55；N，16.15。

【0154】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(4-甲氧基羰基)苯基-8-酮基嘌呤-6-甲醯胺(5f)




【0155】 藉由類似於 5a 之過程，二胺基馬來腈，4-(甲氧基羰基)苯基異氰酸酯及 4-乙氧基苯甲醛之縮合反應可製得嘌呤化合物 5f (52%產率)。$C_{22}H_{19}N_5O_5$；橙色固體；mp = 264.0–265.3 °C；IR $\nu_{max}$ (KBr) 3439，3371，3235，2983，1754，1727，1685，1597，1576 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 11.74 (1 H，br s)，8.46 (1 H，s)，8.38 (2 H，br d，J = 8.8 Hz)，8.17 (2 H，br d，J = 8.8 Hz)，7.97 (2 H，br d，J = 8.8 Hz)，7.95 (1 H，s)，6.96 (2 H，br d，J = 8.8 Hz)，4.06 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，3.90 (3 H，s)，1.33 (3 H，t，J = 7.2 Hz)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 165.7，165.6，160.3，154.8，152.4，152.3，137.1，133.3，129.8 (2 ×)，129.3 (2 ×)，129.1，128.3，125.7 (2 ×)，119.3，114.2 (2 ×)，63.2，52.3，14.6；ESI–HRMS (負模式)$C_{22}H_{18}N_5O_5$ 之計算值：432.1308，實測值：m/z 432.1218 $[M-H]^-$。($C_{22}H_{19}N_5O_5 \cdot H_2O$)之分析性計算值：C，58.53；H，4.69；N，15.51。實測值：C，58.23；H，4.72；N，15.87。

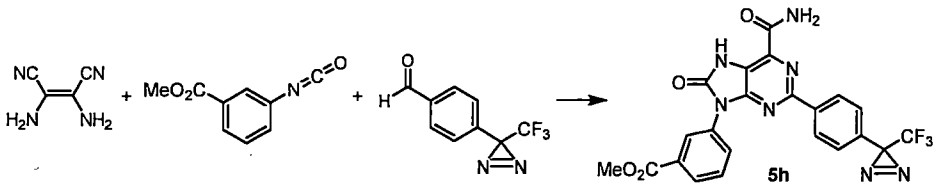
【0156】 2-(4-疊氮基苯基)-9-(3-甲氧基羰基)苯基-8-酮基嘌呤-6-甲醯胺(5g)




【0157】 藉由類似於 5a 之過程，二胺基馬來腈，3-(甲氧基羰基)苯基異氰酸酯及 4-疊氮基苯甲醛之縮合反應可得到嘌呤化合物 5g (60%產率)。$C_{20}H_{14}N_8O_4$；白色固體；mp = 262.7–264.4 °C (分解)；IR $\nu_{max}$ (KBr) 3461，3219，2128，1755，1720，1702，1596，1576 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 11.82 (1 H，s)，8.52 (1 H，s)，8.48 (1 H，d，J = 8.4 Hz)，8.41 (1 H，s)，8.05 (2 H，t，J = 10 Hz)，7.96 (1 H，s，br)，7.76 (1 H，t，J = 8.0 Hz)，7.18 (2H，d，J = 6.8 Hz)，3.90 (3 H，s)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 165.6，165.5，153.7，152.7，141.1，133.7，133.3，133.0，130.5，130.4 (2 ×)，129.5 (2 ×)，129.2 (2 ×)，

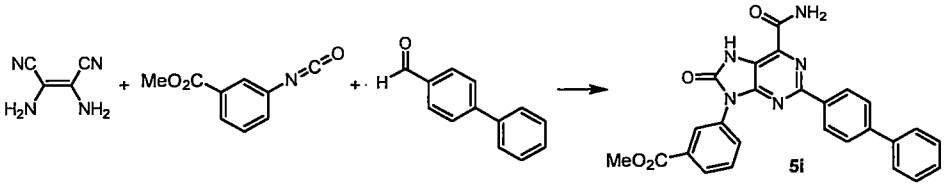
128.2，126.6，119.1 (2 ×)，52.4；ESI–HRMS $C_{20}H_{13}N_8O_4$ 之計算值：429.1060，實測值：m/z 429.1056 $[M + H]^+$。

【0158】 2-(3-三氟甲基-3H-二環偶氮-3-基)苯基-9-(3-甲氧基羰基)苯基-8-酮基嘌呤-6-甲醯胺(5h)




【0159】 藉由類似於 5a 之過程，二胺基馬來腈，3-(甲氧基羰基)苯基異氰酸酯及 4-(3-三氟甲基-3H-二環偶氮-3-基)苯甲醛之縮合反應可得到嘌呤化合物 1h (30%產率)。$C_{22}H_{14}F_3N_7O_4$；白色固體；mp = 236.6–238.5 °C (分解)；IR $\nu_{max}$ (KBr) 3459，3286，2090，1750，1700，1598，1500 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 11.91 (1 H，s，br)，8.54 (2 H，d，J = 8.4 Hz)，8.39 (1 H，s)，8.05 (2 H，t，J = 7.6 Hz)，7.97 (1 H，s)，7.75 (1 H，t，J = 8.0 Hz)，7.34 (2 H，d，J = 8.4 Hz)，3.90 (3 H，s)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 165.6，165.4，153.1，152.8，138.5，133.2，133.0，130.7，130.4，130.4，129.5，129.0 (2 ×)，128.3，128.2 (2 ×)，126.7，126.5 (2 ×)，120.5，120.4，52.4；ESI–HRMS (負模式) $C_{22}H_{13}F_3N_7O_4$ 之計算值：496.0981，實測值：m/z 496.0981 $[M - H]^-$。

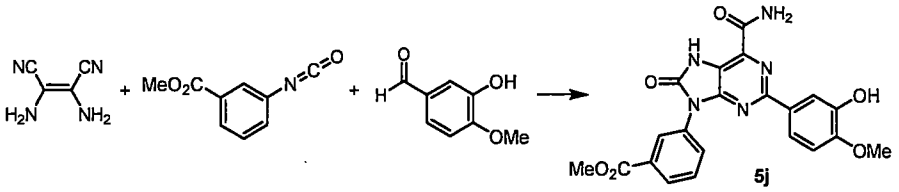
【0160】 2-雙苯基-9-(3-甲氧基羰基苯基)-8-酮基嘌呤-6-甲醯胺(5i)




【0161】 藉由類似於 5a 之過程，二胺基馬來腈，3-(甲氧基羰基)苯基異氰酸酯及 4-苯基苯甲醛之縮合反應可生成嘌呤化合物 5i (31 mg，56%產率)。$C_{26}H_{19}N_5O_4$；白色固體；mp = 302.3–302.8 °C；IR $\nu_{max}$ (KBr) 3510，3455，3297，3228，3064，3027，2835，1728，1701，1686，1594 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 11.74 (1 H，s)，8.54 (1 H，s)，8.43 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，7.97 (1 H，s)，7.72–7.69 (4 H，m)，7.55 (1 H，dd，J = 8.8，7.6 Hz)，7.52–7.44 (3 H，m)，7.40–7.35 (1 H，m)，7.30 (1 H，d，J = 8.0 Hz)，7.16 (1 H，td，J = 7.6，0.8 Hz)，3.75 (3 H，s)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 165.6，155.4，154.4，153.4，

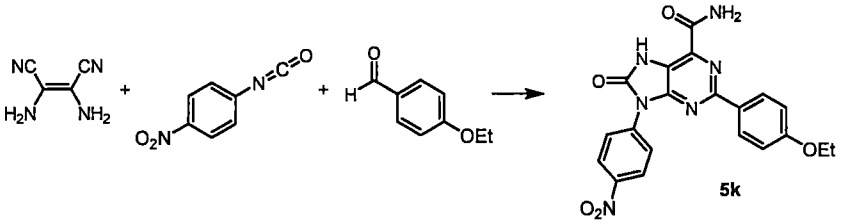
141.5，139.5，135.9，132.8，130.8，130.2，129.0 (4 ×)，128.1 (3 ×)，127.8，126.7 (4 ×)，126.6，120.7，112.8，55.8；ESI–HRMS $C_{26}H_{19}N_5O_4$ 之計算值：618.2499，實測值：m/z 618.2486 $[M + H]^+$。($C_{26}H_{19}N_5O_4$• ¼ $H_2O$)之分析計算值：C，58.53；H，4.69；N，15.51。實測值：C，58.23；H，4.72；N，15.87。

【0162】 2-(3-羥基-4-甲氧基苯基)-9-(3-甲氧基羰基苯基)-8-酮基嘌呤-6-甲醯胺(5j)




【0163】 藉由類似於 5a 之過程，二胺基馬來腈，3-(甲氧基羰基)苯基異氰酸酯及 3-羥基 4-甲氧基苯甲醛之縮合反應可得到標的化合物 5j (36%產率)。$C_{21}H_{17}N_5O_6$；黑色固體；mp = 333.3–334.3 °C；IR $\nu_{max}$ (KBr) 3437，3173，3085，2958，2835，1719，1678，1648，1585 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 13.25 (1 H，br，s)，9.05 (1 H，s)，8.48 (1 H，s)，8.22 (1 H，s)，8.21 (1 H，d，J = 1.4 Hz)，8.14 (1 H，dt，J = 7.8，1.4 Hz)，7.91 (2 H，dd，J = 8.8，2.0 Hz)，7.77 (1 H，d，J = 7.8 Hz)，7.73 (1 H，s)，6.95 (1 H，d，J = 8.8 Hz)，3.89 (3 H，s)，3.80 (3 H，s)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 173.3，165.5，165.1，156.6，155.1，149.9，146.2，135.1，134.2，133.6，133.6，130.5，129.6 ，129.5，129.2，120.9，120.0，114.8，111.6，55.6，52.4。

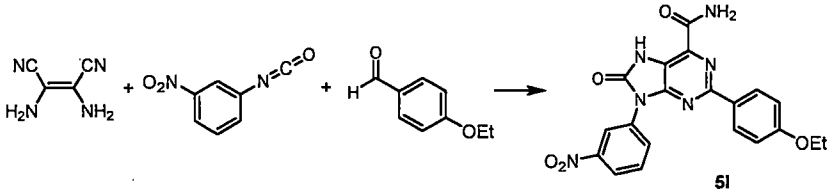
【0164】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(4-硝基苯基)-8-酮基嘌呤-6-甲醯胺(5k)




【0165】 在氬氣壓下，將一含有二胺基馬來腈(270 mg，2.5 mmol)及 4-硝基苯基異氰酸酯(440 mg，2.7mmol)於無水 THF (18 mL)之溶液於室溫攪拌 24 小時。將混合物於減壓下濃縮，並連續用冷 EtOH 及 $Et_2O$ 清洗而得到脲化合物(294 mg，43%產率)。將一含有如上製備之脲化合物(294 mg，1.1 mmol)，4-乙氧基苯甲醛 (0.30 mL，2.2 mmol)，及三乙胺(0.40 mL，2.8 mmol)於 MeOH (25 mL)之混

合物於室溫攪拌 25 小時。藉由過濾法收集固體，並連續用冷 EtOH 及 $Et_2O$ 清洗而得到化合物 5k (242 mg，54%產率)。$C_{20}H_{16}N_6O_5$；褐色固體；mp = 307.6–309.0 °C；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 11.87 (1 H，br s)，8.52–8.48 (3 H，m)，8.43 (2 H，d，J = 7.6 Hz)，8.17–8.15 (2 H，m)，7.98 (1 H，br s)，7.00 (2 H，d，J = 7.2 Hz)，4.09 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，1.35 (3 H，t，J = 6.8 Hz)；$^{13}C$ NMR (125 MHz，DMSO-$d_6$) δ 165.7，160.5，154.9，152.4，145.8，138.8，133.6，129.5 (2 ×)，129.1，126.4 (3 ×)，124.4 (3 ×)，114.3 (2 ×)，63.3，14.7；ESI–HRMS (負模式)，$C_{20}H_{15}N_6O_5$ 之計算值：419.1104，實測值：m/z 419.1114 $[M-H]^-$。

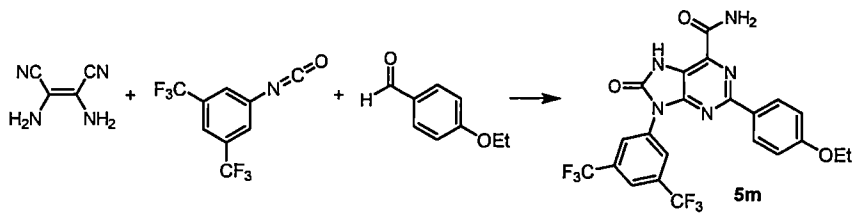
【0166】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(3-硝基苯基)-8-酮基嘌呤-6-甲醯胺(5l)




5l

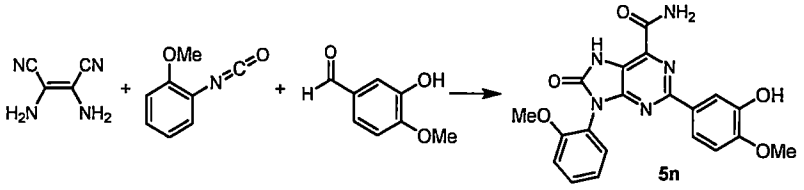
【0167】 在氬氣壓下，將一含有二胺基馬來腈(270 mg，2.5 mmol)及 4-硝基苯基異氰酸酯(440 mg，2.7mmol)於無水 THF(15 mL)之溶液於室溫攪拌 25 小時。將混合物於減壓下濃縮，並連續用冷 EtOH 及 $Et_2O$ 清洗而得到脲化合物(289 mg，42%產率)。將一含有如上製備之脲化合物(150 mg，0.55 mmol)，4-乙氧基苯甲醛(0.10 mL，0.72 mmol)，及三乙胺(0.40 mL，2.8 mmol)於 MeOH(10 mL)之混合物於室溫攪拌 25 小時。藉由過濾法收集固體，並連續用冷 EtOH 及 $Et_2O$ 清洗而得到化合物 5l (135 mg，87%產率)。$C_{20}H_{16}N_6O_5$；黃色固體；mp = 322.8–324.3 °C；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 11.85 (1 H，br s)，8.77 (1 H，s)，8.52 (1 H，s)，8.41 (2 H，d，J = 4.0 Hz)，8.20 (2 H，d，J = 4.4 Hz)，7.98 (1 H，br s)，7.92 (1 H，t，J = 8.0 Hz)，6.99 (2 H，d，J = 4.0 Hz)，4.09 (2 H，q，J = 6.4 Hz)，1.35 (3 H，t，J = 6.0 Hz)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 165.3，160.2，154.7，152.3，152.2，147.8，133.9，133.3，131.6，130.1 (2 ×)，129.1 (2 ×)，129.0，121.9，120.2，114.1 (2 ×)，63.1，14.4；ESI–HRMS (負模式)，$C_{20}H_{15}N_6O_5$ 之計算值：419.1104，實測值：m/z 419.1123 $[M-H]^-$。

【0168】 9-(3,5-聯(三氟甲基)苯基)-2-(4-乙氧基苯基)-8-酮基嘌呤-6-甲醯胺(5m)




【0169】 將一含有二胺基馬來腈(434 mg，4.01 mmol)及 3,5-聯(三氟甲基)苯基異氰酸酯(0.77 mL，4.2 mmol)於無水 THF (20 mL)之溶液於室溫攪拌 40 小時。然後將粗產物於減壓下濃縮，並用 EtOH 清洗而得到脲化合物(643 mg，44%產率)。將含有如上製備之脲化合物(363 mg，0.55 mmol)，4-乙氧基苯甲醛(0.15 mL，1.1 mmol)，及三乙胺(0.09 mL，0.6 mmol)於 MeOH (5.2 mL)之混合物於室溫攪拌 16 小時。將混合物於減壓下濃縮。將殘留之固體過濾出來，並用 MeOH 清洗而得到化合物 5m (163 mg，58%產率)。$C_{22}H_{15}F_6N_5O_3$；白色固體；mp 288–290 °C；TLC (EtOAc/已烷= 1：2) $R_f$ = 0.2；IR $\nu_{max}$ (純) 3441，2989，2924，1737，1677，1593，1483，1445，1388，1285，1186，1125，1049，893，844，703，688 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 11.95 (1 H，br)，8.63 (2 H，s)，8.54 (1 H，s)，8.40 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，8.25 (1 H，s)，8.00 (1 H，s)，7.00 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，4.10 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，1.35 (3 H，t，J = 7.2 Hz)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 165.6 (2 ×)，160.5，154.7，152.6，152.4，135.0，133.6，133.8 (q，$^1J_{C-F}$ = 27.0 Hz) (2 ×)，129.1 (3 ×)，126.4，126.2，124.2，122.1，120.8，114.4 (2 ×)，63.3，14.7；ESI–HRMS $C_{22}H_{14}F_6N_5O_3$ 之計算值:510.1001，實測值：m/z 510.0983 [M – H]⁻。($C_{22}H_{15}F_6N_5O_3 \cdot H_2O$)之分析計算值：C，49.91；H，3.24；N，13.23。實測值：C，49.86；H，3.12；N，13.16。

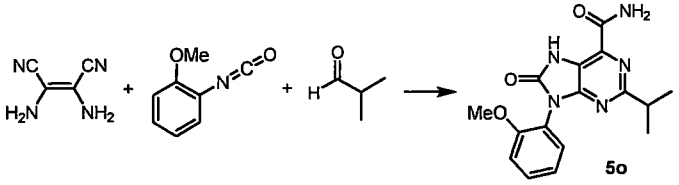
【0170】 2-(3-羥基-4-甲氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-酮基嘌呤-6-甲醯胺(5n)




【0171】 於 0 °C 時，於一含有二胺基馬來腈(400 mg，3.7 mmol)於無水 THF (20 mL)之溶液中加入 2-甲氧基苯基異氰酸酯(0.52 mL，3.9 mmol)。將混合物於室溫攪拌 42 小時。將混合物於減壓下濃縮，並用 $Et_2O$ 清洗而得到脲化合物。將一含有如上製備之脲化合物，3-羥基-4-甲氧基苯甲醛(619 mg，4.1 mmol)及三乙胺(0.57 mL，4.1 mmol)於 MeOH (20 mL)之混合物於室溫攪拌 24 小時。將混合物

於減壓下濃縮，並將殘留固體連續用 $Et_2O$、EtOH、MeOH、$CH_2Cl_2$ 及 $CH_3CN$ 清洗而得到化合物 5n (818 mg，54%產率)。$C_{20}H_{17}N_5O_5$；淺黃色固體；mp 319–321 °C；IR $\nu_{max}$ (純) 3434，3240，2840，1737，1696，1597，1513，1471，1445，1391，1262，1171，1129，1030，954，878，760，707 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 8.37 (1 H，br)，7.96 (1 H，br)，7.87 (1 H，dd，J = 8.4，2.0 Hz)，7.70 (1 H，d，J = 2.0 Hz)，7.55 (1 H，t，J = 7.6 Hz)，7.48 (1 H，d，J = 7.6 Hz)，7.29 (1 H，d，J = 8.4 Hz)，7.15 (1 H，t，J = 7.6 Hz)，6.94 (1 H，d，J = 8.4 Hz)，3.80 (3 H，s)，3.75 (3 H，s)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 165.7，155.4，155.1，153.3，152.9，149.6，146.2，132.8，130.8，130.2，129.7，120.8，120.7，119.5，119.3，114.6，112.8，111.6，55.9，55.6；ESI–HRMS $C_{20}H_{18}N_5O_5$ 之計算值：408.1308，實測值：m/z 408.1324 $[M + H]^+$。($C_{20}H_{17}N_5O_5 \cdot H_2O$)之分析計算值：C，56.47；H，4.50；N，16.46。實測值：C，56.76；H，4.38；N，16.84。

【0172】 2-異丙基-9-(2-甲氧基苯基)-8-酮基嘌呤-6-甲醯胺(5o)

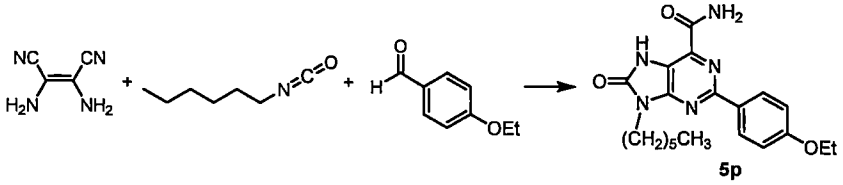



【0173】 在氬氣壓下，將一含有二胺基馬來腈(868 mg，8 mmol)及 2-甲氧基苯基異氰酸酯(1.12 mL，8.4 mmol)於無水 THF (50 mL)之混合物於室溫攪拌 24 小時。將混合物於減壓下濃縮。將殘留之固體過濾出來，並用冷乙醇及二乙醚潤濕而產生一脲化合物(1.24 g，60%產率)。

【0174】 於一含有如上製備之脲化合物(984 mg，3.83 mmol)及異丁醛 (0.70 mL，7.65 mmol)於甲醇(25 mL)之懸浮液中加入三乙胺(0.50 mL，3.83 mmol)。將混合物於室溫攪拌 4 天。於脲化合物完全消耗之後，於減壓下移除溶劑並將殘質藉由急速色層分離法(50%至 75% EtOAc/己烷)予以純化，而產生嘌呤-型式化合物 5o (110 mg，9%產率)。$C_{16}H_{17}N_5O_3$；黃色油；$^1H$ NMR (500 MHz，DMSO-$d_6$) δ 11.55 (1 H，s)，8.06 (1 H，s)，7.92 (1 H，s)，7.51 (1 H，ddd，J = 8.3，7.6，1.7 Hz)，7.42 (1 H，dd，J = 7.7，1.7 Hz)，7.25 (1 H，dd，J = 8.4，1.0 Hz)，7.11 (1 H，td，J = 7.6，1.2 Hz)，3.72 (3 H，s)，3.03 – 2.92 (1 H，m)，1.20 (6 H，dd，J = 6.9，4.8 Hz)；$^{13}C$ NMR (126 MHz，DMSO-$d_6$) δ 165.6，165.4，155.3，153.1，

152.8，132.3，130.7，130.2，120.8，120.7，120.6，112.7，55.8，36.3，21.8，21.7。ESI–HRMS (正模式)$C_{16}H_{17}N_5O_3$ 之計算值：328.1404，實測值：m/z 328.1414 $[M+H]^+$。

【0175】 2-(4-乙氧基苯基)-9-已基-8-酮基嘌呤-6-甲醯胺(5p)

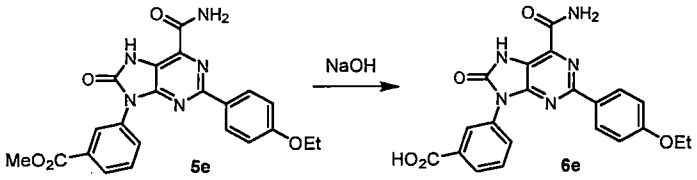



5p

【0176】 將一含有二胺基馬來腈(1 g，9.25 mmol)及異氰酸已酯(1.22 mL，8.35 mmol)於無水 THF (25 mL)之混合物於室溫攪拌 17 小時。將混合物於減壓下濃縮。將殘留之固體過濾出來，並用 $Et_2O$ 及 EtOAc 潤濕而得到脲化合物(1.77 g，90%產率)。$C_{11}H_{17}N_5O$；白色固體；TLC (EtOAc/已烷= 1：1) $R_f$ = 0.7；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 7.36 (1 H，s)，6.94 (2 H，s)，6.38 (1 H，s)，2.98–3.01 (2 H，m)，1.39 (2 H，s)，1.25 (6 H，s)，0.85–0.87 (3 H，m)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 154.6，125.3，117.2，114.4，91.8，40.2，31.0，29.6，26.0，22.1，13.9；ESI–HRMS $C_{11}H_{16}N_5O$ 之計算值：234.1355，實測值：m/z 234.1346 $[M-H]^-$。

【0177】 將一含有如上製備之脲化合物(1.7 g，7.23 mmol)，4-乙氧基苯甲醛(2.0 mL，14.5 mmol)，及三乙胺(1.06 mL，7.57 mmol)於 MeOH (25 mL)之混合物於室溫攪拌 25 小時。將混合物於減壓下濃縮，並用 $Et_2O$ 及 MeOH 潤濕。將殘留固體再次藉由急速色層分離法於矽膠管柱上用 MeOH/$CH_2Cl_2$ (1：20 至 1：9)洗提予以純化，而得到化合物 5p (1.02 g，37%產率)。$C_{20}H_{25}N_5O_3$；黃色固體；TLC (EtOAc/已烷= 1：1) $R_f$ = 0.5；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 11.45 (1 H，br)，8.48 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，8.43 (1 H，s)，7.90 (1 H，s)，7.011 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，4.10 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，3.89 (2 H，t，J = 6.8 Hz)，1.76 (2 H，t，J = 6.8 Hz)，1.36 (3 H，t，J = 7.2 Hz)，1.24–1.30 (6 H，m)，0.83 (3 H，t，J = 6.8 Hz)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 165.7，160.3，154.6，153.8，153.1，132.3，129.4，129.3 (2 ×)，119.0，114.2 (2 ×)，63.2，40.1，30.7，27.4，25.7，22.0，14.6，13.9；ESI–HRMS $C_{20}H_{24}N_5O_3$ 之計算值：382.1879，實測值：m/z 382.1890 $[M-H]^-$。

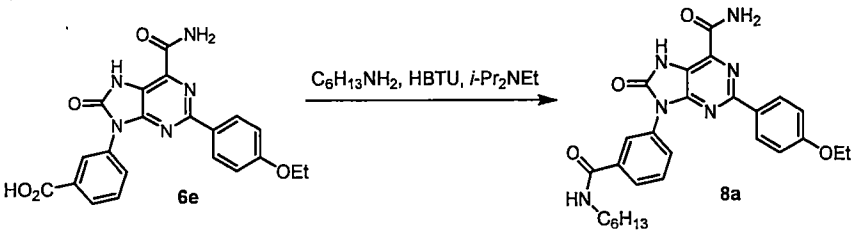
【0178】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(3-羧基)苯基-8-酮基嘌呤-6-甲醯胺(6e)




5e 6e

【0179】 於一含有酯 5e (100 mg，0.23 mmol)於吡啶(10 mL)之懸浮液中，加入 1 M $NaOH_{(aq.)}$ (1 mL)。將混合物於室溫攪拌 17 小時，其中之固體溶解。將混合物再攪拌 5 小時直到形成固體沉澱。將混合物於減壓下濃縮。將殘質溶解於甲醇中並藉由添加 1 M $HCl_{(aq)}$而酸化至 pH 1.0。於 4 °C 時，將懸浮液於 8000 rpm 予以離心達 15 分鐘，並將酸化合物 6e 收集呈橙色固體(74.8 mg，78%)。$C_{21}H_{17}N_5O_5$；橙色固體；mp = 343.7–345.6 °C；IR $\nu_{max}$ (KBr) 3446，2987，2913，2509，1750，1704，1600 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 11.72 (1 H，s)，8.47 (1 H，s)，8.41–8.34 (3 H，m)，8.02 (2 H，dd，J = 8.0，2.0 Hz)，7.93 (1 H，s)，7.73 (1 H，dd，J = 8.0，7.6 Hz)，6.98–6.95 (2 H，m)，4.07 (2 H，q，J = 6.8 Hz)，1.33 (3 H，t，J = 6.8 Hz)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 166.7，165.6，160.3，154.7，152.7，152.6，133.1，133.1，131.6，130.2，129.3 (4 ×)，128.4，126.9，119.3，114.2 (2 ×)，63.2，14.6；ESI–HRMS (負模式) $C_{21}H_{16}N_5O_5$ 之計算值：418.1151，實測值：m/z 418.1159 $[M-H]^-$。($C_{21}H_{15}N_5Na_2O_5 \cdot CH_3OH$) 之分析計算值：C，53.34；H，3.87；N，14.14。實測值：C，53.39；H，4.01；N，14.21。

【0180】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(3-己基胺基甲醯基)苯基-8-酮基嘌呤-6-甲醯胺(8a)

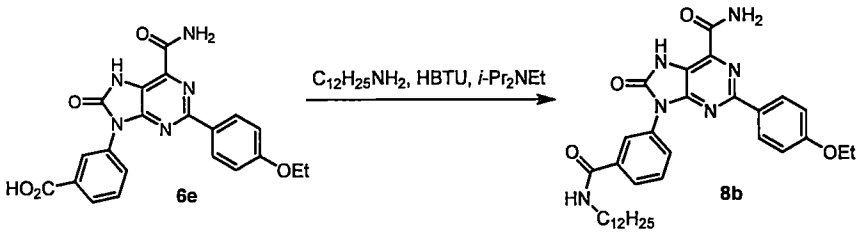



6e 8a

【0181】 於一含有酸 6e (42 mg，0.06 mmol)於無水 DMF (5 mL)之溶液中加入 N,N,N,N-四甲基-O-(1H-苯并三唑-1-基)鎓六氟磷酸酯(HBTU，28 mg，0.073 mmol)，N,N-二異丙基乙基胺(DIEA，18 μL，0.073 mmol) 及己基胺(110 μL，0.073 mmol)。於氬氣中，將混合物於室溫攪拌達 20 小時，且然後於減壓下濃縮。將

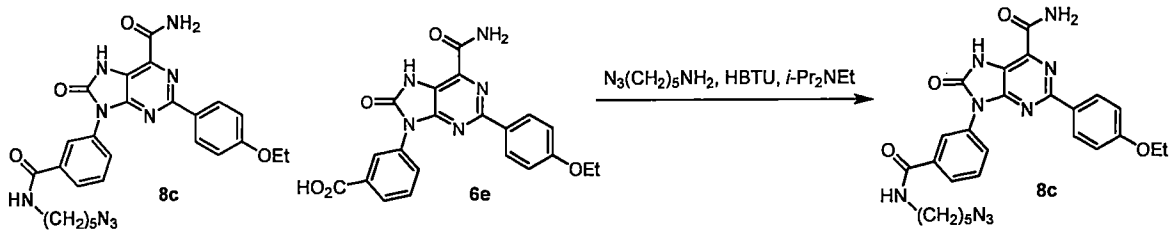
殘質用 $CH_2Cl_2$ 稀釋，並連續用 1 M $HCl_{(aq)}$、飽和 $NaHCO_{3(aq)}$及鹽水清洗。將有機相於 $MgSO_4$ 上乾燥，過濾，並藉由矽膠色層分離法($CH_2Cl_2$/MeOH = 19：1)予以純化，而得到想要的醯胺產物 8a (13 mg，46%產率)。$C_{27}H_{30}N_6O_4$；黃色固體；mp = 306.8–307.4 °C；TLC ($CH_2Cl_2$/MeOH= 9：1) $R_f$ = 0.50；IR $\nu_{max}$ (KBr) 3436，3301，3113，2966，2925，2844，1746，1704，1640，1594 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 11.73 (1 H，br，s)，8.55 (1 H，t，J = 5.6 Hz)，8.51 (1 H，br，s)，8.35 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，8.21 (1 H，s)，7.95–7.84 (3 H，m)，7.67 (1 H，t，J = 8.0 Hz)，6.96 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，4.07 (2 H，q，J = 6.8 Hz)，1.58–1.48 (2 H，m)，1.38–1.20 (11 H，m)，0.88–0.82 (3 H)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 165.9，165.6，160.5，155.0，152.9，135.7，133.3，133.0，129.4 (2 ×)，129.2，129.0，126.5，125.4，114.4 (2 ×)，63.4，31.2，29.2，26.3，22.2，14.7，14.1；ESI–HRMS (負模式) $C_{27}H_{31}N_6O_4$ 之計算值：501.2250，實測值：m/z 501.2251 $[M-H]^-$。

【0182】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(3-十二烷基胺基甲醯基)苯基-8-酮基嘌呤-6-甲醯胺(8b)



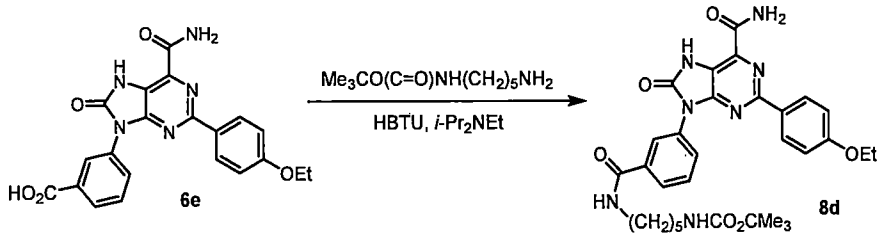

【0183】 藉由類似於 8a 之過程，將 6e (40 mg，0.10 mmol)與十二胺(22 mg，0.11 mmol)於室溫時於 HBTU (44 mg，0.11 mmol)及 DIEA (20 μL，0.11 mmol)存在之下進行縮合反應達 17 小時，而得到想要的醯胺產物 8b (16 mg，37%產率)。$C_{33}H_{42}N_6O_4$；黃色油；TLC ($CH_2Cl_2$/MeOH= 9：1) $R_f$ = 0.33；IR $\nu_{max}$ (KBr) 3461，3269，2958，2921，2844，1744，1697，1598 $cm^{-1}$；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 165.6，165.2，160.9，160.3，154.8，152.8，152.7，135.6，133.1，132.8，129.2 (2 ×)，128.9，128.7，126.3，125.2，114.1 (2 ×)，63.1，44.4，31.3，29.2，29.0，28.9，28.8，28.7，28.6，26.4，26.0，22.0，14.6，13.9；ESI–HRMS (負模式) $C_{33}H_{41}N_6O_4$ 之計算值：585.3189，實測值：m/z 585.3184 $[M-H]^-$

【0184】 2-(4-乙氧基苯基)-9-[3-(5-疊氮基戊基胺基甲醯基)]苯基-8-酮基嘌呤-6-甲醯胺(8c)




藉由類似於 8a 之過程，將 6e (25 mg，0.06 mmol)與 5-疊氮基戊胺(10 mg，0.072 mmol)於室溫時於 HBTU (27 mg，0.072 mmol)及 DIEA (13 μL，0.072 mmol)存在之下進行縮合反應達 18 小時，而得到想要的醯胺產物 8c (17 mg，54%產率)。$C_{26}H_{27}N_9O_4$；黃色固體；mp = 265.6–267.4 °C；TLC ($CH_2Cl_2$/MeOH = 19：1) $R_f$ = 0.38；IR $\nu_{max}$ (KBr) 3436，3298，2933，2864，2096，1746，1701，1654，1578 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 11.73 (1 H，s)，8.58 (1 H，t，J = 5.6 Hz)，8.48 (1 H，s)，8.36 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，8.21 (1 H，s)，7.93 (2 H，d，J = 7.6 Hz)，7.87 (1 H，d，J = 8.8 Hz)，7.68 (1 H，t，J = 8.0 Hz)，6.96 (2 H，d，J = 9.2 Hz)，4.07 (2 H，q，J = 6.8 Hz)，1.60–1.50 (4 H，m)，1.42–1.29 (9 H，m)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 165.6，165.2，160.3，154.8，152.7，135.5，133.0，132.8，129.2 (2 ×)，128.9，128.8，126.3，125.3，114.1 (2 ×)，63.1，50.6，28.5，27.9，23.6，14.6；ESI–HRMS (負模式)$C_{26}H_{26}N_9O_4$ 之計算值：528.2108，實測值：m/z 528.2131 $[M-H]^-$。

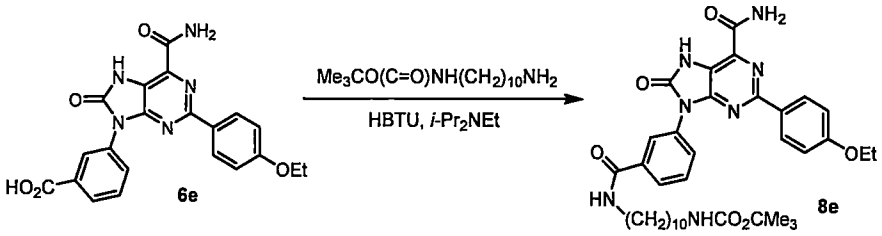
【0185】 2-(4-乙氧基苯基)-9-[3-(5-第三丁氧基羰基胺基)戊基胺基甲醯基]苯基-8-酮基嘌呤-6-甲醯胺(8d)




【0186】 藉由類似於 8a 之過程，將 1o (72 mg，0.17 mmol)與 5-(第三丁氧基羰基胺基)戊胺(70 mg，0.34 mmol)於室溫時於 HBTU (78 mg，0.21 mmol)及 DIEA (36 μL，0.21 mmol)存在之下進行縮合反應達 18 小時，而得到想要的醯胺產物 8d (63 mg，62%)。$C_{31}H_{37}N_7O_6$；黃色固體；mp = 182.2–183.1 °C；TLC ($CH_2Cl_2$/MeOH= 19：1) $R_f$ = 0.13；IR $\nu_{max}$ (KBr) 3356，2976，2932，2865，1684，1651，1597 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 11.70 (1 H，s，$N_7$-H)，8.52 (1 H，t，J = 5.2 Hz，NHBoc)，8.45 (1 H，s，醯胺)，8.32 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，

8.16 (1 H，s，醯胺)，7.88–7.84 (2 H，m)，7.83 (1 H，d，J = 8.8 Hz)，7.64 (1 H，dd，J = 8.0，7.6 Hz，H-5′)，6.94 (2 H，br d，J = 8.8 Hz)，6.71 (1 H，t，J = 5.2 Hz，醯胺)，4.03 (2 H，q，J = 6.8 Hz)，3.22 (2 H，t，J = 6.0 Hz)，2.84 (2 H，t，J = 6.8 Hz)，1.54–1.44 (2 H，m)，1.40–1.21 (16 H，m)；$^{13}$C NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 165.6，165.2，160.3，155.6，154.8，152.7，152.7，135.6，133.1，132.8，129.2 (2 ×)，128.9，126.3，125.3，119.2，114.1 (2 ×)，77.3，63.2，29.2，29.0，28.8，28.2 (3 ×)，23.7，14.7；ESI–HRMS (負模式) $C_{29}H_{36}N_7O_6$ 之計算值：602.2727，實測值：m/z 602.2714 [M – H]$^-$。($C_{29}H_{37}N_7O_6 \cdot 2\ H_2O$)之分析計算值：C，58.20；H，6.46；N，15.33。實測值：C，58.51；H，6.05；N，15.22。

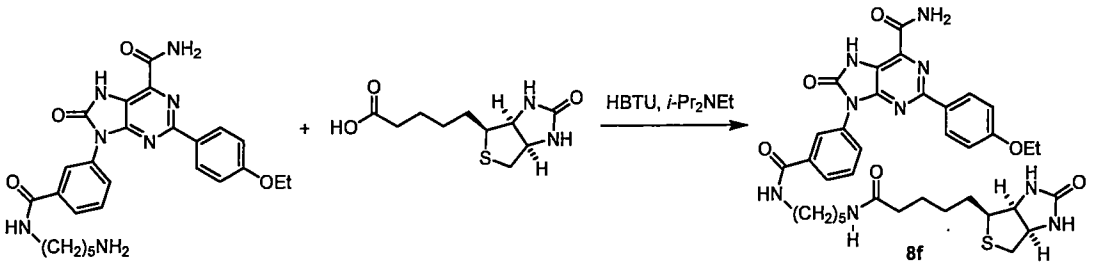
【0187】 2-(4-乙氧基苯基)-9-[3-(10-第三丁氧基羰基胺基)癸基胺基甲醯基]苯基-8-酮基嘌呤-6-甲醯胺(8e)




【0188】 藉由類似於 8a 之過程，將 6e (72 mg，0.17 mmol) 與 10-(第三丁氧基羰基胺基)癸胺 (27 mg，0.10 mmol)於室溫時於 HBTU (37 mg，0.10 mmol)及 DIEA (17 μL，0.10 mmol)存在之下進行縮合反應達 18 小時，而得到想要的醯胺產物 8e (26 mg，56%產率)。$C_{36}H_{47}N_7O_6$；黃色固體；mp = 257.3–258.4 °C；TLC ($CH_2Cl_2$/MeOH= 9：1) $R_f$ = 0.38；IR $\nu_{max}$ (KBr) 3440，3350，3289，2987，2934，2860，1735，1686，1663，1637 cm$^{-1}$；$^1$H NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 11.72 (1 H，br，s)，8.55 (1 H，t，J = 5.2 Hz)，8.47 (1 H，s)，8.36 (2 H，d，J = 8.4 Hz)，8.21 (1 H，s)，7.93 (2 H，d，J = 8.4 Hz)，7.87 (1 H，d，J = 8.0 Hz)，7.68 (1 H，t，J = 8.0 Hz)，6.95 (2 H，t，J = 8.8 Hz)，6.70 (1 H，br，s)，4.06 (2 H，q，J = 6.4 Hz)，2.86 (4 H，d，J = 6.8 Hz)，1.52 (3 H，t，J = 6.4 Hz)，1.39–1.17 (24 H，m)；$^{13}$C NMR (125 MHz，DMSO-$d_6$) δ 165.6，165.2，160.3，155.6，154.8，152.8，152.7，135.6，133.1，132.8，129.2 (2 ×)，128.9，128.7，126.3，125.2，119.2，114.1 (2 ×)，77.2，63.1，29.4，29.2，29.0，29.0，28.9，28.8，28.7，28.5，28.2

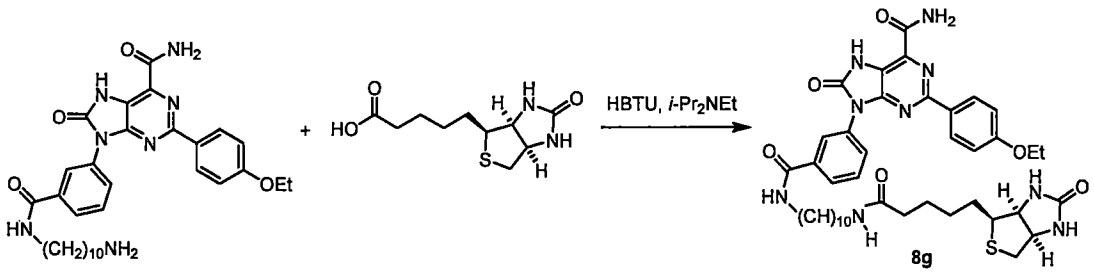
(3 ×)，26.5，26.2，26.0，14.6 ；ESI–HRMS $C_{36}H_{46}N_7O_6$ 之計算值：674.3666，實測值：m/z 674.3667 $[M + H]^+$。

【0189】 生物素附著化合物(8f)



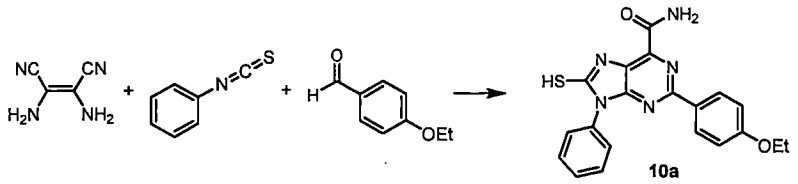

【0190】 將一含有 8d (63 mg，0.11 mmol)及 TFA (2 mL)於 $CH_2Cl_2$ (2 mL)之溶液於室溫攪拌 1 小時，且然後，將其於減壓下濃縮而得到相對應的胺。於一含有如上製備之胺化合物於無水 DMF (5 mL)之溶液中，將 HBTU (43 mg，0.11 mmol)，DIEA (27 μL，0.11 mmol)及一含有 D-(+)-生物素 (28 mg，0.11 mmol)於無水 DMF (3 mL)之溶液加入。在氬氣壓下，將混合物於室溫攪拌 24 小時，且然後，將其於減壓下濃縮。將甲醇(10 mL)加入，並於 4 °C 時，將混合物於 8000 rpm 予以離心 15 分鐘。將生物素附著化合物 8f 收集呈黃色固體(48 mg，73%產率)。$C_{36}H_{43}N_9O_6S$；mp = 223.4–224.1 °C (分解)；$[\alpha]^{25}_D$ = +272 (DMSO，c = 1)；IR $\nu_{max}$ (KBr) 3297，2930，2860，1736，1697，1598 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 11.74 (1 H，s)，8.56 (1 H，t，J = 5.6 Hz)，8.50 (1 H，s)，8.35 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，8.21 (1 H，s)，7.94 (1 H，s，H-2′)，7.92 (1 H，d，J = 8.0 Hz)，7.87 (1 H，d，J = 8.8 Hz)，7.76–7.65 (2 H，m)，6.96 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，6.40 (1 H，s，生物素-NH)，6.33 (1 H，s，生物素-NH)，4.32–4.25 (1 H，m)，4.13–4.03 (3 H，m)，3.30–3.23 (2 H，m)，3.10–2.98 (3 H，m)，2.82–2.76 (1 H，m)，2.56 (1 H，d，J = 12.4 Hz)，2.02 (2 H，t，J = 7.6 Hz)，1.64–1.37 (8 H，m)，1.37–1.20 (7 H，m)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 171.8，165.6，165.3，162.7，160.3，154.7，152.7，135.5，133.1，132.9，129.2 (2 ×)，129.0，128.8，126.3，125.3，114.1 (2 ×)，63.2，61.0，59.2，55.4，39.8，38.3，35.2，28.9，28.8，28.2，28.0，25.3，23.9，14.6；ESI–HRMS (負模式) $C_{36}H_{44}N_9O_6S$ 之計算值：730.3135，實測值：m/z 730.3154 $[M + H]^+$。($C_{36}H_{43}N_9O_6S \cdot 2½\ H_2O$)之分析計算值：C，55.80；H，6.24；N，16.27；S，4.14。實測值：C，56.03；H，6.07；N，15.78；S，4.56。

【0191】 生物素附著化合物(8g)




【0192】 將一含有化合物 8e (48 mg，0.08 mmol)及 TFA (2 mL)於 $CH_2Cl_2$ (2 mL)之溶液於室溫攪拌 1 小時，且然後於減壓下濃縮而得到相對應的胺化合物。於一含有如上製備之胺化合物於無水 DMF (5 mL)之溶液中加入 HBTU (37 mg，0.098 mmol)，DIEA (60 μL，0.24 mmol)及一含有 D-(+)-生物素 (28 mg，0.11 mmol)於無水 DMF (3 mL)之溶液。於氬氣中，將混合物於室溫攪拌 24 小時，且然後於減壓下濃縮。將甲醇(10 mL)加入，並於 4 °C 時，將混合物於 8000 rpm 離心達 15 分鐘。將生物素附著化合物 8g 收集呈黃色固體(25 mg，45%產率)。$C_{41}H_{53}N_9O_6S$；mp = 243.4–235.8 °C (分解)；$[\alpha]^{25}_D$ = +0.29 (DMSO，c = 1)；IR $\nu_{max}$ (KBr) 3448，3293，2925，2853，1696，1641，1560 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 9.06 (1 H，s)，8.49 (1 H，t，J = 4.8 Hz)，8.35 (1 H，s)，8.21 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，7.97 (1 H，d，J = 7.6 Hz)，7.75 (1 H，d，J = 8.0 Hz)，7.71 (1 H，d，J = 5.2 Hz)，7.58 (2 H，t，J = 8.0 Hz)，6.92 (2 H，d，J = 8.4 Hz)，6.40 (1 H，s)，6.34 (1 H，s)，4.32–4.25 (1 H，m)，4.14–4.08 (1 H，m)，4.05 (2 H，q，J = 6.7 Hz)，3.29–3.23 (2 H，m)，3.16 (1 H，s，br)，3.10–3.03 (1 H，m)，3.02–2.94 (2 H，m)，2.84 (1 H，s，br)，2.79 (1 H，dd，J = 15.3，5.2 Hz)，2.56 (1 H，d，J = 12.4 Hz)，2.02 (2 H，t，J = 7.2 Hz)，1.64–1.40 (6 H，m)，1.38–1.17 (17 H，m)；$^{13}C$ NMR (125 MHz，DMSO-$d_6$) δ 171.7，166.4，165.9，162.7，161.0，158.9，155.3，149.7，137.9，136.1，135.5，135.2，131.7，130.7，128.2 (2 ×)，128.0，127.1，124.1，123.7，113.8 (2 ×)，63.0，61.0，59.2，55.4，40.1，39.9，39.8，39.6，38.3，35.2，29.2，29.0，28.8，28.7，28.2，26.5，26.4，25.3，14.7；ESI–HRMS $C_{41}H_{54}N_9O_6S$ 之計算值：800.3918，實測值：m/z 800.3924 $[M + H]^+$。

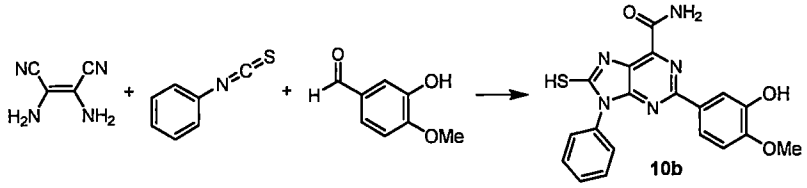
【0193】 2-(4-乙氧基苯基)-9-苯基-8-巯基嘌呤-6-甲醯胺(10a)




10a

【0194】 在氬氣壓下，將一含有二胺基馬來腈(108 mg，1.0 mmol)及苯基異硫代氰酸酯(0.125 mL，1.05 mmol)於無水 THF(10 mL)之混合物於室溫攪拌 22 小時，且然後於於減壓下濃縮。將甲醇(10 mL)添加至殘留固體，並將混合物再攪拌 4 小時。於甲醇性溶液中添加 4-乙氧基苯甲醛(146 μL，1.05 mmol)及三乙胺(146 μL，1.05 mmol)。將混合物於室溫攪拌 24 小時，並於減壓下濃縮。將殘留固體連續用 $Et_2O$ 及 MeOH 清洗而得到化合物 10a (174 mg，22%產率)。$C_{20}H_{17}N_5O_2S$；黃色固體；mp = 321.2–321.8 °C (分解)；IR $\nu_{max}$ (KBr) 3413，3059，2977，2643，1683，1659，1597，1593，1580 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 13.17(1 H，s)，8.56 (1 H，br，s)，8.31 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，8.00 (1 H，br，s)，7.64–7.52 (5 H，m)，6.96 (2 H，dt，J = 9.2，2.8 Hz)，4.06 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，1.33 (3 H，t，J = 6.8 Hz)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 173.5，165.1，160.5，156.3，155.1，135.0，133.7，129.5 (4 ×)，128.9，128.8 (2 ×)，128.6 (2 ×)，114.2 (2 ×)，63.2，14.5；ESI–HRMS $C_{20}H_{18}N_5O_2S$ 之計算值：392.1181，實測值：m/z 392.1180 $[M + H]^+$。

【0195】 2-(3-羥基-4-甲氧基苯基)-8-巰基-9-苯基嘌呤-6-甲醯胺(10b)

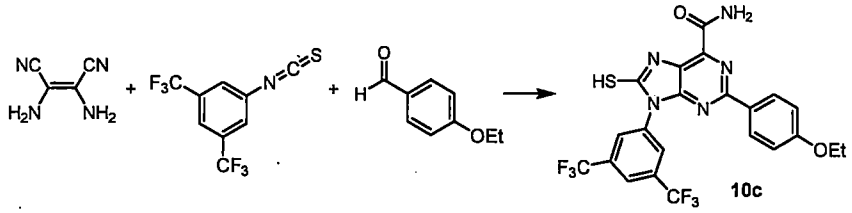



10b

【0196】 在氬氣壓下，將一含有二胺基馬來腈(108 mg，1.0 mmol)及苯基異硫代氰酸酯(0.13 mL，1.05 mmol)於無水 THF(10 mL)之溶液於室溫攪拌 16 小時。將混合物於減壓下濃縮。將甲醇(10 mL)添加至殘留固體，並將混合物再攪拌 4 小時。將含有如上製備之硫代脲中間體 3-羥基-4-甲氧基苯甲醛(159 mg，1.05 mmol)及三乙胺(146 μL，1.05 mmol)的溶液於室溫攪拌 24 小時，並於減壓下濃縮。將殘留固體連續用 $Et_2O$ 及 MeOH 清洗而得到化合物 10b (97 mg，25%產率)。$C_{19}H_{15}N_5O_3S$；黃色固體；mp = 368.9–369.7 °C (分解)；IR $\nu_{max}$ (KBr) 3416，3046，2938，2835，1677，1655，1583，1571 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$)

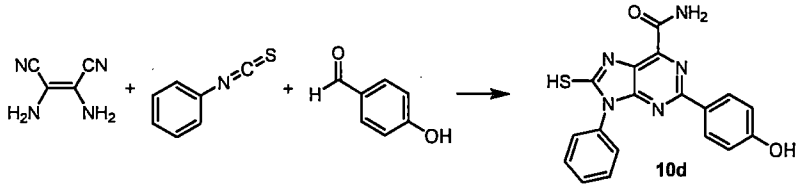
δ 13.18 (1 H，s)，9.06 (1 H，s)，8.46 (1 H，s)，8.02 (1 H，s)，7.92 (1 H，dd，J = 8.6，2.0 Hz)，7.73 (1 H，d，J = 2.0 Hz)，7.64–7.52 (5 H，m)，6.95 (1 H，d，J = 8.6 Hz)，3.80 (3 H，s)；$^{13}$C NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 173.4，165.2，156.6，155.1，149.9，146.2，135.0，133.8，129.3，129.0 (2 ×)，128.7 (2 ×)，120.9，119.8，114.8，111.6，55.6。ESI–HRMS (負模式) $C_{19}H_{14}N_5O_3S$ 之計算值：392.0817，實測值：m/z 392.0816 $[M-H]^-$。

【0197】 9-(3,5-聯(三氟甲基)苯基)-2-(4-乙氧基苯基)-8-巰基嘌呤-6-甲醯胺(10c)




【0198】 於 0 °C 時，於一含有二胺基馬來腈(200 mg，1.85 mmol)於無水 THF (10 mL)之溶液中加入 3,5-聯(三氟甲基)苯基異硫代氰酸酯(0.35 mL，1.94 mmol)。將混合物於室溫攪拌 20 小時，於減壓下濃縮，且藉由急速色層分離法於矽膠管柱上用 EtOAc/己烷(1：4)洗提予以純化，而得到硫代脲化合物(151 mg，22%產率)。將含有如上製備之硫代脲化合物(50 mg，0.13 mmol)，4-乙氧基苯甲醛(14 μL，0.14 mmol)及三乙胺(19 μL，0.14 mmol)於 MeOH (1 mL)之混合物於室溫攪拌 14 小時。將混合物於減壓下濃縮，並將殘留固體連續用 $Et_2O$ 及 MeOH 清洗而得到化合物 10c (39 mg，56%產率)。$C_{22}H_{15}F_6N_5O_2S$；淺黃色固體；mp 299–301 °C；$^1$H NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 13.49 (1 H，br)，8.63 (1 H，br)，8.52 (2 H，s)，8.32–8.34 (3 H，m)，8.06 (1 H，br)，6.98 (2 H，d，J = 8.4 Hz)，4.08 (2 H，q，J = 6.8 Hz)，1.34 (3 H，t，J = 6.8 Hz)；ESI–HRMS $C_{22}H_{14}F_6N_5O_2S$ 之計算值：526.0772，實測值：m/z 526.0781 $[M-H]^-$。

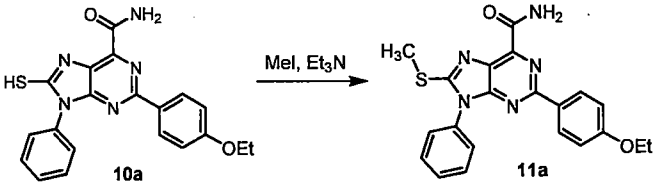
【0199】 2-(4-羥基苯基)-8-巰基-9-苯基嘌呤-6-甲醯胺(10d)




【0200】 將一含有二胺基馬來腈(200 mg，1.85 mmol)及苯基異硫代氰酸酯(0.23 mL，1.93 mmol)於無水 THF(10 mL)之溶液於室溫攪拌 21 小時。將混合物

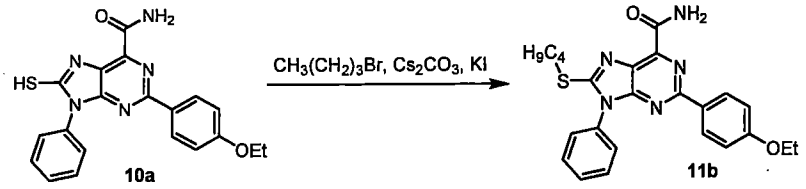
於減壓下濃縮而得到呈暗褐色固體之硫代脲中間體。將一含有如上製備之硫代脲中間體，4-羥基苯甲醛 (0.38 mL，3.8 mmol)及三乙胺(0.27 mL，2.0 mmol)於MeOH (10 mL)之混合物於室溫攪拌 65 小時。將混合物於減壓下濃縮，並將殘留固體連續用 $Et_2O$、$CH_2Cl_2$、MeOH、THF、$CH_3CN$、丙酮及 EtOH 清洗而得到化合物 10d。$C_{18}H_{13}N_5O_2S$；褐色固體；mp 361–363 °C；TLC ($CH_2Cl_2$/MeOH = 20：1) $R_f$ = 0.1；IR $\nu_{max}$ (純) 3445，1684，1589，1501，1448，1395，1334，1239，1163，844，768，699 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 13.17 (1 H，br)，9.87 (1 H，br)，8.52 (1 H，br)，8.23 (2 H，d，J = 8.4 Hz)，8.02 (1 H，br)，7.54–7.64 (5 H，m)，6.80 (2 H，d，J = 8.4 Hz)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 173.4，165.2，159.8，156.7，155.1，135.0，133.8，129.6 (2 ×)，128.9 (3 ×)，128.6 (3 ×)，127.4，115.2 (2 ×)；ESI–HRMS $C_{18}H_{12}N_5O_2S$ 之計算值：362.0712，實測值：m/z 362.0728 $[M - H]^-$。

【0201】 2-(4-乙氧基苯基)-8-(甲基硫代)-9-苯基嘌呤-6-甲醯胺(11a)



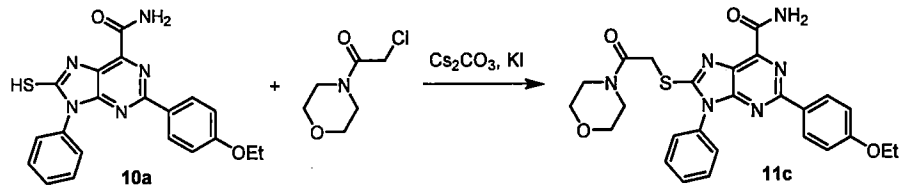

【0202】 於 0 °C 時，於一含有巰基嘌呤化合物 10a (48 mg，0.12 mmol)於無水DMF (10 mL)之溶液中加入三乙胺(24 μL，0.17 mmol)，及碘代甲烷(20 μL，0.32 mmol)。將混合物回暖至室溫，攪拌 18 小時，且然後於減壓下濃縮。將混合物過濾，並連續用 EtOAc、1 M $HCl_{(aq)}$、$H_2O$，$NaHCO_{3(sat.)}$、$H_2O$、冷 EtOH 及 $Et_2O$ 清洗而得到該甲基化之化合物 11a (38 mg，78%產率)。$C_{21}H_{19}N_5O_2S$；白色固體；mp = 309.7–311.0 °C (分解)；IR $\nu_{max}$ (KBr) 3412，3293，3054，2990，1659，1609，1597，1577 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 8.45(1 H，br，s)，8.30(2 H，dt，J = 9.6，2.8 Hz)，8.01 (1 H，br，s)，7.71–7.61 (5 H，m)，6.99 (2 H，dt，J = 9.6，2.8 Hz)，4.07 (2 H，q，J = 6.8 Hz)，3.30 (3 H，s)，1.33 (3 H，t，J = 6.8 Hz)；$^{13}C$ NMR (125 MHz，DMSO-$d_6$) δ 164.7，160.4，159.0，157.2，156.3，143.9，132.7，129.8，129.8，129.7，129.5 (2 ×)，129.4 (2 ×)，127.4 (2 ×)，114.3 (2 ×)，63.2，14.6，13.9；ESI–HRMS $C_{21}H_{20}N_5O_2S$ 之計算值：406.1338，實測值：m/z 406.1339 $[M + H]^+$。

【0203】 8-(丁基硫代)-2-(4-乙氧基苯基)-9-苯基嘌呤-6-甲醯胺(11b)




【0204】 於 0 °C 時。於一含有巰基嘌呤化合物 10a (40 mg，0.10 mmol)於無水 DMF (10 mL)之溶液中加入 $Cs_2CO_3$ (36 mg，0.11 mmol)，KI (4 mg，0.024 mmol)及 1-溴丁烷(22 μL，0.20 mmol)。將混合物回暖至室溫，攪拌達 21 小時，且然後於減壓下濃縮。將殘留固體連續用 EtOAc、1 M $HCl_{(aq)}$、$H_2O$、$NaHCO_{3(sat.)}$、$H_2O$、冷 EtOH 及 $Et_2O$ 清洗而得到化合物 11b (34 mg，50%產率)。$C_{24}H_{25}N_5O_2S$；白色固體；mp = 276.7–277.1 °C；IR $\nu_{max}$ (KBr) 3359，3138，3060，2970，2930，2868，1700，1599，1577 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 8.44 (1 H，s)，8.29 (2 H，d，J = 8.4 Hz)，8.02 (1 H，s)，7.72-7.60 (5 H，m)，6.98 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，4.07 (2 H，q，J = 6.8 Hz)，3.41 (2 H，t，J = 7.2 Hz)，1.75 (2 H，quint，J = 7.2 Hz)，1.48-1.36 (2 H，m)，1.36-1.30 (3 H，m)，0.91 (3 H，t，J = 7.2 Hz)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 164.6，160.4，158.3，157.0，156.3，143.9，132.7，129.7 (4 ×)，129.4，129.4 (2 ×)，127.5 (2 ×)，114.3 (2 ×)，63.2，31.0，30.5，21.2，14.5，13.4；ESI–HRMS $C_{24}H_{26}N_5O_2S$ 之計算值：448.1807，實測值：m/z 448.1800 $[M + H]^+$。

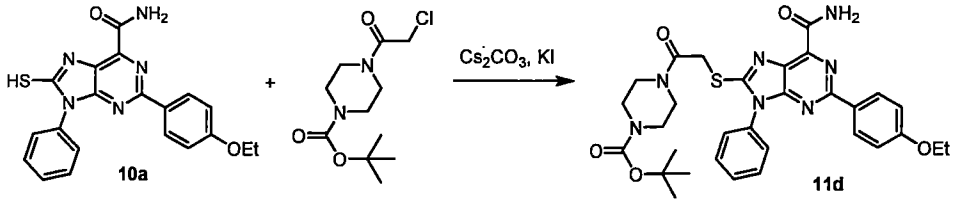
【0205】 2-(4-乙氧基苯基)-8-[(嗎啉基羰基)甲基硫代]-9-苯基嘌呤-6-甲醯胺(11c)




【0206】 藉由類似於 11b 之過程，巰基嘌呤化合物 10a (96 mg，0.25 mmol)與 2-氯-1-嗎啉基乙酮(60 mg，0.37 mmol)於室溫時，於 $Cs_2CO_3$ (96 mg，0.29 mmol)及 KI (8 mg，0.048 mmol)存在之下進行 16 小時之反應，可得到想要的 S-經取代之產物 11c (124 mg，97%)。$C_{26}H_{26}N_6O_4S$；粉紅色固體；mp = 167.3–168.9 °C (分解)；IR $\nu_{max}$ (KBr) 3378，3199，2970，2904，2864，1641，1578 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 8.44 (1 H，s)，8.30 (2 H，d，J = 9.2 Hz)，8.05 (1 H，s)，

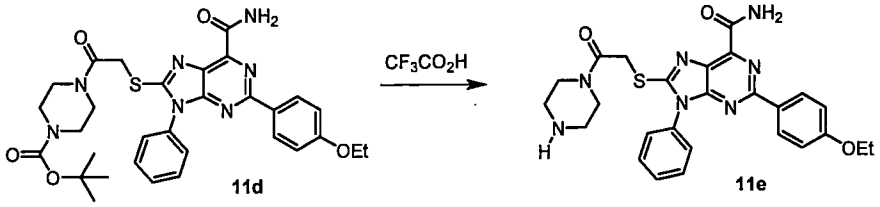
7.74–7.61 (5 H，m)，6.99 (2 H，d，J = 9.2 Hz)，4.52 (2 H，s)，4.07 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，3.66 (4 H，s)，3.55 (2 H，d，J = 4.4 Hz)，3.46 (2 H，d，J = 4.4 Hz)，1.33 (3 H，d，J = 4.4 Hz)；$^{13}$C NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 165.3，164.6，160.4，157.7，157.0，156.5，144.1，132.6，129.8 (3 ×)，129.6，129.5 (2 ×)，129.3，127.4 (2 ×)，114.3 (2 ×)，66.0，65.9，63.2，46.0，42.1，35.2，14.6；ESI–HRMS $C_{26}H_{27}N_6O_4S$ 之計算值：541.1634，實測值：m/z 541.1627 $[M + H]^+$。

【0207】 2-(4-乙氧基苯基)-9-苯基-8-{[(4-第三丁氧羰基)六氫吡啡并羰基]甲基硫代}嘌呤-6-甲醯胺(11d)



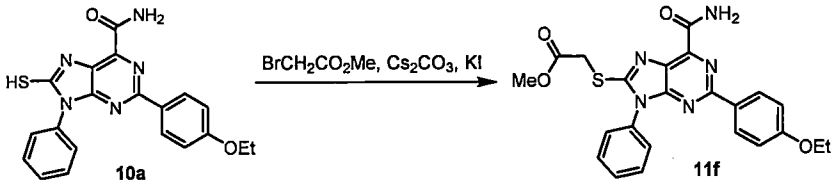

【0208】 藉由類似於化合物 11b 之過程，巰基嘌呤化合物 10a (78 mg，0.20 mmol)與 4-(2-氯乙醯基)六氫吡啡-1-羧酸第三丁酯(78 mg，0.30 mmol)於 $Cs_2CO_3$ (72 mg，0.22 mmol)及 KI (7 mg，0.04 mmol)存在之下於室溫進行 16 小時之反應，可得到想要之 S-經取代之產物 11d (76 mg，62%)。$C_{29}H_{35}N_7O_5S$；白色固體；mp = 225.6–226.5 °C (分解)；IR $\nu_{max}$ (KBr) 3384，3165，3058，2977，2922，1707，1667，1652，1588，1577 $cm^{-1}$；$^1$H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.27 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，7.60–7.49 (5 H，m)，6.86 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，6.70 (1 H，br，s)，4.50 (2 H，s)，4.02 (2 H，q，J = 6.8 Hz)，3.67 (2 H，d，J = 4.8 Hz)，3.57 (2 H，d，J = 5.2 Hz)，3.50 (2 H，d，J = 4.8 Hz)，3.41 (2 H，d，J = 5.2 Hz)，2.32 (1 H，br，s)，1.43 (9 H，s)，1.38 (3 H，t，J = 6.8 Hz)；$^{13}$C NMR (100 MHz，$CDCl_3$) δ 165.8，165.6，160.9，158.6，157.4，154.4，142.1，132.5，130.1，129.7 (4 ×)，129.6 (2 ×)，129.4，127.0 (2 ×)，114.2 (2 ×)，80.3，63.4，46.0 (2 ×)，42.0 (2 ×)，36.2，28.2 (3 ×)，14.7；ESI–HRMS $C_{29}H_{36}N_7O_5S$ 之計算值：618.2499，實測值：m/z 618.2486 $[M + H]^+$。

【0209】 2-(4-乙氧基苯基)-9-苯基-8-[(六氫吡啡并羰基)甲基硫代]嘌呤-6-甲醯胺(11e，呈三氟醋酸鹽)




【0210】 將一含有化合物 11d (63 mg，0.11 mmol)及 TFA (2 mL)於 $CH_2Cl_2$ (2 mL)之溶液於室溫攪拌 1 小時，且然後於減壓下濃縮而得到相對應之呈 TFA 鹽的胺 11e。$C_{28}H_{28}F_3N_7O_5S$；黃色固體；mp = 242.9–243.5 (分解)；IR $\nu_{max}$ (KBr) 3473，3367，2974，2933，1777，1669，1601，1574 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 8.80 (2 H，br，s)，8.47 (1 H，s)，8.31 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，7.93 (1 H，s)，7.76–7.65 (5 H，m)，6.99 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，4.56 (2 H，s)，4.07 (2 H，q，J = 6.8 Hz)，3.88 (2 H，br，s)，3.67 (2 H，br，s)，3.26 (2 H，br，s)，3.10 (2 H，br，s)，1.33 (3 H，t，J = 6.8 Hz)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 165.7，164.8，160.5，158.7，158.3，158.0，157.6，157.0，156.4，144.2，132.6，129.9 (2 ×)，129.5 (2 ×)，129.3，127.4 (2 ×)，114.3 (2 ×)，63.2，42.8，42.8，42.6，34.9，14.5；ESI–HRMS $C_{26}H_{28}N_7O_3S$ 之計算值：518.1974，實測值：m/z 518.1992 $[M + H]^+$。

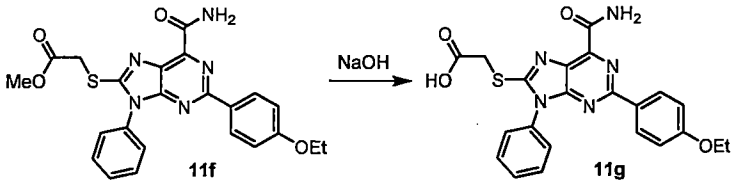
【0211】 2-(4-乙氧基苯基)-8-(甲氧基羰基甲基硫代)-9-苯基嘌呤-6-甲醯胺 (11f)




【0212】 藉由類似於化合物 11b 之過程，化合物 10a (96 mg，0.25 mmol)與溴醋酸甲酯(35 μL，0.37 mmol)於 $Cs_2CO_3$ (96 mg，0.29 mmol)及 KI (8 mg，0.05 mmol)存在之下於室溫時進行反應達 23 小時，可得到想要的 S-經取代之產物 11f (92 mg，62%)。$C_{23}H_{21}N_5O_4S$；白色固體；mp = 237.6–239.0 °C (分解)；IR $\nu_{max}$ (KBr) 3391，3191，2991，2942，1743，1663，1577 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 8.45 (1 H，s)，8.29 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，8.16 (1 H，s)，7.75–7.62 (5 H，m)，7.00 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，4.33 (2 H，s)，4.07 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，3.71 (3 H，s)，1.33 (3 H，t，J = 7.2 Hz)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 168.6，164.2，160.5，157.0 (2 ×)，156.9 (2 ×)，156.7，155.1 (2 ×)，144.1 (2 ×)，132.4，130.0，

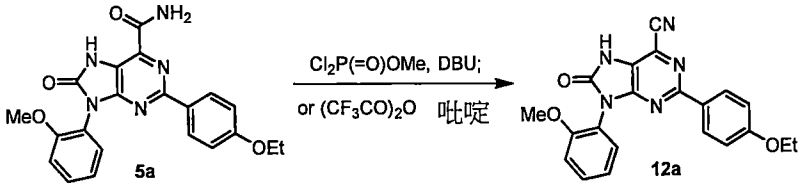
129.9，129.5，129.3，127.3，114.3，63.2，52.9，33.5，14.5；ESI–HRMS $C_{23}H_{22}N_5O_4S$ 之計算值：464.1393，實測值：m/z 464.1375 $[M + H]^+$。

【0213】 8-(羧基甲基硫代)-2-(4-乙氧基苯基)-9-苯基嘌呤-6-甲醯胺(11g，呈鈉鹽)




【0214】 於一含有酯 11f (60 mg，0.23 mmol)於吡啶(10 mL)之懸浮液中加入 1 M $NaOH_{(aq.)}$ (3 mL)。將混合物於室溫攪拌 17 小時，其中之固體溶解。將混合物於減壓下濃縮。於殘質中加入乙醇，並於 4 °C 時，將懸浮液於 8000 rpm 予以離心達 15 分鐘三次。該酸化合物 11g 收集呈粉紅色固體(42 mg，69%)。$C_{22}H_{18}N_5NaO_4S$；mp = 216.1–217.2 °C (分解)；IR $\nu_{max}$ (KBr) 3594，3173，3085，2958，2835，1719，1678，1648，1585 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 8.53 (1 H，s)，8.29 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，8.06 (1 H，s)，7.73–7.61 (5 H，m)，6.98 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，4.07 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，3.89 (2 H，s)，1.33 (3 H，t，J = 7.2 Hz)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 167.7，164.8，160.6，160.3，157.0，156.0，142.8，132.9，130.0，129.8，129.7，129.6，129.5 (2 ×)，129.4 (2 ×)，127.5 (2 ×)，114.2 (2 ×)，63.2，14.6；ESI–HRMS $C_{22}H_{19}N_5NaO_4S$ 之計算值：472.1055，實測值：m/z 472.1042 $[M + H]^+$。

【0215】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-酮基嘌呤-6-甲腈 (12a)

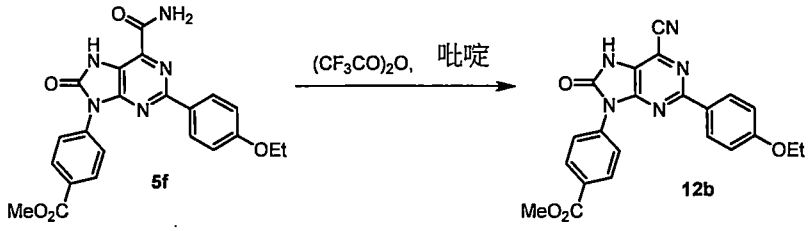



【0216】 將一含有醯胺化合物 5a (165 mg，0.41 mmol)及 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU) (0.17 mL，1.22 mmol)於無水吡啶(3.5 mL)之混合物於室溫攪拌 10 分鐘。將二氯磷酸甲酯(83 μL，0.79 mmol)加入，並將混合物於室溫攪拌 72 小時。將混合物於減壓下濃縮，且藉由急速色層分離法於矽膠管柱上用 EtOAc/己烷(1：2)洗提予以純化，而得到腈化合物 12a (75 mg，47%產率)。

【0217】 或者，將一含有化合物 5a (1.18 g，3.0 mmol)及三氟醋酸酐(0.63 mL，4.51 mmol)於吡啶(24 mL)之混合物於 0 °C 攪拌 2 小時。之後，將另一批三氟醋酸酐(0.63 mL，4.51 mmol)加入。將混合物於 0 °C 再攪拌 1 小時。將溶液於減壓下濃縮，用 $Et_2O$ 潤濕，並用 $CH_2Cl_2$ 及 $H_2O$ 萃取。將有機相於 $MgSO_4$ 上乾燥，過濾，並濃縮而得到化合物 12a (1.06 g，91%產率)。化合物 3a 之純度為 96.3%，如藉由 HPLC 在 Platisil Silica 管柱所示(Dikma，4.6 × 250 mm，5 μm 粒徑)，$t_R$ = 19.8 分鐘 (EtOAc/已烷= 1：2) 於 1.0 mL/min 之流速。

【0218】 12a：$C_{21}H_{17}N_5O_3$；白色固體；mp 288–290 °C；TLC (EtOAc/已烷= 1：2) $R_f$ = 0.2；IR $\nu_{max}$ (純) 3227，2365，2349，2251，1756，1601，1151，1474，1405，1258，1168，1004，849，780，751，673 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 8.04 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，7.54–7.58 (1 H，m)，7.47 (1 H，dd，J = 6.0，1.6 Hz)，7.30 (1 H，d，J = 8.4 Hz)，7.16 (1 H，t，J = 7.6 Hz)，7.00 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，4.05 (2 H，q，J = 7.2 Hz )，3.76 (3 H，s)，1.32 (3 H，t，J = 7.2 Hz)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 160.6，156.5，155.2，152.8，152.3，131.1，129.9，128.8 (2 ×)，128.5，124.4，120.7，119.9，114.6，114.5 (2 ×)，114.0，112.9，63.2，55.9，14.5；ESI–HRMS $C_{21}H_{18}N_5O_3$ 之計算值：388.1404，實測值：m/z 388.1404 $[M + H]^+$。

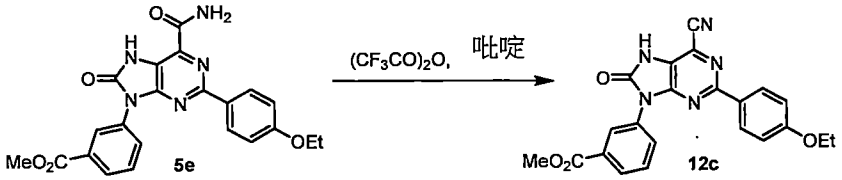
【0219】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(4-甲氧基羰基苯基)-8-酮基嘌呤-6-甲腈 (12b)




【0220】 將一含有醯胺化合物 5f (216 mg，0.50 mmol)及三氟醋酸酐 (0.20 mL，1.4 mmol)於吡啶(6 mL)之混合物於室溫攪拌 3 小時。將混合物用 $H_2O$ 予以驟冷，並於減壓下濃縮。將殘質用 $H_2O$ 及 $CH_2Cl_2$ 萃取。將有機相於 $MgSO_4$ 上乾燥，過濾，於減壓下濃縮，且藉由急速色層分離法於矽膠管柱上予以純化(己烷/EtOAc = 1：1)而得到化合物 12b (116 mg，56%產率)。$C_{22}H_{17}N_5O_4$；黃色固體；mp = 311.1–312.2 °C；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 8.18 (2 H，d，J = 8.0 Hz)，8.11 (2 H，d，J = 8.4 Hz)，7.92 (2 H，d，J = 8.4 Hz)，6.98 (2 H，d，J = 8.4 Hz)，4.05 (2 H，q，J = 7.6 Hz)，3.91 (3 H，s)，1.33 (3 H，t，J = 6.8 Hz)；$^{13}C$ NMR

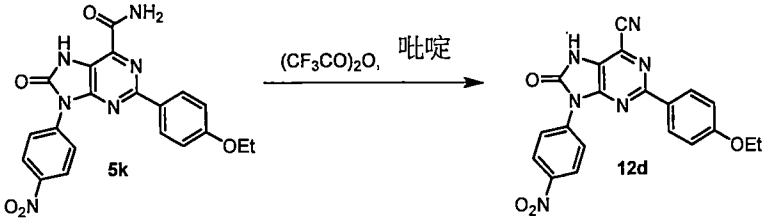
(100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 165.6，160.6，156.3，152.0，136.3，129.8 (2 ×)，128.9 (2 ×)，128.8，128.4，125.6 (2 ×)，124.4，114.5 (2 ×) ，114.4 (2 ×)，114.3，63.2，52.2，14.4；ESI–HRMS (負模式) $C_{22}H_{16}N_5O_4$ 之計算值：414.1202，實測值：m/z 414.1182 $[M-H]^-$。

【0221】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(3-甲氧基羰基苯基)-8-酮基嘌呤-6-甲腈 (12c)




【0222】 將一含有化合物 5e (50 mg，0.12 mmol)及三氟醋酸酐(25 μL，0.18 mmol)於吡啶(2 mL)之混合物於室溫攪拌 1 小時。之後，將另一批次三氟醋酸酐(25 μL，0.18 mmol)加入。將混合物於室溫再攪拌 2 小時，於減壓下濃縮，並用 $Et_2O$ 及 MeOH 清洗而得到化合物 12c (34 mg，71%產率)。化合物 3c 之純度為 97.7%，如藉由 HPLC 在 Platisil Silica 管柱所示(Dikma，4.6 × 250 mm，5 μm 粒徑)，$t_R$ = 5.3 分鐘(EtOAc/已烷= 1：1)於 1.0 mL/分鐘之流速。$C_{22}H_{17}N_5O_4$；白色固體；mp 297–299 °C；TLC (EtOAc) $R_f$ = 0.8；IR $\nu_{max}$ (純) 3399，1760，1707，1646，1597，1403，1251，1167，1045，1026，783，753，726 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 8.39 (1 H，s)，8.13 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，8.06 (2 H，t，J = 8.0 Hz)，7.78 (1 H，t，J = 8.0 Hz)，7.00 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，4.08 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，3.92 (3 H，s)，1.34 (3 H，t，J = 7.2 Hz)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 165.5，160.7，156.2，152.4，152.3，132.7，130.6，130.5，129.7 (2 ×)，128.8，128.6，128.4，126.6，124.5，114.6，114.5 (2 ×)，1140，63.3，52.5，14.6；ESI–HRMS $C_{22}H_{16}N_5O_4$ 之計算值：414.1202，實測值：m/z 414.1209 $[M-H]^-$。

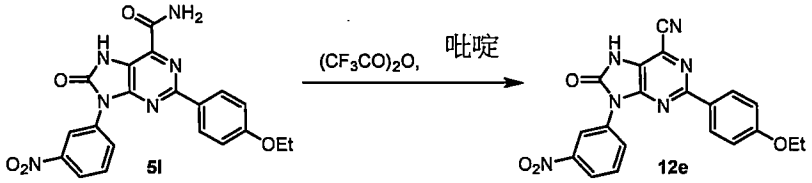
【0223】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(4-硝基苯基)-8-酮基嘌呤-6-甲腈 (12d)




【0224】 將一含有醯胺化合物 5k (242.4 mg，0.58 mmol)及三氟醋酸酐(0.30 mL，2.1 mmol)於吡啶(12 mL)之混合物於室溫攪拌 3 小時。將混合物用 $H_2O$ 予以驟冷，並於減壓下濃縮。將殘質用 $H_2O$ 及 $CH_2Cl_2$ 萃取。將有機相於 $MgSO_4$

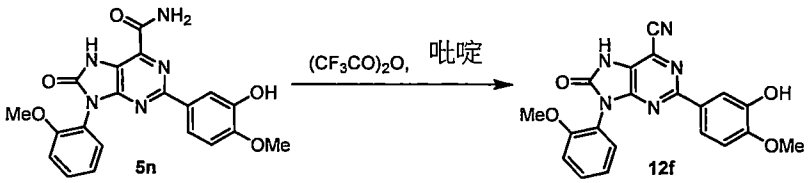
上乾燥，過濾，於減壓下濃縮，且藉由急速色層分離法於矽膠管柱上予以純化(己烷/EtOAc = 1：1)而得到化合物 12d (91 mg，39%產率)。$C_{20}H_{14}N_6O_4$；黃色固體；mp =293.2–294.8 °C；$^1$H NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 8.50 (2 H，d，J = 8.0 Hz)，8.18 (2 H，d，J = 8.0 Hz)，8.11 (2 H，d，J = 8.4 Hz)，7.03 (2 H，d，J = 8.0 Hz)，4.09 (2 H，q，J = 6.8 Hz)，1.34 (3 H，t，J = 6.0 Hz)；$^{13}$C NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 160.7，156.3，152.00，151.8，146.0，137.9，129.0 (2 ×)，128.2，126.3 (2 ×)，124.5 (2 ×)，121.1，114.5 (2 ×)，114.4，114.3，63.3，14.5；ESI–HRMS (負模式) $C_{20}H_{13}N_6O_4$ 之計算值：401.0998，實測值：m/z 401.1010 $[M-H]^-$。

【0225】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(3-硝基苯基)-8-酮基嘌呤-6-甲腈 (12e)



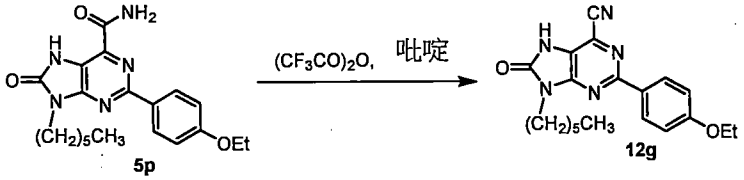

【0226】 將一含有醯胺化合物 5l (121 mg，0.29 mmol)及三氟醋酸酐(0.20 mL，1.4 mmol)於吡啶(7 mL)之混合物於室溫攪拌 3 小時。將混合物用 $H_2O$ 予以驟冷，並於減壓下濃縮。將殘質用 $H_2O$ 及 $CH_2Cl_2$ 萃取。將有機相於 $MgSO_4$ 上乾燥，過濾，於減壓下濃縮，且藉由急速色層分離法於矽膠管柱上予以純化 (己烷/EtOAc = 1：1)而得到化合物 12e (99 mg，85%產率)。$C_{20}H_{14}N_6O_4$；黃色固體；mp = 296.1–297.8 °C；$^1$H NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 8.71 (1 H，t，J = 2.0 Hz)，8.35 (1 H，dd，J = 4.2，2.4 Hz)，8.28–8.26 (1 H，m)，8.13 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，7.94 (1 H，t，J = 8.0 Hz)，6.01 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，4.08 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，1.34 (3 H，t，J = 7.2 Hz)；$^{13}$C NMR (125 MHz，DMSO-$d_6$) δ 160.8，156.2，152.3，152.2，147.9，133.4，132.0，130.7，129.0 (2 ×)，128.4，124.8，122.8，120.6，114.6 (3 ×)，114.2，63.4，14.7；ESI–HRMS (負模式) $C_{20}H_{13}N_6O_4$ 之計算值：401.0998，實測值：m/z 401.1005 $[M-H]^-$。

【0227】 2-(3-羥基-4-甲氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-酮基嘌呤-6-甲腈 (12f)



【0228】 將一含有化合物 5n (100 mg，0.25 mmol)及三氟醋酸酐 (53 μL，0.38 mmol)於吡啶(2 mL)之混合物於室溫攪拌 1 小時。之後，將另一批次三氟醋酸酐 (53 μL，0.38 mmol)加入。將混合物於 0 °C 再攪拌 1 小時，於減壓下濃縮，並用 $CH_2Cl_2$ 及 $H_2O$ 萃取。將有機相於 $MgSO_4$ 上乾燥，過濾，並於減壓下濃縮而得到淺褐色固體。將固體連續用 $Et_2O$、$CH_2Cl_2$ 及 $CH_3CN$ 清洗而得到化合物 12f (56 mg，58%產率)。化合物 12f 之純度為 97.0%，如藉由 HPLC 在 Platisil Silica 管柱所示(Dikma，4.6 × 250 mm，5 μm 粒徑)，$t_R$ = 5.7 min (EtOAc/己烷= 2：1)於 1.0 mL/min 之流速。$C_{20}H_{15}N_5O_4$；淺黃色固體；mp 294–296 °C；TLC (EtOAc/己烷= 1：1) $R_f$ = 0.3；IR $\nu_{max}$ (純) 3426，2924，2844，2349，2236，1741，1631，1521，1475，1395，1285，1251，1110，1019，882 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 9.25 (1 H，br)，7.55–7.59 (3 H，m)，7.48 (1 H，d，J = 7.6 Hz)，7.31 (1 H，d，J = 8.4 Hz)，7.16 (1 H，t，J = 7.6 Hz)，6.96 (1 H，d，J = 9.6 Hz)，3.78 (3 H，s)，3.76 (3 H，s)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 156.5，155.3，152.7，152.4，150.0，146.4，131.1，129.9 (2 ×)，128.9，120.8，120.0，119.0，114.6，114.1，114.0，112.9，111.9，56.0，55.5；ESI–HRMS $C_{20}H_{14}N_5O_4$ 之計算值：388.1046，實測值：m/z 388.1046 $[M-H]^-$。

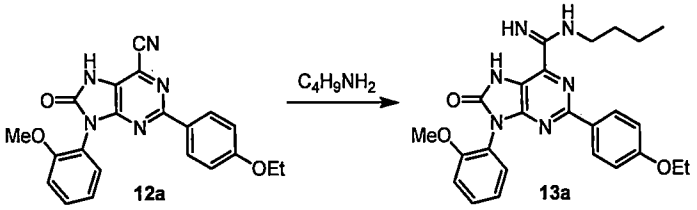
【0229】 2-(4-乙氧基苯基)-9-己基-8-酮基嘌呤-6-甲腈 (12g)




【0230】 將一含有化合物 5p (100 mg，0.26 mmol)及三氟醋酸酐(56 μL，0.41 mmol)於吡啶(1.8 mL) 之混合物於 0 °C 攪拌 1 小時。之後，將另一批次三氟醋酸酐(56 μL，0.41 mmol)加入。將混合物於 0 °C 再攪拌 4 小時。將混合物於減壓下濃縮，並用 $CH_2Cl_2$ 及 $H_2O$ 萃取。將有機相於 $MgSO_4$ 上乾燥，過濾，並濃縮而得到淺褐色固體。將固體收集，且連續用 $Et_2O$、$CH_2Cl_2$ 及 MeOH 潤濕而得到化合物 12g (25 mg，26%產率)。$C_{20}H_{23}N_5O_2$；淺黃色固體；TLC (EtOAc/己烷= 1：1) $R_f$ = 0.7；$^1H$ NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 10.67 (1 H，br)，8.26 (2 H，d，J = 7.2 Hz)，6.91 (2 H，d，J = 7.2 Hz)，4.00–4.08 (4 H，m)，1.84 (2 H，t，J = 6.8 Hz)，1.41 (3 H，t，J = 6.8 Hz)，1.27–1.38 (6 H，m)，0.86 (3 H，t，J = 6.8 Hz)；

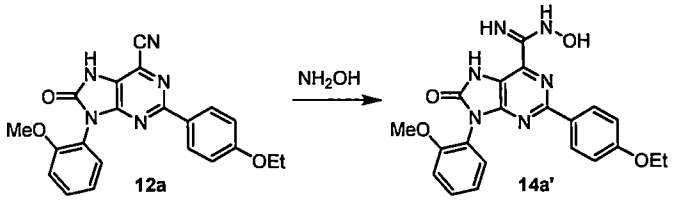
$^{13}$C NMR (100 MHz，$CDCl_3$) δ 161.3，158.3，153.8，152.1，129.4 (2 ×)，128.7，122.5，115.8，114.3 (2 ×)，113.9，63.6，40.1，31.2，28.0，26.3，22.5，14.7，14.0；ESI–HRMS $C_{20}H_{22}N_5O_2$ 之計算值：364.1774，實測值：m/z 364.1749 [M – H]$^-$。

【0231】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-酮基嘌呤-6-(N-丁基)甲脒(13a)



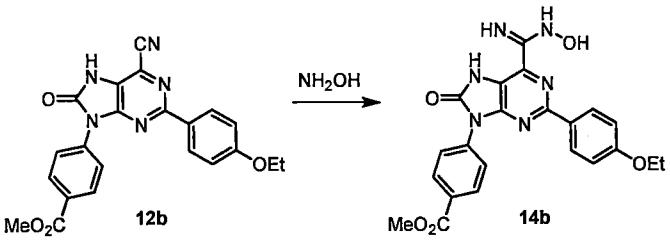

【0232】 將含有化合物 12a (10 mg，0.03 mmol)及丁基胺(5 μL，0.05 mmol) 之無水 THF (0.3 mL)及 MeOH (0.1 mL)於 60 °C 攪拌 48 小時。冷卻至室溫後，將溶液於減壓下濃縮，並將固體連續用 $H_2O$、MeOH 及 THF 清洗而得到化合物 13a (8 mg，69%產率)。$C_{25}H_{28}N_6O_3$；白色固體；mp 375–377 °C；IR $\nu_{max}$ (純) 3369，3254，2962，2928，1680，1620，1601，1574，1513，1464，1403，1372，1247，1175，1140，1049，749，699 cm$^{-1}$；TLC (EtOAc) $R_f$ = 0.3；$^1$H NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 8.62–8.63 (1 H，m)，8.29 (2 H，d，J = 7.2 Hz)，7.58 (1 H，s)，7.49 (1 H，t，J = 8.0 Hz)，7.36 (1 H，d，J = 6.4 Hz)，7.27 (1 H，d，J = 8.8 Hz)，7.11 (1 H，t，J = 7.2 Hz)，6.95 (2 H，d，J = 7.6 Hz)，4.06 (2 H，q，J = 7.0 Hz )，3.73 (3 H，s)，3.42–3.46 (2 H，m)，1.59–1.62 (2 H，m)，1.38–1.41 (2 H，m)，1.32–1.35 (3 H，t，J = 7.0 Hz)，0.93 (3 H，t，J = 7.2 Hz)；$^{13}$C NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 159.7，159.3，159.1，155.6，155.4，152.1，130.1，130.0，129.9，129.5，128.8 (2 ×)，128.3，122.4，120.6，114.1 (2 ×)，112.8，63.1，55.8，30.4，19.6，14.6，13.8；ESI–HRMS $C_{25}H_{27}N_6O_3$ 之計算值：459.2145，實測值：m/z 459.2141 [M – H]$^-$。

【0233】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-酮基嘌呤-6-(N-羥基)甲脒(14a')



【0234】 將一含有化合物 10a (500 mg，1.3 mmol)，羥基胺鹽酸鹽(350 mg，5.2 mmol)，及醋酸鈉三水合物(700 mg，5.2 mmol)於 THF (20 mL) 及 MeOH (20 mL)之混合物於 60 °C 攪拌達 2 小時。冷卻至室溫後，將溶液於減壓下濃縮並連續用 $H_2O$、MeOH 及 THF 清洗而得到化合物 14a′ (455 mg，84%產率)。化合物 14a′之純度為 99.1%，如藉由 HPLC 在 Platisil Silica 管柱所示(Dikma，4.6 × 250 mm，5 μm 粒徑)，$t_R$ = 8.26 min (EtOAc/己烷= 4：1)於 1.0 mL/min 之流速。$C_{21}H_{20}N_6O_4$；淺黃色固體；mp 241–243 °C；TLC (EtOAc) $R_f$ = 0.2；IR $\nu_{max}$ (純) 3357，2975，2927，2844，1720，1660，1600，1509，1469，1398，1247，1163，1116，1044，1008，881，794，758，663 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，$(CD_3)_2CO$) δ 9.52–9.56 (2 H，m)，8.31 (2 H，m)，7.52 (2 H，td，J = 6.0，1.6 Hz)，7.28 (1 H，d，J = 8.4 Hz)，7.16 (1 H，td，J = 6.4，1.2 Hz)，6.93 (2 H，dd，J = 4.8，2.0 Hz)，6.11 (2 H，br) 4.08 (2 H，q，J = 6.8 Hz)，3.80 (3 H，s)，1.37 (3 H，t，J = 7.2 Hz)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，$(CD_3)_2CO$) δ 161.8 (2 ×)，157.5，157.0，153.1，153.0，151.2，134.8，131.6，131.2，130.1 (2 ×)，122.5，121.6，117.2，115.0 (2 ×)，113.6，64.2，56.4，15.1；ESI–HRMS $C_{21}H_{21}N_6O_4$ 之計算值：421.1619，實測值：m/z 421.1614 $[M+H]^+$。

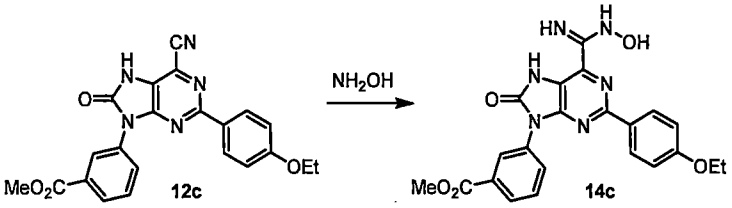
【0235】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(4-甲氧基羰基苯基)-8-酮基嘌呤-6-(N-羥基)甲脒 (14b)




【0236】 將一含有腈化合物 12b (70 mg，0.17 mmol)及羥基胺鹽酸鹽(47 mg，0.68 mmol)及醋酸鈉(92 mg，0.68 mmol)於 THF (6 mL)及 MeOH (6 mL)之混合物於 70 °C 攪拌達 1 小時。將混合物於減壓下濃縮，連續用冷 MeOH 及 $H_2O$ 清洗，且藉由急速色層分離法於矽膠管柱上予以純化(己烷/EtOAc =1：1)而得到化合物 14b (69 mg，90%產率)。$C_{22}H_{20}N_6O_5$；黃色固體；mp = 261.9–263.1 °C；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 10.10 (1 H，br s)，8.36 (2 H，d，J = 9.0 Hz)，8.18 (2 H，d，J = 8.4 Hz)，8.01 (2 H，d，J = 9.0 Hz)，6.99 (2 H，d，J = 8.4 Hz)，6.23 (2 H，

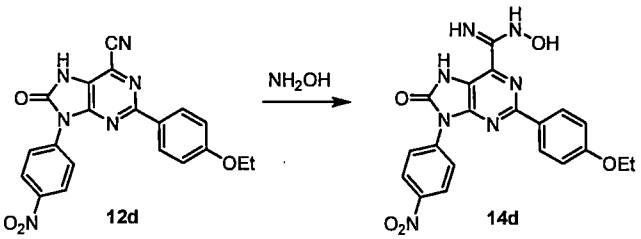
br s)，4.09 (2 H，q，J = 7.0 Hz)，3.91 (3 H，s)，1.35 (3 H，t，J = 7.0 Hz)；$^{13}$C NMR (125 MHz，DMSO-$d_6$) δ 165.8，160.3，155.3，152.1，150.4，149.4，137.2，135.0，129.9 (2 ×)，129.5，129.2 (2 ×)，128.2，125.8 (2 ×)，115.9，114.2 (2 ×)，63.2，52.4，14.7；ESI–HRMS (負模式) $C_{22}H_{19}N_6O_5$ 之計算值：447.1417，實測值：m/z 447.1404 $[M-H]^-$。

【0237】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(3-甲氧基羰基苯基)-8-酮基嘌呤-6-(N-羥基)甲脒 (14c)



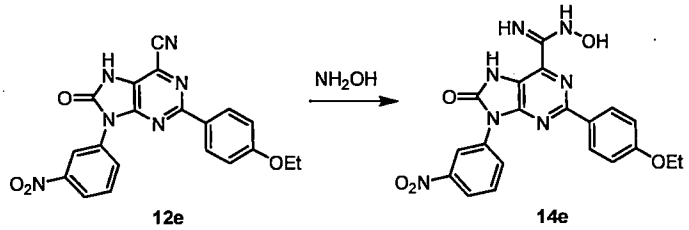

【0238】 將一含有化合物 12c (10 mg，0.024 mmol)及羥基胺鹽酸鹽(6 mg，0.09 mmol)於 THF (0.5 mL)及 EtOH (0.5 mL)之混合物於室溫攪拌 10 分鐘。之後，將三乙胺(12 μL，0.09 mmol)緩緩添加至溶液中。將混合物再攪拌 40 分鐘，於減壓下濃縮，並連續用 $H_2O$、$Et_2O$、$CH_2Cl_2$、MeOH 及丙酮清洗而得到化合物 14c (10 mg，97%產率)。$C_{22}H_{20}N_6O_5$；白色固體；mp 257–259 °C；TLC (EtOAc) $R_f$ = 0.1；；IR $\nu_{max}$ (純) 3437，2958，2913，1658，1506，1456，1407，1258，1114，1068，1038，985，962，927 $cm^{-1}$；$^1$H NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 10.70 (1 H，br)，10.09 (1 H，s)，8.45 (1 H，s)，8.35 (2 H，d，J = 8.4 Hz)，8.11 (1 H，d，J = 8.0 Hz)，8.04 (1 H，d，J = 7.2 Hz)，7.77 (1 H，t，J = 8.0 Hz)，6.99 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，6.23 (2 H，br)，4.08 (2 H，q，J = 6.8 Hz)，3.92 (3 H，s)，1.35 (3 H，t，J = 6.8 Hz)；$^{13}$C NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 165.7，160.2，155.2，152.2，150.6，149.4，134.8，133.4，130.5，130.3，129.5 (3 ×)，129.1，128.0，126.4，115.8，114.2 (2 ×)，63.2，52.5，14.6；ESI–HRMS $C_{22}H_{19}N_6O_5$ 之計算值：447.1417，實測值：m/z 447.1411 $[M-H]^-$。

【0239】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(4-硝基苯基)-8-酮基嘌呤-6-(N-羥基)甲脒(14d)



【0240】 將一含有化合物 12d (50 mg，0.12 mmol)及羥基胺鹽酸鹽(28 mg，0.41 mmol)及醋酸鈉(56 mg，0.41 mmol)於 THF (5 mL)及 MeOH (5 mL)之混合物於 70 °C 攪拌 1 小時。將混合物於減壓下濃縮，連續用冷 MeOH 及 $H_2O$ 清洗，且藉由急速色層分離法於矽膠管柱上予以純化(己烷/EtOAc =1：1)而得到化合物 14d (20 mg，37%產率)。$C_{20}H_{17}N_7O_5$；黃色固體；mp =302.0–303.9 °C (分解)；$^1$H NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 10.11 (1 H，br s)，8.48 (2 H，d，J = 8.4 Hz)，8.39 (2 H，d，J = 8.4 Hz)，8.19 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，7.00 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，6.24 (2 H，br s)，4.09 (2 H，q，J = 6.8 Hz)，1.35 (3 H，t，J = 7.2 Hz)；$^{13}$C NMR (125 MHz，DMSO-$d_6$) δ 160.3，155.3，151.9，150.2，149.3，145.6，138.9，135.2，129.3，129.2 (2 ×)，126.1 (3 ×)，124.3 (2 ×)，114.2 (2 ×)，63.2，14.6；ESI–HRMS (負模式) $C_{20}H_{16}N_7O_5$ 之計算值：434.1213，實測值：m/z 434.1210 $[M-H]^-$。

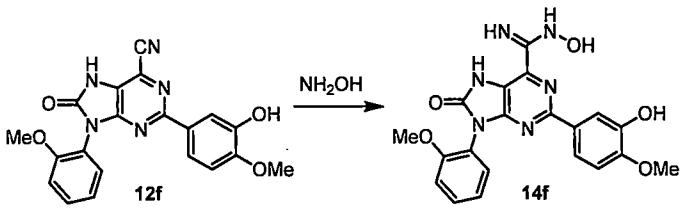
【0241】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(3-硝基苯基)-8-酮基嘌呤-6-(N-羥基)甲脒(14e)




12e 14e

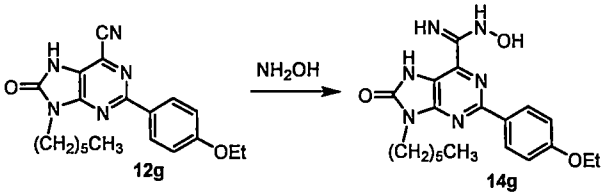
【0242】 將一含有化合物 12e (40 mg，0.10 mmol)及羥基胺鹽酸鹽(30 mg，0.43 mmol)及醋酸鈉(60 mg，0.43 mmol)於 THF (4 mL) 及 MeOH (4 mL)之混合物於 70 °C 攪拌 1 小時。將混合物於減壓下濃縮，連續用冷 MeOH 及 $H_2O$ 清洗，且藉由急速色層分離法於矽膠管柱上予以純化(己烷/EtOAc =1：1)而得到化合物 14e (39 mg，91%產率)。$C_{20}H_{17}N_7O_5$；黃色固體；mp = 247.0–248.1 °C；$^1$H NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 10.14 (1 H，br s)，8.79 (1 H，s)，8.39–8.31 (4 H，m)，7.92 (1 H，t，J = 8.0 Hz)，6.99 (2 H，d，J = 7.6 Hz)，4.09 (2 H，q，J = 6.8 Hz)，1.35 (3 H，t，J = 7.2 Hz)；$^{13}$C NMR (125 MHz，DMSO-$d_6$) δ 160.28，155.3，152.0，150.4，149.4，147.8，134.9，134.1，131.9，130.3，129.3，129.1 (2 ×)，122.0，120.4，115.9，114.2 (2 ×)，63.2，14.6；ESI–HRMS (負模式) $C_{20}H_{16}N_7O_5$ 之計算值：434.1213，實測值：m/z 434.1215 $[M-H]^-$。

【0243】 2-(3-羥基-4-甲氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-酮基嘌呤-6-(N-羥基)甲脒(14f)




【0244】 將一含有化合物 12f (20 mg，0.05 mmol)，羥基胺鹽酸鹽(14 mg，2.0 mmol)及醋酸鈉三水合物 (28 mg，2.0 mmol)於 THF (1.6 mL)及 MeOH (1.6 mL)之混合物於 60 °C 攪拌 1 小時。將混合物於減壓下濃縮，並連續用 $H_2O$、$CH_2Cl_2$ 及 $CH_3CN$ 清洗而得到化合物 14f (21 mg，97%產率)。化合物 14f 之純度為 96.7%，如藉由 HPLC 在 Platisil Silica 管柱所示(Dikma，4.6 × 250 mm，5 μm 粒徑)，$t_R$ = 9.6 min (EtOAc/已烷= 4：1)於 1.0 mL/min 之流速。$C_{20}H_{18}N_6O_5$；淺黃色固體；mp 226–228 °C；TLC (EtOAc/已烷= 1：1) $R_f$ = 0.1；IR $\nu_{max}$ (純) 3365，2916，2848，1722，1661，1611，1509，1441，1403，1266，1026，878，798，760 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 10.56 (1 H，br)，10.11 (1 H，br)，9.11 (1 H，br)，7.79 (1 H，d，J = 8.4 Hz)，7.70 (1 H，d，J = 2.0 Hz)，7.55 (1 H，J = 8.4 Hz)，7.51 (1 H，d，J = 6.8 Hz)，7.29 (1 H，d，J = 8.0 Hz)，7.15 (1 H，d，J = 7.6 Hz)，6.94 (1 H，d，J = 8.8 Hz)，6.14 (2 H，br)，3.79 (3 H，s)，3.75 (3 H，s)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 155.6，155.5，152.5，151.5，149.5，149.3，146.2，134.2，130.8，130.3，130.0，120.8，120.7，119.2，115.8，114.4，112.8，111.7，55.9，55.6；ESI–HRMS $C_{20}H_{17}N_6O_5$ 之計算值：421.1260，實測值：m/z 421.1250 $[M-H]^-$。

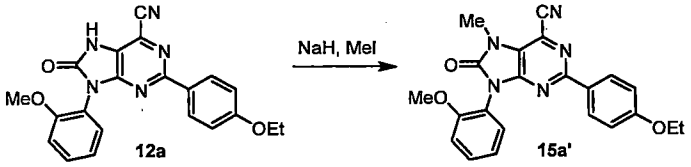
【0245】 2-(4-乙氧基苯基)-9-己基- 8-酮基嘌呤-6 (N-羥基)-甲脒(14g)




【0246】 將一含有化合物 12g (15 mg，0.04 mmol)，羥基胺鹽酸鹽(11 mg，0.16 mmol)及醋酸鈉三水合物 (22 mg，0.16 mmol)於 THF (1.35 mL)及 MeOH (1.3 mL)之混合物於室溫攪拌 1.5 小時。將混合物於減壓下濃縮，且藉由急速色層分離法於矽膠管柱上用 MeOH/$CH_2Cl_2$ (1：20 至 1：9)洗提予以純化，而得到化合物 14g (12 mg，75%產率)。$C_{20}H_{26}N_6O_3$；淺黃色固體；TLC (EtOAc/已烷= 1：1) $R_f$ = 0.3；$^1H$ NMR (400 MHz，$(CD_3)_2CO$) δ 8.48 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，7.00 (2 H，d，

J = 8.8 Hz)，6.06 (1 H，br)，4.13 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，3.99 (2 H，t，J = 7.2 Hz)，1.86 (2 H，t，J = 6.8 Hz)，1.38–1.42 (6 H，m)，1.30–1.33 (3 H，m)，0.87 (3 H，t，J = 7.2 Hz)；$^{13}$C NMR (100 MHz，$(CD_3)_2CO$) δ 161.7，157.1，154.0，152.6，151.0，134.3，131.2，130.2，130.1 (2 ×)，115.0 (2 ×)，64.2，40.3，32.0，28.8，27.0，23.2，15.1，14.3；ESI–HRMS $C_{20}H_{25}N_6O_3$ 之計算值：397.1988，實測值：m/z 397.1981 $[M - H]^-$。

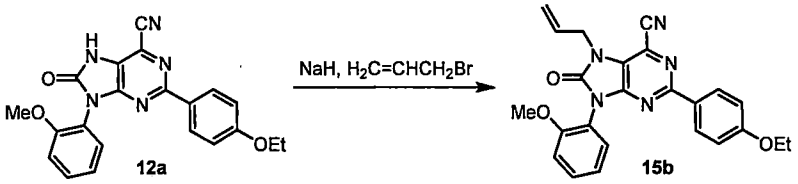
【0247】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-7-甲基-8-酮基嘌呤-6-甲腈 (15a′)




【0248】 將一含有化合物 12a (20 mg，0.052 mmol)及 NaH (4 mg，0.1 mmol)於無水 DMF (0.6 mL)之混合物於室溫攪拌 15 分鐘。將甲基碘(5 μL)加入，並將混合物於室溫再攪拌 2 小時。將溶液於減壓下濃縮，並連續用 $H_2O$ 及 $Et_2O$ 清洗而得到化合物 15a (20 mg，94%產率)。化合物 15a′之純度為 95.1%，如藉由 HPLC 在 Platisil Silica 管柱所示(Dikma，4.6 × 250 mm，5 μm 粒徑)，$t_R$ = 16.81 min (EtOAc/己烷= 1：2)於 1.0 mL/min 之流速。$C_{22}H_{19}N_5O_3$；白色固體；mp 235–237 °C；TLC (EtOAc/己烷= 1：1) $R_f$ = 0.7；IR $\nu_{max}$ (純) 3418，1745，1604，1509，1445，1403，1251，1159，1019，863，779，737，696 $cm^{-1}$；$^1$H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.19 (2 H，dt，J = 4.8，2.4 Hz)，7.49–7.53 (1 H，m)，7.37 (1 H，dd，J = 6.0，1.2 Hz)，7.09–7.14 (2 H，m)，6.87 (2 H，dt，J = 5.2，2.4 Hz)，4.05 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，3.77 (3 H，s)，3.76 (3 H，s)，1.40 (3 H，t，J = 7.2 Hz)；$^{13}$C NMR (100 MHz，$CDCl_3$) δ 161.3，158.4，155.3，152.2，151.7，131.2，129.6 (3 ×)，128.8，123.7，121.0，119.9，114.9，114.7，114.3 (2 ×)，112.5，63.6，55.9，28.2，14.7；ESI–HRMS $C_{22}H_{20}N_5O_3$ 之計算值：402.1566，實測值：m/z 402.1559 $[M + H]^+$。$C_{22}H_{19}N_5O_3$；白色固體；TLC (EtOAc/己烷= 1：1) $R_f$ = 0.7；$^1$H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.19 (2 H，dt，J = 4.8，2.4 Hz)，7.49–7.53 (1 H，m)，7.37 (1 H，dd，J = 6.0，1.2 Hz)，7.09–7.14 (2 H，m)，6.87 (2 H，dt，J = 5.2，2.4 Hz)，4.05 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，3.77 (3 H，s)，3.76 (3 H，s)，1.40 (3 H，t，J = 7.2 Hz)；$^{13}$C NMR (100 MHz，$CDCl_3$) δ 161.3，158.4，155.3，152.2，151.7 131.2，129.6

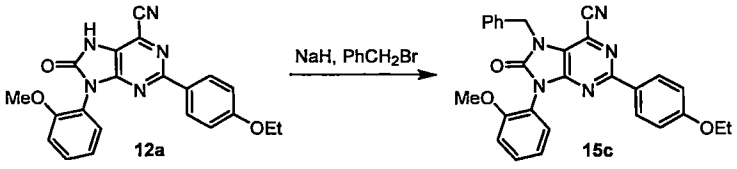
(3 ×)，128.8，123.7，121.0，119.9，114.9，114.7，114.3 (2 ×)，112.5，63.6，55.9，28.2，14.7；ESI–HRMS $C_{22}H_{20}N_5O_3$ 之計算值：402.1566，實測值：m/z 402.1559 $[M+H]^+$。

【0249】 7-烯丙基-2-(4-乙氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-酮基嘌呤-6-甲腈 (15b)



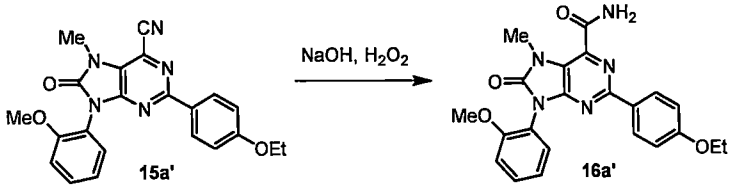

【0250】 將一含有化合物 12a (30 mg，0.077 mmol)及 NaH (6 mg，0.15 mmol)於無水 DMF (1.2 mL)之混合物於室溫攪拌 10 分鐘。將烯丙基溴(0.01 mL)加入並將混合物於室溫時再攪拌 4 小時。將溶液用水驟冷，並用 $CH_2Cl_2$ 及 $H_2O$ 萃取。將有機相於 $MgSO_4$ 上乾燥，過濾，且藉由急速色層分離法於矽膠管柱上用 EtOAc/己烷(1：4)洗提予以純化，而得到化合物 15b (14 mg，42%產率)。化合物 15b 之純度為 96.1%，如藉由 HPLC 在 Platisil Silica 管柱所示(Dikma，4.6 × 250 mm，5 μm 粒徑)，$t_R$ = 11.5 min (EtOAc/己烷= 1：3)於 1.0 mL/min 之流速。$C_{24}H_{21}N_5O_3$；淺黃色固體；mp 144–146 °C；TLC (EtOAc/己烷= 1：1) $R_f$ = 0.8；IR $\nu_{max}$ (純) 3407，2920，2855，1757，1589，1509，1471，1414，1380，1251，1163，1045，836，791，760 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.19 (2 H，dt，J = 9.2，2.8 Hz)，7.49–7.53 (1 H，m)，7.40 (1 H，dd，J = 7.8，1.6 Hz)，7.09–7.15 (2 H，m)，6.87 (2 H，dt，J = 9.6，2.8 Hz)，5.99–6.09 (1 H，m)，5.30–5.37 (2 H，m)，4.81 (2 H，dt，J = 5.6，1.6 Hz)，4.03 (2 H，q，J = 6.8 Hz)，3.76 (3H，s)，1.40 (3 H，t，J = 6.8 Hz)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，$CDCl_3$) δ 161.3，158.4，155.3，151.9 (2 ×)，131.2，130.8，129.6 (3 ×)，128.8，122.8，121.0，120.0，118.9，115.2，114.7，114.3 (2 ×)，112.5，63.5，55.9，43.6，14.7；ESI–HRMS $C_{24}H_{22}N_5O_3$ 之計算值：428.1723，實測值：m/z 428.1711 $[M+H]^+$。

【0251】 7-苄基-2-(4-乙氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-酮基嘌呤-6-甲腈 (15c)



【0252】 將一含有化合物 12a (30 mg，0.077 mmol)及 NaH (6 mg，0.15 mmol)於無水 DMF (1.2 mL)之混合物於室溫攪拌 10 分鐘。將苄基溴(0.014 mL)加入並將混合物於室溫再攪拌 3 小時。將溶液用水驟冷，並用 $CH_2Cl_2$ 及 $H_2O$ 萃取。將有機相於 $MgSO_4$ 上乾燥，過濾，且藉由急速色層分離法於矽膠管柱上用 EtOAc/己烷(1：4)洗提予以純化，而得到化合物 15c (24 mg，64%產率)。化合物 15c 之純度為 95.1%，如藉由 HPLC 在 Platisil Silica 管柱所示(Dikma，4.6 × 250 mm，5 μm 粒徑)，$t_R$ = 10.6 min (EtOAc/己烷= 1：3)於 1.0 mL/min 之流速。$C_{28}H_{23}N_5O_3$；淺黃色固體；mp 164–166 °C；TLC (EtOAc/己烷= 1：2) $R_f$ = 0.8；IR $\nu_{max}$ (純) 3418，2920，2855，2349，1756，1593，1517，1479，1414，1380，1255，1163，1038，855，791，749 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.17 (2 H，dd，J = 4.8，2.4 Hz)，7.50–7.53 (2 H，m)，7.42 (1 H，dd，J = 6.4，1.6 Hz)，7.31–7.38 (4 H，m)，7.01–7.16 (2 H，m)，6.86 (2 H，dd，J = 4.8，2.4 Hz)，5.38 (2 H，d，J = 8.4 Hz)，4.04 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，3.79 (3H，s)，1.40 (3 H，t，J = 7.2 Hz)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，$CDCl_3$) δ 161.2，158.4，155.2，152.4，151.9，135.1，131.2，129.6 (2 ×)，129.5 (2 ×)，129.0，128.6，128.3 (2 ×)，128.0，122.8，120.1，122.0，115.2，114.9，114.2 (2 ×)，112.5，63.5，55.9，45.1，14.7；ESI–HRMS $C_{28}H_{24}N_5O_3$ 之計算值：478.1879，實測值：m/z 478.1885 $[M + H]^+$。

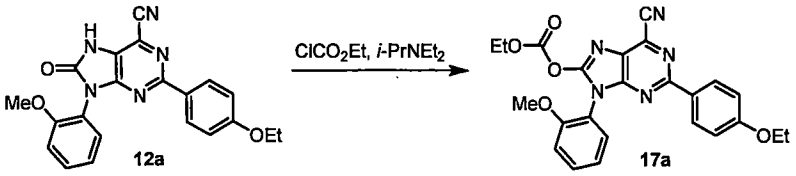
【0253】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-7-甲基-8-酮基嘌呤-6-甲醯胺 (16a′)




【0254】 於一含有腈化合物 15a′ (8 mg，0.02 mmol)及 4.8 M $NaOH_{(aq)}$ (1 μL)於 $CH_2Cl_2$ (0.5 mL)之混合物中小心地加入 $H_2O_2$ (0.08 mmol，8 μL 之 30%水溶液)。將溶液於室溫攪拌 48 小時，且然後用 $CH_2Cl_2$ 及 $H_2O$ 萃取。將有機相於 $MgSO_4$ 上乾燥，過濾，且藉由急速色層分離法於矽膠管柱上用 $CH_2Cl_2$/MeOH (40：1)洗提予以純化，而得到化合物 16a′ (6 mg，70%產率)。化合物 16a′之純度為 98.7%，如藉由 HPLC 在 Platisil Silica 管柱所示(Dikma，4.6 × 250 mm，5 μm 粒徑)，$t_R$ = 14.8 min (EtOAc/己烷= 2：1)於 1.0 mL/min 之流速。$C_{22}H_{21}N_5O_4$；

白色固體；mp 222–224 °C；TLC ($CH_2Cl_2$/MeOH = 30：1) $R_f$ = 0.2；IR $\nu_{max}$ (純) 3433，2932，1631，1513，1448，1251，1080，1049，1019 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.17 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，8.00 (1 H，br)，7.49 (1 H，t，J = 7.6 Hz)，7.38 (1 H，dd，J = 6，1.6 Hz)，7.08–7.13 (2 H，m)，6.88 (2 H，d，J = 9.2 Hz)，5.78 (1 H，br)，4.05 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，3.90 (3 H，s)，3.77 (3 H，s)，1.41 (3 H，t，J = 6.8 Hz)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，$CDCl_3$) δ 166.0，160.9，155.6，155.5，153.5 153.0，133.7，130.8，129.8，129.3，129.2 (2 ×)，121.0，120.9 (2 ×)，114.2 (2 ×)，112.5，63.5，55.9，32.7，14.8；ESI–HRMS $C_{22}H_{22}N_5O_4$ 之計算值：420.1672，實測值：m/z 420.1671 $[M + H]^+$。

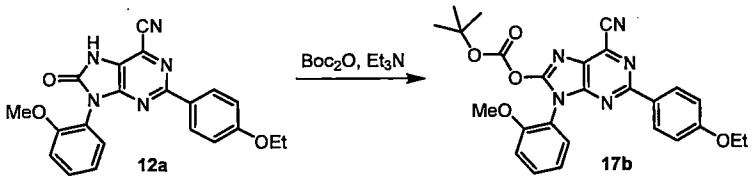
【0255】 6-氰基-2-(4-乙氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)嘌呤-8-基乙基碳酸酯 (17a)




【0256】 將一含有化合物 12a (10 mg，0.026 mmol)，氯甲酸乙酯(7 μL，0.07 mmol)，及 DIEA (15 μL，0.09 mmol)於無水 $CH_2Cl_2$ (0.4 mL)之混合物於 0 °C 攪拌 3 小時。將溶液於減壓下濃縮，並連續用 $H_2O$、$Et_2O$ 及 $CH_2Cl_2$ 清洗而得到化合物 17a (8 mg，67%產率)。化合物 17a 之純度為 99.6%，如藉由 HPLC 在 Platisil Silica 管柱所示(Dikma，4.6 × 250 mm，5 μm 粒徑)，$t_R$ = 19.3 min (EtOAc/已烷= 1：3)於 1.0 mL/min 之流速。$C_{24}H_{21}N_5O_5$；白色固體；mp 270–272 °C；TLC (EtOAc/已烷= 1：2) $R_f$ = 0.4；IR $\nu_{max}$ (純) 3418，2985，2920，2852，1814，1635，1582，1513，1456，1407，1293，1258，1224，1148，1124，1087，992，848，787，764 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.20 (2 H，d，J = 9.2 Hz)，7.53 (1 H，t，J = 7.8 Hz)，7.36 (1 H，dd，J = 7.8，2.0 Hz)，7.10–7.15 (2 H，m)，6.88 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，4.66 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，4.05 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，3.77 (3 H，s)，1.51 (3 H，t，J = 7.2 Hz)，1.41 (3 H，t，J = 7.2 Hz)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，$CDCl_3$) δ 162.0，160.4，155.5，152.3，148.1，147.8，131.6，130.2 (2 ×)，129.6，128.2，122.0，121.1，119.6，118.1，114.7 (2 ×)，114.6，112.7，65.1，63.7，56.0，

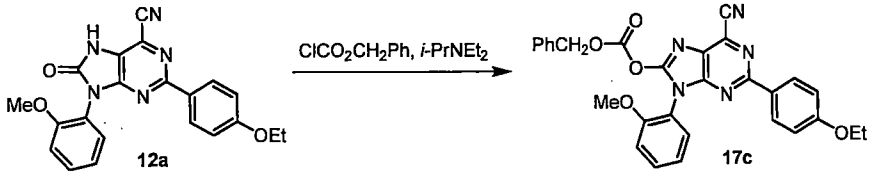
14.7，14.2；ESI–HRMS $C_{24}H_{24}N_5O_5$ 之計算值：460.1621，實測值：m/z 460.1624 $[M+H]^+$。

【0257】 6-氰基-2-(4-乙氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)嘌呤-8-基碳酸第三丁酯(17b)




【0258】 將含有化合物 12a (50 mg，0.13 mmol)，Boc 酐(59 μL，0.26 mmol)及三乙胺(0.1 mL，0.73 mmol)之 $CH_2Cl_2$ (3 mL)於室溫攪拌 4 小時。將混合物用 $CH_2Cl_2$ 及 $H_2O$ 萃取。將有機相於 $MgSO_4$ 上乾燥，過濾，且藉由急速色層分離法於矽膠管柱上用 EtOAc/己烷(1：5)洗提予以純化，而得到化合物 17b (44 mg，70%產率)。$C_{26}H_{25}N_5O_5$；淺黃色固體；mp 278–280 °C；TLC (EtOAc/己烷= 1：4) $R_f$ = 0.3；IR $\nu_{max}$ (純) 3441，1794，1650，1612，1520，1479，1388，1262，1152，1042，772 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.20 (2 H，dd，J = 6.8，2.0 Hz)，7.51 (1 H，td，J = 8.0，1.6 Hz)，7.37 (1 H，dd，J = 7.6，2.0 Hz)，7.09–7.14 (2 H，m)，6.87 (2 H，dd，J = 6.8，2.0 Hz)，4.05 (2 H，q，J = 6.8 Hz)，3.77 (3 H，s)，1.70 (9 H，s)，1.40 (3 H，J = 6.8 Hz)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，$CDCl_3$) δ 161.7，160.0，155.3，152.0，148.0，146.7，131.5，130.0 (2 ×)，129.5，128.0，121.5，121.0，119.3，118.5，114.7，114.3 (2 ×)，112.4，88.1，63.6，55.9，27.9 (3 ×)，14.7；ESI–HRMS $C_{26}H_{26}N_5O_5$ 之計算值：488.1934，實測值：m/z 488.1942 $[M+H]^+$。($C_{26}H_{25}N_5O_5$•½$H_2O$)之分析計算值：C，62.89；H，5.28；N，14.11。實測值：C，63.15；H，5.04；N，14.11。

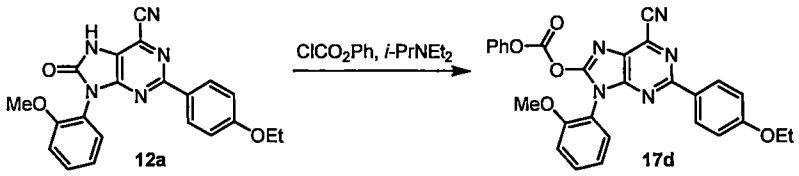
【0259】 6-氰基-2-(4-乙氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)嘌呤-8-基碳酸苄酯(17c)




【0260】 將含有化合物 12a (50 mg，0.13 mmol)，氯甲酸苄酯(55 μL，0.39 mmol)及 DIEA (75 μL，0.18 mmol)於無水 $CH_2Cl_2$ (2 mL)之混合物於 0 °C 攪拌 3 小時。將溶液於減壓下濃縮，並連續用 $H_2O$、$Et_2O$、MeOH 及 EtOAc 清洗而得到化合

物 17c (49 mg，73%產率)。化合物 17c 之純度為 97.0%，如藉由 HPLC 在 Platisil Silica 管柱所示(Dikma，4.6 × 250 mm，5 μm 粒徑)，$t_R$ = 5.6 min (EtOAc/已烷= 0.9：1.1) 於 1.0 mL/min 之流速。$C_{29}H_{23}N_5O_5$；白色固體；mp 228–230 °C；TLC (EtOAc/已烷= 1：1) $R_f$ = 0.8；IR $\nu_{max}$ (純) 3662，3646，3152，1821，1791，1589，1517，1479，1403，1255，1159，1045，1123，783，760 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 8.06 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，7.55–7.62 (3 H，m)，7.48 (1 H，dd，J = 7.6，2.0 Hz)，7.38–7.45 (3 H，m)，7.33 (1 H，d，J = 7.2 Hz)，7.18 (1 H，t，J = 7.0 Hz)，7.02 (2 H，J = 8.8 Hz)，5.57 (2 H，J = 3.6 Hz)，4.07 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，3.78 (3 H，s)，1.33 (3 H，t，J = 7.2 Hz)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 161.2，158.6，155.1，152.5，148.1，147.4，134.6，131.6，129.6，129.3 (2 ×)，128.5 (3 ×)，128.3 (3 ×)，127.4，120.8，120.6，119.1，115.1，114.7 (2 ×)，113.0，68.9，63.3，56.0，14.5；ESI–HRMS $C_{29}H_{24}N_5O_5$ 之計算值：522.1777，實測值：m/z 522.1781 $[M + H]^+$。

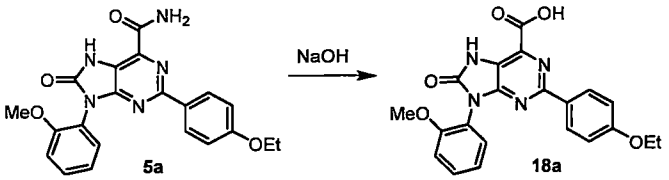
【0261】 6-氰基-2-(4-乙氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)嘌呤-8-基苯基碳酸酯 (17d)




【0262】 將含有化合物 12a (20 mg，0.052 mmol)，氯甲酸苯酯(20 μL，0.16 mmol)，及 DIEA (30 μL，0.18 mmol)之無水 $CH_2Cl_2$ (0.8 mL)於 0 °C 攪拌 2 小時。將溶液於減壓下濃縮並連續用 $H_2O$、$Et_2O$ 及 $CH_2Cl_2$ 清洗而得到化合物 17d (21 mg，80%產率)。$C_{28}H_{21}N_5O_5$；白色固體；mp 247–249 °C；TLC (EtOAc/已烷= 1：1) $R_f$ = 0.8；IR $\nu_{max}$ (純) 3202，2369，2346，1791，1593，1513，1479，1410，1308，1251，1220，1163，1023，851，783，749，692 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.23 (2 H，dd，J = 6.8，2.0 Hz)，7.53–7.57 (1 H，m)，7.37–7.47 (5 H，m)，7.32–7.34 (1 H，m)，7.12–7.18 (2 H，m)，6.89 (2 H，dd，J = 7.2，2.0 Hz)，4.06 (2 H，q，J = 7.0 Hz)，3.81 (3 H，s)，1.41 (3 H，t，J = 7.2 Hz)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，$CDCl_3$) δ 162.0，160.6，155.3，152.4，149.6，147.5，146.9，131.7，130.2 (2 ×)，129.8 (2 ×)，129.5，127.8，127.1，122.3，121.3 (2 ×)，121.1，119.2，117.8，

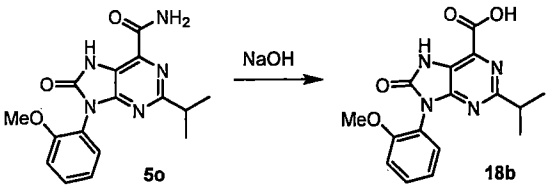
114.5，114.4 (2 ×)，112.5，63.6，56.0，14.7；ESI–HRMS $C_{28}H_{22}N_5O_5$ 之計算值：508.1621，實測值：m/z 508.1623 $[M + H]^+$。($C_{28}H_{21}N_5O_5 \cdot ½ H_2O$)之分析計算值：C，65.11；H，4.29；N，13.56。實測值：C，65.41；H，4.06；N，13.44。

【0263】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-酮基嘌呤-6-羧酸 (18a)




【0264】 將一含有化合物 5a (100 mg，0.25 mmol)於 EtOH (10 mL)及 10 M $NaOH_{(aq)}$ (10 mL)之溶液於 100 °C 中迴流加熱達 3 小時。將白色沉澱藉由過濾法收集，並連續用水、冰冷乙醇及 $Et_2O$ 清洗。將所收集之固體於空氣中乾燥，懸浮於 THF (5 mL)，並逐滴加入 1 M $HCl_{(aq)}$直到該固體完全溶解。將溶液予以再結晶而得到羧酸 18a (60 mg，59%產率)。$C_{21}H_{18}N_4O_5$；白色固體；mp = 192.6–193.9 °C；$^1$H NMR (600 MHz，DMSO-$d_6$) δ 11.67 (1 H，s)，8.13 (2 H，d，J = 8.9 Hz)，7.58–7.53 (1 H，m)，7.49 (1 H，dd，J = 7.7，1.5 Hz)，7.29 (1 H，d，J = 8.2 Hz)，7.15 (1 H，t，J = 7.6 Hz)，6.97 (2 H，d，J = 8.9 Hz)，4.05 (2 H，q，J = 7.0 Hz)，3.75 (3 H，s)，1.33 (3 H，t，J = 7.0 Hz)；$^{13}$C NMR (151 MHz，DMSO-$d_6$) δ 165.2，165.0，160.1，155.4，155.4，153.3，152.6，130.9，130.1，129.5，128.8 (2 ×)，120.9，120.7，120.6，114.2 (2 ×)，112.8，63.1，55.9，14.6。ESI–HRMS $C_{21}H_{19}N_4O_5$ 之計算值：407.1350，實測值：m/z 407.1349 $[M + H]^+$。

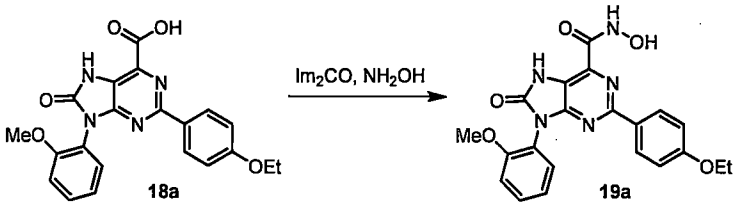
【0265】 2-異丙基-9-(2-甲氧基苯基)-8-酮基嘌呤-6-羧酸 (18b)




【0266】 將一含有化合物 5o (110 mg，0.34 mmol)於 MeOH (8 mL)及 10 M $NaOH_{(aq)}$ (8 mL)之溶液於 100 °C 迴流加熱達 3 小時。將混合物於冰浴中冷卻，並藉由添加 6 M $HCl_{(aq)}$而調整至 pH ≈ 2。然後將混合物用 EtOAc (3 ×)萃取。將有機相於 $Mg_2SO_4$ 上乾燥，並於減壓下濃縮而得到羧酸 18b (104.8 mg，94%產率)。$C_{16}H_{16}N_4O_4$；白色固體；$^1$H NMR (600 MHz，$CD_3OD$) δ 7.54 (1 H，ddd，J = 8.5，7.6，1.6 Hz)，7.41 (1 H，dd，J = 7.7，1.6 Hz)，7.24 (1 H，d，J = 8.4 Hz)，

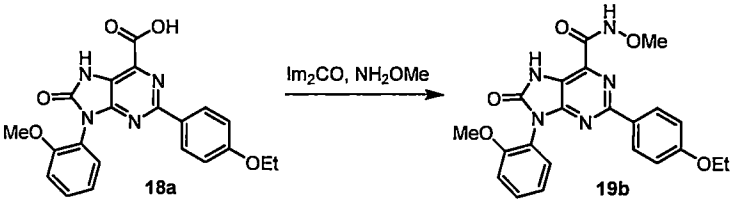
7.13 (1 H，td，J = 7.6，1.1 Hz)，3.79 (3 H，s)，3.17 (1 H，ddd，J = 17.2，8.7，5.3 Hz)，1.25 (6 H，dd，J = 6.9，3.7 Hz)；$^{13}$C NMR (126 MHz，DMSO-$d_6$) δ 166.0，165.0，155.3，153.1，152.6，130.8，130.6，130.1，121.0，120.7，120.6，112.8，55.8，36.5，21.9，21.7。ESI–HRMS $C_{16}H_{16}N_4O_4$ 之計算值：329.1244，實測值：m/z 329.1253 $[M + H]^+$。

【0267】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-酮基嘌呤-6-(N-羥基)甲醯胺 (19a)



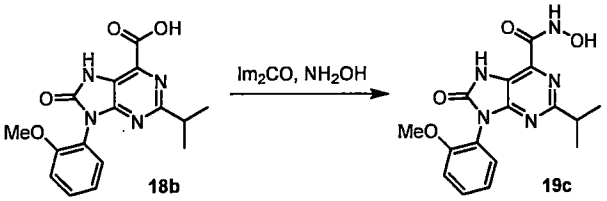

【0268】 於氮氣壓下，將一含有酸化合物 18a (51 mg，0.13 mmol)及 1,1′-羰基二咪唑 (30 mg，0.19 mmol)於無水 THF (5 mL)之混合物於室溫攪拌 3 小時。將羥基胺鹽酸鹽(17.2 mg，0.25 mmol)加入，並將混合物於室溫攪拌 16 小時。將白色沉澱過濾，並連續用冰-冷 $Et_2O$、MeOH 及 THF 清洗而得到異羥肟酸鹽化合物 19a (9.3 mg，17%產率)。$C_{21}H_{19}N_5O_5$；白色固體；mp = 280 °C (分解)；$^1$H NMR (600 MHz，DMSO-$d_6$) δ 11.69 (1 H，s)，9.33 (1 H，s)，8.30 (2 H，d，J = 8.6 Hz)，7.56–7.52 (1 H，m)，7.47 (1 H，d，J = 7.4 Hz)，7.28 (1 H，d，J = 8.4 Hz)，7.14 (1 H，t，J = 7.6 Hz)，6.94 (2 H，d，J = 8.9 Hz)，4.06 (2 H，q，J = 7.0 Hz)，3.74 (3 H，s)，1.33 (3 H，t，J = 7.0 Hz)；$^{13}$C NMR (151 MHz，DMSO-$d_6$) δ 160.5，160.3，155.4，155.0，153.2，152.9，132.5，130.9，130.2，129.4 (2 ×)，129.3，120.8，120.7，118.9，114.1 (2 ×)，112.9，63.2，56.0，14.6。ESI–HRMS $C_{21}H_{20}N_5O_5$ 之計算值：422.1459，實測值：m/z 422.1457 $[M + H]^+$。

【0269】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-酮基嘌呤-6-(N-甲氧基)甲醯胺 (19b)



【0270】 於氮氣壓下，將一含有酸化合物 18a (53 mg，0.13 mmol)及 1,1′-羰基二咪唑(32 mg，0.20 mmol)於無水 THF (5 mL)之混合物於室溫攪拌 1 小時。將一含有甲氧基胺鹽酸鹽(21.7 mg，0.26 mmol)於水(1 mL)之溶液加入，並將混合物於室溫攪拌 3 小時。將 THF 於減壓下移除，並將殘質用 $CH_2Cl_2$ (3 ×)及水萃取。將有機相收集，於無水 $MgSO_4$ 上乾燥，於減壓下濃縮，並藉由急速色層分離法(1%至 5% MeOH 於 $CH_2Cl_2$ 含有 10 mM $NEt_3$)於一矽膠管柱上予以純化，而得到化合物 19b (16.4 mg，29%產率)。$C_{22}H_{21}N_5O_5$；白色固體；mp = 260.5–261.6 °C；$^1$H NMR (600 MHz，DMSO-$d_6$) δ 12.22 (1 H，s)，11.75 (1 H，s)，8.29 (2 H，d，J = 8.9 Hz)，7.58–7.52 (1 H，m)，7.48 (1 H，dd，J = 7.7，1.6 Hz)，7.29 (1 H，d，J = 7.6 Hz)，7.15 (1 H，td，J = 7.6，1.1 Hz)，6.98–6.92 (2 H，m)，4.06 (2 H，q，J = 7.0 Hz)，3.81 (3 H，s)，3.74 (3 H，s)，1.33 (3 H，t，J = 7.0 Hz)；$^{13}$C NMR (151 MHz，DMSO-$d_6$) δ 160.5，160.3，155.3，154.9，153.2，152.8，131.7，130.8，130.1，129.3 (2 ×)，129.1，120.7，120.6，114.1 (2 ×)，112.8，63.5，63.1，55.9，14.5。ESI–HRMS $C_{22}H_{22}N_5O_5$ 之計算值：436.1615，實測值：m/z 436.1633 $[M + H]^+$。

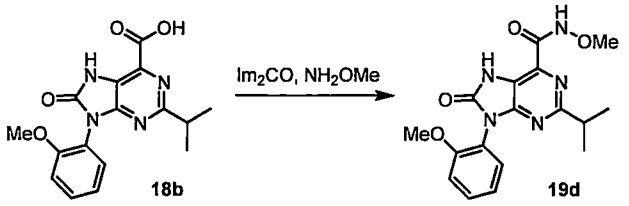
【0271】 2-異丙基-9-(2-甲氧基苯基)-8-酮基嘌呤-6-異羥肟酸鹽(19c)




【0272】 於氮氣壓下，將一含有酸化合物 18b (48 mg，0.15 mmol)及 1,1′-羰基二咪唑(50 mg，0.23 mmol)於無水 THF (5 mL)之混合物於室溫攪拌 2.5 小時。將羥基胺鹽酸鹽(20.8 mg，0.30 mmol)加入，並將混合物於室溫攪拌 3 小時。將水(5 mL)加入以驟冷該反應物。將 THF 於減壓下移除，並將該水溶液用 EtOAc (3 ×)萃取。將有機相收集，於 $Mg_2SO_4$ 上乾燥，並於減壓下濃縮而得到異羥肟酸鹽化合物 19c (22 mg，43%產率)。$C_{16}H_{17}N_5O_4$；橙色固體；$^1$H NMR (600 MHz，DMSO-$d_6$) δ 11.57 (1 H，s)，11.35 (1 H，s)，9.29 (1 H，s)，7.54–7.48 (1 H，m)，7.42 (1 H，dd，J = 7.7，1.7 Hz)，7.25 (1 H，dd，J = 8.4，0.9 Hz)，7.11 (1 H，td，J = 7.6，1.1 Hz)，3.73 (3 H，s)，3.14–2.78 (1 H，m)，1.21–1.16 (6 H，m)；$^{13}$C NMR

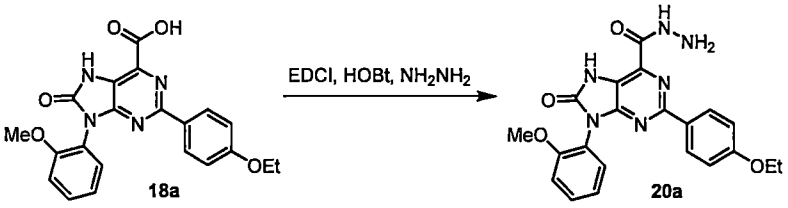
(151 MHz，DMSO-$d_6$) δ 165.5，155.3，152.7，150.3，149.5，132.1，130.7，130.1，120.7，120.6，118.5，112.7，55.8，36.4，21.8，21.6。

【0273】 2-異丙基-9-(2-甲氧基苯基)-8-酮基嘌呤-6-N-甲氧基甲醯胺(19d)




【0274】 於氮氣壓下，將一含有酸化合物 18b (12 mg，0.04 mmol)及 1,1′-羰基二咪唑(9.7 mg，0.06 mmol)於無水 THF (2 mL)之混合物於室溫攪拌 2 小時。將甲氧基胺鹽酸鹽(6.7 mg，0.08 mmol)加入，並將混合物於室溫攪拌 2 小時。將水(3 mL)加入以驟冷該反應物。將 THF 於減壓下移除，並將水溶液用 EtOAc (3 ×)萃取。將有機相收集，於 $Mg_2SO_4$ 上乾燥，並於減壓下濃縮而得到化合物 19d (11 mg，77%產率)。$C_{17}H_{19}N_5O_4$；無色油；$^1$H NMR (600 MHz，DMSO-$d_6$) δ 11.92 (1 H，s)，11.66 (1 H，br s)，7.52 (1 H，td，J = 8.4，1.7 Hz)，7.41 (1 H，dd，J = 7.7，1.6 Hz)，7.25 (1 H，d，J = 7.7 Hz)，7.11 (1 H，td，J = 7.6，1.0 Hz)，3.77 (3 H，s)，3.72 (3 H，s)，3.04 – 2.88 (1 H，m)，1.19 (6 H，dd，J = 14.0，7.1 Hz)；$^{13}$C NMR (151 MHz，DMSO-$d_6$) δ 165.5，160.5，159.3，155.3，152.9，152.8，131.4，130.8，130.1，120.6，120.6，112.7，59.7，55.8，36.4，21.8，21.6。

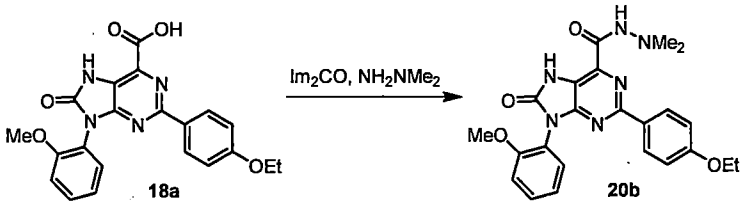
【0275】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-酮基嘌呤-6-碳醯肼(20a)




【0276】 將一含有酸化合物 18a (50 mg，0.12 mmol)，1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺 (EDCI，26.8 mg，0.14 mmol)及 1-羥基苯并三唑 (HOBt，21.4 mg，0.14 mmol)於無水 DMF (5 mL)之混合物於室溫攪拌 2 小時。將混合物冷卻至 0 °C，並將含有肼單水合物 (12 mg，0.24 mmol)於無水 DMF (0.5 mL)之溶液逐滴加入。將混合物於 0 °C 攪拌 1 小時。於反應完全後，將水(15 mL)加入，並將懸浮之固體藉由過濾法收集。將粗產物藉由急速色層分離法(1%至 5% MeOH 於 $CH_2Cl_2$ 含有 10 mM $NEt_3$)於矽膠管柱上予以純化，而得到醯肼化合物 20a (4.7

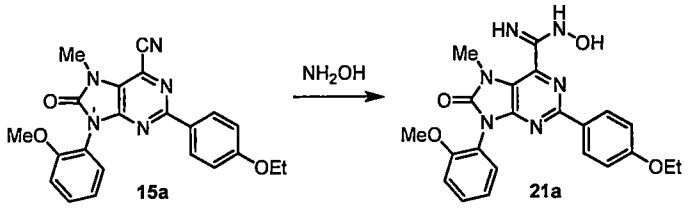
mg，9%產率)。$C_{21}H_{20}N_6O_4$；白色固體；mp = 273.7–274.5 °C；$^1$H NMR (600 MHz，DMSO-$d_6$) δ 11.84 (1 H，s)，10.91 (1 H，s)，8.20 (2 H，d，J = 8.9 Hz)，7.58 – 7.52 (1 H，m)，7.49 (1 H，d，J = 6.9 Hz)，7.29 (1 H，d，J = 7.8 Hz)，7.15 (1 H，td，J = 7.6，1.0 Hz)，6.98 (2 H，d，J = 8.9 Hz)，4.06 (2 H，q，J = 7.0 Hz)，3.75 (3 H，s)，1.33 (3 H，t，J = 7.0 Hz)；$^{13}$C NMR (151 MHz，DMSO-$d_6$) δ 160.3，159.5，155.4，155.2，155.0，153.3，152.9，132.2，130.9，130.2，129.4 (2 ×)，129.2，120.8，120.6，114.2 (2 ×)，112.8，63.2，55.9，14.6。ESI–HRMS $C_{21}H_{21}N_6O_4$ 之計算值：421.1643，實測值：m/z 421.1627 $[M + H]^+$。

【0277】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-酮基嘌呤-6-(N′,N′-二甲基)碳醯肼(20b)



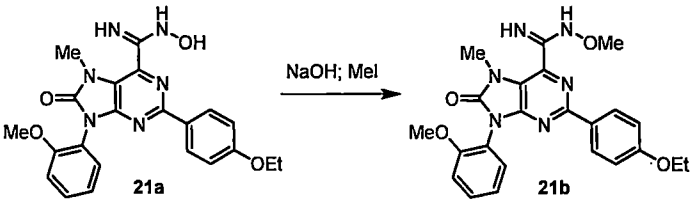

【0278】 於氮氣壓下，將一含有酸化合物 18a (102 mg，0.25 mmol)及 1,1′-羰基二咪唑(62 mg，0.38 mmol)於無水 THF (10 mL)之混合物於室溫攪拌 1 小時。將一含有 N′,N′-二甲基肼鹽酸鹽(48 mg，0.50 mmol)於水 (1 mL)之溶液加入，並將混合物於室溫攪拌 2 小時。將黃色沉澱藉由過濾法收集，用冰-冷 $Et_2O$ 清洗，並藉由急速色層分離法(0.5%至 5% MeOH 於 $CH_2Cl_2$)於矽膠管柱上予以純化，而得到化合物 20b (53 mg，47%產率)。$C_{23}H_{24}N_6O_4$；黃色固體；mp = 279.6–281.0 °C；$^1$H NMR (500 MHz，$CDCl_3$) δ 9.30 (1 H，s)，8.19 (2 H，d，J = 8.9 Hz)，7.48 (1 H，ddd，J = 8.3，7.7，1.6 Hz)，7.41 (1 H，dd，J = 7.7，1.6 Hz)，7.15–7.05 (2 H，m)，6.91–6.87 (2 H，m)，4.05 (2 H，d，J = 7.0 Hz)，3.77 (3 H，s)，2.79 (6 H，s)，1.41 (3 H，t，J = 7.0 Hz)；$^{13}$C NMR (126 MHz，$CDCl_3$) δ 161.6，160.9，156.8，155.4，153.4，152.5，131.9，130.9，129.8，129.4 (2 ×)，129.3，120.9，120.3，119.2，114.2 (2 ×)，112.4，63.5，55.9，47.6 (2 ×)，14.7。ESI–HRMS $C_{23}H_{24}N_6O_4$ 之計算值：449.1932，實測值：m/z 449.1953 $[M + H]^+$。

【0279】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-7-甲基-8-酮基嘌呤-6-(N-羥基)甲脒(21a)




【0280】 將含有化合物 15a (40 mg，0.10 mmol)，羥基胺鹽酸鹽(27 mg，0.4 mmol)，及醋酸鈉三水合物 (54 mg，0.4 mmol)之 THF (2 mL)及 MeOH (2 mL)於 60 °C 攪拌 1 小時。將溶液於減壓下濃縮並連續用 $H_2O$ 及 MeOH 清洗而得到化合物 21a (41 mg，95%產率)。化合物 21a 之純度為 97.7%，如藉由 HPLC 在 Platisil Silica 管柱所示(Dikma，4.6 × 250 mm，5 μm 粒徑)，$t_R$ = 9.2 min (EtOAc/已烷= 2：1) 於 1.0 mL/min 之流速。$C_{22}H_{22}N_6O_4$；白色固體；mp 229–231 °C；TLC (EtOAc/已烷= 1：1) $R_f$ = 0.4；IR $\nu_{max}$ (純) 3357，2927，2855，1814，1749，1604，1509，1479，1399，1258，1045，851，787，760 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，$(CD_3)_2CO$) δ 9.56 (1 H，br)，8.25 (2 H，dd，J = 6.8，2.4 Hz)，7.50–7.57 (2 H，m)，7.41 (1 H，dd，J = 8.0，1.2 Hz)，7.16 (1 H，td，J = 7.6，1.2 Hz)，6.93 (2 H，dd，J = 6.8，2.4 Hz)，5.93 (2 H，br)，4.08 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，3.79 (3 H，s)，3.67 (3 H，s)，1.37 (3 H，J = 6.8 Hz)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，$(CD_3)_2CO$) δ 161.7，156.8 (2 ×)，154.0，152.9，150.1，137.1，131.6，131.0，130.8，130.0 (2 ×)，122.5，121.5，119.8，114.9 (2 ×)，113.4，64.1，56.3，31.7，15.1；ESI–HRMS $C_{22}H_{23}N_6O_4$ 之計算值：435.1781，實測值：m/z 435.1798 $[M + H]^+$。

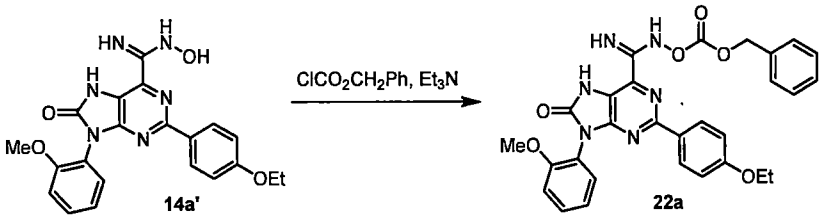
【0281】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-7-甲基-8-酮基嘌呤-6-(N-甲氧基)甲脒(21b)




【0282】 將一含有化合物 21a (20 mg，0.05 mmol)及 1 M $NaOH_{(aq)}$ (47 μL，0.05 mmol)於 DMF (1 mL)之混合物於室溫攪拌 5 分鐘。將甲基碘(3.5 μL，0.06 mmol)加入。將混合物於室溫攪拌 22 小時，於減壓下濃縮，並用 $H_2O$ 清洗。將殘留固體收集，且藉由急速色層分離法於矽膠管柱上用 EtOAc/已烷(1：3)洗提予以純化，而得到化合物 11b' (19 mg，92%產率)。化合物 21b 之純度為 95.0%，如

藉由 HPLC 在 Platisil Silica 管柱所示(Dikma，4.6 × 250 mm，5 μm 粒徑)，$t_R$ = 7.9 min (EtOAc/己烷= 1：1)於 1.0 mL/min 之流速。$C_{23}H_{24}N_6O_4$；白色固體；mp 169–171 °C；TLC (EtOAc/己烷= 1：1) $R_f$ = 0.6；IR $\nu_{max}$ (純) 3479，3361，2924，2855，1737，1646，1604，1574，1517，1464，1391，1247，1156，1049，844，794，756 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.17 (2 H，dd，J = 6.8，1.2 Hz)，7.45–7.49 (1 H，m)，7.37 (2 H，dd，J = 7.6，1.2 Hz)，7.08–7.12 (1 H，m)，6.86 (2 H，dd，J = 7.2，1.6 Hz)，5.50 (2 H，br)，4.03 (2 H，q，J = 6.8 Hz)，3.97 (3 H，s)，3.77 (3 H，s)，3.76 (3 H，s)，1.39 (3 H，J = 6.8 Hz)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，$CDCl_3$) δ 160.6，156.3，155.5，153.4，151.9，148.7，134.8，130.7，129.8，129.7，129.2 (2 ×)，120.9，120.8，118.8，114.1 (2 ×)，112.4，63.5，61.9，55.8，31.9，14.7；ESI–HRMS $C_{23}H_{25}N_6O_4$ 之計算值：449.1937，實測值：m/z 449.1956 $[M+H]^+$。

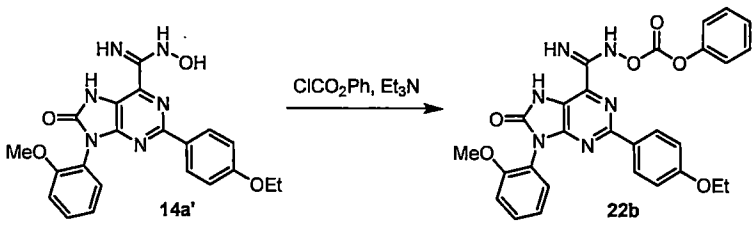
【0283】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-酮基嘌呤-6-[N-(苄基氧基羰基)氧基]甲脒(22a)




【0284】 於一含有化合物 14a' (20 mg，0.05 mmol)及三乙胺(7 μL，0.05 mmol)於無水丙酮(1 mL)之溶液中加入氯甲酸苄酯(7 μL，0.05 mmol)。將混合物於 0 °C 攪拌 2 小時，於減壓下濃縮，並連續用 $H_2O$、$Et_2O$ 及丙酮清洗而得到化合物 22a (18 mg，66%產率)。$C_{29}H_{26}N_6O_6$；黃色固體；mp 246–248 °C；TLC (EtOAc/己烷= 1：1) $R_f$ = 0.8；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 10.6 (1 H，s)，8.28 (2 H，dd，J = 8.8，1.2 Hz)，7.56–7.58 (1 H，m)，7.51–7.54 (3 H，m)，7.38–7.49 (5 H，m)，7.29 (2 H，d，J = 8.4 Hz)，7.16 (1 H，t，J = 7.6 Hz)，6.95 (2 H，dd，J = 8.8，1.2 Hz)，5.30 (1 H，s)，4.06 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，3.75 (3 H，s)，1.33 (3 H，t，J = 6.8 Hz)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 160.3，155.8，155.4，154.0，153.3，152.2，152.1，135.4，131.9，130.9，130.2，129.2 (2 ×)，128.5 (4 ×)，128.4 (3 ×)，

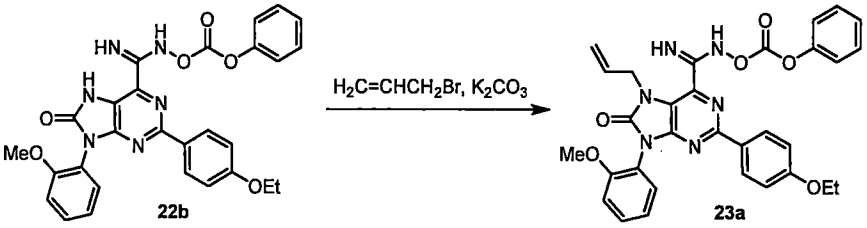
120.7，120.5，117.3，114.1，112.8，69.4，63.1，55.9，14.6；ESI–HRMS $C_{29}H_{25}N_6O_6$ 之計算值：553.1836，實測值：m/z 553.1865 $[M-H]^-$。

【0285】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-酮基嘌呤-6-[N-(苯氧基羰基)氧基]甲脒(22b)




【0286】 於一含有化合物 14a' (60 mg，0.14 mmol)及三乙胺(78 μL，0.58 mmol)於無水丙酮(3 mL)之溶液中加入氯甲酸苯酯(39 μL，0.32 mmol)。將混合物於 0 °C 攪拌 2 小時，於減壓下濃縮，並連續用 $H_2O$、$Et_2O$、MeOH 及丙酮清洗而得到化合物 22b (44 mg，59%產率)。$C_{28}H_{24}N_6O_6$；淺黃色固體；mp = 209–211 °C；TLC (EtOAc/已烷= 1：1) $R_f$ = 0.5；$^1$H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 9.26 (1 H，br)，8.21 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，7.40–7.50 (4 H，m)，7.24–7.30 (3 H，m)，7.08–7.13 (2 H，m)，6.88 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，4.05 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，3.77 (3 H，s)，1.40 (3 H，t，J = 7.2 Hz)；$^{13}$C NMR (100 MHz，$CDCl_3$) δ 160.9，157.2，155.5，153.2，152.5，152.3，151.8，151.0，130.8，130.5，129.8，129.6 (3 ×)，129.3 (2 ×)，126.3，120.9 (3 ×)，120.5，117.1，114.2 (2 ×)，112.5，63.5，55.9，14.7；ESI–HRMS $C_{28}H_{25}N_6O_6$ 之計算值：541.1836，實測值：m/z 541.1888 $[M+H]^+$。

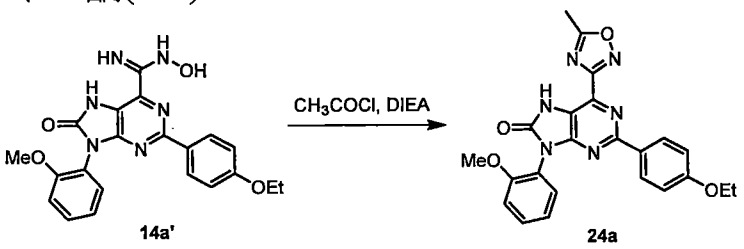
【0287】 7-烯丙基-2-(4-乙氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-酮基嘌呤-6-[N-(苯氧基羰基)氧基]甲脒(23a)




【0288】 將一含有化合物 22b (200 mg，1.85 mmol)，烯丙基溴(7 μL，0.09 mmol)及碳酸鉀(10 mg，0.07 mmol)於無水 DMF (1 mL)之混合物於 0 °C 攪拌 3 天。將混合物於減壓下濃縮，並用 $CH_2Cl_2$ 及 $H_2O$ 萃取。將有機相於 $MgSO_4$ 上乾燥，過濾，且藉由急速色層分離法於矽膠管柱上用 EtOAc/已烷(1：6 至 1：3)洗提予以純化，而得到化合物 23a (3 mg，7%產率)。$C_{29}H_{28}N_6O_6$；淺黃色固體；mp =

83–85 °C；TLC (EtOAc/已烷= 1：3) $R_f$ = 0.1；$^1$H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.19 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，7.46–7.50 (1 H，m)，7.40–7.44 (3 H，m)，7.26–7.30 (3 H，m)，7.07–7.14 (2 H，m)，6.89 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，5.84–5.93 (1 H，m)，5.30–5.31 (2 H，m)，5.10–5.12 (1 H，m)，4.95–4.99 (1 H，m)，4.05 (2 H，q，J = 6.8 Hz)，3.79 (3 H，s)，1.40 (3 H，t，J = 6.8 Hz)；$^{13}$C NMR (100 MHz，$CDCl_3$) δ 160.9，156.5，155.5，153.4，153.0，152.7，151.9，151.0，133.3，132.4，130.8，129.9，129.7 (2 ×)，129.4，129.2 (2 ×)，126.4，120.9 (3 ×)，120.8，118.7，116.2，114.2 (2 ×)，112.4，63.5，55.9，45.2，14.8；ESI–HRMS $C_{29}H_{29}N_6O_6$ 之計算值：581.2149，實測值：m/z 581.2172 $[M + H]^+$。

【0289】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)嘌呤-8-酮(24a)

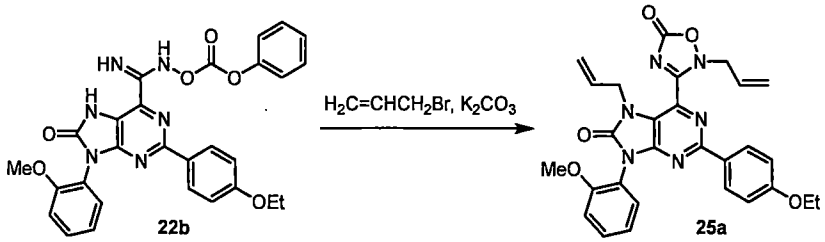



14a' 24a

【0290】 將一含有化合物 14a' (40 mg，0.095 mmol)，乙醯氯(13.6 μL，0.19 mmol)及 DIEA (48 μL，0.28 mmol)於 $CH_3CN$ (4 mL)之混合物於 120 °C 之密封管中藉由微波輻射而攪拌 40 分鐘。冷卻至室溫後，將混合物用 $CH_2Cl_2$ 及 $H_2O$ 萃取。將有機相於 $MgSO_4$ 上乾燥，過濾，且藉由急速色層分離法於矽膠管柱上用 EtOAc/已烷(1：3)洗提予以純化，而得到化合物 24a (17 mg，39%產率)。化合物 24a 之純度為 95.3%，如藉由 HPLC 在 Platisil Silica 管柱所示(Dikma，4.6 × 250 mm，5 μm 粒徑)，$t_R$ = 11.4 min (EtOAc/已烷= 2：1) 於 1.0 mL/min 之流速。$C_{23}H_{20}N_6O_4$；淺黃色固體；mp 291–293 °C；TLC (EtOAc/已烷= 1：1) $R_f$ = 0.2；IR $\nu_{max}$ (純) 3403，2920，1734，1631，1601 1513，1471，1388，1300，1262，1247，1163，1118，1045，886，760 $cm^{-1}$；$^1$H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.85 (1 H，br)，8.33 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，7.48–7.52 (1 H，m)，7.44–7.46 (1 H，m)，7.11–7.15 (2 H，m)，6.88 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，4.05 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，3.80 (3 H，s)，2.75 (3 H，s)，1.40 (3 H，J = 7.2 Hz)；$^{13}$C NMR (100 MHz，$CDCl_3$) δ 177.7，166.5，160.9，158.6，155.5，152.8，152.2，131.0，129.8，129.7 (3 ×)，129.4，

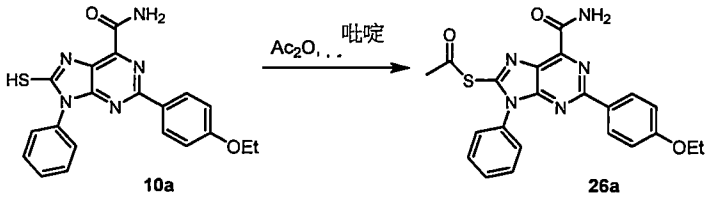
121.0，120.3，118.2，114.1 (2 ×)，112.5，63.4，56.0，14.8，12.6；ESI–HRMS $C_{23}H_{21}N_6O_4$ 之計算值：445.1624，實測值：m/z 445.1605 $[M + H]^+$。

【0291】 2-烯丙基-3-[7-烯丙基-2-(4-乙氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-酮基嘌呤-6-基]-1,2,4-噁二唑-5-酮(25a)




【0292】 將一含有化合物 22b (200 mg，1.85 mmol)，烯丙基溴(7 μL，0.09 mmol)及碳酸鉀(10 mg，0.07 mmol)於無水 DMF (1 mL)之混合物於 0 °C 攪拌 3 天。將混合物於減壓下濃縮，且用 $CH_2Cl_2$ 及 $H_2O$ 萃取。將有機相於 $MgSO_4$ 上乾燥，過濾，且藉由急速色層分離法於矽膠管柱上用 EtOAc/己烷(1：6 至 1：3)洗提予以純化，而得到化合物 25a (21 mg，54%產率)。$C_{28}H_{26}N_6O_5$；淺黃色固體；mp = 88–90 °C；TLC (EtOAc/己烷= 1：3) $R_f$ = 0.1；$^1$H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.18 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，7.50–7.54 (1 H，m)，7.44 (1 H，dd，J = 7.6，1.6 Hz)，7.11–7.16 (2 H，m)，6.89 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，5.66–5.77 (2 H，m)，5.06–5.14 (3 H，m)，4.85–4.91 (3 H，m)，4.61–4.65 (2 H，m)，4.05 (2 H，q，J = 6.8 Hz)，3.79 (3 H，s)，1.41 (3 H，t，J = 6.8 Hz)；$^{13}$C NMR (100 MHz，$CDCl_3$) δ 161.2，158.7，157.4，155.4，153.7，152.5，152.3，132.2，131.1，130.3，129.7，129.3 (2 ×)，128.9，126.3，121.0，120.3，120.0，119.7，117.3，114.4 (2 ×)，112.5，63.6，56.0，45.4，44.3，14.7。

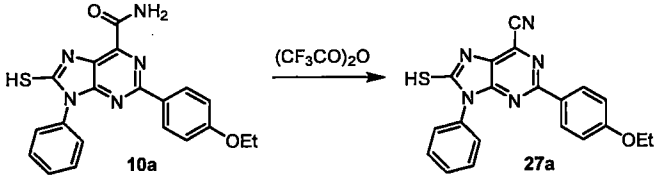
【0293】 8-(乙醯基硫代)-2-(4-乙氧基苯基)-9-苯基嘌呤-6-甲醯胺(26a)




【0294】 將一含有化合物 10a (100 mg，0.26 mmol)，碳酸鉀(40 mg，0.29 mmol)及醋酸酐(0.16 mL，1.7 mmol)於無水吡啶 (5 mL)之混合物於 60 °C 攪拌 45 小時。將混合物於減壓下濃縮，且藉由急速色層分離法於矽膠管柱上用 MeOH/$CH_2Cl_2$ (1：50)洗提予以純化，而得到化合物 26a (27 mg，24%產率)。

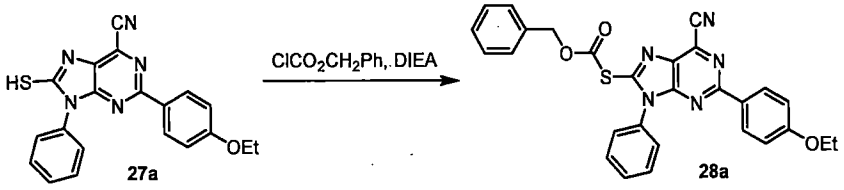
$C_{22}H_{19}N_5O_3S$；黃色固體；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 8.28 (2 H，d，J = 8.0 Hz)，7.56–7.67 (5 H，m)，7.01 (2 H，d，J = 8.0 Hz)，4.03 (2 H，q，J = 6.8 Hz)，1.34 (3 H，t，J = 6.8 Hz)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ174.1，171.2，162.6，160.7，156.4，155.7，133.6，133.0，129.9，129.6 (2 ×)，129.2，129.1 (2 ×)，128.6 (2 ×)，123.6，114.4 (2 ×)，63.3，25.6，14.6；ESI–HRMS $C_{22}H_{18}N_5O_3S$ 之計算值：432.1130，實測值：m/z 432.1148 $[M-H]^-$。

【0295】 2-(4-乙氧基苯基)-8-巰基-9-苯基嘌呤-6-羧腈(27a)




【0296】 將一含有醯胺化合物 10a (200 mg，0.51 mmol)及三氟醋酸酐 (0.20 mL，1.4 mmol)於吡啶(8 mL)之混合物於室溫攪拌 3 小時。將混合物用 $H_2O$ 予以驟冷，並於減壓下濃縮。將殘質用 $H_2O$ 及 $CH_2Cl_2$ 萃取。將有機相於 $MgSO_4$ 上乾燥，過濾，於減壓下濃縮，且藉由急速色層分離法於矽膠管柱上予以純化(己烷/EtOAc =1：1)而得到化合物 27a (160 mg，84%產率)。$C_{20}H_{15}N_5OS$；黃色固體；mp = 278.5–280.0 °C；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 8.08 (2 H，d，J = 8.4 Hz)，7.67–7.58 (5 H，m)，7.00 (2 H，d，J = 8.4 Hz)，4.06 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，1.33 (3 H，t，J = 7.2 Hz)；$^{13}C$ NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 173.8，160.8，157.6，154.9，133.0，129.2 (2 ×)，129.0 (3 ×)，128.2，128.1，115.4，114.5 (3 ×)，114.1 (2 ×)，63.2，14.4；ESI–HRMS (負模式) $C_{20}H_{14}N_5OS$ 之計算值：372.0919，實測值：m/z 372.0922 $[M-H]^-$。

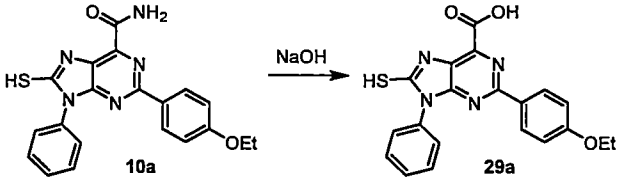
【0297】 8-(苄基氧基羰基硫代)-2-(4-乙氧基苯基)-9-苯基嘌呤-6-羧腈(28a)




【0298】 於一含有化合物 27a (83 mg，0.22 mmol)及氯甲酸苄酯 (0.15 mL，1.05 mmol)於無水 $CH_2Cl_2$ (6 mL)之懸浮液中加入 DIEA (0.20 mL，1.2 mmol)。在氬氣壓下，將混合物於 0 °C 攪拌 3 小時。然後將混合物於減壓下濃縮，且藉由急速色層分離法於矽膠管柱上(己烷/EtOAc =10：1)予以純化，而得到化合物

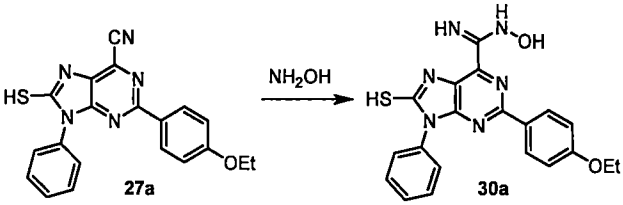
28a (44 mg，39%產率)。$C_{28}H_{21}N_5O_3S$；黃色固體；mp = 179.2–180.4 °C；$^1H$ NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 8.19 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，7.61–7.57 (5 H，m)，7.45–7.43 (2 H，m)，7.40-7.38 (2 H，m)，6.88 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，5.69 (2 H，br s)，4.05 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，1.41 (3 H，t，J = 7.2 Hz)；ESI–HRMS (正模式)$C_{28}H_{22}N_5O_3S$ 之計算值：508.1443，實測值：m/z 508.1456 $[M + H]^+$。

【0299】 2-(4-乙氧基苯基)- 8-巰基-9-苯基嘌呤-6-羧酸 (29a)




【0300】 將一含有醯胺化合物 10a (100 mg，0.26 mmol)於 MeOH (10 mL)及 10 M $NaOH_{(aq)}$ (10 mL)之混合物於 100 °C 予以回流加熱 4 小時。將澄色沉澱藉由過濾法收集，並連續用水、冰-冷 MeOH 及 $Et_2O$ 清洗。將所收集之固體於空氣中乾燥，懸浮於丙酮中，並將 1 M $HCl_{(aq)}$逐滴加入直到固體完全溶解。於減壓下移除丙酮之後，藉由過濾法收集固體，用水清洗，並於真空中乾燥，而得到酸化合物 29a (35 mg，59%)。$C_{20}H_{16}N_4O_3S$；黃色固體；mp = 320 °C (分解)；$^1H$ NMR (500 MHz，DMSO-$d_6$) δ 8.16 (2 H，d，J = 8.9 Hz)，7.60 (5 H，qd，J = 14.5，7.4 Hz)，7.00 (2 H，d，J = 9.0 Hz)，4.07 (2 H，q，J = 6.9 Hz)，1.34 (3 H，t，J = 7.0 Hz)；$^{13}C$ NMR (126 MHz，DMSO-$d_6$) δ 173.5，164.5，160.5，156.9，155.3，133.6，133.3，129.1 (2 ×)，129.1，129.0 (2 ×)，129.0，128.6 (2 ×)，122.4，114.4 (2 ×)，63.2，14.6。ESI–HRMS $C_{20}H_{17}N_4O_3S$ 之計算值：393.1016，實測值：m/z 393.1029 $[M + H]^+$。

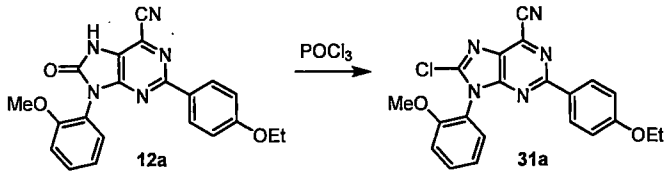
【0301】 2-(4-乙氧基苯基)-8-巰基-9-苯基嘌呤-6-(N-羥基)甲脒(30a)




【0302】 將一含有腈化合物 27a (40 mg，0.11 mmol)，羥基胺鹽酸鹽(30 mg，0.43 mmol)及醋酸鈉(60 mg，0.43 mmol)於 THF (4 mL)及 MeOH (4 mL)之混合物於 70 °C 時攪拌 1 小時。將混合物於減壓下濃縮，並連續用冷 MeOH 及 $H_2O$ 清洗。將殘質藉由急速色層分離法於矽膠管柱上(己烷/EtOAc =1：1)予以純化，而

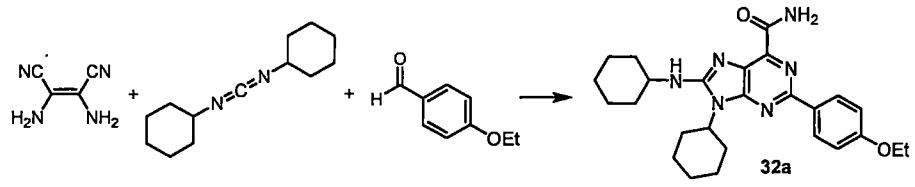
得到化合物 30a (39 mg，90%產率)。$C_{20}H_{18}N_6O_2S$；白色固體；mp = 207.5–208.7 °C；$^1$H NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 10.30 (1 H，br s)，8.30 (2 H，m)，7.63–7.56 (5 H，m)，6.97 (2 H，d，J = 9.2 Hz)，6.32 (2 H，br s)，4.07 (2 H，q，J = 7.6 Hz)，1.33 (3 H，t，J = 7.6 Hz)；$^{13}$C NMR (125 MHz，DMSO-$d_6$) δ 171.8，160.4，157.0，153.0，149.1，136.4，133.6，129.3 (2 ×)，128.8 (3 ×)，128.3 (3 ×)，117.7，114.2 (2 ×)，63.1，14.4；ESI–HRMS (負模式) $C_{20}H_{17}N_6O_2S$ 之計算值：405.1134，實測值：m/z 405.1157 $[M - H]^-$。

【0303】 8-氯-2-(4-乙氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)嘌呤-6-甲腈 (31a)



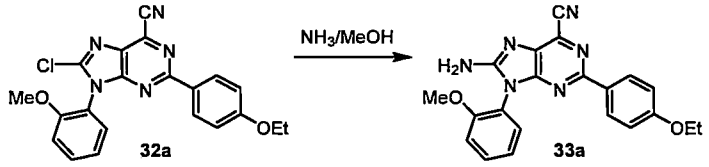

【0304】 將一含有化合物 12a (1 g，2.6 mmol)於 $POCl_3$ (40 mL)之混合物於 100 °C 時攪拌 72 小時。將溶液於減壓下濃縮，且藉由急速色層分離法於矽膠管柱上用 EtOAc/己烷(1：4)洗提予以純化，而得到化合物 31a (83 mg，8%產率)。$C_{21}H_{16}ClN_5O_2$；淺黃色固體；mp 215–217 °C；TLC (EtOAc/己烷= 1：4) $R_f$ = 0.5；IR $\nu_{max}$ (純) 3449，1639，1517，1467，1365，1262，1171，1042，1015，802，756 $cm^{-1}$；$^1$H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.30 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，7.58–7.62 (1 H，m)，7.38 (1 H，dd，J = 6.4，1.6 Hz)，7.14–7.21 (2 H，m)，6.90 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，4.07 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，3.77 (3 H，s)，1.41 (3 H，t，J = 7.2 Hz)；$^{13}$C NMR (100 MHz，$CDCl_3$) δ 161.6，161.5，155.3，155.0，148.2，132.2 (2 ×)，130.1 (2 ×)，129.4，129.3，128.5，121.1，120.3，114.3 (2 ×)，113.7，112.4，63.5，55.8，14.7；ESI–HRMS $C_{21}H_{17}ClN_5O_2$ 之計算值：406.1071，實測值：m/z 403.1058 $[M + H]^+$。($C_{21}H_{16}ClN_5O_2 \cdot ¼ H_2O$)之分析計算值：C，61.47；H，4.05；N，17.07。實測值：C，61.33；H，3.93；N，16.78。

【0305】 9-環己基-8-環己基胺基-2-(4-乙氧基苯基)嘌呤-6-甲醯胺(32a)




【0306】 將一含有 N,N'-二環己基碳化二亞胺(100 mg，0.485 mmol)，二胺基馬來腈(210 mg，1.94 mmol)及三甲胺(0.03 mL，0.24 mmol)於無水 THF (4 mL)之混合物於 65 °C 時攪拌 52 小時。將混合物於減壓下濃縮而得到粗製胍化合物。將一含有如上製備之胍化合物，4-乙氧基苯甲醛(0.13 mL，0.93 mmol)及三乙胺(0.13 mL，0.93 mmol)於 MeOH (4 mL)之混合物於室溫攪拌 36 小時。將混合物於減壓下濃縮，且藉由急速色層分離法於矽膠管柱上用 EtOAc/己烷(1：1)洗提予以純化，而得到少量之化合物 32a。$C_{26}H_{34}N_6O_2$；淺黃色固體；TLC (EtOAc/己烷= 1：1) $R_f$ = 0.1；$^1$H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.78 (1 H，br)，8.43 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，6.95 (2 H，d，J = 9.2 Hz)，5.92 (1 H，br)，4.06–4.17 (3 H，m)，2.44–2.47 (1 H，m)，2.15–2.18 (1 H，m)，1.98–2.02 (3 H，m)，1.91–1.94 (5 H，m)，1.77–1.84 (3 H，m)，1.67–1.70 (3 H，m)，1.41–1.48 (6 H，m)，1.12–1.34 (3 H，m)；ESI–HRMS $C_{26}H_{35}N_6O_2$ 之計算值：463.2821，實測值：m/z 463.2813 $[M + H]^+$。

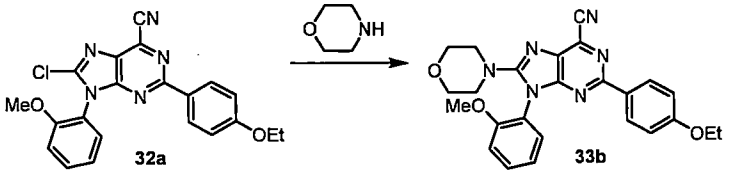
【0307】 8-胺基-2-(4-乙氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)嘌呤-6-甲腈 (33a)




【0308】 將含有化合物 32a (30 mg，0.074 mmol)之 7 M $NH_3$/MeOH (3 mL) 於室溫攪拌 24 小時。將混合物於減壓下濃縮，且藉由急速色層分離法於矽膠管柱上用 EtOAc/己烷(1：1)洗提予以純化，而得到化合物 33a (24 mg，84%產率)。化合物 33a 之純度為 96.1%，如藉由 HPLC 在 Platisil Silica 管柱所示(Dikma，4.6 × 250 mm，5 μm 粒徑)，$t_R$ = 7.2 min (EtOAc/己烷= 17：3)於 1.0 mL/min 之流速。$C_{21}H_{18}N_6O_2$；白色固體；mp 297–299 °C；TLC (EtOAc/己烷= 1：1) $R_f$ = 0.2；IR $\nu_{max}$ (純) 3422，2966，2855，2228，1680，1540，1498，1467，1391，1255，1167，1049 $cm^{-1}$；$^1$H NMR (400 MHz，DMSO-$d_6$) δ 8.04 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，7.71 (2 H，br)，7.61 (1 H，t，J = 7.6 Hz)，7.50 (1 H，d，J = 7.2 Hz)，7.33 (1 H，

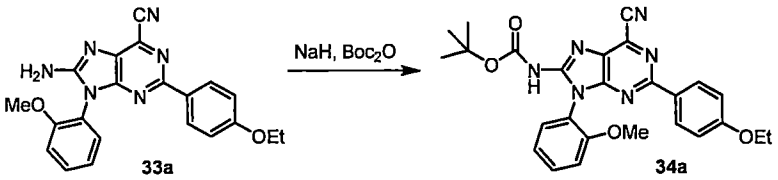
d，J = 8.4 Hz)，7.19 (1 H，t，J = 7.6 Hz)，6.96 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，4.04 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，3.77 (3 H，s)，1.32 (3 H，J = 6.8 Hz)；$^{13}$C NMR (100 MHz，DMSO-$d_6$) δ 160.0，158.8，156.4，155.3，154.0，137.1，131.6，130.0，129.3，128.6 (2 ×)，121.1，119.8，117.6，115.8，114.4 (2 ×)，113.2，63.2，55.9，14.6；ESI–HRMS $C_{21}H_{17}N_6O_2$ 之計算值：385.1413，實測值：m/z 385.1412 $[M-H]^-$。

【0309】 2-(4-乙氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)-8-嗎啉基嘌呤-6-甲腈 (33b)



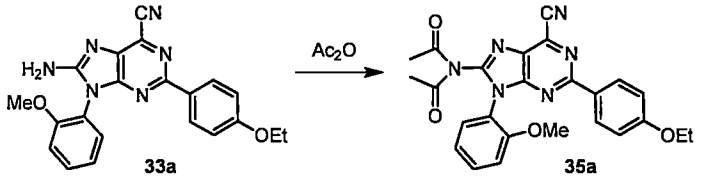

【0310】 將含有化合物 32a (10 mg，0.025 mmol)之嗎福啉(1 mL)於 80 °C 攪拌達 22 小時，將混合物於減壓下濃縮，並連續用 $H_2O$、$Et_2O$、THF 及 $CH_3CN$ 清洗。將殘留固體再次藉由急速色層分離法於矽膠管柱上用 EtOAc/己烷(1：1)洗提予以純化，而得到化合物 33b (9 mg，80%產率)。化合物 25b 之純度為 95.3%，如藉由 HPLC 在 Platisil Silica 管柱所示(Dikma，4.6 × 250 mm，5 μm 粒徑)，$t_R$ = 14.7 min (EtOAc/己烷= 1：1) 於 1.0 mL/min 之流速。$C_{25}H_{24}N_6O_3$；淺黃色固體；mp 273–275 °C；TLC (EtOAc/己烷= 1：1) $R_f$ = 0.4；IR $\nu_{max}$ (純) 2977，2924，2848，2236，1616，1544，1502，1441，1391,1171，1121，1023，916，844，737 $cm^{-1}$；$^1$H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.18–8.21 (2 H，m)，7.51–7.55 (1 H，m)，7.41 (1 H，dd，J = 7.6，1.6 Hz)，7.16 (1 H，t，J = 7.2 Hz)，7.10 (1 H，d，J = 8.4 Hz)，6.86 (2 H，dd，J = 7.2，1.6 Hz)，4.04 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，3.79 (3 H，s)，3.63–3.66 (4 H，m)，3.48–3.50 (4 H，m)，1.40 (3 H，J = 6.8 Hz)；$^{13}$C NMR (100 MHz，$CDCl_3$) δ 160.7，158.1，157.3，156.5，154.9，134.7，131.5，129.8，129.3 (2 ×)，129.1，123.4，122.4，121.4，115.3，114.2 (2 ×)，112.5，66.2，63.5，56.0，47.6，14.8；ESI–HRMS $C_{25}H_{25}N_6O_3$ 之計算值：457.1988，實測值：m/z 457.1975 $[M+H]^+$。

【0311】 (6-氰基-2-(4-乙氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)嘌呤-8-基)胺基甲酸第三丁酯(34a)




【0312】 將一含有化合物 33a (20 mg，0.052 mmol)，NaH (4 mg，0.1 mmol)及 Boc 酐(12 μL，0.052 mmol)於無水 THF (2 mL)之混合物於室溫攪拌 19 小時。將混合物於減壓下濃縮，並用 $CH_2Cl_2$ 及 $H_2O$ 萃取。將有機相於 $MgSO_4$ 上乾燥，過濾，且藉由急速色層分離法於矽膠管柱上用 EtOAc/己烷(1：4 至 1：2)洗提予以純化，而得到化合物 34a (13 mg，53%產率)。$C_{26}H_{26}N_6O_4$；白色固體；mp = 260–262 °C (分解)；TLC (EtOAc/己烷= 1：1) $R_f$ = 0.5；$^1$H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.27 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，7.59–7.63 (1 H，m)，7.43 (1 H，d，J = 7.6 Hz)，7.18–7.24 (2 H，m)，6.88 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，4.05 (2 H，q，J = 6.8 Hz)，3.81 (3 H，s)，1.50 (9 H，s)，1.40 (3 H，t，J = 6.8 Hz)；$^{13}$C NMR (100 MHz，$CDCl_3$) δ 161.2，158.6，154.6 (2 ×)，149.5，149.2，133.3，132.2，129.8 (2 ×)，129.7，129.2，127.2，121.8，119.6，114.4，114.3 (2 ×)，113.0，83.8，63.5，56.2，28.0 (3 ×)，14.8；ESI–HRMS $C_{26}H_{27}N_6O_4$ 之計算值：487.2094，實測值：m/z 487.2137 $[M + H]^+$。

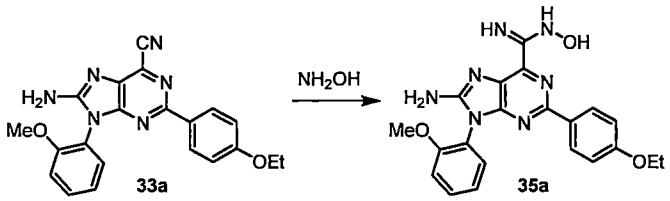
【0313】 N-乙醯基-N-[6-氰基-2-(4-乙氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)嘌呤-8-基]乙醯胺 (35a)




【0314】 將一含有化合物 33a (8 mg，0.021 mmol)及醋酸酐(1 mL)之混合物於 80 °C 攪拌 26 小時。將混合物於減壓下濃縮，且藉由急速色層分離法於矽膠管柱上用 EtOAc/己烷(1：4 至 1：2)洗提予以純化，而得到化合物 35a (6 mg，62%產率)。$C_{25}H_{22}N_6O_4$；白色固體；mp = 210–212 °C；TLC (EtOAc/己烷= 1：1) $R_f$ = 0.7；$^1$H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.32 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，7.53–7.58 (1 H，m)，7.32 (1 H，dd，J = 8.0，1.2 Hz)，7.11–7.23 (2 H，m)，6.90 (2 H，d，J = 9.2 Hz)，4.07 (2 H，q，J = 6.8 Hz)，3.79 (3 H，s)，2.32 (6 H，s)，1.42 (3 H，t，J = 6.8 Hz)；$^{13}$C NMR (100 MHz，$CDCl_3$) δ 171.4 (2 ×)，161.7，160.9，154.8，154.2，

150.0，132.1，131.4，131.3，130.3 (2 ×)，129.8，128.7，121.6，119.9，114.4 (2 ×)，113.8，12.3，63.6，55.7，25.7 (2 ×)，14.7；ESI–HRMS $C_{25}H_{23}N_6O_4$ 之計算值：471.1781，實測值：m/z 471.1819 $[M + H]^+$。

【0315】 8-胺基-2-(4-乙氧基苯基)-9-(2-甲氧基苯基)嘌呤-6-(N-羥基)甲脒(36a)




【0316】 將一含有化合物 33a (10 mg，0.026 mmol)，羥基胺鹽酸鹽(7 mg，0.10 mmol)及醋酸鈉三水合物 (14 mg，0.1 mmol)於 THF (0.8 mL) 及 MeOH (0.8 mL) 之混合物於室溫攪拌 4 小時。將溶液於減壓下濃縮，並連續用 $H_2O$、$Et_2O$ 及丙酮清洗而得到化合物 36a (2 mg，20%產率)。$C_{21}H_{21}N_7O_3$；白色固體；mp 245–247 °C；TLC ($CH_2Cl_2$/MeOH = 9：1) $R_f$ = 0.1；IR $\nu_{max}$ (純) 3479，3380，2981，2932，1646，1517，1384，1243，1167，1049，745 $cm^{-1}$；$^1H$ NMR (400 MHz，$CD_3OD$) δ 8.24 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，7.61 (1 H，td，J = 8.8，2.0 Hz)，7.45 (1 H，dd，J = 8.0，2.0 Hz)，7.30 (1 H，d，J = 8.0 Hz)，7.21 (1 H，t，J = 8.0 Hz)，6.90 (2 H，d，J = 8.8 Hz)，4.60 (2 H，br) 4.07 (2 H，q，J = 6.8 Hz)，3.81 (3 H，s)，1.39 (3 H，t，J = 6.8 Hz)；ESI–HRMS $C_{21}H_{22}N_7O_3$ 之計算值：420.1784，實測值：m/z 420.1794 $[M + H]^+$。

【0317】 例示化合物對抗肺癌細胞之抑制功效分析

【0318】 評估例示化合物對抗肺癌細胞之抑制功效。測試化合物於不同人類 NSCLC 細胞之細胞毒活性係藉由進行 MTT 分析而檢驗。表 1 係顯示化合物 5a 抑制數種肺癌細胞系的增殖，且最重要的，顯示以 0.253μM 的低 $IC_{50}$ 對於吉非替尼（Iressa）-抗性肺癌細胞系（PC/gef）的抑制活性。化合物 5a 對於 NBE 正常細胞是相對無毒，其 $IC_{50}$ 為 21.7 μM (圖 1A)。

【0319】 表 1.化合物 5a 於不同肺癌細胞系之抑制活性($IC_{50}$)

| 細胞系 [a] | $IC_{50}$ (μM)[b] |
|---|---|
| H1975 | 0.243 ± 0.031 |
| PC9 | 0.333 ± 0.004 |

| | |
|---|---|
| PC9/gef | 0.253 ± 0.003 |
| CL1-0 | 0.242 ± 0.011 |
| CL1-5 | 0.281 ± 0.001 |
| A549 | 0.225 ± 0.018 |
| NBE | 21.663 ± 1.550 |

【0320】 aH1975，PC9，PC9/gef (吉非替尼(IRESSA)-抗性)，CL1-0，CL1-5及A549為肺癌系，其中NBE為一正常支氣管上皮細胞系。

【0321】 b 數據係以從三個獨立實驗得到的平均值來表現。

【0322】 例示化合物對抗H1975肺癌細胞之抑制功效分析

【0323】 評估例示化合物對抗H1975肺癌細胞之抑制功效。測試化合物之細胞毒活性係藉由進行 MTT 分析來檢測。表 2 係顯示一些代表性化合物對抗H1975肺癌細胞生長之 $IC_{50}$ 值。

表 2.對抗 H1975 肺癌細胞生長之抑制活性($IC_{50}$)

| 化合物 | $IC_{50}$ (μM)[a] | 化合物 | $IC_{50}$ (μM)[a] |
|---|---|---|---|
| 5a | 0.30 ± 0.03 | 8d | 15.5 ± 1.96 |
| 5b | 5.80 ± 0.13 | 8f | 26.3 ± 0.31 |
| 5c | 4.66 ± 0.05 | 12f | 25.8 |
| 5e | 0.19 ± 0.02 | 14f | 2.8 |
| 5f | 4.73 ± 0.16 | 10a | 0.44 ± 0.01 |
| 5j | 0.35 ± 0.01 | 10b | 0.24 ± 0.04 |
| 5n | 0.6 | 11b | 6.37 ± 0.51 |
| 5o | 10.5 ± 0.31 | 11f | 2.1 |
| 6e | 7.91 ± 0.18 | 11g | 3.94 ± 0.06 |
| 8a | 0.49 ± 0.01 | 11d | 1.8 |
| 8b | 10.5 ± 0.25 | 26a | 41.6 ± 11.6 |
| 8c | 0.39 ± 0.01 | | |

[a] 數據係以從三個獨立實驗得到的平均值來表現。

【0324】 例示化合物對抗MDA-MB231乳癌細胞及H1975肺癌細胞之抑制功效分析

評估例示化合物對抗 MDA-MB231 乳癌細胞及 H1975 肺癌細胞之抑制功效。測試化合物之細胞毒活性係藉由進行 MTT 分析來檢驗。表 3 係顯示一些代表性化合物對抗 MDA-MB231 乳癌細胞及 H1975 肺癌細胞生長之 $IC_{50}$ 值。

表 3.對抗 MDA-MB231 乳癌細胞及 H1975 肺癌細胞生長之抑制活性($IC_{50}$)。

| 化合物 | $IC_{50}$ (μM) | | 化合物 | $IC_{50}$ (μM) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | MDA-MB231[a] | H1975[a] | | MDA-MB231[a] | H1975[a] |
| 5a | 13.5 ± 10.1 | 0.3 | 19a | 1.9 | 0.4 |
| 5k | 26 | 7 | 19b | 2.8 | 0.3 |
| 5m | 25 ± 1 | 30.0 ± 13.2 | 20a | 65.3 | 60.9 |
| 5n | – | 0.6 | 20b | 47.2 | 6.9 |
| 5o | – | 10.5 ± 0.31 | 21a | 87 | 30 |
| 12a | 15.7 ± 0.1 | 6.4 ± 2.2 | 21b | 56 | 42 |
| 12b | 3.9 | 9.8 | 22a | 3.9 | 3.1 |
| 12d | 2.6 | 6.2 | 22b | 3.9 | 3.1 |
| 12e | 3.5 | 4.1 | 23a | 48.1 | 51.1 |
| 12f | – | 25.8 | 24a | 64 | 17 |
| 13a | 11.6 | 79 | 26a | – | 41.6 ± 11.6 |
| 14a′ | 4.2 ± 2.1 | 1.1 ± 0.3 | 29a | 91 | 43.6 |
| 14c | 13.6 | 11.2 | 31a | 1.6 | 0.7 |
| 14f | – | 2.8 | 33b | – | 74 |
| 15a | 6.2 | – | 34a | 48.1 | 37.7 |
| 17b | 22 | 13 | 35a | 11.9 | 14.7 |
| 17c | 48.6 | 34 | 36a | 15.4 | 11.9 |
| 17d | 16.9 ± 11.5 | 25.1 ± 0.4 | | | |

[a] MDA-MB231 為三陰性乳癌細胞系，而 H1975 為肺癌細胞系。

例示化合物 5a 的體外抗腫瘤活性

【0325】 為了進一步研究化合物 5a 的長期抗腫瘤作用，進行克隆形成測定以確定化合物 5a（GRC0321）是否會干擾單個細胞形成生長克隆的能力(圖 1B)。將 H1975 細胞用所指定濃度之化合物 5a 處理達 14 天。將克隆固定並用結晶紫染色且計數。數據係以三次測定的平均值±SEM 來表示。結果顯示以化合物 5a

處理 H1975 細胞 14 天可抑制 H1975 細胞之克隆形成(圖 1B)。這些數據表明化合物 5a 可於體外抑制 NSCLC 細胞生長。

【0326】 例示化合物 5a 的體內抗腫瘤活性

【0327】 化合物 5a 的體內抗腫瘤活性係於異位 H1975 腫瘤異種移植模型(圖 1C)來評估。將 H1975 細胞以皮下注射至裸鼠右側區域。注射 3 天後，將具有確立皮下 H1975 之腫瘤之無胸腺裸鼠以 2 mg/kg 每週兩次腹膜內注射化合物 5a 相對於媒劑對照組(DMSO，n = 8 每組)。所顯示為代表性腫瘤影像與抑或用媒劑或化合物 5a 處理達 28 天由老鼠所取出之腫瘤的 H&E-染色部分。每次於化合物傳送之前以卡尺量度腫瘤大小。圖 1C 顯示於此劑量之化合物 5a 顯著地降低 H1975 腫瘤大小 930.4 ± 324.8 $mm^3$ ($P < 0.01$)，與用媒劑處理 28 天之 1699.3 ± 413.3 $mm^3$ 相較。實驗鼠體重及肝腎功能的生化標記，包括 GOT，GPT，BUN 及 Cre，於 28-天治療後沒有顯著影響，此顯示化合物 5a 於 2 mg/kg 劑量時具有良好耐受性。此數據證明化合物 5a 可抑制 NSCLC 細胞於生體內之生長。

【0328】 體外及體內數據均顯示，化合物 5a 可以是抗癌療法的新型藥物，而為 NSCLC 患者提供額外的選擇。

**等同物及範圍**

【0329】 於申請專利範圍中，冠詞如「一」、「一個」及「該」可意指多於一之一個或多個，除非有相反的指示或由內文中顯而易見。申請專利範圍或說明書中包括「或」於一個或多個組中成員，如果一個、多於一個或所有的組中成員在給定的產品或過程中存在，使用於或者相關，被認為是滿意的，除非有相反的指示或由內文中顯而易見。本發明包括具體例，其中恰好有一個組中成員在給定的產品或過程中存在，使用於或者相關。本發明包括具體例，其中多於一個，或所有的組中成員在給定的產品或過程中存在，使用於或者相關。

【0330】 再者，本發明包括所有變化、組合及排列，其中來自所列出之一項或多項請求項之限制、成員、附屬句及說明性用詞係引用至另外之請求項中。例如，根據另外請求項之任何請求項可修正為包括一種或多種根據同一基礎請求項之任何其他請求項中發現之限制。其中成員係如所列，如，於馬庫西組格

式(Markush group format)，亦揭示成員之各子組，且任何成員可由組中移除。應瞭解，通常，當本發明，或本發明之方面，被指出包括特定成員及/或特徵時，本發明之特定具體例或本發明之方面包含，或主要包含，此等成員及/或特徵。為了簡化目的，該等具體例在本文中未具體說明。亦指出「包括」及「包含」之詞亦不設限且允許添加額外的成員或步驟。範圍給定時，包括端點。再者，除非另有指明或者從一般精於此方面技藝者之背景及理解中顯而易見，以範圍表示之值可以是在本發明不同具體例中敘述範圍內的任何具體值或子範圍，到範圍下限單位的十分之一，除非內文中另有明確規定。

【0331】 本申請案涉及各種已發給專利、公開專利申請案、期刊文章及其他出版物，為了本文參考的目的或個體事項，所有這些都藉由引用而併入本文中。

【0332】 如果任何引入之參考與本案說明書之間存有衝突，以說明書為準。另外，任何落在已知技藝中之本發明之特定具體例可以明確地由任何一項或多項請求項中排除。由於此等具體例被認為是一般精於此方面技藝者所已知的，即使未在本文中明確闡述排除，亦可排除它們。本發明之任何特別具體例可因任何原因而從任何請求項中排除，無論是否與已知技藝的存在有關。

【0333】 該等精於此方面技藝者將能夠使用不超過常規實驗來認識到或確定本文中說明的特定具體例。本文中說明之本具體例的範圍不打算設限於上述說明，而是如所附申請專利範圍中所述。一般精於此方面技藝者應瞭解，在不脫離本發明精神或範圍的情況下，可對本說明書進行各種改變及修正，如下列申請專利範圍所定義。

## 參考文獻

1. Beelen, K.; Zwart, W.; Linn, S. C. Can predictive biomarkers in breast cancer guide adjuvant endocrine therapy? Nat. Rev. Clin. Oncol. 2012, 9, 529–541.

2. Booth, B. L.; Dias, A. M.; Proenc, M. F.; Zaki, E. A. The reactions of diaminomaleonitrile with isocyanates and either aldehydes or ketones revisited. J. Org. Chem. 2001, 66, 8436–8441.

3. Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Vol. 1–28, Wiley: New Jersey.

4. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., Wiley: New Jersey, 1999.

5. Higashino, T.; Yoshida, S.; Hayashi, E. Reaction of 9-phenyl-9H-purine-6-carbonitrile with nucleophilic reagents. Chem. Pharm. Bull. 1982, 30, 4521–4525.

6. Holliday D. L.; Speirs, V. Choosing the right cell line for breast cancer research. Breast Cancer Res. 2011, 13, 215.

7. Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations, VCH Pub.: New York, 1989.

8. Mortensen, D. S.; Mederos, M. M. D.; Sapienza, J. J.; Albers, R. J.; Clareen, S. S.; Schwarz, K. L.; Parnes, J. S.; Riggs, J. R.; Papa, P. W.; Hegde, S. G.; McKenna, J. M. Methods of treatment using heteroaryl compounds and compositions thereof. US8383634B2, Feb. 26, 2013.

9. Paquette, L. A.; Crich, D.; Fuchs, P.; Molander, G. A. (Eds.) Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Wiley: New Jersey, 2009.

10. Subik, K.; Lee, J.-F.; Baxter, L.; Strzepek, T.; Costello, D.; Crowley, P.; Xing, L.; Hung, M.-C.; Bonfiglio, T.; Hicks, D. G.; Tang, P. The expression patterns of ER, PR, HER2, CK5/6, EGFR, Ki-67 and AR by immunohistochemical analysis in breast cancer cell lines. Breast Cancer: Basic Clin. Res. 2010, 4, 35–41.

11. Ullrich, A.; Coussens, L.; Hayflick, J. S.; Dull, T. J.; Gray, A.; Tam, A. W.; Lee, J.; Yarden, Y.; Libermann, T. A.; Schlessinger, J.; Downward, J.; Mayes, E. L. V.; Whittle, N.; Waterfield, M. D.; Seeburg, P. H. Human epidermal growth factor receptor cDNA sequence and aberrant expression of the amplified gene in A431 epidermoid carcinoma cells. Nature 1984, 309, 418–425.

12. Veale, D.; Ashcroft, T.; Marsh, C.; Gibson, G. J.; Harris, A. L. Epidermal growth factor receptors in non-small cell lung cancer. Brit. J. Cancer 1987, 55, 513–516.

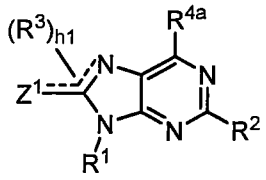
13. Weichselbaum, R. R.; Dunphy, E. J.; Beckett, M. A.; Tybor, A. G.; Moran, W. J.; Goldman, M. E.; Vokes, E. E.; Panje, W. R. Epidermal growth factor receptor gene

amplification and expression in head and neck cancer cell lines. Head Neck 1989, 11, 437–442.

14. Wheeler, D. L.; Dunn, E. F.; Harari, P. M. Understanding resistance to EGFR inhibitors – impact on future treatment strategies. Nat. Rev. Clin. Oncol. 2010, 7, 493–507.

# 申請專利範圍

1. 一種式(I')化合物，



(I')，

或其製藥上可接受的鹽，

其中：

$Z^1$ 獨立為 Cl、N、O 或 S，在價數許可下；

h1 為 0、1 或 2；

$R^1$ 及 $R^2$ 係各自獨立為任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜環基或任意經取代之雜芳基；

$R^3$ 為氫、任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之雜環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜芳基、–CN、$–OR^A$、$–SR^A$、$–NHR^B$、$–N(R^B)_2$、$–C(=O)R^A$、$–C(=O)OR^A$、$–C(=O)NHR^B$、$–C(=O)N(R^B)_2$、$–SO_2R^A$ 或 $R^3$ 之兩個例示與 $Z^1$ 一起形成任意經取代之雜環基；

$R^{4a}$ 為任意經取代之烷基、$–C(=O)N(R^B)_2$、–CN、$–C(=O)OR^A$、$–C(=O)R^A$、$–C(=O)NR^B(OR^A)$、$–C(=O)NHN(R^B)_2$、$–C(=NH)NH(OR^A)$、$–C(=N(OR^A)NH_2$、$–C(=NH)NHN(R^B)_2$、$–C(=NHN(R^B)_2)NH_2$、$–C(=NH)N(R^B)_2$ 或含氮雜環；

其中，

$R^A$ 為氫、任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之雜環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜芳基或氧保護基；及

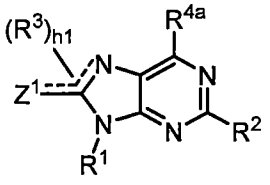
$R^B$ 為氫、任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之雜環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜芳基、氮保護基或 $OR^X$；

或 $R^B$ 之兩個例示與插入之氮一起形成任意經取代之雜環基；

或 $R^A$ 及 $R^B$ 與插入之原子一起形成任意經取代之雜環基；且

$R^X$ 為氫、任意經取代之烷基或氧保護基。

2. 根據請求項 1 之化合物，其中，該化合物為具式(I'-A)者：



(I'-A)，

或其製藥上可接受的鹽，其中：

$R^1$ 及 $R^2$ 係各自獨立為任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜環基或任意經取代之雜芳基；

$R^3$ 為氫、任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之雜環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜芳基、CN、$OR^A$、$SR^A$、$NHR^B$、$N(R^B)_2$、$C(=O)R^A$、$C(=O)OR^A$、$C(=O)NHR^B$、$C(=O)N(R^B)_2$、$SO_2R^A$ 或 $R^3$ 之兩個例示與 $Z^1$ 一起形成任意經取代之雜環基；

$R^{4a}$ 為–$C(=O)NR^B(OR^A)$ 、 $–C(=O)NHN(R^B)_2$ 、 $–C(=NH)NH(OR^A)$ 、$–C(=N(OR^A)NH_2$、$–C(=NH)NHN(R^B)_2$、$–C(=NHN(R^B)_2)NH_2$、$–C(=NH)N(R^B)_2$ 或含氮雜環；

當 $Z^1$ 獨立為 Cl、S 或 N，在價數許可下，h1 為 0、1 或 2；

當 $Z^1$ 為 O，h1 為 1；其中：

$R^A$ 為氫、任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之雜環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜芳基或氧保護基；且

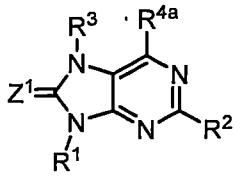
$R^B$ 為氫、任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之雜環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜芳基、氮保護基或 $OR^X$；

或 $R^B$ 之兩個例示與插入之氮一起形成任意經取代之雜環基；

或 $R^A$ 及 $R^B$ 與插入之原子一起形成任意經取代之雜環基；且

$R^X$ 為氫、任意經取代之烷基或氧保護基。

3. 根據請求項 1 之化合物，其中該化合物為下式者：

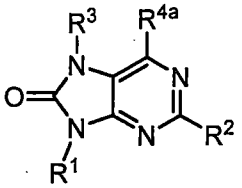


(IA')，

其中：

$Z^1$、$R^1$、$R^2$、$R^3$ 及 $R^4$ 係如請求項 2 中之定義。

4. 根據請求項 1 之化合物，式(IA')化合物為式(IA'-2)：

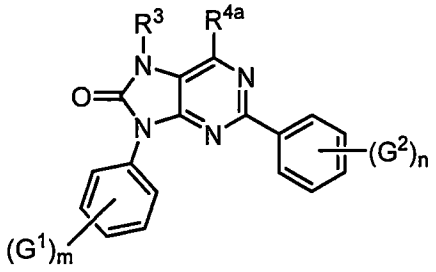


(IA'-2)，

其中：

$R^1$、$R^2$、$R^3$ 及 $R^{4a}$ 係如請求項 2 中之定義。

5. 根據請求項 3 之化合物，其中該化合物為具下式者：



(I'-a1)，

其中：

$R^3$ 及 $R^{4a}$ 係如本文中之定義；

$G^1$ 及 $G^2$ 係各自獨立為氫、鹵素、CN、$NO_2$、$N_3$、任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜環基、任意經取代之雜芳基、$OR^A$、$SR^A$、$NHR^B$、$N(R^B)_2$、$C(=O)R^A$、$C(=O)OR^A$、$OC(=O)R^A$、$C(=O)NHR^B$、$C(=O)N(R^B)_2$、$NR^BC(=O)R^A$、$OC(=O)N(R^B)_2$、$NR^BC(=O)OR^A$、$NR^BC(=O)N(R^B)_2$、$S(=O)R^A$、$OS(=O)_2R^A$、$SO_2R^A$、$NR^BSO_2R^A$ 或 $SO_2N(R^B)_2$；且

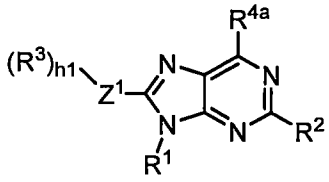
$G^2$ 之各個例示係獨立為氫、鹵素、CN、$NO_2$、$N_3$、任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜環基、任意經取代之雜芳基、$OR^A$、$SR^A$、$NHR^B$、$N(R^B)_2$、$C(=O)R^A$、$C(=O)OR^A$、$OC(=O)R^A$、$C(=O)NHR^B$、$C(=O)N(R^B)_2$、$NR^BC(=O)R^A$、

$OC(=O)N(R^B)_2$、$NR^BC(=O)OR^A$、$NR^BC(=O)N(R^B)_2$、$S(=O)R^A$、$OS(=O)_2R^A$、$SO_2R^A$、$NR^BSO_2R^A$、$SO_2N(R^B)_2$；

m 為 0、1、2、3、4 或 5；且

n 為 0、1、2、3、4 或 5。

6. 根據請求項 1 之化合物，其中，該化合物為具下式者：

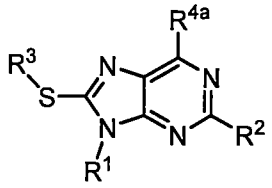


(IB')，

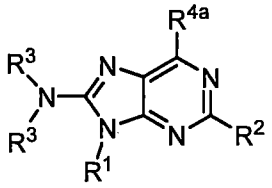
其中：

$Z^1$、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^{4a}$ 及 h1 係如請求項 1 中之定義。

7. 根據請求項 6 之化合物，其中，該化合物為具下式者：



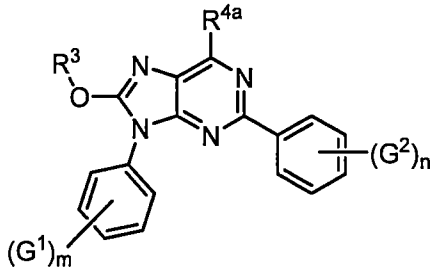
(IB'-3)或



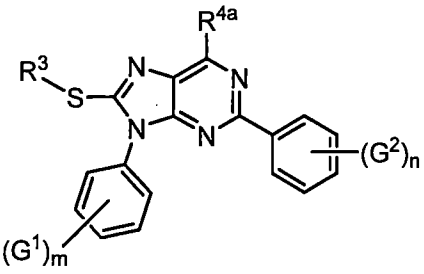
(IB'-4)，

其中 $R^1$、$R^2$、$R^3$ 及 $R^{4a}$ 係如請求項 1 中之定義。

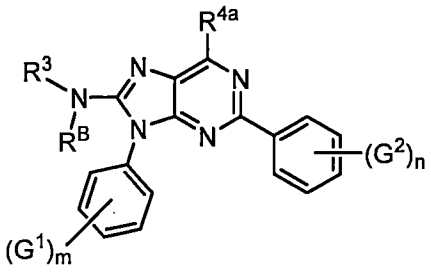
8. 根據請求項 1 之化合物，其中，該化合物為具下式者：



(I'-b1)、



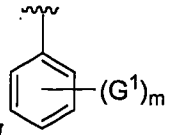
(I'-b2) 或



(I'-b3)，

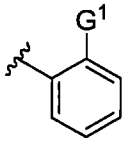
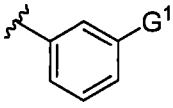
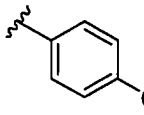
其中：

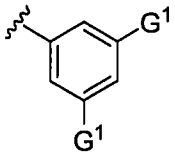
$R^3$、$R^{4a}$、$G^1$、$G^2$、m 及 n 係如請求項 1 及 2 中之定義。

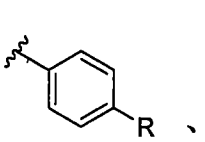
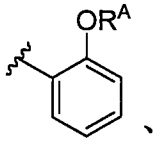
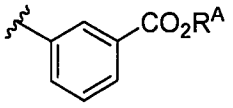
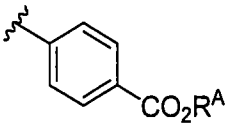
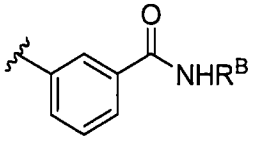
9. 根據請求項1或2中之化合物，其中 $R^1$ 為 ；

$G^1$ 之各個例示獨立為氫、鹵素、–CN、–$NO_2$、–$N_3$、任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜環基、任意經取代之雜芳基、–$OR^A$、–$SR^A$、–$NHR^B$、–$N(R^B)_2$、–$C(=O)R^A$、–$C(=O)OR^A$、–$OC(=O)R^A$、–$C(=O)NHR^B$、–$C(=O)N(R^B)_2$、–$NR^BC(=O)R^A$、–$OC(=O)N(R^B)_2$、–$NR^BC(=O)OR^A$、–$NR^BC(=O)N(R^B)_2$、–$S(=O)R^A$、–$OS(=O)_2R^A$、–$SO_2R^A$、–$NR^BSO_2R^A$或–$SO_2N(R^B)_2$；且

m 為0、1、2、3、4或5。

10. 根據請求項9之化合物，其中 $R^1$ 為：、或。

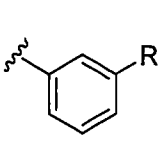
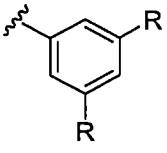
11. 根據請求項9之化合物，其中 $R^1$ 為：。

12. 根據請求項9之化合物，其中 $R^1$ 為：、、、或，

其中 R 為氫或任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基；

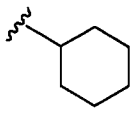
$R^A$ 為氫或任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基；且

$R^B$ 為氫或任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基。

13. 根據請求項9之化合物，其中 $R^1$ 為：或，

其中 R 為氫或任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基。

14. 根據請求項 9-11 中任一項之化合物，其中 $G^1$ 為氫、$NO_2$、$CF_3$ 或任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基。

15. 根據請求項 1 之化合物，其中 $R^1$ 為：。

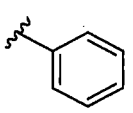
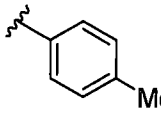
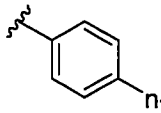
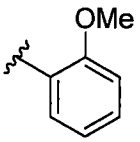
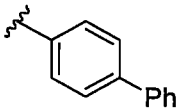
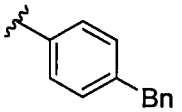
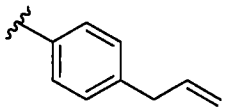
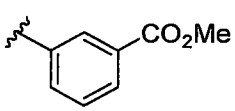
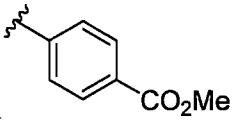
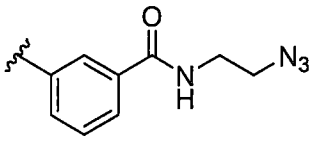
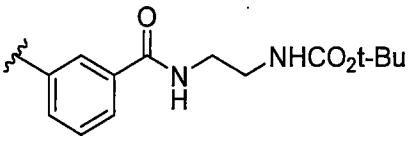
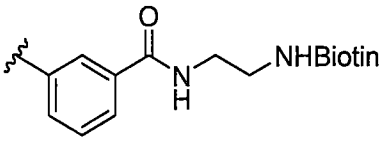
16. 根據請求項 1 之化合物，其中 $R^1$ 為正己基。

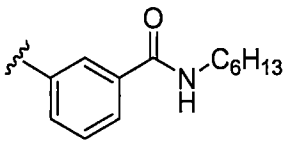
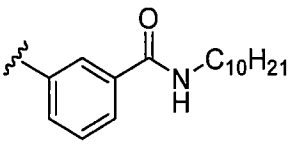
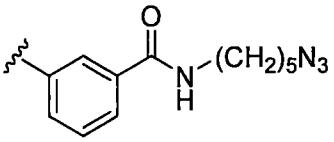
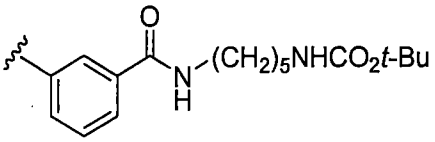
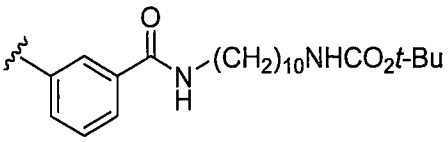
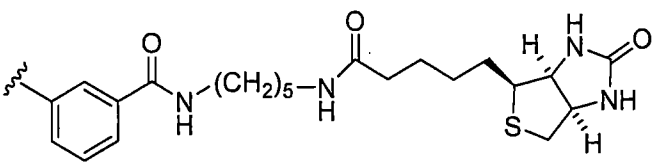
17. 根據請求項 8 之化合物，其中 $R^B$ 為式：$-(CH_2)_qG$，其中：

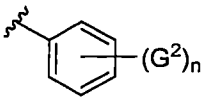
Q 為 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12；

G 為氫、任意經取代之烷基、$-N_3$ 或 $-N(R^{a1})_2$；且

$R^{a1}$ 為氫或任意經取代之烷基。

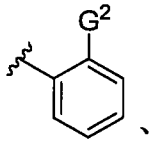
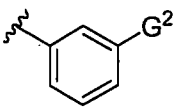
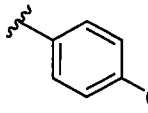
18. 根據請求項 1 之化合物，其中 $R^1$ 為：、、、、、、、、、、或。

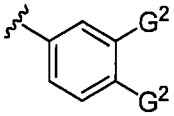
19. 根據請求項 1 之化合物，其中 $R^1$ 為：、、、、或。

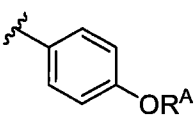
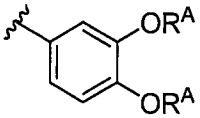
20. 根據請求項 1-19 中任一項之化合物，其中 $R^2$ 為 ；

$G^2$ 之各個例示係獨立為氫、鹵素、–CN、$–NO_2$、$–N_3$、任意經取代之烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之炔基、任意經取代之碳環基、任意經取代之芳基、任意經取代之雜環基、任意經取代之雜芳基、$–OR^A$、$–SR^A$、$–NHR^B$、$–N(R^B)_2$、$–C(=O)R^A$、$–C(=O)OR^A$、$–OC(=O)R^A$、$–C(=O)NHR^B$、$–C(=O)N(R^B)_2$、$–NR^BC(=O)R^A$、$–OC(=O)N(R^B)_2$、$–NR^BC(=O)OR^A$、$–NR^BC(=O)N(R^B)_2$、$–S(=O)R^A$、$–OS(=O)_2R^A$、$–SO_2R^A$、$–NR^BSO_2R^A$、$–SO_2N(R^B)_2$；且

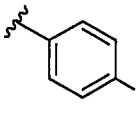
n 為 0、1、2、3、4 或 5。

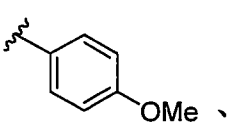
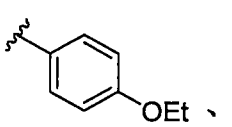
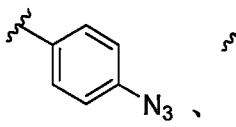
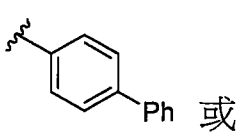
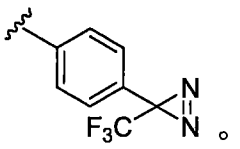
21. 根據請求項 20 之化合物，其中 $R^2$ 為：、或。

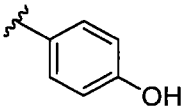
22. 根據請求項 20 之化合物，其中 $R^2$ 為：。

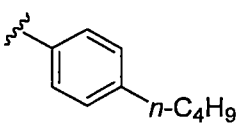
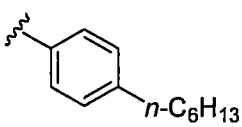
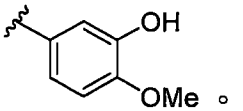
23. 根據請求項 20 之化合物，其中 $R^2$ 為：或，

其中，$R^A$ 為氫或任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基。

24. 根據請求項 20-23 中任一項之化合物，其中 $R^2$ 為：、

、、、或。

25. 根據請求項 20-23 中任一項之化合物，其中 $R^2$ 為：、

、或。

26. 根據請求項 1 之化合物，其中 $R^2$ 為異丙基。

27. 根據請求項 1-26 中任一項之化合物，其中至少 $R^3$ 之一個例示為式：$-(CH_2)_pC(=O)OR^A$，其中：

P 為 0、1 或 2；且

$R^A$ 為氫或任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基。

28. 根據請求項 1-26 中任一項之化合物，其中至少 $R^3$ 之一個例示為式：$-(CH_2)_pC(=O)N(R^B)_2$，其中：

P 為 0、1 或 2；且

$R^B$ 為任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基、氮保護基或 $R^B$ 之兩個例示一起形成任意經取代之雜環基。

29. 根據請求項 1 之化合物，其中 $R^3$ 之兩個例示與 $Z^1$ 一起形成任意經取代之雜環基，其中 $Z^1$ 為 N。

30. 根據請求項 1-29 中任一項之化合物，其中至少 $R^3$ 之一個例示為氫、任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基、任意經取代之烯基、任意經取代之雜環基或任意經取代之芳基。

31. 根據請求項 1-29 中任一項之化合物，其中至少 $R^3$ 之一個例示為式：$-C(=O)R^A$ 或 $-C(=O)OR^A$，其中：

$R^A$ 為氫、任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基或任意經取代之芳基。

32. 根據請求項 1-29 中任一項之化合物，其中至少 $R^3$ 之一個例示為式：$-C(=O)N(R^B)_2$，其中：

至少 $R^B$ 之一個例示為氫、任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基、氮保護基或任意經取代之芳基。

33. 根據請求項 1-32 中任一項之化合物，其中 $R^{4a}$ 為 $-C(=O)N(R^B)_2$、$-C(=O)NR^B(OR^A)$ 或 $-C(=O)NHN(R^B)_2$，其中 $R^B$ 為氫、任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基或任意 $R^B$ 之兩個例示與插入之氮一起形成任意經取代之雜環基。

34. 根據請求項 1-32 中任一項之化合物，其中 $R^{4a}$ 為 –CN。

35. 根據請求項 1-32 中任一項之化合物，其中 $R^{4a}$ 為–C(=NH)NH($OR^A$)、–C(=N($OR^A$)$NH_2$、–C(=NH)NHN($R^B$)$_2$、–C(=NHN($R^B$)$_2$)$NH_2$、–C(=NH)N($R^B$)$_2$，其中：

$R^A$ 為氫或任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基；且

$R^B$ 之各個例示係獨立為氫、任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基、任意經取代之芳基。

36. 根據請求項 1-32 中任一項之化合物，其中 $R^{4a}$ 為四唑。

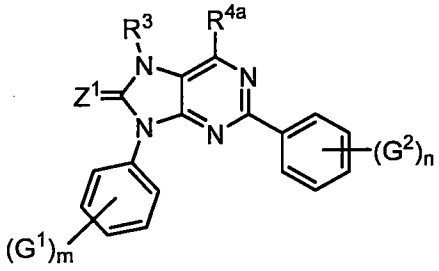
37. 根據請求項 1-32 中任一項之化合物，其中 $R^{4a}$ 為任意經取代之 1-嗯-2,4-二唑。

38. 根據請求項 1-32 中任一項之化合物，其中 $R^{4a}$ 為 –C(=NH)NH($OR^A$)、–C(=N($OR^A$)$NH_2$、–C(=NH)NHN($R^B$)$_2$、–C(=NHN($R^B$)$_2$)$NH_2$、–C(=NH)N($R^B$)$_2$，其中：

$R^A$ 為氫或任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基；且

$R^B$ 之各個例示係獨立為氫、任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基、任意經取代之芳基。

39. 根據請求項 1 之化合物，其中該化合物為具下式者：

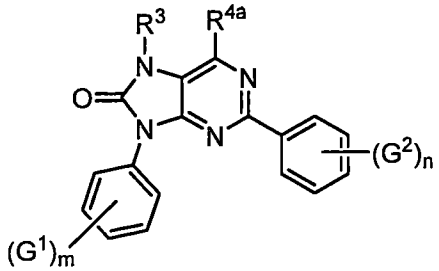


(IA'-1)，

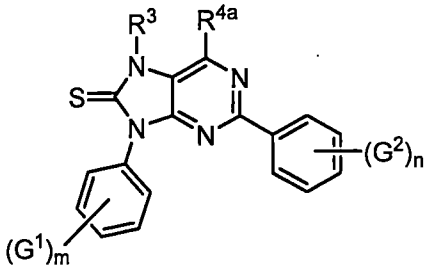
其中：

$Z^1$、$R^3$、$R^{4a}$、$G^1$、$G^2$、m 及 n 係如請求項 1 中之定義；

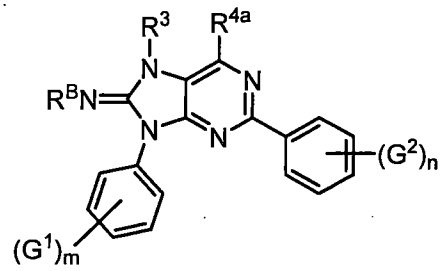
40. 根據請求項 39 之化合物，其中該化合物為具下式者：



(I'-a1)、

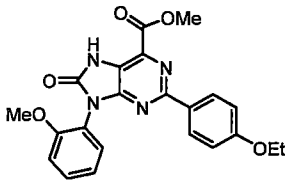
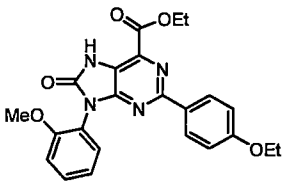
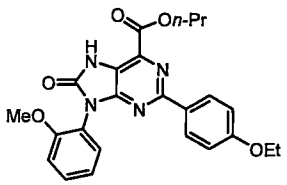
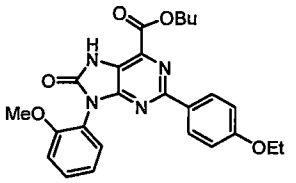
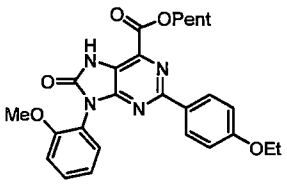
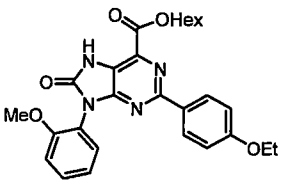
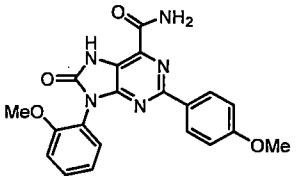
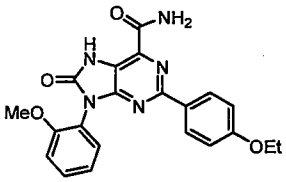
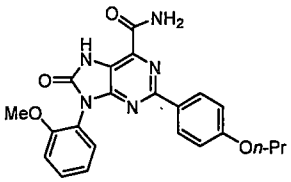
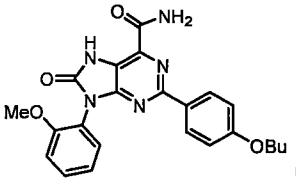
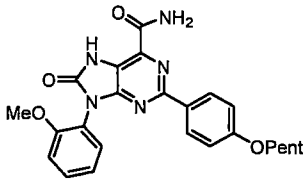
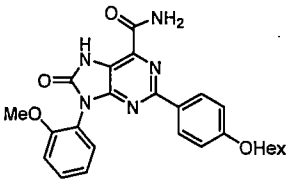
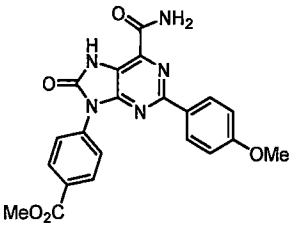
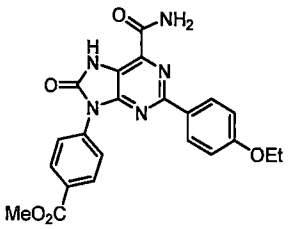
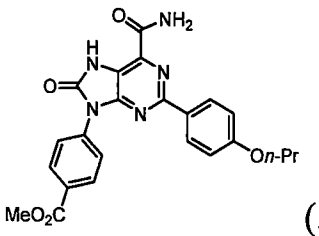
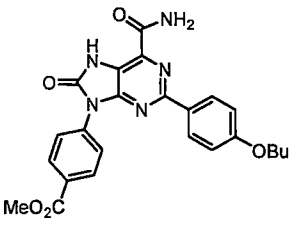
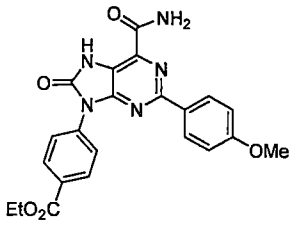


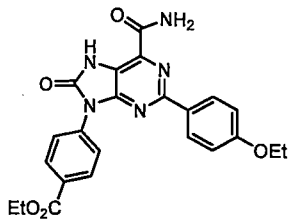
(I'-a2) 或



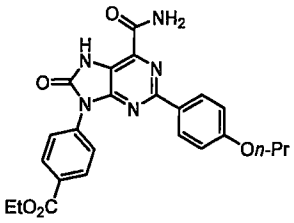
(I'-a3)。

41. 根據請求項 1-40 中任一項之化合物，其中該化合物為具下式者：

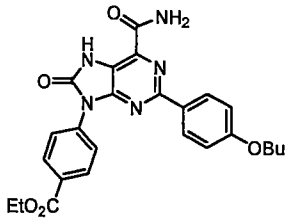

(18c)、

(18d)、

(18e)、

(18f)、

(18g)、

(18h)、

(5a-Me)、

(5a)、

(5a-Pr)、

(5c)、

(5a-Pent)、

(5d)、

(5f-Me)、

(5f)、

(5f-Pr)、

(5f-Bu)、

(5f-$CO_2$Et/Me)、



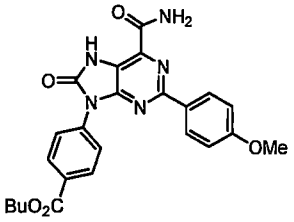

(5f-$CO_2$Et)、



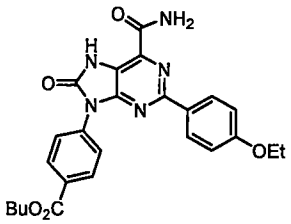

(5f-$CO_2$Et/Pr)、



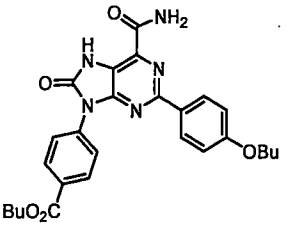

(5f-$CO_2$Et/Bu)、



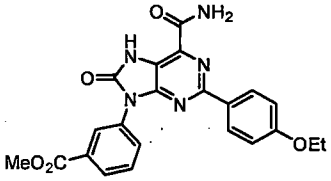

(5f-$CO_2$Bu/Me)、



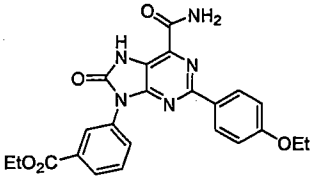

(5f-$CO_2$Bu)、



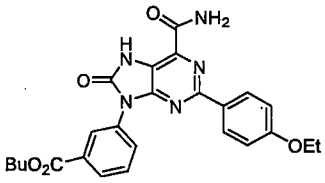

(5f-$CO_2$Bu/Bu)、



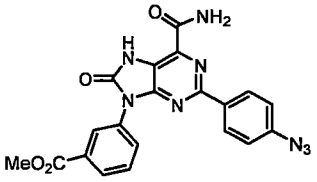

(5e)、



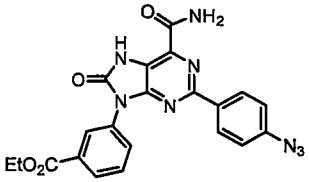

(5e-$CO_2$Et)、



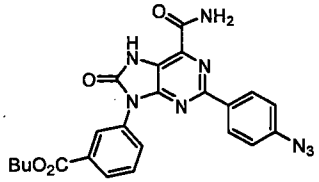

(5e-$CO_2$Bu)、



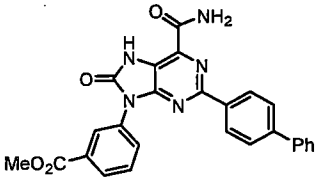

(5g)、



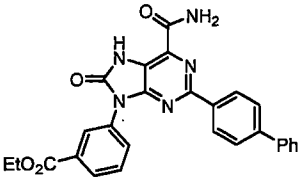

(5g-$CO_2$Et)、



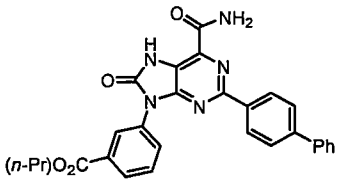

(5g-$CO_2$Bu)、



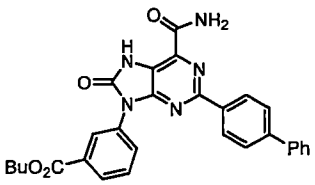

(5i)、



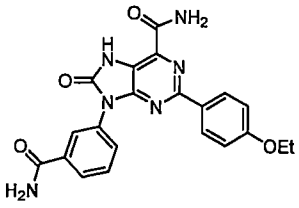

(5i-$CO_2$Et)、



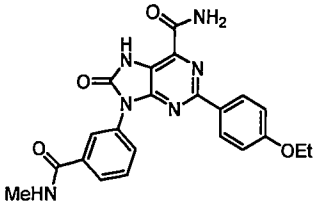

(5i-$CO_2$Pr)、



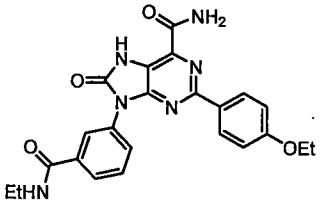

(5i-$CO_2$Bu)、



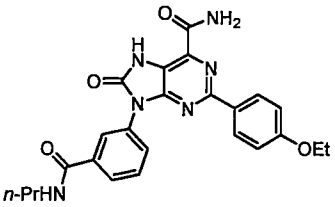

(8a-$NH_2$)、



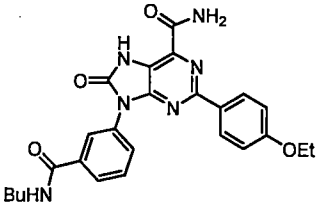

(8a-NHMe)、



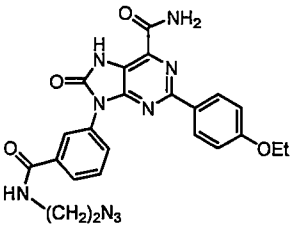

(8a-NHEt)、



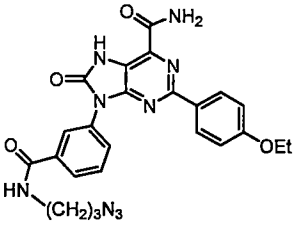

(8a-NHPr)、



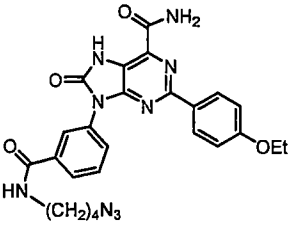

(8a-NHBu)、



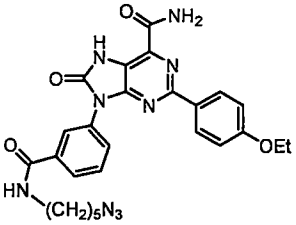

(8c-亞乙基)、



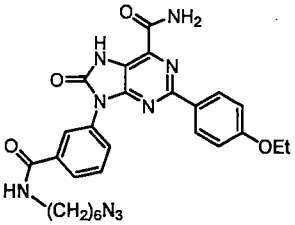

(8c-亞丙基)、



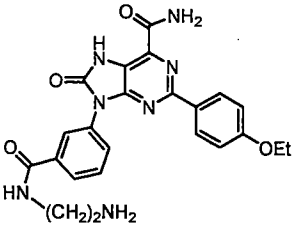

(8c-亞丁基)、



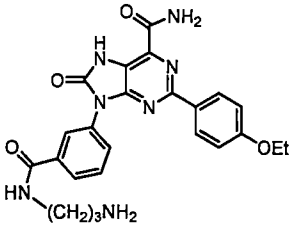

(8c)、



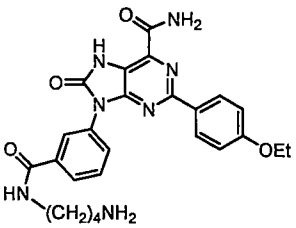

(8c-亞己基)、



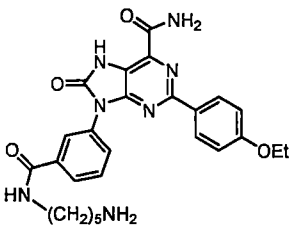

(8c-亞乙基-$NH_2$)、



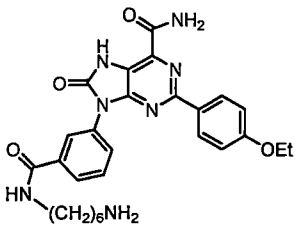

(8c-亞丙基-$NH_2$)、



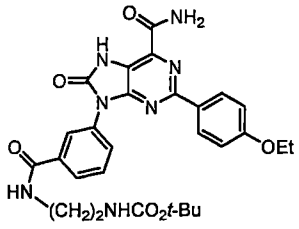

(8c-亞丁基-$NH_2$)、



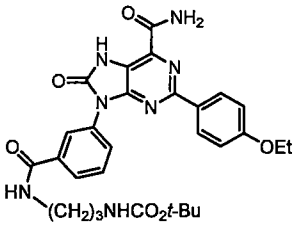

(8c-亞戊基-$NH_2$)、



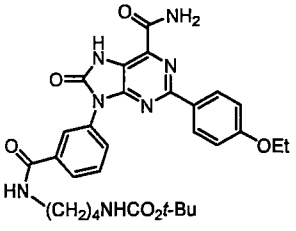

(8c- 亞己基 -$NH_2$) 、



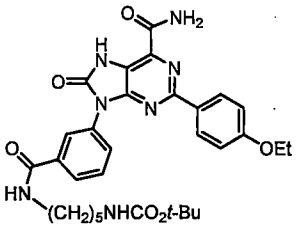

(8d- 亞乙基) 、



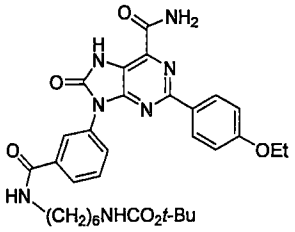

(8d- 亞丙基) 、



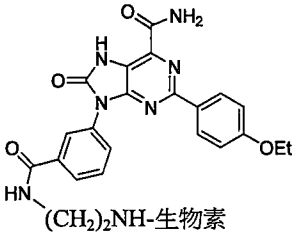

(8d- 亞丁基) 、



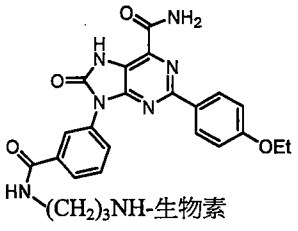

(8d) 、




(8d- 亞己基) 、



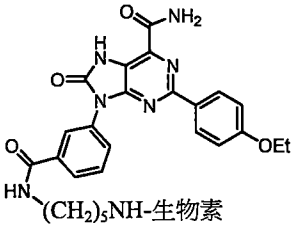

(8f- 亞乙基) 、



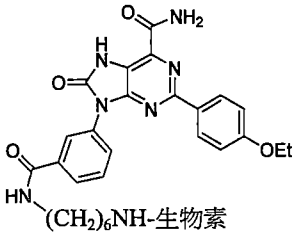

(8f- 亞丙基) 、



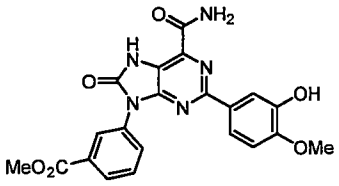

(8f- 亞丁基) 、



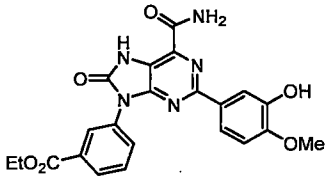

(8f) 、



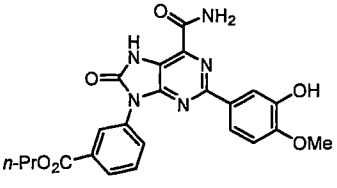

(8f- 亞己基) 、



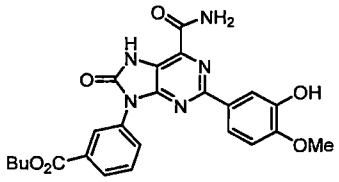
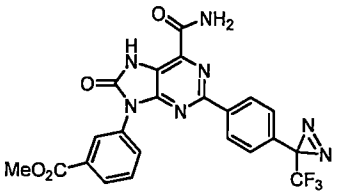

(5j) 、

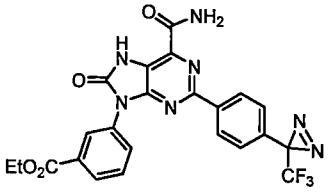
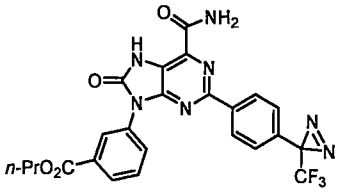


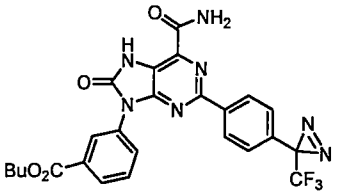
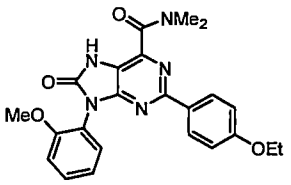

(5j-$CO_2Et$) 、

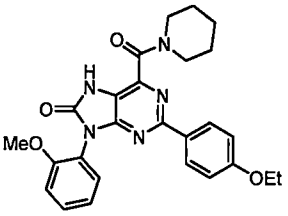
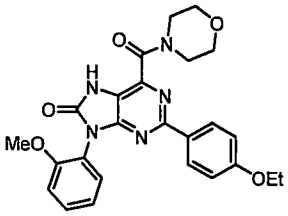
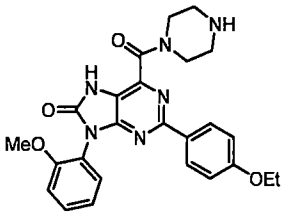


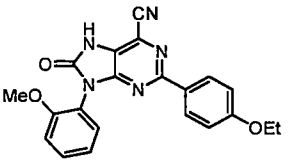
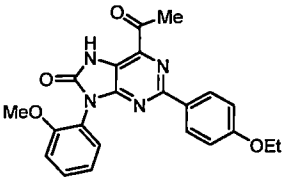
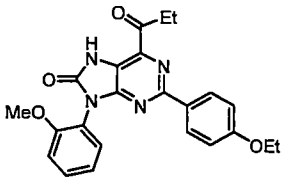

(5j-$CO_2Pr$) 、

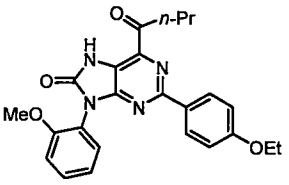
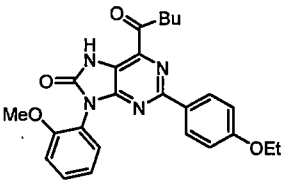
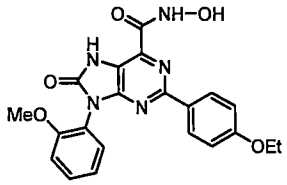

(5j-$CO_2$Bu)、

(5h)、

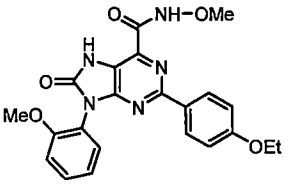
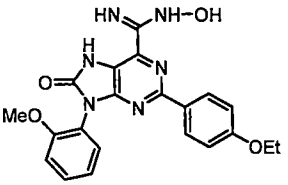
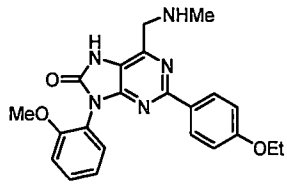

(5h-$CO_2$Et)、

(5h-$CO_2$Pr)、

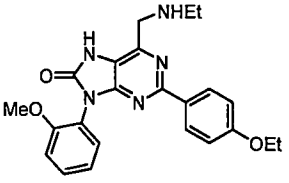
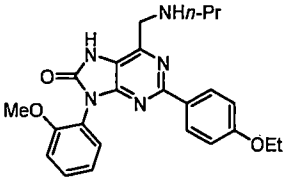
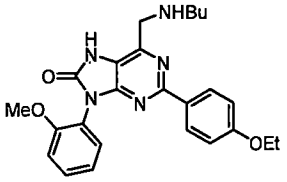

(5h-$CO_2$Bu)、

(16d)、

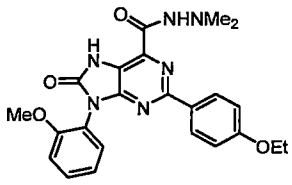
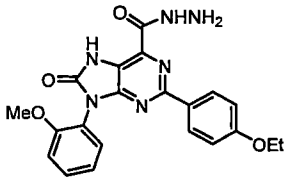
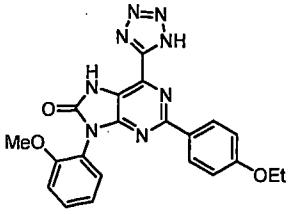

(16e)、

(16f)、

(16g)、

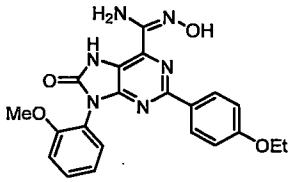
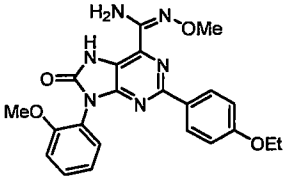
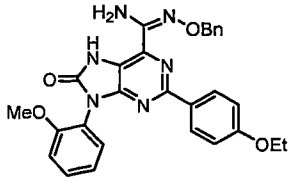

(12a)、

(37a)、

(37b)、

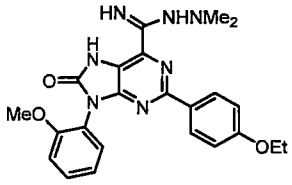
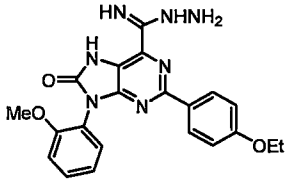
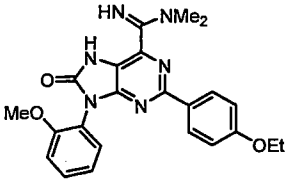

(37c)、

(37d)、

(19a)、

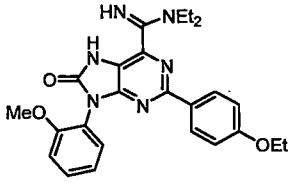
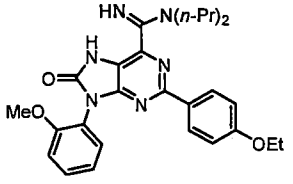
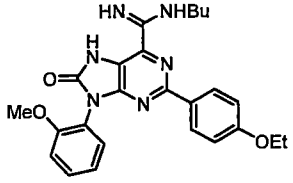

(19b)、

(14a')、

(38a)、

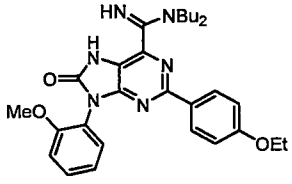
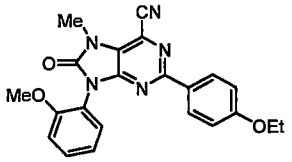
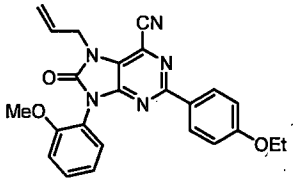

(38b)、

(38c)、

(38d)、

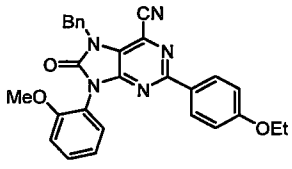
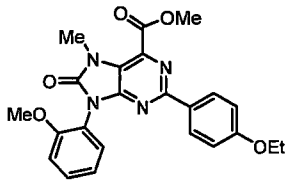
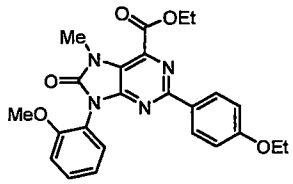

(20b)、

(20a)、

(24b)、

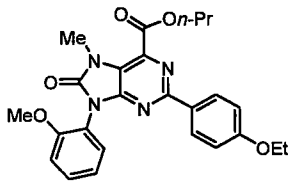
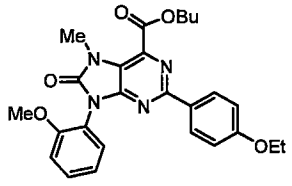
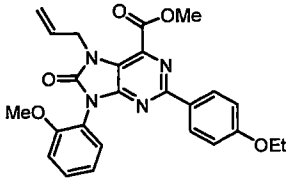

(14a)、

(14h')、

(14i')、

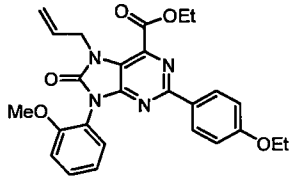
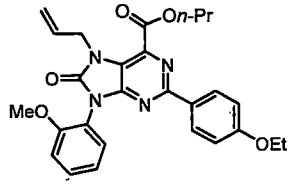
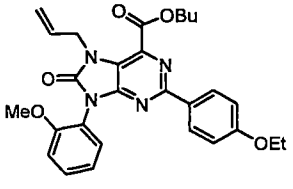

(14j)、

(14k)、

(14l)、

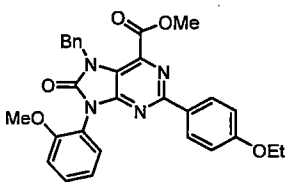

(14m)、

(14n)、

(14o)、

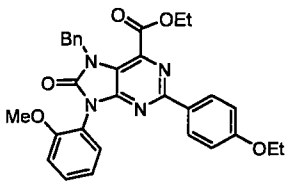

(14p)、

(15a')、

(15b)、

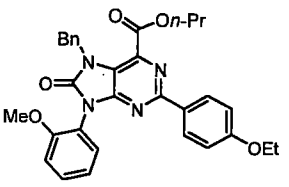

(15c)、

(18i)、

(18j)、

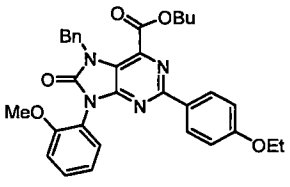

(18k)、

(18l)、

(18m)、

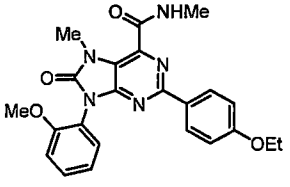

(18n)、

(18o)、

(18p)、

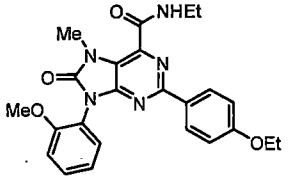


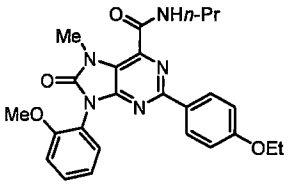
(18q)、


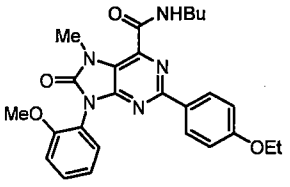
(18r)、


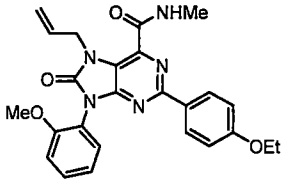
(18s)、


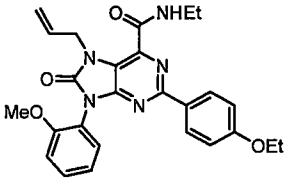
(18t)、


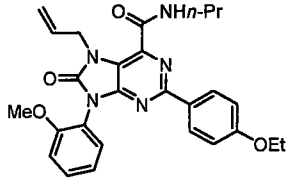
(16h)、


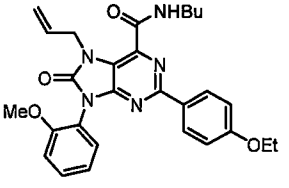
(16i)、


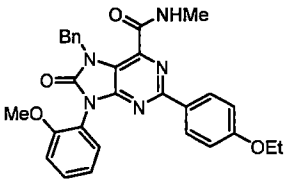
(16j)、


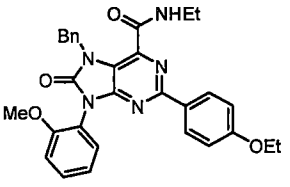
(16k)、


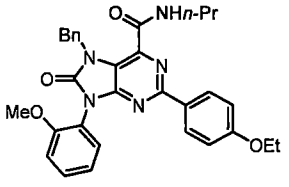
(16l)、


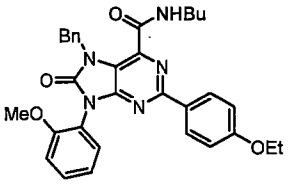
(16m)、


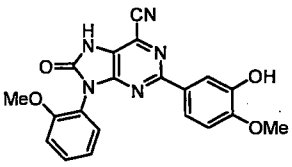
(16n)、


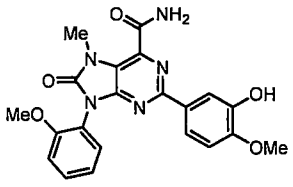
(16o)、


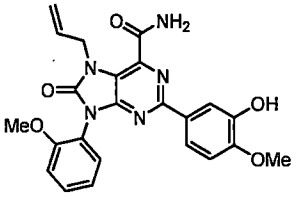
(16p)、


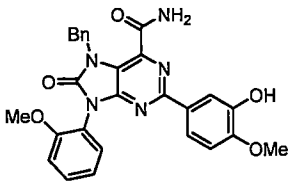
(16q)、


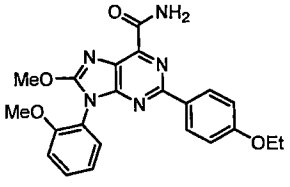
(16r)、


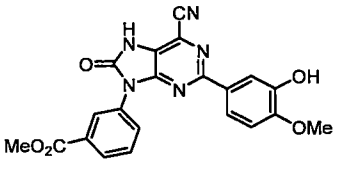
(16s)、


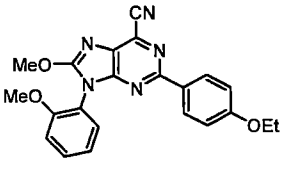
(12f)、


(16b)、


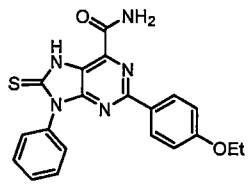
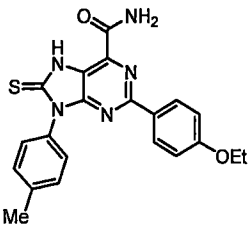
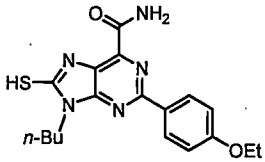
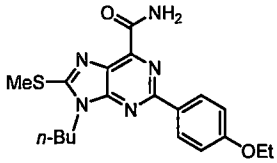
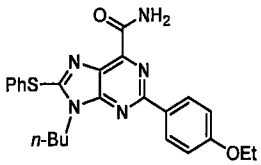
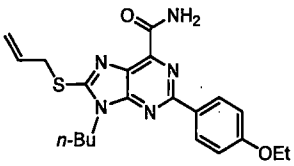
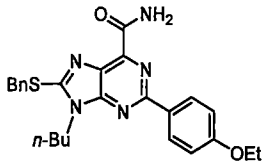
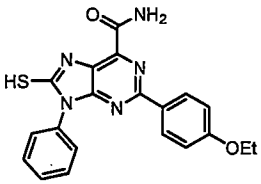
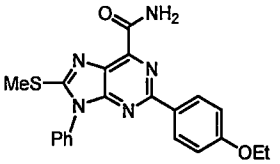
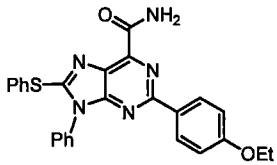
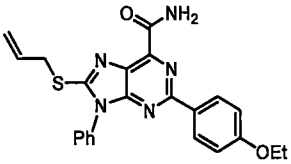
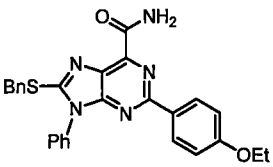
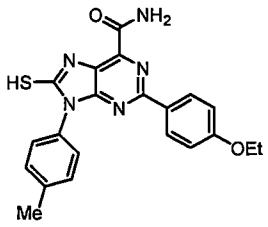
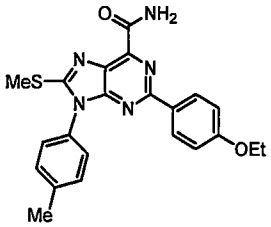
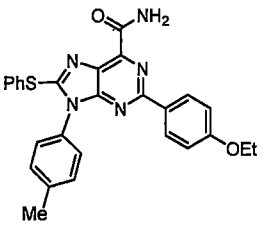
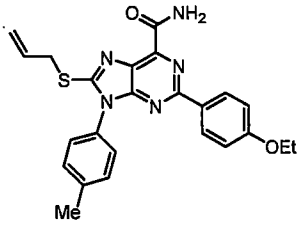
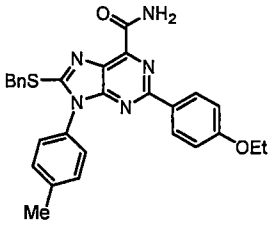
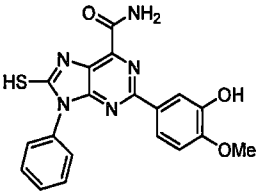
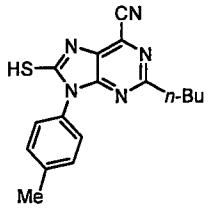
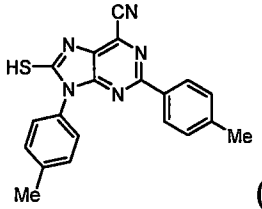
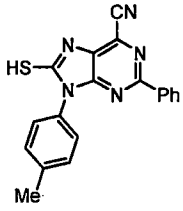
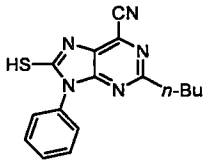
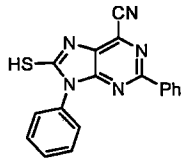
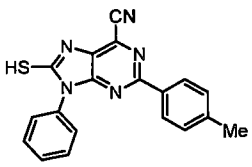
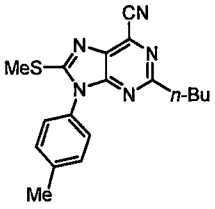
(16b-烯丙基)、


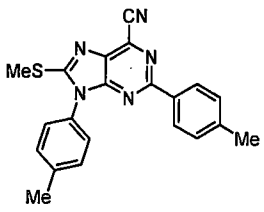
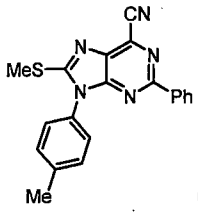
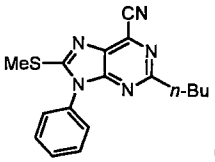
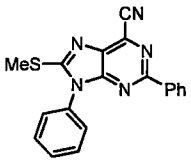
(16b-苄基)、


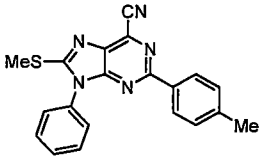
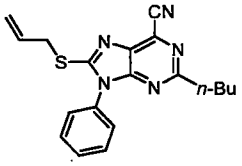
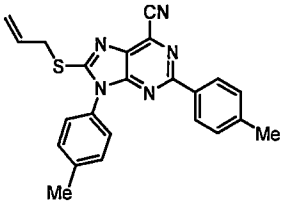
(16a)、


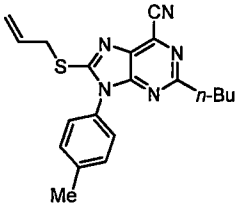
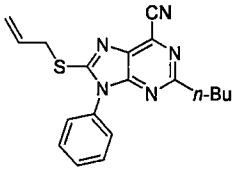
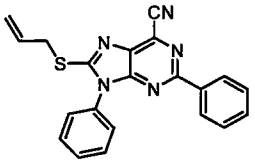
(12h)、


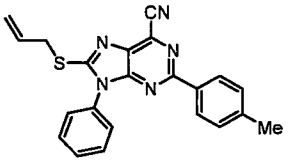
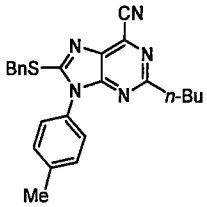
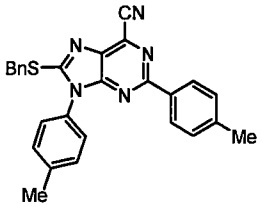
(15a)、

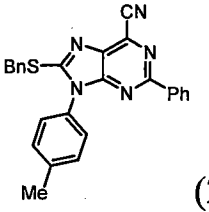
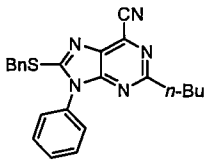
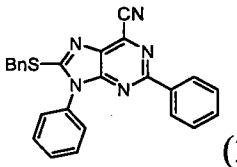
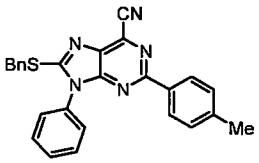

(10g′)、

(10h′)、

(10f)、

(11h)、

(11i)、

(11j)、

(11k)、

(10a)、

(11a)、

(11l)、

(11m)、

(11n)、

(10e)、

(11o)、

(11p)、

(11q)、

(11r)、

(10d)、

(27b)、

(27c)、

(27d)、

(27e)、

(27f)、

(27g)、

(28b)、

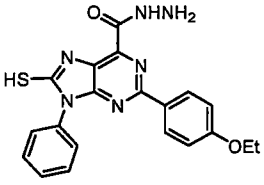
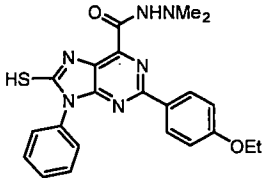

(28c)、

(28d)、

(28e)、

(28f)、


(28g)、

(28h)、

(28i)、

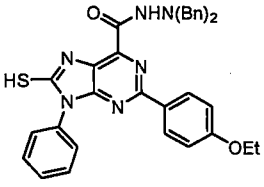
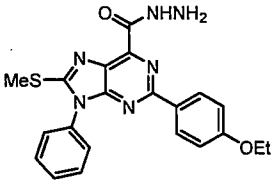
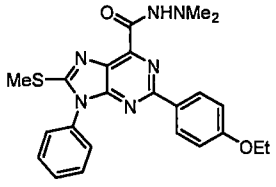

(28j)、

(28k)、

(28l)、

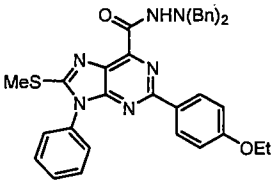
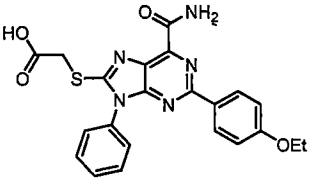

(28m)、

(28n)、

(28o)、

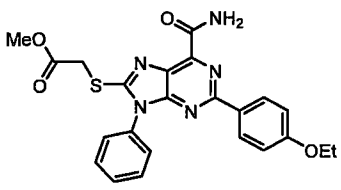
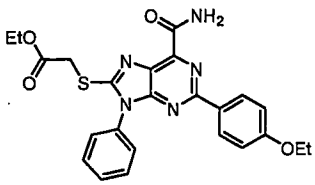
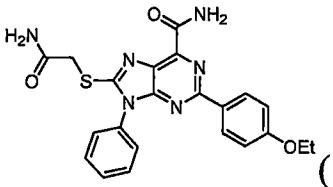

(28p)、

(28q)、

(28r)、

(28s)、

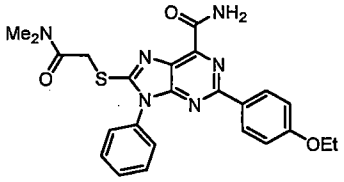
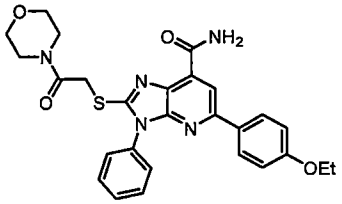

(30b)、

(30c)、

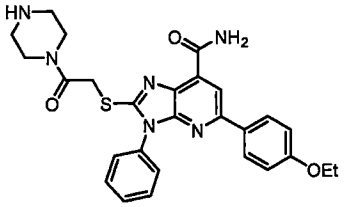
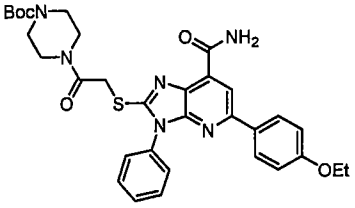
(30d)、

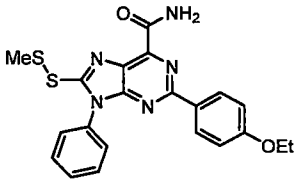
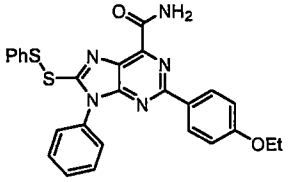
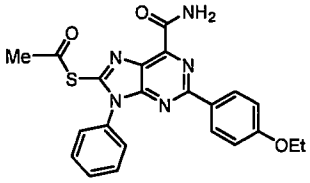

(30e)、

(30f)、

(30g)、

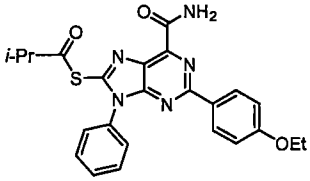
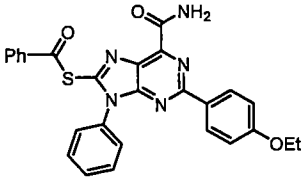
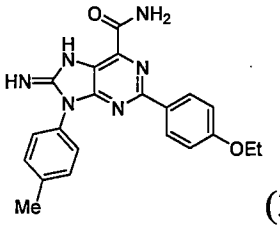

(30h)、

(30i)、

(11g)、

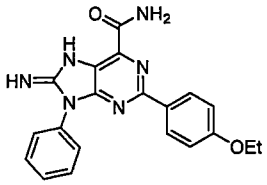
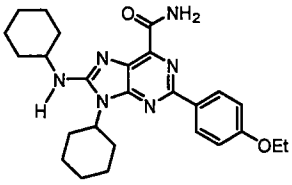
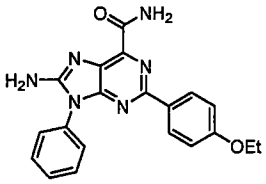

(11f)、

(11s)、

(11t)、

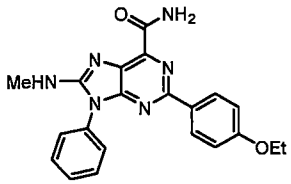
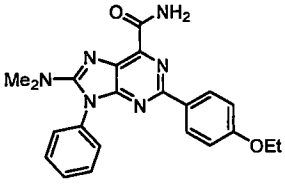
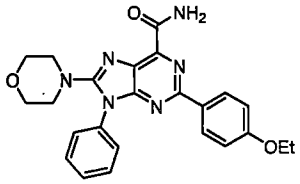

(11u)、

(11c)、

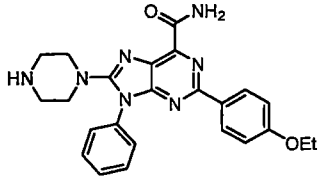
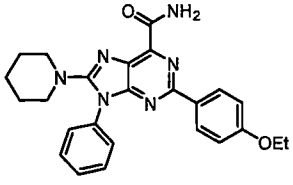
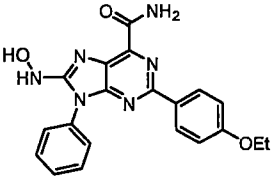

(11e)、

(11d)、

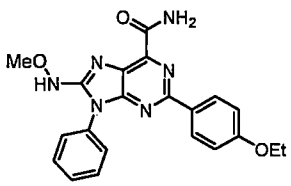
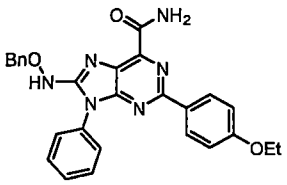
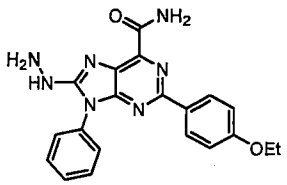

(26d)、

(26e)、

(26a)、

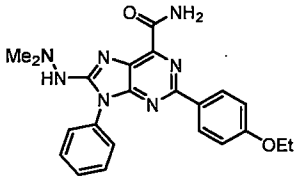
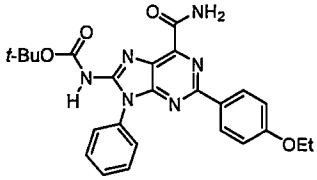
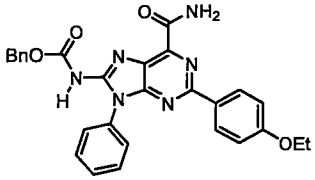

(26b)、

(26c)、

(32b′-甲苯)、

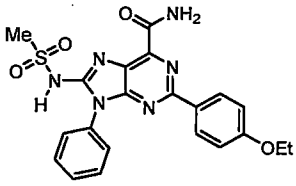
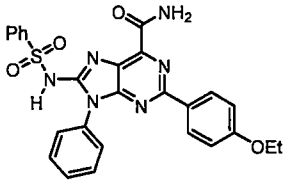
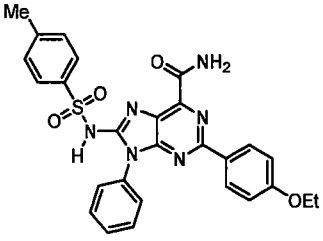

(32b′)、

(32a)、

(32b)、


(32c)、

(32d)、

(32e)、


(32f)、

(32g)、

(32h)、

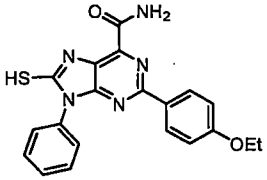
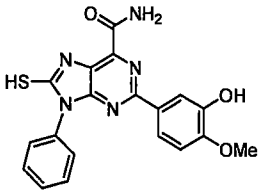
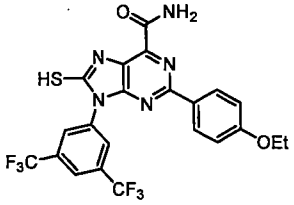

(32i)、

(32j)、

(32k)、

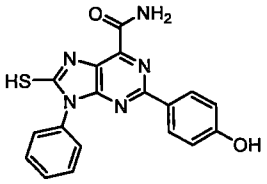
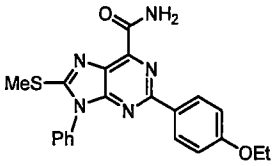
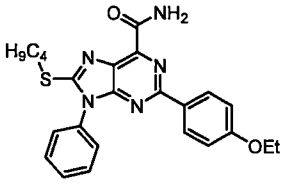

(32l)、

(32m)、

(32n)、

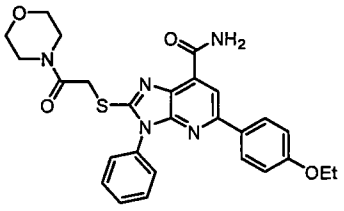
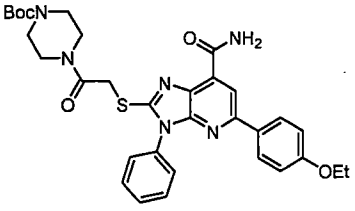

(32o)、

(32p)、

(32q)，

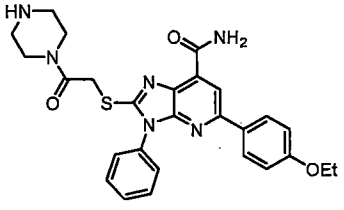
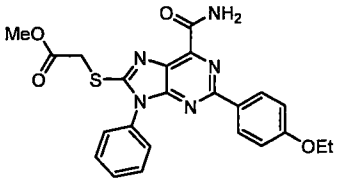
或其製藥上可接受之鹽。

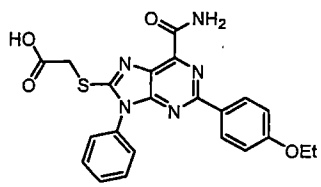
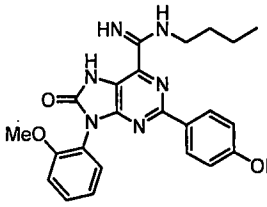
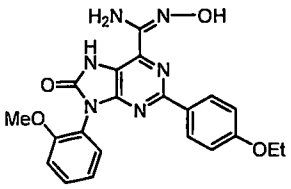
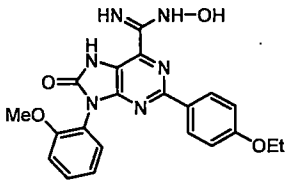
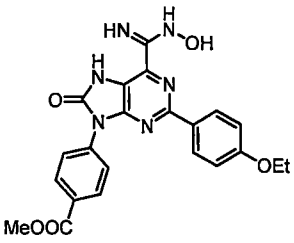
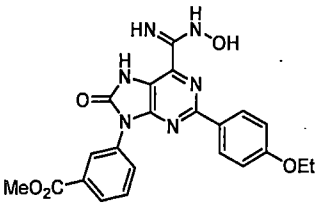
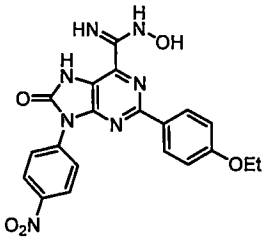
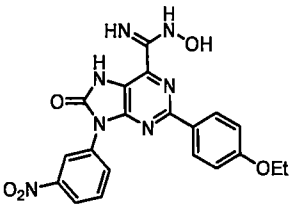
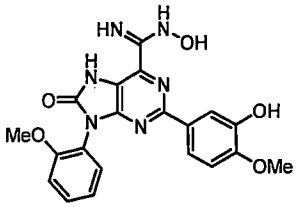
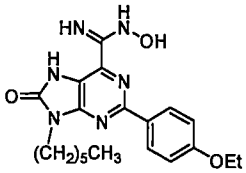
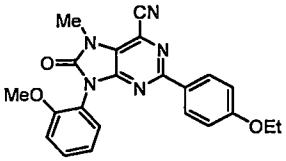
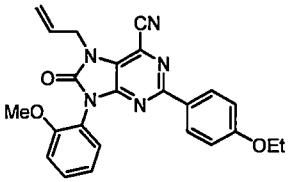
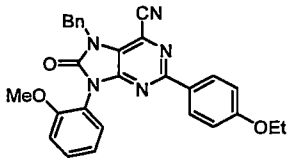
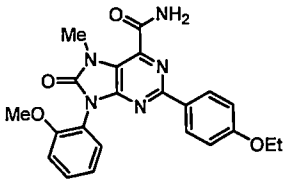
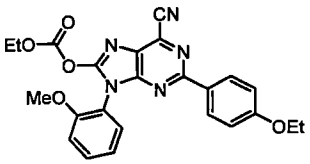
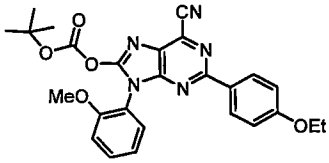
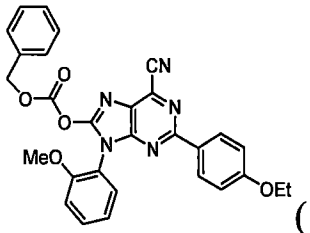
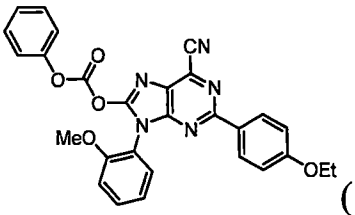
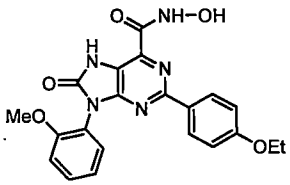
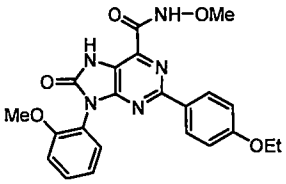
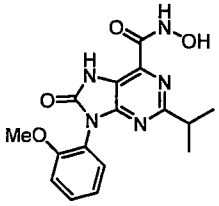
42. 根據請求項 1-41 中任一項之化合物，其中該化合物為具下式者：

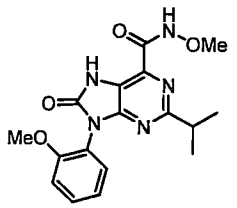
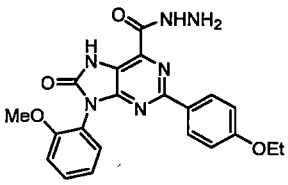
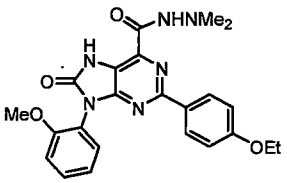

(10a)、

(10b)、

(10c)、

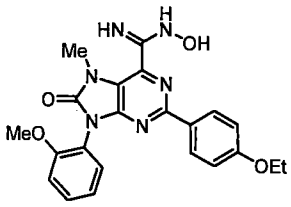
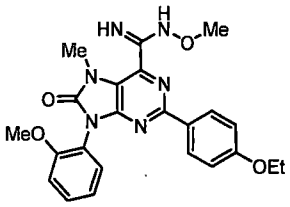
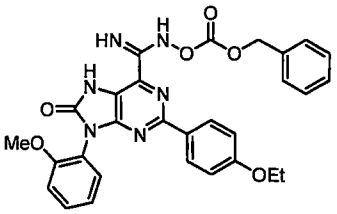

(10d)、

(11a)、

(11b)、

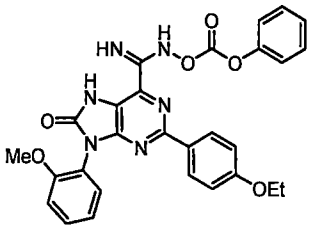
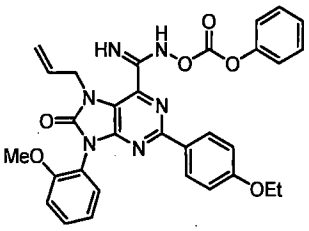
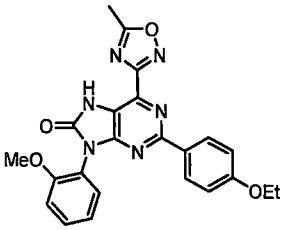

(11c)、

(11d)、

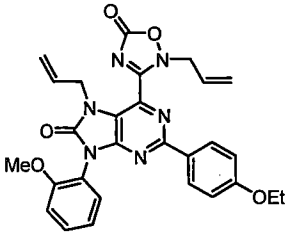
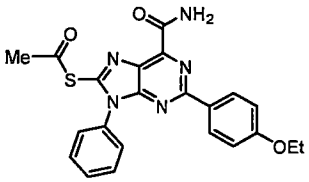
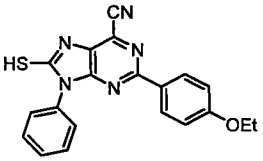

(11e)、

(11f)、

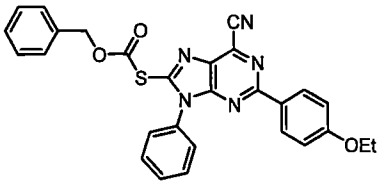
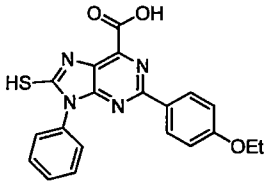
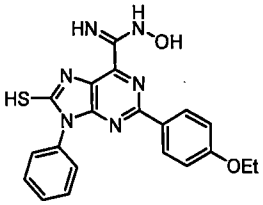

(11g)、

(13a)、

(14a)、

(14a')、

(14b)、

(14c)、

(14d)、

(14e)、

(14f)、

(14g)、

(15a')、

(15b)、

(15c)、

(16a')、

(17a)、

(17b)、

(17c)、

(17d)、

(19a)、

(19b)、

(19c)、

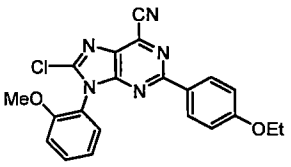
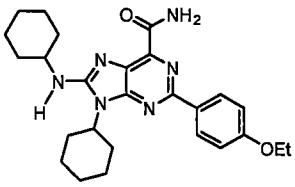
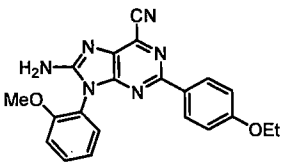

(19d)、

(20a)、

(20b)、

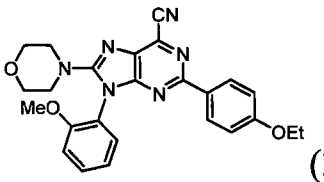
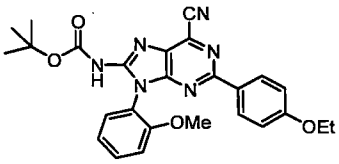
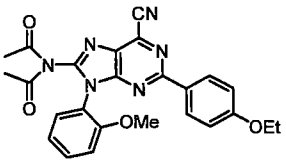

(21a)、

(21b)、

(22a)、

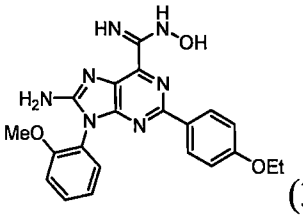

(22b)、

(23a)、

(24a)、


(25a)、

(26a)、

(27a)、


(28a)、

(29a)、

(30a)、

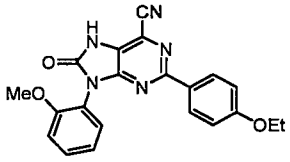
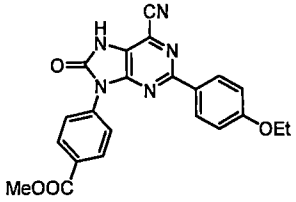
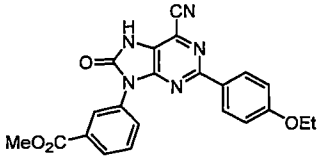
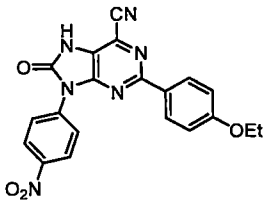
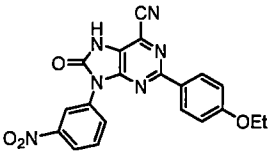
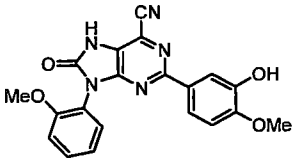
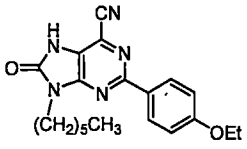
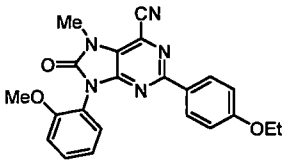
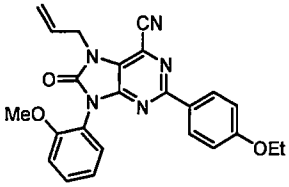
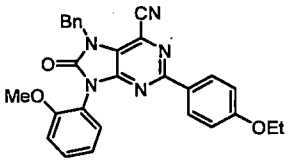
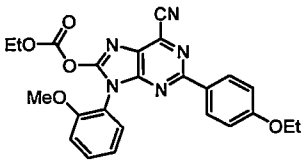
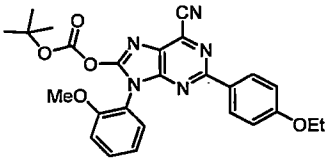
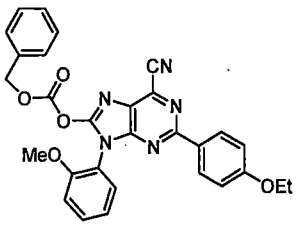
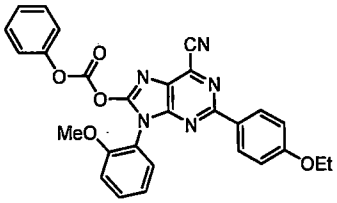
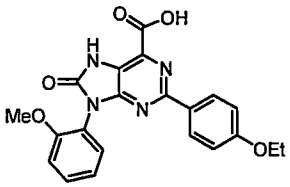
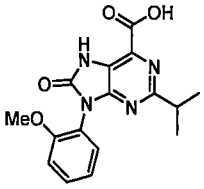

(31a)、

(32a)、

(33a)、


(33b)、

(34a)、

(35a)、


(36a)，

或其製藥上可接受之鹽。

43. 根據請求項 1-41 中任一項之化合物，其中該化合物為具下式者：


(12a)、

(12b)、

(12c)、

(12d)、

(12e)、

(12f)、

(12g)、

(15a′)、

(15b)、

(15c)、

(17a)、

(17b)、

(17c)、

(17d)、

(18a)、

(18b)，

或其製藥上可接受之鹽。

44. 根據請求項 1-41 中任一項之化合物，其中該化合物係選自包括下列化合物者：(5i)、(8c)、(8d)、(8f)、(8g)、(10a)–(10d)、(11a)–(11g)、(12a)–(12g)、(13a)、(14b)–(14g)、(15a′)、(15a)–(15c)、(16a)、(16a′)、(17a) –(17d)、(18a)、(18b)、(19a)–(19d)、(20a)、(20b)、(21a)、(21b)、(22a)、(22b)、(23a)、(24a)、(25a)、(26a)、(27a)、(28a)、(29a)、(30a)、(31a)、(32a)、(33a)、(33b)、(34a)、(35a)及(36a)。

45. 一種製藥組成物，其包括請求項 1-44 中任一項之化合物。

46. 一種治療增生性疾病之方法，其包括將治療有效量之請求項 45 之製藥組成物投予至需要之個體。

47. 根據請求項 46 之方法，其進一步包括將治療有效量之一種或多種其他藥劑投予至需要之個體。

48. 根據請求項 47 之方法，其中至少一種其他藥劑係係選自包含下列者：伊馬替尼甲磺酸鹽(Gleevec)、BAY43-9006、勃塔里辛(brostallicin)、來那度胺(Revlimid)、沙利度胺(Thalomid)、多西紫杉醇(Taxotere)、厄洛替尼(Tarceva)、維他利尼(vatalinib) (PTK-787)、VEGF-trap、芬維 A 胺(fenretidine)、硼替佐米(bortezomib)、貝伐珠單抗(Avastin)、依妥珠單抗(pertuzumab)及利妥昔單抗(rituximab)。

49. 根據請求項 46-48 中任一項之方法，其中之增生性疾病為癌症。

50. 根據請求項 46-48 中任一項之方法，其中，該個體為對於抗癌劑具有抗性之人類癌症患者。

51. 根據請求項 49 之方法，其中，該個體為罹患肺癌或乳癌之人類患者。

52. 根據請求項 51 之方法，其中，該個體為罹患非小細胞肺癌之人類患者。

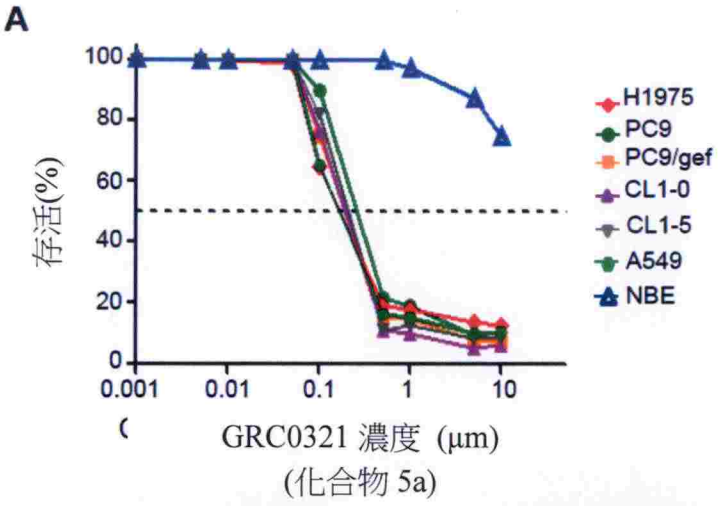
53. 根據請求項 51 之方法，其中，該個體為罹患三陰性乳癌之人類患者。

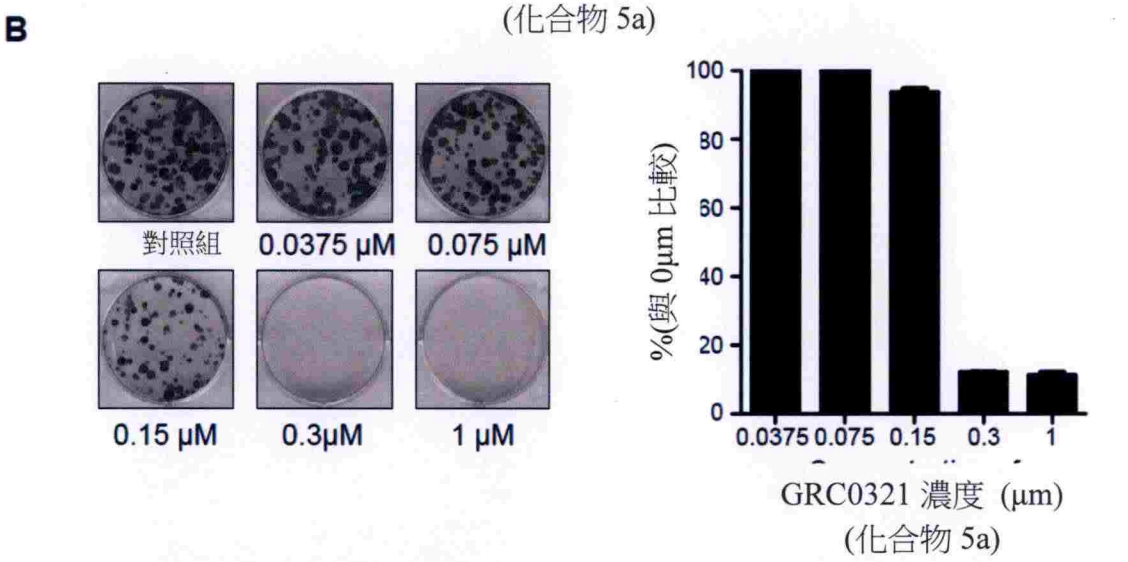
54. 根據請求項 49-53 中任一項之方法，其中，該個體為對於酪胺酸激酶抑制劑具有抗性之人類患者。

55. 根據請求項 49-53 中任一項之方法，其中，該個體為對於吉非替尼(gefitinib)、厄洛替尼(erlotinib)、西妥昔單抗(cetuximab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、或帕尼單抗(panitumumab)具有抗性之人類患者。

56. 根據請求項 49-53 中任一項之方法，其中，該個體為其癌細胞不表現雌激素受體（ER）、孕激素受體（PR）及/或 Her2/neu 的人類患者。

# 圖式


A
100
80
60
40
20
0
存活(%)
0.001
0.01
0.1
1
10
GRC0321 濃度 (μm)
(化合物 5a)
H1975
PC9
PC9/gef
CL1-0
CL1-5
A549
NBE


B
對照組
0.0375 μM
0.075 μM
0.15 μM
0.3μM
1 μM
100
80
60
40
20
0
%(與 0μm 比較)
0.0375
0.075
0.15
0.3
1
GRC0321 濃度 (μm)
(化合物 5a)

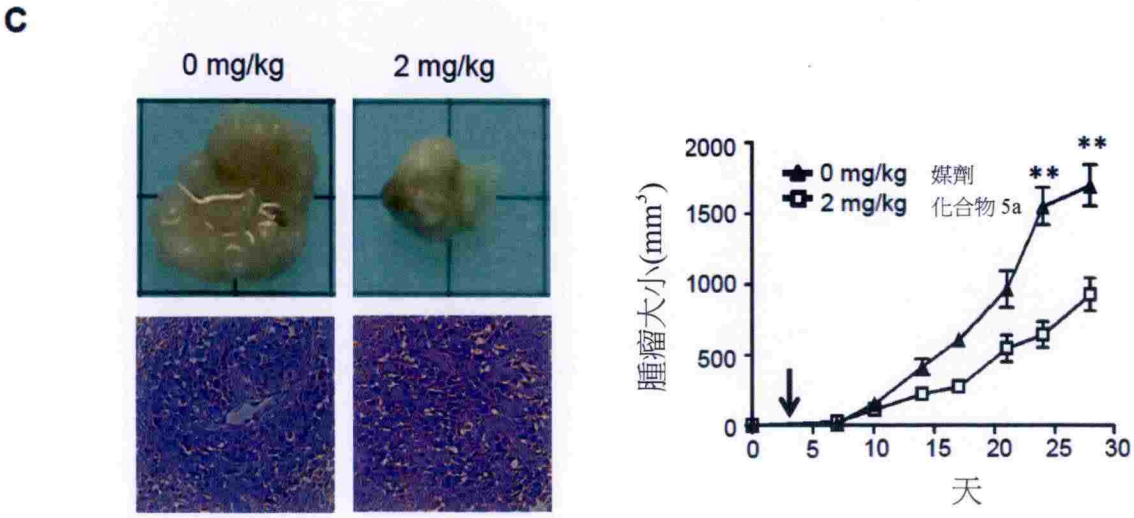

C
0 mg/kg
2 mg/kg
2000
1500
1000
500
0
腫瘤大小(mm³)
0 mg/kg 媒劑
2 mg/kg 化合物 5a
**
**
0
5
10
15
20
25
30
天

圖 1